

Mikrowellengestützte Synthesen stickstoff- und schwefelhaltiger Heterozyklen im Ein-Topf-Verfahren

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Benjamin Willy

aus Karlsruhe

Düsseldorf, April 2009

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
Koreferent: Prof. Dr. Manfred Braun

Tag der mündlichen Prüfung:

Meinen Eltern und
meiner Familie gewidmet

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2006 bis März 2009 unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* und wurde zu Teilen am Organisch-Chemischen-Institut der *Ruprecht-Karls-Universität* Heidelberg sowie mehrheitlich am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der *Heinrich-Heine-Universität* Düsseldorf ausgeführt.



Erklärungen gemäß der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Ich erkläre hiermit, dass ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt bzw. die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Düsseldorf, im März 2008

Benjamin Willy

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert bzw. zur Publikation eingereicht oder durch Vorträge und Poster bei wissenschaftlichen Tagungen präsentiert:

Publikationen in Fachzeitschriften

- [1] B. Willy, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2008**, 293-303. "Novel microwave-assisted one-pot synthesis of isoxazoles by a three-component coupling-cycloaddition sequence"
- [2] B. Willy, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4157-4168. "Regioselective Three-Component Synthesis of Highly Fluorescent 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles"
- [3] B. Willy, T. Dallos, F. Rominger, J. Schönhaber, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4796-4805. "Three-Component Synthesis of Cryo-Fluorescent 2,4-Disubstituted 3*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepines – Conformational Control of Emission Properties"
- [4] B. Willy, T. J. J. Müller, *ARKIVOC* **2008**, 195-208. "Consecutive multi-component syntheses of heterocycles via palladium-copper catalyzed generation of alkynones"
- [5] B. Willy, W. Frank, F. Rominger, T. J. J. Müller, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 942-949. "One-pot Three-Component Synthesis, Structure and Redox Properties of Ferrocenyl Isoxazoles"
- [6] B. Willy, T. J. J. Müller, *Synlett* **2009**, *Manuskript zur Publikation angenommen*. "A new consecutive three-component 4*H*-thiochromen-4-one synthesis by an one-pot coupling-addition-substitution (CAS) sequence"

Vorträge auf Fachtagungen

- [1] "Neuartige Kupplungs-Zykloadditions-Sequenzen ferrocenylhaltiger Bausteine im Ein-Topf-Verfahren", 5. *Ferrocentagung*, 25.-27.02.2007, Kaiserslautern, Deutschland.
- [2] "Microwave assisted regioselective three-component one-pot syntheses of nitrogen containing heterocycles", *4th Summer school medicinal chemistry*, 29.09.-01.10.2008, Regensburg, Deutschland.

Posterpräsentationen auf Fachtagungen

- [1] B. Willy, T. J. J. Müller "Novel One-Pot Three-Component-Coupling-Cyclisation Reactions", *Joint Workshop "Concepts and Advances in Modern Catalysis"*, 05.-06.05.2006, Heidelberg, Deutschland.
- [2] B. Willy, T. J. J. Müller "Neuartige Ein-Topf Drei-Komponenten-Kupplungs-Zyklisierungs-Reaktionen", *15. Vortragstagung der Liebig-Vereinigung für organische Chemie (ORCHEM 2006)*, 07.-09.09.2006, Bad Nauheim, Deutschland.
- [3] B. Willy, T. J. J. Müller "Neuartige Kupplungs-Zykloadditions-Sequenzen ferrocenylhaltiger Bausteine im Ein-Topf-Verfahren", *5. Ferrocentagung*, 25.-27.02.2007, Kaiserslautern, Deutschland.
- [4] B. Willy, T. J. J. Müller "Novel Microwave Assisted One-Pot Three-Component Coupling-Cyclization Reactions", *Heidelberg Forum of Molecular Catalysis (HFMC)*, 22.06.2007, Heidelberg, Deutschland.
- [5] B. Willy, T. J. J. Müller "Novel Microwave Assisted One-Pot Coupling-Cyclization Reactions", *2nd Symposium on Microwave Accelerated Synthesis (MAS 2007)*, 26.-28.09.2007, Düsseldorf, Deutschland. **Preis für das beste Poster.**
- [6] B. Willy, T. J. J. Müller "Microwave Assisted Regioselective Three-Component One-Pot Syntheses of Nitrogen Containing Heterocycles", *16. Vortragstagung der Liebig-Vereinigung für organische Chemie (ORCHEM 2008)*, 01.-03.09.2008, Weimar, Deutschland.
- [7] B. Willy, T. J. J. Müller "Microwave assisted regioselective three-component one-pot syntheses of nitrogen containing heterocycles", *4th Summerschool Medicinal Chemistry University of Regensburg*, 29.09-01.10.2008, Regensburg, Deutschland. **Preis für das beste Poster.**
- [8] B. Willy, T. J. J. Müller "Microwave assisted regioselective three-component one-pot syntheses of nitrogen and sulphur containing heterocycles", *10th Annual Florida Heterocyclic und Synthetic IUPAC-Sponsored Conference*, 08.-11.03.2009, Gainesville, Florida, USA.

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. *Thomas J. J. Müller* für die sehr interessante und innovative Themenstellung sowie die Betreuung dieser Arbeit. Die freundliche Arbeitsatmosphäre, sein stetes Interesse und seine Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. *M. Braun* danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens sowie für das Interesse an dieser Arbeit und die Teilnahme am Dissertationskolloquium.

Dr. *Adam Franz* und *Rene Severin* danke ich für die Durchsicht des Manuskripts dieser Arbeit. Des Weiteren danke ich meinen Laborkollegen Dr. *Adam Franz*, *Christian Muschelknautz*, *Jan Schönhaber* und *Marco Teiber* für die hilfreichen Diskussionen und die stets freundliche Laboratmosphäre. Den Mitgliedern des Arbeitskreises *Sarah Bay*, Dr. *Nadine Bucci*, *Rahime Cinar*, Dr. *Daniel D'Souza*, *Oliver Grotkopp*, *Martina Hauck*, *Claas Hundsdörfer*, *Paul Kühnel*, Dr. *Manuela Kummeter*, Dr. *Karin Memminger*, *Eugen Merkul*, *Kristina Pupovac*, Dr. *Sven Rotzoll*, *Jan Spitzley*, *Boris Tasch*, *Raluca Turdean*, *Dominik Urselmann* sowie Dr. *Stefan Beutner*, *Vera Foremny*, *Ute Köhler*, *Dagmar Koschel*, Dr. *Bernhard Mayer*, *Dagmar Riedl*, *Erik Schönstein* und *Heidi Webers* danke ich für die besonders nette Arbeitsatmosphäre.

Schließlich danke ich meinen zahlreichen Forschungspraktikanten, insbesondere *Mario Altendorfer* und *Patrick Bongen*, sowie meiner Bachelor-Studentin *Yanqing Ou* für die gelungene Zusammenarbeit und die präparative Unterstützung im Labor. Dr. *Adam Franz*, *Stefan Knecht* und *Jan Schönhaber* danke ich für die Hilfe bei quantenchemischen Fragestellungen sowie für die teilweise Durchführung der Berechnungen.

Den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des JungChemikerForums Düsseldorf danke ich für die freundliche Aufnahme sowie für die gelungene Zusammenarbeit.

Meinen Freunden und meiner Familie danke ich besonders für die Unterstützung während der gesamten Zeit meines Studiums. Danke dass Ihr ein Teil meines Lebens seid!

**I´m all in a sea of wonders. I doubt; I fear;
I think strange things which dare not confess to my own soul.
God keep me, if only for the sake of those dear to me!**

Bram Stoker, *Dracula*

**In the beginning the Universe was created. This has made a lot of people
very angry and has been widely regarded as a bad move.**

Douglas Adams, *The Hitchhiker´s Guide to the Galaxy*

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1	Summary	7
2	Einleitung und Aufgabenstellung	13
2.1	Einleitung	13
2.2	Aufgabenstellung	17
3	Allgemeiner Teil.....	19
3.1	Kenntnisstand und Literaturübersicht	19
3.1.1	Synthesen im Mikrowellenfeld - Historisches und Einsatzbereich	19
3.1.2	Physikalische Grundlagen und Geräteparameter der Mikrowellentechnik	21
3.1.3	Mikrowelleneffekte	31
3.1.4	Mikrowellengestützte Reaktionen in der Organischen Chemie	33
3.1.5	Alkinone als Schlüsselbausteine der Organischen Chemie.....	37
3.1.6	Umsetzung von Alkinonen mit Nukleophilen	41
3.1.7	Umsetzung von Alkinonen mit Binukleophilen	42
3.1.8	Umsetzung von Alkinonen in perizyklischen Reaktionen	45
3.2	Kupplungs-Zykloadditions-Sequenzen zur Darstellung neuartiger Isoxazole	51
3.2.1	Literaturübersicht Isoxazole	51
3.2.2	Synthese, Struktur und Eigenschaften der Nitriloxidvorstufen	54
3.2.3	Synthese der Isoxazole	57
3.2.4	Struktur und Eigenschaften der Isoxazole	61
3.3	Kupplungs-Zykloadditions-Sequenzen zur Darstellung Ferrocenylsubstituierte Isoxazole	71
3.3.1	Literaturübersicht zu bioorganometallischen Konjugaten	71
3.3.2	Synthese der ferrocenylsubstituierten Isoxazole	72
3.3.3	Eigenschaften und theoretische Betrachtungen der ferrocenylsubstituierten Isoxazole	74
3.4	Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Sequenzen zur Darstellung stark fluoreszenter Pyrazole	81
3.4.1	Literaturübersicht Pyrazole	81
3.4.2	Synthese der Pyrazole	84
3.4.3	Struktur und Eigenschaften der Pyrazole	88
3.4.4	Theoretische Betrachtungen der Pyrazole	97
3.5	Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Halogenierungs-Kupplungs-Sequenzen zur Darstellung .. von tetrasubstituierten Pyrazolen	100
3.5.1	Literaturübersicht dichtfunktionalisierter Pyrazole	100
3.5.2	Synthese, Struktur und Eigenschaften der halogenierten Pyrazole	101
3.5.3	Synthese, Struktur und Eigenschaften der gekuppelten Pyrazole	106
3.6	Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Sequenzen zur Darstellung kryofluoreszenter Benzodiazepine und Benzothiazepine	112
3.6.1	Literaturübersicht 1,5-Benzodiazepine	112
3.6.2	Synthese der 1,5-Benzodiazepine	114

3.6.3	Struktur und Eigenschaften der 1,5-Benzodiazepine	117
3.6.4	Theoretische Betrachtungen zu den 1,5-Benzodiazepinen	122
3.6.5	Synthese der Benzothiazepine	125
3.6.6	Struktur und Eigenschaften der Benzothiazepine.....	128
3.7	Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Sequenz zur Darstellung von 4-Aminochinolinen.....	131
3.7.1	Literaturübersicht Chinoline	131
3.7.2	Synthese der 4-Aminochinoline	136
3.7.3	Struktur und Eigenschaften der 4-Aminochinoline.....	138
3.7.4	Theoretische Betrachtungen der 4-Aminochinoline	141
3.8	Kupplungs-Additions-Zyklosubstitutions-Sequenzen (CASNAR) zur Darstellung diverser	
	Heterozyklenklassen	143
3.8.1	Literaturübersicht Thiochromenone	143
3.8.2	Synthese der Thiochromenone	148
3.8.3	Struktur und Eigenschaften der Thiochromenone	151
3.8.4	Synthese, Struktur und Eigenschaften der Thiopyranopyridinone	158
3.8.5	Synthese, Struktur und Eigenschaften der Thienothiopyranone	162
3.8.6	Synthese, Struktur und Eigenschaften der Benzothienothiopyranone	165
4	Schlussfolgerung und Ausblick	168
5	Experimenteller Teil	173
5.1	Angaben zur Analytik	173
5.2	Darstellung der Isoxazole	176
5.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift I zur Synthese der Arylaldoxime	176
5.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift II zur Synthese der Arylaldoxime	178
5.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Hydroximinoyl-chloride	179
5.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Isoxazole	183
5.2.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der ferrocenylsubstituierten Isoxazole	201
5.3	Darstellung der Pyrazole	208
5.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Pyrazole	208
5.4	Darstellung der tetrasubstituierten Pyrazole	225
5.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Halopyrazole	225
5.4.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der tetrasubstituierten Pyrazole	231
5.5	Darstellung der Benzodiazepine	239
5.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Benzodiazepine	239
5.6	Darstellung der Benzothiazepine	252
5.6.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Benzothiazepine	252
5.7	Darstellung der Chinoline	263
5.7.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Aminochinoline	263
5.8	Darstellung der Thiopyranone	271
5.8.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Thiochromenone	271
5.8.2	Darstellung der 4H-Thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-one	282
5.8.3	Darstellung der 4H-Thieno[2,3-b]thiopyran-4-one	288
5.8.4	Darstellung der 4H-Benzothieno[2,3-b]thiopyran-4-one	291

5.9	Anhang des Experimentellen Teils	295
5.9.1	Synteseversuch zur Darstellung eines Thiophens	295
5.9.2	Isolierte Alkinone	296
6	Molekülverzeichnis.....	303
7	Röntgenstrukturdaten.....	313
8	Literaturverzeichnis	341

Abkürzungsverzeichnis

[]	katalytische Mengen
Ac	<u>A</u> cetyl-Substituent
allg.	<u>a</u> llgemein(e)
AM1	<u>A</u> ustin <u>M</u> odel <u>1</u> , semi-empirische Rechenmethode
Äquiv.	<u>Ä</u> quivalente
Ar	<u>A</u> ryl
atm	<u>A</u> tmosphären
B3LYP	<u>B</u> ecke <u>D</u> rei-Parameter-Hybridfunktional, Korrelationsfunktional von <u>L</u> ee, <u>Y</u> ang und <u>P</u> arr
Boc	^t <u>B</u> utoxycarbonyl-Schutzgruppe
ⁿ Bu	ⁿ <u>B</u> utyl-Substituent
^t Bu	^t <u>B</u> utyl-Substituent
<i>n</i> -BuLi	ⁿ <u>B</u> utyl <u>l</u> ithium
Bz	<u>B</u> enzyl-Substituent
cm ⁻¹	Wellenzahlen
COSY	Nucleus/Nucleus- <u>C</u> orrelated <u>S</u> pectroscopy
Cp	<u>C</u> yclopentadienyl-Ligand
Cu ^I	Kupfer(I)-Spezies, in diesem Fall immer Kupfer(I)-iodid
d	Tag (<u>d</u> ay)
δ	chemischer Verschiebungswert in der NMR-Spektroskopie
Δ	Erwärmen der Reaktionslösung
DBU	1,8- <u>D</u> iazabicyklo[5.4.0] <u>u</u> ndec-7-en
DCB	<u>D</u> ichlor <u>b</u> enzol
DCTB	2-[(2 <i>E</i>)-3-(4- ^t Butylphenyl)-2-methylprop-2-enyliden]malononitril
DEPT	<u>D</u> istorsionless <u>E</u> nhancement by <u>P</u> olarization <u>T</u> ransfer
DFT	<u>D</u> ichtefunktional <u>t</u> heorie
DIPEA	<u>D</u> iisopropylethyl <u>a</u> min
DIT	Dithranol
DMA	<u>D</u> imethyl <u>a</u> cetamid
DME	<u>D</u> imethoxy <u>e</u> than
DMF	<u>D</u> imethyl <u>f</u> ormamid
DMSO	<u>D</u> imethyl <u>s</u> ulfoxid
DPA	<u>D</u> iphenyl <u>a</u> nthracen
<i>E</i>	Potential
<i>E</i> _{1/2}	Halbstufenpotential
EI	<u>E</u> lektronenstoßionisation (<u>E</u> lectron Impact <u>I</u> onization)

Abkürzungsverzeichnis

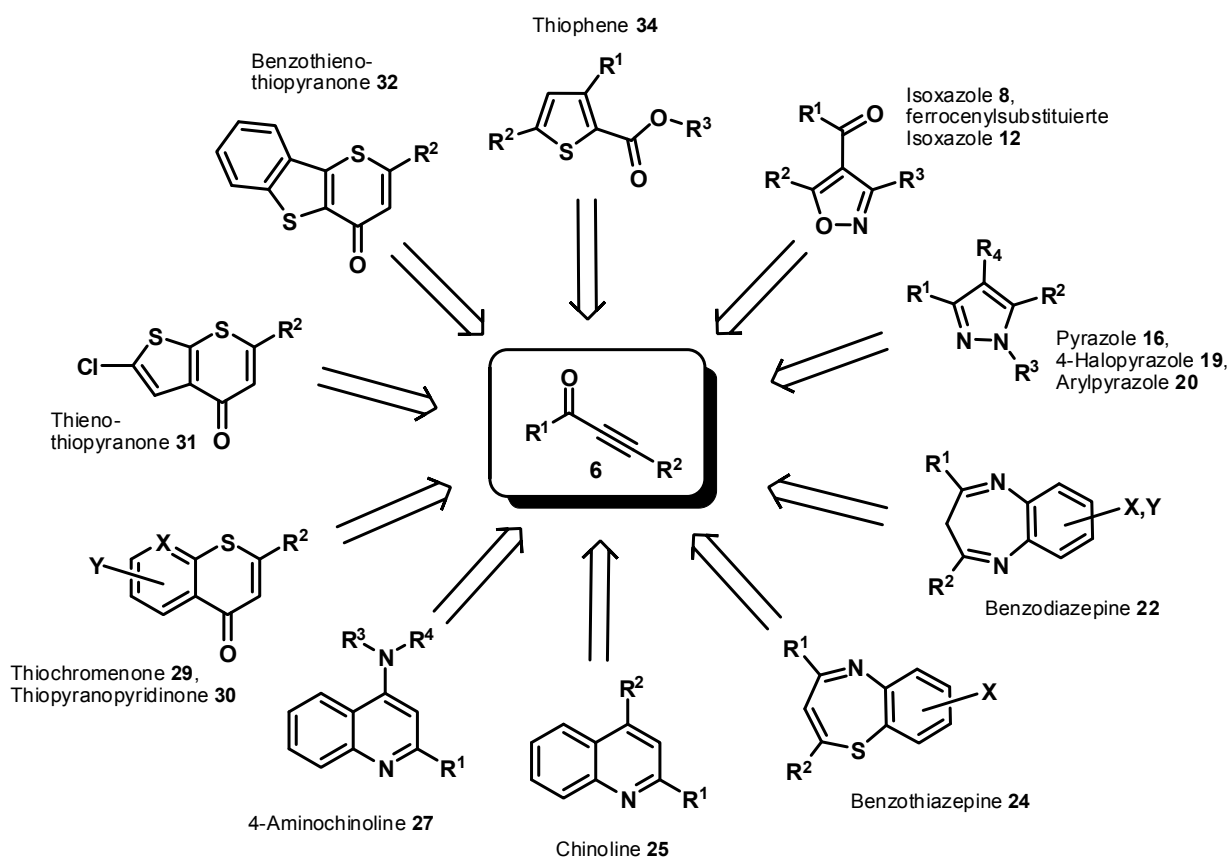
EA	<u>E</u> lementar <u>a</u> nalyse
Fc	<u>F</u> errocenyl-Substituent
g	<u>G</u> ramm
gef.	<u>g</u> efunden
GHz	<u>G</u> iga <u>H</u> ertz
h	Stunde (<u>h</u> our)
$h\nu$	Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlänge
Hal	<u>H</u> alogen-Substituent
Het	<u>H</u> etero
HMBC	<u>H</u> eteronuclear <u>M</u> ulti- <u>B</u> ond <u>C</u> onnectivity
HOMO	<u>H</u> ighest <u>O</u> ccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital
HSAB	<u>H</u> ard and <u>S</u> oft <u>A</u> cids and <u>B</u> ases
IR	<u>I</u> nfrarot
J	Kopplungskonstante
kat.	<u>k</u> atalytische Menge
LUMO	<u>L</u> owest <u>U</u> noccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital
MALDI	<u>M</u> atrix- <u>A</u> ssisted <u>L</u> aser <u>D</u> esorption/ <u>I</u> onization
min.	<u>M</u> inute
MM2	<u>M</u> olecular <u>M</u> echanics Version <u>2</u> , nach <i>Allinger</i> (1977)
MS	<u>M</u> assenspektrum
MW	<u>M</u> ikrowellenreaktor, <u>M</u> ikrowellenstrahlung
MCR	Multikomponentenreaktion (<u>m</u> ulti- <u>c</u> omponent <u>r</u> eaction)
NMR	<u>N</u> uclear <u>M</u> agnetic <u>R</u> esonance
MP2	<i>Møller-Plesset</i> Störungstheorie 2. Ordnung
n. b.	<u>n</u> icht <u>b</u> estimmt
n. i.	<u>n</u> icht <u>i</u> soliert
NOESY	<u>N</u> uclear <u>O</u> verhauser <u>E</u> nhancement <u>S</u> pectroscopy
Nr.	<u>N</u> ummer
OPE	<u>O</u> ligophenylene <u>t</u> hynylene
ORTEP	<u>O</u> ak <u>R</u> idge <u>T</u> hermal <u>E</u> llipsoid <u>P</u> lot
PA	<u>P</u> olyamid
PE	<u>P</u> oly <u>e</u> thylen
PEG	<u>P</u> oly <u>e</u> thylenglycol
Pd^0	In dieser Arbeit: aktive Katalysatorspezies gebildet aus $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$
PET	<u>P</u> ositronen- <u>E</u> missions- <u>T</u> omographie
Ph	<u>P</u> henyl-Substituent
PM3	<u>P</u> arameterized <u>M</u> odel <u>3</u> , semi-empirische Rechenmethode
PPE	<u>P</u> olyphenylene <u>t</u> hynylene

Abkürzungsverzeichnis

PS-BEMP	<u>P</u> olymer <u>s</u> upported 2- ^t <u>B</u> utylimino-2-di <u>e</u> thylamino-1,3-di <u>m</u> ethylperhydro-1,2,3-diazaphosphorine
PTFE	<u>P</u> oly <u>t</u> etra <u>f</u> luore <u>t</u> hylene
PVC	<u>P</u> oly <u>v</u> inyl <u>c</u> hlorid
RCM	Ringschlussmetathese (ring <u>c</u> losing <u>m</u> etathesis)
Rfl.	Rühren bei Siedetemperatur unter <u>R</u> ück <u>f</u> luss
r.t.	<u>r</u> oom <u>t</u> emperature
RT	<u>R</u> aum <u>t</u> emperatur
Sdp.	<u>S</u> iede <u>p</u> unkt
sek.	<u>s</u> ekundär
t	Zeit (<u>t</u> ime)
TBAF	<u>T</u> etra <u>b</u> utylammonium <u>f</u> luorid
TBDMSCI	<i>tert</i> - <u>B</u> utyl <u>d</u> imethylsilylchlorid
TEA	<u>T</u> riethylamin
TFA	Trifluoressigsäure (<u>t</u> ri <u>f</u> luoro <u>a</u> cetic acid)
TFAA	<u>T</u> ri <u>f</u> luoroessigsäure <u>a</u> nhydrid
THF	<u>T</u> etra <u>h</u> ydro <u>f</u> uran
THP	<u>T</u> etra <u>h</u> ydro <u>p</u> yran-Schutzgruppe
TMG	1,1,3,3- <u>T</u> etra <u>m</u> ethylguanidin
TMS	<u>T</u> ri <u>m</u> ethylsilyl-Gruppe
TMSA	<u>T</u> ri <u>m</u> ethylsilyl <u>a</u> cetylen
UV	<u>U</u> ltraviolett
Z	Anzahl der Atome in einer Elementarzelle

1 Zusammenfassung

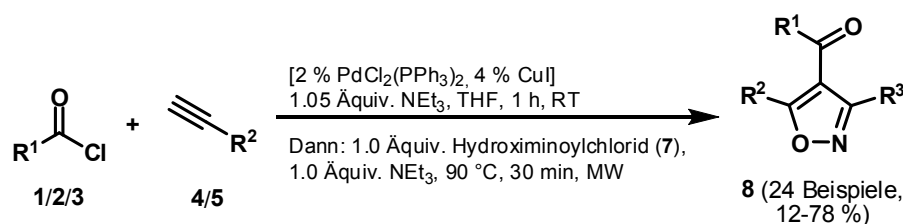
In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen neue mikrowellengestützte Ein-Topf Multikomponentenreaktionen zur Darstellung unterschiedlichster stickstoff- und schwefelhaltiger Heterozyklenklassen zu entwickeln. Methodisch beruhen alle vorgestellten Sequenzen darauf, dass sie Alkinone als gemeinsame, zentrale Syntheseintermediate nutzen (Schema 1).



Schema 1: Alkinone als Bausteine in der Heterozyklensynthese.

Die *Sonogashira*-Alkinylierung, eine palladium- und kupferkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion, von Säurechloriden **1/2/3** mit terminalen Alkinen **4/5** stellt einen schnellen, milden und zugleich effizienten Zugang zu Alkinonen **6** dar. Diese werden häufig als Synthesebaustein mit drei Kohlenstoffatomen in der Organischen Chemie eingesetzt und stellen Syntheseäquivalente zu 1,3-Dicarbonylverbindungen dar. Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen ist eine große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen gegeben. Einzig, freie Hydroxyl- und Aminofunktionalitäten müssen vor der Reaktion geschützt werden. Arbeitet man in THF als Lösemittel und verwendet nur ein Äquivalent an Aminbase zum Binden des bei der Reaktion entstehenden Chlorwasserstoffs, so ist nach erfolgter Kreuzkupplungsreaktion das resultierende Reaktionsmedium im Wesentlichen pH-neutral. Dies eröffnet die Möglichkeit den pH-Wert für die nachfolgende Reaktionen variieren zu können.

Im Sinne einer Drei-Komponenten-Reaktion war es im Anschluss möglich, die gebildeten Alkinone **6** mit Nitriloxiden, 1,3-Dipole des Propargyltyps, welche durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus den entsprechenden Hydroximinoylchloriden **7** gebildet werden können, zur Reaktion zu bringen. Es konnte gezeigt werden, dass sich in dieser mikrowellengestützten Sequenz selektiv nur eines der beiden möglichen Regioisomere der Isoxazole **8** gebildet hat. Mit dieser Methode war es im Rahmen dieser Arbeit möglich eine breite Palette an aliphatischen sowie (hetero)aromatischen Substraten zu einer großen Vielfalt an Zykoadditionsprodukten in guten bis sehr guten Ausbeuten umzusetzen (Schema 2).

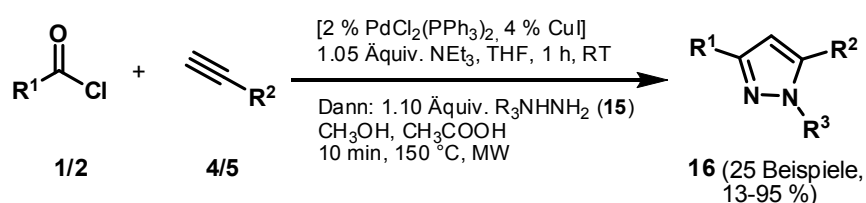


Schema 2: Drei-Komponenten Ein-Topf-Synthese zur Darstellung hochsubstituierter Isoxazole **8**.

Die benötigten Hydroximinoylchloride **7** wurden durch Chlorierung der entsprechenden aromatischen Aldoxime **9** mit *N*-Chlorsuccinimid **10a** dargestellt. Die Aldoxime **9** konnten durch Umsetzung von Aldehyden **11** mit Hydroxylaminhydrochlorid gewonnen werden. Um Reichweite und Limitierungen der Isoxazolsynthese zu testen wurden verschiedene ferrocenylsubstituierte Isoxazole **12** synthetisiert und charakterisiert.

Die elektrochemischen Untersuchungen ergaben, dass die Verbindungen zum einen reversibel oxidiert werden können, wobei die Anzahl der Redoxvorgänge mit der Zahl der Redoxseinheiten im Molekül korreliert. Zum anderen sind die Redoxpotentiale im Vergleich zu Ferrocen anodisch verschoben. Als Nebenprodukte dieser Reaktionssequenzen konnten Nitriloxiddimere **13** sowie in einigen Fällen ein stark emittierendes Anthracenderivat **14** isoliert werden.

Die Bildung von Alkinonen **6** erlaubte zudem über eine Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Sequenz mit einem Hydrazin **15** den regioselektiven Zugang zu trisubstituierten Pyrazolen **16**. Diese ebenfalls mikrowellengestützte Multikomponentenreaktion ergab die gewünschten Pyrazole **16** in guten bis exzellenten Ausbeuten als zumeist hellgelbe Feststoffe (Schema 3).

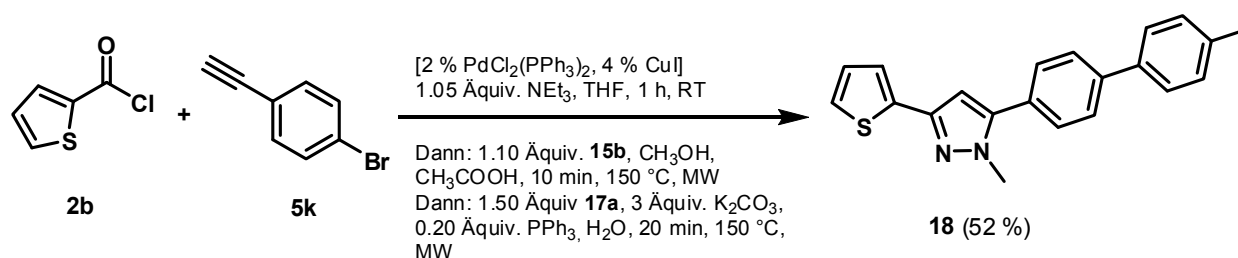


Schema 3: Konsekutive Synthesesequenz zur Darstellung trisubstituierter Pyrazole **16**.

Die Toleranz für eine Vielzahl an funktionellen Gruppen sowohl in der Säurechlorid- **1/2**, der Alkin- **4/5** als auch bei der Hydrazinkomponente **15** ermöglichte es maßgeschneiderte Chromophore aufzubauen, die interessante Materialeigenschaften aufweisen. Die Pyrazole **16** besitzen im Festkörper wie in Lösung eine intensive Fluoreszenz im blauen bis hin zum grünen Spektralbereich mit großen *Stokes*-Verschiebungen ($4200\text{--}12300\text{ cm}^{-1}$) bei gleichzeitig hohen Quantenausbeuten von bis zu 74 %.

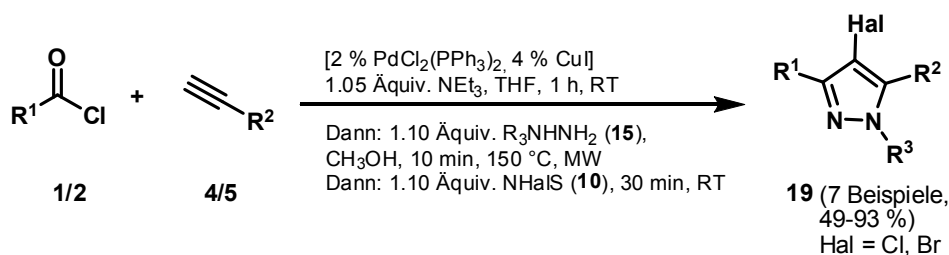
Die großen *Stokes*-Verschiebungen weisen auf eine signifikante Geometrieänderung der Moleküle beim Übergang vom Grundzustand in den angeregten Zustand hin. Der Einsatz von Mikrowellenstrahlung als Energiequelle führte zu einer Reduktion der Reaktionszeit auf nur noch 10 min. Das Kontrollexperiment im Ölbad ergab erst nach drei Tagen Reaktionszeit ähnliche Ausbeuten.

An einem Beispiel konnte innerhalb der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass das Katalysatorsystem auch nach der Bildung der Pyrazole **16** noch aktiv ist. Aus diesem Grund wurde das Pyrazol **16i** in einer *Suzuki*-Reaktion *in situ* mit Tolyboronsäure **17a** zum entsprechenden Biphenylpyrazol **18** umgesetzt (Schema 4). Die Verlängerung des Systems zum Biphenyl führt zu einer Steigerung der Fluoreszenzquantenausbeute von kleiner 1 % auf 50 %.



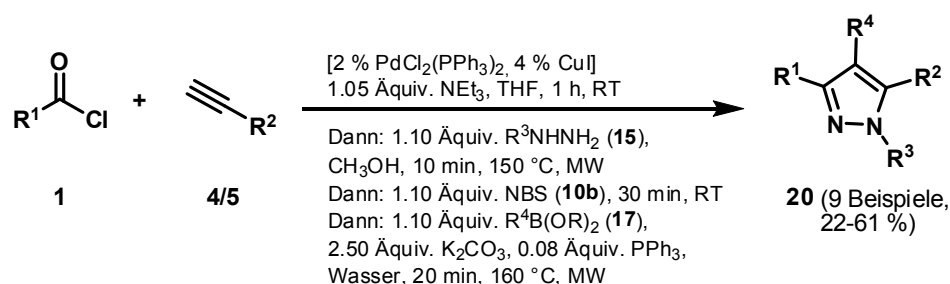
Schema 4: Suzuki-Kupplung zum Biphenylsystem **18** im Ein-Topf-Verfahren.

Um den Substitutionsgrad der Pyrazole **16** zu erhöhen, wurden diese mit *N*-Halogensuccinimiden **8** an 4-Position halogeniert. Hierzu wurde die Reaktionslösung nach der Bildung der Pyrazole **16** ohne Aufarbeitung mit den *N*-Halogensuccinimiden **8** versetzt und 30 min lang bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Die so erhaltenen 4-Halopyrazole **19** konnten in guten bis exzellenten Ausbeuten in Form hellgelber Feststoffe erhalten werden (Schema 5).



Schema 5: Bildung verschiedener 4-Halopyrazole **19** im Ein-Topf-Verfahren.

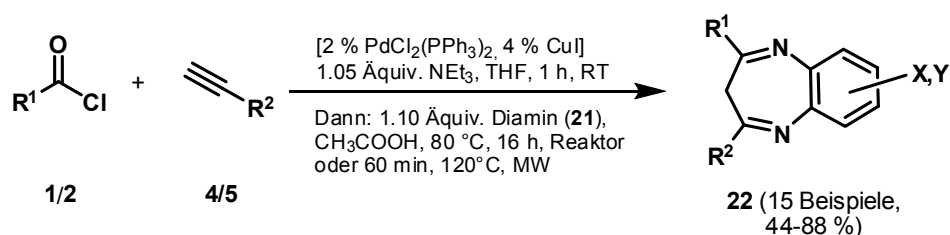
4-Halopyrazole **19** stellen ihrerseits wertvolle Synthesebausteine dar. So war es zum ersten Mal möglich die bromierten Vertreter *in situ* mit dem noch in der Reaktionslösung vorhanden aktiven Katalysatorsystem, in einer mikrowellengestützten *Suzuki*-Kreuzkupplung umzusetzen. Die so erhaltenen tetrasubstituierten Pyrazole **20** konnten in dieser Pseudo-5-Komponenten-Ein-Topf-Kupplungs-Additions-Halogenierungs-Kupplungs-Sequenz in Ausbeuten von durchschnittlich 50 % erhalten werden. Berücksichtigt man, dass es sich um eine Konsektivreaktion mit insgesamt fünf Teilschritten handelt, liegt die theoretische Ausbeute pro Schritt bei 87 % (Schema 6).



Schema 6: Pseudo-5-Komponenten-Ein-Topf-Synthese zur Darstellung tetrasubstituierter Pyrazole **20**.

Auf Basis dieser neu entwickelten Multikomponentenreaktion gelang es, da Zwischenstufen nicht aufgearbeitet wurden, ausgehend von leicht zugänglichen Startmaterialien tetrasubstituierte Pyrazole **20** innerhalb eines halben Tages zu synthetisieren. Die elektronischen Eigenschaften der Verbindungen wurden mittels Absorptions- und Emissionsspektroskopie untersucht. Die gemessenen Werte etwa für die *Stokes*-Verschiebungen oder die Fluoreszenzquantenausbeuten übersteigen die Werte der Muttersysteme zum Teil beträchtlich. Weisen diese oft nur Werte um 10 % auf, so liegt die gemittelte Effizienz der Emission der Pyrazole **20** bei 45 %. Die *Stokes*-Verschiebungen betragen $\sim 14200 \text{ cm}^{-1}$.

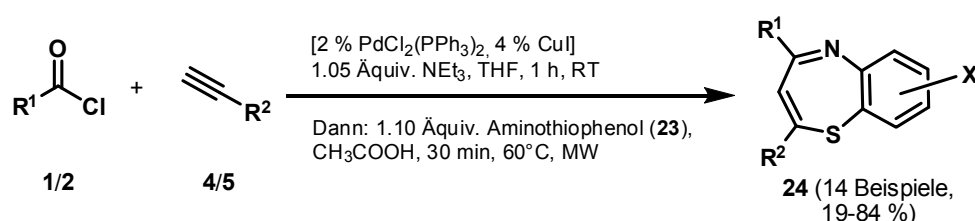
Durch das Verwenden verschiedener *ortho*-Phenylendiamine **21** anstelle von Hydrazinen **15** als Binukleophile konnte die Stoffklasse der 3*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine **22** zugänglich gemacht werden. Wiederum wurde zuerst basierend auf der *Sonogashira*-Reaktion intermediär ein Alkinon **6** gebildet. Dieses reagiert nun mit *ortho*-Phenylendiamin **21** im Sinne einer *Michael*-Additions-Zyklokondensations-Sequenz unter Wasserabspaltung zum entsprechenden 3*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepin **22** (Schema 7).



Schema 7: Benzodiazepinsynthese **22** ausgehend von einer *Sonogashira*-Kupplung.

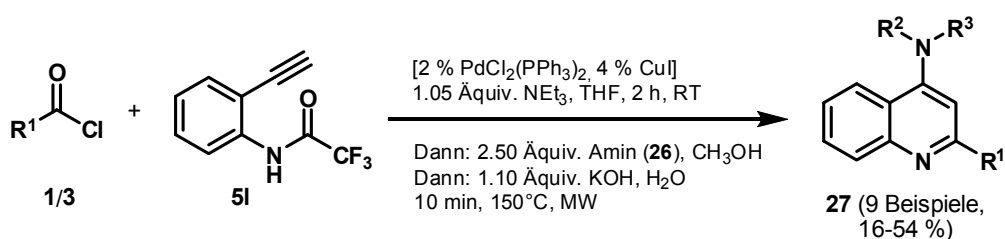
Bei den dargestellten 3*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepinen **22** handelt es sich oftmals um leuchtend gelbe Feststoffe mit ausgeprägter Festkörperfluoreszenz. In Lösung ist die Emission jedoch gelöscht. Mittels temperaturabhängiger NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass eine intramolekulare Konformationsänderung des Moleküls die Ursache hierfür ist. Bei Abkühlung einer Dichlormethanolösung der Verbindungen **22** auf unter -70 °C wird die Ringinversion soweit vermindert, dass das Phänomen der Kryofluoreszenz beobachtet werden konnte.

Ortho-Aminothiophenole **23** stellen den *ortho*-Phenylendiaminen **21** verwandte Binukleophile dar. Werden diese in die Reaktionssequenz eingebracht, kommt es zur Bildung von 2,4-disubstituierten Benzo[*b*][1,4]thiazepinen **24** (Schema 8). Es konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei um instabile Moleküle handelt. Nach Schwefeleextrusion kam es zur Bildung der entsprechenden 2,4-Diarylchinoline **25**.



Schema 8: 3-Komponenten Ein-Topf-Benzothiazepinsynthese **24**.

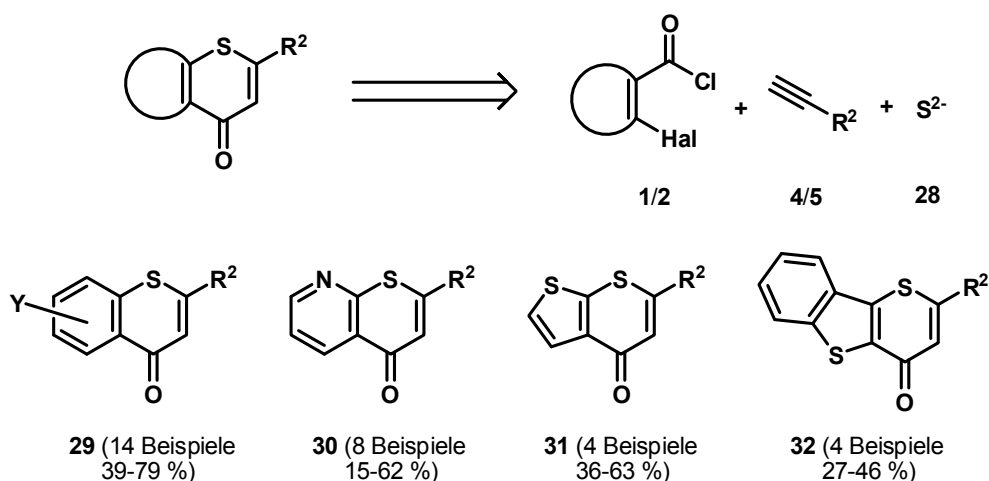
Ein anderer Weg zur Bildung von Chinolinen wurde mit der in Schema 9 gezeigten Reaktionsabfolge gewählt. Nach erfolgter Kreuzkupplungsreaktion zum Alkinon **6** kam es zur *Michael*-Addition eines Amins **26** an das ungesättigte System und der intermediären Ausbildung eines Enaminons. Das Entfernen der Trifluoracetatschutzgruppe bereitet den Weg zur Kondensation des Anilins mit der Ketogruppe zum Endprodukt. Die 4-Aminochinoline **27** konnten in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 9).



Schema 9: Bildung verschiedener 4-Aminochinoline **27** im Ein-Topf-Verfahren.

Abschließend wurde eine ganze Familie an schwefelhaltigen Heterozyklen auf Basis der Thiopyranone dargestellt. Die Synthese basiert jeweils auf derselben Reaktionssequenz. Ausgangsmaterialien sind ein *ortho*-halogentragendes (hetero)aromatisches Säurechlorid **1/2** und ein elektronenreiches terminales Alkin **4/5**. Nach erfolgter Alkinonbildung kommt es zum Angriff des Schwefelnukleophils, in diesem Fall Natriumsulfid **28**, an das α,β -ungesättigte System.

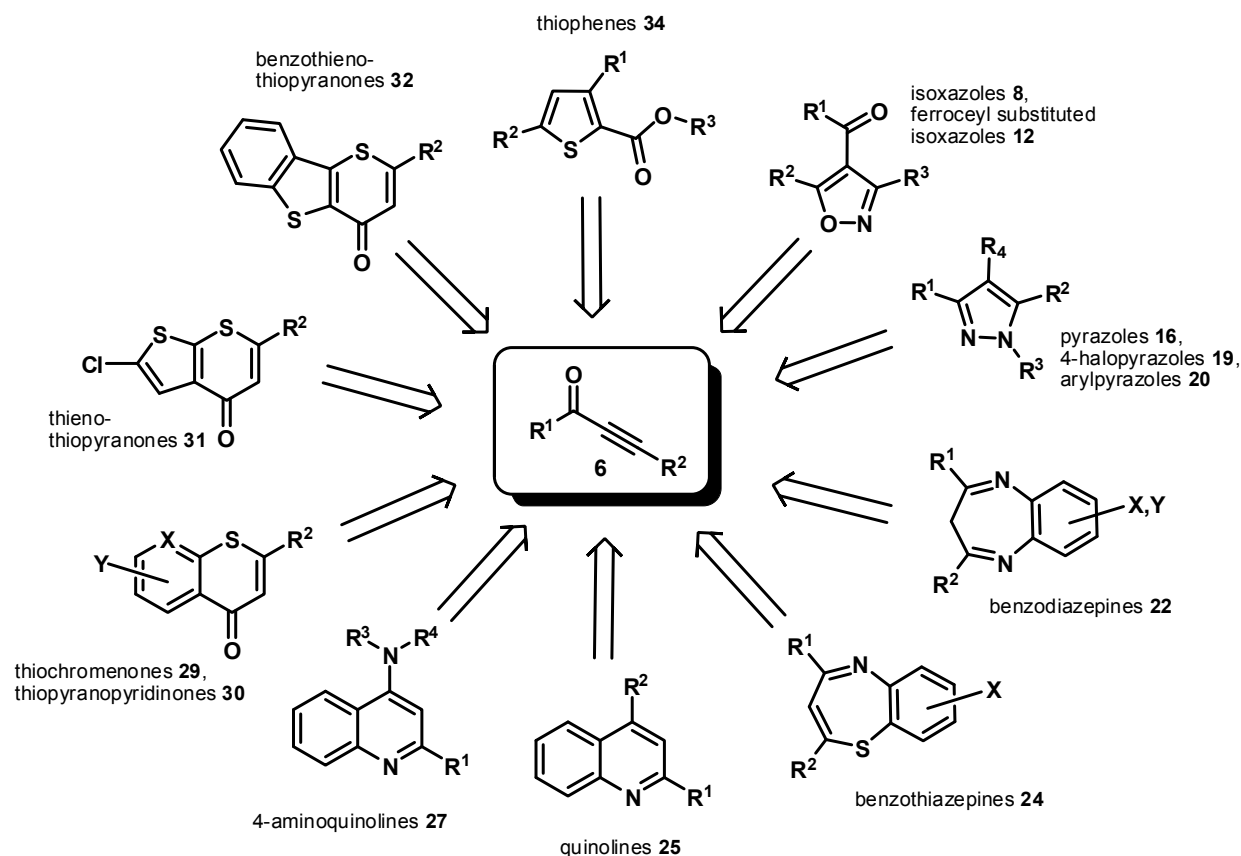
Abgeschlossen wird die Reaktionssequenz durch eine intramolekulare nukleophile aromatische Substitution, bei der das Schwefelatom das *ortho*-Halogenatom des ehemaligen Säurechlorids ersetzt. Mit Hilfe dieser konsekutiven Kupplungs-Additions-Substitutions-Sequenz konnten im Rahmen dieser Arbeit die zum überwiegenden Teil nicht literaturbekannten Thiochromenone **29**, 4*H*-Thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-one **30**, 4*H*-Thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one **31** sowie die 7*H*-Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]thiopyran-7-one **32** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden (Schema 10). Die Stoffklassen **31** und **32** konnten erstmalig synthetisiert werden.



Schema 10: Modularer Aufbau einer Heterozyklenfamilie mit Hilfe der kombinatorischen Chemie.

1 Summary

Within this work novel microwave assisted one-pot multi-component reaction sequences for the syntheses of nitrogen and sulphur containing heterocycles were developed. Methodologically all sequences are based upon alkynones as central building blocks (Scheme 1).

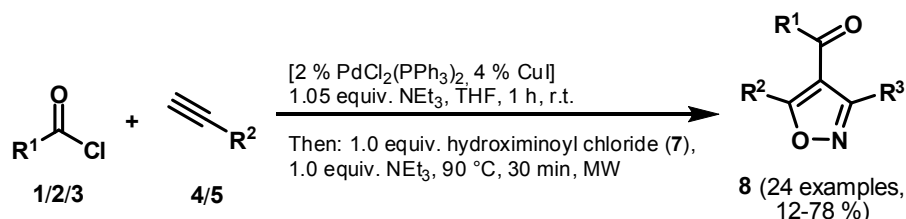


Scheme 1: Alkynones as building blocks in heterocyclic chemistry.

The *Sonogashira* reaction, a palladium- and copper catalyzed cross coupling reaction of acid chlorides **1/2/3** and terminal alkynes **4/5** represents a mild and efficient access to alkynones **6**. They are often used as three carbon building blocks in organic chemistry and are synthetic equivalents to 1,3-dicarbonyl compounds. Due to the mild reaction conditions a high tolerance of functional groups is given. Only free hydroxy and amino groups need to be protected prior to the reaction. Working in THF as a solvent and using only one equivalent of base as the hydrochloric acid scavenging agent, the reaction medium is almost *pH*-neutral after the cross coupling process. This enables a change of the *pH*-value for subsequent reaction steps.

Therefore in the sense of a one-pot three-component reaction the alkynones **6** were reacted with nitrile oxides, propargyl-type 1,3-dipoles. The dipoles were prepared *in situ* by dehydrochlorination of the corresponding hydroximinoyl chlorides **7** with a suitable base. It could be shown that in this microwave assisted sequence only one of the two possible regioisomers of the isoxazoles **8** was formed. With this procedure in hand it was possible to react a wide range

of aliphatic and (hetero)aromatic substrates to a variety of cycloaddition products in good to excellent yields (Scheme 2).

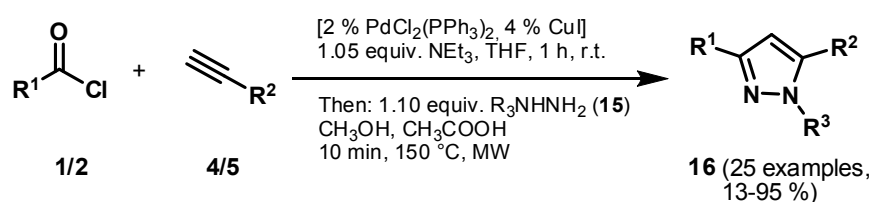


Scheme 2: Three-Component one pot reaction for the synthesis of highly substituted isoxazoles **8**.

The required hydroximinoyl chlorides **7** were synthesized by chlorination of the corresponding aromatic aldoximes **9** with *N*-chlorosuccinimide **10a**. The aldoximes **9** can be derived from aldehydes **11** which are reacted with hydroxylamine hydrochloride. To test scope and limitations of this sequence ferrocenyl substituted isoxazoles **12** were synthesized and characterized.

The electrochemical experiments revealed that the compounds can be reversibly oxidized. The number of reversible waves in the cyclic voltammograms correlates with the number of redoxsensitive moieties in the molecule. Redoxpotentials of the compounds are shifted anodically compared to ferrocene. As byproducts of these reactions nitrile oxide dimers **13** and in some cases highly fluorescent anthracene derivatives **14** could be isolated.

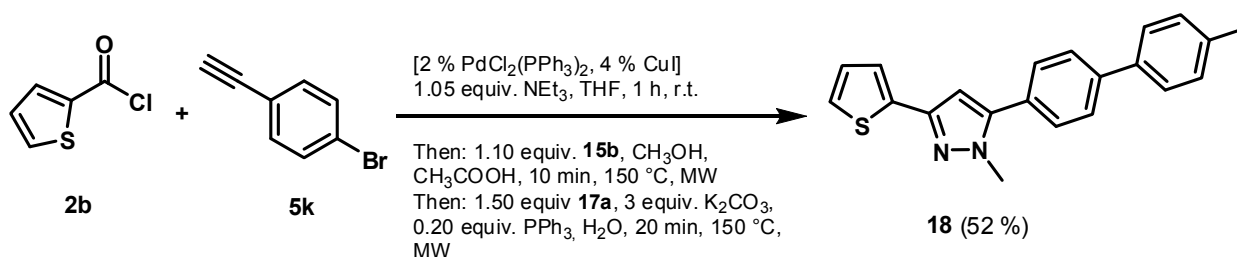
Moreover, by using hydrazines **15** as binucleophiles and following a coupling-addition-cyclocondensation pathway, the formation of alkynones **6** allows to synthesize trisubstituted pyrazoles **16** in a regioselective way. Again this microwave assisted reaction produced the desired compounds in good to excellent yields as light yellow solids (Scheme 3).



Scheme 3: Consecutive reaction sequence for the synthesis of trisubstituted pyrazoles **16**.

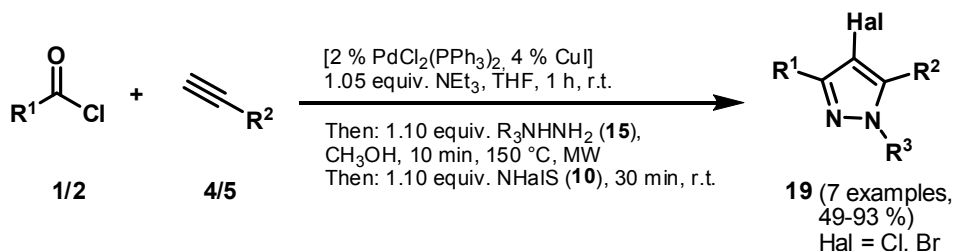
The functional group tolerance, not only with acid chlorides **1/2**, alkynes **4/5** as well as for the hydrazine component **15**, allows to synthesize tailor-made chromophores with interesting material properties. The pyrazoles **16** possess intense blue to green fluorescence, in solid state as in solution. Stokes shifts range from 4200 up to 12300 cm⁻¹ with measured quantum yields reaching up to 74 %. Large Stokes shifts indicate a significant change in geometry of the molecules upon excitation from the ground to the excited state. The use of microwaves as energy source leads to a reduction of the required reaction time down to 10 min. Performing the reaction in an oil bath, only after three days gives comparable yields.

It was possible to show, that the catalyst system is still intact after the formation of the pyrazoles **16**. Hence the intermediate pyrazole **16i** was addressed *in situ* in a *Suzuki* reaction with *p*-tolylboronic acid **17a** to form the biphenylic pyrazole **18** (Scheme 4). The elongation to a biphenylic system leads to an increase of the fluorescence quantum yield from below 1 % to 50 %.



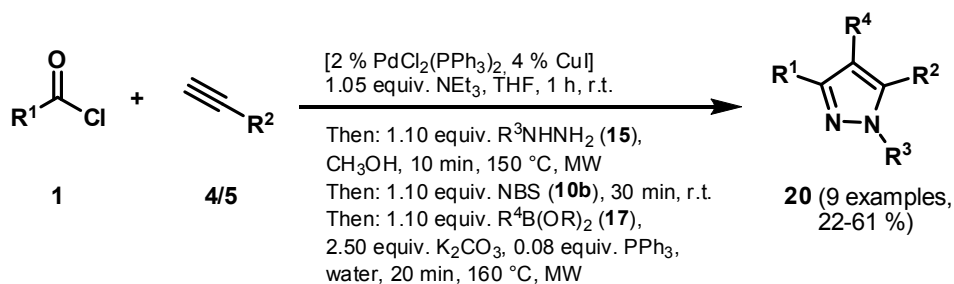
Scheme 4: Suzuki coupling to form the biphenylic system **18** in the sense of a one pot procedure.

To form highly functionalized compounds, pyrazoles **16** were halogenated in position 4 with *N*-halogen succinimides **8**. Hence, after formation of the pyrazoles **16** without isolation the reaction mixture *N*-halogen succinimides **8** were added and stirred for additional 30 min at ambient temperatures. The derived 4-halopyrazoles **19** could be isolated as light yellow solids in good to excellent yields (Scheme 5).



Scheme 5: One pot formation of 4-halopyrazoles **19**.

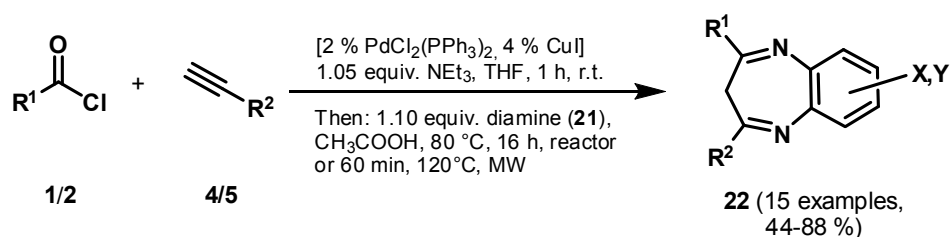
4-Halopyrazoles **19** constitute valuable building blocks. For the first time it was possible to address the brominated compounds *in situ* with the still active catalyst system in a microwave assisted *Suzuki* reaction. The tetrasubstituted pyrazoles **20** could be obtained in a pseudo 5-component reaction in an average yield of 50 %. Considering consecutive reaction sequence with overall five steps, the theoretical yield is about 87 % per step (Scheme 6).



Scheme 6: Pseudo-5-component one pot reaction for the synthesis of tetrasubstituted pyrazoles **20**.

On the basis of this novel multicomponent reaction it was possible to obtain these tetrasubstituted pyrazoles **20**, within six hours, starting with cheap and readily available compounds. The electronic properties of these compound were analyzed by absorption and emission spectroscopy. *Stokes* shifts and fluorescence quantum yields outnumber the values of the parental systems by far. The average efficiency of the fluorescence process of the pyrazoles **20** averages 45 % with *Stokes* shifts around 14200 cm⁻¹.

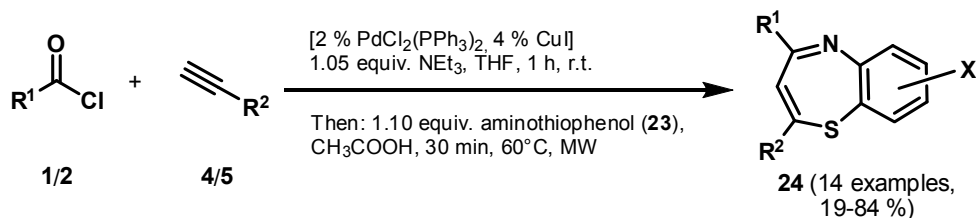
By use of *ortho*-phenylenediamines **21** instead of hydrazines **15** as binucleophiles 3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepines **22** are accessible. Again, based on the *Sonogashira* reaction alkynones **6** were formed intermediate. Subjected to *ortho*-phenylenediamines **21** in the sense of a one-pot *Michael*-addition-cyclocondensation sequence the corresponding 3*H*-benzo[*b*][1,4]-diazepines **22** were formed (Scheme 7).



Scheme 7: Benzodiazepine syntheses **22** based on a *Sonogashira* cross coupling.

The synthesized 3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepines **22** are often bright yellow solids with intense fluorescence in the solid state. However, fluorescence is essentially quenched in solution. Temperature dependent NMR spectroscopy revealed that this is caused by a conformational change of the molecule. While cooling a solution of **22** in dichloromethane below -70 °C this ringconversion is slowed down to such an extend that cryofluorescence can be observed.

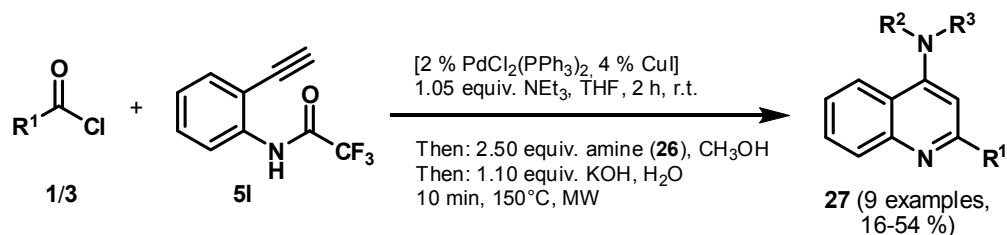
By submission of *ortho*-aminothiophenol **23** disubstituted benzo[*b*][1,4]thiazepinens **24** are synthesized (Scheme 8). It could be demonstrated that these compounds are not stable. After extrusion of elemental sulphur the corresponding 2,4-diarylquinolines **25** are formed.



Scheme 8: 3-Component one pot benzothiazepine syntheses **24**.

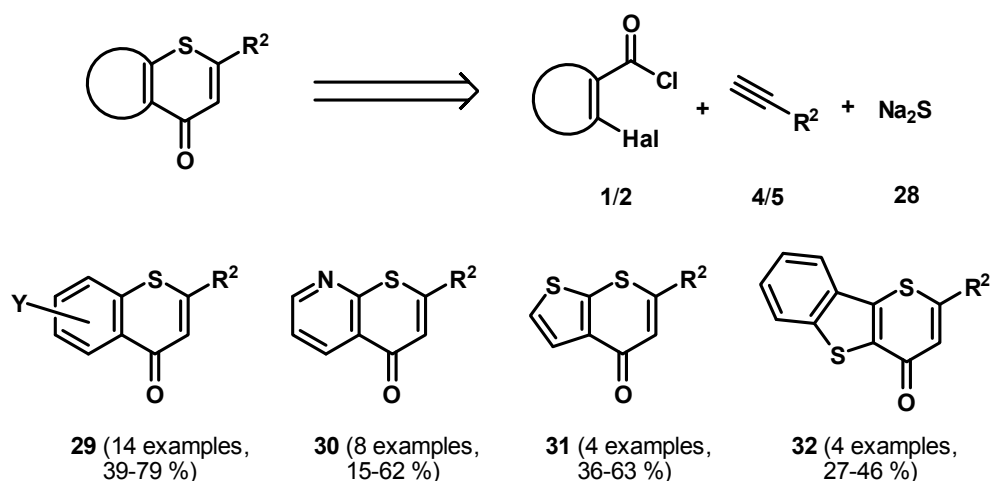
Another way of synthesizing quinolines is shown in Scheme 9. After cross coupling to the alkynone **6** *Michael* addition of an amine **26** to the unsaturated system occurs and an enaminone is formed. Cleavage of the trifluoroacetate protecting group gives way to the

condensation of the aniline and the carbonyl group to the desired product. 4-Aminoquinolines **27** could be obtained in moderate to good yields (Scheme 9).



Scheme 9: Formation of 4-Aminoquinolines **27** in the sense of an one pot procedure.

Finally, a whole family of sulphur containing heterocycles containing a thiopyranone core moiety was synthesized. All syntheses are based on the same mechanistic rationale. Starting materials are *ortho* halogenated (hetero)aromatic acid chlorides **1/2** and electron rich terminal alkynes **4/5**. After alkynone formation sodium sulphide **28** attacks the α,β -unsaturated system. The sequence is completed by an intramolecular aromatic nucleophilic substitution, whereas the sulphur atom replaces the *ortho*-halogen atom of the former acid chloride. By means of this consecutive coupling-addition-substitution-sequence hitherto unknown thiochromenones **29**, 4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-ones **30**, 4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones **31**, as well as 7*H*-benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]thiopyran-7-ones **32** could be obtained in moderate to very good yields (Scheme 10).



Scheme 10: Modular assembly of heterocycle families by means of combinatorial chemistry.

2 Einleitung und Aufgabenstellung

2.1 Einleitung

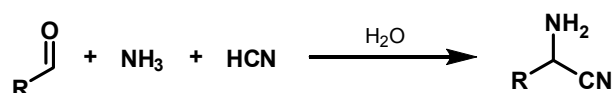
Das 21. Jahrhundert ist gekennzeichnet durch zunehmende Globalisierung, Wachstum und technischen Fortschritt in vielen Lebensbereichen. Ein steigender Lebensstandard der Bevölkerung erfordert in zunehmendem Maße die Erforschung neuer medizinischer Wirkstoffe, die Erschließung alternativer, umweltfreundlicher Energiequellen, sowie die Entwicklung neuartiger Materialien. In diesem Zusammenhang spielt die Optimierung von Produktionsprozessen mit Blick auf ökologische und ökonomische Gesichtspunkte eine erhebliche Rolle. Der Faktor „Zeit“ ist möglichst gering zu halten, um ein ausgewogenes Kosten-Nutzen-Verhältnis zu erzielen. So hat die Automatisierung in der chemischen Industrie bereits Einzug gehalten. Auch im Bereich der chemischen Forschung an Instituten und Universitäten erlaubt die technische Weiterentwicklung der Arbeitsgeräte im Labor ein sichereres und schnelleres Arbeiten. Zudem werden Synthesemethoden und -ergebnisse durch genauere Mess- und Analysemethoden besser reproduzier- und optimierbar. Eine wichtige technische Entwicklung stellt in diesem Zusammenhang der Einsatz von Mikrowellengeräten in der organischen Synthese dar. Mit ihrer Hilfe können Reaktionszeiten zum Teil drastisch verkürzt werden.

Der stetig steigende Bedarf an schnellen Synthesen funktionaler und biologisch aktiver Moleküle hat synthetisch arbeitende Chemiker veranlasst Synthesestrategien zu erforschen und zu entwickeln, welche die fundamentalen Prinzipien von Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit miteinander vereinen. Neben Kriterien wie Chemo-, Regio-, und Stereoselektivität müssen heutzutage auch ökonomische und ökologische Faktoren in weit größerem Maße berücksichtigt werden als noch vor wenigen Jahrzehnten. Die intellektuelle Herausforderung, sowohl in der Wissenschaft als auch der Industrie, liegt nun darin kurze und präzise sowie konzeptionell neuartige Syntheserouten zu entwickeln. Seit Beginn der 1990er Jahre hat das Konzept der Multikomponentenreaktionen (MCR, multi-component reactions) die wissenschaftlichen Forschungsbemühungen stark beeinflusst.^{1,2} Insbesondere diversitätsorientierte Synthesen stellen Herausforderungen sowohl an die Effizienz als auch an das Reaktionsdesign dar.³

So genannte Ein-Topf-Reaktionen⁴ bieten hierfür die besten Voraussetzungen. Durch minimalen Arbeitsaufwand und geringen Ressourcenverbrauch lassen sich aus zumeist einfachen und leicht zugänglichen und daher kostengünstigen Bausteinen in relativ kurzer Zeit wertvolle und synthetisch anspruchsvolle Moleküle aufbauen. Die Vorteile von Reaktionssequenzen im Ein-Topf-Verfahren liegen auf der Hand, da sich Arbeitsschritte, die der Isolierung von Zwischenstufen dienen, erübrigen. Zielmoleküle sind somit verglichen zur konventionellen Synthese nach einem einzigen Reinigungsschritt und oft in höheren Ausbeuten zugänglich.

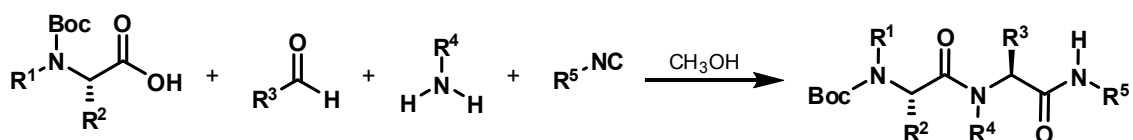
Der Terminus Ein-Topf-Reaktionen wird als Überbegriff für Domino-, Mehrkomponenten- und Konsekutivreaktionen verwendet.⁵ Als Konsekutivreaktionen bezeichnet man nun Sequenzen, in denen die Reaktanden sukzessiv zugegeben werden, sobald der vorhergehende Syntheseschritt vollständig abgelaufen ist.⁶

Das Prinzip der Multikomponentenreaktion ist nicht neu. Bereits im 19. Jahrhundert entstanden die ersten Vertreter dieser Synthesen. Das wohl älteste Beispiel einer MCR stellt die *Strecker-Synthese* von 1850 dar.⁷ Bei dieser Umsetzung handelt es sich um die Kondensation eines Aldehyds mit Ammoniak unter Bildung eines Imins, welches dann von Blausäure abgefangen wird und zur Bildung von α -Aminonitrilen führt (Schema 11).



Schema 11: Strecker-Synthese von α -Aminonitrilen.

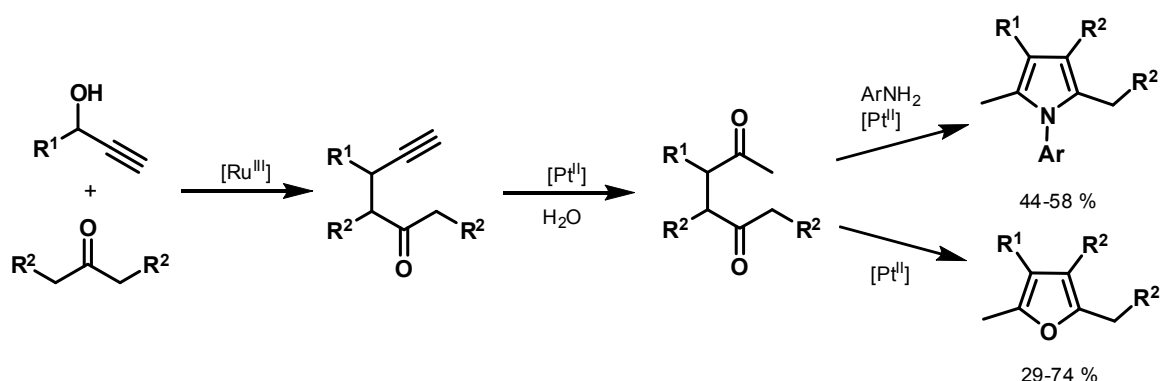
Weitere frühe Beispiele sind die Dihydropyridinsynthese nach *Hantzsch*⁸ und die *Mannich-Reaktion*.⁹ Die 1959 erstmals beschriebene *Ugi-Vierkomponentenreaktion* ist jedoch die am besten untersuchte und am häufigsten verwendete Mehrkomponentenreaktion.¹⁰ In der *Ugi-Vierkomponenten-Reaktion* reagiert eine Carbonylverbindung, gewöhnlich ein Aldehyd, mit einem Amin, einem Isocyanid und einer Carbonsäure - oder auch einem Alkohol - zu Peptidderivaten. Prinzipiell können zwar alle vier Ausgangsverbindungen chiral sein, aber mit chiralen Isocyaniden konnten bislang keinerlei Diastereoselektivität erzielt werden (Schema 12).



Schema 12: Diastereoselektive *Ugi-Vierkomponenten-Reaktion* unter Bildung eines Dipeptids.

Viele heterozyklische Verbindungen sind potente Wirkstoffe und daher für die Bereiche Pharma und Pflanzenschutz Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen.¹¹ Folglich ist es wichtig, heterozyklische Ringsysteme durch einfache Synthesestrategien rasch aufzubauen. Um eine breite Anwendung zu gewährleisten sollten diese aber genug Flexibilität bei der Wahl der Substituenten zulassen. Die Einführung von modernen und effizienten Übergangsmetallkatalysatoren hat sowohl einen maßgeblichen Einfluss auf alt bewährte Heterozyklensynthesen¹² genommen als auch auf die Synthese komplexer Architekturen wie Naturstoffe, da reaktive Funktionalitäten in elementaren metallorganischen Reaktionsschritten bereitgestellt werden können.¹³ Multikomponentenreaktionen in Kombination mit Erwärmen durch Mikrowellenbestrahlung bieten somit die Möglichkeit auf schnellem und effizientem Wege komplexe Verbindungen zu synthetisieren.

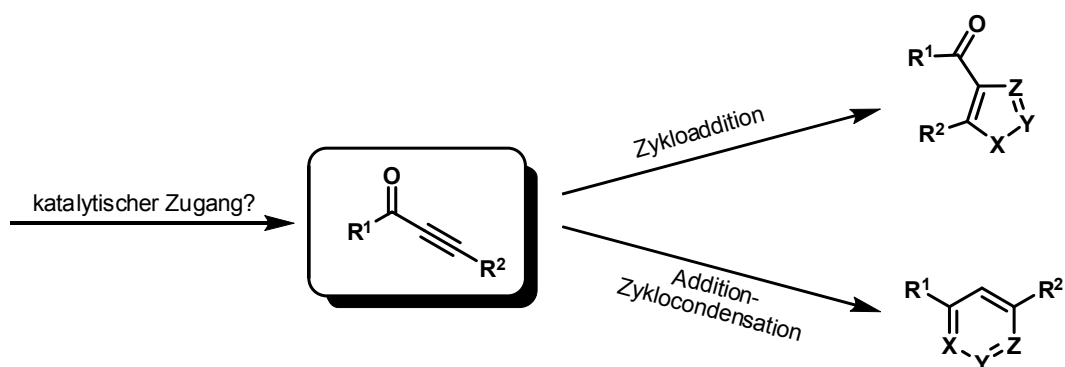
Obwohl bereits eine Vielzahl an Beispielen konsekutiver Reaktionen bekannt ist, beschränkt sich die Anzahl an Sequenzen, die mehrere Übergangsmetallkatalysierte Schritte beinhalten, auf einige wenige Beispiele. So kann die rutheniumkatalysierte Substitution eines Propargylalkohols durch verschiedene Heteroatom- und Kohlenstoffnukleophile mit einer anschließenden platin-katalysierten Furan- oder Pyrrolbildung kombiniert werden (Schema 13).¹⁴



Schema 13: Ruthenium- und platinkatalysierte Ein-Topf-Synthese von Furan- und Pyrrolderivaten.

In der klassischen Heterozyklenchemie werden fünf-, sechs- und siebengliedrige Ringsysteme ausgehend von reaktiven, bisfunktionalen Bausteinen mit drei Kohlenstoffatomen aufgebaut. Üblicherweise werden β -Ketocarbonylverbindungen verwendet. Alkinone können als deren Syntheseäquivalente aufgefasst werden.

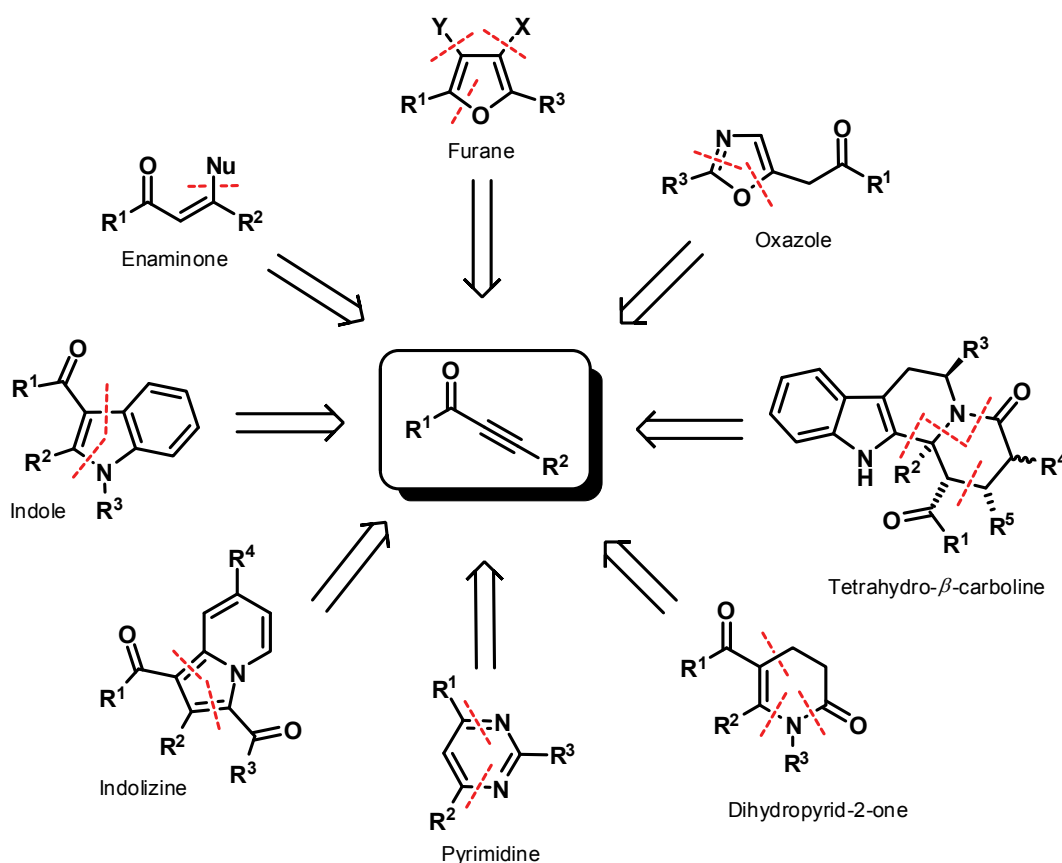
Diese Verbindungsklasse weist zwei elektrophile Zentren auf. Daher stellen Reaktionen mit Nukleophilen (*Michael*-Addition) und Binukleophilen (*Michael*-Additions-Zyklocondensations-Sequenz) die bedeutendsten Transformationen in der Alkinonchemie dar. Eine weitere Möglichkeit der Funktionalisierung ist die Einbindung in eine perizyklische Reaktion (Schema 14).



Schema 14: Alkinone als Bausteine mit drei Kohlenstoffatome in der Heterozyklensynthese.

Die *Sonogashira*-Kreuzkupplung ist die leistungsfähigste Alkinylierungsmethodik unter den katalytischen $C_{sp^2}-C_{sp}$ -knüpfenden Reaktionen.¹⁵ Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen, welche die *Sonogashira*-Reaktion auszeichnen und dem großen Spektrum an einsetzbaren Säurechloriden und terminalen Alkinen hat sich diese Reaktion bestens in MCR-Heterozyklensynthesen bewährt, die von den neu formierten Eninfunktionalitäten Gebrauch machen

Alkinone in ihrer Eigenschaft als Syntheseäquivalente für 1,3-Dicarbonylverbindungen sind im Arbeitskreis *Müller* Gegenstand aktueller Forschung (Schema 15).¹⁶ Bereits geleistete Vorarbeiten konnten zeigen, dass die für die Kupplung benötigten Menge an Aminbase auf ein Äquivalent verringert werden konnte.¹⁷ Hierdurch ist man bei der Reaktionsführung nicht mehr darauf beschränkt, dass nachfolgende Reaktionsschritte in einem basischen Reaktionsmedium ablaufen müssen.



Schema 15: MCR-Sequenzen auf Basis von Alkinonen.

Das große synthetische Potential dieses Ansatzes zeigt sich in der Synthese maritimer Naturstoffe und deren Analoga, die ausgehend von Alkinonen zugänglich gemacht werden konnten. Zahlreiche biologisch aktive Indolalkaloide wurden in den letzten Jahren aus marinen Organismen isoliert. Unter diesen stellen die 3-substituierten Indole eine Strukturklasse mit sehr hoher biologischer Aktivität dar. Der Substituent an der dritten Position des Indolringes ist oft ein weiterer heterozyklischer Ring (Abb. 1).¹⁸

Eine Klasse der Pyrimidylindolalkaloide sind die Meridianine, die aus einem im Südatlantik vorkommenden Manteltierchen (*Aplidium meridianum*) isoliert werden konnten (Abb. 1).¹⁹ Um die natürlichen Bestände zu schonen, wurden mehrere Vertreter synthetisch hergestellt und auf ihre pharmakologischen Eigenschaften hin untersucht.

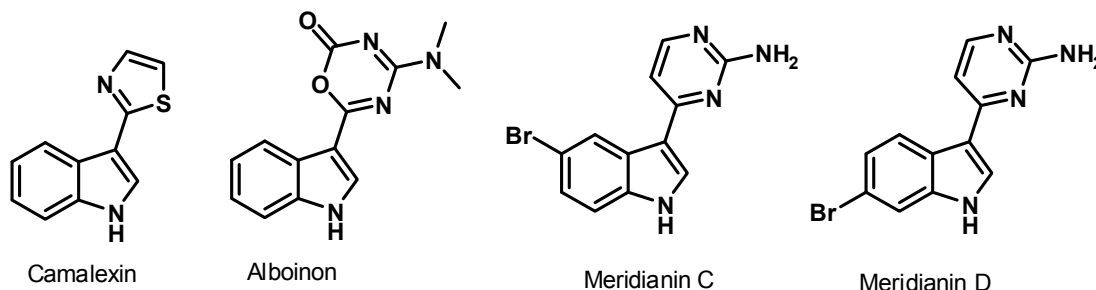


Abb. 1: Beispiele für Indolalkaloide mit hoher biologischer Aktivität.

Diese Alkaloide wirken cytotoxisch gegen einige Krebszelllinien und inhibieren verschiedene Proteinkinasen wie cyclinabhängige Kinasen (CDKs), Glykogen-Synthase-Kinase 3, nukleotidabhängige Kinasen und Caseinkinase 1. Meridianine dringen in die Zellen ein und beeinträchtigen die Aktivität der Kinasen, die für die Zellteilung und den Zelltod verantwortlich sind.²⁰

2.2 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, konsekutive Mehrkomponentenheterozyklensynthesen auf Basis der *Sonogashira*-Alkinon-Synthese zu entwickeln. Die in der Reaktionslösung bereits vorhandenen Katalysatoren der Alkinylierungsreaktion sollten des Weiteren genutzt werden, um im Sinne einer konsekutiven Reaktionssequenz entsprechend substituierte Heterozyklen in einer nun folgenden Kreuzkupplungsreaktion weiter zu funktionalisieren.

Mittels (3+2)-Zykloaddition von Nitriloxiden an die Dreifachbindung der intermediär erzeugten Alkinone sollten 3,4,5-trisubstituierter Isoxazole zugänglich gemacht werden. Durch Anbindung von Ferrocen an das heterozyklische Grundgerüst sollte eine redoxaktive Sonde in das Molekül eingeführt und die Substrate hinsichtlich ihrer elektronischen Eigenschaften mittels Cyclovoltammetrie untersucht werden. Diese Untersuchung sollte mit Hilfe von DFT-Rechnungen vervollständigt und überprüft werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit stellte die mikrowellenunterstützte Synthese verschieden substituierter Pyrazole dar. Die Einführung geeigneter funktioneller Gruppen sollte es ermöglichen Fluoreszenzfarbstoffe zu generieren, die in ihren spektralen Eigenschaften leicht beeinflussbar sind. Um einen besseren Einblick in die elektronischen Prozesse zu erhalten sollten die Verbindungen mittels Absorptions- und Emissionsspektroskopie untersucht werden. Wiederum sollten DFT-Berechnungen die experimentell gewonnen Daten belegen.

Um die Allgemeingültigkeit der Kupplungs-Zykloadditions-Sequenz zu unterstreichen sollten neben Hydrazinderivaten auch weitere Binukleophile wie *ortho*-Phenylendiamine sowie *ortho*-Aminothiophenole adressiert werden. Die Untersuchung der so erhaltenen Benzodiazepine und Benzothiazepine sollte auch unter dem Gesichtspunkt der Materialeigenschaften der Verbindungen geschehen.

Aufgrund ihrer potentiellen Bedeutung als Antimalariawirkstoffe sollten basierend auf der 1,4-Addition eines Amins an ein Alkinon 4-Aminochinoline in einer konsekutiven Ein-Topf-Sequenz zugänglich gemacht werden.

Durch die Entwicklung einer bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Kupplungs-Additions-Substitutions-Sequenz sollte ein Zugang zu einer Vielzahl an schwefelhaltigen Heterozyklen geschaffen und diese dann auf ihre elektronischen sowie ihre Materialeigenschaften hin untersucht werden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 *Kenntnisstand und Literaturübersicht*

3.1.1 **Synthesen im Mikrowellenfeld - Historisches und Einsatzbereich**

Ursprünglich während des Zweiten Weltkriegs parallel von den Deutschen und den Briten als Radaranlage zur Ortung von Schiffen und Flugzeugen entwickelt,²¹ fand die Mikrowelle schnell Verbreitung im Haushalt, da sie sich hervorragend für schnelles und bequemes Aufwärmen wasserhaltiger Speisen eignet.²²

Die Erfindung der Haushaltsmikrowelle geht auf den amerikanischen Ingenieur *Percy Lebaron Spencer* zurück. In den frühen 40er Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckte er durch einen Zufall bei Experimenten zur Radartechnik, die er für seinen Arbeitgeber, die amerikanische Raumfahrt- und Rüstungsfirma *Raytheon MFG Corporation* durchführte, eine Möglichkeit, Mikrowellenstrahlung zu nutzen.

Angeblich trug er bei dieser Arbeit eines Tages einen Schokoladenriegel in der Tasche, der schmolz. Daraufhin untersuchte er die Wirkung der Strahlung auf Popkornmais, welcher unter Bestrahlung mit elektromagnetischen Wellen im Mikrometerbereich aufplatzte. Ein dritter Versuch führte zur Explosion eines Hühnereis und eröffnete schließlich den Weg zum 1950 erteilten Patent einer „Method of Treating Foodstuffs“.²³

Erste Mikrowellengeräte wurden bereits in den 1940er Jahren von *Randall* und *Booth* an der Universität von Birmingham entwickelt.²⁴ 1954 kam mit *Radarange* die erste kommerzielle Mikrowelle mit einer Leistung von 1600 W auf den Markt. Ihr Name, der eher an militärische Anwendungen erinnert, vor allem aber ihr stattlicher Preis von US-\$ 3000 sowie ihre technischen Daten (Höhe 1.75 m, Masse 375 kg, Festanschluss für eine Wasserkühlung) verhinderten jedoch eine weite Verbreitung. Das änderte sich 1967 mit der ersten „echten“ Haushaltsmikrowelle. Zehn Jahre später besaß bereits jeder zweite US-Haushalt ein solches Gerät.²⁵

Auch in verschiedenen Bereichen der Industrie hat die Mikrowelle ihren festen Platz gefunden.²⁶ Beim industriellen Leimen können zum Beispiel kurze Verleimungszeiten durch Unterstützung des Trocknungsvorgangs der Leimstellen erreicht werden. Auch bei der Trocknung keramischer Bauteile, von Ziegelsteinen, Betonbauteilen oder in der Holzindustrie führt der Einsatz von Mikrowellengeräten zu erheblichen Zeiteinsparungen. Auch zum Aushärten von Gummi und zur Vulkanisation, zum Sintern von Aluminiumoxid sowie zur Abwasserbehandlung werden Mikrowellengeräte verwendet.

In der Lebensmittelindustrie wird mit ihrer Hilfe aufgetaut, gegart, getrocknet und pasteurisiert. Die Medizintechnik bedient sich der Technologie bei der Diathermie, bei der Vorwärmung von Blut, der Tumordetektion, der Trocknung von Kathetern und der Sterilisation von Geräten gegen Anthrax. Nicht zuletzt verwendet das Militär Mikrowellenstrahlung, nicht nur im Sinne der Radartechnik. Aber auch zum Töten von Labortieren sind Mikrowellengeräte entwickelt worden.²⁷

Nicht nur in der Industrie sondern auch in Forschungslaboratorien hat sich die Mikrowelle als Laborhilfsmittel etabliert.^{28,29} Eine Vielzahl chemischer Reaktionen kann unter Einsatz von Mikrowellenstrahlung mit höheren Ausbeuten in wesentlich kürzeren Reaktionszeiten durchgeführt werden, als dies unter traditioneller, thermischer Reaktionsführung möglich wäre.²⁸ Dank der Weiterentwicklung innerhalb der letzten Jahrzehnte wurde die Mikrowelle zu einer Alternative zum konventionellen Heizen mit einem Ölbad oder einer Heizhaube.³⁰

3.1.2 Physikalische Grundlagen und Geräteparameter der Mikrowellentechnik

Mikrowellenstrahlung liegt im elektromagnetischen Spektrum zwischen der Infrarotstrahlung und den ultrakurzen Radiowellen. Sie erstreckt sich innerhalb eines Wellenlängenbereichs von 1 mm bis zu 1 m. Ihre Frequenzen liegen daher in einem Bereich zwischen 300 GHz und 300 MHz (Abb. 2).³¹

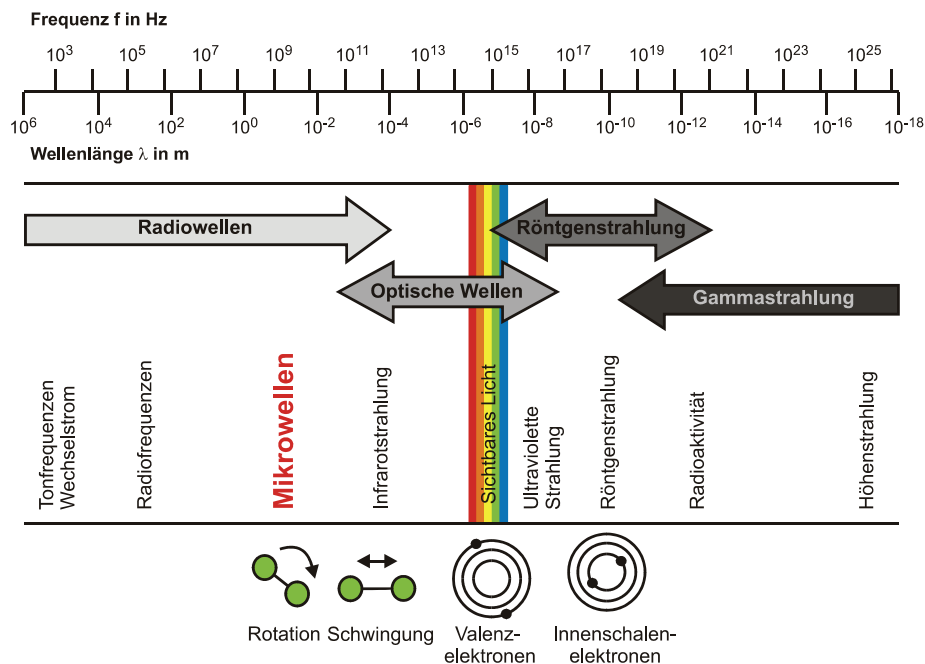


Abb. 2: Das elektromagnetische Spektrum und die verschiedenen Anregungen in Molekülen bei unterschiedlichen Wellenlängen.³²

Bei der Anwendung von Mikrowellenstrahlung ist darauf zu achten, dass Interferenzen mit anderweitig genutzten Frequenzen, zum Beispiel im Bereich der Telekommunikation, vermieden werden. Generell werden Mikrowellengeräte daher bei einer festen Frequenz von 2.45 GHz betrieben. In diesem Frequenzbereich wird lediglich die Rotation von Molekülen angeregt (Abb. 2). Können mit Wellenlängen von Röntgenstrahlung bis hin zu sichtbarem Licht Elektronen beeinflusst werden und mit Infrarotstrahlung immerhin noch Moleküle zum Schwingen angeregt werden, so ist die Energie der Mikrowellenphotonen lediglich in der Lage Rotationen anzuregen.

Sie ist mit 0.155 kJ/mol viel zu gering, um Bindungen im Molekül zu brechen. CC-Bindungsenergien zum Beispiel liegen bei ~350 kJ/mol. Das elektrische Feld ist jedoch in der Lage, eine Polarisation innerhalb des Materials hervorzurufen, was in folgendem Beispiel erörtert werden soll. In einem Plattenkondensator, an dem eine Spannung U anliegt, werden die positiven Ladungen eines Dielektrikums vom negativen Potential, und die negativen vom positiven Potential angezogen (Abb. 3).

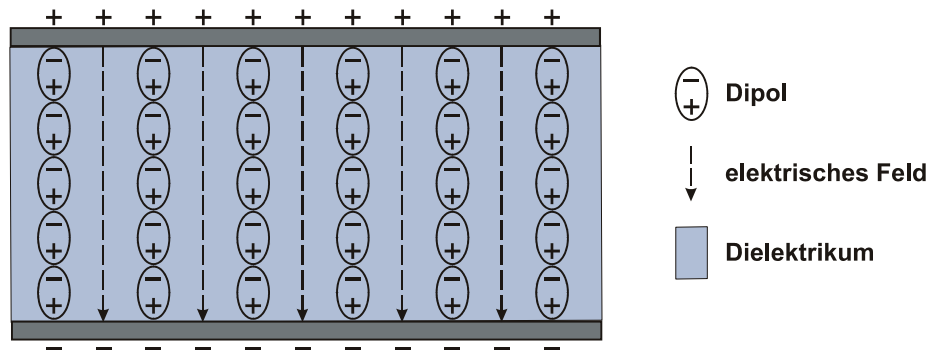


Abb. 3: Mit Dielektrikum gefüllter Plattenkondensator, zwischen dessen Platten sich nach Anlegen eines elektrischen Feldes Dipolketten ausrichten.³¹

In dieser Weise bilden sich Ladungen an den Oberflächen des Dielektrikums aus. Der Vorgang wird als dielektrische Polarisierung bezeichnet, wobei die Flächendichte der Ladungen die Polarisierung des Dielektrikums darstellt. In der Gasphase kann sich die Orientierung der Moleküle der permanenten Umpolung des angelegten Feldes ungehindert anpassen. In flüssiger oder gar in fester Phase hingegen kommt es zu Behinderungen durch andere Moleküle, sodass die Polarisierung der Moleküle der Umpolung des Feldes nicht mehr folgen kann. Die Rotations- und Schwingungsbewegung der Dipole sowie die Bewegung von Ionen und somit die Zunahme der Stöße in der Reaktionslösung resultiert in einer Erwärmung des Mediums durch Reibung.³³

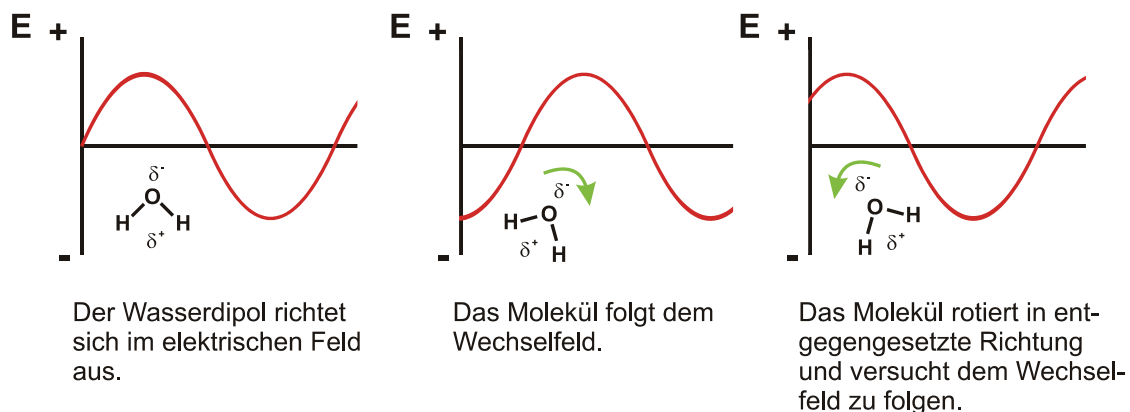


Abb. 4: Ausrichtung der Moleküle in der flüssigen Phase.^{32b}

In fester Phase, beispielsweise in Eis, ist die Hinderung durch das vorhandene Kristallgitter hingegen so stark, dass bei einer Frequenz von 2.45 GHz keine bzw. nur eine minimale Dipolausrichtung stattfinden kann. Der Eiswürfel schmilzt unter Einstrahlung eben genannter Frequenz nicht. Der Tauvorgang geschieht einzig über den dünnen Flüssigkeitsfilm an der Oberfläche. Sowohl freie Ionen als auch Dipolmomente innerhalb von Molekülen werden durch die elektrische Komponente des elektromagnetischen Feldes beeinflusst. Magnetische Momente hingegen ordnen sich nur durch den Einfluss der magnetischen Komponente.³⁴

Zwar werden die polaren Moleküle im elektromagnetischen Feld zur Rotation angeregt, jedoch haben sie in kondensierter Phase nicht ausreichend Zeit, die vom angelegten Feld vorgegebene Orientierung anzunehmen, da der elektrische Feldvektor diese ca. alle 10^{-12} s ändert. Zur Einschätzung der Fähigkeit eines Lösemittels, elektromagnetische Strahlung zu absorbieren, wird der dielektrische Verlust ϵ'' als Größe angegeben. Die Werte einiger ausgewählter Laborlösemittel sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1: Physikalische Daten für ausgewählte Lösemittel, gemessen bei RT und 2.45 GHz.³⁵

MW-Absorption	Lösemittel	Siedepunkt	Dielektrizitätskonstante (ϵ')	Dielektrischer Verlust (ϵ'')	Dipolmoment (μ / D)
stark	Ethylenglycol	197 °C	37.0	49.950	1.59
	DMSO	189 °C	45.0	37.125	3.96
	Ethanol	78 °C	24.3	22.866	1.69
	Methanol	33 °C	32.6	21.483	1.70
mittel	Wasser	100 °C	80.4	9.889	1.85
	NMP	215 °C	32.2	8.855	4.09
	DMF	153 °C	37.7	6.070	3.82
	Aceton	56 °C	20.7	1.118	2.88
	1,2-Dichlorethan	83 °C	10.4	1.321	1.83
schwach	Dichlormethan	40 °C	9.1	0.382	1.60
	THF	66 °C	7.4	0.348	1.63
	Toluol	110 °C	2.4	0.096	0.30
	Hexan	69 °C	1.9	0.038	0.08

Lösemittel können grob in starke, mittelstarke und schwache Mikrowellenabsorber unterteilt werden. Wie man in Tab. 1 erkennen kann, erfolgt beim Übergang von einer Kategorie in die nächste ein auffälliger Wandel der Werte des jeweils zugehörigen dielektrischen Verlustes ϵ'' . Dabei ergeben sich für starke Mikrowellenabsorber Werte > 10 für ϵ'' , während schwache Mikrowellenabsorber Werte < 1 aufweisen.

Bei hohen Temperaturen und Drücken wird Wasser als Lösemittel für organische Transformationen interessant. Unter Normalbedingungen besitzt Wasser eine sehr hohe Dielektrizitätskonstante und weist aufgrund seines Dipolcharakters eine starke Neigung zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken auf. Mit ansteigender Temperatur und höheren Drücken ähnelt es in seinen Eigenschaften mehr und mehr einem organischen Lösemittel. Vormalig stark polar verwandelt es sich in eine annähernd unpolare Flüssigkeit, die in der Lage ist, organische Moleküle zu lösen. Unter diesen veränderten Bedingungen weist Wasser eine erhöhte Acidität, eine verringerte Dichte sowie eine niedrigere Dielektrizitätskonstante auf. Durch Bestrahlung mit Wellen im Millimeterbereich werden im Reaktionsgefäß die kritischen Parameter von Wasser ($T_c = 374$ °C, $p_c = 221$ bar) nicht erreicht, die erzielbaren Bedingungen erweisen sich jedoch für organische Reaktionen zumeist als vorteilhaft.

Die durch dielektrisches Heizen erreichbaren Reaktionsparameter stellen jedoch auch ein erhöhtes Sicherheitsrisiko dar. Viele Lösemittel zersetzen sich zu gefährlichen Stoffen, wenn sie über längere Zeit höheren Temperaturen ausgesetzt sind. 1,2-Dichlorethan, Dichlormethan und Chloroform zersetzen sich beispielsweise zu Chlorwasserstoff und CO sowie CO₂. Zusätzlich bilden Dichlormethan und Chloroform bei höheren Temperaturen hochtoxisches Phosgen.

DMF, DMA, Acetonitril, Triethylamin, Pyridin, und NMP zerfallen in CO, CO₂ sowie diverse Stickoxide (N_xO_y). Erwähnenswert ist des Weiteren, dass die Abbauprodukte von DMF das Reaktionsgefäß beschädigen und giftige Gase freisetzen können. Bei der Zersetzung von Pyridin und Acetonitril kann es zur Bildung von Blausäure kommen. Auch DMSO zersetzt sich bei höheren Temperaturen in giftige Bestandteile wie Schwefeldioxid, Dimethylsulfid, Dimethyldisulfid und Bis(methylthio)methan. Die erwähnten Zersetzungsreaktionen müssen nicht zwangsläufig auftreten, sollten jedoch bei der Syntheseplanung berücksichtigt werden. Daher sollte vor der Durchführung eines Versuchs in einem Mikrowellengerät die Stabilität des Lösemittels unter den gegebenen Bedingungen geprüft werden.³⁶

Mittlerweile wurde eine Vielzahl an Mikrowellengeräten für unterschiedliche Anwendungen entwickelt. So werden Mikrowellengeräte z. B. zur Trocknung, zur Extraktion oder zur Durchführung chemischer Reaktionen eingesetzt.

Insbesondere in der Synthesechemie ist darauf zu achten, dass die gewählten Bedingungen während einer Umsetzung definiert sind, so dass durchgeführte Reaktionen reproduzierbar sind. Da hierzu ein kontinuierliches elektromagnetisches Feld von Vorteil ist, wählt man Geräte mit einer monomodalen stehenden Welle im Reaktorraum (Resonator). Dies wird dadurch gewährleistet, dass die Kammerdimension einer Wellenlänge von 12,2 cm entspricht.^{35c} Interferenzen sind ausgeschlossen, da die Knotenpunkte an der Wand des Resonators liegen. Auf diese Weise wird derart kontinuierliche, un gepulste Mikrowellenstrahlung auf das Reaktionsgefäß fokussiert, so dass es der höchsten Dichte an elektromagnetischer Strahlung innerhalb des Reaktorraums ausgesetzt ist. Hierdurch wird ein schnelles, homogenes Aufheizen der Reaktionsmischung gewährleistet und die Entstehung lokaler Überhitzungen vermieden.

Chemische Synthesen können sowohl im offenen als auch im geschlossenen System durchgeführt werden. Dabei können die Parameter Temperatur und eingestrahlte Leistung variiert werden. Zur Temperaturmessung kann ein Infrarotsensor oder eine genauer arbeitende Faseroptik verwendet werden.^{35c} Die Temperaturmessung ist eine technisch relevante Fragestellung bei der Arbeit mit Mikrowellen. Da der Infrarotsensor lediglich die externe Temperatur am Gefäßboden misst, können die erhaltenen Temperaturwerte gravierend von den wahren Temperaturen des Reaktionsgemisches abweichen.³⁷ Dennoch sind die mit IR-Sensor bestimmten Temperaturen für das jeweilige System reproduzierbar und daher als Temperaturangabe akzeptabel, sofern das System und die Messmethode bekannt sind.

Es ist wünschenswert, die exakte Temperatur des Reaktionsgemisches zu kennen. Hierzu bietet es sich an, eine Fiberglasoptik zu verwenden. Allerdings erreicht man ab Temperaturen von 250 °C die Grenzen des mit Hilfe dieser Technik messbaren Temperaturbereichs. Ab dieser Temperatur beginnt die automatische Temperaturregelung der Mikrowelle mit der Verringerung der eingestrahelten Leistung (Abb. 5).

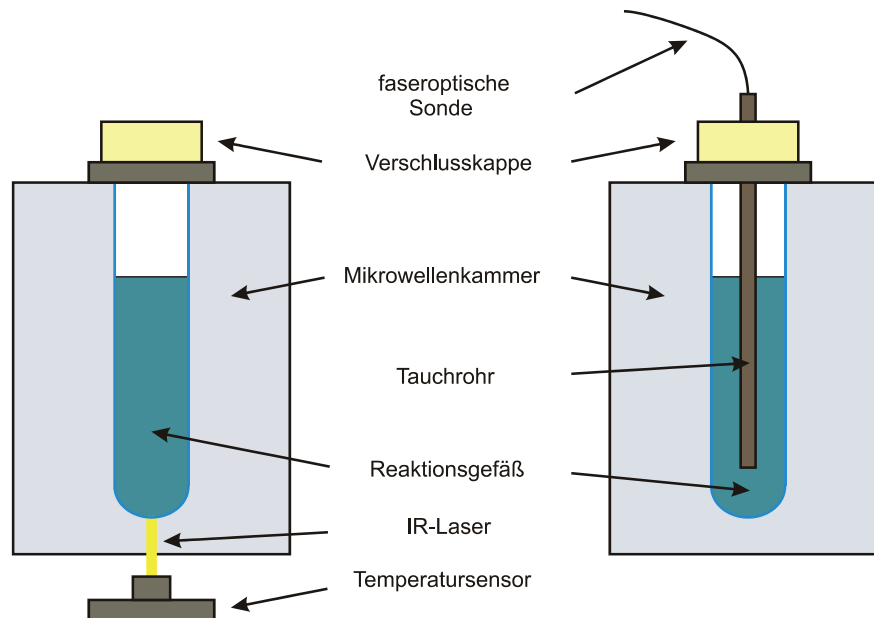


Abb. 5: Temperaturmessung mittels berührungsloser Infrarot-Sensor-Messung (links) und faseroptischer Temperatursonde (rechts).^{32b}

Die Leistungsherabsetzung hat jedoch zur Folge, dass kein konstanter Wert der eingestrahelten Leistung mehr angegeben werden kann und die Ergebnisse folglich weniger gut reproduzierbar sind. Bei entsprechenden Systemen mit Reaktionstemperaturen >250 °C empfiehlt sich daher die Temperaturmessung mittels Infrarotsensor.

Die Verlängerung der Aufwärmzeit bei großvolumigen Ansätzen hängt zum großen Teil von der Eindringtiefe δ der elektromagnetischen Welle in das Dielektrikum ab. Die Eindringtiefe δ bezeichnet die Tiefe, bei welcher die Energie auf den $1/e$ -ten Teil (0.37) abgesunken ist. Es ist somit die Länge bei der 63 % der Energie absorbiert wurden.

Die Eindringtiefe δ nimmt mit wachsender Frequenz ab. Die Frequenzwahl von 2.45 GHz für Haushaltsgeräte hängt daher physikalisch mit der Eindringtiefe, also der Absorption der Wellen, zusammen. Speisen weisen üblicherweise eine Dicke im Zentimeterbereich auf. Mit 12 cm Wellenlänge liegt auch die Eindringtiefe in dieser Größenordnung. Würde man technisch auf hohe Absorption setzen, zum Beispiel im Maximum für Wasser bei 22 GHz, dann würde das die Eindringtiefe um Größenordnungen senken, sodass sie nur noch bei ungefähr einem Millimeter läge.

Folglich würde das Gargut die gesamte Energie nur in der Oberflächenschicht absorbieren, also außen überhitzen und innen kalt bleiben. Die niedrige Frequenz dient also der Erwärmung im gesamten Volumen des Lebensmittels. Aus diesem Grund kann mit den Mikrowellen in Haushaltsgeräten keine Kruste an Lebensmitteln erzeugt werden. Kombinationsgeräte verfügen deshalb über eine zusätzliche Grillvorrichtung.

Eine Erhöhung der Temperatur hat zur Folge, dass die Bindungsstärke innerhalb der Moleküle abnimmt. Des Weiteren wird bei hoher Temperatur die Bewegung der Dipolmomente erleichtert. Dies erlaubt den Molekülen mit erhöhter Frequenz zu oszillieren. Da die Moleküle der Orientierung des elektrischen Feldes besser folgen können, wird der Rotationswiderstand reduziert, was entsprechend in einer Verminderung der Reibung resultiert. Der Zusammenhang zwischen erhöhter Temperatur, Dielektrizitätskonstante und dielektrischem Verlust kann mit Hilfe eines *Cole-Cole*-Diagramms dargestellt werden (Abb. 6).³⁸

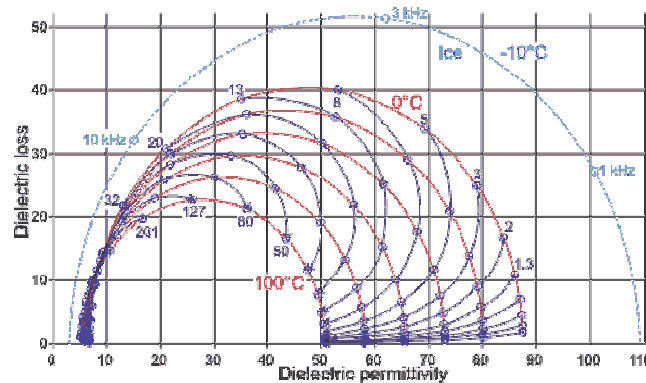


Abb. 6: Abhängigkeit der Dielektrizitätskonstante vom dielektrischen Verlust.³⁸

Das abgebildete *Cole-Cole* Diagramm zeigt den Einfluss der Temperatur auf den dielektrischen Verlust und die Dielektrizitätskonstante (rote Bögen) im Bereich zwischen 0 und 100 °C in 20 °C-Schritten. Hier ist zu erkennen, dass beispielsweise bei einer Frequenz von 2-3 GHz der dielektrische Verlust mit zunehmender Temperatur sinkt und folglich die Eindringtiefe zunimmt. Die blauen Bögen zeigen die Abhängigkeit von dielektrischem Verlust und Dielektrizitätskonstante von der Temperatur bei konstanter Frequenz (1.3-201 GHz).

Dies gilt für Dielektrika wie zum Beispiel Wasser. Bei Salzlösungen nimmt der dielektrische Verlust bei Frequenzen um 2.45 GHz mit steigender Temperatur stark zu, das heißt die Eindringtiefe nimmt ab. Dies liegt daran, dass das Salz ebenso wie erhöhte Temperaturen die natürliche Struktur des Wassers beeinflusst.³⁸ Zusammenfassend ist zu sagen, dass durch substanzabhängige Eindringtiefen ein Vordringen der elektromagnetischen Welle in das Innere großvolumiger Dielektrika nicht unbedingt gewährleistet werden kann. Dieser Sachverhalt ist graphisch in Abb. 7 dargestellt. Die Einstrahlung des elektrischen Feldes ist der Anschaulichkeit halber lediglich von einer Seite dargestellt. Beide Gefäße sind mit derselben Reaktionslösung gefüllt.

Da die elektromagnetische Strahlung in beiden Ansätzen in gleichem Maße absorbiert wird, ergibt sich für das größere Volumen ein geringerer Anteil an angeregten Molekülen und somit eine geringere Aufheizgeschwindigkeit (Abb. 7).

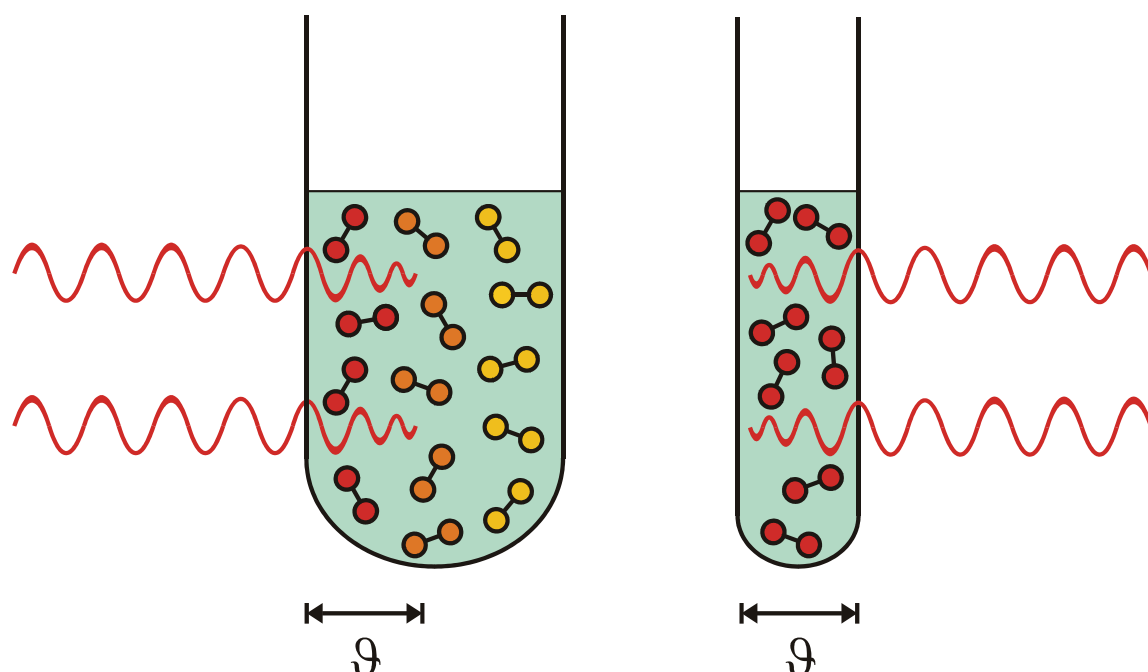


Abb. 7: Aufheizverhalten bei großem und kleinem Volumen des gleichen Dielektrikums.^{32b}

Anlagen mit mehreren Kubikmeter Fassungsvermögen, wie sie in der chemischen Industrie üblich sind, lassen sich somit nicht effizient aufheizen. Es wurden daher in den letzten Jahren Systeme entwickelt, die diesen Malus beheben. So sind mittlerweile Batch- bzw. Continuous-Flow-Systeme käuflich zu erwerben. Bei einem Batch-System befördert eine Pumpe das Reaktionsgemisch aus einem Vorratsbehälter portionsweise in die Reaktionskammer. Nach beendeter Reaktion, wird dieses in ein Produktbehälter gepumpt und die nun leere Reaktionskammer wieder mit Reaktionslösung aus der Vorratsflasche gefüllt. Das Continuous-Flow-System arbeitet nach einem ähnlichen Prinzip. Jedoch besteht das Reaktionsgefäß aus einer langen Spirale durch welche die Reaktionsmischung derart gepumpt wird, dass deren Verweildauer im Mikrowellengerät der gewünschten Reaktionszeit entspricht.

Es gibt jedoch auch Lösemittel, die für Mikrowellenstrahlung faktisch transparent sind. Zu ihnen gehören Benzol, 1,4-Dioxan sowie Tetrachlorkohlenstoff. Tab. 2 gibt die Eindringtiefen einiger Materialien bei unterschiedlichen Temperaturen wieder.^{35c} Es ist zu erkennen, dass die Eindringtiefe von Mikrowellen in ionische Materialien, beispielsweise Salzlösungen, vergleichsweise klein ist und bei konstanter Frequenz mit steigender Temperatur abnimmt (Tab. 2). Insbesondere bei Ansätzen in großem Maßstab darf daher auf intensives Rühren der Reaktionsmischung nicht verzichtet werden, da eine homogene Anregung der Moleküle durch das elektromagnetische Feld ansonsten nicht gewährleistet werden kann.

Tab. 2: Eindringtiefen verschiedener Materialien bei unterschiedlichen Temperaturen bei 2.45 GHz.

Material	T [°C]	g [cm]
Al ₂ O ₃	25	1461
Al ₂ O ₃	296	599
Al ₂ O ₃	1221	27
Quarzglas	25	18937
PA	25	100
PE	25	1136
PVC	25	107
PTFE	25	4700
H ₂ O	20	1.4
H ₂ O	100	6.8
0.15 M NaCl in H ₂ O	0	0.52
0.15 M NaCl in H ₂ O	20	0.46
0.15 M NaCl in H ₂ O	100	0.2
Ethanol	25	0.8
Methanol	25	0.7

Im geschlossenen System kann ein Druck von bis zu 20 bar detektiert werden. Zur manuellen Temperaturkontrolle ist in den gängigen Geräten die Regulierung mittels externer Luftkühlung möglich. Das Maß der Kühlung kann mit Hilfe eines Manometers bestimmt werden. Aufgrund der Geometrie der Mikrowellenkammer kann der Energieeintrag in Abhängigkeit des Probenvolumens reguliert werden. Dies geschieht dadurch, dass die Mikrowellenstrahlung kreisförmig um die Kammer wandert und durch Spalten in diese eindringen kann. Es besteht die Möglichkeit 10 und 80 ml-Druckgefäße einzusetzen. Arbeitet man unter Rückflussbedingungen so ist jedes beliebige Volumen bis 100 ml möglich. Auch lösemittelfreies Arbeiten ist möglich.

Neben einer sauberen und sicheren Handhabung, zum Beispiel beim Arbeiten unter hohem Druck, hat ein Mikrowellengerät weitere Vorteile gegenüber herkömmlichen Heizmethoden. Im Gegensatz zu allgemein verwendeten Ölbädern oder Heizhauben können mit Mikrowellenöfen in wesentlich kürzeren Zeiten höhere Temperaturen im Reaktionsmedium erreicht werden.

Dabei ist die Erwärmung von mehreren Faktoren abhängig. Zum einen spielen physikalische Eigenschaften der Lösung wie Viskosität, Polarität oder Dielektrizitätskonstante eine wichtige Rolle. Zum anderen hängt der Grad der Erwärmung von der Wellenlänge der eingesetzten Mikrowellenstrahlung ab. Da diese jedoch gesetzlich festgelegt ist, kann über diesen Parameter keine Modifizierung stattfinden. Bei ionischen Flüssigkeiten ist die Wärmeentwicklung zusätzlich von den Eigenschaften der verwendeten Ionen wie Größe, Mobilität oder Konzentration abhängig.^{35c}

Es wurde bereits eine Vielzahl an Arbeiten veröffentlicht, in denen unter Anwendung einer mikrowellengestützten Reaktionsführung wesentlich höhere Ausbeuten und/oder kürzere Reaktionszeiten im Vergleich zur Reaktionsführung im Ölbad erzielt oder der Zusatz eines Katalysators überflüssig wurden.²⁹ Zudem konnte in vielen Fällen auf die Verwendung von Lösemitteln verzichtet werden. Diese Effekte werden meist durch das unterschiedliche Aufheizverhalten der Reaktionen im Ölbad und im Mikrowellengerät erklärt.³⁹

Im Ölbad kann das Aufheizen der Reaktionslösung in erster Linie auf thermische Konvektion zurückgeführt werden. Die Wärmeübertragung erfolgt durch den Transport von Teilchen, die ihre kinetische Energie mitführen, und wird durch Dichte-, Temperatur- oder Konzentrationsgradienten hervorgerufen. Nimmt man an, dass die Strömungsgeschwindigkeit eines Fluids an einer Kolbenwand gleich 0 ist, so wird die Wärme in unmittelbarer Nähe zur festen Phase durch Wärmeleitung, das heißt durch Kollision von Atomen oder Molekülen, übertragen. Die Konvektion innerhalb des Fluids wird in den meisten Fällen durch den Einsatz von mechanischen oder magnetischen Rührvorrichtungen erzwungen. In Abb. 8a) ist das Prinzip der Konvektion schematisch dargestellt. Es ergibt sich der gezeigte Temperaturverlauf, wobei die Temperatur im Öl (III) am höchsten ist und in Richtung der Reaktionslösung (I) abnimmt.

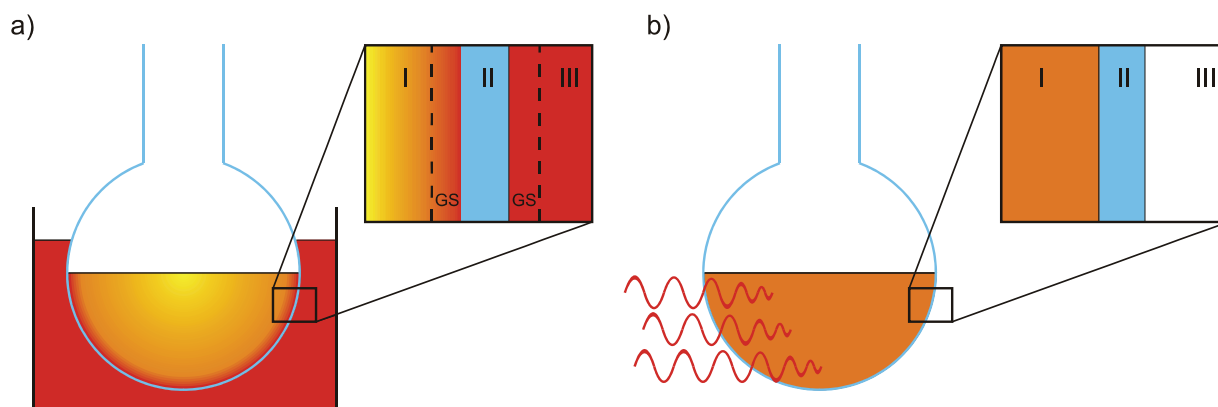


Abb. 8: a) Prinzip der Konvektion: Temperaturverlauf (T) vom Ölbad (III) durch das Glasgefäß (II) in die Reaktionslösung (I). Am Glas (II) bilden sich thermische Grenzschichten (GS) aus. b) Prinzip der Mikrowelle: Anregung der Moleküle durch ein elektromagnetisches Feld. Die Reaktionslösung (I) wird homogen aufgeheizt, die Strahlung wird nicht vom Glasgefäß (II) absorbiert.^{32b}

Im Mikrowellengerät wird durch das elektromagnetische Feld innerhalb der Reaktionslösung aufgrund des dielektrischen Verlustes und der damit verbundenen molekularen Reibung Wärme erzeugt (Abb. 8b). Da Materialien wie Glas oder Teflon für elektromagnetische Strahlung transparent sind, heizt sich die Reaktionslösung (I) durch die Absorption der Mikrowellen durch die polaren Moleküle direkt auf,³⁹ so dass eingesetztes Lösemittel in geschlossenen Systemen in kürzester Zeit bis zu 100 °C über den Siedepunkt erhitzt werden kann.⁴⁰ Durch die gezielte Anregung der Moleküle sind diese in der Lage, sofort miteinander zu reagieren.

Bei der Durchführung von Reaktionen im Mikrowellengerät ist es wichtig einschätzen zu können wie sich gewisse Materialien oder Substanzen verhalten. Lösemittel mit geringem dielektrischen Verlust, wie etwa Glas oder Teflon, sind nahezu transparent gegenüber Mikrowellenstrahlung. Solche Materialien heizen sich nicht oder nur minimal auf und werden folglich als Isolatoren bezeichnet (Abb. 9a). Sollen Moleküle miteinander reagieren, ist es daher von Vorteil, dass sie die eingestrahlte Energie absorbieren. Da dies ein gewisses Dipolmoment voraussetzt, spricht man bei diesen Edukten von Dielektrika (Abb. 9b). Leitermaterialien wie Metalle oder Graphit (Abb. 9c) reflektieren die elektromagnetische Strahlung bei ausreichender Größe und heizen daher nicht beziehungsweise nur geringfügig auf.^{35c}

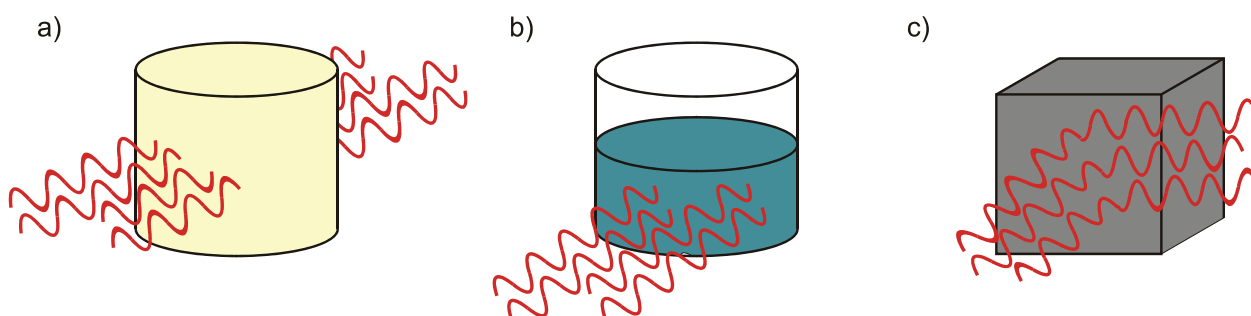


Abb. 9: Unterschiedliche Materialwechselwirkungen mit Mikrowellen: a) Isolatoren verhalten sich gegenüber Mikrowellen transparent. b) Dielektrika absorbieren Mikrowellenstrahlung und werden angeregt. c) Leiter reflektieren die Strahlung.^{32b}

Korkringe sollten nicht in das Mikrowellengerät gestellt werden. Kork ist praktisch transparent für die Mikrowellenstrahlung, nicht aber das eingelagerte Wasser. Dieses heizt sich auf und kann den Korkring zum aufplatzen bringen.

Generell muss bei der Reaktionsführung in einem geschlossenen System beachtet werden, dass aufgrund des Verdampfens einer flüssigen Komponente und dem daraus resultierenden Ansteigen des Drucks im Gefäß der Siedepunkt des Gesamtsystems steigt. Eine Siedepunkterhöhung erfolgt außerdem, sobald ein Stoff im Lösemittel gelöst wird. Der Siedepunkt einer Lösung liegt daher höher als der des reinen Lösemittels.⁴¹

3.1.3 Mikrowelleneffekte

Da die Synthese in einem Mikrowellengerät häufig mit wesentlich geringeren Reaktionszeiten und anderen Produktverteilungen im Vergleich zur Synthese unter konventionellen Bedingungen mit Heizbad oder Heizhaube verbunden ist, ist die Frage nach so genannten „speziellen“ oder „nichtthermischen“ Mikrowelleneffekten zu stellen.^{42,43,44} Auf Grundlage von aktuellen Forschungsergebnissen können die meisten Syntheseergebnisse als Folge thermischer oder kinetischer Effekte erklärt werden. Dabei spielen die zumeist sehr hohen Temperaturen bei der schnellen Aufheizung polarer Medien in der Mikrowelle die wesentliche Rolle. Die extreme Reaktionsbeschleunigung kann mit Hilfe des *Arrhenius*-Gesetzes belegt werden. Rein rechnerisch ergibt sich bei einer Reaktion erster Ordnung durch Erhöhung der Temperatur um etwa 200 °C eine Verkürzung der Reaktionszeit von mehreren Tagen auf wenige Sekunden (Abb. 10).²⁴

$$k = A \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

k = Reaktionsgeschwindigkeit [s^{-1}]
 A = präexponentieller Koeffizient [$mol^{-1} \cdot s^{-1}$]
 $\Delta G^\ddagger$ = Aktivierungsenergie [$J \cdot mol^{-1}$]
 R = Gaskonstante [$J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$]
 T = Temperatur [K]

Abb. 10: Arrhenius-Gesetz zur Berechnung der Geschwindigkeit von Reaktionen.

Ein weiterer Ansatz zur Beschreibung der Mikrowelleneffekte ergibt sich über das dielektrische Heizen im Mikrowellengerät, welches durch konventionelle Methoden nicht nachvollzogen werden kann. Die daraus resultierenden Effekte werden folglich als spezielle Mikrowelleneffekte bezeichnet. Im Wesentlichen können dabei vier Argumentationspunkte diskutiert werden.

I) Unter den Bedingungen des konduktiven Heizens ist es im Gegensatz zur Mikrowellen-erwärmung nicht möglich, Lösemittel bei Atmosphärendruck zu überhitzen.^{25,40}

II) Durch Bestrahlung mit Mikrowellen können polare Substanzen, wie zum Beispiel Katalysatoren, in einem weitestgehend transparenten Lösemittel selektiv erhitzt werden.^{45,46}

III) Durch direktes Eindringen der Mikrowellenstrahlung in das Reaktionsgemisch heizt dieses homogen auf, während im Ölbad ein Temperaturgradient vom Gefäß in die Lösung beobachtet wird (siehe Abb. 8).⁴⁷

IV) Durch Mikrowellenstrahlung entstehen „Strahlungsquellen“ auf molekularer Ebene, das heißt es resultieren mikroskopische Überhitzungsstellen.⁴⁷

Daneben gibt es noch einen so genannten athermischen Mikrowelleneffekt, welcher nicht auf die oben aufgeführten thermischen Effekte zurückgeführt werden kann. Bei diesem athermischen Effekt wird angenommen, dass polare Moleküle direkt mit dem elektrischen Feld wechselwirken und eine Ausrichtung beziehungsweise Orientierung der Dipole hervorgerufen wird, was die anschließende Reaktion erleichtert. Dies bewirkt eine Änderung des präexponentiellen Faktors A der *Arrhenius*-Gleichung sowie der Aktivierungsenergie ΔG , als Folge der Entropieverminderung durch zunehmende Orientierung der Moleküle.^{42,43}

Bei Reaktionen, in denen die Polarität vom Grundzustand zum Übergangszustand zunimmt, wird angenommen, dass, verglichen mit thermischem Heizen, der Übergangszustand im Mikrowellenfeld stärker stabilisiert wird als der Grundzustand.⁴³ Dies sollte der Fall sein, wenn es sich beim Übergangszustand um eine stärker polare Spezies handelt, beispielsweise um ein Ionenpaar.

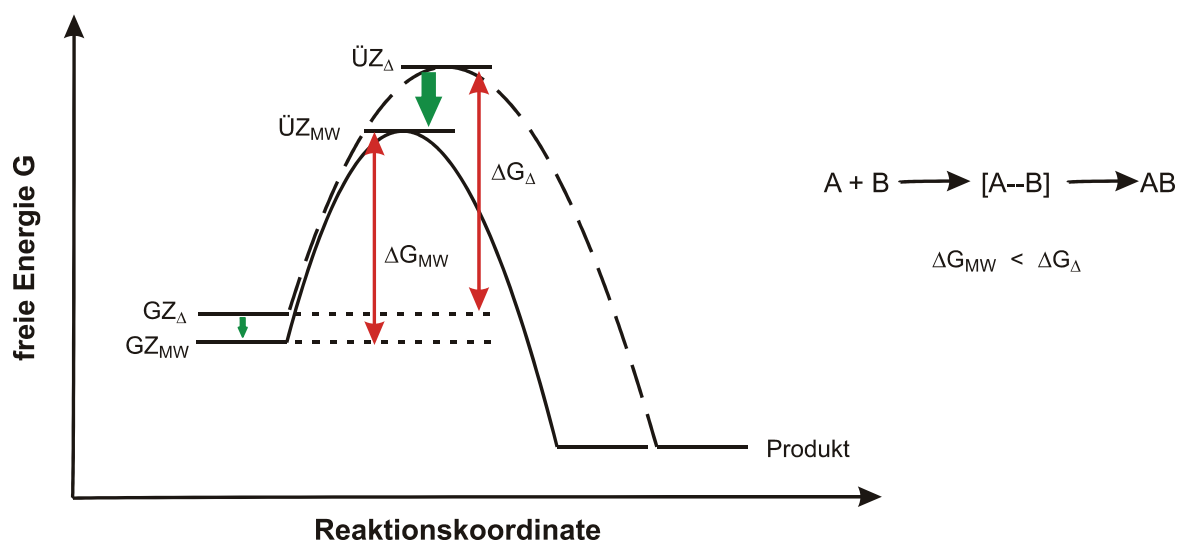


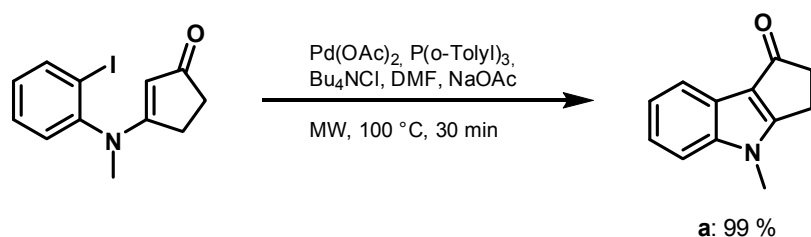
Abb. 11: Relative Stabilisierung des Übergangszustandes (ÜZ) und des Grundzustandes (GZ) im elektrischen Feld und die Auswirkung auf ΔG .^{32b}

Anhand von Abb. 11 kann man erkennen, dass durch die Stabilisierung des angeregten Zustandes im Mikrowellenfeld eine Verringerung der Aktivierungsenergie hervorgerufen und die Reaktion folglich schneller ablaufen wird.

3.1.4 Mikrowellengestützte Reaktionen in der Organischen Chemie

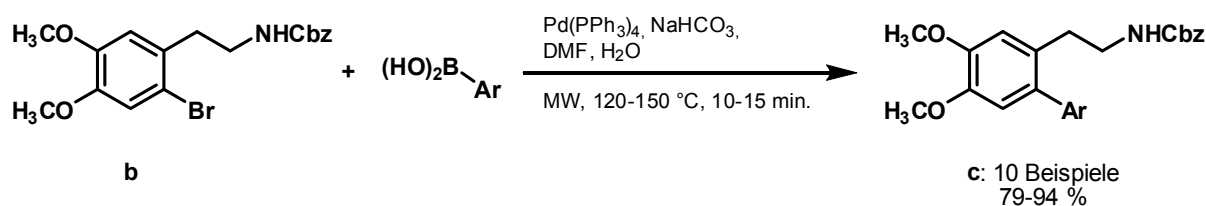
Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an chemischen Synthesen, die unter Mikrowellenbestrahlung erfolgreich durchgeführt wurden. In diesem Abschnitt soll ein Auszug an neueren Arbeiten gegeben werden, um das Einsatzgebiet von Mikrowellen in der Chemie zu verdeutlichen.^{29,48} Organische Umsetzungen in Lösungen, wie beispielsweise Umlagerungen,⁴⁹ Zykloadditionen⁵⁰ oder Radikalreaktionen⁵¹ sind zu erwähnen. Hinzu kommen organische Festphasensynthesen⁵² oder Flüssigphasensynthesen an löslichen Polymerträgern.⁵³ In den letzten Jahren wurden zudem zahlreiche Arbeiten bezüglich der Monomerherstellung sowie Polymerisationen⁵⁴ unter Mikrowellenbestrahlung veröffentlicht. Insbesondere übergangsmetallkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatombindungsknüpfungen⁵⁵ sowie Heterozyklensynthesen⁵⁶ wurden und werden untersucht und auf dielektrisches Heizen hin optimiert. Beobachtete Reaktionsbeschleunigungen werden auf die Tatsache zurückgeführt, dass die Lebensdauer der eingesetzten Katalysatoren durch das Fehlen des Wandeffektes in Mikrowellenofen wesentlich verlängert wird.⁵⁷ So wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl an Syntheseprotokollen zur Applikation der Heck-Reaktion,⁵⁸ sowie deren intramolekulare Variante vorgestellt.⁵⁹

Eine intramolekulare *Heck*-Reaktion stellt die Synthese des Indols **a** dar. Ausgehend von einem leicht zugänglichen zweifach substituierten Anilin kann in annähernd quantitativer Art und Weise der Ring zum Indol geschlossen werden (Schema 16).⁶⁰



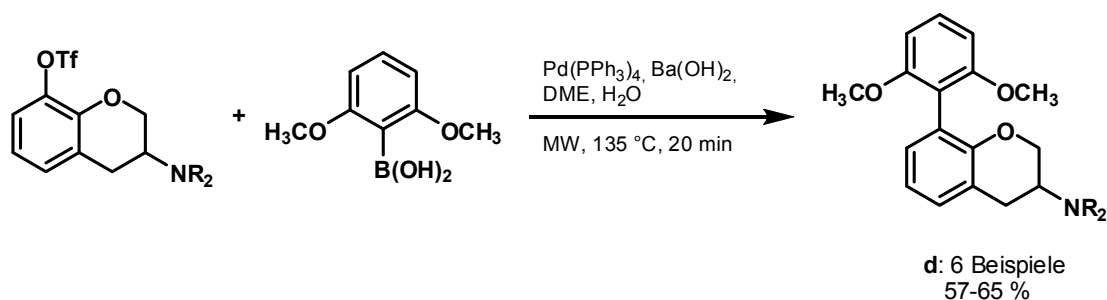
Schema 16: Intramolekulare Heck-Reaktion zur Bildung des Indols **f**.

Auch *Suzuki*-Reaktionen lassen sich unter dielektrischem Erhitzen durchführen.⁶¹ Die Synthese substituierter Phenethylamine ist ein Beispiel hierfür. Phenethylamine und ihre Strukturanaloga sind von großer Bedeutung für die moderne Chemie. Sie sind an molekularen Erkennungsprozessen beteiligt und Zielmoleküle in der medizinischen Chemie. In jüngster Zeit wurde eine Vielzahl an biologisch aktiven Derivaten synthetisiert, die alle eine (Hetero)aryl-einheit an ihrem Grundkörper tragen. 2-Aryldopamine **c**, Derivate des Neurotransmitters Dopamin, sind von besonderem Interesse. Ausgehend von der 2-Bromverbindung **b** war es möglich mittels mikrowellengestützter *Suzuki*-Kreuzkupplung verschiedene Derivate mit hohen Ausbeuten darzustellen (Schema 17).⁶²



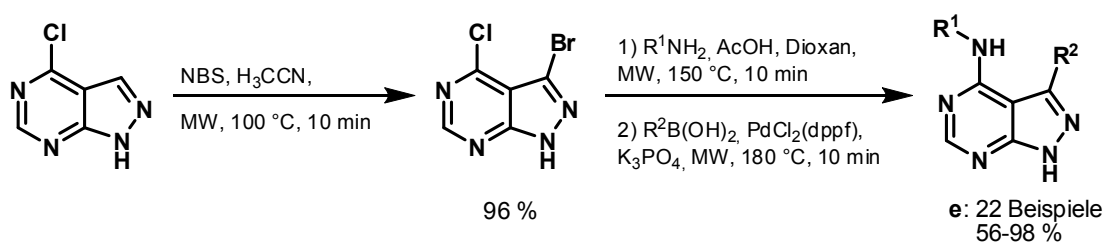
Schema 17: Suzuki-Kreuzkupplung zur Bildung substituierter Phenethylamine **c**.

Die physiologische Rolle des G-Protein gekoppelten Serotonin 5-HT₇-Rezeptors ist noch weitgehend unbekannt. Aus diesem Grund wurde eine Reihe von Verbindungen (**d**) aus der Stoffklasse der Chromane dargestellt. Die Substanzen zeigen eine Affinität im nanomolaren Bereich mit guter Selektivität für den 5-HT₇-Rezeptor. Schlüsselschritt der Synthese ist eine mikrowellengestützte Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion. Hierdurch gelingt es die sterisch anspruchsvolle Boronsäure in guten Ausbeuten zur Reaktion zu bringen (Schema 18).⁶³



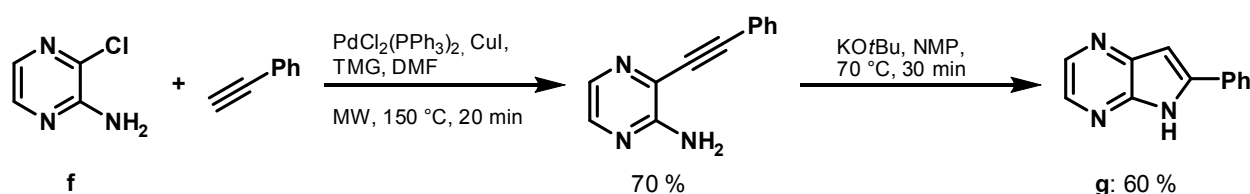
Schema 18: Mikrowellenvermittelte Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion zur Bildung mehrerer selektiver 5-HT₇-Rezeptor-Antagonisten **d**.

Ganze Reaktionssequenzen können mit einem Mikrowellengerät als Heizquelle durchgeführt werden. Im nachfolgenden Beispiel wurde zuerst 4-Chlorpyrazolopyrimidin mit NBS bromiert. Anschließend kommt es zuerst zu einer nukleophilen Substitutionsreaktion, danach erfolgt die Kupplung mit einer Boronsäure. Jeder Schritt der Synthese zur Darstellung von 4,5-disubstituierten Pyrazolopyrimidinen **e** wurde in der Mikrowelle erhitzt. Die Besonderheit dieser Reaktionsfolge ist, dass die letzten beiden Schritte, die nukleophile Substitution (saure Reaktionsbedingungen) und die anschließende Kreuzkupplung (basische Reaktionsbedingungen) als Ein-Topf-Reaktion in zum Teil exzellenten Ausbeuten durchgeführt wurden (Schema 19).⁶⁴



Schema 19: Reaktionssequenz mit drei mikrowellengestützten Schritten.

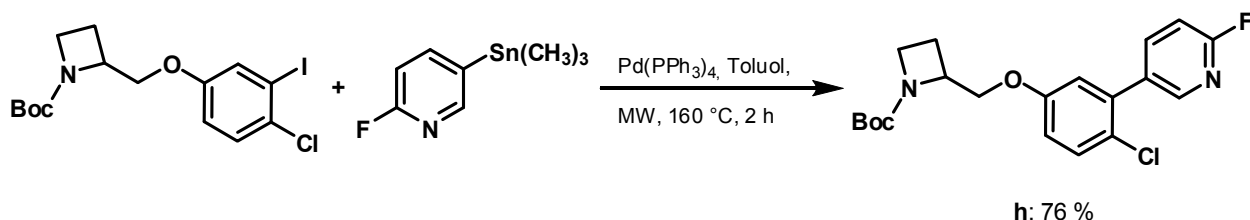
Wie alle Kreuzkupplungsreaktionen ist auch die *Sonogashira*-Reaktion aufgrund der an der Reaktion beteiligten Metallkomplexe sehr gut für eine Reaktionsbeschleunigung im Mikrowellenfeld geeignet. Eine Vielzahl an Reaktionen ist literaturbekannt.⁶⁵ Eine einfache und zugleich elegante Heterozyklensynthese stellt die in Schema 20 gezeigte Reaktion dar. Ausgehend von 3-Chlorpyrazin-2-amin **f**, wird über eine Alkin-Zwischenstufe der stickstoffreiche Heterozyklus **g** dargestellt.⁶⁶



Schema 20: Mikrowellengestützte *Sonogashira*-Kupplung eines Heteroarylchlorids und anschließende Zyklisierung.

Trotz der Giftigkeit fast aller Zinn(IV)-Verbindungen wird die *Stille*-Kupplung noch immer häufig angewendet. Daher wurden auch hierzu Optimierungen unter Mikrowellenbedingungen vorgenommen.⁶⁷ Cerebrale nikotinartige Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) spielen eine wichtige Rolle in zahlreichen Gehirnfunktionen und pathologischen Zuständen.⁶⁸ Es ist bekannt, dass Nikotin das Lernen und die Speicherfähigkeit des Gehirns verbessert. Dies eröffnet die Möglichkeit Nikotin selbst, sowie analoge Verbindungen zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (ADHS) einzusetzen. Die Dichte cerebraler nAChRs ist bei neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson herabgesetzt,⁶⁹ wohingegen Raucher nAChRs überexprimieren.⁷⁰ Daher ist es wichtig Substanzen mit einer hohen Affinität für diesen Rezeptor zu synthetisieren.

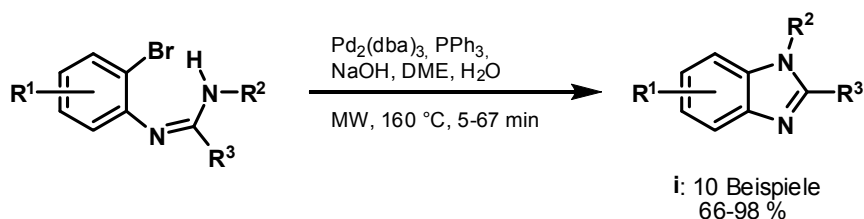
Verbindung **h** bindet nicht nur in picomolaren Konzentrationen an den Rezeptor, sie ist auch hervorragend für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) geeignet. Schlüsselschritt in der Synthese ist eine mikrowellengestützte *Stille*-Kreuzkupplung (Schema 21). Das Kontrollexperiment im Ölbad benötigte 72 h, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen.⁷¹



Schema 21: Synthese eines nAChRs-affinen Moleküls.

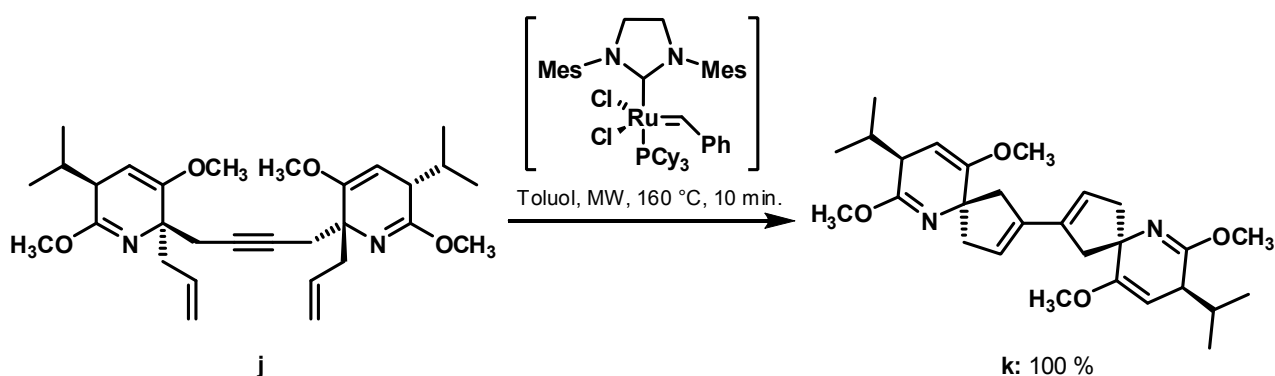
Nicht nur C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen wurden behandelt. Auch über mikrowellengestützte *Buchwald-Hartwig*-Reaktionen (C-N/O-Kupplungen) ist literaturbekannt.⁷² Die Reaktion in Schema 22 ist ein Beispiel (i) dafür, dass beim dielektrischen Heizen neben Aus-

beutesteigerungen und Reaktionszeitverkürzungen auch noch ein weiterer Effekt zu beobachten ist. Im Vergleich zum Kontrollexperiment konnte die Katalysatorladung um den Faktor 10 auf 0.5-1.5 mol-% verringert werden.



Schema 22: Heterozyklensynthese mittels Buchwald-Hartwig-Reaktion.

Zur Herstellung von Makrozyklen wird oftmals die Ringschlussmetathese (RCM) durchgeführt.⁷³ Neueste Arbeiten zeigen, dass diese Reaktion innerhalb kürzester Reaktionszeiten mikrowellenunterstützt durchgeführt werden kann.⁷⁴ Eine wertvolle Reaktion stellt die Domino-RCM des Dienins **j** zu der spirozyklischen Verbindung **k** mit einem Grubbs-II-Katalysator dar. Nach lediglich 10 min langem Rühren im Mikrowellenfeld liefert sie einen quantitativen Umsatz, während die konventionelle Methode erst nach neun Stunden 92 % Ausbeute ergibt (Schema 23).⁷⁵

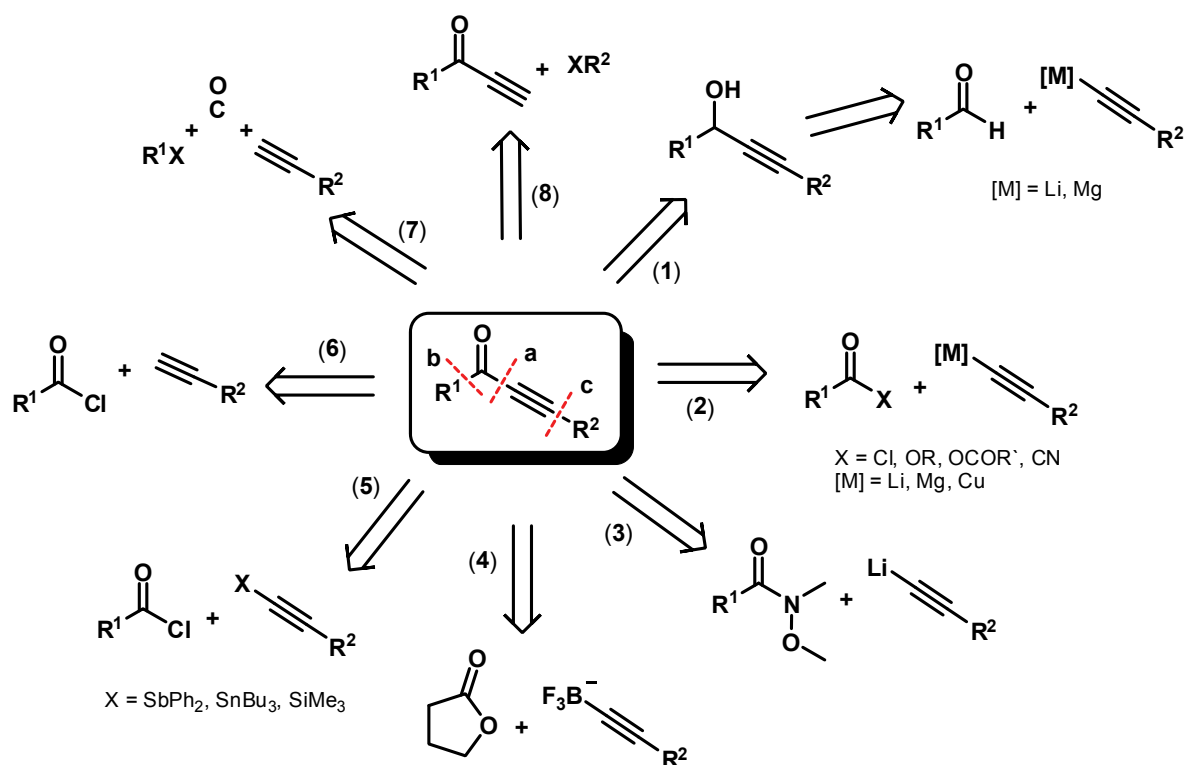


Schema 23: Ringschlussmetathese unter Mikrowellenbedingungen.

Einige bekannte organische Synthesen, die äußerst erfolgreich in der Mikrowelle durchgeführt werden können sind unter anderem die *Mitsunobu*-Reaktion,⁷⁶ die *Mannich*-Reaktion,⁷⁷ Oxidationen,⁷⁸ Glycosylierungen⁷⁹ oder nukleophile aromatische Substitutionen.^{80,81}

3.1.5 Alkinone als Schlüsselbausteine der Organischen Chemie

In den vergangenen 50 Jahren wurden verschiedene Zugänge zu Alkinonen vorgestellt. Sie lassen sich nach der Art des retrosynthetischen Schnitts klassifizieren. Im Allgemeinen wird an der Stelle **a** geschnitten (Ansätze **1-6**). Die Vorgehensweisen **(1)** und **(2)** stellen die klassischen Zugangsmöglichkeiten zu Alkinonen dar. Ausgehend von Lithiumacetyleniden oder den äquivalenten *Grignard*-Reagenzien, ist es möglich zuerst den entsprechenden Propargylalkohol zu generieren, der dann zum gewünschten Produkt oxidiert wird **(1)**.⁸² Nachteilig bei dieser Variante ist der benötigte Redoxschritt (Schema 24).



Schema 24: Retrosynthetisches Schnittmuster zur Darstellung der Alkinone.

Daher gehen die weiteren Syntheserouten von Carbonsäurederivaten aus. Die Ansätze **(2)** beschreiben die stöchiometrische Addition von Li ,⁸³ Mg ,⁸⁴ oder Cu(I) -Acetylide⁸⁵ an Carbonsäurederivate wie Säurechloride, Anhydride, Ester und Acylcyanide. Die Reaktion eines *N*-Methoxy-*N*-methyl-Weinreb-Amids mit einem Lithiumacetylid kann, wie in **(3)** beschrieben, zur Darstellung von Alkinonen verwendet werden.⁸⁶ Auch Morpholinamide können als Edukte verwendet werden.⁸⁷ Einen ungewöhnlichen Weg zur Synthese von Alkinonen beschreibt die Route **(4)**. Ein zuvor in stöchiometrischen Mengen dargestelltes Boralkinorganyl wird hierbei mit einem Lacton zu dem entsprechenden aliphatischen Alkinon, welches noch eine Hydroxylgruppe trägt, umgesetzt (Schema 24).⁸⁸ Der Ansatz **(5)** stellt die Kreuzkupplungsreaktion von Zinn⁸⁹- beziehungsweise Antimonacetyleniden⁹⁰ mit Säurechloriden dar. Nachteilig ist, dass die Metallorganyle in einem vorgeschalteten Syntheseschritt separat dargestellt werden müssen. Alkinylsilane können auch in Anwesenheit von Lewis-Säuren wie AlCl_3 ⁹¹ oder Iod ⁹² mit

Säurechloriden zur Reaktion gebracht werden. Mittlerweile gibt es hierzu auch katalytische Verfahren mit InBr_3 (Schema 24).⁹³

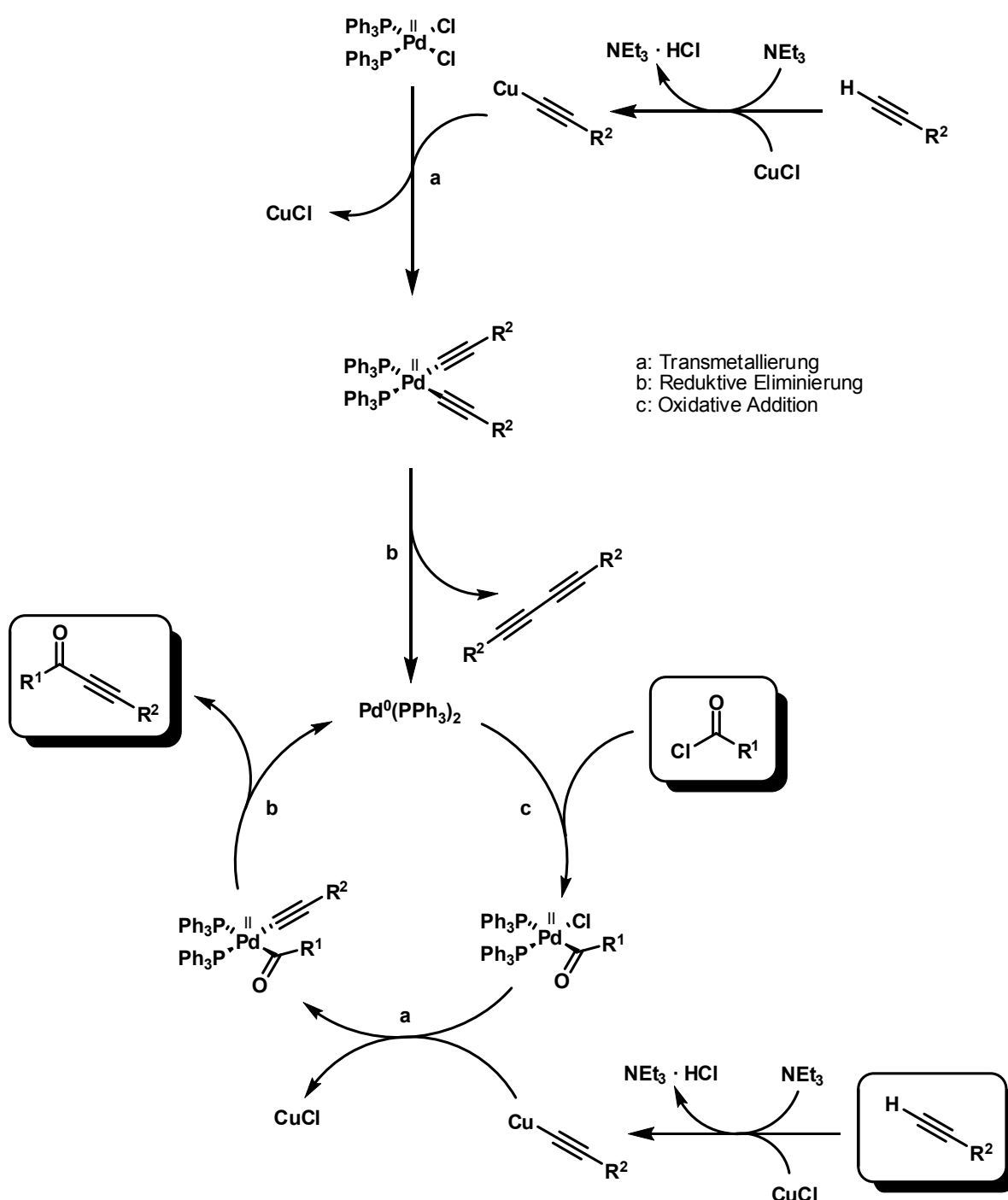
Die *Sonogashira*-Kupplung eines Benzoessäurechlorids mit einem terminalen Alkin (**6**) in THF und in Gegenwart nur eines Äquivalents einer Aminbase, wurde im Arbeitskreis von Müller entwickelt.⁹⁴ Die Ursprünge liegen jedoch über 30 Jahre zurück. 1977 fand *Sonogashira* heraus, dass sich die bereits bekannte Palladium(0)- und Kupfer(I)-katalysierte *Sonogashira-Hagihara*-Reaktion⁹⁵ auch auf Benzoessäurechloride und terminale Alkine als Substrate ausdehnen lässt.⁹⁶ Im ursprünglichen Syntheseprotokoll schlugen alle Versuche fehl, Trimethylsilylacetylen (TMSA) der Reaktion als Alkinkomponente zuzuführen - nur das Homokupplungsprodukt von TMSA konnte isoliert werden.⁹⁷ Die Reaktionsbedingungen wurden daraufhin modifiziert und verbessert. So sind in der Literatur Beispiele bekannt, die in Wasser durchgeführt werden. Es wurden allerdings oberflächenaktive Stoffe zugegeben, die eine Hydrolyse des Säurechlorids verhinderten.⁹⁸ Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass die Reaktion auch ohne Zusatz einer Kupfer(I)-Spezies, verbunden mit Ausbeuteverlusten, abläuft.⁹⁹ Ebenso ist es möglich, die Reaktion nur mit Kupfersalzen aber ohne Palladiumkatalysator durchzuführen (Schema 24).¹⁰⁰

Eine Methode, um gleichzeitig die Bindungen **a** und **b** zu knüpfen ist die carbonylierende Kupplung von Arylhalogeniden mit terminalen Alkinen (**7**). Gerade in Fällen, in denen die entsprechenden Säurechloride synthetisch schwer zu erhalten sind, ist diese Variante äußerst effizient.¹⁰¹ Die carbonylierende Kupplung war lange Zeit eine wenig genutzte Methode in der Synthese von Alkinonen. Insbesondere die hohen CO-Drücke, die für das Durchführen der Reaktion benötigt wurden, stellten ein Problem dar.¹⁰² Erst 1995 fand eine italienische Gruppe heraus, dass die Reaktion auch unter Normaldruck bezüglich des CO durchgeführt werden konnte, wenn THF als Lösemittel, 10 Äquivalente an TEA und 1.2 Äquivalente an TBAF als Base sowie $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator verwendet wurde.¹⁰³ Das Verwenden von zwei Äquivalenten an Aryliodid führt jedoch zu erheblichen Kosten für die Synthese. Im Jahr 2003 wurde ein kostengünstigeres Verfahren für die carbonylierende Alkinylierung unter CO-Normaldruck vorgestellt, bei dem Ammoniak als Base zum Einsatz kommt.¹⁰¹

Die Synthese über die Bindungsknüpfung an Stelle **c** wie in Beispiel (**8**), gehört zu den weniger verbreiteten Methoden zur Darstellung von Alkinonen. Hierbei bedient man sich wiederum einer *Sonogashira*-Kupplung. Es müssen jedoch Iodoniumsalze anstelle von Aryliodiden verwendet werden (Schema 24).¹⁰⁴

Gemäß neueren Erkenntnissen verläuft der Katalysezyklus von Syntheseweg (**6**) analog zu dem vorgeschlagenen Mechanismus der Kupplung terminaler Alkine mit Arylhalogeniden (Schema 25).¹⁰⁵ Typischerweise werden 2-5 mol-% Palladium- sowie die doppelte Menge an Kupferkatalysator eingesetzt.

In vielen Fällen kann aber auch eine wesentlich geringere Menge an Katalysator verwendet werden. Die klassischen und am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und $\text{Pd}[0](\text{PPh}_3)_4$. Die Struktur der aktiven Katalysatorspezies ist immer noch nicht eindeutig geklärt. Es wird aber angenommen, dass es sich um eine koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Spezies Pd^0L_2 handelt.¹⁰⁵ In Gegenwart von Anionen und Halogenidionen wurden jedoch Hinweise gefunden, dass auch die dreifachkoordinierte Palladium-Spezies $\text{Pd}^0\text{L}_2\text{X}^-$ am Katalysezyklus beteiligt ist.¹⁰⁶



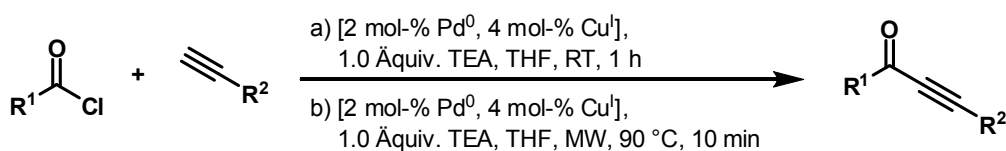
Schema 25: Katalysezyklus der Sonogashira-Kreuzkupplung zur Bildung eines Alkinons.

Gemäß der gängigen Lehrbuchmeinung wird im Falle von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ die aktive Katalysatorspezies der Oxidationsstufe 0 durch Dissoziation zweier Phosphanliganden gebildet.^{104,105} Alternativ kann diese auch ausgehend von einer $\text{Pd}[\text{II}]$ -Quelle über eine zweifache Transmetallierung einer Alkynyl-Kupfer-Verbindung und anschließende reduktive Eliminierung eines 1,3-Butadiins gebildet werden. Dieses Diin ist häufig das am meisten gebildete Nebenprodukt und wird in vielen Fällen auch bei Verwendung einer $\text{Pd}[0]$ -Spezies gefunden. Die Bildung des *Glaser*-Produkts kann jedoch durch das Verwenden entgaster Lösemittel und durch Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre weitgehend unterdrückt werden.

Nach Entstehung der aktiven Katalysatorspezies kommt es unter Bildung eines $\text{Pd}[\text{II}]$ -Komplexes zur oxidativen Addition des Säurechlorids. Diese Teilreaktion ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der *Sonogashira*-Reaktion. Daher wurde schon eine Vielzahl von Katalysatorensystemen erforscht, um diesen zu beschleunigen. Transmetallierung des Kupferacetylids und anschließende reduktive Eliminierung des Alkinons bildet die aktive Katalysatorspezies zurück und beendet den Katalysezyklus (Schema 25).

Mehrere Faktoren beeinflussen die Katalyse, wie etwa das Ligandensystem, die Aminbase, das Kupfersalz, das Lösemittel, weitere Additive sowie die elektronischen und sterischen Eigenschaften des Säurechlorids sowie des Alkins.¹⁰⁵ Elektronenarme Säurechloride sind hierbei reaktiver als elektronenreiche, wohingegen für die Alkin Komponente genau das Gegenteil gilt.¹⁰⁷ In den allermeisten Fällen genügt jedoch eine Stunde Rühren bei RT, um eine glatte Reaktion zu erreichen. Auch die Reaktionsführung unter Bestrahlung mit elektromagnetischer Strahlung im Mikrowellenbereich ist möglich. Hierdurch kann die Reaktionszeit drastisch verkürzt werden (Schema 26).¹⁰⁸

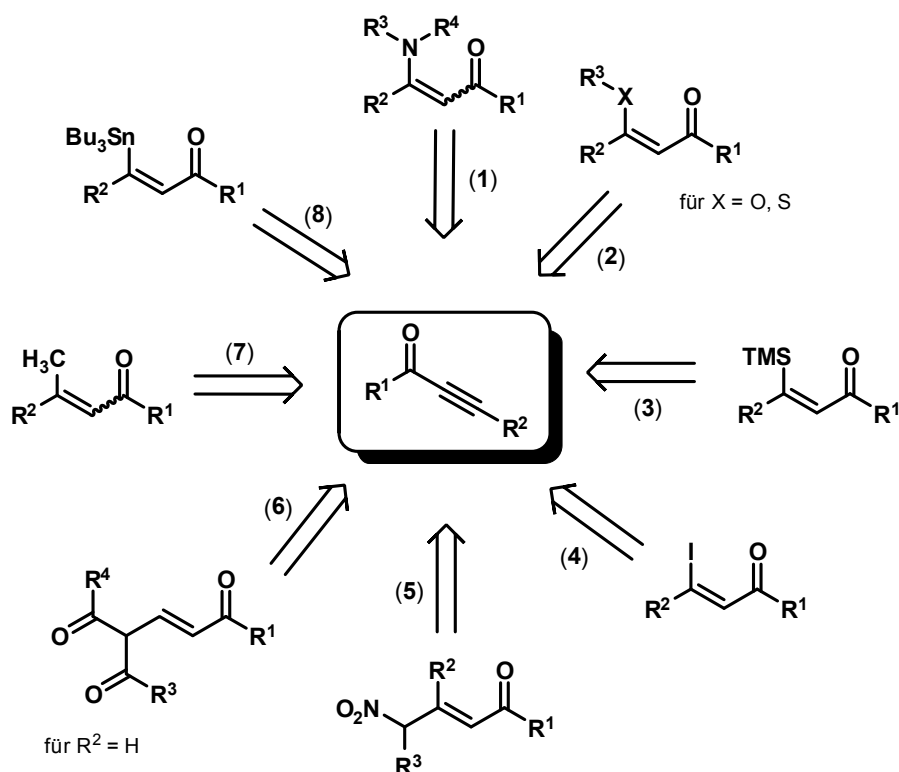
In der Regel wird die für die Reaktion benötigte Aminbase gleichzeitig auch als Lösemittel verwendet. Verwendet man allerdings THF als Lösemittel, kann die Menge auf ein Äquivalent bezüglich der Säurechloridkomponente reduziert werden. Dies hat den entscheidenden Vorteil, dass nach beendeter *Sonogashira*-Kupplung, das Reaktionsmedium pH-neutral ist. Etwaige Folgereaktionen sind nun nicht mehr auf ein basisches Milieu limitiert (Schema 26).¹⁰⁹



Schema 26: Modifizierte Bedingungen der *Sonogashira*-Kreuzkupplung von Säurechloriden und terminalen Alkinen.

3.1.6 Umsetzung von Alkinonen mit Nukleophilen

Im vorangegangenen Kapitel wurde bereits erläutert, dass Alkinone sehr nützliche Syntheseintermediate in der organischen Chemie darstellen. Grob kann man die mit ihnen durchgeführten Reaktionen in *Michael*-Additionen, Zykl kondensationen und Zykl oadditionen einteilen. Seit *Michael* 1896 die 1,4-Addition von Malonaten an Alkinone entdeckte¹¹⁰ wurde diese Reaktion auf eine Vielzahl von Nukleophilen ausgeweitet (Schema 27). Nukleophile können generell in drei Gruppen eingeteilt werden: Heteronukleophile, CH-acide Verbindungen und Metallorganyle.



Schema 27: Konjugierte Additionen von Nukleophilen an Alkinone.

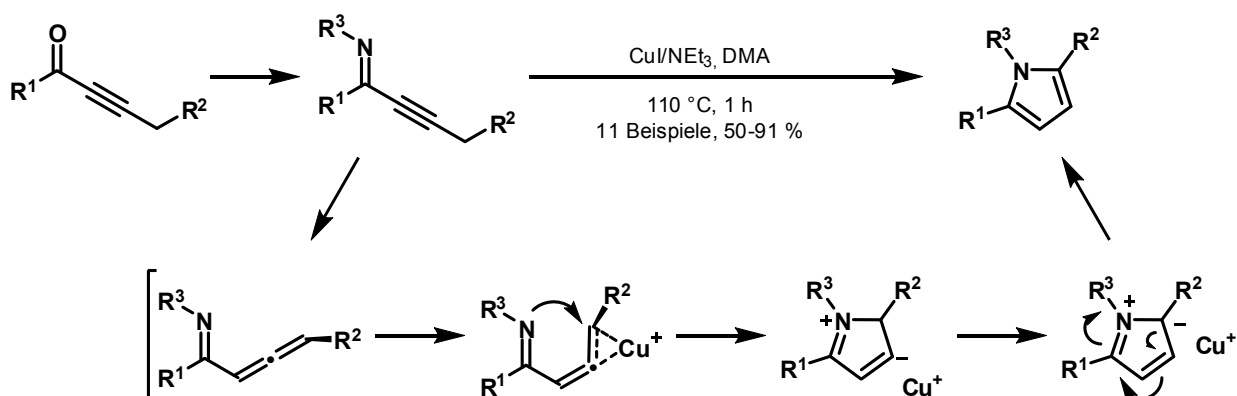
Die wohl bekannteste Reaktion ist die Addition eines primären oder sekundären Amins (1).¹¹¹ Die Addition aliphatischer Amine geschieht in der Regel schon bei RT glatt zu den entsprechenden Enaminen. Gewöhnlich bildet die Addition eines primären Amins aufgrund der Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe das (*Z*)-Produkt, die Addition eines sekundären Amins das (*E*)-Produkt. Die Reaktion aromatischer Amine mit Alkinonen erfordert zumeist mehrstündiges Erwärmen.¹⁰⁹ Auf diesem Weg lassen sich auch noch sauerstoff-¹¹² und schwefelhaltige¹¹³ Nukleophile einführen (2). Das Umsetzen mit Tris(trimethylsilyl)alan führt zur formalen 1,4-Addition von Trimethylsilan (3).¹¹⁴ Die Addition von Halogenen wie etwa Iodid, als weiteres Beispiel für ein Heteronukleophil, kann entweder durch den Gebrauch von LiI/AcOH oder einer Mischung an TMSCl, NaI und einem halben Äquivalent an Wasser bewerkstelligt werden (4). Es wird das entsprechende (*Z*)-Isomer gebildet (Schema 27).¹¹⁵

Reaktion (5) stellt ein Beispiel für die Reaktion einer CH-aciden Verbindung, hier ein Nitroalkan mit einem Alkinon dar.¹¹⁶ Es sind aber auch stereoselektive Synthesen CH-acider Verbindungen bekannt (6). So führt die durch Cinchonaalkaloide katalysierte Addition von 1,3-Diketoverbindungen zuerst zur Bildung von (*E*)/(*Z*)-Gemischen (1:1 bis 2:1). Durch Zugabe von PBU_3 oder Iod wird das (*Z*)-Enon jedoch zum stabileren (*E*)-Enon isomerisiert.¹¹⁷

Die Addition von Cupraten¹¹⁸ (7) oder Stannylcupraten¹¹⁹ (8) ist bereits literaturbekannt. Es ist allerdings schwierig die Stereoselektivität der Cuprataddition zu kontrollieren. Im Falle der Stannylcuprate wurden Isomerenüberschüsse von über 95:5 erzielt.

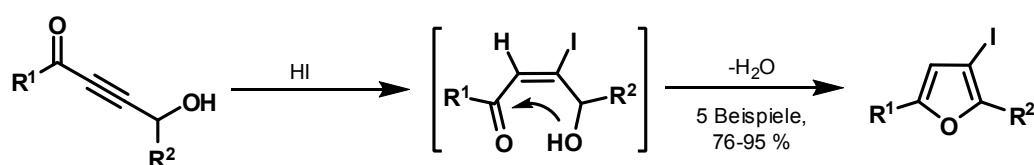
3.1.7 Umsetzung von Alkinonen mit Binukleophilen

Weitaus häufiger werden Alkinone in der Heterozyklenchemie verwendet. So lassen sich viele fünf-, sechs- und siebengliedrige Ringsysteme aufbauen. Eine eher selten durchgeführte Pyrrolsynthese ausgehend von Alkinonen ist in Schema 28 aufgezeigt. Im ersten Schritt der Reaktion kondensiert ein primäres Amin mit der Ketogruppe des Alkinons. Daraufhin kommt es unter Kupfer(I)-Katalyse zu einem intramolekularen Angriff des freien Elektronenpaares an das intermediär gebildete Allen. Die Aromatisierung des Systems liefert daraufhin die entsprechenden Pyrrole.¹²⁰



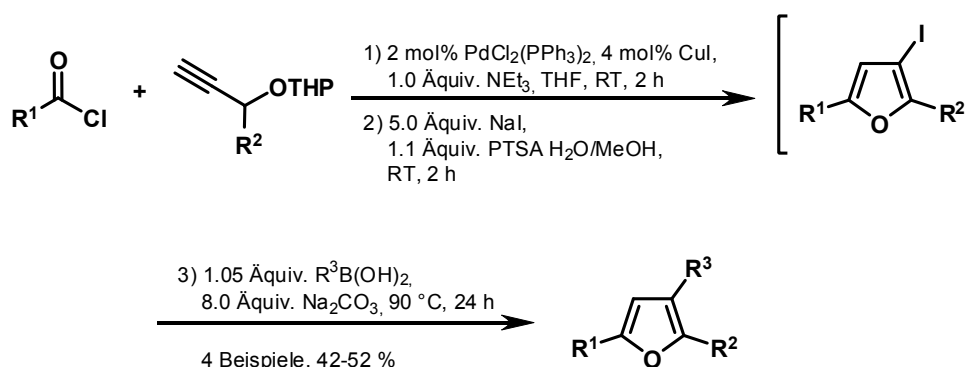
Schema 28: Ungewöhnliche kupferkatalysierte Pyrrolsynthese.

Eine effiziente Furansynthese wurde von *Hoffmann-La Roche* vorgestellt.¹²¹ Hierbei wird Halogenwasserstoff an die Dreifachbindung eines 1,4-disubstituierten 4-Hydroxybut-2-in-1-ons addiert. Das so erhaltene Enonolsystem kondensiert zum entsprechenden Furan (Schema 29).



Schema 29: Hydrohalogenierung eines Alkinons und anschließende Furanbildung.

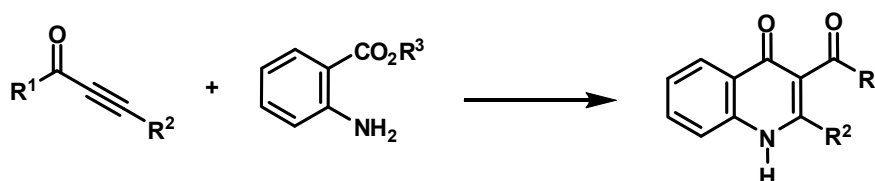
Eine Weiterentwicklung dieser Reaktion wurde von *Müller* vorgestellt. Hierbei muss der benötigte Halogenwasserstoff nicht mehr in die Reaktionslösung eingeleitet werden sondern wird *in situ* aus Natriumhalogenid und einer organischen Säure wie beispielsweise *para*-Toluolsulfonsäure generiert. Die so im Ein-Topf-Verfahren durch Kupplung THP-geschützter Propargylalkohole mit Säurechloriden unter modifizierten *Sonogashira*-Bedingungen synthetisierten 3-Iodfuranen können entweder isoliert oder über eine anschließende *Suzuki*-Kupplung weiter zu 3-arylsubstituierten Furanen umgesetzt werden (Schema 30).¹²²



Schema 30: Ein-Topf-Furansynthese nach Müller.

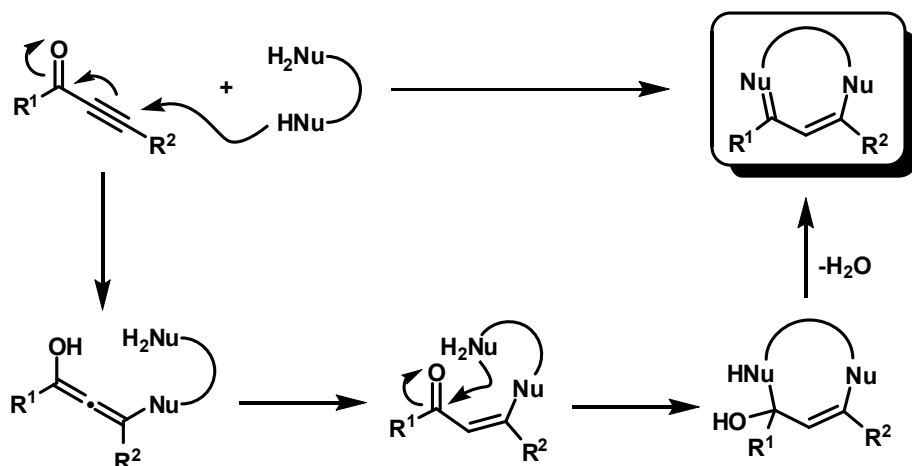
Diese Reaktion ist ein Beispiel für die Hydrohalogenierung eines *Michael*-Systems. Verwendet man anstatt eines Halogenwasserstoffs Iodmonochlorid eröffnet dies den direkten Weg zu 3-Chlor-4-iodfuranen.¹²³ Auch diese Verbindungen können in einer *Sonogashira*-Additions-Zyklokondensations-*Suzuki*-Sequenz im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens umgesetzt werden.

Die Umsetzung von Anthranilsäurederivaten führt zur Darstellung der Stoffklasse der Chinolone. In diesem Fall erfolgt die Zyklisierung nicht mit der Carbonylgruppe des ehemaligen Alkinons sondern zwischen dem Kohlenstoffatom in *alpha*-Position und der Carbonsäurefunktionalität des ursprünglichen Anthranilsäureesters (Schema 31).¹²⁴



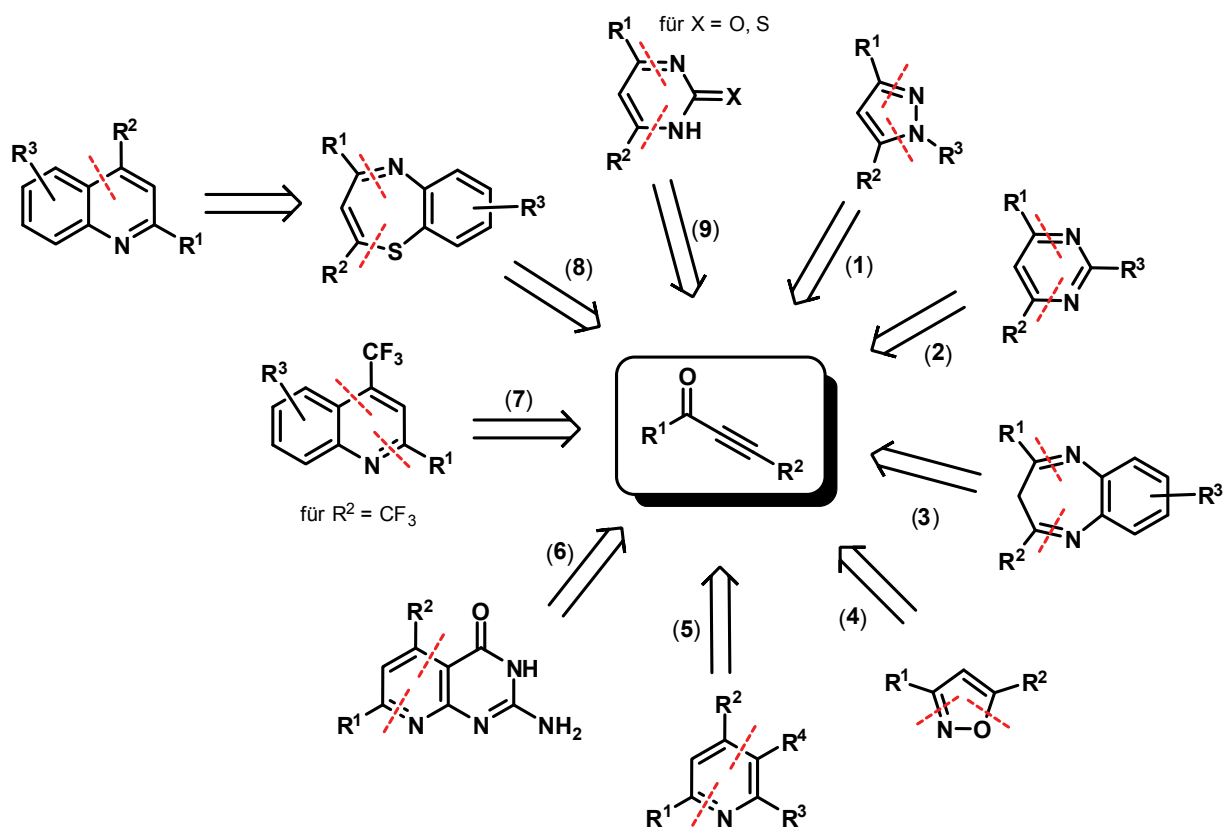
Schema 31: Chinolonsynthese ausgehend von Alkinonen und Anthranilsäurederivaten.

Die erwähnten Reaktionen stellen jedoch Ausnahmefälle dar. In der Regel werden die Grundkörper der synthetisierten Heterozyklen durch die Reaktion mit einem Binukleophil aufgebaut. Hierbei reagiert das Binukleophil zuerst im Sinne einer *Michael*-Addition an das α,β -ungesättigte System des Alkinons. Anschließender Angriff des verbliebenen Nukleophils an die Carbonylgruppe und darauf folgende Abspaltung von Wasser bildet dann den Heterozyklus (Schema 32).



Schema 32: Reaktionsschema nach dem Additions-Zyklocondensations-Mechanismus.

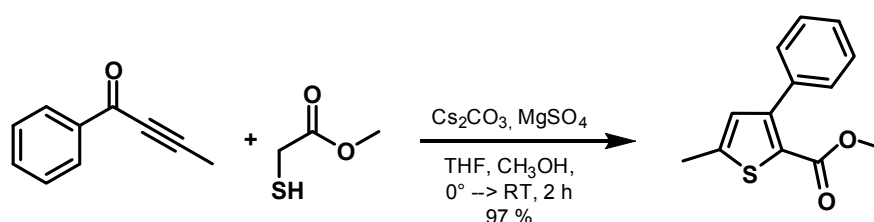
Betrachtet man Bisstickstoffnukleophile, so führt das Verwenden von Hydrazinderivaten zur Bildung von Vertretern der Stoffklasse der Pyrazole (**1**).¹²⁵ Erweitert man das Binukleophil um eine Kohlenstoffeinheit, so bilden sich Pyrimidine (**2**).¹²⁶ Komplettiert man diese homologe Reihe durch das Verwenden von *ortho*-Phenylendiaminen, so erhält man das expandierte Ringsystem der Benzodiazepine (**3**).¹²⁷ Analog zu den Pyrazolen lassen sich auch Ringsysteme mit zwei verschiedenen Heteroatomen aufbauen. Wird Hydroxylamin als Binukleophil verwendet, kommt es zur Bildung von Isoxazolen (**4**) (Schema 33).¹²⁸



Schema 33: Retrosyntheseschemata von Michael-Additions-Zyklocondensations-Sequenzen zur Darstellung diverser Heterozyklenklassen.

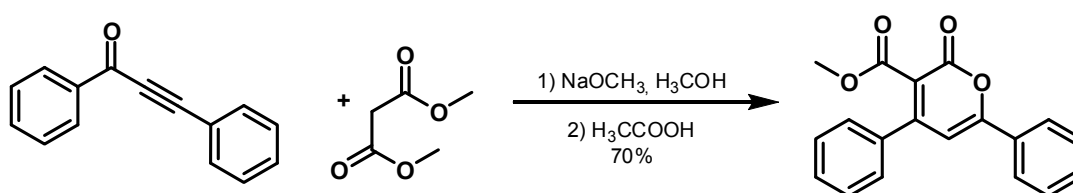
Die Synthese von Pyridinen mittels einer *Michael*-Additions-Zyklokondensations-Sequenz von Alkinonen mit β -Enaminen (**5**) wurde erstmals 1957 von *Bohlmann* und *Rahtz* durchgeführt (Schema 33).¹²⁹ Verwendet man 6-Aminouracil als spezielle Enaminkomponente kommt es zur Bildung von Pyrido[2,3-d]pyrimidinen (**6**).¹³⁰ CF_3 -substituierte Alkinone ergeben nach säurekatalysierter Reaktion mit Anilinen (**7**) die entsprechenden Chinolinderivate.¹³¹ Chinoline können auch durch die Umsetzung von *ortho*-Aminothiophenol mit Alkinonen synthetisiert werden (**8**). Die intermediär auftretenden Benzothiazepine unterliegen jedoch zumeist einer schnellen Schwefeleextrusion, was zur Bildung des Chinolins führt. Verwendet man Harnstoffderivate, bilden sich nach der Kondensation Pyrimidin-2-one oder Pyrimidin-2-thione (**9**)¹³² (Schema 33).

Eine vergleichbare Strategie wird auch in der folgenden Thiophensynthese angewandt. Jedoch startet man nicht mit einem Binukleophil, sondern erzeugt dies intermediär. Im ersten Schritt reagiert die Thiolfunktionalität eines 2-Mercaptoessigsäurederivats in Sinne einer 1,4-Addition mit dem Alkinon. Anschließend wird in *alpha*-Stellung deprotoniert und der Ring zum entsprechenden dreifachsubstituierten Thiophen geschlossen (Schema 34).¹³³



Schema 34: Thiophensynthese ausgehend von Alkinonen.

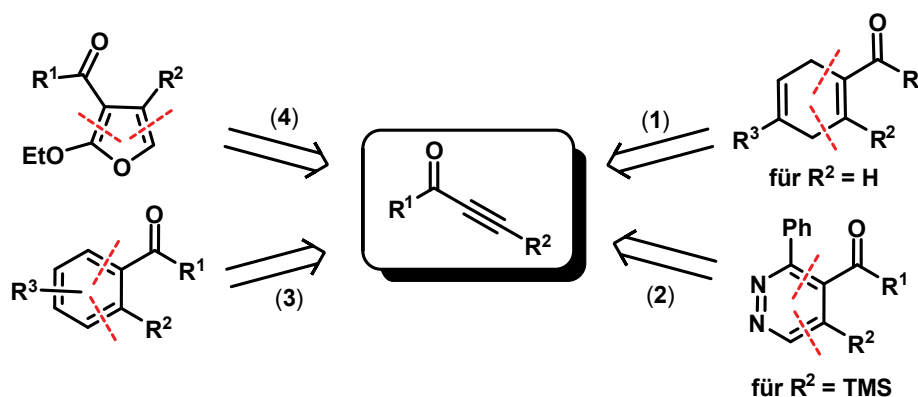
Die konjugierte Addition von Malonaten an Alkinone, wie sie in Weg **6**, Schema 27 beschrieben ist, führt bei einer Abänderung der Reaktionsbedingungen zur Bildung von α -Pyronen.¹³⁴



Schema 35: Thiophensynthese ausgehend von Alkinonen.

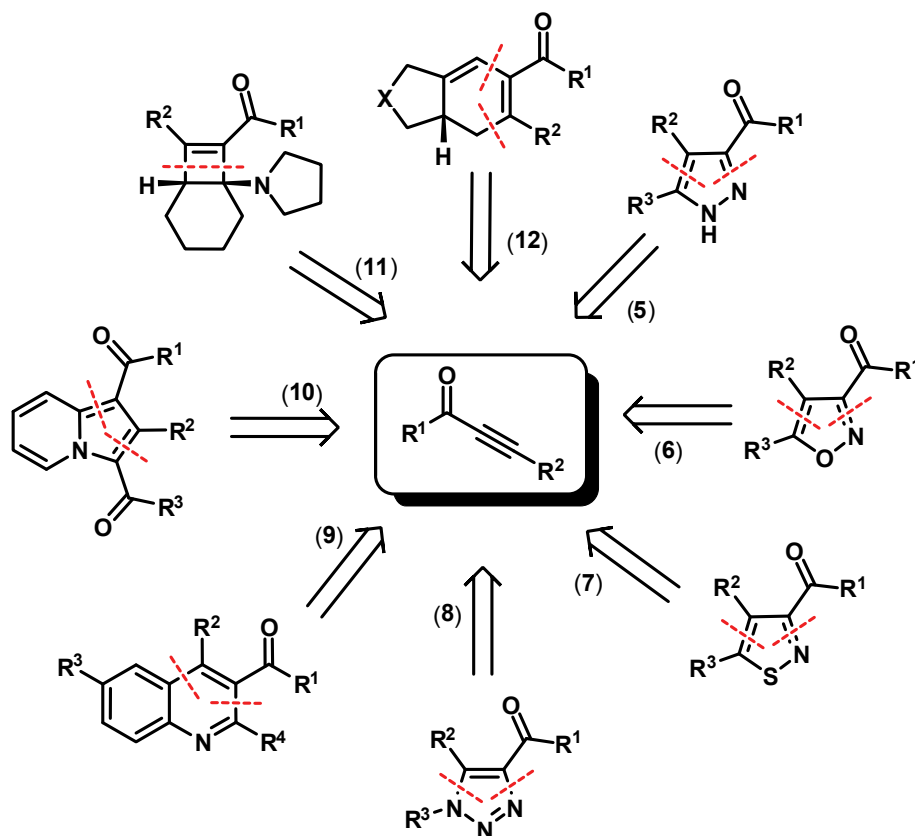
3.1.8 Umsetzung von Alkinonen in perizyklischen Reaktionen

Neben den bereits genannten Möglichkeiten werden auch häufig Zykloadditionsreaktionen mit Alkinonen durchgeführt. Eine Übersicht zu [4+2]-Zykloadditionen wird in Schema 36 gezeigt. Unsubstituierte Alkinone ($\text{R}^2 = \text{H}$) stellen reaktive Dienophile dar.¹³⁵ Die Reaktivität substituierter Verbindungen gegenüber perizyklischen Reaktionen ist jedoch weitaus geringer (**1**).¹³⁶



Schema 36: Retrosyntheseschemata von [4+2]-Zykloadditionssequenzen zur Darstellung diverser zyklischer Systeme.

Folglich sollten nur reaktive Diene in [4+2]-Zykloadditionsreaktionen zum Einsatz kommen. Mehrere Tandem-*Diels-Alder*/Retro-*Diels-Alder*-Prozesse wurden bisher entwickelt. Hierzu zählt die Umsetzung eines Alkinons mit 3-Phenyl-1,2,4,5-tetrazin (**2**), die nach Stickstoffextrusion den Zugang zu Pyridazinen ermöglicht.¹³⁷ Die Reaktion unterliegt jedoch der Einschränkung, dass R^2 eine TMS-Gruppe sein muss. Werden synthetisch leicht zugängliche 2*H*-Pyran-2-one verwendet, entstehen nach Abspaltung von CO_2 tetrasubstituierte Benzolderivate (**3**).¹³⁸ Reagiert das Alkinon mit 4-Methyl-5-ethoxyoxazol bilden sich substituierte Furane (**4**), die in der Regel anschließend zu den entsprechenden Butenoliden oxidiert werden (Schema 36).¹³⁹

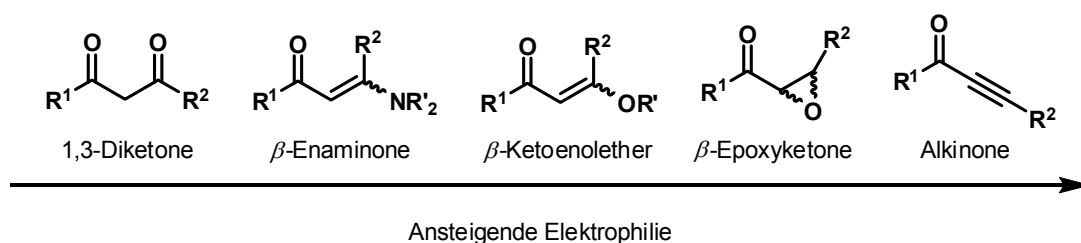


Schema 37: Retrosyntheseschemata von Zykloadditionssequenzen zur Darstellung diverser zyklischer Systeme.

1,3-dipolare Zykladditionen verlaufen bedeutend einfacher. Als Folge davon konnten bereits Diazoalkane (**5**),¹⁴⁰ Nitriloxide (**6**),¹⁴¹ Nitrilsulfide (**7**),¹⁴² Azide (**8**),¹⁴³ *N*-Arylnitriliumsalze (**9**)¹⁴⁴ sowie Pyridiniumsalze (**10**)¹⁴⁵ mit Alkinonen zur Reaktion gebracht werden (Schema 37).

Das zum jetzigen Zeitpunkt einzige literaturbekannte Beispiel für eine [2+2]-Zykladdition, bei der ein Alkinon vorkommt, ist die Reaktion mit Enaminen (**11**), welche zur Bildung bizyklischer Cyclobutene führt.¹⁴⁶ Ein Beispiel für eine [2+2+2]-Zykladdition stellt die rhodiumkatalysierte Reaktion eines Enins mit einem Propinsäurester dar (**12**).¹⁴⁷

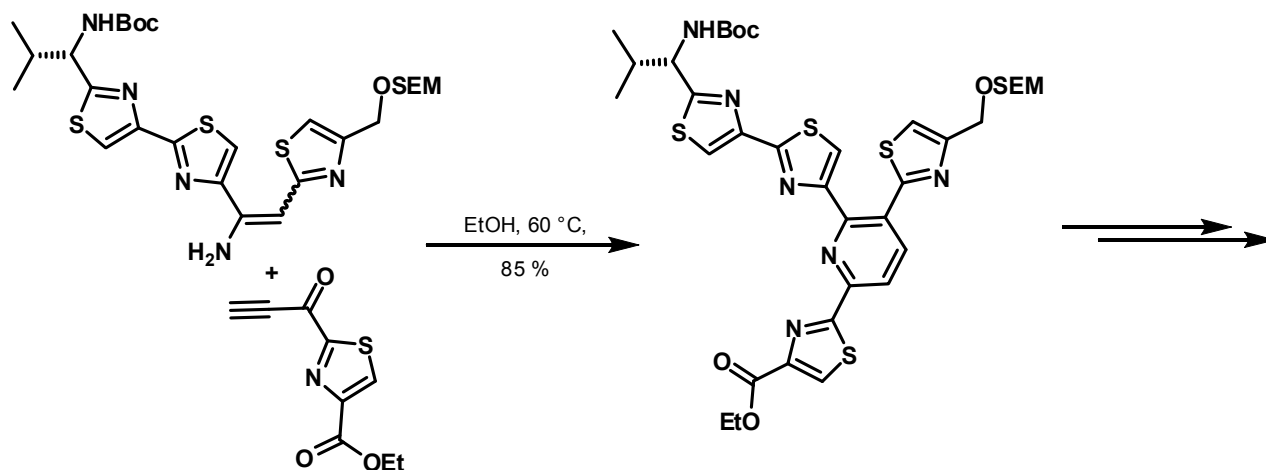
Aufgrund ihres strukturellen Aufbaus sind Alkinone Syntheseäquivalente für eine Vielzahl an Reaktionsintermediaten. Zu ihnen gehören Enaminone, Ketoenolether, Epoxyketone sowie 1,3-Diketoverbindungen (Schema 38).



Schema 38: Synthesebausteine mit drei Kohlenstoffeinheiten.

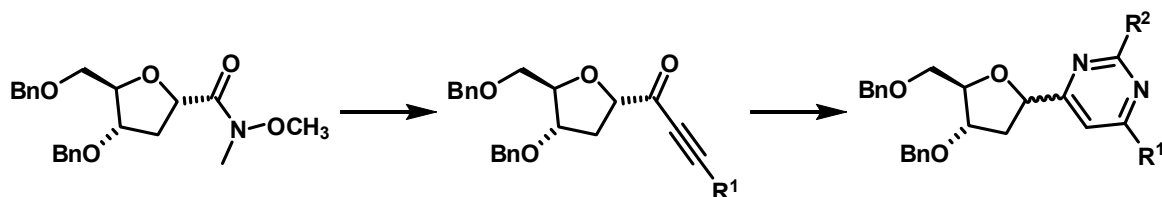
Daher kommen Alkinone häufig bei der Synthese von Naturstoffen und Verbindungen mit einer signifikanten biologischen Aktivität zum Einsatz.

Erst vor wenigen Jahren konnte mit der *Bohlmann-Rahtz*-Reaktion als Schlüsselschritt erstmalig ein Amythiamicincluster aufgebaut werden.¹⁴⁸ Diese Methode bedarf in der Regel hoher Temperaturen (120-180 °C), kann jedoch durch das Verwenden von *Brønsted*-¹⁴⁹ oder *Lewis*-Säuren¹⁵⁰ bzw. von *N*-Chlorsuccinimid¹⁵¹ beeinflusst werden. Auch kombinatorische Synthesen an Festphasen sind literaturbekannt.¹⁵² (Schema 39).



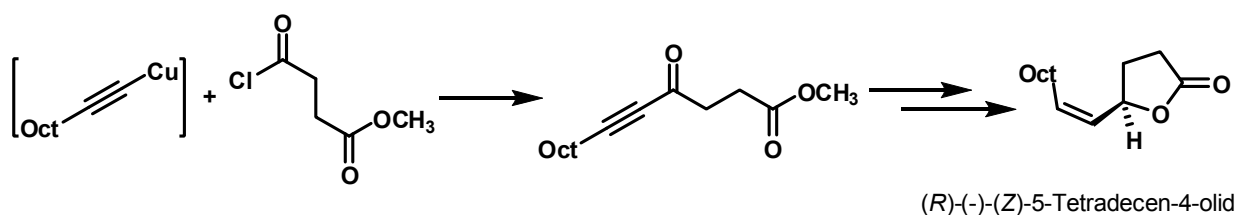
Schema 39: *Bohlmann-Rahtz*-Synthese als Schlüsselschritt in der Synthese eines Amythiamicin-Clusters.

Die Gruppe um *Baldwin* stellte nicht natürlich vorkommende C-Nukleoside über eine Additions-Zyklokondensations-Sequenz dar.¹⁵³ C-Nukleoside, wie etwa das Showdomycin,¹⁵⁴ zeigen ein breites Spektrum an biologischer Aktivität und werden als potente Antitumor- und Antikrebsmittel eingesetzt.¹⁵⁵ Der zentrale Schritt zum Aufbau des Heterozyklus in guten bis sehr guten Ausbeuten ist die Reaktion eines substituierten Amidins mit einem geschützten desoxyribosylsubstituierten Alkinon. Dieses wurde zuvor über den *Weinreb*-Weg hergestellt (Schema 40).



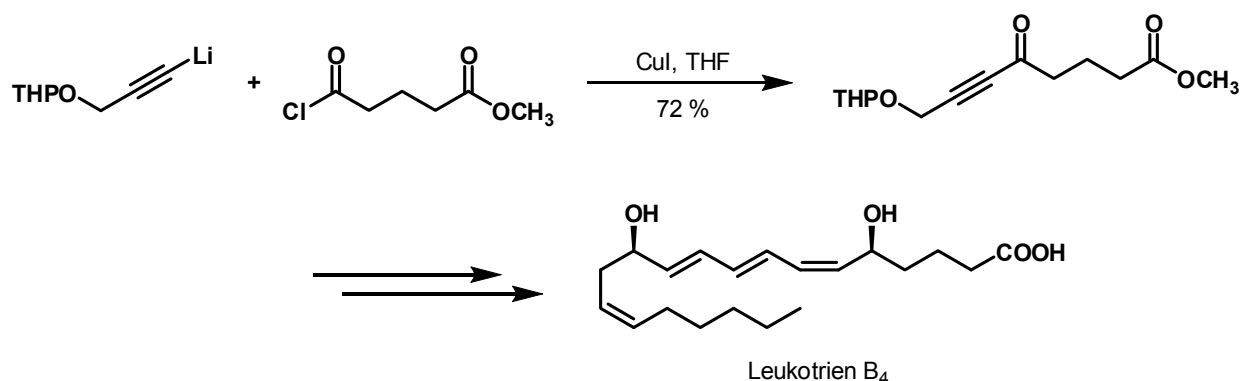
Schema 40: Teilschritte der Synthese nicht biogener Nukleoside nach Baldwin.

Auch Totalsynthesen einfacher Naturstoffe wie die des Sexualpheromons des weiblichen Japankäfers *Popillia japonica*, zeigen die breite Anwendbarkeit von Alkinonen als Intermediate in der organischen Synthesechemie.¹⁵⁶ Ausgehend von Decin wird dieses in das entsprechende Kupferorganyl und anschließend mit einem Säurechlorid zum Alkinon umgesetzt. Reduktion mit Alpineboran, Lactonisierung und Hydrierung der Dreifachbindung zum Alken liefert das gewünschte enantiomerenreine Hormon. In Feldversuchen zeigte sich, dass schon die Beimischung von einem Prozent des anderen Enantiomers dazu führt, dass männliche Käfer von dem Lockstoffgemisch nicht mehr angezogen werden (Schema 41).



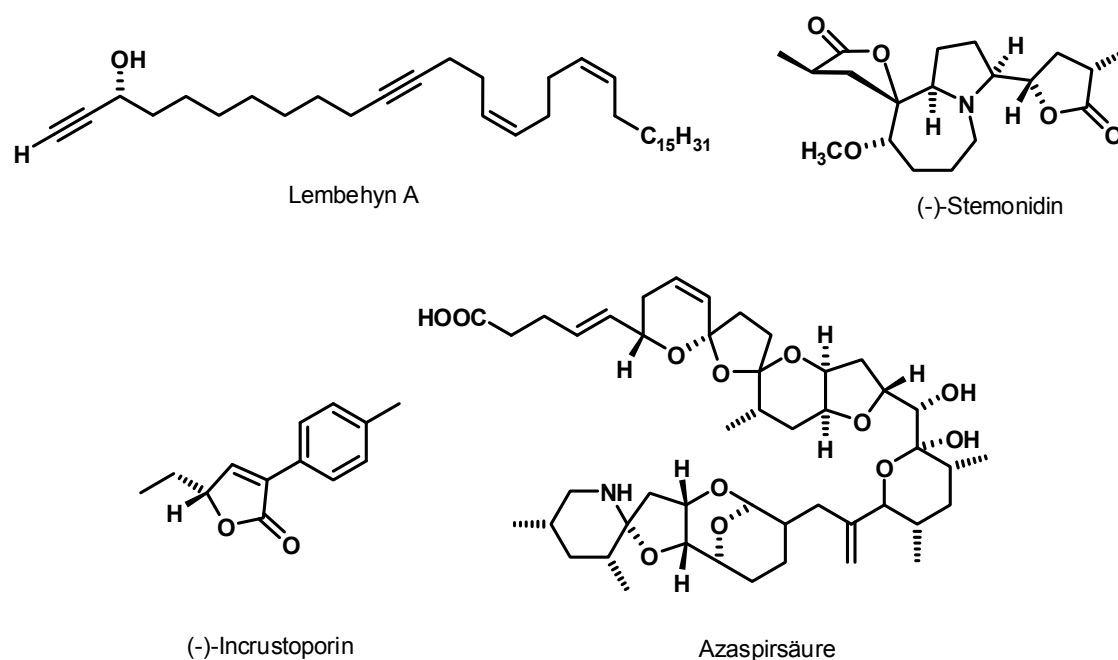
Schema 41: Ausschnitt aus der Totalsynthese des Sexualhormons des weiblichen Japankäfers.

Ein verwandter Weg wird bei der Synthese von Leukotrien B₄ eingeschlagen.¹⁵⁷ Bei Leukotrien B₄ handelt es sich um einen wichtigen Botenstoff bei Entzündungen und allergischen Reaktionen. Aufgrund der geringen Konzentrationen, in denen diese Verbindung in den Zellen vorkommt, mussten geeignete Synthesewege gefunden werden, um größere Mengen der Substanz zugänglich zu machen. Die Gruppe um *Brooks* setzte daher, um das gewünschte Alkinon zu erhalten, ein aus einem Lithiumacetylid erzeugtes Kupferorganyl mit einem Säurechlorid um (Schema 42).



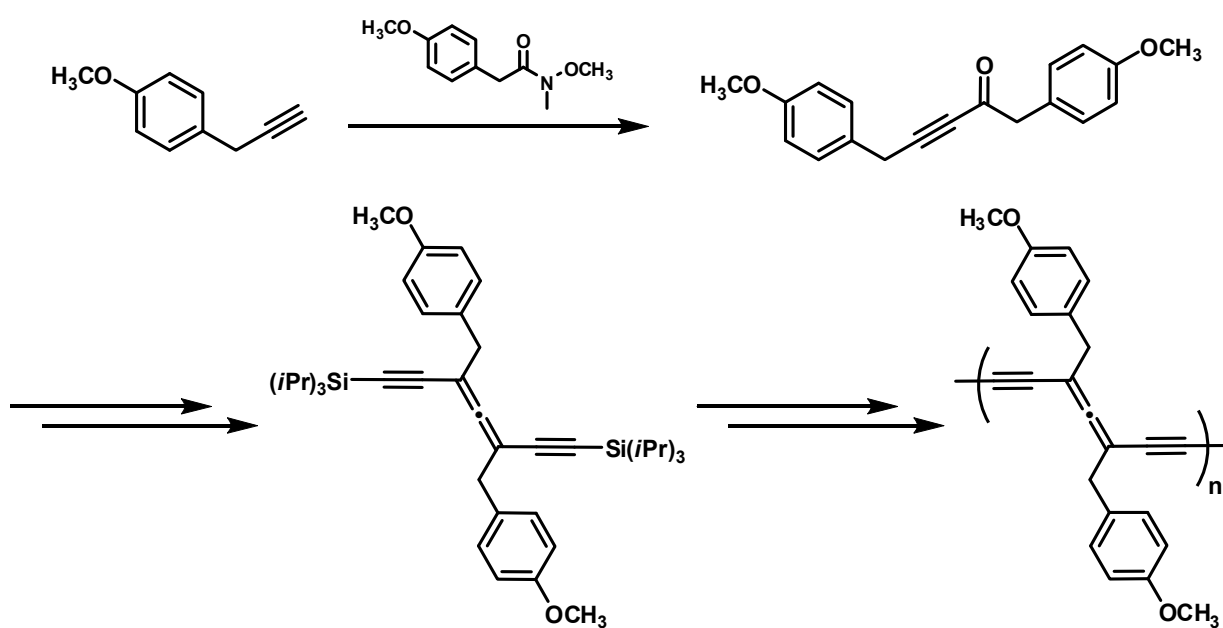
Schema 42: Ausschnitt aus der Totalsynthese von Leukotrien B₄.

Weitere Beispiele, die sich eines Alkinons als Zwischenstufe bedienen, sind unter anderem Lembehyn A, B und C.¹⁵⁸ Auch Alkaloidsynthesen für (-)-Stemonidin oder Azaspirsäure beinhalten Alkinonzwischenstufen.¹⁵⁹ Aber auch Sekundärmetabolite aus dem Stoffwechsel von Pilzen wurden schon über Alkinonzwischenstufen dargestellt. Ein Beispiel hierfür ist das Lacton Incrustoporin,¹⁶⁰ welches aus dem Ständerpilz *Incrustoporia carneola* isoliert werden konnte (Schema 43).¹⁶¹



Schema 43: Weitere, zum Teil sehr komplexe Naturstoffe, die in ihrer Synthese eine Alkinonzwischenstufe aufweisen.

Im Jahr 2002 wurden Alkinone erstmals als Zwischenstufen bei der Synthese von 1,3-Diethynylallenen verwendet. Diese stellen eine neue Familie dreidimensionaler acetylenischer Gerüste dar. Auch bei diesem Ansatz wurde das benötigte Alkinon über den Weinreb-Amid-Weg synthetisiert (Schema 44).¹⁶²

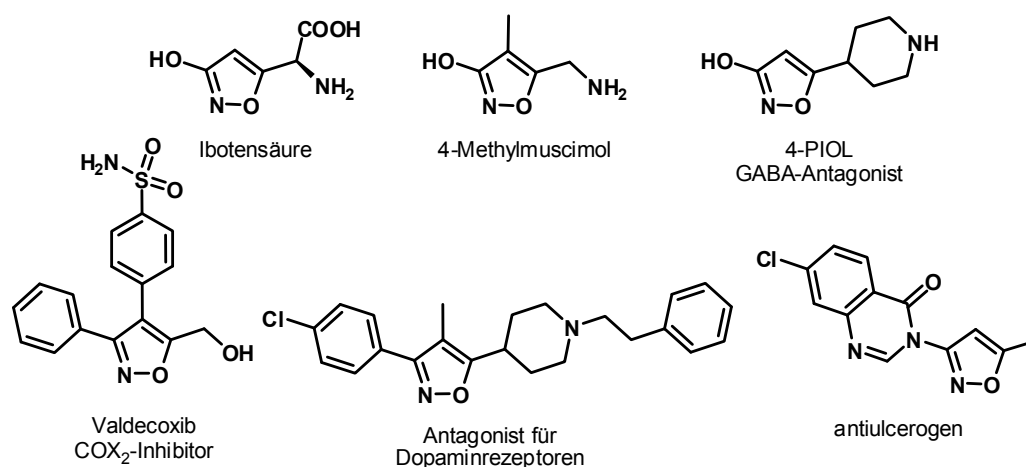


Schema 44: Neuartige dreidimensionale acetylenische Gerüste.

3.2 Kupplungs-Zykloadditions-Sequenzen zur Darstellung neuartiger Isoxazole (8)

3.2.1 Literaturübersicht Isoxazole

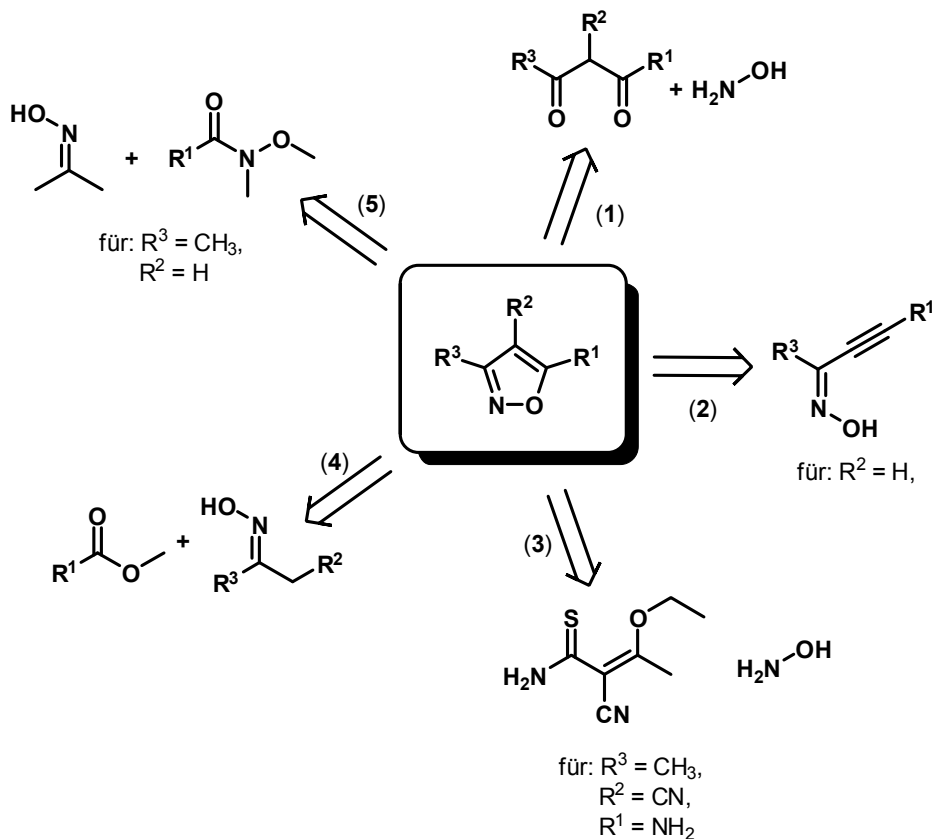
Die biologische Aktivität vieler natürlich vorkommender Isoxazole¹⁶³ ist von großer Bedeutung für den Einsatz dieser Substanzklasse in der medizinischen Chemie. Bekanntestes Beispiel für ein natürlich vorkommendes Isoxazol ist die Ibotensäure. Die auch Prämuscimol genannte Verbindung, ist eine psychoaktive, nichtproteinogene Aminosäure, die in verschiedenen Pilzen der *Amanita*-Familie wie dem Fliegenpilz (*Amanita muscaria*, von dem sie auch ihren Namen erhalten hat) oder dem Pantherpilz (*Amanita pantherina*) vorkommt. Ihre physiologische Wirkung ist eher schwach und zeichnet sich hauptsächlich durch Unwohlsein aus. Bei höheren Temperaturen sowie bei längerer Lagerung wandelt sich Ibotensäure durch Decarboxylierung in Muscimol um, dessen halluzinogene Wirkung deutlich stärker ist. Als Bestandteil der farbgebenden Komponente der Fliegenpilzfarbstoffe wurde ein Ibotensäure-Betalaminsäure-Konjugat (Muscaaurin I) identifiziert (Schema 10).¹⁶⁴



Schema 45: Einige natürlich vorkommende sowie pharmazeutisch aktive Isoxazole.

Isoxazole sind potente und gleichzeitig selektive Agonisten für veränderte menschliche Dopamin D4-Rezeptoren.¹⁶⁵ Des Weiteren zeigen sie unter anderem GABA_A antagonistische,¹⁶⁶ schmerzstillende, entzündungshemmende, antiulcerogene,¹⁶⁷ COX-2 inhibierende,¹⁶⁸ antinociceptive¹⁶⁹ sowie anticancerogene¹⁷⁰ Eigenschaften. Aus diesem Grund wurden enorme Anstrengungen unternommen, das Isoxazolgrundgerüst auf einfachem Wege zu synthetisieren.¹⁷¹ Unter anderem zählen hierzu die Reaktion von Hydroxylamin mit 1,3-Dicarbonylverbindungen (**1**),¹⁷² α,β -ungesättigten Carbonylbausteinen (**2**)¹⁷³ sowie α,β -ungesättigten Nitrilen (**3**).¹⁷⁴ Des Weiteren führt die Reaktion eines Dianions, welches sich aus einem Oxim ableitet mit einem Ester (**4**)¹⁷⁵ oder einem Amid (**5**)¹⁷⁶ zum gewünschten Heterozyklus (Schema 46).

Obwohl diese Synthesestrategien hochkonvergent sind, werden oft starke Basen oder Mineralsäuren zur Reaktionsdurchführung benötigt. Auch langes Erhitzen bei hohen Temperaturen ist zumeist notwendig. Ein weiterer Nachteil der genannten Syntheserouten ist die gewöhnlich schlechte Regioselektivität der Produktbildung.

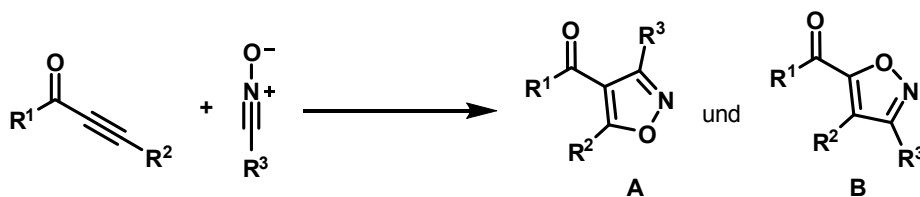


Schema 46: Retrosyntheseschema zur Darstellung substituierter Isoxazole.

Alkinone reagieren bereitwillig mit allen Arten von 1,3-Dipolen, sogar im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens.¹⁷⁷ Isoxazole lassen sich leicht mit Hilfe einer 1,3-dipolaren Zykladdition von Nitriloxiden an substituierte Acetylene darstellen.¹⁷⁸ Sie stellen Vertreter der Propargyl-Typ Dipole dar.

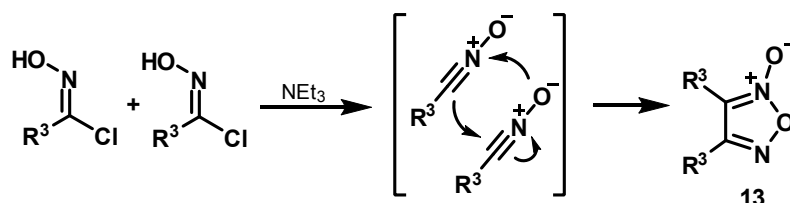
Bei einer CC-Dreifachbindung handelt es sich um ein schlechteres Dipolarophil als bei der korrespondierenden CC-Doppelbindung und bedarf daher in der Regel der Aktivierung durch elektronenziehende Gruppen. Die Konjugation mit Carbonyl-, Cyano- oder Estergruppen erhöht die Reaktivität beträchtlich, wohingegen die Substitution mit Alkyl- oder Arylgruppen die Reaktivität erniedrigt.¹⁷⁹ Substitution mit einer Silylgruppe bedeutet eine weitere Aktivierung.¹⁸⁰

Es wurde beobachtet, dass (3+2)-Zykladditionen an aktivierten Alkinen hoch regioselektiv ablaufen. So wird in den allermeisten Fällen fast ausschließlich das Regioisomer **A** gebildet. Der Einsatz elektronenreicher Nitriloxide begünstigt hingegen die Bildung des Isomers **B** (Schema 47). Diese Beobachtung kann durch einfache Grenzorbitalbetrachtungen sehr leicht nachvollzogen werden.¹⁸¹



Schema 47: Bildung möglicher Regioisomere bei der 1,3-dipolaren Zyклоaddition eines Nitriloxids an ein aktiviertes Alkin.

Erste Versuche, die Reaktion mittels konventionellen Erhitzens durchzuführen, waren nicht zielführend. Es erwies sich als großer Nachteil, dass bei den recht langen Reaktionszeiten von mehreren Tagen Nebenreaktionen überwogen. Am häufigsten kam es zur Dimerisierung des durch Chlorwasserstoffabspaltung aus den Hydroximinoylchloriden **7** *in situ* gebildeten Nitriloxids, welches durch eine (3+2)-Zyклоaddition zur Bildung von Furoxanoxiden **13** führt (Schema 48, Abb. 12).



Schema 48: Bildung von Nitriloxiddimeren **13** als Nebenreaktion der Isoxazolsynthese.

Es konnte gezeigt werden, dass die Ausbeuten der Reaktionssequenz durch Erhitzen der Reaktionslösung im Mikrowellenfeld gesteigert werden konnten. Obwohl die Temperatur im Vergleich zum Experiment im Ölbad nicht erhöht wurde, ließ sich die Reaktionszeit von drei Tagen auf 30 Minuten reduzieren. Auch die Bildung von Nitriloxiddimeren **13** wurde nicht mehr beobachtet.

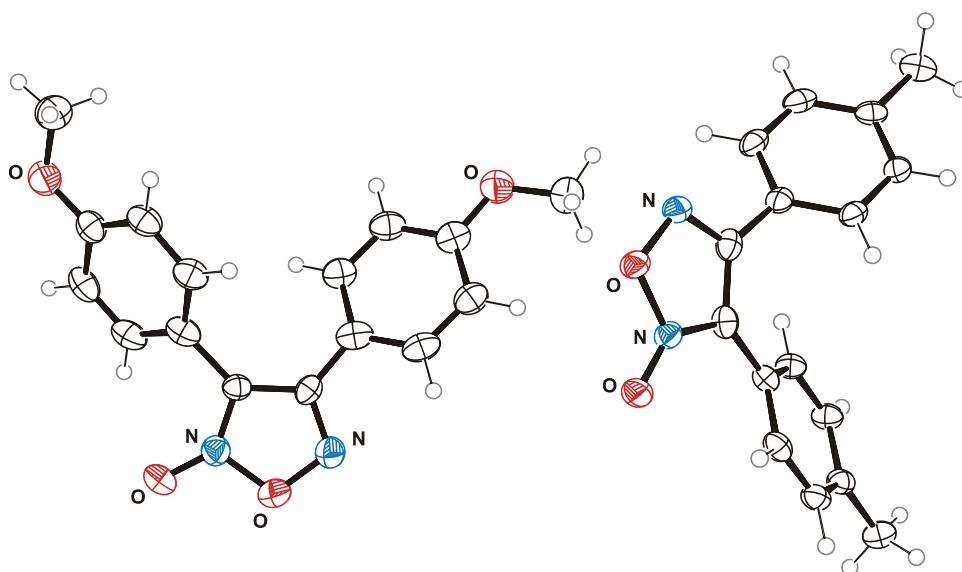
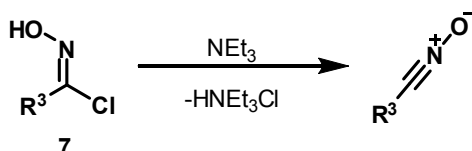


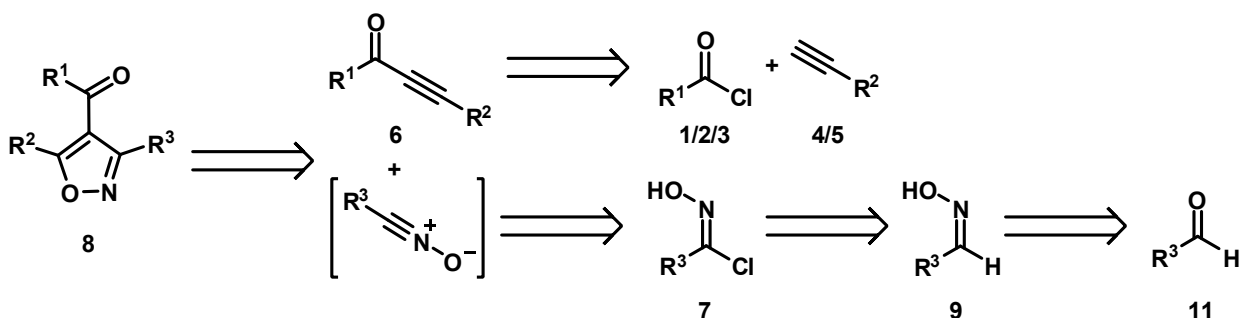
Abb. 12: ORTEP-Darstellungen der Nitriloxiddimere **13a** (links) und **13b** (rechts).

Nitriloxide sind sehr reaktionsfähige Synthesebausteine. Daher ist es notwendig, sie in Form einer stabilen Vorstufe zu lagern und erst während der eigentlichen perizyklischen Reaktion *in situ* zu generieren. Die Standardmethode zur Darstellung von Nitriloxiden ist die Abspaltung von Chlorwasserstoff aus den entsprechenden luft- und feuchtigkeitsstabilen Hydroximinoylchloriden **7** (Schema 49).



Schema 49: *In situ* Bildung von Nitriloxiden aus Hydroximinoylchloriden **7**.

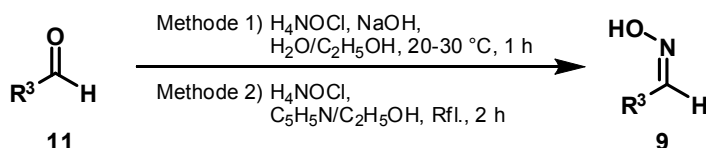
Synthetisch sind Hydroximinoylchloride **7** durch Chlorierung der entsprechenden Aldoxime **9** mit NCS **10a** einfach zugänglich. Die Aldoxime **9** wiederum lassen sich aus den Aldehyden **11** mit Hydroxylaminhydrochlorid darstellen. Schema 50 gibt somit das der Kupplungs-Zykloadditions-Sequenz zugrunde liegende Retrosyntheschema wieder.



Schema 50: Retrosyntheschema zur Darstellung der Isoxazole **8**.

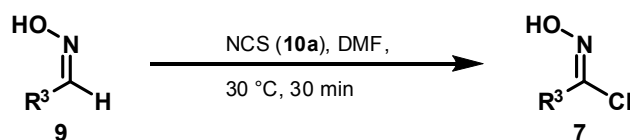
3.2.2 Synthese, Struktur und Eigenschaften der Nitriloxidvorstufen (**7**) und (**9**)

Alle Aldoxime **9** wurden nach dem gleichen retrosynthetischen Ansatz, jedoch anhand unterschiedlicher Reaktionsbedingungen dargestellt. So gelang die Synthese der Verbindungen **9a** bis **9d** durch die Reaktion von Hydroxylaminhydrochlorid und Natronlauge mit den entsprechenden Aldehyden **11** in einem Ethanol/Wasser-Gemisch in guten Ausbeuten. Aufgrund der schlechten Löslichkeit in diesem System wurden die Aldoxime **9e** und **9f** in Pyridin/Ethanol als Lösemittel sowie bei höheren Temperaturen dargestellt (Schema 51).¹⁸²



Schema 51: Darstellung der Aldoxime **9** über zwei verschiedene Methoden.

Ausgehend von aromatischen Aldoximen **9**, wurden die entsprechenden Hydroximinoylchloride **7** durch elektrophile Substitution mit *N*-Chlorsuccinimid **10a** synthetisiert. Hierzu wurde das Aldoxim **9** in DMF gelöst und mit *N*-Chlorsuccinimid **10a** versetzt, wobei die Temperatur 30 °C nicht überschreiten durfte. Die Hydroximinoylchloride **7a-f** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 52).¹⁸³



Schema 52: Darstellung der Hydroximinoylchloride **7**.

Tab. 3 zeigt die dargestellten Aldoxime **9** sowie die entsprechenden Hydroximinoylchloride **7**.

Tab. 3: Startmaterialsynthesen nach den Allgemeinen Arbeitsvorschriften.

Eintrag	Aldehyd 11	Aldoxim 9	Hydroximinoylchlorid 7
1	11a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 9a (68-76 %)	 7a (79-100 %)
2	11b: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	 9b (86 %)	 7b (67 %)
3	11c: $R^3 = 3,4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	 9c (83 %)	 7c (96 %)
4	11d: $R^3 = 3,4\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	 9d (68 %)	 7d (96 %)
5	11e: $R^3 = 9\text{-Anthranyl}$	 9e (~100 %)	 7e (96 %)
6	11e: $R^3 = 2\text{-Thienyl}$	 9f (86 %)	 7f (92 %)

Die Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen erfolgte über NMR- und Massenspektrometrie. Den Aldoximen **9** sind zwei Signalsätze in den ^1H -NMR-Spektren gemeinsam. So weisen sie scharfe Singulett für die Aldoximprotonen H_1 und breite Signale für die Hydroxylfunktionalitäten H_2 auf. Die (Z)-Konfiguration der Aldoxime konnte durch NOESY-Experimente bestätigt werden. In den ^{13}C -NMR-Spektren sind die Resonanzen der Aldoximkohlenstoffkerne C_1 charakteristisch. Sie sind leicht als die am weitesten tieffeldverschobenen CH-Signale in den 135-DEPT-Spektren auszumachen. Da die Spektren in unterschiedlichen Lösemitteln aufgenommen wurden sind die gemessenen Werte nur bedingt vergleichbar (Tab. 4).

Tab. 4: Übersicht der chemischen Verschiebungswerte δ ausgewählter Protonen sowie Kohlenstoffkerne der Aldoxime **9**. Aufgenommen bei 296 K und 300 MHz (^1H -NMR) sowie 75 MHz (^{13}C -NMR), in CDCl_3 (**9a**, **9b** und **9d**), THF-d_8 (**9c**) und Aceton- d_6 (**9f**).

Kern	9a	9b	9c	9d	9f
H_1	8.12	8.20	8.15	8.06	7.83
H_2	9.46	11.04	8.86	9.15	11.1
C_1	150.0	149.0	150.2	150.1	141.5

Die Fragmente höchster Intensität in den EI-Massenspektren der Verbindungen **9a** bis **9f** sind in fast allen Fällen die Molekülionenpeaks $[\text{M}]^+$. Eine Ausnahme bildet hierbei das 9-Anthracenderivat **9d**. Weitere hervorzuhebende Peaks sind die Fragmente nach OH-beziehungsweise nach CHNO -Abspaltung (Tab. 5).

Tab. 5: Charakteristische Fragmente in den Massenspektren der Aldoxime **9**. Relative Intensitäten, aufgenommen bei 70 eV.

Fragment	9a	9b	9c	9d	9e	9f
$[\text{M}]^+$	151 (100)	166 (100)	135 (100)	181 (100)	221 (65)	127 (100)
$[\text{M} - \text{OH}]^+$	134 (15)	149 (1)	118 (6)	166 (13)	204 (100)	110 (10)
$[\text{M} - \text{CHNO}]^+$	108 (51)	-	92 (53)	138 (22)	177 (37)	84 (53)

Die ^1H -NMR-Spektren der Hydroximinoylchloride **7** sind den Spektren der Aldoxime **9** sehr ähnlich. Durch die Substitution des Wasserstoffkerns mit einem Chloratom ist das scharfe Singulett, welches durch das Proton der Aldoximfunktionalität hervorgerufen wird, nicht mehr im Spektrum enthalten. Ähnlich liegt der Fall bei den ^{13}C -NMR-Spektren. Hier verschwinden durch die Substitution der Aldoximprotonen die Signale dieser sekundären Kohlenstoffatome. Zugleich erscheinen jedoch neue Resonanzen quartärer Kohlenstoffkerne bei Verschiebungswerten von $\delta \sim 140$.

Ein ähnliches Bild zeigt sich in den EI-Massenspektren. In allen gemessenen Spektren ist im Molekülionensignal klar das Isotopenmuster für ein Chloratom ersichtlich. Des Weiteren sind Signale hoher Intensität bei einer Massendifferenz von $\Delta = 35$ u beziehungsweise $\Delta = 36$ u zu erkennen. Diese lassen sich auf die Abspaltung eines Chloratoms respektive Chlorwasserstoff, unter Bildung des entsprechenden Nitriloxids, zurückführen. Beiden Signalen fehlt hierbei das zugehörige Isotopenmuster, was die Halogenabspaltung bekräftigt. Zudem handelt es sich in den meisten Fällen um die Basissignale der Massenspektren.

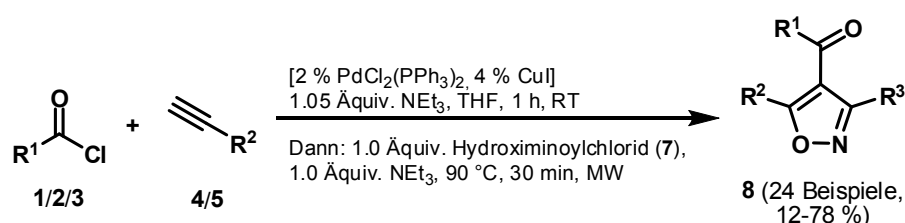
3.2.3 Synthese der Isoxazole (8)

Die 3,4,5-trisubstituierten Isoxazole **8** wurden, basierend auf der modifizierten *Sonogashira*-Kupplung eines aromatischen Säurechlorids **1/2/3** mit einem terminalen Alkin **4/5**, durch (3+2)-Zykloaddition eines Nitriloxids nach *Huisgen* mit dem intermediär entstandenen Alkinon **6** synthetisiert. Das Nitriloxid wurde *in situ* durch basenvermittelte Abspaltung von HCl aus den Hydroximinoylchloriden **7** generiert. Als Lösemittel wurde THF verwendet.

Zur Synthese der heterozyklischen Verbindungen wurden für den zweiten Teil der Sequenz, die (3+2)-Zykloaddition, verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Zu Beginn kamen „klassische“ Konditionen zum Einsatz. So erfolgte die Umsetzung der Reaktanden durchgängig bei Raumtemperatur. Die Reaktionszeiten bis zu einem vollständigen Umsatz der Startmaterialien betrugen zwischen zwei und vier Tagen. Die Ausbeuten waren mäßig und es kam zu vielen Nebenreaktionen.

Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 90 °C und Rühren im Reaktor¹⁸⁴ führte zu einer Verbesserung der Ausbeute und der selektiven Bildung nur noch eines der beiden möglichen Isomere. Das 30 min lange Erhitzen der Reaktionslösung auf 90 °C im Mikrowellenreaktor führte zu einer signifikanten Ergebnisverbesserung. Die Ausbeute an **8** konnte noch einmal gesteigert werden. Des Weiteren verringerte sich die Anzahl der Nebenreaktionen deutlich, so dass fast ausschließlich das gewünschte Produkt gebildet wurde.

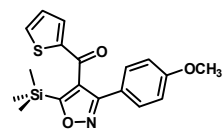
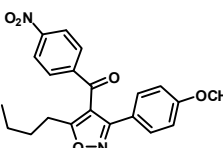
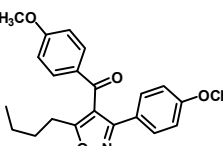
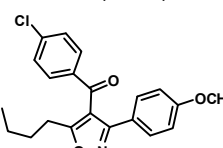
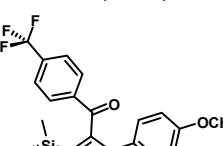
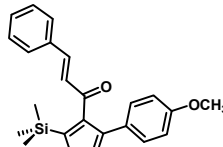
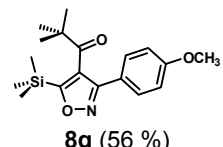
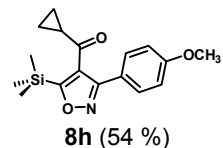
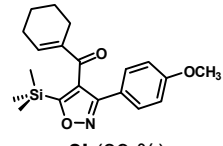
Eine weitere Temperaturerhöhung auf 150 °C bei gleichzeitiger Verringerung der Reaktionszeit auf 5 min führte zu einem signifikant schlechteren Ergebnis. Verschiedene Basen wie *Hünig*-Base oder DBU ergab geringere Reaktionsausbeuten (Schema 53).



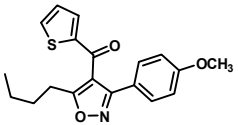
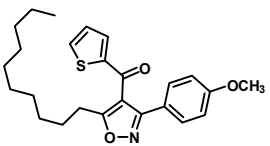
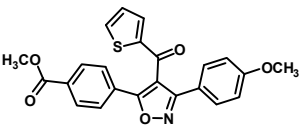
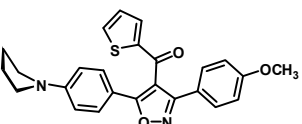
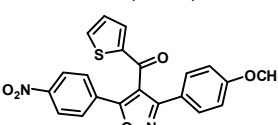
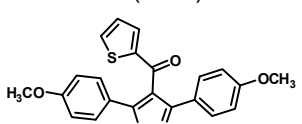
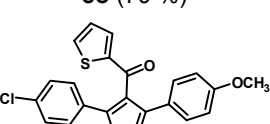
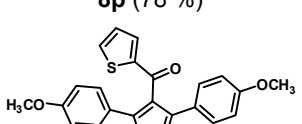
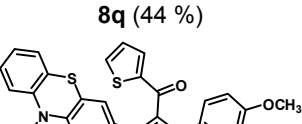
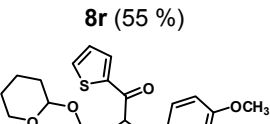
Schema 53: Syntheseweg zur Herstellung der Isoxazole **8**.

Die nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift dargestellten Isoxazole **8** sind in Tab. 6 gezeigt.

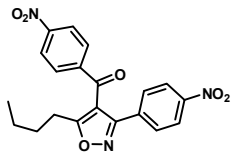
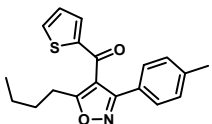
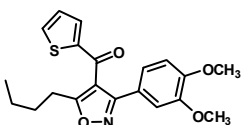
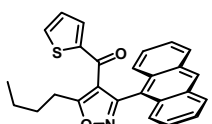
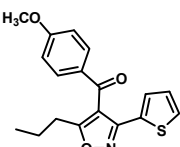
Tab. 6: Isoxazolsynthesen mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2/3	Alkin 4/5	Hydroximinoylchlorid 7	Isoxazol 8
1	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8a (77 %)
2	1i: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8b (56 %)
3	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8c (64 %)
4	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8d (59 %)
5	1g: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8e (56 %)
6	3e: $R^1 = 2\text{-Styryl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8f (12 %)
7	3b: $R^1 = t\text{Butyl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8g (56 %)
8	3a: $R^1 = \text{Cyclopropyl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8h (54 %)
9	3d: $R^1 = \text{Cyclohexen-1-yl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8i (39 %)

Fortsetzung 1 der Tab. 6: Isoxazolsynthesen mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2/3	Alkin 4/5	Hydroximinoylchlorid 7	Isoxazol 8
10	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8j (60 %)
11	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4e: $R^2 = n\text{Decyl}$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8k (42 %)
12	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5e: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8l (72 %)
13	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5g: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NC}_4\text{H}_8$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8m (48 %)
14	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5f: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8n (66 %)
15	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5h: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8o (70 %)
16	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5j: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8p (78 %)
17	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5m: $R^3 = 3,4\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8q (44 %)
18	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5s: $R^2 = 10\text{-Methylphenothiazin-3-yl}$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8r (55 %)
19	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4j: $R^2 = \text{CH}_2\text{OTHP}$	7a: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 8s (54 %)

Fortsetzung 2 der Tab. 6: Isoxazolsynthesen mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2/3	Alkin 4/5	Hydroximinoylchlorid 7	Isoxazol 8
20	1i: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	7b: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	 8t (67 %)
21	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	7c: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	 8u (60 %)
22	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	7d: $R^3 = 3,4\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	 8v (57 %)
23	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	7e: $R^3 = 9\text{-Anthryl}$	 8w (68 %)
24	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	4b: $R^2 = n\text{Propyl}$	7f: $R^3 = 2\text{-Thienyl}$	 8x (66 %)

Bei der Syntheseplanung wurde darauf geachtet, bei allen Startmaterialien die gesamte Bandbreite der elektronischen Einstellungen zu verwenden. So konnte gezeigt werden, dass sowohl die *Sonogashira*-Kupplung, als auch die anschließende Zykloadditionsreaktion von der elektronischen Natur der Substituenten relativ unabhängig sind.

Neben elektronenziehenden und elektronenschiebenden Funktionalitäten konnten auch heteroaromatische sowie heteroatomsubstituierte Verbindungen in dieser Sequenz eingesetzt werden.

3.2.4 Struktur und Eigenschaften der Isoxazole (8)

Mit Hilfe von 2D-NOE-NMR-Spektren wurde für die dargestellten Isoxazolderivate **8** die Regiochemie der Substituenten bestimmt. Der Substituent R^3 ist in allen Fällen in direkter Nachbarschaft zur Carbonylfunktionalität, die den Substituenten R^1 trägt, zu finden. Dieses Ergebnis konnte durch Röntgenstrukturanalysen von insgesamt 10 Verbindungen gesichert werden (Abb. 13, Abb. 15, Abb. 17, Abb. 21, Abb. 22 sowie Abb. 23).

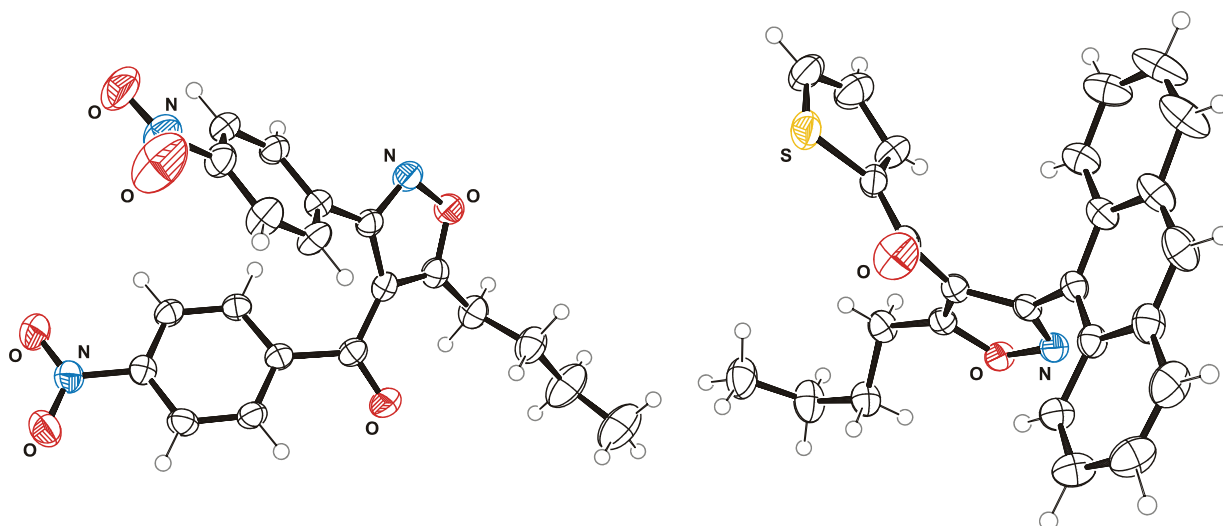


Abb. 13: ORTEP-Darstellungen der Isoxazole **8t** (links) und **8w** (rechts).

Aufgrund des hohen Substitutionsgrades weisen die Verbindungen **8** in den ^1H -NMR-Spektren keine Resonanzen für den Isoxazolgrundkörper auf. Trotzdem sind diese bezüglich der Strukturaufklärung der Gesamtmoleküle aussagekräftiger als die ^{13}C -NMR-Spektren. Die zentralen, quartären Kohlenstoffkerne **C**₁-**C**₄ lassen sich aber gut in den Spektren ausmachen.

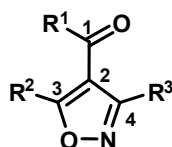


Abb. 14: Lokantensatz der quartären Kohlenstoffkerne des Isoxazoloylgrundgerüsts.

Die Resonanzen der Kerne **C**₁ weisen mit $\delta \sim 185$ die größte Tieffeldverschiebung aller im Molekül vorhandener Kohlenstoffatome auf. Die Kohlenstoffkerne **C**₂ zeigen die geringste Tieffeldverschiebung aller quartären Kohlenstoffatome der Verbindungen **8**. Die Resonanzen erscheinen bei $\delta \sim 115$ in den Spektren. Die Kerne **C**₃ besitzen in den ^{13}C -NMR-Spektren Resonanzen bei $\delta \sim 175$. Die Signale der Kohlenstoffatome **C**₄ treten bei $\delta \sim 161$ im Spektrum auf. Die eindeutige Zuordnung erfolgte über das 135-DEPT- und das 2D-NMR-Experiment (Tab. 7).

Tab. 7: ^{13}C -NMR-Verschiebungswerte der Kohlenstoffkerne C_1 - C_4 des Isoxazolkerns der Verbindungen 8. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 75 MHz, mit Ausnahme von **8w** (125 MHz).

Verbindung	C_1	C_2	C_3	C_4
8a	183.3	120.4	179.8	160.7
8b	178.3	114.5	161.1	160.9
8c	189.0	115.1	175.1	164.0
8d	189.1	114.7	176.6	161.0
8e	190.4	120.1	182.5	160.8
8f	187.2	120.8	183.5	161.0
8g	209.4	122.0	175.8	160.9
8h	197.7	120.9	182.7	161.0
8i	192.8	120.9	178.6	160.5
8j	182.1	115.1	175.3	160.8
8k	182.0	115.0	175.2	160.7
8l	182.6	120.1	167.2	161.1
8m	183.7	121.0	169.8	160.7
8n	182.3	119.8	165.9	161.3
8o	183.2	120.6	168.7	160.9
8p	182.7	120.2	167.4	161.0
8q	183.1	120.4	168.4	161.2
8r	182.9	120.4	167.8	160.8
8s	181.3	120.1	169.7	160.4
8t	178.5	119.3	161.1	160.8
8u	182.0	125.3	175.3	160.8
8v	182.1	120.6	175.4	160.4
8w	181.2	118.8	176.7	159.1
8x	188.2	114.0	174.9	164.4

Nachfolgend werden einige interessante Kopplungsmuster der Substituenten besprochen.

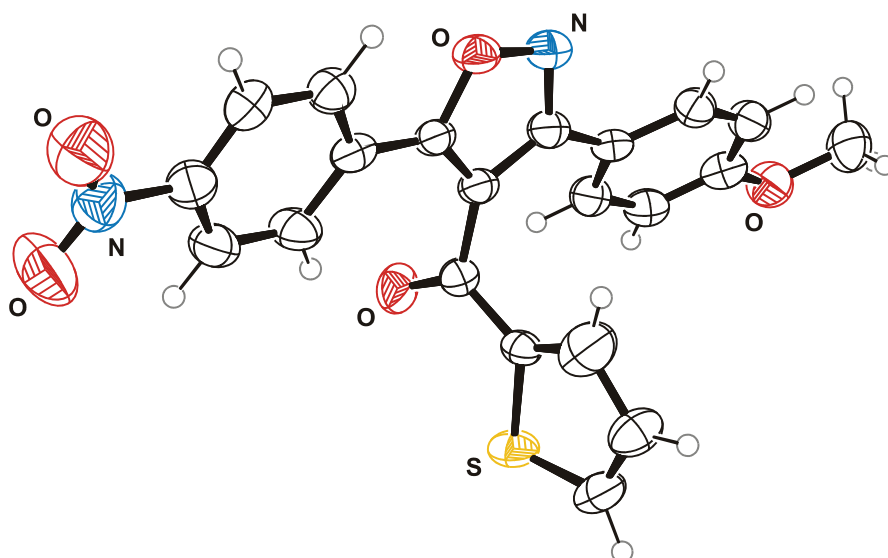
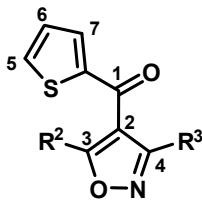


Abb. 15: ORTEP-Darstellung von Isoxazol **8n**.

Tab. 8: NMR-Verschiebungswerte und Kopplungskonstanten der 2-Thienoylsubstituenten ausgewählter Verbindungen. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 300 MHz (**8a**, **8j**), bzw. 500 MHz (**8w**).

			
Verbindung	8a	8j	8w
H_5	6.95	7.31	7.30
H_6	6.40	6.96	6.96
H_7	7.22	7.49	7.65
C_1	183.3	182.1	181.2
Kopplungskonstanten [Hz]	$^3J_{\text{H}_6\text{H}_7} = 4.9$	$^3J_{\text{H}_6\text{H}_7} = 4.9$	$^3J_{\text{H}_6\text{H}_7} = 4.9$
	$^3J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 3.9$	$^3J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 3.9$	$^3J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 3.8$
	$^4J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 1.1$	$^4J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 1.1$	$^4J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 1.2$

Ein häufig vorkommendes Motiv stellt der Thienylrest dar (Tab. 8). Der 2-Thienylsubstituent lässt sich aufgrund seines charakteristischen Aufspaltungsmuster leicht charakterisieren (Abb. 16). Das Dublett eines Dubletts mit der größten Tieffeldverschiebung wird durch das Proton H_7 hervorgerufen. Es koppelt über eine 3J -Kopplung mit dem Wasserstoffkern H_6 und über eine 4J -Kopplung mit dem Proton H_5 . Das Signal von H_6 wird durch eine 3J -Kopplungen mit den Nachbarkernen aufgespalten. H_5 verhält sich mit seinen Kopplungen analog zu H_7 . Die Kopplungskonstanten besitzen typische Werte von $^3J_{\text{H}_6\text{H}_7} = 4.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 3.8$ Hz, $^4J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 1.2$ Hz. Tab. 8 gibt eine Übersicht der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der 2-Thienylprotonen ausgewählter Isoxazole **8** wieder.

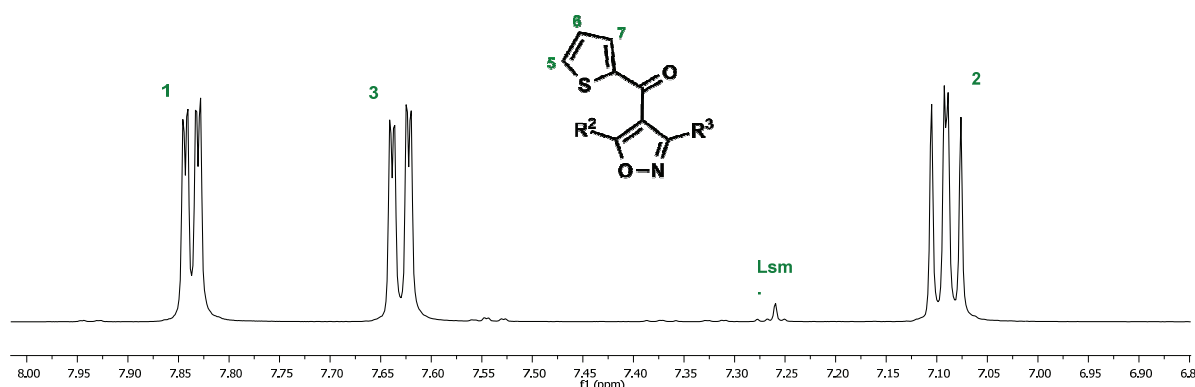


Abb. 16: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **8q**. Erkennbar sind die Protonenresonanzen des 2-Thienylsubstituenten. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 300 MHz.

Die Resonanzen der Kohlenstoffkerne der Carbonylgruppe treten bei Verschiebungswerten um ~ 182 ppm in den ^{13}C -NMR-Spektren in Erscheinung und sind leicht über die 135-DEPT-Spektren zuzuordnen.

Die Protonen der Trimethylsilylgruppen treten in den ^1H -NMR-Spektren bei Verschiebungswerten zwischen $\delta 0.31$ und $\delta 0.44$ als Singulets großer Intensität mit Integralen für jeweils neun Wasserstoffkerne auf. Die entsprechenden Kohlenstoffsignale erscheinen in den ^{13}C -NMR-Spektren bei Werten um -2.0 ppm.

Die Signale der Butylgruppen gleichen sich sowohl in ihren chemischen Verschiebungen, als auch in den dazugehörigen Kopplungskonstanten sehr. Sie erscheinen jeweils als Sequenz eines Triplets ($\delta \sim 0.9$) gefolgt von einem Multiplett bei $\delta \sim 1.4$, einem Quintett ($\delta \sim 1.7$) und schließlich einem weiteren Triplett bei einem Verschiebungswert von $\delta \sim 2.8$.

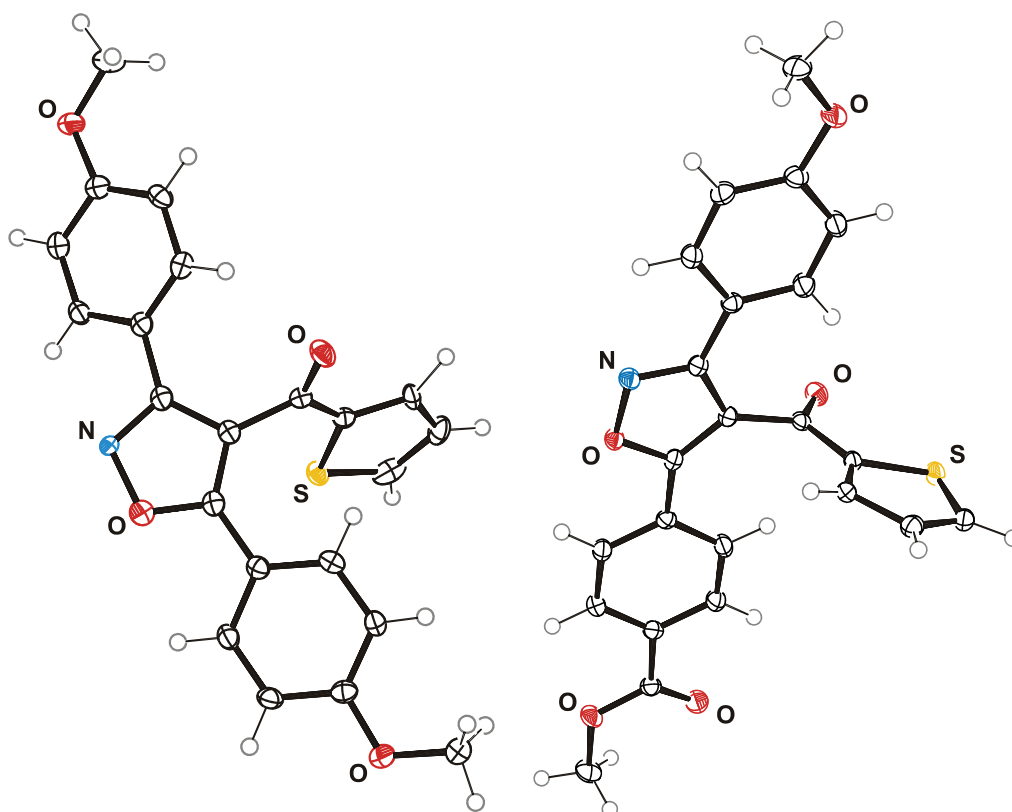


Abb. 17: ORTEP-Darstellungen der Isoxazole **8o** (links) und **8l** (rechts).

Ähnlich wie mit den Werten für die Butylreste gestaltet es sich mit den Signalen der 4-Methoxyphenylsubstituenten. Die Protonen in *ortho*-Stellung zur Methoxygruppe treten bei einer chemischen Verschiebung von $\delta \sim 7.5$, die Wasserstoffkerne in *meta*-Stellung bei $\delta \sim 6.8$ jeweils als Pseudodoublets¹⁸⁵ in den Protonenspektren auf. Die Kopplungskonstante der aromatischen Protonen über drei Bindungen hinweg beträgt $^3J = \sim 8.7$ Hz und liegt damit in einem typischen Bereich für *para*-substituierte Aromaten. Bei Werten um $\delta 3.8$ treten die Protonen der Methoxygruppen in Erscheinung.

Verbindung **8w** weist einen 9-Anthrylrest auf. Aufgrund der Symmetrie dieses Substituenten sind im ^1H -NMR-Spektrum drei Signalsätze zu erkennen. Das am weitesten tieffeldverschobene Signal ist das Singulett bei einem Verschiebungswert von $\delta 8.43$ und wird durch das einzelne

Proton H_8 verursacht. Die vier Wasserstoffkerne H_4 und H_7 rufen das Multipllett bei δ 7.89-7.97 hervor. Das zweite Multipllett bei δ 7.41-7.50 besteht aus den Resonanzen der Atome H_5 und H_6 (Schema 26). Die Zuordnung der Protonen erfolgte über die Auswertung der Integrale im 1H -NMR-Spektrum und der Kopplungen im 2D-NMR-Spektrum.

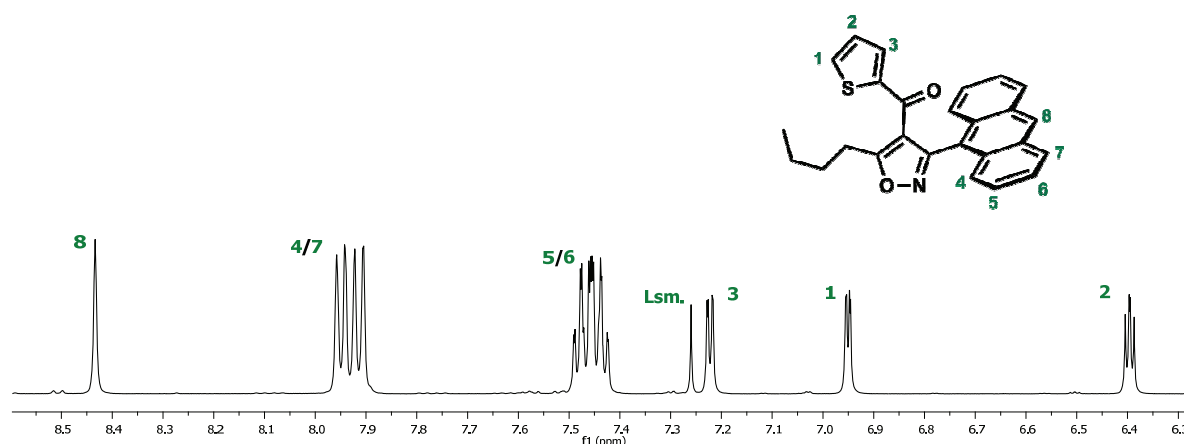


Abb. 18: Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum von **8w**. Erkennbar sind die Protonenresonanzen des 2-Thienyl- und des 9-Anthracenylsubstituenten. Aufgenommen in $CDCl_3$ bei 298 K und 500 MHz.

Eine Besonderheit in ihrem ^{13}C -NMR-Spektrum bietet die Verbindung **8e**. Sie weist eine Trifluormethylgruppe als Bestandteil auf. Aufgrund der NMR-Aktivität des ^{19}F -Atoms, einem $^{1/2}S$ -Kern, erscheinen die den Fluoratom benachbarten Kohlenstoffatome mit einem Quartett als Kopplungsmuster. Die Größe der Kopplungskonstanten nimmt mit zunehmender Entfernung der Atome ab. Für den *meta*-ständigen Kohlenstoffkern C_4 ist keine Kopplungskonstante im Spektrum auszumachen.

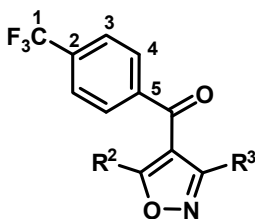


Abb. 19: Lokantensatz des trifluormethylsubstituierten Isoxazols **8e**.

Die Signalsätze der Kohlenstoffatome weisen sehr geringe Intensitäten auf. Der Kohlenstoffkern C_1 erscheint mit der geringsten Intensität und einer Kopplungskonstanten von $^1J_{C1F} = 272.8$ Hz bei einer Verschiebung von δ 123.3. Mit geringfügig größerer Intensität tritt der Kern C_2 bei einem Deltawert von 134.5 und einer Kopplungskonstanten von $^2J_{C2F} = 32.7$ Hz in Resonanz. Die ^{19}F -Kerne und das Kohlenstoffatom C_3 stehen über drei Bindungen hinweg in Kontakt. Dies äußert sich in einer Kopplungskonstanten von $^3J_{C3F} = 3.8$ Hz bei einer Verschiebung von δ 125.4. Aufgrund der elektronenziehenden Carbonylgruppe in α -Stellung erscheint das Atom C_5 bei δ 140.1 mit einer Kopplungskonstanten von $^5J_{C5F} = 1.2$ Hz. Die Zuordnung wurde anhand des aufgenommenen 135-DEPT-Spektrums vorgenommen.

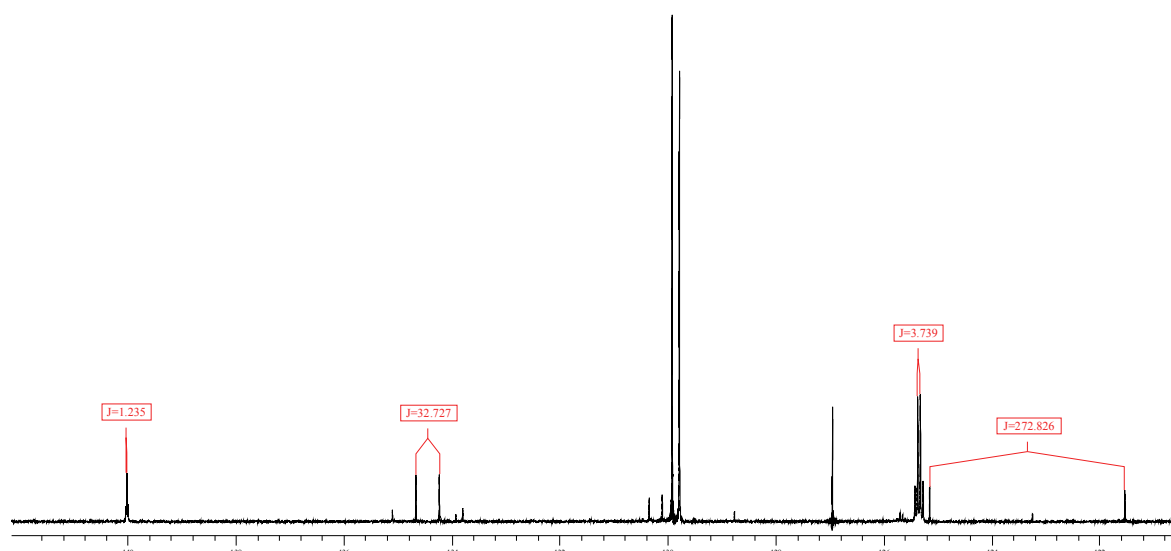


Abb. 20: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **8e**, wobei die mittleren Kopplungskonstanten der Kohlenstoffkerne des 4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ -Substituenten eingezeichnet sind. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 75 MHz.

In fast allen EI-Massenspektren der Verbindungen **8** ist das Molekülfragment nach Retro-(3+2)-Zyklisierung zu finden. Auch treten in den alkylsubstituierten Fällen *McLafferty*-Umlagerungen mit anschließendem Propenverlust auf. Häufig sind zudem Acylspaltungen sowie der Verlust eines Methoxyphenylfragmentes. Trimethylsilylsubstituierte Verbindungen erleiden die Abspaltung der Silylgruppe (Tab. 9).

Tab. 9: Ausgewählte Massenfragmente der Verbindungen **8**, aufgenommen bei 70 eV.

Verbindung	Molekülionen-signal	<i>McLafferty</i> -Umlagerung / TMS-Fragment	Retro-(3+2)-Zyklisierung	Acylspaltung
	<i>m/z</i> (%)	<i>m/z</i> (%)	<i>m/z</i> (%)	<i>m/z</i> (%)
8a	357 (92)	73 (26)	208 (15)	111 (49)
8b	380 (100)	338 (7)	150 (68)	150 (68)
8c	365 (77)	322 (35)	149 (6)	135 (100)
8d	371 (29) / 369 (83)	328 (4) / 326 (11)	149 (13)	141 (43) / 139 (100)
8e	419 (58)	73 (29)	270 (32)	173 (26)
8f	377 (65)	73 (26)	228 (5)	131 (12)
8g	331 (15)	73 (100)	-	274 (61)
8h	315 (35)	73 (40)	166 (7)	274 (6)
8i	355 (54)	73 (40)	206 (12)	81 (5) / 109 (5)
8j	341 (91)	-	149 (22)	111 (100)
8k	425 (100)	298 (6)	149 (11)	111 (32)
8l	419 (58)	-	149 (12)	111 (85)
8m	430 (74)	-	281 (47)	111 (100)
8n	406 (100)	-	149 (15)	111 (100)

Fortsetzung der Tab. 9: Ausgewählte Massenfragmente der Verbindungen **8**, aufgenommen bei 70 eV.

Verbindung	Molekülionen-signal	McLafferty-Umlagerung / TMS-Fragment	Retro-(3+2)-Zyklisierung	Acylspaltung
	<i>m/z</i> (%)	<i>m/z</i> (%)	<i>m/z</i> (%)	<i>m/z</i> (%)
8n	406 (100)	-	149 (15)	111 (100)
8o	391 (36)	-	149 (5)	111 (21)
8p	397 (16) / 395 (47)	-	244 (14) / 246 (5) / 149 (10)	111 (100)
8q	421 (100)	-	-	-
8r	496 (63)	-	149 (4)	111 (62)
8s	400 (22)	-	149 (2)	111 (71)
8t	395 (100)	-	-	245 (19) / 150 (68)
8u	325 (92)	283 (15)	133 (3)	111 (100)
8v	371 (100)	-	179 (3)	111 (29)
8w	411 (100)	-	219 (14)	111 (26)
8x	327 (100)	-	-	-

Die schwachen Absorptionsbanden in den IR-Spektren der Isoxazole **8** knapp unter 3000 cm^{-1} werden durch die C-H-Valenzschwingungen der aliphatischen Gruppen verursacht. Ketone mit aromatischen Substituenten besitzen C=O-Valenzschwingungen bei 1650 cm^{-1} Wellenzahlen. Diese konnten in allen Spektren wieder gefunden werden.

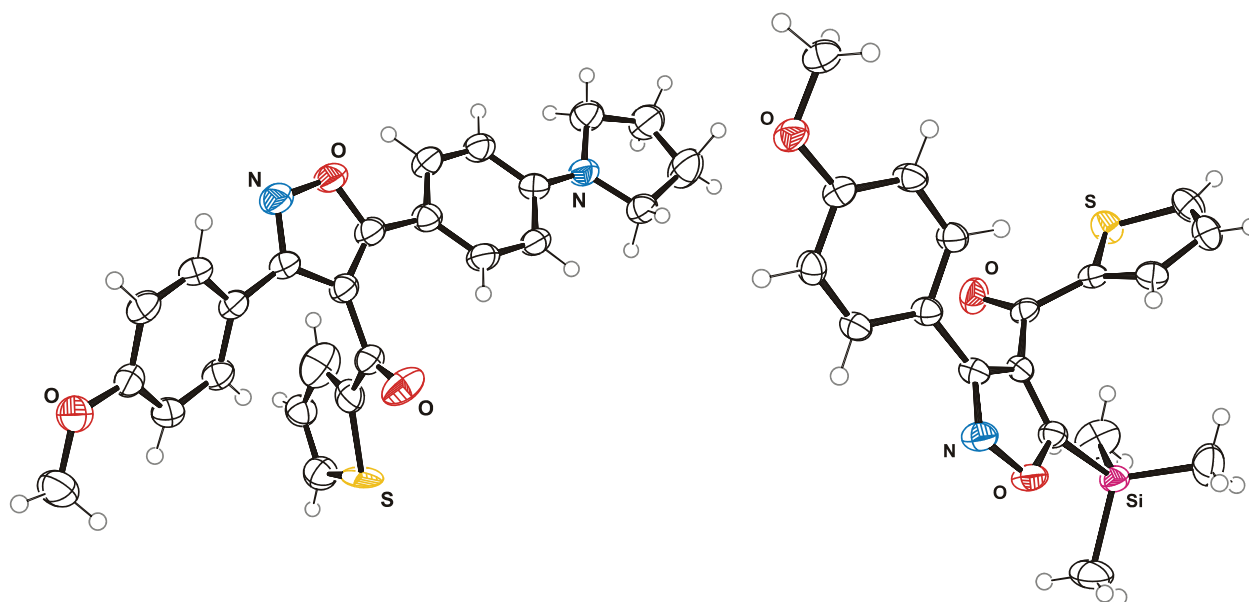


Abb. 21: ORTEP-Darstellungen der Isoxazole **8m** (links) und **8a** (rechts).

In ihrer Zusammensetzung konnten alle Isoxazole **8** durch hochaufgelöste EI-Massenspektren und/oder durch korrekte Elementaranalysen, bestätigt werden.

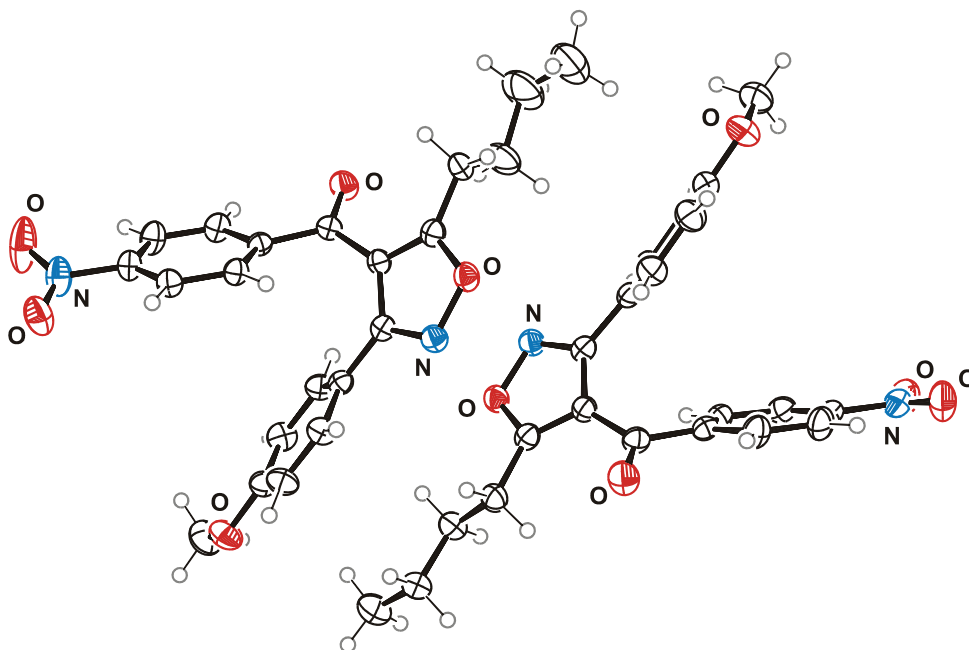


Abb. 22: ORTEP-Darstellung der beiden unabhängigen Moleküle der Elementarzelle von **8b**.

Eine Vielzahl an Verbindungen konnte kristallisiert und kristallographisch untersucht werden. Die signifikanten Daten sind in Tab. 10 zusammengefasst. Die Bindungslängen und -winkel der gemessenen Strukturen stimmen in weiten Teilen mit Literaturwerten für Isoxazole überein. Interessant bei dieser Verbindungsklasse sind die Torsionswinkel zwischen den Ringen **A** und **B**. Sie betragen zwischen 131° und 176° . Es kommt somit zu keiner nennenswerten Konjugation der π -Systeme. In den meisten Fällen ist zudem die Aroyleinheit um 70 - 90° und somit fast senkrecht aus der Ebene des Isoxazols herausgedreht. In einigen Fällen (**8d** und **8t**) beträgt dieser Wert jedoch $\sim 145^\circ$.

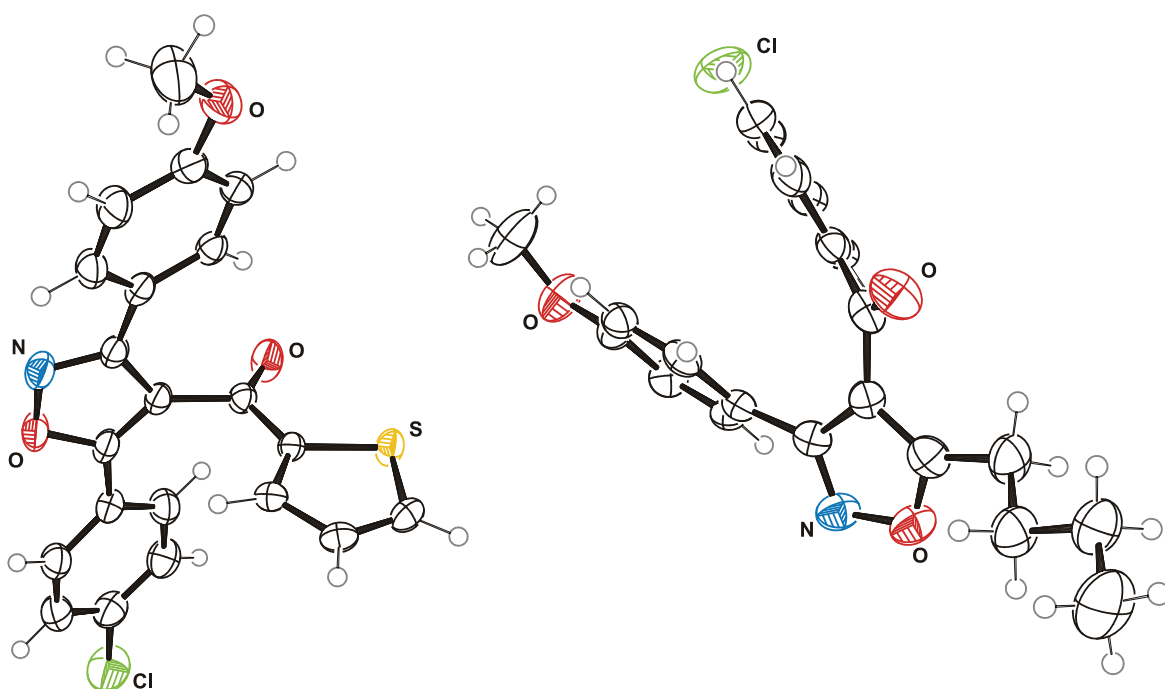
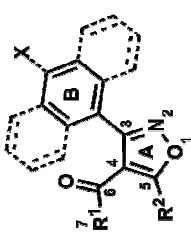


Abb. 23: ORTEP-Darstellungen der Isoxazole **8p** (links) und **8d** (rechts).

Tab. 10: Vergleich der erhaltenen röntgenographischen Daten der Isoxazole 8.



The chemical structure of Isoxazole 8 is shown. It features a central isoxazole ring (A) fused to a benzene ring (B). The isoxazole ring has a carbonyl group (C=O) at position 2, an isoxazole ring (A) at position 3, and a substituent R² at position 4. The benzene ring has a substituent X at position 1, a carbonyl group (C=O) at position 2, and a substituent R¹ at position 3. The numbering of the atoms is as follows: 1 for the carbonyl carbon of the benzene ring, 2 for the carbonyl carbon of the isoxazole ring, 3 for the isoxazole ring, 4 for the substituent R², 5 for the carbonyl carbon of the isoxazole ring, 6 for the carbonyl carbon of the benzene ring, 7 for the carbonyl carbon of the benzene ring, and 8 for the carbonyl carbon of the isoxazole ring.

Verbindung	8a	8b	8d	8l	8m	8n	8o	8p	8t	8w
R ¹	2-Thienyl	4-C ₆ H ₄ NO ₂	4-C ₆ H ₄ Cl	2-Thienyl	2-Thienyl	2-Thienyl	2-Thienyl	2-Thienyl	4-C ₆ H ₄ NO ₂	2-Thienyl
R ²	Si(CH ₃) ₃	"Butyl"	"Butyl"	4-C ₆ H ₄ COOCH ₃	4-C ₆ H ₄ NC ₄ H ₈	4-C ₆ H ₄ NO ₂	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ Cl	"Butyl"	"Butyl"
R ³	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	4-C ₆ H ₄ NO ₂	9-Anthracenyl
Kristallsystem	monoklin	monoklin	orthorhombisch	monoklin	monoklin	rhombisch	monoklin	monoklin	monoklin	triklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	Pbca	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	R3c	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P1	P1
Z	4	8	8	4	4	8	4	4	2	2
O ₁ -N ₂ [Å]	1.423	1.411	1.426	1.402	1.401	1.408	1.412	1.402	1.416	1.419
N2-C3 [Å]	1.310	1.306	1.310	1.355	1.308	1.338	1.343	1.318	1.306	1.313
C3-C4 [Å]	1.437	1.433	1.442	1.365	1.428	1.436	1.380	1.430	1.433	1.430
C4-C5 [Å]	1.367	1.361	1.354	1.436	1.366	1.357	1.417	1.360	1.372	1.362
C5-O1 [Å]	1.346	1.365	1.351	1.320	1.360	1.359	1.324	1.359	1.345	1.354
O1-N2-C3 [°]	105.47	1.105.76	105.15	109.26	106.29	105.53	108.14	106.37	105.12	105.53
N2-C3-C4 [°]	111.56	111.01	111.35	109.28	111.04	110.42	109.78	110.78	112.33	111.34
C3-C4-C5 [°]	104.14	105.63	104.74	104.56	104.90	105.23	104.79	104.64	103.56	104.85
C4-C5-O1 [°]	109.70	107.88	109.47	110.77	108.53	109.31	110.31	109.52	109.55	109.18
C5-O1-N2 [°]	109.06	109.70	109.28	106.13	109.25	109.49	106.97	108.68	109.43	109.09
Torsionsw. A-B [°]	138.72	145.22	134.72	176.30	151.41	149.55	166.63	156.04	130.55	107.47
Torsionsw. R ¹ -R ² [°]	68.72	141.29	144.14	86.75	83.36	106.90	66.84	87.22	143.92	57.05

Die Absorptionsspektren der Isoxazole **8** weisen in der Regel nur ein Maximum auf. Das Absorptionsmaximum liegt zwischen 240 und 260 nm. Dies sind charakteristische Werte für aromatische Systeme.¹⁸⁵ Häufig ist bei ~ 310 nm eine leichte Schulter zu erkennen. Abb. 24 zeigt exemplarisch das UV/Vis-Spektrum der Verbindung **8t**.

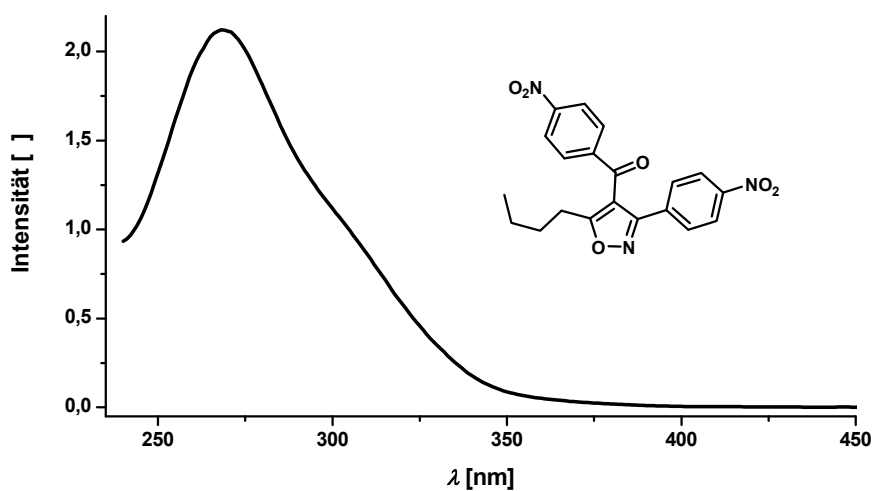


Abb. 24: Absorptionsspektrum des Isoxazols **8t**. Aufgenommen bei $c = 10^{-3}$ M in CH_2Cl_2 bei 298 K.

3.3 Kupplungs-Zykloadditions-Sequenzen zur Darstellung Ferrocenylsubstituierter Isoxazole (12)

3.3.1 Literaturübersicht zu bioorganometallischen Konjugaten

Metallocene sind bekannt dafür, dass sie ein breites Spektrum an biologischer Aktivität aufzeigen.¹⁸⁶ Unter ihnen haben Ferrocenylderivate besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen, da es sich hierbei um neutrale, chemisch sehr stabile sowie nichttoxische Einheiten in bioorganometallischen Konjugaten handelt.¹⁸⁷ Ferrocenyl kann durch organische Reaktionen leicht funktionalisiert oder zu dem entsprechenden Ferrocenyliumsalz oxidiert werden. Viele ferrocenylsubstituierte Verbindungen zeigen interessante antitumor, antimalaria, antifungale, anti-HIV und DNA-spaltende Aktivitäten (Abb. 25).¹⁸⁸

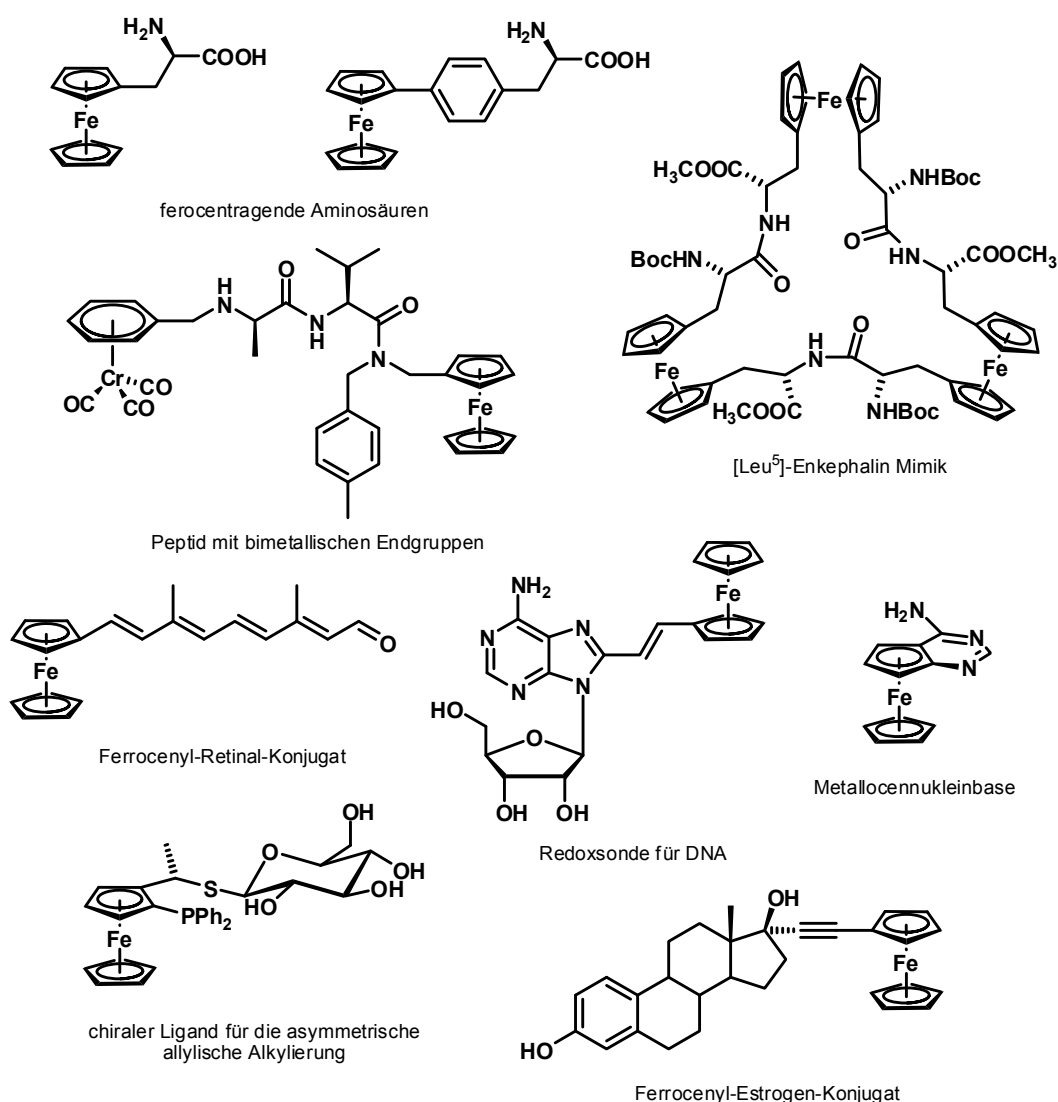
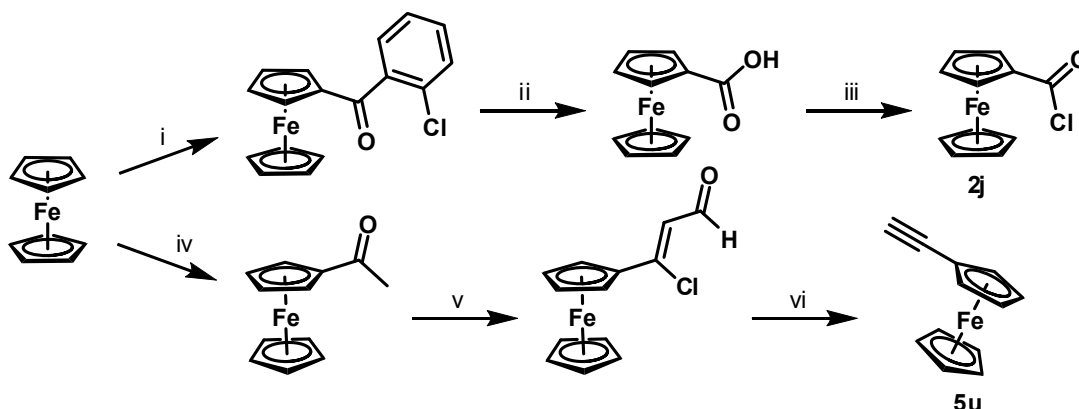


Abb. 25: Biologisch aktive, ferrocenylsubstituierte Moleküle.

Die Kombination der Isoxazole **8** mit einer Ferrocenyleinheit im selben Molekül scheint daher ein lohnenswertes Ziel für einen diversitätsorientierten Ein-Topf-Prozess darzustellen.

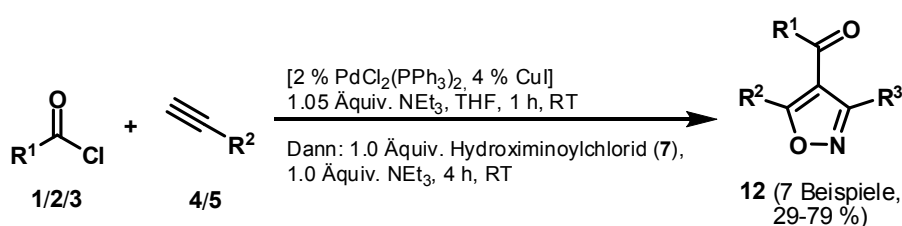
3.3.2 Synthese der ferrocenylsubstituierten Isoxazole (12)

Aufbauend auf den bisher vorgestellten Isoxazolsynthesen wurden nun ferrocenylsubstituierte Isoxazole **12** dargestellt werden. Geeignete ferrocenylhaltige Startmaterialien wie das Ferrocenylcarbonsäurechlorid **2j**¹⁸⁹ und das Ethynylferrocenyl **5u**¹⁹⁰ sind in jeweils drei Schritten leicht aus Ferrocenyl selbst darstellbar (Schema 54).



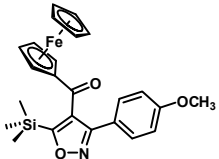
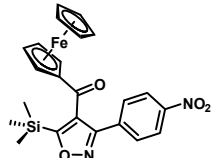
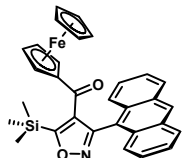
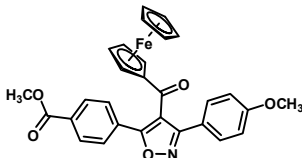
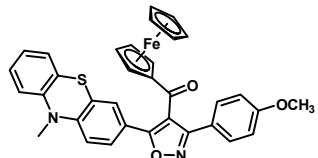
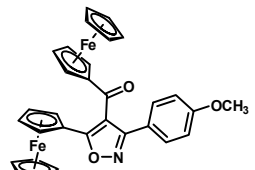
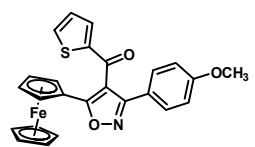
Schema 54: Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (i) **1o**, AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 2.5 h, 95 %; (ii) KO^tBu , DME, Rfl., 1 h, 78 %; (iii) $(\text{COCl})_2$, CCl_4 , Rfl., 4 h, 98 %; (iv) Ac_2O , H_3PO_4 , 100°C , 10 min, 66 %; (v) POCl_3 , DMF, NaOAc , 0°C , 2 h, 77 %; (vi) NaOH , 1,4-Dioxan, Rfl., 5 min, 95 %.

Es zeigte sich jedoch, dass die Isoxazole **12a-g** nur in schlechten bis mäßigen Ausbeuten isoliert werden konnten. Systematisches Ausschalten von Fehlerquellen ergab, dass eine mikrowellengestützte Reaktionsführung als nicht ratsam erscheint. Zum einen führt die Bestrahlung der Reaktionsmischung mit Mikrowellen zu einer CO-Extrusion aus dem intermediär gebildeten Alkinon, was durch massenspektrometrische Methoden nachgewiesen werden konnte. Zum anderen scheint es, dass auch der perizyklische Reaktionsschritt mit bedeutend schlechteren Ausbeuten abläuft. Dies wiederum konnte durch die separate Reaktion des Alkinons **6j** mit **7a** nachgewiesen werden. Aufgrund seines Metallzentrums könnte es zu einem unerwarteten Effekt zwischen der Mikrowellenstrahlung und dem Ferrocenylrest kommen. Daher wurden die in Schema 55 gezeigten, weniger harschen Reaktionsbedingungen gewählt. Nachteil war allerdings, dass aufgrund der Furoxanbildung das intermediär gebildete Alkinon nicht vollständig umgesetzt wurde. Die ferrocenylhaltigen Isoxazole **12** konnten in durchschnittlichen bis guten Ausbeuten als tiefrote, kristalline Feststoffe erhalten werden (Tab. 11).



Schema 55: Darstellung der ferrocenylhaltigen Isoxazole **12**.

Tab. 11: Isoxazolsynthesen mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 2	Alkin 4/5	Hydroximinoyl- chlorid 7	Isoxazol 12 / Alkinon 6
1	2j: $R^1 = \text{Ferrocenyl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7a: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 12a (79 %) / 6l (n. i.)
2	2j: $R^1 = \text{Ferrocenyl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7b: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	 12b (29 %) / 6l (33 %)
3	2j: $R^1 = \text{Ferrocenyl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	7e: $R^3 = 9\text{-Anthryl}$	 12c (62 %) / 6l (n. i.)
4	2j: $R^1 = \text{Ferrocenyl}$	5e: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	7a: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 12d (51 %) / 6m (37 %)
5	2j: $R^1 = \text{Ferrocenyl}$	5t: $R^2 = 10\text{-Methylphenothiazin-3-yl}$	7a: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 12e (51 %) / 6n (24 %)
6	2j: $R^1 = \text{Ferrocenyl}$	5v: $R^1 = \text{Ferrocenyl}$	7a: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 12f (47 %) / 6o (24 %)
7	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5v: $R^1 = \text{Ferrocenyl}$	7a: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 12g (53 %) / 6p (51 %)

Analog zu den bisher synthetisierten Verbindungen wurde wiederum jeweils nur eines der beiden möglichen Zyклоadditionsprodukte erhalten. Zur Überprüfung wurden in einigen Fällen NOESY-NMR-Spektren angefertigt. Die Struktur aller Verbindungen konnte mittels der gängigen Analysemethoden wie ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, EI-Massenspektrometrie sowie durch korrekte Elementaranalysen abgesichert werden.

3.3.3 Eigenschaften und theoretische Betrachtungen der ferrocenylsubstituierten Isoxazole (12)

Allen Verbindungen gemein ist das für Ferrocenylsubstituenten charakteristische Signalmuster im ^1H -NMR-Spektrum. So ergeben die fünf Protonen **H**₁ des unsubstituierten Cyclopentadienyl-ringes ein Singulett bei Verschiebungswerten um δ 4.0. Die Protonen **H**₂ und **H**₃ treten bei Werten um δ 4.5 beziehungsweise δ 4.6 in Resonanz. In den meisten Fällen handelt es sich bei diesen Signalen um Triplets mit einer Kopplungskonstanten von 1.9 Hz (Abb. 26). In einigen Fällen sind diese allerdings nicht aufgelöst, so dass keine Kopplungskonstante berechnet werden konnte. Gelegentlich sind diese Resonanzen sogar nur als Singulett auszumachen.

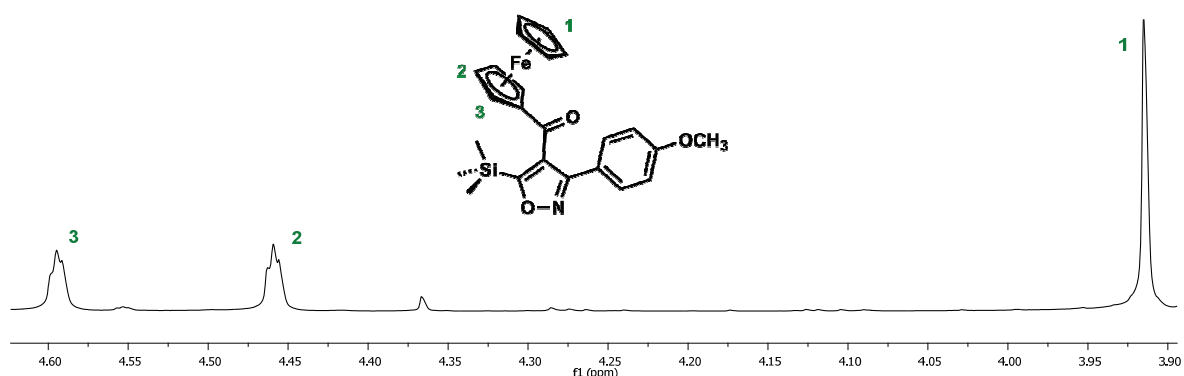


Abb. 26: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Isoxazols (**12b**) für den Bereich der Protonenresonanzen des Ferrocenylrestes. Aufgenommen in CDCl_3 , bei 298 K und 500 MHz.

Auch in den ^{13}C -NMR-Spektren sind die Resonanzen der Ferrocenylkohlenstoffkerne leicht auszumachen. Typischerweise erscheinen sie bei Verschiebungswerten um δ 69 (**C**₁), δ 71 (**C**₂), δ 73 (**C**₃). Der quartäre Kohlenstoffkern **C**₄ tritt bei δ ~80 in Resonanz (Abb. 27).

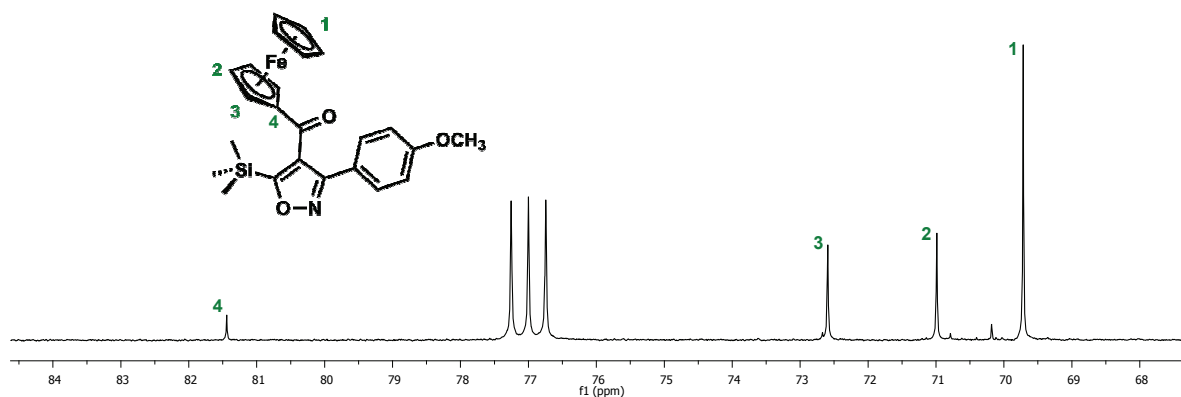


Abb. 27: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum des Isoxazols (**12b**) für den Bereich der Resonanzen des Ferrocenylsubstituenten. Aufgenommen in CDCl_3 , bei 298 K und 125 MHz.

Aufgrund der geänderten Reaktionsbedingungen wurden die intermediär gebildeten Alkinone **6** nicht in allen Fällen vollständig umgesetzt. Kombiniert man die Ausbeuten der ferrocenylsubstituierten Isoxazole **12** mit denen der isolierten Alkinone **6**, so ergibt sich das Bild, dass die

vorausgegangene *Sonogashira*-Kupplung fast vollständig abgelaufen ist. Für das Alkinon **6n** (Eintrag 7, Tab. 11) konnten für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle gewonnen werden.

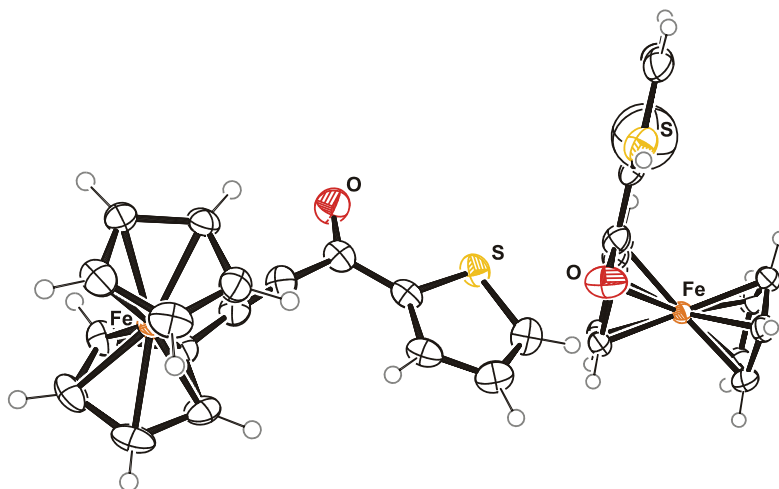


Abb. 28: ORTEP-Darstellung des Alkinons **6n**. Zu sehen sind die beiden unabhängigen Moleküle, die sich in der Elementarzelle befinden.

Zu erwähnen ist des Weiteren die Bildung eines eher ungewöhnlichen Nebenproduktes. So bildet sich aus dem Hydroximinoylchlorid **12e**, welches den Anthracenring trägt, das schon bei Tageslicht stark fluoreszente 10-Chloranthracen-9-carbonitril **14**. Als Feststoff fluoresziert es gelblich-grün und in Lösung bläulich-weiß. Aus der Literatur ist es bekannt, dass solche Anthracenverbindungen als UV-Farbstoffe Anwendung finden.¹⁹¹ Abb. 29 zeigt die ORTEP-Darstellung dieser Verbindung.

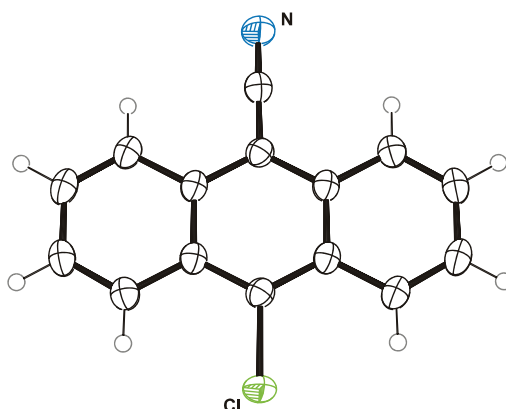


Abb. 29: ORTEP-Darstellung von 10-Chloranthracen-9-carbonitril **14**.

Bringt man das ferrocenylsubstituierte Isoxazol **12b** bei Raumtemperatur mit Ammoniumfluorid zur Reaktion, so kommt es zur Abspaltung der Trimethylsilylgruppe. Die resultierende Verbindung **12h** weist eine ungewöhnliche Verschiebung in ihrem ¹³C-NMR-Spektrum auf. Der unsubstituierte Kohlenstoffkern des Isoxazolrings tritt erst sehr weit im Tieffeldbereich, bei δ 159.9, in Resonanz.

Bei den ferrocenylsubstituierten Isoxazolen **12** handelt es sich durchweg um tiefrote, luftstabile Verbindungen, die sich leicht kristallisieren lassen. So war es möglich von den Verbindungen **12a**, **12c** und **12d** Einkristallröntgenstrukturanalysen anzufertigen (Abb. 30 und Abb. 31).

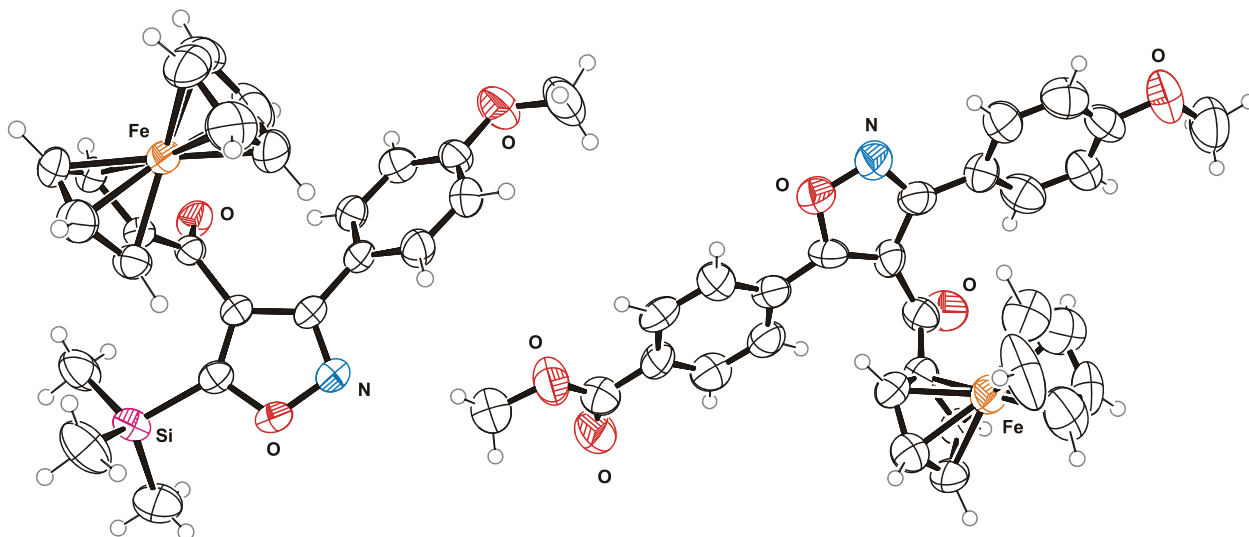


Abb. 30: ORTEP-Darstellung der Isoxazole **12a** (links) und **12d** (rechts, kokristallisiertes CDCl_3 wurde der besseren Übersichtlichkeit wegen aus der Darstellung entfernt).

Verbindung **12c** kristallisierte in zwei verschiedenen Kristallsorten aus. In einer der beiden Modifikationen lagen zwei kristallographisch unabhängige Moleküle vor. Somit existieren insgesamt drei Strukturen dieser Verbindung. Jedoch bestätigen alle gelösten Strukturen die anhand spektroskopischer Methoden ermittelte Konstitution der Verbindung. Folglich ergeben sich die unterschiedlichen Strukturen aufgrund von Kristallpackungseffekten.

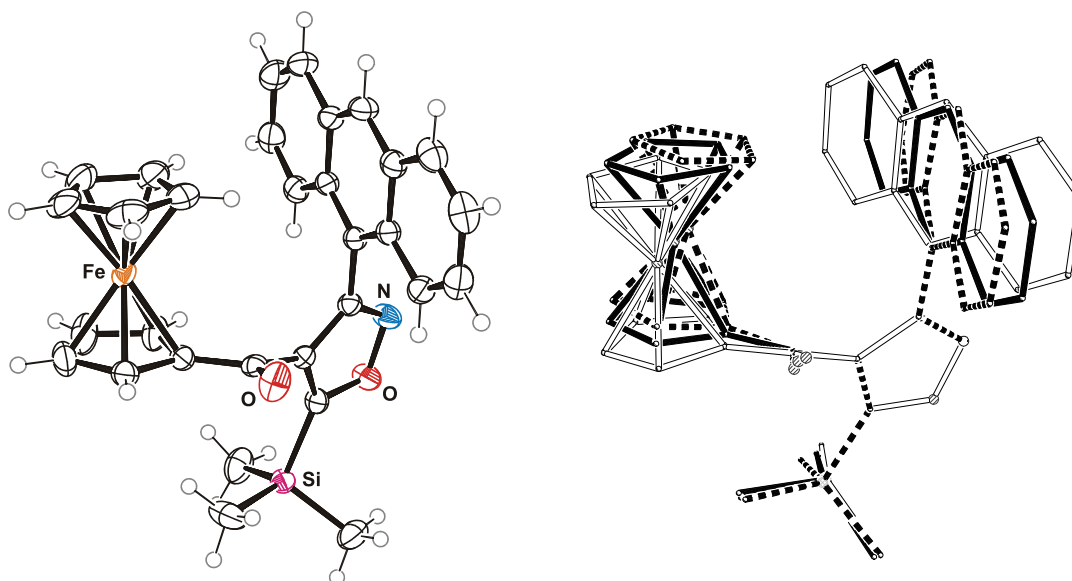


Abb. 31: ORTEP-Darstellung des Isoxazols **12c** (links) und die Überlagerung der drei gefundenen unabhängigen Moleküle (rechts). Die Überlagerung wurde basierend auf dem Isoxazolgrundkörper vorgenommen.

Gemäß den Kristallstrukturanalysen der Verbindungen **12a**, **12c** und **12d** sind die Ferrocenyleinheiten um Werte zwischen 61 und 76 ° aus der Ebene des Isoxazolrings herausgedreht. Die Konformation der Ferrocenyleinheiten selber ist nicht einheitlich. Im Falle von **12c** sind die beiden Cyclopentadienylringe beinahe ekliptisch angeordnet (2.5 °), wohingegen sie bei **12a** und **12d** jeweils gestaffelt (27.5 bzw. 22.0 °) vorliegen. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich bei der Konformation der Cyclopentadienylringe wiederum um einen Packungseffekt im Kristall handelt.

Die Absorptionsspektren der Ferrocenylverbindungen **12** sind gekennzeichnet durch das Auftreten einer schwachen Absorptionsbande zwischen 404 und 491 nm. Sie ist für die rote Farbe der Verbindungen verantwortlich und kann einem Metall-Ligand-Charge-Transfer-Prozess im Ferrocenyl zugeordnet werden. Alle dargestellten Verbindungen sind nicht fluoreszent. Dies trifft auch auf den anthracensubstituierten Fall **12c** zu, obwohl diese Verbindungsklasse für ihre Fluoreszenzeigenschaften bekannt ist.¹⁹¹ Es ist anzunehmen, dass die räumliche Nähe des Ferrocenylfragments zum Quenchen der Fluoreszenz führt.

Elektrochemische Daten der ferrocenylsubstituierten Isoxazole **12** wurden durch Cyclovoltammetrie gewonnen. Hierzu wurden Lösungen der Verbindungen in Dichlormethan hergestellt und im anodischen Bereich (0 bis +1.4 V) vermessen. Die erhaltenen Spektren zeigen ausgeprägte reversible Oxidationsvorgänge, die von der redoxaktiven Ferrocenyleinheit herrühren (Tab. 12, Abb. 32).

In allen Fällen war die Erstoxidation signifikant ins anodische verschoben. Im Vergleich zu Ferrocenyl ($E_{1/2}^{0/+1} = 450$ mV, in CH_2Cl_2)¹⁹² kam es zu Verschiebungen um 85-308 mV. Dieser Befund kann durch den elektronenziehenden Einfluss der Carbonylfunktionalität schlüssig erklärt werden. Die hierdurch verringerte Elektronendichte am Ferrocenyl erschwert eine Oxidation.

Tab. 12: Redoxpotentiale der ferrocenylhaltigen Isoxazole **12** (gemessen in CH_2Cl_2 bei 298 K, 0.1 M $^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, Pt als Arbeitselektrode, Ag/AgCl als Referenzelektrode und Pt als Gegenelektrode).

Eintrag	Isoxazol 12	$E_{1/2}^{0/+1}$ [mV]	$E_{1/2}^{+1/+2}$ [mV]
1	Ferrocenyl	450	-
2	12a	698	-
3	12b	725	-
4	12c	758	-
5	12d	745	-
6	12e	535	764
7	12f	601	722
8	12g	749	-
9	12h	irreversibel	

Isoxazol ist um Faktor 1000 weniger basisch als sein Konstitutionsisomer Oxazol, kann aber als schwacher Elektronendonator aufgefasst werden.¹⁹³ Daher erfährt ein Ferrocenylsubstituent, der wie bei Verbindung **12f** und **12g** direkt an das Isoxazol gebunden ist, durch die Konjugation der Carbonylgruppe über das π -System des Heterozyklus einen Elektronenzug, welcher ebenfalls zu einer anodischen Verschiebung führt (Tab. 12, Eintrag 7 und 8). Das elektronenreiche Phenothiazinfragment an 5-Position in Verbindung **12e** ist ein schwacher Donor. Sinngemäß vermindert es daher den Elektronenzug der Carbonylgruppe. Folglich ist die Oxidation des Ferrocenylsubstituenten nur um 85 mV anodisch in Bezug auf unsubstituiertes Ferrocenyl verschoben (Tab. 12, Eintrag 6).

Die Isoxazole **12e** und **12f** beinhalten zwei redoxaktive Bestandteile in großer räumlicher Nähe. In den entsprechenden Cyclovoltammogrammen der beiden Verbindungen sind daher zwei getrennte Oxidationen zu beobachten (Tab. 12, Eintrag 6 und 7, Abb. 32 links). Im Falle des diferrocenylsubstituierten Systems **12f** lag nun die Frage auf der Hand, ob eine Through-Space-Interaktion der beiden nichtäquivalenten Ferrocenyleinheiten auftreten könnte.

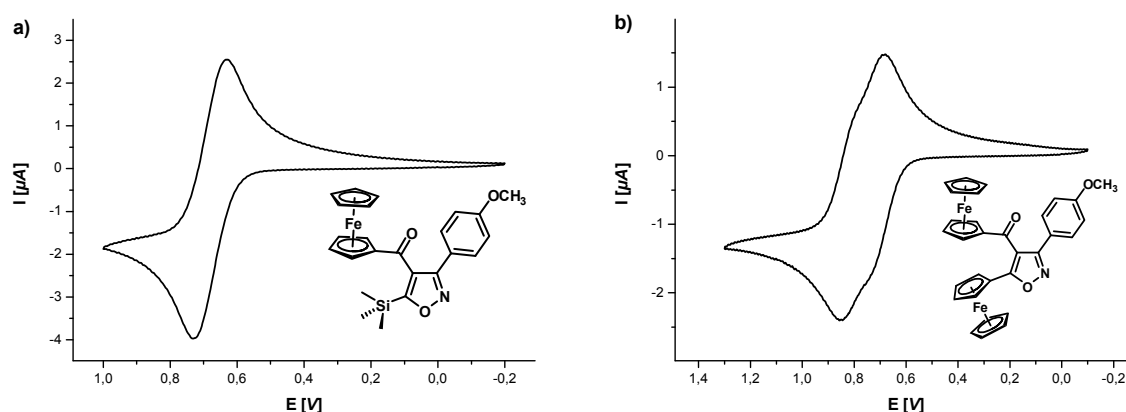


Abb. 32: Cyclovoltammogramme der Isoxazole **12a** (links) und **12f** (rechts). Gemessen in CH_2Cl_2 bei 298 K, $0.1 \text{ M } n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, Pt als Arbeitselektrode, Ag/AgCl als Referenzelektrode, Pt als Gegenelektrode.

Zur Untermauerung dieser Argumentation wurde die elektronische Struktur der Grenzorbitale mit quantenmechanischen Berechnungsmethoden untersucht. Als Basis wurde die Geometrie der Kristallstrukturanalyse von Verbindung **12a** verwendet. Zur Bestimmung der Grenzorbitale wurde auf DFT-Niveau unter Verwendung des B3LYP Funktional²²⁶ und dem 6-311 G++ SDD Basissatz für die Geometrieoptimierung gerechnet. Das Ergebnis im einfach substituierten Fall **12a** zeigt, dass wie erwartet die Koeffizientendichte des HOMO auf dem Ferrocenoylfragment lokalisiert ist. Das HOMO und das HOMO-1 liegen energetisch fast gleich auf. Daher kann man sie als entartete Molekülorbitale auffassen. Eine Zweitoxidation würde aus der *para*-Anisyleinheit heraus erfolgen (HOMO-2). Die Orbitalkoeffizienten des HOMO-3 liegen auf dem Ferrocenoylteil des Moleküls, diejenigen des LUMO sind neben dem Ferrocenoylfragment auch noch über den Isoxazolgrundkörper verteilt (Abb. 33).

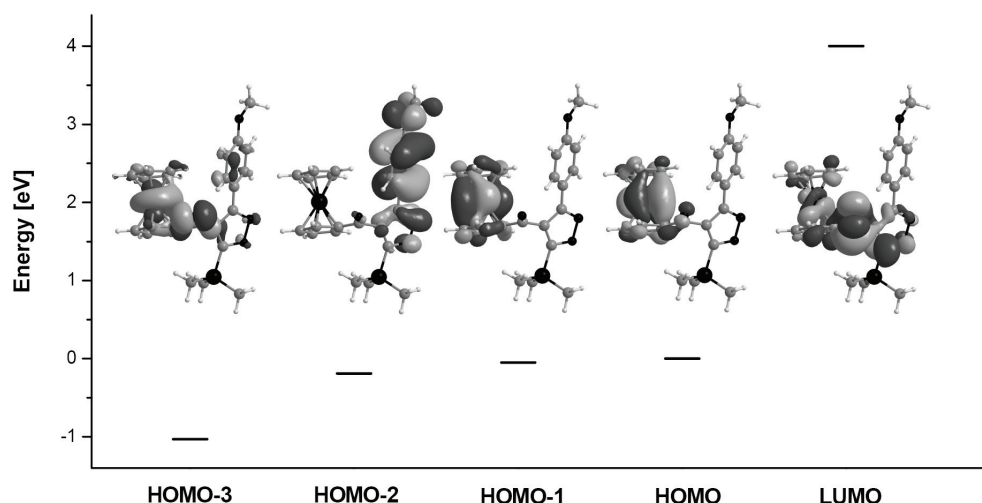


Abb. 33: DFT-berechnete Grenzorbitale des einfach ferrocenylsubstituierten Isoxazols **12a**.

Wendet man dasselbe Verfahren auf das disubstituierte Isoxazol **12f** an, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie für Verbindung **12a**. Wiederum sind die Orbitalkoeffizienten des LUMO über das Ferrocenoylfragment sowie den Isoxazolgrundkörper delokalisiert. Theoretisch betrachtet sollte die Erstoxidation am elektronenreicheren Ferrocenylbaustein erfolgen - und in der Tat ergeben die Rechnungen, dass zuerst das direkt an das Isoxazol gebundene Ferrocenyl oxidiert wird, da auf diesem die Koeffizientendichte des HOMO lokalisiert ist. Wiederum ist das HOMO quasi entartet, da HOMO und HOMO-1 energetisch fast auf gleicher Höhe liegen (Abb. 34).

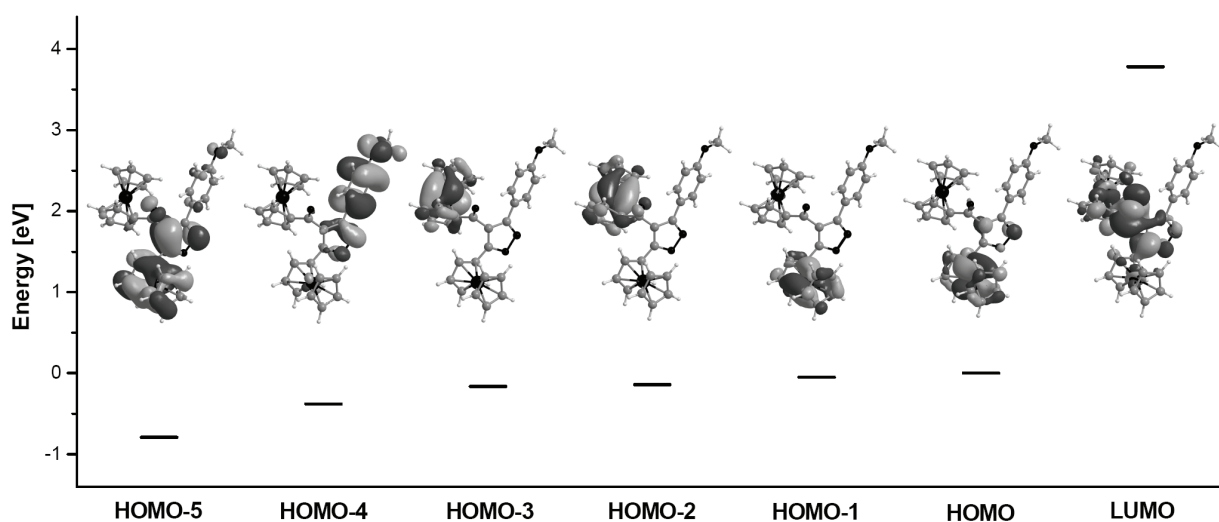
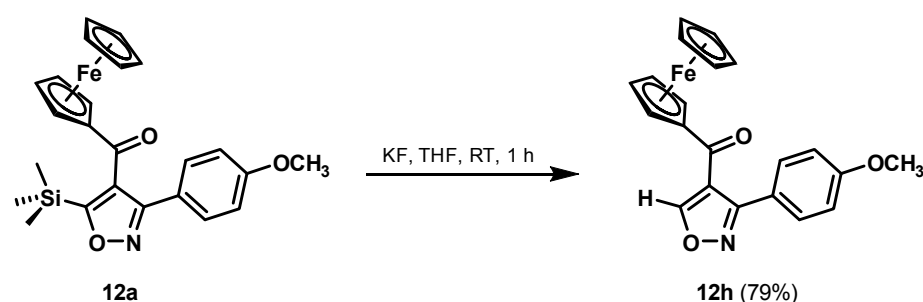


Abb. 34: DFT-berechnete Grenzorbitale des doppelt ferrocenylsubstituierten Isoxazols **12f**.

Die Energiedifferenz zwischen den beiden Orbitalpaaren ist mit ~0.1 eV relativ gering, was darauf hindeutet, dass die beiden zu erwartenden Ein-Elektronen-Oxidationen nur wenig separiert von einander auftreten sollten. Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem aufgenommenen Cyclovoltammogramm. Die Erstoxidation zum einfach geladenen Kation erfolgt somit an der elektronenreicheren, direkt an das Isoxazol gebundenen Ferrocenyleinheit. Aufgrund der elektronenziehenden Carbonylgruppe ist das zweite Ferrocenylfragment

bedeutend elektronenärmer und wird daher erst bei einem höheren Potential oxidiert. Aus den beobachteten Werten lässt sich somit ableiten, dass die Isoxazol-Carbonyl-Brücke aufgrund der Verdrillung keine oder nur sehr wenig elektronische Kommunikation zwischen den beiden Redoxseinheiten ermöglicht. Als Konsequenz des Substitutionsmusters sowie des elektronischen Charakters des Isoxazolgrundgerüsts liegen die Grenzorbitalenergien jedoch relativ eng beieinander. Somit ergibt sich, dass die berechneten Werte mit den in den CV-Experimenten ermittelten Daten im Einklang stehen.

Durch Reaktion mit Kaliumfluorid war es möglich, die Trimethylsilylgruppe zu entfernen. Das so erhaltene Isoxazol **12h** konnte als tiefroter kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 79 % erhalten werden (Schema 56).



Schema 56: Abspaltung der Trimethylsilylgruppe zur Bildung von **12h**.

Interessant sind die Verschiebungswerte der Methingruppe in den NMR-Spektren. So tritt das Proton am Isoxazolring im ^1H -NMR-Spektrum bei einem Verschiebungswert von $\delta = 8.95$ sehr weit tieffeldverschoben in Resonanz. Ähnlich verhält es sich mit dem entsprechenden Kohlenstoffkern im ^{13}C -NMR-Spektrum. Das dazugehörige Signal ist bei $\delta = 159.9$ zu finden. Führt man zudem das CV-Experiment **12h** durch, so ergibt sich, im Vergleich zu den anderen Verbindungen ein gänzlich anderes Bild. Dem Spektrum ist unschwer zu entnehmen, dass es sich um einen irreversiblen Vorgang handelt. Dies deutet darauf hin, dass im Verlauf des Experiments der Isoxazolring geöffnet wird und es zu Folgereaktionen kommt (Abb. 35).

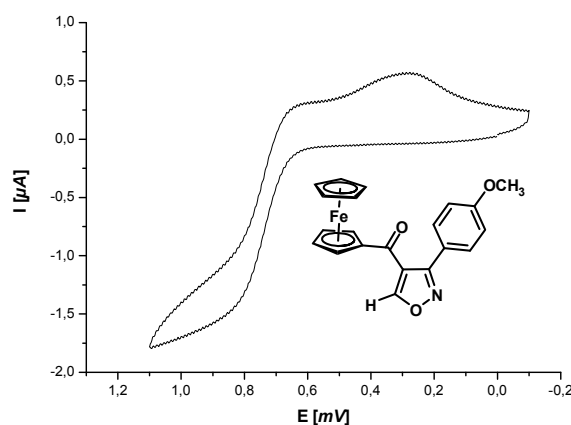
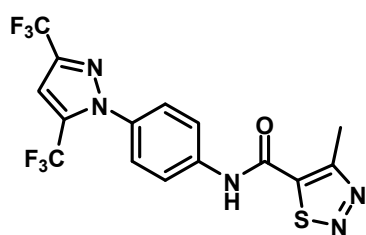


Abb. 35: Cyclovoltammogramm des Isoxazols **12h**. Gemessen in CH_2Cl_2 bei 298 K, $0.1 \text{ M } ^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, Pt als Arbeitselektrode, Ag/AgCl als Referenzelektrode und Pt als Gegenelektrode.

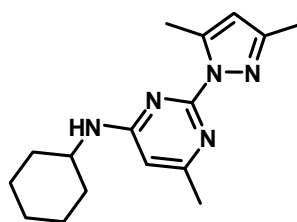
3.4 Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Sequenzen zur Darstellung stark fluoreszenter Pyrazole (16)

3.4.1 Literaturübersicht Pyrazole

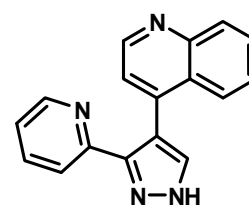
Pyrazole sind fünfgliedrige Heterozyklen mit zwei benachbarten Stickstoffatomen, einer reichhaltigen Chemie und zahlreichen Anwendungen.¹⁹⁴ Ein breites Spektrum an biologischer Aktivität, wie antihyperglykämische, analgetische, entzündungshemmende, fiebersenkende, antibakterielle sowie sedativ-hypnotische Aktivitäten haben enormes Forschungsinteresse hervorgerufen.^{195,196,197} Zusätzlich zu den bereits genannten Eigenschaften inhibieren einige 3,5-diarylsubstituierte Pyrazole reversibel die beiden Monoaminoxxygenasen A und B im nanomolaren Konzentrationen.¹⁹⁸ 1,2-Dialkyl-3,5-diphenylpyrazole werden unter anderem im Pflanzenschutz als hoch potente Herbizide eingesetzt (Abb. 36).¹⁹⁹



YM-58483
Selektiver (SOC)
Calciumkanalinhibitor



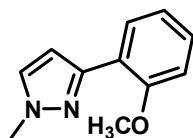
CyPPA
Positiver Modulator
calciumaktivierter Kaliumkanäle



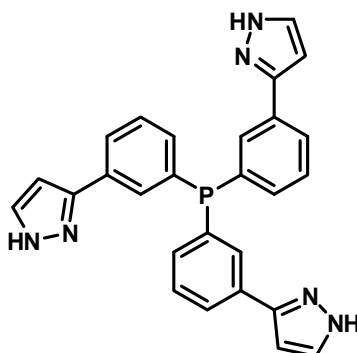
LY-364947
Typ I (ALK5)
Rezeptorkinaseninhibitor

Abb. 36: Biologisch aktive Pyrazole

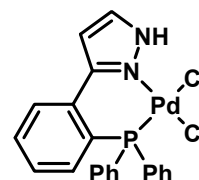
Darüber hinaus sind Pyrazole allgegenwärtig in der Koordinationschemie als Liganden,^{200,201} als Bausteine in Heterozyklensynthesen,²⁰² als optische Aufheller²⁰³, als UV-Stabilisatoren²⁰⁴ und als Systeme für photoinduzierte Elektronentransferprozesse²⁰⁵. Auch als Bausteine in der supramolekularen Chemie werden sie eingesetzt (Abb. 37).²⁰⁶



optischer Aufheller



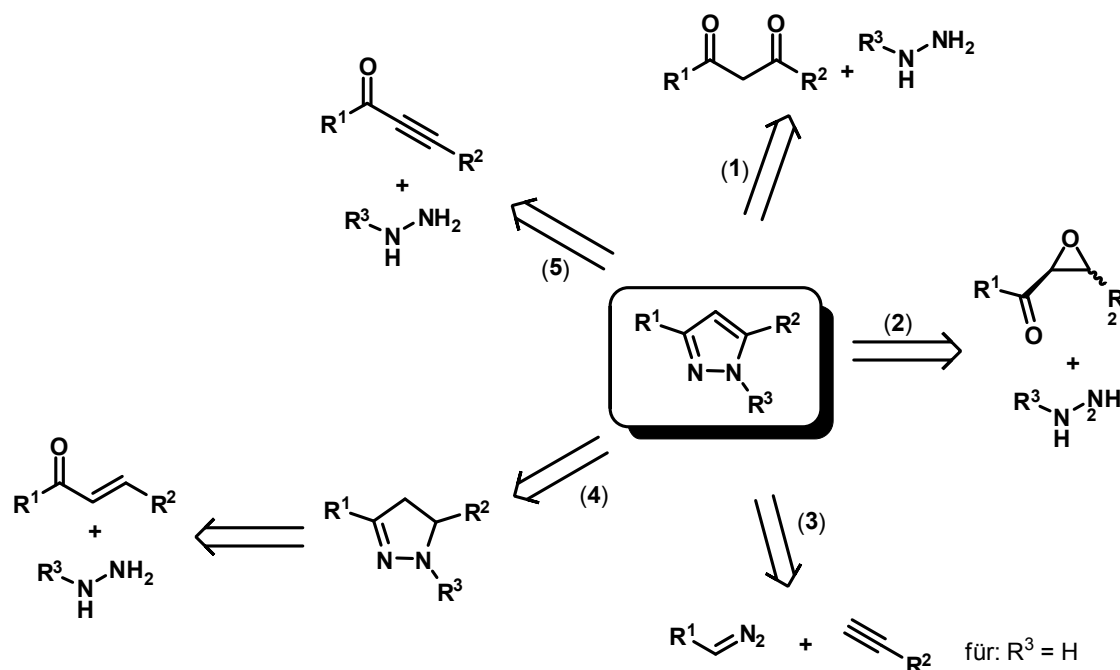
pyrazoltragender Ligand



Palladiumkomplex mit
Pyrazolphosphanliganden

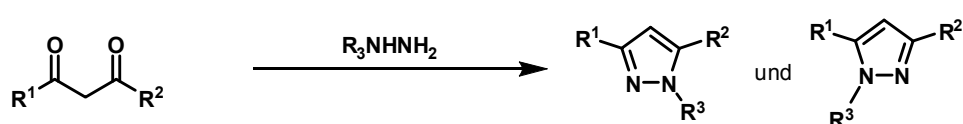
Abb. 37: Pyrazolderivate als neuartige Materialien.

Folglich wurden bisher schon zahlreiche Methoden zur Synthese von 1,3,5-substituierten Pyrazolen etabliert.^{194,207} Unter den meistgenutzten Verfahren ist die Zykl kondensation von 1,3-Dicarbonylverbindungen (**1**) oder zu diesen äquivalente 1,3-Biselektrophile wie Epoxyketone (**2**) mit Hydrazinen zu finden (Schema 57).



Schema 57: Retrosyntheseschema zur Darstellung von Pyrazolen.

In den allermeisten Fällen führt allerdings die Produktbildung bei der Verwendung substituierter Hydrazine zu einer Mischung an regioisomeren Pyrazolen (Schema 58).²⁰⁸

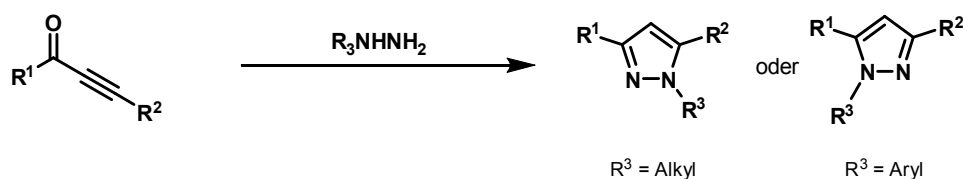


Schema 58: Variable Regioselektivität im Falle von 1,3-Diketoverbindungen als Startmaterialien.

Auch die bereits erwähnte 1,3-dipolare Zykladdition von Diazoalkanen liefert Pyrazole in guten Ausbeuten (**3**).¹⁴⁰ Neben weiteren wenig regioselektiven Methoden²⁰⁹ können substituierte Hydrazine über literaturbekannte Methoden mit α,β -ungesättigten Ketonen in regioselektiver Art und Weise zu Pyrazolinen umgesetzt und anschließend zu den entsprechenden Pyrazolen oxidiert werden (**4**).²¹⁰

Die direkte, regioselektive Umsetzung substituierter Hydrazine zu Pyrazolderivaten kann ebenso mittels einer *Michael*-Additions-Zykl kondensations-Sequenz mit Alkinonen erreicht werden. Diese Synthesestrategie ist bereits über 100 Jahre alt (**5**).²¹¹ Entweder wurde die Regioselektivität dieser Reaktion nie gezielt untersucht, oder es wurde über das Auftreten von

Mischungen der Regioisomere berichtet.²¹² Trotz einiger Ausnahmen ist die regioselektive Synthese *N*-substituierter Pyrazole über den Alkinonweg bisher weitgehend unerforscht geblieben (Schema 59).²¹³



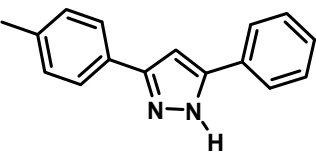
Schema 59: Eindeutige Regioselektivität im Falle von Alkinonen als Startmaterialien in der Pyrazolsynthese.

Der Grund für die beobachtete Regioselektivität liegt am so genannten α -Effekt. Dieser tritt immer auf, sobald zwei Heteroatome benachbart, also in α -Stellung befindlich, sind. Durch die Heterosubstitution wird die Nukleophilie beeinflusst, so dass eines der beiden Atome eine signifikant höhere Nukleophilie aufweist. Ursache hierfür ist die unvermeidbare Überlappung der Orbitale, die am nukleophilen Zentrum und seinem Nachbaratom jeweils die freien Elektronenpaare beherbergen. Das nun nukleophilere Atom wird daher bevorzugt im Sinne einer *Michael*-Addition reagieren.²¹⁴

3.4.2 Synthese der Pyrazole (16)

Nach der als Synthesestrategie (5) in Schema 57 aufgeführten Route wurde nun, basierend auf der Bildung von Alkinonen mittels modifizierter *Sonogashira*-Kreuzkupplung, ein Verfahren entwickelt, welches im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens die regioselektive Synthese von Pyrazolen **16** ermöglicht. Um eine schnelle und energiesparende Synthese zu entwickeln, war es zudem das Ziel, die Sequenz mikrowellengestützt durchzuführen. Die Kupplungsbedingungen wurden mit einer Reaktionszeit von einer Stunde bei Raumtemperatur belassen, da dies schon optimal war.²¹⁵ Nichtsdestotrotz wurden einzelne Versuche unternommen, auch die metallkatalysierte Kreuzkupplung mithilfe von Mikrowellenstrahlung zu beschleunigen. Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist im Mikrowellenfeld bei 90 °C und 10 min einen vollständigen Umsatz des eingesetzten Säurechlorids **1/2** zu erreichen. Das Hauptaugenmerk der Optimierungsschritte wurde auf den Additions-Zyklokondensations-Schritt gelegt. Als Modellreaktion wurde die Umsetzung von Hydrazin **15a** mit dem aus der Kupplung des 4-Tolylcarbonsäurechlorids **1g** und Phenylacetylen **5a** erhaltenen Alkinon gewählt (Tab. 13).

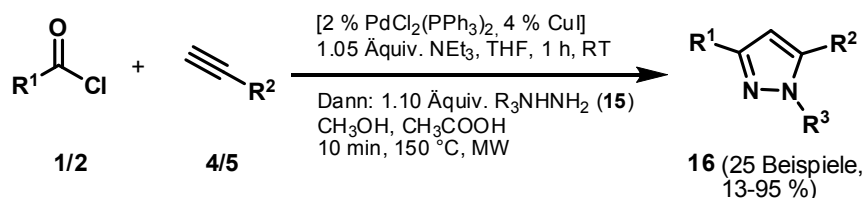
Tab. 13: Versuchoptimierungen der Synthese anhand von Verbindung **16b**, jeweils gleiche Einwaagen.



Eintrag	MW	T	t	Zusätze	Ausbeute
1	nein	80 °C	3 d	Methanol	75 %
2	ja	120 °C	20 min	Methanol	74 %
3	ja	120 °C	10 min	Methanol	59 %
4	ja	150 °C	10 min	Methanol	80 %
5	ja	150 °C	5 min	Methanol	55 %
6	ja	150 °C	10 min	Methanol/Eisessig	82 %

Gelingt die Reaktion unter Ölbadbedingungen bei 80 °C und drei Tage langem Rühren in guten Ausbeuten (Eintrag 1), so ergab die Reaktion bei 120 °C im Mikrowellengerät bereits nach 20 min denselben Wert (Eintrag 2). Die Zugabe von Methanol beruht auf dessen Eigenschaft, Protonierungs-Deprotonierungsschritte zu erleichtern.²¹⁶ Die nochmalige Verkürzung der Reaktionszeit auf 10 min bei gleich bleibender Temperatur erbrachte keine Ausbeutesteigerung (Eintrag 3). Jedoch führte die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 150 °C bei einer Reaktionszeit von 10 min zu einer Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 4). Die erneute Halbierung der Reaktionszeit auf nun 5 min war nicht zielführend (Eintrag 5). Der Zusatz von Eisessig als Additiv führte zu einer leichten Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 6).

Die auf das Mikrowellengerät optimierten Reaktionsbedingungen sind nun in Schema 60 aufgeführt. Im Vergleich zur konventionellen Reaktionsführung im Ölbad konnte sowohl die Ausbeute gesteigert als auch die benötigte Reaktionszeit dramatisch verkürzt werden. Insgesamt konnten 25 Verbindungen über diese Dreikomponentensynthese dargestellt werden.



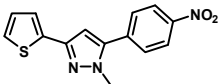
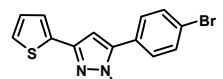
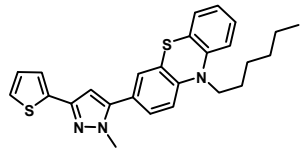
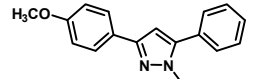
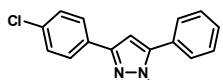
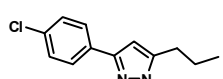
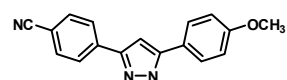
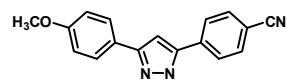
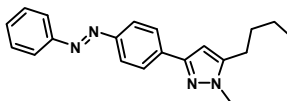
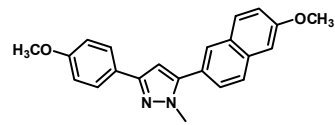
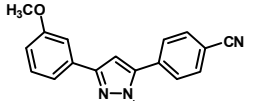
Schema 60: Synthesesequenz zur Darstellung der Pyrazole **16**.

Die nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift synthetisierten Pyrazole **16** sind in Tab. 14 aufgeführt.

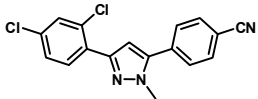
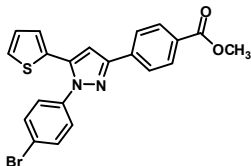
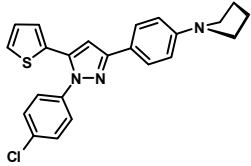
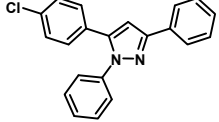
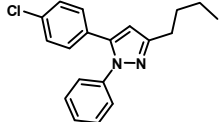
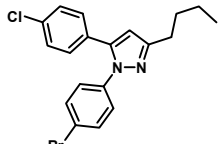
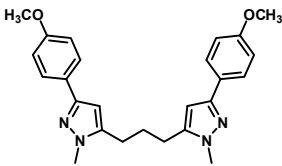
Tab. 14: Pyrazolsynthesen mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2	Alkin 4/5	Hydrazin 15	Pyrazol 16
1	2b: $\text{R}^1 = 2\text{-Thienyl}$	4a: $\text{R}^2 = \text{SiMe}_3$	15a: $\text{R}^3 = \text{H}$	 16a (94 %)
2	1c: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15a: $\text{R}^3 = \text{H}$	 16b (82 %)
3	1c: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	5j: $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	15a: $\text{R}^3 = \text{H}$	 16c (53 %)
4	1e: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15a: $\text{R}^3 = \text{H}$	 16d (75 %)
5	1g: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15a: $\text{R}^3 = \text{H}$	 16e (76 %)
6	1r: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4c: $\text{R}^2 = n\text{Butyl}$	15a: $\text{R}^3 = \text{H}$	 16f (83 %)
7	2b: $\text{R}^1 = 2\text{-Thienyl}$	4a: $\text{R}^2 = \text{SiMe}_3$	15b: $\text{R}^3 = \text{CH}_3$	 16g (77 %)

Fortsetzung 1 der Tab. 14: Pyrazolsynthesen mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2	Alkin 4/5	Hydrazin 15	Pyrazol 16
8	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5f: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16h (75 %)
9	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5k: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16i (60 %)
10	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5u: $R^2 = 3\text{-(10-Hexyl)phenothiazinyl}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16j (87 %)
11	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16k (93 %)
12	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16l (95 %)
13	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4b: $R^2 = n\text{Propyl}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16m (95 %)
14	1f: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	5h: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16n (62 %)
15	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5d: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16o (58 %)
16	1j: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_5$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16p (13 %)
17	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5p: $R^2 = 2\text{-(6-Methoxy)naphtyl}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16q (77 %).
18	1k: $R^1 = 3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5d: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16r (87 %)

Fortsetzung 2 der Tab. 14: Pyrazolsynthesen mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2	Alkin 4/5	Hydrazin 15	Pyrazol 16
19	1s: $R^1 = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	5d: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16s (59 %)
20	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5e: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	15c: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$	 16t (60 %)
21	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5g: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NC}_4\text{H}_8$	15d: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	 16u (77 %)
22	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15e: $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$	 16v (81 %)
23	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	15e: $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$	 16w (67 %)
24	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	15c: $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$	 16x (70 %)
25	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	4m: $R^2 = \text{HCC}(\text{CH}_2)_3\text{CCH}$	15b: $R^3 = \text{CH}_3$	 16y (68 %)

3.4.3 Struktur und Eigenschaften der Pyrazole (16)

Anhand der Vielzahl der dargestellten Verbindungen ist klar ersichtlich, dass es nur sehr wenige Einschränkungen hinsichtlich der Art der Substituenten gibt. So konnten sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche aromatische Säurechloride **1** verwendet werden. Auch heterozyklische Startmaterialien **2** sind möglich. Heteroatomsubstituierte wie auch aliphatische Alkine können in die Reaktion eingebracht werden **4**. Im Falle von aromatisch substituierten Alkinen **5** können sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Verbindungen mit *ortho*-, *meta*-, *para*- sowie gemischtem Substitutionsmuster verwendet werden. Wiederum sind auch heterozyklische Systeme möglich. Für alle bereits genannten Startmaterialien gilt, dass etwaige freie Hydroxyl- oder Aminofunktionalitäten vor der Reaktion geschützt werden müssen, da sie ansonsten leicht mit den Säurechloriden **1/2** reagieren würden. Bezüglich der Hydrazinkomponente sind bisher noch keine Einschränkungen aufgefallen. Sowohl das Hydrazin (**15a**), als auch Methylhydrazin (**15b**) und diverse Phenylhydrazine **15c-e** konnten erfolgreich in der Reaktionssequenz adressiert werden.

Die Charakterisierung erfolgte mittels NMR- und IR-Spektroskopie sowie über Massenspektrometrie und Elementaranalysen. Des Weiteren wurden Absorptions- und Emissionsspektren der dargestellten Verbindungen erstellt. Die erhaltenen Pyrazole **16** liegen bei Raumtemperatur zumeist als farblose bis blass- oder hellgelbe Feststoffe bzw. Öle vor, die durch Chromatographie an Kieselgel in analysenreiner Form isoliert werden konnten. In Übereinstimmung mit theoretischen Betrachtungen wurde in jedem Fall nur eines der beiden möglichen Regioisomere, abhängig von der Art des Substituenten R³, bevorzugt gebildet. Die Bestimmung der Regioisomere erfolgt über die Auswertung der Protonenspektren. Als Referenzsignal wurde entweder der Wasserstoffkern H₄ oder im Falle der *N*-methylsubstituierten Verbindungen das Signal der Protonen derselbigen herangezogen. Die Auswertung der Integrale ergibt somit ein Verhältnis der beiden Regioisomere von 97 : 3 (Abb. 38).

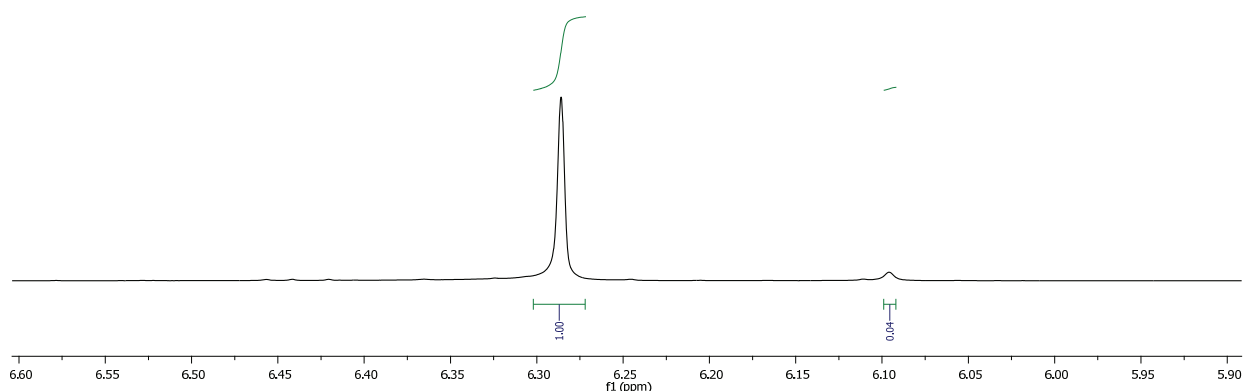


Abb. 38: Bestimmung der Regioisomere anhand der Integralverhältnisse des Protons H₄ von Verbindung **16m**. Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum, aufgenommen in CDCl₃, bei 298 K und 500 MHz.

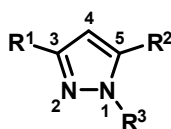


Abb. 39: Lokantensatz der Pyrazole **16**.

Kennzeichnend für diese Verbindungsklasse ist in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren vor allem die Verschiebung der Methingruppe an 4-Position am Pyrazolgrundgerüst. Die Verbindungen **16a** und **16g** stellen eine Ausnahme dar, da bei ihrer Synthese Trimethylsilylacetylen **4a** als Alkinkomponente verwendet wurde. Während der 1,4-Addition des Hydrazins wird die Silylgruppe allerdings abgespalten und im Produkt findet man als Rest R^2 ein Wasserstoffatom. Das Signal von H_4 wird als ein scharfes Singulett mit dem Integralwert für ein Proton im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet.

Die Resonanzen dieser Methingruppe, sowohl im Protonen- als auch im Kohlenstoffspektrum, weisen jeweils sehr ähnliche Verschiebungswerte auf, abhängig allerdings von der Natur des Restes R^3 am Stickstoffatom. Typische Werte für diese Art von Kernen liegen zwischen δ 6.5 und 6.7 in den Protonenspektren bzw. zwischen δ 101 und 105 in den Kohlenstoffspektren.¹⁸⁵ Es ist augenscheinlich, dass die Verschiebungswerte der Resonanzen der Methinkohlenstoffkerne C_4 noch stärker von der Stickstoffsubstitution abhängen, als es bei den Protonen H_4 der Fall war.

Die Kohlenstoffkerne C_3 und C_5 lassen sich in den Spektren eindeutig zuordnen. Aufgrund der breiten Variation der Reste R^1 und R^2 treten diese quartären Kohlenstoffatome jedoch in einem relativ breiten Bereich zwischen δ 140 und 150 in Resonanz. In Tab. 15 sind einige ausgewählte Verschiebungswerte zusammengefasst.

Tab. 15: NMR-Verschiebungswerte der Kohlenstoffatome der Methingruppen an Position **4** sowie der jeweiligen quartären Kohlenstoffkerne **3** und **5** ausgewählter Verbindungen, aufgenommen in CDCl_3 , bei 298 K und 500 MHz (^1H -NMR) bzw. 125 MHz (^{13}C -NMR).

Pyrazol	R^1	R^2	R^3	^1H -NMR (H_4) [δ]	^{13}C -NMR (C_4) [δ]	^{13}C -NMR (C_3 und C_5) [δ]
16f	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	$^n\text{Butyl}$	H	6.11	100.9	147.7 / 149.4
16k	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	C_6H_5	CH_3	6.44	102.7	144.0 / 150.3
16m	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	$^n\text{Propyl}$	CH_3	6.29	101.5	144.6 / 148.8
16n	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	CH_3	6.60	103.5	145.4 / 148.3
16v	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	C_6H_5	C_6H_5	6.84	105.3	143.2 / 152.1
16w	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	$^n\text{Butyl}$	C_6H_5	6.33	106.8	142.2 / 154.4
16x	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	$^n\text{Butyl}$	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$	6.54	106.6	134.4 / 142.6

Da die weiteren Positionen im Ring belegt sind, weisen die NMR-Spektren nur noch die Signale der Reste R^1 , R^2 und R^3 auf. In der Regel handelt es sich bei R^1 und R^2 entweder um aliphatische Ketten oder aromatische Reste, die in *para*-Position substituiert sind. Die zu erwartenden Signalmuster konnten in allen Fällen identifiziert werden.

Nachgehend soll nun auf einige Besonderheiten eingegangen werden. Die Resonanzen der Protonen H_1 , welche direkt an das Stickstoffatom gebunden sind, treten in den 1H -NMR-Spektren bei Verschiebungswerten um $\delta \sim 11$ als breites Singulett in Erscheinung. Abb. 40 zeigt beispielhaft an Verbindung **16f** ein für diese Substanzklasse typisches Protonenspektrum. Klar erkennbar ist das Kopplungsmuster der Protonen H_6 – H_9 der aliphatischen Kette bei hohem Feld. Die aromatischen Protonen H_{10} und H_{11} sind als AA'BB'-Spinsystem bei charakteristischen Verschiebungswerten im Spektrum wieder zu finden.

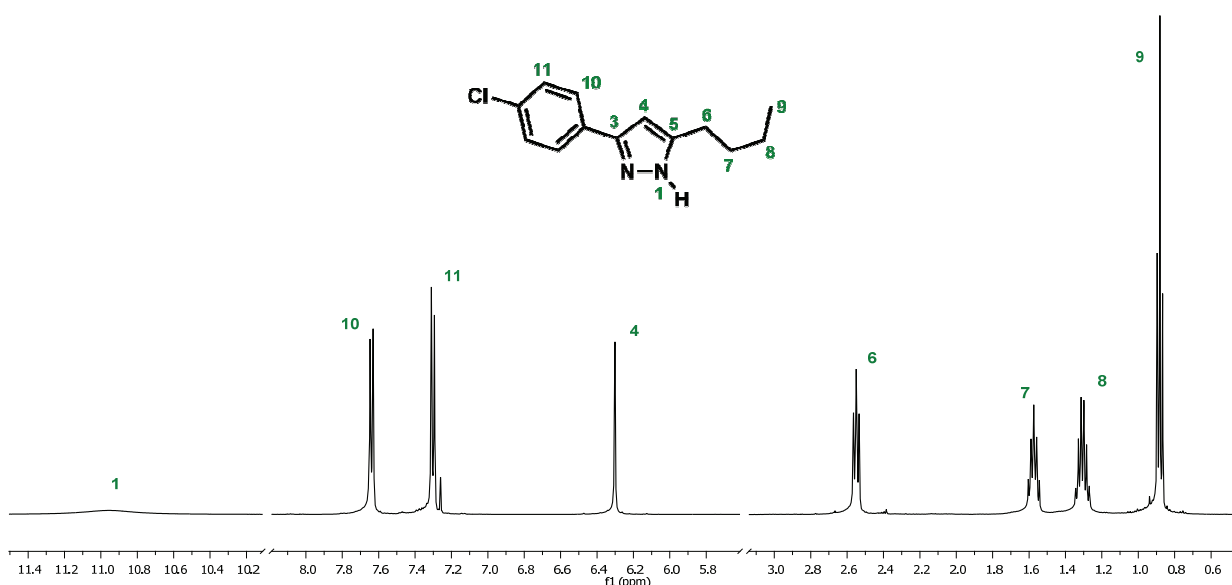


Abb. 40: Typisches 1H -NMR-Spektrum eines am Stickstoff unsubstituierten Pyrazols (**16f**). Aufgenommen in $CDCl_3$, bei 298 K und 500 MHz.

Eine weitere Besonderheit bietet Verbindung **16e** in ihrem ^{13}C -NMR-Spektrum. Sie weist eine Trifluormethylgruppe auf. Aufgrund der NMR-Aktivität des ^{19}F -Atoms ($I = 1/2$) erscheinen die, der CF_3 -Gruppe benachbarten, Kohlenstoffatome mit einem Kopplungsmuster - jeweils einem Quartett. Die Größe der Kopplungskonstanten nimmt mit zunehmender Entfernung der Atome ab. Abb. 41 zeigt einen Ausschnitt aus dem entsprechenden ^{13}C -NMR-Spektrum. Er zeigt die Resonanz des C_3 als Quartett bei einer Verschiebung von δ 127.5 mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{C-F} = 3.8$ Hz. Aufgrund der geringen Pulszahl sind die restlichen Quartetts als solche im Spektrum nicht ausfindig zu machen.

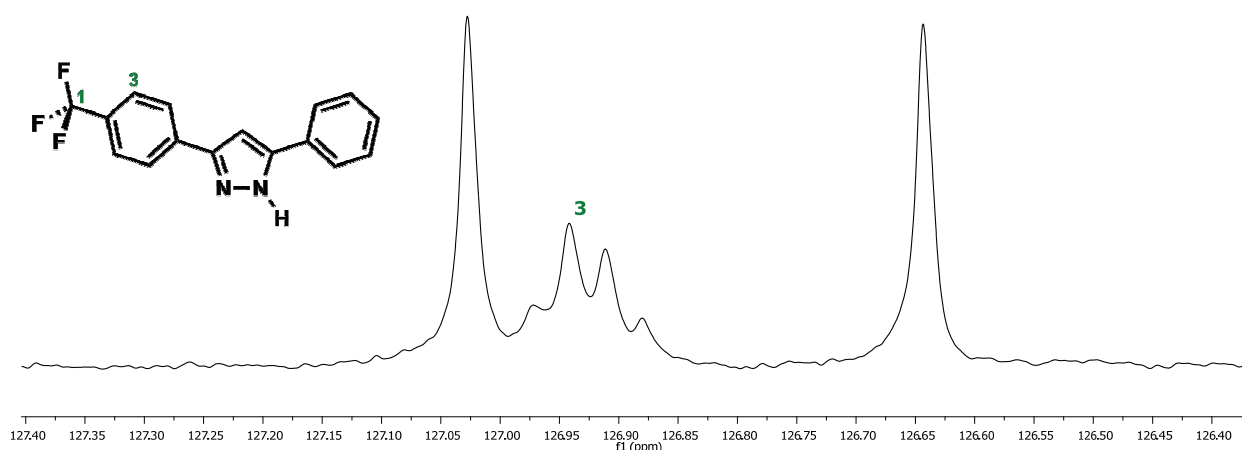


Abb. 41: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum des Pyrazols (**16e**). Aufgenommen in CDCl_3 , bei 298 K und 125 MHz. kleiner

Aufgrund der hohen Symmetrie weist das Protonenspektrum von Verbindung **16y** nur einen halben Signalsatz auf. Klar abgegrenzt sind die Signale der aliphatischen Methylengruppen. Aufgrund des elektronenreichen Pyrazolsubstituenten sind die Resonanzen hochfeldverschoben (Abb. 42).

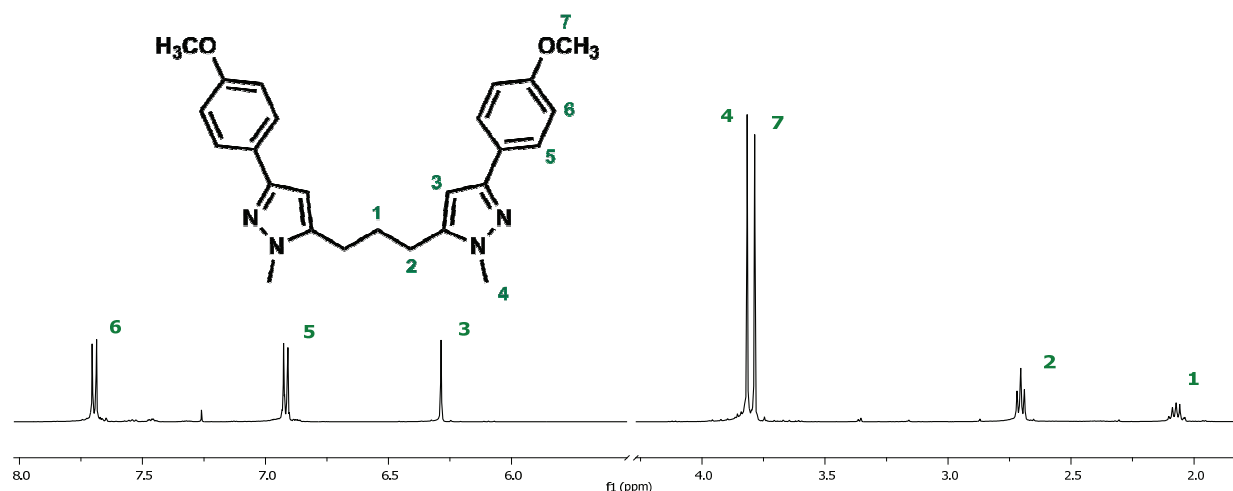


Abb. 42: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Bispyrazols (**16y**). Aufgenommen in CDCl_3 , bei 298 K und 500 MHz.

In den EI-Massenspektren der Pyrazole **16** sind ähnliche Fragmentierungsmuster zu erkennen. So kommt es bei den alkylkettentragenden Verbindungen unter Verlust eines Alkenmoleküls zu *McLafferty*-Umlagerungen. Die Zerfallswege eines Pyrazols bei einem EI-Massenexperiment lassen sich anhand der Verbindung **16f** gut veranschaulichen. Für das Fragmentierungsschema wurde nur das Chlorisotop mit der Massenzahl 35 u berücksichtigt. Durch Verlust von N_2H bildet sich, nach erfolgter Ionisierung zum Molekülradikalkation, das Cyclopropenylkation $m/z = 205$. Das Molekülradikalkation kann auch beim Durchlaufen einer *McLafferty*-Umlagerung unter Verlust eines Propenmoleküls das Fragment $m/z = 192$ bilden.

Dieses stellt das Basissignal des Spektrums dar, spaltet aber rasch ein Wasserstoffatom unter Bildung des Pyrazoliumkations ($m/z = 191$) oder ein Chloratom unter Bildung der Spezies $m/z = 157$ ab. Letzteres kann unter Verlust von N_2H wiederum ein Cyclopropenylkation ($m/z = 128$) bilden (Abb. 43).²¹⁷

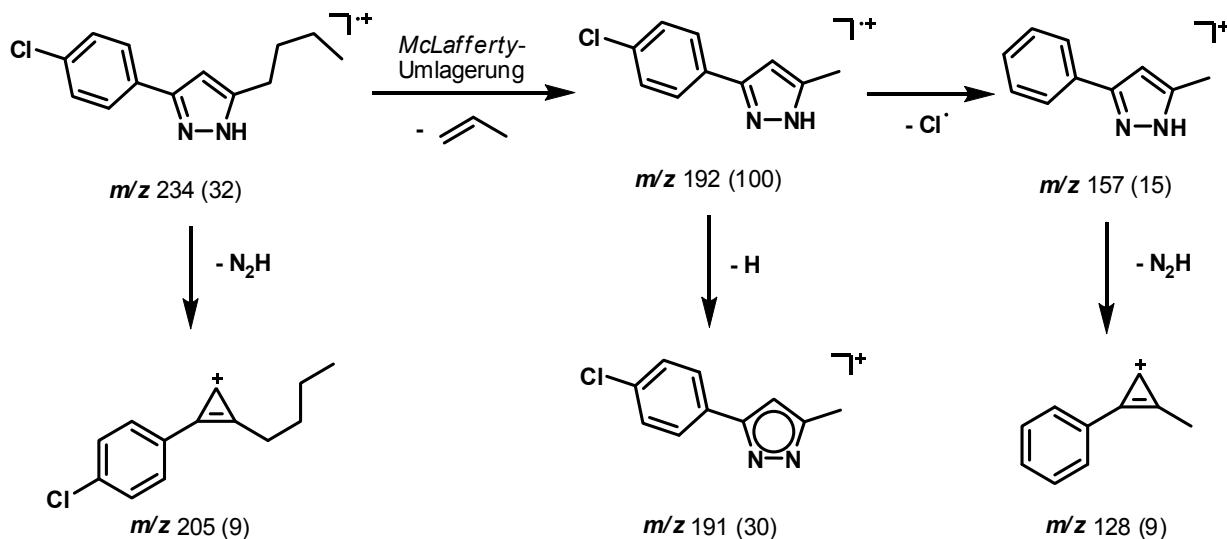


Abb. 43: Fragmentierungsmuster und relative Fragmentintensitäten der Verbindung **16f**.²¹⁷

Durch Kristallisation gelang es von den Verbindungen **16c**, **16e** und **16l** Einkristalle zu erhalten und mittels Röntgenstrukturanalyse die Struktur der entsprechenden Verbindungen aufzuklären. Die unsubstituierten Pyrazole **16c** und **16e** zeigen das für diese Substanzklasse typische Ausbilden von Wasserstoffbrücken im Festkörper. **16e** bildet Schichtstrukturen aus, die aufgrund zweier Wasserstoffbrücken aus Dimeren aufgebaut sind. Die Länge der Wasserstoffbrücken beträgt 2.89 Å. Der Abstand der einzelnen Schichten liegt bei 3.43 Å. Dies ist geringer als der Schichtabstand in Graphit und ist auf die starken π, π -Wechselwirkungen der Aryleinheiten zurückzuführen. Die drei Ringe befinden sich in einer fast perfekten Koplanarität. Die Verdrillung des einen Ringes beträgt nur 3 ° (Abb. 44).

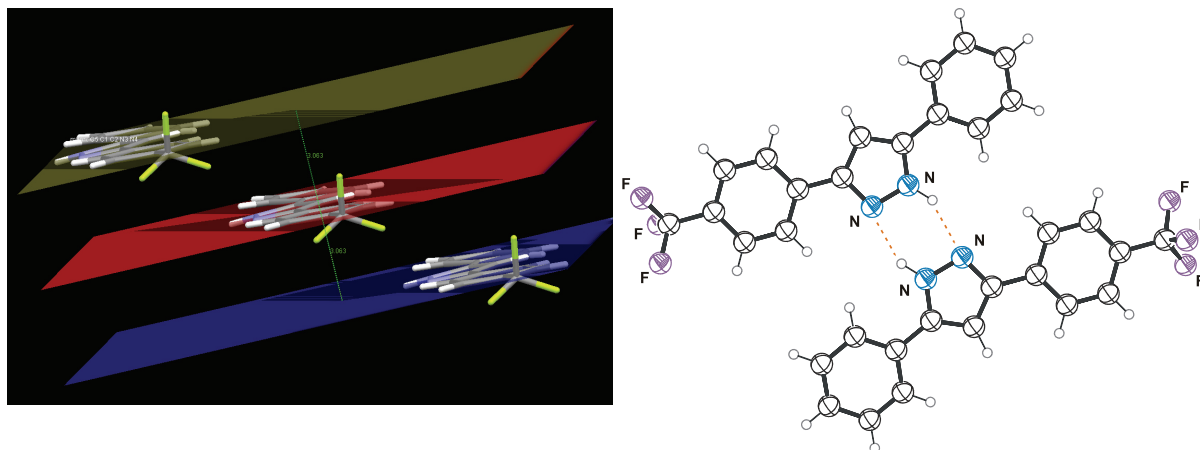


Abb. 44: Graphische Darstellung der Schichten im Kristall (links) sowie Ball-and-Stick-Darstellung des Dimers (rechts) von **16e**.

Die Bildung von Dimeren ist aber nicht der einzige Weg, Wasserstoffbrücken innerhalb des Kristalls auszubilden. Im Falle von **16c** formt sich ein verbrückendes dreidimensionales Netzwerk an Wasserstoffbrücken aus. Der Abstand des Donors zum Akzeptor beträgt wiederum 2.89 Å, was dem typischen Wert für diese Bindungsart entspricht.

Interessant ist in diesem Fall allerdings die Ausbildung von einer Art Überstruktur, die man mit dem Verhalten von Peptiden vergleichen kann. Das einzelne Pyrazol ist äquivalent zu den Aminosäuren. Das π -Stacking ist vergleichbar mit der Sekundärstruktur, wohingegen die Wasserstoffbrücken, wie in der Natur die Tertiärstruktur definieren. Die hohe Ordnung der hierdurch ausgebildeten Stapel in den Kristallen korrespondiert mit der Quartärstruktur. Der Abstand der einzelnen Schichten liegt im Falle von **16c** bei 3.46 Å, was in etwa dem Abstand der Graphitschichten (3.4 Å) entspricht. Wiederum befinden sich alle Molekülteile in perfekter Koplanarität (Abb. 45).

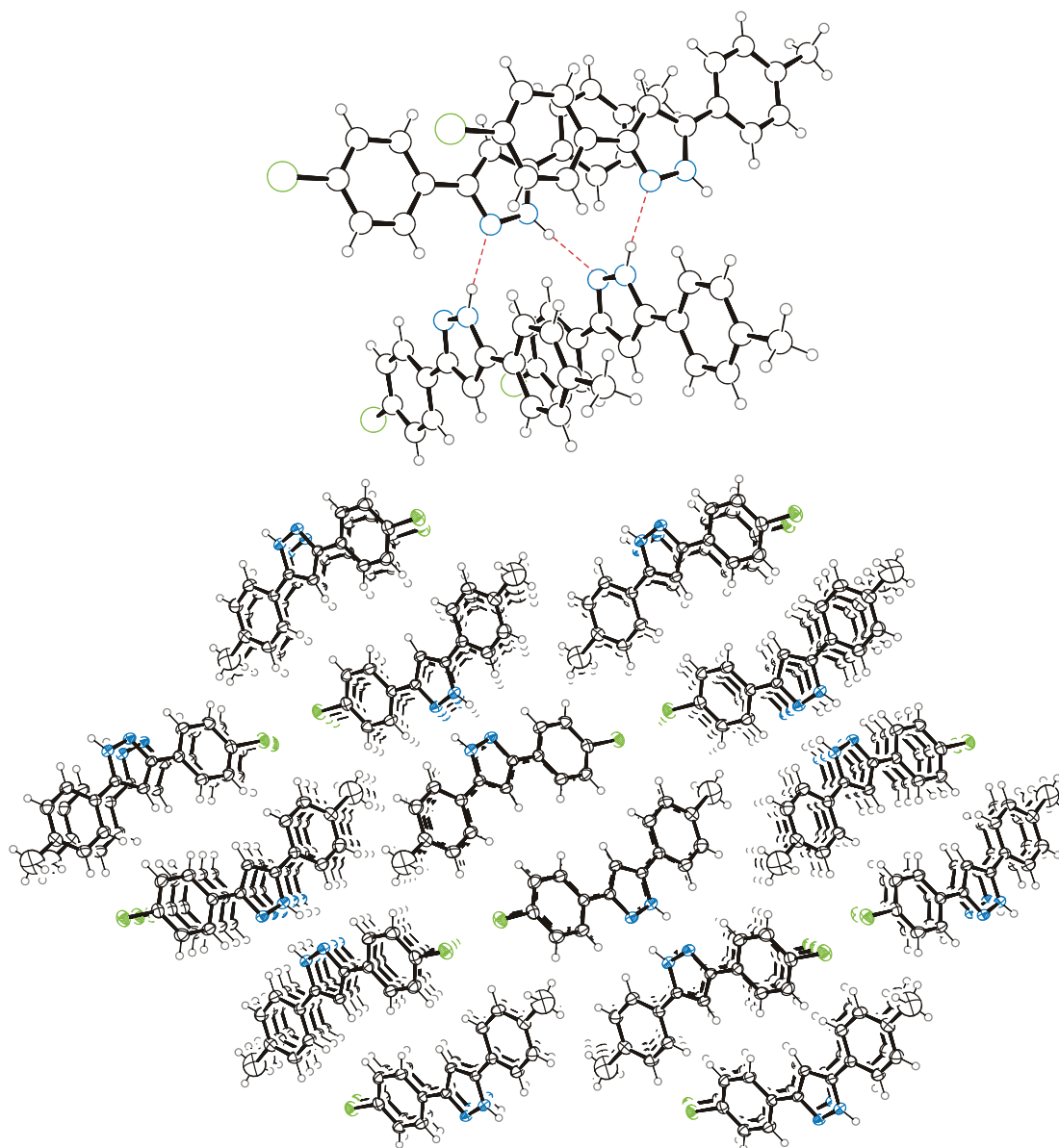


Abb. 45: Wasserstoffbrückennetzwerk (oben) und Packung im Kristall (unten) der Verbindung **16c**.

Aufgrund der Substitution des Stickstoffs durch die Methylgruppe können im Falle von **16l** keine supramolekularen Strukturen aufgefunden werden. Die Kristallstruktur dieser Verbindung bestätigt den α -Effekt wonach die Nukleophilie eines Heteroatoms durch ein benachbartes Heteroatom beeinflusst wird. Die Methylgruppe ist daher dem Rest des ehemaligen Alkins benachbart. Im Gegensatz zu den anderen Verbindungen sind die beiden Arylringe um 11° bzw. 36° bezüglich des zentralen Pyrazolrings verdreht (Abb. 46). Alle vermessenen Pyrazole kristallisieren in der moniklinen Raumgruppe P21/n mit $Z = 4$.

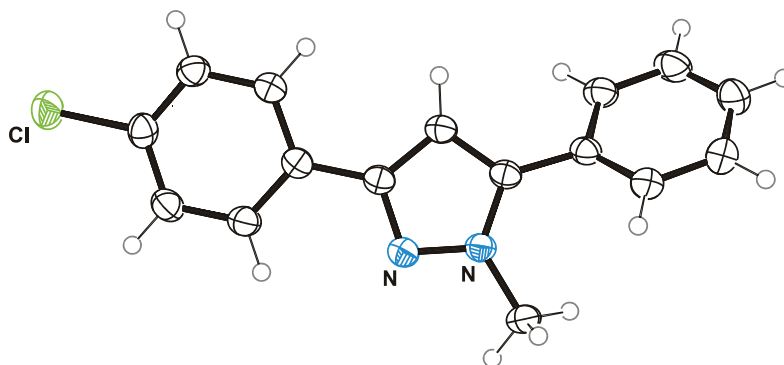


Abb. 46: ORTEP-Darstellung der Verbindung **16l**.

Pyrazole sind bekannt für ihre interessanten elektronischen Eigenschaften.^{203,204} Aus diesem Grund erweist sich der diversitätsorientierte Ansatz dieser Pyrazolsynthese mit variablem Substitutionsmuster als sehr vorteilhaft, da man somit in der Lage ist, eine große Bandbreite an Verbindungen auf deren Absorptions- und Emissionseigenschaften hin untersuchen zu können. Erwartungsgemäß werden beide Eigenschaften stark von der Natur und Stellung der Substituenten beeinflusst. In Lösung wurden die Absorptionsmaxima $\lambda_{\text{max,abs}}$ der Pyrazole **16** im nahen UV-Bereich zwischen 260 und 380 nm bestimmt. Die molaren Extinktionskoeffizienten ϵ reichen von 5300 bis 106000 Lmol⁻¹cm⁻¹ (Abb. 47).

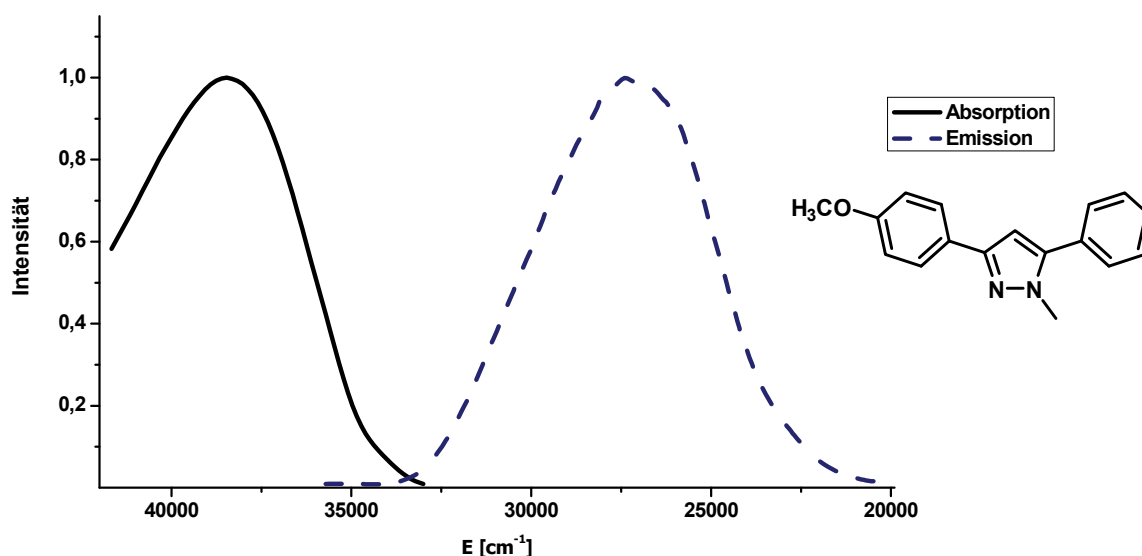


Abb. 47: Normierte Absorptions- und Emissionsspektren von Verbindung **16k**. Aufgenommen bei $c = 10^{-3}$ M (Absorption) und bei $c = 10^{-6}$ M (Emission), in CH₂Cl₂ bei 298 K.

Aufgrund der extrem großen Stokes-Verschiebungen, die Werte zwischen 4200 und 12300 cm^{-1} annehmen können, kommt es zu fast keiner Überlappung zwischen den Absorptions- und den Emissionsbanden der Pyrazole **16** (Abb. 47). Diese Eigenschaft prädestiniert sie für die Anwendung als Fluoreszenzfarbstoffe.²¹⁸ Große Stokes-Verschiebungen für 3,5-Diarylpyrazole sind seit fast 30 Jahren bekannt.²¹⁹ Fast alle synthetisierten Verbindungen zeigen erhebliche blaue bis grünliche Fluoreszenz mit Emissionsmaxima $\lambda_{\text{max,em}}$ zwischen 320 und 380 nm. Die Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f reichen bis zu 74 % (Tab. 16).²²⁰

Tab. 16: Ausgewählte elektronische Eigenschaften (UV/Vis- und Fluoreszenzmaxima, Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f , und Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$) ausgewählter Pyrazole **16**.

Verbindung	Absorption ^a	Emission ^b	Stokes-Verschiebung
	$\lambda_{\text{max,abs}}$ [nm] (ϵ)	$\lambda_{\text{max,em}}$ [nm] (Φ_f) ^c	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] ^d
16b	258 (95900)	331 (0.32)	8600
16c	283 (8200), 262 (20400)	331 (0.15)	8000
16d	283 (10700), 258 (36900),	323 (0.39)	7800
16e	259 (5300)	333 (0.74)	8600
16f	257 (38100)	320 (0.02)	7700
16g	273 (13500), 247 (10800),	348 (0.05)	7900
16i	273 (54900), 260 (53300)	379 (< 0.01)	10200
16k	260 (52400)	369 (0.35)	11400
16l	280 (35200), 260 (87500)	331 (0.05)	8400
16m	262 (106400)	323 (0.02)	7200
16n	280 (49100)	392 (0.56)	10200
16o	278 (48600)	392 (0.10)	10500
16q	256 (6460)	378 (0.12)	12600
16r	290 (14900), 267 (20200)	398 (0.06)	9400
16s	269 (24600)	383 (0.07)	11100
16t	348 (1300), 287 (44200).	383 (0.02)	8700
16v	293 (17400), 259 (50700)	382 (0.10)	12300
16w	263 (10500)	339 (0.09)	8500
16x	275 (34600)	341 (0.08)	7000
16y	262 (39100)	372 (0.23)	11300
18	285 (7600)	382 (0.50)	8900

^a Aufgenommen bei $c = 10^{-3}$ M. ^b Aufgenommen bei $c = 10^{-6}$ M. ^c Bestimmt mit para-Terphenyl als Standard in Cyclohexan, $\Phi_f = 0.82$.²²¹ ^d $\Delta\tilde{\nu} = \lambda_{\text{max,abs}} - \lambda_{\text{max,em}}$ [cm^{-1}].

Es gibt verschiedene Mechanismen, die zu einer Rotverschiebung der Fluoreszenz führen können. Man unterteilt in der Regel in zwei Gruppen. Auf der einen Seite gibt es Mechanismen, bei denen nur photophysikalische Eigenschaften eine Rolle spielen (verbotene Absorption oder polare Lösemittelrelaxation um einen großen angeregten Dipol).

Andererseits gibt es Prozesse basierend auf adiabatischen sowie photochemischen Reaktionen, die zu einem emittierenden Zustand führen.²²² Zu den adiabatischen Prozessen zählen Excimere und Exciplexe,²²³ TICT- (Twisted Intramolecular Charge Transfer)²²⁴ und ESIPT-Prozesse (Excited-State Intramolecular Proton Transfer).²²⁵

Im Falle der Pyrazole gibt es zwei weitere Mechanismen. Beim Kite-Mechanismus verzerrt sich der Heterozyklus im angeregten Zustand in der Ebene und beim Butterfly-Mechanismus knickt das Molekül entlang einer Achse die durch das Pyrazol geht ab (Abb. 48).

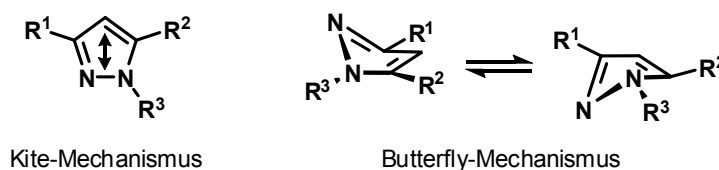


Abb. 48: Schematische Darstellung einer möglichen Kite- bzw. Butterfly-Verzerrung des angeregten Zustandes eines Pyrazolrings zur Erklärung der großen Stokes-Verschiebungen.

Die UV/VIS-Absorptions- und die Emissionseigenschaften der Verbindung **16k** wurden in verschiedenen Lösemitteln untersucht (Tab. 17). Es stellt sich heraus, dass das Absorptionsmaximum $\lambda_{\max, \text{abs}}$ weitgehend unabhängig von der Solvenspolarität ist, wohingegen das Maximum der Emission $\lambda_{\max, \text{em}}$ solvatochrome Eigenschaften aufweist. Die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f nimmt in polaren Lösemitteln zu und erreicht in Acetonitril ihren größten Wert.

Das Maximum der Festkörperfluoreszenz ist beinahe identisch mit demjenigen, welches in Acetonitril aufgenommen wurde (Tab. 17, Eintrag 7). Da sich einige der Verbindungen in Acetonitril nicht komplett lösten, wurden alle weiteren Messungen in Dichlormethan durchgeführt.

Tab. 17: Festkörperfluoreszenz und Lösemittelabhängigkeit des langwelligsten Absorptionsmaximum $\lambda_{\max, \text{abs}}$ und des kurzwelligsten Emissionsmaximum $\lambda_{\max, \text{em}}$, sowie die Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_f der Verbindung **16k**.

Eintrag	Lösemittel	Absorption ^a	Emission ^b	Φ_f^c
		$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm]	
1	Cyclohexan	259	337	0.10
2	CH ₂ Cl ₂	260	369	0.35
3	Dioxan	260	358	0.09
4	THF	260	362	0.12
5	Acetonitril	259	377	0.64
6	Ethanol	257	366	0.06
7	Festkörper	-	376	-

^a Aufgenommen bei $c = 10^{-3}$ M. ^b Aufgenommen bei $c = 10^{-6}$ M. ^c Bestimmt mit para-Terphenyl als Standard in Cyclohexan, $\Phi_f = 0.82$.²²¹

Die polare Natur des angeregten Zustandes führte dazu, die elektronische Struktur ausgewählter Pyrazole genauer zu betrachten. Verstärkte Absorption, welche sich durch große molare Extinktionskoeffizienten ε erkennbar macht, kann auf π - π^* -Übergänge zurückgeführt werden.

3.4.4 Theoretische Betrachtungen der Pyrazole (16)

Aus diesem Grund wurden basierend auf den aus der Kristallstrukturanalyse von **16i** gewonnenen Daten quantenmechanische DFT-Rechnungen ([B3LYP/3-21+**]-Funktional²²⁶ zur Geometrieoptimierung) sowie Rechnungen auf semi-empirischem Niveau (ZINDO CI²²⁷ nach PM3 Geometrieoptimierung) durchgeführt. Um den Einfluss einer Push-Pull-Substitution auf die elektronischen Eigenschaften des Grund- sowie des angeregten Zustandes aufzuklären, wurden die Energien für die Verbindungen **16k**, **16n** und **16o** sowie für das 3,5-Diphenylderivat bestimmt. Des Weiteren wurde zudem Verbindung **16r** berechnet und synthetisiert. Hierbei sollte der Einfluss eines *meta*-ständigen Substituenten untersucht werden. Die Absorptionsmaxima λ_{max} wurden entweder ausgehend von den HOMO-LUMO-Abständen (DFT-Rechnung) oder mit dem ZINDO CI-Programm berechnet (Tab. 18).

Tab. 18: Vergleich der experimentell gewonnenen (aufgenommen in CH_2Cl_2 bei $c = 10^{-3} \text{ M}$ und 293 K) und der berechneten ([B3LYP/3-21+**]-Funktional und ZINDO CI) λ_{max} ausgewählter Pyrazole.

Eintrag	Substitutionsmuster	Experiment	DFT ^a	ZINDO CI ^b
		$\lambda_{max,exp.} [\text{nm}]$	$\lambda_{max,ber.} [\text{nm}]$	$\lambda_{max,ber.} [\text{nm}]$
1	X = Y = Z = H	250 ²²⁸	249	268
2	X = OCH ₃ , Y = H, Z = H (16k)	260	268	268
3	X = CN, Y = OCH ₃ , Z = H (16n)	280	265	287
4	X = OCH ₃ , Y = CN, Z = H (16o)	278	333	284
5	X = H, Y = CN, Z = OCH ₃ (16r)	290	308	284

^a Berechnet aus dem HOMO-LUMO-Abstand der DFT Rechnung mit dem [B3LYP/3-21+**]-Funktional. ^b ZINDO CI Rechnung nach PM3-Geometrieoptimierung.

Interessanterweise reproduziert die billigere und weniger zeitintensive semi-empirische ZINDO CI-Rechnung die experimentell ermittelten Werte für die komplexeren Push-Pull-Systeme in den meisten Fällen besser als die zeitaufwendigen DFT-Berechnungen. Aus diesem Grund sollte für ein etwaiges, quantenchemisches Hochdurchsatzscreening aus Zeit- und Kostengründen die ZINDO CI-Variante zum Einsatz kommen.

Darüber hinaus zeigen die DFT-berechneten Grenzorbitale der Systeme **16n** (Abb. 49) und **16o** (Abb. 50) eindeutig, dass der HOMO-LUMO-Übergang mit einem signifikanten Ladungstransfer einhergeht. Im System **16n** kommt es nur innerhalb der *para*-Benzonitrilpyrazolyleinheit zu einem Ladungstransfer, wohingegen der *para*-Anisylsubstituent eine orthogonale Konformation ohne Orbitalüberlappung einnimmt, was eine Absenz von π -Elektroneninteraktion nach sich zieht.

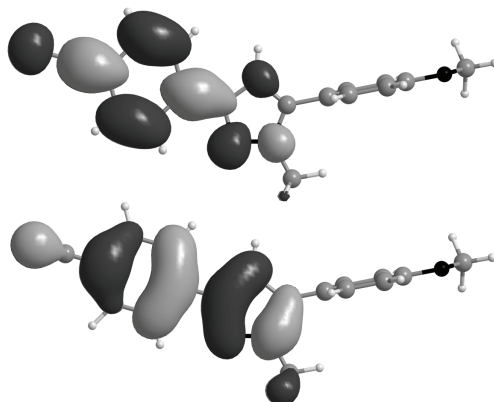


Abb. 49: DFT-berechnete Grenzorbitale von Pyrazol **16n**, LUMO (oben), HOMO (unten).

Bei Verbindung **16o** ist der Ladungstransfer auf das gesamte Molekül ausgedehnt. So wird π -Elektronendichte von der *para*-Anisyl-donoreinheit im HOMO auf die *para*-Benzonitril-akzeptoreinheit im LUMO verschoben. In beiden Fällen kann somit die Ursache für die beobachtete Solvatochromie der Emission leicht als Konsequenz eines hoch polaren angeregten Zustandes erklärt werden.

Erwartungsgemäß führt das Push-Pull-Substitutionsmuster zu einer Rotverschiebung sowohl bei der Absorption als auch bei der Emission und kann demnach zur Feineinstellung der Fluoreszenzfarbe 1,3,5-trisubstituierter Pyrazole verwendet werden. Bleibt noch die inhärente Polarität der Pyrazole zu berücksichtigen. Obwohl die Verbindungen **16n** und **16o** im Rahmen der Messgenauigkeit fast identische Werte für das Emissionsmaximum aufweisen, weicht die Effizienz der Fluoreszenz stark voneinander ab. Vermutlich führt die bessere Überlappung der Grenzorbitale bei Pyrazol **16n** zu einem effizienteren Fluorophor im Vergleich zu **16o**.

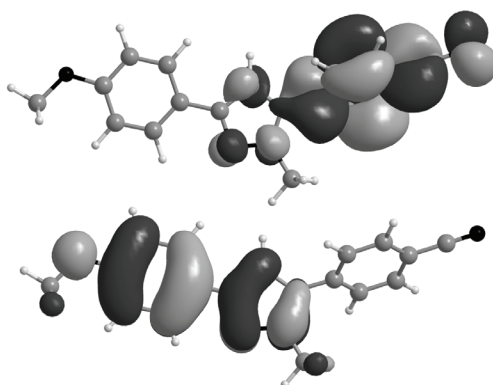


Abb. 50: DFT-berechnete Grenzorbitale von Pyrazol **16o**, LUMO (oben), HOMO (unten).

Wechselt man den Methoxysubstituenten von der *para* auf die *meta*-Position (**16v**), so verschiebt sich das Absorptionsmaximum λ_{max} um etwa 10 nm ins Rote. Betrachtet man die Emission, so ergibt sich wiederum eine Rotverschiebung um etwa den gleichen Betrag. Die Effizienz der Emission ist mit 6 % jedoch schlechter, im Vergleich zu den Isomeren **16n** (56 %) und **16o** (10 %).

Berechnungen der Grenzorbitale ergaben keinerlei Auffälligkeiten bezüglich deren Lage. Auch im Fall von **16r** lieferte die ZINDO CI-Rechnung das bessere Ergebnis (Abb. 51, Tab. 18).

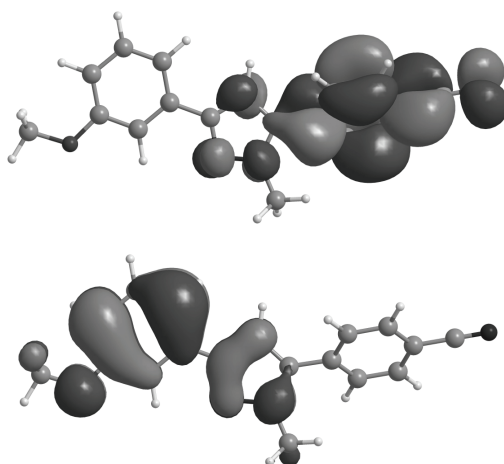


Abb. 51: DFT-berechnete Grenzorbitale von Pyrazol **16r**, LUMO (oben), HOMO (unten).

Als Beispiel einer Level 2-Funktionalisierung wurde Verbindung **18** im Ein-Topf-Verfahren synthetisiert und anschließend charakterisiert (Tab. 16).

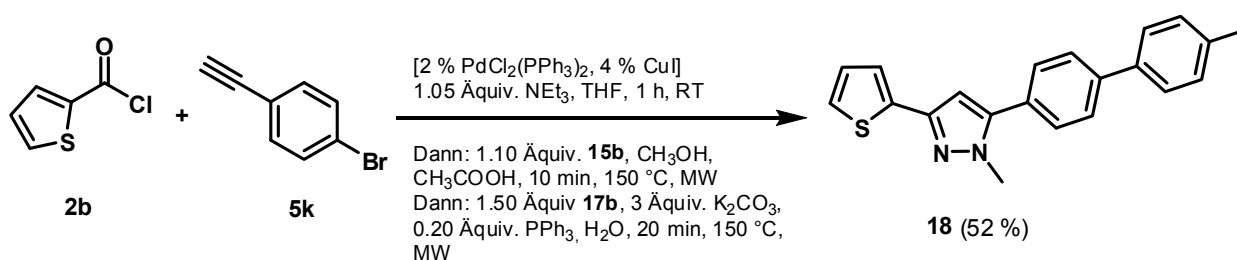


Abb. 52: Suzuki-Kupplung zur Synthese des Biphenyls **18**.

Die Verlängerung des Systems zum Biphenyl führt zu keiner merklichen Rotverschiebung des Fluoreszenzmaximums. Die Effizienz der Fluoreszenz steigt allerdings enorm. Ist das bromsubstituierte Intermediat **16i** mit einem Wert $\Phi_f = 0.82$ % quasi nicht fluoreszent, so besitzt das Kupplungsprodukt **18** eine Fluoreszenzquantenausbeute von nunmehr 50 %.

3.5 Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Halogenierungs-Kupplungs-Sequenzen zur Darstellung von tetrasubstituierten Pyrazolen (20)

3.5.1 Literaturübersicht dichtfunktionalisierter Pyrazole

Es sind mehrere Methoden literaturbekannt, um 3,5-disubstituierte Pyrazole an 4-Position zu halogenieren. In den meisten Fällen wird *N*-Halogensuccinimid **10** als Halogenquelle verwendet. Die beschriebenen zum Teil sehr harschen Reaktionsbedingungen, wie die Umsetzung in konzentrierten Mineralsäuren,²²⁹ schränken die Bandbreite an Substituenten, die toleriert werden sehr ein. Eine im Jahr 2005 veröffentlichte Arbeit verwendet Ultraschall zur Unterstützung der Halogenierung.²³⁰ Hierdurch wurde erreicht, dass die Reaktion schon bei Raumtemperatur durchgeführt werden konnte.

4-Halopyrazole werden häufig als Zwischenstufen in der organischen Synthese eingesetzt. Besonders Kreuzkupplungsreaktionen mit terminalen Alkinen,²³¹ mit Zinnorganen²³² oder mit Arylboronsäuren sind bekannt.²³³ Auch *Negishi*-Kupplungen²³⁴ und *Heck*-Reaktionen mit Halopyrazolen wurden bereits mit ihnen durchgeführt.²³⁵

Mittels dieser Funktionalisierungsmethoden ist es möglich pharmakologisch wirksame, tetrasubstituierte Pyrazolderivate zu synthetisieren. So konnten von der Firma *Warner-Lambert* tetrasubstituierte Pyrazole synthetisiert werden, die menschliche HMG-CoA Reduktase im unteren nanomolaren Bereich inhibieren.²³⁶ Erst kürzlich wurden von der Firma *Pfizer* p38 MAP-Kinaseinhibitoren vorgestellt,²³⁷ die ebenfalls in nanomolaren Konzentrationen wirksam sind (Abb. 53).

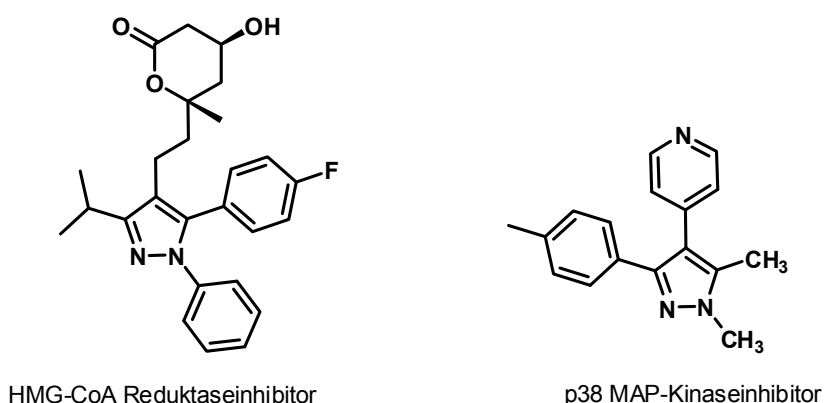
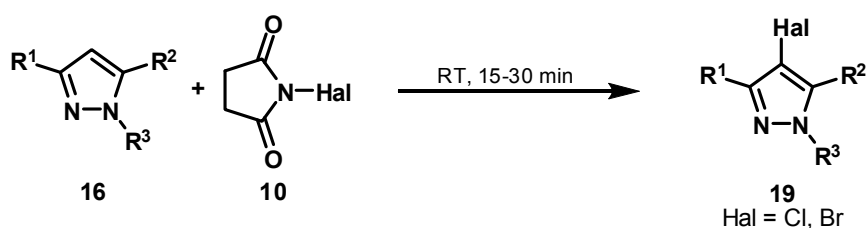


Abb. 53: Biologisch aktive tetrasubstituierte Pyrazole.

3.5.2 Synthese, Struktur und Eigenschaften der halogenierten Pyrazole (**19**)

Basierend auf der Darstellung 1,3,5-trisubstituierter Pyrazole **16** wurde zuerst ein Syntheseprotokoll zur Halogenierung an 4-Position entwickelt. Dies sollte mich in die Lage versetzen, die so erhaltenen 4-Halopyrazole **19** in einer darauf folgenden Reaktion zu adressieren. Im Rahmen von Optimierungsreaktionen mit Pyrazol **16k** als Startmaterial zeigte sich, dass es möglich war, die Halogenierung mit *N*-Halogensuccinimid **10** als Halogenquelle in nur 10-30 min bei Raumtemperatur durchzuführen (Schema 61).

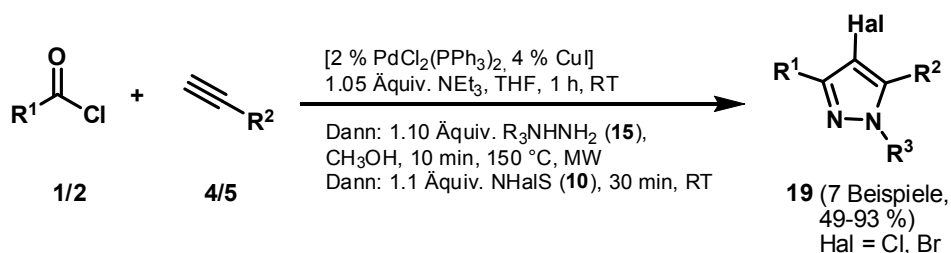


Schema 61: Teilschritt zur Halogenierung der Pyrazole **16**.

Eine Beschleunigung der Reaktion durch Bestrahlung mit Ultraschall war nicht erforderlich. Versuche, die erforderliche Reaktionszeit der Halogenierung durch Mikrowellenbestrahlung zu verkürzen, schlugen fehl.

Im zweiten Schritt wurden nun die Reaktionsbedingungen der Halogenierung mit denjenigen der Pyrazolbildung kombiniert und die Synthese der 4-Halopyrazole **19** im Sinne einer konsekutiven Ein-Topf-Reaktion durchgeführt. Um beide Teilschritte in Einklang zu bringen musste lediglich die im ersten Schritt verwendete Essigsäure weggelassen werden. Wie aus Tab. 13 ersichtlich ist, stellt dies keine erhebliche Ausbeutereduzierung des ersten Schritts dar. Als Einschränkung dieses Halogenierungsprotokolls ist allerdings zu erwähnen, dass nur NCS und NBS zur Reaktion gebracht werden konnten.

Der Einsatz von NIS als Iodierungsagens war nicht erfolgreich. Eine Iodierung konnte auch mit Iod, Iodmonochlorid sowie Iodmonobromid nicht bewerkstelligt werden. Die Halogenierung der Pyrazole **16** verlief in allen getesteten Einzelversuchen quantitativ. Auch in der Sequenz kann beim Verfolgen der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt werden, dass die Umsetzung vom Alkinon **6** über das Pyrazol **16** hin zum 4-Halopyrazol **19** jeweils quantitativ erfolgt. Eines der wenigen Nebenprodukte der Sequenz ist beispielsweise das Homokupplungsprodukt des eingesetzten Alkins **4/5**. Insgesamt wurden sieben Verbindungen über diese Vierkomponenten-Ein-Topf-Synthese dargestellt (Schema 62)



Schema 62: Synthesesequenz zur Darstellung der 4-Halopyrazole **19**.

Allgemein lässt sich aus den gewonnenen Ergebnissen der Schluss ziehen, dass die Bromierungen zu besseren Ergebnissen als die Chlorierungen führen. Auch sterisch anspruchsvollere Pyrazole wie etwa die Verbindung **16p**, lassen sich so leicht bromieren.

Tab. 19: Synthese der halogenierten Pyrazole **19**.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 4/5	Hydrazin 15	NHalS 10	Halogenierte Pyrazole 19
1	1c: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15a: $\text{R}^3 = \text{H}$	10a: Hal = Cl	 19a (53 %)
2	1l: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15b: $\text{R}^3 = \text{CH}_3$	10a: Hal = Cl	 19b (62 %)
3	1i: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	5c: $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$	15b: $\text{R}^3 = \text{CH}_3$	10a: Hal = Cl	 19c (54 %)
4	1l: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15b: $\text{R}^3 = \text{CH}_3$	10b: Hal = Br	 19d (78 %)
5	1r: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	15b: $\text{R}^3 = \text{CH}_3$	10b: Hal = Br	 19e (83 %)
6	1s: $\text{R}^1 = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	5d: $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	15b: $\text{R}^3 = \text{CH}_3$	10b: Hal = Br	 19f (49 %)
7	1r: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4b: $\text{R}^2 = n\text{Propyl}$	15b: $\text{R}^3 = \text{CH}_3$	10b: Hal = Br	 19g (93 %)

Die Ausbeuten der kompletten Sequenz sind sehr unterschiedlich. Sie korrelieren jedoch mit den Ausbeuten aus den Pyrazolsynthesen. Gemäß DC-Kontrolle ist die Halogenierung in allen Fällen aber eine quantitative Reaktion. Nur im Falle der Verbindungen **19b** und **19d** wäre eine Aufteilung der Reaktion in zwei Schritte zur Steigerung der Ausbeute sinnvoller.

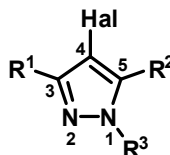


Abb. 54: Lokantensatz der Verbindungen **19**.

Durch die Halogenierung an der 4-Position wird dieses Kohlenstoffatom quartärniert. Hierdurch verschwindet in den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **19** im Vergleich zu denen der Verbindungen **16** das Singulett bei $\delta \sim 6.05$, welches durch das ehemalige Proton **H₄** hervorgerufen wurde. Alle anderen Signale bleiben faktisch unberührt. Auch in den ^{13}C -NMR-Spektren ist, wie zu erwarten, nur ein Signal betroffen. Nach der Bromierung tritt der nunmehr quartäre Kohlenstoffkern **C₄** bei $\delta \sim 92$ in Resonanz (Abb. 55). Das mit einem Cl-Atom substituierte **C₄** erscheint dagegen bei $\delta \sim 100$. Das Signal für den Kohlenstoffkern der iodierten Verbindung würde gemäß Inkrementrechnung noch weiter hochfeldverschoben bei $\delta \sim 80$ in den Kohlenstoffspektren erscheinen.

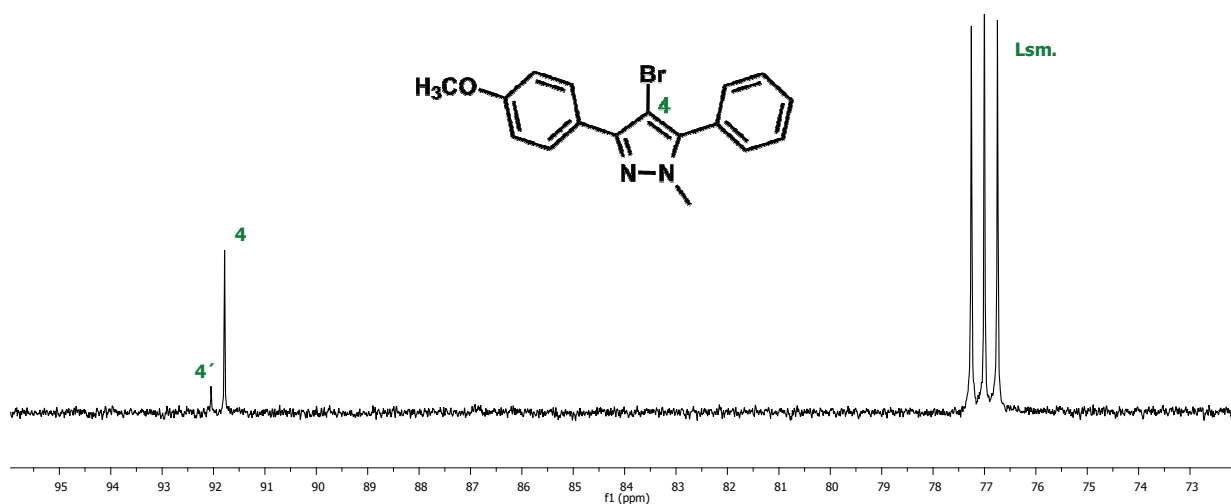


Abb. 55: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **19d**. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 125 MHz. **C₄'** kennzeichnet die Resonanz des Regioisomers.

Die Art der Substitution an 4-Position des Pyrazolgrundgerüsts hat keine Auswirkung auf das Absorptionsverhalten der Verbindungen. Im Rahmen der Fehlergrenzen stimmen die gemessenen Maxima für die Verbindungen **16k**, **19b** und **19d** überein. Die Halogenatome führen jedoch zu einem Löschen der Fluoreszenz, die bei den unsubstituierten Fällen zu beobachten war.

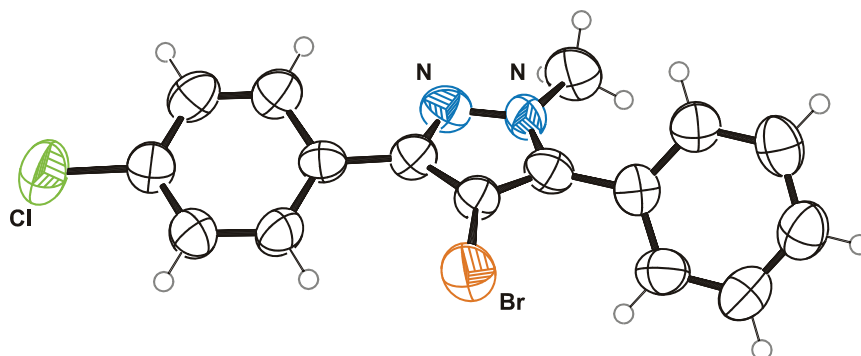


Abb. 56: ORTEP-Darstellung der Verbindung **19e**.²³⁸

Zur Untersuchung der elektronischen Gegebenheiten wurden die Grenzorbitale der in 4-Position halogensubstituierten Pyrazole, sowie für den unsubstituierten Fall berechnet (DFT, [B3LYP 6-311G++]-Funktional zur Geometrieoptimierung). Die Ergebnisse zeigen mehrere Effekte, die durch die Substitution verursacht werden. Zum einen ist es auffällig, dass die Form des LUMOs in allen Fällen quasi identisch ist. Zum anderen sind die Koeffizienten der LUMOs mit Ausnahme des Restes an 4-Position und der Methoxygruppe faktisch über das gesamte Molekül verteilt. Des Weiteren sind die größten Orbitalkoeffizienten auf dem Phenylring lokalisiert (Abb. 57).

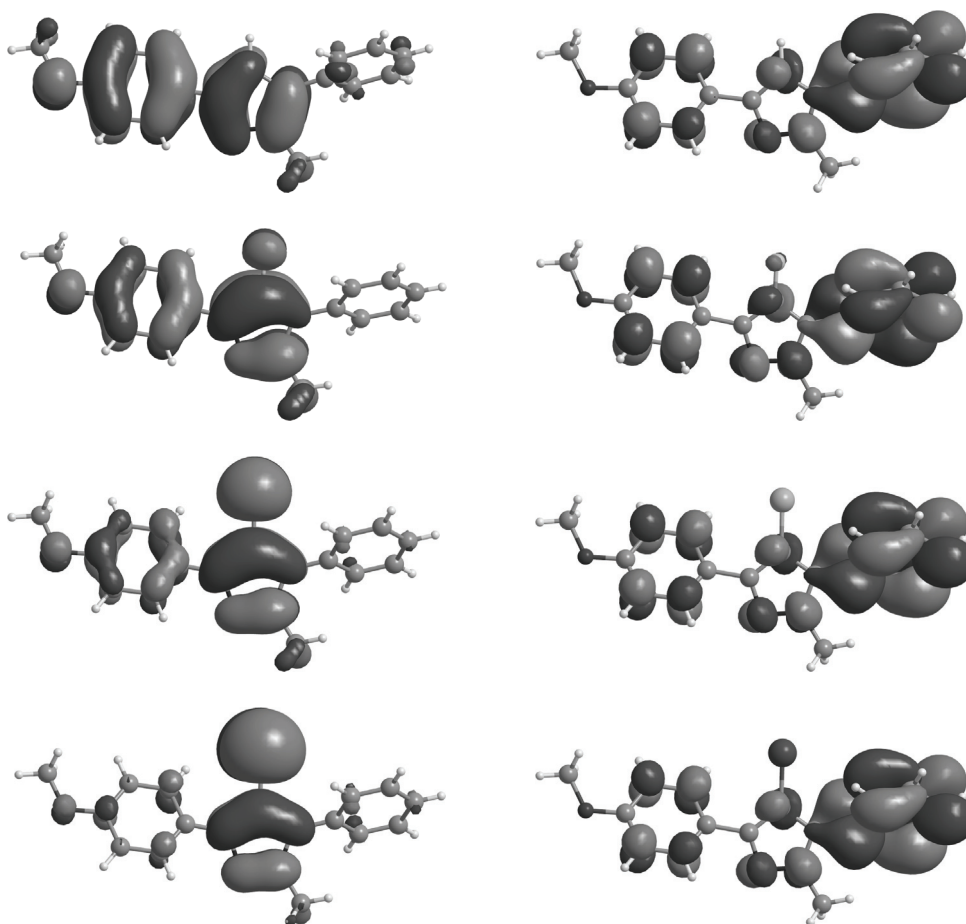


Abb. 57: Graphische Darstellung der DFT-berechneten Grenzorbitale. HOMO (links) und LUMO (rechts) ausgewählter Pyrazole **19**. Absteigend von oben nach unten H, F, Cl, Br.

Betrachtet man die HOMOs der einzelnen Verbindungen, so kann man erkennen, dass im unsubstituierten Fall das Grenzorbital über die *para*-Anisyl- und die Pyrazoleinheit delokalisiert ist. Mit zunehmender Ordnungszahl des Halogensubstituenten ist die Ausdehnung auf den Pyrazolgrundkörper beschränkt. Im bromsubstituierten Fall ist die Elektronendichte fast nur noch auf dem Pyrazol sowie dem Bromatom zu finden. Dies liegt daran, dass der Öffnungswinkel τ , der durch die beiden Arylsubstituenten beschrieben wird mit zunehmender Ordnungszahl des Halogenatoms größer wird und somit die Überlappung der π -Orbitale der *para*-Anisyleinheit mit den π -Orbitalen des Pyrazols abnimmt. Beträgt er im Fall $Z = \text{H}$ nur 47.5° so liegt dieser Wert für $Z = \text{Br}$ schon bei 80.6° .

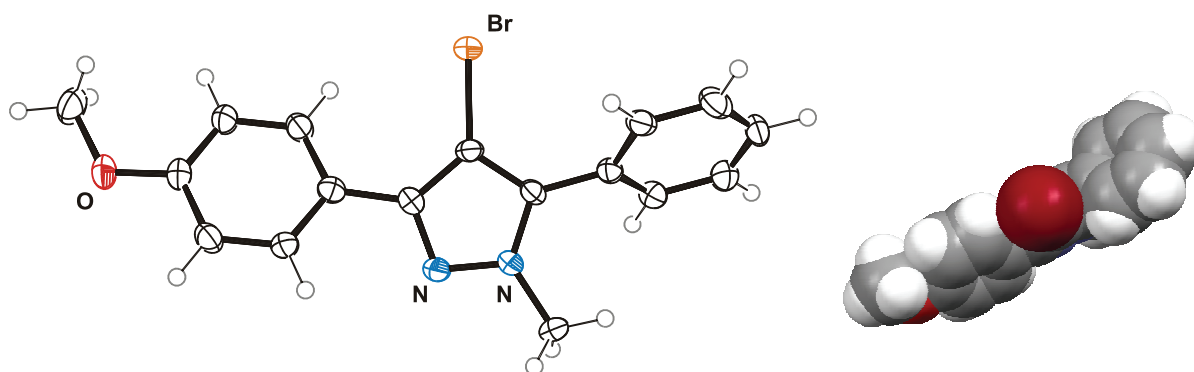
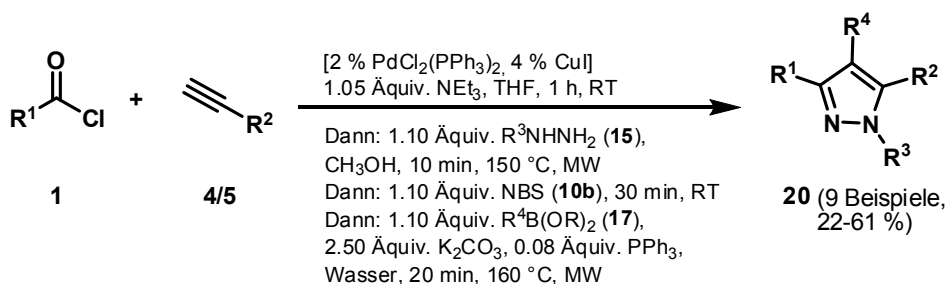


Abb. 58: ORTEP-Darstellung (links) und Space-Fill-Darstellung (rechts) der Verbindung **19d**.

3.5.3 Synthese, Struktur und Eigenschaften der gekuppelten Pyrazole (20)

Wie bereits gezeigt werden konnte, ist es möglich ein bromtragendes Pyrazol *in situ* in einer Kreuzkupplungsreaktion umzusetzen (Abb. 52). Daher lag es nahe auch die bromierten Pyrazole **19** mittels *Suzuki*-Kreuzkupplung umzusetzen. In Vorversuchen konnte das bromierte Pyrazol **19d** mit 4-Formylboronsäure **17b** mit einer Ausbeuten von 68 % zur Reaktion gebracht werden.

Daraufhin wurden verschiedene Optimierungsversuche durchgeführt, um alle Reaktionen der Sequenz in einem Ein-Topf-Verfahren durchführen zu können. Die tetrasubstituierten Pyrazole **20** konnten nun im Sinne einer Pseudo-5-Komponenten-Ein-Topf-Reaktion dargestellt werden. Schema 63 zeigt die optimierte Arbeitsvorschrift nach dem Zusammenfügen und Aufeinanderabstimmen der Arbeitsvorschriften der Einzelschritte.



Schema 63: 5-Komponenten Ein-Topf Synthese zur Darstellung tetrasubstituierter Pyrazole **20**.

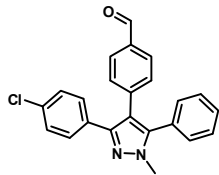
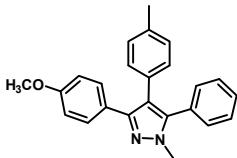
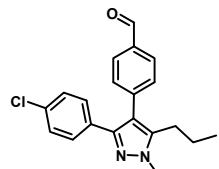
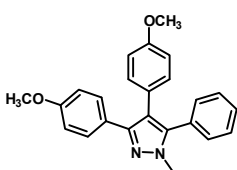
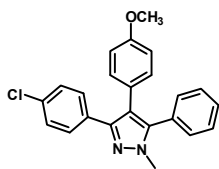
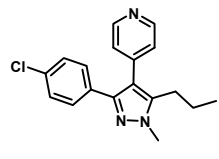
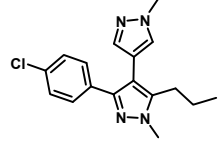
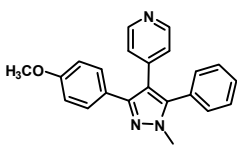
Es wurden Startmaterialkombinationen verwendet, bei denen gesichert war, dass sich das 4-Brompyrazol **19** mit Ausbeuten um 80 % und besser bildete. Als Hydrazinquelle wurde in allen Fällen Methylhydrazin **15b** verwendet. Tab. 20 gibt die Startmaterialien der einzelnen Reaktionen wieder. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurde die Angabe für das Hydrazin **15b** sowie für NBS **10b** weggelassen.

Die tetrasubstituierten Pyrazole **20** konnten in guten Ausbeuten als hellgelbe Feststoffe erhalten werden. Alle synthetisierten Verbindungen konnten sowohl spektroskopisch als auch mittels Verbrennungsanalyse eindeutig charakterisiert werden.

Tab. 20: Kupplung der halogenierten Pyrazole **19**. Die Angaben für die Methylhydrazin **15b** und NBS **10b** wurden für eine bessere Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 4/5	Boronsäure 17	Pyrazole 20
1	1l: R ¹ = 4-C ₆ H ₄ OCH ₃	5a: R ² = C ₆ H ₅	17b: R ⁴ = 4-C ₆ H ₄ CHO	20a (54 %)

Fortsetzung der Tab. 20: Kupplung der halogenierten Pyrazole 19.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 4/5	Boronsäure 17	Pyrazole 20
2	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	17b: $R^4 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	 20b (61 %)
3	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	17a: $R^4 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	 20c (60 %)
4	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4b: $R^2 = n\text{Propyl}$	17b: $R^4 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	 20d (56 %)
5	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	17c: $R^4 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 20e (49 %)
6	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	17c: $R^4 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	 20f (50 %)
7	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4b: $R^2 = n\text{Propyl}$	17d: $R^4 = 4\text{-Pyridyl}$	 20g (28 %)
8	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4b: $R^2 = n\text{Propyl}$	17e: $R^4 = 4\text{-(1-Methyl-1H-pyrazol)}$	 20h (42 %)
9	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	17d: $R^4 = 4\text{-Pyridyl}$	 20i (22 %)

Betrachtet man die Ausbeuten der einzelnen Reaktionen, so bewegen sie sich in der Regel um 50 %. Einzeln betrachtet erscheint dieser Wert eher gering. Ruft man sich jedoch in Erinnerung, dass es sich hierbei um einen 5-Komponenten-Prozess mit fünf Teilschritten handelt, so ergibt sich für Verbindung **20b** eine theoretische Ausbeute pro Schritt von 91 %. Selbst der eher mäßige Wert von Verbindung **20i** mit 22 % Gesamtausbeute weist für jeden einzelnen Schritt noch eine gemittelte Ausbeute von 74 % auf.

Vergleicht man die Ausbeuten der einzelnen Stufen, so erkennt man einen weiteren Vorteil, den das Arbeiten in der Sequenz gegenüber dem Arbeiten in Einzelschritten besitzt. Veranschaulicht werden kann dies anhand von Verbindung **20a**. Die Bildung des entsprechenden Pyrazols **16k** geschieht mit einer Ausbeute von 93 % (Tab. 14, Eintrag 11), das 4-Brompyrazol **19d** konnte noch in einer Ausbeute von 78 % isoliert werden. Die Ausbeute der kompletten Sequenz, die schlussendlich zum Produkt **20a** führte betrug 54 % (Tab. 20, Eintrag 1). Kuppelt man **19d** mit **17a** in einer separaten Reaktion, so ergibt sich eine Ausbeute von 68 %. Legt man die Ausbeuten der Einzelschritte zu Grunde, so ergäbe sich eine Gesamtausbeute mit Reinigungsschritten von 50 %. Das Arbeiten in der Sequenz im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens führt somit zu besseren Ausbeuten, da etwaige Verluste wie sie beim Aufarbeiten unweigerlich anfallen, ausgeschlossen werden können.

Die vorgestellte Reaktionssequenz stellt daher einen sehr effizienten Weg dar, tetrasubstituierte Pyrazole **20** regioselektiv aufzubauen. Ein weiterer Vorteil der gefundenen Reaktionsführung liegt im Faktor Zeit. Betrachtet man den zeitlichen Rahmen, der für die komplette Sequenz benötigt wird, so kann man erkennen, dass man binnen eines halben Tages das gewünschte Produkt analysenrein zugänglich machen kann. Zum einen liegt das daran, dass keinerlei Aufreinigungsschritte der Zwischenstufen durchgeführt werden. Zum anderen kann durch den Einsatz der Mikrowellentechnik sowie der automatischen Säulenchromatographieanlage enorm Zeit eingespart werden. Das Einsparen von zwei Aufarbeitungsschritten reduziert des Weiteren auch den Verbrauch an Lösemittel, Kieselgel und Energie enorm.

Da alle Positionen im Ring belegt sind, weisen die ^1H -NMR-Spektren nur die Signale der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 auf. In der Regel handelt es sich bei R^1 , R^2 und R^4 entweder um aliphatische Ketten oder aromatische Reste, die in *para*-Position substituiert sind. R^3 ist in allen Fällen eine Methylgruppe. Die NMR-Spektren der tetrasubstituierten Pyrazole **20** entsprachen den zu erwartenden Signalmuster und werden daher nicht ausführlich besprochen.

Abb. 59 zeigt ein typisches Protonenresonanzspektrum, in diesem Fall das der Verbindung **20g**. Man erkennt leicht, dass im aufgenommenen Spektrum von jedem Rest das entsprechende Signalmuster vorhanden ist. Wie im Falle der Pyrazole **16** und der Brompyrazole **19** wird auch hierbei in geringen Mengen (< 4%) das zweite Regioisomer gebildet.

Bei Betrachtung der NMR-Daten lässt sich die genaue Verteilung wiederum am eindeutig zuzuordnenden Signal der Protonen **H**₁ der Methylgruppe ermitteln. Die Resonanz mit der größten Tieffeldverschiebung bei δ 8.55 wird von den beiden Wasserstoffkernen **H**₂ verursacht, welche sich in *ortho*-Stellung zum Pyridylstickstoffatom befinden (Abb. 59).

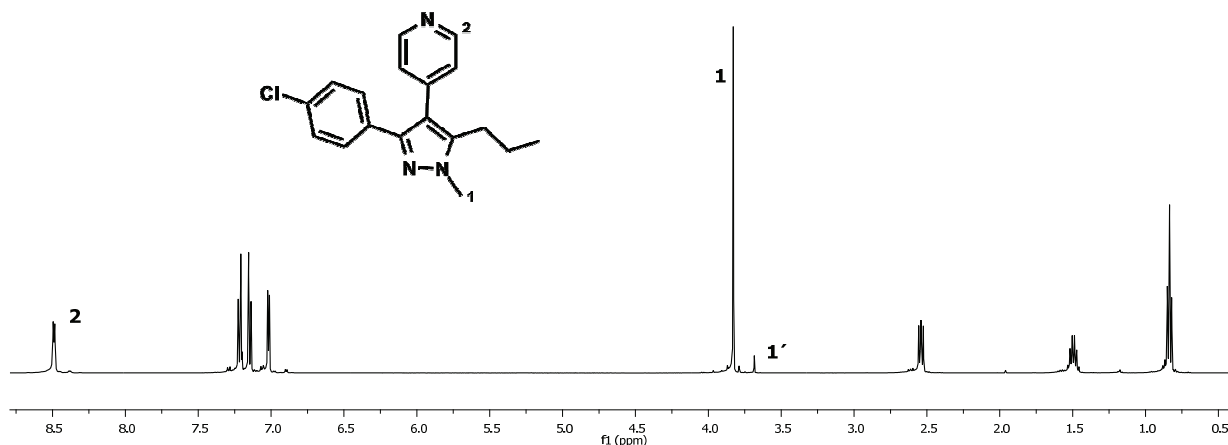
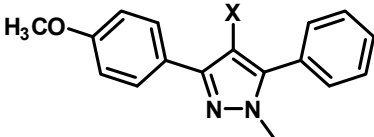


Abb. 59: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **20g**. Aufgenommen in CDCl₃, bei 298 K und 500 MHz.

Auch die ¹³C-NMR-Spektren weisen nur wenige charakteristische Signale auf. Interessant sind allerdings die Verschiebungswerte der quartären Kohlenstoffkerne an 4-Position des Pyrazolkerns - diese liegen bei Verschiebungswerten um δ 117. Vergleicht man diese Werte mit denjenigen der 1,3,5-trisubstituierten Pyrazole **16** sowie mit denen der 4-Halopyrazolen **19**, so fügt sich dieses Ergebnis nahtlos in die Reihe ein (Tab. 21).

Tab. 21: Abhängigkeit der chemischen Verschiebung nach Art des Substituenten X. Aufgenommen in CDCl₃, bei 298 K und 125 MHz.

				
Pyrazol	20a	16k	19b	19d
X	4-C ₆ H ₄ CHO	H	Cl	Br
Verschiebungswert [δ]	117.5	102.7	100.0	91.7

In Lösung liegt das einzige Absorptionsmaximum $\lambda_{\text{max,abs}}$ der tetrasubstituierten Pyrazole **20** im nahen UV zwischen 240 und 260 nm. Die molaren Extinktionskoeffizienten reichen von 21500 bis 38000 Lmol⁻¹cm⁻¹. Alle dargestellten Verbindungen stark fluoreszent. Die Emissionsmaxima $\lambda_{\text{max,em}}$ bewegen sich im Bereich um 390 nm mit einer Schwankungsbreite von wenigen Nanometern. Wiesen die Pyrazole **16** bereits große Stokes-Verschiebungen auf, so werden die bisher erreichten Werte noch einmal bei weitem übertroffen. Im Schnitt liegen sie bei 14200 cm⁻¹. Der Maximalwert wird von Verbindung **20f** mit 15500 cm⁻¹ erreicht. Die Lage der Absorptionsmaxima $\lambda_{\text{max,abs}}$ der Verbindungen **20** ist nur um etwa 10 nm hypsochrom gegenüber

den Maxima der entsprechenden Grundsysteme **16** verschoben. Die Änderung der Emissionsbanden ist jedoch mit 60 nm signifikant. Interessanterweise liegen die Emissionsmaxima der dargestellten Verbindungen **20** unabhängig von der Art des Substitutionsmusters mit ± 10 nm relativ dicht beieinander (Tab. 22, Abb. 60).

Tab. 22: Ausgewählte elektronische Eigenschaften (UV/Vis- und Fluoreszenzdaten sowie Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$) der tetrasubstituierten Pyrazole **20**. Zum Vergleich sind die Werte der Pyrazole **16k**, **16l** und **16m** angegeben, von denen sich die Verbindungen **20** ableiten.

Verbindung	Absorption ^a	Emission ^b	Stokes-Verschiebungen ^c	Quantenausbeuten ^d
	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] (ϵ)	$\lambda_{\max,em}$ [nm]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Φ_f
20a	247 (43500)	373	13700	0.60
20b	258 (28200)	381	12500	0.72
20c	258 (45700)	380	12400	0.31
20d	258 (30300)	381	12500	0.21
20e	245 (38300)	389	15100	0.29
20f	244 (21600)	392	15500	0.41
20g	248 (32700)	375	13700	0.14
20h	257 (22200)	395	13600	0.38
20i	250 (50800)	372	13100	0.07
16k	260 (52400)	369	11400	0.35
16l	260 (87500)	331	8400	0.05
16m	262 (106400)	323	7200	0.02

^a Aufgenommen in CH₂Cl₂, bei 293 K und $c = 10^{-3}$ - 10^{-4} M. ^b Aufgenommen in CH₂Cl₂, bei 293 K und $c = 10^{-5}$ - 10^{-6} M.

^c $\Delta\tilde{\nu} = \lambda_{\max,abs-sh} - \lambda_{\max,em}$ [cm⁻¹]. ^d Bestimmt mit para-Terphenyl als Standard in Cyclohexan, $\Phi_f = 0.82$.²²¹

Aufgrund der großen Stokes-Verschiebungen kommt es zu fast keiner Überlappung zwischen den Absorptions- und den Emissionsbanden der tetrasubstituierten Pyrazole **20** (Abb. 60).

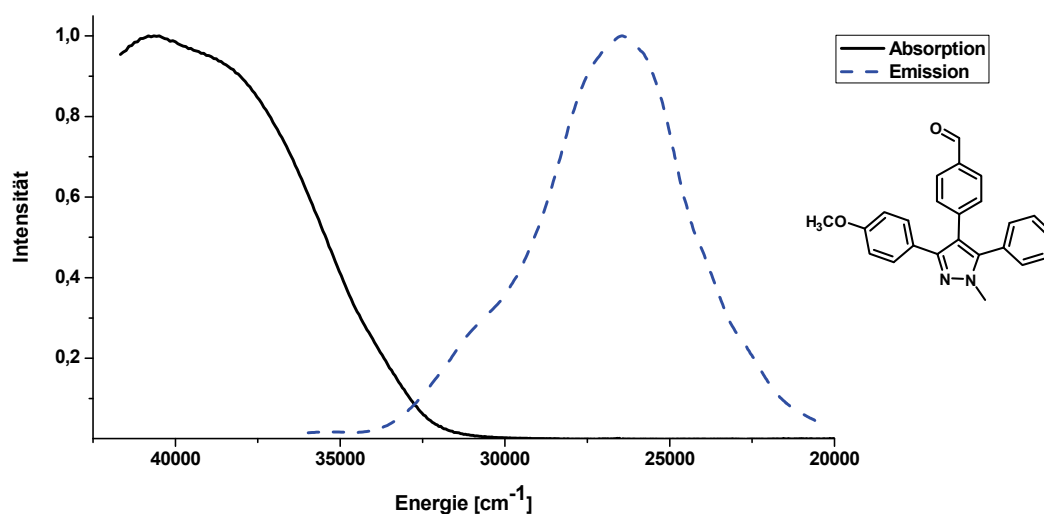


Abb. 60: Normierte Absorptions- und Emissionsspektren von Verbindung **20a**. Aufgenommen bei $c = 10^{-3}$ M (Absorption) und bei $c = 10^{-6}$ M (Emission), in CH₂Cl₂ bei 298 K.

Durch die Anknüpfung eines Arylringes an 4-Position werden nicht nur die Stokes-Verschiebungen beeinflusst. Auch die Effizienz der Fluoreszenz nimmt zu. So liegen die Quantenausbeuten Φ_f der dargestellten tetrasubstituierten Pyrazole **20** mit 29-72 % deutlich über denen der unsubstituierten Vertreter (Tab. 22).

3.6 Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Sequenzen zur Darstellung kryofluoreszenter Benzodiazepine (22) und Benzothiazepine (24)

3.6.1 Literaturübersicht 1,5-Benzodiazepine

Benzodiazepine sind benzannelierte siebengliedrige Heterozyklen die zwei Stickstoffatome beinhalten (Abb. 61).

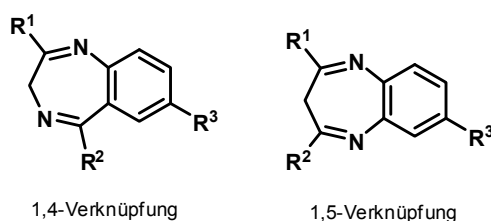


Abb. 61: Mögliche Verknüpfungen der Benzodiazepine.

Sie stellen unter anderem eine wichtige Klasse an Psychopharmaka dar.²³⁹ Insbesondere Derivate der 1,4- und 1,5-Benzodiazepine haben auf dem Gebiet der Arzneimittel und pharmazeutischen Erzeugnisse viel Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Sie wirken unter anderem entkrampfend,²⁴⁰ schmerzlindernd, beruhigend beziehungsweise einschläfernd²⁴¹ sowie entzündungshemmend.²⁴² Von besonderem Interesse ist ihre Eigenschaft, *in vitro*, nichtnukleosidisch die reverse HIV-1-Transkriptase zu hemmen (Abb. 62).²⁴³

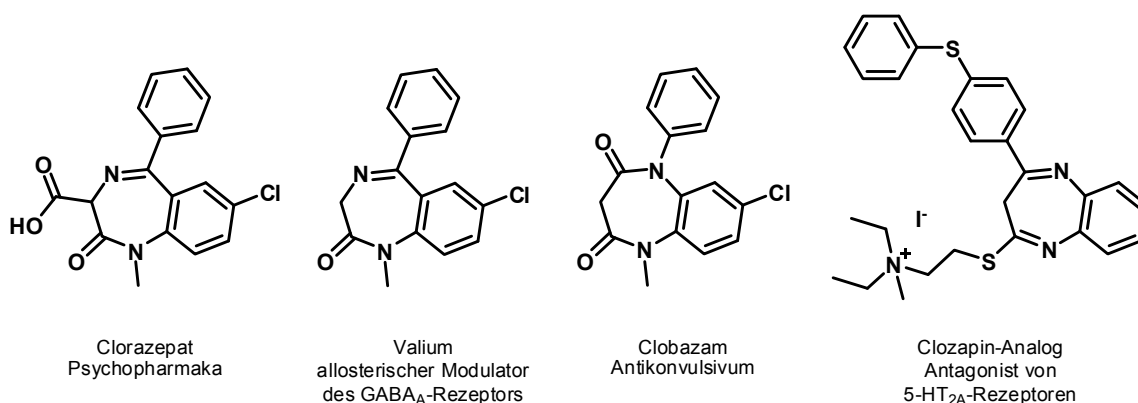
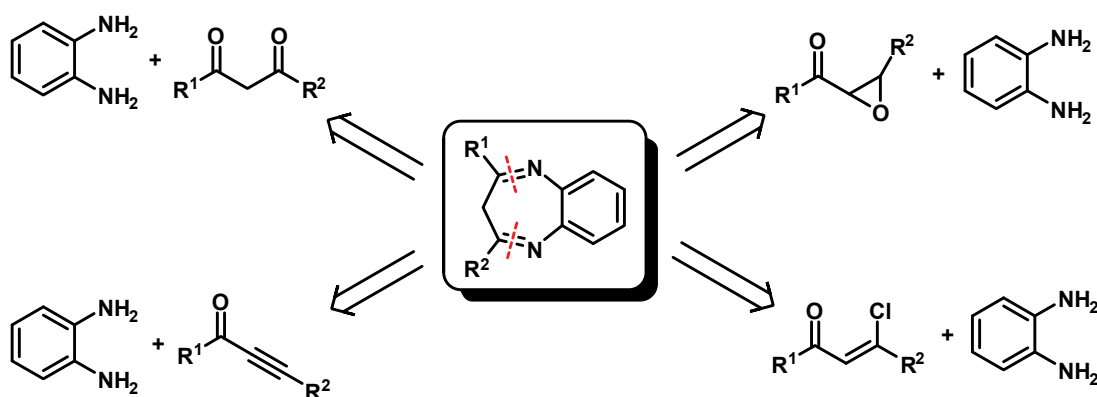


Abb. 62: Ausgewählte Psychopharmaka auf Basis eines Benzodiazepins.

Neben ihrer pharmazeutischen Bedeutung haben Benzodiazepinderivate auch kommerzielle Verwendung gefunden - zum Beispiel als Farbstoffe für Acrylfasern.²⁴⁴ Darüber hinaus sind 1,5-Benzodiazepinderivate wertvolle Synthons bei der Synthese anderer kondensierter Ringsysteme wie Triazolo-, Oxadiazolo-, Oxazino- oder etwa Furobenzodiazepine.²⁴⁵ Die Forschung auf diesem Gebiet ist sehr umfangreich und auf die Suche nach Verbindungen mit erhöhter pharmakologischer Aktivität ausgerichtet.

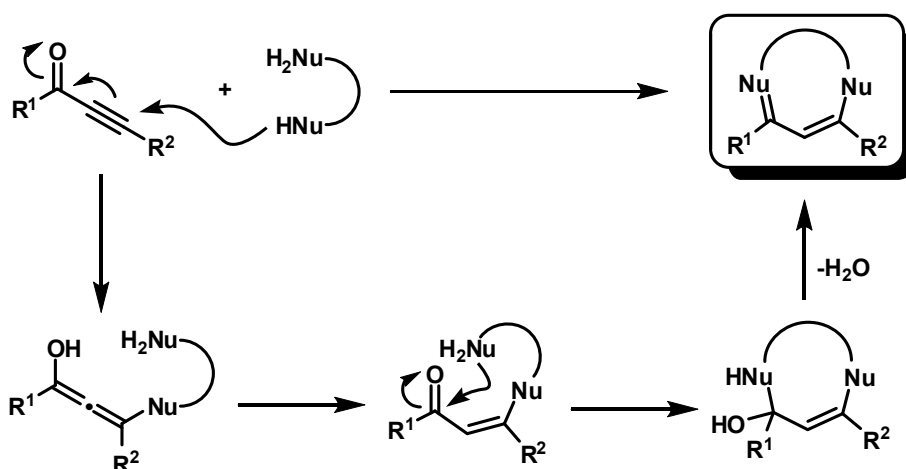
Unter den am häufigsten genutzten Methoden zur Darstellung dieser Heterozyklenklasse ist die Zykl kondensation von 1,2-Phenylendiaminen mit 1,3-Dicarbonylverbindungen²⁴⁶ oder zu diesen äquivalenten 1,3-Biselektrophilen wie Epoxyketone, α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen²⁴⁷ oder β -Haloketonen (Schema 64).^{239a}



Schema 64: Retrosyntheseschema zur Darstellung von Benzodiazepinen unter Berücksichtigung der C3-Bausteine.

Eine große Variation an *Brønsted*- und *Lewis*-Säuren wie InBr_3 , $\text{CeCl}_3/\text{SiO}_2$, Lanthanoidtriflate, Amberlyst® 15, $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ oder Essigsäure wurden bereits verwendet um die Zykl kondensation zu katalysieren.²⁴⁸ Des Weiteren wurden auch Arbeiten in ionischen Flüssigkeiten²⁴⁹ oder an Festphasen²⁵⁰ durchgeführt.

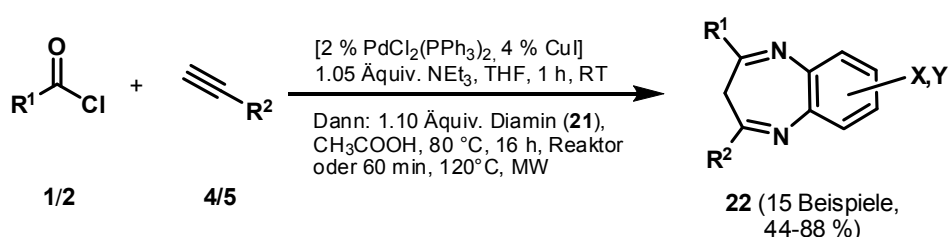
In der vorliegenden Arbeit wurde der Weg über das Alkinon gewählt. Zuerst kommt es zu einer *Michael*-Addition des Phenylendiamins an das α,β -ungesättigte System und nach Ausbildung des Enaminons zur Zykl kondensation bei der, nach Eliminierung von Wasser, das gewünschte Zykl kondensationsprodukt gebildet wird (Schema 65).



Schema 65: Reaktionsschema nach dem Additions-Zykl kondensations-Mechanismus.

3.6.2 Synthese der 1,5-Benzodiazepine (22)

Dieser Multikomponentenansatz kann so aufgefasst werden, dass man das 1,5-Benzodiazepinsystem als expandiertes Pyrazol ansieht. Erste Versuche die Reaktionssequenz analog zur Allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Pyrazole durchzuführen schlugen jedoch fehl. Es zeigte sich, dass konventionelles Erhitzen in der Regel bessere Ergebnisse lieferte, als dielektrisches Erwärmen. Nach erfolgter *Sonogashira*-Kreuzkupplung wurde daher das Diamin **21** und Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h lang bei 80 °C im Reaktor gerührt. Wahlweise wurde der zweite Reaktionsschritt auch für 1 h bei 120 °C im Mikrowellenofen durchgeführt (Schema 66, Tab. 23).



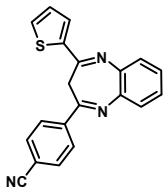
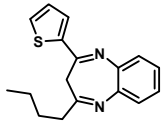
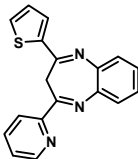
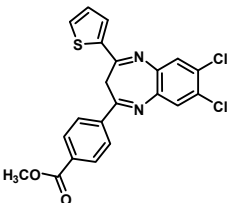
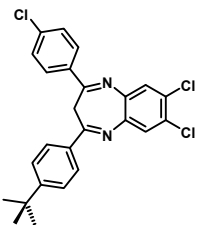
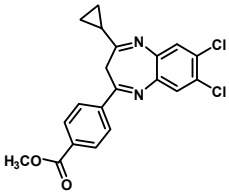
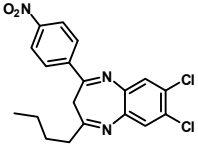
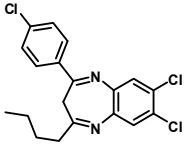
Schema 66: Synthesesequenz zur Darstellung der 3H-Benzo[b][1,4]diazepine **22**.

In Tab. 23 sind die einzelnen Ansätze mit Ausbeuten aufgeführt. Hierbei bezieht sich die erste Ausbeute auf die thermische Variante, die zweite auf die mikrowellengestützte Reaktion.

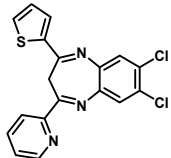
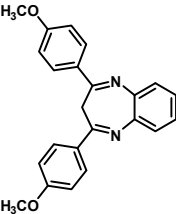
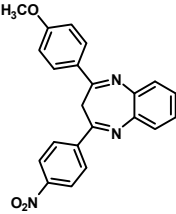
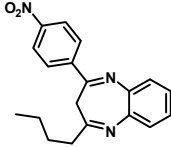
Tab. 23: Benzodiazepinsynthesen **22** mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2	Alkin 4/5	Diamin 21	Diazepin 22
1	1l: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	21a: $\text{X} = \text{Y} = \text{H}$	 22a (88 % / -)
2	1l: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5d: $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	21a: $\text{X} = \text{Y} = \text{H}$	 22b (53 % / -)
3	1c: $\text{R}^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	5f: $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	21a: $\text{X} = \text{Y} = \text{H}$	 22c (45 % / -)

Fortsetzung 1 der Tab. 23: Benzodiazepinsynthesen 22 mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2	Alkin 4/5	Diamin 21	Diazepin 22
4	2v: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5d: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	21a: $X = Y = \text{H}$	 22d (54 % / -)
5	2v: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	21a: $X = Y = \text{H}$	 22e (58 % / 51 %)
6	2v: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5r: $R^2 = 2\text{-Pyridyl}$	21a: $X = Y = \text{H}$	 22f (54 % / 24 %)
7	2v: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5e: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	21b: $X = Y = \text{Cl}$	 22g (64 % / -)
8	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5c: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$	21b: $X = Y = \text{Cl}$	 22h (54 % / 14 %)
9	4f: $R^1 = \text{Cyclopropyl}$	5e: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	21b: $X = Y = \text{Cl}$	 22i (81 % / 13 %)
10	1i: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	21b: $X = Y = \text{Cl}$	 22j (86 % / 49 %)
11	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	21b: $X = Y = \text{Cl}$	 22k (59 % / 39 %)

Fortsetzung 2 der Tab. 23: Benzodiazepinsynthesen 22 mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2	Alkin 4/5	Diamin 21	Diazepin 22
12	2v: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5r: $R^2 = 2\text{-Pyridyl}$	21b: $X = Y = \text{Cl}$	 22l (44 % / 28 %)
13	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5h: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	21a: $X = Y = \text{H}$	 22m (- / 63 %)
14	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5f: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	21a: $X = Y = \text{H}$	 22n (- / 40 %)
15	1i: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	21a: $X = Y = \text{H}$	 22o (- / 47 %)

3.6.3 Struktur und Eigenschaften der 1,5-Benzodiazepine (22)

Die Struktur der 4*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine **22** wurde eindeutig mittels ^1H -, ^{13}C - und 2D-NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie bestätigt. Die zum Teil sehr beträchtliche Linienverbreiterung des Signals der Methylenprotonen bei Raumtemperatur legt nahe, dass von den möglichen Tautomeren **22-1** und **22-2** nur Tautomer **22-1** populiert wird. Auch wurden keinerlei Hinweise auf die Bildung eines Dreirings, wie er in Form **22-3** gezeigt wird, gefunden (Abb. 63).

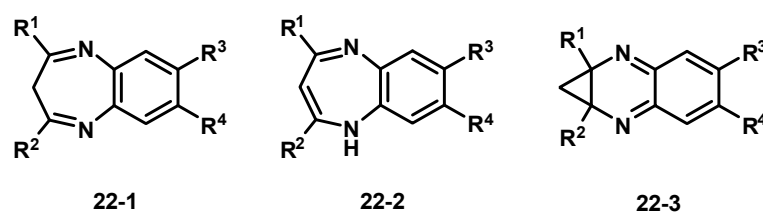


Abb. 63: Mögliche Isomere der Benzo[*b*][1,4]diazepine **22**.

Die Röntgenstrukturanalyse an einem Einkristall der Verbindung **22f** konnte diese Strukturzuordnung eindeutig belegen. Sie zeigt eine fixierte Halbbootkonformation mit einem Faltwinkel von 89°. Die kristallographische Lösung der Elektronendichtemessung ergab jedoch, dass das Molekül einen hohen Grad an Fehlordnung im Kristall bezüglich des Pyridyl- und des Thienylsubstituent besitzt (Abb. 64).

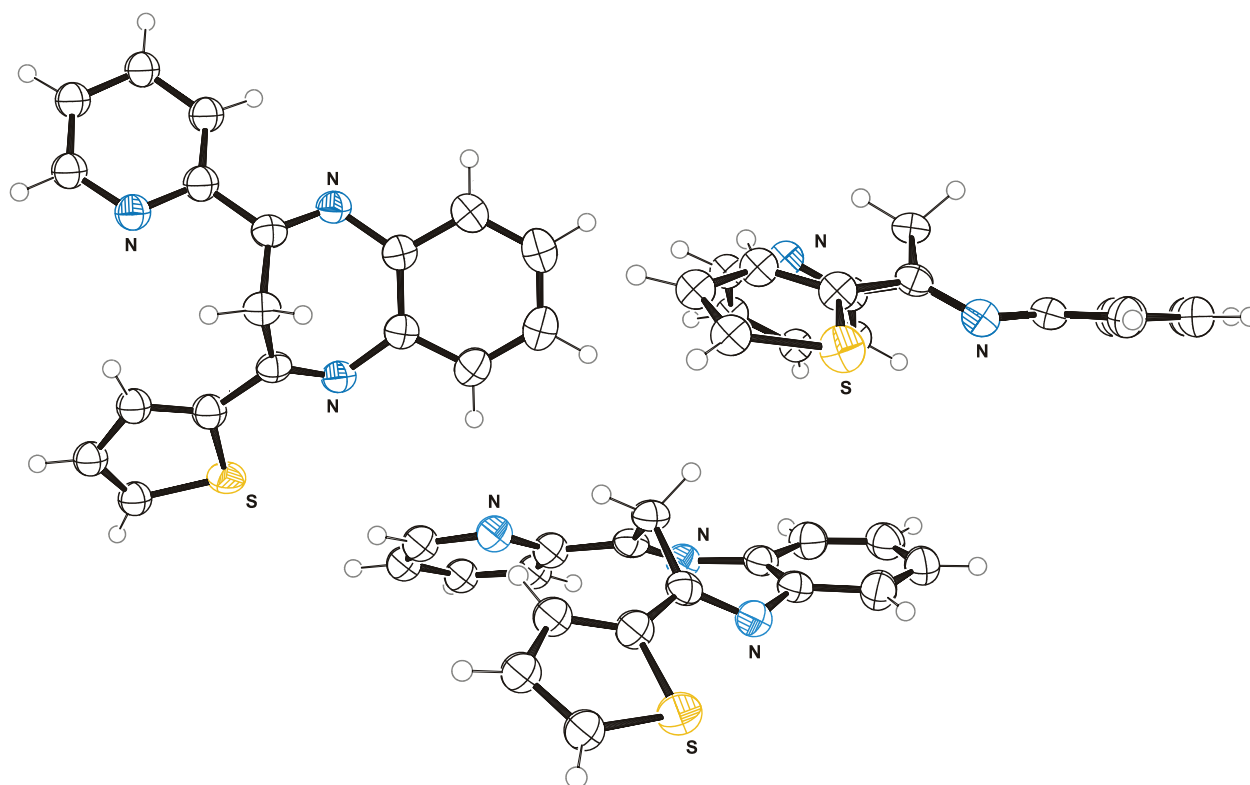


Abb. 64: Ball-and-Stick-Darstellungen der Verbindung **22f** im Kristall.

Erwartungsgemäß sollten die Diazepine **22** bei höheren Temperaturen für eine schnelle Konformationsumwandlung, welche die Nichtäquivalenz der Methylenprotonen aufhebt, anfällig sein.²⁵¹ Daher wurde dieser dynamische Prozess in temperaturabhängigen NMR-Spektren genauer untersucht (Abb. 65).

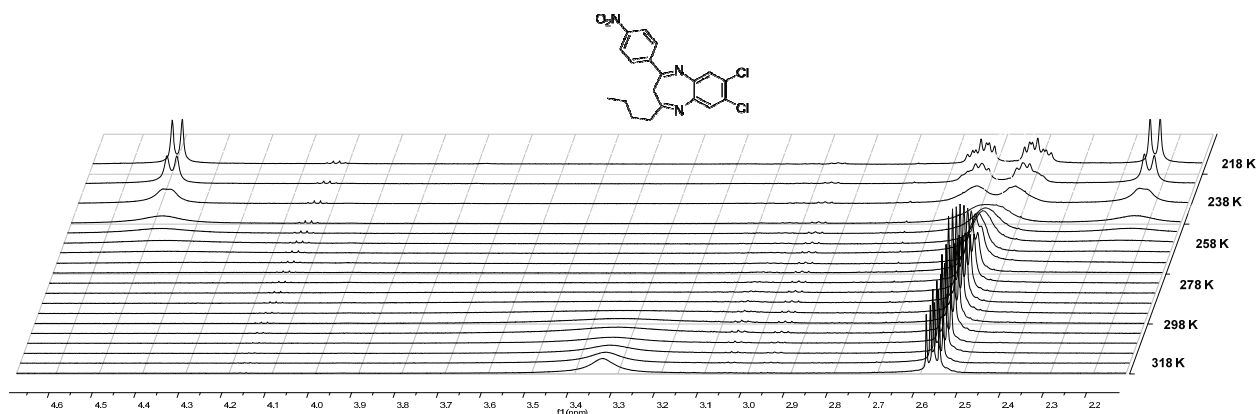
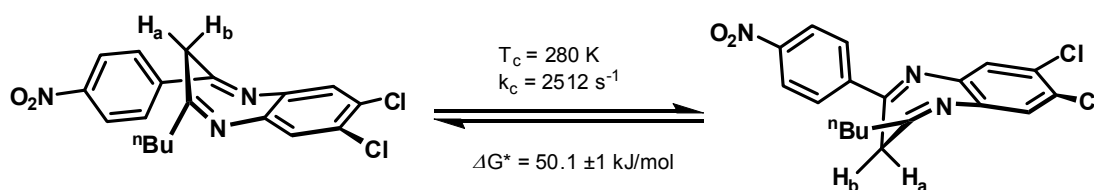


Abb. 65: Temperaturabhängige ^1H -NMR-Spektren der Verbindung **22j**, ausgewählte Signale (aufgenommen in CDCl_3 bei 500 MHz).

Bei Raumtemperatur treten die beiden Methylenprotonen in den Protonenspektren als extrem schwache und sehr breite Signale in Erscheinung. Daher können sie im Spektrum von Verbindung **22j** kaum ausgemacht werden. Erhöht man die Temperatur der Probe auf bis zu 318 K, entwickelt sich bei δ 3.30 langsam ein scharfes Singulett.

Kühlt man die Probe langsam ab, verschwindet das Signal zuerst komplett. Ab einem Wert von 248 K spaltet sich dieses Signal in zwei Resonanzen auf, die bei einer weiteren Abkühlung um 30 K abermals in jeweils zwei Doublets mit Verschiebungswerten von δ 2.19 und 4.46 aufspalten. Kopplungskonstanten mit Werten von $^2J = 11$ Hz für diese Doublets sind charakteristisch für die Kopplung geminaler Protonen. Die enorme Signalseparation $\Delta\nu$ der beiden Methylenresonanzen von 2.27 ppm kann mit der anisotropen Abschirmung durch den annelierten Benzenring erklärt werden. Folglich kann das Signal bei tiefem Feld dem Proton in *endo* Position zugeordnet werden.

Die Koaleszenztemperatur T_c der Ringinversion liegt bei ~ 280 K. Wendet man nun die Eyring-Gleichung an, kann die Inversionsbarriere ΔG^* zu 50.1 ± 1 kJ/mol bestimmt werden. Dieser Wert steht im Einklang mit Beispielen aus der Literatur.²⁵¹ Des Weiteren konnte die Inversionsrate bei dieser Temperatur berechnet werden. Sie beträgt 2512 s^{-1} (Schema 67).



Schema 67: Inversion sowie thermodynamische und kinetische Daten für Verbindung **22j**.

Ähnlich verhält es sich mit den Kohlenstoffresonanzen dieser Methylengruppe. Diese erscheinen in der Regel in den ^{13}C -NMR-Spektren bei $\delta 35$ und sind bei Raumtemperatur zum Teil sehr schwer auszumachen. Kühlt man die NMR-Probe jedoch wieder auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab, so kann das Signal in HETCOR-Spektren eindeutig zugeordnet werden (Abb. 66).

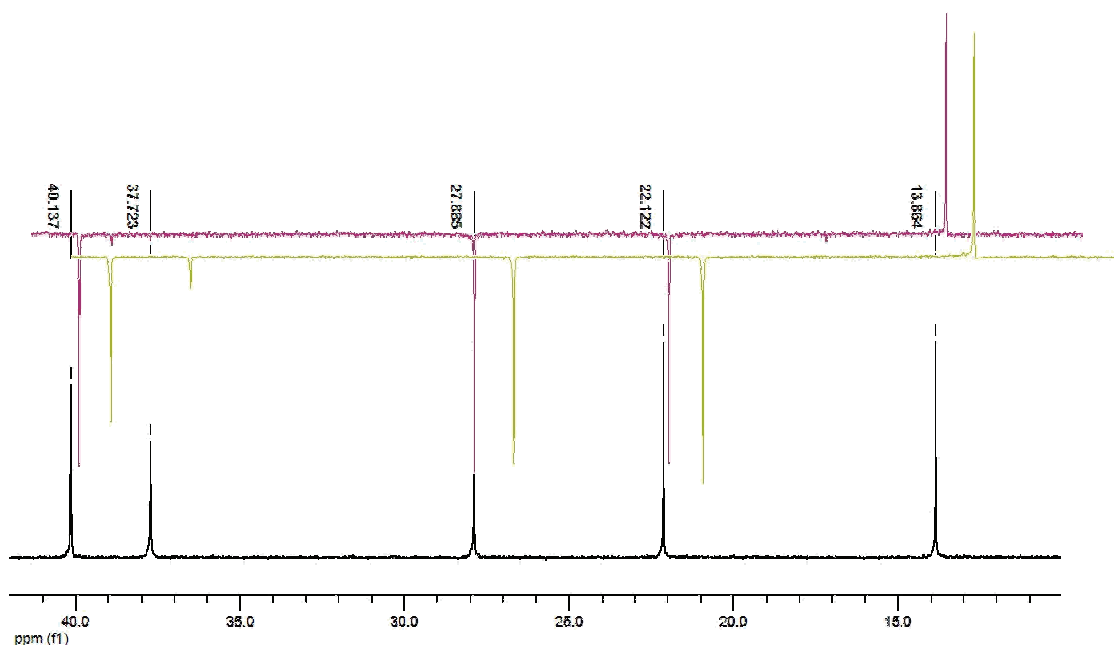


Abb. 66: Ausschnitte aus den Kohlenstoff-NMR-Spektren von Verbindung **22j**. (schwarz: RT, pink: 135-DEPT bei RT, grün: 135-DEPT bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Aufgenommen in CDCl_3 , bei jeweils 500 MHz).

Bei den Benzo[b][1,4]diazepinen **22** handelt es sich um intensiv gelb bis orangefarbene Feststoffe. Gibt man nun Trifluoressigsäure zu einer Dichlormethanolösung hinzu, entsteht aufgrund der Bildung des Benzodiazepiniumsalzes **22-H⁺** eine tief violette Reaktionslösung. Vergleicht man die beiden Absorptionsspektren, so führt die Protonierung zu einer Abnahme der Absorptionsbande bei 359 nm und einer gleichzeitigen Intensivierung der Bande bei 550 nm. Das Benzodiazepiniumkation kann als hufeisenförmiges Trimethincyanin-system aufgefasst werden. Nach Protonierung wird das gebildete Iminiumion stabilisiert, indem sich das zweite Imin in das entsprechende Enamin tautomerisiert (Abb. 67).²⁵²

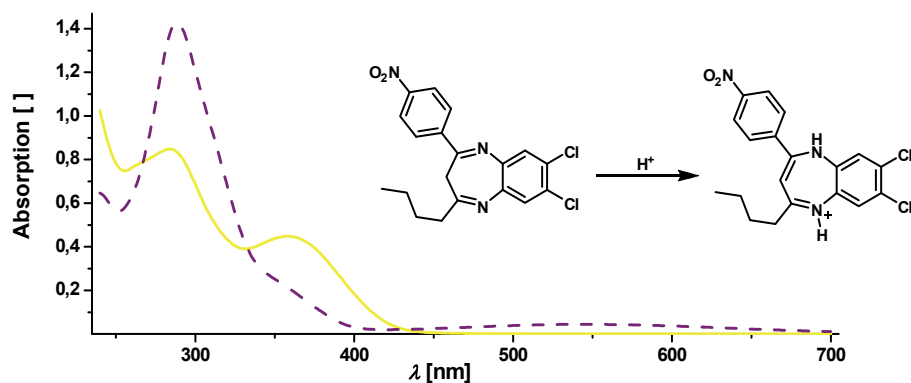


Abb. 67: Absorptionsspektrum von **22i** (schwarz) und **22i-H⁺** (gestrichelt). Aufgenommen in CH_2Cl_2 bei $c = 10^{-4}\text{ M}$ und 293 K .

Der diversitätsorientierte Ein-Topf-Ansatz erlaubt es Benzo[b][1,4]diazepine **22** mit einem flexiblen Substitutionsmuster zu synthetisieren und danach deren Struktur-Eigenschafts-Beziehungen in Hinsicht auf ihre Absorption- und Emission zu untersuchen (Tab. 24).

Tab. 24: Ausgewählte elektronische Eigenschaften (UV/Vis- und Fluoreszenzdaten sowie Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$) der Benzodiazepine **22**.

Verbindung	Absorption ^a	Emission (Lösung) ^a	Stokes Shift ^b	Emission (Festkörper) ^c
	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] (ϵ)	$\lambda_{\max,em}$ [nm]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	$\lambda_{\max,em}$ [nm]
22a	345 sh, 285 (29900)	442	6400	502
22b	347 sh, 275 (16400)	385	2800	509
22c	370 sh, 284 (44400)	516	7600	527
22d	348 sh, 266 (21600)	388	3000	508
22e	335 sh, 268 (18800)	458	8000	535
22f	341 sh, 291 (41300)	420	5500	493
22g	349 sh, 272 (29200)	418	4700	510
22h	337 sh, 276 (45400)	412	5400	426
22i	345 sh, 276 (23100)	385	3000	420
22j	359 sh, 284 (27200)	450	5600	525
22k	333 sh, 272 (30900)	447	7700	490
22l	348 sh, 294 (14500)	416	4700	510
22m	331 sh, 285 (33700)	388	4400	495
22n	366 sh, 292 (29300)	436	4400	530
22o	357 sh, 284 (24500)	494	7800	517

^a Aufgenommen in CH₂Cl₂, bei 293 K und $c = 10^{-3}$ - 10^{-4} M. Die Emission in Lösung wurde ohne weiteres verdünnen gemessen. ^b $\Delta\tilde{\nu} = \lambda_{\max,abs-sh} - \lambda_{\max,em}$ [cm⁻¹]. ^c Aufgenommen bei 293 K als Film auf einem Objektträger.

Diese werden schon durch geringe Abwandlungen der Substituenten zum Teil stark beeinflusst. In Lösung liegt das am längstwelligen verschobene Absorptionsmaximum $\lambda_{\max,abs}$ der Benzo[b][1,4]diazepine **22** im nahen UV zwischen 270 und 300 nm. Die molaren Extinktionskoeffizienten reichen von 16400 bis 44400 Lmol⁻¹cm⁻¹. Unter Standardbedingungen sind alle dargestellten Verbindungen quasi nicht fluoreszent.

Misst man die Fluoreszenz bei gleichen Verdünnungen wie die Absorption (10^{-3} - 10^{-4} M), können sehr schwache Signale, mit zum Teil sehr großen Stokes-Verschiebungen detektiert werden. Die Werte der Emissionsmaxima $\lambda_{\max,em}$ variieren zwischen 385 und 516 nm, die der Stokes-Verschiebungen liegen zwischen 2800 und 8000 cm⁻¹. Testweise wurde für Verbindung **22c** die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_f bestimmt. Sie betrug weniger als 0.01.²⁵³ Interessanterweise nimmt die Intensität der emittierten Strahlung bei Verdünnung leicht zu, erreicht man jedoch Verdünnungswerte um 10^{-5} M verschwindet sie faktisch komplett.

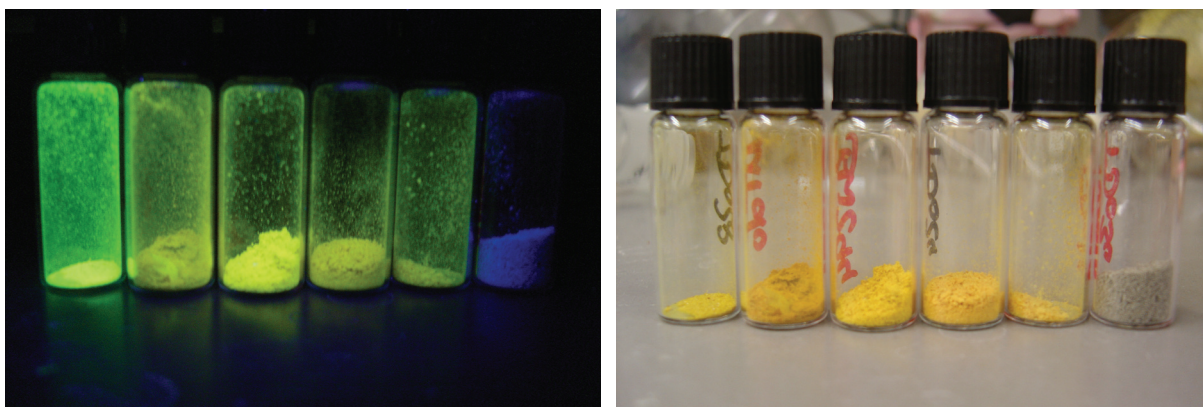


Abb. 68: Festkörperfluoreszenz ausgewählter Verbindungen (links, **22b**, **22a**, **22c**, **22j**, **22k** und **22i**, von links nach rechts) und Aussehen bei Tageslicht (rechts). Bestrahlt wurde bei einer Wellenlänge von 366 nm.

Aus den temperaturabhängigen NMR-Studien kann geschlussfolgert werden, dass in Lösung aufgrund der Ringinversion ein Pfad besteht, der zu einer Desaktivierung des angeregten Zustandes mittels interner Konversion führt und somit keine Fluoreszenz auftritt. Im Festkörper ist die Konformation eingefroren, damit ist die Inversion des Systems unmöglich. Dies führt dazu, dass nun Fluoreszenz auftritt.

Alle Benzo[b][1,4]diazepine **22** zeigen eine intensive Fluoreszenz im Festkörper. Die Emissionsmaxima $\lambda_{\max,em}$ der Verbindungen liegen zwischen 420 und 535 nm und sind daher um etwa 100 nm rotverschoben im Vergleich zu den Werten, die aus den Lösungsspektren gewonnen wurden (Abb. 69).

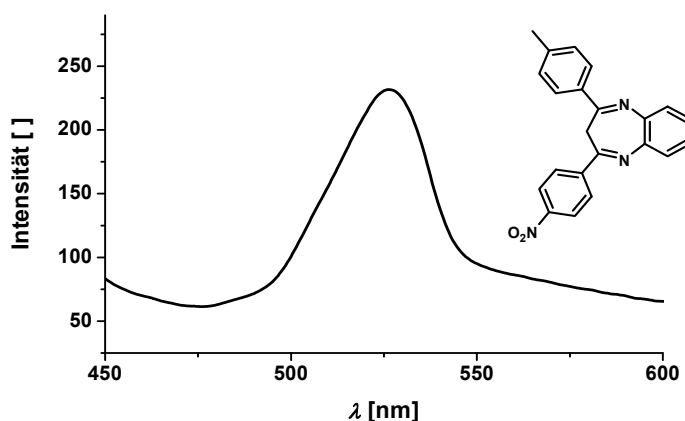


Abb. 69: Festkörper-Emissionsspektrum der Verbindung **22c**. Aufgenommen bei 293 K.

Nicht nur das Verhindern der Ringinversion durch Kristallisation sollte zu einem Fluoreszenzeffekt führen, auch die Erniedrigung der Temperatur sollte den Effekt einer thermochromen Fluoreszenz in Lösung zeigen - und in der Tat ist dies der Fall. Auf -78 °C gekühlte Proben zeigen das Phänomen der Kryofluoreszenz. Bei diesen Temperaturen ist, wie bereits aus den NMR-Experimenten ersichtlich wurde, die Inversion so stark eingeschränkt, dass deren Frequenz geringer als die Lebensdauer des angeregten Zustandes ist.

Somit tritt Fluoreszenz auf. Die gemessenen Emissionsmaxima der Kryofluoreszenz liegen im selben Bereich wie die Fluoreszenzen der Festkörper (Abb. 70).

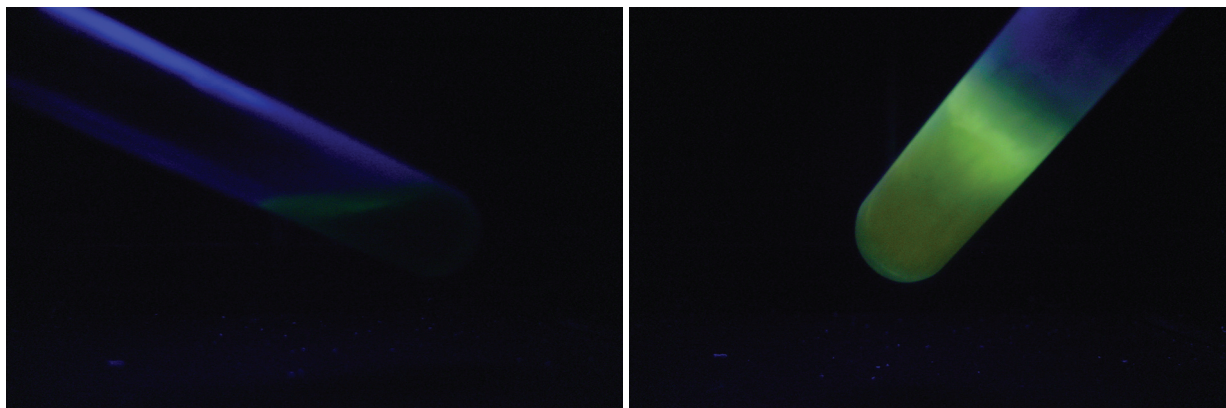


Abb. 70: Kryofluoreszenz der Verbindung **22c**. Aufgenommen in CH_2Cl_2 bei RT (links) und $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (rechts).

3.6.4 Theoretische Betrachtungen zu den 1,5-Benzodiazepinen (22)

Die Inversionsschwingungsbarriere von 2,4-Diphenylbenzo[1,4]diazepinen wurde bereits mehrfach durch NMR-Experimente bestimmt. Eine theoretische Betrachtungen der Barriere konnte nun erstmals von *Jan Schönhaber* durchgeführt werden. Die Inversionsbarriere $\Delta G^\ddagger$ des 2,4-Diphenylbenzo[b][1,4]diazepins wurde auf DFT-Niveau unter Verwendung des B3LYP Funktional und verschiedener Basissätze berechnet.²⁵⁴ Das Molekül wurde in die Planarität gezwungen und durch Geometrieoptimierung am Scheitelpunkt konnte der Übergangszustand erfolgreich bestimmt werden. Dieser ist planare und weist C_{2v} -Symmetrie auf (Abb. 71).

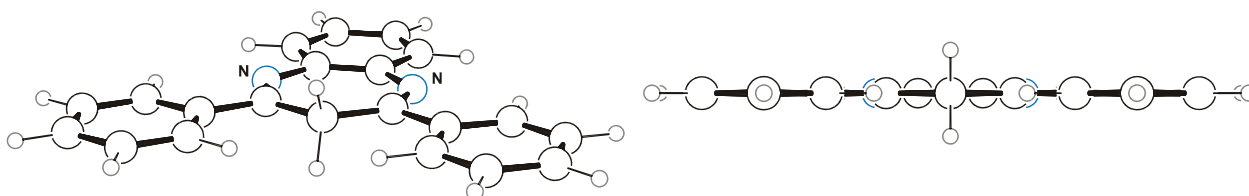


Abb. 71: Optimierter Übergangszustand des 2,4-diphenylsubstituierten Benzo[b][1,4]diazepins.

Abhängig von den verwendeten Basissätzen konnte gezeigt werden, dass sich die berechneten Werte der Inversionsschwingungsbarriere gut mit den experimentell bestimmten Daten korrelieren lassen. Unter Verwendung des höchsten Basissatzes (Eintrag 5) ergibt sich die Inversionsbarriere $\Delta G_{298}^\ddagger$ zu 47.3 kJ/mol. Wiederum steht das erzielte Ergebnis im Einklang mit den experimentell ermittelten Werten. Die von *Staab* und *Vögtle* mittels temperaturabhängiger ^1H -NMR-Spektroskopie erhaltene Energie beträgt 51.2 kJ/mol (Tab. 25).²⁵¹

Tab. 25: Berechnete Energien der Inversionsbarriere ΔG^* für das 2,4-diphenylsubstituierte Benzo[b][1,4]diazepin mit dem B3LYP Funktional.

Eintrag	Methode	$\Delta G_{298}^\ddagger$ [kJ/mol]
1	B3LYP/3-21G	36.8
2	B3LYP/3-21G*	39.6
3	B3LYP/6-31G	41.2
4	B3LYP/6-31G**	44.0
5	B3LYP/6-311G	47.3
6	NMR-Experiment	51.2

Die spektralen Eigenschaften legen es nahe, die elektronische Struktur der Benzo[b][1,4]-diazepine **22** zu untersuchen. Hierfür wurde die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **22f** als Startgeometrie für Berechnungen auf DFT-Niveau ([B3LYP/6-311++]-Funktional²²⁶ zur Geometrieoptimierung) herangezogen. Die Gasphasenstrukturoptimierungen reproduzierten den Faltwinkel des Moleküls mit 81 ° (Röntgenstrukturanalyse: 89 °).

Dieselbe Methode wurde auch verwendet, um den Einfluss einer Push-Pull-Substitution auf die Eigenschaften des elektronischen Grundzustandes und des ersten angeregten Zustandes des Benzo[b][1,4]diazepine **22n** sowie seines Kations **22n-H⁺** zu untersuchen. Die Grenzorbitale beider Verbindungen zeigen klar und deutlich, dass die Absorptionsbande mit der längstwelligen Verschiebung, welche dem HOMO-LUMO-Übergang zuzuordnen ist, einen stark ausgeprägten Ladungstransfercharakter aufweist (Abb. 72). Im ungeladenen Fall wird bei photonischer Anregung Elektronendichte aus der *para*-Anisyl-donoreinheit und dem Benzoring (größter Koeffizient im HOMO) zur *para*-Nitrophenylakzeptoreinheit (größter Koeffizient im LUMO) verschoben.

Erwartungsgemäß verursacht die Push-Pull-Substitution eine Rotverschiebung der Banden sowohl bei der Absorption als auch bei der Emission. Daher ist dieser sehr einfache und zugleich vielseitige Syntheszugang exzellent dazu geeignet, feinabgestimmte Festkörper- oder Kryofluoreszenzfarbstoffe auf Basis der Benzo[b][1,4]diazepine **22** darzustellen.

Die Strukturoptimierung des Systems **22n-H⁺** führte zu einer Planarisierung des nun konjugierten siebengliedrigen Rings. Der Faltwinkel verringerte sich auf nur noch 18 °. Auch die elektronische Struktur veränderte sich signifikant. Das HOMO ist nun vornehmlich auf dem Benzodiazepiniumgrundkörper lokalisiert, wohingegen das LUMO über das gesamte Molekül delokalisiert ist. Im LUMO ist das zentrale Methinkohlenstoffatom teil der Knotenebene, so dass dieses keinen Koeffizienten aufweist (Abb. 72).

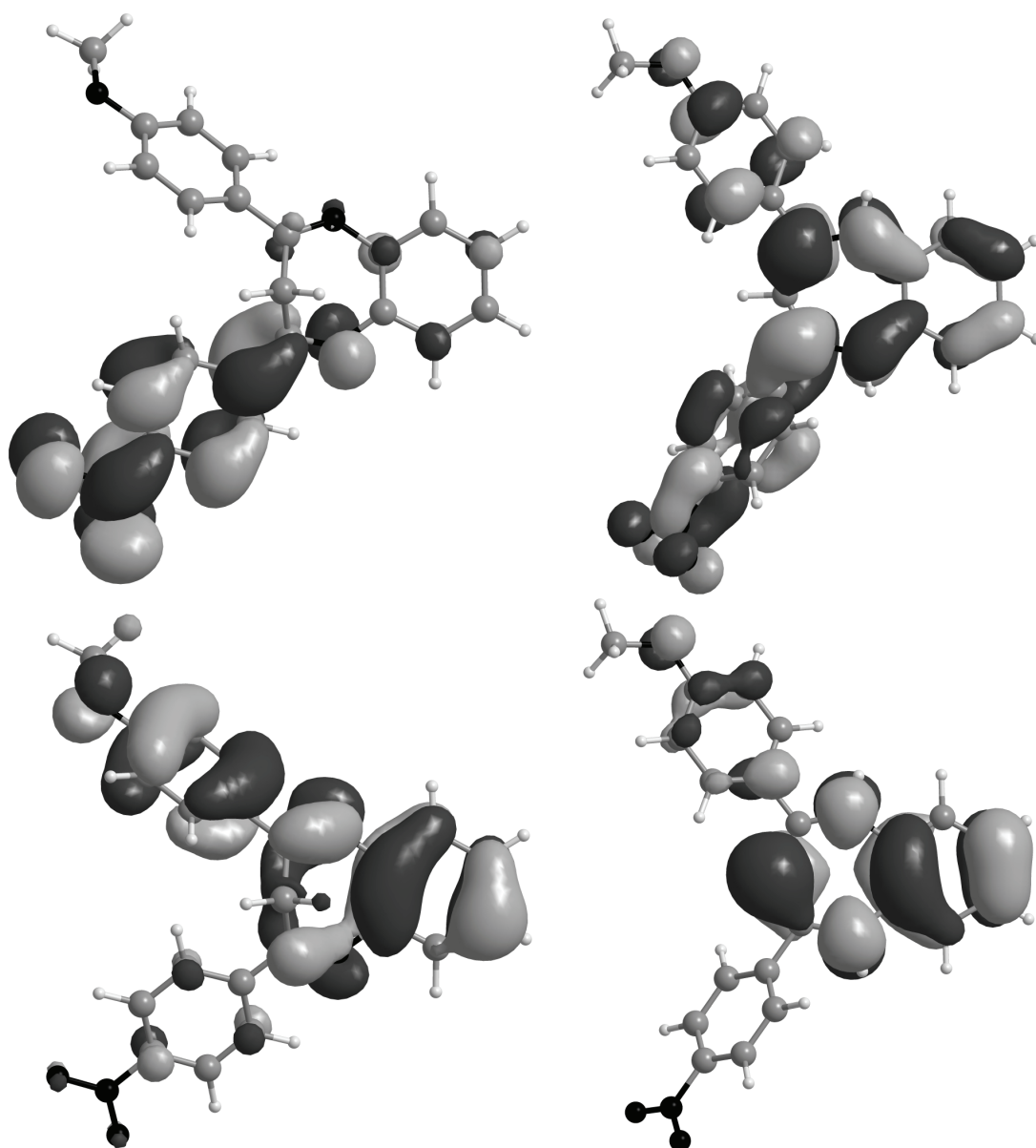
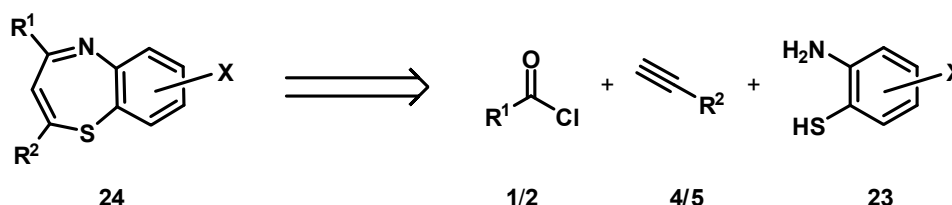


Abb. 72: DFT-berechnete Grenzorbitale der Verbindung **22n** (links) und **22n-H⁺** (rechts), LUMOs oben und HOMOs unten.

3.6.5 Synthese der Benzothiazepine (24)

Bei dem Versuch, die durch diese Arbeit etablierte Drei-Komponenten Ein-Topf Benzo[b][1,4]-diazepinsynthese in ihrer Anwendungsbreite zu erweitern, wurde *ortho*-Aminothiophenol **23** als Binukleophil eingesetzt. Dies sollte theoretisch zur Bildung eines Benzo[b][1,4]thiazepins **24** führen (Schema 68).



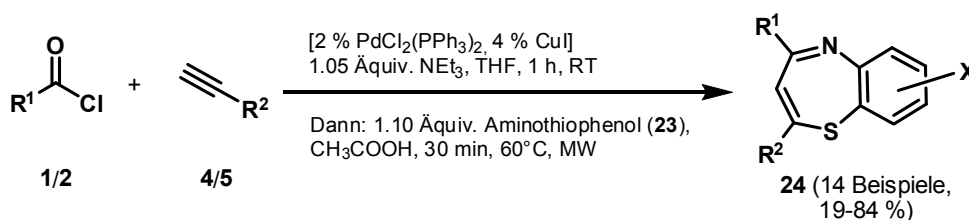
Schema 68: Synthesesequenz zur Darstellung der 3H-Benzo[b][1,4]thiazepine **24**.

Um diese Reaktion im Sinne einer Drei-Komponenten-Ein-Topf-Sequenz zu führen wurden Optimierungsschritte durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktionszeit für die *Michael*-Additions-Zyklokondensations-Sequenz auf 10 min bei 60 °C reduziert werden kann. Bei nachfolgenden Reaktionen mit diversen Substituenten zeigte sich allerdings, das 30 min langes Bestrahlen der Reaktionslösung im Mikrowellengerät zu den besten Gesamtergebnissen führte. Dieses Ergebnis steht im klaren Gegensatz zur Benzodiazepinsynthese. Dort war der Einsatz von Mikrowellenstrahlung in den meisten Fällen nicht von Vorteil (Tab. 26).

Tab. 26: Optimierungsschritte zur Formulierung einer Allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Benzothiazepine **24** anhand von Verbindung **24c**.

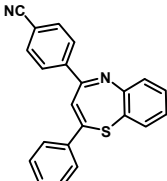
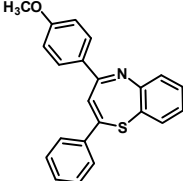
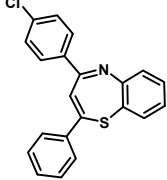
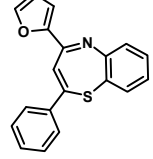
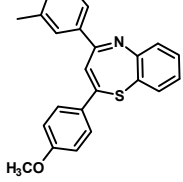
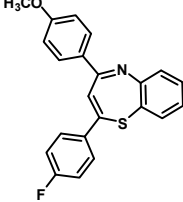
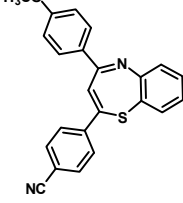
Eintrag	Säurechlorid [Äquiv.]	Alkin [Äquiv.]	Aminothiophenol [Äquiv.]	Addition [°C, min]	Ausbeute [%]
1	1.00	1.00	1.10	90, 60	79
2	1.00	1.00	1.10	120, 60	75
3	1.00	1.00	1.10	60, 60	81
4	1.00	1.00	1.10	60, 30	80
5	1.00	1.00	1.10	60, 10	80
6	1.00	1.00	1.10	60, 60 (Ölbad)	37

Um eine vollständige Umsetzung der intermediär gebildeten Alkinone zu gewährleisten wurde für die Allgemeine Arbeitsvorschrift als Reaktionszeit 30 min gewählt (Schema 69).

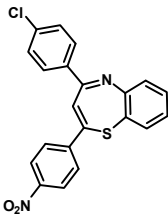
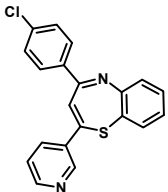
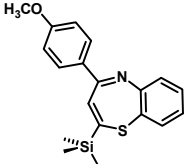
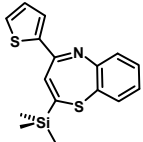
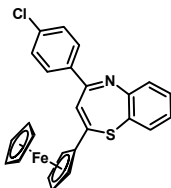
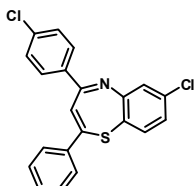
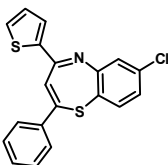


Schema 69: Synthesesequenz zur Darstellung der Benzothiazepine **24**.

Tab. 27: Benzothiazepinsynthesen **24** mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2	Alkin 4/5	Aminothiophenol 23	Benzothiazepin 24
1	1f: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	23a: $X = \text{H}$	 24a (68 %)
2	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	23a: $X = \text{H}$	 24b (65 %)
3	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	23a: $X = \text{H}$	 24c (73 %)
4	2a: $R^1 = 2\text{-Furanyl}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	23a: $X = \text{H}$	 24d (60 %)
5	1b: $R^1 = 3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	5h: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	23a: $X = \text{H}$	 24e (77 %)
6	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5i: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	23a: $X = \text{H}$	 24f (68 %)
7	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5d: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CN}$	23a: $X = \text{H}$	 24g (59 %)

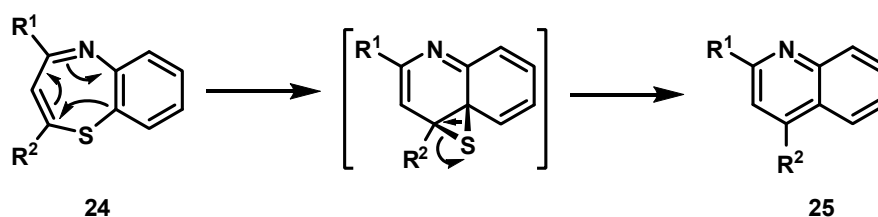
Fortsetzung der Tab. 27: Benzothiazepinsynthesen 24 mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/2	Alkin 4/5	Aminothiophenol 23	Benzothiazepin 24
8	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5f: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	23a: $X = \text{H}$	 24h (54 %)
9	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5s: $R^2 = 3\text{-Pyridyl}$	23a: $X = \text{H}$	 24i (57 %)
10	1l: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	23a: $X = \text{H}$	 24j (48 %)
11	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	4a: $R^2 = \text{SiMe}_3$	23a: $X = \text{H}$	 24k (45 %)
12	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5v: $R^2 = \text{Ferrocenyl}$	23a: $X = \text{H}$	 24l (57 %)
13	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	23b: $X = \text{Cl}$	 24m (61 %)
14	2b: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	23b: $X = \text{Cl}$	 24n (61 %)

3.6.6 Struktur und Eigenschaften der Benzothiazepine (24)

Die Reinheit der erhaltenen Benzodiazepine wurde zunächst mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Um die erhaltenen Verbindungen abzusichern wurde diese massenspektrometrisch untersucht. Die Ergebnisse der GCMS-Experimente wiesen zunächst nicht auf die gewünschten Benzodiazepine **24** hin. Sie legten nahe, dass es zur Bildung von 2,4-Diarylchinolinen **25** kam.

Die Literaturrecherche ergab, dass der Verlust des Schwefelatoms aus Benzothiazepinen einen literaturbekannten Vorgang darstellt.²⁵⁵ Im ersten Schritt kommt es aufgrund einer 6π -Ringverengungsreaktion zur Bildung eines Thiirans. In einer weiteren perizyklischen Reaktion unter Beteiligung von 4 π -Elektronen wird nun der Schwefel der Oxidationsstufe 0 extrudiert (Schema 70).²⁵⁶



Schema 70: Mechanismus der Schwefelextrusion.

Ringkontraktionen siebengliedriger Heterozyklen sind besonders bei konjugierten 8π -Elektronensystemen, wegen deren Tendenz zum Übergang in ein stabileres 6π -Elektronensystemen zu erwarten.²⁵⁷ So sind unter anderem auch die Umlagerung des Benz[b]oxepins²⁵⁸ und des Benz[b]thiepins²⁵⁷ in die entsprechenden Naphthalinderivate sowie des Benz[f]-1,4-oxazepins²⁵⁹ zu einem Isochinolin bekannt.

Weitere Literaturrecherchen ergaben, dass die Umlagerung offensichtlich lösemittelabhängig ist. Es wird beschrieben, dass Umlagerungen vom Benzothiazepin zum Chinolin in neutralem Medium, beispielsweise siedendem Isopropanol nicht ablaufen, hingegen aber sekundäre aliphatische Amine die Reaktion beschleunigen.²⁶⁰

Um dieses Resultat zu überprüfen wurden MALDI-Spektren mit DIT sowie DCTB als Matrix angefertigt. Die gefundenen Massen entsprachen denen der Benzothiazepine **24**. Es lässt sich also schlussfolgern, dass unter den Bedingungen des EI-Massenexperiments, nach Bildung des Radikalkations, die Benzothiazepine sofort das Schwefelatom verlieren und in die stabileren Chinoline **25** übergehen, welche dann vermeintlich nachgewiesen werden. Die Charakterisierung mittels NMR, UV/Vis- und IR-Spektroskopie sowie die Anfertigung von Elementaranalysen untermauerte die Bildung der Benzodiazepine weiter.

Als Schwierigkeit stellte sich jedoch heraus, dass es nach längerem Lagern sogar unter Argonatmosphäre ebenso zu einer Schwefelextusion kam. Daher war es nicht möglich die Substanzen längere Zeit in Reinform aufzubewahren.

Da auch Chloroform die Zersetzung der Benzothiazepine **24** zu befördern scheint, wurden die NMR-Spektren der Verbindungen in Aceton- d_6 als Lösemittel aufgenommen.

Die Stoffklasse der Benzothiazepine **24** soll nun exemplarisch anhand von Verbindung **24j** diskutiert werden. Das Singulettsignal, welches durch das Proton **H₃** hervorgerufen wird, erscheint bei einem Verschiebungswert von δ 6.93. Dies ist ein Beleg für die gezeigte Enimin-Struktur der Verbindungen. Bei etwas tieferem Feld (δ 7.16) tritt, aufgrund der Nachbarschaft zum Stickstoffatom, das Protons **H₇** in Resonanz. Das theoretisch zu erwartende Aufspaltungsmuster (Dublett eines Dubletts) ist trotz der großen Feldstärke, bei der gemessen wurde, nicht aufgelöst (Abb. 73).

Die Signale der beiden Wasserstoffkerne **H₈** und **H₉** sind bei einem Verschiebungswert von δ 7.30 dem ^1H -NMR-Spektrum zu entnehmen. Wiederum sind die einzelnen Aufspaltungen nicht so weit von einander getrennt, dass die Kopplungskonstanten bestimmt werden könnten. Ähnlich verhält es sich mit dem Signal des Protons **H₁₀**. Dieses ist bei δ 7.37 dem Spektrum zu entnehmen. Des Weiteren sind dem Spektrum die Resonanzen der Substituenten R^1 sowie R^2 zu entnehmen. Auf diese wird allerdings nicht weiter eingegangen (Abb. 73).

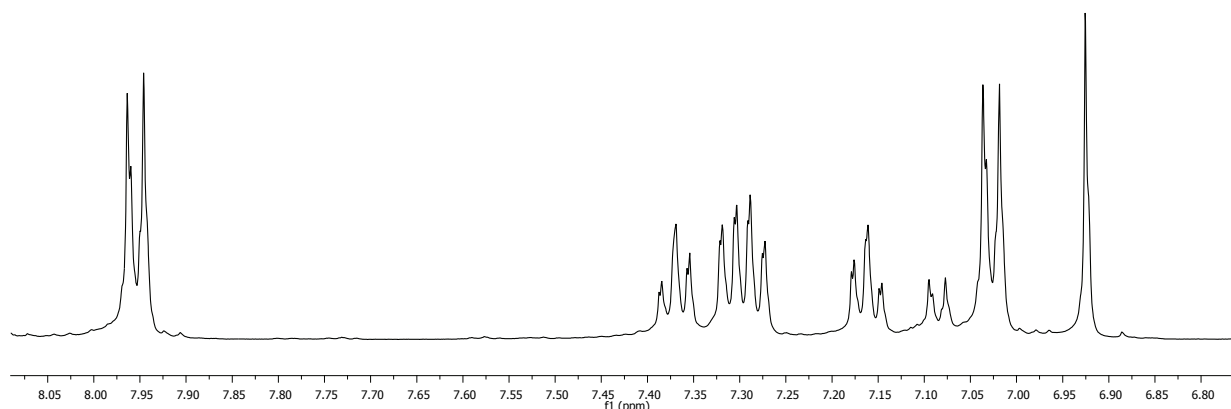
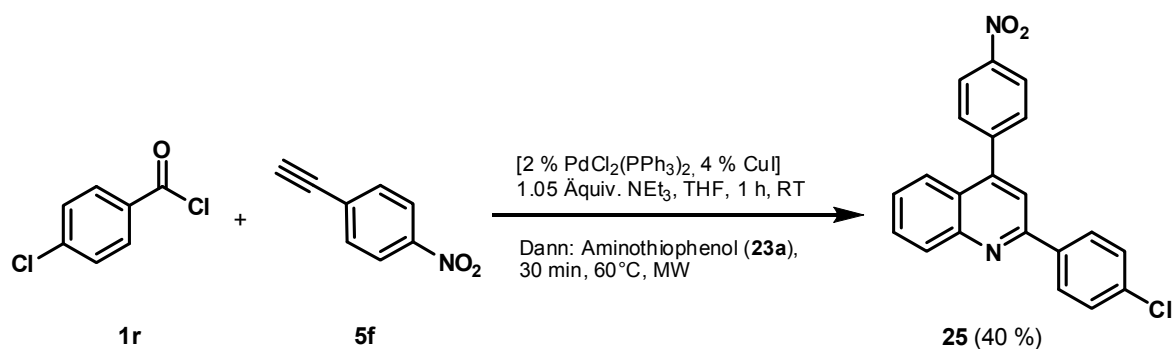


Abb. 73: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **24j**. Erkennbar sind die aromatischen Protonenresonanzen der Verbindung. Aufgenommen in Aceton- d_6 bei 298 K und 500 MHz.

Auf Basis dieser Ergebnisse ist daher zu vermuten, dass es sich bei den erhaltenen Produkten um Thiazepine **24** und nicht um Chinoline **25** handelt. Da es sich bei der Stoffklasse der Chinoline allerdings auch um ein lohnenswertes Synthesziel handelt, wurden Versuche unternommen, die gefunden Ergebnisse auszunutzen. In der Tat war es möglich, durch das Weglassen der Essigsäure die direkte Bildung des Chinolins zu erreichen (Schema 71).



Schema 71: Direkte Bildung des 2,4-disubstituierten Chinolins **25**.

Die Bildung des Chinolins konnte, neben den gängigen Spektroskopiemethoden auch durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls der Verbindung **25** bestätigt werden (Abb. 74).

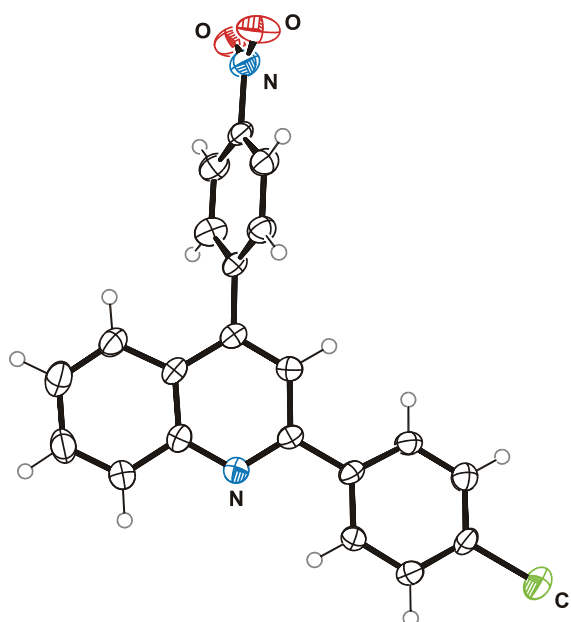


Abb. 74: ORTEP-Darstellung des Chinolins **25**.

3.7 Kupplungs-Additions-Zyklokondensations-Sequenz zur Darstellung von 4-Aminochinolinen (27)

3.7.1 Literaturübersicht Chinoline

Chinoline stellen, wie bereits am Ende des vorangegangenen Kapitels angedeutet, eine sehr bedeutende Klasse an Heterozyklen dar. Das Chinolingrundgerüst ist in vielen Naturstoffen, insbesondere in Alkaloiden, wieder zu finden. Chinin ist ein aktiver Bestandteil von Wirkstoffen in der Behandlung von Malaria.²⁶¹ Trotz seiner geringen Wirkkraft und Verträglichkeit spielt Chinin immer noch eine bedeutende Rolle in der Behandlung multiresistenter Malaria, eine der verheerendsten Infektionskrankheiten weltweit, nicht nur in der Dritten Welt.²⁶² Gerade in Hinblick auf die globale Klimaerwärmung wird Malaria immer mehr ein Problem, mit dem man sich auch in Gegenden Deutschlands wie etwa der Oberrheinischen Tiefebene wieder beschäftigen muss.

Aus diesem Grund richtet sich der Fokus aktueller Malariaforschung auf die Entwicklung neuer und gleichzeitig günstiger Arzneistoffe und Chemotherapeutika, die auf synthetischen Chinolinderivaten beruhen - Beispiel hierfür ist das Mefloquin (Abb. 75).²⁶³

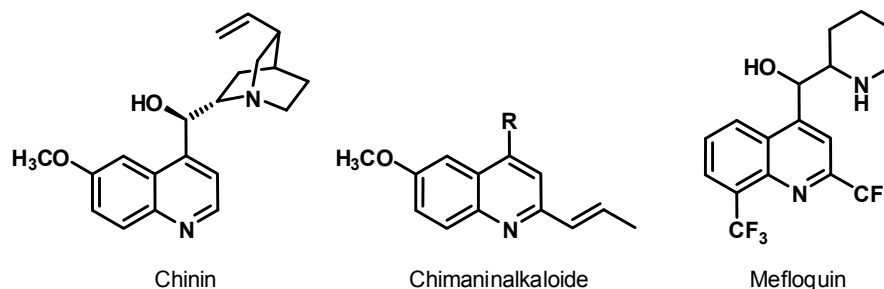
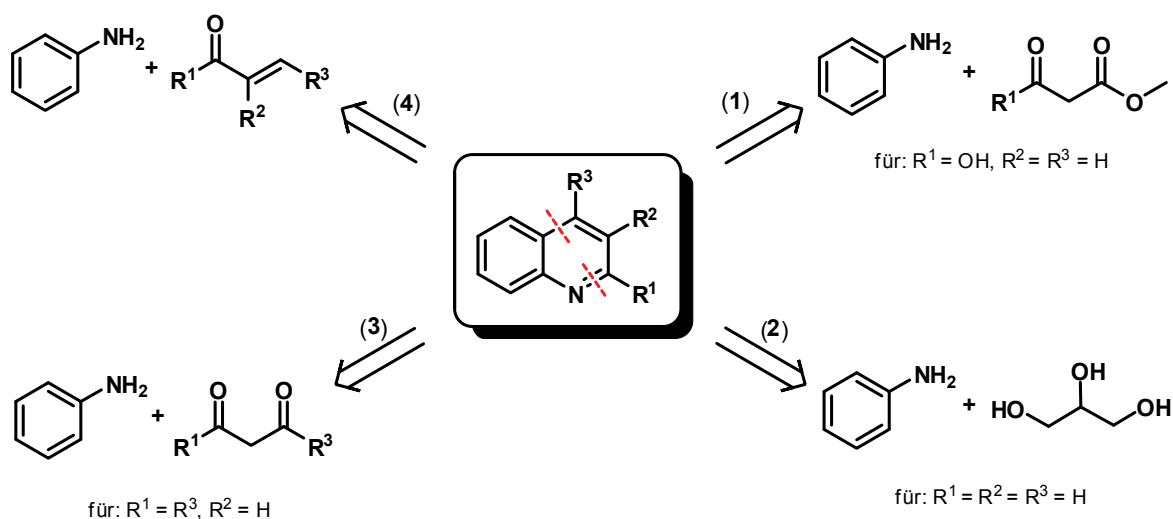


Abb. 75: Ausgewählte Wirkstoffe mit Chinolineinheit.

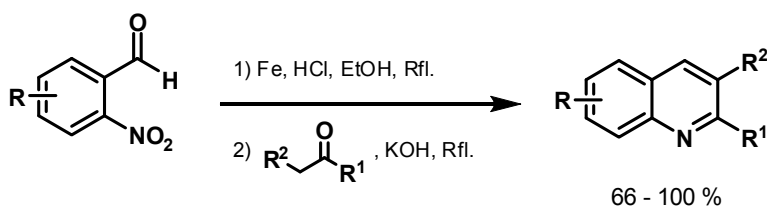
Vertreter der Chimanin-Alkaloide, die aus der Rinde von *Galipea longiflora*, einem Baum der Gattung *Rutaceae*, isoliert werden konnten, sind hochpotente Wirkstoffe gegen weitere parasitäre Erkrankungen wie Leishmanose oder Trypanosomie (Abb. 75).²⁶⁴ Leishmanose ist eine der häufigsten HIV-Coinfektionen. Mehrere an 2-Position substituierte Chinoline zeigten *in vitro* Aktivität gegen Erreger der kutanen und der visceralen Leishmanose, der afrikanischen Trypanosomie und der Chagas-Krankheit.²⁶⁵ Chinolinderivate verhindern zudem die HIV-1-Replikation. Aus diesem Grund kommen Vertreter der Verbindungsklasse der Chinoline als Antimalaria- und antibakterielle Mittel, Proteinkinaseinhibitoren, NADH-Modelle und in der Agrochemie zum Einsatz. Des Weiteren sind sie von besonderem Interesse, da sie als Liganden in Übergangsmetallfreien Komplexen verwendet werden,²⁶⁶ oder als Synthesebausteine in der organischen Chemie dienen können.²⁶⁷

Zahlreiche Chinolinsynthesen wurden bisher entwickelt. Eine Vielzahl basiert auf der Kondensation eines Anilins, als stickstoffhaltigem Baustein mit einer elektrophilen Einheit, die aus drei Kohlenstoffen besteht. Beispiele hierfür sind alt hergebrachte Synthesen wie die Reaktionen nach *Conrad-Limpach* (1)²⁶⁸ *Skraup* (2),²⁶⁹ *Combes* (3)²⁷⁰ und *Doebner-von Miller* (4),²⁷¹ (Schema 72). Diese werden noch häufig verwendet, um in Pharmaka, Liganden und funktionalen Materialien das Chinolingrundgerüst aufzubauen.



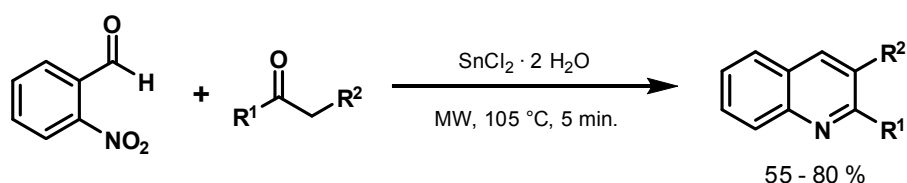
Schema 72: Klassischen Synthesen des Chinolingrundgerüsts, ausgehend von Anilin.

Auf einem anderen Zyklisierungsprinzip beruht die *Friedländer*-Chinolinsynthese.²⁷² Hierbei wird eine 2-Aminoarylcarbonylverbindung mit einer zweiten Carbonylverbindung, welche ein α -Wasserstoffatom aufweist, umgesetzt. Es handelt sich hierbei um eine sehr vielseitig anwendbare Methode zur Darstellung von Chinolinen. Problematisch ist allerdings die Neigung des Ausgangsmaterials zur Selbstkondensation. Um diese Problematik zu umgehen wurde von *Mulvihill* eine Ein-Topf-Synthese aus leicht zugänglichen und kostengünstigen Reagenzien entwickelt. Verschiedene *ortho*-Nitrobenzaldehyde wurden mit Eisen in Anwesenheit katalytisch wirkender Salzsäure zu den entsprechenden *ortho*-Aminobenzaldehyden reduziert. Nach ausschließender Kondensation mit Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart von Base ergaben sich 2-substituierte oder 2,3-disubstituierte Chinoline in guten Ausbeuten (Schema 73).²⁷³



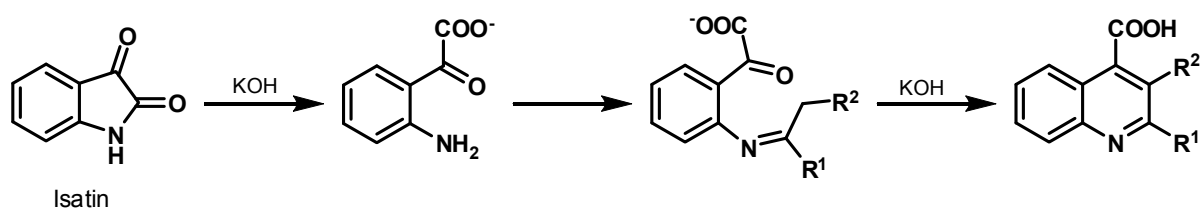
Schema 73: Ein-Topf-Friedländer-Chinolinsynthese.

Die Nitroverbindung kann auch *in situ* mit SnCl_2 reduziert werden. Durch Bestrahlung mit Mikrowellen ohne Verwendung von Lösemittel konnte die Reaktion in guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt (Schema 74).²⁷⁴



Schema 74: Mikrowellengestützte Chinolinsynthese, lösemittelfrei.

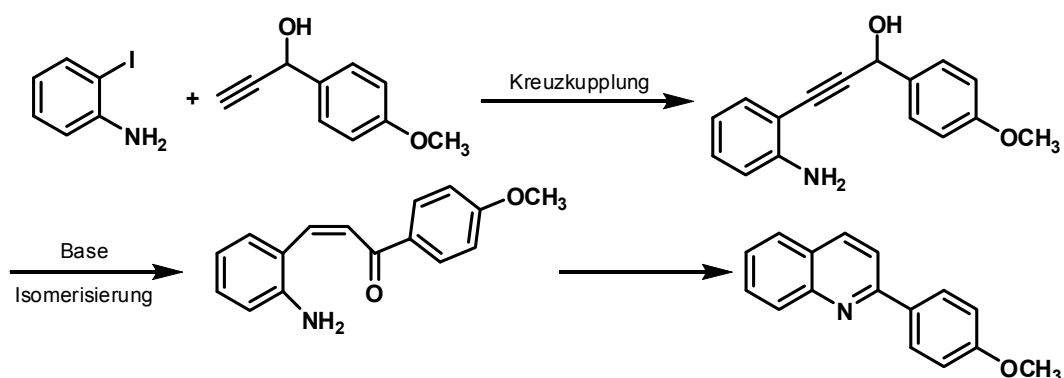
Ein weitere Alternative das Problem der Selbstkondensation zu umgehen, bietet die Umsetzung der CH-aciden Ketonkomponente mit Isatin. Diese Variante ist auch als *Pfitzinger-Chinolinsynthese* bekannt (Schema 75).²⁷⁵



Schema 75: Pfitzinger-Variante der Friedländer-Chinolinsynthese.

Eine diversitätsorientierte Syntheseroute für diese Heterozyklenklasse stellt jedoch immer noch eine große Herausforderung an den Synthesechemiker dar.²⁷⁶ Mithilfe metallkatalysierter Kupplungsreaktionen lassen sich mildere, regioselektivere und praktischere Synthesen für dieses Grundgerüst verwirklichen. Die oft sehr harschen Bedingungen der vorangegangenen klassischen Synthesewege können somit umgangen werden.^{277,278}

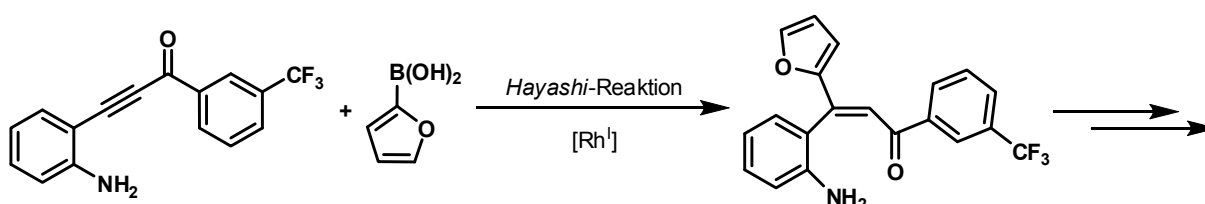
Einen interessanten Zugang zu in 2-Position substituierten Chinolinen macht sich die basenvermittelte konsekutive Kupplungs-Isomerisierungs-Zyklokondensations-Sequenz von 3-(2-Aminophenyl)-1-arylprop-2-in-1-olen zu nutze. Diese Synthesebausteine sind in Analogie zu den Alkinonen sehr leicht über eine *Sonogashira*-Kupplung von Iodanilin mit einem Propargylalkohol zugänglich (Schema 76).^{279,280}



Schema 76: KIR zur Darstellung von 2-Arylchinolinen.

Generell ist diese Methode sehr gut geeignet, um durch Multikomponenten-Reaktionen einen Zugang zu Heterozyklen zu erhalten.²⁸¹ Mit dieser Methode hat man jedoch das Problem, dass sich weitere Substituenten am Pyridinteil des Chinolins nicht im selben Schritt einfügen lassen.

Diese Lücke kann über mehrere Wege geschlossen werden. Einen Pfad, ausgehend von geeigneten Alkinonen, stellt die *Hayashi-Reaktion* dar. Hierbei kommt es im ersten Schritt zu einer rhodiumkatalysierten Hydroarylierung mit einer Boronsäure, was zu einem Chalkonintermediat führt, welches bereits bei der vorangegangenen Reaktion eine Schlüsselrolle spielte. Die anschließende Zyklisierung zum Chinolin lässt sich nun nicht mehr aufhalten. Mit dieser Sequenz hat man nun eine Methodik zur Hand, die es erlaubt, über Boronsäuren Kohlenstoffsubstituenten an 4-Position einzuführen (Schema 77).²⁸²



Schema 77: Rhodiumkatalysierte 1,4-Addition einer Boronsäure an ein Alkinon.

Sollen in 4-Position jedoch andere Substituenten, wie etwa Heteroatome, eingeführt werden, so stoßen auch die bisher genannten Reaktionen an ihre Grenzen. 4-Aminochinolone sind hierbei von besonderem Interesse, da sie oft eine hohe biologische Aktivität aufweisen (Abb. 76).

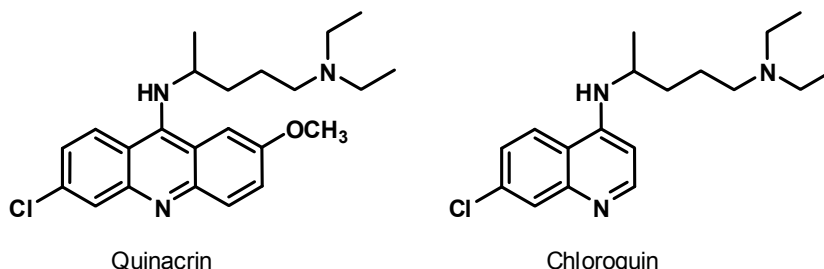
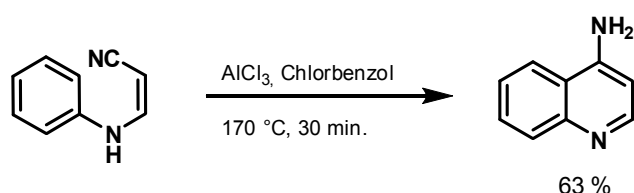


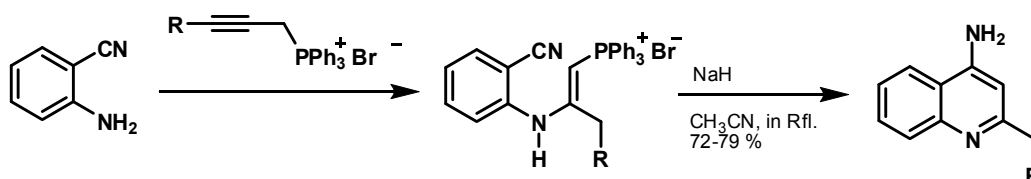
Abb. 76: Biologisch aktive 4-Aminochinolone.

Die meisten Synthesewege für 4-Aminochinolone beruhen auf der Aminolyse von 4-Chlorchinolinen. Neben der Aminolyse ist die Synthese von 4-Aminochinolin durch intramolekulare Zyklisierung möglich. 4-Amino-3-phenylchinoline wurden schon von *Lamant* durch intramolekulare *Friedel-Crafts-Reaktion* aus substituierten 2-Arylamino-1-arylacetylnitrilen in Gegenwart von AlCl_3 hergestellt (Schema 78).²⁸³



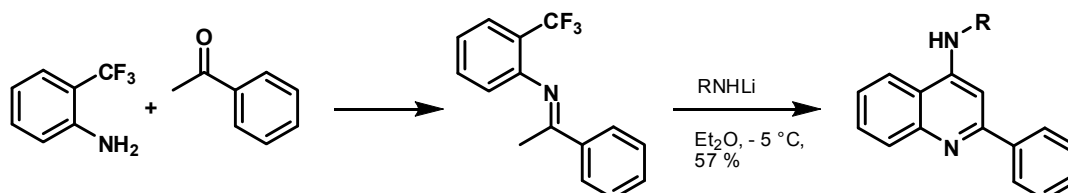
Schema 78: Synthese von 4-Aminochinolin durch Friedel-Crafts-Reaktion.

Das aus *ortho*-Aminobenzonitril und Propargylphosphoniumbromid erhaltliche Enamin zyklisiert in Gegenwart von Natriumhydrid zum 4-Aminochinolinderivat in guten Ausbeuten (Schema 79).²⁸⁴



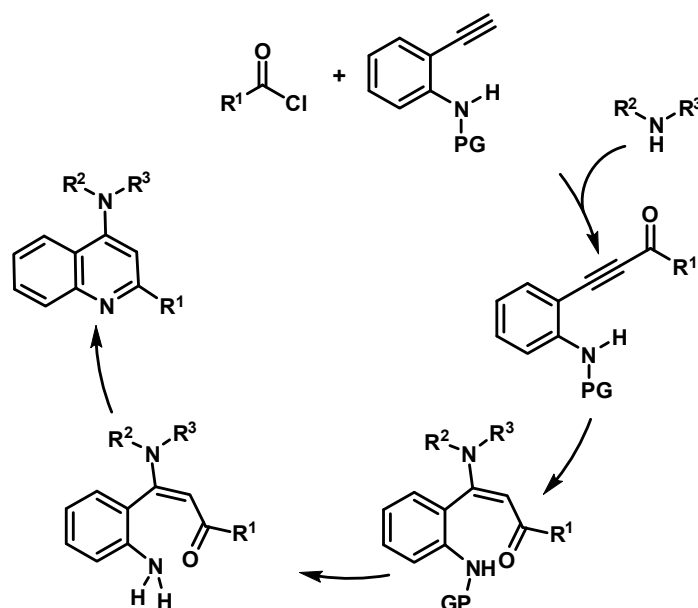
Schema 79: Synthese von 4-Aminochinolinderivaten ausgehend von einem Enamin.

ortho-Trifluormethylanilin welches *ortho*-Aminobenzonitril ersetzt, wurde in einer neuen von *Strekowski* und Mitarbeiter entwickelten Syntheseroute verwendet. Bei dieser wird das aus *ortho*-Trifluormethylanilin erhaltliche Ketimin in Gegenwart einer starken Base zyklisiert (Schema 80).²⁸⁵



Schema 80: 4-Aminochinolinderivate ausgehend von *ortho*-Trifluormethylanilin.

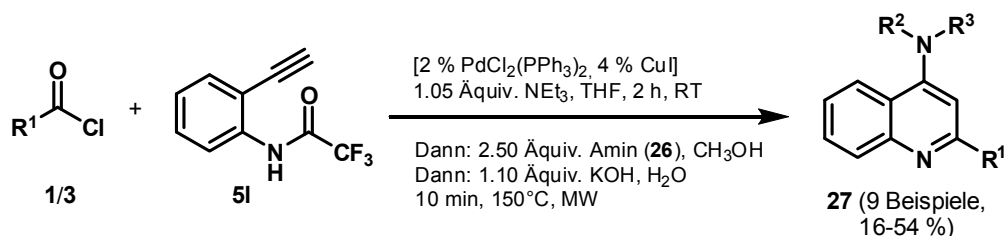
4-Aminochinolone können auch basierend auf einem Alkinon **6** als Syntheseintermediat dargestellt werden. Ausgehend von einem Säurechlorid **1** und einem terminalen Alkin **5**, kommt es zur Bildung des Alkinons **6**, welches in einer nachfolgenden *Michael*-Addition von einem sekundären Amin angegriffen wird. Nach Entschützen des Anilins kommt es unweigerlich zur Zyklisierung und damit zur Bildung des 4-Aminochinolins **27** (Schema 81). In einer Reaktion wird somit neben dem Substituenten an 2 auch ein Substituent an 4-Position eingeführt.



Schema 81: 4CR-Chinolinsynthese.

3.7.2 Synthese der 4-Aminochinoline (27)

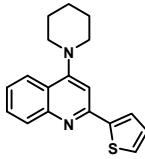
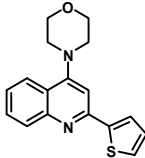
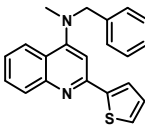
Aufgrund der Unverträglichkeit eines Anilins mit einem Säurechlorid musste das für die Sequenz benötigte Acetylen am Stickstoffatom geschützt werden. Neben der Trifluoracetylgruppe wurden zudem die Boc-Gruppe und die Acetylgruppe als Schutzfunktionalität getestet. Die Boc-Gruppe erwies sich im Sinne einer Schutzfunktionalität als ungeeignet, da sie sowohl durch die Zugabe von Säuren wie *para*-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure als auch von Basen wie DBU nicht abgespalten werden konnte. Bei Verwendung der Acetylgruppe konnte das gewünschte Produkt aufgrund vieler Nebenprodukte nicht isoliert werden. Die Trifluoracetylfunktion zeigte als Schutzgruppe die besten Ergebnisse. Nach der Reaktion zum Alkinon **6** wurde daher das Amin **26** zugegeben. Nach erfolgter *Michael*-Addition wurde die Schutzgruppe durch Zugabe von Kaliumhydroxid entfernt und es kam unter Bestrahlung mit Mikrowellen zur Bildung der gewünschten Chinoline **27** (Schema 82).



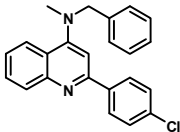
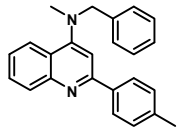
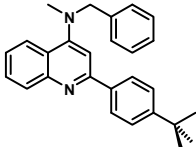
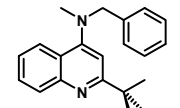
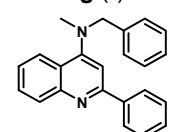
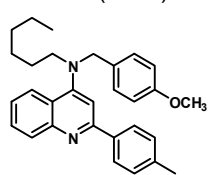
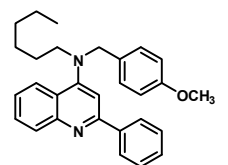
Schema 82: Synthesesequenz zur Darstellung der 4-Aminochinoline **27**.

In Tab. 28 sind die einzelnen Ansätze mit ihren Startmaterialien und Ausbeuten aufgeführt.

Tab. 28: 4-Aminochinoline **27** mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1/3	Alkin 5	Amin 26	4-Aminochinolin 27
1	1v: $\text{R}^1 = 2\text{-Thienyl}$	5I: $\text{R}^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26a: $\text{R}^2, \text{R}^3 = N\text{-Piperidyl}$	 27a (34 %)
2	1v: $\text{R}^1 = 2\text{-Thienyl}$	5I: $\text{R}^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26b: $\text{R}^2, \text{R}^3 = N\text{-Morpholinyl}$	 27b (30 %)
3	1v: $\text{R}^1 = 2\text{-Thienyl}$	5I: $\text{R}^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26c: $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ $\text{R}^3 = \text{Bz}$	 27c (34 %)

Fortsetzung der Tab. 28: 4-Aminochinoline **27 mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.**

Eintrag	Säurechlorid 1/3	Alkin 5	Amin 26	4-Aminochinolin 27
4	1r: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5l: $R^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26c: $R^2 = \text{CH}_3$ $R^3 = \text{Bz}$	 27d (25 %)
5	1c: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	5l: $R^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26c: $R^2 = \text{CH}_3$ $R^3 = \text{Bz}$	 27e (54 %)
6	1e: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$	5l: $R^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26c: $R^2 = \text{CH}_3$ $R^3 = \text{Bz}$	 27f (20 %)
7	3b: $R^1 = \text{'Butyl}$	5l: $R^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26c: $R^2 = \text{CH}_3$ $R^3 = \text{Bz}$	 27g (-)^a
8	1a: $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$	5l: $R^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26c: $R^2 = \text{CH}_3$ $R^3 = \text{Bz}$	 27h (51 %)
9	1c: $R^1 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	5l: $R^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26d: $R^2 = \textit{n}\text{Hexyl}$ $R^3 = \text{PMB}$	 27i (16 %)
10	1a: $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$	5l: $R^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NHCOCF}_3$	26d: $R^2 = \textit{n}\text{Hexyl}$ $R^3 = \text{PMB}$	 27j (24 %)

^a Die Verbindung konnte nicht analysenrein dargestellt werden.

Die Ausbeuten einiger Verbindungen sind nicht zufrieden stellend. Die Synthese wurde jedoch als Ein-Topf-Reaktion mit vier nacheinander abfolgenden Einzelschritten durchgeführt. Die Ausbeute pro Schritt ist wie im Falle von **27a** mit ~76 % relativ gut. Hauptnebenprodukt der Reaktion ist die Bildung des Amids, welches sich aus der Säurechlorid- und der Aminkomponente zusammensetzt. Die Ausbeute dieser Verbindung wurde nicht bestimmt, da die Isolierung des Nebenprodukts nicht erfolgte.

Ein möglicher Grund für die schlechten Ausbeuten könnte sein, dass die *Sonogashira*-Kupplung mit dem Alkin **5l** nur in schlechten Ausbeuten abläuft und daher bei Zugabe des Amins noch unumgesetztes Säurechlorid **1/3** in der Reaktionslösung vorhanden ist, was daraufhin zur Bildung der beobachteten Amide führt. Die Bildung des Amids ist durch EI-Massenspektren abgesichert. Die synthetisierten Chinolinderivate **27** wurden durch ^1H -, ^{13}C -NMR-, IR- und UV/Vis-Spektroskopie sowie EI-Massenspektrometrie und Elementaranalysen charakterisiert.

3.7.3 Struktur und Eigenschaften der 4-Aminochinoline (27)

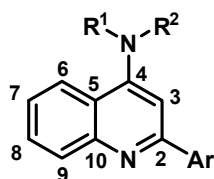


Abb. 77: Lokantensatz der 4-Aminochinoline **27**.

In den ^1H -NMR-Spektren sind die Signale der Protonen des Chinolingrundgerüsts im typischen Bereich von δ 6.5 bis 8.5 zu sehen.¹⁸⁵ Dabei ist das Signal des Protons **H**₃ als Singulett bei $\delta \sim 7.2$ zu finden, wie zum Beispiel im Falle der Verbindung **27f** bei δ 7.24. Aufgrund überlagernder Muster sind einige der Resonanzen nur als Multiplett in einem Bereich von δ 7.20 bis 7.46 auszumachen. Die Resonanzen der Protonen **H**₇ und **H**₈ sind als Dublett von einem Triplet bei δ 7.3 bzw. 7.7, diejenigen der Kerne **H**₉ und **H**₆ als Dubletts bei Verschiebungswerten von δ 7.9 bzw. 8.2 angesiedelt. Einige der Signale der Protonen **H**₇ sind wegen überlagernder Kopplungsmuster als Multiplettsignale in einem Bereich von δ 7.30 bis 7.50 zu sehen (Abb. 78, Tab. 29).

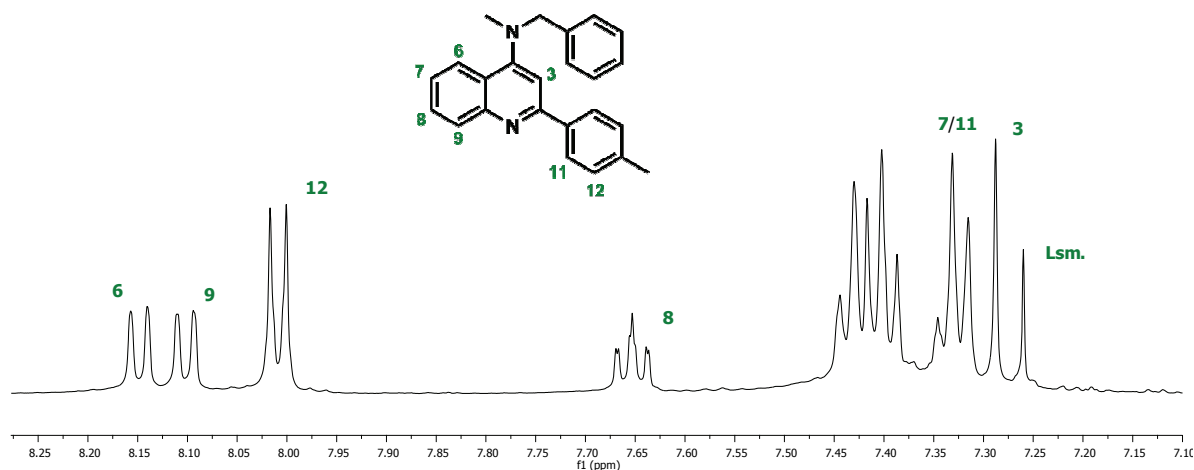


Abb. 78: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **27e**. Erkennbar sind die Protonenresonanzen des Chinolingrundgerüsts und die Resonanzen der aromatischen Protonen der anderen Reste. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 500 MHz.

Tab. 29: Übersicht zu ^1H -NMR-Verschiebungswerten und Kopplungskonstanten ausgewählter Protonen der 4-Aminochinoline **27**, aufgenommen in CDCl_3 , bei 500 MHz und 298 K.

Verbindung	H_3 [δ]	H_6 [δ]	H_7 [δ]	H_8 [δ]	H_9 [δ]
27a	7.39	8.03 / $^3J = 8.5$ Hz	7.39-7.43 (m)	7.61 / $^3J = 7.0$ Hz	7.95 / $^3J = 8.5$ Hz
27b	7.42	8.06 / $^3J = 8.5$ Hz	7.42-7.43 (m)	7.64 / $^3J = 6.5$ Hz	7.97 / $^3J = 8.0$ Hz
27c	7.31	8.05 / $^3J = 9.0$ Hz	7.31-7.46 (m)	7.62 / $^3J = 5.0$ Hz	7.69 / $^3J = 7.5$ Hz
27d	7.23	8.09 / $^3J = 8.7$ Hz	7.31-7.43 (m)	7.64 / $^3J = 7.0$ Hz	7.99 / $^3J = 7.6$ Hz
27e	7.24	8.09 / $^3J = 8.5$ Hz	7.37-7.45 (m)	7.64 / $^3J = 7.5$ Hz	7.99 / $^3J = 7.6$ Hz
27f	7.24	8.09 / $^3J = 8.0$ Hz	7.32 / $^3J = 7.0$ Hz	7.64 / $^3J = 7.5$ Hz	8.01 / $^3J = 8.5$ Hz
27h	7.29	8.15 / $^3J = 8.0$ Hz	7.51 / $^3J = 7.0$ Hz	7.66 / $^3J = 7.5$ Hz	8.09 / $^3J = 8.0$ Hz
27i	7.29	8.10-8.16 (m)	7.42 / $^3J = 7.5$ Hz	7.64 / $^3J = 7.5$ Hz	7.92 / $^3J = 8.0$ Hz
27j	7.26	8.02 / $^3J = 7.5$ Hz	7.50 / $^3J = 7.0$ Hz	7.66 / $^3J = 7.5$ Hz	8.02 / $^3J = 7.5$ Hz

Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen für das Chinolingrundgerüst die erwarteten Signale in einem Bereich zwischen δ 105.0 und 158.9. Dies entspricht dem charakteristischen Bereich für die Protonenresonanzen von Chinolinderivaten.¹⁸⁵ Die Kerne **C**₃ weisen Signale mit Verschiebungswerten von δ 105 bis 114 auf. Dies sind die Signale mit der geringsten Tieffeldverschiebung aller CH-Kohlenstoffatome. **C**₆-**C**₉ sind weitere CH-Kohlenstoffkerne mit großer Tieffeldverschiebung. Die Kerne **C**₂ und **C**₆ zeigen die größte Tieffeldverschiebung aller quartären Kohlenstoffatome (Tab. 30).

Tab. 30: Übersicht zu ^{13}C -NMR-Verschiebungswerten ausgewählter Kohlenstoffkerne der 4-Aminochinoline **27**, aufgenommen in CDCl_3 , bei 150 MHz und 298 K.

Verbindung	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
27a	152.7	105.2	158.6	122.9	129.3	124.7	129.7	123.7	149.4
27b	152.8	105.3	157.2	122.4	129.5	125.1	129.9	123.4	149.5
27c	152.4	105.0	157.6	122.4	129.4	124.7	129.9	123.7	149.6
27d	156.5	106.0	157.8	122.3	129.4	125.0	130.0	123.7	149.8
27e	157.6	106.6	157.9	122.3	129.4	124.7	130.3	123.6	149.9
27f	157.5	106.8	158.0	122.2	129.1	124.7	130.3	123.6	149.5
27h	157.7	106.8	157.9	122.3	129.2	124.6	130.3	123.6	149.5
27i	156.5	114.3	158.9	128.6	129.1	124.7	129.7	123.8	139.3
27j	157.7	108.8	158.9	121.7	129.5	125.0	129.5	123.8	148.8

Andere quartäre Kohlenstoffatome, **C**₅ und **C**₁₀, treten bei $\delta \sim 122$ bzw. $\delta \sim 149$ im Spektrum auf. Die Zuordnung erfolgte über 135-DEPT-Spektren sowie Inkrementrechnung (Tab. 30).

Die EI-Massenspektren zeigen ähnliche Zerfallsmuster. Die Zerfallswege eines Chinolins bei einem Massenexperiment lassen sich anhand der Verbindung **27a** gut veranschaulichen. Die Abspaltung des aromatischen Substituenten führt zum 4-Aminochinolin kation ($m/z = 211$). Durch weiteren Verlust des NR^1R^2 -Fragment bildet sich das Chinolin kation ($m/z = 127$) - oder

NR¹R² spaltet sich zuerst unter Bildung des 2-substituierten Chinolinkations ab. Anschließend bildet sich das Chinolinkation durch Verlust des Aromaten. Die relativen Intensitäten der einzelnen Signale sind jedoch gering. Die Elementaranalyse ergab, dass die dargestellten Chinoline zumeist mit einem Lösemittelmolekül oder einem Molekül Wasser kokristallisieren, welches sich auch nach längerem Trocknen an unter Hochvakuum nicht entfernen ließ.

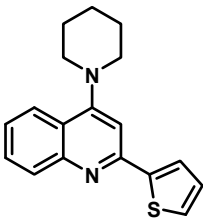
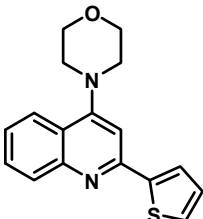
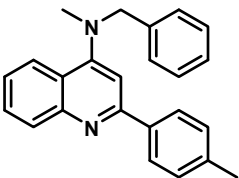
Die Absorptionsspektren der 4-Aminochinoline **27** zeigen in der Regel drei Absorptionsmaxima bei ~330, ~300 sowie ~270 nm. Die molaren Extinktionskoeffizienten reichen von 15000 bis 80000 Lmol⁻¹cm⁻¹. Unter Standardbedingungen sind alle dargestellten Verbindungen quasi nicht fluoreszent.

3.7.4 Theoretische Betrachtungen der 4-Aminochinoline (27)

Um die Daten der Absorptionsspektren zu vergleichen, wurden einige Berechnungen für die Verbindungen **27a**, **27b** und **27e** angestellt. Die Rechnungen wurde zum einen auf semiempirischem Niveau (ZINDO CI²²⁷ nach PM3 Geometrieoptimierung) durchgeführt. Zum anderen wurden quantenmechanische DFT-Rechnungen erstellt ([B3LYP/3-21+**]-Funktional²²⁶ zur Geometrieoptimierung).

Die ZINDO-CI-Methode hat einen klaren Vorteil. Die 4-Aminochinoline **27** weisen in der Regel ein Absorptionsspektrum mit drei Maxima auf. Diese werden durch das semiempirische Verfahren reproduziert. Bei den quantenchemischen Berechnungen ergibt sich nur ein Absorptionsmaximum, welches dem mittleren Maximum des Experiments entspricht (Tab. 31).

Tab. 31: Vergleich der experimentell gewonnenen (aufgenommen in CH₂Cl₂ bei $c = 10^{-4}$ M und 293 K) und der berechneten ([B3LYP/3-21+**]-Funktional und ZINDO CI) $\lambda_{\max}$ ausgewählter Chinoline **27**.

Verbindung	Struktur	ZINDO CI $\lambda_{\max, \text{ber.}} [\text{nm}]^b$	DFT $\lambda_{\max, \text{ber.}} [\text{nm}]^a$	Experiment $\lambda_{\max, \text{exp.}} [\text{nm}]$
27a		275 303 334	308	271 302 333
27b		274 303 335	308	271 298 333
27e		256 334	294	267 325

Vergleicht man Werte der Maxima, liegen die experimentell gefundenen und die berechneten Werte nach ZINDO sehr nahe beieinander. Das Ergebnis der B3LYP-Rechnung ist dagegen weit entfernt vom tatsächlichen Wert. Aus diesem Grund wurde die mittels der PM3-Methode berechnet Grenzorbitale von Chinolin **27e** in Abb. 79 gezeigt. Im System **27e** kommt es nur innerhalb der 2-Toluolchinolin-Einheit zu einem Ladungstransfer, wohingegen der 4-Amino-Substituent eine orthogonale Konformation ohne Orbitalüberlappung einnimmt (Abb. 79).

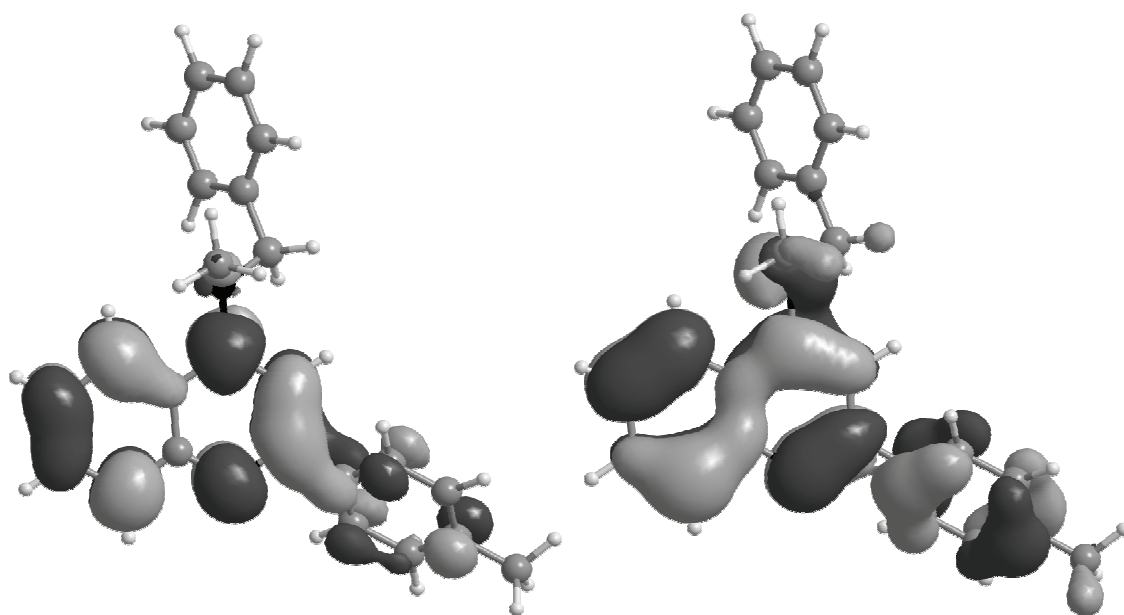


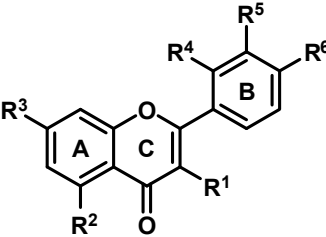
Abb. 79: PM3-berechnete Grenzorbitale von Chinolin 27e, LUMO (links), HOMO (rechts).

3.8 Kupplungs-Additions-Zyklosubstitutions-Sequenzen (CASNAR) zur Darstellung diverser Heterozyklenklassen

3.8.1 Literaturübersicht Thiochromenone

Thiochromenone stehen in enger Verwandtschaft zur Stoffklasse der Flavone. Flavone sind gelbe Pflanzenfarbstoffe mit antioxidativen Eigenschaften. Es sind etwa 300 natürlich vorkommende Flavone bekannt. Die meisten Flavone kommen als wasserlösliche Glykoside vor, z.B. Apigenin, Quercitrin, Morin, Luteolin, Kaempferol oder Chrysin (Tab. 32).

Tab. 32: Einige ausgewählte Flavone und ihre Struktur.

Name	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
Flavonol		OH	H	H	H	H	H
Chrysin		H	OH	OH	H	H	H
Galangin		OH	OH	OH	H	H	H
Apigenin		H	OH	OH	H	H	OH
Fisetin		OH	H	OH	H	OH	OH
Luteolin		H	OH	OH	H	OH	OH
Kaempferol		OH	OH	OH	H	H	OH
Quercetin		OH	OH	OH	H	OH	OH
Morin		OH	OH	OH	OH	H	OH

Sie treten vielfach als Copigmente der Anthocyane auf. Das Zusammenspiel beider Farbstofftypen erklärt das gleichzeitige Auftreten von Gelb und Rot in verschiedenen Blüten. Des Weiteren finden sie Verwendung in der pharmazeutischen Medizin.²⁸⁶

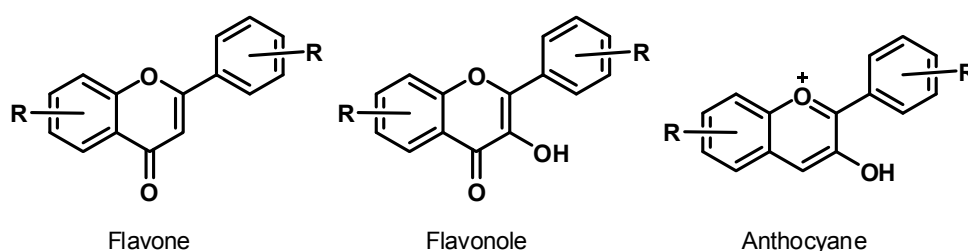
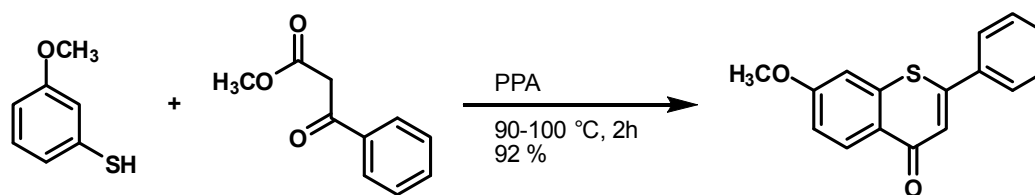


Abb. 80: Von Chroman abgeleitete Naturstoffklassen.

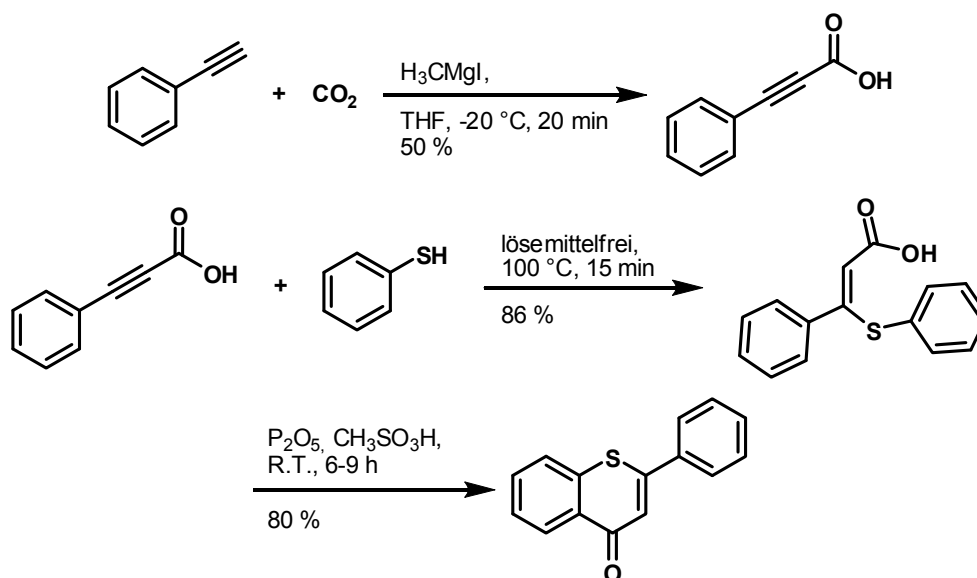
Aus diesem Grund ist es von großem Interesse, die Schwefelanaloga dieser Verbindungen zu synthetisieren. Aber nicht nur aufgrund ihrer strukturellen Verwandtschaft mit den Flavonen ist die Stoffklasse der Thiochromenone von Bedeutung. Es ist bekannt, dass diese Substanzen antimikrobielle und antifungale²⁸⁷, antibakterielle,²⁸⁷ antibiotische²⁸⁸ sowie antitumor²⁸⁹ Aktivität aufweisen. Zudem werden sie in der Anti-Malaria-Therapie eingesetzt.²⁹⁰ Einige Vertreter sind reversible Inhibitoren der humanen Cytomegalovirusprotease.²⁹¹ Naturstoffe, die einen Thiochromenongrundkörper aufweisen sind bisher jedoch noch nicht bekannt.

In der Regel werden Thiochromenone über Kondensationsreaktionen von β -Ketoester mit Thiophenolen unter Polyphosphorsäurekatalyse hergestellt. Die gewünschten Thiochromenone können somit in exzellenten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 83).²⁹²



Schema 83: Synthese mittels β -Ketoester.

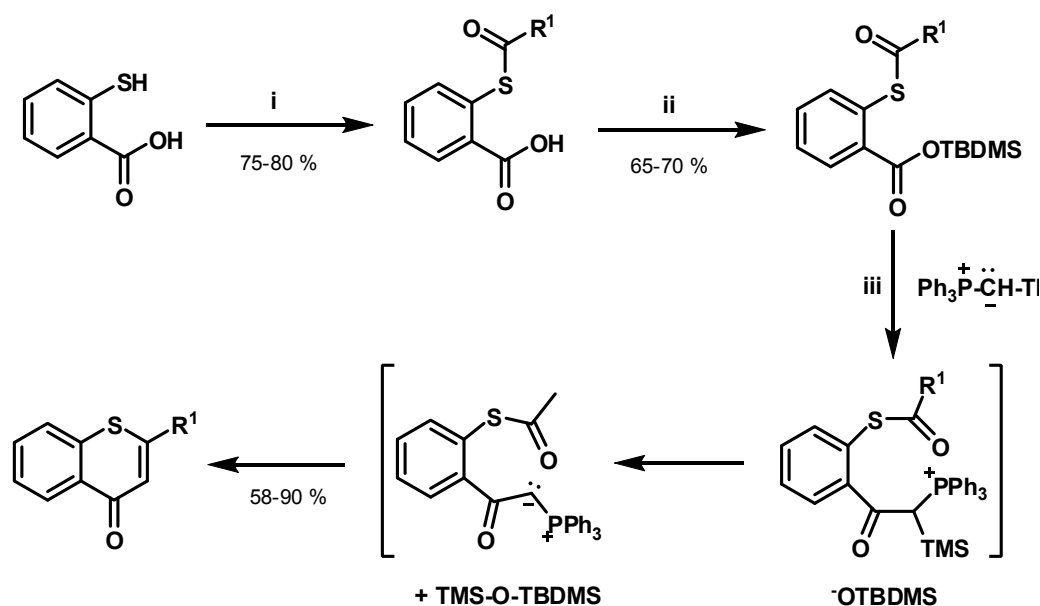
Auch die Zyklisierung β -substituierter Zimtsäurederivate, die aus der Reaktion von Thiophenolen mit den entsprechenden Propinolaten gewonnen werden, führt zur Bildung der Thiochromenone.^{290,293} Unkatalysiert befolgt die Reaktion des Thiophenols mit der Propinsäure wahrscheinlich einen radikalischen Reaktionsmechanismus. Anschließende *Friedel-Crafts*-Acylierung liefert den Heterozyklus in guten Ausbeuten (Schema 84).



Schema 84: Additions-Acylierungs-Sequenz.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Kondensation und anschließende säurevermittelte Zyklisierung lithierter Intermediate, die sich von Acetoacetaniliden,²⁹⁴ $\text{C}(\alpha)$,*N*-Benzoylhydrazonen oder $\text{C}(\alpha)$,*N*-Carboalkoxyhydrazonen²⁹⁵ ableiten, mit Methylthiosalicylaten dar.

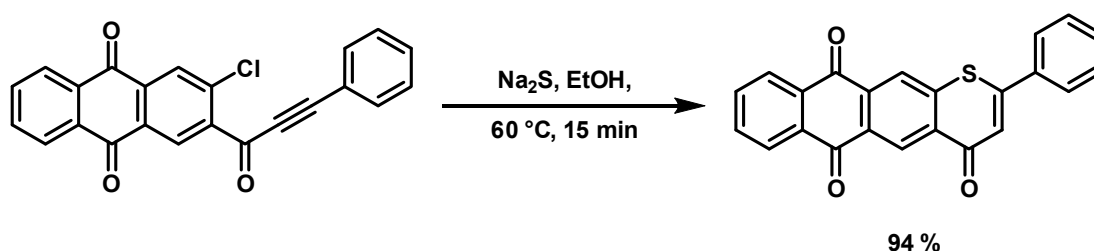
Auch Varianten, die eine intramolekulare *Wittig*-Reaktion²⁹⁶ beinhalten sind literaturbekannt. Die Syntheseroute beginnt mit Thiosalicylsäure. Diese wurde durch die Reaktion mit einem Säurechlorid in das entsprechende *S*-Aroylderivat überführt. Die Umsetzung mit TBDMSCl in Gegenwart von Imidazol bildete den Silylester in guten Ausbeuten. Das anschließende Erwärmen mit Trimethylsilylmethyltriphenylphosphoran in THF lieferte die gewünschten in 2-Position substituierten Thiochromenone in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 85).



Schema 85: Reaktionsschema und Bedingungen der 4H-Thiochromenonsynthese über die Wittig-Route: i) ROCl oder $(\text{RCO})_2\text{O}$, aq. KOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 30 min; ii) TBDMSCl , Imidazol, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 7-8 h; iii) THF , Rfl. , 16-38 h.

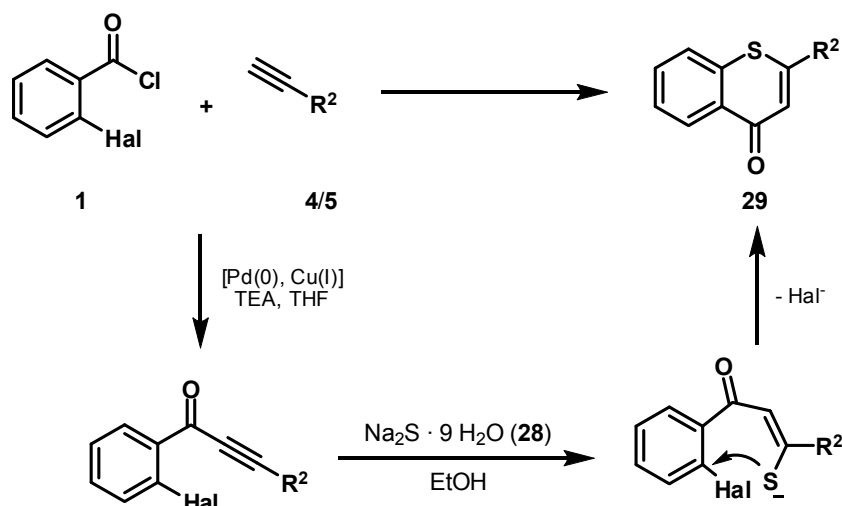
Nachteilig an den genannten Synthesemethoden ist, dass harsche Reaktionsbedingungen benötigt werden, schlechte Substituententoleranz vorliegt oder nur geringe Ausbeuten erzielt werden. Auch sind durch die genannten Methoden zum Teil bestimmte Substitutionsmuster nicht zugänglich. Besonders methoxysubstituierte Verbindungen sind hier zu nennen.²⁹⁷ Ein weiteres Problem der oben genannten Synthesewege ist, dass die benötigten Edukte zum Teil sehr aufwändig herzustellen sind. Aus diesem Grund ist es von großem Interesse, eine zielgerichtete, kurze und gleichzeitig elegante Synthese dieser Verbindungsklasse zu entwickeln.

Eine viel versprechende Möglichkeit, diese Vorteile in einer Synthese zu vereinen bietet das Einbeziehen eines Alkinons als Syntheseintermediat. So ermöglicht die Verwendung *ortho*-halogentragender Säurechloride die Bildung von Alkinonen, welche nach *Michael*-Addition eines Sulfidions die entsprechenden Enone ergeben. Anschließend erfolgt die nukleophile aromatische Substitution des Halogens durch das zuvor in das Molekül eingeführte Schwefelatom. Nur zwei Beiträge desselben Autorenteam (mit identischen Inhalten) zu einer verwandten Verbindungsklasse sind für diese Reaktionsführung bekannt (Schema 86).²⁹⁸



Schema 86: Einziges literaturbekanntes Beispiel einer Thiochromenonsynthese nach einer Additions-Substitutions-Sequenz.

Es lag damit auf der Hand, über eine analoge Reaktion das Thiochromenonsystem direkt aufzubauen. Die Bildung des Thiochromenons erfolgt somit im Sinne einer bisher in der Literatur nicht beschriebenen Kupplungs-Additions-Substitutions-Sequenz (CASNAR), welche im Sinne einer Ein-Topf-Reaktion durchgeführt wurde (Schema 87).



Schema 87: Kupplungs-Additions-Substitutions-Sequenz (CASNAR) zur Synthese substituierter Thiochromenone.

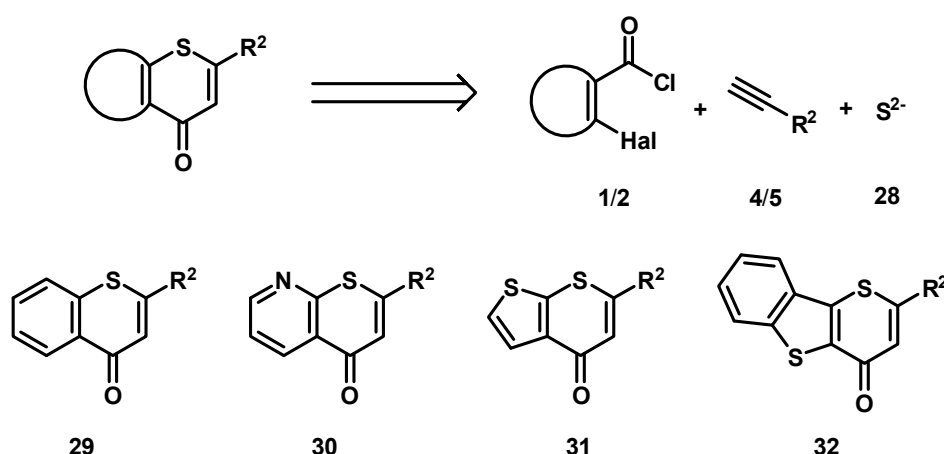
Vergleicht man nun die vorgestellten Syntheserouten, so erkennt man eindeutig, dass die CASNAR-Variante enorme Vorteile bietet. Vergleicht man zudem die Gesamtausbeuten, so ist auch hier ersichtlich, dass die CASNAR-Sequenz Vorteile bietet. Einzig die Variante, die sich eines β -Ketoesters bedient, liefert vergleichbare Ausbeuten. Allerdings muss hierzu gesagt werden, dass die allermeisten Derivate kommerziell nicht erhältlich sind. Somit sind in der Regel noch gesonderte Startmaterialsynthesen erforderlich (Tab. 33).

Tab. 33: Vergleich verschiedener Syntheserouten zur Darstellung des Thiochromenons **29b**, ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien.

Syntheseroute	Stufen	Zeitbedarf	Ausbeute
Wittig-Variante	3	~ 3 d	44 %
Propinolat-Route ²⁹⁹	3	~ 4 d	34 %
PPA-Variante ³⁰⁰	2	~ 6 h	71 %
CASNAR-Variante	1	~ 2 h	73 %

Legt man das für die Thiochromenonsynthese entwickelte Reaktionsschema zu Grunde, so liegt es nahe, die Synthese anderer Heterozyklenklassen auf dem Weg der kombinatorischen Chemie zu beschreiten.

Geht man beispielsweise von 2-Chlorpyridin-3-carbonylchlorid **2e** aus so lassen sich in einfacher Weise 4*H*-Thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-one **30** darstellen. Verwendet man 2-Chlorthiophen-3-carbonylchlorid **2c** als Säurechloridkomponente, so erschließt sich in einfacher Weise der Weg zu 4*H*-Thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-onen **31**. Kommt das Säurechlorid **2d** zum Einsatz bilden sich 7*H*-Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]thiopyran-7-one **32** (Schema 88).



Schema 88: Modularer Aufbau einer Heterozyklenfamilie mit Hilfe der kombinatorischen Chemie.

Die Stoffklassen **30**, **31** und **32** wurde bisher nicht intensiv untersucht. Im Falle der 4*H*-Thiopyranopyridin-4-one **30** sind zwei Literaturstellen bekannt.³⁰¹ Betrachtet man die 4*H*-Thienothiopyran-4-one **31** so sind für das dargestellte Substitutionsmuster ($\text{R}^2 = \text{Alkyl}$ oder Aryl) keinerlei Einträge in den gängigen Literaturrechercheprogrammen zu finden. Handelt es sich bei dem Rest R^2 jedoch um einen Schwefelsubstituenten so werden diese Verbindungen unter anderem als hochpotente Antibiotika eingesetzt.³⁰² Auch der Grundkörper der 7*H*-Benzothienothiopyran-7-one **32** ergibt bei Literaturrecherchen nur wenige Treffer.³⁰³

3.8.2 Synthese der Thiochromenone (29)

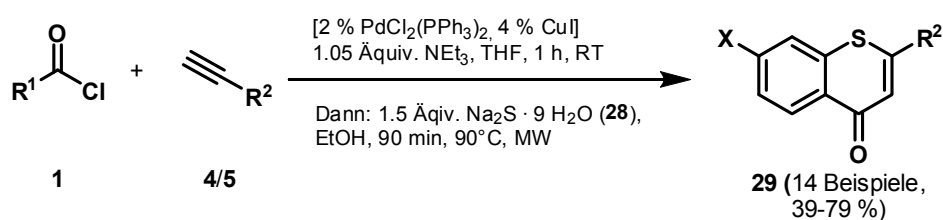
Theoretische Betrachtungen legen nahe, als Halogenkomponente Fluor zu verwenden, da dieses am leichtesten in einer nukleophilen aromatischen Substitution ersetzt werden sollte. Die Syntheseoptimierungen wurden daher mit *ortho*-Fluorbenzoylchlorid **1n** durchgeführt. Wie sich herausstellte, verläuft die Kreuzkupplungsreaktion besser, wenn das Reaktionsgemisch nicht mittels Mikrowellenstrahlung erhitzt wird. Der Zweite Schritt der nukleophilen Substitution wird allerdings durch dielektrisches Heizen beschleunigt. Es erwies sich von Vorteil, die Säurechloridkomponente im Überschuss zu verwenden. Hierdurch konnte die Ausbeute noch einmal gesteigert werden (Tab. 34).

Tab. 34: Optimierungsschritte zur Formulierung einer Allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiochromenone **29** anhand von Verbindung **29b**.

Eintrag	Säurechlorid [Äquiv.]	Alkin [Äquiv.]	Na ₂ S · 9 H ₂ O [Äquiv.]	Kupplung [°C, min]	Addition [°C, min]	Ausbeute [%]
1	1.00 1n	1.00 5a	1.10	R.T., 60	90, 120 ^a	52
2	1.00 1n	1.00 5a	1.10	90, 10, MW	60, 20 MW	34
3	1.00 1n	1.00 5a	1.10	90, 10, MW	90, 20 MW	48
4	1.00 1n	1.00 5a	1.10	90, 10, MW	120, 20 MW	41
5	1.00 1n	1.00 5a	1.10	R.T., 60	90, 20 MW	53
6	1.00 1n	1.00 5a	1.10	R.T., 60	90, 90 MW	58
7	1.00 1n	1.00 5a	1.50	R.T., 60	90, 90 MW	59
8	1.00 1n	1.25 5a	1.50	R.T., 60	90, 90 MW	61
9	1.25 1n	1.00 5a	1.50	R.T., 60	90, 90 MW	73
10	1.25 1o	1.00 5a	1.50	R.T., 60	90, 90 MW	40

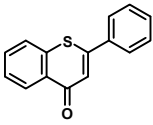
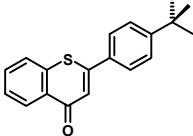
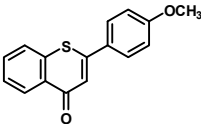
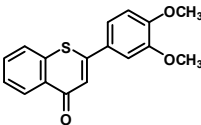
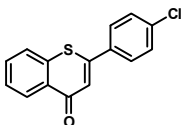
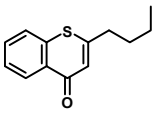
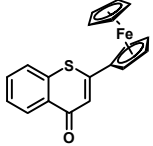
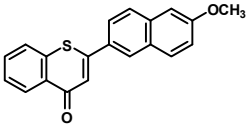
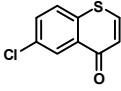
^a Kontrollexperiment im Ölbad.

Verwendet man das 2-Chlorbenzoylchlorid **1o** so verringert sich die Ausbeute auf etwa die Hälfte (Eintrag 10). Die Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiochromenone ergibt sich folglich aus Eintrag 9. Nach Bildung des Alkinons **6** werden 1.5 Äquiv. Natriumsulfid Nonahydrat und Ethanol zugegeben und die Reaktionslösung 90 min lang bei 90 °C im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht. Anschließende säulenchromatographische Trennung liefert die gewünschten Heterozyklen in guten bis sehr guten Ausbeuten zumeist in Form hellgelber Feststoffe (Schema 89, Tab. 35).

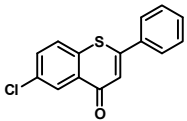
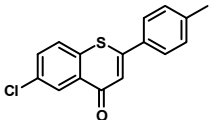
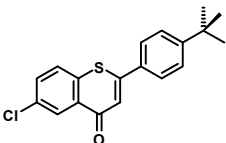
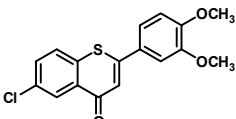
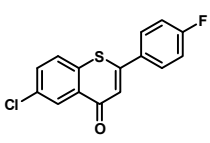
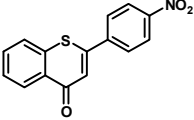
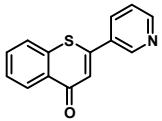
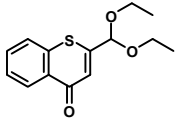
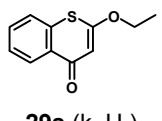
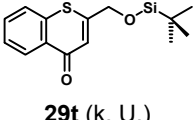


Schema 89: Synthesesequenz zur Darstellung der Thiochromenone **29**.

Tab. 35: Thiochromenone **29** mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 4/5	Natriumsulfid 28	Thiochromenon 29
1	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	4a: $R^2 = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$	28	 29a (39 %)
2	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	28	 29b (63 %)
3	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	5c: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$	28	 29c (76 %)
4	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	5h: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	28	 29d (77 %)
5	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	5m: $R^2 = 3,4\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	28	 29e (73 %)
6	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	5j: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	28	 29f (52)
7	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	4c: $R^2 = {}^n\text{Butyl}$	28	 29g (59 %)
8		5u: $R^2 = \text{Ferrocenyl}$		 29h (63 %)
9	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$		28	 29i (51 %)
10	1s: $R^1 = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	4a: $R^2 = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$	28	 29j (35 %)

Fortsetzung der Tab. 35: Thiochromenone 29 mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 4/5	Natriumsulfid 28	Thiochromenon 29
11	1s: $R^1 = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	5a: $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	28	 29k (61 %)
12	1s: $R^1 = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	5b: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	28	 29l (48 %)
13	1s: $R^1 = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	5c: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$	28	 29m (66 %)
14	1s: $R^1 = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	5m: $R^2 = 3,4\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	28	 29n (59 %)
15	1s: $R^1 = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	5i: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	28	 29o (47 %)
16	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	5f: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	28	 29p (k. U.)
17	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	5r: $R^2 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	28	 29q (k. U.)
18	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	4i: $R^2 = \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	28	 29r (k. U.)
19	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	4h: $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$	28	 29s (k. U.)
20	1n: $R^1 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$	4l: $R^2 = \text{CH}_2\text{OTBDMS}$	28	 29t (k. U.)

3.8.3 Struktur und Eigenschaften der Thiochromenone (29)

Anhand des Substitutionsmusters der dargestellten Verbindungen ist zu erkennen, dass es eine Einschränkung hinsichtlich der elektronischen Natur des Substituenten R^2 gibt. So konnten elektronenarme aromatische Alkine in dieser Reaktionssequenz nicht adressiert werden. Heteroatomsubstituierte wie auch aliphatische Alkine können in die Reaktion eingebracht werden. Wiederum sind auch heterozyklische bzw. metallorganische Systeme einsetzbar.

Kennzeichnend für diese Verbindungsklasse ist in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren vor allem die Verschiebung der Methingruppe an 3-Position, die dem Schwefelatom benachbarten quartären Kohlenstoffkerne C_2 und C_6 sowie das Kohlenstoffatom C_4 der Carbonylgruppe am Grundgerüst selbst.

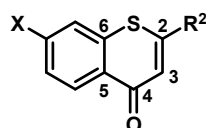


Abb. 81: Lokantensatz der Thiochromenone **29**.

Das Signal des Wasserstoffatoms H_3 wird als scharfes Singulett mit dem Integralwert für ein Proton im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet. Die Resonanzen weisen im Protonenspektrum, sehr ähnliche Verschiebungswerte auf. Typische Werte für diese Art von Kerne liegen zwischen 7.1 und 7.2 auf der δ -Skala. Abweichungen treten bei den Verbindungen **29a**, **29i** und **29g** auf. Der Substituent R^2 stellt in diesen Fällen keinen Phenylring dar und es kommt zu einer leichten Hochfeldverschiebung der Signale (Tab. 36). Da bei der Synthese von Verbindung **29a** Trimethylsilylacetylen **4a** als Alkinkomponente verwendet wurde, ergibt sich eine weitere Besonderheit. Während der 1,4-Addition des Sulfids geht die Silylgruppe verloren und im Produkt findet man als Rest R^2 ein Wasserstoffatom. H_2 und H_3 bilden hierdurch ein AB-System, was sich in einer Aufspaltung der beiden Signale in jeweils ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $^3J = 10.5 \text{ Hz}$ äußert (Abb. 82, Tab. 36).

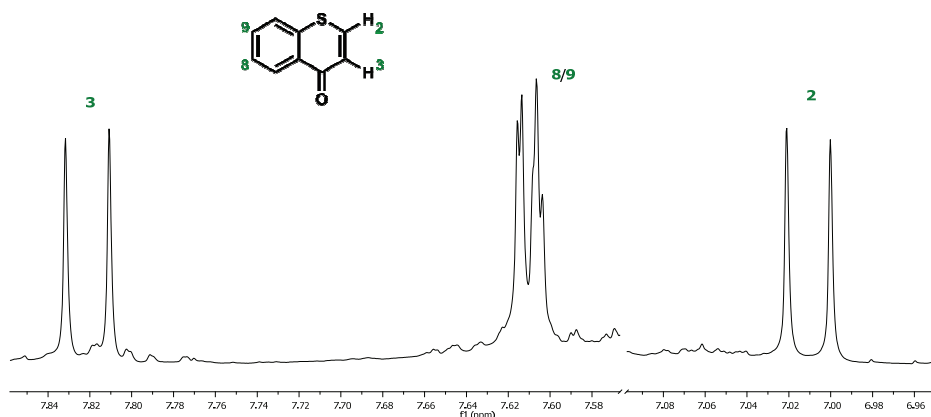


Abb. 82: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **29a**. Erkennbar sind die Protonenresonanzen des Thiochromenongerüsts. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 500 MHz.

Die quartären Kohlenstoffatome **C**₂ und **C**₆ der Thiochromenone **29** erfahren aufgrund der Schwefelsubstitution eine Tieffeldverschiebung in den ¹³C-NMR-Spektren. Mithilfe der 135-DEPT-Spektren lassen sie sich eindeutig zuordnen. Die Kohlenstoffkerne **C**₆ treten bei Verschiebungswerten um $\delta \sim 137.6$ in Resonanz. Trotz der sehr großen Bandbreite, die der Substituenten R² einnehmen kann, ist der Schwankungsbereich dieses Signals jedoch mit ± 0.2 ppm relativ gering. Die Atome **C**₂ treten bei Verschiebungswerten um $\delta \sim 152.0$ in Resonanz.

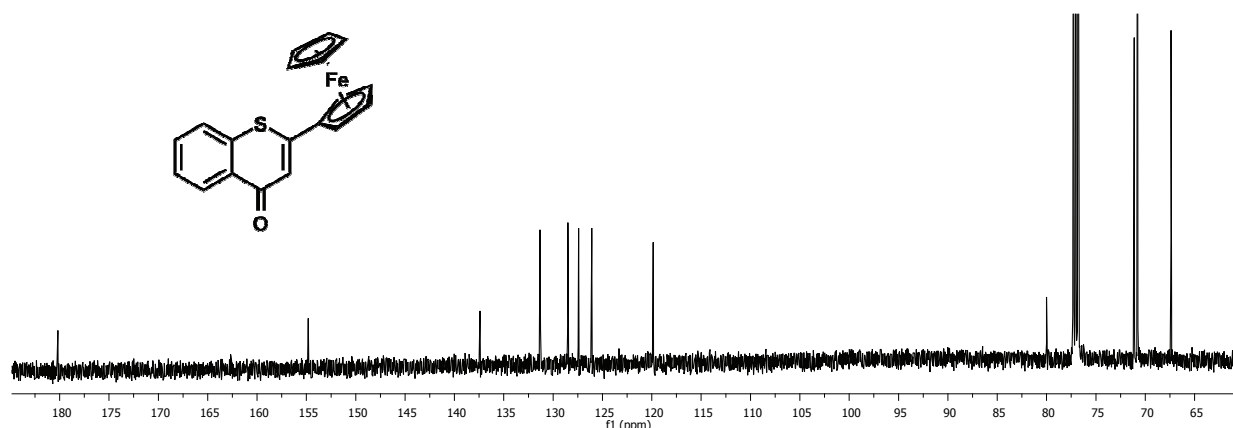


Abb. 83: ¹³C-NMR-Spektrum von **29h**. Aufgenommen in CDCl₃ bei 298 K und 125 MHz.

Eine Ausnahme stellen die chloresubstituierten Verbindungen **29j-o** dar. Auch innerhalb dieser Gruppe kommt es nur zu einer sehr geringen Schwankungsbreite für die Verschiebungswerte der Kohlenstoffatome **C**₆. Die Signale sind allerdings etwas weiter tieffeldverschoben und erscheinen um $\delta \sim 138.3$ in den ¹³C-NMR-Spektren. Die Signale mit der größten Tieffeldverschiebung werden durch die Kohlenstoffkerne **C**₄ der Carbonylgruppen hervorgerufen. Sie treten bei Werten um $\delta \sim 180.0$ in Resonanz (Tab. 36).

Tab. 36: NMR-Verschiebungswerte der Methinprotonen **H**₄ sowie der jeweiligen quartären Kohlenstoffkerne **C**₂, **C**₄ und **C**₆ ausgewählter Thiochromenone **29**. Aufgenommen in CDCl₃, bei 298 K und 500 MHz (¹H-NMR) bzw. 125 MHz (¹³C-NMR).

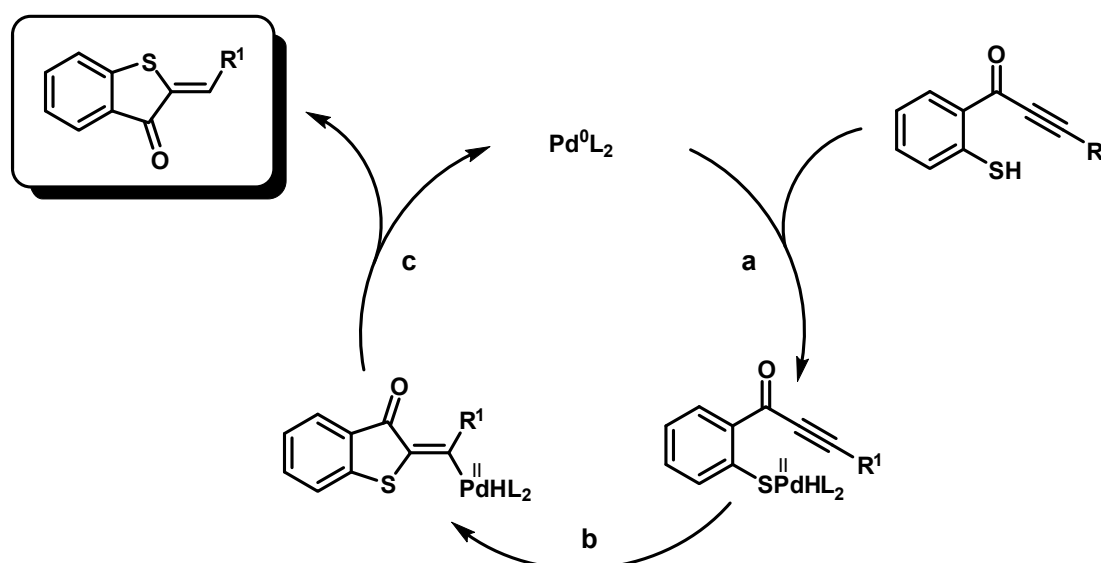
Thiochromenon	R ²	X	H ₄ [δ]	C ₂ [δ]	C ₄ [δ]	C ₆ [δ]
29a	H	H	7.01	137.8	179.7	137.5
29b	C ₆ H ₅	H	7.25	153.1	180.8	137.7
29c	4-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃	H	7.26	154.5	180.9	137.7
29d	4-C ₆ H ₄ OCH ₃	H	7.20	152.7	180.9	137.6
29e	3,4-C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	H	7.22	152.9	180.9	137.6
29f	4-C ₆ H ₄ Cl	H	7.21	151.6	180.7	137.3
29g	ⁿ Butyl	H	6.85	156.4	180.6	137.7
29h	Ferrocenyl	H	7.12	154.8	180.2	137.4
29i	6-Methoxynaphthyl	H	7.13	153.0	180.8	137.6
29j	H	Cl	6.99	138.8	178.9	138.2

Fortsetzung der Tab. 36: NMR-Verschiebungswerte der Methinprotonen H_4 sowie der jeweiligen quartären Kohlenstoffkerne C_2 , C_4 und C_6 ausgewählter Thiochromenone **29**. Aufgenommen in $CDCl_3$, bei 298 K und 500 MHz (1H -NMR) bzw. 125 MHz (^{13}C -NMR).

Thiochromenon	R^2	X	H_4 [δ]	C_2 [δ]	C_4 [δ]	C_6 [δ]
29k	C_6H_5	Cl	7.22	152.8	180.0	138.3
29l	$4-C_6H_4CH_3$	Cl	7.20	151.9	180.1	138.2
29m	$4-C_6H_4C(CH_3)_3$	Cl	7.23	152.8	180.0	138.2
29n	$3,4-C_6H_3(OCH_3)_2$	Cl	7.19	152.7	180.1	138.3
29o	$4-C_6H_4F$	Cl	7.16	151.5	179.9	138.5

Bezüglich der Signalsätze der Substituenten ergeben sich keine besonderen Auffälligkeiten. In der Regel handelt es sich bei R^2 entweder um aliphatische Ketten oder aromatische Reste, die in *para*-Position substituiert sind. Die zu erwartenden Signalmuster konnten in allen Fällen identifiziert werden. Die Synthese der Verbindungen **29** konnte zudem mittels EI-Massenspektrometrie, Absorptions-, Emissions- und IR-Spektroskopie sowie korrekter Elementaranalysen abgesichert werden.

Da in der Reaktionslösung ein Palladiumkatalysator zugegen ist, ist es auch denkbar, dass bei der Reaktion nicht die gesuchte Thiochromenonstruktur entsteht. Hierbei wird angenommen, dass das Sulfidion zuerst die S_{NAr} -Reaktion eingeht. Nach oxidativer Addition des Palladiumkomplexes in die SH-Bindung (**a**) führt eine 5-*exo-trig*-Zyklisierung zur entsprechenden Vinylpalladiumspezies (**b**). Reduktive Eliminierung bildet zum einen die aktive Katalysatorspezies zurück, zum anderen kommt es zur Bildung eines 2-Methylenbenzo[b]thiophen-3(2*H*)-ons (Schema 90).



Schema 90: Mechanismus zur Isomerenbildung.

Die Unterscheidung der zwei Strukturisomere ist nicht trivial. So resultiert aus beiden Strukturen in den entsprechenden Protonen-NMR-Spektren der gleiche Satz an Signalen.

Die ^{13}C -NMR-Spektren sollte hier jedoch mehr Auskunft geben können. Zum einen wurden Inkrementberechnungen angefertigt. Diese stützen die Thiochromenonstruktur. Um eine eindeutige Aussage treffen zu können wurden 2D-NMR-Spektren angefertigt. Betrachtet man im Falle der Thiochromenone **29** das Methinkohlenstoffatom neben der Carbonylgruppe, so steht es in einer 4J -Beziehung zu den *ortho*-Protonen der Phenylgruppe. Das Methinkohlenstoffatom des 2-Methylenbenzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-ons weist jedoch eine 3J -Beziehung zum selben Proton auf (Abb. 84).

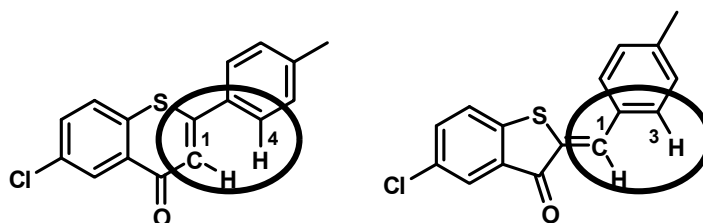


Abb. 84: Unterschiedliche Beziehungen der Methingruppe und der *ortho*-Phenylprotonen für die beiden möglichen Strukturisomere der Verbindung **29n**.

Da die CH-Gruppe anhand der gemessenen ^{13}C -DEPT-Spektren ihrem Signal in den ^{13}C -NMR-Spektren eindeutig zuzuordnen ist, wurden daraufhin CH-Korrelationsspektren angefertigt. Im Gegensatz zu einer Kopplung über drei Bindungen ist eine Kopplung über vier Bindungen dem Spektrum nicht mehr zu entnehmen. Findet sich daher keine Kreuzbeziehung dieser beiden Atome im CH-COSY, ist dies eine Bestätigung der Thiochromenonstruktur. Es zeigte sich in der Tat konnte im HMBC-Spektrum von **29n** eine solche Beziehung nicht gefunden werden. Somit handelt es sich in der Tat bei den synthetisierten Verbindungen **29** um Thiochromenone.

Das einzig interessante Signal in den IR-Spektren der Thiochromenone **29** stellt die Absorptionsbande der Carbonylschwingung dar. Diese ist bei $\sim 1620\text{ cm}^{-1}$ in den Spektren zu finden.

Ähnlich den Kernresonanzspektren weisen auch die Absorptionsspektren große Gemeinsamkeiten auf. So sind den Spektren drei Maxima zu entnehmen. Eine erste Absorptionsbande $\lambda_{\text{max,abs}}$ liegt bei $\sim 345\text{ nm}$ und ist auch für die gelbe Farbe der Thiochromenone **29** verantwortlich. Je nach Substitutionsmuster ist das nächste Maximum bei höherer Energie mehr oder weniger ausgeprägt ($\sim 305\text{ nm}$). Das Absorptionsmaximum $\lambda_{\text{max,abs}}$ höchster Intensität liegt bei $\sim 275\text{ nm}$. Dies entspricht dem typischen Wert für ein aromatisches System und ist daher dem Substituenten R^2 zuzuordnen.¹⁸⁵ Dies erklärt auch die größere Varianz dieser Maxima im Vergleich zu denen, die durch das Thiochromenonsystem hervorgerufen werden (Abb. 85).

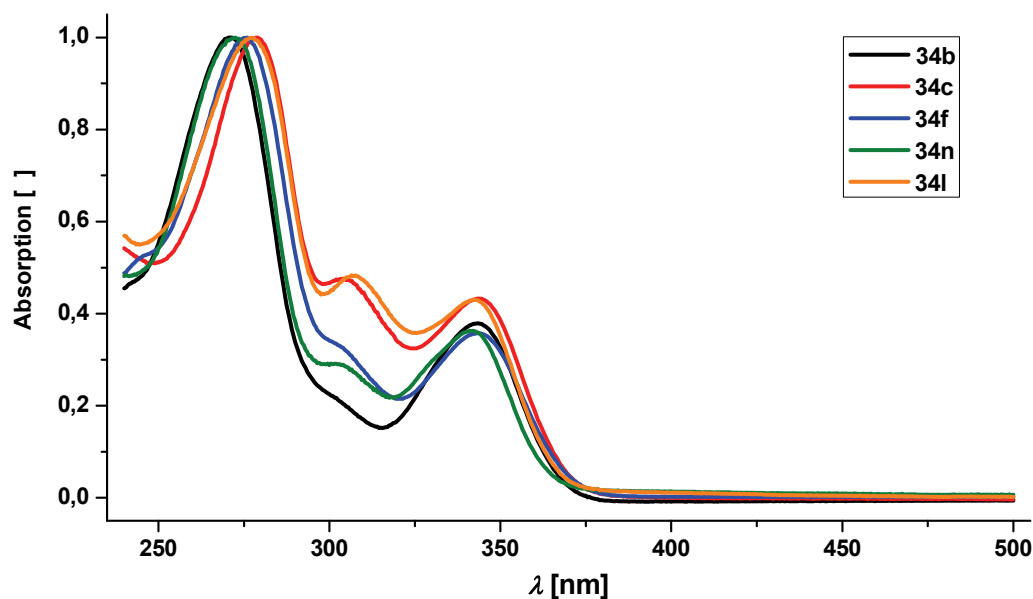
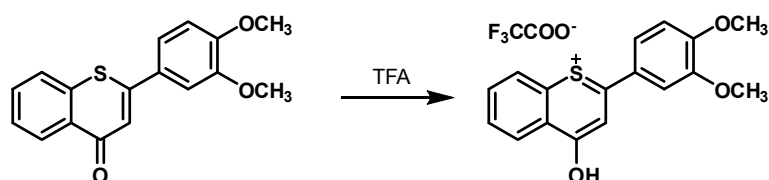


Abb. 85: Normierte Absorptionsspektren ausgewählter Thiochromenone **29**. Aufgenommen in CH_2Cl_2 bei $c = 10^{-4} \text{ M}$ und 293 K.

Die Thiochromenone **29** lassen sich leicht durch Zugabe einer Säure protonieren (Schema 91). Versetzt man die Dichlormethanolösung einer Verbindung mit Trifluoressigsäure, so kommt es zu einer signifikanten Änderung des Absorptionsverhaltens, da sich ein Push-Pull-System ausbildet. Die Protonierung des Systems äußert sich in einer bathochromen Verschiebung des längstwelligsten Maximums $\lambda_{\text{max,abs}}$. Es handelt sich hierbei allerdings nicht um ein statisches Phänomen. Je mehr Trifluoressigsäure zugegeben wird, desto bathochromer ist das neue Absorptionsmaximum.



Schema 91: Protonierung der Thiochromenone **29** mit Trifluoressigsäure.

Es ist davon auszugehen, dass das Carbonylsauerstoffatom und nicht das Schwefelatom protoniert wird, da es sich hierbei um das nach dem HSAB-Prinzip³⁰⁴ härtere Molekülfragment handelt.

Beispielsweise beträgt die langwelligste Absorption von **29f** $\lambda_{\text{max,abs}} = 345 \text{ nm}$, die der protonierten Form hingegen $\lambda_{\text{max,abs}} = 370 \text{ nm}$. Dies ist auf Absenkung des HOMO-LUMO-Abstandes aufgrund der Protonierung zurückzuführen. Der steile Anstieg der Absorptionskurve bei Wellenlängen kleiner als 270 nm wird durch die Absorption der Trifluoressigsäure verursacht (Abb. 86).

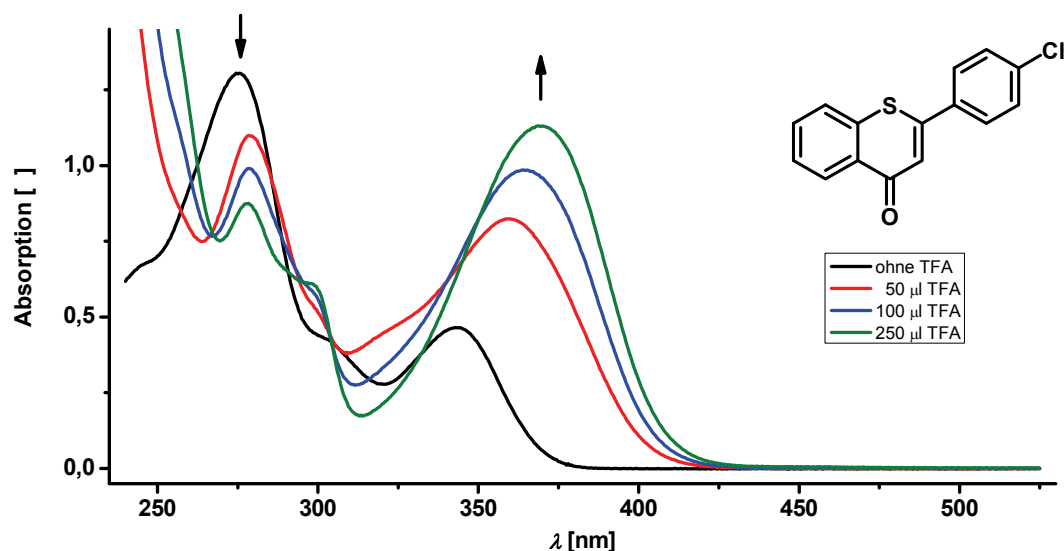


Abb. 86: TFA-Titration von **29f**. Aufgenommen in CH_2Cl_2 bei $c = 10^{-3} \text{ M}$ und 293 K.

Besonders ausgeprägt ist dieses Verhalten bei der dimethoxysubstituierten Verbindungen **29e**. Die ursprüngliche Bande bei $\lambda_{\text{max,abs}} = 339 \text{ nm}$ wird allerdings nicht verstärkt, sondern nimmt an Intensität ab. Gleichzeitig erscheint eine neue Bande bei $\lambda_{\text{max,abs}} = 442 \text{ nm}$ (Abb. 87). Dieser Shift ist auch mit bloßem Auge zu erkennen, da sich die Lösung sofort nach Zugabe von TFA orange färbt. Dieses Verhalten lässt sich damit erklären, dass die Methoxygruppe den stärksten eingesetzten Donor darstellt und somit das Push-Pull-System am ausgeprägtesten ist.

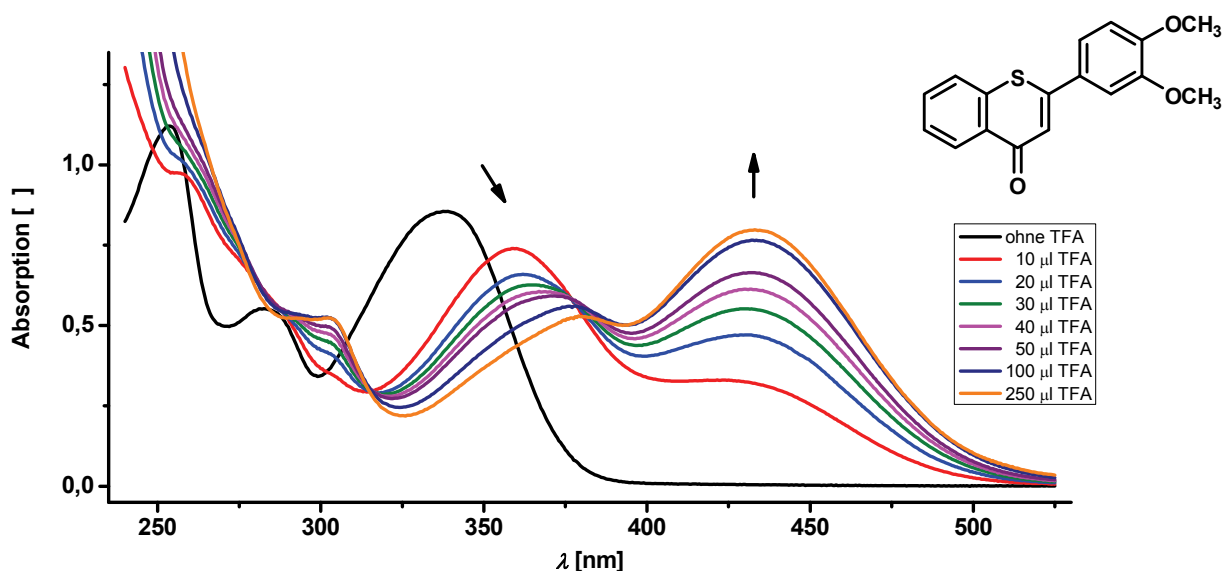


Abb. 87: TFA-Titration von **29e**. Aufgenommen in CH_2Cl_2 bei $c = 10^{-3} \text{ M}$ und 293 K.

Die Protonierung des Systems **29e** bewirkt zudem einen weiteren Effekt. Das vorher nicht emittierende System beginnt nach Protonierung in oranger Farbe zu fluoreszieren. Die Quantenausbeute der Emission ist jedoch kleiner 0.01.

Um das Vorliegen der Zwitterionischen Struktur zu untermauern wurde quantenchemische Berechnungen auf DFT-Niveau²²⁶ (B3LYP/6-311G++) durchgeführt (Abb. 88).

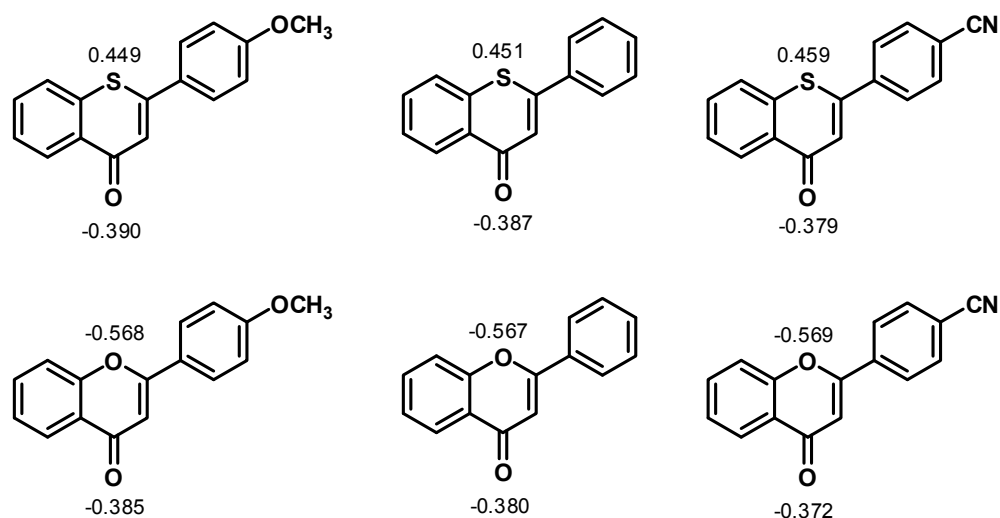


Abb. 88: DFT-berechnete Ladungsverteilungen innerhalb ausgesuchter Thiochromenone **29** (obere Reihe) und ihrer Flavonanaloga (untere Reihe). Angabe der Ladungen in Elektronen.

Auch in diesem Fall zeigte es sich, dass das Schwefelatom im Thiochromenon eine nicht unerhebliche positive Partialladung ($\delta = 0.45$ C) trägt. Im Gegenzug weist der Carbonylsauerstoff eine wenn auch nicht ganz so große negative Teilladung von $\delta = -0.39$ C. Betrachtet man die analogen Flavonoide, so erkennt man, dass sich bezüglich der Teilladung des Carbonylsauerstoffatoms nur wenig ändert ($\delta = -0.38$ C). Der verbrückende Sauerstoff besitzt nun auch eine negative Partialladung, die sogar noch einen größeren Wert von $\delta = -0.57$ C aufweist (Abb. 88). Anschaulich wird dies wenn man eine graphische Darstellung der Ladungsdichteverteilung erstellt. Man erkennt leicht, dass sich die Vorzeichen der Kohlenstoffatome **C**₂, **C**₆ sowie des überbrückenden Heteroatoms gegenläufig verhalten (Abb. 89).

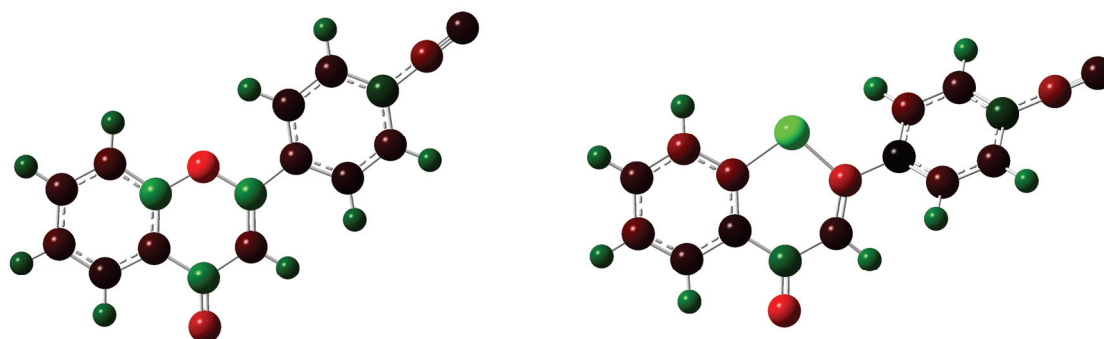
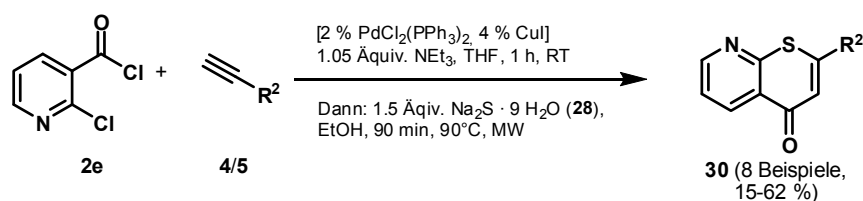


Abb. 89: DFT-berechnete Ladungsverteilungen - Flavanon (links), Thiochromenon (rechts). Eine rote Färbung steht für negative Partialladungen und grüne Färbung für positive. Je tiefer gefärbt, desto größer die Partialladung.

3.8.4 Synthese, Struktur und Eigenschaften der Thiopyranopyridinone (30)

Trotz einiger Optimierungsversuche erwiesen sich die bereits etablierten Reaktionsbedingungen als Methode der Wahl für die Synthese der neuen Heterozyklenklassen. Da es sich bei dem Halogensubstituenten in *ortho*-Position allerdings nur um ein Chlor- und nicht um ein Fluoratom handelt, konnten die gewünschten Produkte nur in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 92, Tab. 37).

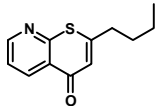
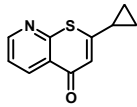
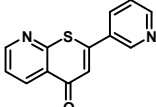
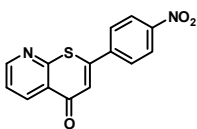
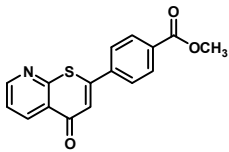


Schema 92: Synthesesequenz zur Darstellung der 4H-Thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-one **30**.

Tab. 37: 4H-Thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-one **30** mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 2	Alkin 4/5	Natriumsulfid 28	Thiopyranopyridinon 30
1	2e: $\text{R}^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	4a: $\text{R}^2 = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$	28	 30a (62 %)
2	2e: $\text{R}^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	5a: $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	28	 30b (55 %)
3	2e: $\text{R}^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	5b: $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	28	 30c (23 %)
4	2e: $\text{R}^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	5c: $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$	28	 30d (15 %)
5	2e: $\text{R}^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	5j: $\text{R}^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	28	 30f (31 %)
6	2e: $\text{R}^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	5u: $\text{R}^2 = \text{Ferrocenyl}$	28	 30g (19 %)

Fortsetzung der Tab. 37 : 4H-Thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-one **30 mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.**

Eintrag	Säurechlorid 2	Alkin 4/5	Natriumsulfid 28	Thiopyranopyridinon 30
7	2e: $R^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	4c: $R^2 = n\text{Butyl}$	28	 30h (17 %)
8	2e: $R^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	4f: $R^2 = \text{Cyclopropyl}$	28	 30i (53 %)
9	2e: $R^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	5r: $R^2 = 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	28	 30j (k. U.)
10	2e: $R^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	5f: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	28	 30k (k. U.)
11	2e: $R^1 = 2\text{-Chlorpyridin-3-yl}$	5e: $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$	28	 30l (k. U.)

Auch im Falle der Verbindungen **30** konnten keine elektronenarmen Alkine zur Reaktion gebracht werden (Tab. 37, Eintrag 9-11). Die Synthese aller heterozyklischer Verbindungen konnte mittels GCMS-Analyse, NMR-, Absorptions- und Emissionsspektren sowie korrekter Elementaranalysen abgesichert werden.

Die Kernresonanzspektren der von den Thiochromenonen abgeleiteten Azaverbindungen unterscheiden sich von denen des Muttersystems. Die Stoffklasse der 4H-Thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-one **30** soll nun exemplarisch anhand von Verbindung **30d** diskutiert werden. Das Singulettsignal, welches durch das Proton **H₃** hervorgerufen wird, erscheint bei einem Verschiebungswert von δ 7.26 und fällt mit dem Signal des Lösemittels zusammen.

Das nun tieffeldverschoben folgende Dublett eines Dubletts ist der Resonanz des Protons **H₈** zuzuordnen. Die Kopplungskonstanten ergeben sich zu $^3J_{H7H8} = 8.0$ Hz sowie $^3J_{H8H9} = 4.5$ Hz. Die Protonen **H₁₀** und **H₁₁** des *para*-substituierten Aromaten von Rest R^2 treten als zwei Dubletts bei Verschiebungswerten von δ 7.54 bzw. δ 7.66 in Resonanz. Sie weisen jeweils eine Kopplungskonstante über drei Bindungen von $^3J = 8.6$ Hz auf und zeigen den für ein AB-System charakteristischen Dacheffekt (Abb. 90).¹⁸⁵

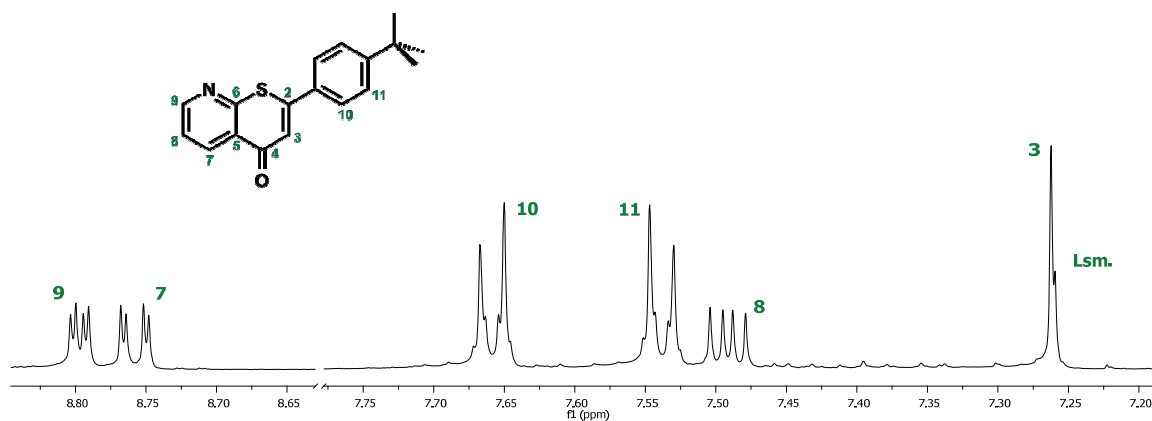


Abb. 90: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **30d**. Erkennbar sind die Protonenresonanzen des 4H-Thieno[2,3-b]thiopyran-4-ongrundgerüsts. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 500 MHz. Das Signal der Protonen der $^t\text{Butyl}$ gruppe wurde der besseren Übersichtlichkeit wegen weggelassen (δ 1.37).

Weiter tieffeldverschoben treten die Signale der Methinprotonen **H**₇ (δ 8.76) und **H**₉ (δ 8.80) im Spektrum in Erscheinung. Aufgrund der Nachbarschaft zu **H**₈ handelt es sich in diesen beiden Fällen jeweils um Dubletts eines Dubletts. Die Kopplungskonstanten, die dem Signal von **H**₈ zu entnehmen sind, findet man entsprechend wieder. Die kleinere Kopplungskonstante zwischen **H**₇ und **H**₉ über vier Bindungen hinweg, ergibt sich zu $^4J_{\text{H7H9}} = 1.9$ Hz. Die Zuordnung der Signale erfolgte über die Bestimmung der Integralverhältnisse sowie Inkrementrechnung (Abb. 90).

Die quartären Kohlenstoffatome **C**₂ und **C**₆ erfahren wiederum aufgrund der Schwefelsubstitution eine Tieffeldverschiebung in den ^{13}C -NMR-Spektren. Mithilfe der 135-DEPT-Spektren lassen sie sich aber eindeutig zuordnen. Der Austausch der benachbarten Methingruppe gegen ein Stickstoffatom hat für die Kohlenstoffkerne **C**₆ die Konsequenz, dass diese noch weiter tieffeldverschoben in Resonanz treten als diejenigen Kerne der Verbindungen **29**. Der Wert für den Kern **C**₆ in Verbindung **30d** liegt bei 159.1 ppm. Das Signal des Kohlenstoffatom **C**₂ tritt bei δ 154.8 im Spektrum in Erscheinung.

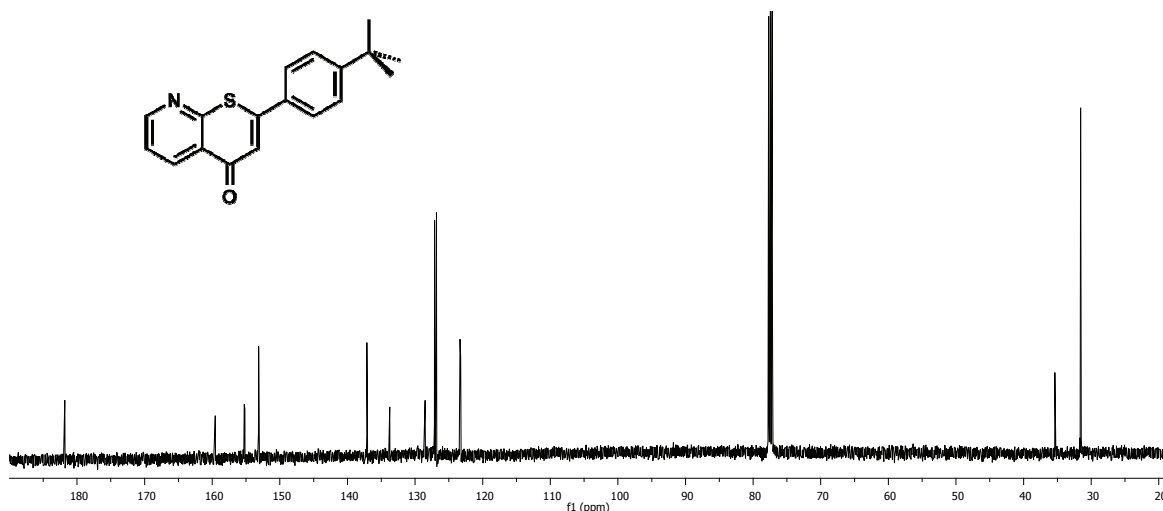


Abb. 91: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **30d**. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 125 MHz.

Die Stickstoffsubstitution wirkt sich des Weiteren noch auf den Kern **C₉** aus. Aufgrund der resultierenden Entschirmung handelt es sich um das am weitesten tieffeldverschobene sekundäre Kohlenstoffatom im Spektrum. Das Signal des Kerns tritt bei δ 152.7 in Resonanz. Die Verschiebung mit dem größten Wert kann dem Kohlenstoffatom **C₄** der Carbonylgruppe zugeordnet werden. Es tritt bei δ 181.4 im ^{13}C -NMR-Spektrum in Erscheinung. Tab. 38 gibt eine Übersicht zu den Verschiebungswerten ausgesuchter Kerne für die restlichen dargestellten Verbindungen wieder.

Tab. 38: NMR-Verschiebungswerte der Methinprotonen **H₃** sowie der jeweiligen quartären Kohlenstoffkerne **C₂**, **C₄**, **C₆** und **C₉** ausgewählter 4H-Thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-one **30**. Aufgenommen in CDCl_3 , bei 298 K und 500 MHz (^1H -NMR) bzw. 125 MHz (^{13}C -NMR).

Thiopyranopyridinon	R ²	H ₃ [δ]	C ₂ [δ]	C ₄ [δ]	C ₆ [δ]	C ₉ [δ]
30b	C ₆ H ₅	7.19	154.8	181.3	159.1	152.8
30c	4-C ₆ H ₄ CH ₃	7.27	156.0	181.4	160.8	152.7
30d	4-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃	7.26	154.8	181.4	159.1	152.7
30f	Ferrocenyl	7.11	156.8	180.5	158.8	152.4
30h	Cyclopropyl	6.78	158.6	180.8	160.9	152.4

Die Absorptionsspektren der Thiopyranopyridinone **30** zeigen in der Regel drei Absorptionsmaxima $\lambda_{\text{max,abs}}$ bei 345, 310 sowie 270 nm. Sie sind fast identisch zu denen der Thiochromenone **29**. Die molaren Extinktionskoeffizienten reichen von 12300 bis 23800 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Unter Standardbedingungen sind alle dargestellten Verbindungen quasi nicht fluoreszent. Eine weitere Ähnlichkeit besteht auch in der Veränderung des Absorptionsverhalten nach Protonierung der Verbindungen mit Trifluoressigsäure. Wiederum verschwinden nach Zugabe der Säure die vorherigen Banden. Mit zunehmender Säurekonzentration erwächst bei ~ 330 nm ein neues Maximum $\lambda_{\text{max,abs}}$. Da diese Bande allerdings noch im nicht sichtbaren Wellenlängenbereich liegt, kommt es zu keiner Gelbfärbung der Lösung (Abb. 92).

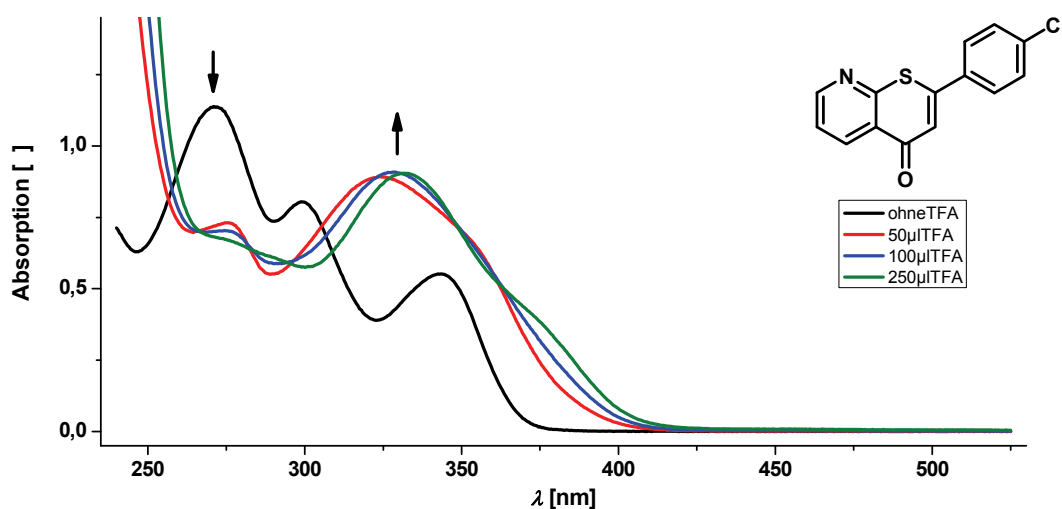
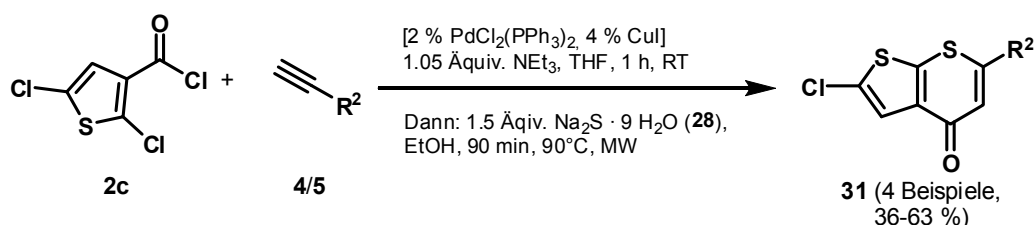


Abb. 92: TFA-Titration von **30f**. Aufgenommen in CH_2Cl_2 bei $c = 10^{-3}$ M und 293 K.

3.8.5 Synthese, Struktur und Eigenschaften der Thienothiopyranone (31)

Die 4H-Thieno[2,3-b]thiopyran-4-one **31** wurden in Analogie zu den bereits vorgestellten Thiopyranonsynthesen **29** und **30** dargestellt. Als Säurechlorid kam 2,5-Dichlorthiophen-3-carbonsäurechlorid **2c** zum Einsatz. Insgesamt konnten vier Verbindungen in Form brauner Feststoffe und in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 93, Tab. 39).



Schema 93: Synthesesequenz zur Darstellung der 4H-Thieno[2,3-b]thiopyran-4-one **31**.

Die Ausbeuten der durchgeführten Reaktionen sind jedoch besser als im vorhergehenden Fall der 4H-Thieno[2,3-b]thiopyran-4-one **31** und liegen im mittleren bis sehr guten Bereich (Tab. 39).

Tab. 39: 4H-Thieno[2,3-b]thiopyran-4-one **31** mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 2	Alkin 4/5	Natriumsulfid 28	Thienothiopyranon 31
1	2c: R ¹ = 2,5-Dichlorthien-3-yl	5a: R ² = C ₆ H ₅	28	31a (40 %)
2	2c: R ¹ = 2,5-Dichlorthien-3-yl	5c: R ² = 4-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃	28	31b (63 %)
3	2c: R ¹ = 2,5-Dichlorthien-3-yl	5m: R ² = 3,4-C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	28	31c (51 %)
4	2c: R ¹ = 2,5-Dichlorthien-3-yl	4c: R ² = ⁿ Butyl	28	31d (36 %)

Die Synthese der Thienothiopyranone **31a-d** konnte wiederum mit den gängigen Analyseverfahren bestätigt werden. Sehr übersichtlich gestalten sich die NMR-Spektren der Verbindungen (Abb. 93).

Aufgrund der Chlorsubstitution am Thienyrling weisen die Strukturen in den ^1H -NMR-Spektren für das Grundgerüst bei tiefem Feld jeweils nur zwei Signale in Form von Singulets auf. Abb. 93 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **31d**.

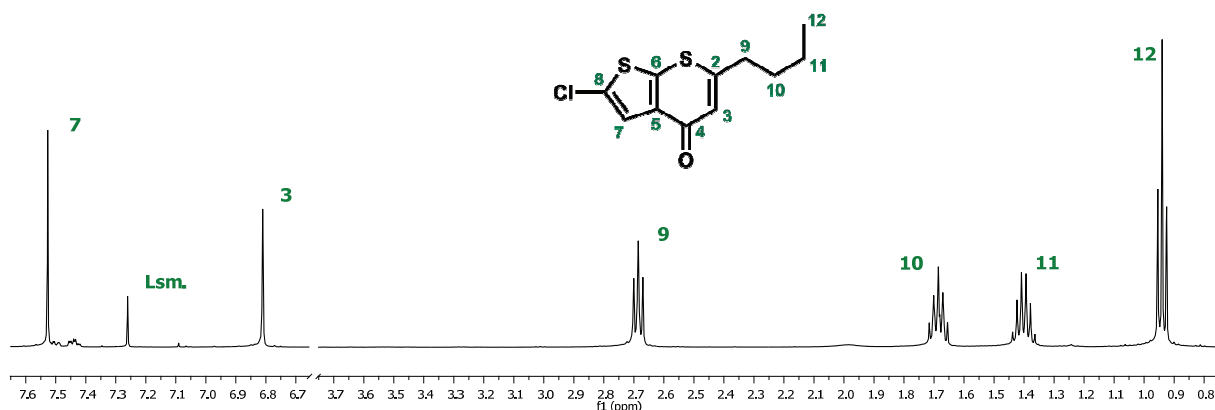


Abb. 93: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **31d**. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 500 MHz.

Die Stoffklasse der 4H-Thieno[2,3-b]thiopyran-4-one **31** soll nun exemplarisch anhand von Verbindung **31d** diskutiert werden. Die Signale der Protonen der Butylgruppe treten in den ^1H -NMR-Spektren mit ihrem charakteristischen Kopplungsmuster in Erscheinung. Das Triplett mit der größten Hochfeldverschiebung bei δ 0.94 ist den Protonen **H**₁₂ der Methylgruppe zuzuordnen. Das zu tieferem Feld hin folgende Sextett (δ 1.40) wird durch die Resonanzen Methylenprotonen **H**₁₁ das Quintett bei δ 1.69 durch diejenigen der Methylenprotonen **H**₁₀ hervorgerufen. Die Signale der beiden Protonen **H**₉ treten mit der größten Tieffeldverschiebung aller aliphatischer Wasserstoffkerne bei Verschiebungswerten von δ 2.69 als Triplett in Erscheinung. Die Kopplungskonstanten der Resonanzen der aliphatischen Protonen liegen mit $^3J = 7.5$ Hz in einem typischen Bereich (Abb. 93).

Das olefinische Wasserstoffatom **H**₃ besitzt keine unmittelbaren Kopplungspartner. Daher tritt sein Signal bei δ 6.81 als Singulett auf. Im Vergleich zu den Verschiebungswerten der selben Protonen der Verbindungen **31a-c** ist dieses Signal um 0.35 ppm hochfeldverschoben. Dies kann durch den Elektronenschub des aliphatischen Substituenten erklärt werden. Dieser führt zu einer Entschirmung des Kerns. Der elektronische Einfluss des Restes **R**² wirkt sich nicht mehr auf die Resonanzen der Protonen **H**₇ aus. Mit einem Wert von δ 7.53 für Verbindung **31d** liegt dieses Signal im arithmetischen Mittel der Resonanzen für die Protonen **H**₇ der dargestellten Verbindungen (Abb. 93).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindungen **31** fallen besonders die Signale der quartären Kohlenstoffkerne **C**₂, **C**₄, **C**₆ und **C**₈ auf. Ähnlich wie bei den bereits beschriebenen beiden Verbindungsklassen **29** und **30** weisen die Spektren der Thienothiopyranone **31** relativ weit tieffeldverschobene Signale quartärer Kohlenstoffkerne auf.

Um 176 ppm treten die Kohlenstoffatome der Carbonylgruppen **C**₄ in Resonanz. Die Signale der bisschwefelsubstituierten Kerne **C**₆ erscheinen bei $\delta \sim 151.6$, die Resonanzen der Kerne **C**₂ bei $\delta \sim 142.6$ in den ¹³C-NMR-Spektren. Die mit einem Chlor- und einem Schwefelatom substituierten Kohlenstoffatome **C**₈ stellen die am wenigsten tieffeldverschobenen quartären Signale in den Kohlenstoffspektren der Verbindungen **31** dar. Die Verschiebungswerte betragen ~ 131.0 ppm auf der Delta-Skala. Abb. 96 zeigt das ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **31b**.

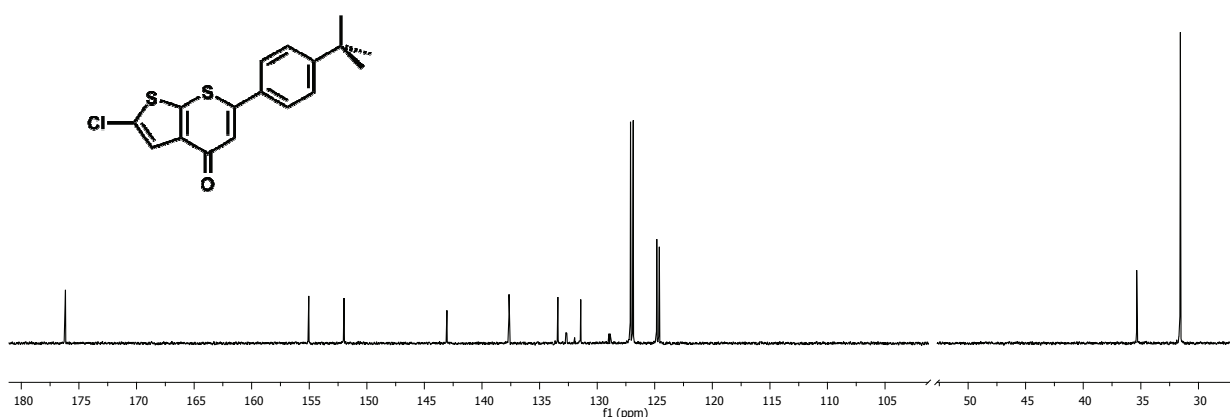


Abb. 94: ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **31b**. Aufgenommen in CDCl₃ bei 298 K und 125 MHz. Das Signal des Lösemittels wurde wegen der besseren Übersichtlichkeit weggelassen.

Den Absorptionsspektren der Thienothiopyranone **31** kann man mehrere Absorptionsmaxima entnehmen. Das Maximum mit der größten Absorption $\lambda_{\max,abs}$ besitzt eine Wellenlänge von ~ 290 nm. Die molaren Extinktionskoeffizienten reichen von 20900 bis 23700 Lmol⁻¹cm⁻¹. Die Lösungen der dargestellten Verbindungen sind nicht fluoreszent. Wiederum wurden Titrations mit Trifluoressigsäure durchgeführt. Analog zu den bisherigen Beobachtungen nahmen die Intensitäten der ursprünglichen Banden ab wohingegen mit zunehmender Säurekonzentration bei ~ 430 nm ein neues Maximum erwächst. Dies führt zu einer sichtbaren Gelbfärbung der Lösung (Abb. 95).

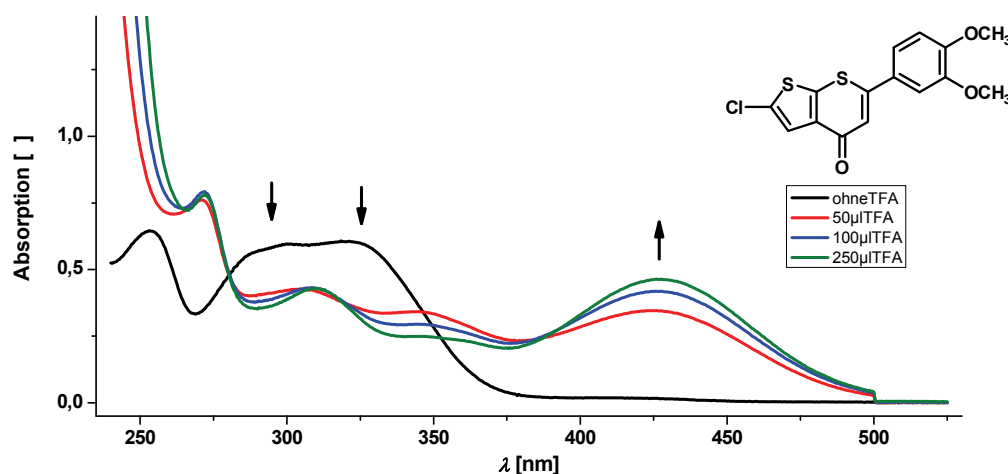
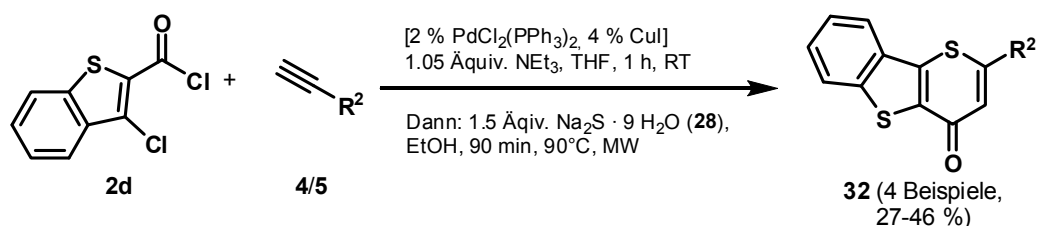


Abb. 95: TFA-Titration von **31c**. Aufgenommen bei $c = 10^{-3}$ M, in CH₂Cl₂ bei 293 K.

3.8.6 Synthese, Struktur und Eigenschaften der Benzothienothiopyranone (32)

Als letzte Vertreter der Familie der Thiopyranone wurden 7*H*-Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]thiopyran-7-one **32** synthetisiert. Das verwendete Säurechlorid war in diesem Fall 3-Chlorbenzo[*b*]thiophen-2-carbonsäurechlorid **2d** (Schema 94).



Schema 94: Synthesesequenz zur Darstellung der 7*H*-Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]thiopyran-7-one **32**.

Die hellgelben bis leicht orangen Feststoffe konnten in mittleren Ausbeuten erhalten werden (Tab. 40).

Tab. 40: 7*H*-Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]thiopyran-7-one **32** mittels Allgemeiner Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Säurechlorid 2	Alkin 4/5	Natriumsulfid 28	Benzothienothiopyranon 32
1	2d: R ¹ = 3-Chlorbenzo[<i>b</i>]- thiophen-2-yl	5a: R ² = C ₆ H ₅	28	 32a (46 %)
2	2d: R ¹ = 3-Chlorbenzo[<i>b</i>]- thiophen-2-yl	5c: R ² = 4-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃	28	 32b (41 %)
3	2d: R ¹ = 3-Chlorbenzo[<i>b</i>]- thiophen-2-yl	5i: R ² = 4-C ₆ H ₄ F	28	 32c (27 %)
4	2d: R ¹ = 3-Chlorbenzo[<i>b</i>]- thiophen-2-yl	4f: R ² = Cyclopropyl	28	 32d (32 %)

Die Synthese dieser neuartigen Verbindungen konnte mittels NMR-, Absorptions- sowie Infrarotspektroskopie, EI-Massenspektrometrie und korrekter Elementaranalysen abgesichert werden.

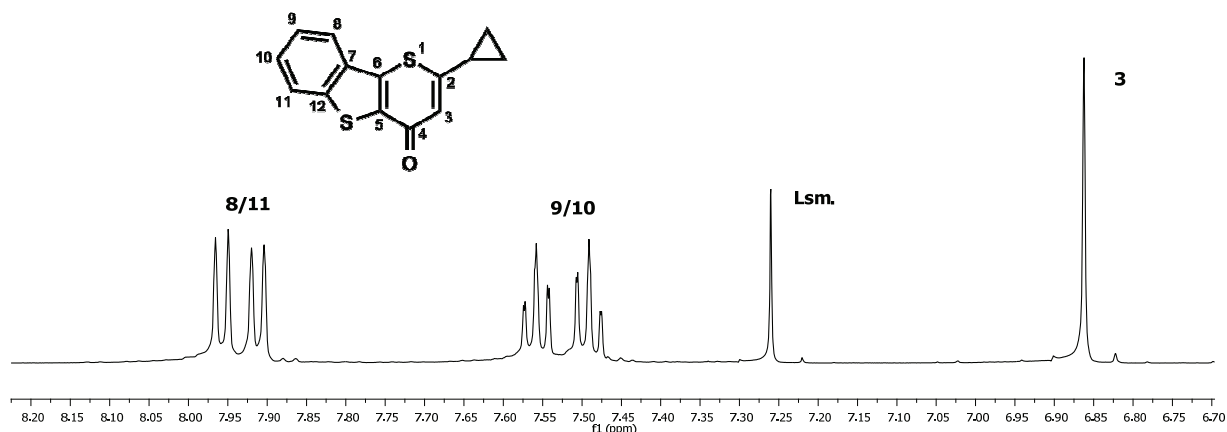


Abb. 96: ^1H -NMR-Spektrum des 7H-Benzo[b]thieno[3,2-b]thiopyran-7-ons **32d**. Aufgenommen in CDCl_3 bei 298 K und 500 MHz. Zu sehen sind die Signale der Gerüstprotonen.

Betrachtet man die ^1H -NMR-Spektren, so fällt auf, dass die Signale der Protonen des heterozyklischen Grundkörpers das zu erwartende Aufspaltungsmuster zeigen. Die Signale der Protonen **H₃** sind bei Verschiebungswerten um 7.29 ppm angesiedelt. Der in Abb. 96 ersichtliche Wert von δ 6.86 ist analog zu den anderen Thiochromenonen auf die elektronischen Einflüsse des aliphatischen Rest R^2 zurückzuführen, in diesem Fall ein Cyclopropylring (**32d**). Sehr gut erkennbar sind die Signale der Protonen **H₉** und **H₁₀**. Eine genaue Unterscheidung der beiden Signalsätze ist nicht möglich. Jedoch sind sie aufgrund ihres jeweiligen Kopplungsmuster klar von den Signalsätzen der Protonen **H₈** und **H₁₁** zu unterscheiden. Da der Methinwasserstoffkern **H₉** zwei Kopplungspartner in einer Entfernung von drei Bindungen sowie einen Kopplungspartner in einer Entfernung von vier Bindungen besitzt, ergibt sich das Signal im Protonenspektrum als Dublett eines Dubletts eines Dubletts. **H₈** und **H₁₀** unterscheiden sich in ihrer chemischen und magnetischen Umgebung nicht sehr. Daher sind auch die Kopplungskonstanten mit $^3J \sim 7$ Hz und $^3J \sim 8$ Hz recht ähnlich. Dies hat zur Folge, dass die einzelnen Dubletts überlagert sind. Die Kopplung von **H₉** mit **H₁₁** ergibt sich zu $^4J \sim 1$ Hz. Für das Proton **H₁₀** und seine Kopplungspartner gilt die gleiche Argumentationskette. Die Mittelpunkte der beiden Resonanzen können bei $\delta \sim 7.5$ und $\delta \sim 7.6$ den Spektren entnommen werden. Bei Werten von $\delta \sim 7.8$ und $\delta \sim 7.9$ sind die Signale der Protonen **H₈** und **H₁₁** zu finden. Sie erscheinen nur als Dubletts mit Kopplungskonstanten von $^3J \sim 8$ in den ^1H -NMR-Spektren. Die 4J -Kopplung ist trotz der hohen Frequenz von 500 MHz nicht aufgelöst. Die Kohlenstoffspektren der Benzothienothiopyranone **32** weisen die selben Besonderheiten wie diejenigen der anderen synthetisierten Thiopyranone auf und werden nicht separat besprochen (Abb. 96).

Die Absorptionsspektren der Verbindungen **32** sind nicht so einfach strukturiert wie der der anderen Thiopyranone und weisen mehrere Maxima auf. Die molaren Extinktionskoeffizienten reichen von 27500 bis 31500 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Die Lösungen der dargestellten Verbindungen sind nicht fluoreszent. Behandlung mit Säure verursacht erneut eine signifikante Änderung im Absorptionsverhalten. Das neue Maximum liegt bei einer Wellenlänge von ~ 380 nm (Abb. 97).

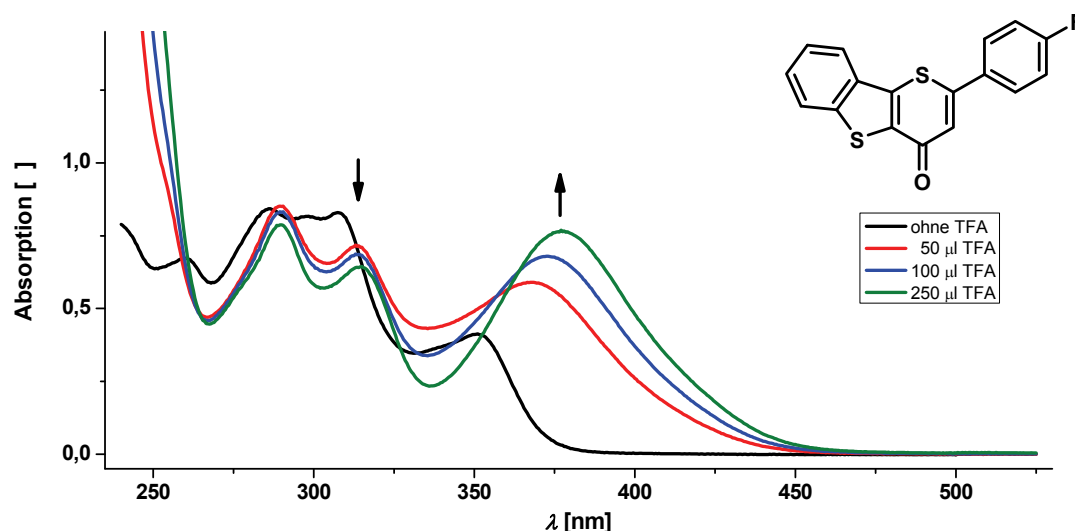


Abb. 97: TFA-Titration von **32c**. Aufgenommen bei $c = 10^{-3}$ M, in CH_2Cl_2 bei 293 K.

Betrachtet man die Infrarotspektren der Benzothienothiopyranone **32** so werden diese klar vom Signal der Carbonylgruppe dominiert. Um $\sim 1595\text{ cm}^{-1}$ ist die C=O-Streckschwingung den Spektren zu entnehmen. Vergleicht man diesen Wert mit den entsprechenden Absorptionsbanden der restlichen Thiopyranone, so ergibt sich eine interessante Reihe. Die Carbonylbande der Thienothiopyranone **31** erscheinen im Mittel bei $\sim 1610\text{ cm}^{-1}$, die entsprechenden Banden der Thiochromenone **29** erst bei $\sim 1620\text{ cm}^{-1}$. Noch einmal um durchschnittlich fünf Wellenzahlen zu höherer Energie hin verschoben, bei Werten um 1625 cm^{-1} , sind schließlich die C=O-Streckschwingungen der Thiopyranopyridinone **30** den Spektren zu entnehmen. Abb. 98 zeigt das Infrarotspektrum des Benzothienopyranons **32d**. Gut zu erkennen ist die, das Spektrum dominierende Absorptionsbande der symmetrischen C=O-Streckschwingung bei 1597 cm^{-1} .

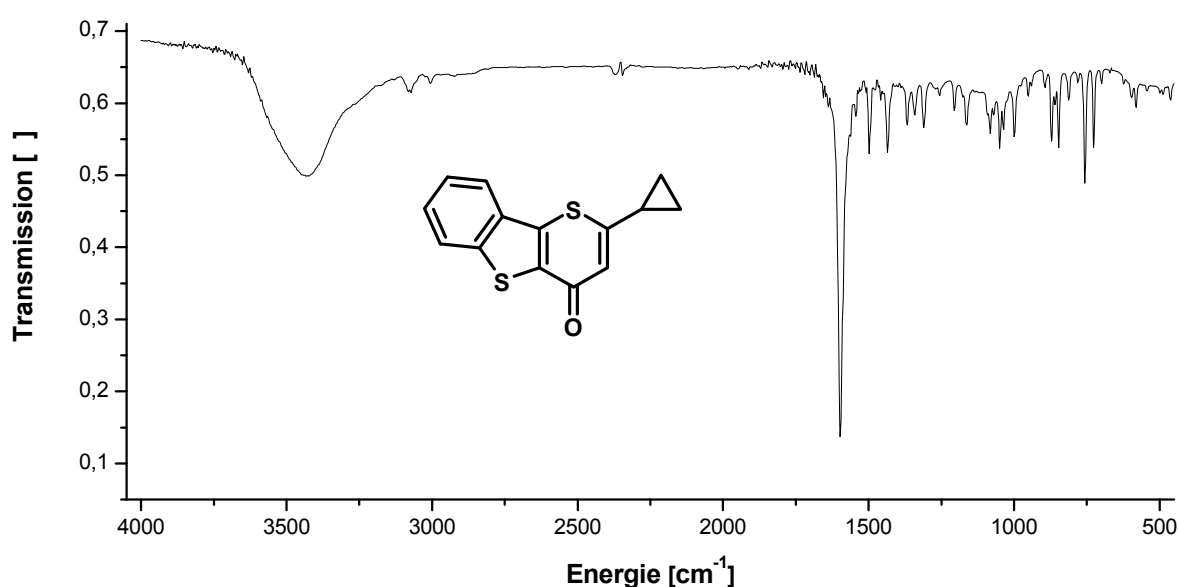


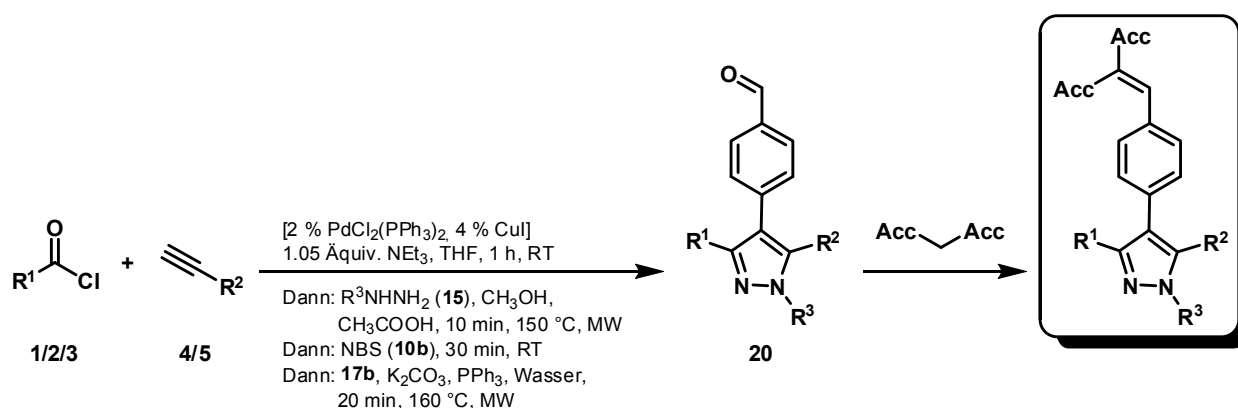
Abb. 98: Infrarotspektrum des 7H-Benzothienopyran-7-ons **32d**. Aufgenommen als KBr-Pressling und gemessen bei RT.

4 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Arbeit beschreibt den Zugang zu diversen Heterozyklenklassen unter Verwendung von Alkinonen **6** als zentrale Synthesebausteine. Im Gegensatz zu früheren Arbeiten konnte durch die Reaktionsführung im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens, die Verwendung von Übergangsmetallkatalyse und durch dielektrischen Erhitzen der Reaktionslösungen eine schnelle, umweltfreundliche und kostengünstige und dabei gleichzeitig hoch effiziente Vorgehensweise etabliert werden.

Die Verwendung von Alkinonen **6** als Syntheseäquivalente zu den entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindungen führt zu dem entscheidenden Vorteil, dass es neben der besseren Handhabung möglich ist auf einfache Art und Weise Vertreter mit unterschiedlichem Substitutionsmuster darzustellen. Die entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindungen sind zumeist nicht ohne weiteres zugänglich. Ihr großes synthetisches Potential liegt jedoch darin begründet, dass es möglich ist zwischen den beiden nukleophilen Zentren zu diskriminieren. Im Falle der Diketone ist dies zumeist nicht möglich. Sehr anschaulich konnte dies in den Pyrazolsynthesen **16** mit Regioselektivitäten von 97 / 3 und besser gezeigt werden.

Das enorme Potential, welches sich hinter der Arbeitsweise im Ein-Topf-Verfahren und dem Erhitzen mit Mikrowellenstrahlung verbirgt, konnte durch die Synthese der tetrasubstituierten Pyrazole **20** gezeigt werden. Diese Reaktionssequenz mit fünf Einzelkomponenten und vier Arbeitsschritten führt innerhalb eines Tages zur Synthese hochkomplexer, dichtfunktionalisierter aromatischer Systeme, die über herkömmliche Synthesewege nur schwer oder bisher gar nicht zugänglich waren. Im Hinblick auf ihre photophysikalischen Eigenschaften ist es denkbar, über eine Weiterfunktionalisierung die Absorptions- und Emissionseigenschaften zu verändern. Verwendet man 4-Formylboronsäure **17b** als Kupplungspartner in der abschließenden *Suzuki*-Reaktion, bietet es sich an, den Aldehyd mit einer CH-aciden Verbindung im Sinne einer *Knoevenagel*-Reaktion zu adressieren. Bei entsprechender Wahl der Reaktionsparameter ist es möglich, die Reaktion als Ein-Topf-Sequenz durchzuführen (Schema 95).



Schema 95: Mögliche 6-Komponentenreaktion zur Darstellung feineinstellbarer Fluoreszenzfarbstoffe.

Wie gezeigt werden konnte handelt es sich bei der Stoffklasse der Pyrazole um Fluoreszenzfarbstoffe mit zum Teil beachtlichen Fluoreszenzquantenausbeuten. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, über die Wahl geeigneter Substituenten, Multichromophorsysteme aufzubauen. Die Konzeption neuartiger Multichromophorsysteme³⁰⁵ stellt eine Herausforderung, da hier grundlegende Phänomene wie Multiphotonenabsorption bei verschiedenen Wellenlängen, Triplettlöschung, gerichtete Energietransferprozesse in komplexen Systemen³⁰⁶ und photonische Drähten³⁰⁷ sowie auch in künstlichen Photosammelsystemen³⁰⁸ studiert und entwickelt werden können.

Die einfache Verfügbarkeit der für die Pyrazolsynthese benötigten Startmaterialien ermöglicht den Einsatz in einem Hochdurchsatzscreening. Auf dieser Grundlage ist auch die Möglichkeit gegeben, im Gegensatz zu den genannten supramolekularen Systemen, durch den gezielten Aufbau von molekularen Multichromophorsystemen eine einheitliche Antwort der Moleküle auf optische Anregung zu erhalten und so höhere optische Dichten zu erreichen. Ziel könnte es daher sein, polychrome Emitter auf Pyrazolbasis zu entwickeln (Abb. 99).

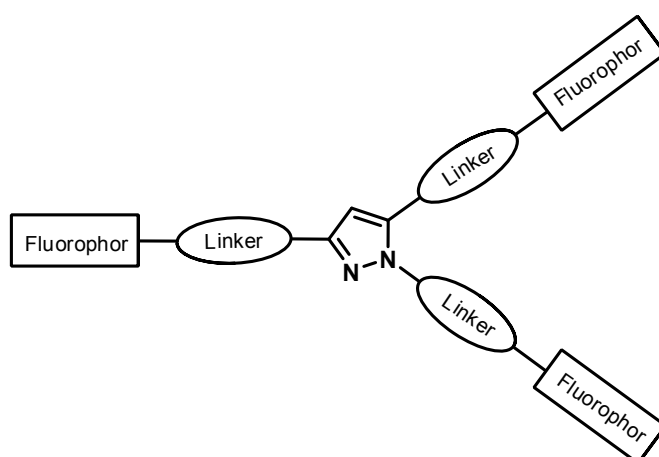
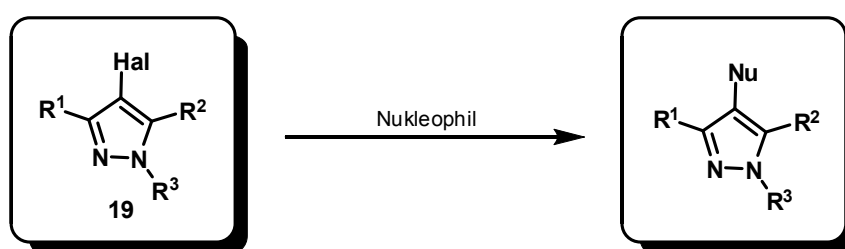


Abb. 99: Multichromophorsystem nach dem Chromophorkonzept.

Weitere Möglichkeiten der Funktionalisierung stellen im Falle der 4-Halopyrazolverbindungen **19** auch andere Kreuzkupplungsreaktionen sowie Substitutionsreaktionen dar. Diese machen eine ganze Bandbreite an Verbindungen zugänglich, die auch unter pharmakologischen Gesichtspunkten erweiterte Möglichkeiten der Wirkstoffentwicklung bieten (Schema 96).



Schema 96: Denkbare Funktionalisierungsmöglichkeiten der 4-Halopyrazole **19**.

Mit der Synthese der Benzodiazepine **22** konnte die Reihe der Bistickstoffnukleophile komplettiert werden. Es wurde gezeigt, dass über die Methodik der Kupplungs-Additions-Zyklocondensations-Reaktion die entsprechenden fünf-, sechs- sowie siebengliedrigen Ringsysteme in guten bis sehr guten Ausbeuten aufgebaut werden können. Aufgrund der durchgeführten temperaturabhängigen NMR-Studien sowie einer Kristallstrukturanalyse konnte die Struktur der Verbindungen **22** zweifelsfrei bestätigt werden. Das Phänomen der Kryofluoreszenz, welches beobachtet wurde, ermöglicht den Einsatz dieser Stoffklasse als Thermosensoren (Abb. 100).

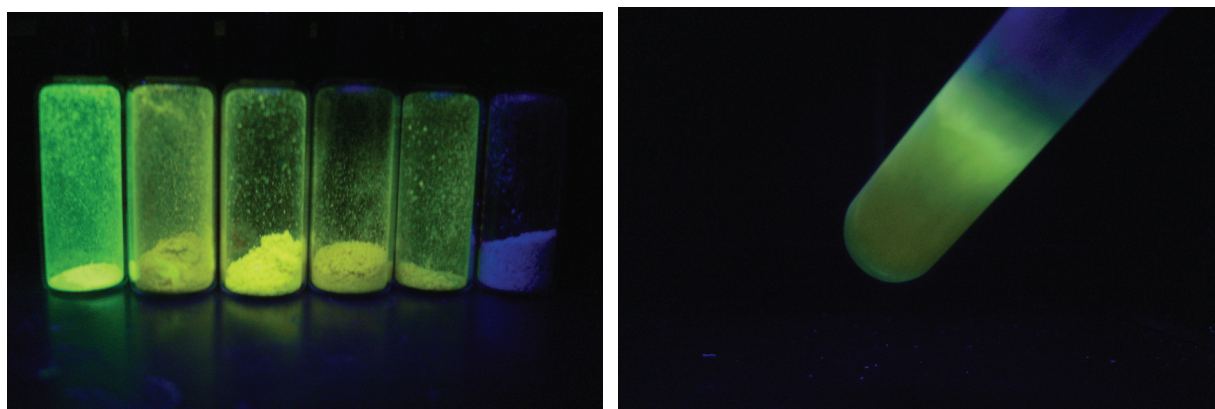


Abb. 100: Fluoreszenz ausgewählter Benzodiazepine **22** im Festkörper (links) bei tiefer Temperatur in Lösung (rechts).

Durch das Verwenden von *ortho*-Aminothiophenol **23** als Binukleophil wurde die Stoffklasse der Benzothiazepine **24** zugänglich gemacht. Es konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei um eine relativ instabile Verbindungsklasse handelt, da sich diese im Laufe der Zeit in die entsprechenden Chinoline **25** umwandeln.

Mit der Darstellung der Thiopyranone **29-32** konnte eine neuartige Synthesesequenz etabliert werden. Die ungewöhnliche Reaktionsabfolge im Sinne einer Kupplungs-Additions-Substitutions-Sequenz, hat bisher nur wenige, vergleichbare Anwendungen in der Literatur. Die Vielzahl der synthetisierten Verbindungen belegt jedoch die Leistungsfähigkeit dieser Multikomponentenreaktion. Als Schwefelanaloga der Flavone ist der Einsatz dieser Systeme in Antioxidationessays denkbar. Studien zu weiteren pharmakologischen Eigenschaften dieser neuartigen Substanzen sind Gegenstand aktueller medizinischer Forschung.

Die Synthese der Thiopyranone **29-32** zeigt sehr anschaulich, welches Potential in einem modularen Multikomponentenansatz steckt. Durch leichte Variation der Säurechlorid-komponenten **1/2** war es möglich vier verschiedene Heterozyklenklassen zu synthetisieren. Es ist nun denkbar mit Hilfe der kombinatorischen Chemie in einem Hochdurchsatzscreening und bei der Wahl geeigneter Startmaterialien, weitere Verbindungsklassen zu synthetisieren (Abb. 101).

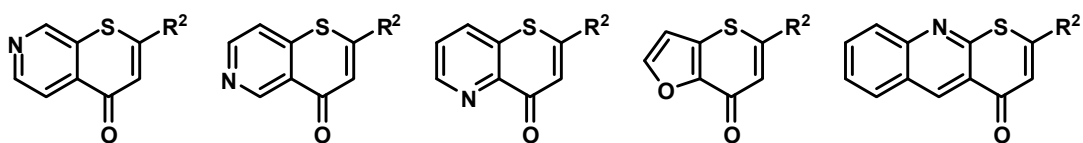
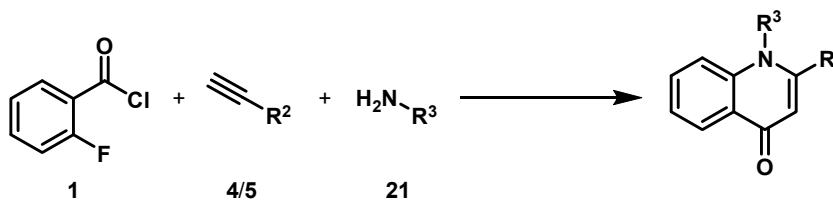


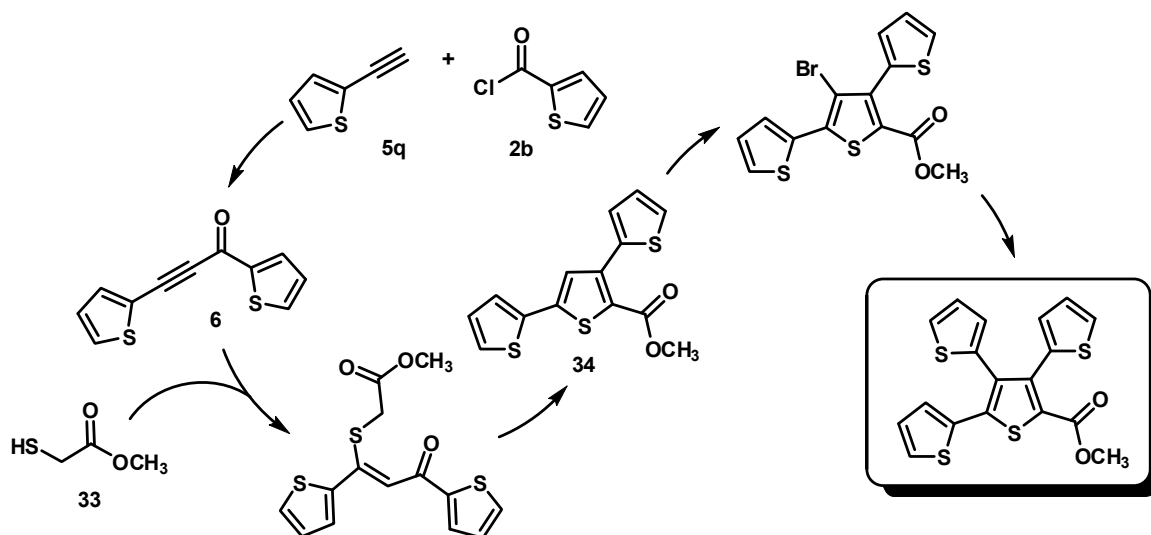
Abb. 101: Über eine Kupplungs-Additions-Substitutions-Sequenz zugängliche Heterozyklenklassen.

Eine Möglichkeit der Abwandlung dieser Methodik ist anstelle eines Schwefelnukleophils auf die entsprechenden Stickstoffnukleophile zurückzugreifen. Das Verwenden primärer Amine führt zur Bildung der pharmakologisch bedeutenden Stoffklasse der Chinolone (Schema 97).



Schema 97: Synthesemöglichkeit der Stoffklasse der Chinolone.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Alkinone als geeignete Vorstufen für die Synthese vielfältiger Heterozyklen geeignet sind. Die Abwandlung einiger in dieser Arbeit vorgestellter Sequenzen macht weitere Stoffklassen zugänglich. Thiophene bzw. Polythiophene sind dabei aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften von besonderem Interesse. So werden sie unter anderem in der organischen Halbleitertechnik eingesetzt.³⁰⁹ Hierbei ist PEDOT/PSS einer der bekanntesten Vertreter. Die einzelnen Thiopheneinheiten sind dabei immer 1,5-verknüpft. Von wissenschaftlichem Interesse ist es nun, geeignete Synthesemethoden zur Hand zu haben, die es ermöglichen die Monomere in einer 1,4-Beziehung zu verknüpfen. Über eine *Michael-Additions-Knoevenagel-Kondensations-Sequenz* können 2,3,5-trisubstituierte Thiophene **34** synthetisiert werden.³¹⁰ Diese Sequenz ließe sich um die erste Stufe der palladiumkatalysierten Alkinonbildung erweitern. Bromierung des Thiophens *in situ* und anschließende Kreuzkupplung liefert daraufhin Tetrathiophene (Schema 98).



Schema 98: Bildung eines Tetrathiophens mittels sequenzieller Katalyse.

Voruntersuchungen zu dieser Reaktionssequenz wurden bereits als Teil dieser Arbeit (siehe Anhang) durchgeführt. So konnte die Bildung eines trisubstituierten Thiophens **34** unter nicht optimierten Bedingungen mit einer Ausbeute von 39 % nachvollzogen werden. Die Bildung des blaufluoreszenten Thiophens konnte durch Röntgenstrukturanalyse geeigneter Einkristalle nachgewiesen werden (Abb. 102).

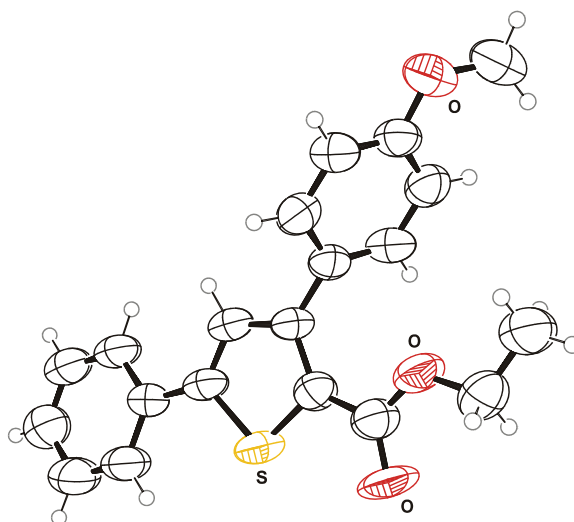
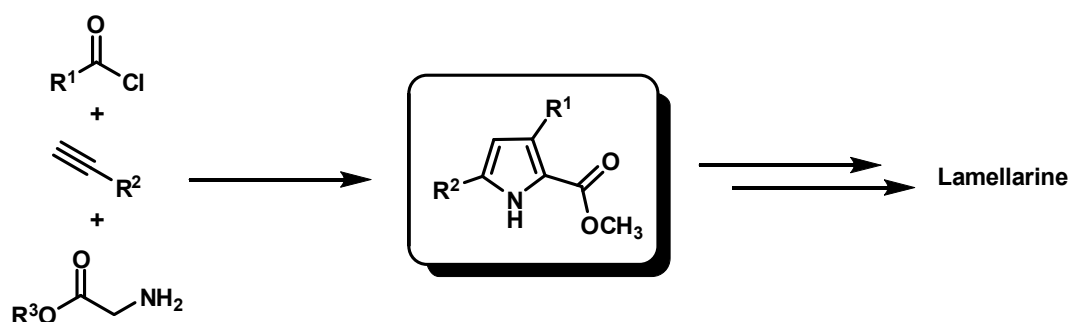


Abb. 102: ORTEP-Darstellung des Thiophens **34**.

Über die letztgenannte Synthesesequenz sind neben Thiophene auch weitere Stoffklassen zugänglich. Denkbar sind unter anderem Pyrrole. In diesem Fall würde jedoch nicht Thiolessigsäure sondern ein Glycinester als Startmaterial zum Einsatz kommen. Auf diesem Wege ist ein einfacher Zugang zur Naturstoffklasse der Lamellarine eröffnet (Schema 99).



Schema 99: Synthesesequenz zur Bildung eines Lamellarinanalogs.

5 Experimenteller Teil

5.1 Angaben zur Analytik

Sämtliche Reaktionen wurden, falls nicht anders angegeben, in ausgeheizten Schlenkkolben oder Mikrowellengefäßen unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre sowie unter Verwendung der Septum- und Spritzen-Technik durchgeführt. Es kamen frisch destillierte Lösemittel zum Einsatz, die nach Standardvorschriften getrocknet wurden.³¹¹ Des Weiteren wurden Lösemittel verwendet, die mithilfe der Lösemitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma MBraun (Garching) getrocknet waren.

Bei der Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 M (mesh 230-400, Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firmen Fluka (Steinheim), Merck (Darmstadt), sowie Macherey-Nagel (Düren) verwendet. Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit der Flash-Technik durchgeführt. Dazu wurde ein Überdruck von 3.0 bar Druckluft verwendet. Eine Vielzahl der säulenchromatographischen Trennungen wurde auf einem SP4-Gerät der Firma Biotage (Uppsala, Schweden) durchgeführt.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien (60 F₂₅₄ Merck (Darmstadt)) verwendet. Die Auswertung erfolgte durch Verwendung von UV-Licht.

Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden von Aldrich, Fluka, Merck, Acros oder ABCR erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die terminalen Acetylene **5b**,³¹² **5d**,³¹³ **5e**,³¹⁴ **5f**,³¹² **5g**,³¹⁵ **5h**,³¹⁶ **5j**,³¹⁷ **5k**,³¹⁸ **5l**,³¹⁹ **5m**,³¹⁹ **5n**,³¹⁹ **5o**,³²⁰ **5q**,³²¹ **5t**³²² und **5u**³²² wurden in Analogie zu den publizierten Standardprotokollen hergestellt.

¹H-, ¹³C- und 135-DEPT-NMR-Spektren wurden von Frau *Tanja Coelho*, Frau *Margarete Fischer* und Herrn Dr. *Julien Furrer* (Heidelberg) auf den Geräten ARX250, DRX300, DRX500 und AC300 der Firma Bruker (Karlsruhe) aufgenommen. In Düsseldorf aufgenommene Spektren wurden von Herrn *Peter Behm*, Herrn Dr. *Wilfried Peters* und Frau *Beate Rau* auf den Geräten Avance Dex 200 und Avance Dex 500 der Firma Bruker (Karlsruhe) gemessen. Die chemischen Verschiebungen mit der Bezeichnung δ wird in ppm angegeben. Als Lösemittel wurde, soweit nicht andersweitig vermerkt, CDCl₃ verwendet. Die Resonanzen des Lösemittels wurden als interner Standard (CDCl₃: ¹H δ 7.26, ¹³C δ 77.0; Aceton-d₆: ¹H δ 2.05, ¹³C δ 29.9; DMSO-d₆: ¹H δ 2.50, ¹³C δ 39.5; THF-d₈: ¹H δ 3.58, ¹³C δ 67.6) gelockt. Spinmultiplizitäten wurden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quintett), se (Sextett), sp (Septett), dd (Dublett eines Dubletts), dt (Dublett eines Triplets), dp (Dublett eines Pentetts), dq (Dublett eines Quintetts), m (Multipllett) und br (breites Signal) abgekürzt. Die Überlagerung von Signalen wurde als Multipllett (m) gekennzeichnet.

Die Zuordnung der Signale der quartären Kohlenstoffatome, Methin-, Methylen- und Methylgruppen wurde unter Zuhilfenahme von 135-DEPT-Spektren vorgenommen. In manchen Fällen wurden auch HH-COSY-, CH-COSY-, HMQC-, und HMBC- sowie NOESY-Spektren angefertigt.

El-Massenspektren wurden in Heidelberg von Frau *Bianca Flock*, Herrn Dr. *Jürgen Gross*, Herrn *Norbert Nieth* und Frau *Angelika Seith* auf den Geräten Jeol JMS-700 (Sektorfeld-Gerät) und Finnigan TSQ 700 (Quadrupol-Gerät), sowie in Düsseldorf von Herrn *Ralf Bürgel* auf einem Varian MAT 311A und einem gemessen. Herr Dr. *Peter Tommes* (Düsseldorf) fertigte die MALDI-Spektren auf einem Bruker Ultraflex TOF an. GC-MS-Spektren wurden von mir auf einem GCMS-QP2010S der Firma Shimadzu (Kyoto, Japan) aufgenommen.

IR-Spektren wurden von Frau *Dagmar Koschel* (Düsseldorf) und von Frau *Petra Krämer* (Heidelberg) jeweils auf einem Vector 22 FT-IR der Firma Bruker (Karlsruhe) aufgenommen, wobei Öle als Film auf Kaliumbromid-Platten gemessen und Feststoffe mit Kaliumbromid zu Presslingen verarbeitet wurden. Die Intensitäten der IR-Absorptionsbanden sind mit s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

Absorptionsspektren wurden von mir auf den Geräten HP8452 der Firma Hewlett Packard (Palo Alto, CA, USA) und Lambda 19 der Firma Perkin Elmer (Waltham, MA, USA) angefertigt. Emissionsspektren wurden mit einem LS-55 Fluoreszenzspektrometer der Firma Perkin Elmer (Waltham, MA, USA) aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software FL WinLab der Firma Perkin Elmer.

Die Aufnahme der Cyclovoltammogramme erfolgte in einer kleinvolumigen Zelle (3.0 ml) mit einer Dreielektrodenanordnung. Als Arbeitselektrode wurde ein mit Glas ummantelter Platindraht, als Referenzelektrode eine feste Ag/AgCl-Elektrode und als Gegenelektrode eine Platindrahtspitze eingesetzt. Eine 0.1 molare Lösung von Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat in trockenem CH₂Cl₂ als Lösungsmittel wurde als Elektrolyt verwendet. Das Salz wurde zuvor zwei Tage lang bei 50 °C im Hochvakuum getrocknet. Die Leitsalzlösung und die Probe wurden in ein ausgeheiztes Gefäß eingebracht und sofort fünf min lang mit Argon gespült. Sämtliche Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Das Gerät mit der Bezeichnung 263A der Firma EG & G Princeton Applied Research (Oak Ridge, TN, USA) wurde als Potentiostat/Galvanostat eingesetzt. Als Steuersoftware wurde Power Suite Revision 2.12.1 verwendet. Als interner Standard kam Ferrocenyl zur Anwendung. Das Redoxpotential von Ferrocenyl/Ferrocenylium wurde gleich 450 mV gesetzt (Methylenchlorid, gegen Ag/AgCl).³²³

Die Mehrzahl der Röntgenstrukturdaten wurden auf den Geräten Smart APEX und Smart CCD der Firma Bruker (Karlsruhe) gemessen und von Herrn Dr. *Thomas Oeser*, Herrn *Marcus Richter* und Herrn Dr. *Frank Rominger* in der röntgenographischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg gelöst. Die restlichen Strukturen

wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. *Walter Frank*, Lehrstuhl für Material- und Strukturforschung der Universität Düsseldorf, gemessen.

Elementaranalysen wurden von Frau *Gabriele Zerta* im mikroanalytischen Labor des Instituts für pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit einem CHN-Analyzer 2400 der Firma Perkin Elmer (Waltham, MA, USA) durchgeführt.

Zum dielektrischen Heizen wurde sowohl ein Discover Labmate Mikrowellengerät der Firma CEM (Kamp-Lintfort) als auch ein SmithCreator Mikrowellengerät der Firma Personal Chemistry (Upsalla, Schweden) verwendet.

Schmelzpunkte wurden von mir auf einem Reichert Thermovar bestimmt.

5.2 Darstellung der Isoxazole (8)

5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift I zur Synthese der Arylaldoxime (9)

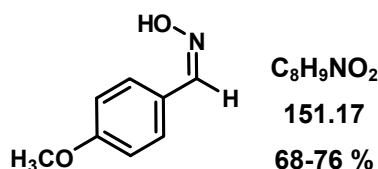
Zu einer gut gerührten Reaktionsmischung an 25.0 mmol Aldehyd **11** in 12.5 ml Wasser, 12.5 ml Ethanol und 21.5 ml Eis wurden 27.5 mmol Hydroxylaminhydrochlorid und anschließend 125 mmol Natronlauge (50 %-ig) zugegeben. Es wurde soviel Eis zugegeben, dass die Temperatur zwischen 20 und 30 °C betrug. Danach wurde 1 h lang bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde, um neutrale Verunreinigungen zu entfernen, bei diesem pH-Wert mit Diethylether extrahiert und anschließend mit konzentrierter Salzsäure auf pH 6 gebracht. Wiederum wurde Eis zugegeben, damit die Temperatur RT nicht überstieg. Während der Zugabe schied sich das Rohprodukt von der wässrig-ethanolischen Phase als Öl ab. Danach wurde ein weiteres Mal mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit MgSO₄ getrocknet. Die volatilen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Die Aldoxime **9** wurden ohne weitere Reinigung als blass- bis tiefgelbe Feststoffe in guten bis sehr guten Ausbeute analysenrein erhalten (Tab. 41).

Tab. 41: Experimentelle Details der Aldoximsynthesen **9**.

Eintrag	Aldehyd 11 [g] ([mmol])	Hydroxylaminhydrochlorid [g] ([mmol])	Aldoxim 9 [g] ([%])
1	6.81 (50.0) 11a	3.94 (55.0)	5.14-5.74 (68-76) 9a
2	7.56 (50.0) 11b	3.94 (55.0)	7.21 (86) 9b
3	3.00 (25.0) 11c	1.97 (27.5)	2.80 (83) 9c
4	4.15 (25.0) 11d	1.97 (27.5)	3.08 (68) 9d

4-Methoxybenzaldehydoxim (**9a**)

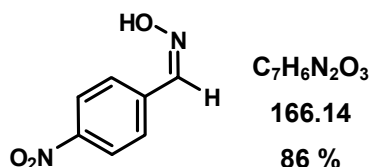


Farbloser Feststoff¹⁸²

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.76 (s, 3 H), 6.87 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H), 7.51 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 9.46 (b, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.3 (CH₃), 114.3 (2 CH), 124.6 (C_{quart}), 128.6 (2 CH), 150.0 (CH), 161.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 151 ([M]⁺, 100), 134 (15), 108 (51), 107 (12), 92 (20), 77 (27), 64 (11), 63 (11).

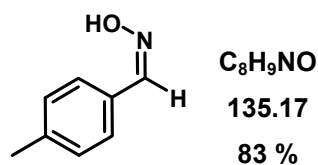
4-Nitrobenzaldehydoxim (9b)

Gelber Feststoff¹⁸²

¹H-NMR (300 MHz, THF-*d*₈): δ 7.83 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.25 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 11.04 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, THF-*d*₈): δ 124.4 (CH), 127.9 (CH), 140.6 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 149.0 (CH).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 166 ([M]⁺, 100), 107 (12), 76 (15), 75 (14), 65 (19).

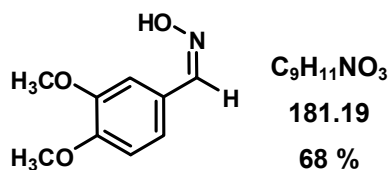
4-Methylbenzaldehydoxim (9c)

Farbloser Feststoff¹⁸²

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (s, 3 H), 7.20 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.86 (bs, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (CH₃), 127.0 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.5 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 150.2 (CH).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 136 (10), 135 ([M]⁺, 100), 107 (15), 92 (53), 91 (45), 90 (12), 89 (16), 79 (10), 65 (15).

3,4-Dimethoxybenzaldehydoxim (9d)

Gelber Feststoff¹⁸²

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (s, 6 H), 6.81 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.99 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 9.15 (bs, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.8 (CH₃), 55.8 (CH₃), 108.0 (CH), 110.7 (CH), 121.6 (CH), 124.7 (CH), 149.7 (C_{quart}), 150.1 (C_{quart}), 150.1 (CH), 150.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 182 (11), 181 ([M]⁺, 100), 166 (13), 138 (22).

5.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift II zur Synthese der Arylaldoxime (9)

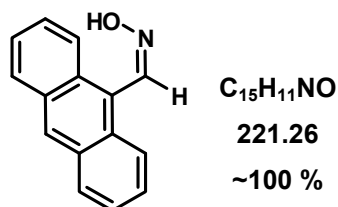
In einem Schlenkrohr mit Schraubverschluss wurden 12.5 mmol aromatischer Aldehyd in 20 ml eines Pyridin/Ethanol-Gemisches (1:1), gelöst und mit 25.0 mmol Hydroxylaminhydrochlorid zur Reaktion gebracht und 2 h lang unter Rückfluss gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 250 ml Wasser versetzt und 5 min lang gut durchgeschüttelt. Hierbei begann das Aldoxim **9** zu präzipitieren. Zur vollständigen Kristallisation wurde die Lösung 12 h lang auf 4 °C abgekühlt. Anschließendes Abfiltrieren ergab die gewünschten Produkte in spektroskopischer Reinheit und sehr guten Ausbeuten. Die einzelnen Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 42 zusammengefasst.

Tab. 42: Experimentelle Details der Aldoximsynthesen **9**.

Eintrag	Aldehyd 11 [g] ([mmol])	Hydroxylaminhydrochlorid [g] ([mmol])	Aldoxim 9 [g] ([%])
1	2.58 (12.5) 11e	1.79 (25.0)	2.76 (~100) 9e
2	1.82 (12.5) 11f	1.79 (25.0)	1.71 (86) 9f

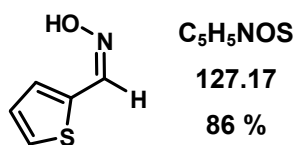
Anthracen-9-carbaldehydoxim (**9e**)



Grüner Feststoff¹⁸²

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 222 (10), 221 ([M]⁺, 65), 220 ([M - H]⁺, 13), 205 (17), 204 (100), 203 (35), 178 (11), 177 (37), 176 (40), 88 (13).

Thiophen-2-carbaldehydoxim (9f)



Gelber Feststoff¹⁸²

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ 7.16 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $^3J = 3.7$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 11.1 (b, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ 127.4 (CH), 132.2 (CH), 132.3 (CH), 133.0 (C_{quart}), 141.5 (CH).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 127 ([M]⁺, 100), 110 (10), 84 (53), 39 (12).

5.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Hydroximinoylchloride (7)

Zu einer gut gerührten Lösung an 1.00 Äq. Aldoxim **9** in 25.0 ml DMF wurde bei RT zwischen einem Zehntel und einem Fünftel von 1.00 Äq. *N*-Chlorsuccinimid **10a** zugegeben. Der Reaktionsbeginn konnte durch eine leichte Abnahme der Temperatur beobachtet werden. Nach etwa 10 min folgte dann ein leichter Temperaturanstieg. Erfolgte das Anspringen nicht nachdem 10 min verstrichen waren, wurden 5 ml aus der Atmosphäre einer Flasche mit Salzsäurelösung mit einer Spritze in das Reaktionsgemisch eingeleitet.

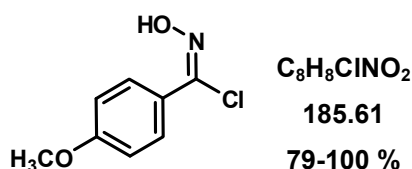
Daraufhin wurde sukzessive das restliche *N*-Chlorsuccinimid zugegeben, wobei durch periodisches Kühlen mit einer Aceton-Trockeneis-Mischung, die Temperatur nie den Wert von 35 °C überstieg. Nachdem es zu keinem weiteren Temperaturanstieg kam wurde die Reaktion beendet.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung auf das vierfache Volumen an Eis geschüttet. Die entstandene Emulsion wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen noch dreimal mit Wasser gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der volatilen Bestandteile konnten die Arylhydroximinoylchloride **7** in guten bis sehr guten Ausbeuten als leuchtend gelbe Feststoffe erhalten werden. Die einzelnen Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 43 aufgeführt.

Tab. 43: Experimentelle Details der Aldoximsynthesen 7.

Eintrag	Aldoxim 9 [g] ([mmol])	NCS 10a [g] ([mmol])	Hydroximinoylchlorid 7 [g] ([%])
1	5.14-5.74 (34.0-38.2) 9a	4.54-5.10 (34.0-38.2)	4.99-7.07 (79-100) 7a
2	5.00 (29.7) 9b	3.97 (29.7)	3.99 (67) 7b
3	3.38 (20.5) 9c	2.74 (20.5)	3.34 (96) 7c
4	2.95 (16.0) 9d	2.14 (16.0)	3.32 (96) 7d
5	3.00 (11.7) 9e	1.56 (11.7)	2.44 (76) 7e
6	1.44 (11.3) 9f	1.51 (11.3)	1.63 (89) 7f

4-Methoxybenzohydroximinoylchlorid (7a)



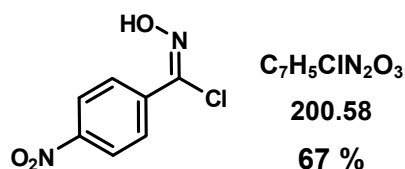
Farbloser Feststoff¹⁸³

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.84 (s, 3 H), 6.91 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H), 7.78 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H), 8.88 (b, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.5 (CH₃), 113.9 (2 CH), 124.9 (C_{quart}), 128.8 (2 CH), 140.0 (C_{quart}), 161.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 187 ([³⁷Cl-M]⁺, 42), 185 ([³⁵Cl-M]⁺, 83), 150 (46), 149 (99), 134 (27), 133 (100), 119 (13), 118 (12), 106 (40), 90 (25), 76 (19), 64 (11), 63 (13), 50 (14).

4-Nitrobenzohydroximinoylchlorid (7b)



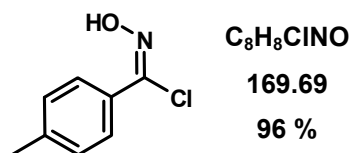
Gelber Feststoff¹⁸³

¹H-NMR (300 MHz, THF-d₈): δ 8.07 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 8.26 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 12.02 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 124.2 (2 CH), 128.3 (2 CH), 135.6 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 149.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 202 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 15), 200 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 44), 165 ($[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 32), 164 (100), 134 (19), 119 (12), 102 (16), 88 (82), 87 (12), 76 (14), 75 (15), 62 (22), 50 (12).

4-Methylbenzohydroximinoylchlorid (7c)



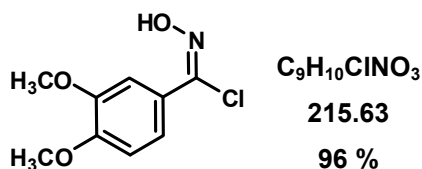
Farbloser Feststoff¹⁸³

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.39 (s, 3 H), 7.22 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H), 8.48 (bs, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (CH₃), 127.1 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (C_{quart}), 140.5 (C_{quart}), 141.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 171 ($[\text{Cl}^{37}\text{-M}]^+$, 27), 170 (10), 169 ($[\text{Cl}^{35}\text{-M}]^+$, 84), 134 (100), 133 (44), 132 (17), 117 (49), 116 (23), 91 (72), 90 (13), 89 (18), 77 (16), 65 (10), 63 (10).

3,4-Dimethoxybenzaldehydhydroximinoylchlorid (7d)

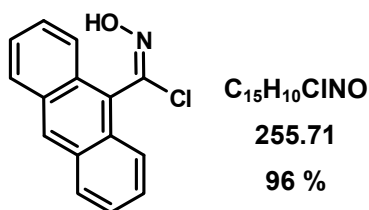


Hellgelber Feststoff¹⁸³

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.92 (s, 6 H), 6.88 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.09 (bs, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.9 (CH₃), 60.0 (CH₃), 109.5 (CH), 110.6 (CH), 120.9 (CH), 125.0 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 148.8 (C_{quart}), 151.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 217 ($[\text{Cl}^{37}\text{-M}]^+$, 15), 215 ($[\text{Cl}^{35}\text{-M}]^+$, 46), 181 (20), 180 (11), 179 (100), 164 (17), 163 (29), 136 (12), 32 (30).

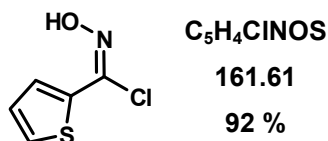
Anthracen-9-carbohydroximinoylchlorid (7e)

Grüner Feststoff¹⁸³

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ 7.26-7.42 (m, 4 H), 7.81-7.95 (m, 4 H), 8.39 (s, 1 H), 11.30 (b, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ 124.3 (CH), 125.0 (CH), 126.5 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (C_{quart}), 129.8 (C_{quart}), 130.6 (C_{quart}), 133.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 257 ([³⁷Cl-M]⁺, 43), 255 ([³⁵Cl-M]⁺, 13), 237 (11), 204 (18), 203 (100), 190 (54), 176 (10), 73 (13), 59 (13).

Thiophen-2-carbohydroximinoylchlorid (7f)

Gelber Feststoff¹⁸³

¹H-NMR (300 MHz, THF-d₆): δ 7.05 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1 H), 7.38 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.54 (dd, ³*J* = 3.7 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.81 (b, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, THF-d₆): δ 127.2 (CH), 128.6 (CH), 129.9 (CH), 135.1 (C_{quart}), 135.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 163 ([³⁷Cl-M]⁺, 43), 161 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 143 (12), 126 (46), 125 (38), 118 (12), 109 (46), 69 (12).

5.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Isoxazole (8)

In einem 5 ml Mikrowellengefäß wurden 15 mg (0.02 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und 8 mg (0.04 mmol) Kupfer(I)-iodid in 5 ml THF bei RT vorgelegt. Zu dieser orangegelben bis dunkelbraunen Lösung wurden daraufhin mit Hilfe von Spritzen 1.00 mmol Säurechlorid **1/2/3**, 1.00 mmol Alkin **4/5** und 2.10 mmol Triethylamin zum Abfangen der intermediär entstehenden Salzsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei RT gerührt.

Im zweiten Arbeitsschritt wurde 1.10 mmol an Arylhydroximinoylchlorid **7** zugegeben, das Reaktionsgefäß verschlossen und gut geschüttelt. Hierbei wurde das gewünschte Nitriloxid durch die noch vorhandene Base *in situ* gebildet, welches dann in einer (3+2)-Zykloaddition mit dem zuvor gebildeten Alkinon abreagierte. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin 30 min lang bei 90 °C unter Rühren einer Mikrowellenstrahlung von 2.45 GHz ausgesetzt.

Zur Aufarbeitung wurde das Rohprodukt unter vermindertem Druck auf grobes Kieselgel aufgezogen und durch Säulenchromatographie an feinem Kieselgel gereinigt. Die einzelnen Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 44 aufgeführt. Neben den Isoxazolen **8** konnten auch in einigen Fällen, die sich aus der Säurechlorid- und der Alkin Komponente entstehenden, Alkinone **6** isoliert werden.

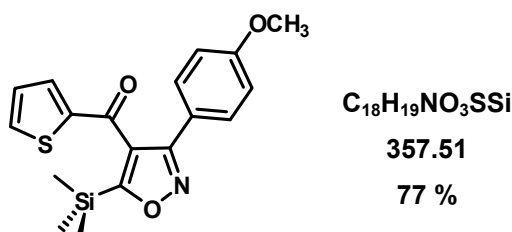
Tab. 44: Experimentelle Details der Isoxazolsynthesen **8**.

Eintrag	Säurechlorid 1/2/3 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Hydroximinoylchlorid 7 [mg] ([mmol])	Isoxazol 8 [mg] ([%])
1	147 (1.00) 2b	99 (1.00) 4a	205 (1.10) 7a	276 (77) 8a
2	186 (1.00) 1i	83 (1.00) 4c	205 (1.10) 7a	214 (56) 8b
3	171 (1.00) 1l	83 (1.00) 4c	205 (1.10) 7a	234 (64) 8c
4	176 (1.00) 1r	83 (1.00) 4c	205 (1.10) 7a	218 (59) 8d
5	209 (1.00) 1g	99 (1.00) 4a	205 (1.10) 7a	235 (56) 8e
6	167 (1.00) 3e	99 (1.00) 4a	205 (1.10) 7a	45 (12) 8f
7	121 (1.00) 3b	99 (1.00) 4a	205 (1.10) 7a	185 (56) 8g
8	105 (1.00) 3a	99 (1.00) 4a	205 (1.10) 7a	170 (54) 8h
9	145 (1.00) 3d	99 (1.00) 4a	205 (1.10) 7a	139 (39) 8i
10	147 (1.00) 2b	83 (1.00) 4c	205 (1.10) 7a	205 (60) 8j
11	147 (1.00) 2b	167 (1.00) 4e	205 (1.10) 7a	179 (42) 8k
12	147 (1.00) 2b	161 (1.00) 5e	205 (1.10) 7a	302 (72) 8l
13	147 (1.00) 2b	172 (1.00) 5g	205 (1.10) 7a	207 (48) 8m
14	147 (1.00) 2b	148 (1.00) 5f	205 (1.10) 7a	268 (66) 8n
15	147 (1.00) 2b	133 (1.00) 5h	205 (1.10) 7a	274 (70) 8o
16	147 (1.00) 2b	137 (1.00) 5j	205 (1.10) 7a	309 (78) 8p
17	147 (1.00) 2b	163 (1.00) 5o	205 (1.10) 7a	186 (44) 8q
18	147 (1.00) 2b	238 (1.00) 5t	205 (1.10) 7a	273 (55) 8r
19	147 (1.00) 2b	141 (1.00) 4j	205 (1.10) 7a	216 (54) 8s

Fortsetzung der Tab. 44: Experimentelle Details der Isoxazolsynthesen 8.

Eintrag	Säurechlorid 1/2/3 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Hydroximinoylchlorid 7 [mg] ([mmol])	Isoxazol 8 [mg] ([%])
20	186 (1.00) 1i	83 (1.00) 4c	221 (1.10) 7b	265 (67) 8t
21	147 (1.00) 2b	83 (1.00) 4c	187 (1.10) 7c	195 (60) 8u
22	147 (1.00) 2b	83 (1.00) 4c	238 (1.10) 7d	212 (57) 8v
23	147 (1.00) 2b	83 (1.00) 4c	280 (1.10) 7e	280 (68) 8w
24	171 (1.00) 1l	69 (1.00) 4b	177 (1.10) 7f	216 (66) 8x

[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)-methanon (**8a**)



Hellrote Kristalle, Smp. 101 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.32 (s, 9 H), 3.76 (s, 3 H), 6.83 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (dd, ³*J* = 4.9 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1 H), 7.30 (dd, ³*J* = 3.8 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.65 (dd, ³*J* = 4.9 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ -2.1 (3 CH₃), 55.1 (CH₃), 114.1 (2 CH), 120.4 (C_{quart}), 127.2 (C_{quart}), 128.2 (CH), 129.7 (2 CH), 135.5 (CH), 135.6 (CH), 144.8 (C_{quart}), 158.8 (C_{quart}), 160.7 (C_{quart}), 179.8 (C_{quart}), 183.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 357 ([M]⁺, 92), 314 (89), 240 (17), 208 (15), 141 (20), 133 (35), 111 (49), 90 (13), 73 (26), 32 (27), 28 ([CO]⁺, 100).

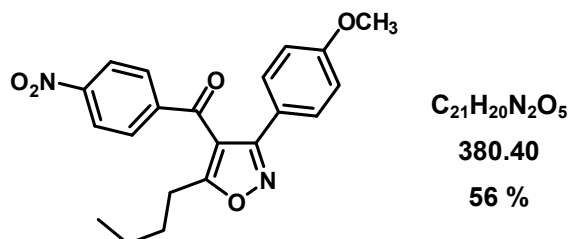
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070 cm⁻¹ (w), 2963 (w), 2838 (w), 1752 (m), 1646 (s), 1526 (s), 1412 (s), 1294 (m), 1256 (s), 1178 (s), 1022 (m), 849 (s), 735 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 260 nm (20800), 290 (13600).

HRMS *m/z* ber. für C₁₈H₁₉NO₃SSi: 357.0855; gef.: 357.0846.

Anal. ber. für C₁₈H₁₉NO₃SSi (357.5): C 60.47, H 5.26, N 3.92; gef.: C 60.21, H 5.60, N 3.80.

[5-ⁿButyl-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl](4-nitrophenyl)methanon (8b)



Hellgelbe Kristalle, Smp. 98 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H), 1.40 (m, 2 H), 1.77 (q, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 2.93 (t, ³J = 7.4 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 6.73 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 7.28 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 7.77 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 8.10 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.6 (CH₃), 22.3 (CH₂), 26.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 55.3 (CH₃), 114.1 (2 CH), 114.5 (C_{quart}), 119.9 (C_{quart}), 123.5 (2 CH), 130.0 (2 CH), 130.3 (2 CH), 142.1 (C_{quart}), 150.1 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 161.1 (C_{quart}), 178.3 (C_{quart}).

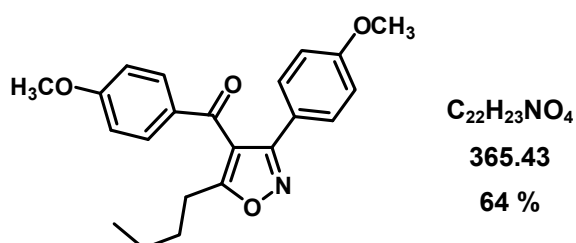
EI MS (70 eV, m/z (%)): 380 ([M]⁺, 100), 351 (31), 296 (25), 202 (10), 174 (27), 150 (68), 104 (15), 28 (16).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2934 cm⁻¹ (w), 1655 (s), 1526 (s), 1428 (s), 1347 (s), 1256 (s), 1179 (s), 916 (s), 835 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 260 nm (26400), 304 (4500), 330 (1300).

Anal. ber. für C₂₁H₂₀N₂O₅ (380.4): C 66.31, H 5.30, N 7.76; gef.: C 66.36, H 5.29, N 7.33.

[5-ⁿButyl-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl](4-methoxyphenyl)methanon (8c)



Gelbes Harz

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H), 1.33 (m, 2 H), 1.69 (q, ³J = 7.5 Hz, 2 H), 2.79 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.79 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 6.82 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 7.44 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 7.73 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3), 22.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 55.2 (CH_3), 55.5 (CH_3), 113.8 (CH), 114.0 (CH), 114.5 (2 CH), 115.1 (C_{quart}), 120.7 (C_{quart}), 129.8 (2 CH), 130.4 (C_{quart}), 132.0 (2 CH), 160.7 (C_{quart}), 161.0 (C_{quart}), 164.0 (C_{quart}), 175.1 (C_{quart}), 189.0 (C_{quart}).

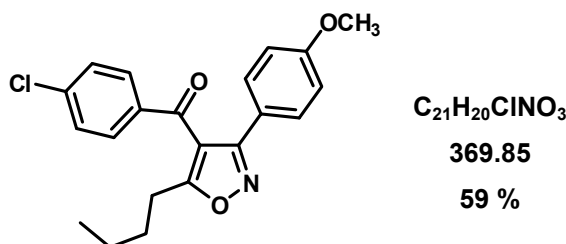
EI MS (70 eV, m/z (%)): 366 (21), 365 ($[\text{M}]^+$, 77), 364 (30), 336 (19), 322 (35), 238 (59), 228 (20), 223 (23), 136 (18), 135 (100), 107 (14), 77 (16).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2960 cm^{-1} (m), 2934 (m), 1651 (s), 1597 (s), 1427 (s), 1255 (s), 1157 (s), 1029 (s), 911 (s), 838 (s), 780 (m), 621 (m), 593 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 256 nm (22100), 286 (18500).

HRMS m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 365.1627; gef.: 365.1635.

[5- n Butyl-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl](4-chlorophenyl)methanon (8d)



Farblose Kristalle, Smp. 83 °C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, 3J = 7.3 Hz, 3 H), 1.35 (m, 2 H), 1.72 (q, 3J = 7.7 Hz, 2 H), 2.84 (t, 3J = 7.4 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 6.78 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 7.36 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H), 7.63 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3), 22.3 (CH_2), 26.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 55.3 (CH_3), 114.0 (2 CH), 114.7 (C_{quart}), 120.3 (C_{quart}), 128.8 (2 CH), 129.9 (2 CH), 130.9 (2 CH), 135.7 (C_{quart}), 139.9 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}), 161.0 (C_{quart}), 176.6 (C_{quart}), 189.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): ($[\text{Cl-M}]^+$, 29), 370 (27), 369 ($[\text{Cl-M}]^+$, 83), 368 (24), 340 (27), 326 (11), 285 (17), 174 (19), 149 (13), 141 (43), 139 (100), 113 (10), 111 (28).

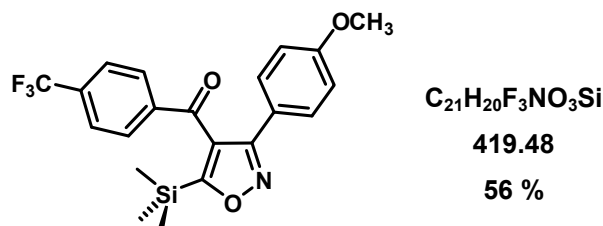
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2957 cm^{-1} (m), 1912 (m), 1658 (m), 1588 (m), 1426 (w), 1253 (s), 1090 (m), 908 (m), 837 (m), 547 (m), 484 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 258 nm (25100).

HRMS m/z ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}^{37}\text{ClNO}_3$: 371.1097; gef.: 371.1127.

HRMS m/z ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}^{35}\text{ClNO}_3$: 369.1127; gef.: 369.1142.

[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol-4-yl][4-(trifluormethyl)-phenyl]methanon (8e)



Farblose Kristalle, Smp. 109 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (s, 9 H), 3.73 (s, 3 H), 6.74 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 7.30 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 7.76 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ -2.0 (3 CH₃), 55.2 (CH₃), 114.1 (2 CH), 120.1 (C_{quart}), 123.3 (q, $^1J_{C-F}$ = 272.8 Hz, C_{quart}), 125.4 (q, $^3J_{C-F}$ = 3.8 Hz, CH), 127.0 (C_{quart}), 129.9 (2 CH), 130.0 (CH), 134.5 (q, $^2J_{C-F}$ = 32.7 Hz, C_{quart}), 140.1 (q, $^5J_{C-F}$ = 1.2 Hz, C_{quart}), 159.5 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}), 182.5 (C_{quart}), 190.4 (C_{quart}).

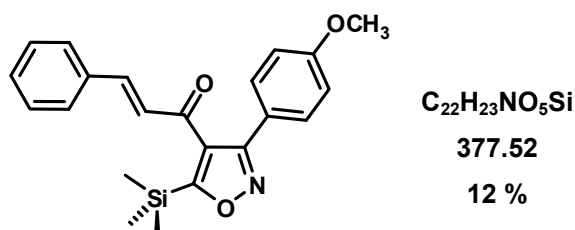
EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 420 (30), 419 ([M]⁺, 58), 377 (30), 376 (100), 302 (39), 270 (32), 173 (26), 145 (18), 73 (29).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2963 cm⁻¹ (w), 2840 (w), 1668 (m), 1613 (m), 1524 (m), 1425 (w), 1410 (w), 1326 (s), 1255 (s), 1176 (m), 1132 (m), 1065 (s), 1017 (m), 912 (s), 848 (s), 776 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 252 nm (22200).

Anal. ber. für C₂₁H₂₀F₃NO₃Si (419.5): C 60.13, H 4.81, N 3.34. gef.: C 59.81, H 4.76, N 3.37.

(E)-1-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol-4-yl]-3-phenyl-prop-2-en-1-on (8f)



Farblose Kristalle, Smp. 124 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.44 (s, 9 H), 3.83 (s, 3 H), 6.71 (dd, 3J = 15.9 Hz, 4J = 0.6 Hz, 1 H), 6.97 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H), 7.22-7.31 (m, 5 H), 7.50-7.58 (m, 3 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -2.2 (3 CH_3), 55.4 (CH_3), 114.3 (2 CH), 120.8 (C_{quart}), 125.7 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (2 CH), 129.2 (C_{quart}), 130.6 (CH), 130.7 (CH), 134.3 (C_{quart}), 144.4 (CH), 159.6 (C_{quart}), 161.0 (C_{quart}), 183.5 (C_{quart}), 187.2 (C_{quart}).

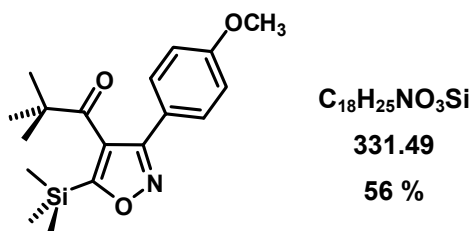
EI MS (70 eV, m/z (%)): 378 (20), 377 ($[\text{M}]^+$, 65), 362 (22), 248 (14), 335 (25), 334 (100), 162 (10), 151 (13), 133 (10), 131 (12), 86 (16), 84 (24), 77 (16), 73 (26).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063 cm^{-1} (w), 3029 (w), 3005 (w), 2962 (m), 2937 (w), 2904 (w), 2836 (w), 1661 (s), 1612 (s), 1577 (s), 1519 (s), 1450 (s), 1439 (s), 1423 (m), 1332 (m), 1296 (m), 1255 (s), 1178 (s), 1099 (s), 1032 (s), 995 (m), 980 (s), 886 (s), 842 (s), 770 (m), 729 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 256 nm (12100), 308 (17900).

HRMS m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Si}$: 377.1447; gef.: 377.1440.

1-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol-4-yl]-2,2-dimethylpropan-1-on (8g)



Farblose Kristalle, Smp. 136 °C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.34 (s, 9 H), 0.96 (s, 9 H), 3.83 (s, 3 H), 6.94 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H), 7.44 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -1.5 (3 CH_3), 27.3 (CH_3), 45.4 (C_{quart}), 55.3 (CH_3), 114.3 (2 CH), 122.0 (C_{quart}), 128.1 (C_{quart}), 129.7 (2 CH), 158.3 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 175.8 (C_{quart}), 209.4 (C_{quart}).

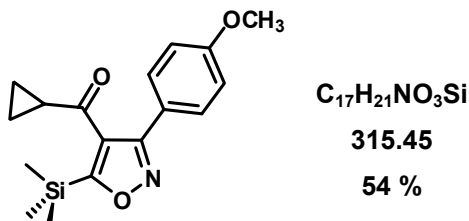
EI MS (70 eV, m/z (%)): 331 ($[\text{M}]^+$, 15), 275 (12), 274 (61), 247 (13), 246 (69), 73 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2972 cm^{-1} (s), 1688 (s), 1610 (s), 1527 (s), 1463 (m), 1443 (m), 1426 (m), 1293 (m), 1253 (s), 1185 (m), 1114 (w), 1026 (m), 940 (s), 904 (s), 848 (s), 637 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 240 nm (11000), 250 (20400).

HRMS m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$: 331.1604; gef.: 331.1601.

Cyclopropyl[3-(4-methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol-4-yl]-methanon (8h)



Farblose Kristalle, Smp. 137 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 9 H), 0.80 (m, 2 H), 1.18 (s, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 6.98 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ -2.2 (3 CH₃), 13.1 (2 CH₂), 21.5 (CH), 55.3 (CH₃), 114.1 (2 CH), 120.9 (C_{quart}), 130.1 (C_{quart}), 130.6 (2 CH), 159.8 (C_{quart}), 161.0 (C_{quart}), 182.7 (C_{quart}), 197.7 (C_{quart}).

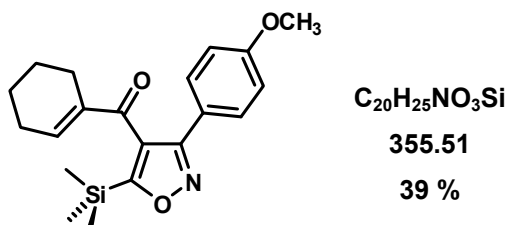
EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 315 ([M]⁺, 35), 300 (20), 273 (21), 272 (100), 198 (27), 99 (10), 73 (40).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3007 cm⁻¹ (w), 2959 (w), 2903 (w), 2838 (w), 1665 (s), 1613 (s), 1579 (w), 1519 (s), 1450 (m), 1423 (m), 1380 (s), 1295 (m), 1250 (s), 1178 (m), 1107 (w), 1084 (m), 1032 (m), 973 (s), 848 (s), 760 (m), 635 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 244 nm (16300), 286 (1800).

HRMS *m/z* ber. für C₁₇H₂₁NO₃Si: 315.1291; gef.: 315.1293.

Cyclohexenyl[3-(4-methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)isoxazol-4-yl]-methanon (8i)



Farblose Kristalle, Smp. 124 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.31 (s, 9 H), 1.46-1.61 (m, 4 H), 1.97-2.02 (m, 2 H), 2.28-2.33 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.48-6.52 (m, 1 H), 6.89 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.43 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -2.0 (3 CH_3), 21.3 (CH_2), 21.6 (CH_2), 23.0 (CH_2), 26.1 (CH_2), 55.2 (CH_3), 114.0 (2 CH), 120.9 (C_{quart}), 127.2 (C_{quart}), 129.7 (2 CH), 140.8 (C_{quart}), 146.7 (CH), 159.3 (C_{quart}), 160.5 (C_{quart}), 178.6 (C_{quart}), 192.8 (C_{quart}).

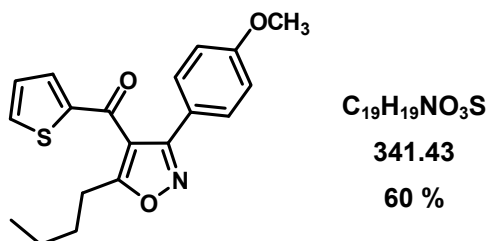
EI MS (70 eV, m/z (%)): 356 (16), 355 ($[\text{M}]^+$, 54), 340 (30), 313 (23), 312 (100), 238 (17), 206 (12), 139 (10), 121 (10), 73 (40), 32 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2938 cm^{-1} (s), 1650 (s), 1581 (s), 1524 (s), 1423 (s), 1379 (m), 1252 (s), 1176 (s), 1112 (m), 1030 (s), 849 (s), 760 (m), 634 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 248 nm (23900), 312 (1200).

HRMS m/z ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$: 355.1604; gef.: 355.1617.

[5-ⁿButyl-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)methanon (8j)



Gelbes Harz

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H), 1.36 (m, 2 H), 1.73 (q, 3J = 7.6 Hz, 2 H), 2.86 (t, 3J = 7.4 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.83 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H), 6.96 (dd, 3J = 4.9 Hz, 3.9 Hz, 1 H), 7.31 (dd, 3J = 3.9 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1 H), 7.49 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H), 7.64 (dd, 3J = 4.9 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1 H).

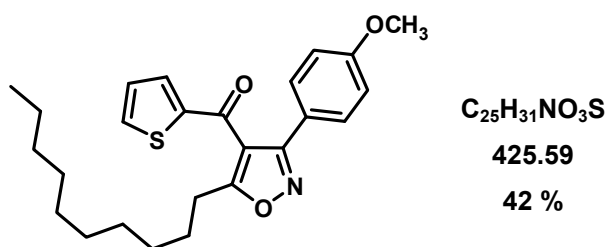
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3), 22.2 (CH_2), 26.4 (CH_2), 29.6 (CH_2), 55.3 (CH_3), 114.1 (2 CH), 115.1 (C_{quart}), 120.6 (C_{quart}), 128.2 (CH), 129.8 (2 CH), 135.1 (CH), 135.3 (CH), 144.2 (C_{quart}), 160.5 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}), 175.3 (C_{quart}), 182.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 341 ($[\text{M}]^+$, 91), 312 (11), 257 (26), 242 (18), 228 (28), 174 (14), 149 (22), 111 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2959 cm^{-1} (w), 2933 (w), 2872 (w), 2224 (w), 1638 (s), 1527 (m), 1429 (s), 1412 (s), 1303 (m), 1254 (m), 1179 (m), 1031 (m), 833 (s), 732 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 258 nm (21700), 290 (11400).

HRMS m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: 341.1086; gef.: 341.1088.

[5-ⁿDecyl-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)methanon (8k)

Farblose Kristalle, Smp. 109 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, ³J = 6.6 Hz, 3 H), 1.16–1.37 (m, 14 H), 1.66–1.79 (m, 2 H), 2.84 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 6.81 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H), 6.93 (dd, ³J = 4.9 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H), 7.23 (dd, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H), 7.62 (dd, ³J = 3.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 55.1 (CH₃), 114.0 (2 CH), 115.0 (C_{quart}), 120.5 (C_{quart}), 128.1 (CH), 129.7 (2 CH), 135.0 (CH), 135.1 (CH), 144.1 (C_{quart}), 160.4 (C_{quart}), 160.7 (C_{quart}), 175.2 (C_{quart}), 182.0 (C_{quart}).

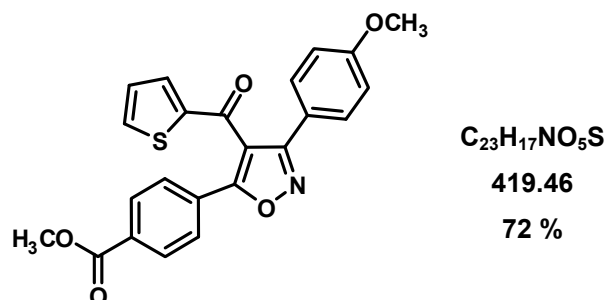
EI MS (70 eV, m/z (%)): 426 (29), 425 ([M]⁺, 100), 424 (11), 312 (22), 257 (13), 111 (32).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2927 cm⁻¹ (s), 2854 (s), 1639 (s), 1612 (s), 1528 (m), 1461 (m), 1428 (s), 1412 (s), 1355 (w), 1298 (m), 1254 (s), 1179 (s), 1113 (w), 1033 (s), 832 (s), 726 (s), 602 (w), 535 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 255 nm (20800), 291 (13000).

HRMS m/z ber. für C₂₅H₃₁NO₃S: 425.2025; gef.: 425.2004.

Anal. ber. für C₂₅H₃₁NO₃S: C 70.55, H 7.34, N 3.29; gef.: C 70.23, H 7.44, N 3.32.

4-[3-(4-Methoxyphenyl)-4-(thiophen-2-carbonyl)isoxazol-5-yl]benzoesäuremethylester (8l)

Farblose Kristalle, Smp. 147 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.85–6.94 (s, 3 H), 7.36 (dd, ³J = 3.9 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H), 7.58–7.66 (m, 3 H), 7.81 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H), 8.05 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52.3 (CH₃), 55.2 (CH₃), 114.3 (2 CH), 115.1 (C_{quart}), 120.1 (C_{quart}), 127.2 (2 CH), 128.5 (CH), 129.5 (2 CH), 130.0 (2 CH), 130.4 (C_{quart}), 131.9 (C_{quart}), 135.7 (CH), 136.3 (CH), 144.0 (C_{quart}), 161.1 (C_{quart}), 161.4 (C_{quart}), 166.0 (C_{quart}), 167.2 (C_{quart}), 182.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 420 (15), 419 ([M]⁺, 58), 390 (12), 268 (15), 244 (13), 242 (13), 216 (47), 164 (10), 163 (100), 149 (12), 135 (30), 111 (85), 103 (14), 32 (14), 28 (56).

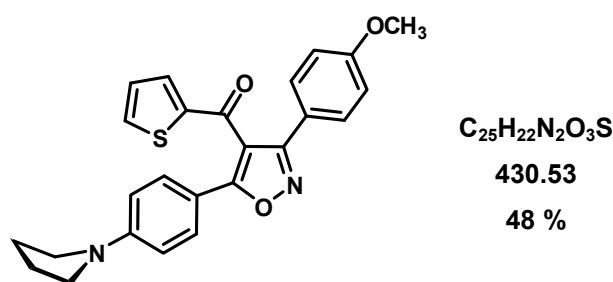
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3490 cm⁻¹ (w), 3087 (w), 2952 (w), 2924 (m), 2855 (w), 1716 (s), 1638 (s), 1614 (m), 1599 (m), 1531 (w), 1512 (w), 1456 (w), 1423 (m), 1409 (s), 1389 (s), 1320 (w), 1308 (s), 1295 (s), 1262 (w), 1245 (m), 1187 (m), 1112 (m), 834 (s), 751 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 272 nm (34600), 302 (19500).

HRMS m/z ber. für C₂₃H₁₇NO₅S: 419.0827; gef.: 419.0816.

Anal. ber. für C₂₃H₁₇NO₅S: C 65.86, H 4.09, N 3.34; gef.: C 65.65, H 4.22, N 3.29.

{3-(4-Methoxyphenyl)-5-[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]isoxazol-4-yl}(thien-2-yl)methanon (8m)



Gelbe Kristalle, Smp. 141 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.96–2.01 (m, 4 H), 3.25–3.31 (m, 4 H), 3.78 (s, 3 H), 6.48 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 6.87–6.92 (m, 1 H), 7.36–7.41 (m, 1 H), 7.55–7.64 (m, 5 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 25.4 (2 CH₂), 47.4 (2 CH₂), 55.2 (CH₃), 111.0 (C_{quart}), 111.4 (2 CH), 113.3 (C_{quart}), 114.1 (2 CH), 121.0 (C_{quart}), 128.3 (CH), 128.8 (2 CH), 129.5 (2 CH), 135.34 (CH), 135.39 (CH), 144.7 (C_{quart}), 149.2 (C_{quart}), 160.7 (C_{quart}), 161.2 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 183.7 (C_{quart}).

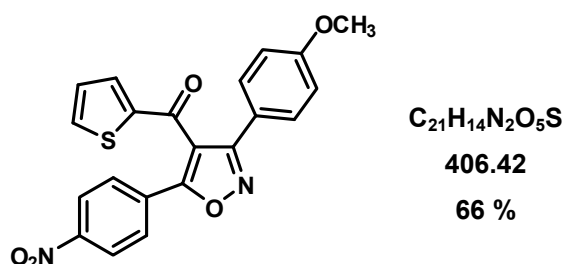
EI MS (70 eV, m/z (%)): 431 (10), 430 ([M]⁺, 74), 340 (94), 281 (44), 191 (16), 170 (15), 139 (36), 111 (100), 74 (16), 41 (24), 40 (29), 39 (47).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3418 cm⁻¹ (m), 2960 (m), 2925 (m), 2853 (m), 1638 (s), 1607 (s), 1521 (s), 1482 (w), 1458 (w), 1426 (m), 1397 (s), 1353 (m), 1296 (m), 1255 (s), 1180 (s), 1038 (m), 887 (w), 817 (w), 768 (w), 729 (w), 677 (w), 612 (w), 521 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 263 nm (67400), 308 (67000), 329 (72400), 381 (20100).

Anal. ber. für C₂₅H₂₂N₂O₃S: C 69.75, H 5.15, N 6.51; gef.: C 69.44, H 5.29, N 6.39.

[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)-methanon (8n)



Farblose Kristalle, Smp. 139 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (s, 3 H), 6.89 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 6.96 (dd, ³J = 4.7, ³J = 3.9 Hz, 1 H), 7.37 (dd, ³J = 3.9, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H), 7.70 (dd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H), 8.27 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.3 (CH₃), 114.4 (2 CH), 116.1 (C_{quart}), 119.8 (C_{quart}), 124.2 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.8 (CH), 129.6 (2 CH), 132.2 (C_{quart}), 136.0 (CH), 136.8 (CH), 143.8 (C_{quart}), 148.8 (C_{quart}), 161.3 (C_{quart}), 161.6 (C_{quart}), 165.9 (C_{quart}), 182.3 (C_{quart}).

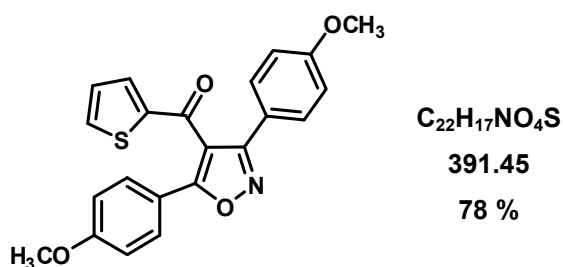
EI MS (70 eV, m/z (%)): 408 (11), 407 (27), 406 ([M]⁺, 100), 378 (15), 377 (13), 216 (11), 162 (14), 151 (15), 150 (11), 113 (11), 112 (10), 111 (100), 104 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3453 cm⁻¹ (m), 3087 (w), 3010 (w), 2937 (w), 2841 (w), 1635 (s), 1609 (s), 1588 (m), 1523 (s), 1423 (m), 1409 (m), 1393 (m), 1347 (s), 1321 (w), 1299 (s), 1255 (s), 1177 (s), 855 (s), 839 (s), 827 (s), 751 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 272 nm (23300), 298 (28500).

HRMS m/z ber. für C₂₁H₁₄N₂O₅S: 406.0623; gef.: 406.0613.

Anal. ber. für C₂₁H₁₄N₂O₅S: C 62.06, H 3.47, N 6.89. gef.: C 61.90, H 3.59, N 6.75.

[3,5-Bis(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)methanon (8o)

Farblose Kristalle, Smp. 138 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.84–6.93 (m, 5 H), 7.36 (dd, ³*J* = 3.9, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.61 (dd, ³*J* = 4.9, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 112.8 (C_{quart}), 114.2 (2 CH), 114.4 (2 CH), 119.3 (C_{quart}), 120.6 (C_{quart}), 128.5 (CH), 129.1 (2 CH), 129.6 (2 CH), 135.7 (CH), 135.9 (CH), 144.4 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 161.3 (C_{quart}), 161.6 (C_{quart}), 168.7 (C_{quart}), 183.2 (C_{quart}).

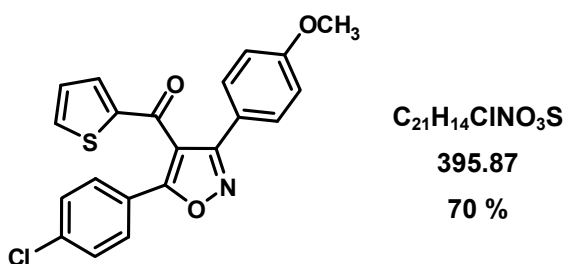
EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 391 ([M]⁺, 36), 216 (15), 136 (11), 135 (100), 111 (21), 77 (12), 59 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442 cm⁻¹ (m), 3076 (w), 2938 (w), 2836 (w), 1648 (s), 1609 (s), 1576 (w), 1509 (s), 1453 (w), 1428 (s), 1409 (m), 1396 (w), 1356 (w), 1310 (w), 1297 (w), 1260 (s), 1183 (s), 1113 (w), 1051 (w), 1036 (w), 1021 (m), 947 (w), 928 (w), 887 (w), 854 (w), 834 (m), 766 (m), 639 (w), 574 (w), 526 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 273 nm (34100).

HRMS *m/z* ber. für C₂₂H₁₇NO₄S: 391.0878; gef.: 391.0871.

Anal. ber. für C₂₂H₁₇NO₄S: C 67.50, H 4.38, N 3.58; gef.: C 67.28, H 4.44, N 3.55.

[5-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)-methanon (8p)

Farblose Kristalle, Smp. 126 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (s, 3 H), 6.88 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H), 6.93 (dd, 3J = 4.9 Hz, 3J = 3.8 Hz, 1 H), 7.34–7.40 (m, 3 H), 7.65 (dd, 3J = 4.9 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H), 7.70 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.2 (CH₃), 114.3 (2 CH), 114.4 (C_{quart}), 120.2 (C_{quart}), 125.1 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.6 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.5 (2 CH), 135.8 (CH), 136.3 (CH), 137.1 (C_{quart}), 144.0 (C_{quart}), 161.0 (C_{quart}), 161.4 (CH), 167.4 (C_{quart}), 182.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 397 ([³⁷Cl-M]⁺, 16) 396 (10), 395 ([³⁵Cl-M]⁺, 47), 244 (14), 220 (11), 216 (36), 149 (10), 141 (23), 139 (70), 113 (13), 111 (100).

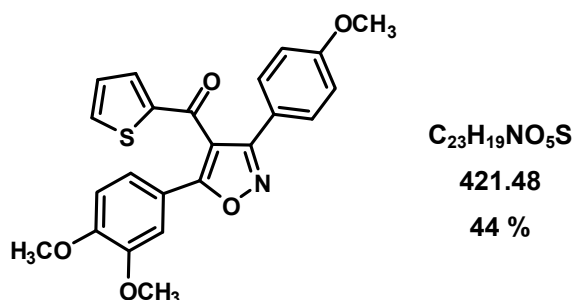
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3102 cm⁻¹ (m), 2987 (m), 2950 (m), 2760 (m), 1630 (s), 1493 (s), 1353 (m), 1259 (s), 1180 (s), 1098 (m), 1058 (m), 1024 (m), 833 (s), 741 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 268 nm (38300), 302 (16400), 322 (31700).

HRMS m/z ber. für C₂₁H₁₄ClNO₃S: 395.0383; gef.: 395.0395.

Anal. ber. für C₂₁H₁₄ClNO₃S: C 67.50, H 4.38, N 3.58; gef.: C 67.44, H 4.59, N 3.56.

[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)methanon (8q)



Farblose Kristalle, Smp. 151 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.80–6.90 (m, 4 H), 7.23 (d, 4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.30–7.37 (m, 2 H), 7.55–7.61 (m, 3 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.1 (CH₃), 55.7 (CH₃), 55.8 (CH₃), 110.1 (CH), 111.0 (CH), 112.8 (C_{quart}), 114.1 (2 CH), 119.1 (C_{quart}), 120.4 (C_{quart}), 120.8 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (2 CH), 135.5 (CH), 135.8 (CH), 144.2 (C_{quart}), 148.9 (C_{quart}), 151.0 (C_{quart}), 160.8 (CH), 161.2 (C_{quart}), 168.4 (C_{quart}), 183.1 (C_{quart}).

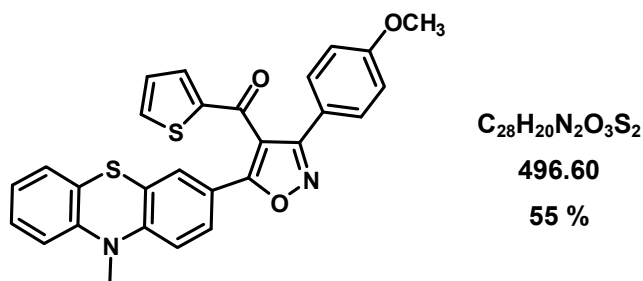
EI MS (70 eV, m/z (%)): 422 (33), 421 ([M]⁺, 100), 420 (20), 357 (20), 356 (36), 163 (19), 135 (18), 133 (11), 121 (18).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3084 cm⁻¹ (m), 2993 cm⁻¹ (m), 2937 cm⁻¹ (m), 2832 (m), 1641 (s), 1610 (s), 1578 (s), 1515 (s), 1463 (m), 1428 (s), 1409 (s), 1392 (s), 1352 (m), 1311 (w), 1291 (s), 1263 (s), 1222 (s), 1185 (s), 1150 (s), 1061 (m), 1021 (s), 925 (m), 875 (w), 831 (s), 769 (m), 733 (s), 678 (w), 641 (m), 733 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 258 nm (23600), 284 (12800).

HRMS m/z ber. für C₂₃H₁₉NO₅S: 421.0984; gef.: 421.0985.

[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(10-methyl-10H-phenothiazin-3-yl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)methanon (8r)



Orange Kristalle, Smp. 172 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.30 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 6.68–6.77 (m, 2 H), 6.83–6.95 (m, 4 H), 7.05–7.17 (m, 2 H), 7.36 (dd, ³ J = 3.8 Hz, ⁴ J = 1.1 Hz, 1 H), 7.48–7.63 (m, 5 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 35.3 (CH₃), 55.1 (CH₃), 112.9 (C_{quart}), 113.8 (CH), 114.1 (2 CH), 114.3 (CH), 120.4 (C_{quart}), 120.6 (C_{quart}), 122.3 (C_{quart}), 123.0 (CH), 123.9 (C_{quart}), 125.5 (CH), 126.99 (CH), 127.07 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (2 CH), 135.6 (CH), 135.9 (CH), 144.1 (C_{quart}), 144.4 (C_{quart}), 147.8 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}), 161.2 (CH), 167.8 (C_{quart}), 182.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 497 (19), 496 ([M]⁺, 63), 241 (17), 240 (100), 239 (15), 224 (13), 216 (28), 213 (22), 212 (73), 210 (13), 197 (25), 196 (19), 153 (11), 111 (11).

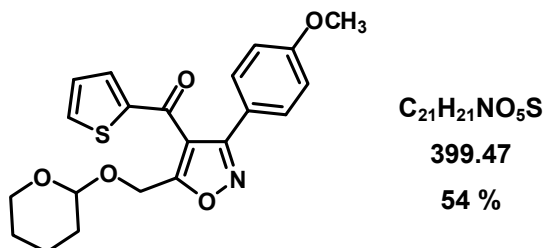
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2946 cm⁻¹ (w), 2871 (w), 1638 (s), 1608 (s), 1576 (m), 1468 (s), 1426 (s), 1410 (s), 1392 (s), 1338 (m), 1255 (m), 1175 (m), 1143 (m), 832 (s), 750 (s), 733 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 270 nm (67361), 292 (50800), 376 (12900).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes Shift) 406 nm (2691 cm⁻¹).

HRMS m/z ber. für C₂₈H₂₀N₂O₃S₂: 496.0915; gef.: 496.0925.

{3-(4-Methoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]isoxazol-4-yl}(thien-2-yl)methanon (8s)



Farblose Kristalle, Smp. 133 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40–1.71 (m, 6 H), 3.41–3.49 (m, 1 H), 3.41–3.49 (m, 1 H), 3.62–3.71 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.60–4.68 (s, 2 H), 4.83 (d, ³*J* = 13.7 Hz, 1 H), 6.84 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.00 (dd, ³*J* = 4.9 Hz, ³*J* = 3.9 Hz, 1 H), 7.43 (dd, ³*J* = 3.8 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.67 (dd, ³*J* = 4.9 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.5 (CH₂), 25.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 55.2 (CH₃), 59.1 (CH₂), 61.6 (CH₂), 98.4 (CH), 114.1 (2 CH), 116.5 (C_{quart}), 120.1 (C_{quart}), 128.2 (CH), 129.6 (2 CH), 135.3 (CH), 135.6 (CH), 144.3 (C_{quart}), 160.4 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 169.7 (C_{quart}), 181.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 400 (22), 399 ([M]⁺, 100), 343 (12), 315 (13), 300 (12), 299 (59), 298 (97), 286 (16), 271 (10), 270 (19), 266 (21), 257 (14), 175 (10), 174 (45), 111 (71), 97 (30), 85 (32).

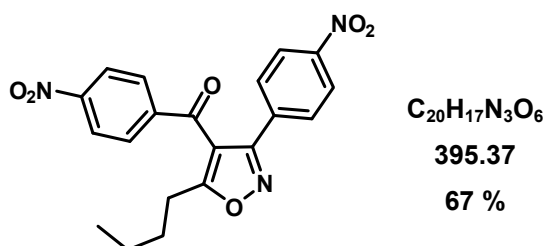
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3088 cm⁻¹ (w), 2946 (s), 2871 (m), 1649 (s), 1613 (s), 1527 (s), 1458 (w), 1430 (s), 1411 (s), 1255 (s), 1125 (s), 1078 (m), 1034 (s), 834 (s), 734 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 260 nm (16400), 294 (8300).

HRMS *m/z* ber. für C₂₁H₂₁NO₅S: 399.1140; gef.: 399.1115.

Anal. ber. für C₂₁H₂₁NO₅S: C 63.14, H 5.30, N 3.51; gef.: C 62.93, H 5.45, N 3.44.

[5-ⁿButyl-3-(4-nitrophenyl)isoxazol-4-yl](4-nitrophenyl)methanon (8t)



Farblose Kristalle, Smp. 97 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30–1.43 (m, 2 H), 1.76 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.90 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H), 6.71 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.07 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 22.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 114.0 (2 CH), 114.8 (C_{quart}), 119.3 (C_{quart}), 123.4 (2 CH), 130.0 (2 CH), 130.2 (2 CH), 142.4 (C_{quart}), 150.3 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}), 161.1 (C_{quart}), 178.5 (C_{quart}).

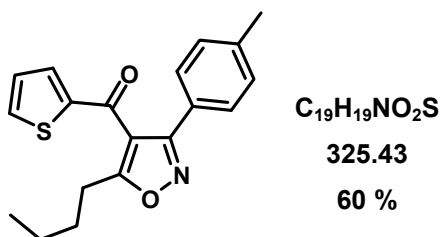
EI MS (70 eV, m/z (%)): 395 ($[\text{M}]^+$, 100), 366 (27), 245 (19), 150 (68), 85 (12), 28 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3088$ (cm^{-1} (m), 2958 (m), 2872 (m), 1942 (w), 1657 (s), 1579 (s), 1524 (s), 1446 (w), 1405 (w), 1350 (s), 1314 (s), 1291 (m), 1176 (m), 1106 (m), 996 (m), 964 (m), 915 (m), 854 (s), 827 (m), 758 (w), 739 (m), 709 (m), 687 (m), 537 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 268 nm (27100), 304 (13000).

Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$: C 60.76, H 4.33, N 10.63; gef.: C 60.39, H 4.47, N 10.46.

(5-*n*-Butyl-3-*p*-tolylisoxazol-4-yl)(thien-2-yl)methanon (8u)



Gelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.29–1.42 (m, 2 H), 1.66–1.79 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.86 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H), 6.93 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.29 (dd, $^3J = 3.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.62 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 13.5 (CH_3), 21.3 (CH_3), 22.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 115.2 (C_{quart}), 125.3 (C_{quart}), 128.2 (2 CH), 128.1 (CH), 129.3 (2 CH), 135.0 (CH), 135.1 (CH), 139.9 (C_{quart}), 144.1 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}), 175.3 (C_{quart}), 182.0 (C_{quart}).

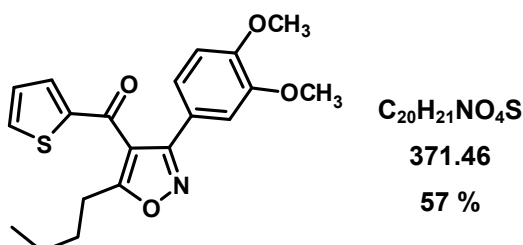
EI MS (70 eV, m/z (%)): 326 (21), 325 ($[\text{M}]^+$, 92), 324 (21), 296 (22), 283 (15), 241 (10), 212 (21), 111 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2955$ (cm^{-1} (w), 1634 (s), 1516 (m), 1410 (s), 1358 (s), 1278 (s), 1184 (m), 1110 (s), 1056 (s), 988 (m), 960 (s), 889 (w), 860 (m), 831 (s), 782 (m), 730 (s), 641 (w), 614 (w), 583 (s), 537 (s), 509 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 262 nm(27800), 291 (22600).

HRMS m/z ber. für $C_{19}H_{19}NO_2S$: 325.1136; gef: 325.1115.

[5-ⁿButyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)isoxazol-4-yl](thien-2-yl)methanon (8v)



Farbloser Feststoff, Smp. 147 °C

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.84 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.26–1.38 (m, 2 H), 1.63–1.74 (m, 2 H), 2.84 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.74 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.05–7.12 (s, 2 H), 7.27 (dd, $^3J = 3.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.61 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 13.4 (CH_3), 22.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 55.7 (2 CH_3), 110.9 (CH), 111.0 (CH), 115.0 (C_{quart}), 120.6 (C_{quart}), 121.3 (CH), 128.2 (CH), 135.0 (CH), 135.1 (CH), 144.1 (C_{quart}), 148.8 (C_{quart}), 150.2 (C_{quart}), 160.4 (C_{quart}), 175.4 (C_{quart}), 182.1 (C_{quart}).

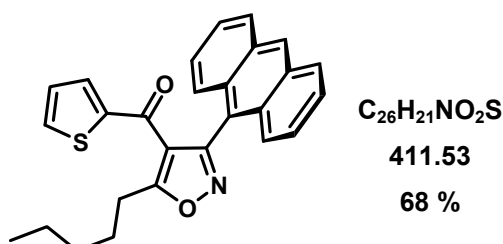
EI MS (70 eV, m/z (%)): 372 (19), 371 ($[M]^+$, 100), 287 (10), 162 (11), 111 (29).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3113$ cm^{-1} (w), 3058 (w), 2963 (m), 1639 (s), 1577 (s), 1527 (s), 1460 (s), 1432 (s), 1409 (s), 1352 (w), 1309 (m), 1234 (s), 1178 (m), 1148 (s), 1056 (m), 1018 (s), 874 (m), 828 (s), 769 (m), 737 (s), 678 (w), 625 (m), 575 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 255 nm (20800), 291 (13000).

HRMS m/z ber. für $C_{20}H_{21}NO_4S$: 371.1191; gef: 371.1215.

[3-(Anthracen-9-yl)-5-ⁿbutylisoxazol-4-yl](thien-2-yl)methanon (8w)



Farbloser Feststoff, Smp. 112 °C

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.00 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.51 (m, 2 H), 1.93 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.14 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H), 6.40 (dd, $^3J = 4.9$, $^3J = 3.9$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $^3J = 3.9$ Hz,

$^4J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.41–7.50 (m, 4 H), 7.89–7.97 (m, 4 H), 8.43 (s, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.7 (CH₃), 22.5 (CH₂), 26.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 118.8 (C_{quart}), 121.6 (C_{quart}), 125.2 (CH), 125.3 (CH), 126.9 (CH), 129.3 (CH), 130.9 (C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 133.1 (CH), 134.1 (CH), 143.1 (C_{quart}), 159.1 (C_{quart}), 176.7 (C_{quart}), 181.2 (C_{quart}).

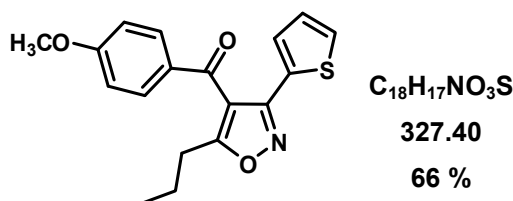
EI MS (70 eV, m/z (%)): 411 ($[\text{M}]^+$, 100), 327 (15), 219 (14), 194 (13), 111 (26), 32 (11), 28 (39).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3056$ cm⁻¹ (w), 2959 (w), 2931 (w), 2872 (w), 1638 (s), 1593 (w), 1515 (w), 1412 (s), 1355 (w), 1250 (w), 1048 (w), 889 (m), 833 (s), 736 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 256 nm (108800), 288 (8400), 336 (2300), 352 (4600), 368 (700), 388 (600).

HRMS m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: 411.1293; gef.: 411.1303.

(4-Methoxyphenyl)[5-ⁿpropyl-3-(thien-2-yl)isoxazol-4-yl]methanon (8x)



Farbloser Feststoff, Smp. 152 °C

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.70 (s, 2 H), 2.68 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.75 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.01 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.08–8.14 (m, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH₃), 20.9 (CH₂), 28.6 (CH₂), 55.6 (CH₃), 114.0 (C_{quart}), 114.1 (2 CH), 126.6 (CH), 127.8 (C_{quart}), 128.9 (CH), 130.3 (C_{quart}), 132.1 (2 CH), 155.2 (C_{quart}), 164.4 (C_{quart}), 174.9 (C_{quart}), 188.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 328 (11), 327 ($[\text{M}]^+$, 100), 266 (10), 151 (11), 79 (29).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3088$ cm⁻¹ (w), 2946 (s), 2871 (m), 1649 (s), 1613 (s), 1527 (s), 1458 (w), 1430 (s), 1411 (s), 1255 (s), 1125 (s), 1078 (m), 1034 (s), 834 (s), 734 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 255 nm (20800), 291 (13000).

Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C 66.03, H 5.23, N 4.28; gef.: C 65.99, H 5.54, N 4.12.

5.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der ferrocenylsubstituierten Isoxazole (12)

In einem 10 ml Schlenkrohr wurden 15 mg (0.02 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und 8 mg (0.04 mmol) Kupfer(I)-iodid in 5 ml THF bei RT vorgelegt. Zu dieser orangegelben bis dunkelbraunen Lösung wurden daraufhin mit Hilfe von Spritzen 1.00 mmol Säurechlorid **2**, 1.00 mmol Alkin **4/5** und 2.10 mmol Triethylamin zum Abfangen der intermediär entstehenden Salzsäure zugegeben.

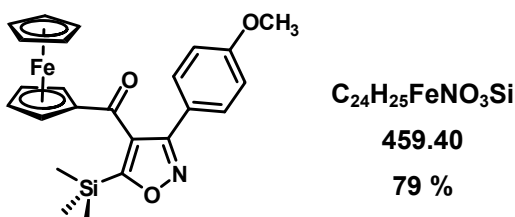
Im zweiten Arbeitsschritt wurde 1.00 mmol an Arylhydroximinoylchlorid **7** zugegeben, das Reaktionsgefäß verschlossen und gut geschüttelt. Hierbei wurde das gewünschte Nitriloxid durch die noch vorhandene Base *in situ* gebildet, welches dann in einer (3+2)-Cycloaddition mit dem zuvor gebildeten Alkinon abreagierte. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Rohprodukt unter vermindertem Druck auf grobes Kieselgel aufgezogen und durch Säulenchromatographie an feinem Kieselgel gereinigt. Die einzelnen Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 45 aufgeführt. Neben den Isoxazolen **12** wurden in einigen Fällen, die sich aus der Säurechlorid- und der Alkin Komponente bildenden, Alkinone **6** isoliert.

Tab. 45: Experimentelle Details der Isoxazolsynthesen **12**.

Eintrag	Säurechlorid 2 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Hydroximinoylchlorid 7 [mg] ([mmol])	Isoxazol 12 [mg] ([%])	Alkinon 6 [mg] ([%])
1	249 (1.00) 2j	99 (1.00) 4a	205 (1.10) 7a	363 (79) 12a	n. b.
2	249 (1.00) 2j	99 (1.00) 4a	221 (1.10) 7b	138 (29) 12b	103 (33) 6j
3	249 (1.00) 2j	99 (1.00) 4a	187 (1.10) 7c	329 (62) 12c	n. b.
4	249 (1.00) 2j	161 (1.00) 5e	205 (1.10) 7a	267 (51) 12d	138 (37) 6k
5	249 (1.00) 2j	238 (1.00) 5t	205 (1.10) 7a	306 (51) 12e	108 (24) 6l
6	249 (1.00) 2j	211 (1.00) 5v	205 (1.10) 7a	292 (47) 12g	106 (25) 6m
7	147 (1.00) 2b	211 (1.00) 5v	205 (1.10) 7a	287 (53) 12h	142 (41) 6n

(3-(4-Methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)-isoxazol-4-yl)ferrocenylmethanon (**12a**)



Tiefrote Kristalle, Smp. 147 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.28 (s, 9 H), 3.79 (s, 3 H), 3.92 (s, 5 H), 4.46 (t, $^3J = 1.7$ Hz, 2 H), 4.60 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ -1.6 (3 CH_3), 55.3 (CH_3), 69.7 (5 CH), 71.0 (2 CH), 72.6 (2 CH), 81.4 (C_{quart}), 114.0 (2 CH), 121.3 (C_{quart}), 128.6 (C_{quart}), 130.6 (2 CH), 159.5 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 178.5 (C_{quart}), 195.3 (C_{quart}).

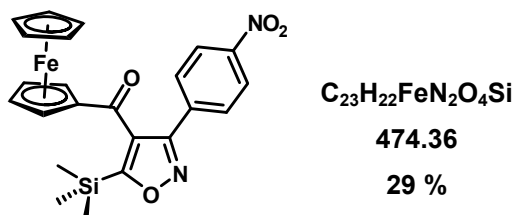
EI MS (70 eV, m/z (%)): 459 ($[\text{M}]^+$, 13), 298 (18), 282 (42), 239 (18), 238 (100), 224 (10), 223 (52), 195 (19), 180 (10), 152 (19), 151 (10), 150 (11), 149 (80), 135 (35), 134 (12), 133 (12), 119 (15), 106 (13), 57 (13), 43 (14).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2957 \text{ cm}^{-1}$ (w), 1638 (m), 1452 (m), 1376 (s), 1277 (s), 1176 (w), 1125 (m), 1073 (w), 1025 (m), 845 (s), 765 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 240 nm (36500), 272 (22800), 358 (2200), 487 (1500).

Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FeNO}_3\text{Si}$ (459.40): C 62.75, H 5.49, N 3.08; gef.: C 63.10, H 5.37, N 3.21.

(3-(4-Nitrophenyl)-5-(trimethylsilyl)-isoxazol-4-yl)ferrocenylmethanon (12b)



Tiefrote Kristalle, Smp. 162 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.26 (s, 9 H), 3.90 (s, 5 H), 4.48 (t, $^3J = 1.6$ Hz, 2 H), 4.60 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 2 H), 8.05 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.32 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ -0.8 (3 CH_3), 68.5 (5 CH), 70.2 (2 CH), 72.3 (2 CH), 82.4 (C_{quart}), 113.7 (C_{quart}), 124.4 (2 CH), 126.2 (2 CH), 135.1 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}), 178.5 (C_{quart}), 193.9 (C_{quart}).

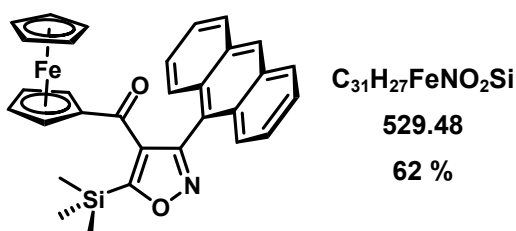
EI MS (70 eV, m/z (%)): 474 ($[\text{M}]^+$, 22), 311 ($[\text{24}]$, 310 (100), 267 (21), 238 (53), 210 (10), 203 (16), 152 (12), 148 (25), 146 (13), 145 (11), 121 (13), 56 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2959 \text{ cm}^{-1}$ (m), 1639 (s), 1603 (w), 1570 (w), 1535 (s), 1458 (m), 1413 (w), 1347 (s), 1290 (s), 1126 (m), 1729 (s), 1073 (m), 1037 (w), 1014 (w), 918 (w), 854 (s), 832 (m), 743 (m), 729 (s), 708 (m), 683 (m), 539 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 276 nm (22000), 355 (1200), 477 (400).

Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FeNO}_3\text{Si}$ (474.36): C 58.24, H 4.67, N 5.91; gef.: C 58.32; H 4.79, N 5.83.

(3-(9-Anthranyl)-5-(trimethylsilyl)-isoxazol-4-yl)ferrocenylmethanon (12c)



Tiefrote Kristalle, Smp. 138 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ -0.31 (s, 9 H), 4.36 (s, 5 H), 4.79 (m, 2 H), 5.40 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 4 H), 7.70-7.74 (m, 2 H), 8.42-8.44 (m, 2 H), 8.68 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ -1.5 (3 CH_3), 70.5 (5 CH), 71.4 (2 CH), 73.9 (2 CH), 81.2 (C_{quart}), 105.5 (C_{quart}), 125.3 (2 CH), 126.4 (2 CH), 129.0 (4 CH), 130.6 (CH), 132.8 (2 C_{quart}), 133.3 (C_{quart}), 134.1 (2 C_{quart}), 157.1 (C_{quart}), 165.2 (C_{quart}), 194.2 (C_{quart}).

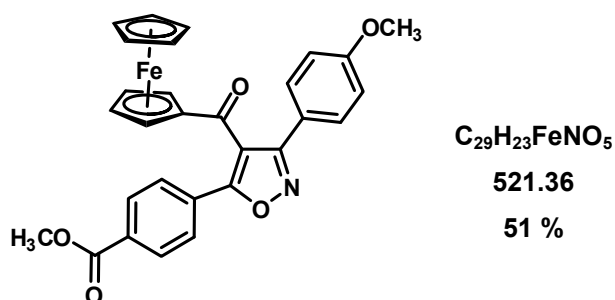
EI MS (70 eV, m/z (%)): 531 (11), 530 (38), 529 ($[\text{M}]^+$, 100), 502 (12), 501 (36), 326 (33), 298 (13), 291 (11), 290 (15), 204 (18), 203 (94), 202 (14), 201 (12), 195 (43), 185 (14), 177 (13), 176 (21), 145 (11), 129 (18), 121 (18), 73 (25).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3049 cm^{-1} (m), 2960 (m), 1677 (m), 1636 (s), 1542 (m), 1443 (s), 1410 (w), 1375 (m), 1331 (w), 1257 (s), 1106 (m), 1036 (m), 897 (m), 845 (s), 781 (m), 759 (m), 732 (s), 693 (m), 638 (m), 611 (m), 582 (w), 550 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 250 nm (26700), 257 (43600), 334 (11400), 349 (18600), 366 (29000), 386 (28000), 404 (14300).

Anal. ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FeNO}_2\text{Si}$ (529.48): C 70.32, H 5.14, N 2.65; gef.: C 70.31, H 5.20, N, 2.88.

4-(4-Ferrocenylloyl)-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)benzoesäuremethylester (12d)



Tiefrote Kristalle, Smp. 164 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.79 (m, 8 H), 3.90 (s, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 6.92 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H), 7.94 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H), 8.09 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 52.3 (CH_3), 55.2 (CH_3), 69.6 (5 CH), 70.7 (2 CH), 73.2 (2 CH), 79.6 (C_{quart}), 114.2 (2 CH), 116.8 (C_{quart}), 120.7 (C_{quart}), 127.8 (2 CH), 130.0 (2 CH), 130.1 (2 CH), 131.0 (C_{quart}), 131.9 (C_{quart}), 161.1 (C_{quart}), 161.5 (C_{quart}), 166.1 (C_{quart}), 166.6 (C_{quart}), 194.3 (C_{quart}).

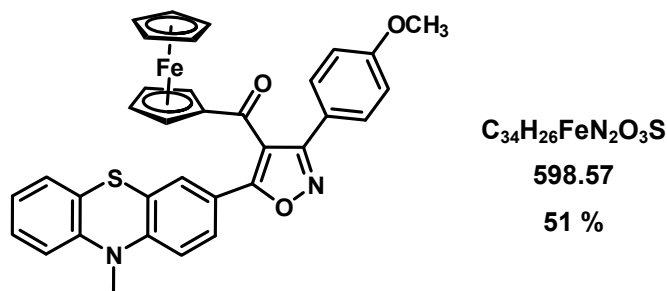
EI MS (70 eV, m/z (%)): 522 (33), 521 ($[\text{M}]^+$, 100), 520 (20), 457 (10), 456 (36), 163 (19), 141 (10), 135 (18), 133 (11), 121 (18).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2959 cm^{-1} (m), 1729 (s), 1634 (m), 1527 (w), 1455 (m), 1278 (s), 1180 (w), 1123 (m), 1073 (m), 1026 (w), 840 (m), 774 (m), 743 (m), 696 (w), 604 (w), 583 (w), 524 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 276 nm (34600), 353 (1200), 491 (900).

Anal. ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FeNO}_5$ (521.36): C 66.81, H 4.45, N 2.69; gef.: C 66.59, H 4.17, N 2.76.

(3-(4-Methoxyphenyl)-5-(10-methyl-10*H*-phenothiazinyl)-isoxazol-4-yl)-ferrocenylmethanon (12e)



Tiefrote Kristalle, Smp. 121 °C

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- d_6): δ 3.42 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.29 (s, 5 H), 4.66 (t, 3J = 1.7 Hz, 2 H), 4.99 (d, 3J = 1.7 Hz, 2 H), 6.82 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 6.95-7.02 (m, 3 H), 7.15 (dd, 3J = 7.6 Hz, 3J = 1.2 Hz, 1 H), 7.23 (t, 3J = 7.7 Hz, 1 H), 7.44 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 7.46 (d, 3J = 1.7 Hz, 1 H), 7.56 (dd, 3J = 8.4 Hz, 3J = 1.7 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- d_6): δ 37.0 (CH_3), 55.8 (CH_3), 72.1 (2 CH), 72.2 (5 CH), 74.9 (2 CH), 83.0 (C_{quart}), 114.1 (2 CH), 115.7 (C_{quart}), 116.3 (C_{quart}), 116.4 (CH), 116.8 (CH), 119.9 (C_{quart}), 123.9 (C_{quart}), 125.1 (CH), 125.4 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (2 CH), 132.5 (CH), 134.8 (CH), 146.6 (C_{quart}), 149.8 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}), 160.6 (C_{quart}), 168.1 (C_{quart}), 181.5 (C_{quart}).

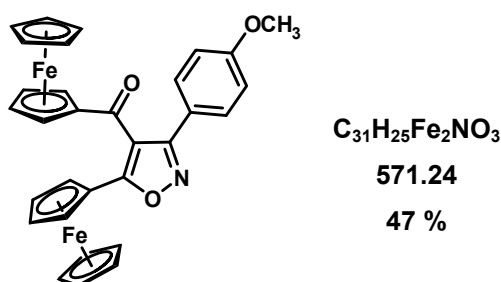
EI MS (70 eV, m/z (%)): 599 (17), 598 ($[\text{M}]^+$, 42), 450 (30), 449 (100), 358 (14), 357 (58), 343 (13), 342 (53), 286 (22), 285 (10), 241 (30), 226 (19), 225 (21), 217 (15), 213 (10), 149 (12), 134 (18).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2963 cm⁻¹ (m), 2183 (m), 1775 (w), 1686 (m), 1655 (m), 1618 (s), 1572 (m), 1544 (m), 1499 (m), 1451 (s), 1375 (w), 1334 (m), 1261 (s), 1104 (s), 1072 (s), 1024 (s), 871 (m), 803 (s), 748 (m), 699 (m), 673 (m), 606 (m), 578 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 274 nm (31600), 322 (10900), 483 (900).

Anal. ber. für C₃₁H₂₅Fe₂NO₂ (598.57): C 68.23, H 4.38, N 4.68; gef.: C 68.15, H 4.56, N 4.61.

**(3-(4-Methoxyphenyl)-5-(ferrocenyl)-isoxazol-4-yl)ferrocenylmethanon
(12f)**



Tiefrote Kristalle, Smp. 188 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (s, 3 H), 3.88 (s, 5 H), 4.22 (s, 5 H), 4.39 (m, 4 H), 4.54 (m, 2 H), 4.83 (m, 2 H), 6.90 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 7.71 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 55.2 (CH₃), 68.4 (2 CH), 69.7 (5 CH), 70.0 (5 CH), 70.1 (C_{quart}), 70.4 (2 CH), 70.8 (2 CH), 72.7 (2 CH), 80.0 (C_{quart}), 114.0 (2 CH), 121.2 (2 C_{quart}), 130.1 (2 CH), 160.84 (C_{quart}), 160.87 (C_{quart}), 170.6 (C_{quart}), 194.2 (C_{quart}).

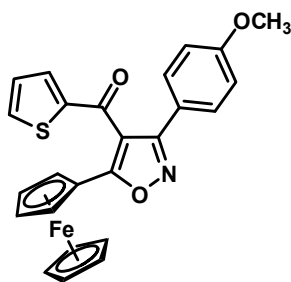
EI MS (70 eV, m/z (%)): 572 (34), 571 ([M]⁺, 100), 569 (14), 506 (23), 505 (15), 386 (22), 317 (12), 286 (14), 238 (19), 223 (10), 186 (15), 185 (10), 129 (12), 121 (26), 43 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2974 cm⁻¹ (m), 1590 (w), 1520 (w), 1446 (w), 1262 (s), 1179 (w), 1084 (m), 1049 (s), 880 (m), 832 (m), 592 (w), 552 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 251 nm (31600), 283 (19300), 364 (2100), 475 (1200).

Anal. ber. für C₃₁H₂₅Fe₂NO₂ (571.24): C 65.18, H 4.41, N 2.45; gef.: C 65.41, H 4.29, N 2.39.

(3-(4-Methoxyphenyl)-5-ferrocenyl-isoxazol-4-yl)(thien-2-yl)methanon (12g)



$C_{25}H_{19}FeNO_3S$

469.35

53 %

Tiefrote Kristalle, Smp. 153 °C

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.76 (s, 3 H), 4.11 (s, 5 H), 4.38 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 2 H), 4.76 (t, $^3J = 1.9$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.91-6.95 (m, 2 H), 7.38 (dd, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.55 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.63 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 55.1 (CH₃), 55.3 (CH₃), 68.1 (CH), 69.3 (C_{quart}), 69.9 (CH, 5 C), 70.5 (CH), 112.0 (C_{quart}), 114.1 (CH), 114.3 (CH), 114.8 (C_{quart}), 118.9 (C_{quart}), 120.5 (C_{quart}), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 135.3 (CH), 135.5 (CH), 144.4 (C_{quart}), 155.8 (C_{quart}), 160.7 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 161.5 (C_{quart}), 171.6 (C_{quart}), 182.6 (C_{quart}).

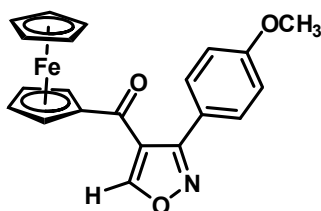
EI MS (70 eV, m/z (%)): 469 ($[M]^+$, 100), 467 (15), 404 (61), 385 (13), 320 (7), 316 (11), 312 (38), 235 (16), 216 (10), 139 (14), 111 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3110$ cm⁻¹ (w), 1598 (s), 1513 (m), 1456 (w), 1404 (s), 1353 (m), 1300 (s), 1228 (s), 1105 (w), 1079 (w), 1059 (w), 1040 (m), 1002 (m), 970 (s), 896 (w), 855 (s), 821 (s), 743 (s), 723 (s), 649 (w), 630 (w), 548 (w), 519 (m), 501 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 269 nm (35600), 322 (51700), 388 (6700), 486 (6100).

Anal. ber. für $C_{25}H_{19}FeNO_3S$ (469.35): C 63.98, H 4.08, N 2.98; gef.: C 63.73, H 4.00, N 2.99.

(3-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-4-yl)(ferrocenyl)methanon (12h)



$C_{21}H_{25}FeNO_3Si$

459.40

79 %

Tiefroter Feststoff, Smp. 54 °C.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.84 (s, 3 H), 4.18 (s, 5 H), 4.60 (m, 2 H), 4.81 (m, 2 H), 6.96 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H), 8.95 (s, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 55.3 (CH_3), 70.1 (5 CH), 70.7 (2 CH), 73.1 (2 CH), 79.3 (C_{quart}), 103.3 (C_{quart}), 113.9 (2 CH), 120.1 (C_{quart}), 130.5 (2 CH), 150.2 (C_{quart}), 159.9 (CH), 167.0 (C_{quart}), 196.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 387 ($[\text{M}]^+$, 3), 282 (11), 238 (35), 229 (16), 228 (100), 223 (18), 212 (27), 186 (13), 185 (71), 149 (22), 133 (21), 129 (30), 121 (14), 113 (10), 85 (17), 83 (11), 71 (34), 57 (23), 44 (14), 43 (34), 42 (18), 41 (23), 40 (22).

5.3 Darstellung der Pyrazole (16)

5.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Pyrazole (16)

In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) und CuI (8 mg, 0.04 mmol) gelöst in 3 ml entgastem THF vorgelegt und einige Minuten lang vgerührt. Zu dieser orangen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **1/2** (1.00 mmol), das Alkin **4/5** (1.00 mmol) and TEA (1.05 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde das Hydrazin **15** (1.10 mmol), 0.5 ml ^tButanol und 0.5 ml Essigsäure zugegeben und die so erhaltene Mischung 10 min lang bei 150 °C im Mikrowellengerät zur Reaktion gebracht.

Zur Aufarbeitung wurden, nach dem Abkühlen, die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist farblosen Pyrazole **16** in guten bis exzellenten Ausbeuten in analytischer Reinheit. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 46 zusammengefasst.

Tab. 46: Einwaagen und Ausbeuten der Pyrazole **16**.

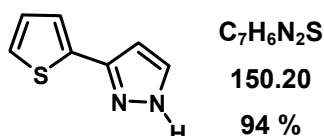
Eintrag	Säurechlorid 1/2 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Hydrazin 15 [mg] ([mmol])	Pyrazol 16 [mg] ([%])
1	147 (1.00) 2c	99 (1.00) 4a	56 (1.10) 15a^a	141 (94) 16a
2	155 (1.00) 1c	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15a^a	191 (82) 16b
3	155 (1.00) 1c	137 (1.00) 5j	56 (1.10) 15a^a	143 (53) 16c
4	197 (1.00) 1e	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15a^a	207 (75) 16d
5	209 (1.00) 1g	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15a^a	219 (76) 16e
6	176 (1.00) 1r	83 (1.00) 4c	56 (1.10) 15a^a	194 (83) 16f
7	147 (1.00) 2c	99 (1.00) 4a	51 (1.10) 15b	127 (77) 16g
8	147 (1.00) 2c	148 (1.00) 5f	51 (1.10) 15b	215 (75) 16h
9	147 (1.00) 2c	192 (1.00) 5k	51 (1.10) 15b	180 (60) 16i
10	147 (1.00) 2c	308 (1.00) 5u	51 (1.10) 15b	386 (87) 16j
11	1710 (10.00) 1l	1030 (10.00) 5a	510 (11.00) 15b	1752 (93) 16k
12	176 (1.00) 1r	103 (1.00) 5a	51 (1.10) 15b	255 (95) 16l
13	1760 (10.00) 1r	690 (10.00) 4b	510 (11.00) 15b	2246 (95) 16m
14	166 (1.00) 1f	133 (1.00) 5h	51 (1.10) 15b	178 (62) 16n
15	171 (1.00) 1l	128 (1.00) 5d	51 (1.10) 15b	167 (58) 16o
16	245 (1.00) 1j	83 (1.00) 4c	51 (1.10) 15b	40 (13) 16p
17	171 (1.00) 1l	183 (1.00) 5p	51 (1.10) 15b	266 (77) 16q
18	171 (1.00) 1k	128 (1.00) 5d	51 (1.10) 15b	252 (87) 16r
19	210 (1.00) 1s	128 (1.00) 5d	51 (1.10) 15b	194 (59) 16s
20	147 (1.00) 2c	161 (1.00) 5e	206 (1.10) 15c	264 (60) 16t

^a Zugabe als Monohydrat.

Fortsetzung der Tab. 46: Einwaagen und Ausbeuten der Pyrazole 16.

Eintrag	Säurechlorid 1/2/3 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Hydrazin 15 [mg] ([mmol])	Pyrazol 16 [mg] ([%])
21	147 (1.00) 2c	172 (1.00) 5g	157 (1.10) 15d	213 (77) 16u
22	176 (1.00) 1r	103 (1.00) 5a	119 (1.10) 15e	271 (81) 16v
23	176 (1.00) 1r	83 (1.00) 4c	119 (1.10) 15e	191 (67) 16w
24	176 (1.00) 1r	83 (1.00) 4c	206 (1.10) 15c	266 (70) 16x
25	342 (2.00) 1l	93 (1.00) 4l	102 (2.20) 15b	281 (68) 16y

3-(Thien-2-yl)-1H-pyrazol (16a)



Gelbes Öl.³²⁴

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.44 (s, 1 H), 6.94-6.97 (m, 1 H), 7.15 (d, ³J = 5.0 Hz, 1 H), 7.24 (d, ³J = 3.4 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 10.85 (bs, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 102.6 (CH), 124.1 (CH), 124.5 (CH), 127.5 (CH), 131.4 (C_{quart}), 135.8 (CH), 145.6 (C_{quart}).

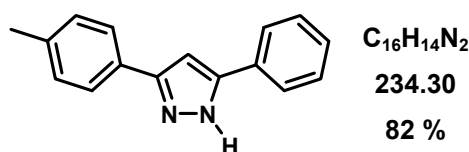
EI MS (70 eV, m/z (%)): 150 ([M⁺], 100), 123 (13), 122 (14), 121 (47), 96 (17), 78 (13), 69 (10), 45 (12), 39 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2940 cm⁻¹ (m), 1645 (m), 1559 (w), 1505 (s), 1481 (m), 1418 (s), 1389 (s), 1329 (w), 1299 (w), 1276 (w), 1226 (s), 1048 (s), 942 (m), 914 (m), 847 (s), 759 (s), 705 (s), 644 (w), 612 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 273 nm (7600), 289 (4500).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 330 nm (6300 cm⁻¹), 363.

5-Phenyl-3-*p*-tolyl-1H-pyrazol (16b)



Farblose Kristalle, Smp. 167 °C.^{207f}

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.35 (s, 3 H), 7.25 (d, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.73 (d, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 7.85 (m, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 22.4 (CH_3), 99.6 (CH), 125.41 (2 CH), 125.46 (2 CH), 128.0 (CH), 129.1 (2 CH), 129.7 (2 CH), 137.5 (C_{quart}).

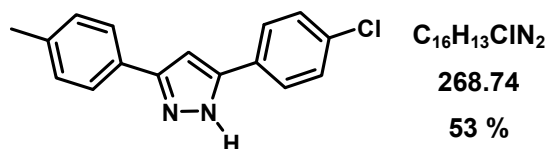
EI MS (70 eV, m/z (%)): 235 (19), 234 ($[\text{M}^+]$, 100), 233 (27), 167 (11), 149 (42).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2912 cm^{-1} (m), 1656 (m), 1509 (s), 1476 (m), 1459 (s), 1269 (m), 1179 (m), 1076 (m), 974 (s), 819 (s), 757 (s), 684 (s), 511 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 258 nm (95900).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 331 nm (8600 cm^{-1}), 360.

5-(4-Chlorphenyl)-3-*p*-tolyl-1*H*-pyrazol (16c)



Farblose Kristalle, Smp. 209 °C.¹⁹⁸

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- d_6): δ 2.36 (s, 3 H), 7.10 (s, 1 H), 7.28 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H), 7.46 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 7.75 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H), 7.97 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- d_6): δ 22.2 (CH_3), 99.8 (CH), 127.1 (2 CH), 128.7 (2 CH), 130.6 (2 CH), 131.3 (2 CH).

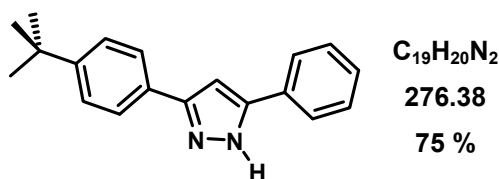
EI MS (70 eV, m/z (%)): 270 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 31), 269 (21), 268 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 100), 267 (14), 201 (15), 199 (16), 183 (10), 149 (13), 119 (12), 77 (22), 57 (15), 51 (12), 43 (16).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920 cm^{-1} (s), 1638 (m), 1507 (s), 1448 (s), 1385 (w), 1272 (s), 1174 (m), 1098 (s), 1059 (m), 1013 (m), 974 (s), 827 (s), 772 (w), 736 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 262 nm (20400), 283 (8200).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 331 nm (8000 cm^{-1}).

3-(4-*t*-Butylphenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazol (16d)



Farblose Kristalle, Smp. 142 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6): δ 1.34 (s, 9 H), 7.08 (s, 1 H), 7.30-7.35 (m, 1 H), 7.40-7.45 (m, 2 H), 7.49 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.82 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.88-7.92 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): δ 32.5 (3 CH_3), 36.1 (C_{quart}), 101.0 (CH), 126.9 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.4 (2 CH), 129.5 (CH), 130.5 (2 CH), 152.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 277 (11), 276 ($[\text{M}^+]$, 55), 262 (19), 261 (100), 161 (13), 149 (12), 117 (26), 72 (10), 71 (13), 57 (20), 43 (11).

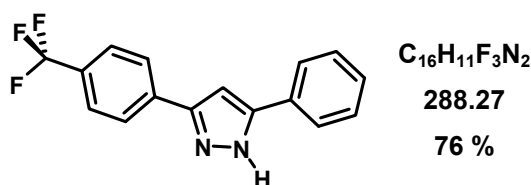
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1588 \text{ cm}^{-1}$ (w), 1506 (m), 1460 (s), 1363 (s), 1265 (s), 1173 (m), 1118 (m), 1072 (m), 1051 (w), 1026 (w), 967 (s), 909 (w), 834 (s), 797 (s), 764 (s), 739 (s), 689 (s), 650 (m), 552 (m), 515 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 258 nm (36900), 283 (10700).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 323 nm (7800 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (276.4): C 82.57, H 7.29, N 10.14; gef.: C 82.24, H 7.32, N 10.02.

5-Phenyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)-1H-pyrazol (16e)



Farblose Kristalle, Smp. 226°C .³²⁵

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6): δ 2.36 (s, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.30-7.40 (m, 1 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.78 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.87-7.91 (m, 2 H), 8.12 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H).

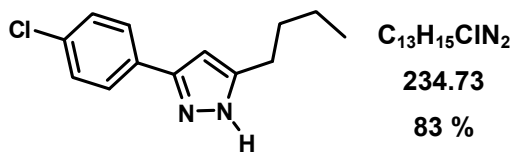
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): δ 102.2 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, CH), 127.6 (CH), 130.8 (CH), 131.3 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 289 (20), 288 ($[\text{M}^+]$, 100), 259 (13), 77 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1619 \text{ cm}^{-1}$ (w), 1481 (w), 1325 (s), 1167 (m), 1155 (m), 1107 (m), 1067 (m), 1016 (w), 968 (m), 844 (m), 802 (m), 769 (s), 743 (w), 678 (w), 652 (w), 593 (w), 518 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 259 nm (5300).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 333 nm (8600 cm^{-1}), 358.

5-Butyl-3-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol (16f)

Farblose Kristalle, Smp. 65 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.69 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H), 1.10 (m, 2 H), 1.38 (q, ³J = 7.5 Hz, 2 H), 2.34 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H), 6.11 (s, 1 H), 7.11 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H), 7.45 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H), 11.24 (bs, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (CH₃), 22.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 100.9 (CH), 127.3 (2 CH), 128.8 (2 CH), 131.5 (C_{quart}), 133.4 (C_{quart}), 147.7 (C_{quart}), 149.4 (C_{quart}).

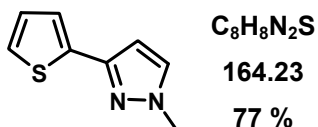
EI MS (70 eV, m/z (%)): 236 ([³⁷Cl-M]⁺, 10), 234 ([³⁵Cl-M]⁺, 32), 194 (32), 192 (100), 157 (15).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2963 cm⁻¹ (s), 1655 (w), 1561 (w), 1509 (m), 1459 (w), 1262 (s), 1092 (s), 1030 (s), 801 (s), 509 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 257 nm (38100).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 320 nm (7700 cm⁻¹).

Anal. ber. für C₁₃H₁₅ClN₂ (234.7): C 66.52, H 6.44, N 11.93; gef.: C 66.34, H 6.48, N 11.75.

1-Methyl-3-(thien-2-yl)-1H-pyrazole (16g)

Gelbes Öl.³²⁶

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.98 (s, 3 H), 6.39 (d, ³J = 1.3 Hz, 1 H), 7.12 (t, ³J = 4.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, ³J = 3.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, ³J = 5.1 Hz, 1 H), 7.48 (d, ³J = 1.3 Hz, 1 H).

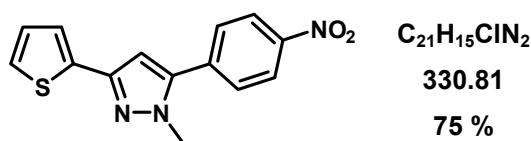
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 33.8 (CH₃), 106.7 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 131.3 (C_{quart}), 136.5 (C_{quart}), 138.4 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 165 (12), 164 ([M]⁺, 100), 163 (21), 42 (15).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3104 cm⁻¹ (m), 2943 (m), 1647 (w), 1469 (m), 1416 (m), 1389 (s), 1275 (s), 1209 (s), 1060 (m), 1020 (m), 941 (s), 920 (w), 848 (s), 778 (s), 702 (s), 646 (s), 512 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 247 nm (10800), 273 (13500).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 348 (7900 cm⁻¹).

1-Methyl-5-(4-nitrophenyl)-3-(thien-2-yl)-1H-pyrazole (16h)

Gelber Feststoff, Smp. 76 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.85 (s, 3 H), 6.53 (s, 1 H), 6.97-7.00 (m, 1 H), 7.18 (dd, ³J = 4.9 Hz, 1 H), 7.26 (dd, ³J = 3.4 Hz, 1 H), 7.55 (dd, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 8.24 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.8 (CH₃), 104.1 (CH), 123.7 (CH), 124.0 (2 CH), 124.7 (CH), 127.5 (CH), 129.3 (2 CH), 135.8 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 142.7 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}), 147.5 (C_{quart}).

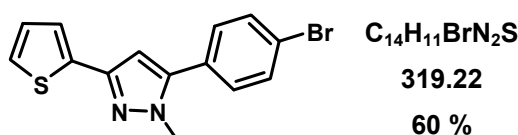
EI MS (70 eV, m/z (%)): 182 (21), 167 (17), 111 (100), 39 (16).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2951 cm⁻¹ (m), 1651 (w), 1600 (w), 1520 (m), 1466 (s), 1341 (s), 1282 (m), 1126 (m), 1073 (w), 1050 (w), 854 (m), 741 (m), 714 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 286 nm (58800), 297 (20400), 334 (9200).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 357 nm (7000 cm⁻¹), 518.

Anal. ber. für C₁₄H₁₁N₃O₂S (285.3): C 58.93, H 3.89, N 14.73; gef.: C 58.84, H 3.99, N 14.53.

5-(4-Bromphenyl)-1-methyl-3-(thien-2-yl)-1H-pyrazol (16i)

Gelber Feststoff, Smp. 65 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (s, 3 H), 6.41 (s, 1 H), 6.96 (dd, ³J = 4.9 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1 H), 6.96 (dd, ³J = 4.9 Hz, ³J = 0.9 Hz, 1 H), 7.19-7.25 (m, 3 H), 7.50 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.4 (CH₃), 103.2 (CH), 123.0 (C_{quart}), 123.5 (CH), 124.4 (CH), 127.4 (CH), 129.1 (C_{quart}), 130.2 (2 CH), 131.9 (2 CH), 136.2 (C_{quart}), 143.8 (C_{quart}), 145.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 320 ([⁸¹Br-M]⁺, 51), 319 (13), 318 ([⁷⁹Br-M]⁺, 47), 240 (12), 217 (12), 168 (13), 161 (30), 121 (11), 117 (55), 111 (56), 90 (11), 89 (12), 85 (16), 83 (10), 71 (26), 57 (100), 55 (14), 43 (25), 41 (25), 39 (17).

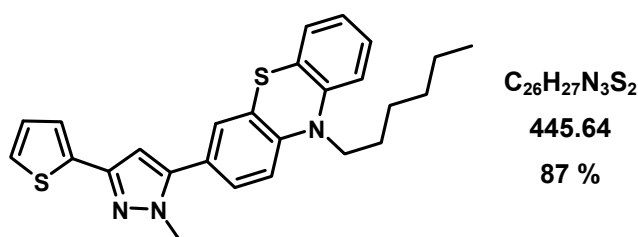
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2929 cm⁻¹ (m), 1655 (w), 1638 (w), 1597 (w), 1560 (w), 1479 (s), 1443 (m), 1390 (s), 1325 (w), 1284 (s), 1221 (w), 1167 (w), 1105 (w), 1067 (m), 1000 (s), 918 (w), 834 (s), 787 (s), 746 (w), 696 (s), 548 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 260 nm (53300), 273 (54900).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 362 nm, 379 (10200 cm⁻¹), 404.

Anal. ber. für C₁₅H₁₁BrN₂S (319.2): C 52.68, H 3.47, N 8.78; gef.: C 52.70, H 3.54, N 8.68.

10-*N*-Hexyl-3-(1-methyl-3-(thien-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-10*H*-phenothiazin (16j)



Gelbes Harz.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 0.87 (t, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.29-1.35 (m, 4 H), 1.45-1.53 (m, 2 H), 1.84 (q, ³*J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.00 (t, ³*J* = 7.8 Hz, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 6.98 (dt, ³*J* = 7.5 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.06-7.09 (m, 2 H), 7.14-7.25 (m, 3 H), 7.32 (d, ³*J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.36-7.40 (m, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ 14.4 (CH₃), 23.4 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.6 (CH₂), 32.3 (CH₂), 38.1 (CH₃), 48.0 (CH₂), 103.3 (CH), 116.6 (CH), 117.0 (CH), 123.8 (CH), 124.2 (CH), 125.0 (C_{quart}), 125.1 (CH), 125.6 (C_{quart}), 126.0 (C_{quart}), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 130.2 (CH), 132.8 (CH), 138.2 (C_{quart}), 144.7 (C_{quart}), 145.9 (C_{quart}), 146.3 (C_{quart}), 146.7 (C_{quart}).

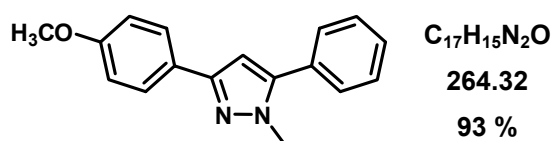
MALDI (DIT, *m/z*): 445 [M]⁺.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2921 cm⁻¹ (s), 2851 (s), 1605 (m), 1579 (m), 1460 (s), 1458 (s), 1398 (m), 1376 (m), 1331 (m), 1284 (s), 1244 (s), 1133 (m), 1072 (w), 1039 (w), 920 (s), 887 (m), 847 (m), 822 (m), 785 (s), 748 (s), 694 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 269 nm (97200), 320 (18600).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 356 nm, 452 (9100 cm⁻¹), 504.

Anal. ber. für C₂₆H₂₇N₃S₂ (445.6): C 70.07, H 6.11, N 9.43; gef.: C 69.74, H 6.17, N 9.23.

3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol (16k)

Farblose Kristalle, Smp. 73 °C.^{200f}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.44 (s, 1 H), 6.85 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 7.30-7.37 (m, 5 H), 7.67 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H).

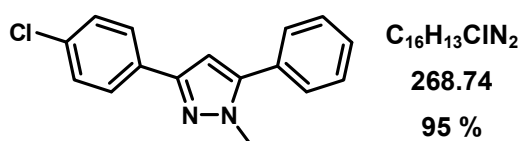
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.4 (CH₃), 55.2 (CH₃), 102.7 (CH), 114.0 (2 CH), 126.2 (C_{quart}), 126.7 (2 CH), 128.4 (CH), 128.6 (2 CH), 128.7 (2 CH), 130.0 (C_{quart}), 144.0 (C_{quart}), 150.3 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 265 (18), 264 ([M]⁺, 100), 249 (46), 221 (19), 152 (20), 116 (30), 115 (32), 89 (10), 77 (15), 73 (13), 43 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3050 cm⁻¹ (s), 3017 (s), 2937 (s), 2839 (s), 1682 (w), 1646 (w), 1608 (s), 1578 (s), 1522 (s), 1486 (s), 1358 (s), 1291 (s), 1245 (m), 1176 (s), 1111 (s), 1025 (s), 958 (s), 919 (s), 829 (s), 792 (s), 765 (s), 967 (s), 670 (s), 602 (s), 566 (s), 525 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 260 nm (52400).

Emission (CH₂Cl₂): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 347 nm, 369 (11400 cm⁻¹).

3-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazole (16l)

Farblose Kristalle, Smp. 95 °C.²¹³

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.93 (s, 3 H), 6.58 (s, 1 H), 7.38 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H), 7.43-7.51 (m, 5 H), 7.77 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.6 (CH₃), 103.1 (CH), 126.7 (2 CH), 128.6 (CH), 128.68 (2 CH), 128.71 (2 CH), 128.75 (2 CH), 130.4 (C_{quart}), 131.9 (C_{quart}), 133.2 (C_{quart}), 145.2 (C_{quart}), 149.3 (C_{quart}).

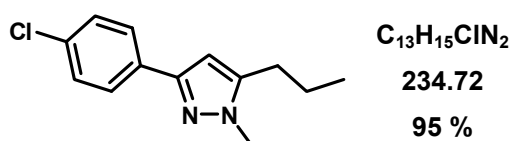
EI MS (70 eV, m/z (%)): 270 ([³⁷Cl-M]⁺, 35), 269 (23), 268 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 267 (13), 234 (35), 233 (19), 219 (21), 218 (11), 118 (11), 117 (12), 89 (11), 77 (13), 71 (14), 57 (16), 55 (10), 43 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2948 cm^{-1} (s), 1605 (w), 1511 (w), 1484 (s), 1436 (s), 1363 (w), 1283 (m), 1235 (m), 1192 (m), 1087 (s), 1037 (w), 1011 (s), 958 (s), 836 (s), 797 (s), 770 (s), 754 (s), 701 (s), 673 (m), 566 (s), 511 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 260 nm (87500), 280 (35200).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 331 nm (8400 cm^{-1}).

3-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-5-propyl-1H-pyrazol (16m)



Farblose Kristalle, Smp. 54 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (t, 3J = 7.3 Hz, 3 H), 1.70 (s, 3J = 7.5 Hz, 2 H), 2.57 (t, 3J = 7.6 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 6.29 (s, 1 H), 7.33 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 7.69 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.8 (CH_3), 21.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 36.1 (CH_3), 101.5 (CH), 126.6 (2 CH), 128.6 (2 CH), 132.2 (C_{quart}), 132.9 (C_{quart}), 144.6 (C_{quart}), 148.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 236 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 27), 235 (10), 234 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 70), 208 (28), 207 (41), 206 (84), 205 (100), 218 (11), 127 (16).

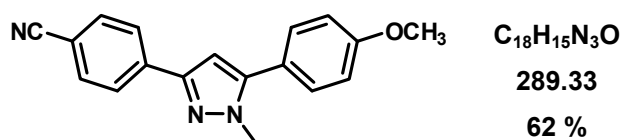
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm^{-1} (m), 1662 (m), 1599 (s), 1521 (s), 1461 (m), 1346 (s), 1109 (m), 1048 (m), 1011 (m), 855 (s), 765 (s), 713 (m), 696 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 262 nm (106400).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 323 nm (7200 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$ (234.7): C 66.52, H 6.44, N 11.93; gef.: C 66.37, H 4.47, N 11.79.

4-(5-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (16n)



Gelber Feststoff, Smp. 143 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.87 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.60 (s, 1 H), 7.01 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H), 7.92 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 37.7 (CH_3), 55.4 (CH_3), 103.5 (CH), 110.7 (C_{quart}), 114.2 (2 CH), 119.1 (C_{quart}), 122.4 (C_{quart}), 125.7 (2 CH), 130.0 (2 CH), 132.5 (2 CH), 137.9 (C_{quart}), 145.4 (C_{quart}), 148.3 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 290 (21), 289 ($[\text{M}]^+$, 100), 274 (29), 45 (10).

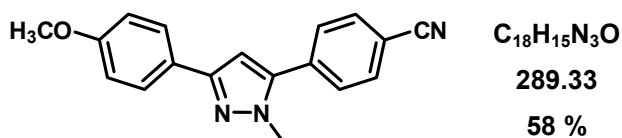
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm^{-1} (w), 2837 (w), 2224 (s), 1611 (m), 1560 (w), 1494 (s), 1447 (w), 1424 (w), 1363 (w), 1296 (m), 1278 (w), 1259 (s), 1176 (s), 1115 (w), 1039 (m), 1019 (w), 1001 (w), 958 (w), 841 (s), 826 (m), 788 (m), 611 (m), 552 (m), 513 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 280 nm (49100).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 392 nm (10200 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/6 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (304.02): C 73.75, H 5.42, N 13.82; gef.: C 73.90, H 5.27, N 14.00.

4-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (16o)



Gelber Feststoff, Smp. 120 °C.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.60 (s, 1 H), 7.01 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H), 7.92 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 37.7 (CH_3), 55.4 (CH_3), 103.5 (CH), 110.7 (C_{quart}), 114.2 (2 CH), 119.1 (C_{quart}), 122.4 (C_{quart}), 125.8 (2 CH), 130.0 (2 CH), 132.5 (2 CH), 137.9 (C_{quart}), 145.4 (C_{quart}), 148.4 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 290 (22), 289 ($[\text{M}]^+$, 100), 274 (29).

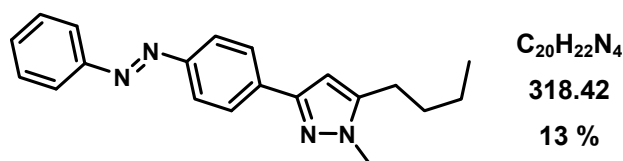
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2925 cm^{-1} (w), 2226 (s), 1647 (m), 1611 (s), 1492 (s), 1467 (w), 1449 (w), 1424 (w), 1360 (w), 1296 (m), 1254 (s), 1176 (s), 1112 (w), 1030 (m), 1001 (w), 958 (w), 847 (s), 828 (s), 769 (s), 712 (w), 676 (w), 613 (m), 568 (m), 548 (m), 510 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 278 nm (48600).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 392 nm (10500 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (289.33): C 74.72, H 5.23, N 14.52; gef.: C 74.45, H 5.28, N 14.32.

5-ⁿButyl-1-methyl-3-(4-(phenyldiazenyl)phenyl)-1*H*-pyrazol (16p)



Farbloser Feststoff, Smp. 97 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H), 1.46 (s, 3J = 7.5 Hz, 2 H), 1.69 (q, 3J = 7.6 Hz, 2 H), 2.64 (t, 3J = 7.7 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.42 (s, 1 H), 7.45-7.54 (m, 4 H), 7.90-7.97 (m, 5 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.8 (CH₃), 22.4 (CH₂), 25.4 (CH₂), 30.5 (CH₂), 36.2 (CH₃), 102.0 (CH), 122.8 (2 CH), 123.3 (2 CH), 125.9 (2 CH), 129.0 (2 CH), 130.7 (CH), 136.5 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}), 144.9 (C_{quart}), 149.1 (C_{quart}), 151.7 (C_{quart}).

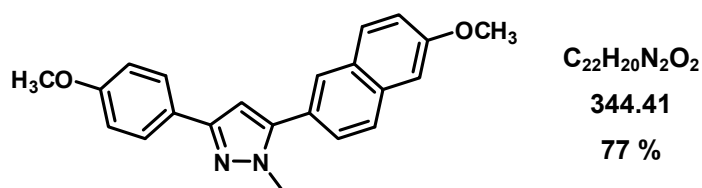
EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 318 ([M]⁺, 28), 214 (18), 213 (100), 77 (35).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 cm⁻¹ (w), 2837 (w), 1609 (s), 1581 (s), 1475 (s), 1440 (m), 1357 (m), 1317 (w), 1284 (s), 1246 (m), 1225 (s), 1175 (s), 1113 (w), 1048 (s), 1005 (w), 554 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 267 nm (20200), 290 (14900).

Anal. ber. für C₂₀H₂₂N₄ (318.42): C 74.72, H 5.23, N 14.52; gef.: C 74.45, H 5.28, N 14.32.

5-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol (16q)



Gelber Feststoff, Smp. 132 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.85 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 6.61 (s, 1 H), 6.96 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H), 7.19 (d, 4J = 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (dd, 3J = 8.9 Hz, 4J = 2.5 Hz, 1 H), 7.53 (dd, 3J = 8.4 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1 H), 7.77-7.87 (m, 5 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.6 (CH₃), 55.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 102.8 (CH), 105.6 (CH), 114.0 (2 CH), 119.7 (CH), 125.7 (C_{quart}), 126.2 (C_{quart}), 126.77 (2 CH), 126.80 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (C_{quart}), 129.7 (CH), 134.2 (C_{quart}), 145.2 (C_{quart}), 150.3 (C_{quart}), 158.3 (C_{quart}), 159.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 344 ([M]⁺, 5), 192 (20), 135 (100), 77 (11).

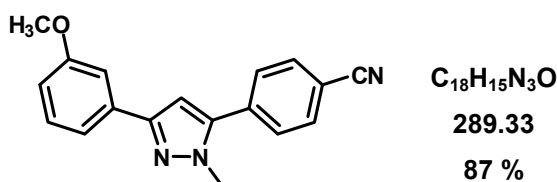
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2939 cm^{-1} (m), 2838 (m), 1628 (m), 1607 (s), 1526 (s), 1500 (s), 1433 (s), 1388 (m), 1360 (m), 1248 (s), 1202 (s), 1175 (s), 1165 (s), 1124 (m), 1030 (s), 957 (m), 911 (m), 896 (m), 856 (m), 837 (s), 821 (m), 791 (m), 743 (w), 719 (w), 683 (w), 654 (w), 605 (m), 547 (w), 519 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 256 nm (64600).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 378 nm (12600 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (362.03): C 75.64, H 6.01, N 7.74; gef.: C 75.57, H 5.83, N 7.64.

4-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (16r)



Hellgelber Feststoff, Smp. 124 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.87 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.66 (s, 1 H), 6.94 (dq, 3J = 8.1 Hz, 4J = 2.6 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1 H), 7.32 (t, 3J = 8.1 Hz, 1 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.59 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 37.9 (CH_3), 55.3 (CH_3), 104.2 (CH), 110.6 (CH), 112.2 (C_{quart}), 113.9 (CH), 118.0 (CH), 118.3 (C_{quart}), 129.1 (2 CH), 129.7 (CH), 132.5 (2 CH), 134.2 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 143.0 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}), 159.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 290 (19), 289 ($[\text{M}]^+$, 100), 288 (31), 260 (17), 259 (18), 144 (16), 102 (10).

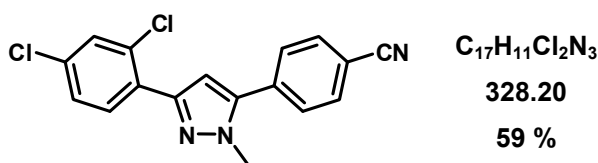
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 cm^{-1} (w), 2837 (w), 2222 (s), 1609 (s), 1581 (s), 1475 (s), 1440 (m), 1357 (m), 1317 (w), 1284 (s), 1246 (m), 1225 (s), 1175 (s), 1113 (w), 1048 (s), 1005 (w), 975 (w), 894 (m), 861 (w), 847 (m), 834 (m), 810 (m), 780 (s), 693 (m), 579 (w), 554 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 267 nm (20200), 290 (14900).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 398 nm (9400 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/4 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (311.36): C 73.29, H 5.50, N 13.50; gef.: C 73.26, H 5.21, N 13.15.

4-(3-(2,4-Dichlorphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (16s)



Farblose Kristalle, Smp. 156 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.98 (s, 3 H), 6.92 (s, 1 H), 7.31 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 38.0 (CH_3), 108.0 (CH), 112.4 (C_{quart}), 118.3 (C_{quart}), 127.3 (CH), 128.4 (C_{quart}), 129.3 (2 CH), 130.1 (CH), 130.4 (C_{quart}), 131.1 (CH), 132.6 (2 CH), 134.1 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 142.4 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 331 ($[\text{}^{37}\text{Cl}, \text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 11), 330 (15), 329 ($[\text{}^{37}\text{Cl}, \text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 74), 328 (32), 327 ($[\text{}^{35}\text{Cl}, \text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 100), 326 (13), 143 (19), 128 (13), 102 (15).

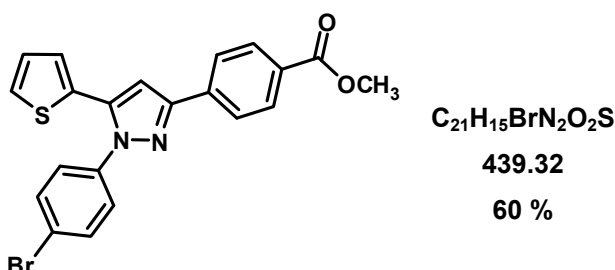
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3056$ cm^{-1} (w), 2360 (w), 2233 (s), 1612 (s), 1555 (w), 1482 (s), 1434 (s), 1376 (w), 1343 (w), 1277 (w), 1249 (w), 1190 (m), 1103 (m), 1055 (m), 1034 (m), 1007 (m), 959 (m), 847 (s), 834 (s), 797 (s), 719 (w), 690 (w), 572 (w), 555 (m), 516 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 269 nm (24600).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 383 nm (11100 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3$ (328.20): C 62.21, H 3.38, N 12.80; gef.: C 62.23, H 3.21, N 12.55.

4-(1-(4-Bromphenyl)-5-(thien-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-benzoesäure-methylester (16t)



Gelbe Kristalle, Smp. 123 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.82 (s, 3 H), 6.78 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.88 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.21-7.24 (m, 3 H), 7.44 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.85 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.98 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 52.0 (CH_3), 105.9 (CH), 122.1 (C_{quart}), 125.5 (2 CH), 127.0 (CH), 127.3 (2 CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 129.5 (C_{quart}), 130.0 (2 CH), 130.4 (C_{quart}), 132.1 (2 CH), 136.8 (C_{quart}), 138.3 (C_{quart}), 138.5 (C_{quart}), 151.0 (C_{quart}), 166.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 441 (29), 440 ($[\text{Br-M}]^+$, 100), 439 (35), 438 ($[\text{Br-M}]^+$, 92), 437 (11), 409 (13), 407 (12), 318 (21), 294 (46), 287 (17), 264 (10), 263 (40), 164 (11), 150 (11), 111 (66), 43 (33), 39 (11).

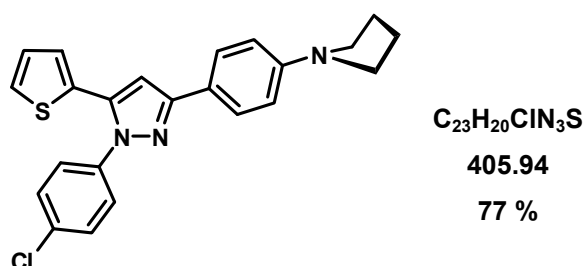
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3108 cm^{-1} (w), 2956 (w), 1714 (s), 1612 (m), 1587 (w), 1492 (s), 1438 (m), 1408 (w), 1354 (w), 1310 (m), 1282 (s), 1197 (w), 1176 (m), 1107 (m), 1070 (m), 1012 (m), 957 (m), 926 (w), 861 (w), 849 (w), 829 (s), 773 (s), 706 (s), 595 (w), 535 (w), 519 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 287 nm (44200), 348 (1300).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 383 nm (8700 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ (439.3): C 57.41, H 3.44, N 6.38; gef.: C 57.39, H 3.49, N 6.32.

1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)-5-(thien-2-yl)-1H-pyrazol (16u)



Gelbes Öl.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.02 (d, 3J = 6.6 Hz, 4 H), 3.29 (t, 3J = 6.6 Hz, 4 H), 6.49 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.07-7.11 (m, 3 H), 7.26-7.41 (m, 8 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 22.4 (2 CH_2), 47.5 (2 CH_2), 104.2 (CH), 111.3 (2 CH), 116.3 (C_{quart}), 124.0 (CH), 124.7 (CH), 126.4 (2 CH), 127.4 (CH), 128.9 (2 CH), 129.6 (2 CH), 132.6 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 145.3 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}), 147.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 408 (10), 407 ($[\text{Cl-M}]^+$, 40), 406 (35), 405 ($[\text{Cl-M}]^+$, 100), 404 (26), 167 (10), 149 (15), 57 (16), 43 (17).

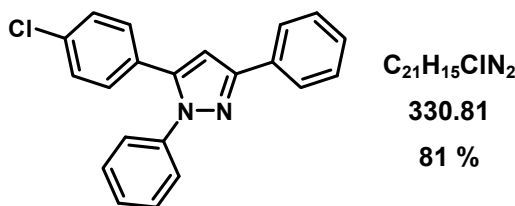
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2925 cm^{-1} (m), 2852 (s), 1612 (s), 1543 (w), 1496 (s), 1440 (w), 1375 (s), 1228 (w), 1184 (m), 1090 (m), 1013 (w), 971 (w), 917 (w), 832 (s), 791 (m), 702 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 295 nm (98500), 385 (19100).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 460 nm (4200 cm^{-1}).

Anal. ber. für $C_{23}H_{20}ClN_3S$ (405.9): C 68.05, H 4.97, N 10.35; gef.: C 67.81, H 5.04, N 10.17.

5-(4-Chlorphenyl)-1,3-diphenyl-1H-pyrazol (16v)



Farblose Kristalle, Smp. 69 °C.²¹³

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (s, 1 H), 7.18 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.22-7.44 (m, 10 H), 7.91 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 105.2 (CH), 125.22 (2 CH), 125.71 (2 CH), 127.57 (CH), 128.43 (CH), 128.60 (2 CH), 128.68 (2 CH), 128.90 (C_{quart}), 128.97 (2 CH), 129.86 (2 CH), 132.76 (C_{quart}), 134.27 (C_{quart}), 139.79 (C_{quart}), 143.06 (C_{quart}), 151.97 (C_{quart}).

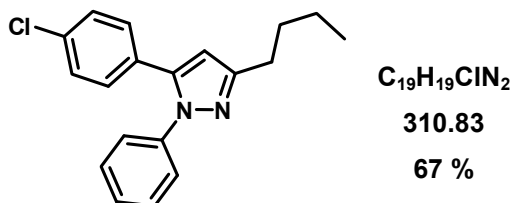
EI MS (70 eV, m/z (%)): 332 ($[^{37}Cl-M]^+$, 37), 331 (32), 330 ($[^{35}Cl-M]^+$, 100), 329 (41), 165 (13), 139 (24), 111 (11), 105 (15), 77 (39), 75 (11), 51 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2926$ cm^{-1} (w), 1597 (m), 1499 (s), 1458 (s), 1360 (m), 1275 (m), 1212 (w), 1176 (w), 1092 (s), 1014 (m), 971 (m), 912 (w), 834 (m), 801 (m), 765 (s), 693 (s), 597 (m), 536 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 259 nm (50700), 293 (17400).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 382 nm (12300 cm^{-1}).

3-Butyl-5-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol (16w)



Gelbes Öl.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.98 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.47 (m, 2 H), 1.74 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.74 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 7.15 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.26-7.37 (m, 5 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.9 (CH_3), 22.6 (CH_2), 28.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 106.8 (CH), 125.2 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (C_{quart}), 129.8 (CH), 134.0 (C_{quart}), 140.0 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 312 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 3), 310 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 10), 281 (14), 270 (38), 268 (100).

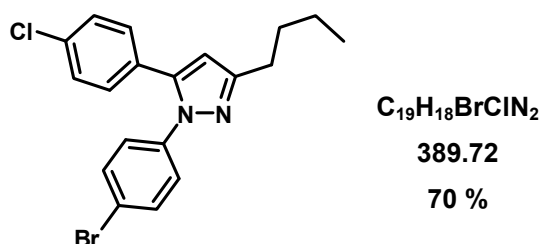
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2957 cm^{-1} (m), 2941 (m), 2871 (m), 1599 (s), 1545 (w), 1504 (s), 1438 (m), 1400 (w), 1374 (m), 1192 (w), 1141 (w), 1092 (s), 1015 (s), 969 (s), 910 (w), 834 (s), 797 (m), 760 (s), 694 (s), 582 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 263 nm (10500).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 339 nm (8500 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ (310.8): C 73.42, H 6.16, N 9.01; gef.: C 73.11, H 6.21, N 8.86.

1-(4-Bromphenyl)-3-butyl-5-(4-chlorphenyl)-1H-pyrazol (16x)



Farblose Kristalle, Smp. 83 °C.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 3J = 7.5 Hz, 3 H), 1.36 (se, 3J = 7.5 Hz, 2 H), 1.62 (q, 3J = 7.6 Hz, 2 H), 2.65 (t, 3J = 7.7 Hz, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 7.34-7.38 (m, 4 H), 7.61 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 7.78 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.7 (CH_3), 22.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 30.8 (CH_2), 103.1 (CH), 121.6 (C_{quart}), 126.8 (2 CH), 126.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 131.6 (C_{quart}), 132.2 (2 CH), 133.5 (C_{quart}), 138.8 (C_{quart}), 145.6 (C_{quart}), 150.6 (C_{quart}).

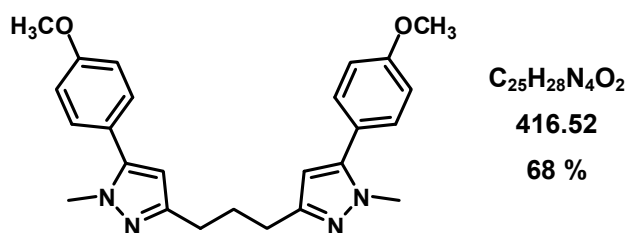
EI MS (70 eV, m/z (%)): 390 ($[\text{}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl-M}; \text{}^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 18), 388 ($[\text{}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 11), 348 (32), 347 (10), 346 (25), 268 (12), 258 (13), 256 (18), 229 (20), 227 (27), 221 (19), 213 (10), 179 (16), 149 (18), 145 (12), 141 (32), 139 (100), 129 (12), 117 (20), 115 (23), 113 (17), 111 (46), 89 (13), 77 (20), 76 (14), 75 (26), 57 (26), 51 (11), 43 (15), 41 (18).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2959 cm^{-1} (s), 2871 (s), 1655 (w), 1589 (w), 1492 (s), 1449 (m), 1361 (w), 1273 (m), 1091 (s), 1064 (s), 1007 (s), 956 (m), 832 (s), 776 (m), 586 (w), 513 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 275 nm (34600).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 327 nm, 341 (7000 cm^{-1}), 358, 380.

Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2$ (389.70): C 58.56, H 4.66, N 7.19; gef.: C 58.52, H 4.70, N 7.12.

1,3-Bis(5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)propan (16y)

Braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.07 (m, 2 H), 2.70 (t, $^3J = 7.53$ Hz, 4 H), 3.79 (s, 6 H), 3.82 (s, 6 H), 6.29 (s, 2 H), 6.92 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 4 H), 7.70 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 22.8 (CH_2), 26.8 (2 CH_3), 36.1 (2 CH_3), 55.2 (2 CH_3), 101.0 (2 CH), 113.9 (4 CH), 126.3 (2 C_{quart}), 126.6 (4 CH), 143.1 (2 C_{quart}), 149.9 (2 C_{quart}), 159.1 (2 C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 416 ($[\text{M}]^+$, 2), 279 (11), 278 (56), 277 (100), 201 (15), 199 (14), 191 (13), 183 (11), 135 (90), 77 (18).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2934$ (w), 2834 (w), 1613 (m), 1578 (w), 1561 (w), 1522 (s), 1437 (s), 1364 (w), 1296 (m), 1247 (s), 1175 (s), 1111 (w), 1028 (s), 957 (w), 837 (s), 794 (w), 694 (w), 662 (w), 624 (w), 594 (w), 533 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 262 nm (39100).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 372 nm (11300 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/4 \text{CHCl}_3$ (446.37): C 67.94, H 6.38, N 11.55; gef.: C 67.69, H 6.69, N 11.84.

5.4 Darstellung der tetrasubstituierten Pyrazole (20)

5.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Halopyrazole (19)

In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) und CuI (8 mg, 0.04 mmol) gelöst in 3 ml entgastem THF vorgelegt und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser orangen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **1** (1.00 mmol), das Alkin **4/5** (1.00 mmol) und TEA (1.05 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min lang bei 90 °C unter Mikrowellenbestrahlung gerührt.

Anschließend wurde das Hydrazin **15** (1.10 mmol), 0.5 ml Alkohol und 0.5 ml Essigsäure zugegeben und die so erhaltene Mischung 10 min lang bei 150 °C in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht.

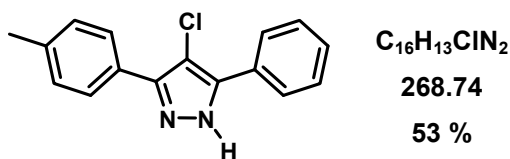
Nach dem Abkühlen auf RT wurde NHaS **10** (1.10 mmol) zugegeben und 30 min lang gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist farblosen 4-Halopyrazole **19** in guten bis exzellenten Ausbeuten in analytischer Reinheit. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 47 aufgeführt.

Tab. 47: Einwaagen und Ausbeuten der Halopyrazole **19**.

Eintrag	Säurechlorid 1 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Hydrazin 15 [mg] ([mmol])	NHaS 10 [mg] ([mmol])	Halopyrazol 19 [mg] ([%])
1	155 (1.00) 1c	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15a ^a	147 (1.10) 10a	143 (53) 19a
2	171 (1.00) 1l	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	147 (1.10) 10a	191 (49) 19b
3	187 (1.00) 1i	159 (1.00) 5c	56 (1.10) 15b	147 (1.10) 10a	143 (54) 19c
4	171 (1.00) 1c	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	196 (1.10) 10b	207 (49) 19d
5	176 (1.00) 1r	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	196 (1.10) 10b	219 (83) 19e
6	210 (1.00) 1s	128 (1.00) 5d	56 (1.10) 15b	196 (1.10) 10b	194 (83) 19f
7	176 (1.00) 1r	69 (1.00) 4b	51 (1.10) 15b	196 (1.10) 10b	127 (77) 19g

^a Zugabe als Monohydrat.

4-Chlor-5-phenyl-3-*p*-tolyl-1*H*-pyrazol (19a)

Farblose Kristalle, Smp. 163 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.41 (s, 3 H), 7.25 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.38-7.47 (m, 3 H), 7.67 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.79-8.82 (m, 2 H).

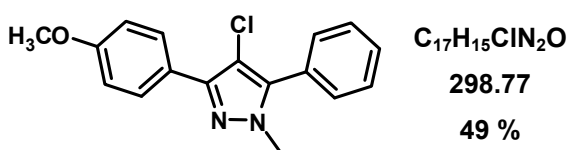
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 21.4 (CH_3), 111.5 (C_{quart}), 126.5 (C_{quart}), 127.2 (2 CH), 127.4 (2 CH), 128.65 (2 CH), 128.70 (CH), 129.4 (2 CH), 131.2 (C_{quart}), 138.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 271 (11), 270 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 39), 269 (31), 268 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 100), 233 (21), 207 (28), 134 (15), 116 (11), 115 (12), 101 (10), 91 (18), 89 (11), 77 (26).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2917$ cm^{-1} (m), 1618 (w), 1583 (w), 1505 (m), 1441 (m), 1376 (w), 1312 (w), 1293 (w), 1134 (s), 1074 (w), 1029 (w), 992 (w), 959 (s), 917 (w), 823 (s), 767 (s), 720 (m), 694 (s), 658 (w), 637 (w), 574 (m), 540 (w), 509 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) 253 nm (23100).

Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2 \cdot 1/7 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (281.33): C 70.75, H 5.07, N 9.96; gef.: C 70.62, H 5.05, N 9.93.

4-Chlor-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol (19b)

Hellgelber Feststoff, Smp. 75 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.85 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.99 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.44-7.55 (m, 5 H), 7.88 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 38.1 (CH_3), 55.3 (CH_3), 100.0 (C_{quart}), 113.8 (2 CH), 127.3 (C_{quart}), 127.8 (C_{quart}), 128.6 (2 CH), 128.7 (2 CH), 129.2 (CH), 129.7 (2 CH), 141.0 (C_{quart}), 146.3 (C_{quart}), 159.5 (C_{quart}).

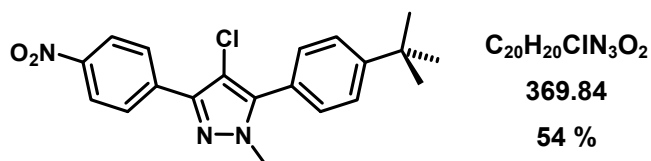
EI MS (70 eV, m/z (%)): 300 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 8), 298 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 21), 236 (15), 235 (88), 92 (10), 91 (100), 77 (10), 74 (11), 71 (42), 55 (14), 43 (17), 41 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2946 cm⁻¹ (w), 2837 (w), 1611 (m), 1529 (m), 1451 (m), 1438 (m), 1354 (w), 1301 (m), 1248 (s), 1182 (s), 1110 (w), 1066 (w), 1033 (s), 1011 (m), 933 (w), 835 (s), 783 (m), 704 (m), 672 (w), 604 (m), 527 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 256 nm (16100).

Anal. ber. für C₁₇H₁₅ClN₂O (298.77): C 68.34, H 5.06, N 9.38; gef.: C 68.04, H 5.29, N 9.14.

5-(4-^tButylphenyl)-4-chlor-1-methyl-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol (19c)



Farblose Kristalle, Smp. 152 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (s, 9 H), 3.89 (s, 3 H), 7.40 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H), 7.56 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H), 8.19 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H), 8.30 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 31.2 (3 CH₃), 34.9 (C_{quart}), 38.5 (CH₃), 107.3 (C_{quart}), 123.7 (2 CH), 124.5 (C_{quart}), 125.8 (2 CH), 127.6 (2 CH), 129.3 (2 CH), 138.4 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}), 143.9 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}).

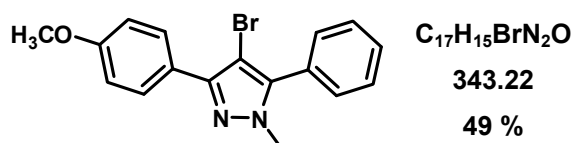
EI MS (70 eV, m/z (%)): 371 ([³⁷Cl-M]⁺, 15), 370 (14), 369 ([³⁵Cl-M]⁺, 50), 356 (38), 355 (21), 354 (100), 339 (10), 326 (20), 281 (13), 207 (25), 148 (12), 140 (24), 134 (22).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2962 cm⁻¹ (s), 1601 (s), 1517 (s), 1490 (m), 1395 (w), 1341 (s), 1268 (w), 1172 (w), 1112 (m), 1012 (m), 991 (w), 857 (m), 841 (m), 759 (w), 707 (m), 691 (w), 617 (w), 557 (w), 504 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 322 nm (10200).

Anal. ber. für C₂₀H₂₀ClN₃O₂ (369.84): C 64.95, H 5.45, N 11.36; gef.: C 65.17, H 5.60, N 11.51.

4-Brom-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol (19d)



Hellgelber Feststoff, Smp. 76 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.00 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 7.43-7.54 (m, 5 H), 7.89 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 38.1 (CH_3), 55.2 (CH_3), 91.7 (C_{quart}), 113.7 (2 CH), 124.8 (C_{quart}), 128.6 (2 CH), 128.8 (C_{quart}), 128.9 (2 CH), 129.1 (CH), 129.8 (2 CH), 142.6 (C_{quart}), 147.8 (C_{quart}), 159.4 (C_{quart}).

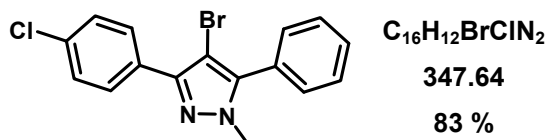
EI MS (70 eV, m/z (%)): 344 ($[\text{}^{81}\text{Br-M}]^+$, 16), 342 ($[\text{}^{79}\text{Br-M}]^+$, 17), 279 (35), 213 (14), 167 (52), 150 (14), 149 (100), 129 (16), 113 (20), 71 (27), 70 (16), 57 (40), 55 (21), 43 (33), 41 (16).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1959 cm^{-1} (s), 2936 (s), 2863 (s), 1612 (m), 1577 (w), 1527 (m), 1450 (s), 1434 (m), 1380 (w), 1286 (s), 1250 (s), 1179 (m), 1123 (m), 1073 (m), 1034 (m), 979 (w), 840 (m), 782 (w), 704 (m), 682 (w), 605 (m), 534 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 255 nm (61400).

Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ (343.22): C 59.49, H 4.41, N 8.16; gef.: C 54.62, H 4.19, N 7.98.

4-Brom-3-(4-chlorphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol (19e)



Hellgelber Feststoff, Smp. 110 °C.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.85 (s, 3 H), 7.42 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.48-7.56 (m, 3 H), 7.89 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 38.3 (CH_3), 92.1 (C_{quart}), 128.5 (2 CH), 128.6 (C_{quart}), 128.7 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.4 (CH), 129.9 (2 CH), 130.8 (C_{quart}), 134.0 (C_{quart}), 143.1 (C_{quart}), 146.9 (C_{quart}).

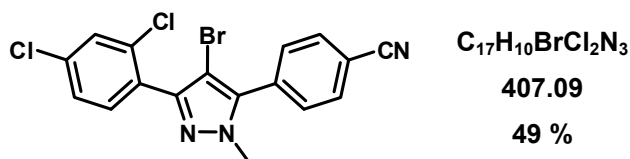
EI MS (70 eV, m/z (%)): 348 ($[\text{}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 17), 346 ($[\text{}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 14), 270 (33), 269 (23), 268 (100), 267 (15), 189 (10), 149 (12), 118 (10), 77 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1480 cm^{-1} (s), 1289 (s), 1162 (m), 1090 (s), 1012 (m), 981 (m), 834 (s), 797 (m), 756 (m), 721 (w), 700 (s), 606 (w), 567 (w), 514 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 257 nm (31700).

Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2$ (347.64): C 55.28, H 3.48, N 8.06; gef.: C 55.43, H 3.64, N 7.77.

4-(4-Brom-3-(2,4-dichlorphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (19f)



Hellgelber Feststoff, Smp. 134 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.91 (s, 3 H), 7.34 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $^4J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.84 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 38.7 (CH₃), 95.3 (C_{quart}), 113.3 (C_{quart}), 118.1 (C_{quart}), 127.0 (CH), 129.5 (C_{quart}), 129.7 (CH), 130.6 (2 CH), 132.5 (2 CH), 132.8 (CH), 132.9 (C_{quart}), 131.1 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 140.2 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}).

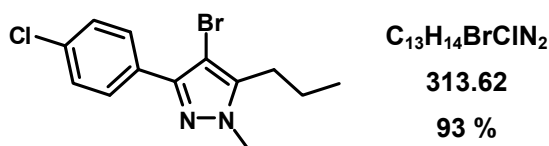
EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 409 (47), 408 (26), 407 (100), 406 (24), 405 (62), 248 (15), 212 (11), 143 (70), 102 (21).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2954$ cm⁻¹ (w), 2230 (s), 1611 (m), 1594 (m), 1553 (w), 1509 (w), 1480 (m), 1434 (s), 1377 (w), 1345 (w), 1288 (w), 1169 (m), 1102 (m), 1062 (m), 1008 (m), 982 (m), 859 (m), 849 (s), 819 (s), 783 (w), 733 (w), 670 (w), 578 (w), 558 (s), 516 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 273 nm (11800).

Anal. ber. für C₁₇H₁₀BrCl₂N₃ (407.09): C 50.16, H 2.48, N 10.32; gef.: C 50.15, H 2.54, N 9.84.

4-Brom-3-(4-chlorphenyl)-1-methyl-5-propyl-1H-pyrazol (19g)



Braunes Öl

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.65 (se, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.68 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.38 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.83 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (CH₃), 21.6 (CH₂), 26.7 (CH₂), 37.4 (CH₃), 91.7 (C_{quart}), 128.4 (2 CH), 128.7 (2 CH), 131.0 (C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 142.7 (C_{quart}), 146.1. (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 316 ([⁸¹Br³⁷Cl-M]⁺, 14), 314 ([⁸¹Br³⁵Cl-M; ⁷⁹Br³⁷Cl-M]⁺, 56), 312 ([⁷⁹Br³⁵Cl-M]⁺, 44), 287 (17), 285 (73), 283 (55), 207 (33), 206 (15), 205 (100), 161 (13), 126 (19), 75 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2962 cm⁻¹ (s), 2872 (m), 1603 (w), 1509 (s), 1439 (s), 1380 (w), 1341 (m), 1300 (m), 1287 (m), 1266 (m), 1182 (m), 1151 (m), 1092 (s), 1015 (s), 981 (s), 896 (w), 834 (s), 722 (s), 577 (m), 510 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 259 nm (30300).

Anal. ber. für C₁₃H₁₄BrClN₂ (313.62): C 49.79, H 4.50, N 8.93; gef.: C 49.71, H 4.53, N 8.44.

5.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der tetrasubstituierten Pyrazole (20)

In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) und CuI (8 mg, 0.04 mmol) gelöst in 2 ml entgastem THF vorgelegt und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser orangen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **1** (1.00 mmol), das Alkin **4/5** (1.00 mmol) und TEA (1.05 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min lang bei 90 °C unter Mikrowellenbestrahlung gerührt.

Anschließend wurde Methylhydrazin **15b** (56 mg, 1.10 mmol), 0.5 ml ^tButanol und 0.5 ml Essigsäure zugegeben und die so erhaltene Mischung erneut 10 min lang bei 150 °C in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht.

Nach dem Abkühlen auf RT wurde NBS **10b** (196 mg, 1.10 mmol) zugegeben und 30 min lang gerührt.

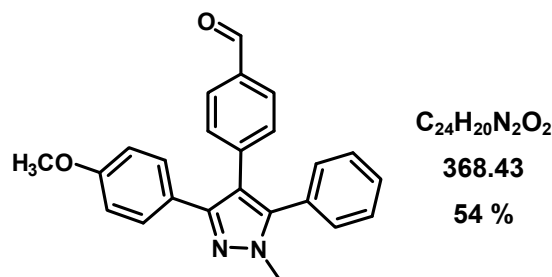
Zur abschließenden *Suzuki*-Kreuzkupplungsreaktion wurde das Mikrowellengefäß geöffnet und mit der Boronsäure **17** (1.10 mmol), PPh_3 (20 mg, 0.08 mmol), K_2CO_3 (346 mg, 2.50 mmol) und 2 ml Wasser versetzt. Das so erhaltene zweiphasige System wurde daraufhin 20 min lang bei 160 °C im Mikrowellengerät zur Reaktion gebracht.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist farblosen tetrasubstituierten Pyrazole **20** in mittleren Ausbeuten in analytischer Reinheit. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 48 aufgeführt.

Tab. 48: Einwaagen und Ausbeuten der 5-Komponenten-Pyrazolsynthesen **20**.

Eintrag	Säurechlorid 1 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Hydrazin 15 [mg] ([mmol])	Boronsäure 17 [mg] ([mmol])	Pyrazol 20 [mg] ([%])
1	171 (1.00) 1l	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	165 (1.10) 17b	199 (54) 20a
2	176 (1.00) 1r	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	165 (1.10) 17b	227 (61) 20b
3	171 (1.00) 1l	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	150 (1.10) 17a	213 (60) 20c
4	176 (1.00) 1r	69 (1.00) 4b	56 (1.10) 15b	165 (1.10) 17b	188 (56) 20d
5	171 (1.00) 1l	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	168 (1.10) 17c	182 (49) 20e
6	176 (1.00) 1r	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	168 (1.10) 17c	188 (50) 20f
7	176 (1.00) 1r	69 (1.00) 4b	56 (1.10) 15b	136 (1.10) 17d	87 (28) 20g
8	176 (1.00) 1r	69 (1.00) 4b	56 (1.10) 15b	229 (1.10) 17e	133 (42) 20h
9	171 (1.00) 1l	103 (1.00) 5a	56 (1.10) 15b	136 (1.10) 17d	73 (22) 20i

4-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzaldehyd (20a)



Gelber Feststoff, Smp. 142 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.79 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.83 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.17 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.21-7.24 (m, 2 H), 7.36 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.38-7.40 (m, 3 H), 7.65 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H), 9.91 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 37.2 (CH_3), 55.1 (CH_3), 113.8 (2 CH), 117.5 (C_{quart}), 125.4 (C_{quart}), 128.7 (2 CH), 128.8 (CH), 129.47 (2 CH), 129.51 (2 CH), 129.6 (C_{quart}), 130.0 (2 CH), 130.6 (2 CH), 134.1 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 142.5 (C_{quart}), 148.6 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}), 191.8 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 369 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 25), 368 ($[\text{M}]^+$, 100), 367 (21).

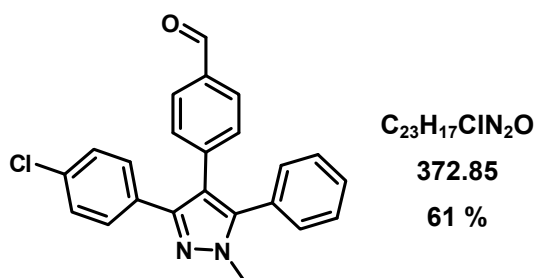
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2838 \text{ cm}^{-1}$ (m), 1698 (s), 1605 (s), 1528 (m), 1439 (m), 1302 (w), 1253 (s), 1210 (m), 1177 (m), 1165 (m), 1111 (w), 1027 (w), 974 (w), 837 (s), 734 (w), 747 (w), 701 (m), 646 (w), 602 (w), 533 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 247 nm (43500).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 373 nm (13700 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (368.43): C 78.24, H 5.47, N 7.60; gef.: C 78.06, H 5.58, N 7.53.

4-(3-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzaldehyd (20b)



Gelber Feststoff, Smp. 86 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.85 (s, 3 H), 7.14 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.25 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 7.35 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 7.38 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.9 Hz, 2 H), 7.66 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 9.91 (s, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.4 (CH₃), 117.9 (C_{quart}), 128.6 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.7 (2 CH), 130.0 (2 CH), 130.1 (2 CH), 131.4 (CH), 133.7 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 135.9 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 142.8 (C_{quart}), 145.5 (C_{quart}), 147.6 (C_{quart}), 191.8 (CH).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 375 (16), 374 (56), 373 (43), 372 ([M]⁺, 100), 371 (37), 343 (10), 292 (11), 281 (12), 267 (11), 207 (21), 199 (10), 165 (11), 155 (10), 154 (30), 131 (14), 118 (10), 111 (10), 77 (19), 73 (11).

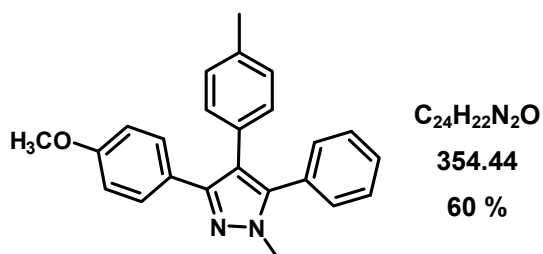
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1701 cm⁻¹ (s), 1604 (s), 1561 (w), 1544 (w), 1509 (w), 1476 (w), 1440 (m), 1364 (w), 1304 (w), 1209 (m), 1168 (m), 1090 (m), 1013 (m), 974 (m), 837 (s), 763 (w), 699 (s), 663 (w), 620 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 258 nm (28200).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 281 nm (12500 cm⁻¹).

Anal. ber. für C₂₃H₁₇ClN₂O (372.85): C 74.09, H 4.60, N 7.51; gef.: C 73.91, H 4.63, N 7.74.

3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-4-*p*-tolyl-1*H*-pyrazol (20c)



Farbloser Feststoff

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.34 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.84 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H), 7.16 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.35 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H), 7.38-7.40 (m, 3 H), 7.72 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (CH₃), 37.1 (CH₃), 55.8 (CH₃), 114.8 (2 CH), 123.5 (C_{quart}), 125.3 (C_{quart}), 127.59 (2 CH), 127.63 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.7 (CH), 129.6 (C_{quart}), 129.2 (2 CH), 129.5 (2 CH), 131.7 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 142.0 (C_{quart}), 160.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 355 (27), 354 ([M]⁺, 100), 353 (20), 339 (15), 170 (10).

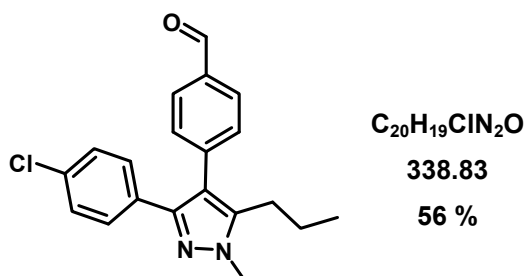
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3007 cm⁻¹ (w), 2932 (w), 2833 (w), 1614 (m), 1579 (s), 1531 (s), 1449 (s), 1362 (w), 1303 (w), 1282 (w), 1249 (s), 1180 (s), 1108 (w), 1030 (s), 976 (w), 839 (s), 811 (w), 785 (w), 749 (w), 702 (m), 652 (w), 637 (w), 605 (w), 532 (w), 515 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 258 nm (45700).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 380 nm (12400 cm⁻¹).

Anal. ber. für C₂₄H₂₂N₂O (354.44): C 81.10, H 6.36, N 7.90; gef.: C 81.10, H 6.36, N 7.79.

4-(3-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl)benzaldehyd (20d)



Gelbes Öl

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H), 1.55 (s, ³J = 7.4 Hz, 2 H), 2.60 (t, ³J = 7.4 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.19 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H), 7.28 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H), 7.32 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H), 7.85 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 10.01 (s, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.8 (CH₃), 22.5 (CH₂), 26.2 (CH₂), 36.6 (CH₃), 117.5 (C_{quart}), 128.4 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.9 (2 CH), 130.6 (2 CH), 131.6 (C_{quart}), 133.3 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 140.9 (C_{quart}), 142.1 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 191.8 (CH).

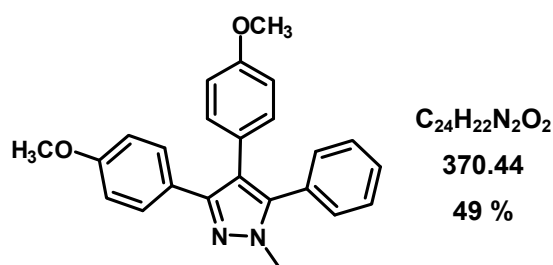
EI MS (R_f = 22.0 min, 70 eV, m/z (%)): 340 ([³⁷Cl-M]⁺, 37), 339 (25), 338 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 310 (25), 309 (19), 283 (19), 281 (43), 202 (13), 115 (23), 103 (16).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2961 cm⁻¹ (m), 1701 (s), 1655 (w), 1606 (s), 1561 (m), 1510 (w), 1439 (m), 1304 (w), 1210 (m), 1167 (m), 1123 (w), 1090 (m), 1014 (m), 975 (m), 835 (s), 719 (w), 604 (w), 502 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 258 nm (30300).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 381 nm (12500 cm⁻¹).

Anal. ber. für C₂₀H₁₉ClN₂O (338.83): C 70.90, H 5.65, N 8.27; gef.: C 70.81, H 5.77, N 8.15.

3,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol (20e)

Farbloser Feststoff, Smp. 119 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.67 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 6.64 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.74 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.14-7.18 (m, 3 H), 7.26-7.29 (m, 2 H), 7.33 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 37.3 (CH_3), 55.0 (CH_3), 55.1 (CH_3), 113.56 (2 CH), 113.58 (2 CH), 118.3 (C_{quart}), 125.7 (C_{quart}), 126.1 (C_{quart}), 128.3 (CH), 128.5 (2 CH), 129.2 (2 CH), 130.1 (2 CH), 130.3 (C_{quart}), 131.4 (2 CH), 142.0 (C_{quart}), 148.1 (C_{quart}), 158.0 (C_{quart}), 158.9 (C_{quart}).

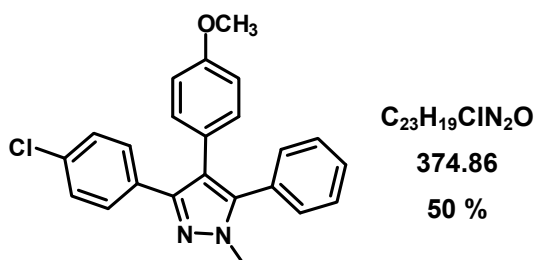
EI MS ($R_f = 33.5$ min, 70 eV, m/z (%)): 371 (28), 370 ($[\text{M}]^+$, 100), 355 (22), 178 (11), 118 (21).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1625 \text{ cm}^{-1}$ (s), 1561 (w), 1544 (w), 1524 (w), 1496 (s), 1459 (w), 1438 (w), 1408 (w), 1342 (w), 1313 (w), 1233 (s), 1164 (w), 1085 (w), 1053 (w), 833 (m), 807 (w), 754 (m), 723 (w), 552 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 245 nm (38300).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 389 nm (15100 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4 \text{CHCl}_3$ (404.71): C 72.76, H 5.60, N 7.00; gef.: C 72.83, H 5.68, N 7.08.

3-(4-Chlorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol (20f)

Farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.67 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.60 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.14-7.19 (m, 4 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.36 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 37.4 (CH_3), 55.0 (CH_3), 113.7 (2 CH), 118.7 (C_{quart}), 125.2 (C_{quart}), 128.3 (2 CH), 128.4 (CH), 128.5 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.9 (C_{quart}), 130.1 (2 CH), 131.4 (2 CH), 132.0 (C_{quart}), 133.0 (C_{quart}), 142.3 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 158.2 (C_{quart}).

EI MS (R_f = 29.6 min, 70 eV, m/z (%)): 376 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 36), 375 (28), 374 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 100), 361 (12), 359 (33), 170 (15), 147 (11), 140 (12), 126 (10), 118 (15), 77 (12).

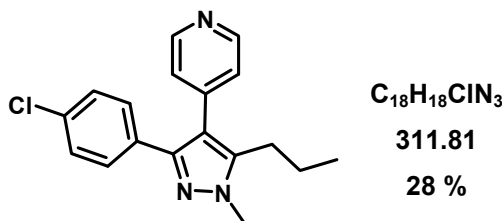
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2936 cm^{-1} (w), 2830 (w), 1616 (m), 1571 (w), 1545 (m), 1518 (m), 1438 (s), 1399 (w), 1360 (m), 1312 (w), 1286 (w), 1243 (s), 1172 (m), 1106 (m), 1083 (m), 1035 (m), 1012 (m), 974 (m), 836 (s), 789 (w), 767 (w), 747 (w), 725 (w), 699 (m), 647 (w), 621 (w), 595 (w), 519 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 244 nm (21600).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 392 nm (15500 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ (374.86): C 73.69, H 5.11, N 7.47; gef.: C 73.44, H 5.27, N 7.53.

4-(3-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin (20g)



Farbloser Feststoff

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H), 1.56 (s, 3J = 7.4 Hz, 2 H), 2.60 (t, 3J = 7.4 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.08 (d, 3J = 6.1 Hz, 2 H), 7.21 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H), 7.27 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H), 8.55 (d, 3J = 5.8 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.8 (CH_3), 22.5 (CH_2), 26.1 (CH_2), 36.6 (CH_3), 115.9 (C_{quart}), 124.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.1 (2 CH), 131.4 (C_{quart}), 133.4 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 142.5 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 150.0 (2 CH).

EI MS (R_f = 17.7 min, 70 eV, m/z (%)): 313 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 33), 312 (20), 311 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 100), 285 (12), 284 (30), 283 (30), 282 (83), 145 (16), 117 (28).

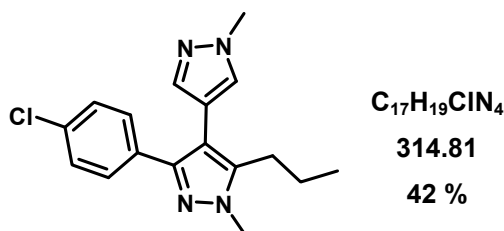
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2957 cm^{-1} (m), 2870 (w), 1603 (s), 1543 (w), 1589 (m), 1492 (w), 1460 (w), 1437 (m), 1407 (m), 1308 (w), 1215 (w), 1122 (w), 1090 (s), 1013 (w), 983 (m), 836 (s), 760 (w), 731 (w), 718 (w), 669 (w), 612 (w), 522 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 248 nm (32700).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 375 nm (13700 cm^{-1}).

Anal. ber. für C₁₈H₁₈ClN₃ (311.81): C 69.34, H 5.82, N 13.48; gef.: C 69.18, H 5.92, N 13.30.

3-(4-Chlorphenyl)-1,1'-dimethyl-5-propyl-1*H*,1'*H*-4,4'-bipyrazol (20h)



Farbloser Feststoff, Smp. 81 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.56 (s, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.55 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.14 (d, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.38 (d, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.9 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 36.5 (CH₃), 39.0 (CH₃), 108.7 (C_{quart}), 113.7 (C_{quart}), 128.3 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.2 (CH), 132.3 (C_{quart}), 133.0 (C_{quart}), 139.5 (CH), 142.4 (C_{quart}), 147.2 (C_{quart}).

EI MS (R_f = 17.3 min, 70 eV, *m/z* (%)): 316 ([³⁷Cl-M]⁺, 33), 315 (20), 314 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 285 (47), 270 (16), 269 (13), 125 (12).

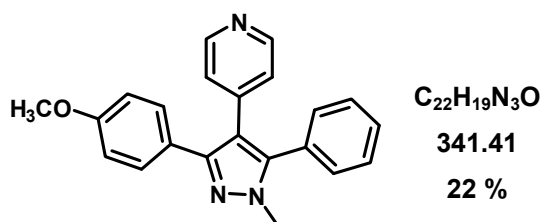
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3107 cm⁻¹ (w), 2948 (w), 2868 (w), 1638 (w), 1509 (s), 1489 (s), 1450 (s), 1436 (s), 1403 (m), 1375 (m), 1333 (m), 1299 (m), 1223 (s), 1125 (m), 1089 (s), 1045 (w), 1014 (m), 983 (m), 941 (s), 859 (m), 834 (s), 758 (w), 727 (w), 718 (m), 682 (m), 660 (w), 583 (w), 519 (m), 503 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 257 nm (22200).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 395 nm (13600 cm⁻¹).

Anal. ber. für C₁₇H₁₉ClN₄ (314.81): C 64.86, H 6.08, N 17.80; gef.: C 64.97, H 6.09, N 17.59.

4-(3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin (20i)



Farbloser Feststoff, Smp. 158 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.83 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.14 (d, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.38 (d, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.79 (m, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 37.1 (CH_3), 55.8 (CH_3), 115.6 (C_{quart}), 114.8 (2 CH), 125.3 (C_{quart}), 127.5 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.7 (CH), 129.0 (2 CH), 132.3 (C_{quart}), 133.0 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 142.4 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 149.8 (2 CH).

EI MS ($R_f = 27.7$ min, 70 eV, m/z (%)): 342 (25), 341 ($[\text{M}]^+$, 100), 340 (27), 326 (15), 77 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2934 \text{ cm}^{-1}$ (w), 1599 (s), 1525 (m), 1509 (w), 1477 (m), 1437 (s), 1364 (w), 1284 (w), 1249 (s), 1180 (m), 1031 (m), 836 (m), 787 (w), 744 (w), 702 (s), 604 (m), 518 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 250 nm (50800).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 372 nm (13100 cm^{-1}).

Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (341.41): C 77.40, H 5.61, N 12.16; gef.: C 77.25, H 5.70, N 12.16.

5.5 Darstellung der Benzodiazepine (22)

5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Benzodiazepine (22)

In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) und CuI (8 mg, 0.04 mmol) gelöst in 4 ml entgastem THF vorgelegt und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser orangen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **1/2** (1.00 mmol), das Alkin **4/5** (1.00 mmol) und TEA (1.05 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei RT gerührt.

Anschließend wurde das Phenylendiamin **21** (1.10 mmol) und 1 ml Essigsäure zugegeben und die so erhaltene Mischung 16 h lang bei 90 °C im Reaktor zur Reaktion gebracht.

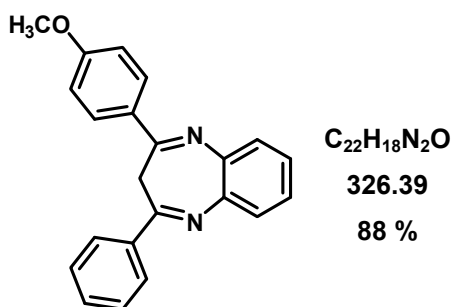
Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist gelben Benzodiazepine **22** in mäßigen bis guten Ausbeuten in analytischer Reinheit.

Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 49 aufgeführt.

Tab. 49: Einwaagen und Ausbeuten der Diazepinsynthesen.

Eintrag	Säurechlorid 1/2 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Diamin 21 [mg] ([mmol])	Diazepine 22 [mg] ([%])
1	171 (1.00) 1l	103 (1.00) 5a	119 (1.10) 21a	287 (88) 22a ^a
2	171 (1.00) 1l	128 (1.00) 5d	119 (1.10) 21a	187 (53) 22b ^a
3	155 (1.00) 1c	148 (1.00) 5f	119 (1.10) 21a	160 (45) 22c ^a
4	147 (1.00) 2a	128 (1.00) 5d	119 (1.10) 21a	177 (54) 22d ^a
5	147 (1.00) 2a	83 (1.00) 4c	119 (1.10) 21a	164 (58) 22e ^a
6	147 (1.00) 2a	104 (1.00) 5r	119 (1.10) 21a	164 (54) 22f ^a
7	147 (1.00) 2a	161 (1.00) 5e	195 (1.10) 21b	275 (64) 22g ^a
8	176 (1.00) 1r	159 (1.00) 5c	195 (1.10) 21b	246 (54) 22h ^a
9	105 (1.00) 3a	161 (1.00) 5e	195 (1.10) 21b	314 (81) 22i ^a
10	186 (1.00) 1i	83 (1.00) 4c	195 (1.10) 21b	336 (86) 22j ^a
11	176 (1.00) 1r	83 (1.00) 4c	195 (1.10) 21b	224 (59) 22k ^a
12	147 (1.00) 2a	104 (1.00) 5r	195 (1.10) 21b	164 (44) 22l ^a
13	171 (1.00) 1l	133 (1.00) 5h	119 (1.10) 21a	225 (63) 22m ^b
14	171 (1.00) 1l	148 (1.00) 5f	119 (1.10) 21a	149 (40) 22n ^b
15	186 (1.00) 1i	83 (1.00) 4c	119 (1.10) 21a	151 (47) 22o ^b

^a Thermische Bedingungen. ^b Mikrowellengestützte Synthese.

2-(4-Methoxyphenyl)-4-phenyl-3H-benzo[b][1,4]diazepin (22a)

Gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.85 (s, 3 H), 6.95 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.30-7.36 (m, 5 H), 7.37 (dq, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 2 H), 7.60 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.6$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 34.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 123.8 (2 CH), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (2 CH), 128.8 (CH), 129.2 (2 CH), 129.4 (C_{quart}), 130.0 (2 CH), 131.0 (CH), 139.8 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 148.7 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 161.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 326 ($[\text{M}]^+$, 13), 272 (16), 244 (22), 238 (100), 90 (23), 107 (21), 92 (32), 77 (55), 76 (14), 64 (14), 57 (14).

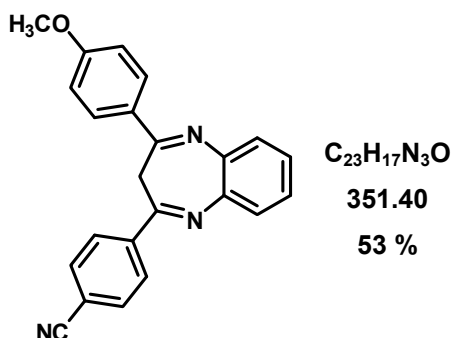
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2958$ cm^{-1} (m), 1561 (w), 1522 (w), 1463 (m), 1409 (w), 1274 (s), 1177 (w), 1125 (m), 1073 (m), 1029 (m), 910 (m), 847 (m), 800 (m), 759 (s), 695 (s), 602 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 285 nm (29900), 313 (25000), 345 (12200).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 442 nm (6400 cm^{-1}).

Emission (Festkörper): λ_{max} 502 nm.

Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (326.39): C 80.96, H 5.56, N 8.58; gef.: C 80.44, H 5.60, N 8.45.

4-(4-Methoxyphenyl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril (22b)

Gelber Feststoff, Smp. 168 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (s, 3 H), 6.90 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.31 (dq, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 2 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 7.64 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 34.5 (CH_2), 55.4 (CH_3), 113.6 (C_{quart}), 114.1 (2 CH), 118.3 (C_{quart}), 125.3 (CH), 126.1 (CH), 128.4 (2 CH), 128.68 (CH), 128.74 (CH), 129.3 (C_{quart}), 130.0 (2 CH), 132.3 (2 CH), 139.9 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 141.2 (C_{quart}), 151.6 (C_{quart}), 152.8 (C_{quart}), 161.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 352 (25), 351 ($[\text{M}]^+$, 100), 350 (53), 336 (28), 320 (21), 307 (13), 299 (19), 298 (24), 297 (57), 296 (49), 271 (18), 270 (10), 269 (52), 263 (14), 262 (19), 253 (13), 252 (56), 249 (23), 219 (10), 191 (11), 190 (30), 135 (82), 133 (37), 127 (16), 107 (12), 92 (14), 77 (22).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2954$ cm^{-1} (s), 2230 (s), 1601 (m), 1510 (w), 1463 (s), 1381 (m), 1285 (s), 1123 (s), 1074 (s), 1038 (m), 841 (m), 745 (s), 705 (m), 652 (w), 544 (w).

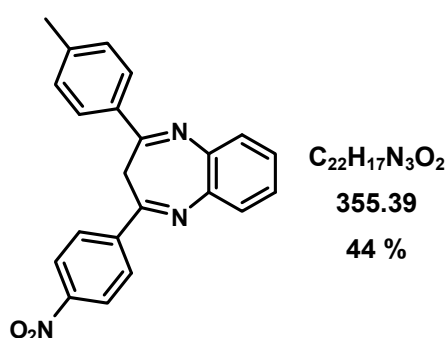
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 275 nm (16400), 324 (9100), 347 (6348).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 385 nm (2800 cm^{-1}).

Emission (Festkörper): λ_{max} 509 nm.

Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (351.40): ber.: C 78.61, H 4.88, N 11.96; gef.: C 78.60, H 4.80, N 12.17.

2-(4-Nitrophenyl)-4-*p*-tolyl-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin (22c)



Gelber Feststoff, Smp. 161 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.39 (s, 3 H), 7.26 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.60-7.62 (m, 2 H), 7.86 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H), 8.11 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.24 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 21.4 (CH_3), 34.8 (CH_2), 123.8 (2 CH), 125.5 (CH), 126.3 (CH), 128.2 (2 CH), 128.8 (4 CH), 129.6 (2 CH), 134.0 (C_{quart}), 139.9 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 141.6 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 148.7 (C_{quart}), 151.3 (C_{quart}), 153.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 356 (27), 355 ($[M]^+$, 100), 354 (35), 341 (11), 340 (42), 309 (11), 308 (24), 307 (10), 294 (17), 293 (11), 292 (22), 233 (22), 117 (35), 116 (10), 115 (23), 102 (11), 91 (22), 90 (14), 89 (12), 76 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2923 cm^{-1} (m), 2853 (w), 1595 (m), 1562 (w), 1542 (w), 1521 (s), 1458 (w), 1436 (m), 1407 (w), 1376 (w), 1341 (s), 1323 (m), 1257 (m), 1186 (w), 1112 (m), 1051 (w), 1005 (m), 867 (m), 854 (s), 786 (w), 767 (s), 753 (m), 733 (w), 691 (m), 614 (w), 578 (m).

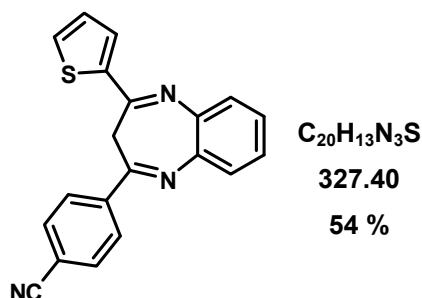
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 268 nm (44400), 284 (40100), 313 (30300), 343 (22000), 370 (16600).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 516 nm (7600 cm^{-1}).

Emission (Festkörper): λ_{max} 527 nm.

Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (355.39): C 74.35, H 4.82, N 11.82; gef.: C 74.05, H 4.94, N 11.61.

4-(Thien-2-yl)-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril (22d)



Gelber Feststoff, Smp 155 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.60 (bs, 2 H), 7.09 (dd, $^3J = 5.1 \text{ Hz}$, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.48 (dd, $^3J = 5.1 \text{ Hz}$, $^3J = 1.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.55-7.59 (m, 2 H), 7.63 (dd, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$, $^3J = 1.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.74 (d, $^3J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H), 8.15 (d, $^3J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 35.1 (CH_2), 113.9 (C_{quant}), 118.3 (C_{quant}), 125.7 (CH), 126.4 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (2 CH), 128.7 (CH), 128.87 (CH), 128.91 (CH), 131.7 (CH), 132.4 (2 CH), 140.2 (C_{quant}), 140.3 (C_{quant}), 140.9 (C_{quant}), 143.6 (C_{quant}), 148.0 (C_{quant}), 151.7 (C_{quant}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 328 (24), 327 ($[M]^+$, 100), 326 (81), 295 (17), 294 (76), 275 (21), 274 (37), 273 (56), 272 (80), 252 (13), 239 (15), 238 (20), 219 (16), 210 (30), 209 (19), 190 (14), 164 (10), 149 (15), 128 (11), 127 (22), 111 (69), 109 (49), 102 (10), 84 (14), 83 (15), 39 (20).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2956 cm^{-1} (w), 2230 (s), 1542 (w), 1425 (w), 1289 (s), 1124 (m), 1076 (m), 852 (s), 803 (s), 763 (s), 701 (s), 621 (m), 559 (m), 537 (w), 517 (w).

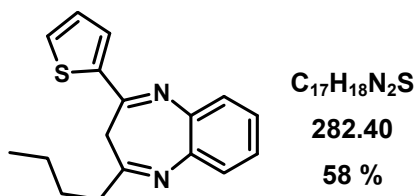
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 266 nm (21600), 304 (14400), 325 (13100), 348 (10400).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 338 nm (3000 cm⁻¹).

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 508 nm.

Anal. ber. für C₂₀H₁₃N₂S (327.40): C 73.37, H 4.00, N 12.83; gef.: C 73.51, H 4.19, N 12.81.

2-ⁿButyl-4-(thien-2-yl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin (22e)



Gelbes Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H), 1.38 (se, ³J = 7.4 Hz, 2 H), 1.73 (q, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 2.57 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 3.23 (bs, 2 H), 7.14-7.16 (m, 1 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.51-7.53 (m, 2 H), 7.64-7.65 (m, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.8 (CH₃), 22.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 38.4 (CH₂), 40.1 (CH₂), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 131.3 (CH), 140.0 (C_{quart}), 140.7 (C_{quart}), 144.2 (C_{quart}), 148.4 (C_{quart}), 161.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 282 ([M]⁺, 5), 241 (18), 240 (100), 207 (14), 200 (11), 109 (15).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2956 cm⁻¹ (s), 2927 (s), 2870 (m), 1630 (m), 1603 (m), 1573 (s), 1544 (w), 1525 (w), 1460 (m), 1424 (s), 1358 (w), 1313 (m), 1265 (m), 1206 (m), 1110 (w), 1059 (w), 981 (w), 856 (m), 762 (s), 714 (s), 622 (w).

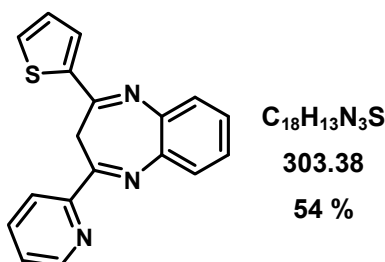
UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 268 nm (18800), 288 (14500), 335 (12300).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 458 nm (8000 cm⁻¹), 500.

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 535 nm.

Anal. ber. für C₁₇H₁₈N₂S (282.40): C 72.30, H 6.42, N 9.92; gef.: C 72.05, H 6.44, N 9.81.

7,8-Dichlor-2-(pyridin-2-yl)-4-(thien-2-yl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin (22f)



Hellgelbe Kristalle, Smp. 130 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.03 (bs, 2 H), 7.05-7.08 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 3 H), 7.43 (d, ³J = 5.0 Hz, 1 H), 7.57-7.61 (m, 2 H), 7.76 (dt, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H), 8.11 (d, ³J = 3.7 Hz, 1 H), 8.34 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H), 8.76 (d, ³J = 4.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 32.8 (CH₂), 123.2 (CH), 124.8 (CH), 125.2 (CH), 126.0 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.9 (CH), 131.2 (CH), 136.6 (CH), 140.8 (C_{quart}), 140.9 (C_{quart}), 144.0 (C_{quart}), 148.7 (CH), 150.3 (C_{quart}), 153.7 (C_{quart}), 154.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 304 (25), 303 ([M]⁺, 100), 302 (40), 271 (11), 270 (37), 225 (12), 195 (34), 194 (38), 167 (14), 109 (25), 90 (17), 89 (19), 79 (11), 78 (55), 77 (12), 76 (14), 69 (12), 65 (24), 64 (13), 63 (18), 52 (12), 51 (32), 50 (12), 45 (13), 39 (26).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3054 cm⁻¹ (w), 1596 (m), 1576 (s), 1466 (m), 1425 (s), 1356 (w), 1325 (s), 1263 (m), 1215 (m), 1198 (m), 1155 (w), 1115 (w), 1089 (w), 1054 (m), 1037 (m), 1089 (m), 994 (w), 981 (m), 898 (w), 874 (m), 758 (s), 741 (m), 705 (s), 681 (s), 656 (w), 622 (m), 517 (s).

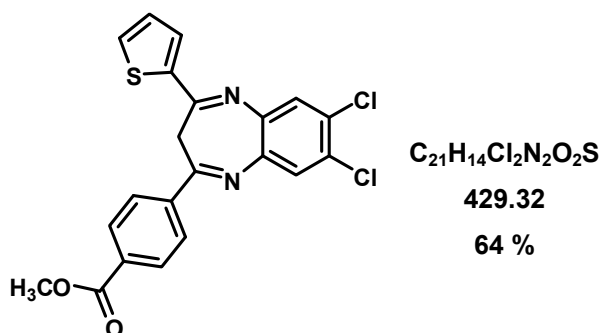
UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 259 nm (40900), 274 (40100), 291 (41300), 341 (26000).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 420 nm (5500 cm⁻¹).

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 493 nm.

Anal. ber. für C₁₈H₁₃N₂S (303.38): C 71.26, H 4.32, N 13.85; gef.: C 70.81, H 4.40, N 13.57.

4-(7,8-Dichlor-4-(thien-2-yl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzoesäuremethylester (22g)



Gelber Feststoff, Smp 192 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.94 (s, 3 H), 3.96 (bs, 2 H), 7.08 (dd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 1.0 Hz, 1 H), 7.65 (dd, ³J = 3.8 Hz, ³J = 1.0 Hz, 1 H), 7.676 (s, 1 H), 7.684 (s, 1 H), 8.08-8.13 (m, 4 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 35.6 (CH₂), 52.4 (CH₃), 127.3 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (2 CH), 128.9 (C_{quart}), 129.5 (C_{quart}), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (2 CH), 132.2 (C_{quart}), 132.4 (CH),

139.5 (C_{quart}), 139.9 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 143.2 (C_{quart}), 149.3 (C_{quart}), 154.0 (C_{quart}), 166.3 (C_{quart}).

El MS (70 eV, *m/z* (%)): 432 (16), 431 (20), 430 (69), 429 (48), 428 (100), 427 ([M]⁺, 43), 397 (47), 396 (14), 395 (50), 371 (43), 370 (17), 369 (60), 268 (14), 109 (87).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2961 cm⁻¹ (s), 2873 (s), 1723 (s), 1654 (w), 1583 (s), 1517 (w), 1447 (m), 1379 (w), 1277 (s), 1192 (w), 1277 (s), 1121 (s), 1074 (m), 1017 (m), 879 (w), 855 (w), 798 (w), 768 (m), 744 (m), 721 (m), 552 (w), 520 (w).

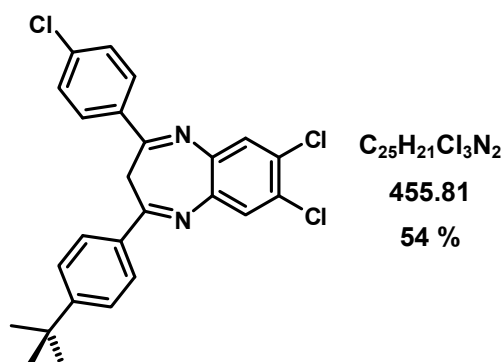
UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 272 nm (29200), 349 (13900).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 418 nm (4700 cm⁻¹).

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 510 nm.

Anal. ber. für C₂₁H₁₄Cl₂N₂O₂S (429.32): C 58.75, H 3.29, N 6.53; gef.: C 58.56, H 3.38, N 6.40.

2-(4-*t*-Butylphenyl)-7,8-dichlor-4-(4-chlorphenyl)-3*H*-benzo[*b*][1,4]-diazepin (22h)



Gelber Feststoff, Smp. 97 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 9 H), 3.72 (bs, 2 H), 7.40 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.45 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.88 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 32.1 (3 CH₃), 34.8 (CH₂), 34.9 (C_{quart}), 125.9 (2 CH), 128.0 (2 CH), 128.7 (C_{quart}), 128.98 (C_{quart}), 129.04 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.75 (CH), 129.80 (CH), 133.7 (C_{quart}), 135.1 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 139.7 (C_{quart}), 140.1 (C_{quart}), 154.0 (C_{quart}), 154.9 (C_{quart}), 155.0 (C_{quart}).

El MS (70 eV, *m/z* (%)): 458 (8), 456 (19), 454 ([M]⁺, 16), 399 (19), 397 (21), 353 (17), 351 (21), 317 (19), 315 (14), 299 (14), 298 (11), 297 (12), 283 (19), 281 (19), 277 (42), 276 (15), 275 (60), 241 (24), 161 (26), 159 (13), 149 (11), 144 (20), 143 (19), 141 (36), 139 (100), 137 (19),

129 (17), 117 (12), 116 (17), 115 (32), 113 (19), 111 (59), 105 (26), 103 (17), 102 (16), 101 (17), 91 (22), 77 (17), 76 (12), 75 (24), 71 (11), 69 (10), 58 (17), 57 (51), 55 (16), 43 (84), 41 (50), 40 (12), 39 (12).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2964 cm^{-1} (s), 1590 (s), 1560 (s), 1491 (m), 1446 (s), 1400 (m), 1364 (w), 1306 (s), 1192 (s), 1119 (s), 1094 (s), 1012 (s), 942 (w), 888 (m), 858 (m), 839 (m), 807 (s), 750 (w), 723 (w), 678 (w), 648 (w), 571 (s).

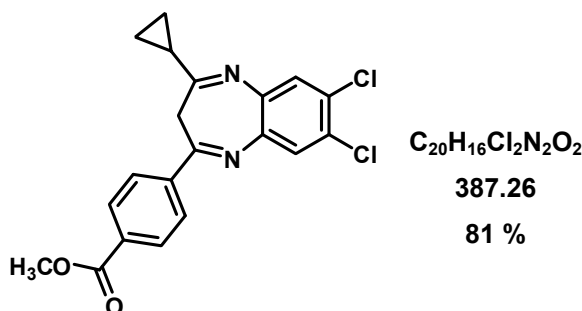
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 276 nm (45400), 337 (15400).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 412 nm (5400 cm^{-1}).

Emission (Festkörper): λ_{max} 426 nm.

Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2$ (455.81): C 65.88, H 4.64, N 6.15; gef.: C 65.57, H 4.71, N 6.04.

4-(7,8-Dichlor-4-cyclopropyl-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzoesäuremethylester (22i)



Grünlicher Feststoff, Smp 118 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.89-0.96 (m, 4 H), 1.85-1.91 (m, 1 H), 3.32 (bs, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 7.49 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.09 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H), 8.15 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 12.2 (2 CH_2), 15.9 (CH), 38.5 (CH_2), 52.4 (CH_3), 128.0 (C_{quart}), 128.2 (2 CH), 129.0 (C_{quart}), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 130.0 (2 CH), 132.1 (C_{quart}), 139.4 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 140.7 (C_{quart}), 153.7 (C_{quart}), 163.7 (C_{quart}), 166.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 390 (14), 389 (26), 388 (67), 387 (54), 386 ($[\text{M}]^+$, 100), 385 (36), 373 (15), 371 (22), 360 (20), 359 (13), 358 (28), 329 (12), 327 (18), 291 (10), 251 (12), 227 (20), 226 (19), 225 (29), 161 (14), 115 (12), 102 (21), 101 (11), 77 (10), 76 (13), 67 (12), 65 (11), 59 (24), 41 (37), 39 (14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3007 cm^{-1} (w), 2952 (w), 1722 (s), 1611 (s), 1439 (s), 1402 (m), 1374 (w), 1279 (s), 1193 (m), 1179 (m), 1117 (s), 1056 (w), 1018 (w), 970 (w), 948 (w), 887 (m), 767 (m), 698 (m), 669 (w), 611 (w), 557 (w).

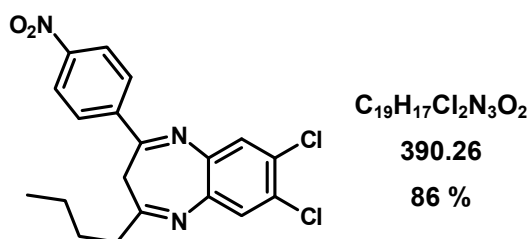
UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 255 nm (20500), 276 (23100), 345 (7500).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 385 nm (3000 cm⁻¹).

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 420 nm.

Anal. ber. für C₂₀H₁₆Cl₂N₂O₂ (387.26): C 62.03, H 4.16, N 7.23; gef.: C 61.82, H 4.23, N 7.12.

2-*n*-Butyl-7,8-dichlor-4-(4-nitrophenyl)-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin (22j)



Gelber Feststoff, Smp. 143 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.30 (se, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.62 (q, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.53 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.18 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2 H), 8.32 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (CH₃), 22.2 (CH₂), 28.1 (CH₂), 37.9 (CH₂), 40.1 (CH₂), 123.9 (2 CH), 128.6 (C_{quart}), 129.1 (3 CH), 129.4 (C_{quart}), 129.7 (CH), 139.2 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}), 149.0 (C_{quart}), 152.1 (C_{quart}), 162.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 391 (2), 389 (3), 351 (13), 350 (14), 349 (68), 348 (30), 347 (100), 346 (17).

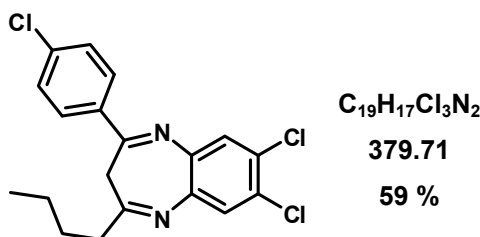
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2997 cm⁻¹ (w), 1637 (m), 1598 (m), 1520 (s), 1443 (s), 1347 (s), 1302 (m), 1180 (m), 1119 (m), 1049 (w), 888 (s), 856 (s), 801 (m), 753 (m), 717 (m), 694 (s), 671 (w), 617 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 359 nm (14600), 284 (27200).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 450 nm (5600 cm⁻¹).

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 525 nm.

Anal. ber. für C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₂ (390.26): C 58.47, H 4.39, N 10.77; gef.: C 58.50, H 4.33, N 11.21.

2-ⁿButyl-7,8-dichlor-4-(4-chlorphenyl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin (22k)

Gelbes Harz

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.29 (se, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.60 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.49 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.10 (bs, 2 H), 7.45 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.94 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (CH₃), 22.2 (CH₂), 28.0 (CH₂), 37.7 (CH₂), 40.0 (CH₂), 128.3 (C_{quart}), 128.6 (C_{quart}), 129.0 (CH), 129.1 (2 CH), 129.5 (3 CH), 134.9 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 139.66 (C_{quart}), 139.72 (C_{quart}), 153.3 (C_{quart}), 162.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 382 ([³⁷Cl,³⁷Cl,³⁵Cl M]⁺, 2), 380 ([³⁷Cl,³⁵Cl,³⁵Cl M]⁺, 4), 378 ([³⁵Cl,³⁵Cl,³⁵Cl M]⁺, 4), 340 ([³⁷Cl,³⁷Cl,³⁵Cl M]⁺, 32), 338 ([³⁷Cl,³⁵Cl,³⁵Cl M]⁺, 97), 336 ([³⁵Cl,³⁵Cl,³⁵Cl M]⁺, 100), 300 (10), 299 (10), 298 (13), 296 (12), 200 (14), 193 (12), 191 (37), 139 (13), 137 (14).

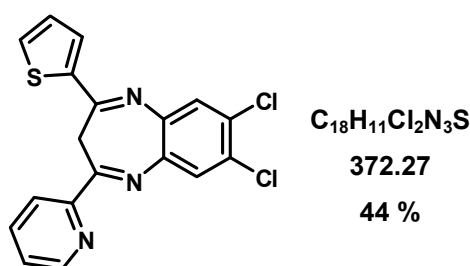
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2957$ cm⁻¹ (s), 2870 (s), 1655 (m), 1592 (s), 1490 (s), 1449 (s), 1399 (m), 1290 (m), 1179 (m), 1092 (s), 1011 (s), 886 (m), 842 (m), 752 (w), 675 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 272 nm (30900), 330 (10200).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 447 nm (7700 cm⁻¹).

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 490 nm.

Anal. ber. für C₁₉H₁₇Cl₃N₂ (379.71): C 60.10, H 4.51, N 7.38; gef.: C 60.41, H 4.19, N 7.35.

7,8-Dichlor-2-(pyridin-2-yl)-4-(thien-2-yl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin (22l)

Hellgelbe Kristalle, Smp. 269 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.65 (bs, 2 H), 7.08 (t, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.78 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $^3J = 14.0$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 33.2 (CH_2), 123.3 (CH), 125.2 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (C_{quart}), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 131.8 (CH), 132.0 (CH), 136.7 (CH), 140.1 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 143.4 (C_{quart}), 148.8 (2 C_{quart}), 153.3 (C_{quart}), 156.0 (C_{quart}), 165.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 375 (12), 374 (16), 373 (60), 372 (36), 371 ($[\text{M}]^+$, 100), 370 (20), 340 (16), 338 (27), 267 (10), 265 (20), 264 (21), 263 (29), 262 (23), 109 (40), 105 (11), 97 (13), 79 (11), 78 (56), 69 (13), 65 (23), 45 (12), 39 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2924$ cm^{-1} (w), 1694 (w), 1591 (m), 1564 (s), 1524 (m), 1464 (m), 1448 (s), 1427 (s), 1376 (m), 1353 (m), 1316 (s), 1255 (m), 1193 (s), 1156 (m), 1122 (s), 1089 (m), 1059 (m), 1037 (m), 995 (w), 958 (w), 933 (w), 882 (s), 858 (w), 846 (m), 807 (s), 787 (s), 776 (s), 741 (m), 714 (s), 682 (w), 663 (w), 621 (m), 566 (m), 548 (m), 520 (m).

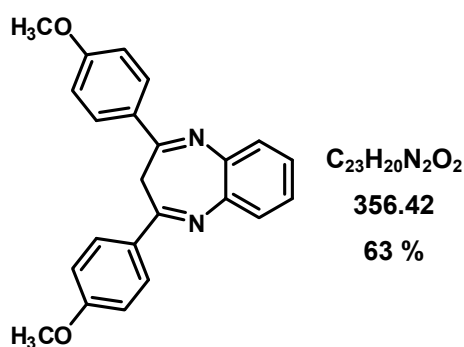
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 264 nm (14600), 294 (14500), 348 (9300).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 416 nm (4700 cm^{-1}).

Emission (Festkörper): λ_{max} 510 nm.

Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$ (372.27): C 58.07, H 2.98, N 11.29; gef.: C 57.92, H 3.06, N 11.10.

2,4-bis(4-Methoxyphenyl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin (22m)



Gelber Feststoff, Smp. 173 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.83 (s, 6 H), 6.92 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 4 H), 7.31 (dd, $^3J = 6.1$ Hz, $^4J = 3.5$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $^3J = 6.1$ Hz, $^4J = 3.5$ Hz, 2 H), 7.95 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 34.5 (CH_2), 55.4 (2 CH_3), 114.0 (4 CH), 125.0 (2 CH), 128.6 (2 CH), 129.9 (4 CH), 130.0 (2 C_{quart}), 140.8 (2 C_{quart}), 153.6 (2 C_{quart}), 161.6 (2 C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 357 (25), 356 ($[M]^+$, 88), 355 (35), 341 (15), 249 (13), 224 (39), 209 (15), 192 (10), 181 (12), 178 (11), 134 (11), 133 (100), 118 (17), 103 (13), 90 (20), 89 (14), 77 (22).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3012 cm^{-1} (w), 2968 (w), 2840 (w), 1605 (s), 1593 (s), 1514 (s), 1458 (m), 1434 (m), 1323 (s), 1231 (s), 1214 (m), 1172 (s), 1110 (m), 1023 (s), 854 (m), 837 (m), 815 (w), 801 (w), 763 (s), 722 (w), 644 (w), 563 (w), 561 (w), 516 (s).

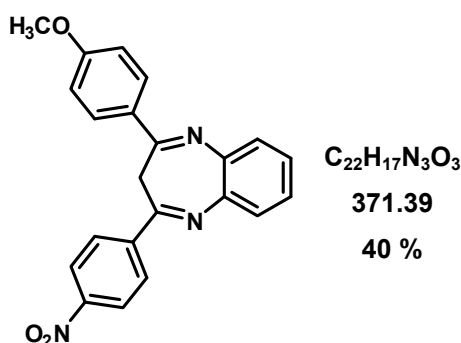
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 285 nm (33700), 331 (13700).

Emission (CH_2Cl_2): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 388 nm (4400 cm^{-1}), 440.

Emission (Festkörper): λ_{max} 495 nm.

Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (356.42): C 77.51, H 5.66, N 7.86; gef.: C 77.15, H 5.69, N 7.76.

2-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin (22n)



Gelber Feststoff, Smp. 156 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.85 (s, 3 H), 6.95 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H), 7.37 (dq, 3J = 7.1 Hz, 3J = 1.3 Hz, 2 H), 7.60 (dd, 3J = 7.5 Hz, 3J = 1.6 Hz, 2 H), 7.94 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H), 8.12 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 8.24 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 34.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 123.8 (2 CH), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 128.7 (CH), 128.77 (2 CH), 128.83 (CH), 129.4 (C_{quart}), 130.0 (2 CH), 139.8 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 148.7 (C_{quart}), 151.3 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 161.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 371 ($[M]^+$, 12), 317 (16), 292 (10), 289 (22), 283 (26), 255 (12), 165 (17), 136 (11), 135 (100), 107 (21), 92 (32), 77 (46), 76 (14), 71 (12), 64 (14), 63 (11), 57 (14), 43 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2923 cm^{-1} (w), 2844 (w), 1686 (w), 1607 (s), 1585 (s), 1563 (m), 1515 (s), 1458 (m), 1436 (m), 1345 (s), 1325 (s), 1261 (s), 1216 (w), 1203 (w), 1172 (m), 1056 (w), 1031 (m), 867 (m), 855 (m), 841 (s), 767 (m), 732 (w), 692 (m), 617 (w), 534 (w), 519 (m).

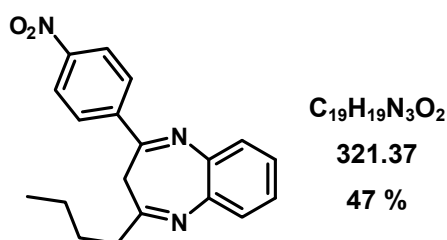
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 277 nm (27000), 292 (29300), 313 (22700), 366 (8300).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 436 nm (4400 cm⁻¹), 512.

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 530 nm.

Anal. ber. für C₂₂H₁₇N₃O₃ (371.39): C 71.15, H 4.61, N 11.31; gef.: C 70.87, H 4.66, N 11.18.

2-ⁿButyl-4-(4-nitrophenyl)-3H-benzo[b][1,4]diazepin (22o)



Gelbes Harz.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H), 1.30 (se, ³J = 7.5 Hz, 2 H), 1.62 (q, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 2.53 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 3.29 (bs, 2 H), 7.29-7.31 (m, 2 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 8.19 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H), 8.32 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (CH₃), 22.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 37.5 (CH₂), 40.1 (CH₂), 123.8 (2 CH), 125.2 (CH), 126.1 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (2 CH), 140.0 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 142.6 (C_{quart}), 148.8 (C_{quart}), 151.0 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 321 ([M]⁺, 2), 280 (20), 279 (100), 278 (16), 264 (11), 239 (13), 233 (10), 232 (23), 231 (22), 219 (12), 217 (11), 193 (14), 192 (19), 190 (10), 145 (11), 132 (32), 131 (22), 130 (20), 104 (14), 103 (14), 102 (28), 90 (22), 89 (30), 78 (11), 77 (26), 76 (33), 75 (13), 65 (11), 63 (14), 55 (12), 51 (12), 50 (14), 43 (17), 42 (14), 41 (41), 39 (20).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm⁻¹ (m), 1662 (m), 1599 (s), 1521 (s), 1461 (m), 1346 (s), 1109 (m), 1048 (m), 1011 (m), 855 (s), 765 (s), 713 (m), 696 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 266 nm (24100), 284 (24500), 357 (14700).

Emission (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (Stokes-Verschiebung) 494 nm (7800 cm⁻¹).

Emission (Festkörper): $\lambda_{\max}$ 517 nm.

Anal. ber. für C₁₉H₁₉N₃O₂ (321.37): C 71.01, H 5.96, N 13.08; gef.: C 70.75, H 5.98, N 12.93.

5.6 Darstellung der Benzothiazepine (24)

5.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Benzothiazepine (24)

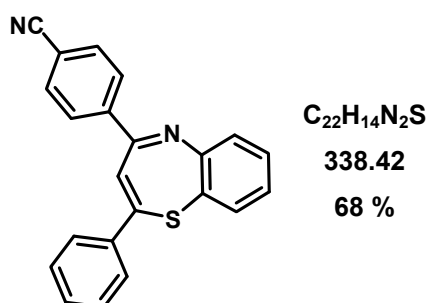
In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) und CuI (8 mg, 0.04 mmol) gelöst in 4 ml entgastem THF vorgelegt und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser orangen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **1/2** (1.00 mmol), das Alkin **4/5** (1.00 mmol) und TEA (1.05 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde das Aminothiophenol **23** (1.10 mmol) und 1 ml Essigsäure zugegeben und die so erhaltene Mischung 30 min lang bei 60 °C im Mikrowellenofen zur Reaktion gebracht.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist gelben Benzothiazepine **24** in guten bis sehr guten Ausbeuten. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 50 aufgeführt.

Tab. 50: Einwaagen und Ausbeuten der Benzothiazepinsynthesen.

Eintrag	Säurechlorid 1/2 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Aminothiophenol 23 [mg] ([mmol])	Benzothiazepin 24 [mg] ([%])
1	165 (1.00) 1f	103 (1.00) 5a	138 (1.10) 23a	229 (68) 24a
2	171 (1.00) 1l	103 (1.00) 5a	138 (1.10) 23a	226 (65) 24b
3	176 (1.00) 1r	103 (1.00) 5a	138 (1.10) 23a	248 (73) 24c
4	131 (1.00) 2a	103 (1.00) 5a	138 (1.10) 23a	181 (60) 24d
5	155 (1.00) 1b	133 (1.00) 5h	138 (1.10) 23a	274 (77) 24e
6	171 (1.00) 1l	121 (1.00) 5i	138 (1.10) 23a	246 (68) 24f
7	171 (1.00) 1l	128 (1.00) 5d	138 (1.10) 23a	210 (59) 24g
8	176 (1.00) 1r	148 (1.00) 5f	138 (1.10) 23a	212 (65) 24h
9	176 (1.00) 1r	104 (1.00) 5s	138 (1.10) 23a	199 (57) 24i
10	171 (1.00) 1l	99 (1.00) 4a	138 (1.10) 23a	152 (48) 24j
11	147 (1.00) 2b	99 (1.00) 4a	138 (1.10) 23a	143 (45) 24k
12	176 (1.00) 1r	211 (1.00) 5v	138 (1.10) 23a	262 (57) 24l
13	176 (1.00) 1r	103 (1.00) 5a	175 (1.10) 23b	233 (61) 24m
14	147 (1.00) 2b	103 (1.00) 5a	175 (1.10) 23b	221 (61) 24n

4-((2Z,4E)-2-Phenylbenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)benzonitril (24a)



Gelbes Öl

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 7.20 (s, 1 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 7.42-7.50 (m, 5 H), 7.59 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H), 7.98-8.00 (m, 2 H), 8.31 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ 115.9 (C_{quart}), 120.1 (CH), 125.9 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (C_{quart}), 129.5 (2 CH), 130.4 (2 CH), 130.6 (2 CH), 131.6 (CH), 131.8 (CH), 134.2 (2 CH), 134.4 (C_{quart}), 134.6 (CH), 139.9 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 151.8 (C_{quart}), 152.4 (C_{quart}), 166.0 (C_{quart}).

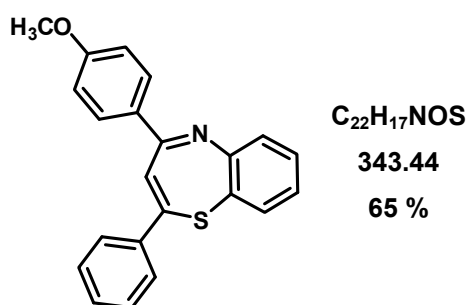
Maldi (DIT, CHCl₃, m/z): 339 ([M + H]⁺), 307 ([M - S]⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2224 cm⁻¹ (s), 1590 (s), 1560 (s), 1543 (s), 1509 (w), 1491 (s), 1459 (m), 1317 (m), 1205 (m), 1090 (m), 1036 (m), 848 (s), 762 (s), 730 (w), 694 (m), 557 (m), 535 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 274 nm (39200), 320 (10000), 390 (2200).

Anal. ber. für C₂₂H₁₄N₂S (338.42): C 78.08, H 4.17, N 8.28; gef.: C 78.57, H 4.14, N 7.74.

(2Z,4E)-4-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylbenzo[b][1,4]thiazepin (24b)



Gelbes Harz.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 3.87 (s, 3 H), 7.05 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.41-7.44 (m, 3 H), 7.51-7.52 (m, 1 H), 7.60-7.61 (m, 1 H), 7.75-7.77 (m, 1 H), 7.95-7.97 (m, 2 H), 8.08-8.10 (m, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ 56.8 (CH₃), 115.6 (2 CH), 115.9 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 129.3 (2 CH), 130.5 (2 CH), 131.3 (2 CH), 131.37 (CH), 131.41 (C_{quart}), 134.4 (CH), 134.7 (C_{quart}), 140.2 (C_{quart}), 150.6 (C_{quart}), 152.3 (C_{quart}), 164.0 (C_{quart}), 166.5 (C_{quart}).

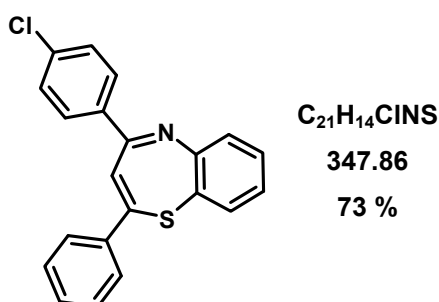
Maldi (DIT, m/z): 344 ($[M + H]^+$), 312 ($[M - S]^+$).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm^{-1} (s), 2885 (s), 1637 (w), 1601 (m), 1511 (w), 1459 (w), 1442 (w), 1365 (w), 1342 (w), 1318 (w), 1188 (m), 1113 (m), 1069 (s), 1036 (s), 957 (s), 850 (s), 765 (w), 700 (w), 584 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 276 nm (26800), 308 (19000), 380 (3000).

Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOS} \cdot 1/5 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (361.06): C 75.84, H 5.19, N 3.88; gef.: C 75.36, H 5.10, N 3.48.

(2Z,4E)-4-(4-Chlorphenyl)-2-phenylbenzo[b][1,4]thiazepin (24c)



Brauner Feststoff, Smp. 76 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6): δ 7.14 (s, 1 H), 7.44-7.45 (m, 2 H), 7.52-7.64 (m, 6 H), 8.00 (s, 1 H), 8.14 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H), 8.39 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H).

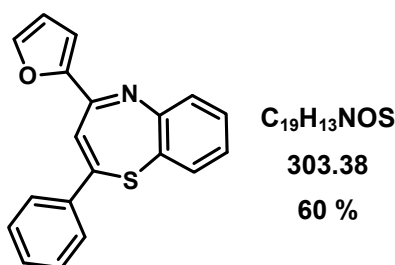
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): δ 120.3 (CH), 127.3 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (CH), 130.5 (2 CH), 130.0 (CH), 130.6 (2 CH), 130.9 (2 CH), 131.5 (2 CH), 134.5 (CH), 137.0 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 139.9 (C_{quart}), 150.5 (C_{quart}), 151.2 (C_{quart}), 151.7 (C_{quart}), 166.2 (C_{quart}).

Maldi (DIT, CHCl_3 , m/z): 348 ($[M + H]^+$), 316 ($[M - S]^+$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1638 cm^{-1} (m), 1592 (s), 1561 (m), 1544 (m), 1509 (w), 1487 (s), 1443 (w), 1417 (w), 1355 (w), 1315 (w), 1204 (w), 1175 (w), 1092 (s), 1011 (m), 886 (w), 864 (w), 831 (m), 812 (m), 757 (s), 692 (s), 618 (w), 582 (w), 539 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 270 nm (32900), 308 (12800), 329 (9700), 359 (3000).

Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNS}$ (347.86): C 72.51, H 4.06, N 4.03; gef.: C 72.77, H 4.07, N 3.94.

(2Z,4E)-4-(Furan-2-yl)-2-phenylbenzo[b][1,4]thiazepin (24d)

Gelber Feststoff, Smp. 120 °C.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 7.18-7.21 (m, 1 H), 7.28-7.30 (m, 3 H), 7.44-7.46 (m, 3 H), 7.67 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H), 7.78-7.79 (m, 2 H), 7.81-7.83 (m, 1 H), 8.10-8.13 (m, 2 H).

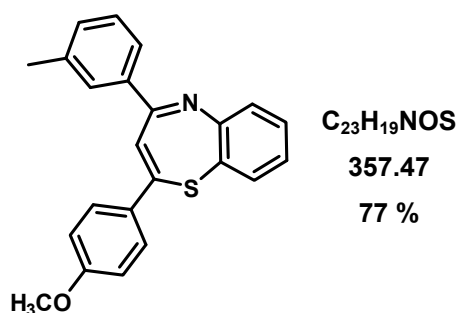
¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ 124.8 (CH), 126.5 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (2 CH₂), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (2 CH), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 131.5 (CH), 133.3 (C_{quart}), 134.9 (CH), 135.8 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 146.5 (C_{quart}), 151.0 (C_{quart}), 164.3 (C_{quart}).

Maldi (DIT, CHCl₃, m/z): 304 ([M + H]⁺), 272 ([M - S]⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3050 cm⁻¹ (w), 1603 (s), 1574 (m), 1551 (s), 1491 (w), 1470 (s), 1456 (s), 1317 (m), 1252 (w), 1236 (w), 1202 (w), 1155 (w), 1091 (w), 1068 (w), 1049 (w), 1019 (m), 956 (w), 908 (w), 883 (w), 856 (w), 830 (w), 800 (w), 755 (s), 689 (m), 594 (m), 555 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 273 nm (27700), 310 (18500), 381 (4600).

Anal. ber. für C₁₉H₁₃NOS (303.38): C 75.22, H 4.32, N 4.62; gef.: C 75.12, H 4.34, N 4.54.

(2Z,4E)-2-(4-Methoxyphenyl)-4-*m*-tolylbenzo[b][1,4]thiazepin (24e)

Gelbes Harz.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 2.34 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.94 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.17-7.29 (m, 6 H), 7.38-7.41 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ 21.3 (CH₃), 55.8 (CH₃), 114.2 (2 CH), 120.1 (CH), 124.0 (C_{quart}), 126.2 (CH), 128.4 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (2 CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 130.2 (CH), 130.5 (CH), 131.3 (CH), 133.0 (C_{quart}), 138.2 (CH), 138.5 (C_{quart}), 159.8 (C_{quart}), 162.5 (C_{quart}), 164.6 (C_{quart}).

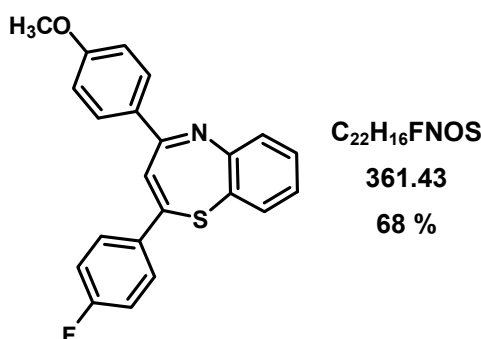
Maldi (DIT, CHCl₃, *m/z*): 358 ([M +H]⁺), 326 ([M -S]⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055 cm⁻¹ (w), 2930 (w), 2834 (w), 1608 (s), 1590 (s), 1546 (m), 1502 (s), 1459 (m), 1439 (m), 1401 (w), 1357 (w), 1292 (m), 1247 (s), 1173 (s), 1108 (w), 1032 (s), 881 (w), 833 (s), 813 (w), 786 (w), 764 (m), 706 (m), 656 (w), 639 (w), 627 (w), 584 (w), 560 (w), 516 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 264 nm (33000), 280 (22800), 320 (12500), 341 (8000).

Anal. ber. für C₂₃H₁₉NOS (357.47): C 77.28, H 5.36, N 3.92; gef.: C 77.57, H 5.14, N 3.74.

**(2Z,4E)-4-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b][1,4]thiazepin
(24f)**



Gelber Feststoff, Smp. 81 °C.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 3.87 (s, 3 H), 7.04 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.18-7.23 (m, 3 H), 7.34-7.36 (m, 1 H), 7.40-7.43 (m, 1 H), 7.49-7.51 (m, 1 H), 7.99-8.02 (m, 2 H), 8.08 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ 56.8 (CH₃), 115.6 (2 CH), 117.2 (CH), 117.4 (CH), 126.5 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 129.3 (C_{quart}), 130.7 (C_{quart}), 131.30 (2 CH), 131.32 (CH), 131.5 (CH), 131.6 (CH), 134.4 (CH), 133.4 (C_{quart}), 136.6 (C_{quart}), 149.3 (C_{quart}), 152.2 (C_{quart}), 164.0 (C_{quart}), 166.4 (C_{quart}).

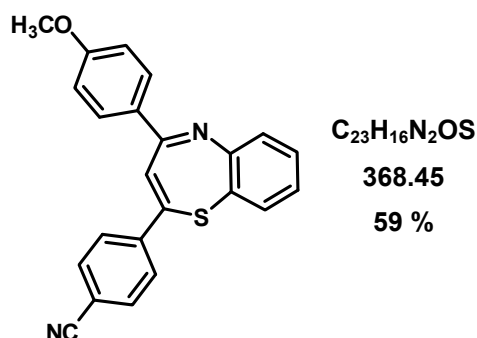
Maldi (DIT, CHCl₃, *m/z*): 362 ([M +H]⁺), 330 ([M -S]⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2839 cm⁻¹ (w), 1601 (s), 1561 (m), 1501 (s), 1458 (m), 1321 (m), 1259 (s), 1169 (s), 1159 (s), 1029 (s), 823 (s), 747 (m), 622 (w), 561 (w), 514 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 273 nm (21900), 305 (17200), 370 (4000).

Anal. ber. für C₂₂H₁₆FNOS (361.43): C 73.11, H 4.46, N 3.88; gef.: C 72.83, H 4.64, N 3.70.

4-((2Z,4E)-4-(4-Methoxyphenyl)benzo[b][1,4]thiazepin-2-yl)benzonitril (24g)



Gelber Feststoff, Smp. 126 °C.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 3.88 (s, 3 H), 7.05 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.36-7.38 (m, 1 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.53-7.55 (m, 1 H), 7.84 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H), 8.09 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H), 8.15 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ 56.8 (CH₃), 114.5 (C_{quart}), 115.7 (2 CH), 120.0 (C_{quart}), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (C_{quart}), 129.4 (CH), 130.1 (2 CH), 131.4 (2 CH), 131.5 (CH), 131.1 (C_{quart}), 134.3 (2 CH), 134.4 (CH), 144.5 (C_{quart}), 148.3 (C_{quart}), 152.0 (C_{quart}), 164.1 (C_{quart}), 166.0 (C_{quart}).

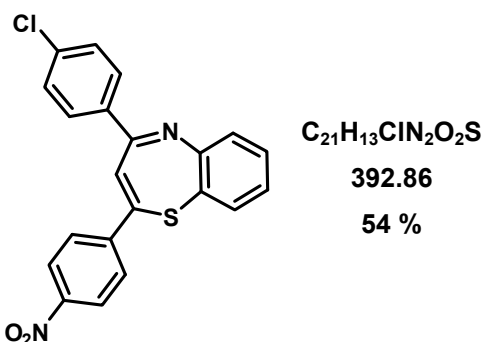
Maldi (DIT, CHCl₃, *m/z*): 369 ([M + H]⁺), 337 ([M - S]⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2935 cm⁻¹ (w), 2838 (w), 2222 (s), 1601 (s), 1561 (s), 1509 (m), 1498 (m), 1456 (w), 1419 (m), 1316 (s), 1249 (s), 1209 (w), 1190 (w), 1170 (s), 1111 (m), 1068 (w), 1029 (m), 938 (w), 864 (w), 847 (w), 834 (s), 817 (m), 784 (w), 759 (w), 746 (m), 685 (w), 637 (w), 624 (w), 540 (m), 523 (w), 509 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 274 nm (30200), 299 (22500), 380 (3200).

Anal. ber. für C₂₃H₁₆N₂OS (368.45): C 74.98, H 4.38, N 7.60; gef.: C 74.83, H 4.31, N 7.49.

(2Z,4E)-4-(4-Chlorophenyl)-2-(4-nitrophenyl)benzo[b][1,4]thiazepin (24h)



Gelber Feststoff, Smp. 159 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.34 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.43-7.45 (m, 1 H), 7.49-7.52 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 3 H), 8.18 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.27 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H), 8.31 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): δ 125.6 (2 CH), 128.3 (CH), 128.8 (C_{quart}), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 130.6 (2 CH), 130.7 (2 CH), 131.4 (2 CH), 131.8 (CH), 132.2 (C_{quart}), 134.6 (CH), 139.9 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}), 148.9 (C_{quart}), 151.7 (C_{quart}), 158.0 (C_{quart}), 158.3 (C_{quart}).

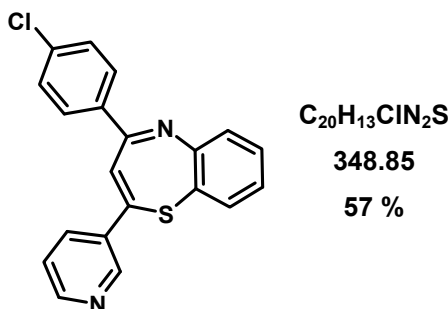
Maldi (DIT, CHCl_3 , m/z): 393 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), 361 ($[\text{M} - \text{S}]^+$).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1593$ cm^{-1} (s), 1557 (w), 1510 (s), 1486 (w), 1456 (w), 1434 (w), 1399 (w), 1352 (s), 1324 (s), 1249 (w), 1206 (w), 1177 (w), 1010 (w), 1091 (m), 1009 (m), 946 (w), 858 (m), 833 (m), 822 (m), 808 (m), 765 (m), 752 (m), 735 (w), 709 (w), 690 (w), 599 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 254 nm (19700), 285 (22300), 370 (4600).

Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (392.86): C 64.20, H 3.34, N 7.13; gef.: C 64.07, H 3.29, N 6.97.

(2Z,4E)-4-(4-Chlorphenyl)-2-(pyridin-3-yl)benzo[b][1,4]thiazepin (24i)



Gelber Feststoff, Smp. 131 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6): δ 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.40-7.50 (m, 3 H), 7.55-7.60 (m, 3 H), 8.18 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H), 8.32-8.33 (m, 1 H), 8.61 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): δ 124.3 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (C_{quart}), 129.6 (2 CH), 130.5 (2 CH), 130.7 (CH), 133.7 (CH), 135.0 (C_{quart}), 135.8 (CH), 137.6 (C_{quart}), 138.5 (C_{quart}), 147.7 (C_{quart}), 149.5 (CH), 150.9 (C_{quart}), 151.4 (CH), 165.9 (C_{quart}).

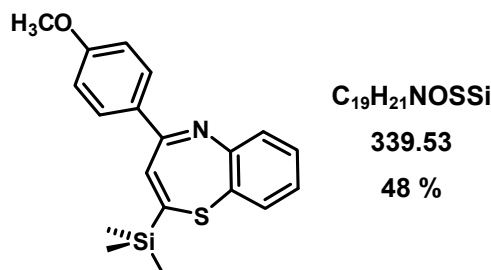
Maldi (DIT, CHCl_3 , m/z): 349 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3052$ cm^{-1} (m), 1607 (m), 1592 (m), 1560 (s), 1476 (m), 1398 (s), 1210 (m), 1190 (m), 1170 (w), 1126 (w), 1089 (s), 1024 (w), 1009 (m), 959 (w), 939 (m), 843 (s), 806 (s), 753 (s), 729 (m), 708 (s), 655 (w), 621 (w), 593 (w), 564 (w), 546 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 270 nm (26700), 380 (2400).

Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$ (348.85): C 68.86, H 3.76, N 8.03; gef.: C 68.64, H 3.67, N 7.99.

(2Z,4E)-4-(4-Methoxyphenyl)-2-(trimethylsilyl)benzo[b][1,4]thiazepin (24j)



Gelber Feststoff, Smp. 106 °C.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 0.26 (s, 9 H), 3.87 (s, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 7.03 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H), 7.15-7.18 (m, 1 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.96 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ -1.6 (3 CH₃), 56.3 (CH₃), 115.2 (2 CH), 127.47 (CH), 127.54 (CH), 130.5 (CH), 130.6 (2 CH), 130.9 (C_{quart}), 132.8 (C_{quart}), 133.4 (CH), 138.3 (C_{quart}), 152.1 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}), 163.5 (C_{quart}), 166.9 (C_{quart}).

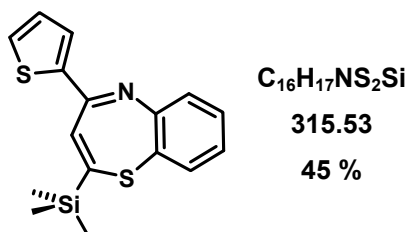
Maldi (DIT, CHCl₃, m/z): 340 ([M + H]⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3051 cm⁻¹ (w), 2999 (w), 2956 (m), 2835 (w), 1638 (m), 1596 (s), 1562 (m), 1510 (m), 1456 (m), 1419 (m), 1314 (m), 1292 (w), 1257 (s), 1177 (s), 1117 (w), 1067 (w), 1020 (m), 956 (w), 839 (s), 806 (m), 778 (w), 759 (s), 698 (w), 625 (w), 605 (w), 544 (w), 530 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 260 nm (8000), 297 (10300), 380 (2000).

Anal. ber. für C₁₉H₂₁NOSSi (339.53): C 67.21, H 6.23, N 4.13; gef.: C 67.24, H 6.34, N 3.77.

(2Z,4E)-4-(Thiophen-2-yl)-2-(trimethylsilyl)benzo[b][1,4]thiazepin (24k)



Gelber Feststoff, Smp. 123 °C.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 0.26 (s, 9 H), 7.04 (s, 1 H), 7.15 (dd, ³J = 5.1 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1 H), 7.19 (dt, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H), 7.24 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.54 (dd, ³J = 3.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H), 7.69 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- d_6): δ -2.15 (3 CH_3), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 130.1 (C_{quart}), 130.2 (2 CH), 131.7 (CH), 133.0 (CH), 136.5 (CH), 146.7 (C_{quart}), 151.1 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}), 162.4 (C_{quart}).

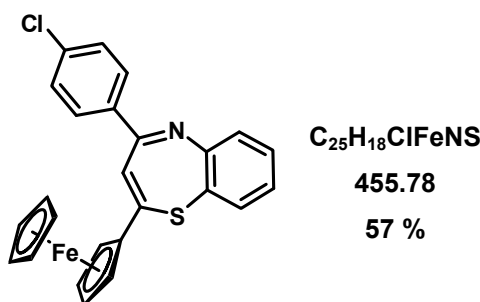
Maldi (DIT, CHCl_3 , m/z): 316 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3104 cm^{-1} (w), 2954 (m), 1625 (w), 1586 (s), 1560 (s), 1454 (m), 1421 (s), 1354 (w), 1297 (m), 1238 (s), 1202 (m), 1154 (w), 1297 (m), 1238 (s), 1202 (m), 1154 (w), 1084 (w), 1056 (m), 980 (w), 952 (s), 857 (s), 834 (s), 786 (m), 752 (s), 718 (s), 627 (w), 573 (w), 521 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 262 nm (13200), 309 (9700), 386 (1900).

Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NS}_2\text{Si}$ (315.53): C 60.90, H 5.43, N 4.44; gef.: C 60.81, H 5.42, N 4.16.

(2Z,4E)-4-(4-Chlorphenyl)-2-ferrocenylbenzo[b][1,4]thiazepin (24I)



Rote Krsitalle, Smp. 80 °C.

^1H -NMR (500 MHz, Aceton- d_6): δ 4.14 (s, 5 H), 4.47 (t, 3J = 1.8 Hz, 2 H), 4.95 (t, 3J = 1.8 Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.25 (dt, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H), 7.36 (dd, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H), 7.44 (dt, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H), 7.53-7.56 (m, 3 H), 8.07 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- d_6): δ 70.1 (2 CH), 71.7 (5 CH), 72.6 (2 CH), 84.9 (C_{quart}), 121.1 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 130.4 (2 CH), 131.2 (C_{quart}), 131.25 (2 CH), 131.28 (CH), 134.7 (CH), 138.3 (C_{quart}), 140.2 (C_{quart}), 152.2 (C_{quart}), 153.2 (C_{quart}), 166.1 (C_{quart}).

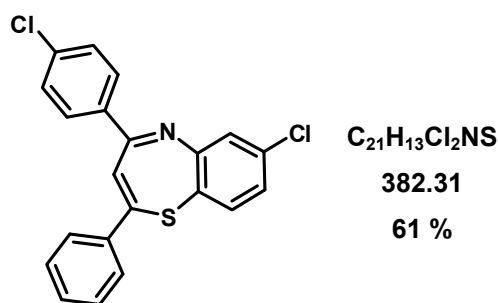
Maldi (DIT, CHCl_3 , m/z): 456 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1638 cm^{-1} (m), 1604 (m), 1590 (s), 1560 (s), 1485 (m), 1458 (m), 1399 (m), 1304 (m), 1216 (m), 1171 (m), 1105 (m), 1090 (s), 1052 (m), 1029 (m), 1011 (s), 963 (w), 891 (w), 820 (s), 783 (m), 756 (s), 729 (m), 671 (w), 589 (w), 545 (w), 524 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 262 nm (24600), 281 (26800), 380 (3500), 486 (1500).

Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClFeNS}$ (455.78): C 65.88, H 3.98, N 3.07; gef.: C 65.79, H 4.24, N 2.94.

(2Z,4E)-7-Chlor-4-(4-chlorophenyl)-2-phenylbenzo[b][1,4]thiazepin (24m)



Gelber Feststoff, Smp. 111 °C.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 7.20 (s, 1 H), 7.43-7.48 (m, 2 H), 7.55-7.64 (m, 4 H), 7.91 (m, ³J = 8.9 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.15 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H), 8.40 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ 120.8 (CH), 126.4 (CH), 129.5 (2 CH), 130.4 (CH), 130.6 (2 CH), 130.7 (CH), 131.0 (2 CH), 131.5 (2 CH), 131.6 (CH), 134.2 (CH), 135.8 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 151.4 (C_{quart}), 151.9 (C_{quart}), 153.1 (C_{quart}), 158.0 (C_{quart}), 165.7 (C_{quart}).

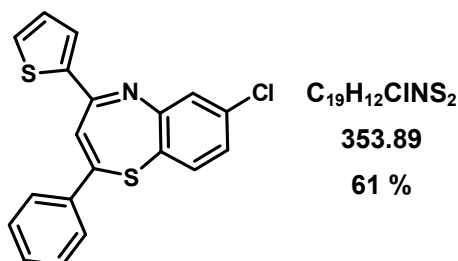
MalDI (DIT, CHCl₃, m/z): 382 ([M + H]⁺), 350 ([M - S]⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1655 cm⁻¹ (w), 1589 (s), 1560 (m), 1543 (m), 1485 (s), 1448 (m), 1417 (m), 1400 (m), 1354 (m), 1320 (m), 1200 (m), 1172 (m), 1093 (s), 1078 (s), 1012 (m), 968 (w), 909 (w), 876 (m), 836 (s), 806 (s), 758 (s), 701 (m), 685 (m), 652 (w), 616 (w), 563 (w), 525 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 270 nm (28600), 308 (13900), 329 (11100), 348 (4200).

Anal. ber. für C₂₁H₁₃Cl₂NS (382.31): C 65.97, H 3.43, N 3.66; gef.: C 65.96, H 3.59, N 3.61.

(2Z,4E)-7-Chlor-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl)benzo[b][1,4]thiazepin (24n)



Gelber Feststoff, Smp. 146 °C.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 7.21-7.22 (m, 1 H), 7.28-7.31 (m, 3 H), 7.45-7.48 (m, 3 H), 7.55 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H), 7.78-7.79 (m, 1 H), 7.81-7.83 (m, 1 H), 7.97-7.99 (m, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- d_6): δ 124.7 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (2 CH₂), 129.1 (CH), 129.7 (2 CH), 131.0 (CH), 131.3 (CH), 132.5 (CH), 133.3 (C_{quart}), 134.9 (CH), 135.8 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 146.5 (C_{quart}), 150.9 (C_{quart}), 152.1 (C_{quart}), 162.3 (C_{quart}).

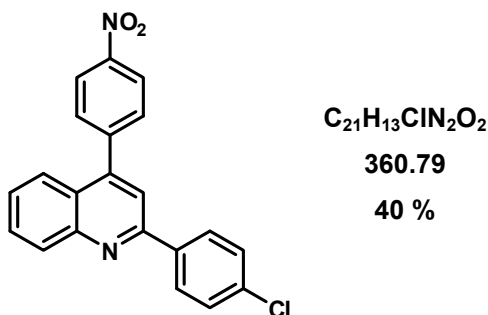
Maldi (DIT, CHCl_3 , m/z): 354 ([M + H]⁺), 322 ([M - S]⁺).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1601 cm⁻¹ (m), 1562 (s), 1544 (m), 1489 (w), 1452 (m), 1422 (s), 1378 (w), 1351 (w), 1318 (w), 1240 (w), 1213 (w), 1198 (w), 1130 (w), 1091 (m), 1054 (m), 1006 (w), 935 (w), 916 (w), 885 (m), 873 (m), 857 (w), 846 (m), 873 (m), 833 (m), 801 (s), 758 (s), 716 (s), 691 (s), 667 (w), 652 (w), 564 (w), 533 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 274 nm (23600), 310 (15000), 390 (2900).

Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClNS}_2$ (353.89): C 65.48, H 3.42, N 3.96; gef.: C 65.82, H 3.23, N 3.73.

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-nitrophenyl)chinolin (25)



Gelbe Kristalle, Smp. 145 °C.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.49 (m, 4 H), 7.63-7.74 (m, 5 H), 8.10 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 8.36 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 118.7 (2 CH), 123.9 (2 CH), 124.3 (C_{quart}), 124.8 (2 CH), 125.0 (C_{quart}), 127.3 (CH), 128.8 (2 CH), 129.1 (2 CH), 130.5 (2 CH), 132.3 (C_{quart}), 133.4 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 148.0 (C_{quart}), 150.5 (C_{quart}), 155.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 362 (11), 361 ([M]⁺, 12), 360 (33), 359 (14), 313 (14), 292 (17), 257 (17), 256 (100), 235 (15), 226 (12), 210 (41), 209 (27), 198 (14), 139 (20), 91 (13), 43 (12).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1587 cm⁻¹ (s), 1544 (m), 1520 (s), 1488 (m), 1422 (w), 1347 (s), 1106 (m), 1090 (m), 1016 (m), 971 (w), 857 (m), 830 (m), 766 (m), 716 (w), 699 (m), 581 (w), 539 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 265 nm (7300), 287 (4100), 330 (2900), 343 (2600), 367 (900).

Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (360.79): C 69.91, H 3.63, N 7.76; gef.: C 69.64, H 3.69, N 7.67.

5.7 Darstellung der Chinoline (27)

5.7.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Aminochinoline (27)

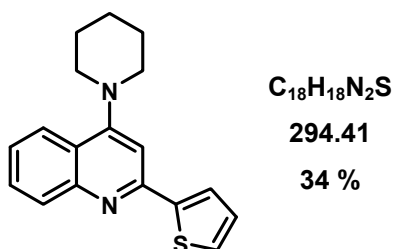
In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) und CuI (8 mg, 0.04 mmol) gelöst in 4 ml entgastem THF vorgelegt und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser gelben Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **1/3** (1.00 mmol), das Alkin **5I** (1.00 mmol) und TEA (1.05 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde das Amin **26** (2.50 mmol) und 1 ml MeOH zugegeben und die so erhaltene Mischung 24 h lang bei RT gerührt. Danach wurde KOH (1.10 mmol) und dest. H_2O (0.5 ml) zugegeben und die so erhaltene Mischung 10 min lang bei 150 °C in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht.

Zur Aufarbeitung wurde, nach dem Abkühlen, das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (HE/EE – 50/1) ergab die zumeist braungelben Chinoline **27** in mäßigen bis guten Ausbeuten in analytischer Reinheit. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 51 aufgeführt.

Tab. 51: Einwaagen und Ausbeuten der Chinolinsynthesen.

Eintrag	Säurechlorid 1/3 [mg] ([mmol])	Alkin 5 [mg] ([mmol])	Amin 26 [mg] ([mmol])	4-Aminochinolin 27 [mg] ([%])
1	147 (1.00) 2b	214 (1.00) 5I	213 (2.50) 26a	100 (34) 27a
2	147 (1.00) 2b	214 (1.00) 5I	219 (2.50) 26b	89 (30) 27b
3	147 (1.00) 2b	214 (1.00) 5I	303 (2.50) 26c	113 (34) 27c
4	176 (1.00) 1r	214 (1.00) 5I	303 (2.50) 26c	90 (25) 27d
5	155 (1.00) 1c	214 (1.00) 5I	303 (2.50) 26c	183 (54) 27e
6	197 (1.00) 1e	214 (1.00) 5I	303 (2.50) 26c	77 (20) 27f
7	121 (1.00) 3b	214 (1.00) 5I	303 (2.50) 26c	n.b.
8	141 (1.00) 1a	214 (1.00) 5I	303 (2.50) 26c	166 (51) 27g
9	155 (1.00) 1c	214 (1.00) 5I	554 (2.50) 26d	71 (16) 27h
10	141 (1.00) 1a	214 (1.00) 5I	554 (2.50) 26d	102 (24) 27i

4-(Piperidin-1-yl)-2-(thien-2-yl)chinolin (27a)



Brauner Feststoff; Smp.: 155 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.71 (q, 2 H), 1.87 (q, 4 H), 3.23 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 4 H), 7.14 (t, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $^3J = 15.5$ Hz, 1 H), 7.39-7.43 (m, 2 H), 7.61 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 24.5 (CH_2), 26.2 (2 CH_2), 53.7 (2 CH_2), 105.2 (CH), 122.9 (C_{quart}), 123.7 (CH), 124.7 (CH), 125.4 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 145.9 (C_{quart}), 149.4 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 158.6 (C_{quart}).

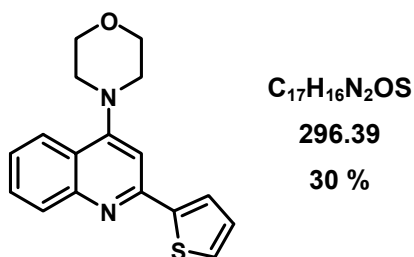
EI MS (70 eV, m/z (%)): 295 (18), 294 ($[\text{M}]^+$, 100), 293 (93), 238 (11), 237 (16), 211 (27), 210 (14), 209 (10), 207 (13), 147 (10), 101 (12), 75 (16).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2931$ cm^{-1} (s), 2828 (w), 1610 (w), 1580 (s), 1547 (s), 1504 (s), 1466 (w), 1488 (m), 1420 (m), 1384 (s), 1352 (w), 1323 (w), 1297 (w), 1264 (w), 1232 (m), 1218 (m), 1154 (w), 1100 (m), 1079 (w), 1061 (w), 1031 (m), 923 (s), 873 (w), 860 (m), 833 (s), 804 (w), 766 (s), 706 (s), 658 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 333 nm (50200), 302 (79700), 271 (60400).

Analyse ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S} \cdot 1/3 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (323.78): C 71.72, H 6.43, N 9.51; gef.: C 71.71, H 6.14, N 8.94.

4-(2-(Thien-2-yl)chinolin-4-yl)morpholin (27b)



Brauner Feststoff; Smp.: 175 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.28 (t, $^3J = 4.5$ Hz, 4 H), 4.01 (t, $^3J = 4.5$ Hz, 4 H), 7.15 (t, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $^3J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.42-7.46 (m, 2 H), 7.64 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 52.7 (2 CH_2), 67.0 (2 CH_2), 105.3 (CH), 122.4 (C_{quart}), 123.4 (CH), 125.1 (CH), 126.6 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 145.6 (C_{quart}), 149.5 (C_{quart}), 152.8 (C_{quart}), 157.2 (C_{quart}).

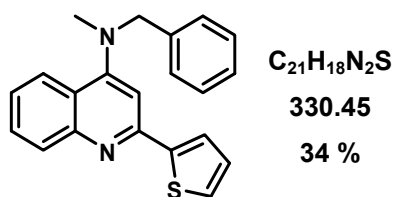
EI MS (70 eV, m/z (%)): 298 (10), 297 (32), 296 ($[\text{M}]^+$, 97), 295 (25), 239 (37), 238 (100), 237 (57), 211 (21), 210 (31), 209 (13), 129 (10), 101 (18), 57 (14), 45 (14), 43 (17), 42 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2948 cm⁻¹ (w), 2853 (m), 1686 (s), 1585 (m), 1655 (w), 1585 (s), 1549 (m), 1505 (m), 1421 (m), 1380 (m), 1259 (w), 1242 (m), 1209 (w), 1119 (s), 1067 (w), 1031 (w), 924 (s), 856 (m), 835 (w), 810 (w), 770 (m), 744 (m), 716 (s), 661 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 333 nm (46800), 298 (74300), 271 (57700).

Analyse ber. für C₁₇H₁₆N₂OS · H₂O (314.39): C 64.94, H 5.77, N 8.51; gef.: C 64.69, H 5.42, N 8.25.

***N*-Benzyl-*N*-methyl-2-(thiophen-2-yl)chinolin-4-amin (27c)**



Gelbes Öl

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.95 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 7.14 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.25 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.31-7.46 (m, 7 H), 7.62 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, ³*J* = 3.5 Hz, 1 H), 8.05 (t, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H).

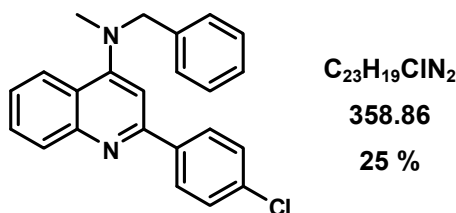
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 40.3 (CH₃), 60.4 (CH₂), 105.0 (CH), 122.4 (C_{quart}), 123.7 (CH), 124.7 (CH), 125.5 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (2 CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (2 CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 137.5 (C_{quart}), 149.6 (C_{quart}), 152.4 (C_{quart}), 157.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 330 ([M]⁺, 9), 91 (100), 65 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1847 cm⁻¹ (w), 1832 (w), 1774 (w), 1682 (m), 1676 (w), 1655 (w), 1638 (w), 1580 (s), 1550 (m), 1527 (w), 1501 (m), 1475 (m), 1451 (m), 1431 (m), 1380 (w), 1358 (m), 1322 (w), 1228 (m), 1198 (w), 1145 (w), 1053 (m), 1028 (w), 936 (s), 907 (w), 832 (s), 766 (s), 730 (m), 699 (s), 571 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 333 nm (9300), 300 (16500), 271 (11200).

Analyse ber. für C₂₁H₁₈N₂S · H₂O (348.45): C 72.38, H 5.79, N 8.09; gef.: C 72.30, H 5.23, N 7.98.

N-Benzyl-2-(4-chlorphenyl)-N-methylchinolin-4-amin (27d)

Brauner Feststoff; Smp.: 141 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.97 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.31-7.43 (m, 6 H), 7.46 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.64 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 2 H), 8.09 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 1 H).

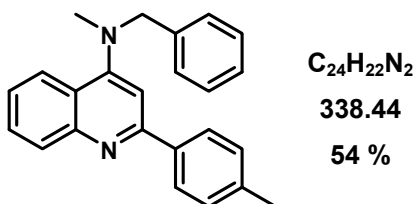
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 40.3 (CH_3), 60.4 (CH_2), 106.0 (CH), 122.3 (C_{quart}), 123.7 (CH), 125.0 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.9 (4 CH), 129.4 (CH), 130.3 (CH), 135.2 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 149.8 (C_{quart}), 156.5 (C_{quart}), 157.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 358 ($[\text{M}]^+$, 8), 91 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2971$ cm^{-1} (w), 1638 (w), 1583 (s), 1545 (m), 1492 (m), 1452 (m), 1415 (m), 1364 (m), 1220 (w), 1148 (w), 1089 (m), 1040 (m), 1011 (w), 974 (w), 941 (m), 906 (w), 869 (w), 836 (m), 770 (m), 757 (w), 743 (m), 714 (w), 699 (w), 587 (w), 548 (w), 524 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 326 nm (17500), 270 (54800).

Analyse ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2 \cdot 3/4 \text{H}_2\text{O}$ (372.36): C 74.18, H 5.55, N 7.52; gef.: C 74.09, H 5.37, N 7.34.

N-Benzyl-N-methyl-2-p-tolylchinolin-4-amin (27e)

Brauner Feststoff; Smp.: 112 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.43 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 7.24-7.33 (m, 4 H), 7.37-7.45 (m, 5 H), 7.64 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 2 H), 8.09 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 21.4 (CH_3), 40.3 (CH_3), 60.5 (CH_2), 106.6 (CH), 122.3 (C_{quart}), 123.6 (CH), 124.7 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (2 CH), 127.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 129.1 (CH), 129.4 (2 CH), 130.2 (CH), 137.6 (C_{quart}), 137.7 (C_{quart}), 139.1 (C_{quart}), 149.8 (C_{quart}), 157.6 (C_{quart}), 157.9 (C_{quart}).

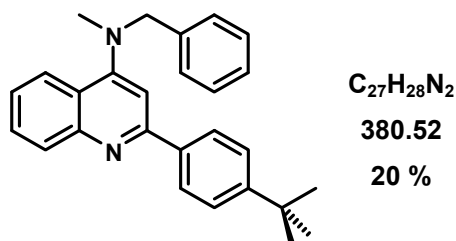
EI MS (70 eV, m/z (%)): 338 ($[M]^+$, 1), 120 (12), 119 (13), 117 (29), 91 (55), 90 (15), 89 (11), 65 (19), 45 (13), 44 (29), 43 (100), 42 (21), 40 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970 cm^{-1} (w), 2849 (w), 1847 (w), 1831 (w), 1774 (w), 1751 (w), 1724 (w), 1701 (w), 1686 (w), 1676 (w), 1638 (m), 1609 (w), 1539 (s), 1561 (m), 1544 (s), 1501 (s), 1475 (m), 1452 (m), 1418 (m), 1363 (s), 1262 (w), 1221 (w), 1210 (m), 1183 (w), 1163 (w), 1117 (w), 1077 (w), 1040 (m), 972 (w), 958 (w), 941 (s), 906 (w), 869 (s), 829 (m), 811 (m), 770 (s), 753 (s), 739 (s), 726 (s), 700 (m), 631 (m), 594 (m), 522 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 325 nm (31800), 267 (89400).

Analyse ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (356.44): C 80.87, H 6.79, N 7.86; gef.: C 80.94, H 6.32, N 7.79.

***N*-Benzyl-2-(4-^tbutylphenyl)-*N*-methylchinolin-4-amin (27f)**



Gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (s, 9 H), 2.95 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, 3J = 7.0 Hz, 1 H), 7.37- 7.42 (m, 5 H), 7.53 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H), 7.64 (t, 3J = 7.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H), 8.09 (d, 3J = 8.0 Hz, 1 H), 8.14 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H).

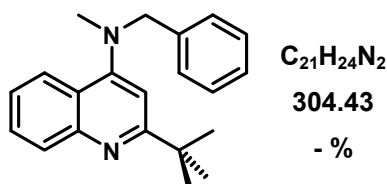
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 31.3 (3 CH_3), 34.7 (C_{quart}), 40.3 (CH_3), 60.5 (CH_2), 106.8 (CH), 122.2 (C_{quart}), 123.6 (CH), 124.7 (CH), 125.7 (2 CH), 127.3 (2 CH), 127.4 (CH), 127.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 129.1 (CH), 130.3 (CH), 137.7 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 149.9 (C_{quart}), 152.3 (C_{quart}), 157.5 (C_{quart}), 158.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 380 ($[M]^+$, 4), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 100), 57 (8).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2961 cm^{-1} (m), 2797 (w), 1699 (w), 1579 (s), 1543 (m), 1499 (m), 1458 (w), 1418 (m), 1357 (m), 1271 (w), 1217 (w), 1163 (w), 1119 (w), 1075 (w), 1043 (m), 1020 (w), 942 (s), 903 (w), 839 (w), 840 (m), 827 (m), 767 (s), 739 (s), 716 (w), 695 (m), 685 (w), 561 (m).

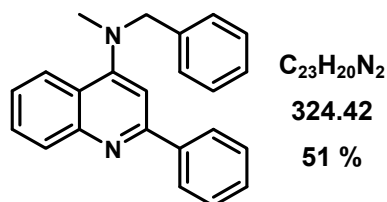
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 325 nm (31800), 267 (85700).

Analyse ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2$ (380.52): C 85.22, H 7.42, N 7.36; gef.: C 84.96, H 7.50, N 7.27.

N-Benzyl-2-*tert*-butyl-N-methylchinolin-4-amin (27g)

32g konnte nicht sauber isoliert werden.

EI MS (70 eV, m/z (%)): 305 (11), 304 ($[\text{M}]^+$, 49), 303 (34), 290 (13), 289 (54), 263 (20), 262 (100), 248 (18), 247 (11), 211 (19), 197 (39), 91 (97), 65 (16).

N-Benzyl-N-methyl-2-phenylchinolin-4-amin (27h)

Brauner Feststoff, Smp.: 108 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.97 (s, 3 H), 4.56 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.33 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.38- 7.47 (m, 7 H), 7.51 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.66 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H), 8.09 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 3 H), 8.15 (d, $^3J = 8$ Hz, 1 H).

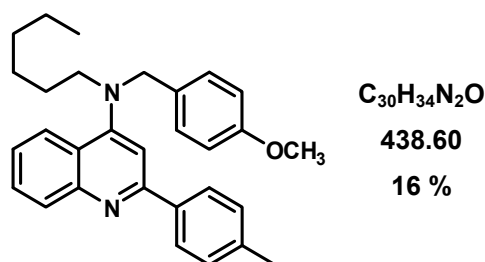
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 40.3 (CH_3), 60.5 (CH_2), 106.8 (CH), 122.3 (C_{quart}), 123.6 (CH), 124.9 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (2 CH), 127.6 (2 CH), 128.7 (4 CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 130.3 (CH), 137.7 (C_{quart}), 140.5 (C_{quart}), 149.5 (C_{quart}), 157.7 (C_{quart}), 157.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 324 ($[\text{M}]^+$, 10), 91 (C_7H_7), 100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960 \text{ cm}^{-1}$ (w), 2861 (w), 1580 (s), 1547 (m), 1509 (m), 1496 (s), 1468 (w), 1448 (s), 1428 (m), 1415 (w), 1383 (w), 1359 (m), 1339 (w), 1266 (m), 1225 (m), 1204 (w), 1169 (w), 1145 (w), 1115 (w), 1086 (w), 1052 (m), 1025 (m), 988 (w), 948 (s), 849 (m), 776 (s), 764 (s), 731 (s), 701 (s), 671 (m), 571 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 324 nm (6600), 265 (20500).

Analyse ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot 1/3 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (353.79): C 82.61, H 6.46, N 7.92; gef.: C 82.83, H 6.52, N 8.13.

N-Hexyl-N-(4-methoxybenzyl)-2-*p*-tolylchinolin-4-amin (27i)

Gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.23-1.25 (m, 6 H), 1.64 (p, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.26 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 6.86 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.19-7.29 (m, 6 H), 7.42 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.64 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.14-8.15 (m, 1 H).

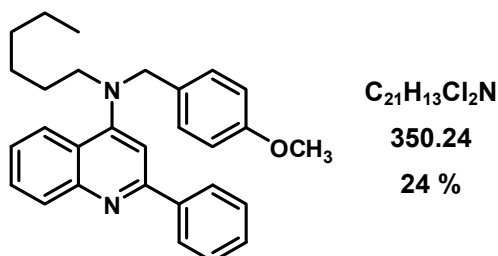
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (CH_3), 21.3 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 51.9 (CH_2), 55.3 (CH_3), 56.9 (CH_2), 113.9 (2 CH), 114.3 (CH), 120.4 (CH), 123.8 (CH), 124.7 (CH), 125.6 (CH), 127.5 (2 CH), 128.6 (C_{quart}), 128.7 (C_{quart}), 129.1 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.6 (C_{quart}), 139.3 (C_{quart}), 139.3 (C_{quart}), 156.5 (C_{quart}), 157.3 (C_{quart}), 158.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 438 ($[\text{M}]^+$, 1), 121 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2926$ cm^{-1} (m), 2855 (w), 1871 (w), 1847 (w), 1802 (w), 1774 (w), 1751 (w), 1735 (m), 1719 (m), 1701 (w), 1686 (w), 1676 (w), 1655 (m), 1648 (m), 1638 (m), 1611 (m), 1578 (m), 1561 (m), 1514 (m), 1509 (s), 1500 (m), 1491 (m), 1476 (w), 1459 (w), 1439 (w), 1421 (w), 1341 (w), 1248 (m), 1161 (w), 1096 (w), 1033 (m), 819 (m), 765 (w), 720 (m), 540 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 332 nm (24200), 267 (38100).

Analyse ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ (438.60): C 82.15, H 7.81, N 6.39; gef.: C 81.96, H 7.88, N 6.32.

N-Hexyl-N-(4-methoxybenzyl)-2-phenylchinolin-4-amin (27j)

Braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.20-1.30 (m, 6 H), 1.64 (p, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 3.29 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 6.87 (d,

$^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.20-7.26 (m, 4 H), 7.50 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.66 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H), 8.14 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (CH_3), 21.1 (CH), 22.6 (CH_2), 26.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 52.0 (CH_2), 55.3 (CH_3), 56.9 (CH_2), 60.4 (CH_2), 100.0 (C_{quart}), 108.8 (CH), 114.0 (2 CH), 121.7 (C_{quart}), 121.8 (C_{quart}), 122.0 (C_{quart}), 123.8 (CH), 125.0 (CH), 127.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 148.8 (C_{quart}), 157.7 (C_{quart}), 158.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 424 ($[\text{M}]^+$, 1), 121 ($[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2959$ cm^{-1} (w), 1763 (w), 1638 (m), 1510 (w), 1459 (w), 1459 (w), 1370 (w), 1190 (m), 1211 (w), 1067 (s), 1037 (m), 965 (w), 928 (m), 847 (w), 768 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 333 nm (27600).

Analyse ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}$ (350.24): C 82.04, H 7.60, N 6.60; gef.: C 81.72, H 7.61, N 6.52.

5.8 Darstellung der Thiopyranone (29), (30), (31) und (32)

5.8.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Thiochromenone (29)

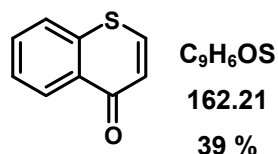
In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) und CuI (8 mg, 0.04 mmol) gelöst in 4 ml THF vorgelegt, mit Argon entgast und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser orangen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **2** (1.25 mmol), das Alkin **4/5** (1.00 mmol) und TEA (1.05 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei RT gerührt.

Anschließend wurde $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ **28** (360 mg, 1.50 mmol) und 1 ml Ethanol zugegeben und die so erhaltene Mischung 90 min lang bei 90 °C im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist gelben Thiochromenone **29** in guten bis sehr guten Ausbeuten in analytischer Reinheit. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 52 aufgeführt.

Tab. 52: Einwaagen und Ausbeuten der Thiochromenonsynthesen **29**.

Eintrag	Säurechlorid 1 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Natriumsulfid 28 [mg] ([mmol])	Thiochromenone 29 [mg] ([%])
1	198 (1.25) 1n	99 (1.00) 4a	360 (1.50) 28	63 (39) 29a
2	198 (1.25) 1n	103 (1.00) 5a	360 (1.50) 28	149 (63) 29b
3	198 (1.25) 1n	159 (1.00) 5c	360 (1.50) 28	219 (76) 29c
4	198 (1.25) 1n	133 (1.00) 5h	360 (1.50) 28	206 (77) 29d
5	198 (1.25) 1n	163 (1.00) 5m	360 (1.50) 28	218 (73) 29e
6	198 (1.25) 1n	137 (1.00) 5j	360 (1.50) 28	141 (52) 29f
7	198 (1.25) 1n	83 (1.00) 4c	360 (1.50) 28	129 (59) 29g
8	198 (1.25) 1n	211 (1.00) 5u	360 (1.50) 28	218 (63) 29h
9	198 (1.25) 1n	183 (1.00) 5p	360 (1.50) 28	162 (51) 29i
10	262 (1.25) 1s	99 (1.00) 4a	360 (1.50) 28	68 (35) 29j
11	262 (1.25) 1s	103 (1.00) 5a	360 (1.50) 28	165 (61) 29k
12	262 (1.25) 1s	117 (1.00) 5b	360 (1.50) 28	136 (48) 29l
13	262 (1.25) 1s	159 (1.00) 5c	360 (1.50) 28	136 (66) 29m
14	262 (1.25) 1s	163 (1.00) 5m	360 (1.50) 28	193 (59) 29n
15	262 (1.25) 1s	121 (1.00) 5i	360 (1.50) 28	135 (47) 29o

4*H*-Thiochromen-4-on (29a)

Gelbes Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (d, 3J = 10.5 Hz, 1 H), 7.53-7.56 (m, 1 H), 7.60-7.62 (m, 2 H), 7.82 (d, 3J = 10.5 Hz, 1 H), 8.53-8.56 (m, 1 H).

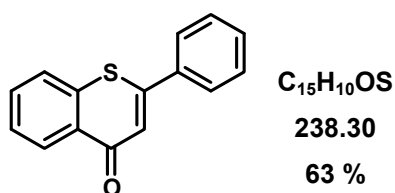
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 125.9 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 131.4 (CH), 133.3 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 137.8 (CH), 179.7 (C_{quart}).

EI MS (R_f = 13.3 min, 70 eV, *m/z* (%)): 163 (10), 162 ([M]⁺, 100), 136 (55), 134 (75), 108 (38), 89 (11), 82 (11), 69 (25), 67 (20), 63 (16), 58 (13), 50 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1665 cm⁻¹ (m), 1624 (s), 1586 (s), 1482 (w), 1437 (m), 1365 (m), 1295 (m), 1251 (m), 1157 (m), 1093 (w), 1041 (w), 957 (w), 824 (w), 793 (w), 755 (s), 714 (m), 599 (m), 557 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 249 nm (7300), 287 (2300), 337 (4400).

Anal. ber. für C₉H₆OS (162.21): C 66.64, H 3.73; gef.: C 66.54, H 3.96.

2-Phenyl-4*H*-thiochromen-4-on (29b)

Gelber Feststoff, Smp. 116 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.06 (s, 1 H), 7.48-7.58 (m, 4 H), 7.62-7.71 (m, 4 H), 8.54-8.57 (m, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 123.4 (CH), 126.5 (CH), 127.0 (2 CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (2 CH), 130.8 (CH), 130.9 (C_{quart}), 131.6 (CH), 136.6 (C_{quart}), 137.7 (C_{quart}), 153.1 (C_{quart}), 180.8 (C_{quart}).

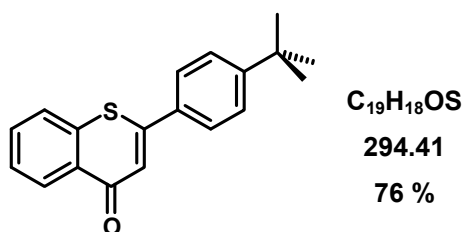
EI MS (R_f = 15.6 min, 70 eV, *m/z* (%)): 239 (18), 238 ([M]⁺, 100), 211 (14), 210 (83), 165 (14), 136 (59), 108 (45), 105 (12), 92 (11), 82 (12), 69 (17).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2976 cm⁻¹ (m), 1621 (s), 1589 (s), 1551 (m), 1490 (w), 1449 (w), 1435 (m), 1335 (s), 1241 (w), 1166 (w), 1133 (w), 1099 (s), 1050 (s), 880 (m), 864 (m), 799 (w), 761 (s), 733 (s), 697 (s), 666 (m), 583 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 272 nm (30900), 301 (6900), 344 (11700).

Anal. ber. für C₂₀H₁₈O₃S (338.42): C 75.60, H 4.23; gef.: C 75.51, H 4.41.

2-(4-^tButylphenyl)-4*H*-thiochromen-4-on (29c)



Gelber Feststoff, Smp. 90 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (s, 9 H), 7.26 (s, 1 H), 7.52 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.55-7.56 (m, 1 H), 7.59-7.68 (m, 4 H), 8.54-8.56 (m, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 31.2 (3 CH₃), 34.9 (C_{quart}), 122.9 (CH), 126.3 (2 CH), 126.5 (CH), 126.6 (2 CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 130.9 (C_{quart}), 131.5 (CH), 133.6 (C_{quart}), 137.7 (C_{quart}), 153.0 (C_{quart}), 154.5 (C_{quart}), 180.9 (C_{quart}).

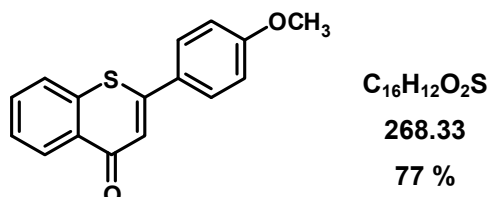
EI MS (R_f = 21.8 min, 70 eV, *m/z* (%)): 295 (11), 294 ([M]⁺, 53), 280 (21), 279 (100), 251 (13), 140 (12), 137 (42), 126 (11), 115 (14), 111 (31), 109 (11), 108 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2963 cm⁻¹ (s), 2904 (w), 2868 (w), 1621 (s), 1544 (m), 1508 (m), 1461 (w), 1439 (s), 1406 (w), 1364 (w), 1333 (s), 1269 (m), 1201 (w), 1130 (m), 1102 (s), 1029 (m), 915 (w), 870 (w), 837 (s), 779 (s), 745 (s), 711 (m), 666 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 280 nm (17300), 306 (8200), 345 (7500).

Anal. ber. für C₁₉H₁₈OS · 1/6 CH₂Cl₂ (308.57): C 74.60, H 5.99; gef.: C 74.63, H 5.76.

2-(4-Methoxyphenyl)-4*H*-thiochromen-4-on (29d)



Gelber Feststoff, Smp. 97 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (s, 3 H), 7.01 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.54 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.64-7.67 (m, 3 H), 8.54 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 55.5 (CH₃), 114.7 (2 CH), 122.2 (CH), 126.4 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (2 CH), 128.5 (CH), 128.8 (C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 131.5 (CH), 137.6 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 161.9 (C_{quart}), 180.9 (C_{quart}).

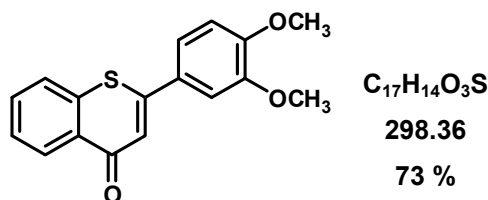
EI MS (R_f = 20.3 min, 70 eV, *m/z* (%)): 269 (19), 268 ([M]⁺, 100), 267 (17), 240 (39), 225 (25), 197 (11), 136 (34), 132 (56), 120 (10), 117 (14), 108 (29), 89 (22), 69 (10), 63 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1628 cm⁻¹ (s), 1605 (s), 1551 (w), 1509 (s), 1438 (w), 1336 (m), 1311 (w), 1269 (s), 1246 (w), 1184 (m), 1130 (w), 1117 (w), 1103 (w), 1020 (m), 862 (w), 831 (s), 798 (m), 774 (m), 732 (m), 666 (w), 623 (w), 568 (w), 517 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 265 nm (33700), 319 (31900), 342 (27700).

Anal. ber. für C₁₆H₁₂O₂S (268.33): C 71.62, H 4.51; gef.: C 71.66, H 4.21.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4*H*-thiochromen-4-on (29e)



Gelber Feststoff, Smp. 126 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.94 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 6.96 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.19 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 (dd, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.63-7.67 (m, 1 H), 8.53 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H).

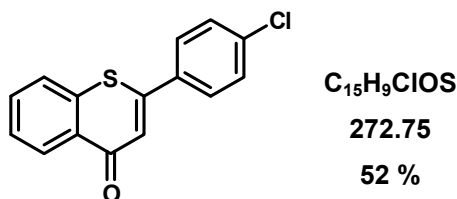
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 56.05 (CH₃), 56.06 (CH₃), 109.6 (CH), 111.3 (CH), 120.0 (CH), 122.3 (CH), 126.4 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 131.5 (CH), 137.6 (C_{quart}), 149.5 (C_{quart}), 151.4 (C_{quart}), 152.9 (C_{quart}), 180.9 (C_{quart}).

EI MS (R_f = 31.7 min, 70 eV, *m/z* (%)): 299 (19), 298 ([M]⁺, 100), 255 (13), 162 (25), 137 (13), 136 (13), 135 (16), 119 (10), 108 (16), 91 (19), 75 (11), 65 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1589 cm⁻¹ (s), 1544 (w), 1510 (s), 1467 (m), 1440 (m), 1418 (m), 1320 (s), 1268 (s), 1248 (s), 1169 (m), 1144 (m), 1100 (w), 1021 (m), 850 (m), 806 (m), 785 (m), 766 (m), 684 (w), 630 (w), 581 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 255 nm (23000), 284 (11400), 339 (17700).

Anal. ber. für C₁₇H₁₄O₃S (298.36): C 68.44, H 4.73; gef.: C 68.46, H 5.57.

2-(4-Chlorphenyl)-4*H*-thiochromen-4-on (29f)

Gelber Feststoff, Smp. 154 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (s, 1 H), 7.49 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H), 7.56 (ddd, 3J = 8.2 Hz, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1 H), 7.61-7.68 (m, 4 H), 8.54-8.55 (m, 1 H).

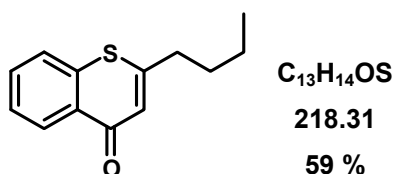
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 123.6 (CH), 126.5 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (2 CH), 128.7 (CH), 129.6 (2 CH), 130.8 (C_{quart}), 131.8 (CH), 135.0 (C_{quart}), 137.1 (C_{quart}), 137.3 (C_{quart}), 151.6 (C_{quart}), 180.7 (C_{quart}).

EI MS (R_f = 18.2 min, 70 eV, *m/z* (%)): 274 ([³⁷Cl-M]⁺, 32), 273 (16), 272 ([³⁵Cl-M]⁺, 79), 271 (16), 246 (35), 245 (12), 244 (78), 165 (12), 163 (11), 137 (12), 136 (100), 122 (15), 108 (68), 104 (24), 82 (17), 76 (11), 75 (12), 69 (27), 63 (15), 58 (12).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3017 cm⁻¹ (w), 1632 (s), 1591 (m), 1552 (w), 1487 (w), 1439 (w), 1400 (w), 1329 (m), 1129 (w), 1104 (w), 1090 (w), 1011 (w), 901 (w), 830 (m), 778 (m), 733 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 277 nm (42700), 302 (14400), 345 (15300).

Anal. ber. für C₁₅H₉ClOS (272.75): C 66.05, H 3.33; gef.: C 65.86, H 3.09.

2-Butyl-4*H*-thiochromen-4-on (29g)

Gelber Feststoff, Smp. 36 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H), 1.41 (s, 3J = 7.3 Hz, 2 H), 1.70 (q, 3J = 7.6 Hz, 2 H), 2.66 (t, 3J = 7.7 Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 7.46-7.51 (m, 1 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 8.46-8.50 (m, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.6 (CH₃), 21.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 37.1 (CH₂), 124.1 (CH), 126.1 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 130.9 (C_{quart}), 131.2 (CH), 137.7 (C_{quart}), 156.4 (C_{quart}), 180.6 (C_{quart}).

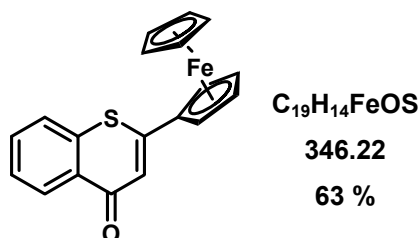
EI MS (R_f = 12.7 min, 70 eV, *m/z* (%)): 218 ([M]⁺, 24), 177 (12), 176 (100), 147 (13), 137 (12), 136 (71), 108 (17).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2961 cm⁻¹ (m), 2935 (m), 2871 (w), 1624 (s), 1588 (s), 1551 (m), 1461 (m), 1438 (m), 1381 (w), 1321 (m), 1236 (w), 1136 (w), 1099 (m), 1079 (w), 1026 (w), 931 (w), 859 (m), 799 (m), 771 (m), 745 (m), 685 (w), 649 (w), 551 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 249 nm (9600), 286 (1400), 337 (5500).

Anal. ber. für C₁₃H₁₄OS (218.31): C 71.52, H 6.46; gef.: C 71.30, H 6.39.

2-Ferrocenyl-4*H*-thiochromen-4-on (29h)



Tiefroter Feststoff, Smp. 174 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.19 (s, 5 H), 4.52 (t, ³*J* = 1.9 Hz, 2 H), 4.81 (t, ³*J* = 1.9 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 7.49-7.53 (m, 1 H), 7.58-7.60 (m, 2 H), 8.50 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 67.4 (2 CH), 70.8 (5 CH), 71.1 (2 CH), 80.0 (C_{quart}), 119.8 (CH), 126.1 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 131.2 (C_{quart}), 131.3 (CH), 137.4 (C_{quart}), 154.8 (C_{quart}), 180.2 (C_{quart}).

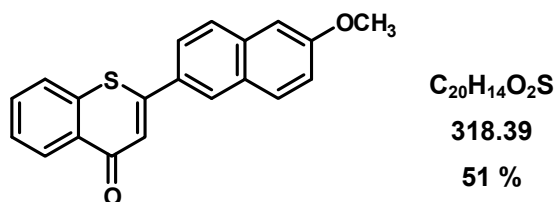
EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 348 (24), 346 ([M]⁺, 66), 165 (13), 121 (53), 56 (100), 45 (14), 43 (47).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1609 cm⁻¹ (s), 1563 (m), 1543 (m), 1438 (w), 1347 (w), 1321 (m), 1264 (w), 1133 (w), 1052 (w), 879 (w), 818 (w), 785 (w), 734 (m), 602 (w), 503 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 260 nm (20600), 285 nm (18400), 307 nm (11900), 347 nm (9800), 389 nm (2200), 486 (1800).

Anal. ber. für C₁₉H₁₄FeOS (346.22): C 65.91, H 4.08; gef.: C 65.64, H 4.04.

2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)-4*H*-thiochromen-4-on (29i)



Gelber Feststoff, Smp. 147 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.93 (s, 3 H), 7.13 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.53 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.58-7.63 (m, 2 H), 7.69 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.54 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 55.4 (CH₃), 105.6 (CH), 120.0 (CH), 122.9 (CH), 124.1 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (C_{quart}), 128.5 (CH), 130.2 (CH), 130.9 (C_{quart}), 131.3 (C_{quart}), 131.5 (CH), 135.7 (C_{quart}), 137.6 (C_{quart}), 153.0 (C_{quart}), 159.0 (C_{quart}), 180.8 (C_{quart}).

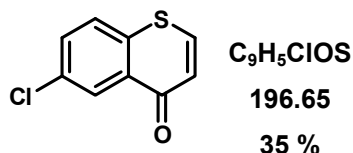
EI MS (R_f = 53.3 min, 70 eV, m/z (%)): 319 (18), 318 ([M]⁺, 100), 290 (16), 278 (13), 275 (25), 247 (22), 217 (12), 207 (59), 182 (41), 168 (13), 165 (13), 164 (14), 147 (13), 146 (15), 145 (17), 139 (27), 136 (21), 135 (17), 127 (13), 124 (19), 76 (17), 64 (14), 53 (21).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3060$ cm⁻¹ (w), 2959 (w), 1615 (s), 1592 (s), 1543 (m), 1503 (w), 1481 (m), 1458 (w), 1438 (m), 1395 (m), 1348 (w), 1324 (m), 1268 (m), 1232 (m), 1185 (m), 1121 (w), 1101 (w), 1029 (m), 915 (w), 887 (w), 853 (m), 816 (w), 779 (w), 779 (w), 737 (w), 656 (w), 600 (w), 523 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 249 nm (22000), 329 (14600), 337 (16000).

Anal. ber. für C₂₀H₁₄O₂S (318.39): C 75.45, H 4.43; gef.: C 75.17, H 4.45.

6-Chlor-4*H*-thiochromen-4-on (29j)



Gelber Feststoff, Smp. 106 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (d, $^3J = 10.5$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $^4J = 10.5$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 125.9 (CH), 126.1 (CH), 128.5 (CH), 130.3 (2 CH), 130.6 (C_{quart}), 137.4 (CH), 138.2 (C_{quart}), 138.8 (C_{quart}), 178.9 (C_{quart}).

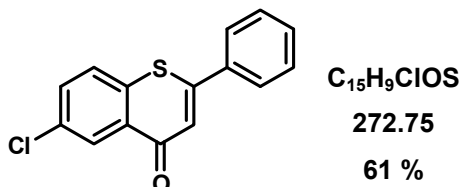
EI MS (R_f = 15.1 min, 70 eV, m/z (%)): 198 ([³⁷Cl-M]⁺, 37), 197 (11), 196 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 170 (79), 168 (79), 142 (25), 133 (13), 107 (21), 89 (17), 85 (13), 84 (28), 75 (13), 74 (12), 69 (23), 66 (13), 63 (32), 62 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1626$ cm⁻¹ (s), 1589 (s), 1460 (w), 1390 (m), 1353 (w), 1309 (w), 1159 (w), 1137 (w), 1105 (w), 860 (w), 827 (w), 802 (m), 727 (w), 525 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ε) 255 nm (24100), 337 (10700).

Anal. ber. für C₉H₅ClOS (196.65): C 54.97, H 2.56; gef.: C 54.96, H 2.67.

6-Chlor-2-phenyl-4*H*-thiochromen-4-on (29k)



Gelber Feststoff, Smp. 120 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (s, 1 H), 7.49-7.54 (m, 4 H), 7.66-7.69 (m, 3 H), 8.47 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 123.5 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (2 CH), 128.5 (CH), 129.3 (C_{quart}), 129.4 (2 CH), 130.2 (CH), 131.2 (CH), 136.2 (C_{quart}), 138.3 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 152.8 (C_{quart}), 180.0 (C_{quart}).

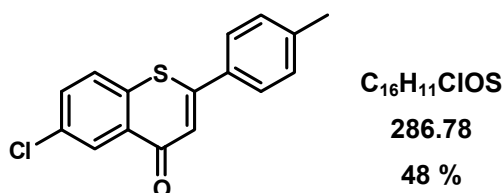
EI MS (R_f = 23.2 min, 70 eV, *m/z* (%)): 274 ([³⁷Cl-M]⁺, 38), 273 (20), 272 ([³⁵Cl-M]⁺, 98), 271 (16), 246 (39), 245 (17), 244 (100), 208 (15), 172 (20), 170 (57), 165 (16), 144 (11), 142 (32), 123 (13), 122 (27), 107 (26), 104 (25), 75 (15), 69 (17), 63 (21).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1617 cm⁻¹ (s), 1588 (s), 1491 (w), 1445 (w), 1390 (m), 1325 (m), 1253 (w), 1138 (w), 1105 (m), 895 (w), 859 (m), 824 (m), 771 (w), 751 (m), 735 (w), 691 (m), 667 (w), 611 (w), 579 (w), 552 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ε) 272 nm (31600), 304 (8200), 343 (11000).

Anal. ber. für C₁₅H₉ClOS (272.75): C 66.05, H 3.33; gef.: C 65.96, H 3.40.

6-Chlor-2-*p*-tolyl-4*H*-thiochromen-4-on (29l)



Gelber Feststoff, Smp. 133 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.43 (s, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.31 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.49 (dd, ³*J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.65 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H), 8.46 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (CH₃), 123.0 (CH), 125.7 (CH), 126.8 (2 CH), 128.4 (CH), 129.3 (C_{quart}), 130.0 (2 CH), 130.2 (CH), 133.3 (C_{quart}), 138.2 (C_{quart}), 139.1 (C_{quart}), 141.6 (C_{quart}), 151.9 (C_{quart}), 180.1 (C_{quart}).

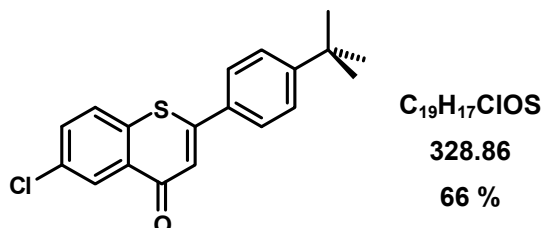
EI MS (R_f = 25.6 min, 70 eV, *m/z* (%)): 288 ([³⁷Cl-M]⁺, 40), 287 (24), 286 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 285 (16), 260 (35), 259 (19), 258 (94), 257 (14), 223 (11), 221 (16), 172 (18), 170 (54), 142 (30), 129 (17), 116 (23), 115 (53), 112 (11), 111 (35), 107 (20), 89 (15), 69 (12), 63 (22).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1637 cm⁻¹ (s), 1588 (s), 1561 (w), 1543 (w), 1509 (w), 1459 (w), 1384 (m), 1323 (s), 1308 (w), 1190 (w), 1144 (w), 1109 (w), 866 (w), 833 (m), 810 (s), 753 (w), 837 (w), 535 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 279 nm (20100), 309 (9700), 343 (8700).

Anal. ber. für C₁₆H₁₁ClOS (286.78): C 67.01, H 3.87; gef.: C 66.97, H 3.70.

2-(4-^tButylphenyl)-6-chlor-4*H*-thiochromen-4-on (29m)



Gelber Feststoff, Smp. 119 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (s, 9 H), 7.23 (s, 1 H), 7.48 (dd, ³*J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.62 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.65 (d, ³*J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.46 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 31.1 (3 CH₃), 34.9 (C_{quart}), 122.9 (CH), 125.7 (CH), 126.4 (2 CH), 126.6 (2 CH), 128.3 (CH), 129.3 (C_{quart}), 130.1 (CH), 133.2 (C_{quart}), 138.2 (C_{quart}), 139.1 (C_{quart}), 152.8 (C_{quart}), 154.7 (C_{quart}), 180.0 (C_{quart}).

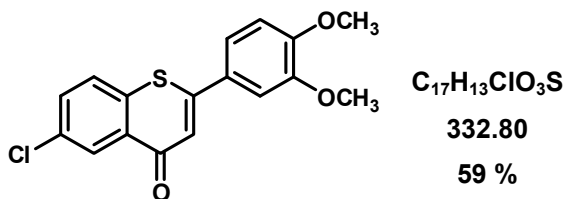
EI MS (R_f = 26.2 min, 70 eV, *m/z* (%)): 330 ([³⁷Cl-M]⁺, 18), 328 ([³⁵Cl-M]⁺, 45), 315 (38), 314 (19), 313 (100), 285 (10), 173 (11), 171 (31), 143 (14), 130 (15), 129 (37), 115 (18).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2967 cm⁻¹ (m), 1612 (s), 1584 (s), 1537 (w), 1509 (w), 1460 (w), 1408 (w), 1385 (m), 1326 (m), 1313 (m), 1266 (w), 1203 (w), 1106 (m), 1052 (w), 881 (w), 830 (m), 756 (w), 715 (w), 687 (w), 659 (w), 631 (w), 591 (w), 535 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 278 nm (23400), 307 (11800), 343 (9800).

Anal. ber. für $C_{19}H_{17}ClOS$ (290.74): C 61.97, H 2.77; gef.: C 62.20, H 2.68.

6-Chlor-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4*H*-thiochromen-4-on (29n)



Gelber Feststoff, Smp. 202 °C.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.95 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 6.97 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.30 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 56.1 (2 CH_3), 109.5 (CH), 111.4 (CH), 120.0 (CH), 122.4 (CH), 125.7 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (C_{quart}), 129.3 (C_{quart}), 130.2 (CH), 138.3 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 149.6 (C_{quart}), 151.6 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 180.1 (C_{quart}).

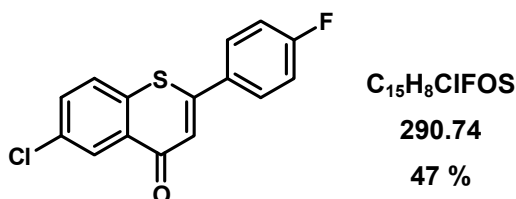
EI MS (70 eV, m/z (%)): 335 (12), 334 ($[^{37}Cl-M]^+$, 21), 333 (52), 332 ($[^{35}Cl-M]^+$, 75), 226 (17), 218 (13), 173 (20), 172 (21), 171 (47), 170 (35), 162 (90), 147 (40), 144 (13), 142 (31), 119 (51), 110 (14), 108 (13), 107 (24), 101 (11), 91 (100), 89 (28), 77 (11), 76 (54), 69 (31), 65 (77), 63 (43), 55 (21), 53 (21), 51 (20), 50 (23), 45 (31), 44 (11), 43 (55), 41 (15), 39 (23).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1627\text{ cm}^{-1}$ (s), 1587 (s), 1520 (s), 1469 (w), 1444 (w), 1412 (w), 1383 (w), 1340 (m), 1315 (w), 1276 (s), 1233 (w), 1179 (m), 1147 (m), 1109 (w), 1046 (w), 1023 (m), 848 (m), 829 (w), 804 (w), 774 (w), 743 (w), 628 (w), 552 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 259 nm (23300), 282 (11300), 341 (17100).

Anal. ber. für $C_{17}H_{13}ClO_3S \cdot 1/3 C_4H_8O_2$ (328.86): C 69.39, H 5.21; gef.: C 69.41, H 5.32.

6-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-4*H*-thiochromen-4-on (29o)



Gelber Feststoff, Smp. 144 °C.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (s, 1 H), 7.21 (t, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.50 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.65-7.68 (m, 3 H), 8.47 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 123.0 (d, $^2J_{\text{FC}} = 22.1$ Hz, 2 CH), 123.6 (CH), 125.8 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (d, $^3J_{\text{FC}} = 8.7$ Hz, 2 CH), 129.2 (C_{quart}), 130.3 (CH), 132.7 (d, $^4J_{\text{FC}} = 3.3$ Hz, C_{quart}), 138.5 (C_{quart}), 138.8 (C_{quart}), 151.5 (C_{quart}), 164.4 (d, $^1J_{\text{FC}} = 253.1$ Hz, C_{quart}), 179.9 (C_{quart}).

EI MS ($R_f = 17.0$ min, 70 eV, m/z (%)): 292 ($[\text{}^{37}\text{Cl-M}]^+$, 35), 291 (21), 290 ($[\text{}^{35}\text{Cl-M}]^+$, 91), 289 (12), 264 (36), 263 (16), 262 (100), 226 (13), 183 (17), 172 (27), 170 (71), 144 (17), 142 (34), 132 (16), 131 (37), 120 (12), 113 (20), 107 (35), 75 (11), 69 (19), 63 (23).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1619$ cm^{-1} (s), 1588 (m), 1506 (m), 1459 (w), 1390 (w), 1325 (w), 1243 (m), 1163 (w), 1140 (w), 1106 (m), 823 (m), 757 (w), 638 (w), 535 (w), 503 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 273 nm (41900), 305 (12000), 343 (15100).

Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClFOS}$ (290.74): C 61.97, H 2.77; gef.: C 62.20, H 2.68.

5.8.2 Darstellung der 4H-Thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-one (30)

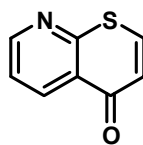
In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) und CuI (8 mg, 0.04 mmol) gelöst in 4 ml THF vorgelegt, mit Argon entgast und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser orangen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **2z** (1.25 mmol), das Alkin **4/5** (1.00 mmol) und TEA (1.05 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei RT gerührt.

Anschließend wurde $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ **28** (360 mg, 1.50 mmol) und 1 ml Ethanol zugegeben und die so erhaltene Mischung 90 min lang bei 90 °C im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist gelben Thiopyranopyridinone **30** in mäßigen bis zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten in analytischer Reinheit. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 53 aufgeführt.

Tab. 53: Einwaagen und Ausbeuten der Thiopyranopyridinonesynthesen.

Eintrag	Säurechlorid 2 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Natriumsulfid 28 [mg] ([mmol])	Thiopyranopyridinone 30 [mg] ([%])
1	220 (1.25) 2z	99 (1.00) 4a	360 (1.50) 28	101 (62) 30a
2	220 (1.25) 2z	103 (1.00) 5a	360 (1.50) 28	132 (55) 30b
3	220 (1.25) 2z	117 (1.00) 5b	360 (1.50) 28	58 (23) 30c
4	220 (1.25) 2z	159 (1.00) 5c	360 (1.50) 28	45 (15) 30d
5	220 (1.25) 2z	137 (1.00) 5j	360 (1.50) 28	85 (31) 30e
6	220 (1.25) 2z	211 (1.00) 5u	360 (1.50) 28	67 (19) 30f
7	220 (1.25) 2z	83 (1.00) 5c	360 (1.50) 28	36 (17) 30g
8	220 (1.25) 2z	67 (1.00) 4f	360 (1.50) 28	107 (53) 30h

4*H*-Thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-on (30a)**C₈H₅NOS****163.20****62 %**

Gelber Feststoff, Smp. 135 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1 H), 8.77 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H), 8.80 (dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H).

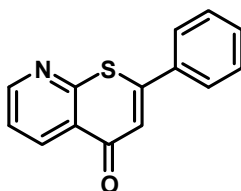
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 123.0 (CH), 126.1 (CH), 129.7 (C_{quart}), 136.9 (CH), 139.5 (CH), 152.7 (CH), 158.8 (C_{quart}), 180.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 164 (11), 163 ([M]⁺, 100), 137 (18), 135 (28), 109 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1625$ cm⁻¹ (s), 1579 (m), 1509 (w), 1450 (w), 1398 (s), 1366 (m), 1305 (w), 1265 (w), 1157 (w), 1072 (w), 842 (w), 791 (m), 717 (w), 670 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 249 nm (22000), 329 (14600), 337 (16000).

Anal. ber. für C₈H₅NOS (163.20): C 58.88, H 3.09, N 8.58; gef.: C 58.81, H 3.18, N 8.45.

2-Phenyl-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-on (30b)**C₁₄H₉NOS****239.29****55 %**

Gelber Feststoff, Smp. 110 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (s, 1 H), 7.42-7.48 (m, 4 H), 7.63-7.65 (m, 2 H), 8.70 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.75 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 122.9 (CH), 123.6 (CH), 127.0 (2 CH), 128.1 (C_{quart}), 129.4 (2 CH), 131.1 (CH), 136.3 (C_{quart}), 136.7 (CH), 152.8 (CH), 154.8 (C_{quart}), 159.1 (C_{quart}), 181.3 (C_{quart}).

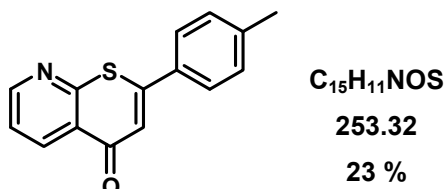
EI MS (R_f = 15.4 min, 70 eV, *m/z* (%)): 240 (18), 239 ([M]⁺, 100), 238 (20), 211 (65), 210 (19), 137 (15), 109 (28), 105 (13), 102 (15), 84 (14), 82 (17), 51 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1636$ cm⁻¹ (s), 1579 (s), 1544 (w), 1450 (w), 1401 (m), 1339 (m), 1130 (w), 877 (w), 818 (w), 758 (m), 688 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 269 nm (18700), 297 (10000), 345 (8800).

Anal. ber. für C₁₄H₉NOS · 1/3 H₂O (245.30): C 68.55, H 3.97, N 5.71; gef.: C 68.21, H 3.77, N 5.52.

2-*p*-Tolyl-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-on (30c)



Gelber Feststoff, Smp. 142 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.45 (s, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.51 (dd, ³*J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 4.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2 H), 8.77 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H), 8.79 (dd, ³*J* = 4.5 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (CH₃), 122.85 (CH), 122.92 (CH), 126.8 (2 CH), 128.1 (C_{quart}), 130.1 (2 CH), 133.4 (C_{quart}), 136.7 (CH), 141.8 (C_{quart}), 152.7 (CH), 156.0 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}), 181.4 (C_{quart}).

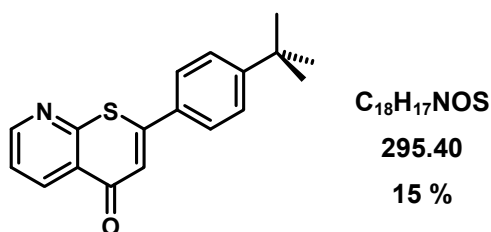
EI MS (R_f = 16.8 min, 70 eV, *m/z* (%)): 253 ([M]⁺, 100), 252 (17), 225 (60), 224 (23), 116 (20), 115 (42), 112 (11), 109 (17), 99 (10), 82 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3061 cm⁻¹ (w), 1621 (s), 1577 (s), 1507 (w), 1451 (w), 1402 (s), 1336 (s), 1268 (w), 1236 (w), 1220 (w), 1190 (w), 1131 (m), 1080 (w), 1042 (w), 910 (w), 869 (w), 814 (s), 754 (w), 736 (w), 687 (w), 638 (w), 581 (w), 552 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 274 nm (12300), 306 (10400), 345 (7300).

Anal. ber. für C₁₅H₁₁NOS (253.32): C 71.11, H 4.38, N 5.53; gef.: C 70.79, H 4.47, N 5.42.

2-(4-^tButylphenyl)-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-on (30d)



Gelbes Öl

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (s, 9 H), 7.26 (s, 1 H), 7.49 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 7.66 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 8.76 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H), 8.80 (dd, ³J = 4.5 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 31.1 (3 CH), 34.9 (C_{quart}), 122.8 (CH), 122.9 (CH), 126.4 (2 CH), 126.7 (2 CH), 128.1 (C_{quart}), 133.3 (C_{quart}), 136.7 (CH), 152.7 (CH), 154.7 (C_{quart}), 154.8 (C_{quart}), 159.1 (C_{quart}), 181.4 (C_{quart}).

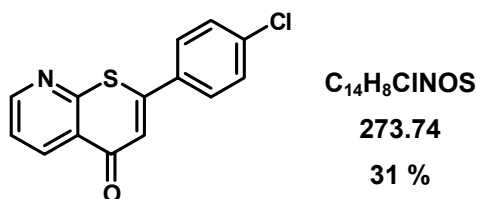
EI MS (R_f = 21.2 min, 70 eV, m/z (%)): 295 ([M]⁺, 39), 281 (19), 280 (100), 252 (16), 140 (10), 138 (37), 115 (18), 112 (35), 110 (12).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2953 cm⁻¹ (m), 2866 (m), 1618 (s), 1584 (s), 1543 (w), 1509 (m), 1460 (m), 1402 (m), 1348 (m), 1268 (m), 1204 (w), 1135 (m), 1110 (m), 865 (w), 832 (m), 809 (m), 751 (m), 683 (w), 586 (w), 529 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 274 nm (23800), 306 (21900), 345 (15400).

Anal. ber. für C₁₈H₁₇NOS · 1/3 CHCl₃ (335.19): C 65.69, H 5.21, N 4.18; gef.: C 65.43, H 5.25, N 3.78.

2-(4-Chlorphenyl)-4H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-on (30e)



Gelber Feststoff, Smp. 197 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (s, 1 H), 7.49-7.52 (m, 3 H), 7.64 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H), 8.75 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H), 8.80 (dd, ³J = 4.1 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 123.1 (CH), 123.6 (CH), 128.0 (C_{quart}), 128.2 (2 CH), 129.7 (2 CH), 134.7 (C_{quart}), 136.8 (CH), 137.5 (C_{quart}), 152.9 (CH), 153.3 (C_{quart}), 158.7 (C_{quart}), 181.2 (C_{quart}).

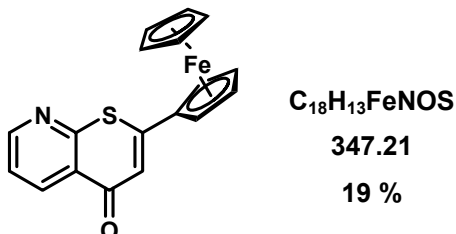
EI MS (R_f = 17.8 min, 70 eV, m/z (%)): 275 ([³⁷Cl-M]⁺, 46), 274 (23), 273 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 247 (27), 246 (16), 245 (64), 244 (11), 210 (13), 209 (13), 207 (16), 139 (10), 137 (31), 136 (20), 123 (11), 109 (47), 105 (20), 101 (11), 91 (15), 83 (16), 82 (32), 77 (14), 75 (17), 51 (13).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1631 cm⁻¹ (s), 1581 (s), 1489 (m), 1452 (w), 1402 (s), 1336 (m), 1272 (w), 1240 (m), 1218 (w), 1130 (w), 1095 (w), 1012 (w), 913 (w), 882 (w), 830 (m), 809 (m), 747 (m), 714 (w), 679 (w), 632 (w), 579 (w), 505 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 271 nm (21200), 299 (14800), 343 (10100).

Anal. ber. für $C_{14}H_8ClNOS$ (273.74): C 61.43, H 2.95, N 5.12; gef.: C 61.22, H 3.08, N 4.89.

2-Ferrocenyl-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-on (30f)



Roter Feststoff, Smp. 100 °C.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.21 (s, 5 H), 4.56-4.57 (m, 2 H), 4.82-4.83 (m, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.45 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 4.5$ Hz, 1 H), 8.70 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.75 (dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 67.5 (2 CH), 70.9 (5 CH), 71.5 (2 CH), 79.5 (C_{quart}), 119.5 (CH), 122.6 (CH), 128.4 (C_{quart}), 136.5 (CH), 152.4 (CH), 156.8 (C_{quart}), 158.8 (C_{quart}), 180.5 (C_{quart}).

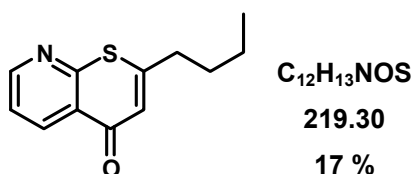
EI MS (70 eV, m/z (%)): 348 (24), 347 ($[M]^+$, 100), 71 (9), 43 (47).

IR (KBr): 1617 cm^{-1} (s), 1566 (s), 1543 (s), 1446 (w), 1397 (m), 1345 (m), 1320 (m), 1258 (m), 1131 (m), 1105 (w), 1035 (w), 815 (m), 749 (w), 727 (w), 678 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 263 nm (17400), 310 (14600), 345 (10400), 395 (2300), 493 (2200).

Anal. ber. für $C_{22}H_{15}NOS_2 \cdot 1/7 CH_2Cl_2$ (359.20): C 60.64, H 3.73, N 3.60; gef.: C 60.86, H 3.95, N 3.39.

2-Butyl-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-on (30g)



Gelbes Öl

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0.96 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.43 (s, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.74 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.72 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.45 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H), 8.71 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.75 (dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.7 (CH_3), 22.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 37.3 (CH_2), 122.6 (CH), 124.2 (CH), 128.0 (C_{quart}), 136.7 (CH), 152.4 (CH), 158.4 (C_{quart}), 159.0 (C_{quart}), 181.1 (C_{quart}).

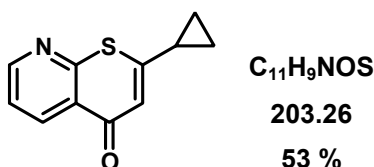
EI MS (R_f = 17.5 min, 70 eV, m/z (%)): 219 ($[M]^+$, 17), 178 (11), 177 (100), 149 (40), 148 (11), 137 (21).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm^{-1} (s), 2932 (s), 2872 (s), 1634 (s), 1582 (s), 1449 (m), 1398 (s), 1337 (s), 1269 (m), 1222 (w), 1140 (m), 1127 (m), 1068 (w), 1040 (w), 863 (m), 817 (m), 754 (m), 687 (m), 648 (w), 586 (w), 517 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 252 nm (7800), 285 (2000), 335 (5700).

Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (219.30): C 65.72, H 5.97, N 6.39; gef.: C 65.54, H 6.03, N 6.28.

2-Cyclopropyl-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-on (30h)



Gelber Feststoff, Smp. 91 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.06-1.09 (m, 2 H), 1.17-1.21 (m, 2 H), 1.98-2.03 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.43 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 4.5 Hz, 1 H), 8.68 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, 3J = 4.5 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 10.6 (2 CH_2), 18.0 (CH), 121.0 (CH), 122.6 (CH), 128.3 (C_{quart}), 136.6 (CH), 152.4 (CH), 158.6 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 180.8 (C_{quart}).

EI MS (R_f = 12.5 min, 70 eV, m/z (%)): 204 (14), 203 ($[M]^+$, 100), 202 (27), 188 (13), 175 (15), 174 (57), 173 (11), 170 (21), 148 (22), 138 (17), 137 (16), 110 (11), 109 (29), 83 (14), 82 (19), 77 (14), 75 (14), 69 (12), 65 (10), 51 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2975 cm^{-1} (s), 1617 (s), 1581 (m), 1430 (m), 1400 (s), 1332 (m), 1090 (s), 1049 (s), 881 (m), 811 (w), 755 (w), 685 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 259 nm (18700), 329 (9600), 338 (10500).

Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOS}$ (203.26): C 65.00, H 4.46, N 6.89; gef.: C 64.72, H 4.46, N 6.73.

5.8.3 Darstellung der 4*H*-Thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (31)

In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden PdCl₂(PPh₃)₂ (11 mg, 0.015 mmol) und CuI (6 mg, 0.03 mmol) gelöst in 3 ml THF vorgelegt, mit Argon entgast und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser orangenen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **2c** (0.94 mmol), das Alkin **4/5** (0.75 mmol) und TEA (0.79 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei RT gerührt.

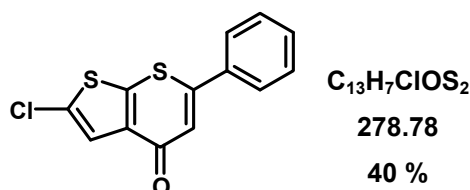
Anschließend wurde Na₂S · 9 H₂O **28** (270 mg, 1.13 mmol) und 1 ml Ethanol zugegeben und die so erhaltene Mischung 90 min lang bei 90 °C im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist gelben Thienothiopyranone **31** in guten Ausbeuten in analytischer Reinheit. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 54 aufgeführt.

Tab. 54: Einwaagen und Ausbeuten der Thienothiopyranonsynthesen.

Eintrag	Säurechlorid 2 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Natriumsulfid 28 [mg] ([mmol])	Thienothiopyranon 31 [mg] ([%])
1	202 (0.94) 2c	77 (0.75) 5a	260 (1.13) 28	82 (40) 31a
2	202 (0.94) 2c	119 (0.75) 5c	260 (1.13) 28	158 (63) 31b
3	202 (0.94) 2c	122 (0.75) 5m	260 (1.13) 28	128 (51) 31c
4	202 (0.94) 2c	62 (0.75) 4c	260 (1.13) 28	70 (36) 31d

2-Chlor-6-phenyl-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-on (31a)



Brauner Feststoff, Smp. 167 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (s, 1 H), 7.49-7.54 (m, 3 H), 7.59-7.62 (m, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 124.2 (CH), 125.0 (CH), 127.0 (2 CH), 129.4 (2 CH), 131.0 (CH), 131.2 (C_{quart}), 135.9 (CH), 137.2 (CH), 142.6 (C_{quart}), 151.6 (C_{quart}), 175.7 (C_{quart}).

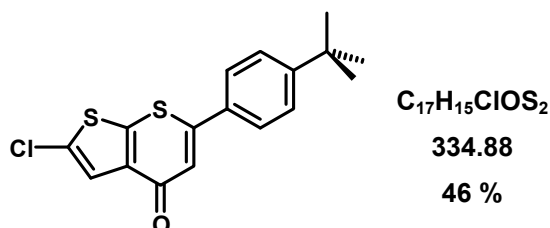
EI MS (R_f = 17.3 min, 70 eV, m/z (%)): 280 ([³⁷Cl-M]⁺, 41), 279 (31), 278 ([³⁵Cl-M]⁺, 96), 277 (44), 250 (27), 207 (11), 178 (55), 176 (100), 150 (16), 148 (39), 125 (14), 113 (12), 102 (17), 77 (11), 76 (13), 69 (64), 51 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1610 cm⁻¹ (s), 1508 (w), 1489 (w), 1426 (s), 1405 (m), 1290 (w), 1259 (w), 1241 (m), 1162 (w), 1058 (w), 1003 (w), 901 (w), 868 (w), 855 (m), 773 (m), 726 (w), 696 (m), 677 (w), 613 (w), 577 (w), 524 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 277 nm (24500), 317 (8500).

Anal. ber. für C₁₃H₇ClOS₂ (278.78): C 56.01, H 2.53; gef.: C 56.06, H 2.81.

6-(4-^tButylphenyl)-2-chlor-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-on (31b)



Brauner Feststoff, Smp. 157 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (s, 9 H), 7.16 (s, 1 H), 7.51 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.55 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 31.1 (3 CH₃), 34.9 (C_{quart}), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 126.4 (2 CH), 126.6 (2 CH), 131.0 (C_{quart}), 133.0 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 142.6 (C_{quart}), 151.5 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}), 175.7 (C_{quart}).

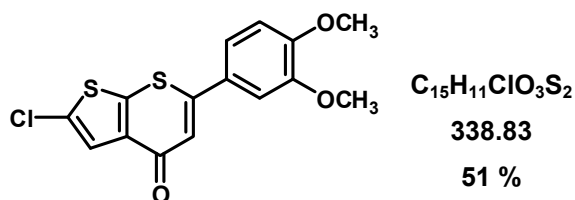
El MS (R_f = 32.0 min, 70 eV, *m/z* (%)): 336 ([³⁷Cl-M]⁺, 32), 335 (12), 334 ([³⁵Cl-M]⁺, 62), 321 (40), 320 (19), 319 (100), 290 (11), 263 (16), 207 (11), 179 (13), 178 (13), 177 (25), 176 (20), 148 (18), 147 (15), 146 (27), 128 (15), 127 (11), 115 (27), 69 (19).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2961 cm⁻¹ (w), 1607 (s), 1508 (w), 1436 (w), 1414 (w), 1361 (w), 1271 (w), 1240 (w), 1114 (w), 1001 (w), 902 (w), 879 (w), 849 (w), 822 (w), 714 (w), 663 (w), 587 (w), 522 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 284 nm (23700), 316 (10200).

Anal. ber. für C₁₇H₁₅ClOS₂ (334.88): C 60.97, H 4.51; gef.: C 60.80, H 4.60.

2-Chlor-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-on (31c)



Brauner Feststoff, Smp. 148 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.95 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.21 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 56.1 (2 CH), 109.6 (CH), 111.4 (CH), 120.0 (CH), 123.9 (CH), 124.2 (CH), 128.5 (C_{quart}), 131.0 (C_{quart}), 137.2 (CH), 142.5 (CH), 149.6 (C_{quart}), 151.49 (C_{quart}), 151.54 (C_{quart}), 175.8 (C_{quart}).

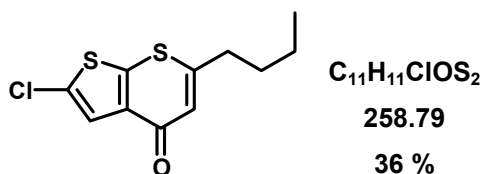
EI MS (R_f = 30.5 min, 70 eV, m/z (%)): 341 (11), 340 ([³⁷Cl-M]⁺, 36), 339 (18), 338 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 337 (22), 307 (14), 232 (12), 163 (11), 162 (85), 155 (12), 148 (19), 147 (30), 176 (20), 119 (11), 101 (12), 91 (38), 89 (13), 76 (14), 69 (24), 65 (14), 63 (14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1611 cm⁻¹ (s), 1518 (s), 1437 (m), 1418 (w), 1336 (w), 1271 (s), 1236 (m), 1171 (w), 1147 (m), 1023 (m), 903 (w), 857 (w), 797 (w), 768 (w), 727 (w), 700 (w), 596 (w), 519 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 254 nm (20900), 299 (19300), 325 (19700).

Anal. ber. für C₁₅H₁₁ClO₃S₂ (338.83): C 53.17, H 3.27; gef.: C 53.20, H 3.45.

6-Butyl-2-chlor-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-4-on (31d)



Brauner Feststoff, Smp. 38 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.40 (se, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.69 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.69 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.6 (CH₃), 21.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 36.8 (CH₂), 124.1 (CH), 152.4 (CH), 130.7 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 154.2 (C_{quart}), 175.7 (C_{quart}).

EI MS (R_f = 19.1 min, 70 eV, m/z (%)): 260 ([³⁷Cl-M]⁺, 27), 259 (10), 258 ([³⁵Cl-M]⁺, 61), 218 (43), 217 (12), 216 (100), 188 (17), 187 (11), 178 (27), 177 (13), 176 (61), 148 (22), 69 (40).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2953 cm⁻¹ (m), 2868 (w), 1612 (s), 1509 (w), 1459 (w), 1434 (m), 1408 (m), 1237 (m), 1059 (w), 861 (m), 789 (w), 726 (w), 693 (w), 669 (w), 522 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 248 nm (21600), 309 (12800).

Anal. ber. für C₁₁H₁₁ClOS₂ · 1/4 C₃H₆O (273.31): C 51.64, H 4.61; gef.: C 51.95, H 4.43.

5.8.4 Darstellung der 4*H*-Benzothieno[2,3-*b*]thiopyran-4-one (32)

In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurden PdCl₂(PPh₃)₂ (11 mg, 0.015 mmol) und CuI (6 mg, 0.03 mmol) gelöst in 3 ml THF vorgelegt, mit Argon entgast und einige Minuten lang gerührt. Zu dieser orangen Lösung wurden daraufhin das Säurechlorid **2c** (0.94 mmol), das Alkin **4/5** (0.75 mmol) und TEA (0.79 mmol), um die anfallende Salzsäure abzufangen, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei RT gerührt.

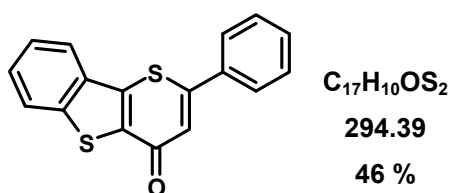
Anschließend wurde Na₂S · 9 H₂O **28** (270 mg, 1.13 mmol) und 1 ml Ethanol zugegeben und die so erhaltene Mischung 90 min lang bei 90 °C im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf grobes Kieselgel adsorbiert. Anschließende säulenchromatographische Trennung an feinem Kieselgel (Hexan/Essigester) ergab die zumeist gelben Benzothienothiopyranone **32** in guten Ausbeuten in analytischer Reinheit. Einwaagen und Ausbeuten sind in Tab. 55 aufgeführt.

Tab. 55: Einwaagen und Ausbeuten der Benzothienothiopyranonsynthesen **32**.

Eintrag	Säurechlorid 2 [mg] ([mmol])	Alkin 4/5 [mg] ([mmol])	Natriumsulfid 28 [mg] ([mmol])	Benzothienothiopyranon 32 [mg] ([%])
1	202 (0.94) 2c	77 (0.75) 5a	260 (1.13) 28	82 (40) 32a
2	202 (0.94) 2c	119 (0.75) 5c	260 (1.13) 28	158 (63) 32b
3	202 (0.94) 2c	122 (0.75) 5m	260 (1.13) 28	128 (51) 32c
4	202 (0.94) 2c	62 (0.75) 4c	260 (1.13) 28	70 (36) 32d

6-Phenyl-4*H*-Benzothieno[2,3-*b*]thiopyran-4-on (**32a**)



Beiger Feststoff, Smp. 157 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (s, 1 H), 7.49-7.53 (m, 4 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 7.68-7.70 (m, 2 H), 7.96-7.98 (m, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 122.4 (CH), 132.7 (CH), 124.6 (CH), 125.2 (CH), 127.2 (2 CH), 128.6 (CH), 129.4 (2 CH), 130.8 (CH), 135.3 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 136.3 (C_{quart}), 137.3 (C_{quart}), 140.7 (C_{quart}), 152.1 (C_{quart}), 176.9 (C_{quart}).

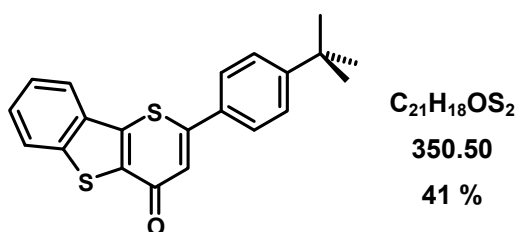
EI MS (70 eV, m/z (%)): 296 (12), 295 (20), 294 ($[M]^+$, 100), 266 (33), 192 (13), 164 (18), 133 (20), 120 (21), 40 (56).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1620 cm^{-1} (s), 1593 (s), 1544 (m), 1528 (w), 1499 (m), 1443 (m), 1345 (m), 1300 (m), 1242 (w), 1085 (m), 1052 (m), 951 (m), 864 (m), 753 (s), 727 (m), 684 (s), 578 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 260 nm (21300), 286 (27500), 298 (26700), 307 (26600), 351 (13300).

Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{OS}_2 \cdot 1/8 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (305.01): C 67.44, H 3.49; gef.: C 67.49, H 3.79.

6-(4-^tButylphenyl)-4*H*-benzothieno[2,3-*b*]thiopyran-4-on (32b)



Beiger Feststoff, Smp. 173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (s, 9 H), 7.29 (s, 1 H), 7.47-7.50 (m, 1 H), 7.52-7.57 (m, 3 H), 7.63 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H), 7.95 (t, 3J = 8.7 Hz, 2 H).

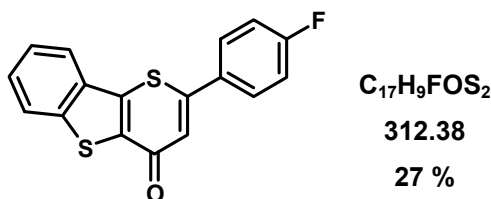
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 31.1 (3 CH_3), 34.9 (C_{quart}), 122.4 (CH), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 125.2 (CH), 126.4 (2 CH), 126.8 (2 CH), 128.5 (CH), 133.3 (C_{quart}), 135.3 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 140.6 (C_{quart}), 152.1 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}), 176.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 350 ($[M]^+$, 13), 294 (27), 293 (21), 279 (44), 280 (11), 267 (15), 232 (15), 197 (15), 195 (45), 185 (11), 183 (14), 167 (54), 150 (12), 149 (100), 113 (15), 71 (20), 70 (20), 57 (31), 57 (31), 55 (11), 44 (10), 43 (34), 41 (11), 40 (79).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm^{-1} (w), 1598 (s), 1498 (m), 1431 (m), 1353 (m), 1304 (m), 1111 (w), 1084 (m), 1052 (m), 1025 (w), 949 (w), 868 (w), 755 (s), 128 (m), 696 (w), 585 (m), 538 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (ϵ) 261 nm (9000), 287 (12400), 299 (13400), 308 (13900), 350 (6400).

Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{OS}_2$ (350.50): C 71.96, H 5.18; gef.: C 70.95, H 5.37.

6-(4-Fluorophenyl)-4H-benzothieno[2,3-b]thiopyran-4-on (32c)

Beiger Feststoff, Smp. 205 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.54 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.60 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.99-8.01 (m, 2 H).

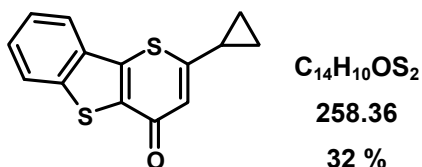
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 116.6 (CH), 116.8 (CH), 122.6 (CH), 123.9 (CH), 124.8 (CH), 125.5 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 132.6 (C_{quart}), 135.2 (C_{quart}), 136.2 (C_{quart}), 140.9 (C_{quart}), 151.0 (C_{quart}), 163.4 (C_{quart}), 176.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 314 (12), 313 (23), 312 ([M]⁺, 100), 284 (31), 195 (23), 192 (14), 167 (13), 164 (17), 149 (24), 120 (16), 57 (12), 44 (14), 43 (18), 40 (62).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1590 cm⁻¹ (s), 1560 (s), 1486 (m), 1458 (m), 1399 (m), 1304 (w), 1217 (m), 1171 (w), 1105 (m), 1091 (s), 1054 (w), 1030 (w), 1011 (m), 963 (w), 892 (w), 821 (s), 783 (m), 756 (s), 730 (w), 545 (w), 521 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (ϵ) 259 nm (25100), 286 (31500), 298 (30600), 308 (30900), 351 (15400).

Anal. ber. für C₁₇H₉FOS₂ (312.38): C 64.36, H 2.90; gef.: C 64.16, H 3.18.

6-Cyclopropyl-4H-benzothieno[2,3-b]thiopyran-4-on (32d)

Beiger Feststoff, Smp. 145 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.04-1.08 (m, 2 H), 1.19-1.23 (m, 2 H), 2.07-2.12 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.48-7.52 (m, 1 H), 7.54-7.57 (m, 1 H), 7.91 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (2 CH₂), 17.6 (CH), 122.3 (CH), 122.4 (CH), 123.7 (CH), 125.1 (CH), 128.4 (CH), 134.5 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 140.6 (C_{quart}), 157.5 (C_{quart}), 176.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 260 (11), 259 (17), 258 ($[M]^+$, 100), 257 (12), 230 (11), 229 (12), 203 (11), 192 (15), 164 (14), 120 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1597 cm^{-1} (s), 1498 (w), 1435 (w), 1368 (w), 1311 (w), 1163 (w), 1082 (w), 1049 (w), 999 (w), 871 (w), 847 (w), 757 (w), 727 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2): 250 nm (17000), 259 (18600), 266 (15300), 276 (17600), 295 (15400), 305 (18400), 334 (10500), 347 (12000).

Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{OS}_2$ (258.36): C 65.08, H 3.90; gef.: C 65.15, H 3.90.

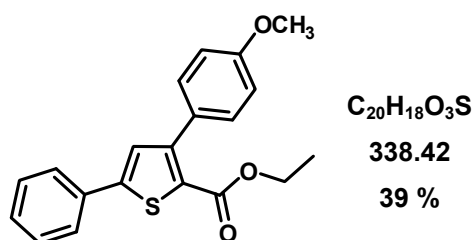
5.9 Anhang des Experimentellen Teils

5.9.1 Syntheseversuch zur Darstellung eines Thiophens (34)

In einem 10 ml Mikrowellengefäß wurde bei 0 °C das Alkinon **6h** (237 mg, 1.00 mmol) in 4 ml THF vorgelegt und 10 min lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Thiol **33** (132 mg, 1.10 mmol) zugegeben und weiter 2 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Danach erfolgte die Zugabe von Cs₂CO₃ (333 mg, 1.02 mmol), MgSO₄ (666 mg, 5.50 mmol) und 1 ml Ethanol. Die Kühlung wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 2 h lang bei dieser Temperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden die volatilen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt auf grobes Kieselgel aufgezogen und an feinem Kieselgel, säulenchromatographisch (Hexan/Essigester) gereinigt. Das gewünschte Thiophen **34** konnte in einer Ausbeute von 39 % in Form eines leuchtend gelben Feststoffs isoliert werden.

3-(4-Methoxyphenyl)-5-phenylthiophen-2-carbonsäureethylester (34)



Gelber Feststoff, Smp. 89 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.27 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H), 6.96 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.40-7.38 (m, 2 H), 7.47 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H), 7.65-7.68 (m, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (CH₃), 55.3 (CH₃), 60.9 (CH₂), 113.2 (2 CH), 125.3 (C_{quart}), 126.1 (2 CH), 127.4 (CH), 128.1 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.0 (2 CH), 130.5 (2 CH), 133.2 (C_{quart}), 148.1 (C_{quart}), 149.1 (C_{quart}), 159.4 (C_{quart}), 162.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 341 (14), 340 (27), 338 ([M]⁺, 100), 337 (13), 310 (17), 294 (16), 293 (48), 267 (13), 266 (36), 251 (14), 250 (14), 222 (16), 221 (34), 189 (12), 178 (18), 135 (35), 121 (21), 108 (24), 105 (17), 89 (11), 77 (47), 69 (36).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3057 cm⁻¹ (w), 2988 (w), 2959 (w), 2837 (w), 1686 (s), 1609 (m), 1543 (m), 1512 (m), 1492 (m), 1474 (w), 1460 (w), 1432 (m), 1377 (s), 1287 (s), 1248 (s), 1177 (m), 1096 (s), 1031 (m), 1014 (w), 963 (w), 867 (w), 831 (m), 785 (w), 766 (m), 714 (w), 691 (m), 598 (w), 561 (w), 510 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) 270 nm (16100), 316 (21100).

Emission (CH₂Cl₂): λ_{max} (Stokes-Verschiebung) 406 nm (7100 cm⁻¹).

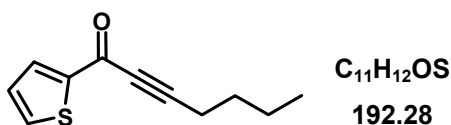
Emission (Festkörper): λ_{max} 411 nm (7300 cm⁻¹).

Anal. ber. für C₂₀H₁₈O₃S (338.42): C 70.98, H 5.36; gef.: C 70.84, H 5.41.

5.9.2 Isolierte Alkinone (6)

Bei einer Vielzahl an Reaktionsansätzen wurde das unumgesetzte Alkinon isoliert, um den Grad der Nichtumsetzung zu bestimmen. Da sie nicht gezielt dargestellt wurden, können auch keine Ausbeuten angegeben werden. Die so erhaltenen Alkinone **6** wurden mittels NMR-Spektroskopie und EI-Massenspektrometrie charakterisiert.

1-Thien-2-ylhept-2-in-1-on (6a)



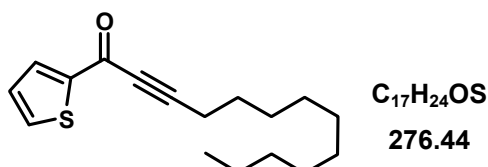
Gelbes Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.64 (q, ³J = 7.2 Hz, 2 H), 2.48 (t, ³J = 7.1 Hz, 2 H), 7.14 (dd, ³J = 4.9 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H), 7.68 (dd, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H), 7.89 (dd, ³J = 3.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (CH₃), 18.8 (CH₂), 22.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 79.3 (C_{quart}), 95.4 (C_{quart}), 128.3 (CH), 134.9 (CH), 134.9 (CH), 145.0 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 192 ([M]⁺, 78), 164 (19), 163 (32), 150 (92), 135 (12), 121 (30), 111 (100), 66 (13), 39 (17), 28 (20).

1-Thien-2-yltridec-2-in-1-on (6b)



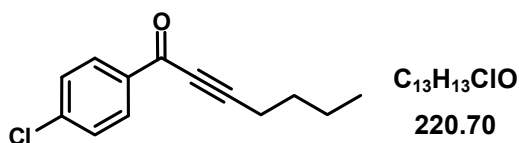
Gelbes Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, ³J = 6.5 Hz, 3 H), 1.18-1.51 (m, 14 H), 1.58-1.70 (m, 2 H), 2.46 (t, ³J = 7.0 Hz, 2 H), 7.13 (dd, ³J = 4.9 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H), 7.65 (dd, ³J = 4.9 Hz, ³J = 1.2 Hz, 1 H), 7.88 (dd, ³J = 3.8 Hz, ³J = 1.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.3 (CH₃), 19.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 27.7 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 79.3 (C_{quart}), 95.4 (C_{quart}), 128.1 (CH), 134.7 (CH), 145.0 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 276 ([M]⁺, 6), 220 (12), 206 (30), 205 (16), 192 (14), 191 (19), 187 (28), 177 (17), 173 (58), 165 (11), 164 (16), 163 (47), 159 (18), 152 (28), 151 (23), 150 (21), 135 (14), 125 (14), 121 (16), 111 (100), 79 (11), 43 (15), 41 (19), 32 (10), 28 (48).

1-(4-Chlorphenyl)-hept-2-in-1-on (6c)



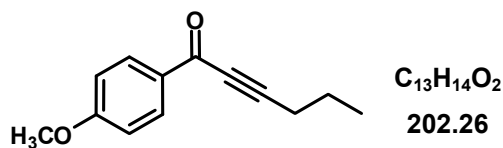
Gelbes Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H), 1.50 (m, 2 H), 1.66 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H), 2.50 (t, ³J = 7.1 Hz, 2 H), 7.44 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H), 8.06 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.4 (CH₃), 18.8 (CH₂), 22.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 79.3 (C_{quart}), 97.3 (C_{quart}), 128.7 (CH), 130.7 (CH), 135.2 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 176.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 220 (12), 141 (32), 139 (100), 111 (18), 91 (17), 77 (16).

1-(4-Methoxyphenyl)-hex-2-in-1-on (6d)



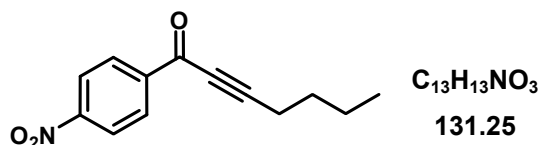
Gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.70 (dt, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.47 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.94 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.11 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3), 21.2 (CH_2), 21.5 (CH_2), 55.6 (CH_3), 79.8 (C_{quart}), 95.7 (C_{quart}), 113.8 (CH), 131.9 (CH), 140.8 (C_{quart}), 164.3 (C_{quart}), 177.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 202 ($[\text{M}]^+$, 100), 174 (15), 145 (52), 135 (18), 135 (18).

1-(4-Nitrophenyl)-hept-2-in-1-on (6e)



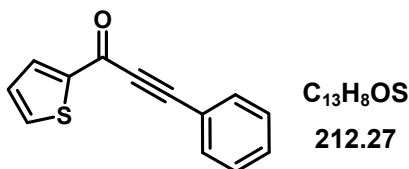
Gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.70 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.57 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H), 8.29 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 2 H), 8.34 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 13.4 (CH_3), 18.9 (CH_2), 22.0 (CH_2), 29.6 (CH_2), 79.3 (C_{quart}), 99.3 (C_{quart}), 123.6 (CH), 130.6 (CH), 141.0 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}), 175.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 231 ($[\text{M}]^+$, 6), 202 (16), 190 (15), 189 (100), 184 (14), 150 (70), 115 (42), 105 (14), 76 (12), 43 (10).

3-Phenyl-1-thiophen-2-ylpropinon (6f)



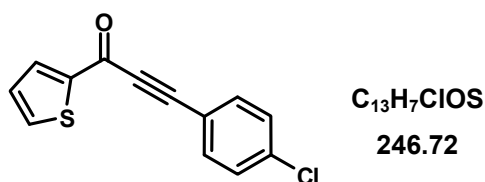
Gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.14 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.48 (m, 3 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 7.68 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $^3J = 3.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 86.5 (C_{quart}), 91.7 (C_{quart}), 119.9 (C_{quart}), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 130.9 (CH), 133.0 (CH), 135.1 (CH), 135.3 (CH), 144.9 (C_{quart}), 169.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 212 ($[M]^+$, 83), 185 (15), 184 (100), 129 (50), 75 (11), 28 (14).

3-(4-Chlorphenyl)-1-thien-2-ylpropinon (6g)



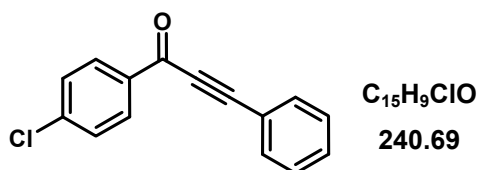
Farbloser Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.59 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.74 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.99 (dd, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 87.2 (C_{quart}), 90.2 (C_{quart}), 118.4 (C_{quart}), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 134.2 (CH), 135.1 (CH), 135.4 (CH), 137.3 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 169.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 248 ($[^{37}\text{Cl-M}]^+$, 28), 247 (11), 246 ($[^{35}\text{Cl-M}]^+$, 77), 220 (38), 219 (12), 218 (100), 165 (15), 163 (47), 139 (18), 111 (10), 109 (10), 99 (14), 28 (22).

1-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropinon (6i)

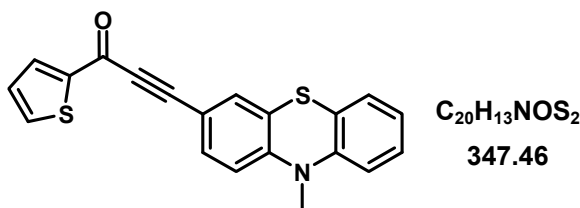


Farbloser Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 - 7.56 (m, 5 H), 7.70 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H), 8.17 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 86.4 (C_{quart}), 93.43 (C_{quart}), 119.7 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (CH), 132.9 (CH), 135.1 (C_{quart}), 140.5 (C_{quart}), 176.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 242 ($[^{37}\text{Cl-M}]^+$, 22), 240 ($[^{35}\text{Cl-M}]^+$, 68), 214 (34), 212 (98), 176 (28), 129 (100), 75 ($[\text{C}_6\text{H}_3]^+$, 21).

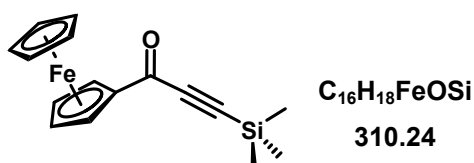
3-(10-Methyl-10H-phenothiazin-3-yl)-1-thien-2-yl-propinon (6j)

Oranger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.76 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, 1 H), 6.97 (dt, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.15-7.23 (m, 2 H), 7.36 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.70 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 35.5 (CH_3), 87.4 (C_{quart}), 92.3 (C_{quart}), 113.2 (C_{quart}), 113.9 (CH), 114.6 (CH), 122.4 (C_{quart}), 123.3 (CH), 123.8 (C_{quart}), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 131.2 (CH), 133.1 (CH), 134.7 (CH), 134.8 (CH), 144.4 (C_{quart}), 145.1 (C_{quart}), 148.2 (C_{quart}), 169.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 349 (12), 348 (23), 347 ($[\text{M}]^+$, 100), 332 (39), 304 (22), 160 (14), 152 (10), 111 (12), 28 (18).

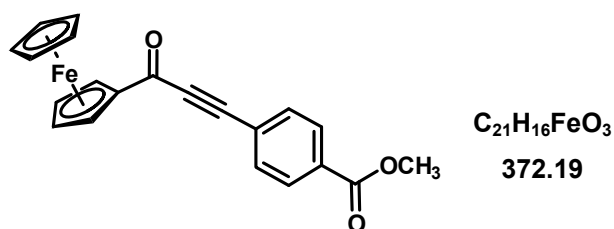
1-(Ferrocenyl)-3-trimethylsilylpropinon (6k)

Roter Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.29 (s, 9 H), 4.23 (s, 5 H), 4.58 (s, 2 H), 4.89 (s, 2 H).

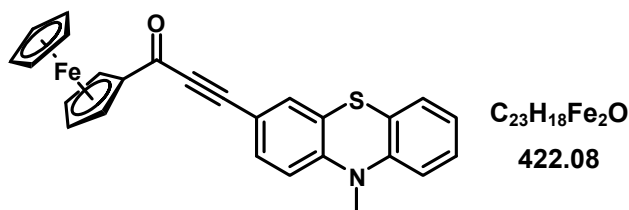
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ -0.6 (3 CH_3), 70.5 (7 CH), 73.3 (2 CH), 80.1 (C_{quart}), 96.2 (C_{quart}), 102.0 (C_{quart}), 180.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 311 (24), 310 ($[\text{M}]^+$, 100), 267 (21), 238 (53), 210 (10), 203 (16), 152 (12), 148 (25), 146 (13), 145 (11), 121 (13), 56 (10).

4-(3-Oxo-3-ferrocenylprop-1-ynyl)benzoesäuremethylester (6l)

Roter Feststoff

EI MS (70 eV, m/z (%)): 372 ($[\text{M}]^+$, 13), 298 (16), 239 (17), 238 (100), 223 (53), 195 (13), 152 (18), 149 (12), 119 (11).

1-(Ferrocenyl)-3-(10-methyl-10H-phenothiazinyl)propinon (6m)

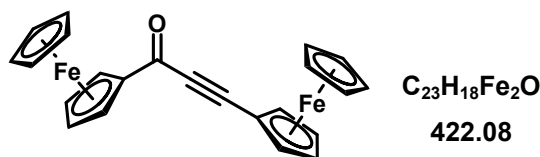
Roter Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6): δ 3.42 (s, 3 H), 4.29 (s, 5 H), 4.66 (t, $^3J = 1.7$ Hz, 2 H), 4.99 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 2 H), 6.95-7.02 (m, 3 H), 7.15 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.23 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): δ 37.0 (CH_3), 55.8 (CH_3), 72.1 (2 CH), 72.2 (5 CH), 74.9 (2 CH), 83.0 (C_{quart}), 90.0 (C_{quart}), 90.6 (C_{quart}), 115.7 (C_{quart}), 116.4 (CH), 116.8 (CH), 123.9 (C_{quart}), 125.1 (CH), 125.4 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 132.5 (CH), 134.8 (CH), 146.6 (C_{quart}), 149.8 (C_{quart}), 181.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 450 (30), 449 ($[\text{M}]^+$, 100), 358 (14), 357 (58), 343 (13), 342 (53), 286 (22), 285 (10), 241 (30), 226 (19), 225 (21), 217 (15), 213 (10), 149 (12), 134 (18).

1,3-Bisferrocenylpropinon (6n)



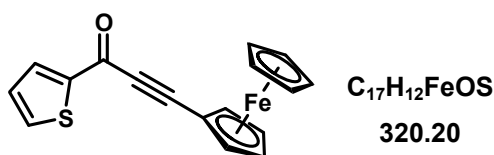
Roter Feststoff

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.27 (s, 5 H), 4.27 (s, 5 H), 4.38 (d, ³J = 1.6 Hz, 2 H), 4.60 (d, ³J = 1.4 Hz, 2 H), 4.63 (d, ³J = 1.6 Hz, 2 H), 4.96 (d, ³J = 1.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 59.8 (C_{quart}), 69.8 (10 CH), 71.0 (4 CH), 72.1 (4 CH), 71.7 (4 CH), 79.7 (C_{quart}), 85.0 (C_{quart}), 91.4 (C_{quart}), 193.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 423 (29), 422 ([M]⁺, 100), 420 (14), 331 (19), 330 (82), 328 (33), 304 (17), 282 (27), 274 (15), 238 (25), 223 (12), 211 (18), 185 (10), 183 (14), 181 (31), 153 (14), 152 (26), 150 (12), 149 (26), 135 (23), 134 (10), 133 (26), 129 (14), 121 (19), 118 (10), 98 (12), 84 (12).

3-(Ferrocenyl)-1-thien-2-ylpropinon (6o)



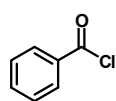
Rotschwarzer Feststoff

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.28 (s, 5 H), 4.41 (t, ³J = 1.9 Hz, 2 H), 4.66 (t, ³J = 1.9 Hz, 2 H), 7.18 (dd, ³J = 4.9 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H), 7.70 (dd, ³J = 4.9 Hz, ³J = 1.2 Hz, 1 H), 7.94 (dd, ³J = 3.8 Hz, ³J = 1.2 Hz, 1 H).

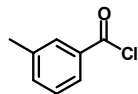
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 60.0 (C_{quart}), 70.4 (CH, 5 C), 70.8 (2 CH), 73.0 (2 CH), 84.8 (C_{quart}), 95.1 (C_{quart}), 128.2 (CH), 134.3 (CH), 134.5 (CH), 145.2 (C_{quart}), 169.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 321 (20), 320 ([M]⁺, 100), 152 (12), 111 (37), 32 (18), 28 (71).

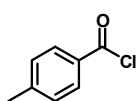
6 Molekülverzeichnis

**1a** C_7H_5ClO

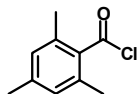
140.57

**1b** C_8H_7ClO

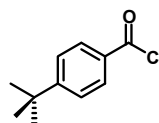
154.60

**1c** C_8H_7ClO

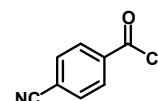
154.60

**1d** $C_{10}H_{11}ClO$

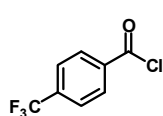
182.65

**1e** $C_{11}H_{13}ClO$

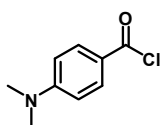
196.67

**1f** C_8H_4ClNO

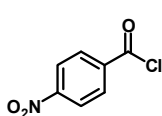
165.58

**1g** $C_8H_4ClF_3O$

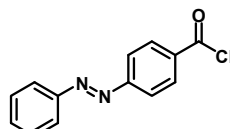
208.57

**1h** $C_9H_{10}ClNO$

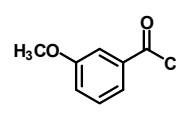
183.63

**1i** $C_7H_4ClNO_3$

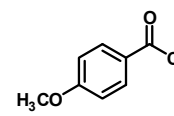
185.57

**1j** $C_{13}H_9ClN_2O$

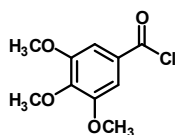
244.68

**1k** $C_8H_7ClO_2$

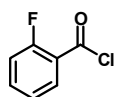
170.60

**1l** $C_8H_7ClO_2$

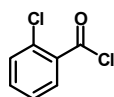
170.60

**1m** $C_{10}H_{11}ClO_4$

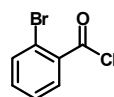
230.64

**1n** C_7H_4ClFO

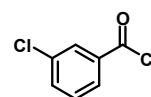
158.56

**1o** $C_7H_4Cl_2O$

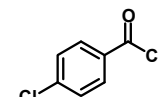
175.02

**1p** C_8H_7ClO

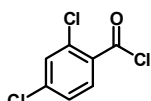
154.60

**1q** $C_7H_4Cl_2O$

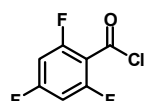
175.02

**1r** $C_7H_4Cl_2O$

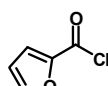
175.02

**1s** $C_7H_3Cl_3O$

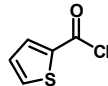
209.46

**1t** $C_7H_2ClF_3O$

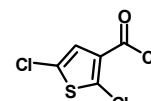
194.54

**2a** $C_5H_3ClO_2$

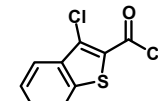
130.53

**2b** C_5H_3ClOS

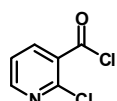
146.60

**2c** C_5HCl_3OS

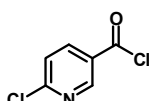
215.48

**2d** $C_9H_4Cl_2OS$

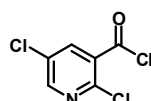
231.10

**2e** $C_6H_3Cl_2NO$

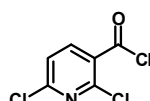
176.00

**2f** $C_6H_3Cl_2NO$

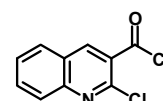
176.00

**2g** $C_6H_2Cl_3NO$

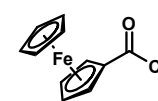
210.45

**2h** $C_6H_2Cl_3NO$

210.45

**2i** $C_{10}H_5Cl_2NO$

226.06

**2j** $C_{11}H_9FeClO$

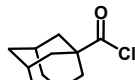
248.49

**3a** C_4H_5ClO

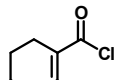
104.54

**3b** C_5H_9ClO

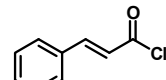
120.58

**3c** $C_{11}H_{15}ClO$

198.69

**3d** C_7H_9ClO

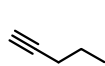
144.60

**3e** C_9H_7ClO

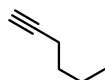
166.60

**4a** $C_5H_{10}Si$

98.22



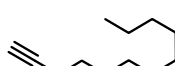
4b
 C_5H_8
 68.12



4c
 C_6H_{10}
 82.15



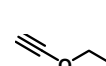
4d
 C_6H_{10}
 82.15



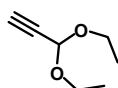
4e
 $C_{12}H_{22}$
 166.30



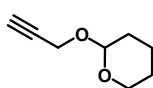
4f
 C_5H_6
 66.10



4g
 C_4H_6O
 70.09



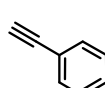
4h
 $C_7H_{12}O_2$
 128.17



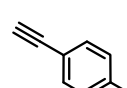
4i
 $C_8H_{12}O_2$
 140.18



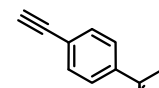
4j
 C_7H_8
 92.14



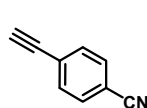
5a
 C_8H_6
 102.14



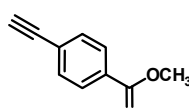
5b
 C_9H_8
 116.16



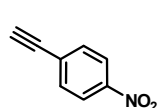
5c
 $C_{12}H_{14}$
 158.25



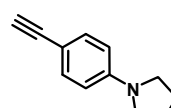
5d
 C_9H_5N
 127.15



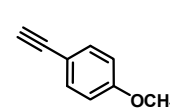
5e
 $C_{10}H_8O_2$
 160.17



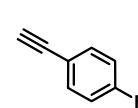
5f
 $C_8H_5NO_2$
 147.13



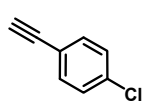
5g
 $C_{12}H_{13}N$
 171.24



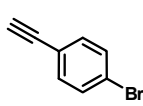
5h
 C_9H_8O
 132.16



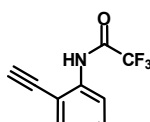
5i
 C_8H_5F
 120.12



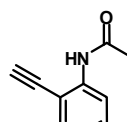
5j
 C_8H_5Cl
 136.58



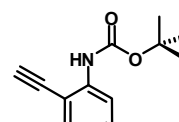
5k
 C_8H_5Br
 191.03



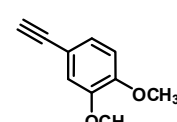
5l
 $C_{10}H_9F_3NO$
 213.16



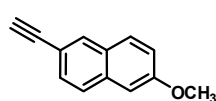
5m
 $C_{10}H_9NO$
 159.18



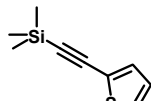
5n
 $C_{13}H_{15}NO_2$
 217.26



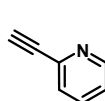
5o
 $C_{10}H_{10}O_2$
 162.19



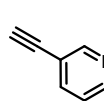
5p
 $C_{13}H_{10}O$
 182.22



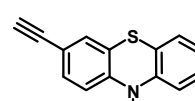
5q
 $C_9H_{12}SSi$
 180.34



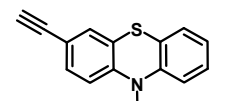
5r
 C_7H_5N
 103.12



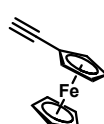
5s
 C_7H_5N
 103.12



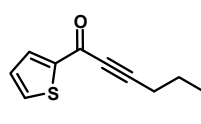
5t
 $C_{15}H_{11}NS$
 237.33



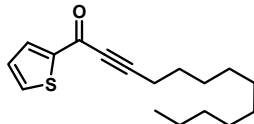
5u
 $C_{20}H_{21}NS$
 307.45



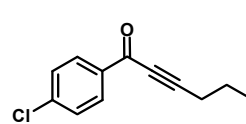
5v
 $C_{12}H_{10}Fe$
 210.60



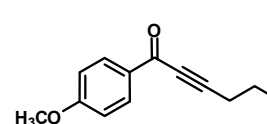
6a
 $C_{11}H_{12}OS$
 192.28



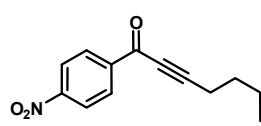
6b
 $C_{17}H_{24}OS$
 276.44



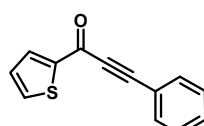
6c
 $C_{13}H_{13}ClO$
 220.70



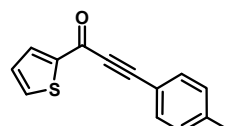
6d
 $C_{13}H_{14}O_2$
 202.26



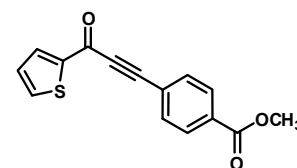
6e
 $C_{13}H_{13}NO_3$
 131.25



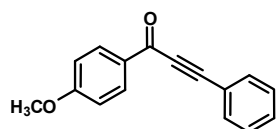
6f
 $C_{13}H_8OS$
 212.27



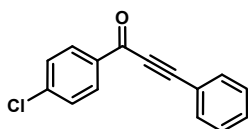
6g
 $C_{13}H_7ClOS$
 246.72



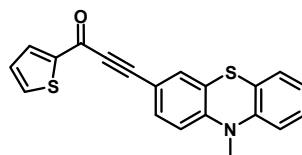
6h
 $C_{15}H_{10}O_3S$
 270.30



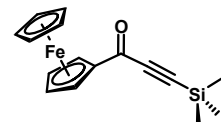
6i
 $C_{16}H_{12}O_2$
 236.27



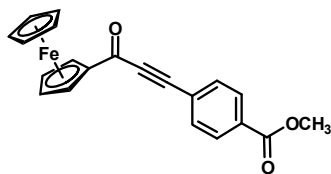
6j
 $C_{15}H_9ClO$
 240.69



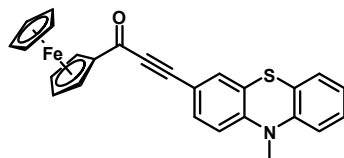
6k
 $C_{20}H_{13}NOS_2$
 347.46



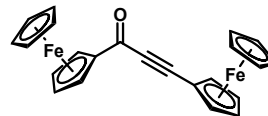
6l
 $C_{16}H_{18}FeOSi$
 310.24



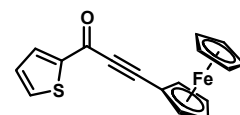
6m
 $C_{21}H_{16}FeO_3$
 372.19



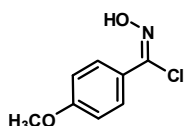
6n
 $C_{23}H_{18}Fe_2O$
 422.08



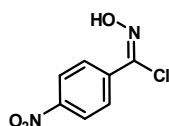
6o
 $C_{23}H_{18}Fe_2O$
 422.08



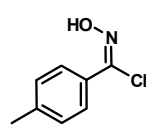
6p
 $C_{17}H_{12}FeOS$
 320.20



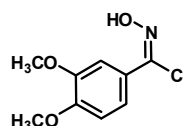
7a
 $C_8H_8ClNO_2$
 185.61



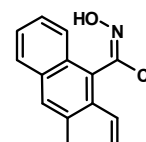
7b
 $C_7H_5ClN_2O_3$
 200.58



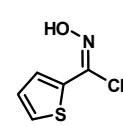
7c
 C_8H_8ClNO
 169.61



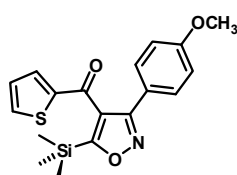
7d
 $C_9H_{10}ClNO_3$
 215.63



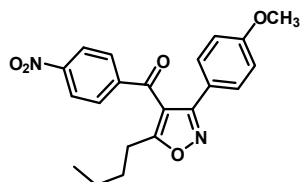
7e
 $C_{15}H_{10}ClNO$
 255.71



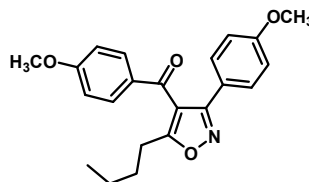
7f
 C_5H_4ClNOS
 161.61



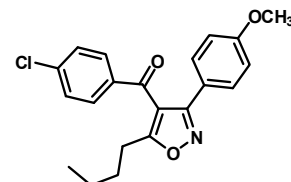
8a
 $C_{18}H_{19}NO_3SSi$
 357.51



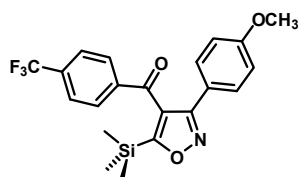
8b
 $C_{21}H_{20}N_2O_5$
 380.39



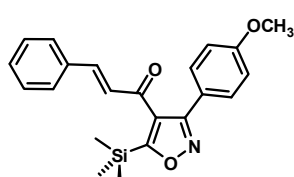
8c
 $C_{22}H_{23}NO_4$
 365.43



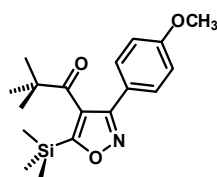
8d
 $C_{21}H_{20}ClNO_3$
 369.85



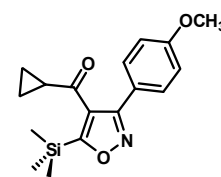
8e
 $C_{21}H_{20}F_3NO_3Si$
 419.48



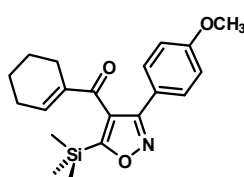
8f
 $C_{22}H_{23}NO_5Si$
 377.52



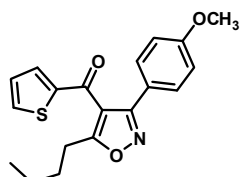
8g
 $C_{18}H_{25}NO_3Si$
 331.49



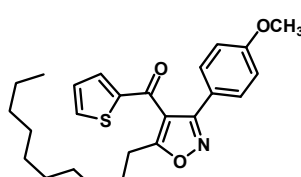
8h
 $C_{17}H_{21}NO_3Si$
 315.45



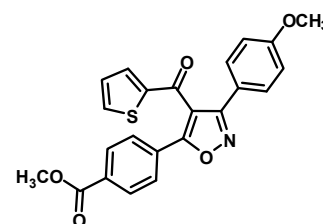
8i
 $C_{20}H_{25}NO_3Si$
 355.51



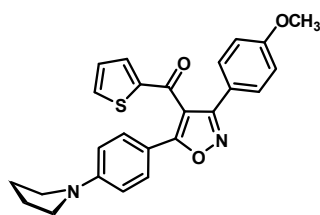
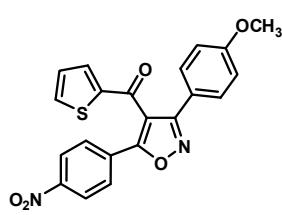
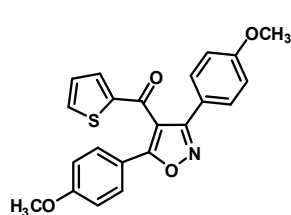
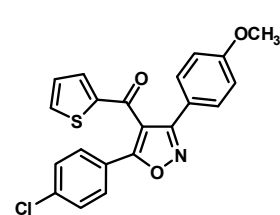
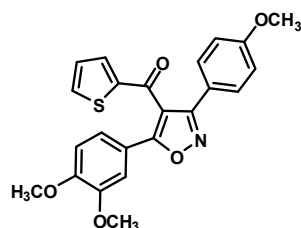
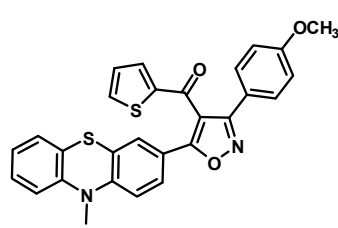
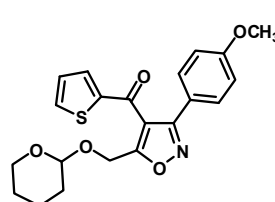
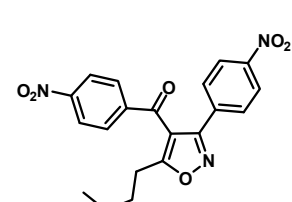
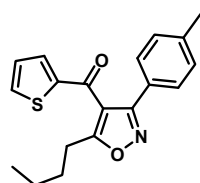
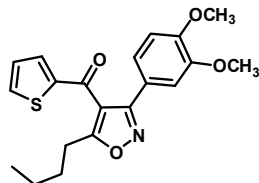
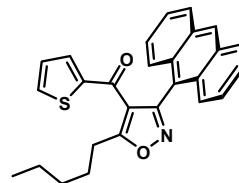
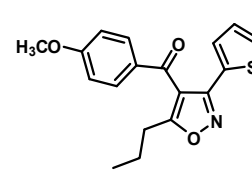
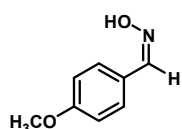
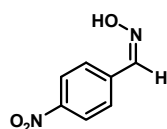
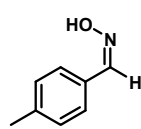
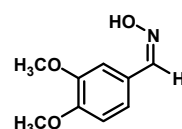
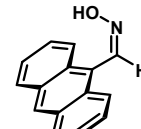
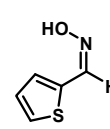
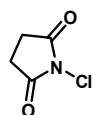
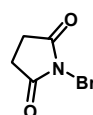
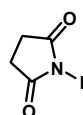
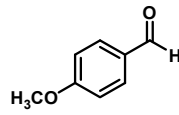
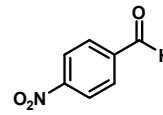
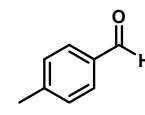
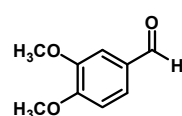
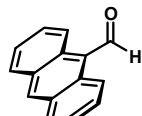
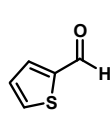
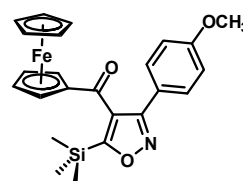
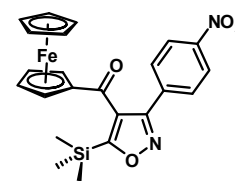
8j
 $C_{19}H_{19}NO_3S$
 341.43

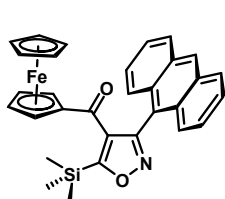


8k
 $C_{25}H_{31}NO_3S$
 425.59

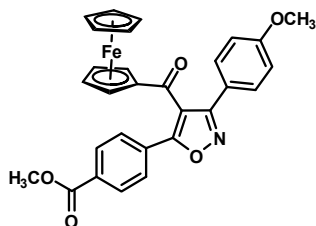


8l
 $C_{23}H_{17}NO_5S$
 419.46

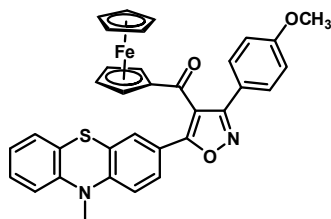
**8m****C₂₅H₂₂FeN₂O₃S****430.52****8n****C₂₁H₁₄N₂O₅S****406.42****8o****C₂₂H₁₇NO₄S****391.45****8p****C₂₁H₁₄ClNO₃S****395.87****8q****C₂₃H₁₉NO₅S****421.48****8r****C₂₈H₂₀N₂O₃S₂****496.60****8s****C₂₁H₂₁NO₅S****399.47****8t****C₂₀H₁₇N₃O₆****395.37****8u****C₁₉H₁₉NO₂S****325.43****8v****C₂₀H₂₁NO₄S****371.46****8w****C₂₆H₂₁NO₂S****411.53****8x****C₁₈H₁₇NO₃S****327.40****9a****C₈H₉NO₂****151.16****9b****C₇H₆N₂O₃****166.13****9c****C₈H₉NO****135.17****9d****C₉H₁₁NO₃****181.19****9e****C₁₅H₁₁NO****221.25****9f****C₅H₅NOS****127.16****10a****C₄H₄ClNO₂****133.53****10b****C₄H₄BrNO₂****177.98****10c****C₄H₄INO₂****224.98****11a****C₈H₈O₂****136.15****11b****C₇H₅NO₃****151.12****11c****C₈H₈O****120.15****11d****C₉H₁₀O₃****166.18****11e****C₁₅H₁₀O****206.24****11f****C₅H₄OS****112.15****12a****C₂₄H₂₅FeNO₃Si****459.39****12b****C₂₃H₂₂FeN₂O₄Si****474.36**



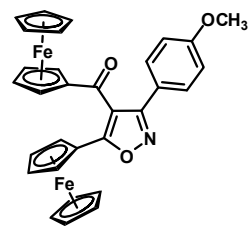
12c
 $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FeNO}_2\text{Si}$
 529.48



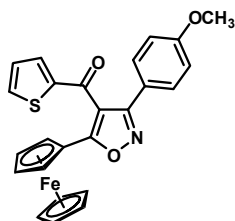
12d
 $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FeNO}_5$
 521.34



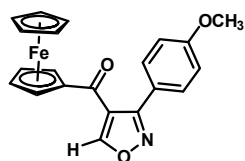
12e
 $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}_3\text{S}$
 598.49



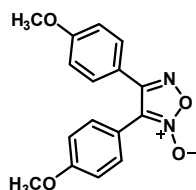
12f
 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Fe}_2\text{NO}_2$
 571.23



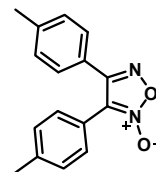
12g
 $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FeNO}_3\text{S}$
 469.35



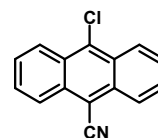
12h
 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FeNO}_3\text{Si}$
 459.40



13a
 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$
 298.29



13b
 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$
 266.29



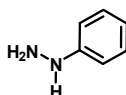
14
 $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}$
 237.68



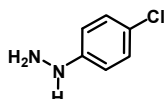
15a
 H_4N_2
 32.05



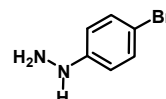
15b
 CH_6N_2
 46.07



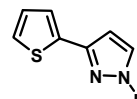
15c
 $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2$
 108.14



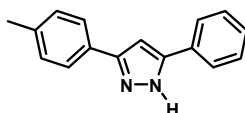
15d
 $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2$
 142.59



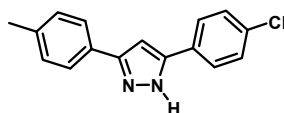
15e
 $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrN}_2$
 187.04



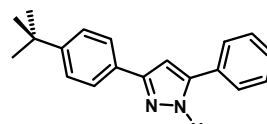
16a
 $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$
 150.20



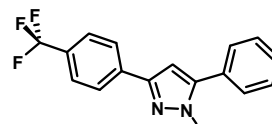
16b
 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$
 234.30



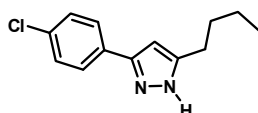
16c
 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$
 268.74



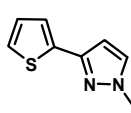
16d
 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$
 276.38



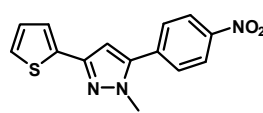
16e
 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$
 288.27



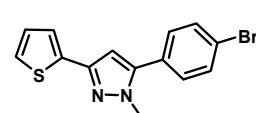
16f
 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$
 234.73



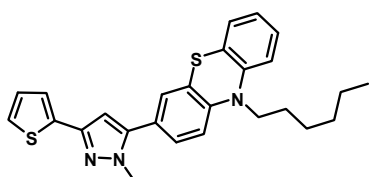
16g
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$
 164.23



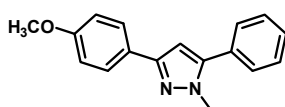
16h
 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$
 330.81



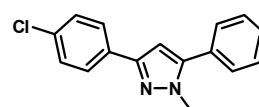
16i
 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{S}$
 319.22



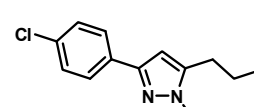
16j
 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}_2$
 445.64



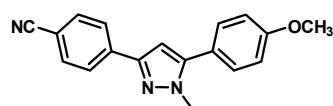
16k
 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$
 264.32



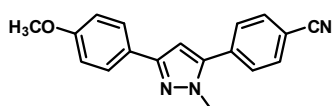
16l
 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$
 268.74



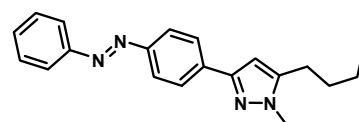
16m
 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$
 234.72



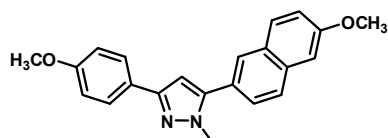
16n
 $C_{18}H_{15}N_3O$
 289.33



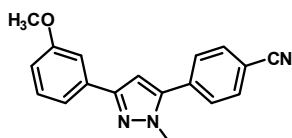
16o
 $C_{18}H_{15}N_3O$
 289.33



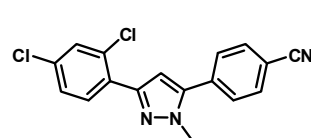
16p
 $C_{20}H_{22}N_4$
 318.42



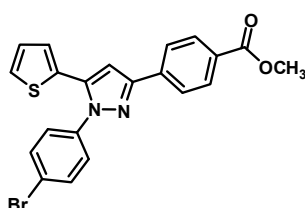
16q
 $C_{22}H_{20}N_2O_2$
 344.41



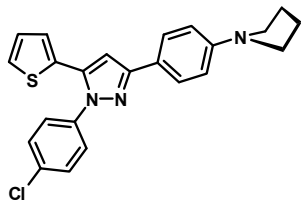
16r
 $C_{18}H_{15}N_3O$
 289.33



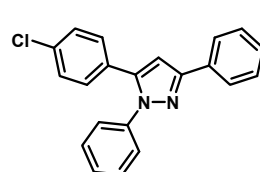
16s
 $C_{17}H_{11}Cl_2N_3$
 328.20



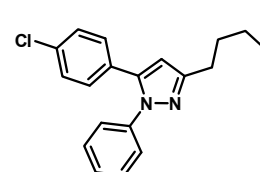
16t
 $C_{21}H_{15}BrN_2O_2S$
 439.32



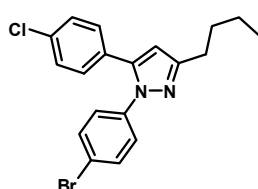
16u
 $C_{23}H_{20}ClN_3S$
 405.94



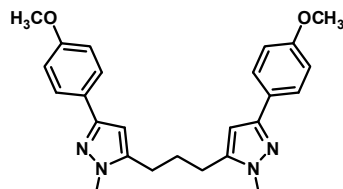
16v
 $C_{21}H_{15}ClN_2$
 330.81



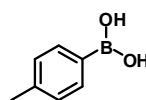
16w
 $C_{19}H_{19}ClN_2$
 310.83



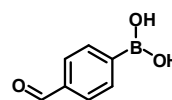
16x
 $C_{19}H_{18}BrClN_2$
 389.72



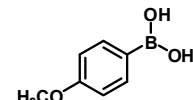
16y
 $C_{25}H_{28}N_4O_2$
 416.52



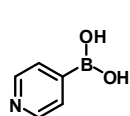
17a
 $C_7H_9BO_2$
 135.96



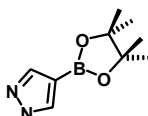
17b
 $C_7H_7BO_3$
 149.94



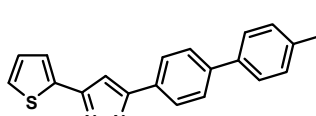
17c
 $C_7H_9BO_3$
 135.96



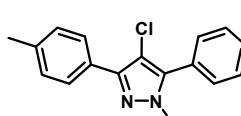
17d
 $C_5H_6BNO_2$
 122.92



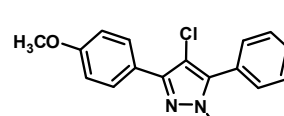
17e
 $C_{10}H_{17}BN_2O_2$
 208.07



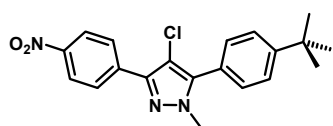
18
 $C_{21}H_{18}N_2S$
 330.45



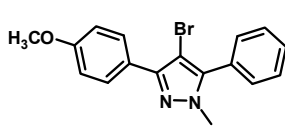
19a
 $C_{16}H_{13}ClN_2$
 268.74



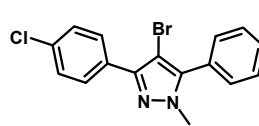
19b
 $C_{17}H_{15}ClN_2O$
 298.77



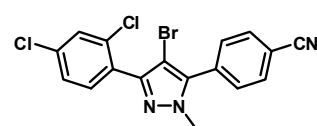
19c
 $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$
 369.84



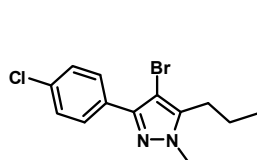
19d
 $C_{17}H_{15}BrN_2O$
 343.22



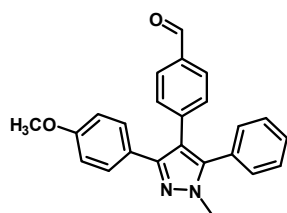
19e
 $C_{16}H_{12}BrClN_2$
 347.64



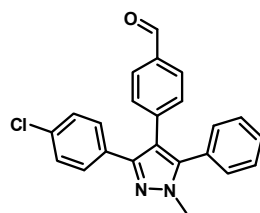
19f
 $C_{17}H_{10}BrCl_2N_3$
 407.09



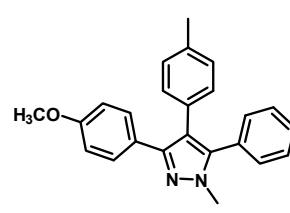
19g
 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2$
 313.62



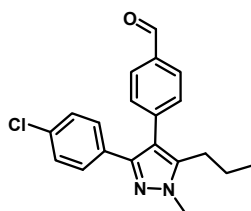
20a
 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$
 368.43



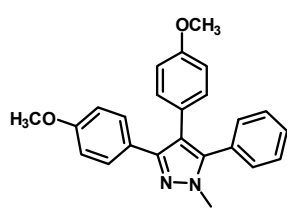
20b
 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$
 372.85



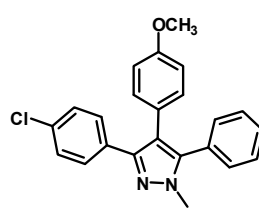
20c
 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$
 354.44



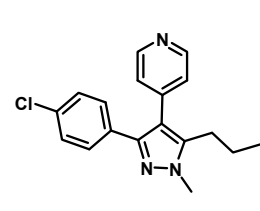
20d
 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$
 338.83



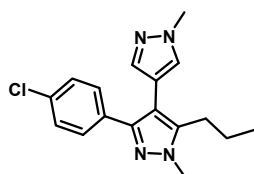
20e
 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$
 370.44



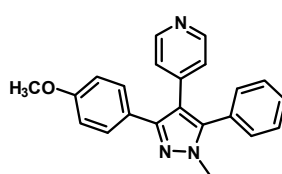
20f
 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$
 374.86



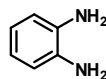
20g
 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$
 311.81



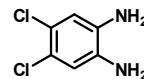
20h
 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_4$
 314.81



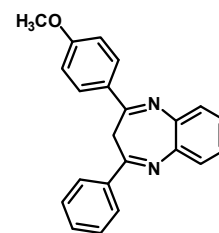
20i
 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$
 368.43



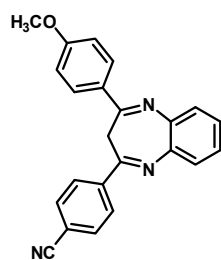
21a
 $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2$
 108.14



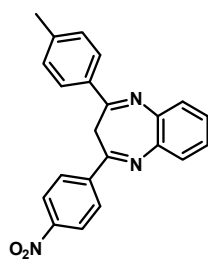
21b
 $\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$
 177.03



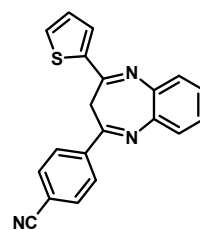
22a
 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$
 326.39



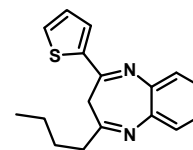
22b
 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$
 351.40



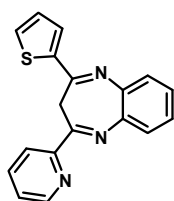
22c
 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$
 355.39



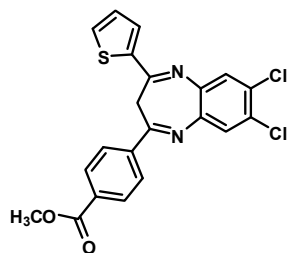
22d
 $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$
 327.40



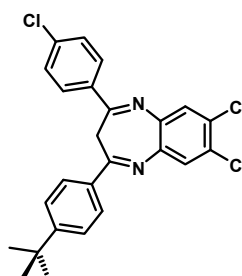
22e
 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$
 282.40



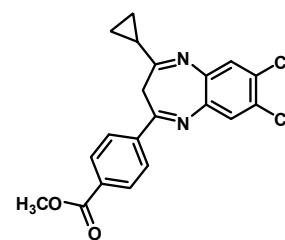
22f
 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$
 303.38



22g
 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
 429.32

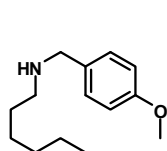


22h
 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2$
 455.81

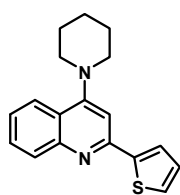


22i
 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$
 387.26

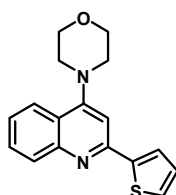
22j C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₂ 390.26	22k C₁₉H₁₇Cl₃N₂ 379.71	22l C₁₈H₁₁Cl₂N₃S 372.27	22m C₂₃H₂₀N₂O₂ 356.42	22n C₂₂H₁₇N₃O₃ 371.39
22o C₁₉H₁₉N₃O₂ 321.37	23a C₆H₇NS 125.19	23b C₆H₆ClNS 159.64	24a C₂₂H₁₄N₂S 338.42	24b C₂₂H₁₇NOS 343.44
24c C₂₁H₁₄ClNS 347.86	24d C₁₉H₁₃NOS 303.38	24e C₂₃H₁₉NOS 357.47	24f C₂₂H₁₆FNOS 361.43	24g C₂₃H₁₆N₂OS 368.45
24h C₂₁H₁₃ClN₂O₂S 392.86	24i C₂₀H₁₃ClN₂S 348.85	24j C₁₉H₂₁NOSSi 339.53	24k C₁₆H₁₇NOS₂Si 315.53	24l C₂₅H₁₈ClFeNS 455.78
24m C₂₁H₁₃Cl₂NS 382.31	24n C₁₉H₁₂ClNS₂ 353.89	25 C₂₁H₁₃ClN₂O₂ 360.79	26a C₅H₁₁N 85.15	26b C₄H₉NO 87.12
				26c C₈H₁₁N 121.18



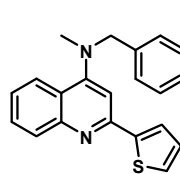
26d
 $C_{14}H_{23}NO$
 221.34



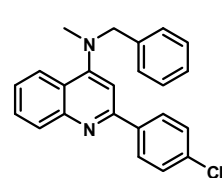
27a
 $C_{28}H_{18}N_2S$
 294.41



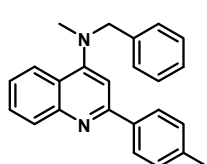
27b
 $C_{17}H_{16}N_2SO$
 296.39



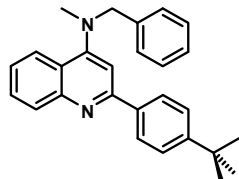
27c
 $C_{21}H_{18}N_2S$
 330.45



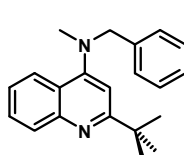
27d
 $C_{23}H_{19}ClN_2$
 358.86



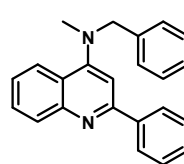
27e
 $C_{24}H_{22}N_2$
 338.44



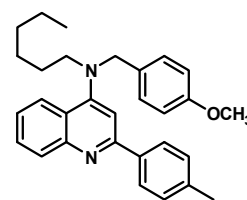
27f
 $C_{27}H_{28}N$
 380.52



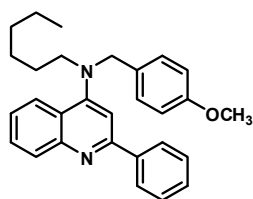
27g
 $C_{21}H_{24}N_2$
 304.43



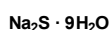
27h
 $C_{23}H_{20}N_2$
 324.42



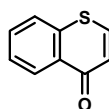
27i
 $C_{30}H_{34}N_2O$
 438.60



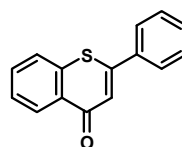
27j
 $C_{29}H_{32}N_2O$
 424.58



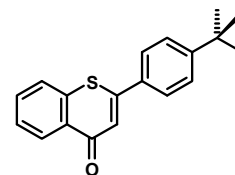
28
 $Na_2S \cdot 9 H_2O$
 240.17



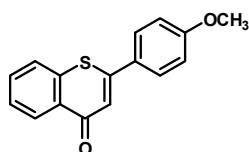
29a
 C_9H_6OS
 162.21



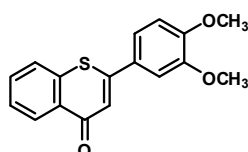
29b
 $C_{15}H_{10}OS$
 238.30



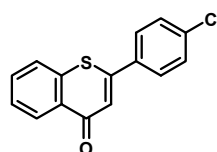
29c
 $C_{19}H_{18}OS$
 294.41



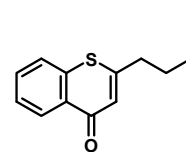
29d
 $C_{16}H_{12}O_2S$
 268.33



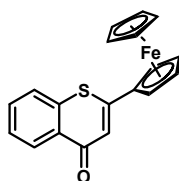
29e
 $C_{17}H_{14}O_3S$
 298.36



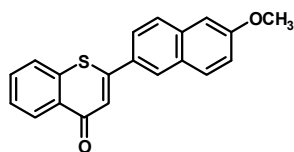
29f
 $C_{15}H_9ClOS$
 272.75



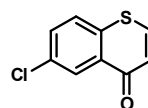
29g
 $C_{13}H_{14}OS$
 218.31



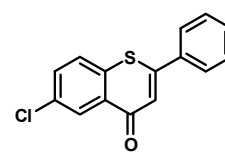
29h
 $C_{15}H_{11}NOS$
 253.32



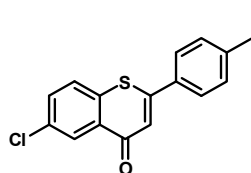
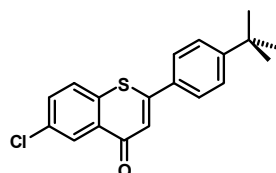
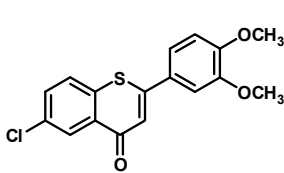
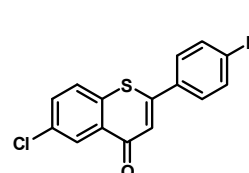
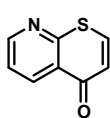
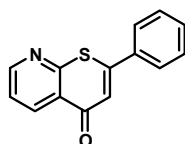
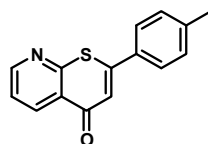
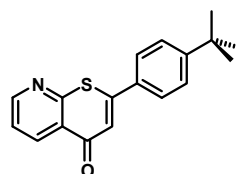
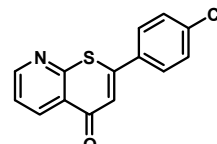
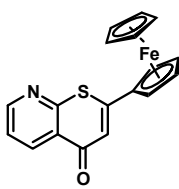
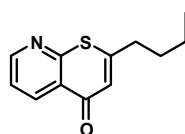
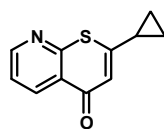
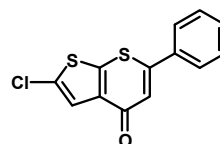
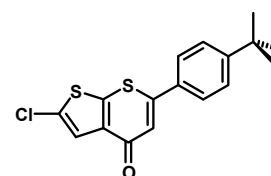
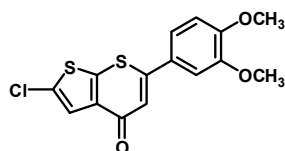
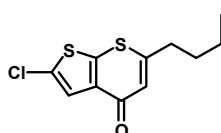
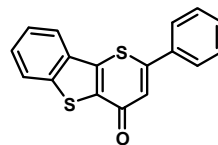
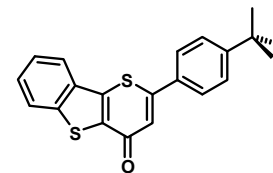
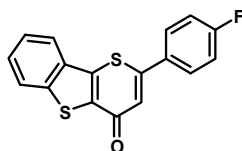
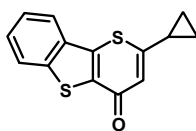
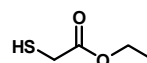
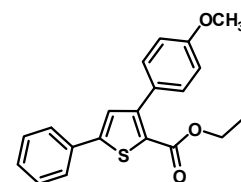
29i
 $C_{20}H_{14}O_2S$
 318.39



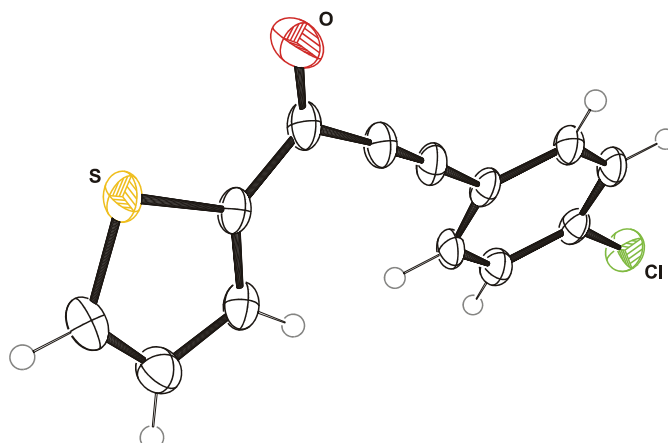
29j
 C_9H_5ClOS
 196.65



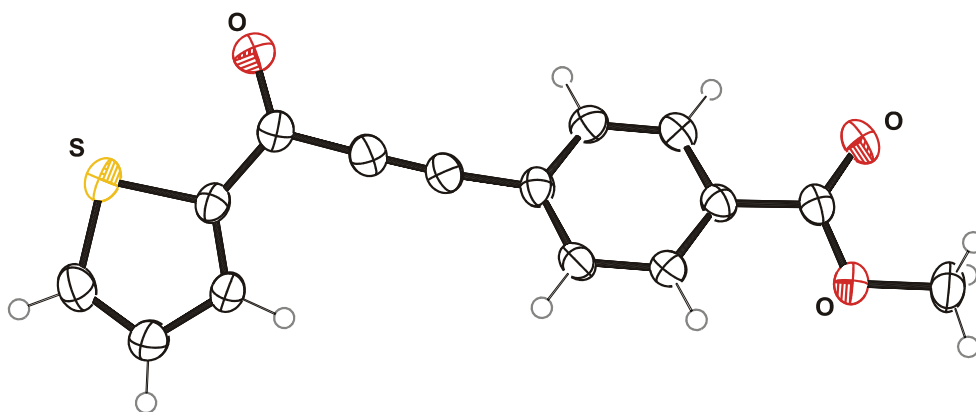
29k
 $C_{15}H_9ClOS$
 272.75

**29l****C₁₆H₁₁ClOS****286.78****29m****C₁₉H₁₇ClOS****328.86****29n****C₁₇H₁₃ClO₃S****332.80****29o****C₁₅H₈ClFOS****290.74****30a****C₈H₅NOS****163.20****30b****C₁₄H₉NOS****239.29****30c****C₁₄H₉NOS****239.29****30d****C₁₈H₁₇NOS****295.40****30e****C₁₄H₈ClNOS****273.74****30f****C₁₈H₁₃FeNOS****347.21****30g****C₁₂H₁₃NOS****219.30****30h****C₁₁H₉NOS****203.2****31a****C₁₃H₇ClOS₂****278.78****31b****C₁₇H₁₅ClOS₂****334.88****31c****C₁₅H₁₁ClO₃S₂****338.83****31d****C₁₁H₁₁ClOS₂****258.79****32a****C₁₇H₁₀OS₂****294.39****32b****C₂₁H₁₈OS₂****350.50****32c****C₁₇H₉FOS₂****312.38****32d****C₁₄H₁₀OS₂****258.36****33****C₄H₈O₂S****120.17****34****C₂₀H₁₈O₃S****338.42**

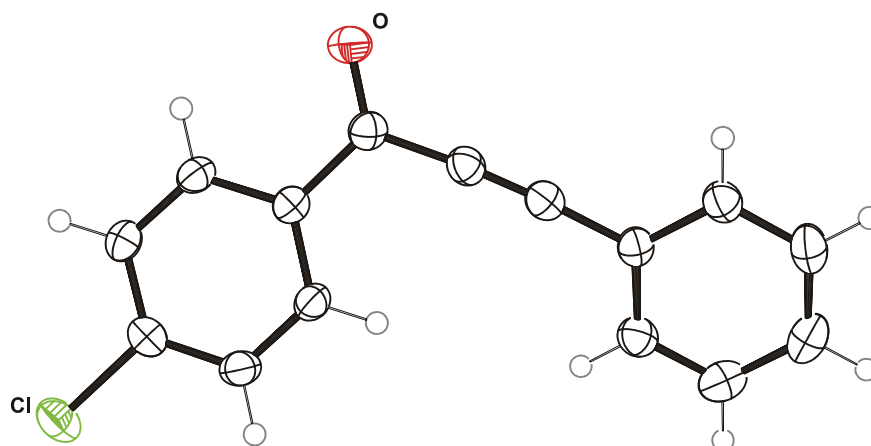
7 Röntgenstrukturdaten



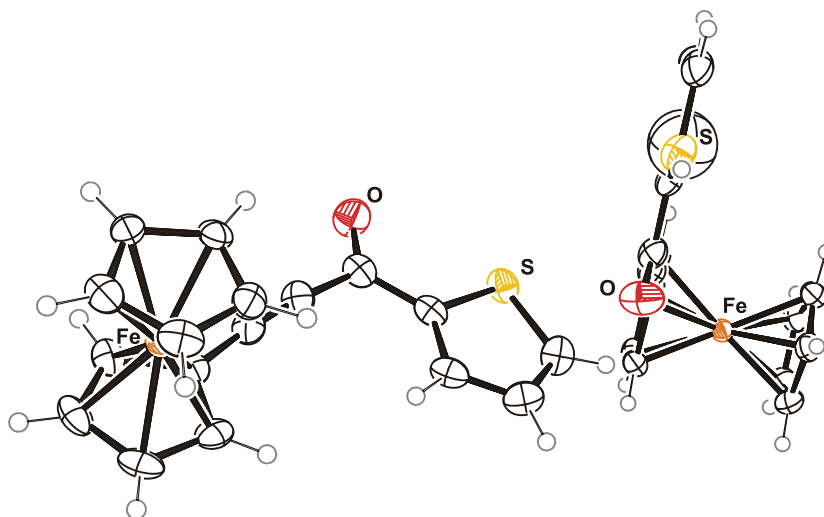
Strukturkennzeichen	6g	
Summenformel	C ₁₃ H ₇ ClOS	
Molmasse	246.70	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /n	
Z	4	
Gitterkonstanten	a = 6.3037(2) Å	α = 90 °
	b = 3.9083(1) Å	β = 92.269(1) °
	c = 44.7448(13) Å	γ = 90 °
Zellvolumen	1101.50(6) Å ³	
Dichte (berechnet)	1.488 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.507 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	0.30 x 0.30 x 0.08 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	0.91 bis 27.51 °	
Indexgrenzen	-8 ≤ h ≤ 8, -5 ≤ k ≤ 5, -58 ≤ l ≤ 58	
Gemessene Reflexe	10431	
Unabhängige Reflexe	2514 (R(int) = 0.0657)	
Beobachtete Reflexe	1913 (I > 2σ(I))	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.96 and 0.86	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten/Restraints/Parameter	2514 / 0 / 145	
Goodness-of-fit on F ²	1.15	
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.055, wR2 = 0.135	
Max/min Restelektronendichte	0.46 und -0.46 eÅ ⁻³	



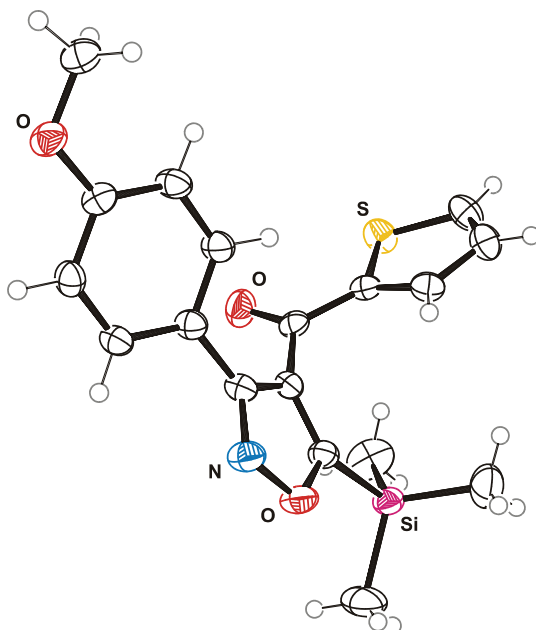
Strukturkennzeichen	6h
Summenformel	C ₁₅ H ₁₀ O ₃ S
Molmasse	270.30
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Z	4
Gitterkonstanten	a = 14.3694(4) Å α = 90 ° b = 6.2501(2) Å β = 99.810(1) ° c = 14.2833(4) Å γ = 90 °
Zellvolumen	1264.03(6) Å ³
Dichte (berechnet)	1.420 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.256 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.34 x 0.12 x 0.04 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	2.88 bis 26.73 °
Indexgrenzen	-18 ≤ h ≤ 18, -7 ≤ k ≤ 7, -18 ≤ l ≤ 18
Gemessene Reflexe	11447
Unabhängige Reflexe	2670 (R(int) = 0.0521)
Beobachtete Reflexe	1861 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.99 and 0.92
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	2670 / 0 / 174
Goodness-of-fit on F ²	1.04
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.047, wR2 = 0.113
Max/min Restelektronendichte	0.24 und -0.30 eÅ ⁻³



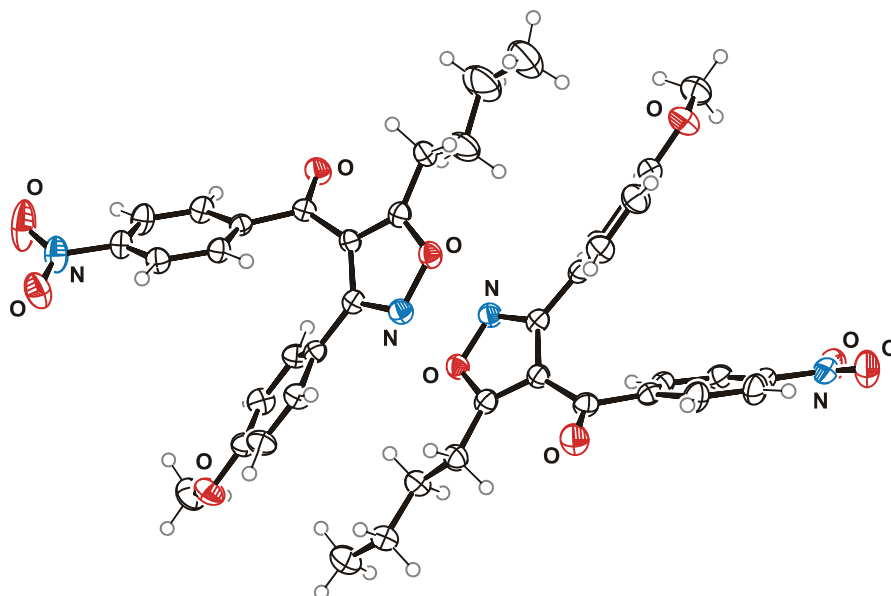
Strukturkennzeichen	6i
Summenformel	C ₁₅ H ₉ ClO
Molmasse	240.67
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n
Z	4
Gitterkonstanten	a = 12.6180(4) Å α = 90 ° b = 3.9100(1) Å β = 104.759(1) ° c = 24.2621(7) Å γ = 90 °
Zellvolumen	1157.51(6) Å ³
Dichte (berechnet)	1.381 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.307 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.30 x 0.22 x 0.20 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	1.67 bis 27.48 °
Indexgrenzen	-16 ≤ h ≤ 16, -5 ≤ k ≤ 5, -31 ≤ l ≤ 31
Gemessene Reflexe	11060
Unabhängige Reflexe	2637 (R(int) = 0.0316)
Beobachtete Reflexe	2158 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.94 and 0.91
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	2637 / 0 / 154
Goodness-of-fit on F ²	1.04
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.033, wR2 = 0.086
Max/min Restelektronendichte	0.21 und -0.31 eÅ ⁻³



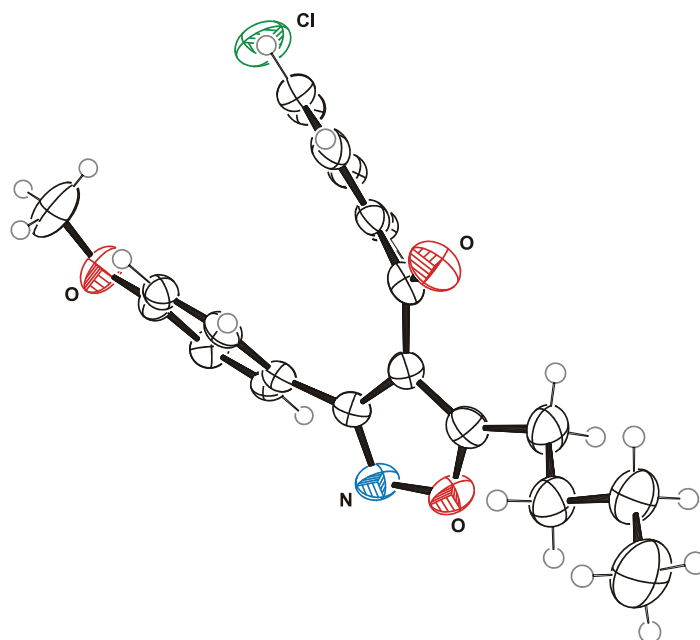
Strukturkennzeichen	6o	
Summenformel	C ₁₇ H ₁₂ FeOS	
Molmasse	320.18	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /n	
Z	8	
Gitterkonstanten	a = 6.0347(1) Å	α = 90 °
	b = 15.1753(2) Å	β = 94.435(1) °
	c = 30.0712(3) Å	γ = 90 °
Zellvolumen	2745.63(6) Å ³	
Dichte (berechnet)	1.549 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	1.241 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	0.4 x 0.3 x 0.1 mm ³	
Kristallfarbe	dark	
Gemessener Theta-Bereich	1.36 bis 27.48 °	
Indexgrenzen	-7 ≤ h ≤ 7, -19 ≤ k ≤ 19, -38 ≤ l ≤ 38	
Gemessene Reflexe	28054	
Unabhängige Reflexe	6285 (R(int) = 0.0789)	
Beobachtete Reflexe	5084 (I > 2σ(I))	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten/Restraints/Parameter	6285 / 8 / 370	
Goodness-of-fit on F ²	1.05	
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.034, wR2 = 0.082	
Max/min Restelektronendichte	0.26 und -0.40 eÅ ⁻³	



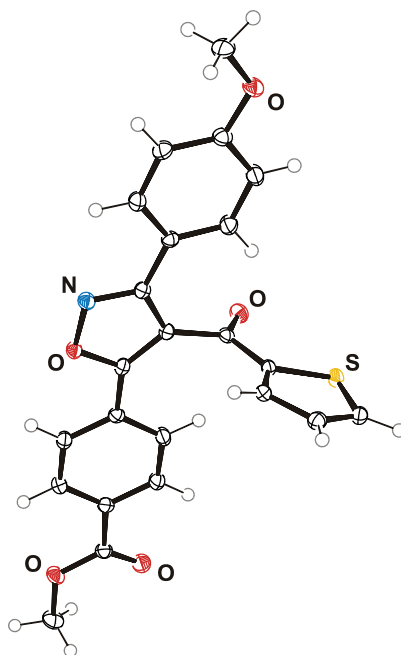
Strukturkennzeichen	8a	
Summenformel	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ SSi	
Molmasse	357.49	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /n	
Z	4	
Gitterkonstanten	a = 9.202(1) Å	α = 90 °
	b = 9.628(1) Å	β = 101.241(3) °
	c = 21.422(3) Å	γ = 90 °
Zellvolumen	1861.7(5) Å ³	
Dichte (berechnet)	1.275 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.253 mm ⁻¹	
Kristallform	Plättchen	
Kristallgröße	0.45 x 0.37 x 0.06 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	1.94 bis 26.37 °	
Indexgrenzen	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -26 ≤ l ≤ 26	
Gemessene Reflexe	16230	
Unabhängige Reflexe	3799 (R(int) = 0.0406)	
Beobachtete Reflexe	2867 (I > 2σ(I))	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.99 and 0.89	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten/Restraints/Parameter	3799 / 0 / 293	
Goodness-of-fit on F ²	1.05	
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.046, wR2 = 0.094	
Max/min Restelektronendichte	0.38 und -0.19 eÅ ⁻³	



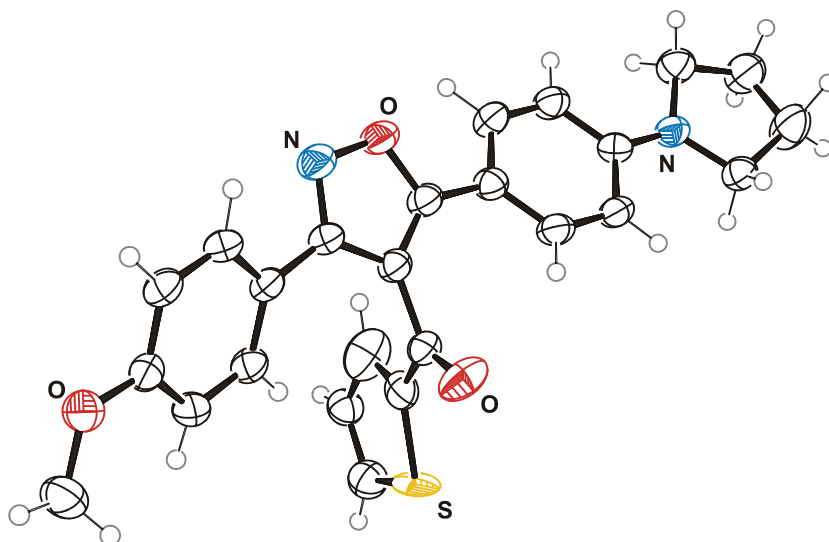
Strukturkennzeichen	8b	
Summenformel	$C_{21}H_{20}N_2O_5$	
Molmasse	380.39	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Z	8	
Gitterkonstanten	$a = 13.3915(2)$ Å $b = 11.0257(1)$ Å $c = 26.2442(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 95.706(1)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$3855.77(8)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.311 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.095 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	$0.30 \times 0.24 \times 0.22$ mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	1.56 bis 27.44°	
Indexgrenzen	$-17 \leq h \leq 17$, $-14 \leq k \leq 14$, $-34 \leq l \leq 34$	
Gemessene Reflexe	39218	
Unabhängige Reflexe	8810 ($R(\text{int}) = 0.0417$)	
Beobachtete Reflexe	6129 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.98 and 0.97	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	8810 / 0 / 510	
Goodness-of-fit on F^2	1.03	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.043$, $wR2 = 0.097$	
Max/min Restelektronendichte	0.39 und -0.31 eÅ ⁻³	



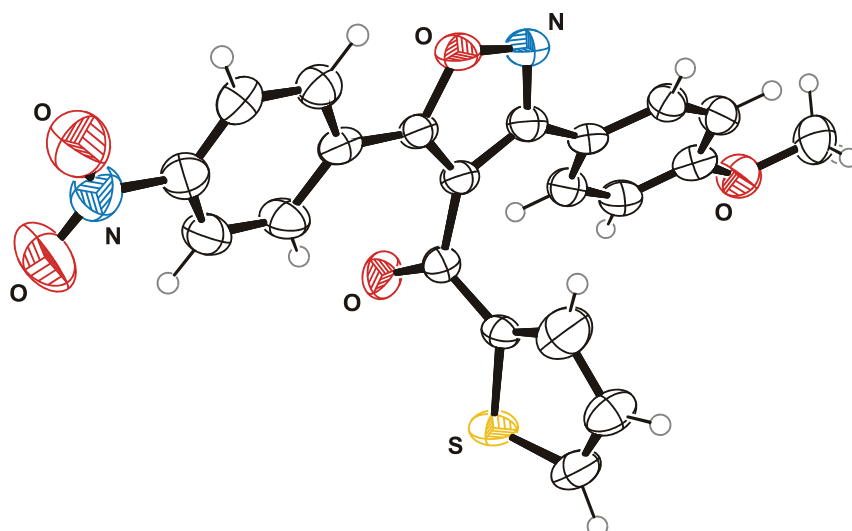
Strukturkennzeichen	8d
Summenformel	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₃
Molmasse	369.83
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	Pbca
Z	8
Gitterkonstanten	a = 18.1637(3) Å α = 90 ° b = 7.6458(1) Å β = 90 ° c = 27.5099(4) Å γ = 90 °
Zellvolumen	3820.47(10) Å ³
Dichte (berechnet)	1.286 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.220 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.38 x 0.30 x 0.10 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	1.86 bis 23.85 °
Indexgrenzen	-20 ≤ h ≤ 20, -8 ≤ k ≤ 8, -31 ≤ l ≤ 31
Gemessene Reflexe	27553
Unabhängige Reflexe	2954 (R(int) = 0.0719)
Beobachtete Reflexe	1934 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.98 and 0.92
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	2954 / 0 / 237
Goodness-of-fit on F ²	1.03
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.043, wR2 = 0.095
Max/min Restelektrendichte	0.38 und -0.41 eÅ ⁻³



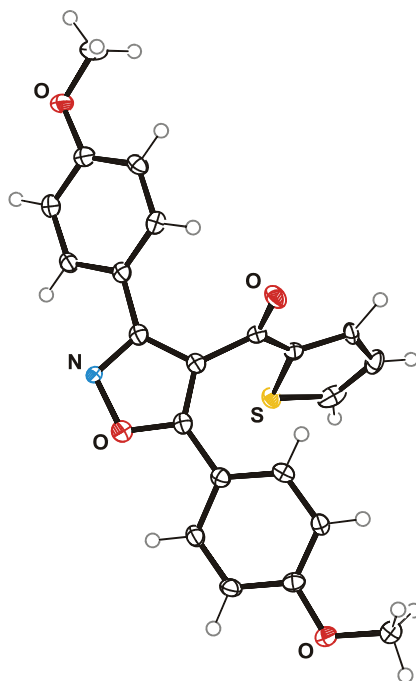
Strukturkennzeichen	8I
Summenformel	C ₂₃ H ₁₇ NO ₅ S
Molmasse	419.44
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n
Z	4
Gitterkonstanten	$a = 10.122(1) \text{ Å}$ $b = 7.0849(8) \text{ Å}$ $c = 26.341(3) \text{ Å}$
	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 98.761(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1867.0(4) Å ³
Dichte (berechnet)	1.492 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.212 mm ⁻¹
Kristallform	Plättchen
Kristallgröße	0.29 x 0.21 x 0.07 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	1.56 bis 28.35 °
Indexgrenzen	-13 ≤ h ≤ 13, -9 ≤ k ≤ 9, -35 ≤ l ≤ 35
Gemessene Reflexe	19039
Unabhängige Reflexe	4660 (R(int) = 0.0247)
Beobachtete Reflexe	4049 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.99 and 0.94
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	4660 / 0 / 339
Goodness-of-fit on F ²	1.02
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.038, wR2 = 0.098
Max/min Restelektronendichte	0.45 und -0.24 eÅ ⁻³



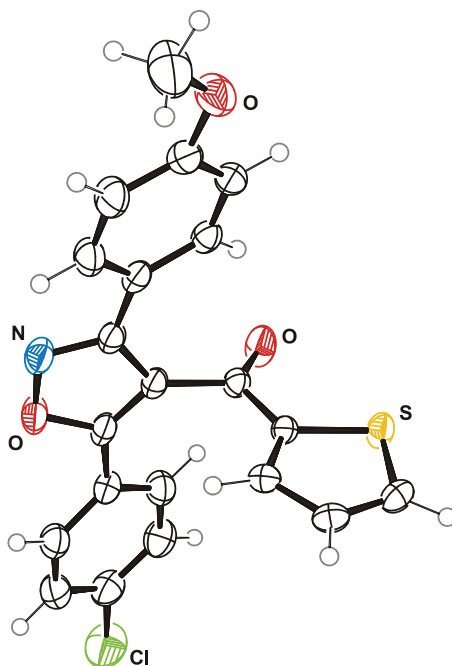
Strukturkennzeichen	8m	
Summenformel	$C_{25}H_{22}N_2O_3S$	
Molmasse	430.51	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Z	4	
Gitterkonstanten	$a = 17.318(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 7.6748(16)$ Å	$\beta = 118.208(4)^\circ$
	$c = 17.995(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$2107.7(7)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.357 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.184 mm ⁻¹	
Kristallform	unregelmäßig	
Kristallgröße	$0.32 \times 0.20 \times 0.10$ mm ³	
Kristallfarbe	gelb	
Gemessener Theta-Bereich	2.25 bis 24.41°	
Indexgrenzen	$-20 \leq h \leq 20$, $-8 \leq k \leq 8$, $-20 \leq l \leq 20$	
Gemessene Reflexe	15475	
Unabhängige Reflexe	3447 ($R(\text{int}) = 0.0350$)	
Beobachtete Reflexe	2747 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.98 and 0.94	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	3447 / 36 / 380	
Goodness-of-fit on F^2	1.05	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.060$, $wR2 = 0.168$	
Max/min Restelektronendichte	0.54 und -0.57 eÅ ⁻³	



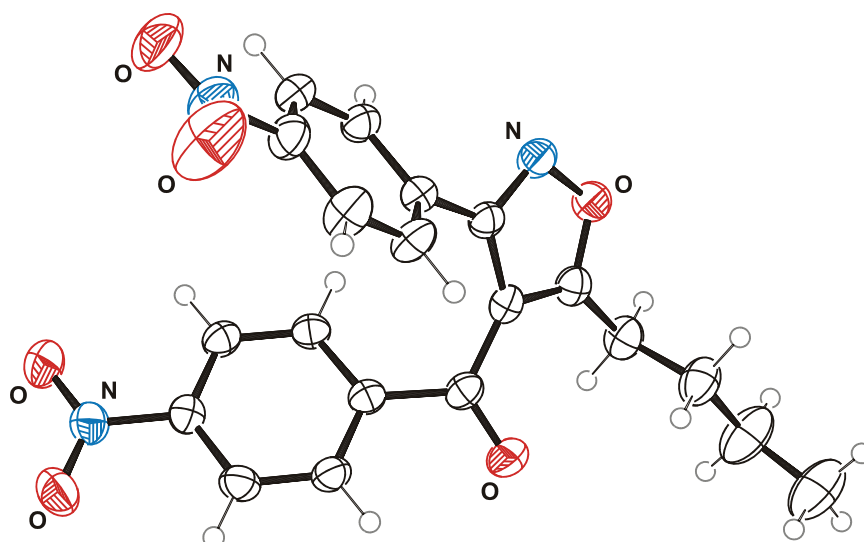
Strukturkennzeichen	8n	
Summenformel	C _{21.33} H _{14.33} ClN ₂ O ₅ S	
Molmasse	446.19	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	rhomboedrisch	
Raumgruppe	R3c	
Z	18	
Gitterkonstanten	a = 33.9555(7) Å	α = 90 °
	b = 33.9555(7) Å	β = 90 °
	c = 9.0315(3) Å	γ = 120 °
Zellvolumen	9018.0(4) Å ³	
Dichte (berechnet)	1.479 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.333 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	0.22 x 0.22 x 0.12 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	2.08 bis 23.26 °	
Indexgrenzen	-37 ≤ h ≤ 37, -37 ≤ k ≤ 37, -10 ≤ l ≤ 10	
Gemessene Reflexe	21543	
Unabhängige Reflexe	2871 (R(int) = 0.0771)	
Beobachtete Reflexe	2427 (I > 2σ(I))	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.96 and 0.93	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten/Restraints/Parameter	2871 / 1 / 276	
Goodness-of-fit on F ²	1.05	
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.051, wR2 = 0.140	
Flack-Parameter	0.00(13)	
Max/min Restelektronendichte	0.73 und -0.24 eÅ ⁻³	



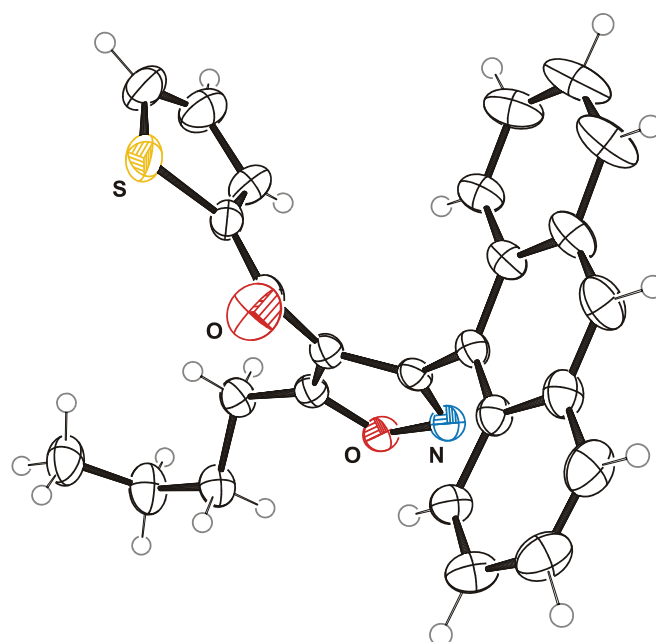
Strukturkennzeichen	8o	
Summenformel	$C_{22}H_{17}NO_4S$	
Molmasse	391.43	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Z	4	
Gitterkonstanten	$a = 9.442(2)$ Å $b = 9.949(2)$ Å $c = 19.790(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101.322(5)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$1822.9(7)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.426 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.207 mm ⁻¹	
Kristallform	unregelmäßig	
Kristallgröße	$0.20 \times 0.10 \times 0.08$ mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	2.10 bis 25.03 °	
Indexgrenzen	$-11 \leq h \leq 11, -11 \leq k \leq 11, -23 \leq l \leq 23$	
Gemessene Reflexe	14526	
Unabhängige Reflexe	3222 ($R(\text{int}) = 0.0459$)	
Beobachtete Reflexe	2520 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.98 and 0.96	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	3222 / 8 / 332	
Goodness-of-fit an F^2	1.03	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.041, wR2 = 0.088$	
Max/min Restelektronendichte	0.23 und -0.28 eÅ ⁻³	



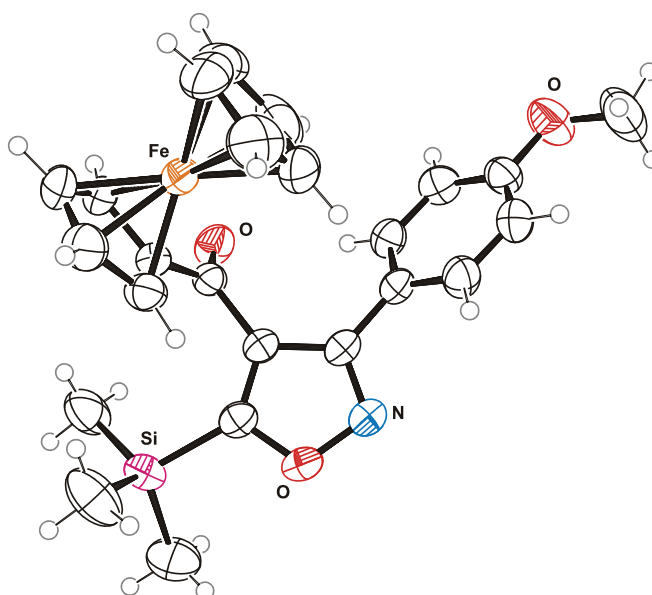
Strukturkennzeichen	8p	
Summenformel	C ₂₁ H ₁₄ ClNO ₃ S	
Molmasse	395.84	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /n	
Z	4	
Gitterkonstanten	a = 12.4658(8) Å	α = 90 °
	b = 7.9601(5) Å	β = 100.659(2) °
	c = 18.9410(12) Å	γ = 90 °
Zellvolumen	1847.1(2) Å ³	
Dichte (berechnet)	1.423 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.342 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	0.32 x 0.20 x 0.08 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	1.66 bis 25.35 °	
Indexgrenzen	-15 ≤ h ≤ 11, -9 ≤ k ≤ 8, -22 ≤ l ≤ 22	
Gemessene Reflexe	9480	
Unabhängige Reflexe	3386 (R(int) = 0.0560)	
Beobachtete Reflexe	2390 (I > 2σ(I))	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.97 and 0.90	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten/Restraints/Parameter	3386 / 0 / 245	
Goodness-of-fit on F ²	1.02	
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.044, wR2 = 0.093	
Max/min Restelektronendichte	0.21 und -0.30 eÅ ⁻³	



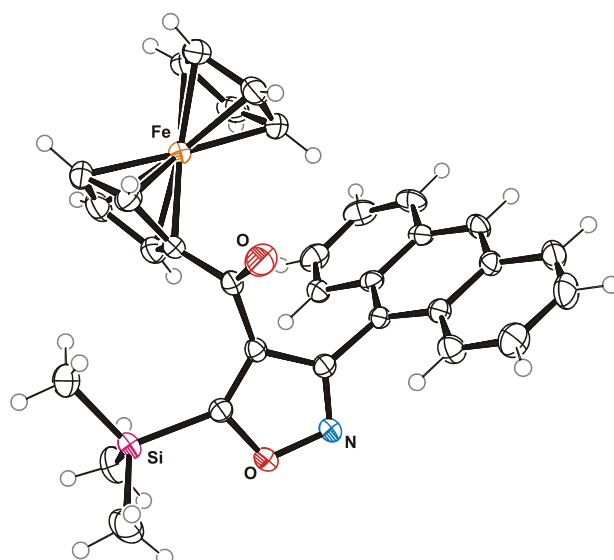
Strukturkennzeichen	8t
Summenformel	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₆
Molmasse	395.37
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P $\bar{1}$
Z	2
Gitterkonstanten	$a = 8.5265(3)$ Å $\alpha = 105.450(1)^\circ$ $b = 9.3396(3)$ Å $\beta = 92.936(1)^\circ$ $c = 13.0222(4)$ Å $\gamma = 107.037(1)^\circ$
Zellvolumen	946.22(5) Å ³
Dichte (berechnet)	1.388 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.105 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.32 x 0.30 x 0.12 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	2.39 bis 27.47 °
Indexgrenzen	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -16 ≤ l ≤ 16
Gemessene Reflexe	9686
Unabhängige Reflexe	4241 (R(int) = 0.0308)
Beobachtete Reflexe	2839 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.99 and 0.97
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	4241 / 0 / 263
Goodness-of-fit an F ²	1.05
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.049, wR2 = 0.130
Max/min Restelektronendichte	0.36 und -0.21 eÅ ⁻³



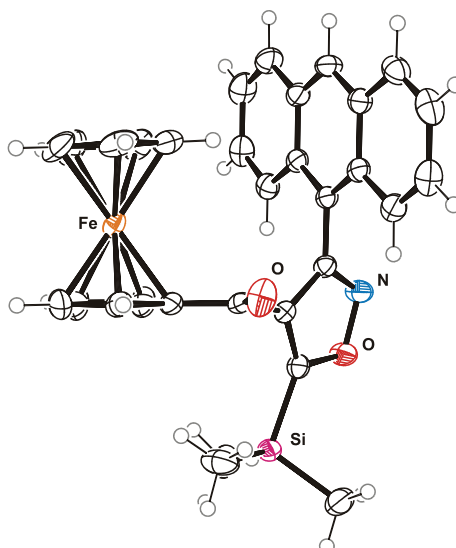
Strukturkennzeichen	8w	
Summenformel	$C_{26}H_{21}NO_2S$	
Molmasse	411.50	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	2	
Gitterkonstanten	$a = 9.8112(3)$ Å $b = 10.1245(3)$ Å $c = 12.5279(4)$ Å	$\alpha = 87.197(1)^\circ$ $\beta = 69.872(1)^\circ$ $\gamma = 66.139(1)^\circ$
Zellvolumen	$1062.65(6)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.286 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.175 mm ⁻¹	
Kristallform	Blöcke	
Kristallgröße	$0.40 \times 0.34 \times 0.30$ mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	2.21 bis 27.44°	
Indexgrenzen	$-12 \leq h \leq 12$, $-12 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 16$	
Gemessene Reflexe	10849	
Unabhängige Reflexe	4792 ($R(\text{int}) = 0.0194$)	
Beobachtete Reflexe	3932 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.95 and 0.93	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	4792 / 0 / 351	
Goodness-of-fit on F^2	1.03	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.042$, $wR2 = 0.116$	
Max/min Restelektronendichte	0.67 und -0.43 eÅ ⁻³	



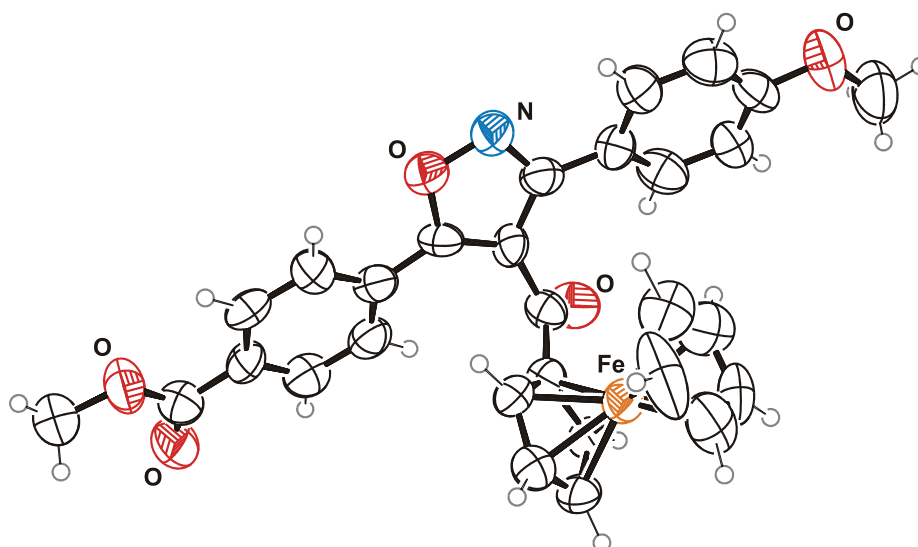
Strukturkennzeichen	12a	
Summenformel	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FeNO}_3\text{Si}$	
Molmasse	459.39	
Temperatur	291(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	Ia	
Z	4	
Gitterkonstanten	$a = 12.260(3)$ Å $b = 9.3700(19)$ Å $c = 19.760(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$. $\beta = 103.38(3)^\circ$. $\gamma = 90^\circ$.
Zellvolumen	$2206.9(6)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.383 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.763 mm ⁻¹	
Kristallgröße	0.22 x 0.24 x 0.24 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	2.42 to 24.99°.	
Indexgrenzen	$-14 \leq h \leq 14$, $-11 \leq k \leq 11$, $-23 \leq l \leq 23$	
Gemessene Reflexe	14127	
Unabhängige Reflexe	3715 ($R(\text{int}) = 0.0696$)	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	3715 / 0 / 276	
Goodness-of-fit an F^2	1.00	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.029$, $wR2 = 0.067$	



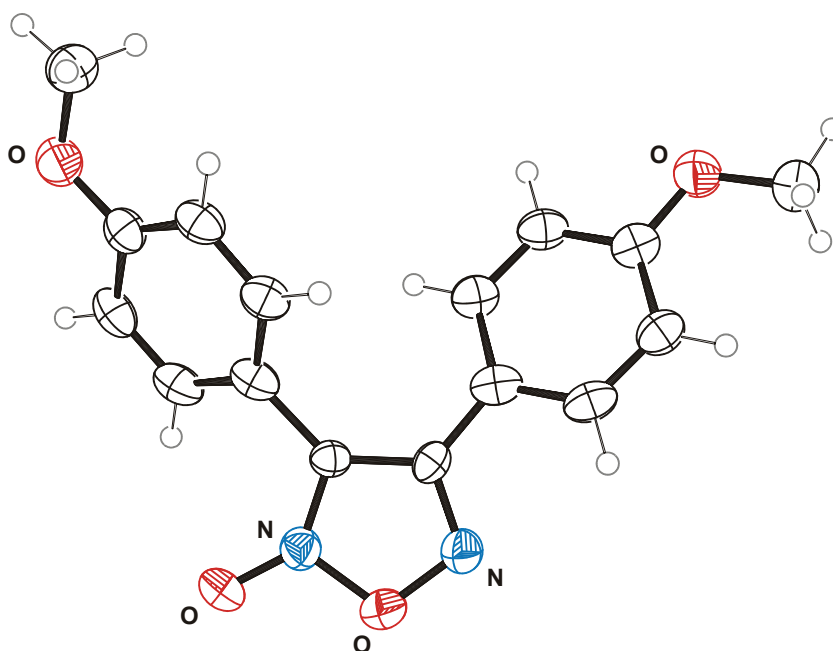
Strukturkennzeichen	12c - Modifikation 1	
Summenformel	$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FeNO}_2\text{Si}$	
Molmasse	529.48	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	4	
Gitterkonstanten	$a = 11.9488(8)$ Å $b = 12.7269(8)$ Å $c = 19.3795(12)$ Å	$\alpha = 91.982(2)^\circ$ $\beta = 105.845(2)^\circ$ $\gamma = 115.317(2)^\circ$
Zellvolumen	$2523.7(3)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.394 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.675 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	$0.19 \times 0.16 \times 0.07$ mm ³	
Kristallfarbe	rot	
Gemessener Theta-Bereich	1.11 bis 28.34°	
Indexgrenzen	$-15 \leq h \leq 15$, $-16 \leq k \leq 16$, $-25 \leq l \leq 25$	
Gemessene Reflexe	26771	
Unabhängige Reflexe	12437 ($R(\text{int}) = 0.0467$)	
Beobachtete Reflexe	8770 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.95 and 0.88	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	12437 / 0 / 655	
Goodness-of-fit an F^2	1.10	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.067$, $wR2 = 0.130$	
Max/min Restelektronendichte	0.66 und -0.38 eÅ ⁻³	



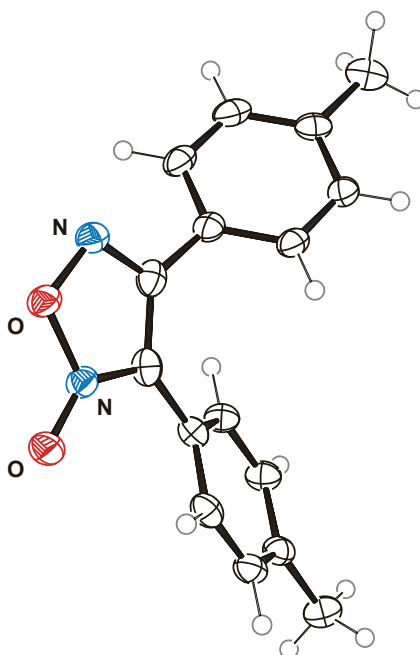
Strukturkennzeichen	12c - Modifikation 1	
Summenformel	$C_{31}H_{27}FeNO_2Si$	
Molmasse	529.48	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P \bar{1}$	
Z	2	
Gitterkonstanten	$a = 10.1838(2)$ Å	$\alpha = 68.530(1)^\circ$
	$b = 10.8117(2)$ Å	$\beta = 77.160(1)^\circ$
	$c = 13.1426(1)$ Å	$\gamma = 76.880(1)^\circ$
Zellvolumen	$1295.94(4)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.357 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.657 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	$0.30 \times 0.26 \times 0.18$ mm ³	
Kristallfarbe	rot	
Gemessener Theta-Bereich	1.68 bis 27.49°	
Indexgrenzen	$-13 \leq h \leq 13$, $-14 \leq k \leq 14$, $-17 \leq l \leq 17$	
Gemessene Reflexe	13372	
Unabhängige Reflexe	5881 ($R(\text{int}) = 0.0539$)	
Beobachtete Reflexe	4892 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.89 and 0.83	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	5881 / 0 / 328	
Goodness-of-fit an F^2	1.03	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.037$, $wR2 = 0.099$	
Max/min Restelektronendichte	0.37 und -0.36 eÅ ⁻³	



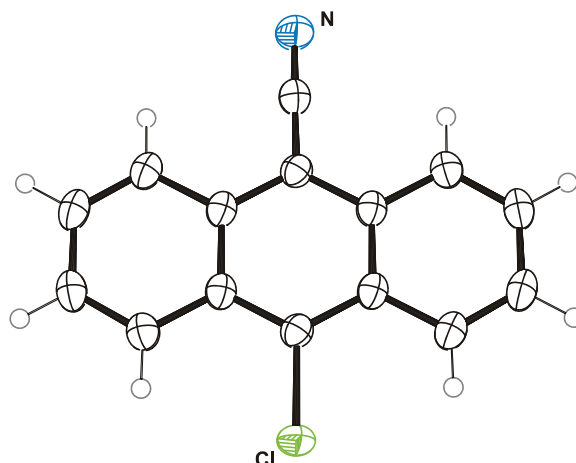
Strukturkennzeichen	12d	
Summenformel	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FeNO}_5 \cdot 0.5 \text{CDCl}_3$	
Molmasse	521.34	
Temperatur	291(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Z	4	
Gitterkonstanten	$a = 20.219(4) \text{ Å}$ $b = 5.9126(6) \text{ Å}$ $c = 22.737(4) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$. $\beta = 109.59(2)^\circ$. $\gamma = 90^\circ$.
Zellvolumen	$2680.8(7) \text{ Å}^3$	
Dichte (berechnet)	1.524 Mg/m^3	
Absorptionskoeffizient μ	0.789 mm^{-1}	
Kristallgröße	-	
Gemessener Theta-Bereich	-	
Indexgrenzen	-	
Gemessene Reflexe	11836	
Unabhängige Reflexe	972 ($R(\text{int}) = 0.1428$)	
Strukturverfeinerung	keine	
Daten/Restraints/Parameter	4379 / 0 / 349	
Goodness-of-fit an F^2	0.88	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.044$, $wR2 = 0.059$	



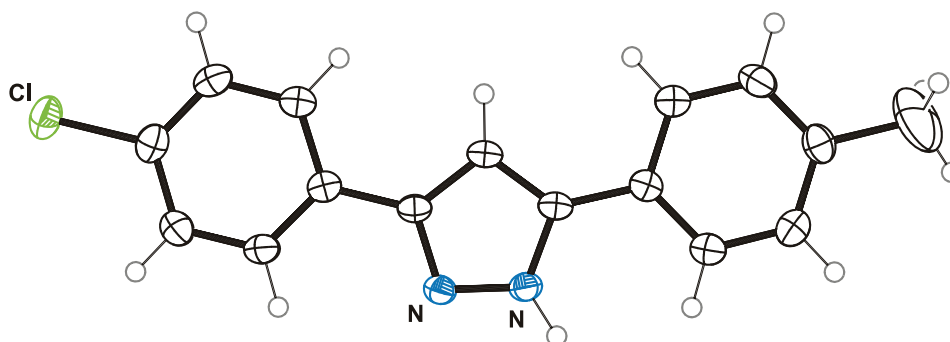
Strukturkennzeichen	13a	
Summenformel	$C_{16}H_{14}N_2O_4$	
Molmasse	298.29	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	Pbca	
Z	8	
Gitterkonstanten	$a = 12.2302(7)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.0177(3)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 28.9758(18)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$2841.3(3)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.395 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.102 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	$0.40 \times 0.24 \times 0.12$ mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	2.18 bis 24.12 °	
Indexgrenzen	$-14 \leq h \leq 13, -9 \leq k \leq 8, -10 \leq l \leq 33$	
Gemessene Reflexe	6782	
Unabhängige Reflexe	2250 ($R(\text{int}) = 0.0642$)	
Beobachtete Reflexe	1525 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.99 and 0.96	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	2250 / 39 / 257	
Goodness-of-fit an F^2	0.99	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.041, wR2 = 0.092$	
Extinktionskoeffizient	0.0065(9)	
Max/min Restelektronendichte	0.28 und -0.17 eÅ ⁻³	



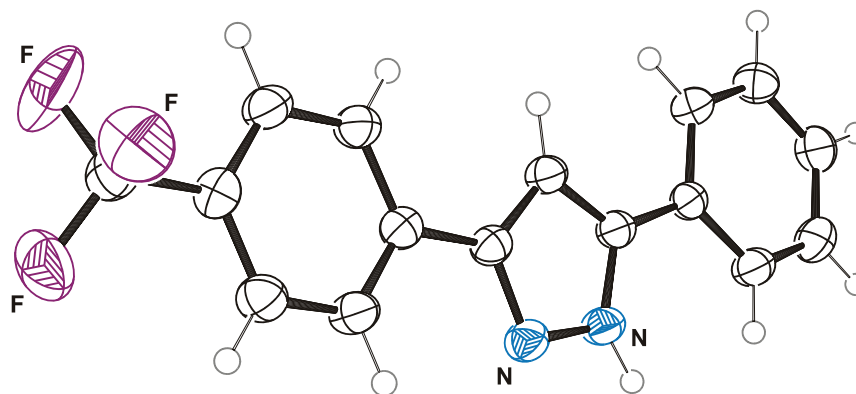
Strukturkennzeichen	13b
Summenformel	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂
Molmasse	266.29
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Z	4
Gitterkonstanten	a = 8.457(1) Å α = 90 ° b = 17.985(3) Å β = 90.776(3) ° c = 8.909(1) Å γ = 90 °
Zellvolumen	1354.9(4) Å ³
Dichte (berechnet)	1.305 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.088 mm ⁻¹
Kristallform	unregelmäßig
Kristallgröße	0.39 x 0.24 x 0.12 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	2.18 bis 24.12 °
Indexgrenzen	-11 ≤ h ≤ 11, -23 ≤ k ≤ 23, -11 ≤ l ≤ 11
Gemessene Reflexe	13907
Unabhängige Reflexe	3372 (R(int) = 0.027)
Beobachtete Reflexe	2801 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.99 and 0.97
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	3372 / 4 / 254
Goodness-of-fit on F ²	1.12
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.050, wR2 = 0.124
Max/min Restelektronendichte	0.28 und -0.21 eÅ ⁻³



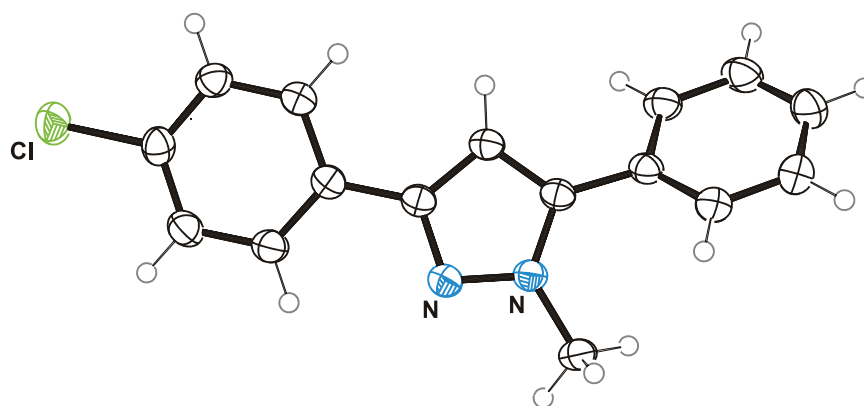
Strukturkennzeichen	14	
Summenformel	$C_{15}H_8ClN$	
Molmasse	237.67	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	1	
Gitterkonstanten	$a = 3.8253(6)$ Å $b = 8.3639(13)$ Å $c = 8.9110(14)$ Å	$\alpha = 106.709(3)^\circ$ $\beta = 99.370(3)^\circ$ $\gamma = 92.374(3)^\circ$
Zellvolumen	$268.24(7)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.471 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.326 mm ⁻¹	
Kristallform	Nadeln	
Kristallgröße	$0.25 \times 0.23 \times 0.14$ mm ³	
Kristallfarbe	gelb	
Gemessener Theta-Bereich	2.55 bis 28.30°	
Indexgrenzen	$-5 \leq h \leq 5$, $-10 \leq k \leq 11$, $-11 \leq l \leq 11$	
Gemessene Reflexe	2810	
Unabhängige Reflexe	1318 ($R(\text{int}) = 0.0179$)	
Beobachtete Reflexe	1232 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.96 and 0.92	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	1318 / 19 / 91	
Goodness-of-fit an F^2	1.10	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.038$, $wR2 = 0.105$	
Max/min Restelektronendichte	$R1 = 0.038$, $wR2 = 0.105$	



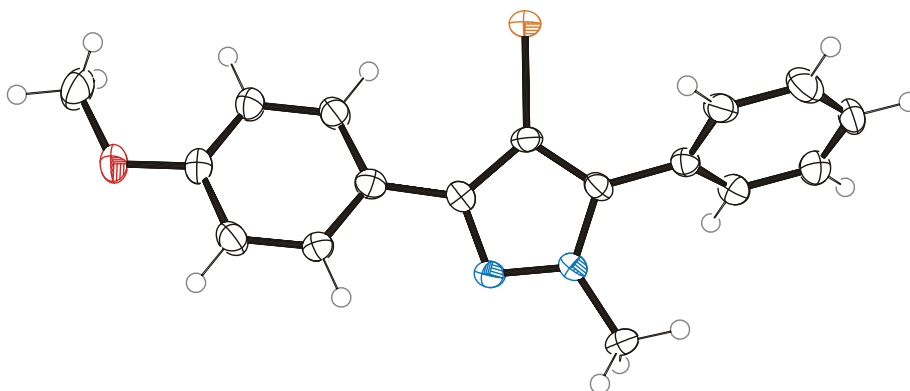
Strukturkennzeichen	16c
Summenformel	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂
Molmasse	268.73
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n
Z	4
Gitterkonstanten	a = 15.111(2) Å α = 90 ° b = 4.8699(8) Å β = 93.643(4) ° c = 17.599(3) Å γ = 90 °
Zellvolumen	1292.5(4) Å ³
Dichte (berechnet)	1.381 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.281 mm ⁻¹
Kristallform	Nadeln
Kristallgröße	1.87 x 0.08 x 0.06 mm ³
Kristallfarbe	farblos
Gemessener Theta-Bereich	1.72 bis 28.31 °
Indexgrenzen	-19 ≤ h ≤ 20, -6 ≤ k ≤ 6, -23 ≤ l ≤ 23
Gemessene Reflexe	12800
Unabhängige Reflexe	3213 (R(int) = 0.0354)
Beobachtete Reflexe	2821 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.98 and 0.62
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	3213 / 21 / 191
Goodness-of-fit an F ²	1.25
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.064, wR2 = 0.128
Max/min Restelektronendichte	0.27 und -0.26 eÅ ⁻³



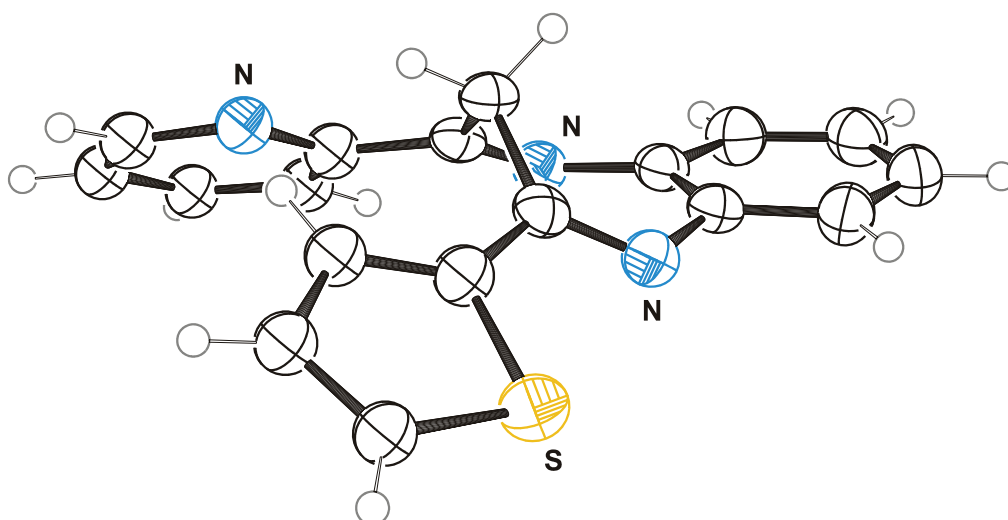
Strukturkennzeichen	16e
Summenformel	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂
Molmasse	288.27
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n
Z	4
Gitterkonstanten	a = 14.6850(2) Å α = 90 ° b = 5.8066(1) Å β = 98.766(1) ° c = 15.2535(2) Å γ = 90 °
Zellvolumen	1285.47(3) Å ³
Dichte (berechnet)	1.490 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.120 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.58 x 0.22 x 0.20 mm ³
Kristallfarbe	farblos
Gemessener Theta-Bereich	1.79 bis 27.49 °
Indexgrenzen	19 ≤ h ≤ 18, -7 ≤ k ≤ 7, -19 ≤ l ≤ 19
Gemessene Reflexe	12675
Unabhängige Reflexe	2946 (R(int) = 0.0549)
Beobachtete Reflexe	2337 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.98 and 0.93
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	2946 / 0 / 198
Goodness-of-fit an F ²	1.04
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.045, wR2 = 0.109
Max/min Restelektronendichte	0.24 und -0.27 eÅ ⁻³



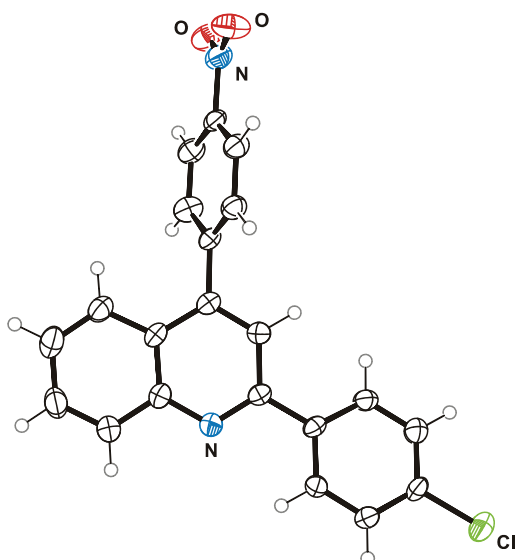
Strukturkennzeichen	16l
Summenformel	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂
Molmasse	268.73
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n
Z	4
Gitterkonstanten	$a = 12.5736(13) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.2414(8) \text{ Å}$ $\beta = 101.299(2)^\circ$ $c = 14.9816(16) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1337.6(2) Å ³
Dichte (berechnet)	1.334 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.272 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.39 x 0.23 x 0.16 mm ³
Kristallfarbe	farblos
Gemessener Theta-Bereich	1.94 bis 28.31 °
Indexgrenzen	-16 ≤ h ≤ 16, -9 ≤ k ≤ 9, -19 ≤ l ≤ 19
Gemessene Reflexe	13547
Unabhängige Reflexe	3326 (R(int) = 0.0297)
Beobachtete Reflexe	2976 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.96 and 0.90
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	3326 / 0 / 173
Goodness-of-fit an F ²	1.08
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.042, wR2 = 0.109
Max/min Restelektronendichte	0.29 und -0.32 eÅ ⁻³



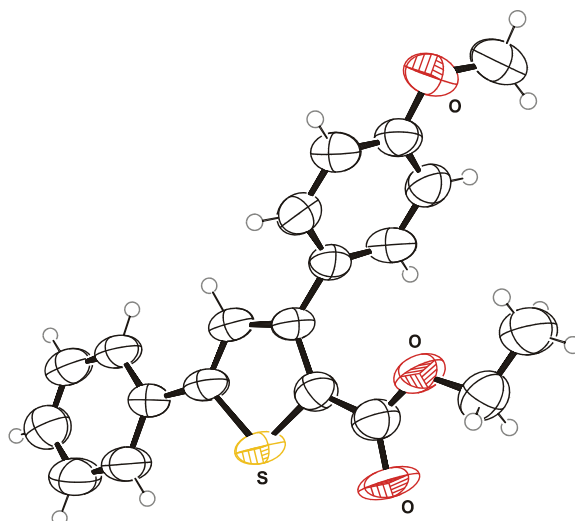
Strukturkennzeichen	19d
Summenformel	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O
Molmasse	343.22
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n
Z	4
Gitterkonstanten	a = 7.3558(10) Å α = 90 ° b = 7.5499(11) Å β = 97.651(4) ° c = 27.191(4) Å γ = 90 °
Zellvolumen	1496.6(4) Å ³
Dichte (berechnet)	1.523 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	2.747 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.24 x 0.18 x 0.10 mm ³
Kristallfarbe	farblos
Gemessener Theta-Bereich	2.80 bis 28.34 °
Indexgrenzen	-9 ≤ h ≤ 7, -9 ≤ k ≤ 9, -36 ≤ l ≤ 21
Gemessene Reflexe	5744
Unabhängige Reflexe	3243 (R(int) = 0.0333)
Beobachtete Reflexe	2453 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.77 and 0.56
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	3243 / 0 / 192
Goodness-of-fit an F ²	1.10
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.045, wR2 = 0.113
Max/min Restelektronendichte	1.12 und -0.46 eÅ ⁻³



Strukturkennzeichen	22f	
Summenformel	$C_{18}H_{13}N_3S$	
Molmasse	303.37	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Z	4	
Gitterkonstanten	$a = 17.721(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.894(3)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 4.8192(9)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$1442.7(4)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.397 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.223 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	$0.31 \times 0.20 \times 0.12$ mm ³	
Kristallfarbe	gelb	
Gemessener Theta-Bereich	2.60 bis 28.36 °	
Indexgrenzen	$-8 \leq h \leq 23$, $-17 \leq k \leq 18$, $-6 \leq l \leq 3$	
Gemessene Reflexe	4911	
Unabhängige Reflexe	1602 ($R(\text{int}) = 0.0356$)	
Beobachtete Reflexe	1062 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.97 and 0.93	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	1602 / 47 / 108	
Goodness-of-fit an F^2	1.04	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.048$, $wR2 = 0.119$	
Max/min Restelektronendichte	0.37 und -0.23 eÅ ⁻³	



Strukturkennzeichen	25	
Summenformel	$C_{21}H_{13}ClN_2O_2$	
Molmasse	360.78	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Z	4	
Gitterkonstanten	$a = 8.3748(9)$ Å $b = 10.1442(13)$ Å $c = 20.322(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90.049(4)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$1726.5(3)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.388 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.239 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	$0.36 \times 0.32 \times 0.16$ mm ³	
Kristallfarbe	farblos	
Gemessener Theta-Bereich	2.24 bis 26.43 °	
Indexgrenzen	$-5 \leq h \leq 10$, $-6 \leq k \leq 12$, $-24 \leq l \leq 13$	
Gemessene Reflexe	3754	
Unabhängige Reflexe	2709 ($R(\text{int}) = 0.0420$)	
Beobachtete Reflexe	1725 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.96 and 0.92	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	2709 / 0 / 235	
Goodness-of-fit an F^2	1.01	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.050$, $wR2 = 0.108$	
Max/min Restelektroendichte	0.18 und -0.27 eÅ ⁻³	



Strukturkennzeichen	34	
Summenformel	$C_{20}H_{20}O_2S$	
Molmasse	324.42	
Temperatur	291(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	2	
Gitterkonstanten	$a = 8.0584(16)$ Å $b = 10.964(2)$ Å $c = 11.532(2)$ Å	$\alpha = 65.37(2)^\circ$ $\beta = 88.36(3)^\circ$ $\gamma = 72.09(2)^\circ$
Zellvolumen	$875.4(3)$ Å ³	
Dichte (berechnet)	1.231 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.192 mm ⁻¹	
Kristallform	polyhedron	
Kristallgröße	$0.50 \times 0.49 \times 0.14$ mm ³	
Kristallfarbe	farblos	
Gemessener Theta-Bereich	1.96 to 24.99°	
Indexgrenzen	$-9 \leq h \leq 9$, $-13 \leq k \leq 13$, $-13 \leq l \leq 13$	
Gemessene Reflexe	12099	
Unabhängige Reflexe	3022 ($R(\text{int}) = 0.1895$)	
Beobachtete Reflexe	2453 ($I > 2\sigma(I)$)	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max/min Transmission	0.9736 und 0.9102	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten/Restraints/Parameter	3022 / 0 / 219	
Goodness-of-fit an F^2	0.965	
R-Werte ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.0765$, $wR2 = 0.1688$	
Max/min Restelektronendichte	0.320 and -0.275 eÅ ⁻³	

8 Literaturverzeichnis

- ¹ Für eine aktuelle Monographie, siehe: *Multicomponent Reactions*, Hrsg. J. Zhu, H. Bienaymé, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- ² Für umfassende Übersichten, siehe: a) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. b) R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471-1499. c) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. d) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210. e) I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 647-658. f) L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366-374. g) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131. h) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour*, **1994**, *18*, 115-122. i) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831-844.
- ³ Für eine Übersicht zu diversitätsorientierten Synthesen, siehe: a) T. J. J. Müller, D. M. D'Souza, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 609-620, b) T. J. J. Müller, In *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies, and Applications*, Hrsg. T. J. J. Müller, U. H. F. Bunz, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 179; c) S. L. Schreiber, M. D. Burke, *Angew. Chem.* **2003**, *116*, 48-60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58; d) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613-618; e) P. Arya, D. T. H. Chou, M. G. Baek, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 351-358; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 339-346; f) B. Cox, J. C. Denyer, A. Binnie, M. C. Donnelly, B. Evans, D. V. S. Green, J. A. Lewis, T. H. Mander, A. T. Merritt, M. J. Valler, S. P. Watson, *Progr. Med. Chem.* **2000**, *37*, 83-133; g) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964-1969.
- ⁴ L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- ⁵ K. Khanbabaee, *Nachr. Chem.* **2003**, 691-694.
- ⁶ L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163.
- ⁷ A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem* **1850**, *75*, 27-45.
- ⁸ A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1473.
- ⁹ C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1913**, *250*, 647-667.
- ¹⁰ I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- ¹¹ a) G. deStevens, *Progr. Drug Res.* **1995**, *44*, 9-48; b) T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2849-2866.
- ¹² Für Übersichten über Übergangsmetallkatalyse in der Heterozyklensynthesen, siehe: G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285-2310; I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198; G. Kirsch, S. Hesse, A. Comel, *Current Organic Synthesis* **2004**, *1*, 47-63; K. Khanbabaee, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **2003**, *51*, 691; G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671-2681; J. J. Lie, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo, **2000**.

- ¹³ Für eine Übersicht über Palladiumkatalyse in der Heterozyklensynthese, siehe: G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101-4111.
- ¹⁴ Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. D. Milton, M. Hidai, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2785-2788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1495-1498.
- ¹⁵ Für Übersichten über Sonogashira-Kreuzkupplungen, siehe: a) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 850-888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871; L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133-173; b) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49; c) K. Sonogashira, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1*, 493-529; d) K. Sonogashira, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* Hrsg. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 203-229; e) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627-630.
- ¹⁶ a) A. V. Rotaru, I. D. Druta, T. Oeser, Thomas J. J. Müller, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1798-1812; b) A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7112-7117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951-6956; c) A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2003**, 2815-2826; d) A. S. Karpov, E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* **2005**, 2581-2583; e) A. S. Karpov, E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2991-3000; f) E. Merkul, O. Grotkopp, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2009**, 502-507; g) B. Willy, *Diplomarbeit* **2005**, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- ¹⁷ A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451-3454.
- ¹⁸ Für ausgewählte Beispiele, siehe: a) J. Sakemi, H. H. Sun, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304-4307; b) L. M. Murray, T. K. Lim, J. N. A. Hooper, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 2053-2058; c) K. Bartik, J.-C. Braekman, D. Daloze, C. Stoller, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2118-2121; d) H. H. Sun, J. Sakemi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4307-4308; e) H. C. Vervoort, S. E. Richards-Gross, W. Fenical, A. Y. Lee, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1486-1490; f) S. Takahashi, T. Matsunaga, C. Hasegawa, H. Saito, D. Fujita, F. Kiuchi, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1527-1529; g) G. Guella, I. Mancini, I. N'Diaye, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1999-2006; h) T. Bergmann, D. Schories, B. Steffan, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2055-2060; i) R. J. Capon, F. Rooney, L. M. Murray, E. Collins, A. T. R. Sim, J. A. P. Rostas, M. S. Butler, A. R. Carroll, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 660-662; k) M. S. Butler, R. J. Capon, C. C. Lu, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1871-1877; l) M. Toyota, M. Ihara, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 327-340.
- ¹⁹ L. H. Franco, E. Joffé, L. Puricelli, M. Tatian, A. M. Seldes, J. A. Palermo, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1130-1132.
- ²⁰ M. Gompel, M. Leost, E. Bal De Kier Joffe, L. Puricelli, L. H. Franco, J. Palermo, L. Meijer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1703-1707.
- ²¹ a) E. Bauer, *Einführung in die Radartechnik*, B.G. Teubner GmbH, Wiesbaden, **1985**; b) J. Detlefsen, *Radartechnik*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, **1989**; c) J. Göbel, *Radartechnik*, Vde-Verlag, Berlin-Offenbach, **2001**.

- ²² D. Adam, *Nature* **2003**, 421, 571-572.
- ²³ P. L. Spencer, *US Patent*, US 2495429 A, **1950**.
- ²⁴ D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1-47.
- ²⁵ K.-P. Möllmann, M. Vollmer, *Phys. Unserer Zeit* **2004**, 35, 38-44.
- ²⁶ a) D. Michael, P. Mingos, D. R. Baghurst, *New Chemistry* **2000**, 67-75; b) <http://www.industrielle-mikrowelle.de/>; c) C. O. Kappe, *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Vortrag auf der Konferenz "High Throughput Organic Synthesis 2006", **2006**, 8-11.
- ²⁷ *New Scientist* **2005**, 26.
- ²⁸ Für die ersten beiden Publikationen betreffend einer organischen Synthese in einem Mikrowellengerät, siehe: a) R. N. Gedye, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282; b) R. J. Giguere, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948.
- ²⁹ C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408-6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284.
- ³⁰ Für aktuelle Monographien, siehe: a) J. P. Tierney, P. Lidstrom, „*Microwave Assisted Organic Chemistry*“, Taylor & Francis Group, Abingdon, **2004**; b) C. O. Kappe, A. Stadler, „*Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*“, Wiley VCH, Weinheim, **2005**.
- ³¹ Graphik, eigene Darstellung, nach: P. A. Tipler, *Physik*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, korrigierter Nachdruck der 1. Auflage, **1995**.
- ³² Graphik, eigene Darstellung, nach: a) www.roro-seiten.de/physik/lk12/emwellen/elektromagnetischesspektrum.html; b) B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, **2002**.
- ³³ C. Gabriek, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213-224.
- ³⁴ a) D. V. Stass, J. R. Woodward, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 329, 15-22; b) C. R. Timmel, P. J. Hore, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 257, 401-408; c) J. R. Woodward, R. J. Jackson, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 272, 376-382.
- ³⁵ a) http://usm.maine.edu/~newton/Chy251_253/Lectures/Solvents/Solvents.html; Stand **23.12.2008**; b) <http://macro.lsu.edu/HowTo/solvents/Dipole%20Moment.htm>; Stand **23.12.2008**; c) L. H. Brittany, *Microwave Synthesis - Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, **2002**.
- ³⁶ Diese Informationen befinden sich in Abschnitt 10 des Sicherheitsdatenblatts für das jeweilige Lösemittel.
- ³⁷ Jeder Gegenstand mit einer Temperatur größer als 0 Kelvin emittiert Wärmestrahlung, deren Intensität von seiner Temperatur abhängt. Die Temperaturmessung erfolgt mittels Infrarotstrahlung berührungslos. Grundlage bildet das *Stefan-Boltzmann*-Gesetz, nach dem die Gesamtstrahlungsleistung P für einen idealen Schwarzen Körper von der absoluten

Temperatur T und der Fläche A abhängt. Das Messgerät, das so genannte Pyrometer misst nun die Differenz zwischen seiner eigenen Strahlung und der des zu messenden Objekts.

³⁸ <http://www.lsbu.ac.uk/water/microwave.html#equ>; Stand: **05.01.2009**.

³⁹ J.-S. Schanche, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 293-300.

⁴⁰ a) D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 674-677; b) R. Saillard, M. Poux, J. Berlan, M. Audhuy-Peaudecerf, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4033-4042; c) F. Chemat, E. Esveld, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, *24*, 735-744.

⁴¹ Wird in einem Lösungsmittel ein Stoff aufgelöst, dann erhöht sich der Siedepunkt des Gemisches im Vergleich zum reinen Lösungsmittel, man spricht in Bezug auf den Sättigungsdampfdruck vom Lösungseffekt. Dies liegt vereinfacht daran, dass die Teilchen des gelösten Stoffes den Übergang der Lösungsmittelteilchen in die Gasphase behindern. Nach dem *Raoult'schen* Gesetz ist diese Erhöhung proportional zur Stoffmenge des gelösten Stoffes. Die Siedepunkterhöhung ist zudem eine kolligative Eigenschaft und hängt daher zwar von der Teilchenzahl des gelösten Stoffes, nicht jedoch von dessen Art ab.

⁴² F. Langa, P. De la Cruz, A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, E. Diez-Barra, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 373-386.

⁴³ L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199-9223.

⁴⁴ a) N. Kuhnert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1943-1946; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863-1866; b) C. R. Strauss, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3741-3743, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3589-3591.

⁴⁵ a) D. Bogdal, M. Lukasiewicz, J. Pielichowski, A. Miciak, S. Bednarz, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 649-653; b) M. Lukasiewicz, D. Bogdal, J. Pielichowski, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1269-1272.

⁴⁶ a) H. Will, P. Scholz, B. Ondruschka, *Chem. Ing. Tech.* **2002**, *74*, 1057-1067; b) X. Zhang, C. S.-M. Lee, D. M. P. Mingos, D. O. Hayward, *Catal. Lett.* **2003**, *88*, 129-139; c) X. Zhang, D. O. Hayward, M. P. Mingos, *Catal. Lett.* **2003**, *88*, 33-38.

⁴⁷ a) C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwave Assisted Combinatorial Chemistry*, in *Microwaves in Organic Synthesis*, Hrsg. A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) A. Stadler, C. O. Kappe, *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Hrsg. P. Lindström, J. P. Tierney, Blackwell Publishing, Oxford, **2005**, Kapitel 7.

⁴⁸ R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 368-386.

⁴⁹ Für Beispiele mikrowellengestützter Umlagerungs-Reaktionen, siehe: a) I. R. Baxendale, A.-I. Lee, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1850-1857; b) T. Durand-Reville, L. B. Gobbi, B. L. Gray, S. V. Ley, J. S. Scott, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3847-3850; c) G. Nordmann, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4978-4979; d) B. M. Trost, O. R. Thiel, H.-C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13155-13164; e) H.-M. Yu, S.-T. Chen, M.-J. Tseng, T. Chen, K.-T. Wang, *J. Chem. Res.* **1999**, *1*, 62-63; f) A. I. Bosch, P. de la Cruz, E. Diez-

- Barra, A. Loupy, F. Langa, *Synlett* **1995**, 12, 1259-1260; g) M. Saidi, K. Bigdeli, *J. Chem. Res.* **1998**, 800-801.
- ⁵⁰ Für Beispiele mikrowellengestützter Zykloaditions-Reaktionen, siehe: a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9328-9329; b) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida, J. R. Carrillo, A. Diaz-Ortiz, A. de la Hoz, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett* **2003**, 1415-1418; c) N. Kaval, W. Dehaen, C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 154-156; d) N. Kaval, J. Van der Eycken, J. Caroën, W. Dehaen, G. A. Strohmeier, C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 560-568; e) Y.-F. Lu, A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 2239-2252; f) A. Diaz-Ortiz, J. R. Carrillo, F. P. Cossio, M. J. Gomez-Escalonilla, A. de la Hoz, A. Moreno, P. Prieto, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1569-1577; g) B. Syassi, K. Bougrin, M. Lamira, M. Soufiaoui, *New. J. Chem.* **1998**, 22, 1545-1548.
- ⁵¹ Für Beispiele mikrowellengestützter Radikalreaktionen, siehe: a) K. Olofsson, S.-Y. Kim, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4539-4541; b) C. Wetter, A. Studer, *Chem. Commun.* **2004**, 174-175.
- ⁵² Für Beispiele mikrowellengestützter Festphasensynthesen, siehe: a) A. Stadler, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 919-925; b) A. Stadler, C. O. Kappe, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3915-3920; c) C. Lindquist, U. Tedebark, O. Ersoy, P. Somfai, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2257-2262; d) W.-M. Dai, D. S. Guo, L.-P. Sun, X.-H. Huang, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2919-2922; e) A. Finaru, A. Berthault, T. Besson, G. Guillaumet, S. Bertaina-Raboin, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2613-2615; f) R. Pérez, T. Beryozkina, O. I. Zbruyev, W. Haas, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 501-510.
- ⁵³ Für eine Auswahl, siehe: a) C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3885-3890; b) B. Sauvagnat, F. Lamaty, R. Lazaro, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6371-6375; c) J. J. Van den Eyden, D. Rutot, *Tetrahedron* **1999**, 55, 2687-2694; d) A. Porcheddu, G. F. Ruda, A. Segà, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 907-912; e) M. Xia, Y.-G. Wang, *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, 173-175; f) M. Xia, Y.-G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7703-7705; g) M. Xia, Y.-G. Wang, *Synthesis* **2003**, 262-266; h) M.-J. Lin, C.-M. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8739-8742; i) W.-B. Yeh, M.-J. Lin, M.-J. Lee, C.-M. Sun, *Mol. Diversity* **2003**, 7, 185-198; j) P. M. Bendale, C.-M. Sun, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 359-361; k) C.-Y. Wu, C.-M. Sun, *Synlett* **2002**, 1709-1711; l) W.-J. Chang, W.-B. Yeh, C.-M. Sun, *Synlett* **2003**, 1688-1692; m) W.-B. Yeh, C.-M. Sun, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 279-282; n) M.-J. Lee, C.-M. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 437-440; o) C.-L. Tung, C.-M. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1159-1162.
- ⁵⁴ a) M. Iannelli, C. Koopmans, P. Kerep, M. Klink, S. Schmitz, S. Sinnwell, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4709-4714.
- ⁵⁵ Homogene Übergangsmetallkatalyse: a) M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 717-727; b) K. Olofsson, M. Larhed, *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Hrsg. P. Lidström, J. P. Tierney, Blackwell, Oxford, **2004**, Kapitel 2.

- ⁵⁶ Für eine Auswahl, siehe: a) F.-R. Alexandre, A. Berecibar, R. Wrigglesworth, T. Besson, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1413-1419; b) F.-R. Alexandre, A. Berecibar, T. Besson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3911-3913; c) V. Molteni, M. M. Hamilton, L. Mao, C. M. Crane, A. P. Termin, D. M. Wilson, *Synthesis* **2002**, 1669-1674; d) J. Westman, R. Lundin, J. Stahlberg, M. Ostbye, A. Franzen, A. Hurynowicz, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2005**, *5*, 565-570; e) G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Salaris, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 537-541; f) N. Yu. Gorobets, B. Yousefi, C. O. Kappe, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8633-8644; g) J. Siu, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 160-167; h) M. C. Bagley, R. Lunn, X. Xiong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8331-8334; i) M. C. Bagley, D. D. Hughes, H. M. Sabo, P. H. Taylor, X. Xiong, *Synlett* **2003**, 1443-1446; j) G. Giacomelli, L. De Luca, A. Porcheddu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5437-5440; k) Q. Su, A. B. Beeler, E. Lobkovsky, J. A. Porco, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2149-2152.
- ⁵⁷ Aufgrund der manchmal extrem hohen Reaktionstemperaturen kann es zur Zersetzung des Katalysators und zur Abscheidung von Metall an der Innenwand des Reaktionsgefäßes kommen. Dies kann zu Lichtbögen führen die möglicherweise das Reaktionsgefäß zerstören. Zu Einzelheiten über Lichtbögen unter Mikrowellenbedingungen siehe: A. G. Whittaker, D. M. P. Mingos, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 1521-1526.
- ⁵⁸ Für Beispiele mikrowellengestützter *Heck*-Reaktionen, siehe: a) M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582-9584; b) A. Diaz-Ortiz, P. Prieto, E. Vazquez, *Synlett* **1997**, 269-270; c) N. L. M. N. Garg, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4158-4162; d) K. S. A. Vallin, P. Emilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6243-6246.
- ⁵⁹ Für Beispiele mikrowellengestützter intramolekularer *Heck*-Reaktionen, siehe: a) K. Olofsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5076-7079; b) G. Qabaja, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4317-4320.
- ⁶⁰ U. S. Sorensen, E. Pombo-Villar, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 82-89.
- ⁶¹ Für Beispiele mikrowellengestützter *Suzuki*-Kreuzkupplungen, siehe: a) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973-2976; b) A. Fürstner, G. Seidel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541-543; c) A. Bengtson, A. Hallberg, M. Larhed, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1231-1233; d) G. W. Kabalka, R. M. Pagni, L. Wang, V. Namboodiri, C. M. Hair, *Green Chem.* **2000**, *2*, 120-122.
- ⁶² P. Appukkuttan, A. B. Orts, R. P. Chandran, J. L. Goeman, J. Van der Eycken, W. Dehaen, E. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3277-3285.
- ⁶³ P. Holmberg, D. Sohn, R. Leideborg, P. Caldirola, P. Zlatoidsky, S. Hanson, N. Mohell, S. Rosqvist, G. Nordvall, A. M. Johansson, R. Johansson, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3927-3930.
- ⁶⁴ T. Y. H. Wu, P. G. Schultz, S. Ding, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3587-3590.
- ⁶⁵ Für Beispiele mikrowellengestützter *Sonogashira*-Kreuzkupplungen, siehe: a) M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165-4169; b) O. S. Miljanic, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Synlett* **2003**, 29-34; c) G. W. Kabalka, L. Wang, V. Namboodiri, R. M. Pagni, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5151-5154.

- ⁶⁶ C. R. Hopkins, N. Collar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8631-8633.
- ⁶⁷ Für Beispiele mikrowellengestützter *Stille*-Kreuzkupplungen, siehe: a) K. Olofsson, S.-Y. Kim, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4539-4541; b) N. Kaval, K. Bisztray, W. Dehaen, C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *Molecular Diversity* **2003**, *7*, 125-133; c) Y. Zhang, O. A. Pavlova, S. I. Chefer, A. W. Hall, V. Kurian, L. L. Brown, A. S. Kimes, A. G. Mukhin, A. G. Horti, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2453-2465.
- ⁶⁸ M. W. Decker, J. D. Brioni, A. W. Bannon, S. P. Arneric, *Life Sci.* **1995**, *56*, 545-570.
- ⁶⁹ a) C. Martin-Ruiz, J. Court, M. Lee, M. Piggott, M. Johnson, C. Ballard, R. Kalaria, R. Perry, E. Perry, *Acta Neurol. Scand.* **2000**, *102*, 34-41; b) A. Wevers, L. Burghaus, N. Moser, B. Witter, O. K. Steinlein, U. Schuetz, B. Achnitz, U. Krempel, S. Nowacki, K. Pilz, J. Stoodt, J. Lindstrom, R. A. I. De Vos, E. N. H. J. Steur, H. Schroeder, *Behav. Brain Res.* **2000**, *113*, 207-215.
- ⁷⁰ M. E. M. Benwell, D. J. K. Balfour, J. M. Anderson, *J. Neurochem.* **1988**, *50*, 1243-1247.
- ⁷¹ Y. Zhang, O. A. Pavlova, S. I. Chefer, A. W. Hall, V. Kurian, L. L. Brown, A. S. Kimes, A. G. Mukhin, A. G. Horti, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2453-2465.
- ⁷² Für Beispiele mikrowellengestützter *Buchwald-Hartwig*-Kreuzkupplungen, siehe: a) Y. Wan, M. Alterman, A. Hallberg, *Synthesis* **2002**, 1597-1600; b) S. Antane, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2145-2149; c) T. A. Jensen, X. Liang, D. Tanner, N. Skjaerbaek, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4936-4947; d) B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, S. Hostyn, G. Diels, G. Rombouts, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11559-11564.
- ⁷³ a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3171; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
- ⁷⁴ Für Beispiele mikrowellengestützter Methathesereaktionen, siehe: a) K. G. Mayo, E. H. Nearhoof, J. J. Kiddle, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1567-1570; b) S. Garbacia, B. Desai, O. Lavastre, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136-9139; c) M. G. Organ, S. Mayer, F. Lepifre, B. N`Zemba, J. Khatri, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 211-227; d) C. Yang, W. V. Murray, L. J. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1783-1786; e) R. Grigg, W. Martin, J. Morris, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4899-4901; f) D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3089-3092; g) A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856-1871.
- ⁷⁵ J. Elfskind, K. Undheim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2837-2839.
- ⁷⁶ Für eine Auswahl, siehe: a) A. Steinreiber, A. Stadler, S. F. Mayer, K. Faber, C. O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6283-6286; b) L. R. Lampariello, D. Piras, M. Rodriguez, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7893-7895; c) I. T. Raheem, S. N. Goodman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 706-707.
- ⁷⁷ Für eine Auswahl, siehe: a) F. Lehmann, A. Pilotti, K. Luthman, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 145-152; b) N. E. Leadbeater, H. M. Torenus, H. Tye, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 135-144; c) N. J. McLean, H. Tye, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 993-995.

- ⁷⁸ Für eine Auswahl, siehe: a) P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 421-433; b) J. Freitag, M. Nüchter, B. Ondruschka, *Green Chem.* **2003**, 5, 291-295; c) M. Takahashi, K. Oshima, S. Matsubara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9201-9203.
- ⁷⁹ Für eine Auswahl, siehe: a) F. Mathew, K. N. Jayaprakash, B. Fraser-Reid, J. Mathew, J. Scicinski, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9051-9054; b) H. Mohan, E. Gemma, K. Ruda, S. Oscarson, *Synlett* **2003**, 1255-1256; c) E. Söderberg, J. Westman, S. Oscarson, *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, 20, 397-410.
- ⁸⁰ Für eine Auswahl, siehe: a) Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8287-8289; b) G. R. Brown, A. J. Foubister, C. A. Roberts, S. L. Wells, R. Wood, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3917-3919.
- ⁸¹ A) Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* **2002**, 58, 887-890; b) Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1125-1129; c) Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4931-4935.
- ⁸² a) D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 447-456; b) S. J. Pastine, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4053-4055; c) A. L. K. S. Shun, E. T. Chernick, S. Eisler, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1339-1347.
- ⁸³ H. C. Brown, U. S. Racherla, S. M. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2411-2414.
- ⁸⁴ J. W. Kroeger, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1861-1863.
- ⁸⁵ J. F. Normant, *Synthesis* **1972**, 63-80.
- ⁸⁶ a) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818; b) S. M. Bromidge, D. A. Entwistle, J. Goldstein, B. S. Orlek, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 487-494; c) T. L. Cupps, R. H. Boutin, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3972-3982; d) M. M. Jackson, C. Leverett, J. F. Toczko, J. C. Roberts, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5032-5035.
- ⁸⁷ M. M. Jackson, C. Leverett, J. F. Toczko, J. C. Roberts, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5032-5035.
- ⁸⁸ J. Doubský, L. Streinz, L. Lešetický, B. Koutek, *Synlett* **2003**, 7, 937-942.
- ⁸⁹ M. W. Logue, K. Teng, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2549-2553.
- ⁹⁰ N. Kakusawa, K. Yamaguchi, J. Kurita, T. Tsuchiya, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4143-4146.
- ⁹¹ a) L. Birkofer, A. Ritter, H. Uhlenbrauck, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 3280-3288; b) D. R. M. Walton, F. Waugh, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 37, 45-56; c) H. Newman, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2254-2255.
- ⁹² J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. S. Reddy, *Synlett* **2003**, 11, 1722-1724.
- ⁹³ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. S. Reddy, G. Parimala, *Synthesis* **2003**, 2390-2394.
- ⁹⁴ A. S. Karpov, *Dissertation* **2005**, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- ⁹⁵ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467-4470.
- ⁹⁶ a) Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1977**, 777-778; b) H. Sashida, *Synthesis* **1998**, 745-748; c) L. Chen, C. Li, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3151-3153.
- ⁹⁷ H. Sashida, *Synthesis* **1998**, 745-748.
- ⁹⁸ L. Chen, C. Li, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3151-3153.
- ⁹⁹ D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1615-1619.

- ¹⁰⁰ a) A. S. Zanina, S. I. Shergina, I. E. Sokolov, I. L. Kotlyarevskii, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1981**, 5, 1158-1159; b) C. Chowdhury, N. G. Kundu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7323-7324; c) C. Chowdhury, N. G. Kundu, *Tetrahedron* **1999**, 55, 7011-7016.
- ¹⁰¹ M. S. M. Ahmed, A. Mori, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3057-3060.
- ¹⁰² a) T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 333-334; b) K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4716-4721; c) L. Delude, A. M. Masdeu, H. Alper, *Synthesis* **1994**, 1149-1151.
- ¹⁰³ A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, P. Pace, G. Sanzi, *Synlett.* **1995**, 823-824.
- ¹⁰⁴ U. Radharkrishnan, P. J. Stang, *Org. Lett.* **2001**, 3, 859-860.
- ¹⁰⁵ K. Sonogashira, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Hrsg. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kapitel 6.
- ¹⁰⁶ a) C. Amatore, A. Jutand, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Syntheses*, Hrsg. E.-i. Negishi, Wiley, New York, **2002**, 943-972; b) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314-321; c) C. Amatore, A. Jutand, F. Khalil, M. A. M'Barki, L. Mottier, *Organometallics* **1993**, 12, 3168-3178; d) V. Grosshenny, F. M. Romero, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1491-1500.
- ¹⁰⁷ a) R. Singh, G. Just, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4453-4457; b) W. B. Austin, N. Bilow, W. J. Kelleghan, K. S. Y. Lau, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2280-2286.
- ¹⁰⁸ J. Wang, B. Wie, D. Huang, Y. Hu, L. Bai, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3337-3343.
- ¹⁰⁹ A. S. Karpov, F. Rominger, T. J. J. Mueller, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1503-1511.
- ¹¹⁰ A. Michael, J. E. Bucher, *Chem. Ber.* **1896**, 29, 1792.
- ¹¹¹ K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 45-52.
- ¹¹² H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo, *Org. Lett.* **2003**, 5, 129-131.
- ¹¹³ R. Shankar, A. K. Jha, U. S. Singh, K. Hajela, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3077-3079.
- ¹¹⁴ G. Altnau, L. Rösch, G. Jas, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 45-46.
- ¹¹⁵ R. K. Dieter, K. Lu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 847-855.
- ¹¹⁶ a) D. Kalita, A. T. Khan, N. C. Barua, G. Bez, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5177-5184; b) D. A. Anderson, J. R. Hwu, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 511-516.
- ¹¹⁷ M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5672-5673.
- ¹¹⁸ a) Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1744-1746; b) K. Nilsson, T. Andersson, C. Ullenius, A. Gerold, N. Krause, *Chemistry Eur. J.* **1998**, 4, 2051-2058.
- ¹¹⁹ T. E. Nielsen, M. A. C. Dios, D. Tanner, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7309-7313.
- ¹²⁰ a) K. Utimoto, H. Miwa, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4277-4278; b) A. V. Kel'in, A. W. Stromeck, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2074-2075.
- ¹²¹ a) D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 447-457; b) A. Jeevanandam, K. Narkunan, Y.-C. Ling, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6014-6020; c) A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *J. Org. Chem.*

- 2002**, 67, 95-98; d) R. C. D. Brown, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 872-874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 850-852.
- ¹²² A. S. Karpov, E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* **2005**, 2581-2583.
- ¹²³ A. S. Karpov, E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2991-3000.
- ¹²⁴ M. S. Sinsky, R. G. Bass, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 759-767.
- ¹²⁵ C. Moureu, R. Delange, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1901**, 25, 302-313.
- ¹²⁶ Für eine aktuelle Übersicht zu Pyrimidinsynthesen, siehe: a) E. K. Dora, B. Dash, C. S. Panda, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 691-696; b) J. E. Baldwin, G. J. Pritchard, R. E. Rathmell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2906-2908; c) A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3451-3454; d) A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2003**, 2815-2826; e) M. S. M. Ahmed, A. Mori, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3057-3060; f) M. S. M. Ahmed, K. Kobayashi, A. Mori, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4487-4489; g) A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7112-7117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6951-6956.
- ¹²⁷ S. S. Palimkar, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *Green Chem.* **2007**, 9, 146-152.
- ¹²⁸ a) K. Bowden, E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1946**, 953-954; b) M. Falorni, G. Giacomelli, A. M. Spanedda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3039-3046.
- ¹²⁹ F. Bohlmann, D. Rahtz, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2265-2272.
- ¹³⁰ a) M. C. Bagley, D. D. Hughes, R. Lloyd, V. E. C. Powers, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6585-6588; b) D. D. Hughes, M. C. Bagley, *Synlett* **2002**, 1332-1334.
- ¹³¹ a) R. J. Linderman, K. S. Kirollos, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2689-2692; b) E. Rossi, G. Abbiati, A. Arcadi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3705-3708; c) A. Arcadi, F. Marinelli, E. Rossi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 13233-13250.
- ¹³² S. S. Sabri, A. Q. Hussein, F. H. Hajjar, *J. Chem. Eng. Data* **1985**, 30, 512-514.
- ¹³³ D. Obrecht, F. Gerber, D. Sprenger, T. Masquelin, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 531-537.
- ¹³⁴ a) E. P. Kohler, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, 44, 379-386; b) S. Minakata, S. Moriwaki, H. Inada, M. Komatsu, H. Kajii, Y. Ohmori, M. Tsumura, K. Namura, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 1014-1015; c) P. N. P. Rao, M. J. Uddin, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3972-3990.
- ¹³⁵ a) K. Bowden, E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1946**, 52-54; b) E. A. Braude, E. R. H. Jones, F. Sondheimer, J. B. Toogood, *J. Chem. Soc.* **1949**, 607-614; c) H. Liu, W. M. Feng, J. B. Kim, E. N. C. Browne, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 2163-2175; d) S. Yamada, S. Nagashima, Y. Takaoka, S. Torihara, M. Tanaka, H. Suemune, M. Aso, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1269-1274.
- ¹³⁶ R. L. Funk, C. J. Mossman, W. E. Zeller, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1655-1658.
- ¹³⁷ L. Birkofer, E. Hänsel, A. Steigel, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2574-2585.
- ¹³⁸ a) J. M. Schmidt, J. Mercure, G. B. Tremblay, M. Page, A. Kalbakji, M. Feher, R. Dunn-Dufault, M. G. Peter, P. R. Redden, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1408-1418; b) R. K. Dieter, W. K. Balke, J. R. Fishpough, *Tetrahedron* **1988**, 44, 1915-1924.

- ¹³⁹ J. S. Yadav, M. Valluri, A. V. R. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3609-3612.
- ¹⁴⁰ a) G. Manecke, H. U. Schenck, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2061-2063; b) G. Manecke, H. U. Schenck, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 617-619.
- ¹⁴¹ a) I. Yavari, L. Moradi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1627-1629; b) R. R. Sauers, L. M. Hadel, A. A. Scimone, T. A. Stevenson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4011-4019.
- ¹⁴² a), A. J. Morrison, R. M. Paton, R. D. Sharp, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 807-813; b) G. Barany, A. L. Schroll, A. W. Mott, D. A. Halsrud, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4750-4761.
- ¹⁴³ a) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, D. Catterick, G. J. Pritchard, L. T. Tang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 303-305; b) E. C. McLaughlin, M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4317-4319; c) F. G. Badder, M. N. Basyouni, F. A. Fouli, W. I. Awad, *J. Ind. Chem. Soc.* **1973**, 50, 589-93.
- ¹⁴⁴ M. Al-Talib, J. C. Jochims, Q. Wang, A. Hamed, A. E. Ismail, *Synthesis* **1992**, 875-878.
- ¹⁴⁵ Y. Miki, Y. Hiroishi, H. Hachiken, S. Takemura, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 45-48.
- ¹⁴⁶ E. Rossi, G. Abbiati, A. Arcadi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3705-3708.
- ¹⁴⁷ P. A. Evans, K. W. Lai, J. R. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12466-12467.
- ¹⁴⁸ M. C. Bagley, J. W. Dale, R. L. Jenkins, J. Bower, *Chem. Commun.* **2004**, 102-103.
- ¹⁴⁹ M. C. Bagley, J. W. Dale, J. Bower, *Synlett.* **2001**, 1149-1151.
- ¹⁵⁰ a) M. C. Bagley, J. W. Dale, D. D. Hughes, M. Ohnesorge, N. G. Phillips, J. Bower, *Synlett.* **2001**, 1523-1526; b) M. C. Bagley, C. Brace, J. W. Dale, M. Ohnesorge, N. G. Phillips, X. Xiong, J. Bower, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1663-1671.
- ¹⁵¹ M. C. Bagley, R. Lunn, X. Xiong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8331-8334.
- ¹⁵² M. C. Bagley, J. W. Dale, M. Ohnesorge, X. Xiong, J. Bower, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 41-44.
- ¹⁵³ R. M. Adlington, J. E. Baldwin, G. J. Pritchard, K. C. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 575-578.
- ¹⁵⁴ a) D. H. R. Barton, M. Ramesh, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 891-892; b) S. O. Kang, S. B. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1017-1018.
- ¹⁵⁵ Für einen Übersichtsartikel, siehe: C. Perigaud, G. Gosselin, J.-L. Imbach, *Nucleosides Nucleotides* **1992**, 11, 903.
- ¹⁵⁶ E. L. Clennan, P. C. Heah, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4107-4108.
- ¹⁵⁷ F. A. J. Kerdesky, S. P. Schmidt, D. W. Brooks, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3516-3520.
- ¹⁵⁸ S. Aoki, K. Matsui, H. Wei, N. Murakami, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, 58, 5417-5422.
- ¹⁵⁹ a) Y. Ni, G. Zhao, Y. Ding, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3264-3266; b) D. R. Williams, M. G. Fromhold, J. D. Earley, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2721-2724; c) J. Aiguade, J. Hao, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2001**, 3, 979-982.
- ¹⁶⁰ R. Rossi, F. Bellina, M. Biagetti, L. Mannina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1163-1172.
- ¹⁶¹ S. Zapf, T. Anke, O. Sterner, *Acta Chem. Scand.* **1995**, 49, 233-234.
- ¹⁶² R. Livingstone, L. R. Cox, S. Odermatt, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3052-3077.

- ¹⁶³ Für eine Übersicht zu Isoxazolen, siehe: L. Carlsen, D. Döpp, H. Döpp, F. Duus, H. Hartmann, S. Lang-Fugmann, B. Schulze, R. K. Smalley, B. J. Wakefield, *Houben-Weyl, Methods in Organic Chemistry*; Hrsg. E. Schaumann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**; Vol. E8a, 45-204.
- ¹⁶⁴ H. Römpp, J. Falbe, M. Regitz, *Römpp Lexikon Chemie*, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**.
- ¹⁶⁵ M. Rowley, H. B. Broughton, I. Collins, R. Baker, F. Emms, R. Marwood, S. Patel, C. I. Ragan, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1943-1945.
- ¹⁶⁶ B. Frolund, A. T. Jorgensen, L. Tagmose, T. B. Stensbol, H. T. Vestergaard, C. Engblom, U. Kristiansen, C. Sanchez, P. Krosgaard-Larsen, T. Liljefors, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2454-2468.
- ¹⁶⁷ G. Daidone, D. Raffa, B. Maggio, F. Plescia, V. M. C. Cutuli, N. G. Mangano, A. Caruso, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, 332, 50-54.
- ¹⁶⁸ a) J. J. Talley, *Prog. Med. Chem.* **1999**, 13, 201-234; b) J. J. Talley, D. L. Brown, J. S. Carter, M. J. Graneto, C. M. Koboldt, J. L. Masferrer, W. E. Perkins, R. S. Rogers, A. F. Shaffer, Y. Y. Zhang, B. S. Zweifel, K. Seibert, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 775-777.
- ¹⁶⁹ M. P. Giovannoni, C. Vergelli, C. Ghelardini, N. Galeotti, A. Bartolini, V. Kal Piaz, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1055-1059.
- ¹⁷⁰ W.-T. Li, D.-R. Hwang, C.-P. Chen, C.-W. Shen, C.-L. Huang, T.-W. Chen, C.-H. Lin, Y.-L. Chang, Y.-Y. Chang, Y.-K. Lo, H.-Y. Tseng, C.-C. Lin, J.-S. Song, H.-C. Chen, S.-J. Chen, S.-H. Wu, C.-T. Chen, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1706-1715.
- ¹⁷¹ Für eine aktuelle Übersicht, siehe: B. J. Wakefield, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Hrsg. E. Schaumann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2001**; Volume 11, pp 229.
- ¹⁷² T. Bandiera, P. Grünanger, F. M. Albin, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1423-1428.
- ¹⁷³ P. Cuadrado, A. M. Gonzalez-Nogal, R. Valero, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4975-4980.
- ¹⁷⁴ C. B. Vicentini, A. C. Verones, T. Poli, M. Guarneri, P. Giori, V. Ferretti, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1481-1484.
- ¹⁷⁵ Y. He, N.-H. Lin, *Synthesis* **1994**, 9, 989-992.
- ¹⁷⁶ a) G. N. Barber, R. A. Olofson, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3015-3021; b) T. J. Nitz, D. L. Volkots, D. J. Aldous, R. C. Oglesby, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5828-5832.
- ¹⁷⁷ A. V. Rotaru, I. D. Druta, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1798-1812.
- ¹⁷⁸ Für bedeutende Übersichten zu 1,3-dipolaren Zykoadditionen, siehe: a) R. Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604-637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565-598; b) A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1984**; c) S. E. Denmark, J. M. Kallemeyn, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2839-2842; d) V. Jäger, P. A. Colinas, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural*

- Products*, Hrsg. A. Padwa, W. H. Pearson, Chemistry of Heterocyclic Compounds; Wiley, Hoboken, **2002**; Vol. 59, pp 361.
- ¹⁷⁹ K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3312-3344.
- ¹⁸⁰ L. Birkhofer, R. Stilke, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 3717-3722.
- ¹⁸¹ a) M. Christl, R. Huisgen, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3345-3367; b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301-7315; c) K. N. Houk, Y.-M. Chang, R. W. Strozier, P. Caramella, *Heterocycles* **1977**, 7, 793-801.
- ¹⁸² K.-C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916-3918.
- ¹⁸³ K. N. F. Shaw, A. McMillan, A. G. Gudmundson, M. D. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1171-1178.
- ¹⁸⁴ Bei dem Reaktor handelt es sich um eine Aufnahme für Schlenkrohre aus dickwandigem Duranglas, die mittels handelsüblichen, regelbaren Magnetrührers im unteren Drittel geheizt wird. Im oberen Drittel wird die Aufnahme durch einen Wasserkreislauf gekühlt und ermöglicht so das Erhitzen mehrerer geschlossener Schlenkrohre unter Rückfluss. Der Reaktor wurde in der Feinmechanikerwerkstatt der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg gefertigt.
- ¹⁸⁵ a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **2002**, 6. Auflage; b) H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *¹³C-NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **1984**, 1. Auflage; c) www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/.
- ¹⁸⁶ Eine Übersicht zu Metallocenen in der Pharmakologie, siehe: a) M. de Champdoré, G. Di Fabio, A. Messere, D. Montesarchio, G. Piccialli, R. Loddò, M. La Colla, P. La Colla, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6555-6563; b) M. M. Harding, G. Mokdsi, *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 1289-1303.
- ¹⁸⁷ K. E. Dombrowski, W. Baldwin, J. E. Sheats, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 302, 281-306.
- ¹⁸⁸ Eine Übersicht zu aktuellen Ergebnissen der bioorganischen Chemie des Ferrocenyls, siehe: D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5931-5985.
- ¹⁸⁹ P. C. Reeves, *Org. Syn. Coll. Vol.* **6**, **1988**, 625-627; b) A. Aguilar-Aguilar, A. D. Allen, E. P. Cabrera, A. Fedorov, N. Fu, H. Henry-Riyad, J. Leuninger, U. Schmid, T. T. Tidwell, R. Verma, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9556-9561; c) M. Regitz, F. Menz, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 2622-2632.
- ¹⁹⁰ a) P. J. Graham, P. V. Lindsay, G. W. Parshall, M. L. Peterson, G. M. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3416-3420; b) J. Polin, H. Schottenberger, *Org. Syn. Coll. Vol.* **9**, **1998**, 411-414.
- ¹⁹¹ F. Pina, M. A. Bernardo, E. Garcia-Espana, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 10, 2143-2157.
- ¹⁹² P. Zanello, *Ferrocenyls*, Hrsg. A. Togni, T. Hayashi, VCH, Weinheim **1995**, 317-430.
- ¹⁹³ J. A. Zoltewicz, L. W. Deady, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1978**, 22, 71-121.

- ¹⁹⁴ Für eine allgemeine Übersichten über Pyrazole, siehe: a) A. N. Kost, I. I. Grandberg, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, 6, 347-429; b) J. Elguero, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Hrsg. A. R. Katritzky, C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, **1984**, Vol. 5, p 167; c) J. Elguero, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Hrsg. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Elsevier, Oxford, **1996**, Vol. 3, p 1.
- ¹⁹⁵ D. J. Wustrow, T. Capiris, R. Rubin, J. A. Knobelsdorf, H. Akunne, M. D. Davis, R. MacKenzie, T. A. Pugsley, K. T. Zoski, T. G. Heffner, L. D. Wise, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2067-2070.
- ¹⁹⁶ G. Menozzi, L. Mosti, P. Fossa, F. Mattioli, M. Ghia, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 963-968.
- ¹⁹⁷ T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347-1365.
- ¹⁹⁸ F. Chimenti, R. Fioravanti, A. Bolasco, F. Manna, P. Chimenti, D. Secci, O. Befani, P. Turini, F. Ortuso, S. Alcaro, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 425-428.
- ¹⁹⁹ B. Walworth, E. Klingsberg, *German Patent, DE 2260485 19730628*, **1973**, 1-60.
- ²⁰⁰ Für repräsentative Übersichten zu Pyrazolen, siehe: a) S. Trofimenko, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 497-509; b) R. Mukherjee, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 203, 151-218; c) S. Trofimenko, *Polyhedron* **2004**, 23, 197-203; d) M. D. Ward, J. A. McCleverty, J. C. Jeffery, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 222, 251-272.
- ²⁰¹ Für aktuelle Beispiele, siehe: a) S. Bieller, A. Haghiri, M. Bolte, J. W. Bats, M. Wagner, H.-W. Lerner, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 1559-1572; b) Y. Sun, A. Hienzsch, J. Grasser, E. Herdtweck, W. R. Thiel, *J. Organometal. Chem.* **2006**, 691, 291-298.
- ²⁰² a) A.-F. A. Harb, H. H. Abbas, F. H. Mostafa, *Chem. Pap.* **2005**, 59, 187-195; b) A.-F. A. Harb, H. H. Abbas, F. H. Mostafa, *J. Iranian Chem. Soc.* **2005**, 2, 115-123.
- ²⁰³ Für die Anwendung von Pyrazolen als optische Aufheller, siehe: a) A. K. Sarkar, *British Patent, GB 1052179 19661221*, **1966**; b) C. Eckhardt, H. Hefti, H. R. Meyer, K. Weber, *Eur. Pat. EP 317979 A2 19890531*, **1989**; c) X. Wang, W. Li, X.-H. Zhang, D.-Z. Liu, X.-Q. Zhou, *Dyes Pigm.* **2005**, 64, 141-146; d) V. R. Kanetkar, G. Shankarling, J. Malanker, *Colourage* **1998**, 45, 35-42; e) S. N. Naik, S. S. Puro, *Colourage* **1995**, 42, 56-58; f) Y. M. Udachin, L. V. Chursinova, N. M. Przheval'skii, I. I. Grandberg, G. P. Tokmakov, *Izv. Timiryazev. S-Kh Akad.* **1980**, 3, 162-169; g) E. Hemingway, *Rep. Progr. of Appl. Chem.* **1969**, 54, 150-158.
- ²⁰⁴ J. Catalan, F. Fabero, R. M. Claramunt, M. D. Santa Maria, M. C. Foces, F. Hernandez Cano, M. Martinez-Ripoll, J. Elguero, R. Sastre, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5039-5048.
- ²⁰⁵ a) T. Karatsu, N. Shiochi, T. Aono, N. Miyagawa, A. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 1227-1231; b) Y.-P. Yen, T.-M. Huang, Y.-P. Tseng, H.-Y. Lin, C.-C. Lai, *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 393-398.

- ²⁰⁶ a) A. Sachse, L. Penkova, G. Noel, S. Dechert, O. A. Varzatskii, I. O. Fritsky, F. Meyer, *Synthesis* **2008**, 800-806; b) H. Maeda, Y. Ito, Y. Kusunose, T. Nakanishi, *Chem. Commun.* **2007**, 1136-1138; c) S. Gemming, M. Schreiber, W. Thiel, T. Heine, G. Seifert, H. Avelino de Abreu, H. Anderson Duarte, *J. Lumin.* **2004**, *108*, 143-147.
- ²⁰⁷ Für aktuelle Pyrazolsynthesen, siehe: a) T. T. Dang, T. T. Dang, C. Fischer, H. Görls, P. Langer, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2207-2215; b) H.-L. Liu, H.-F. Jiang, M. Zhang, W.-J. Yao, Q.-H. Zhu, Z. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3805-3809; c) K. Wang, D. Xiang, J. Liu, W. Pan, D. Dong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1691-1694; d) M. C. Bagley, M. C. Lubinu, C. Mason, Synlett **2007**, 704-708; e) M. C. Bagley, T. Davis, M. C. Dix, C. S. Widdowson, D. Kipling, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4158-4164; f) S. T. Heller, S. R. Natarajan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2675-2678; g) X. Deng, N. S. Mani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3505-3508; h) F. Gosselin, P. D. O'Shea, R. A. Webster, R. A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, *Synlett* **2006**, 3267-3270; i) R. Martin, M. R. Rivero, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7237-7240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7079-7082; j) M. S. M. Ahmed, K. Kobayashi, A. Mori, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4487-4489; k) T. J. J. Müller, A. S. Karpov, *Ger. Offen. DE 10328400 A1 20050113*, **2005**.
- ²⁰⁸ G. Coispeau, J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2717-2736.
- ²⁰⁹ a) R. S. Foote, C. F. Beam, C. R. Hauser, P. M. Gross, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 589-592; b) A. Alberola, C. Andrés, A. González Ortega, R. Pedrosa, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1575-1576; c) X.-J. Wang, J. Tan, K. Grozinger, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4713-4716.
- ²¹⁰ a) Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2833-2836; b) A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang, M. V. Voronkov, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6787-6791.
- ²¹¹ a) C. Moureu, R. Delange, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1901**, *25*, 302-313; b) L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 3664-3673.
- ²¹² D. B. Grotjahn, S. Van, D. Combs, D. A. Lev, C. Schneider, M. Rideout, C. Meyer, G. Hernandez, L. Mejorado, *J. Org. Chem.* **2002**, 9200.
- ²¹³ B. C. Bishop, K. M. J. Brands, A. D. Gibb, D. J. Kennedy, *Synthesis* **2004**, 43-52.
- ²¹⁴ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2007**, 56-60.
- ²¹⁵ A. Karpov, *Dissertation* **2005**, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- ²¹⁶ S. M. Sharaf, S. K. El-Sadany, E. A. Hamed, A.-H. A. Youssef, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1445-1449.
- ²¹⁷ Q. N. Porter, J. Baldas, *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, Wiley-Interscience, New York-London-Sydney-Toronto **1971**, 1. Auflage.
- ²¹⁸ F. Vollmer, W. Rettig, E. Birckner, *J. Fluoresc.* **1994**, *4*, 65-69.
- ²¹⁹ a) M. Swaminathan, S. K. Dogra, *J. Photochem.* **1983**, *21*, 245-250; b) M. Swaminathan, S. K. Dogra, *Indian J. Chem. Sect. A* **1983**, *22A*, 853-857.
- ²²⁰ Als Standard wurde *para*-Terphenyl verwendet. Die Fluoreszenzquantenausbeute dieser Verbindung in Cyclohexan beträgt 0.82.

- ²²¹ G. Bergamini, P. Ceroni, V. Balzani, M. Del Mar Villavieja, R. Kandre, I. Zhun, O. Lukin, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 1980-1984.
- ²²² a) N. J. Turro, J. McVey, V. Ramamurthy, P. Lechtken, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 597-612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 572-586; b) W. Rettig, W. Majenz, R. Lapouyade, M. Vogel, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1992**, *65*, 95-110; c) W. Rettig, W. Majenz, R. Lapouyade, H. Günther, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1992**, *62*, 415-427.
- ²²³ T. Förster, K. Kaspar, *Z. Elektrochem.* **1955**, *59*, 976-980.
- ²²⁴ Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, A. Siemiarczuk, D. J. Cowley, W. Baumann, *Nouv. J. Chim.* **1979**, *3*, 443-454.
- ²²⁵ M. Kasha, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* **1986**, *82*, 2379-2392.
- ²²⁶ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision B.03 ed.*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- ²²⁷ Implementiert im Programm *Argus Lab 4.0.1*. by M. A. Thompson, ArgusLab 4.0.1, Planaria Software LLC, Seattle, WA, <http://www.arguslab.com>.
- ²²⁸ C. Cativiela, J. A. G. Lafuente, J. I. G. Laureiro, J. Elguero, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 41-46.
- ²²⁹ G. Li, R. Kakarla, S. W. Gerritz, *Tet. Lett.*, **2007**, *48*, 4595-4599.
- ²³⁰ H. A. Stefani, C. M. P. Pereira, R. B. Almeida, R. C. Braga, K. P. Guzenb, R. Cella, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6833-6837.
- ²³¹ Für eine Übersicht zu Arbeiten auf dem Gebiet der *Sonogashira*-Kupplung mit Halopyrazolen, siehe: a) S. F. Vasilevsky, S. V. Klyatskaya, J. Elguero, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6685-6688; b) S. Manfredini, R. Bazzanini, P. G. Baraldi, D. Simone, S. Vertuani, A. Pani, E. Pinna, F. Scintu, D. Lichino, P. La Colla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1279-1284; c) B.-R. Tolf, R. Dahlbom, H. Theorell, A. Akeson, *Acta Chem. Scand. B* **1982**, *36*, 101-107; d) G. Heinisch, W. Holzer, C. Obala, *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 253-262, e) X.-J. Wang, J. Tan, K. Grozinger, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4713-4716; f) E. Tret'yakov, D. W. Knight, S. F. Vasilevsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3713-3720; g) G. Zoppellaro,

- M. Baumgarten, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2888–2892; h) M. I. Rodriguez-Franco, I. Dorronsoro, A. Martinez, *Synthesis* **2001**, 1711–1715.
- ²³² Für eine Übersicht zu Arbeiten auf dem Gebiet der *Stille*-Kupplung mit Halopyrazolen, siehe: a) J. Elguero, C. Jaramillo, C. Pardo, *Synthesis* **1997**, 563–566; b) L. S. Liebeskind, S. W. Riesinger, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 408–413; c) T. Hanamoto, Y. Hakoshima, M. Egashira, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7573–7576; d) T. Hanamoto, Y. Koga, E. Kido, T. Kawanami, H. Furuno, J. Inanaga, *Chem. Commun.* **2005**, 2041–2043; e) M. Calle, P. Cuadrado, A. M. Gonzalez-Nogal, R. Valero, *Synthesis* **2001**, 1949–1958.
- ²³³ Für eine Übersicht zu Arbeiten auf dem Gebiet der *Suzuki*-Kupplung mit Halopyrazolen, siehe: a) V. Collot, P. Dallemagnet, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6917–6922; b) B. Cottineau, J. Chenault, *Synlett* **2002**, 769–770; c) M. Wenckens, P. Jakobsen, P. Vedsø, P. O. Huusfeldt, B. Gissel, M. Barfoed, B. L. Brockdorff, A. E. Lykkesfeldt, M. Begtrup, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1883–1899; d) S. El Kazzouli, L. Bouissane, M. Khouili, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6163–6167; e) A. S. Guram, A. O. King, J. G. Allen, X. Wang, L. B. Schenkel, J. Chan, E. E. Bunel, M. M. Faul, R. D. Larsen, M. J. Martinelli, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1787–1789.
- ²³⁴ Für eine Übersicht zu Arbeiten auf dem Gebiet der *Negishi*-Kupplung mit Halopyrazolen, siehe: a) J. Felding, J. Kristensen, T. Bjerregaard, L. Sander, P. Vedsø, M. Begtrup, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4196–4198; b) J. Pawlas, P. Vedsø, P. Jakobsen, P. O. Huusfeldt, M. Begtrup, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9001–9006; c) N. Ostergaard, N. Skjaerbaek, M. Begtrup, P. Vedsø, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 428–432; d) J. Kristensen, M. Begtrup, P. Vedsø, *Synthesis* **1998**, 1604–1608; e) K. Yagi, T. Ogura, A. Numata, S. Ishii, K. Arai, *Heterocycles* **1997**, *45*, 1463–1466; e) A. S. Paulson, J. Eskildsen, M. Begtrup, P. Vedsø, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3904–3907.
- ²³⁵ K. Carabelas, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5286–5290.
- ²³⁶ D. R. Sliskovic, B. D. Roth, M. W. Wilson, M. L. Hoefle, R. S. Newton, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 31–38.
- ²³⁷ M. J. Graneto, R. G. Kurumbail, M. L. Vazquez, H.-S. Shieh, J. L. Pawlitz, J. M. Williams, W. C. Stallings, L. Geng, A. S. Naraian, F. J. Koszyk, M. A. Stealey, X. D. Xu, R. M. Weier, G. J. Hanson, R. J. Mourey, R. P. Compton, S. J. Mnich, G. D. Anderson, J. B. Monahan, R. Devraj, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5712–5719.
- ²³⁸ J. Spitzley, *Diplomarbeit* **2007**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- ²³⁹ Für Übersichtsartikel zur Chemie der Benzodiazepine, siehe: a) G. A. Archer, L. H. Sternbach, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 747–784; b) L. H. Sternbach, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 70–79; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 34–43; c) G. R. Newkome, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Hrsg. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, **1996**; Vol. 9, 181.

- ²⁴⁰ Übersichten zu synthetischen und pharmakologischen Studien, siehe: a) A. Zellou, Y. Cherrah, M. Hassar, E.-M. Essassi, *Ann. Pharm. Fr.* **1998**, 56, 169-174; b) F. Savelli, A. Boido, A. Mule, L. Piu, M. C. Alamanni, G. Pirisino, M. Satta, A. Peana, *Farmaco* **1989**, 44, 125-140; c) A. Nawojski, W. Nawrocka, H. Liszkiewicz, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1985**, 37, 69-72; d) M. Wilimowski, K. Orzechowska-Juzwenko, J. Barczynska, L. Kedzierska-Gozdzik, M. Witkowska, W. Wojewodzki, E. Dus, T. Plawiak, J. Gryska, H. Maska, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1983**, 35, 89-102; e) V. K. Srivastava, R. K. Satsangi, K. Kishore, *Arzneim.-Forsch.* **1982**, 32, 1512-1514; f) C. R. Ellefson, C. M. Woo, A. Miller, J. R. Kehr, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 952-957.
- ²⁴¹ a) H. Schutz, *Benzodiazepines*, Springer Heidelberg, **1982**; b) J. K. Landquist, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Hrsg. A. R. Katritzky, C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, **1984**, Vol. 1, 166-170; c) R. I. Fryer, Bicyclic Diazepines, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Hrsg. E. C. Taylor, Wiley, New York, **1991**, Vol. 50, Kapitel II; d) L. O. Randall, B. Kappel, *Benzodiazepines*, Hrsg. S. Garattini, E. Musini, L. O. Randall, Raven Press, New York, **1973**, 27.
- ²⁴² J. R. De Baun, F. M. Pallos, D. R. Baker, *U.S. Patent, US 3978227 19760831*, **1976**.
- ²⁴³ Zu synthetischen und pharmakologischen Studien, siehe: K. A. Parker, A. Dermatakis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4164-4167.
- ²⁴⁴ R. C. Harris, J. M. Straley, *French Patent, FR 1537757 19680830*, **1968**.
- ²⁴⁵ a) M. C. Aversa, A. Ferlazzo, P. Gionnetto, F. H. Kohnke, *Synthesis* **1986**, 230-231; b) M. Essaber, A. Hasnaoui, A. Benharref, J. P. Lavergne, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4097-4104; c) A. M. ElSayed, H. Abdel-Ghany, A. M. M. El-Saghier, *Synth Commun.* **1999**, 29, 3561-3572; d) A. Chimirri, S. Grasso, R. Ottana, G. Romeo, M. Zappala, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 371-374.
- ²⁴⁶ W. Ried, E. Torinus, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2902-2916.
- ²⁴⁷ a) P. Stahlhofen, W. Ried, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 815-824; b) G. K. Nagaraja, V. P. Vaidya, K. S. Rai, K. M. Mahadevan, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 2797-2806.
- ²⁴⁸ a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Praveenkumar, K. Nagaiah, *Synthesis*, **2005**, 480-484; b) G. Sabitha, G. S. K. Reddy, K. B. Reddy, N. M. Reddy, J. S. Yadav, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 921-923; c) M. Curini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3197-3195; d) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, B. Eshwaraiah, K. Anuradha, *Green Chem.* **2002**, 4, 592-594; e) B. Kaboudin, K. Naveen, *Heterocycles* **2001**, 55, 1443-1446; f) M. Pozaretti, J. S. Stephanatou, C. A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1755-1758.
- ²⁴⁹ D. V. Jarikote, S. A. Siddiqui, R. Rajagapol, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1835-1838.
- ²⁵⁰ M. S. Balakrishna, B. Kaboudin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1127-1129.

- ²⁵¹ a) A. Mannschreck, G. Rissmann, F. Vögtle, D. Wild, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 335-346; b) R. Ahmad, M. Zia-ul-Haq, H. Duddeck, L. Stefaniak, J. Sitkowski, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 633-640.
- ²⁵² D. Lloyd, H. McNab, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, *71*, 1-56.
- ²⁵³ Als Standard wurde Coumarin 4 verwendet.
- ²⁵⁴ R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724-728.
- ²⁵⁵ a) A. Schönberg, L. von Vargha, *Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *483*, 176-189; b) G. Cabarrocas, S. Rafel, M. Ventura, J. M. Villalgordo, *Synlett* **2000**, 595-598.
- ²⁵⁶ J. D. Loudon, *The Extrusion of Sulfur, in Organic Sulfur Compounds*, Hrsg. N. Karash, Pergamon Press, Oxford, **1961**.
- ²⁵⁷ H. Hofmann, H. Westernacher, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 255-256.
- ²⁵⁸ R. Huisgen, E. Laschtuvka, I. Ugi, A. Kammerer, *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *630*, 128-138.
- ²⁵⁹ K. Schenker, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 413-421.
- ²⁶⁰ M. Wilhelm, P. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1697-1704.
- ²⁶¹ J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5432-5451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 5274-5293.
- ²⁶² M. H. Gilles, *Management of Severe Malaria: A Practical Handbook*, 2. Ed., Weltgesundheitsorganisation: Genf, **2000**.
- ²⁶³ a) P. M. O'Neill, A. Mukhtar, P. A. Stocks, L. E. Randle, S. Hindley, S. A. Ward, R. C. Storr, J. F. Bickley, I. A. O'Neil, J. L. Maggs, R. H. Hughes, P. A. Winstanley, P. G. Bray, B. K. Park, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4933-4945; b) R. G. Ridley, W. Hofheinz, H. Matile, C. Jaquet, A. Dorn, R. Masciadri, S. Jolidon, W. F. Richter, A. Guenzi, M. A. Girometta, H. Urwyler, W. Huber, S. Thaithong, W. Peters, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1846-1854; c) P. A. Stocks, K. J. Raynes, P. G. Bray, B. K. Park, P. M. O'Neill, S. A. Ward, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4975-4983; d) P. B. Madrid, J. Sherrill, A. P. Liou, J. L. Weisman, J. L. DeRisi, R. Kipling Guy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1015-1018.
- ²⁶⁴ a) A. Fournet, B. Vagneur, P. Richomme, J. Bruneton, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 2116-2118; b) A. Fournet, R. Hocquemiller, F. Roblot, A. Cavé, P. Richomme, J. Bruneton, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1547-1552; c) A. Fournet, A. A. Barrios, V. Muñoz, R. Hocquemiller, A. Cavé, P. Richomme, J. Bruneton, *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 859-863.
- ²⁶⁵ M. A. Fakhfakh, A. Fournet, E. Prina, J.-F. Mouscadet, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadere, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5013-5023.
- ²⁶⁶ a) P. J. Steel, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *106*, 227-265; b) S. Ernst, W. Kaim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3578-3586; c) A. Mamo, S. Nicolleti, N. C. Tat, *Molecules* **2002**, *7*, 618-627; d) H. Qaseer, *Croat. Chim. Acta* **2005**, *78*, 79-84.
- ²⁶⁷ M. Balasubramanian, J. G. Keay, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 5, Hrsg. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Pergamon Press, Oxford, **1996**, Kapitel 5, 245.

- ²⁶⁸ a) M. Conrad, L. Limpach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 944-948; b) R. H. Reitsema, *Chem. Rev.* **1948**, 43, 47-68; c) J. W. Jaroszewski, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1227-1232.
- ²⁶⁹ a) Z. H. Skraup, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 13, 2086-2087; b) M.-E. Theoclitou, L. A. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3907-3910.
- ²⁷⁰ a) A. Combes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1888**, 49, 89; b) B. Ruhland, G. Leclerc, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 469-471; c) E. Davioud-Charvet, S. Delarue, C. Biot, B. Schwoebel, C. C. Boehme, A. Muessigbrodt, L. Maes, C. Sergheraert, P. Grellier, R. H. Schirmer, K. Becker, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4268-4276.
- ²⁷¹ a) O. Doebner, W. von Miller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2464-2472; b) X.-G. Li, X. Cheng, Q.-L. Zhou, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2477-2481; c) S. E. Denmark, S. Venkatraman, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1668-1676.
- ²⁷² a) P. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 2572-2575; b) J. Chen, L. W. Deady, J. Desneves, A. J. Kaye, G. J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 2461-2416.
- ²⁷³ M. J. Mulvihill, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 61-64.
- ²⁷⁴ M. Chaudhuri, S. Hussain, *J. Chem. Sci.* **2006**, 118, 199-202.
- ²⁷⁵ a) R. E. Lutz, J. M. Sanders, *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 407-410; b) J. A. Gainer, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2833-2837.
- ²⁷⁶ G. Jones, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Hrsg. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. E. Scriven, Pergamon Press, Oxford, **1996**, Vol. 5, Kapitel 5.05, 167.
- ²⁷⁷ Für einen Überblick aktueller Fortschritte in der Synthese von Chinolinen, siehe: V. V. Kouznetsov, L. Y. Mendez, C. M. Mendez Gomez, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141-161.
- ²⁷⁸ Über aktuelle Chinolinsynthesen, siehe: a) C. K. Cho, B. H. Oh, S. C. Shim, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1175-1178; b) C. K. Cho, B. H. Oh, S. C. Shim, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1499-1500; c) C. K. Cho, B. H. Oh, S. C. Shim, D. H. Oh, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1315-1320; d) C. K. Cho, B. H. Oh, J. S. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Chem. Commun.* **2000**, 1885-1886; e) K. Sangu, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2004**, 6, 353; f) J. Jacob, W. D. Jones, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3563-3568; g) T. Akiyama, S. Nakashima, K. Yokota, K. Fuchibe, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 922-923.
- ²⁷⁹ a) R. U. Braun, M. Ansorge, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 9081-9094; b) T. J. J. Müller, M. Ansorge, D. Aktah, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1323-1326; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1253-1256.
- ²⁸⁰ a) W.-W. Liao, T. J. J. Müller, *Synlett* **2006**, 3469-3473; b) O. G. Schramm née Dediu, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2565-2570; c) O. G. Schramm née Dediu, T. J. J. Müller, *Synlett* **2006**, 1841-1846.

- ²⁸¹ a) T. J. J. Müller, *Targets in Heterocyclic Systems* **2006**, 10, 54-65; b) T. J. J. Müller, *Chim. Oggi/Chemistry Today* **2007**, 25, 70-78; c) D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1095-1108.
- ²⁸² G. Abbiati, A. Arcadi, F. Marinelli, E. Rossi, M. Verdecchia, *Synlett* **2006**, 19, 3218-3224.
- ²⁸³ H. Schäfer, K. Sattler, K. Gewald, *J. Prakt. Chem.* **1979**, 4, 695-698.
- ²⁸⁴ F. Palacios, D. Aparicio, J. García, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1647-1656.
- ²⁸⁵ a) L. Strekowski, R. L. Wydra, M. T. Cegla, A. Czarny, D. B. Harden, S. Patterson, M. A. Battise, J. M. Coxon, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4447-4448; b) A. S. Kiselyov, L. Strekowski, *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, 28, 289-301; c) L. Strekowski, L. Janda, H. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4193-4196.
- ²⁸⁶ a) S. Das, J. P. N. Rosazza, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 499-508; b) B. Watzl, G. Rechkemmer, *Ernährungs-Umschau* **2001**, 48, 498-502.
- ²⁸⁷ H. Nakazumi, T. Ueyama, T. Kitao, *J. Het. Chem.* **1985**, 22, 1593-1596.
- ²⁸⁸ J. Couquelet, P. Tronche, P. Niviere, G. Andraud, *Travaux de la Societe de Pharmacie de Montpellier* **1963**, 23, 214-219.
- ²⁸⁹ M. H. Holshouser, L. J. Loeffler, I. H. Hall, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 853-858.
- ²⁹⁰ R. K. Razdan, R. J. Bruni, A. C. Mehta, K. K. Weinhardt, Z. B. Papanastassiou, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 643-649.
- ²⁹¹ D. Dhanak, R. M. Keenan, G. Burton, A. Kaura, M. G. Darcy, D. H. Shah, L. H. Ridgers, A. Breen, P. Lavery, D. G. Tew, A. West, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3677-3682.
- ²⁹² a) F. Bossert, *Liebigs. Ann. Chem.* **1964**, 680, 40-51; b) S. W. Schneller, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1975**, 18, 59-97; c) H. Nakazumi, S. Wanatabe, T. Kitaguchi, T. Kitao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 847-851.
- ²⁹³ a) W. E. Truce, D. L. Goldhamer, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5795-5798; b) K. Buggle, J. J. Delahunty, E. M. Philbin, N. D. Ryan, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3168-3170.
- ²⁹⁴ A. J. Angel, A. E. Finefrock, K. L. French, D. R. Hurst, A. R. Williams, M. E. Rampey, S. L. Studer-Martinez, C. F. Beam, *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 94-97.
- ²⁹⁵ K. L. French, A. J. Angel, A. R. Williams, D. R. Hurst, C. F. Beam, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 45-48.
- ²⁹⁶ a) P. Kumar, A. T. Rao, B. Pandey, *Chem. Commun.* **1992**, 21, 1580-1581; b) P. Kumar, M. S. Bodas, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9755-9758.
- ²⁹⁷ A. W. Taylor, D. K. Dean, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1845-1848.
- ²⁹⁸ a) M. S. Shvartsberg, I. D. Ivanchikova, *ARKIVOC* **2003**, 13, 87-100; b) I. D. Ivanchikova, M. S. Shvartsberg, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53, 2303-2307.
- ²⁹⁹ Literatur zur Darstellung der benötigten Propionsäure, siehe: K. Yokoo, Y. Kijima, Yuzo Fujiwara, H. Taniguchi, *Chemistry Letters* **1984**, 8, 1321-1322.
- ³⁰⁰ Literatur zur Darstellung des benötigten -Ketoesters, siehe: N. S. Nandurkar, M. J. Bhanushali, D. S. Patil, B. M. Bhanage, *Synthetic Commun.* **2007**, 37, 4111-4115.

- ³⁰¹ a) A. Couture, P. Grandclaoudon, E. Huguerre, *Synthesis* **1989**, 6, 456-457; b) J. Becher, M. C. Christensen, J. Möller, I. Winckelmann, *Sulphur Letters* **1982**, 1, 43-52.
- ³⁰² Ausgewählte Patente und Literatur zum Einsatz als Antibiotika, siehe: a) H. Hamberger, P. Stütz, D. Scholz, H. Fliri, *Eur. Patent, AU 000004338179 A* **1979**; b) J. J. Baldwin, G. S. Ponticello, C. N. Habecker, H. G. Selnick, *Eur. Patent, EP 000000452151 A1* **1991**; c) J. F. Berezna, M. P. Walker, *World Patent, WO 002000008026 A3* **2000**; d) H. Yamazaki, Y. Tsuchida, H. Satoh, S. Kawashima, H. Hanaki, K. Hiramatsu, *J. Antibiotics* **2000**, 53, 551-555.
- ³⁰³ K. Goerlitzer, R. Vogt, *Archv. Pharm.* **1990**, 323; 853-856.
- ³⁰⁴ R. G. Pearson, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 240, 93-98.
- ³⁰⁵ Für Literatur zu Multichromophorsysteme, siehe: H. Langhals, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1309-1343; b) F. Würthner, *Chem. Comm.* **2004**, 1564-1579; c) F. Würthner, C.-C. You, C. Saha-Möller, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 133-146; d) H. Langhals, *Adv. Col. Sci. Tech.* **2002**, 5, 122-124.
- ³⁰⁶ a) T. G. Goodson III, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 99-107; b) F. C. De Schryer, T. Vosch, M. Cotlet, M. van Auweraer, K. Müllen, J. Hofkens, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 514-522; c) A. Prasanna de Silva, N. D. McClenaghan, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 574-586.
- ³⁰⁷ M. F. Garcia-Parajo, J. Hernando, G. S. Mosteiro, J. P. Hoogenboom, E. M. H. P. van Dijk, N. F. van Hulst, *ChemPhysChem* **2005**, 6, 819-827.
- ³⁰⁸ D. L. Andrews, *Proc. of SPIE* **2002**, 4806, 181-190.
- ³⁰⁹ a) S. Gronowitz, *Thiophene and its Derivatives*, John Wiley and Sons, New York, **1992**, Vol. 5, 802; b) T. A. Skotheim, M. Dekker, *Handbook of Conducting Polymers*, New York, **1986**.
- ³¹⁰ G. Kirsh, D. Prim, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1721-1726.
- ³¹¹ Verschiedene Autoren, *Organikum*, Edition Deutscher Verlag der Wissenschaft Leipzig-Heidelberg **1992**, 659-681.
- ³¹² Y. Miki, A. Momotake, T. Arai, Tatsuo, *Org. & Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2655-2660.
- ³¹³ C. Richardson, C. A. Reed, *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 4750-4755.
- ³¹⁴ A. Yokoyama, T. Maruyama, K. Tagami, H. Masu, K. Katagiri, I. Azumaya, T. Yokozawa, Tsutomu, *Org. Letters* **2008**, 10, 3207-3210.
- ³¹⁵ E. Arumugasamy, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1841-1844.
- ³¹⁶ E.-i. Negishi, M. Kitora, C. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8957-8960.
- ³¹⁷ M. Matsumoto, K. Kuroda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4021-4024.
- ³¹⁸ M. Ghaffarzadeh, M. Bolourtchian, Z. H. Fard, M. R. Halvagar, F. Mohsenzadeh, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1973-1981.
- ³¹⁹ L. Sripada, J. A. Teske, A. Deiters, *Org. & Biomol. Chem.* **2008**, 6, 263-265.
- ³²⁰ A. Rosiak, W. Frey, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 17, 4044-4054.
- ³²¹ A. Carpita, R. Rossi, C. A. Veracini, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1919-1929.
- ³²² T. J. J. Müller, C. S. Krämer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 18, 3534-3548.

- ³²³ P. Zanello, *Ferrocenes*, Hrsg. A. Togni, T. Hayashi, VCH, Weinheim **1995**, 317-430.
- ³²⁴ V. K. Aggarwal, J. De Vicente, R. V. Bonnert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381-5383.
- ³²⁵ C. Vanier, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 846-850.
- ³²⁶ Y. Yonetoku, H. Kubota, Y. Okamoto, J. Ishikawa, M. Takeuchi, M. Ohta, S.-I. Tsukamoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5370-5383.