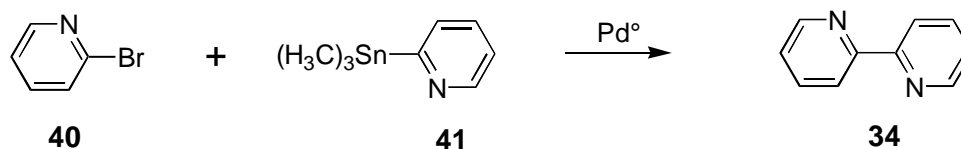


4.2 Der Bipyridingrundbaustein (K) - ein Mißerfolg?

Die zentrale Einheit der geplanten Synthese ist das 2,2'-Bipyridin. Zunächst wurde deshalb die Vorschrift nach Burstall et al nachgearbeitet, um 5,5'-Dibrom-2,2'-bipyridin **31a** darzustellen (Schema 13).³² Sie erwies sich jedoch aus mehreren Gesichtspunkten als ungeeignet. Bei der Durchführung wird Brom bei 250°C zu einer Schmelze des Bromwasserstoffadduktes von 2,2'-Bipyridin getropft, womit ein nicht unerhebliches Gefahrenpotential verknüpft ist. Dabei entstehen sowohl das 5-Brombipyridin **39** als auch **31a**, wobei die jeweilige Abtrennung der Produkte wegen ihrer Ähnlichkeit sehr zeitaufwendig ist. Da die Ausbeuten an **31a** zudem nur etwa 5% betragen, konnten auf diese Weise keine ausreichenden Mengen für eine weiterführende Synthese dargestellt werden.

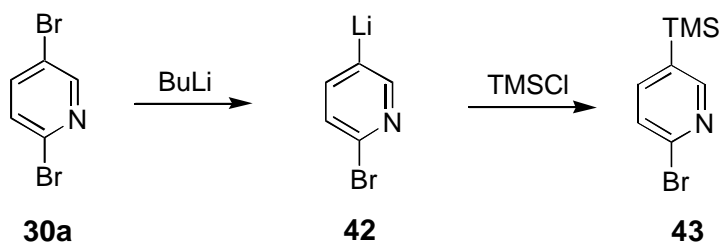
Bei der Darstellung des Bipyridins **31a** nach Ziessel et al wurde im Autoklaven bromiert (Schema 13).³¹ Die Ausbeute betrug etwa 40%. Aber auch hier mußten mono- und dihalogeniertes Produkt aufwendig getrennt werden. Im Laborautoklaven konnte zudem nur in kleinen Portionen halogeniert werden, so daß auch diese Methode zur Darstellung hinreichender Mengen des Bipyridinderivates **31a** ungeeignet war. Die anderen literaturbekannten Synthesen zu 5,5'-dihalogenierten 2,2'-Bipyridinen wurden nicht nachgearbeitet (Abschn. 3.2).

Statt dessen wurde nach neuen Wegen gesucht, um ein geeignetes 5,5'-disubstituiertes Bipyridin aufzubauen. Es ist bekannt, daß 2-Brompyridin **40** und 2-TMSn-Pyridin **41** palladiumkatalysiert zu Bipyridin **34** gekuppelt werden können (Schema 18).³⁹ Die gleiche Kupplung ist auch mit substituierten Pyridinen durchführbar und konnte bereits für den Aufbau von Quarterpyridinen⁴⁰ sowie von Oligopyridinen⁴¹ genutzt werden. Durch eine analoge Verknüpfung von an C-5 funktionalisierten Pyridinen sollten geeignete Bipyridingrundbausteine **K** (Schema 15 und 16) zugänglich sein.



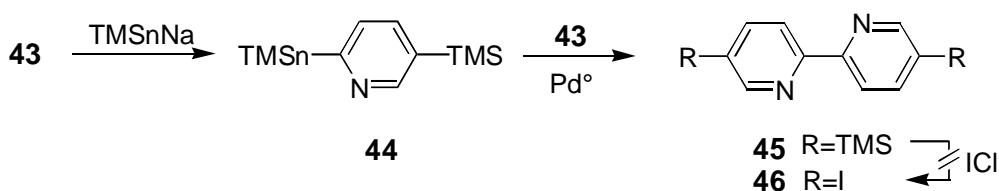
Schema 18: Kupplung von **40** mit **41**.

Nach Parham⁴² und Bolm⁴³ ist es möglich, **30a** selektiv an C-5 zu lithieren. Auch war es schon gelungen, auf diese Weise eine TMS-Gruppe in der 5-Position einzuführen (Schema 19).¹⁴



Schema 19: Selektive Funktionalisierung von **30a**.

Es entstand die Idee, Verbindung **43** an C-2 zu stannylieren, um das so erhaltene Stannan **44** mit **43** in einer palladiumkatalysierten Kupplung umzusetzen (Schema 20). Aus dem silylierten Bipyridin **45** sollte dann mit Jodchlorid das Bipyridin **46** generiert werden, welches als Grundbaustein sehr interessant ist (Schema 20).⁴⁴



Schema 20: Syntheseweg zu **46**.

Durch Halogen-Metall-Austausch an **43** mit BuLi und anschließende elektrophile Stannylierung mit TMSnCl wurde kein Produkt **44** erhalten. Deswegen wurde versucht, die Stannylgruppe mittels Natriumstannan einzuführen. Bei diesem Verfahren wird zunächst das Zinnreagenz aus dem entsprechenden Stannylchlorid und Natrium hergestellt, welches dann umgehend mit der Halogenkomponente umgesetzt wird.⁴⁵ Auf diese Weise konnte das Pyridinderivat **44** in Ausbeuten von 81 % erhalten werden.

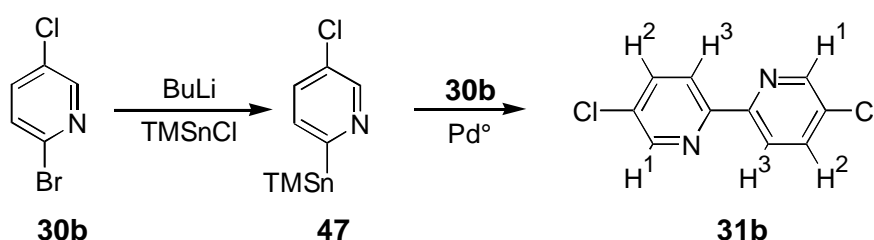
Die im Gegensatz zu **43** als Feststoff anfallende Verbindung **44** läßt sich destillativ leicht aufreinigen. Bei der Aufarbeitung muß beachtet werden, daß sich an C-2 TMSn-substituierte Pyridine im wässrigen Medium zersetzen.⁴⁶ An der Luft ist das Pyridinderivat **44** jedoch monatelang unzersetzt haltbar.

Die Kupplung von **43** und **44** zum Bipyridinderivat **45** nach der Methode von Yamamoto et al.³⁹ verlief mit einer nicht optimierten Ausbeute von 34%. Das erhaltene Bipyridin **45** sollte dann mit Jodchlorid in das Bipyridin **46** umgewandelt werden (Schema 20). Diese Reaktion ist an Phenylenen normalerweise leicht und stets mit guten Ausbeuten durchführbar.⁴⁴ Hier scheiterte diese Desilylierung-Jodierung-Sequenz, da es vermutlich zur Bildung von Iodoniumsalzen kam, die unter den Reaktionsbedingungen ausfallen und sich so einer

Umsetzung entziehen.⁴⁷ Auch der Wechsel zu polaren Lösemitteln wie zum Beispiel DMF brachte leider keinen Erfolg.

Die beschriebene Synthese ist ein Beispiel für das in Schema 17a dargestellte Prinzip der Schützung einer reaktiven Position mit Platzhaltern. Alternativ kann man nach Schema 17b verfahren, also Bausteine aufgrund von Reaktivitätsunterschieden regioselektiv verknüpfen. Ein idealer Pyridinbaustein für eine selektive Kupplung an C-2 ist **30b**. Hier kann ausgenutzt werden, daß Chloraromaten in der Stille-Kupplung sehr träge bis gar nicht reagieren, während die Stille-Kupplung mit Bromaromaten ohne weiteres abläuft.³² Die oxidative Insertion des Palladiumkatalysators in eine Brom-Kohlenstoffbindung ist gegenüber der Insertion in eine Chlor-Kohlenstoffbindung bevorzugt.

30b kann in guten Ausbeuten aus 2-Amino-5-chloropyridin dargestellt werden.⁴⁸ Im Gegensatz zu **30a** findet der Halogen-Metallaustausch mit BuLi an **30b** selektiv an C-2 statt. Das chlorierte C-5 ist zu reaktionsträge, um die entsprechende Austauschreaktion einzugehen. Durch Abfangen des Anions mit TMSnCl konnte **47** generiert werden (Schema 21).^{14,49}



Schema 21: Kupplung zum chloresubstituierten Bipyridin **31b**.

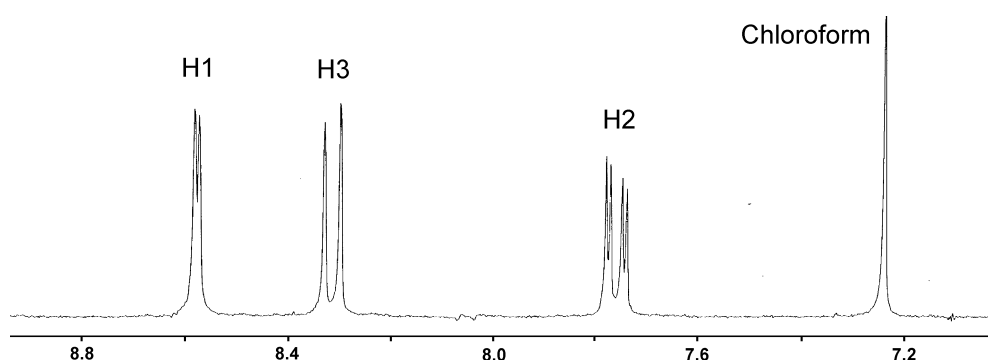
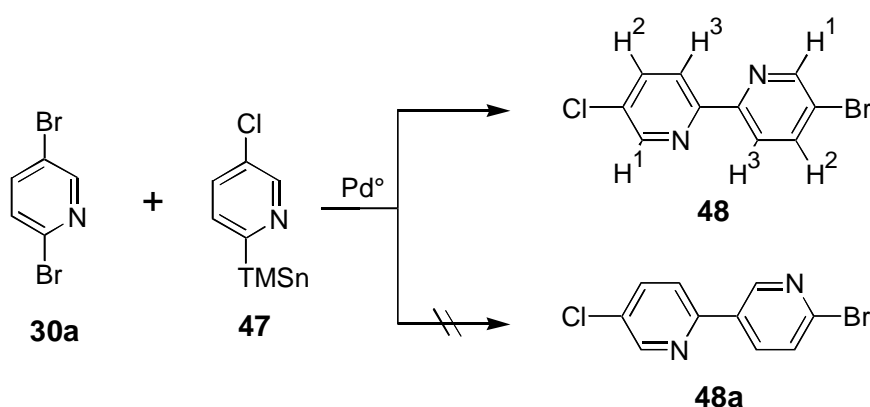


Abb. 6: Aromatische Region des ¹H-NMR-Spektrums von Bipyridin **31b**.

In einer Stille-Kreuzkupplung zwischen **30b** und **47** wurde wie erwartet selektiv das Bipyridin **31b** gebildet (Schema 21). Die Ausbeute betrug 68 %. In Abb. 6 ist der Aromatenbereich des ¹H-NMR-Spektrums von **31b** gezeigt. Das Auftreten von nur drei

Signalen in Kombination mit dem im Massenspektrum gefundenen Molpeak ist ein eindeutiger Strukturbeweis. Durch Auswertung der Kopplungskonstanten können die Signale den einzelnen Protonen zugeordnet werden. So kann nur für H2 ein Doppeldublett auftreten.

Bei **30a** ist C-2 im Gegensatz zur C-5 leichter nucleophil angreifbar.⁵⁰ Der oxidative Additionsschritt des Palladiumkatalysators könnte als nucleophiler Angriff interpretiert werden. Es war zu testen, ob sich aus diesen Gründen eine Verknüpfung selektiv am C-2 von **30a** bewerkstelligen läßt.



Schema 22: Kupplung zum unsymmetrisch substituierten Bipyridin **48**.

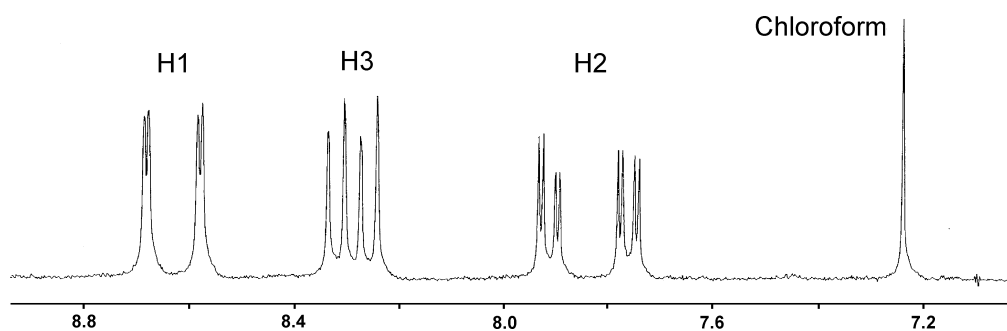
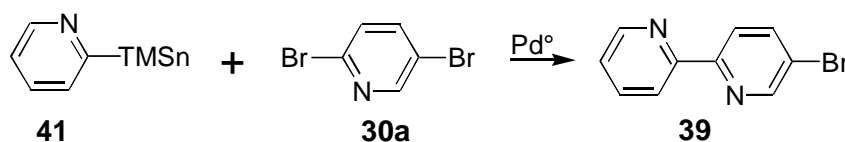


Abb. 7: Aromatische Region des ^1H -NMR-Spektrums von **48**.

Die Kupplung von **47** mit **30a** führte in einer Ausbeute von 67 % tatsächlich zum 2,2'-verknüpften Bipyridin **48** (Schema 22). Die aromatische Region seines ^1H -NMR-Spektrums ist in Abb. 7 gezeigt. Im Gegensatz zum Bipyridin **31b** wurden zwei Signalsätze detektiert. Die Alternative zur Bildung von **48** wäre die Bildung eines 2,3'-Bipyridins **48a** (Schema 22). Dieses hätte den gleichen Molpeak im Massenspektrum wäre auch mit dem ^1H -NMR-Spektrum vereinbar.

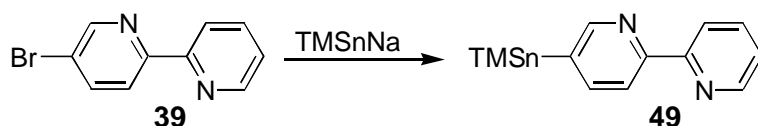
Die im Vorfeld angestellten Überlegungen zur Selektivität der Stille-Kupplung machen die Entstehung von **48** sehr wahrscheinlich. Wegen der Bedeutung der Selektivität dieser Kreuzkupplung sollte die Struktur von **48** durch ein zusätzliches Experiment untermauert werden. Dazu wurde zunächst **41**^{39,51} generiert und mit **30a** in einer Kreuzkupplungsreaktion umgesetzt (Schema 23). Das monobromierte Bipyridin **39** wurde in einer Ausbeute von 58 % erhalten, wobei durch Vergleich der NMR-Daten mit den Literaturdaten³¹ die Identität des Moleküls sichergestellt wurde. Die Entstehung von **39** beweist, daß die Kupplung selektiv am C-2 von **30a** stattfindet. In Anbetracht dieses Ergebnisses wird die Entstehung von **48** bei der Kupplung von **30a** mit **47** plausibel.



Schema 23: Testreaktion zur Selektivität der Stille-Kupplung von **41** mit **30a**.

Bei der Kupplung zu **39** (Schema 23) und **48** (Schema 22) wurde massenspektrometrisch jeweils noch das Homokupplungsprodukt **31a** (Schema 11) oder ein Isomeres als Nebenprodukt nachgewiesen. Bei der Reaktion von **30b** und **47** zu **31b** (Schema 21) wurde massenspektrometrisch verständlicherweise nur ein Produkt gefunden, weil dieses sowohl über die Kreuz-, als auch die Homokupplungsreaktion entsteht.

Die so hergestellten Bipyridine **31b** und **48** konnten weder mit lithiumorganischen Reagentien noch mit Natriumstannan funktionalisiert werden. Die Einführung einer TMSn-Gruppe mit Natriumstannan gelang nur bei der monobromierten Verbindung **39**, was wahrscheinlich auf eine etwas bessere Löslichkeit sowie auf den im Gegensatz zum Chlorsubstituenten etwas reaktiveren Bromsubstituenten zurückzuführen ist (Schema 24). Es sei hier angemerkt, daß sich Verbindung **49** problemlos auf Kieselgel säulen läßt.¹⁴



Schema 24: Stannylierung von **39**.

Die Fehlschläge beim Funktionalisieren der Verbindungen **31b** und **48** führten dazu, die Synthese der Macrocyklen über den Weg eines Bipyridingrundbausteins **K** einzustellen.