

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät

der Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Diplom-Chemikerin Daniela Pufky

aus Querfurt

Tag der mündlichen Prüfung:

3. Juni 2005

Kupfervermittelte oxidative Heterocyclisierungen

Gutachter: Prof. Dr. Manfred Döring
Prof. Dr. Peter Comba

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2002 bis März 2005 unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Manfred Döring im Forschungszentrum Karlsruhe am Institut für Technische Chemie, Bereich Chemisch-Physikalische Verfahren angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Manfred Döring danke ich für das interessante Thema, die persönliche Betreuung, die wertvollen Anregungen und Diskussionen sowie für die Bereitstellung ausgezeichnete Arbeitsbedingungen.

Zusammenfassung

Einfache und effiziente Synthesen neuartiger Heterocyclen sind von großem synthesechemischen Interesse. Kupfervermittelte oxidative Cyclisierungsreaktionen bieten eine elegante Möglichkeit zur Knüpfung von Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen und ermöglichen somit den Zugang zu zahlreichen stickstoffhaltigen Heterocyclen.

Eine Reihe verschiedener heterocyclisch substituierter Hydrazone (**1** und **3**) wurden kupferassistent zu den entsprechenden 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyridinen **2** und 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxalinen **4** oxidiert. Durch Einführung unterschiedlicher Funktionalitäten in das Substratmolekül wurde eine breite Produktvielfalt erhalten.

Am Beispiel der Verbindung **5** wurde außerdem gezeigt, dass auch 3-Aminoacrylate in einer Zweielektronen-Oxidation mittels stöchiometrischer Mengen an Kupfer(II)-chlorid zu Imidazo[1,5-*a*]pyridin-2*H*-ylidenen (**6**) reagieren.

Bei der kupferassistenten Umsetzung der heterocyclischen Aldimine (**10** und **13**) von 1-Pyridin-2-ylethanamin (**9a**) sowie 1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanamin (**9b**) wurden neben den Imidazo[1,5-*a*]pyridinen **11** und **14** auch heterocyclisch substituierte Pyridine (**12** und **15**) gebildet. Diese entstehen in der Koordinationssphäre des Kupfers durch aufeinanderfolgende Sequenzen von Oxidations- und [4+2]-Cycloadditionsreaktionen zweier Aldiminmoleküle. Durch Einsatz des 1-Pyridin-2-ylpropanamins (**9c**) im Substratmolekül wurde zudem die Bildung des 1,4-Diazatricyclo-[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ens **18** beobachtet, dessen tricyclische Grundstruktur bisher noch nicht beschrieben wurde. Die exakte Analyse sowie Strukturuntersuchungen an Kupferkomplexen führten zu Mechanismusvorschlägen.

Einige der dargestellten Pyridinderivate wurden pharmakologisch untersucht und wiesen zytostatische Wirkung auf. Dabei stellten sich **12a** sowie die Platin(II)-Komplexe **23** und **24** als besonders wirksam gegenüber einzelnen Tumorzelllinien heraus.

In Anlehnung an den postulierten Reaktionsmechanismus der Pyridinbildung wurde die kupferassistenten Umsetzung von heterocyclisch substituierten Aldiminen mit verschiedenen Dienophilen untersucht. Bei der Reaktion mit Dimethylacetylendicarboxylat, 1,4-Naphthochinon und 1,4-Benzochinon erhielt man Produkte, die infolge oxidativer [3+2]-Cycloadditionsreaktionen entstanden. Die 2*H*-Pyrrole (**25**), Isoindol-4,9-diole (**29**) und Benzo[*f*]isoindol-4,9-diole (**30**) konnten zudem auch kupferkatalysiert in Gegenwart von Luftsauerstoff selektiv und in guten Ausbeuten erhalten werden.

Abstract

Most interesting are versatile and widely applicable methods for the synthesis of new heterocyclic compounds. In copper-mediated cyclization reactions C-N bond formations can be achieved that result in a variety of nitrogen-containing heterocycles.

A series of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridines **2** and 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxalines **4** have been prepared by copper-assisted oxidative cyclizations of heterocyclic hydrazones (**1**, **3**). In addition, conversion of numerous substrates demonstrated the general applicability of this method.

3-Aminoacrylates **5** can also be oxidized by stoichiometric amounts of copper(II)chloride, leading to the formation of imidazo[1,5-*a*]pyridine-2*H*-ylidens (**6**). In this context, substrate transformation occurs by two sequential one-electron oxidations.

Heterocyclic aldimines (**10**, **13**) from 1-pyridine-2-ylethanamine (**9a**) and 1-(1-methyl-1*H*-imidazole-2-yl)ethanamine (**9b**) react in the presence of two equivalents of copper(II)-chloride to imidazo[1,5-*a*]pyridines (**11**, **14**) as well as to heterocyclic substituted pyridines (**12**, **15**). The latter are formed by oxidative [4+2]-cycloaddition reactions of two aldimines in the coordination sphere of copper. Besides, a 1,4-diazatricyclo-[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ene (**18**) was obtained, which represents a novel class of compounds. Its formation strongly depends on the substitution pattern of the substrate and is realized by reaction of the aldimine (**16**) from 1-pyridine-2-ylpropanamine (**9c**). A reaction mechanism was presented together with isolated and characterized copper complexes, which confirm this scheme.

Some of the pyridine derivatives have been tested for their pharmacological activity and show considerable effects. Compound **12a** as well as the platin(II)compounds **23** and **24** were found to be most effective against several tumors.

In order to investigate the reaction mechanism of the formation of the pyridine derivatives from heterocyclic aldimines, namely, a copper-mediated Diels-Alder reaction, the reactivity of suitable dienophiles was tested in oxidative cyclization reactions. Copper-assisted transformations of aldimines with dimethylacetylenedicarboxylate, 1,4-naphthochinone, and 1,4-benzochinone yielded five-ring heterocycles via oxidative [3+2]-cycloadditions. The isolated 2*H*-pyrroles (**25**), isoindole-4,9-diols (**29**) and benzo[*f*]isoindole-4,9-diols (**30**) are feasible even under catalytic conditions. In the presence of catalytic amounts of copper(II)chloride and oxygen from air, the products can be obtained selectively and in good yields.

Wissenschaftliche Arbeiten

Im Zusammenhang mit der hier vorliegenden Arbeit sind folgende wissenschaftliche Arbeiten entstanden:

- *Copper-mediated cyclization and oxygenation of heterocyclic aldimines*, M. Doering, D. Pufky, M. Ciesielski, O. Walter, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, 96, 125
- *Nickel(I) complexes as single-site catalysts for the dimerization of α -olefines*, M. E. Bluhm, C. Folli, M. Kröger, D. Pufky, O. Walter, M. Döring, *Organometallics* im Druck
- *A convenient new synthesis of fused 1,2,4-triazoles: the oxidation of heterocyclic hydrazones using copper dichloride*, M. Ciesielski, D. Pufky, M. Döring, *Tetrahedron* im Druck
- *Verfahren zur kupfervermittelten Herstellung von heterocyclisch substituierten Pyridinen*, M. Döring, M. Ciesielski, D. Pufky, zum Patent eingereicht
- *Verfahren zur kupferassistierten und -katalysierten Herstellung von heterocyclisch substituierten 2H-Pyrrolen und Isoindolen*, M. Döring, D. Pufky, zum Patent eingereicht
- *Kupfervermittelte oxidative Cyclisierung von heterocyclisch substituierten Aldiminen*, D. Pufky, M. Ciesielski, M. Döring, in Vorbereitung

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ber.	berechnet
Chin	2-Chinolyl
DEPT	Distortionless Enhanced by Polarisation Transfer
DMAD	Dimethylacetylendicarboxylat
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	Elektrospray Ionisation
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
Hy	Hydroxy
Imim	Imidazo[1,5- <i>a</i>]imidazolyl
IR	Infrarot
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
M	Molar, Molare Masse
Me	Methyl
MeIm	1-Methyl-2-imidazolyl
MeO	Methoxy
MHz	Mega Hertz
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanz
n-Pr	n-Propyl
OAc	Acetat
Ph	Phenyl
pTol	p-Tolyl
Pyr	2-Pyridyl
Pyr*	4-Pyridyl
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TEA	Triethylamin
Thio	2-Thiophenyl
TrIm	1-Trityl-4-imidazolyl
Zers.	Zersetzung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Aufgabenstellung	1
1.1. Kupfer in der organischen Synthese	1
1.2. Sauerstoffaktivierung durch Kupferproteine und biomimetische Synthesen	3
1.3. Aufgabenstellung	11
2. Ergebnisse und Diskussion	13
2.1. Kupferassistierte oxidative Ringbildung heterocyclisch substituierter Substrate	13
2.1.1. <i>N</i> -überbrückte 1,2,4-Triazole aus heterocyclischen Hydrazonen	13
2.1.2. Umsetzung des heterocyclisch substituierten 3-Aminoacrylats 7	15
2.1.3. Umsetzungen von heterocyclisch substituierten Aminen und Harnstoffderivaten	18
2.2. Kupferassistierte Oxidation heterocyclisch substituierter Aldimine - Synthese 2,4,6-substituierter Pyridine	20
2.2.1. Darstellung trisubstituierter Pyridine	22
2.2.2. Darstellung des 3,5-Dimethylpyridins 17 und des Diazatricyclo-oct-3-ens 18	28
2.2.3. Diskussion des postulierten Reaktionsmechanismus	35
2.3. Pharmakologische Untersuchungen heterocyclisch substituierter Pyridine und deren Platin(II)-Verbindungen	45
2.3.1. Synthese und Struktur der Platin(II)-Komplexe des Terpyridins 12a	46
2.3.2. Pharmakologische Untersuchungen	50
2.4. Kupfervermittelte oxidative [3+2]-Cycloadditionsreaktionen heterocyclisch substituierter Aldimine	51
2.4.1. Kupferassistierte [3+2]-Cycloadditionsreaktionen	52
2.4.2. Kupferkatalysierte [3+2]-Cycloadditionsreaktionen	58
3. Zusammenfassung	65
4. Experimenteller Teil	70
4.1. Analysemethoden	70
4.2. Lösungsmittel und Reagenzien	71

4.3. Beschreibung der Versuche	72
4.3.1. Kupferassistierte Umsetzung der Hydrazone 1 – Synthese der 1,2,4-Triazolo[4,3- <i>a</i>]pyridine 2	72
4.3.2. Synthese des 3-Aminoacrylats 5	73
4.3.3. Kupferassistierte Umsetzung von 5 – Synthese des Imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3(2 <i>H</i>)-ylidens 6	74
4.3.4. Synthese des Amins 7	74
4.3.5. Synthese der Amine 9	75
4.3.6. Synthese der Schiffschen Basen 10	76
4.3.7. Kupferassistierte Umsetzung der Schiffschen Basen 10 – Synthese der Imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridine 11 und 2,2':4',2''-Terpyridine 12	78
4.3.8. Synthese der Schiffschen Base 13	83
4.3.9. Kupferassistierte Umsetzung der Schiffschen Base 13 – Synthese des Imidazo[1,5- <i>a</i>]imidazols 14 und Pyridins 15	84
4.3.10. Synthese der Schiffschen Base 16	85
4.3.11. Kupferassistierte Umsetzung der Schiffschen Base 16 – Synthese des 3',5'-Dimethyl-2,2':4',2''-terpyridins 17 und Diazatri-cyclo[3.2.1.0 ^{2,7}]oct-3-ens 18	85
4.3.12. Synthese der Kupfer(II)-Komplexe 19 – 22 und 31	86
4.3.13. Synthese der Platin(II)-Komplexe 23 und 24	88
4.3.14. Kupferassistierte Umsetzung von Schiffschen Basen mit DMAD – Synthese der 2 <i>H</i> -Pyrrol-3,4-dicarboxylate 25	89
4.3.15. Synthese der Schiffschen Basen 26 und 28	92
4.3.16. Kupferassistierte Umsetzung von Schiffschen Basen mit 1,4-Benzochinon – Synthese der Isoindol-4,9-diole 29	92
4.3.17. Kupferassistierte Umsetzung von Schiffschen Basen mit 1,4-Naphthochinon – Synthese der Benzo[<i>f</i>]isoindol-4,9-diole 30	93
4.3.18. Kupferkatalysierte Umsetzung von Schiffschen Basen mit DMAD – Synthese der 2 <i>H</i> -Pyrrol-3,4-dicarboxylate 25	94
4.3.19. Kupferkatalysierte Umsetzung von Schiffschen Basen mit 1,4-Benzochinon – Synthese der Isoindol-4,9-diole 29	96
4.3.20. Kupferkatalysierte Umsetzung von Schiffschen Basen mit 1,4-Naphthochinon – Synthese der Benzo[<i>f</i>]isoindol-4,9-diole 30	97

5. Literaturverzeichnis	100
--------------------------------	-----

6. Anhang

6.1. Formelverzeichnis	106
------------------------	-----

6.2. Kristallographische Daten	110
--------------------------------	-----

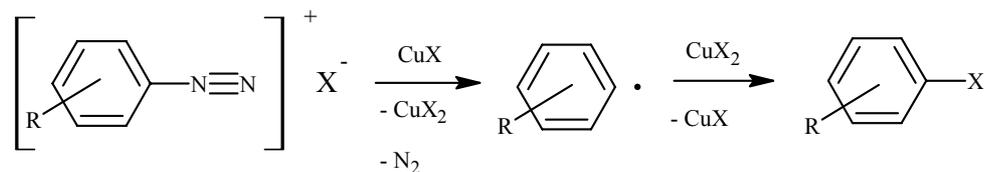
Dank

Selbständigkeitserklärung

1. Einleitung und Aufgabenstellung

1.1. Kupfer in der organischen Synthese

Kupfer spielt in der präparativen organischen Chemie eine wichtige Rolle. Vor allem in Reaktionen zur C-C- und C-X-Bindungsknüpfung sind neben Lithium- und Magnesiumorganischen Verbindungen Kupferorganyle weit verbreitet. Eine sehr bekannte Reaktion, die Kupferzwischenstufen durchläuft, ist die Sandmeyer-Reaktion (Abb. 1.1.1). Kupfer(I)-Salze katalysieren hierbei den Austausch der Aminogruppen aromatischer Amine nach der Überführung in ein Diazonium-Salz gegen Halogen- oder Pseudohalogenfunktionen.^[1, 2] Die Umsetzung verläuft über ein Arylradikal, das aus der eingesetzten Diazonium-Verbindung unter reduktiver Abspaltung von Stickstoff bei gleichzeitiger Oxidation von Kupfer(I) zu Kupfer(II) entsteht.



X = Halogen, Pseudohalogen, OH

Abb. 1.1.1: Sandmeyer-Reaktion.

Aufgrund ihrer Reaktivität und ihrer vielseitigen Anwendbarkeit findet man Kupferverbindungen sehr häufig in redoxchemischen Prozessen.^[3] An den Reaktionen sind vorwiegend Kupfer(I)/Kupfer(II)-Metallzentren beteiligt, doch in der Literatur sind auch einige wenige Beispiele von Kupfer(III)-Intermediaten beschrieben.^[4, 5]

Innerhalb der Synthesechemie erlangten oxidative Kupplungsreaktionen aktivierter Alkine eine überaus wichtige Bedeutung. Diese Reaktionen sind schon seit über 100 Jahren bekannt. Neben der von Glaser entwickelten kupfervermittelten Dimerisierung terminaler Alkine (Glaser-Kupplung) ist die oxidative intermolekulare Heterokupplung terminaler Alkine und Halogenalkine (Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung) ein sehr häufig verwendetes System (Abb. 1.1.2).^[6] In Analogie dazu existieren auch oxidative Kupplungsreaktionen aromatischer Systeme. Ein Beispiel ist die Ullmann-Reaktion, bei der durch Kupfer oder Kupferbronze

Arylhalogenide, insbesondere Aryliodide, unter Bildung von Kupferhalogeniden zu Biarylen gekuppelt werden (Abb. 1.1.2).^[1]

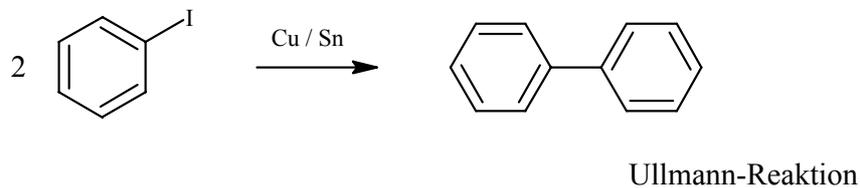
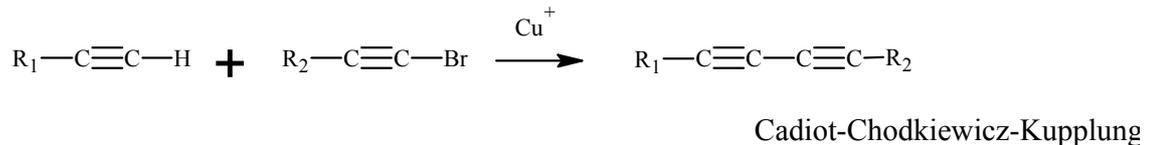
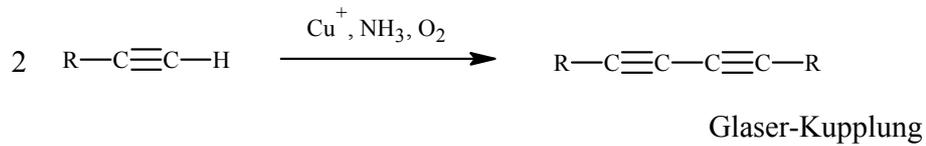


Abb. 1.1.2: Kupfervermittelte oxidative Kupplungsreaktionen.

Von besonderer Bedeutung sind zudem Organokupfer(I)-Verbindungen, die sogenannten Cuprate. Die aus Organolithiumverbindungen entstehenden reaktiven Reagenzien des Strukturtyps R-Cu bzw. R₂Cu-Li (Abb. 1.1.3) finden in einer Vielzahl von Reaktionen Verwendung. Dazu zählen insbesondere nukleophile Substitutionsreaktionen von Halogeniden und Allylacetaten, Additionen an Alkinen und α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen und die Darstellung von Ketonen aus Säurechloriden.^[7, 8]

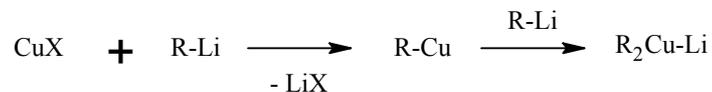


Abb. 1.1.3: Darstellung von Cupraten aus Kupfer(I)-Salzen und Organolithiumverbindungen.

Die Reihe der ursprünglich durch stöchiometrische Umsetzung der Kupferreagenzien durchgeführten Reaktionen wurde durch katalytische Variationen ergänzt. Beschrieben sind z. B. die kupferkatalysierte Umsetzung von Alkinen in Anlehnung an die Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung^[9] sowie die kupferkatalysierte 1,4-Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Ester.^[8] In neuerer Zeit stehen außerdem regio- und stereoselektive Syn-

thesen mittels geeigneter Kupferreagenzien im Mittelpunkt des Interesses. So werden z. B. chirale Cuprate in stereoselektiven Synthesen mit geeigneten Substraten in Propargylepoxide umgewandelt, die in Gegenwart von Silber- und Goldsalzen enantioselektiv zu 2,5-Dihydrofuranen cyclisieren.^[10] Zudem wurde am Beispiel der kupfer(I)-katalysierten allylischen Oxidation von Cyclohexen mit *tert*-Butylperbenzoat zu Cyclohexenylbenzoat^[11] sowie der kupfer(II)-katalysierten Mukaiyama-Aldoladdition von Ketenthioacetalen und Methylpyruvaten unter Bildung des β -Hydroxyketons^[12] die breite Anwendbarkeit chiraler Kupferkomplexe in effizienten enantio- und diastereoselektiven Umsetzungen aufgezeigt.

1.2. Sauerstoffaktivierung durch Kupferproteine und biomimetische Synthesen

Robinson^[13] begründete 1917 mit der ersten eindrucksvollen Totalsynthese des Alkaloids (\pm)-Tropinon den Begriff der „biomimetischen Synthesen“. Van Tamelen definierte später die biomimetische Synthese als eine bestimmte Reaktion oder Reaktionssequenz, die einem biologischen Reaktionspfad nachahmt.^[14] Doch erfolgreiche Naturstoffsynthesen waren lange auf biochemische Prozesse mit geringer Enzymbeteiligung begrenzt, da die Nachbildung der in den natürlichen Reaktionen als Katalysator wirkenden Enzyme schwierig zu realisieren ist. Neuste Entwicklungen zielen deshalb darauf ab, die Funktion der Enzyme auf molekulare Katalysatoren zu übertragen, um selektive Umsetzungen zu katalysieren.^[15] Darüber hinaus sollen nicht nur die der Natur nachgebildeten Syntheseschemata imitiert werden, sondern diese auch auf weitere Reaktionen übertragen werden. Die so nach dem Vorbild der Natur entwickelten Syntheserouten können einen eleganten Zugang zu neuartigen Reaktionswegen oder komplizierten organischen Molekülen darstellen.

Eine Inspiration für den Chemiker sind unter anderem in der Natur vorkommende Prozesse, bei denen der reaktionsträge Luftsauerstoff durch Metalloenzyme aktiviert wird und selektiv Oxidationsreaktionen durchgeführt werden.^[16] Elementarer Sauerstoff ist entsprechend seiner Stellung im Periodensystem und der resultierenden Elektronegativität ein starkes Oxidationsmittel. Aufgrund des Triplettgrundzustands des O₂-Moleküls reagieren viele Substanzen jedoch sehr gehemmt mit Disauerstoff und benötigen für die exotherme Reaktion eine ausreichende Aktivierung.^[17] Der Transport, die Aktivierung und die Umsetzung von

Sauerstoff werden in natürlichen Prozessen oft von eisen- und kupferhaltigen Metalloenzymen realisiert. Kupfer ist als Bestandteil von Enzymen unter anderem über die Cytochrom-c-Oxidase an der oxidativen Phosphorylierung, über die Lysyl-Oxidase an der Vernetzung von Elastin und Collagen und über die Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase an der Umwandlung von freien Radikalen zu Sauerstoff und Wasserstoffperoxid beteiligt.^[17] In diesem Zusammenhang werden Metall-Oxo- und Metall-Peroxo-Spezies als reaktive Intermediate diskutiert, die in kupferhaltigen Enzymen oftmals neben mononuklearen Metallkomplexen als Dikupfer(μ - η^2 : η^2 -peroxo)- und Dikupfer(μ -oxo)-Komplexe vorliegen.^[17-20]

In der Biologie auftretende Kupferzentren werden hinsichtlich ihrer strukturellen und spektroskopischen Eigenschaften in drei verschiedene Typen unterteilt, welche zum Teil nebeneinander in einem Protein vorliegen können (Abb. 1.2.1). Man unterscheidet das „blaue“ Kupferzentrum (Typ 1), mit der Struktur eines drei- oder vierfach koordinierten verzerrten Polyeders, das normale „nichtblaue“ quadratisch-planar angeordnete (Typ 2) und das zweikernige, meist verbrückte Kupferzentrum (Typ 3). In den letzten Jahren wurden allerdings Kupfertypen gefunden, die im klassischen Schema nicht erfasst sind und zu denen unter anderem Typ 2/Typ 3 Kupfertrimere und dimere Kupfer(I)/Kupfer(II)-Spezies gehören.^[21]

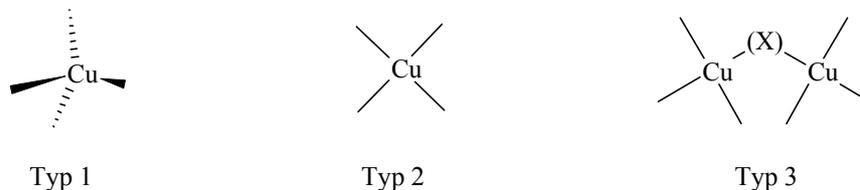


Abb. 1.2.1: Klassische Einteilung der verschiedenen Kupferzentren in Proteinen.

Zu den gekoppelten, zweikernigen Kupferproteinen zählt das Hämocyanin, ein hochmolekularer, proteinassoziierter Sauerstoffüberträger, der in zahlreichen Arten wirbelloser Tiere vorkommt.^[17, 22, 23] Dieser Blutfarbstoff besitzt die gleiche Aufgabe wie das eisenhaltige Hämoglobin der Wirbeltiere. Hämocyanin ist jedoch eisenfrei und enthält stattdessen Kupfer. Die strukturellen Eigenschaften bezüglich des metallhaltigen, aktiven Zentrums des Proteins wurden eingehend untersucht.^[24, 25] Als Sauerstoffverbindung, dem Oxyhämocyanin, ist das Enzym blau gefärbt. Wie aus der Festkörperstruktur hervorgeht, ist der Sauerstoff peroxidisch in einer side-on-verbrückten μ - η^2 : η^2 -Form zwischen zwei

Kupfer(II)-Ionen im Abstand von 3.6 Å gebunden (Abb. 1.2.2). An den Kupferionen koordinieren zudem jeweils drei Histidinreste, die am Proteingerüst verankert sind. Das farblose, sauerstofffreie Desoxyhämocyanin besteht aus zwei koordinativ ungesättigten Kupfer(I)-Ionen, die zueinander benachbart und über entsprechende Histidinreste am Protein gebunden sind.

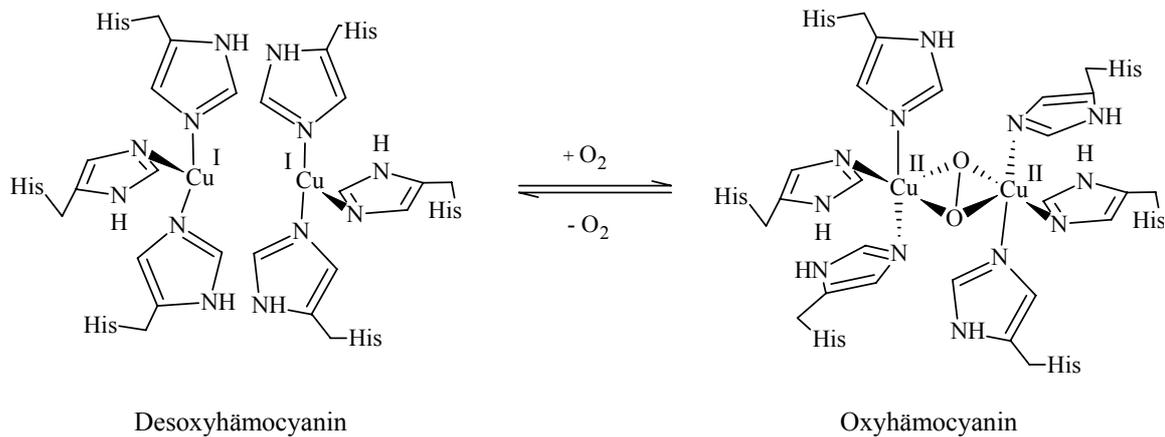


Abb. 1.2.2: Schematische Darstellung der katalytischen Reaktion des Kupferproteins Hämocyanin.

Ein weiteres, bedeutendes kupferhaltiges biologisches System ist die Galactose-Oxidase (GO). Die aus parasitischen Pilzen isolierte Galactose-Oxidase katalysiert die Umwandlung des Galactose-Alkohols zum entsprechenden Aldehyd unter gleichzeitiger Zweielektronen-Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid (Abb. 1.2.3).^[26, 27]

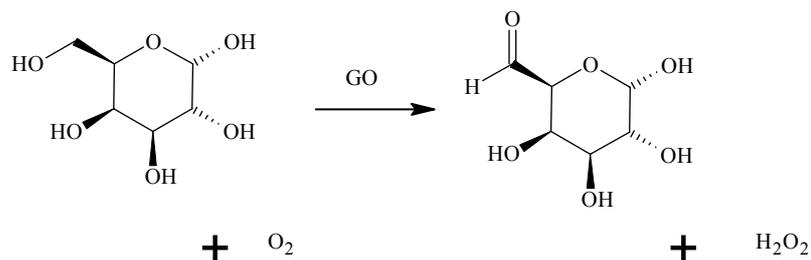


Abb. 1.2.3: Schematische Darstellung der katalytischen Reaktion der Galactose-Oxidase (GO).

Wie in Abb. 1.2.4 ersichtlich, besteht das aktive Zentrum aus einem „nichtblauen“ einzelnen Kupfer(II)-Zentrum, welches ein Elektron bereitstellen kann.^[28] Die Zweielektronen-Reduktion wird mit Hilfe einer zusätzlichen redoxaktiven funktionellen Gruppe realisiert. Dieser organische Redox-Cofaktor wird dem Tyr272-Rest zugeordnet. Aufgrund der

antiferromagnetischen Kopplung des Proteinradikals mit dem Kupferion beobachtet man eine diamagnetische Kupfer(II)-Spezies, deren Existenz anhand von EPR-Spektren nachgewiesen werden konnte.^[26]

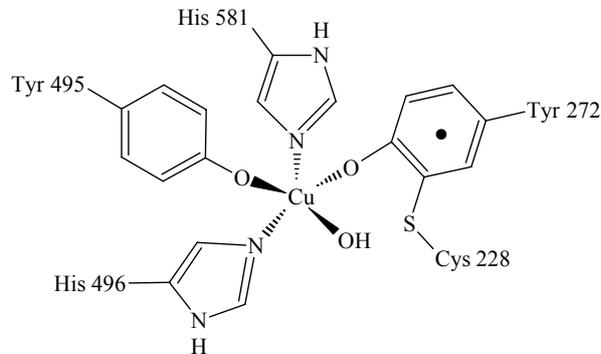


Abb. 2.1.4: Aktives Zentrum der Galactose-Oxidase.

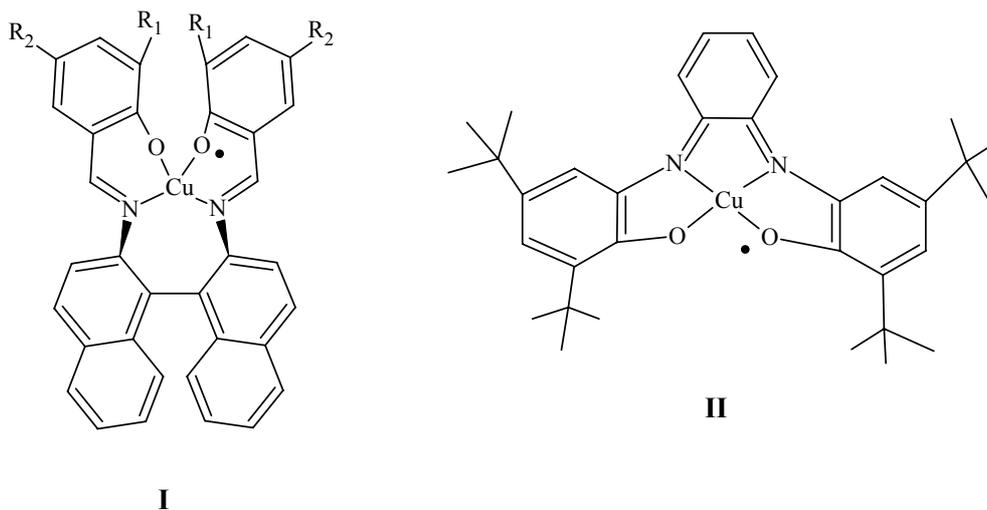


Abb. 1.2.5: Modellverbindungen der Galactose-Oxidase – Katalysatoren für die aerobe Oxidation von Alkoholen.

Es wurde mehrfach versucht, molekulare Kupferkomplexe als komplexchemische Modellsysteme der Galactose-Oxidase nachzuempfinden. Stack et al.^[29, 30] beschreibt verzerrt tetraedrische, einkernige Kupfer(II)-Komplexe mit vierzähligen Salicylaldiminliganden, deren Reaktivität jedoch auf die Umsetzung benzylicher und allylischer Alkohole beschränkt ist (Abb. 1.2.5, I). Die von Wieghardt et al.^[31-33] untersuchten einkernigen und auch zweikernigen radikalischen Kupfer(II)-Komplexe katalysieren sowohl die aerobe Oxidation verschiedener primärer Alkohole zu Aldehyden als auch die Umsetzung

sekundärer Alkohole zu 1,2-Diglycolen unter Bildung von Wasserstoffperoxid als Reduktionsprodukt (Abb. 1.2.5, II).

Ein Großteil der in der Natur vorkommenden Kupferenzyme beinhalten Multikupferzentren. Der Strukturtyp des dreikernigen Kupferclusters in Verbindung mit einem weiteren Kupferion findet sich unter anderem in der Laccase, Ascorbat-Oxidase sowie dem Caeruloplasmin wieder. Aufgrund der strukturellen Eigenschaften der aktiven Zentren können in Redoxprozessen gleichzeitig mehrere Elektronen übertragen werden. Die Enzyme sind somit in der Lage, in einer Vierelektronen-Reduktion Sauerstoff zu Wasser umzuwandeln mit einer gleichzeitig ablaufenden Sequenz von vier Einelektronen-Oxidationen des Substrats.^[21, 22]

Auch physiologisch relevante Heterocyclisierungsreaktionen werden von mehrkernigen Kupferenzymen, wie der Phenoxazinon-Synthase oder der Sulochrin- und der Dihydrogeodin-Oxidase, katalysiert.^[21, 34] Letztere wurden aus Pilzen isoliert und oxidieren das Substrat, Sulochrin bzw. Dihydrogeodin, in einer Zweielektronen-Oxidation zu (\pm)-Bisdechlorgeodin bzw. (+)-Geodin mit gleichzeitiger Reduktion von Sauerstoff zu Wasser (Abb. 1.2.6). Diese Multikupfer-Oxidase besitzen ein molekulares Gewicht von 128–157 kDa und bestehen aus dimeren Kupfereinheiten. Ob die Substratoxidation durch zwei Elektronen oder durch zwei aufeinanderfolgende Einelektronen-Übergänge erfolgt, konnte bis heute nicht vollständig geklärt werden.

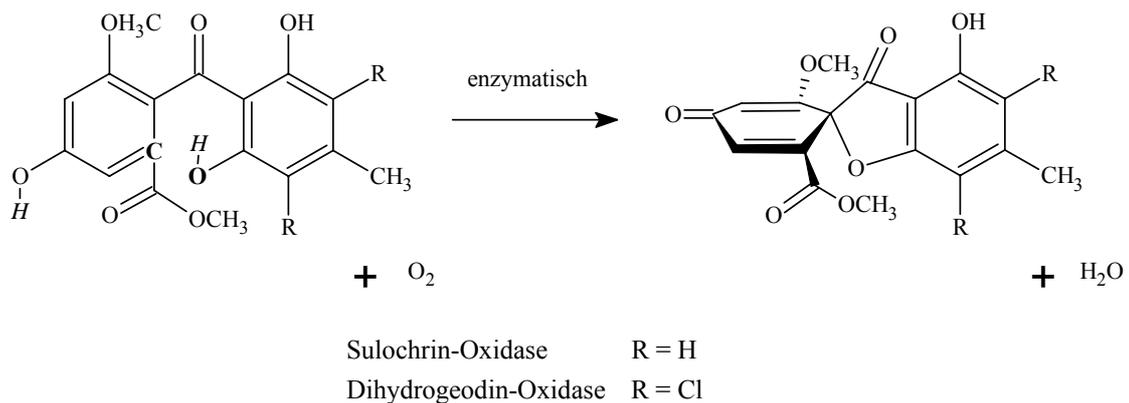
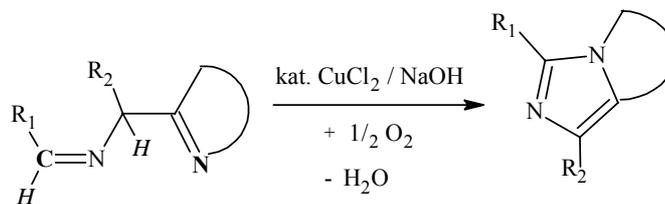


Abb. 1.2.6: Oxidative Heterocyclisierungsreaktionen katalysiert durch Multikupfer-Oxidasen.

Die einfache Darstellung heterocyclischer Systeme spielt in der Synthesechemie eine bedeutende Rolle. Vor allem Stickstoffheterocyclen sind wichtige Struktureinheiten einer

Reihe bedeutender Natur- und Wirkstoffe und deshalb hinsichtlich ihrer Anwendung als Pharmazeutika aber auch als neue Ligandsysteme in der homogenen Katalyse von großem Interesse. Der Schlüsselschritt zum Aufbau stickstoffhaltiger Heterocyclen ist dabei oftmals die Knüpfung der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung. Eine elegante Methode zur direkten Knüpfung solcher Bindungen ist die kürzlich von der Arbeitsgruppe Döring beschriebene kupferkatalysierte Synthese neuartiger Imidazo[1,5-*a*]pyridine, Imidazo[1,5-*a*]imidazole und Imidazo[1,5-*a*]isochinoline mittels Luftsauerstoff, die einen einfachen und schnellen Weg zu kondensierten Heterocyclen beschreibt (Abb. 1.2.7).^[35, 36]



$R_1 = \text{Heteroaryl, Phenoxy}; R_2 = \text{Heteroaryl, Aryl, Alkyl}$

Abb. 1.2.7: Kupferkatalysierte oxidative Heterocyclisierung von Schiff'schen Basen zu *N*-überbrückten Heterobicyclen.

Heterocyclisch substituierte Schiff'sche Basen erwiesen sich als geeignete Substrate für kupferassistierte oxidative Heterocyclisierungsreaktionen, da sie in Analogie zum beschriebenen Sulochrin bzw. Dihydrogeodin ähnliche strukturelle Eigenschaften aufweisen (Abb. 1.2.6 bzw. Abb. 1.2.7). In beiden Fällen findet man geeignete Wasserstoffatome, die eine Zweielektronen-Oxidation ermöglichen (kursiv gekennzeichnet). Die elektronischen Eigenschaften der für die Cyclisierung relevanten Gruppen werden durch die Zugabe einer Base erzeugt. Ein nukleophiles, heterocyclisches Stickstoffatom reagiert mit dem elektrophilen Iminokohlenstoff (Abb. 1.2.7, fett gekennzeichnet).^[37]

Eine vereinfachte Variante des Reaktionsmechanismus^[37, 38] für die Bildung von Imidazo[1,5-*a*]pyridinen ist in Abb. 1.2.8 dargestellt. Dieser konnte aufgrund von isolierten Zwischenstufen bzw. von Kupferverbindungen, die mit reaktiven Intermediaten im Gleichgewicht stehen, aufgestellt werden. Im ersten Schritt koordiniert die Schiff'sche Base am Kupfer(II) und wird deprotoniert. Es kommt zur Knüpfung einer C-N-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Iminogruppe und dem Stickstoff des Pyridinringes unter gleichzeitiger Reduktion von zwei Kupfer(II)-Ionen zu Kupfer(I). Der so gebildete Heterocyclen besitzt im

Gegensatz zur heterocyclisch substituierten Schiffischen Base eine geringere Zähigkeit und wird mittels einer Ligandenaustauschreaktion substituiert. Der gebildete Kupfer(I)-Schiffsche-Base-Komplex wird im nächsten Schritt durch Luftsauerstoff zum entsprechenden Kupfer(II)-Komplex oxidiert und der Zyklus beginnt von vorn.

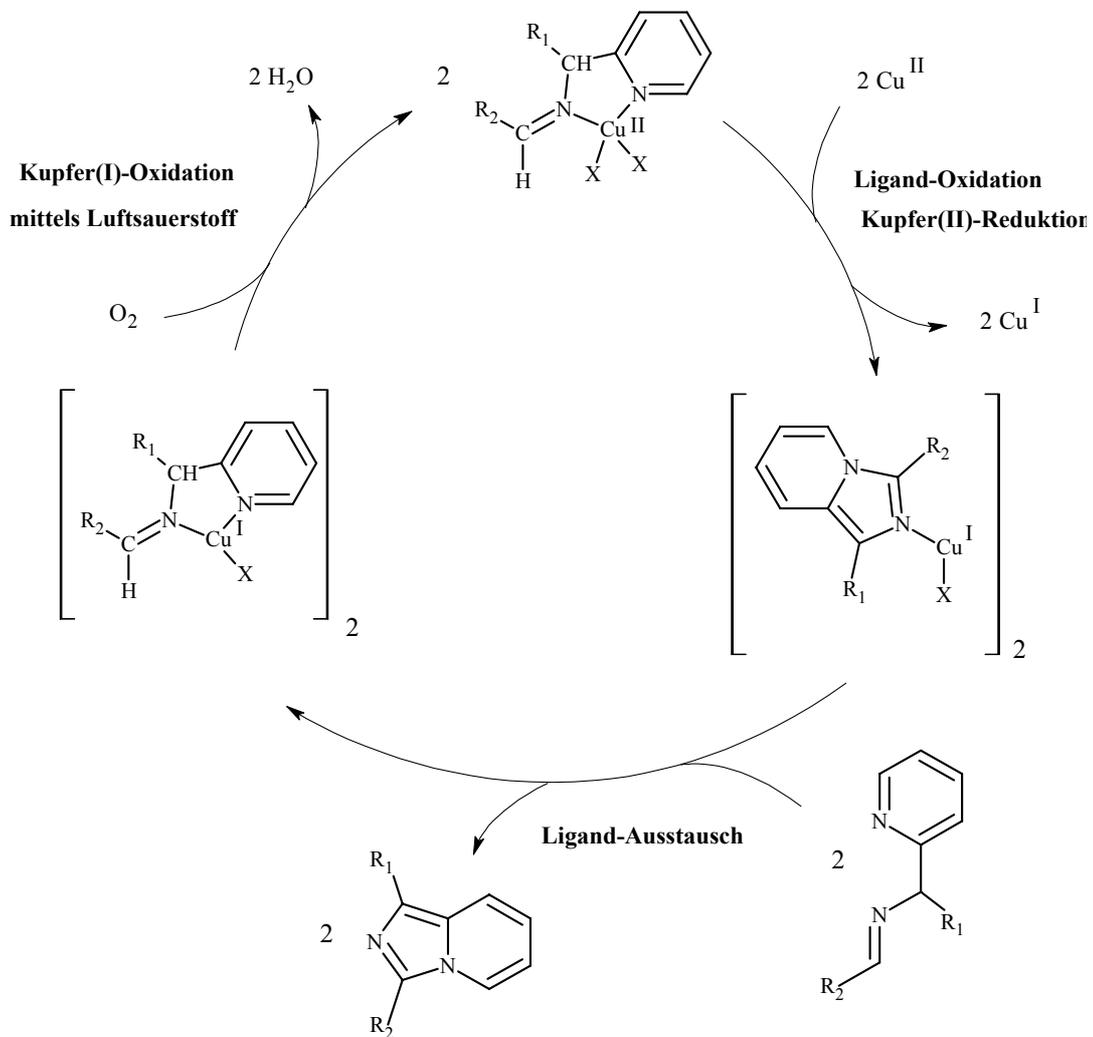


Abb. 1.2.8: Vereinfachte Variante des postulierten Reaktionsmechanismus der kupferkatalysierten Oxidation von heterocyclisch substituierten Schiffischen Basen.

Diese neuartige, biochemischen Prozessen nachgebildete Synthesemethode kann auf eine Vielzahl verschiedener substituierter und auch funktionalisierter heterocyclischer Schiffischer Basen angewendet werden. Zudem konnte die Kupferspezifität der Umsetzung nachgewiesen werden: Bei der Untersuchung von Schiffische-Base-Komplexen des Zinks unter aeroben Bindungen wurden keine Oxidationsreaktionen beobachtet, da die entsprechenden

Zinkverbindungen im Gegensatz zu den Kupferkomplexen redoxstabil sind.^[39] Oxidationsmittel, die nicht koordinationschemisch aktiv sind, wie Bleitetraacetat und Kaliumpermanganat, ergaben ebenfalls keine selektive Oxidation.

Diese Methode scheint besonders wertvoll, da der alternative Zugang zu *N*-überbrückten Heterobicyclen weitestgehend durch Dehydratisierung von heterocyclisch substituierten Carbonsäuremethylenamiden und -hydraziden unter extremen Bedingungen erfolgt und zu geringen Selektivitäten und Ausbeuten führt.^[40] Des Weiteren sind einige spezielle Cyclisierungsreaktionen von Diketonen für die Bildung von Imidazo[1,5-*a*]pyridinen beschrieben^[41, 42]. Diese Methoden sind jedoch nicht allgemeingültig und ausschließlich auf wenige Substrate beschränkt. Für die Darstellung von Imidazo[1,5-*a*]pyridinen ausgehend von Iminoverbindungen existierten bislang nur wenige Beispiele, die zudem nur stöchiometrische Varianten der Reaktion beschreiben. So werden z. B. Bis(pyridin)imin-Liganden mittels Vanadium(V)-Komplexen zu den entsprechenden *N*-überbrückten Heterobicyclen oxidiert.^[43] Kürzlich wurde außerdem über die oxidative Cyclisierung eines pyridinsubstituierten Aldimins zum Imidazo[1,5-*a*]pyridin-4-ium berichtet, bei der das Substrat an Eisen koordiniert wird und MnO₂ als Oxidationsmittel fungiert.^[43, 44]

Für die katalytische Variante der oxidativen Heterocyclisierung sind Schiffsche Basen notwendig, die drei Donoratome enthalten, wogegen bei der kupferassistierten Umsetzung (Abb. 1.2.9) eine Koordination des Substrates über zwei Atome ausreichend ist.^[35] Aufgrund der Stabilität von Kupferkomplexen zweizähliger Schiffsche-Base-Liganden gegenüber Luftsauerstoff finden diese Verbindungen als Katalysatoren in Oxidationsreaktionen Anwendung; so gezeigt am Beispiel der aeroben oxidativen Kupplung von Naphtholen zu Binaphtholen mittels Kupfer(II)-Iminophenol-Katalysatoren.^[45] Die oxidative Cyclisierung von Iminen mit stöchiometrischen Mengen an Kupfer(II)-Salzen gelingt demnach für Heterocyclen, die unter katalytischen Bedingungen nicht zugänglich sind; bedingt durch die Abtrennung der Kupfersalze allerdings mit meist geringeren Ausbeuten.

Kupferkatalysiert wird die heterocyclische Schiffsche Base in Gegenwart von Kupfer(II)-Salzen (5-10%) als Katalysator und mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel in den entsprechenden Heterobicyclus überführt (Abb. 1.2.7). Wie in Abb. 1.2.9 veranschaulicht wird, oxidieren bei der kupferassistierten Umsetzung dagegen zwei Äquivalente eines Kupfer(II)-Salzes das Substrat zum Bicyclus. Nach erfolgter Reaktion des Substrats in der Koor-

dinationssphäre des Kupfers wird das Produkt durch die Zugabe von wässriger Ammoniak-Lösung freigesetzt und anschließend durch Extraktion in die organische Phase überführt.

Auch hier wurde anhand zahlreicher Beispiele gezeigt, dass die kupferassistierte oxidative Heterocyclisierung leicht und selektiv erfolgt.

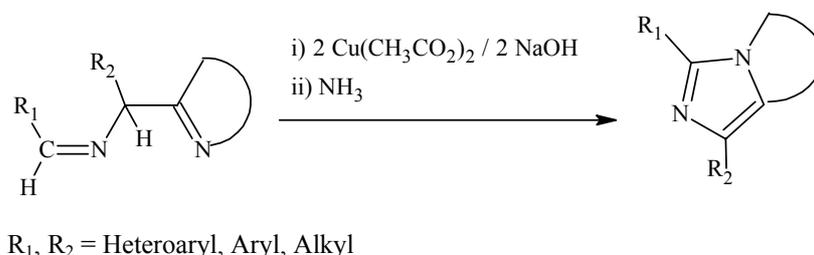


Abb. 1.2.9: Kupferassistierte oxidative Heterocyclisierung von Schiffischen Basen zu *N*-überbrückten Heterobicyclen.

1.3. Aufgabenstellung

Die Kupferspezifität der beschriebenen oxidativen Heterocyclisierung gab Anlass, die Palette der eingesetzten heterocyclischen Substrate zu erweitern. In diesem Zusammenhang sollte das grundlegende Verständnis der kupferkatalysierten und -assitierten oxidativen Cyclisierung herausgearbeitet und ein Zugang zu weiteren heterocyclischen Systemen eröffnet werden. Mit der Herstellung von Vorläufermolekülen, die entsprechende koordinationschemisch aktive Gruppen besitzen, sollten die Strukturmerkmale geeigneter Substrate herausgestellt und so eine Verallgemeinerung der kupfervermittelten oxidativen Kupplungsreaktionen geschaffen werden.

Des Weiteren standen Untersuchungen hinsichtlich der Selektivität der Oxidationsreaktionen im Mittelpunkt des Interesses. Es sollte überprüft werden, ob neben oxidativen C-N-Bindungsknüpfungen im Sinne des dargestellten Reaktionsschemas (Abb. 1.2.7 und Abb. 1.2.9) auch weitere Oxidationsreaktionen möglich sind. Weitere Reaktionskanäle sind denkbar, bei denen das Substrat ebenso in der Reaktionssphäre des Kupfers aktiviert wird. Neben Ringbildungen unter Zweielektronen-Oxidationen sind auch oxidative Cycloadditionsreaktionen vorstellbar.

In diesem Zusammenhang sollten sowohl der Einfluss der sterischen und elektronischen Eigenschaften der Substrate, als auch die Bedingungen für eine effektive und selektive Umsetzung herausgearbeitet werden. Schließlich sollten die Reaktionen im Hinblick auf den Mechanismus anhand der Darstellung von Modellintermediaten untersucht werden.

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1. Kupferassistierte oxidative Ringbildung heterocyclisch substituierter Substrate

2.1.1. *N*-überbrückte 1,2,4-Triazole aus heterocyclischen Hydrazonen

Neben Schiffchen Basen (siehe Kap. 1) erwiesen sich heterocyclisch substituierte Hydrazone als geeignete Vorläufermoleküle für kupfervermittelte Cyclisierungen. Die in diesem Abschnitt dargestellte neuartige Synthesemethode beschreibt die intramolekulare oxidative Cyclisierung von Hydrazonen zu 1,2,4-Triazoloverbindungen unter Verwendung von Kupfer(II)-chlorid als Oxidationsmittel (Abb. 2.1.1).

Diese Methode ist von besonderer Bedeutung, da in zahlreichen Synthesen von Triazoloderivaten ausgehend von Hydrazonen und Hydraziden toxische Reagenzien, wie z. B. Bleitetraacetat,^[46, 47] Brom^[47, 48] oder Phosphorylchlorid^[46] verwendet werden. Alternativ existieren Syntheserouten, in denen die Oxidationen mittels Phenylioddiacetat^[49, 50] oder auf elektrochemischen Weg^[51] durchgeführt werden. Diese Reaktionen beinhalten jedoch Einschränkungen hinsichtlich einer allgemeingültigen Anwendbarkeit und der Umsetzung funktionalisierter Substrate.

Neben den hier beschriebenen Derivaten **2** und **4** wurden in gleicher Weise verschiedene 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyrimidine, 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyridazine, 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]phthalazine sowie ein 1,2,4-Triazolo[4,3-*e*]purin-6,8(7*H*)dion hergestellt.^[52]

Die 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyridine **2** und 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxaline **4** wurden durch Reaktion der entsprechenden Hydrazone bei erhöhter Temperatur mit zwei Äquivalenten Kupfer(II)-chlorid in DMF dargestellt. Die Freisetzung der oxidativ gebildeten Kupfer(I)-Spezies erfolgte durch Zugabe von wässriger Ammoniaklösung. Die Bildung der Triazole war sehr selektiv, so dass die Verbindungen in guten Ausbeuten ohne aufwendige Reinigungsschritte isoliert wurden. Die aus der wässrigen Lösung ausgefallenen Produkte wurden zur weiteren Reinigung abfiltriert und gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift (siehe Kap. 4.3.1) umkristallisiert.

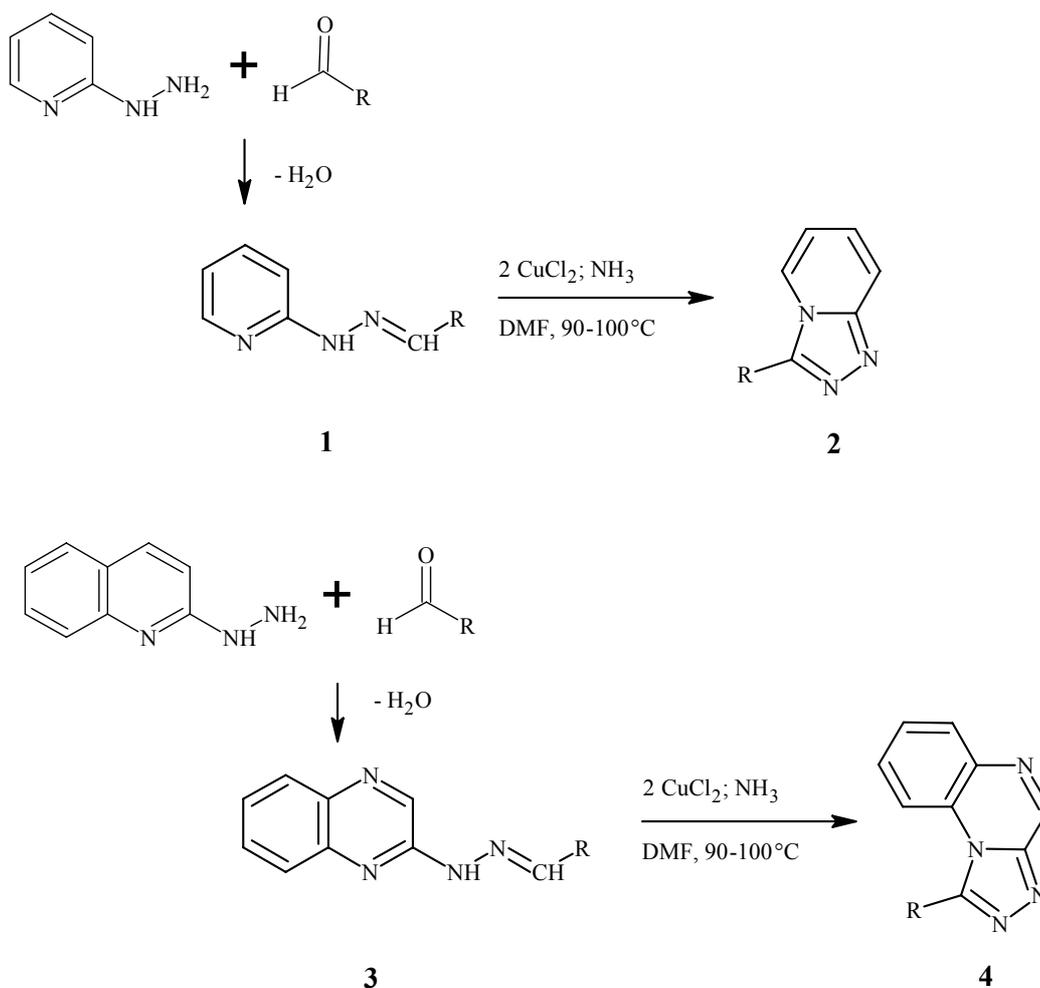


Abb. 2.1.1: Kupfervermittelte oxidative Cyclisierung heterocyclisch substituierter Hydrazone (**1** und **3**) zu 1,2,4-Triazolen (**2** und **4**).

Tab. 2.1.1: Synthese verschiedener 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyridine **2** und 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxaline **4**.

	R	Ausbeute
2a	4-Chlorophenyl	60 %
2b	2-Chlorophenyl	57 %
2c	4-Hydroxyphenyl	71 %
2d	4-Nitrophenyl	59 %
4a	4-Chlorophenyl	72 %
4b	n-Propyl	61 %
4c	3,4-Dimethoxyphenyl	84 %

Neben der Darstellung unterschiedlicher Heterobicyclen wurden, wie aus Tab. 2.1.1 ersichtlich, eine Anzahl verschieden substituierter Derivate zugänglich. Der Substituent R hat dabei kaum einen Einfluss auf die Oxidation der eingesetzten Hydrazone: Sowohl Verbindungen mit phenylhaltigen Substituenten als auch alkylsubstituierte Derivate wurden in vergleichbaren Ausbeuten erhalten. Auch wurden Substrate mit elektronenziehenden Gruppen im Molekül (4-Nitrophenyl oder 2-Chlorophenyl) unter analogen Bedingungen selektiv oxidiert wie Verbindungen mit Donorsubstituenten (4-Hydroxyphenyl oder 3,4-Dimethoxyphenyl). Neben der breiten Anwendbarkeit wurde außerdem gezeigt, dass ebenso wie bei den Umsetzungen heterocyclischer Schiffscher Basen^[36] oxidationsempfindliche Substituenten im Substratmolekül, wie die Hydroxygruppe in **2c**, erhalten bleiben.

Eine katalytische Variante, wie sie für die Reaktion von Schiffchen Basen zu *N*-überbrückten Heterbicyclen beschrieben wurde,^[36, 37] konnte für die kupfervermittelte Synthese verschiedener Triazoloverbindungen nicht gefunden werden. Versetzt man heterocyclisch substituierte Hydrazone in Gegenwart von Luftsauerstoff mit katalytischen Mengen an Kupfer(II)-chlorid (10 %), beobachtet man keine Reaktion. Ein elementarer Schritt während der Katalyse ist die Bindung des Sauerstoffs an die Kupfer(I)-Spezies des Substrats, um die Oxidation des Kupfer(I) zu Kupfer(II) zu ermöglichen.^[37] Es wird daher angenommen, dass bei der hier beschriebenen Umsetzung keine reaktiven Kupfer(I)-Verbindungen der Hydrazone gebildet werden, die in der Lage sind, Sauerstoff zu koordinieren. Der Katalysezyklus kann an dieser Stelle nicht geschlossen werden und das Substrat kann trotz geeigneter Reaktionsbedingungen nicht umgesetzt werden.

2.1.2. Umsetzung des heterocyclisch substituierten 3-Aminoacrylats **7**

Das in Abb. 2.1.2. dargestellte heterocyclisch substituierte 3-Aminolacrylat **5** konnte kupferassistent in zwei Einelektronenschritten zum 1-Methylimidazo[1,5-*a*]pyridin-2*H*-yliden **6** oxidiert werden.

Die Darstellung des Substrats erfolgte in einer einstufigen Synthese aus Ethyl-2-cyano-3-ethoxyacrylat und 1-Pyridin-2-ylethanamin (**9a**) (Abb. 2.1.2).^[53, 54] Das beste Ergebnis für die Umsetzung des 3-Aminoacrylats **5** wurde in Methanol in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen an Kupfer(II)-chlorid und Triethylamin erhalten. Die Ausbeute an

isoliertem Produkt **6** ist dennoch sehr gering (13%), da das Edukt auch nach mehrstündiger Reaktionszeit in nicht unerheblichen Mengen unumgesetzt vorliegt. Eine Aktivierung des Methinprotons durch Zugabe einer stärkeren Base, wie Natriummethylat, führte ebenso wenig zu höheren Umsätzen wie die Verwendung höhersiedender Lösungsmittel (DMF) oder Reaktionszeiten von mehr als 20 Stunden. Drastischere Reaktionsbedingungen führten zwar zu erhöhten Umsätzen, doch gleichzeitig auch zu einer Zersetzung der gebildeten Kupfer(I)-Cycloadditionsprodukte und somit zu geringeren Ausbeuten.

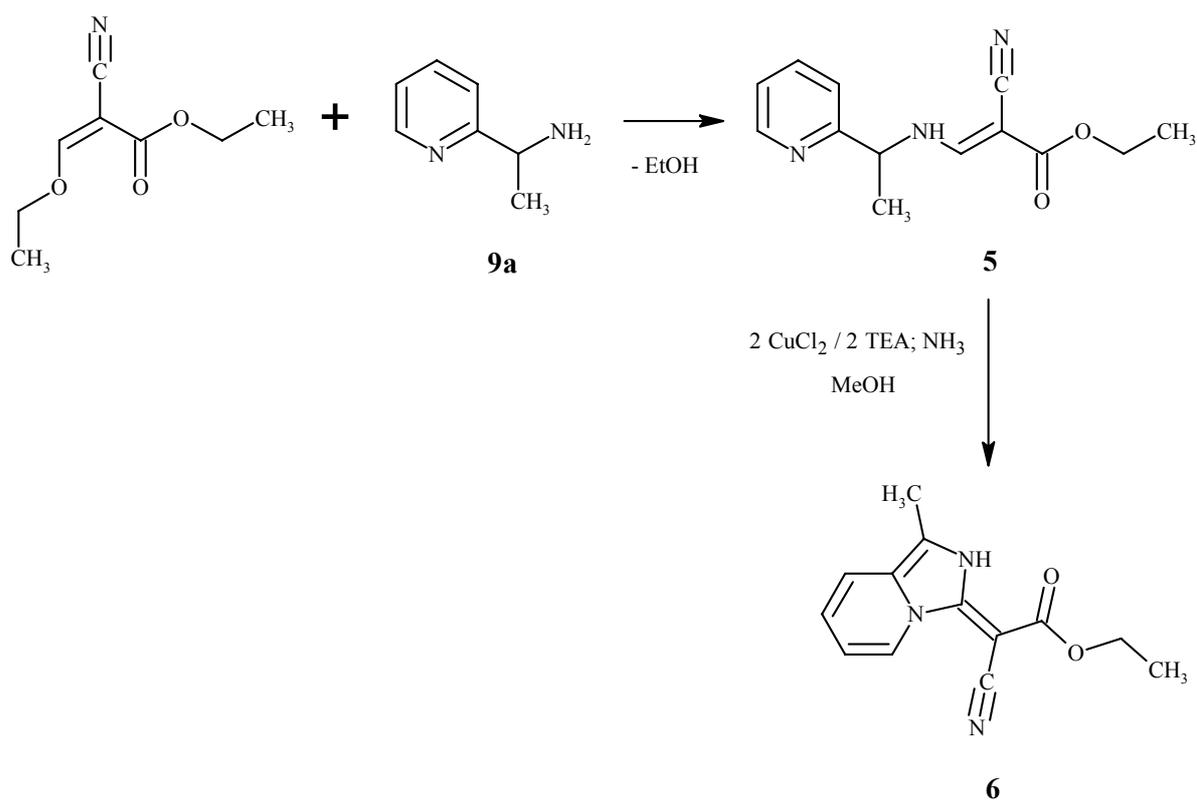


Abb. 2.1.2: Synthese des 1-Methylimidazo[1,5-*a*]pyridin-2*H*-ylidens **6**.

Die geringe Tendenz zur Cyclisierung von **5** sollte auf die geringe Elektrophilie des olefinischen Methylenkohlenstoffs zurückzuführen sein. Andererseits spielt das Koordinationsvermögen des Liganden eine erhebliche Rolle. Verschiedene heterocyclisch substituierte Aminoacrylate wurden von Jäger et al. intensiv untersucht und bilden als dreizählige Liganden an Kupfer oder Nickel besonders stabile koordinationspolymere Strukturen.^[54, 55] Daher ist ein intramolekularer Ringschluss schwer zu verwirklichen. Zudem zeigten die Autoren, dass eine Reihe von Kupferkomplexen solcher heterocyclisch

substituierter Derivate Redoxstabilität aufweisen und in der Lage sind Sauerstoff zu koordinieren und diesen für biomimetische Oxidationsreaktionen zu aktivieren, z. B. in der Oxidation von 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol zum entsprechenden *o*-Epoxid.^[56]

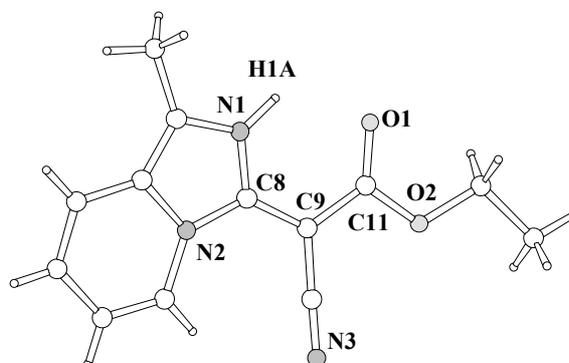


Abb. 2.1.3: Ansicht der Molekülstruktur von **6**.

Tab. 2.1.2: Ausgewählte Bindungslängen [Å] von **6**.

N1-C8	1.344(2)
N2-C8	1.368(2)
C8-C9	1.429(9)
C9-C11	1.429(2)
O1-C11	1.226(2)
O2-C11	1.368(2)

Abb. 2.1.3. zeigt die Molekülstruktur des Oxidationsprodukts **6**. Röntgenfähige Kristalle wurden durch Überschichten einer gesättigten Lösung von **6** in Ethylacetat mit n-Hexan erhalten. Die planare Anordnung der Imidazo[1,5-a]pyridin-2*H*-yliden-Einheit geht aus der Struktur klar hervor ($\text{N2-C8-C9-C11} = 0.6^\circ$). Durch die vorliegende *E*-Konfiguration des Moleküls kommt es außerdem zur Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen der NH-Funktion und dem Carbonylsauerstoff ($\text{O1}\cdots\text{H1A} = 2.08 \text{ \AA}$). Die Doppelbindung ist anhand der Bindungslängen nicht eindeutig zuzuordnen (Tab 2.1.2). Die Bindung zwischen C8 und C9 ist mit 1.43 \AA weitaus länger als charakteristische C-C-Doppelbindungen sp^2 -hybridisierter Kohlenstoffatome ($\sim 1.32 \text{ \AA}$).^[1] Desgleichen liegt die C-N-Bindungslänge von C8 und N1 mit 1.34 \AA zwischen dem einer C_{sp^2} -N-Einfachbindung (1.38 \AA) und einer C_{sp^2} -N-Doppelbindung (1.28 \AA). Die π -Bindung ist also delokalisiert und

man kann die Bildung des Isomers mit einer entsprechenden Imidazo[1,5-*a*]pyridin-grundstruktur diskutieren, in der die Doppelbindung innerhalb des Fünfrings lokalisiert ist.

In den NMR-Spektren wurde das Isomers mit der exocyclischen Doppelbindung identifiziert, wie in Abb. 2.1.2 dargestellt. Das NH-Signal wurde im ^1H -NMR-Spektrum ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$) bei $\delta = 12.36$ ppm beobachtet, ebenso wie eine Resonanz bei $\delta = 50.18$ ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$), die dem quartären Kohlenstoff C9 entspricht. Ein Signal, welches einer aliphatischen Methingruppe und damit der tautomeren Struktur zuzuordnen wäre, konnte nicht gefunden werden.

Von **6** wurden Nickel(II)-Komplexe synthetisiert, in denen der Ligand zweizählig am Metall koordiniert. Die Komplexverbindung wurde als Präkatalysator für die Dimerisierung von Propylen mit Ethylaluminiumsesquichlorid als Cokatalysator getestet und zeigte in diesem Zusammenhang sehr gute Ergebnisse.^[57, 58]

2.1.3. Umsetzungen von heterocyclisch substituierten Aminen und Harnstoffderivaten

Als weitere mögliche Substrate für kupfervermittelte Oxidationsreaktionen wurden die in Abb. 2.1.4 und Abb. 2.1.5 dargestellten Verbindungen **7** und **8** untersucht. In diesem Zusammenhang sollte geprüft werden, ob sich in Analogie zu den in Kap.1 und Kap. 2.1.1 beschriebenen Zweielektronen-Oxidationen heterocyclisch substituierter Schiffscher Basen bzw. Hydrazone auch Vierelektronen-Oxidationen realisieren lassen. Die erwarteten Produkte, das Imidazo[1,5-*a*]pyridin bzw. 2*H*-Pyrido[1,2-*a*][1,3,5]triazin-2-one, sind in Abb. 2.1.4 und Abb. 2.1.5 dargestellt.

Das Amin **7**, welches nach bekannten Methoden aus dem entsprechenden Aldimin (**10a**) zugänglich war,^[59] wurde unter den Bedingungen der oxidativen Heterocyclisierung^[35] nicht oxidiert (Abb. 2.1.4). In gleicher Weise wurden die Harnstoffderivate **8a** und **8b** mit Kupfer(II)-chlorid als Oxidationsmittel umgesetzt (Abb. 2.1.5). Doch auch hier wurde das Substrat nach der Reaktion zurückgewonnen, ohne dass eine Umsetzung stattfand.

Der Reaktionsverlauf der Umsetzungen ließ sich sehr deutlich an den Farbumschlägen nachvollziehen: In allen Fällen färbte sich die Reaktionsmischung grün bzw. blau, was die

die Bildung der entsprechenden Kupfer(II)-Komplexe anzeigt. Bei fortlaufender Reaktion beobachtete man jedoch keine Entfärbung der Lösung, die eine Reduktion des Kupfer(II) zu Kupfer(I) symbolisiert und wie dies für die oxidative Zweielektronen-Cyclisierung der heterocyclisch substituierten Aldimine bzw. Hydrazone typisch ist (siehe Kap.1 und Kap. 2.1.1). Auch bei der Verwendung höher siedender Lösungsmittel, wie DMF, wird keine Oxidationsreaktion beobachtet.

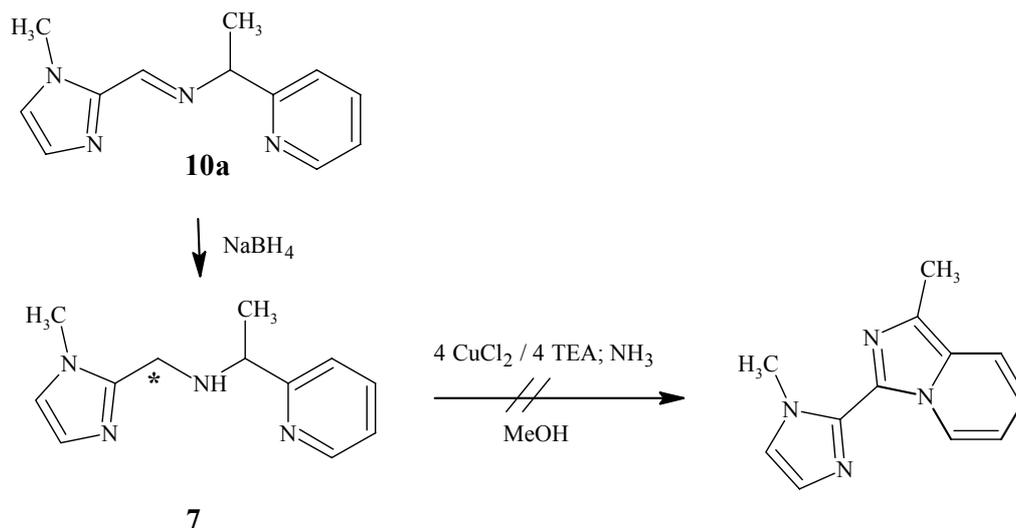


Abb. 2.1.4: Kupferassistierte Umsetzungen des Amins **7**.

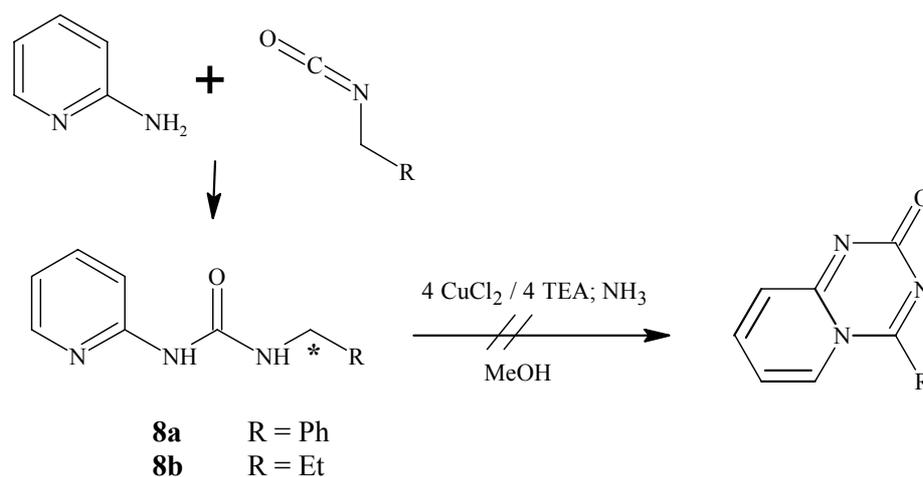


Abb. 2.1.5: Kupferassistierte Umsetzungen der Harnstoffderivate **8a** und **8b**.

Diese Ergebnisse zeigen, dass für die Aktivierung der Edukte nicht nur die Koordinationsfähigkeit am Kupfer ausschlaggebend ist. Zudem spielt die Nukleophilie des für die

Ringbildung relevanten Methylenkohlenstoffs (*) ein wichtige Rolle. Die beiden Derivate weisen zwar eine ausreichende Anzahl koordinationschemisch aktiver Gruppen auf, ein nukleophiler Angriff des durch Base generierten negativ geladenen Pyridinium-N-Atoms^[37] an den Methylenkohlenstoff (*) wird jedoch nicht realisiert.

2.2. Kupferassistierte Oxidation heterocyclisch substituierter Aldimine – Synthese 2,4,6-substituierter Pyridine

Pyridinderivate besitzen große biochemische Bedeutung. So bilden sie maßgebliche Bestandteile alkaloidischer Naturstoffe (z.B. (-)-S-Nikotin und Vitamin B6) sowie zahlreicher Agrochemikalien.^[60, 61] Darüber hinaus sind Pyridinderivate pharmakologisch interessante Verbindungen.^[62, 63] Ihre Aktivität resultiert einerseits aus ihrer protonenregulierenden Wirkung. Häufig beobachtet man außerdem die Fähigkeit, Metalle in Organismen zu komplexieren, die für Enzymtätigkeiten verantwortlich sind.

Pyridin und einfache Alkylpyridine werden aus Steinkohleteer gewonnen. Diese können durch elektrophile und nukleophile Substitutionsreaktionen in mehrfach substituierte Verbindungen überführt werden.^[64] Der Aufbau des Pyridinrings aus acyclischen Substraten gelingt für eine Reihe verschiedener Derivate. Eine der ersten und aufgrund ihrer Flexibilität sehr häufig angewendete Methode ist die Pyridinsynthese nach Hantzsch.^[65] Carbonylverbindungen reagieren mit Ammoniak in mehreren aufeinander folgenden Reaktionssequenzen zu einem substituierten Dihydropyridin, welches mittels Salpetersäure leicht zum aromatischen System oxidiert werden kann.

Als weitere, auf Cyclokondensationsreaktionen basierende Synthesen, sind die Kröhnke-^[66] und die Chichibabin-Synthese^[67] zu nennen. Letztere eignet sich zum Aufbau heterocyclisch substituierter Pyridine. Von den für diese Arbeit besonders interessanten in 2-, 4- und 6-Stellung substituierten Verbindungen existieren in der Literatur nur wenige Beispiele. Diese sind außerdem ausschließlich auf die Umsetzung zu pyridinsubstituierten Derivaten beschränkt. Die Heterocyclen werden durch die Reaktion von Pyridincarboxaldehyd mit zwei Äquivalenten eines acetylsubstituierten Pyridins und in Gegenwart eines Überschusses an Ammoniumacetat in moderaten Ausbeuten erhalten (Abb. 2.2.1).^[68-70] Anstelle der

Acetylverbindungen können auch entsprechende Enamine verwendet werden.^[71] Doch auch diese Methode bietet keine große Anwendungsbreite.

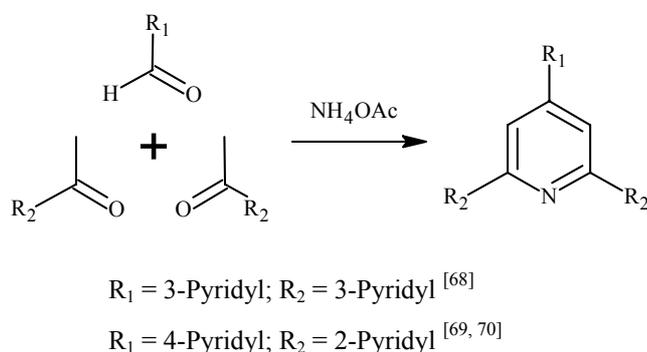


Abb. 2.2.1: Synthese verschiedener Quaterpyridine.

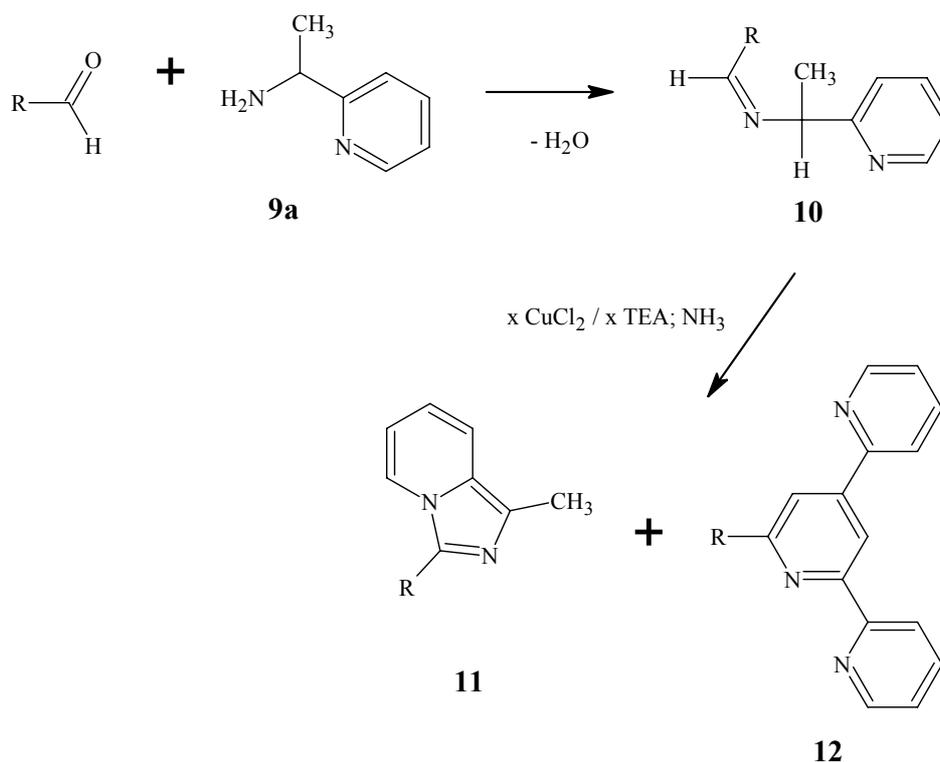
Sauer et al.^[72] beschreibt die Darstellung von Pyridinen mit einer Reihe verschiedener heterocyclischer Substituenten. Anhand dieser mehrstufigen Synthese, welche von 2,4,6-Tricyanopyridinen ausgeht, lassen sich jedoch nur einheitlich substituierte Derivate herstellen.

Neben den erwähnten Mehrkomponenten-Kondensationsreaktionen gelingt der Aufbau des Pyridinrings auch durch Cycloadditionsreaktionen. Insbesondere metallkatalysierte Cyclo-trimerisierungen von Alkinen und Nitrilen sind von präparativer Bedeutung.^[73, 74] Daneben existieren [4+2]-Cycloadditionsreaktionen, bei denen der Pyridinstickstoff entweder durch das Dien (Azadien) oder über die Dienophil-Komponente (Azomethin oder Nitril) eingebaut wird.^[64] Diese Methode wird allerdings nur in begrenztem Umfang zur Synthese von Pyridinen und Dihydropyridinen angewendet. Aus der Literatur sind bisher keine Beispiele bekannt, die zeigen, dass das vorangegangene Syntheseprinzip auf heterocyclisch substituierte Derivate übertragen wurde.

Durch die hier beschriebene Cyclisierungsreaktion konnte eine neuartige Synthesemethode für die Darstellung heterocyclisch substituierter Pyridine erschlossen werden. Neben zahlreichen trisubstituierten Verbindungen (**12** und **15**) konnte auch ein vollständig substituiertes 3,5-Dimethylpyridin-Derivat (**17**) isoliert werden.

2.2.1. Darstellung trisubstituierter Pyridine

Ausgehend von kupferassistenten Umsetzungen der Schiff'schen Basen gemäß Kap. 1 wurden zunächst Reaktionen der heterocyclischen Aldimine (**10**) des 1-Pyridin-2-ylethanamins (**9a**) untersucht. Die Aldimine (**10**) wurden durch Kondensation von **9a** mit den entsprechenden Aldehyden erhalten (Abb. 2.2.2). Sie wurden ohne weitere Aufarbeitung in der folgenden Reaktion eingesetzt.



	10a	10b	10c	10d	10e	10f
R						

Abb. 2.2.2: Synthese heterocyclisch substituierter Imidazo[1,5-a]pyridine **11** und 2,2':4',2''-Terpyridine **12**.

Zu Beginn wurde die oxidative Cyclisierung des Aldimines **10a** analog zu der kupfervermittelten Synthese *N*-überbrückter Heterobicyclen untersucht.^[35] Die Umsetzung erfolgte mit stöchiometrischen Mengen Kupfer(II)-chlorid und Triethylamin (TEA) in

siedendem Methanol mit anschließender ammoniakalischer Aufarbeitung. Nach sorgfältiger chromatographischer Auftrennung der Reaktionsmischung konnte überraschenderweise neben dem erwarteten Imidazo[1,5-*a*]pyridin **11a** das Terpyridin **12a** isoliert werden.

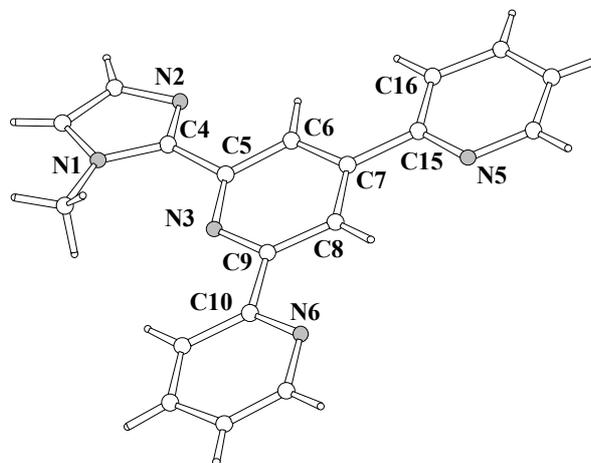


Abb. 2.2.3: Molekülstruktur von 6'-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridin **12a**.

Tab. 2.2.1: Ausgewählte Bindungslängen [Å] von **12a**.

N1-C4	1.365(5)
N2-C4	1.287(6)
N3-C5	1.311(6)
N3-C9	1.354(6)
N5-C15	1.348(5)
N6-C10	1.325(6)
C4-C5	1.530(6)
C7-C15	1.491(5)
C9-C10	1.470(5)

Die Struktur des Produktes **12a** wurde durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt (Abb. 2.2.3). Röntgenfähige blassgelbe Kristalle erhielt man durch Überschichten einer gesättigten Lösung der Verbindung in Ethylacetat mit n-Hexan. Ausgesuchte Bindungslängen können aus Tabelle 2.2.1 entnommen werden. Die Terpyridineinheit besitzt im Kristall die erwartete transoide Konformation (C9-N3 zu C10-N6)^[75] und liegt zudem annähernd in einer Ebene. Man beobachtet Torsionen von nur 3.5° (N3-C9-C10-N6) bzw. 2.1° (N5-C15-C7-C6) zwischen dem zentralen Pyridin und den Pyridylsubstituenten. Im Gegensatz dazu steht die 1-Methylimidazolylgruppe nicht planar zum Terpyridinfragment.

Aufgrund des sterischen Anspruchs der Methylgruppe wird diese aus der Ebene herausgedreht, so dass ein Torsionswinkel von 15.3° bezüglich N3-C5-C4-N2 resultiert. Der Substituent ist so um die C4-C5-Einfachbindung gedreht, dass die Wasserstoffatome der Methylgruppe am sp^3 -hybridisierten Stickstoff N1 nicht mit den Wasserstoffatomen des zentralen Pyridinrings wechselwirken können.

Durch sukzessive Modifikation der Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von **10a** wurde eine sehr starke Korrelation des verwendeten Lösungsmittels und der eingesetzten Kupfer(II)-Äquivalente mit der isolierten Produktverteilung herausgearbeitet (Tab. 2.2.2). In diesem Zusammenhang wurde versucht, eine Optimierung der Reaktion bezüglich der Ausbeute für **12a** zu erreichen. Eine schrittweise Erhöhung der Kupfer(II)-Äquivalente relativ zur eingesetzten Menge an Aldimin führt zu einer Erhöhung des Anteils des gebildeten Pyridins **12a** gegenüber dem Imidazo[1,5-*a*]pyridin **11a** (Tab. 2.2.2). Aus den GC-MS- und DC-Spektren der Reaktionsmischungen wurde jedoch eine vermehrte Entstehung weitere Nebenprodukte nachgewiesen: In Gegenwart eines großen Kupferüberschusses erfolgt die Bildung der Oxidationsprodukte unselektiv, so dass nur sehr geringe Ausbeuten an **11a** und **12a** erhalten wurden. Eines der charakterisierten Nebenprodukte der Umsetzung von **10a** ist 2-Acetylpyridin, welches bei Vergrößerung der Menge an zugesetztem Kupfer(II) in nicht unerheblichen Mengen entsteht. Diese Verbindung wird wahrscheinlich aus Hydrolyseprodukten des Aldimins gebildet.

Tab. 2.2.2: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die kupfervermittelte oxidative Cyclisierung von **10a**.

Reaktionsbedingungen	Ausbeute 11a	Ausbeute 12a
2 CuCl ₂ / 2 TEA, MeOH	12%	25 %
4 CuCl ₂ / 4 TEA, MeOH	8%	39 %
4 CuCl ₂ / 4 TEA, EtOH	5%	53 %
6 CuCl ₂ / 6 TEA, EtOH	2%	36 %
2 CuCl ₂ / 2 TEA, DMF	29%	29 %

In diesem Zusammenhang wurde die Abhängigkeit der Produktverteilung von der Art des Lösungsmittels untersucht. Durch den Austausch von Methanol gegen Ethanol konnte eine

höhere Reaktionstemperatur und zugleich eine größere Ausbeute an **12a** realisiert werden. Das beste Ergebnis, d. h. die größte Ausbeute an **12a** (53%), wurde bei der Reaktion mit je vier Äquivalenten Kupfer(II)-chlorid und Triethylamin in siedendem Ethanol erzielt. Das Imidazo[1,5-*a*]pyridin **11a** entsteht unter diesen Bedingungen nur in Spuren (5%). Dagegen beobachtet man bei der Verwendung von hochsiedenden aprotischen Lösungsmitteln, wie DMF, eine unselektive Produktverteilung.

Schließlich wurde der Einfluss der zugegebenen Base untersucht. Die Reaktion wurde ohne die Zugabe von Triethylamin durchgeführt, wobei auch nach mehrstündiger Reaktionsdauer kein Umsatz beobachtet wurde. Die Bildung eines Carbanions scheint daher ein elementarer Schritt der oxidativen Cycloaddition zu sein. Die Basizität der heterocyclischen Substituenten des Aldimins reicht für eine Deprotonierung des Methinwasserstoffs in α -Position zum Iminostickstoff nicht aus, so dass die Verwendung einer Base für den Verlauf der Reaktion unabdingbar ist. Die ausführliche Diskussion des Reaktionsmechanismus für die Bildung der heterocyclisch substituierten Pyridine befindet sich in Kap. 2.2.3.

Anhand der optimierten Reaktionsparameter wurden eine Reihe weiterer Terpyridine dargestellt (Abb. 2.2.2 und Tab. 2.2.3).

Tab. 2.2.3: Ausbeuten verschiedener Imidazo[1,5-*a*]pyridine **11** und 2,2':4',2''-Terpyridine **12**.

Aldimin	Imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Ausbeute) ^{a)}	2,2':4',2''-Terpyridin (Ausbeute) ^{a)}
10a	11a (5 %)	12a (53 %)
10b	11b (9 %)	12b (43 %)
10c	11c (14 %)	12c (40 %)
10d	11d (38 %)	12d (46 %)
10e	11e (29 %)	—
10f	11f (17 %)	—

a) Reaktionsbedingungen: 4 Äq. CuCl₂, 4 Äq. TEA in Ethanol; 10%ige NH₃-Lösung

Unter gleichen Reaktionsbedingungen wurden Ausbeuten an 2,2':4',2''-Terpyridinen zwischen 40% und 53% erreicht. Scheinbar haben unterschiedliche elektronische und sterische Eigenschaften der Substrate nur einen geringen Einfluss auf die isolierte Ausbeute von **12**. Vielmehr korreliert die Produktverteilung mit der Löslichkeit der Kupfer(I)-

Komplexe der Produkte in Methanol und der Stabilität der erhaltenen Heterocyclen. Sehr deutlich wird Letzteres anhand der Ausbeuten von **11** gezeigt. Imidazo[1,5-*a*]pyridine sind empfindliche Verbindungen, die in Lösung sowie bei erhöhten Temperaturen sehr leicht zur Zersetzung neigen. Derivate mit sperrigen Substituenten wie der Tritylimidazolylgruppe (**11d**) können deshalb in weitaus größerem Umfang erhalten werden als andere Verbindungen (z. B. **11a**). Die Stabilität der 2,2':4',2''-Terpyridine ist dagegen erheblich größer, so dass diesbezüglich kein Einfluss beobachtet werden kann.

Aus den Reaktionen von **10e** und **10f** wurden keine 2,2':4',2''-Terpyridin-Derivate erhalten. Dies lässt erkennen, dass für die Bildung von **12** eine Koordination des Substrats über den Substituenten R Voraussetzung ist. Thiophen ist jedoch ein sehr schwacher Schwefel-donorligand und geht mit Kupfer keine stabile Bindung ein.^[76, 77] Im Fall des 4-Pyridyl-liganden (**10f**) fehlt dem Aldimin ebenso die Fähigkeit, als dreizähliger Ligand am Kupfer zu koordinieren.

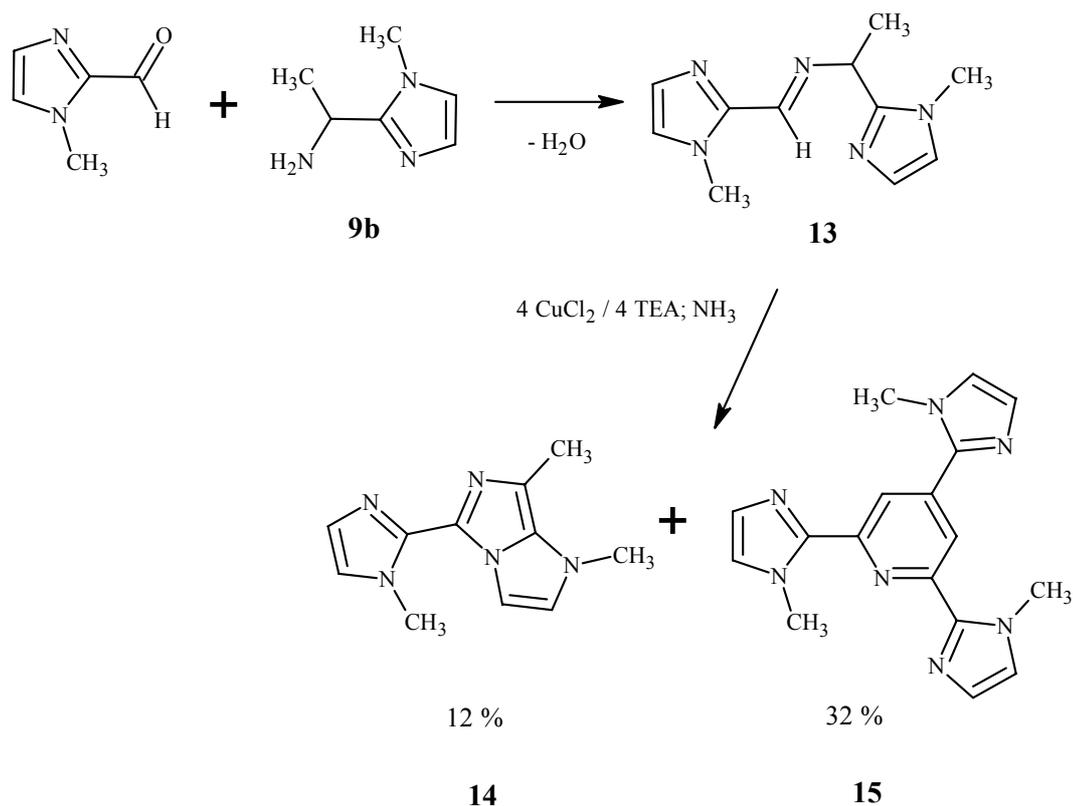


Abb. 2.2.4: Kupferassistierte Synthese des Imidazo[1,5-*a*]imidazols **14** und des Tris(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)pyridins **15**.

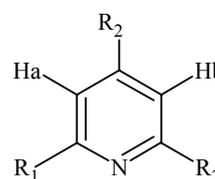
Die vorgestellte Reaktion ließ sich durch Variation des eingesetzten Amins erweitern. So konnte neben zahlreichen Terpyridinen (**12**) das Tris(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin **15** dargestellt werden (Abb. 2.2.4). Bei der kupferassistierten Reaktion des Aldimines **13** isoliert man zudem, in Analogie zur Umsetzung von **10**, das Imidazo[1,5-*a*]imidazol **14**, welches aus zwei Einelektronen-Oxidationen eines Moleküls **13** entsteht. Die isolierten Ausbeuten beider Produkte liegen im Rahmen der für die Reaktionsbedingungen typischen Werte.

Die beschriebenen Pyridinderivate wurden in der Literatur bisher nicht erwähnt, ausgenommen das pyridylsubstituierte Terpyridin **12b**, welches alternativ nach der Methode von Kröhnke^[66, 78] durch Cyclokondensation pyridinsubstituierter Pyridiniumsalze hergestellt wurde.

Die spektroskopischen Eigenschaften der Substanzklasse, insbesondere die NMR-Daten, wurden im Folgenden beschrieben. Die beiden Protonen des zentralen Pyridinrings H_a und H_b ließen sich in den ¹H-NMR-Spektren anhand weiterer NMR-Experimente (COSY-, C-H-Korrelations- und NOESY-Spektren) eindeutig zuordnen und besitzen ein charakteristisches Muster (Tab. 2.2.4). Die Wasserstoffe der unsymmetrischen Verbindungen **12a**, **12c** und **12d** zeigen mit $\delta = 9.15\text{-}8.58$ ppm (CHCl₃-d₁) im Vergleich zum unsubstituierten Pyridin^[79] deutlich tieffeldverschobene Resonanzen. In Übereinstimmung mit Literaturdaten^[80] beobachtet man je nach heterocyclischen Substituenten eine Kopplungskonstante von ${}^4J(\text{H}_a, \text{H}_b) = 1.4\text{-}1.8$ Hz der beiden Signale, die im Spektrum als Duplett identifiziert werden.

Tab. 2.2.4: Zuordnung der beiden Protonen am zentralen Pyridinring von **12a-d** und **15** im ¹H-NMR-Spektrum (CHCl₃-d₁).

	12a	12b	12c	12d	15
$\delta(\text{H}_a)$ [ppm], Multiplizität	8.83, d	9.11, s	9.15, d	8.58, d	8.83, s
$\delta(\text{H}_b)$ [ppm], Multiplizität	9.08, d	9.11, s	9.34, d	8.88, d	8.83, s
4J [Hz]	1.7	-- ^{a)}	1.6	1.4	-- ^{a)}



a) aufgrund der Symmetrie der Verbindung sind H_a und H_b chemisch äquivalent

2.2.2. Darstellung des 3,5-Dimethylpyridins **17** und des Diazatricyclo-oct-3-ens **18**

Weitere Untersuchungen folgten, die die breite Anwendbarkeit der Synthesemethode verdeutlichten und die syntheseschemischen Grenzen der Reaktion auszuloten versuchten.

Mit der vorgestellten Syntheseroute ließen sich nicht nur Aldimine trisubstituierter Pyridine darstellen. Durch die Verwendung des heterocyclischen 1-Pyridin-2-ylpropanamins (**9c**) wurde die Synthese eines vollständig substituierten 3,5-Dimethylpyridins (**17**) realisiert (Abb. 2.2.5).

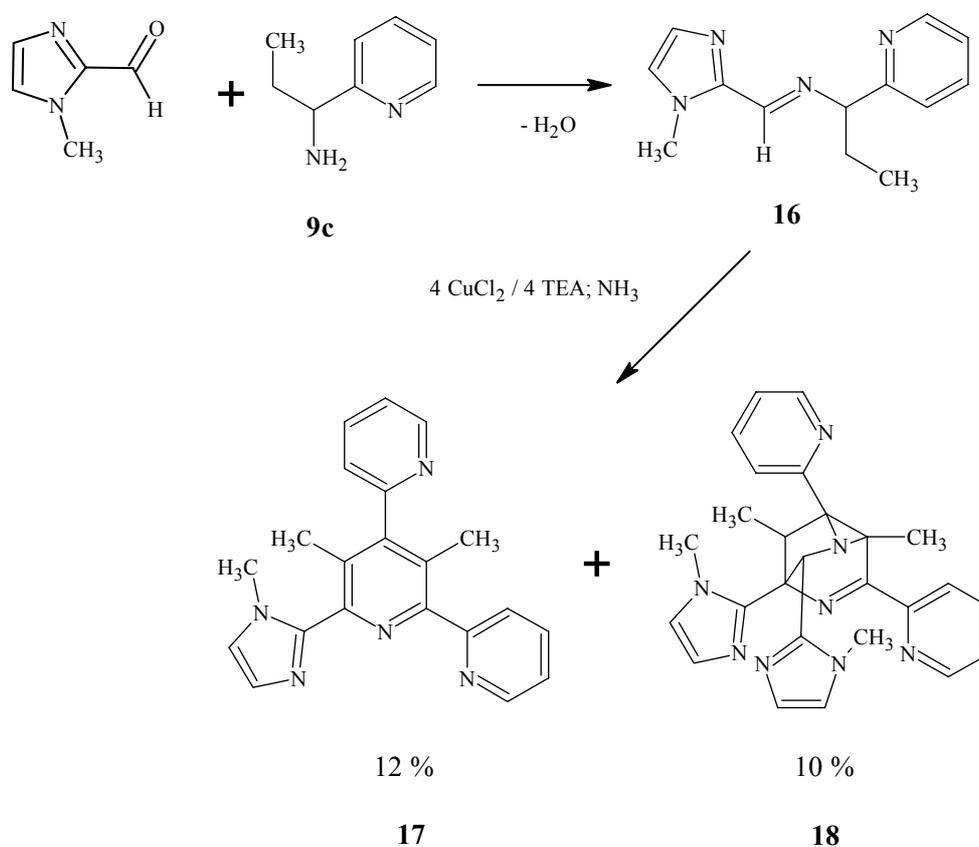


Abb. 2.2.5: Kupferassistierte Synthese des heterocyclisch substituierten Dimethylpyridins **17** und des Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ens **18**.

Die Synthese erfolgte analog der optimierten Bedingungen für die Reaktion von **12** und **15** (siehe Kap. 2.2.1.) in Gegenwart von vier Äquivalenten Kupfer(II)-chlorid und Triethylamin je Äquivalent des eingesetzten Aldimines in Ethanol und anschließender Freisetzung der Oxidationsprodukte durch Zugabe von wässriger Ammoniaklösung. Das Aldimin **16** reagierte jedoch nicht selektiv zum Pyridin **17**. Überraschenderweise konnten nach

aufwendiger säulenchromatographischer Aufarbeitung zwei Produkte (**17** und **18**) in geringen Ausbeuten (10 % bzw. 12 %) isoliert werden.

Bei der Verbindung **17** handelt es sich um das vollständig substituierte Pyridinderivat. Als zweite Verbindung erhielt man widererwarten ein Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en (**18**). Das entsprechend der kupferassistierten Oxidation der Aldimine **10** und **13** zu erwartende Imidazo[1,5-*a*]pyridin wurde nicht gefunden.

Die Struktur von **17** (Abb. 2.2.6 und Tab. 2.2.5) und die des unerwarteten Produktes **18** (Abb. 2.2.7 und Tab. 2.2.6) wurden durch NMR- und MS-analytische Methoden und durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

Röntgenfähige Einkristalle von **17** wurden durch Überschichten einer Ethylacetatlösung mit *n*-Hexan erhalten. Während in der Struktur von **12a** (Abb. 2.2.3) die Terpyridineinheit annähernd in einer Ebene liegt, beobachtete man bei **17** eine sehr starke Verdrillung aller heterocyclischer Substituenten relativ zum zentralen Pyridinring. Aufgrund der H-H-Abstoßung der *ortho*-Protonen der Pyridylsubstituenten und der Methylgruppen beobachtet man Torsionswinkel von 40.9° (N1-C5-C13-N3) bzw. 85.8° (N2-C8-C3-C2). Der zwischen zwei Methylgruppen positionierte Pyridinsubstituent steht nahezu senkrecht zum zentralen Pyridinring. Auch der 1-Methylimidazolylrest (N1-C1-C18-N5 = 40.2°) wird weitaus stärker aus der Ebene herausgedreht als bei **12a** (15.3°). Außerdem bewirkt die transoide Konformation der Terpyridineinheit (C5-N1 zu C13-N3) eine Minimierung der sterischen Effekte innerhalb des Moleküls.

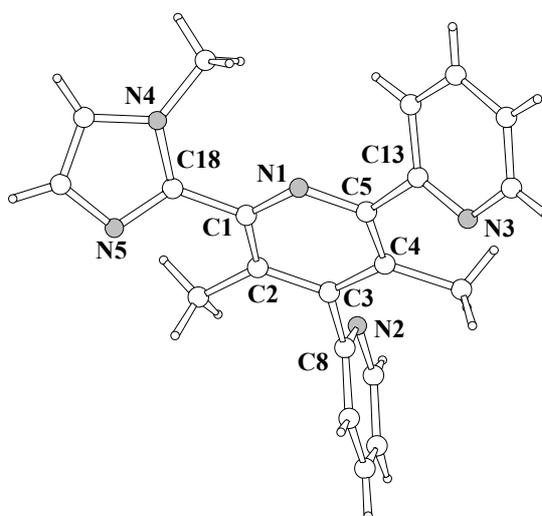


Abb. 2.2.6: Molekülstruktur von 3',5'-Dimethyl-6'-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridin (**17**).

Tab. 2.2.5: Ausgewählte Bindungslängen [Å] von **17**.

N1-C1	1.331(3)
N1-C5	1.345(3)
N2-C8	1.336(3)
N3-C13	1.339(4)
N4-C18	1.369(4)
N5-C18	1.315(4)
C1-C18	1.485(4)
C3-C8	1.499(3)
C5-C13	1.493(4)

Der Grundkörper von Verbindung **18a** (zur weiteren Differenzierung wird das in Abb. 2.2.7 dargestellte Enantiomerenpaar mit **18a** bezeichnet) besteht aus einer verzerrten Tetrahydropyridineinheit, welche über C7, C8 und C10 durch ein C-N-Fragment überbrückt ist (Abb. 2.2.7). Daraus resultieren als weitere Struktureinheiten der Käfigverbindung ein Aziridin-, ein Pyrrolidin- sowie ein Tetrahydropyrazinring. Anhand der Bindungslängen innerhalb der Struktur konnte die C-N-Doppelbindung an N3 und C6 (N3-C6 = 1.281 Å) lokalisiert werden. Die C-N-Einfachbindungen innerhalb der Käfigstruktur entsprechen mit 1.46-1.51 Å typischen Werten sp^3 -hybridisierter Kohlenstoffatome.^[1] Die übrigen heterocyclischen Substituenten sind ähnlich wie bei **17** unter Berücksichtigung minimaler Wechselwirkungen innerhalb Moleküls angeordnet.

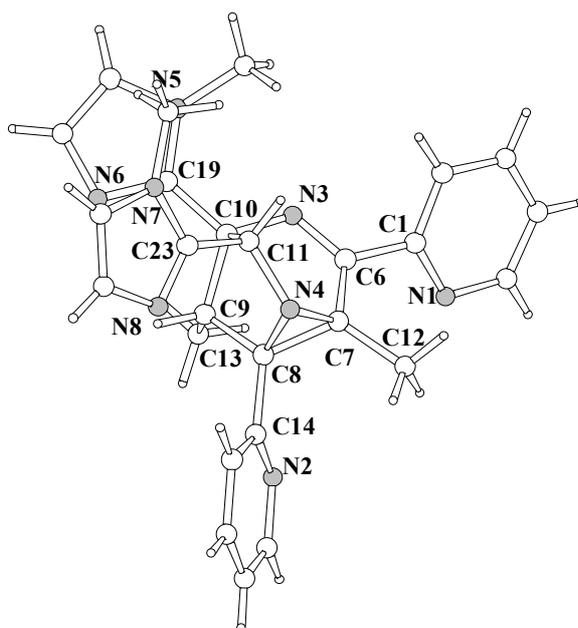


Abb. 2.2.7: Molekülstruktur von 2,6-Dimethyl-5,8-bis[1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-3,7-di-pyridin-2-yl-1,4-diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en (**18a**).

Tab. 2.2.6: Ausgewählte Bindungslängen [Å] von **18a**.

N1-C1	1.340(4)	C1-C6	1.493(4)
N2-C14	1.330(4)	C6-C7	1.479(4)
N3-C6	1.281(4)	C7-C8	1.508(4)
N3-C10	1.464(4)	C7-C12	1.516(4)
N4-C7	1.509(4)	C8-C9	1.525(4)
N4-C8	1.481(4)	C8-C14	1.504(4)
N4-C11	1.473(4)	C9-C10	1.553(4)
N5-C19	1.367(4)	C9-C13	1.513(5)
N6-C19	1.313(4)	C10-C11	1.571(5)
N7-C23	1.360(4)	C10-C19	1.509(4)
N8-C23	1.323(4)	C11-23	1.490(5)

Stereochemische Betrachtungen von **18a** lassen fünf chirale Kohlenstoffatome im Molekül erkennen (Abb 2.2.8). Daraus resultieren $2^5 = 32$ verschiedene Enantiomere bzw. 16 verschiedene Diastereomere der Verbindung. Im Kristall liegt **18a** in einem orthorhombischen System als Enantiomerenpaar mit S,S,S,S,S- bzw. R,R,R,R,R-Konfiguration vor. Es ergibt sich die Frage, ob bei der Reaktion alle möglichen Enantiomerenpaare gebildet werden, oder ob die Reaktion diastereoselektiv abläuft.

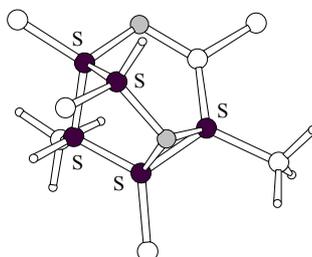
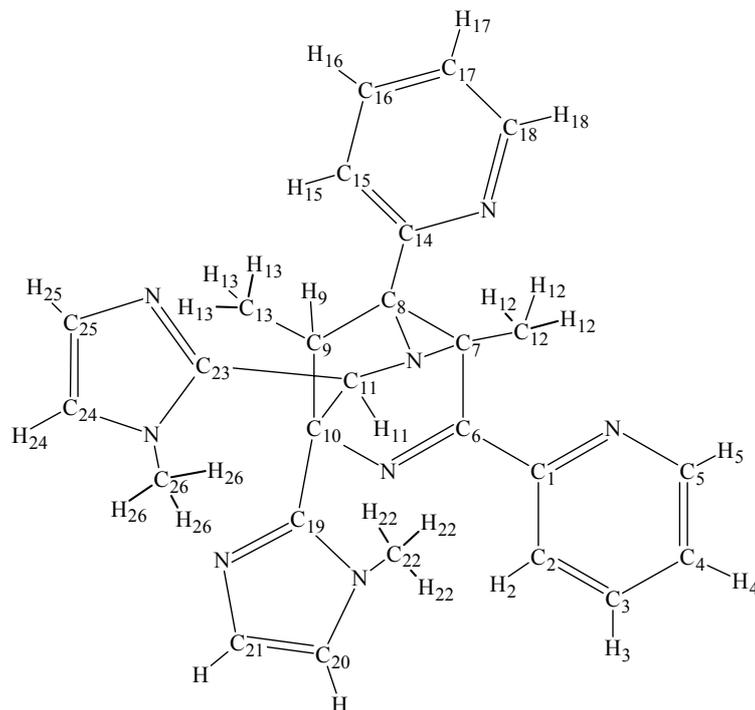


Abb. 2.2.8: Vereinfachte Darstellung der Röntgenstruktur von **18a** – Kennzeichnung der chiralen Zentren (schwarz) des Moleküls am Beispiel des S,S,S,S,S-konfigurierten Enantiomers.

Die NMR-Spektren von **18a** bestätigten nicht nur die Konstitution der Verbindung, sondern geben zudem Auskunft über den stereochemischen Verlauf der Reaktion. Anhand zahlreicher NMR-Experimente konnten die wichtigsten Signale den einzelnen Atome des Moleküls eindeutig zugeordnet werden. Diese sind in Tab. 2.2.7 aufgelistet.

Tab. 2.2.7: Zuordnungen der Resonanzen des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$) von **18** (die eindeutig zugeordneten Signale des zweiten Diastereomers (**18b**) sind in Klammern angegeben).



δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
0.94 (0.83)	d	3H	H ₁₃
1.44 (1.63)	s	3H	H ₁₂
3.17 (2.85)	s	3H	H ₂₆
3.62 (3.48)	s	1H	H ₁₁
3.91 (3.95)	s	3H	H ₂₂
4.12 (4.01)	q	1H	H ₉
6.69	d	1H	H ₂₄
6.73	d	1H	H ₂₀
6.81	d	1H	H ₂₁
7.07	d	1H	H ₂₅
7.21, 7.37, 7.79, 8.58, 8.69, 8.75			H ₂ , H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₁₅ , H ₁₆ , H ₁₇ , H ₁₈

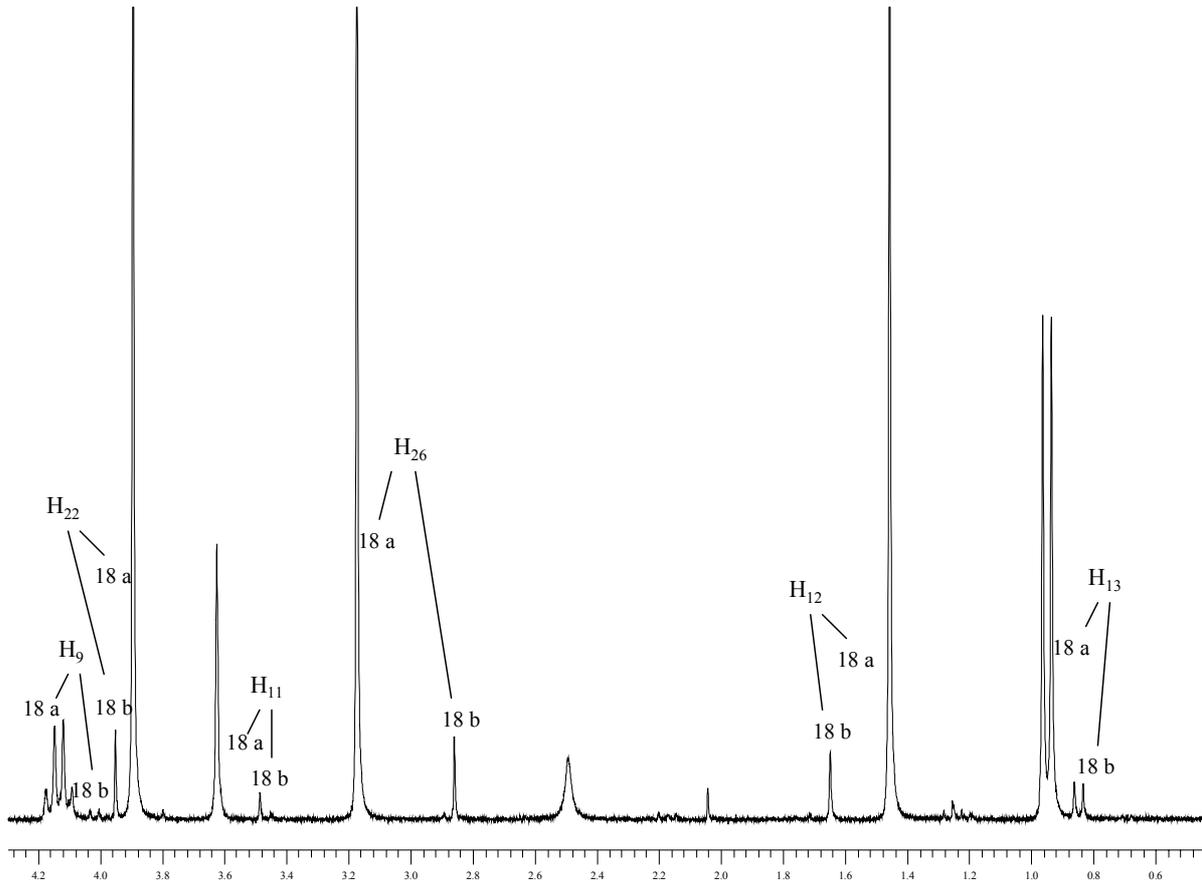


Abb. 2.2.9: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 400 MHz) von **18**.

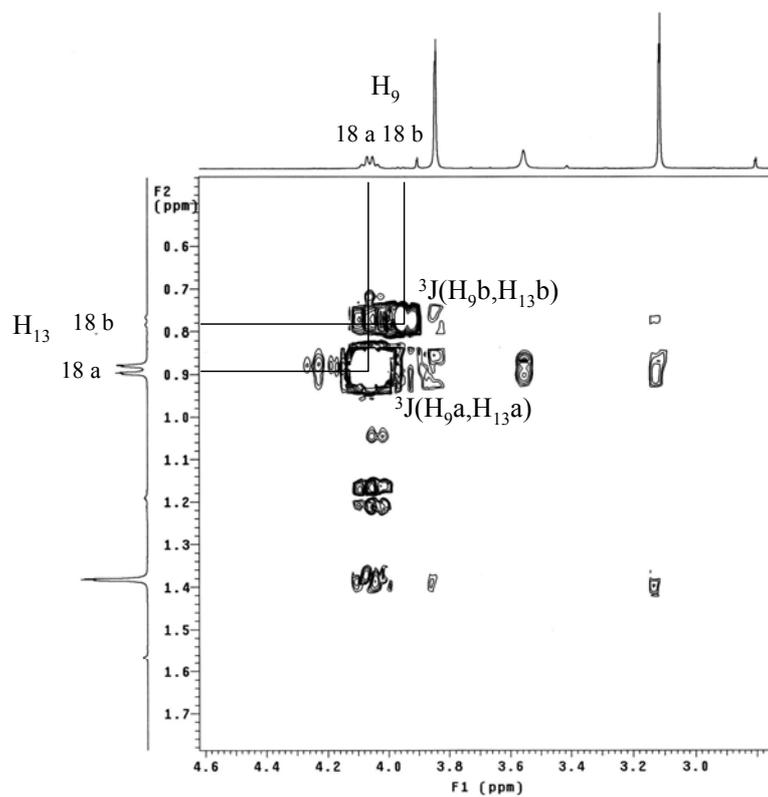


Abb. 2.2.10: Ausschnitt aus dem ^1H , ^1H -COSY-Spektrum des Rohprodukts ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 400 MHz) von **18**.

In den ^1H -NMR-Spektren ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 400 MHz) des aus der Säulenchromatographie erhaltenen Rohprodukts lässt sich eine zweite Verbindung (**18b**) identifizieren, die ähnliche Signalverteilungen und Kopplungsmuster wie **18a** besitzt. Besonders im Bereich der aliphatischen Resonanzen wird dieses Phänomen sehr gut verdeutlicht: Die charakteristischen Signalmuster der Protonen H_9 (Quartett) und H_{13} (Duplett) finden sich um ca. 0.1 ppm hochfeldverschoben wieder (Tab. 2.2.7 und Abb. 2.2.9), ebenso wie alle weiteren für diesen Bereich charakteristischen Signale von **18a**. Zudem findet man in hochaufgelösten ^1H , ^1H -COSY-Spektren ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 400 MHz) intensive Signale, die von den ^3J -Kopplungen zwischen H_9 und H_{13} sowohl der Verbindung **18a**, als auch **18b** hervorgerufen werden (Abb. 2.2.10).

Die sehr ähnlichen strukturellen Eigenschaften beider Substanzen lassen vermuten, dass auch andere diastereomere Konfigurationen von **18** existieren. Neben dem aus der Molekülstruktur identifizierten Enantiomerenpaar **18a** (Abb. 2.2.8) wurden bei der Reaktion wahrscheinlich weitere Stereoisomere gebildet, aber in solchen Mengen, dass sie präparativ nicht fassbar waren. Durch einen Abgleich mit den NMR-Spektren der Einkristalle ließ sich die röntgenkristallographisch untersuchte Verbindung dem Diastereomer **18a** zuordnen. Im Rahmen der Messungengenauigkeit ist das Verhältnis beider Konfigurationsisomere 1:17. Da die Isolierung eines weiteren Diastereomers jedoch nicht gelungen ist, bleibt ein eindeutiger Beweis des hier vorgestellten Interpretationsansatz der NMR-Spektren von **18** aus. In Übereinstimmung mit der stereochemischen Diskussion des postulierten Reaktionsmechanismus in Kap. 2.2.3. wurde für das Diastereomerenpaar **18b** die in Abb. 2.2.14 gezeigte Struktur vorgeschlagen. Es handelt sich um die beiden Enantiomere mit S,R,R,R,R bzw. R,S,S,S,S-Konfiguration.

Die Grundstruktur von **18**, das 1,4-Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en, ist nach unserem Wissen ein bisher noch nicht beschriebenes Strukturelement. Auch von ähnlichen tricyclischen Systemen, in denen die Kohlenstoff- und Stickstoffatome innerhalb des Käfigmoleküls anders angeordnet sind, existieren bislang nur wenige Beispiele. Die Synthesen dieser Verbindungen laufen zudem gewöhnlich über vielstufige Reaktionen und anhand komplizierter Vorstufen ab.^[81-83]

2.2.3. Diskussion des postulierten Reaktionsmechanismus

Die bereits diskutierten Produkte der kupferassistenten Oxidation verschiedener heterocyclischer Aldimine geben Aufschluss über einen möglichen Mechanismus der Reaktion. Insbesondere die bei der Umsetzung des Aldimins **16** isolierte Verbindung **18** ist ein wichtiger Baustein zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Pyridinbildung.

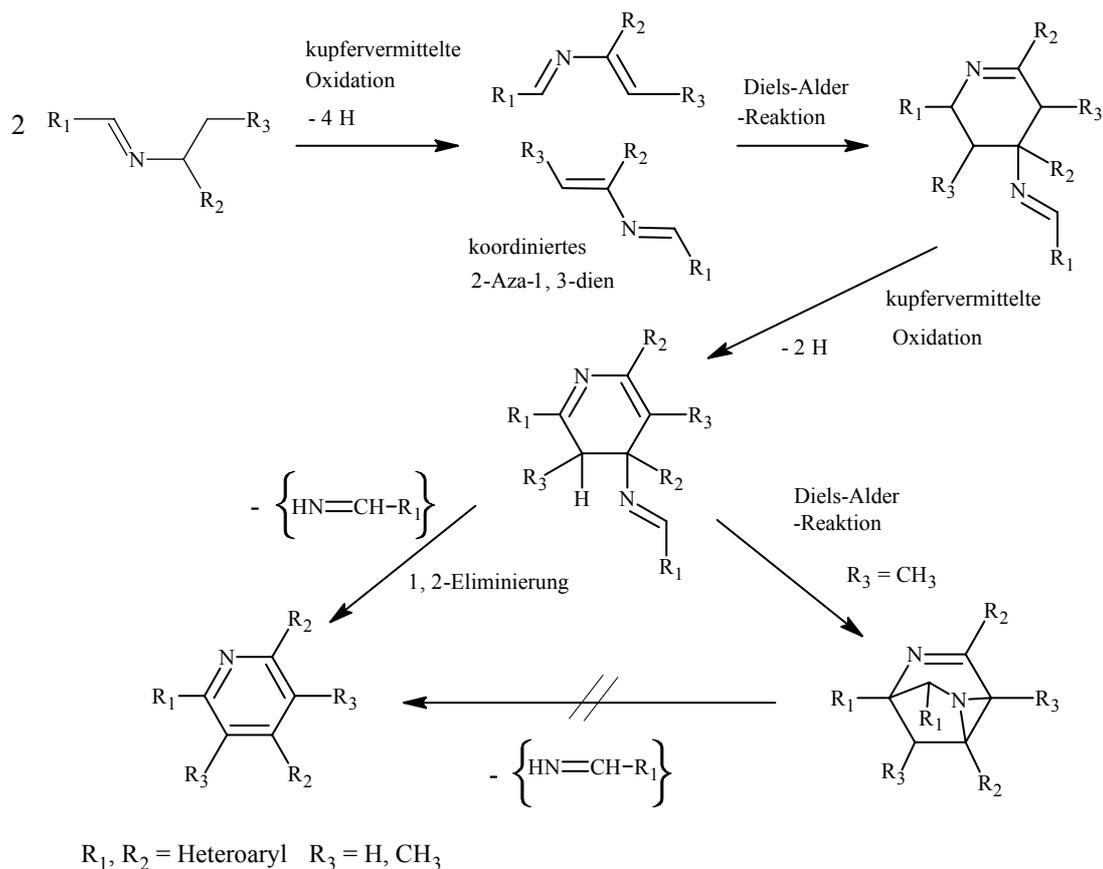


Abb. 2.2.11: Postulierter Mechanismus der kupfervermittelten Bildung substituierter Pyridine und Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ene aus heterocyclisch substituierten Aldiminen innerhalb der Koordinationssphäre des Kupfers.

In Abb. 2.2.11 ist eine Reaktionskaskade dargestellt, die ausgehend von zwei Molekülen des Aldimins sowohl die Bildung der substituierten Pyridinderivate als auch die der tricyclischen Verbindung **18** erklärt. Folgende Einzelreaktionen laufen demgemäß ab: Zu Beginn wird das am Kupfer koordinierte Aldimin in zwei Enelektronen-Schritten zum 2-Aza-1,3-dien oxidiert. Zwei Moleküle dieser Spezies cyclisieren in einer [4+2]-Cycloadditionsreaktion miteinander und bilden ein Tetrahydropyridin, welches erneut kupfervermittelt oxidiert wird.

Aus dem so gebildeten Dihydropyridinderivat entsteht durch eine 1,2-Eliminierung eines Imins das substituierte Pyridin bzw. durch eine erneute intramolekulare Diels-Alder-Reaktion der Tricyclus. Alternativ kann die Bildung des Pyridins auch anhand einer 1,2-Eliminierung der tricyclischen Verbindung diskutiert werden. Am Beispiel von **18** konnten wir jedoch zeigen, dass keine gezielte Zersetzung des Tricyclooctens stattfindet und dieser Reaktionspfad daher auszuschließen ist. Auch nach mehrstündigem Erhitzen von **18** in Methanol sowie in Chloroform beobachteten wir keine Umsetzung. Erst oberhalb von 216°C kommt es zu einer unselektiven Zersetzung der Verbindung.

Die Dimerisierung funktionalisierter 2-Aza-1,3-diene wurde von Wulf et al.^[84] eingehend untersucht. Als 4 π -Komponente fungierte dabei ein 2-Azabutadienteil, während die C-C-Doppelbindung eines weiteren Moleküls als Dienophil reagiert. Die entstandenen Tetrahydropyridine sind sehr reaktiv und setzten sich sehr schnell zu bicyclischen Verbindungen um. Zudem wurde in den letzten Jahren eine große Anzahl verschiedener Azabutadiene hergestellt, die unter Bildung von Sechsring-Heterocyclen mit geeigneten Dienophilen [4+2]-Cycloadditionsreaktionen eingehen.^[85-87] Abgesehen von wenigen Ausnahmen beschränkte man sich hierbei auf die Untersuchung elektronenreicher Derivate, die in *normalen* Diels-Alder-Reaktionen mit elektronenarmen Dienophilen, z. B. aktivierten Acetylenen, Chinonen, Nitrilen, Alkinen sowie Diazenen, reagieren. Kupfersalze werden in den genannten Reaktionen ausschließlich als chirale Auxilliare verwendet, die enantioselektive Umsetzungen ermöglichen.^[88]

Im Folgenden werden die stereochemischen Ergebnisse der kupfervermittelten Oxidation heterocyclischer Aldimine im Detail diskutiert. In diesem Zusammenhang soll unter anderem geklärt werden, ob die in Kap. 2.2.2 erhaltenen Konfigurationsisomere von **18** mit dem postulierten Reaktionsmechanismus in Einklang gebracht werden können, und ob durch reaktionstheoretische Betrachtungen eine diastereoselektive Bildung der Produkte möglich ist.

In Abb. 2.2.12 ist ein Schema dargestellt, welches die stereochemischen Aspekte der Reaktion erläutern. Koordiniert am Kupfer reagiert ein Molekül des durch Oxidation aus dem Aldimin erhaltenen 2-Azadiens als Dien mit einem zweiten Molekül des 2-Azadiens, welches als Dienophil fungiert, in einer [4+2]-Cycloaddition. Bezüglich der beiden Doppelbindungen (C=C und C=N) existieren jeweils zwei mögliche stereoisomere An-

ordnungen. Durch die Koordination als Chelatligand am Kupfer über die heterocyclischen Substituenten R_1 und R_2 ist die Konfiguration der C=N-Bindung festgelegt (siehe Abb. 2.2.12 und Abb. 2.2.15), wogegen man bezüglich der C=C-Bindung mögliche E- und Z-Isomere des Intermediates diskutieren kann. Daraus ergeben sich vier verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, in denen die beiden Azadiene miteinander reagieren können. Zudem besteht die Möglichkeit der *endo*- bzw. *exo*-Addition beider Reaktionspartner.^[89] Acht mögliche Stereoisomere des Tetrahydropyridins resultieren, deren absolute Konfiguration am Beispiel der Umsetzung von **16** in Abb. 2.2.12 gekennzeichnet ist. Man kann sich dabei auf die Zuordnung der beiden C-Atome in 4- und 5-Stellung des Pyridinrings beschränken, da ausschließlich diese beiden chiralen Zentren für weitere stereochemische Betrachtungen relevant sind. Durch die folgende Oxidation an C3 und C6 reduziert sich die Zahl der möglichen Isomere auf vier. Unter dem Aspekt der anschließenden 1,2-Eliminierung des Imins und eines Wasserstoffs an C4 und C5 zur Bildung des substituierten Pyridins ist die Stellung der jeweiligen Substituenten an diesen beiden Kohlenstoffatomen ausschlaggebend. Bei dem häufigsten und wichtigsten Eliminierungsmechanismus, dem einstufigen, konzertierten E2-Mechanismus, findet im Falle von acyclischen Substraten eine bevorzugte Eliminierung aus der antiperiplanaren Stellung der beiden Abgangsgruppen statt.^[90] Im Diastereomer mit S,R- bzw. R,S-Konfiguration findet sich diese Voraussetzung wieder. Die Bildung des Pyridinderivats **17** ist favorisiert. Bei den Enantiomeren mit R,R- bzw. S,S-Konfiguration beobachtet man dagegen eine synperiplanare Stellung der relevanten Substituenten. Die 1,2-Eliminierung ist in diesem Fall kinetisch gehemmt, so dass eine erneute Diels-Alder-Reaktion und somit die Bildung des Tricyclus **18** stattfindet.

Gemäß der Gesetze zur Erhaltung der Orbitalsymmetrie^[91, 92] ergeben sich für **18** die in Abb. 2.2.13 dargestellten absoluten Konfigurationen R,R,R,R,R bzw. S,S,S,S,S. Das Produkt **18a** wird folglich diastereospezifisch in Übereinstimmung mit den in der Röntgenstrukturanalyse (Abb. 2.2.7) gefundenen Isomeren gebildet. Das in den NMR-Spektren des Rohprodukts (Abb. 2.2.9 und Abb. 2.2.10) identifizierte zweite Diastereomer **18b** mit S,R,R,R,R bzw. R,S,S,S,S-Konfiguration könnte aus der intramolekularen Cycloaddition des S,R- bzw. R,S-Isomers des Dihydropyridins gebildet werden (Abb. 2.2.14), die in Konkurrenz zur 1,2-Eliminierungsreaktion steht. Da Letzteres in sehr geringem Ausmaß (ca. 6%) entsteht, kommen die experimentellen Ergebnissen den theoretischen Betrachtungen sehr nahe und untermauern die aufgestellte Theorie.

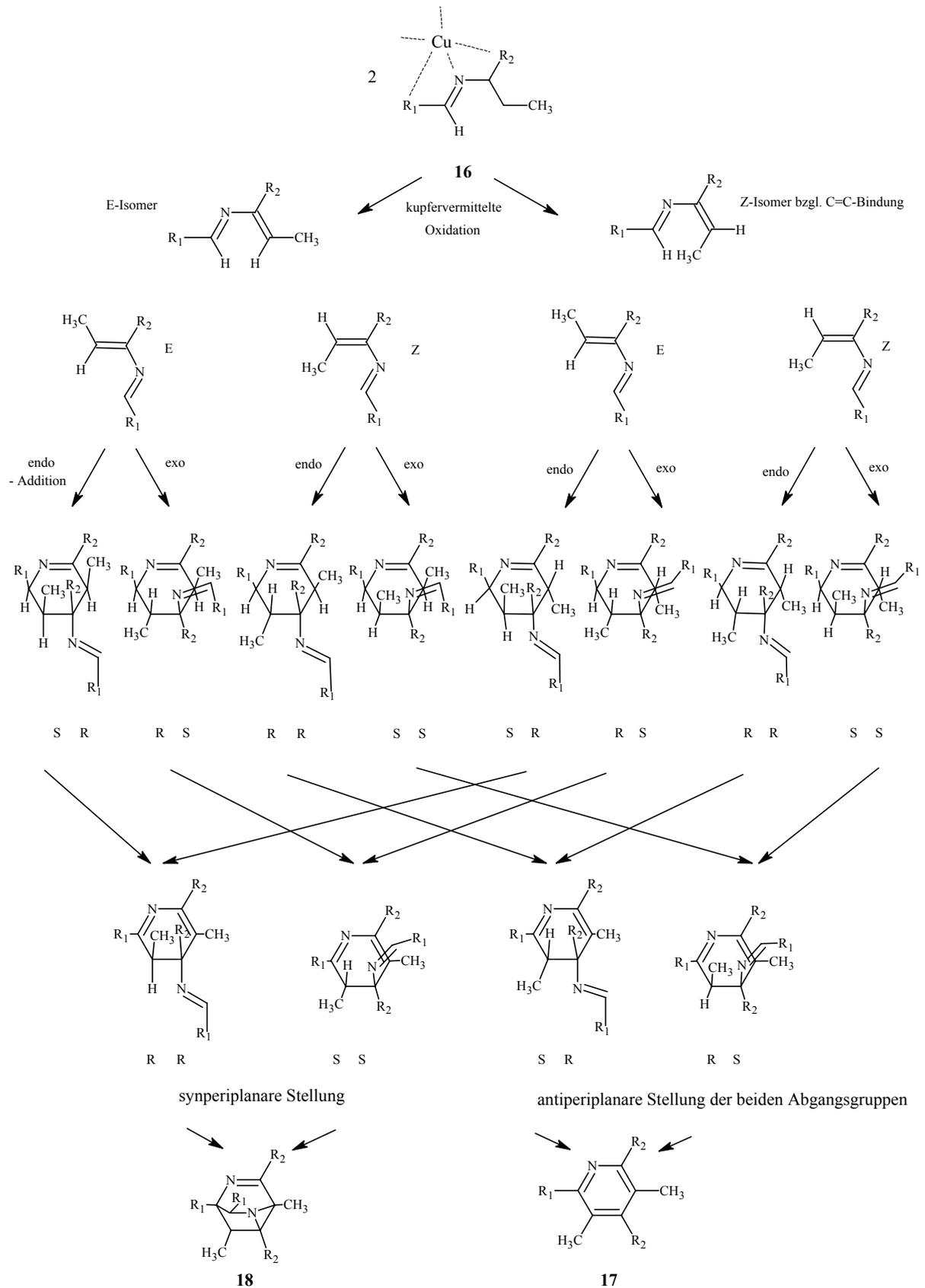
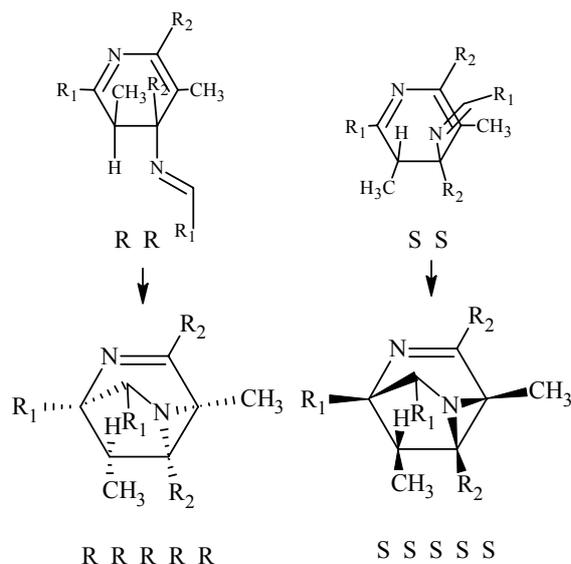
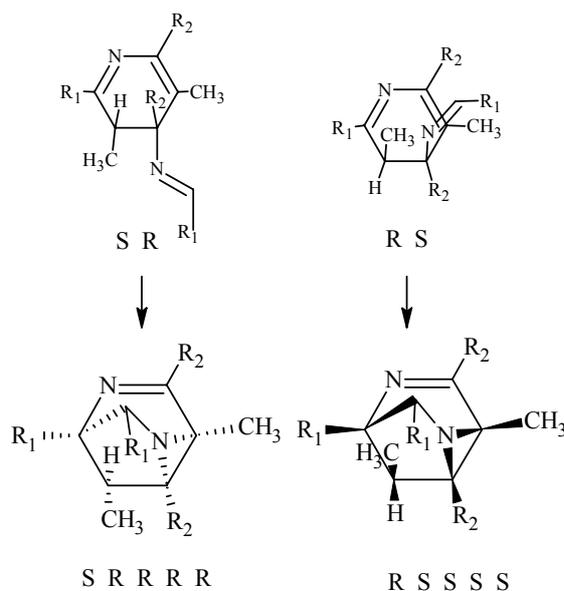


Abb. 2.2.12: Stereochemische Diskussion des postulierten Reaktionsmechanismus am Beispiel der Umsetzung von **16** mit $R_1 = \text{MeIm}$ und $R_2 = \text{Pyr}$ – zur Vereinfachung des Schemas ist die Koordination am Kupfer ausschließlich für die Schiffsche Base **16** dargestellt.

Abb. 2.2.13: Diastereospezifische Bildung des 1,4-Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ens **18a**.Abb. 2.2.14: Diastereospezifische Bildung des 1,4-Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ens **18b**.

Bei der Umsetzung der Schiffschen Basen **10** und **13** wurde kein entsprechendes 1,4-Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en isoliert. In Übereinstimmung mit den theoretischen Überlegungen reagierte der überwiegende Teil der Konfigurationsisomere des intermediär gebildeten Dihydropyridins in einer 1,2-Eliminierung zum Pyridinderivat, da die Iminogruppen in allen Fällen antiperiplanar zum Proton angeordnet sind.

Im Zusammenhang mit der Aufklärung des Reaktionsmechanismus wurden sowohl die Substrate als auch die Reaktionsprodukte hinsichtlich ihrer Koordinationsfähigkeit gegenüber Kupfer untersucht.

Unter Ausschluss von Luftsauerstoff wurde das Aldimin **10a** in Methanol mit äquimolaren Mengen an CuCl_2 umgesetzt. Der resultierende Kupferkomplex (**19**) wurde als kristallines Salz durch langsames Abkühlen der methanolischen Lösung auf -30°C erhalten. Im neutralen zweikernigen gemischtvalenten Kupfer(I)/Kupfer(II)-Komplex (Abb. 2.2.15) fungieren zwei Chloratome (Cl1 und Cl2) als Brückenliganden. Die Kupfer(II)-Einheit ist quadratisch-pyramidal aufgebaut. Die Grundebene wird dabei durch die drei koordinierenden Stickstoffatome des gebildeten Ketiminliganden und dem Cl1 -Atom aufgespannt, wogegen die axiale Position vom Cl2 eingenommen wird. Um das Kupfer(I) sind die drei Chlorliganden trigonal planar angeordnet. Die Cu-N-Bindungslängen liegen in charakteristischen Bereichen für Kupferverbindungen dieser Koordinationsgeometrie,^[93, 94] wogegen die Cu-Cl-Bindungslängen untereinander sehr stark variieren. Die besonders große Abweichung der Cu1-Cl2 - und Cu2-Cl1 -Bindungslängen von charakteristischen Werten^[95] ist auf eine schwache Wechselwirkung zwischen den jeweiligen Atomen zurückzuführen.

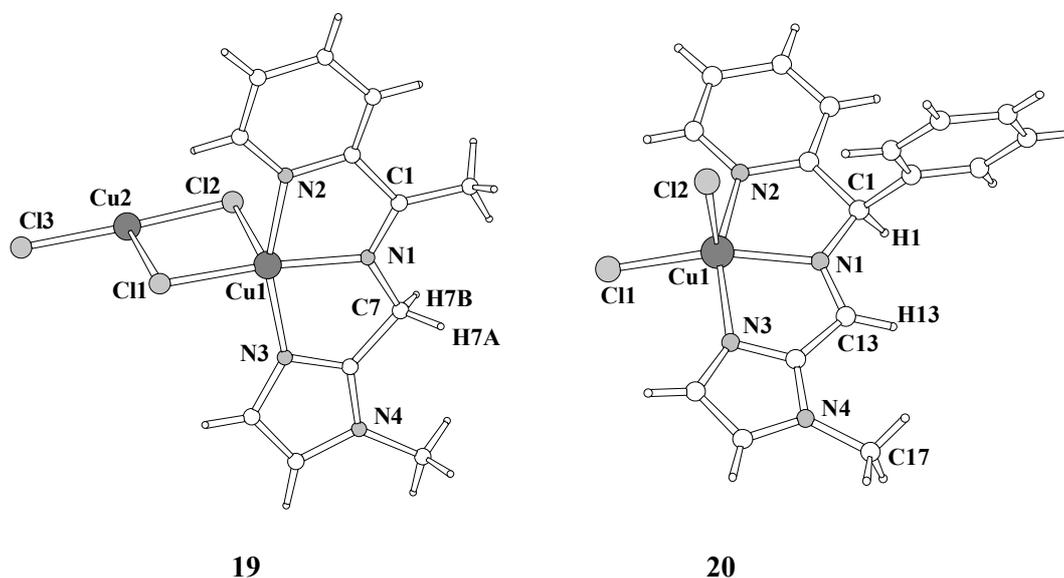


Abb. 2.2.15: Molekülstruktur der Kupferkomplexe **19** und **20**.

Besonders zu betonen ist die Stellung der iminischen Doppelbindung und die Zuordnung der Protonen der Schiffschen Base im Kupferkomplex. Anhand der Bindungslängen $\text{N1-C1} = 1.32 \text{ \AA}$ und $\text{N1-C7} = 1.40 \text{ \AA}$ lässt sich der Ligand eindeutig als Tautomer mit einer Ketiminstruktur identifizieren. Im Gegensatz dazu liegt der Ligand in einem analog hergestellten

Kupfer(II)-Komplex eines phenylsubstituierten Derivats (**20**) als Aldimin-Tautomer (N1-C1 = 1.44 Å und N1-C13 = 1.30 Å) vor (Abb. 2.2.15 und Tab. 2.2.8).

Tab. 2.2.8: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von **19** und **20**.

Cu1-N1	1.978(5)	Cu1-N1	1.998(3)
Cu1-N2	2.011(4)	Cu1-N2	2.029(3)
Cu1-N3	1.997(3)	Cu1-N3	2.035(3)
Cu1-Cl1	2.246(1)	Cu1-Cl1	2.239 (1)
Cu1-Cl2	2.666(2)	Cu1-Cl2	2.505(1)
Cu2-Cl1	3.024(2)	N1-C1	1.441(5)
Cu2-Cl2	2.122(2)	N1-C13	1.303(5)
Cu2-Cl3	2.109(2)	N1-Cu1-N2	79.49(13)
N1-C1	1.315(7)	N1-Cu1-N3	80.12(13)
N1-C7	1.403(7)	N2-Cu1-Cl1	98.84(10)
N1-Cu1-N2	79.69(18)	N3-Cu1-Cl1	96.46(10)
N1-Cu1-N3	81.24(18)		
N2-Cu1-Cl1	98.87(13)		
N3-Cu1-Cl1	97.90(12)		

Der beobachtete Protonentransfer lässt auf unterschiedliche Reaktivitäten der beiden Substratmoleküle schließen und könnte ein Schlüsselschritt bezüglich der Chemoselektivität kupferassistierter Oxidationen sein. Während die oxidative Umsetzung von **20** ausschließlich zur Bildung des entsprechenden Imidazo[1,5-*a*]pyridins führte, reagierte die Schiffsche Base in Komplex **19** in Gegenwart eines Kupferüberschusses zum trisubstituierten Pyridin **12a** (Abb. 2.2.16). Aufgrund der Ketiminstruktur in **19** ist der für die Imidazo[1,5-*a*]pyridinbildung relevante Kohlenstoff C7 (Abb. 2.2.15) wenig elektrophil, so dass ein nukleophiler Angriff des durch Zusatz einer Base gebildeten Pyridinium-*N*-Atoms^[37] nicht stattfindet. Alternativ erfolgte eine Oxidation des Ketimins zum Azadien und hieraus die Bildung des Pyridins **12a**. Für diese Umsetzung muss die Dreizähnigkeit des Schiffsche Base Liganden in jeden Fall erhalten bleiben. Daher ist eine katalytische Variante der oxidativen [4+2]-Cycloaddition von heterocyclischen Schiffschen Basen zu trisubstituierten Pyridinen auszuschließen.

Im Gegensatz zu **19** handelt es sich bei **20** um einen mononuklearen neutralen Kupfer(II)-Komplex, bei dem die Haftatome quadratisch-pyramidal um das Metall angeordnet sind. In Übereinstimmung mit **19** liegen Bindungslängen und -winkel in den erwarteten Bereichen. Die unterschiedliche Konstitution beider Verbindungen ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Schiffsche Base **9a** in der Reaktionslösung bereits teilweise oxidiert wurde und Kupfer partiell als Kupfer(I) vorliegt. Die Struktur des zweikernigen Kupfer(I)/Kupfer(II)-Komplexes **19** veranschaulicht zudem inwiefern Kupfer in der Oxidationsreaktion involviert ist. Der Ligand wird durch zwei Kupfer(II) in zwei Einelektronen-Schritten oxidiert mit gleichzeitiger Zweielektronen-Reduktion von Sauerstoff zu Wasser.

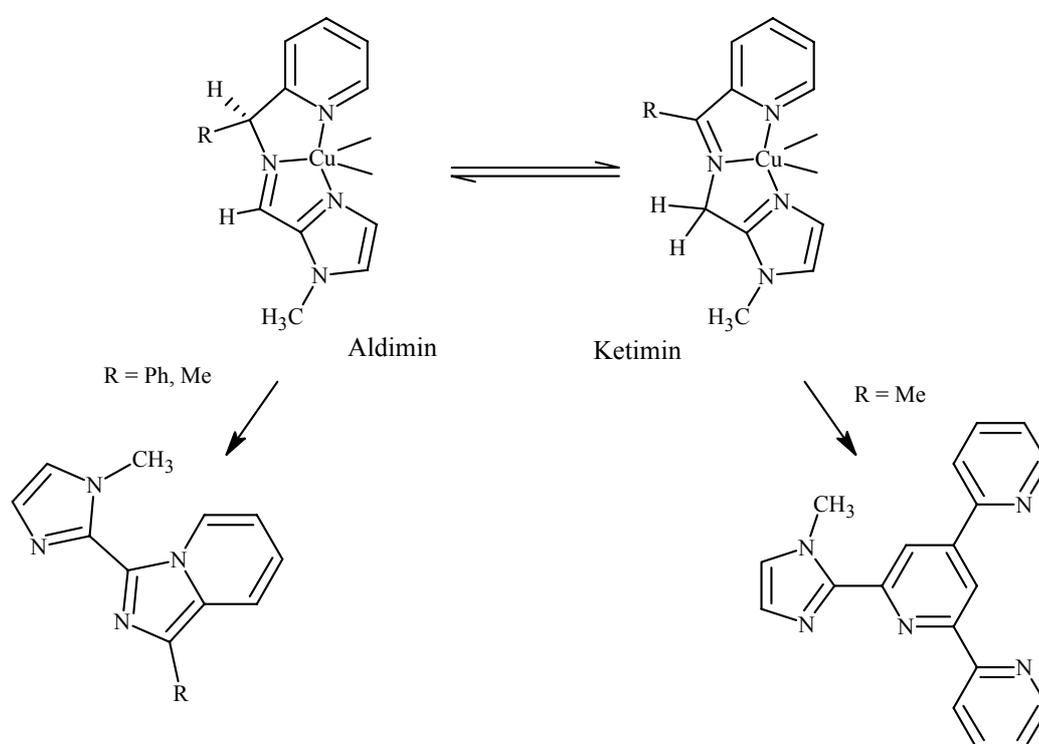


Abb. 2.2.16: Aldimin-Ketimin-Tautomerie heterocyclischer Schiffscher Basen und daraus resultierende Chemoselektivität der kupferassistierten Oxidation.

Um weitere Einblicke in die Struktur der an der Reaktion beteiligten Kupferverbindungen zu bekommen, wurden entsprechende Komplexe der Heterocyclen **12a** und **18** synthetisiert. Bei den untersuchten Verbindungen **21** und **22** (Abb. 2.2.17 und Abb. 2.2.18) handelt es sich nicht um Intermediate der Reaktion. Im Gegensatz zu den Kupfer(I)-Verbindungen, die nach erfolgter Oxidation der Substrate gebildet werden, weisen die hier dargestellten Kupfer(II)-Komplexe weitaus bessere Stabilitäten auf und sind daher leichter zugänglich. Die

Kupfer(II)-Analoge veranschaulichen jedoch ebenfalls das Koordinationsverhalten der organischen Liganden am Kupfer.

21 und **22** wurden durch stöchiometrische Reaktion der Cyclisierungsprodukte **12a** bzw. **18** mit Kupfer(II)-chlorid in Methanol dargestellt. Durch Übersichten der methanolischen Lösung mit Diethylether wurden grüne Kristalle erhalten, die röntgenkristallographisch untersucht werden konnten.

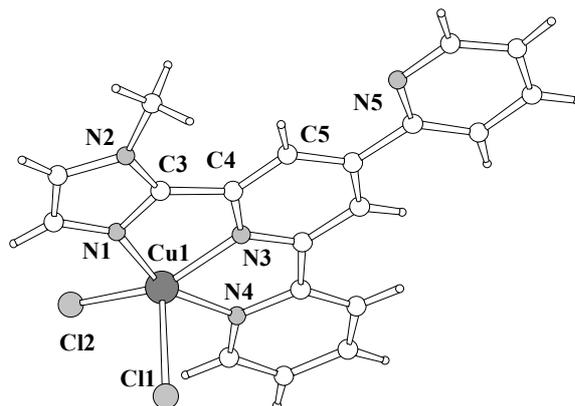
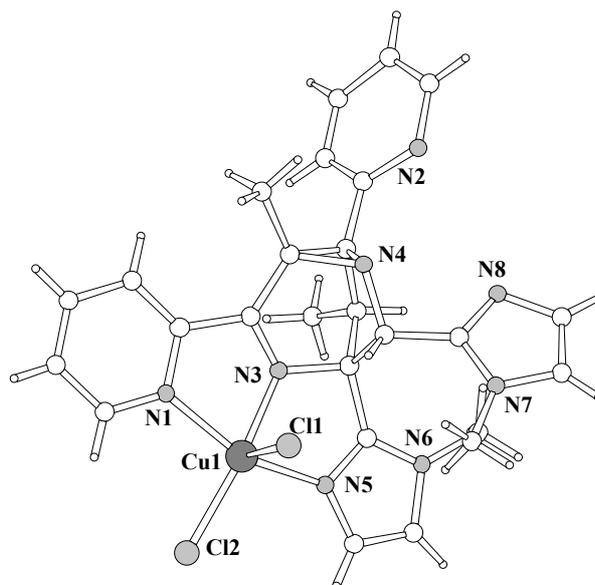


Abb. 2.2.17: Molekülstruktur von **21**.

Tab. 2.2.9: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von **21**.

Cu1-N1	2.009(4)
Cu1-N3	1.980(4)
Cu1-N4	2.044(4)
Cu1-Cl1	2.5460(15)
Cu1-Cl2	2.2470(14)
N1-Cu1-N3	79.40(16)
N1-Cu1-Cl2	99.40(12)
N3-Cu1-N4	78.74(16)
N4-Cu1-Cl2	97.81(12)

Abb. 2.2.18: Molekülstruktur von **22** – Abbildung eines Enantiomers.Tab. 2.2.10: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von **22**.

Cu1-N1	2.027(4)
Cu1-N3	1.968(4)
Cu1-N5	1.977(4)
Cu1-Cl1	2.5591(14)
Cu1-Cl2	2.2298(14)
N1-Cu1-N3	78.10(16)
N1-Cu1-Cl2	100.31(12)
N3-Cu1-N5	78.97(15)
N5-Cu1-Cl2	99.03(12)

In beiden Verbindungen sind die Liganden ebenso wie bei den Schiffsbasis-Komplexen (Abb. 2.2.15) als quadratische Pyramide um das Metall angeordnet. Die Liganden **12a** und **18** koordinieren hierbei dreizählig am Kupfer und liegen jeweils mit einem Chloratom in der Grundebene. Die Cu-Cl-Bindungslängen der axialen Chloratome (für **21** Cu1-Cl1 = 2.55 Å, **22** Cu1-Cl1 = 2.56 Å) sind dementsprechend größer als die der äquatorial angeordneten Analoge (für **21** Cu1-Cl2 = 2.25 Å, **22** Cu1-Cl2 = 2.23 Å). Die gefundenen Cu-N-Bindungslängen entsprechen charakteristischen Werten für Cu-N(pyridin)- und Cu-N(imidazo)-

Abstände^[96] und sind mit weiteren ausgesuchten Daten in Tab. 2.2.9 und Tab. 2.2.10 aufgelistet.

Aufgrund der Koordination nimmt **12a** im Kupfer(II)-Komplex (**21**) im Gegensatz zum freien Liganden (Abb. 2.2.3) bezüglich der Terpyridineinheit eine cisoide Konformation (C8-N3 zu C9-N4) ein. Zudem wird das Molekül in eine Ebene gezwungen. Die beobachtete Torsion des 1-Methylimidazolylrests relativ zum zentralen Pyridinring in **12a** (15.3°) wird annähernd aufgehoben ($N1-C3-C4-C5 = 1.5^\circ$).

Der Ligand **18** koordiniert im Kupfer(II)-Komplex **22** über die gleichen Substituenten wie das Terpyridin **12a** in Verbindung **21** durch Ausbildung zwei wenig gespannter Chelat-Fünfringe. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem am Anfang des Abschnitts dargestellten Reaktionsmechanismus (Abb. 2.2.11) und untermauert die Annahme, dass beide Prozesse, die 1,2-Eliminierung und die Diels-Alder-Reaktion, nebeneinander in der Koordinationssphäre des Kupfers ablaufen können. Ausgehend vom intermediär gebildeten Dihydropyridin, welches mit großer Wahrscheinlichkeit ein vergleichbares Koordinationsmuster aufweist, können die beiden folgenden Reaktionsequenzen unter Erhalt der Koordination stattfinden.

2.3. Pharmakologische Untersuchungen heterocyclisch substituierter Pyridine und deren Platin(II)-Verbindungen

Terpyridine sind in der Lage, eine Vielzahl verschiedener Metalle zu komplexieren.^[97] Zudem besitzen sie die Fähigkeit als dreizähliger Ligand an die DNA zu binden und als potentielle Chemotherapeutika zu agieren.^[98] Die Wirkung der Terpyridine beruht unter anderem darauf, das Enzym Topoisomerase zu hemmen.^[62, 78] Sie greifen in den Zellzyklus ein indem sie die Dissoziation des Enzyms von der DNA blockieren, und sind somit in der Lage das unkontrollierte Wachstum des Tumors einzudämmen.

Die durch Rosenberg^[99] in den 1960'ern entdeckte Antitumoraktivität von *cis*-Dichlorodiaminplatin(II) (*cis*-Platin) gab Anlass, eine Vielzahl verschiedener Platin-komplexe zu synthetisiert und deren pharmakologische Wirkung zu testen. Lowe et al.^[98, 100] untersuchte (2,2':6',2''-Terpyridin)platinum(II)-Komplexe, welche befähigt sind, an die DNA-Doppelhelix zu binden und deren Sekundärstruktur zu verändern. In Chloro-, Hy-

droxy- und Picolinkomplexen bilden die Verbindungen durch Ligandsubstitution mit den Nucleobasen der DNA ein kovalentes Addukt und „platinieren“ dadurch die DNA.^[98]

Unsere Arbeiten beschränkten sich auf die Darstellung und Untersuchung von Platin(II)-Verbindungen des 2,2':4',2''-Terpyridinderivats **12a**. Die Komplexe der Verbindung wurden analog zu literaturbekannten (2,2':6',2''Terpyridin)platin(II)-Verbindungen aus dem freien Liganden und den entsprechenden Platinsalzen hergestellt.

2.3.1. Synthese und Struktur der Platin(II)-Komplexe des Terpyridins **12a**

Die Darstellung des Platin(II)-Komplexes **23** erfolgte durch Reaktion von **12a** mit Kaliumtetrachloroplatinat(II) (Abb. 2.3.1).^[101, 102] Durch zweiseitiges Rühren der Reagenzien in einem DMF/Wasser-Gemisch wurde das Produkt als orangefarbenes Pulver erhalten. Die Verwendung dieses Lösungsmittelsystems in der Synthese hat den Vorteil, dass beide Edukte darin löslich sind.

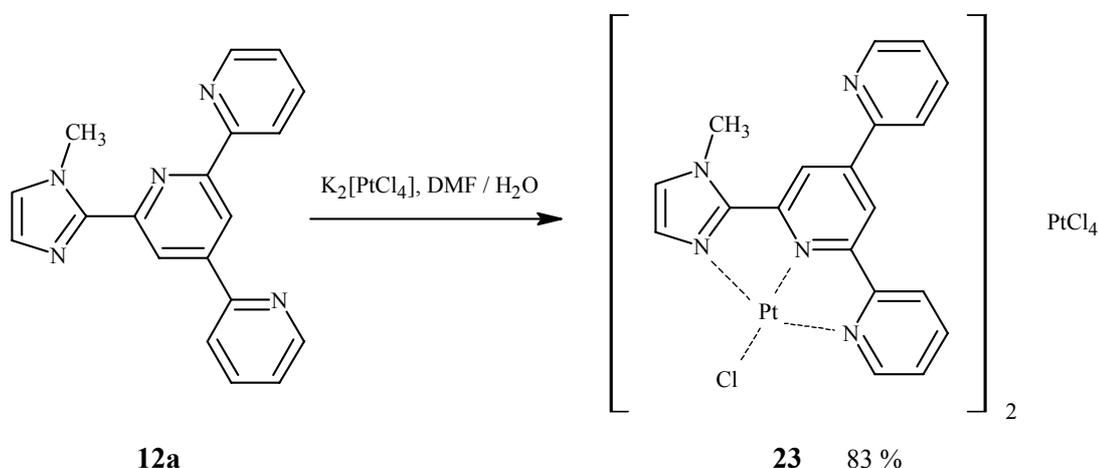


Abb. 2.3.1: Synthese des Platin(II)komplexes **23**.

Das isolierte, luftstabile Produkt **23** besitzt eine sehr geringe Löslichkeit sowohl in Wasser als auch in üblichen organischen Lösungsmitteln. Diese Eigenschaft und die Daten der Elementaranalyse weisen auf die Struktur eines Salzes mit der postulierten Struktur $[\text{PtCl}(\text{12a})]_2[\text{PtCl}_4]$ hin. Es ist bekannt, dass die Bildung dieses Typs von Platinsalz bei der

Synthese aus $K_2[PtCl_4]$ in Konkurrenz zur Bildung des Aquakomplexes $([PtCl(\mathbf{12a})]Cl, xH_2O)$ steht, welcher bessere Lösungseigenschaften aufweisen sollte.^[103]

Aufgrund der schlechten Löslichkeit von **23** wurde eine weitere Platin(II)-Verbindung von **12a** dargestellt. Doch auch das Tetrafluoroboratanaloge (**24**) weist diesbezüglich nur geringfügig bessere Eigenschaften auf.

Die direkte Synthese von **24** erfolgte durch Umsetzung von *cis*-Bis(benzonitril)dichloro-platin(II) mit **12a** und anschließendem Anionenaustausch mit Silbertetrafluoroborat in Acetonitril (Abb. 2.3.2) analog der Synthese entsprechender literaturbekannter Terpyridin-platin(II)-Komplexe.^[104, 105]

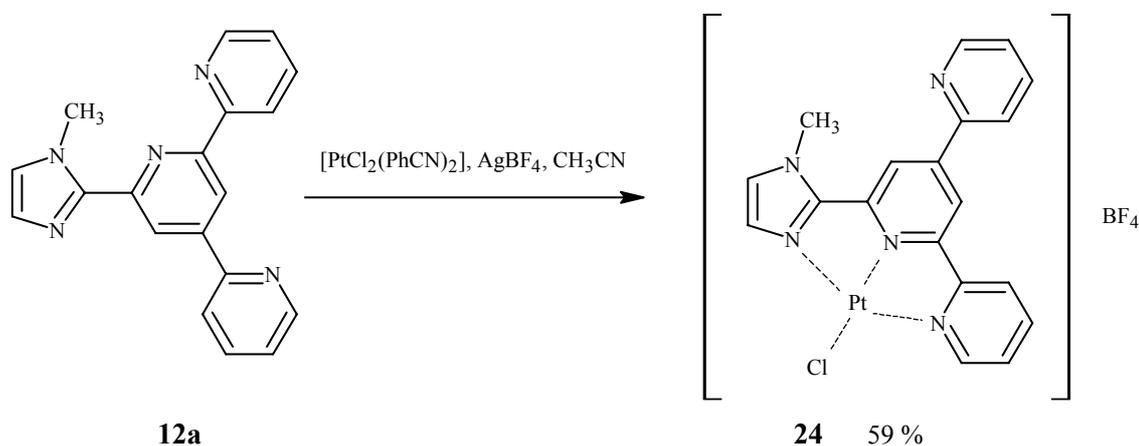


Abb. 2.3.2: Synthese des Platin(II)komplexes **24**.

Der Platinkomplex **24** wurde in 59%iger Ausbeute als roter Feststoff isoliert. Durch langsames Einkondensieren von Diethylether in eine gesättigte Acetonitrillösung wurden nadelförmige Kristalle erhalten, die röntgenkristallographisch untersucht wurden. Die Struktur sowie ausgesuchte Atomabstände und Bindungswinkel sind in Abb. 2.3.3 bzw. Tab. 2.3.1 zusammengestellt.

Zur Ausbildung eines annähernd planaren Platin(II)-Komplexes koordiniert **12a** wie erwartet über den 1-Methylimidazolylstickstoff, das Stickstoffatom des zentralen Pyridinrings sowie über den Stickstoff des Pyridinsubstituenten in 2-Stellung. Der Torsionswinkel der 1-Methylimidazoleinheit relativ zum zentralen Pyridinring beträgt 1.2° ($N2-C10-C11-N3$). Im Gegensatz dazu findet man im freien Liganden eine entsprechende Torsion von 15.3°

(Abb. 2.2.3). Aufgrund der Koordination des Terpyridins am Platin wird dieses in eine Ebene gezwungen. Die Platin-Stickstoff-Abstände entsprechen Standardwerten und variieren innerhalb der Struktur um wenige pm. Der Abstand vom Platin zum Brückenstickstoff des Terpyridinliganden ist um 0.09 Å kürzer als der zum 1-Methylimidazolylstickstoff. Auch der Platin-Chlor-Abstand entspricht mit 2.30 Å den in der Literatur gefundenen Werten.^[105, 106]

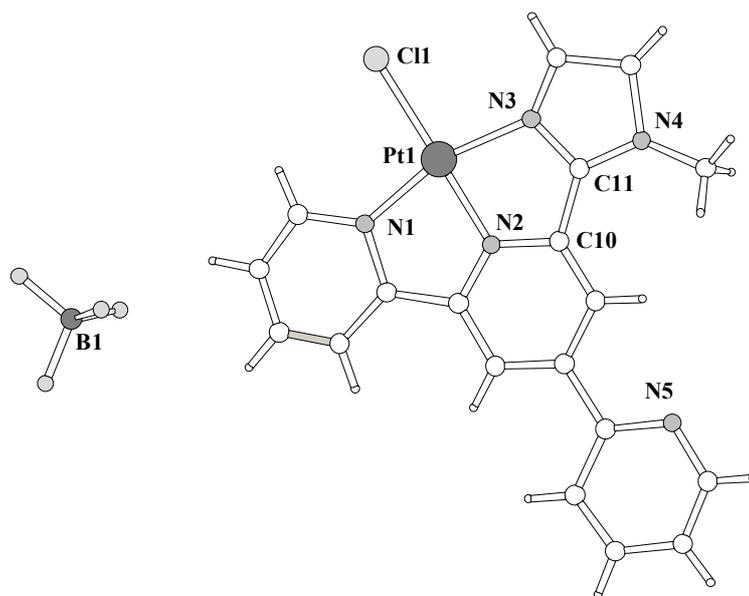


Abb. 2.3.3: Molekülstruktur von **24**.

Tab. 2.3.1: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von **24**.

Pt1-N2	1.941(9)
Pt1-N1	1.961(12)
Pt1-N3	2.026(12)
Pt1-Cl1	2.304(3)
N2-Pt1-N1	81.4(4)
N2-Pt1-N3	81.7(4)
N1-Pt1-Cl1	98.0(3)
N3-Pt1-Cl1	99.0(3)

Abb. 2.3.4 zeigt die Anordnung der Kationen und Anionen des Salzes im Kristallgitter. In Übereinstimmung mit einer Reihe publizierter Terpyridin-Platin-Komplexe beobachtet man

zueinander parallel stehende Stapel von Platinkationen und Tetrafluoroborat anionen.^[104, 105] Zusätzlich nehmen die Kationen innerhalb des Stapels eine parallele Stellung zueinander ein, wobei die Anionen Kanäle zwischen den Kationenlagen besetzen. Die Platinspezies bilden Pt₂-Einheiten, in denen die Kationen parallel und um 180° verdreht zueinander angeordnet sind. Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Terpyridin-Platin-BF₄-Verbindungen^[105] findet man in der Struktur von **24** nur eine Art von Kationen mit konstantem Pt-Pt-Abstand innerhalb der Platin-Dimere. Der Pt-Pt-Abstand von 3.38 Å deutet auf eine starke σ -Wechselwirkung zwischen den sich überlappenden Platin d_z²-Orbitalen hin.^[105] Des Weiteren kann man aufgrund der planaren Struktur des Kations auf eine π - π -Wechselwirkung (π -stacking) der organischen Liganden schließen. Der senkrechte Abstand beider Hauptebenen durch Platin, Chlor und den Terpyridinliganden liegt mit weniger als 3.8 Å unterhalb der oberen Grenze für diese Wechselwirkung.^[107]

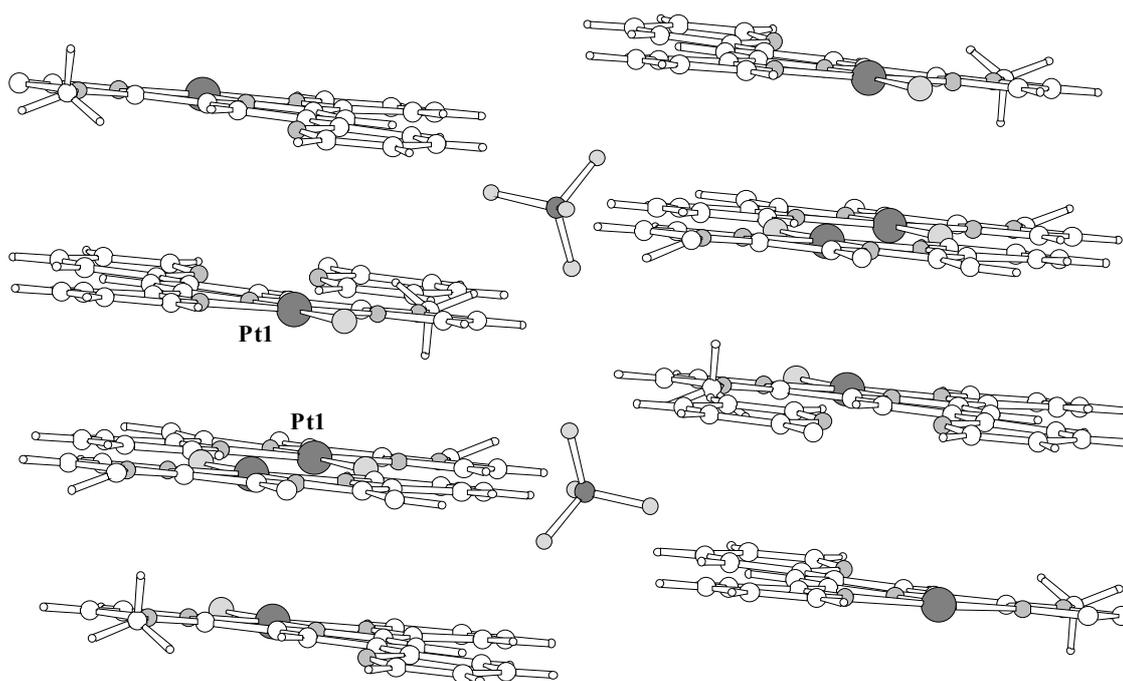


Abb. 2.3.4: Ausschnitt aus dem Kristallgitter von **24**.

NMR- und massenspektroskopische Untersuchungen untermauern die postulierten Strukturen von **23** und **24**. Verdünnte methanolische Lösungen der beiden Verbindungen wurden massenspektroskopisch untersucht. Die durch Thermospray-Ionisierung (ESI) erhaltenen Spektren zeigen identische Hauptfragmente. Ein Molekülpeak wurde nicht beobachtet. Ausschließlich das Signal des durch Dissoziation des Salzes erhaltenen Terpyridinplatin(II)-

chlorid-Kationen ($m/z = 543$) konnte detektiert werden. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$) beider Verbindungen, die bis auf geringfügige Abweichungen identische chemischen Verschiebungen und Peakmuster aufzeigen, finden sich die Signale des Liganden wieder. Aufgrund der Koordination am Platin variieren die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen im Vergleich zum freien Liganden um bis zu 0.1 ppm.

2.3.2. Pharmakologische Untersuchungen

Die Tests verschiedener trisubstituierter Pyridine (**12a-12d** und **15**) und der Platin(II)-Verbindungen **23** und **24** an humanen Tumorzelllinien wurden bei der Firma Oncotest GmbH in Freiburg/Breisgau durchgeführt

Zunächst wurde die Wirksamkeit der Substanzen *in vitro* an 45 verschiedenen Tumormodellen getestet. In Tab. 2.3.2 ist die durchschnittliche Antitumorwirksamkeit der Verbindungen aufgelistet. Diese ist gekennzeichnet durch den IC70-Wert – die inhibitorische Konzentration, bei der 70 % des Tumors gehemmt wird. **12a** ist, gemessen am mittleren IC70 (0.252 $\mu\text{mol/ml}$), die potenteste Verbindung der Testreihe und hemmt die Tumorzelllinien am deutlichsten. Des Weiteren sind **12b** (0.398 $\mu\text{mol/ml}$) und **12d** (0.307 $\mu\text{mol/ml}$) sehr aktiv an den Ziellinien, wogegen **12c** (8.726 $\mu\text{mol/ml}$) deutlich schwächer wirkt und bei **15** (IC70 ist nicht nachweisbar) ein kompletter Wirkverlust beobachtet wird. Ein Struktur-Wirkungsprinzip konnte jedoch nicht aufgestellt werden, da sich sowohl die sterische als auch die elektronische Natur der Substituenten scheinbar indifferent gegenüber den zytostatischen Eigenschaften der Verbindungen verhalten. Einerseits fördert ein 1-Methylimidazolylrest im Molekül die zytostatische Wirkung (**12a** vgl. zu **12b**), andererseits kommt es bei vollständiger Substitution des Pyridinrings (**15**) zum Verlust jeglicher Wirkung.

Die stärkere oder schwächere Wirkung der Verbindungen an einzelnen Tumorzelllinien wird durch die Tumorselektivität ausgedrückt. **12a** erbrachte hierbei das beste Ergebnis und zeigte besondere Wirkung gegenüber epidermoiden Lungenkrebs, Darmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Sarkomen. **12b** und **12d** zeigten bei ähnlicher Wirksamkeiten weitaus geringere Selektivitäten als **12a**.

Aus Tab. 2.3.2 erkennt man zudem, dass die Platinverbindungen **23** (0.609 $\mu\text{mol/ml}$) und **24** (0.786 $\mu\text{mol/ml}$) nicht so potent sind wie der freie Ligand **12a**. Im Vergleich zum *cis*-Platin

sind die beiden Verbindungen allerdings viel wirksamer. Anhand historischer Daten kann entnommen werden, dass *cis*-Platin gegenüber Brustkrebszelllinien und Melanomen besonders wirksam ist.^[108] **23** und **24** spiegeln jedoch eher die Antitumorselektivität des Terpyridins **12a** wieder.

Tab. 2.3.2: *In vitro*-Testung verschiedener Pyridinderivate und Platin(II)komplexe hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung.

	IC70 [$\mu\text{mol/ml}$] ^{a)}
12a	0.252
12b	0.398
12c	8.726
12d	0.307
15	n.d. ^{b)}
23	0.609
24	0.786
<i>cis</i> -Platin ^{c)}	65.674

a) Durchschnittliche Antitumorwirksamkeit; b) nicht detektierbar; c) historische Daten, Wert ist extrapoliert

Die wirksamste Verbindung **12a** wurde *in vivo* an Nacktmausmodellen getestet und zwar an Tumoren, die in den *in vitro* Versuchen besonders empfindlich waren. An den Modellen wurde jedoch kaum bzw. überhaupt keine Wirkung beobachtet. Unbeantwortet bleibt an dieser Stelle, ob sich die fehlende *in-vivo*-Aktivität auf eine schlechte Verteilung der Substanz im Organismus gründet, oder ob die Verbindung eine zu kurze Halbwertszeit im lebenden Organismus aufweist und zu schnell abgebaut wird.

2.4. Kupfervermittelte oxidative [3+2]-Cycloadditionsreaktionen heterocyclisch substituierter Aldimine

In Anlehnung an den Reaktionsmechanismus der Pyridinbildung (siehe Kap. 2.2.3), dem eine oxidative Diels-Alder-Reaktion zugrunde liegt, untersuchten wir die Umsetzung von Schiffsbasen mit geeigneten Dienophilen in der Koordinationssphäre des Kupfers. Die Dienkomponente sollte dabei intermediär durch eine am Kupfer ablaufende Oxidation des Substrats zum 2-Aza-1,3-diene gebildet werden. In der Literatur sind zahlreiche Beispiele

beschrieben, in denen 2-Aza-1,3-diene in [4+2]-Cycloadditionsreaktionen zu Sechsringheterocyclen reagieren.^[85-87, 109] Die am häufigsten untersuchten Systeme beinhalten Substrate mit elektronendrückenden Substituenten, die mit elektronenarmen Dienophilen umgesetzt werden. Es wurde jedoch auch gefunden, dass neutrale Azadiene als Heterodiene in *normalen* Aza-Diels-Alder-Prozessen verwendet werden können.^[110]

2.4.1. Kupferassistierte [3+2]-Cycloadditionsreaktionen

Als Modellverbindung diente die Schiffsche Base **10a**, die an Kupfer(II) dreizählig koordiniert (siehe Abb. 2.2.15). Es zeigte sich, dass **10a** leicht mit elektronenarmen Dienophilen reagiert.

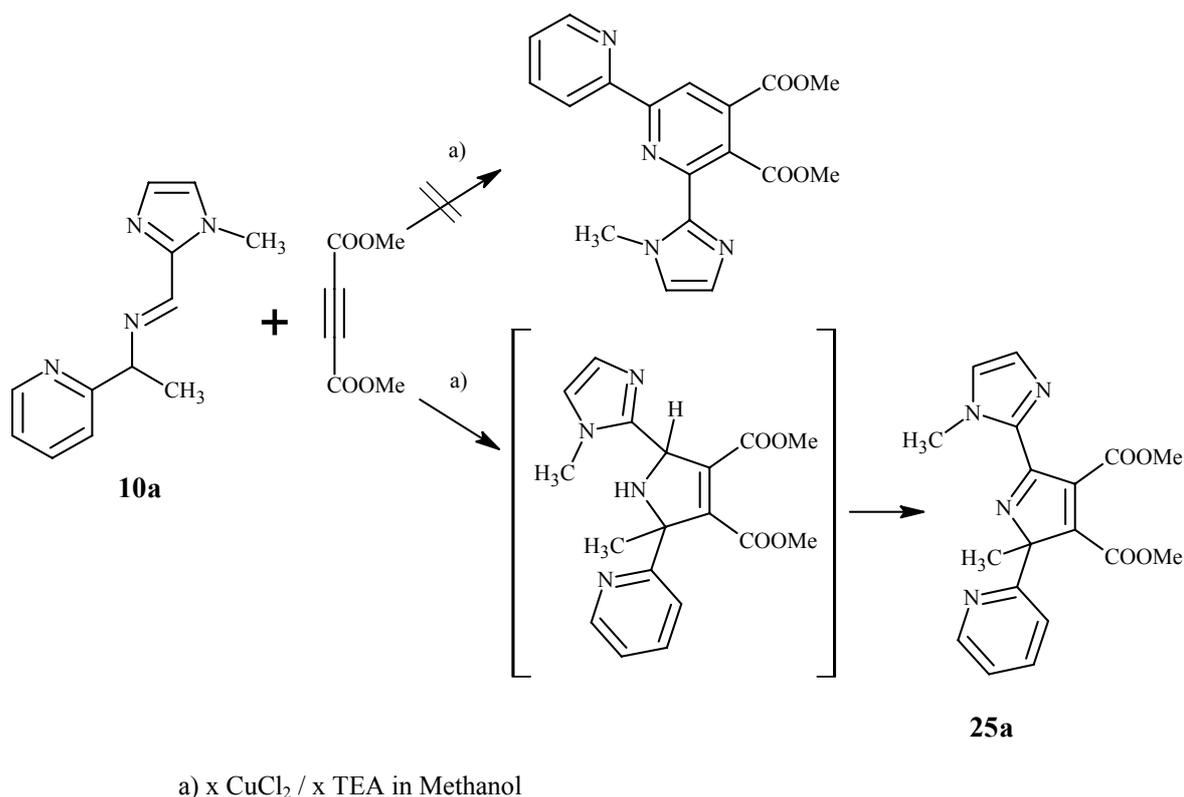
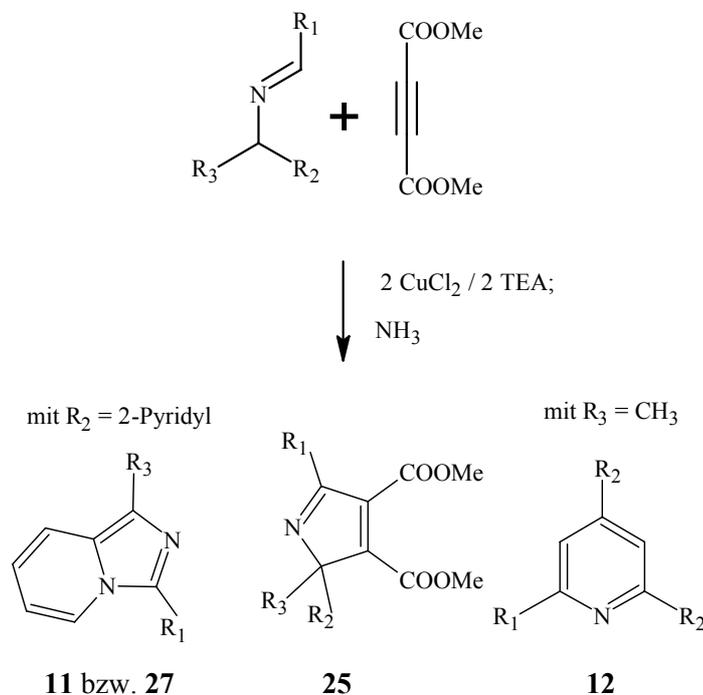


Abb. 2.4.1: Kupferassistierte oxidative [3+2]-Cycloaddition von **10a** mit DMAD zum 2*H*-Pyrrol-3,4-dicarboxylat **25a** innerhalb der Koordinationssphäre des Kupfers.

Mit Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD), 1,4-Naphthochinon und 1,4-Benzochinon wurden bei Zugabe von zwei Äquivalenten Kupfer(II)-chlorid und Triethylamin je

Äquivalenten Schiffsche Base Umsetzungen beobachtet. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung der Reaktionslösung konnten entsprechende Cycloadditionsprodukte isoliert werden.



Aldimin	R ₁	R ₂	R ₃	2H-Pyrrol-3,4-dicarboxylat ^{a)}	andere Oxidationsprodukte ^{a)}
10a	MeIm	Pyr	Me	25a (27 %)	12a (12 %)
10g	pTol	Pyr	Me	--	11g (14 %)
26	MeIm	Pyr	Ph	25b (25 %)	27 (8 %)
28	MeIm	Ph	Me	--	--

a) Ausbeute; MeIm: 1-Methyl-1H-imidazol-2-yl; Pyr: Pyridin-2-yl, Me: Methyl, pTol: p-Tolyl, Ph: Phenyl.

Abb. 2.4.2: Kupferassistierte oxidative Cyclisierungsreaktionen von Aldiminen in Gegenwart von DMAD.

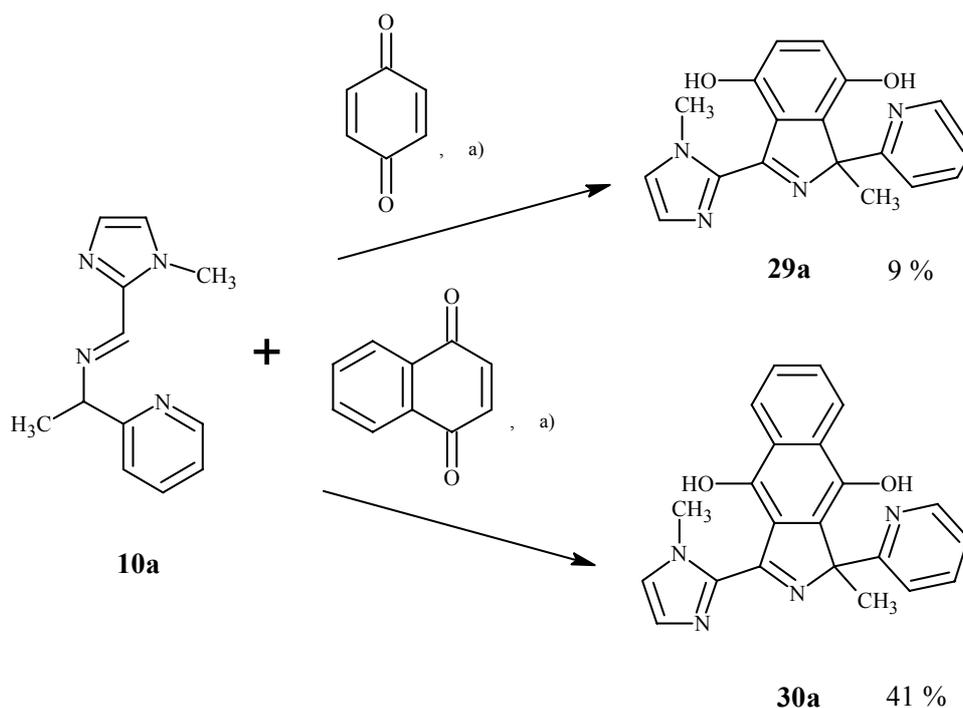
Anstelle des erwarteten pyridinoiden Diels-Alder-Produkts erhielt man bei der kupferassistenten Umsetzung von **10a** mit DMAD das 2H-Pyrrol-3,4-dicarboxylat **25a**, welches durch eine oxidative [3+2]-Cycloaddition beider Edukte entsteht (Abb. 2.4.1). Parallel dazu beobachtete man oxidative Cyclisierungsreaktionen des Schiffsche-Base-Moleküls (Abb. 2.4.2). Je nach eingesetztem Substrat wurde auch die Bildung N-überbrückter Heterobicylen

und substituierter Pyridine gefunden. Im Fall von **10a** wurde das Terpyridin **12a** in nennenswerten Ausbeuten erhalten, allerdings in geringerem Ausmaß als das Pyrrol **25a**.

Durch Variation der Substituenten im Aldimin wurden einerseits weitere Pyrrolderivate zugänglich, andererseits konnten die synthesechemischen Grenzen der Reaktion aufgezeigt werden. Führt man anstelle des 1-Methylimidazolylrests eine p-Tolylgruppe (**10g**) ein, beobachtet man keine Bildung des Pyrrols. Die Reaktion liefert ausschließlich das entsprechende Imidazo[1,5-*a*]pyridin (**11g**) in mäßiger Ausbeute. Substitutionen an R₂ und R₃ zeigten weiterhin, dass sterisch anspruchsvollere Gruppen im Substratmolekül (siehe **26** in Abb. 2.4.2) toleriert werden. Eine fehlende Koordination über R₂ führt jedoch nicht zur gewünschten Reaktion (siehe **28** in Abb. 2.4.2). Bei der Umsetzung von **26** wird das Pyrrol **25b** sowie das Imidazo[1,5-*a*]pyridin **27** gebildet, wogegen **28** aufgrund seiner Struktur nach der erfolgten Reaktion unumgesetzt vorliegt. Die Schiffische Base muss in Analogie zur oxidativen Pyridinbildung (siehe Kap. 2.2) als dreizähliger Ligand am Kupfer koordiniert sein, um die beschriebene [3+2]-Cycloaddition eingehen zu können.

Sowohl 1,4-Benzochinon also auch 1,4-Naphthochinon wurden in nachfolgenden Versuchen als Dipolarophile eingesetzt. **10a** reagierte mit beiden Verbindungen in zwei Einelektronenschritten zum Isoindol-4,9-diol (**29a**) bzw. Benzo[*f*]isoindol-4,9-diol (**30a**) (Abb. 2.4.3). Eine Weiteroxidation zu den entsprechenden Isoindol-4,9-dionen bzw. Benzo[*f*]isoindol-4,9-dionen wurde nicht beobachtet, ebenso wenig wie die selektive Bildung von Heterocyclisierungsprodukten der Schiffischen Basen.

Die sehr unterschiedlichen Ausbeuten an **29** und **30** korrelieren, ebenso wie die Bildung von **25**, mit der Löslichkeit der gebildeten Kupfer(I)-Komplexe der Cycloadditionsprodukte. Eine gute Löslichkeit in Methanol ist unvorteilhaft, da sie zu Folgereaktionen und damit zu einer Vielzahl von Nebenprodukten führt.



a) 2 CuCl₂ / 2 TEA; NH₃

Abb. 2.4.3: Kupferassistierte oxidative [3+2]-Cycloaddition von **10a** mit 1,4-Benzochinon und 1,4-Naphthochinon zum Isoindol-4,9-diol (**29a**) und Benzo[*f*]isoindol-4,9-diol (**30a**).

Neben analytischen Untersuchungen bestätigten die Molekülstrukturen von **25a** und **30a** die Konstitution der chiralen Cycloadditionsprodukte. In Abb. 2.4.4 und 2.4.5 ist jeweils das Enantiomer mit R-Konfiguration an C4 (**25a**) bzw. C1 (**30a**) dargestellt.

Die Lage der C-N-Doppelbindung der 2*H*-Pyrroleinheit in **25a** wird durch die entsprechenden Bindungslängen bestätigt. Ein Vergleich mit literaturbekannten Δ^1 -Pyrrolinen^[111] zeigt, dass die Bindung zwischen C1 und N1 (1.29 Å) einer Doppelbindung eines sp²-hybridisierten Kohlenstoffs und der Abstand C4-N1 (1.49 Å) einer Einfachbindung eines sp³-Kohlenstoffatoms entspricht. Aufgrund sterischer Faktoren wird außerdem eine leichte Verdrillung des 1-Methylimidazolsubstituenten bezüglich des zentralen Pyrrolrings beobachtet (N1-C1-C15-N3 = 13.8°).

Die in **30a** gefundene Benzo[*f*]isoindol-4,9-diol-Struktureinheit wurde bislang noch nicht beschrieben. Die Struktureigenschaften entsprechen dennoch charakteristischen Werten hydrochinoider Verbindungen.^[112] Die C4-O1- (1.38 Å) und C11-O1-Bindungslängen (1.35 Å) bestätigen einen C-O-Einfachbindungsabstand eines sp²-hybridisierten Kohlenstoffs.

Außerdem weisen die C3-C4- (1.37 Å) und C11-C12-Bindungen (1.38 Å) eindeutig Doppelbindungscharakter auf. Die heterocyclischen Substituenten an der zentralen Benzo[*f*]-isoindol-Einheit sind so ausgerichtet, dass es zur Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den OH-Wasserstoffatomen und dem Pyridyl- bzw. 1-Methylimidazolylstickstoff kommt ($N2\cdots H1 = 1.72$ Å; $N4\cdots H2 = 1.58$ Å).

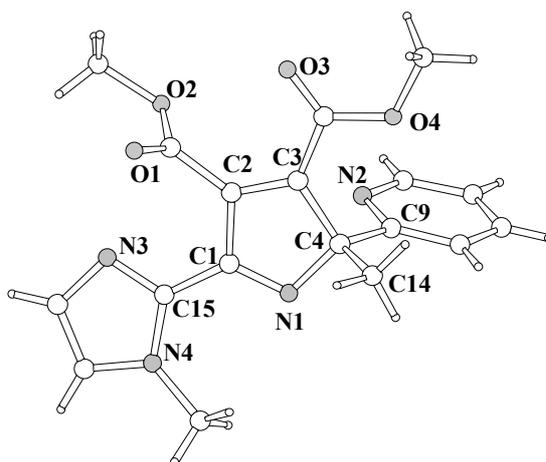


Abb. 2.4.4: Molekülstruktur des 2*H*-Pyrrol-3,4-dicarboxylats **25a** – Darstellung des Enantiomers mit R-Konfiguration.

Tab. 2.4.1: Ausgewählte Bindungslängen [Å] von **25a**.

N1-C1	1.2908(18)
N1-C4	1.4855(18)
C1-C2	1.481(2)
C2-C3	1.343(2)
C3-C4	1.5169(19)
C5-O1	1.2052(17)
C5-O2	1.3318(17)
C7-O3	1.2104(17)
C7-O4	1.3408(17)

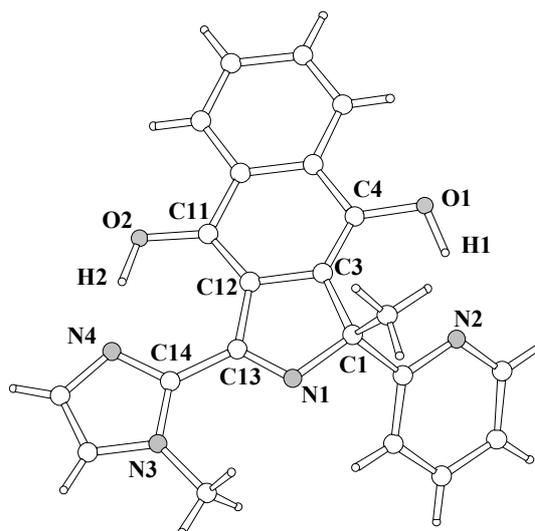


Abb. 2.4.5: Molekülstruktur des Benzo[f]isoindol-4,9-diols **30a** - Darstellung des Enantiomers mit R-Konfiguration.

Tab. 2.4.2: Ausgewählte Bindungslängen [Å] von **30a**.

N1-C1	1.4736(18)
N1-C13	1.2959(17)
C1-C3	1.5285(19)
C3-C4	1.3654(19)
C3-C12	1.4299(18)
C11-C12	1.3838(18)
C12-C13	1.4846(18)
C4-O1	1.3789(16)
C11-O2	1.3498(18)

Unsymmetrisch substituierte Acetylderivate, wie Methylpropiolat und Phenyl-methylpropiolat, reagieren nicht nach dem hier beschriebenen Reaktionsschema. Des Weiteren wurden *N*-Methylmaleinimid, Ethyl-methylencarbamat und Di-*tert*-butyl-diazene-1,2-dicarboxylat als mögliche Dipolarophile untersucht. Doch in keinem dieser Fällen fand eine Umsetzung statt. Das eingesetzte Aldimin cyclisierte oxidativ ausschließlich zum *N*-überbrückten Heterobicyclus bzw. zum substituierten Pyridin, während das Dipolarophil nicht umgesetzt in der Reaktionsmischung zurückblieb.

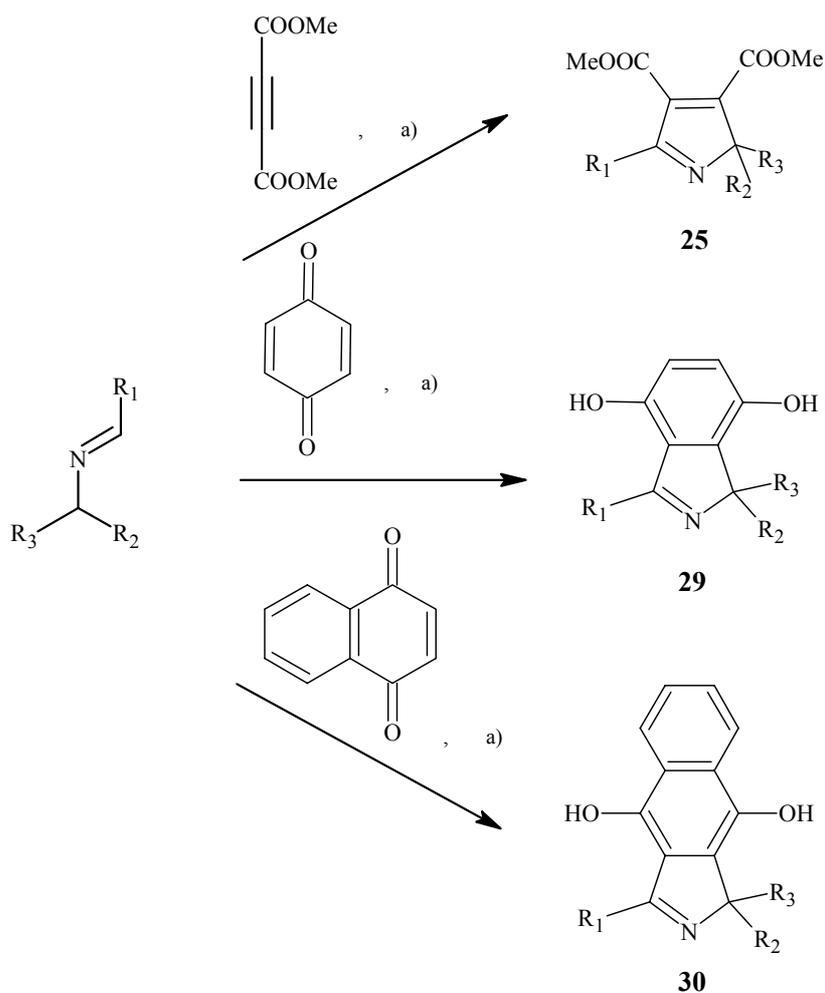
2.4.2. Kupferkatalysierte [3+2]-Cycloadditionsreaktionen

Die Synthese der Reaktionsprodukte **25**, **29** und **30** gelingt auch unter katalytischen Bedingungen. Analog der Umsetzung von heterocyclisch substituierten Aldiminen zu *N*-überbrückten Heterobicyclen^[36] wurde die Reaktion in Methanol mit katalytischen Mengen Kupfer(II)-chlorid (10 %) und Triethylamin in Gegenwart von Luftsauerstoff durchgeführt.

Neben den in Kap. 2.4.1. beschriebenen Verbindungen gelang die Darstellung weiterer Derivate, womit die breite Anwendbarkeit der Synthesemethode deutlich herausgestellt wurde. Die Aldimine **10b** und **13** reagierten ebenso glatt zu den entsprechenden Cycloadditionsprodukten wie die Verbindungen **10a** und **26** (Abb. 2.4.6).

Bei den Umsetzungen mit DMAD wurden im Gegensatz zu den Reaktionen mit 1,4-Benzoquinon bzw. 1,4-Naphthochinon zusätzlich die Heterobicyclen **11a**, **14** und **27** gebildet, was auf eine geringere Reaktivität von DMAD gegenüber den Chinonen schließen lässt. Zudem beobachtet man wiederum eine deutliche Korrelation der Ausbeuten mit der Löslichkeit der gebildeten Cycloadditionsprodukte. Die überaus schwerlöslichen Benzo[*f*]isoindol-4,9-diole (**30**) werden in sehr guten Ausbeuten isoliert, wogegen sich die leichter löslichen Isoindol-4,9-diole (**29**) während der Katalyse teilweise unselektiv zersetzen und daher in weitaus geringeren Mengen erhalten werden.

In der Literatur sind als eine der wichtigsten Herstellungsmethoden zum Aufbau von 2*H*-Pyrrolen [3+2]-Cycloadditionsreaktionen beschrieben. Die Bildung des reaktiven 1,3-Dipols, des Azomethinylides, geschieht vorwiegend aus 2*H*-Azirinen^[113-115] bzw. Iminoverbindungen, die stark elektronenziehende Substituenten tragen.^[116, 117] Allgemein lassen sich anhand dieser Methode Fünfring-Heterocyclen effizient und in großer Anwendungsbreite darstellen.^[118] Es sind zahlreiche Beispiele bekannt, bei denen Iminoderivate von α -Aminoestern durch die Zugabe von Metallsalzen und Base in *N*-metallierte Azomethinylide überführt werden, die mit geeigneten Dipolarophilen Pyrrolidine bzw. Pyrrole bilden.^[119-121] Zudem wurde von Grigg et al.^[122] eine Synthese beschrieben, bei der die intermediär gebildeten Dihydropyrrole durch den bei der Aufarbeitung vorhandenen Luftsauerstoff zu Pyrrolen oxidiert werden.



a) 10 % CuCl₂ / 10 % TEA, O₂

Aldimin	R ₁	R ₂	R ₃	Cycloadditionsprodukte ^{a)}	Nebenprodukte ^{a)}
10a	MeIm	Pyr	Me	25a (28 %, 2.8)	11a (4 %, 0.4)
26	MeIm	Pyr	Ph	25b (38 %, 3.8)	27 (6 %, 0.6)
13	MeIm	MeIm	Me	25c (19 %, 1.9)	14 (4 %, 0.4)
10a	MeIm	Pyr	Me	29a (15 %, 1.5)	--
26	MeIm	Pyr	Ph	29b (31 %, 3.1)	--
10a	MeIm	Pyr	Me	30a (66%, 6.6)	--
26	MeIm	Pyr	Ph	30b (76 %, 7.6)	--
13	MeIm	MeIm	Me	30c (48 %, 4.8)	--
10b	Pyr	Pyr	Me	30d (46 %, 4.6)	--

a) Ausbeute, TON; MeIm: 1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl; Pyr: Pyridin-2-yl, Me: Methyl, Ph: Phenyl.

Abb. 2.4.6: Kupferkatalysierte oxidative [3+2]-Cycloaddition von Aldiminen mit DMAD, 1,4-Benzochinon sowie 1,4-Naphthochinon – Synthese von **25**, **29** und **30**.

Zum Nachweis der selektiven kupfervermittelten [3+2]-Cycloaddition wurde im Folgenden untersucht, ob die oxidative Bildung von **25**, **29** und **30** ausschließlich durch Zugabe von Metallsalzen bzw. in Gegenwart anderer redoxstabiler Metallverbindungen stattfindet, und ob die Oxidation der Cycloadditionsprodukte durch den vorhandenen Luftsauerstoff realisiert wird. Anhand von Versuchen ohne die Verwendung katalytischer Mengen eines Metallsalzes und durch Umsetzungen mit Zink(II)-chlorid in Gegenwart von Luftsauerstoff wurde jedoch gezeigt, dass die Verwendung von Kupfersalzen zwingend notwendig ist. Die Sequenzen von Cycloadditions- und Oxidationsschritten finden ausschließlich in der Koordinationssphäre des Kupfers statt. Als Modellreaktion für diese Untersuchungen diente die Umsetzung von **10a** mit 1,4-Naphthochinon (Abb. 2.4.7). Wir beobachteten in beiden Fällen keine Bildung des Cycloadditionsprodukts. Die Schiffsche Base zersetzt sich lediglich unselektiv und das eingesetzte Dipolarophil liegt nach der Reaktion unumgesetzt vor.

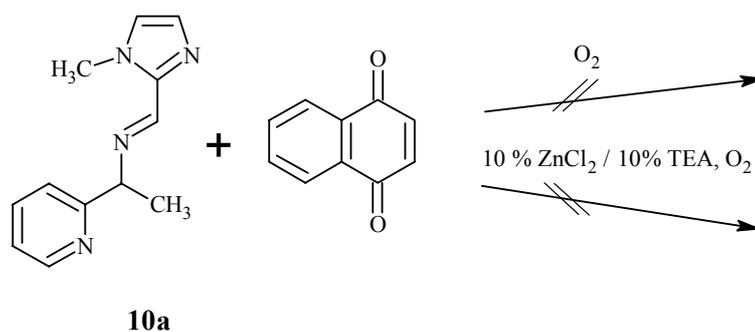


Abb. 2.4.7: Versuche zur oxidativen [3+2]-Cycloaddition in Gegenwart von Luftsauerstoff ohne die Zugabe eines Metallsalzes bzw. mit katalytischen Mengen von Zink(II)-chlorid.

Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten von **25**, **29** und **30** sind in Tab. 2.4.3 und Tab. 2.4.4 zusammengefasst. Für die quartären sp^3 -Kohlenstoffe der 2*H*-Pyrrol-, Isoindol-4,9-diol- bzw. Benzo[*f*]isoindol-4,9-diol-Einheit werden in den ^{13}C -NMR-Spektren ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$) charakteristische Signale detektiert (Tab. 2.4.3). Die Resonanzen liegen in den für diese Art von Substanzen typischen Bereich und variieren je nach Natur der gebundenen Substituenten in Übereinstimmung mit Literaturdaten.^[123, 124] Phenylsubstituenten (**25b** und **30b**) verursachen gegenüber den methylsubstituierten Derivaten (**25a** und **30a**) eine Tieffeldverschiebung, wogegen bei Gruppen wie dem 1-Methylimidazolylrest (**25c** und **30c**) eine deutliche Verschiebung zu kleineren ppm-Werten beobachtet wird.

Außerdem wurden die chemischen Verschiebungen der Methoxygruppe der 2*H*-Pyrrol-3,4-dicarboxylate sowie die Hydroxysignale der Isoindoldiole herausgearbeitet (Tab. 2.4.4). Letztere erscheinen unter den gemessenen Bedingungen in deuteriertem Chloroform tiefelfverschoben als breite Singulets.

Tab. 2.4.3: Chemische Verschiebungen der quartären sp³-Kohlenstoffe von **25**, **29** und **30** in den ¹³C-NMR-Spektren (CHCl₃-d₁).

	25a	25b	25c	29a	29b	30a	30b	30c	30d
δ(C) [ppm]	87.68	93.58	82.83	82.23	88.19	81.46	86.88	76.83	80.42

Tab. 2.4.4: Chemische Verschiebungen der a) OCH₃-Gruppen in **25** und der b) OH-Gruppen in **29** und **30** in den ¹H-NMR-Spektren (CHCl₃-d₁).

	25a	25b	25c	29a	29b	30a	30b	30c	30d
δ(H) [ppm]	3.94;	3.97;	3.97;	14.24;	14.39;	15.40;	15.84;	15.43;	14.81;
	3.92 ^{a)}	3.91 ^{a)}	3.92 ^{a)}	11.98 ^{b)}	11.80 ^{b)}	12.63 ^{b)}	12.64 ^{b)}	12.81 ^{b)}	12.62 ^{b)}

Zur weiteren Charakterisierung wurden IR-Spektren (KBr) herangezogen. Diese Methode eignet sich besonders, um die in **29** und **30** identifizierte OH-Funktion nachzuweisen und die Bildung des entsprechenden Dions auszuschließen. Die Verbindungen zeigen eine deutliche, breite Bande bei 3430 – 3455 cm⁻¹ (KBr), was auf wasserstoffverbrückte O-H-Valenzschwingungen schließen lässt (Tab. 2.4.5).^[112] Die entsprechenden OH-Deformationsschwingungen und C-O-Valenzschwingungen liegen für **29** bei ca. 1483 und 1093 cm⁻¹ und für **30** zu kleineren Wellenzahlen verschoben bei ca. 1355 und 1020 cm⁻¹.^[125] In diesem Bereich finden sich außerdem zahlreiche Banden, die den C=N- und C=C-Gruppierungen im Molekül zuzuordnen sind. Die ν_{CO}-Absorptionen in den IR-Spektren der Verbindungen **25** erscheinen als zwei dicht nebeneinander liegende scharfe Banden zwischen 1713 und 1748 cm⁻¹ (Tab. 2.4.6). Einen weiteren Hinweis auf die Methylcarboxylateinheit geben die schwachen Signale bei ca. 2840 cm⁻¹, die den C-H-Schwingungen der OCH₃-Gruppe entsprechen.

Tab. 2.4.5: ν_{OH} -Absorptionen in den IR-Spektren (KBr) von **29** und **30**.

	29a	29b	30a	30b	30c	30d
$\nu_{\text{OH}} [\text{cm}^{-1}]$	3456	3448	3442	3437	3432	3437

Tab. 2.4.6: ν_{CO} -Absorptionen in den IR-Spektren (KBr) von **25**.

	25a	25b	25c
$\nu_{\text{CO}} [\text{cm}^{-1}]$	1736; 1713	1748; 1711	1743; 1714

Um das Koordinationsvermögen der gebildeten Cycloadditionsprodukte zu untersuchen, wurde das *2H*-Pyrrolderivat **25b** mit Kupfer(II)-chlorid in Methanol umgesetzt. Dabei entstanden Einkristalle, die röntgenkristallographisch untersucht wurden. Die in Abb. 2.4.8 dargestellte Molekülstruktur des Kupfer(II)-Komplex **31** zeigt, dass der organische Ligand dreizählig am Kupfer koordiniert. Die Ligand-Stickstoffatome und ein Chloratom bilden dabei die Grundebene einer leicht verzerrten quadratischen Pyramide, zu der axial ein weiteres Chloratom angeordnet ist. Man beobachtet zudem die Addition eines Methanolmoleküls an die ursprünglich im freien Liganden zu findende Iminobindung der *2H*-Pyrroleinheit. Der so erhaltene Kupfer(II)-Komplex des 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-3,4-dicarboxylats weist ein zusätzliches chirales Zentrum an C39 auf und liegt in der Molekülstruktur als Enantiomerenpaar mit R,R- bzw. S,S-Konfiguration vor. Ausgesuchte Strukturdaten sind in Tab. 2.4.7 dargestellt und bestätigen die Konstitution von **31**. Besonders anzumerken ist die N6-C39-Bindung, die mit 1.47 Å einer C-N-Einfachbindung eines sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatoms entspricht und aus einer C-N-Doppelbindung des freien Liganden **25b** hervorgegangen ist.

In Abb. 2.4.9 sind die isolierten Kupfer(II)-Komplexe der Schiffschen Base **26** und des oxidative gebildeten Cycloadditionsprodukts **25b** gegenübergestellt. In Methanol sowie in Gegenwart von DMAD und Luftsauerstoff wird aus dem Kupfer(II)-Komplex **20** der Kupfer(II)-Komplex des entsprechenden *2H*-Pyrrol-3,4-dicarboxylats (**31**) gebildet. Sowohl das Edukt- als auch das Produktmolekül koordinieren dreizählig am Kupfer. In Versuchen zeigte sich, dass das im Kupfer(II)-Komplex **31** addierte Methanolmolekül während der

ammoniakalischen Freisetzung des Liganden eliminiert wird, und das Produkt **25b** anschließend aus dem organischen Extrakt isoliert werden kann.

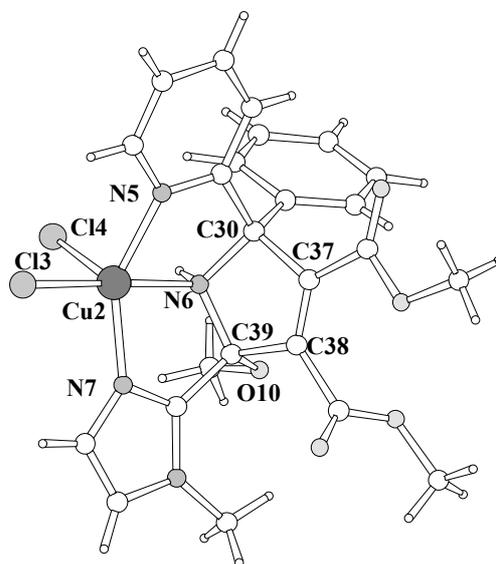


Abb. 2.4.8: Molekülstruktur von **31** – Darstellung des Enantiomers mit R,R-Konfiguration.

Tab. 2.4.7: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von **31**.

Cu2-N5	2.000(9)	C30-C37	1.560(14)
Cu2-N6	2.046(9)	C37-C38	1.288(15)
Cu2-N7	1.950(10)	C38-C39	1.546(14)
Cu2-Cl3	2.209(4)	N5-Cu2-N6	80.6(4)
Cu2-Cl4	2.580(3)	N5-Cu2-Cl3	100.6(3)
N6-C30	1.468(13)	N6-Cu2-N7	81.9(4)
N6-C39	1.465(14)	N7-Cu2-Cl3	96.7(3)

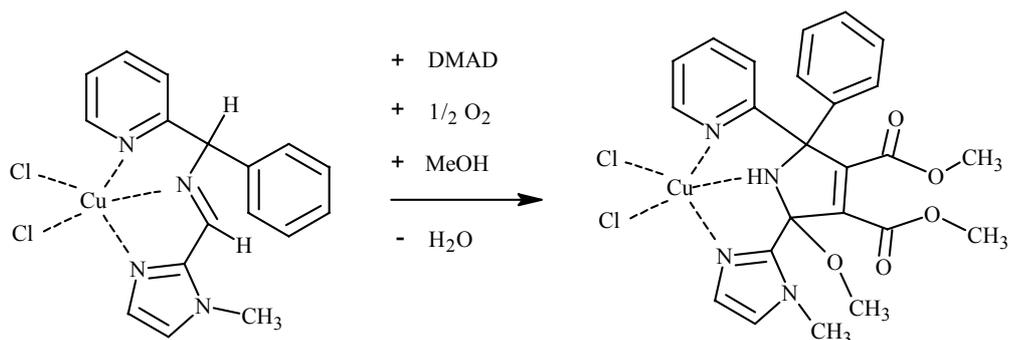


Abb. 2.4.9: Oxidative [3+2]-Cycloaddition der Schiffischen Base **26** zum 2*H*-Pyrrol-3,4-dicarboxylat **25b** in der Koordinationssphäre von Kupfer.

In der Literatur ist für die 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktion funktionalisierter Imine ein konzertiert ablaufender Reaktionsmechanismus postuliert, der über eine so genannte 1,2-Prototropie-Route abläuft.^[120, 126] Dieser Mechanismus ist jedoch kaum auf die hier beschriebene oxidative Cycloaddition übertragbar, da eine Koordination der Substratmoleküle an ein Metallion nicht berücksichtigt wurde. Bei entsprechenden Umsetzungen von Iminen der α -Aminoester wurde der Einfluss des Metallsalzes bereits untersucht.^[119] Milde Lewis-Säuren und Lewis-Basen können diese Prozesse katalysieren. Die Autoren vermuten, dass hierbei der reaktive Dipol, ein Azomethinylid, durch Koordination des Substrats am Metall mit anschließender Deprotonierung gebildet wird.

3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene heterocyclisch substituierte Substrate in kupferassistierten und -katalysierten Oxidationsreaktionen untersucht. Neben Oxidationen der Substrate wurden neue C-N- und C-C-Bindungen in Cyclisierungsreaktionen geknüpft und damit der Zugang zu neuartigen Heterocyclen geschaffen. In diesem Zusammenhang wurden die notwendigen strukturellen Eigenschaften der Vorläufermoleküle herausgearbeitet, die effektive und selektive Umsetzungen ermöglichen.

Die in der Arbeitsgruppe Döring gefundenen kupfervermittelten oxidative Heterocyclisierungsreaktionen substituierter Aldimine zu *N*-überbrückten Heterobicyclen wurden auf andere Systeme übertragen. Heterocyclisch substituierte Hydrazone **1** und **3** reagieren analog in zwei Einelektronen-Oxidationsschritten zu 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyridinen **2** und 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxalinen **4** (Abb. 3.1). Durch stöchiometrische Zugabe von Kupfer(II)-chlorid wurden die Reaktionsprodukte in guten Ausbeuten und ohne aufwendige Reinigungsschritte isoliert. Die breite Anwendbarkeit dieser Synthesemethode wurde anhand zahlreicher heterocyclischer und verschieden funktionalisierter Derivate gezeigt.

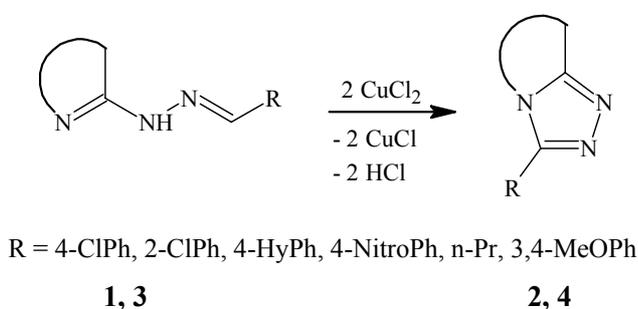


Abb. 3.1: Kupferassistierte oxidative Heterocyclisierung heterocyclisch substituierter Hydrazone (**1** und **3**) zu 1,2,4-Triazolen (**2** und **4**).

Als weitere Substrate wurde neben dem Amin **7** und den heterocyclischen Harnstoffderivaten **8** das 3-Aminoacrylat **5** untersucht. Ausschließlich **5** bildet ein entsprechendes Oxidationsprodukt, ein Imidazo[1,5-*a*]pyridin-2*H*-ylidens (**6**), da es im Gegensatz zu **7** und **8** über eine genügende Anzahl koordinationschemisch aktiver Gruppen sowie eine ausreichende Elektrophilie des für die Cyclisierung relevanten Kohlenstoffs verfügt (Abb. 3.2).

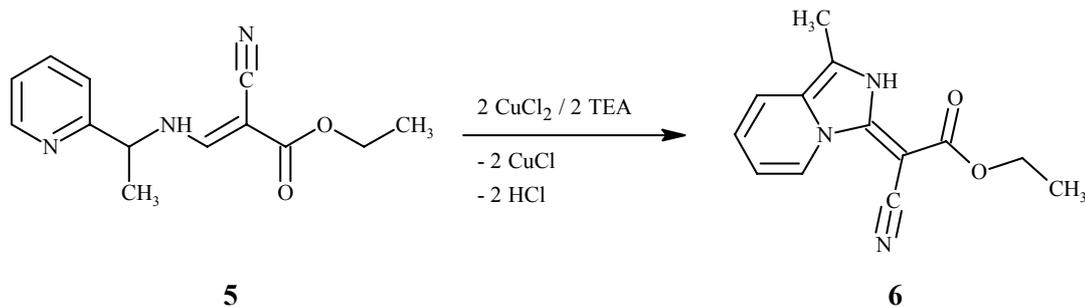


Abb. 3.2: Kupferassistierte oxidative Heterocyclisierung des 3-Aminoacrylats **5** – Synthese des 1-Methylimidazo[1,5-*a*]pyridin-2*H*-ylidens **6**.

Bei der kupferassitierten Umsetzung von Aldiminen (**10**, **13** und **16**) des 1-Pyridin-2-ylethanamins (**9a**), des 1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanamins (**9b**) sowie des 1-Pyridin-2-ylpropanamins (**9c**) beobachtet man zum einen die Bildung der entsprechenden Heterobicyclen (**11** und **14**). Zusätzlich werden heterocyclisch substituierte Pyridine (**12**, **15** und **17**) gebildet, deren selektiver Aufbau in Gegenwart eines Überschusses an Kupfer(II)-chlorid und bei erhöhten Temperaturen ermöglicht wird (Abb. 3.3).

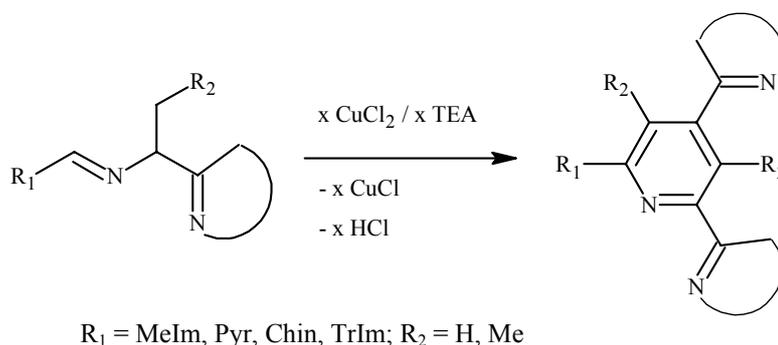


Abb. 3.3: Kupferassistierte oxidative Heterocyclisierung von Aldiminen (**10**, **13** und **16**) zu heterocyclisch substituierten Pyridinen (**12**, **15** und **17**).

Diese neuartige Synthesemethode konnte auf eine Reihe verschiedener Derivate angewendet werden und besteht aus aufeinanderfolgenden Sequenzen von Oxidations- und [4+2]-Cycloadditionsschritten, die in der Koordinationssphäre des Kupfers ablaufen (Abb. 3.4): Basierend auf der Koordination des tautomeren Ketimins als dreizähliger Ligand an Kupfer(II) (Abb. 3.5) wird die Cyclisierung zum Imidazo[1,5-*a*]pyridin unterdrückt und die Oxidation zum 2-Aza-1,3-dien favorisiert. Zwei Moleküle dieses Intermediates reagieren in einer Diels-Alder-Reaktion zum Tetrahydropyridin und werden in der nachfolgenden Reaktion zum Dihydropyridin oxidiert. Durch eine 1,2-Eliminierung des Imins wird das entsprechende

Pyridinderivat gebildet. Bei Edukten mit $R_3 = \text{Ethyl}$ wird zudem die Bildung des 1,4-Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ens beobachtet, welches im Fall von **18** in gleichen Mengen wie das Pyridinderivat **17** entsteht.

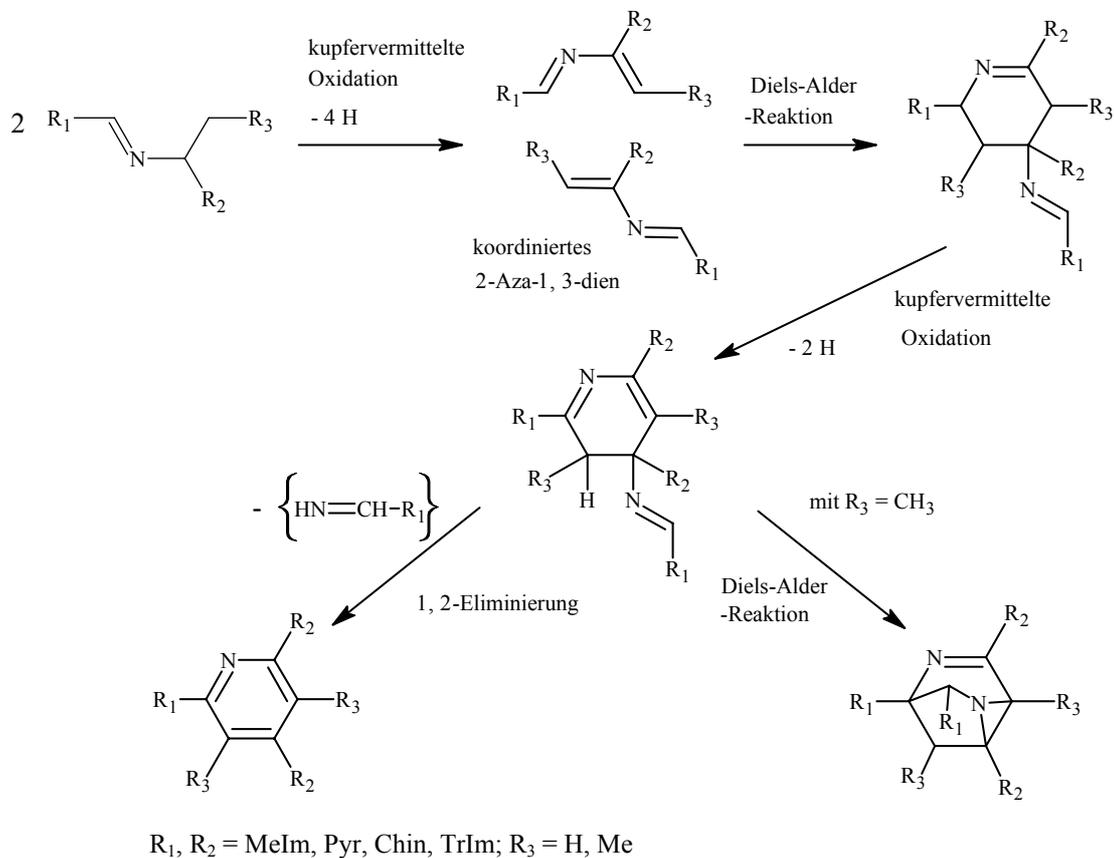


Abb. 3.4: Postulierter Mechanismus der kupfervermittelten Bildung substituierter Pyridine aus heterocyclisch substituierten Aldiminen innerhalb der Koordinationssphäre des Kupfers.

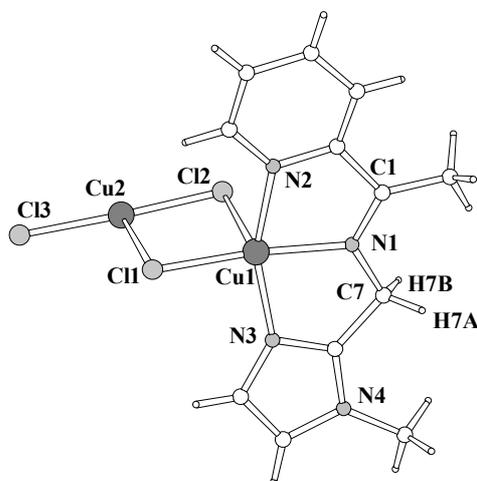


Abb. 3.5: Zweikerniger gemischtvalenter Kupfer(I)/Kupfer(II)-Komplex (**19**) des tautomeren Ketimins **10a**.

Der postulierte Reaktionsmechanismus konnte anhand von Modellintermediaten untermauert werden. Die dargestellten Kupfer(II)-Spezies (**19-22**) wurden röntgenkristallographisch charakterisiert und verdeutlichen das Koordinationsverhalten der an der Reaktion beteiligten Substrate am Kupfer.

Einige der hergestellten Pyridinderivate besitzen zytostatische Wirkung. **12a** erwies sich dabei in *in vitro* Testungen als das potenteste Derivat, dass zudem eine sehr gute Selektivität gegenüber einzelnen Tumorzelllinien zeigt. Die in Analogie zu dem bekannten Zytostatikum *cis*-Platin hergestellten Platin(II)-Salze (**23** und **24**) von **12a** weisen zwar weitaus bessere Aktivitäten gegenüber *cis*-Platin auf, sind jedoch weniger wirksam als der freie Ligand **12a**.

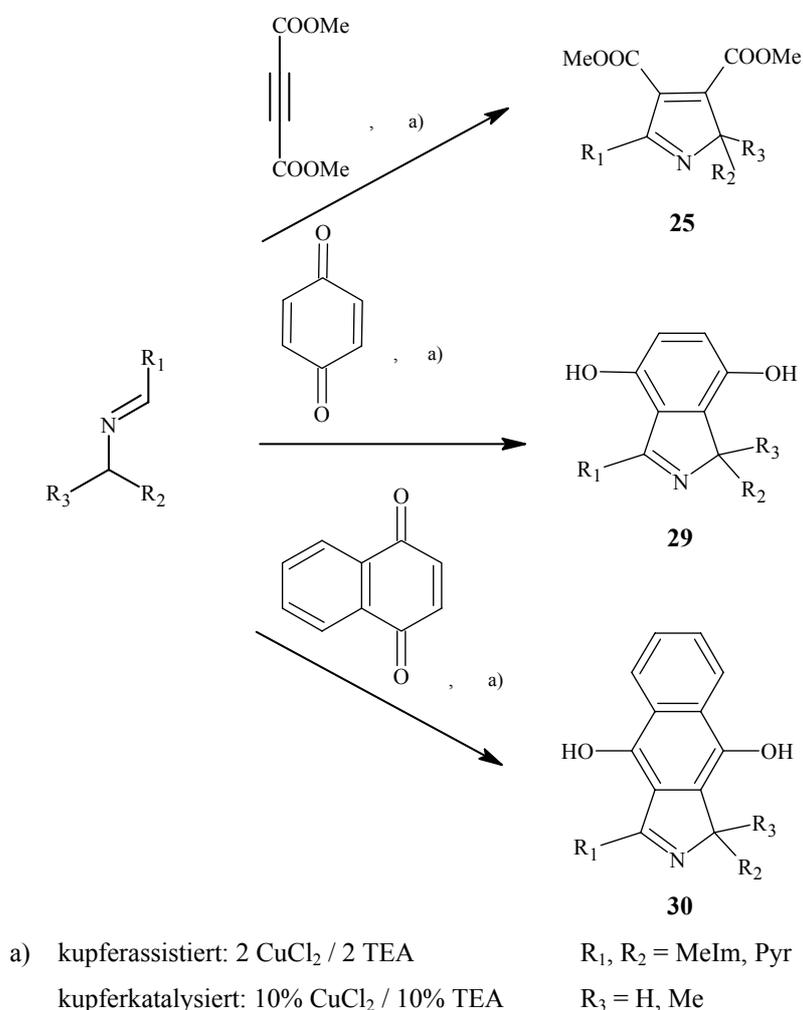


Abb. 3.6: Kupferassistenten- und -katalysierte oxidative [3+2]-Cycloadditionsreaktionen von heterocyclisch substituierten Aldiminen mit DMAD, 1,4-Benzochinon sowie 1,4-Naphthochinon.

In Anlehnung an den postulierten Mechanismus der Pyridinbildung, der eine oxidative [4+2]-Cycloaddition beschreibt, wurde die kupferassistierte Umsetzung heterocyclischer Aldimine mit Dienophilen untersucht. Mit Dimethylacetylendicarboxylat, 1,4-Naphthochinon und 1,4-Benzochinon werden Cycloadditionsprodukte erhalten, die nicht den erwarteten Sechsring-Heterocyclen entsprechen, sondern Produkte von oxidativen [3+2]-Cycloadditionsreaktion darstellen (Abb. 3.6). Zahlreiche unterschiedliche Derivate der gebildeten 2*H*-Pyrrole (**25**), Isoindol-4,9-diole (**29**) bzw. Benzo[*f*]isoindol-4,9-diole (**30**) waren zugänglich und verdeutlichen die breite Anwendbarkeit dieser neuartigen Reaktion.

Die Produkte können auch kupferkatalysiert mit Sauerstoff als Oxidationsmittel erhalten werden. Mit katalytischen Mengen an Kupfer(II)-chlorid und in Gegenwart von Luftsauerstoff werden die Fünfring-Heterocyclen je nach eingesetztem Dipolarophil selektiv und in guten Ausbeuten gebildet (Abb. 3.6).

Die Oxidations- und Cycloadditionsschritte der Reaktion laufen sämtlich in der Koordinationssphäre des Kupfers ab. Konkrete komplexchemische Intermediate wurden wiederum isoliert und analysiert. Wir konnten außerdem zeigen, dass für die Aktivierung der Substrate Kupfer zwingend erforderlich ist, da sowohl bei der Umsetzung ohne Metallsalz bzw. mit dem redoxstabilen Zink(II)-chlorid keine Produktbildung nachgewiesen werden konnte.

4. Experimenteller Teil

4.1. Analysemethoden

Für die analytischen bzw. spektroskopischen Nachweise wurde folgende Methoden und Geräte verwendet:

Chromatographie

Die Reaktionslösungen wurden mittels GC-MS analysiert. Diese Methode wurde an einem Gaschromatographen 5890 (Säule: DP 5, Länge: 30 m, Durchmesser: 0.25 μm) und mit einem Massenspektrometer 5970 der Firma Hewlett Packard durchgeführt.

Zur säulenchromatographischen Aufarbeitung wurde als stationäre Phase Silicagel 60 (Korngröße 0.063-0.20 mm) bzw. neutrales Aluminiumoxid (Al_2O_3) (Korngröße 0.05-0.15 mm) der Firma Fluka verwendet.

Elementaranalysen

Die angegebenen Elementaranalysen sind an einem CHNOS-Elementaranalysator des Typs Vario EL III der Elementar Analysensysteme GmbH durchgeführt worden und stellen Mittelwerte von Dreifachbestimmungen dar.

Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an einem 2000-FT-IR-Spektrometer der Firma Perkin Elmer mit KBr-Presslingen. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben. Die Intensität der Absorption wird folgendermaßen abgekürzt: w: schwach, m: mittel, s: stark, vs: sehr stark, br: breit.

Massenspektroskopie

ESI-Experimente (electrospray ionization) wurden an einem LD/MSD-1100-Spektrometer der Firma Hewlett Packard durchgeführt. Die Messung mittels Elektronenstoß-Ionisation (EI) erfolgte an einem Finnigan-MAT-4000-1-Spektrometer mit einem Ionisationspotential von 70 eV. Es werden die wichtigsten Hauptfragmente mit Angabe der Intensität in m/z-Werten (Masse/Ladung) angegeben.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer AC-250 (^1H -NMR: 250 MHz; ^{13}C -NMR: 62 MHz) der Firma Bruker bzw. an einem Varian-Unity-Spektrometer des Typs INOVA-400 (^1H -NMR: 400 MHz; ^{13}C -NMR: 101 MHz) bei 25°C aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm relativ zum internen Standard Tetramethylsilan (TMS) bzw. relativ zum Lösungsmittelsignal angegeben: $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ (^1H : $\delta = 7.25$; ^{13}C : $\delta = 77.0$), MeOH-d_4 (^1H : $\delta = 3.35, 4.78$; ^{13}C : $\delta = 77.0$), DMSO-d_6 (^1H : $\delta = 2.50$; ^{13}C : $\delta = 39.43$). Allgemein werden die Daten der NMR-Spektren in folgendem Format angegeben: ^1H -NMR: δ [ppm] (Multiplizität, Kopplungskonstante J in Hz, Integral, Zuordnung); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: δ [ppm] (Zuordnung). Die Signalformen tragen die üblichen Abkürzungen: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, m: Multipllett.

Röntgendiffraktometrie

Röntgenstrukturanalysen wurden an einem Siemens-SMART-1000-CCD-Diffraktometer mit Mo-K_α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$, Graphit-Monochromator) bei 200 K durchgeführt. Die erhaltenen Daten wurden einer Lorentz- und Polarisationskorrektur unterzogen. Die experimentelle Absorptionskorrektur erfolgt mit SADABS.^[127] Zur Strukturlösung und -verfeinerung wurden die Programme SHELX-97,^[128] XPMA^[129] und ZORTEP^[129] benutzt. Die kristallographischen Daten sind im Anhang (Kap. 6.2.) aufgeführt.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden manuell mit dem Schmelzpunktgerät B-545 der Firma Büchi mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 3°C/min bestimmt und sind nicht korrigiert.

4.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Folgende Verbindungen wurden nach literaturbekannten Methoden hergestellt:

4-Hydroxybenzaldehyd-2-pyridylhydrazon (**1c**)^[130]

4-Nitrobenzaldehyd-2-pyridylhydrazon (**1d**)^[130]

N-Benzyl-*N'*-pyridin-2-ylharnstoff (**8a**)^[131]

N-Ethyl-*N'*-pyridin-2-ylharnstoff (**8b**)^[132]

1-Pyridin-2-ylethanamin (**9a**)^[59]

1-Pyridin-2-ylpropanamin (**9c**)^[133]

C-Phenyl-C-pyridin-2-yl-methanamin (**9e**)^[134]

Alle weiteren Edukte sind kommerziell verfügbar.

Die Synthesevorschriften für die Herstellung der 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyridine **2a** und **2b** sowie der 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxaline **4a**, **4b** und **4c** sind publiziert.^[52]

Reaktionen, bei denen das Arbeiten unter einer Argon-Atmosphäre und die Verwendung absoluter Lösungsmittel vermerkt ist, wurden nach der allgemein üblichen Schlenktechnik durchgeführt. Für diese Experimente wurden bereits vorgereinigte und getrocknete Lösungsmittel der Firma Fluka verwendet.

4.3. Beschreibung der Versuche

4.3.1. Kupferassistierte Umsetzung der Hydrazone 1 – Synthese der 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyridine 2

Allgemeine Synthesevorschrift

Eine CuCl₂-Lösung (1.62 g, 12.00 mmol in 20 ml abs. DMF) wurde unter Ausschluss von Luft zu einer auf 50°C erhitzten Lösung des entsprechenden Hydrazons (6.00 mmol in 10 ml abs. DMF) getropft. Anschließend wurde die Lösung 1 h bei 90°C gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde eingeeengt und in Gegenwart von Luftsauerstoff mit 30 ml einer 10 %igen NH₃-Lösung und 5 g NaCl versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, während die wässrige Phase 3 mal mit je 30 ml EtOAc extrahiert wurde. Der nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde mit dem aus der ammoniakalischen Lösung erhaltenen Niederschlag vereinigt und ergab nach Umkristallisation das 1,2,4-Triazolopyridin **2**.

3-(4-Hydroxyphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridin (**2c**)

Umkristallisation des Rohprodukts aus Ethanol

Ausbeute: 0.90 g (4.26 mmol, 71 %) weiße Kristalle

Smp.: 250°C

EI-MS: $m/z = 211(82) [M^+ - H]; 119(100)$

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): $\delta = 10.04$ (s, 1H, OH); 8.46 (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.36 (m, 1H); 6.99 (m, 3H)

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 63 MHz): $\delta = 159.45; 130.16; 127.96; 124.25; 117.57; 116.49; 116.06; 114.56$

3-(4-Nitrophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridin (2d)

Umkristallisation des Rohprodukts aus Aceton

Ausbeute: 0.71 g (2.95 mmol, 59 %) ockerfarbene Kristalle

Smp.: 313°C

EI-MS: $m/z = 240(100) [M^+]; 194(12)$

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): $\delta = 8.73$ (m, 1H); 8.43 (m, 2H); 8.24 (m, 2H); 7.93 (m, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.21 (7.50 (m, 1H)

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 63 MHz): $\delta = 148.17; 148.09; 129.39; 128.97; 125.54; 123.54; 116.09$

4.3.2. Synthese des 3-Aminoacrylats 5

Ethyl-2-cyano-3-[(1-pyridin-2-ylethyl)amino]acrylat (5)

Ethyl-2-cyano-3-ethoxyacrylat (1.68 g, 9.94 mmol) und **9a** (1.21 g, 9.94 mmol) wurden bei Raumtemperatur in 7 ml MeOH gelöst und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum erhielt man **5** als Öl. Dieses wurde ohne weitere Aufarbeitung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

5

Ausbeute: 2.41 g (9.83 mmol, 99 %) gelbes Öl

EI-MS (gelöst in CHCl₃): $m/z = 245(41) [M^+]; 133(82); 106(100)$

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): $\delta = 9.61$ (s, 1H, NH); 8.55 (m, 1H); 7.97 (d, 0.3H; *J* 14.2, CH_E-Isomer=C); 7.64 (m, 1H); 7.38 (d, 0.7H; *J* 15.3, CH_Z-Isomer=C); 7.16 (m, 2H); 4.59 (2q, 1H, CH-CH₃); 4.16 (2q, 2H, CH₂-CH₃); 1.56 (2d, 3H, CH₃-CH); 4.59 (2t, 3H, CH₃-CH₂)

4.3.3. Kupferassistierte Umsetzung von 5 – Synthese des Imidazo[1,5-*a*]pyridin-3(2*H*)-ylidens 6

Ethyl-(2*E*)-cyano(1-methylimidazo[1,5-*a*]pyridin-3(2*H*)-yliden)acetat (6)

7 (1.56 g, 6.36 mmol) wurde unter Argon in 10 ml abs. MeOH gelöst und mit einer CuCl₂-Lösung (1.71 g, 12.72 mmol in 12 ml abs. MeOH) versetzt. Zu dieser zum Sieden erhitzten Lösung wurde TEA (1.29 g, 12.72 mmol) gegeben und die Mischung 18 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur versetzte man die zur Trockne eingeeengte Lösung mit 30 ml einer 10%igen NH₃-Lösung und ließ 30 min bei 40°C in Gegenwart von Luftsauerstoff rühren. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit H₂O gewaschen und anschließend säulenchromatographisch aufgearbeitet (Silicagel, Laufmittel CHCl₃/EtOAc 1:1). Aus der entsprechenden stark fluoreszierenden Fraktion erhielt man nach Umkristallisation aus EtOAc/n-Hexan 1:3 Verbindung **6**.

6

Ausbeute: 0.20 g (0.82 mmol, 13 %) gelbe Kristalle

Smp.: 155°C

EI-MS: m/z = 243 (24) [M⁺]; 197 (34); 170 (100); 104 (60)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 12.36 (s, 1H, NH); 8.51 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 6.33 (m, 1H); 6.51 (m, 1H); 7.18 (q, 2H, *J* 7.1, CH₂CH₃); 2.35 (s, 3H, CH₃); 7.18 (q, 3H, *J* 7.1, CH₃CH₂)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 171.05 (C=O); 138.94; 123.52; 123.08; 121.63; 120.26; 117.94; 113.26; 112.26; 60.39 (CH₂CH₃); 50.18 (C_{sp3}); 15.08 (CH₃); 9.64 (CH₃CH₂)

4.3.4. Synthese des Amins 7

N-[(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]-*N*-(1-pyridin-2-ylethyl)amin (7)

10a (2.03 g, 9.47 mmol) gelöst in 60 ml MeOH wurde mittels NaBH₄ (0.51 g, 13.48 mmol) reduziert, welches in kleinen Portionen zugegeben wurde. Nachdem die Lösung 14 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und hydrolysierte den Rückstand durch Zugabe von 80 ml H₂O. Die Lösung wurde mit KOH auf pH ≈ 12 gebracht und anschließend viermal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Die organischen Phasen

wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Produkt im Vakuum getrocknet.

7

Ausbeute: 1.92 g (8.88 mmol, 94 %) farbloses Öl

EI-MS: m/z = 217 (100) [M⁺+H]; 110(15); 95 (17)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.50 (m, 1H); 7.57(m, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.09 (m, 1H); 6.85 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{Mel}m); 6.72 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{Mel}m); 3.85 (q, 1H, *J* 6.7, CH); 3.65 (d, 2H, *J* 2.3, CH₂); 3.53 (s, 3H, CH₃-N); 2.45 (s, 1H, NH); 1.34 (d, 3H, *J* 6.7, CH₃)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 163.18; 148.27; 145.58; 135.54; 126.17; 120.98; 120.12; 120.05; 58.12 (CH); 42.83 (CH₂); 31.61 (CH₃-N); 21.80 (CH₃)

4.3.5. Synthese der Amine 9

1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanamin (9b)

Zu einer auf 60°C erhitzten Lösung aus NaOAc (15.67 g, 191 mmol), NH₃OH·HCl (13.24 g, 191 mmol) und 80 ml H₂O wurde langsam 1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanon^[135] (15.77 g, 127 mmol) getropft. Man ließ die Mischung 2 h bei 60°C rühren und neutralisierte anschließend die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung mittels NaOH. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. 15.06 g (108 mmol, 85 %) 1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethanonoxim wurde als farbloser Feststoff erhalten. Smp.: 176°C; EI-MS: m/z = 139 (4) [M⁺]; 123 (55); 107 (100); 82 (51); ¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 11.32 (s, 1H, OH); 7.18 (d, 1H, *J* 0.8, CH_{Mel}m); 6.92 (d, 1H, *J* 0.8, CH_{Mel}m); 3.78 (s, 3H, CH₃-N); 2.19 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 149.37; 143.04; 127.67; 125.11; 36.27 (CH₃-N); 12.58 (CH₃).

Eine Mischung bestehend aus dem Oxim (7.16 g, 51.5 mmol), NaOAc (7.94 g, 103 mmol), 40 ml H₂O und 15 ml EtOH wurde auf 60°C erwärmt. Zur erhaltenen Lösung gab man innerhalb von 30 min Zinkstaub (13.47 g, 206 mmol) in kleinen Portionen, erhitze die Suspension 1 h unter Rückfluss und filtrierte anschließend heiß über eine Fritte. Der Filterrückstand wurde dreimal mit je 30 ml einer 50%igen wässrigen EtOH-Lösung aufgekocht und die heiße Lösung erneut filtriert. Die mittels konzentrierter HCl auf pH = 5 gebrachten vereinigten Filtrate wurden nun auf wenige ml eingengt und eisgekühlt. Durch Zugabe von KOH wurde das Amin freigesetzt (bis sich eine organische Phase abschied), welches durch fünfmalige Extraktion mit je 40 ml THF in eine organische Phase überführt wurde. Die

vereinigten organischen Phasen trocknete man zunächst über KOH und dann über Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wurde anschließend entfernt und das Rohprodukt im Ölpumpenvakuum destilliert.

9b

Ausbeute: 5.68 g (45.4 mmol, 88 % relativ zum Oxim) farblose Flüssigkeit

Sdp.: 58-60°C (0.3 mbar)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 6.85 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 6.72 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 4.05 (q, 1H, *J* 6.7, CH-CH₃); 3.59 (s, 3H, CH₃-N); 1.69 (s, 1H, NH); 1.42 (d, 3H, *J* 6.7, CH₃-CH)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 152.15; 127.13; 121.26; 44.29 (CH); 32.87 (CH₃-N); 23.86 (CH₃)

4.3.6. Synthese der Schiffchen Basen 10

Allgemeine Synthesevorschrift

Eine Lösung des Amins **9** (1.22 g, 10 mmol in 5 ml abs. EtOH) wurde auf 0°C gekühlt. Dazu gab man unter Argon den entsprechenden Aldehyden (10 mmol) gelöst in 15 ml abs. EtOH. Nach 30minütigem Rühren wurde das Eisbad entnommen und es wurde weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile der Mischung wurden in eine Kühlfalle destilliert und der erhaltene Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Schiffische Base (**10**) wurde anschließend ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet. Zur Charakterisierung wurden ausschließlich ¹H-NMR-Spektren herangezogen.

N-[(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylen]-*N*-(1-pyridin-2-ylethyl)amin (**10a**)

Ausbeute: 2.10 g (9.80 mmol, 98 %) farbloser Feststoff

¹H-NMR (MeOH-d₄, 250 MHz): δ = 8.48 (m, 1H); 8.41 (s, 1H, CH=N); 7.83 (m, 1H); 7.62 (m, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.21 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 7.21 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 4.63 (q, 1H, *J* 6.7, CH-CH₃); 4.06 (s, 3H, CH₃-N); 1.59 (d, 3H, *J* 6.7, CH₃-CH)

N-(1-Pyridin-2-ylethyl)-*N*-(pyridin-2-ylmethylen)amin (**10b**)

Ausbeute: 1.94 g (9.18 mmol, 92 %) farbloser Feststoff

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.66 (m, 1H); 8.58 (m, 1H); 8.54 (s, 1H, CH=N); 8.11 (m, 1H); 7.76 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.11 (m, 1H); 4.78 (q, 1H, *J* 6.7, CH-CH₃); 1.66 (d, 1H, *J* 6.7, CH₃-CH)

N-(Chinolin-2-ylmethyl)-*N*-(1-pyridin-2-ylethyl)amin (10c)

Ausbeute: 2.59 g (9.91 mmol, 99 %) gelber Feststoff

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.70 (s, 1H, CH=N); 8.57 (m, 1H); 8.19 (m, 3H); 7.82 (d, 1H); 7.71 (m, 2H); 7.55 (m, 2H); 7.16 (m, 1H); 4.84 (q, 1H, *J* 6.7, CH-CH₃); 1.68 (d, 3H, *J* 6.7, CH₃-CH)

N-(1-Pyridin-2-ylethyl)-*N*-[(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]amin (10d)

Ausbeute: 4.38 g (9.90 mmol, 99 %) farbloser Feststoff

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.45 (m, 1H); 8.29 (s, 1H, CH=N); 7.55 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.26 (m, 9H); 7.05 (m, 8H); 4.52 (q, 1H, *J* 6.7, CH-CH₃); 1.53 (d, 3H, *J* 6.7, CH₃-CH)

N-(1-Pyridin-2-ylethyl)-*N*-(thiophen-2-ylmethyl)amin (10e)

Ausbeute: 1.84 g (8.51 mmol, 85 %) gelbes Öl

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.52 (m, 1H); 8.49 (s, 1H, CH=N); 7.61 (m, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.29 (m, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 4.63 (q, 1H, *J* 6.7, CH-CH₃); 1.61 (d, 3H, *J* 6.7, CH₃-CH)

N-(1-Pyridin-2-ylethyl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)amin (10f)

Ausbeute: 2.01 g (9.52 mmol, 95 %) farbloses Öl

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.62 (m, 2H); 8.48 (m, 1H); 8.36 (s, 1H, CH=N); 7.59 (m, 3H); 7.46 (m, 1H); 7.11 (m, 1H); 4.66 (q, 1H, *J* 6.7, CH-CH₃); 1.57 (d, 3H, *J* 6.7, CH₃-CH)

N-[(4-Methylphenyl)methyl]-*N*-(1-pyridin-2-ylethyl)amin (10g)

Ausbeute: 2.17 g (9.67 mmol, 97 %) farbloser Feststoff

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.48 (m, 1H); 8.33 (s, 1H, CH=N); 7.55 (m, 3H); 7.48 (m, 1H); 7.14 (m, 2H); 7.07 (m, 1H); 4.58 (q, 1H, *J* 6.7, CH-CH₃); 2.30 (s, 3H, CH₃); 1.56 (d, 3H, *J* 6.7, CH₃-CH)

4.3.7. Kupferassistierte Umsetzung der Schiffischen Basen 10 – Synthese der Imidazo[1,5-*a*]pyridine 11 und 2,2':4',2''-Terpyridine 12

1-Methyl-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyridin (11a) und 6'-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridin (12a)

Zu **10a** (1.50 g, 7.00 mmol) gelöst in 30 ml des entsprechenden Lösungsmittels wurde unter Luftausschluss eine CuCl₂-Lösung getropft. Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt und langsam mit TEA versetzt (außer bei der Reaktion in DMF). Anschließend wurde weitere 30 min unter Rückfluss gekocht. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, engte im Vakuum bis zur Trockne ein und versetzte den Rückstand unter kräftigem Rühren an der Luft mit 50 ml einer 10%igen NH₃-Lösung. Nach fünfmaliger Extraktion mit je 35 ml EtOAc, Waschen der vereinigten organischen Phasen mit 30 ml einer 5.0 M wässrigen NH₄OAc-Lösung und Trocknen mittels Na₂SO₄, erhielt man eine braungelbe Lösung, die im Vakuum eingeeengt wurde. Die Trennung der beiden Produkte erfolgte durch Säulenchromatographie (Al₂O₃, Laufmittel n-Hexan/EtOAc 1:1) des Rückstands. Reines **11a** erhielt man durch nachfolgende Umkristallisation aus n-Hexan als gelbe und **12a** aus EtOAc/n-Hexan 3:2 als hellgelbe Kristalle.

LM	[CuCl ₂]	[TEA]	Ausbeute 11a	Ausbeute 12a
abs. MeOH	1.88 g, 14 mmol in 10 ml abs. MeOH	1.42 g, 14 mmol	0.18 g (0.85 mmol, 12 %)	0.27 g (0.86 mmol, 25 %)
abs. MeOH	3.76 g, 28 mmol in 20 ml abs. MeOH	2.83 g, 28 mmol	0.11 g (0.53 mmol, 8 %)	0.43 g (1.37 mmol, 39 %)
abs. EtOH	3.76 g, 28 mmol in 20 ml abs. EtOH	2.83 g, 28 mmol	0.08 g (0.38 mmol, 5 %)	0.58 g (1.86 mmol, 53 %)
abs. EtOH	5.65 g, 42 mmol in 30 ml abs. EtOH	4.25 g, 42 mmol	0.03 g (0.14 mmol, 2 %)	0,39 g (1.24 mmol, 36 %)
abs. DMF	1.88 g, 14 mmol in 20 ml abs. DMF	-	0.43 g (2.03 mmol, 29 %)	0.17 g (0.54 mmol, 15 %)

11a

Smp.: 73°C

EI-MS: $m/z = 211(100) [M^+ - H]; 107 (23)$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 9.43$ (m, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.18 (d, 1H, J 1.0, CH_{MeIm}); 6.96 (d, 1H, J 1.0, CH_{MeIm}); 6.74 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 4.16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 2.56 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 139.25; 128.16; 127.68; 124.87; 122.10; 118.27; 117.26; 112.91; 35.42$ ($\text{CH}_3\text{-N}$); 12.75 (CH_3)

12a

Smp.: 173°C

EI-MS: $m/z = 312 (100) [M^+ - H]; 259 (11)$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 9.08$ (d, 1H, J 1.7, CH_{Pyr}); 8.83 (d, 1H, J 1.7, CH_{Pyr}); 8.75 (m, 2H); 8.40 (m, 1H); 8.03 (m, 1H); 7.82 (m, 2H); 7.33 (m, 2H); 7.19 (d, 1H, J 1.0, CH_{MeIm}); 7.04 (d, 1H, J 1.0, CH_{MeIm}); 4.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 156.14; 155.74; 154.72; 150.70; 150.03; 149.33; 148.47; 145.07; 136.79; 128.26; 124.49; 123.77; 121.16; 120.96; 120.27; 117.51; 36.78$ ($\text{CH}_3\text{-N}$)

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5$ ($M = 313.36$); ber.: C 72.83, H 4.82, N 22.35; gef.: C 72.44, H 4.98, N 22.46

1-Methyl-3-pyridin-2-ylimidazo[1,5-*a*]pyridin (11b) und 6'-(Pyridin-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridin (12b)

CuCl_2 (3.92 g, 29.20 mmol) gelöst in 30 ml abs. EtOH wurde unter Argon zu einer Lösung von **10b** (1.54 g, 7.30 mmol) in 20 ml abs. EtOH getropft. Man erhitzte die Mischung zum Sieden, gab TEA (2.96 g, 29.20 mmol) zu und erhitzte weitere 50 min unter Rückfluss. Zu der zur Trockne eingedampften Lösung wurde in Gegenwart von Luftsauerstoff 100 ml einer 10%igen NH_3 -Lösung gegeben und kräftig gerührt. Anschließend extrahierte man fünfmal mit je 40 ml EtOAc, trocknete über Na_2SO_4 und engt die Lösung auf wenige ml ein. Nach einigen Stunden in der Kälte schied sich **12b** als hellbrauner Feststoff ab, welcher zur weiteren Reinigung aus EtOH umkristallisiert wurde. Das Filtrat wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Silicagel, Laufmittel EtOAc). Aus der entsprechenden Fraktion wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels und durch anschließende Umkristallisation (n-Hexan/EtAOc 1:1) **11b** isoliert.

11b

Ausbeute: 0.14 g (0.65 mmol, 9 %) gelbe Kristalle

Smp.: 85°C

EI-MS: $m/z = 209$ (100) [M^+]; 104 (23); 79 (14)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 9.87$ (d, 1H); 8.63 (d, 1H); 8.37 (m, 1H); 7.76 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 6.77 (m, 2H); 2.61 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 151.06$; 149.35; 148.07; 136.26; 129.39; 125.70; 122.19; 121.42; 121.06; 118.44; 117.42; 113.25; 12.66 (CH_3)

12b

Ausbeute: 0.48 g (1.56 mmol, 43 %) sandfarbene Kristalle

Smp.: 233 °C

EI-MS: $m/z = 310$ (100) [M^+]; 282 (16)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 9.11$ (s, 2H, CH_{Pyr}); 8.80 (m, 1H); 8.75 (m, 2H); 8.67 (d, 2H); 8.09 (d, 1H); 7.87 (m, 3H); 7.36 (m, 3H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 156.22$; 156.18; 155.07; 150.02; 149.18; 148.64; 136.83; 123.82; 121.31; 118.61

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4$ ($M = 310.35$); ber.: C 77.40, H 4.55, N 18.05; gef.: C 77.37, H 4.48, N 18.25

2-(1-Methylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)chinolin (11c) und 6'-(Chinolin-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridin (12c)

10c (1.63 g, 6.24 mmol) wurde unter Argon in 30 ml abs. EtOH gelöst und CuCl_2 (3.36 g, 24.96 mmol) gelöst in 30 ml abs. EtOH zugetropft. Man erhitzte zum Sieden und gab langsam TEA (2.53 g, 24.96 mmol) zu. Zur Vervollständigung der Reaktion ließ man noch weitere 30 Minuten unter Rückfluss rühren und destillierte von der auf Raumtemperatur abgekühlten Lösung die flüchtigen Bestandteile in eine Kühlfalle. Anschließend wurde der Rückstand in Gegenwart von Luftsauerstoff mit 50 ml einer 10%igen NH_3 -Lösung versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und in CHCl_3 aufgenommen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 50 ml CHCl_3 extrahiert. Die flüchtigen Bestandteile der über Na_2SO_4 getrockneten vereinigten organischen Phasen entfernte man nun im Vakuum und kristallisierte den festen Rückstand aus Petrolether (100-140°C)/Toluol 15:1 um. Über Nacht bildeten sich bei Raumtemperatur Kristalle von **12c**, die erneut aus gleicher Lösungsmittel-mischung umkristallisiert wurden. **11c** wurde mittels Säulenchromatographie (Al_2O_3 , Laufmittel EtOAc) aus dem Filtrat isoliert und anschließend durch Umkristallisation aus n-Hexan gereinigt.

11c

Ausbeute: 0.22 g (0.85 mmol, 14 %) gelbe Kristalle

Smp.: 160°C

EI-MS: $m/z = 259(100) [M^+]; 104 (23)$

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): $\delta = 10.32$ (m, 1H); 8.48 (m, 1H); 8.14 (m, 2H); 7.73 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 6.84 (m, 2H); 2.64 (s, 3H, CH₃)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): $\delta = 150.74; 137.47; 135.91; 133.74; 130.47; 129.50; 128.88; 127.65; 126.79; 126.37; 125.87; 120.18; 119.32; 117.51; 113.84; 12.79$ (CH₃)

12c

Ausbeute: 0.45 g (1.25 mmol, 40 %) ockerfarbene Kristalle

Smp.: 171°C

EI-MS: $m/z = 360 (100) [M^+]; 282 (25); 232 (23)$

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): $\delta = 9.34$ (d, 1H, J 1.6, CH_{Pyr}); 9.15 (d, 1H, J 1.6, CH_{Pyr}); 8.83 (m, 2H); 8.73 (m, 2H); 8.29 (m, 2H); 8.11 (m, 2H); 7.87 (m, 3H); 7.75 (m, 1H); 7.56 (m, 1H); 7.36 (m, 1H)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): $\delta = 156.36; 156.11; 155.15; 150.02; 149.14; 148.63; 147.97; 136.86; 136.57; 129.96; 129.50; 128.36; 127.52; 126.70; 123.81; 123.63; 121.37; 119.32; 119.16; 118.93$

Elementaranalyse: C₂₄H₁₆N₄ (M = 360.42); ber.: C 79.98, H 4.47, N 15.54; gef.: C 78.82, H 4.67, N 15.14

1-Methyl-3-[1-trityl-1H-imidazol-4-yl]imidazo[1,5-a]pyridin (11d) und 6'-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)-2,2':4',2''-terpyridin (12d)

CuCl₂ (1.35 g, 10.00 mmol) gelöst in 30 ml abs. EtOH wurde unter Argon zu **10d** (1.10 g, 2.50 mmol) gelöst in 10 ml abs. EtOH getropft. Diese Lösung wurde zum Sieden erhitzt und mit TEA (1.01 g, 10.00 mmol) versetzt. Man ließ noch weitere 30 min rühren und destillierte die flüchtigen Bestandteile anschließend bei Raumtemperatur ab. Nach dem Versetzen des Rückstands mit 30 ml einer 10%igen NH₃-Lösung in Gegenwart von Luftsauerstoff wurde der entstandene körnige Niederschlag abfiltriert und dieser säulenchromatographisch aufgearbeitet (Al₂O₃, Laufmittel n-Hexan/EtAOc 1:1). **11d** und **12d** erhielt man durch Umkristallisation der entsprechenden Fraktionen aus n-Hexan bzw. n-Hexan/ EtAOc 1:1.

11d

Ausbeute: 0.42 g (0.95 mmol, 38 %) gelbe Kristalle

Smp.: 193°C

EI-MS: $m/z = 440 (23) [M^+]; 243 (100); 165 (60)$

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 9.31 (d, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.25 (m, 11H); 7.11 (m, 6H); 6.48 (m, 2H); 2.42 (s, 3H, CH₃)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 141.67; 137.99; 129.30; 127.59; 127.14; 126.25; 123.76; 119.17; 116.98; 116.34; 111.84; 11.91 (CH₃)

12d

Ausbeute: 0.31 g (0.57 mmol, 46 %) orangefarbene Kristalle

Smp.: 206°C

EI-MS: m/z = 542 (100) [M⁺]; 198 (58); 141 (74); 60 (50)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.88 (d, 1H, *J* 1.4, CH_{pyr}); 8.69 (m, 1H); 8.62 (m, 1H); 8.58 (d, 1H, *J* 1.4, CH_{pyr}); 8.40 (m, 1H); 7.99 (m, 1H); 7.66 (m, 3H); 7.57 (s, 1H); 7.31 (m, 10H); 7.17 (m, 7H)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 156.74; 156.48; 155.48; 150.25; 149.38; 148.65; 142.41; 139.52; 137.22; 137.12; 130.21; 128.63; 123.99; 121.81; 121.67; 120.83; 117.43

Elementaranalyse: C₃₇H₂₇N₅ (M = 541.65); ber.: C 82.05, H 5.02, N 12.93; gef.: C 82.04, H 5.22, N 12.75

1-Methyl-3-(thiophen-2-yl)imidazo[1,5-α]pyridin (11e)

10e (1.08 g, 5.00 mmol) wurde unter Inertbedingungen in 15 ml abs. MeOH gelöst. Dazu gab man langsam eine CuCl₂-Lösung (1.34 g, 10.00 mmol in 10 ml abs. MeOH) und erhitzte die Mischung rasch zum Sieden. Anschließend wurde TEA (1.02 g, 10.00 mmol) zugegeben und die Lösung weitere 45 min unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur destillierte man das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und versetzte den braunen Rückstand mit 50 ml einer 10%igen NH₃-Lösung. Die Mischung wurde 15 min in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt und anschließend viermal mit je 25 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeeengt. Durch Umkristallisation des Rohprodukts aus n-Hexan wurde schließlich reines **11e** erhalten.

11e

Ausbeute: 0.31 g (1.45 mmol, 29 %) gelbe Kristalle

Smp.: 72°C

EI-MS: m/z = 214 (100) [M⁺]; 104 (77)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.23 (m, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.15 (m, 1H); 6.60 (m, 2H); 2.55 (s, 3H, CH₃)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 163.46; 136.63; 132.73; 129.32; 128.16; 127.52; 125.37; 123.96; 121.42; 118.33; 116.96; 113.32; 12.54$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

1-Methyl-3-pyridin-4-ylimidazo[1,5-*a*]pyridin (11f)

11f wurde gemäß der Synthesevorschrift von Verbindung **11e** aus **10f** (1.06 g, 5.00 mmol) hergestellt.

11f

Ausbeute: 0.18 g (0.84 mmol, 17 %) orangegelbe Kristalle

Smp.: 79°C

EI-MS: $m/z = 209$ (100) [M^+]; 104 (28)

^1H -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 8.64$ (m, 2H); 8.23 (m, 1H); 7.66 (m, 2H); 7.38 (m, 1H); 6.59 (m, 2H); 2.50 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 149.18; 136.37; 132.22; 129.28; 119.91; 119.62; 117.34; 116.87; 112.74; 11.31$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

4.3.8. Synthese der Schiffschen Base 13

N-[1-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-*N*-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methylen]amin (13)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung der Schiffschen Basen **10**; siehe Kap. 4.3.6.

13

Ausbeute: 2.13 g (9.81 mmol, 98 %) farbloser Feststoff

^1H -NMR (MeOH-d_4): $\delta = 8.26$ (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$); 7.04 (m, 1H, J 1.1, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{MeIm}}$); 6.91 (m, 1H, J 1.2, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{MeIm}}$); 6.87 (d, 1H, J 1.1, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{MeIm}}$); 6.76 (d, 1H, J 1.2, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{MeIm}}$); 4.72 (q, 1H, J 6.7, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$); 3.90 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-N}$); 3.58 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-N}$); 1.64 (d, 3H, J 6.7, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}$)

4.3.9. Kupferassistierte Umsetzung der Schiffschen Base **13** – Synthese des Imidazo[1,5-*a*]imidazols **14** und Pyridins **15**

1,7-Dimethyl-5-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-imidazo[1,5-*a*]imidazol (**14**) und 2,4,6-Tris(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin (**15**)

13 (2.17 g, 10.00 mmol) wurde unter Argon in 20 ml abs. EtOH vorgelegt. Dazu gab man eine CuCl₂-Lösung (5.38 g, 40.00 mmol in 20 ml abs. EtOH), erhitzte die Mischung rasch zum Sieden und gab schließlich TEA (4.05 g, 40 mmol) zu. Nach weiterem 15minütigem Erhitzen unter Rückfluss ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und destillierte die flüchtigen Bestandteile der Lösung bei reduziertem Druck ab. In Gegenwart von Luftsauerstoff wurden 50 ml einer 10%igen NH₃-Lösung zugeben und 15 min gerührt. Die wässrige Lösung wurde fünfmal mit je 40 ml CHCl₃ extrahiert, die organischen Phasen mit 30 ml einer 5.0 M wässrigen NH₄OAc-Lösung gewaschen und diese über Na₂SO₄ getrocknet. Der durch Einengen des Extrakts gewonnene Rückstand wurde anschließend einer Säulenchromatographie (Al₂O₃, Laufmittel Aceton) unterzogen. Reines **14** erhielt man durch Umkristallisation der entsprechenden Fraktion aus n-Hexan, **15** wurde aus EtOAc umkristallisiert.

14

Ausbeute: 0.25 g (1.16 mmol, 12 %) gelbe Kristalle

Smp.: 115°C (Zers.)

EI-MS: m/z = 215 (100) [M⁺]; 107 (62)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 7.64 (d, 1H, *J* 2.1, CH_{Imim}); 6.99 (d, 1H, *J* 1.0, CH_{MeIm}); 6.76 (d, 1H, *J* 1.0, CH_{MeIm}); 6.60 (d, 1H, *J* 2.1, CH_{Imim}); 4.04 (s, 3H, CH_{3-N}); 3.61 (s, 3H, CH_{3-N}); 2.44 (s, 3H, CH₃)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 140.76; 136.20; 136.05; 128.01; 124.94; 121.25; 120.39; 106.50; 35.13 (CH_{3-N}); 33.90 (CH_{3-N}); 13.10 (CH₃)

15

Ausbeute: 0.51 g (1.60 mmol, 32 %) farblose Kristalle

Smp.: 198 °C

EI-MS: m/z = 318 (100) [M⁺-H]; 304 (13)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.33 (s, 2H, CH_{Pyr}); 7.09 (m, 3H); 6.95 (m, 3H); 4.03 (s, 6H, CH_{3-N}); 3.83 (s, 3H, CH_{3-N})

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 149.88; 145.11; 139.72; 129.46; 128.70; 124.26; 123.85; 121.17; 35.85 (CH_{3-N}); 35.01 (CH_{3-N})

Elementaranalyse: C₁₇H₁₇N₇ (M = 319.37); ber.: C 63.93, H 5.37, N 30.70; gef.: C 62.95, H 5.37, N 31.37

4.3.10. Synthese der Schiffischen Base 16

N-[1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)methylen]-N-(1-pyridin-2-ylpropyl)amin (16)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung der Schiffischen Basen **10**; siehe Kap. 4.3.6.

16

Ausbeute: 2.25 g (9.84 mmol, 98 %) farbloser Feststoff

¹H-NMR (MeOH-d₄): δ = 8.47 (m, 1H, CH_{pyr}); 8.34 (s, 1H, CH=N); 7.58 (m, 1H, CH_{pyr}); 7.38 (m, 1H, CH_{pyr}); 7.09 (m, 1H, CH_{pyr}); 7.04 (m, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 6.87 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 4.25 (t, 1H, J 6.5, CH-CH₂); 3.99 (s, 3H, CH₃-N); 1.91 (m, 2H, CH₂); 1.91 (t, 3H, J 7.4, CH₃-CH₂)

4.3.11. Kupferassistierte Umsetzung der Schiffischen Base 16 – Synthese des 3',5'-Dimethyl-2,2':4',2''-terpyridins 17 und Diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ens 18

3',5'-Dimethyl-6'-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridin (17) und 2,6-Dimethyl-5,8-bis[1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-3,7-di-pyridin-2-yl-1,4-diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en (18)

16 (2.25 g, 9.85 mmol) wurde unter Argon in 10 ml abs. EtOH vorgelegt und mit einer CuCl₂-Lösung (5.30 g, 39.40 mmol in 20 ml MeOH) versetzt. Diese Mischung wurde zum Sieden erhitzt, mit TEA (3.99 g, 39.40 mmol) versetzt und anschließend weitere 30 min am Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur engte man zur Trockne ein und versetzte den Rückstand mit 40 ml einer 10%igen NH₃-Lösung. Nun wurde 30 min an der Luft gerührt. Danach extrahierte man viermal mit je 35 ml CHCl₃, wusch die organischen Phasen mit 30 ml einer 5.0 M wässrigen NH₄OAc-Lösung und trocknete diese über Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (Al₂O₃, Laufmittel Aceton/EtOAc). Die aus den entsprechenden Fraktionen erhaltenen Verbindungen **17** und **18** wurden durch Umkristallisation aus EtOAc/n-Hexan bzw. EtOAc gereinigt.

17**Ausbeute:** 0.20 g (0.59 mmol, 12 %) farblose Kristalle**Smp.:** 152 °C**EI-MS:** $m/z = 341$ (100) [M^+]; 326 (97); 207 (19) **$^1\text{H-NMR}$** ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 8.69$ (m, 1H, CH_{Pyr}); 8.60 (m, 1H, CH_{Pyr}); 7.72 (m, 3H, CH_{Pyr}); 7.25 (m, 1H, CH_{Pyr}); 7.05 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 6.89 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 3.73 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 2.14 (s, 3H, CH_3); 2.08 (s, 3H, CH_3) **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$** ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 157.74$; 156.57; 152.51; 149.77; 148.72; 147.02; 144.82; 135.52; 135.19; 130.29; 128.35; 126.23; 123.07; 122.54; 121.17; 121.10; 120.52; 33.25 ($\text{CH}_3\text{-N}$); 15.65 (CH_3)**Elementaranalyse:** $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5$ ($M = 341.41$); ber.: C 73.88, H 5.61, N 20.51; gef.: C 73.51, H 5.86, N 21.01**18****Ausbeute:** 0.22 g (0.49 mmol, 10 %) farblose Kristalle**Smp.:** 216 °C (Zers.)**EI-MS:** $m/z = 450$ (100) [M^+]; 342 (51); 326 (67); 107 (100) **$^1\text{H-NMR}$** ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 8.75$ (m, 1H, CH_{Pyr}); 8.69 (m, 1H, CH_{Pyr}); 8.58 (m, 1H, CH_{Pyr}); 7.79 (m, 3H, CH_{Pyr}); 7.37 (m, 1H, CH_{Pyr}); 7.21 (m, 1H, CH_{Pyr}); 7.07 (d, 1H, J 1.0, CH_{MeIm}); 6.81 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 6.73 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 6.69 (d, 1H, J 1.0, CH_{MeIm}); 4.12 (q, 1H, J 7.0, CH-CH_3); 3.91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 3.62 (s, 1H, CH); 3.17 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 1.44 (s, 3H, CH_3); 0.94 (d, 3H, J 7.0, $\text{CH}_3\text{-CH}$) **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$** ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 157.74$; 156.57; 152.51; 149.77; 148.72; 147.02; 144.82; 135.52; 135.19; 130.29; 128.35; 126.23; 123.07; 122.54; 121.17; 121.10; 120.52; 33.25 ($\text{CH}_3\text{-N}$); 15.65 (CH_3)**Elementaranalyse:** $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_8$ ($M = 450.54$); ber.: C 69.31, H 5.82, N 24.87; gef.: C 68.97, H 5.79, N 24.14**4.3.12. Synthese der Kupfer(II)-Komplexe 19 – 22 und 31**Di- μ -chloro[chlorokupfer(I)][*N*-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl-*N*-(1-pyridin-2-ylethyliden)amin]kupfer(II) (19)Eine Lösung von **12a** (0.214 g, 1.00 mmol in 10 ml abs. MeOH) wurde auf -10°C gekühlt und unter Ausschluss von Luft mit CuCl_2 (0.135 g, 1.00 mmol) gelöst in 10 ml abs. MeOH

versetzt. Nach dem Abkühlen auf -30°C kristallisierte **19** aus der Reaktionslösung in grünen Kristallen.

Dichloro[*N*-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylen]-*N*-[phenyl(pyridin-2-yl)methyl]amin]-kupfer(II) (**20**)

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift für die Darstellung von **19** aus der Schiffischen Base **26** (0.276 g, 1.00 mmol).

Dichloro[6'-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridin]kupfer(II) (**21**)

Eine Lösung von **12a** (0.030 g, 0.096 mmol in 4 ml MeOH) wurde mit einer CuCl_2 -Lösung (0.013 g, 0.096 mmol in 4 ml MeOH) versetzt und anschließend wurde 10 min gerührt. Die erhaltene grüne Lösung wurde filtriert und mit Et_2O überschichtet. Über Nacht kristallisierte **21** in grünen Kristallen.

Dichloro[2,6-Dimethyl-5,8-bis[1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-3,7-di-pyridin-2-yl-1,4-diazatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en]kupfer(II) (**22**)

18 (0.017 g, 0.038 mmol) gelöst in 4 ml MeOH wurde mit CuCl_2 (0.051 g, 0.038 mmol) gelöst in 4 ml MeOH vereinigt und anschließend wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man filtrierte und erhielt **22** als grüne Kristalle nach Einkondensieren von Et_2O in die methanolische Lösung.

Dichloro[dimethyl-2-methoxy-2-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5-phenyl-5-pyridin-2-yl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3,4-dicarboxylat]kupfer(II) (**31**)

25b (0.040 g, 0.097 mmol) wurde in 5 ml MeOH suspendiert und mit CuCl_2 (0.013 g, 0.097 mmol) gelöst in 5 ml MeOH versetzt. Die Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Durch langsames Einkondensieren von Et_2O in die methanolische Lösung erhielt man **31** als blaue Kristalle.

4.3.13. Synthese der Platin(II)-Komplexe **23** und **24**

Bis[6'-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridinplatin(II)-chlorid]tetrachloroplatinat(II) (**23**)

Eine Lösung von $K_2[PtCl_4]$ (0.178 g, 0.43 mmol) in 6 ml eines Gemisches aus DMF/ H_2O (1:1) wurde zu **12a** (0.135 g, 0.43 mmol) gelöst in 5 ml DMF gegeben. Man rührte die Mischung 48 h bei 50°C und destillierte anschließend alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum ab. Der Rückstand wurde mit 10 ml H_2O versetzt und weitere 5 h gerührt. Der entstandene feinkristalline Niederschlag wurde abgesaugt, mit 1.8 M wässriger HCl-Lösung und danach mit H_2O gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

23

Ausbeute: 0.17 g (0.119 mmol, 83 %) orangefelbe Kristalle

ESI-MS (in MeOH): $m/z = 543$ (89) $[[PtCl(\mathbf{12a})]^+]$; 198 (91); 60 (100)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): $\delta = 9.08$ (s, 1H, CH_{Pyr}); 8.86 (m, 3H); 8.64 (s, 1H, CH_{Pyr}); 8.56 (d, 1H); 8.44 (t, 1H); 8.16 (m, 1H); 7.90 (s, 1H, CH_{MeIm}); 7.86 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.16 (s, 1H, CH_{MeIm}); 4.34 (s, 3H, CH_3-N)

Elementaranalyse: $C_{38}H_{30}N_{10}Pt_3Cl_6$ ($M = 1424.7$); ber.: C = 32.04, H 2.12, N 9.83; gef.: C = 27.71, H 2.33, N 9.00

[6'-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridinplatin(II)-chlorid]tetrafluoroborat (**24**)

Eine Suspension von $[PtCl_2(PhCN)_2]$ (0.126 g, 0.27 mmol in 10 ml abs. CH_3CN) wurde unter Argon mit $AgBF_4$ (0.052 g, 0.27 mmol) gelöst in 5 ml abs. CH_3CN gemischt. Die Lösung wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und **12a** (0.085 g, 0.27 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Mischung weitere 24 h zum Sieden erhitzt. Das feinkristalline Produkt wurde von der auf Raumtemperatur abgekühlten und auf wenige ml eingeeengten Lösung abfiltriert, mit Et_2O gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

24

Ausbeute: 0.10 g (0.159 mmol, 59 %) rote Kristalle

ESI-MS (in MeOH): $m/z = 543$ (50) $[[PtCl(\mathbf{12a})]^+]$; 198 (100); 60 (87)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): $\delta = 9.04$ (s, 1H, CH_{Pyr}); 8.89 (d, 1H); 8.78 (d, 2H); 8.63 (s, 1H, CH_{Pyr}); 8.49 (m, 2H); 8.18 (t, 1H); 7.88 (s, 1H, CH_{MeIm}); 7.84 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.15 (s, 1H, CH_{MeIm}); 4.33 (s, 3H, CH_3-N)

Elementaranalyse: $C_{19}H_{15}N_5PtClBF_4$ ($M = 630.7$); ber.: C = 36.18, H 2.40, N 11.10; gef.: C = 34.74, H 2.60, N 10.67

4.3.14. Kupferassistierte Umsetzung von Schiffschen Basen mit DMAD – Synthese der 2H-Pyrrol-3,4-dicarboxylate **25**

6'-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-2,2':4',2''-terpyridin (**12a**) und Dimethyl-2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridin-2-yl-2H-pyrrol-3,4-dicarboxylat (**25a**)

10a (1.07 g, 5.00 mmol) wurde unter Ausschluss von Luft in 15 ml abs. MeOH gelöst. Die auf 0°C abgekühlte Lösung wurde anschließend im Argongegenstrom mit einer $CuCl_2$ -Lösung (1.35 g, 10.00 mmol in 10 ml abs. MeOH) und DMAD (0.71 g, 5.00 mmol) versetzt. Man ließ 10 min rühren und tropfte TEA (0.51 g, 5.00 mmol) zu. Danach wurde weitere 30 min im Eisbad und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand an der Luft mit 50 ml einer 10%igen NH_3 -Lösung versetzt. Nach fünfmaliger Extraktion mit je 30 ml $CHCl_3$ und Waschen der vereinigten organischen Phasen mit 20 ml einer 5.0 M NH_4OAc -Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde schließlich säulenchromatographisch aufgearbeitet (Silicagel, Laufmittel EtOAc/n-Hexan 1:1, anschließend EtOAc/Aceton 1:1). Die Produkte **12a** und **25a** wurden durch Umkristallisation aus EtOAc/n-Hexan 1:1 bzw. EtOAc der entsprechenden Fraktionen gereinigt.

12a

Ausbeute: 0.23 g (0.73 mmol, 29 %) hellgelbe Kristalle

Analytik: siehe Kap. 4.3.7.

25a

Ausbeute: 0.30 g (0.85 mmol, 17 %) farblose Kristalle

Smp.: 171°C

EI-MS: $m/z = 355$ (37) [$M^+ + H$]; 247 (100); 235 (47); 215 (38); 157 (42); 129 (41)

1H -NMR ($CHCl_3$ - d_1 , 250 MHz): $\delta = 8.46$ (m, 1H, \underline{CH}_{Pyr}); 7.53 (m, 1H, \underline{CH}_{Pyr}); 7.20 (m, 1H, \underline{CH}_{Pyr}); 7.11 (m, 1H, \underline{CH}_{Pyr}); 7.07 (d, 1H, J 1.1, \underline{CH}_{MeIm}); 6.92 (d, 1H, J 1.1, \underline{CH}_{MeIm}); 3.94 (s, 3H, \underline{CH}_3 -O); 3.92 (s, 3H, \underline{CH}_3 -O); 3.69 (s, 3H, \underline{CH}_3 -N); 1.97 (s, 3H, \underline{CH}_3)

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR ($CHCl_3$ - d_1 , 63 MHz): $\delta = 165.42$; 161.98; 159.28; 157.67; 157.34; 149.41; 140.14; 139.77; 136.95; 130.04; 125.60; 123.09; 121.34; 87.68 ($\underline{C}_{sp3-Pyrrol}$); 53.16 (\underline{CH}_3 -O); 52.64 (\underline{CH}_3 -O); 36.25 (\underline{CH}_3 -N); 22.30 (\underline{CH}_3)

IR (KBr): 2949 (s, ν_{CH}); 2843 (w); 1736, 1713 (vs, ν_{CO}); 1579 (s); 1435 (s); 1426 (s), 1328 (s); 1275 (s); 1253 (s)

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ (M = 354.37); ber.: C 61.01, H 5.12, N 15.81; gef.: C 61.08, H 5.10, N 15.52

1-Methyl-3-(4-methylphenyl)imidazo[1,5-*a*]pyridin (**11g**)

10g (1.48 g, 6.60 mmol) wurde unter Argon in 15 ml abs. MeOH gelöst und auf -15°C gekühlt. Man gab eine CuCl_2 -Lösung (1.77 g, 12.20 mmol in 15 ml abs. MeOH) zu, gefolgt von DMAD (0.94, 6.60 mmol) und TEA (1.24 mmol, 12.00 mmol). Es wurde 1 h im Eisbad und anschließend noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden in eine Kühlfalle destilliert und der Rückstand an der Luft mit 50 ml 10%iger NH_3 -Lösung versetzt. Die ammoniakalische Lösung wurde fünfmal mit je 30 ml CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen wurden anschließend mit 25 ml einer wässrigen 5.0 M NH_4OAc -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet (Silicagel, Laufmittel EtOAc/n-Hexan 1:1). Die fluoreszierende Fraktion ergab nach Umkristallisation aus n-Hexan **11g**.

11g

Ausbeute: 0.20 g (0.90 mmol, 14 %) hellgelbe Kristalle

Smp.: 63°C

EI-MS: $m/z = 222$ (100) [M^+]; 105 (100); 79 (22)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 8.05$ (d, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.27 (m, 3H); 6.51 (m, 1H); 6.37 (m, 1H); 2.49 (s, 3H, CH_3); 2.33 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 137.36$; 135.65; 128.59; 127.53; 126.71; 126.47; 120.20; 117.31; 115.83; 111.70; 20.35 (CH_3); 11.48 (CH_3)

Dimethyl-5-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-phenyl-2-pyridin-2-yl-2*H*-pyrrol-3,4-dicarboxylat (**25b**) und (1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridin (**27**)

Zu einer auf -15°C gekühlten Lösung von **26** (0.80 g, 2.90 mmol) in 10 ml abs. MeOH wurde unter Luftausschluss eine CuCl_2 -Lösung (0.78 g, 5.80 mmol in 10 ml abs. MeOH) getropft. Anschließend wurden DMAD (0.41 g, 2.90 mmol) und TEA (0.29 g, 2.90 mmol) zugegeben. Es wurde 30 min im Eisbad sowie weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile der Mischung destillierte man in eine Kühlfalle und versetzte den Rückstand in Gegenwart von Luftsauerstoff mit 50 ml einer 10%igen NH_3 -Lösung. Es wurde

sechsmal mit je 30 ml EtOAc extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml einer 5.0 M NH₄OAc-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Aus der auf wenige ml eingedampften und auf -30°C gekühlten Lösung fiel **25b** als Feststoff aus, der zur weiteren Reinigung aus EtOAc umkristallisiert wurde. Das Filtrat wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Silicagel, Laufmittel EtOAc/n-Hexan 2:1). **27** wurde durch Umkristallisation der entsprechenden Fraktion aus n-Hexan erhalten.

25b

Ausbeute: 0.30 g (0.72 mmol, 25 %) farblose Kristalle

Smp.: 185°C (Zers.)

EI-MS: m/z = 417 (22) [M⁺+H]; 325 (28); 206 (34); 130 (37); 117 (56); 78 (100); 51 (60)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 8.42 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.20 (m, 3H); 7.09 (m, 3H); 7.09 (d, 1H, *J* 0.9, CH_{Melm}); 6.93 (d, 1H, *J* 0.9, CH_{Melm}); 3.97 (s, 3H, CH₃-O); 3.91 (s, 3H, CH₃-O); 3.67 (s, 3H, CH₃-N)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 165.16; 162.44; 160.30; 159.46; 157.51; 149.10; 140.16; 139.55; 137.83; 136.55; 130.26; 128.43; 128.38; 128.27; 125.82; 124.94; 123.08; 93.58 (C_{sp3}-Pyrrol); 53.16 (CH₃-O); 52.57 (CH₃-O); 36.31 (CH₃-N)

IR (KBr): 2952 (s, ν_{CH}); 2842 (w); 1748, 1711 (vs, ν_{CO}); 1571 (s); 1428 (s); 1327 (s); 1276 (s); 1251 (s); 1158 (s)

Elementaranalyse: C₂₃H₂₀N₄O₄ (M = 416.44); ber.: C 66.34, H 4.84, N 13.45; gef.: C 65.83, H 4.65, N 13.42

27

Ausbeute: 0.06 g (0.22 mmol, 8 %) gelbe Kristalle

Smp.: 119°C

EI-MS: m/z = 274 (100) [M⁺]; 273 (77) [M⁺-H]; 166 (13)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 9.58 (d, 1H); 7.87 (m, 3H); 7.41 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.14 (m, 1H, *J* 1.1, CH_{Melm}); 6.95 (m, 1H, 1.1, CH_{Melm}); 6.86 (m, 1H); 6.67 (m, 1H); 4.20 (s, 3H, CH₃-N)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 147.23; 141.76; 135.61; 129.10; 128.11; 126.93; 126.13; 126.05; 125.54; 123.61; 122.89; 121.36; 118.50; 113.72; 36.14 (CH₃-N)

4.3.15. Synthese der Schiffischen Basen 26 und 28

N-[(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylen]-*N*-[phenyl(pyridin-2-yl)methyl]amin (26)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung der Schiffischen Basen **10**; siehe Kap. 4.3.6.

26

Ausbeute: 2.73 g (9.88 mmol, 99 %) farbloser Feststoff

¹H-NMR (MeOH-*d*₄, 250 MHz): δ = 8.35 (s, 2H); 7.72 (m, 1H); 7.56 (m, 1H), 7.22 (m, 6H); 7.13 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 6.98 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 5.61 (s, 1H, CH); 4.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$).

N-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylen]-*N*-(1-phenylethyl)amin (28)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung der Schiffischen Basen **10**; siehe Kap. 4.3.6.

28

Ausbeute: 2.07 g (9.71 mmol, 97 %) farbloses Öl

¹H-NMR (CHCl₃-*d*₁, 250 MHz): δ = 8.32 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 7.25 (m, 5H); 7.01 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 6.83 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 4.38 (q, 1H, *J* 6.5, CH-CH_3); 3.95 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 1.46 (d, 3H, *J* 6.5, $\text{CH}_3\text{-CH}$)

4.3.16. Kupferassistierte Umsetzung von Schiffischen Basen mit 1,4-Benzochinon – Synthese der Isoindol-4,9-diole 29

1-Methyl-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pyridin-2-yl-1*H*-isoindol-4,7-diol (29a)

Sowohl **10a** (0.80 g, 3.75 mmol) als auch CuCl₂ (2.02 g, 15.00 mmol) wurden jeweils unter Argon in 10 ml abs. MeOH gelöst. Beide Lösungen wurden bei -15°C vereinigt. Zu dieser Mischung gab man 1,4-Benzochinon (0.41 g, 3.75 mmol) gelöst in 15 ml abs. MeOH und schließlich TEA (1.52 g, 15.00 mmol). Man ließ die Mischung 30 min im Eisbad und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur rühren und destillierte die flüchtigen Bestandteile im Vakuum ab. Zum erhaltenen Rückstand gab man in Gegenwart von Luftsauerstoff 50 ml einer 10%igen NH₃-Lösung und extrahierte diese dreimal mit je 30 ml CHCl₃. Die vereinigten Extrakte wurden mit 25 ml einer 5.0 M NH₄OAc-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels

erhaltene Feststoff säulenchromatographisch (Silicagel; Laufmittel EtOAc) aufgearbeitet. **29a** wurde durch Umkristallisation (EtOAc/n-Hexan 1:1) des Rohproduktes der entsprechenden Fraktion erhalten.

29a

Ausbeute: 0.11 g (0.34 mmol, 9 %) gelbe Kristalle

Smp.: 188°C

EI-MS: $m/z = 320$ (18) [M^+]; 305 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 14.24$ (s, 1H, OH); 11.98 (s, 1H, OH); 8.47 (m, 1H); 7.68 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 7.11 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 7.03 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 6.89 (m, 1H); 6.79 (m, 1H); 4.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 1.81 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 164.01$; 160.91; 147.67; 147.16; 145.78; 141.32; 140.09; 138.59; 126.62; 125.94; 123.11; 122.66; 122.16; 121.30; 119.37; 82.23 ($\text{C}_{\text{sp}^3\text{-Pyrrol}}$); 37.46 ($\text{CH}_3\text{-N}$); 26.63 (CH_3)

IR (KBr): 3456 (br, ν_{OH}); 2964 (m, ν_{CH}); 1640 (m); 1442 (m); 1262 (m); 1093 (s); 1031 (s)

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 320.35$); ber.: C 67.49, H 5.03, N 17.49; gef.: C 67.22, H 5.16, N 17.63

4.3.17. Kupferassistierte Umsetzung von Schiffschen Basen mit 1,4-Naphthochinon – Synthese der Benzo[f]isoindol-4,9-diole 30

1-Methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-pyridin-2-yl-1H-benzo[f]isoindol-4,9-diol (**30a**)

10a (0.64 g, 3.00 mmol) wurde unter Argon in 10 ml abs. MeOH gelöst und auf -10°C gekühlt. Dazu wurde eine CuCl_2 -Lösung (1.61 g, 12.00 mmol in 15 ml abs. MeOH) und anschließend eine Suspension von 1,4-Naphthochinon (0.48 g, 3.00 mmol) in 20 ml abs. MeOH gegeben. Nach einigen Minuten fügte man zur eisgekühlten Mischung TEA (1.21 g, 12.00 mmol) hinzu und ließ 1 h im Eisbad und 1 h bei Raumtemperatur rühren. Die Mischung wurde zur Trockne eingeeengt, mit 50 ml einer 10%igen wässrigen NH_3 -Lösung versetzt und anschließend in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Der entstandene Rückstand wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und säulenchromatographisch aufgearbeitet (Silicagel, Laufmittel EtOAc). Nach dem Einengen der erhaltenen Lösung auf wenige ml erhielt man **30a** als gelbe Kristalle.

30a

Ausbeute: 0.45 g (1.22 mmol, 41 %) gelbe Kristalle

Smp.: 260°C (Zers.)

EI-MS: $m/z = 370$ (9) [M^+]; 355 (100); 207 (10)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 15.40$ (s, 1H, OH); 12.63 (s, 1H, OH); 8.54 (m, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.25 (m, 1H); 7.69 (m, 2H); 7.48 (m, 2H); 7.20 (m, 1H); 7.17 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 7.05 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 4.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 1.87 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 165.03$; 160.92; 147.68; 144.09; 141.56; 141.04; 138.54; 129.47; 129.01; 127.52; 126.33; 125.89; 125.32; 124.65; 123.00; 122.57; 121.02; 116.85; 81.46 ($\text{C}_{\text{sp}^3\text{-Pyrrol}}$); 37.68 ($\text{CH}_3\text{-N}$); 27.35 (CH_3)

IR (KBr): 3442 (br, ν_{OH}); 2970 (w, ν_{CH}); 1583 (s); 1476 (s); 1368 (s); 1359 (vs); 1029 (vs)

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 370.40$); ber.: C 71.34, H 4.90, N 15.13; gef.: C 71.22, H 4.90, N 15.11

4.3.18. Kupferkatalysierte Umsetzung von Schiffchen Basen mit DMAD – Synthese der 2H-Pyrrol-3,4-dicarboxylate **25**

1-Methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridin (**11a**) und Dimethyl-2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridin-2-yl-2H-pyrrol-3,4-dicarboxylat (**25a**)

Zu einer Lösung von **10a** (1.33 g, 6.21 mmol in 20 ml MeOH) wurde bei Raumtemperatur eine CuCl_2 -Lösung (0.083 g, 0.62 mmol in 5 ml MeOH), DMAD (0.88 g, 6.21 mmol) und TEA (0.063 g, 0.62 mmol) gegeben. Unter kräftigem Rühren wurde anschließend 5 h trockene Luft durch die Lösung geleitet. Man engte die Reaktionsmischung auf die Hälfte des Volumens ein und kühlte auf 5°C ab. Nach dem Absaugen des entstandenen Niederschlags wurde dieser aus EtOAc umkristallisiert und ergab **25a**. Aus dem Filtrat der auf 5°C gekühlten Lösung erhielt man durch Säulenchromatographie (Silicagel, Laufmittel EtOAc) und durch Umkristallisation aus n-Hexan reines **11a**.

11a

Ausbeute: 0.05 g (0.24 mmol, 4 %) gelbe Kristalle

Analytik: siehe Kap. 4.3.7.

25a

Ausbeute: 0.62 g (1.75 mmol, 28 %) farblose Kristalle

Analytik: siehe Kap. 4.3.14.

Dimethyl-5-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-phenyl-2-pyridin-2-yl-2*H*-pyrrol-3,4-dicarboxylat (25b) und (1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridin (27)

26 (1.40 g, 5.07 mmol in 20 ml MeOH), eine CuCl₂-Lösung (0.069 g, 0.51 mmol in 5 ml MeOH), DMAD (0.72 g, 5.07 mmol) und TEA (0.052 g, 0.51 mmol) wurden 5 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei trockene Luft durch die Lösung geleitet wurde. Die Lösung wurde anschließend auf wenige ml eingengt und auf 5°C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und ergab nach Umkristallisation aus EtOAc **25b**. Das Filtrat der Reaktionslösung wurde zur Trockne eingengt. Den erhaltenen Rückstand arbeitete man im Anschluss säulenchromatographisch (Silicagel, Laufmittel EtOAc/n-Hexan 1:1) auf und isolierte **27**, welches durch Umkristallisation aus n-Hexan gereinigt wurde.

25b

Ausbeute: 0.79 g (1.90 mmol, 38 %) farblose Kristalle

Analytik: siehe unter 4.3.14.

27

Ausbeute: 0.085 g (0.31 mmol, 6 %) gelbe Kristalle

Analytik: siehe unter 4.3.14.

1,7-Dimethyl-5-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-imidazo[1,5-*a*]imidazol (14) und Dimethyl-2-methyl-2,5-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2*H*-pyrrol-3,4-dicarboxylat (25c)

13 (0.82 g, 3.77 mmol) wurde in 10 ml MeOH gelöst und eisgekühlt. Dazu gab man CuCl₂ (0.051 g, 0.38 mmol) gelöst in 5 ml MeOH, DMAD (0.54 g, 3.77 mmol) und TEA (0.038 g, 0.38 mmol). Unter kräftigem Rühren leitete man bei Raumtemperatur 3 h trockene Luft durch die Lösung. Im reduzierten Vakuum wurde nun zur Trockne eingengt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Al₂O₃, Laufmittel EtOAc) gereinigt. **14** und **25c** wurden aus den entsprechenden Fraktionen erhalten und zur weiteren Reinigung aus n-Hexan bzw. EtOAc/n-Hexan 1:1 umkristallisiert.

14

Ausbeute: 0.032 g (0.15 mmol, 4 %) gelbe Kristalle

Analytik: siehe Kap. 4.3.9.

25c

Ausbeute: 0.26 g (0.73 mmol, 19 %) farblose Kristalle

Smp.: 167°C

EI-MS: m/z = 357 (47) [M⁺]; 298 (79); 266(100); 238 (23)

¹H-NMR (CHCl₃-d₁, 250 MHz): δ = 7.08 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 6.96 (d, 1H, *J* 1.1, CH_{MeIm}); 6.90 (d, 1H, *J* 1.2, CH_{MeIm}); 6.72 (d, 1H, *J* 1.2, CH_{MeIm}); 3.97 (s, 3H, CH₃-O); 3.92 (s, 3H, CH₃-O); 3.72 (s, 3H, CH₃-N); 3.36 (s, 3H, -CH₃-N); 1.99 (s, 3H, CH₃)

¹³C{¹H}-NMR (CHCl₃-d₁, 63 MHz): δ = 165.13; 161.56; 159.97; 155.91; 142.47; 140.32; 129.36; 130.39; 127.52; 125.99; 123.79; 82.32 (C_{sp3}-Pyrr_{ol}); 53.23(CH₃-O); 52.94 (CH₃-O); 36.27, 34.00 (CH₃-N); 23.68 (CH₃)

IR (KBr): 3118 (vs, ν_{CH}); 2949 (s, ν_{CH}); 2843 (w); 1743, 1714 (vs, ν_{CO}); 1576 (s); 1434 (s), 1331 (s); 1280 (s); 1235 (m)

Elementaranalyse: C₁₇H₁₉N₅O₄ (M = 357.36); ber.: C 57.12, H 5.36, N 19.60; gef.: C 56.76, H 5.51, N 19.58

4.3.19. Kupferkatalysierte Umsetzung von Schiffchen Basen mit 1,4-Benzochinon – Synthese der Isoindol-4,9-diole 29

1-Methyl-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pyridin-2-yl-1*H*-isoindol-4,7-diol (29a)

Zu einer eisgekühlten Lösung von **10a** (0.80 g, 3.74 mmol) in 10 ml MeOH wurde eine methanolische CuCl₂-Lösung (0.050 g, 0.37 mmol in 2 ml MeOH) gegeben. Anschließend wurde 1,4-Benzochinon (0.41 g, 3.74 mmol) gelöst in 10 ml MeOH und TEA (0.038 g, 0.37 mmol) zuge tropft und unter Rühren 5 h trockene Luft eingeleitet. Die flüchtigen Bestandteile wurden in eine Kühlfalle destilliert und der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Al₂O₃, Laufmittel EtOAc) und anschließend durch Umkristallisation der entsprechenden Fraktion aus EtOAc/n-Hexan 1:1 gereinigt.

29a

Ausbeute: 0.18 g (0.56 mmol, 15 %) gelbe Kristalle

Analytik: siehe Kap. 4.3.16.

3-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-phenyl-1-pyridin-2-yl-1*H*-isoindol-4,7-diol (29b)

26 (1.00 g, 3.62 mmol) wurde in 15 ml MeOH gelöst und bei 0°C mit CuCl₂ (0.049 g, 0.36 mmol) gelöst in 2 ml MeOH, 1,4-Benzochinon (0.39 g, 3.62 mmol) und TEA (0.037 g, 0.36 mmol) versetzt. Man leitete bei Raumtemperatur 3 h trockene Luft durch die Lösung. Die Suspension wurde anschließend filtriert und der erhaltene Niederschlag mittels Säulenchromatographie (Silicagel, Laufmittel EtOAc/CHCl₃ 1:2) aufgearbeitet. **29b**, welches aus

der entsprechenden Fraktion erhalten wurde, kristallisierte man zur weiteren Reinigung aus EtOAc um.

29b

Ausbeute: 0.43 g (1.13 mmol, 31 %) gelbe Kristalle

Smp.: 253°C (Zers.)

EI-MS: $m/z = 382$ (27) [M^+]; 305 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 14.39$ (s, 1H, OH); 11.80 (s, 1H, OH); 8.43 (m, 1H); 7.91 (m, 1H); 7.73 (m, 1H); 7.15 (m, 7H); 6.65 (m, 3H); 4.22 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 163.48$; 160.65; 154.02; 148.11; 147.53; 146.69; 140.80; 138.48; 137.50; 128.70; 128.10; 127.90; 126.68; 126.02; 123.33; 122.84; 122.04; 120.43; 88.19 ($\text{C}_{\text{sp}^3\text{-Pyrrol}}$); 37.59 ($\text{CH}_3\text{-N}$)

IR (KBr): 3448 (br, ν_{OH}); 2964 (m, ν_{CH}); 1641 (m); 1483 (m); 1261 (s); 1092 (vs)

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 382.42$); ber.: C 72.24, H 4.74, N 14.65; gef.: C 72.34, H 4.87, N 14.51

4.3.20. Kupferkatalysierte Umsetzung von Schiffchen Basen mit 1,4-Naphthochinon – Synthese der Benzo[f]isoindol-4,9-diole 30

1-Methyl-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pyridin-2-yl-1*H*-benzo[f]isoindol-4,9-diol (30a)

CuCl_2 (0.046 g, 0.346 mmol) gelöst in 5 ml MeOH wurde zu einer eisgekühlten Lösung von **10a** (0.74 g, 3.46 mmol in 10 ml MeOH) getropft. Anschließend gab man 1,4-Naphthochinon (0.55 g, 3.46 mmol) suspendiert in 25 ml MeOH und TEA (0.035 g, 0.346 mmol) zu und leitete unter vierstündigem Rühren bei Raumtemperatur getrocknete Luft durch die Lösung. Danach engte man die Lösung auf die Hälfte des Volumens ein und saugte den entstandenen Niederschlag ab, der im Anschluss mit MeOH gewaschen wurde. Das Produkt **30a** wurde schließlich im Vakuum getrocknet.

30a

Ausbeute: 0.85 g (2.29 mmol, 66 %) gelbe Kristalle

Analytik: siehe Kap. 4.3.17.

1-Phenyl-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pyridin-2-yl-1*H*-benzo[f]isoindol-4,9-diol (30b)

Eine Lösung bestehend aus **26** (0.69 g, 2.50 mmol in 8 ml MeOH), CuCl_2 (0.034 g, 0.25 mmol in 2 ml MeOH), 1,4-Naphthochinon (0.40 g, 2.50 mmol in 35 ml MeOH) und TEA

(0.025 g, 0.25 mmol) wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei trockene Luft durch die Lösung geleitet wurde. Der entstandene Niederschlag wurde anschließend abgesaugt und aus EtOAc umkristallisiert.

30b

Ausbeute: 0.82 g (1.90 mmol, 76 %) gelbe Kristalle

Smp.: 279°C (Zers.)

EI-MS: $m/z = 432$ (7) [M^+]; 430 (100); 385 (32)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 15.84$ (s, 1H, OH); 12.64 (s, 1H, OH); 8.70 (m, 1H); 8.35 (m, 1H); 8.21 (m, 1H); 8.07 (m, 2H); 7.71 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 7.55 (m, 3H); 7.43 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 7.21 (m, 3H); 7.11 (m, 2H); 4.31 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 163.09$; 159.56; 148.16; 143.54; 141.53; 141.42; 139.77; 128.73; 128.02; 127.91; 127.75; 127.60; 127.35; 127.18; 126.10; 125.86; 124.40; 124.09; 122.61; 122.15; 117.17; 86.88 ($\text{C}_{\text{sp}^3\text{-Pyrrol}}$); 37.49 ($\text{CH}_3\text{-N}$)

IR (KBr): 3437 (br, ν_{OH}); 1635 (s); 1438 (m); 1350(vs); 1022 (w)

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 432.48$); ber.: C 74.99, H 4.66, N 12.95; gef.: C 74.29, H 4.63, N 12.87

1-Methyl-1,3-bis(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-benzo[*f*]isoindol-4,9-diol (30c)

Zu einer Lösung von **13** (0.70 g, 3.22 mmol) in 5 ml MeOH gab man bei Raumtemperatur eine CuCl_2 -Lösung (0.043 g, 0.32 mmol in 2 ml MeOH), anschließend 1,4-Naphthochinon (0.51 g, 3.22 mmol) gelöst in 20 ml abs. MeOH und TEA (0.033 g, 0.32 mmol). Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei getrocknete Luft durch die Lösung geleitet wurde. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und einer Säulenchromatographie (Al_2O_3 , Laufmittel EtOAc) unterzogen. Zur weiteren Reinigung von **30c** wurde der Rückstand der entsprechenden Fraktion aus Aceton umkristallisiert.

30c

Ausbeute: 0.58 g (1.56 mmol, 48 %) gelbe Kristalle

Smp.: 286°C (Zers.)

EI-MS: $m/z = 372$ (7) [$M^+ - \text{H}$]; 371 (49); 358 (100)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 15.43$ (s, 1H, OH); 12.81 (s, 1H, OH); 8.36 (m, 2H); 7.48 (m, 2H); 7.15 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 7.00 (d, 1H, J 1.1, CH_{MeIm}); 6.91 (d, 1H, J 1.3, CH_{MeIm}); 6.72 (d, 1H, J 1.3, CH_{MeIm}); 4.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 4.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 1.75 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 159.80$; 149.00; 143.33; 139.99; 139.40; 129.32; 128.67; 126.32; 125.02; 124.62; 124.55; 124.06; 123.23; 121.59; 121.19; 114.81; 76.83 ($\text{C}_{\text{sp}^3\text{-Pyrrrol}}$); 36.06 ($\text{C}_{\text{H}_3\text{-N}}$); 34.69 ($\text{C}_{\text{H}_3\text{-N}}$); 26.13 (CH_3)

IR (KBr): 3432 (br, ν_{OH}); 2932 (w, ν_{CH}); 1371 (s); 1353 (m); 1029 (m)

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ (M = 373.41); ber.: C 67.55, H 5.13, N 18.75; gef.: C 67.15, H 5.14, N 18.66

1-Methyl-1,3-dipyridin-2-yl-1*H*-benzo[*f*]isoindol-4,9-diol (30d)

10b (0.85 g, 4.02 mmol) wurde in 5 ml MeOH gelöst und eisgekühlt. Dazu gab man CuCl_2 (0.054 g, 0.40 mmol) gelöst in 2 ml MeOH, 1,4-Naphthochinon (0.64 g, 4.02 mmol) gelöst in 25 ml MeOH und TEA (0.041 g, 0.40 mmol). Unter Rühren leitete man bei Raumtemperatur 4 h trockene Luft durch die Lösung. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und säulenchromatographisch aufgearbeitet (Silicagel, Laufmittel CHCl_3). Reines **30d** erhielt man durch Umkristallisation des Rohprodukts aus EtOAc.

30d

Ausbeute: 0.68 g (1.85 mmol, 46 %) rote Kristalle

Smp.: 245°C

EI-MS: $m/z = 367$ (11) [M^+]; 352 (100); 336 (19)

^1H -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 250 MHz): $\delta = 14.81$ (s, 1H, OH); 12.62 (s, 1H, OH); 8.82 (m, 1H); 8.66 (m, 1H); 8.54 (m, 1H); 8.37 (m, 1H); 8.27 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.43 (m, 3H); 7.20 (m, 1H); 1.92 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$, 63 MHz): $\delta = 168.27$; 164.96; 152.15; 147.66; 146.60; 143.91; 141.42; 139.10; 138.61; 130.80; 129.07; 127.60; 127.28; 126.10; 125.41; 124.94; 124.57; 123.07; 122.69; 121.25; 80.42 ($\text{C}_{\text{sp}^3\text{-Pyrrrol}}$); 26.80 (C_{H_3})

IR (KBr): 3437 (br, ν_{OH}); 1638 (s); 1592 (s); 1466 (m); 1390 (vs); 1357 (s); 1041 (vs)

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 367.41); ber.: C 75.19, H 4.66, N 11.44; gef.: C 75.16, H 4.62, N 11.42

5. Literaturverzeichnis

- [1] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., Wiley Interscience, New York, **1992**.
- [2] C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765.
- [3] A. Puzari, J. B. Baruah, *J. Mol. Cat. A.: Chem.* **2002**, *187*, 149.
- [4] M. A. Lockwood, T. J. Blibaugh, A. M. Collier, S. Lovell, J. M. Mayer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 178.
- [5] P. Brandt, M. J. Södergren, P. G. Andersson, P.-O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013.
- [6] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740.
- [7] *Methoden der organischen Chemie/ Houben-Weyl*, Band 13/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1970**.
- [8] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, 1. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**.
- [9] M. Alami, M. Ferri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2763.
- [10] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194.
- [11] C. J. Fahrni, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5465.
- [12] S. Orlandi, A. Mandoli, D. Pini, P. Salvadori, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2587.
- [13] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *11*, 762.
- [14] E. E. van Tamelen, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1961**, 242.
- [15] M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 162.
- [16] E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047.
- [17] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, 2. Aufl., Teubner Studienbücher, Stuttgart, **1995**.
- [18] P. L. Holland, W. B. Tolman, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190-192*, 855.
- [19] A. G. Blackman, W. B. Tolman, *Struct. Bonding* **2000**, *97*, 179.
- [20] S. Hicki, M. Yoshizwawa, Y. Sasakura, H. Komatsuzaki, Y. Moro-oka, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2001**, *23*, 5012.
- [21] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonik, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563.
- [22] E. I. Solomon, P. Chen, M. Metz, S. Lee, A. E. Palmer, *Angew. Chem.* **2001**, *112*, 4702.
- [23] P. Gamez, P. G. Aabel, W. L. Driessen, J. Reedijk, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 376.

- [24] K. A. Magnus, H. Ton-That, J. E. Carpenter, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 727.
- [25] J. S. Floyd, N. Haralampus-Grynaviski, B. Zheng, J. D. Simon, M. D. Edington, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 1478.
- [26] J. W. Witthaker, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2347.
- [27] C. Gerdemann, C. Eicken, B. Krebs, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 183.
- [28] N. Ito, S. E. V. Phillips, C. Stevens, Z. B. Ogel, M. J. McPherson, J. N. K. Keen, K. D. S. Yadav, P. F. Knowles, *Nature(London)* **1991**, *350*, 87.
- [29] Y. Wang, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13097.
- [30] Y. Wang, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. D. P. Stack, *Science* **1998**, *279*, 537.
- [31] P. Chaudhuri, M. Hess, U. Flörke, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2340.
- [32] P. Chaudhuri, M. Hess, J. Müller, K. Hildebrand, E. Bill, T. Weyhermüller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9599.
- [33] P. Chaudhuri, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1165.
- [34] K.-X. Huang, I. Fuji, Y. Ebizuka, K. Gomi, U. Sankawa, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 21495.
- [35] M. Döring, M. Ciesielski, H. Görls, *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *74*, 117.
- [36] M. E. Bluhm, M. Ciesielski, H. Görls, M. Döring, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3104.
- [37] M. E. Bluhm, M. Ciesielski, H. Görls, O. Walter, M. Döring, *Inorg. Chem* **2003**, *42*, 8878.
- [38] O. Walter, M. Ciesielski, M. Döring, *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *76*, 475.
- [39] M. Döring, M. Ciesielski, O. Walter, H. Görls, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 1615.
- [40] M. Döring, M. Ciesielski (Forschungszentrum Karlsruhe GmbH), DE 10116303 A1, **2002**.
- [41] R. Grigg, P. Kennewell, V. Savic, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1992**, *47*, 10423.
- [42] A. P. Krapcho, J. R. Powell, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *27*, 3713.
- [43] A. G. J. Ligtenbarg, A. L. Spek, R. Hage, B. L. Feringa, *Dalton Trans.* **1999**, 659.
- [44] M. Renz, C. Hemmert, B. Donnadieu, B. Meunier, *Chem. Commun.* **1998**, 1635.
- [45] V. B. Sharma, S. L. Jain, B. Sain, *J. Mol. Cat. A.: Chem.* **2004**, *219*, 61.
- [46] J. D. Bower, J. Doyle, *J. Chem. Soc.* **1957**, 727.
- [47] A. Pollak, M. Tisler, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2073.
- [48] M. S. Gibson, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1587.
- [49] A. K. Sadana, Y. Mirza, K. R. Aneja, A. O. Prakash, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 533.

- [50] D. Kumar, K. V. G. Chandra Sekhar, H. Dhillon, V. S. Rao, R. S. Varma, *Green Chem.* **2004**, *6*, 156.
- [51] S. Crljenak, I. Tabakovic, D. Jeremic, I. Gagon, *Acta Chem. Scand. B* **1983**, *37*, 527.
- [52] M. Ciesielski, D. Pufky, M. Döring, *Tetrahedron im Druck*.
- [53] L. Wolf, E.-G. Jäger, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1966**, *346*, 76.
- [54] H. Keutel, H. Görls, W. Poppitz, A. Schütz, E.-G. Jäger, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 785.
- [55] L. Wolf, E.-G. Jäger, *Z. Chem.* **1965**, *5*, 317.
- [56] C. Michael, Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena **2000**.
- [57] C. Folli, Dissertation, Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg **2004**.
- [58] M. E. Bluhm, C. Folli, M. Kröger, D. Pufky, O. Walter, M. Döring, *Organometallics im Druck*.
- [59] H. Brunner, M. Niemetz, *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 115.
- [60] M. Balasubramanian, J. G. Keay, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 5, Pergamon Press, Oxford, **1996**.
- [61] Y. Higashio, T. Shoji, *Appl. Catal., A* **2004**, *260*, 251.
- [62] L.-X. Zhao, T. S. Kim, S.-H. Ahn, T.-H. Kim, E.-k. Kim, W.-J. Cho, H. Choi, C.-S. Lee, J.-A. Kim, T. C. Jeong, C.-j. Chang, E.-S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2659.
- [63] J. W. Earl, I. R. Kennedy, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1507.
- [64] T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**.
- [65] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
- [66] F. Kröhnke, W. Zecher, *Angew. Chem.* **1962**, *21*, 811.
- [67] A. E. Chichibabin, *J. Prakt. Chem.* **1924**, *107*, 122.
- [68] R. L. Frank, E. F. Riener, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4182.
- [69] L. Persaud, G. Barbiero, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 315.
- [70] E. C. Constable, A. M. W. Cargill Thompson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, *20*, 2947.
- [71] V. Hedge, Y. Janhg, R. Thummel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4023.
- [72] G. R. Pabst, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8817.
- [73] H. Boennemann, W. Brijoux, R. Brinkmann, W. Meurers, *Helv. Chim. Acta.* **1984**, 1616.

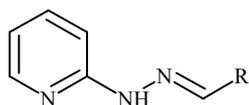
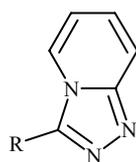
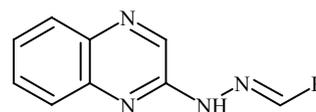
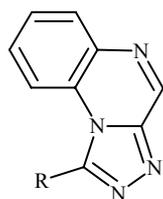
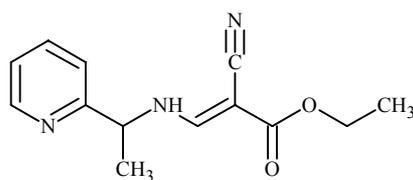
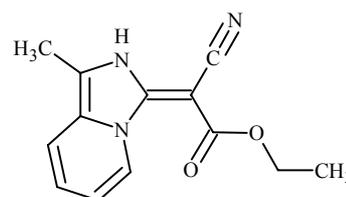
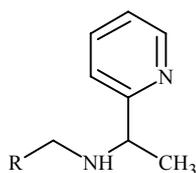
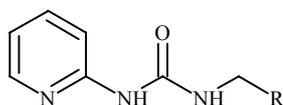
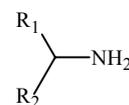
- [74] J. A. Varela, L. Castedo, C. Saa, *J. Org. Chem.* **2003**, 8595.
- [75] E. C. Constable, R. Handel, C. E. Housecraft, M. Neuburger, E. R. Schofield, M. Zehnder, *Polyhedron* **2004**, 23, 135.
- [76] R. J. Angelici, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 105, 61.
- [77] C. R. Lucas, S. Lui, M. J. Newlands, *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 639.
- [78] L.-X. Zhao, Y.-S. Moon, A. Basnet, E.-k. Kim, Y. Jahng, J. G. Park, T. C. Jeong, W.-J. Cho, S.-U. Choi, C. O. Lee, S.-Y. Lee, C.-S. Lee, E.-S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1333.
- [79] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 513.
- [80] G. R. Pabst, J. Sauer, *Tetrahedron* **1999**, 5067.
- [81] E. Vilsmaier, W. Roth, W. Eisfeld, A. Preis, U. Bergsträßer, R. Philipp, S. Schwarzl, K. Schmadel, M. Magnano, *J. Mol. Struct.* **1999**, 513, 117.
- [82] C. A. Ray, E. Risberg, P. Somfai, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5983.
- [83] M. Böhm, E. Lorthiois, M. Meyyappan, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **2003**, 86, 3818.
- [84] G. Wulff, H. Böhnke, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 101.
- [85] L. Ghosez, E. Jnoff, P. Bayard, F. Sainte, R. Beaudeginies, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3387.
- [86] F. Palacios, E. Herran, G. Rubiales, J. M. Ezpeleta, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2131.
- [87] F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, C. Tobillas, J. M. Ezpeleta, *Heterocycles* **2003**, 61, 493.
- [88] O. G. Mancheno, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 456.
- [89] H. Wollweber, *Diels-Alder-Reaktionen*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1972**.
- [90] P. Sykes, *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, 9. Aufl., VCH, Weinheim, **1998**.
- [91] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 21, 797.
- [92] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *Chem. unserer Zeit* **1972**, 6, 167.
- [93] D. M. Haddleton, D. J. Duncalf, D. Kukulj, M. C. Crossman, S. G. Jackson, S. A. F. Bon, A. J. Clark, A. J. Shooter, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1799.
- [94] B.-K. Koo, L. Bewley, V. Golub, R. S. Raring, E. Burkholder, C. J. O'Connor, J. Zubieta, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 351, 167.
- [95] R. Feruerhake, D. Fenske, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, 629, 2317.
- [96] M. L. Turonek, P. Moore, W. Errington, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 441.

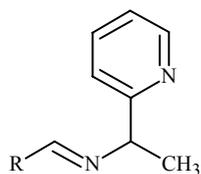
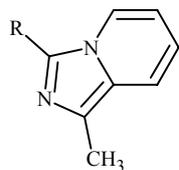
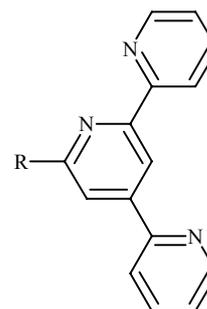
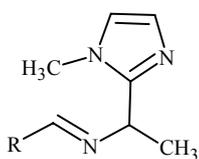
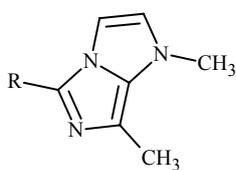
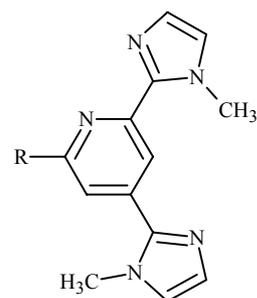
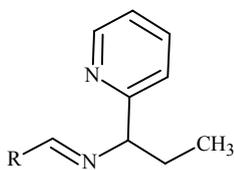
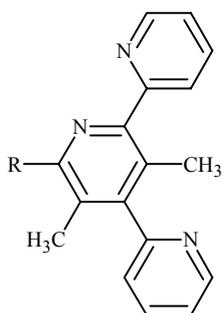
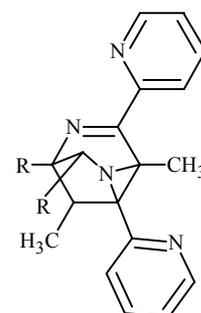
- [97] V. M. Mukkala, M. Helenius, I. Hemmila, J. Kankare, H. Takalo, *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 1361.
- [98] G. Lowe, A. S. Droz, T. Vilaivan, G. W. Weaver, L. Tweedale, J. M. Pratt, P. Rock, V. Yardley, S. L. Croft, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 999.
- [99] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Troska, V. H. Mansour, *Nature(London)* **1969**, *222*, 385.
- [100] G. Lowe, A. S. Droz, T. Vilaivan, G. W. Weaver, J. J. Park, J. M. Pratt, L. Tweedale, L. R. Kelland, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3167.
- [101] G. T. Morgan, F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1498.
- [102] M. Howe-Grant, S. J. Lippard, *Inorg. Synth.* **1980**, *20*, 101.
- [103] G. Lowe, T. Vilaivan, *J. Chem. Research(S)* **1996**, 386.
- [104] R. Büchner, C. T. Cunningham, J. S. Field, R. J. Haines, D. R. McMillin, G. C. Summerton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1999**, 711.
- [105] J. S. Field, R. J. Haines, D. R. McMillin, G. C. Summerton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **2002**, 1369.
- [106] J. A. Bailey, M. G. Hill, R. E. Marsh, V. M. Miskowski, W. P. Schaefer, H. B. Gray, *Inorg. Chem* **1995**, *34*, 4591.
- [107] R. Büchner, J. S. Field, R. J. Haines, C. T. Cunningham, D. R. McMillin, *Inorg. Chem* **1997**, *36*, 3952.
- [108] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2001**.
- [109] P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 633.
- [110] P. Buonora, J.-C. Olsen, T. Oh, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099.
- [111] S. Peddibhotla, J. J. Tepe, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *126*, 12776.
- [112] N. H. Gokhale, S. B. Padhye, S. L. Croft, H. D. Kendrick, W. Davies, C. E. Anson, A. K. Powell, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *95*, 249.
- [113] A. Eddaif, A. Laurent, P. Mison, N. Pellissier, P.-A. Carrupt, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5548.
- [114] R. Ben Cheikh, N. Bouzouita, H. Ghabi, R. Chaabouni, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5155.
- [115] E. Albrecht, J. Mattay, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11605.
- [116] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron* **1986**, *27*, 4643.
- [117] H. Gruetzmacher, H. W. Roesky, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 995.

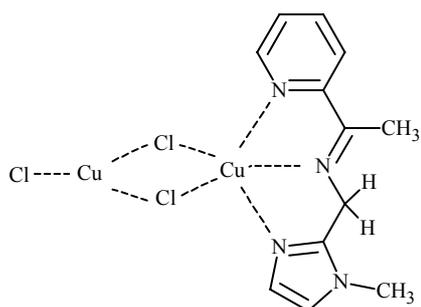
- [118] S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossio, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6078.
- [119] D. A. Barr, R. Grigg, H. Q. Nimal Guntaratne, J. Kemp, P. McMeekin, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 557.
- [120] R. Grigg, J. Montgomery, A. Somasunderam, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10431.
- [121] Y. Gong, S. Najdi, M. M. Olmstedtm, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3081.
- [122] R. Grigg, H. Q. Nimal Guntaratne, J. Kemp, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6467.
- [123] W. K. Anderson, A. S. Milowsky, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2241.
- [124] P. J. Campos, D. Sampedro, M. A. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4674.
- [125] A. Pieretti, F. Ramondo, L. Bencivenni, M. Spoliti, *J. Mol. Struc.* **2001**, *560*, 315.
- [126] R. Grigg, J. Markandu, T. Perrior, S. Surendrakumar, W. J. Warnock, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6929.
- [127] Siemens area detector absorption programme, Siemens, **1997**.
- [128] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, **1997**.
- [129] L. Zsolnai, G. Huttner, XPM, ZORTEP, Universität Heidelberg, **1997**.
- [130] A. R. Todeschini, A. L. P. de Miranda, K. C. M. da Silva, S. C. Parrini, E. J. Barreiro, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1998**, *33*, 189.
- [131] T. Homna, K. Hayashi, T. Aoyama, N. Hashimoto, T. Machida, K. Fukasawa, T. Iwama, C. Ikeura, M. Ikuta, Suzuki-Takahashi, Y. Iwasawa, T. Hayama, S. Nishimura, H. Morishima, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4615.
- [132] A. Dikshoorn, J. W. Boehmer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1936**, *55*, 379.
- [133] J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.
- [134] G. Winthrop, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1936.
- [135] D. H. Davies, J. Hall, E. H. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2691.

6. Anhang

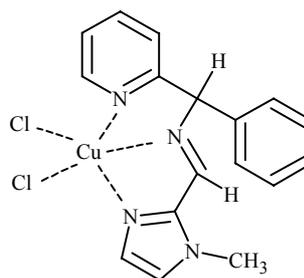
6.1. Formelverzeichnis

**1a** 4-ClPh**1b** 2-ClPh**1c** 4-HyPh**1d** 4-NitroPh**2a** 4-ClPh**2b** 2-ClPh**2c** 4-HyPh**2d** 4-NitroPh**3a** 4-ClPh**3b** n-Pr**3c** 3,4-MeOPh**4a** 4-ClPh**4b** n-Pr**4c** 3,4-MeOPh**5****6****7** R = MeIm**8a** R = Ph**8b** R = Et**9a** R₁ = Me; R₂ = Pyr**9b** R₁ = Me; R₂ = MeIm**9c** R₁ = Et; R₂ = Py**9d** R₁ = Me; R₂ = Ph**9e** R₁ = Ph; R₂ = Pyr

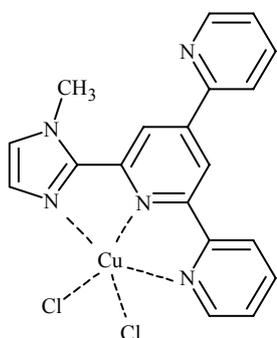
**10a** R = MeIm**10b** R = Pyr**10c** R = Chin**10d** R = TrIm**10e** R = Thio**10f** R = Pyr***10g** R = pTol**11a** R = MeIm**11b** R = Pyr**11c** R = Chin**11d** R = TrIm**11e** R = Thio**11f** R = Pyr***11g** R = pTol**12a** R = MeIm**12b** R = Pyr**12c** R = Chin**12d** R = TrIm**13** R = MeIm**14** R = MeIm**15** R = MeIm**16** R = MeIm**17** R = MeIm**18** R = MeIm



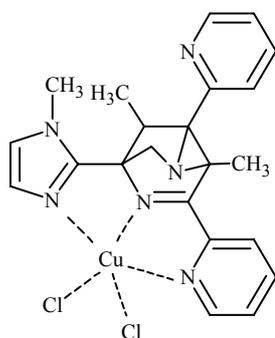
19



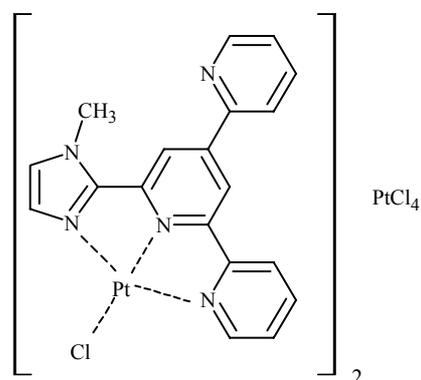
20



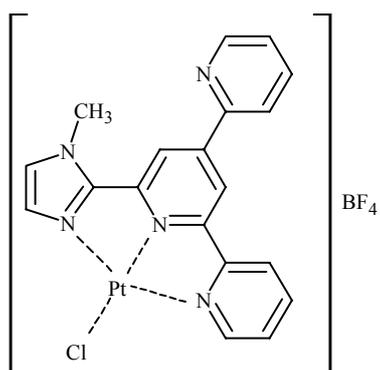
21



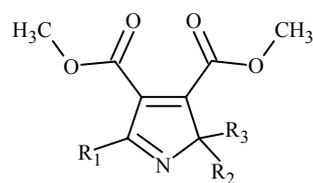
22

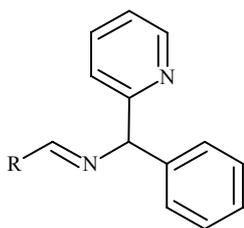
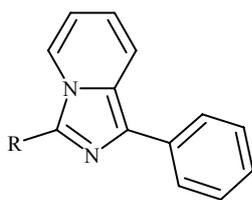
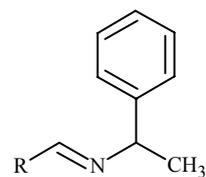
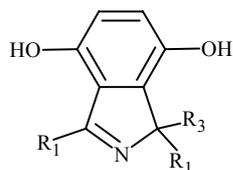
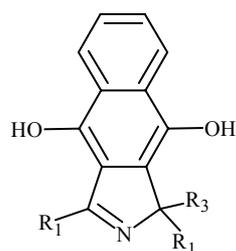
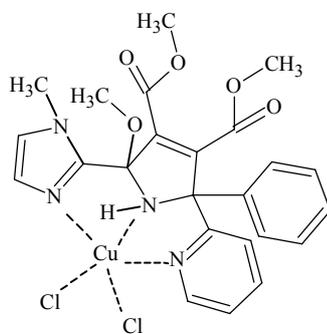


23



24

25a $R_1 = \text{MeIm}; R_2 = \text{Me}; R_3 = \text{Pyr}$ 25b $R_1 = \text{MeIm}; R_2 = \text{Ph}; R_3 = \text{Pyr}$ 25c $R_1 = \text{MeIm}; R_2 = \text{Me}; R_3 = \text{MeIm}$

**26** R = MeIm**27** R = MeIm**28** R = MeIm**29a** R₁ = MeIm; R₂ = Me; R₃ = Pyr**29b** R₁ = MeIm; R₂ = Ph; R₃ = Pyr**30a** R₁ = MeIm; R₂ = Me; R₃ = Pyr**30b** R₁ = MeIm; R₂ = Ph; R₃ = Pyr**30c** R₁ = MeIm; R₂ = Me; R₃ = MeIm**30d** R₁ = Pyr; R₂ = Me; R₃ = Pyr**31**

6.2. Kristallographische Daten

Tab. 6.2.1: Kristalldaten von Verbindung **6**, **12a** und **17**.

Mo-K α , $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	6	12a	17
Summenformel	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₄	C ₁₉ H ₁₅ N ₅	C ₂₁ H ₁₉ N ₅
Molekulargewicht [g/mol]	486.53	313.36	341.41
Kristallsystem	monoklin	monoklin	monoklin
Kristallabmessung [mm ³]	0.4 x 0.4 x 0.1	0.6 x 0.5 x 0.7	0.45 x 0.33 x 0.20
Raumgruppe	P2 ₁ /c (No. 14)	P2 ₁ /c (No. 14)	C2/c (No. 15)
Gitterparameter			
a [Å]	11.7127(8)	9.1892(8)	29.623(3)
b [Å]	22.1271(15)	14.0131(12)	6.0893(6)
c [Å]	9.3983(6)	12.7167(11)	21.882(2)
α [°]	90.00	90.00	90.00
β [°]	96.9990(10)	110.081(11)	113.9930(10)
γ [°]	90.00	90.00	90.00
Zellvolumen[Å ³]	2417.6(5)	1538.0(2)	3606.0(6)
Formeleinheit Z	4	4	8
berechnete Dichte [g/cm ³]	1.337	1.353	1.258
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	0.093	0.085	0.078
F(000)	1024	656	1440
gemessener Θ -Bereich [°]	1.75-28.29	2.24-28.34	1.50-28.31
Zahl der gemessenen Reflexe	29226	15271	20780
Zahl unabhängiger Reflexe	5947	3719	4435
Anzahl der verfeinerten Parameter	345	223	243
R1 [I > 2 σ (I)]	0.04449	0.1191	0.0756
wR2	0.1001	0.3377	0.1092
Restelektronendichte [e/Å ³]	0.165	1.470	0.760

Tab. 6.2.2: Kristalldaten von Verbindung **18**, **19** und **20**.

Mo-K $_{\alpha}$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	18	19	20
Summenformel	C ₂₆ H ₂₆ N ₈	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₃ Cu ₂ N ₄	C _{18.5} H ₁₆ Cl ₂ CuN ₄ O _{1.5}
Molekulargewicht [g/mol]	450.55	447.70	452.79
Kristallsystem	orthorhombisch	triklin	triklin
Kristallabmessung [mm ³]	0.35 x 0.35 x 0.20	0.3 x 0.05 x 0.3	0.3 x 0.3 x 0.25
Raumgruppe	P _n a(2) (No. 33)	P-1 (No. 2)	P-1 (No. 2)
Gitterparameter			
a [Å]	20.2315(15)	8.5887(11)	9.3901(6)
b [Å]	10.0265(7)	8.6245(11)	10.3870(7)
c [Å]	11.2033(8)	11.1677(19)	11.8421(8)
α [°]	90.00	89.292(2)	104.8492(9)
β [°]	90.00	79.491(2)	90.7129(8)
γ [°]	90.00	81.4269(10)	114.1508(8)
Zellvolumen[Å ³]	2272.6(3)	804.2(2)	1009.68(12)
Formeleinheit Z	4	2	2
berechnete Dichte [g/cm ³]	1.317	1.846	1.489
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	0.083	3.138	1.364
F(000)	952	446	460
gemessener Θ -Bereich [°]	2.01-28.32	1.85-28.29	1.80-28.30
Zahl der gemessenen Reflexe	26816	8669	10886
Zahl unabhängiger Reflexe	5610	3845	4800
Anzahl der verfeinerten Parameter	319	198	268
R1 [I > 2 σ (I)]	0.0673	0.0545	0.0510
wR2	0.1190	0.1216	0.1257
Restelektronendichte [e/Å ³]	0.221	0.824	1.384

Tab. 6.2.3: Kristalldaten von Verbindung **21**, **22** und **24**.

Mo-K $_{\alpha}$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	21	22	24
Summenformel	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ CuN ₅ O ₂	C ₅₄ H ₆₀ Cl ₄ Cu ₂ N ₁₆ O ₂	C ₁₉ H ₁₅ BClF ₄ N ₅ Pt
Molekulargewicht [g/mol]	511.88	1234.06	630.71
Kristallsystem	monoklin	orthorhombisch	triklin
Kristallabmessung [mm ³]	0.3 x 0.1 x 0.1	0.3 x 0.2 x 0.025	0.2 x 0.15 x 0.04
Raumgruppe	P2 ₁ /n (No. 14)	Pca2 ₁ (No. 29)	P-1 (No. 2)
Gitterparameter			
a [Å]	11.7839(15)	14.4471(10)	7.6963(12)
b [Å]	8.7599(11)	23.3131(17)	10.8310(17)
c [Å]	22.001(3)	16.1798(12)	12.741(2)
α [°]	90.00	90.00	107.205(2)
β [°]	97.807(2)	90.00	99.370(2)
γ [°]	90.00	90.00	100.634(2)
Zellvolumen[Å ³]	2250.0(5)	5449.5(7)	970.0(3)
Formeleinheit Z	4	4	2
berechnete Dichte [g/cm ³]	1.511	1.504	2.159
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	1.236	1.036	7.426
F(000)	1052	2552	600
gemessener Θ -Bereich [°]	1.86-28.34	1.66-28.30	1.72-28.32
Zahl der gemessenen Reflexe	14135	63902	12142
Zahl unabhängiger Reflexe	5144	13385	4678
Anzahl der verfeinerten Parameter	290	739	282
R1 [I > 2 σ (I)]	0.0665	0.0461	0.0562
wR2	0.1425	0.0771	0.1138
Restelektronendichte [e/Å ³]	1.137	0.377	1.580

Tab. 6.2.4: Kristalldaten von Verbindung **25a**, **30a** und **31**.

Mo-K α , $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	25a	30a	31
Summenformel	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂	C _{48.6} H _{48.4} Cl ₄ Cu ₂ N ₈ O _{10.6}
Molekulargewicht [g/mol]	354.36	370.40	1183.03
Kristallsystem	monoklin	monoklin	monoklin
Kristallabmessung [mm ³]	0.35 x 0.1 x 0.1	0.4 x 0.4 x 0.2	0.25 x 0.25 x 0.03
Raumgruppe	C2/c (No. 15)	P2 ₁ /c (No. 14)	P2 ₁ /c (No. 14)
Gitterparameter			
a [Å]	27.8093(17)	11.3511(6)	10.0703(13)
b [Å]	6.0087(4)	11.7340(7)	15.164(2)
c [Å]	21.9621(14)	13.4174(8)	34.393(5)
α [°]	90.00	90.00	90.00
β [°]	109.0940(10)	96.8040(10)	91.007(2)
γ [°]	90.00	90.00	90.00
Zellvolumen[Å ³]	3467.9(4)	1774.53(18)	5251.2(12)
Formeleinheit Z	8	4	4
berechnete Dichte [g/cm ³]	1.357	1.386	1.496
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	0.098	0.092	1.079
F(000)	1488	776	2427
gemessener Θ -Bereich [°]	1.55-28.33	1.81-28.28	1.18-28.33
Zahl der gemessenen Reflexe	19922	20966	63426
Zahl unabhängiger Reflexe	4252	4352	12986
Anzahl der verfeinerten Parameter	244	268	687
R1 [I > 2 σ (I)]	0.0438	0.0429	0.1009
wR2	0.1140	0.1057	0.2409
Restelektronendichte [e/Å ³]	0.259	0.187	1.010

Danksagung

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern des ITC-CPV für die ausgezeichnete Atmosphäre, in der diese Arbeit entstand und in der ich mich sehr wohl gefühlt habe.

Besonderen Dank schulde ich Dr. Michael Ciesielski für die zahlreichen fachlichen Diskussionen und Anregungen, sowie für die wissenschaftliche Zusammenarbeit, insbesondere auf dem Gebiet der in Kap. 2.1.1 beschriebenen Darstellung N-überbrückter 1,2,4-Triazole. In diesem Zusammenhang entstanden die Synthesen der Verbindungen **2a**, **2b**, **4a**, **4b** sowie **4c**. Darüber hinaus wurden die in Kap. 2.2.3 beschriebenen Kupfer(II)-Komplexe **19** und **20** von Dr. Michael Ciesielski zur Verfügung gestellt.

Dr. Uwe Storzer, Dr. Thomas Zevaco und Dr. Olaf Walter danke ich für die aufwendigen NMR-Untersuchungen und anschließenden erhellenden Diskussionen. Ferner gilt ein besonderer Dank Dr. Olaf Walter für die umgehende Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen, Gilbert Zwick für die Aufnahme der Massenspektren, Renate Will und Dr. Klaus Jay für die gaschromatographischen Untersuchungen und DSC-Messungen, Melany Frank für die Messung der Elementaranalysen sowie Olga Kamercel für die tatkräftige Unterstützung bei den Synthesen.

Meinen Büro- und Laborkollegen Dr. Cristina Folli, Dr. Mario Kröger, Mag. Jan Artner und Dipl. Chem. Alexander Schaefer danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die zahllosen hilfreichen Handgriffe.

Neben den bereits erwähnten Kollegen möchte ich besonders Dr. Klaus Raffelt und Dipl. Ing. Fatima Mesri für die zahlreichen Gespräche und stete moralische Unterstützung danken. Schließlich sei auch allen nicht namentlich erwähnten Mitarbeitern des Institutes, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, gedankt.

Darüber hinaus möchte ich mich recht herzlich bei Dr. Armin Maier von der Firma Oncotest GmbH für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der pharmakologischen Untersuchungen (Kap. 2.3.) bedanken.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt,
dass ich die hier vorliegende Arbeit
selbständig und ohne unerlaubte
Hilfsmittel durchgeführt habe.

Daniela Pufky

Karlsruhe, April 2005