

- 1995**, **60**, 7641–7645; R. Pires, K. Burger, *Synthesis* **1996**, 1277–1279, zit. Lit.
- [12] FT-ICR-MS (Apex II, Bruker Daltonics, Wasser-Methanol).
- [13] $C_{34}H_{49}F_3N_8O_{12}S$ (850.86, 850.34), ESI-MS: $m/z = 889.27644$ ($[M+K]^+$), ber. 889.27743; 873.30178 ($[M+Na]^+$), ber. 873.30350.
- [14] U. Kempin, L. Hennig, D. Knoll, P. Welzel, D. Müller, A. Markus, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1997**, **53**, 17669–17690.
- [15] $C_{124}H_{177}F_3N_{10}O_{52}PS_2$ (291795, 2916.09), ESI-MS: $m/z = 971.02420$ ($[M - 3H]^{3-}$), ber. 971.02343.
- [16] L. F. Tietze, M. Arlt, M. Beller, K.-H. Glüsenkamp, E. Jähde, M. F. Rajewsky, *Chem. Ber.* **1991**, **124**, 1215–1221.
- [17] Übersicht: A. Schmidt, *Synthesis* **1980**, 961–994; L. F. Tietze, C. Schröter, S. Gabius, U. Brinck, A. Goerlach-Graw, H.-J. Gabius, *Bioconjugate Chem.* **1991**, **2**, 148–153; V. P. Kamath, P. Diedrich, O. Hindsgaul, *Glycoconjugate J.* **1996**, **13**, 315–319; V. Pozsgay, E. Dubois, L. J. Pannell, *J. Org. Chem.* **1997**, **62**, 2832–2864; J. Zhang, A. Yergey, J. Kowalak, P. Kováč, *Carbohydr. Res.* **1998**, **313**, 15–20.
- [18] A. Buchynskyy, U. Kempin, S. Vogel, L. Hennig, M. Findeisen, D. Müller, S. Giesa, H. Knoll, P. Welzel, *Eur. J. Org. Chem.*, im Druck.
- [19] $C_{32}H_{40}F_3N_7O_{10}S$ (771.77, 771.25), ESI-MS: $m/z = 772.25759$ ($[M+H]^+$), ber. 772.25822; 794.23993 ($[M+Na]^+$), ber. 794.24017.
- [20] $C_{108}H_{151}F_3N_{17}O_{46}PS$ (2543.50, 2541.94), ESI-MS: $m/z = 1269.96424$ ($[M - 2H]^{2-}$), ber. 1269.96320; 864.30686 ($[M - 3H]^{3-}$), ber. 864.30637.
- [21] Die MHK-Werte wurden im Mikroverdünnungstest bestimmt (Iso-Sensitest-Medium, Oxoid). Die Präparate wurden seriell im Medium verdünnt und anschließend mit den entsprechenden Keimen inkubiert. Die Keimsaat betrug 1×10^5 cfu/mL. Nach 24-stündigem Inkubieren bei 37 °C wurde die Konzentration ermittelt, bei der visuell kein Bakterienwachstum (Trübung) sichtbar war.
- [22] S. Vogel, A. Buchynskyy, K. Stembera, K. Richter, L. Hennig, D. Müller, P. Welzel, F. Maquin, C. Bonhomme, M. Lampilas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, **10**, 1963–1965, zit. Lit.
- [23] Siehe K. Stembera, A. Buchynskyy, S. Vogel, D. Knoll, A. A. Osman, J. A. Ayala, P. Welzel, *ChemBioChem* **2002**, **3**, 332–340.

One, Thione und N-Oxide: ein allgemeiner Zugang zu Imidazolderivaten**

Stefan Laufer,* Gerd Wagner und
Dunja Kotschenreuther

Professor Wolfgang Wiegerebe zum 70. Geburtstag gewidmet

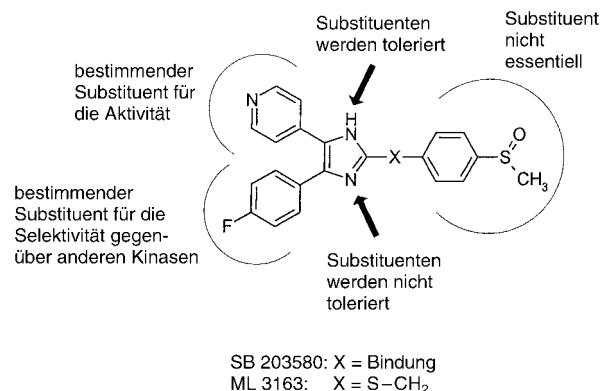
Die Hemmung der proinflammatorischen Cytokine Interleukin 1 β (IL-1 β) und Tumornekrose-Faktor α (TNF- α) ist der Schlüsselprozess bei der Entwicklung entzündungshemmender Arzneistoffe.^[1] Zu den vielversprechenden niedrigen

[*] Prof. Dr. S. Laufer, G. Wagner, D. Kotschenreuther
Pharmazeutisches Institut
Abteilung für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax: (+49) 7071-29-5037
E-mail: stefan.laufer@uni-tuebingen.de

[**] Wir danken der Merckle GmbH, Blaubeuren, für finanzielle und organisatorische Unterstützung, dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung, Dr. W. Zimmermann für hilfreiche Diskussionsbeiträge und C. Greim für die Einrichtung des p38-Testmodells.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

molekularen Cytokin-Hemmstoffen zählen Inhibitoren der p38-MAP-Kinase, einer Kinase mit Serin/Threonin-Spezifität, die an der Biosynthese und der Freisetzung verschiedener Cytokine beteiligt ist.^[2a] Unsere Leitverbindung ML 3163 ist wie andere potente Hemmstoffe der p38-MAP-Kinase auch vom 5-(Pyridin-4-yl)imidazol SB 203580 abgeleitet (Schema 1), das an die ATP-Bindungsstelle der Kinase bindet^[2b] und seine Wirksamkeit in verschiedenen Testmodellen unter



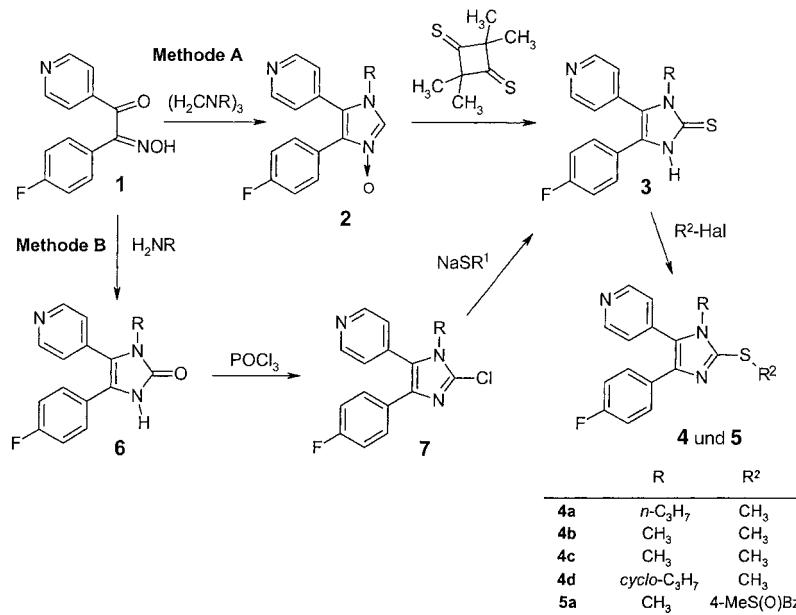
Schema 1. Strukturelle Voraussetzungen für die Hemmung der p38-MAP-Kinase.

Beweis gestellt hat.^[2c] Bei der Entwicklung von Arzneistoffen müssen neben der pharmakologischen Aktivität der Leitstruktur weitere Parameter wie Bioverfügbarkeit und Toxizität berücksichtigt werden. So wurde beispielsweise die Weiterentwicklung von SB 203580 durch dessen hohe Lebertoxizität verhindert, die auf einer Wechselwirkung mit Cytochrom P450 (P450) beruht.^[2d] Für jede Leitstrukturoptimierung ist daher ein einfacher präparativer Zugang zu einer Vielzahl von pharmakologisch wirksamen und strukturell unterschiedlichen Derivaten von zentraler Bedeutung.

Hier stellen wir solch eine vielseitige Synthesestrategie vor, die der zügigen Herstellung zahlreicher Analoga von ML 3163 dient. In dieser Substanzklasse (Schema 1) sind die Substituenten an den Positionen 4 und 5 des Imidazolgerüstes für eine effiziente und selektive Hemmung der p38-MAP-Kinase entscheidend,^[2b,e,f] während die Substituenten an den Positionen 1 und 2 hauptsächlich dazu dienen, die Wechselwirkung mit P450 zu reduzieren und die Zellpermeabilität zu verbessern. Um p38-MAP-Kinase-Inhibitoren mit erhöhter zellulärer Aktivität und verminderter Toxizität zu erhalten, haben wir eine Synthese zur Herstellung von 1,2,4,5-substituierten Imidazolen entwickelt, die hinsichtlich der Art der Substituenten sehr flexibel ist. Besonders wichtig ist hierbei die Möglichkeit zur regioselektiven Einführung des Substituenten am Stickstoffatom des Imidazols, da das Ausmaß der Enzymhemmung entscheidend von der räumlichen Anordnung des N-Substituenten abhängt (Schema 1).^[2e,f] Auf diese Weise konnten wir mehrere ML-3163-Analoga synthetisieren, die ein hohes cytokinhemmendes Potential aufweisen und damit für die Weiterentwicklung geeignet sind. Darüber hinaus kann die Methode auch für die Suche nach ATP-kompetitiven Hemmstoffen anderer Kinasen eingesetzt werden.

Zur Herstellung hoch substituierter Imidazole sind nur wenige Verfahren bekannt, deren Nutzen zudem oft eingeschränkt ist durch die Festlegung auf ein bestimmtes Substitutionsmuster.^[3a-c] Frühere Experimente zur direkten *N*-Methylierung von 5-(Pyridin-4-yl)imidazolen ergaben überwiegend das „falsche“ Regioisomer.^[3d] Wir beabsichtigten, die Einführung des Substituenten am Stickstoffatom des Imidazols in einer früheren Synthesestufe durchzuführen, um tetrasubstituierte Imidazolderivate der gewünschten Konstitution sowie eine über einfache Alkylgruppen hinausgehende Vielfalt an Substituenten in Position 1 zu erhalten. Die Herstellung von in Position 4 und 5 alkyl- oder arylsubstituierten Imidazol-2-thionen mit einfachen Alkylsubstituenten in Position 1 war ausgehend von den entsprechenden Imidazol-*N*-oxiden bereits beschrieben worden.^[4a] Erste Versuche, diese Reaktion auf die Synthese der entsprechenden 5-(Pyridin-4-yl)imidazol-2-thione auszudehnen, scheiterten jedoch: Unter sauren Bedingungen misslang die Herstellung der erforderlichen *N*-Oxide **2** aus 1-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)hydroxyiminoethan-2-on **1**. Verbindungen der allgemeinen Struktur **2** wurden in guten Ausbeuten erst bei Umsetzung von **1** mit geeigneten Triazinanen in neutralem Milieu erhalten (Schema 2, Methode A).^[4b] Leider führte die Umsetzung mit *N*-Phenyl- und *N*-Pyridinyltriazinanen nicht zum Erfolg. Die Imidazol-*N*-oxide **2** wurden durch die Behandlung mit 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dithion in die Imidazol-2-thione **3** überführt.^[4a] Bei dieser Reaktion wurden wesentlich mehr Substituenten toleriert als bislang bekannt,^[4a] darunter auch solche, die die biologische Aktivität (*R* = Cyclopropyl, 3-Morpholinopropyl) oder Toxizität (*R* = Tetramethylpiperidin-4-yl) des Imidazolderivats günstig beeinflussten. Die anschließende Alkylierung von **3** gemäß dem bei der Synthese des ML 3163 etablierten Verfahren^[5] ergab die entsprechenden 2-(Alkylsulfanyl)imidazole **4** und **5**.

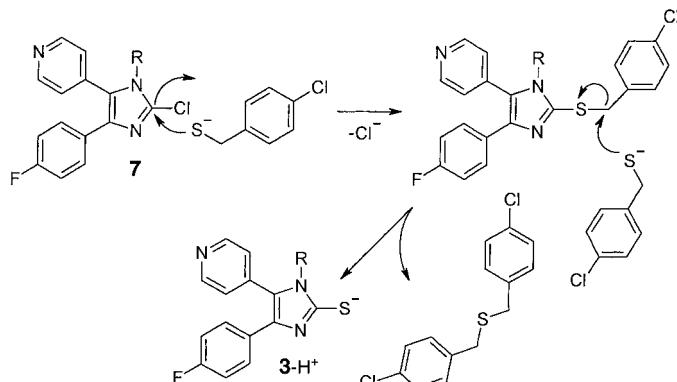
Eine zweite, allgemeine Synthese musste konzipiert werden, um *N*-Phenyl- und *N*-Pyridinylimidazolderivate zu



Schema 2. Herstellung von Imidazol-2-thionen aus Imidazol-*N*-oxiden (Methode A) oder Imidazol-2-onen (Methode B). Das Imidazolderivat **4c** hat in Position 5 einen 2-Acetylaminopyridinylrest anstelle des gezeigten Pyridinylrests.

erhalten. Hierzu sollten geeignete Imidazol-2-one über die 2-Chlorimidazole zu Imidazol-2-thionen umgesetzt werden (Schema 2, Methode B). Einfache *N*-Arylimidazol-2-one können nach Lettau aus den entsprechenden α -Hydroxyiminoketonen hergestellt werden.^[6] Dieses Verfahren war jedoch bislang auf die Herstellung solcher Imidazol-2-one beschränkt, die mindestens einen einfachen Alkylsubstituenten in Position 4 oder 5 tragen, und wurde für die Synthese von 4,5-Diphenylimidazol-2-onen als ungeeignet beschrieben.^[6] Wir konnten diese Einschränkungen beseitigen: Mit unserer optimierten Synthese erhielten wir sowohl 4,5-Diphenylimidazol-2-one als auch 5-(Pyridin-4-yl)imidazol-2-one **6**, während unter den von Lettau angegebenen Reaktionsbedingungen die Edukte nicht umgesetzt wurden.^[6] Der Austausch des Lösungsmittels Ethanol gegen Acetonitril oder Eisessig ermöglichte die Herstellung der Verbindungen **6** in teils mäßiger, teils hoher Ausbeute. Die Reaktion konnte mit den unterschiedlichsten Substituenten in Position 1 durchgeführt werden, darunter Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylreste sowie substituierte Alkylreste wie 3-Chlorpropyl. Das Produkt mit dem letztgenannten Substituenten wurde zur Herstellung weiterer Analoga durch nucleophile Substitution in der Seitenkette verwendet (z.B. **6**, *R* = 3-Morpholinopropyl).

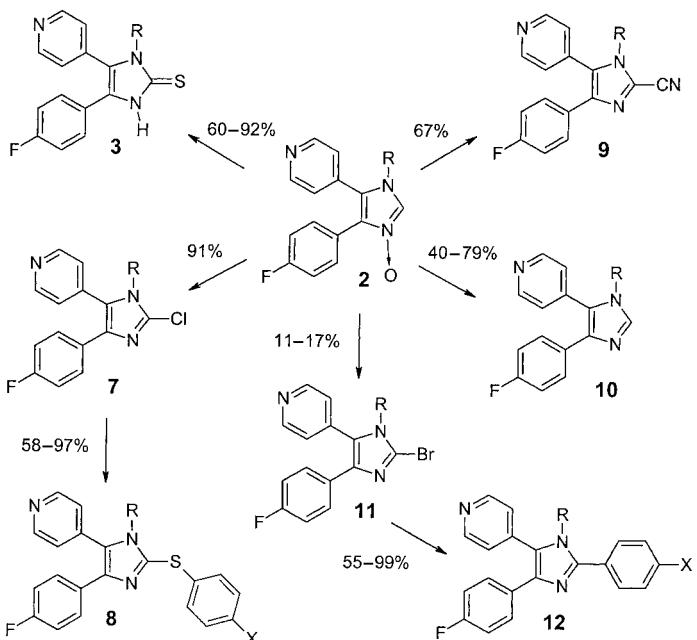
Als unmittelbare Synthesevorstufen der Imidazol-2-thione **3** benötigten wir die 2-Chlorimidazole **7**, die durch Chlorierung von **6** mit Phosphorylchlorid zugänglich waren (Schema 2).^[7a] Die Umwandlung chlorierter (Hetero)arene in die entsprechenden Thiole durch nucleophile Substitution wurde für elektronenarme Polychlorbenzole, 4-Chlorpyridine sowie 2- und 4-Chlorchinolin beschrieben.^[7b] Überraschenderweise konnte diese Reaktion auf die Umsetzung der elektronenreichen 2-Chlor-5-(pyridin-4-yl)imidazole **7** übertragen werden. Durch Behandlung von **7** mit 4,5 Äquiv. Natrium(4-chlorphenyl)methanthiolat entstanden die entsprechenden Imidazol-2-thione **3** in guter bis mäßiger Ausbeute. Diese Reaktion läuft in zwei aufeinanderfolgenden Schritten ab (Schema 3): Zunächst führt die nucleophile aromatische Substitution zum 2-(4-Chlorbenzylsulfanyl)imidazol. Anschließend wird der entstandene Thioether durch nucleophile aliphatische Substitution gespalten. Bis(4-chlorbenzyl)sulfid konnte als Eliminierungsprodukt des zweiten Reaktionsschrittes durch GC-MS-Analyse identifiziert werden. Dieser Nachweis stützt den vorgeschlagenen Mechanismus in erheblichem Maße. Allerdings mißlang die Reaktion, sobald sich bei **7** sterisch anspruchsvolle Substituenten in Position 1 befanden (*R* = 2-Dimethylaminoethyl, Tetramethylpiperidin-4-yl, 3-Morpholinopropyl). In einem Fall konnte das 2-(4-Chlorbenzylsulfanyl)imidazol in geringer Ausbeute isoliert werden. Dieser Befund ist ein Hinweis darauf, dass die nucleophile aromatische Substitution während des ersten Reaktionsschrittes tatsächlich abläuft, und veranlasste uns, die Reaktion auf ihre allgemeine Anwendbarkeit in der Synthese von Imidazolylsulfiden zu untersuchen. Um die Umsetzung auf der Stufe des



Schema 3. Mechanismus-Vorschlag für die Umwandlung von 2-Chlorimidazolen in Imidazol-2-thione durch Umsetzung mit (4-Chlorphenyl)methanthiolat.

2-(4-Chlorbenzylsulfanyl)imidazols anzuhalten, wurde **7** ($R = \text{Propyl}$) mit einer geringeren Menge (2.2 Äquiv.) an Natrium(4-chlorphenyl)methanthiolat behandelt. Das Rohprodukt enthielt jedoch nach der GC-MS-Untersuchung nicht das erwartete Sulfid, sondern **7** und **3** ($R = \text{Propyl}$) im Verhältnis 4:5. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die nucleophile heteroaromatische Substitution der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Reaktionssequenz ist. Bei Verwendung von 3 Äquiv. Natriummethanthiolat anstelle von Natrium(4-chlorphenyl)methanthiolat wurde als einziges Reaktionsprodukt das zugehörige Ethylsulfanylimidazol in 74% Ausbeute isoliert. Diesen Befund deuteten wir dahingehend, dass die Spaltung des Imidazolylsulfids durch nucleophile aliphatische Substitution (Schritt 2) von einem aktivierenden Substituenten wie Benzyl begünstigt wird, während ein einfacher Alkylsubstituent hierfür nicht ausreicht. Diese Erkenntnis bewog uns zur Herstellung der Phenylimidazolylsulfide **8**, die auf anderem Wege nur schlecht zugänglich sind. Die Umsetzung von **7** mit Thiophenolderivaten (2.5 Äquiv.) ergab die entsprechenden Phenylimidazolylsulfide **8** in guten Ausbeuten (Schema 4). Darüber hinaus erwies sich die Synthesestrategie, **3** ausgehend von **6** herzustellen (Schema 2, Methode B), aus zwei Gründen als Ergänzung zum Imidazol-N-oxid-Weg (Schema 2, Methode A): 1) Während Methode A bei (hetero)aromatischen Aminen versagt, gelingt die Einführung genau dieser Substituenten über Methode B problemlos. 2) Die Schwierigkeiten, die sich mit sterisch anspruchsvollen Substituenten bei Methode B auftun, treten bei Methode A nicht auf.

Im Verlauf unserer Arbeiten zur regioselektiven Synthese der in Position 1 substituierten Imidazol-2-thione **3** über die Imidazol-N-oxide **2** (Schema 2, Methode A) bemerkten wir, dass diese *N*-Oxide äußerst nützliche Zwischenstufen für die Synthese strukturell verschiedener 5-(Pyridin-4-yl)imidazole sind, die sich durch den Substituenten in Position 2 unterscheiden (Schema 4). So wurde **2** ($R = \text{Propyl}$) mit Trimethylsilylcarbonitril in das Imidazol-2-carbonitril **9** überführt.^[8a] Die Desoxygierung von **2** mit Phosphorylchlorid führte zu Imidazolderivaten, die an Position 2 lediglich ein Wasserstoffatom tragen.^[8b] Diese Methode erschließt einen alternativen präparativen Zugang zu bekannten p38-MAP-Kinase-Hemmstoffen wie SB 210313 (**10**, $R = 3\text{-Morpholinopropyl}$).^[2f]



Schema 4. Mögliche Synthesen ausgehend von 5-(Pyridin-4-yl)imidazol-N-oxiden. Im Fall der Verbindungen **7**, **8** und **9** wurden nur die Derivate mit $R = \text{Propyl}$ synthetisiert.

pyl).^[2f] Genau wie **6** ließ sich **2** ($R = \text{Propyl}$) mit Phosphorylchlorid in Position 2 chlorieren (2-Chlorimidazol **7**, $R = \text{Propyl}$).^[8b] Auf gleiche Weise ergab die Bromierung verschiedener *N*-Oxide **2** mit Phosphorylbromid die 2-Bromderivate **11**. Bei diesen Umsetzungen wurde stets ein Gemisch von **10** und **11** erhalten, das säulenchromatographisch getrennt wurde. Obgleich **11** auf diese Weise nur in geringen Ausbeute zugänglich war, blieb dies doch der erfolgreichste Weg zur Herstellung der 2-Brom-5-(pyridin-4-yl)imidazole. Andere Methoden, z. B. die Umsetzung von **10** mit *N*-Bromsuccinimid in Acetonitril oder mit Brom sowie die Reaktion von **6** mit Thionylbromid, ergaben **11** nur in Spuren. **11** war eine geeignete Vorstufe für die Synthese von in Position 1 substituierten 2-Arylimidazolen **12**, da sich **11** unter den Bedingungen der Suzuki-Kupplung nahezu quantitativ mit verschiedenen Boronsäuren verknüpfen lässt.^[8c] Die Bedeutung von **11** für diesen Reaktionsschritt wird daran deutlich, dass die entsprechenden 2-Chlorimidazole **7** nicht nach Suzuki zu 2-Arylimidazolen umgesetzt werden konnten.

Das hier beschriebene Synthesekonzept versetzte uns in die Lage, eine Vielzahl hoch substituierter und strukturell sehr unterschiedlicher Imidazolderivate aus vergleichsweise wenigen Edukten herzustellen. In einem p38-MAP-Kinase-Testmodell übertrafen die Analoga **4b–d** (siehe Schema 2) die Leitstruktur ML 3163 in Bezug auf die biologische Wirkung (Tabelle 1). Auch hemmten die genannten Verbindungen wegen ihrer günstigen Zellpenetrationseigenschaften die Freisetzung verschiedener Cytokine aus Humanmonocyten mit hoher Effizienz (Tabelle 1). In einem Vollblut-Testmodell wurden die IC_{50} -Werte (in μM) für die wirksamsten Derivate **4b** ($\text{TNF-}\alpha$: 5.6 ± 0.95 , $\text{IL-1}\beta$: 1.5 ± 0.7), **4c** ($\text{TNF-}\alpha$: 0.51 ± 0.24 , $\text{IL-1}\beta$: 0.11 ± 0.03) und **4d** ($\text{TNF-}\alpha$: 5.1 ± 0.4 , $\text{IL-1}\beta$: 1.1 ± 0.7) ermittelt, die unter denen der Referenzverbindung ML 3163 ($\text{TNF-}\alpha$: 20.3 ± 4.8 , $\text{IL-1}\beta$: 2.78 ± 0.13) und nahe

Tabelle 1. Hemmung der p38-MAP-Kinase, der Cytokinfreisetzung aus Humanmonocyten und der P450-Isoenzyme durch ausgewählte Verbindungen.

Verb.	p38	$IC_{50} \pm SEM [\mu M]$ ^[a]		Hemmung der P450-Isoenzyme [%] ^[b]	
		TNF- α	IL-1 β	2D6	3A4
SB 203580	0.29 ± 0.03 (7)	0.59 ± 0.09 (21)	0.037 ± 0.006 (20)	73.1	76.6
ML 3163	4.0 ± 1.0	1.1 ± 0.4 (4)	0.38 ± 0.13 (4)	71.8	87.1
4b	2.2 (1)	2.2 ± 0.9	0.45 ± 0.03	7.8	28.3
4c	0.50 (1)	0.51 ± 0.24 (4)	0.11 ± 0.03 (4)	13.4	16.5
4d	2.2 (1)	1.1 ± 0.3	0.38 ± 0.04	0.7	28.8

[a] Ergebnisse aus Doppelbestimmungen, falls nicht anders (Werte in Klammern) angegeben. SEM = Standardfehler des Mittelwerts. [b] Einfachbestimmungen, die mit einer 10 μM Lösung (in Phosphatpuffer pH 7.4 mit 0.1% DMSO) der jeweiligen Testverbindung durchgeführt wurden.

dem nanomolaren Konzentrationsbereich liegen. Die vielversprechendsten Ergebnisse erhielten wir schließlich aus der Toxizitätsuntersuchung, in welcher die Verbindungen **4b–d** nur geringfügig mit denjenigen Isoenzymen von P450 wechselwirkten (Tabelle 1), die als besonders wichtig für den Wirkstoffmetabolismus angesehen werden.^[9] Somit haben die Imidazole **4b–d** ein vorteilhafteres toxikologisch-pharmakologisches Gesamtprofil als die Referenzverbindungen SB 203580 und ML 3163, was ihre Weiterentwicklung zu entzündungshemmenden Arzneistoffen nahe legt.

Eingegangen am 6. November 2001 [Z18173]

- [1] J. C. Lee, A. M. Badger, D. E. Griswold, D. Dunnington, A. Truneh, B. Votta, J. R. White, P. R. Young, P. E. Bender, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1993**, *696*, 149–170; Übersicht zu Anti-TNF- α -Strategien: R. C. Newton, C. P. Decicco, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2296–2314.
- [2] a) J. C. Lee, J. T. Laydon, P. C. McDonnell, T. F. Gallagher, S. Kumar, D. Green, D. McNulty, M. J. Blumenthal, J. R. Heys, S. W. Landvatter, J. E. Strickler, M. M. McLaughlin, I. R. Siemens, S. M. Fisher, G. P. Livi, J. R. White, J. L. Adams, P. R. Young, *Nature* **1994**, *372*, 739–746; b) L. Tong, S. Pav, D. M. White, S. Rogers, K. M. Crane, C. L. Cywin, M. L. Brown, C. A. Pargellis, *Nat. Struct. Biol.* **1997**, *4*, 311–316; c) A. M. Badger, J. N. Bradbeer, B. Votta, J. C. Lee, J. L. Adams, D. E. Griswold, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *279*, 1453–1461; d) J. L. Adams, J. C. Boehm, S. Kassis, P. D. Gorycki, E. F. Webb, R. Hall, M. Sorenson, J. C. Lee, A. Ayrton, D. E. Griswold, T. F. Gallagher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3111–3116; e) T. F. Gallagher, G. L. Seibel, S. Kassis, J. T. Laydon, M. J. Blumenthal, J. C. Lee, D. Lee, J. C. Boehm, S. M. Fier-Thompson, J. W. Abt, M. E. Sorenson, J. M. Smietana, R. F. Hall, R. S. Garigipati, P. E. Bender, K. F. Erhard, A. J. Krog, G. A. Hofmann, P. L. Sheldrake, P. C. McDonnell, S. Kumar, P. R. Young, J. L. Adams, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 49–64; f) J. C. Boehm, J. M. Smietana, M. E. Sorenson, R. S. Garigipati, T. F. Gallagher, P. L. Sheldrake, J. Bradbeer, A. M. Badger, J. T. Laydon, J. C. Lee, L. M. Hillegass, D. E. Griswold, J. J. Breton, M. C. Chabot-Fletcher, J. L. Adams, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3929–3937.
- [3] a) K. Ebel, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Vol. E8c, **1994**, S. 1–215; b) J. Kister, G. Assef, G. Mille, J. Metzger, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 813–821; c) P. M. Kochergin, *Russ. J. Gen. Chem.* **1961**, *31*, 1010–1012; d) N. J. Liverton, J. W. Butcher, C. F. Claiborne, D. A. Claremon, B. E. Libby, K. T. Nguyen, S. M. Pitzenberger, H. G. Selnick, G. R. Smith, A. Tebben, J. P. Vacca, S. L. Varga, L. Agarwal, K. Dancheck, A. J. Forsyth, D. S. Fletcher, B. Frantz, W. A. Hanlon, C. F. Harper, S. J. Hofsess, M. Kostura, J. Lin, S. Luell, E. A. O'Neill, C. J. Orevillo, M. Pang, J. Parsons, A. Rolando, Y. Sahly, D. M. Visco, S. J. O'Keefe, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2180–2190.
- [4] a) G. Mloston, T. Gendek, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1585–1595; b) R. Bartnik, W. Hahn, G. Mloston, *Roczn. Chem.* **1977**, *51*, 1747.
- [5] S. Laufer, H.-G. Striegel, K. Neher (Merckle GmbH), DE 19842833 A1, **1998** (*Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 210154).
- [6] H. Lettau, *Z. Chem.* **1970**, *10*, 462.

[7] a) T. Ravindranathan, R. D. Wakharkar, A. B. Landge, *Org. Prep. Proced. Int.* **1986**, *18*, 95–98; b) L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli, M. Montanucci, *Synthesis* **1983**, 751–755.

[8] a) G. Mloston, M. Celeda, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 728–738; b) I. J. Ferguson, K. Schofield, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 275–277; c) D. Wang, J. Haseltine, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1637–1639.

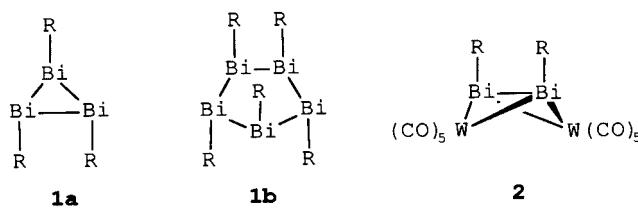
[9] M. Spatzenegger, W. Jaeger, *Drug Metab. Rev.* **1995**, *27*, 397–417.

Synthese des Dibismut-Komplexes [μ - η^2 -(*cis*-Me₃SiCH₂Bi)₂{W(CO)₅}₂] aus Cyclobismutanen und [W(CO)₅(thf)]

Lucia Balázs, Hans Joachim Breunig* und Enno Lork

Aufgrund relativistischer Effekte wird erwartet, dass beim Bismut zwei inerte Valenzelektronenpaare vorliegen.^[1, 2] Daher sollten Bi^I-Verbindungen vergleichsweise stabil sein und sich in ihrem Reaktionsverhalten von entsprechenden Verbindungen der leichteren Homologen deutlich unterscheiden. Bisher gibt es nicht viele Belege für diese Effekte, denn echte Bi^I-Verbindungen sind selten.^[2] Die ersten metallorganischen Beispiele sind *trans*-Dibismutene, RBi=BiR,^[3] und Cyclobismutane, (RBi)_n ($n = 3, 4$),^[4a] die mit sehr voluminösen Arylgruppen bzw. dem (Me₃Si)₂CH-Rest geschützt sind. Unlängst wurden auch die Ringverbindungen (RBi)₄ ($R = (\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}$) und R₆Bi₈ ($R = (\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Sn}$) beschrieben.^[4b]

Auf der Suche nach sterisch weniger abgeschirmten Bi^I-Verbindungen, bei denen vielleicht die chemischen Besonderheiten deutlicher zu Tage treten könnten, untersuchten wir das Bismut-Ringsystem Trimethylsilylmethylbismut(I) **1**, dessen Hauptkomponenten die neuen Cyclobismutane **1a**, ein



$R = \text{Me}_3\text{SiCH}_2$

[*] Prof. Dr. H. J. Breunig, L. Balázs, Dr. E. Lork
Universität Bremen
Institut für Anorganische und Physikalische Chemie
28334 Bremen (Deutschland)
Fax: (+49) 421-218-4042
E-mail: breunig@chemie.uni-bremen.de