

Extrem starke Lewis-Basen – Synthese und Methylokationaffinitäten von Dimethylamino-substituierten Terpyridinen**

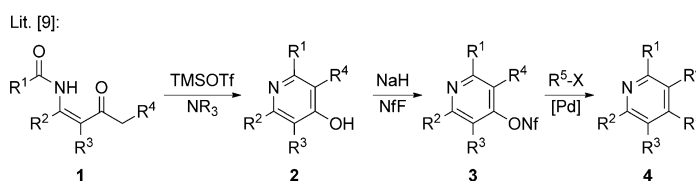
Paul Hommes, Christina Fischer, Christoph Lindner, Hendrik Zipse* und Hans-Ulrich Reißig*

Professor Wolfgang Steglich gewidmet

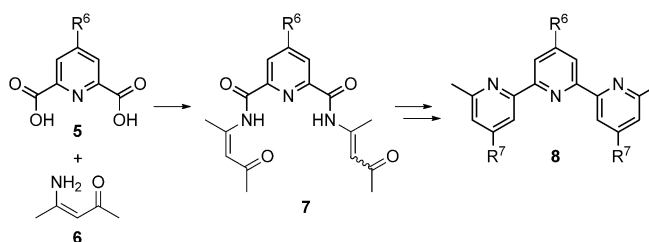
Abstract: Es wird eine vielseitig einsetzbare Methode zur Herstellung von funktionalisierten 2,2':6',2''-Terpyridinen vorgestellt, bei der die äußeren Pyridinringe über Cyclisierungsreaktionen aufgebaut werden. Die Vorstufen – Bis- β -ketoenamide – werden aus in 4-Position substituierten 2,6-Pyridindicarbonsäuren und Acetylaceton oder dem entsprechenden Enaminoketon hergestellt. Ihre Cyclisierung erfolgt mithilfe von Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester durch eine zweifache intramolekulare Kondensation. Die Methode bietet einen effizienten Zugang zu 4,4''-di- und 4,4',4''-trifunktionalisierten 6,6''-Dimethyl-2,2':6',2''-terpyridinen und ermöglicht die Herstellung bislang unbekannter 4,4''-Bis(dimethylamino)- und 4,4',4''-Tris(dimethylamino)terpyridine, für die extrem hohe Lewis-Basizitäten berechnet wurden.

Dank ihrer Fähigkeit, mit zahlreichen Übergangsmetallionen unterschiedlicher Oxidationsstufen stabile Komplexe einzugehen, haben sich 2,2':6',2''-Terpyridine in den letzten beiden Jahrzehnten als eine der wichtigsten Klassen von chelatisierenden Liganden etabliert.^[1] Viele Polypyridylkomplexe weisen außergewöhnliche elektronische, photophysikalische und redoxchemische Eigenschaften auf, die über die Art der Substituenten an den Pyridinringen modifiziert werden können. Dies ermöglichte die Entwicklung zahlreicher wichtiger Anwendungen von Terpyridinmetallkomplexen,^[2] deren Zahl stetig wächst.^[3] Effiziente Methoden zur Synthese funktionalisierter Terpyridinliganden und die damit verbundene Strukturvielfalt sind jedoch noch begrenzt. Die etablierten Methoden lassen sich in zwei Kategorien einteilen:^[1a,4] traditionelle Cyclisierungsre-

aktionen^[5] (Bildung des inneren oder der äußeren Pyridinringe durch Kondensation von Pyridin-haltigen Vorstufen oder durch Cycloadditionen) und Kreuzkupplungsreaktionen mit funktionalisierten Pyridinbausteinen. Wegen der inhärent hohen Reaktivität von metallierten 2-Pyridylspezies^[6] waren Kreuzkupplungen lange Zeit auf Stille-Reaktionen beschränkt.^[7] Dank der jüngsten Entwicklungen^[8] scheinen Kreuzkupplungsmethoden jedoch diese Einschränkung hinter sich zu lassen. Trotz der Bandbreite an verfügbaren



diese Arbeit:



Schema 1. β -Ketoenamide **1** und **7** – Vorstufen für hochsubstituierte Pyridinderivate **4** und 4,4',4''-trisubstituierte 6,6''-Dimethyl-2,2':6',2''-terpyridine **8**. TMSOTf = Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester; NfF = Nonafluorbutansulfonsäurefluorid.

Methoden bleibt die rasche und effiziente Synthese von mehrfach funktionalisierten Terpyridinen eine anspruchsvolle Aufgabe. Die große Mehrzahl von Anwendungsbeispielen greift auf Terpyridinbausteine zurück, die über die zentrale 4'-Position mit anderen funktionalen Einheiten verknüpft sind.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir, ob sich die von uns entwickelte Methode zur Synthese hoch funktionalisierter Pyridinderivate auch für die Synthese von Terpyridinen eignet. Die Methode basiert auf der TMSOTf-vermittelten Cyclokondensation von β -Ketoenamiden **1** zu 4-Hydroxypyridinen **2** (Schema 1, oben),^[9] die durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen^[10] der entsprechenden 4-Pyridyl-nonaflate **3** weiter substituiert werden können.^[11] Die erfolgreiche Herstellung eines 2,2':6',2''-Terpyridins^[9d] mit dieser Methode veranlasste uns, nach einer allgemeinen Strategie zur Synthese von 4,4''-di- und 4,4',4''-trifunktiona-

[*] Dr. P. Hommes, C. Fischer, Prof. Dr. H.-U. Reißig
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

Dr. C. Lindner, Prof. Dr. H. Zipse
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: zipse@cup.uni-muenchen.de

Dr. P. Hommes
Derzeitige Adresse: Helmholtz-Zentrum Geesthacht
Institut für Biomaterialforschung
Kantstraße 55, 14513 Teltow (Deutschland)

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Bayer HealthCare für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201403403> zu finden.

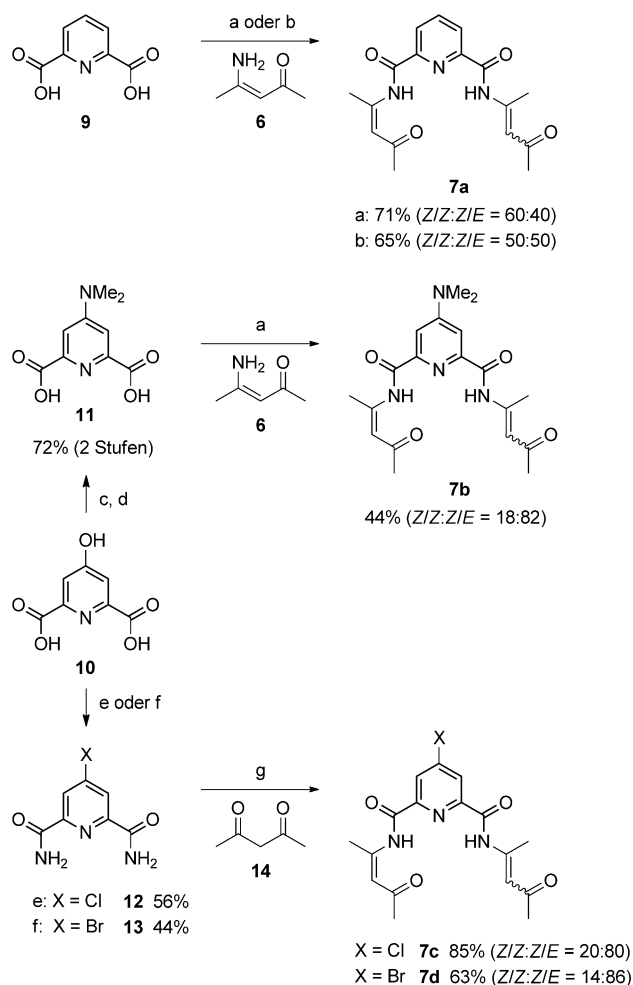
lierten 2,2':6',2''-Terpyridinen **8** aus Pyridin-2,6-dicarbonsäuren **5** und β -Enaminoketon **6**^[12] zu suchen (Schema 1, unten).

Unserem Interesse an Analoga von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP)^[13] folgend wählten wir Dimethylamino-substituierte Terpyridine als Zielstrukturen. Der elektronenspendende Effekt von Aminogruppen in *para*-Stellung zum Pyridinstickstoffatom induziert bei Terpyridinen einen starken σ -Donorcharakter und vermag photophysikalische^[14] sowie andere Eigenschaften^[15] von Übergangsmetallkomplexen stark zu beeinflussen.

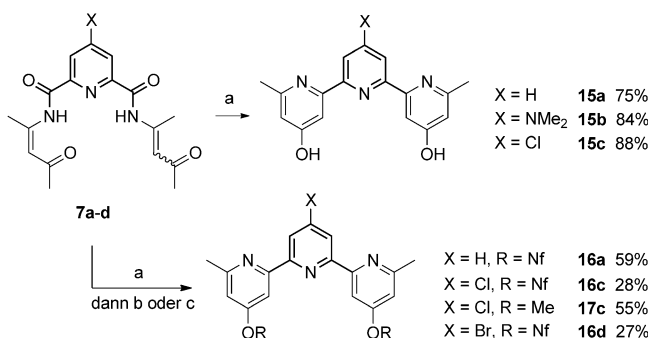
Die Synthese geeigneter Cyclisierungsvorstufen für den hier vorgestellten Ansatz erfolgt aus kommerziell erhältlicher Pyridin-2,6-dicarbonsäure (**9**) und Chelidamsäure (**10**; Schema 2).^[16] Wir berichteten bereits von der Herstellung des Bis- β -ketoenamids **7a** durch Reaktion von Pyridin-2,6-dicar-

bonsäuredichlorid mit dem von Acetylaceton abgeleiteten Enaminoketon **6**.^[9d] Verbindung **7a** lässt sich auch aus **9** und **6** mit dem Kupplungsreagens BOP herstellen. Das 4-Dimethylamino-substituierte Bis- β -ketoenamid **7b** wurde durch Acylierung von **6** mit dem Disäurechlorid der 4-(Dimethylamino)pyridin-2,6-dicarbonsäure (**11**) hergestellt, die aus **10** in zwei Stufen zugänglich ist.^[17] Für die Synthese der halogenierten Bis- β -ketoenamids **7c** und **7d** aus **10** griffen wir auf einen anderen Weg zurück, da eine Synthese über 4-Halogenpyridin-2,6-dicarbonsäurechloride, wie für **7a** und **7b** beschrieben, nur geringe Ausbeuten ergab. Die an die Halogenierung von **10** anschließende Reaktion der halogenierten Disäurechloride mit Ammoniak lieferte die Säureamide **12** und **13**, die mit Acetylaceton (**14**)^[18] zu den Bis- β -ketoenamiden **7c** und **7d** umgesetzt wurden. Alle Bis- β -ketoenamide fielen als Mischungen von *Z/Z*- und *Z/E*-Isomeren an.^[9d, 19]

Im Anschluss untersuchten wir die TMSOTf-vermittelte intramolekulare Kondensation^[20] der Cyclisierungsvorstufen **7a–7d** (Schema 3), die die erwarteten 4,4''-Dihydroxy-6,6''-dimethyl-substituierten Terpyridine **15a–c** in sehr guten Ausbeuten ergab (75–88%). Die Dihydroxyterpyridine können auch direkt im Anschluss mit NaH und NfF nonafliert werden. Dies ermöglicht einerseits eine einfachere Reinigung der Produkte und andererseits Folgereaktionen in 4- und 4''-Position. Das entsprechende Terpyridylbisnonaflat **16a** erhielten wir in 59% Ausbeute über zwei Stufen, die halogenierten Verbindungen **16c** und **16d** hingegen nur in mäßigen Ausbeuten. Anscheinend verläuft die Nonaflierung der Rohprodukte der Cyclisierung unter diesen Bedingungen nur ineffizient. Die Reinigung von **15c** vor der Nonaflierung erbrachte ebenfalls keine wesentlich höhere Ausbeute an **16c** (siehe Hintergrundinformationen). Im Gegensatz verlief die Alkylierung mit Methyljodid von 4'-Chlor-4,4''-dihydroxyterpyridin **15c** glatt und ergab den entsprechenden Dimethylether **17c** über zwei Stufen in 55% Ausbeute. Bei 4,4''-Dihydroxy-4'-dimethylaminoterpyridin (**15b**) versagten die untersuchten Nonaflierungsbedingungen überraschenderweise gänzlich.^[21] Trotz des offensichtlichen Optimierungsbedarfs für den Nonaflierungsschritt eröffnet die vorgestellte Sequenz aus Cyclisierung und Nonaflierung einen sehr effi-



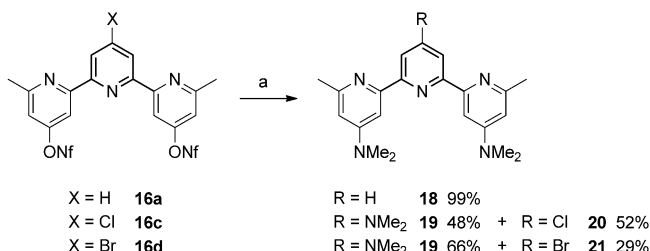
Schema 2. Herstellung der Bis- β -ketoenamids **7a–d** aus Pyridin-2,6-dicarbonsäuren. Reagentien und Bedingungen: a) 1. SOCl_2 , Rückfluss, 2 d; 2. **6** (2 Äquiv.), NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, über Nacht; b) **6** (2 Äquiv.), BOP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT, 2 Tage; c) 1. PhPOCl_2 , 120°C , 3 h; 2. H_2O , RT, 1 h (84%); d) HNMe_2 (40% aq.), Druckrohr, 160°C , 2 Tage (86%); e) 1. SOCl_2 , DMF (kat.), Rückfluss, 1 Tag; 2. NH_3 (25% aq.), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 Tage; f) 1. PBr_5 , 90°C , 6 h; 2. CHCl_3 , EtOH, RT, 15 min; 3. NH_3 (25% aq.), 0°C , 30 min; g) **14** (Überschuss), PTSA (kat.), Toluol, Rückfluss, über Nacht. BOP = 1-Benzotriazolyl-oxyl-tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat. PTSA = *para*-Toluolsulfonsäure.



Schema 3. Cyclisierung der Bis- β -ketoenamids **7a–d** zu den 4,4''-Dihydroxy-2,2':6',2''-terpyridinen **15a–c**, den Bisnonaflaten **16a**, **16c** und **16d** sowie dem Dimethylether **17c**. Reagentien und Bedingungen: a) TMSOTf, DIPEA, DCE, Rückfluss, 3 Tage; b) NaH, NfF, THF, RT, über Nacht; c) MeI, K_2CO_3 , Aceton, Rückfluss, über Nacht. DCE = 1,2-Dichlorethan, DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin.

zienten Zugang zu funktionalisierten 6,6''-Dimethyl-2,2':6',2''-terpyridinen aus einfachen Bausteinen.

Zur Synthese der Dimethylamino-substituierten Terpyridine^[22] wurden die erhaltenen Bisnonaflate einer nukleophilen Substitution mit Dimethylamin ausgesetzt. Nach Erhitzen von **16a** mit einem Überschuss des Amins in THF wurde 4,4''-Bis(dimethylamino)terpyridin **18** in hervorragender Ausbeute erhalten (Schema 4). Unter gleichen Bedingungen ließen

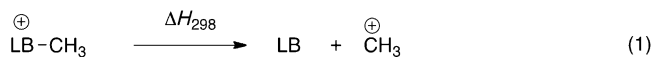


Schema 4. Synthese der Dimethylamino-substituierten Terpyridine **18** und **19**. Reagentien und Bedingungen: a) HNMe_2 (2 M in THF), Druckrohr, 70 °C, 2 Tage.

sich auch die Nonafloxygruppen der äußeren Pyridinringe von **16c** und **16d** substituieren, wohingegen die Substitution am mittleren halogenierten Pyridinring unvollständig verlief. Das gewünschte 4,4',4''-Tris(dimethylamino)terpyridin **19** wurde dabei jeweils als Mischung mit dem 4'-Chlorterpyridin **20** bzw. dem 4'-Bromderivat **21** erhalten. Die Reaktion von **16c** lieferte ein Produktverhältnis von ca. 1:1, während die von **16d** ein Verhältnis von etwa 2:1 zugunsten von **19** ergab. In beiden Fällen wurden die Verhältnisse durch erneute Umsetzung der Mischungen mit einem Überschuss an Dimethylamin nicht verschoben, was darauf schließen lässt, dass **19** nicht aus **20** oder **21** gebildet wird. Sind die äußeren Pyridinringe erst einmal mit Dimethylaminogruppen versehen, verhindert die damit einhergehende elektronische Desaktivierung des mittleren Rings gegenüber nukleophilen Angriffen anscheinend die weitere Substitution des 4'-Halogensubstituenten. Demzufolge wurde offenbar der 4'-Bromsubstituent von **16d** schneller als der 4'-Chlorsubstituent von **16c** substituiert.^[23] Die Verbindungen **19** und **20** bzw. **21** ließen sich säulenchromatographisch leicht voneinander trennen.

Wegen der elektronenspendenden Eigenschaften ihrer Substituenten sollten die Dimethylamino-substituierten Terpyridine **18** und **19** hohe Brønsted-Basizitäten aufweisen. Der starke Elektronenschub spiegelt sich auch in den chemischen Verschiebungen der NMR-Spektren von **18** und **19** nieder (siehe Abbildung S1 der Hintergrundinformationen). Erste Ergebnisse aus Transprotonierungsexperimenten mit **18**, die durch ^1H -NMR-Spektroskopie verfolgt wurden,^[24] deuten jedoch darauf hin, dass die $\text{p}K_{\text{aH}}$ -Werte der protonierten Spezies von **18** und **19** denen von DMAP ähneln ($\text{p}K_{\text{aH}} = 17.7$ (MeCN));^[25] siehe Abbildung S2 der Hintergrundinformationen). Aufgrund einer sehr raschen Transprotonierung zwischen DMAP und dem Dimethylamino-substituierten Terpyridin in MeCN und der in nichtchlorierten Lösungsmitteln geringen Löslichkeit von **18** und **19** in neutraler Form gelang es uns bislang nicht, exakte $\text{p}K_{\text{aH}}$ -Werte mit dieser Methode zu ermitteln.

Als Maß für die Lewis-Basizitäten von **18** und **19** wurden ihre Methylkationaffinitäten (MCA) berechnet. Die MCA einer Lewis-Base (LB) ist als Reaktionsenthalpie (298.15 K, 1 bar) der in Gleichung (1) gezeigten Umsetzung definiert. Diese Definition steht in Analogie zu der von Protonenaffinitäten (PAs) und impliziert große positive Energiewerte für starke Lewis-Basen.



Die auf MP2(FC)/6-31 + G(2d,p)//B98/6-31G(d)-Niveau^[26,27] (Boltzmann-gemittelt) berechneten MCA-Werte für die Terpyridine **18** und **19** sind in Abbildung 1 gezeigt. Beim Vergleich mit MCA-Werten von gängigen Stickstoffbasen wie DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en)

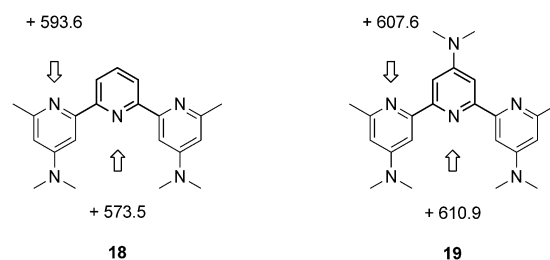


Abbildung 1. Berechnete Methylkationaffinitäten (MCAs in kJ mol^{-1}) der Dimethylamino-substituierten Terpyridine **18** und **19**.

(+609.6 kJ mol^{-1}) oder elektronenreichen Pyridinderivaten wie DMAP (+581.2 kJ mol^{-1}) ist festzustellen, dass die hier beschriebenen Terpyridine **18** (+593.6 und +573.5 kJ mol^{-1}) und **19** (+607.6 und +610.9 kJ mol^{-1}) zu den am stärksten Lewis-basischen Pyridinderivaten zählen, die bislang untersucht wurden.^[26,28] Die bemerkenswert hohen Werte überraschen angesichts des großen Unterschieds gegenüber der strukturverwandten Untereinheit DMAP. Für weniger substituierte Terpyridine berechnete MCA-Werte (siehe Hintergrundinformationen) deuten darauf hin, dass die hohe Lewis-Basizität des zentralen Pyridinrings von **19** einerseits durch den Donorsubstituenten in 4'-Position, aber darüber hinaus auch durch die Donorsubstituenten der beiden äußeren Pyridinringe bedingt wird.

Die in Abbildung 2 dargestellten bevorzugten Konformationen der neutralen Verbindung **19** und der N-methylierten Spezies lassen auf einen erheblichen sterischen Effekt bei der Reaktion an den Pyridinstickstoffatomen von **19** schließen. Während für die neutrale Ausgangsverbindung eine planare transoide Konformation der konjugierten Pyridinringe berechnet wurde (Abbildung 2a), führt die N-Methylierung zu einer leichten Verdrehung des N-methylierten Pyridinrings, aus der ein geringerer Grad an Konjugation mit den Nachbarringen resultiert. In diesem Fall nehmen die Pyridinringe eine cisoide Konformation ein (Abbildung 2b,c), um die sterische Wechselwirkung zwischen neu-eingeführter Methylgruppe und den benachbarten Pyridinringen zu minimieren. Ferner wird die cisoide Konformation durch elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem einge-

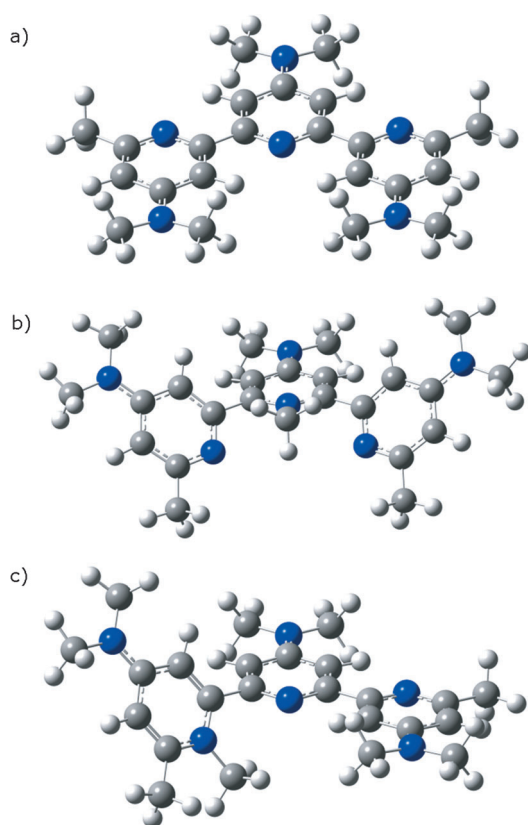
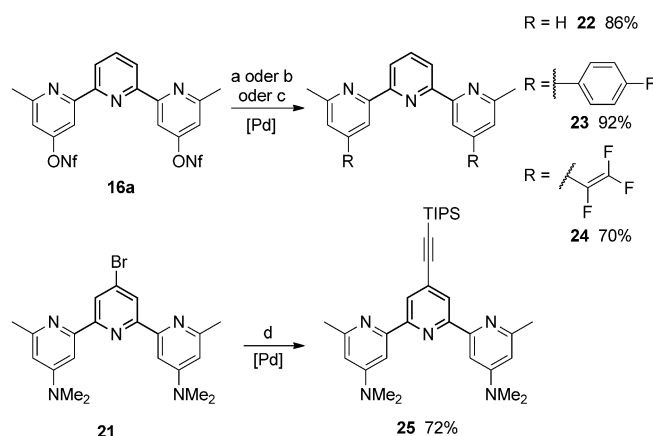


Abbildung 2. Berechnete Konformationen von Terpyridin **19**: die neutrale Ausgangsverbindung (a) und die beiden N-methylierten Spezies (b) und (c).

föhrten Methylierung und den Stickstoffatomen der benachbarten Pyridinringe stabilisiert. Die hohen Methylierungsaffinitäten lassen vermuten, dass **18** und **19** als exzellente Liganden für positiv geladene Zentralatome fungieren können und möglicherweise bislang unbekannte Fragmente zu stabilisieren vermögen.

Wie bereits an vielen Beispielen gezeigt,^[9,29] eignen sich 4-Pyridylnonaflate hervorragend für Palladium-katalysierte Reaktionen (Schema 1). Schema 5 zeigt einige Beispiele mit dem hier vorgestellten Terpyridylbisonaflat **16a**.^[30] Eine effiziente Reduktion^[31] der Nonaflaxy-Substituenten von **16a** lieferte 6,6''-Dimethylterpyridin **22**^[32] in 86 % Ausbeute. **16a** wurde auch in einer Suzuki-Kupplung mit 4-Fluorphenylborsäure zu Terpyridin **23** in hervorragender Ausbeute umgesetzt. Die Stille-Kupplung mit einem (Trifluorvinyl)stannan^[33] ergab Terpyridin **24** in 70 % Ausbeute. 4'-Bromterpyridin **21** ließ sich auch in einer Sonogashira-Kupplung mit einem Alkin zu Terpyridin **25** in 72 % Ausbeute umsetzen. Diese Beispiele zeigen, dass Verbindungen wie **16a** oder **21** für den Aufbau von Bibliotheken neuer Terpyridinderivate geeignet sind. Ferner ermöglichen die 6,6''-Methylgruppen der Terpyridine weitere Reaktionen zu Produkten, die über zwei zusätzliche Donoreinheiten verfügen.^[9d,34]

Unsere Befunde zeigen, dass die hier vorgestellte Methode zur Synthese funktionalisierter 2,2':6',2''-Terpyridine die Bandbreite an zugänglichen maßgeschneiderten Liganden erweitert und damit eine wertvolle Ergänzung zu etablierten



Schema 5. Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen der Terpyridine **16a** und **21**. Reagentien und Bedingungen: a) HCO_2H , NEt_3 , dppp, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DMF, 80°C , 2 h; b) 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, K_2CO_3 , DMF, 90°C , 2 h; c) $\text{Bu}_3\text{SnCF}=\text{CF}_2$, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, DMF, 60°C , 1 h; d) $\text{HC}\equiv\text{CSi}(\text{iPr})_3$, iPr_2NH , $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI, THF, Rückfluss, 24 h. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan; TIPS = Triisopropylsilyl.

Methoden bietet. Die Eignung der 4-Dimethylamino-substituierten Terpyridine als Liganden für Metallionen und andere Zentralatome sollte in weiterführenden Studien untersucht werden. Wenngleich ihre Brönsted-Basizitäten lediglich in der Größenordnung derjenigen von DMAP liegen, versprechen die extrem hohen berechneten Werte für die Methylierungsaffinitäten beispiellos hohe Lewis-Basizitäten.

Eingegangen am 17. März 2014

Online veröffentlicht am 4. Juni 2014

Stichwörter: DMAP-Analoga · Ketoenamide · Kreuzkupplungen · Lewis-Basen · Terpyridine

- [1] a) U. S. Schubert, H. Hofmeier, G. R. Newkome, *Modern Terpyridine Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) H. Hofmeier, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 373–399.
- [2] a) U. S. Schubert, A. Winter, G. R. Newkome, *Terpyridine-based Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**; ausgewählte Übersichtsartikel: b) P. R. Andres, U. S. Schubert, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 1043–1068; c) G. Chelucci, R. P. Thummel, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129–3170; d) E. C. Constable, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 246–253; e) I. Eryazici, C. N. Moorefield, G. R. Newkome, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1834–1895; f) L. Flamigni, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 857–871; g) A. Wild, A. Winter, F. Schlütter, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1459–1511; h) A. Winter, G. R. Newkome, U. S. Schubert, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1384–1406; i) J. Husson, M. Knorr, *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 453–478; j) A. Winter, M. Gottschaldt, G. R. Newkome, U. S. Schubert, *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12*, 158–175.
- [3] Ausgewählte aktuelle Arbeiten: a) T. Ishizuka, L. E. Sinks, K. Song, S.-T. Hung, A. Nayak, K. Clays, M. J. Therien, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2884–2896; b) A. Winter, S. Hoepfner, G. R. Newkome, U. S. Schubert, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 3484–3498; c) K. M.-C. Wong, V. W.-W. Yam, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 424–434; d) O. Kotova, R. Daly, C. M. G. dos Santos, M. Boese, P. E. Kruger, J. J. Boland, T. Gunnlaugsson, *Angew.*

- Chem.* **2012**, *124*, 7320–7324; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7208–7212; e) Q.-Y. Cao, M. Li, L. Zhou, Z.-W. Wang, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4041–4046; f) J. Eberhard, K. Peuntinger, S. Rath, B. Neumann, H.-G. Stammer, D. M. Guldi, J. Mattay, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2014**, *13*, 380–396.
- [4] a) A. M. W. Cargill Thompson, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *160*, 1–52; b) R.-A. Fallahpour, *Synthesis* **2003**, 155–184; c) M. Heller, U. S. Schubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 947–961.
- [5] Beispiele für Kondensationsreaktionen: a) F. Kröhnke, *Synthesis* **1976**, 1–24; b) K. T. Potts, D. A. Usifer, A. Guadalupe, H. D. Abruna, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3961–3967; c) E. C. Constable, M. D. Ward, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 1405–1409; d) D. L. Jameson, L. E. Guise, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1999–2002; e) E. C. Constable, P. Harverson, D. R. Smith, L. A. Whall, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7799–7806; f) I. Sasaki, J. C. Daran, G. G. A. Balavoine, *Synthesis* **1999**, 815–820; g) T. R. Kelly, R. L. Lebedev, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2197–2205; h) I. Eryazici, C. N. Moorefield, S. Durmus, G. R. Newkome, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1009–1014; Beispiele für Cycloadditionsreaktionen: i) J. Sauer, D. K. Heldmann, G. R. Pabst, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 313–321; j) A. Gehre, S. P. Stanforth, B. Tarbit, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4720–4721; k) G. Onodera, Y. Shimizu, J.-n. Kimura, J. Kobayashi, Y. Ebihara, K. Kondo, K. Sakata, R. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10515–10531.
- [6] M. Hapke, L. Brandt, A. Lützen, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2782–2797.
- [7] a) D. J. Cárdenas, J.-P. Sauvage, *Synlett* **1996**, 916–918; b) R.-A. Fallahpour, *Synthesis* **2000**, 1665–1667; c) M. Heller, U. S. Schubert, *Synlett* **2002**, 751–754; d) G. Ulrich, S. Bedel, C. Picard, P. Tisnès, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6113–6115.
- [8] a) F. Louër, P. C. Gros, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3558–3560; b) S. Duric, F. D. Sypaseuth, S. Hoof, E. Svensson, C. C. Tzschucke, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17456–17463; c) G. D. Harzmann, M. Neuburger, M. Mayor, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 3334–3347.
- [9] Übersichtsartikel: a) T. Lechel, H.-U. Reißig, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1835–1844; ausgewählte Originalarbeiten: b) O. Flögel, J. Dash, I. Brüdgam, H. Hartl, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4283–4290; c) J. Dash, T. Lechel, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5541–5544; d) J. Dash, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6811–6814; e) T. Lechel, J. Dash, P. Hommes, D. Lentz, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 726–732; f) C. Eidamshaus, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6056–6069; g) M. K. Bera, M. Domínguez, P. Hommes, H.-U. Reißig, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 394–404.
- [10] F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [11] Übersichtsartikel zum Einsatz von Nonaflaten in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen: J. Högermeier, H.-U. Reißig, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2747–2763.
- [12] Y. Gao, Q. Zhang, J. Xu, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 909–916.
- [13] a) I. Held, S. Xu, H. Zipse, *Synthesis* **2007**, 1185–1196; b) I. Held, E. Larionov, C. Bozler, F. Wagner, H. Zipse, *Synthesis* **2009**, 2267–2277; c) V. D'Elia, Y. Liu, H. Zipse, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1527–1533; d) R. Tandon, T. A. Nigst, H. Zipse, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5423–5430; e) R. Tandon, T. Unzner, T. A. Nigst, N. De Rycke, P. Mayer, B. Wendt, O. R. P. David, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6435–6442; f) G. Podolan, D. Lentz, H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9669–9672; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9491–9494; Übersichtsartikel zu DMAP und analogen Verbindungen und ihrem Einsatz in der organischen Synthese: g) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583; h) N. De Rycke, F. Couty, O. R. P. David, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12852–12871.
- [14] a) E. C. Constable, A. M. W. Cargill Thompson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 1615–1627; b) D. K. Crites Tears, D. R. McMillin, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *211*, 195–205; c) D. Martineau, M. Beley, P. C. Gros, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 566–571; d) M. A. Bork, H. B. Vibbert, D. J. Stewart, P. E. Fanwick, D. R. McMillin, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12553–12560; e) D. Wang, Q.-L. Xu, S. Zhang, H.-Y. Li, C.-C. Wang, T.-Y. Li, Y.-M. Jing, W. Huang, Y.-X. Zheng, G. Accorsi, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 2716–2723.
- [15] a) D. J. Hathcock, K. Stone, J. Madden, S. J. Slattery, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *282*, 131–135; b) T. Wieprecht, J. Xia, U. Heinz, J. Dannacher, G. Schlingloff, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *203*, 113–128; c) I. M. Henderson, R. C. Hayward, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 1221–1230.
- [16] Weitere Arbeiten zur Synthese von 4'-funktionalisierten 2,2':6,2''-Terpyridinen aus Chelidamsäure: R.-A. Fallahpour, M. Neuburger, M. Zehnder, *Polyhedron* **1999**, *18*, 2445–2454.
- [17] a) S. Bhattacharya, K. Snehalatha, S. K. George, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 27–35; b) A. Renaud de La Faverie, F. Hamon, C. Di Primo, E. Lary, E. Dausse, L. Delaurière, C. Landras-Guetta, J.-J. Toulmé, M.-P. Teulade-Fichou, J.-L. Mergny, *Biochimie* **2011**, *93*, 1357–1367.
- [18] a) S. Ohta, M. Sumino, T. Sasaki, N. Yamagami, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1455–1458; b) J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4498–4503.
- [19] Bei längerer Aufbewahrung war eine Umwandlung der symmetrischen Z/Z-Isomere in die thermodynamisch stabileren Z/E-Isomere zu beobachten. Die chromatographische Trennung der Isomere ist möglich, für die TMSOTf-vermittelte Cyclisierung allerdings nicht erforderlich, da die Isomere jeweils das gleiche Produkt liefern.
- [20] Ein Vorschlag für einen möglichen Reaktionsmechanismus findet sich in Lit. [9].
- [21] Versuche, die Nonaflierung von **15b** mit NEt₃ als Base oder dem reaktiveren Nonaflierungsreagens Nf₂O durchzuführen, verliefen erfolglos.
- [22] Andere Arbeiten zur Synthese von 4,4''-Diamino-substituierten 2,2':6,2''-Terpyridinen: a) D. Cuperly, P. Gros, Y. Fort, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238–241; b) I. Sasaki, A. Abila, C. Duhayon, L. Vendier, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2763–2771.
- [23] Übersicht zur relativen Reaktionsgeschwindigkeit von verschiedenen Nucleophilen mit 2- und 3-Halogenpyridinen: Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4931–4935.
- [24] N. Uchida, J. Kuwabara, A. Taketoshi, T. Kanbara, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10631–10637.
- [25] I. Kaljurand, T. Rodima, I. Leito, I. A. Koppel, R. Schwesinger, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6202–6208.
- [26] Y. Wei, T. Singer, H. Mayr, G. N. Sastry, H. Zipse, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 291–297.
- [27] C. Lindner, B. Maryasin, F. Richter, H. Zipse, *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 1036–1042.
- [28] C. Lindner, R. Tandon, B. Maryasin, E. Larionov, H. Zipse, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1406–1442.
- [29] Kürzlich veröffentlichte Beispiele: a) C. Eidamshaus, P. Hommes, H.-U. Reißig, *Synlett* **2012**, *29*, 1670–1674; b) S. L. Gholap, P. Hommes, K. Neuthe, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 318–321.
- [30] In Lit. [29a] wird eine Kreuzkupplung von **16a** mit Diazoessigsäuremethylester beschrieben.
- [31] S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5541–5544.
- [32] a) E. C. Constable, G. Baum, E. Bill, R. Dyson, R. van Eldik, D. Fenske, S. Kaderli, D. Morris, A. Neubrand, M. Neuburger, D. R. Smith, K. Wieghardt, M. Zehnder, A. D. Zuberbühler, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 498–508; b) M. Heller, U. S. Schubert, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8269–8272.
- [33] F. A. Akkerman, R. Kickbusch, D. Lentz, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 719–731.
- [34] P. Hommes, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2013**.