

4.3 Aufbau der Bipyridineinheit (E)

Es sollte nun versucht werden, ob der Aufbau der Bipyridineinheit auf einer fortgeschrittenen Stufe der Synthese möglich ist, wie das bereits in der retrosynthetischen Betrachtung (Schema 14 und 15) durch Verknüpfung zweier Bausteine **H** beschrieben wurde. Durch das Anheften löslichkeitsvermittelnder Seitenketten an die Bausteine **H** vor der Verknüpfung soll die Löslichkeit der so generierten Einheit **E** gewährleistet werden. Zur Kupplung der substituierten Pyridine **H** über C-2 sollen die in Abschn. 4.2 gesammelten Erfahrungen genutzt werden.

4.3.1 Darstellung von Pyridingrundbausteinen (J)

Zunächst sollte dem retrosynthetischen Konzept folgend ein Baustein **I** mit einem Pyridinbaustein **J** verknüpft werden (Schema 14 und 15). Dabei mußte ein Pyridin mit einer kupplungsaktiven Gruppe an C-5 erzeugt werden. Das gelang nach dem Verfahren von Parham⁴² und Bolm⁴³ analog zur Synthese von **43**. Die Methode wurde auch zur Einführung einer TMSn- (**50**) oder einer Boronsäurefunktionalität (**51**) genutzt (Schema 18 und Abb. 10).

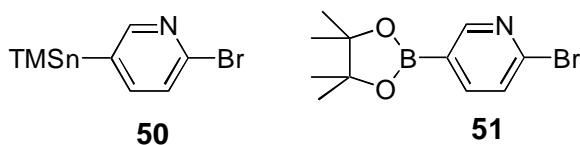


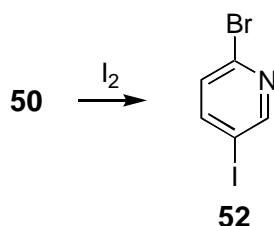
Abb. 10: Die Pyridine **50** und **51**.

Der fortschreitende Halogen-Metall-Austausch beim Versetzen von **30a** mit BuLi konnte leicht an der sich vertiefenden Rotfärbung der etherischen Lösung erkannt werden. Zum Abfangen des gebildeten Lithiopyridins **42** wurde je nach Zielstruktur Trimethylsilylchlorid¹⁴, Borsäureisopropylester⁵² oder TMSnCl⁵³ zugegeben. Die Ausbeuten bei diesen Reaktionen waren stark vom Zeitpunkt der Zugabe abhängig. Bei verfrühter Zugabe ist die Lithiierung noch nicht abgeschlossen und bei zu später Zugabe ist bereits ein Teil der lithiierten Pyridine kondensiert. Diese Nebenreaktion kann man sich ähnlich der Tschitschbabin-Reaktion als einen nucleophilen Angriff der lithiierten Form auf das C-2 eines weiteren Pyridins vorstellen.

Die Monometallierung an C-5 von **30a** kann dadurch erklärt werden, daß es bei Lokalisierung der negativen Ladung an C-5 zu keiner Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs kommt. Nach Parham et al wird zunächst an C-2 lithiiert und

dann mit einem weiteren Molekül in das thermodynamisch stabilere 5-Lithiopyridin **42** ummetalliert.⁴²

Die Umwandlung von **50** in **52**⁵⁴ gelang in guten Ausbeuten durch Zugabe von Iod (Schema 25).⁵⁵ Das dabei entstehende giftige TMSnI kann durch Behandlung mit einer gesättigten Lösung von Fluorid in ein unlösliches Polymer überführt und so leicht aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden.⁵⁶



Schema 25: Darstellung von **52**.

Destannylierungen/Iodierungen an Aromaten werden seit langem erfolgreich praktiziert. Dabei greift das Iod elektrophil am TMSn-substituierten Kohlenstoff an. Es sei hier erwähnt, dass eine Darstellung von **52** aus der TMS-substituierten Verbindung **43** nicht möglich ist.⁵⁷

Mit **50**, **51** und **52** standen drei für die angestrebte Verknüpfung geeignete Pyridine zur Verfügung. Dabei gelang die Synthese von **50** mit 86%, während **51** nur mit 57% erhalten werden konnte. Diese Tatsache, sowie die bereits mit der Stille-Kreuzkupplung gemachten Erfahrungen, ließen **50** als den für weitere Verknüpfungen geeigneteren Baustein erscheinen.

4.3.2 Synthese des Benzol-Grundbausteins (**I**)

Es wurde nun ein Benzolbaustein **I** benötigt, der für eine Kupplung der Pyridinderivate **J** zu Baustein **H** geeignet ist (Schema 15 und 16). Dazu sollte Baustein **I** zwei zu differenzierende kupplungsfähige Gruppen aufweisen. Die oxidative Addition des Palladiumkatalysators an eine Iod-Kohlenstoffbindung verläuft in der Regel sehr viel schneller als an eine Brom-Kohlenstoffbindung.³⁸ Baustein **61** (Abb. 8) erschien geeignet, um diese Selektivität für die Synthese auszunutzen.

Der Benzolbaustein **I** sollte Anknüpfungsstelle für die verschiedenen hydrophilen und hydrophoben löslichkeitsvermittelnden Seitenketten sein (Abschn. 2 und 4.6). An **61** können über Etherverknüpfungen verschiedene Seitenketten eingeführt werden. Als hydrophobe Seitenkette erschien die stark löslichkeitsvermittelnde Hexyloxymethylkette, die gegenüber

vielen Reaktionsbedingungen inert ist, gut geeignet. Außerdem sollten Schutzgruppen angeknüpft werden, die am fertigen Cyclus einen Austausch gegen andere Seitenketten ermöglichen (Abschn. 4.6). Die Wahl fiel auf die THP- und die MOM-Schutzgruppe.⁵⁸

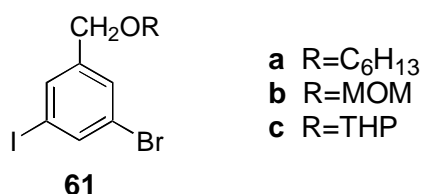
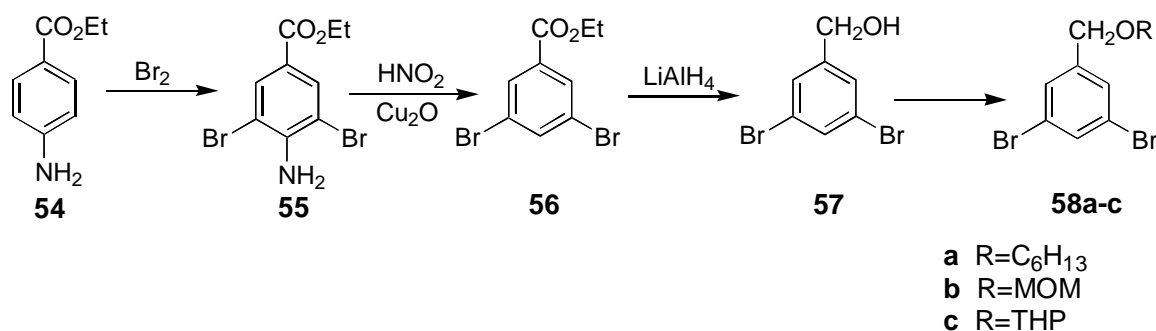


Abb. 8: Eckbaustein **61** (= Benzolbaustein **I**).

Die THP-Schutzgruppe ist sehr labil und lässt sich unter sauren Bedingungen leicht abspalten. Da diese Labilität jedoch mitunter auch zu einem ungewollten Verlust der Schutzgruppe führen kann, sollte parallel auch mit der etwas inerten MOM-Schutzgruppe gearbeitet werden. Die Synthesen von **61a-c** werden im folgenden beschrieben.

Durch Kernbromierung von **54** in Eisessig war **55** in großen Mengen zugänglich (Schema 26).⁵⁹ Die Reaktion ist leicht durchzuführen und verläuft mit hohen Ausbeuten. Die eindeutige Regiochemie kommt durch die dirigierende Wirkung sowohl der Aminogruppe als auch der Carbonsäureestergruppierung zustande.



Schema 26: Synthese von **58a-c**.

Anschließend wurde **55** in ein Diazoniumsalz überführt, welches dann zu einer Suspension von Kupfer(I)oxid in Ethanol gegeben wurde.⁶⁰ Das deaminierte Produkt **56** fällt dabei in hoher Reinheit an. Da die Reaktion von einer stürmischen Stickstoffentwicklung begleitet wird, ist der Endpunkt leicht zu erkennen.

Der angefallene Ester **56** konnte dann in zufriedenstellenden Ausbeuten mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **57** reduziert werden.⁶¹ Bei einmaliger Durchführung

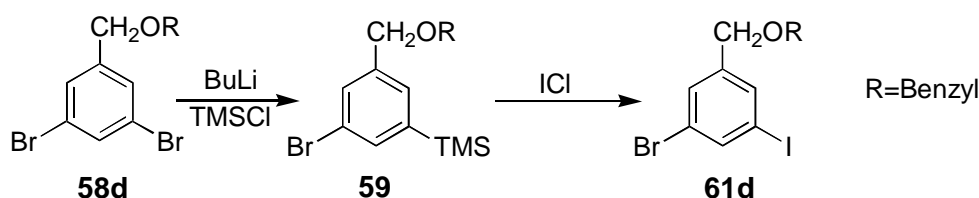
der dreistufigen Reaktionssequenz ausgehend von **54** konnten jeweils etwa 50-60 g des Alkohols **57** erhalten werden.

Für die Anknüpfung eines Hexylrestes wurde der Benzylalkohol **57** zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert und dann mit Hexylbromid unter Rückfluß gekocht. Das bei dieser nucleophilen Substitution anfallende Produkt konnte destillativ oder säulenchromatographisch aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden.

Die MOM-Schutzgruppe wurde über eine sauer katalysierte Umacetalisierung an DME eingeführt.⁶² Die Reaktion selber wird mit einem großen Überschuß DME durchgeführt, um das sich ausbildende Gleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. Die Isolation des Produktes **58b** erfolgt säulenchromatographisch.

Die THP-Schützung der Alkoholfunktionalität erfolgte mit para-Toluolsulfonsäure und Dihydropyran.⁶³ Dabei wird hier letztlich ein Vollacetal gebildet. Die Ausbeuten waren nahezu quantitativ, wobei sich das Produkt **58c** säulenchromatographisch sehr leicht aus dem Reaktionsgemisch abtrennen ließ.

Die so erhaltenen Bausteine **58a-c** wurden nun in **61a-c** überführt. Versuche zur Silylierung/Iodierung (Schema 27) an einem sehr ähnlichen Molekül **58d** führten zu großen Schwierigkeiten bei der Abtrennung der Produkte **59** und **61d**.⁵⁷ Das war auf die Ähnlichkeit der TMS-, Br- und I-Funktionalität zurückzuführen.

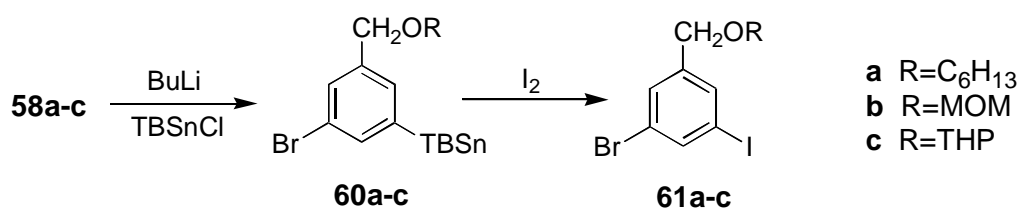


Schema 27: Silylierung/Iodierung des Eckbausteins **58d**.

Um diese Schwierigkeiten zu vermeiden, wurden die Verbindungen **58a-c** mit BuLi monolithiert und das generierte Anion mit TBSnCl abgefangen. Die Einführung eines voluminösen TBSn-Restes bewirkt einen großen Unterschied zum Edukt sowohl in den R_f -Werten, als auch in den Siedepunkten. Die TBSn-Verbindungen **60a-c** lassen sich deshalb leicht in hoher Reinheit darstellen. Die Überführung von **60a-c** in **61a-c** gelang quantitativ durch Zugabe von Iod (Schema 28).

Bei größeren Chargen wurde **60a-c** nicht isoliert, sondern gleich durch Zugabe von Iod in **61a-c** überführt. Dann war es zweckmäßig die Reaktionsmischung zur Abtrennung des

giftigen TBSn-Iodides destillativ aufzureinigen. Nicht umgesetzten Edukt **58a-c** konnte dann vom erhaltenen Rohprodukt jedoch nicht mehr abgetrennt werden.



Schema 28: Stannylierung/Iodierung.

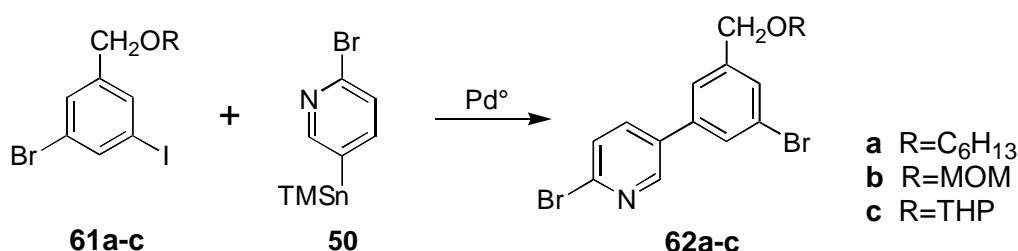
Alternativ ließ sich **61** durch Abfangen der monolithiierten Spezies mit Diiodethan darstellen.^{34c} Eine Lithiierung von Arylhalogenen mit BuLi gelingt wegen der besseren Stabilisierung des Arylanions gegenüber dem Alkylanion. Der Lithium-Halogen austausch selber ist reversibel. Versetzt man ein Phenylanion mit Diiodethan, so wird sich ein Gleichgewicht einstellen, in dem wenig lithiiertes Diiodethan und viel Phenyllithium vorliegt. Da jedoch lithiiertes Diiodethan unter Abspaltung von Lithiumiodid in das flüchtige Ethen übergeht, wird es ständig aus dem Gleichgewicht entfernt. Die Nachbildung führt schließlich zu einer vollständigen Iodierung des Phenyls. Diese Lithiierung/Iodierung wurde mit **58a** und **58c** durchgeführt. Wenn die Lithiierung des Phenylhalogenids **58** mit BuLi nicht vollständig gelang, enthielt das Produkt neben **61** noch etwas **58**. Das Vorliegen von **58** beeinflusst eine weitere Umsetzung jedoch nicht.

Ergänzend sei hier noch angeführt, daß der Baustein **61** auch aus der kommerziell erhältlichen 3-Brom-5-iodbenzoesäure dargestellt werden kann. Dabei wird die 3-Brom-5-iodbenzoesäure mit einer einmolaren Boranlösung in THF reduziert und dann der erhaltene Alkohol mit den oben beschriebenen Verfahren mit Seitenketten oder Schutzgruppen umgesetzt.¹⁴ Die 3-Brom-5-iodbenzoesäure ist jedoch sehr teuer, so daß diese Syntheseroute für die Bereitstellung der von uns benötigten Mengen nicht geeignet war.⁶⁴

Mit **61** stand ein idealer in großen Mengen erhältlicher Eckbaustein **J** für die selektive Anknüpfung eines Pyridins **I** zur Verfügung (Schema 15 und 16).

4.3.3 Verknüpfung der Bausteine

In der einfachen Kreuzkupplung von **50** mit **61a-c** können jeweils mehrere Produkte gebildet werden. So kann prinzipiell eine Kupplung von **50** an die jodierte oder die bromierte Position von **61a-c** erfolgen. Außerdem ist eine Reaktion zwischen zwei Molekülen **50** denkbar. Die drei möglichen Kombinationen führen zu Produkten, die Funktionalitäten für eine weitere Kreuzkupplung besitzen. Deshalb kann auch die Bildung von Oligomeren und Polymeren nicht ausgeschlossen werden. Nach der allgemeinen Erfahrung sind jedoch jodierte gegenüber bromierten Positionen in Kreuzkupplungsreaktionen aktiviert.³⁸ Das macht bei einer Kreuzkupplung von **50** und **61a-c** die Bildung von **62** sehr wahrscheinlich (Schema 29).



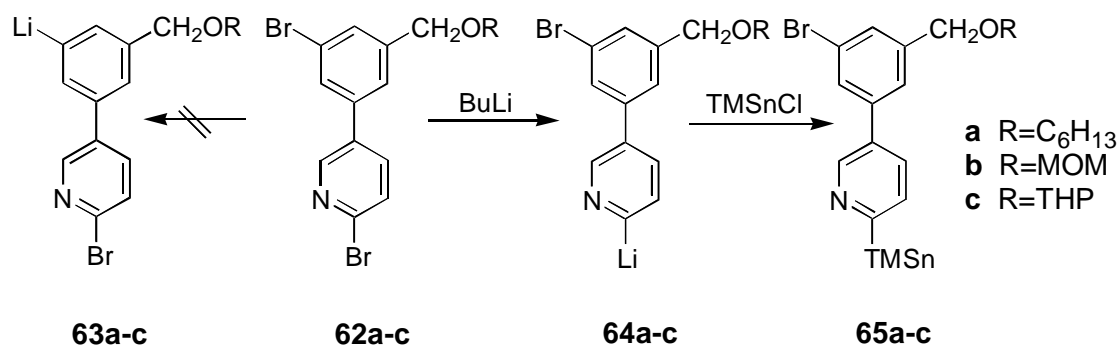
Schema 29: Kupplung von **61a-c** und **50**.

Die Eckbausteine **61a-c** wurden unter Stille-Bedingungen mit dem Pyridin **50** zur Reaktion gebracht. Aus dem gebildeten Rohprodukt konnten die Produkte **62a-c** als langsam kristallisierende gelbliche Öle isoliert werden. Ausbeuten von 55-59 % zeigen, daß die oxidative Insertion des Palladiums selektiv abläuft. Eine Vielzahl von in geringen Mengen anfallenden Nebenprodukten wurde nicht aufgeklärt. Das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **62a** ist in Abb. 9 gezeigt.

Eine gezielte Funktionalisierung von **62a-c** ist Voraussetzung für die Darstellung größerer Bausteine. Ein Halogen-Metall-Austausch an **62a-c** mit BuLi kann prinzipiell an zwei Positionen erfolgen. Da durch den Elektronenmangel des Pyridins die negative Ladung des Anions besser stabilisiert wird, würde man eine selektive Lithiierung am Pyridin erwarten. Durch Abfangen mit TMSnCl sollten dann die stannylierten Derivate **65a-c** zugänglich sein (Schema 30).

Um diese Prognose zu überprüfen, wurde eine etherische Lösung von **62a-c** bei -78°C mit einem Equivalent BuLi versetzt, worauf die Farbe sofort zu rot wechselte. Da das durch Hydrolyse von aus dem Reaktionsgemisch entnommenen Proben gebildete protonierte

Derivat einen von **62a-c** verschiedenen R_f -Wert besitzt, konnte der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch verfolgt werden. Bei Zugabe von TMSnCl zum gebildeten Anion erfolgt sofort ein Farbwechsel von rot nach hellorange oder rosa. Wegen der bekannten Hydrolyseempfindlichkeit von an C-2 TMSn-substituierten Pyridinen^{46a}, wurde ohne weitere Aufarbeitung das Lösemittel entfernt und der verbleibende Rückstand NMR-spektroskopisch untersucht.



Schema 30: Selektive Lithiierung von **62a-c**.

In Abb. 10 ist ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes **65a** eines typischen Reaktionsansatzes gezeigt. Im Gegensatz zum in Abb. 9 gezeigten Spektrum von **62a** ist eine Verschiebung der Signale für die aromatischen Protonen, sowie ein charakteristisches ein Signal für die TMSn-Gruppe Signal bei 0.25 ppm erkennen. Das Signal bei 0.25 besitzt das richtige Integralverhältnis für eine Monostannylierung. Es geht jedoch nicht hervor, an welcher Position stannyliert wurde.

Es war nicht möglich, das Rohprodukt **65a** durch Säulen über Kieselgel zu reinigen. Nach der Säule war die TMSn-Gruppe vollständig abgespalten. Der Einsatz kürzerer Säulen, sowie der Wechsel zu Aluminiumoxid brachte keine Veränderung. Man muß davon ausgehen, daß die Hydrolyse von **65a** sofort und vollständig abläuft.^{46a,65} Eine Reinigung durch Hochvakuumdestillation im Kugelrohrfen scheiterte, da sich Verbindung **65a** thermisch zersetzt.

Anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des nach der Säulenchromatographie erhaltenen Zersetzungsproduktes konnte hinreichend belegt werden, daß die Stannylierung selektiv an C-2 des Pyridins erfolgt war. Da mit den gängigen Methoden keine Reinigung und vollständige Charakterisierung möglich war, wurde der Entschluß gefaßt, für weitere Reaktionen das Rohprodukt **65a-c** einzusetzen.

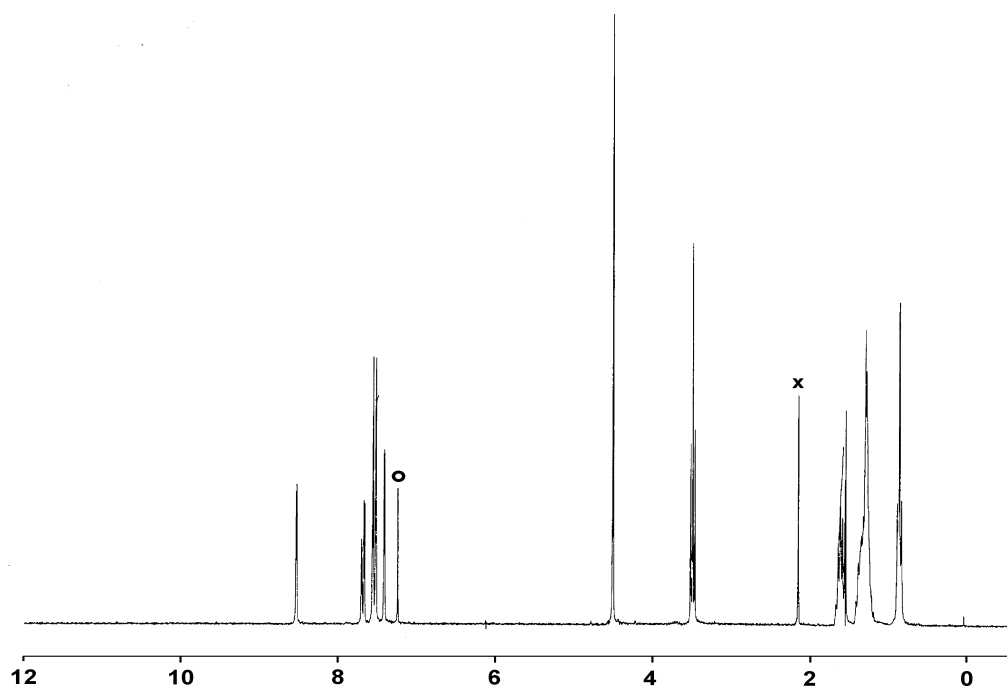


Abb. 9: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **62a** (o = Chloroform, x = Aceton).

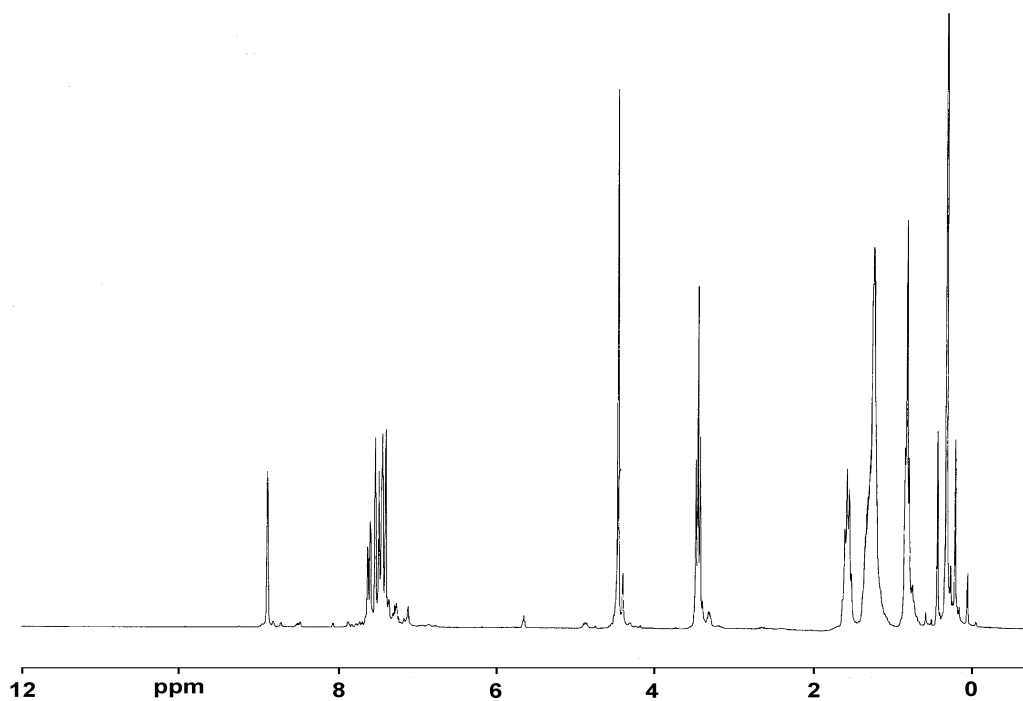
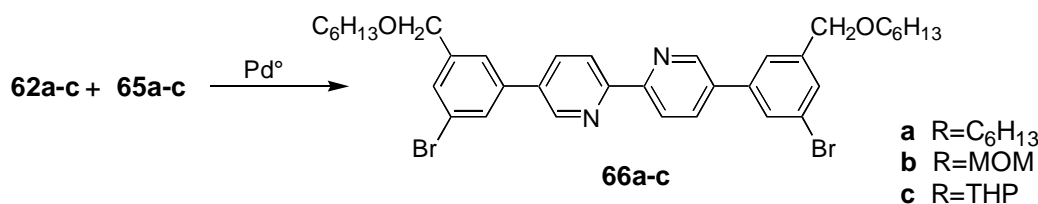


Abb. 10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes **65a** eines typischen Reaktionsansatzes.

Mit **62a-c** und **65a-c** waren zwei für die Generierung einer 2,2'-Bipyridineinheit geeignete Derivate synthetisiert worden. In Analogie zu den in Abschn. 4.2 beschriebenen Reaktionen sollte eine Kupplung von **62a-c** mit **65a-c** zum Bipyridinderivat **66a-c** führen (Schema 31). Voraussetzung dafür war eine selektive Kupplung am C-2 des Pyridins der Verbindung **62a-c**. Wie bei der Synthese der Bipyridine **39** und **48** gezeigt wurde, ist das C-2 bei Pyridinen in einer Stille-Kupplung gegenüber anderen Positionen stark aktiviert, sollte also bevorzugt kuppeln.



Schema 31: Aufbau der Bipyridineinheit.

Das durch Stille-Kreuzkupplung von **62a-c** und **65a-c** erhaltene Rohprodukt bestand hauptsächlich aus Bipyridinderivat **66a-c** und nicht umgesetzten **62a-c**. Die Ausbeuten an **66a-c** betragen 33-56%. Im Reaktionsgemisch konnten dünnenschichtchromatographisch mehrere Nebenprodukte detektiert werden. Es gelang jedoch nicht, diese eindeutig zu charakterisieren und zu quantifizieren. Man kann nur vermuten, daß es sich hier um Oligomere handelt.

Die Produkte **66a-c** selber fluoreszieren bei einer UV-Wellenlänge von 320 nm und sind deshalb leicht dünnenschichtchromatographisch zu identifizieren. Die ¹H-NMR Spektren zeigen die gleichen Signale, Kopplungsmuster und Integralverhältnisse wie die der Verbindungen **62a-c** (Abb. 11). Ein Unterschied tritt nur in den chemischen Verschiebungen der Signale auf. Wäre die Kupplung zu unsymmetrischen Produkten erfolgt, müßten weit mehr Signale auftreten. Diese Tatsache, sowie die massenspektrometrische Untersuchung und die Elementaranalyse belegen die Identität der Verbindungen **66a-c**.

Auf die beschriebene Weise konnten die Bipyridinderivate **66a-c** in Mengen von etwa 10 g hergestellt werden. Wegen der angeknüpften Seitenketten sind **66a-c** im Gegensatz zu den Bipyridinen **31a**, **31b**, und **48** besser löslich und stellen deswegen einen wichtigen Baustein für die Synthese der Macrocyclen dar. Es konnten keine gravierenden Einflüsse der Seitenketten auf die einzelnen Umsetzungen beobachtet werden, obwohl die isolierten Ausbeuten bei den MOM und THP geschützten Derivaten etwas geringer waren als bei den hexyloxymethylsubstituierten Verbindungen.

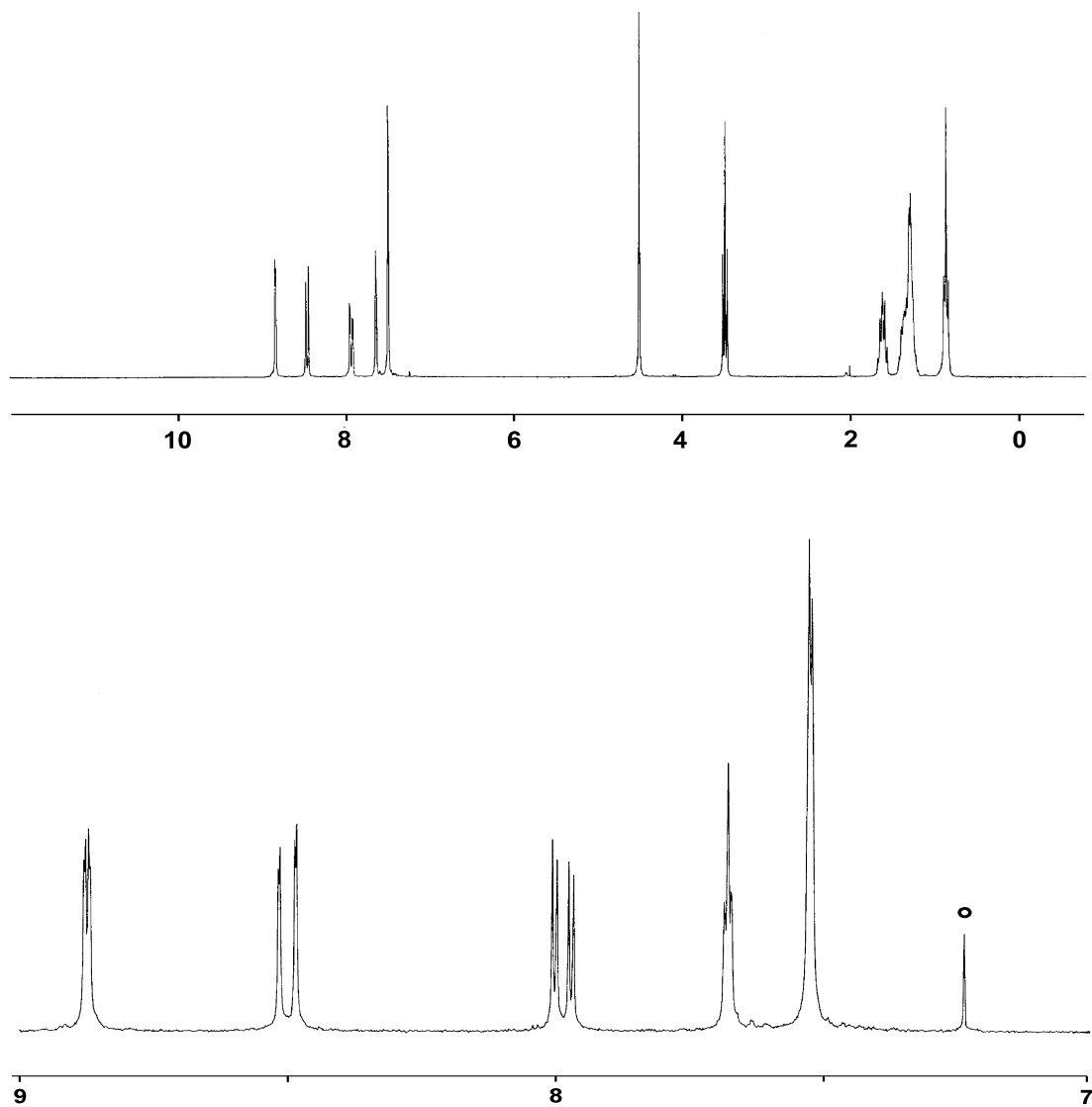


Abb. 11: oben $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **66a**, unten gespreizte Aromatenregion (o = Chloroform).