

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Synthese von sterisch anspruchsvollen
Thiolatliganden für einen Modell-Komplex des aktiven Kerns der
pflanzlichen Ethen-Rezeptor-Proteine**

Dipl.-Chem. Jörg Jannis Lippstreu

aus

Grabs (CH)

2008

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. H. Mayr betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 20.03.2008

.....
Jörg Lippstreu

Dissertation eingereicht am	20.03.2008
Gutachter	Prof. Dr. H. Mayr
2. Gutachter	Prof. Dr. B. F. Straub
Mündliche Prüfung am	03.07.2008

Für Alexandra

An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. Bernd F. Straub für die interessante Themenstellung, die beispielhafte Betreuung während der Arbeit und die stets vorhandene Unterstützung bei der Bearbeitung des herausfordernden Themengebietes ganz herzlich bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Herbert Mayr möchte ich mich herzlich für die hervorragenden Arbeitsbedingungen welche mir während meiner Forschungstätigkeit in München zur Verfügung standen bedanken.

Meinen Laborkollegen Doro, Martin, Nick und insbesondere Jan in München, sowie Michael in Berlin danke ich für das tolle Arbeitsklima und die bei allen immer vorhanden gewesene Hilfsbereitschaft.

Weiterhin danke ich all jenen, hier namentlich nicht genannten, Mitarbeitern der LMU München und der FU Berlin, die mich während meiner Promotionszeit in irgendeiner Form unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin meiner Freundin Alexandra die mir stets uneingeschränkt zur Seite stand und mir auch in schwierigen Zeiten immer ein Rückhalt war.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern auf deren uneingeschränkte Unterstützung ich mich immer verlassen konnte und ohne die mein gesamter beruflicher und persönlicher Werdegang kaum möglich gewesen wäre.

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einführung.....	1
1.1 Vorwort.....	1
1.2 Ethen als Hormon bei höheren Pflanzen	1
1.3 Ethen-Rezeptoren in Pflanzen	3
1.4 Bekannte metallorganische Münzmetall-Ethen-Komplexe	4
1.5 Kupfer(I)-Thiolat-Komplexe	8
1.6 Imidazo[1,2-a]pyridine.....	11
1.7 Die Klick-Reaktion	15
2 Aufgabenstellung	18
3 Diskussion und Ergebnisse.....	19
3.1 Strategien zur Herstellung von ETR1-Modell-Komplexen.....	19
3.1.1 Anforderungen an den Modell-Liganden	19
3.1.2 Relevante Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe <i>Prof. Straub</i>	21
3.1.3 Schlussfolgerungen aus den Vorarbeiten	23
3.1.4 Verwendung von Benzimidazol-Derivaten zur Synthese eines Liganden	25
3.1.3.1 Herstellung von 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäureestern	26
3.1.3.2 Umsetzung des Benzimidazolesters 18a mit Nukleophilen.....	27
3.1.3.3 Mögliche Gründe für die Alkoholreduktion mit Lawessons Reagenz und Schlussfolgerungen.....	29
3.1.5 Versuch der Synthese eines sterisch anspruchsvollen <i>meta</i> -substituierten Aryllithium-Derivats	32
3.1.6 Synthesen mit Imidazo[1,2-a]pyridin-Derivaten.....	36
3.1.6.1 Gründe für die Verwendung von Imidazo[1,2-a]pyridin-Derivaten und Synthese einfacher Derivate	36
3.1.6.2 Liganden mit <i>o</i> -Aryllinker zwischen Heterocyclus und C-OH	39
3.1.6.3 2-Phenylimidazopyridin als nukleophiles Synthon	41
3.1.6.4 2-Phenylimidazopyridin als elektrophiles Synthon	47
3.1.6.5 Umsetzung der dargestellten Ester mit Lithiumorganylen	54
3.1.6.6 Versuche zur Überführung des Alkohols 74 ins Thiol 75	56
3.1.6.7 Bromierung des Alkohols 74 und Versuche zur Umsetzung des bromierten Alkohols zum Thiol	62
3.1.6.8 Variation der Hydrolysebedingungen	64
3.1.6.9 Umsetzung des Alkoholats anstelle des Alkohols	65
3.1.6.10 Versuche zur Darstellung eines Kupfer-Ethen-Komplexes mit dem synthetisierten Thiol 82	68

3.2	Synthesen anderer Imidazo[1,2-a]pyridinderivate	72
3.2.1	2,2'-Bis(imidazo[1,2-a]pyridin).....	72
3.2.2	Versuche zur Entwicklung neuer Synthesewege für donorsubstituierte Imidazopyridine	73
3.2.3	Herstellung von Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl-(2,4,6-trimethylphenyl)-amin:	76
3.3	Darstellung von Bisimidazoliumsalzen und Bis-NHC-Komplexen mit Carboxylat-Seitenketten	77
3.3.1	Ziele des Projektes	77
3.3.2	Synthese des Liganden.....	78
3.3.3	Versuche zur Synthese eines Dikupferkomplexes	81
4	Zusammenfassung	83
4.1	Synthese sterisch anspruchsvoller Thiolatliganden für Kupfer(I)-Ethen-Komplexe	83
4.1.1	Benzimidazol-Derivate als Liganden	84
4.1.2	Synthese eines sterisch anspruchsvollen <i>meta</i> -substituierten Arylsystems... ..	85
4.1.3	Ligandensynthesen mit Imidazo[1,2a]pyridin-Derivaten.....	86
4.1.4	Einsatz von Thiol 82 als Ligand und Ausblick	88
4.2	Andere Imidazopyridinderivate	89
4.3	Bisimidazolium-dicarboxylate	91
5	Experimenteller Teil	92
5.1	Allgemeine Arbeitsmethoden, Chemikalien und physikalische Messgeräte	92
5.2	Versuche zur Synthese von Liganden aus Benzimidazol-Derivaten	97
5.2.1	Darstellung von 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäuremethylester:	97
5.2.2	Umsetzung von 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäuremethylester mit Lithiumorganyle.....	103
5.3	Versuch zur Synthese eines sterisch anspruchsvollen meta-substituierten Aryllithium-Derivats	106
5.4	Versuche zur Synthese von Thiolatliganden mit Imidazo[1.2-a]pyridin-Gerüst	110
5.4.1	Synthese von 2-(2-Brom-3,4-dimethoxyphenyl)-7-methylimidazo[1,2-a]-pyridin	110
5.4.2	Synthese von 2-((7-Methylimidazo[1,2a]pyridin)-2-yl)-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester	116
5.4.3	Umsetzung der Imidazopyridinester mit Lithiumorganyle.....	123
5.4.4	Umsetzung des sterisch anspruchsvollen Alkohols 74 mit Lawessons Reagenz.....	128

5.4.5	Bromierungen von Imidazopyridin-Derivaten	130
5.4.6	Umsetzungen des bromierten Alkohols 81 mit Lawessons Reagenz.....	134
5.5	Synthese weiterer Imidazo[1,2-a]pyridinderivate	137
5.5.1	Bis(imidazo[1,2-a]pyridine).....	137
5.5.2	Andere einfache Imidazopyridin-Derivate	139
5.5.3	Versuche zur Darstellung von donorsubstituierten Imidazo[1,2a]pyridinen..	144
5.6	Imidazolderivate	147
6	Literaturverzeichnis.....	153

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
ber.	berechnet
Bu	Butyl
d	Tag, Dublett
<i>d</i>	deutert
dd	Dublett von Dubletts
EI	Electron-impact ionization, d.i. Elektronenstoßionisation
ESI	Electron-spray ionization, d.i. Elektronensprühionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
Et ₂ O	Diethylether
FG	Funktionelle Gruppe
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
gef.	gefunden
h	Stunde
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
<i>I</i>	<i>iso</i>
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Indirekte Kopplung, hochgestellte Zahl gibt Anzahl der beteiligten Bindungen an, tiefgestellte Zahl gibt Art der Koppelnden Kerne an.
LC	Liquid chromatography, d.i. Flüssig- Chromatographie

LM	Lösungsmittel
LR	Lawessons Reagenz
M	Metall, mol L ⁻¹
m	Multipllett
<i>m</i>	<i>meta-</i>
M ⁺	Molekülsignal in Massenspektren
Me	Methyl
Mes	Mesityl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse pro Ladung
<i>n</i>	normal- (geradkettig-)
NMR	Kernresonanzspektroskopie
<i>o</i>	<i>ortho-</i>
p	Druck
<i>p</i>	<i>para-</i>
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
q	Quartett
R	organischer Rest
RT	Raumtemperatur/Zimmertemperatur
s	Singulett
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tert-</i>
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
X	Funktionelle Gruppe, Halogenid, C- oder Heteroatom

1 Einführung

1.1 Vorwort

Das Element Kupfer besitzt in vielen Bereichen der Chemie große Bedeutung. Kupfer ist für alle biologischen Lebensformen essentiell, da es Bestandteil zahlreicher Proteine und Enzyme ist und unter anderem an vielen Redoxreaktionen und Elektronenübertragungen beteiligt ist. In der Organometallchemie sind Kupferkomplexe und Organocuprate zu unverzichtbaren Reagenzien geworden.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Versuchen zur Synthese und Charakterisierung interessanter Kupferkomplexe. Das Hauptziel war dabei die Synthese eines artifiziellen Modellkomplexes für die pflanzlichen Ethen-Rezeptor-Proteine (ETR). Des Weiteren wurden im Rahmen dieser Arbeit neue Liganden für die Kupfer-katalysierte *Klick*-Reaktion und neuartige, sehr elektronenschiebende Bisimidazopyridin-Liganden entwickelt, welche beispielsweise die Synthese von stabilen Metallkomplexen mit hohen Oxidationsstufen ermöglichen könnten.

1.2 Ethen als Hormon bei höheren Pflanzen

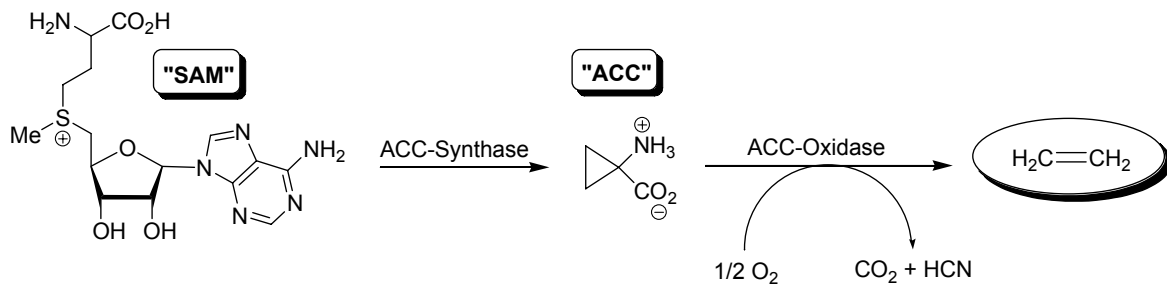
Zahlreiche geschichtliche Berichte schildern die Beobachtung, dass Verbrennungsabgase die Reifung von Früchten beeinflussen können. Im mittelalterlichen China wurden beispielsweise Birnen in engen Räumen mit Räucherkerzen begast um deren Reifung zu initiieren. Mitte des neunzehnten Jahrhunderts entdeckten mehrere Botaniker, dass Industrieabgase noch weitere Einflüsse auf Pflanzen haben. Zu den beobachteten Effekten gehören horizontaler Wachstum, Laubabwurf, sowie eine schnelle Alterung der betroffenen Pflanzen. *D. Neljubov* identifizierte Ethen 1886 als die Komponente der Abgase, welche die beobachteten Effekte verursacht. 1924 konnte von *Denny* gezeigt werden, dass Ethen auch derjenige Bestandteil von Verbrennungsgasen ist, welcher bereits in sehr niedrigen Konzentrationen Fruchtreifung hervorruft. 1934 zeigte *R. Gane*, dass Ethen von reifenden Früchten selbst produziert und freigesetzt wird. Seit etwa 1930 werden diese Erkenntnisse auch kommerziell

genutzt, da sich die Reifung von Früchten durch Begasen mit Ethen gezielt steuern und initiieren lässt.^{1,2,3,4}

Die zahlreichen Entdeckungen zur Wirkung von Ethen auf Pflanzen führten dazu, dass der endogene Wachstumsfaktor Ethen schließlich als Pflanzenhormon angesehen wurde.⁵ Von den zahlreichen, mittlerweile bekannten, Stoffwechselfvorgängen an denen das Hormon Ethen beteiligt ist seien hier Wachstum und Entwicklung der Pflanze und ihrer Wurzeln, Fruchtreifung, Saatkeimung, Blüten- und Laubabwurf sowie die Stressantwort gegen zahlreiche äußere Einflüsse (Verletzung, Hitze, Kälte, Trockenheit, Überschwemmung, Krankheitserreger) genannt. Auch bei der Kommunikation der Pflanzen untereinander spielt Ethen eine Rolle, da es als freigesetztes, gasförmiges Hormon auch von benachbarten Pflanzen wahrgenommen wird.⁶ Da Ethen selbst als Aktivator für die Ethensynthese wirkt, können Pflanzen dessen Freisetzung im Bedarfsfall lawinenartig steigern.

Als kleines und gasförmiges Molekül stellt Ethen ein sehr ungewöhnliches Hormon dar. Vergleichbare Vertreter sind Stickstoffmonoxid, dessen Rolle bei der Regulation des Blutdrucks beim Menschen bekannt ist, oder H₂S dessen Rolle als Neuro-modulator bzw. -transmitter vor einigen Jahren entdeckt wurde.^{7,8} Obwohl Ethen für Pflanzen essentiell ist und von diesen produziert wird, besteht der begründete Verdacht, dass es bei Säugetieren (und somit auch beim Menschen) ein nicht unerhebliches kanzerogenes Potential besitzt. Dies ist allerdings wahrscheinlich auf den primären Metaboliten Ethylenoxid zurück zu führen, von dem bekannt ist, dass er bestimmte Formen von Leukämie verursachen kann.⁹

Die Definition von Ethen als Pflanzenhormon bedingt, dass die Pflanzen sowohl in der Lage sind Ethen im Bedarfsfall selbst zu produzieren, als auch dessen Anwesenheit zu erkennen. Der Biosyntheseweg für Ethen in Pflanzen ist hinreichend aufgeklärt. Er verläuft über die Umwandlung von S-Adenosylmethionin (SAM) in die 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure (ACC), welche anschließend zu Ethen, CO₂ und HCN oxidiert wird (Schema 1).^{10,11}



Schema 1: Biosynthese von Ethen in Pflanzen.

1.3 Ethen-Rezeptoren in Pflanzen

Als Rezeptoren für Ethen dienen die sogenannten Ethen-Rezeptor-Proteine (ETR), von denen bisher fünf aus *Arabidopsis* isoliert werden konnten (ETR1, ETR2, ERS, ERS2 und EIN4).¹² Bereits in Veröffentlichungen um 1970 wurde die Vermutung, dass das aktive Zentrum des Proteins Kupfer(I) enthalten könnte, geäußert.¹³ 1999 konnte dies von *Bleecker et al.* bestätigt und die Koordinationsumgebung des Kupfer(I)-Ions im Protein aufgeklärt werden.¹⁴ Das Protein koordiniert mit dem Thiolat eines Cysteins und dem Stickstoffatom eines Histidin-Imidazolrestes an das Kupferion, welches als dritten Liganden ein Ethen-Molekül binden kann (Abbildung 1).

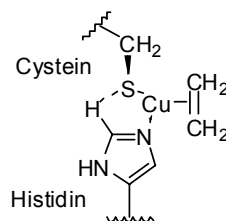
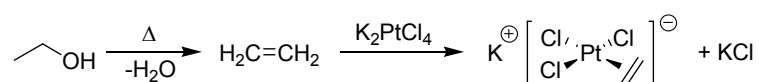


Abbildung 1: Postulierte Koordinationsumgebung des Kupfer(I)-Fragments im Ethen-Rezeptor-Protein ETR1.

Neben der allgemeinen Bedeutung als wichtige metallorganische Spezies in der belebten Natur ist vor allem die bemerkenswerte Stabilität der ETR1-Ethenkomplexe gegenüber Luftsauerstoff und Wasser von chemischem Interesse. Auch die Erforschung der analogen Gold(I)-Komplexe erscheint lohnenswert.

1.4 Bekannte metallorganische Münzmetall-Ethen-Komplexe

In der metallorganischen Chemie sind Ethen-Komplexe seit langem bekannt. Die erste metallorganische Verbindung die jemals in reiner Form isoliert werden konnte, das sogenannte *Zeise-Salz* ($K[PtCl_3(C_2H_4)] \cdot H_2O$, 1827), ist ein Platin-Ethenkomplex. Der dänische Chemiker *W. C. Zeise* erhielt die Verbindung durch Erhitzen von Kaliumtetrachloroplatinat(II) in Ethanol (Schema 2).¹⁵

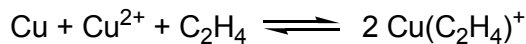


Schema 2: Zeises Synthese des $K[PtCl_3(C_2H_4)]$ von 1824.

Obwohl die berechneten Bindungsenergien $M^+-C_2H_4$ (mit $M = Cu^+, Ag^+, Au^+$)^{16,17,18} thermodynamisch relativ stabile Münzmetall-Ethen-Komplexe vorhersagen ($Au > Cu > Ag$) gibt es verhältnismäßig wenige strukturell vollständig charakterisierte Komplexe. Gründe dafür sind unter anderem die geringe kinetische Stabilität der Komplexe und der Entropieverlust bei der „Fixierung“ des gasförmigen Ethens.¹⁹

Trotz der wenigen strukturell charakterisierten Vertreter haben Münzmetall-Alkenkomplexe in vielen Bereichen der chemischen Forschung und Technik weitreichende Bedeutung erlangt. Kupfer-Alkenkomplexe spielen, neben der im vorherigen Kapitel beschriebenen Funktion bei den pflanzlichen Ethen-Rezeptoren, eine Rolle bei wichtigen katalytischen Prozessen wie der Aziridinierung, der Cyclopropanierung und der konjugierten Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.²⁰ Silber(I)-Katalysatoren werden industriell im großen Maßstab bei der Oxidation von Ethen zu Ethylenoxid verwendet.²¹ Silbersalze werden außerdem bei der chromatographischen Trennung von Alkenen eingesetzt.²² Für die bisher wenig erforschten Gold(I)-Alken-Komplexe gibt es katalytische Anwendungen, beispielsweise für Epoxidierungen.²³ Weiterhin könnten diese zur Erforschung von oxidativen Additionsreaktionen zu Gold(III)-Komplexen (in Analogie zu Pd^0/Pd^{II}) aufschlussreich sein.

Im Jahr 1976 beobachtete *Ogura*, dass Kupfer(I)-Ionen stöchiometrisch ein Molekül Ethen reversibel binden können. Dazu wurde Ethen durch eine Suspension von Kupfer-Metall in einer Kupfer(II)perchloratlösung geleitet, wobei durch die Komproportionierung zu Kupfer(I) die blaue Farbe der Lösung verschwand und das Metall in Lösung ging. Beim Anlegen eines Vakuums beobachtete er die Rückreaktion (Gleichung 1).²⁴



Gleichung 1

Die Tatsache, dass Kupfer(I)-Salze sowohl in Lösung als auch als Feststoff Addukte mit Ethen bilden, ist seit beinahe hundert Jahren bekannt. Allerdings sind diese Salze labil und nur bei tiefen Temperaturen oder hohen Ethendrücken haltbar.²⁵

Bis heute sind eine Reihe von strukturell charakterisierten Kupfer-Ethenkomplexen beschrieben worden. Die meisten und auch stabilsten der bekannten Komplexe sind solche mit chelatisierenden Stickstoffatom-Liganden. Drei der stabilsten (die Stärke der Kupfer(I)-Ethenwechselwirkung betreffend) bekannten Komplexe zeigt Abbildung 2.^{26,27,28} Das Fehlen eines Thiolat-Liganden, sowie deren Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff, machen diese Verbindungen allerdings zu schlechten Modellen für ETR1-Komplexe.

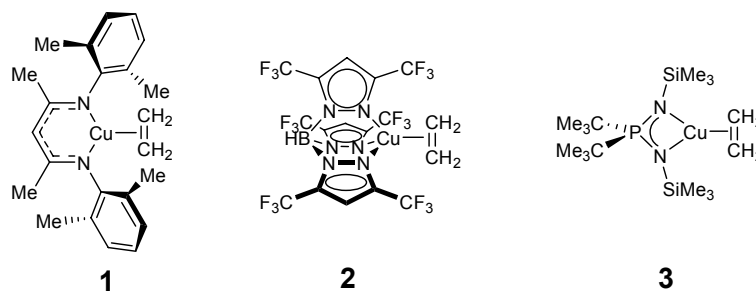


Abbildung 2: Kupfer(I)-Ethenkomplexe mit monoanionischen Stickstoff-Liganden von *T. H. Warren et al.* (1), *J. F. Whitney et al.* (2) und *B. F. Straub, P. Hofmann et al.* (3).

Die Länge der C-C-Bindung und die beeinflussten spektroskopischen Parameter (unter anderem Hochfeld-NMR-Verschiebungen der Signale des gebundenen Ethens) sind ein Indiz für die Bindungsenergie der Kupfer-Ethen-Bindung, wobei im Fall der NMR-Verschiebungen auch sterische und elektronische Einflüsse der

Zuschauerliganden eine Rolle spielen.²⁹ Tabelle 1 zeigt die Parameter Bindungslänge und die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Verschiebungen des Ethens für die oben gezeigten Verbindungen **1**, **2** und **3**.

Verbindung	d (C-C) [Å]	δ (¹ H) [ppm]	δ (¹³ C) [ppm]
C ₂ H ₄ ^{30,31,32}	1.313(fest)/1.337(Gas)	5.40 (CD ₂ Cl ₂)	123.3 (CD ₂ Cl ₂)
1	1.365	2.92 (C ₆ D ₆)	74.7 (C ₆ D ₆)
2	1.325	4.96 (CDCl ₃)	89.1 (CDCl ₃)
3	1.362	3.48 (C ₆ D ₆)	73 (C ₆ D ₆)

Tabelle 1: Länge der C-C-Bindung im Ethen und NMR-Verschiebungen der Ethen-Protonen bzw. -Kohlenstoffe in verschiedenen Kupfer-Ethen-Komplexen sowie beim freien Ethen.

Nach dem *Dewar-Chatt-Duncanson*-Modell wird die Bindung des Ethens zum Münzmetall(I)ion als Synergie von σ -Donor-Bindung von Ethen zum Kupfer und π -Rückbindung vom Kupfer zum Ethen beschrieben. Bei zunehmend starker Rückbindung erhält man im Grenzfall einen Cupracyclopropan-Ring mit einer C-C-Bindungsordnung von eins (Abbildung 3).³³

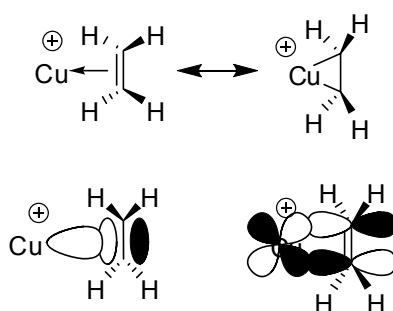


Abbildung 3: σ -Donor-Bindung von Ethen zum Kupfer (links) und π -Rückbindung vom Kupfer zum Ethen (rechts).

Werden die Elektronenaffinitäten und Promotionsenergien und die damit korrelierten σ -Akzeptor- und π -Donorfähigkeiten der M^+ -Ionen in der Münzmetall-Triade betrachtet, so ist festzustellen, dass für Gold(I) die bei weitem stärkste Metall-Ethenbindung zu erwarten ist.³⁴ Dennoch wurden bis heute nur einige wenige solcher

Verbindungen beschrieben (Abbildung 4). Die erste vollständige strukturelle Charakterisierung eines Gold-Ethenkomplexes wurde erst im Jahr 2007 veröffentlicht.³⁵ Tatsächlich wird bei dieser Verbindung eine noch längere C-C-Bindung gefunden und die NMR-Signale für Ethen sind noch stärker ins Hochfeld verschoben als im Fall der Kupfer(I)-Ethenkomplexe [$d(\text{C-C}) = 1.388 \text{ \AA}$, $\delta(^{13}\text{C}) = 59.3 \text{ (CDCl}_3\text{)}$]. Außerdem behält der Komplex den Ethen-Liganden selbst unter vermindertem Druck. Bemerkenswert ist weiterhin, dass der Gold(I)-Komplex nur eine κ^2 -artige Koordination durch den Hilfsliganden erfährt. Die ebenfalls bekannten homologen Kupfer(I)- und Silber(I)-Ethenkomplexe mit diesem Liganden zeigen dagegen eine κ^3 -artige Koordination des Metalls. Hier zeigt sich die typische Erniedrigung der Koordinationszahl beim Wechsel zu höheren Homologen innerhalb einer Gruppe.

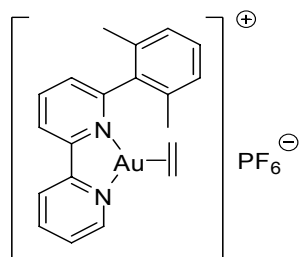


Abbildung 4: Erster strukturell charakterisierter, stabiler Gold(I)-Ethen-Komplex von *H. V. R. Dias et al.*

Silber(I) bildet auf Grund seiner schlechten π -Donorfähigkeiten nur schwache Bindungen zu Ethen aus, sodass Ethen in Silber(I)-Komplexen leicht durch andere schwache σ -Donoren wie Gegenionen oder Lösungsmittelmoleküle verdrängt wird. Darüber hinaus erschwert die Lichtempfindlichkeit von Silberverbindungen deren Synthese. Entsprechend sind nur wenige strukturell charakterisierte Silber(I)-Ethenkomplexe beschrieben (Abbildung 5).

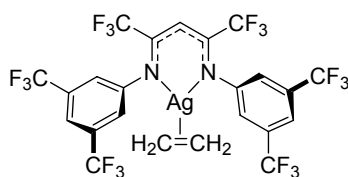


Abbildung 5: Ein von *O. Daugulis et al.* strukturell charakterisierter Silber(I)-Ethenkomplex.³⁶

DFT-Studien haben gezeigt, dass auch Komplexe mit mehr als einem Ethenliganden pro Münzmetallzentrum thermodynamisch stabil sein sollten.³⁷ Tatsächlich konnten auch solche Verbindungen hergestellt und charakterisiert werden (Abbildung 6).

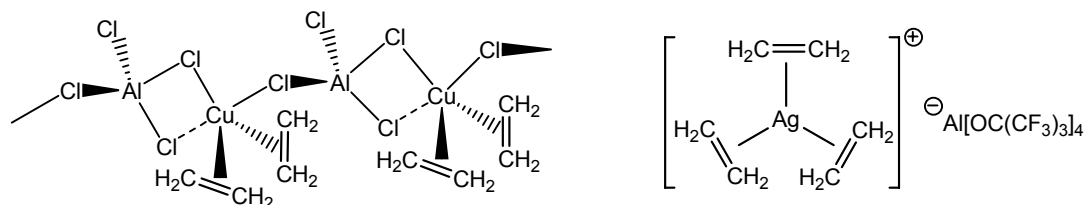


Abbildung 6: Kupfer(I)-Komplex mit zwei Molekülen Ethen pro Cu(I) von *J. D. Martin et al.* (links) und Silber(I)-Komplex mit drei Molekülen Ethen pro Ag(I) von *I. Crossing et al.* (rechts).^{38,39}

1.5 Kupfer(I)-Thiolat-Komplexe

Es gibt einige literaturbeschriebene Kupfer(I)-Komplexe mit Thiolat-Liganden. Das Potential dieser Thiolat-Komplexe als Katalysatoren, beispielsweise für die Hydrothiolierung, wurde bereits gezeigt. So katalysiert beispielsweise der unten gezeigte Komplex effizient die Addition von Thiophenol oder Phenylmethanthiol an elektronenarme Doppelbindungen (Abbildung 7).⁴⁰

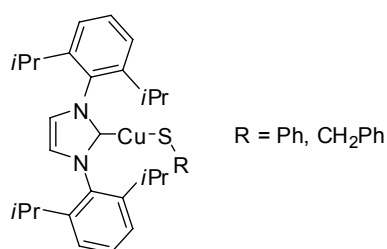


Abbildung 7: Kupfer(I)thiolat-Komplex als Katalysator für Hydrothiolierungen von *P. D. Boyle et al.*

Monomere Gold(I)-Thiolatkomplexe sind dagegen in der bisherigen Literatur unbekannt. Von diesen Verbindungen wird jedoch auf Grund von beispielsweise zu erwartenden oxidativen Additionsreaktionen hin zu Gold(III)-Verbindungen eine faszinierende neue Chemie erwartet. Daher war die mögliche Synthese von zu den ange-

strebten Kupfer(I)-Komplexen analogen Gold(I)-Komplexen ein weiterer Beweggrund für die Erforschung dieses Gebietes.

Ebenso gibt es bisher keine Beispiele von artifiziellen Kupfer(I)-Ethenkomplexen mit Thiolatliganden. Der in Abbildung 8 gezeigte kationische Thioetherkomplex bindet zwar Ethen, dies allerdings nur ausgesprochen schwach.⁴¹

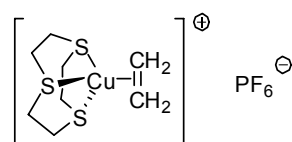


Abbildung 8: Einziger bekannter, aber sehr labiler, Kupfer(I)-Ethenkomplex mit Schwefel-liganden von *J. N. Burstyn et al.*

Gerade die Beteiligung des Thiolat-Liganden im Kupfer-ETR1-Ethen-Komplex scheint der entscheidende Faktor für die herausragende Stabilität dieser Komplexe zu sein. Durch den stärkeren Elektronenschub des Thiolates im Vergleich zum oben gezeigten Thioether-Komplex wird der Gesamtkomplex ladungsneutral und seine Stabilität dadurch deutlich erhöht. Darüber hinaus besitzen Thiolatliganden die ausgeprägte Fähigkeit, die hohe Oxidationsstufe +III des Kupfers durch die Herabsetzung des Oxidationspotentials $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{III}}$ zu stabilisieren. Es gibt einige Beispiele solcher Kupfer(III)-Komplexe, welche durch Triiodid-Ionen nicht mehr reduziert werden (Abbildung 9).

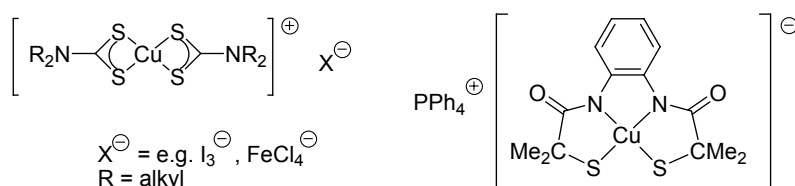


Abbildung 9: Beispiele reduktionsstabiler Kupfer(III)-Komplexe mit Thiolat-Liganden von *S. P. Redmond et al.* (links) und *C. Sacht et al.* (rechts).^{42,43}

An Gold(I)-Komplexen lässt sich ebenfalls eine Erhöhung der Rückbindungsfähigkeit durch Thiolatliganden beobachten. Auch ein strukturell charakterisierter Gold(I)-thiolat-Alkenkomplex ist bekannt (Abbildung 10).⁴⁴

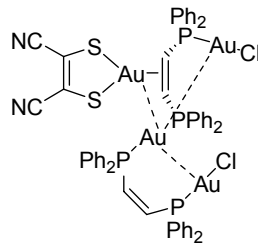


Abbildung 10: Strukturell charakterisierter Gold(I)-Alken-Komplex mit Thiolat-Liganden von *J. P. Fackler et al.*

Verantwortlich für die Erhöhung der Rückbindungsfähigkeit von Kupfer(I) oder Gold(I) durch Thiolatliganden ist eine antibindende Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren am Schwefel und besetzten d-Orbitalen des Kupfer- oder Au-Zentrums.⁴⁵ Die gleiche Wechselwirkung liegt auch dem sogenannten α -Effekt zugrunde, welcher eine erhöhte Nucleophilie von Wasserstoffperoxid oder Hydrazin gegenüber Wasser beziehungsweise Ammoniak verursacht (Abbildung 11).⁴⁶

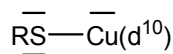


Abbildung 11: Antibindende Wechselwirkung der freien Elektronenpaare an Schwefel und Kupfer.

Das Hauptproblem bei der Synthese von mononuklearen Kupfer(I)thiolat-Komplexen ist, dass diese Fragmente auch bei relativ großem sterischen Anspruch der Liganden zur Bildung von mehrkernigen Kupfer-Schwefel-Clustern neigen (Abbildung 12). Am häufigsten ist hierbei die μ^2 -Verbrückung dreibindiger Kupfer(I)-Zentren zu finden.⁴⁷ Bei Gold(I)-Thiolaten ist diese Neigung zur Bildung von mehrkernigen Komplexen noch deutlich stärker ausgeprägt.

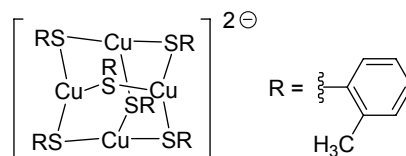
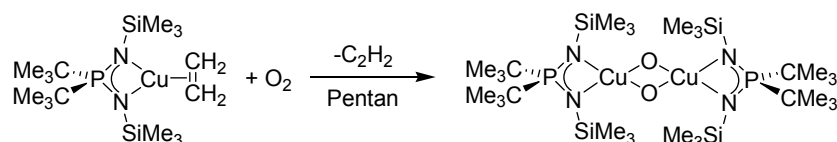


Abbildung 12: Beispiel eines Kupfer(I)-Thiolat-Clusters charakterisiert von *W. Kaim et al.*

Ein angestrebter ETR1-Modell-Ligand muss also einen großen sterischen Anspruch besitzen um eine Verclusterung der Kupfer(I)-Thiolat-Fragmente zu verhindern, welche eine Ethen-Koordination unmöglich machen würde. Außerdem ist eine hohe sterische Abschirmung des ETR1-Modell-Liganden zwingende Voraussetzung um luftstabile Komplexe zu erhalten. Bei einkernigen 14-Valenzelektronen-Kupfer(I)-Komplexen tritt eine Konkurrenz der Koordination von Ethen zu Sauerstoff auf. Sauerstoff bindet deutlich schwächer in Form von Superoxokomplexen als Ethen. Sobald allerdings zwei elektronenreiche Kupfer(I)-zentren die räumliche Möglichkeit besitzen, zusammen ein Sauerstoff-Molekül zu binden, ist die Koordinationsstärke von Ethen nicht mehr konkurrenzfähig (Schema 3).



Schema 3: Bildung eines Dikupfer-bis- μ^2 -dioxo-Komplexes aus einem Kupfer(I)-Ethen-Komplex mit Sauerstoff nach *B. F. Straub, P. Hoffmann et al.*⁴⁸

1.6 Imidazo[1,2-a]pyridine⁴⁹

Da sich diese Arbeit in Teilen mit Imidazopyridin-Derivaten beschäftigt, werden im Folgenden einige grundlegende Synthesen und Reaktionen dieses Ringsystems erläutert. Imidazo[1,2-a]pyridin stellt ein an der 1- bzw. 2-Position benzannuliertes Imidazol dar.

Die Synthese von Imidazopyridin-Derivaten ist Gegenstand intensiver Forschung, da viele dieser Derivate wertvolle biologische Aktivitäten zeigen (Abbildung 13). Sie werden beispielsweise gegen zu hohen Blutdruck,⁵⁰ gegen Magengeschwüre,⁵¹ gegen Angstzustände,⁵² gegen zu niedrigen Puls⁵³ oder gegen Asthma⁵⁴ eingesetzt. Darüber hinaus wirken einige Derivate antimikrobisch,⁵⁵ haben zellschützende Eigenschaften⁵⁶ oder können Kalziumkanäle blockieren.⁵⁷ Außerdem gibt es einige sehr aktuelle Patente, welche die Wirkung von bestimmten Imidazopyridinderivaten

als spezifische Liganden für bestimmte Rezeptoren, z. B. zur Behandlung von HIV-Infektionen, beschreiben.⁵⁸

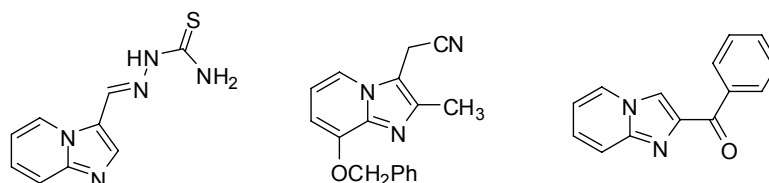
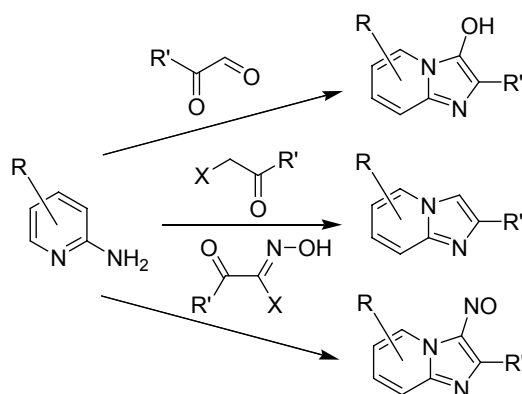


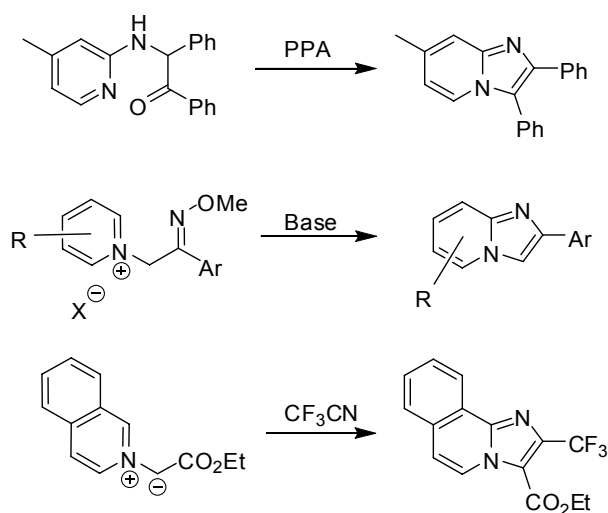
Abbildung 13: Einige Beispiele biologisch aktiver Imidazopyridinderivate.

Der klassischen Synthesewege für Imidazopyridine ist die Kondensation von 2-Aminopyridinen mit α -Halogen-oxo-Verbindungen,⁵⁹ α -Dioxoreagenzien⁶⁰ oder α -Oxo-carbonsäurederivaten (Schema 4).⁶¹ Nach ihrem Entdecker ist die Synthese des Imidazo[1,2-a]pyridin-Grundkörpers aus 2-Aminopyridin und Chloracetaldehyd als *Tschitschibabin*-Synthese bekannt.⁶²



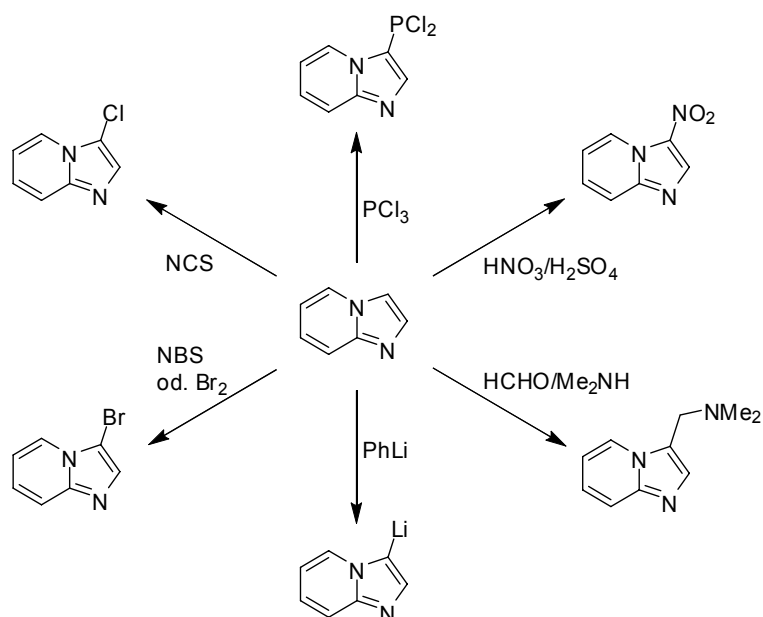
Schema 4: Synthesen von Imidazo[1,2-a]pyridinen aus 2-Aminopyridinen.

Daneben sind eine Reihe von Ringschlussreaktionen bekannt um Imidazopyridine aufzubauen. Dazu gehören beispielsweise die Cyclisierung N-substituierter 2-Aminopyridine,⁶³ die 1,5- sowie die 1,3-dipolare Cycloaddition (Schema 5).^{64,65}



Schema 5: Einige Beispiele für Cyclisierungen zu Imidazopyridinen. A. E. Siegrist *et al.* (oben), V. P. Litvinov *et al.* (mitte), E. Kobayashi *et al.* (unten).

Durch die hohe Elektronendichte am Imidazofünfring reagieren Imidazopyridine bereitwillig mit verschiedenen Elektrophilen (Schema 6). Die Regioselektivität zugunsten der 3-Position ist dabei sehr hoch.⁶⁶ Die Lithiierung des Imidazopyridinsystems mit Organolithiumreagenzien erfolgt ebenfalls fast ausschließlich in der 3-Position.⁶⁷ In dieser Position können daher recht einfach sowohl elektrophile als auch nukleophile Substituenten eingeführt werden.⁶⁸ An stark akzeptorsubstituierten Imidazopyridinen sind unter Umständen auch nukleophile Substitutionen möglich.⁶⁹ Die Einführung von Substituenten in andere Positionen des Ringsystems ist meist nur möglich, wenn die reaktive 3-Position blockiert ist.⁷⁰ Zumeist werden Substituenten in anderen Positionen jedoch vor der Synthese des Imidazopyridingerüsts eingeführt.



Schema 6: Elektrophile Substitutionen und Lithierung der 3-Position des Imidazopyridins.⁷¹

Erstaunlicherweise ist die Reaktivität an der 3-Position des Fünfrings im Imidazopyridin um etwa einen Faktor 2000 höher als an der analogen 5-Position im Imidazol. Dagegen ist die Reaktivität an der 2-Position fast identisch mit der an der 4-Position im Imidazol. Die Erklärung dafür ist, dass ein gewisses Maß an Aromatizität im Pyridinring durch Verschiebung von Elektronendichte vom Brückenkopf-Stickstoff zum Fünfring zurück gewonnen wird (Abbildung 14). Die erhöhte Reaktivität und Selektivität von Reaktionen an der 3-Position kann so mit einer erhöhten negativen Partiaalladung an C3 begründet werden.⁷² Berechnungen der Grenzorbitalelektronendichte an den unterschiedlichen Positionen des Imidazopyridinsystems bestätigen dies.⁴⁸

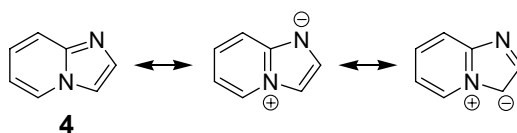


Abbildung 14: Erhöhte Elektronendichte an C3 und N1 im Imidazopyridin.

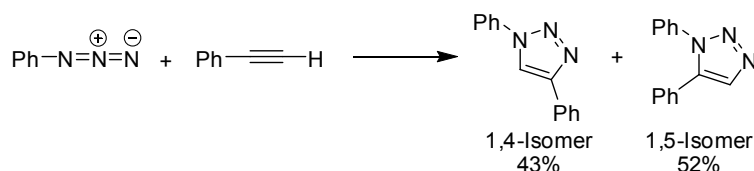
Die gleiche Argumentation wie oben begründet die wesentlich höhere Elektronendichte am freien Elektronenpaar am Stickstoff im Fünfring gegenüber N3 im Imidazol. Gegenüber Imidazolen oder Benzimidazolen haben Imidazopyridine den Vorteil,

dass die empfindlichen 1- und 2-Positionen in den Sechsring integriert und somit geschützt sind.

Die hohe Elektronendichte am Stickstoff und die damit verbundenen Donoreigenschaften machen Imidazopyridinderivate generell zu interessanten Liganden. Die Tatsache, dass Imidazopyridine außerdem weniger anfällig für Nebenreaktionen als Imidazole sind machen sie zu einem aussichtsreichen Baustein für die Synthese eines ETR1-Modell-Komplexes (als Histidinäquivalent).

1.7 Die *Klick*-Reaktion

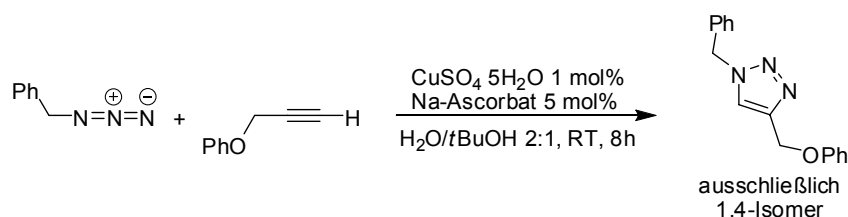
Die *Klick*-Reaktion ist eine Kupfer(I)-katalysierte Variante der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach *Huisgen*.⁷³ Dabei handelt es sich um pericyclische Reaktionen eines 1,3-Dipols (z. B. Diazoalkane, Nitrylylide, Nitrilimine, Nitriloxide, Azomethin-Ylide, Nitron, Carbonyloxide, Azide) mit einem Dipolarophil (z. B. Alkene, Alkine, Nitrile, Carbonylverbindungen) zu einem fünfgliedrigen Heterocyclus. Besondere Bedeutung hat die Reaktion von Organoaziden mit Alkinen zu 1,2,3-Triazolen erlangt. Die 1,3-dipolare Cycloaddition unter „klassischen“, thermischen Bedingungen besitzt einige gravierende Nachteile. Zunächst verläuft sie in den meisten Fällen nur bei erheblich erhöhter Temperatur mit zufriedenstellender Geschwindigkeit ab, was gerade bei der Synthese von Molekülen mit empfindlichen funktionellen Gruppen die Anwendbarkeit stark einschränkt. Des Weiteren zeigt die Reaktion im Allgemeinen keine Selektivität bezüglich den beiden möglichen 1,4- bzw. 1,5-Isomeren (Schema 7).



Schema 7: 1,3-dipolare Cycloaddition nach *Huisgen*.

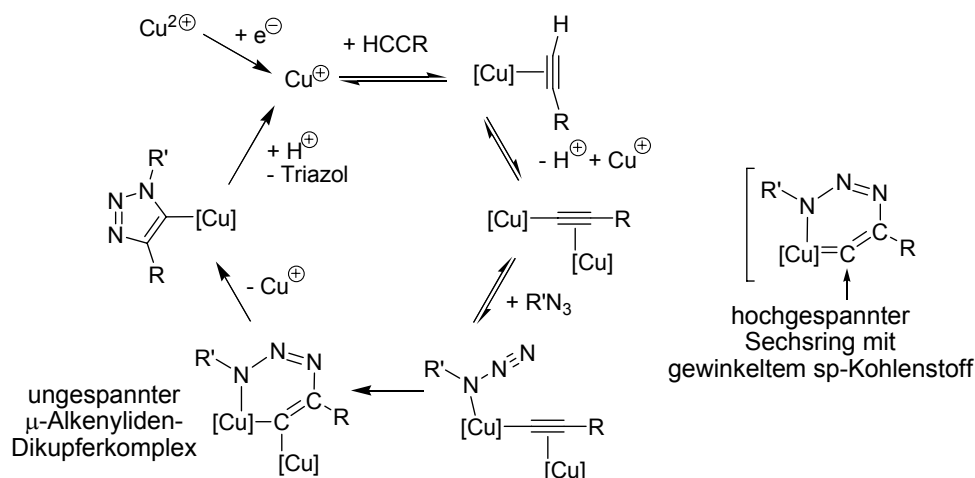
Eine Lösung der oben genannten Probleme brachte die im Jahre 2002 von *Sharpless et al.*⁷⁴ und *Meldal et al.*⁷⁵ unabhängig voneinander entdeckte kupferkatalysierte

lysierte Variante, welche als *Klick-Reaktion* Bekanntheit erlangte, obwohl sie eigentlich nur eine Reaktion einer ganzen Klasse von *Klick-Reaktionen* ist.⁷⁶ Diese Reaktion zeichnet sich durch die Toleranz einer sehr großen Zahl von funktionellen Gruppen aus, verläuft bereits bei moderaten Temperaturen mit nahezu quantitativer Ausbeute und liefert fast perfekte 1,4-Selektivität. Darüber hinaus ist sie unempfindlich gegenüber Wasser und Luftsauerstoff. Um die Reaktion besonders kostengünstig durchführen zu können wird die katalytisch wirksame Kupfer(I)-Spezies oftmals *in situ* aus einem Kupfer(II)-Salz durch Reduktion mit z. B. Natriumascorbat generiert (Schema 8).



Schema 8: Kupfer(I)-katalysierte Variante der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach *Sharpless*.

Obwohl einige gesicherte Erkenntnisse über den Mechanismus der Kupfer-katalysierten Reaktion vorliegen, sind letzte Details noch nicht geklärt. DFT-Rechnungen lieferten die Erkenntnis, dass die Reaktion, im Gegensatz zur unkatalysierten Variante, nicht konzertiert im Sinne einer pericyclischen Reaktion sondern schrittweise verläuft. Der berechnete Mechanismus erklärt weiterhin die eklatante Beschleunigung der Reaktion sowie die beobachtete 1,4-Regioselektivität (Schema 9).⁷⁷



Schema 9: Auf quantenchemischen Rechnungen von *K. B. Sharpless, V. V. Fokin et al.* basierender Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition ([Cu] = Cu(I)-Fragment).

Kinetische Untersuchungen zeigten, dass die Reaktionsgeschwindigkeit unabhängig von der Kupfer(I)-Konzentration ist, solange Kupfer(I) in großem Überschuss vorhanden ist (Gleichung 1). Werden dagegen nur katalytische Mengen Kupfersalz eingesetzt, erhält man ein Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung bezüglich der Kupferkonzentration (Gleichung 2). Daher ist anzunehmen, dass die katalytisch aktive Spezies, entgegen dem zuerst berechneten Mechanismus, mindestens zwei Kupferatome enthält.⁷⁸ Die Bildung von mehrkernigen Komplexen ist bei Kupfer nicht ungewöhnlich, was eine mehrkernige katalytisch aktive Spezies bei der *Klick*-Reaktion durchaus plausibel macht. Auch der Einfluss von Liganden bei der Reaktion ist noch nicht abschließend geklärt.

Reaktionsgeschwindigkeit = $k [\text{Alkin}]^{1.3 \pm 0.2} [\text{Azid}]^{1 \pm 0.2} [\text{Cu}]^0$ (Übers. Cu). Gleichung 2

Reaktionsgeschwindigkeit = $k [\text{Cu}]^2$ (kat. Cu). Gleichung 3

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Synthese neuer polydentater Liganden für die Kupfer-katalysierte *Klick*-Reaktion von Aziden an Alkine sowohl synthetisch als auch mechanistisch von Interesse ist. Darüber hinaus wäre eine weitere Steigerung der Geschwindigkeit der Reaktion von Interesse, um beispielsweise *Klick*-Reaktionen unter noch mildereren Bedingungen durchführen zu können.

2 Aufgabenstellung

Hauptziel dieser Arbeit war es, aufbauend auf den im Arbeitskreis *Prof. Dr. Bernd F. Straub* gemachten Vorarbeiten, einen sterisch abgeschirmten chelatisierenden Thiolatliganden mit einem weiteren heterocyclischen Stickstoffatom-Liganden darzustellen. Des weiteren war es ein Ziel, mit diesem Liganden einen Kupfer(I)-Ethenkomplex nach dem Vorbild der Natur zu synthetisieren und zu charakterisieren (Abbildung 15).

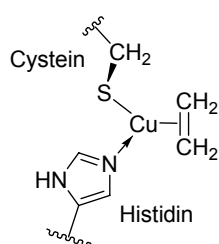


Abbildung 15: Vermutete Koordinationsumgebung des Kupfers in pflanzlichen Ethen-Rezeptoren.

Die angestrebten Liganden wären außerdem zur Erforschung der Chemie analoger Gold(I)-Komplexe geeignet, um potentielle oxidative Additionen zu Gold(III)Komplexen zu untersuchen. Da Thiolate als Liganden genauso wie die Metallzentren Kupfer(I) (und noch viel stärker bei Gold) zu Verbrückungen und Verclusteringen neigen, ist es essentiell, durch sterische Abschirmung ihre Einkernigkeit zu erzwingen.

Im Verlauf der Arbeit ergaben sich einige Nebenprojekte, wobei hier vor allem die Entwicklung von sehr elektronendrückenden Bisimidazopyridin-Liganden sowie von Bisimidazoliumdicarboxylaten als potentielle neue Liganden für die Kupfer(I)-katalysierte *Klick*-Reaktion von Aziden an Alkine erwähnenswert sind (Abbildung 16).

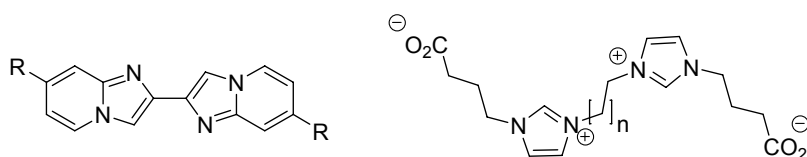


Abbildung 16: Bis(imidazo[1,2a]pyridin) (links) und ein Bisimidazoliumdicarboxylat (rechts).

3 Diskussion und Ergebnisse

3.1 Strategien zur Herstellung von ETR1-Modell-Komplexen

3.1.1 Anforderungen an den Modell-Liganden

Ein Ligand für einen artifiziellen Modell-Komplex des ETR1-Systems sollte die Bindungsumgebung des Kupfer(I)-Ethen-Fragmentes im Proteinkomplex möglichst gut nachstellen. Daher sollte das chelatisierende Zentrum des Moleküls einen Thiolat- und einen *N*-heterocyclischen (wenn möglich Imidazol-) Liganden zur Koordination des Kupfer(I)-Ions bereit stellen.

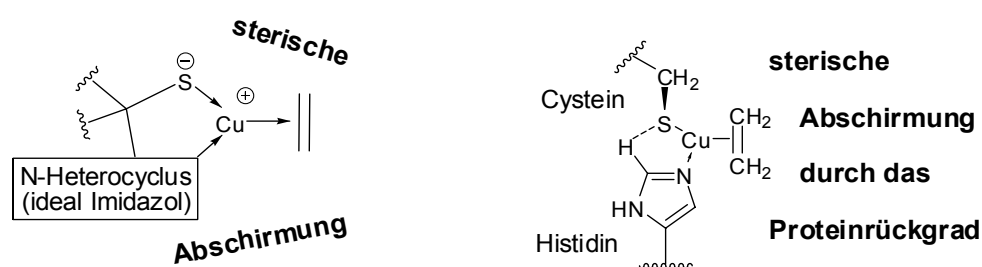


Abbildung 17: Modell-Komplex (links) und vermuteter aktiver Kern im natürlichen Protein (rechts).

Da Kupfer(I)thiolate, die bereits in der Einleitung thematisiert wurden, stark zur Verclustering neigen, wird ein hoher sterischer Anspruch um das Zentrum benötigt, um dies zu verhindern (Abbildung 18).

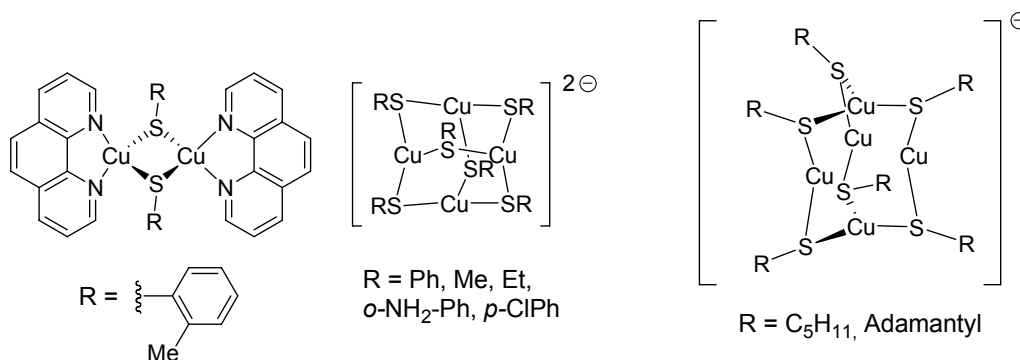


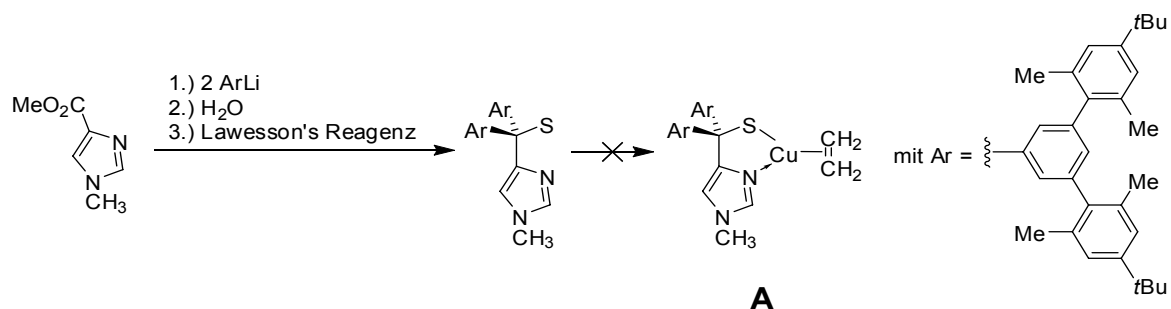
Abbildung 18: Einige Beispiele für polynukleare Kupfer(I)-Thiolat-Komplexe.⁷⁹

Darüber hinaus sollte das Ligandensystem einfach, wenn möglich auch in größeren Mengen, aus wohlfeilen Vorläufern synthetisierbar und der notwendigerweise große Ligand mit spektroskopischen Methoden (vor allem NMR) noch gut zu charakterisieren sein. Außerdem wäre ein modularer Aufbau des Liganden wünschenswert, da so gegebenenfalls eine einfache Variation möglich wäre.

3.1.2 Relevante Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe Prof. Straub

Im folgenden Abschnitt werden einige im Vorfeld dieser Doktorarbeit im Arbeitskreis Prof. Bernd F. Straub untersuchte Konzepte zur Synthese eines geeigneten Liganden, welche im weiteren Verlauf der Diskussion eine Rolle spielen, kurz erläutert.

B. F. Straub erhielt aus 1-Methylimidazol-4-carbonsäureester **6** und der unten gezeigten Terphenyl-Lithium-Verbindung nach anschließender Überführung des erhaltenen Alkohols zum Thiol mit Lawessons Reagenz den gezeigten Liganden **7**. Beim Versuch, mit diesem den Ethen-Komplex **8** zu erhalten, zeigte sich, dass der sterische Anspruch in diesem Liganden anscheinend nicht ausreicht, um eine Dimerisierung als Konkurrenz zur Ethenkoordination erfolgreich zu unterdrücken (Schema 10).⁸⁰



Schema 10: Ligand **7** von B. F. Straub mit zu geringem sterischen Anspruch um die Dimerisierung der Kupfer-Thiolat-Fragmente zu verhindern.

Im Falle der von J. Keller untersuchten Verbindung **9** konnte mit einem großen Linker keine Ethenkoordination an einen Kupferkomplex nachgewiesen werden.⁸¹ Vermutlich ist eine Abwinklung des S-Cu-N-Fragmentes für eine hohe Affinität gegenüber Ethen notwendig (Abbildung 19).

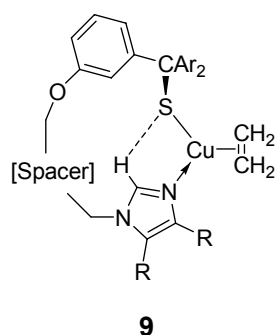


Abbildung 19: Von *J. Keller* angestrebter Kupfer-Ethen-Komplex **9**. Eine Ethen-Koordination konnte, vermutlich wegen des zu großen S-Cu-N-Winkels nicht beobachtet werden.

Bei der in Abbildung 20 links gezeigten von *J. Keller* und *C. Schlierf* angestrebten Verbindung **10** gelang auf dem Syntheseweg nur die Einführung genau eines Arylrestes in das Tropolongrundgerüst. Es wurden sowohl nukleophile Substitutionsreaktionen von Bromid als auch von Chlorid versucht, sowohl mit palladium-katalysierter Kreuzkupplungsmethodik als auch durch direkten nukleophilen Angriff von Grignardreagenzien.⁸² Bei der von *J. Lippstreu* im Rahmen der Diplomarbeit untersuchten Verbindungsklasse **11** sank die Reaktionsgeschwindigkeit des Angriffs von PBr_3 in Pyridin an sterisch sehr anspruchsvolle Pyrrole extrem ab, so dass sich eine Zweitsubstitution am Phosphor als schwierig herausstellte (Abbildung 20).⁸³

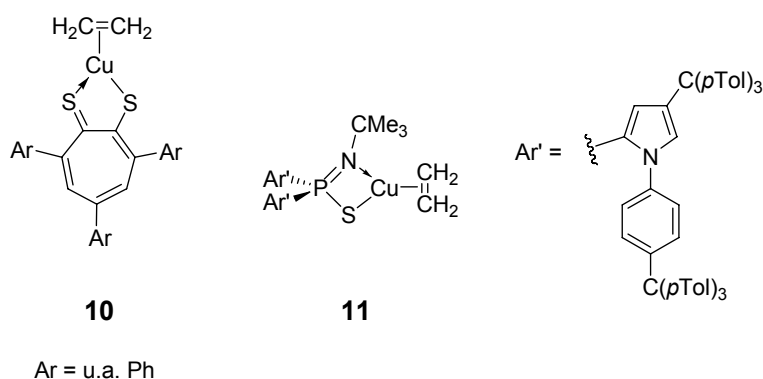


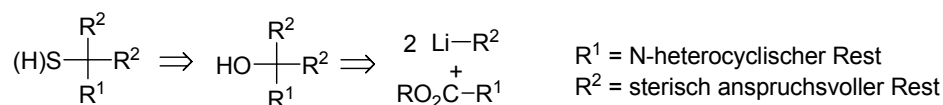
Abbildung 20: Auf Grund synthetischer Schwierigkeiten nicht weiter verfolgte Ligandensysteme.

3.1.3 Schlussfolgerungen aus den Vorarbeiten

Als bestes Konzept, welches daher im Rahmen dieser Arbeit weiter verfolgt wurde, erwies sich die Umsetzung eines sterisch anspruchsvollen Metallorganyls mit einer sterisch anspruchsvollen Carbonylverbindung. Der modulare Aufbau des Ligandensystems bietet Raum für Variationen.

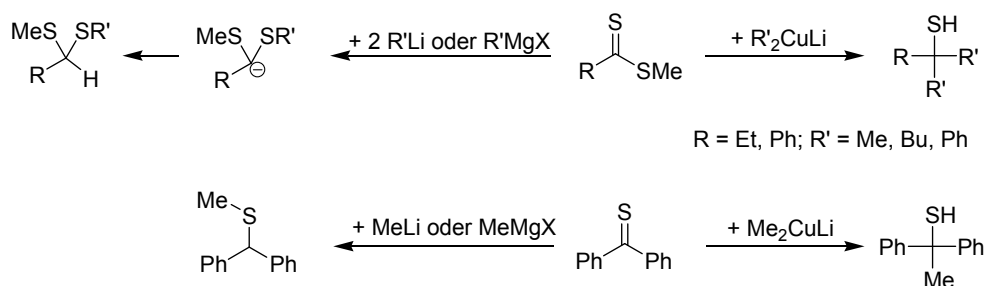
Des Weiteren hatte sich gezeigt, dass die von *B. F. Straub* verwendeten *meta*-Terphenylreste in den bisher diskutierten Systemen keine ausreichende Abschirmung des Kupfer(I)-Thiolat-Fragmentes gewährleisten können. Eine weitere Erkenntnis war, dass eine Abwinkelung der S-Cu-N-Bindung Voraussetzung für eine ausreichend starke Ethen-Koordination zu sein scheint.

Aus den genannten Gründen wurde im Folgenden ausschließlich das Konzept weiter verfolgt, einen heterocyclischen Carbonsäureester mit einer Aryllithium-Verbindung über den tertiären Alkohol schließlich zum Thiol umzusetzen (Schema 11).



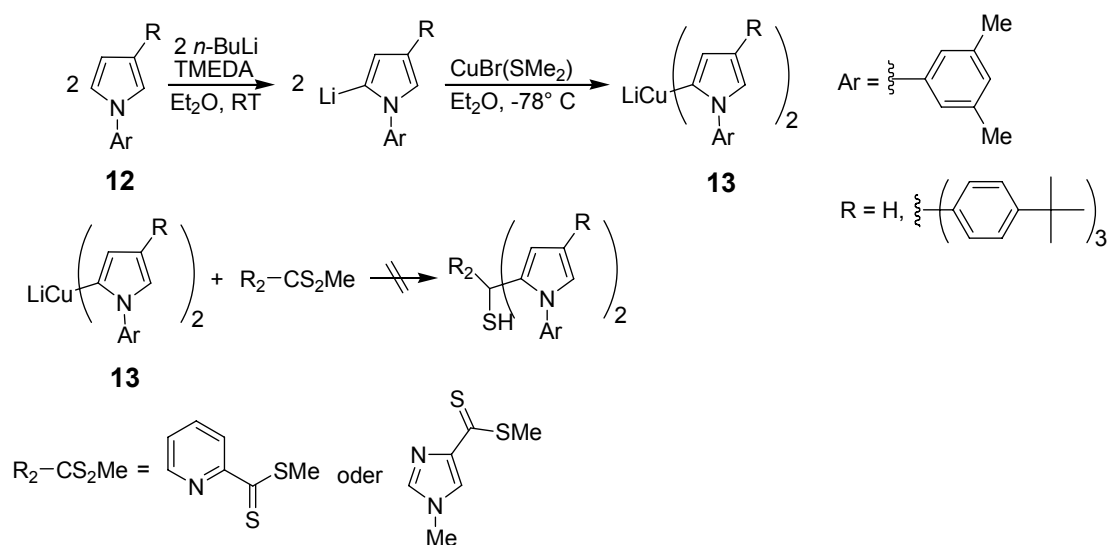
Schema 11: Konzept zur Synthese eines Thiolatliganden für einen ETR-Ethen-Modell-Komplex.

Um auf diesem Weg in einem Reaktionsschritt zu den gewünschten Thiolen zu gelangen, müsste eine Thiocarbonylverbindung eingesetzt werden. Zwar sind diese synthetisch durchaus zugänglich, jedoch reagieren Dithioester und Ketone mit harten Nucleophilen wie Organolithium- oder Grignardreagenzien unter Angriff am Schwefel zu Thioethern statt am carbonylanalogen Kohlenstoff zu Thiolen. An einfachen Systemen kann die Reaktivität durch Verwendung von weicheren Organocupraten unter geeigneten Bedingungen zugunsten der C-Alkylierung umgepolt werden. Schema 12 zeigt eine Untersuchung von *H. Yamamoto et al.* mit einfachen Dithioestern und Organolithium- und Grignard-Verbindungen bzw. Organocupraten.⁸⁴ Die Ausbeute an Thiol liegt mit den dort gezeigten Kombinationen von Resten im Bereich von 88-100 %.



Schema 12: Umsetzung von Thiocarbonylverbindungen mit Organolithium- und Grignardverbindungen, sowie mit Organocupraten nach *H. Yamamoto et al.*

Bei sterisch anspruchsvollen Systemen versagt diese Vorgehensweise jedoch. In diesem Fall tritt keine Reaktion mit Cupraten ein, wenn dann nur eine Alkylierung des Schwefels. Als Beispiel ist in Schema 13 die versuchte Umsetzung von Dipyrrolylcupraten **13** mit Dithioestern gezeigt.⁸¹



Schema 13: Umsetzung von Dithioestern mit Dipyrrolylcupraten.

Da sterisch anspruchsvolle tertiäre Thiole nicht direkt zugänglich sind, wurde weiterhin zunächst ein sterisch anspruchsvoller Alkohol synthetisiert, welcher abschließend in das Thiol überführt werden muss. Als Reagenz zur Überführung der Alkohole in Thiole wurde 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid (Lawessons Reagenz „LR“) **14** gewählt (Abbildung 21). Dieses hat sich bei einer Reihe von literaturbeschriebenen O/S-Austausch-Reaktionen bewährt, ist relativ einfach zu handhaben und außerdem gut zugänglich.⁸⁵

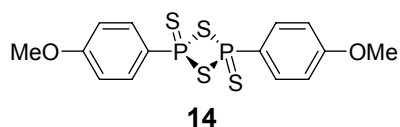
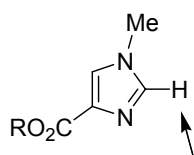


Abbildung 21: Lawessons Reagenz - 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid **14**.

3.1.4 Verwendung von Benzimidazol-Derivaten zur Synthese eines Liganden

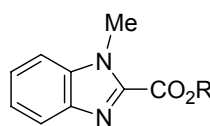
Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass *N*-substituierte Imidazol-derivate bei Umsetzungen mit Metallorganen oft zu Nebenreaktionen neigen, da die 2-Position des Imidazols durch Organyllithiumverbindungen deprotoniert wird. Dies führt oftmals zu unerwünschten Folgereaktionen wie der Öffnung oder Fragmentierung des Imidazolrings. Um dies zu umgehen, sollten Derivate mit einem *N*-Methylbenzimidazol-Gerüst synthetisiert werden. Dieses System verfügt über keine empfindlichen reaktiven Positionen und besitzt außerdem einen im Vergleich zu Imidazol höheren sterischen Anspruch. Als Nachteil muss allerdings genannt werden, dass die Elektronendichte im Fünfring und somit am freien Elektronenpaar des Stickstoffs relativ gering, und somit nur ein relativ schwacher Elektronenschub zum Metall im fertigen Komplex durch den *N*-Heterocyclus zu erwarten ist (Abbildung 22).

1-Methylimidazol-4-carbonsäureester



acide 2-Position, eventuell problematisch bei Umsetzung mit Metallorganen

1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäureester



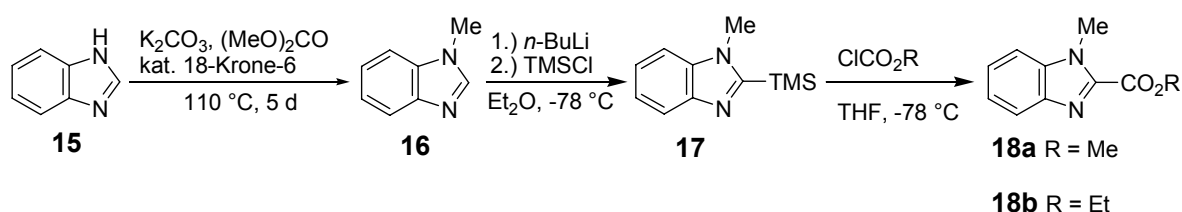
keine aciden Protonen, größerer sterischer Anspruch

Abbildung 22: Vergleich Methylimidazol- und Methylbenzimidazolcarbonsäureester.

Da sich gezeigt hat, dass mit den von *B. F. Straub* verwendeten *meta*-Terphenyl-Derivaten kein ausreichender sterischer Anspruch erreicht wird, war außerdem geplant, *ortho*-substituierte Arylreste einzuführen.

3.1.3.1 Herstellung von 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäureestern

Aus käuflichem 1*H*-Benz[d]imidazol **15** lässt sich durch Umsetzung mit Kaliumcarbonat, Dimethylcarbonat und katalytischen Mengen 18-Krone-6 1-Methylbenzimidazol **16** erhalten.⁸⁶ Dieses kann durch Umsetzung mit *n*-BuLi und Trimethylsilylchlorid in das entsprechende 2-Trimethylsilyl-Derivat **17** überführt werden.⁸⁷ Durch Umsetzung der Trimethylsilyl-Verbindung **17** mit einem Chlorameisensäureester lassen sich die gewünschten 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäureester **18a/b** darstellen (Schema 14).⁸⁸



Schema 14: Darstellung der Benzimidazolester **18a** und **18b**.

Allerdings ist diese Reaktionssequenz relativ aufwendig, da die Zwischenstufen 1-Methylbenzimidazol **16** und vor allem 1-Methyl-2-trimethylsilylbenzimidazol **17** sehr luftempfindlich und die Ausbeuten eher mäßig sind. Oft wird 2,2'-Bi(1-methylbenzimidazol) **19** als Nebenprodukt erhalten, welches sich nur schwer vom Esterhauptprodukt abtrennen lässt (Abbildung 23).⁸⁹

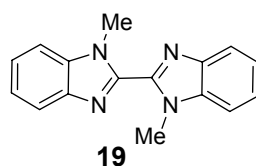
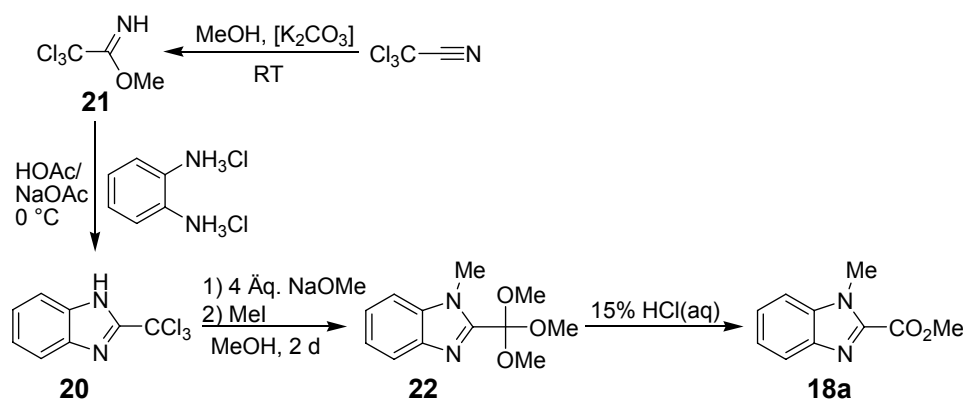


Abbildung 23: 2,2'-Bi(1-methylbenzimidazol) **19** – Nebenprodukt bei der Synthese der Carbonsäureester **18**.

Wegen der genannten Probleme wurde später eine alternative und deutlich einfachere Darstellungsweise für den oben gezeigten Ester erarbeitet. Diese geht von 2-(Trichlormethyl)benzimidazol **20** aus, welches relativ einfach aus *o*-Phenylendiamin und Trichloracetimidat **21** dargestellt werden kann.⁹⁰ Die Trichlormethylverbindung **20** kann in einem Schritt zum Orthoester umgesetzt und am N₁ methyliert werden.

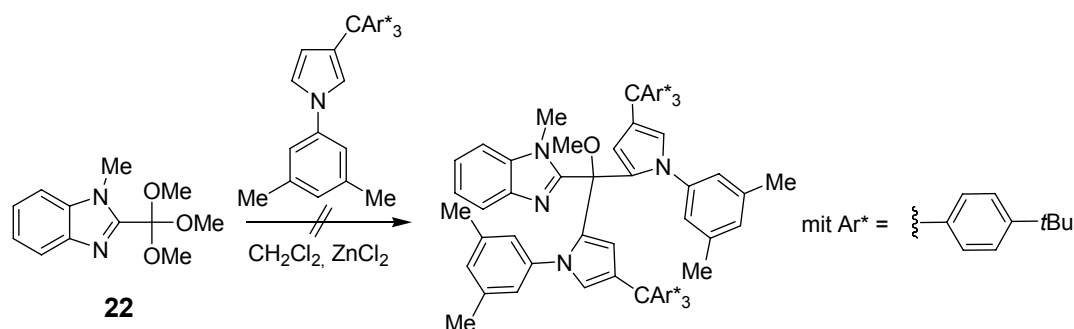
Dazu wird **20** zunächst mit vier Äquivalenten Natriummethoxid, welches gleichzeitig als Nukleophil und Base reagiert, und anschließend *in situ* mit Methyljodid umgesetzt. Aus dem so hergestellten Orthoester **22** lässt sich der gewünschte Carbonsäuremethylester **18a** durch saure Hydrolyse gewinnen (Schema 15).



Schema 15: Herstellung von **18a** aus 2-(Trichlormethyl)benzimidazol **20** und Darstellung des Ausgangsmaterials **21**.

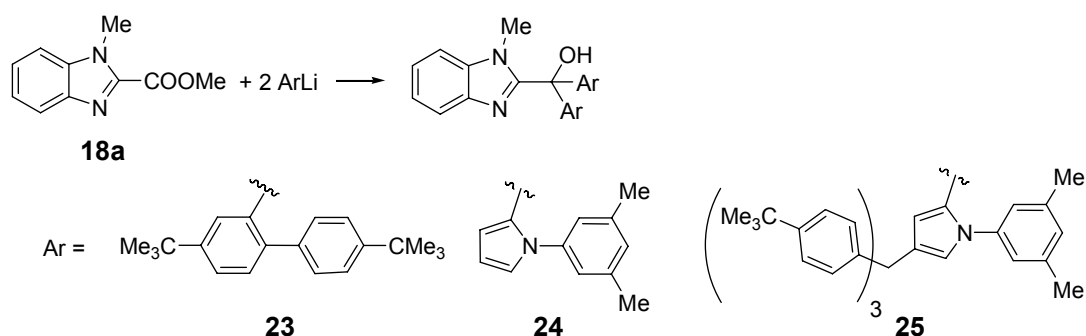
3.1.3.2 Umsetzung des Benzimidazolesters **18a** mit Nukleophilen

Beim Versuch, den Orthoester **22** direkt mit sterisch anspruchsvollen *N*-Arylpyrrolen unter Lewis-Säure-Katalyse analog einer *Friedel-Crafts*-Acylierung umzusetzen, konnte keine Reaktion beobachtet werden (Schema 16). Auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit wurden nur die Edukte isoliert. Zwar müssten *N*-substituierte Pyrrole prinzipiell nukleophil genug sein um mit Orthoestern zu reagieren, jedoch scheinen hier sterische Faktoren die Reaktion so stark zu verlangsamen, dass keine Reaktion mehr beobachtet werden kann.⁹¹



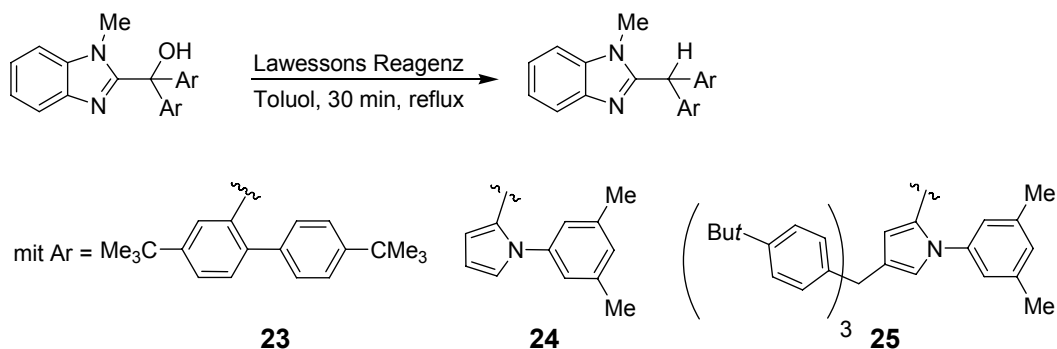
Schema 16: Versuchte Umsetzung des Orthoesters **22** mit *N*-Arylpyrrol unter Lewis-Säure-Katalyse.

Dagegen konnte der Carbonsäureester **18a** erfolgreich mit mehreren sterisch anspruchsvollen Lithiumorganylen umgesetzt werden (Schema 17).



Schema 17: Umsetzung des 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäuremethylesters **18a** mit sterisch anspruchsvollen Nucleophilen.

Beim Versuch, die oben gezeigten Alkohole mittels Lawessons Reagenz **14** in die entsprechenden Thiole zu überführen, musste jedoch festgestellt werden, dass je nach Reaktionsbedingungen entweder keine Reaktion (RT) oder aber eine Reduktion des Alkohols zum entsprechenden tertiären Kohlenwasserstoff (unter Rückflussbedingungen) beobachtet wird (siehe Schema 18).

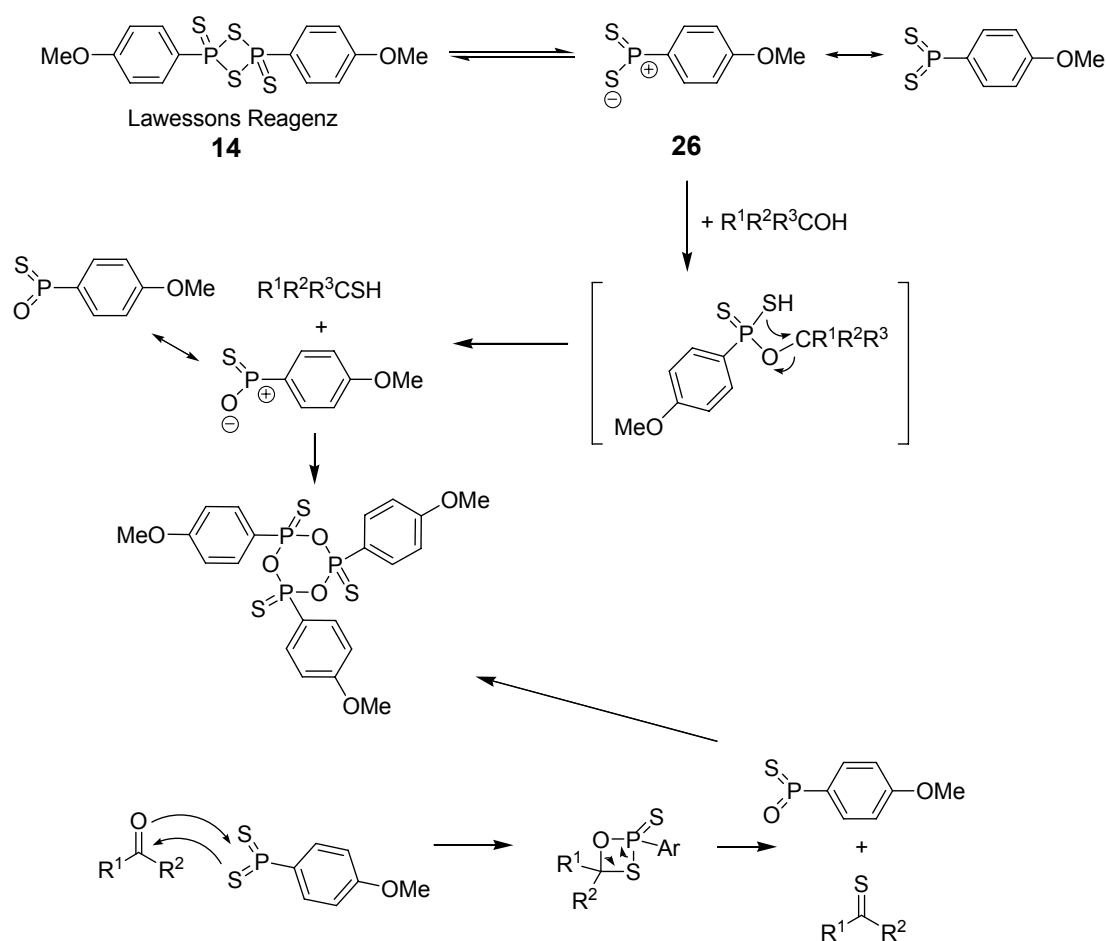


Schema 18: Umsetzung der Alkohole mit Lawessons Reagenz.

Als mögliche Erklärung für das Scheitern der Umsetzung zum Thiol kommen sterische oder elektronische Gründe oder eine Kombination beider Faktoren in Betracht. Diese werden im folgenden Kapitel erläutert.

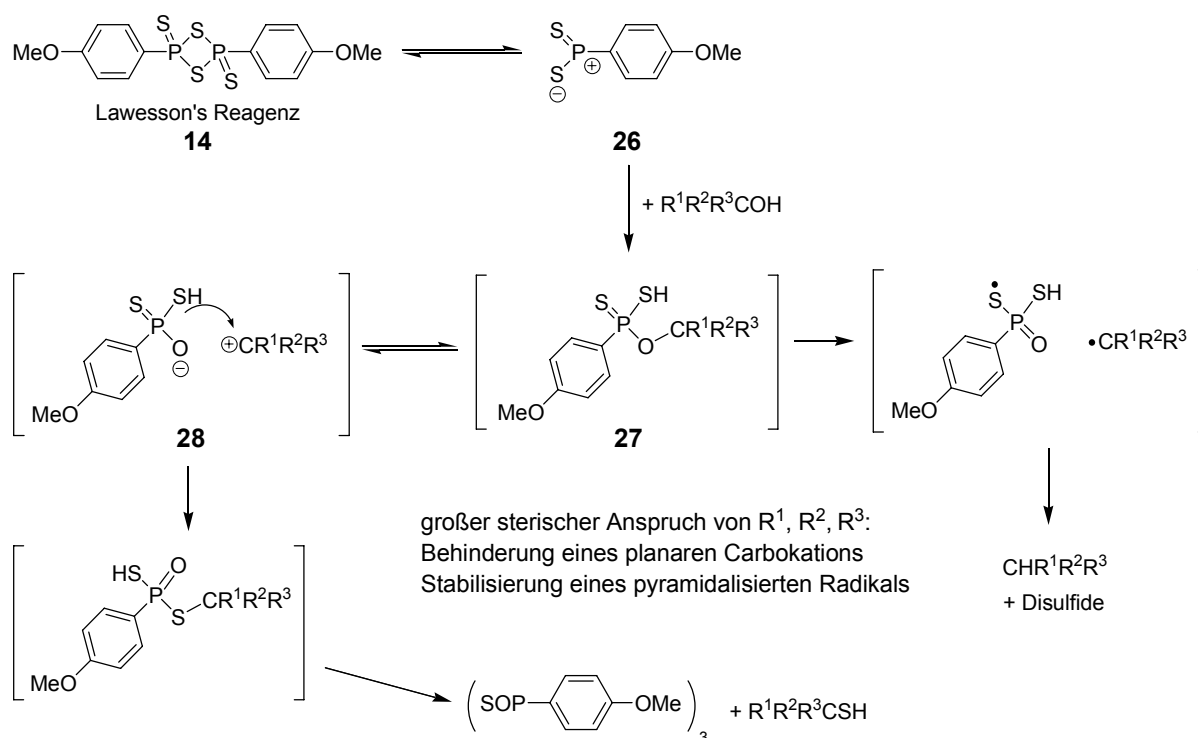
3.1.3.3 Mögliche Gründe für die Alkoholreduktion mit Lawessons Reagenz und Schlussfolgerungen

Bei der Reaktion von Alkoholen mit Lawessons Reagenz **14** wird im Allgemeinen von dem in Schema 19 oben skizzierten Mechanismus ausgegangen.⁹² Das im Feststoff dimer als 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid vorliegende Lawessons Reagenz dissoziiert in Lösung teilweise zu zwei Äquivalenten der monomeren Spezies **26**. Nach Angriff des Alkohol-Sauerstoffes am Phosphor erfolgt ein Bruch der C-O-Bindung unter gleichzeitiger Ausbildung der C-S-Bindung. Die Triebkraft der Reaktion ist somit analog zur Wittig-Reaktion die Bildung einer P=O-Doppelbindung. Die Reaktion von Lawessons Reagenz mit Carbonylverbindungen verläuft analog über einen intermediär gebildeten P-S-C-O-Vierring (Schema 19 unten).



Schema 19: Postulierter Mechanismus der Reaktion von Lawessons Reagenz **14** mit tertiären Alkoholen (oben) bzw. mit Carbonylverbindungen (unten).

Wird der sterische Anspruch von R^1 - R^3 in obiger Abbildung sehr groß, kann angenommen werden, dass die Umlagerung zur Bildung der C-S-Bindung und Brechung der C-O- bzw. P-S-Bindung nicht mehr wie in Schema 19 nach einem konzertierten S_Ni -Mechanismus, sondern zunehmend stufenweise nach einem S_N1 -artigen Mechanismus verlaufen muss (Schema 20).



Schema 20: Postulierter ionischer und radikalischer Mechanismus der Sulfidierung und der Reduktion sterisch anspruchsvoller tertiärer Alkohole.

Geht man von der Richtigkeit der oben gemachten mechanistischen Annahmen aus, erklärt sich die Beobachtung, dass die Umsetzung mit Lawessons Reagenz mit den in Schema 17 gezeigten Alkoholen misslingt, folgendermaßen: Der Angriff des Alkohols an das Phosphor-Schwefel-Fragment ist durch den großen sterischen Anspruch der *ortho*-substituierten Aryl-Reste kinetisch gehemmt, so dass bei niedrigen Temperaturen keine Reaktion beobachtet werden kann. Bei erhöhter Temperatur findet der erste Angriff des Alkohols statt und es bildet sich intermediär eine Zwischenstufe der Struktur **27**. Auf Grund der sterischen Abschirmung des Alkohol-Kohlenstoffs durch die Reste resultiert eine Verlangsamung des zweiten, intramolekularen Angriffs. Begünstigt durch die erhöhte Temperatur reagiert diese Zwischenstufe schneller über einen Radikalmechanismus zur resultierenden C-H-Verbindung als durch den

nukleophilen Angriff des Schwefelatoms zum gewünschten Thiol. Der alternative Reaktionsweg über ein intermediär gebildetes Carbokation **28** scheint auf Grund der schlechten Stabilisierung durch die *N*-Arylpyrrol-Reste ebenfalls nicht konkurrenzfähig zu sein. Die beiden *ortho*-substituierten Arylreste verhindern eine planare Anordnung der Reste am zentralen Kohlenstoff eines hypothetischen Carbokations, wodurch ein Reaktionsweg über eine solche Zwischenstufe sehr ungünstig wird. Eine radikalische Zwischenstufe kann dagegen auch pyramidal vorliegen, sodass der zur C-H-Verbindung führende Reaktionspfad hier begünstigt zu sein scheint.

Als mögliche Konsequenzen aus den gewonnenen Erkenntnissen bleibt die Möglichkeit zu *meta*-substituierten Arylresten zurückzukehren, bei denen sich in früheren Arbeiten gezeigt hatte, dass diese eine erfolgreiche Umsetzung des tertiären Alkohols zum entsprechenden Thiol erlauben. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, donorsubstituierte Reste in den sterisch anspruchsvollen Alkohol einzuführen. Diese würden für eine bessere Stabilisierung einer kationischen Zwischenstufe sorgen. Dadurch könnte eine radikalische Reduktion des Alkohols als Nebenreaktion zurückgedrängt werden.

3.1.5 Versuch der Synthese eines sterisch anspruchsvollen *meta*-substituierten Aryllithium-Derivats

Wie im vorhergegangenen Kapitel erläutert, hat sich gezeigt, dass der Einsatz von *ortho*-substituierten Aryllithium-Derivaten bei der Synthese sterisch anspruchsvoller Alkohole dazu führt, dass diese nicht ohne Weiteres mit Lawessons Reagenz in die entsprechenden Thiole überführt werden können. Da der von *B. F. Straub* synthetisierte Ligand **7** aber gezeigt hatte, dass der sterische Anspruch des damals verwendeten *meta*-Terphenyl-Systems **29** zu gering ist, um eine Dimerisierung der Kupfer-Komplexe zu unterbinden, sollte ein neues sterisch noch anspruchsvolleres *meta*-substituiertes Arylderivat synthetisiert werden. Überlegungen, wie dies mit vertretbarem synthetischem Aufwand bewerkstelligt werden könnte, führten zu der unten rechts gezeigten Verbindung **30** als Zielmolekül (Abbildung 24).

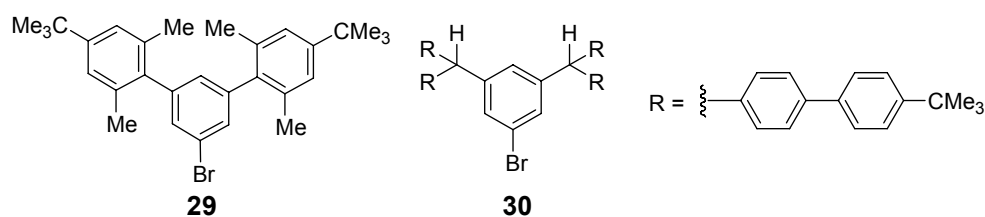
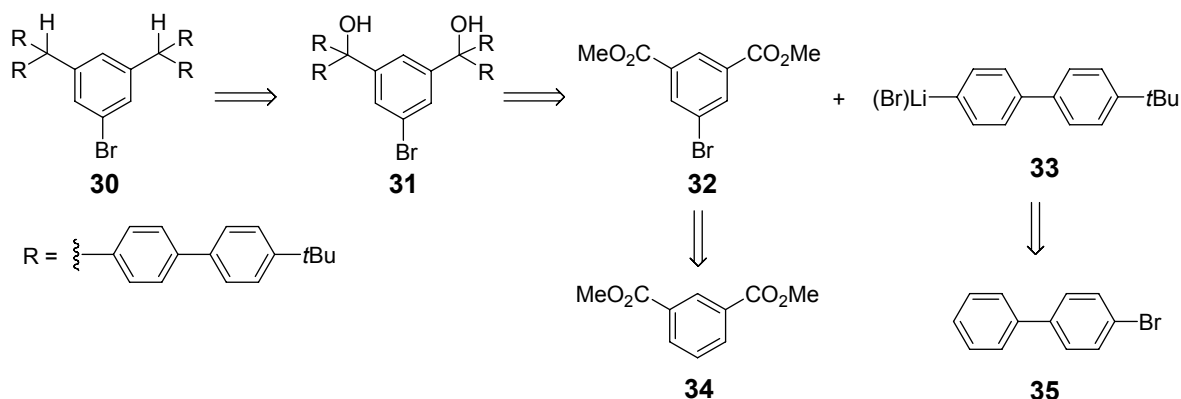


Abbildung 24: Bereits eingesetztes Terphenylderivat **29** (links) und neues Zielmolekül **30** (rechts) – Lithierbarer Bromaromat mit sterisch anspruchsvolleren *meta*-Substituenten.

Es war geplant, Verbindung **30** nach Brom-Lithium-Austausch mit einem Carbonsäureester umzusetzen. Die Strategie zur Synthese von Verbindung **30** zeigt das nachfolgende Retrosynthese-Schema (Schema 21).



Schema 21: Retrosynthese zur Herstellung des obigen Zielmoleküls **30**.

Als günstige Ausgangssubstanzen werden 4-Brombiphenyl **35** (relativ einfach herstellbar durch Bromierung von Biphenyl) und Dimethylisophthalat **34** verwendet. 4-Brombiphenyl **35** wird mit *tert*-Butylchlorid unter Eisen(III)chlorid-Katalyse unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen alkyliert,⁹³ die Bromierung des reaktionsträgen Aromaten Isophthalsäuredimethylester in *meta*-Stellung gelingt mit der hochreaktiven Kombination NBS in konzentrierter H₂SO₄.⁹⁴

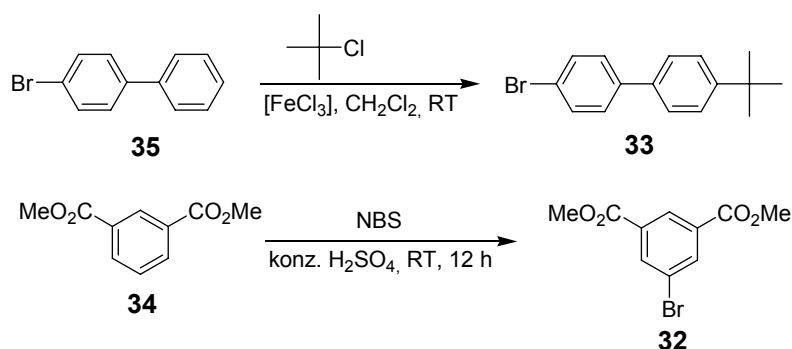
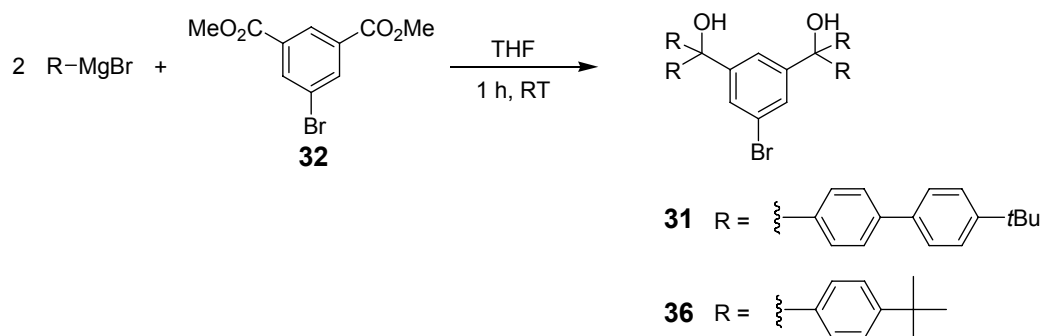


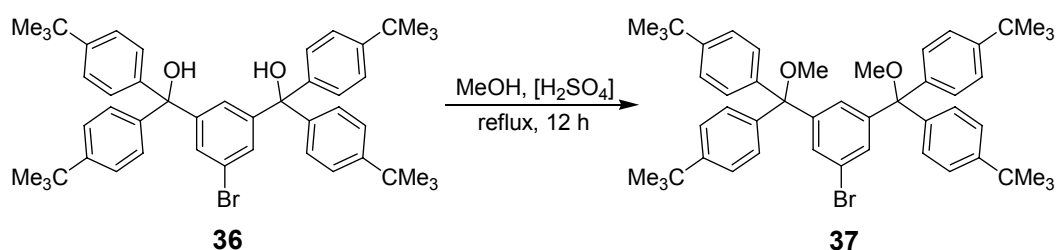
Abbildung 25: Herstellung von 4-Brom-4'-*tert*-butylbiphenyl **33** und von *m*-Brom-*iso*-phthalsäuredimethylester **32**.

Die folgende Umsetzung des 4'-*tert*-Butylbiphenyl-Grignards mit dem Isophthalsäureester gelingt, wobei allerdings das Problem auftritt, dass die erhaltene Verbindung **31** in praktisch allen Lösungsmitteln schwer löslich ist. Oftmals bilden sich Phasen welche die Verbindung als mikrokristalline Suspension enthalten, die im Aussehen an Perlmuttglanz erinnern. Um den weiteren Synthesepfad zu testen wurde daher zunächst auf 4-*tert*-Butylphenyl-Grignard als Nukleophil zurückgegriffen, da in diesem Fall das erhaltene Diol in den meisten Lösungsmitteln löslich ist (Schema 22).



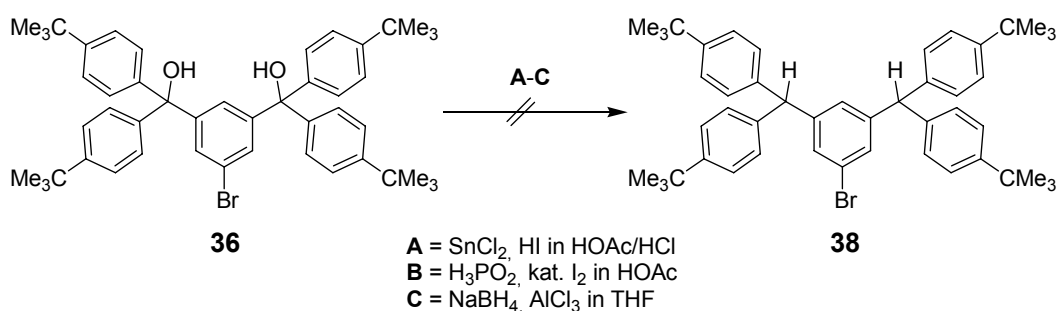
Schema 22: Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit 4-Bromisophthalat **32** zu einem tertiären Diol.

Da mit den aus der Grignard-Reaktion erhaltenen Verbindungen **31** bzw. **36** später ein Brom-Lithium-Austausch durchgeführt werden sollte, müssen die OH-Gruppen in eine gegen Butyllithium stabile Form überführt werden. Mit dem Tetra(*tert*-butylphenyl)-Derivat **36** konnte gezeigt werden, dass sich die Verbindung durch einfaches Erhitzen in Methanol mit katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure zweimal am Sauerstoff methylieren lässt (Schema 23). Allerdings wurde diese Vorgehensweise bald wieder verworfen, da aliphatische Methylether im Normalfall nicht gegen Lawessons Reagenz beständig sind, und diese somit potentiell im weiteren Verlauf der Synthese für Schwierigkeiten sorgen könnten. Im Fall der Tetra(*tert*-butylbi-phenyl)-Verbindung **31** gelang die Methylierung auf Grund der bereits erwähnten Schwerlöslichkeit der Verbindung nicht in zufriedenstellender Weise.



Schema 23: Zweifache Methylierung des Alkohols **36**.

Um die oben genannte Problematik der Unbeständigkeit der Methoxygruppen gegen Lawessons Reagenz zu umgehen, wurden Versuche unternommen, die OH-Gruppen zu reduzieren. Es lassen sich relativ einfach stark farbige Dihalogenide erzeugen, die endgültige Reduktion der Alkohol-Funktionen zum entsprechenden Kohlenwasserstoff **38** gelang trotz der Erprobung einiger Reduktionsmethoden (z. B. ZnCl_2/HI , $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$) nicht in zufriedenstellender Weise (Schema 24).



Schema 24: Einige getestete, aber erfolglose Reduktionsmethoden.^{95, 96, 97}

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Darstellung und Umsetzung im Fall der Tetraphenyl-Derivate bis zur Reduktion der OH-Gruppen sauber durchgeführt werden kann. Da der sterische Anspruch des Tetraphenyl-Derivats aller Voraussicht nach zu gering ist, scheint diese Verbindung zum Einsatz als Nukleophil bei der Synthese eines Thiolatliganden aber ohnehin ungeeignet. Die Darstellung und weitere Umsetzung der Tetrabiphenyl-Derivate, welche wahrscheinlich einen ausreichenden sterischen Anspruch gewährleisten würden, ist dagegen auf Grund von Löslichkeitsproblemen bei diesen Verbindungen nicht trivial zu bewerkstelligen.

Daher wurden die Versuche zur Synthese eines neuen sterisch anspruchsvollen *meta*-substituierten Nukleophils nach einiger Zeit wieder verworfen und es wurde im weiteren Verlauf der Arbeit auf andere Nukleophile zurückgegriffen.

3.1.6 Synthesen mit Imidazo[1,2-a]pyridin-Derivaten

3.1.6.1 Gründe für die Verwendung von Imidazo[1,2-a]pyridin-Derivaten und Synthese einfacher Derivate

Im weiteren Verlauf der Arbeit erfolgte eine Neuausrichtung von den zuvor verwendeten Benzimidazol-Derivaten zu Gunsten von Imidazo[1,2-a]pyridin-Derivaten. Dieses stellt ein an der 1- bzw. 2-Position pyridinannuliertes Imidazol dar. Ein Vorteil dieses Gerüsts gegenüber Imidazol oder Benzimidazol ist, dass hier sowohl die 1-Position, welche im Benzimidazol durch Methylierung geschützt werden muss, als auch die empfindliche 2-Position des Imidazols als Brückenkopfatome in den Pyridinsechsechring integriert sind. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Elektronendichte im Fünfring und somit am freien Elektronenpaar des Stickstoffes im Vergleich zum Benzimidazol wesentlich größer ist und somit ein deutlich stärkerer Elektronenschub zum Kupfer und daraus resultierend wiederum eine stärkere Bindung des Ethens im angestrebten ETR-Modell-Komplex zu erwarten ist.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, erklärt sich die Erhöhung der Elektronendichte im Fünfring durch die Aromatizität im Pyridiniumring, also durch Verschiebung von Elektronendichte vom Brückenkopf-Stickstoff zum Imidazo-Fünfring (Abbildung 26). Ein potentiell Problem bei Imidazo[1,2-a]pyridinen ist die aus dem gleichen Grund um einen Faktor von etwa 2000 (aus quantenmechanischen Berechnungen und experimentellen Studien)^{98,99} höhere nukleophile Reaktivität von Imidazo[1,2-a]pyridin **4** an der 3-Position im Vergleich zur analogen 5-Position im Imidazol.

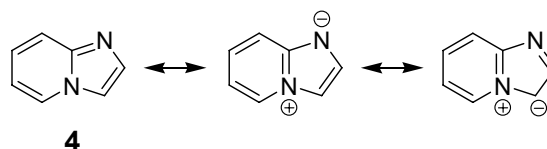
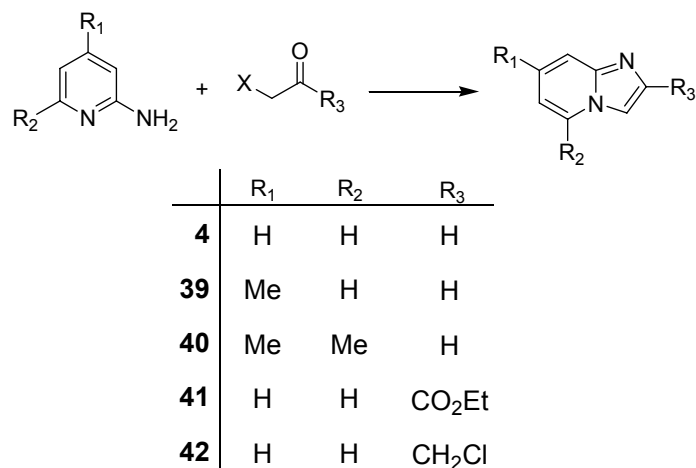


Abbildung 26: Erhöhte Elektronendichte an C3 und N1 im Imidazo[1,2-a]pyridin **4**.

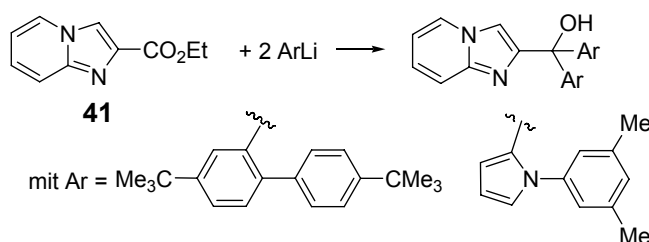
Imidazo[1,2-a]pyridine werden am häufigsten durch die von *Tschitschibabin* beschriebene Reaktion eines α -Halogenketons oder -aldehyds mit einem 2-Aminopyridin dargestellt.¹⁰⁰ Die Synthese einiger einfacher Derivate wurde durchgeführt,

unter anderem wurde ein zum vorher verwendeten 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäuremethylester **18a** analoger Imidazo[1,2-a]pyridin-2-carbonsäureethylester **41** synthetisiert (Schema 25).¹⁰¹



Schema 25: In dieser Arbeit durchgeführte Synthesen einfacher Imidazo[1,2-a]pyridin-Derivate nach *Tschitschibabin*.

Die Umsetzung des Imidazopyridin-2-carbonsäureethylesters **41** mit *ortho*-substituierten Aryllithiumverbindungen lieferte deutlich schlechtere Ausbeuten als die mit dem Benzimidazolester **18** beobachteten (Schema 26).



Schema 26: Umsetzung von Imidazo[1,2-a]pyridin-2-carbonsäureethylester **41** mit Lithiumorganyleen.

Da die Verwendung des Imidazopyridin-2-carbonsäureesters **41** vermutlich ohnehin zu den gleichen Problemen wie im Falle des 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäureesters **18** führen würde (Schwierigkeiten bei Umsetzung mit Lawessons Reagenz wegen möglicherweise zu starker Abschirmung des Alkohols durch *ortho*-substituierte Reste und geringer Stabilisierung des kationischen Zentrums bzw. zu geringer

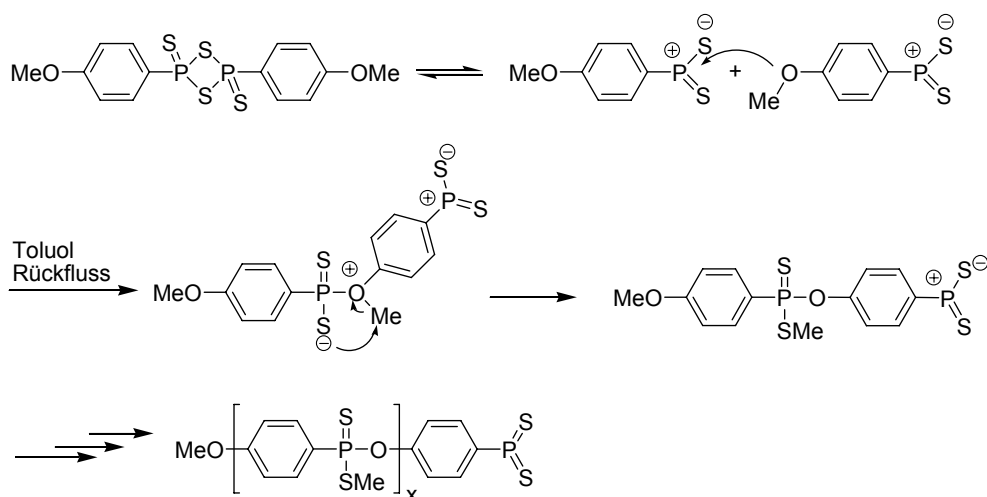
sterischer Anspruch mit *meta*-Terphenylderivaten) wurde im Folgenden ein neues Konzept zur Synthese eines Liganden verfolgt.

3.1.6.2 Liganden mit *o*-Aryllinker zwischen Heterocyclus und C-OH

Es hatte sich einerseits gezeigt, dass der sterische Anspruch des zu diesem Zeitpunkt verfügbaren *meta*-Terphenylderivats **29** zu gering ist, andererseits erwies sich die Synthese eines *meta*-substituierten Arylsubstituenten mit größerem sterischen Anspruch als nicht trivial. Mit *ortho*-substituierten Arylresten erwies sich dagegen die Umsetzung des Alkohols zum entsprechenden Thiol als problematisch. Um mit dem bereits bewährten *meta*-Terphenylderivat **29** ausreichenden sterischen Anspruch erreichen zu können, wurde ein neues Konzept entwickelt, welches unter anderem einen größeren sterischen Anspruch der heterocyclischen Komponente bewirken sollte.

Dieses Konzept beruht darauf, den *N*-Heterocyclus (aus den im vorhergehenden Kapitel geschilderten Gründen im Folgenden immer Imidazo[1,2-*a*]pyridin) nicht mehr wie bisher direkt an den Alkohol-Kohlenstoff zu binden, sondern C-OH und Heterocyclus über die 1- und die 2-Position eines Phenylenfragmentes zu verknüpfen. Außerdem sollte dieses Phenylenfragment in 3- und 4-Stellung Methoxysubstituenten enthalten. Diese *p*- bzw. *m*-ständigen OMe-Gruppen stabilisieren einerseits ein bei der Überführung des Alkohols zum Thiol eventuell auftretendes Carbokation und machen somit eine möglicherweise auftretende Reduktion des Alkohols unwahrscheinlicher. Auf der anderen Seite sind diese auch als dirigierende und blockierende Gruppen bei der Synthese der benötigten Startverbindungen hilfreich.

Aromatische Methoxygruppen sind im Gegensatz zu aliphatischen Methylethern relativ inert gegenüber Lawessons Reagenz (Lawessons Reagenz enthält selbst *p*-Anisylreste), da reaktivere sauerstoffhaltige Gruppen umgesetzt werden sollen. Bei längerem Erhitzen in siedendem Toluol in Abwesenheit anderer Reaktionspartner reagiert Lawessons Reagenz aber schließlich sogar langsam mit den „eigenen“ Methoxygruppen (Schema 27) und polymerisiert oder zersetzt sich.¹⁰²



Schema 27: Reaktion von Lawessons Reagenz mit „sich selbst“.

Außer der angesprochenen Erleichterung der Konversion des Alkohols ergibt dieses System eine bessere Abschirmung des Kupfer-Ethen-Fragmentes durch den Heterocyclus, als dies bei direkt an den Thiolat-Kohlenstoff gebundenem Imidazol der Fall gewesen ist.

Ein Grund dafür ist neben der Größe von Imidazopyridin verglichen mit Imidazol, dass hier ein sich faltender Cupra-Siebenring gebildet werden würde, woraus sich eine bessere sterische Abschirmung des Kupfers verglichen mit dem bisher stets angestrebten Cupra-Fünfring ergibt (Abbildung 27). Es war geplant auf die vorhandenen *m*-Terphenyl-Reste zurückzugreifen, mit welchen eine erfolgreiche Umsetzung zum Thiol mit Lawessons Reagenz im Falle des von *B. F. Straub* dargestellten Imidazol-Derivats **7** möglich war. Um den sterischen Anspruch des Heterocyclus zu maximieren, sollte des Weiteren nach Möglichkeit ein am Sechsring substituiertes Imidazopyridin-Derivat verwendet werden.

Die Überlegungen führten zu der in der folgenden Abbildung 27 rechts gezeigten Zielstruktur **43**.

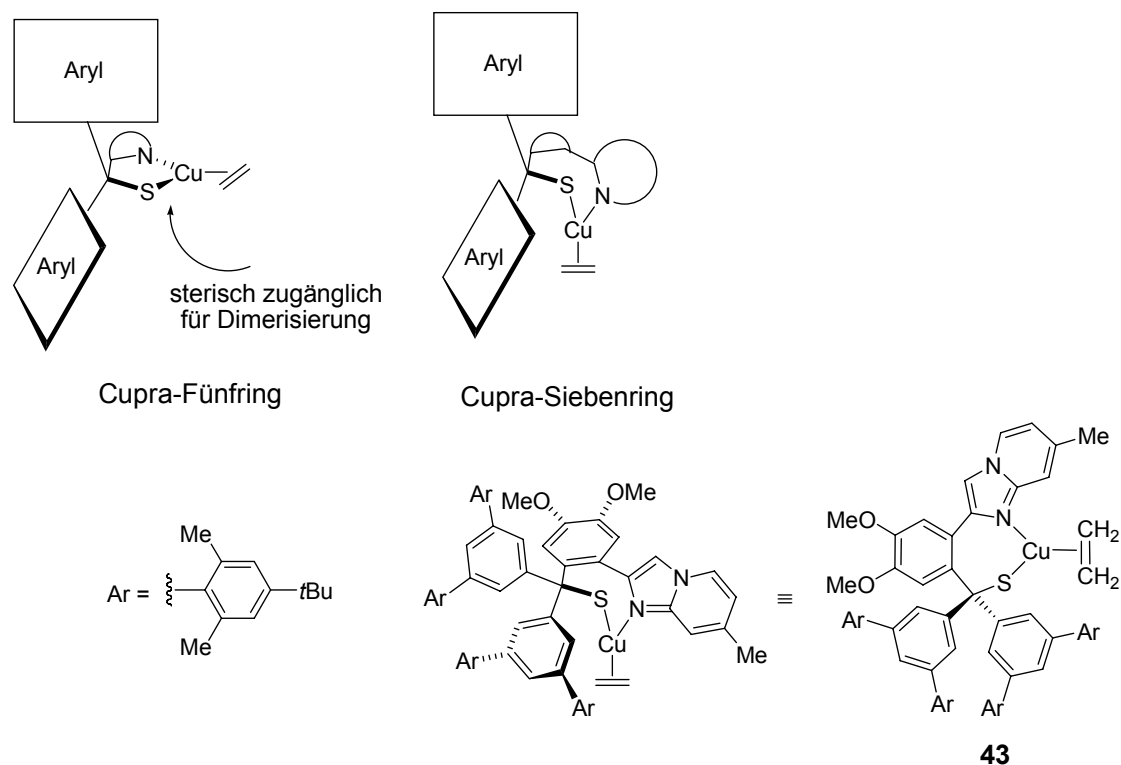


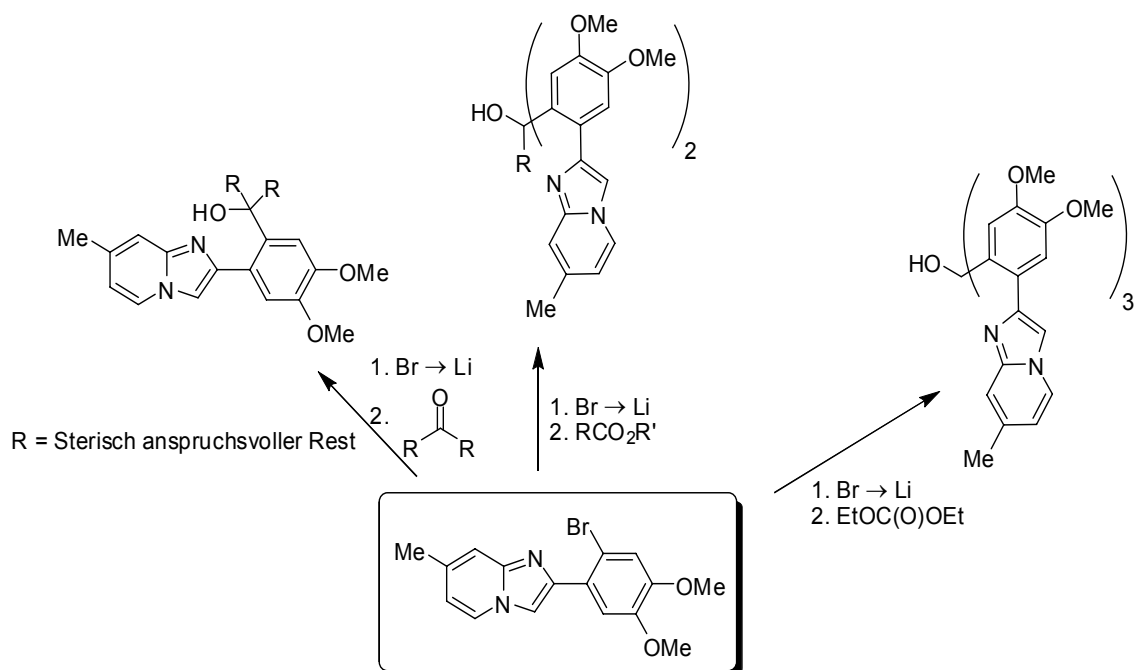
Abbildung 27: Bessere sterische Abschirmung von planaren Fünfringen (links oben) hin zu gefaltetem Siebenring (oben Mitte) sowie Zielstruktur **43** mit Cupra-Siebenring (unten).

Im Vergleich zum von *J. Keller* dargestellten Liganden **9** mit einem makrocyclischen Cupra-Ring, sollte in diesem Fall noch ein ausreichender S-Cu-N-Winkel gegeben sein, um eine Koordination von Ethen erreichen zu können. Die bisher problematische Konversion des Alkoholvorläufers über ein Carbokation in ein Thiol sollte den vorherigen Erfahrungen gemäß bei Verwendung eines *m*-Terphenylderivats sterisch dabei nicht behindert werden. Es wurde vermutet, dass in diesem Fall die sterische Abschirmung des Kupfer-Fragmentes ausreichen würde, um eine Dimerisierung zu verhindern.

3.1.6.3 2-Phenylimidazopyridin als nukleophiles Synthon

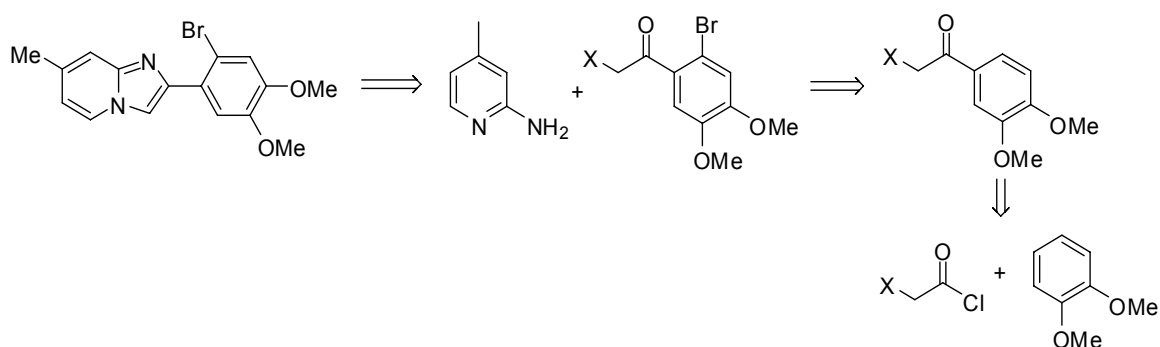
Um die oben gezeigte Struktur **43** zu realisieren, wurde zunächst der Ansatz verfolgt, die 2-Phenylimidazopyridineinheit als Nukleophil in das Zielmolekül einzuführen und zu diesem Zweck ein 2-(2-Brom-4,5-dimethoxy)imidazopyridin **44** darzustellen,

welches nach Brom-Lithium-Austausch mit geeigneten Elektrophilen umgesetzt werden kann (Schema 28).



Schema 28: 2-(2-Bromphenyl)imidazopyridin-Derivat **44** und Verwendungsmöglichkeiten zur Darstellung sterisch anspruchsvoller Alkohole.

Zur Realisierung der Synthese von Verbindung **44** wurde folgender Plan entwickelt (Schema 29). Die Synthese verwendet einfache und günstige Edukte und besitzt nur drei Stufen.



Schema 29: Retrosynthese von 2-(2-Brom-4,5-dimethoxy)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin **44**.

Die Synthese des gewünschten Imidazopyridinderivats geht vom günstigen Veratrol (1,2-Dimethoxybenzol) aus. Dieses lässt sich in ordentlichen Ausbeuten mit Chlor-

acetylchlorid und Aluminiumchlorid in einer *Friedel-Crafts*-Acylierung umsetzen.¹⁰³ Da die Methoxygruppen durch die starke Lewis-Säure AlCl_3 teilweise gespalten werden und die freien Hydroxygruppen spätere Reaktionen (Br/Li-Austausch, Reaktion mit Lawessons Reagenz) stören würden, müssen die Methoxygruppen durch Umsetzung mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Dichlormethan regeneriert werden.

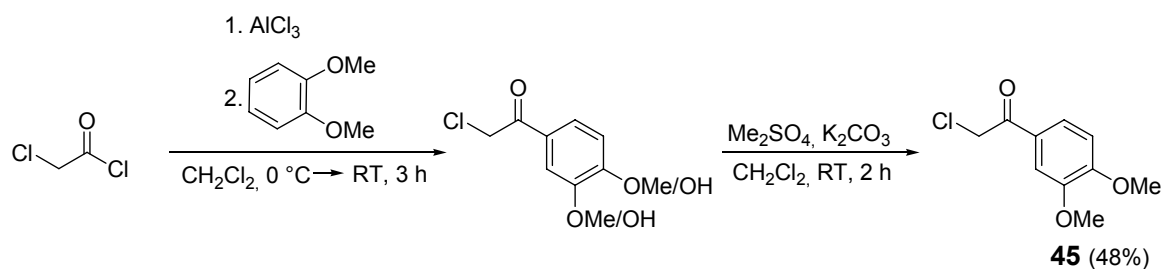
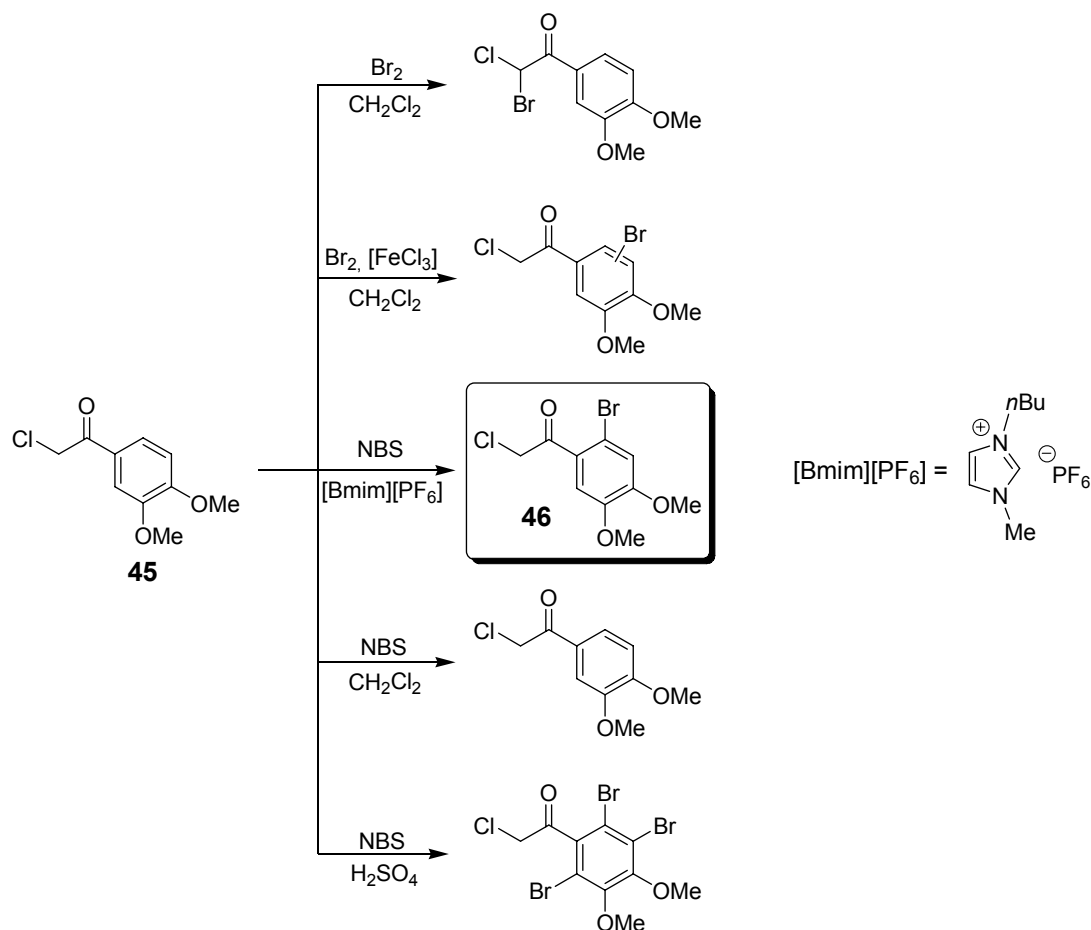


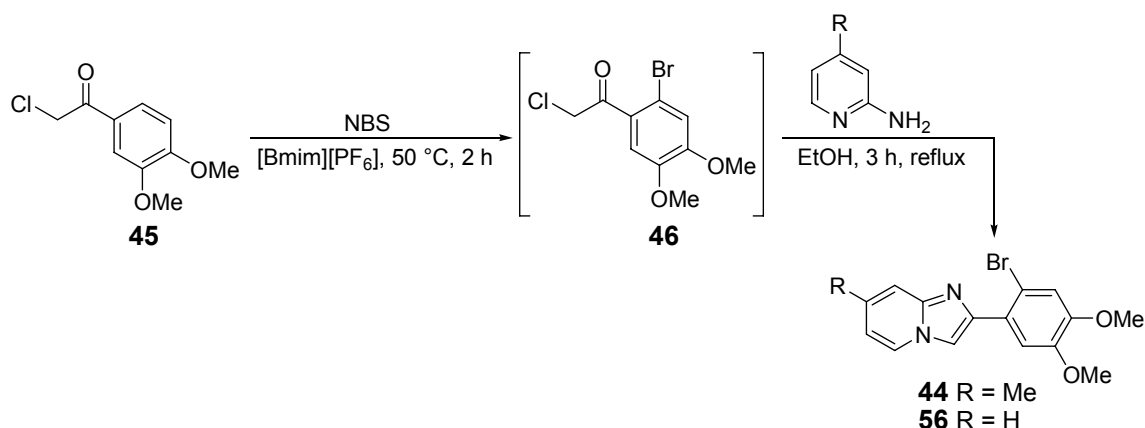
Abbildung 28: *Friedel-Crafts*-Acylierung von Veratrol mit Chloroacetylchlorid.

Die anschließende Bromierung des ω -Chlor-3,4-dimethoxyacetophenons **45** in der 6-Position erweist sich als nicht trivial. Die besten Ergebnisse liefert die Umsetzung mit NBS in der ionischen Flüssigkeit 1-*n*-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphat ($[\text{Bmim}][\text{PF}_6]$).¹⁰⁴ Nur bei Verwendung von NBS in diesem Lösungsmittel $[\text{Bmim}][\text{PF}_6]$ wird die gewünschte 6-Selektivität erzielt. Andere Reagenzien oder Lösungsmittel liefern entweder eine Bromierung der Seitenkette ($\text{Br}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), Mehrfach-Bromierungen ($\text{NBS}/\text{H}_2\text{SO}_4$), keine Reaktion ($\text{NBS}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) oder unzureichende Selektivität ($\text{Br}_2/\text{kat. FeCl}_3$) (Übersicht siehe Schema 30).



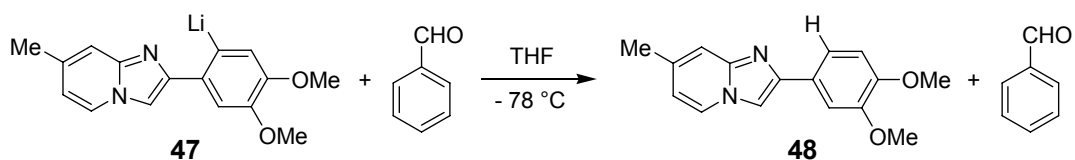
Schema 30: Umsetzung von ω -Chlor-3,4-dimethoxyacetophenon **45** mit Bromierungsreagenzien.

Da auch bei der Reaktion mit NBS in $[\text{Bmim}][\text{PF}_6]$ nach einer Reaktionszeit von etwa zwei Stunden und einem Umsatz von ca. 85 % die Bildung von bei der Folgereaktion störenden mehrfach bromierten Spezies einsetzt, wurde die Reaktion an dieser Stelle abgebrochen. Da verbleibendes ω -Chlor-3,4-dimethoxyacetophenon **45** nicht ohne Weiteres vom Produkt **46** abgetrennt werden kann, es die weitere Umsetzung aber auch nicht stört, hat es sich bewährt, das Rohprodukt direkt mit 2-Amino-4-picolin (oder 2-Aminopyridin) in siedendem Ethanol weiter zum Imidazopyridin **44** umzusetzen (Schema 31).¹⁰⁵ Nach dieser Stufe kann das verbliebene ω -Chlor-3,4-dimethoxyacetophenon **45** durch eine Säulenfiltration abgetrennt werden.



Schema 31: Bromierung des ω -Chloracetophenons **45** und anschließende Reaktion zum Imidazo[1,2-a]pyridinabkömmling **44**.

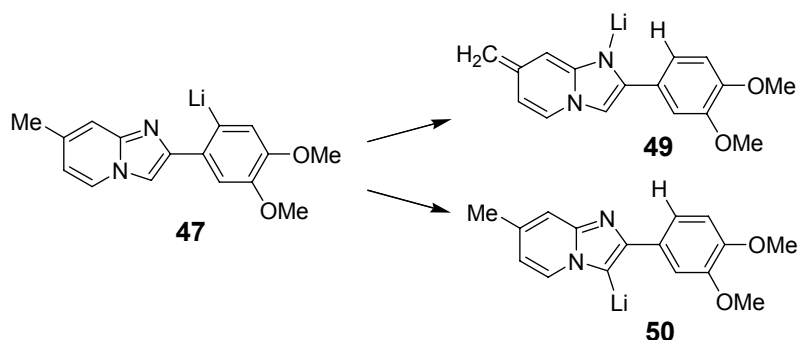
Die bereits in Schema 28 skizzierte geplante Umsetzung von Verbindung **44** mit geeigneten Elektrophilen nach Br/Li-Austausch gelang nicht. Es lässt sich leicht zeigen (GC-MS, NMR, Isolation der defunktionalisierten Verbindung **48**), dass der Br/Li-Austausch statt findet. Jedoch wurde auch bei Versuchen, die gebildete Aryllithiumverbindung mit einem einfachen Elektrophil (z. B. Benzaldehyd) umzusetzen stets nur die defunktionalisierte Verbindung **48** im Gemisch mit dem Elektrophil isoliert (Schema 32).



Schema 32: Erfolgreiche Umsetzung der lithiierten Verbindung **47** mit Benzaldehyd als Elektrophil.

Ein möglicher Grund hierfür ist die Schwerlöslichkeit der Verbindung **44** in Et_2O , welche die Verwendung von THF als Lösungsmittel notwendig macht. Dies ist als Lösungsmittel selbst ungeeignet, da es möglicherweise zu acide ist und die Lithium-Verbindung **47** protoniert, bevor diese mit dem Elektrophil abreagieren kann. Dieser Effekt tritt aber auch in anderen Lösungsmitteln wie Anisol oder Anisol/Diethylether-Mischungen auf. Eine weitere Erklärung ist, dass die Lithium-Spezies untereinander

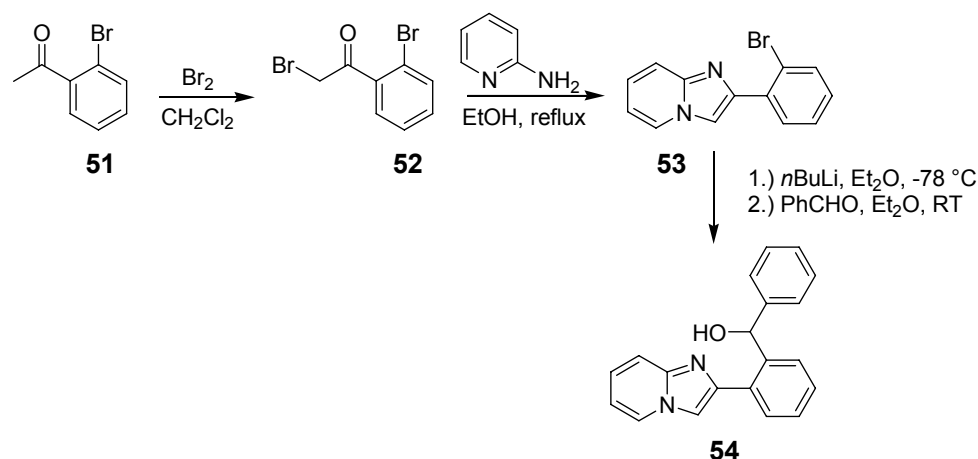
eine Umprotonierungsreaktion zu einer chinoiden Spezies **49** (Schema 33) oder eine Deprotonierung der relativ aciden 3-Position des Imidazopyridins eingehen.



Schema 33: Möglicherweise auftretende Umprotonierungs-Folgereaktionen.

Ein Hinweis auf die Richtigkeit der ersten These ist die Beobachtung, dass bei Verwendung des Derivats ohne die beiden Methoxygruppen **53**, welches in Ether löslich ist, eine erfolgreiche Umsetzung mit Benzaldehyd beobachtet werden kann (Schema 34). Allerdings ist diese Verbindung auf Grund der erschwerten Zugänglichkeit der Vorläuferverbindung (*o*-Brom- α -bromacetophenon **52**) dem Dimethoxyderivat unterlegen. Während das Vorläufermolekül der Dimethoxyverbindung (ω -Chlor-2-brom-4,5-dimethoxyacetophenon **46**) aus günstigen Verbindungen (Veratrol, Chloracetylchlorid, NBS) synthetisiert werden kann, muss das relativ teure *o*-Bromacetophenon **51**, welches für die Synthese der Verbindung ohne Methoxygruppen benötigt wird, in kleinen Mengen käuflich erworben werden.

Außerdem sind die Methoxygruppen, wie im voran gegangenen Kapitel erläutert wurde, nicht nur als dirigierende Gruppen für die Synthese, sondern auch wegen der Erhöhung der Elektronendichte am Alkoholkohlenstoff im angestrebten tertiären Alkohol wünschenswert.

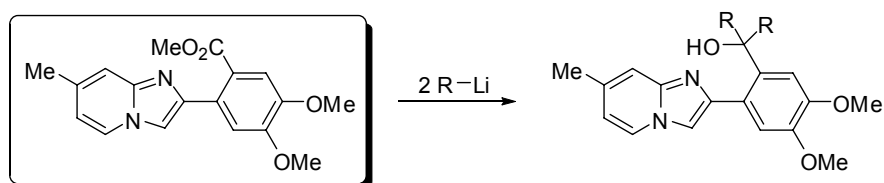


Schema 34: Synthese und Umsetzung eines analogen Imidazopyridin-Derivats **53** ohne Methoxygruppen.

Wäre dagegen die Ausbildung der chinoiden Struktur der entscheidende Grund für die beobachteten Schwierigkeiten, so läge ein möglicher Ausweg in der Verwendung des am Imidazopyridin-Sechsring nicht methylierten Derivates **55**. Dessen Synthese und Reinigung erwies sich als schwieriger als im Fall des Methylderivats, da erstere Verbindung wesentlich schlechter kristallisiert. Da aber auch mit diesem Derivat keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden konnten und auch Versuche über einen alternativen Br/Mg-Austausch zum Ziel zu gelangen nicht erfolgreich waren, wurde die Strategie weg vom beschriebenen 2-(2-Bromphenyl)imidazopyridin zugunsten der im Folgenden beschriebenen Synthese modifiziert.

3.1.6.4 2-Phenylimidazopyridin als elektrophiles Synthon

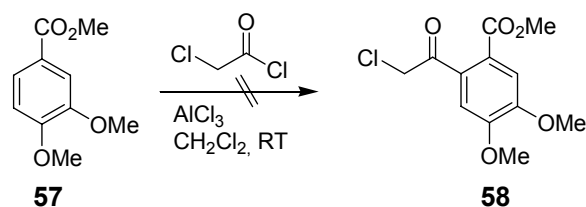
Da die im voran gegangenen Kapitel erläuterten Bemühungen des Einsatzes von 2-Phenylimidazopyridin als Nukleophil nicht erfolgreich waren, wurde anschließend der Ansatz verfolgt, dieses als Elektrophil zu verwenden. Zu diesem Zweck musste eine zur Zielverbindung des letzten Kapitels analoge Verbindung **56** mit einer Carbonsäureester-Einheit statt des Bromsubstituenten synthetisiert werden. Zwar erwies sich die Synthese etwas schwieriger als im Falle des 2-(2-Bromphenyl)imidazopyridins, jedoch konnte diese dafür erfolgreich mit Aryllithium-Verbindungen zu tertiären Alkoholen umgesetzt werden (Schema 35).



Schema 35: Neue Zielverbindung **56** und deren anschließende Umsetzung zu tertiären Alkoholen.

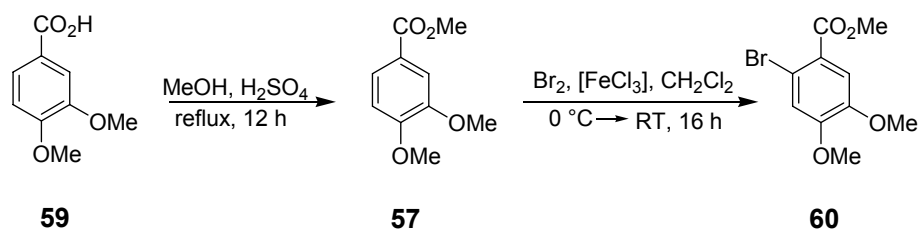
Als Ausgangssubstanz diente die günstige, käufliche 3,4-Dimethoxybenzoesäure **59**, welche sich säurekatalysiert mit Methanol in guten Ausbeuten verestern lässt (Schema 37).¹⁰⁶

Die ursprüngliche Idee, das zur Synthese des Imidazopyridingerüsts benötigte α -Halogenacetophenonderivat analog der im vorher gehenden Kapitel beschriebenen Synthese durch *Friedel-Crafts*-Acylierung von 3,4-Dimethoxybenzoesäuremethylester **57** mit Chloracetylchlorid herzustellen, erwies sich als nicht durchführbar. Die *Friedel-Crafts*-Reaktion, welche im Fall von 1,2-Dimethoxybenzol recht gut funktioniert, findet in diesem Fall nicht statt. Naheliegende Ursache ist die desaktivierende Wirkung der Methoxycarbonylgruppe auf den Aromaten (Schema 36).



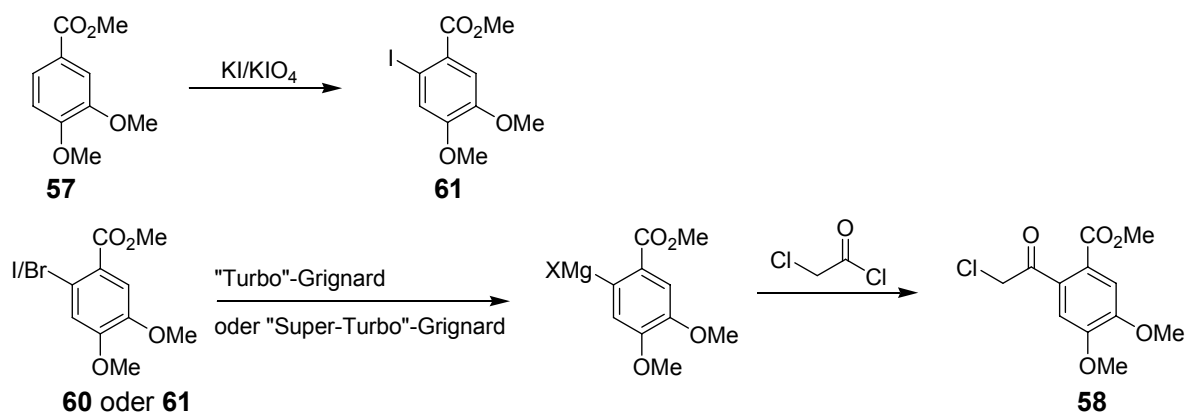
Schema 36: Geplante *Friedel-Crafts*-Reaktion mit 3,4-Dimethoxybenzoesäuremethylester **57**.

Da sich diese Herangehensweise als nicht praktikabel erwies, wurde 3,4-Dimethoxybenzoesäuremethylester **57** zunächst mit Brom unter FeCl_3 -Katalyse mit guter Selektivität an der 6-Position des Aromaten bromiert. Das Rohprodukt kann aus Diethylether umkristallisiert werden und Verbindung **60** lässt sich in ordentlichen Ausbeuten als weißer Feststoff erhalten (Schema 37).



Schema 37: Veresterung und Bromierung von 3,4-Dimethoxybenzoesäure **59**.

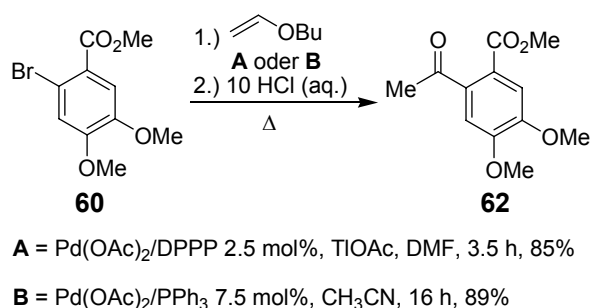
Zunächst wurde versucht, vom 2-Brom-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester **60** über Br/Mg-Austausch und anschließende Umsetzung mit Chloracetylchlorid zu einem α -Chlorketon **58** zu gelangen.¹⁰⁷ Allerdings gelang im Fall des Bromaromaten, selbst mit aktiven Austauschreagenzien wie „Turbo-Grignard“ oder „Super-Turbo-Grignard“, kein erfolgreicher Br/Mg-Austausch.¹⁰⁸ Ein Br/Li-Austausch ist naturgemäß nicht möglich, da dafür benötigtes *n*-BuLi unter Alkylierung des Esters reagieren würde. Der Weg über den analogen 2-Iodaromaten **61** wurde aufgrund synthetischer Schwierigkeiten aufgegeben. Zwar gelingt die Synthese des Iodaromaten prinzipiell mit KIO₄/KI, jedoch sind die Ausbeuten bei dieser Reaktion mäßig und eine einfache Reinigung durch Umkristallisieren ist nicht möglich (Schema 38).¹⁰⁹



Schema 38: Synthese von 2-Iod-4,5-dimethoxybenzoesäure **61** und geplante Synthese des α -Halogenacetophenons **58** durch Halogen/Magnesium-Austausch.

Aus diesem Grund wurde die Darstellung des benötigten α -Halogenketons in Anlehnung an eine literaturbekannte Prozedur beschrieben.¹¹⁰ Hierbei wird zunächst der Bromaromat **60** in einer Heck-Reaktion mit *n*-Butylvinylether gekuppelt. Der dabei

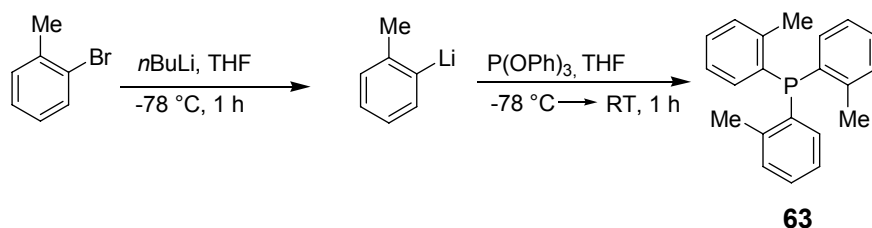
gebildete Enolether **64** liefert nach saurer Hydrolyse das Acetophenonderivat **62**. Allerdings wurde die Vorschrift etwas abgewandelt, da nach dieser zwar gute Ausbeuten und Regioselektivitäten in einer annehmbaren Reaktionszeit erzielt werden, dafür allerdings giftiges Thalliumacetat und teures Bis(diphenylphosphino)propan (DPPP) als Hilfsreagenzien verwendet werden. Die Verwendung dieser Zusätze kann jedoch für das Erreichen der gewünschten α -Selektivität nicht allein entscheidend sein, da in der gleichen Quelle auch bei Verwendung von Ph_3P als Hilfsligand ohne weitere Zusätze gute Regioselektivitäten erzielt werden. Allerdings muss im zweiten Falle eine Reaktionszeit von 16 Stunden und vor allem ein Katalysatorbedarf von 7.5 mol% in Kauf genommen werden (Schema 39).



Schema 39: Heck-Kupplung von 2-Brom-3,4-dimethoxybenzoesäuremethylester **60** an *n*-Butylvinylether nach *L. Castedo et al.*

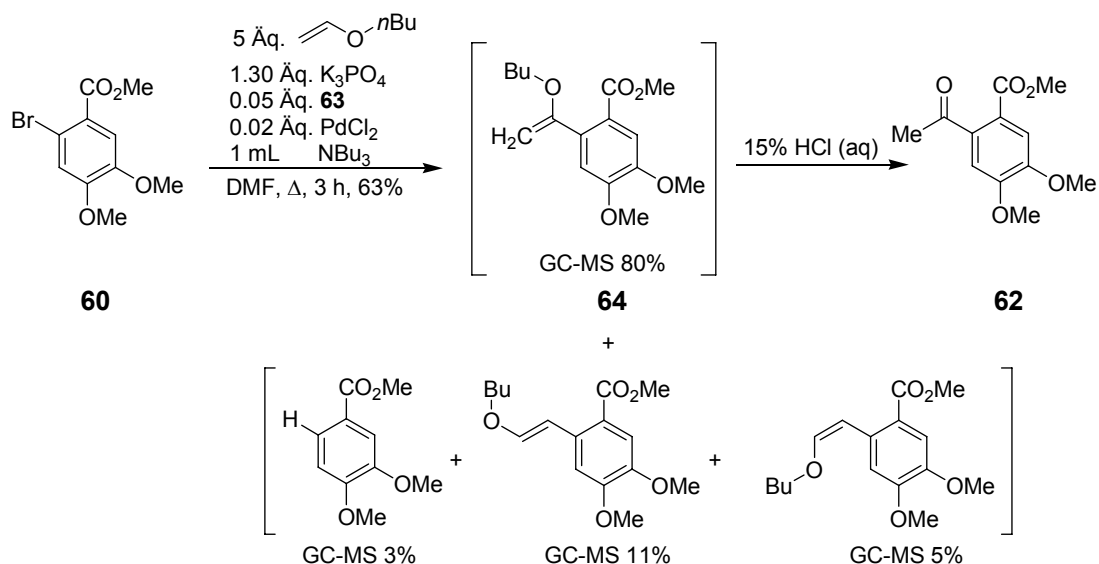
Da die in der Literatur beschriebenen Bedingungen entweder teure und giftige Hilfsreagenzien nutzen oder einen hohen Katalysatormetallbedarf und lange Reaktionszeiten in Kauf nehmen, wurden Versuche unternommen, die Bedingungen für die Heck-Reaktion zu modifizieren.

Letztlich wurde die Reaktion mit Tri(*ortho*-tolyl)phosphan $\text{P}(\text{oTol})_3$ **63** als Hilfsligand in DMF bei 150 °C durchgeführt. Die hohe Aktivität von $\text{Pd-P}(\text{oTol})_3$ -Komplexen in polaren, aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise DMF ist literaturbekannt, ebenso wie die Tatsache, dass die Verwendung dieses Liganden die Bildung von, in diesem Fall gewünschtem, α -Vinylierungsprodukt begünstigt.¹¹¹ Darüber hinaus ist $\text{P}(\text{oTol})_3$ einfach und günstig ausgehend von 2-Bromtoluol und $\text{P}(\text{OPh})_3$ darstellbar (Schema 40).¹¹²



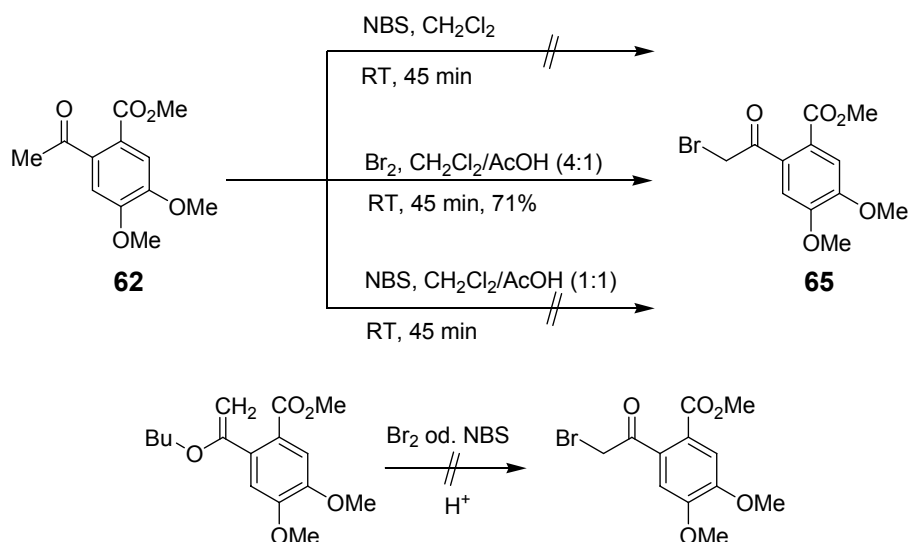
Schema 40: Synthese von Tri-(*o*-tolyl)-phosphan **63** für die *Heck*-Reaktion.

Pd(OAc)₂ wurde durch das etwas günstigere PdCl₂ ersetzt, als Base wurde festes K₃PO₄ eingesetzt und es wurde der Reaktion ein wenig Tributylamin zur Katalysatoraktivierung zugesetzt. Mit 1.5 mol% PdCl₂ erhält man innerhalb von 150 Minuten vollständigen Umsatz, allerdings nur zu etwa 80 % die erwünschte α -Selektivität (laut GC-MS-Analyse, Nebenprodukte: *cis*- und *trans*- β -Vinylierungsprodukt und 3,4-Dimethoxybenzoesäuremethylester **57** durch Reduktion des Startmaterials, siehe Schema 41). Aus diesem Rohprodukt lässt sich aber das gewünschte Hydrolyseprodukt (2-Acetyl-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester **62**) durch einfaches Umkristallisieren nahezu quantitativ und sauber isolieren (63 % Ausbeute). Der im Vergleich zur Literatur geringeren Ausbeute steht entgegen, dass bei den modifizierten Reaktionsbedingungen ohne teure und giftige Hilfsreagenzien auskommen wird und nur 1.5 mol% statt 7.5 mol% Palladiumsalz verwendet wird (Schema 41). Erwähnenswert ist weiterhin, dass die *Heck*-Reaktion inhibiert wird, wenn bei der Aufarbeitung der vorhergehenden Bromierungsreaktion wässrige Na₂S₂O₃-Lösung verwendet wird. Vermutlich sind dadurch eingebrachte Spuren von elementarem Schwefel ursächlich. Bewährt hat sich dagegen die Aufarbeitung mit Natriumsulfit Na₂SO₃.



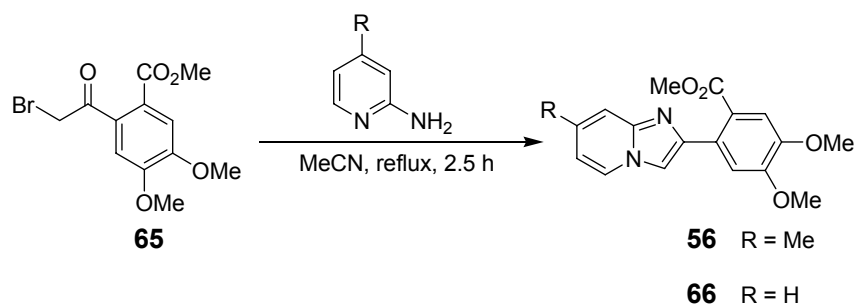
Schema 41: Heck-Reaktion unter modifizierten Bedingungen sowie Hydrolyse des Enolethers **64**.

Die Bromierung der Seitenkette des Acetophenons **62** wird ebenfalls in Analogie zur Vorschrift von *L. Castedo et al.* durchgeführt, allerdings wird als Lösungsmittel eine Dichlormethan/Eisessig- anstatt einer Toluol/Eisessig-Mischung verwendet. Zwar ist die erreichte Ausbeute geringer (71 %) als die in der Literatur beschriebene (90 %), allerdings entsteht bei der in Schema 42 gezeigten Vorgehensweise kein tränenreizendes Benzylbromid als Nebenprodukt. Zudem wurde auch bei Durchführung der Reaktion unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen nicht die dort genannte Ausbeute erreicht. Darüber hinaus wurde versucht, Verbindung **65** mit dem alternativen Bromierungsreagenz NBS darzustellen, um die Arbeit mit elementarem Brom zu vermeiden, jedoch konnte weder mit Dichlormethan noch mit einer Mischung aus Dichlormethan/Eisessig als Lösungsmittel das gewünschte Produkt isoliert werden. Versuche, die bei der Heckreaktion gebildeten Enolether direkt zu bromieren, waren ebenfalls nicht erfolgreich (Schema 42).



Schema 42: Ansätze zur Bromierung des Acetophenons **62**.

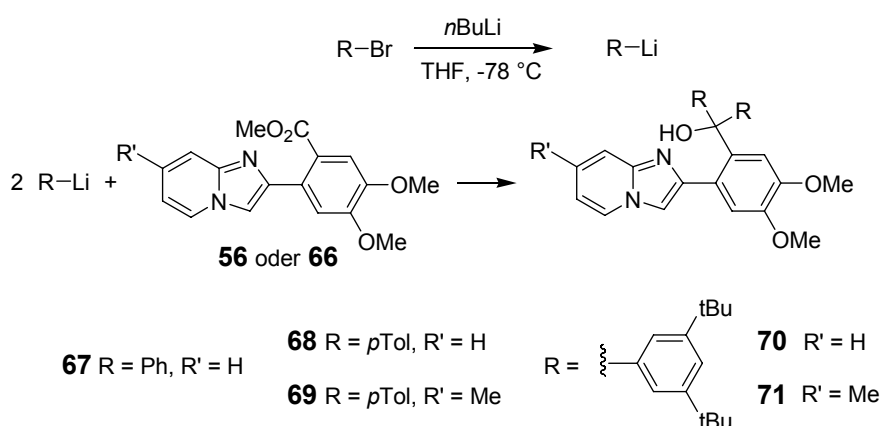
Wie aus Schema 43 ersichtlich ist, wird das gewünschte Imidazopyridin **56** ausgehend von α -Bromketon **65** und 2-Amino-4-methylpyridin in einer *Tschitschibabin*-Synthese durch Erhitzen unter Rückflussbedingungen in Acetonitril für 2.5 h in mäßigen Ausbeuten (im günstigsten Fall 49 %) dargestellt.¹¹³ Bemerkenswert ist, dass die Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel eine essentielle Rolle zu spielen scheint. Zunächst unternommene Versuche, die Kondensation in bei vorherigen Synthesen bewährten Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Aceton, Methanol, Ethanol oder Chloroform durchzuführen, schlugen fehl. Ob bei der Reaktion als Base ein Überschuss (2-3 Äquivalente) des 2-Aminopyridinderivates oder eine billigere Hilfsbase wie Kaliumcarbonat eingesetzt wird, beeinflusst die Ausbeute ebenso wie die Verwendung von 2-Aminopyridin oder -picolin kaum. Tendenziell ist die Ausbeute etwas besser, wenn ein großer Überschuss an 2-Aminopyridinderivat eingesetzt wird, allerdings steht die leichte Verbesserung der Ausbeute in keinem Verhältnis zu den Mehrkosten durch die Verwendung dieses Überschusses. Auf Grund des größeren sterischen Anspruchs des methylierten Derivates wurde hauptsächlich dieses im weiteren Verlauf der Synthese verwendet.



Schema 43: Synthese der Imidazopyridine **56** und **66**.

3.1.6.5 Umsetzung der dargestellten Ester mit Lithiumorganylen

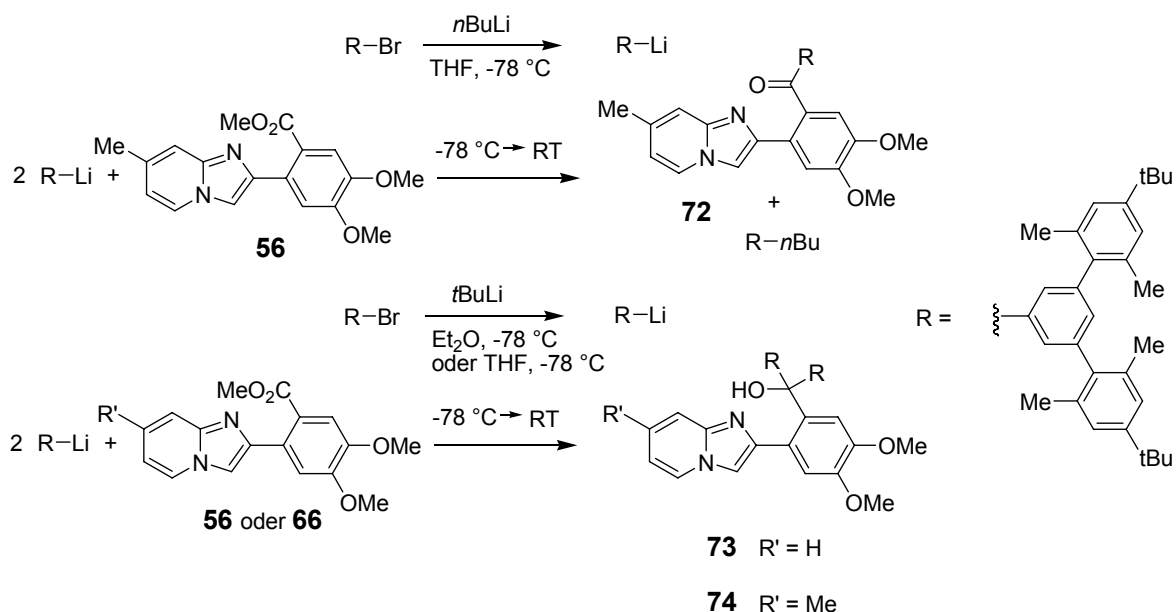
Die hergestellten Ester lassen sich relativ problemlos mit zwei Äquivalenten einer Lithium-organischen Verbindung in Ether oder THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zum entsprechenden tertiären Alkohol umsetzen. Auf diesem Wege wurden die beiden Ester mit Phenyllithium, *p*-Tolylolithium und 3,5-Di-*tert*-butyl-phenyllithium umgesetzt (Schema 44).



Schema 44: Umsetzung der dargestellten Ester **56** und **66** mit verschiedenen Li-Organylen zu den tertiären Alkoholen **67-71**.

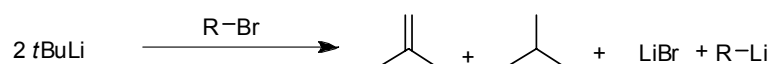
Wird jedoch das sterisch anspruchsvolle Terphenylderivat **29** verwendet, erfolgt bei tiefen Temperaturen nur ein einmaliger Angriff an die Estergruppe zum entsprechenden Keton **72**. Wird der Br/Li-Austausch mit *n*-BuLi durchgeführt, so wird auch beim Erwärmen auf RT nicht der gewünschte tertiäre Alkohol erhalten, sondern neben oben genanntem Keton das entsprechende Substitutionsprodukt der Lithium-Verbindung mit Brombutan. Hier zeigt sich deutlich der reaktionsverlangsamende Effekt

sterischer Abschirmung. Aus elektronischen Gründen reagieren bei Raumtemperatur Ketone fast immer schneller ab als ihre Esteranaloga – hier ist die Reaktivitätsreihenfolge invertiert. Eine erfolgreiche Umsetzung zu den tertiären Alkoholen **73** und **74** lässt sich jedoch durch Verwendung von zwei Äquivalenten *t*-BuLi für den Br/Li-Austausch erreichen (Schema 45).



Schema 45: Umsetzung des Esters mit Terphenyllithium-Verbindung nach Lithiierung mit *n*-BuLi (oben) und mit *t*-BuLi (unten).

Das überschüssige *t*-BuLi reagiert mit dem entstehenden *tert*-Butylbromid zu Isobutan, Isobuten und Lithiumbromid ab, so dass nur unreaktive Nebenprodukte entstehen, die bei Raumtemperatur entweder gasförmig sind oder leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden können (Schema 46).



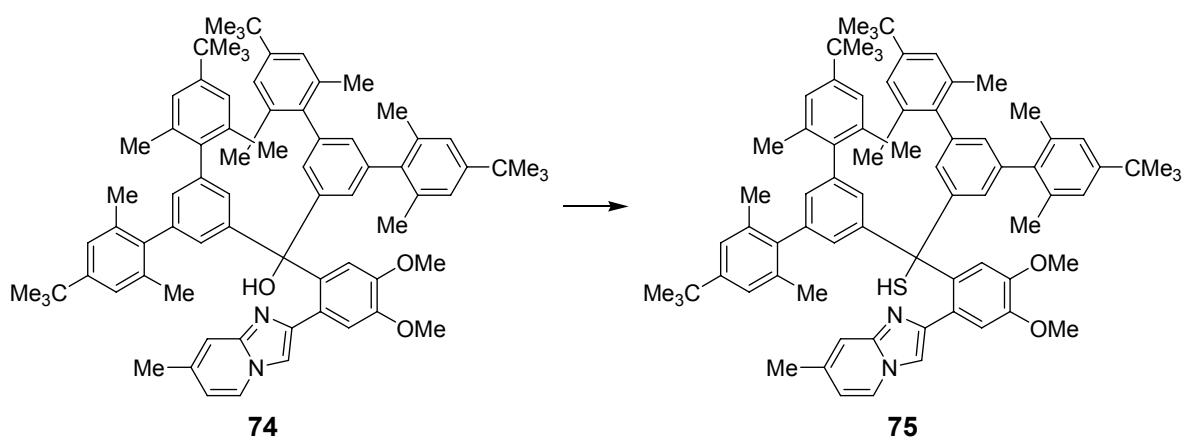
Schema 46: Umsetzung eines Bromaryls mit *tert*-Butyllithium.

Alle dargestellten Alkohole zeigen eine starke Tieffeldverschiebung des Hydroxy-Protons ($\delta = \sim 9\text{-}10$ ppm), was auf eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der OH-Gruppe und dem Imidazo-Stickstoff schließen lässt.

Der sterisch anspruchsvolle Alkohol **74** wird in befriedigenden Ausbeuten (48 %) als gelbliches Pulver erhalten, das als Feststoff und in Lösung bei 366 nm intensive gelb-grüne Fluoreszenz zeigt.

3.1.6.6 Versuche zur Überführung des Alkohols **74** ins Thiol **75**

Da nur Thiole mit einem sehr großen sterischen Anspruch als potentielle Liganden von Interesse sind, wurde die Synthese eines Thiols nur am Bis(terphenyl)system versucht (Schema 47). Jedoch erwies sich die Überführung des Alkohols **74** in das entsprechende Thiol **75** trotz der positiven Erfahrungen mit anderen zweifach *meta*-Terphenyl-substituierten Alkoholen als nicht trivial.



Schema 47: Geplante Synthese eines sterisch anspruchsvollen Thiols **75** aus dem entsprechenden Alkohol **74**.

In erster Linie wurde die Reaktion des Alkohols **74** mit Lawessons Reagenz **14** untersucht. Allerdings konnte eine Umsetzung zum Thiol **75**, weder in der Kälte noch in der Wärme, auch durch die Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel nicht erreicht werden. Wird in der Kälte umgesetzt, wird höchstens eine Anlagerung von Lawessons Reagenz an den Imidazostickstoff beobachtet. Bei Durchführung der Reaktion in der Wärme, werden je nach Reaktionsbedingungen unterschiedliche Produktgemische erhalten.

Diese setzen sich in der Regel aus nicht umgesetztem Alkohol und den im Folgenden so bezeichneten Produkten **76** und **77**, sowie mitunter anderen Nebenprodukten zusammen. **76** und **77** zeigen im ESI-MS-Spektrum beide die Masse 1073.68, was bezogen auf den Alkohol $[M-OH]^+$ entspricht. Aus NMR-Daten wurden folgende Strukturen von **76** und Produkt **77** postuliert (Abbildung 29):

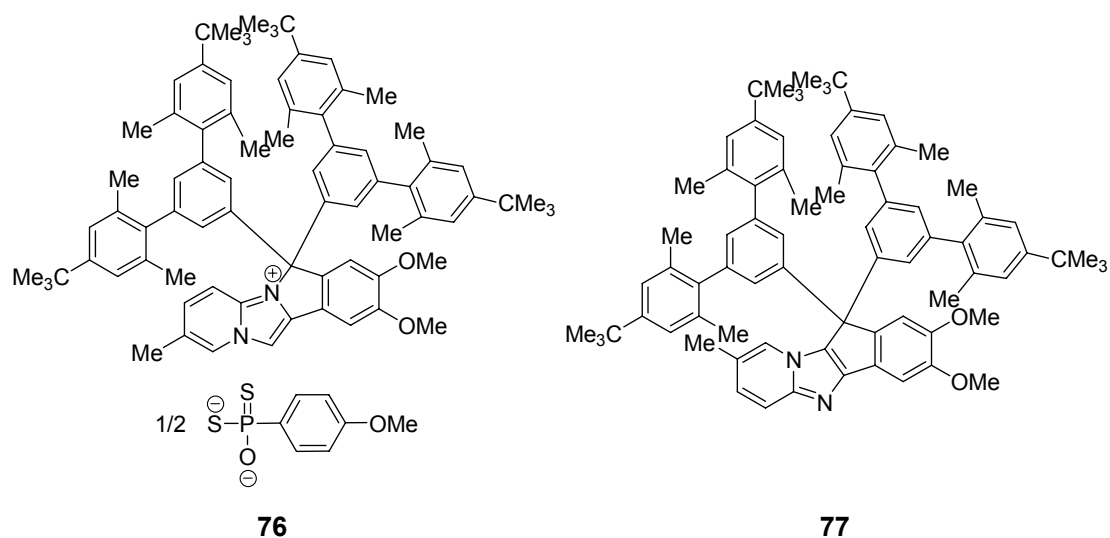
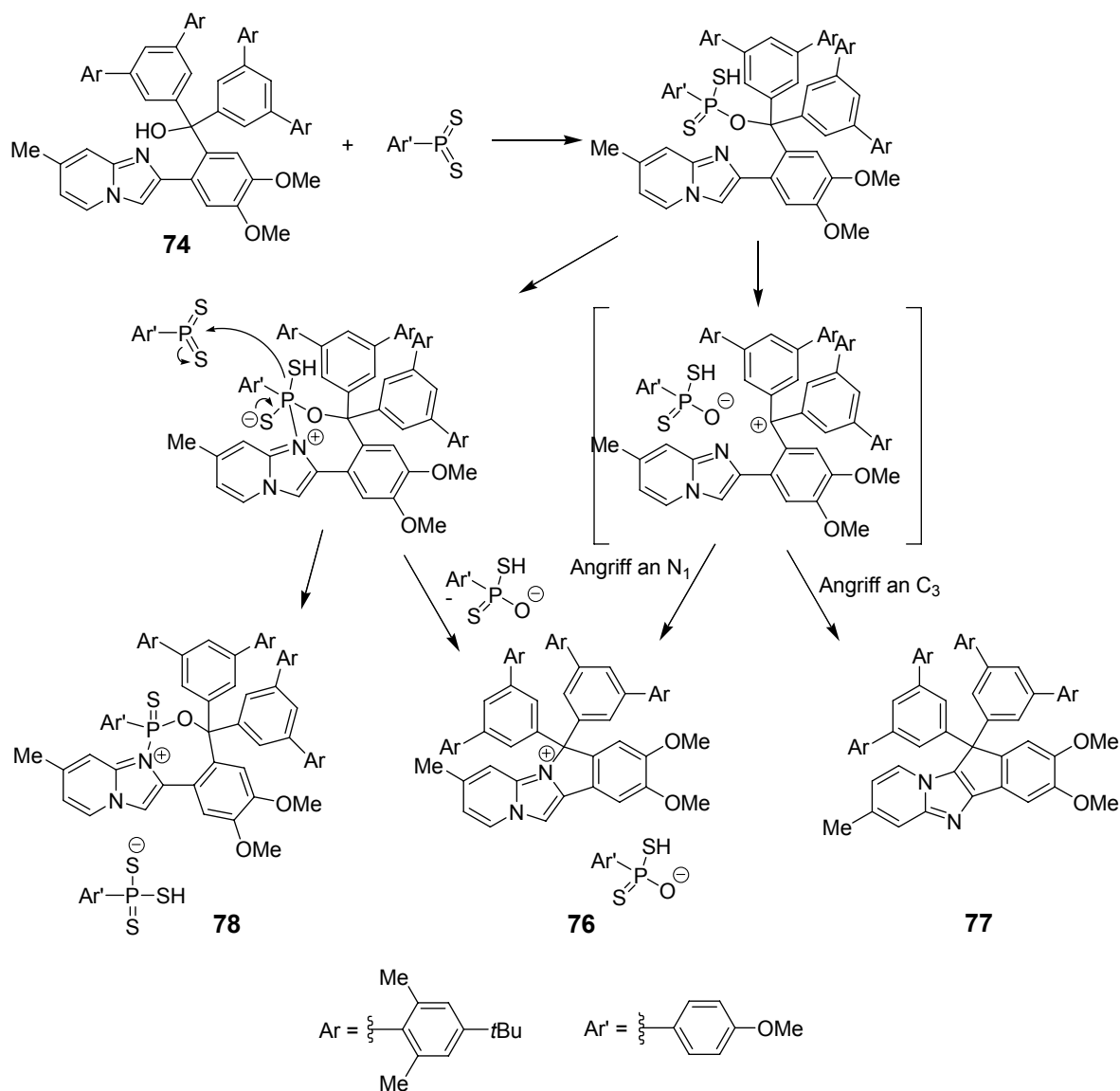


Abbildung 29: Wahrscheinlichste Strukturen von **76** und **77**.

Die Entstehung von Produkt **76** kann durch das Abfangen eines tertiären Carbokations durch den benachbarten Imidazostickstoff erklärt werden. Die Bildung von Produkt **77** kann durch einen *Friedel-Crafts*-artigen Angriff des kationischen Kohlenstoffs auf die sehr elektronenreiche 3-Position des Imidazopyridins erklärt werden. Ebenfalls denkbar wäre die zumindest zeitweilige Bildung eines Phosphaheterocyclus durch Angriff des Imidazo-Stickstoffes an den Phosphor des Lawesson-Reagenzes (Verbindung **78** in der unteren Schema 48). Die Bildung solcher Phosphacyclen bei der Reaktion von Lawessons Reagenz mit Alkoholen, welche zusätzlich nukleophile Gruppen tragen (z. B. Aminoalkohole, α,β -ungesättigte Ketone, Cyanhydrine), ist in der Literatur verbreitet beschrieben worden.^{114,115,116}

Wird die Bildung einer derartigen Spezies **78** postuliert, lässt sich die Bildung der Produkte ohne „freie“ Carbokationen erklären. Allerdings konnte eine solche phosphacyclische Spezies nie direkt beobachtet werden. Eine Zusammenfassung der postulierten mechanistischen Möglichkeiten für die Bildung der beobachteten Produkte zeigt Schema 48.



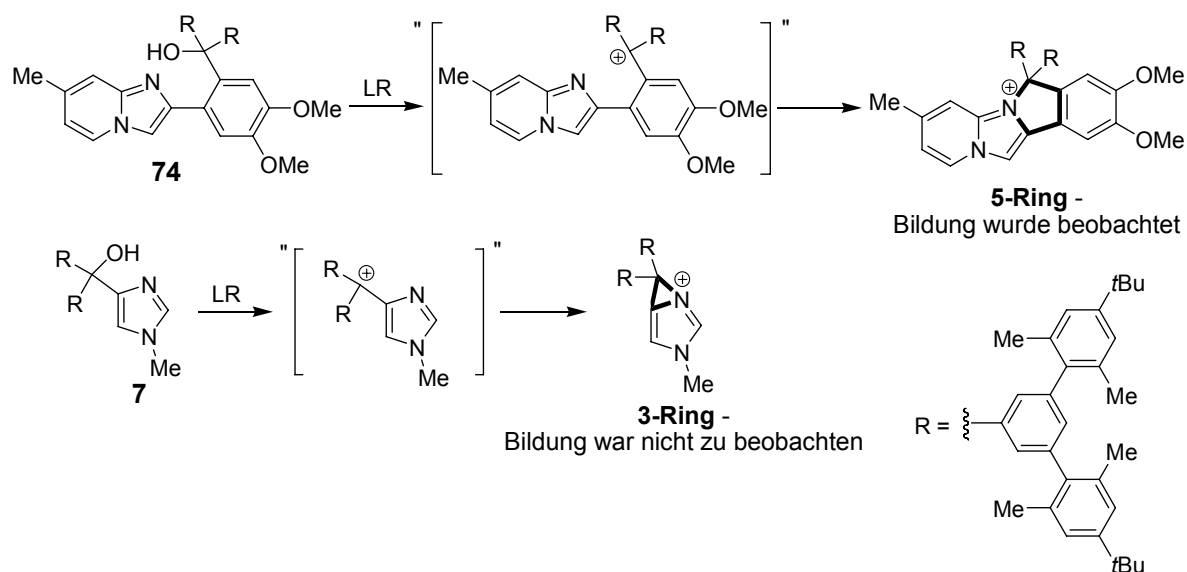
Schema 48: Postulierter Mechanismus für die Bildung der beobachteten Produkte.

Auch in der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele, die belegen, dass sich funktionalisierte Alkohole oder Carbonylverbindungen bei der Reaktion mit Lawessons Reagenz oftmals als problematisch erweisen und vielfach nicht, zumindest nicht ausschließlich, den gewünschten O-S-Austausch ergeben.⁸³

Die Reaktion mit LR wurde gewöhnlich unter Schutzgas in Toluol oder perdeuteriertem Benzol bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Dabei wurden zwischen einem halben und zwei Äquivalenten LR zugesetzt. Dabei wurde beobachtet, dass Produkt **77** verstärkt bei hohen Temperaturen und längeren Reaktionszeiten entsteht. Die beiden Beobachtungen legen nahe, dass zunächst das kinetische Produkt **76**

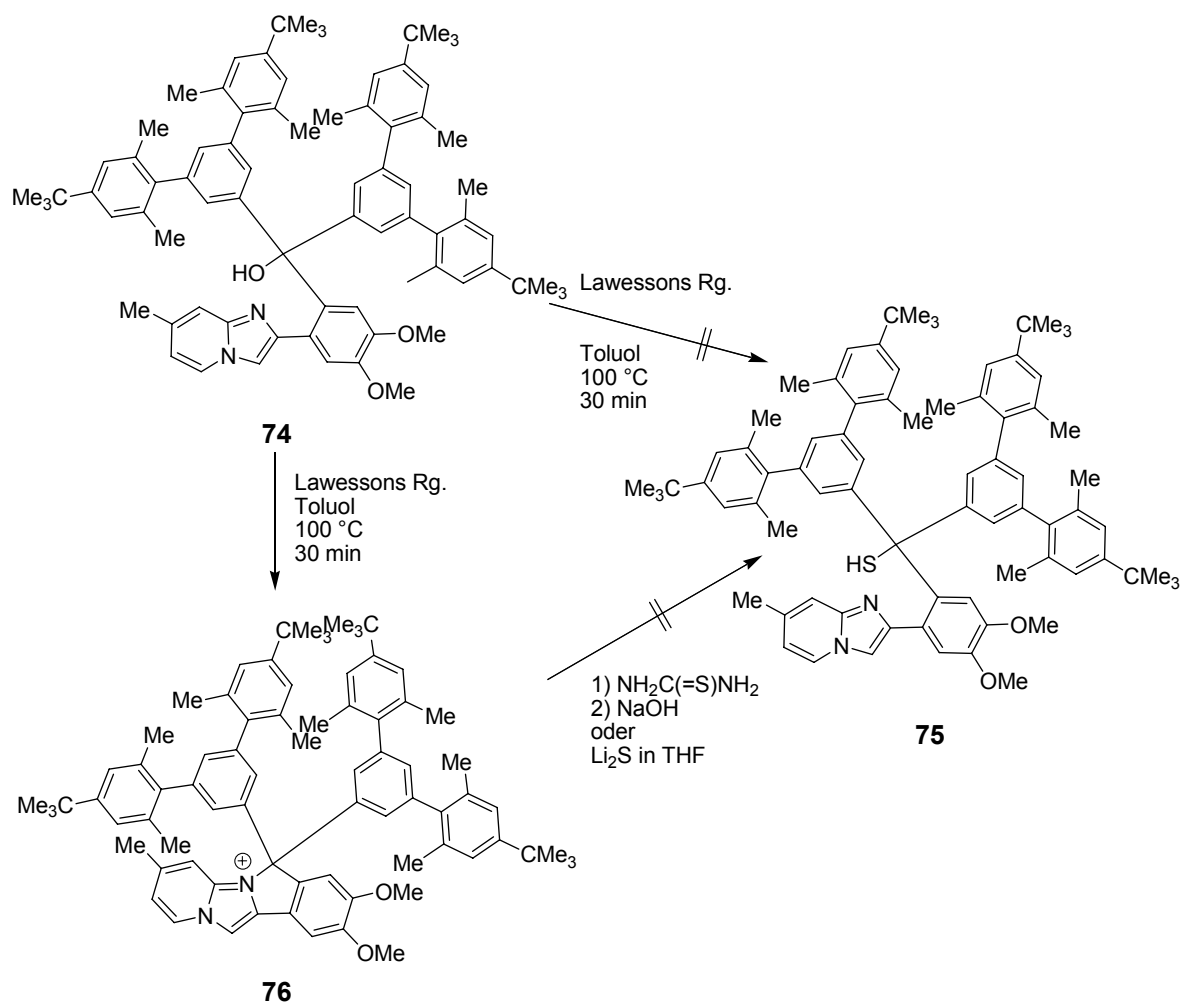
entsteht, welches langsam in das thermodynamisch stabilere Produkt **77** umgewandelt wird. Da für die Umwandlung von Produkt **76** zu Produkt **77** ein Proton abstrahiert werden muss, dürfte auch der pH-Wert bei der Reaktion Einfluss auf das Produktverhältnis haben. Dies wurde allerdings nicht eingehender untersucht.

Derartige Probleme überraschten zunächst, da sie vorher in *m*-Terphenyl-substituierten Systemen nicht in der Form auftraten. Dies lässt sich mit dem Einschub des Phenylenfragmentes erklären. Bei den vorher stets verwendeten Systemen, die zu Cupra-Fünfringen führen sollten, würde bei einer Bindungsbildung zwischen dem ehemaligen Alkoholkohlenstoff und dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs im Heterocyclus ein Dreiring entstehen, was sehr ungünstig ist und folglich auch nie zu beobachten war. Im Falle des jetzt angestrebten Siebenringes ergibt sich aber ein ungespannter Fünfring (Schema 49). Dies ist energetisch deutlich günstiger und wird nun auch beobachtet. Hinzu kommt die höhere Nukleophilie des Imidazopyridins im Vergleich zu Imidazol durch die erhöhte Elektronendichte am Stickstoff.



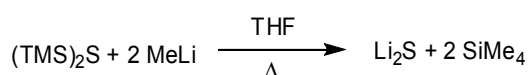
Schema 49: Bildung von Ringschluss-Produkten bei der Reaktion mit Lawessons Reagenz.

Die Annahme, dass Produkt **76** tatsächlich die oben gezeigte Struktur besitzt, führte zu der Hoffnung, den Fünfring mit einem geeigneten Schwefel-Nukleophil wieder öffnen zu können (Schema 50).



Schema 50: Versuchte Umsetzung des Produktes **76** zum Thiol **75**.

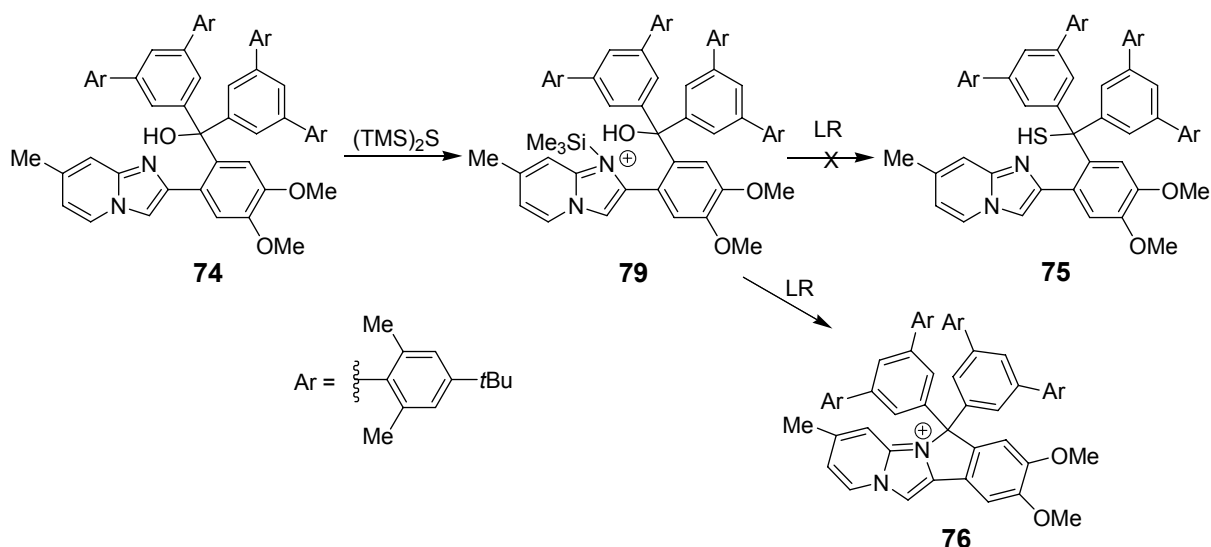
Zu diesem Zweck getestete Nucleophile waren Thioharnstoff und eine Lösung von Lithiumsulfid in THF welche nach einer Vorschrift von *J. Corriveau et al.* aus Hexamethyldisilthian und zwei Äquivalenten MeLi dargestellt wurde (Schema 51).¹¹⁷ Allerdings gelang die Synthese des gewünschten Thiols auf diesem Wege nicht.



Schema 51: Darstellung von in THF gelöstem Lithiumsulfid nach *J. Corriveau et al.*

Auch einige andere Methoden zur Überführung des Alkohols in ein Thiol wurden versucht. Dazu gehört die Umsetzung des Alkohols mit Hexamethyl-1,3,2-disilthian. Die Reaktion liefert, je nach Reaktionsbedingungen, entweder keinen Umsatz oder

aber Verbindung **79**. NMR-Daten zeigen, dass es sich vermutlich um das *N*-Silylierungsprodukt handelt. In diesen *N*-Silyl-Derivaten ist die Trimethylsilyl-Gruppe allerdings zu labil gebunden, um bei anschließender Reaktion mit Lawessons Reagenz eine C-N-Bindungsbildung zu verhindern (Schema 52). Darüber hinaus ist das Arbeiten mit dem relativ flüchtigen und ausgesprochen übelriechenden Bis(trimethylsilyl)sulfid unangenehm.

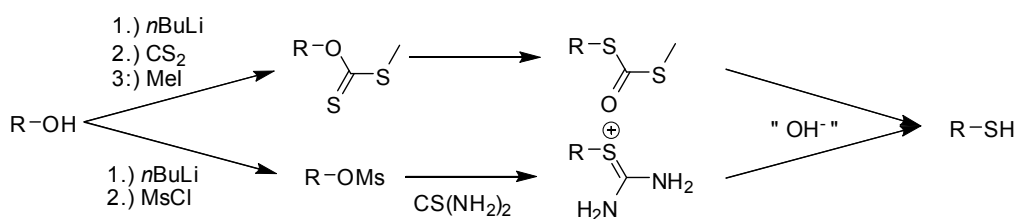


Schema 52: Umsetzung mit $(\text{TMS})_2\text{S}$ und Umsetzung des Produktes **79** mit LR.

Eine weitere Strategie war die Überführung des Alkohols in eine gute Abgangsgruppe (Mesylat oder Tosylat) und die anschließende Umsetzung mit einem Schwefel-Nukleophil wie Thioharnstoff, wobei das entsprechende Substitutionsprodukt nach alkalischer Hydrolyse das Thiol liefern sollte.¹¹⁸

Eine andere Strategie geht von der Synthese eines Dithiokohlensäure-*O*-methyl-esters aus. Dieser kann laut Literatur durch Deprotonierung des Alkohols, anschließender Umsetzung mit Kohlenstoffdisulfid und letzlicher Umsetzung mit Methyljodid erhalten werden.¹¹⁹ Laut Literatur gehen gerade tertiäre Dithiokohlensäure-*O*-alkylester bereitwillig eine Umlagerung zu einem Dithiokohlensäure-*S*-alkylester ein, welcher nach Esterhydrolyse wiederum das Thiol liefern würde.¹²⁰

Die beiden letztgenannten Strategien wurden getestet (Schema 53), wenn auch nicht eingehend untersucht, da die gemachten Versuche nicht zum gewünschten Erfolg führten.



Schema 53: Zwei alternative, getestete Strategien zur Thiol synthese.

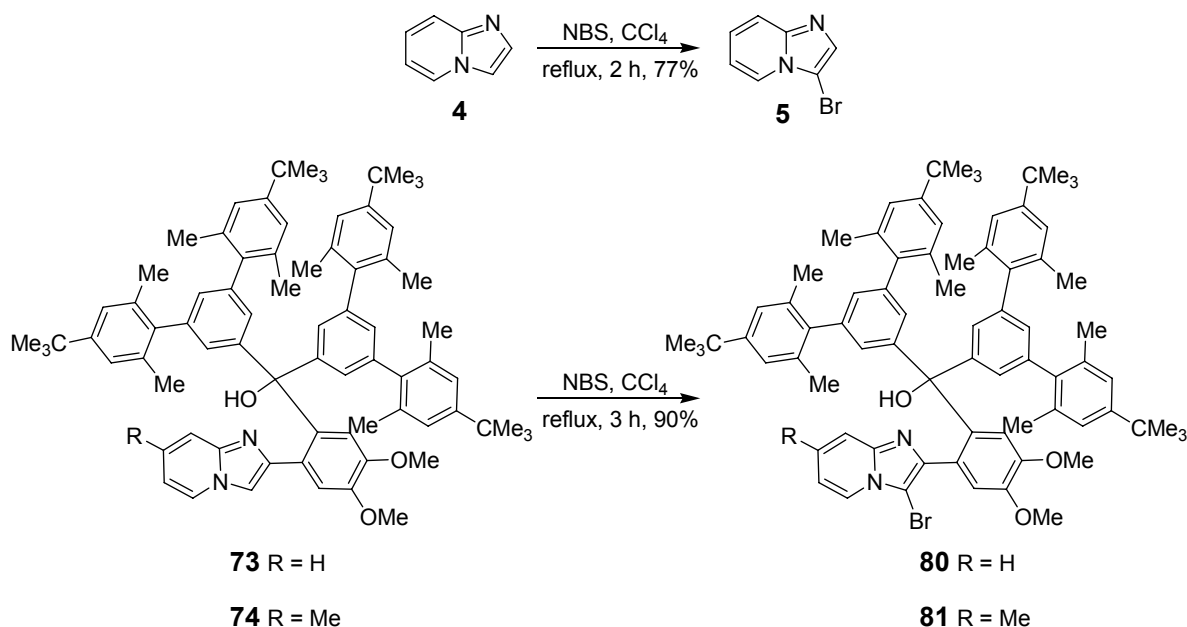
In der Literatur gibt es eine Reihe weiterer Reaktionen, welche zur Überführung von Alkoholen in Thiole eingesetzt wurden. Die zu Grunde liegenden Strategien der meisten dieser Reaktionen ist sehr ähnlich den bereits untersuchten Umsetzungen: Überführung des Alkohols in eine gute Abgangsgruppe, Substitution mit einem geeigneten S-Nukleophil, Freisetzen des Thiols aus der so generierten Verbindung.¹²¹ Somit laufen sie auf die gleichen Probleme hinaus, die auch bei der Umsetzung mit LR auftraten: Nukleophiler Heterocyclus in Nachbarschaft zu tertiärem Zentrum mit Abgangsgruppe. Somit ist von diesen Methoden keine Lösung des Problems zu erwarten.

Alternative Synthesen verwenden exotische Reagenzien wie Polymer-gebundenes Hydrogensulfid oder Reaktionsbedingungen, wie die Umsetzung mit $\text{H}_2\text{S}/\text{CO}$ unter hohem Druck und kamen daher ebenfalls nicht zum Einsatz.^{122,123}

3.1.6.7 Bromierung des Alkohols **74** und Versuche zur Umsetzung des bromierten Alkohols zum Thiol

Um die Bildung des oben beschriebenen C-C-Knüpfungsprodukts **77** zu verhindern, sollte das C_3 des Imidazopyridins durch einen Substituenten blockiert werden. Dazu wurde die außergewöhnliche Nukleophilie von C_3 ausgenutzt und Verbindung **74** an C_3 bromiert.¹⁸ Diese Bromierung hat nebenbei auch den Effekt, dass dadurch die Nukleophilie des Imidazo-Stickstoffs etwas reduziert wird, was Anlass zu der Hoffnung gab, dadurch auch die Rekombination von kationischem Zentrum und Imidazo-

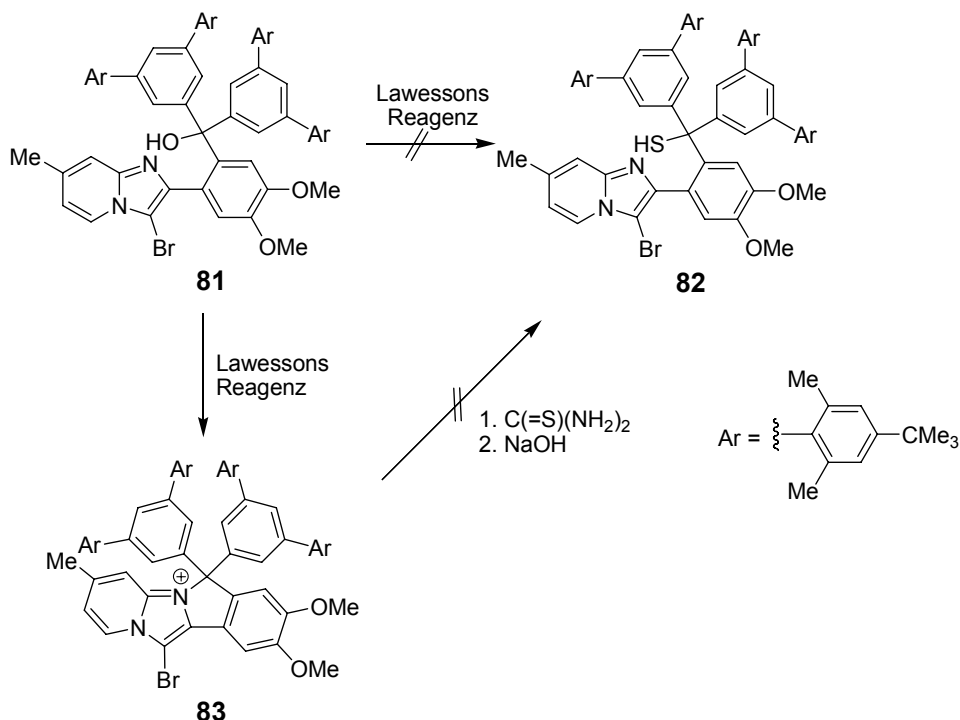
stickstoff zurück drängen zu können. Die Bromierung, welche zunächst am Grundkörper Imidazo[1,2-a]pyridin **4** getestet wurde, gelingt auch an dem großen Ligandensystem **74** mit hervorragender Selektivität und einer sehr guten Ausbeute von 90 % (Schema 54).



Schema 54: Bromierung von Imidazo[1,2-a]pyridin **4** und der Alkohole **73** und **74** mit NBS.

Erwartungsgemäß lieferte die Umsetzung der bromierten Verbindung **81** mit Lawessons Reagenz kein C-C-Verknüpfungsprodukt **77** mehr. Allerdings konnte unter den getesteten Reaktionsbedingungen (Toluol oder Acetonitril als Lösungsmittel, Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur) keine erfolgreiche Umsetzung zum gewünschten, bromierten Thiol **82** erzielt werden.

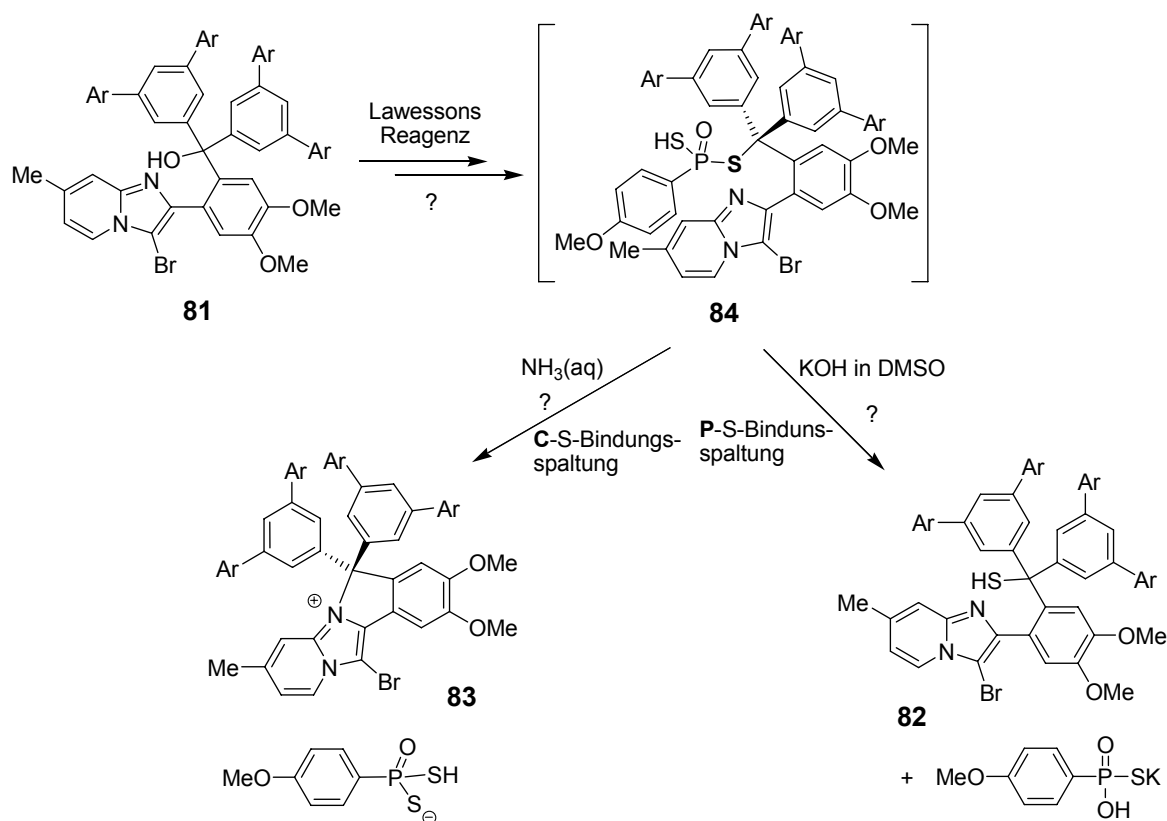
Als Produkt wurde stets das bekannte, in Schema 55 gezeigte, Additionsprodukt **83** des Imidazo-Stickstoffs an das tertiäre Zentrum isoliert. Auch hier waren Versuche, diese Verbindung durch Reaktion mit Thioharnstoff und anschließender alkalischer Hydrolyse oder einem anderen S-Nukleophil zum Thiol **82** umzusetzen, nicht erfolgreich (Schema 55).



Schema 55: Umsetzung des bromierten Alkohols **81** mit Lawessons Reagenz.

3.1.6.8 Variation der Hydrolysebedingungen

Als Nächstes wurde versucht, durch eine Variation der Aufarbeitung der Reaktionen mit Lawessons Reagenz erfolgreiche Umsetzungen zu erreichen. Bisher wurden die Ansätze meist nach beendigter Reaktion mit wässrigem Ammoniak versetzt, um eventuell an den Heterocyclus gebundenes Lawessons Reagenz zu verdrängen. Es wurden Versuche unternommen, durch eine abgewandelte Aufarbeitung eine erfolgreiche Umsetzung zu erreichen. Die zu Grunde liegende Vermutung ging davon aus, dass zwar das gewünschte Intermediat **84** bei der Reaktion gebildet wird, aber bei der Hydrolyse des noch an das tertiäre Zentrum gebundenen Lawessons Reagenz anstelle der gewünschten P-S-Bindungsspaltung eine Spaltung der C-S-Bindung eintritt. Die Hoffnung bestand, dies durch Wahl eines Nukleophils mit höherer Affinität zum Phosphor umkehren zu können (Schema 56).



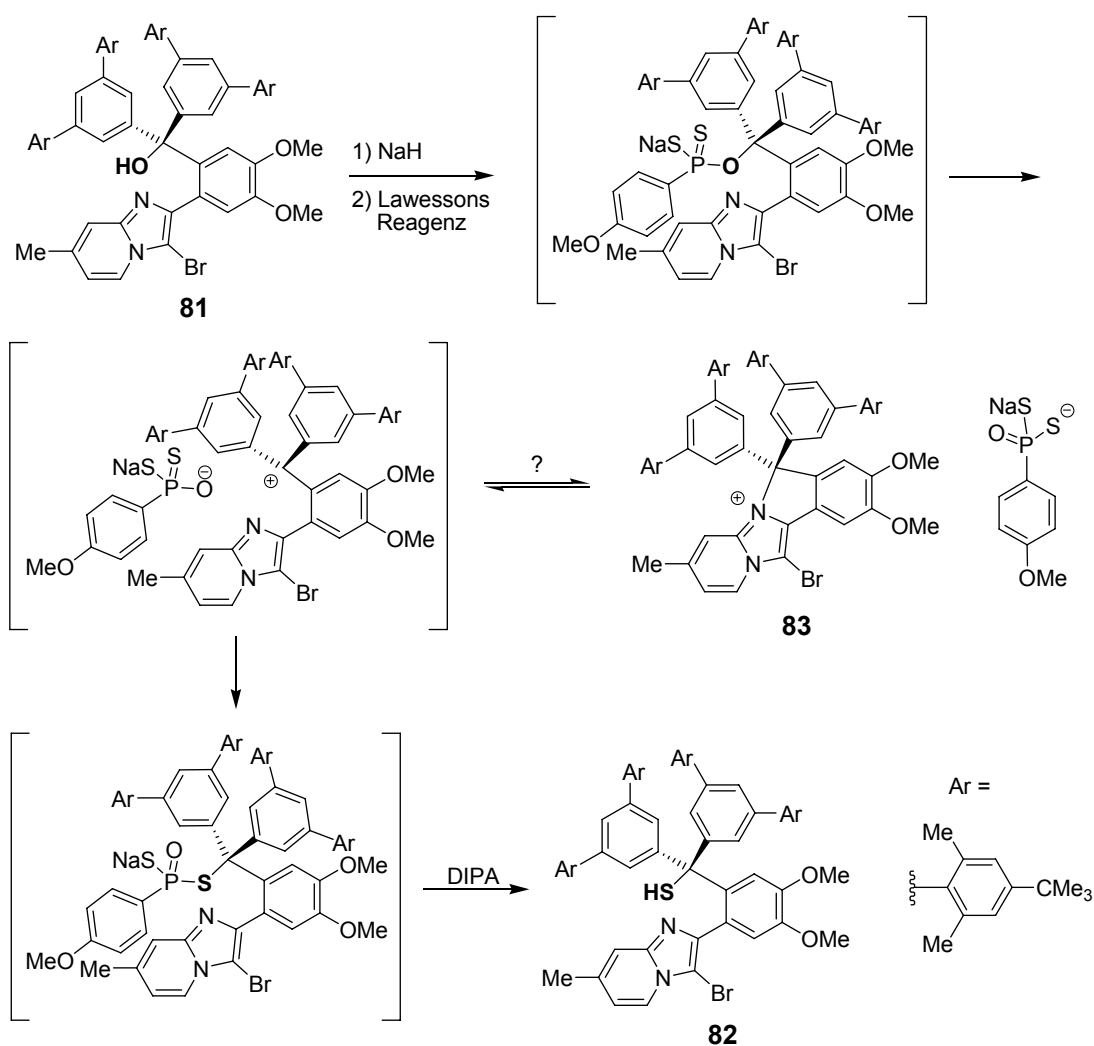
Schema 56: Überlegungen zur Variation der Hydrolysebedingungen nach der Umsetzung mit LR.

So wurde beispielsweise versucht mit dem starken Nukleophil OH⁻ in einem nicht wässrigen Medium wie DMSO zu hydrolysieren, und nicht wie bisher mit wässrigem Ammoniak. Des weiteren wurde die Hydrolyse versuchsweise mit wässriger Natriumsulfid-Lösung durchgeführt. Beides führte jedoch nicht zur Freisetzung eines Thiols.

3.1.6.9 Umsetzung des Alkoholats anstelle des Alkohols

Da sich die Variation der Hydrolysebedingungen allein als nicht zum Ziel führend herausstellte, wurde im Folgenden eine neue Strategie verfolgt. Statt wie bisher den Alkohol **81** einzusetzen, sollte nun das entsprechende Alkoholat der Reaktion mit Lawessons Reagenz zugeführt werden. Das gebildete Thiophosphonat liegt nicht mehr wie bisher als Monoanion, sondern als rekombinationsfreudigeres Dianion vor.

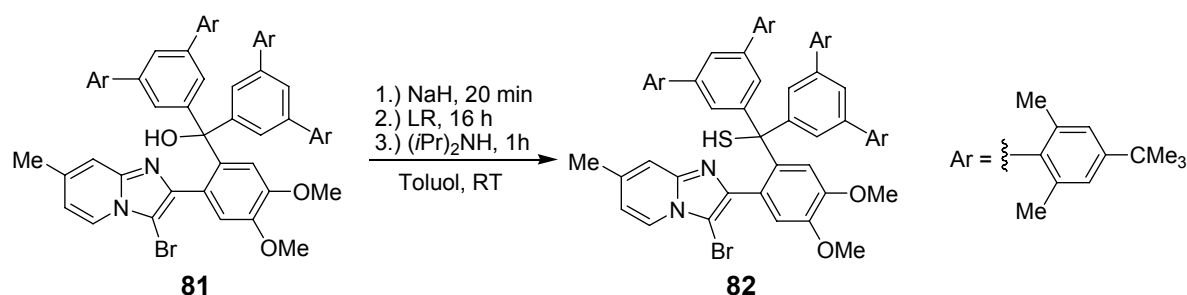
Tatsächlich konnte kurz vor Ende dieser Arbeit eine erfolgreiche Umsetzung, wenn auch in mäßigen Ausbeuten (13 % im ersten Versuch), erzielt werden, in dem an Stelle des Alkohols **81** das Natriumalkoholat (durch Deprotonierung des Alkohols mit Natriumhydrid) mit Lawessons Reagenz in Toluol umgesetzt wurde. Als geeignetes Reagenz zur Spaltung des Intermediates erwies sich Diisopropylamin (Schema 57). Nach Zugabe des Amins bildet sich eine intensiv gefärbte, orange fluoreszierende Lösung, aus welcher sich das Thiol **82** isolieren lässt.



Schema 57: Umsetzung des Na-Alkoholats mit Lawessons Reagenz. Das dabei gebildete Thiophosphonat-Dianion sollte die Rekombination mit dem Carbokation gegenüber der Kombination des Kations mit dem Imidazo-Stickstoff erhöhen.

Da die Synthese erst gegen Ende der Dissertation gelang, konnte die Umsetzung nicht mehr voll optimiert werden. Es konnten auch keine größeren Mengen der Ver-

bindung synthetisiert werden. Um eine Steigerung der unterdurchschnittlichen Ausbeute erreichen zu können, wurden zumindest noch einige Bedingungen getestet. Dabei wurden Toluol und Dichlormethan als Lösungsmittel, Natriumhydrid und Triethylamin als Basen, sowie verschiedene Nucleophile zur Hydrolyse der Reaktion getestet. Dabei zeigte sich, dass eine quantitative Deprotonierung des Alkohols, sprich die Verwendung von Natriumhydrid als Base, deutlich bessere Ergebnisse liefert als der Einsatz von Triethylamin. Des Weiteren wurden bessere Umsetzungen beobachtet, wenn Natriumhydrid nur stöchiometrisch zugesetzt wird oder es, wenn es im Überschuss zugesetzt wurde, vor der Zugabe von Lawessons Reagenz abfiltriert wird. Ob Toluol oder Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet wird, scheint die Umsetzung nicht gravierend zu beeinflussen. Toluol erscheint etwas geeigneter, da sich aus Toluol ein Großteil der als Nebenprodukte entstehenden (Thio)Phosphorsäurederivate durch Zugabe von Pentan ausfällen lässt. Zur Hydrolyse erwies sich von den getesteten Reagenzien (Ethylendiamin, Di-*iso*-propylamin, Kaliumhydroxid, Triethylamin) nur $(iPr)_2NH$ als geeignet (Schema 58). Für eine abschließende Beurteilung des genauen Einflusses der verschiedenen Parameter auf den Reaktionsverlauf und somit die optimalen Reaktionsbedingungen sind jedoch noch weitere Experimente nötig, sodass hier nur Tendenzen aufgezeigt werden können.



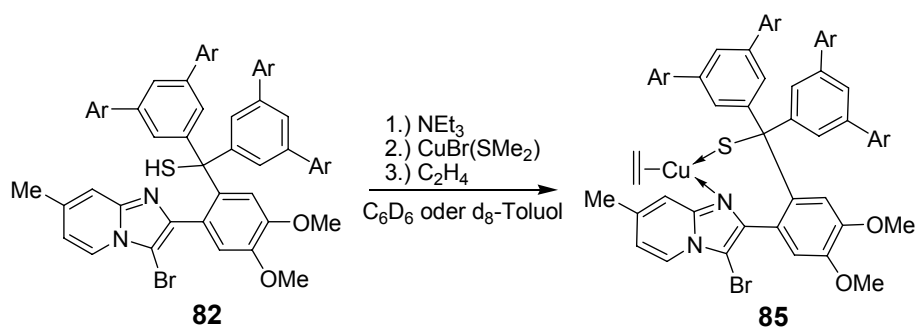
Schema 58: Beste gefundene Bedingungen für die Synthese des Thiois **82**.

Durch Säulenchromatographie mit Et_2O an neutralem Al-Ox konnte das Thiol **82** in einer Ausbeute von bisher maximal 22 % sauber isoliert werden. Die genauere, vor allem massenspektrometrische, Untersuchung der anderen bei der säulenchromatographischen Reinigung erhaltenen Fraktionen zeigte jedoch, dass die wesentlich fester haftende, mit Methanol eluierte Fraktion, die ca. 60-70 % des Gesamtansatzes ausmachte, ebenfalls noch Thiol enthält. Vermutlich besteht diese neben Resten der

als Nebenprodukte entstehenden (Thio-)Phosphorsäurederivate aus Thiolprodukt bei dem an den Heterocyclus LR-Folgeprodukte koordiniert sind. Eventuell könnte es möglich sein daraus, beispielsweise durch Ausschütteln mit wässrigem Ammoniak, weiteres Thiol zu gewinnen. Da die genannten Spektren erst nach Abschluss der praktischen Arbeit erhalten wurden, konnte dies jedoch nicht mehr getestet werden. Interessant ist weiterhin, dass die Verbindung im Gegensatz zu den analogen Alkoholen prinzipiell kristallisierbar zu sein scheint. Auf Grund des Zeitmangels und der nur im Milligramm-Bereich synthetisierten Mengen an Thiol **82** gelang jedoch keine Gewinnung von zur Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristallen.

3.1.6.10 Versuche zur Darstellung eines Kupfer-Ethen-Komplexes mit dem synthetisierten Thiol **82**

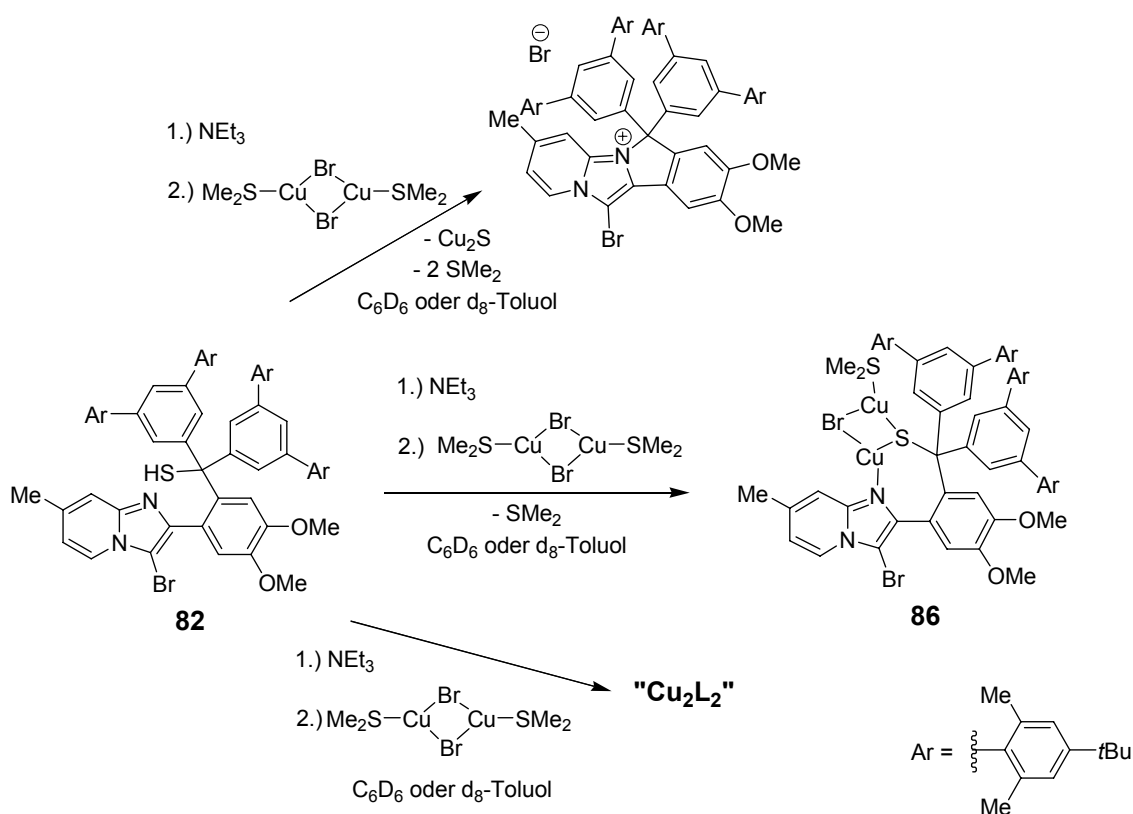
Mit dem, wie im voran gegangenen Kapitel erläutert, gewonnenen Thiol **82** wurden Versuche unternommen, einen Kupfer-Ethen-Komplex **85** zu synthetisieren. Auch auf Grund des Zeitmangels gelang dies nicht abschließend. Die durchgeführten NMR-Experimente (Schema 59) belegen jedoch, dass eine Koordination von Kupfer(I) kein Problem darstellt, aber ein mononuklearer Ethenkomplex bei der beschriebenen Reaktionsführung nicht gebildet wurde.



Schema 59: Geplante Synthese eines Kupfer(I)-Ethenkomplexes **85**.

Eine starke ^1H -Tieffeldverschiebung der Signale des Imidazopyridin-Sechsrings deutet darauf hin, dass ein elektronenziehender Substituent, vermutlich Cu^+ , an den Imidazostickstoff gebunden ist. Der gleiche Effekt ist auch bei der in vorhergehenden Kapiteln oftmals erwähnten Spezies zu beobachten, bei der eine Bindung zwischen

dem tertiären Kohlenstoff und Imidazostickstoff vorliegt. Gegen die ebenfalls denkbare Eliminierung des Schwefels unter Bildung von Cu_2S spricht, dass laut Massenspektrum der Schwefel noch im Molekül enthalten ist und bei der Reaktion kein Niederschlag auftritt. Für die Bildung eines Dimers konnten keine Indizien beobachtet werden, allerdings lässt sich dies aus den vorhandenen Daten auch nicht eindeutig ausschließen. Ebenfalls denkbar wäre, dass sich aus dem Liganden und dem dimer vorliegenden CuBr-SMe_2 -Komplex eine Spezies **86** mit zwei bromidverknüpften Kupfer(I) bildet (Schema 60).

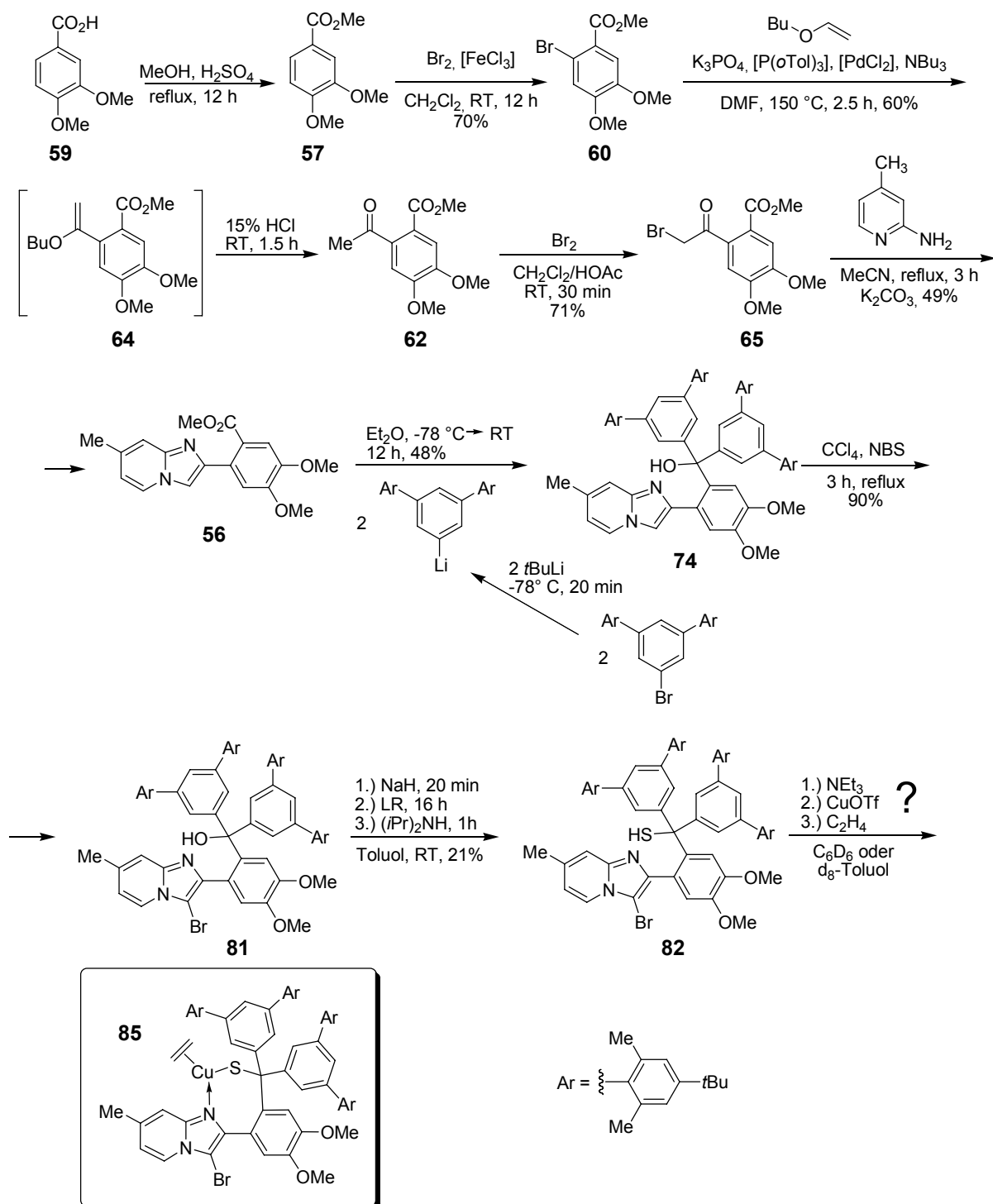


Schema 60: Denkbare nicht erwünschte Reaktionen des Thiolatliganden mit $\text{CuBr(SMe}_2)$ – Eliminierung von Cu_2S (oben), Bildung einer bromidverknüpften Dikupfer-Spezies **86** (mitte), Dimerisierung der Kupfer-Thiolat-Fragmente (unten).

Ob eine Koordination von Ethen stattfindet, lässt sich aus den bisher gewonnenen Daten nicht eindeutig beantworten. Dies liegt zum Teil an der bereits erwähnten unzureichenden Ausstattung zur Durchführung der Experimente, wird aber auch dadurch erschwert, dass das erwartete Signal des koordinierten Ethens im $^1\text{H-NMR}$ genau in den Bereich der beiden Methoxygruppen fällt ($\delta = 3.0$ bis 3.5 ppm). Teilweise traten bei den Experimenten neue Signale in diesem Bereich auf,

allerdings waren diese mit den Methoxygruppen überlagert oder relativ breit, sodass sich aus den bisher gewonnenen Daten keine endgültige Aussage treffen lässt. Weitere Experimente die nach der Synthese von größeren Mengen an Thiol mit geeigneterer apparativer Ausstattung folgen könnten, sollten aber in der Lage sein, die abschließende Frage der Ethenkoordination beantworten können.

Eine Zusammenfassung der gesamten durchgeführten beziehungsweise geplanten Synthesesequenz zum ETR-Modell-Komplex **85** zeigt das folgende Schema 61.

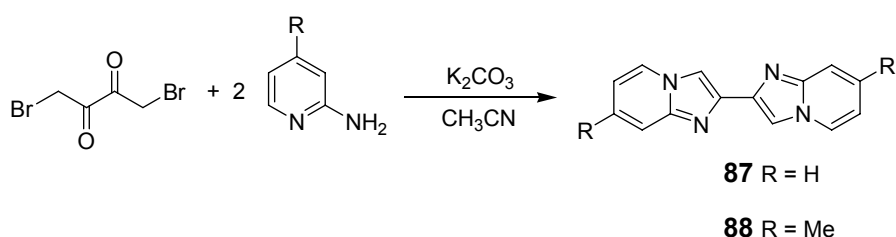


Schema 61: Sequenz zur Synthese eines ETR1-Modell-Komplexes **85** ausgehend von Veratrumsäure **59**.

3.2 Synthesen anderer Imidazo[1,2-a]pyridinderivate

3.2.1 2,2'-Bis(imidazo[1,2-a]pyridin)

Als interessante Entdeckung im Rahmen der Untersuchungen zu Imidazo[1,2-a]pyridinen und deren Synthesemöglichkeiten im Rahmen des ETR1-Projekts erwies sich die Synthese von 2,2'-Bis(imidazopyridinen) und deren einstufiger Synthese aus käuflichem 1,4-Dibrombutandion (Schema 62).



Schema 62: Synthese von 2,2'-Bisimidazo[1,2-a]pyridinen.

Als Einschränkung bleibt jedoch anzumerken, dass die bisher erreichten Ausbeuten trotz Variierens einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen im besten Fall im Bereich von 20-30 % liegen. Wie bei der im ETR1-Kapitel beschriebenen Synthese der Ester erwies sich auch hier Acetonitril als essentielles Lösungsmittel. In den anderen getesteten Lösungsmitteln (außer THF, wo sehr geringer Umsatz beobachtet wird) findet keine Reaktion statt. Außerdem ist die Reinigung des Produktes schwierig. Oftmals werden dunkel bis schwarz gefärbte, jedoch spektroskopisch saubere, Produkte erhalten. Darüber hinaus sind die Verbindungen in vielen gängigen (unpolaren) Lösungsmitteln relativ schlecht löslich (vor allem im Fall des Dimethylderivats **88**).

Trotzdem handelt es sich um sehr interessante Verbindungen, vor allem ihr Einsatz als sehr elektronendrückende, ungeladene chelatisierende Stickstoffliganden könnte interessante Anwendungen finden. Nach orientierenden DFT-Rechnungen von *B. F. Straub* sind Bis-2,2'-imidazo[1,2-a]pyridine von allen nach unserem Wissen verwendeten ungeladenen chelatisierenden Stickstoffliganden die stärksten σ -

Donoren, d. h. sie binden am stärksten an Metallkationen wie etwa Cu^+ (Abbildung 30).

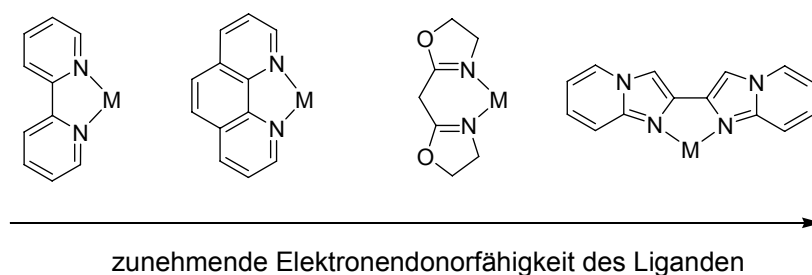
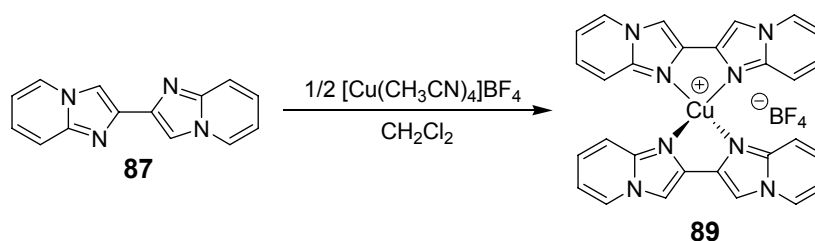


Abbildung 30: Ungeladene, chelatisierende Stickstoffliganden.

Um die Anwendbarkeit der Verbindung als Ligand zu zeigen wurde ein Kupfer(I)-Komplex **90** synthetisiert (Schema 63). Leider ist die erhaltene Verbindung so schwerlöslich, dass keine vollständige Charakterisierung durchgeführt und auch keine Kristalle der Verbindung gewonnen werden konnten. $^1\text{H-NMR}$ - und HR-MS-Daten belegen jedoch die Identität der Verbindung.

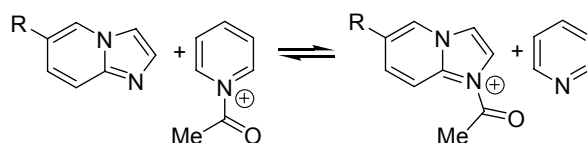


Schema 63: Synthese eines Bis(bisimidazopyridin)-Kupfer(I)-Komplexes **89**.

3.2.2 Versuche zur Entwicklung neuer Synthesewege für donor-substituierte Imidazopyridine

Von besonderem Interesse wären Imidazopyridinderivate welche in 7-Position, d. h. *para* zum Brückenkopf-Stickstoff starke Donorsubstituenten tragen. Diese sollten beispielsweise besonders aktive Katalysatoren für Acylierungsreaktionen sein. Rechnungen (B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)) zufolge wäre die Reaktionsenthalpie der unten dargestellten Acetylübertragung (Schema 64) im Falle des 7-Dimethylaminoderivates ($\text{R} = \text{NMe}_2$) um 62.9 kJ/mol, im Falle des 7-Pyrrolidinylderivates ($\text{R} = \text{Pyrrolidiny}$) sogar um 71.6 kJ/mol günstiger als im Falle des unsubstituierten

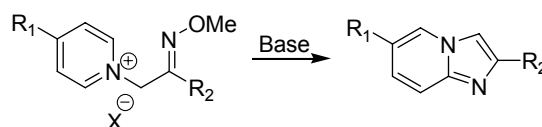
Imidazopyridins (R = H). Dies würde eine erhebliche Beschleunigung der Reaktion bedeuten.¹²⁴



Schema 64: Acetylübertragung von Pyridin auf Imidazopyridinderivate

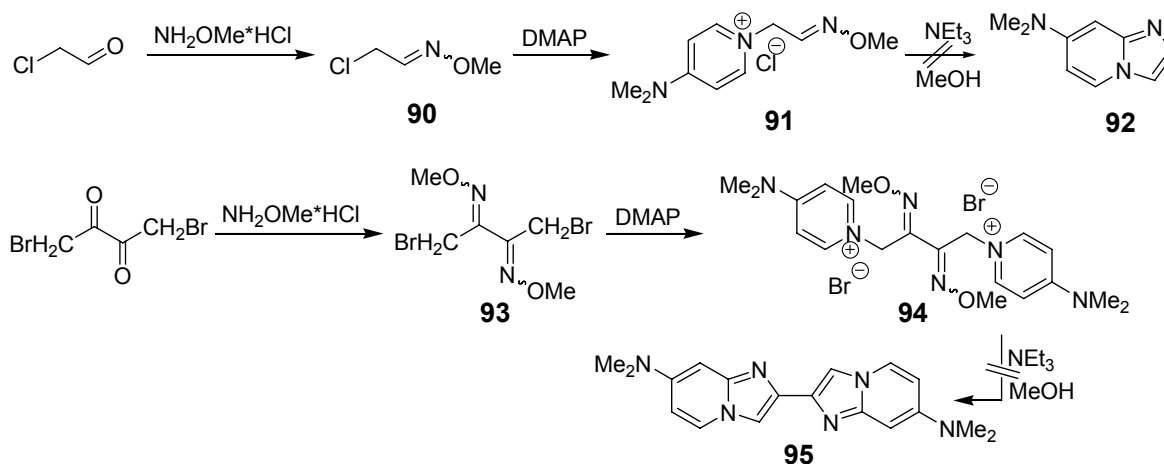
Einschränkungen erfährt die Anwendbarkeit der *Tschitschibabin*-Synthese für Imidazopyridine durch die Zugänglichkeit substituierter 2-Aminopyridine. Der Grundkörper und einfache methylosubstituierte Derivate sind käuflich erhältlich. Derivate mit starken Donor-Substituenten in 4-Position dagegen nicht, und sind auch synthetisch nur schwer zugänglich.

Eine alternative Synthese für Imidazopyridine ist die Cyclisierung von *O*-Methyloximen der unten gezeigten Form (Schema 65).¹²⁵



Schema 65: Cyclisierung von *O*-Methyloximen zu Imidazopyridinen.

Auf diesem Weg wurde versucht 7-Dimethylaminoimidazopyridin **92** aus Chloracetaldehyd, *O*-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid und 4-DMAP und das entsprechende 7,7'-substituierte Bisimidazopyridin **95** aus 1,4-Dibrombutan-2,3-dion, *O*-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid und DMAP darzustellen (Schema 66).¹²⁶



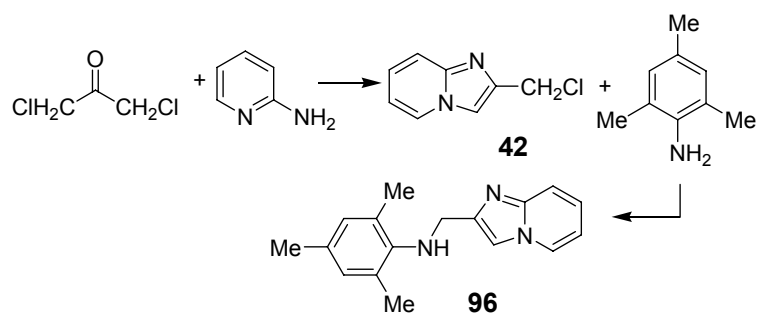
Schema 66: Geplante Synthesen von Dimethylaminosubstituierten Imidazopyridinen.

Bis zur Stufe der Pyridiniumsalze **91** bzw. **94** funktioniert die Synthese gut. Die abschließende Cyclisierung bereitet allerdings Probleme und konnte nicht bewerkstelligt werden. Ob diese Art der Cyclisierung mit stark donor-substituierten Pyridinen generell versagt, oder nur unter den normalen Reaktionsbedingungen nicht funktioniert, lässt sich nicht endgültig beurteilen. Eine Reihe von Cyclisierungen der oben dargestellten Art sind zwar in der Literatur beschrieben worden, allerdings gibt es keine Berichte zur Durchführung einer solchen Synthese mit stark donor-substituierten Pyridinium-Salzen. 7-Aminoimidazopyridin ist zwar literaturbekannt, wurde aber bisher immer durch mehrstufige und aufwendige Derivatisierungen anderer 7-substituierter Imidazopyridine dargestellt.¹²⁷

Auch andere Versuche donorsubstituierte Imidazopyridine zu synthetisieren wurden unternommen. So wurde beispielsweise versucht einen Pyrrolidinylsubstituenten durch Umsetzung von *N*-Lithio-Pyrrolidin mit Imidazopyridin bzw. N-BF_3 -Imidazopyridin direkt an den fertigen Imidazopyridin-Grundkörper zu addieren. Leider führten auch diese Umsetzungen nicht zum gewünschten Erfolg. Ebenso erfolglos waren Versuche, 4-DMAP mit einer 2-Aminofunktion zu versehen, um ein Edukt für eine *Tschitschibabin*-Synthese zu erhalten.

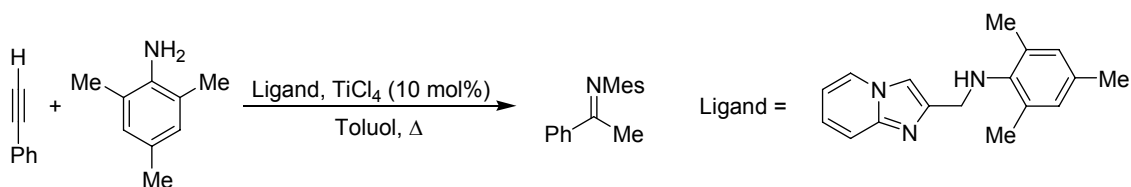
3.2.3 Herstellung von Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl-(2,4,6-trimethylphenyl)amin:

Durch Umsetzung von 1,3-Dichloraceton mit 2-Aminopyridin wird 2-Chlormethylimidazopyridin **42** erhalten.¹²⁸ Dieses kann mit 2,4,6-Trimethylanilin zum entsprechenden Amin **96** umgesetzt werden (Schema 67).



Schema 67: Synthese von Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl-(2,4,6-trimethylphenyl)amin **96**.

Die Versuche diese Verbindung als Katalysator für Hydroaminierungsreaktionen einzusetzen, waren allerdings nicht erfolgreich (Schema 68).¹²⁹

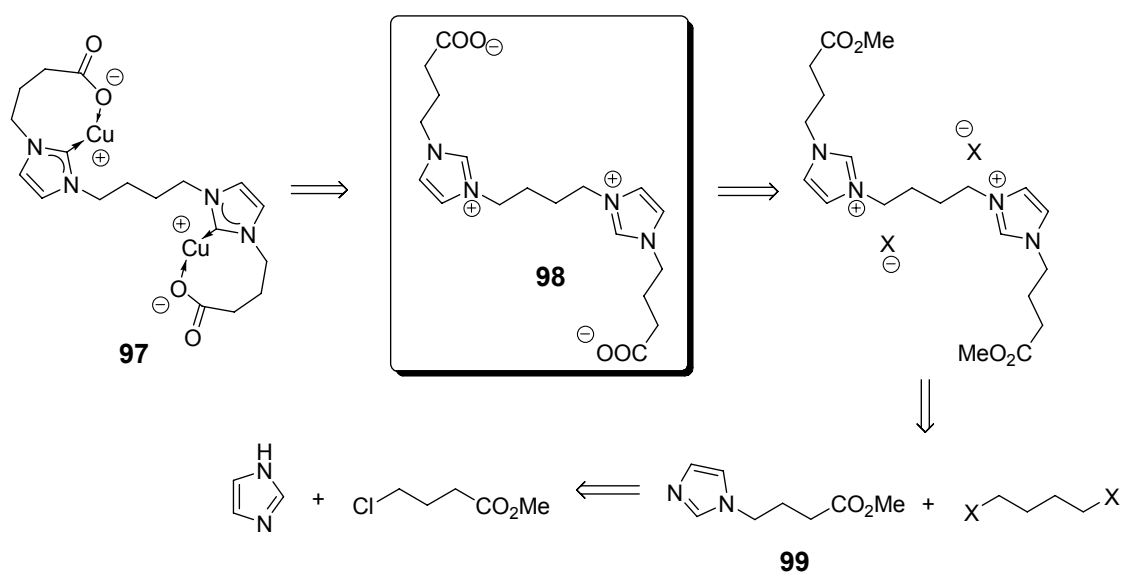


Schema 68: Versuch zum Einsatz eines Imidazopyridinliganden in einer typischen Hydroaminierungsreaktion. Es konnte kein Umsatz beobachtet werden.

3.3 Darstellung von Bisimidazoliumsalzen und Bis-NHC-Komplexen mit Carboxylat-Seitenketten

3.3.1 Ziele des Projektes

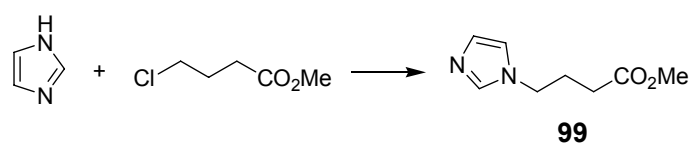
Ein Nebenprojekt der Arbeit beschäftigte sich mit der Synthese von Bisimidazoliumsalzen mit Carboxylatgruppen **98** welche später als Liganden für Bis-NHC-Kupfer-Komplexe **97** dienen sollen. Diese wiederum könnten, aus den in der Einleitung umrissenen Gründen, interessante Liganden für die *Klick*-Reaktion von Alkinen an Azide sein. Kinetische Untersuchungen von *Klick*-Reaktionen mit verschiedenen *N*-substituierten Benzimidazol- und Benzothiazol-Derivaten von *M. G. Finn et al.* haben gezeigt, dass vor allem Derivate mit Carboxylat-Seitenketten zu einer starken Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit führen.¹³⁰ Wie in Schema 69 gezeigt wird, sollte zu diesem Zweck zunächst aus den käuflich erhältlichen Ausgangssubstanzen Imidazol und 4-Chlorbuttersäuremethylester ein mit dem Buttersäureester substituiertes Imidazol **99** hergestellt werden. Je zwei Moleküle dieses Imidazolderivates sollten anschließend mit einem Butyllinker verknüpft werden. Die abschließende Hydrolyse der Estergruppen sollte das gewünschte Produkt **98** liefern.



Schema 69: Gewünschtes Imidazoliumsalz **98** und dessen Retrosynthese.

3.3.2 Synthese des Liganden

Die zunächst nötige Kupplung von Imidazol mit dem Chlorbuttersäureester wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Die zunächst geplante Umsetzung in Methanol/DMSO mit Natriummethanolat als Base unter Zusatz von KI lieferte nur schlechte Ausbeuten von 8-11 % (nach 4 Tagen Rühren). Auch bei Durchführung der Reaktion unter Rückflussbedingungen in reinem Methanol konnten nur Ausbeuten von 15 % erreicht werden (nach 14 h bei 100 °C). Eine deutliche Steigerung der Ausbeute auf immer noch mäßige 31 % konnte erreicht werden, indem Imidazol zunächst mit Natriumhydrid in DMF deprotoniert und anschließend mit dem Ester umgesetzt wurde.¹³¹ Der Vorteil dieser Methode ist, dass das Imidazol durch die starke Base Natriumhydrid quantitativ deprotoniert wird, da das stärkere Nukleophil Natriumimidazolid deutlich schneller mit Alkylchloriden reagiert als Imidazol. Des Weiteren hat diese Methode den Vorteil, dass das entstehende Imidazolid in DMF löslich ist, wohin gegen es aus Methanol ausfällt und dass durch die Verwendung von DMF als Lösungsmittel die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt werden kann. Eine Übersicht über die getesteten Reaktionsbedingungen gibt Tabelle 2. Eine weitere Bemühung zur Verbesserung der Ausbeute war der Versuch durch Umsetzung des Chlorameisensäureesters mit Kaliumiodid in Aceton einen elektrophileren Iodbuttersäureester zu erhalten und diesen mit Natriumimidazolid umzusetzen. Allerdings brachten diese keinen Durchbruch und wurden daher wieder verworfen.



Variante	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
I	NaOMe, KI, Cl(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	MeOH/DMSO	RT	11 %
II	NaOMe, KI, Cl(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	MeOH	Rückfluss	15 %
III	1) NaH 2) Cl(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	DMF	100 °C	31 %

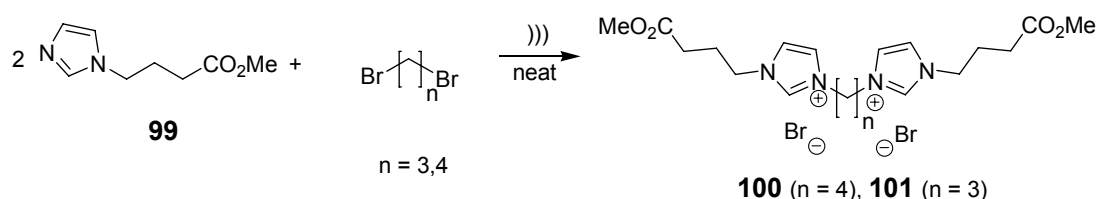
Tabelle 2: Umsetzung von Imidazol mit 4-Chlorbuttersäuremethylester unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Der nächste Schritt bestand in der Verknüpfung zweier Alkylimidazolbausteine **99** mit einem Linker (Schema 70). Zunächst zeigte sich, dass erfolgreiche Umsetzungen nur mit einem Dibrom- oder Diiodalkan zu erwarten sind. Sämtliche Versuche mit 1,4-Dichlorbutan als Elektrophil lieferten keine gewünschte Reaktion. Dies deckt sich mit Literaturdaten und Erfahrungen bei der Darstellung des Alkylimidazols **99**, bei dem sich zeigte, dass selbst deprotoniertes Imidazol nur sehr langsam mit Alkylchloriden reagiert. Mit Dibrombutan und Dibrompropan konnten dagegen erfolgreiche Umsetzungen durchgeführt werden.

Die gemachten Versuche zeigten weiterhin, dass die thermische Durchführung der Reaktion (DMSO oder ohne Lösungsmittel, 100 °C)¹³² keine guten Ergebnisse liefert, da sich die Ansätze selbst unter inerten Bedingungen beim Erhitzen binnen kürzester Zeit schwarz färben. Da die Isolation und Reinigung des Produktes aus diesen schwarzen Lösungen schwierig ist wurde diese Vorgehensweise nach einiger Zeit verworfen.

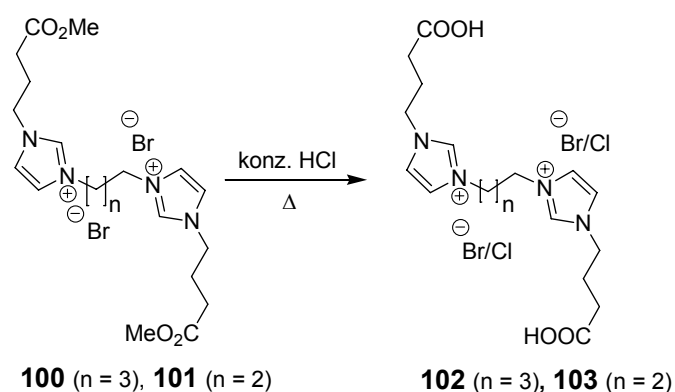
Eine alternative Methode, welche in kürzester Zeit erfolgreiche Umsetzungen liefert, ist die Durchführung der Reaktion ohne Lösungsmittel in der Mikrowelle.¹³³ Nach nur einer Minute Reaktionszeit werden größere Mengen an Produkt **100** in dem Reaktionsgemisch erhalten. Allerdings entstehen auch in diesem Fall dunkel bis schwarz gefärbte, stark verunreinigte Produkte. Darüber hinaus spritzen die Ansätze beim Erwärmen in der Mikrowelle stark und die Reaktion verursacht eine hohe Geruchsbelästigung.

Ordentliche Ergebnisse liefert dagegen die Durchführung der Reaktion im Ultraschallbad.¹³⁴ Eine fast nebenproduktfreie Umsetzung zu einem allenfalls leicht gelblichen Rohprodukt ist möglich, aus dem sich überschüssiges Alkylimidazol durch einfaches Waschen mit Ethylacetat entfernen lässt. Die erreichten Ausbeuten sind mit über 50 % annehmbar.



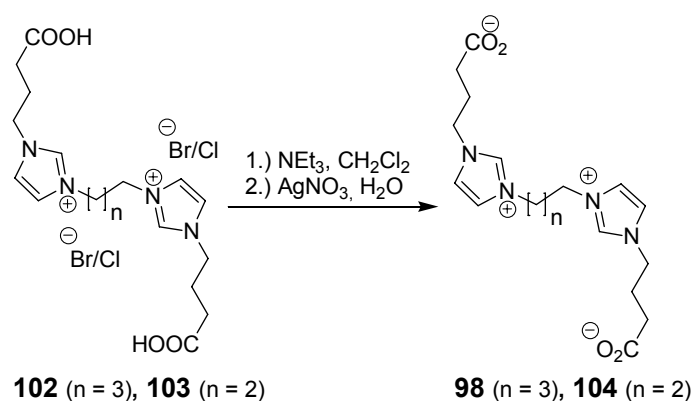
Schema 70: Umsetzung des Alkylimidazols **99** mit einem Dibromalkan und Ultraschall.

Abschließend werden die Estergruppen zum Carboxylat verseift (Schema 71). Da durch die alkalische Hydrolyse mit beispielsweise Natriumhydroxid die Imidazoliumringe in der 2-Position zumindest teilweise zum *N*-heterocyclische Carben deprotoniert werden würden, kann die Hydrolyse nur im Säuren durchgeführt werden. Dies wurde durch Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure erreicht,¹³⁵ wobei die Reaktion durch kontinuierliches Abdestillieren des entstehenden Methanols voran getrieben wird.



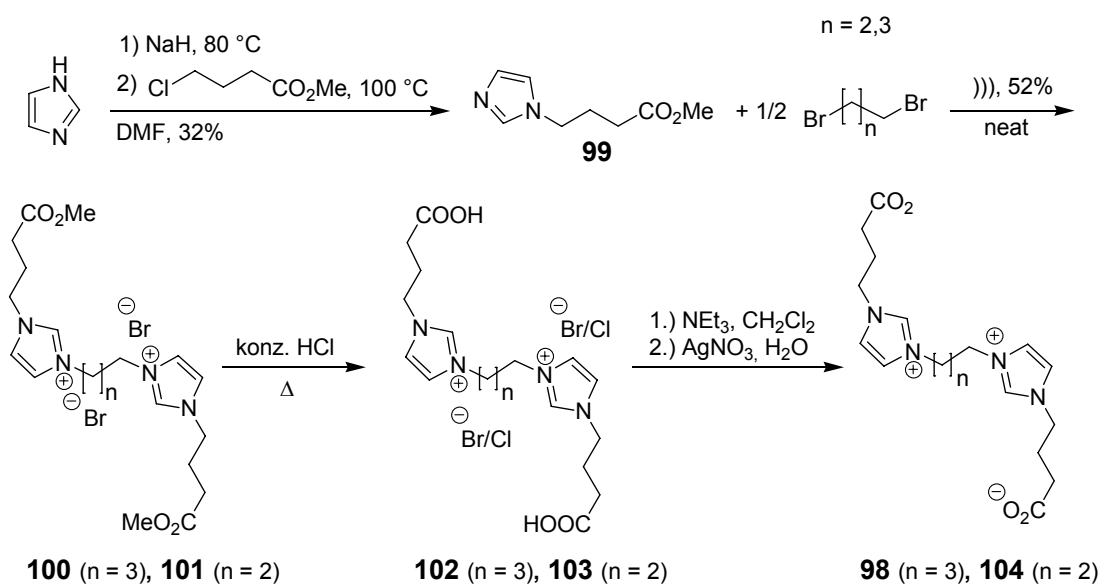
Schema 71: Hydrolyse der Esterfunktionen von **100** bzw. **101**.

Die aus der salzsauren Lösung erhaltene Dicarbonsäure lässt sich durch Behandeln mit Triethylamin in Dichlormethan in das gewünschte zweifache Zwitterion überführen.⁵⁵ Um der Verbindung die Halogenide zu entziehen wird eine basische Lösung der Verbindung mit Silbernitrat versetzt und filtriert.



Schema 72: Generierung des zweifachen Zwitterions **98** bzw. **104**.

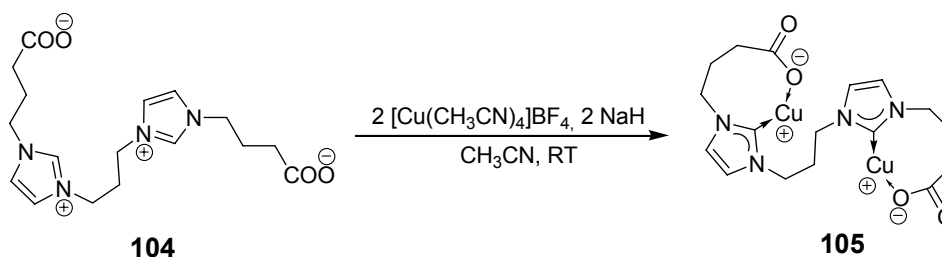
Die gesamte optimierte Reaktionssequenz ist im folgenden Schema 73 nochmals dargestellt.



Schema 73: Optimierte Synthese von **98** bzw. **104**.

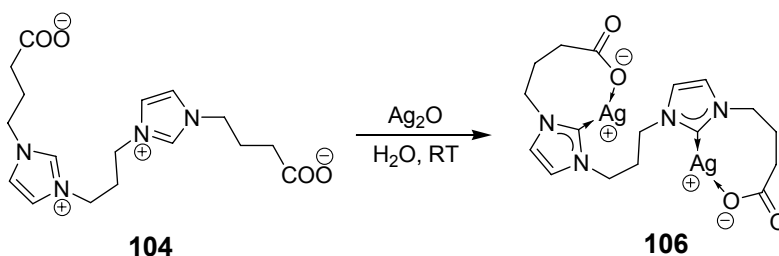
3.3.3 Versuche zur Synthese eines Dikupferkomplexes

Um aus dem oben beschriebenen, dargestellten zwitterionischen Imidazoliumsalz den gewünschten Bis-NHC-Kupfer-Komplex **105** zu erhalten wurde eine Lösung des Salzes **104** mit zwei Äquivalenten Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)tetrafluoroborat und anschließend zwei Äquivalenten Natriumhydrid zur Generierung des Carbens versetzt (Schema 74).



Schema 74: Geplante Synthese eines Dikupferkomplexes **105**.

Nach einigen Minuten Rühren entstand eine intensiv blaugrüne Suspension, was auf die Bildung von Kupfer(II)-Spezies hindeutet. Da auch analoge Experimente von anderen Arbeitsgruppenmitgliedern mit ähnlichen Bisimidazoliumsalzen die außergewöhnliche Oxidationsempfindlichkeit der angestrebten Bis-NHC-Kupfer-Komplexe gezeigt hatten, wurden keine weiteren Experimente zur Synthese eines Kupferkomplexes unternommen und stattdessen Versuche zur Synthese von entsprechenden Bis-NHC-Silberkomplexen unternommen. Diese Silberkomplexe, die im Gegensatz zu den Kupferkomplexen nicht oxidations- dafür aber lichtempfindlich sind, können als Startverbindung für die spätere Synthese der Kupferkomplexe dienen (Schema 75).¹³⁶



Schema 75: Synthese eines Disilber-Komplexes **106**.

Dazu wurde eine wässrige Lösung des zwitterionischen Bisimidazoliumsalzes mit Silberoxid versetzt. Dieses dient zugleich als Base und als Ag^+ -Quelle. Das Fortschreiten der Reaktion lässt sich an der langsamen Auflösung des wasserunlöslichen Silberoxid verfolgen. Leider war der so erhaltene Silberkomplex wie das Imidazoliumsalz in allen Lösungsmitteln außer Wasser praktisch unlöslich und zudem mit Spuren von überschüssigem Silberoxid und vermutlich durch Lichteinfluss gebildetem kolloidalem Silber verunreinigt. Deswegen und auch wegen Zeitmangel wurde das Projekt nicht weiter verfolgt.

4 Zusammenfassung

4.1 Synthese sterisch anspruchsvoller Thiolatliganden für Kupfer(I)-Ethen-Komplexe

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein sterisch anspruchsvoller, chelatisierender Thiolatligand synthetisiert. Aufbauend auf diesem Liganden wurde versucht, einen Kupfer(I)-Ethenkomplex nach dem Vorbild der Natur herzustellen. Neben dem Thiolatfragment enthält der Ligand einen *N*-Heterocyclus. Der Ligand sollte in erster Linie als Modell für den aktiven Kern pflanzlicher Ethen-Rezeptorproteine dienen (Abbildung 17).

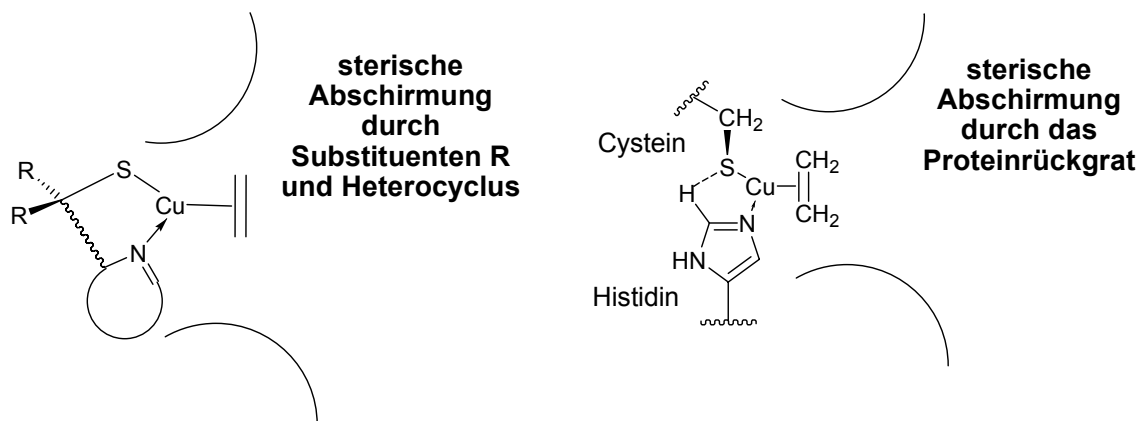
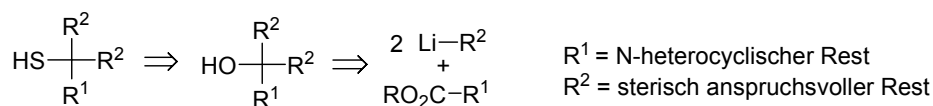


Abbildung 31: Modell-Komplex (links) und vermuteter aktiver Kern im natürlichen Protein (rechts).

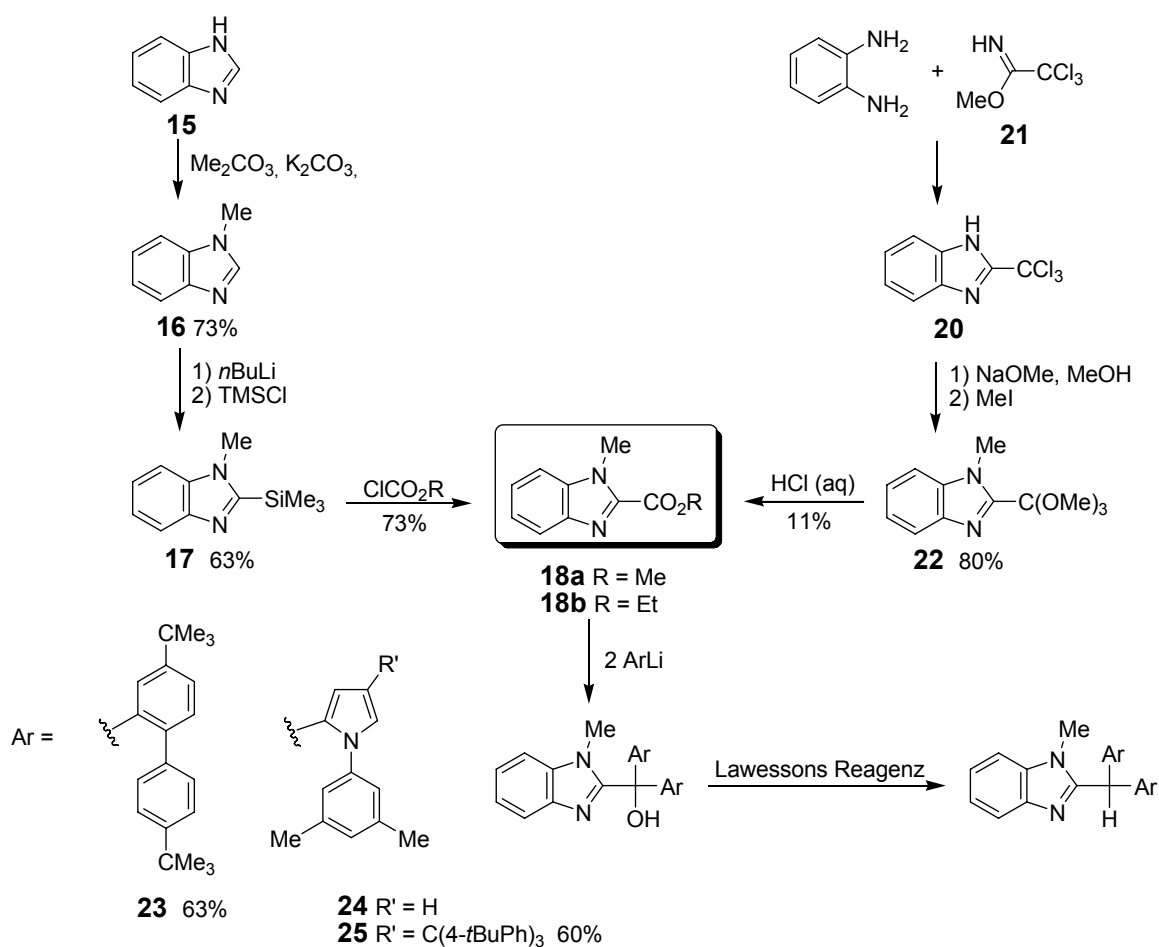
Zur Synthese der Thiole sollten generell zunächst die homologen Alkohole dargestellt werden, um sie anschließend in Thiole zu überführen (Schema 1176).



Schema 76: Konzept zur Synthese eines Thiolatliganden für einen ETR-Modellkomplex.

4.1.1 Benzimidazol-Derivate als Liganden

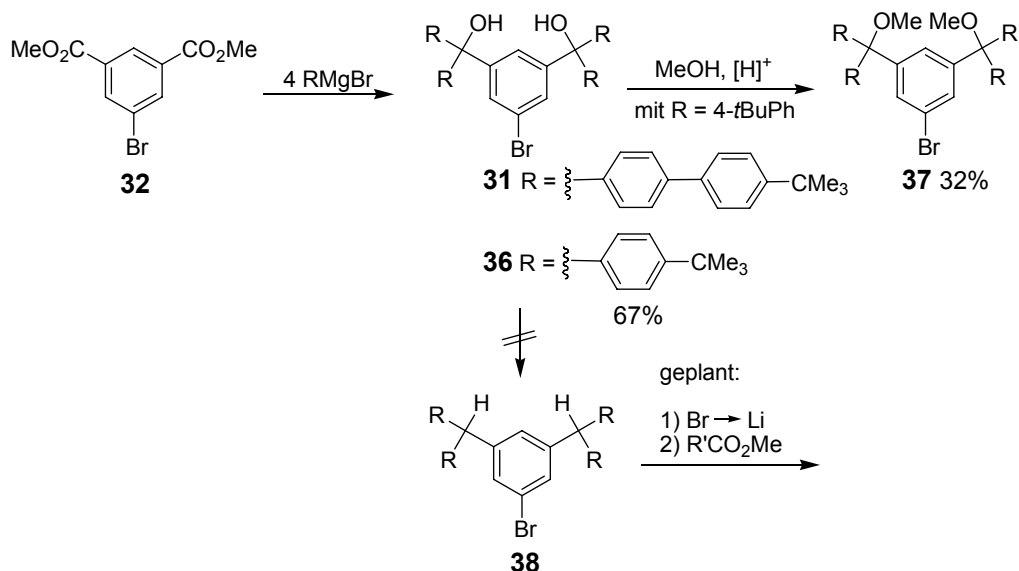
1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäureester konnten über zwei alternative synthetische Routen synthetisiert werden. Diese konnten erfolgreich mit sterisch anspruchsvollen *ortho*-substituierten Aryllithium- oder Pyrrolyllithium-Derivaten zu den entsprechenden sterisch anspruchsvollen Alkoholen umgesetzt werden. Bei der Umsetzung dieser Alkohole mit Lawessons Reagenz wurden jedoch statt der gewünschten Thiole tertiäre Kohlenwasserstoffe erhalten (Schema 77).



Schema 77: Synthese der 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäureester, deren Umsetzung mit Lithiumorganyle und Umsetzung der sterisch anspruchsvollen Alkohole mit Lawessons Reagenz.

4.1.2 Synthese eines sterisch anspruchsvollen *meta*-substituierten Arylsystems

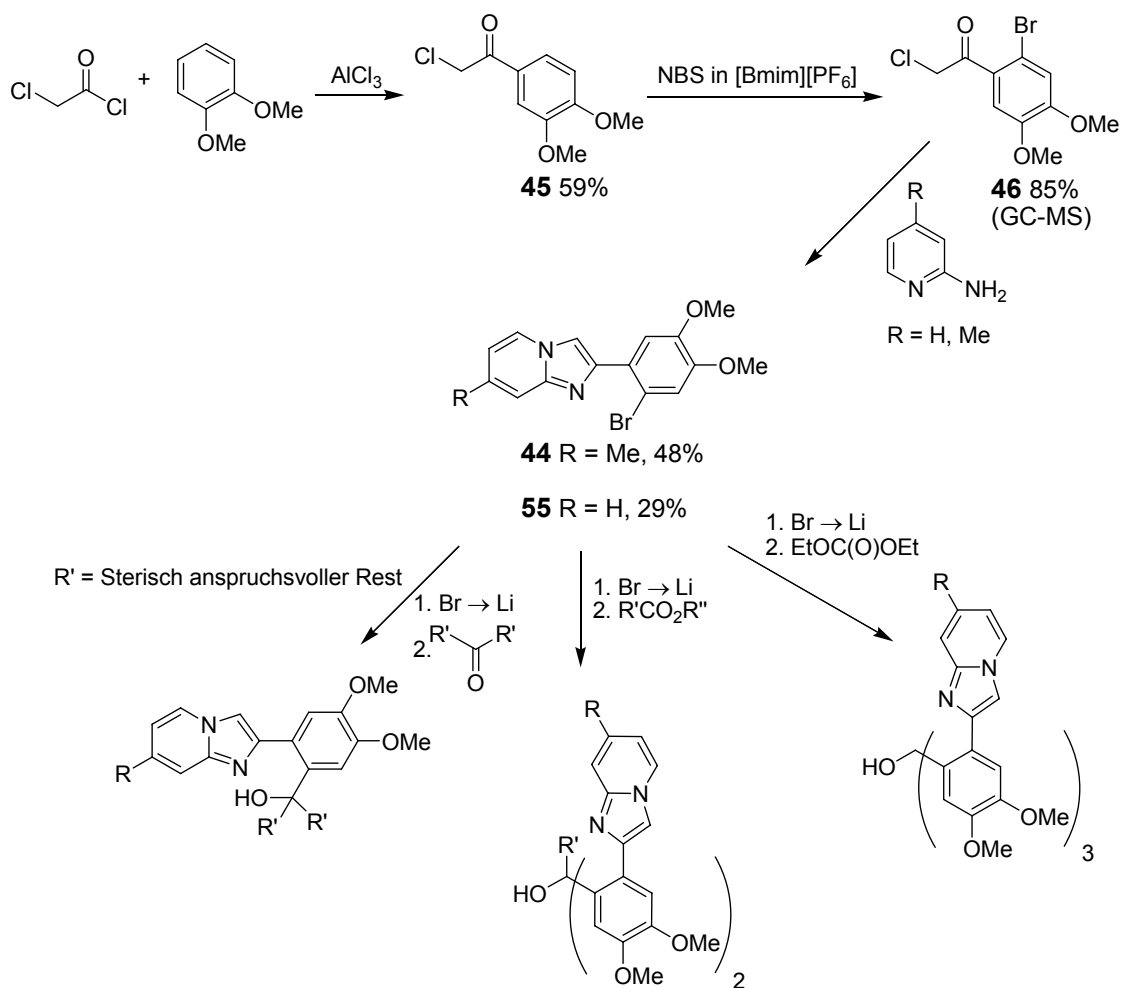
Durch Umsetzung von *meta*-Brom-*iso*-phthalsäuredimethylester mit 4-*tert*-Butyl-biphenyl bzw. -phenyl-Grignard konnten *meta*-substituierte Arylsysteme mit hohem sterischen Anspruch synthetisiert werden. Auf Grund von Problemen bei der Reduktion der Alkoholgruppen sowie der Schwerlöslichkeit von Verbindung **31** kamen die Verbindungen jedoch nicht wie zunächst geplant als Nucleophile zum Einsatz (Schema 78).



Schema 78: Synthese sterisch anspruchsvoller *meta*-Arylsysteme und deren geplanter Einsatz als Nucleophil.

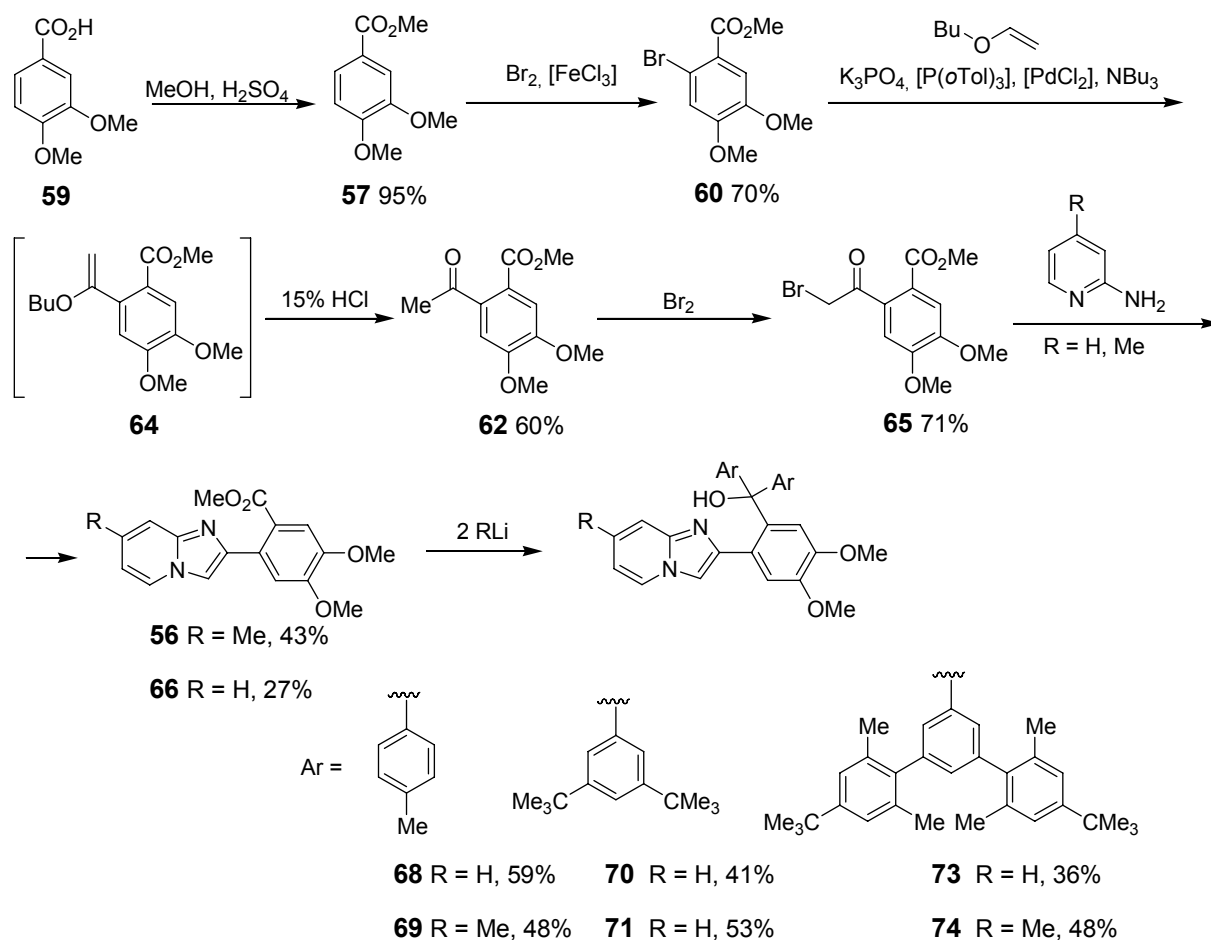
4.1.3 Ligandensynthesen mit Imidazo[1,2a]pyridin-Derivaten

Einige 2-(2-Bromphenyl)imidazopyridinderivate wurden synthetisiert. Die geplante Umsetzung der Bromphenylimidazopyridinderivate mit Carbonylverbindungen nach Br/Li(Mg)-Austausch gelang jedoch nicht (Schema 79).



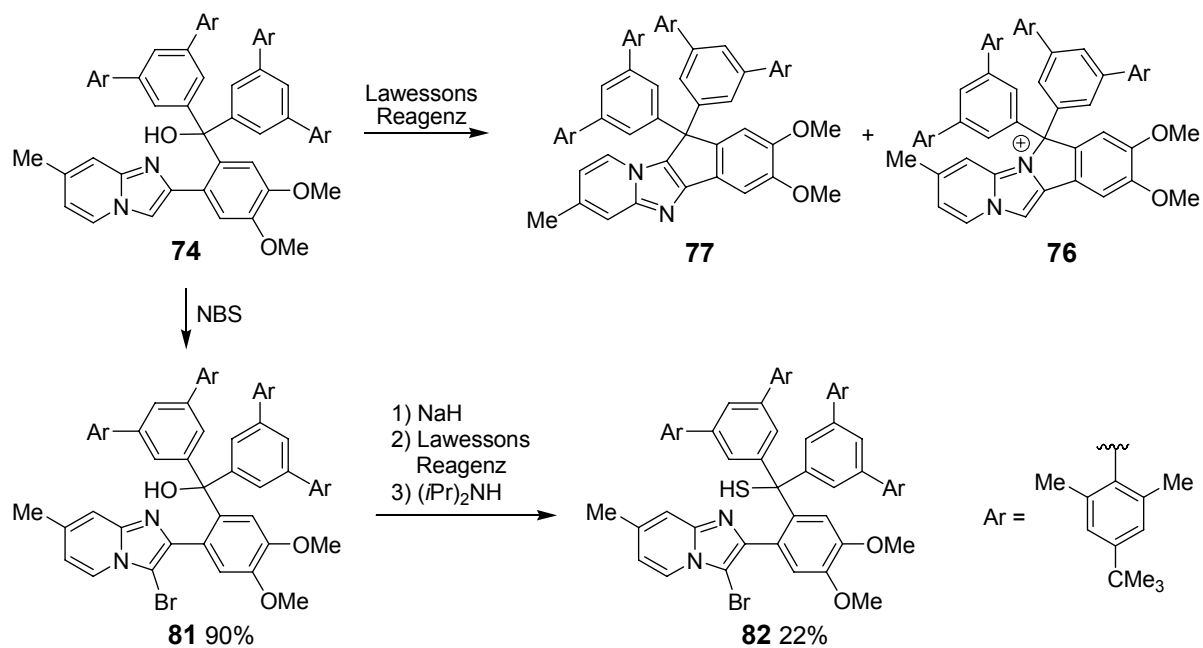
Schema 79: Darstellung der (2-Bromphenyl)imidazopyridine **44** und **55**, sowie deren geplante Umsetzung mit Carbonylverbindungen.

Da die Umsetzungen der (2-Bromphenyl)imidazopyridin-Derivate mit Carbonylderivaten nicht erfolgreich waren, wurde der 4,5-Dimethoxy-2-(imidazopyridin-2-yl)benzoesäuremethylester synthetisiert. Dieser konnte erfolgreich mit verschiedenen Lithiumorganylen umgesetzt werden (Schema 80).



Schema 80: Darstellung der Ester **56** und **66** und deren Umsetzung mit Lithiumorganylen.

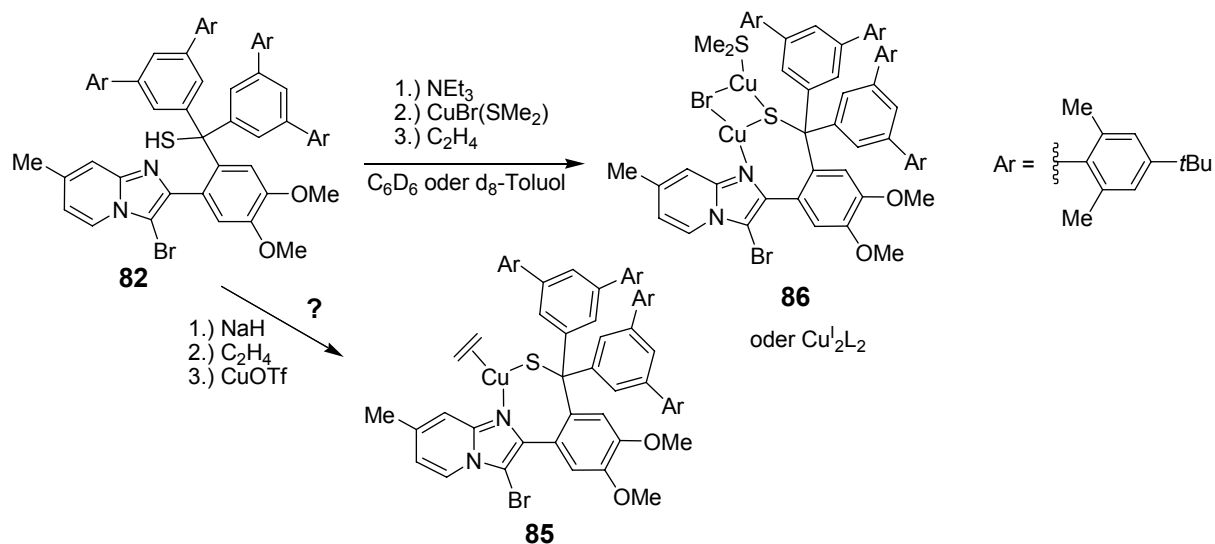
Bei der Umsetzung des Alkohols **74** mit Lawessons Reagenz wurde zunächst ein Gemisch aus dem C-N-Knüpfungsprodukt **76** und dem C-C-Knüpfungsprodukt **77** erhalten. Die Bildung von **77** konnte durch Bromierung des Imidazopyridins am C₃ unterbunden werden. Die Bildung von **76** bzw. **83** wird zurückgedrängt wenn anstelle des Alkohols **81** das Alkoholat von **81** mit Lawessons Reagenz umgesetzt wird. So konnte das Thiol **82** erfolgreich hergestellt werden (Schema 81).



Schema 81: Umsetzung des Alkohols **74** mit Lawessons Reagenz und Ausweg über das bromierte Derivat **81**.

4.1.4 Einsatz von Thiol **82** als Ligand und Ausblick

Das folgende Schema 82 zeigt den Syntheseversuch zu einem Kupfer(I)-Ethenkomplex des Thiolatliganden **82**. Erste Versuche zur Synthese des Komplexes im Rahmen dieser Arbeit geben Anlass zur Hoffnung (siehe Diskussionsteil), jedoch musste eine eingehende Untersuchung der abschließenden Reaktion, vor allem aus Zeitmangel, unterbleiben. Weitere Experimente im Anschluss an diese Arbeit sollten in der Lage sein, diese noch offene Frage zu klären.



Schema 82: NMR-Versuch ohne Ethenligand-Detektion und Ausblick auf alternative Synthesesequenz mit dem Ziel eines Ethenkomplexes.

4.2 Andere Imidazopyridinderivate

Im Rahmen der Arbeit wurden einige weitere Imidazopyridin-Derivate synthetisiert (Abbildung 32). Teils handelt es sich um bekannte Verbindungen (**4**, **39**, **40**, **41**, **42**), welche durch leicht modifizierte Literaturvorschriften synthetisiert wurden, andere Derivate wurden bisher noch nicht beschrieben (**87**, **88**, **89**, **96**). Von diesen dürften vor allem die Bisimidazopyridine **87** und **88** von Interesse sein, welche als sehr elektronendrückende, ungeladene chelatisierende Stickstoffliganden Verwendung finden könnten.

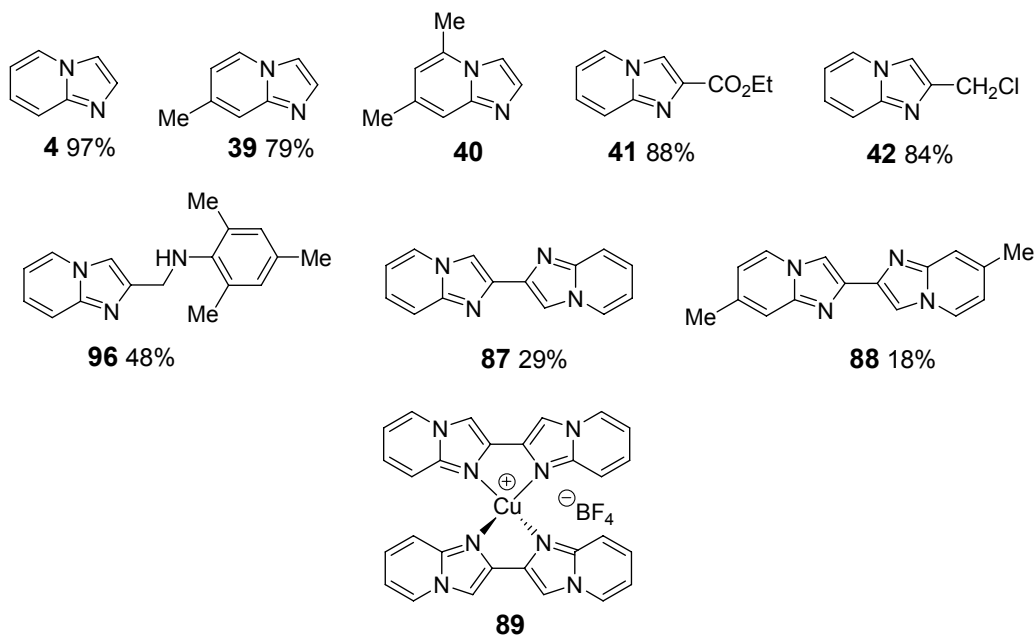
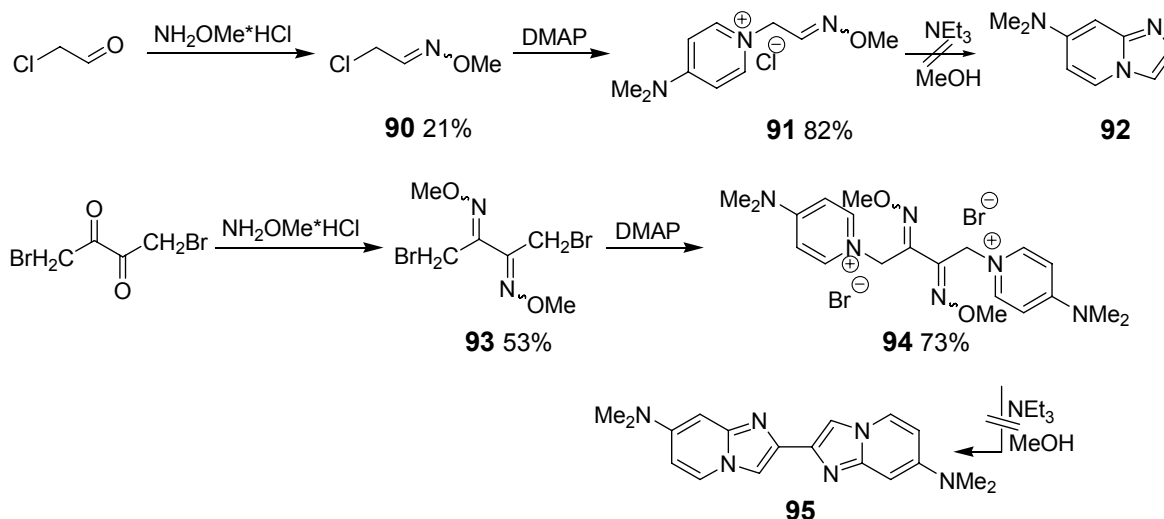


Abbildung 32: Weitere, im Rahmen der Arbeit dargestellte, Imidazopyridin-Derivate.

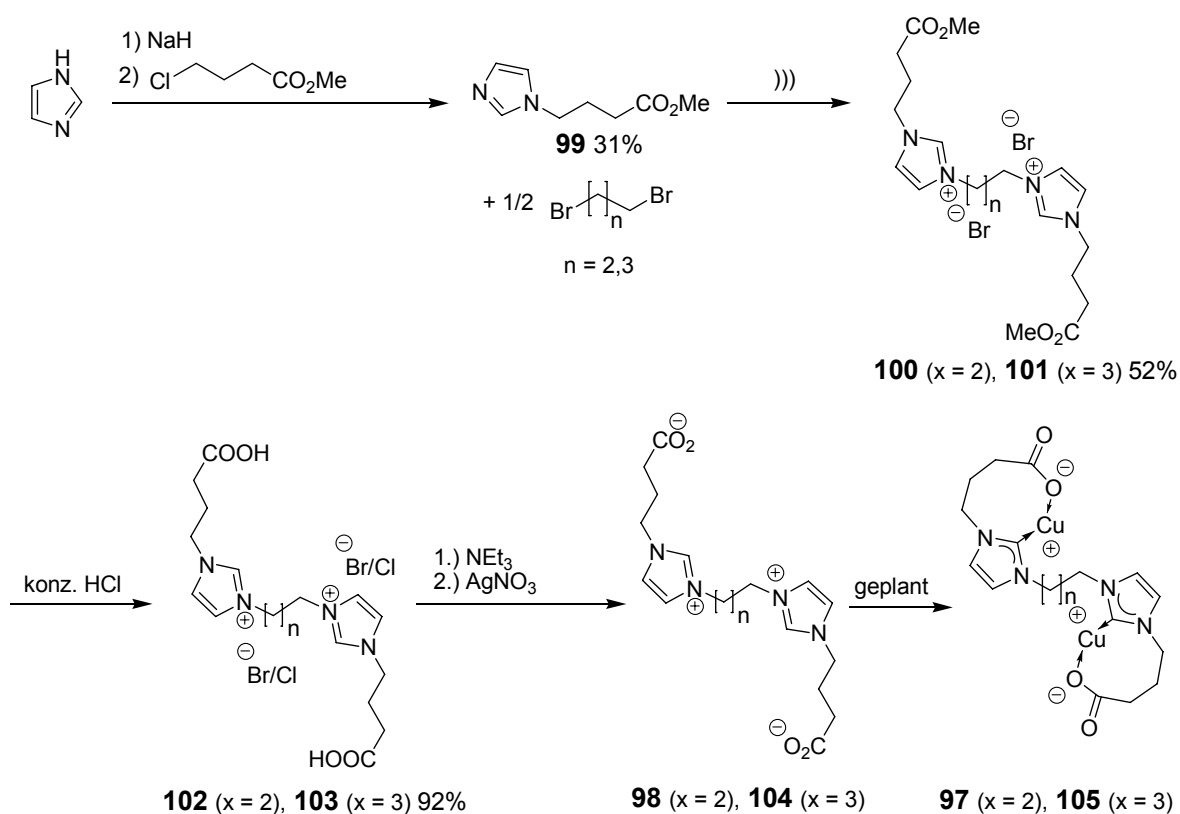
Bemühungen, Dimethylamino-substituierte Derivate über die Pyridiniumsalze von O-Methyloximen darzustellen, waren dagegen nicht erfolgreich (Schema 83).



Schema 83: Herstellung der 4-Dimethylaminopyridiniumsalze **91** und **94**, der O-Methyloxime **90** und **93** und deren geplante Cyclisierung zu den Imidazopyridinen **92** und **95**.

4.3 Bisimidazolium-dicarboxylate

In einem weiteren Nebenprojekt wurden Bisimidazoliumsalze mit Butanoat-Seitenketten synthetisiert. Diese Verbindungen könnten als Vorläufer zur Synthese von Di-kupfer(I)-NHC-Komplexen dienen welche interessante Katalysatoren für die Kupfer(I)-katalysierte *Klick*-Reaktion von Organoaziden an Alkine darstellen könnten.



Schema 84: Synthese der Bisimidazolium-Dicarboxylate **98** und **104** und angestrebte Di-kupfer(I)-NHC-Komplexe **97** und **105**.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden, Chemikalien und physikalische Messgeräte

Durchführung

Sämtliche Reaktionen wurden, soweit nicht anders beschrieben, in Glasapparaturen durchgeführt, die unter Vakuum ausgeheizt und anschließend mit Stickstoff befüllt wurden. Die zum Transfer von luftempfindlichen Reagenzien und Lösungsmitteln verwendeten Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Stickstoff gespült. Tiefe Temperaturen (-78 °C) wurden entweder mittels eines Kryostaten mit Ethanolbad oder mit Trockeneis/Ethanol-Mischungen erreicht und gehalten.

Vakuumpumpen

Folgende nicht korrigierte Enddrücke wurden für die verwendeten Vakuumpumpen gemessen:

- Membranpumpenvakuum: $p = 5 \text{ mbar}$
- Ölpumpenvakuum: $p = 10^{-3} \text{ mbar}$

Lösungsmittel

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden für hydrolyseempfindliche Reaktionen unter unten angegebenen Standardmethoden getrocknet.

THF wurde über Molsieb (4 Å) über Nacht vorgetrocknet und anschließend über Natrium unter Rückflussbedingungen erhitzt.

Et₂O wurde über Molsieb (4 Å) über Nacht vorgetrocknet und anschließend über Natrium unter Rückflussbedingungen erhitzt.

Toluol wurde ca. 1 h über Natrium unter Rückflussbedingungen erhitzt.

MeCN wurde mit 1 g/l Natriumhydrid-Dispersion 10 Minuten refluxiert und danach rasch abdestilliert.

DMF wurde über Nacht über P₄O₁₀ getrocknet und anschließend unter Vakuum destilliert.

MeOH wurde über Nacht über Molsieb (3 Å) getrocknet und dann destilliert.

Reagenzien

Alle Reagenzien, außer der im Folgenden genannten, wurden von kommerziellen Anbietern erworben und wie erhalten verwendet.

4-Brombiphenyl, 4,4'-Dimethyl-2-iodbiphenyl, *m*-Brom-*iso*-phthalsäuredimethylester und 1-Brom-4-*tert*-butylbenzol wurden von *C. Schlierf* synthetisiert. 3,5-Di-*tert*-butylbrombenzol, das Bromterphenyl **29** sowie die Kupfer(I)-Salze Cu(MeCN)₄BF₄ und (CuOTf)₂·C₆H₅CH₃ wurden von *Prof. Dr. B. F. Straub* hergestellt. N-(3,5-Dimethylphenyl)-1*H*-pyrrol und 1-(3,5-Dimethylphenyl)-3-(tris(4-*tert*-butylphenyl)methyl)-1*H*-pyrrol wurden von *J. Keller* im Rahmen der Diplomarbeit hergestellt. 2-Trichlormethylbenzimidazol wurde von *J. Lippstreu* im Rahmen der Diplomarbeit synthetisiert.

Die Gehaltsbestimmungen von Lösungen von Organomagnesium- und Organolithiumverbindungen erfolgte gegebenenfalls nach der Methode von *Paquette* durch Titration (H.-S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503).

Analytische Methoden

¹H-NMR-Spektren

Die ¹H-NMR und ¹H-¹H-COSY Spektren wurden mit den Geräten *MERCURY-200* (199.97 MHz) und *INOVA-400* (399.94 MHz) der Firma VARIAN sowie mit den Geräten *ARX 300* (300.13 MHz) und *AMX 600* (599.88 MHz) der Firma BRUKER aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgt in Hertz (Hz). Als interner Standard wurde der nichtdeuterierte Anteil des CDCl₃, C₆D₆, D₂O beziehungsweise des d⁶-Acetons, verwendet (CDCl₃ δ = 7.26, C₆D₆ δ = 7.16, d⁶-Aceton δ = 2.04, D₂O δ = 4.65). Die Signalmultiplizität wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Quintett, sept = Septett und m = Multipllett.

¹³C-NMR-Spektren

Die ¹³C{¹H}-NMR sowie HMBC und HSQC-Spektren wurden mit den Geräten *INOVA-400* (100.57 MHz) der Firma VARIAN sowie mit den Geräten *ARX 300* (75.47 MHz) und *AMX 600* (150.83 MHz) der Firma BRUKER aufgenommen. Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet (CDCl₃ δ = 77.4, C₆D₆ δ = 128.0).

³¹P{¹H}-NMR-Spektren

Die ³¹P{¹H}-NMR-Spektren wurden mit dem Gerät *MERCURY-200* (79.97 MHz) der Firma VARIAN aufgenommen. Als externer Standard diente H₃PO₄ 85 % [δ (³¹P) = 0.0].

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät *Vario EL* der Firma ELEMENTAR im mikroanalytischen Laboratorium des Departments Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

Massenspektroskopie

EI-Messungen wurden an einem FINNIGAN *MAT 95* durchgeführt (FINNIGAN *MAT*, Bremen, Deutschland). Die Auflösung war bei Niederauflösung auf etwa 1000 und bei Hochauflösung auf etwa 5000 eingestellt. Je nach Methode wurden Massenbereiche von 40 bis 3040 u aufgenommen. Elektronenstoß Ionisation (EI) und Chemische Ionisation (CI) wurde bei einer Quellentemperatur von 250 °C und einer Elektronenenergie von 70 eV durchgeführt. Für EI Spektrenvergleiche diente die NIST/EPA/NIH *Mass Spectral Library 05* (NIST, Gaithersburg 2002), für CI wurde Isobutan als Reaktandgas bei einem Quellenaußendruck von 2×10^{-4} bar verwendet. Direktverdampfungsproben (DEP/EI, DEP/CI) wurden auf einem Platinfaden von 20 bis 1600 °C mit einer Rate von 120 Grad/min geheizt, Direktinsertionsproben (DIP/EI, DIP/CI) in einem Aluminiumtiegel von 20 bis 400 °C mit einer Rate von 60 Grad/min. ESI Messungen wurden an einem Thermo FINNIGAN LTQ FT durchgeführt (Thermo FINNIGAN, Bremen, Deutschland). Die Auflösung war auf 100.000 bei m/z 400 eingestellt. Je nach Methode wurden Massenbereiche von 50 bis 2000 u aufgenommen. Elektrospray Ionisation (ESI) wurde an einer IonMax Ionenquelle mit ESI-Kopf durchgeführt (Thermo FINNIGAN, Bremen, Deutschland). Die Spraykapillarenspannung betrug 4 kV, die Heizerkapillarentemperatur 200 °C und der Stickstoff Schießgasfluß 40 Einheiten.

ESI-TOF-Spektren wurden auf einem AGILENT 6210 ESI-TOF, AGILENT Technologies, Santa Clara, CA, USA, gemessen. Die Lösungsmittel Flussrate war auf 4 µL/min gesetzt. Die Spraykapillarenspannung betrug 4 kV, die Gasflussrate war auf 15 psi (1 bar) gesetzt. Alle anderen Parameter wurden für eine maximale abundance des relativen $[M+H]^+$ optimiert.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit der Schmelzpunktapparatur BÜCHI *B-540* bestimmt. Die angegebenen Temperaturen sind nicht korrigiert.

Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS)

Die Massenspektren wurden mit dem Gaschromatographen/Massenspektrometer der Firma AGILENT angefertigt (AGILENT *5973 MSD*, HP-5MS-Kapillarsäule von AGILENT Technologies, Länge 30 m, Durchmesser 0.25 mm, Flussrate 1.0 mL/min, Injektor, Split (20 mL/min), Trägergas He, Quadrupol-Massenspektrometer). Die Retentionszeiten sind in den jeweiligen Präparationsvorschriften enthalten.

Temperaturprogramm:

Methode	Ofentemperatur	Massenbereich
70-1	70 °C (2) – 25 °C/min → 150 °C – 50 °C/min → 250 °C (12)	50–500u
70-1LL	70 °C (2) – 25 °C/min → 150 °C – 50 °C/min → 250 °C (28)	50–550u

Infrarotspektren

IR-Spektren wurden mit einem PERKIN ELMER *1420 Infrared Spectrometer* aufgenommen. Die Wellenzahl ist in cm^{-1} angegeben. Feststoffe wurden als Preßlinge einer KBr-Verreibung, Öle und Flüssigkeiten als Filme zwischen KBr-Platten gemessen.

Des Weiteren wurden IR-Spektren in Substanz mit der ATR-Einheit *Spectrum BX-59343* der Firma PERKIN ELMER mit dem Detektor *DuraSampl IR II* der Firma SMITHS DETECTION aufgenommen. Der Messbereich umfasst 4500 bis 650 cm^{-1} .

Zur Charakterisierung der beobachteten Banden wurden die folgenden Abkürzungen benutzt:

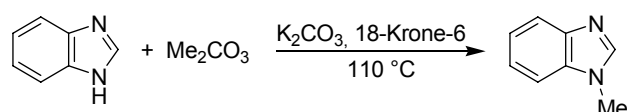
vs (sehr stark), s (stark), m (mittel) und w (schwach).

5.2 Versuche zur Synthese von Liganden aus Benzimidazol-Derivaten

5.2.1 Darstellung von 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäuremethylester:

1-Methyl-1*H*-benz[d]imidazol (16)

Durchführung gemäss M. Lissel, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 77.



118.1 g (1.161 mol) Benzimidazol, 240.7 g (1.741 mol) Kaliumcarbonat, 313.7 g (3.481 mol) Dimethylcarbonat und 3.960 g (15.15 mmol) 18-Krone-6 werden in einem 2 L-Rundkolben vermengt und auf 110 °C erhitzt. Die Mischung, welche sich nach einigen Stunden zu verflüssigen beginnt, wird weitere fünf Tage erhitzt. Nach Abkühlen wird solange Wasser zugefügt bis alles Kaliumcarbonat gelöst ist. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und das Rohprodukt, welches durch Entfernen des Ethers erhalten wird, durch Destillation im Vakuum gereinigt (Siedepunkt bei 10⁻² mbar: 79 °C). Man erhält 111.9 g (874.5 mmol, 73 %) **16**

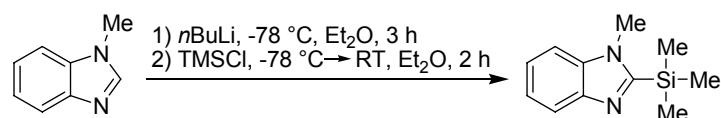
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (s, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 3.84 (s, 3 H, Me).

GC-MS [70-1]: (t_R = 7.20 min) m/z = 132 (100, [M]⁺), 131 (55, [M-H]⁺), 104 (29 [M-NMe]⁺), 90 (7), 77 (14, [Ph]⁺), 63 (8).

1-Methyl-2-(trimethylsilyl)-1H-benz[d]imidazol (17)

Darstellung gemäß P. Jutzi, W. Sakriß, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 2815.

200 MHz-NMR- und GC-MS-Daten wurden ergänzt.



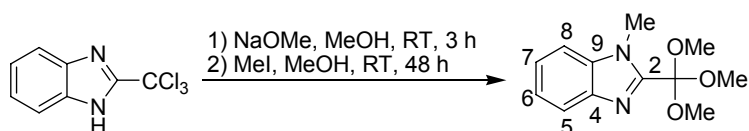
1-Methylbenzimidazol **16** (6.23 g, 0.047 mol) wird in einem 250 mL Schlenkkolben in 150 mL trockenem Et₂O gelöst. Die Lösung wird auf –78 °C abgekühlt und mit *n*-BuLi (18.8 mL, 0.047 mol, 2.5 M in *n*-Hexan) versetzt. Es ist eine intensive Gelbfärbung zu beobachten die nach 30 min nach orange umschlägt. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 h bei –78 °C gerührt und anschließend mit TMSCl (6.0 mL, 0.047 mol) versetzt worauf sich die Lösung wieder gelb färbt. Man lässt das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur kommen, wobei sich die Lösung intensiv rot färbt. Nachdem das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt mittels Destillation (Produktfraktion: 108 °C bei 3 · 10⁻³ bar) gereinigt. Verbindung **17** (6.11 g, 0.030 mol, 64 %) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (m, 1 H), 7.29 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H, Me), 0.50 (s, 9 H, Si(CH₃)₃).

GC-MS [70-1]: (t_R = 7.97 min) m/z = 204 (94, [M⁺]), 189 (100, [M⁺-Me]), 174 (8, [M⁺-2Me]), 163 (35), 146 (15), 132 (46, [M⁺-SiMe₃]), 104 (13), 73 (11), 59 (13).

1-Methyl-2-(trimethoxymethyl)-1H-benz[d]imidazol (22)

Zur Hydrolyse/Alkoholyse von 2-Trichlormethylbenzimidazol siehe B. C. Ennis, G. Holan, E. L. Samuel, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 30.



NaOMe (4.59 g, 0.085 mol) wird in 50 mL trockenem MeOH gelöst und unter Rühren mit 2-Trichlormethylbenzimidazol **20** (5.00 g, 0.0212 mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich intensiv gelb. Nach 3 h wird MeI (2.7 mL, 0.042 mol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung und 200 ml H₂O zugegeben. Mit konzentrierter HCl wird der pH-Wert auf 3 eingestellt. Anschließend wird die Lösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung wieder neutralisiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 300 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 mL H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Verbindung **22** (4.00 g, 0.017 mol, 80 %) wird in Form von gelben Kristallen erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (ddd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, C₈-H), 7.35 (m, 3 H, C₅-, C₆-, C₇-H), 3.91 (s, 3 H, NMe), 3.30 (s, 9 H, C(OMe)₃).

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.8 (C₂), 141.5 (C₄), 136.4 (C₉), 123.5 (C₇), 122.3 (C₆), 120.8 (C₅), 112.0 (C(OCH₃)₃), 109.5 (C₈), 50.2 (C(OCH₃)₃), 30.6 (NMe).

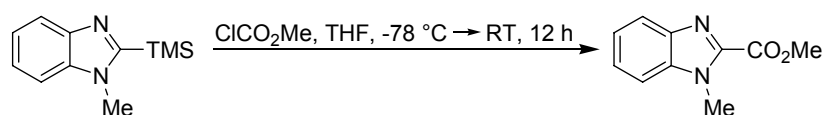
HR-MS (ESI): berechnet für C₁₂H₁₇N₂O₃ ([M+H]⁺): 237.1234, gefunden: 237.1236.

1-Methyl-1H-benz[d]imidazol-2-carbonsäuremethylester(18)

Variante A ausgehend von 1-Methyl-2-trimethylsilyl-1H-benz[d]imidazol (17)

Zur Darstellung von Estern aus 1-Methyl-2-Trimethylsilylimidazol siehe z. B.

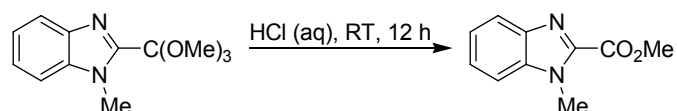
C. Bakhtiar, E. H. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 239.



Eine Lösung von 1.25 g (6.12 mmol) 1-Methyl-2-(trimethylsilyl)benzimidazol **17** in 12 mL THF wird bei -78 °C mit 0.525 mL (0.645 g, 6.75 mmol) Chlorameisensäuremethylester versetzt. Nach Auftauen der Lösung auf RT wird weitere 12 h gerührt.

Am folgenden Tag wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die organische Phase am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende Öl wird in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man einen beigen Feststoff, welcher nach Digerieren mit wenig Diethylether/Petrolether 1:10 ein farbloses Pulver liefert. Dieses wird aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält das Produkt in Form von farblosen Kristallen (0.85 g, 73 %).

Variante B ausgehend von 1-Methyl-2-(trimethoxymethyl)-1H-benz[d]imidazol (22)



Verbindung **22** (1.51 g, 0.006 mol) wird in 20 mL H₂O gelöst und mit 15 mL konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt. Da am folgenden Tag laut Kontrolle mittels GC-MS kaum noch Edukt vorhanden ist, wird die Lösung mit 300 mL H₂O verdünnt und zweimal mit je 200 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 mL H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird an der MPLC säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan → Et₂O) gereinigt. Verbindung **18** (130 mg, 6.68 mmol, 11 %) wird in Form von gelblichen Nadeln erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (td, 1 H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, C₅-H), 7.45-7.33 (m, 3 H, C₆-H, C₇-H, C₈-H), 4.15 (s, 1 H, NCH₃), 4.03 (s, 1 H, CO₂CH₃).

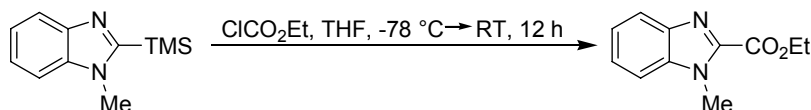
¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.5 (CO₂CH₃), 141.6 (C₄), 140.6 (C₂), 136.6 (C₉), 125.5 (C₇), 123.7 (C₆), 121.9 (C₅), 110.3 (C₈), 52.8 (CO₂CH₃), 32.0 (NCH₃).

MS (EI): m/z = 191.1 (7, [M+H]⁺), 190.1 (80, [M]⁺), 175.1 (1, [M-Me]⁺), 159.1 (11, [M-OMe]⁺), 132.1 (100, [M-CO₂Me]⁺), 104.0 (8), 77.0 (14, [Ph]⁺), 44.0 (9).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₀H₁₀N₂O₂ ([M]⁺): 190.0737, gefunden: 190.0734.

1-Methyl-1H-benz[d]imidazol-2-carbonsäureethylester (107)

Zur Darstellung von Estern aus 1-Methyl-2-(trimethylsilyl)imidazol siehe z. B. C. Bakhtiar, E. H. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 239.



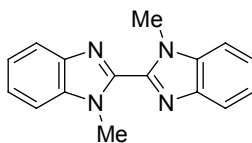
Verbindung **17** (1.78 g, 9.70 mmol) wird in 20 mL trockenem THF gelöst und auf -78°C gekühlt, mit Chlorameisensäureethylester (1.16 g, 10.7 mmol, 1.0 mL) versetzt und anschließend über Nacht gerührt. Am nächsten Tag werden zu dem Reaktionsansatz 20 mL H_2O und 20 mL Et_2O gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit 30 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält einen beigen Feststoff, aus welchem sich durch Waschen mit Et_2O das Produkt **107** herauslösen lässt. Das zurückbleibende 2,2'-Bi(1-methyl-1H-benzimidazol) **19** wird ebenfalls charakterisiert.

1-Methyl-1H-benz[d]imidazol-2-carbonsäureethylester (107)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 7.87 (d, 1 H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.45-7.33 (m, 3 H, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}$), 4.53 (q, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 4.15 (s, 1 H, NCH_3), 1.49 (t, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3).

GC-MS [70-1]: ($t_R = 8.47$ min) $m/z = 204$ (42, $[\text{M}^+]$), 159 (14, $[\text{M-OEt}]^+$), 132 (100, $[\text{M-CO}_2\text{Et}]^+$), 104 (12), 77 (17).

2,2'-Bi(1-methyl-1*H*-benz[d]imidazol) (19)



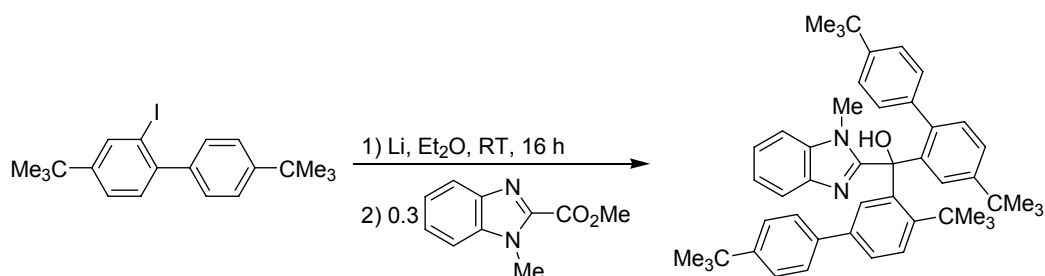
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 7.82-7.71 (m, 2 H, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.55-7.43 (m, 2 H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.41-7.33 (m, 4 H, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}$), 4.34 (s, 6 H, Me).

GC-MS [70-1]: (t_{R} = 8.47 min) m/z = 262 (78, $[\text{M}^+]$), 261 (100, $[\text{M-H}]^+$), 247 (15, $[\text{M-Me}]^+$), 131 (20, $[\text{Benzimidazol}]^+$).

5.2.2 Umsetzung von 1-Methylbenzimidazol-2-carbonsäuremethylester mit Lithiumorganyle

Bis{4,4'-di-*tert*-butyl-(1,1'-biphenyl)-2-yl}(1-methyl-1*H*-benz[d]imidazol-2-yl)methanol

(23)



In einem 50 mL Schlenkcolben wird Lithium (12 mg, 1.86 mmol) in 10 mL trockenem Et₂O vorgelegt, mit 2-Iod-4,4'-di-*tert*-butyl-1,1'-biphenyl (0.37 g, 0.931 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Am nächsten Morgen hat sich das Lithiummetall weitgehend aufgelöst und es hat sich ein schlierenförmiger, weißer Lithiumiodid-Niederschlag gebildet. Es wird 1-Methyl-1*H*-benzimidazol-2-carbonsäuremethylester **18** (59 mg, 0.310 mmol) zugegeben und anschließend über Nacht gerührt. Am folgenden Tag werden zum Quenchen von überschüssigem Lithium und Lithiumorganyl erst 5 mL EtOH und dann 10 mL H₂O zugegeben. Nach Abtrennen der Etherphase wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird an der MPLC säulenchromatographisch gereinigt (Pentan → Et₂O). Verbindung **23** (0.14 g, 0.20 mmol, 63 %) wird als weißer Feststoff erhalten.

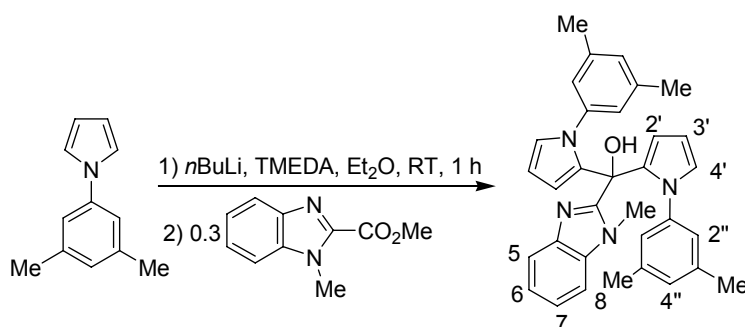
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.83 (d, 1 H, ³J = 7.8 Hz, C₅-H), 7.34 (dd, 2 H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, C₆-H), 7.27 (m, 3 H, C_{6,7,8}-H), 7.09 (d, 2 H, ³J = 8.0 Hz, C₅-H), 7.05 (br-d, 4 H, ³J = 8.0 Hz, C_{2''}-H, C_{6''}-H), 6.89 (br-s, 2 H, C₃'-H), 6.71 (br-s, 4 H, C₃''-H, C₅'-H), 3.42 (s, 3 H, Me), 2.90 (s, 1 H, OH), 1.26 (s, 18 H, C₄''-*t*Bu), 1.17 (s, 18 H, C₄'-*t*Bu).

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.8 (C_{2'}), 149.3 (C₄''), 149.0 (C₄'), 142.7 (C₁'), 141.8 (C₉), 138.0 (C₂), 137.3 (C₄), 139.8 (C₁''), 132.7 (C₅'), 128.9 (C₃'', C₅''), 127.4

(C_{3'}), 124.6 (C_{2''}, C_{6''}), 124.0 (C_{6'}), 122.7 (C₆ oder C₇), 121.6 (C₆ oder C₇), 120.9 (C₅), 109.1 (C₈), 83.4 (R₃COH), 34.6 (C(CH₃)₃), 32.3 (Me), 31.6 (C(CH₃)₃), 31.4 (C(CH₃)₃).

HR-MS (ESI): berechnet für C₄₉H₅₉N₂O ([M+H]⁺): 691.4622, gefunden: 691.4610.

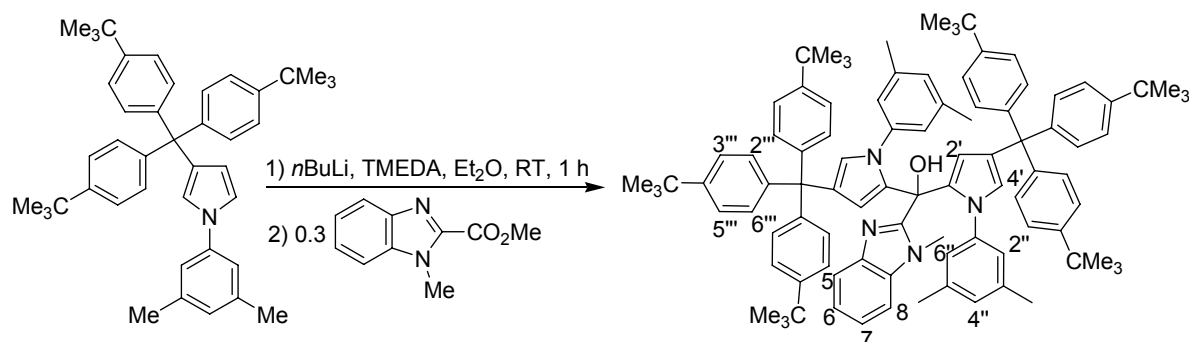
Bis{1-(3,5-dimethylphenyl)-1H-pyrrol-2-yl}(1-methyl-1H-benz[d]imidazol-2-yl)methanol (**24**)



Zu einer Lösung von 620 mg (3.60 mmol) *N*-(3,5-Dimethylphenyl)-1*H*-pyrrol in etwa 10 mL trockenem Diethylether werden zunächst 0.54 mL (0.421 g, 0.362 mmol) TMEDA und anschließend 1.44 mL (0.231 g, 0.360 mmol *n*-BuLi) einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan gegeben. Nach einer Stunde Rühren werden 274 mg Benzimidazolester **18** zugefügt, wobei sich die Lösung augenblicklich schwarz färbt. Am nächsten Tag wird die Lösung mit leicht essigsauerm Wasser gewaschen und anschließend vom Lösungsmittel befreit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (m, 1 H, 5-H), 7.24 (m, 3 H, 6, 7, 8-H), 7.08 (dd, 2 H, ³J₁ = 2.8 Hz, ³J₂ = 1.9 Hz, 4'-H) 6.76 (s, 4 H, 4''-H), 6.67 (s, 8 H, 2'', 4''-H), 6.05 (dd, 2 H, ³J₁ = 3.7 Hz, ³J₂ = 2.8 Hz, 3'-H), 5.86 (dd, 2 H, ³J₁ = 3.7 Hz, ³J₂ = 1.9 Hz, 2'-H), 4.46 (s, 1 H, OH), 3.45 (s, 3 H, NMe), 2.07 (s, 12 H, Me).

Bis[1-(3,5-dimethylphenyl)-4-{tris(4-*tert*-butylphenyl)methyl}-1*H*-pyrrol-2-yl](1-methyl-1*H*-benz[d]imidazol-2-yl)methanol (**25**):



2.00 g (3.44 mmol) 1-(3,5-Dimethylphenyl)-3-{tris(4-*tert*-butylphenyl)methyl}-1*H*-pyrrol werden in 75 mL Diethylether gelöst und mit 0.55 mL (400 mg, 3.44 mmol) TMEDA und 1.37 mL (3.44 mmol) einer 2.5 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 262 mg (1.37 mmol) 1-Methyl-1*H*-benzimidazol-2-carbonsäuremethylester **18** zugegeben und die Lösung über Nacht weiter gerührt. Am nächsten Tag wird die organische Phase zunächst mit NH₄Cl-Lösung und anschließend mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird anschließend über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird zunächst durch Säulenfiltration (Pentan → Et₂O → EtOAc) und anschließend durch Waschen mit Pentan gereinigt. Man erhält 1.12 g (0.85 mmol, 62 %) Produkt in Form eines hellbeigen Pulvers.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.42 (d, 1 H, ³J = 6.9 Hz, 8-H), 7.33 (d, 12 H, ³J = 8.4 Hz, 2''', 6'''-H), 7.10 (d, 12 H, ³J = 8.4 Hz, 3''', 5'''-H), 6.94 (m, 2 H, 5, 6-H), 6.80 (dd, 1 H, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 7-H), 6.74 (s, 4 H, 2'', 6''-H), 6.69 (d, 2 H, ⁴J = 2.0 Hz, 2'-H), 6.49 (s, 2 H, 4''-H), 5.96 (d, 2 H, ⁴J = 2.0 Hz, 4'-H), 5.22 (br-s, 1 H, OH), 2.96 (s, 3 H, NMe), 1.79 (s, 12 H, Me), 1.18 (s, 54 H, *t*Bu).

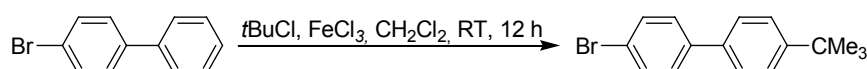
¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 156.4 (C₂), 148.3 (C_{1'''}), 145.7 (C_{4'''}), 141.3, 137.5, 137.4 133.0, 130.9, 130.7 (C_{3'''}, C_{5'''}), 130.2, 128.8, 128.4, 126.4, 125.7, 124.5, 124.3 (C_{2'''}, C_{6'''}), 122.5, 116.4 109.1 (C₅), 71.5 (C-OH), 58.8 (C(4-*t*Bu-Ph)₃), 34.2 (C(CH₃)₃), 31.4 (C(CH₃)₃), 30.5 (NMe), 20.8 (Me).

HRMS (ESI) ber. für C₈₅H₁₀₈N₄O [M⁺]: 1321.8552, gefunden 1321.8590.

5.3 Versuch zur Synthese eines sterisch anspruchsvollen *meta*-substituierten Aryllithium-Derivats

4-Brom-4'-*tert*-butylbiphenyl (33)

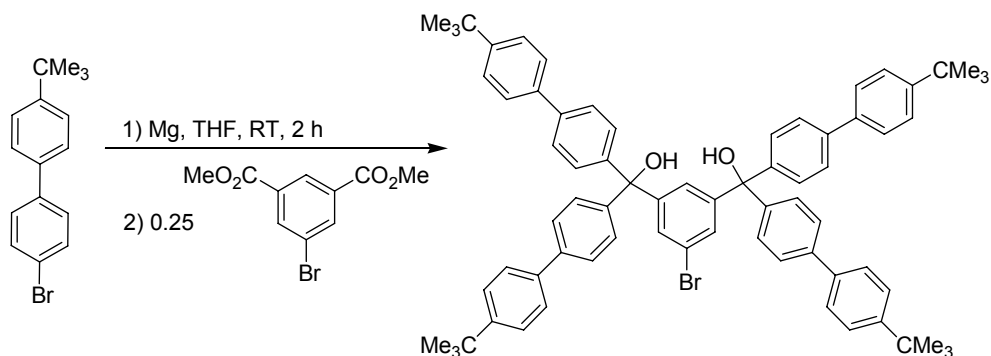
Darstellung gemäss S. Murphy, X. Yang, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2411 mit FeCl₃ statt AlCl₃ als Lewis-Säure mit ähnlicher Ausbeute.



Eine Lösung von 10.0 g (43 mmol) 4-Brombiphenyl und 5 mL (4.20 g, 47 mmol) *tert*-Butylchlorid in 100 mL Dichlormethan wird bei 0 °C mit 3.08 g (5.0 mmol) FeCl₃ versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend nacheinander mit Na₂CO₃-Lösung, Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Toluol/Ether 5:1 umkristallisiert. Alternativ lässt sich das Produkt durch Sublimation im Vakuum reinigen. Man erhält 8.7 g (30 mmol, 70 %) 4-Brom-4'-*tert*-butylbiphenyl **33** als weißen Feststoff.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, 2 H, ³J = 8.6 Hz, C_{3'}-, C_{5'}-H), 7.48 (d, 4 H, C_{2'}-, C_{3'}-, C_{5'}-, C_{6'}-H), 7.45 (d, 2 H, ³J = 8.6 Hz, C_{2'}-, C_{6'}-H), 1.18 (s, 9 H, *t*Bu).

GC-MS [70-1]: m/z = 290 (37, ⁸⁰Br-[M]⁺), 288 (38, ⁷⁸Br-[M]⁺), 275 (98, ⁸⁰Br-[M-Me]⁺), 273 (100, ⁷⁸Br-[M-Me]⁺), 247 (12, ⁸⁰Br-[M]⁺), 245 (13, ⁸⁰Br-[M]⁺), 194 (19, [M-Me-Br]⁺), 178 (16, [M-2Me-Br]⁺), 165 (17, [M-3Me-Br]⁺), 152 (14 [M-*t*Bu-Br]⁺), 123 (12), 82 (10).

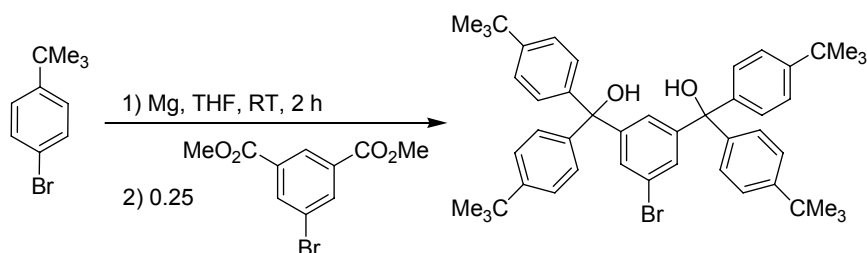
3,5-Bis{di(4'-*tert*-butylbiphenyl-4-yl)hydroxymethyl}brombenzol (**31**)

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.875 g (36.0 mmol) Magnesiumspäne in 10 mL THF vorgelegt. Dazu tropft man 10.0 g (34.6 mmol) 4-Brom-4'-*tert*butylbiphenyl **33** gelöst in 50 mL THF. Zum schnelleren Starten der Reaktion wird der Reaktionsmischung nach Zugabe von etwa der Hälfte der Bromverbindung ein Körnchen Iod zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird eine halbe Stunde unter Rückfluss erhitzt, um die Bildung der Grignard-Verbindung zu vervollständigen. Nach Abkühlen der Lösung werden langsam 2.13 g (7.8 mmol) 5-Bromisophthalsäuredimethylester gelöst in 20 mL THF zugetropft. Nach beendeter Zugabe und weiterem 30minütigem Rühren bei RT werden 100 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben. Dabei färbt sich die organische Phase sofort gelb-orange und es bildet sich ein feinkristalliner, perlmuttglänzender Niederschlag. Die organische Phase wird weitere zweimal mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Da das so erhaltene Produkt immer noch leicht verunreinigt ist kann keine genaue Ausbeute angegeben werden.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.64 (m, 32 H), 7.29 (s, 2 H), 7.24(s, 1 H), 2.78 (s, 1 H, OH), 1.31 (s, 36 H, *t*Bu).

3,5-Bis{di(4-*tert*-butylphenyl)hydroxymethyl}brombenzol (**36**)

Die Verbindung wurde in A. Rajca, J. Wongsriratanakul, S. Rajca, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11674 bereits beschrieben. Dort erfolgte die Darstellung aus anderen Vorläufern in mehreren Stufen.

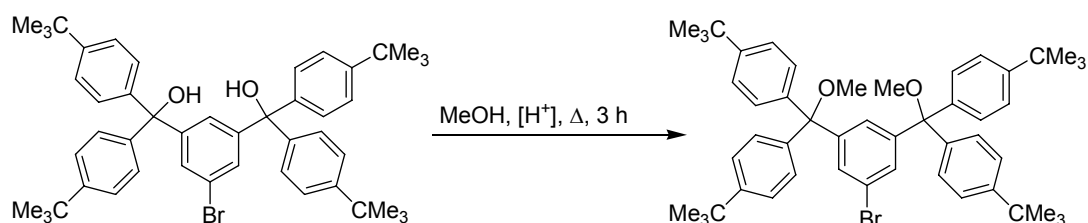


In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.570 g (23.5 mmol) Magnesiumspäne in etwas THF vorgelegt. Dazu tropft man 5.00 g (23.5 mmol) *p*-Brom-*tert*-butylbenzol gelöst in 20 mL THF. Nach beendeter Zugabe wird eine weitere halbe Stunde bei RT gerührt und anschließend 1.53 g (5.6 mmol) 5-Bromisophthalsäuredimethylester gelöst in 10 mL THF zugetropft. Nach Abschluss des Zutropfens wird eine halbe Stunde bei RT weitergerührt und anschließend 100 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugefügt. Die organische Phase wird weitere zweimal mit Wasser gewaschen, anschließend getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2.80 g (3.8 mmol, 67 %) **36** als gelbliches Pulver

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (d, 2 H, 3J = 1.6 Hz, Ar-H), 7.28 (m, 9 H, Ar-H), 7.09 (d, 8 H, 3J = 8.6 Hz, Ar-H), 2.63 (s, 2 H, OH), 1.30 (s, 36 H, *t*Bu).

1,3-Bis{bis-(4-*tert*-butylphenyl)methoxymethyl}-5-brombenzol (**37**)

Verbindung wurde in A. Rajca, J. Wongsriratanakul, S. Rajca, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11674 bereits beschrieben. Dort erfolgt die Umsetzung des Alkohols mit NaH und MeI.



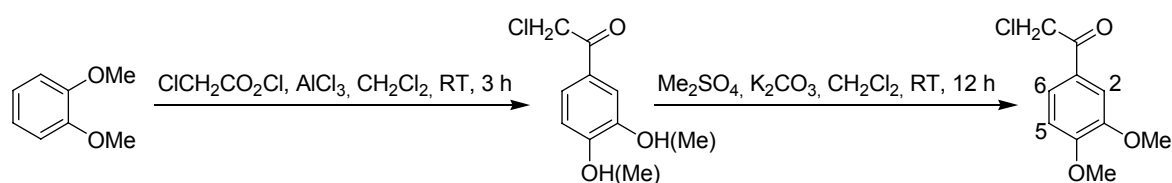
3.00 g (4.07 mmol) der obigen Tetra-*tert*-butylphenyl-Verbindung **36** werden in etwa 80 mL Methanol gelöst und mit einem Tropfen konzentrierter H₂SO₄ versetzt. Die Lösung wird unter Rückflussbedingungen erhitzt und anschließend heiß filtriert. Das Filtrat wird über Nacht gerührt. Am nächsten Tag lässt sich ausgefallenes Produkt (1.12g, 32 %) abfiltrieren.

¹H-NMR (200 MHz): δ = 7.44 (d, 2 H, ³J = 1.6 Hz), 7.23 (m, 17 H), 2.94 (s, 6 H, OMe), 1.31 (s, 36 H, *t*Bu).

5.4 Versuche zur Synthese von Thiolatliganden mit Imidazo[1,2-a]pyridin-Gerüst

5.4.1 Synthese von 2-(2-Brom-3,4-dimethoxyphenyl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin

ω -Chlor-m,p-dimethoxyacetophenon (**45**)



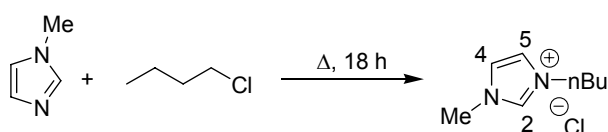
Zu einer Lösung von 100.0 mL (142.0 g, 1.260 mol) Chloracetylchlorid in 300 mL Dichlormethan werden 167.6 g (1.260 mol) wasserfreies Aluminiumchlorid gegeben. Nach einer halben Stunde Rühren werden 80.4 ml (86.7 g, 0.629 mol) Veratrol unter Eiskühlung langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt. Nach weiteren 2.5 h Rühren ist die Acylierung vollständig (GC-MS-Kontrolle). Zur Reaktionslösung werden unter Eiskühlung 500 mL 2 M Salzsäure zugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase und Waschen mit Wasser erhält man ein Gemisch von gewünschtem Produkt und einfach sowie zweifach demethyliertem Produkt. Zur erneuten Veretherung der Hydroxygruppen werden zur Lösung der Produkte in Dichlormethan 80.0 mL (106 g, 0.844 mol) Dimethylsulfat und 138 g (0.999 mol) Kaliumcarbonat zugegeben. Nach dem Ende der Reaktion wird filtriert (GC-MS-Kontrolle). Die abfiltrierten Niederschläge werden in Wasser gelöst und nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Verbliebendes Dimethylsulfat und Produkt lassen sich durch Destillation im Vakuum trennen. Man erhält 78.2 g (365.4 mmol, 58 %) **45**. Das Produkt kann durch Waschen mit Methanol von im Laufe der Zeit an Luft auftretenden violetten Verfärbungen befreit werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (m, 2 H, 6, 2-H), 6.88 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 4.65 (s, 2 H, CH_2Cl), 3.93 (s, 3 H, OMe), 3.91 (s, 3 H, OMe).

GC-MS [70-1]: ($t_R = 8.33$ min) $m/z = 214$ (23, $[M^+]$), 200 (8, $[M^+ - \text{Me}]$), 180 (1), 165 (100, $[M^+ - \text{CH}_2\text{Cl}]$), 151 (54, $[M^+ - \text{Me} - \text{CH}_2\text{Cl}]$), 137 (10), 122 (11), 107 (8), 94 (7), 77 (13), 65 (8), 51 (11), 41 (2).

1-*n*-Butyl-3-methylimidazoliumchlorid [Bmim]Cl

Darstellung gemäss der Prozedur in N. E. Leadbeater, H. M. Torenius, H. Tye, *Tetrahedron* **2003**, 59, 2253.

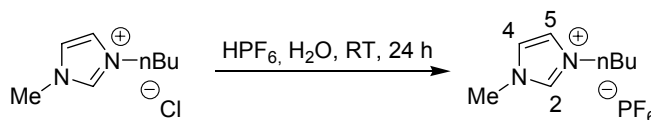


206 g (200 mL, 2.51 mol) 1-Methylimidazol und 400 g (454 mL, 4.31 mol) *n*-Butylchlorid werden 18 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wird die neugebildete zähflüssige untere Phase vom Überschuss an Butylchlorid abgetrennt. Diese untere Phase wird dreimal mit Ethylacetat gewaschen und für mehrere Stunden im Vakuum auf 80 °C erhitzt. Man erhält 355 g (2.03 mol, 81 %) [Bmim]Cl als wachsartigen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.45$ (s, 1 H, 2-H), 7.60 (m, 1 H, 5-H), 7.44 (m, 1 H, 4-H), 4.24 (t, 2 H, $^3J = 7.3$ Hz, Bu), 4.02 (s, 3 H, Me), 1.80 (m, 2 H, Bu), 1.28 (m, 2 H, Bu), 0.85 (t, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, Bu).

1-*n*-Butyl-3-methylimidazolium-hexafluorophosphat [Bmim][PF₆]

Darstellung gemäss der Prozedur in N. E. Leadbeater, H. M. Torenius, H. Tye, *Tetrahedron* **2003**, 59, 2253.



Zu einer eisgekühlten Lösung von 50.0 g [Bmim]Cl (0.286 mol) in knapp 100 mL Wasser werden über einen Zeitraum von etwa 20 min tropfenweise 42.4 mL (0.288 mol) einer 60 %igen wässrigen HPF_6 -Lösung gegeben. Dabei bildet sich eine untere, leicht gelbliche Phase. Nach weiteren 24 h Rühren wird diese Produktphase abgetrennt und anschließend solange mit Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeit neutral ist. Nach Trocknen im Vakuum (4 h, 60 °C) erhält man das Produkt als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit (50.4 g, 62 %).

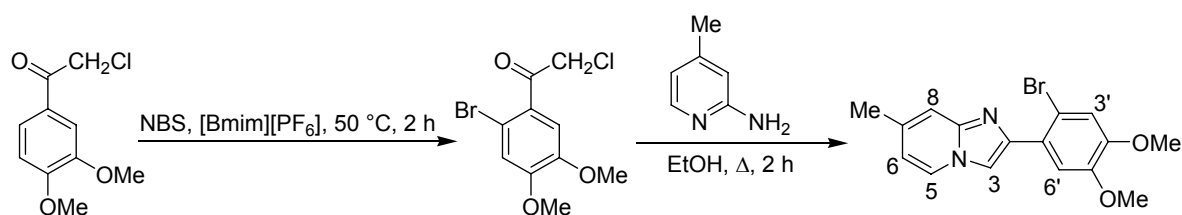
Die ionische Flüssigkeit setzt offensichtlich in Gegenwart von Feuchtigkeitsspuren HF frei und verätzt damit Glasoberflächen. Die Aufbewahrung des Produktes in Kunststoffgefäßen ist somit ratsam.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.35 (s, 1 H, 2-H), 7.30 (s, 1 H, 5-H), 7.28 (s, 1 H, 4-H), 4.08 (t, 3J = 7.3 Hz, 2 H, Bu), 3.83 (s, 3 H, Me), 1.78 (td, 3J = 15.2 Hz, 4J = 7.5 Hz, 2 H, Bu), 1.27 (qd, 3J = 14.4 Hz, 4J = 7.2 Hz, 2 H, Bu), 0.84 (t, 3J = 7.3 Hz, 3 H, Bu).

2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin (**44**)

Bromierung mit NBS in [Bmim][PF₆] gemäss dem Protokoll von

J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. S. R. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 77.



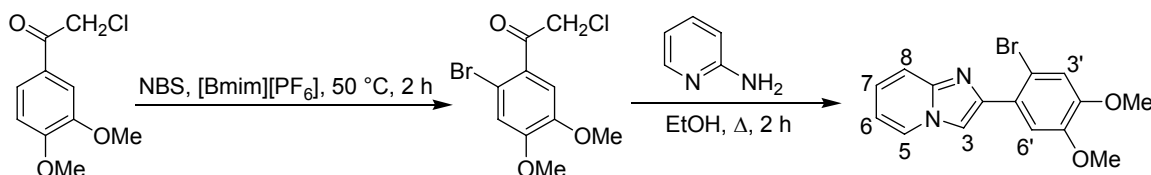
1.07 g (5 mmol) ω -Chlor-m,p-dimethoxyacetophenon **45** und 1.06 g (6 mmol) NBS werden in 10 mL [Bmim][PF₆] für 2 h auf 50 °C erhitzt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionsmischung fünfmal mit je etwa 25 mL Ether extrahiert. Das Rohprodukt welches nach Entfernen des Lösungsmittels erhalten wird lässt sich nur schwer aufreinigen und wird daher direkt weiter umgesetzt. Zu diesem Zweck wird das Rohprodukt in möglichst wenig Ethanol gelöst und mit 0.541 g (5 mmol) 2-Aminopicolin versetzt. Die Lösung wird für 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt und anschließend von Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird in wässriger

Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und die erhaltene wässrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird mittels MPLC (Pentan → Ether → Ethylacetat) gereinigt. Letzte Verunreinigungen lassen sich durch Digerieren des aus der Ethylacetat-Fraktion erhaltenen Imidazopyridins **44** mit Ether entfernen. Man erhält 0.83 g (2.4 mmol, 48 % bezogen auf **45**) **44** als beiges Pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (d, 3J = 0.9 Hz, 1 H, 5-H), 8.02 (d, 3J = 7.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.71 (s, 1 H, 3-H), 7.37 (s, 1 H, 6'-H), 7.10 (s, 1 H, 3'-H), 6.61 (dd, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 3.97 (s, 3 H, OMe), 3.91 (s, 3 H, OMe), 2.40 (d, 4J = 1.3 Hz, 3 H, Me).

GC-MS [70-1LL]: (t_R = 25.12 min) m/z = 346 (100, $[\text{M}^+]$), 331 (33, $[\text{M}^+ - \text{Me}]$), 317 (44), 302 (28), 288 (16), 268 (6), 252 (14), 237 (19), 224 (16), 209 (61), 193 (17), 181 (25), 166 (16), 151 (6), 126 (8), 112 (8), 102 (5), 92 (18), 77 (8), 63 (15), 51 (5).

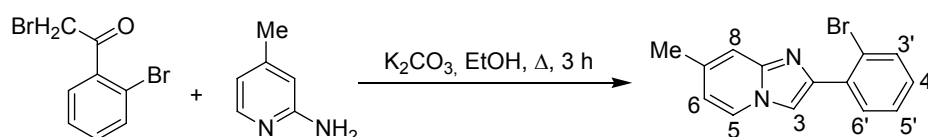
2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin (**55**):



Die Synthese ist analog der obigen, mit der Ausnahme, dass statt 2-Aminopicolin eine äquivalente Menge 2-Aminopyridin eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.25 (d, 4J = 0.66 Hz, 1 H, 3-H), 8.11 (td, 3J = 6.8 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.72 (s, 1 H, 6'-H), 7.60 (m, 1 H, 8-H), 7.15 (ddd, 3J = 9.1 Hz, 4J = 6.7 Hz, 5J = 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.09 (s, 1 H, 2'-H), 6.76 (dt, 3J = 6.8 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1 H, 6-H), 3.96 (s, 3 H, OMe), 3.88 (s, 3 H, OMe).

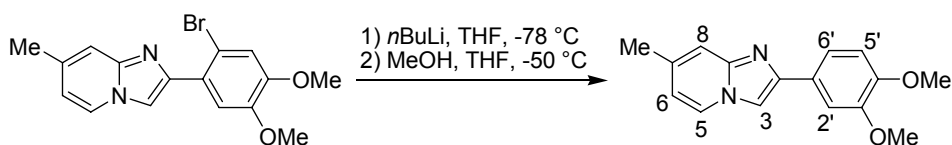
GC-MS [70-1LL]: (t_R = 20.23 min) m/z = 332 (100, $[\text{M}^+]$), 317 (21), 303 (32), 288 (18), 274 (10), 238 (10), 223 (16), 210 (11), 195 (50), 179 (13), 167 (31), 151 (3), 140 (5), 119 (4), 105 (6), 90 (7), 78 (24), 63 (13), 51 (6).

2-(2-Bromphenyl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin (**53**):


Eine Lösung von 1.50 g (5.40 mmol) *o*-Brom- α -Bromacetophenon in Ethanol wird mit 2-Aminopicolin 0,635 g (6.75 mmol) und Kaliumcarbonat versetzt und 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Nach Abkühlen und Filtrieren wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Dichlormethans wird das Rohprodukt analog den methoxysubstituierten Verbindungen per MPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt, bezogen auf *o*-Brom- α -Bromacetophenon, 69 % (1.02 g, 3.73 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (dd, 1 H, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.8 Hz), 8.01 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H, 3J = 6.9 Hz), 7.48 (dd, 1 H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.3 Hz), 7.23 (tdd, 1 H, 3J = 7.3 Hz, 4J = 1.3 Hz, 5J = 0.5 Hz), 7.18 (s, 1 H), 6.97 (tdd, 1 H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.8 Hz, 5J = 0.6 Hz), 6.34 (dd, 1 H, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.7 Hz), 2.17 (s, 3 H, Me).

GC-MS [70-1LL]: (t_R = 13.27 min) m/z = 286 (100, $[\text{M}^+]$), 207 (33), 192 (21), 179 (7), 143 (7), 103 (20), 89 (11), 77 (8), 65 (6), 51 (5).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin (**48**)


Eine Lösung von 100 mg (0.30 mmol) 2-(2-Brom-3,4-dimethoxyphenyl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin **44** in 10 mL THF wird bei -78 °C mit 0.20 mL 1.6 M *n*BuLi-Lösung in Hexan versetzt. Nachdem sich die Lösung auf -50 °C erwärmt hat, quencht man mit Methanol und entfernt anschließend die Lösungsmittel.

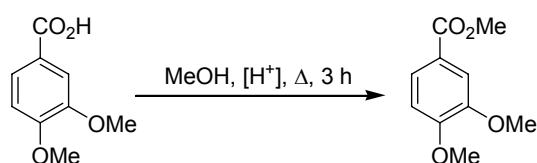
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 (dd, 3J = 6.9 Hz, 4J = 0.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.67 (d, 3J = 0.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.52 (d, 4J = 2.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.40 (dd, 3J = 8.3 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1 H, 6'-H), 7.33 (s, 1 H, 8-H), 6.89 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, 5'-H), 6.57 (dd, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.97 (s, 3 H, OMe), 3.90 (s, 3 H, OMe), 2.36 (s, 3 H, Me).

GC-MS [70-1LL]: (t_{R} = 17.72 min) m/z = 268 (100, $[\text{M}^+]$), 253 (23, $[\text{M}^+ - \text{Me}]$), 237 (12), 225 (34), 210 (8), 194 (5), 182 (18), 156 (6), 134 (11), 126 (3), 112 (6), 92 (8), 77 (3), 65 (4), 51 (2).

5.4.2 Synthese von 2-((7-Methylimidazo[1,2-a]pyridin)-2-yl)-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester

3,4-Dimethoxybenzoesäuremethylester (57)

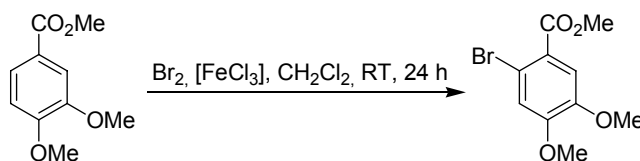
Veresterung aromatischer Carbonsäuren mit Methanol siehe z. B. R. O. Clinton, S. C. Laskows, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3135.



In einem 1 L-Rundkolben werden 250 g (1.37 mol) 3,4-Dimethoxybenzoesäure in etwa 500 mL Methanol gelöst. Zu der Lösung werden etwa 10 mL konzentrierte Schwefelsäure gegeben und anschließend 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man zu der Lösung etwa 800 mL Wasser und extrahiert die Wasser/Methanol-Phase anschließend dreimal mit jeweils etwa 250 mL Dichlormethan. Nach Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 256 g (1.30 mol, 95 %) 3,4-Dimethoxybenzoesäuremethylester **57** als leicht gelblichen, wachsartigen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 7.69 (dd, 3J = 8.44 Hz, 4J = 1.98 Hz, 1 H, 6-H), 7.55 (d, 4J = 1.98 Hz, 1 H, 2-H), 6.89 (d, 3J = 8.44 Hz, 1 H, 5-H), 3.94 (s, 6 H, 2 x OMe), 3.90 (s, 3 H, OMe).

GC-MS (t_R = 7.73 min): m/z = 196 (100, M^+), 181 (14, M^+ -Me), 165 (98, M^+ -OMe), 137 (9), 125 (15), 107 (17), 79 (24), 51 (19).

Methyl-2-brom-4,5-dimethoxybenzoat (60)

3,4-Dimethoxybenzoesäuremethylester **57** (101 g, 0.512 mol) wird in einem 2 L-Dreihalskolben vorgelegt, in 750 mL CH₂Cl₂ gelöst und unter Rühren mit FeCl₃ (8.27 g, 0.051 mol) versetzt. Über einen Tropftrichter wird langsam Br₂ (85.9 g, 27.4 mL, 0.535 mol) zu der eisgekühlten Lösung gegeben. Das entweichende HBr wird in eine Natriumsulfitlösung eingeleitet. Über Nacht lässt man das dunkelbraune Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Wenn kein Edukt mehr vorhanden ist (Fortschritt der Reaktion kann im GC-MS beobachtet werden), wird die Reaktion durch Zutropfen von 400 mL gesättigter Na₂SO₃-Lösung gequencht, wobei ein Farbumschlag nach orange zu beobachten ist. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase mit 250 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Na₂SO₃-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt ein schmutzig weißer Rückstand, der aus Et₂O umkristallisiert und anschließend im Vakuum getrocknet wird. Es werden 98.9 g Verbindung **60** (0.359 mol, 70 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (s, 1 H, 6-H), 7.10 (s, 1 H, 3-H), 3.92 (s, 3 H, OMe), 3.91 (s, 3 H, OMe), 3.90 (s, 3 H, OMe).

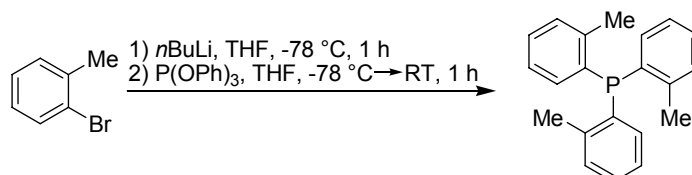
GC-MS [70-1] (t_R = 8.52 min): m/z = 276 (98, M⁺, ⁸¹Br), 274 (100, M⁺, ⁷⁹Br), 261 (10, [M-Me]⁺, ⁸¹Br), 259 (11, [M-Me]⁺, ⁷⁹Br), 245 (80, [M-OMe]⁺, ⁸¹Br), 243 (82, [M-OMe]⁺, ⁷⁹Br).

Schmelzpunkt: 82.7 °C.

Tris(2-methylphenyl)phosphan (63)

Methodik zur Darstellung tertiärer Phosphane aus $P(OPh)_3$ siehe

J. Keller, C. Schlierf, C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Synthesis* **2006**, 2, 354.



In einem Schlenkkolben wird *o*-Bromtoluol (21.3 g, 15.0 mL, 0.124 mol) in 250 mL trockenem THF vorgelegt und unter Rühren auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Durch die Zugabe von *n*-BuLi (49.6 mL, 0.124 mol) trübt sich die Lösung und verfestigt sich, wonach weitere 100 mL trockenes THF zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend mit $P(OPh)_3$ (9.8 mL, 0.037 mol) versetzt. Die farblose Lösung färbt sich zuerst gelb, dann orange und schließlich dunkelrot. Nach 10 min Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen, wobei eine Farbveränderung nach hellrot zu beobachten ist. Das Fortschreiten der Reaktion wird im ^{31}P -NMR beobachtet. Nach 1 h wird die Reaktion mit 200 mL H_2O versetzt, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Anschließend werden 50 mL Et_2O hinzugegeben und die wässrige Phase zweimal mit 100 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wird eingeeengt bis ein gelbes Öl zurück bleibt das aus 100 mL *n*-Pentan umkristallisiert wird. Es werden 9.59 g Verbindung **63** (0.032 mol, 84 %) als weiße, glänzende Kristalle erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (m, 6 H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.09 (m, 3 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.76 (ddd, 3 H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}} = 4.3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{P-H}} = 1.2\text{ Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.42 (d, 9 H, $^4J_{\text{P-H}} = 1.2\text{ Hz}$, CH_3).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.0$ (d, $^1J_{\text{P-C}} = 26.3\text{ Hz}$, C_1), 134.7 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 10.7\text{ Hz}$, C_2), 133.3 (s, C_4), 130.3 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 4.8\text{ Hz}$, C_6), 128.9 (s, C_3), 126.4 (s, C_5), 21.4 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 21.6\text{ Hz}$).

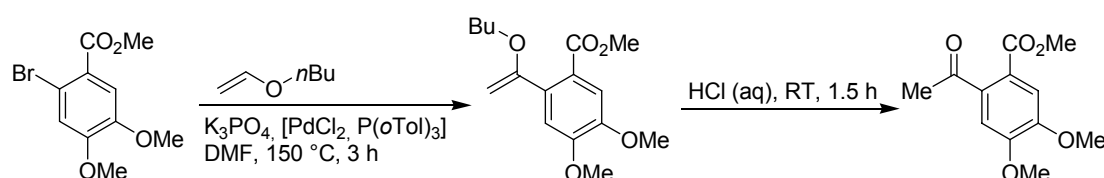
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = -29.4$.

GC-MS [70-1]: (t_R = 7.30 min) m/z = 196 (100), 117 (33), 99 (6), 90 (48), 78 (22), 63 (15), 51 (12), 40 (3).

Methyl-2-acetyl-4,5-dimethoxybenzoat (**62**)

Darstellung von **62** durch Heck-Reaktion von BVE mit Methyl-2-brom-4,5-dimethoxybenzoat siehe Castedo J. C. Barcia, J. Cruces, J. C. Estévez, R. J. Estévez, L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5141.

Die Reaktionsbedingungen wurden wie im Diskussionsteil erläutert abgeändert.



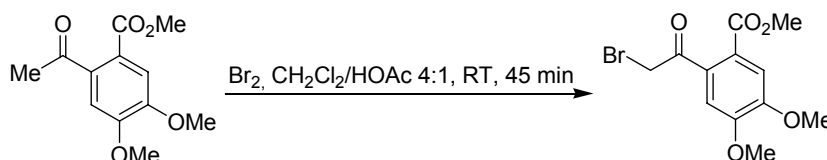
Verbindung **60** (83.3 g, 0.299 mol), $P(o\text{-Tol})_3$ **63** (4.57 g, 0.015 mol), K_3PO_4 (82.6 g, 0.389 mol) und $PdCl_2$ (1.06 g, 5.98 mmol) werden in einen 1000 mL Schlenkcolben eingewogen. Anschließend wird die komplette Apparatur, bestehend aus dem Schlenkcolben mit Rückflusskühler und Überdruckventil, evakuiert und mit N_2 geflutet. Dann werden 300 mL trockenes DMF, 8 mL NBu_3 , *n*-Butylvinylether (149 g, 194 mL, 1.49 mol) über den Schlenkhahn zugegeben und die Reaktionsmischung 2.5 h erhitzt (Ölbadtemperatur: 150 °C). Es ist ein Farbumschlag von gelb nach orange bis zu schwarz zu beobachten. Die Reaktion wird mittels GC-MS verfolgt und nach 3 h aufgearbeitet. Dazu wird die Reaktionslösung auf 1000 mL H_2O gegossen und die wässrige Phase anschließend dreimal mit je 500 mL Et_2O extrahiert. Das während der Reaktion ausgefallene Palladium wird abfiltriert, die braune Lösung über $MgSO_4$ getrocknet und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der braune Rückstand wird mit 15 %iger HCl (320 mL konz. HCl, 480 mL H_2O) versetzt, 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zweimal mit je 500 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und danach das Lösungsmittel entfernt. Das gelbliche Öl wird aus wenig Et_2O umkristallisiert. Es werden 42.6 g Verbindung **62** (0.179 mol, 60 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 (s, 1 H, 6-H), 6.83 (s, 1 H, 3-H), 3.95 (s, 3 H, OMe), 3.94 (s, 3 H, OMe), 3.89 (s, 3 H, OMe), 2.49 (s, 3 H, Me).

GC-MS [70-1] (t_{R} = 8.67 min): m/z = 238 (24, M^+), 223 (100, $[\text{M-Me}]^+$), 207 (16, $[\text{M-OMe}]^+$).

Methyl-2-bromacetyl-4,5-dimethoxybenzoat (**65**)

In Analogie zu Castedo J. C. Barcia, J. Cruces, J. C. Estévez, R. J. Estévez, L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5141 mit CH_2Cl_2 statt Toluol als Lösungsmittel.



Verbindung **62** (20.0 g, 0.084 mol) wird in 400 mL CH_2Cl_2 und 100 mL konz. Essigsäure gelöst. Zu dieser Lösung wird unter starkem Rühren langsam (ca. 30 min) bei Raumtemperatur Brom (4.3 mL, 13.4 g, 0.084 mol), gelöst in 20 mL CH_2Cl_2 , zuge tropft. Der Ansatz wird gerührt bis sich die Lösung von braun nach schwach gelb verfärbt hat (45 min). Zusätzlich wird das Fortschreiten der Reaktion per GC-MS kontrolliert. Anschließend werden 400 mL gesättigte Na_2SO_3 -Lösung zugegeben, um überschüssiges Br_2 zu vernichten. Die wässrige Phase wird mit 500 mL CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 400 mL H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das leicht gelbe Rohprodukt aus wenig EtOH umkristallisiert. Verbindung **65** (18.8 g, 59 mmol, 71 %) wird als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

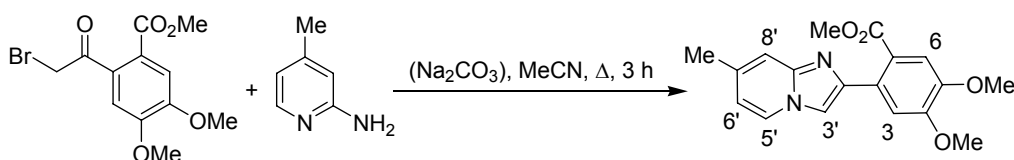
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.45 (s, 1 H, 6-H), 6.83 (s, 1 H, 3-H), 4.29 (s, 2 H, CH_2Br), 3.95 (s, 3 H, OMe), 3.94 (s, 3 H, OMe), 3.89 (s, 3 H, OMe).

GC-MS [70-1] (t_{R} = 9.92 min): m/z = 318 (8, M^+ , ^{80}Br), 316 (7, M^+ , ^{78}Br), 237 (1, M^+-Br), 223 (100, $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{Br}$), 206 (10), 193 (4).

Schmelzpunkt: 133 °C.

Methyl-4,5-dimethoxyl-2-(7-methylimidazo[1,2a]pyridin-2-yl)benzoat (**56**)

Verwendung von MeCN als Lösungsmittel bei der Synthese der analogen Verbindung ohne OMe-Gruppen siehe Y. Morisawa, T. Okada, T. Okazoe, N. Nakamura, Y. Inoe, H. Ebisu, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1994**, 11.

**Variante A (Überschuss 2-Aminopyridin als Base):**

3.00 g (9.46 mmol) 2-(2-Bromacetyl)-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester **65** und 3.05 g (28.4 mmol) 2-Amino-4-methylpyridin werden in 25 mL Acetonitril gelöst. Diese Lösung wird anschließend solange unter Rückflussbedingungen erhitzt, bis kein Edukt mehr sichtbar ist (GC-MS, etwa 3 h). Nach dem Erkalten gibt man zu dem Ansatz etwa 50 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung und extrahiert die wässrige Phase anschließend zweimal mit CH₂Cl₂. Die gesammelten organische Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Et₂O → EtOAc). Da die Produktfraktion noch mit 2-Aminopicolin verunreinigt ist, wird letzteres durch Sublimation im Vakuum entfernt. Man erhält 1.31 g (4.02 mmol, 43 %) Produkt **56** als gelbliches zähes Öl.

Variante B (Na₂CO₃ als Base):

2-(2-Bromacetyl)-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester **65** (10.0 g, 0.032 mol), 2-Amino-4-methylpyridin (5.11 g, 0.047 mol) und Na₂CO₃ (5.01 g, 0.047 mol) werden in 80 mL MeCN gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 h refluxiert (Ölbadtemperatur: 100 °C). Nachdem die Lösung abgekühlt ist wird das Na₂CO₃ abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend auf Kieselgel absorbiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Et₂O → EtOAc). Das in der Produktfraktion noch enthaltene 2-Aminopyridin wird durch Sublimation im Vakuum entfernt. Es werden 2.65 g Verbindung **56** (0.008 mol, 25 %) als dunkelgelbe Kristalle erhalten.

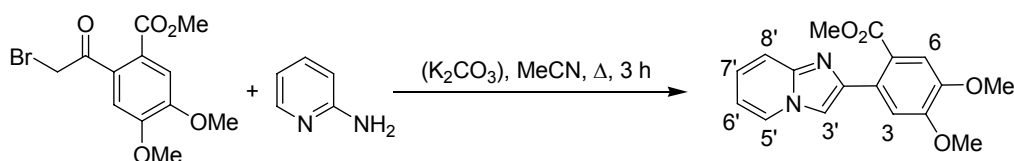
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 (d, 1 H, 3J = 6.9 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.68 (s, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.36 (m, 2 H, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.31 (s, 1 H, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.60 (d, 1 H, 3J = 6.9 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.98 (s, 3 H, OMe), 3.95 (s, 3 H, OMe), 3.77 (s, 3 H, OMe), 2.39 (s, 3 H, Me).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 169.0 (CO_2CH_3), 151.2 (C_5), 148.2 (C_4), 145.4 (C_9), 144.1 (C_2), 135.5 (C_7), 128.8 (C_2), 124.9 (C_5), 122.9 (C_2), 116.1 (C_8), 115.1 (C_6), 113.6 (C_3), 112.6 (C_6), 110.3 (C_3), 56.3 (OMe), 56.3 (OMe), 52.3 (OMe), 21.6 (Me).

GC-MS [70-1LL] (t_R = 27.11 min): m/z = 326 (M^+ , 100), 311 (8), 295 (51), 279 (30), 263 (16), 237 (17).

HR-MS (ESI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 327.1334, gefunden: 327.1332.

2-[(Imidazo[1,2a]pyridin)-2-yl]-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (**66**)



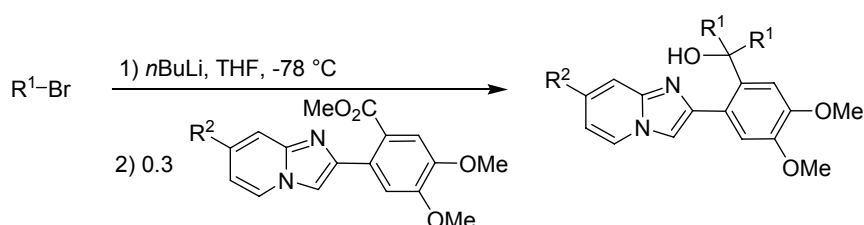
Darstellung erfolgt analog der Synthese von 2-[(7-Methylimidazo[1,2a]pyridin)-2-yl]-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester **56** mit 2-Aminopyridin statt 2-Aminopicolin.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8.00 (d, 3J = 9.0 Hz, 1 H, $5'\text{-H}$), 7.66 (s, 1 H, $3'\text{-H}$), 7.50 (d, 3J = 9.0 Hz, 2 H, $8'\text{-H}$), 7.24 (m, 2 H, 3-H , 6-H), 7.06 (t, 3J = 6.6 Hz, 1 H, $7'\text{-H}$), 6.65 (t, 3J = 6.6 Hz, 1 H, $6'\text{-H}$), 3.85 (s, 6 H, 2 x OMe), 3.67 (s, 3 H, OMe).

GC-MS [70-1]: (t_R = 21.87 min) m/z (%) = 312 (M^+ , 100), 281 (55), 265 (42), 223 (14), 78 (14).

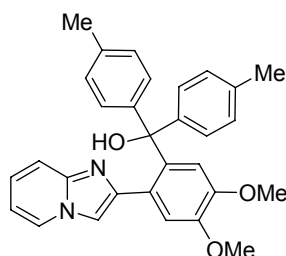
5.4.3 Umsetzung der Imidazopyridinester mit Lithiumorganyle

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von Imidazopyridinestern mit Aryllithiumverbindungen:



In einem ausgeheizten Schlenkcolben wird die entsprechende Aryllithiumverbindung vorgelegt. Diese wird durch Umsetzung des entsprechenden Bromaromaten mit *n*-Butyllithium in THF bei -78 °C erzeugt. Zu dieser Lösung gibt man etwa 1/3 Äquivalent des Esters und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Nach einer Stunde Rühren bei RT gibt man gesättigte NH_4Cl -Lösung zu trennt die organische Phase ab und wäscht diese je einmal mit Wasser und gesättigte NaCl -Lösung. Das nach Trocknen über Magnesiumsulfat erhaltene Rohprodukt wird etwa eine halbe Stunde in Pentan gerührt. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man sauberes Produkt.

{2-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-4,5-dimethoxyphenyl}-di-*p*-tolylmethanol (68)

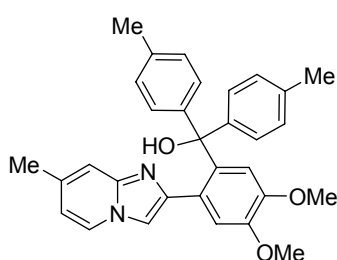


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 9.66 (s, 1 H, OH) 7.86 (d, 1 H, 3J = 6.6 Hz, 5'-H), 7.38 (d, 1 H, 3J = 8.5 Hz, 8'-H), 7.22 (s, 1 H, 3'-H), 7.18 (d, 4 H, 3J = 8.2 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.07 (t, 1 H, 3J = 7.8 Hz, 7'-H), 7.01 (s, 1 H, 2-H), 6.87 (d, 4 H, 3J = 8.2 Hz, 3''-H,

5''-H), 6.65 (t, 1 H, $^3J = 6.7$ Hz, 6'-H), 6.42 (s, 1 H, 6-H), 3.88 (s, 3 H, OMe), 3.54 (s, 3 H, OMe), 2.17 (s, 6 H, Me).

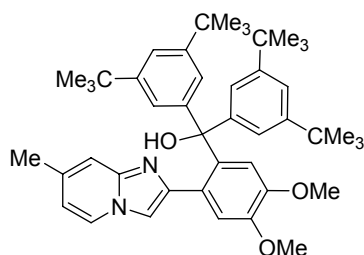
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.6, 147.4, 144.9, 143.2, 141.5, 135.6, 128.0, 127.7, 126.3, 125.4, 125.0, 116.9, 115.2, 115.1, 112.7, 110.0, 81.5$ ($\text{R}_3\text{C-OH}$), 56.3 (OMe), 55.7 (OMe), 21.1 (Me).

{2-(7-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-4,5-dimethoxyphenyl}-di-*p*-tolylmethanol (69)



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, 5'-H), 7.18 (d, 4 H, $^3J = 8.3$ Hz, 2''-H, 6''-H), 7.16 (s, 1 H, 3'-H), 7.13 (s, 1 H, 8'-H), 7.00 (s, 1 H, 2-H), 6.88 (d, 4 H, $^3J = 8.3$ Hz, 3''-H, 5''-H), 6.51 (dd, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 6'-H), 6.41 (s, 1 H, 6-H), 3.89 (s, 3 H, OMe), 3.55 (s, 3 H, OMe), 2.36 (s, 3 H, 7'-Me), 2.19 (s, 6 H, Tol-Me).

Bis(3,5-di-*tert*-butylphenyl){4,5-dimethoxy-2-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenyl}methanol (70)

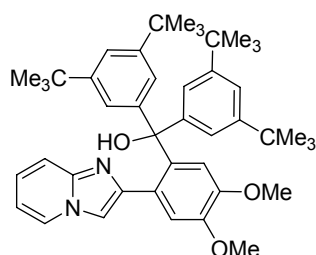


^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.69$ (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, 8'-H), 7.17 (d, 4 H, $^4J = 1.8$ Hz, 2''-H, 6''-H), 7.03 (t, 2 H, $^4J = 1.8$ Hz, 4''-H), 6.94 (s, 1 H, 3'-H), 6.93 (s, 1 H,

3-H), 6.48 (d, 1 H, $^3J = 8.2$ Hz, 5'-H), 6.25 (s, 1 H, 6-H), 3.88 (s, 3 H, OMe), 3.50 (s, 3 H, OMe), 2.31 (s, 3 H, Me), 1.14 (s, 36 H, *t*Bu).

HRMS (ESI): berechnet für $C_{45}H_{59}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 675.4526, gefunden 675.4520.

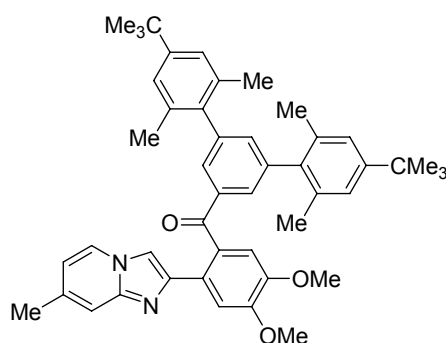
Bis(3,5-di-tert-butylphenyl){4,5-dimethoxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)phenyl}-
methanol (71)



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.85$ (td, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 5'-H), 7.43 (dd, 1 H, $^4J = 9.1$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 8'-H), 7.19 (d, 4 H, $^4J = 1.8$ Hz, 2''-H, 6''-H), 7.09 (m, 4 H, 7'-H, 3'-H, 4''-H), 6.95 (s, 1 H, 2-H), 6.68 (dt, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 6'-H), 6.29 (s, 1 H, 6-H), 3.90 (s, 3 H, OMe), 3.53 (s, 3 H, OMe), 1.16 (s, 36 H, *t*Bu).

HRMS (ESI): berechnet für $C_{44}H_{56}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 661.4369, gefunden 661.4375.

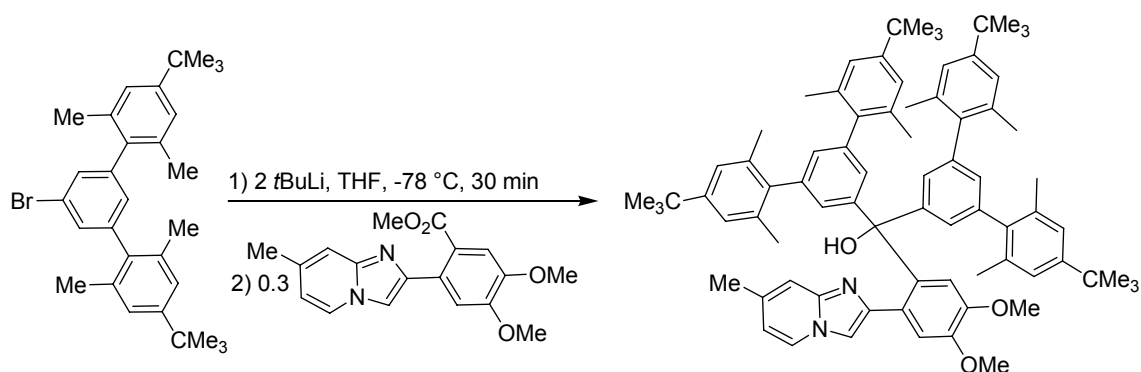
Umsetzung mit einem *m*-Terphenyllithiumderivat zum Keton 72



1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.77$ (d, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, 5'-H), 7.45 (d, 2 H, $^3J = 1.9$ Hz, 2'', 6''-H), 7.43 (s, 1 H, 3'-H), 7.30 (s, 1 H, 3-H), 7.23 (s, 1 H, 8'-H), 7.09 (s, 1

H, 6-H), 7.03 (s, 4 H, 3''', 5'''-H), 6.91 (t, 1 H, $^3J = 1.9$ Hz, 4''-H), 6.50 (dd, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 6'-H), 4.01 (s, 3 H, OMe), 3.94 (s, 3 H, OMe), 2.34 (s, 3 H, 7'-Me), 1.81 (s, 12 H, Me), 1.31 (s, 18 H, *t*Bu).

Umsetzung von Methyl-4,5-dimethoxy-2-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)benzoat (56) mit Bromterphenyl zum sterisch anspruchsvollen Alkohol 74



Bromterphenyl **29** (8.72 g, 0.018 mol) wird unter Schutzgas in 100 mL trockenem Et₂O gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es werden langsam 24.4 mL *t*-BuLi (0.037 mol, 1.5 M in *n*-Pentan) zugespritzt. Das gelbe Reaktionsgemisch wird 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Verbindung **56** (2.61 g, 8.02 mmol), gelöst in 30 mL trockenem THF, zugegeben. Es erfolgt eine Verfärbung nach dunkelgrau. Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Es werden 50 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, worauf sich die Lösung intensiv gelb färbt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 100 mL Et₂O extrahiert. Anschließend werden die organischen Phasen vereinigt, mit 200 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das braune Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 4.21 g Verbindung **74** (3.85 mmol, 48 %) als leuchtend gelbes, fluoreszierendes Pulver erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 10.07$ (s, 1 H, OH), 7.66 (s, 4 H, C_{2''}-H), 7.11 (s, 8 H, C_{3'''}-H), 7.00 (m, 2 H, C_{5''}, C₆-H), 6.88 (s, 1 H, C_{3'}-H), 6.70 (s, 1 H, C₃-H), 6.56 (s, 1 H, C₈-H), 6.51 (s, 2 H, C_{4''}-H), 5.89 (dd, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, C₆-H), 3.48 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 1.98 (s, 12 H), 1.87 (s, 12 H), 1.78 (s, 3 H), 1.29 (s, 36 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 149.5$ (C_4 oder C_5), 149.2 (C_4'''), 149.0 (C_4 oder C_5), 148.4 (C_2), 147.9 , 143.5 , 140.9 , 140.5 , 139.8 (C_1'''), 135.4 (C_2''' oder C_6'''), 135.2 (C_2''' oder C_6'''), 134.7 (C_7'), 126.5 (C_1), 124.3 (C_3''' oder C_5'''), 124.3 (C_3''' oder C_5'''), 123.8 , 116.9 (C_3'), 116.2 (C_5'), 116.0 (C_8'), 114.5 (C_6'), 108.8 , 81.8 (R_3COH), 55.9 (OMe), 55.1 (OMe), 34.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.2 (Me), 21.1 (Me), 20.6 ($7'$ - Me).

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{77}\text{H}_{91}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1091.7030, gefunden 1091.7086.

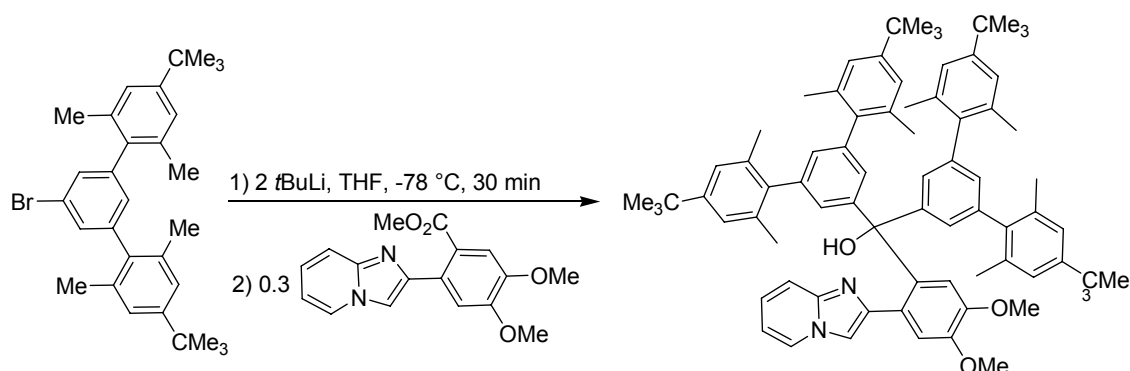
IR: $\nu = 3058$ (w), 2959 (s), 2866 (m), 1654 (m), 1596 (m) 1578 (w), 1481 (s), 1470 (s), 1373 (s), 1303 (w), 1279 (m), 1257 (s), 1211 (s), 1170 (m), 1064 (w), 1024 (s).

$\text{C}_{77}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_3$ (1090.70):

Ber.	C 84.73	H 8.31	N 2.57
Gef.	C 84.15	H 8.36	N 2.37

Schmelzpunkt: $273\text{ }^\circ\text{C}$.

Umsetzung von Methyl-4,5-dimethoxy-2-(imidazo[1,2a]pyridin-2-yl)benzoat (**66**) mit Terphenyllithium zum sterisch anspruchsvollen Alkohol **73**



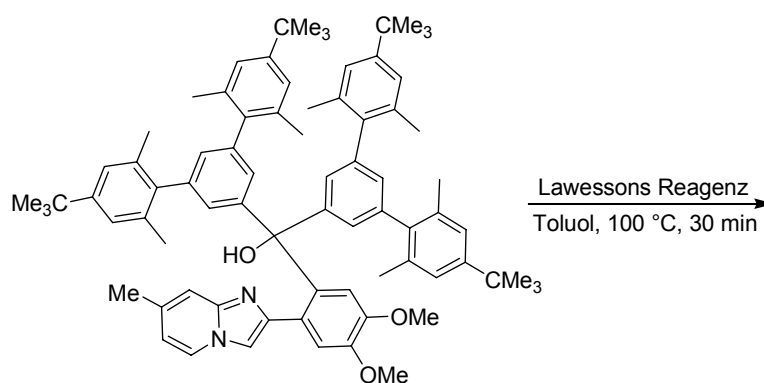
^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.86$ (s, 1 H, OH), 7.59 (s, 4 H, $\text{C}_2''/\text{C}_6''\text{-H}$), 7.10 (s, 4 H, $\text{C}_3''/\text{C}_5''\text{-H}$), 7.09 (s, 4 H, $\text{C}_3''/\text{C}_5''\text{-H}$), 6.97 - 6.95 (m, 2 H, C_5' -, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.85 (s, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.81 (d, 1 H, $^3J = 9.1$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.74 (s, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.48 (s, 2 H, $\text{C}_4''\text{-H}$), 6.38

(dt, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, C₇-H), 6.00 (dt, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 0.5$ Hz, C₆-H), 3.47 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 1.96 (s, 12 H), 1.83 (s, 12 H), 1.28 (s, 36 H).

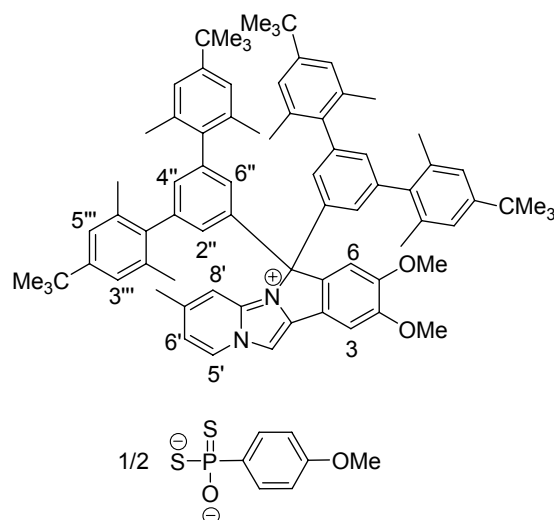
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 149.7, 149.2, 149.1, 148.4, 148.1, 143.1, 141.8, 141.1, 139.7, 139.4, 135.4, 135.2, 130.5, 128.7, 127.4, 126.4, 124.5, 124.3$ (C₃"/C₅"), 117.3, 117.1, 116.2, 112.1, 109.6, 81.8 (C-OH), 56.0 (OMe), 55.1 (OMe), 34.2 (C(CH₃)₃), 31.5 (C(CH₃)₃), 21.3 (Me), 21.2 (Me).

HRMS (ESI): berechnet für C₇₆H₈₈N₂O₃ [M+H]⁺ 1077.6873, gefunden 1077.6840.

5.4.4 Umsetzung des sterisch anspruchsvollen Alkohols **74** mit Lawessons Reagenz



In einem 25 mL Schlenkkolben wird der Alkohol **74** in etwa 10 mL trockenem Toluol gelöst und mit Lawessons Reagenz versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 30 min auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird die Toluolphase mit verdünntem Ammoniak ausgeschüttelt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Das Produktgemisch wird anschließend säulenchromatographisch getrennt.

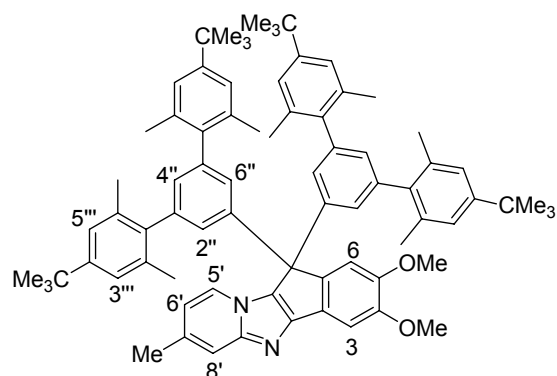
Produkt 1 (76):


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ = 10.52 (s, 1 H, 3'-H), 9.70 (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, 5'-H), 8.87 (dd, 1 H, $^3J_{\text{P-H}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz), 7.93 (s, 1 H, 8'-H), 7.20 (d, 4 H, $^4J = 1.2$ Hz, 2''-, 4''-H), 7.09 (m, 8 H, 3'''-, 5'''-H), 6.80 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.72 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{P-H}} = 2.2$ Hz), 6.54 (t, 2 H, $^4J = 1.2$ Hz, 6''-H), 6.32 (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, 6'-H), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.18 (s, 1.5 H, OMe), 3.15 (s, 3 H, OMe), 1.92 (s, 12 H, Me), 1.86 (s, 12 H, Me), 1.71 (s, 3 H, 7'-Me), 1.21 (s, 36 H, tBu).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, C_6D_6) δ = 160.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 152.8, 152.1, 150.7, 145.5, 143.2, 142.9, 139.3, 139.0, 138.1, 135.8 (d, $J = 8.5$ Hz), 135.7, 135.2, 135.1, 133.8, 133.0 (d, $J = 13.0$ Hz), 132.0, 130.8, 129.1, 127.2, 125.0, 124.9, 122.8, 124.7, 119.2, 112.5 (d, $J = 14.3$ Hz), 109.6, 107.4, 107.2, 106.3, 79.2 (R_3CN^+), 56.2 (OMe), 55.6 (OMe), 54.6 (OMe), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 (7'-Me), 31.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.3 (Me), 21.3 (Me).

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{77}\text{H}_{89}\text{N}_2\text{O}_2$ [M^+] 1073.6924, gefunden 1073.6925.

Produkt 2 (77):



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.92$ (d, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, 5'-H), 7.48 (d, 4 H, $^4J = 1.2$ Hz, 2''-H, 4''-H), 7.41 (s, 1 H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 3-H, 8'-H), 7.13 (s, 4 H, 3'''- oder 5'''-H), 7.10 (s, 4 H, 3'''- oder 5'''-H), 6.61 (t, 2 H, $^4J = 1.2$ Hz, 6''-H), 6.15 (dd, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 6'-H), 3.40 (s, 3 H, Me), 3.21 (s, 3 H, OMe), 2.05 (s, 12 H, Me), 2.00 (s, 12 H, Me), 1.75 (s, 3 H, 7'-Me), 1.27 (s, 36 H, tBu).

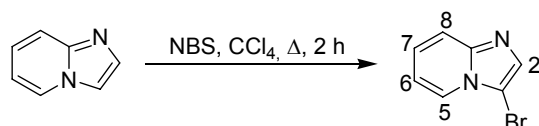
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, C_6D_6) $\delta = 152.0, 151.2, 150.6, 149.9, 149.3, 147.8, 143.1, 142.5, 139.1, 135.4, 134.3, 133.2, 130.8, 129.9, 129.8, 129.1, 124.7, 121.5, 118.0, 114.5, 110.5, 104.8, 60.4$ (R_3CC^3), 56.1 (OMe), 55.2 (OMe), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (Me), 21.4 (Me), 20.9 (7'-Me).

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{77}\text{H}_{89}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1073.6924, gefunden 1073.6931.

5.4.5 Bromierungen von Imidazopyridin-Derivaten

3-Bromimidazo[1,2-a]pyridin (5)

Darstellung von **5** siehe J. D. Roberts, C. W. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3925.

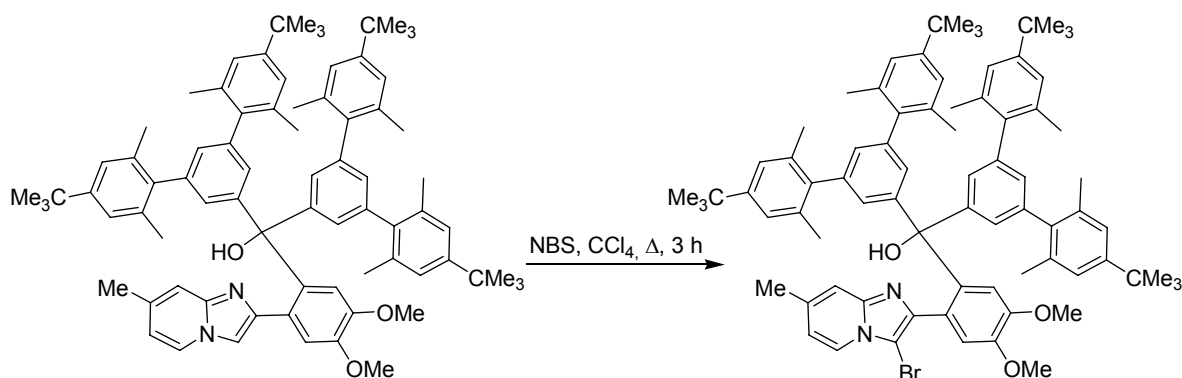


Eine Lösung von 0.50 g (4.0 mmol) Imidazopyridin **4** und 0.75 g NBS (4.7 mmol) in 25 mL Tetrachlorkohlenstoff wird für 2 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das unlösliche Succinimid wird abfiltriert, restliches gelöstes Succinimid durch Ausschütteln der Lösung mit wässriger Natronlauge entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **5** (0.62 g, 77 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (td, 1 H, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.1 Hz, 5-H), 7.62 (m, 2 H, 2, 8-H), 7.23 (ddd, 1 H, 3J_1 = 9.1 Hz, 3J_2 = 6.7 Hz, 5J = 1.2 Hz, 7-H), 6.93 (ddd, 1 H, 3J_1 = 9.1 Hz, 3J_2 = 6.7 Hz, 5J = 1.3 Hz, 6-H).

GC-MS [70-1]: (t_R = 7.30 min) m/z = 196 (100), 117 (33), 99 (6), 90 (48), 78 (22), 63 (15), 51 (12), 40 (3).

Bromierung des sterisch anspruchsvollen Alkohols **74** mit NBS



In einem 250 mL Schlenkcolben mit Rückflusskühler und Überdruckventil werden Verbindung **74** (3 g, 2.75 mmol) und NBS (0.489 g, 2.75 mmol) eingewogen. Nachdem die komplette Apparatur evakuiert und mit N_2 geflutet wurde, werden 80 mL trockenes CCl_4 über den Schlenkhahn zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h refluxiert (Ölbadtemperatur $100\text{ }^\circ\text{C}$). Nach dem Erkalten wird es für 12 h auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Ausgefallenes Succinimid wird abfiltriert und mit wenig CH_2Cl_2 gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Et_2O). Die bromierte Verbindung **81** wird als brauner Feststoff (2.88 g, 2.46 mmol, 90 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ = 9.40 (s, 1 H, OH), 7.41 (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.17 (s, 4 H, $\text{C}_{3/5''''}\text{-H}$), 7.15 (s, 5 H, $\text{C}_{2/6''''}\text{-H}$, $\text{C}_{3/6}\text{-H}$), 7.14 (s, 4 H, $\text{C}_{3/5''''}\text{-H}$), 7.03 (s, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.54 (s, 1 H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.53 (s, 2 H, $\text{C}_4''\text{-H}$), 5.99 (dd, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.55 (s, 3 H, $\text{C}_5\text{-OMe}$), 3.51 (s, 3 H, $\text{C}_4\text{-OMe}$), 2.04 (s, 12 H, $\text{C}_{2/6''''}\text{-Me}$), 1.87 (s, 12 H, $\text{C}_{2/6''''}\text{-Me}$), 1.80 (s, 3 H, $\text{C}_7\text{-Me}$), 1.33 (s, 36 H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6): δ = 149.2 (C_4''''), 149.2 (C_4), 148.1 (C_5), 144.9 (C_2'), 143.6 (C_9'), 141.3 (C_1), 140.5 (C_1''), 139.6 ($\text{C}_{2/6''''}$), 135.5 (C_7'), 135.3 (C_4'), 135.2 (C_1''''), 128.4 ($\text{C}_{2/6''}$), 128.2 (C_4''), 127.0 ($\text{C}_{3/5''}$), 124.5 (C_2), 124.4 ($\text{C}_{3/5''''}$), 124.3 ($\text{C}_{3/5''''}$), 122.5 (C_5'), 116.9 (C_6), 116.1 (C_3), 116.1 (C_8'), 115.2 (C_6'), 92.4 (C_3) 81.8 (R_3COH), 55.6 ($\text{C}_5\text{-OMe}$), 55.1 ($\text{C}_4\text{-OMe}$), 34.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 ($2/6''''\text{-Me}$), 21.1 ($2/6''''\text{-Me}$), 20.5 (7-Me).

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{77}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_3^{79}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1169.6135, gefunden 1169.6178, berechnet für $\text{C}_{77}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3^{81}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1171.6114, gefunden 1171.6164.

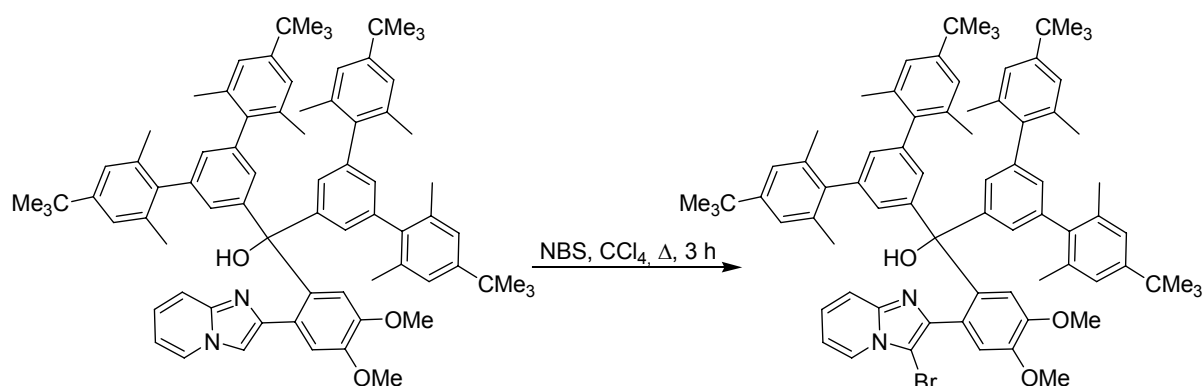
IR: 2950 (s), 2864 (w), 2170 (w), 2029 (w), 1722 (w), 1483 (m), 1439 (m), 1360 (m), 1260 (m), 1213 (m), 1176 (w), 1100 (w), 1031 (w), 866 (m), 736 (m).

$\text{C}_{77}\text{H}_{89}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ (1170.45):

Ber.	C 79.01	H 7.66	N 2.39
Gef.	C 77.67	H 7.63	N 2.38

Schmelzpunkt: 265 °C.

Bromierung des sterisch anspruchsvollen Alkohols **73** mit NBS

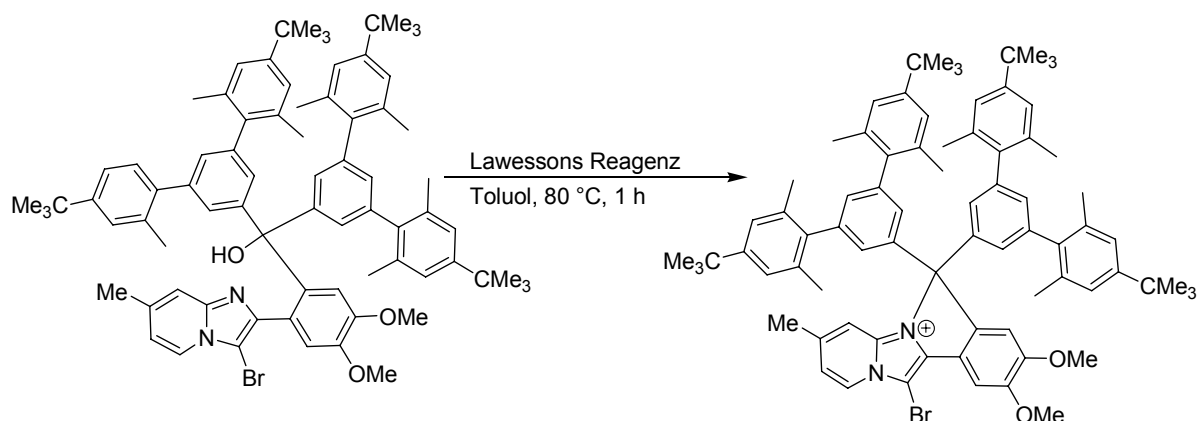


Die Durchführung erfolgt analog der vorhergehenden Vorschrift.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ = 9.17 (s, 1 H, OH), 7.56 (s, 4 H, $\text{C}_{2''}/\text{C}_{6''}\text{-H}$), 7.42 (d, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{C}_{5''}\text{-H}$), 7.10 (s, 5 H, $\text{C}_{3/5'''}\text{-H}$, $\text{C}_{3/6''}\text{-H}$), 7.06 (s, 4 H, $\text{C}_{3/5'''}\text{-H}$), 6.95 (s, 1 H, $\text{C}_{3/6''}\text{-H}$), 6.75 (d, 1 H, $^3J = 9.1$ Hz, $\text{C}_{8''}\text{-H}$), 6.46 (s, 2 H, $\text{C}_{4''}\text{-H}$), 6.41 (ddd, 1 H, $^3J_1 = 9.1$ Hz, $^3J_2 = 6.8$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, $\text{C}_{7''}\text{-H}$), 6.00 (dt, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, $\text{C}_{6''}\text{-H}$), 3.49 (s, 3 H, $\text{C}_5\text{-OMe}$), 3.47 (s, 3 H, $\text{C}_4\text{-OMe}$), 1.97 (s, 12 H, $\text{C}_{2/6'''}\text{-Me}$), 1.78 (s, 12 H, $\text{C}_{2/6'''}\text{-Me}$), 1.27 (s, 36 H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 149.6, 149.2, 149.1, 148.1, 145.2, 143.3, 141.8, 141.4, 140.6, 139.6, 139.4, 135.3, 135.2, 128.4, 127.0, 124.5, 124.3 ($\text{C}_{3/5''}$), 124.3 ($\text{C}_{3/5''}$), 124.1, 123.3, 117.3, 116.9, 116.0, 112.7, 93.3 ($\text{C}_{3'}$), 81.7 (C-OH), 55.6 (OMe), 55.1 (OMe), 34.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (Me), 21.3 (Me).

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{76}\text{H}_{87}\text{N}_2\text{O}_3^{79}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1155.5978, gefunden 1155.6019, berechnet für $\text{C}_{76}\text{H}_{87}\text{N}_2\text{O}_3^{81}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1157.5958, gefunden 1157.6009.

5.4.6 Umsetzungen des bromierten Alkohols **81** mit Lawessons ReagenzUmsetzung des Alkohols **81** mit Lawessons Reagenz

In einem 50 mL Schlenk Kolben werden 0.20 g (0.17 mmol) des Alkohols **81** und 69 mg (0.17 mmol) Lawessons Reagenz in 20 mL Toluol gelöst. Die Lösung wird für ca. 1 h auf etwa 80 °C erhitzt und nach anschließendem Abkühlen mit verdünntem wässrigem Ammoniak, einer Na₂S-Lösung und Wasser gewaschen. Das Produkt wird anschließend säulenchromatographisch (Alox, Et₂O → EtOAc → MeOH) gereinigt.

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ = 9.13 (d, 1 H, ³J = 6.9 Hz, 5'-H), 8.22 (d, 1 H, ³J = 6.9 Hz, 6'-H), 7.47 (s, 1 H), 7.31 (d, 4 H, ⁴J = 1.4 Hz, 2'',6''-H), 7.15 (m, 8 H, 3''',5'''-H), 7.00 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.61 (t, 2 H, ⁴J = 1.4 Hz, 4''-H), 3.42 (s, 3 H, OMe), 3.19 (s, 3 H, OMe), 2.26 (s, 3 H, 7-Me), 1.99 (s, 12 H, Me), 1.93 (s, 12 H, Me), 1.26 (s, 36 H, tBu).

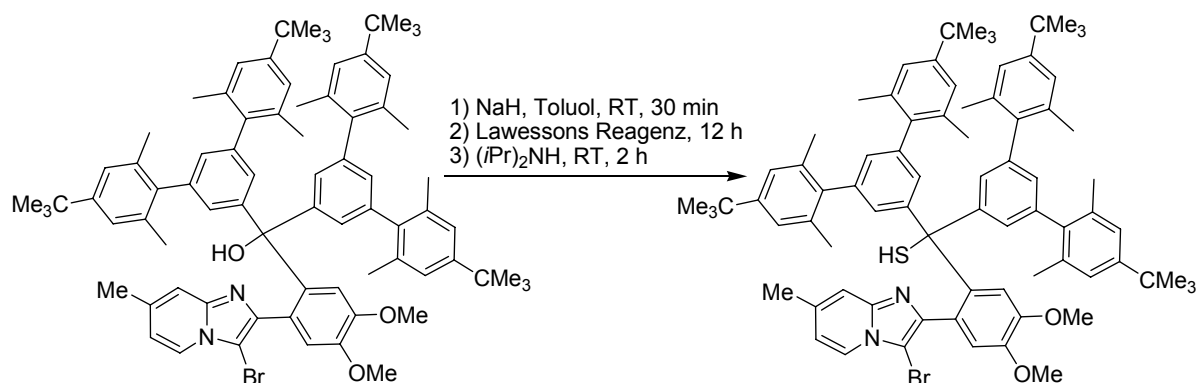
¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, C₆D₆): δ = 153.0, 151.8, 150.5, 148.4, 143.3, 139.1, 138.7, 137.9, 137.0, 136.6, 135.1, 135.0, 133.4, 132.1, 131.8, 130.8, 127.2, 124.8, 124.7, 122.8, 117.9, 107.9, 106.5, 105.0, 93.5 (C_{3'}), 80.0 (R₃CN⁺), 56.0 (OMe), 55.5 (OMe), 34.3 (C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃), 21.3 (Me), 21.2 (Me), 18.9 (7-Me).

HR-MS (ESI): berechnet für C₇₇H₈₈⁸¹BrN₂O₂⁺ [M⁺]: 1153.6009, gefunden: 1153.6083.

berechnet für C₇₇H₈₈⁷⁹BrN₂O₂⁺ [M⁺]: 1151.6029, gefunden: 1151.6090.

IR: 2952 (s), 2864 (m), 1650 (w), 1606(w), 1495 (m), 1462 (m), 1438 (m), 1360 (m), 1283 (m), 1215 (w), 1165 (w), 1116 (w), 997 (w), 867 (w), 733 (w).

Umsetzung des deprotonierten Alkohols **81** mit Lawessons Reagenz



In einem Schlenkcolben werden 0.503 g (0.43 mmol) des Alkohols **81** in ca. 20 mL trockenem Toluol vorgelegt. Zu der Lösung werden 18.0 mg (0.75 mmol) Natriumhydrid gegeben und die Lösung etwa eine halbe Stunde gerührt. Anschließend werden 0.174 g (0.43 mmol) Lawessons Reagenz zugegeben und über Nacht gerührt. Am nächsten Tag werden 0.25 mL (0,180 g, 1.8 mmol) Di-*iso*-propylamin zugegeben, wobei sich die Lösung intensiv orange färbt. Nach etwa zwei Stunden Rühren wird dem Ansatz Pentan zugefügt, worauf ein Teil der Thiophosphorsäure-Nebenprodukte ausfällt und abfiltriert werden kann. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Alox, Et₂O). Man erhält (112 mg, 0.095 mmol, 22 %) Produkt **82** als orangenen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 9.70 (br-s, 1 H, SH), 9.01 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.41 (s, 4 H), 7.14 (s, 4 H), 7.12 (s, 4 H), 7.07 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 5.86 (d, 1 H), 3.32 (s, 3 H, OMe), 3.26 (s, 3 H, OMe), 2.01 (s, 12 H, Me), 1.94 (s, 12 H, Me), 1.76 (s, 3 H, 7-Me), 1.28 (s, 36 H, tBu).

HR-MS (ESI-TOF):

berechnet für C₇₇H₈₈N₂O₂⁸¹BrS [M-H]⁺: 1185.5753, gefunden: 1185.5596

berechnet für C₇₇H₈₈N₂O₂⁷⁹BrS [M-H]⁺: 1183.5750, gefunden: 1183.5860

berechnet für C₇₇H₈₈N₂O₂⁷⁹Br [M-SH]⁺: 1153.6033, gefunden: 1153.6037

Experimenteller Teil

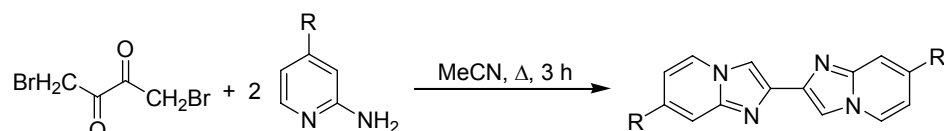
berechnet für $C_{77}H_{88}N_2O_3^{81}Br$ $[M-SH]^+$: 1151.6029, gefunden: 1151.6038

berechnet für $C_{77}H_{89}N_2O_2S$ $[M-Br]^+$: 1105.6644, gefunden: 1105.6542

5.5 Synthese weiterer Imidazo[1,2-a]pyridinderivate

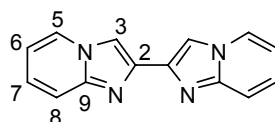
5.5.1 Bis(imidazo[1,2-a]pyridine)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Bis(imidazo[1,2-a]pyridine):



1.0 g (4.1 mmol) 1,4-Dibrombutandion und 2.32 g (24.6 mmol) 2-Aminopyridin (oder 2-Amino-4-methylpyridin) werden in etwa 50 mL trockenem Acetonitril für 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und auf etwa 5-10 mL eingeeengt. Wird diese Lösung in einen Überschuß Pentan (~200 mL) gegossen, fällt das Bis(imidazopyridin) aus, wogegen das 2-Aminopyridin größtenteils in Lösung bleibt. Diese "Umkristallisation" wird zweimal durchgeführt. Letzte Reste von 2-Aminopyridin lassen sich durch Sublimation im Vakuum entfernen. Man erhält schließlich 311 mg (1.3 mmol, 32 %) 2,2'-Bis(imidazo[1,2a]pyridin) als schwarzbraunes Pulver. Im Fall des Dimethylderivates betrug die Ausbeute 21 %.

2,2'-Bis(imidazo[1,2a]pyridin) (87)



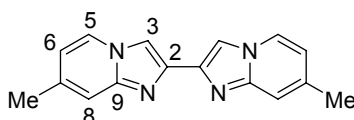
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (m, 4 H, 3-H, 5-H), 7.61 (dd, 2 H, ³J = 9.1 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 8-H), 7.17 (ddd, 2 H, ³J₁ = 9.1 Hz, ³J₂ = 6.7 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 7-H), 6.78 (dt, 2 H, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 6-H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.9$ (C_9), 141.4 (C_2), 126.1 (C_7), 125.0 (C_5), 117.6 (C_3), 112.6 (C_8), 110.0 (C_6).

MS (EI): $m/z = 235.2$ (13, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 234.2 (100, $[\text{M}]^+$), 233.2 (6, $[\text{M}-\text{H}]^+$), 206.2 (2), 156.2 (4), 117.1 (7, $[\text{Imidazopyridin}-\text{H}]^+$), 78.1 (5).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4$ ($[\text{M}]^+$): 234.0905, gefunden: 234.0912.

2,2'-Bis-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin (**88**)):



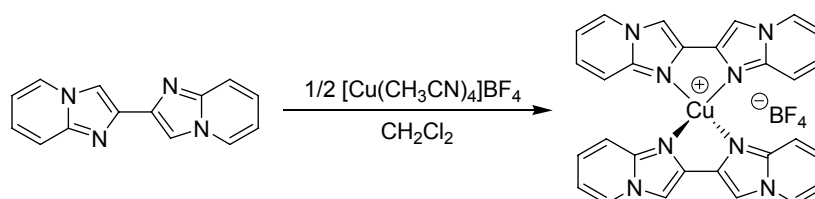
^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05$ (s, 2 H, 3-H), 8.01 (d, 2 H, $^3J = 6.9$ Hz, 5-H), 7.33 (s, 2 H, 8-H), 6.59 (d, 2 H, $^3J = 6.9$ Hz, 6-H), 2.39 (s, 6 H, Me).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.1$ (C_9), 140.9 (C_2), 135.7 (C_7), 125.0 (C_5), 115.6 (C_3 oder C_8), 114.9 (C_3 oder C_8), 109.0 (C_6), 21.4 (Me).

MS (EI): $m/z = 263.3$ (16, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 262.3 (100, $[\text{M}]^+$), 261.3 (14, $[\text{M}-\text{H}]^+$), 234.3 (2), 131.2 (9, $[\text{Me}-\text{Imidazopyridin}-\text{H}]^+$), 130.4 (5), 108.1 (11), 92.1 (3), 81.1 (3), 80.1 (6).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$ ($[\text{M}]^+$): 262.1213, gefunden: 262.1214.

Bis{2,2'-bis(imidazo[1,2a]pyridin)}kupfer(I)tetrafluoroborat (**89**)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.98 (br-s, 4 H), 7.40 (br-s, 4 H), 6.74 (m, 8 H), 6.20 (br-s, 4 H).

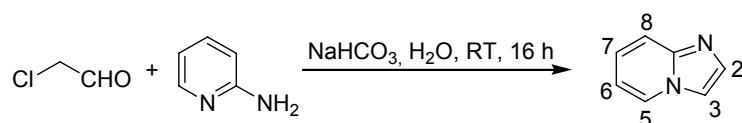
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CD_3CN): δ = 144.0, 136.9, 128.2, 128.0, 115.3, 114.5, 110.9.

HR-MS (ESI-TOF): berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{Cu}$ ($[\text{M}]^+$): 531.1107, gefunden: 531.1093.

5.5.2 Andere einfache Imidazopyridin-Derivate

Imidazo[1,2-a]pyridin (4)

Darstellung gemäss der Prozedur von E. S. Hand, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2900, hier mit Chloracetaldehyd statt 2-Bromacetaldehyd-dimethylacetal.



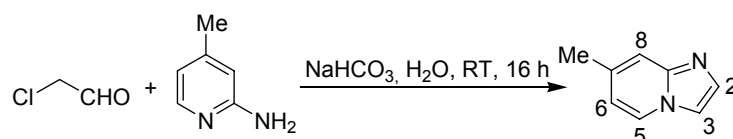
45.0 mL (20.0 g, 250 mmol) einer 45 %igen wässrigen Lösung von Chloracetaldehyd werden mit 150 mL Wasser verdünnt und mit 29.3 g (349 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 20.0 g (212 mmol) 2-Aminopyridin versetzt. Die Lösung wird anschließend über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird solange konzentrierte Salzsäure zugesetzt bis die Lösung sauer reagiert und anschließend mit 10 %iger Natronlauge der pH auf einen Wert 9-10 eingestellt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumcarbonat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt welches durch Destillation im Vakuum gereinigt wird (Siedepunkt bei 10^{-2} bar = 88 °C). Man erhält 24.2 g (207 mmol, 97 %) **4** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (td, 1 H, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 5-H), 7.53 (m, 3 H, 2, 3, 8-H), 7.08 (ddd, 1 H, $^3\text{J}_1$ = 9.1 Hz, $^3\text{J}_2$ = 6.7 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 6-H), 6.69 (dt, 1 H, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 7-H).

GC-MS [70-1]: ($t_R = 7.05$ min) $m/z = 118$ (100, $[M^+]$), 104 (14), 91 (5), 77 (12), 66 (7), 51 (9).

7-Methylimidazo[1,2-a]pyridin (**39**):

Darstellung gemäss der Prozedur von E. S. Hand, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2900.



20.0 mL (8.89 g, 111 mmol) einer 45 %igen wässrigen Chloroacetaldehyd-Lösung werden mit 60 mL Wasser verdünnt und anschließend mit 13.0 g (155 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 10.2 g (94.3 mmol) 2-Aminopicolin versetzt. Die Lösung wird anschließend über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird solange konzentrierter Salzsäure zugesetzt bis die Lösung sauer reagiert und anschließend mit 10 %iger Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumcarbonat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt welches durch Destillation im Vakuum gereinigt wird (Siedepunkt bei 10^{-2} bar = 106 °C). Man erhält 9.9 g (74.9 mmol, 79 %) **39** als farblosen Feststoff.

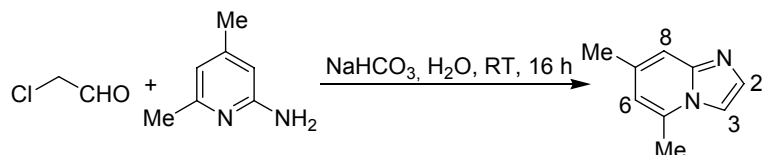
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.99$ (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, 5-H), 7.55 (s, 1 H, 2-H), 7.49 (s, 1 H, 3-H), 7.37 (s, 1 H, 8-H), 6.61 (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, 6-H), 2.38 (s, 3 H, Me).

GC-MS [70-1]: ($t_R = 7.05$ min) $m/z = 132$ (100, $[M^+]$), 117 (1, $[M^+ - \text{Me}]$), 104 (14), 91 (5), 77 (12), 66 (7), 51 (10), 40 (2).

5,7-Dimethylimidazo[1,2-a]pyridin (40)

Darstellung gemäss der Prezedur von

E. S. Hand, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2900.



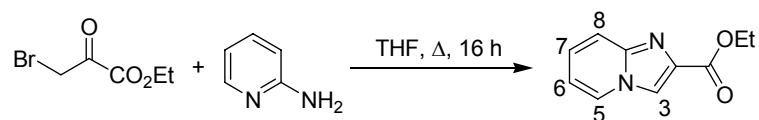
10.0 mL (4.45 g, 55.6 mmol) einer 45 %igen wässrigen Chloroacetaldehyd-Lösung werden mit 30 mL Wasser verdünnt und anschließend mit 6.5 g (77.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 5.75 g (47.1 mmol) 2-Amino-4,6-dimethylpyridin versetzt. Die Lösung wird anschließend über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird solange konzentrierte Salzsäure zugesetzt bis die Lösung sauer reagiert und anschließend mit 10 %iger Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumcarbonat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt. Da die Siedepunkte des erhaltenen Imidazopyridins und des verwendeten Aminopyridins nahe beieinander liegen, ließ sich das Produkt nur anreichern (~90 % Reinheit). Daher kann keine Ausbeute angegeben werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ = 7.58 (d, 1 H, 4J = 0.7 Hz, 2-H), 7.36 (d, 1 H, 4J = 0.7 Hz, 3-H), 7.26 (s, 1 H, 8-H), 6.44 (s, 1 H, 6-H), 2.51 (s, 3 H, o-Me), 2.34 (s, 3 H, p-Me).

GC-MS [70-1] (t_R = 7.50 min) m/z = 146 (100, $[\text{M}^+]$), 145 (65, $[\text{M}^+-\text{H}]$) 131 (25, $[\text{M}^+-\text{Me}]$), 118 (6, $[\text{M}^+-2\text{Me}]$), 104 (8), 91 (7), 77 (6), 65 (4), 51 (5), 42 (2).

Imidazo[1,2-a]pyridin-2-carbonsäureethylester (41)

Darstellung gemäss J. A. Kaizerman, M. I. Gross, Y. Ge, S. White, W. Hu, J.-X. Duan, E. E. Baird, K. W. Johnson, R. D. Tanaka, H. E. Moser, R. W. Bürli, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3914. Nach der dort geschilderten Prozedur wird allerdings das Hydrobromid der Zielverbindung erhalten.



Eine Lösung von 3.00 g (31.9 mmol) 2-Aminopyridin in THF wird mit 6.22 g (31.9 mmol) Ethylbromopyruvat versetzt und 16 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Der resultierende weiße Feststoff, welcher durch Filtration erhalten wird, stellt nicht das Produkt sondern dessen Hydrobromid dar. Dieses wird in wässriger Natriumcarbonat-Lösung aufgenommen und aus dieser das Produkt **41** mit Dichlormethan extrahiert. Dieses stellt ein gelbliches, kristallines Pulver dar (5.34 g, 88 %).

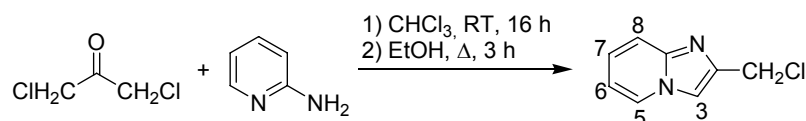
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (d, ^3J = 0.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.13 (td, ^3J = 6.9 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.69 (ddd, ^3J = 9.3 Hz, ^4J = 1.9 Hz, ^5J = 1.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.25 (m, 1 H, 7-H), 6.87 (dt, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.46 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2), 1.44 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.8 (CH_3), 61.5 (CH_2), 114.2, 117.3, 119.5, 126.5, 137.3 ($\text{C}_{\text{Brückenkopf}}$), 145.7 ($\underline{\text{C}}\text{-CO}_2\text{Et}$), 163.7 (CO_2Et).

GC-MS [70-1]: (t_{R} = 8.76 min) m/z = 190 (33, [M^+]), 145 (35, [$\text{M}^+ - \text{OEt}$]), 118 (100, [$\text{M}^+ - \text{COOEt}$]), 90 (20), 78 (36)), 63 (8), 51 (6).

2-(Chlormethyl)imidazo[1,2-a]pyridin (**42**)

Darstellung gemäss P. Vanelle, J. Maldonado, N. Dadadi, A. Gueiffier, J.-C. Teulade, J.-P. Chapat, M.-P. Crozet, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 29, 691.



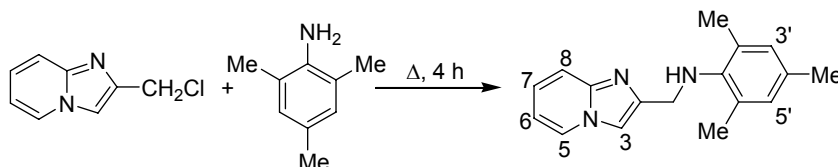
Zu einer Lösung von 2.00 g (21.2 mmol) 2-Aminopyridin in 25 mL Chloroform werden 4.13 g (32.6 mmol) 1,3-Dichloraceton gegeben. Die Reaktionsmischung wird über

Nacht gerührt und am nächsten Tag vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und für 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit wässriger Natriumcarbonat-Lösung aufgenommen und die Suspension mit Dichlormethan extrahiert. Man erhält das Produkt **42** (2.97 g, 84 %) nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 8.07 (td, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.57 (m, 2 H, 3, 8-H), 7.18 (ddd, ^3J = 9.1 Hz, $^3\text{J}_2$ = 6.8 Hz, ^5J = 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 6.78 (dt, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1 H, 7-H), 4.77 (s, 2 H, CH_2Cl).

GC-MS [70-1]: (t_{R} = 7.79 min) m/z = 166 (42, $[\text{M}^+]$), 131 (100, $[\text{M}^+-\text{Cl}]$), 105 (31), 78 (14), 63 (4), 51 (9), 40 (1).

Imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl-(2,4,6-trimethylphenyl)amin (**96**)



3.00 g (18.0 mmol) 2-Chlormethylimidazopyridin werden mit 12.2 g (90.0 mmol) 2,4,6-Trimethylanilin versetzt und 4 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenfiltration (Et_2O , Dichlormethan) getrennt.

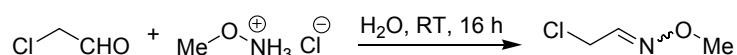
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.31 (d, 1 H, ^3J = 6.2 Hz, 5-H), 8.07 (m, 1 H, 8-H), 7.62 (m, 2 H, 3, 7-H), 7.19 (t, 1 H, ^3J = 6.8 Hz, 6-H), 6.81 (s, 2 H, 3', 5'-H), 4.62 (s, 1 H, NH), 4.46 (s, 2 H, CH_2), 2.28 (s, 6 H, o-Me), 2.22 (s, 3 H, p-Me).

GC-MS [70-1]: (t_{R} = 13.59 min) m/z = 265 (100, $[\text{M}^+]$), 250 (36, $[\text{M}^+-\text{Me}]$), 235 (11, $[\text{M}^+-2\text{Me}]$), 172 (21), 146 (17), 131 (88, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{NPhMe}_3]$), 118 (13), 105 (33), 91 (11), 78 (25), 64 (4), 51 (6).

5.5.3 Versuche zur Darstellung von donorsubstituierten Imidazo[1,2a]-pyridinen

Chloracetaldehyd-O-methyloxim (90)

Darstellung gemäss G. B. Jones, C. J. Moody, A. Padwa, J. M. Kassir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1721.

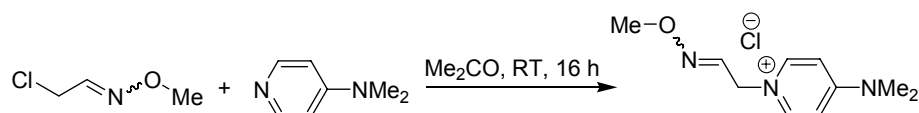


5.00 mL (4.14 g, 53 mmol Chloracetaldehyd) einer 45 %igen wässrigen Chloracetaldehyd-Lösung werden mit 5.85 g (70 mmol) O-Methyl-hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird dreimal mit je 50 mL Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wird zunächst der Ether abdestilliert und dann das Produkt überdestilliert (Siedepunkt [NB]: 105 °C). Man erhält ein ~7:3-Gemisch (siehe ¹H-NMR-Daten) von *E*- und *Z*-Isomer (1.20 g, 21 %) von **90**.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (t, 0.68 H, ³J = 6.64 Hz, CH), 6.79 (t, 0.32 H, ³J = 4.9 Hz, CH), 4.20 (d, 0.64 H, ³J = 4.9 Hz, CH₂), 4.08 (d, 1.36 H, ³J = 6.4 Hz, CH₂), 3.90 (s, 0.97 H, OMe), 3.85 (s, 2.03 H, OMe).

4-Dimethylamino-1-(2-methoxyiminoethyl)-pyridinium chlorid (91)

Darstellung in Analogie zu V. A. Artyomov, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, *Synthesis* **1996**, 927.

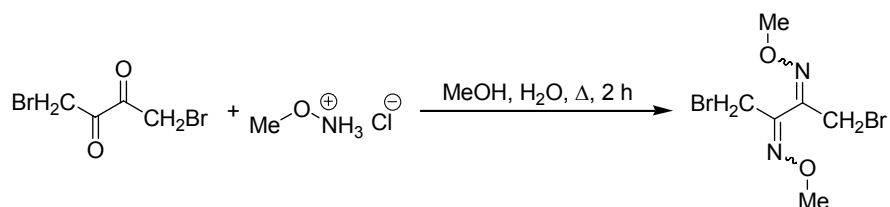


Eine Lösung von 1 g (9.30 mmol) Chloracetaldehyd-O-methyloxim in 50 mL trockenem Aceton werden mit 1.14 g (9.30 mmol) 4-DMAP versetzt. Nach Rühren über

Nacht wird das ausgefallene Pyridiniumsalz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (1.75 g, 82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.65 (dd, 2 H, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.7 Hz, py(o-H)), 7.61 (t, 0.59 H, 3J = 5.0 Hz, CH), 7.10 (t, 0.41 H, 3J = 5.2 Hz, CH), 6.95 (t, 2 H, 3J = 7.3 Hz, py(m-H)), 5.35 (t, 2 H, 3J = 5.7 Hz, CH_2), 3.92 (s, 1.21 H, OMe), 3.80 (s, 1.79 H, OMe), 3.27 (s, 6 H, NMe_2).

1,4-Dibrombutandion-di(O-Methyloxim) (93)



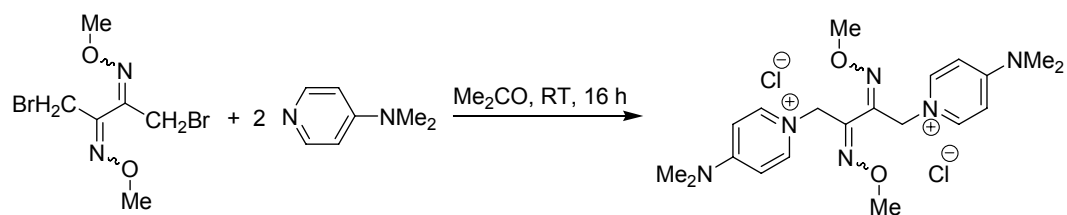
Eine Lösung von 2.00 g (8.20 mmol) 1,4-Dibrombutandion in 30 mL Methanol wird mit einigen Tropfen Wasser und 1.85 g (21.6 mmol) O-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid versetzt. Die Mischung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend über Nacht weiter gerührt. Das ausgefallene Produkt **93** wird am folgenden Tag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet (1.31 g, 53 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.39 (s, 2.18 H, CH_2Br), 4.22 (s, 1.82 H, CH_2Br), 4.10 (s, 2.91 H, OMe), 4.09 (s, 3.09 H, OMe).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.8 (OMe), 63.5 (CH_2Br), 149.1 (C_q).

MS: m/z = 301.9 (12.7, $[\text{M}^+]$), 257.9 (23.5), 255.9 (17.3), 226.9 (11.0), 212.0 (15.4), 135.9 (16.6), 133.9 (16.7), 106.0 (17.9), 92.0 (14.0), 90.0 (45.6), 76.0 (14.6), 70.0 (11.8), 56.0 (11.5), 52.0 (12.0), 49.0 (26.5), 45.0 (100.0), 42.0 (10.0), 41.0 (20.3).

Umsetzung von 1,4-Dibrombutandion-di(O-Methyloxim) mit 4-DMAP:



Eine Lösung von 1.00 g (3.31 mmol) des Dimethyloxims **93** in 20 mL trockenem Aceton wird mit 0.81 g (6.63 mmol) DMAP versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird das ausgefallene Pyridiniumsalz **94** abfiltriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet (1.32 g, 73 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.46 (d, 4 H, 3J = 7.7 Hz, py (o-H)), 7.06 (d, 4 H, 3J = 7.7 Hz, py (m-H)), 5.45 (s, 4 H, CH_2), 4.15 (s, 6 H, OMe), 3.26 (s, 12 H, NMe_2).

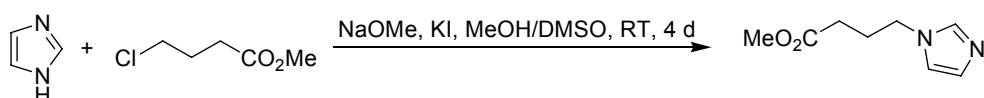
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.3 (C- NMe_2), 147.2 ($>\text{C}=\text{NOMe}$), 143.0 (py (o-C)), 108.5 (py (m-C)), 64.8 (OMe), 48.3 (CH_2), 40.6 (NMe_2).

IR (KBr): ν = 3058 (m), 2939 (m), 2826 (w), 1957 (w), 1648 (vs), 1572 (s), 1537 (m), 1508 (w), 1443 (m), 1402 (m), 1342 (w), 1238 (m), 1200 (m), 1178 (s), 1035 (vs), 944 (w), 902 (m), 836 (m), 740 (w), 656 (w), 511 (m), 441 (w).

5.6 Imidazolderivate

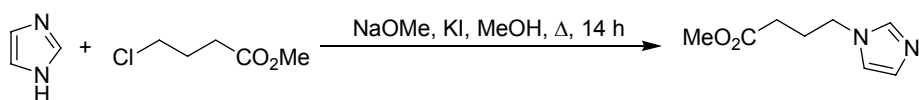
4-(1*H*-Imidazol-1-yl)buttersäuremethylester (**99**)

Variante 1:



Imidazol (15.0 g, 0.220 mol) wird in einem 250 mL Schlenkkolben vorgelegt, in einer Mischung aus trockenem MeOH/DMSO (100 mL/50 mL) gelöst und anschließend mit KI (36.6 g, 0.220 mol) und NaOMe (11.9 g, 0.220 mol) versetzt, was eine Trübung der Lösung verursacht. Nach 5 min wird 4-Chlorbuttersäuremethylester (26.9 mL, 0.220 mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 d bei Raumtemperatur gerührt bis eine intensive Gelbfärbung zu beobachten ist. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, werden 200 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 200 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Destillation gereinigt (Produktfraktion: 103 – 116 °C bei 10^{-2} bar). Verbindung **99** (4.37 g, 26 mmol, 12 %) wird als gelbes, zähes Öl erhalten.

Variante 2:

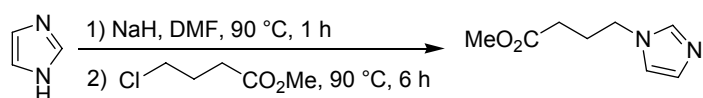


In einem Schlenkkolben wird Imidazol (6.98 g, 0.103 mol), gelöst in 150 mL trockenem MeOH, vorgelegt mit KI (17.0 g, 0.103 mol) und NaOMe (5.54 g, 0.103 mol) versetzt und für 5 min gerührt. Es wird 4-Chlorbuttersäuremethylester (15 mL, 0.123 mol) hinzugegeben, das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 14 h refluxiert (Ölbadtemperatur: 100 °C). Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 150 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgenommen und zweimal mit je 200 mL CH_2Cl_2 extrahiert.

Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt mittels Destillation gereinigt (Produktfraktion: 122 °C bei $4.6 \cdot 10^{-2}$ bar). Verbindung **99** (1.17 g, 6.95 mmol, 15 %) wird als gelbes, zähes Öl erhalten.

Variante 3:

Darstellung in Analogie zu K. Iizuka, K. Akahane, D.-I. Momose, M. Nakazawa, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1139.



NaH (2.30 g, 0.096 mol) wird in 200 mL trockenem DMF gelöst und unter Rühren portionsweise mit Imidazol (6.50 g, 0.096 mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 90 °C gekocht und anschließend abgekühlt. Über einen Tropftrichter wird langsam 4-Chlorbuttersäuremethylester (11.6 mL, 0.096 mol), gelöst in 25 mL trockenem DMF, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 6 h erhitzt (Ölbadtemperatur: 90 °C). Nach GC-MS-Kontrolle werden 500 mL Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 300 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 300 mL H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird mittels Kugelrohrdestillation gereinigt (Produktfraktion: 180 – 189 °C bei $5 \cdot 10^{-3}$ bar). Verbindung **99** (4.91 g, 0.029 mol, 31 %) wird als farblose, viskose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (s, 2 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.94 (s, 2 H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.82 (s, 2 H, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.91 (t, 4 H, $^3J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_2), 3.56 (s, 6 H, Me), 2.19 (t, 4 H, $^3J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 1.98 (quin., 4 H, $^3J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

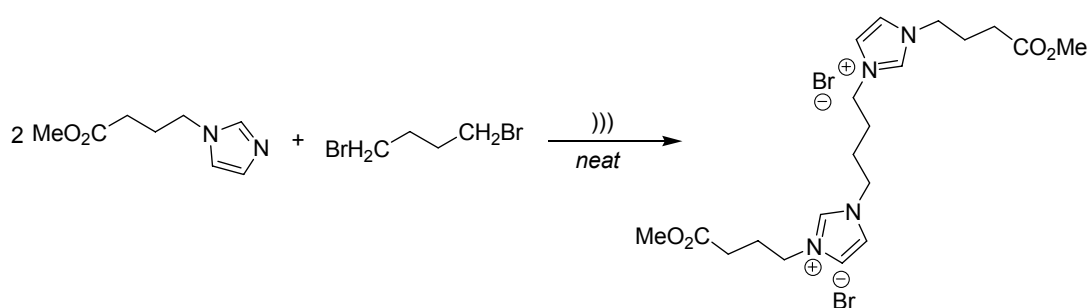
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 172.4 (CO_2CH_3), 136.8 (C_2), 129.3 (C_4), 118.4 (C_5), 51.4 (CO_2CH_3), 45.5 (NCH_2CH_2), 30.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 25.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

MS (EI): m/z = 167.9 (14, $[\text{M}]^+$), 166.9 (81, $[\text{M-H}]^+$), 152.0 (5, $[\text{M-Me}]^+$), 136.1 (64, $[\text{M-OMe}]^+$), 108.3 (35, $[\text{M-CO}_2\text{Me}]^+$), 100.4 (10, $[\text{PrCO}_2\text{Me}]^+$), 94.4 (100, $[\text{M-}$

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}^+$), 81.5 (57, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}]^+$), 80.5 (47), 68.5 (12, $[\text{Imidazol}]^+$), 58.6 (30), 54.6 (13), 53.7 (20), 40.8 (23).

1-[3-Carbonsäuremethylester)propyl]-3-(4-{[1-(3-carbonsäuremethylester)propyl]-1H-imidazolium-3-yl}butyl)-1H-imidazolium Dibromid (**101**)

Darstellung von alkylverbrückten Bisimidazolium-Salzen unter Ultraschallbedingungen siehe V. V. Namboodiri, R. S. Varma, *Org. Lett.* **2002**, *18*, 3161.



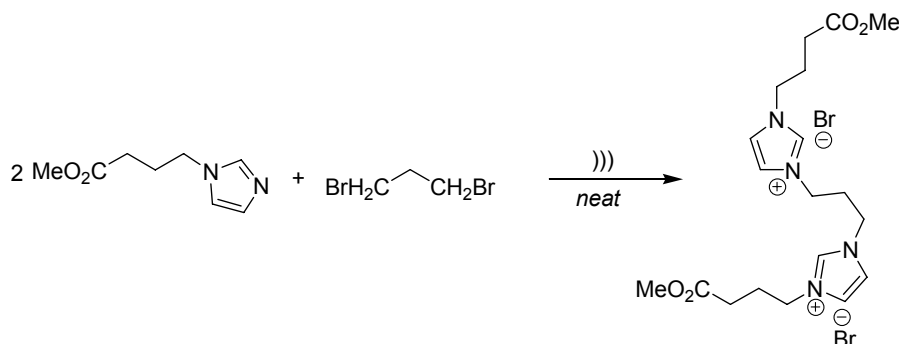
Verbindung **99** (2.57 g, 0.015 mol) wird in einem Kolben mit 1,4-Dibrombutan (0.82 mL, 0.007 mol) vermischt und 3 h bei Raumtemperatur in ein Ultraschallbad gehängt. Das Rohprodukt wird mit EtOAc im Ultraschallbad gewaschen. Da das Produkt hochviskos ist, kann die EtOAc-Phase einfach abgegossen werden. Verbindung **101** (1.98 g, 3.6 mmol, 52 %) wird als leicht gelbe, hochviskose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ = 8.76 (s, 2 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.44 (s, 4 H, $\text{C}_4\text{-}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.17 (t, 8 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.56 (s, 6 H, CO_2CH_3), 2.36 (t, 4 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.10 (p, 4 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1.83 (m, 4 H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ = 175.6 (CO_2CH_3), 135.7 (C_2), 122.8 (C_4 oder C_5), 122.6 (C_4 oder C_5), 52.5 (CO_2CH_3), 49.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 48.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 30.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 26.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 24.8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$).

HR-MS (ESI): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{O}_4$ ($[\text{M}-\text{Br}]^+$): 471.1596, gefunden: 471.1595.

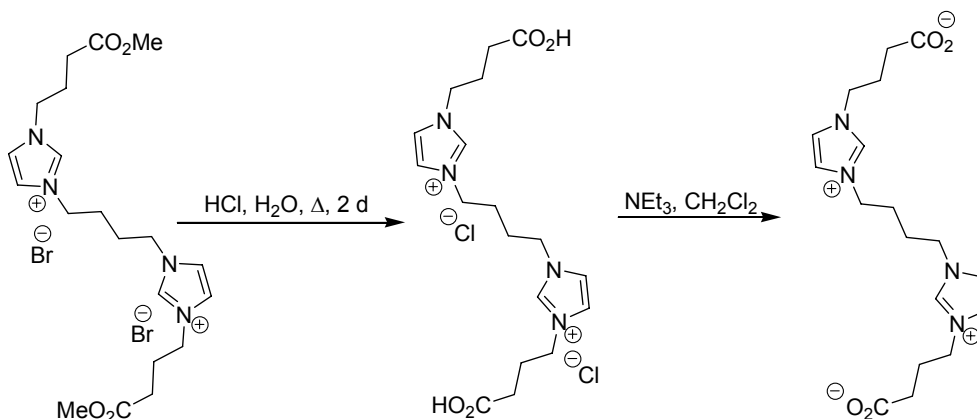
1-[3-Carbonsäuremethylester)propyl]-3-(4-[1-(3-carbonsäuremethylester)propyl]-1H-imidazolium-3-yl)propyl)-1H-imidazolium Dibromid (**100**)



Die Durchführung erfolgt analog dem vorherigen Versuch mit 1,3-Dibrompropan statt 1,4-Dibrombutan.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 8.79 (s, 2 H, C₂-H), 7.44 (s, 4 H, C₄-, C₅-H), 4.26 (t, 4 H, 3J = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₂), 4.20 (t, 4 H, 3J = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CO₂CH₃) 3.54 (s, 6 H, CO₂CH₃), 2.42 (t, 2 H, 3J = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₂) 2.34 (t, 4 H, 3J = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CO₂CH₃), 2.07 (p, 4 H, 3J = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CO₂CH₃).

4-(3-(4-[3-(3-Carboxypropyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl]butyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)butanoat Chlorid (**97**)



Verbindung **101** (1.65 g, 3.0 mmol) wird mit 10 mL konz. HCl versetzt und zwei Tage erhitzt. Entstehendes MeOH wird kontinuierlich abdestilliert. Das Rohprodukt wird mit Aceton und Dioxan gewaschen und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel

befreit. Man erhält das Produkt (1.00 g, 2.8 mmol, 92 %) als farbloses Harz. Zu der vermutlich entstandenen Dicarbonsäure wird eine Lösung von Triethylamin in Dichlormethan gegeben. Nach einigen Stunden Rühren bildet sich ein weißer Feststoff, der abfiltriert und anschließend mit Dichlormethan gewaschen wird.

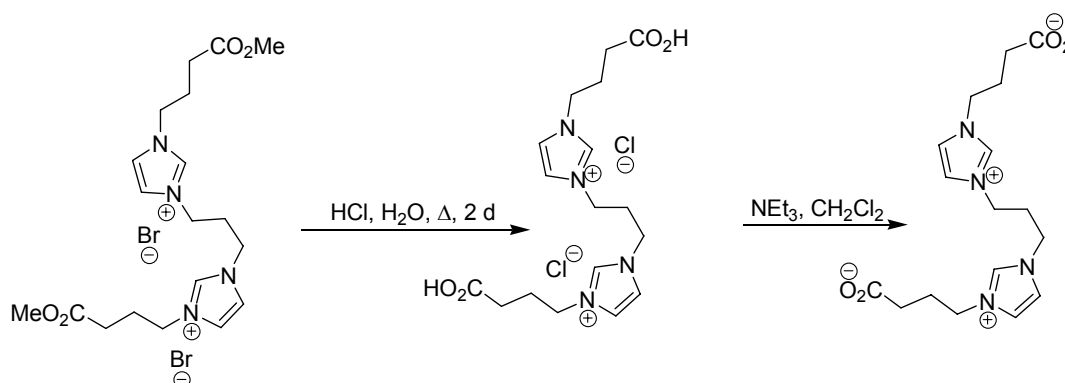
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) $\delta = 8.76$ (s, 2 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.41 (m, 4 H, $\text{C}_4\text{-}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.17 (m, 8 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.57 (s, 1 H, COO), 2.34 (t, 4 H, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.06 (p, 4 H, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.80 (m, 4 H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 177.0$ (COO^-), 135.7 (C_2), 122.8 (C_4 oder C_5), 122.6 (C_4 oder C_5), 49.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 48.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 30.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 26.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 24.8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$).

IR: $\nu = 2951$ (s), 1719 (vs), 1561 (m), 1400 (w), 1156 (s), 753 (w), 635 (w).

HR-MS (ESI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 363.2027, gefunden: 363.2024.

4-(3-{3-[1-(3-carboxypropyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl]propyl}-1H-imidazol-3-ium-1-yl)-butanoat (105)



Durchführung analog vorherigem Versuch mit Propylen- statt Butylenderivat

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 8.69$ (s, 2 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.34 (m, 4 H, $\text{C}_4\text{-}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.12 (t, 4 H, $^3J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.04 (t, 4 H, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.33 (t, 2 H, $^3J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.08 (t, 4 H, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.93 (p, 4 H, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$).

HR-MS (ESI-TOF): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 349.1876, gefunden: 349.1883.

6 Literaturverzeichnis

- 1 H. Zegzouti, *PhD. Thesis*, Institut National Polytechnique, Toulouse, **1997**.
- 2 J. C. Pech, I. Sharkawi, A. L. S. Chaves, Z. Li, J. M. Lelièvre, M. Bouzayen, P. Frasse, H. Zegzouti, A. Latché, (2002) *Acta Horti* **2002**, 587, 489.
- 3 A. L. S. Chaves, P. Celso de Mello-Farias, *Genet. Mol. Biol.* **2006**, 29(3), 508.
- 4 K. Lürssen, *Chemie in unserer Zeit* **1981**, 15, 122.
- 5 F. B. Abeles, P. W. Morgan, M. E. Saltveit, *Ethylene in plant biology*, San Diego Academic Press, San Diego, **1992**, 414.
- 6 E. U. Ainscough, A. M. Brofie, A.C. Wallace, *J. Chem. Educ.* **1992**, 69, 315.
- 7 L. J. Ignarro, G. Cirino, A. Casini, C. Napoli, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1999**, 34, 879.
- 8 H. Kimura, *Molecular Neurobiology* **2002**, 26, 13.
- 9 a) H. Greim, *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: Ethen*, VCH, Weinheim, **1996**. b) T. E. Hamm, D. Guest, J. G. Dent, *Fund. Appl. Toxicol.* 4 **1984**, 473. c) H. M. Bolt, J. G. Filser, *Arch. Toxicol.* **1984**, 60, 73.
- 10 S. F. Yang, N. E. Hoffman, *Annu. Rev. Plant. Physiol.* **1984**, 35, 155.
- 11 H. Kende, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1993**, 44, 283.
- 12 T. Hirayama, J. M. Alonso, *Plant Cell Physiol.* **2000**, 41, 548.
- 13 a) S. P. Burg, E. A. Burg, *Science*, **1965**, 148. b) E. M. Beyer jr. *Plant Physiol.* **1976**, 58, 268.
- 14 F. I. Rodríguez, J. J. Esch, A. E. Hall, B. M. Binder, G. E. Schaller, A. B. Bleeker, *Science* **1999**, 283, 996.
- 15 W. C. Zeise, *Ann. Phys. Chem.* **1831**, 97, 497.
- 16 M. R. Sievers, L. M. Jarvis, P. B. Armentrout, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1891.
- 17 B. C. Guo, A. W. Castleman, Jr., *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 181, 16.
- 18 D. Schroeder, H. Schwarz, J. Hrusak, P. Pyykkoe, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 624.
- 19 I. Krossing, A. Reisinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5725.

- 20 P. J. Perez, M. M. Dias-Requejo, *Copper Organometallics, in Comprehensive Organometallic Chemistry III, Vol. 2*, Elsevier, Amsterdam, **2007**.
- 21 K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, 3rd ed., VCH, Weinheim, **1997**.
- 22 K. A. Joergensen, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 431.
- 23 H. Schmidbaur, A. Schier, *Gold Organometallics, in Comprehensive Organometallic Chemistry III, Vol. 2*, Elsevier, Amsterdam, **2007**.
- 24 T. Ogura, *Inorg. Chem.* **1976**, 15(9), 2301.
- 25 R. N. Keller, *Chem. Rev.* **1941**, 28, 229.
- 26 X. Dai, T. H. Warren, *Chem. Commun.* **2001**, 19, 1998.
- 27 J. S. Thompson, R. L. Harlow, J. F. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3522.
- 28 B. F. Straub, F. Eisenträger, P. Hofmann, *Chem. Commun.* **1999**, 2507.
- 29 M. Munakata, S. Kitagawa, S. Kosome, A. Asahara, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 2622.
- 30 H. V. R. Dias, H.-L. Lu, H.-J. Kim, S. A. Polach, T. K. H. H. Goh, R. G. Browning, C. J. Lovely, *Organometallics* **2002**, 21, 1466.
- 31 G. J. H. Van Nes, A. Vos, *Acta Cryst. B* **1979**, 35, 2593.
- 32 L. S. Bartell, E. A. Roth, C. D. Hollowell, K. Kuchitsu, J. E. Young, Jr., *Chem. Phys.* **1965**, 42, 2683.
- 33 a) M. J. S: Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, C71. b) J. Chatt, L. A. Ducanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.
- 34 C. Elschenbroich, *Organometallics*, 3rd ed. VCH, Weinheim, **2006**.
- 35 H. V. R. Dias, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7814.
- 36 H. A. Chiong, O. Daugulis, *Organometallics* **2006**, 25, 4054.
- 37 B. C. Guo, A. W. Castleman, Jr., *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 181, 16.
- 38 R. M. Sullivan, H. Liu, D. S. Smith, J. C. Hanson, D. Osterhout, M. Ciruolo, C. P. Grey, J. D. Martin, *J. Am. Soc.* **2003**, 125, 11065.
- 39 A. Reisinger, N. Trapp, I. Krossing, *Organometallics* **2007**, 26, 2096.
- 40 S. A. Delp, C. Munro-Leighton, L. A. Goj, M. A. Ramírez, T. B. Gunnoe, J. L. Peterson, P. D. Boyle, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 2365.
- 41 J. Hirsch, S. De Beer George, E. I. Solomon, B. Hedman, K. O. Hodgson, J. N. Burstyn, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 2439.
- 42 G. Hogarth, A. Pateman, S. P. Redmond, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 306, 232.

- 43 M. R. Caira, K. R. Koch, C. Sacht, *Acta Crystallogr.* **1991**, C47, 26.
- 44 R. M. Davila, R. J. Staples, J. P. Fackler, *Organometallics* **1994**, 13, 418.
- 45 K. G. Caulton, *New J. Chem.* **1994**, 18, 25.
- 46 a) S. Cacchi, D. Misiti, F. La Torre, *Synthesis* **1980**, 243; b) H. Gali, K. R. Prabhu, S. R. Karra, K. V. Katti, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 676.
- 47 a) I. G. Dance, *Polyhedron* **1986**, 5, 1037; b) A. F. Stange, A. Klein, K.-W. Klinkhammer, W. Kaim, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, 324, 336.
- 48 B. F. Straub, F. Rominger, P. Hofmann, *Chem. Commun.* **2000**, 17, 1611.
- 49 G. Hajos, Z. Riedl, *Science of Synthesis* **2002**, 12(5), 613.
- 50 L. Almirante, A. Muganaini, N. De Toma, A. Gamba, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 1048.
- 51 J. E. Starrett, T. A. Montzka, A. R. Crosswell, R. L. Cavanagh, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2204.
- 52 S. Clements-Jewery, G. Danswan, C. R. Gardner, S. S. Matharu, R. Murdoch, W. R. Tully, R. Westwood, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1220.
- 53 M. Yamanaka, S. Suda, Y. Kabasawa, T. Kawamura, T. Ogawa, K. Sawada, H. Ohhara, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1486.
- 54 M. Kuwahara, Y. Kawano, H. Shimazu, H. Yamamoto, Y. Ashida, A. Miyake, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1516.
- 55 Y. Rival, G. Grassy, G. Michel, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1170.
- 56 a) J. J. Kaminski, J. A. Bristol, C. Puchalski, R. G. Lovey, A. J. Elliott, H. Guzik, D. M. Solomon, D. J. Conn, M. S. Domalski, S.-C. Wong, E. H. Gold, J. F. Long, P. J. S. Chiu, M. Steinberg, A. T. McPhail, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 876. b) G. B. Barlin, I. L. Brown, L. Golić, V. Kaucić, *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 423.
- 57 P. J. Sanphilippo, M. Urbanski, J. B. Press, B. Dubinsky, J. B. Moore, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2221.
- 58 K. Gudmundsson, S. D. Boggs, *PCT Int. Appl.* **2007**, 91pp.
- 59 E. S. Hand, W. W. Pauler, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2900.
- 60 M. Doise, D. Blondeau, H. Sliwa, *Heterocycles* **1992**, 34, 2065.
- 61 C. Parkanyi, A. O. Abdelhamid, J. C. S. Cheng, A. S. Shawaly, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1029.
- 62 A. E. Tschitschibabin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, 58, 1705.
- 63 J. P. Pauchard, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 129.

- 64 V. A. Aryomov, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, *Synthesis* **1996**, 927.
- 65 Y. Kabayashi, I. Kumadaki, E. Kobayashi, *Heterocycles* **1981**, *15*, 1223.
- 66 J. P. Paolini, R. K. Robins, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4085.
- 67 W. W. Paudler, H. G. Shin, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1638.
- 68 K. S. Gudmundsson, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3453.
- 69 C. G. Newton, W. D. Ollis, D. E. Wright, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 69.
- 70 A. J. Guildfort, M. A. Tometzki, R. W. Turner, *Synthesis* **1983**, 987.
- 71 a) Bromierung: W. W. Paudler, H. L. Blewitt, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4081. b) Chlorierung: Ref 43. c) Phosphorylierung: A. A. Tolmachev, A. A. Yurchenko, E. S. Kozlov, *Zh. Obshch. Khim.* **1992**, *62*, 1667. d) Nitrierung: Ref 43. e) Mannich-Reaktion: J. G. Lombardino, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2403. f) Lithiierung: Ref 44.
- 72 B. E. Boulton, B. A. W. Coller, *Aust. J. Chem.*, **1974**, *27*, 2349-51.
- 73 a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633. b) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 321.
- 74 V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- 75 C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- 76 H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- 77 F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- 78 V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.
- 79 G. Henkel, B. Krebs, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 801.
- 80 B. F. Straub, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 81 J. Keller, Diplomarbeit, **2004**, LMU München.
- 82 J. Keller, unveröffentlichte Ergebnisse
- 83 J. J. Lippstreu, Diplomarbeit, **2004**, LMU München.
- 84 K. Maruoka, Y. Fukutani, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4414.
- 85 T. Ozturk, E. Ertas, Q. Mert, *Chem. Rev.* **2007**, *107(11)*, 5210.

- 86 M. Lissel, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 77.
- 87 P. Jutzi, W. Sakriß, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 2815.
- 88 F. H. Pinkerton, S. F. Thames, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 9, 72.
- 89 P. W. Alley, D. A. Shirley, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1791.
- 90 G. Holan, E. L. Samuel, B. C. Ennis, R.W. Hinde, *J. Chem. Soc (C)* **1967**, 20.
- 91 H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66.
- 92 T. Nishio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1113.
- 93 S. Murphy, X. Yang, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2411.
- 94 J. v. d. Broeke, B.-J. Deelman, G. v. Koten, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 8085.
- 95 A. Wanscheidt, B. Moldavski, *Chem. Ber.* **1931**, 64, 917.
- 96 P. E. Gordon, A. J. Fry, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 831.
- 97 A. Ono, N. Suzuki, J. Kamimura, *Synthesis* **1987**, 736.
- 98 W. W. Paudler, H. L. Blewitt, *Tetrahedron* **1965**, 21, 353.
- 99 J. P. Paolini, R. K. Robins, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4085.
- 100 A. E. Tschitschibabin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, 58, 1705
- 101 J. A. Kaizerman, M. I. Gross, Y. Ge, S. White, W. Hu, J.-X. Duan, E. E. Baird, K. W. Johnson, R. D. Tanaka, H. E. Moser, R. W. Bürli, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3914.
- 102 H. Z. Lechner, R. A. Greenwood, K. C. Whitehouse, T. H. Chau, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 78, 5018.
- 103 G. A. Olah, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6964.
- 104 J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. S. R. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 77.
- 105 R. J. Sundberg, D. J. Dahlhausen, G. Manikumar, B. Mavunkel, A. Biswas, V. Srinivasan, F. King Jr. P. Waid, *J. Herterocyclic Chem.* **1988**, 25, 129.
- 106 R. O. Clinton, S. C. Laskows, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3135.
- 107 M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7449.
- 108 A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 159.
- 109 P. Lulinski, L. Skulski, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 951.
- 110 Castedo J. C. Barcia, J. Cruces, J. C. Estévez, R. J. Estévez, L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5141.

- 111 Review über Heck-Reaktion: P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; Verwendung von P(oTol)₃ in DMF: Spencer, A. J. *Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101.
- 112 J. Keller, C. Schlierf, C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Synthesis* **2006**, *2*, 354.
- 113 Y. Morisawa, T. Okada, T. Okazoe, N. Nakamura, Y. Inoe, H. Ebisu, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1994**, 11.
- 114 R. Shabana, S. S. Atrees, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *105*, 57.
- 115 P. Venkateswarlu, S. C. Venkata, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3207.
- 116 S. L. Deng, D. Z. Liu, R. Y. Chen, *Chin. Chem. Lett.* **2001**, *12*, 1065.
- 117 K. Steliou, P. Salama, J. Corriveau, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4969.
- 118 A. W. Snow, E. E. Foos, *Synthesis* **2003**, *4*, 509.
- 119 J. D. Roberts, C. W. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3925.
- 120 D. H. R. Barton, S.-Y. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2695.
- 121 a) R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3119. b) K. Hojo, H. Yoshino, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 133. c) K. Hojo, H. Yoshino, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 437. d) E. Beretta, M. Cinquini, S. Colonna, R. Fornasier, *Synthesis* **1974**, 425. e) B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3664.
- 122 B. P. Bandgar, V. S. Sadavarte, L. S. Uppalla, *Chem. Lett.* **2000**, 1304.
- 123 H. Alper, F. Silbain, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3306.
- 124 Berechnungen von I. Held
- 125 V. A. Artyomov, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, *Synthesis* **1996**, 927.
- 126 G. B. Jones, C. J. Moody, A. Padwa, J. M. Kassir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1721.
- 127 J. M. Chezal, E. Moreau, O. Chavignon, V. Gaumet, J. Métin, Y. Blache, A. Diez, X. Fradera, J. Luque, J. C. Teulade, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 295.
- 128 P. Vanelle, J. Maldonado, N. Dadadi, A. Gueiffier, J.-C. Teulade, J.-P. Chapat, M.-P. Crozet, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *29*, 691.
- 129 a) F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104. b) L. Ackermann, *Organometallics* **2003**, *22*, 4367.
- 130 V. O. Rodionov, S. I. Presolski, S. Gardinier, Y.-H. Lim, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696.

- 131 K. Iizuka, K. Akahane, D.-I. Momose, M. Nakazawa, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1139.
- 132 J. A. Mata, A. R. Chianese, J. R. Miecznikowski, M. Poyatos, E. Peris, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2004**, *23*, 1253.
- 133 a) R. S. Varma, V. V. Namboodiri, *Chem. Commun.* **2001**, 643. b) R. S. Varma, V. V. Namboodiri, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1309.
- 134 V. V. Namboodiri, R. S. Varma, *Org. Lett.* **2002**, *18*, 3161.
- 135 Z. Fei, D. Zhao, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4886.
- 136 J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Jörg Jannis Lippstreu
geboren	08.02.1979
Geburtsort	Grabs (Schweiz)
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Studium

05/2007 – 12/2007	Freie Universität Berlin Promotion am Institut für Chemie und Biochemie
10/2004 – 04/2007	Ludwig-Maximilians-Universität München Promotion am Department Chemie und Biochemie
09/2004	Ludwig-Maximilians-Universität München Abschluss: Diplom-Chemiker Nebenfach: Biochemie
10/2001	Ludwig-Maximilians-Universität München Vordiplomsprüfung
11/1999 – 09/2004	Ludwig-Maximilians-Universität München Chemiestudium

Zivildienst

08/1998 – 08/1999	städtisches Krankenhaus, Bad Reichenhall
-------------------	--

Schulbildung

09/1989 – 07/1998	Karls gymnasium Bad Reichenhall Abschluss: Abitur
09/1985 – 07/1989	Grundschule Marzoll