



Neuartige Multikomponentensynthesen auf Basis einer kupferfreien Alkinonsynthese

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Jan Nordmann

aus Dormagen

Düsseldorf, Juni 2013

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
Korreferent: Prof. Dr. Manfred Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2013

Die hier vorgelegte Arbeit habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 03. Juni 2013

(Jan Nordmann)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2011 bis März 2013 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. T. J. J. Müller angefertigt.

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

Publikationen in Fachzeitschriften:

[1] "Efficient consecutive four-component synthesis of 5-acylpyrid-2-ones initiated by a copper free alkynylation" J. Nordmann, N. Breuer, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4303-4310.

[2] "One-pot coupling-addition-cyclocondensation sequence (CACS) to 2-substituted 3-acylpyrroles initiated by a copper-free alkynylation" J. Nordmann, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, Manuskript eingereicht.

[3] J. Nordmann, T. J. J. Müller **2013**, Manuskript in Vorbereitung.

[4] J. Nordmann, S. Eierhoff, T. J. J. Müller **2013**, Manuskript in Vorbereitung.

Posterpräsentationen:

[1] "One-pot coupling-addition-cyclocondensation sequence (CACS) to 2-substituted 3-acylpyrroles initiated by a copper-free alkynylation" Heidelberg Forum of Molecular Catalysis (HFMC) 2013, 28.06.2013, Heidelberg, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1 Zusammenfassung	1
1 Summary	10
2 Einleitung und Aufgabenstellung	18
2.1 Einleitung.....	18
2.2 Aufgabenstellung	26
3 Allgemeiner Teil	28
3.1 Optimierung der Sonogashira-Reaktion zwischen Säurechloriden und terminalen Alkinen	28
3.1.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht.....	28
3.1.1.1 Sonogashira-Kupplung.....	28
3.1.2 Optimierungsstudien.....	37
3.2 Kupplungs-Additions-Aza-Anellierungs-Sequenz zur Darstellung von 5-Acylpyrid-2-onen	45
3.2.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht.....	45
3.2.1.1 Pyridone.....	45
3.2.1.1.1 Anwendungsbeispiele für Pyridone.....	45
3.2.1.1.2 Synthese der Pyridone im Ein-Topf-Verfahren.....	48
3.2.1.2 Michael-Addition	50
3.2.1.3 Aza-Anellierung	53
3.2.2 Optimierung der Synthese von 5-Acyldihydropyrid-2-onen	56
3.2.2.1 Verifizierung der optimierten Synthesesequenz im Vergleich zur Karpov'schen Methode.....	58
3.2.3 Synthese der 1-Benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one	60
3.2.3.1 Variation der Säurechloride.....	60
3.2.3.2 Variation der terminalen Alkine	64
3.2.3.3 Variation des Benzylamins	67
3.2.4 Struktur und Eigenschaften der 5-Acylpyrid-2-one	70

3.2.5 Synthese der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1 <i>H</i>)-one.....	75
3.2.6 Synthese der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1 <i>H</i>)-one	78
3.2.6.1 Untersuchungen in Dichlormethan als Lösungsmittel.....	78
3.2.6.2 Optimierung der Synthesesequenz	82
3.2.6.3 Neue 5-Acylpyrid-2-one anhand der optimierten Synthesesequenz	87
3.2.7 Fehlgeschlagene Synthesen zur Darstellung der 5-Acylpyrid-2-one	92
3.2.8 Synthese der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1 <i>H</i>)-one	95
3.2.8.1 Variation des α,β -ungesättigten Säurechlorids	95
3.2.8.1.1 Untersuchungen in Dichlormethan als Lösungsmittel.....	95
3.2.8.1.2 Untersuchungen in Acetonitril als Lösungsmittel	98
3.2.8.2 Variation der Anhydride im Aza-Anellierungs-Schritt anstelle der α,β -ungesättigten Säurechloride	103
3.2.9 Fazit zu der Synthese der 5-Acylpyrid-2-one	107
<i>3.3 Kupplungs-Additions-Cyclokondensations-Sequenz zur Darstellung von 3-Acylpyrrolen</i>	<i>109</i>
3.3.1 Literaturübersicht Pyrrole und 3-Acylpyrrole	109
3.3.2 Optimierungsstudie zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyrrole	112
3.3.3 Synthese der 3-Acylpyrrole	119
3.3.3.1 Variation der Säurechloride.....	119
3.3.3.2 Variation des terminalen Alkins	122
3.3.3 Struktur und Eigenschaften der 3-Acylpyrrole.....	125
3.3.4 Synthese von (1-Benzyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl)(2-chlorphenyl)methanon	130
3.3.5 Fazit zu der Synthese der 3-Acylpyrrole	131
<i>3.4 Diversitätsorientierte Konzeption eines neuartigen Syntheseweges zur Darstellung von 3-(1<i>H</i>-Pyrrol-3-yl)-Indazolen und 3-(1<i>H</i>-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-<i>b</i>]pyridinen.....</i>	<i>133</i>
3.4.1 Einleitung	133
3.4.2 Kenntnisstand und Literaturübersicht.....	137
3.4.2.1 Indazole	137
3.4.2.1.1 Vorkommen und Darstellungsmöglichkeiten von Indazolderivaten	137
3.4.2.1.2 Anwendungsspektrum der Indazolderivate	140
3.4.2.2 Nucleophile aromatische Substitution (Ar-S_{N})	144
3.4.3 Retrosynthetische Betrachtung und Synthese der funktionalisierten 3-Acylpyrrole.....	146
3.4.4 Synthese der 6-Chlor-3-(1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl)indazole.....	152

3.4.4.1 Optimierung der Synthese der 6-Chlor-3-(1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl)indazole	152
3.4.4.2 Variation des Hydrazins	156
3.4.5 Synthese der 3-(1 <i>H</i> -Pyrrol-3-yl)indazole	158
3.4.5.1 Optimierung der Synthese der 3-(1 <i>H</i> -Pyrrol-3-yl)indazole.....	158
3.4.5.2 Variation des Hydrazins und der <i>ortho</i> -fluorsubstituierten 3-Acylpyrrole	160
3.4.6 Synthese der 5-Nitro-3-(1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl)indazole	163
3.4.7 Synthese der 3-(1 <i>H</i> -Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4- <i>b</i>]pyridine	165
3.4.7.1 Optimierung der Synthese der 3-(1 <i>H</i> -Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4- <i>b</i>]pyridine.....	165
3.4.7.2 Variation des Hydrazins	167
3.4.8 Charakterisierung der Indazole.....	170
3.4.9 Photophysikalische Eigenschaften ausgewählter Indazole.....	175
3.4.10 Fazit zur Synthese der Indazole und Pyrazol[3,4- <i>b</i>]pyridine	184
4 Schlussfolgerung und Ausblick	186
4.1. Synthese der 5-Acylpyrid-2-one	187
4.2 Synthese der 3-Acylpyrrole	189
5 Anhang.....	192
5.1 Theoretische Berechnungen zu (<i>E</i>)-2-(4-Dimethylamino)styryl)-chinolinen	192
5.2 Palladium-katalysierte Kupplung von terminalen Alkinen mit Chlorformiaten zur Bildung von Alkensäureestern.....	197
5.2.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht.....	197
5.2.2 Optimierung der Palladium vermittelten Kreuzkupplungsreaktion zwischen Chlorameisensäureestern und terminalen Alkinen	199
5.3 Versuche zur Darstellung von 3-Acylpyridinen.....	207
6 Experimenteller Teil.....	210
6.1 Angaben zur Analytik.....	210
6.2 Darstellung von 1,3-Diphenylprop-2-in-1-on (3j).....	212
6.3 Darstellung von 1-Benzyl-6-butyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-3,4-dihydropyridin-2(1 <i>H</i>)- on	213
6.4 Darstellung der 1-Benzyl-3,4-dihydropyrid-2(1 <i>H</i>)-one 8a-t	215
6.4.1 Variation der Säurechloride.....	215

6.4.2 Variation der terminalen Alkine	232
6.5 Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 8u-ab	239
6.6 Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-Phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 9a-g ...	249
6.7 Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 10a-c	258
6.8 Darstellung der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 10d-t	263
6.9 Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1H)-one 13a-c	283
6.10 Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-3-methyl-6-phenyl-1-((R)-1-phenylethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (16a)	288
6.11 Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-4-methyl-6-phenyl-1-((R)-1-phenylethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (16b)	290
6.12 Darstellung von N-Benzyl-N-(3-(2-chlorphenyl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)zimtsäureamiden 14a-c	292
6.13 Darstellung der 3-Acylpyrrole 21a-w	300
6.13.1 Variation der Säurechloride	300
6.13.2 Variation der terminalen Alkine	317
6.14 Darstellung der 3-Acylpyrrole 21b-ad im größeren Maßstab	328
6.15 Darstellung der 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole 26a+b	337
6.16 Darstellung der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole 26d-j	340
6.17 Darstellung der 5-Nitro-3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole 26k-q	348
6.18 Darstellung der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-b]pyridine 27a-i	356
6.19 Anhang	366
6.19.1 Darstellung von Isobutyl-3-phenylpropiolat (29a)	366
6.19.2 Darstellung von Butyl-3-phenylpropiolat (29b) anhand optimierter Synthesebedingung	367
6.19.3 Darstellung von (6-Chlorpyridin-3-yl)(2-phenylpyridin-3-yl)methanon (32b)	368
7 Molekülverzeichnis	370
8 Literaturverzeichnis	388

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
5-HT	5-Hydroxytryptamin
Alox	Aluminiumoxid
Äquiv.	Äquivalente
ber.	berechnet
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
δ	chemischer Verschiebungswert in der NMR-Spektroskopie
Δ	Energie
d	Tag, Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	Diazabicycloundecan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DCE	1,2-Dichlorethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dest.	destilliert
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMEDA	<i>N,N</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ε	Extinktionskoeffizient

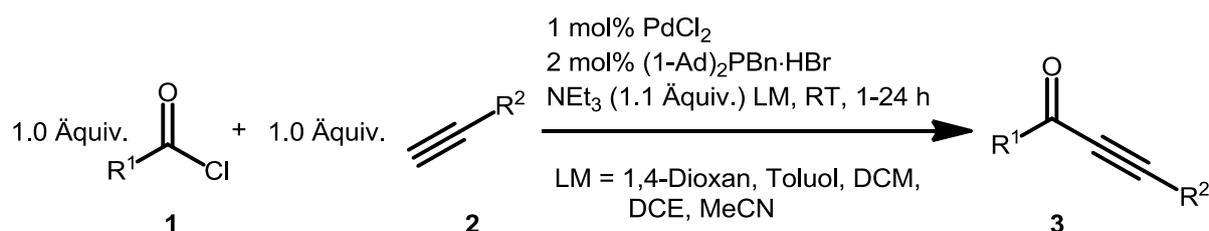
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl (Substituent)
Φ	Quantenausbeute
g	Gramm
GC	Gas-Chromatograph
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
gef.	Gefunden
GTP	Guanosintriphosphat
h	hour (Stunde)
Het	Hetero
Hz	Hertz
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HR	Hochauflösung (high resolution)
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
ⁱ Pr	Isopropyl (Substituent)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
λ	Wellenlänge
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
mg	Milligramm
<i>m-</i>	<i>meta</i>
M	Molar
Me	Methyl (Substituent)
MCR	Multikomponentenreaktion (multi component reaction)
min	Minuten
mmol	Millimol
II	

mol%	Molprozent
MW	Mikrowellenreaktor, Mikrowellenstrahlung
<i>m/z</i>	Masse-/ladungsverhältnis
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
<i>o</i> -	<i>ortho</i>
OLED	Organische Leuchtdiode (organic light emitting diode)
<i>p</i> -	para
PDE-4	Phosphodiesterase-4
Pempidin	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
ppm	parts per million
R	Rest (variabel)
RT	Raumtemperatur
sGC	lösliche Guanylatcyclase
Smp.	Schmelzpunkt
S _N 1	nucleophile Substitution erster Ordnung
S _N 2	nucleophile Substitution zweiter Ordnung
S _N Ar	nucleophile aromatische Substitution
<i>t</i>	Zeit
<i>T</i>	Temperatur
TD	time dependent
THF	Tetrahydrofuran
TNF	Tumornekrosefaktor
TFA	Trifluoressigsäure
UV	Ultraviolett
VIS	visible

1 Zusammenfassung

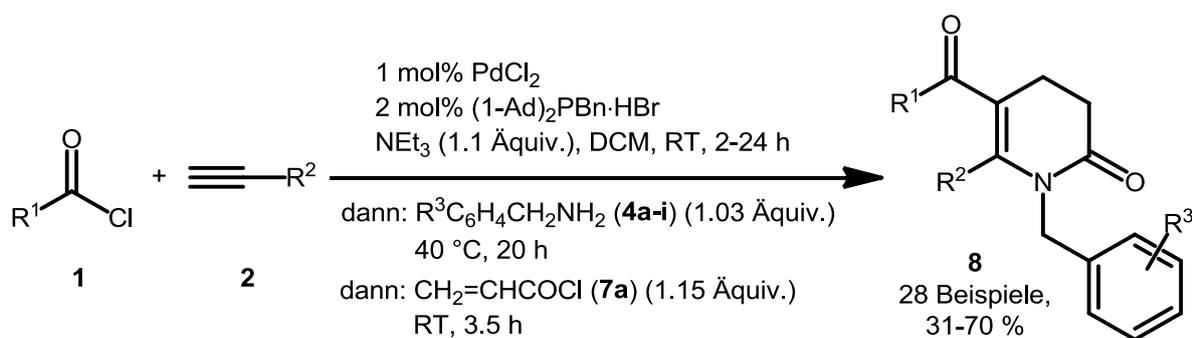
In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen neue und modifizierte Ein-Topf-Multikomponentenreaktionen zur Darstellung von 114 verschiedenen stickstoffhaltigen Heterocyclen auf Basis der Alkinonchemie zu entwickeln. Des Weiteren konnte Abseits des Ein-Topf-Fundaments ein diversitätsorientiertes Konzept einer neuartigen Indazolsynthese entwickelt werden. Die synthetisierten Indazole wurden photophysikalisch untersucht und die gewonnenen Ergebnisse durch DFT- und TD-DFT-Rechnungen unterstützt.

Zu Beginn der Arbeit wurde eine kupferfreie Variante der *Sonogashira*-Kreuzkupplungsreaktion zur Darstellung der Alkinone **3** entwickelt, die sich für Ein-Topf-Transformationen eignen sollten (*Schema 1*). Die Idee resultierte aus der Notwendigkeit unter Sauerstoffausschluss arbeiten zu müssen, wenn Kupfer bei der Kreuzkupplungsreaktion zugegen ist. Durch eine Optimierungsstudie konnten hierfür 1 mol% PdCl₂ und 2 mol% des relativ kostengünstigen Liganden (1-Ad)₂PBn·HBr als bestmöglichstes Katalysatorsystem identifiziert werden. Des Weiteren stellte Triethylamin unter kupferfreien Bedingungen immer noch die Aminbase dar, die am schnellsten zum quantitativen Umsatz führt. Ferner erlaubt das neu gefundene Katalysatorsystem einen größeren Spielraum an verschiedenen Lösungsmitteln für die Kupplungsreaktion, wie z.B. Toluol, 1,4-Dioxan, Dichlormethan und Acetonitril. Lediglich in THF sanken die Ausbeuten drastisch ab. Die Kupplungsreaktion verläuft bei Raumtemperatur innerhalb von 1-24 h quantitativ ab, je nachdem welcher sterischer und elektronischer Natur die eingesetzten Säurechloride **1** und terminalen Alkine **2** sind. Die Katalysatorbeladung stellt dennoch nicht das Optimum dar und kann für größere Ansätze weiter reduziert werden.



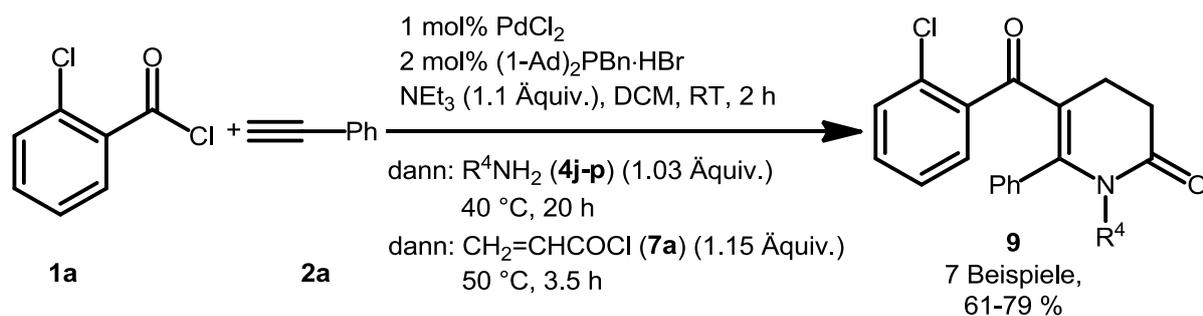
Schema 1: Optimierte kupferfreie Alkinylierung zur Darstellung der Alkinone 3 im 2 mmol Maßstab.

In Folge dessen wurde die Vierkomponentensynthese der 5-Acyldihydropyridin-2-one im Eintopf-Verfahren optimiert, welche erstmals im Rahmen der Promotion von *Alexei S. Karpov* im Arbeitskreis *Müller* entwickelt worden war und bis dato keine allgemein gültige Synthesevorschrift existierte. Die Synthesesequenz für die 1-Benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **8** erfolgt unter beispiellos milden Bedingungen in Dichlormethan als Lösungsmittel. Diese startet mit einer kupferfreien *Sonogashira*-Kupplung mittels des optimierten Katalysatorsystems zwischen einem Säurechlorid **1** und einem terminalen Alkin **2**. Ohne Isolierung des intermediär gebildeten Alkinons **3** wird dieses mit einem Benzylaminderivat **4a-i** in einer *Michael*-Addition in ein β -Enaminon **5** übergeführt. Der finale Schritt besteht nun aus einer Aza-Anellierung, in der letztere *in situ* mittels Acryloylchlorid (**7a**) in die entsprechenden 1-Benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **8** expediert werden (*Schema 2*).



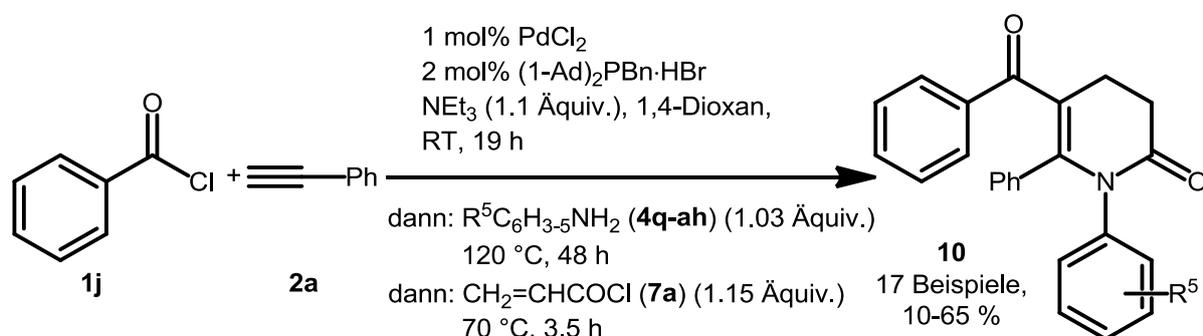
Schema 2: Vierkomponentensynthese zur Darstellung der 1-Benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **8**, die sich durch eine äquimolare Stöchiometrie der Startmaterialien auszeichnet.

Für primäre aliphatische Amine **4j-p** im Allgemeinen verlangsamte sich der finale Aza-Anellierungs-Schritt dermaßen, dass innerhalb von 3.5 h bei Raumtemperatur kein quantitativer Umsatz mehr gegeben war. Deshalb benötigte dieser erhöhte Temperaturen von 50 °C bei gleichbleibenden Reaktionszeiten, um die entsprechenden 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **9** in hohen Ausbeuten zu generieren (*Schema 3*).



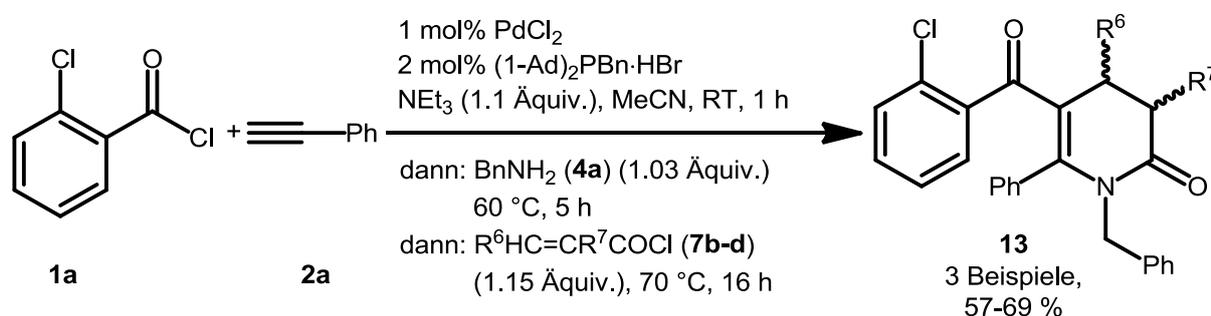
Schema 3: Vierkomponentensynthese zur Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **9**.

Werden Anilinderivate **4q-ah**, die um ein Vielfaches weniger nucleophil sind als ihre primären aliphatischen Analoga, in der *Michael*-Addition verwendet, so reichen die Temperaturen, die mit Dichlormethan erreicht werden können nicht aus, um das intermediär gebildete Alkinon **3** quantitativ ins entsprechende β -Enaminon **6** zu überführen. Daher musste die Synthesesequenz zur Darstellung der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **10** überarbeitet werden. Es zeigte sich, dass hier ein Wechsel des Lösungsmittels erforderlich war, da auch die Zugabe von geeigneten *Brønsted*- und *Lewis*-Säuren in Dichlormethan nicht die erhofften Wirkungen zeigten. Dafür stellte sich 1,4-Dioxan für die Synthese im Ein-Topf-Verfahren als das optimale Reaktionsmedium heraus. Lediglich die Dauer der *Michael*-Addition verlängerte sich hierfür auf 48 h, wenn diese bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C durchgeführt wurde. Diese Maßnahme führte ebenfalls zu einer großen Vielfalt an *N*-phenylsubstituierten 5-Acylpyrid-2-onen (**Schema 4**).



Schema 4: Vierkomponentensynthese zur Darstellung der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **10**.

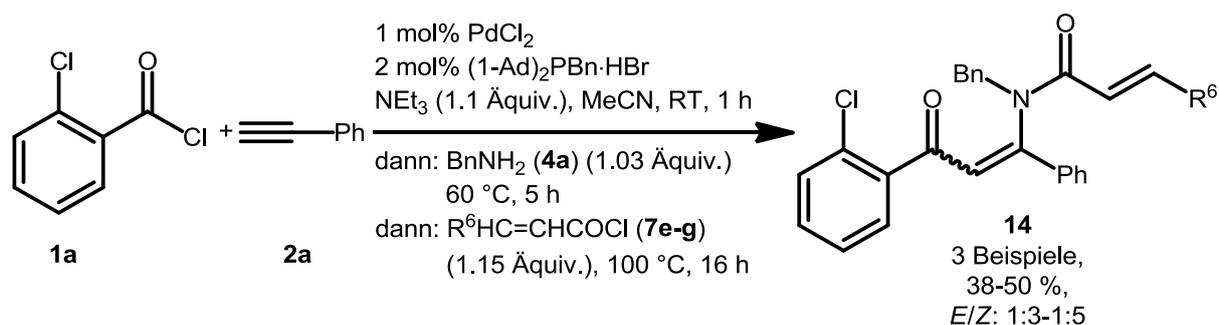
Die Verwendung von unterschiedlichen α,β -ungesättigten Säurechloriden **7** im Aza-Anellierungs-Schritt hatte wiederum ein Wechsel des Lösungsmittels für die Sequenz zur Folge. Zwar verlaufen die kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung und die *Michael*-Addition mit primären aliphatischen Aminen **4** quantitativ in Dichlormethan ab, jedoch reichen auch Temperaturen von 50 °C über einen längeren Zeitraum nicht aus, um das intermediär gebildete β -Enaminon **5** ins entsprechende 5-Acylpyridin-2-on **13** zu überführen. Die Lösung dieses Problems bestand in der Verwendung von Acetonitril für die gesamte Reaktionssequenz (*Schema 5*).



*Schema 5: Vierkomponentensynthese zur Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenylpyridin-2(1H)-one **13**.*

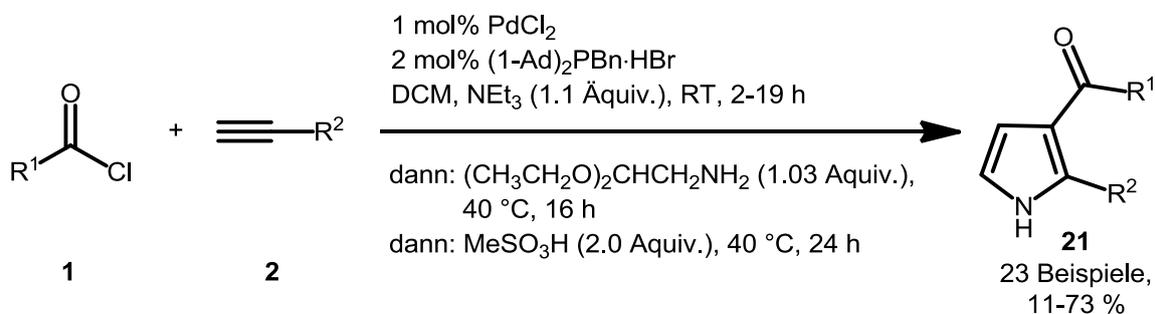
Anhand der in *Schema 5* vorgestellten Synthese wurde zudem mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin (**15**) überprüft, ob eine gewisse Stereoselektivität in der Aza-Anellierung induziert wird. Hierzu dienten 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), Phenylacetylen (**2a**) und entweder Crotonyl- (**7b**) oder Methacryloylchlorid (**7c**) als Ausgangssubstanzen. Zum einen sanken die isolierten Ausbeuten auf 40-45 % in der Synthesesequenz ab und zum anderen konnten die Produkte **16a+b** nur in einer untrennbaren Mischung der Diastereomere in einem Verhältnis von 3:2 isoliert werden. Auch eine anschließend vorgenommene Umkristallisation veränderte das Verhältnis nur marginal.

Der Versuch substituierte Zimtsäurechloride **7e-g** in der Vierkomponentensynthese einzusetzen resultierte auch nicht bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C in den entsprechenden 5-Acylpyridin-2-onen, sondern lediglich in den *N*-Acylierungsprodukten **14**. Diese konnten wiederum nur in einer untrennbaren Mischung der *E/Z*-Isomere in einem Verhältnis von 1:3-1:5 isoliert werden (*Schema 6*).



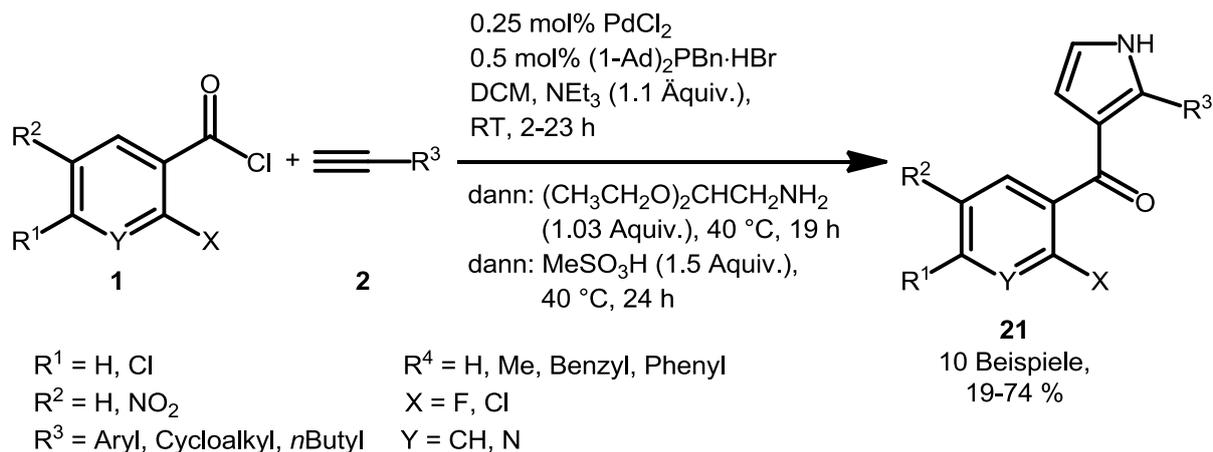
Schema 6: Vierkomponentensynthese zur Darstellung der *N*-Benzyl-*N*-(3-(2-chlorphenyl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)zimsäureamide **14**.

Außerdem gelang es im Rahmen dieser Arbeit eine neuartige Dreikomponentensynthese von in 2-Position funktionalisierten 3-Acylpyrrolen **21** zu entwickeln. Die intermediär gebildeten Alkinone **3**, wurden hierfür mit Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) in die β -Enaminone **20** übergeführt, welche dann durch Zugabe von Methansulfonsäure intramolekular zu den 3-Acylpyrrolen **21** cyclisieren (**Schema 7**). Die isolierten Ausbeuten waren moderat bis sehr gut (11-73 %).



Schema 7: Dreikomponentensynthese zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** im 2 mmol Maßstab.

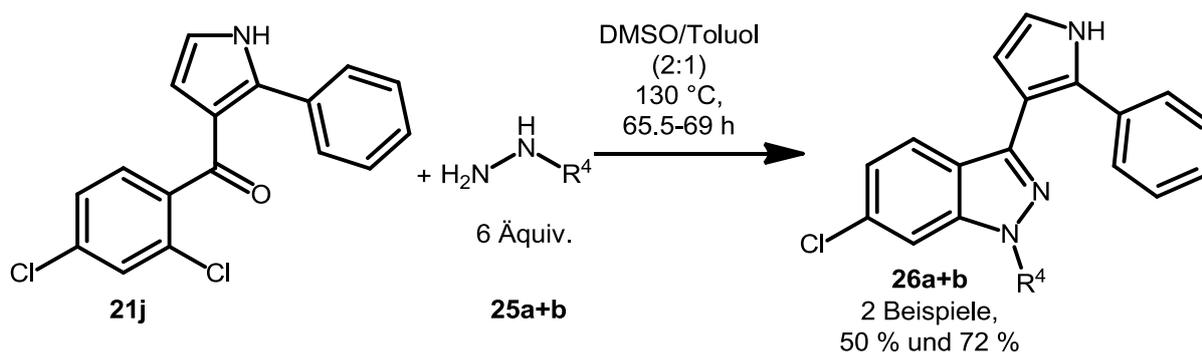
Ausgehend der vorangegangenen Synthesesequenz ist ein Konzept einer neuartigen Indazolsynthese deduziert worden. Dafür wurden zunächst geeignete 3-Acylpyrrole **21** im größeren Maßstab synthetisiert, welche als Vorstufe der nachfolgenden Indazolsynthese dienten. Hierfür konnte die Katalysatorbeladung und die Äquivalente an Methansulfonsäure weiter reduziert werden (**Schema 8**).



Schema 8: Dreikomponentensynthese zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21**.

Nach der Isolierung des 3-Acylpyrrols **21** erfolgte die Umsetzung dieser mit verschiedenen Hydrazinen **25** zum Indazol **26** oder Pyrazol[3,4-*b*]pyridin **27**.

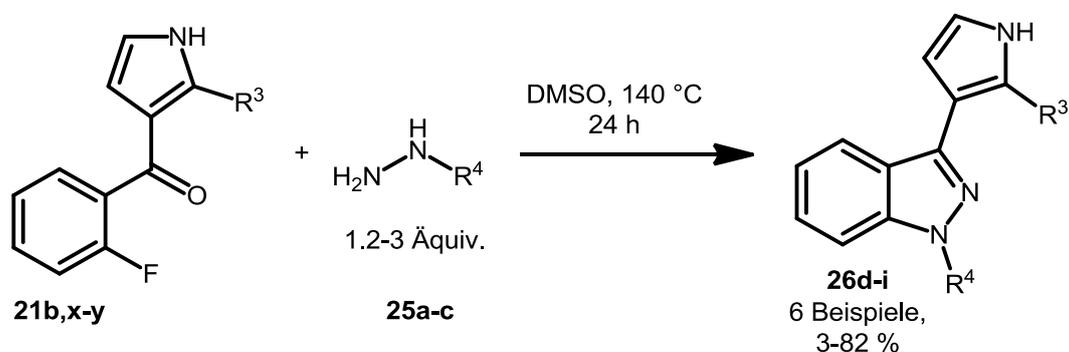
Die Synthese der 6-Chlor-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26a-c** erfolgte ausgehend vom 3-Acylpyrrol **21j** und den Hydrazinderivaten **25** in einem DMSO/Toluol-Gemisch (2:1) für 65.5-69 h bei 130 °C im Ölbad. Während die Synthese für Hydrazin-Monohydrat (**25a**) und Methylhydrazin (**25b**) erfolgreich verlief, konnte bei der Verwendung von Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) kein Produkt isoliert werden (**Schema 9**).



Schema 9: Synthese der 6-Chlor-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26a+b**.

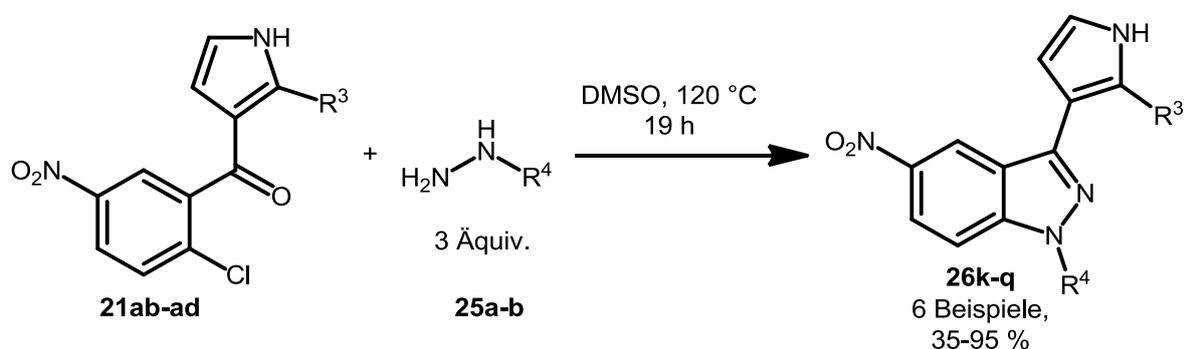
Die *ortho*-fluorsubstituierten 3-Acylpyrrole **21b,x-y** konnten in die entsprechenden 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole **26d-j** übergeführt werden, wenn die Reaktion in DMSO als Lösungsmittel für 24 h bei 140 °C durchgeführt wurde. Die isolierten Ausbeuten waren gering bis sehr

gut (3-82 %). Die Isolierung des Produkts 3-(2-Butyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1-methyl-1*H*-indazol (**26j**) schlug fehl, da sich dieses auf Kieselgel als Trägermaterial für die Säulenchromatographie zersetzte (*Schema 10*).



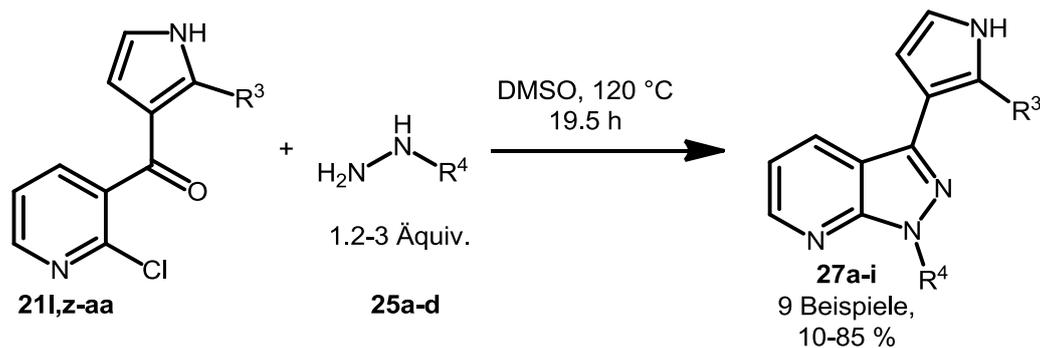
*Schema 10: Synthese der 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole **26d-i**.*

Durch einen Nitrosubstituenten in *para*-Position des Chloratoms konnte die Aktivierungsenergie für die nucleophile aromatische Substitution deutlich gesenkt werden und die entsprechenden 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26k-q** wurden in moderaten bis exzellenten Ausbeuten (35-95 %) nach säulenchromatographischer Trennung isoliert. Wiederum schlug die Synthese, in der Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) Verwendung fand, fehl (*Schema 11*).



*Schema 11: Synthese der 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26k-q**.*

Für die nucleophile Substitution an einem *N*-Heterocyclus waren Reaktionstemperaturen von 120 °C in DMSO als Lösungsmittel ausreichend, um 9 verschiedene 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27a-i** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 10-85 % zu synthetisieren. Erstmals war die Verwendung von Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) und Phenylhydrazin (**25d**) erfolgreich.



*Schema 12: Synthese der 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27a-i**.*

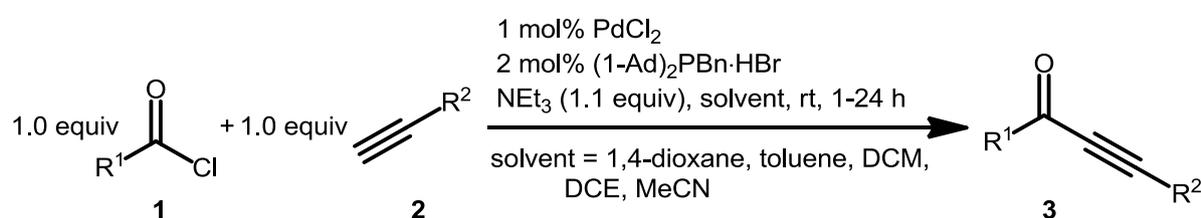
Alle synthetisierten Indazole **26** sowie Azaindazole **27**, bis auf die Ausnahme der 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26k-q**, weisen eine sehr intensive blaue Fluoreszenz in Lösung auf. Daher wurde in Kooperation mit M. Sc. *Melanie Denißen* anhand 7 ausgewählter Beispiele **26e+l** und **27a-c,e,h** deren photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Die Absorptionsmaxima für die höchstenergetische Bande im jeweiligen Messfenster dieser Verbindungen liegen im Bereich von 279-293.5 nm, wenn der Pyrrolring einen phenylischen Substituenten trägt und bei 231 nm für einen aliphatischen, im speziellen Cyclopropyl. Alle Spektren besitzen zudem eine Schulter, die zwischen 311 und 376.5 nm liegt. Die molaren Extinktionskoeffizienten besitzen für die Bande höchster Energie Werte zwischen 14000 und 21400 L mol⁻¹ cm⁻¹ und für das längstwellige Absorptionsmaximum zwischen 5100 und 11000 L mol⁻¹ cm⁻¹. Die 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27** emittieren in einem Bereich von 438-454 nm und sind damit um 2900 cm⁻¹ bathochrom verschoben zu dem Indazolderivat **26e**, dessen Emissionsmaximum bei 390.5 nm liegt. Die *Stokes*-Verschiebungen sind daher relativ groß und erreichen Werte zwischen 6490 und 8300 cm⁻¹. Die gemessenen Quantenausbeuten sind relativ hoch und liegen in einem Bereich von 28-46 %, je nachdem wie die Stickstofffunktionalität am Indazolkern substituiert ist. Zudem kommt es bei Zugabe einer starken Säure wie Trifluoressigsäure zur Fluoreszenzlöschung, die durch Basen wie

Triethylamin wieder rückgängig gemacht werden kann. Ferner wurden die experimentellen Befunde durch theoretische Untersuchungen anhand DFT- und TDDFT-Rechnungen unterstützt.

1 Summary

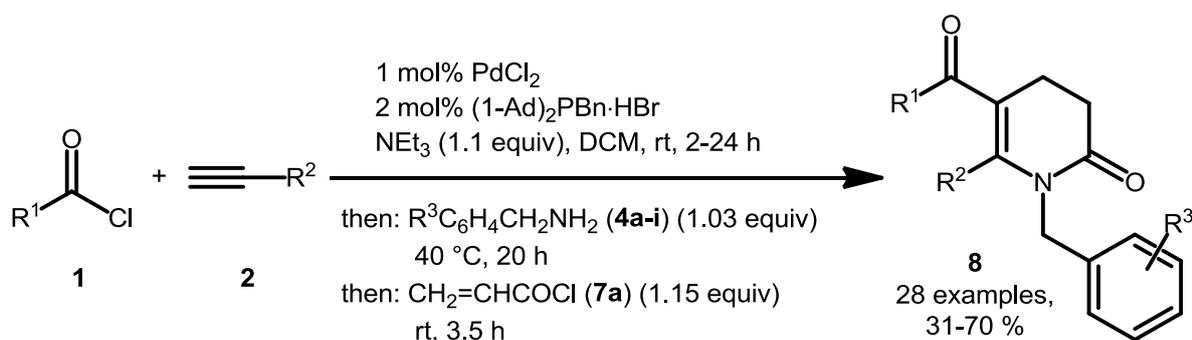
Within this work novel and modified multicomponent reactions for the synthesis of nitrogen containing heterocycles accessible by alkynone chemistry have been developed. Furthermore aside from the one-pot process a novel diversity orientated approach for the synthesis of indazoles could be established. The latter were investigated with respect to their photophysical behavior and the obtained results were supported by theoretical investigations through DFT- and TD-DFT calculations.

At the beginning of this work a copper free alkylation for the preparation of alkynones **3** was developed, which should allow subsequent transformations afterwards in a one-pot fashion (*Scheme 1*). This idea was based on the fact that oxygen must be excluded when copper is present in the cross-coupling reaction. 1 mol% of PdCl₂ and 2 mol% of the relatively inexpensive ligand (1-Ad)₂PBn·HBr were identified as ideal catalyst system in an optimizing study for this kind of coupling. Furthermore triethylamine still represents the amine base for the copper free alkylation, which provides the fastest conversion of starting materials. Besides the newly found catalyst system allows for a greater scope of different solvents which can be used for the coupling reaction, e.g. toluene, 1,4-dioxane, dichloromethane and acetonitrile. Only in THF the yields decreased drastically. The coupling reaction proceeds quantitatively within 1-24 h depending on the steric and electronic nature of the used acid chlorides **1** and terminal alkynes **2**. Nevertheless, the catalyst loading didn't represent the optimum and can be further reduced for larger batches.



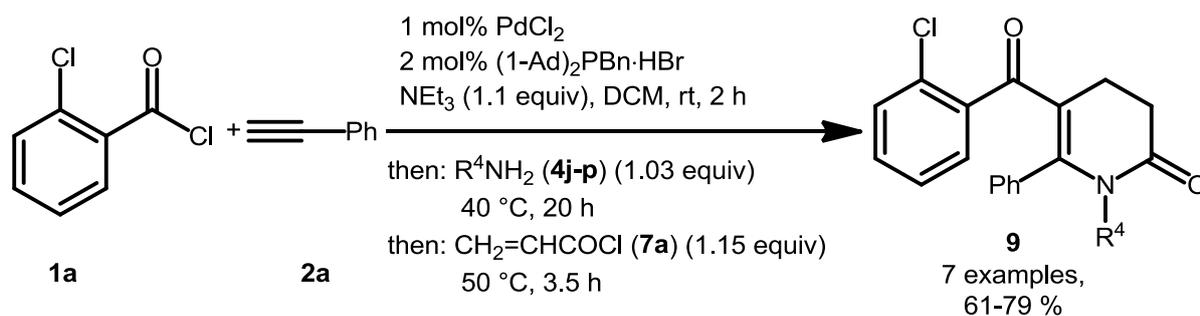
*Scheme 1: Optimized copper free alkylation for the synthesis of alkynones **3** on a 2 mmol scale.*

Therefore the four-component reaction of the synthesis of 5-acylpyridin-2-ones in a one pot fashion was optimized, which was first introduced by *Alexei S. Karpov* in his dissertation in the group of *Müller*, but up to now no general synthetic protocol existed. The reaction sequence for the preparation of the 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones **8** takes place under unprecedented mild conditions in dichloromethane as a solvent. The sequence starts with a copper free alkylation by means of the optimized catalyst system between an acid chloride **1** and a terminal alkyne **2**. Without isolation the intermediate alkynone **3** is subsequently subjected to a *Michael*-addition with a benzylamine derivatives **4a-i**. In the last step, which consists of an aza-annulation, the in situ generated β -enaminone **5** is transferred by help of acryloyl chloride (**7a**) into the corresponding 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones **8** (*Scheme 2*).



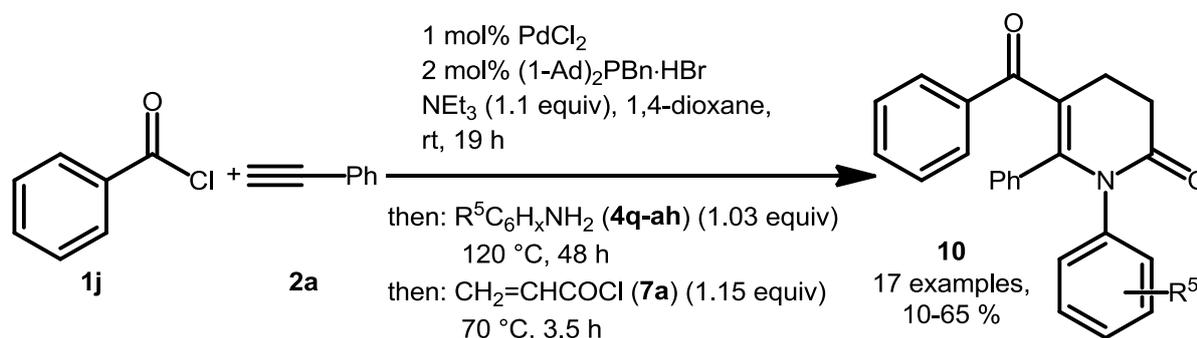
Scheme 2: Four-component synthesis of 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones **8**, which is characterized by the stoichiometric use of starting materials.

For primary aliphatic amines **4j-p** in general the final aza-annulation step slows down to such an extent, that no quantitative conversion was obtained within 3.5 hours at room temperature. Therefore, increasing the temperature to 50 °C with constant reaction times were required to give the corresponding 5-(2-chlorobenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones **9** in high yields (*Scheme 3*).



Scheme 3: Four-component synthesis of 5-(2-chlorobenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones **9**.

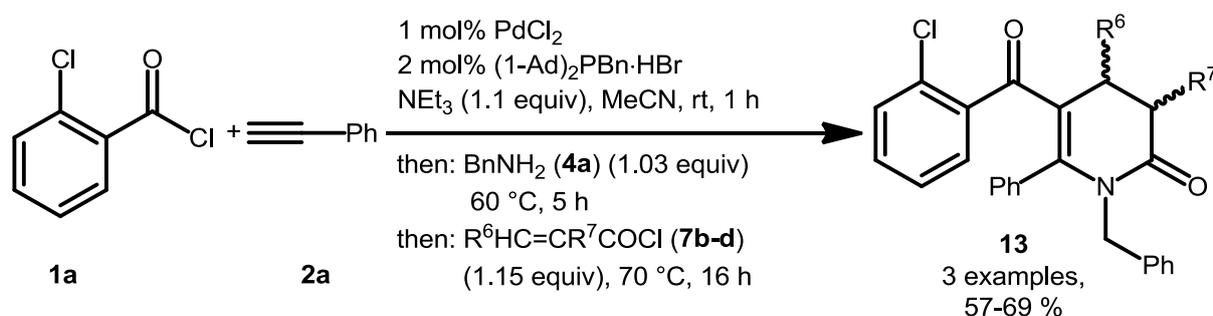
When the aniline derivatives **4q-ah**, which are much weaker nucleophiles than their primary aliphatic analogues, are used for the *Michael*-addition step the reaction temperatures that can be achieved with dichloromethane as a solvent aren't sufficient enough to convert the in situ formed alkynone **3** quantitatively into the corresponding β -enaminone **6**. Therefore the four-component synthesis of 5-benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones **10** had to be revised. It was found that a change of the solvent was required, because the addition of suitable *Brønsted*- and *Lewis*-acids didn't produce any desired effects. Instead 1,4-dioxane proved to be the best reaction medium for the synthesis in a one-pot fashion. Only the heating period at 120 °C for the *Michael*-Addition was extended to 48 h. This action also quickly led to a wide variety of *N*-phenyl substituted 5-acylpyrid-2-ones (**Scheme 4**).



Scheme 4: Four-component synthesis of 5-benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones **10**.

When different α,β -unsaturated acid chlorides **7** were used in the aza-annulation step the solvent system had to be changed again. While the copper free alkynylation and the *Michael*-

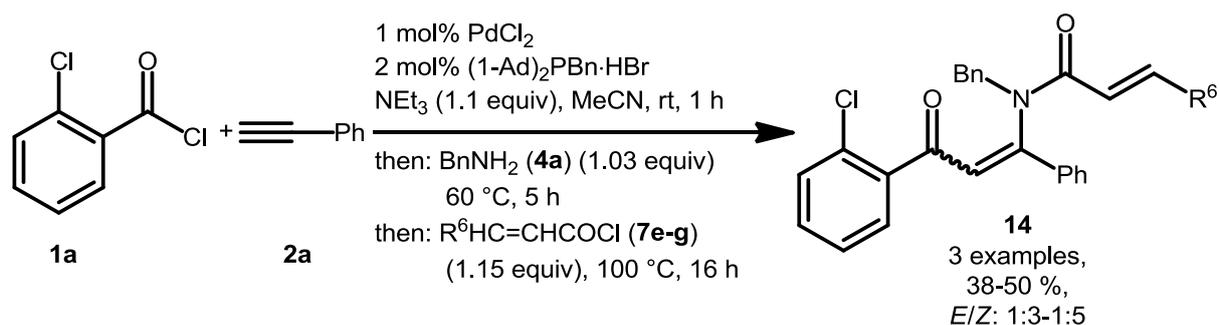
addition with primary aliphatic amines **4** are proceeding quantitatively in dichloromethane, however, temperatures of 50 °C for an extended period of time weren't sufficient enough to fully convert the β -enaminone **5** into the corresponding 5-acylpyrid-2-one **13**. The solution to this problem was the use of acetonitrile for the entire reaction sequence (*Scheme 5*).



Scheme 5: Four-component synthesis of 1-benzyl-5-(2-chlorobenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1H)-ones 13.

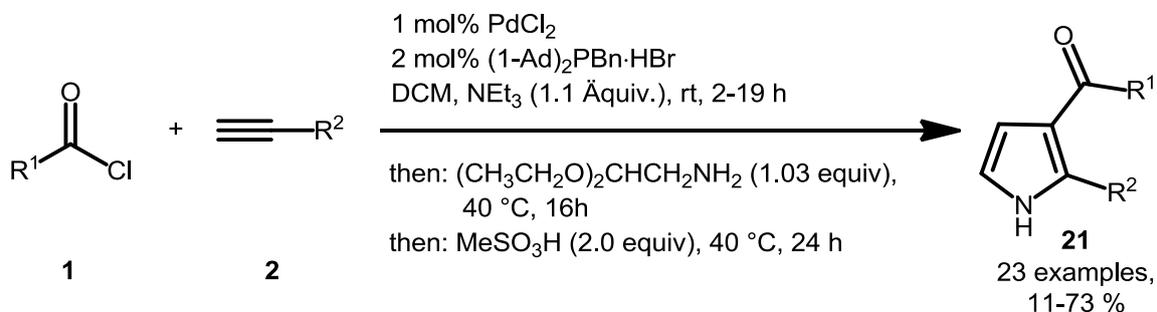
On the basis of the reaction sequence, which is presented in *Scheme 5* it was checked if a certain stereoselectivity was induced in the aza-annulation step, if (*S*)-(-)-1-phenylethylamine (**15**) were used as an amine source. For this purpose 2-chlorobenzoyl chloride (**1a**), phenylacetylene (**2a**) and either crotonyl (**7b**) or methacryloyl chloride (**7c**) were used as starting materials. On one hand the isolated yields decreased to 40-45 % and on the other hand the products **16a+b** could only be isolated as an inseparable mixture of the diastereomers in a ratio of 3:2. A subsequent recrystallization only marginally changed the ratio.

The attempt to use substituted cinnamic acid chlorides **7e-g** in the four-component synthesis didn't even result in the formation of the corresponding 5-acylpyrid-2-ones when the aza-annulation step was carried out at 100 °C. Only the *N*-acylation product **14** could be observed. These could in turn only be isolated as inseparable mixtures of *E/Z*-isomers in a ratio of 1:3-1:5 (*Scheme 6*).



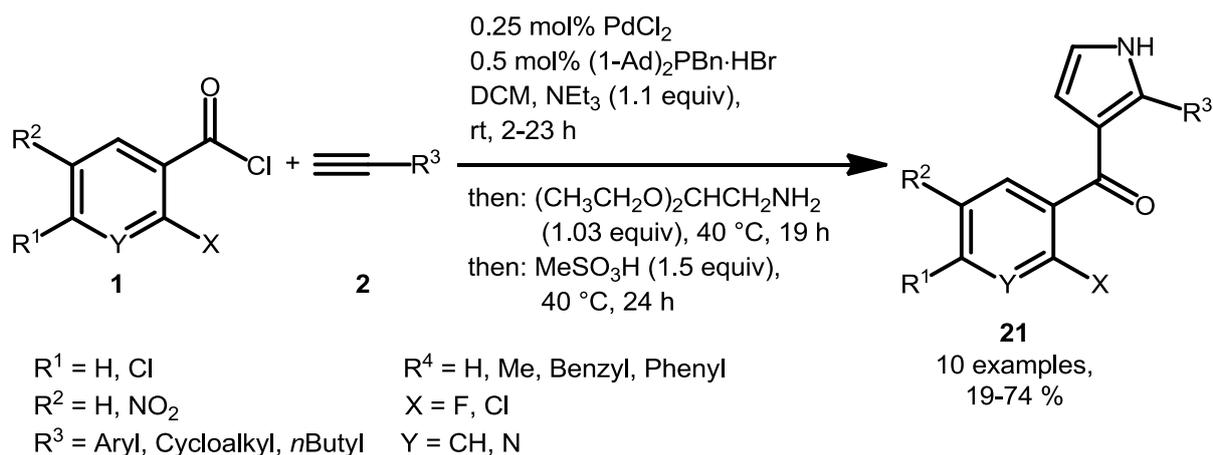
Scheme 6: Four-component synthesis of *N*-benzyl-*N*-(3-(2-chlorophenyl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)cinnamamides **14**.

Also during the course of this work a novel three-component synthesis of in 2-position functionalized 3-acylpyrroles **21** was developed. The in situ generated alkynones **3** are transformed by means of aminoacetaldehyde diethylacetal (**4k**) into the corresponding β -enaminones **20**, which are finally cyclized to the 3-acylpyrroles **21** upon addition of methanesulfonic acid (**Scheme 7**). The isolated yields were moderate to very good (11-73 %).



Scheme 7: Three-component synthesis of functionalized 3-acylpyrroles **21** on a 2 mmol scale.

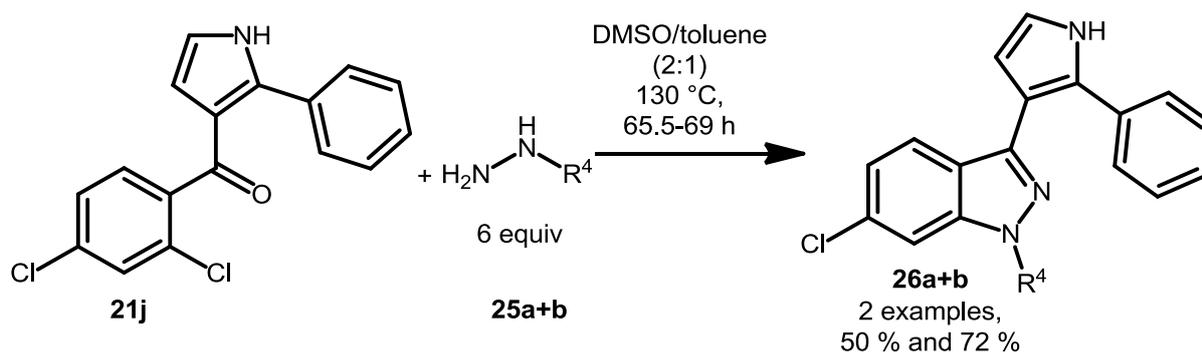
Based on the previous mentioned reaction sequence a concept of a novel indazole synthesis has been deduced. First of all suitable 3-acylpyrroles **21** were synthesized on a larger scale, which served as precursors for the subsequent synthesis of novel indazole compounds. For this purpose the catalyst loading and the equivalents of methane sulfonic acid, which are used for the cyclisation step, could be further reduced (**Scheme 8**).



Scheme 8: Three-component synthesis of functionalized 3-acylpyrroles **21**.

After isolation the 3-acylpyrroles **21** were reacted with different hydrazines **25** to obtain various indazoles **26** or pyrazolo[3,4-*b*]pyridines **27**.

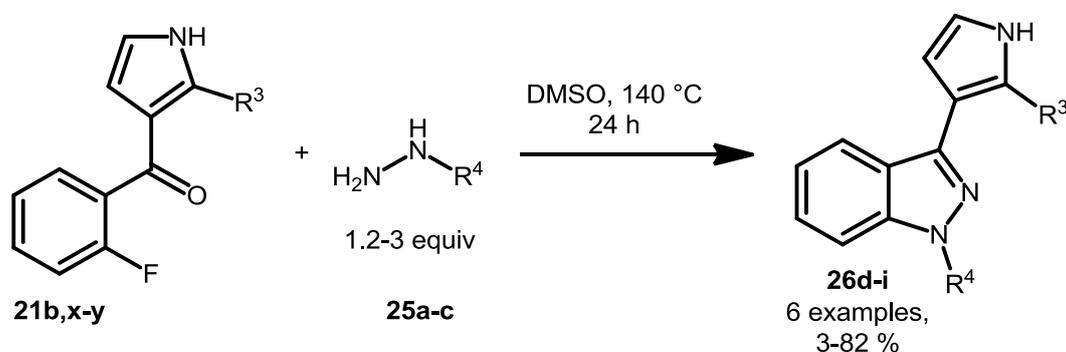
The synthesis of the 6-chloro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazoles **26a-c** was carried out in a DMSO/toluene mixture (2:1) at 130 °C for 65.5-69 h starting from the 3-acylpyrrole **26j** and various hydrazines **25**. While the reactions were successful when hydrazine monohydrate (**25a**) and methylhydrazine (**25b**) were applied during the course, no product could be isolated when benzylhydrazine monohydrochloride (**25c**) was used (**Scheme 9**).



Scheme 9: Synthesis of 6-chloro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazoles **26a+b**.

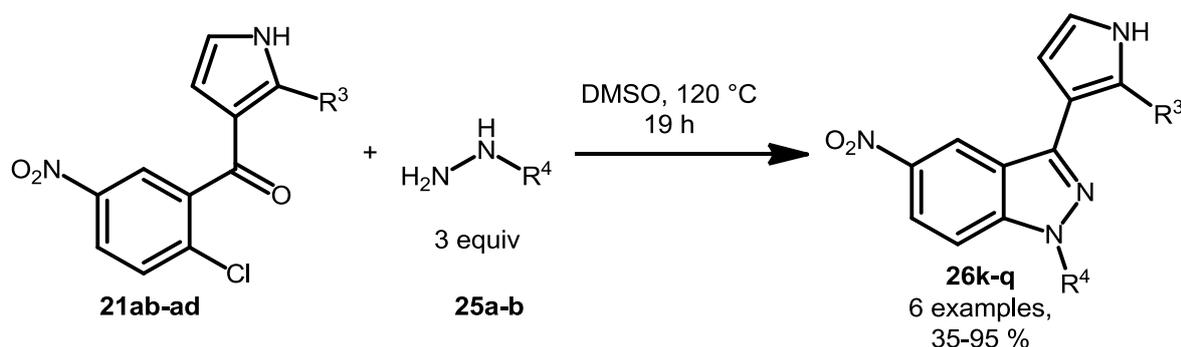
The *ortho*-fluoro substituted 3-acylpyrroles **21b,x-y** could be easily transformed into the corresponding 3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazoles **26d-j** when the reaction was carried out in DMSO as a solvent at 140 °C for 24 h. The isolated yields were poor to very good (3-82 %). The isola-

tion of the product 3-(2-butyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1-methyl-1*H*-indazole (**26j**) failed, because it decomposed during the column chromatography on silica gel as a stationary phase (*Scheme 10*).



*Scheme 10: Synthesis of 3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazoles 26d-i.*

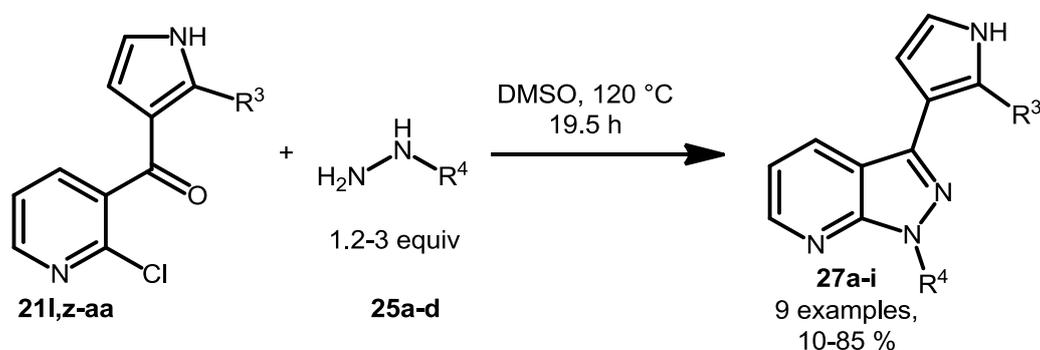
The activation barrier could be successfully reduced when a nitro substituent was attached in *para*-position to the chlorine atom of the aromatic ring. Therefore, the corresponding 5-nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazoles **26k-q** were all isolated in moderate to excellent yields (35-95 %) after column chromatography. On the other hand benzylhydrazine-mono-hydrochloride (**25c**) couldn't be used once again during the reaction course (*Scheme 11*).



*Scheme 11: Synthesis of 5-nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazoles 26k-q.*

The nucleophilic substitution reaction at an *N*-heterocycle occurs sufficiently rapid at 120 °C in DMSO as solvent system and 9 different 3-(1*H*-pyrrol-3-yl)-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines **27a-i**

could be easily synthesized in moderate to excellent yields ranging from 10 to 85 %. For the first time the use of benzylhydrazine-mono-hydrochloride (**25c**) and phenylhydrazine (**25d**) was successful during the reaction course (*Scheme 12*).



Scheme 12: Synthesis of 3-(1H-pyrrol-3-yl)-pyrazolo[3,4-b]pyridines 27a-i.

All synthesized indazoles **26** and azaindazoles **27** except for the 5-nitro-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazoles **26k-q** display a very strong blue fluorescence in solution. Therefore, the photophysical properties were examined for selected examples **26e-l** and **27a-c,e,h** in cooperation with M. Sc. *Melanie Denißen*. The absorption maxima of the synthesized compounds lie in the range of 279-293.5 nm when the pyrrole ring is bearing aryl substituents and 231 nm for an aliphatic, in particular cyclopropyl. All spectra also display a shoulder which is located between 311 and 376.5 nm. The molar extinction coefficients for the band of the highest energy lie in the range from 14000-21400 L mol⁻¹ cm⁻¹ and for the longest wavelength absorption maximum from 5100 to 11000 L mol⁻¹ cm⁻¹. The 3-(1H-pyrrol-3-yl)-pyrazolo[3,4-b]pyridines **27** are emitting light in the region of 438-454 nm and are thereby shifted 2900 cm⁻¹ bathochromically in comparison to the indazole derivative **26e**, whose emission maximum is at 390.5 nm. The *Stokes*-shifts are relatively large and reach values from 6490 to 8300 cm⁻¹. The measured quantum yields are quite high and lie between 28-46 %, depending on how the nitrogen atom on the indazole moiety is substituted. Besides when a strong acid, such as trifluoroacetic acid, is added the fluorescence is quenched, which can be reversed by means of bases such as triethylamine. Furthermore, the experimental results were supported by computations on DFT- and TD-DFT level of theory.

2 Einleitung und Aufgabenstellung

2.1 Einleitung

Seit jeher ist es das Streben eines forschenden Chemikers die "ideale Synthese" zu entwickeln.^{1,2} Hierbei soll das gewünschte Produkt in einer möglichst geringen Anzahl von Einzelschritten, in nahezu quantitativer Ausbeute und unter Verwendung umweltverträglicher Reagenzien erhalten werden. Besonderes Augenmerk liegt während der Syntheseplanung auf den Variablen Zeit, Kosten, Gesamtausbeute, Einfachheit der Durchführung, Sicherheit und Umweltverträglichkeit. Denn bei mehrstufigen Synthesen steigt die Variable Zeit proportional zu der Anzahl der Reaktionsschritte, die sich in vielfältigen Operationen wie der Isolierung, Reinigung, Destillation, Kristallisation oder Chromatographie widerspiegeln.³

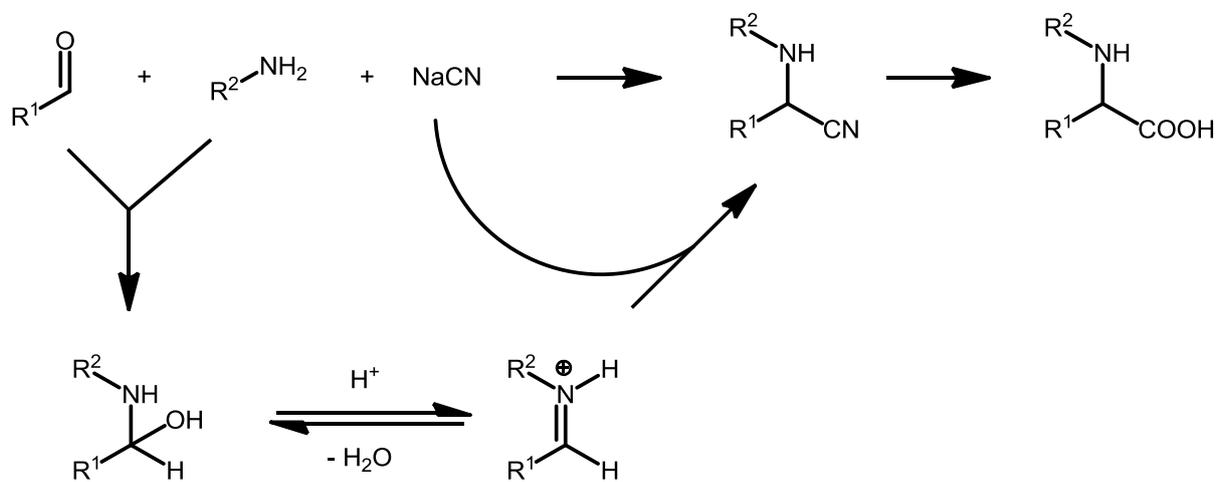
Diesem Konzept kommen die Multikomponentenreaktion (MCR, multi-component reactions) und dabei ganz besonders die Ein-Topf Varianten in vielfältiger Weise sehr nahe.^{4,5} MCR sind Reaktionen, in denen drei oder mehrere Ausgangsubstanzen ein Produkt formen, an dem im besten Falle alle oder die meisten Atome der Edukte beitragen. Hierbei reagieren die Substrate nicht simultan, sondern in einer Abfolge chemischer Elementarreaktion entsprechend einem Programm. Von Vorteil sind derartige Reaktionen, in denen alle vorherigen reversiblen Teilschritte in einem irreversiblen Schritt enden, der nur das gewünschte Produkt ohne unerwünschte Nebenprodukte liefert.³ Das Resultat hängt vielfach von der Temperatur, dem Lösemittel, der Katalysatorbeladung und der Anzahl der funktionellen Gruppen ab. Im Gegensatz zu Zweikomponentenreaktionen sind MCRs besonders variabel, d.h. aus nur wenigen Ausgangsverbindungen können sehr viele Produkte gemäß einem molekularen Baukastenprinzip generiert werden.

Vorteile von MCRs:

- kostengünstige und leicht zugängliche Ausgangssubstanzen
- Ressourcensparend (Personal, Zeit, Kosten etc.)
- Einstufig und daher einfacher durchzuführen
- Die Aufarbeitung der Zwischenstufen ist nicht erforderlich
- Simple Automatisierung für Substanzbibliotheken

Für Domino-, Mehrkomponenten- und Konsektivreaktionen wird ebenfalls der Überbegriff der Ein-Topf-Reaktion verwendet.⁶ Als Konsektivreaktionen werden Sequenzen bezeichnet, in denen die Reaktanden sukzessive zugegeben werden, sobald der vorherige Syntheseschritt vollständig abgelaufen ist.⁷ Im Falle der in dieser Arbeit behandelten neuartigen und modifizierten Ein-Topf Reaktionen ist dies zumeist die Bildung des Alkinons mit Hilfe der optimierten kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion und anschließender Addition an das reaktionsfreudige *Michael*-System mit geeigneten Aminien zu den entsprechenden β -Enaminonen, die wiederum im finalen Schritt in die gewünschten Heterocyclenklassen übergeführt werden können.

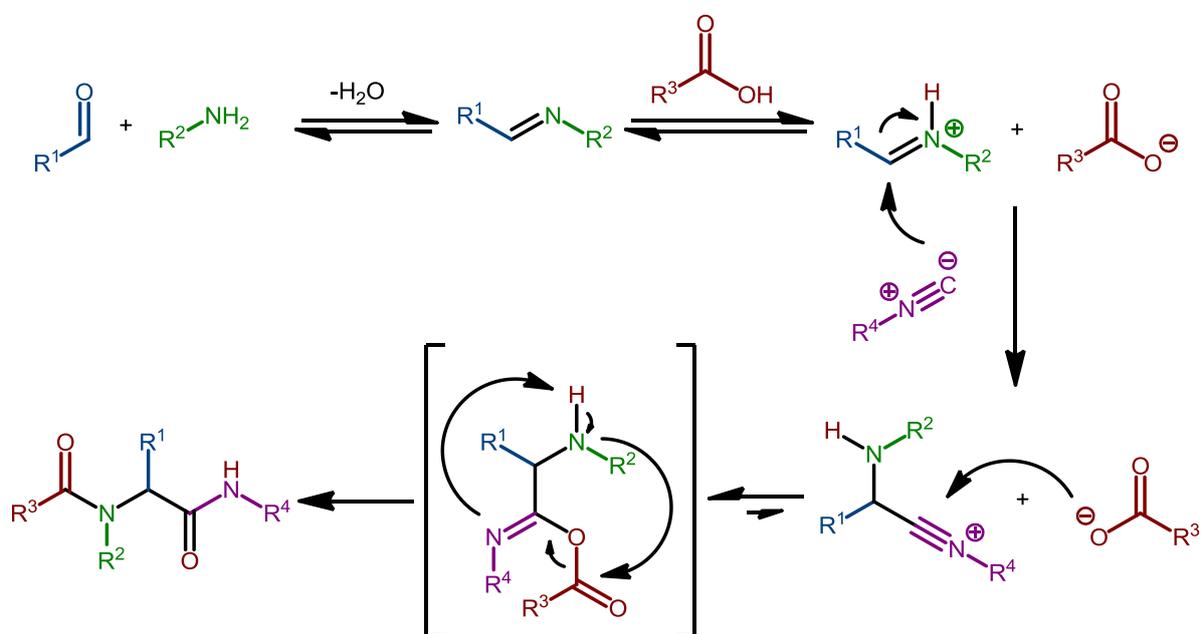
Das Konzept der Multikomponentenreaktionen ist jedoch nicht neu. Bereits vor über 160 Jahren im Jahre 1850 entstand mit der Strecker-Synthese der wohl erste Vertreter dieses Konzeptes. Diese Art von Synthese beschreibt die Herstellung von α -Aminonitrilen, die vielseitige Intermediate zur Herstellung von Aminosäuren via Hydrolyse der Nitrilkomponente darstellen. Der erste Schritt beinhaltet die Kondensation von primären Aminien und des Aldehyds zu Iminen. Im zweiten Schritt addiert daraufhin das Cyanid-Anion nucleophil an das Kohlenstoffatom der Imine zur Generierung der α -Aminonitrile (*Schema 13*).⁸



Schema 13: Strecker-Synthese von α -Aminonitrilen.

Weitere „Klassiker“ der Multikomponenten-Reaktionen aus dem 19. und des frühen 20. Jahrhunderts sind die Hantzsch'sche-Dihydropyridin-⁹ und -Pyrrol-Synthese¹⁰ sowie die Biginelli-Dihydropyrimidin-Synthese.¹¹ Die wohl berühmteste und vielseitigste MCR stammt jedoch aus dem Jahre 1959 und wurde von *Karl Ivar Ugi* entwickelt und ging als *Ugi*-Reaktion in die Literatur ein (*Schema 14*).^{12,13} Die *Ugi*-4CR-Reaktion baute konzeptionell auf

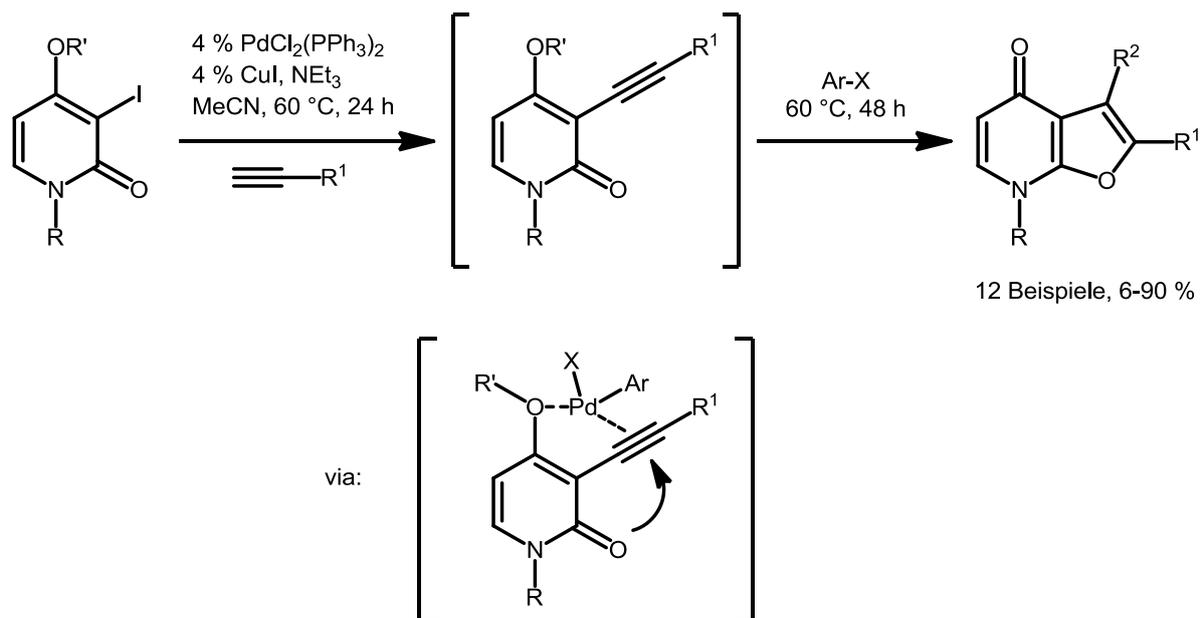
der *Passerini*-3CR-Reaktion auf, bei der ein Keton oder Aldehyd, eine Carbonsäure und ein Isonitril zu α -Hydroxycarboxamiden umgesetzt wurden.¹⁴ *Ugi* fügte eine weitere Komponente, namentlich ein Amin hinzu und erhielt α -Aminoacylamid-Derivate. Diese Substrate sind sogenannte Peptidomimetika und können für pharmazeutische Applikationen Verwendung finden.¹⁵ *Ugi* nahm ursprünglich an, dass die von ihm entdeckte Reaktion aus lauter Gleichgewichtsreaktionen besteht, die in einem irreversiblen Schritt, explizit der *Mumm*-Umlagerung endet.¹⁶ Diese theoretischen Überlegungen konnten kürzlich durch die Arbeitsgruppe *Fleurat-Lessard*, die sich intensiv mit dem Mechanismus der *Ugi*-Reaktion mittels quantenchemischen Rechnungen auf DFT-Niveau (M06-2X 6-31G* (d,p)) beschäftigten, größtenteils bestätigt werden.¹⁷ *Ugis* Thesen¹⁸ wurden letztendlich nur um die Erkenntnis erweitert, dass nicht nur die finale *Mumm*-Umlagerung die Triebkraft der Reaktion bezeichnet, sondern zusätzlich die Addition des Isonitrils einerseits einen irreversiblen und andererseits den geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt darstellt. So besteht die Triebkraft der *Ugi*-4CR-Reaktion den Berechnungen zufolge aus dem Angriff des Carboxylat-Anions an das Nitrilium-Ion und der abschließenden Umlagerungsreaktion. Beide Schritte kennzeichnen sich durch eine stark exotherme Bilanz und eine extrem niedrige Aktivierungsenergie.



Schema 14: Detaillierter Mechanismus der *Ugi*-4 Komponenten Reaktion.

Eine Vielzahl heterocyclischer Verbindungen stellen das häufigste Strukturmotiv in bioaktiven Verbindungen und Wirkstoffkandidaten dar und nehmen in der organisch-medizinischen Forschung daher eine privilegierte Position ein.¹⁹ Folglich ist eines der wichtigsten Ziele heterocyclische Ringsysteme durch einfache Syntheserouten aufzubauen. Traditionell resultiert aus den klassischen MCRs eine Vielzahl von Heterocyclen oder sie werden als Substituenten von reaktiven funktionellen Gruppen eingesetzt, die letztendlich im finalen Produkt landen. Jedoch sind diese Vorgehensweisen extrem limitiert und gewährleisten nicht genügend Flexibilität bei der Wahl unterschiedlicher Substituenten. Daher wurde ein dritter komplementärer und vielseitigerer Ansatz entwickelt, der vorsieht unterschiedliche Heterocyclenklassen direkt als Reagenzien in MCRs zu verwenden. Diese modulare Vorgehensweise nutzt die reichhaltige Reaktivität, die bestimmte Heterocyclenklassen innehaben, und führt zur Herstellung von neuen heterocyclischen Gerüststrukturen, die arzneimittelähnliche Strukturen aufweisen.²⁰ Zusätzlich hat in jüngerer Vergangenheit der Einsatz von modernen und effizienten Übergangsmetallkatalysatoren Einzug in neuartige Multikomponentenreaktionen gehalten. Darunter zählt die Palladiumkatalyse zu der am weit verbreitetsten und gern genutzten Methode zur Erschließung neuer Kandidaten für die Wirkstoffforschung.²¹

So konnte die Arbeitsgruppe um *Geneviève Balme* im Jahre 2003 erfolgreich die Synthese von Furo[2,3-b]-pyridonen durch die Integration von zwei sequentiellen Palladium vermittelten Kreuzkupplungsreaktionen, namentlich einer *Sonogashira*-Reaktion und einer *Wacker*-Typ Heteroanellierung mit abschließender Entschützung der Alkoxy-Gruppe, etablieren (*Schema 15*).²²



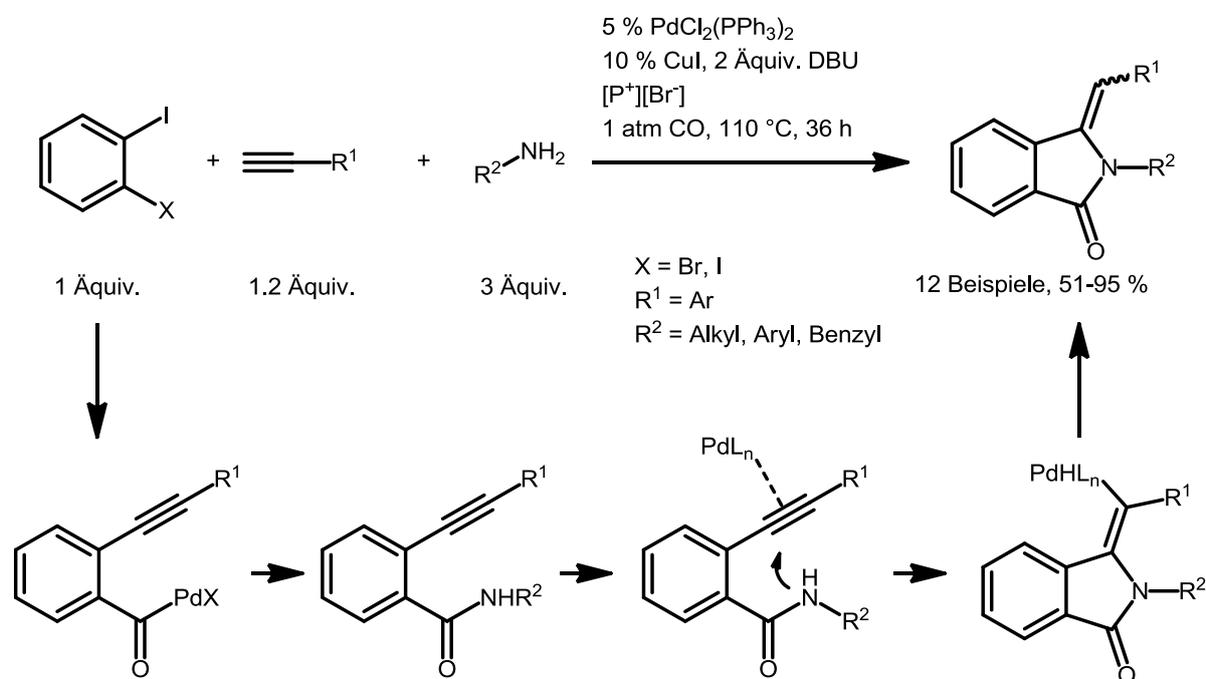
Schema 15: Palladium vermittelte Synthese von Furo[2,3-*b*]-pyridonen nach Balme et al.

Auch die Arbeitsgruppen von Lautens und Grigg haben nützliche Beiträge auf diesem Gebiet geleistet. So konnte ersterer mit Hilfe von geeigneten Tandemprozessen zu selektiv substituierten Thiophenen, wie auch Indolen gelangen, die alle ausgehend von simplen Heterocyclen als Ausgangsubstrate durch Ein-Topf Multikomponentenreaktionen realisiert wurden.²³ Grigg et al. entwickelten eine Serie von eleganten Reaktionskaskaden, die von einer regioselektiven Addition der zur Verfügung gestellten Palladiumspezies an Allene ausging.²⁴ In Abwesenheit eines Nucleophils kann hierbei eine langsame β -Hydrid-Eliminierung zum 1,3-Dien stattfinden, die *in situ* durch eine *Diels-Alder* Reaktion abgefangen werden kann.²⁵ Viel interessanter war jedoch das Abfangen der *in situ* ausgebildeten Palladium-Allyl-Spezies durch geeignete Nucleophile in einer dipolaren Cycloadditions-Reaktion, die in polycyclischen Addukten nach stereoselektiver Art und Weise resultierten. Bemerkenswerterweise sind diese Prozesse flexibel genug, um eine Reihe von nicht metallorganisch katalysierten Reaktionen anzuschließen, wie z.B. die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung.^b

Zudem sind ganze Review-Artikel zu palladiumvermittelten Multikomponentenreaktionen erschienen, in denen Amine zentrale „building blocks“ darstellen, um zu einer Vielzahl von stickstoffhaltigen Strukturen zu gelangen.²⁶

Als Beispiel sei hier die von Alper et al. entwickelte Synthese von Isoindolin-1-onen durch eine Vierkomponentenreaktion erwähnt.²⁷ Die Reaktionssequenz startet ausgehend von *ortho*-Dihalogenarenen mit $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$ als Katalysatorsystem, DBU als Base und erfolgt in

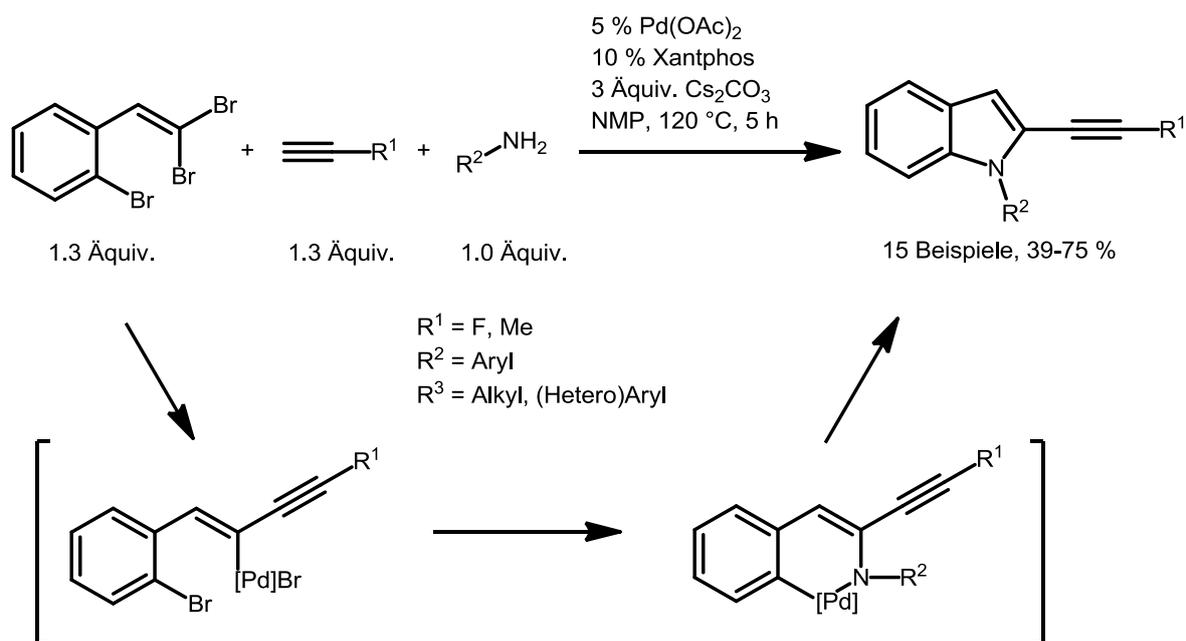
einer ionischen Flüssigkeit, die aus einem Phosphoniumsalz besteht. Mechanistische Überlegungen ergaben, dass im ersten Schritt höchstwahrscheinlich die *Sonogashira*-Kreuzkupplungsreaktion zwischen dem eingesetzten 1-Brom-2-iodbenzol und terminalen Alkin erfolgt. Danach kommt es zur oxidativen Addition von PdL_n in die Kohlenstoff-Brom Bindung, gefolgt von der Carbonyl-Insertion in die Palladium-Kohlenstoff Bindung. Nun kann das Amin attackieren woraufhin es zur reduktiven Eliminierung der Palladium(0)-Spezies kommt. Das resultierende Amid kann nun eine intramolekulare Hydroaminierungsreaktion zum entsprechenden 3-Methylenisoindolin-1-on eingehen. Hierbei erfolgen alle Prozesse stereoselektiv, da bevorzugt das *Z*-Isomer gebildet wird (*Schema 16*).



Schema 16: Synthese von Isoindolin-1-on Derivaten durch eine sequentielle Sonogashira-Kupplungs/Carbonylierungs/Hydroaminierungs-Reaktion nach Alper et al.

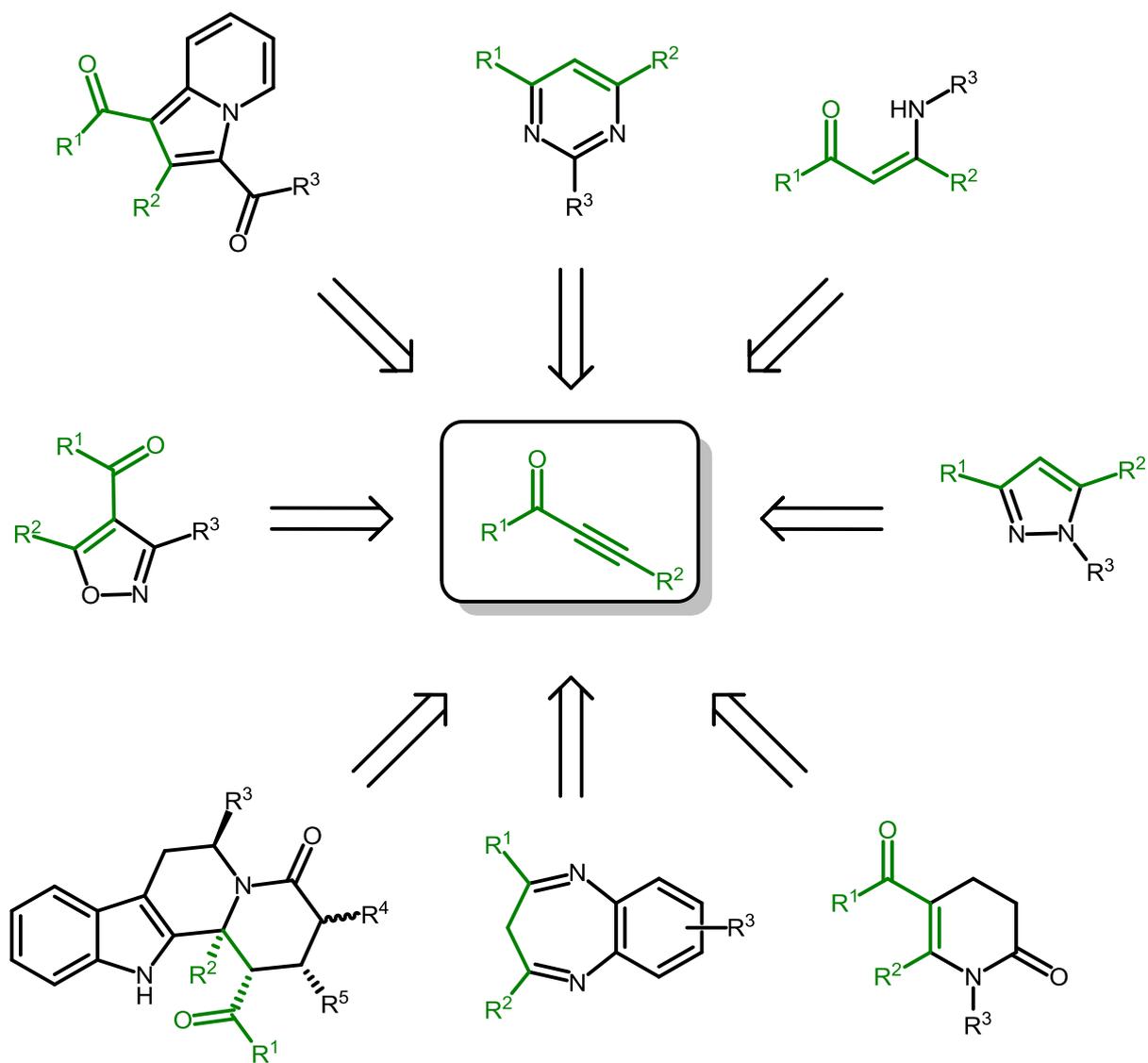
Andere Strategien beinhalteten ferner Amine als potentielle Kupplungspartner für *Buchwald-Hartwig* Aminierungen. So konnte die Arbeitsgruppe von Xi eine elegante Ein-Topf Synthese von 2-Alkinyloindolen entwickeln, in der gerade diese den Schlüsselschritt darstellt.²⁸ Ausgehend von *o*-Brom-(2,2-dibromvinyl)benzolen, Anilinen und terminalen Alkinen konnten die entsprechenden Produkte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Von besonderem Interesse ist diese Art von Reaktion, da alle Reaktionspartner von Anfang an zuge-

gen sind und es sich nicht um eine Konsekutivreaktion handelt. Die Reaktionssequenz startet mit einer palladiumkatalysierten *Sonogashira*-Reaktion gefolgt von einer intermolekularen *Buchwald-Hartwig*-Aminierung und einer darauffolgenden intramolekularen Aminierung. Die besten Resultate wurde erzielt, wenn hierfür Pd(OAc)₂ als Präkatalysator und der sterisch anspruchsvolle zweizählige Phosphanligand Xantphos in Verbindung mit Cäsiumcarbonat als Base eingesetzt wurde (*Schema 17*).



Schema 17: Synthese von 2-Alkynylindolen durch eine Palladium katalysierte *Sonogashira*/doppelte C-N Kupplungsreaktion nach Xi et al.

Ein weiterer Ansatz, der nun seit vielen Jahren in der Arbeitsgruppe Müller praktiziert wird, um zu einer Vielzahl diverser Heterocyclen zu gelangen, bieten Alkinone, die in ihrer Eigenschaft als Syntheseäquivalente von 1,3-Dicarbonylverbindungen bezeichnet werden können.²⁹ Alkinone sind simpel aus einer *Sonogashira*-Kupplung³⁰ (leistungsfähigste Methode um C_{sp2}-C_{sp} Bindungen aufzubauen) zwischen einem großen Spektrum an einsetzbaren Säurechloriden und terminalen Alkinen unter milden Reaktionsbedingungen zu synthetisieren und konnten in zahlreichen erfolgreichen Vorarbeiten *in situ* zu unterschiedlichen Heterocyclenklassen umgesetzt werden (*Schema 18*).



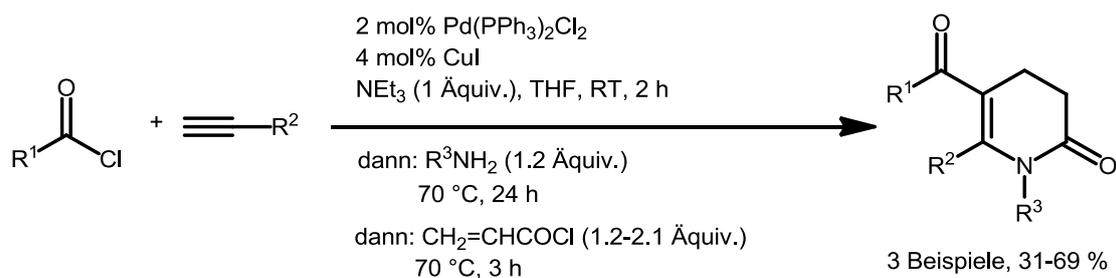
Schema 18: Ausgewählte Beispiele für die Erschließung unterschiedlicher Heterocyclenklassen ausgehend von Alkinonen.

2.2 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun neuartige und modifizierte Multikomponentenreaktionen auf Basis der *Sonogashira*-Alkinon-Chemie zu entwickeln. Damit die resultierenden Heterocyclenklassen auch als potentielle Wirkstoffkandidaten von Interesse sein könnten, sollte während des Kreuzkupplungsschrittes auf Kupfer als Co-Katalysator verzichtet werden. Kupfer stellt einen wichtigen Cofaktor im menschlichen Körper dar und ist daraufhin ein Bestandteil vieler lebenswichtiger Enzyme.³¹

Der erste Hauptbestandteil dieser Arbeit lag daher nun in der Suche nach einem geeigneten Katalysatorsystem, das es ermöglicht die *Sonogashira*-Reaktion zwischen Säurechloriden und terminalen Alkinen unter milden Reaktionsbedingungen in einer annehmbaren Reaktionszeit ohne Kupfer(I)-Salzen als Co-Katalysator durchzuführen.

Nach erfolgter Optimierung sollte die bereits von *Alexei S. Karpov* 2005 im Arbeitskreis etablierte 4-Komponenten-Synthese von 5-Acylpyrid-2-onen optimiert werden (*Schema 19*). Hierbei sollte nach einer allgemein gültigen Syntheseroute gesucht werden, die es zusätzlich erlaubt die gesamte Sequenz unter milderer Reaktionsbedingungen durchzuführen und trotzdem sehr gute isolierte Ausbeuten zu erhalten. Dafür sollte zusätzlich das Lösungsmittel gewechselt werden, da THF in vielerlei Hinsicht nicht das optimale Solvens darstellt, wenn nachfolgende Reaktionen nach dem Kupplungsschritt einen polaren Übergangszustand besitzen. Um das Synthesepotential vollständig auszureizen sollen alle vier Komponenten, namentlich einem Säurechlorid, terminalen Alkin, Amin und α,β -ungesättigtem Säurechlorid frei austauschbar sein, um die entsprechenden Moleküle wie nach einem molekularen Baukasten synthetisieren zu können. Des Weiteren sollte die optimierte Sequenz erlauben Aniline für die *Michael*-Addition einzusetzen, um so zu *N*-phenylsubstituierten 5-Acylpyrid-2-onen zu gelangen.



Schema 19: Syntheseroute für die Darstellung von 5-Acylpyrid-2-onen in einer Ein-Topf Reaktion nach Alexei Karpov.

Das nächste Ziel dieser Arbeit lag in der Entwicklung einer neuartigen Ein-Topf Reaktion zur Darstellung in 2-Position funktionalisierter 3-Acylpyrrole. Letztere sind nicht einfach nach einer *Friedel-Crafts*-Acylierung von Pyrrolen herzustellen und erfordern daher eine differente Herangehensweise an dieses Problem.

Im letzten großen thematischen Schwerpunkt dieser Arbeit sollte ausgehend der bereits entwickelten Synthesesequenz der 3-Acylpyrrole neue 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole und 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)pyrazol[3,4-*b*]pyridine in einer zweistufigen Synthesesequenz erschlossen werden. Die synthetisierten *N*-substituierten 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine weisen zudem eine intensive blaue Fluoreszenz in Lösung auf. Deshalb sollten diese Produkte auf ihre photophysikalischen Eigenschaften hin untersucht und durch DFT- und TD-DFT-Rechnungen bestätigt werden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Optimierung der Sonogashira-Reaktion zwischen Säurechloriden und terminalen Alkinen

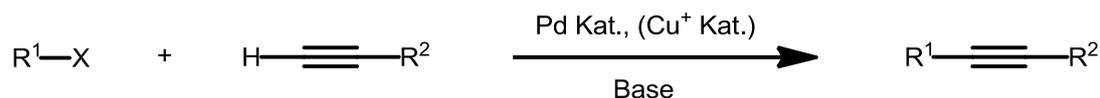
3.1.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

3.1.1.1 Sonogashira-Kupplung

Im ersten Schritt der modifizierten und neuartigen Multikomponentenreaktionen soll eine kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung zwischen Säurechloriden **1** und terminalen Alkinen **2** zu Alkinonen **3** durchgeführt werden. Daher wird im Folgenden nun ein allgemeiner Literaturüberblick über den Kenntnisstand zu dieser Reaktion gegeben.

Die übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen können heutzutage als Meilensteine der Organischen Synthese aufgefasst werden. Unter diesen ist die Palladiumkatalysierte sp^2 - sp Kupplungsreaktion zwischen Aryl- oder Alkynylhalogeniden oder -triflaten, mit oder ohne Kupfer als Co-Katalysator, die bedeutendste Methode um Arylalkine und konjugierte Enine zu synthetisieren.^{a,32} Diese Intermediate sind wichtige Vorstufen für Naturstoffe, Wirkstoffe aber auch molekulare organische Materialien.^d

Bereits 1975 berichteten drei Gruppen unabhängig voneinander über die Kreuzkupplungsreaktion zwischen sp^2 -C Halogeniden und terminalen Acetylenen. *Hecks*³³ und *Cassars*³⁴ Studien waren jedoch nur Erweiterungen zu der bereits Literaturbekannten *Mizoroki-Heck* Reaktion³⁵, während *Sonogashira* und *Hagihara* erstmals darüber berichteten, dass eine katalytische Menge von Kupfer(I)-Iodid die Kreuzkupplungsreaktion um ein Vielfaches beschleunigte.³⁶ Zudem konnte die Reaktion im Gegensatz zur *Mizoroki-Heck* Reaktion, die eine hohe Temperatur von bis zu 100 °C benötigt, bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Diese Erkenntnis war bereits seit Entdeckung der *Stephens-Castro* Reaktion bekannt, in der Kupferacetylide mit Phenyl- oder Vinylhalogeniden kreuzgekuppelt wurden.³⁷ Der Nachteil lag jedoch in der Durchführung in siedendem Pyridin und der in stöchiometrisch anfallender Menge an Kupferacetylid (Explosionsgefahr!).



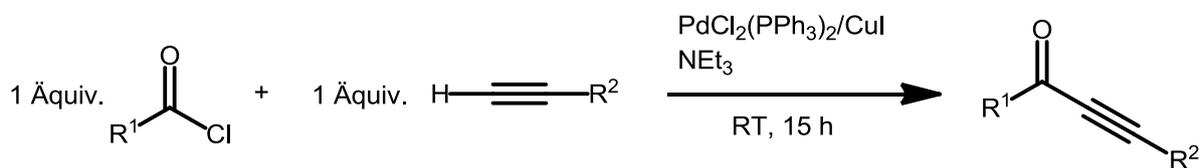
R¹ = (Hetero)Aryl, Vinyl

R² = (Hetero)Aryl, Alkynyl, Alkyl, SiR₃

X = I, Br, Cl, OTf

Schema 20: Sonogashira-Reaktion.

Im Jahre 1977 fanden *Sonogashira*, *Tohda* und *Hagihara* heraus, dass sich diese Reaktion auch auf Säurechloride und terminale Alkine als Substrate ausdehnen lässt.³⁸ Lediglich die Versuche Trimethylsilylacetylen (TMSA) als Alkinkomponente der Reaktion zuzuführen schlugen im ursprünglichen Syntheseprotokoll fehl - nur 1,4-Bis(trimethylsilyl)buta-1,3-dien, das Homokupplungsprodukt von TMSA konnte isoliert werden. Die optimierte Synthese sah vor PdCl₂(PPh₃)₂ als Katalysator und CuI als Co-Katalysator zu verwenden, während die Reaktion für 15 h bei Raumtemperatur in Triethylamin, welches gleichzeitig als Base und Lösungsmittel fungierte, durchgeführt wurde (**Schema 21**).



R¹ = (Hetero)Aryl, tert-Butyl, Isopropyl

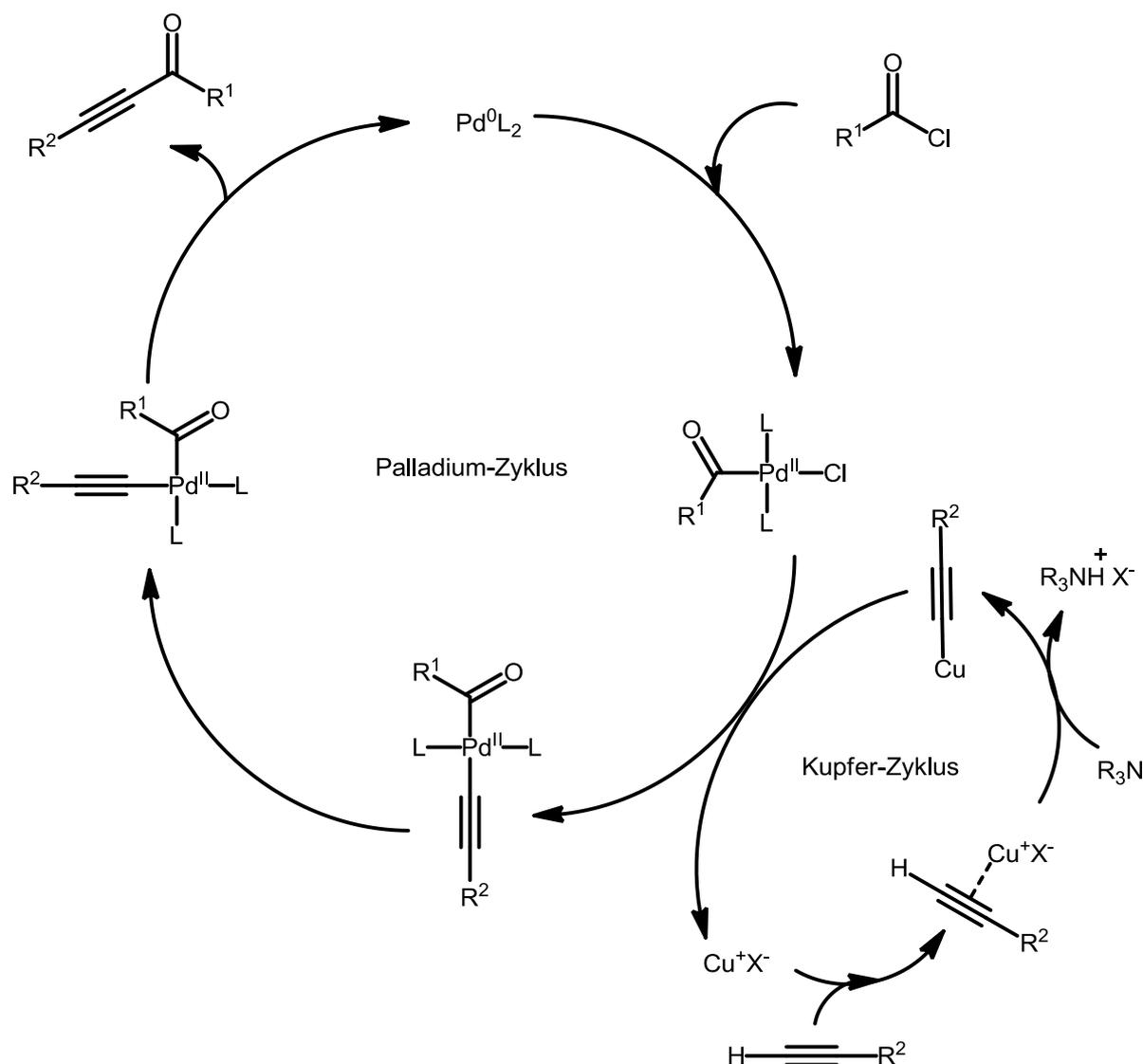
R² = Aryl, Alkyl

Schema 21: Kupplung zwischen Säurechlorid und terminalem Alkin nach *Sonogashira*, *Tohda* und *Hagihara*.

Obwohl die *Sonogashira*-Reaktion mittlerweile zum Standardrepertoire eines organisch chemisch arbeitenden Katalytikers gehört, ist der exakte Mechanismus sowohl für die Palladium/Kupfer-katalysierte als auch die kupferfreie Variante nicht genau verstanden. Für ersteren wird jedoch davon ausgegangen, dass dieser in zwei unabhängig voneinander ablaufenden Katalysezyklen verläuft. Der erste Zyklus, namentlich der Palladium-Zyklus, geht vonstatten wie andere klassische C-C Kreuzkupplungsreaktionen³⁹ und startet mit der katalytisch aktiven

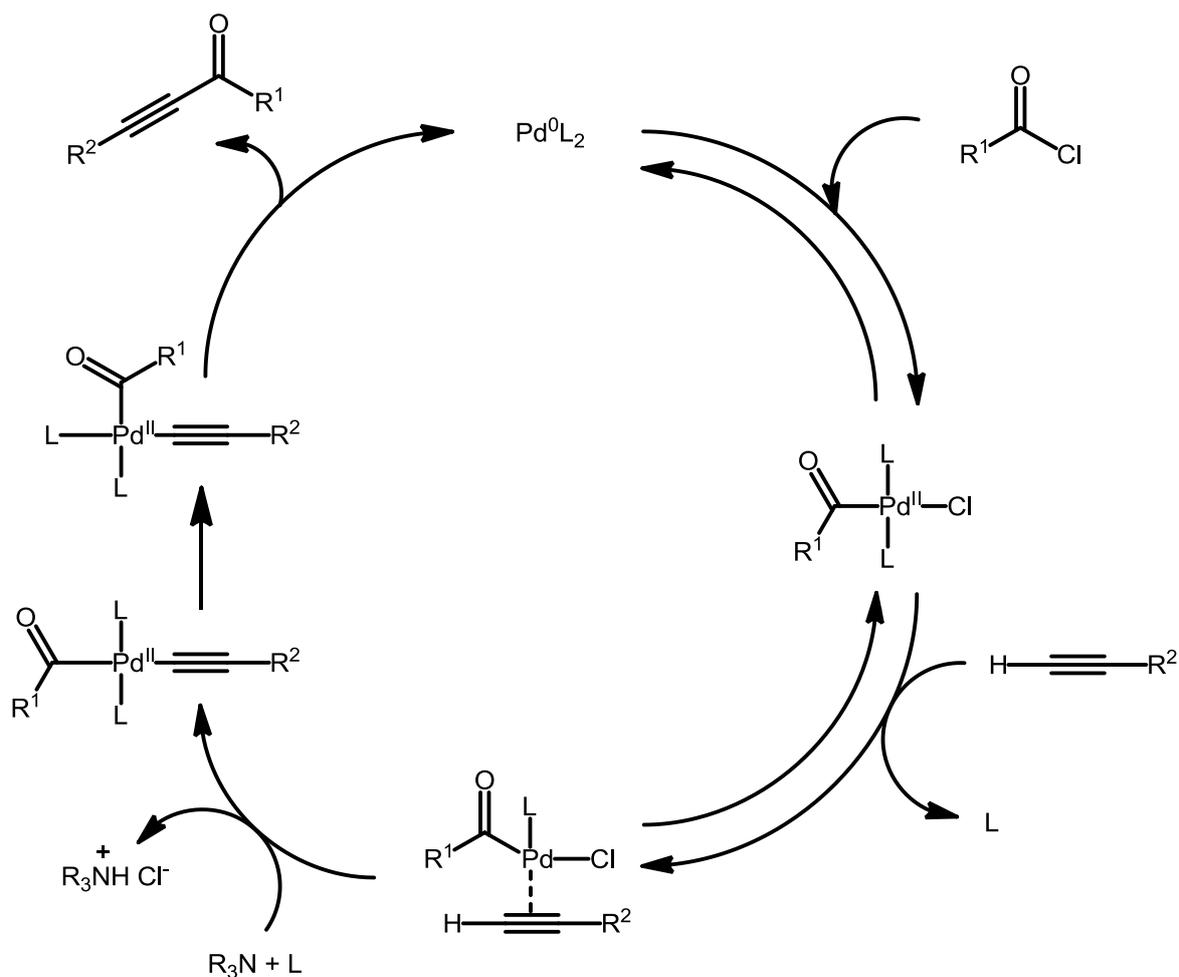
koordinativ ungesättigten 14-Elektronenspezies Pd^0L_2 . Letztere wird einfach durch Dissoziation zweier Phosphanliganden ausgebildet, wenn eine einfache Pd(0)-Quelle wie z.B.: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ verwendet wird. Im Falle eines Pd(II)-Präkatalysator, wie z.B. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, erfolgt die Ausbildung der aktiven Spezies über eine zweifache Transmetallierung einer Alkynyl-Kupfer-Verbindung und anschließender reduktiver Eliminierung zu einem 1,3-Butadiin (*Glaser-Produkt*).⁴⁰ Diese Route wird vermehrt durchlaufen, wenn ein Oxidationsmittel wie molekularer Sauerstoff zugegen ist. Zusätzlich sind Amine ebenfalls im Stande Pd(II) nach Pd(0) zu reduzieren.⁴¹

Ist die katalytisch aktive Spezies erst einmal geformt, so kommt es im ersten Schritt des Katalysezyklus zur oxidativen Addition dieser in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung des Aryl- oder Vinylhalogenids. Diese Teilreaktion ist zudem auch der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der *Sonogashira*-Reaktion und die Barriere der oxidativen Addition von ArX ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) steigt mit der Reihenfolge $\text{ArI} < \text{ArBr} < \text{ArCl}$.⁴² Zusätzlich beeinflussen die elektronischen Eigenschaften der Arylreste die Aktivierungsbarriere der oxidativen Addition.⁴³ So bewirkt ein hochliegendes E_{HOMO} (Elektronenschiebende Substituenten), dass die Reaktion verlangsamt wird, während für ein niedriges E_{HOMO} (Elektronenziehende Substituenten) die oxidative Addition vereinfacht ist. Das Additionsprodukt wird nun mit dem Kupferacetylid, welches im Kupfer-Zyklus gebildet wird, transmetalliert und nach abschließender *cis/trans*-Isomerisierung kommt es zur reduktiven Eliminierung des Kupplungsproduktes, woraufhin die aktive Katalysatorspezies zurückgebildet wird und der Zyklus aufs Neue gestartet werden kann (*Schema 22*).



Schema 22: Vermuteter Mechanismus für die Kupfer-Cokatalysierte Sonogashira-Reaktion.

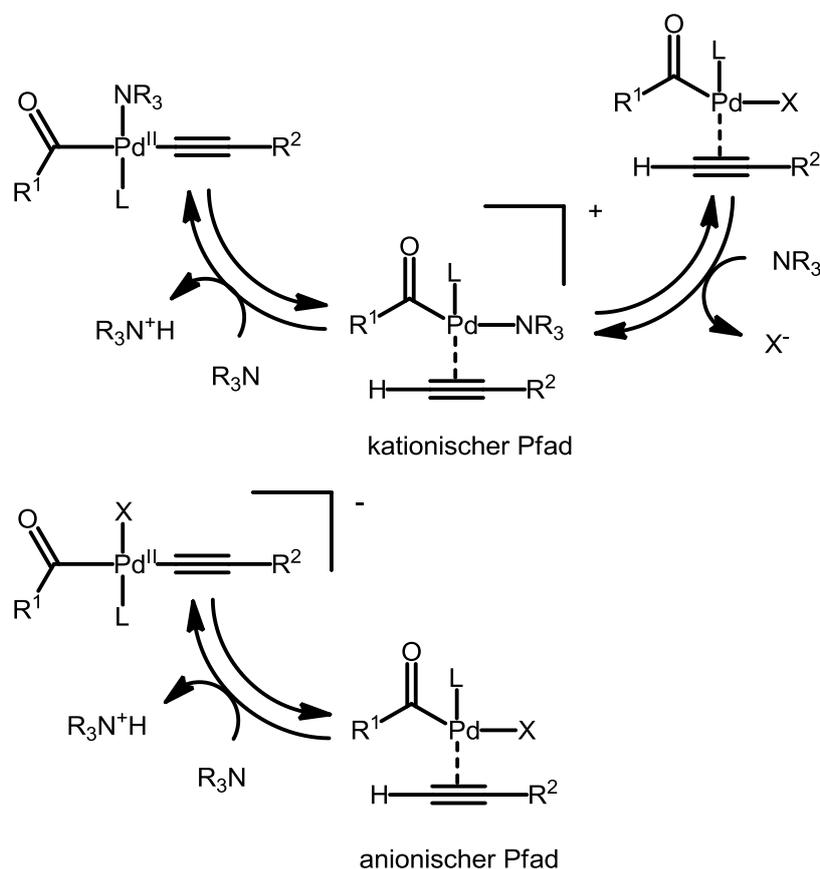
Bei der kupferfreien Variante startet der vermutete Katalysezyklus erneut, wie nicht anders zu erwarten für C-C Kreuzkupplungsreaktionen, mit der oxidativen Addition der Pd(0)-Spezies in die Kohlenstoff-Halogenbindung des Aryl-, Vinyl- oder Säurehalogenids. Der nachfolgende Schritt stellt nun eine reversible π -Koordination des terminalen Alkins dar, woraufhin sich ein Alkin-Palladium(II)-Komplex ausbildet, dessen acetylenisches Proton nun weitaus acider ist als vor der Koordination. Deshalb kann die Base, in den meisten Fällen werden Aminbasen verwendet, viel leichter jenes deprotonieren, so dass das Alkin von der vormals „side-on“-Koordination in die „end-on“-Koordination an das Palladiumzentrum wechseln kann. Der resultierende Komplex kann nun nach abschließender cis/trans-Isomerisierung das Kupplungsprodukt freisetzen und die zurückgewonnene aktive Katalysatorspezies Pd^0L_2 kann aufs Neue den Zyklus starten (**Schema 23**).



Schema 23: Möglicher Mechanismus für die kupferfreie Sonogashira-Reaktion.

Kürzlich durchgeführte Studien zur Rolle der Aminbasen in der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion offenbarten einige Neuerungen zum mechanistischen Verständnis.⁴⁴ So dienen diese nicht nur als Deprotonierungs-Agens, sondern können bereits in vorher ablaufende Schritte des Katalysezyklus involviert werden. Zunächst können sie die oxidative Addition erleichtern, wenn sich der reaktivere $\text{Pd}^0\text{L}(\text{Amin})$ -Komplex ausbildet und zusätzlich kann ein Ligand im Komplex, der sich nach erfolgter oxidativer Addition ausbildet, substituiert werden. Dieser Mechanismus wird jedoch nur durchlaufen, wenn das Amin ein besserer Ligand für das Palladium(II)-zentrum in $\text{Pd}^{\text{II}}\text{X}(\text{R}^1\text{CO})\text{L}_2$ darstellt, als das terminale Alkin. Dieser Fall tritt z.B. ein, wenn AsPPh_3 als Ligand dient und Piperidin als Aminbase Verwendung findet. Zusätzlich konnten durch Hammett-Korrelationsstudien in denen unterschiedlich *para*-substituierte Phenylacetylene und 4-Iodobenzoltrifluorid miteinander gekuppelt wurden deutliche mechanistische Unterschiede beim Übergang von elektronenreichen hin zu elektronenarmen Alkinen festgestellt werden.⁴⁵ Der Umschaltspunkt erwies sich zudem stark abhängig von der Natur der

Aminbase und seiner Konzentration. Bei elektronenreichen Alkinen wird vermutlich der kationische Pfad durchlaufen, welcher sich durch einen schnellen Protonentransfer eines sich langsam ausbildenden kationischen Palladium-Komplexes auszeichnet (**Schema 24**, kationischer Pfad). Entgegengesetzt dazu, durchlaufen elektronenarme Alkine den anionischen Pfad, welcher durch einen langsamen Protonentransfer von einem neutralen Palladium-Komplex charakterisiert ist (**Schema 24**, anionischer Pfad). In beiden Pfaden dient das Amin somit als Base. Lediglich bei Verwendung von elektronenreichen Alkinen wirkt es auch als Nucleophil, indem es die Ausbildung des kationischen Komplexes fördert. Demnach ist die optimale Wahl der Base für die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion stets abhängig von den eingesetzten Substraten.



Schema 24: Vorgeschlagene mechanistische Umstellung beim Übergang von elektronenreichen nach elektronenarmen Alkinen.

Das Ziel aktueller Forschungsstudien ist es daher Katalysatorsysteme zu entwickeln, die es erlauben die *Sonogashira*-Reaktion ohne Kupfer als Co-Katalysator durchzuführen. Hierbei

spielen nicht nur die ökonomischen und ökologischen Faktoren eine große Rolle, sondern vielmehr die Notwendigkeit unter Sauerstoffausschluss arbeiten zu müssen, wenn Kupfer bei der Kreuzkupplungsreaktion zugegen ist. Natürlich gibt es einige Zweifel darüber, ob in der Realität eine rein „kupferfreie“ Variante denkbar ist, da mögliche Kontaminationen an Kupfer im Katalysatorsystem nicht ausreichend untersucht sind. Studien haben zumindest gezeigt, dass Verunreinigungen im ppm-Bereich im Palladium-Katalysator auftreten können, jedoch ist der Arbeitsaufwand zu groß, um dieses für jedes System durchzuführen.⁴⁶

Ein gängiges Mittel, um kupferfreie *Sonogashira*-Reaktionen durchzuführen ist der Austausch von Triphenylphosphan durch elektronenreichere und sterisch anspruchsvollere Liganden am Palladiumzentrum. Auf diesem Gebiet zählen die von *Fu*⁴⁷ (P^tBu_3), *Beller*⁴⁸ (Catacxium® A- und P-Reihe), *Fleckenstein/Plenio*⁴⁹ (Catacxium® F-Reihe) und *Buchwald*⁵⁰ (Biarylphosphine) entwickelten Liganden oder Ligandenvorläufer zu den am meist verwendeten, da diese meist kommerziell verfügbar oder leicht zu synthetisieren sind (**Abbildung 1**).

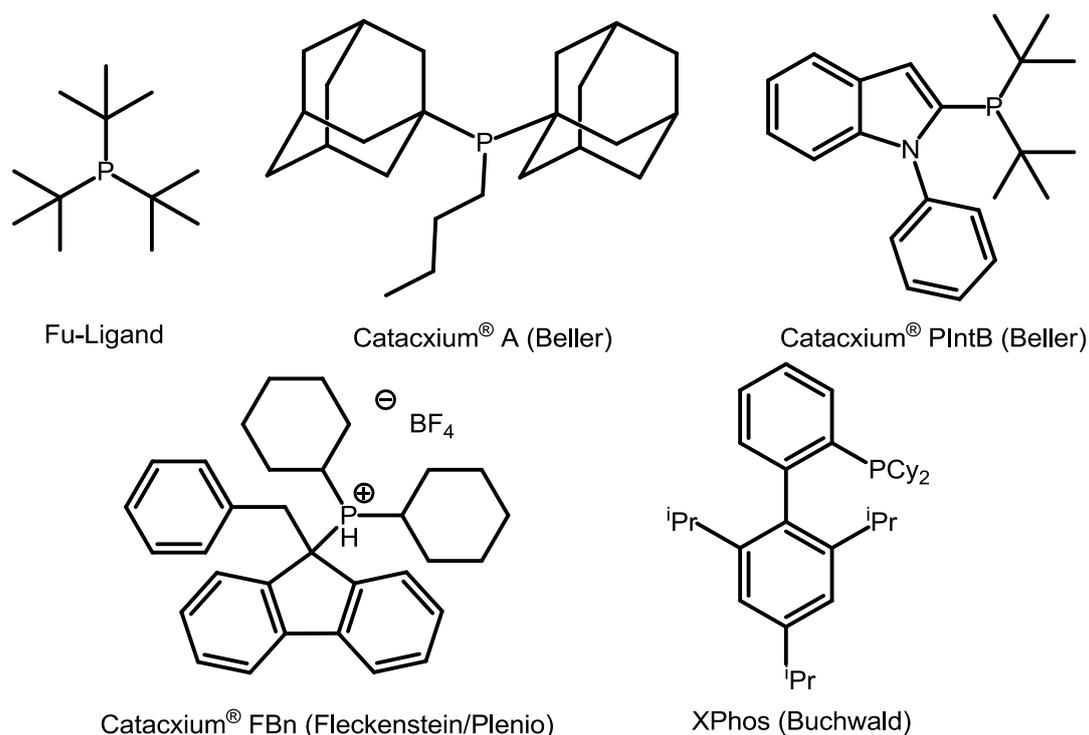
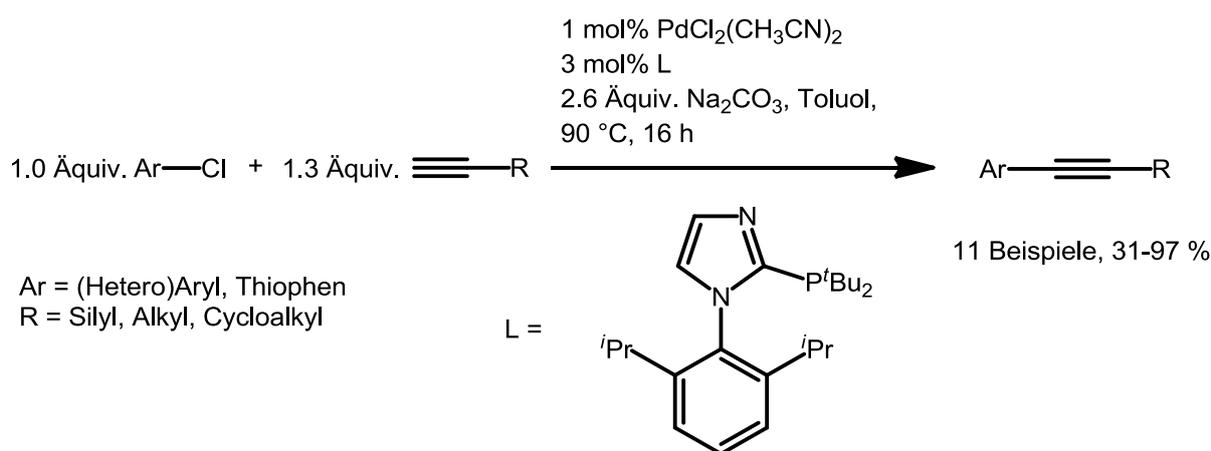


Abbildung 1: Ausgewählte Liganden und Ligandenvorläufer für die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion.

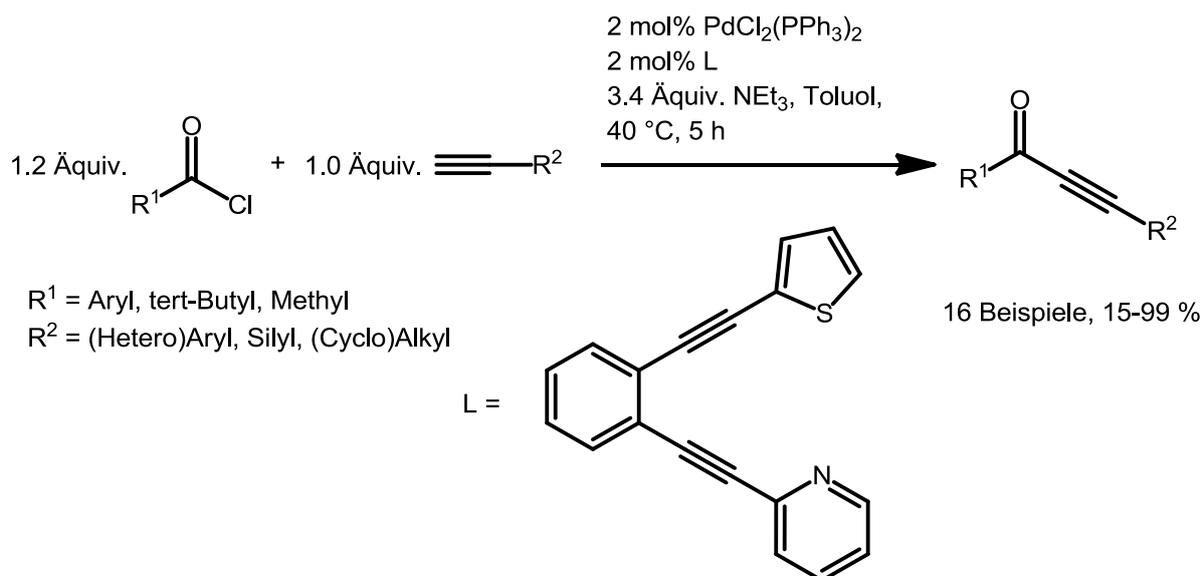
Der Vorteil dieser sterisch anspruchsvollen Liganden ist, dass der Großteil dieser im Stande ist die viel reaktivere 12-Elektronenspezies Pd^0L auszubilden, so dass Anstelle zweier Phosphanliganden nur noch eines das Palladiumzentrum umgibt. Letzteres ist wiederum von Nöten, um die unreaktiven (Hetero)Arylchloride Kreuzkupplungsreaktionen zu unterziehen.⁵¹

So konnten *Beller et al.* bereits im Jahre 2009 zeigen, dass die geringe Katalysatorbeladung aus 1 mol% $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ und 3 mol% $[N-(2,6\text{-Diisopropylphenyl})\text{-}2\text{-imidazolyl}]\text{-di-tert-butylphosphan}$, ein *N*-Aryl-Heteroarylphosphan, dessen Entwicklung durch die Arbeiten der *Buchwald*-Gruppe an XPhos angeregt wurde, ausreichend ist, die Kreuzkupplung zwischen Arylchloriden oder 3-Chlorthiophen und terminalen Alkinen in Gegenwart von Natriumcarbonat als Base und Toluol als Lösemittel bei 90 °C für 16 h zu katalysieren.⁵² Die relativ milden Reaktionsbedingungen erlauben zudem eine hohe Toleranz von funktionellen Gruppen (*Schema 25*).



Schema 25: Kupferfreie Sonogashira-Reaktion von (Hetero)Arylchloriden mit terminalen Alkinen nach *Beller et al.*

Zudem sind mittlerweile auch eine Reihe von kupferfreien Varianten der Kreuzkupplung zwischen Säurechloriden und terminalen Alkinen bekannt.⁵³ 2012 gelang es *Atobe et al.* aromatische und aliphatische Säurechloride mit unterschiedlich substituierten Acetylenen mit der Katalysatorbeladung von 2 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und 2 mol% 1-(2-Pyridylethynyl)-2-(2-thienylethynyl)benzol als Liganden innerhalb von 5 h bei 40 °C in Toluol als Lösungsmittel und Triethylamin als Base in die entsprechenden Alkinone zu überführen (*Schema 26*).^a

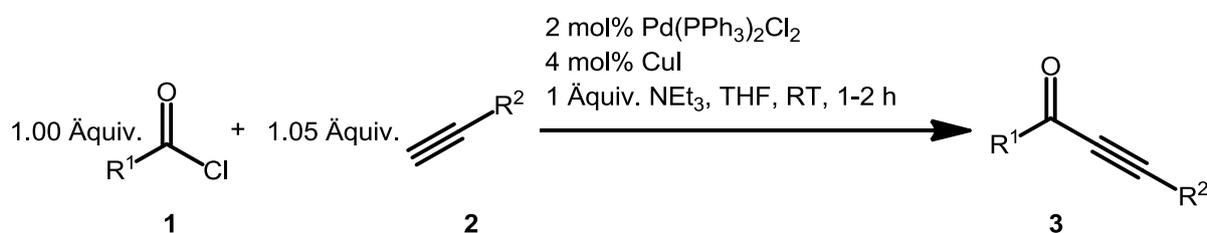


Schema 26: Kupferfreie Sonogashira-Reaktion zwischen Säurechloriden und terminalen Alkinen nach Atobe et al.^a

So bleibt die *Sonogashira*-Reaktion auch am Anfang dieses Jahrtausends Gegenstand aktueller Forschungsvorhaben und mittlerweile sind eine Vielzahl unterschiedlicher Katalysatorsysteme für jedes erdenkliche Lösungsmittel inklusive Wasser entwickelt worden. Diese Systeme können homogen, heterogen⁵⁴ oder immobilisiert⁵⁵ sein und darüber hinaus sogar aus Nanopartikeln bestehen.⁵⁶ Zudem ist die *Sonogashira*-Reaktion auch nicht ausschließlich auf Palladiumkatalysatoren beschränkt. Ebenfalls Kupfer⁵⁷, Gold⁵⁸ oder sogar das sehr günstige Eisen⁵⁹ sind im Stande derartige Reaktionen zu katalysieren. Zudem ist daneben die Wahl des Co-Katalysators nicht zwingend auf Kupfer beschränkt. Die Zugabe von Additiven, namentlich Gold(I)⁶⁰-, Zink(II)⁶¹- oder Silber(I)⁶²-Salze, führen desgleichen zu einer Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit. Gleichwohl bleibt die Stellschraube an der am meisten gedreht wird, die des optimalen Phosphanliganden für das Pd⁰-Zentrum, welches den Katalysezyklus startet. Daher werden auch in den kommenden Jahren voraussichtlich eine Vielzahl neuer Veröffentlichungen auf diesem Gebiet publiziert werden, die womöglich die Katalysatorbeladung nochmals weiter drastisch reduzieren können und es erlauben die kommerziell leicht verfügbaren Arylchloride unter noch mildereren Reaktionsbedingungen zu koppeln.

3.1.2 Optimierungsstudien

Im Arbeitskreis *Müller* gehört die *Sonogashira*-Reaktion zwischen Säurechloriden **1** und terminalen Alkinen **2** seit geraumer Zeit zum Standardrepertoire, um aus den intermediär gebildeten Alkinonen **3** eine Vielzahl von verschiedenen Heterocyclenklassen im Multikomponentenansatz zu erschließen.⁶³ Im Jahre 2003 berichteten *Karpov* und *Müller* erstmals, dass das Katalysatorsystem bestehend aus 2 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 4 mol% CuI in Verbindung mit nur einem Äquivalent Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel im Stande ist, die Alkinone **3** innerhalb von 1-2 h in hohen Ausbeuten zu generieren (*Schema 27*).⁶⁴ So ist das Reaktionsmedium nach vollendeter Kreuzkupplung nahezu *pH*-neutral und kann für nachfolgende Reaktionen im Ein-Topf je nach Wunsch variiert werden. Der einzige Nachteil dieser Reaktionsführung ist die Verwendung von Kupfer(I)iodid, die zwar die Reaktion aufgrund des intermediär gebildeten Kupferacetylids immens beschleunigt, jedoch auch die Bildung des *Glaser*-Homokupplungsproduktes begünstigt, falls nicht unter Sauerstoffausschluss gearbeitet wird. Deshalb muss das deutlich teurere Acetylen **2** im Vergleich zu den kommerziell leicht verfügbaren Säurechloriden **1** immer im leichten Überschuss zugegeben werden.



Schema 27: Modifizierte Sonogashira-Kupplung nach Müller.

Seit 2011 ist es zudem möglich *N*-heterocyclische Inone durch die in-situ-Aktivierung von Carbonsäuren mit Oxalylchlorid herzustellen.⁶⁵ Die direkte Umsetzung *N*-heterocyclischer Säurechloride mit terminalen Alkinen schlug mit dem Katalysatorsystem bis dahin fehl. Zusätzlich wurde eine Glyoxylierungs-*Stephens-Castro*-Kupplung entwickelt, die kupferkatalysiert aus den intermediär gebildeten Glyoxalchloriden in Verbindung mit terminalen Alkinen Indione generiert.⁶⁶

Ziel dieser Arbeit war es nun eine neue Methode zu entwickeln, die es erlaubt unter kupferfreien Bedingungen die Kreuzkupplung in einer annehmbaren Reaktionszeit unter milden Temperaturen durchzuführen, so dass im Anschluss im Ein-Topf weitere Transformationen durchgeführt werden können. Als erstes begann somit die Suche nach einem geeigneten Katalysatorsystem und speziell damit verbunden die Wahl eines Phosphanliganden. Dieser sollte vor allem kostengünstig und einfach herzustellen sein, eine ausreichende Aktivität besitzen und zudem nicht an der Luft zum Phosphanoxid oxidieren. Die Wahl fiel damit auf die cataCXium® A-Serie, die erstmals im Jahr 2000 von *Beller* beschrieben wurde.⁶⁷ Hierunter fallen die Vertreter (1-Ad)₂PnBu (cataCXium® A) und (1-Ad)₂PBn (cataCXium® ABn) (**Abbildung 2**). Beide Ligandenvertreter kennzeichnen sich durch eine hohe Aktivität in *Buchwald-Hartwig-Aminierungen*⁶⁸, *Cyanierungen*⁶⁹, *Sonogashira-Kupplungen*⁷⁰, *Carbonylierungen*⁷¹ und *Suzuki-Miyaura-Kupplungen*⁷² aus. Der größte Vorteil besteht jedoch in der einfachen Synthese des Diadamantylphosphins, welches als Ligandenvorläufer dient.⁷³ Letzteres wird einer einfachen nucleophilen Substitution entweder mit *n*-Butyliodid oder Benzylbromid unterzogen und resultiert nach abschließender Umsetzung mit Triethylamin in den entsprechenden Liganden.⁷⁴

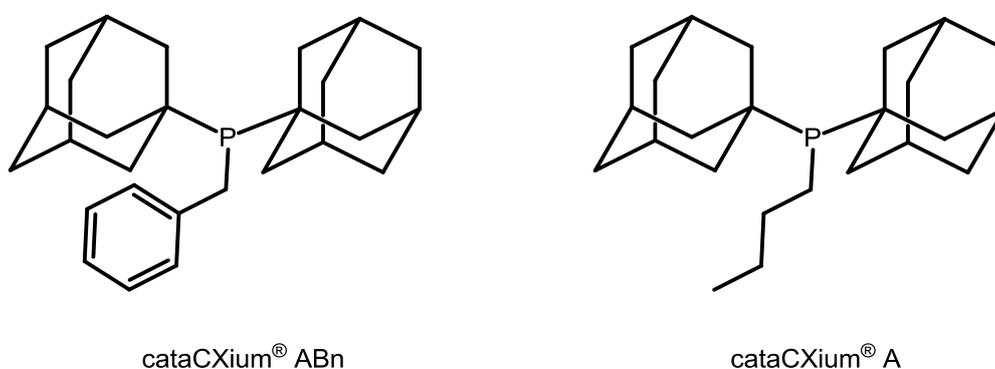
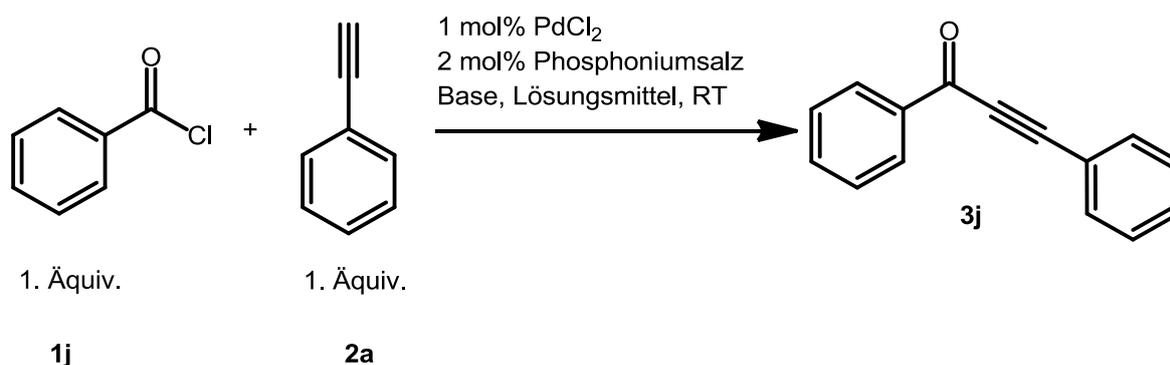


Abbildung 2: Ligandenvertreter der kommerziell verfügbaren cataCXium® A-Serie.

Um die Liganden noch unempfindlicher gegen Luftoxidation zu machen, wird auf ihre Phosphoniumsalze zurückgegriffen. Diese können geeigneter Weise direkt in Kreuzkupplungen eingesetzt werden, da diese normalerweise unter basischen Bedingungen durchgeführt werden und somit das freie Phosphan *in situ* erzeugen.⁷⁵ Für Untersuchungen der Kreuzkupplung werden daher (1-Ad)₂PBn·HBr und (1-Ad)₂PnBu·HI verwendet.

Bei einem der ersten Versuche, in dem 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) in einer 1M Dichlormethan-Lösung gekuppelt wurden, konnte festgestellt werden, dass 1 mol% Pd(OAc)₂ und 2 mol% (Ad)₂PnBu·HI mit trockenem Triethylamin als Base ausreichen, um einen quantitativen Umsatz zum Alkinon **3a** nach 2 h zu gewährleisten (DC-Kontrolle). Mit Benzoylchlorid (**1j**) als Säurechloridkomponente verlängerte sich die Reaktion um ein Vielfaches, so dass dies den Startpunkt für die Optimierungsstudie darstellte. Für Untersuchungszwecke diene somit die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion zwischen Benzoylchlorid (**1j**) und Phenylacetylen (**2a**) als Beispielreaktion. Als Palladiumquelle wurde PdCl₂ gewählt, da das harte Chlorid-Ion nach dem HSAB-Prinzip leichter vom weichen Palladiumzentrum abstrahiert werden sollte, um die aktive Katalysatorspezies auszubilden, als das weiche Acetat-Anion (*Schema 28*).⁷⁶



Schema 28: Optimierungsansatz für die kupferfreie Sonogashira-Reaktion.

Zunächst wurde die Kupplung im Hinblick auf den geeigneten Liganden hin untersucht. Hierfür wurde die Reaktion in einer 1M 1,4-Dioxan-Lösung mit trockenem Triethylamin als Base bei Raumtemperatur durchgeführt. Die beiden Startkomponenten wurden genau in einem 1:1-Verhältnis eingesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 18 h konnte mit (1-Ad)₂PnBu·HI als Liganden 84 % an **3j** isoliert werden, während (1-Ad)₂PBn·HBr nach 19 h das Alkinon in 91 %iger Gesamtausbeute lieferte (*Tabelle 1*). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde von nun an die Kreuzkupplung mit 1 mol% PdCl₂ und 2 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr durchgeführt.

Tabelle 1: Ligandenscreening zur Alkinonsynthese **3j** in einer 1M 1,4-Dioxan-Lösung mit trockenem Triethylamin als Base.^[a]

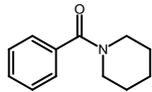
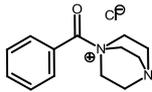
Eintrag	Sonogashira-Kupplung				Ausbeute 3j ^[b]
	Palladiumquelle (mol %)	Ligand (mol %)	t	Δ	
1	PdCl ₂ (1)	(1-Ad) ₂ PnBu·HI (2)	18 h	RT	84 %
2	PdCl ₂ (1)	(1-Ad) ₂ PBn·HBr (2)	19 h	RT	91 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Als nächstes erfolgte die Variation der Base. Hierfür wurde die Reaktion mit dem nun optimierten Katalysatorsystem bestehend aus 1 mol% PdCl₂ und 2 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr in einer 1M 1,4-Dioxan-Lösung bei Raumtemperatur durchgeführt. Zuerst wurde Triethylamin durch Dicyclohexylmethylamin ersetzt, welches im Stande ist die Reaktionsgeschwindigkeiten von Heck-Kupplungen zu beschleunigen.⁷⁷ Jedoch zeigte die Aminbase auf die kupferfreie Sonogashira-Reaktion zwischen Benzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) keinen positiven Effekt. Nach einer Reaktionsdauer von 96 h waren immer noch Eduktspuren (DC-Kontrolle) zu erkennen und die säulenchromatographische Trennung lieferte nur 74 % isolierte Ausbeute an **3j** (**Tabelle 2, Eintrag 2**). Werden sekundäre Amine wie Piperidin als Base gebraucht, so kommt es nicht zur eigentlichen Kupplung, sondern lediglich zur sofortigen Ausbildung des Amids (**Tabelle 2, Eintrag 3**). Auch die Verwendung der nicht nucleophilen Base 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zeigte kaum Umsatz zum Alkinon **3j**, so dass der Reaktionsansatz nach einer Reaktionsdauer von 120 h nicht weiter aufgearbeitet wurde (**Tabelle 2, Eintrag 4**). Die Verwendung von Diisopropylethylamin (Hünig-Base) zeigte ein ähnliches Verhalten wie letztere, so dass auch dieser Reaktionsansatz nach 55 h nicht weiter verfolgt wurde (**Tabelle 2, Eintrag 5**). Wurde Tetramethylpiperidin (TMP) als Base eingesetzt, so sind die Reaktionsgeschwindigkeiten in etwa vergleichbar mit der von Dicyclohexylmethylamin. Hierbei konnte ebenfalls nach einer Reaktionsdauer von 95 h das Alkinon **3j** in 84 % Gesamtausbeute isoliert werden (**Tabelle 2, Eintrag 6**). Als letzte Aminbase wurde 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) auf ihre Eignung hin untersucht. Doch auch in diesem Fall, ähnlich wie Piperidin, fungiert DABCO nicht als Base, sondern reagiert mit Benzoylchlorid (**1j**) zum Salz (**Tabelle 2, Eintrag 7**). Anorganische Basen wie K₂CO₃ und Cs₂CO₃ sind gänzlich ungeeignet für die kupferfreie Sonogashira-Reaktion auch bis hin zu

Temperaturen von 70 °C (**Tabelle 2, Eintrag 8+9**). Auch im Fall der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion ist Triethylamin somit die Base der Wahl. Diese kann zudem in dem kommerziell erhältlichen Reinheitsgrad verwendet werden und bedarf keiner gesonderten Trocknung.

Tabelle 2: Basenscreening zur Alkinonsynthese **3j** in einer 1M 1,4-Dioxan-Lösung mit 1 mol% PdCl₂ und 2 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr als Katalysatorsystem.^[a]

Eintrag	Sonogashira-Kupplung			Ausbeute 3j ^[b]
	Base (Äquivalente)	t	Δ	
1	NEt ₃ (1.08)	19 h	RT	91 %
2	Cy ₂ NMe (1)	96 h	RT	74 %
3	Piperidin (1)	1 h	RT	Lediglich 
4	DBU (1)	120 h	RT	-
5	Hünig-Base (1)	55 h	RT	-
6	TMP (1)	95 h	RT	84 %
7	DABCO (1)	1 h	RT	Lediglich 
8	K ₂ CO ₃ (1)	8 h	RT-70 °C	-
9	Cs ₂ CO ₃ (1)	8 h	RT-70 °C	-

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt (*c*(Edukte) = 1M); [b] isolierte Ausbeuten

Als letztes erfolgte die Variation des Lösemittels. Hierbei wurden die beiden Startkomponenten **1j** und **2a** mit 1 mol% PdCl₂ und 2 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr mit Triethylamin als Base in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur gekuppelt. Zuerst wurde 1,4-Dioxan durch THF ersetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 23 h konnten nach säulenchromatographischer Trennung 74 % an Alkinon **3j** isoliert werden (**Tabelle 3, Eintrag 2**). THF ist damit für die Kreuzkupplung nicht das Lösemittel der Wahl, da die Ausbeute um 17 % herabsinkt.

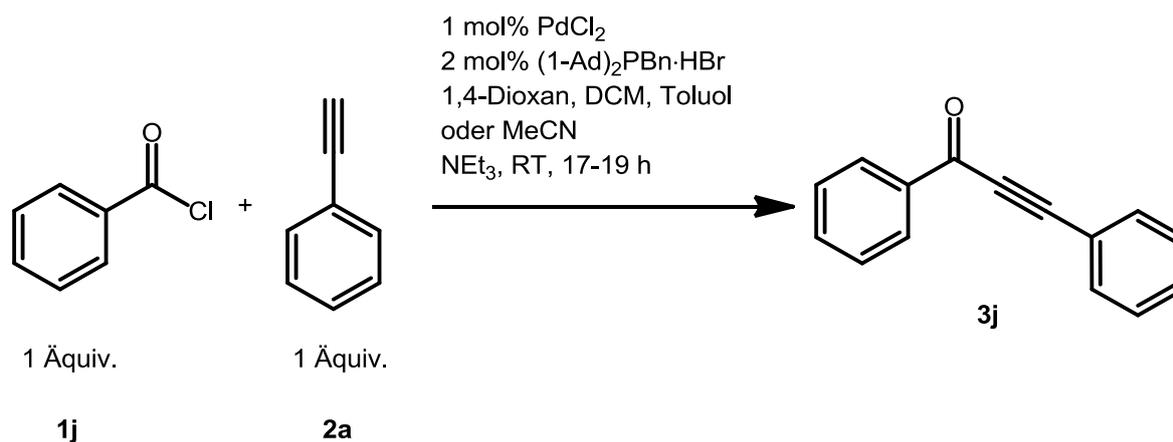
Beim Wechsel nach Dichlormethan wurden insgesamt 84 % Ausbeute an **3j** nach einer Reaktionsdauer von 17 h erhalten (**Tabelle 3, Eintrag 3**). Ebenso kann kommerziell verfügbares Acetonitril in der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion verwendet werden. Hierbei konnte eine Ausbeute von 83 % nach säulenchromatographischer Trennung isoliert werden (**Tabelle 3, Eintrag 4**).

Tabelle 3: Lösemittelscreening zur Alkinonsynthese **3j** in einer 1M Lösung mit 1 mol% PdCl₂ und 2 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr als Katalysatorsystem und trockenem Triethylamin als Base.^[a]

Eintrag	Sonogashira-Kupplung			Ausbeute 3j ^[b]
	Lösungsmittel	t	Δ	
1	1,4-Dioxan	19 h	RT	91 %
2	THF	23 h	RT	74 %
3	Dichlormethan	17 h	RT	84 %
4	Acetonitril	20 h	RT	83 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt (*c*(Edukte) = 1M); [b] isolierte Ausbeuten

Die Optimierungsstudie hat aufgezeigt, dass das Katalysatorsystem bestehend aus 1 mol% PdCl₂ und 2 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr aktiv genug ist, um die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion zwischen Benzoylchlorid (**1j**) und Phenylacetylen (**2a**) innerhalb von 17-19 h zu katalysieren. Jedoch ist für die Geschwindigkeit der Reaktion weniger der Katalysator, sondern vielmehr die Wahl der Base das Entscheidende. Mit Triethylamin ergaben sich mehr als viermal so schnelle Reaktionszeiten im Vergleich zu sterisch anspruchsvolleren tertiären Aminen (vgl. **Tabelle 2, Einträge 2** und **6**). Auch in der Wahl des Lösungsmittels besteht keine feste Einschränkung. Neben 1,4-Dioxan können genauso Dichlormethan, Acetonitril, sowie Toluol verwendet werden. Dies eröffnet für Reaktionen im Ein-Topf-Verfahren eine größere Vielfalt und kann speziell für die jeweiligen Reaktionen angepasst werden und im optimalen Falle sogar sequentielle Katalyse erlauben.



Schema 29: Optimierte Synthese der kupferfreien Sonogashira-Reaktion zwischen Benzoylchlorid (**1j**) und Phenylacetylen (**2a**).

Als Fazit ist zu sagen, dass dieses hier vorgeschlagene Katalysatorsystem eine Möglichkeit darstellt die sehr reaktiven Säurechloride **1** mit terminalen Alkinen **2** zu kuppeln. Die Katalysatorbeladung von 1 mol% PdCl₂ entspricht zugleich nicht der optimalen Beladung, sondern kann wie im nachfolgenden Kapitel 3.4 erfolgreich aufgezeigt, noch um ein Vielfaches auf 0.25 mol % PdCl₂ reduziert werden, ohne dass sich die Reaktionsdauer der Kreuzkupplung verändert. Erstere wurde nur gewählt, um das Abwiegen des Katalysatorsystems handhabbarer für kleinere Ansatzgrößen zu machen. Auf das Ansetzen einer Maßlösung wurde in diesem Falle bewusst verzichtet. Sicherlich tauchen in der Literatur ferner eine Reihe von Kupfer-, Liganden- oder Lösemittel-freien Synthesen zur Darstellung von Alkinonen auf, jedoch sollte das optimierte Katalysatorsystem im Anschluss an die *Sonogashira*-Reaktion noch für weitere palladiumvermittelte Kreuzkupplungsreaktionen zur Verfügung stehen. Im Falle ligandenfreier Synthesen kommt es nämlich nach erfolgter Reaktion zum „ausbluten“ des Palladiumkatalysators, d.h. Palladiumschwarz fällt aus. Dies konnte durch ein einfaches Experiment, indem 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) in Dichlormethan mit Triethylamin als Base zur Reaktion gebracht wurden, bewiesen werden (**Tabelle 4**). Zwar ist die Synthese mit Liganden wegen der Reaktionsgeschwindigkeiten nicht von Vorteil, jedoch verfärbt sich die Reaktionslösung nicht wie in den ligandenfreien Reaktionen pechschwarz.

Tabelle 4: Vergleich zwischen ligandenfreier und ligandenvermittelter Sonogashira-Reaktion zwischen 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) in Dichlormethan.^[a]

Eintrag	Sonogashira-Kupplung				Quantitativer Umsatz ^[b]
	Palladiumquelle (mol%)	Ligand (mol%)	t	Δ	
1	PdCl ₂ (1)	(1-Ad) ₂ PBn·HBr (2)	90 min	RT	ja
2	PdCl ₂ (1)	-	90 min	RT	ja
3	Pd(OAc) ₂ (1)	-	80 min	RT	ja

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt (*c*(Edukte) = 1M); [b] mittels DC-Überprüfung

Zudem hat die kupferfreie Variante den Vorteil in differenten Lösungsmitteln in nahezu identischer Zeit abzulaufen. Für das Standardkatalysatorsystem, welches aus 2 mol% PdCl₂(PPh₃)₂ und 4 mol% CuI besteht, ist dies nicht immer der Fall. So verlängert sich die Kreuzkupplungsreaktion zwischen Benzoylchlorid (**1j**) und Phenylacetylen (**2a**) in Dichlormethan um ein Vielfaches zu den optimierten Bedingungen in THF von 1 h auf 16 h. Hierbei sollte zudem nicht außer Acht gelassen werden, dass dafür die doppelte Katalysatorbeladung und Kupfer(I)iodid, welches die Reaktion zumindest beschleunigen sollte, erforderlich sind (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Vergleich zwischen kupferfreier und kupfervermittelter Kreuzkupplung zwischen Benzoylchlorid (**1j**) und Phenylacetylen (**2a**) in Dichlormethan

Eintrag	Sonogashira-Kupplung					Quantitativer Umsatz
	Palladiumquelle (mol%)	CuI (mol%)	Ligand (mol%)	t	Δ	
1	PdCl ₂ (1)	-	(1-Ad) ₂ PBn·HBr (2)	18 h	RT	ja
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (2)	4	-	16 h	RT	ja

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt (*c*(Edukte) = 1M); [b] mittels DC-Überprüfung

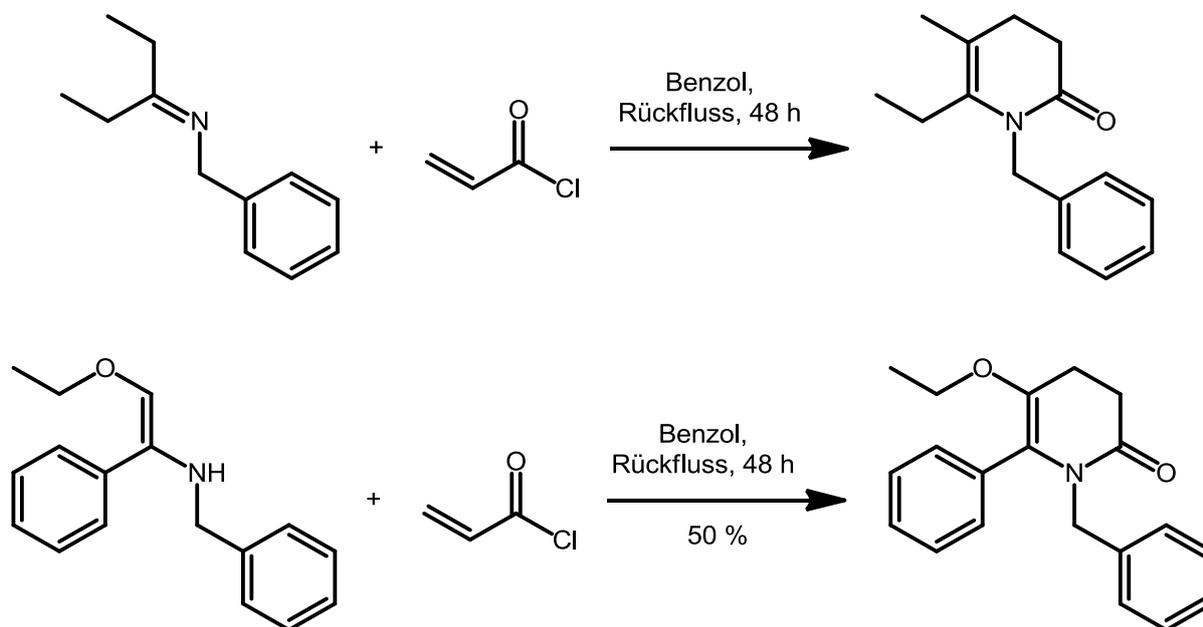
3.2 Kupplungs-Additions-Aza-Anellierungs-Sequenz zur Darstellung von 5-Acylpyrid-2-onen

3.2.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

3.2.1.1 Pyridone

3.2.1.1.1 Anwendungsbeispiele für Pyridone

Oft sind 6-gliedrige N-Heterocyclen in einer Vielzahl der natürlich auftretenden Alkaloide anzutreffen und finden deshalb nicht selten Verwendung im Design von neuen Pharmakophoren. Ein einfacher Weg, um zu dieser Stoffklasse zu gelangen, stellt die Aza-Anellierung dar.⁷⁸ Hierbei werden Imine oder Enamine mit α,β -ungesättigten Säurechloriden in die entsprechenden Dihydropyrid-2-one überführt (*Schema 30*),⁷⁹ welche wiederum durch eine einfache Dehydrogenierungsreaktion mittels 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) oder MnO_2 in die Pyrid-2-one übergeführt werden können.⁸⁰



Schema 30: Aza-Anellierungen mit Iminen und Enaminen nach Hickmott.

Die aus der Aza-Anellierung resultierenden Dihydropyrid-2-one sind zudem nützliche Intermediate zur Konstruktion von natürlich auftretenden Alkaloiden.⁸¹ *J. R. Stille* konnte im Jahre

1994 zeigen, dass mittels seiner Kondensations-/Anellierungs-/Hydrogenierungssequenz als Schlüsselschritt zum Aufbau des sechsgliedrigen Heterocyclus, Epitashiromin und Tashiromin in 8 %, respektive 44 % Gesamtausbeute isoliert werden konnten (**Abbildung 3**).⁸²

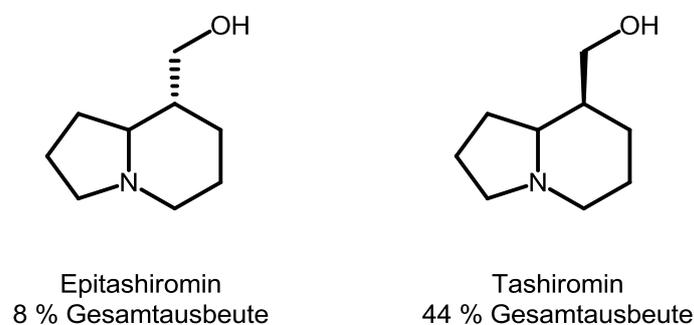
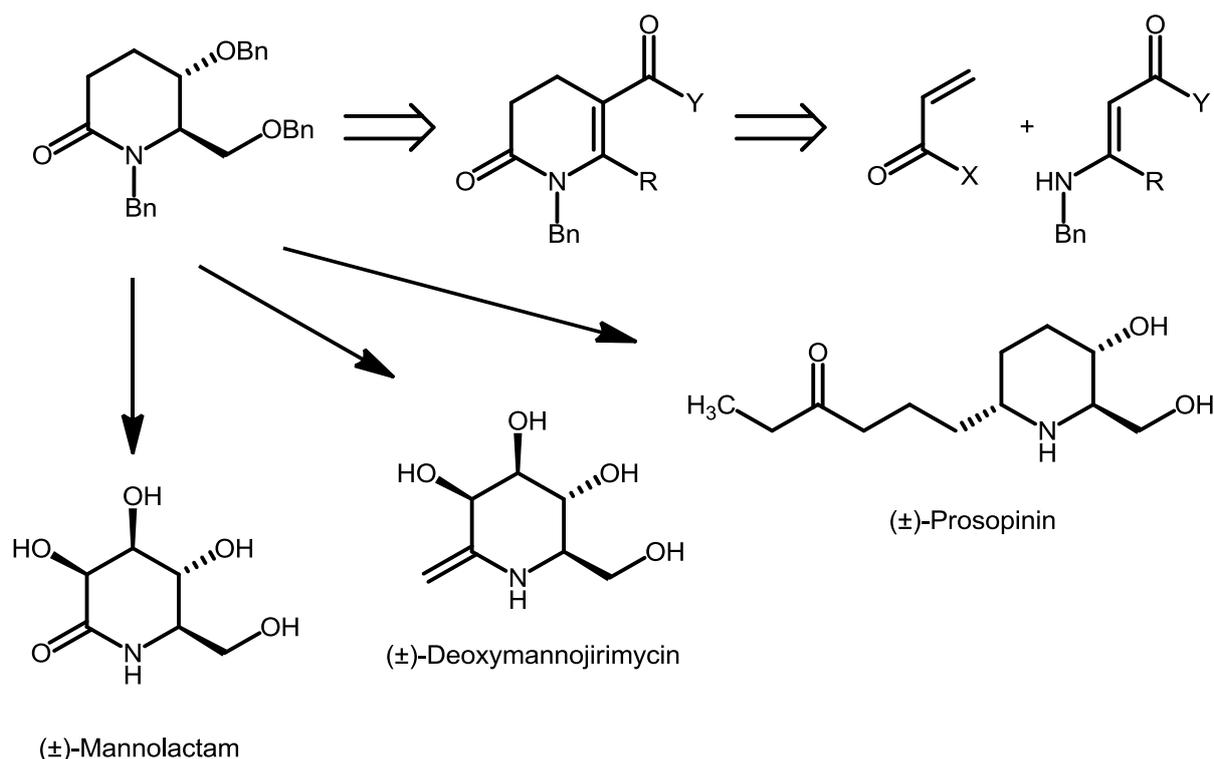


Abbildung 3: Die Indolizidin-Alkaloide Epitashiromin und Tashiromin.

Im gleichen Jahr publizierte er eine weitere Strategie, um zu den polyhydroxylierten Alkaloiden (\pm)-Mannolactam, (\pm)-Deoxymannojirimycin und (\pm)-Prosopinin zu gelangen.^a Auch hierbei stellte der Aza-Anellierungs-Schritt zur Darstellung des 5-Acyldihydropyrid-2-ons, aus dem das wichtige Intermediat synthetisiert werden konnte, das letztendlich in die natürlich auftretenden Alkaloide überführt werden konnte, ein Schlüsselschritt dar (**Schema 31**). Polyhydroxylierte Alkaloide sind gerade deswegen von immenser Wichtigkeit, da sie selektiv eine Vielzahl von biologisch wichtigen Stoffwechselwegen inhibieren. Dazu gehören auch das Binden und Verarbeiten von Glykoproteinen.⁸³ So ist z.B. (\pm)-Deoxymannojirimycin in der Lage die α -L-Fucosidase, α -D-Mannosidase und α -D-Glucosidase zu inhibieren, die zur Enzymklasse der Hydrolasen zählen.⁸⁴ Das analoge Lactam (\pm)-Mannolactam ist wiederum in der Lage selektiv nur die letzten beiden Hydrolasen außer der α -L-Fucosidase zu inhibieren.^a Das zur Gattung der *Prosopis*-Alkaloide zählende Molekül (\pm)-Prosopinin ist aufgrund seiner Mischung von physiologisch wichtigen Merkmalen besonders faszinierend. So besitzt es einerseits eine polare „Kopf“-Gruppe, die eine ähnliche Konfiguration der Hydroxygruppen wie (\pm)-Deoxymannojirimycin aufweist, und einen hydrophoben „Schwanz“-Bereich.⁸⁵ Strukturelle Ähnlichkeiten wurden z.B. in den Penaresidinen A und B gefunden, die ATPase-aktivierende Eigenschaften aufweisen.⁸⁶



Schema 31: Synthese natürlich auftretender Alkaloide nach Stille et al.^a

Ein Blick in die Patentliteratur weist den Dihydropyrid-2-on Kern als effektiven Pharmakophor bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, akutem Koronarsyndrom, akutem Myokardinfarkt und der Herzinsuffizienz auf.⁸⁷ Zudem inhibieren Derivate, die über die Acylfunktionalität amidisch mit einem Indazolderivat verknüpft sind, die Rho-Kinase Aktivität (ROCK – „Rho-associated protein kinase“),⁸⁸ welche an vielen zellulären Signalen und Funktionen, wie glatte Muskelzellenkontraktion, Zytoskelettorganisation, Zellmigration und Proliferation beteiligt ist (*Abbildung 4*).⁸⁹ Weiterhin konnte in wissenschaftlichen Publikationen belegt werden, dass Pyrid-2-on-derivate selektiv die HIV-1 spezifische reverse Transkriptase hemmen können.⁹⁰ Andere Derivate haben wiederum hypolipidämische und blutdrucksenkende Eigenschaften und sind des Weiteren im Stande die 5 α -Reduktase zu inhibieren (*Abbildung 4*).⁹¹ Daher stellt die Entwicklung einer einfachen, präzisen und modularen Synthese unter milden Reaktionsbedingungen dieser wichtigen Heterocyclenklasse eine lohnende methodische Herausforderung in einem schnell wachsenden Bereich der diversitätsorientierten Synthese dar.⁹²

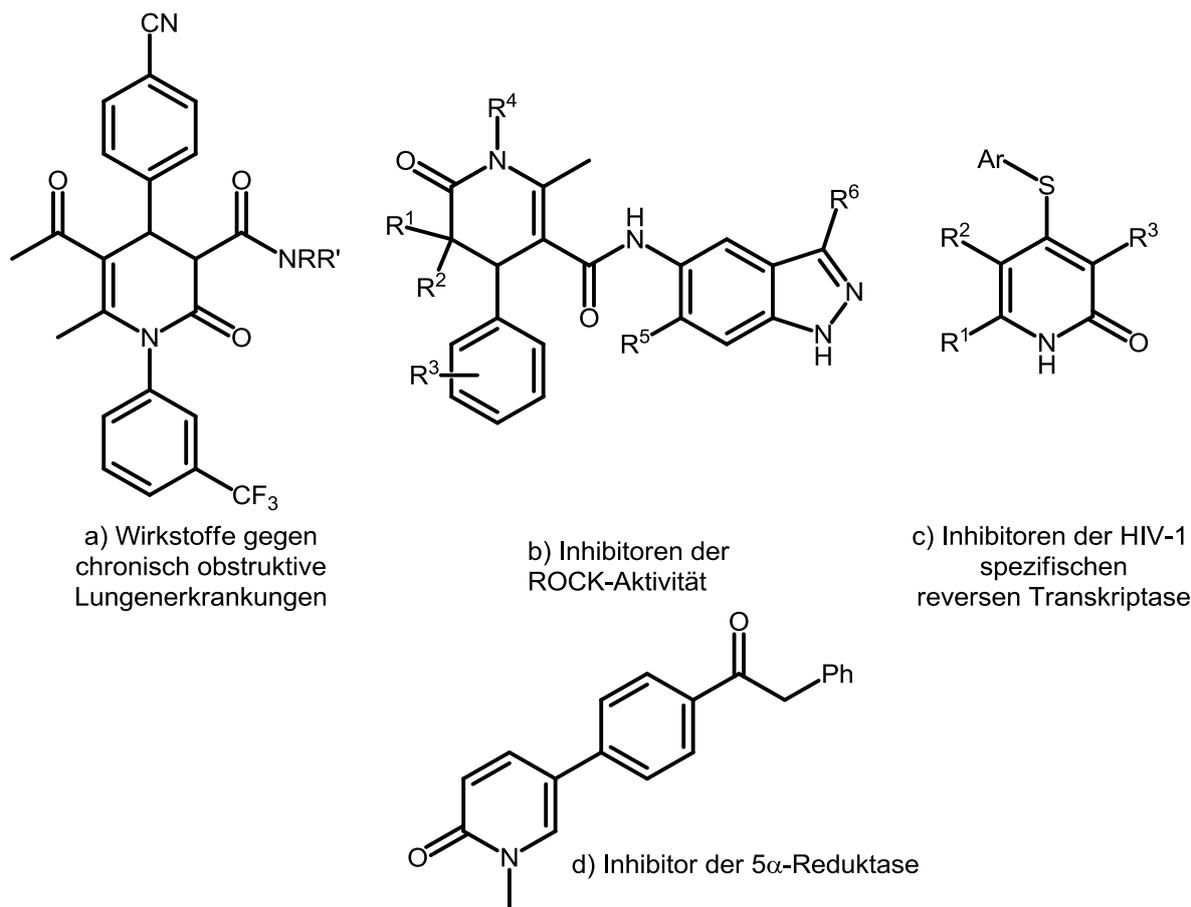
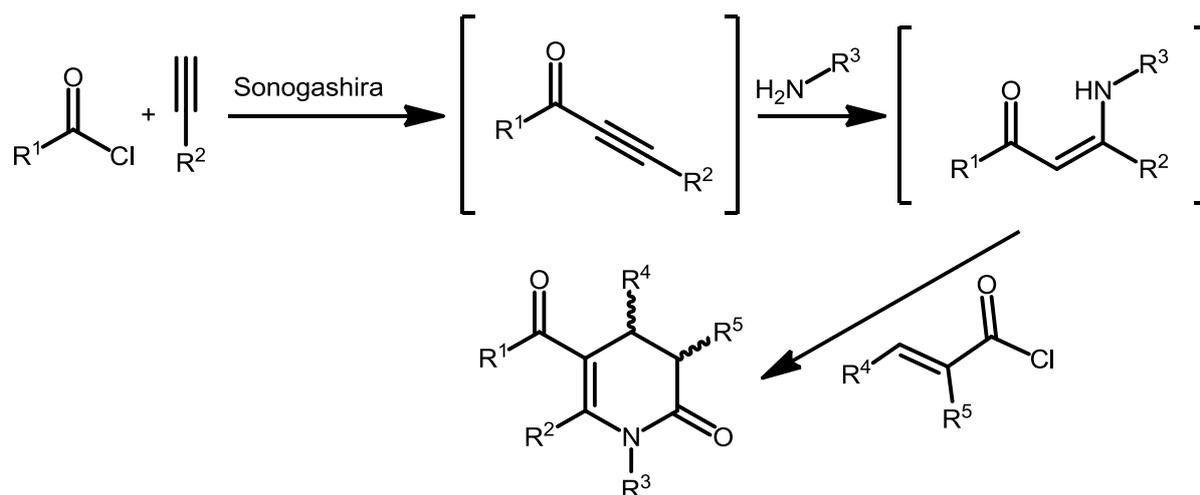


Abbildung 4: Anwendungsbeispiele für Pyrid-2-on-derivate.⁸⁷⁻⁹¹

3.2.1.1.2 Synthese der Pyridone im Ein-Topf-Verfahren

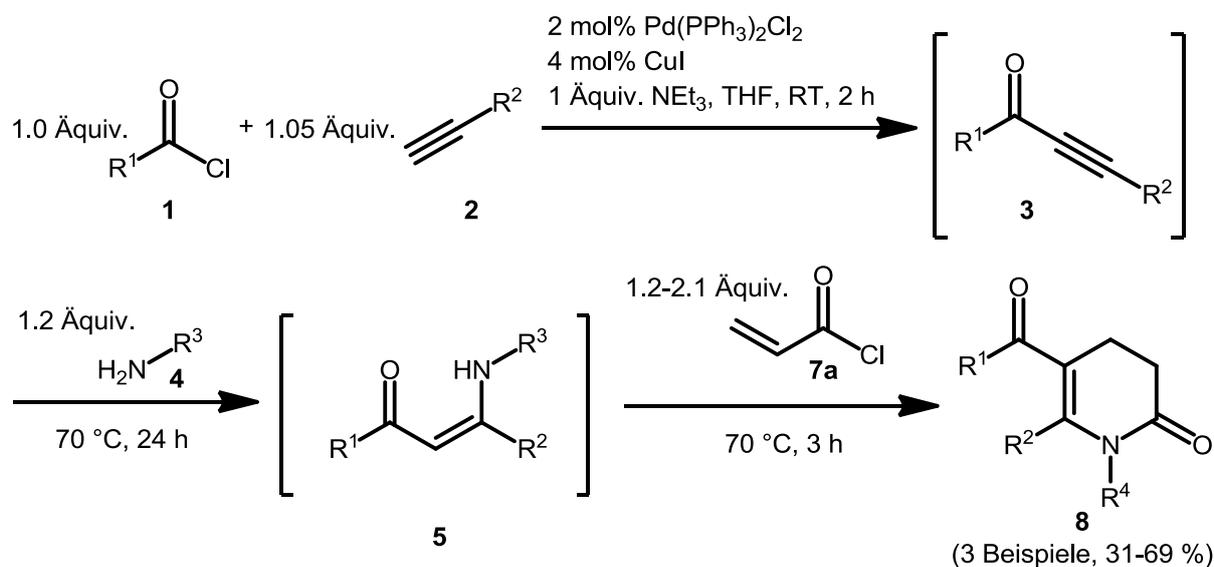
Im Rahmen dieser Arbeit soll die Synthese der 5-Acyldihydropyrid-2-one im Ein-Topf-Verfahren optimiert werden. Dieses Thema wurde erstmals im Rahmen der Promotion von *Alexei S. Karpov* im Arbeitskreis *Müller* aufgegriffen und bietet einen schnellen und effizienten Zugang zu einer großen Substanzbibliothek.⁹³ Jedoch ist bislang keine allgemein gültige Synthesevorschrift entwickelt worden, die es erlaubt die Dihydropyridone in guten bis sehr guten Ausbeuten zu isolieren.

Die Synthesesequenz startet mit der *Sonogashira*-Reaktion zwischen terminalen Alkinen und Säurechloriden zu Alkinonen. Diese werden ohne Isolierung in einer *Michael*-Addition mit primären Aminen in β -Enaminone übergeführt, die wiederum in einer *Aza*-Anellierung mit α,β -ungesättigten Säurechloriden in die Dihydropyridone transformiert werden (**Schema 32**).



Schema 32: Synthesestrategie zur Darstellung der 5-Acyldihydropyrid-2-one.

Während seiner Promotion synthetisierte *Karpov* drei verschiedene Derivate der 5-Acylpyrid-2-one in 31-69 % Gesamtausbeute. Für den ersten Reaktionsschritt wählte er die modifizierten Bedingungen der *Sonogashira*-Reaktion mit einem Äquivalent Triethylamin als Base und THF als Lösemittel. Nach einer Reaktionsdauer von 2 h wurden 1.2 Äquivalente Amin dem Reaktionsgemisch beigelegt und die Reaktion für 24 h bei 70 °C weitergeführt. Nach vollständigem Umsatz des Alkinons zum Enaminon erfolgte die Zugabe von 1.2-2.1 Äquivalenten Acryloylchlorid und die Reaktion wurde wiederum für drei Stunden auf 70 °C erhitzt (**Schema 33**).



Schema 33: Karpov'sche Synthesesequenz zur Darstellung der 5-Acylpyrid-2-one.

Hierbei stellte *Karpov* fest, dass ein Überschuss an Acryloylchlorid (**7a**) zu signifikanten Ausbeutesteigerungen führte. Beim ersten Versuch wurden 1.2 Äquivalente des Acryloylchlorids verwendet und das Produkt konnte in 31 % Gesamtausbeute isoliert werden. Eine Erhöhung des Anteils auf 1.5 Äquivalente führte umgehend zu einer Verdopplung der Ausbeute auf 63 %. Für das dritte synthetisierte Molekül wurden 2.1 Äquivalente an Acryloylchlorid für die Aza-Anellierung verwendet und das entsprechende 5-Acylpyrid-2-on konnte in 69 % Gesamtausbeute isoliert werden. Jedoch besaß dieses nur eine Reinheit von 90 %, so dass eine erneute Erhöhung der Äquivalente nicht als Ausbeutesteigerung zu werten ist. Zudem wurde die Synthese nicht an einem Zielmolekül optimiert, sondern unterschiedliche Startmaterialien eingesetzt (**Abbildung 5**).

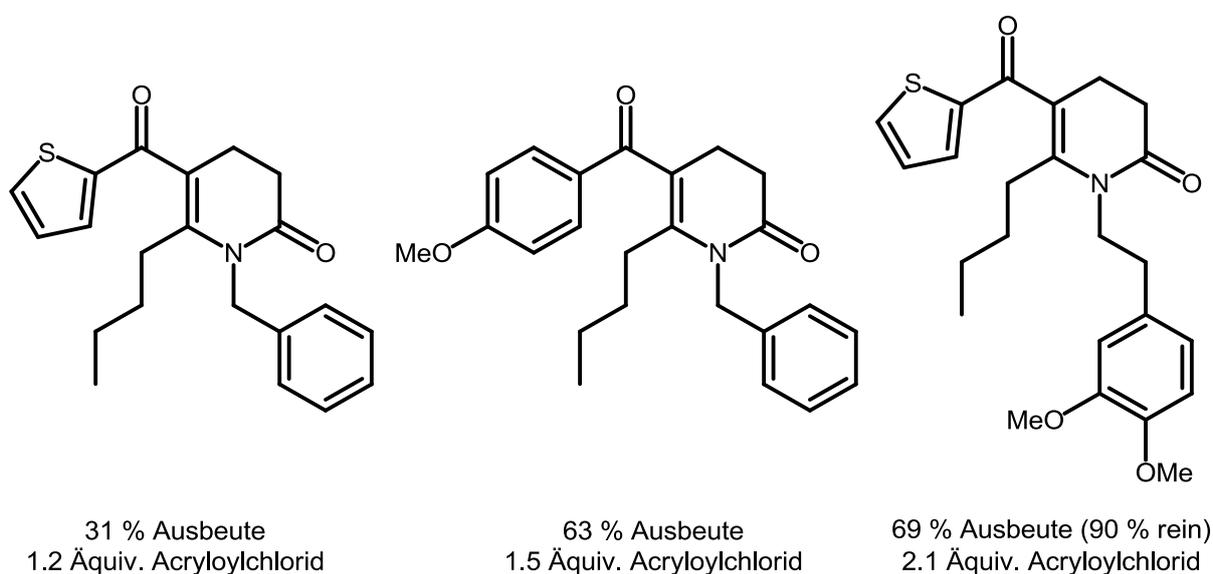


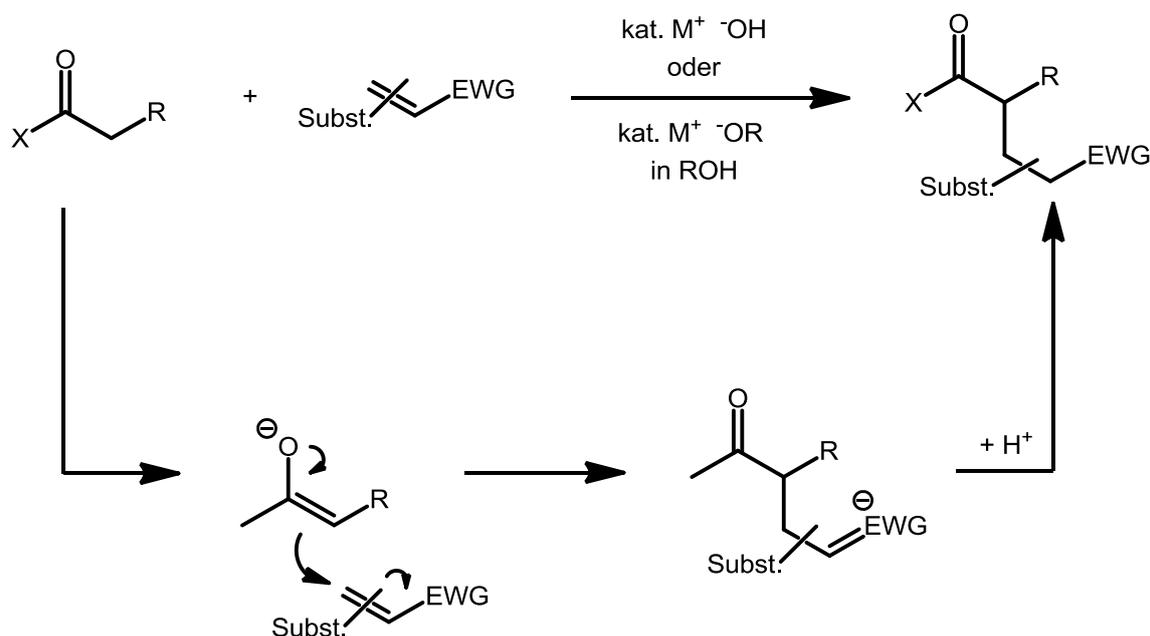
Abbildung 5: Gesamtausbeuten der drei synthetisierten 5-Acyldihydropyrid-2-on-derivate.

3.2.1.2 Michael-Addition

Nach der erfolgten kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion, deren Hintergrund in **Unterkapitel 3.1.1.1** näher beleuchtet wurde, wird das intermediär gebildete Alkinon im zweiten Reaktionsschritt mit Hilfe eines Amins **4** in einer *Michael*-Addition zu einem β -Enaminon **5-6** umgesetzt.

Unter einer *Michael*-Addition wird die Addition eines stabilisierten Anions (z.B. eines Enolats) an eine α,β -ungesättigte Carbonyl- oder verwandte Verbindung verstanden.⁹⁴ Die nach dem amerikanischen Chemiker *Arthur Michael* (1853-1942) benannte Reaktion findet heutzutage ein breites Anwendungsspektrum in der Organischen Synthese, um schnell zu wichtigen Syntheseintermediaten zu gelangen.⁹⁵

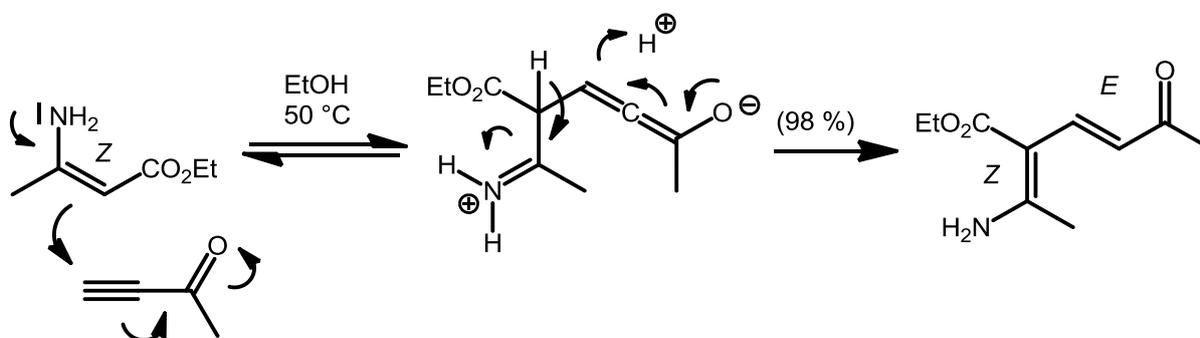
Im ersten Schritt der Reaktion bedarf es geeigneter Reaktanden, die eine CH-acide Stelle aufweisen müssen, damit sie sich relativ einfach mit Alkoholaten deprotonieren lassen. Zu diesen Verbindungsklassen gehören unter anderem β -Ketoester, 1,3-Diketone, α -Nitroester, α,α -Dinitrile, α,α -Dinitroverbindungen und weitere Kombinationen. Das daraus resultierende Carbanion ist resonanzstabilisiert und greift anschließend nach dem HSAB-Prinzip als weiches Nucleophil α,β -ungesättigte Verbindungen am weichen elektrophilen Zentrum an (*Schema 34*). Zu den geeigneten akzeptorsubstituierten Olefinen zählen α,β -ungesättigte Ketone, α,β -ungesättigte Ester und α,β -ungesättigte Nitrile.⁹⁶



Schema 34: Mechanismus der Michael-Addition.

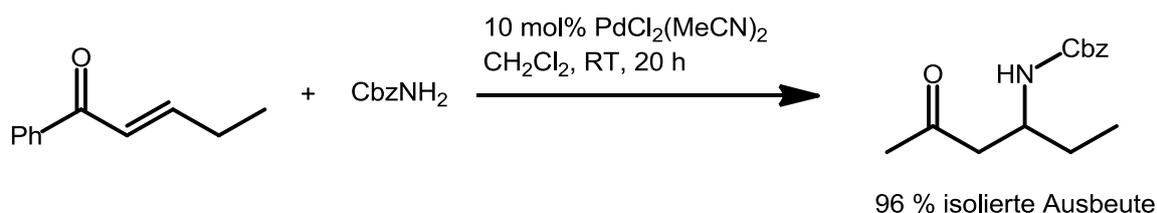
Die bekannteste *Michael*-Addition in Verbindung mit Alkinonen ist die mit primären und sekundären Aminen, wobei sich ein β -Enaminon ausbildet.⁹⁷ Je nach Polarität des Lösungsmittels geschieht diese bereits bei Raumtemperatur oder durch gelindes Erwärmen. In Verbindung mit primären Aminen kommt es zumeist zur Ausbildung des (*Z*)-Produktes, aufgrund

der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung hin zur Carbonylgruppe. Die Verwendung von sekundären Aminen führt wiederum fast ausschließlich zum (*E*)-Produkt. Auch die Addition von Enaminen ist wohlbekannt. Bereits im Jahre 1957 berichteten *Bohlmann* und *Rahtz* erstmals über eine *Michael*-Addition von gerade jenen mit Inonen in siedendem Ethanol.⁹⁸ Die erhaltenen Aminodien-Zwischenstufen wurden in der anschließenden hitzeinduzierten *E/Z*-Isomerisierung zu 2,3,6-trisubstituierten Pyridinen umgewandelt (*Bohlmann-Rahtz*-Pyridinsynthese). Obwohl keine mechanistischen Studien durchgeführt wurden, konnte mittels ¹H-NMR-Spektren bewiesen werden, dass in der anfänglichen *Michael*-Addition nach einer Imin/Enamin-Tautomerisierung das Hauptprodukt (*2Z,3E*)-Ethyl-2-(1-aminoethyliden)-5-oxohex-3-enoat gebildet wird (*Schema 35*).⁹⁹



Schema 35: Vorgeschlagener Mechanismus der *Michael*-Addition zwischen Enamin und Alkinon in der *Bohlmann-Rahtz* Pyridinsynthese.

Des Weiteren konnte erfolgreich aufgezeigt werden, dass elektrophile Palladium(II)-Katalysatoren im Stande sind die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in Alkenen bzw. Alkenonen zu aktivieren, damit eine Reihe von Heteroatom-Nucleophilen diese unter sehr milden Bedingungen attackieren können.¹⁰⁰ Die Arbeitsgruppe um *Matthew J. Gaunt* veröffentlichte im Jahre 2001 dazu eine Studie, in der 10 mol% PdCl₂(MeCN)₂ erfolgreich die Amidierung von Benzylcarbammat an Alkenonen in Dichlormethan innerhalb von 20 h bei Raumtemperatur katalysierten (*Schema 36*).¹⁰¹ In Abwesenheit des Katalysators konnte kein Umsatz zum entsprechenden Produkt festgestellt werden. In Folge dessen wurde eine Reihe von kinetischen und mechanistischen Studien unternommen, die zweifelsohne belegen, dass Palladium(II)-Komplexe die *Michael*-Addition an Alkenone vereinfachen.

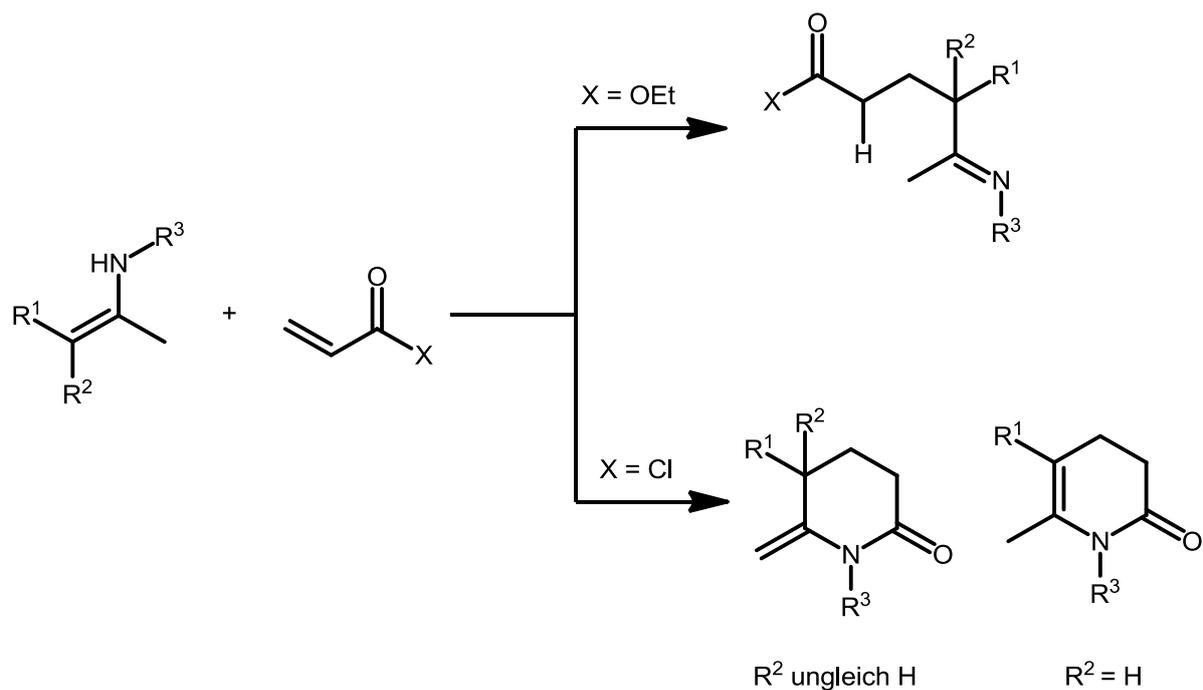


Schema 36: Palladium katalysierte Amidierung an Alkenone nach Matthew J. Gaunt et al.

3.2.1.3 Aza-Anellierung

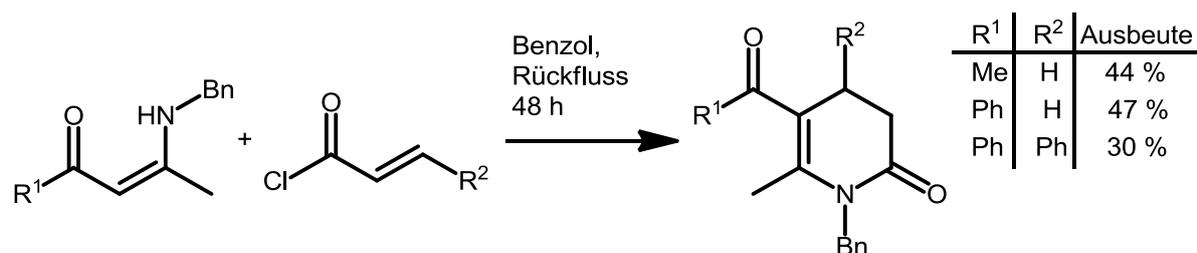
Zur erfolgreichen Synthese der 5-Acylpyrid-2-one **8-11** wird im finalen Schritt der Synthese eine Aza-Anellierung durchgeführt. Hierbei werden die aus der *Michael*-Addition *in situ* gebildeten β -Enaminone **5-6** in das entsprechende Produkt, mit Hilfe eines α,β -ungesättigten Säurechlorids, überführt.

Mechanistisch gesehen verläuft die Aza-Anellierung zuerst über eine *Michael*-Addition zwischen Enamin und α,β -ungesättigtem Säurechlorid, gefolgt von einer intramolekularen *N*-Acylierung. Bislang ist jedoch noch nicht endgültig bewiesen, nach welchem Reaktionsmechanismus der erste Reaktionsschritt verläuft. Fest steht lediglich, dass dieser über einen konzertierten Prozess, d.h. einen sechsgliedrigen Übergangszustand, verlaufen muss. Laut Literatur sind sowohl der Pfad über eine 3-Aza-Cope-Umlagerung,¹⁰² Hetero Diels-Alder-Reaktion¹⁰³ oder Aza-En-Reaktion¹⁰⁴ plausible Reaktionspfade. Lediglich für die Umsetzung von Enaminen mit Acrylsäureestern ist die Aza-En-Reaktion der einzig mögliche Reaktionspfad. Als Produkt entsteht das nicht cyclisierte Imin (*Schema 37*). Hierbei wird eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff und Kohlenstoff-Wasserstoff Bindung in einem konzertierten Prozess geformt. Dies ermöglicht die Kontrolle der relativen Stereochemie im Protonentransfer.¹⁰⁵ Es entstand zudem die Debatte, ob die Aza-Anellierung nicht einfach eine Erweiterung der formalen 1,2-Addition darstelle und das gebildete Imin das Schlüsselintermediat zur Bildung des Tetrahydropyrid-2-ons darstelle. Jedoch liefert diese simple Betrachtung keine Erklärungen für eine Reihe von Ergebnissen, die während verschiedener Aza-Anellierungen beobachtet wurden.



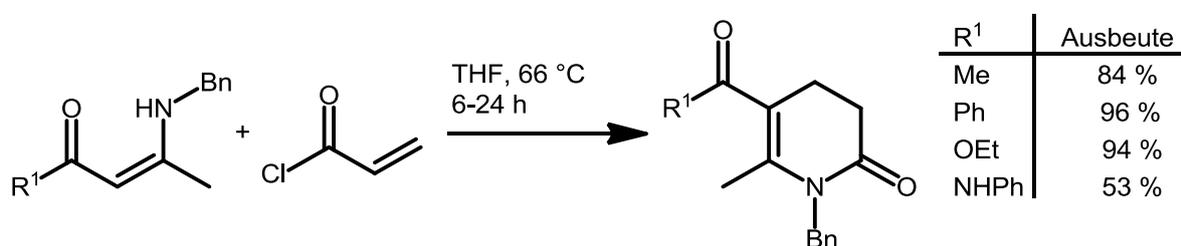
Schema 37: Mögliche Reaktionspfade der Aza-Anellierung mit Acrylsäurederivaten.¹⁰⁶

Der erste der sich mit der Synthese von 5-Acylpyrid-2-onen ausgehend von β -Enaminonen und α,β -ungesättigten Säurechloriden beschäftigte, war *P. W. Hickmott* im Jahre 1971. Begeistert durch Ergebnisse, zu denen *R. Robinson* Anfang des 20. Jahrhunderts gelangte, dass sowohl primäre als auch sekundäre Enamine, die in weiterer Konjugation mit einer benachbarten Carbonylgruppe stehen, mit elektrophilen Olefinen zunächst in einer C-Alkylierung mit abschließender Cyclisierung zu Tetrahydro-2-oxopyridinen abreagieren,¹⁰⁷ nahm er sich dieses Themas an. Zusätzlich war zu dem Zeitpunkt bereits bekannt, dass die Reaktion von derartigen Enaminen mit Säurechloriden zum C-Alkylierungs- oder N-Acylierungsprodukt führen kann, abhängig der Substitution des Enamins oder der Natur des Acylierungsreagenzes.¹⁰⁸ Wurde nun die Reaktion für 48 h in siedendem Benzol durchgeführt, so konnten die entsprechenden Produkte in 30-47 % isolierter Ausbeute generiert werden (**Schema 38**).



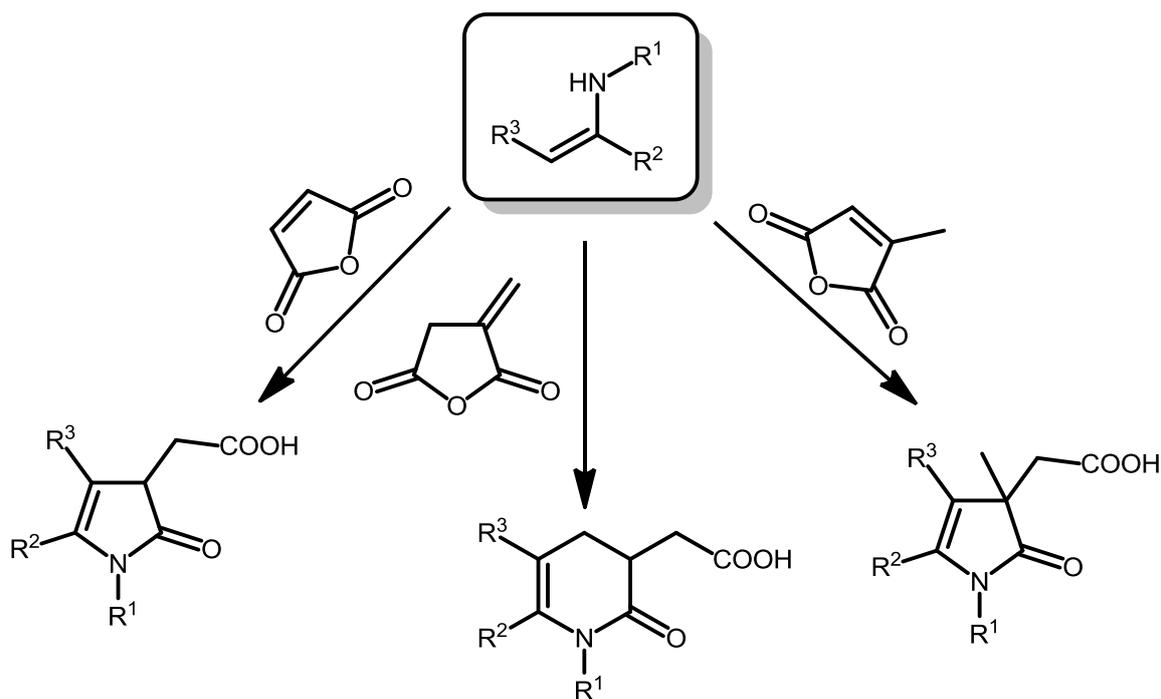
Schema 38: Darstellung der 5-Acylpyrid-2-one in Benzol nach P. W. Hickmott et al.

Es dauerte eine Weile bis das Thema von *J.R. Stille* Anfang der 1990er Jahre erneut aufgegriffen wurde. Aufgrund der zahlreichen Limitierungen, die die optimierten Bedingungen von *P.W. Hickmott* aufweisen, sei es einerseits die Verwendung des höchst cancerogenen Benzols und die lediglich moderaten Ausbeuten bei einer Reaktionszeit von 48 h, untersuchte *Stille* den Einfluss des Lösungsmittels auf die Aza-Anellierung. Hierbei konnte THF als viel effizienteres Solvenssystem für diesen Reaktionsschritt ausgemacht werden, und die gewünschten 5-Acylpyrid-2-one konnten unter mildereren Bedingungen, einer verkürzten Reaktionszeit und in höheren Ausbeuten generiert werden (**Schema 39**).¹⁰⁹



Schema 39: Darstellung der 5-Acylpyrid-2-one in THF nach J. R. Stille et al.

Die Aza-Anellierungs-Strategie ist im Laufe der Jahre ständig weiter entwickelt worden. *Stille* et al. ist es gelungen die Reaktion zwischen Iminen und α,β -ungesättigten Säuren (liefert generell nur geringe Ausbeuten) in Gegenwart von verschiedenen säureaktivierenden Reagenzien zu optimieren und die Bildung des uncyclisierten Enamids zu unterdrücken. Mittlerweile können auch Anhydride wie Maleinsäureanhydrid, Itaconsäureanhydrid und Citraconsäureanhydrid in der Aza-Anellierung implementiert werden und liefern 5-gliedrige β -Lactame bzw. substituierte Tetrahydropyrid-2-one als Reaktionsprodukte (**Schema 40**).¹¹⁰ Sogar Festphasensynthesen sind beschrieben worden.¹¹¹



Schema 40: Reaktionsprodukte der Aza-Anellierung mit Anhydriden.

3.2.2 Optimierung der Synthese von 5-Acyldihydropyrid-2-onen

Angedacht war es, die gesamte Reaktionssequenz in Dichlormethan als Lösemittel durchzuführen, um vielleicht durch geeignete *Lewis*-Säuren die Aza-Anellierung im letzten Schritt zu beschleunigen. Bei den ersten beiden Reaktionsschritten sollte es mit Dichlormethan als Lösemittel zu keinen großartigen Komplikationen kommen, da es für Kupplungsreaktionen und *Michael*-Additionen ein hervorragendes Lösemittel darstellt. Letztere können sogar bei Raumtemperatur durchgeführt werden, so dass bei eventuell eingesetzten chiralen Aminen weniger die Gefahr der Isomerisierung besteht. Auch im letzten Schritt der Reaktionssequenz könnte vielleicht ein deutliches Herabsenken der Temperatur erreicht werden, da Aza-Anellierungen mit Dichlormethan als Lösemittel bei Raumtemperatur bereits erfolgreich durchgeführt werden konnten.

Für den ersten Reaktionsschritt, der Kreuzkupplungsreaktion zwischen einem terminalen Alkin **2** und Säurechlorid **1**, wird nicht auf das Katalysatorsystem bestehend aus 2 mol% PdCl₂(PPh)₃ und 4 mol% CuI zurückgegriffen, sondern die optimierte kupferfreie Variante verwendet. Das aktive Katalysatorsystem, welches aus 1 mol% PdCl₂ und 2 mol%

(1-Ad)₂PBn·HBr mittels Base generiert wird, zeigt ausreichende Aktivität um die Kreuzkupplung in 1-24 h, je nach Startmaterial, bei Raumtemperatur durchzuführen. Zudem kann genau 1 Äquivalent Acetylen dem Reaktionsgemisch beigelegt werden, da die Bildung des *Glaser*-Homokupplungsprodukts als Nebenprodukt durch die Abwesenheit von Kupfer unterdrückt wird.

Als Startsubstanzen für das Screening wurden 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) gewählt, da die kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung mit Triethylamin als Base bei einer 1M-Lösung innerhalb von 1.5 h quantitativ in Dichlormethan verläuft.

Beim ersten Versuch wurde die anschließende *Michael*-Addition bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierfür wurden genau 1.03 Äquivalente Benzylamin (**4a**) verwendet. Die Reaktion war nach 23 h nahezu quantitativ verlaufen und es sind 1.15 Äquivalente Acryloylchlorid (**7a**) dem Reaktionsgemisch beigelegt worden. Nach einer Reaktionszeit von 24 h fand die Aufreinigung des entstandenen Produktes statt, und das entsprechende 5-Acyldihydropyrid-2-on **8a** konnte in 67 % Ausbeute isoliert werden (**Tabelle 6, Eintrag 1**).

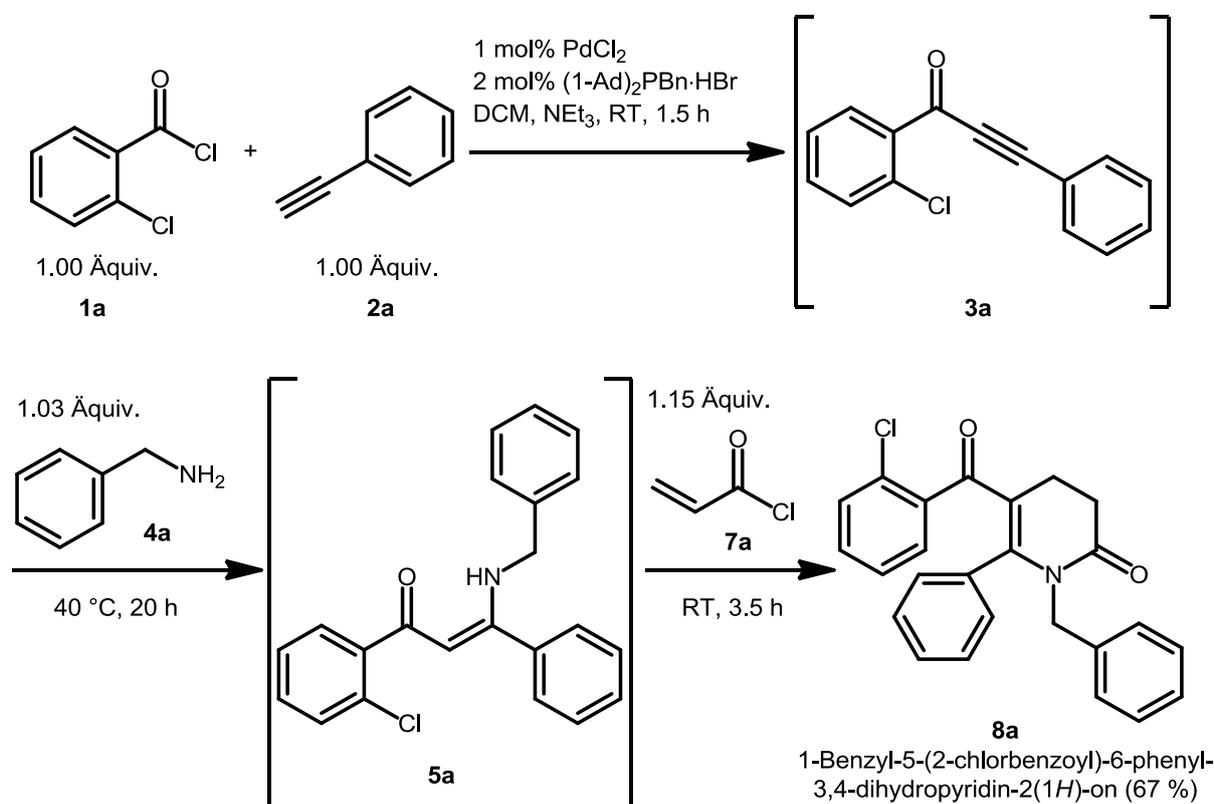
Durch zwei weitere Versuche konnte festgestellt werden, dass durch eine Temperaturerhöhung auf 40 °C die *Michael*-Addition quantitativ über Nacht verläuft und die Aza-Anellierung bei Raumtemperatur bereits nach 2.5 h bei Raumtemperatur nahezu vollständigen Umsatz erreicht (**Tabelle 6, Eintrag 2+3**). Für eine allgemeine Synthesevorschrift wird die Aza-Anellierung jedoch vorsichtshalber 3.5 h durchgeführt.

Tabelle 6: Optimierungsstudie zur Darstellung von 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**8a**).^[a]

Eintrag	<i>Sonogashira</i> -Kupplung		<i>Michael</i> -Addition		Aza-Anellierung		Ausbeute 8a ^[b]
	t	Δ	t	Δ	t	Δ	
1	1.5 h	RT	23 h	RT	22 h	RT	67 %
2	1.5 h	RT	17 h	40 °C	72 h	40 °C	69 %
3	1.5 h	RT	21 h	40 °C	2.5 h	RT	67 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt (*c*(Edukte) = 1M); [b] isolierte Ausbeuten

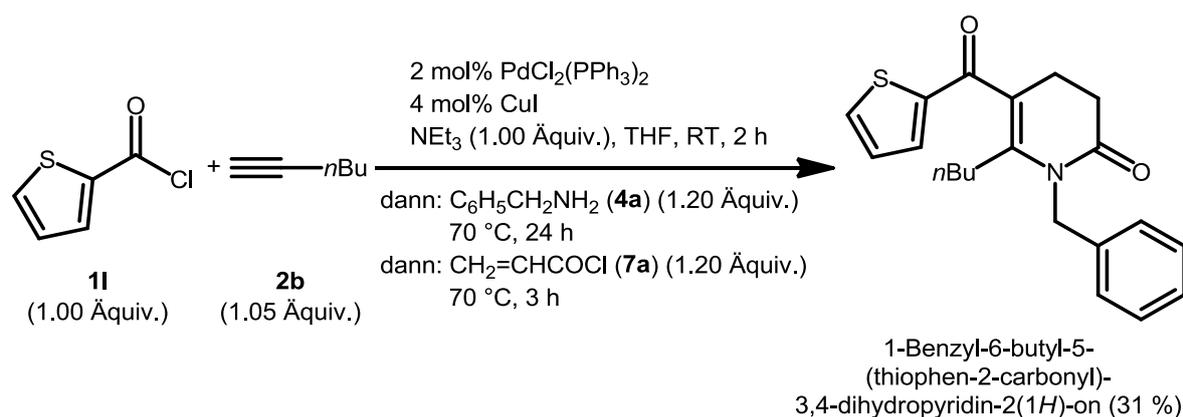
Schema 41 fasst noch einmal die optimierte Synthesesequenz der Dihydropyridone anhand der Darstellung von 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**8a**) zusammen.



Schema 41: Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung von 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**8a**).

3.2.2.1 Verifizierung der optimierten Synthesesequenz im Vergleich zur Karpov'schen Methode

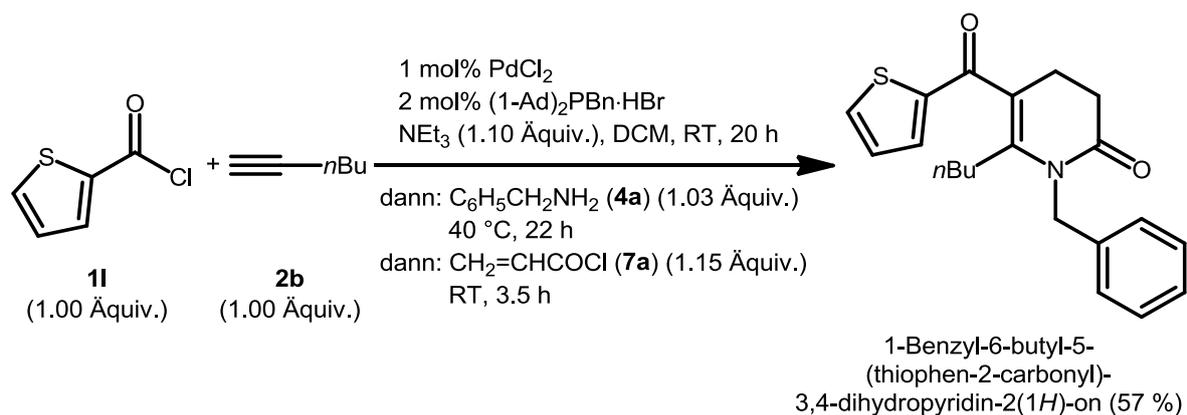
Um zu verifizieren, ob die optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der 5-Acylpyrid-2-one eine Verbesserung zur *Karpov'schen* Methode darstellt, wurde 1-Benzyl-6-butyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on synthetisiert. Letzteres konnte mit der vorherigen Methode nach Zugabe von 1.2 Äquivalenten Acryloylchlorid im Aza-Anellierungs-Schritt in lediglich 31 % Ausbeute isoliert werden (**Schema 42**).



Schema 42: Darstellung von 1-Benzyl-6-butyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on nach der Karpov'schen Methode.

Die Kupplung zwischen 1 Äquivalent 2-Thiophencarbonylchlorid (**11**) und 1 Äquivalent 1-Hexin (**2b**) dauert unter kupferfreien Bedingungen in Dichlormethan als Lösungsmittel 20 h. Anschließend erfolgte die Zugabe von 1.03 Äquivalenten Benzylamin (**4a**). Nach einer Reaktionszeit von 22 h bei 40 °C wurden dem Reaktionsgemisch 1.15 Äquivalente Acryloylchlorid (**7a**) beigelegt und die Reaktion für 3.5 h bei Raumtemperatur fortgeführt. Nach säulenchromatographischer Trennung konnten 57 % an 1-Benzyl-6-butyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on isoliert werden (**Schema 43**). Die modifizierte Synthese stellt somit eine Verbesserung der Karpov'schen Methode dar.

Als Fazit ist festzustellen, dass die optimierte Synthesesequenz, die mit einer kupferfreien *Sonogashira*-Kupplung in Dichlormethan startet, unter viel mildereren Bedingungen durchgeführt werden kann. So variiert die Kreuzkupplung in ihrer Dauer zwar abhängig von den eingesetzten Startmaterialien, jedoch verläuft die *Michael*-Addition bei einer Ölbadtemperatur von 40 °C innerhalb von 20 h für primär aliphatische Amine quantitativ. Zusätzlich werden die Reaktionstemperaturen für den finalen Schritt der Aza-Anellierung drastisch von 70 °C in THF auf Raumtemperatur in Dichlormethan gesenkt und trotzdem bildet sich das entsprechende 5-Acylpyrid-2-on, für die Beispiele in denen verschieden substituierte Benzylamine **4a-g** verwendet werden, zumeist quantitativ in 3.5 h aus. Der größte Vorteil der Reaktionsführung besteht jedoch in der streng eingehaltenen stöchiometrischen Verwendung der eingesetzten Startmaterialien.

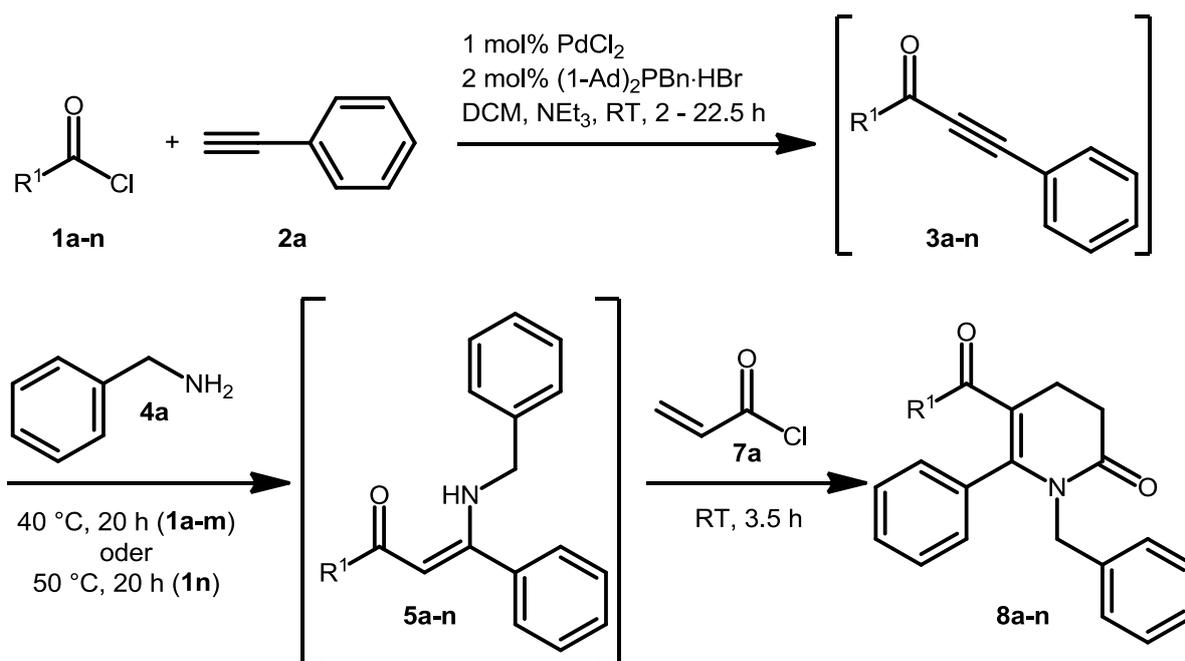


Schema 43: Darstellung von 1-Benzyl-6-butyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on nach der optimierten Synthesesequenz.

3.2.3 Synthese der 1-Benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one

3.2.3.1 Variation der Säurechloride

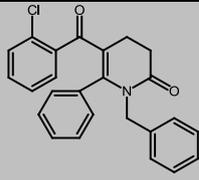
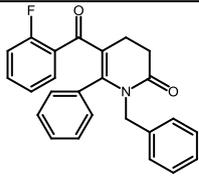
Mit der optimierten Synthesesequenz zur Darstellung der 5-Acylpyrid-2-one sollten nun weitere Beispiele hergestellt werden, um zu ermitteln, ob unterschiedliche elektronische oder sterische Eigenschaften der eingesetzten Substrate Einfluss auf die isolierte Ausbeute haben. Als erstes wurde hierfür auf Seiten der Säurechloridkomponente **1** variiert. Die übrigen Ausgangsmaterialien in Form von Phenylacetylen (**2a**) als terminales Alkin, Benzylamin (**4a**) als primäres aliphatisches Amin und Acryloylchlorid (**7a**) als α,β -ungesättigtes Säurechlorid wurden unverändert gelassen. Anzumerken ist, dass die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion als Einstieg zu der 4-Komponentensynthese im Ein-Topf-Verfahren substratspezifisch ist und so Reaktionszeiten je nach eingesetztem Substrat **1** von 2-22.5 h festzustellen waren (**Schema 44**).

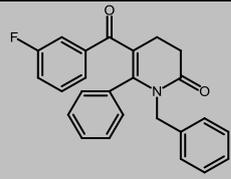
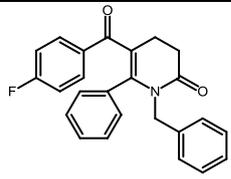
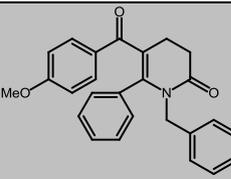
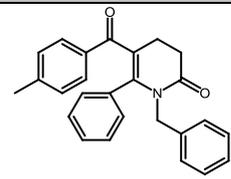
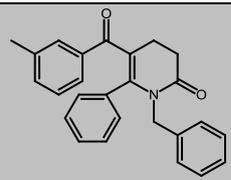
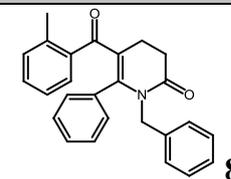
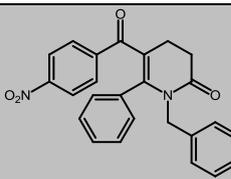
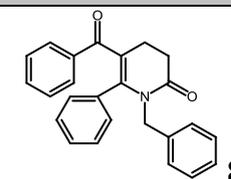
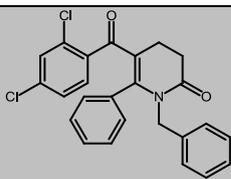


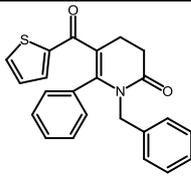
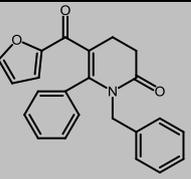
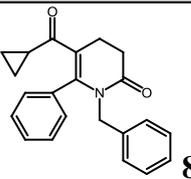
Schema 44: Synthese der 1-Benzyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **8a-n**.

Durch die Variation des Säurechlorids **1** konnten erfolgreich folgende 1-Benzyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **8a-n** synthetisiert werden (**Tabelle 7**). Die Synthesen der Verbindungen **8a-b,e,i-j,l-m** wurden von B. Sc. *Natascha Breuer* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.¹¹²

Tabelle 7: Darstellung der 1-Benzyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **8a-n**.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	Acryloyl- chlorid 7	Produkt ^[b] 8
1	1a R ¹ = <i>o</i> -ClC ₆ H ₄	2a	4a	7a	 8a (67 %) ^[c]
2	1b R ¹ = <i>o</i> -FC ₆ H ₄	2a	4a	7a	 8b (64 %) ^[c]

3	1c $R^1 = m\text{-FC}_6\text{H}_4$	2a	4a	7a	 8c (64 %) ^[d]
4	1d $R^1 = p\text{-FC}_6\text{H}_4$	2a	4a	7a	 8d (70 %) ^[d]
5	1e $R^1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	2a	4a	7a	 8e (66 %) ^[d]
6	1f $R^1 = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$	2a	4a	7a	 8f (51 %) ^[e]
7	1g $R^1 = m\text{-MeC}_6\text{H}_4$	2a	4a	7a	 8g (71 %) ^[d]
8	1h $R^1 = o\text{-MeC}_6\text{H}_4$	2a	4a	7a	 8h (57 %) ^[c]
9	1i $R^1 = p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	2a	4a	7a	 8i (59 %) ^[d]
10	1j $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$	2a	4a	7a	 8j (63 %) ^[d]
11	1k $R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_3\text{H}_5$	2a	4a	7a	 8k (51 %) ^[c]

12	1l R ¹ = 2-Thienyl	2a	4a	7a	 8l (57 %) ^[c]
13	1m R ¹ = 2-Furyl	2a	4a	7a	 8m (53 %) ^[f]
14	1n R ¹ = C ₃ H ₅	2a	4a	7a	 8n (31 %) ^[g,h]

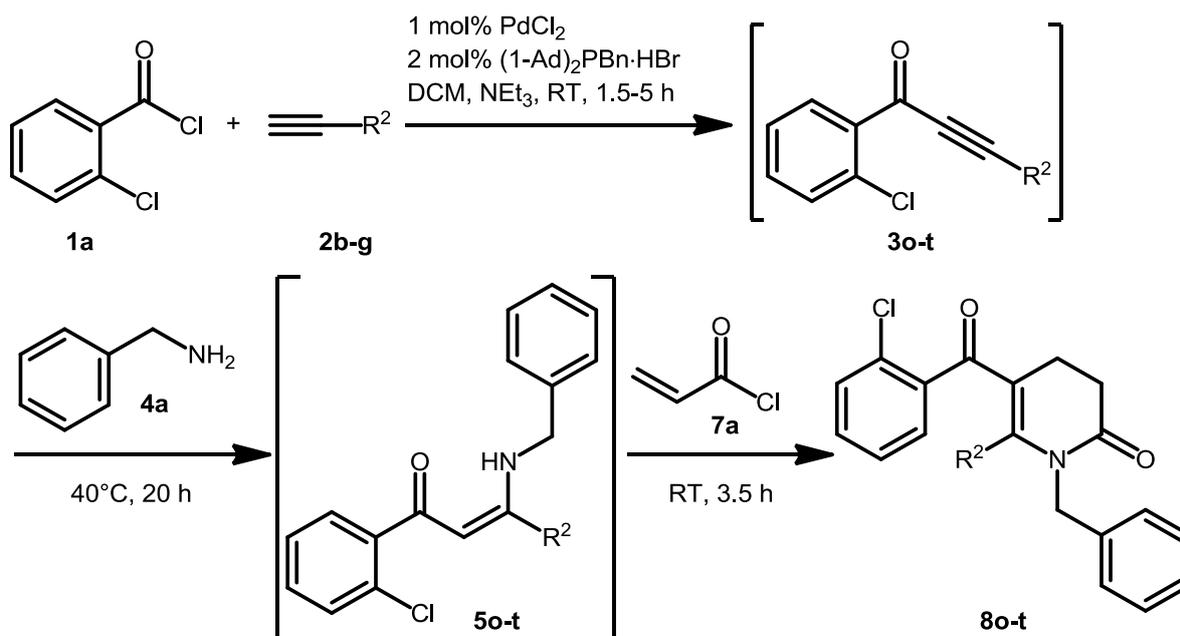
[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten; [c] Kupplungsreaktion wurde in einem Zeitraum von 2-3.5 h durchgeführt; [d] Kupplungsreaktion wurde in einem Zeitraum von 17-22 h durchgeführt; [e] Kupplungsreaktion dauerte 14 h; [f] Kupplungsreaktion dauerte 9 h [g] Kupplungsreaktion dauerte 15.5 h [h] *Michael*-Addition wurde in einem Ölbad bei 50 °C durchgeführt

Bei der Dauer der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion konnten unterschiedliche Reaktionszeiten beobachten werden. Während für die *ortho*-substituierten Benzoylchloride diese in 2-3 h quantitativ verläuft, dauert die Reaktion für *meta*- und *para*-substituierte Benzoylchloride zwischen 17 und 22.5 h. Hierbei ist anzumerken, dass letztgenannte Reaktionen über Nacht durchgeführt wurden und die Kupplung bereits zu einem früheren Zeitpunkt vollständig verlaufen sein könnte. Die 5-Acylpyridin-2-one **8a-l** konnten in guten bis exzellenten Ausbeuten von 51-71 % isoliert werden, was einem Umsatz von mindestens 79 % pro Reaktionsschritt entspricht. Zudem konnte keine entscheidende Auswirkung eines elektronenschiebenden oder -ziehenden Substituenten in *para*-Position des Benzoylchlorids auf den Ertrag der 4-Komponentenreaktion identifiziert werden. Auch eine Wanderung des Fluoratoms in *ortho*-, *meta*- und *para*-Position des Benzoylchlorids **1b-d** zeigte keinen Einfluss auf die isolierte Ausbeute, die mit 64-70 % nahezu konstant blieb. Heterocyclische Säurechloride in Form von 2-Thiophencarbonylchlorid (**1k**) und 2-Furanoylchlorid (**1l**) konnten ebenfalls erfolgreich in der Synthesesequenz eingesetzt werden. Die Bildung der Alkinone dauerte hierbei 3.5 respektive 9 h und die 5-Acylpyridin-2-one **8k** und **8l** konnten in 53 % und 57 % Gesamtausbeute erhalten werden. Lediglich bei der Verwendung des Cyclopropancarbonylchlorids (**1m**) sank die Ausbeute merklich auf 31 % herab. Probleme ergaben sich hierbei im *Michael*-Additions-

Schritt, der auch wenn er für 20 h bei 50 °C im Ölbad durchgeführt wurde, nicht quantitativ verlief.

3.2.3.2 Variation der terminalen Alkine

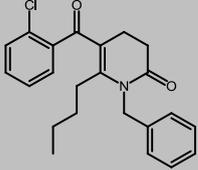
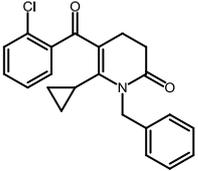
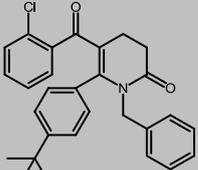
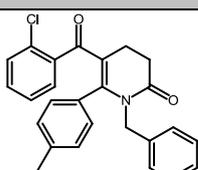
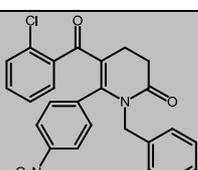
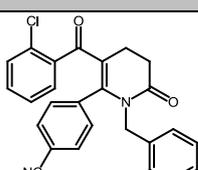
Nachdem erfolgreich gezeigt werden konnte, dass die Variation der Säurechloride **1** keine entscheidende Auswirkung auf die Gesamtausbeute der 5-Acylpyrid-2-one **8a-n** hat, wurde als nächstes das terminale Alkin **2** variiert. Die anderen Komponenten in Form von 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) als Säurechloridkomponente, Benzylamin (**4a**) als primär aliphatisches Amin und Acryloylchlorid (**7a**) als α,β -ungesättigtes Säurechlorid wurde unverändert gelassen. Das Säurechlorid **1a** fand Verwendung in der Synthesesequenz, weil für die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion mit Phenylacetylen (**2a**) als Alkinkomponente die geringste Reaktionszeit beobachtet werden konnte. Auch hierbei ist die Dauer der Kreuzkupplung abhängig von der Natur des verwendeten Alkins **2** und es ergaben sich Reaktionszeiten von 1.5-5 h (*Schema 45*).



Schema 45: Synthese der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **8o-t**.

Durch die Variation des terminalen Alkins **2** konnten erfolgreich folgende 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **8o-t** synthetisiert werden (*Tabelle 8*). Die Synthesen wurden ausnahmslos von B. Sc. *Natascha Breuer* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.

*Tabelle 8: Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one 8o-t.*^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	Acryloylchlorid 7	Produkt ^[b] 8
1	1a	2b $R^2 = C_4H_9$	4a	7a	 8o (67 %) ^[c]
2	1a	2c $R^2 = C_3H_5$	4a	7a	 8p (45 %) ^[d]
3	1a	2d $R^2 = p-$ $(CH_3)_3C_6H_4$	4a	7a	 8q (33 %) ^[e]
4	1a	2e $R^2 = p-CH_3C_6H_4$	4a	7a	 8r (37 %) ^[f]
5	1a	2f $R^2 = p-O_2NC_6H_4$	4a	7a	 8s (52 %) ^[g]
6	1a	2g $R^2 = p-NCC_6H_4$	4a	7a	 8t (50 %) ^[g]

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten [c] Kupplungsreaktion dauerte 5 h; [d] Kupplungsreaktion dauerte 4 h; [e] Kupplungsreaktion dauerte 1.5 h; [f] Kupplungsreaktion dauerte 2.5 h; [g] Kupplungsreaktion dauerte 3.5 h

Die Reaktionszeiten der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion variierten auch diesmal je nach Art des eingesetzten terminalen Alkin **2**. Für aromatische Acetylene **2a+d-g** lag die Reaktionszeit zwischen 1.5 und 3.5 h, während für die aliphatischen **2b-c** eine längere Reaktionszeit von 4-5 h beobachtet werden konnte. Bei ersteren ist die Dauer der Kreuzkupplung zusätzlich noch abhängig von der elektronischen Natur des Substituenten in *para*-Position am Phenylring des aromatischen Acetyls. Besitzt diese Gruppe elektronenschiebende Eigenschaften so liegt die Reaktionszeit zwischen 1.5 und 2.5 h (**2d-e**), während für elektronenziehende Gruppen die Dauer der Kreuzkupplung auf 3.5 h (**2f-g**) ansteigt.

Die 5-Acylpyrid-2-one **8o-t** konnten in moderaten bis sehr guten Gesamtausbeuten von 33-67 % isoliert werden. Bei der Variation der Alkine **2** zeigt sich deutlich, dass die Ausbeute sehr stark von der elektronischen und sterischen Natur des eingesetzten Acetyls **2** abhängt. Befinden sich elektronenschiebende Reste in *para*-Position des Phenylacetyls in Form von *tert.*-Butylphenylacetylen (**2d**) und *p*-Tolylacetylen (**2e**), so lieferte die Reaktionssequenz nur moderate Ausbeuten von 33 % bzw. 37 %. Elektronenziehende Substituenten **2f-g** erhöhten zwar die Ausbeuten auf 50-52 %, jedoch lagen diese weiterhin deutlich unterhalb der 67 % Gesamtausbeute, die mit Hilfe von Phenylacetylen (**2a**) erhalten werden konnte. 1-Hexin (**2b**) und Cyclopropylacetylen (**2c**) konnten ebenfalls erfolgreich als aliphatische Alkine in der Reaktionssequenz eingesetzt werden. Während ersteres eine sehr gute Ausbeute von 67 % am entsprechenden 5-Acylpyrid-2-on **8o** lieferte, so sank diese deutlich auf 45 % bei Verwendung des cyclisch aliphatischen Alkins **2c**. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass ein sterisch anspruchsvollerer aliphatischer Rest am Acetylen, sowohl Auswirkungen auf die *Michael*-Addition, sowie die abschließende Aza-Anellierung haben muss. Hierbei spielen weniger elektronische, wie bei den aromatischen Substituenten, sondern vielmehr sterische Gründe eine entscheidende Rolle.

Bei einigen Synthesen die nur moderate Gesamtausbeuten lieferte, konnte zusätzlich das uncyclisierte Nebenprodukt, welches in einer Aza-*Michael*-Reaktion zwischen Enaminon **5** und Acryloylchlorid (**7a**) entsteht, in 20-30 % erhalten werden (*Abbildung 6*).

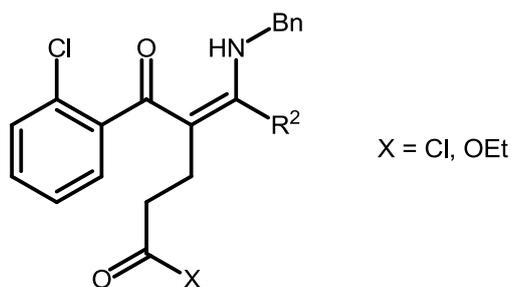
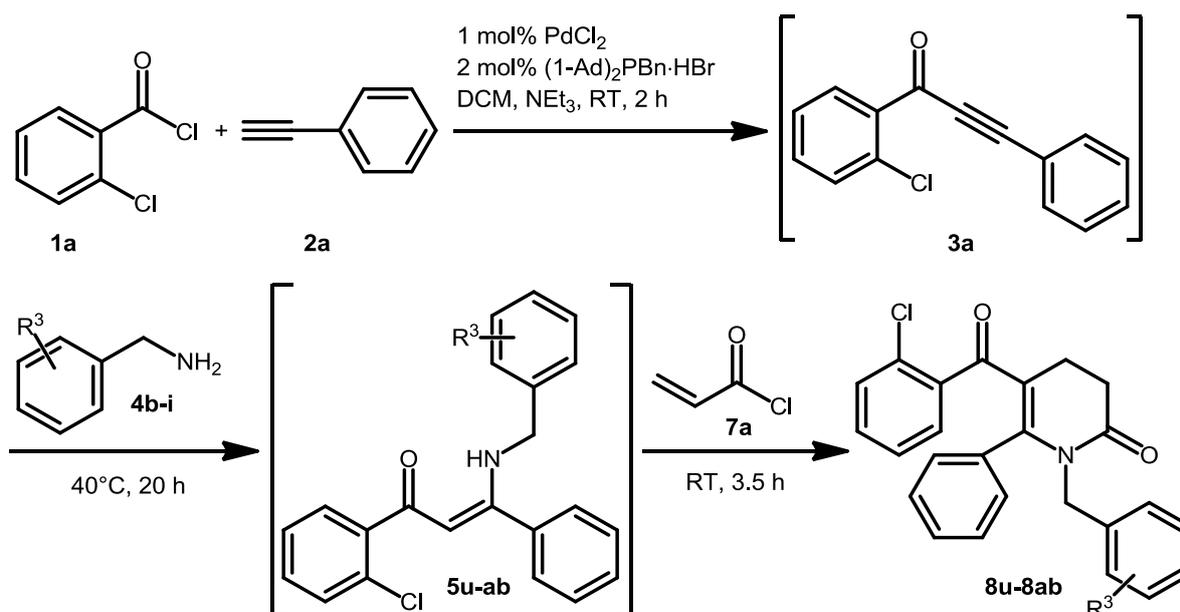


Abbildung 6: Uncyclisiertes Nebenprodukt aus der Aza-Michael-Reaktion zwischen Enaminon **5** und Acryloylchlorid (**7a**).

3.2.3.3 Variation des Benzylamins

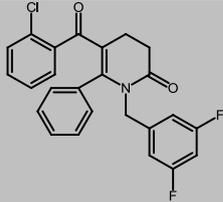
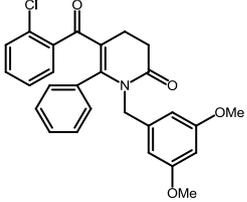
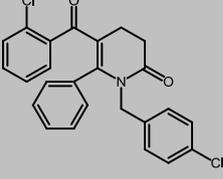
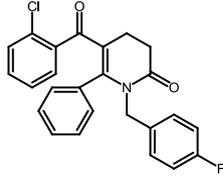
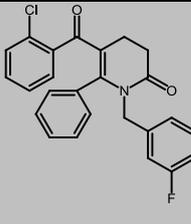
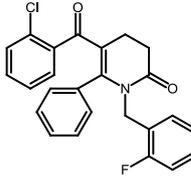
In der letzten Untersuchung wurden unterschiedlich substituierte Benzylamine **4** eingesetzt, um zu überprüfen inwieweit diese Auswirkungen auf die Gesamtausbeute besitzen. Als übrige Komponenten wurde 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), Phenylacetylen (**2a**) und Acryloylchlorid (**7a**) eingesetzt und jeweils in den übrigen Synthesen unverändert gelassen. Die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion besitzt in diesem Fall eine feste Reaktionszeit von 2 h (**Schema 46**).

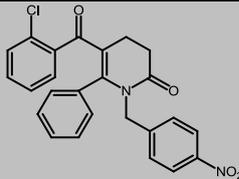
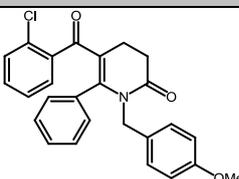


Schema 46: Synthese der 1-Benzyl-5-(2-chlorobenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **8u-8ab**.

Durch die Variation des Benzylamins **4b-i** konnten erfolgreich folgende 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **8u-ab** synthetisiert werden (*Tabelle 9*).

Tabelle 9: Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 8u-8ab.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	Acryloylchlorid 7	Produkt ^[b] 8
1	1a	2a	4b R ³ = 3,5-Difluor	7a	 8u (62 %)
2	1a	2a	4c R ³ = 3,5-Dimethoxy	7a	 8v (56 %)
3	1a	2a	4d R ³ = 4-Cl	7a	 8w (57 %)
4	1a	2a	4e R ³ = 4-F	7a	 8x (57 %)
5	1a	2a	4f R ³ = 3-F	7a	 8y (66 %)
6	1a	2a	4g R ³ = 2-F	7a	 8z (63 %)

7	1a	2a	4h R ³ = 4-NO ₂	7a	 8aa (66 %)
8	1a	2a	4i R ³ = 4-Methoxy	7a	 8ab (40 %)

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Die entsprechenden 5-Acylpyrid-2-one **8u-8ab** konnten in Gesamtausbeuten von 40-66 % isoliert werden. Es zeigte sich während der durchgeführten Synthesen, dass ein unterschiedliches Substitutionsmuster am Benzylamin meist nur eine geringfügige Auswirkung auf die Ausbeute besitzt. Disubstituierte Benzylamine **4b+c** konnten ebenfalls erfolgreich in die Synthesesequenz eingebaut werden. Ein stark elektronenziehender Substituent, wie die Nitro-Gruppe zeigt ebenso keine Auswirkungen auf die isolierte Ausbeute. Hierbei konnten für **8aa** 66 % erhalten werden. Bei der Reaktionsdurchführung gab es lediglich eine Besonderheit, da anstatt 4-Nitrobenzylamin (**4h**) lediglich das entsprechende Hydrochlorid kommerziell verfügbar ist, so dass vor der *Michael*-Addition zusätzlich ein Äquivalent Triethylamin hinzugefügt wurde. Befindet sich ein schwach elektronenziehender Substituent im Falle von 4-Chlor- (**4d**) oder 4-Fluorbenzylamin (**4e**) am Phenylrest, so sinken die isolierten Ausbeuten nur geringfügig im Gegensatz zu **8a** (67 %) auf 57 % herab. Wandert nun das Fluoratom in die *ortho*- oder *meta*-Position des Benzylamins **4f+g** so steigen die Gesamtausbeuten wieder leicht auf 63 bzw. 66 % an. Einzig ein elektronenschiebender Substituent in *para*-Position des Benzylamins (**Tabelle 9, Eintrag 8**) hat einen negativen Effekt auf die finale Aza-Anellierung, so dass das entsprechende 5-Acylpyrid-2-on **8ab** in lediglich 40 % Ausbeute isoliert werden konnte. Dementsprechend zeigt die optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der 5-Acylpyrid-2-one **8** allein bei Verwendung von unterschiedlichen terminalen Alkilen **2** eine starke Schwankung der Ausbeuten. Dieses Problem lässt sich höchstwahrscheinlich durch eine erhöhte Reaktionstemperatur im Aza-Anellierungs-Schritt lösen.

3.2.4 Struktur und Eigenschaften der 5-Acylpyrid-2-one

Die Strukturaufklärung der synthetisierten 5-Acylpyrid-2-one **8** erfolgte über ^1H - sowie ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Zusätzlich wurden zur Detektion der quartären Kohlenstoffkerne DEPT-135 Spektren angefertigt. Um die Struktur des gebildeten Pyridons endgültig zu verifizieren, erfolgte zudem eine massenspektrometrische Analyse per GC-MS, sowie eine IR-spektroskopische Untersuchung. Zuletzt wurde die molekulare Zusammensetzung der synthetisierten Verbindungen durch eine Elementaranalyse oder hochaufgelöste Masse (ESI HR-MS) abgesichert. Beispielhaft für die Substanzklasse der 5-Acylpyrid-2-one **8** wird hierfür das ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum des 1-Benzyl-5-(4-methylbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-ons (**8f**) diskutiert, welches auf einem 600 MHz Spektrometer in CDCl_3 bei Raumtemperatur aufgenommen wurde (vgl. *Abbildung 7*, *Abbildung 8* und *Abbildung 9*).

Für das synthetisierte Molekül **8f** ist die **Methylgruppe 1** im Spektrum bei δ 2.28 wiederzufinden und ergibt ein Singulett. Charakteristisch für die erfolgreiche Darstellung der 5-Acylpyridone **8** sind die Signale der **Methylenprotonen 2** und **3** innerhalb des *N*-Heterocyclus, die im Bereich zwischen δ 2.55-3.00 zu erwarten sind. Das Aufspaltungsmuster variiert je nach synthetisiertem Derivat oder verwendetem NMR-Spektrometer. Werden die 5-Acylpyridone **8** auf einem 300 MHz-Spektrometer vermessen, so ergeben die **Methylenprotonen 2** und **3** in den allermeisten Fällen ein Multiplett und in nur wenigen Ausnahmen ein scharfes Singulett (z.B. **8i**). Werden die Derivate, wie im Falle von **8f**, stattdessen auf einem 600 MHz-NMR-Spektrometer vermessen, so spalten die **Methylenprotonen 2** und **3** häufig in zwei voneinander getrennte Signalsätze auf (vgl. *Abbildung 7*). Eine nähere Betrachtung letztgenannter zeigt, dass es sich hierbei um jeweils zwei separate Dubletts bei δ 2.74 und δ 2.75 bzw. δ 2.82 und δ 2.83 handelt (vgl. *Abbildung 8*). Die Kopplungskonstanten stehen in Einklang mit einer 3J -Kopplung und liegen zwischen 8.1 und 9.7 Hz. Das Signal der **Methylenprotonen 4** des addierten Benzylamins ergibt ein charakteristisches Singulett bei δ 4.72. Für die übrigen Derivate, bei denen ebenfalls (un)substituierte Benzylamine für die *Michael*-Addition als primär aliphatische Amine verwendet wurden, liegt das Signal im Bereich von δ 4.52-5.22.

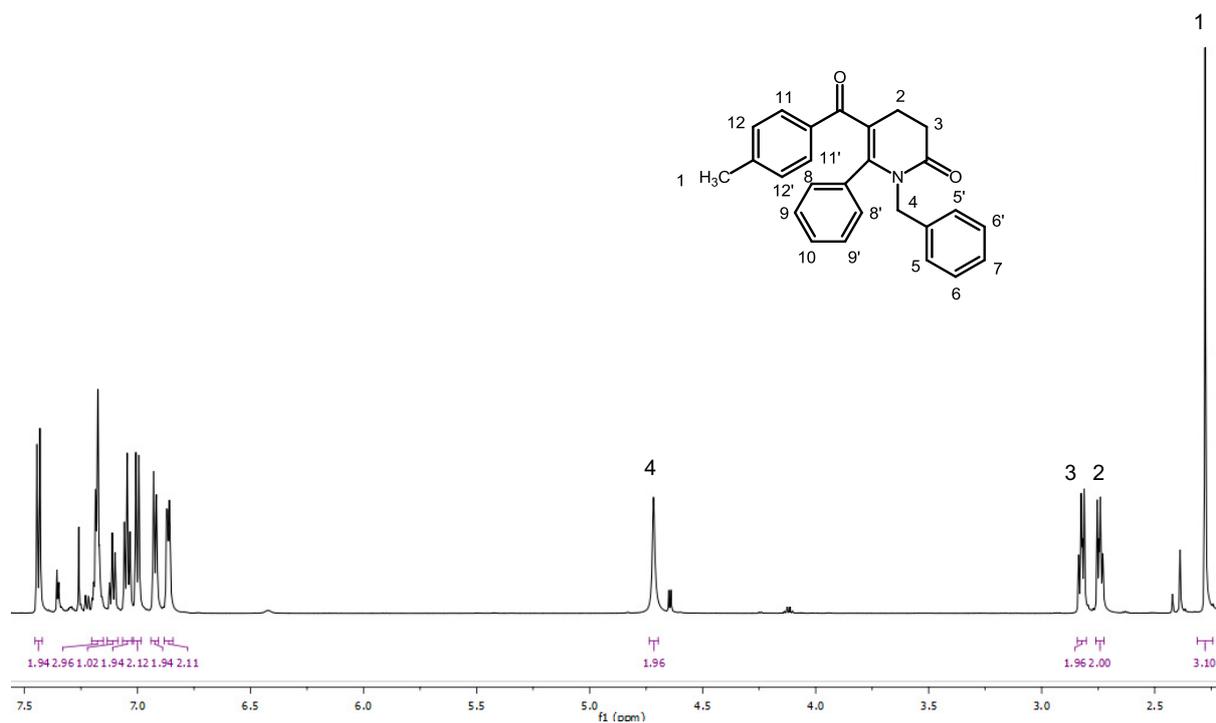


Abbildung 7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1-Benzyl-5-(4-methylbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**8f**) (CDCl_3 , 600 MHz, RT).

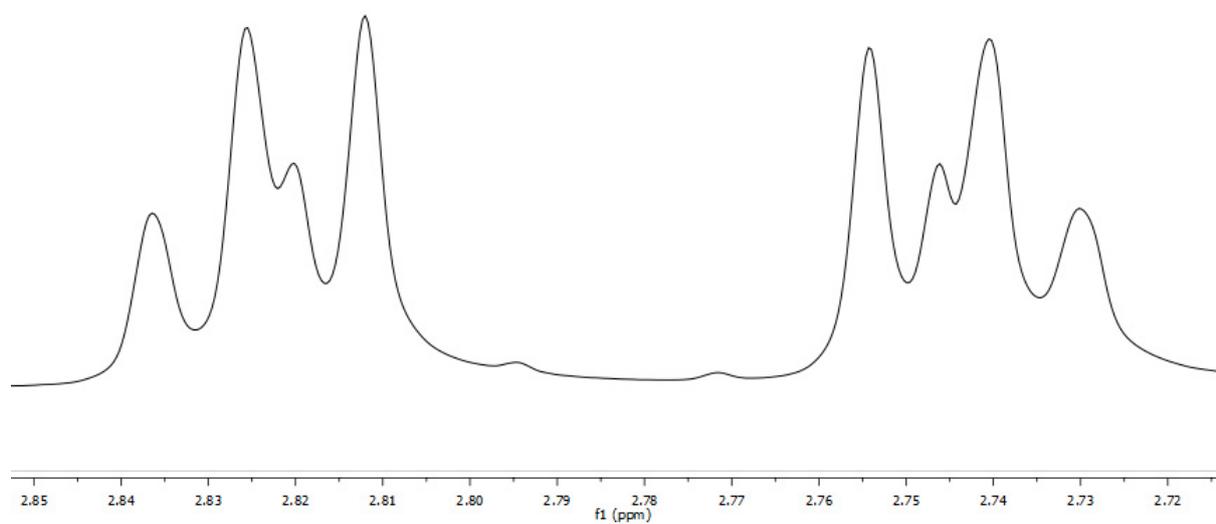


Abbildung 8: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **8f** für die Methylenprotonen 2 und 3.

Im 600 MHz-Spektrum spalten die aromatischen **Wasserstoffkerne 5-12** sehr gut auf und lassen sich eindeutig zuordnen. Die **Aromatenprotonen 5** sind bei δ 6.86 als Dublett von Dublett mit $J = 7.1$ und 2.3 Hz wiederzufinden. Bei der Kopplung mit 2.3 Hz handelt es sich um eine Fernkopplung zum **Aromatenproton 7**. Bei δ 6.92 ergibt sich ein Dublett vom aromatischen **Wasserstoffkern 6** mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.2$ Hz. Das übriggebliebene **Aromatenproton 7** des addierten Benzylamins spaltet im Spektrum zu einem Triplet bei δ 7.11 auf. Die aromatischen **Wasserstoffkerne 7-10** des in die Synthesesequenz eingefügten Phenylacetyls (**2a**) lassen sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei δ 7.05 und δ 7.15-7.21 wiederfinden. Ersteres spaltet zu einem Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.5$ Hz auf und gehört zu den **Protonen 9**. Die restlichen drei Protonen überlagern zu einem Multiplett. Die übriggebliebenen **Aromatenprotonen 11-12** ergeben jeweils saubere Dubletts bei δ 7.00 und δ 7.44 mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.9$ Hz. Für die übrigen Derivate überlagern sich die Signale der **aromatischen Wasserstoffkerne** zumeist zu mehreren Multipletts im Bereich zwischen δ 6.01-7.95 (vgl. **Abbildung 9**).

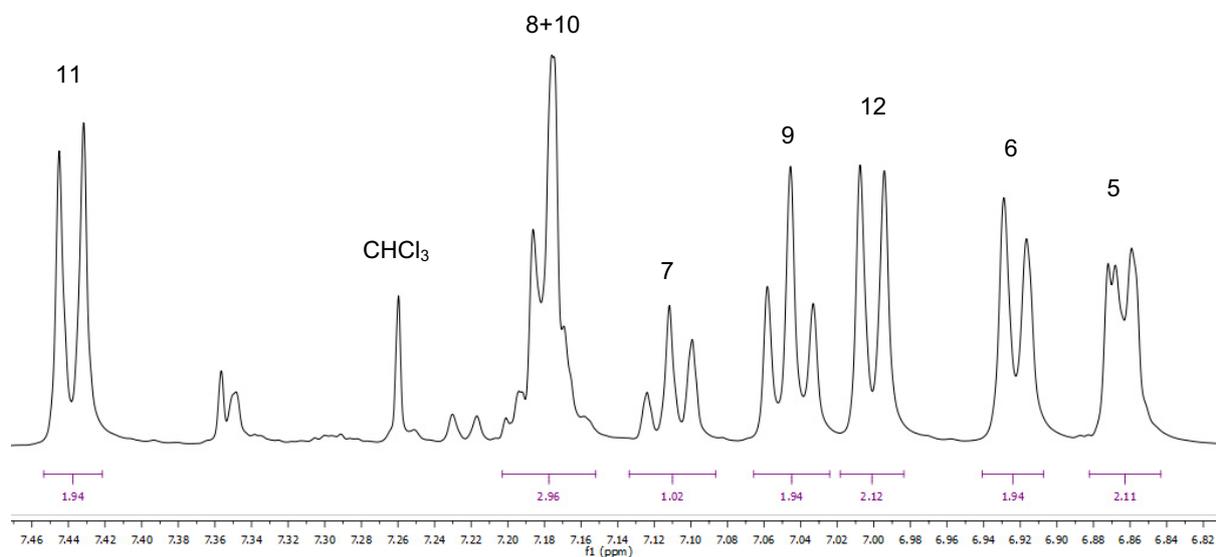


Abbildung 9: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **8f** für die aromatischen **Wasserstoffkerne 5-12**.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum für **8f** (vgl. *Abbildung 10* und *Abbildung 11*), welches in CDCl_3 auf einem 600 MHz-Spektrometer bei Raumtemperatur aufgenommen wurde, lassen sich ebenfalls charakteristische Signale der 5-Acylpyrid-2-one erkennen. Die **Methylgruppe 1**, welche nur für dieses Derivat charakteristisch ist, ergibt ein Signal bei δ 21.7. Die **sekundären Kohlenstoffkerne 2** und **3** der CH_2 -Gruppen im Ring des 5-Acylpyrid-2-ons lassen sich deutlich den Signalen bei einer Verschiebung von δ 24.5 (**2**) bzw. δ 32.2 (**3**) zuordnen. Für die Derivate verschieben sich die beiden Signale nur marginal und liegen zwischen δ 21.8-24.5 und δ 31.4-32.3. Für den **sekundären Kohlenstoffkern 4** des addierten Benzylamins ergibt sich in Analogie zum gemessenen ^1H -NMR-Spektrum ebenfalls ein charakteristisches Signal, das im Spektrum bei δ 46.4 wiederzufinden ist. Für die restlichen Derivate in denen genauso (un)substituierte Benzylamine für die *Michael*-Addition verwendet wurden, liegen die Signale zwischen δ 40.8-46.7. Die olefinisch **quartären Kohlenstoffkerne 5** und **6** (vgl. *Abbildung 11*) finden sich im Spektrum als Signale bei einer chemischen Verschiebung von δ 121.3 und δ 145.4 wieder. Für ersteres, das in direkter Nachbarschaft zur Acylgruppe liegt, verschiebt sich das Signal für die übrigen Derivate auch nur marginal im Bereich von δ 118.1-123.2. Der übrige **Kohlenstoffkern 6** kann in den anderen Derivaten bis auf sehr wenige Ausnahmen eindeutig zugeordnet werden und liegt bei bei einer Verschiebung von δ 144.6-153.0. Der zur Stickstoff benachbarten Carbonylgruppe gehörende **quartäre Kohlenstoffkern 7** zeigt ein Signal bei δ 171.3 und der quartäre **Kohlenstoffkern 8** der zweiten Carbonylgruppe bei δ 197.1 auf. Bei ersterem unterscheidet sich die Verschiebung des Signals der restlichen 5-Acylpyrid-2-one ebenfalls nur geringfügig und liegt bei δ 170.8-171.6. Lediglich das Signal für die zweite Carbonylgruppe „wandert“ ein wenig im ^{13}C -NMR-Spektrum je nach eingesetztem Säurechlorid **1** und die Verschiebungen sind dort in einem Bereich von δ 184.1-203.5 wiederzufinden.

Die restlichen **quartären Kohlenstoffkerne** lassen sich im Spektrum nicht eindeutig zuordnen und sind für **8f** bei δ 133.3-143.1 (Derivate δ 124.6-164.9) auszumachen (vgl. *Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.*). Die übrig gebliebenen nicht eindeutig zuordnungsbaaren Signale gehören zu den **tertiären Kohlenstoffkernen** der Aromaten und liegen im Bereich von δ 127.2-129.9 (Derivate δ 99.6-133.8).

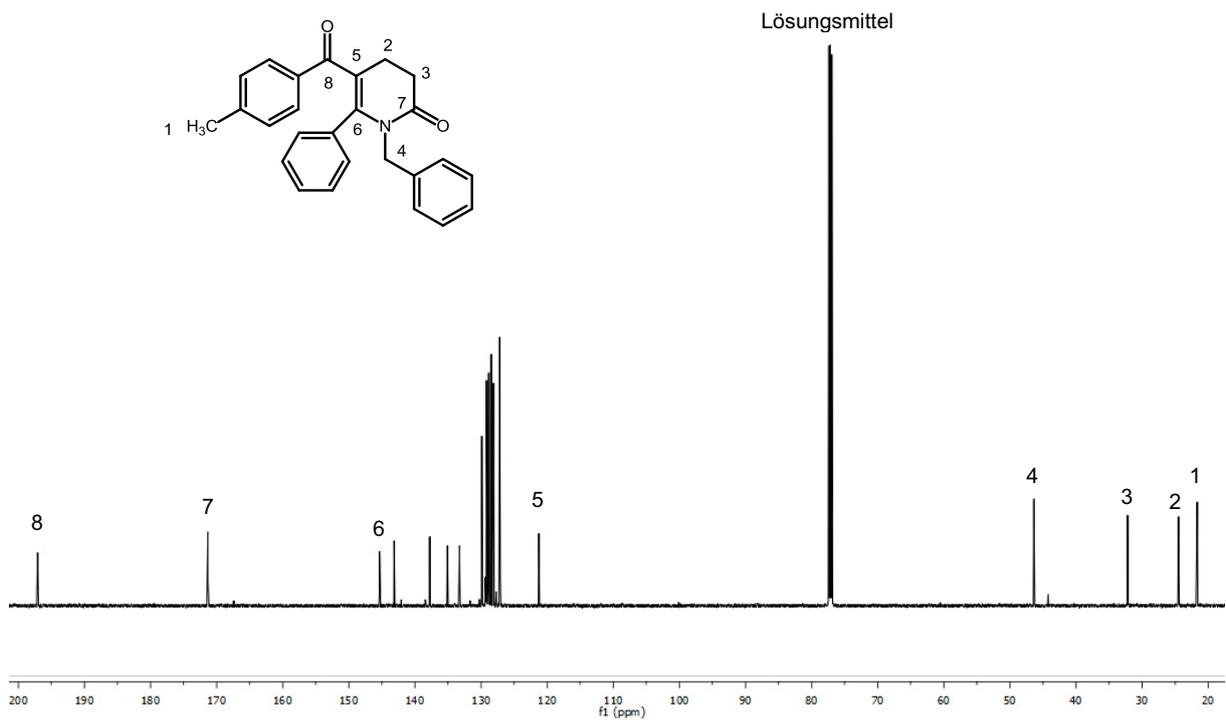


Abbildung 10: ^{13}C -NMR-Spektrum von 1-Benzyl-5-(4-methylbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**8f**) (CDCl_3 , 150 MHz, RT).

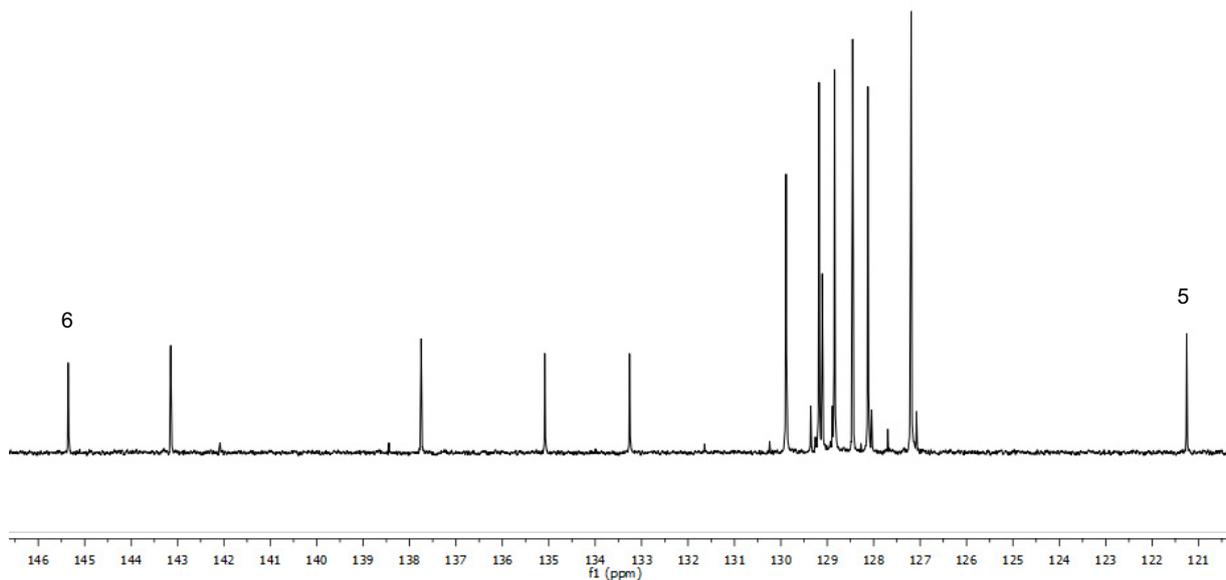
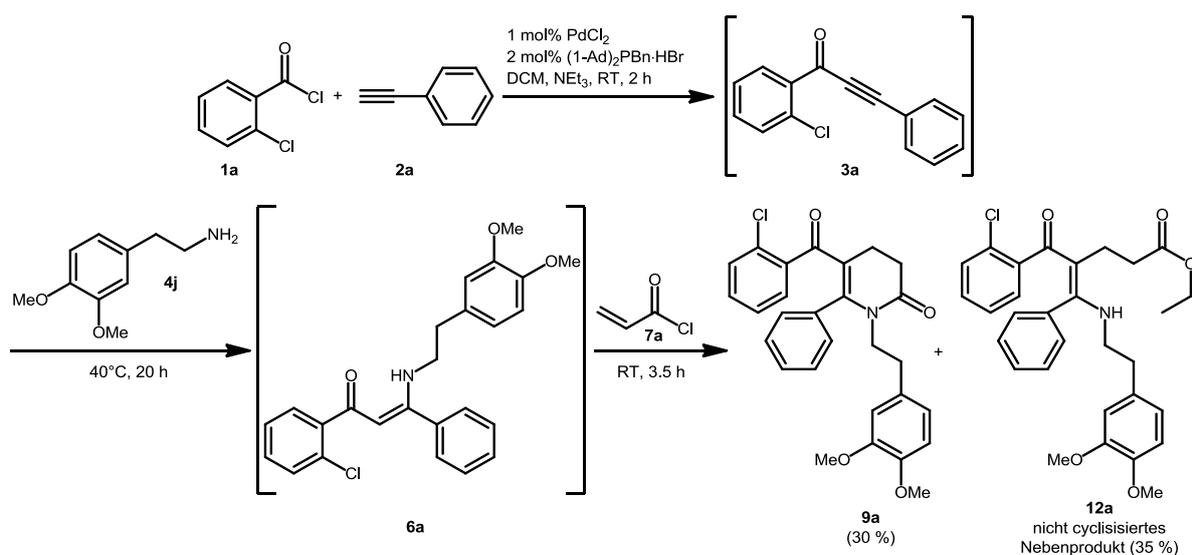


Abbildung 11: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von **8f** für die aromatischen Kohlenstoffkerne.

3.2.5 Synthese der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one

Nachdem erfolgreich unterschiedlich substituierte Benzylamine **4a-i** in die optimierte Reaktionssequenz eingebaut werden konnten, wurde infolgedessen untersucht, ob unterschiedlich substituierte primär aliphatische Amine **4j-p** ebenfalls verwendbar sind und gute Ausbeuten liefern. Zunächst wurde Benzylamin **4a** gegen 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin (**4j**) ausgetauscht und versucht die Reaktion nach den optimierten Reaktionsbedingungen durchzuführen. Es stellte sich heraus, dass im finalen Schritt der Aza-Anellierung, die Reaktion bei Raumtemperatur für 3.5 h nicht ausreicht um das Produkt **9a** in einer hohen Ausbeute zu isolieren. Dieses konnte in lediglich 30 % erhalten werden, während das nicht cyclisierte Nebenprodukt **12a** in einer größeren Menge von 35 % anfiel (*Schema 47* und *Tabelle 10*, **Eintrag 1**).



*Schema 47: Synthesesequenz zur Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**9a**).*

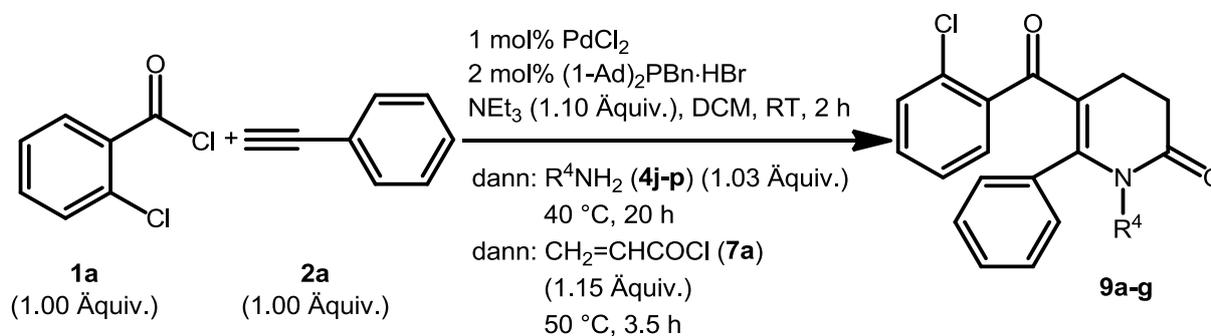
Eine Optimierung des finalen Schrittes zeigte, dass eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C bei gleichbleibender Reaktionsdauer das Produkt **9a** in mehr als doppelt so hoher Ausbeute (66 %) nach säulenchromatographischer Trennung erhalten werden konnte (*Tabelle 10*, **Eintrag 2**).

Tabelle 10: Optimierungsstudie zur Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**9a**).^[a]

Eintrag	Sonogashira-Kupplung		Michael-Addition		Aza-Anellierung		Ausbeute 10a ^[b]
	t	Δ	t	Δ	t	Δ	
1	1.5 h	RT	20 h	40 °C	3.5 h	RT	30 %
2	1.5 h	RT	20 h	40 °C	3.5 h	50 °C	66 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

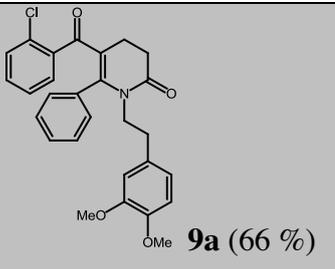
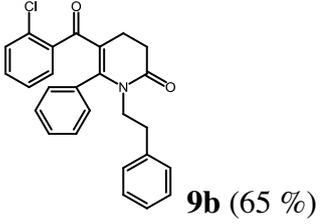
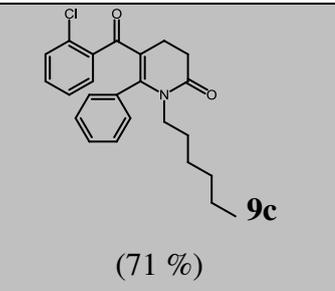
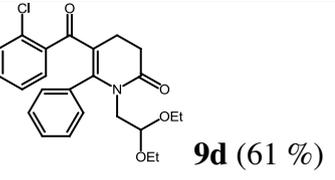
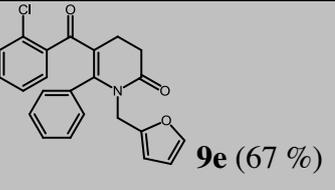
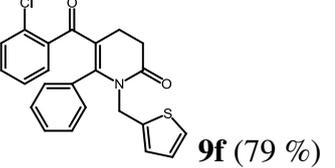
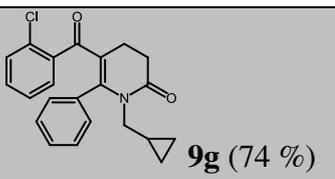
Für die Variation der primär aliphatischen Amine **4j-p** wurde daher der finale Schritt der Aza-Anellierung bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C im Ölbad bei einer Reaktionsdauer von 3.5 h durchgeführt. Die übrigen Ausgangsmaterialien in Form von 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), Phenylacetylen (**2a**) und Acryloylchlorid (**7a**) wurden unverändert gelassen. Die Dauer der kupferfreien Sonogashira-Reaktion blieb unverändert bei 2 h (**Schema 48**).



Schema 48: Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **9a-g**.

Durch die Variation des primär aliphatischen Amins **4j-p** konnten erfolgreich folgende 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **9a-g** synthetisiert werden (**Tabelle II**). Die Synthesen der Verbindungen **9a-d** wurden von B. Sc. *Natascha Breuer* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.

Tabelle 11: Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **9a-g**.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	Acryloylchlorid 7	Produkt ^[b] 9
1	1a	2a	4j $R^4 = 3,4-$ $(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	7a	 9a (66 %)
2	1a	2a	4k $R^4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$	7a	 9b (65 %)
3	1a	2a	4l $R^4 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	7a	 9c (71 %)
4	1a	2a	4m $R^4 = 2,2\text{-(EtO)}_2\text{C}_2\text{H}_3$	7a	 9d (61 %)
5	1a	2a	4n $R^4 = \text{C}_4\text{H}_3\text{OCH}_2$	7a	 9e (67 %)
6	1a	2a	4o $R^4 = \text{C}_4\text{H}_3\text{SCH}_2$	7a	 9f (79 %)
7	1a	2a	4p $R^4 = \text{C}_3\text{H}_5\text{CH}_2$	7a	 9g (74 %)

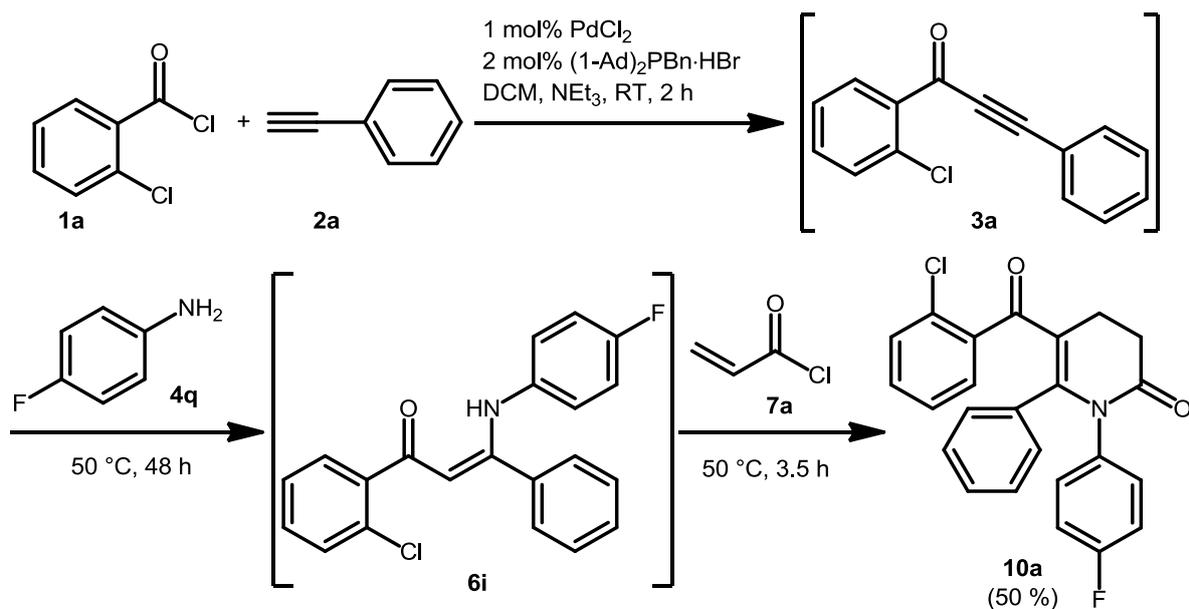
[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Die 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **9a-g** konnten alle in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten von 61-79 % isoliert werden, was einem Durchschnitt von 85 % pro Reaktionsschritt entspricht. Ob nun aromatische **4j+k**, heterocyclische **4n**, aliphatische Amine **4l** oder das säurelabile Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4m**) in der Reaktionssequenz verwendet wurden, spielt für die erhaltenen Ausbeuten keine große Rolle, da diese nur marginale Abweichungen aufwiesen. Hervorzuheben ist, dass bei Benutzung von Cyclopropylmethylamin (**4p**) und 2-Thiophenmethylamin (**4o**) die isolierten Ausbeuten deutlich auf 74 % respektive 79 % anstiegen.

3.2.6 Synthese der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one

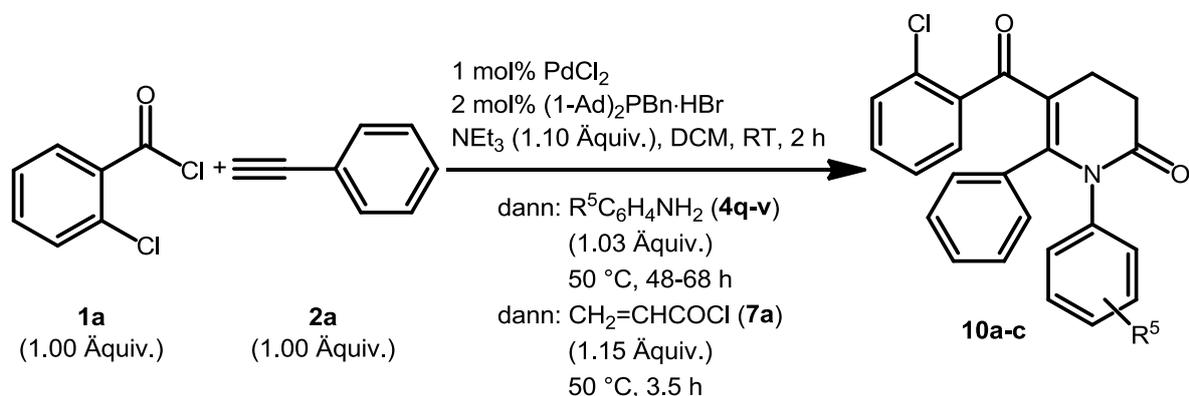
3.2.6.1 Untersuchungen in Dichlormethan als Lösungsmittel

Nachdem sehr erfolgreich primär aliphatische Amine **4j-p** in der Reaktionssequenz verwendet werden konnten, sollte im nächsten Schritt untersucht werden, ob dies genauso für primär aromatische Amine in Form von Anilinderivaten **4q-s** gilt. Zur Untersuchung wurde hierfür 4-Fluoranilin (**4q**) verwendet. Da Aniline und entsprechende Derivate um ein vielfaches weniger nucleophil sind als ihre primären aliphatischen Analoga **4a-o**, war im *Michael*-Additions-Schritt nach 24 h bei 40 °C im Ölbad noch kein vollständiger Umsatz zum β -Enaminon **6i** gewährleistet. Daher wurde der Reaktionsansatz für weitere 24 h bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C fortgeführt. Hierbei konnte 1-(2-Chlorphenyl)-3-((4-fluorphenyl)amino)-3-phenylprop-2-en-1-on (**6i**) in 54 % Ausbeute isoliert werden. Diese Erkenntnis führte dazu, den *Michael*-Additions-Schritt für Anilinderivate bei 50 °C und einer Reaktionsdauer von mindestens 48 h durchzuführen. Die Aza-Anellierung wurde, wie schon bei den primären aliphatischen Aminen **4j-p**, bei 50 °C durchgeführt. Die Reaktionsdauer betrug ebenfalls wieder 3.5 h. Das Produkt 5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-fluorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**10a**) konnte somit in einer Gesamtausbeute von 50 % isoliert werden (*Schema 49*).



Schema 49: Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**10a**).

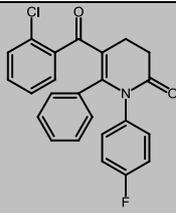
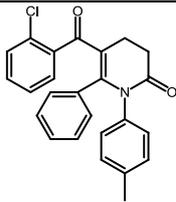
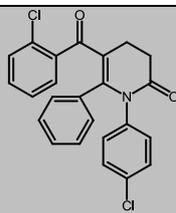
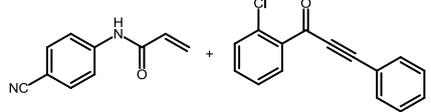
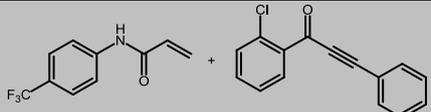
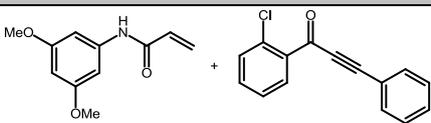
Anhand dieser Optimierungsstudie konnten bislang zusätzlich zwei weitere Anilinderivate in Form von *p*-Toluidin (**4r**) und 4-Chloranilin (**4s**) in der Synthesesequenz verwendet werden. Der *Michael*-Additions-Schritt dauerte hierbei zwischen 48 und 68 h. Die Reaktionstemperatur wurde in beiden Fällen bei 50 °C belassen. Die Aza-Anellierung erfolgte wiederum bei 50 °C für 3.5 h (**Schema 50**).



Schema 50: Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **10a-c**.

Die bisher synthetisierten 5-(2-Chlorbenzoyl)-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **10** sind in **Tabelle 12** zusammengefasst. Die Synthesen der Verbindungen **10a-c** wurden von B. Sc. *Natascha Breuer* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.

Tabelle 12: Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **10a-c**.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	Acryloylchlorid 7	Produkt ^[b] 10
1	1a	2a	4q $R^5 = p\text{-F}$	7a	 10a (50 %)
2	1a	2a	4r $R^5 = p\text{-CH}_3$	7a	 10b (55 %)
3	1a	2a	4s $R^4 = p\text{-Cl}$	7a	 10c (44 %)
4	1a	2a	4t $R^4 = p\text{-CN}$	7a	 11a (87 %) 3a (82 %)
5	1a	2a	4u $R^4 = p\text{-CF}_3$	7a	 11b (82 %) 3a (77 %)
6	1a	2a	4v $R^4 = 3,5\text{-MeO}$	7a	 11c (73 %) 3a (70 %)

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Hierbei konnte festgestellt werden, dass Aniline mit elektronenziehenden Substituenten, wie 4-Aminobenzonitril (**4t**) oder 4-Trifluormethylanilin (**4u**) unter den gewählten Reaktionsbedingungen bei 50 °C im Ölbad die *Michael*-Addition an das intermediär gebildete Enaminon **3a** nicht eingehen. Nach Zugabe des Acryloylchlorids (**7a**) kommt es lediglich zur Ausbildung der entsprechenden Amide **11a+b** in hohen Ausbeuten. Auch die Verwendung eines Anilins mit der sterisch etwas anspruchsvolleren Methoxy-Gruppe in 3- und 5-Position führte ebenfalls nicht zum entsprechenden 5-Acyldihydropyrid-2-on. Die erfolgreich synthetisierten 5-Acylpyrid-2-one **10a-c** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Anilinderivate mit elektronenschiebenden Resten **4r** konnten genauso im *Michael*-Additions-Schritt verwendet werden wie Aniline mit schwach elektronenziehenden Substituenten in Form von 4-Fluor- (**4q**) und 4-Chloranilin (**4s**). Zusätzlich ist erkennbar, dass mit Fluor als Substituenten eine bessere Ausbeute (50 %) erzielt werden konnte, als mit Chlor (44 %). Dies ist höchstwahrscheinlich auf den größeren sterischen Einfluss des Chlorsubstituenten in der *N*-Acylierung des Aza-Anellierungs-Schrittes zurückzuführen, da deutlich mehr uncyclisiertes Nebenprodukt isoliert werden konnte (**Abbildung 12**).

Im Allgemeinen bedeutet dies, dass je elektronenärmer das eingesetzte Anilin ist, desto weniger effizient verläuft sowohl die *Michael*-Addition als auch die finale Lactambildung. Dementsprechend hängen beide Schritte von der Nucleophilie des N-Atoms ab.

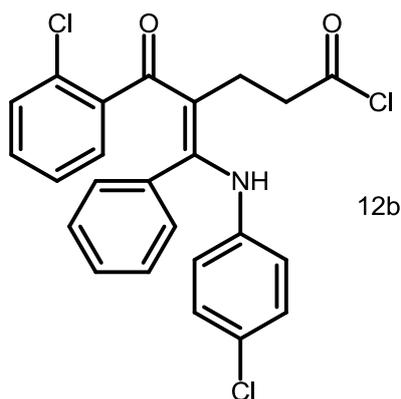


Abbildung 12: Nicht cyclisiertes Nebenprodukt **12b** der Aza-Anellierung zwischen 1-(2-Chlorphenyl)-3-((4-fluorphenyl)amino)-3-phenylprop-2-en-1-on (**6i**) und Acryloylchlorid (**7a**).

3.2.6.2 Optimierung der Synthesesequenz

Die optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one in Dichlormethan weist erhebliche Defizite bei der Auswahl der Aniline **4**, die für den *Michael*-Additions-Schritt geeignet sind, auf. So sind sowohl Aniline mit elektronenziehenden Substituenten, die einen pK_s -Wert der konjugierten Säure unterhalb von 2.5 aufweisen, als auch Aniline, in denen die Aminogruppe sterisch abgeschirmt wird, nicht einsetzbar. Daher bedarf es einer Optimierung der bereits vorhandenen Synthesesequenz, um eine Vielzahl an *N*-phenylsubstituierten 5-Acyldihydropyrid-2-onen nach einem modularen Baukastenprinzip ohne erhebliche Limitierungen generieren zu können.

Zunächst wurde das Lösemittel beibehalten und durch Zugabe von geeigneten Katalysatoren, in Form von *Brønsted*- und *Lewis*-Säuren vor der *Michael*-Addition, versucht, diese zunächst zu beschleunigen. Des Weiteren sollte dieser strategische Ansatz zusätzlich in einer Eignung eines breiteren Spektrums an Anilinen resultieren. Als Modellreaktion diente hierfür die Addition von 4-Chloranilin (**4s**) an das intermediär gebildete Enaminon **3a**, welches aus den Startkomponenten 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) generiert wurde. Als *Lewis*-Säuren fanden hierfür Indium(III)triflat,¹¹³ Silber(I)tetrafluoroborat,¹¹⁴ Silber(I)acetat¹¹⁵ und der Ionentauscher Amberlyst® 15¹¹⁶ Verwendung, welche bereits erfolgreich als Katalysatoren für Additionsreaktionen von Aminen an Doppel- und Dreifachbindungen verwendet wurden. Jedoch zeigte keiner der eingesetzten Additive in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50 °C das erhoffte Ergebnis, so dass von dieser Vorgehensweise Abstand genommen wurde. Ferner ist die Zugabe einer Supersäure in Form von Trifluormethansulfonsäure untersucht worden, welche zu erheblichen Verkürzungen der Reaktionszeit bei Additionen von Sauerstoff- und Stickstoff-Nucleophilen an Alkenonen führt.¹¹⁷ Allerdings zeigte diese Strategie ebenfalls keine Reaktionsbeschleunigung, so dass die Suche nach anderen geeigneten *Brønsted*- oder *Lewis*-Säure-Katalysatoren abgebrochen wurde und stattdessen die Reaktionssequenz in einem differenten Lösemittel optimiert werden sollte. **Tabelle 13** fasst noch einmal die durchgeführten Untersuchungen zusammen.

Tabelle 13: Untersuchungen mit geeigneten Brønsted- und Lewis-Säuren zur Beschleunigung der Michael-Addition.

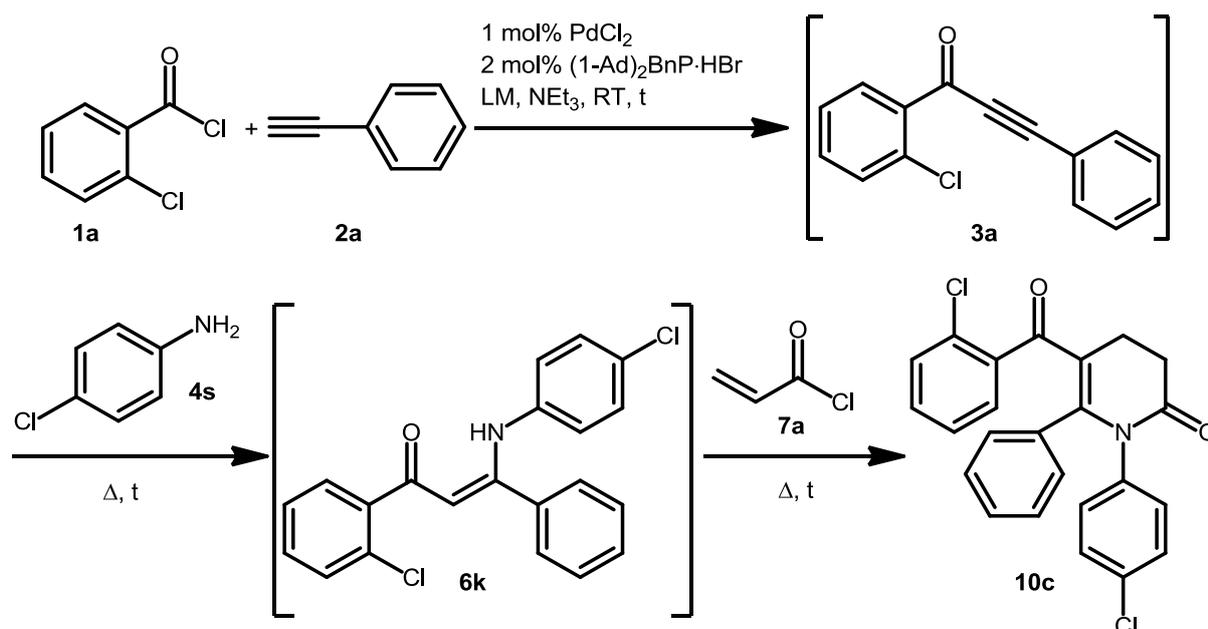
Katalysator	Eingesetzte Menge [mol%]	Reaktionszeit	Temperatur	Auswertung
In(OTf) ₃	10	48 h	RT-50 °C	Keine Verbesserung
Ag(OAc)	5	24 h	50 °C	Keine Verbesserung
Ag(OTf)	5	24 h	50 °C	Keine Verbesserung
Amberlyst® 15	71 mg	24 h	50 °C	Keine Verbesserung
CF ₃ SO ₃ H	10	72 h	RT-60 °C	Keine Verbesserung

Da die Geschwindigkeit der *Michael*-Addition durch Zugabe von *Brønsted*- und *Lewis*-Säuren nicht entscheidend beschleunigt werden konnte, wurde für die Synthesesequenz fortan nach einem geeigneten Lösungsmittel gesucht, welches drei spezifische Eigenschaften aufweisen sollte:

- 1) Die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion in einem adäquaten Zeitraum bei Raumtemperatur ermöglichen
- 2) Anwendbarkeit eines breiteren Spektrums von Anilinen **4** im *Michael*-Additions-Schritt, einhergehend mit einer Verkürzung der Reaktionszeit
- 3) Keine Verlängerung der Reaktionszeit im Aza-Anellierungs-Schritt

Zudem wäre es erfreulich, wenn dieses Lösemittel nur eine geringfügige Toxizität aufweisen würde, so dass die Synthesesequenz auch im Sinne der Nachhaltigkeit von Interesse wäre.

Als Modellsystem für das Screening diene zunächst wiederum die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion zwischen 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**). Das *in situ* gebildete Alkinon **3a** wird danach ins entsprechende Enaminon **6k** mittels 4-Chloranilin (**4s**) übergeführt. Nach abschließender Zugabe von Acryloylchlorid (**7a**) sollte dann 5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**10c**) in einer hohen Ausbeute resultieren (*Schema 51*).



Schema 51: Optimierungsstudie zur Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on **10c** in unterschiedlichen Solventien.

Die erste Untersuchung wurde in 1,2-Dichlorethan (DCE) als Lösungsmittel unternommen. Letzteres kennzeichnet sich durch ähnliche Eigenschaften wie Dichlormethan, besitzt jedoch einen höheren Siedepunkt von 84 °C, so dass die *Michael*-Addition unter erhöhten Temperaturen durchgeführt werden kann. Der Nachteil von DCE liegt jedoch in der akuten Toxizität.¹¹⁸ Wird die Reaktionssequenz nun im besagten Lösungsmittel durchgeführt, so konnte in der Reaktionszeit für die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion nur ein geringfügiger Unterschied zu Dichlormethan festgestellt werden. Diese verlängerte sich lediglich um eine halbe Stunde auf 2,5 h. Nach vollständigem Umsatz zum Alkinon **3a** erfolgte nun die Zugabe des 4-Chloranilins (**4s**), und die Reaktion wurde für 22 h auf 80 °C erhitzt. Die abschließende Aza-Anellierung fand bei 70 °C im Ölbad für 4 h statt und das entsprechende 5-Acyldihydropyridin-2-on **10c** konnte in 39 % Ausbeute nach säulenchromatographischer Trennung isoliert werden (**Tabelle 14, Eintrag 1**). Die Synthesesequenz in DCE weist damit keine Verbesserung gegenüber dem ursprünglichen Lösungsmittel auf, so dass im Weiteren auf das hochtoxische Lösungsmittel verzichtet wurde. Anfängliche Studien mit Acetonitril (MeCN) als Lösungsmittel zeigten, dass die Kreuzkupplungsreaktion zwischen 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) innerhalb von einer Stunde quantitativ verläuft. Ferner konnte das entsprechende β -Enaminon **6k** nach einer Reaktionszeit von 25 h bei 80 °C im Ölbad in einer Gesamtausbeute von 67 % erhalten werden. Diese Ergebnisse

veranlassten die gesamte Synthesesequenz in MeCN durchzuführen. Jedoch konnte 5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**10c**) nach der Aza-Anellierung bei 60 °C für 3.5 h bloß in einer Mischfraktion mit dem Amid, welches sich aus der Reaktion zwischen nicht umgesetzten 4-Chloranilin (**4s**) und Acryloylchlorid (**7a**) ausbildete, in einer Gesamtausbeute von 48 % isoliert werden (**Tabelle 14, Eintrag 2**). Auch die Verlängerung der *Michael*-Addition auf 50 h zeigte keine positive Auswirkung im Vergleich zur bereits etablierten Synthese in Dichlormethan. Die Gesamtausbeuten blieben mit 44 % gleichwertig (**Tabelle 14, Eintrag 3**). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C während der *Michael*-Addition und auf 70 °C im Aza-Anellierungs-Schritt zeigte leichte Verbesserungen, jedoch konnte das Produkt **10c** wiederum nur im Zusammenhang mit dem Amid in einer Gesamtausbeute von 58 % isoliert werden (**Tabelle 14, Eintrag 4**). Die bislang unternommen Studien zeigten bis dato nicht die erhofften Resultate, so dass dies ein erneutes Wechseln des Lösungsmittels zur Folge hatte. Die Wahl fiel damit auf 1,4-Dioxan, welches schon bei der Optimierung der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion die optimalen Voraussetzungen lieferte. Im Übrigen zeichnet es sich durch einen hohen Siedepunkt von 101 °C und durch seine relative Inertheit aus. Unverständlicherweise verläuft die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion zwischen 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) im Vergleich zu den anderen in der Studie meist viel polarerer verwendeten Solventien sehr viel langsamer ab und erfordert eine Reaktionszeit von mindestens 9 Stunden. Eine Erklärung fehlt bis zu diesem Zeitpunkt. Jedoch konnte in 1,4-Dioxan die Dauer der *Michael*-Addition bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C nicht entscheidend verkürzt werden und dauerte ähnlich lange wie in Dichlormethan anderthalb Tage. Die abschließende Aza-Anellierung erfolgte bei 70 °C für 3.5 h und lieferte erstmalig eine Verbesserung der Gesamtausbeute von **10c** zur etablierten Synthesesequenz um 2 % auf 46 % (**Tabelle 14, Eintrag 6**). In **Tabelle 14** wurden noch einmal alle durchgeführten Studien kumuliert.

Tabelle 14: Optimierungsstudie zur Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**10c**).^[a]

Eintrag	Solvens	Sonogashira-Kupplung		Michael-Addition		Aza-Anellierung		Ausbeute ^[b] 11c
		t	Δ	t	Δ	t	Δ	
1	DCE	2.5 h	RT	22 h	80 °C	4 h	70 °C	39 %
2	MeCN	1.5 h	RT	21 h	80 °C	3.5 h	60 °C	48 % verunreinigt
3	MeCN	1 h	RT	50 h	80 °C	16 h	60 °C	44 %
4	MeCN	1 h	RT	46 h	100 °C	3.5 h	70 °C	58 % verunreinigt
5	1,4-Dioxan	19 h	RT	24 h	100 °C	3.5 h	70 °C	52 % verunreinigt
6	1,4-Dioxan	9 h	RT	38 h	100 °C	3.5 h	70 °C	46 %

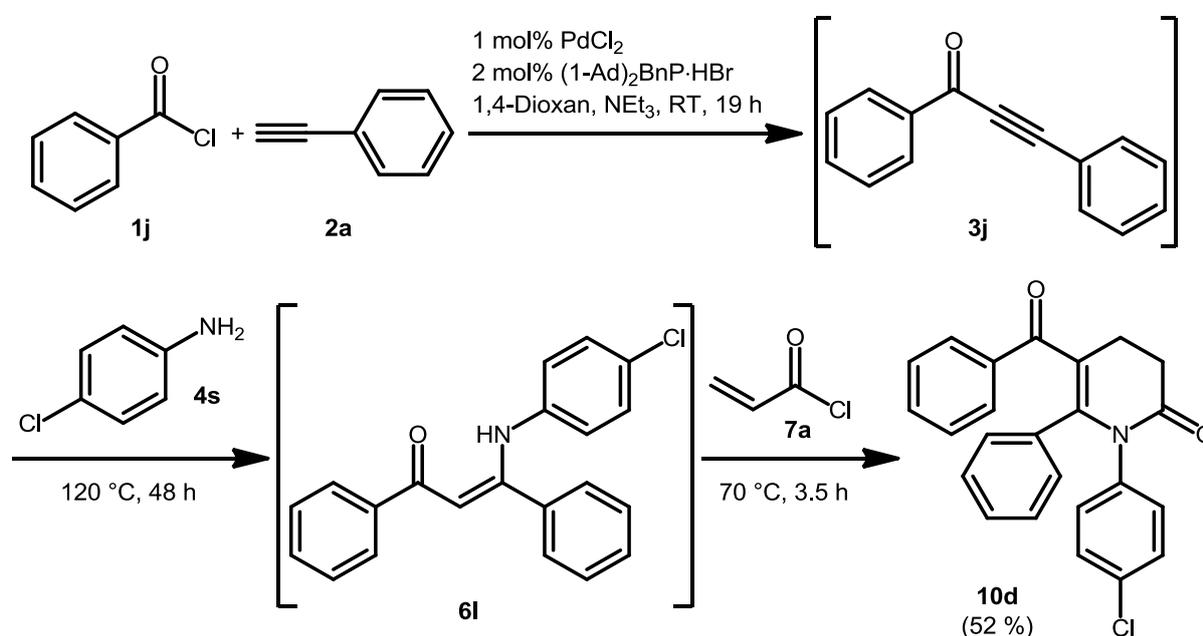
[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1 \text{ M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Da die Kreuzkupplungsreaktionen in 1,4-Dioxan für in *ortho*-Position substituierten Benzoylchloride scheinbar keine Geschwindigkeitsvorteile besitzen und genauso lange dauern wie unsubstituierte aromatische Säurechloride **1**, kann ebenfalls auf Benzoylchlorid (**1j**) als Säurechloridkomponente zurückgegriffen werden. Ferner können somit eventuelle Nebenreaktionen, die an der Chlorfunktionalität während der *Michael*-Addition stattfinden könnten, unterdrückt werden. Nach einer Reaktionszeit von 19 h war ein quantitativer Umsatz zum Alkinon **3j** gegeben. Nun erfolgte die Zugabe von 4-Chloranilin (**4s**) und die *Michael*-Addition wurde für 48 h bei 120 °C durchgeführt. 5-Benzoyl-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**10d**) konnte demnach nach abschließender Aza-Anellierung mit Acryloylchlorid (**7a**) für 3.5 h bei 70 °C im Ölbad in einer Gesamtausbeute von 52 % nach säulenchromatographischer Trennung isoliert werden (vgl. **Tabelle 15 Eintrag 1** und **Schema 52**). Diese Vorgehensweise hatte leider nicht die erhofften Verkürzungen der Reaktionszeit zur Folge, dennoch resultierte sie in einer merklichen Steigerung der Ausbeute. Fortan fand für weitere Beispiele, in denen das Anilin **4** variiert wurde, diese optimierte Synthesesequenz Verwendung.

Tabelle 15: Optimierte Synthesestrategie zur Darstellung von 5-Benzoyl-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**10d**).^[a]

Eintrag	Solvens	Sonogashira-Kupplung		Michael-Addition		Aza-Anellierung		Ausbeute ^[b] 11d
		t	Δ	t	Δ	t	Δ	
1	1,4-Dioxan	19 h	RT	48 h	120 °C	3.5 h	70 °C	52 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

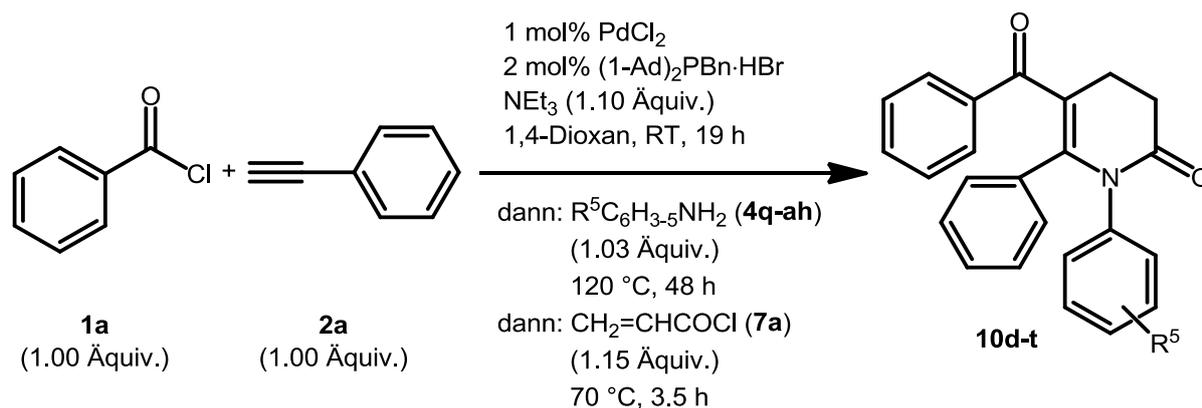


Schema 52: Optimierte Synthesestrategie zur Darstellung von 5-Benzoyl-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**10d**).

3.2.6.3 Neue 5-Acylpyrid-2-one anhand der optimierten Synthesesequenz

Anhand der optimierten Synthesesequenz sollte nun untersucht werden, inwieweit die elektronische und sterische Natur der eingesetzten Aniline **4** Auswirkungen auf die isolierte Ausbeute der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **10** hat. Insbesondere galt

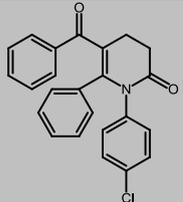
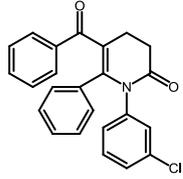
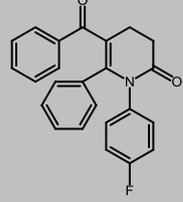
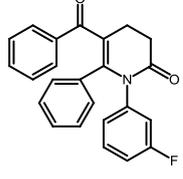
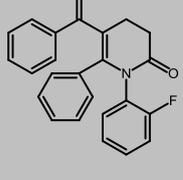
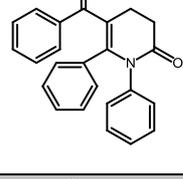
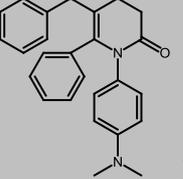
das Augenmerk auf den Verlauf der *Michael*-Addition, zumal diese für Aniline **4** mit stark elektronenziehenden Gruppen in *para*-Position und sterisch anspruchsvollen Substituenten in *meta*-Position bislang mit der vormals etablierten Synthesesequenz misslangen. Die übrigen Ausgangsmaterialien in Form von Benzoylchlorid (**1j**), Phenylacetylen (**2a**) und Acryloylchlorid (**7a**) als α,β -ungesättigtes Säurechlorid wurden unverändert gelassen (*Schema 53*).

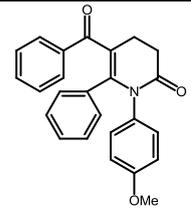
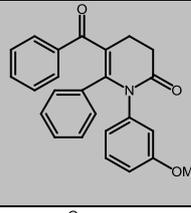
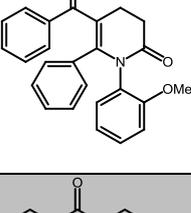
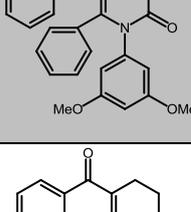
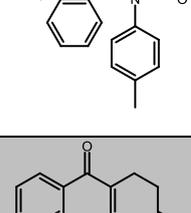
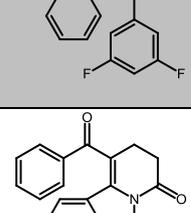
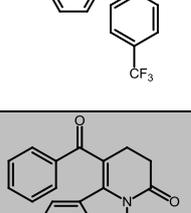
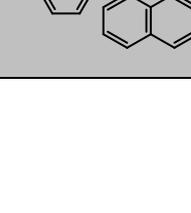


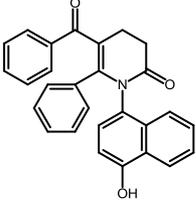
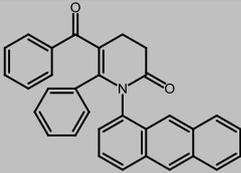
Schema 53: Synthese der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 10d-t.

Durch die Variation der Aniline **4** konnten erfolgreich folgende 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **10d-t** synthetisiert werden (*Tabelle 16*). Die Synthesen der Verbindungen **10d-i** wurden von B. Sc. *Sebastian Gawin* im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.¹¹⁹

Tabelle 16: Darstellung der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **10d-t**.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	Acryloylchlorid 7	Produkt ^[b] 10
1	1j	2a	4s $R^5 = p\text{-Cl}$	7a	 10d (52 %)
2	1j	2a	4w $R^5 = m\text{-Cl}$	7a	 10e (34 %)
3	1j	2a	4q $R^5 = p\text{-F}$	7a	 10f (63 %)
4	1j	2a	4x $R^5 = m\text{-F}$	7a	 10g (38 %)
5	1j	2a	4y $R^5 = o\text{-F}$	7a	 10h (12 %)
6	1j	2a	4z $R^5 = p\text{-H}$	7a	 10i (63 %)
7	1j	2a	4aa $R^5 = p\text{-NMe}_2$	7a	 10j (49 %) ^[c]

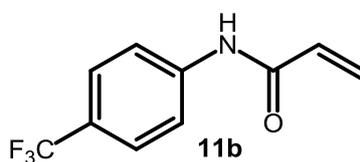
8	1j	2a	4ab $R^5 = p\text{-OMe}$	7a	 10k (60 %)
9	1j	2a	4ac $R^5 = m\text{-OMe}$	7a	 10l (54 %)
10	1j	2a	4ad $R^5 = o\text{-OMe}$	7a	 10m (43 %)
11	1j	2a	4v $R^5 = 3,5\text{-OMe}$	7a	 10n (49 %)
12	1j	2a	4r $R^5 = p\text{-Me}$	7a	 10o (65 %)
13	1j	2a	4ae $R^5 = 3,5\text{-F}$	7a	 10p (22 %)
14	1j	2a	4u $R^5 = p\text{-CF}_3$	7a	 10q (10 %)
15	1j	2a	4af $R^5 = \text{Naphthyl}$	7a	 10r (36 %)

16	1j	2a	<p>4ag R⁵ = 4- Hydroxynaphthyl</p>	7a	 <p>10s (46 %)</p>
17	1j	2a	<p>4ah R⁵ = Anthracenyl</p>	7a	 <p>10t (41 %)</p>

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten; [c] Während der Aza-Anellierung bildet sich das entsprechende Hydrochlorid-Salz des Produktes aus, daher muss der säulenchromatographischen Trennung NEt_3 zum Laufmittel beigemischt werden

Die synthetisierten 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **10d-t** konnten in moderaten bis sehr guten isolierten Ausbeuten von 10-65 % erhalten werden. Die optimierte Synthesestrategie mit 1,4-Dioxan als Lösungsmittel zeigt ihre Vorteile im Besonderen bei der Verwendung von Anilinen **4**, die elektronenschiebende oder nur schwach elektronenziehende Substituenten in *para*-Position tragen (**Tabelle 16, Eintrag 1, 3, 6-8 und 12**). Hierbei können die entsprechenden 5-Acyldihydropyrid-2-one in einer Gesamtausbeute von 49-65 % nach säulenchromatographischer Trennung elementaranalysenrein isoliert werden. Dies entspricht einem Durchschnitt von 79 % pro Reaktionsschritt und einer Ausbeutesteigerung pro synthetisiertes Molekül im Vergleich zu Dichlormethan als Solvens von 8-13 %. Verbindung **10j** (**Tabelle 16, Eintrag 7**) zeigte von letztgenannten die niedrigste isolierte Ausbeute, da während der finalen Aza-Anellierung das freiwerdende HCl durch die Dimethylamingruppe des Anilins abgefangen wurde und das entsprechende Hydrochlorid-Salz entstand. Daher musste während der säulenchromatographischen Trennung Triethylamin dem Laufmittelgemisch beigesetzt werden, um jenes wieder zu deprotonieren. Hierbei kam es womöglich zu Ausbeuteverlusten während der Isolierung. Ferner können in der Synthesesequenz auch die sterisch anspruchsvolleren Amine *m*-Anisidin (**4ac**) und *o*-Anisidin (**4ad**) benutzt werden. Zwar ist durch den erhöhten sterischen Anspruch des Methoxysubstituenten die *Michael*-Addition des Anilins an das Alkinon **3j** verlangsamt, jedoch können immer noch 54 % an **10l** (**Tabelle 16, Eintrag 9**) und 43 % Gesamtausbeute an **10m** (**Tabelle 16, Eintrag 10**) erhalten werden. Bemerkenswerterweise ist es nun möglich, 3,5-Dimethoxyanilin (**4v**) unter den optimierten Bedingungen einzusetzen (**Tabelle 16, Eintrag 11**). Hierbei kommt es nicht mehr zur nahezu

quantitativen Ausbildung des Amids, sondern das Produkt **10n** wird in 49 % Gesamtausbeute geformt. Zusätzlich konnten auch anellierte Ringsysteme wie 1-Naphthylamin (**4af**), 1,4-Aminonaphthol (**4ag**) in Form des Hydrochlorids und 1-Aminoanthracen (**4ah**) in der Synthesesequenz eingesetzt werden (*Tabelle 16, Eintrag 15-17*). Bei Anilin **4ag** kam es durch den Überschuss an Acryloylchlorid (**7a**) in geringem Maße zur Ausbildung des Esters an der freien OH-Gruppe des Naphthols, jedoch konnte das gewünschte Produkt **10s** noch in 46 % Gesamtausbeute erhalten werden (*Tabelle 16, Eintrag 16*). Die optimierte Synthesesequenz stößt an ihre Grenzen wenn Aniline verwendet werden, die einen pK_s -Wert der konjugierten Säure unterhalb von 3.6 besitzen. Hierbei fallen die isolierten Ausbeuten merklich unter 40 %, da die *Michael*-Addition unter den gegebenen Bedingungen nicht mehr quantitativ verläuft. Wird z.B. 4-Trifluormethylanilin (**4u**), ein extrem elektronenarmes Anilin mit einem pK_B -Wert von 11.23 eingesetzt, so wird nur ein geringfügiger Teil des Alkinons ins entsprechende β -Enaminon übergeführt und das gewünschte Produkt **10q** konnte in lediglich 10 % Gesamtausbeute isoliert werden (*Tabelle 16, Eintrag 14*). Das Hauptprodukt dieser Reaktion ist hierbei das Amid **11b**, welches aus nicht umgesetztem Anilin **4u** und Acryloylchlorid (**7a**) entsteht (*Abbildung 13*).



*Abbildung 13: Hauptprodukt **11b** bei Verwendung von 4-Trifluormethylanilin **4u** in der optimierten Synthesesequenz.*

3.2.7 Fehlgeschlagene Synthesen zur Darstellung der 5-Acylpyrid-2-one

Die optimierte Synthesesequenz zur Darstellung von 5-Acylpyrid-2-onen, mit der eine Vielzahl von neuen Verbindungen nach einem modularen Baukastenprinzip generiert werden können, stößt dennoch bei einigen Startmaterialien an ihre Grenzen. Wird z.B. Phenylacetylen (**2a**) durch Trimethylsilylacetylen (TMSA) (**2h**) oder den THP geschützten Propargylalkohol **2i** ersetzt, so können nicht die entsprechenden 5-Acylpyrid-2-one, sondern lediglich die

Kupplungsprodukte der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion isoliert werden. Die *Michael*-Addition läuft unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in Dichlormethan als Solvens bei beiden Alkinen nicht ab. Wird stattdessen 2-Ethynylpyridin (**2j**) in der Synthesesequenz verwendet, so wird zwar laut DC-Kontrolle nahezu quantitativ das β -Enaminon gebildet und die Aza-Anellierung verläuft ebenfalls vollständig ab, jedoch kann kein Produkt nach der säulenchromatographischen Trennung isoliert werden (**Abbildung 14**). Eine differente Aufarbeitungsmethode würde für letzteren vielleicht zur erfolgreichen Isolierung des Produktes führen.

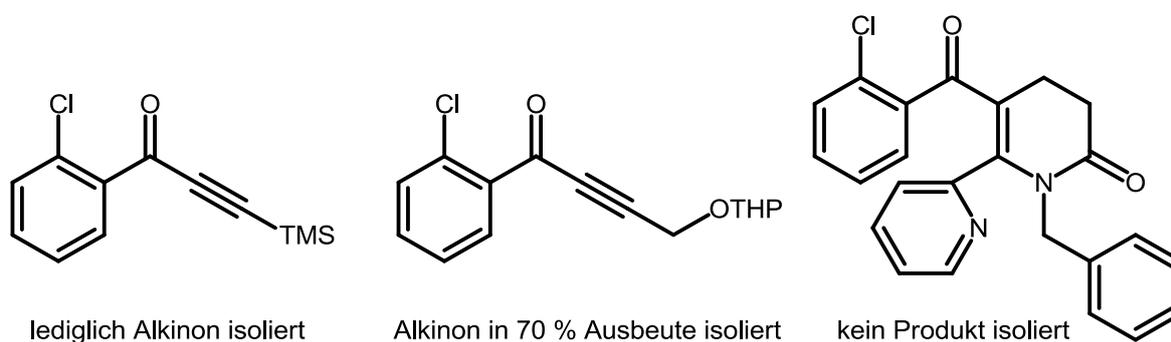


Abbildung 14: Gescheiterte Synthesen bei Verwendung unterschiedlicher terminaler Alkine **2g-j**.

Auch die Variation der Amine **4** führte zu mehr oder weniger fehlgeschlagenen Synthesen. Bei der Verwendung des sterisch sehr anspruchsvollen *tert.*-Butylamin (**4ai**) kommt es mit Dichlormethan als Solvens bei 50 °C im Ölbad nicht zur gewünschten Ausbildung des β -Enaminons.

Im Falle der primär verzweigten Amine Isopropylamin (**4aj**) und Cyclohexylamin (**4ak**) verläuft die *Michael*-Addition zwar nahezu quantitativ, jedoch ist der finale Schritt der *N*-Acylierung im Aza-Anellierungs-Schritt unter den optimierten Bedingungen bei 50 °C für 3.5 h derart langsam, dass für ersteren lediglich <10 % bzw. für letzteren 16 % des entsprechenden 5-Acylpyrid-2-ons isoliert werden konnte (**Abbildung 15**). In beiden Fällen wurde hauptsächlich das uncyclisierte Nebenprodukt erhalten. Abhilfe könnte eine längere Reaktionszeit oder eine höhere Reaktionstemperatur schaffen. Letzteres hätte jedoch wiederum ein Wechsel des Lösemittels zur Folge.

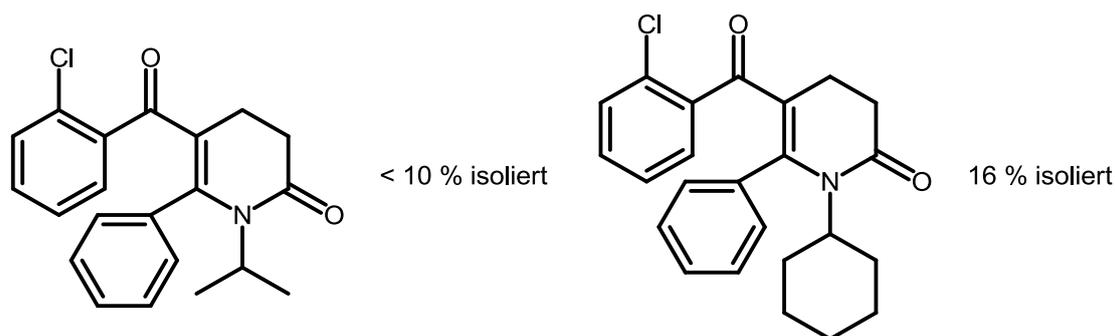


Abbildung 15: Mit der optimierten Synthesesequenz in Dichlormethan nur in schlechten Ausbeuten erhaltene 5-Acylpyrid-2-one.

Zusätzlich zu den gar nicht oder nur schlecht gehenden Synthesen bei der Variation der Amine **4** funktionierte in zwei Fällen die säulenchromatographische Trennung schlecht oder überhaupt nicht. Bei der Verwendung von Pyridin-4-ylmethylamin (**4al**) konnte laut DC, welche auf Aluminiumoxid (Alox) aufgenommen wurde, zwar ein Umsatz zum Produkt festgestellt werden, jedoch trotz säulenchromatographischer Trennung auf Alox nicht isoliert werden. Auch die Isolierung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(3-morpholinpropyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**10u**) gestaltete sich als äußerst schwierig und das Produkt konnte in lediglich 19 % isoliert werden (**Abbildung 16**).

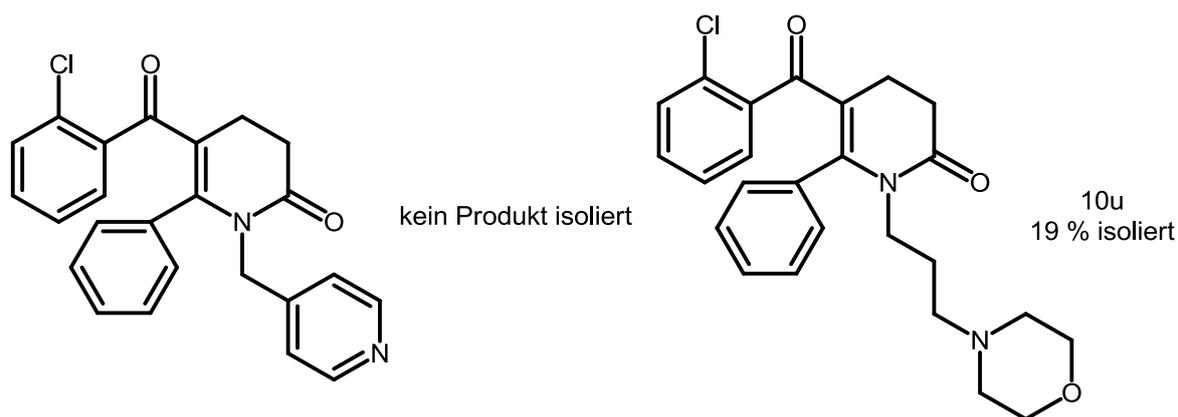


Abbildung 16: Zwei Reaktionsprodukte, die aufgrund von Problemen während der Säulenchromatographie, nicht in hohen Ausbeuten isoliert werden konnten.

3.2.8 Synthese der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1H)-one

3.2.8.1 Variation des α,β -ungesättigten Säurechlorids

3.2.8.1.1 Untersuchungen in Dichlormethan als Lösungsmittel

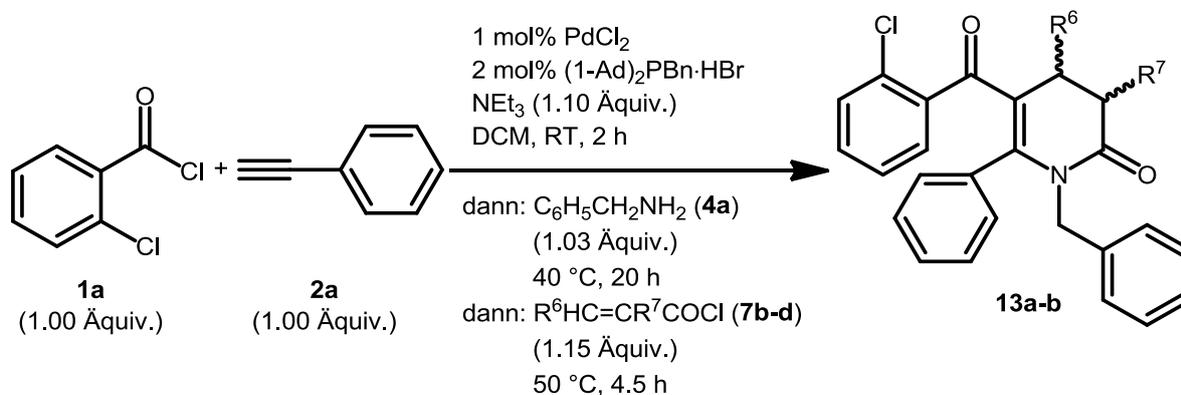
Wird im Aza-Anellierungs-Schritt Acryloylchlorid (**7a**) durch Crotonylchlorid (**7b**) ersetzt, so reichen die Bedingungen bei Raumtemperatur in Dichlormethan als Solvens nicht aus, um einen quantitativen Umsatz zum Produkt **13a** zu gewährleisten. Hierbei konnte 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**13a**) in lediglich 32 % Ausbeute isoliert werden (**Tabelle 17, Eintrag 1**). Eine Verlängerung der Reaktionszeit von 4 auf 24 h und eine zusätzliche Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C führte zu einer deutlichen Ausbeutesteigerung auf 50 %. (**Tabelle 17, Eintrag 2**). Um zu überprüfen, ob eine Erhöhung der Äquivalente an Crotonylchlorid (**7b**) wirklich eine Ausbeutesteigerung ergibt, wurden diese von 1.15 auf 1.5 Äquivalente angehoben. Die Reaktionsbedingungen wurden im Vergleich zu **Eintrag 2** unverändert gelassen. Jedoch konnte keine Zunahme der Ausbeute festgestellt werden (**Tabelle 17, Eintrag 3**). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C verkürzte zwar die Reaktionszeiten auf 4.5 h, lieferte das Produkt **13a** allerdings in nur marginal besseren Ausbeuten (**Tabelle 17, Eintrag 4**). Die übrigen Ausgangsmaterialien in Form von 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), Phenylacetylen (**2a**) und Benzylamin (**4a**) wurden unverändert gelassen.

Tabelle 17: Optimierungsstudie zur Darstellung von 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**13a**).^[a]

Eintrag	Aza-Anellierung			Ausbeute 12a ^[b]
	Crotonylchlorid 7b	t	Δ	
1	1.15 Äquiv.	4 h	RT	32 %
2	1.15 Äquiv.	24 h	40 °C	50 %
3	1.5 Äquiv.	20.5 h	40 °C	48 %
4	1.15 Äquiv.	4.5 h	50 °C	53 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

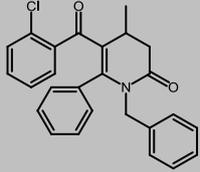
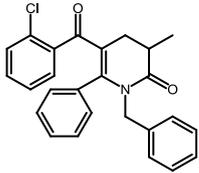
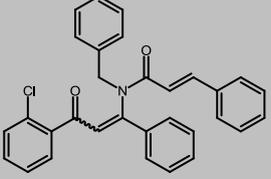
Daher wird für die Variation des α,β -ungesättigten Säurechlorids **7** der Aza-Anellierungs-Schritt fortan für 4.5 h bei 50 °C durchgeführt (*Schema 54*).



*Schema 54: Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenylpyridin-2(1H)-one **13a-b**.*

Durch die Variation des α,β -ungesättigten Säurechlorids **7** konnten folgende 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenylpyridin-2(1H)-one **13a-b** synthetisiert werden (*Tabelle 18*). Die Synthesen wurden gänzlich von B. Sc. *Natascha Breuer* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.

Tabelle 18: Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1H)-one **13a-b** in DCM.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	α,β -ungesättigtes Säurechlorid 7	Produkt ^[b] 13
1	1a	2a	4a	7b $R^6 = \text{CH}_3$ $R^7 = \text{H}$	 13a (53 %)
2	1a	2a	4a	7c $R^6 = \text{H}$ $R^7 = \text{CH}_3$	 13b (50 % verunreinigt)
3	1a	2a	4a	7e $R^6 = \text{Ph}$ $R^7 = \text{H}$	 14a (39 %)

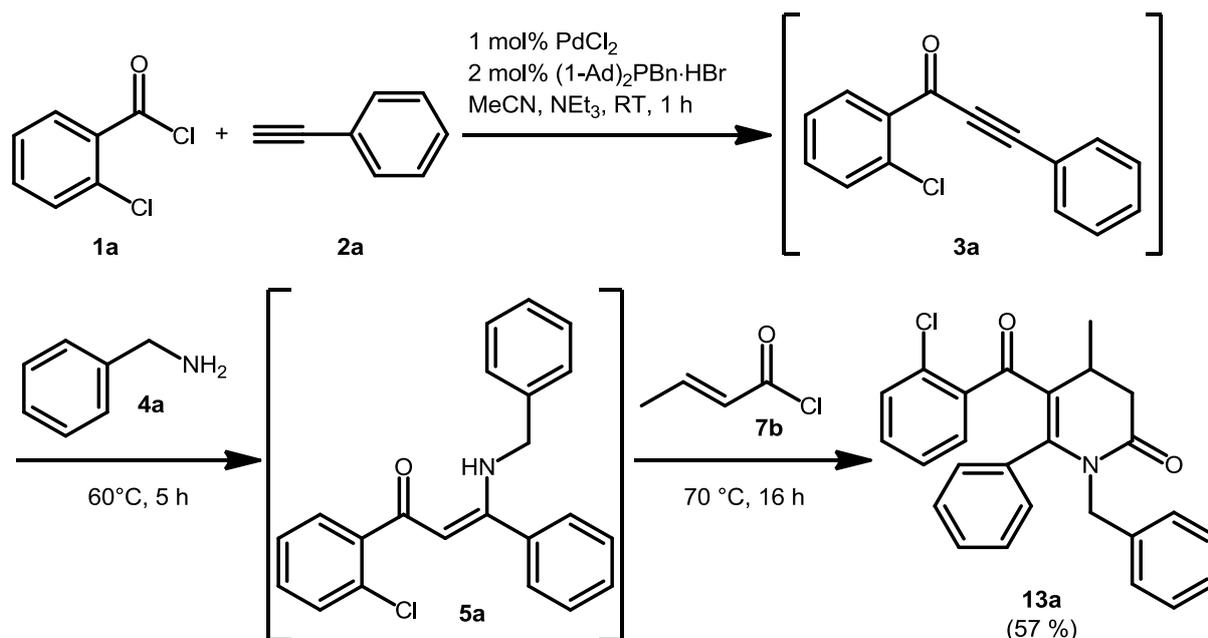
[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

In der optimierten Synthesesequenz für die Variation der α,β -ungesättigten Säurechloride **7** konnte lediglich Crotonylchlorid (**7b**) erfolgreich verwendet werden. Hierbei wurde das Produkt **13a** in 53 % Gesamtausbeute isoliert. Der Einsatz von Methacryloylchlorid (**7c**), welches in α -Position eine Methylgruppe besitzt, ergab keine zufriedenstellenden Ergebnisse, da das Produkt **13b** nur als Gemisch mit dem uncyclisierten Nebenprodukt isoliert werden konnte. Die Ausbeuten belaufen sich hierfür jedoch auf unter 50 %. Der Versuch *trans*-Zimtsäurechlorid (**7d**) einzusetzen schlug komplett fehl, da trotz verlängerter Reaktionszeit der Aza-Anellierung von 4.5 h auf 21 h lediglich das Amid **14a** in 39 % Ausbeute isoliert werden konnte. Aus diesen Studien ist klar ersichtlich, dass Substituenten sowohl in α - als auch in β -Position des Acryloylchlorids den Schritt der Aza-Anellierung stark verlangsamen und erhöhte Reaktionstemperaturen vonnöten sind, um hohe Ausbeuten zu gewährleisten. Zudem ist im Falle des sterisch sehr anspruchsvollen Phenylsubstituenten bei Verwendung von *trans*-Zimtsäurechlorid (**7e**) die Aza-Anellierung unter den gewählten Reaktionsbedin-

gungen nicht möglich, so dass eventuell für die Ein-Topf-Reaktion auf ein anderes Lösungsmittel zurückgegriffen werden muss, welches einen höheren Siedepunkt aufweist und in der Lage ist polare Übergangszustände zu stabilisieren.

3.2.8.1.2 Untersuchungen in Acetonitril als Lösungsmittel

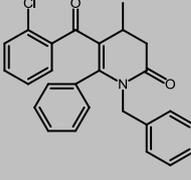
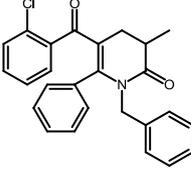
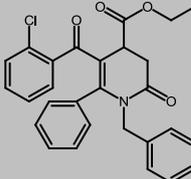
Da die optimierte Synthesestrategie in Dichlormethan bei der Variation des α,β -ungesättigten Säurechlorids **7** zur Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1*H*)-one **13** an ihre Grenzen stößt, wurde nach einem geeigneten Lösungsmittel gesucht, welches in der Lage ist diesen Engpass zu beheben. Die Wahl fiel auf Acetonitril, welches mit 82 °C einen höheren Siedepunkt besitzt und zudem in der Lage sein sollte die *Michael*-Addition und die abschließende Aza-Anellierung aufgrund der hohen Permittivität zu beschleunigen. Letztere wurde bereits erfolgreich in besagtem Lösungsmittel durchgeführt.¹²⁰ Lediglich die kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung zwischen Säurechloriden **1** und terminalen Alkinen **2** bedurfte einer Überprüfung auf Realisierbarkeit. Erfreulicherweise bildete sich das Alkinon **3a** in der palladiumkatalysierten Reaktion zwischen 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) innerhalb von einer Stunde quantitativ aus. Des Weiteren konnte auf das kommerziell erhältliche Acetonitril für den Kupplungsschritt zurückgegriffen werden und es benötigte keiner zeitaufwändigen Trocknung. Die nachfolgende *Michael*-Addition, bei der Benzylamin (**4a**) als Aminquelle Verwendung fand, wurde im Ölbad bei 60 °C durchgeführt. Hierbei konnte ein quantitativer Umsatz innerhalb von 5 h festgestellt werden (laut DC). Die abschließende Aza-Anellierung erfolgte dann über Nacht in einem Zeitraum von 16 h bei einer Ölbadtemperatur von 70 °C. Bei Verwendung von Crotonylchlorid (**7b**) konnte das entsprechende Produkt 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**13a**) in 57 % Gesamtausbeute isoliert werden (*Schema 55*).



Schema 55: Synthesesequenz zur Darstellung von 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (**13a**) in Acetonitril.

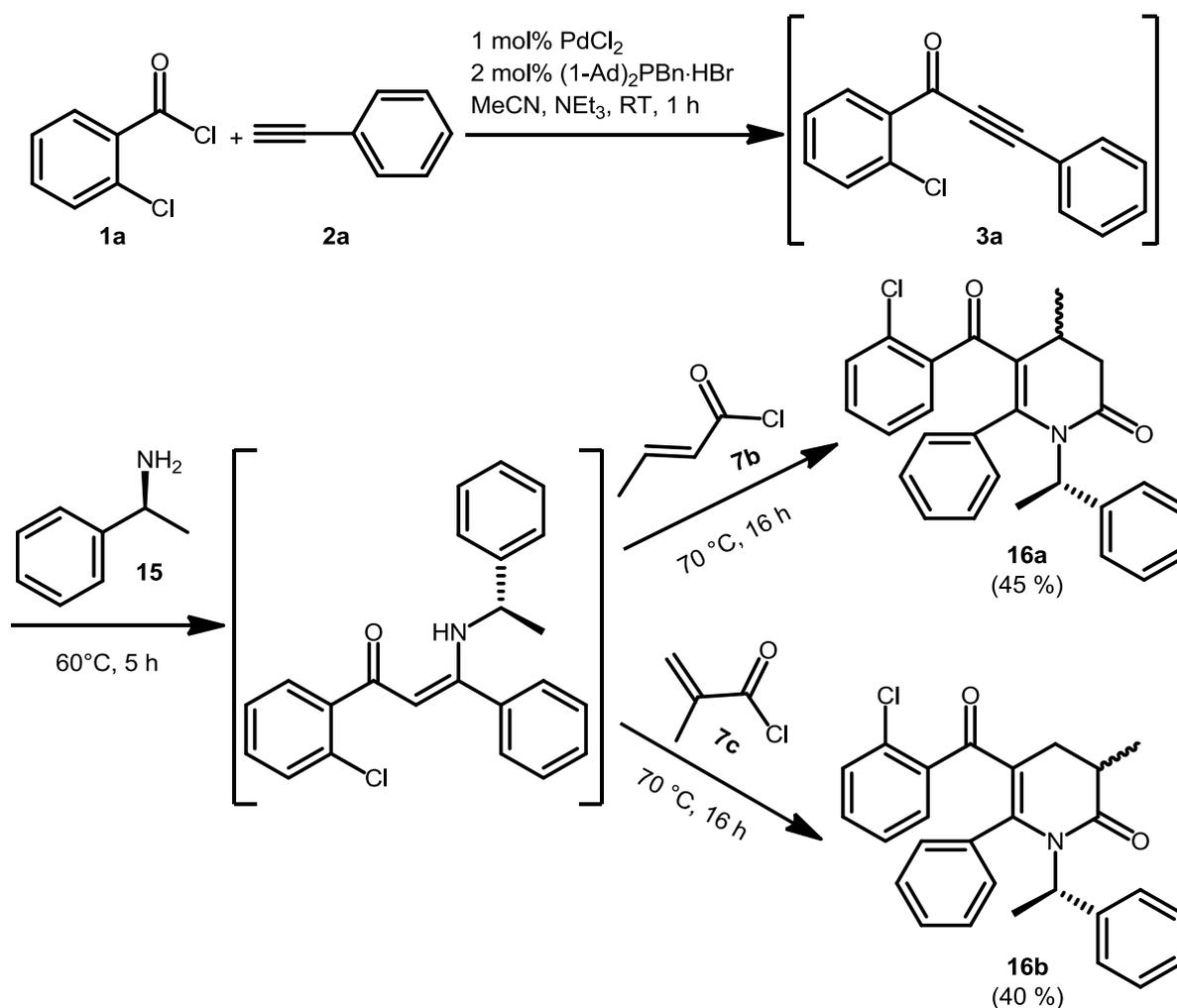
Methacryloylchlorid (**7c**) und Ethyl-Fumaroylchlorid (**7d**) konnten ebenfalls erfolgreich in der Synthesesequenz eingesetzt werden und ergaben eine isolierte Ausbeute von 60 % (**Tabelle 19, Eintrag 2**) respektive 69 % (**Tabelle 19, Eintrag 3**). **Tabelle 19** fasst noch einmal die durchgeführten Synthesen zusammen. Die Synthese der Verbindung **13a** wurde von B. Sc. Sebastian Gawin im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.

Tabelle 19: Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1H)-one **13a-b** in MeCN.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	α,β -ungesättigtes Säurechlorid 7	Produkt ^[b] 13
1	1a	2a	4a	7b $R^6 = \text{CH}_3$ $R^7 = \text{H}$	 13a (57 %)
2	1a	2a	4a	7c $R^6 = \text{H}$ $R^7 = \text{CH}_3$	 13b (60 %)
3	1a	2a	4a	7d $R^6 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^7 = \text{H}$	 13c (69 %)

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

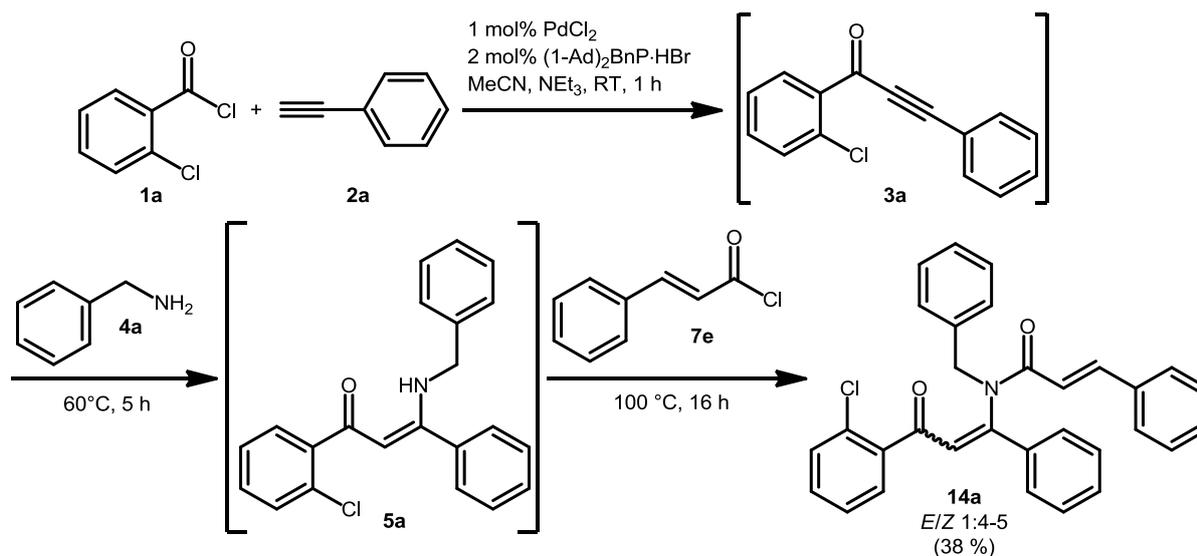
Aufgrund der Generierung eines neuen Stereozentrums durch die Verwendung unterschiedlich substituierter Acryloylchloride **7** im Aza-Anellierungs-Schritt wurde im Folgenden überprüft, ob durch den Einsatz chiraler Amine eine gewisse Selektivität induziert wird, um diastereoselektiv nur zu einem Endprodukt zu gelangen. Hierfür wurde die Synthesesequenz beibehalten, lediglich Benzylamin (**4a**) ist durch (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin (**15**) substituiert worden. Für Untersuchungszwecke dienten hierbei als α,β -ungesättigte Säurechlorid-Komponente einmal Crotonyl- (**7b**) sowie Methacryloylchlorid (**7c**) (*Schema 56*). Als Beobachtung konnte festgestellt werden, dass zum einen die isolierten Gesamtausbeuten auf 40-45 % sanken und die Endprodukte **16a+b** zusätzlich nur als nicht trennbare Mischung der Diastereomere, in dem das neu formierte stereogene Kohlenstoffzentrum entweder eine (*S*)- oder (*R*)-Konfiguration aufweist, in einem Verhältnis von 3:2 isoliert werden konnte. Auch die anschließend vorgenommene Umkristallisation für 5-(2-Chlorbenzoyl)-4-methyl-6-phenyl-1-((*S*)-1-phenylethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**15a**) in Ethanol veränderte das Verhältnis nur marginal auf ungefähr 3:1.



Schema 56: Synthesesequenz zur Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-3(4)-6-phenyl-1-((S)-1-phenylethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-onen **16a+b**.

Nach den zuvor gewonnenen Erkenntnissen, sollten nun im Folgenden auch substituierte *trans*-Zimtsäurechloride **7** erfolgreich in der Synthesesequenz Verwendung finden. Hierfür blieb die Synthesevorschrift bis zur finalen Aza-Anellierung identisch zur vorangegangenen mit Acetonitril als Lösungsmittel, jedoch wurde dieser vorsorglich in einem Ölbad bei 100 °C für 16 h durchgeführt. Diese Schlussfolgerung ergab sich aus den Befunden der durchgeführten Experimente in Dichlormethan, welche eine hohe Aktivierungsenergie für die Cyclisierung zum entsprechenden 5-Acylpyrid-2-on vermuten ließen. Als Ausgangssubstanzen fanden ebenfalls wieder 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), Phenylacetylen (**2a**) und Benzylamin (**4a**) Verwendung. Lediglich im finalen Schritt wurden 1.15 Äquivalente *trans*-Zimtsäurechlorid (**7e**) verwendet. Allerdings resultierte diese Vorgehensweise wiederum nicht in dem entsprechenden 5-Acylpyrid-2-on, sondern in dem Amid **14a**, welches aus der *N*-Acylierung zwischen dem in

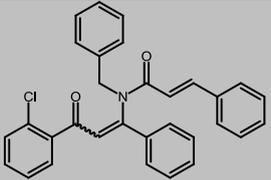
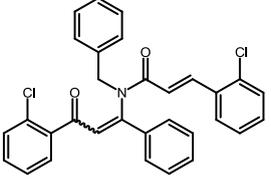
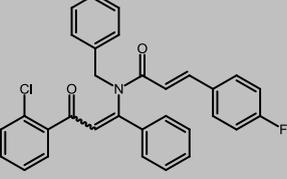
situ generierten β -Enaminon **5a** und des *trans*-Zimtsäurechlorids (**7e**) entstand. Zusätzlich konnte das Endprodukt **14a** nur in 38 % Gesamtausbeute, die aus einer Mischung der *E/Z*-Isomere in einem Verhältnis von 1:4-5 bestand, isoliert werden (**Schema 57**). Diese Erkenntnis lässt vermuten, dass die Aktivierungsenergie für die Aza-En-Reaktion zu hoch sein muss, damit sie unter den gegebenen Bedingungen ablaufen kann.



Schema 57: Darstellung von *N*-Benzyl-*N*-(3-(2-chlorphenyl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)zimtsäureamid (**14a**).

Zusätzlich wurden anhand dieser Synthesesequenz zwei weitere Derivate **14** mit Hilfe von *trans*-2-Chlorzimtsäurechlorid (**7f**) und *trans*-4-Fluorzimtsäurechlorid (**7g**) im finalen Schritt synthetisiert. In beiden Fällen konnte wiederum nur eine untrennbare Mischung der *E/Z*-Isomere in einem Verhältnis von 1:3 isoliert werden. Des Weiteren kam es auch hierbei unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht zur Ausbildung der entsprechenden 5-Acylpyrid-2-one. **Tabelle 20** fasst noch einmal die Ergebnisse zusammen. Die Synthesen der Verbindungen wurden alle von B. Sc. *Sebastian Gawin* im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.

Tabelle 20: Darstellung der Verbindungen 14a-c.^[a]

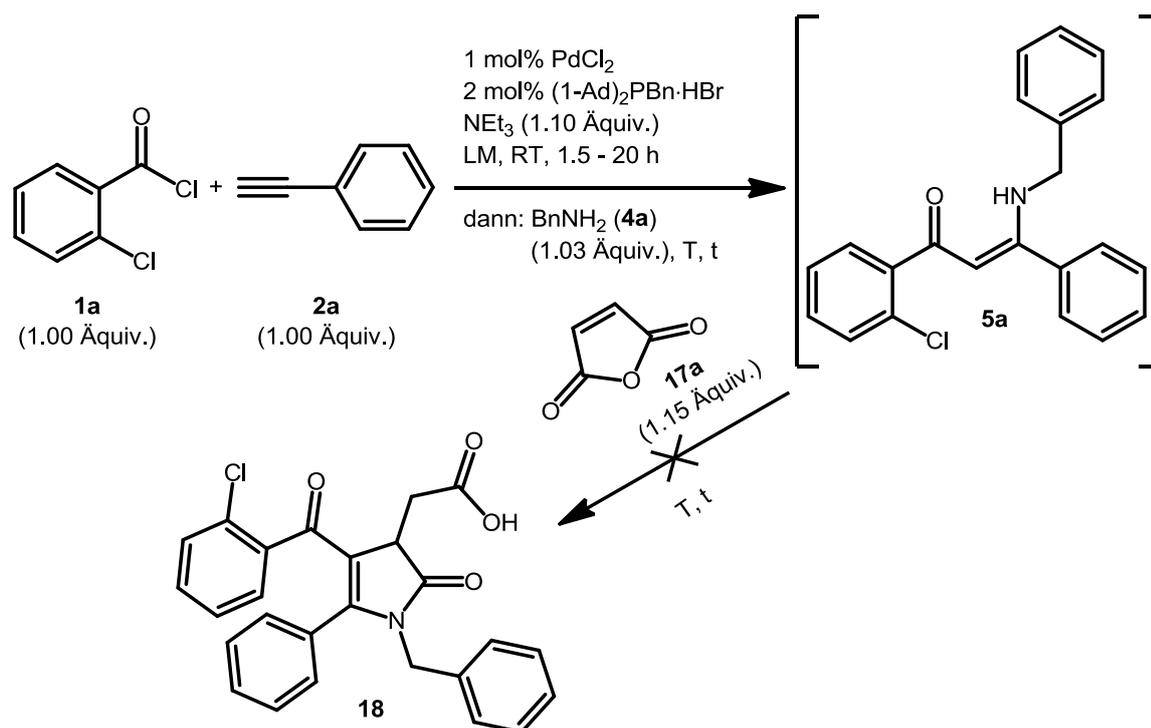
Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amin 4	α,β -ungesättigtes Säurechlorid 7	Produkt ^[b] 14
1	1a	2a	4a	7e $R^6 = C_6H_5$ $R^7 = H$	 <p>14a (38 %) <i>E/Z</i>-Verhältnis: 1:4-5</p>
2	1a	2a	4a	7f $R^6 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4$ $R^7 = H$	 <p>14b (40 %) <i>E/Z</i>-Verhältnis: 1:3</p>
3	1a	2a	4a	7g $R^6 = o\text{-FC}_6\text{H}_4$ $R^7 = H$	 <p>14c (50 %) <i>E/Z</i>-Verhältnis: 1:3</p>

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

3.2.8.2 Variation der Anhydride im Aza-Anellierungs-Schritt anstelle der α,β -ungesättigten Säurechloride

In einer abschließenden Studie wurde untersucht, ob sich ebenfalls cyclische Anhydride für den finalen Aza-Anellierungs-Schritt eignen. Dafür wurde zunächst Maleinsäureanhydrid (**17a**), welches eine endocyclische Doppelbindung aufweist, eingesetzt. Um zu sehen, ob die Cyclisierung zum 4-Acyldihydropyridin-2-on **18** machbar ist, wurde die 4-Komponentenreaktion in differenten polar aprotischen Lösungsmitteln, die unterschiedliche Polaritäten aufweisen, durchgeführt. Als Startmaterialien dienten hierfür wiederum 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) als Säurechloridkomponente, Phenylacetylen (**2a**) als terminales

Alkin und Benzylamin (**4a**) als Aminquelle (*Schema 58*). Die erste Untersuchung fand in Dichlormethan als Lösungsmittel statt. Hierfür wurden die optimierten Reaktionsbedingungen, welche für die Synthese der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **10a-g** gefunden wurden, d.h. die Aza-Anellierung findet bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C für 3.5 h statt, angewendet. Jedoch reicht die zugeführte Energie nicht aus, um das *in situ* generierte β -Enaminon **5a** in das entsprechende 4-Acyldihydropyrrolidin-2-on **18** zu überführen. Ersteres konnte hierbei nach säulenchromatographischer Aufreinigung in 78 % Gesamtausbeute isoliert werden (*Tabelle 21, Eintrag 1*). In der folgenden Untersuchung wurde ein Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und DMSO (1:1) im finalen Schritt verwendet. Hierbei erfolgte dieser zunächst für 4 h bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C und wurde dann auf 60 °C für weitere 24 h erhöht. Laut DC-Kontrolle konnte wiederum kein Umsatz zum Produkt festgestellt werden, daher wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt (*Tabelle 21, Eintrag 2*). Ebenfalls schlug der Versuch fehl, die gesamte Sequenz in 1,4-Dioxan als Lösungsmittel durchzuführen. Nachdem die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion bei Raumtemperatur für 20 h erfolgte, wurde das *in situ* geformte Alkinon **3a** innerhalb von 24 h bei 70 °C in das entsprechende β -Enaminon **5a** überführt. Nachdem Maleinsäureanhydrid dem Reaktionsgemisch beigelegt worden war, erfolgte zunächst die Aza-Anellierung bei 90 °C für 4.5 h, jedoch konnte nach durchgeführter DC-Kontrolle kein Umsatz zum Produkt festgestellt werden. Demgemäß wurde die Reaktion um weitere 20.5 h verlängert und die Reaktionstemperatur auf 110 °C angehoben. Hierbei konnte jedoch lediglich **5a** in einer Gesamtausbeute von 62 % isoliert werden (*Tabelle 21, Eintrag 3*). Ein erneuter Wechsel des Lösungsmittels zu Acetonitril zeigte ebenfalls nicht die erhoffte Verbesserung. Zwar verringerten sich hierbei die Reaktionszeiten der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion auf 90 Minuten bei Raumtemperatur und die der *Michael*-Addition auf 5 h bei 50 °C, dessen ungeachtet konnte das β -Enaminon **5a** sowohl bei 80 °C für 17 h und anschließender Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C für weitere 24 h, nicht in das entsprechende 4-Acyldihydropyrrolidin-2-on **18** übergeführt werden (*Tabelle 21, Eintrag 4*).



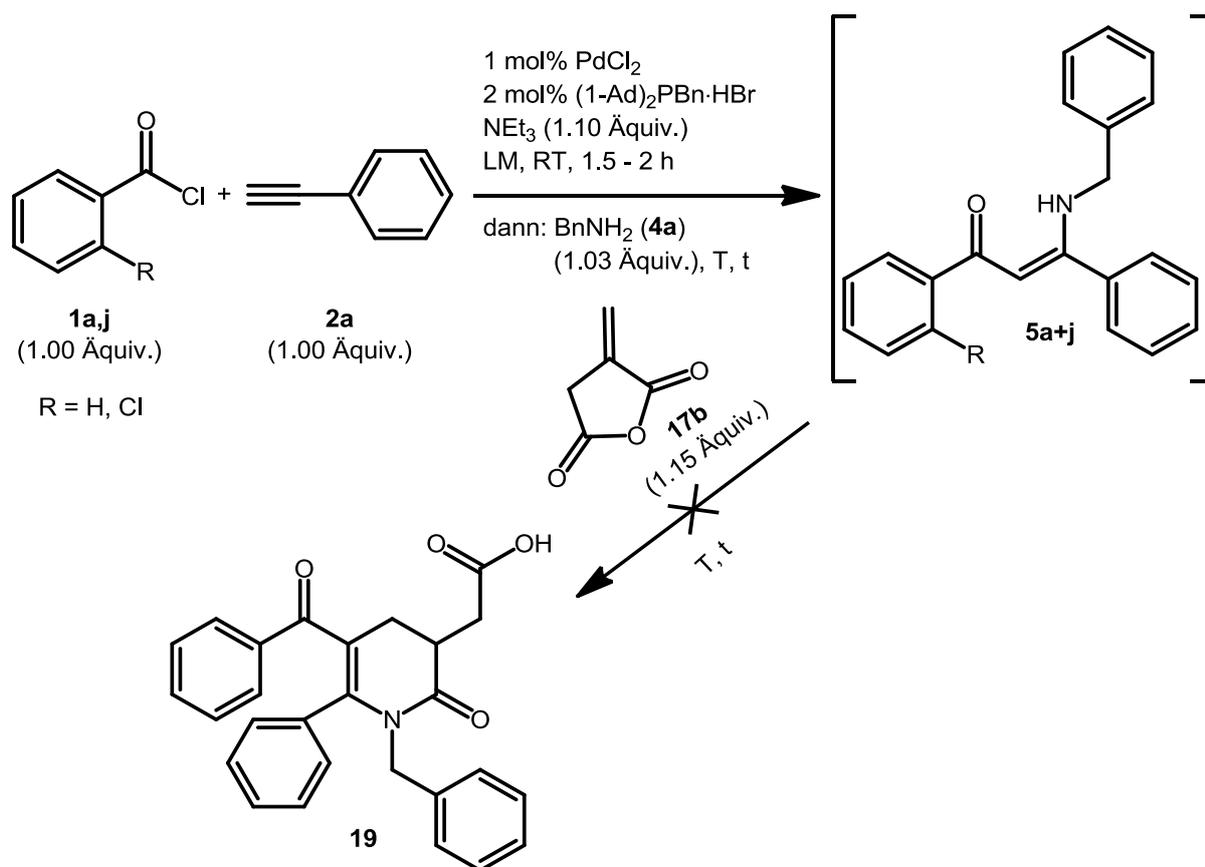
Schema 58: Fehlgeschlagene Syntheseroute zur Darstellung von 2-(1-Benzyl-4-(2-chlorbenzoyl)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)essigsäure (**18**).

Tabelle 21: Versuchte Darstellungen von 2-(1-Benzyl-4-(2-chlorbenzoyl)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)essigsäure **18**.^[a]

Eintrag	Solvens	Sonogashira-Kupplung		Michael-Addition		Aza-Anellierung		Ausbeute 18 ^[b]
		t	Δ	t	Δ	t	Δ	
1	DCM	3.0 h	RT	19 h	40 °C	3.5 h	50 °C	5a in 78 %
2	DCM/ DMSO (1:1)	2.5 h	RT	20 h	40 °C	1) 4 h 2) 24 h	1) 50 °C 2) 60 °C	Keine Reaktion
3	1,4-Dioxan	20 h	RT	24 h	70 °C	1) 4.5 h 2) 20.5 h	1) 90 °C 2) 110 °C	5a in 62 %
4	MeCN	1.5 h	RT	5 h	50 °C	1) 4.5 h 2) 20.5 h	1) 80 °C 2) 100 °C	5a in 73 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Auch die Versuche Itaconsäureanhydrid **17b**, welches eine exocyclische Doppelbindung aufweist, in die Synthesesequenz einzufügen, schlugen fehl. Weder in Dichlormethan noch in Acetonitril als Lösungsmittel konnte das Produkt 2-(1-Benzyl-5-(2-methylbenzoyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)essigsäure (**19**) während der Aza-Anellierung gebildet werden. Beide Untersuchungen endeten wiederum in der Bildung des β -Enaminons **5a** und konnten nicht weiter zur Reaktion gebracht werden (*Schema 59*).



*Schema 59: Fehlgeschlagene Syntheseroute zur Darstellung von 2-(1-Benzyl-5-(2-methylbenzoyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)essigsäure (**19**).*

Tabelle 22: Versuchte Darstellungen von 2-(1-Benzyl-5-(2-methylbenzoyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)essigsäure **19**.^[a]

Eintrag	Solvens	Sonogashira-Kupplung		Michael-Addition		Aza-Anellierung		Ausbeute ^[b] 19
		t	Δ	t	Δ	t	Δ	
1 ^[c]	DCM	2.5 h	RT	20 h	40 °C	3.5 h	50 °C	5a in 76 %
2 ^[d]	MeCN	2.5 h	RT	5.3 h	40 °C	68 h	80 °C	Keine Reaktion

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten; [c] 2-Chlorbenzoylchlorid wurde als Startmaterial eingesetzt; [d] Benzoylchlorid wurde als Startmaterial eingesetzt

3.2.9 Fazit zu der Synthese der 5-Acylpyrid-2-one

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Synthese der 5-Acylpyrid-2-one im Ein-Topf-Verfahren, die erstmals von *Alexei S. Karpov* während seiner Promotion entwickelt worden war, erfolgreich optimiert werden konnte. Es konnte nicht nur das Palladium/Kupfer-Katalysatorsystem für die *Sonogashira*-Reaktion auf eine reine Palladium-katalysierte Variante verändert, sondern auch durch den Wechsel des Lösungsmittels von THF auf Dichlormethan bei der Verwendung von primär aliphatischen Aminen, höhere Reaktionsgeschwindigkeiten für die *Michael*-Addition und die finale Aza-Anellierung erzielt werden. Demzufolge konnten die Temperaturen der jeweiligen Reaktionen entscheidend gesenkt werden, was insgesamt zu einer Ein-Topf-Sequenz führte, die unter milden Bedingungen abläuft. Der allumfassende Vorteil liegt jedoch in dem konsequenten stöchiometrischen Einsatz aller vier Reaktionspartner und es bedarf keines großen Überschusses an Acryloylchlorid (**7a**), um die entsprechenden 5-Acylpyrid-2-one in hohen Ausbeuten zu isolieren. Mit diesen beispiellos milden Reaktionsbedingungen und dem effizienten Ein-Topf-Multikomponentensystem konnten leicht drei Faktoren der Diversität erkundet werden und führten insgesamt zu fünfunddreißig neuartigen 5-Acylpyrid-2-onen. Um Anilinderivate in der 4-Komponentenreaktion verwenden zu können, war ein Wechsel des Lösemittels zu 1,4-Dioxan erforderlich. Da erstere um viele Größenordnungen weniger nucleophil sind als ihre primären aliphatischen Analoga bedürfen

es höhere Reaktionstemperaturen über einen längeren Zeitraum für den *Michael*-Additions-Schritt. Ferner konnte die gesamte Reaktionssequenz in besagtem Lösungsmittel durchgeführt werden und führte ebenfalls schnell zu einer großen Vielfalt an *N*-phenylsubstituierten 5-Acylpyrid-2-onen, was an siebzehn neuartigen Derivaten, die in moderaten bis sehr guten Ausbeuten isoliert wurden, nachgewiesen werden konnte. Auch für die Verwendung von unterschiedlichen α,β -ungesättigten Säurechloriden in der finalen Aza-Anellierung konnte eine Lösung gefunden werden. Hierfür wurde das Lösungsmittel für die gesamte Reaktionssequenz auf kommerziell erhältliches Acetonitril gewechselt. Dieses Vorgehen resultierte in drei neuen Verbindungen, die in sehr guten Ausbeuten isoliert werden konnten. Lediglich substituierte Zimtsäurechloride und cyclische Anhydride konnten nicht in der Reaktionssequenz eingesetzt werden. Während erstere nur in einer *N*-Acylierung mit dem β -Enaminon zum entsprechenden Amid abreagieren, kommt es bei der Umsetzung mit letzteren zu keiner Reaktion. Daher besteht für diese Synthesesequenz im Ein-Topf-Verfahren weiterhin Optimierungsbedarf.

3.3 Kupplungs-Additions-Cyclokondensations-Sequenz zur Darstellung von 3-Acylpyrrolen

3.3.1 Literaturübersicht Pyrrole und 3-Acylpyrrole

Pyrrole sind in vielen pharmakologisch aktiven Naturstoffen gegenwärtig. Dazu gehören unter anderem das bakteriostatische und fungistatische Antibiotikum Pyrrolnitrin, welches erstmals aus dem Bakterium *Pseudomonas pyrocinia* isoliert werden konnte,¹²¹ die Pyrrolomycine, welche antimikrobielle und anthelminthische Aktivität aufweisen (siehe **Abbildung 17**)¹²² und verschiedene tetrasubstituierte Pyrrolpigmente (z.B. Bilirubin).¹²³

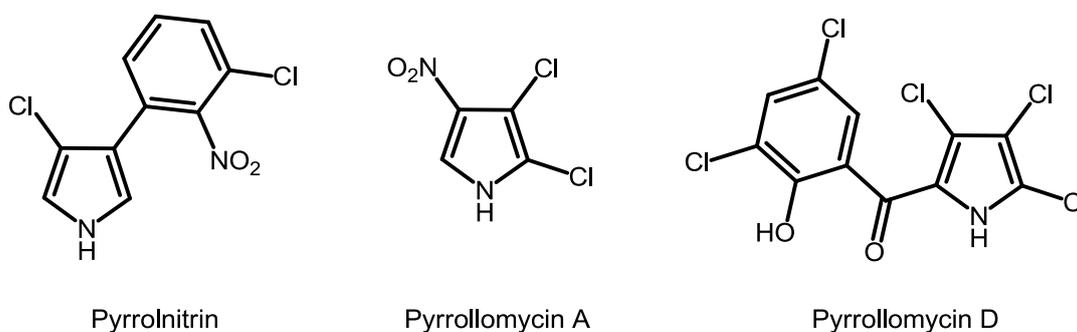


Abbildung 17: Ausgewählte pharmakologisch aktive Naturstoffe mit Pyrrolgrundgerüst.

Pentasubstituierte Pyrrole sind potente hypocholesterolemische Wirkstoffe, die die HMG-CoA Reduktase inhibieren, ein entscheidendes Enzym zur Biosynthese von Cholesterol.¹²⁴ Atorvastatin (Lipitor[®]) zählt hierbei zu dem meist verschriebenen Medikament bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen (Hyperlipidämien) (siehe **Abbildung 18**).

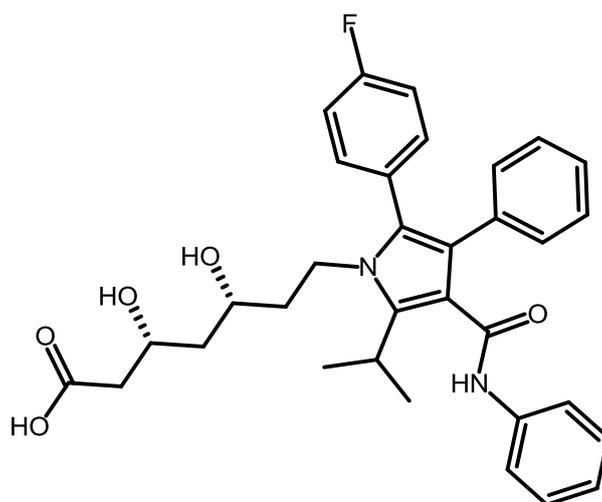


Abbildung 18: Cholesterin senkender Wirkstoff Atorvastatin (Lipitor®).

Pyrrole finden weiterhin ein großes Anwendungsspektrum in der Medizinischen Chemie und als Baustein für polymere und supramolekulare Strukturen für Applikationen in der nichtlinearen Optik.¹²⁵

Die gängigsten Methoden um Pyrrole zu synthetisieren beruhen auf klassischen Kondensationsreaktionen. Zu diesen gehören die Hantzsch'sche Pyrrol-Synthese, bei der zunächst ein α -Halogenketon mit einer 1,3-Dicarbonylverbindung zu einem 1,4-Diketon reagiert, welches mit Ammoniak zum Pyrrol kondensiert,¹²⁶ die Paal-Knorr-Pyrrol-Synthese (Kondensation von 1,4-Dicarbonylverbindungen mit einem Überschuss an Ammoniak)¹²⁷ und die Knorr Pyrrol-Synthese, bei der α -Aminoketone mit β -Ketoestern zu Pyrrolen umgesetzt werden.¹²⁸ Mittlerweile ist eine Vielzahl von weiteren Pyrrol-Synthesen entwickelt worden, bei denen der Multikomponentenansatz zu den interessantesten Konzepten zählt.¹²⁹ Dessen ungeachtet ist es weiterhin von großem Interesse neue alternative und selektivere Strategien zu entwickeln.

Bislang sind nur wenige Beispiele der in 2-Position substituierten 1H-Pyrrol-3-yle bekannt, die in der 3-Position eine Ketofunktionalität besitzen. Die Anzahl steigt, wenn diese durch Ester oder Amide ersetzt wird (**Abbildung 19**).

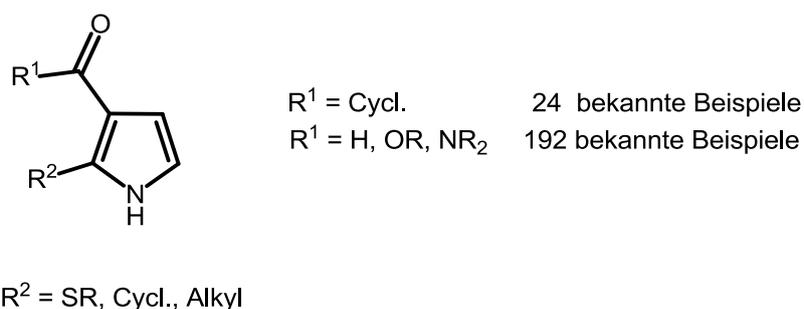
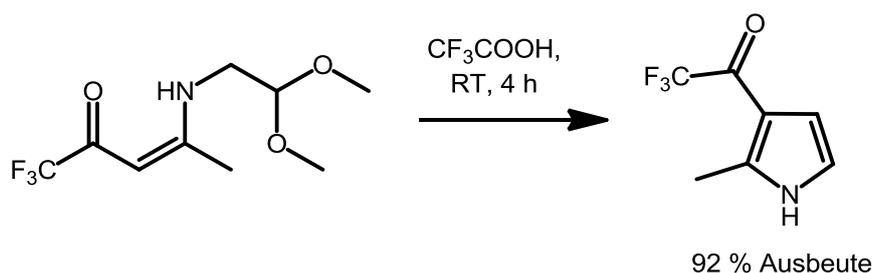


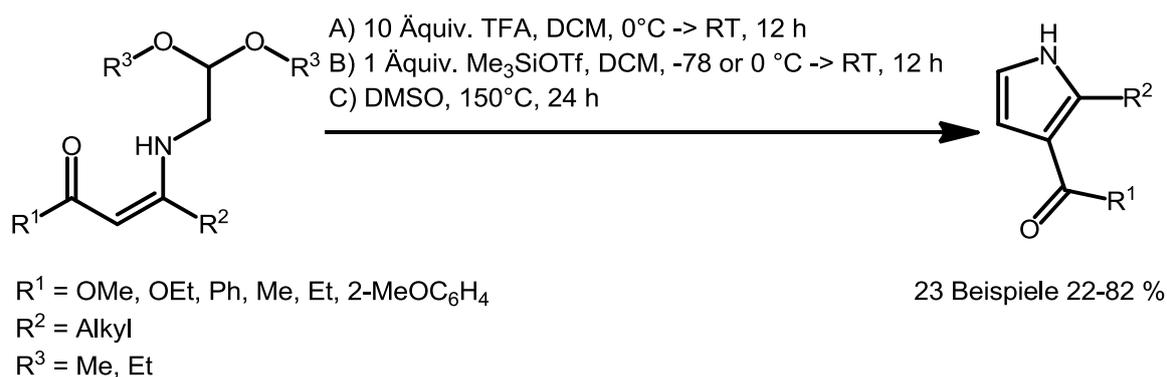
Abbildung 19: Literaturbekannte 1H-Pyrrol-3-yle.

Erstmals ist die Synthese eines in 2-Position funktionalisierten 3-Acylpyrrol im Jahre 1992 beschrieben worden. Die Darstellung von 2-Methyl-3-trifluoroacetylpyrrol gelang durch Rühren von 4-(2,2-Dimethoxyethylamino)-1,1,1-trifluoro-3-penten-2-on in Trifluoressigsäure als Lösemittel bei Raumtemperatur für 4 h in 92 % Ausbeute (**Schema 60**).¹³⁰



Schema 60: Darstellung von 2-Methyl-3-trifluoroacetylpyrrol.

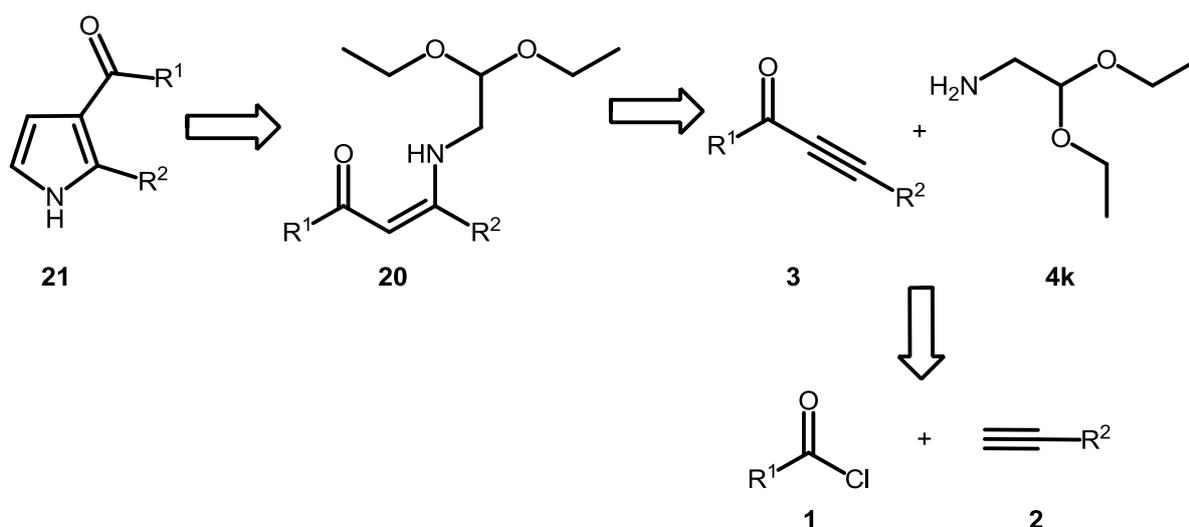
Die Synthese von funktionalisierten 3-Acylpyrrolen wurde erstmals von Peter Langer im Jahre 2005 etabliert. Er transformierte *N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-3-aminoalk-2-en-1-one oder *N*-(2,2-Diethoxyethyl)-3-aminoalk-2-en-1-one in die korrespondierenden Pyrrole nach drei unterschiedlichen Methoden entsprechend der Substratstruktur (**Schema 61**). Für die Darstellung von Ester substituierten Pyrrolen lieferten die Methoden B und C die besten Ausbeuten, während Methodik A bei Pyrrolen mit Ketofunktionalität Verwendung fand.¹³¹ Der große Nachteil der Reaktionsführung liegt jedoch in der Synthese der Enaminone. Diese werden in einer Aza-Staudinger-Wittig Reaktion aus 1-Azid-2,2-di(m)ethoxyethan und den entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindungen hergestellt. Azide sind aufgrund ihres explosiven Charakters gefährlich und problematisch für eine großtechnische Anwendung.



Schema 61: Darstellung der funktionalisierten Acylpyrrole nach drei unterschiedlichen Methoden.

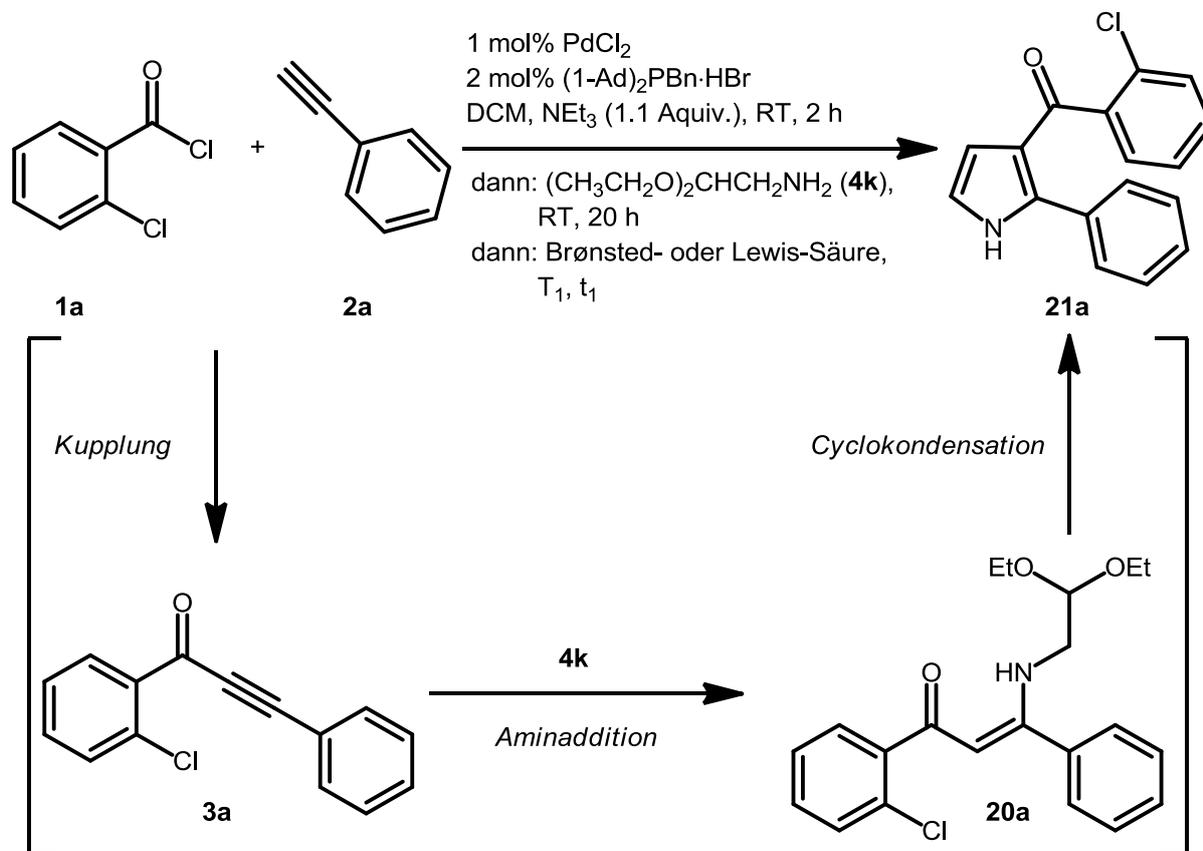
3.3.2 Optimierungsstudie zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyrrole

Die retrosynthetische Analyse der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** liefert das entsprechende *N*-(2,2-Diethoxyethyl)-3-aminoalk-2-en-1-one **20** als Zwischenprodukt. Dieses kann in einer *Michael*-Addition aus dem Alkinon **3** und dem Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) erhalten werden. Das Alkinon **3** lässt sich wiederum einfach durch eine *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden **1** und terminalen Alkinen **2** darstellen (**Schema 62**).



Schema 62: Retrosynthetische Analyse zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyrrole.

Für den ersten Reaktionsschritt, der *Sonogashira*-Kupplung zwischen einem Säurechlorid **1** und einem terminalen Alkin **2**, wurde auf das optimierte Katalysatorsystem zurückgegriffen. Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits beschrieben, ist das Katalysatorsystem bestehend aus 1 mol% PdCl₂ und 2 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr in der Lage quantitativen Umsatz innerhalb einer Reaktionszeit von 24 h zu liefern. Dichlormethan ist für die Synthesesequenz das Lösungsmittel der Wahl, um im finalen Reaktionsschritt das Acetal quantitativ mittels Säure in den Aldehyd zu überführen. Als Startreaktion wurde für Optimierungszwecke wiederum die Kreuzkupplung zwischen 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) gewählt, da diese innerhalb von 2 h quantitativ verläuft. Die *Michael*-Addition zwischen dem gebildeten Alkinon **3a** und Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) bedarf auch keiner weiteren Optimierung, da das Enaminon **20a** quantitativ innerhalb von 20 h bei Raumtemperatur gebildet wird. Lediglich die Bildung des Pyrrols **21a** musste optimiert werden. Hierfür sollten geeignete *Brønsted*- und *Lewis*-Säuren getestet werden, um herauszufinden, welche die besten Ausbeuten liefert (*Schema 63*).



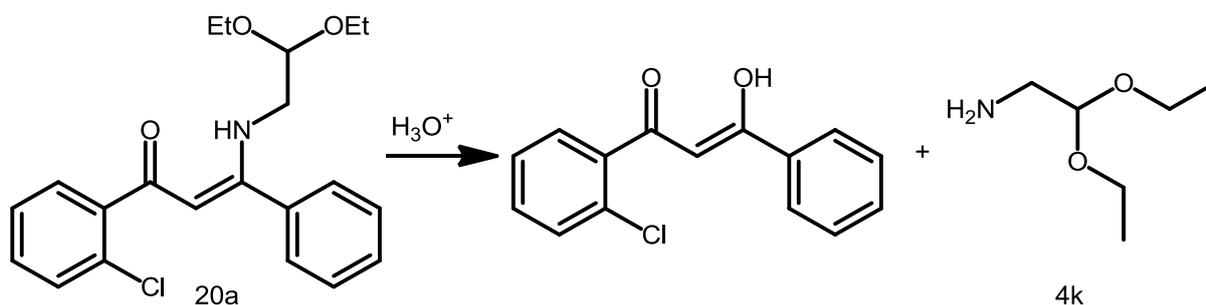
Schema 63: Zu optimierende Synthesesequenz zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyrrole.

Bei den ersten beiden Versuchen zur Darstellung von (2-Chlorphenyl)(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)methanon (**21a**) sind im finalen Schritt die Bedingungen von *Peter Langer* verwendet worden, d.h. es wurden 10 Äquivalente Trifluoressigsäure (TFA) dem Reaktionsgemisch beigelegt. Hierbei wurde die Cyclisierung sowohl bei 0 °C als auch bei Raumtemperatur untersucht. Für den ersteren Fall war innerhalb von 6 h das Enaminon vollständig umgesetzt und für den letzteren innerhalb von 4 h, jedoch lieferten beide Reaktionssequenzen nur 9 %, respektive 11 % Ausbeute an **21a** (**Tabelle 23, Eintrag 1-2**). Auch die Verringerung von TFA auf 5 Äquivalente zeigte keine Ausbeuteverbesserung bei Raumtemperatur. Hierfür war zwar ein quantitativer Umsatz des Enaminons **20a** erst nach 23 h gegeben, **21a** konnte jedoch nur in lediglich 5 % Ausbeute erhalten werden (**Tabelle 23, Eintrag 3**). Auch die zusätzliche Zugabe von einigen Millilitern Dichlormethan vor dem finalen Schritt erzielte nicht die erhoffte Ausbeuteverbesserung. Da es sich bei TFA um eine starke Säure handelt (pK_s (Wasser) ~ 0.23),¹³² wurden in den nächsten Untersuchungen Carbonsäuren mit unterschiedlichen Säurestärken eingesetzt. Hierzu zählten die Essigsäure (pK_s (Wasser) ~ 4.76), Ameisensäure (pK_s (Wasser) ~ 3.77)¹³³ und Dichloressigsäure (pK_s (Wasser) ~ 1.29). Es zeigte sich, dass 10 Äquivalente an Essigsäure selbst bei einer Ölbadtemperatur von 40 °C nicht im Stande waren das Enaminon **20a** ins Pyrrol **21a** zu überführen (**Tabelle 23, Eintrag 4**). Wurde der finale Schritt mit 10 Äquivalenten Ameisensäure bei 40 °C durchgeführt, so konnte zwar das Pyrrol in 12 % Ausbeute nach einer Reaktionsdauer von 20 h isoliert werden, jedoch wurden auch 43 % an intermediär gebildetem Enaminon **20a** zurückgewonnen (**Tabelle 23, Eintrag 5**). Die durchgeführten Synthesen mit 10 Äquivalenten an Dichloressigsäure lieferten sowohl bei Raumtemperatur, 30 °C, als auch bei 40 °C nur unzufriedene Ergebnisse (**Tabelle 23, Eintrag 6-8**). Als nächstes wurden mit Trimethylsilyltriflat und Eisen(III)-Chlorid zwei *Lewis*-Säuren für den finalen Schritt untersucht. Es kristallisierte sich schnell heraus, dass keine der beiden im Stande war, das gebildete Enaminon **20a** ins gewünschte Pyrrol **21a**, sowohl bei 0 °C als auch bei Raumtemperatur, innerhalb von 24 h zu überführen (**Tabelle 23, Eintrag 9-11**).

Peter Langer zeigte ebenfalls, dass funktionalisierte 3-Acylpyrrole **21** aus den entsprechenden *N*-(2,2-Diethoxyethyl)-3-aminoalk-2-en-1-onen **20** durch Kochen in DMSO für 24 h bei 150 °C synthetisiert werden können. Diese zusätzliche Feststellung hatte eine Modifizierung der Synthesesequenz zur Folge. Die *Sonogashira*-Reaktion wurde nun in 1,4-Dioxan durchgeführt. Nach quantitativem Umsatz erfolgte die Zugabe von einigen Millilitern DMSO und die *Michael*-Addition erfolgte bei Raumtemperatur für 68 h, woraufhin die Reaktionsmischung

für 24 h bei 150 °C im Ölbad erhitzt wurde. Das Pyrrol **21a** konnte mit dieser Vorgehensweise in einer Gesamtausbeute von 28 % isoliert werden (*Tabelle 23, Eintrag 12*).

Der erste Durchbruch gelang jedoch mit der Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (PTSA·H₂O) im finalen Schritt. 2.5 Äquivalente an PTSA·H₂O lieferten das gewünschte Pyrrol **21a** bei Raumtemperatur nach einer Reaktionszeit von 18 h in 53 % Ausbeute (*Tabelle 23, Eintrag 13*). Verkürzungen der Reaktionszeiten auf 3.5-4.5 h resultierten in 42 %, respektive 44 % an isoliertem 3-Acylpyrrol (*Tabelle 23, Eintrag 14-15*). Der einzige Nachteil dieser Reaktionsführung ist die Bildung von (*Z*)-1-(2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-3-phenylprop-2-en-1-on als Nebenprodukt durch das Kristallwasser der *p*-Toluolsulfonsäure (*Schema 64*). Ferner wurde ein weiterer Versuch unternommen, ob katalytische Mengen an PTSA·H₂O ausreichen, um ebenfalls zu **21a** zu gelangen. Nach einer Reaktionszeit von 50 h konnte jedoch lediglich das Enaminon **20a** per DC-Kontrolle detektiert werden (*Tabelle 23, Eintrag 17*).



*Schema 64: Bildung des Nebenproduktes (*Z*)-1-(2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-3-phenylprop-2-en-1-on.*

Um das Kristallwasser der *p*-Toluolsulfonsäure zu entziehen, wurde bei der nächsten Untersuchung Molsieb mit einem Porendurchmesser von 4 Å dem Reaktionsgemisch im finalen Schritt beigelegt und die Reaktion für 24 h bei Raumtemperatur verrührt. Das Pyrrol **21a** konnte hierbei nur in 33 % Ausbeute isoliert werden (*Tabelle 23, Eintrag 16*). Daraus lässt sich folgern, dass das Kristallwasser der *p*-Toluolsulfonsäure die Bildung des Pyrrols **21a** zwar erheblich beschleunigt und bessere Ausbeuten liefert, jedoch in Verbindung mit dem Molsieb das unerwünschte Nebenprodukt **22** nur in sehr geringem Maße anfällt.

Um die umständliche Reaktionsführung mit Molsieb zu vermeiden, wurde nach einer ähnlich starken Säure gesucht, die in mindestens 98-%iger Reinheit kommerziell verfügbar ist und nur minimale Spuren an H₂O aufweist. Die Wahl fiel somit auf Methansulfonsäure (pK_s ~ -1.9).¹³⁴ Werden im finalen Schritt nun 2 Äquivalente an Methansulfonsäure anstelle von PTSA·H₂O bei Raumtemperatur verwendet und die Reaktion ebenfalls 24 h verrührt, so sind die erzielten Ausbeuten äquivalent der Durchführung mit PTSA·H₂O + Molsieb 4 Å (33 %). Die Ausbeuten konnten drastisch gesteigert werden, wenn der finale Schritt bei erhöhten Temperaturen durchgeführt wird. Temperaturen von 30 °C resultierten bereits in 51 % Ausbeute an isoliertem **21a** (*Tabelle 23, Eintrag 20*), während eine Ölbadtemperatur von 40 °C 62 % an **21a** lieferten (*Tabelle 23, Eintrag 21*). Eine weitere Temperaturerhöhung um 10 °C zeigte keine weiteren Ausbeuteverbesserungen (*Tabelle 23, Eintrag 22*).

Als nächstes wurden die Äquivalente an Methansulfonsäure variiert, die dem Reaktionsgemisch im finalen Schritt beigelegt wurden. Es zeigte sich, dass die Verringerung auf 1.5 Äquivalente keine besonderen Veränderungen der Ausbeute zur Folge hatte (*Tabelle 23, Eintrag 24*), stattdessen läuft bei einer Zugabe von 3 Äquivalenten die Reaktion deutlich schneller ab, liefert das gewünschte Pyrrol **21a** jedoch in nur noch 50 % Ausbeute (*Tabelle 23, Eintrag 23*). *Tabelle 23* fasst noch einmal alle Untersuchungsergebnisse zusammen.

Tabelle 23: Optimierungsstudie zur Darstellung von (2-Chlorphenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21a**).^[a]

Eintrag	Brönsted o- der Lewis Säure	Äquivalente	Lösemittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute [%] 21a ^[b]
1	TFA	10	DCM	RT	4 h	11 %
2	TFA	10	DCM	0 °C	6 h	9 %
3	TFA	5	DCM	RT	23 h	5 %
4	Essigsäure	10	DCM	40 °C	24 h	-
5	Ameisensäure	10	DCM	40 °C	24 h	12 %
6	Dichloressigsäure	10	DCM	RT	4.5 h	5 %
7	Dichloressigsäure	10	DCM	40 °C	4 h	15 %
8	Dichloressigsäure	10	DCM	30 °C	4 h	9 %
9	TMSOTf	1	DCM	0°C	24 h	-
10	TMSOTf	1	DCM	RT	24 h	-
11	FeCl ₃	0.2	DCM	RT	24 h	-
12	-	-	DMSO/Dioxan	150 °C	22 h	28 %
13	PTSA·H ₂ O	2.5	DCM	RT	18 h	53 %
14	PTSA·H ₂ O	2.15	DCM	RT	4.5 h	44 %
15	PTSA·H ₂ O	2.1	DCM	RT	3.5 h	42 %
16	PTSA·H ₂ O + Molsieb 4 Å	2.2	DCM	RT	24 h	33 %
17	PTSA·H ₂ O	0.1	DCM	RT	50 h	-
18	Methansulfonsäure	2.6	DCM	RT	23 h	33 %
19	TFA	2.5	DCM	RT	42 h	28 %
20	Methansulfonsäure	2.0	DCM	30 °C	17 h	51 %
21	Methansulfonsäure	2.0	DCM	40 °C	16 h	62 %
22	Methansulfonsäure	2.0	DCM	50 °C	23 h	59 %
23	Methansulfonsäure	3.0	DCM	40 °C	4 h	50 %
24	Methansulfonsäure	1.5	DCM	40 °C	24 h	59 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

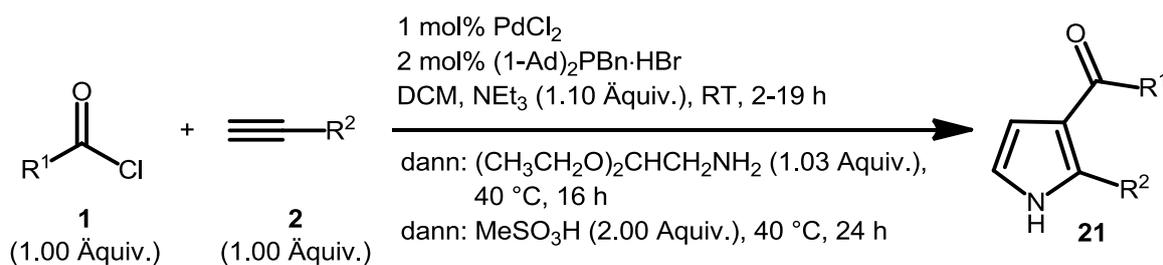
Da die Reaktionsdauer der *Michael*-Addition mit 20 h noch relativ lange erscheint, ist in den nachfolgenden beiden letzten Untersuchungen der Reaktionssequenz untersucht worden, ob diese durch erhöhte Temperaturen verkürzt werden kann. Beim ersten Versuch wurde die *Michael*-Addition bei einer Temperatur von 40 °C nach 7.5 h beendet und dem Reaktionsgemisch wurden 2 Äquivalente Methansulfonsäure beigelegt. Diese Vorgehensweise resultierte in einer Ausbeute von 54 % an **21a** (**Tabelle 24, Eintrag 1**). Wird stattdessen die Reaktionszeit der *Michael*-Addition auf 16 h über Nacht erhöht, so liefert diese Sequenz eine Ausbeute von 62 % an **21a** (**Tabelle 24, Eintrag 2**).

Tabelle 24: Einfluss der Reaktionsdauer der *Michael*-Addition bei 40 °C auf die Ausbeuten an **21a**.^[a]

Eintrag	Lösemittel	Temperatur	Dauer Michael-Addition	Dauer Cyclisierungsschritt	Ausbeute [%] 21a ^[b]
1	DCM	40 °C	7.5 h	14 h	54 %
2	DCM	40 °C	16 h	24 h	62 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Die *Michael*-Reaktion konnte so nun bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C erfolgreich verkürzt werden und liefert äquivalente Ausbeuten zu der vorherigen Reaktionssequenz. Fortan wird der zweite Schritt für neue Beispielverbindungen bei 40 °C für 16 h durchgeführt (**Schema 65**).

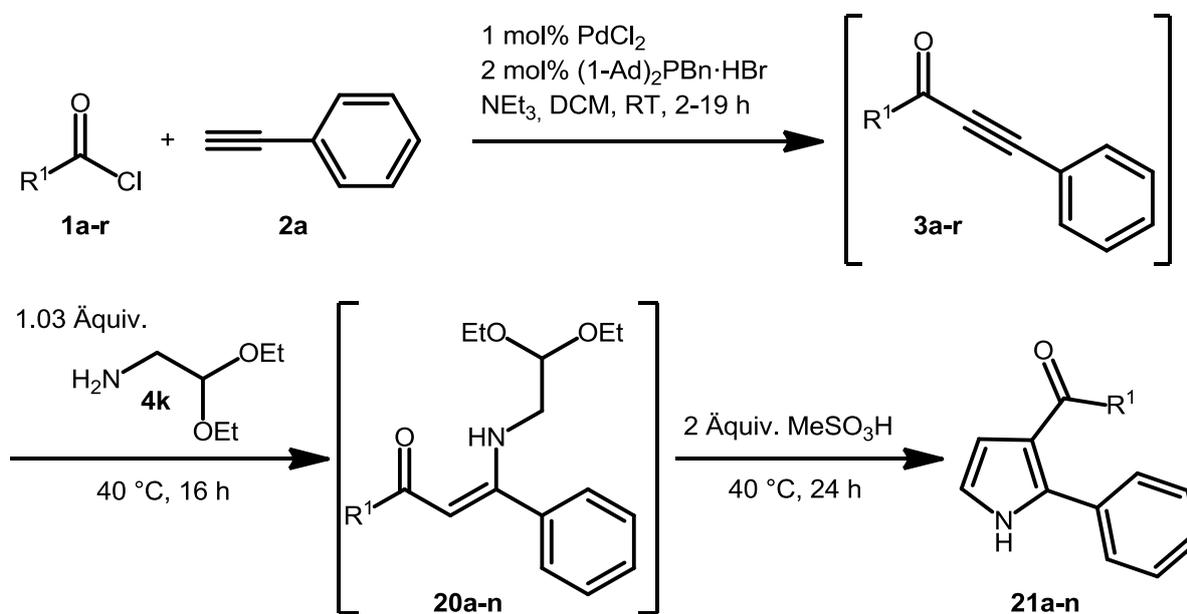


Schema 65: Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der 3-Acylpyrrole **21**.

3.3.3 Synthese der 3-Acylpyrrole

3.3.3.1 Variation der Säurechloride

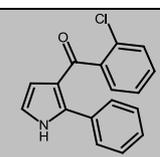
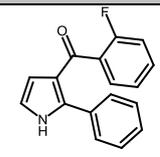
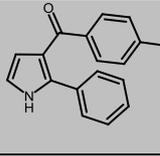
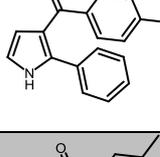
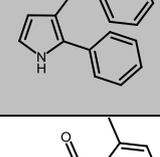
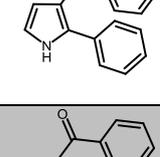
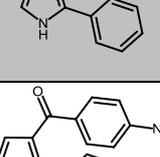
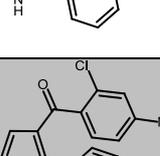
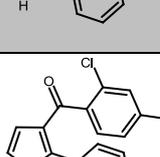
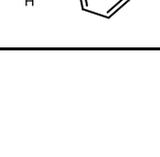
Mit der optimierten Synthesesequenz in Händen ging es nun daran verschiedene Beispiele zu synthetisieren. Als erstes wurde auf Seite des Säurechlorids **1** variiert. Die Alkinkomponente in Form des Phenylacetylens (**2a**) wurde hierfür gleich gelassen. Hierbei konnten erfolgreich substituierte Benzoylchloride, sowie heterocyclische Säurechloride eingesetzt werden (*Schema 66*). Die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion besaß eine Reaktionsdauer je nach eingesetztem Substrat von 2-19 h.

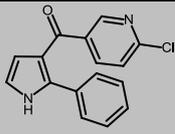
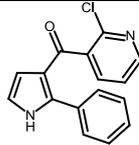
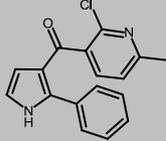
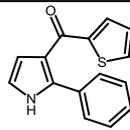


Schema 66: Synthese der (2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanone 21a-n.

Durch die Variation der Säurechloride **1** konnten erfolgreich folgende (2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanone **21a-n** synthetisiert werden (*Tabelle 25*):

Tabelle 25: Darstellung der (2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanone **21a-n**.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Aminoacetalde- hyddiethylacetal 4k	3-Acylpyrrol 21 ^[b]
1	1a R ¹ = <i>o</i> -ClC ₆ H ₄	2a R ² = Ph	4k	 21a (62 %) ^[c]
2	1b R ¹ = <i>o</i> -FC ₆ H ₄	2a	4k	 21b (50 %) ^[c]
3	1d R ¹ = <i>p</i> -FC ₆ H ₄	2a	4k	 21c (20 %) ^[d]
4	1f R ¹ = <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	2a	4k	 21d (11 %) ^[d]
5	1g R ¹ = <i>m</i> -MeC ₆ H ₄	2a	4k	 21e (20 %) ^[d]
6	1h R ¹ = <i>o</i> -MeC ₆ H ₄	2a	4k	 21f (26 %) ^[c]
7	1j R ¹ = Ph	2a	4k	 21g (30 %) ^[d]
8	1i R ¹ = <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	2a	4k	 21h (43 %) ^[d]
9	1o R ¹ = 2-Cl-4- O ₂ NC ₆ H ₃	2a	4k	 21i (50 %) ^[c]
10	1k R ¹ = 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	2a	4k	 21j (59 %) ^[c]

11	1p $R^1 = p\text{-ClNC}_5\text{H}_3$	2a	4k	 21k (43 %) ^[d]
12	1q $R^1 = o\text{-ClNC}_5\text{H}_3$	2a	4k	 21l (57 %) ^[c]
13	1r $R^1 = 2\text{-Cl-6-MeNC}_5\text{H}_2$	2a	4k	 21m (73 %) ^[c]
14	1l $R^1 = 2\text{-Thienyl}$	2a	4k	 21n (36 %) ^[c]
15	1m $R^1 = 2\text{-Furyl}$	2a	4k	Es konnte kein Produkt isoliert werden ^[d]

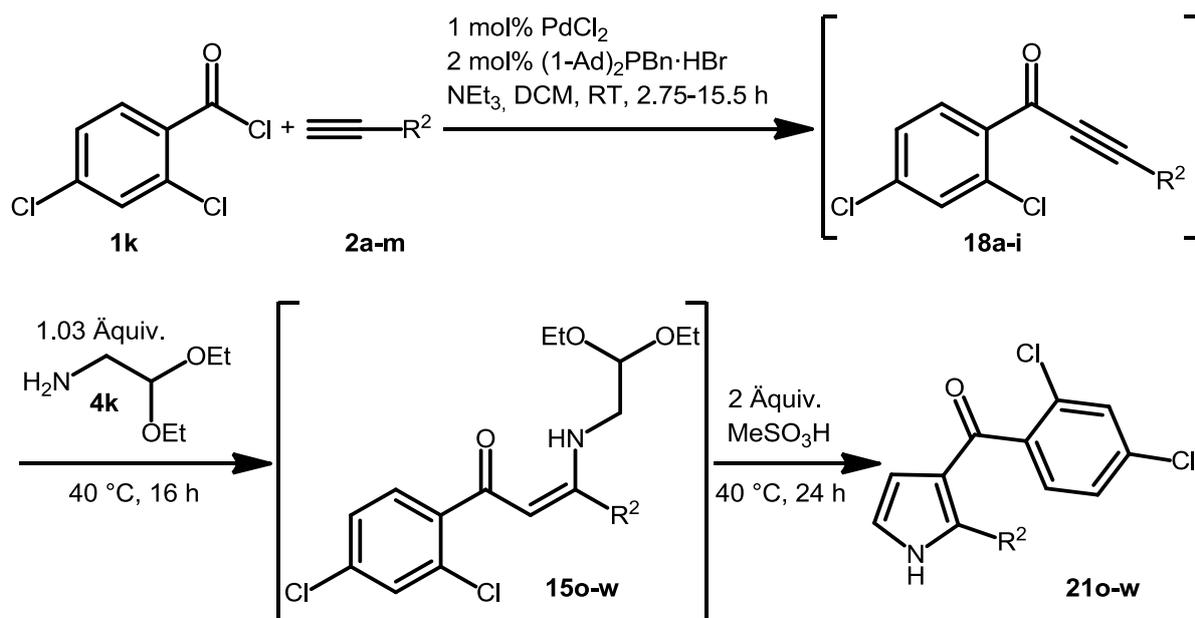
[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten [c] Kupplung wurde in einem Zeitraum von 2-5 h durchgeführt [d] Kupplung wurde in einem Zeitraum von 18-19 h durchgeführt

Die (2-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)methanone **21a-n** konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 11-73 % erhalten werden. Nur bei der Verwendung von 2-Furoylchlorid (**1m**) lieferte die optimierte Synthesesequenz nicht das gewünschte 3-Acylpyrrol **21** und es entstand eine Reihe von nicht zu analysierenden Nebenprodukten. Die schlechtesten Ausbeuten wurden bislang für das Pyrrol **21d** erzielt. Dies lässt darauf schließen, dass das intermediär gebildete Enaminon nicht sonderlich stabil gegenüber Säure ist, wenn sich elektronenschiebende Substituenten in *para*-Stellung des Benzoylchlorids **1** befinden. Die Einbettung von 2-Chlor-6-methylnicotinoylchlorid (**1r**) in die Synthesesequenz ergab die bislang beste isolierte Ausbeute von 73 % für **21m**. Darüber hinaus ist es mit dem verwendeten Katalysatorsystem möglich, nicht nur in 2-Position halogensubstituierte Nicotinoylchloride einzusetzen. Die Kreuzkupplung verlangsamt sich zwar, jedoch kann z.B. bei Verwendung von 6-Chlornicotinoylchlorid (**1p**) das entsprechende Pyrrol **21k** in 43 % Ausbeute isoliert werden. Als Ergebnis ist festzustellen, dass *ortho*-halogensubstituierte (hetero)aromatische Säurechloride **1** die höchsten Ausbeuten der 3-Acylpyrrole **21** liefern (**Tabelle 25, Eintrag 1-2, 9-10 und 12-13**), stark elektronenziehende Substituenten in *para*-Stellung mittelmäßige Ergebnisse ergeben, (**Tabelle 25, Eintrag 8**) und das mit schwach sowie stark elektronenschiebenden Substituenten in *or-*

ortho-, *meta*- oder *para*-Position des Benzoylchlorids **1** nur sehr wenig Produkt unter den gewählten Reaktionsbedingungen gebildet wird (**Tabelle 25**, **Eintrag 3-7**). Wird bei *p*-Toluoylchlorid (**1f**) als Säurechloridkomponente im letzten Schritt der Reaktionssequenz PTSA·H₂O anstelle von Methansulfonsäure verwendet und der Cyclisierungsschritt für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, so kann das Pyrrol **21d** lediglich in 8 % Ausbeute isoliert werden. Daher ist der elektronische Effekt der durch die Substituenten am Benzoylchlorid hervorgerufen wird entscheidend für den finalen Reaktionsschritt, namentlich die säureinduzierte Cyclokondensationsreaktion. Die *in situ* generierten β -Enaminone **20** zersetzen sich schneller je elektronenreicher das eingesetzte Säurechlorid **1** ist, wenn Methansulfonsäure dem Reaktionsgemisch beigelegt wird. Ausschließlich das entsprechend funktionalisierte 3-Acylpyrrol **21** kann dann nach abschließender säulenchromatographischer Trennung isoliert werden. So bedarf es bei Verwendung von **1d** und **1f-j** im letzten Schritt der Sequenz wahrscheinlich mildere Bedingungen, um bessere Ergebnisse erzielen zu können.

3.3.3.2 Variation des terminalen Alkins

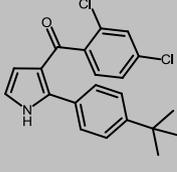
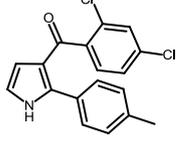
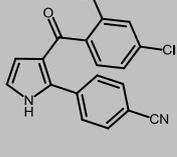
Als nächstes wurde auf Seiten des terminalen Alkins **2** variiert. Als Säurechloridkomponente wurde 2,4-Dichlorbenzoylchlorid (**1k**) verwendet, damit die gebildeten 3-Acylpyrrole **21** im Anschluss weiter funktionalisiert werden könnten. Hierbei ist die Dauer der Kreuzkupplung wieder abhängig von der Natur des verwendeten Alkins **2**. Aus diesem Grund ergaben sich Reaktionszeiten von 2.75-15.5 h (**Schema 67**).

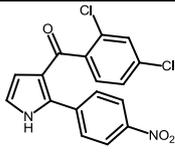
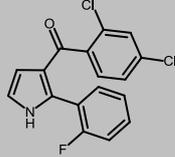
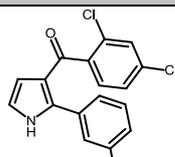
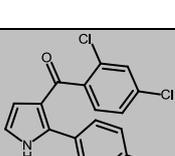
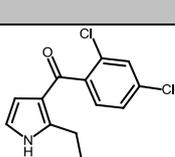
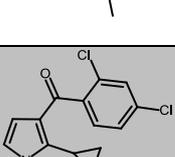


Schema 67: Synthese der (2,4-Dichlorphenyl)(1H-pyrrol-3-yl)methanone 21o-w.

Tabelle 26 fasst die synthetisierten (2,4-Dichlorphenyl)(1H-pyrrol-3-yl)methanone **21o-w** noch einmal zusammen.

Tabelle 26: Darstellung der (2,4-Dichlorphenyl)(1H-pyrrol-3-yl)methanone 21o-w.^[a]

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin	Aminoacetaldehyd-diethylacetal 4k	3-Acylpyrrol 21 ^[b]
1	1k	2d R ² = <i>p</i> - <i>t</i> BuC ₆ H ₄	4k	 21o (59 %) ^[c]
2	1k	2e R ² = <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	4k	 21p (55 %) ^[c]
3	1k	2g R ² = <i>p</i> -NCC ₆ H ₄	4k	 21q (65 %) ^[d]

4	1k	2f $R^2 = p$ - $O_2NC_6H_4$	4k	 21r (21 %) ^[d]
5	1k	2k $R^2 = o$ - FC_6H_4	4k	 21s (69 %) ^[c]
6	1k	2l $R^2 = m$ - FC_6H_4	4k	 21t (33 %) ^[c]
7	1k	2m $R^2 = p$ - FC_6H_4	4k	 21u (39 %) ^[c]
8	1k	2b $R^2 = C_4H_9$	4k	 21v (30 %) ^[e]
9	1k	2c $R^2 = C_3H_5$	4k	 21w (46 %) ^[f]
10	1k	2j $R^2 = 2$ -Pyridin	4k	Es konnte kein Produkt isoliert werden ^[c]

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten; [c] Kupplung wurde in einem Zeitraum von 3-4 h durchgeführt; [d] Kupplung wurde in einem Zeitraum von 5-6 h durchgeführt; [e] Kupplung dauerte 15.5 h; [f] Kupplung dauerte 14 h

Die (2,4-Dichlorphenyl)(1*H*-pyrrol-3-yl)methanone **21o-w** konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 21-69 % nach der säulenchromatographischer Trennung isoliert werden. Elektronenschiebende Reste in *para*-Position des Phenylacetylen in Form von *p*-Tolylacetylen (**2e**) und *tert*-Butylphenylacetylen (**2d**) lieferten nahezu identische Ausbeuten im Vergleich zu Phenylacetylen (**2a**) als Alkinkomponente (59 %) von 55 %, respektive 59 % (**Tabelle 26, Eintrag 1-2**). Dies lässt vermuten, dass eine höhere Elektronendichte das Enaminon nicht zusätzlich destabilisiert, und die Reaktion zum entsprechenden Pyrrol **21** ohne großen Ausbeuteverlust aufgrund einer möglichen Bildung des unerwünschten 1,3-Diketons

oder der Dimerisierung ablaufen kann. Bei elektronenziehenden Substituenten sollte stattdessen eine Ausbeutesteigerung zu beobachten sein, da Elektronendichte aus dem Enaminon gezogen wird und somit eine zusätzliche Stabilität gegenüber Säure gewährleistet ist, so dass nur ein vernachlässigbar kleiner Anteil an 1,3-Diketon als Nebenprodukt entsteht oder das Enaminon intermolekular und nicht intramolekular abreagiert. Dies konnte bei Verwendung von Ethynylbenzotrifluorid (**2g**) als Alkinkomponente mit einer isolierten Ausbeute des 3-Acylpyrrols **21q** von 65 % auch bestätigt werden. Wenn *p*-Nitrophenylacetylen (**2f**) in der Reaktionssequenz eingesetzt wird, so konnte lediglich eine Gesamtausbeute von nur 21 % an **21r** erhalten werden (**Tabelle 26, Eintrag 3-4**). Dieser immense Ausbeuteeinbruch könnte auf die Isolierungsprozedur zurückzuführen sein, da sich das Silicagel während der Säulenchromatographie rot färbte. Dies könnte auf eine Interaktion des Produktes mit dem Trägermaterial zurückzuführen sein. Zusätzlich wurde ein in *meta*-Position substituiertes Phenylacetylen in Form von 3-Fluorphenylacetylen (**2l**) verwendet. Hierbei sanken die Ausbeuten nahezu um die Hälfte auf 32 % (**Tabelle 26, Eintrag 6**). Wurde die Synthesesequenz stattdessen mit 2-Fluorphenylacetylen (**2k**) durchgeführt, so stiegen die Ausbeuten wiederum auf 69 % an (**Tabelle 26, Eintrag 5**). Befand sich das Fluoratom in *para*-Position des Phenylacetylens (**2m**), so erhöhten sich die Ausbeuten marginal im Gegensatz zu **21t** von 33 % auf 39 % (**Tabelle 26, Eintrag 7**). Aliphatische Alkine wie 1-Hexin (**2b**) und Cyclopropylacetylen (**2c**) konnten ebenfalls erfolgreich in der optimierten Synthesesequenz verwendet werden. Hierbei ergaben sich isolierte Ausbeuten von 30 % an **21v** bzw. 46 % an **21w** (**Tabelle 26, Eintrag 8-9**). Heterocyclische Acetylene in Form von 2-Ethynylpyridin (**2j**) fanden bislang nicht erfolgreich Einzug in der optimierten Synthesesequenz. Zwar verlaufen bis zur Cyclisierung zum Pyrrol alle Reaktionsschritte quantitativ, jedoch konnte nach erfolgter säulenchromatographischer Trennung nur 14 % an nicht reagiertem Enaminon zurückgewonnen werden.

3.3.3 Struktur und Eigenschaften der 3-Acylpyrrole

Die Strukturaufklärung der synthetisierten funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** erfolgte über ¹H- sowie ¹³C-NMR-Spektroskopie. Zusätzlich wurden zur Detektion der quartären Kohlenstoffkerne DEPT-135 Spektren angefertigt. Um die Struktur des gebildeten Pyrrols endgültig zu verifizieren erfolgte zudem eine Massenspektrometrische Analyse per GC-MS sowie eine IR-spektroskopische Untersuchung. Zuletzt wurde die molekulare Zusammensetzung der

synthetisierten Verbindung durch eine Elementaranalyse oder hochaufgelöste Masse (HR-MS) abgesichert. Beispielhaft für die Substanzklasse der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** wird hierfür das ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum von (2,4-Dichlorphenyl)(2-(2-fluorphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21s**) diskutiert, welches auf einem 600 MHz Spektrometer in DMSO- d_6 bei Raumtemperatur aufgenommen wurde.

Charakteristisch für die synthetisierten 3-Acylpyrrole **21** sind die beiden **Protonen 1** und **2** des Pyrrolrings. Für (2,4-Dichlorphenyl)(2-(2-fluorphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21s**) ergeben beide jeweils ein Triplet, mit einer Kopplungskonstante von $J = 2.8$ Hz. Ersteres ist bei einer Verschiebung von δ 6.40 und letzteres bei δ 6.98 anzutreffen (vgl. **Abbildung 20** und **Abbildung 21**) Für die restlichen Derivate ergeben sich für **Proton 1** Verschiebungen von δ 5.70-6.71 und für **Proton 2** δ 6.29-7.03. Die aromatischen **Wasserstoffkerne** spalten im ^1H -NMR-Spektrum meist sehr gut auf und lassen sich in vielen Fällen eindeutig zuordnen. Die **Aromatenprotonen 3-9** für das synthetisierte Molekül **21s** befinden sich im Spektrum im Bereich zwischen δ 7.08-7.46 (vgl. **Abbildung 21**). Die **Wasserstoffkerne 3+5** überlagern zu einem Multiplett bei δ 7.08-7.14 auf. Das nächste Multiplett, welches bei einer Verschiebung von δ 7.27-7.33 anzutreffen ist, enthält die drei **Wasserstoffkerne 6-8**. Das **Aromatenproton 4** ergibt ein Triplet eines doppelten Dubletts mit 3J -Kopplungen von 7.4 und 5.2 Hz zu den **Aromatenprotonen 3** und **5** und einer 4J -Kopplung zu dem aromatischen **Wasserstoffkern 6**. Das **Proton 9**, welches sich genau zwischen beiden Chloratomen des ehemaligen 2,4-Dichlorbenzoylchlorids (**1k**) befindet, spaltet im Spektrum zu einem Dublett auf. Die Kopplungskonstante steht im Einklang mit einer 4J -Kopplung und liegt bei 1.4 Hz. Für die übrigen Derivate liegen die Signale des aromatischen Bereichs bei δ 6.45-8.63. Die Tieffeld verschobenen Signale über δ 8.00 kommen nur in den speziellen Fällen vor, wenn Nicotinoylchloride **1p-r** oder *p*-Nitrobenzoylchlorid (**1i**) in der Synthesesequenz Verwendung finden. Eines der charakteristischsten Signale für die Entstehung des entsprechenden 3-Acylpyrrols **21** ist jedoch der **Wasserstoffkern 10**, der direkt am Stickstoffatom des Pyrrols sitzt. Dieser ergibt in allen aufgenommenen Spektren der Derivate ein breites Singulett im Bereich von δ 8.75-9.04 mit CDCl_3 als Lösungsmittel und δ 11.19-12.30 mit DMSO- d_6 als Lösungsmittel. Für den Fall **21s**, welches in DMSO- d_6 aufgenommen wurde, befindet sich das Singulett bei δ 11.97.

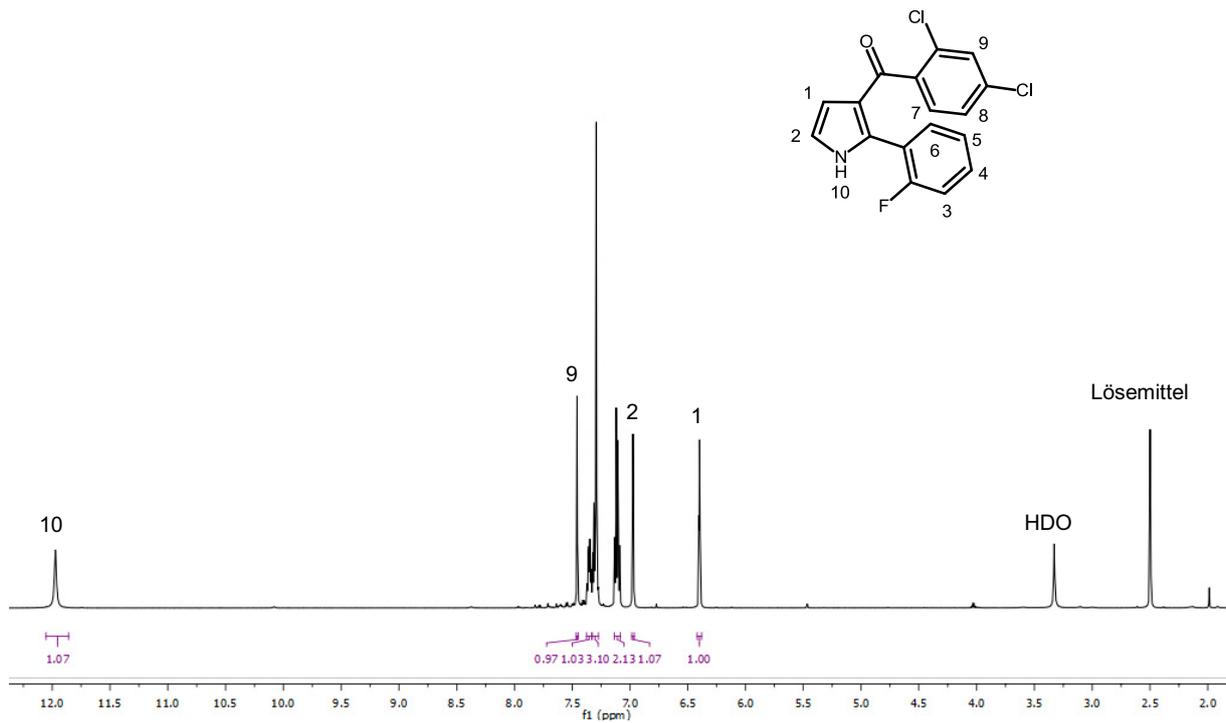


Abbildung 20: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (2,4-Dichlorphenyl)(2-(2-fluorphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21s**) ($\text{DMSO-}d_6$, 600 Mhz, RT).

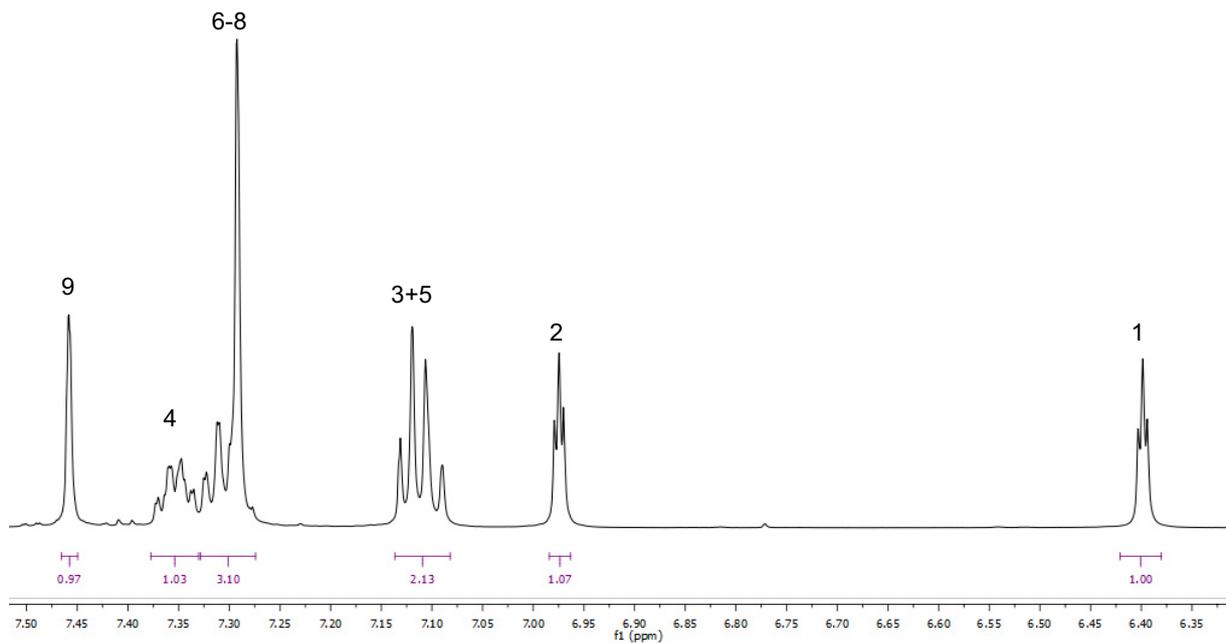


Abbildung 21: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **21s** für die aromatischen Wasserstoffkerne 1-9.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum für **21s**, welches auf einem 600 MHz-Spektrometer in DMSO- d_6 bei Raumtemperatur aufgenommen wurde, ergeben sich ebenfalls charakteristische Signale der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** (vgl. *Abbildung 22* und *Abbildung 23*). Die tertiären **Kohlenstoffkerne 1** und **2**, die innerhalb des Pyrrolrings gelegen sind, ergeben gut aufgelöste Signale bei δ 111.2 (**1**) und δ 119.9 (**2**). Für die übrigen Derivate verschieben sich die Signale nur marginal und liegen für den **Kohlenstoffkern 1** bei δ 111.1-113.8 und für **Kohlenstoffkern 2** bei δ 117.9-120.8. Für den Aromaten an dem sich das Fluoratom befindet, lassen sich die Signale der benachbarten **Kohlenstoffkerne** eindeutig zuordnen (vgl. *Abbildung 23*). Der aromatische **Kohlenstoffkern 6** ergibt aufgrund der ^{13}C - ^{19}F -Kopplung ein Dublett bei δ 115.2 und der dazugehörigen 2J -Kopplungskonstante von $^2J = 21.8$ Hz. Der **quartäre Kohlenstoffkern 4** ergibt ein sauberes Dublett bei δ 119.9 und liegt im Spektrum direkt unterhalb des Signales vom **Kohlenstoffkern 2** (vgl. *Abbildung 23*). Die Kopplungskonstante steht im Einklang mit einer 2J -Kopplung von 15.1 Hz. Der **tertiäre Kohlenstoffkern 7** koppelt ebenso mit dem Fluoratom über drei Bindungen und ergibt ein Dublett bei einer Verschiebung von δ 130.3 mit der dazugehörigen 3J -Kopplungskonstante von 8.2 Hz. Das nächste Signal, welches sich im ^{13}C -NMR-Spektrum eindeutig zuordnen lässt, ist das vom **tertiären Kohlenstoffkern 8**. Hierbei kommt es zu einer Fernkopplung mit dem Fluoratom über vier Bindungen und ergibt wiederum ein Dublett mit $^4J = 1.6$ Hz bei einer Verschiebung von δ 131.8. Der **quartäre Kohlenstoffkern 5** ist das vorletzte eindeutig zuordnungsbar Signal. Aufgrund der ^{13}C - ^{19}F -Kopplung spaltet dieses zu einem Dublett bei einer Verschiebung von δ 159.2 auf. Die einzelnen Peaks des Dubletts sind räumlich am weitesten voneinander entfernt und sprechen für eine 1J -Kopplung, was durch die Kopplungskonstante von 247.4 Hz bestätigt wird. Die restlichen tertiären Kohlenstoffkerne lassen sich nicht eindeutig zuordnen und ergeben Signale bei Verschiebungen von δ 123.7-130.1. Die der übrigen quartären Kohlenstoffkerne liegen bei δ 121.7-138.7. Für die synthetisierten Derivate **21** sind die aromatischen Kohlenstoffkerne nicht immer eindeutig zu lokalisieren. Daher sind die tertiären Kohlenstoffkerne bei Verschiebungen von δ 114.6-150.9 zu finden. Die hochfeldverschobenen Signale bei $\delta > 133.7$ erscheinen jedoch nur im ^{13}C -NMR-Spektrum, wenn Nicotinoylchloride **1p-r** Einzug in die Synthesesequenz erhalten. Die Signale für die restlichen quartären Kohlenstoffkerne liegen bei δ 110.1-164.7. Das letzte charakteristische Signal ist das für den **quartären Kohlenstoffkern 3** der Ketofunktionalität. Für das synthetisierte 3-Acylpyrrol **21s** erscheint dieses bei einer Verschiebung von δ 187.7 (Derivate δ 187.2-193.0).

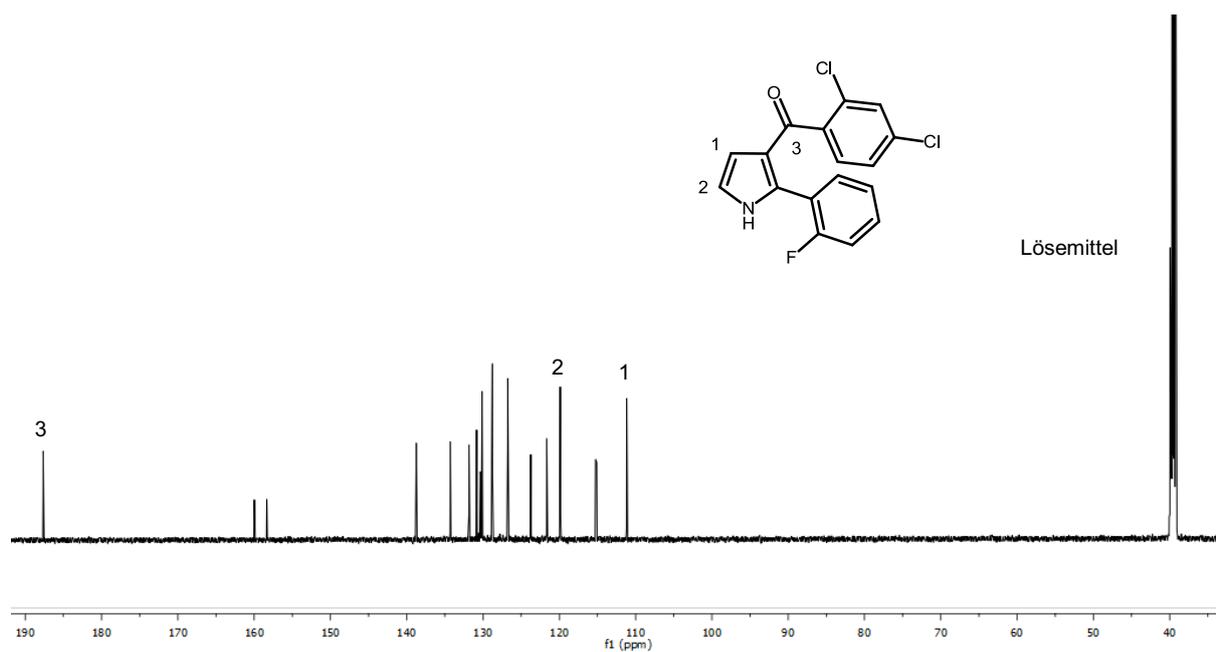


Abbildung 22: ^{13}C -NMR-Spektrum von (2,4-Dichlorphenyl)(2-(2-fluorphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21s**) ($\text{DMSO-}d_6$, 150 Mhz, RT).

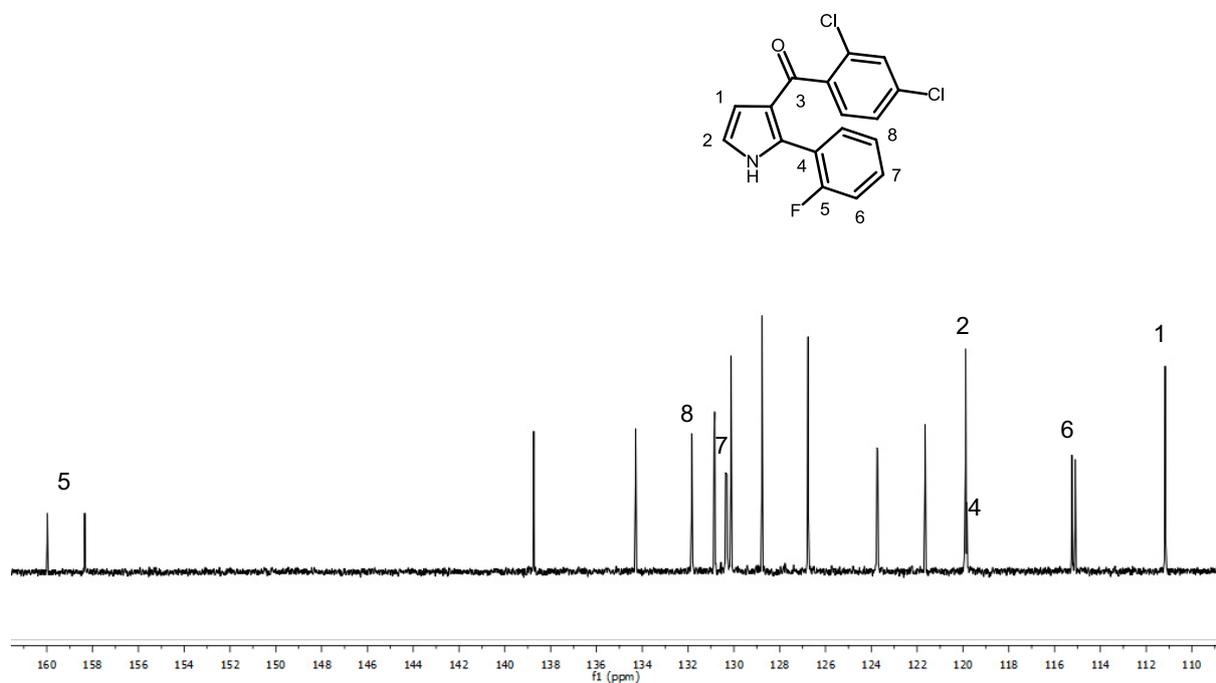
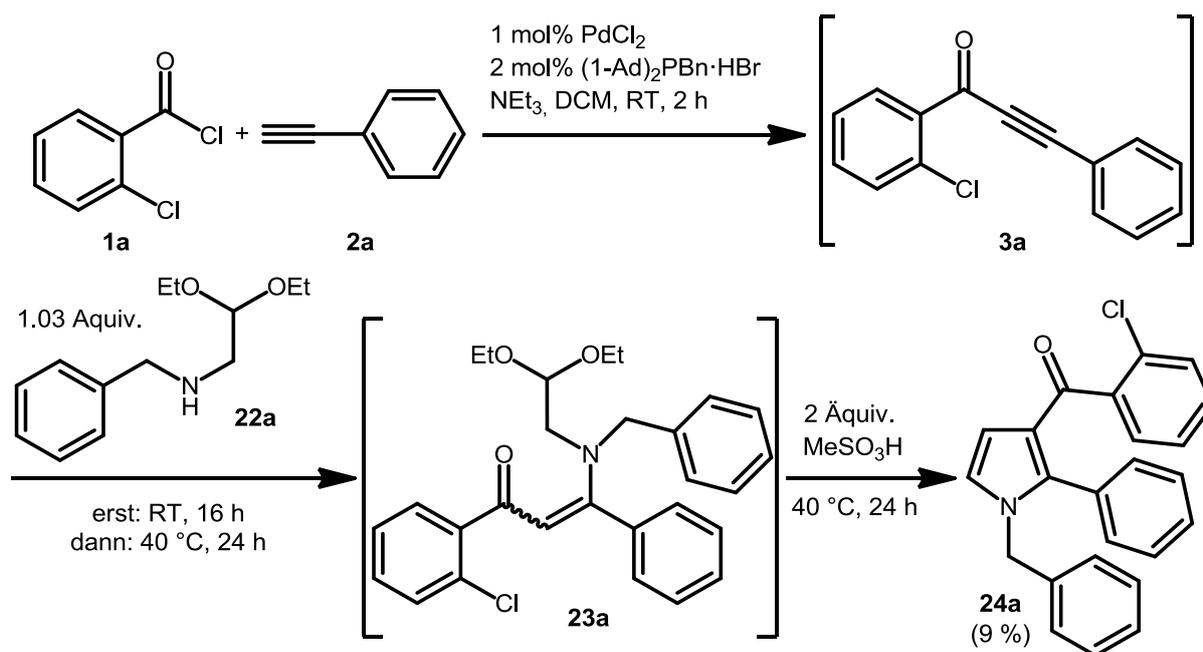


Abbildung 23: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von **21s** für die aromatischen Kohlenstoffkerne.

3.3.4 Synthese von (1-Benzyl-2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(2-chlorphenyl)methanon

In den vorangegangenen Unterkapiteln konnte erfolgreich gezeigt werden, dass die optimierte Syntheseroute Zugang zu einer großen Substanzbibliothek an funktionalisierten 3-Acylpyrrolen **21** gewährt. Im Folgenden soll nun erforscht werden, ob die Aminquelle **4k** in der Hinsicht variiert werden kann, um direkt im Ein-Topf-Verfahren zu *N*-substituierten Pyrrolen **24** zu gelangen. Kommerziell verfügbar ist hierfür das *N*-Benzylaminoacetaldehyddiethylacetal (**22a**), welches sofort Einzug in die optimierte Synthesesequenz fand. Als Ausgangssubstanzen für die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion dienten wiederum 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**). Nach einer Reaktionszeit von 2 h erfolgte die Zugabe des sekundären Amins **22a** und die Reaktion wurde für 16 h bei Raumtemperatur weitergeführt, da sekundäre Amine unter milderen Temperaturen und zügiger mit Alkinonen **3** reagieren sollten. Jedoch war die *Michael*-Addition noch nicht quantitativ verlaufen, so dass die Reaktionszeit um 24 h, diesmal bei 40 °C im Ölbad verlängert wurde. Dieses Vorgehen resultierte in einer quantitativen Ausbildung des β -Enaminons **23a**. Nach der Zugabe von 2 Äquivalenten Methansulfonsäure konnte (1-Benzyl-2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(2-chlorphenyl)methanon (**22a**) nach säulenchromatographischer Trennung in lediglich 9 % Ausbeute isoliert werden (*Schema 68*).



Schema 68: Darstellung von (1-Benzyl-2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(2-chlorphenyl)methanon (**24a**).

Für *N*-substituierte 3-Acylpyrrole **24** scheint es demnach ratsam die Syntheseroute ausgehend vom *Michael*-Additions-Schritt zu optimieren. *N*-Benzylaminoacetaldehyddiethylacetal (**22a**) ist in der Reaktivität deutlich unreaktiver als Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) und verlangt somit entweder zu einer längeren Reaktionszeit oder höheren Reaktionstemperaturen. Da Dichlormethan mit 40 °C einen relativ niedrigen Siedepunkt besitzt, besteht dort jedoch nicht sehr viel Spielraum, so dass eventuell ein anderes Lösungsmittel eingesetzt werden muss. Im finalen Schritt, der säurevermittelten Cyclokondensation zum 3-Acylpyrrol, sind die gewählten Bedingungen mit Methansulfonsäure anscheinend zu harsch, so dass lediglich 9 % Ausbeute an **24a** isoliert werden konnte. Hierbei sollten in den ersten Untersuchungen die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur erniedrigt werden und falls dieses Vorgehen nicht erfolgreich verläuft, andere weniger starke *Brønsted*-Säuren gescreent werden.

3.3.5 Fazit zu der Synthese der 3-Acylpyrrole

In dieser Arbeit konnte anhand dieser neuartigen 3-Komponentenreaktion im Ein-Topf-Verfahren insgesamt 23 bis dato literaturunbekannte in 2-Position funktionalisierte 3-Acylpyrrole in moderaten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden. Die Sequenz erlaubt den Einsatz simpler und kostengünstig verfügbarer Startmaterialien, die bis auf die Ausnahme der Methansulfonsäure konsequent stöchiometrisch eingesetzt werden, und verläuft für alle drei Stufen unter vergleichsweise milden Bedingungen ab. Einzig die Verwendung aromatischer Säurechloride, die in *para*-Position einen elektronenschiebenden Substituenten besitzen, ergab moderate Ergebnisse im Ein-Topf-Verfahren. Deswegen scheint es für diese ratsam, eine mildere Säure für die Cyclokondensationsreaktion zu finden, die einzig das Acetal spaltet, anstatt das *in situ* gebildete β -Enaminon zu zersetzen. Trotzdem konnten zwei Punkte der Diversität anhand der allgemein effizienten mehrstufigen Ein-Topf-Synthese erkundet werden. Ein weiterer Pluspunkt der Sequenz zur Darstellung der 3-Acylpyrrole ist das außergewöhnliche Substitutionsmuster, welches sich an der Ketofunktionalität in 3-Position auszeichnet. Die *Friedel-Crafts*-Acylierung mit einem Säurechlorid am Pyrrol führt stattdessen nahezu exklusiv zur Substitution in 2-Position, da diese für einen elektrophilen Angriff aktiviert ist. Die Voraussetzung für eine methodische Erweiterung ist nun geschaffen und die Verwendung von *N*-substituierten Aminoacetaldehyddiethylacetalen sollte zu den entspre-

chenden *N*-substituierten 3-Acylpyrrolanaloge führen. Ein erster synthetischer Versuch schlug bislang unter den optimierten Bedingungen fehl und ergab nur eine isolierte Gesamtausbeute von 9 %. Anstatt der Aminoacetale könnten zudem Ketoanaloge eingesetzt werden, um so zu den entsprechenden 2,4-disubstituierten 3-Acylpyrrolen zu gelangen. Ein Substituent ungleich Wasserstoff an der methylenischen CH₂-Gruppe ergäbe dementsprechend die 2,5-disubstituierten Analoga. Zusätzlich sollte die Verwendung von 1-Amin-3,3-diethoxypropan, ein um eine CH₂-Gruppe verlängertes Aminoacetal, die korrespondierenden 3-Acylpyridine ausbilden. Demnach bietet die neuartige 3-Komponentenreaktion im Ein-Topf-Verfahren weiterhin immensen Spielraum, der sich in einem möglichen Zugang weiterer stickstoffhaltiger Heterocyclenklassen bemerkbar macht.

3.4 Diversitätsorientierte Konzeption eines neuartigen Syntheseweges zur Darstellung von 3-(1H-Pyrrol-3-yl)-Indazolen und 3-(1H-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-b]pyridinen

3.4.1 Einleitung

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass Indazolderivate ein weitreichendes Spektrum biologischer Aktivität zu Eigen haben.¹³⁵ Dennoch ist erst vor kürzerer Zeit das Forschungsinteresse der Medizinischen Chemie nach neuen Molekülen immens gewachsen, da eine große Anzahl dieser Derivate interessante Bioaktivitäten gegenüber unterschiedlicher Targets aufweisen. So besitzen diese aufgrund der Fähigkeit der NO-Freisetzung im menschlichen Körper antiaggregatorische und vasorelaxierende Aktivitäten, können desgleichen zu einer Steigerung des cGMP Niveaus führen und sind als Krebsmedikamente anwendbar. Obendrein verfügen Indazolderivate über antimikrobielle und antiparasitäre Eigenschaften. In jüngster Vergangenheit ist es der Forschungs- und Entwicklungsabteilung der medizinisch-chemischen Industrie weiterhin gelungen, diese Systeme erfolgreich als Verhütungsmittel für Männer, zur Behandlung von Osteoporose, sowie gegen entzündliche und neurodegenerative Erkrankungen zu verwenden.

Darüber hinaus ist in neuester Zeit eine Vielzahl von Patenten erschienen, die den Indazolkern als gern genutzten Pharmakophor für entsprechende Agonisten oder Antagonisten von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) aufweisen (*Abbildung 24*).^{136,137}

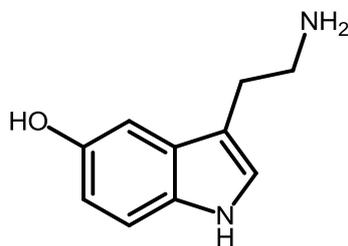


Abbildung 24: Serotonin (5-Hydroxytryptamin).

5-Hydroxytryptamin (5-HT) ist ein bedeutender Neurotransmitter im zentralen sowie des peripheren Nervensystems. Dieser moduliert eine Vielzahl wichtiger biologischer Prozesse, zu

denen Stimmung, Kognition, Wahrnehmung, Schmerzempfinden, Essverhalten, Kontraktilität der glatten Muskulatur und der Thrombozytenaggregation gehören. Diese vielfältigen Effekte werden durch die Wechselwirkung mit einer Familie von Rezeptoren, den 5-HT Rezeptoren, hervorgerufen. Bis heute sind insgesamt sieben Familien (5-HT₁ bis 5-HT₇) mit 14 verschiedenen Subtypen bekannt. Interessanterweise handelt es sich bei allen 5-HT Rezeptoren mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors, welcher einen ligandenabhängigen Ionenkanalrezeptor darstellt, um G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die für die Signaltransduktion über GTP-bindende Proteine in das Zellinnere zuständig sind.¹³⁸

In den 1990ern gelang es erstmals den 5-Hydroxytryptamin₆ (5-HT₆) Rezeptor durch molekularbiologische Ansätze zu identifizieren.¹³⁹ Dieser gehört zu einer Gruppe von 5-HT Rezeptoren (5-HT₄, 5-HT₆ und 5-HT₇), die positiv an die Adenylylcyclase gekoppelt sind.¹⁴⁰ Zudem konnten keine weiteren bekannten funktionellen Spleißvarianten identifiziert werden, so dass dieser den Anschein hat, ausschließlich im zentralen Nervensystem exprimiert zu werden.¹⁴¹ Deshalb haben womöglich Therapeutika, die gezielt auf den 5-HT₆ Rezeptor wirken, nur relativ geringe periphere Nebenwirkungen. Obwohl letzterer erst vor nicht allzu langer Zeit entdeckt worden ist, macht seine fast ausschließliche Verteilung im menschlichen Gehirn es zu einem neuen und vielversprechenden Target im zentralen Nervensystem (ZNS) vermittelter Erkrankungen, wie Alzheimer (kognitive Funktionen), Demenz, Schizophrenie, Angstzustände und Fettleibigkeit.

Um einen effektiven 5-HT₆ Liganden zu konstruieren, wurde eine Vielzahl von Pharmakophor-Modellen entwickelt. Die ersten beiden Veröffentlichungen dazu datieren aus den Jahren 1999¹⁴² und 2003,¹⁴³ welche erstmals die Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR = Structure Activity Relationship) von 5-HT ähnlichen Strukturen beschreiben. Seitdem hat eine Vielzahl von bedeutenden Beiträgen¹⁴⁴ zum Verständnis des Rezeptor Pharmakophors ausgehend von Rezeptor und Ligand basierten Modellierungen beigetragen, bis schließlich im Jahre 2004 erstmalig die Strukturmerkmale eines potenten 5-HT₆ Rezeptor-Liganden postuliert wurden.¹⁴⁵ Ausgehend von einer medizinisch-chemisch geprägten Analyse von Referenzverbindungen, wurde nebenbei ein vereinfachteres Modell zur qualitativen Darstellung eines Pharmakophor-Grundgerüsts erstellt. Für den Bau eines 5-HT₆ Rezeptor-Liganden sind demnach vier Strukturmerkmale erforderlich. Zum einen sollte das Molekül zwei hydrophobe Teilbereiche enthalten. Ersterer beschreibt den Kernbereich, welcher zumeist aus einem Indol, indolartigen oder einem monocyclischen/bicyclischen Arylmotiv besteht (**Abbildung 25, (I)**). Der andere Bereich, welcher in der Lage ist diverse hydrophobe Strukturelemente aufzuneh-

men, wird von der kommerziellen Verfügbarkeit der entsprechenden Sulfonylchloride dominiert (**Abbildung 25**, (IV)). Die letzten beiden Strukturmerkmale sind einerseits ein ionisierbares Stickstoffatom (**Abbildung 25**, (III)), welches als Protonendonator fungiert und häufig durch ein tertiäres Amin beschrieben wird, und andererseits eine Sulfonylgruppe (**Abbildung 25**, (II)), die im Stande ist zwei Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen. In einigen Fällen kann jedoch auf die Wasserstoffbrücken-Akzeptorfunktion verzichtet werden, da diese in mehreren Exempeln in der Patentliteratur durch Lactame oder eine benzyliche Funktionalität ersetzt worden sind.¹⁴⁶

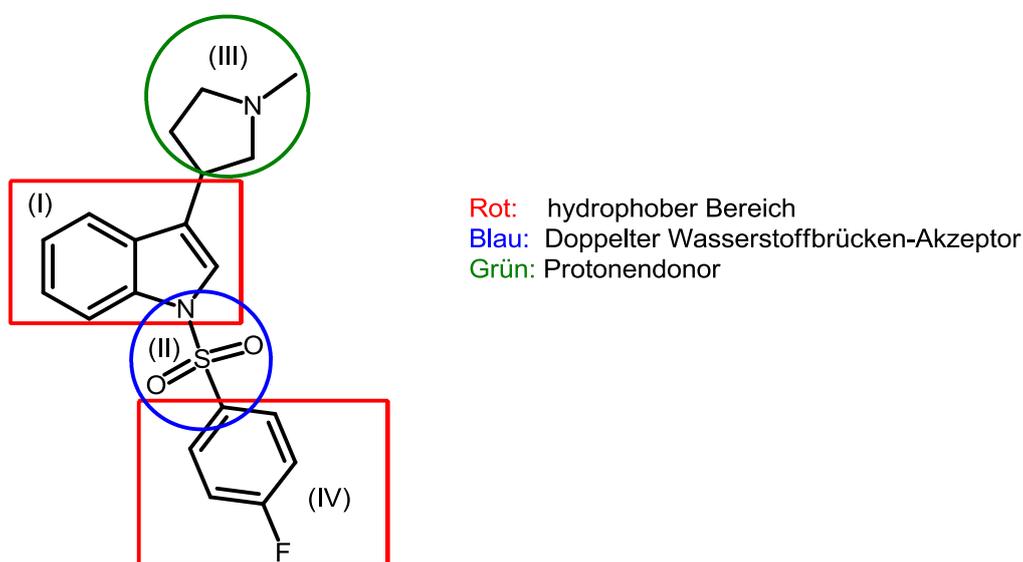


Abbildung 25: Erklärung des vereinfachten Modells zum Bau eines 5-HT₆ Rezeptor-Liganden anhand eines ausgewählten Beispiels.

Die bisher entwickelten und patentierten Moleküle lassen sich in acht Hauptgruppen einordnen. Vorwiegend handelt es sich hierbei um Indol oder indolartige Verbindungen, die sich vom endogenen 5-HT Liganden ableiten. Des Weiteren können auch Pyrimidyle, Pyridyle, Piperazinyle, Chinoline, Isochinoline, Naphthaline, Benzole, Benzofurane, Benzothiaphene, Thienopyrrole, Pyrazoltriazine, Chromane, Chromene, Benzimidazolone, Benzodioxine, Benzoxazine, Tetrahydroisochinoline und Tetrahydronaphthaline als effiziente Pharmakophore verwendet werden. Bei der letzten Hauptgruppe handelt es sich um Strukturen, bei denen die Sulfonylgruppe durch anderweitige Schutzgruppen ersetzt wurden (**Abbildung 26**).

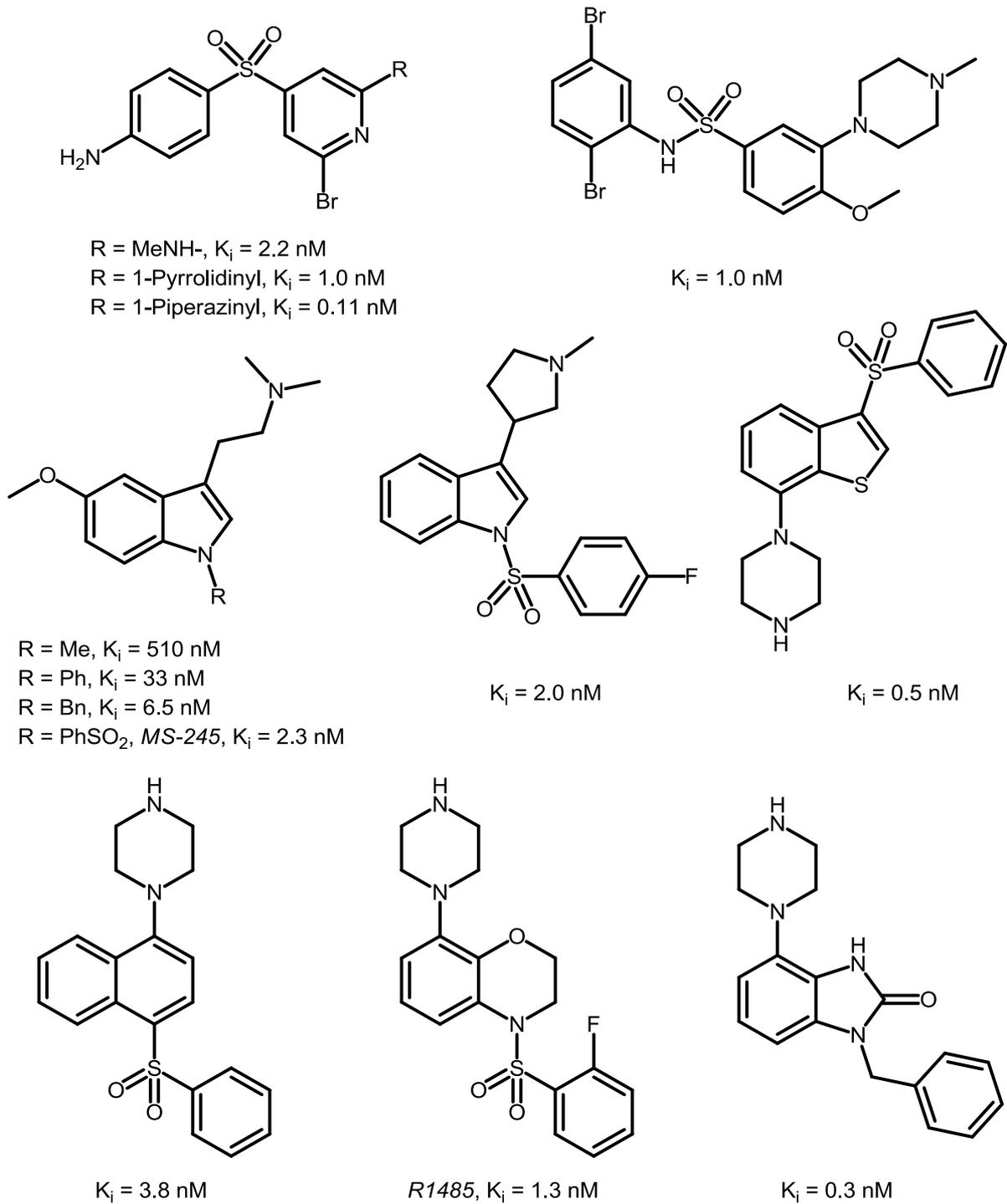


Abbildung 26: Ausgewählte Wirkstoffe der acht Hauptgruppen, die eine hohe Affinität (K_i) für den 5-HT₆-Rezeptor besitzen.

3.4.2 Kenntnisstand und Literaturübersicht

3.4.2.1 Indazole

3.4.2.1.1 Vorkommen und Darstellungsmöglichkeiten von Indazolderivaten

Das unsubstituierte Indazol, auch Benzpyrazol oder Isoindazon genannt, gehört zur Stoffklasse der aromatischen Heterocyclen und kommt in der Natur nur sehr selten vor (z.B. Nigellicin, welches erstmals aus der Pflanze *Nigella sativa* L. isoliert wurde).¹⁴⁷ Ein Blick in die Patentliteratur weist den Indazolkern als gern genutzten Pharmakophor auf, um zu einer Vielzahl verschiedener biologisch aktiver Moleküle zu gelangen.

Das unsubstituierte Indazol kann in drei tautomeren Formen, dem *1H*-, *2H*- und *3H*-Indazol auftreten, wobei das *1H*-Indazol die thermodynamisch stabilste Form darstellt. Letzteres liegt vorwiegend als Dimer vor, während *N*-substituierte Derivate als Monomere vorliegen. Die übrigen tautomeren Formen können meist nur in substituierten Derivaten erhalten werden und sind dort zumeist eindeutig durch NMR-Spektroskopie zu verifizieren. Dem *3H*-Indazol kommt dabei jedoch durchweg die geringste Bedeutung zuteil, da nur sehr wenige Beispiele in der Literatur bekannt sind (**Abbildung 27**).¹⁴⁸

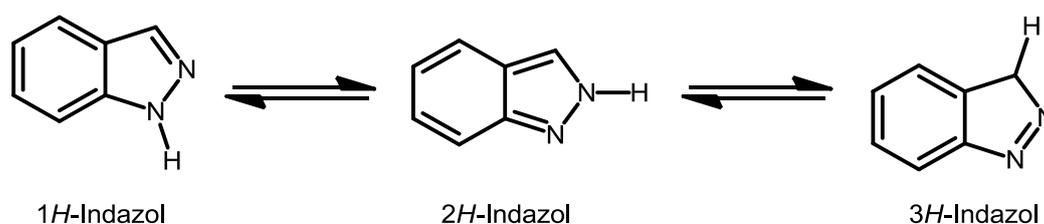
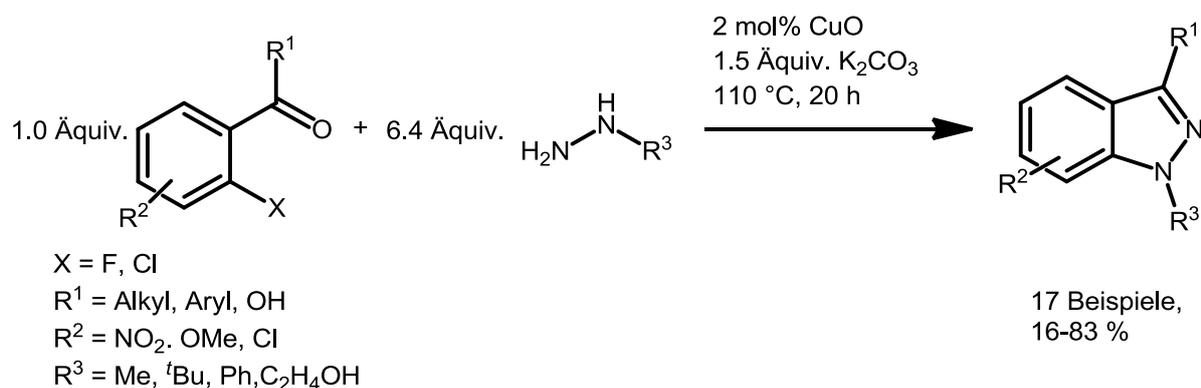


Abbildung 27: Tautomere Formen des unsubstituierten Indazols.

Indazol zeichnet sich durch eine hohe Stabilität aus. Der Pyrazol-Ring im Indazol gehört zu den stabilsten innerhalb der Azol-Reihe. Ringöffnungsreaktionen sind daher nur unter sehr drastischen Bedingungen realisierbar. Erst die hydrierten Vertreter als cyclische Hydrazine können leicht an der C-N Bindung gespalten werden. Der N-N Bindungsbruch ist äußerst selten und gelingt lediglich unter photochemischen Bedingungen.¹⁴⁹

Gängige Methoden um zum Indazolkern zu gelangen sind größtenteils klassische Reaktionsführungen, d. h. es werden zumeist ein oder zwei Bindungen im heterocyclischen Ringgerüst geknüpft. Obwohl zahlreiche alternative Synthesewege bereits Anfang des vorigen Jahrhunderts beschrieben worden sind, bedarf es weiterhin neuartige Synthesestrategien um den Indazolkern unter noch milderen Reaktionsbedingungen aufzubauen. Ein gern genutzter Reaktionstyp ist z.B. die Umsetzung von *ortho*-halogensubstituierten aromatischen Aldehyden oder Ketonen mit den entsprechenden Hydrazinderivaten. Im ersten Schritt kommt es zur Ausbildung des Hydrazons, welches dann unter Erhitzen in einer nucleophilen Substitutionsreaktion zum Indazol cyclisiert. Diese Methodik soll auch im Rahmen dieser Arbeit angewendet werden. Die Cyclisierung kann ebenfalls erreicht werden, wenn diese durch Einsatz einer starken Base, z.B. Lithiumdiisopropylamid (LDA) induziert wird.

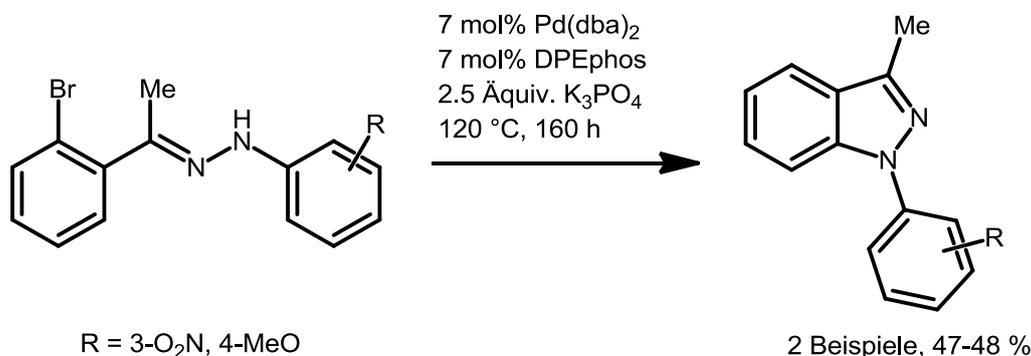
Seit neuester Zeit ist auch eine Reihe von Übergangsmetallkatalysierten Varianten zur Darstellung unterschiedlich substituierter Indazole beschrieben worden. Ein Beispiel ist die regioselektive Synthese von 1-Alkyl- oder 1-Aryl-1*H*-indazolen via einer Kupfer(II)oxid katalysierten Cyclisierung von 2-Halogenarylcarbonylverbindungen aus dem Jahre 2007 von *E. del Olmo et al.*¹⁵⁰ Die Reaktion läuft in einem geschlossenen Gefäß bei 110 °C für 20 h ab und liefert die entsprechenden Indazole in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (**Schema 69**).



Schema 69: Cu-katalysierte Darstellung von 1-Alkyl- oder 1-Aryl-1*H*-indazolen nach del Olmo et al.

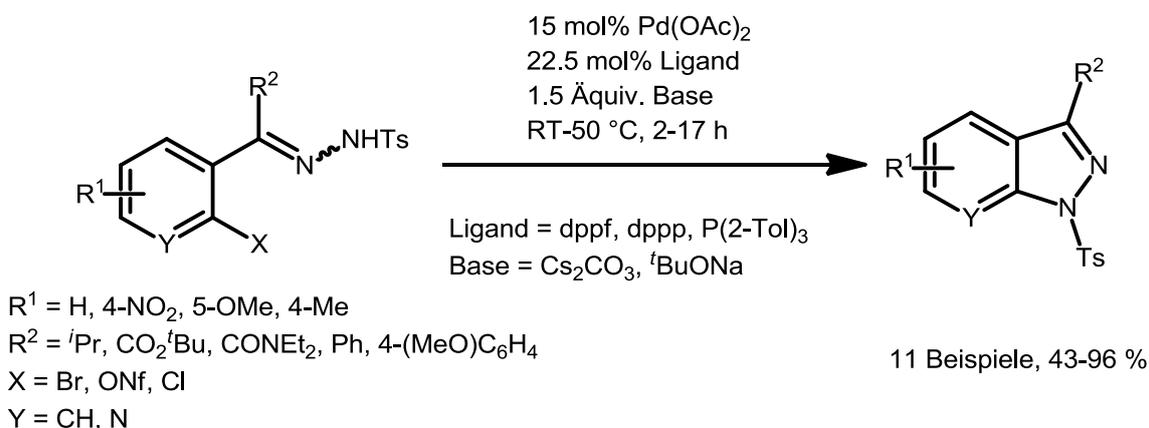
Die Synthese von 1-Aryl-1*H*-Indazolen bleibt weiterhin eine aktuelle Herausforderung forschender Synthetiker. Zwar können mittels Palladium-Katalyse intramolekular C-N Bindungen geformt werden, jedoch geschieht dies vorwiegend aus kommerziell erhältlichen 2-Bromarylaldehyden und weniger aus 2-Bromacetophenonen. Hierbei sind die Ausbeuten

auch bei längeren Reaktionszeiten von 160 h und hohen Reaktionstemperaturen von 120 °C nur relativ gering (*Schema 70*).¹⁵¹



Schema 70: Darstellung von 1-Aryl-1H-Indazolen mittels Palladium katalysierter intramolekularer C-N-Aminierung.

Im Jahre 2008 publizierte *K. Inamoto* erstmals die Synthese von *N*-Tosyl-geschützten 1*H*-Indazolen via einer Pd-katalysierten Aminierungsreaktion von 2-Halogenbenzophenontosylhydrazonen unter relativ milden Reaktionsbedingungen in sehr guten Ausbeuten. Jedoch besteht der Nachteil der Reaktionsführung in der immens hohen Katalysatorbelastung von 15 mol% Pd(OAc)₂ und 22.5 mol% des entsprechenden Liganden (*Schema 71*).¹⁵²



Schema 71: Darstellung N-Tosyl geschützter 1H-Indazole via Pd-katalysierter Aminierungsreaktion nach K. Inamoto.

3.4.2.1.2 Anwendungsspektrum der Indazolderivate

Da Indazolderivate ein großes Anwendungsspektrum für eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen besitzen, wird in diesem Unterkapitel ein kurzer Überblick ihrer biologischen Effekte und Vorgänge gegeben.

Stickstoffmonoxid (NO), obwohl es sich hierbei um ein relativ toxisches Gas handelt, stellt einen wichtigen Botenstoff in Organismen dar, der für die Regulation zahlreicher biologischer Prozesse mit physiologischen und pathologischen Effekten zuständig ist.¹⁵³ Unter anderem ist es im Stande, die Konzentration an cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) durch Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) zu erhöhen, das Aneinanderkleben der Blutplättchen zu verhindern, die Leukozytenadhäsion und –aktivierung zu mildern und cytotoxisch auf Makrophagen und Leukozyten in der Immunantwort zu wirken. Darüber hinaus ist NO in multiplen Prozessen im zentralen Nervensystem involviert. Dies beinhaltet die Langzeitpotenzierung und Depression, schmerzempfindlichen Prozessen, sowie Migräneattacken. Bei Säugetieren ist die physiologische Quelle von NO die Aminosäure *L*-Arginin. Hierbei katalysiert das Enzym namens NO-Synthase (NOS) die Freisetzung von NO durch den Co-Faktor NADPH und Luftsauerstoff aus *L*-Arginin, während diese nach *L*-Citruilin oxidiert wird.¹⁵⁴ Da es drei Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase¹⁵⁵ (NOS-I, NOS-II und NOS III) gibt, ist die Entwicklung von selektiven Inhibitoren von erheblichem Interesse. Anfang der 1990er Jahre konnte 7-Nitroindazol (**Abbildung 28, A**) als selektiver Inhibitor der NOS-I identifiziert werden.¹⁵⁶ Indazolderivate mit Substituenten, die eine elektronenschiebende Wirkung ausüben und sich ebenfalls an 7-Position des Heterocyclus befinden, konnten zusätzlich als selektive NOS-I Inhibitoren charakterisiert werden, wenn auch weniger potent als 7-Nitroindazol.¹⁵⁷

Die lösliche Guanylatcyclase (sGC) katalysiert die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) zum cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) und stellt damit den einzig bekannten Rezeptor für das Signalmolekül NO dar. Dieser Signalweg ist wichtig in vielen physiologischen Prozessen (Gefäßerweiterungen, Neurotransmissionen und Blutplättchenaggregation) und Aktivatoren, sowie Inhibitoren der sGC sind daher wichtige pharmakologische Werkzeuge, um den NO-cGMP Signalweg zu untersuchen. Das Indazolderivat *N,N*-Dimethyl-3-((1-phenyl-1*H*-indazol-3-yl)oxy)propan-1-amin (**Abbildung 28, B**) konnte z.B. als sGC Aktivator identifiziert werden, und ist darüber hinaus noch im Stande die Blutplättchenaggregation zu inhibieren.¹⁵⁸

Das Enzym Phosphodiesterase-4 (PDE-4) ist verantwortlich für die Inaktivierung des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und spielt überdies eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Entzündungen und der Immunzellenaktivierung.¹⁵⁹ Inhibitoren, die ferner PDE-4 ansprechen und nur eine geringe Aktivität gegen andere PDE-Enzyme aufweisen würden, könnten daher die Freisetzung von Entzündungsmediatoren inhibieren und die glatte Muskulatur der Atemungswege entspannen, ohne auf das Herz-Kreislauf-System oder der Plättchenaggregation Einfluss zu nehmen. Der Tumornekrosefaktor (TNF) ist an vielen Infektions- und Autoimmunerkrankungen beteiligt. Da Indazole Bioisostere des Catechols darstellen, wurden Derivate der allgemeinen Formel **C** (**Abbildung 28**) in Patenten und Veröffentlichungen als selektive Inhibitoren von PDE-4 und der Produktion von TNF beschrieben.¹⁶⁰

Andere Mediatoren von Entzündungsprozessen sind Metabolite der Arachidonsäure, zu denen die Leukotriene, Prostaglandine und Thromboxane gehören. Die Inhibierung des Enzyms 5-Lipoxygenase (5-LOX), welches die Oxidation der Arachidonsäure zu den entsprechenden Leukotrienen katalysiert, ist deshalb ein aussichtsreicher Ansatz für die Behandlung von Asthma oder anderen allergischen Erkrankungen. Eine Reihe neuer Indazol-3-ol Derivate (**Abbildung 28, D**) konnten als selektive Inhibitoren von 5-LOX ausgemacht werden und zeigten interessante entzündungshemmende Eigenschaften.¹⁶¹ Ein erfolgreicher 5-LOX Inhibitor sollte demnach in 1-Position eine benzylische Funktionalität, in 3-Position eine OH-Gruppe und in 5-Position entweder einen OH- oder OMe-Substituenten besitzen.

Eine Reihe von Patenten weisen Indazolderivate als selektive Agonisten oder Antagonisten von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) auf. 5-HT Rezeptoren sind allgegenwärtig im Venen- und zentralen Nervensystem. Indazole, die in 1- oder 2-Position ein Arylpiperazin mit einer Alkylkette als Spacer tragen, zeigten eine hohe Affinität für den 5-HT_{1A}-Rezeptor. Über die Spacerlänge war es zudem möglich die Eigenschaften zu modifizieren. Kurze Spacer resultierten in postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptor Antagonisten und ein langer Spacer führte zu partiellen Agonisten, die zusätzlich antagonistische Eigenschaften besitzen (**Abbildung 28, E**).¹⁶² Indazol-3-Carboxamid-Derivate mit ein oder zwei monocyclischen Aminderivaten, die über eine Spacergruppe verbunden sind, stellen Agonisten für den 5-HT₄-Rezeptor dar (**Abbildung 28, F**).¹⁶³ Dieser wurde im Magen-Darm-Trakt gefunden und ist zuständig für die kontrollierte Freisetzung von Acetylcholin. Hierbei können gynäkologische Erkrankungen, wie chronische Gastritis, Gastrektomie, Zwölffingerdarmgeschwüre, Diabetes mellitus, Sklerodermie und Erkrankungen des Verdauungstraktes, wie Refluxösophagitis, das Reizdarmsyndrom oder eine störende Ileus erfolgreich behandelt werden.

Auch als Krebsmedikamente können Indazolderivate verwendet werden. Lonidamin (1-(2,4-Dichlorbenzyl)-indazol-3-carbonsäure) (**Abbildung 28, G**) wurde z.B. in Verbindung mit Temozolomid in der Strahlentherapie zur Behandlung von Gehirntumoren eingesetzt.¹⁶⁴ Es stellte sich heraus, dass eine Kombination beider Wirkstoffe in einer klinisch erreichbaren niedrigen Plasmakonzentration das Tumorwachstum erfolgreich inhibieren konnte und Lonidamin die erforderliche Dosis von Temozolomid für die Radiosensibilisierungstherapie reduzieren konnte. In jüngster Vergangenheit versuchen Pharmaunternehmen durch Indazolderivate, die in 5-Position entweder Triazol- oder Triazinderivate tragen und in 3-Position eine Arylfunktionalität besitzen, vermehrt selektiv die C-Jun-N-terminale Kinase (JNK) anzusprechen.¹⁶⁵ Letztere sind wichtige Enzyme für die zelluläre Weiterleitung von Reizen, insbesondere Stresssignalen, und gehören biochemisch gesehen zu den Proteinkinasen der MAP-Kinasen-Familie.¹⁶⁶

Die Gyrase ist ein essentieller Bestandteil von Bakterien und kommt exklusiv nur in diesen vor. Sie gehört zu den prokaryotischen Topoisomerasen Typ II und ist ein gern genutztes antibakterielles Ziel. Ihre Hauptaufgaben bestehen aus den lebenswichtigen Prozessen der DNA-Replikation, -Transkription und -Rekombination. Zusätzlich katalysiert die Gyrase die ATP-abhängige Einführung negativer Supercoils in bakterielle DNA, so wie die Entdrillung der DNA im Gegensatz zur Normalstruktur. Sie besitzt zwei Untereinheiten die sich in A und B aufteilen. Die Indazolderivate **H** zeigen eine relativ hohe Affinität für die Gyrase, jedoch ist die antibakterielle Aktivität für das letztere Derivat, aufgrund der Unfähigkeit die Bakterienzelle erfolgreich zu penetrieren, zu schwach (**Abbildung 28**).¹⁶⁷

Imidazolin I₂-Rezeptoren zeigen eine auffallend weite Verbreitung im Körper und Gehirn. Erstere werden häufig mit einer Vielzahl von Krankheitszuständen wie psychiatrischen Symptomen, Entzugerscheinungen nach regelmäßigem Opiatkonsum, Parkinson, Alzheimer und Chorea Huntington in Verbindung gebracht. 4-Chlorindazim ist ein Beispiel, welches eine gute Affinität zum Imidazolin I₂-Rezeptor aufweist, ohne dass der α_2 -Adrenozeptor auf diesen Wirkstoff reagiert (**Abbildung 28, I**).¹⁶⁸

Zudem inhibieren Indazolderivate die Rho-Kinase Aktivität (ROCK – „Rho-associated protein kinase“), welche an vielen zellulären Signalen und Funktionen, wie glatte Muskelzellenkontraktion, Zytoskelettorganisation, Zellmigration und Proliferation beteiligt ist.“¹⁶⁹

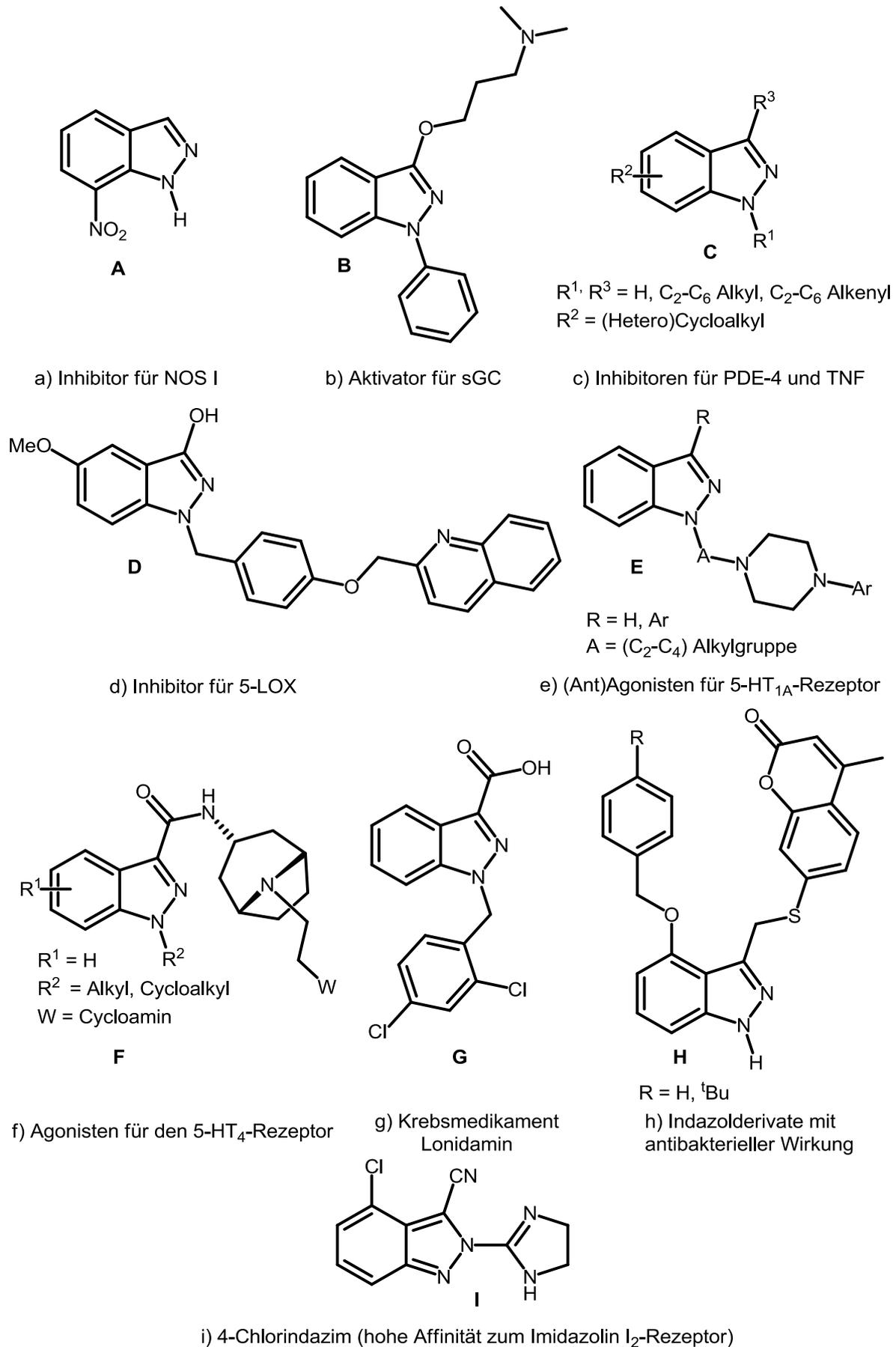
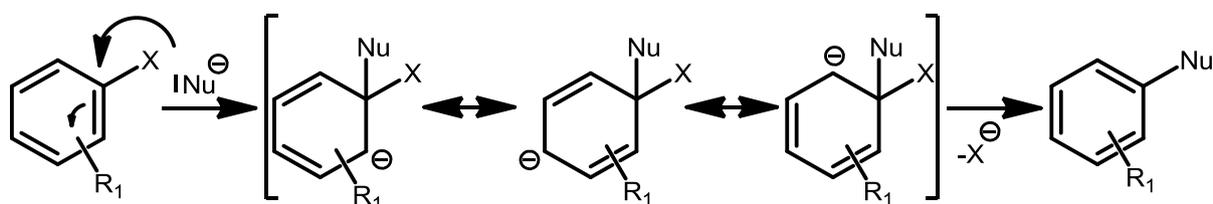


Abbildung 28: Anwendungsbeispiele für Indazolderivate.

3.4.2.2 Nucleophile aromatische Substitution ($Ar-S_N$)

Im letzten Schritt der Indazolsynthese, die konzeptionell auf der optimierten Synthesesequenz der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** aufbaut, sollen diese mit Hydrazinderivaten **25** umgesetzt werden, woraufhin sich im ersten Reaktionsschritt das Hydrazon ausbildet, welches in einer intramolekularen nucleophilen aromatischen Substitution zu den entsprechenden Indazolen **26-27** weiterreagiert. Da bereits ein Überblick zu den anderen Reaktionstypen in den vorherigen Kapiteln gegeben wurde, beschränkt sich der Übersichtsartikel auf die nucleophile aromatische Substitution ($Ar-S_N$) und im Besonderen auf den Additions-Eliminierungs-Mechanismus (*Schema 72*), der vermutlich durchlaufen wird.



Schema 72: $Ar-S_N$ -nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus.¹⁷⁰

Die Mechanismen der nucleophilen Substitution an gesättigten Kohlenwasserstoffen sind auf die Substitutionen von Aromaten nicht übertragbar. Weder der Rückseitenangriff wie bei der S_N2 -Reaktion noch der Pfad eines S_N1 -Mechanismus' kann hierbei durchlaufen werden. Für ersteren verhindert die Geometrie des Benzolrings diesen, da der rückwärtige Orbitallappen des sp^2 -Orbitals zum Zentrum des Rings gerichtet ist, während für letzteren die Ausbildung eines Phenyl-Kations der Energieaufwand zu hoch wäre, und das sich ausbildende Kation keine Stabilisierung durch Konjugation mit dem übrigen π -System erfahren würde.¹⁷¹

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt beim Additions-Eliminierungs-Mechanismus, ist der Angriff des Nucleophils auf ein leeres π^* -Orbital des Aromaten. Hierbei wird eine neue Bindung geknüpft, ohne dass bereits vorhandene Substituenten verdrängt werden. Das sich ausbildende Carbanion wird Meisenheimer-Komplex-analoge-Zwischenstufe genannt und ist isoelektronisch mit einem Pentadienyl-Anion (*Abbildung 29*).

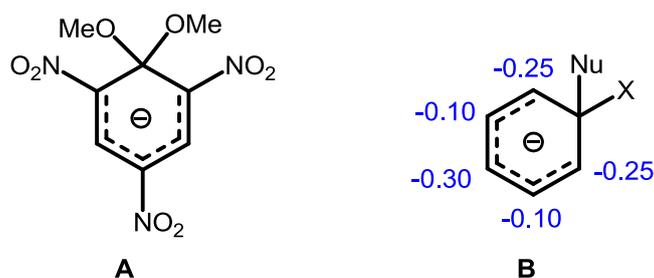


Abbildung 29: a) Meisenheimer-Komplex b) Meisenheimer-Komplex-Analogon mit zugehörigen Ladungsverteilungen.

Die negative Ladung des Carbanions ist über fünf sp^2 -hybridisierte Zentren des ehemaligen Aromaten delokalisiert. Durch elektronenziehende Substituenten kann diese zusätzlich stabilisiert werden.¹⁷² Ein Blick auf die zugehörigen Ladungsverteilungen für Molekül **B** in **Abbildung 29** gibt darüber Aufschluss, dass der Größe der Partialladung entsprechend die Meisenheimer-Komplex-analogen-Zwischenstufen durch einen Akzeptorsubstituenten in *para*-Position am besten stabilisiert werden, gefolgt von der *ortho*- und zuletzt der *meta*-Position. Nur wenn diese Stabilitätsbedingungen erfüllt werden, können die entsprechenden Zwischenstufen mit einer präparativ nützlichen Reaktionsgeschwindigkeit gebildet werden, ansonsten bedarf es extremer Reaktionsbedingungen.

Das C-Atom, an welches das Nucleophil im ersten Schritt addiert, ist in derartigen Anion-Zwischenstufen sp^3 -hybridisiert und zugleich mit dem Substituenten X verknüpft, welcher im zweiten raschen Teilschritt als X^- abgespalten wird. Im Gegensatz zu S_N1 - und S_N2 -Reaktionen ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der nucleophilen aromatischen Substitution in der Regel die Ausbildung des Additions-Zwischenprodukts und die Spaltung der C-X-Bindung hat daher keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Deswegen ergibt sich für die Halogenatome eine umgekehrte Reihenfolge für die Reaktivität im Vergleich zu den S_N -Reaktionen: $F > Cl > Br > I$.¹⁷³ Ableitbar ist dies durch den polarisierenden Effekt des Halogenatoms. Je elektronegativer dieses ist, so größer ist auch das Dipolmoment der C-X-Bindung.¹⁷⁴ Hierdurch wird der Additionsschritt begünstigt und damit die gesamte Reaktionsgeschwindigkeit erhöht.

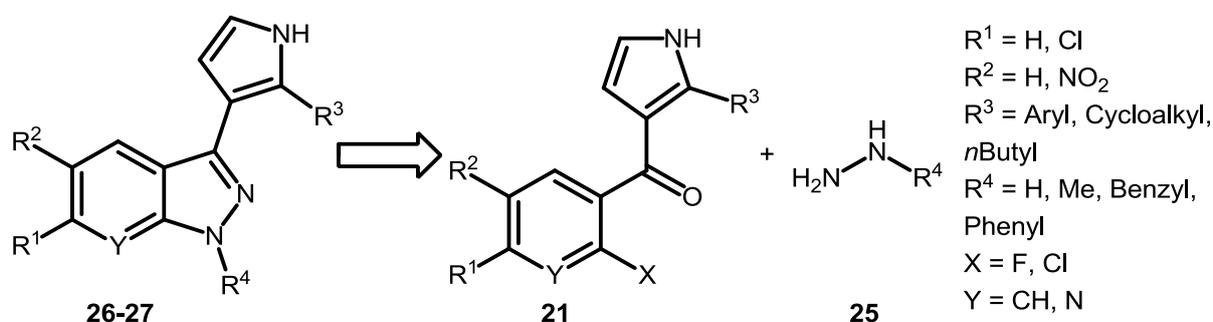
Pyridinderivate gehen ebenfalls leicht $Ar-S_N$ -Reaktionen an den Positionen C₂ und C₄ ein, da die negative Ladung im Additions-Zwischenprodukt am Stickstoffatom stabilisiert werden kann, und so der nucleophile Angriff erleichtert wird.

Als Nucleophile kann eine Vielzahl unterschiedlicher Moleküle eingesetzt werden. Hierzu zählen Alkoholate¹⁷⁵, Phenolate¹⁷⁶, Sulfide¹⁷⁷, Fluorid-Ionen¹⁷⁸ und Amine.¹⁷⁹ Lediglich Carbanionen werden selten verwendet, weil sie Elektronentransfer-Prozesse besonders bei Nitroaromaten ermöglichen.

Zusätzlich können durch Lösungsmittelleffekte die Reaktionsgeschwindigkeiten beschleunigt werden. Dafür eignen sich dipolar aprotische Lösungsmittel¹⁸⁰, Kronenether¹⁸¹ und Phasentransfer-Katalysatoren¹⁸², da aufgrund der geringen Solvataion das Nucleophil sehr reaktiv und die Substitution vereinfacht ist.

3.4.3 Retrosynthetische Betrachtung und Synthese der funktionalisierten 3-Acylpyrrole

Retrosynthetisch betrachtet lassen sich die 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole **26** und 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27** durch Umsetzung der entsprechenden funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** mit verschiedenen Hydrazinderivaten **25** darstellen (*Schema 73*). Erstere sind leicht zugänglich aus der optimierten Dreikomponentenreaktion im Ein-Top-Verfahren, welche in **Kapitel 3.3** näher beleuchtet wurde. Da jedoch für die Indazolsynthesen erst einmal die optimalen Bedingungen für die intramolekularen nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktionen gefunden werden mussten, bedurfte es einer Optimierung der Reaktionssequenz zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** im größeren Maßstab.



Schema 73: Retrosynthetische Analyse zur Synthese der Indazolderivate.

Um die Reaktionssequenz der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** in Bezug auf größere Maßstäbe hin zu optimieren, wurden als Startmaterialien das kostengünstige 2,4-Dichlorbenzoylchlorid (**1k**) und das ebenfalls günstigste aller aromatischen Acetylene, Phenylacetylen (**2a**) gewählt. Mit diesen beiden Startmaterialien lieferte die vormals optimierten Bedingungen für einen Maßstab von 2 mmol 59 % isolierte Ausbeute des (2,4-Dichlorphenyl)(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)methanons (**21j**) (**Tabelle 27, Eintrag 1**). Der größte Kostentreiber der gesamten Synthesesequenz ist die Katalysatorbeladung der Palladiumquelle, die mit 1 mol% bei größeren Ansätzen an Bedeutung zunimmt. Daher wurde zunächst die Katalysatorbeladung variiert. Wurde nun die besagte Reaktionssequenz in einem 5 mmol Maßstab durchgeführt und die Katalysatorbeladung von 1 mol% auf 0.5 mol% PdCl₂ und damit einhergehend die Beladung des Liganden (1-Ad)₂PBn·HBr von 2 mol% auf 1 mol% reduziert, verläuft die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion trotzdem innerhalb der gleichen Reaktionszeit im Vergleich zur doppelten Katalysatorbeladung ab. Nach Zugabe von 1.03 Äquivalenten Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) und einer Reaktionsdauer von 19 h bei 40 °C im Ölbad, erfolgte die Cyclisierung mit 2 Äquivalenten Methansulfonsäure zum entsprechenden Pyrrol **21j** für 24 h bei 40 °C. Das Produkt konnte somit nach säulenchromatographischer Trennung in 58 % Gesamtausbeute isoliert werden (**Tabelle 27, Eintrag 2**).

In einem weiteren Optimierungsversuch wurde die Ansatzgröße auf 20 mmol erhöht. Abermals wurde die Katalysatorbeladung variiert und diese weiter auf 0.25 mol% PdCl₂ und 0.5 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr reduziert. Anhand DC-Überprüfung konnte festgestellt werden, dass diese Vorgehensweise abermals keine Auswirkung auf die Reaktionsdauer der Kreuzkupplungsreaktion hat und mit 3 h weiterhin konstant blieb. Nach erfolgter *Michael*-Addition wurden diesmal auch die Äquivalente an hinzugegebener Methansulfonsäure, von 2 auf 1.5 Äquivalente, reduziert. Hierbei konnte eine isolierte Ausbeute von 57 % erzielt werden (**Tabelle 27, Eintrag 3**).

Anhand dieser kurzen Optimierungsstudie konnte erfolgreich aufgezeigt werden, dass die Katalysatorbeladung der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion weiter reduziert werden konnte, ohne eine Verlängerung der Reaktionszeit hervorzurufen. Ausgehend dieser Erkenntnis bleibt womöglich weiterer Spielraum die Beladung weiter zu senken und katalytische Mengen von 10⁻⁶ % an Palladium zu ermöglichen. Die isolierten Ausbeuten bleiben trotz Steigerung der Ansatzgröße nahezu konstant und die optimierten Bedingungen werden für die Synthese weiterer 3-Acylpyrrole **21** im größeren Maßstab im Folgenden Verwendung finden. Ferner konnten die Äquivalente an Methansulfonsäure für den finalen Schritt erfolgreich auf 1.5 gesenkt

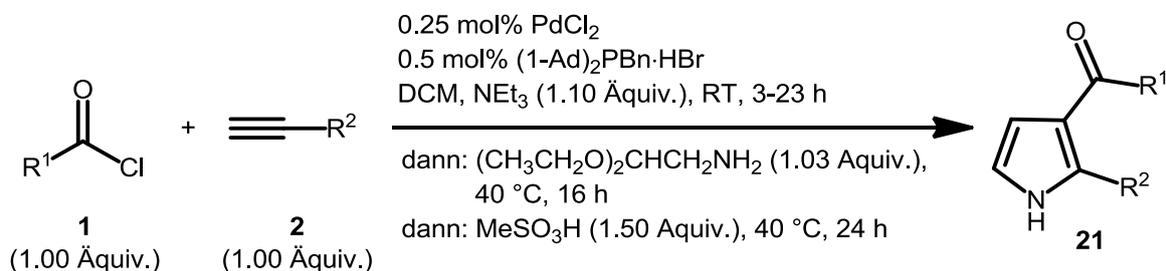
werden. Beobachtungen bei anderen Versuchen zeigten darüber hinaus, dass sich im großen Maßstab bereits 2 Äquivalente dieser negativ auf die Ausbeute auswirken. Ob die Menge an Methansulfonsäure noch weiter gesenkt werden könnte, wurde nicht weiter verfolgt.

Tabelle 27: Optimierung der Synthese von (2,4-Dichlorphenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21j**) für einen größeren Maßstab.

Eintrag	Sonogashira-Kupplung					Michael-Addition		Cyclisierung			Ausbeute 21 ^[a]
	t	Δ	PdCl ₂ [mol %]	PBn·HBr [mol %]	(1-Ad) ₂	t	Δ	t	Δ	MeSO ₃ H [Äquiv.]	
1	2.5 h	RT	1	2	19 h	40 °C	24 h	40 °C	2	59 % ^[b]	
2	3 h	RT	0.5	1	19 h	40 °C	24 h	40 °C	2	58 % ^[c]	
3	3 h	RT	0.25	0.5	19 h	40 °C	24 h	40 °C	1.5	57 % ^[d]	

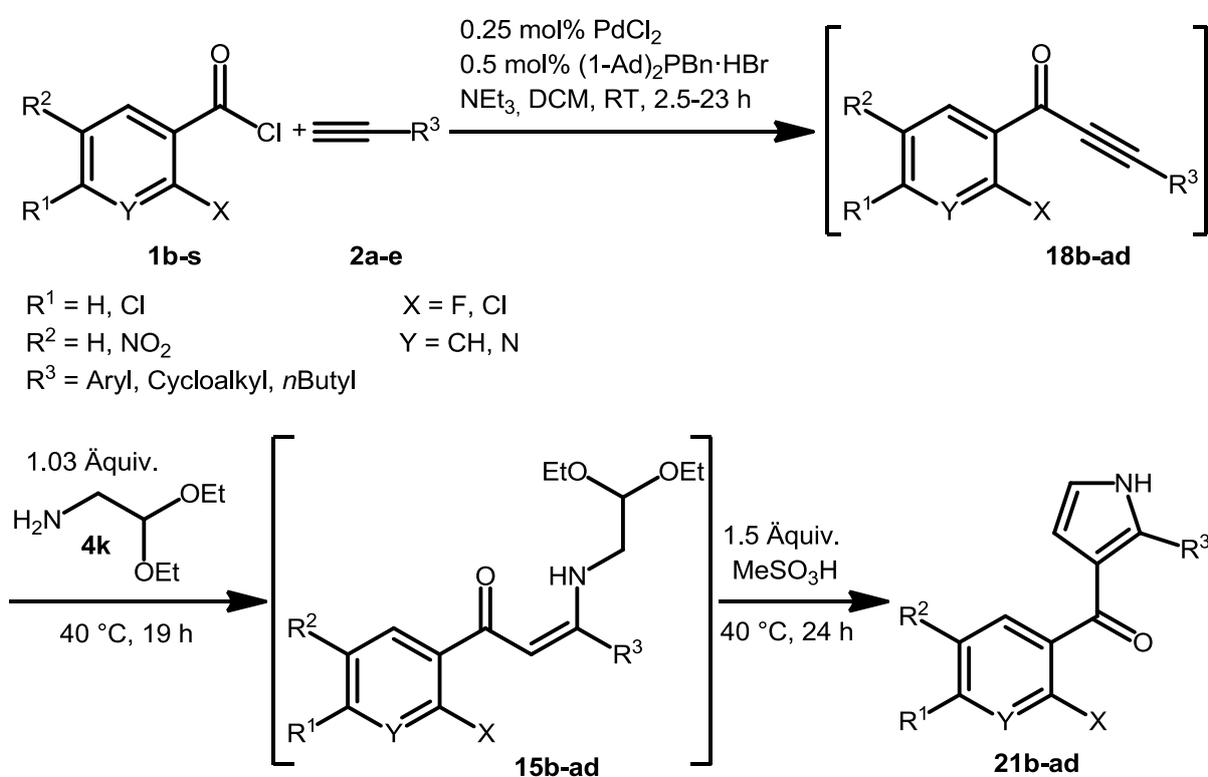
[a] isolierte Ausbeuten; [b] Ansatz wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [c] Ansatz wurden in einem 5 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [d] Ansatz wurden in einem 20 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$)

Schema 74 zeigt noch einmal die vollständige Reaktionsdurchführung der optimierten Synthese zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21** im größeren Maßstab.



Schema 74: Optimierte Reaktionssequenz zur Darstellung funktionalisierter 3-Acylpyrrole **21** im größeren Maßstab.

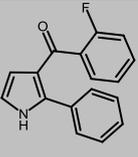
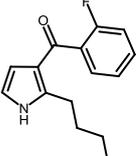
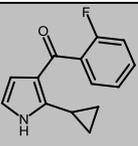
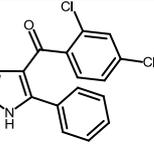
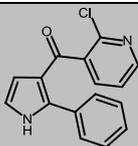
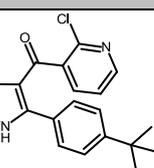
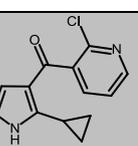
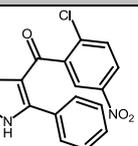
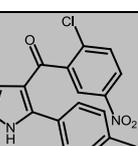
Mit der optimierten Synthesesequenz in Händen wurden nun zehn verschiedene 3-Acylpyrrole **21** synthetisiert, die für eine anschließende Cyclisierung zu 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazolen **26** und 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridinen **27** in Frage kamen. Die Ansatzgröße variierte hierbei in einem Bereich von 8 und 20 mmol, je nachdem in welchen Mengen die meist teureren substituierten Phenylacetylene **2** verfügbar waren. Die Dauer der kupferfreien *Sonogashira*-Reaktion war wiederum abhängig von der chemischen Natur der eingesetzten Säurechloride **1** und terminalen Alkine **2** und dauerte zwischen 2.5-5 h für aromatische und 21-23 h für aliphatische Acetylene (*Schema 75*).

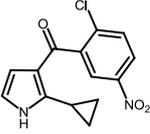


Schema 75: Synthese der zehn unterschiedlichen 3-Acylpyrrole 21b-ad.

Tabelle 28 fasst die zehn, im größeren Maßstab synthetisierten funktionalisierten 3-Acylpyrrole **21b-ad**, noch einmal zusammen. Die Synthesen der Verbindungen **21b,j,l,x+y,aa** wurden von B. Sc. *Svenja Eierhoff* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.¹⁸³

Tabelle 28: Darstellung der 3-Acylpyrrole 21b-ad.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Amino-acetaldehyd-diethylacetal 4k	3-Acylpyrrol 21 ^[a]
1	1b R ¹ = <i>o</i> -FC ₆ H ₄	2a R ² = Ph	4k	 21b (45 %) ^[b]
2	1b R ¹ = <i>o</i> -FC ₆ H ₄	2b R ² = <i>n</i> Bu	4k	 21x (19 %) ^[b]
3	1b R ¹ = <i>o</i> -FC ₆ H ₄	2c R ² = C ₃ H ₅	4k	 21y (23 %) ^[b]
4	1k R ¹ = 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	2a R ² = Ph	4k	 21j (57 %) ^[b]
5	1q R ¹ = <i>o</i> -ClNC ₅ H ₃	2a R ² = Ph	4k	 21l (44 %) ^[b]
6	1q R ¹ = <i>o</i> -ClNC ₅ H ₃	2d R ² = <i>p</i> - <i>t</i> BuC ₆ H ₄	4k	 21z (54 %) ^[c]
7	1q R ¹ = <i>o</i> -ClNC ₅ H ₃	2c R ² = C ₃ H ₅	4k	 21aa (39 %) ^[b]
8	1s R ¹ = 2-Cl-5-O ₂ NC ₆ H ₃	2a R ² = Ph	4k	 21ab (74 %) ^[b]
9	1s R ¹ = 2-Cl-5-O ₂ NC ₆ H ₃	2e R ² = <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	4k	 21ac (29 %) ^[c]

10	1s R ¹ = 2-Cl-5-O ₂ NC ₆ H ₃	2c R ² = C ₃ H ₅	4k	 21ad (22 %) ^[d]
-----------	---	---	-----------	--

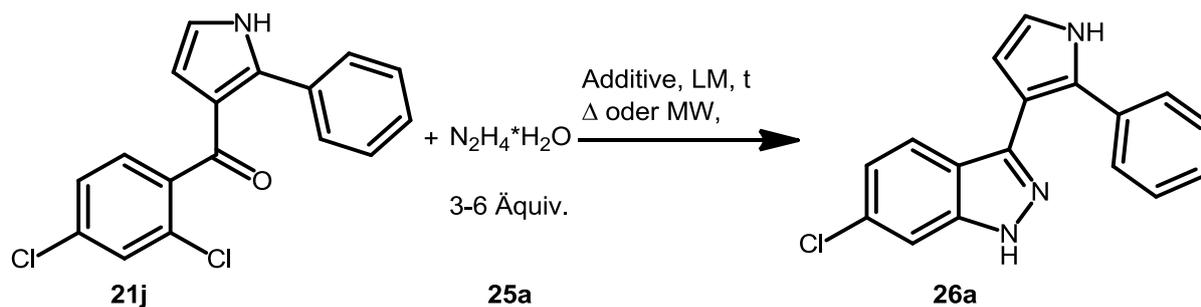
[a] isolierte Ausbeuten; [b] Ansatz wurde in einem 20 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [c] Ansatz wurde in einem 8 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [d] Ansatz wurde in einem 12 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$)

Die Produkte **21b-ad** konnten alle in moderaten bis sehr guten Ausbeuten zwischen 19-74 % isoliert werden. Hierbei können diese aber noch weiter differenziert werden, je nachdem ob aliphatische oder aromatische Alkine **2** in der Synthesesequenz Verwendung fanden. Für erstere lagen die isolierten Ausbeuten zwischen 19-39 % (*Tabelle 28, Eintrag 2+3, 7, 10*), während für letztere zumeist Ausbeuten jenseits der 44 % erzielt werden konnten, was einem Durchschnitt pro Reaktionsschritt von 76 % entspricht (*Tabelle 28, Eintrag 1, 4-6, 8*). Lediglich das 3-Acylpyrrol **21ac** (*Tabelle 28, Eintrag 9*) bei dem *p*-Tolylacetylen als Startkomponente diente, konnte in nur 29 % Gesamtausbeute nach säulenchromatographischer Trennung elementaranalysenrein gewonnen werden. Bisher ist jedoch nicht eindeutig geklärt, ob dies auf die Chromatographie zurückzuführen ist, da Nitro-Substituenten am Aromaten mit dem Kieselgel der Säule wechselwirken können, oder die synthetischen Aspekte eine Rolle spielen. Beim Einsatz aliphatischer Alkine **2b-c** sind die isolierten Ausbeuten vermutlich so niedrig, da das intermediär gebildete β -Enaminon **15** nicht sonderlich stabil gegenüber der Methansulfonsäure ist. Entweder zersetzt sich dieses oder es kommt zu einer intermolekularen Dimerisierung, so dass die Cyclisierung nicht mehr eintreten kann. Daraufhin sinken natürlich einhergehend die Ausbeuten des entsprechenden Produktes. Ein Vergleich der bereits im vorherigen **Kapitel 3.3** synthetisierten 3-Acylpyrrole **21b, 21j** und **21i** im 2 mmol Maßstab zeigt, dass die isolierten Ausbeuten der Synthesesequenz auch im 10-fach größeren Maßstab nahezu identisch bleiben. Leidglich für (2-Chlorpyridin-3-yl)(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)methanon (**21i**) sinken diese von 57 % auf 44 % deutlich herab (vgl. *Tabelle 28, Eintrag 9* und *Tabelle 25, Eintrag 12*).

3.4.4 Synthese der 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole

3.4.4.1 Optimierung der Synthese der 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole

Eingangs stand die Optimierung der Synthese der 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole **26** ausgehend von (2,4-Dichlorphenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21j**) und Hydrazin-Monohydrat (**25a**) an (*Schema 76*). Da hierbei ein Chloratom substituiert wird, welches weder einen elektronenziehenden Substituenten in *ortho*- noch in *para*-Position des Aromaten in nächster Nachbarschaft besitzt, wurden von vornherein hohe Aktivierungsenergien für die nucleophile Substitutionsreaktion zum entsprechenden Indazol **26a** angenommen. Deshalb sollten vorwiegend geeignete polar-protische und polar-aprotische Lösungsmittel für die Cyclisierung untersucht werden, die relativ hohe Siedepunkte jenseits 100 °C aufweisen. Ferner sollten Versuche unternommen werden, die ein Indiz darüber geben, ob der Einsatz der Übergangsmetallkatalyse, mit Hilfe der Metalle Kupfer oder Palladium, deutlich mildere Synthesebedingungen erlaubt. Zusätzlich wurden die Äquivalente an Hydrazin vor dem Hintergrund variiert, dass dies vielleicht eine Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit zu Folge hat. Da die Ansatzgrößen des Untersuchungsexperimentes jeweils 0.5 mmol betragen, wurden mindestens 3 Äquivalente Hydrazin-Monohydrat (**25a**) verwendet, um das Abwiegen handhabbarer zu gestalten.



Schema 76: Optimierung der Synthese von 6-Chlor-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26a).

Tabelle 29 fasst die durchgeführten Optimierungsversuche noch einmal zusammen.

Tabelle 29: Optimierungsstudie zur Darstellung von 6-Chlor-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26a).^[a]

Eintrag	Lösungsmittel	Δ	t	Additiv	Hydrazin-Monohydrat (25a)	Ausbeute 26a ^[b]
1	1,4-Dioxan	120 °C	23 h	-	3 Äquiv.	11 %
2	1,4-Dioxan/DMF (2:1)	140 °C	23 h	-	3 Äquiv.	-[c]
3	Toluol	140 °C	24 h	-	3 Äquiv.	-[c]
4	Ethylenglykol	160 °C	19 h	-	3 Äquiv.	-[d]
5	Ethylenglykol	200 °C (MW)	1 h	-	3 Äquiv.	23 %
6	Ethylenglykol	200 °C (MW)	4 h	-	3 Äquiv.	23 %
7	DMSO	100 °C	26.5 h	-	3 Äquiv.	16 %
8	DMSO	120 °C	21.5 h	-	3 Äquiv.	20 %
9	DMSO	120 °C	26.5 h	2 Äquiv. K ₂ CO ₃	3 Äquiv.	<2 %
10	DMSO	120 °C	21 h	0.5 Äquiv. MeSO ₃ H	3 Äquiv.	19 %
11	DMSO	200 °C (MW)	0.5 h	-	3 Äquiv.	-[c]
12	DMSO	80 °C	16 h	5 mol% CuI 5 mol% DMEDA 2 Äquiv. K ₂ CO ₃	3 Äquiv.	-[c]
13	1,4-Dioxan	110 °C	16 h	5 mol% Cu ₂ O 2 Äquiv. K ₂ CO ₃	3 Äquiv.	10 %
14	1,4-Dioxan	110 °C	16 h	5 mol% CuI 2 Äquiv. K ₂ CO ₃	3 Äquiv.	-[c]
15	1,4-Dioxan	110 °C	20 h	2 mol% PdCl ₂ 4 mol% (1-Ad) ₂ PnBu·HI 2 Äquiv. NaO ^t Bu	3. Äquiv.	-[c]

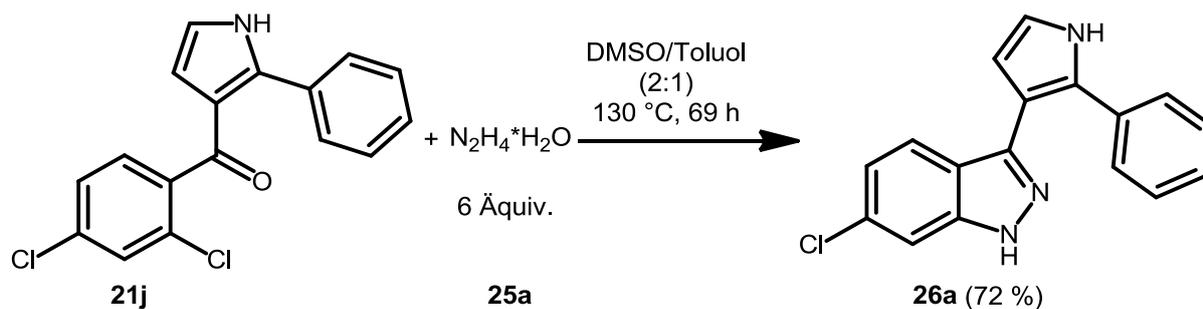
16	1,4-Dioxan	110 °C	20 h	2 mol% PdCl ₂	4 mol% (1-Ad) ₂ PnBu·HI	- ^[c]
				2 Äquiv. K ₂ CO ₃		
17	DMSO	120 °C	68 h	-	6 Äquiv.	- ^[f]
18	Toluol/DMSO (2:1)	130 °C	65.5 h	-	6 Äquiv.	54 %
19	Toluol/DMSO (1:2)	130 °C	69 h	-	6 Äquiv.	72 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 0.5 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 0.17\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten; [c] laut DC kaum Ausbildung des Produktes, daher wurde dieses nicht isoliert; [d] keine Ausbildung des Produktes laut DC, jedoch konnte ein unbekanntes Nebenprodukt isoliert werden; [e] DMSO zersetzte sich bei 200 °C in der Mikrowelle; [f] DMSO zersetzte sich bei der langen Reaktionszeit

Anhand der durchgeführten Synthesen zeigte sich, dass die Cyclisierung zum Indazol **26a** relativ lange Reaktionszeiten einhergehend mit hohen Reaktionstemperaturen benötigt. Anfänglich wurden durch einen Blick in die Patentliteratur polar aprotische Solventien verwendet, die nur eine geringe Permittivität aufweisen.¹⁸⁴ Jedoch gelang die nucleophile Substitutionsreaktion in 1,4-Dioxan für 23 h bei 110 °C in lediglich 11 % Gesamtausbeute (**Tabelle 29, Eintrag 1**). Die Reaktionen in einem Gemisch aus 1,4-Dioxan/DMF¹⁸⁵ (2:1) und Toluol als alleiniges Lösungsmittel bei 140 °C wurden nicht weiter verfolgt, da sich laut DC-Kontrolle nach 23-24 h weniger Produkt im Vergleich zu vorherigem ausbildete (**Tabelle 29, Eintrag 2+3**). Ebenfalls misslang die Synthese im polar protischen Ethylenglykol, welches schon erfolgreich für derartige Cyclisierungsreaktionen verwendet wurde.¹⁸⁶ Bei einer Ölbadtemperatur von 160 °C konnte nach einer Reaktionszeit von 19 h wiederum nicht das gewünschte Indazol **26a** isoliert werden, sondern nur ein unbekanntes Nebenprodukt (**Tabelle 29, Eintrag 4**). Die bis dato fehlgeschlagenen Synthesen hatten ein vorübergehendes Umdenken zur Folge. Statt des thermischen Heizens im Ölbad sollte fortan die Überprüfung der Realisierbarkeit der Reaktion in der Mikrowellenkavität durchgeführt werden. Für die Untersuchung wurde auf mikrowellentransparente Lösungsmittel, in Besondere auf DMSO und Ethylenglykol, zurückgegriffen. Letztere kennzeichnen sich durch hohe $\tan \delta$ -Werte.¹⁸⁷ Jedoch schlugen auch hierbei die durchgeführten Synthesen fehl oder lieferten nur eine geringe Ausbeute von **26a**. Während sich DMSO in der Mikrowellenkavität bei 200 °C zersetzte (**Tabelle 29, Eintrag 11**), konnte für Ethylenglykol bei gleicher Reaktionstemperatur, sowohl

nach einer Reaktionsdauer von 1 h, als auch nach 4 h lediglich **26a** in 23 % Gesamtausbeute isoliert werden (**Tabelle 29, Eintrag 5+6**). Daher wurde von der Reaktionsführung in der Mikrowellenkavität abgesehen und wieder zur konventionellen Heizmethode zurückgekehrt. Ebenso die Reaktionsführungen im polar aprotischen Solvens DMSO bei 100 °C und 120 °C lieferten nur unzufriedene Ergebnisse, obwohl bei derartigen Reaktionen die Reaktivität in jenem Lösemittel durch die geringe Solvataion des Nucleophils gesteigert sein sollte (**Tabelle 29, Eintrag 7+8**).¹⁸⁸ Ein erneuter Blick in die Literatur ergab, dass entweder die Zugabe von Base, welche die Cyclisierung zum Indazol **26a** vereinfachen, oder Säure, welche die Ausbildung des Hydrazons erleichtern sollte, die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen könnte.¹⁸⁹ Keines der beiden durchgeführten Experimente in DMSO bei 120 °C lieferte jedoch zufriedenstellende Ergebnisse, und die isolierten Ausbeute sanken zudem bei der basenvermittelten Cyclisierung drastisch auf unterhalb von 2 % ab (**Tabelle 29, Eintrag 9+10**). Auch die kupfervermittelten Synthesen führten nicht zu den erhofften Ergebnissen. Weder der Einsatz von 5 mol% CuI mit 5 mol% *N,N*-Dimethyldiamin als Chelatliganden in DMSO, in Anlehnung an die Synthese von Chinolinen nach *Cacchi et al.*¹⁹⁰, noch die Zugabe von 5 mol% CuI oder Cu₂O in 1,4-Dioxan bei einer Reaktionstemperatur von 110 °C zeigten jeglichen oder nur geringfügigen Umsatz zum Produkt **26a** nach abschließender Reaktionskontrolle per DC (**Tabelle 29, Eintrag 12-14**). Daher wurde von der Isolation des Indazols **26a**, bis auf den Ansatz mit Cu₂O als Katalysator abgesehen. Mit Palladium als Katalysatorsystem wurden zwei weitere Untersuchungen durchgeführt. Diese ergaben wiederum keinen erfolgreichen Umsatz zum Produkt **26a** (**Tabelle 29, Eintrag 15+16**). Da bis dato alle Untersuchungsexperimente scheiterten oder nur geringe Ausbeuten lieferten, wurde im Folgenden der Faktor Zeit variiert. Während sich DMSO als alleiniges Lösungsmittel bei 120 °C in einem Zeitraum von 68 h zersetzte, ergab die Reaktionsführung in einem Gemisch aus Toluol und DMSO im Verhältnis 2:1 mit 6 Äquivalenten Hydrazin-Monohydrat (**25a**) bei 130 °C für 65.5 h bereits eine isolierte Ausbeuten an 6-Chlor-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indazol (**26a**) von 54 % (**Tabelle 29, Eintrag 18**). Eine Veränderung des Mischungsverhältnisses auf 1:2 führte sogar zu einer Ausbeutesteigerung um 18 % (**Tabelle 29, Eintrag 19**). Demnach wurden hiermit die optimalen Reaktionsbedingungen gefunden.

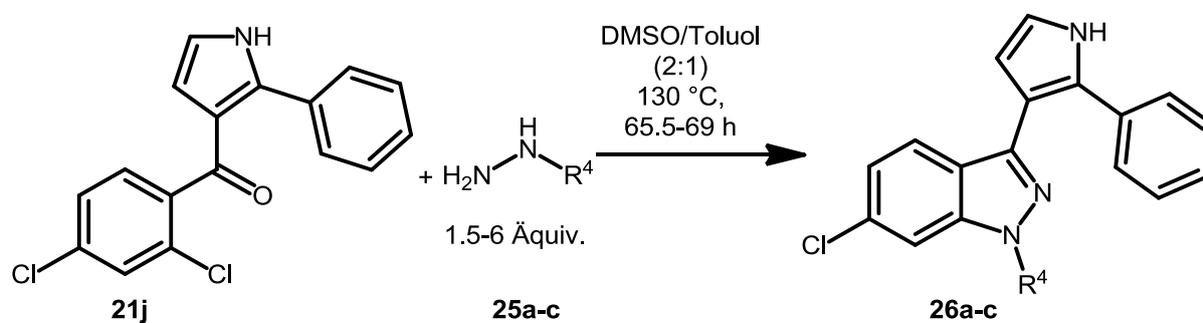
Das nachfolgende **Schema 77** zeigt den Reaktionsablauf der optimierten Synthese, die für weitere 6-Chlor-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26** mit verschiedenen Hydrazinderivaten **25** im Folgenden verwendet wurde.



Schema 77: Optimierte Reaktionssequenz zur Darstellung von 6-Chlor-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26a).

3.4.4.2 Variation des Hydrazins

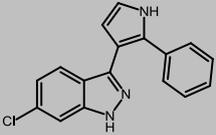
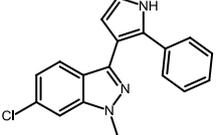
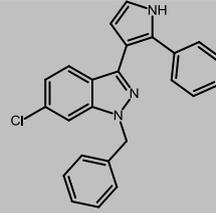
Mit der optimierten Syntheseroute in Händen wurden weitere 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole **26** durch Variation des Hydrazins **25** synthetisiert (*Schema 78*).



Schema 78: Synthese weiterer 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole 26.

Tabelle 30 fasst die durchgeführten Synthesen zur Darstellung unterschiedlicher 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole **26** zusammen. Die Synthesen der Verbindungen **26a+b** wurden von B. Sc. *Svenja Eierhoff* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.

Tabelle 30: Darstellung der 6-Chlor-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26**.^[a]

Eintrag	3-Acylpyrrol 21j	Hydrazin	Äquivalente	6-Chlor-3-(1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl)indazol 26 ^[b]
1	21j	25a R ⁴ = H	6	 26a (72 %)
2	21j	25b R ⁴ = CH ₃	6	 26b (50 %)
3	21j	25c R ⁴ = Bn ^[c]	1.5	 26c (0 %)

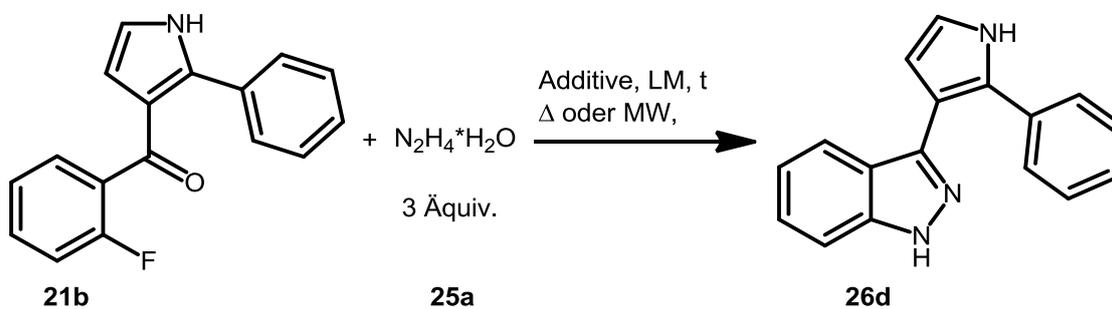
[a] alle Ansätze wurden in einem 0.5 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 0.17\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten; [c] Benzylhydrazin ist lediglich als Monohydrochlorid kommerziell verfügbar, daher werden 1.5 Äquivalente NaOAc dem Reaktionsgemisch beigelegt

Die Darstellung der 6-Chlor-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26** gelang bis auf die Verwendung von Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) in der Synthesesequenz in guten bis sehr guten Ausbeuten. Für letzteren konnte nach einer Reaktionszeit von 69 h lediglich das nicht umgesetzte 3-Acylpyrrol **21j** in 85 % Ausbeute zurückgewonnen werden. Im Gegensatz zum Gebrauch von Hydrazin-Monohydrat (**25a**) sanken die Ausbeuten bei der Verwendung von Methylhydrazin (**25b**) auf 50 % isolierte Ausbeute an **26b** ab (**Tabelle 30, Eintrag 2**). Substituierte Phenylhydrazine wurden erst gar nicht für die nucleophile Substitutionsreaktion getestet, da aufgrund der viel geringeren Nucleophilie dieser, entweder längere Reaktionszeiten oder deutlich drastischere Temperaturen erwartet wurden.

3.4.5 Synthese der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole

3.4.5.1 Optimierung der Synthese der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole

Ferner wurde die Synthese der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole **26** ausgehend von (2-Fluorphenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21b**) und Hydrazin-Monohydrat (**25a**) optimiert (*Schema 79*). Während hierbei ein Fluoratom im Gegensatz zum Chloratom substituiert wird, sollten entweder mildere Reaktionstemperaturen oder deutlich kürzere Reaktionszeiten erwartet werden. Ferner sollte weniger das Lösungsmittel, sondern vielmehr die Reaktionstemperaturen variiert werden, da DMSO offenbar, wie in der vorangegangenen Studie bereits bewiesen, das optimale Lösungsmittel für derartige Reaktionen darstellt. Auf den Einsatz an Übergangsmetallkatalysatoren wurde diesmal bewusst verzichtet, zumal dies bislang zu keiner erhofften Absenkung der Reaktionstemperaturen führte. Die Äquivalente an Hydrazin-Monohydrat (**25a**) wurden gegenwärtig bei drei belassen und die Untersuchungsstudie fand wiederum in einem Maßstab von 0.5 mmol statt.



Schema 79: Optimierung der Synthese von 3-(2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26d).

Tabelle 31 fasst die durchgeführten Optimierungsversuche zusammen.

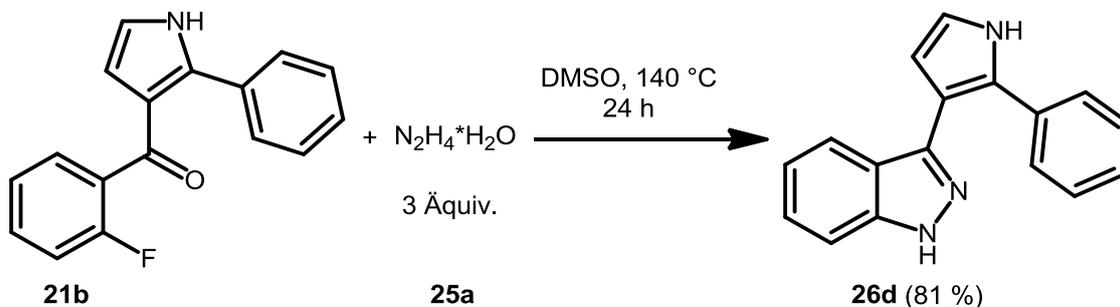
Tabelle 31: Optimierung der Synthese von 3-(2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (**26d**).^[a]

Eintrag	Lösungsmittel	Δ	t	Additiv	Hydrazin-Monohydrat (25a)	Ausbeute 26d ^[b]
1	Ethanol	100 °C	18 h	-	3 Äquiv.	-
2	DMSO	100 °C	22 h	-	3 Äquiv.	56 %
3	DMSO	120 °C	17.5 h	-	3 Äquiv.	(82) %
4	DMSO	120 °C	22.5 h	2 Äquiv. K ₂ CO ₃	3 Äquiv.	23 %
5	DMSO	120 °C	17 h	0.5 Äquiv. MeSO ₃ H	3 Äquiv.	52 %
6	DMSO	140 °C	24 h	-	3 Äquiv.	81 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 0.5 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 0.17\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Vor dem Hintergrund der ersten Optimierungsstudie zur Darstellung des 6-Chlor-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazols (**26a**) waren weniger Versuche erforderlich, um die optimalen Reaktionsbedingungen zur Synthese von **26d** zu finden. Bis auf einen einzigen Versuch, in dem Ethanol als Lösungsmittel verwendet wurde, kam lediglich DMSO zum Einsatz. Für ersteres schlug die nucleophile Substitutionsreaktion zudem fehl und es konnte nach säulenchromatographischer Trennung kein Produkt isoliert werden (**Tabelle 31, Eintrag 1**). Vielmehr wurden unterschiedliche Reaktionstemperaturen und die Zugabe geeigneter Additive in Form von *Brønsted*-Säuren und –Basen zur erfolgreichen Darstellung von 3-(2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (**26d**) untersucht. Anhand der Untersuchungsstudie kristallisierte sich heraus, dass in Analogie zur vorherigen Studie, die basen- und säurekatalysierte nucleophile aromatische Substitution am Fluoraromaten zu keiner Verbesserung der isolierten Ausbeuten, im Vergleich zur unkatalysierten Variante, führte (**Tabelle 31, Eintrag 4+5**). Folgerichtig konnten die besten Ergebnisse erzielt werden, wenn besagte Reaktion unkatalysiert im Ölbad bei 140 °C bei einer Reaktionszeit von 24 h durchgeführt wurde (**Tabelle 31, Eintrag 6**). Niedrigere Temperaturen von 100 °C oder 120 °C ermöglichten zwar auch die Cyclisierung zum Indazol **26d**, führten jedoch entweder zu deutlich schlechteren Ausbeuten (**Tabelle 31, Eintrag 2**) oder es ergaben sich Probleme bei der Isolierung, weil das Pyrrol **21b** dementsprechend noch nicht vollständig umgesetzt wurde (**Tabelle 31, Eintrag 3**).

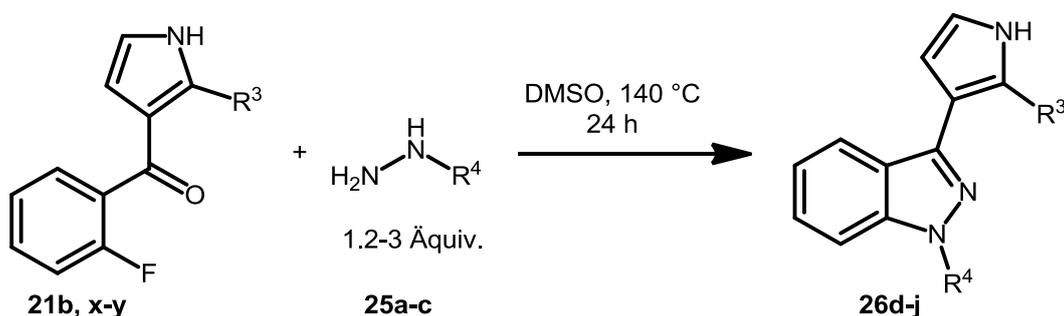
Das nachfolgende **Schema 80** zeigt den Reaktionsverlauf der optimierten Synthese, die für weitere 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole **26** mit unterschiedlichen Hydrazinderivaten **25** im Folgenden verwendet wurde.



Schema 80: Optimierte Synthese zur Darstellung von 3-(2-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indazol (**26d**).

3.4.5.2 Variation des Hydrazins und der ortho-fluorsubstituierten 3-Acylpyrrole

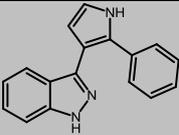
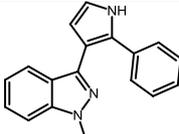
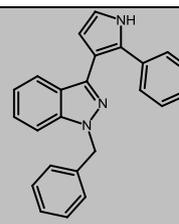
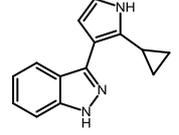
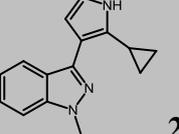
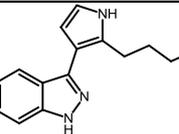
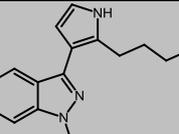
Nach erfolgter Optimierung der Syntheseroute zur Darstellung der 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole **26** wurden im Folgenden das 3-Acylpyrrol **21** sowie Hydrazin **25** variiert.



Schema 81: Synthese weiterer 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole **26d-j**.

Auf diese Weise konnten folgende 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole **26** synthetisiert werden. Alle Synthesen bis auf die der Verbindung **26f** wurden von B. Sc. *Svenja Eierhoff* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.

Tabelle 32: Darstellung der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole **26d-j**.^[a]

Eintrag	3-Acylpyrrol 21	Hydrazin	Äquivalente	3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazol 26 ^[b]
1	21b $R^3 = C_6H_5$	25a $R^4 = H$	3	 26d (81 %)
2	21b $R^3 = C_6H_5$	25b $R^4 = CH_3$	3	 26e (82 %)
3	21b $R^3 = C_6H_5$	25c $R^4 = Bn^{[c]}$	1.2	 26f (3 %)
4	21y $R^3 = C_3H_5$	25a $R^4 = H$	3	 26g (63 %)
5	21y $R^3 = C_3H_5$	25b $R^4 = CH_3$	3	 26h (40 %) ^[d]
6	21x $R^3 = C_4H_9$	25a $R^4 = H$	3	 26i (49 %)
7	21x $R^3 = C_4H_9$	25b $R^4 = CH_3$	3	 26j (0 %) ^[e]

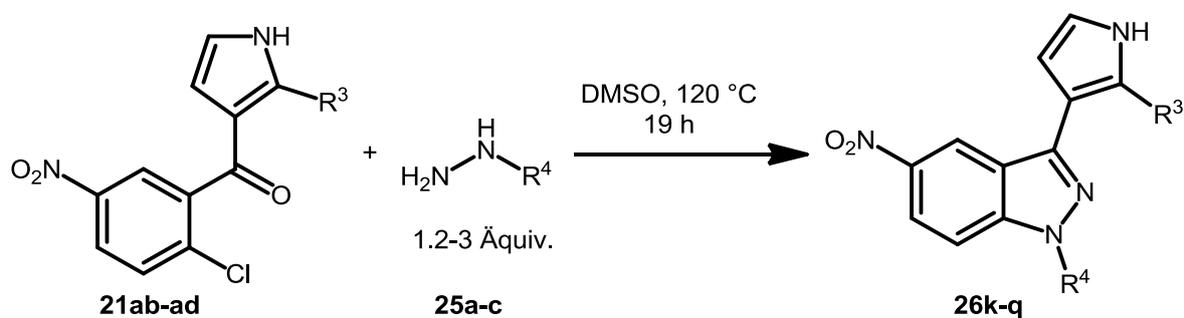
[a] alle Ansätze wurden in einem 0.5 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 0.17\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten; [c] Benzylhydrazin ist lediglich als Monohydrochlorid kommerziell verfügbar, daher wurden 1.5 Äquivalente NaOAc dem Reaktionsgemisch beigelegt; [d] Produkt konnte nur mit ganz schwacher Verunreinigung an Pyrrol **21y** isoliert werden; [e] laut DC Umsatz zum Produkt, jedoch konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel kein Produkt isoliert werden

Die Synthese der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole **26d-j** gelang bis auf zwei Ausnahmen in guten bis sehr guten Ausbeuten. Wenn sich ein aromatischer Substituent in 2-Position des funktionalisierten 3-Acylpyrrols **21** befindet, konnten die höchsten isolierten Ausbeuten für die ent-

sprechenden Indazole **26d+e**, einmal mit Hydrazin-Monohydrat (**25a**) und das andere Mal mit Methylhydrazin (**25b**) für den Cyclisierungsschritt, von 81 % bzw. 82 % erzielt werden (**Tabelle 32, Eintrag 1+2**). Lediglich die Synthese mit Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) misslang. Hierbei wurde zwar das 3-Acylpyrrol **21b** nahezu quantitativ umgesetzt, jedoch konnte nach erfolgter säulenchromatographischer Trennung das Produkt in lediglich 3 % Ausbeute isoliert werden (**Tabelle 32, Eintrag 3**). Für die Alkyl oder Cycloalkyl substituierten 3-Acylpyrrole **21** in 2-Position ergaben sich für die nucleophilen Substitutionsreaktionen zum entsprechenden Indazol durchweg niedrigere isolierte Ausbeuten im Vergleich zu den Phenyl-substituierten. Bei Verwendung von Hydrazin-Monohydrat (**25a**) gelang die Umsetzung mit den 3-Acylpyrrolen **21x-y** in lediglich 63 % für **26g** respektive 49 % für **26i** (**Tabelle 32, Eintrag 4+6**). Auch die Vermutung, dass die niedrigere Ausbeute für letzteren auf die relativ hohe Reaktionstemperatur von 140 °C zurückzuführen war, und sich demnach das entstandene Produkt womöglich zersetzt, erfuhr keine Bestätigung. Bereits eine Temperaturniedrigung um 20 °C auf 120 °C führte zu einer deutlich langsameren Geschwindigkeit der Reaktion, woraufhin nach einer Reaktionszeit von 24 h kaum Umsatz zum Produkt laut DC gegeben war. Viel problematischer war jedoch die Isolierung der *N*-Methyl-substituierten Indazole **26h+j** (**Tabelle 32, Eintrag 5+7**). Zwar konnte ersteres noch erfolgreich nach säulenchromatographischer Trennung auf Kieselgel als Trägermaterial in 40 % Ausbeute isoliert werden, allerdings nur mit marginalen Spuren an nicht umgesetzten 3-Acylpyrrol **21y**. Darüber hinaus färbte sich das Säulenmaterial mit zunehmendem Trennungsvorgang rötlich. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass das Produkt **26h** bereits durch das schwach saure Kieselgel protoniert wird und entweder dadurch adsorbiert oder zersetzt wird. Weitaus weniger stabil zeigte sich das *n*-butylsubstituierte Analogon **26j** bei der säulenchromatographischen Trennung. Hierbei konnte zwar laut DC Umsatz zum Indazol festgestellt werden, dessen ungeachtet konnte kein Produkt isoliert werden. Demnach scheint es ratsam für die *N*-Methyl-substituierten Indazole, die am Pyrrolring einen Alkylsubstituenten tragen, differente Aufarbeitungsmethoden zu finden. Im größeren Maßstab würde dafür wahrscheinlich eine schlichte Umkristallisation genügen, wenn das entsprechende 3-Acylpyrrol **21** quantitativ umgesetzt wird. So kann die zeitaufwendige säulenchromatographische Trennung umgangen werden. Im kleinen Maßstab bedarf es aber wohl des Wechsels des Trägermaterials. Wahrscheinlich können mit Aluminiumoxid bereits bessere isolierte Ausbeuten erzielt werden.

3.4.6 Synthese der 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole

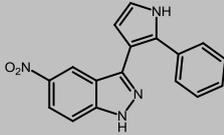
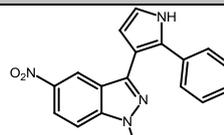
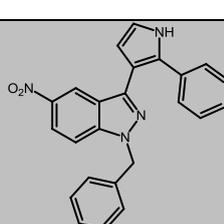
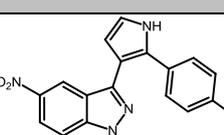
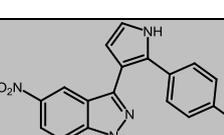
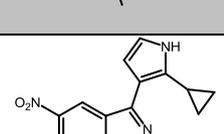
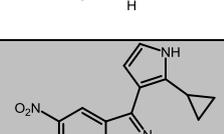
Die Synthese der 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26** wurde ausgehend von (2-Chlor-5-nitrophenyl)(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)methanon (**21ab**) und Hydrazin-Monohydrat (**25a**) optimiert. Da in diesem Fall das Chloratom einen Nitrosubstituenten in *para*-Position des Aromaten besitzt, sollte die nucleophile aromatische Substitutionsreaktion zum Indazol **26** eine deutlich geringere Aktivierungsenergie im Vergleich zu den 6-Chlor-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazol-Synthesen **26a-c** aufweisen. Demgemäß bedarf es wohl keiner langen Reaktionszeiten und harscher Reaktionsbedingungen, um die Optimierungsstudie erfolgreich abzuschließen. Im ersten durchgeführten Versuch, bei dem 0.5 mmol 3-Acylpyrrol **21ab** mit 3 Äquivalenten Hydrazin-Monohydrat (**25a**) versetzt wurde, und die Reaktion für 19 h bei 120 °C mit DMSO als Lösungsmittel durchgeführt wurde, ergab eine isolierte Ausbeute von 83 % des 5-Nitro-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indazols (**26k**). Daher wurde die Optimierungsstudie nach diesem einen Versuch abgebrochen, und die gefundenen Reaktionsbedingungen als Syntheseroute für weitere 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26** verwendet.



*Schema 82: Optimierte Synthese zur Darstellung von 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazolen **26k-q**.*

Anhand dieses Syntheseprotokolls ließen sich weitere 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26** synthetisieren.

Tabelle 33: Darstellung der 5-Nitro-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole **26k-q**.

Eintrag	3-Acylpyrrol 21	Hydrazin	Äquivalente	5-Nitro-3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazol 26 ^[a]
1	21ab $R^3 = C_6H_5$	25a $R^4 = H$	3	 26k (83 %) ^[b]
2	21ab $R^3 = C_6H_5$	25b $R^4 = CH_3$	3	 26l (77 %) ^[c]
3	21ab $R^3 = C_6H_5$	25c $R^4 = Bn$ ^[d]	1.2	 26m (0 %) ^[b]
4	21ac $R^3 = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$	25a $R^4 = H$	3	 26n (95 %) ^[b]
5	21ac $R^3 = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$	25b $R^4 = CH_3$	3	 26o (75 %) ^[b]
6	21ad $R^3 = C_3H_5$	25a $R^4 = H$	3	 26p (65 %) ^[b]
7	21ad $R^3 = C_3H_5$	25b $R^4 = CH_3$	3	 26q (35 %) ^[b]

[a] isolierte Ausbeuten; [b] Ansatz wurde in einem 0.5 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 0.17\text{M}$); [c] Ansatz wurde in einem 1.0 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 0.17\text{M}$); [d] Benzylhydrazin ist lediglich als Monohydrochlorid kommerziell verfügbar, daher wurden 1.5 Äquivalente NaOAc dem Reaktionsgemisch beigelegt

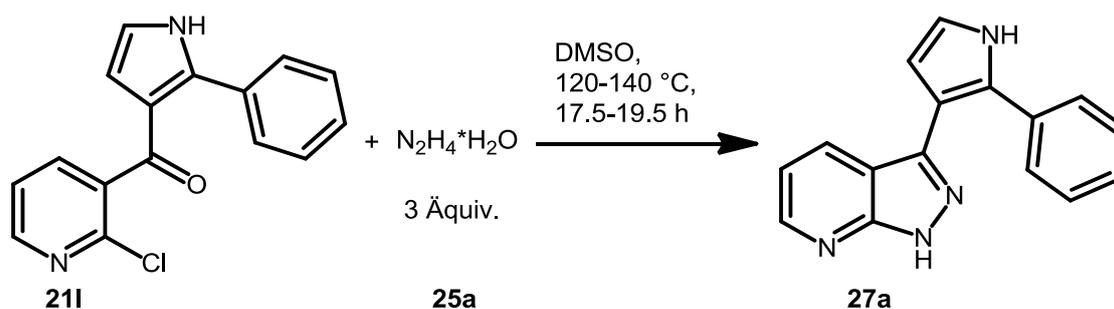
Die 5-Nitro-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole **26k-q** konnten alle in guten bis sehr guten Ausbeuten von 35-95 % isoliert werden. Lediglich die Verwendung von Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) führte wiederum nicht zum entsprechenden Indazol **26m**

(*Tabelle 33, Eintrag 3*). Zwar konnte nach erfolgter Reaktion kein 3-Acylpyrrol **21ab** mehr nach DC-Überprüfung detektiert werden, dennoch kam es nach säulenchromatographischer Trennung zu keiner Isolierung des entsprechenden Produkts. Für die Indazole, die einen aromatischen Substituenten am Pyrrolring besitzen, konnten insgesamt sehr gute Ausbeuten jenseits von 75 % erzielt werden (*Tabelle 33, Eintrag 1+2 und 4+5*). Für Alkylsubstituenten, im speziellen Cyclopropyl, sanken die Ausbeuten, wie auch schon im vorangegangenen Unterkapitel erfasst, für das freie NH-Indazol **26p** auf 65 % und für das *N*-methylsubstituierte Indazol **26q** auf 35 % ab (*Tabelle 33, Eintrag 6+7*). Vorsorglich wurde zudem bei allen Reaktionen, in denen Methylhydrazin (**25b**) Verwendung fand, die säulenchromatographische Aufarbeitung auf Aluminiumoxid als Trägermaterial durchgeführt. Hierbei kam es nicht zu einer rötlichen Färbung des Säulenmaterials und die isolierten Ausbeuten können demnach als das Optimum der Reaktionsbedingungen angesehen werden.

3.4.7 Synthese der 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine

3.4.7.1 Optimierung der Synthese der 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine

Die letzte Optimierungsstudie beschäftigte sich mit der Darstellung von 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridinen **27**, ausgehend von (2-Chlorpyridin-3-yl)(1*H*-pyrrol-3-yl)methanonen **21** und den entsprechenden Hydrazinderivaten **25**. Da es sich hierbei um eine nucleophile aromatische Substitutionsreaktion am C2-Kohlenstoffatom eines N-Heterocyclus handelt, sollte diese, aufgrund der Stabilisierung der negativen Ladung im Additions-Zwischenprodukt, leicht ablaufen. Als Modellsystem wurden (2-Chlorpyridin-3-yl)(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)methanon (**21I**) und Hydrazin-Monohydrat (**25a**) verwendet (*Schema 83*). Die Untersuchungen fanden wiederum in einem 0.5 mmol Maßstab in DMSO als Lösungsmittel statt. Auf die Zugabe von Additiven in jeglicher Art wurde diesmal bewusst verzichtet, zumal diese, wenn überhaupt, zu viel schlechteren isolierten Ausbeuten führten.



Schema 83: Optimierung der Synthese von 3-(2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27a).

Insgesamt waren 2 Versuche ausreichend, um die Optimierungsstudie erfolgreich abzuschließen. Diese Ergebnisse sind in **Tabelle 34** noch einmal ausführlich zusammengefasst.

Tabelle 34: Optimierungsstudie zur Darstellung von 3-(2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27a).^[a]

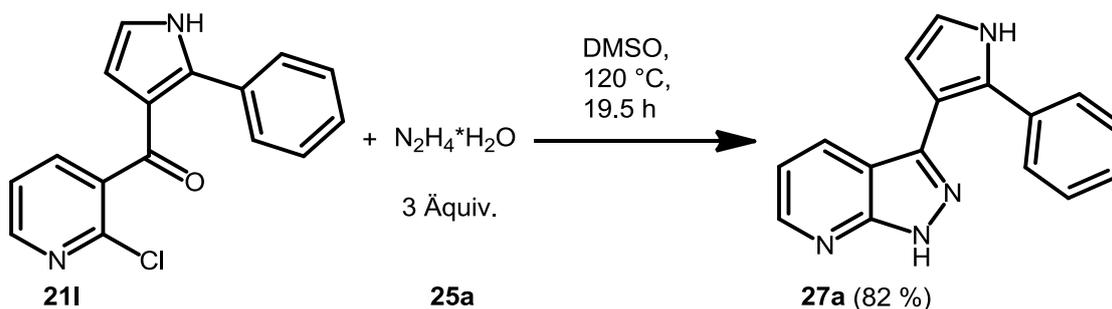
Eintrag	Lösungsmittel	Δ	t	Hydrazin-Monohydrat (25a)	Ausbeute 27a ^[b]
1	DMSO	120 °C	19.5 h	3 Äquiv.	82 %
2	DMSO	140 °C	17.5 h	3 Äquiv.	51 %

[a] Ansatz wurde in einem 0.5 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 0.17\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Anhand dieses kurzen Untersuchungsexperiments konnten die optimalen Bedingungen für die Darstellung von 3-(2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (**27a**) gefunden werden. Eine Reaktionstemperatur von 120 °C in einem Zeitraum von 19.5 h scheint demnach ausreichend, um das Produkt **27a** in einer sehr guten Ausbeute von 82 % nach säulenchromatographischer Trennung zu isolieren (**Tabelle 34, Eintrag 1**). Eine im Vergleich dazu erhöhte Temperatur von 140 °C schaden bereits der Reaktionsführung und die isolierten Ausbeuten sanken dabei um über 30 % auf 51 % herab (**Tabelle 34, Eintrag 2**). Der Einbruch der Ausbeute ist darauf zurückzuführen, dass bei höheren Temperaturen vermehrt ein polarer blassgelber Feststoff als Nebenprodukt gebildet wurde, welcher sehr stark blau in Lösung fluores-

ziert und eine Molekularmasse von 237 g/mol mit der dazugehörigen Summenformel von $C_{14}H_{12}NO_3$ aufweist. Der Entstehungsprozess ist jedoch bislang nicht eindeutig geklärt.

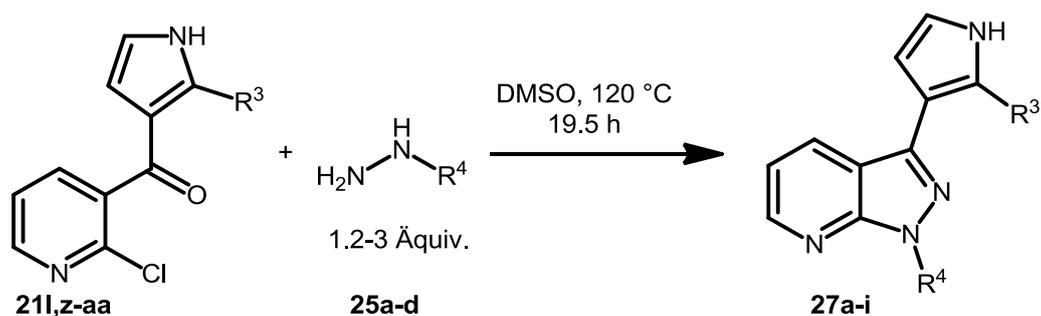
Das nachfolgende *Schema 84* präsentiert noch einmal detailliert den Reaktionsverlauf der optimierten Synthese zur Darstellung von 3-(2-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (**27a**), welche auch zur Synthese von weiteren 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridinen **27** im Folgenden diene.



*Schema 84: Optimierte Reaktionssequenz zur Darstellung von 3-(2-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (**27a**).*

3.4.7.2 Variation des Hydrazins

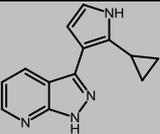
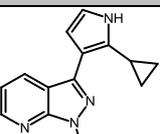
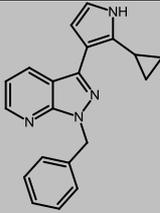
Nachdem nun die Syntheseroute zur Darstellung der 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27** erfolgreich optimiert werden konnte, wurden im Folgenden das (2-Chlorpyridin-3-yl)(1*H*-pyrrol-3-yl)methanon **21** und das Hydrazin **25** variiert (*Schema 85*). Auf diese Weise konnten neun weitere Derivate synthetisiert werden (*Tabelle 35*). Die Synthesen der Verbindungen **27a+b+g** wurden von B. Sc. *Svenja Eierhoff* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.



Schema 85: Synthese weiterer 3-(1H-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-b]pyridine 27.

Tabelle 35: Darstellung der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-b]pyridine 27.^[a]

Eintrag	3-Acylpyrrol 21	Hydrazin	Äquivalente	3-(1H-Pyrrol-3-yl)-pyrazol [3,4-b]pyridin 27 ^[b]
1	21l $R^3 = C_6H_5$	25a $R^4 = H$	3	 27a (82 %)
2	21l $R^3 = C_6H_5$	25b $R^4 = CH_3$	3	 27b (85 %)
3	21l $R^3 = C_6H_5$	25c $R^4 = Bn^{[c]}$	1.2	 27c (50 %)
4	21l $R^3 = C_6H_5$	25d $R^4 = C_6H_5$	3	 27d (10 %)^[d]
5	21z $R^3 = p\text{-}tBuC_6H_4$	25a $R^4 = H$	3	 27e (90 %)
6	21z $R^3 = p\text{-}tBuC_6H_4$	25b $R^4 = CH_3$	3	 27f (93 %)

7	21aa $R^3 = C_3H_5$	25a $R^4 = H$	3	 27g (78 %)
8	21aa $R^3 = C_3H_5$	25b $R^4 = CH_3$	3	 27h (58 %)
9	21aa $R^3 = C_3H_5$	25c $R^4 = Bn$	1.2	 27i (20 %)

[a] Ansatz wurde in einem 0.5 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 0.17\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten; [c] Benzylhydrazin ist lediglich als Monohydrochlorid kommerziell verfügbar, daher wurden 1.5 Äquivalente NaOAc dem Reaktionsgemisch beigelegt; [d] Molekularmasse des Produkts stimmte zwar, jedoch NMR-Spektrum nicht auswertbar

Die Synthese der 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27a-I** gelang insgesamt in moderaten bis exzellenten Ausbeuten von 10-93 %. Die niedrigste isolierte Ausbeute von 10 % war auf die Verwendung von Phenylhydrazin (**25d**) zurückzuführen (**Tabelle 35, Eintrag 4**). Letzteres ist um ein Vielfaches weniger Nucleophil als das freie oder die primär aliphatischen Hydrazin-Analoga **27a-c** und benötigt deswegen wohl eine höhere Aktivierungsenergie oder längere Reaktionszeiten, um das Produkt **27d** unkatalysiert in hohen Ausbeuten zu generieren. Für aromatische Hydrazine **27** wäre es demnach wohl ratsam geeignete Reaktionsbedingungen unter Katalyse von Übergangsmetallen zu finden, die mildere Reaktionstemperaturen erlauben. Ferner war das NMR-Spektrum des 1-Phenyl-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridins (**27d**) nicht auswertbar, obwohl die gemessene Molekularmasse eindeutig dem erwarteten Produkt zuzuordnen war. Beifolgend gelangen erstmalig die Synthesen mit Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) in moderaten bis guten Ausbeuten von 20 % für **27i** und 50 % für **27c** (**Tabelle 35, Eintrag 3+9**). Die erzielte Ausbeute für **27i** ist dennoch nicht verwunderlich, da die Synthesen mit Alkyl- im Vergleich zu Phenylsubstituenten in 2-Position des 3-Acylpyrrols **21** meist deutlich niedrige isolierte Ausbeuten liefern. Die Reaktionsführungen mit Hydrazin-Monohydrat (**25a**) und Methylhydrazin (**25b**) führten insgesamt zu guten bis sehr guten Ausbeuten von 58-93 %, sowohl für aromatische als auch cycloaliph-

tische Substituenten (**Tabelle 35**, **Eintrag 1-2** und **5-8**). Dieses war insofern nicht zu erwarten, weil in den vorangegangenen Darstellungen der verschiedenen Indazole **26** für letztere meist ein drastischeres Abfallen der isolierten Ausbeuten zu beobachten waren. Ebenso wurde wiederum für alle Synthesen, bei denen Methylhydrazin (**25b**) Verwendung fand, die säulenchromatographische Trennung auf Aluminiumoxid als Trägermaterial durchgeführt, um eine mögliche Zersetzung der Produkte auf dem leicht sauren Kieselgel zu vermeiden.

3.4.8 Charakterisierung der Indazole

Die Strukturaufklärung der synthetisierten Indazolderivate **26-27** erfolgte über ^1H - sowie ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Zusätzlich wurden zur Detektion der quartären Kohlenstoffkerne DEPT-135 Spektren angefertigt. Zur endgültigen Verifizierung der gebildeten Indazolderivate **26-27** erfolgte eine massenspektrometrische Analyse per GC-MS oder EI, sowie eine IR-spektroskopische Untersuchung. Zum Schluss wurde die molekulare Zusammensetzung der synthetisierten Verbindung durch eine Elementaranalyse oder hochaufgelöste Masse (ESI HR-MS) abgesichert. Beispielhaft für die Substanzklasse der Indazole **26-27** wird hierfür das ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum von 3-(2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (**27e**) diskutiert, welches auf einem 600 MHz Spektrometer in $\text{DMSO-}d_6$ bei Raumtemperatur aufgenommen wurden (vgl. **Abbildung 30**, **Abbildung 31**, **Abbildung 32** und **Abbildung 33**).

Da das synthetisierte Molekül **27e** eine *tert*-Butylgruppe am Aromaten trägt, findet sich hierfür das Signal im aufgenommenen Spektrum bei δ 1.25 wieder und ergibt ein scharfes Singulett für die **Protonen 1**. Charakteristisch für die synthetisierten Indazolderivate **26-27** sind jedoch die aromatischen **Wasserstoffkerne 4+5** des Pyrrolrings. Für 3-(2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (**27e**) spalten beide zu einem Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 2.6$ Hz und $J = 2.7$ Hz auf. Ersteres ist bei einer Verschiebung von δ 6.45 und letzteres bei δ 6.96 im Spektrum wiederzufinden (vgl. **Abbildung 30** und **Abbildung 31**). Für die übrigen Derivate ergeben sich für das **Proton 4** Verschiebungen von δ 6.38-6.50 und für den **Wasserstoffkern 5** einen größeren Bereich in dem das Signal auftreten kann zwischen δ 6.64-7.04. Dieses hat einerseits mit den unterschiedlichen Substituenten am Pyrrolring, welche einmal aromatisch oder aliphatisch sein können, und ande-

rerseits, ob es sich bei dem synthetisierten Molekül um ein Indazol **26** oder ein Pyrazol[3,4-b]pyridin **27** handelt, zu tun. Die **Aromatenprotonen 2+3** spalten im aufgenommenen Spektrum beide zu einem Multiplett mit den Verschiebungen von δ 7.28-7.31 und δ 7.38-7.41 auf und lassen sich für das synthetisierte Molekül **27e** eindeutig zuordnen. Weitere charakteristische Signale, die die vermutete Struktur absichern, sind diese der **aromatischen Wasserstoffkerne 8-10**. Im aufgenommenen Spektrum ergibt **Proton 9** ein Multiplett mit einer Verschiebung von δ 6.97-6.99. Die übrigen zwei **Protonen 8+10** spalten zu zwei gut aufgelösten Dubletts von Dubletts bei δ 7.61 und δ 8.43 auf. Die gemessenen Kopplungskonstanten für beide **Aromatenprotonen** stehen in Einklang mit einer 3J - und 4J -Kopplung innerhalb eines *N*-Heterocyclus. Für die restlichen Indazole **26** oder Pyrazol[3,4-b]pyridine **27** ergeben sich gleichermaßen charakteristische Signale für die am Indazolkern gelegenen **Aromatenprotonen** und spalten entweder zu Dubletts, Dubletts von Dubletts oder Multipletts bei Verschiebungen von δ 6.67-8.79 auf. Die beiden letzten charakteristischen Signale des synthetisierten Moleküls **27e** sind die der **Stickstoffprotonen 6+7**. Ersteres liegt bei einer chemischen Verschiebung von δ 11.33 und ist eindeutig dem Pyrrolring zuzuordnen, während das freie Indazol-NH weiter tieffeldverschoben bei δ 13.38 auftritt. Bei beiden Signalen handelt es sich um breitere Singulettts. In den aufgenommenen Spektren der restlichen Derivate **26-27** ist die einzige Gemeinsamkeit lediglich das Signal für das freie Stickstoffatom des Pyrrolrings, während bei der Verwendung von unterschiedlichen Hydrazinderivaten **25** das Signal des **Stickstoffprotons 7** der Indazole für einige Beispiele fernbleibt. Hierbei wird dieses entweder durch eine Methylgruppe (δ 4.01-4.11) oder eine benzyliche Funktionalität (CH₂-Gruppe δ 5.67) ersetzt.

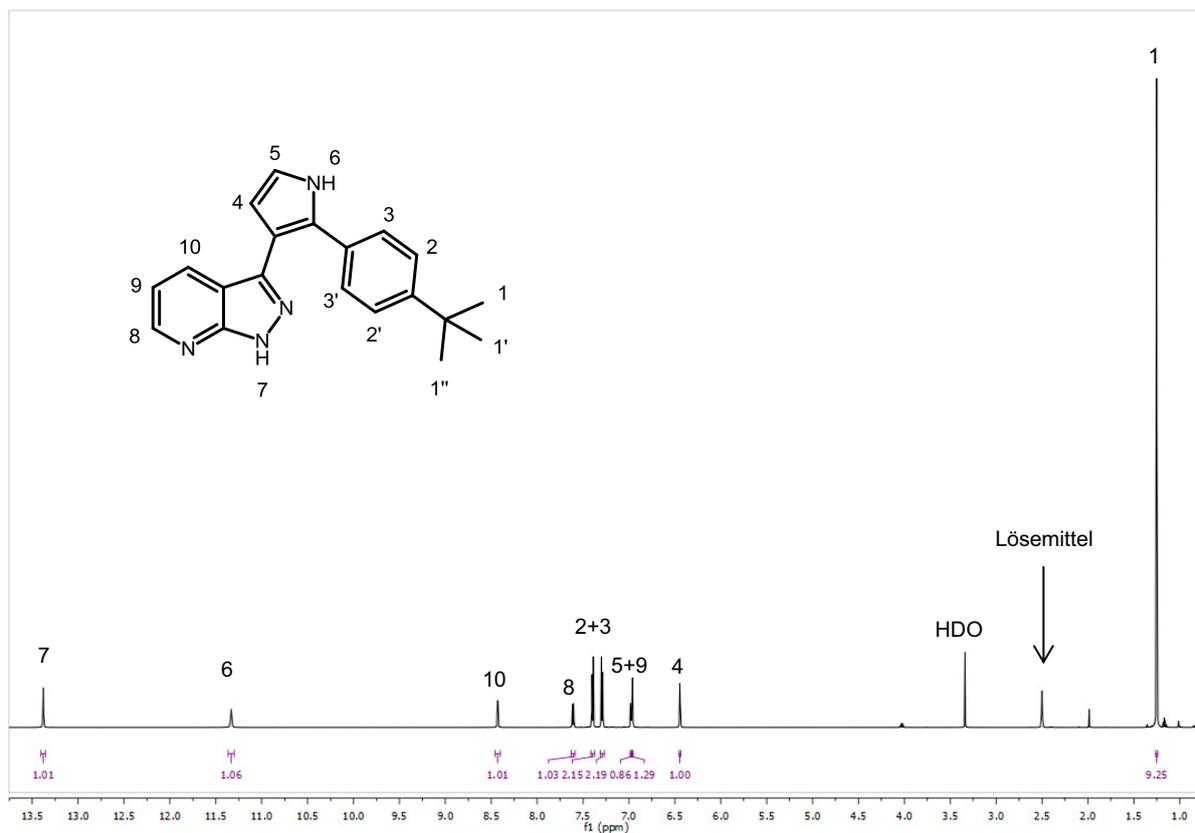


Abbildung 30: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-(2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol [3,4-*b*]pyridin (**27e**) (DMSO-d_6 , 600 MHz, RT).

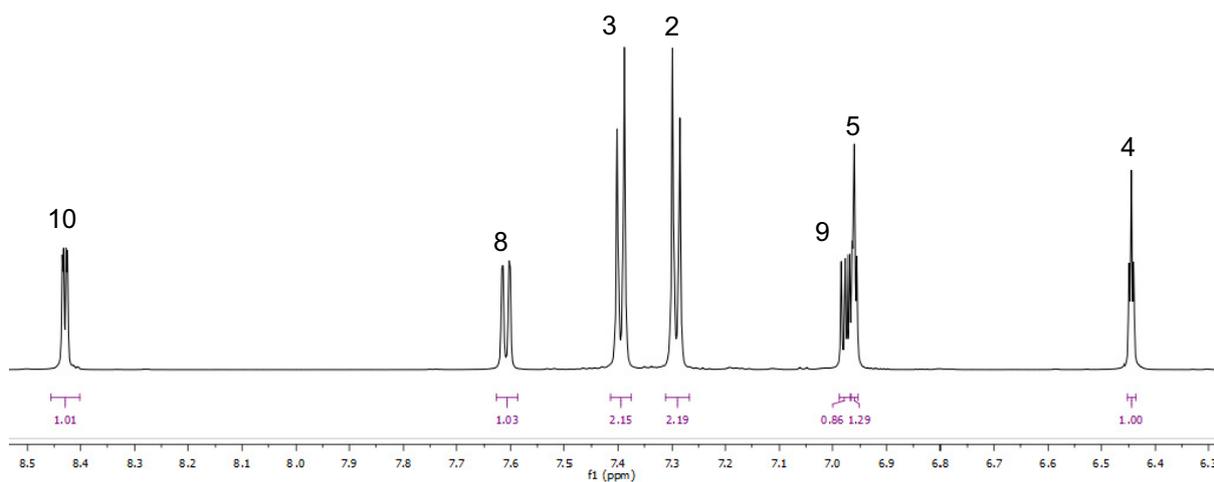


Abbildung 31: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **27e** für die aromatischen Wasserstoffkerne.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum für **27e** (vgl. **Abbildung 32** und **Abbildung 33**), welches in DMSO-d_6 auf einem 600 MHz-Spektrometer bei Raumtemperatur aufgenommen wurde, lassen sich

ebenfalls charakteristische Signale der Indazolderivate **26-27** ausmachen. Die *tert*-Butylgruppe, welche nur für dieses Derivat charakteristisch ist, ergibt zwei Signale, einmal für die 3 CH₃-Gruppen bei δ 31.1 und das andere für den **quartären Kohlenstoffkern 2** bei δ 34.2. Die **tertiären Kohlenstoffkerne 9+10**, die am Pyrrolring sitzen, ergeben eindeutig zuordnungsbar Signale bei δ 110.5 (**9**) und δ 118.6 (**10**). Für die restlichen Derivate verschieben sich die Signale nur marginal und liegen für den **Kohlenstoffkern 9** bei δ 107.7-110.8 und für den **Kohlenstoffkern 10** bei δ 116.0-119.6. Lediglich der **quartäre Kohlenstoffkern 8** innerhalb des Pyrrolrings lässt sich für **27e** eindeutig zuordnen. Dieser erscheint als Signal im Spektrum bei δ 112.4. Der andere (**7**) entspricht entweder dem Signal bei δ 129.3 oder δ 130.4. Die **tertiären Kohlenstoffkerne 4+5**, welche wiederum nur charakteristisch für dieses synthetisierte Molekül sind, sind eindeutig im Spektrum zu identifizieren bei Verschiebungen von δ 124.8 (**4**) und δ 127.1 (**5**). Auch für den Phenylsubstituenten am Pyrrolring kann nur ein quartärer Kohlenstoffkern eindeutig zugeordnet werden. Hierbei handelt es sich um den **Kohlenstoffkern 3**, welcher durch die starke Entschirmung ein Signal tieffeldverschoben bei δ 148.8 ergibt. Für den Pyrazol[3,4-b]pyridin-Kern können ebenfalls wieder charakteristische Signale im aufgenommenen Spektrum identifiziert werden. Die **tertiären Kohlenstoffkerne 13-15** weisen Verschiebungen von δ 116.0 (**14**), δ 130.2 (**15**) und δ 148.3 (**13**) auf, während die **quartären Kohlenstoffkerne 12+16** eindeutig den Signalen bei δ 113.2 (**16**) und δ 152.4 (**12**) zuzuweisen sind. Für die restlichen Derivate **27**, die ebenfalls den Azaindazolkern aufweisen, sind nur marginale Abweichungen der fünf charakteristischen Signale in den gemessenen Spektren zu detektieren. Wird der Pyridin- durch einen Phenylring substituiert, wie in den Indazolderivaten **26** der Fall, so weisen die **aromatischen Kohlenstoffkerne** typische Verschiebungen von δ 109.3-144.9 auf. Ferner ist bei einigen Derivaten **26-27** die freie Stickstofffunktionalität des Indazols, durch die entsprechenden Hydrazinderivate **25** aliphatisch substituiert. Hierfür tauchen entweder Signale für die Methylgruppe (δ 31.4-35.8) oder eine benzyliche CH₂-Gruppe (δ 49.7) im Spektrum auf.

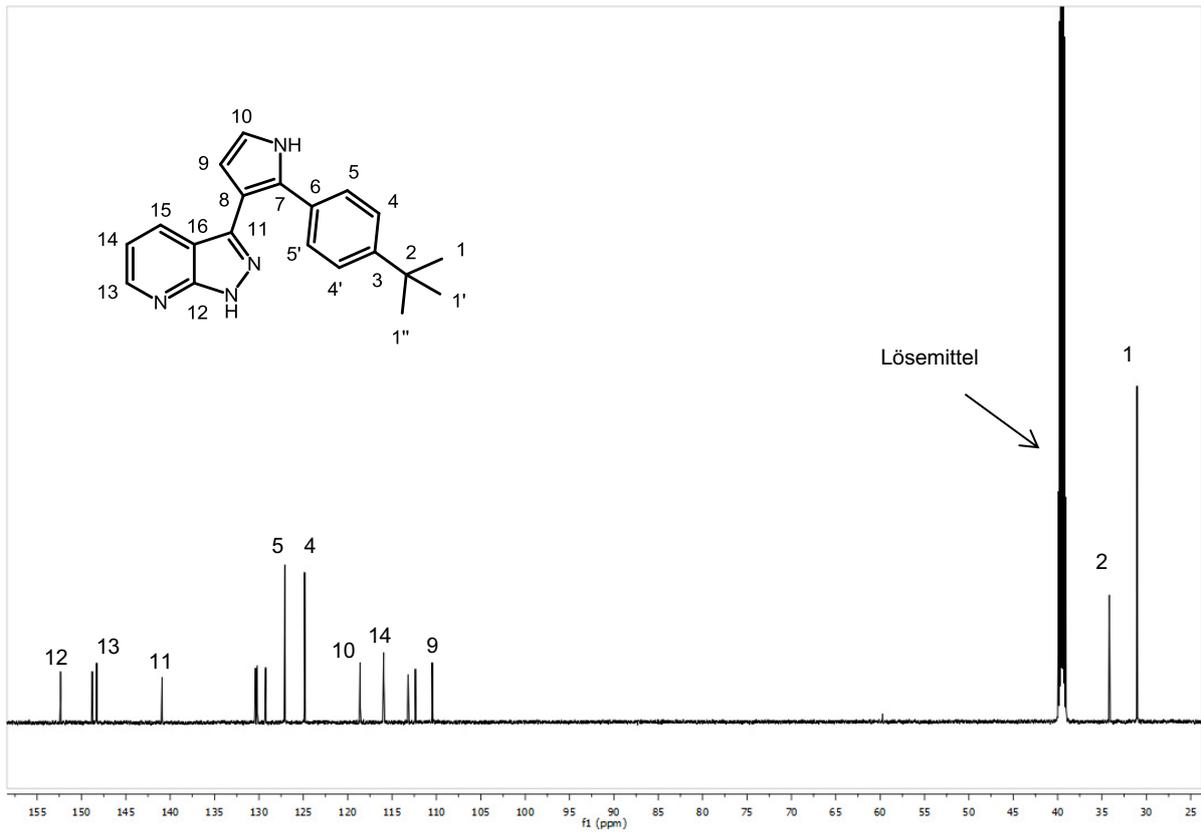


Abbildung 32: ^{13}C -NMR-Spektrum von 3-(2-(4-(tert-Butyl)phenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol [3,4-b]pyridin (**27e**) (DMSO-d_6 , 150 MHz, RT).

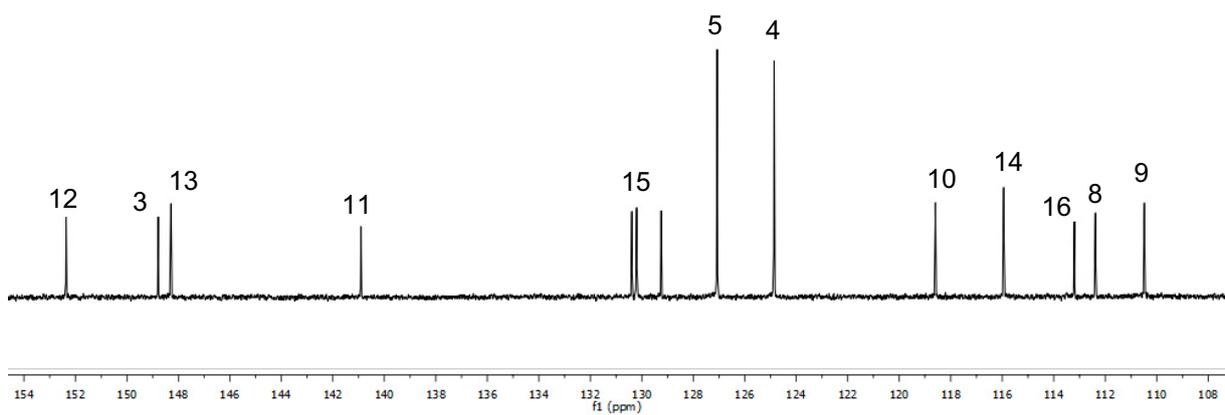


Abbildung 33: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von **27e** für die aromatischen Kohlenstoffkerne.

3.4.9 Photophysikalische Eigenschaften ausgewählter Indazole

Während der Synthese der 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27** konnte eine überaus intensive blaue Fluoreszenz dieser Derivate in Lösung beobachtet werden. Ein Blick in die Literatur bewies, dass die Verknüpfungen eines Azaindazolkerns mit einem Pyrrolring in 3-Position gänzlich unbekannt sind, jedoch Derivate der Pyrazol[3,4-*b*]chinoline¹⁹¹, Pyrazol[3,4-*b*]chinoxaline¹⁹² und Dipyrazolpyridine¹⁹³ interessante photophysikalische Eigenschaften aufweisen, um diese in der OLED-Technologie (Organic light-emitting diodes) zu verwenden (**Abbildung 34**). Des Weiteren können Derivate auch als molekulare Sensoren für *pH*-Wert-Veränderungen, chemische Reize oder ökologische Parameter Einsatz finden.¹⁹⁴ Bemerkbar macht sich dies durch Änderungen ihrer Fluoreszenzeigenschaften.

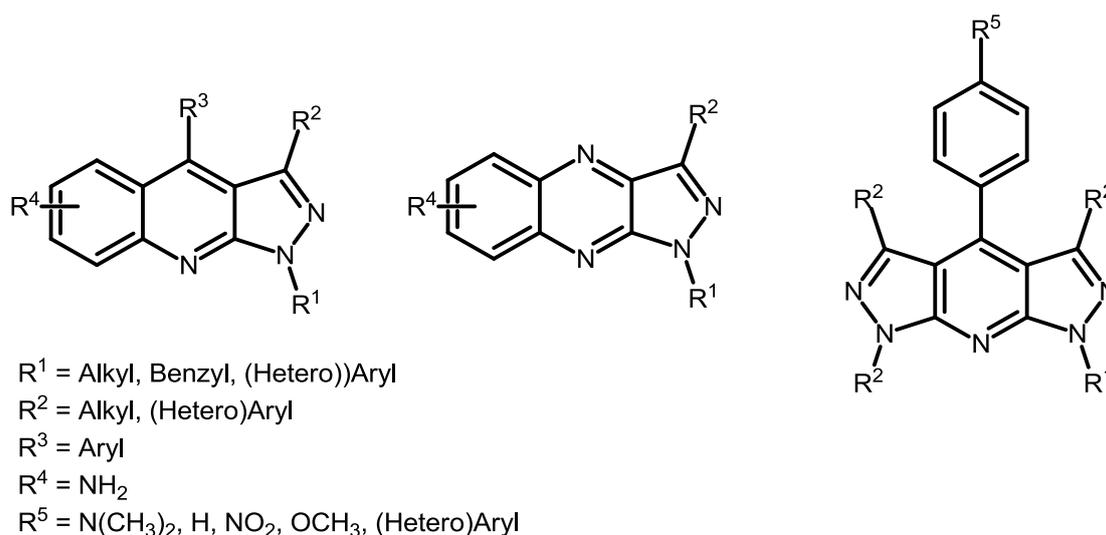


Abbildung 34: Grundgerüste der Pyrazol[3,4-*b*]chinoline, Pyrazol[3,4-*b*]chinoxaline und Dipyrazolpyridine.

Die photophysikalischen Eigenschaften der ausgewählten Indazolderivate **26e+I** und **27a-c+e+h** wurden in Kooperation mit M. Sc. *Melanie Denißen* eingehend durch Absorptions- und Emissionsspektroskopie untersucht (**Tabelle 36**). Zudem wurde aufgrund der beobachtbaren intensiven Fluoreszenz die Quantenausbeute der synthetisierten Moleküle bestimmt. Dies geschah anhand Messungen mit Chininsulfat ($\lambda_{\text{max, abs.}} = 317 \text{ nm}$ (4500), 348 nm (5500)) als Referenzchromophor, welcher in 0.5M schwefelsaurer Lösung vermessen und das

Emissionsspektrum nach Anregung bei 310 nm aufgenommen wurde ($\lambda_{max, em.} = 346$ nm ($\Phi = 0.546$)). Für das Molekül **27h**, welches am Pyrrolring einen Cyclopropylring als Substituenten trägt, wurde das Absorptionsmaximum mit der niedrigsten Wellenlänge von 231 nm gemessen, während die anderen Derivate, die alle arylsubstituiert sind, Absorptionsmaxima von 279-294 nm aufweisen. Alle Moleküle weisen zudem eine Bande niedrigerer Energie bei der Absorption auf, die zwischen 311.5 und 377 nm liegt. Die molaren Extinktionskoeffizienten liegen im Bereich von 14000-21400 L mol⁻¹ cm⁻¹ für die Bande höchster Energie und im Bereich von 5100-11000 L mol⁻¹ cm⁻¹ für die Bande niedrigerer Energie im gemessenen Absorptionsspektrum.

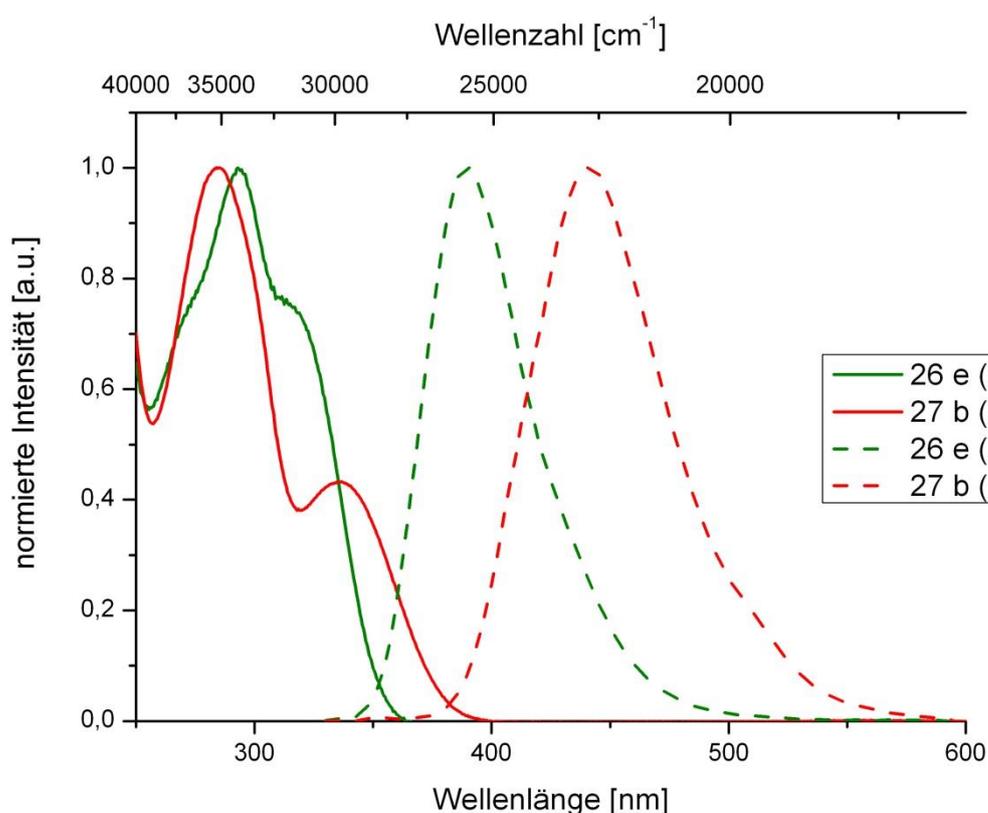


Abbildung 35: Vergleich der UV/VIS- und Emissionsspektren von **26e** und **27b**. Aufgenommen in Dichlormethan bei 298 K; normiert.

Alle synthetisierten Moleküle bis auf 1-Methyl-5-nitro-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indazol (**26l**), weisen eine intensive blaue Fluoreszenz in Lösung auf. Für 1-Methyl-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indazol (**26e**) liegt das Emissionsmaximum bei 391 nm und ist um genau 2900 cm⁻¹ hypsochrom zu dem äquivalenten Molekül mit dem Azaindazolkern **27b** verschoben. Dies ist auf den elektronenarmen Pyridin-Heterocyclus zurückzuführen, weshalb

es sich bei letzterem um ein stärkeres Push-Pull-System handelt. Für die übrigen 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27a-c+e**, die einen aromatischen Substituenten am Pyrrolring besitzen, schwanken die Emissionsmaxima nur marginal und liegen in einem Bereich von 438-441 nm. Diese Beobachtungen führen zu der Erkenntnis, dass sowohl Alkyl- als auch Benzylsubstituenten am Stickstoffatom des Azaindazolkerns im Vergleich zur freien Stickstofffunktionalität keine Auswirkungen auf das Emissionsmaximum besitzen. Ein Austausch gegen einen aromatischen Rest würde hierbei wohl einen signifikanteren Einfluss haben. Dies scheitert bislang jedoch an den Synthesebedingungen, die verschiedene Phenylhydrazine **25** nicht tolerieren. Für 3-(2-Cyclopropyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (**27h**) konnte das längstwellige Emissionsmaximum von 454 nm gemessen werden. Die Stokes-Verschiebungen aller synthetisierten Moleküle sind daher relativ groß und erreichen Werte von 6490-8300 cm⁻¹. Dies deutet darauf hin, dass sich die Strukturen des Grund- und des schwingungsrelaxierten ersten angeregten Zustands stark unterscheiden sollten. Die Messung der relativen Quantenausbeuten gegen den Standard Chininsulfat ergaben sehr gute Werte. Für die Verbindungen mit dem freien NH am Azaindazolkern **27a+e** und für das Molekül **27h** liegen diese zwischen 28 und 34 %. Die methyl- und benzylsubstituierten Derivate **26e** und **27b+c** besitzen dagegen noch höhere Quantenausbeuten in einem Bereich von 40-46 %.

Durch Protonierung der Substrate mittels Trifluoressigsäure ist es zudem möglich die Fluoreszenz quantitativ zu löschen. Dabei wird aus einer ehemals farblosen Lösung augenscheinlich eine leicht hellgelbe. Dieser Effekt ist reversibel, d.h. durch Zugabe einer Base, in diesem Fall wurde Triethylamin verwendet, kann die Protonierung wieder aufgehoben werden und das unprotonierte Indazol- **26** oder Azaindazolderivat **27** fluoresziert wieder blau in Lösung.

Bei Protonierung der Verbindung **27b** mittels Trifluoressigsäure bleibt das Absorptionsmaximum bei 286 nm bestehen, während die Bande niedrigerer Energie bei 337 nm fast vollständig verschwindet (vgl. *Tabelle 36*). Hierfür erscheint stattdessen eine neue Bande mit einem Maximum bei 417 nm im gemessenen Spektrum. Letztere besitzt jedoch eine derart geringe Oszillatorstärke, dass die Bande sich hierfür über einen größeren Wellenzahlenbereich erstreckt.

Tabelle 36: Photophysikalische Daten der Indazolderivate **26-27** aufgenommen in CH₂Cl₂ bei 298 K.

Verbindung	Absorption λ_{max} (ϵ) [nm (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)]	Emission λ_{max} [nm]	Stokes-Verschiebung $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[a]	Quantenausbeute Φ_f [%] ^[b]
26e	294 ^[c] (14300)	391	6490	46
	312 ^[d] (11000)			
26l	279 ^[c] (21400)	-	-	-
	377 ^[d] (5200)			
27a	284 ^[c] (15100)	438	7890	34
	326 ^[d] (5900)			
27b	286 ^[c] (14200)	441	7020	40
	337 ^[d] (6300)			
27c	284 ^[c] (14000)	441	7100	43
	336 ^[d] (6200)			
27e	282 ^[c] (17800)	446	8300	28
	326 ^[d] (6000)			
27h	231 ^[c] (21400)	454	7520	28
	339 ^[d] (5100)			

[a] $\Delta\tilde{\nu} = 1/\lambda_{max,abs} - 1/\lambda_{max,em}$ [cm⁻¹]; [b] Bestimmt gegen Chinin in 0.5M H₂SO₄ als Standard ($\Phi = 0.54$); [c] Maximum; [d] Bande niedrigerer Energie

Im Anschluss an die experimentell ermittelten Daten zu den photophysikalischen Eigenschaften wurden die Verbindungen **26e+l** und **27a-c** theoretischen Untersuchungen unterzogen. Hierfür wurden im Programmpaket Gaussian09¹⁹⁵ zunächst die Geometrien der Grundzustände der Moleküle unter Zuhilfenahme des B3LYP-Funktional¹⁹⁶ und des *Pople* Basissatzes 6-311G**¹⁹⁷ optimiert und durch eine Frequenzanalyse als lokale Minima verifiziert. Um die Einflüsse des Lösungsmittels auf molekulare Eigenschaften zu modellieren wurde auf das Polarizable Continuum Model (PCM) zurückgegriffen.¹⁹⁸ In allen Berechnungen wurde Dichlormethan als Solvens verwendet, da in sämtlichen experimentellen Messungen auf besagtes Lösungsmittel zurückgegriffen wurde. Die quantenchemischen Berechnungen der Grundzustände für das Nitroindazol **26l** und der Azaindazole **27a-c** ergaben, dass der Pyrrolring um 41-42° aus der Indazolebene herausgedreht wird. Zudem weist der phenylische Substituent keine Koplanarität in Bezug zum Pyrrolring auf, sondern erfährt eine Verdrehung aus der

Ebene um $38\text{--}39^\circ$. Bei 1-Methyl-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indazol (**26e**) ergibt sich eine leicht veränderte optimierte Grundzustandsgeometrie. Während dem Torsionswinkel des phenylischen Substituenten zwar nur eine leichte Veränderung auf 33° widerfährt, ist die Verdrehung des Pyrrolrings aus der Indazolebene invertiert und ergibt einen Diederwinkel von -43° (**Abbildung 36**).

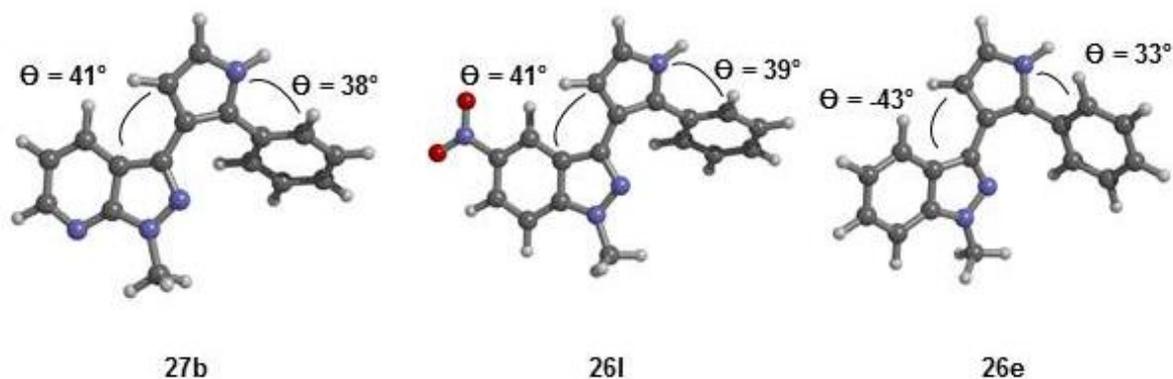


Abbildung 36: Optimierte Geometrien auf B3LYP-6-311G**-Niveau für das Indazol **26e**, 5-Nitroindazol **26l** und Azaindazol **27b**.

Für die synthetisierte Verbindung 1-Methyl-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (**27b**) wurden daraufhin die Kohn-Sham Grenzorbitale inspiziert. Im HOMO ist die größte Koeffizientendichte weitestgehend auf dem Pyrrolring und dem phenylischen Substituenten lokalisiert, während der Pyridinring des Azaindazolkerns dagegen nur marginale Anteile aufweist (**Abbildung 37**). Die Verteilung der Koeffizientendichte im LUMO, welche mehr oder weniger den *Franck-Condon* Zustand bei Anregung widerspiegelt, ist stattdessen nahezu vollständig invertiert. Die größte Dichte befindet sich nun auf dem Indazolkern und nur ein geringfügiger Anteil auf dem Pyrrolrest. Da sowohl im HOMO als auch im LUMO erhebliche Koeffizientendichte auf dem Pyrazolring des Indazolkerns sitzt kann eine signifikante Überschneidung der Wellenfunktion des Grundzustands und des vermuteten angeregten Zustands angenommen werden.

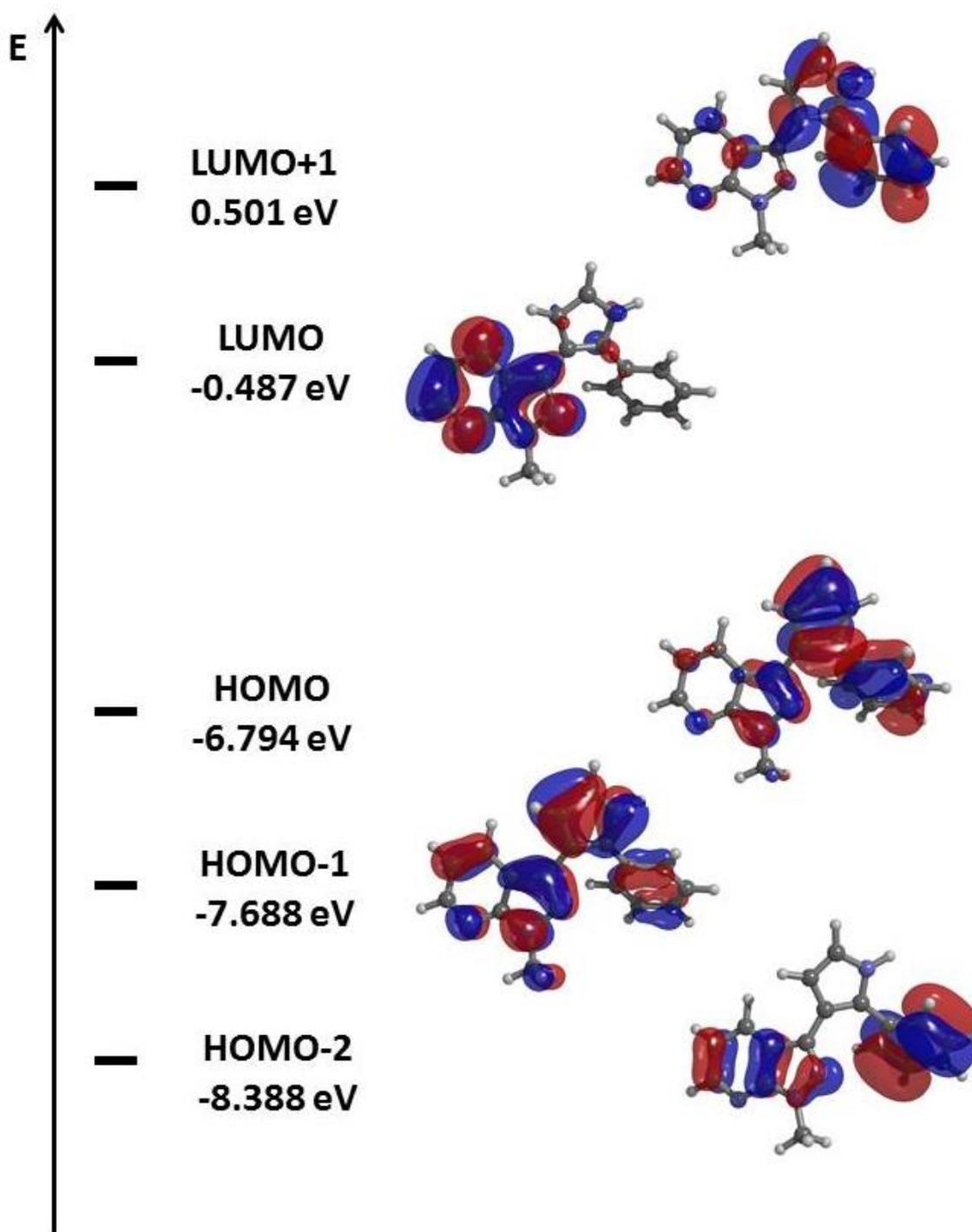


Abbildung 37: Berechnete Kohn-Sham Grenzorbitale (von unten nach oben: HOMO-2, HOMO-1, HOMO, LUMO, LUMO+1) auf DFT-Niveau (B3LYP/6-311G**) für 1-Methyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27b).

Anhand der optimierten Strukturen bis auf Verbindung **27a** wurden TD-DFT-Rechnungen durchgeführt, die Aufschluss über die Absorptionseigenschaften der synthetisierten Moleküle

geben sollten (*Tabelle 37*). Dafür wurde das Hybrid-Austauschs-Korrelationsfunktional CAM-B3LYP¹⁹⁹ eingesetzt, welches eine Verbesserung gegenüber dem Funktional B3LYP darstellt bezüglich der Polarisierbarkeiten von verlängerten Molekülen, TD-DFT-Berechnungen der Anregung aus Rydberg-Zuständen und Berücksichtigung von Charge-Transfer-Banden (CT). Des Weiteren wurde ein Nichtgleichgewichtszustand der Solvation für die zustandsspezifische Solvation der vertikalen Anregung angenommen.²⁰⁰ Die berechneten Werte sind nahe den experimentell bestimmten und ergeben eine ausreichende Tendenz für unterschiedliche Substitutionsmuster am und im Indazolkern. Während für das Absorptionsmaximum die theoretisch ermittelten Werte um 14-29 nm hypsochrom verschoben zu den experimentell ermittelten sind, liegen die für die Bande niedrigerer Energie bei Abweichungen um 23-32 nm. Erstaunlicherweise resultiert das Absorptionsmaximum aller vermessenen Verbindungen nicht aus dem HOMO → LUMO-Übergang, sondern vorwiegend bis auf die Ausnahme von 5-Nitroindazol **26l** aus der Anregung aus HOMO nach LUMO+1 (Beitrag von 67-70 %) (vgl. *Tabelle 37*). Diese resultiert ausschließlich aus der Region des Pyrrolringes und des Substituenten in 2-Position, ohne dass der Indzolkern einen entscheidenden Einfluss auf die Lage der Absorptionsbande besitzt (vgl. *Abbildung 37*). Zusätzlich ergeben sich kleinere Übergänge, die aus den Anregungen aus HOMO-2 nach LUMO und HOMO-1 nach LUMO resultieren. Die Bande niedrigerer Energie in den gemessenen Absorptionsspektren erfolgt aus einem dominierenden HOMO → LUMO-Übergang (Beitrag von 70-82 %).

*Tabelle 37: TD-DFT-Berechnungen (CAM-B3LYP/6-311G**) der Absorptionsmaxima für das Indazol **26e**, 5-Nitroindazol **26l** und den Azaindazolen **27b+c**.*

Strukturen	Experimentell $\lambda_{\text{abs.}}$ [nm]	Berechnet $\lambda_{\text{abs.}}$ [nm]
26e	294 ^[a]	265 (HOMO → LUMO+1)
	312 ^[b]	289 (HOMO → LUMO)
26l	279 ^[a]	259 (HOMO-3 → LUMO)
	377 ^[b]	345 (HOMO → LUMO)
27b	286 ^[a]	271 (HOMO → LUMO+1)
	337 ^[b]	309 (HOMO → LUMO)
27c	284 ^[a]	270 (HOMO → LUMO+1)
	336 ^[b]	308 (HOMO → LUMO)

[a] Maximum; [b] Bande niedrigerer Energie

Die experimentell ermittelten Daten hatten ergeben, dass unterschiedlich *N*-substituierte Azaindazole **27a-c** nur marginale Unterschiede in ihren Absorptionseigenschaften aufweisen (vgl. **Tabelle 36**). Da das Absorptionsmaximum, wie aus den quantenchemischen Untersuchungen hervorgegangen, aus der Anregung aus dem Pyrrolring und dessen Substituenten in 2-Position resultiert, konnten hierfür keine wesentlichen Unterschiede auf die Lage der Absorptionsbande erwartet werden. Jedoch zeigte auch die Inspektion der Kohn-Sham Grenzorbitale insbesondere der HOMOs und LUMOs der Verbindungen **27a-c**, dass keiner der Substituenten in der Lage ist, einen entscheidenden Beitrag zur Lage der Absorptionsbande niedrigerer Energie beizutragen. Für den Fall des benzylsubstituierten Derivats **27c** befindet sich überhaupt keine Koeffizientendichte weder im HOMO noch im LUMO auf der Benzylgruppe, da diese aus der Koplanarität verdreht wird und nun annähernd orthogonal zum Azaindazolkern steht (**Abbildung 38**).

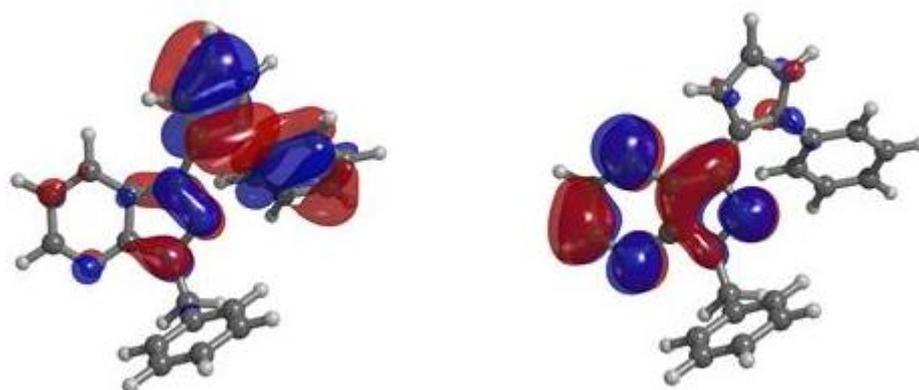


Abbildung 38: Berechnete Kohn-Sham Grenzorbitale (von links nach rechts: HOMO, LUMO) auf DFT-Niveau (B3LYP/6-311G**) für 1-Benzyl-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (**27c**).

Die theoretischen Untersuchungen von 1-Phenyl-3-(2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (**27d**) zeigten, dass erst ein aromatischer Substituent am Stickstoffatom des Indazolkerns einen entscheidenden Einfluss auf die Lage der Absorptionsbanden besitzt. Der Phenylring steht nunmehr in Konjugation mit dem restlichen π -System, welches anhand der optimierten Struktur des Grundzustands (B3LYP/6-311G**) angenommen werden konnte. Eine Inspektion der Kohn-Sham Grenzorbitale bestätigte aufgrund deutlich vorhandener Koeffizientendichte sowohl im HOMO als auch im LUMO diese Vermutung (**Abbildung 39**).

Eine abschließend vorgenommene TD-DFT-Rechnung (CAM-B3LYP/6-311G**) wies zudem die Anregung von HOMO nach LUMO nun bathochrom verschoben auf ($\lambda_{\text{ber.}} = 321 \text{ nm}$).

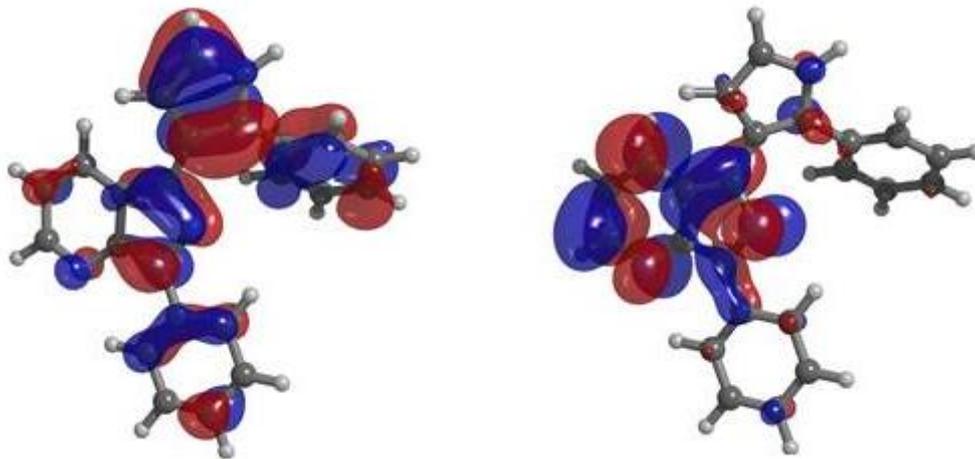


Abbildung 39: Berechnete Kohn-Sham Grenzorbitale (von links nach rechts: HOMO, LUMO) auf DFT-Niveau (B3LYP/6-311G**) für 1-Phenyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (**27d**).

Darüberhinaus gaben die theoretischen Studien auch Aufschluss über das Protonierungsexperiment der Verbindung **27b**, welche mit TFA einfach protoniert werden kann und dabei die Fähigkeit verliert in Lösung zu fluoreszieren. Im gemessenen Absorptionsspektrum konnten zwei Absorptionsbanden detektiert werden. Als erstes bleibt das Absorptionsmaximum bei 286 nm bestehen, während die Bande niedrigerer Energie bei 337 nm fast vollständig verschwindet und dafür eine neue mit einem Maximum bei 417 nm erscheint. Da erstere aus dem HOMO \rightarrow LUMO+1-Übergang entammt, kann eine Protonierung am Pyrrolring ausgeschlossen werden, da daraus eine signifikante Verschiebung der Bande resultieren müsste. Das H^+ -Ion wird stattdessen von einem Stickstoffatom am Azaindazolkern abgefangen. Am wahrscheinlichsten ist hierfür das N-Atom des Pyridinrings, welches die höchste Nucleophilie aufweist. Eine TD-DFT-Rechnung nach abgeschlossener Optimierung der Geometrie des Grundzustandes von **27b-H⁺** unterstützte die Vermutung und ergab eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsbande niedrigerer Energie, welche aus der Anregung von HOMO nach LUMO resultiert (Beitrag von 85 %), um ca. 80 nm auf $\lambda_{\text{ber.}} = 388 \text{ nm}$ (**Tabelle 38**, **Abbildung 40**).

Tabelle 38: TD-DFT-Berechnungen (CAM-B3LYP/6-311G**) der Absorptionsmaxima für die monoprotonierte Spezies **27b-H⁺** von 1-Methyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (**27b**).

Strukturen	Experimentell $\lambda_{\text{abs.}}$ [nm]	Berechnet $\lambda_{\text{abs.}}$ [nm]
27b-H⁺	286 ^[a]	265
	417 ^[b]	388

[a] Maximum; [b] Bande niedrigerer Energie

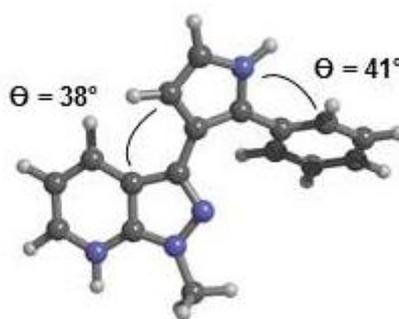


Abbildung 40: Optimierte Geometrie auf B3LYP-6-311G**-Niveau für die monoprotonierte Spezies **27b-H⁺** von 1-Methyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (**27b**).

3.4.10 Fazit zur Synthese der Indazole und Pyrazol[3,4-b]pyridine

Die diversitätsorientierte Konzeption einer neuartigen Indazol- **26** und Pyrazol[3,4-b]pyridin-Synthese **27** zeigt, welch leistungsfähiges Werkzeug die entwickelte 3-Komponentenreaktion zur Darstellung der 3-Acylpyrrole **21** darstellt. Diese konnten wie in diesem Kapitel der Arbeit erfolgreich gezeigt, durch einfache Umsetzung mit den entsprechenden Hydrazinderivaten **25** erfolgreich in eine Vielzahl bis dato vollständig literaturunbekannter Strukturen übergeführt werden. Ferner konnte die in **Kapitel 3.3** entwickelte Ein-Topf-Sequenz der 3-Acylpyrrole **21** für einen 2 mmol Maßstab erfolgreich auf größere Ansätze angepasst werden. Die Katalysatorbeladung konnte hierfür nochmals weiter reduziert werden, ohne dass sich die Reaktionszeiten der Kreuzkupplung verändern. Dies macht die Reaktionsführung

besonders für großtechnische Anwendungen interessant, da die Beladung der Palladiumquelle den kostenintensivsten Punkt der gesamten Synthesesequenz darstellt. Die zehn somit im größeren Maßstab hergestellten 3-Acylpyrrole **21** konnten mit den entsprechenden Hydrazinen **25** in insgesamt 23 neuartige 6-Chlor-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26a+b**, 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)indazole **26d-i**, 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26k-q** und 3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27a-i** übergeführt werden. Dennoch gelang es nicht Phenylhydrazine oder Tosylhydrazide in der nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktion unter den optimierten Bedingungen zu verwenden. Hierbei würde es sich anbieten die Reaktion mit Hilfe eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators unter milderer Bedingungen durchzuführen, um die mögliche Zersetzung der Edukte oder Produkte zu vermeiden. Bislang schlugen die durchgeführten Synthesen mit einem Kupfer- oder Palladiumkatalysator jedoch fehl. Demnach besteht in dieser Hinsicht weiterer Optimierungsbedarf.

An ausgewählten synthetisierten Derivaten konnten darüber hinaus die photophysikalischen Eigenschaften bestimmt werden. Alle synthetisierten Indazole **26** und Pyrazol[3,4-*b*]pyridine **27**, bis auf die 5-Nitro-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)indazole **26k-q**, weisen dabei eine intensive blaue Fluoreszenz mit hohen Fluoreszenzquantenausbeuten in Lösung auf. Zusätzlich handelt es sich bei den Molekülen um protochrome An-Aus-Schalter, bei denen durch Zugabe von Säure die Fluoreszenz gelöscht wird. Dieses Phänomen kann durch Basen wieder rückgängig gemacht werden.

4 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Arbeit konnte erfolgreich gezeigt werden, dass die Multikomponentenreaktionen die durch eine *Sonogashira*-Kreuzkupplungsreaktion zwischen einem Säurechlorid **1** und terminalen Alkin **2** initiiert werden, noch lange nicht vollständig erschöpft sind.

Durch eine Optimierung des Katalysatorsystems ist es nun zudem möglich die Alkinylierung kupferfrei durchzuführen. Diese Idee resultierte nicht nur aus ökonomischer und ökologischer Sicht, sondern vielmehr aus der Tatsache, dass unbedingt unter Sauerstoffausschluss gearbeitet werden muss, wenn Kupfer bei der Kreuzkupplung zugegen ist. Des Weiteren erlaubt das optimierte Katalysatorsystem einen größeren Spielraum an verwendbaren Lösungsmitteln und die Multikomponentenreaktion muss nicht mehr zwingend in THF durchgeführt werden, zumal die isolierten Ausbeuten der Alkinone **3** in besagtem Lösungsmittel für die kupferfreie Variante deutlich abfielen.

Die Variation der Lösungsmittel konnte besonders bei den Ein-Topf-Synthesen der 5-Acylpyrid-2-one **8-13** demonstriert werden. Je nach eingesetztem Startmaterial, sei es nun das Säurechlorid **1**, das terminale Alkin **2**, das Amin **4** oder das α,β -ungesättigte Säurechlorid **7**, konnte das Solvenssystem für den mit der höchsten Aktivierungsenergie aufweisenden Reaktionsschritt derartig angepasst werden, um hohe Ausbeuten für die 4-Komponentenreaktion zu garantieren.

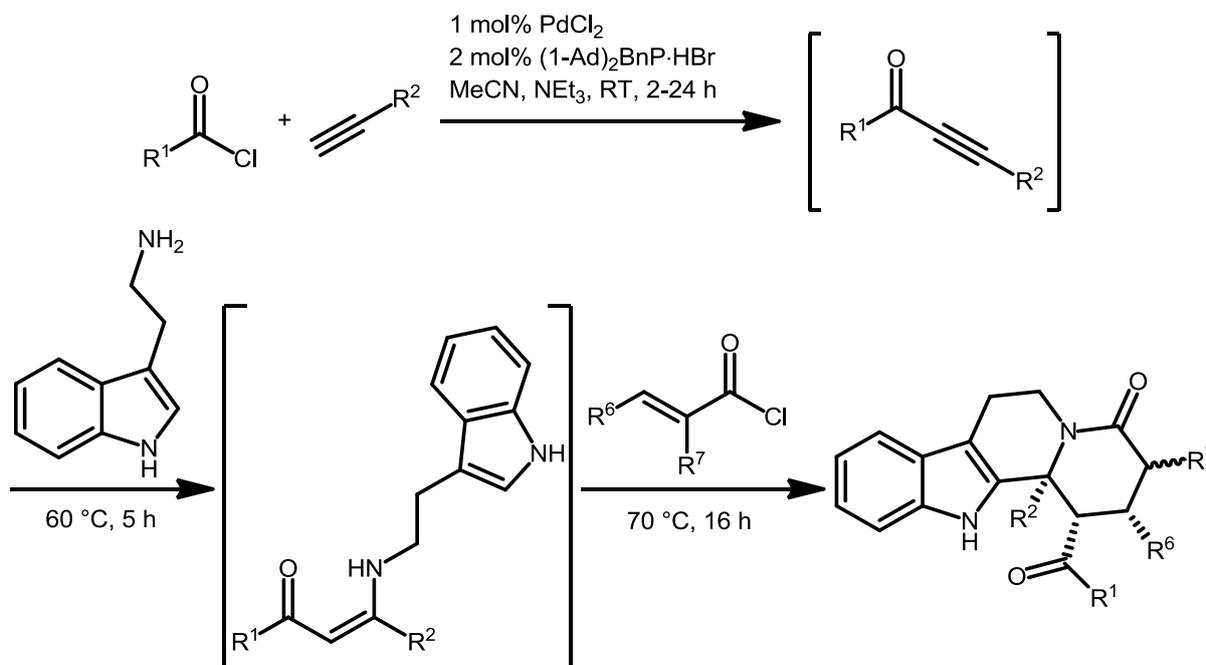
Eine völlig neuartige 3-Komponentenreaktion zur Darstellung von in 2-Position funktionalisierten 3-Acylpyrrolen **21** wurde im Rahmen dieser Arbeit entwickelt. Diese zeichnet sich durch extrem milde Reaktionsbedingungen und des konsequent stöchiometrischen Einsatzes der Ausgangssubstanzen aus. Zudem erlauben die synthetisierten Moleküle weitere Funktionalisierungen.

Eine mögliche Funktionalisierung ist die der synthetisierten Indazole **26** und Pyrazol-[3,4-b]pyridine **27**. Die synthetisierten Derivate sind ausnahmslos bis dato literaturunbekannt und könnten interessant für pharmazeutische Untersuchungen sein, da eine Vielzahl von unterschiedlichen Indazolen über weitreichende biologische Aktivitäten verfügen. Die Synthese ist simpel in einer zweistufigen Reaktion durchzuführen und erlaubt einen hohen Grad der Diversifizierung. Zusätzlich emittiert eine Vielzahl der Moleküle blaues Licht mit einer hohen Fluoreszenzquantenausbeute in Lösung. Diese photophysikalischen Eigen-

schaften sind wiederum interessant für den Einsatz in funktionellen organischen Materialien z.B. im Bereich der OLED-Technologie.

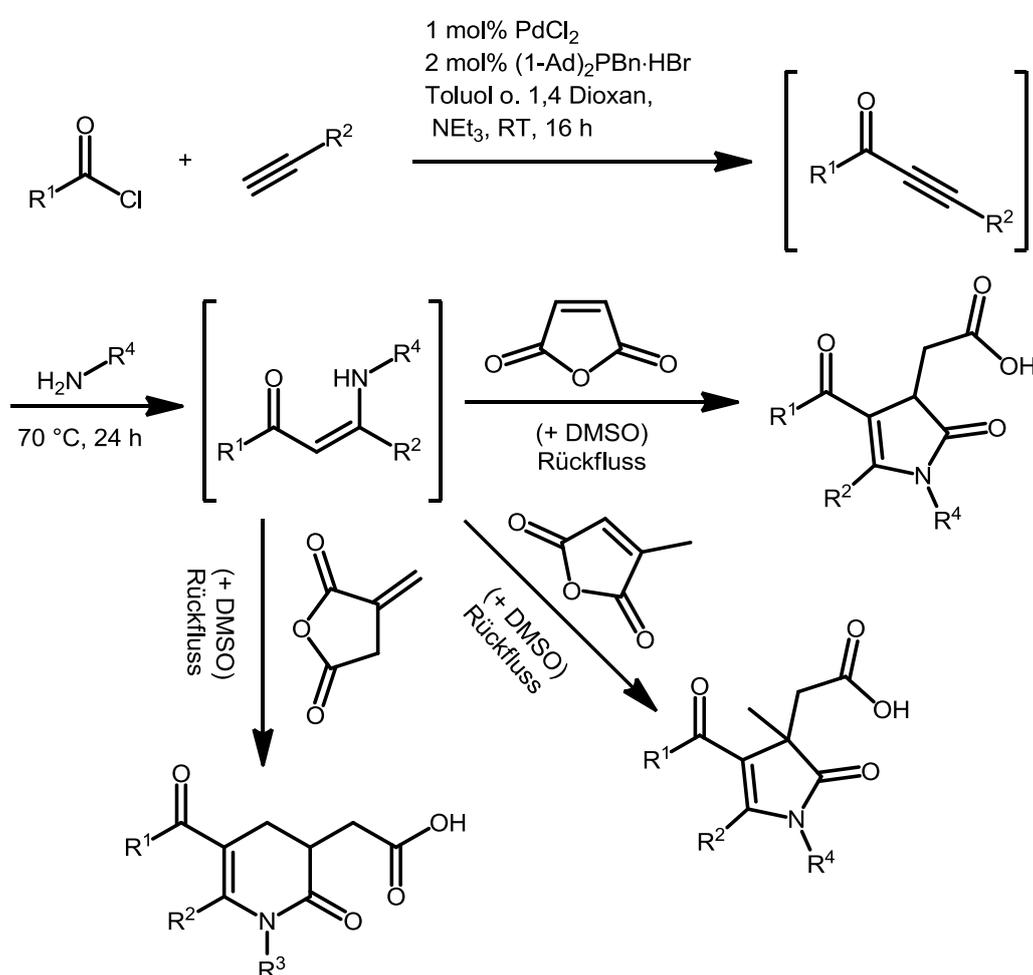
4.1. Synthese der 5-Acylpyrid-2-one

Bei der Synthese der 5-Acylpyrid-2-one bleiben im Wesentlichen zwei Fragestellungen bis dato unbeantwortet. Zum einen ist es möglich nach erfolgter Aza-Anellierung eine *Pictet-Spengler*-Cyclisierung beim Einsatz von Tryptamin als Aminquelle anzuschließen, wodurch ein Indol[2,3-a]chinolizin-4-on entstehen würde. Ein erster Versuch mit 2-Thiophencarbonylchlorid (**11**) und Phenylacetylen (**2a**) mit den optimierten Bedingungen in Acetonitril schlug bislang fehl. Zwar kommt es zum quantitativen Umsatz des β -Enaminones nachdem Acryloylchlorid dem Reaktionsgemisch beigefügt und die Reaktion bei 70 °C für 16 h im Ölbad fortgeführt wurde, jedoch konnte nach säulenchromatographischer Trennung kein Produkt von der Säule isoliert werden (in Anlehnung an *Schema 86*).



Schema 86: Mögliche Vierkomponentensynthese zur Darstellung von Indol[2,3-a]chinolizin-4-onen.

Ein weiterer Ansatzpunkt stellt die Aza-Anellierung mit Anhydriden dar, die bislang bei allen durchgeführten Optimierungsstudien misslang. Geeignete Reaktionspartner stellen hierfür Maleinsäureanhydrid, Citraconsäureanhydrid und Itaconsäureanhydrid dar. Durch geeignete Reaktionsbedingungen können unter Umständen neue *N*-heterocyclische Substanzklassen erschlossen werden. Als vielversprechende Lösungsmittel sind 1,4-Dioxan und Toluol und höchstwahrscheinlich DMSO zu nennen, in den vergleichbare Synthesen bereits durchgeführt wurden. Zusätzlich könnten für diesen Schritt eventuell Seltenerd-*Lewis*-Säuren als Katalysatoren untersucht werden (*Schema 87*).



Schema 87: Mögliche Syntheseroute zur Darstellung von 4-Acyldihydropyridin-2-onen und 5-Acyldihydropyridin-2-onen.

Auch die Verwendung von substituierten *trans*-Zimtsäurechloriden bedarf einer weiteren Optimierung, da bisweilen nur das *N*-Acylierungsprodukt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen isoliert werden konnte.

4.2 Synthese der 3-Acylpyrrole

Der Versuch *N*-Benzylaminoacetaldehyddiethylacetal (**22a**) in die optimierte Synthesesequenz einzubauen resultierte in lediglich 9 % Ausbeute an (1-Benzyl-2-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(2-chlorphenyl)methanon (**24a**). Deswegen wäre es ratsam für sekundäre Amine **22** eine Syntheseroute zu entwickeln, in der die optimalen Bedingungen für die *Michael*-Addition und die säurevermittelte Cyclokondensation gefunden werden sollten. Anschließend könnte mit *N*-(2,2-Diethoxy)anilin (**22b**), welches ebenfalls kommerziell verfügbar ist die Synthesesequenz auf ihre Gültigkeit überprüft werden.

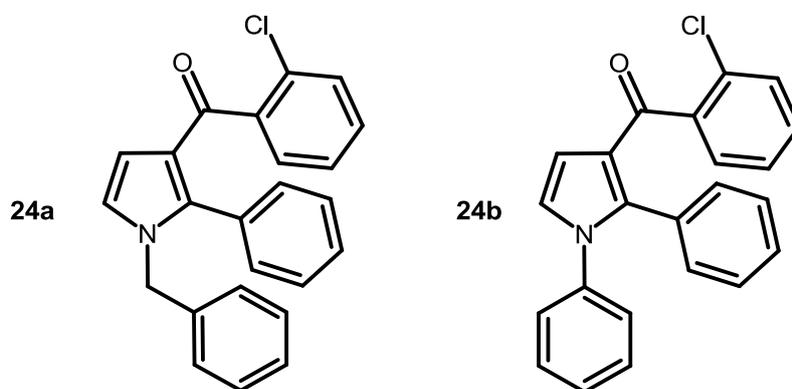
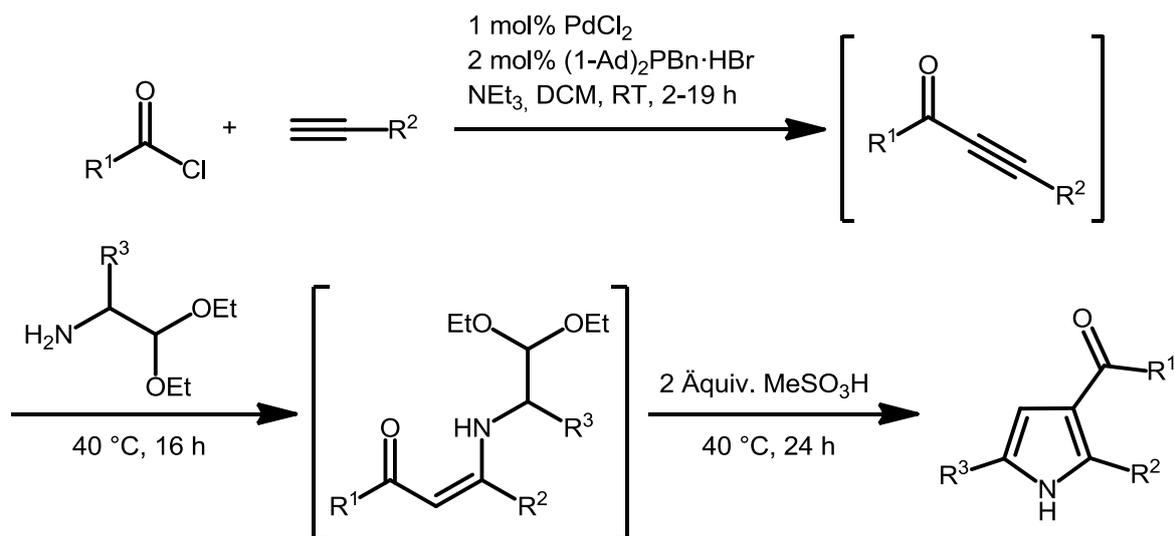


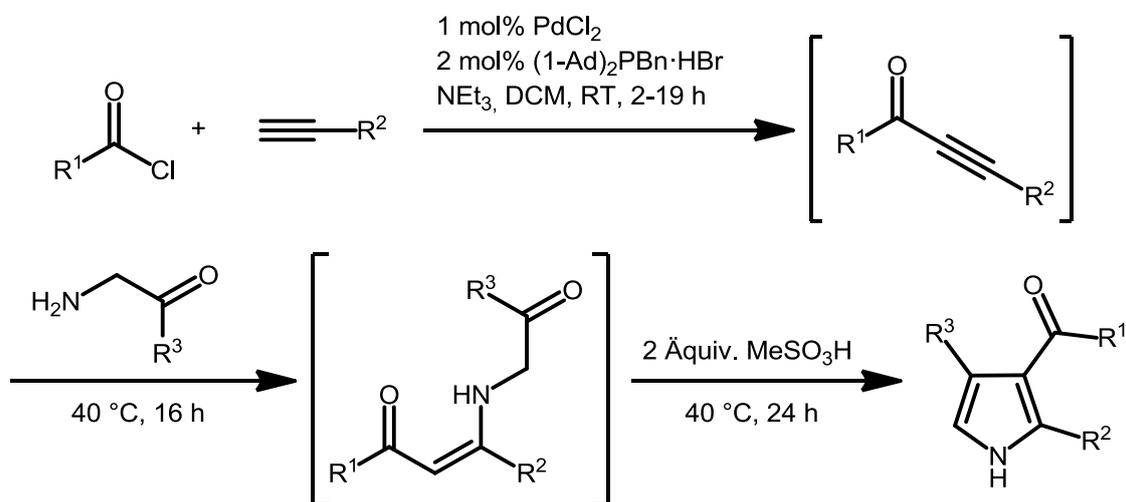
Abbildung 41: *N*-substituierte 3-Acylpyrrole **24a** und **24b**, für die die Syntheseroute optimiert werden muss.

Zusätzlich könnten eventuell Aminoacetaldehyddiethylacetale, die an der methylenischen CH₂-Gruppe substituiert sind, in der 3-Komponentenreaktion verwendet werden und zu 2,5-disubstituierten 3-Acylpyrrolen führen (**Schema 88**). Einzige Beschränkung ist hierfür die kommerzielle Verfügbarkeit und die limitierten Syntheserouten jener. Der Kosten/Nutzen-Faktor wäre enorm niedrig wenn die Edukte in langwierigen und teuren Prozessen hergestellt werden müssten, um diese in der MCR zu verwenden. Das Ziel einer Ein-Topf-Reaktion sollte immer die Verwendung von kostengünstigen und simpel verfügbaren Substraten sein, bzw. das Ziel eines forschenden Chemikers sollte es sein, sich darüber Gedanken zu machen, wie dieses vermieden werden könnte.



Schema 88: Mögliche Synthesesequenz zur Darstellung von 2,5-disubstituierten 3-Acylpyrrolen.

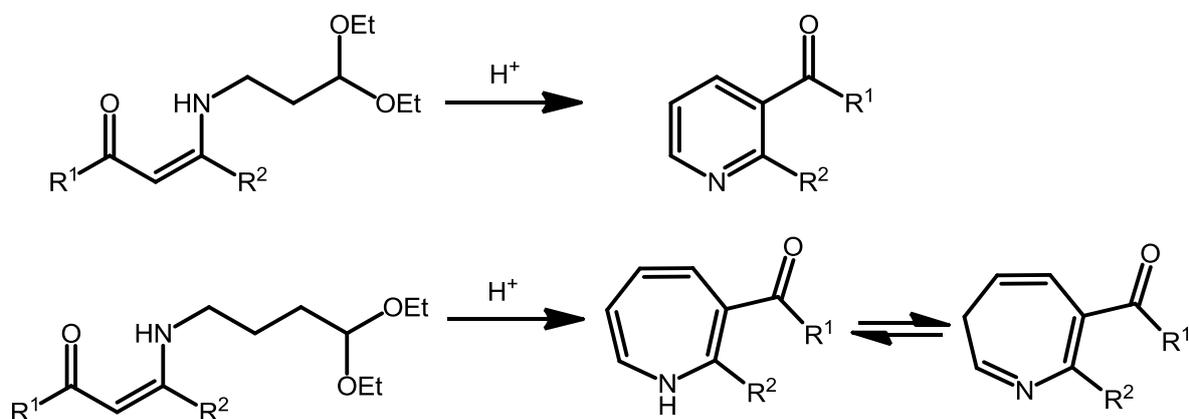
Anstelle des Aminoacetals **4k** wäre es zudem möglich Aminoketone zu verwenden. Hierbei sollten analog zu der oben besprochenen möglichen Synthesesequenz, die 2,4-Disubstituierten 3-Acylpyrrole gebildet werden (*Schema 89*).



Schema 89: Mögliche Synthesesequenz zur Darstellung von 2,4-disubstituierten 3-Acylpyrrolen.

Eine Verlängerung der Kohlenstoffkette zwischen Amin und Acetal des Aminoacetaldehyddiethylacetals (**4k**) würde zusätzlich in größeren Ringen resultieren. Kommerziell verfügbar wären hierfür 1-Amin-3,3-diethoxypropan und 4-Amin-butyrnaldehyddiethylacetal. Wenn ers-

teres in der Reaktionssequenz Verwendung finden würde, resultierten die entsprechenden 3-Acylpyridine als Reaktionsprodukte und für letzteren die korrespondierenden 3-Acylazepine (*Schema 90*).



Schema 90: Mögliche Produkte bei Verwendung unterschiedlicher Aminoacetale.

5 Anhang

5.1 Theoretische Berechnungen zu (*E*)-2-(4-Dimethylamino)styryl)-chinolinen

Im Arbeitskreis wurden im Rahmen der Dissertation von Dipl. Chem. *Rahime Cinar* drei verschiedene (*E*)-2-(4-Dimethylamino)styryl)-chinoline **28**, die in einer mikrowellenunterstützten Kupplungs-Isomerisierungsreaktion und anschließender Cyclokondensationsreaktion im Eintopf-Verfahren erhalten werden können, in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert.²⁰¹ Auf diese Weise ist es zudem möglich weitere 2-Styrylchinoline nach einem molekularen Baukastenprinzip zu synthetisieren. Die synthetisierten Verbindungen weisen in den gemessenen UV/VIS-Spektren in Dichlormethan deutlich breite, strukturlose Absorptionsbanden zwischen 392 und 420 nm auf, wobei die akzeptorsubstituierten Derivate deutlich rotverschoben sind. Die breiten unstrukturierten Emissionsbanden erscheinen mit großen Stokes-Verschiebungen im Bereich von 5400-5900 cm⁻¹ zwischen 512 und 551 nm. Die Fluoreszenzquantenausbeute variiert dabei erheblich mit der elektronenziehenden Kapazität des Substituenten R in 6-Position (**Abbildung 42**). Für (*E*)-2-(4-(Dimethylamino)styryl)chinolin-6-carbonitril (**28c**) konnte zudem eine minimale Solvatochromie bezüglich der Absorptionsspektren detektiert werden, jedoch eine sehr ausgeprägte positive Emissionssolvatochromie. Ferner besitzen alle Chinoline zwei basische Stickstoffatome, einmal an der Anilingruppe und das andere am Pyridintyp-Stickstoffatom des Chinolinrings. Für Verbindung **28c** besitzt die freie Base eine gelb-grüne Tageslichtfluoreszenz, welche quantitativ durch Zugabe eines Äquivalents Säure gelöscht wird. Ein Überschuss an Säure führte zur Ausbildung der doppelt protonierten Spezies, die eine leicht blaue Fluoreszenz in Lösung aufweist. Dabei wurde begleitend zu den photophysikalischen Untersuchungen eine eingehende theoretische Studie dieser Verbindungen durchgeführt, die zudem vorhersagen sollte, welches Stickstoffatom zunächst protoniert wird und welche Auswirkungen dies auf die Absorptionsspektren besitzt.

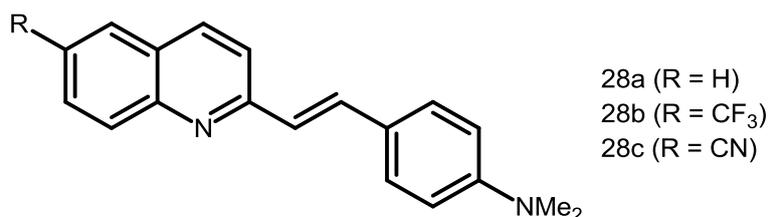


Abbildung 42: Berechnete (*E*)-2-(4-Dimethylamino)styryl)-chinoline **28**.

Für die theoretischen Untersuchungen wurde zunächst die Geometrieoptimierung der Grundzustände der freien Basen **28**, der einfach protonierten Spezies **28-H⁺** und der doppelt protonierten Chinoline **28-2H⁺** mit Hilfe des Programmpakets Gaussian09 unter Anwendung des B3LYP-Funktional und des *Pople* Basissatzes 6-311G** durchgeführt. Um die Einflüsse der Lösungsmittel auf molekulare Eigenschaften zu modellieren wurde auf das Polarizable Continuum Model (PCM) zurückgegriffen. Diese Implementierung ist seit Gaussian03 nochmal deutlich überarbeitet worden und liefert in einer annehmbaren Rechenzeit noch zuverlässigere Ergebnisse. Für alle Rechnungen wurde Dichlormethan als Solvens verwendet, da für die experimentellen Messungen meist auf dieses zurückgegriffen wurde. Anschließend ist die Struktur, welche ein energetisches Minimum besitzt, durch eine analytische Frequenzanalyse verifiziert worden. Für (*E*)-2-(4-(Dimethylamino)styryl)chinolin-6-carbonitril (**28c**) reproduziert die theoretische Untersuchung sehr gut die planare Struktur des Grundzustands für die unprotonierte Spezies. Erfolgt die Protonierung des Stickstoffatoms am Chinolinring, so weitet sich der Bindungswinkel zwischen dem benachbarten Kohlenstoffatom und der proximalen Doppelbindung nur marginal von 124° auf 126° auf. Zusätzlich ist die Dimethylaminogruppe bei der doppelt protonierten Spezies **28c-2H⁺** verdreht und weist somit keine Koplanarität mehr aus (**Abbildung 43**).



Abbildung 43: Optimierte Geometrien auf B3LYP-6-311G**-Niveau für unprotonierte, einfach protonierte und doppelt protonierte Spezies von (*E*)-2-(4-(Dimethylamino)styryl)chinolin-6-carbonitril (**28c**).

Die Inspektion der Kohn-Sham Grenzorbitale lässt erkennen, dass sich das HOMO weitestgehend auf dem Anilinrest lokalisiert befindet und der Chinolinkern nur eine marginale Koeffizientendichte aufweist (**Abbildung 44**). Wie erwartet ist die Verteilung der Koeffizientendichte im LUMO, welche mehr oder weniger den *Franck-Condon* Zustand bei Anregung widerspiegelt, vollständig invertiert. Die größte Dichte befindet sich nun am Chinolinring mit dem Nitrilsubstituenten in 6-Position und nur ein geringfügiger Anteil auf dem Anilinrest. Eine signifikante Überschneidung der Wellenfunktion des Grundzustands und des vermuteten angeregten Zustands kann wegen erheblicher Koeffizientendichte an der Styryl-Doppelbindung angenommen werden.

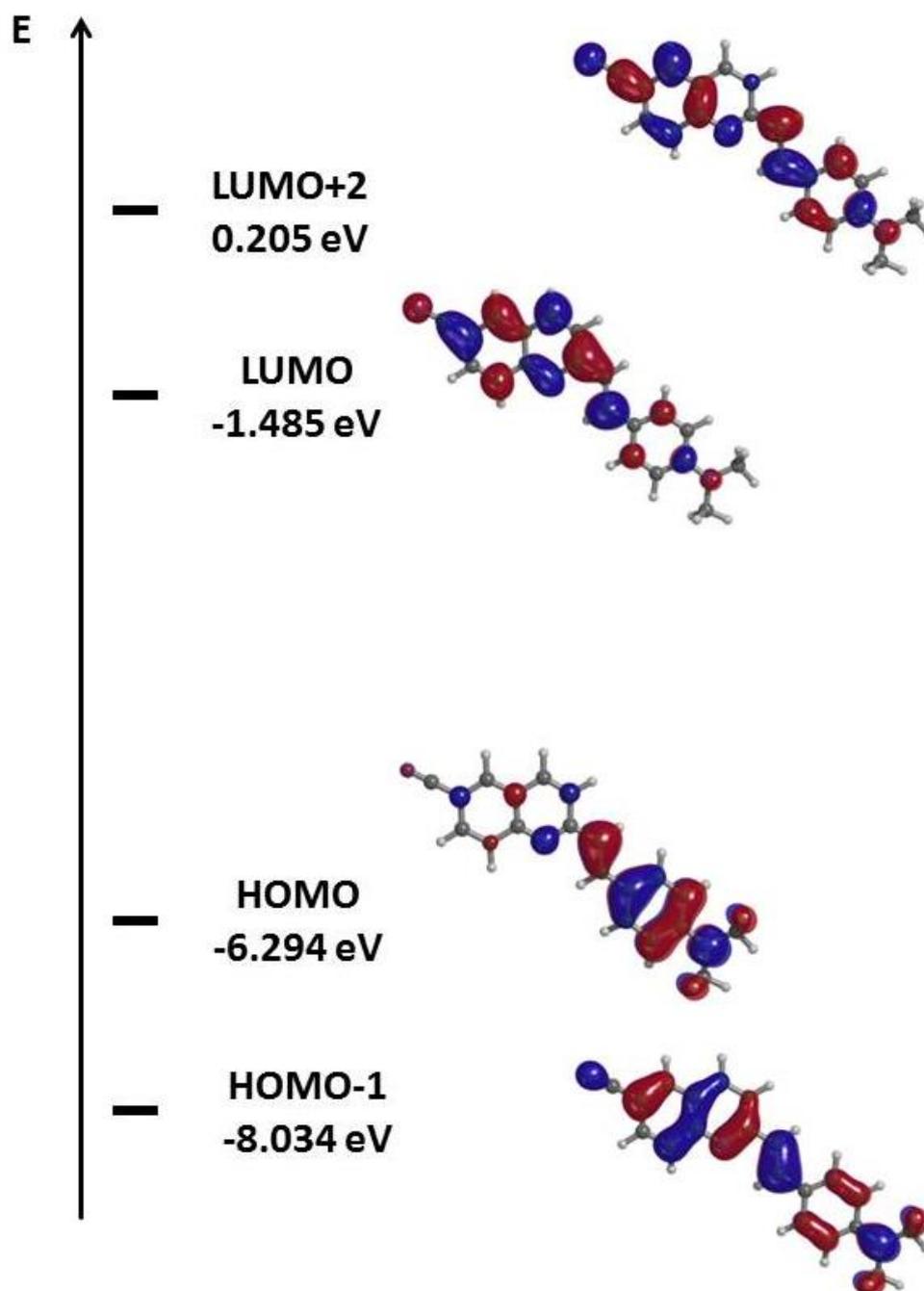


Abbildung 44: Berechnete Kohn-Sham Grenzorbitale (von unten nach oben: HOMO-1, HOMO, LUMO, LUMO+2) auf DFT-Niveau (B3LYP/6-311G**) für (E)-2-(4-(Dimethylamino)styryl)chinolin-6-carbonitril (28c).

Die optimierten Strukturen wurden TD-DFT-Rechnungen unterzogen, um die Absorptionseigenschaften der synthetisierten Moleküle zu studieren (**Tabelle 39**). Dafür wurde das Hybrid-

Austauschs-Korrelationsfunktional CAM-B3LYP eingesetzt, welches eine Verbesserung gegenüber dem Funktional B3LYP darstellt bezüglich der Polarisierbarkeiten von verlängerten Molekülen, TD-DFT-Berechnungen der Anregung aus *Rydberg*-Zuständen und Berücksichtigung von Charge-Transfer-Banden (CT). Des Weiteren wurde ein Nichtgleichgewichtszustand der Solvation für die zustandsspezifische Solvation der vertikalen Anregung angenommen. Die berechneten Werte stimmen sehr gut mit den experimentell bestimmten Daten überein. Die TD-DFT-Rechnung liefert für (*E*)-2-(4-(Dimethylamino)styryl)chinolin-6-carbonitril (**28c**) die stärkste Absorptionsbande bei $\lambda_{\text{max, ber.}} = 418$ nm, bestehend aus einem vorherrschenden HOMO-LUMO-Übergang mit einem ausgeprägten Ladungstransfercharakter vom Anilinrest (HOMO) in den Chinolinkern (Beitrag von 86 %). Zusätzlich ergeben sich kleinere Übergänge, die aus den Anregungen aus HOMO nach LUMO+2 (Beitrag von 5 %) und HOMO-1 nach LUMO (Beitrag von 4 %) resultieren. Das Spektrum des experimentell ermittelten Wertes ist ausgezeichnet reproduziert ($\lambda_{\text{max, exp.}} = 420$ nm).

Tabelle 39: TD-DFT-Berechnungen (CAM-B3LYP/6-311G**) der Absorptionsmaxima für die Chinoline **28** und ihre einfach und doppelt protonierten Spezies (**28-H⁺** und **28-2H⁺**).

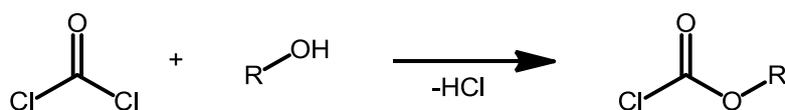
		Freie Base			Einfach protoniert			doppelt protoniert		
		28a	28b	28c	28a-H⁺	28b-H⁺	28c-H⁺	28a-2H⁺	28b-2H⁺	28c-2H⁺
$\lambda_{\text{Abs.}}$	exp. [nm]	392	407	420	512	529	547	362	378	380
	ber. [nm]	387	402	418	509	525	536	372	373	382

Außerdem konnte durch die theoretischen Untersuchungen bewiesen werden, dass als erstes ausschließlich das Stickstoffatom des Chinolinrings protoniert werden muss anstelle der Dimethylaminogruppe. Diese dreht sich bei Zugabe von Säure aus der Koplanarität heraus und steht daher nicht mehr dem Chinolingrundgerüst als Donorkomponente zur Verfügung. Die spektralen Eigenschaften sind daher vergleichbar mit dem unsubstituierten Molekül an dieser Stelle. Die TD-DFT-Rechnung für die Protonierung der Dimethylaminogruppe an (*E*)-2-(4-(Dimethylamino)styryl)chinolin-6-carbonitril (**28c**) ergab damit die stärkste Absorptionsbande bei $\lambda_{\text{max, ber.}} = 344$ nm. Da dieser Wert soweit von den experimentellen Daten entfernt ist kann ausgeschlossen werden, dass diese Spezies durchlaufen wird.

5.2 Palladium-katalysierte Kupplung von terminalen Alkinen mit Chlorformiaten zur Bildung von Alkinsäureestern

5.2.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

Die palladiumvermittelte Kupplung von terminalen Alkinen mit Chlorformiaten stellt einen interessanten Syntheseweg dar, um direkt zu einer großen Bibliothek an Alkinsäureestern zu gelangen. Diese können als Edukte in zahlreichen Vorhaben implementiert werden, besonders in der Darstellung von unterschiedlichen heterocyclischen Präparaten.²⁰² Vorteil dieser Reaktionsführung ist, dass eine große Auswahl an Chlorameisensäureestern kommerziell erhältlich ist, da diese einfach aus dem korrespondierenden Alkohol und Phosgen industriell synthetisiert werden können (*Schema 91*). Einzig die Verfügbarkeit des entsprechenden Alkohols limitiert die Darstellung unterschiedlicher Chloroformiate.²⁰³

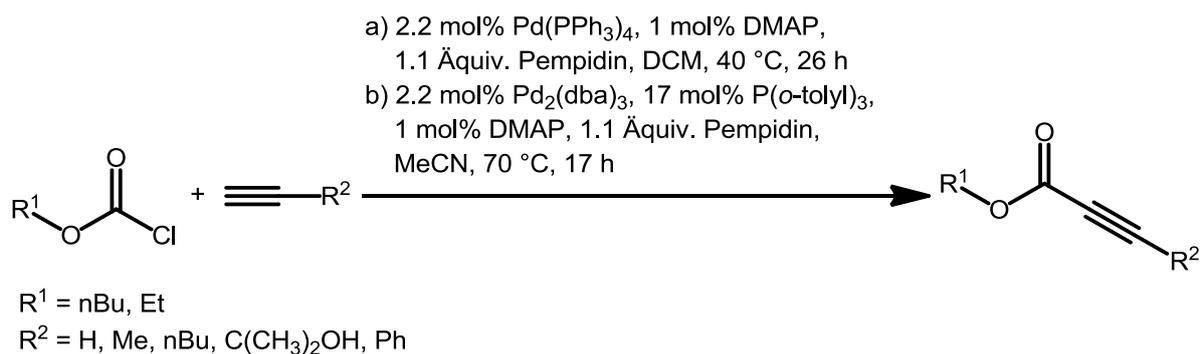


Schema 91: Darstellung der Chlorformiate aus Phosgen und des entsprechenden Alkohols.

Üblicherweise werden Alkinsäureester durch Deprotonierung eines terminalen Alkins mittels Organolithiumverbindungen oder Grignardreagentien und abschließendes Abfangen des Acetylids durch das entsprechende Chlorformiat bei tiefen Temperaturen hergestellt.²⁰⁴ Eine andere Möglichkeit der Darstellung ist die oxidative Palladium-katalysierte Alkoxy-carbonylierung von Alkinen mit Kohlenstoffmonoxid in Alkoholen als Lösungsmittel²⁰⁵ oder die Veresterung der entsprechenden Propiolsäuren mit Alkylhalogeniden.²⁰⁶ Nachteile ersteren sind die harschen Bedingungen, die kaum funktionelle Gruppen tolerieren oder im Falle der Propiolsäuren, die kommerzielle Verfügbarkeit.

Eine übergangsmetallkatalysierte Variante für die Kupplung zwischen Chlorameisensäureestern und terminalen Alkinen stellt daher ein ausgesprochen interessantes Ziel dar. Einerseits können während der industriellen Prozesse zur Darstellung der Propiolsäureester Kosten eingespart werden und andererseits wäre es möglich labile Gruppen einzusetzen, die in der Gegenwart von *Grignard*-Reagenzien oder Lithiumorganyle eine Reihe von Nebenreaktio-

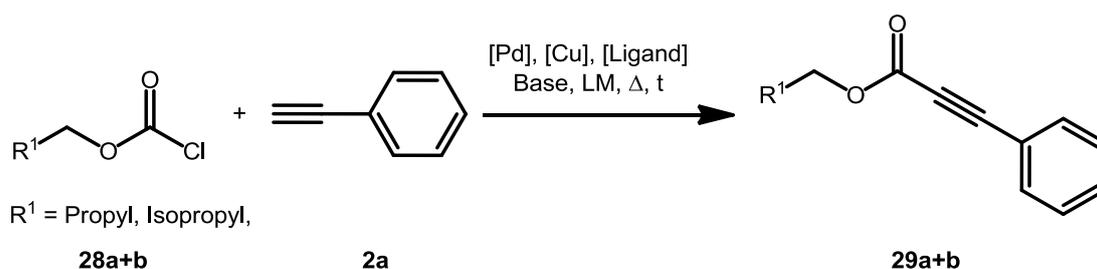
nen eingehen würden. Bis dato ist in der Literatur jedoch nur ein einziges Beispiel einer derartigen Reaktion bekannt. Die Arbeitsgruppe um *Rolf Gleiter* in Kooperation mit der BASF SE entwickelte Ende des letzten Jahrtausends ein aussichtsreiches Ergebnis dieses Unterfangen.²⁰⁷ Die Suche nach geeigneten Reaktionsbedingungen gestaltete sich allerdings schwierig. Die Chlorameisensäureester, im Gegensatz zu den Säurechloriden, stellten sich als viel empfindlicher gegenüber erhöhten Temperaturen, verschiedenen Basen und unterschiedlichen Lösungsmitteln heraus. So war es einzig in den Solventien Dichlormethan und Acetonitril möglich die Palladium-vermittelte Kreuzkupplungsreaktion durchzuführen. Eine weitere Limitierung war die Wahl einer geeigneten Base. In Gegenwart von nucleophilen Aminbasen, wie z.B. Triethylamin, zersetzte sich der eingesetzte Chlorameisensäureester. Lediglich die sterisch stark gehinderte Base 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (Pempidin) war in der Lage das entstehende HCl abzufangen und die Kupplungsreaktion voranzutreiben. Jedoch waren die isolierten Ausbeuten mit $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ als Katalysatorsystem von 14 % nicht zufriedenstellend. Katalytische Mengen an 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP), welches als Acylübertragungsreagenz fungiert, verdoppelte bereits die Ausbeute und ein Wechsel des Katalysatorsystems auf $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ führte endgültig zu einem quantitativen Umsatz bei 40 °C in Dichlormethan als Solvens (**Schema 92**). Allerdings ist die Reaktion bislang beschränkt auf Chlorameisensäurealkylester, phenylische Chlorformiate reagieren unter den gewählten Reaktionsbedingungen gar nicht.



Schema 92: Optimierte Reaktionsbedingungen nach Gleiter et al. für die Kreuzkupplung zwischen Chlorameisensäureestern und terminalen Alkinen.

5.2.2 Optimierung der Palladium vermittelten Kreuzkupplungsreaktion zwischen Chlorameisensäureestern und terminalen Alkinen

Als Modellreaktion für die Kreuzkupplung zwischen Chlorameisensäureestern und terminalen Alkinen dienen als Startmaterialien *n*-Butylchloroformiat (**28a**) oder Chlorameisensäureisobutylester (**28b**) und Phenylacetylen (**2a**). Im Laufe der Optimierung wurde eine Reihe von verschiedenen Variablen verändert, die es ermöglichen sollten, das Kupplungsprodukt **29a+b** in hohen Ausbeuten darzustellen. Hierzu zählten die Wahl eines geeigneten Palladiumkatalysators, des optimalen Lösungsmittels, einer geeigneten organischen oder anorganischen Base und der Reaktionstemperatur. Alle Untersuchungsstudien wurden in einer Ansatzgröße von 1 mmol durchgeführt und in einer Konzentration der Edukte von $c = 0.5\text{M}$.



Schema 93: Optimierungsstudie zur Palladium vermittelten Kreuzkupplung zwischen Chlorameisensäurealkylestern **28** und terminalen Alkinen **2**.

Tabelle 40: Optimierungsstudie zur Kreuzkupplungsreaktion zwischen den Chlorameisensäureestern **28a+b** und Phenylacetylen (**2a**).^[a]

Eintrag	Solvens	Sonogashira-Kupplung					Ausbeute 29 ^[b]
		Palladiumquelle (mol %)	Ligand (mol %)	Base (Äquiv.)	t	Δ	
1	1,4-Dioxan	Pd(OAc) ₂ (0.5)	^t Bu-XPhos (1)	NEt ₃ (1)	24 h	RT	-
2	1,4-Dioxan	Pd(OAc) ₂ (0.5)	^t Bu-XPhos (1)	K ₂ CO ₃ (1.5)	22 h	RT	-

3	1,4-Dioxan	Pd(OAc) ₂ (0.5)	^t Bu-XPhos (1)	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	46 h	RT-50 °C	-
4	1,4-Dioxan	Pd(OAc) ₂ (0.5)	^t Bu-XPhos (1)	DBU (1.1)	20 h	RT-90 °C	-
5	1,4-Dioxan	Pd(OAc) ₂ (0.5)	^t Bu-XPhos (1)	Cy ₂ NMe (1.1)	2.5 h	RT	-
6	1,4-Dioxan	Pd(dba) ₂ (1.0)	XPhos (1)	Cy ₂ NMe (1.5)	96 h	RT	-
7	1,4-Dioxan	Pd(dba) ₂ (1.0)	XPhos (2)	Cy ₂ NMe (1.5)	18 h	50 °C	13 %
8	1,4-Dioxan	Pd(dba) ₂ (1.0)	XPhos (1)	DABCO (1.1)	20 h	RT-40 °C	-
9	1,4-Dioxan	Pd(dba) ₂ (1.0)	XPhos (1)	Pempidin (1.1)	20 h	40-60 °C	32 %
10	1,4-Dioxan	Pd(dba) ₂ (1.0)	XPhos (1.3) DABCO (4)	Pempidin (1.1)	20 h	50 °C	30 %
11	1,4-Dioxan	Pd(dba) ₂ (1.0)	XPhos (2) DABCO (6)	Pempidin (1.1)	17 h	40 °C	28 %
12	1,4-Dioxan	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	XPhos (2) DABCO (4)	Pempidin (1.1)	18 h	40 °C	28 %
13	1,4-Dioxan	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	XPhos (2) DABCO (4)	Pempidin (1.1)	40 h	40 °C	31 %
14	1,4-Dioxan	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	XPhos (2)	Pempidin (1.1)	23 h	40 °C	26 %
15	1,4-Dioxan	Pd(OAc) ₂ (1.0)	Catacium AHI (2)	Pempidin (1.1)	27 h	40 °C	13 %
16	DCM	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	XPhos (2)	Pempidin (1.1)	24 h	40 °C	23 %
17	DCM	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	XPhos (2) DMAP (1)	Pempidin (1.1)	24 h	40 °C	27 %
18	DCM	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	Catacium AHI (2)	Cs ₂ CO ₃ (1.3)	24 h	40 °C	-

19	DCM	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	Catacxium AHI (2)	K ₂ CO ₃ (1.3)	28 h	40 °C	-
20	MeCN	Pd(OAc) ₂ (1.0)	Catacxium AHI (2)	Cs ₂ CO ₃ (1.3)	24 h	70 °C	-
21	1,4- Dioxan	Pd(OAc) ₂ (1.0) CuI (1)	Catacxium AHI (2)	Pempidin (1.1)	96 h	40 °C	15 %
22	THF	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	Fu-Salz (2)	Cs ₂ CO ₃ (1.3)	20 h	50 °C	8 %
23	THF	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	Fu-Salz (2)	Cs ₂ CO ₃ (1.3)	17 h	60 °C	-
24	THF	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	Fu-Salz (2)	Cs ₂ CO ₃ (1.3)	17 h	70 °C	-
25	1,4- Dioxan	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	Fu-Salz (2)	Pempidin (1.1)	144 h	RT	14 %
26	1,4- Dioxan	Pd ₂ (dba) ₃ (0.5)	Fu-Salz (2)	Pempidin (1.1)	21 h	60 °C	30 %
27	1,4- Dioxan	Pd(OAc) ₂ (3.0)	Fu-Salz (6)	Pempidin (1.1)	18 h	60 °C	32 %
28	1,4- Dioxan	Pd ₂ (dba) ₃ (1.0)	Fu-Salz (2)	DBU (1.2)	42 h	40 °C	-
29	1,4- Dioxan	PdCl ₂ (2.0)	Catacxium ABn·HBr (4)	Pempidin (1.1)	18 h	50 °C	59 %
30	1,4- Dioxan	PdCl ₂ (2.0)	Catacxium ABn·HBr (4)	Pempidin (1.1)	18 h	60 °C	48 %
31	1,4- Dioxan	Pd(OAc) ₂ (2)	Catacxium ABn·HBr (4)	Pempidin (1.1)	18 h	50 °C	-
32	1,4- Dioxan	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	Catacxium ABn·HBr (4)	Pempidin (1.1)	21 h	50 °C	-
33	1,4- Dioxan	Na ₂ PdCl ₄ (2)	Catacxium ABn·HBr (4)	Pempidin (1.1)	22 h	50 °C	45 %
34	1,4- Dioxan	PdCl ₂ (MeCN) ₂ (2)	Catacxium ABn·HBr (4)	Pempidin (1.1)	20 h	50 °C	17 %
35	THF	PdCl ₂ (2.0)	Catacxium ABn·HBr (4)	Pempidin (1.1)	24 h	50 °C	24 %
36	DCM	PdCl ₂ (2.0)	Catacxium ABn·HBr (4)	Pempidin (1.1)	26 h	40 °C	34 %

37	DCM	PdCl ₂ (2.0)	Catacxium ABn·HBr (4) DMAP (2)	Pempidin (1.1)	21 h	40 °C	32 %
38	1,4-Dioxan	PdCl ₂ (1.0)	Catacxium ABn·HBr (2)	TMP (1.1)	17 h	50 °C	-
39	1,4-Dioxan	PdCl ₂ (2.0)	XPhos (4)	Pempidin (1.1)	18 h	50 °C	51 %
40	1,4-Dioxan	PdCl ₂ (2.0)	Catacxium ABn·HBr (4)	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	33 h	50 °C	-
41	1,4-Dioxan	PdCl ₂ (2.0)	Catacxium AHI (4)	Pempidin (1.1)	19 h	50 °C	24 %

Eintrag 1-11: Chlorameisensäureisobutylester **28a** wurde als Startmaterial verwendet; **Eintrag 1-12:** Chlorameisensäureester und Phenylacetylen im Verhältnis 1:1; **Eintrag 12-41:** *n*-Butylchloroformiat **28b** wurde als Startmaterial verwendet; **Eintrag 13-41:** Chlorameisensäureester und Phenylacetylen im Verhältnis 1.5-1.6:1; [a] alle Ansätze wurden in einem 1 mmol Maßstab durchgeführt (*c*(Edukte) = 0.5M); [b] isolierte Ausbeuten

Anhand der ersten durchgeführten Experimente mit 1,4-Dioxan als Solvens, in denen noch der Chlorameisensäureisobutylester (**28a**) Verwendung fand, zeigte sich relativ schnell, dass die Wahl einer geeigneten Base unentbehrlich für den Erfolg der Kupplung ist. Während die tertiären Amine Triethylamin und Dicyclohexylmethylamin bei Raumtemperatur lediglich quantitativ mit dem Chlorformiat **28a** zu den entsprechenden Carbamaten abreagieren und daher nicht die eigentlich geplante Kreuzkupplungsreaktion stattfindet, kommt es mit den anorganischen Basen K₂CO₃, sowie Cs₂CO₃ und DBU als starke nicht nucleophile Base in einem Temperaturbereich von RT-50 °C für die ersten beiden und RT-90 °C für letztere zu überhaupt keiner Reaktion (**Tabelle 40, Eintrag 1-6**) (**Abbildung 45**). Erst als die Reaktionstemperatur in Verbindung mit Dicyclohexylmethylamin als organische Base auf 50 °C erhöht wurde steht die Kreuzkupplungsreaktion in Konkurrenz mit der Ausbildung des Carbamats und es konnten nach säulenchromatographischer Trennung 13 % an Isobutyl-3-phenylpropiolat (**29a**) isoliert werden (**Tabelle 40, Eintrag 7**). Ferner lieferte das Experiment mit DABCO als Base nur unzufriedene Ergebnisse. Hierbei reagierte diese wiederum nur mit dem Chlorformiat **28a** ab, anstatt als Deprotonierungsmittel für das terminale Alkin **2** zu dienen (**Tabelle 40, Eintrag 8**).

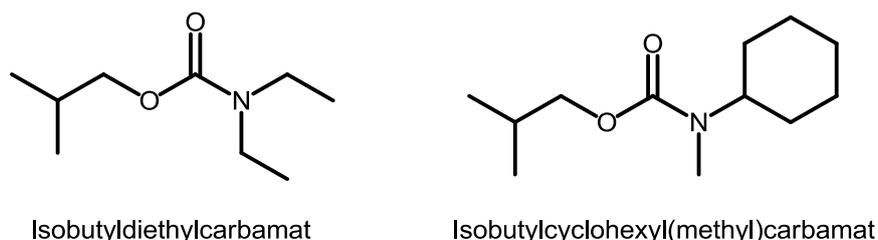


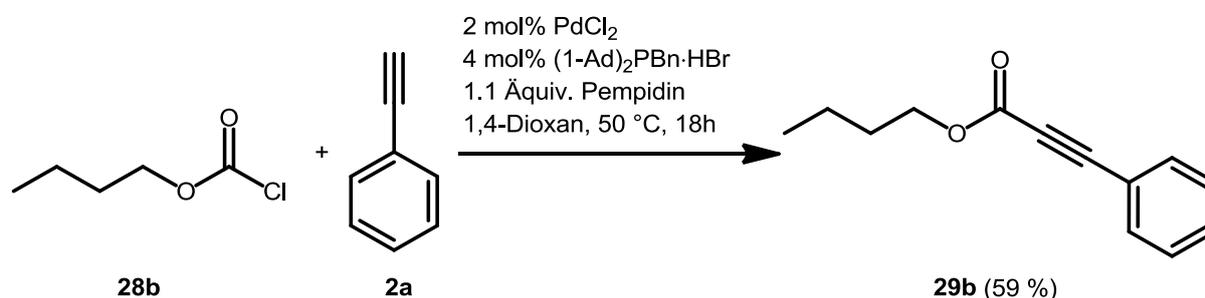
Abbildung 45: Reaktionsprodukte der Synthesen mit Triethylamin und Dicyclohexylmethylamin als Aminbasen.

Die erste und einzige organische Base bis dato, bei der die Ausbildung des Carbamats nicht in Konkurrenz zu der eigentlichen Kreuzkupplungsreaktion steht, ist Pentamethylpiperidin (Pempidin). Diese Erkenntnis ist in Übereinstimmung zu der einzig bis zum heutigen Zeitpunkt veröffentlichten Publikation aus dem Jahre 1999 von *R. Gleiter et al.* zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion zwischen Chlorameisensäureestern **28** und terminalen Alkinen **2**. Die isolierten Ausbeuten an **29a** stiegen bei der Verwendung besagter Base im Temperaturbereich von 40-60 °C bei einer Reaktionszeit von 20 h mit 1 mol% Pd(dba)₂ und 1 mol% XPhos als Ligand auf 32 % an, waren dennoch immer noch nicht zufriedenstellend (**Tabelle 40, Eintrag 9**). Auch der Hilfsligand DABCO, welcher in ähnlicher Weise wie DMAP als Acylübertragungsreagenz fungieren sollte, steigerte weder die Ausbeute bei 40 °C noch bei 50 °C und blieb mit 28 % für ersteren und 30 % für letzteren nahezu konstant (**Tabelle 40, Eintrag 10-11**). Auch ein Wechsel des Präkatalysators von Pd(dba)₂ auf Pd₂(dba)₃ hatte keinen positiven Effekt (**Tabelle 40, Eintrag 12**). In Folge dessen wurde nun der Chlorameisensäureisobutylester (**28a**) durch das *n*-Butylchlorformiat (**28b**) ersetzt und alle weiteren Untersuchungen anhand dieses Substrates vorgenommen. Für letzteres konnten unter den bis dato optimierten Bedingungen mit 0.5 mol% Pd₂(dba)₃, 2 mol% XPhos als Liganden und 4 mol% DABCO als Acylübertragungsreagenz und Pempidin als Base in 1,4-Dioxan nahezu identische isolierte Ausbeuten an **29b** von 31 % erhalten werden (**Tabelle 40, Eintrag 13**). Die beiden weiteren Untersuchungen in denen einmal DABCO weggelassen und das andere Mal Pd₂(dba)₃ durch Pd(OAc)₂ und XPhos durch Catacium AHI ersetzt wurde führten ebenfalls nicht zu Ausbeutesteigerungen (**Tabelle 40, Eintrag 14-15**). Bei letzterem sanken diese sogar fast um ein Drittel herab. Ein Wechsel des Lösungsmittels auf Dichlormethan zeigte ebenfalls nicht die erhofften Effekte (**Tabelle 40, Eintrag 16-17**). Ferner ergab die Verwendung anorganischer Basen in besagtem Solvens oder Acetonitril wiederum nur negative Ergebnisse (**Tabelle 40, Eintrag 18-20**). Ein weiterer Versuch, in dem Kupfer(I)iodid als

Co-Katalysator benutzt wurde führte ebenfalls zu keiner Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit (**Tabelle 40, Eintrag 21**). Als nächstes wurde der Ligand variiert, da die Verwendung von Catacium AHI zu schlechteren isolierten Ausbeuten als XPhos führte. Die Wahl fiel damit auf das Fu-Salz, welches ebenfalls kommerziell leicht verfügbar ist und sich in zahlreichen Kreuzkupplungsreaktionen bewährt hat. Während in Verbindung mit anorganischen Basen in THF als Reaktionsmedium im Temperaturbereich von 50-70 °C nur eine verschwindend geringe Menge an oder gar kein Produkt **29b** isoliert werden konnte, führte die Untersuchung bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C über einen Zeitraum von 21 h in 1,4-Dioxan mit Pempidin als Base wiederum zur nahezu äquivalenten Ausbeute der bis dato optimalen Bedingungen von 30 % an **29b** (**Tabelle 40, Eintrag 22-26**). Auch eine Erhöhung der Katalysatorbeladung zeigte nicht die erhoffte Wirkung (**Tabelle 40, Eintrag 27**). Bislang erzielte keiner der durchgeführten Experimente die erhoffte Wirkung. Jedes Mal resultierten die Untersuchungsstudien lediglich in 30-32 % isolierter Ausbeute an **29a+b** unabhängig vom Präkatalysator, Liganden, Lösungsmittel, den Reaktionszeiten oder im Temperaturbereich von 40-60 °C. Erst durch die Verwendung des optimierten Katalysatorsystems für die Kupplung der Säurechloride **1** und terminalen Alkine **2** unter kupferfreien Bedingungen konnte erstmalig eine deutliche Ausbeutesteigerung um das doppelte beobachtet werden. Wurde nun die Synthese von Butyl-3-phenylpropiolat (**29b**) in 1,4-Dioxan und 1.1 Äquivalenten Pempidin als Base mit 2 mol% PdCl₂ und 4 mol% (1-Ad)₂PBn·HBr katalysiert so konnte jenes nach einer Reaktionsdauer von 18 h bei 50 °C nach säulenchromatographischer Trennung in 59 % isoliert werden (**Tabelle 40, Eintrag 29**). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur um 10 °C besaß keine positiven Effekte und die isolierte Ausbeute an **29b** sank sogar um 11 % auf 48 % herab (**Tabelle 40, Eintrag 30**). In Folge dessen wurden die Präkatalysatoren variiert, inwiefern diese positive oder negative Auswirkungen auf den Ausgang der Kreuzkupplungsreaktion besitzen. Es zeigte sich, dass die Wahl eines geeigneten Palladiumsalzes sehr wohl entscheidend sein kann. So führte weder die Verwendung von Pd₂(dba)₃ noch Pd(OAc)₂ zu jeglicher Ausbildung des Produktes **29b** (**Tabelle 40, Eintrag 31-32**). PdCl₂(MeCN)₂ lieferte ebenfalls nur unzufrieden stellende Ergebnisse (**Tabelle 40, Eintrag 34**). Lediglich Na₂PdCl₄, kam annähernd an die bislang besten isolierten Ausbeuten von Produkt **29b** heran (**Tabelle 40, Eintrag 33**). Ein Vergleich der Lösungsmittel zeigte zudem auf, dass 1,4-Dioxan das bestmögliche Reaktionsmedium für die Reaktion darstellt, während in THF und Dichlormethan lediglich schlechtere Ergebnisse erzielt werden konnten (**Tabelle 40, Eintrag 35-37**). Besonders in THF sanken die Ausbeuten im Vergleich zu 1,4-Dioxan um mehr als die Hälfte herab. Dieses Phänomen konnte bereits bei der Generierung der Alkinone **3** unter kupferfreien

Bedingungen beobachtet werden. In einer letzten Untersuchung wurde noch einmal der Ligand ausgetauscht, um zu sehen ob dies die Ausbeuten noch einmal steigern könnte. Während für XPhos diese mit 51 % nahezu konstant blieben, sanken diese in Verbindung mit Catacxi-um AHI nahezu ins Bodenlose auf 24 % herab (**Tabelle 40, Eintrag 39+41**).

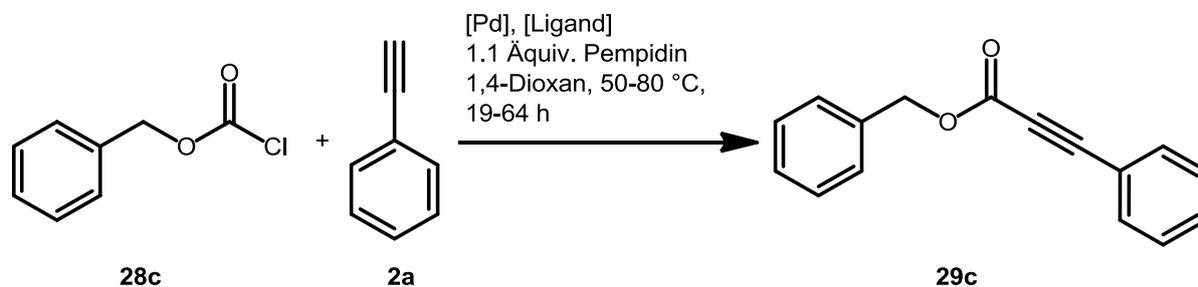
Als Fazit ist zu sagen, dass die Optimierung der Reaktionsbedingungen für die palladiumvermittelte Kreuzkupplung zwischen Chlorameisensäureestern **28** und terminalen Alkinen **2** nicht zum erhofften quantitativen Umsatz führte und das Produkt in Ausbeuten jenseits der 80 % generierte. Zwar konnte mit PdCl₂ als Präkatalysator, (1-Ad)₂PBn·HBr als Liganden, 1,4-Dioxan als Lösungsmittel, Pempidin als einzig anwendbare Base, eine Reaktionstemperatur von 50 °C und Reaktionszeiten von 18 h als Optimum bestimmt werden, jedoch konnte das entsprechende Produkt Butyl-3-phenylpropiolat (**29b**) in lediglich 59 % Ausbeute nach säulenchromatographischer Trennung isoliert werden (**Schema 94**). Zweifelsohne konnte belegt werden, dass die Kreuzkupplungsreaktion möglich ist, es bedarf aber wohl weiterer Optimierungen des Katalysatorsystems, um die Methodik endgültig zu etablieren.



Schema 94: Optimierte Syntheseroute zur Darstellung von Butyl 3-phenylpropiolat (**29b**).

Anhand drei weiterer Versuche wurde geprüft, ob sich ebenfalls Arylchlorformiate für die Kreuzkupplung eignen, da bis dato in der Literatur lediglich Chlorameisensäurealkylester erfolgreich gekuppelt werden konnten. Hierfür wurde Benzylchlorformiat (**28c**) als Startmaterial eingesetzt. Mit dem optimierten Katalysatorsystem kam es bei 50 °C in 1,4-Dioxan innerhalb von 42 h lediglich zu derart geringen Spuren an Kupplungsprodukt, dass dies nicht mehr als Ausbeute detektiert werden konnte. Einzig mit 0.75 mol% Pd₂(dba)₃, 3 mol% XPhos und 5 mol % DABCO konnte nach einer Reaktionsdauer von 19 h bei 60 °C Benzyl-3-phenylpropiolat (**29c**) nach säulenchromatographischer Trennung in 9 % Ausbeute isoliert werden. Demnach bedarf die Kupplungsreaktion der aromatischsubstituierten Chlorameisen-

säureester **28** höhere Aktivierungsenergien für eine erfolgreiche Umsetzung. **Tabelle 41** kumuliert noch einmal alle durchgeführten Synthesen.



Schema 95: Optimierungsstudie zur palladiumvermittelten Kreuzkupplung zwischen Benzylchloroformiat (**28c**) und Phenylacetylen (**2a**).

Tabelle 41: Optimierungsstudie zur Kreuzkupplungsreaktion zwischen Benzylchloroformiat (**28c**) und Phenylacetylen (**2a**).^[a]

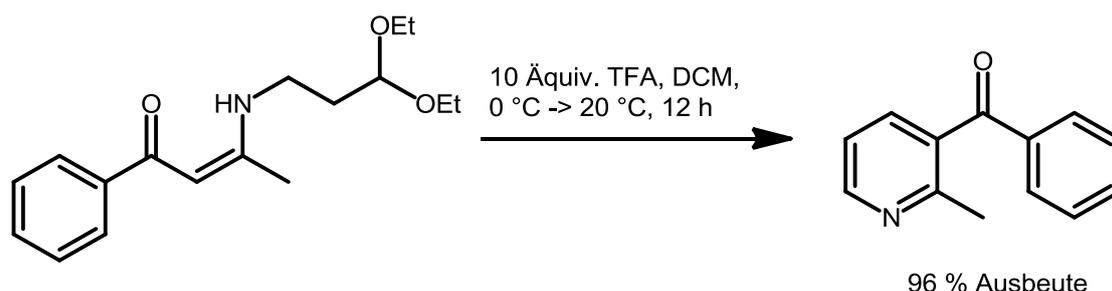
Eintrag	Sonogashira-Kupplung				Ausbeute 29c ^[b]
	Palladiumquelle (mol %)	Ligand (mol %)	t	Δ	
1 ^[c]	Pd ₂ (dba) ₃ (0.75)	XPhos (3)	19 h	60 °C	9 %
		DABCO (5)			
2 ^[d]	Pd ₂ (dba) ₃ (0.75)	Fu-Salz (1.5)	64 h	80 °C	-
3 ^[c]	PdCl ₂ (2.0)	Cataxium ABn·HBr (4)	42 h	50 °C	-

[a] alle Ansätze wurden in einem 1 mmol Maßstab durchgeführt (*c*(Edukte) = 0.5M); [b] isolierte Ausbeuten [c] Chlorameisensäurebenzylester und Phenylacetylen im Verhältnis 1.2:1 [d] Chlorameisensäurebenzylester und Phenylacetylen im Verhältnis 1:1

5.3 Versuche zur Darstellung von 3-Acylpyridinen

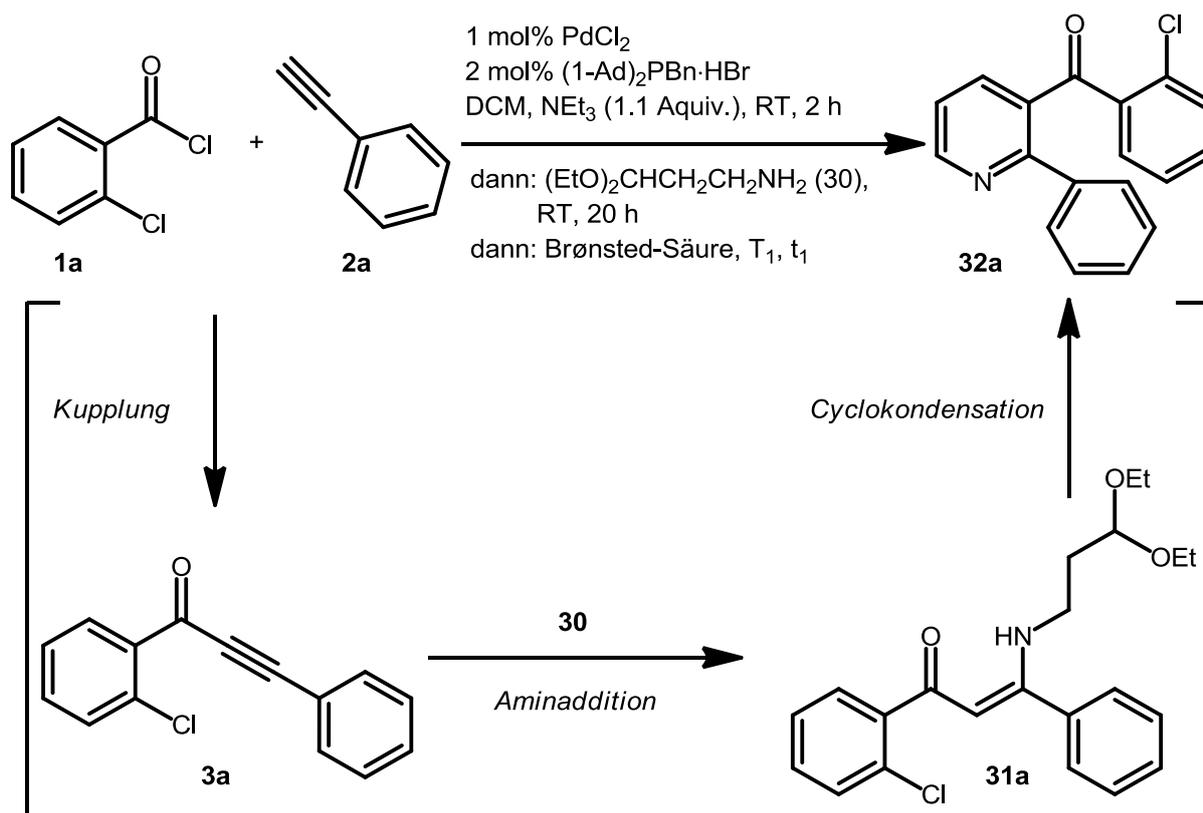
In Laufe dieser Arbeit konnte erfolgreich eine 3-Komponentenreaktion im Ein-Topf-Verfahren zur Synthese von funktionalisierten 3-Acylpyrrolen **21** entwickelt werden. Anhand einiger Optimierungsversuche wurde zudem untersucht, ob durch den Einsatz von 1-Amin-3,3-diethoxypropan **30** im *Michael*-Additions-Schritt die entsprechenden 3-Acylpyridine **32** als Reaktionsprodukte resultierten.

Bis zum heutigen Tage existiert in der Literatur lediglich ein Beispiel, in dem das 3-Acylpyridin auf ähnlichem Weg synthetisiert wurde. *Langer et al.* transformierten 3-[(3,3-Diethoxypropyl)amino]-1-phenylbut-2-en-1-on mit Hilfe von 10 Äquivalenten Trifluoressigsäure in das Produkt (2-Methylpyridin-3-yl)(phenyl)methanon in 96 % Gesamtausbeute.^a



Schema 96: Darstellung von (2-Methylpyridin-3-yl)(phenyl)methanon nach Langer et al.^a

Zunächst wurde die kupferfreie Alkinylierung zwischen 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**) und Phenylacetylen (**2a**) in Dichlormethan als Startreaktion für die Ein-Topf-Synthese gewählt. Nach erfolgter Überführung des Alkinon **3a** ins β -Enaminon **31a** wurden unterschiedliche Bedingungen gescreent, die es erlauben sollten das korrespondierende 3-Acylpyridin **32a** in hohen Ausbeuten zu generieren (*Schema 97*).



Schema 97: Zu optimierende Synthesesequenz zur Darstellung der funktionalisierten 3-Acylpyridine.

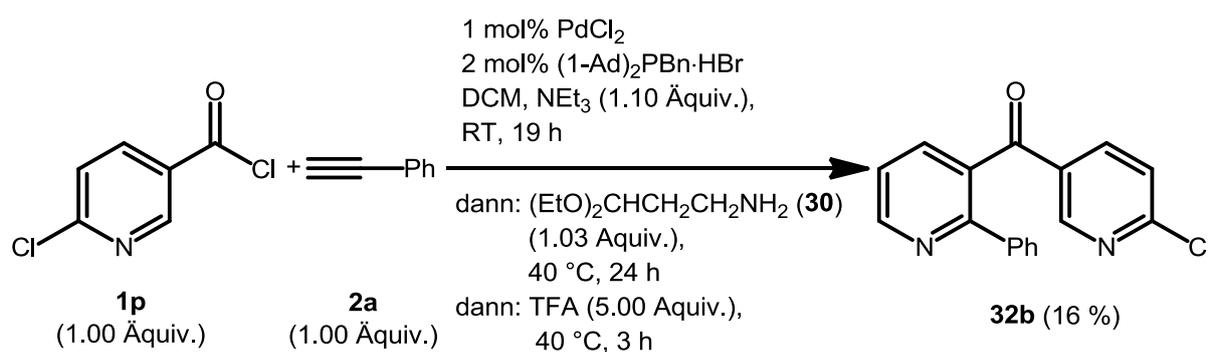
Anhand vier durchgeführten Experimenten, die einerseits die optimierten Bedingungen von *Langer et al.* berücksichtigten, d.h. TFA wurde für die säureinduzierte Cyclokondensation verwendet und andererseits die Bedingungen der ein-Topf-Synthese der 3-Acylpyrrole **21** einbezogen, zeigte sich, dass keines der durchgeführten Synthesen in Phenyl(2-phenylpyridin-3-yl)methanon (**32a**) als Endprodukt resultierten. In allen vier Fällen konnte nach säulenchromatographischer Trennung ein gelber Feststoff, der sich durch Messung einer hochaufgelösten Masse als ein nicht identifizierbares Dimer (ESI HR-MS [Pyridin] für C₁₈H₁₂ClNO+H⁺: ber.: 294.06802, gef.: 589.1447 → C₃₆H₂₄Cl₂N₂O₂+3H⁺) herausstellte, in 38-67 % Gesamtausbeute isoliert werden (**Tabelle 42**).

Tabelle 42: Optimierungsstudie zur Darstellung von Phenyl(2-phenylpyridin-3-yl)methanon (**32a**).^[a]

Eintrag	Brønsted-Säure	Äquivalente	Temperatur	Zeit	Ausbeute an Dimer ^[b]
1	TFA	10	RT	4 h	52 %
2	TFA	5	RT	3 h	67 %
3	TFA	5	RT	24 h	58 %
4	Methansulfonsäure	2	40 °C	24 h	38 %

[a] alle Ansätze wurden in einem 2 mmol Maßstab durchgeführt ($c(\text{Edukte}) = 1\text{M}$); [b] isolierte Ausbeuten

Einzig die Verwendung von 6-Chlornicotinoylchlorid (**1p**), ein elektronenärmeres Säurechlorid, und Phenylacetylen (**2a**) als Startmaterialien resultierten im entsprechenden 3-Acylpyridin **32b** nach der säureinduzierten Cyclokondensationsreaktion durch 5 Äquivalente Trifluoressigsäure bei 40 °C im Zeitraum von 3 h in 16 % Gesamtausbeute (**Schema 98**). Jedoch konnten die Ausbeuten weder durch Temperaturerniedrigungen oder der Verringerung der Äquivalente an TFA noch durch Austausch der Säure auf Methansulfonsäure gesteigert werden.

**Schema 98:** Darstellung von (6-Chlorpyridin-3-yl)(2-phenylpyridin-3-yl)methanon (**32b**).

6 Experimenteller Teil

6.1 Angaben zur Analytik

Alle Reaktionen wurden im Schlenkrohr unter Argonatmosphäre und mittels Spritzen-Technik durchgeführt. Trockenes Lösungsmittel (Dichlormethan, THF und 1,4-Dioxan) wurde der Lösungsmitteltrocknungsanlage der Firma Braun *MB-SPS 800* entnommen. Alle verwendeten frisch destillierten Lösungsmittel wurden nach Standardvorschrift getrocknet.²⁰⁸

Die verwendeten, nicht selbst hergestellten Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR GmbH & Co KG*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar GmbH & Co KG*, *Sigma-Aldrich Chemie GmbH* erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 M der Körnergröße 0.04-0.063 mm der Firma *Machery Nagel GmbH & Co KG* und Alox (basisch 50-200 micron) der Firma *Acros Organics* verwendet und mit der Flash-Technik bei einem Überdruck von 2.0 bar Druckluft durchgeführt. Die Reaktionsprodukte wurden vorher auf *Celite®545* der Firma *Carl-Roth* aufgezogen.

Für die Dünnschichtchromatographie wurde kieselgelbeschichtete Aluminiumfolie (Kieselgel 60) der Firma *Machery Nagel GmbH & Co KG* und der Firma *Merck Serono KGaA* verwendet. Die Auswertung erfolgte durch Verwendung von UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und 366 nm.

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden auf dem Gerät Bruker AVIII-300 oder Bruker Avance III-600 gemessen. Als deuterierte Lösungsmittel wurde CDCl₃, (CD₃)₂CO und DMSO-d₆ verwendet. Die Resonanz des Lösungsmittels wurde als interner Standard (CDCl₃: ¹H δ 7.26, ¹³C δ 77.4, (CD₃)₂CO: ¹H δ 2.05, ¹³C δ 29.84 und DMSO-d₆: ¹H δ 2.50, ¹³C δ 39.53) gelockt.²⁰⁹ Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplet; dd: Dublett von Dubletts; dt: Dublett von Triplets; dq: Dublett von Quartetts; td: Triplet von Dubletts; ddd: Dublett von Dubletts von Dubletts; ddt: Dublett von Dubletts von Triplets, dtt: Dublett von Triplets von Triplets, dddt: Dublett von Dubletts von Dubletts von Triplets, m: Multiplett. Zur Beschreibung der ¹³C-NMR-Spektren werden primäre Kohlenstoffkerne mit CH₃, sekundäre Kohlenstoffkerne mit CH₂, tertiäre Kohlenstoffkerne mit CH

und quartäre Kohlenstoffkerne mit C_{quart.} bezeichnet. Zudem wurden auch DEPT-135-NMR Spektren für die Zuordnung der Kohlenstoffatome verwendet.

Die GC-MS-Spektren wurden auf einem *GCMS-QP2010 S* der Firma *Shimadzu* (Kyoto, Japan) aufgenommen.

Die EI-Massenspektren wurden mit einem *Finnigan MAT 8200* Spektrometer aufgenommen.

Die IR-Spektren wurden mit einem *Shimadzu IRAffinity-1* aufgenommen. Die Intensitäten der Banden sind mit vs (sehr stark), s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

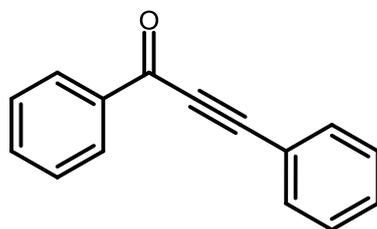
Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit dem Gerät *Büchi Melting Point B-540* bestimmt.

Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät *Perkin Elmer Series II Analyser 2400* im Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die UV/Vis-Spektren wurden auf einem Lambda 19 Spektrometer und die Fluoreszenzspektren auf einem LS 55 Lumineszenz Spektrometer der Firma Perkin Elmer aufgenommen.

Literaturbekannte Synthesen:

(1-Ad)₂PBn·HBr (cataCXium[®] ABn·HBr), 2-Chlornicotinoylchlorid²¹⁰

6.2 Darstellung von 1,3-Diphenylprop-2-in-1-on (3j)²¹¹

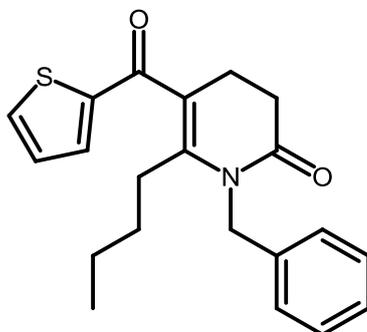
3j
C₁₅H₁₀O
206.24 g/mol

In einem Schlenkrohr werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 284 mg (2.00 mmol) Benzoylchlorid (**1j**), 209 mg (2.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 0.3 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz für 19 h bei Raumtemperatur gerührt (DC), woraufhin das überschüssige Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1).

Hellgelber Feststoff (377 mg, 1.83 mmol, 91 %), Smp. Lit. 46-47 °C.

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 206.1 ([M⁺], 48), 178.1 ([M⁺-CO], 87), 129.1 ([M⁺-C₆H₅], 100), 105.1 ([M⁺-C₈H₅], 3), 101.1 ([M⁺-C₇H₅O], 19), 77.1 ([M⁺-C₉H₅O], 39).

6.3 Darstellung von 1-Benzyl-6-butyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on



C₂₁H₂₃NO₂S
353.48 g/mol

In einem Schlenkrohr werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 299 mg (2.00 mmol) 2-Thiophencarbonylchlorid (**II**), 168 mg (2.00 mmol) 1-Hexin (**2b**) und 0.30 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz für 20 h bei Raumtemperatur gerührt (DC), woraufhin die Zugabe von 224 mg (2.05 mmol) Benzylamin erfolgt und die Reaktionsmischung für 22 h bei 40 °C erhitzt wird. Nach erfolgter Überführung des Alkinon ins Enaminon (DC), werden 0.2 ml (2.3 mmol) Acryloylchlorid hinzugegeben und die Reaktion fortan wieder bei Raumtemperatur fortgeführt. Nach 3.5 h wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Ethanol verdünnt, für 15 min gerührt, mit Dichlormethan versetzt, das überschüssige Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Ethylacetat 4:1).

Gelbes Harz (401 mg, 1.13 mmol, 57 %).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.33 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.67 (s, 4H), 4.99 (s, 2H), 7.04 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.24-7.31 (m 1H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.62 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (CH₃), 22.4 (CH₂), 23.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 44.2 (CH₂), 119.4 (C_{quart.}), 126.5 (2 CH), 127.4 (CH), 128.1 (CH), 128.9

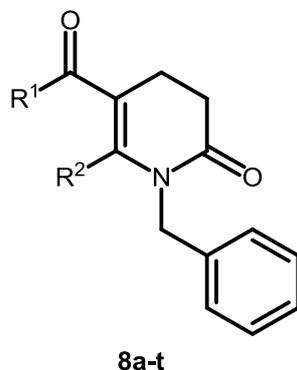
(2 CH), 132.8 (CH), 134.1 (CH), 137.9 (C_{quart.}), 144.7 (C_{quart.}), 145.9 (C_{quart.}), 171.3 (C_{quart.}), 188.6 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 353.3 ([M]⁺, 1.8), 320.3 ([M-SH]⁺, 14.2), 262.1 ([M-C₇H₇]⁺, 1.2), 111.1 ([M-C₁₆H₂₀NO]⁺, 22.1), 91.1 ([M-C₁₄H₁₆NO₂S]⁺, 100.0), 83.0 ([M-C₁₇H₂₀NO₂]⁺, 2.6).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3086 (w), 3030 (w), 2955 (w), 2928 (w), 2870 (w), 1678 (v (C=O), s), 1632 (v (C=O), s), 1514 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1410 (s), 1369 (s), 1321 (m), 1283 (s), 1231 (m), 1207 (m), 1175 (s), 1140 (m), 1096 (m), 1078 (m), 1055 (m), 1043 (m), 1016 (m), 1001 (w), 982 (w), 961 (w), 926 (w), 901 (w), 870 (w), 841 (s), 812 (w), 797 (w), 719 (s), 694 (s), 662 (m), 621 (w).

Analyse für C₂₁H₂₃NO₂S [353.5]: ber.: C: 71.36, H: 6.56, N: 3.96, S: 9.07; gef.: C: 71.14, H: 6.47, N: 3.87, S: 9.28.

6.4 Darstellung der 1-Benzyl-3,4-dihydropyrid-2(1H)-one 8a-t



In einem Schlenkrohr werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 2.00 mmol Säurechlorid **1**, 2.00 mmol Alkin **2** und 0.30 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (DC), woraufhin die Zugabe von 224 mg (2.05 mmol) Benzylamin (**4a**) erfolgt und die Reaktionsmischung für 20 h bei 40 °C erhitzt wird. Nach erfolgter Überführung des Alkinon ins Enaminon (DC), werden 0.2 ml (2.3 mmol) Acryloylchlorid (**7a**) hinzugegeben und die Reaktion fortan wieder bei Raumtemperatur fortgeführt. Nach 3.5 h wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Ethanol verdünnt, für 15 min gerührt, mit Dichlormethan versetzt, das überschüssige Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Ethylacetat).

Die experimentellen Details der Synthesen zu den Verbindungen **8a-n** sind in **Tabelle 43**, die zu den übrigen Verbindungen **8o-t** in **Tabelle 44** zusammengefasst.

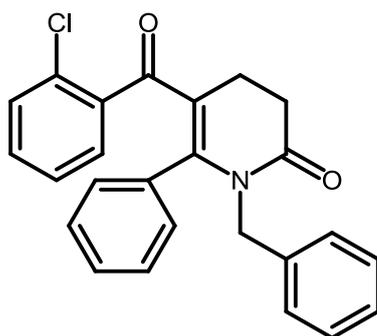
6.4.1 Variation der Säurechloride

In den **Einträgen 1-14 (Tabelle 43)** wurde jeweils das Säurechlorid variiert. Die übrigen Ausgangsmaterialien, das terminale Alkin **2**, das primär aliphatische Amin **4** und das α,β -ungesättigte Säurechlorid **7** wurden wie in **Eintrag 1** unverändert beibehalten.

Tabelle 43: Experimentelle Details der 1-Benzyl-3,4-dihydropyrid-2(1H)-onsynthesen 8a-n.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Benzylamin 4a	Acryloylchlorid 7a	Ausbeute
1	1a 360 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8a 555 mg (69 %)
2	1b 321 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8b 490 mg (64 %)
3	1c 324 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8c 498 mg (64 %)
4	1d 324 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8d 537 mg (70 %)
5	1e 345 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8e 526 mg (66 %)
6	1f 314 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	227 mg (2.08 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8f 390 mg (51 %)
7	1g 313 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	226 mg (2.07 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8g 540 mg (71 %)
8	1h 316 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	228 mg (2.08 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8h 437 mg (57 %)
9	1i 379 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8i 489 mg (59 %)
10	1j 284 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8j 462 mg (63 %)

11	1k 428 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8k 441 mg (51 %)
12	1l 299 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8l 426 mg (57 %)
13	1m 275 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8m 380 mg (53 %)
14	1n 213 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8n 203 mg (31 %)

1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-Phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8a)

8a
 $C_{25}H_{20}ClNO_2$
 401.88 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 2 h

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.25

Schwach gelblicher Feststoff (555 mg, 1.38 mmol, 69 %), Smp. 102 °C.

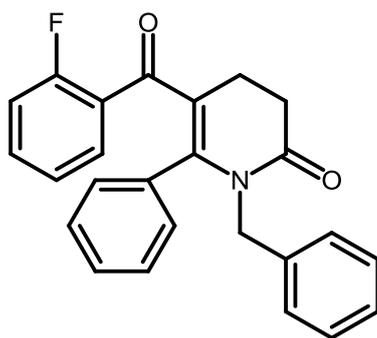
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.79-2.99 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 6.72-7.09 (m, 11H), 7.12-7.22 (m, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 121.4 ($C_{quart.}$), 126.3 (CH), 126.8 (2 CH), 127.2 (CH), 128.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.5 (2 CH) 129.7 (2 CH), 129.9 (CH), 130.5 (CH) 130.6 ($C_{quart.}$), 132.7 ($C_{quart.}$), 137.6 ($C_{quart.}$), 140.0 ($C_{quart.}$), 150.1 ($C_{quart.}$), 171.4 ($C_{quart.}$), 196.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 403.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 3), 401.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 7), 366.1 ($[M^+-Cl]$, 8), 262.05 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 8), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{16}NO]$, 7), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{16}NO]$, 21), 113.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{16}NO_2]$, 3), 111.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{19}H_{16}NO_2]$, 10), 91.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3026, 2961, 2924, 2882, 2853 (ν (C-H), w), 1697 (ν (C=O), s), 1618 (ν (C=C-N), m), 1599 (w), 1582 (ν (C=C), m), 1571 (ν (C=O), m), 1508 (w), 1491, 1470, 1433 (δ (C-H), m), 1354 (ν (C-Cl), s), 1325 (w), 1302 (δ (C-CO-C), m), 1277, 1256 (δ (C-H_{Amin}), m), 1186 (m), 1153 (δ (C-Cl), s), 1109 (w), 1080 (m), 1053 (m), 1030 (m), 999 (m), 968 (w), 941 (m), 889 (m), 870 (w), 851 (w), 837 (w), 779 (w), 748 (s), 741 (s), 702 (s), 683 (m), 662 (w), 644 (w), 633 (s).

Analyse für $C_{25}H_{20}ClNO_2$ [458.0]: ber.: C: 74.71, H: 5.02, N: 3.49; gef.: C: 74.51, H: 5.25, N: 3.37

1-Benzyl-5-(2-fluorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8b)

8b
 $C_{25}H_{20}FNO_2$
 385.43 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 2.5 h

Laufmittelverhältnis: 4:1 \rightarrow 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.22

Gelber Feststoff (490 mg, 1.27 mmol, 64 %), Smp. 123 °C.

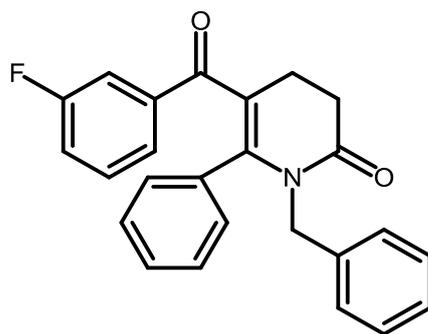
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.77-2.93 (m, 4H), 4.65 (s, 2H), 6.64-6.73 (m, 2H), 6.78-6.91 (m, 5H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.02-7.13 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.6 (CH_2), 32.1 (CH_2), 46.4 (CH_2), 115.7 (d, J = 22.2 Hz, CH), 122.4 ($C_{quart.}$), 123.9 (d, J = 3.5 Hz, CH), 126.9 (2 CH), 127.2 (CH), 128.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.7 ($C_{quart.}$), 128.8 ($C_{quart.}$), 129.5 (CH), 130.1 (2 CH), 130.3 (d, J = 2.3 Hz, CH), 132.6 (d, J = 8.5 Hz, CH), 132.7 ($C_{quart.}$), 149.0 (d, J = 1.9 Hz, $C_{quart.}$), 159.3 (d, J = 251.0 Hz, $C_{quart.}$), 171.5 ($C_{quart.}$), 194.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 385.2 ($[M^+]$, 11), 365.2 ($[M^+-F]$, 1), 262.2 ($[M^+-C_7H_4FO]$, 8), 123.1 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 33), 95.1 ($[M^+-C_{19}H_{16}NO_2]$, 14), 91.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}FNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061, 3026, 2965, 2924, 2897, 2849 (v (C-H), w), 2360, 2330 (v ($RHN^+=C$), w), 1732 (w), 1682 (v (C=O), s), 1630 (v (C=C-N), s), 1607 (v (C=C), s), 1589 (v (C=O), s), 1485, 1445, 1427, 1418 (δ (C-H), m), 1375 (δ ($C-H_{Amin}$), m), 1354 (v (C-F), vs), 1331 (δ ($C-H_{Amin}$), m), 1306, 1287 (δ (C-CO-C), m), 1258 (m), 1217 (m), 1184 (s), 1148 (δ (C-F), vs), 1105 (m), 1078 (m), 1040 (w), 1024 (w), 1007 (w), 972 (w), 941 (m), 920 (w), 907 (m), 887 (m), 864 (w), 849 (w), 833 (m), 816 (m), 791 (w), 768 (w), 750 (s), 729 (m), 718 (m), 692 (s), 635 (s).

Analyse für $C_{25}H_{20}FNO_2$ [385.4]: ber.: C: 77.90, H: 5.23, N: 3.63; gef.: C: 78.00, H: 5.53, N: 3.65

1-Benzyl-5-(3-fluorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8c)

8c
 $C_{25}H_{20}FNO_2$
 385.43 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 13.5 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.22

Blass gelber Feststoff (498 mg, 1.29 mmol, 64 %), Smp. 150 °C.

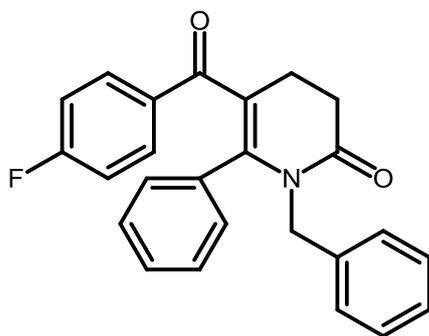
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.83 (dtt, J = 8.4, 6.4, 4.2 Hz, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.83 (ddt, J = 6.0, 2.6, 1.4 Hz, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 6.96 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.7, 6.8, 1.4 Hz, 2H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.23 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 46.5 (CH_2), 115.6 (d, J = 22.5 Hz, CH), 118.9 (d, J = 21.5 Hz, CH), 120.5 ($C_{quart.}$), 124.6 (d, J = 2.9 Hz, CH), 127.1 (2 CH), 127.3 (CH), 128.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.5 (CH), 129.6 (d, J = 7.8 Hz, CH), 130.1 (2 CH), 133.1 ($C_{quart.}$), 137.6 ($C_{quart.}$), 140.4 (d, J = 6.2 Hz, $C_{quart.}$), 147.6 ($C_{quart.}$), 162.1 (d, J = 247.4 Hz, $C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 196.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 385.1 ($[M^+]$, 11), 294.1 ($[M^+ - C_3H_7]$, 1), 262.1 ($[M^+ - C_7H_4FO]$, 4), 123.1 ($[M^+ - C_{18}H_{16}NO]$, 19), 95.1 ($[M^+ - C_{19}H_{16}NO_2]$, 17), 91.1 ($[M^+ - C_{18}H_{13}FNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2361 (v ($RHN^+=C$), w), 1690 (v ($C=O$), s), 1632 (v ($C=O$), s), 1616 (m), 1597 (m), 1585 (m), 1558 (w), 1493 (w), 1481 (w), 1441 (m), 1416 (w), 1368 (s), 1358 (m), 1342 (w), 1319 (w), 1288 (s), 1248 (w), 1219 (s), 1192 (m), 1169 (s), 1159 (m), 1144 (s), 1119 (w), 1082 (w), 1067 (w), 1028 (w), 943 (m), 885 (w), 841 (m), 824 (m), 799 (m), 754 (s), 739 (s), 691 (s), 675 (m), 664 (w), 642 (s), 637 (m).

Analyse für $C_{25}H_{20}FNO_2$ [385.4]: ber.: C: 77.90, H: 5.23, N: 3.63; gef.: C: 77.65, H: 5.37, N: 3.61

1-Benzyl-5-(4-fluorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8d)**8d**

$C_{25}H_{20}FNO_2$
385.43 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 20 h

Laufmittelverhältnis: 6:1 → 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.19

Blass gelber Feststoff (537 mg, 1.39 mmol, 70 %), Smp. 164 °C.

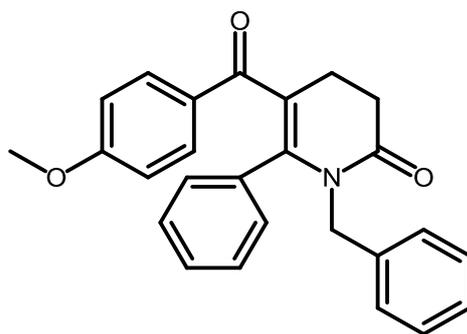
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.72-2.89 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.77-6.92 (m, 6H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 46.5 (CH_2), 115.1 (d, J = 22.0 Hz, 2 CH), 120.7 ($C_{quart.}$), 127.2 (2 CH), 127.3 (CH), 128.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.4 (CH), 130.0 (2 CH), 131.4 (d, J = 9.2 Hz, 2 CH), 133.1 ($C_{quart.}$), 134.3 (d, J = 3.0 Hz, $C_{quart.}$), 137.6 ($C_{quart.}$), 146.5 ($C_{quart.}$), 164.9 (d, J = 253.7 Hz, $C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 196.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 385.2 ($[M^+]$, 12), 294.1 ($[M^+ - C_3H_7]$, 2), 262.2 ($[M^+ - C_7H_4FO]$, 6), 123.1 ($[M^+ - C_{18}H_{16}NO]$, 30), 95.1 ($[M^+ - C_{19}H_{16}NO_2]$, 18), 91.1 ($[M^+ - C_{18}H_{13}FNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065, 2967, 2932, 2860 (v (C-H), w), 1686 (v (C=O), s), 1632 (v (C=C-N), m), 1613 (v (C=C), m), 1595 (v (C=O), s), 1558 (w), 1493, 1410 (δ (C-H), m), 1367 (v (C-F), s), 1358 (m), 1342 (w), 1321 (w), 1286 (δ (C-CO-C), s), 1225 (m), 1194 (m), 1182 (m), 1153 (δ (C-F), s), 1140 (m), 1113 (w), 1096 (w), 1082 (w), 1067 (w), 1030 (w), 1015 (w), 995 (w), 964 (w), 937 (m), 889 (m), 843 (m), 814 (w), 787 (w), 760 (s), 739 (m), 696 (s), 671 (s), 662 (m), 629 (w), 613 (w).

Analyse für $C_{25}H_{20}FNO_2$ [385.43]: ber.: C: 77.90, H: 5.23, N: 3.63; gef.: C: 77.95, H: 5.41, N: 3.86

1-Benzyl-5-(4-methoxybenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8e)

8e
 $C_{26}H_{23}NO_3$
 397.47 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 18.5 h

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.14

Blass gelber Feststoff (526 mg, 1.32 mmol, 66 %), Smp. 131 °C.

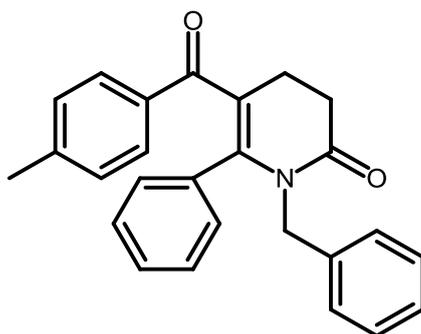
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.69-2.86 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.66-6.72 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.93 (dt, J = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 7.02-7.21 (m, 6H), 7.51-7.57 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.52 (CH_2), 32.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 55.5 (CH_3), 113.4 (2 CH), 121.3 ($C_{quart.}$), 127.2 (3 CH), 128.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.1 (CH), 129.8 (2 CH), 130.4 ($C_{quart.}$), 131.4 (2 CH), 133.3 ($C_{quart.}$), 137.8 ($C_{quart.}$), 144.6 ($C_{quart.}$), 163.1 ($C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 196.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 396.2 ($[M^+]$, 9), 366.2 ($[M^+-CH_3O]$, 4), 365.2 ($[M^+-NO_2]$, 2), 135.1 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 36), 107.1 ($[M^+-C_{19}H_{16}NO_2]$, 6), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{16}NO_3]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3287 (m), 3067, 3017, 2965, 2932, 2909 (v (C-H), w), 2359 (v (RHN⁺=C), w), 2330 (w), 1688 (v (C=O), s), 1653 (w), 1611 (v (C=O), s), 1595 (s), 1574 (v (C=C), m), 1557 (w), 1539 (w), 1506 (m), 1493 (m), 1439, 1418 (δ (C-H), m), 1368 (s), 1356 (s), 1342 (w), 1319 (w), 1288 (v (Ar-O-R), m), 1254 (s), 1196 (m), 1169 (s), 1152 (s), 1138 (m), 1109 (w), 1082 (w), 1067 (w), 1036 (m), 995 (w), 962 (w), 949 (w), 935 (m), 889 (s), 883 (s), 804 (w), 760 (s), 739 (s), 696 (s), 677 (m), 662 (w), 631 (m), 606 (s).

Analyse für $C_{26}H_{23}NO_3$ [397.5]: ber.: C: 78.57, H: 5.83, N: 3.52; gef.: C: 78.39, H: 5.77, N: 3.76

1-Benzyl-5-(4-methylbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8f)

8f
 $C_{26}H_{23}NO_2$
 381.47 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 14 h

Laufmittelverhältnis: 7:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.16

Gelber Feststoff (390 mg, 1.02 mmol, 51 %), Smp. 148 °C.

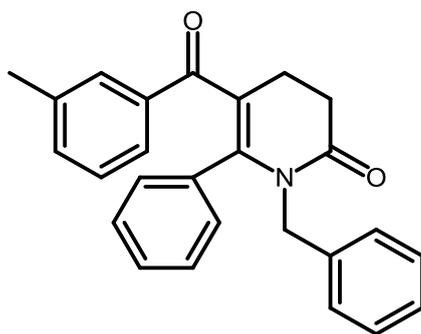
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 2.28 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 2.82 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.86 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 21.7 (CH_3), 24.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 121.3 ($C_{quart.}$), 127.2 (2 CH), 127.2 (CH), 128.1 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.1 (CH), 129.2 (2 CH), 129.9 (2 CH), 133.3 ($C_{quart.}$), 135.1 ($C_{quart.}$), 137.8 ($C_{quart.}$), 143.1 ($C_{quart.}$), 145.4 ($C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 197.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 381.1 ($[M^+]$, 3), 366.1 ($[M^+-CH_3]$, 5), 261.1 ($[M^+-C_8H_7O]$, 1), 119.1 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 21), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{16}NO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3306 (w), 3024 (w), 3003 (w), 2943 (w), 2918 (w), 2857 (w), 1869 (w), 1732 (w), 1688 (v (C=O), s), 1616 (v (C=O), s), 1597 (m), 1568 (w), 1558 (w), 1543 (w), 1493 (w), 1416 (w), 1368 (s), 1358 (m), 1342 (w), 1321 (m), 1290 (s), 1260 (w), 1246 (w), 1196 (m), 1175 (s), 1152 (s), 1138 (m), 1111 (w), 1082 (w), 1067 (w), 1028 (w), 997 (w), 964 (w), 939 (m), 908 (w), 889 (m), 851 (w), 831 (m), 802 (w), 783 (w), 756 (s), 739 (m), 721 (w), 696 (s), 677 (s), 660 (m), 635 (m).

Analyse für $C_{26}H_{23}NO_2$ [381.5]: ber.: C: 81.86, H: 6.08, N: 3.67; gef.: C: 81.97, H: 6.19, N: 3.58.

1-Benzyl-5-(3-methylbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8g)

8g
 $C_{26}H_{23}NO_2$
 381.47 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 17 h

Laufmittelverhältnis: 7:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.20

Gelber Feststoff (540 mg, 1.42 mmol, 71 %), Smp. 122 °C.

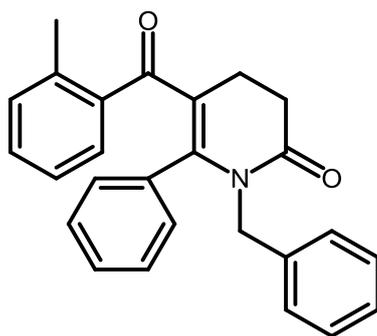
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.23 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.82-6.94 (m, 4H), 6.99-7.13 (m, 5H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 21.3 (CH_3), 24.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 121.3 ($C_{quart.}$), 126.1 (CH), 127.2 (2 CH), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (2 CH), 133.0 (CH), 133.3 ($C_{quart.}$), 137.6 ($C_{quart.}$), 137.7 ($C_{quart.}$), 137.8 ($C_{quart.}$), 146.2 ($C_{quart.}$), 171.4 ($C_{quart.}$), 197.7 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 381.3 ($[M^+]$, 4), 366.3 ($[M^+-CH_3]$, 3), 119.2 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 16), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{16}NO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3067 (w), 2951 (w), 2916 (w), 2857 (w), 1688 (v (C=O), s), 1626 (m), 1614 (m), 1595 (v (C=O), s), 1526 (w), 1493 (w), 1454 (w), 1443 (w), 1418 (w), 1366 (s), 1356 (m), 1319 (w), 1288 (s), 1250 (w), 1219 (w), 1192 (m), 1167 (s), 1148 (s), 1130 (w), 1082 (w), 1069 (w), 1016 (w), 999 (w), 968 (w), 943 (m), 918 (w), 891 (w), 839 (w), 822 (w), 804 (m), 739 (s), 692 (s), 677 (s), 664 (w), 644 (s), 637 (m).

Analyse für $C_{26}H_{23}NO_2$ [381.5]: ber.: C: 81.86, H: 6.08, N: 3.67; gef.: C: 81.61, H: 6.12, N: 3.62.

1-Benzyl-5-(2-methylbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8h)

8h
 $C_{26}H_{23}NO_2$
 381.47 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 2 h

Laufmittelverhältnis: 7:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.23

Gelber Feststoff (437 mg, 1.15 mmol, 57 %), Smp. 99 °C.

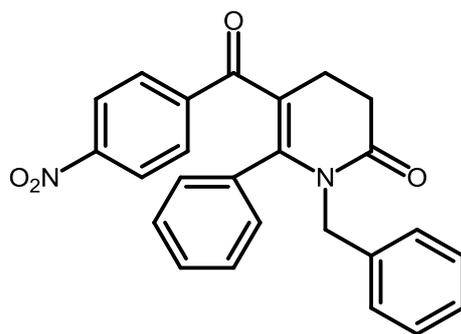
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 2.20 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 6.77-6.82 (m, 4H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 3H).

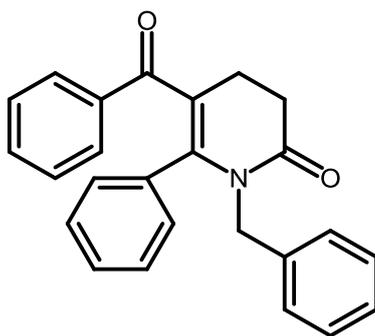
^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 20.1 (CH_3), 23.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 46.4 (CH_2), 122.1 ($C_{quart.}$), 124.9 (CH), 126.9 (2 CH), 127.2 (CH), 127.9 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (2 CH), 130.2 (CH), 130.9 (CH), 133.2 ($C_{quart.}$), 136.8 ($C_{quart.}$), 137.7 ($C_{quart.}$), 139.5 ($C_{quart.}$), 148.6 ($C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 199.5 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 381.3 ($[M^+]$, 4), 366.3 ($[M^+-CH_3]$, 3), 119.2 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 16), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{16}NO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3086 (w), 3055 (w), 3028 (w), 2963 (w), 2922 (w), 2849 (w), 2828 (w), 1680 (ν (C=O), s), 1611 (m), 1591 (ν (C=O), s), 1489 (w), 1456 (w), 1420 (w), 1360 (s), 1344 (m), 1319 (m), 1298 (s), 1279 (s), 1252 (w), 1190 (m), 1180 (s), 1153 (s), 1140 (s), 1086 (m), 1032 (w), 989 (w), 961 (w), 937 (m), 885 (m), 876 (w), 837 (w), 795 (w), 777 (w), 752 (s), 735 (m), 700 (s), 683 (m), 644 (m).

Analyse für $C_{26}H_{23}NO_2$ [381.5]: ber.: C: 81.86, H: 6.08, N: 3.67; gef.: C: 81.67, H: 6.10, N: 3.73.

1-Benzyl-5-(4-nitrobenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8i)**8i**C₂₅H₂₀N₂O₄
412.44 g/mol**Dauer der Sonogashira-Reaktion:** 17 h**Laufmittelverhältnis:** 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.16**Hellgelber Feststoff (489 mg, 1.19 mmol, 59 %), Smp.** 176 °C.**¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):** δ = 2.87 (s, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.75-6.86 (m, 4H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H).**¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃):** δ = 24.2 (CH₂), 32.2 (CH₂), 46.7 (CH₂), 120.3 (C_{quart.}), 122.9 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.4 (CH), 128.3 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.4 (2 CH), 130.0 (CH), 130.4 (2 CH), 132.9 (C_{quart.}), 137.3 (C_{quart.}), 144.1 (C_{quart.}), 148.9 (C_{quart.}), 149.7 (C_{quart.}), 171.2 (C_{quart.}), 196.1 (C_{quart.}).**EI-MS (70 eV, *m/z* (%)):** 412.2 ([M⁺], 4), 395.1 ([M⁺-O], 4), 365.2 ([M⁺-NO₂], 2), 262.2 ([M⁺-C₇H₄NO₃], 4), 150.1 ([M⁺-C₁₈H₁₆NO], 5), 91.1 ([M⁺-C₁₈H₁₃N₂O₄], 100).**IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3069, 2932 (ν (C-H), w), 2359 (ν (RHN⁺=C), w), 1690 (ν (C=O), s), 1634 (ν (C=C-N), s), 1611 (ν (C=C), m), 1595 (ν (C=O), s), 1530 (ν_{asym.} (NO₂), s), 1493 (m), 1420 (δ (C-H), w), 1368 (ν_{sym.} (NO₂), s), 1348 (m), 1317 (w), 1302 (s), 1281 (δ (C-CO-C), s), 1246 (w), 1196 (m), 1182 (m), 1152 (s), 1140 (m), 1109 (w), 1082 (w), 1069 (w), 941 (m), 891 (m), 864 (m), 851 (s), 839 (w), 760 (s), 746 (m), 727 (s), 694 (vs), 679 (m), 654 (s), 638 (w).**Analyse für C₂₅H₂₀N₂O₄ [412.4]:** ber.: C: 72.80, H: 4.89, N: 6.79; gef.: C: 72.61, H: 4.87, N: 6.70

5-Benzoyl-1-benzyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8j)

8j
 $C_{25}H_{21}NO_2$
 367.44 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 22.5 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.17

Blass gelber Feststoff (462 mg, 1.26 mmol, 63 %), Smp. 154 °C.

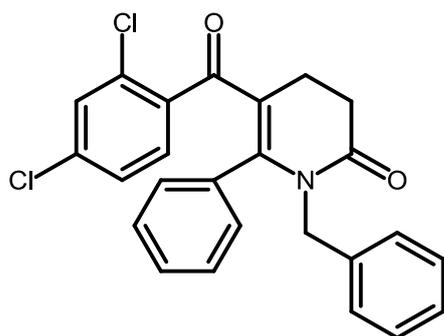
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.74-2.88 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.91 (dt, J = 6.9, 1.5 Hz, 2H), 6.98-7.13 (m, 3H), 7.13-7.21 (m, 5H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 121.0 ($C_{quart.}$), 127.2 (2 CH), 127.2 (CH), 128.0 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.2 (CH), 130.0 (2 CH), 132.2 (CH), 133.2 ($C_{quart.}$), 137.7 ($C_{quart.}$), 138.0 ($C_{quart.}$), 146.4 ($C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 197.6 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 367.1 ($[M^+]$, 13), 262.1 ($[M^+-C_7H_5O]$, 3), 105.1 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 27), 91.1 ($[M^+-C_{18}H_{14}NO_2]$, 100), 77.0 ($[M^+-C_{19}H_{16}NO_2]$, 32).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 3024 (w), 2965 (w), 2932 (w), 2891 (w), 2853 (w), 2361, 2330 (ν ($RHN^+=C$), w), 1686 (ν ($C=O$), s), 1623 (s), 1611 (s), 1593 (ν ($C=O$), s), 1578 (m), 1493 (w), 1447 (m), 1420 (w), 1360 (s), 1342 (m), 1329 (m), 1298 (m), 1281 (s), 1246 (w), 1192 (m), 1177 (m), 1150 (s), 1138 (m), 1111 (w), 1078 (m), 1028 (w), 995 (w), 964 (w), 943 (m), 887 (m), 824 (w), 793 (w), 758 (s), 743 (m), 725 (s), 692 (s), 677 (m), 644 (s), 637 (m), 616 (w).

Analyse für $C_{25}H_{21}NO_2$ [367.4]: ber.: C: 81.72, H: 5.76, N: 3.81; gef.: C: 81.52, H: 5.96, N: 3.74

1-Benzyl-5-(2,4-dichlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8k)

8k
 $C_{25}H_{19}Cl_2NO_2$
 436.33 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 3.0 h

Laufmittelverhältnis: 7:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.25

Orange gelblicher Feststoff (441 mg, 1.01 mmol, 51 %), Smp. 85 °C.

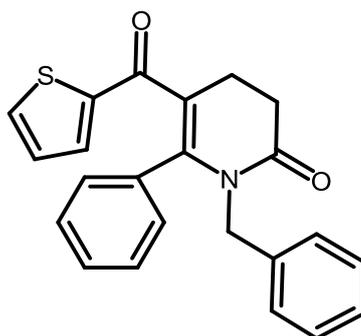
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 2.84-2.89 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.76-6.79 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 3H), 6.86 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 23.1 (CH_2), 31.8 (CH_2), 46.5 (CH_2), 121.2 ($C_{quart.}$), 126.6 (CH), 126.8 (2 CH), 127.3 (CH), 128.1 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (2 CH), 130.8 (CH), 131.5 ($C_{quart.}$), 132.7 ($C_{quart.}$), 135.8 ($C_{quart.}$), 137.5 ($C_{quart.}$), 138.6 ($C_{quart.}$), 150.7 ($C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 195.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 436.8 ($[M^+(Cl^{37})]$, 2), 434.8 ($[M^+(Cl^{35})]$, 3), 399.8 ($[M^+-Cl]$, 4), 262.1 ($[M^+-C_7H_3Cl_2O]$, 9), 172.8 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 10), 146.9 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{16}NO_2]$, 3), 144.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_{19}H_{16}NO_2]$, 4), 91.1 ($[M^+-C_{18}H_{12}Cl_2NO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1686 (ν (C=O), s), 1645 (ν (C=O), s), 1614 (s), 1593 (m), 1580 (m), 1356 (s), 1319 (m), 1300 (m), 1287 (s), 1194 (m), 1180 (s), 1153 (s), 1103 (m), 1080 (m), 1032 (w), 989 (m), 939 (m), 891 (s), 862 (m), 824 (m), 804 (m), 781 (m), 760 (s), 741 (m), 696 (s), 683 (s), 665 (m), 652 (m), 635 (w).

Analyse für $C_{25}H_{19}Cl_2NO_2$ [436.3]: ber.: C: 68.82, H: 4.39, N: 3.21; gef.: C: 68.58, H: 4.27, N: 3.17

1-Benzyl-6-phenyl-5-(thiophen-2-carbonyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8I)

8I
 $C_{23}H_{19}NO_2S$
 373.47 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 3.5 h

Laufmittelverhältnis: 7:1 → 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.11

Schwach rötlicher Feststoff (426 mg, 1.14 mmol, 57 %), Smp. 153 °C.

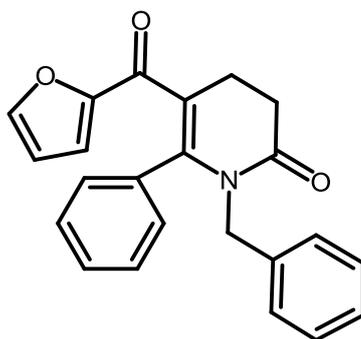
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.75-2.87 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 3H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 6H), 7.29 (dd, J = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 46.4 (CH_2), 121.2 ($C_{quart.}$), 127.2 (2 CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.3 (CH), 129.9 (2 CH), 133.2 ($C_{quart.}$), 133.3 (CH), 133.8 (CH), 137.7 ($C_{quart.}$), 144.1 ($C_{quart.}$), 144.9 ($C_{quart.}$), 171.2 ($C_{quart.}$), 189.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 373.1 ($[M^+]$, 16), 340.1 ($[M^+-S]$, 2), 282.1 ($[M^+-C_7H_7]$, 4), 262.1 ($[M^+-C_5H_3OS]$, 2), 110.0 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 34), 91.1 ($[M^+-C_{16}H_{12}NO_2S]$, 100), 83.0 ($[M^+-C_{19}H_{16}NO_2]$, 4.0).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2947, 2938, 2901 (v (C-H), m), 1715 (v (C=C-N), s), 1678 (v (C=O), s), 1605 (v (C=O), s), 1412, 1370 (δ (C-H), m), 1352, 1321 (δ (C-H_{Amin}), m), 1296, 1283 (δ (C-CO-C), s), 1258 (w), 1231 (m), 1192 (s), 1180 (s), 1153 (s), 1099 (m), 1072 (m), 1049 (m), 1016 (w), 968 (m), 943 (m), 920 (w), 866 (w), 840 (s), 831 (s), 750 (s), 725 (s), 696 (s), 685 (s), 646 (s).

Analyse für $C_{23}H_{19}NO_2S$ [373.5]: ber.: C: 73.97, H: 5.13, N: 3.75; gef.: C: 73.72, H: 5.24, N: 3.75

1-Benzyl-5-(furan-2-carbonyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8m)

8m
 $C_{23}H_{19}NO_3$
 357.40 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 9 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 → 10:7 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.12

Hellbrauner Feststoff (380 mg, 1.06 mmol, 53 %), Smp. 178 °C.

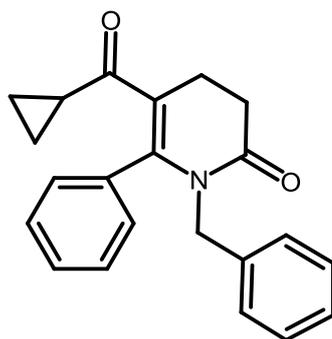
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.80 (s, 4H), 4.73 (s, 2H), 6.25 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.10-7.23 (m, 6H), 7.29 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.0 (CH_2), 32.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 112.0 (CH), 118.3 (CH), 120.2 ($C_{quart.}$), 127.1 (2 CH), 127.2 (CH), 128.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.3 (CH), 129.7 (2 CH), 133.3 ($C_{quart.}$), 137.7 ($C_{quart.}$), 146.1 (CH), 146.5 ($C_{quart.}$), 152.5 ($C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 184.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 357.2 ($[M^+]$, 16), 328.2 ($[M^+-CHO]$, 3), 266.1 ($[M^+-C_7H_7]$, 4), 262.2 ($[M^+-C_5H_3O_2]$, 5), 195.1 ($[M^{2+}-C_{10}H_{11}NO]$, 2), 95.1 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 26), 91.1 ($[M^+-C_{16}H_{12}NO_3]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3119, 3090, 2930 (v (C-H), w), 1668 (v (C=O), s), 1630 (v (C=O), s), 1599 (w), 1560 (m), 1493, 1464, 1445 (δ (C-H), m), 1395 (v (C=C_{Furan}), m), 1375 (s), 1325 (m), 1304 (s), 1281 (w), 1261 (m), 1240 (w), 1207 (w), 1161 (δ (C-H_{Furan}), s), 1074 (w), 1038 (m), 1028 (m), 995 (w), 978 (w), 947 (s), 932 (w), 916 (w), 860 (m), 839 (w), 791 (s), 748 (s), 729 (s), 696 (s), 679 (w), 660 (m), 615 (w).

Analyse für $C_{23}H_{19}NO_3$ [357.4]: ber.: C: 77.29, H: 5.36, N: 3.92; gef.: C: 77.32, H: 5.50, N: 4.18

1-Benzyl-5-(cyclopropancarbonyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8n)

8n
 $C_{22}H_{21}NO_2$
 331.41 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 15.5 h

Laufmittelverhältnis: 5:1 → 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.24

Oranges Harz (203 mg, 0.61 mmol, 31 %).

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 0.37 (dq, J = 7.2, 3.7 Hz, 2H), 0.82 (p, J = 3.7 Hz, 2H), 1.16 (tt, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 2.74 (s, 4H), 4.68 (s, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 12.8 (2 CH_2), 21.8 (CH), 23.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 46.4 (CH_2), 123.2 ($C_{quart.}$), 126.9 (2 CH), 127.2 (CH), 128.5 (2 CH), 128.6 (2 CH), 129.7 (CH), 130.1 (2 CH), 134.0 ($C_{quart.}$), 137.7 ($C_{quart.}$), 147.8 ($C_{quart.}$), 171.6 ($C_{quart.}$), 203.5 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 331.2 ($[M^+]$, 13), 290.2 ($[M^+-C_3H_5]$, 2.2), 262.1 ($[M^+-C_4H_5O]$, 2), 240.1 ($[M^+-C_7H_7]$, 4), 91.1 ($[M^+-C_{15}H_{14}NO_2]$, 100), 69.1 ($[M^+-C_{18}H_{16}NO]$, 13).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3086 (w), 3063 (w), 3030 (w), 2980 (w), 2953 (w), 2907 (w), 2889 (w), 2859 (w), 2799 (w), 1717 (w), 1680 (v (C=O), s), 1638 (v (C=O), s), 1622 (m), 1597 (w), 1558 (w), 1539 (w), 1493 (w), 1452 (w), 1435 (w), 1422 (w), 1383 (s), 1364 (s), 1335 (w), 1315 (m), 1294 (w), 1265 (w), 1236 (w), 1204 (w), 1188 (w), 1173 (w), 1140 (m), 1084 (w), 1070 (w), 1032 (w), 1018 (w), 1001 (w), 976 (w), 947 (s), 918 (w), 899 (w), 878 (w), 856 (w), 814 (w), 789 (w), 752 (m), 735 (w), 700 (s), 683 (s), 644 (m), 631 (m), 617 (w).

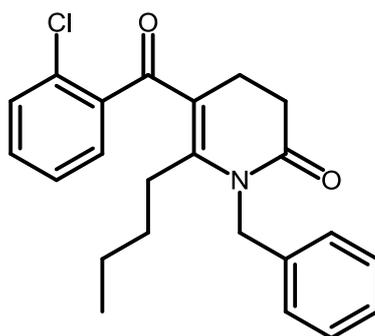
ESI HR-MS für $C_{22}H_{21}NO_2+H^+$: ber.: 332.16451; gef.: 332.16492.

6.4.2 Variation der terminalen Alkine

In **Eintrag 1-6 (Tabelle 44)** ist jeweils das terminale Alkin **2** in der Synthesesequenz variiert worden. Die restlichen Komponenten wurden wiederum unverändert wie in **Eintrag 1 (Tabelle 44)** beibehalten.

Tabelle 44: Experimentelle Details der 1-Benzyl-3,4-dihydropyrid-2(1H)-onsynthesen **8o-t**.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Benzylamin 4a	Acryloylchlorid 7a	Ausbeute
1	1a 360 mg (2.00 mmol)	2b 167 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8o 512 mg (67 %)
2	1a 360 mg (2.00 mmol)	2c 136 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8p 326 mg (45 %)
3	1a 360 mg (2.00 mmol)	2d 330 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8q 300 mg (33 %)
4	1a 360 mg (2.00 mmol)	2e 237 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8r 311 mg (37 %)
5	1a 360 mg (2.00 mmol)	2f 297 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8s 462 mg (52 %)
6	1a 360 mg (2.00 mmol)	2g 262 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8t 423 mg (50 %)

1-Benzyl-6-butyl-5-(2-chlorbenzoyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8o)

8o
 $C_{23}H_{24}ClNO_2$
 381.90 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 5 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (n-Hexan/Ethylacetat), R_f (n-Hexan/Aceton 4:1) = 0.29

Gelbes Öl (512 mg, 1.34 mmol, 67 %).

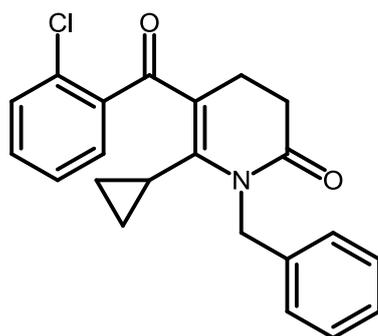
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23 (tt, J = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 1.42 (ddd, J = 15.5, 8.6, 6.2 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 5H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 13.8 (CH_3), 22.6 (CH_2), 22.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 31.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 44.4 (CH_2), 118.1 ($C_{quart.}$), 126.2 (2 CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.9 (2 CH), 129.1 (CH), 130.2 (CH), 130.7 ($C_{quart.}$), 131.2 (CH), 137.6 ($C_{quart.}$), 140.4 ($C_{quart.}$), 153.0 ($C_{quart.}$), 171.5 ($C_{quart.}$), 194.7 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 381.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 1), 346.2 ($[M^+ Cl]$, 11), 270.2 ($[M^+-C_6H_4Cl]$, 3), 141.0 ($[M^+(Cl^{37})-C_{16}H_{20}NO]$, 7), 139.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{16}H_{20}NO]$, 19), 113.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{17}H_{20}NO_2]$, 3), 111.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{17}H_{20}NO_2]$, 8), 91.1 ($[M^+-C_{16}H_{17}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 3030 (w), 2957 (w), 2930 (w), 2872 (w), 1730 (w), 1688 (v (C=O), s), 1651 (m), 1591 (v (C=O), s), 1497 (w), 1466 (w), 1454 (m), 1433 (m), 1366 (s), 1321 (m), 1287 (s), 1252 (m), 1207 (m), 1171 (s), 1128 (w), 1094 (m), 1080 (m), 1063 (m), 1049 (m), 1028 (m), 1020 (m), 995 (m), 978 (w), 957 (w), 926 (w), 908 (w), 881 (w), 864 (w), 800 (w), 743 (s), 727 (s), 694 (s), 677 (m), 648 (w), 619 (w).

ESI HR-MS für $C_{23}H_{24}ClNO_2+H^+$: ber.: 382.15683; gef.: 382.15690.

1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-cyclopropyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8p)

8p
 $C_{22}H_{20}ClNO_2$
 365.85 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 4 h

Laufmittelverhältnis: 6:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.20

Blass gelber Feststoff (326 mg, 0.89 mmol, 45 %).

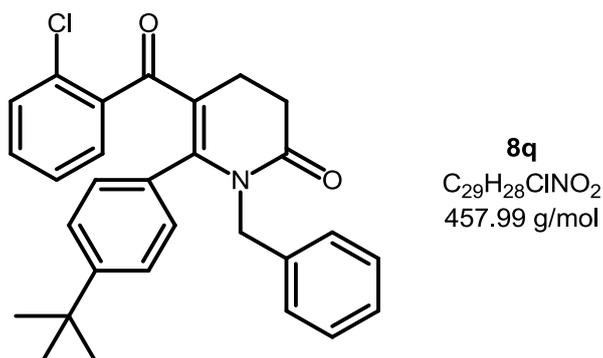
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 0.54 (ddd, J = 7.9, 5.6, 4.4 Hz, 2H), 0.58-0.69 (m, 2H), 0.94-1.09 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 7.12 (ddd, J = 8.2, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 7.16-7.41 (m, 8H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 10.1 (2 CH_2), 13.5 (CH), 21.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 45.0 (CH_2), 122.1 ($C_{quart.}$), 126.8 (CH), 126.9 (2 CH), 127.4 (CH), 128.8 (2 CH), 130.5 (CH), 130.7 (CH), 131.6 (CH), 131.9 ($C_{quart.}$), 138.3 ($C_{quart.}$), 140.1 ($C_{quart.}$), 151.5 ($C_{quart.}$), 170.8 ($C_{quart.}$), 194.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 365.0 ($[M^+(Cl^{35})]$, 2), 337.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_2H_4]$, 3), 330.1 ($[M^+-Cl]$, 1), 302.1 ($[M^+-C_2H_4Cl]$, 3), 274.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_7H_7]$, 3), 226.1 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 2), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{15}H_{16}NO]$, 4), 139.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{15}H_{16}NO]$, 12), 113.0 ($[M^+(Cl^{37})-C_{16}H_{16}NO_2]$, 3), 111.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{16}H_{16}NO_2]$, 10), 91.1 ($[M^+-C_{15}H_{13}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3030 (w), 3005 (w), 2976 (w), 2940 (w), 2897 (w), 2851 (w), 1726 (w), 1684 (v (C=O), s), 1632 (v (C=O), s), 1603 (m), 1584 (m), 1562 (w), 1528 (w), 1493 (w), 1429 (m), 1420 (w), 1375 (s), 1354 (m), 1323 (w), 1292 (s), 1271 (m), 1260 (m), 1231 (m), 1194 (s), 1182 (s), 1134 (s), 1101 (w), 1061 (m), 1040 (m), 1030 (m), 1011 (m), 1001 (m), 966 (w), 957 (w), 928 (m), 883 (m), 839 (w), 826 (m), 793 (w), 766 (s), 748 (s), 727 (s), 700 (s), 677 (m), 650 (m), 637 (w), 615 (m).

ESI HR-MS für $C_{22}H_{20}ClNO_2+H^+$: ber.: 366.12553; gef.: 366.12553

1-Benzyl-6-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-(2-chlorbenzoyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8q)

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 1.5 h

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.20

Gelber Feststoff (300 mg, 0.65 mmol, 33 %), Smp. 106 °C.

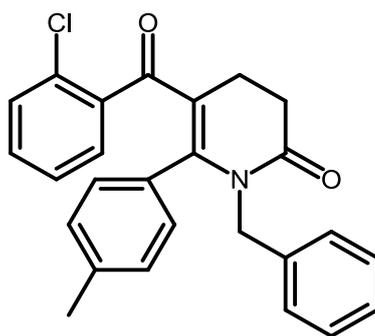
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (s, 9H), 2.80-2.98 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 6.74-6.96 (m, 10H), 7.15 (ddd, J = 4.7, 2.5, 1.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (CH₂), 31.1 (3 CH₃), 31.9 (CH₂), 34.7 (C_{quart.}), 46.6 (CH₂), 121.2 (C_{quart.}), 124.8 (2 CH), 126.1 (CH), 126.9 (2 CH), 127.1 (CH), 128.4 (2 CH), 129.4 (CH), 129.6 (2 CH), 129.7 (C_{quart.}), 130.0 (CH), 130.2 (CH), 130.6 (C_{quart.}), 137.9 (C_{quart.}), 140.3 (C_{quart.}), 150.8 (C_{quart.}), 152.4 (C_{quart.}), 171.5 (C_{quart.}), 196.3 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 459.3 ([M⁺(Cl³⁷)], 3), 457.3 ([M⁺(Cl³⁵)], 8), 422.3 ([M⁺-Cl], 9), 318.3 ([M⁺-C₇H₄ClO], 10), 141.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₂H₂₄NO], 8), 139.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₂H₂₄NO], 20), 113.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₃H₂₄NO₂], 3), 111.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₃H₂₄NO₂], 8), 91.1 ([M⁺-C₂₂H₂₁ClNO₂], 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061, 3030, 2965, 2905, 2866 (v (C-H), w+m), 2359, 2342 (v (RHN⁺=C), m), 1697 (v (C=O), s), 1626 (v (C=C-N), m), 1614 (v (C=C), m), 1591 (v (C=O), s), 1506, 1454, 1431, 1396 (δ (C-H), m), 1354 (v (C-Cl), s), 1321 (δ (C-H_{Amin}), w), 1296 (v_{asym.} (C-C-C), s), 1267 (w), 1250 (w), 1184 (m), 1152 (δ (C-Cl), vs), 1121 (w), 1109 (w), 1080 (w), 1053 (w), 1032 (w), 999 (w), 970 (w), 941 (m), 903 (w), 883 (m), 837 (m), 829 (w), 793 (w), 775 (w), 746 (s), 731 (s), 721 (m), 691 (s), 673 (m), 640 (s), 627 (m).

Analyse für C₂₉H₂₈ClNO₂ [458.0]: ber.: C: 76.05, H: 6.16, N: 3.06; gef.: C: 75.89, H: 6.26, N: 3.00

1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-(p-tolyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8r)

8r
 $C_{26}H_{22}ClNO_2$
 415.91 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 1.5 h

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.23

Gelbes Harz (311 mg, 0.75 mmol, 37 %).

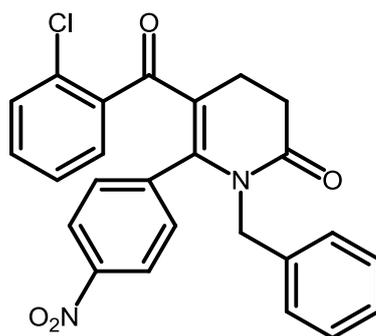
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.14 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 6.73 (s, 4H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 (CH_3), 23.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 121.3 ($C_{quart.}$), 126.1 (CH), 126.8 (2 CH), 127.2 (CH), 128.4 (2 CH), 128.6 (2 CH), 129.4 (CH), 129.6 (2 CH), 129.8 ($C_{quart.}$), 130.0 (CH), 130.1 (CH), 130.6 ($C_{quart.}$), 137.7 ($C_{quart.}$), 139.5 ($C_{quart.}$), 140.2 ($C_{quart.}$), 150.5 ($C_{quart.}$), 171.5 ($C_{quart.}$), 196.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 417.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 3), 415.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 8), 380.2 ($[M^+-Cl]$, 9), 276.2 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 10), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{18}NO]$, 8), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{19}H_{18}NO]$, 22), 113.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{20}H_{18}NO_2]$, 4), 111.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{20}H_{18}NO_2]$, 10), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{15}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065, 2970, 2943, 2913, 2901 (v (C-H), w+m), 1728 (w), 1682 (v (C=O), s), 1640 (m), 1622 (v (C=O), s), 1605 (m), 1593 (m), 1568 (w), 1539 (w), 1508 (w), 1497 (w), 1470 (w), 1439 (w), 1420 (w), 1366 (s), 1329 (m), 1296 (s), 1261 (m), 1252 (w), 1196 (m), 1186 (m), 1173 (w), 1155 (m), 1146 (s), 1105 (m), 1086 (s), 1067 (m), 1055 (s), 1030 (m), 1009 (w), 968 (w), 947 (w), 937 (w), 907 (w), 880 (m), 843 (w), 822 (w), 789 (m), 775 (w), 754 (s), 719 (s), 696 (s), 679 (m), 644 (s), 615 (m).

ESI HR-MS für $C_{26}H_{22}ClNO_2+H^+$: ber.: 416.14118; gef.: 416.14127.

1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8s)

8s
 $C_{25}H_{19}ClN_2O_4$
 446,88 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 3.5 h

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.12

Hellbrauner Feststoff (462 mg, 1.03 mmol, 52 %), Smp. 139 °C.

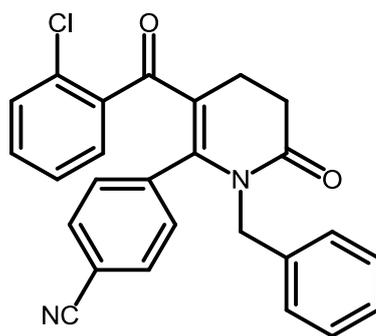
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.83-2.98 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.95-7.13 (m, 6H), 7.18 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 3H), 7.78-7.84 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.5 (CH_2), 46.4 (CH_2), 122.5 ($C_{quart.}$), 122.9 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (2 CH), 129.8 (CH), 130.1 (CH), 130.7 (2 CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 131.4 (CH), 136.9 ($C_{quart.}$), 139.2 ($C_{quart.}$), 139.4 ($C_{quart.}$), 147.2 ($C_{quart.}$), 147.9 ($C_{quart.}$), 170.9 ($C_{quart.}$), 194.8 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 446.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 23), 411.1 ($[M^+-Cl]$, 15), 355.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_7H_7]$, 2), 307.0 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 2), 139.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{15}N_2O_3]$, 61), 91.0 ($[M^+-C_{18}H_{12}ClN_2O_4]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3109, 2959, 2905, 2843 (v (C-H), w), 1692 (v (C=O), s), 1624 (v (C=C-N), m), 1609 (v (C=C), m), 1582 (v (C=O), s), 1518 ($\nu_{asym.}$ (NO₂), s), 1454, 1433 (δ (C-H), m), 1350 (v (C-Cl), s), 1327 (w), 1298 (δ (C-CO-C), m), 1260 (w), 1186 (m), 1150 (δ (C-Cl), s), 1107 (w), 1088 (w), 1069 (w), 1053 (w), 1009 (w), 972 (w), 953 (w), 937 (m), 885 (m), 854 (s), 827 (w), 806 (w), 748 (s), 702 (s), 683 (w), 673 (w), 642 (m), 627 (w).

Analyse für $C_{25}H_{19}ClN_2O_4$ [446.9]: ber.: C: 67.19, H: 4.29, N: 6.27; gef.: C: 67.18, H: 4.45, N: 6.24

4-(1-Benzyl-3-(2-chlorbenzoyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-2-yl)benzotrifluorid (8t)

8t
 $C_{26}H_{19}ClN_2O_2$
 426.89 g/mol

Dauer der Sonogashira-Reaktion: 3.5 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.10

Orangener Feststoff (423 mg, 0.99 mmol, 50 %), Smp. 160 °C.

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.83-2.96 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 6.69-6.77 (m, 2H), 6.90-6.99 (m, 4H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.23 (s, 1H).

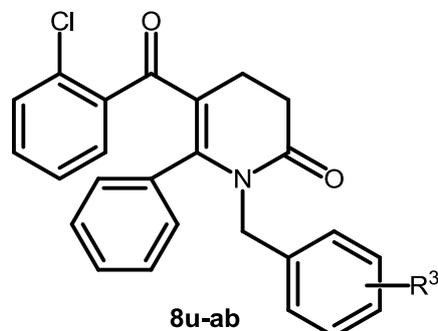
^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.5 (CH_2), 46.4 (CH_2), 113.1 ($C_{quart.}$), 118.0 ($C_{quart.}$), 122.3 ($C_{quart.}$), 126.6 (2 CH), 126.7 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (2 CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 130.4 (2 CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 131.4 (CH), 131.5 (2 CH), 137.0 ($C_{quart.}$), 137.4 ($C_{quart.}$), 139.5 ($C_{quart.}$), 147.5 ($C_{quart.}$), 171.0 ($C_{quart.}$), 195.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 428.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 2), 426.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 4), 391.2 ($[M^+-Cl]$, 3), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{15}N_2O]$, 5.5), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{19}H_{15}N_2O]$, 18), 113.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{20}H_{15}N_2O_2]$, 3), 111.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{20}H_{15}N_2O_2]$, 7), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{12}ClN_2O_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3086, 3061, 2976, 2963, 2903 (v (C-H), w), 2357 (v (RHN⁺=C), w), 2226 (v (C \equiv N), m), 1684 (v (C=O), s), 1647 (v (C=O), s), 1616 (v (C=C-N), m), 1601 (v (C=C), m), 1587 (m), 1533 (w), 1472 (δ (C-H), m), 1360 (v (C-Cl), s), 1339 (w), 1314 (w), 1300 (δ (C-CO-C), m), 1288 (δ (C-H_{Amin}), m), 1244 (w), 1190 (m), 1177 (m), 1152 (δ (C-Cl), s), 1136 (w), 1128 (w), 1113 (w), 1086 (m), 1063 (m), 1051 (w), 1032 (w), 1018 (w), 989 (w), 932 (m), 922 (m), 887 (w), 841 (m), 808 (w), 760 (m), 746 (s), 731 (w), 706 (s), 685 (m), 673 (m), 644 (w), 631 (s).

Analyse für $C_{26}H_{19}ClN_2O_2$ [426.9]: ber.: C: 73.15, H: 4.49, N: 6.56; gef.: C: 72.95, H: 4.77, N: 6.54

6.5 Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **8u-ab**

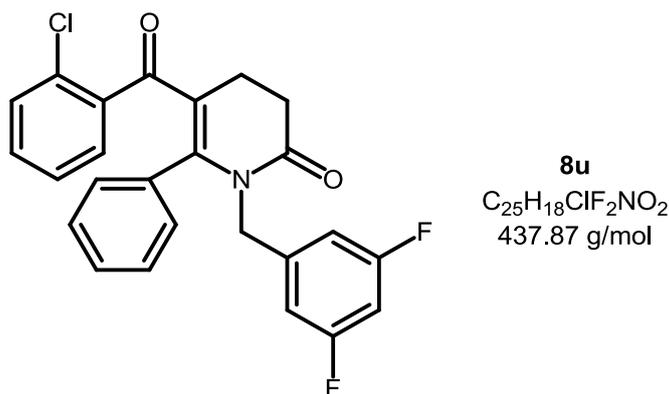


Die Synthesevorschrift ist analog zur Darstellung der Verbindungen **8a-t**. Lediglich die kupferfreie Alkinylierung besitzt nun eine festgeschriebene Reaktionszeit von 2 h.

Die experimentellen Details der Synthesen zu den Verbindungen **8u-ab** sind in **Tabelle 45** zusammengefasst. In **Eintrag 1-8 (Tabelle 45)** ist jeweils das Benzylamin **4** in der Synthesesequenz variiert worden. Die restlichen Komponenten wurden wiederum unverändert wie in **Eintrag 1 (Tabelle 43)** beibehalten.

Tabelle 45: Experimentelle Details der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-onsynthesen **8u-ab**.

Eintrag	2-Chlor benzoylchlorid	Phenyl- acetylen	Benzylamin 4	Acryloylchlorid 7a	Ausbeute
1	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4b 293 mg (2.01 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8u 540 mg (62 %)
2	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4c 354 mg (2.07 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8v 515 mg (56 %)
3	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4d 299 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8w 500 mg (57 %)
4	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4e 261 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8x 482 mg (57 %)
5	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4f 261 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8y 558 mg (66 %)
6	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4g 266 mg (2.08 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8z 532 mg (63 %)
7	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4h 398 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8aa 586 mg (66 %)
8	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4i 285 mg (2.04 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	8ab 347 mg (40 %)

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(3,5-difluorbenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8u)

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.19

Gelber Feststoff (540 mg, 1.23 mmol, 62 %), Smp. 106 °C.

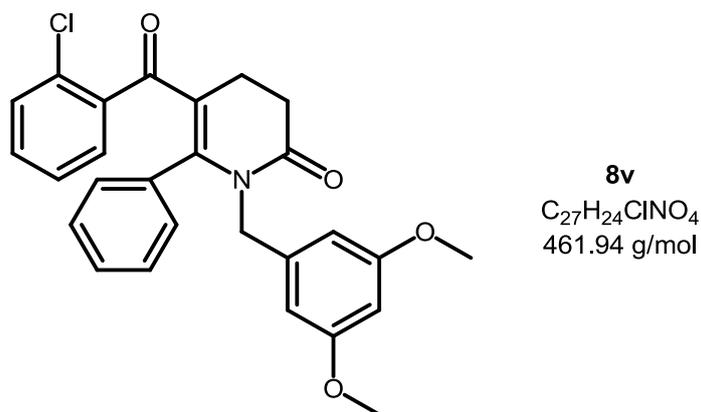
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2.82-2.99 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 6.29-6.37 (m, 2H), 6.61 (tt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.83-6.93 (m, 4H), 6.95-7.04 (m, 4H), 7.05-7.12 (m, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (CH₂), 31.6 (CH₂), 45.8 (CH₂), 102.8 (t, *J* = 25.3 Hz, CH), 109.7 (dd, *J* = 25.3, 9.3 Hz, 2 CH), 121.5 (C_{quart.}), 126.5 (CH), 128.2 (2 CH), 129.6 (CH), 129.6 (2 CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.6 (C_{quart.}), 130.7 (CH), 132.4 (C_{quart.}), 139.9 (C_{quart.}), 141.7 (t, *J* = 8.9 Hz, C_{quart.}), 149.2 (C_{quart.}), 163.0 (d, *J* = 249.0 Hz, C_{quart.}), 163.1 (d, *J* = 248.9 Hz, C_{quart.}), 171.3 (C_{quart.}), 196.0 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 439.1 ([M⁺(Cl³⁷)], 4), 437.1 ([M⁺(Cl³⁵)], 10), 402.2 ([M⁺-Cl], 12), 326.1 ([M⁺-C₆H₄Cl], 2), 310.1 ([M⁺-C₇H₅F₂], 1), 298.1 ([M⁺-C₇H₄ClO], 9), 141.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₈H₁₄F₂NO], 17), 139.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₈H₁₄F₂NO], 53), 127.1 ([M⁺-C₁₈H₁₃ClNO₂], 100), 111.1 ([M-C₁₉H₁₄F₂NO₂], 26).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3065 (w), 1686 (v (C=O), m), 1622 (m), 1589 (v (C=O), s), 1576 (m), 1531 (w), 1464 (w), 1437 (w), 1422 (w), 1354 (s), 1306 (m), 1294 (m), 1279 (w), 1265 (w), 1250 (w), 1196 (w), 1186 (m), 1155 (s), 1144 (m), 1115 (s), 1080 (w), 1040 (w), 997 (m), 941 (m), 889 (w), 854 (m), 839 (m), 783 (w), 752 (s), 702 (s), 681 (s), 665 (w), 654 (w), 637 (m).

Analyse für C₂₅H₁₈ClF₂NO₂ [437.9]: ber.: C: 68.58, H: 4.14, N: 3.20; gef.: C: 68.38, H: 4.31, N: 3.41.

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(3,5-dimethoxybenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8v)

Laufmittelverhältnis: 3:1 → 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.11

Gelber Feststoff (515 mg, 1.11 mmol, 56 %), Smp. 128 °C.

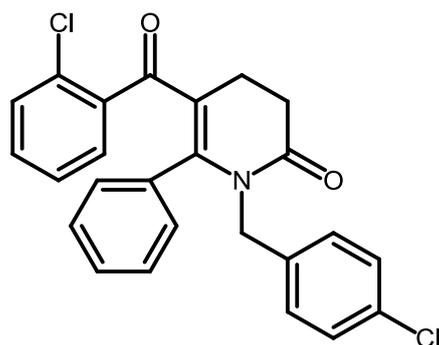
¹H-NMR (300MHz, Aceton-d₆): δ = 2.83-2.93 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.01-6.04 (m, 2H), 6.29 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94-7.12 (m, 9H).

¹³C-NMR (75MHz, Aceton-d₆): δ = 24.0 (CH₂), 32.2 (CH₂), 46.7 (CH₂), 55.6 (2 CH₃), 99.6 (CH), 105.3 (2 CH), 121.7 (C_{quart.}), 127.2 (CH), 128.7 (2 CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 130.7 (2 CH), 130.9 (CH), 131.2 (C_{quart.}), 131.3 (CH), 134.0 (C_{quart.}), 141.4 (C_{quart.}), 141.6 (C_{quart.}), 151.4 (C_{quart.}), 162.0 (2 C_{quart.}), 171.5 (C_{quart.}), 195.7 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 461.0 ([M⁺], 1), 322.0 ([M⁺-C₇H₄ClO], 2), 307.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₈H₁₁O₃], 19), 305.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₈H₁₁O₃], 54), 166.0 ([M⁺-C₁₈H₁₅ClO₂], 100), 151.0 ([M⁺-C₁₈H₁₃ClNO₂], 8), 141.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₀H₂₀NO₃], 8), 139.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₀H₂₀NO₃], 42), 113.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₁H₂₀NO₄], 4), 111.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₁H₂₀NO₄], 11).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3271 (w), 2990 (m), 2972 (m), 2955 (m), 2936 (m), 2901 (m), 2835 (w), 1688 (v (C=O), s), 1639 (w), 1601 (s), 1585 (v (C=O), s), 1537 (w), 1491 (w), 1472 (w), 1420 (w), 1408 (w), 1354 (s), 1329 (m), 1306 (s), 1296 (s), 1281 (m), 1267 (w), 1254 (w), 1206 (s), 1188 (s), 1144 (s), 1057 (s), 1042 (s), 1005 (w), 997 (w), 976 (w), 955 (w), 930 (m), 889 (w), 851 (w), 831 (m), 822 (w), 800 (w), 785 (w), 750 (s), 733 (w), 702 (s), 681 (s), 637 (s).

Analyse für C₂₇H₂₄ClNO₄ [461.9]: ber.: C: 70.20, H: 5.24, N: 3.03; gef.: C: 70.00, H: 5.29, N: 3.17.

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-chlorbenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8w)

8w
 $C_{25}H_{19}Cl_2NO_2$
 436.33 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.19

Gelber Feststoff (500 mg, 1.15 mmol, 57 %), Smp. 112 °C.

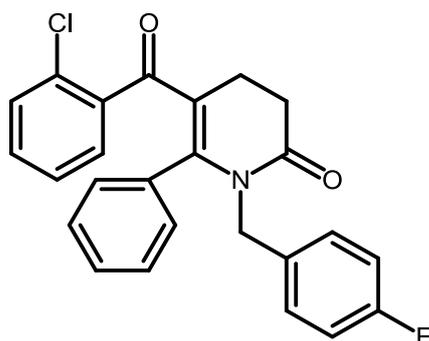
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.88 (dtd, J = 7.4, 3.8, 2.0 Hz, 4H), 4.54 (s, 2H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.93-7.01 (m, 4H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 45.9 (CH_2), 121.5 ($C_{quart.}$), 126.4 (CH), 128.1 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.6 (2 CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (2 CH), 129.9 (CH), 130.6 ($C_{quart.}$), 130.6 (CH), 132.6 ($C_{quart.}$), 133.0 ($C_{quart.}$), 136.2 ($C_{quart.}$), 139.9 ($C_{quart.}$), 149.6 ($C_{quart.}$), 171.4 ($C_{quart.}$), 196.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 437.2 ($[M^+(Cl^{37})]$, 4), 435.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 6), 400.2 ($[M^+-Cl]$, 7), 310.1 ($[M^+-C_7H_6Cl]$, 1), 298.2 ($[M^+(Cl^{37})-C_7H_4ClO]$, 2), 296.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_7H_4ClO]$, 5), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{15}ClNO]$, 11), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{15}ClNO]$, 34), 127.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 33), 125.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100), 111.1 ($[M^+-C_{19}H_{15}ClNO_2]$, 15), 89.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}Cl_2NO_2]$, 25).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057 (w), 2988 (m), 2972 (m), 2901 (m), 2803 (w), 1694 (v (C=O), s), 1636 (m), 1620 (m), 1607 (m), 1584 (v (C=O), s), 1489 (m), 1472 (w), 1435 (w), 1423 (w), 1406 (w), 1352 (s), 1323 (m), 1294 (s), 1261 (w), 1252 (w), 1192 (s), 1153 (s), 1140 (s), 1080 (s), 1053 (m), 1038 (s), 1026 (m), 1013 (m), 997 (w), 972 (w), 941 (m), 914 (w), 891 (s), 866 (w), 839 (w), 822 (w), 808 (w), 791 (m), 775 (w), 748 (s), 731 (w), 698 (s), 685 (m), 656 (w).

Analyse für $C_{25}H_{19}Cl_2NO_2$ [436.3]: ber.: C: 68.82, H: 4.39, N: 3.21; gef.: C: 68.62, H: 4.55, N: 3.25.

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-fluorbenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8x)

8x
 $C_{25}H_{19}ClFNO_2$
 419.88 g/mol

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.18

Gelber Feststoff (482 mg, 1.15 mmol, 57 %), Smp. 94 °C.

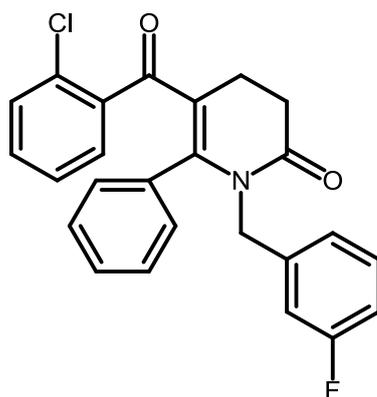
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.82-2.94 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.81-6.92 (m, 6H), 6.93-7.01 (m, 4H), 7.02-7.09 (m, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.8 (CH_2), 45.8 (CH_2), 115.3 (d, J = 21.5 Hz, 2 CH), 121.5 ($C_{quart.}$), 126.4 (2 CH), 128.0 (CH), 128.7 (d, J = 8.0 Hz, 2 CH), 129.6 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.9 (CH), 130.6 (CH) 130.6 ($C_{quart.}$), 132.7 ($C_{quart.}$), 133.4 (d, J = 3.1 Hz, $C_{quart.}$), 140.0 ($C_{quart.}$), 149.7 ($C_{quart.}$), 162.0 (d, J = 245.5 Hz, $C_{quart.}$), 171.4 ($C_{quart.}$), 196.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 419.2 ($[M^+]$, 3), 384.2 ($[M^+-Cl]$, 3), 280.2 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 3), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{15}FNO]$, 5), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{15}FNO]$, 17), 111.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{15}FNO_2]$, 10), 109.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3258 (w), 2849 (w), 1694 (v (C=O), s), 1628 (m), 1609 (m), 1591 (v (C=O), s), 1568 (w), 1557 (w), 1530 (w), 1506 (m), 1493 (w), 1468 (w), 1433 (m), 1422 (w), 1362 (s), 1323 (w), 1298 (s), 1281 (w), 1263 (w), 1250 (w), 1221 (s), 1196 (m), 1184 (w), 1153 (s), 1146 (m), 1128 (w), 1096 (w), 1084 (w), 1051 (w), 1038 (w), 1009 (w), 980 (w), 939 (w), 891 (m), 870 (w), 843 (m), 820 (w), 799 (w), 781 (w), 746 (s), 727 (w), 704 (s), 675 (m), 637 (m), 625 (w).

Analyse für $C_{25}H_{19}ClFNO_2$ [419.9]: ber.: C: 71.51, H: 4.56, N: 3.34; gef.: C: 71.32, H: 4.62, N: 3.38.

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(3-fluorbenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8y)

8y
 $C_{25}H_{19}ClFNO_2$
 419.88 g/mol

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.17

Gelber Feststoff (558 mg, 1.33 mmol, 66 %), Smp. 104 °C.

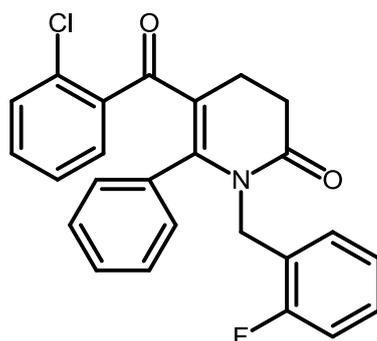
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.81-2.98 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.58 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.82-6.92 (m, 5H), 6.93-7.01 (m, 4H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.13 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.1 (CH_2), 31.7 (CH_2), 46.0 (CH_2), 113.9 (d, J = 22.0 Hz, CH), 114.2 (d, J = 21.4 Hz, CH), 121.4 ($C_{quart.}$), 122.4 (d, J = 3.0 Hz, CH), 126.4 (CH), 128.1 (2 CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.6 (2 CH), 129.9 (CH), 129.9 ($C_{quart.}$), 130.1 (CH), 130.6 (CH), 132.6 ($C_{quart.}$), 140.0 ($C_{quart.}$), 140.2 (d, J = 7.0 Hz, $C_{quart.}$), 149.6 ($C_{quart.}$), 162.9 (d, J = 246.2 Hz, $C_{quart.}$), 171.4 ($C_{quart.}$), 196.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 421.2 ($[M^+(Cl^{37})]$, 2), 419.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 4), 384.3 ($[M^+-Cl]$, 4), 280.2 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 6), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{15}FNO]$, 8), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{15}FNO]$, 28), 111.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{15}FNO_2]$, 18), 109.2 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3298 (w), 3055 (w), 2972 (w), 2901 (w), 1705 (v (C=O), m), 1643 (m), 1614 (m), 1582 (m), 1570 (v (C=O), m), 1531 (w), 1489 (m), 1445 (w), 1431 (w), 1354 (s), 1323 (w), 1302 (s), 1273 (m), 1250 (m), 1238 (w), 1188 (m), 1152 (s), 1136 (m), 1082 (m), 1053 (m), 1030 (w), 1001 (w), 951 (w), 930 (m), 914 (m), 889 (w), 866 (w), 831 (w), 787 (s), 748 (s), 700 (s), 685 (s), 664 (m), 633 (s), 613 (w).

Analyse für $C_{25}H_{19}ClFNO_2$ [419.9]: ber.: C: 71.51, H: 4.56, N: 3.34; gef.: C: 71.28, H: 4.42, N: 3.45.

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(2-fluorbenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8z)

8z
 $C_{25}H_{19}ClFNO_2$
 419.88 g/mol

Laufmittelverhältnis: 7:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.17

Gelber Feststoff (532 mg, 1.27 mmol, 63 %), Smp. 104 °C.

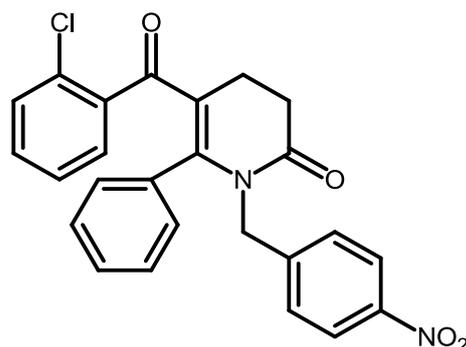
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 2.84-2.89 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.79-6.85 (m, 3H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 5H), 7.03 (dt, J = 14.3, 7.4 Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.8 (CH_2), 40.8 (d, J = 4.6 Hz, CH_2), 115.2 (d, J = 21.1 Hz, CH), 121.4 ($C_{quart.}$), 124.1 (d, J = 3.3 Hz, CH), 124.6 (d, J = 14.0 Hz, $C_{quart.}$), 126.3 (CH), 128.0 (2 CH), 128.5 (d, J = 4.2 Hz, CH), 128.9 (d, J = 7.9 Hz, CH), 129.5 (2 CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 130.6 (CH), 130.6 ($C_{quart.}$), 132.5 ($C_{quart.}$), 140.0 ($C_{quart.}$), 150.0 ($C_{quart.}$), 160.4 (d, J = 246.6 Hz, $C_{quart.}$), 171.4 ($C_{quart.}$), 196.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 420.0 ($[M^+(Cl^{37})]$, 11), 419.0 ($[M^+(Cl^{35})]$, 24), 384.0 ($[M^+-Cl]$, 24), 280.0 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 22), 262.9 ($[M^+-C_7H_4ClO_2]$, 59), 140.8 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{15}FNO]$, 33), 138.8 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{15}FNO]$, 100), 110.8 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{15}FNO_2]$, 27), 108.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 68).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3298 (w), 3061 (w), 2902 (w), 2851 (w), 2357 (w), 2330 (w), 1688 (v (C=O), m), 1651 (w), 1614 (m), 1587 (v (C=O), m), 1533 (w), 1491 (m), 1456 (w), 1433 (w), 1420 (w), 1358 (s), 1323 (w), 1292 (m), 1275 (m), 1233 (w), 1186 (m), 1155 (s), 1105 (m), 1076 (w), 1055 (w), 1036 (w), 997 (w), 962 (w), 934 (w), 891 (m), 858 (w), 835 (w), 799 (w), 748 (s), 700 (m), 677 (m), 664 (w), 635 (m), 611 (w).

Analyse für $C_{25}H_{19}ClFNO_2$ [419.9]: ber.: C: 71.51, H: 4.56, N: 3.34; gef.: C: 71.31, H: 4.62, N: 3.41.

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-nitrobenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8aa)

8aa
 $C_{25}H_{19}ClN_2O_4$
 446.88 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.09

Gelber Feststoff (586 mg, 1.31 mmol, 66 %), Smp. 137 °C.

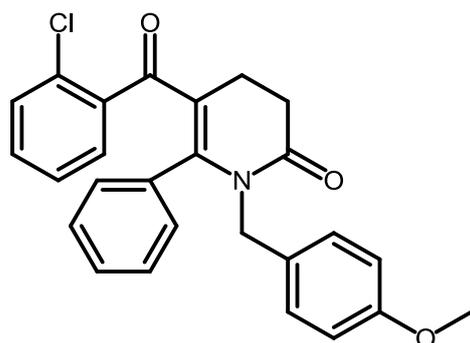
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.82-3.01 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 6H), 7.04-7.10 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 46.1 (CH_2), 121.6 ($C_{quart.}$), 123.8 (2 CH), 126.5 (CH), 127.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.6 (3 CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.6 ($C_{quart.}$), 130.8 (CH), 132.4 ($C_{quart.}$), 139.8 ($C_{quart.}$), 145.2 ($C_{quart.}$), 147.2 ($C_{quart.}$), 148.9 ($C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 195.9 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 448.0 ($[M^+(Cl^{37})]$, 4), 446.0 ($[M^+(Cl^{35})]$, 10), 411.0 ($[M^+-Cl]$, 13), 307.0 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 4), 271.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_8H_6N_2O_3]$, 100), 169.9 ($[M^+-C_8H_7ClO_2]$, 63), 141.9 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{15}N_2O_3]$, 40), 138.8 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{15}N_2O_3]$, 25), 110.8 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{15}N_2O_4]$, 6).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3086 (w), 2982 (w), 2970 (w), 2359 (w), 1690 (v (C=O), s), 1624 (m), 1611 (m), 1587 (v (C=O), m), 1558 (w), 1522 (v (Ar-NO₂), s), 1491 (w), 1435 (w), 1420 (w), 1395 (w), 1344 (s), 1321 (m), 1294 (m), 1261 (w), 1248 (w), 1192 (m), 1153 (s), 1138 (m), 1115 (w), 1080 (w), 1051 (w), 1028 (w), 1013 (w), 995 (w), 970 (w), 941 (m), 916 (w), 893 (s), 860 (m), 849 (w), 797 (w), 752 (s), 737 (m), 698 (s), 685 (s), 664 (w), 654 (w), 637 (s).

Analyse für $C_{25}H_{19}ClN_2O_4$ [446.9]: ber.: C: 67.19, H: 4.29, N: 6.27; gef.: C: 67.40, H: 4.40, N: 6.15.

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-methoxybenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (8ab)**8ab**

$C_{26}H_{22}ClNO_3$
431.91 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.09

Gelbes Harz (347 mg, 0.80 mmol, 40 %).

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 2.82-2.92 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.70 (s, 4H), 6.86 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 4H), 7.03-7.07 (m, 1H).

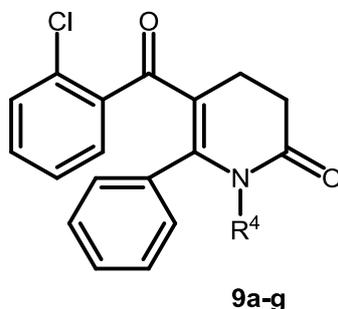
^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.9 (CH_2), 45.9 (CH_2), 55.4 (CH_3), 113.8 (2 CH), 121.4 ($C_{quart.}$), 126.3 (CH), 128.0 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.7 ($C_{quart.}$), 129.8 (2 CH), 129.9 (CH), 130.5 (CH), 130.7 ($C_{quart.}$), 132.8 ($C_{quart.}$), 140.0 ($C_{quart.}$), 150.2 ($C_{quart.}$), 158.8 ($C_{quart.}$), 171.5 ($C_{quart.}$), 196.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 433.3 ($[M^+(Cl^{37})]$, 2), 431.3 ($[M^+(Cl^{35})]$, 5), 396.1 ($[M^+-Cl]$, 1), 292.1 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 1), 209.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{15}H_{14}NO]$, 1), 207.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{15}H_{14}NO]$, 8), 141.0 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{18}NO_2]$, 1), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{19}H_{18}NO_2]$, 4), 121.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100), 113.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{20}H_{18}NO_3]$, 2), 111.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{20}H_{18}NO_3]$, 3).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059 (w), 3032 (w), 2997 (w), 2957 (w), 2936 (w), 2907 (w), 2835 (w), 1728 (w), 1688 (v (C=O), m), 1611 (m), 1587 (v (C=O), m), 1512 (s), 1491 (w), 1468 (w), 1433 (w), 1358 (s), 1323 (w), 1294 (s), 1246 (s), 1177 (s), 1155 (s), 1111 (w), 1074 (w), 1055 (w), 1032 (m), 999 (w), 974 (w), 939 (w), 889 (w), 839 (w), 816 (w), 799 (w), 779 (w), 750 (s), 700 (s), 681 (m), 637 (s), 613 (w).

ESI HR-MS für $C_{26}H_{22}ClNO_3+H^+$: ber.: 432.13610; gef.: 432.13694.

6.6 Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-Phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **9a-g**



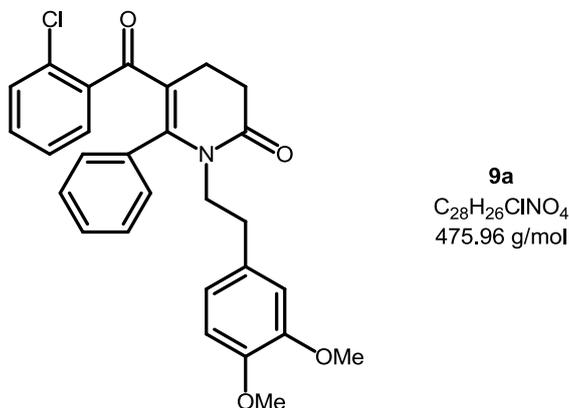
In einem Schlenkrohr werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 360 mg (2.00 mmol) 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), 209 mg (2.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 0.30 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur für 2 h gerührt (DC-Kontrolle), woraufhin die Zugabe von 2.05 mmol Amin **4** erfolgt und die Reaktionsmischung für 20 h bei 40 °C erhitzt wird. Nach erfolgter Überführung des Alkinon ins Enaminon (DC), werden 0.2 ml (2.3 mmol) Acryloylchlorid (**7a**) hinzugegeben und die Reaktion fortan bei 50 °C fortgeführt. Nach 3.5 h wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Ethanol verdünnt, für 15 min gerührt, mit Dichlormethan versetzt, das überschüssige Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Ethylacetat).

Die experimentellen Details der Synthese der Verbindungen **9a-g** sind in **Tabelle 46** aufgeführt.

Tabelle 46: Experimentelle Details der 5-(2-Chlorbenzoyl)-6-Phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-
onsynthesen **9a-g**.

Eintrag	2-Chlor- benzoylchlorid	Phenyl acetylen	Amin 4	Acryloylchlorid 7	Ausbeute
1	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4j 379 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	9a 630 mg (66 %)
3	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4k 251 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	9b 543 mg (65 %)
2	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4l 210 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	9c 565 mg (71 %)
4	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4m 279 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	9d 520 mg (61 %)
5	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4n 205 mg (2.09 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	9e 524 mg (67 %)
6	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4o 240 mg (2.06 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	9f 643 mg (79 %)
7	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4p 157 mg (2.12 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	9g 541 mg (74 %)

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (9a)



Laufmittelverhältnis: 3:1 → 3:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.11

Gelber Feststoff (630 mg, 1.32 mmol, 66 %), Smp. 105 °C.

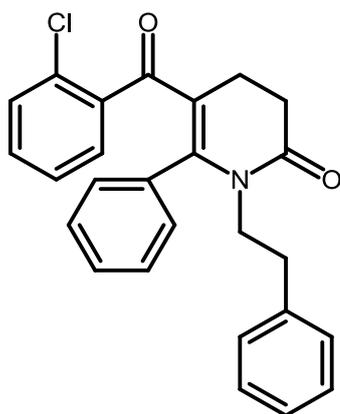
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2.57 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 2H), 2.73-2.86 (m, 4H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 6.94-7.02 (m, 4H), 7.04-7.15 (m, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 23.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.9 (CH₂), 45.4 (CH₂), 55.9 (CH₃), 56.0 (CH₃), 111.2 (CH), 111.9 (CH), 120.7 (C_{quart.}), 120.8 (CH), 126.3 (CH), 128.2 (2 CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (2 CH), 129.8 (CH), 130.5 (CH), 130.6 (C_{quart.}), 130.8 (C_{quart.}), 133.1 (C_{quart.}), 140.1 (C_{quart.}), 147.7 (C_{quart.}), 148.9 (C_{quart.}), 150.2 (C_{quart.}), 171.2 (C_{quart.}), 195.9 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 475.1 ([M⁺(Cl³⁵)], 1), 324.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₉H₁₁O₂], 1), 310.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₀H₁₃O₂], 4), 163.9 ([M⁺-C₁₈H₁₃ClNO₂], 100), 150.9 ([M⁺-C₁₉H₁₅ClNO₂], 9), 139.9 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₁H₂₂NO₃], 17), 112.9 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₂H₂₂NO₄], 1) 110.9 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₂H₂₂NO₄], 4).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2934, 2911, 2839 (v (C-H), w+m), 1678 (v (C=O), s), 1632 (v (C=C-N), s), 1611 (v (C=C), s), 1589 (v (C=O), s), 1558 (w), 1516 (s), 1489 (w), 1464, 1447, 1431, 1418 (δ (C-H), m), 1325 (w), 1308 (m), 1279 (m), 1260 (m), 1240 (m), 1225 (m), 1196 (m), 1180 (w), 1161 (m), 1144 (vs), 1076 (m), 1034 (s), 999 (w), 953 (m), 937 (m), 926 (w), 905 (m), 858 (w), 816 (m), 806 (w), 779 (w), 756 (s), 735 (w), 700 (s), 683 (m), 667 (w), 637 (s).

Analyse für C₂₈H₂₆ClNO₄ [476.0]: ber.: C: 70.66, H: 5.51, N: 2.94; gef.: C: 70.47, H: 5.68, N: 2.90

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-phenethyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (9b)

9b
 $C_{26}H_{22}ClNO_2$
 415.91 g/mol

Laufmittelverhältnis: 4:1 → 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.26

Gelber Feststoff (543 mg, 1.31 mmol, 65 %), Smp. 117 °C.

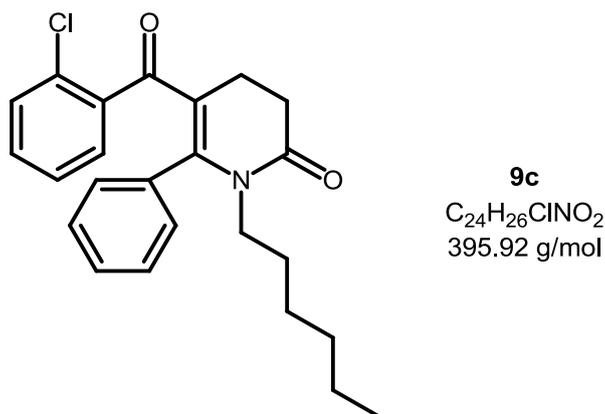
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.63 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 2H), 2.71-2.87 (m, 4H), 3.46-3.56 (m, 2H), 6.79-6.86 (m, 2H), 6.89-6.96 (m, 4H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.03-7.21 (m, 6H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.9 (CH_2), 35.2 (CH_2), 45.2 (CH_2), 120.7 ($C_{quart.}$), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 128.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.6 (2 CH), 129.8 (CH), 130.5 (CH), 130.6 ($C_{quart.}$), 133.0 ($C_{quart.}$), 138.3 ($C_{quart.}$), 140.2 ($C_{quart.}$), 150.3 ($C_{quart.}$), 171.2 ($C_{quart.}$), 195.9 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 417.3 ($[M^+(Cl^{37})]$, 3), 415.3 ($[M^+(Cl^{35})]$, 10), 380.3 ($[M^+-Cl]$, 2), 326.2 ($[M^+(Cl^{37})-C_7H_7]$, 9), 324.2 ($[M^+(Cl^{35})-C_7H_7]$, 27), 310.2 ($[M^+(Cl^{35})-C_8H_9]$, 14), 298.2 ($[M^+(Cl^{37})-C_8H_9N]$, 3), 296.2 ($[M^+(Cl^{35})-C_8H_9N]$, 9), 276.2 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 3), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{22}NO]$, 33), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{19}H_{22}NO]$, 100), 113.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{20}H_{18}NO_2]$, 11), 111.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{20}H_{18}NO_2]$, 35), 105.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 19), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{15}ClNO_2]$, 43).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061, 2974, 2901, 2845 (v (C-H), w), 1732 (w), 1680 (v (C=O), s), 1634 (v (C=C-N), w) 1607 (v (C=C), m), 1591 (v (C=O), s), 1568 (w), 1489 (m), 1450, 1420 (δ (C-H), m), 1356 (s), 1321 (w), 1300 (m), 1275 (m), 1258 (w), 1231 (w), 1192 (m), 1180 (w), 1163 (w), 1136 (s), 1053 (w), 1036 (w), 945 (m), 899 (m), 853 (w), 775 (w), 743 (s), 725 (m), 702 (s), 685 (s), 635 (s), 613 (w).

Analyse für $C_{26}H_{22}ClNO_2$ [415.9]: ber.: C: 75.08, H: 5.33, N: 3.37; gef.: C: 74.93, H: 5.45, N: 3.41

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-hexyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (9c)

Laufmittelverhältnis: 9:2 → 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.30

Gelber Feststoff (565 mg, 1.43 mmol, 71 %), Smp. 48 °C.

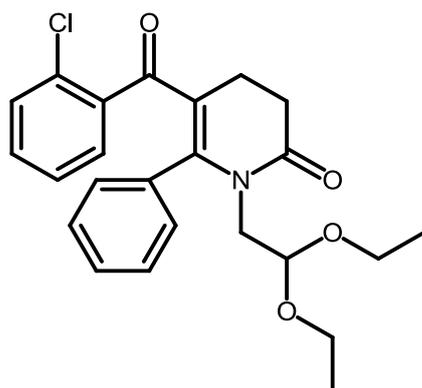
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91-1.36 (m, 8H), 2.69-2.90 (m, 4H), 3.24-3.31 (m, 2H), 6.88-6.97 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 5H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.5 (CH₂), 23.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 31.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 43.6 (CH₂), 120.8 (C_{quart.}), 126.3 (CH), 128.2 (2 CH), 129.5 (CH), 129.6 (3 CH), 129.9 (CH), 130.5 (CH), 130.7 (C_{quart.}), 133.2 (C_{quart.}), 140.2 (C_{quart.}), 150.5 (C_{quart.}), 171.2 (C_{quart.}), 196.1 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 397.2 ([M⁺(Cl³⁷)], 9), 395.2 ([M⁺(Cl³⁵)], 26), 360.3 ([M⁺-Cl], 37), 324.2 ([M⁺(Cl³⁵)-C₅H₁₁], 6), 310.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₆H₁₃], 19), 282.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₆H₄Cl], 10), 256.2 ([M⁺-C₇H₄ClO], 47), 141.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₇H₂₂NO], 31), 139.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₇H₂₂NO], 100), 113.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₈H₂₂NO₂], 12), 111.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₈H₂₂NO₂], 35), 104.1 ([M⁺-C₁₇H₂₂ClNO], 27).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3057 (w), 2963 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1732 (w), 1678 (v (C=O), s), 1643 (v (C=O), s), 1611 (s), 1589 (s), 1539 (s), 1489 (w), 1466 (w), 1435 (m), 1418 (w), 1358 (s), 1321 (m), 1300 (s), 1275 (m), 1261 (w), 1236 (w), 1196 (s), 1169 (m), 1123 (s), 1074 (w), 1061 (w), 1034 (w), 1001 (w), 991 (w), 966 (w), 939 (m), 922 (w), 866 (w), 831 (w), 797 (w), 779 (w), 748 (s), 714 (s), 702 (s), 681 (s), 654 (w), 635 (s), 613 (w).

Analyse für C₂₄H₂₆ClNO₂ [395.9]: ber.: C: 72.81, H: 6.62, N: 3.54; gef.: C: 72.58, H: 6.35, N: 3.58

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(2,2-diethoxyethyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (9d)**9d**

$C_{24}H_{26}ClNO_4$
427.92 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.23

Blass gelber Feststoff (520 mg, 1.22 mmol, 61 %), Smp. 109 °C.

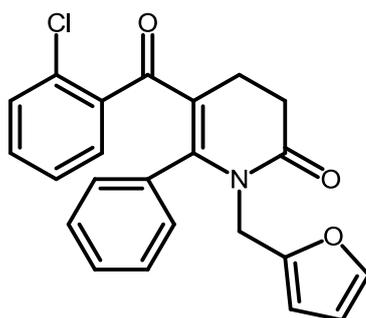
1H -NMR (300MHz, Aceton- d_6): δ = 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.71-2.81 (m, 4H), 3.32-3.44 (m, 4H), 3.55 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97-7.21 (m, 9H).

^{13}C -NMR (75MHz, Aceton- d_6): δ = 15.8 (2 CH_3), 24.0 (CH_2), 32.4 (CH_2), 46.6 (CH_2), 63.9 (2 CH_2), 101.4 (CH), 121.4 ($C_{quart.}$), 127.2 (CH), 128.8 (2 CH), 130.1 (CH), 130.3 (CH), 130.9 (CH), 131.2 (2 CH), 131.3 (CH + $C_{quart.}$), 134.4 ($C_{quart.}$), 141.4 ($C_{quart.}$), 152.1 ($C_{quart.}$), 171.9 ($C_{quart.}$), 195.7 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 427.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 1), 381.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_2H_5O]$, 2), 226.0 ($[M^+-C_{10}H_{14}ClO_2]$, 5), 140.9 ($[M^+(Cl^{37})-C_{17}H_{22}NO_3]$, 17), 138.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_{17}H_{22}NO_3]$, 52), 116.9 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 2), 112.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{22}NO_4]$, 5), 110.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{22}NO_4]$, 14), 103.0 ($[M^+-C_{19}H_{15}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2972 (ν (R-O-Et), m), 2903, 2874 (ν (C-H), w), 1732 (w), 1684 (ν (C=O), s), 1649 (ν (C=O), s) 1620 (m), 1584 (m), 1558 (w), 1445, 1423 (δ (C-H), m), 1369 (s), 1341 (w), 1327 (w), 1312 (w), 1292 (m), 1279 (w), 1258 (w), 1196 (m), 1169 (w), 1155 (w), 1115 (s), 1092 (m), 1055 (s), 1034 (m), 1018 (m), 993 (m), 947 (m), 922 (w), 905 (m), 891 (w), 854 (w), 799 (w), 787 (w), 752 (s), 723 (w), 702 (s), 685 (m), 637 (s), 611 (w).

Analyse für $C_{24}H_{26}ClNO_4$ [427.9]: ber.: C: 67.36, H: 6.12, N: 3.27; gef.: C: 67.19, H: 6.13, N: 3.22

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(furan-2-ylmethyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (9e)

9e
 $C_{23}H_{18}ClNO_3$
 391.85 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.17

Orange gelblicher Feststoff (524 mg, 1.34 mmol, 67 %), Smp. 126 °C.

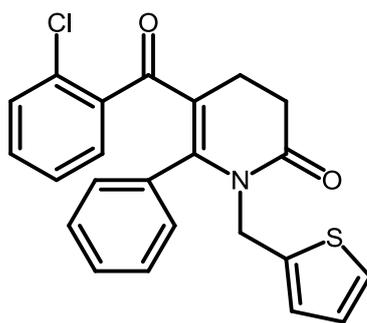
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 2.80-2.89 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 5.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.8 (CH_2), 40.0 (CH_2), 107.6 (CH), 110.4 (CH), 121.4 ($C_{quart.}$), 126.3 (CH), 128.1 (2 CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (2 CH), 129.9 (CH), 130.6 (CH), 130.7 ($C_{quart.}$), 132.6 ($C_{quart.}$), 140.1 ($C_{quart.}$), 141.9 (CH), 149.7 ($C_{quart.}$), 150.6 ($C_{quart.}$), 171.1 ($C_{quart.}$), 196.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 393.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 1), 391.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 3), 356.1 ($[M^+-Cl]$, 2), 310.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_5H_5O]$, 1), 252.1 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 1), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{16}H_{14}NO_2]$, 3), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{16}H_{14}NO_2]$, 10), 113.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{17}H_{14}NO_3]$, 3), 111.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{17}H_{14}NO_3]$, 8), 81.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100), 53.1 ($[M^+-C_{19}H_{15}ClNO_3]$, 29).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3117 (w), 2857 (w), 1686 (v (C=O), s), 1626 (m), 1609 (s), 1589 (v (C=O), s), 1537 (w), 1489 (w), 1472 (w), 1437 (w), 1420 (w), 1356 (s), 1325 (m), 1306 (s), 1288 (s), 1277 (m), 1265 (m), 1229 (w), 1198 (m), 1186 (m), 1146 (s), 1080 (m), 1067 (m), 1053 (m), 1030 (w), 1015 (m), 1005 (m), 966 (w), 935 (s), 926 (m), 918 (m), 889 (m), 872 (w), 835 (w), 820 (w), 802 (w), 766 (s), 750 (s), 727 (m), 700 (s), 679 (s), 660 (w), 633 (s).

Analyse für $C_{23}H_{18}ClNO_3$ [391.9]: ber.: C: 70.50, H: 4.56, N: 3.57; gef.: C: 70.36, H: 4.56, N: 3.54.

5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-1-(thiophen-2-ylmethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (9f)

9f
 $C_{23}H_{18}ClNO_2S$
 407.91 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.23

Orange gelblicher Feststoff (643 mg, 1.58 mmol, 79 %), Smp. 125 °C.

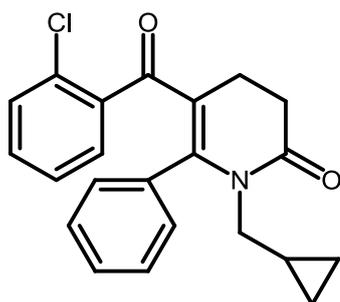
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 2.78-2.90 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.41 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 4H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 23.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 41.9 (CH_2), 121.6 ($C_{quart.}$), 125.3 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 128.2 (2 CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (2 CH), 129.9 (CH), 130.6 (CH), 130.7 ($C_{quart.}$), 132.5 ($C_{quart.}$), 140.0 ($C_{quart.}$), 140.1 ($C_{quart.}$), 149.5 ($C_{quart.}$), 171.1 ($C_{quart.}$), 196.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 409.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 1), 407.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 3), 372.2 ($[M^+-Cl]$, 2), 268.1 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 1), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{16}H_{14}NOS]$, 3), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{16}H_{14}NOS]$, 8), 113.0 ($[M^+(Cl^{37})-C_{17}H_{14}NO_2S]$, 2), 111.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{17}H_{14}NO_2S]$, 8), 97.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3269 (w), 3059 (w), 2903 (w), 2853 (w), 1678 (v (C=O), s), 1634 (m), 1603 (m), 1585 (v (C=O), s), 1574 (m), 1557 (m), 1489 (w), 1470 (w), 1431 (m), 1371 (m), 1350 (s), 1329 (m), 1302 (s), 1275 (m), 1231 (w), 1190 (s), 1165 (m), 1132 (s), 1055 (w), 1040 (m), 995 (w), 937 (m), 885 (m), 837 (m), 781 (m), 748 (s), 698 (s), 683 (s), 635 (s).

Analyse für $C_{23}H_{18}ClNO_2S$ [407.9]: ber.: C: 67.72, H: 4.45, N: 3.43; gef.: C: 67.49, H: 4.58, N: 3.30.

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(cyclopropylmethyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (9g)

9g
 $C_{22}H_{20}ClNO_2$
 365.85 g/mol

Laufmittelverhältnis: 9:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.26

Gelber Feststoff (541 mg, 1.48 mmol, 74 %), Smp. 95 °C.

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = -0.02 (dt, J = 6.3, 4.7 Hz, 2H), 0.25-0.36 (m, 2H), 0.75 (ddtd, J = 11.8, 8.8, 7.3, 4.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.93 (dq, J = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 5H).

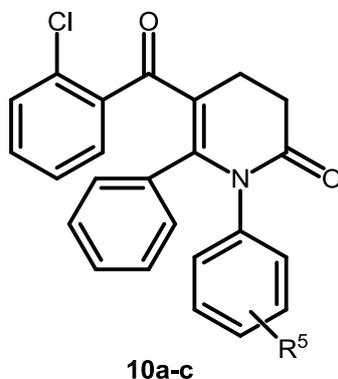
^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 3.90 (2 CH_2), 11.0 (CH), 23.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 47.5 (CH_2), 121.0 ($C_{quart.}$), 126.3 (CH), 128.2 (2 CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (2 CH), 130.0 (CH), 130.5 (CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 133.2 ($C_{quart.}$), 140.1 ($C_{quart.}$), 150.3 ($C_{quart.}$), 171.7 ($C_{quart.}$), 196.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 367.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 3), 365.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 8), 330.2 ($[M^+-Cl]$, 11), 312.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_4H_7]$, 1), 310.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_4H_7]$, 6), 254.1 ($[M^+-C_6H_4Cl]$, 2), 226.1 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 6), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{15}H_{16}NO]$, 15), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{15}H_{16}NO]$, 41), 113.0 ($[M^+(Cl^{37})-C_{16}H_{16}NO]$, 12), 111.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{16}H_{16}NO]$, 33), 55.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065 (w), 3003 (w), 2972 (w), 2909 (w), 1730 (m), 1668 (v (C=O), s), 1618 (m), 1587 (v (C=O), s), 1568 (s), 1493 (w), 1470 (m), 1435 (m), 1422 (m), 1398 (w), 1354 (s), 1323 (m), 1302 (s), 1267 (m), 1250 (m), 1207 (m), 1194 (s), 1175 (m), 1165 (m), 1132 (s), 1040 (m), 1020 (m), 986 (m), 943 (m), 926 (w), 878 (m), 853 (w), 831 (m), 808 (m), 781 (m), 756 (s), 746 (s), 725 (m), 702 (s), 681 (s), 637 (s), 613 (w).

Analyse für $C_{22}H_{20}ClNO_2$ [365.9]: ber.: C: 72.22, H: 5.51, N: 3.83; gef.: C: 71.95, H: 5.65, N: 3.64.

6.7 Darstellung der 5-(2-Chlorbenzoyl)-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 10a-c

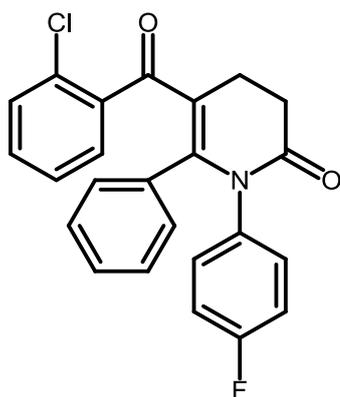


In einem Schlenkrohr mit Schraubdeckel werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 360 mg (2.00 mmol) 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), 209 mg (2.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 0.30 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur für 2 h gerührt (DC), woraufhin 2.05 mmol an Anilin **4** zugegeben werden und die Reaktionsmischung für 48-68 h bei 50 °C erhitzt wird. Nach erfolgter Überführung des Alkinon ins Enaminon (DC), werden 0.2 ml (2.3 mmol) Acryloylchlorid (**7a**) hinzugegeben und die Reaktion fortan bei 50 °C fortgeführt. Nach 3.5 h wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Ethanol verdünnt, für 15 min gerührt, mit Dichlormethan versetzt, das überschüssige Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Ethylacetat).

Die experimentellen Details der Synthese der Verbindungen **11a-c** sind in *Tabelle 47* aufgeführt.

Tabelle 47: Experimentelle Details der 5-(2-Chlorbenzoyl)-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-
onsynthesen **10a-c**.

Eintrag	2-Chlor- benzoylchlorid	Phenyl- acetylen	Anilin	Acryloylchlorid	Ausbeute
1	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4q 232 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10a 406 mg (50 %)
2	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4r 222 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10b 445 mg (55 %)
3	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4s 267 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10c 371 mg (44 %)

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-fluorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10a)

10a
 $C_{24}H_{17}ClFNO_2$
 405.85 g/mol

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.15

Gelber Feststoff (406 mg, 1.00 mmol, 50 %), Smp. 124 °C.

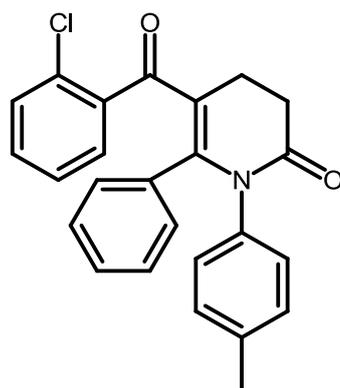
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.89-3.11 (m, 4H), 6.74-6.95 (m, 10H), 6.95-7.01 (m, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 115.6 (d, J = 22.9 Hz, 2 CH), 120.7 ($C_{quart.}$), 126.3 (CH), 127.6 (2 CH), 128.9 (CH), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (2 CH), 130.7 (CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 131.1 (d, J = 8.7 Hz, 2 CH), 133.1 ($C_{quart.}$), 133.8 (d, J = 3.4 Hz, $C_{quart.}$), 139.9 ($C_{quart.}$), 150.1 ($C_{quart.}$), 161.3 (d, J = 247.7 Hz, $C_{quart.}$), 171.1 ($C_{quart.}$), 196.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 407.2 ($[M^+(Cl^{37})]$, 19), 405.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 51), 370.2 ($[M^+-Cl]$, 57), 328.2 ($[M^+-C_2H_2ClO]$, 41), 310.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_6H_4F]$, 1), 294.2 ($[M^+-C_6H_4Cl]$, 6), 266.1 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 43), 198.1 ($[M^+-C_{11}H_8ClO_2]$, 60), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{17}H_{13}FNO]$, 32), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{17}H_{13}FNO]$, 98), 113.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{13}FNO_2]$, 27), 111.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{13}FNO_2]$, 94), 95.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3155 (w), 3061, 2974, 2901, 2845 (ν (C-H), w), 2363 (ν (RHN⁺=C), w), 1690 (ν (C=O), s), 1665 (ν (C=C-N), w) 1636 (ν (C=C), m), 1618 (ν (C=O), s), 1595 (m), 1510 (s), 1489 (m), 1470 (w), 1435, 1416 (δ (C-H), m), 1356 (s), 1329 (m), 1310 (m), 1288 (m), 1242 (w), 1221 (δ (C-F),s), 1194 (s), 1167 (s), 1148 (s), 1125 (m), 1099 (w), 1040 (m), 1015 (m), 930 (s), 862 (w), 837 (s), 810 (m), 787 (m), 743 (s), 725 (m), 685 (s), 675 (w), 637 (s), 606 (m).

Analyse für $C_{24}H_{17}ClFNO_2$ [405.9]: ber.: C: 71.03, H: 4.22, N: 3.45; gef.: C: 70.90, H: 4.36, N: 3.62

5-(2-Chlorbenzoyl)-6-phenyl-1-(p-tolyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10b)

10b
 $C_{25}H_{20}ClNO_2$
 401.88 g/mol

Laufmittelverhältnis: 4:1 → 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.16

Gelber Feststoff (445 mg, 1.11 mmol, 55 %), Smp. 174 °C.

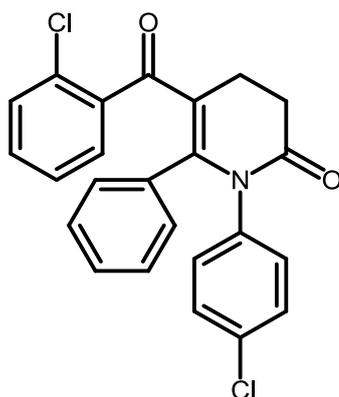
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.15 (s, 3H), 2.87-3.13 (m, 4H), 6.79 (td, J = 5.6, 3.4 Hz, 5H), 6.83-6.94 (m, 5H), 6.95-7.01 (m, 3H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 21.1 (CH₃), 23.5 (CH₂), 32.2 (CH₂), 120.4 (C_{quart.}), 126.2 (CH), 127.4 (2 CH), 128.7 (CH), 129.2 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (2 CH), 130.6 (CH), 130.8 (C_{quart.}), 133.4 (C_{quart.}), 135.2 (C_{quart.}), 137.3 (C_{quart.}), 140.0 (C_{quart.}), 150.6 (C_{quart.}), 171.2 (C_{quart.}), 196.2 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 403.2 ([M⁺(Cl³⁷)], 18), 401.1 ([M⁺(Cl³⁵)], 52), 366.2 ([M⁺-Cl], 47), 324.2 ([M⁺-C₂H₂ClO], 32), 290.1 ([M⁺-C₆H₄Cl], 4), 262.1 ([M⁺-C₇H₄ClO], 47), 194.1 ([M⁺-C₁₁H₈ClO₂], 38), 141.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₈H₁₆NO], 22), 139.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₈H₁₆NO], 68), 113.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₉H₁₆NO₂], 16), 111.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₉H₁₆NO₂], 47), 91.1 ([M⁺-C₁₈H₁₃CINO₂], 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061, 3032, 2909 (v (C-H), w), 2359, 2324 (v (RHN⁺=C), w), 1690 (v (C=O), s), 1653 (v (C=C-N), w) 1614 (v (C=O), s), 1595 (m), 1558 (w), 1514 (m), 1489 (m), 1472 (w) 1431, 1416 (δ (C-H), m), 1354 (s), 1327 (m), 1306 (m), 1287 (m), 1275 (w), 1258 (w), 1233 (w), 1190 (s), 1165 (s), 1146 (s), 1125 (m), 928 (s), 822 (m), 802 (m), 743 (s), 725 (s), 696 (s), 683 (s), 673 (w), 635 (s), 606 (m).

Analyse für $C_{25}H_{20}ClNO_2$ [401.9]: ber.: C: 74.71, H: 5.02, N: 3.49; gef.: C: 74.91, H: 5.29, N: 3.47

5-(2-Chlorbenzoyl)-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10c)

10c
 $C_{24}H_{17}Cl_2NO_2$
 422.30 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 → 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.18

Gelber Feststoff (371 mg, 0.88 mmol, 44 %), Smp. 185 °C.

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.91-3.09 (m, 4H), 6.75-6.96 (m, 8H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.04-7.10 (m, 2H).

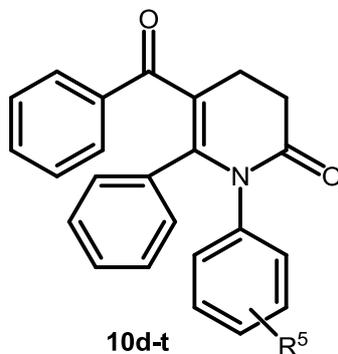
^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 23.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 120.9 (C_{quart.}), 126.3 (CH), 127.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (2 CH), 130.7 (2 CH), 130.8 (CH), 130.8 (C_{quart.}), 133.0 (C_{quart.}), 133.3 (C_{quart.}), 136.4 (C_{quart.}), 139.8 (C_{quart.}), 149.8 (C_{quart.}), 171.0 (C_{quart.}), 196.1 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 423.1 ([M⁺(Cl³⁷)], 23), 421.1 ([M⁺(Cl³⁵)], 33), 388.1 ([M⁺(Cl³⁷)-Cl], 14), 386.2 ([M⁺(Cl³⁵)-Cl], 42), 346.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂H₂ClO], 10), 344.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂H₂ClO], 26), 312.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₆H₄Cl], 2), 310.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₆H₄Cl], 5), 284.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₇H₄ClO], 9), 282.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₇H₄ClO], 25), 242.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₉H₉ClNO], 6), 240.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₉H₉ClNO], 16), 141.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₇H₁₃ClNO], 26), 139.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₇H₁₃ClNO], 82), 113.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₈H₁₃ClNO₂], 34), 111.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₈H₁₃ClNO₂], 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3057 (w), 2359, 2322 (v (RHN⁺=C), w), 1688 (v (C=O), s), 1634 (w), 1616 (v (C=O), s), 1597 (m), 1578 (w), 1541 (w), 1491 (m), 1470 (w), 1416 (m), 1352 (s), 1325 (m), 1304 (m), 1283 (m), 1258 (w), 1234 (w), 1192 (s), 1165 (m), 1148 (s), 1125 (m), 1088 (m), 1040 (w), 1015 (m), 993 (w), 928 (m), 893 (w), 833 (m), 824 (m), 797 (m), 743 (s), 731 (s), 718 (w), 696 (s), 671 (w), 635 (s).

Analyse für $C_{24}H_{17}Cl_2NO_2$ [422.3]: ber.: C: 68.26, H: 4.06, N: 3.32; gef.: C: 68.07, H: 4.14, N: 3.35

6.8 Darstellung der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **10d-t**



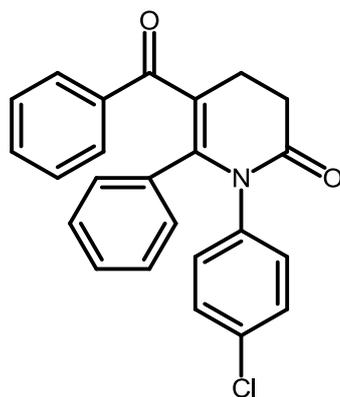
In einem Schlenkrohr mit Schraubdeckel werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 284 mg (2.00 mmol) Benzoylchlorid (**1j**), 209 mg (2.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 0.30 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz für 18 h bei Raumtemperatur gerührt (DC), woraufhin 2.05 mmol an Anilin **4** zugegeben werden und die Reaktionsmischung für 48 h bei 120 °C erhitzt wird. Nach erfolgter Überführung des Alkinon ins Enaminon (DC), werden 0.2 ml (2.3 mmol) Acryloylchlorid (**7a**) hinzugegeben und die Reaktion fortan bei 70 °C fortgeführt. Nach 3.5 h wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Ethanol verdünnt, für 15 min gerührt, mit Dichlormethan versetzt, das überschüssige Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Ethylacetat).

Die experimentellen Details der Synthese der Verbindungen **10d-t** sind in **Tabelle 48** aufgeführt.

Tabelle 48: Experimentelle Details der 5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-onsynthesen
10d-t.

Eintrag	Benzoylchlorid	Phenyl- acetylen	Anilin	Acryloylchlorid	Ausbeute
1	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4s 267 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10d 403 mg (52 %)
2	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4w 270 mg (2.07 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10e 265 mg (34 %)
3	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4q 232 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10f 470 mg (63 %)
4	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4x 233 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10g 280 mg (38 %)
5	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4y 233 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10h 91 mg (12 %)
6	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4z 195 mg (2.07 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10i 445 mg (63 %)
7	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4aa 300 mg (2.14 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10j 390 mg (49 %)
8	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4ab 254 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10k 459 mg (60 %)
9	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4ac 272 mg (2.16 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10l 413 mg (54 %)
10	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4ad 262 mg (2.11 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10m 328 mg (43 %)

11	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4v 324 mg (2.07 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10n 406 mg (49 %)
12	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4r 222 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10o 479 mg (65 %)
13	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4ae 270 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10p 169 mg (22 %)
14	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4u 346 mg (2.10 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10q 86 mg (10 %)
15	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4af 297 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10r 290 mg (36 %)
16	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4ag 410 mg (2.05 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10s 385 mg (46 %)
17	284 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	4ah 434 mg (2.02 mmol)	0.2 ml (2.3 mmol)	10t 369 mg (41 %)

5-Benzoyl-1-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10d)

10d
 $C_{24}H_{18}ClNO_2$
 387.86 g/mol

Laufmittelverhältnis: 5:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.14

Beige/gelblicher Feststoff (403 mg, 1.04 mmol, 52 %), Smp. 158 °C.

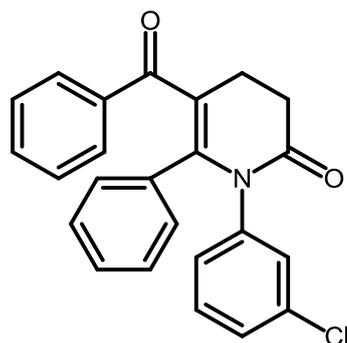
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.86-3.01 (m, 4H), 6.84-6.98 (m, 7H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 120.8 ($C_{quart.}$), 128.0 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.9 (CH), 129.0 (2 CH), 130.2 (2 CH), 130.2 (2 CH), 132.5 (CH), 132.8 ($C_{quart.}$), 133.6 ($C_{quart.}$), 136.7 ($C_{quart.}$), 137.5 ($C_{quart.}$), 145.7 ($C_{quart.}$), 170.7 ($C_{quart.}$), 197.5 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 387.0 ($[M^+(Cl^{35})]$, 14), 180.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_{15}H_{10}O]$, 16), 128.9 ($[M^+(Cl^{37})-C_{18}H_{16}O_2]$, 29), 126.9 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{16}O_2]$, 88), 104.9 ($[M^+-C_{17}H_{13}ClNO]$, 100), 76.9 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 36).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057 (w), 3032 (w), 2359 (v ($RHN^+=C$), w), 1701 (v ($C=O$), s), 1638 (v ($C=O$), s), 1595 (m), 1614 (s), 1597 (m), 1580 (w), 1558 (w), 1541 (w), 1491 (s), 1445 (w), 1414 (w), 1346 (s), 1325 (s), 1281 (s), 1231 (w), 1192 (s), 1165 (s), 1142 (s), 1121 (w), 1088 (m), 1074 (w), 1011 (w), 986 (w), 914 (w), 829 (m), 814 (w), 791 (w), 752 (s), 723 (s), 692 (s), 669 (s), 656 (m), 631 (s), 613 (w).

Analyse für $C_{24}H_{18}ClNO_2$ [387.9]: ber.: C: 74.32, H: 4.68, N: 3.61; gef.: C: 74.52, H: 4.77, N: 3.67

5-Benzoyl-1-(3-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10e)

10e
 $C_{24}H_{18}ClNO_2$
 387.86 g/mol

Laufmittelverhältnis: 9:2 → 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.15

Beige/gelblicher Feststoff (265 mg, 0.68 mmol, 34 %), Smp. 192 °C.

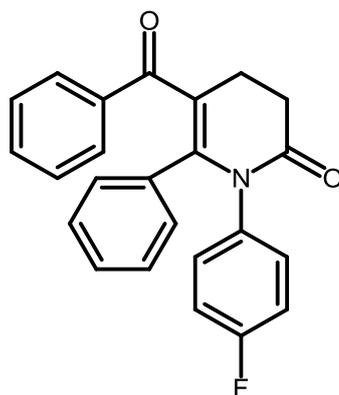
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.86-3.02 (m, 4H), 6.85-6.96 (m, 6H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 120.9 ($C_{quart.}$), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.9 (CH), 129.1 (2 CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 130.2 (2 CH), 132.5 (CH), 133.5 ($C_{quart.}$), 134.0 ($C_{quart.}$), 137.5 ($C_{quart.}$), 139.2 ($C_{quart.}$), 145.6 ($C_{quart.}$), 170.6 ($C_{quart.}$), 197.5 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 387.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 9), 127.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{18}H_{16}O_2]$, 4), 105.1 ($[M^+-C_{17}H_{13}ClNO]$, 47), 77.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3073 (w), 2980 (w), 2970 (w), 2945 (w), 2897 (w), 1707 (v (C=O), s), 1634 (v (C=O), s), 1614 (m), 1578 (m), 1491 (w), 1472 (w), 1449 (w), 1420 (w), 1348 (s), 1329 (s), 1283 (s), 1231 (w), 1194 (s), 1173 (s), 1161 (m), 1144 (s), 1125 (w), 1076 (m), 1028 (w), 1020 (w), 1001 (w), 978 (w), 932 (w), 912 (m), 897 (w), 862 (w), 802 (w), 787 (s), 760 (m), 719 (s), 689 (s), 671 (s), 660 (s), 642 (s), 615 (w).

Analyse für $C_{24}H_{18}ClNO_2$ [387.9]: ber.: C: 74.32, H: 4.68, N: 3.61; gef.: C: 74.48, H: 4.68, N: 3.49

5-Benzoyl-1-(4-fluorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10f)

10f
 $C_{24}H_{18}FNO_2$
 371.40 g/mol

Laufmittelverhältnis: 5:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.08

Gelber Feststoff (470 mg, 1.27 mmol, 63 %), Smp. 184 °C.

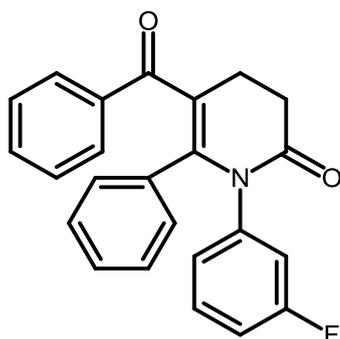
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.86-3.02 (m, 4H), 6.78-6.94 (m, 7H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 115.5 (d, J = 22.9 Hz, 2 CH), 120.5 ($C_{quart.}$), 127.9 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.8 (CH), 129.1 (2 CH), 130.2 (2 CH), 130.6 (d, J = 8.7 Hz, 2 CH), 132.4 (CH), 133.7 ($C_{quart.}$), 134.0 (d, J = 3.4 Hz, $C_{quart.}$), 137.6 ($C_{quart.}$), 146.0 ($C_{quart.}$), 161.1 (d, J = 247.3 Hz, $C_{quart.}$), 170.8 ($C_{quart.}$), 197.6 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 371.2 ($[M^+]$, 9), 342.1 ($[M^+-CO]$, 2), 328.2 ($[M^+-C_2H_2O]$, 2), 266.2 ($[M^+-C_7H_5O]$, 2), 198.1 ($[M^+-C_{12}H_{11}F]$, 10), 105.1 ($[M^+-C_{17}H_{13}FNO]$, 42), 95.1 ($[M^+-C_{18}H_{14}NO]$, 22), 77.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}FNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3264 (w), 3075 (w), 3024 (w), 2849 (w), 1703 (v (C=O), s), 1661 (w), 1626 (m), 1611 (v (C=O), s), 1595 (m), 1578 (w), 1557 (w), 1508 (s), 1491 (w), 1447 (w), 1416 (w), 1350 (s), 1331 (m), 1288 (s), 1275 (m), 1240 (w), 1217 (s), 1194 (s), 1180 (m), 1159 (m), 1144 (m), 1121 (w), 1094 (w), 1072 (w), 1015 (w), 1001 (w), 988 (w), 937 (w), 914 (w), 893 (w), 839 (m), 802 (w), 797 (w), 779 (m), 748 (m), 725 (s), 694 (s), 664 (m), 637 (s), 604 (m).

Analyse für $C_{24}H_{18}FNO_2$ [371.4]: ber.: C: 77.61, H: 4.88, N: 3.77; gef.: C: 77.59, H: 4.92, N: 3.75

5-Benzoyl-1-(3-fluorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10g)

10g
 $C_{24}H_{18}FNO_2$
 371.40 g/mol

Laufmittelverhältnis: 5:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.09

Gelber Feststoff (280 mg, 0.75 mmol, 38 %), Smp. 183 °C.

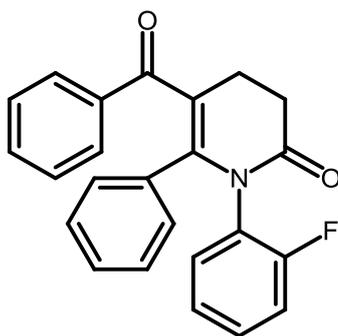
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.85-3.02 (m, 4H), 6.72-6.83 (m, 3H), 6.84-6.89 (m, 3H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.09 (td, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 114.3 (d, J = 21.0 Hz, CH), 116.7 (d, J = 23.1 Hz, CH), 120.9 ($C_{quart.}$), 124.8 (d, J = 3.2 Hz, CH), 127.9 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.8 (CH), 129.1 (2 CH), 129.5 (d, J = 9.1 Hz, CH), 130.1 (2 CH), 132.5 (CH), 133.6 ($C_{quart.}$), 137.5 ($C_{quart.}$), 139.5 (d, J = 9.9 Hz, $C_{quart.}$), 145.7 ($C_{quart.}$), 162.3 (d, J = 247.1 Hz, $C_{quart.}$), 170.6 ($C_{quart.}$), 197.5 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 371.3 ($[M^+]$, 10), 342.3 ($[M^+-CO]$, 2), 328.3 ($[M^+-C_2H_2O]$, 2), 266.2 ($[M^+-C_7H_5O]$, 2), 198.1 ($[M^+-C_{12}H_{11}F]$, 8), 105.1 ($[M^+-C_{17}H_{13}FNO]$, 45), 95.1 ($[M^+-C_{18}H_{14}NO]$, 27), 77.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}FNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3082 (w), 3067 (w), 3026 (w), 2847 (w), 1699 (v (C=O), s), 1657 (w), 1633 (s), 1618 (m), 1595 (v (C=O), s), 1578 (m), 1526 (w), 1487 (m), 1447 (m), 1422 (w), 1350 (s), 1331 (m), 1306 (w), 1288 (s), 1265 (m), 1250 (m), 1196 (s), 1175 (s), 1153 (s), 1140 (m), 1111 (w), 1074 (w), 1028 (w), 991 (w), 976 (w), 945 (m), 934 (m), 901 (w), 870 (w), 853 (w), 808 (w), 789 (m), 775 (w), 748 (s), 721 (s), 689 (s), 671 (s), 644 (s), 615 (w).

Analyse für $C_{24}H_{18}FNO_2$ [371.4]: ber.: C: 77.61, H: 4.88, N: 3.77; gef.: C: 77.83, H: 4.96, N: 3.80

5-Benzoyl-1-(2-fluorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10h)

10h
 $C_{24}H_{18}FNO_2$
 371.40 g/mol

Laufmittelverhältnis: 9:2 → 7:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.11

Gelber Feststoff (91 mg, 0.25 mmol, 12 %), Smp. 183 °C.

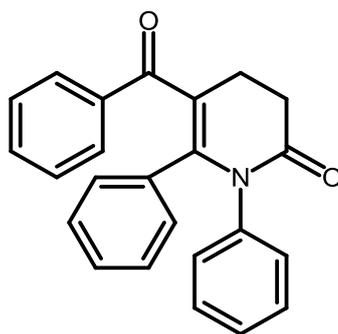
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.87-3.04 (m, 4H), 6.83-6.89 (m, 3H), 6.89-7.01 (m, 5H), 7.03-7.11 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 116.0 (d, J = 20.1 Hz, CH), 120.0 ($C_{quart.}$), 124.1 (d, J = 3.7 Hz, CH), 126.2 (d, J = 13.0 Hz, $C_{quart.}$), 127.8 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.9 (CH), 129.1 (2 CH), 129.6 (d, J = 8.4 Hz, CH), 129.7 (2 CH), 130.8 (CH), 132.3 (CH), 133.4 ($C_{quart.}$), 137.8 ($C_{quart.}$), 146.4 ($C_{quart.}$), 158.0 (d, J = 249.8 Hz, $C_{quart.}$), 170.2 ($C_{quart.}$), 197.5 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 370.3 ($[M^+]$, 8), 328.1 ($[M^+ - C_2H_2O]$, 2), 266.2 ($[M^+ - C_7H_5O]$, 2), 198.2 ($[M^+ - C_{12}H_{11}F]$, 7), 105.1 ($[M^+ - C_{17}H_{13}FNO]$, 39), 95.1 ($[M^+ - C_{18}H_{14}NO]$, 9), 77.1 ($[M^+ - C_{18}H_{13}FNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3024 (w), 2841 (w), 1703 (v (C=O), s), 1682 (w), 1618 (m), 1614 (v (C=O), s), 1595 (m), 1580 (w), 1557 (w), 1499 (m), 1447 (w), 1425 (w), 1354 (s), 1331 (s), 1294 (s), 1271 (s), 1244 (m), 1215 (m), 1186 (s), 1157 (m), 1136 (s), 1099 (w), 1072 (w), 1016 (w), 989 (w), 974 (w), 937 (w), 928 (w), 912 (w), 893 (w), 853 (w), 839 (m), 810 (w), 797 (w), 779 (w), 762 (s), 748 (s), 727 (s), 696 (s), 673 (s), 644 (s).

Analyse für $C_{24}H_{18}FNO_2$ [371.4]: ber.: C: 77.61, H: 4.88, N: 3.77; gef.: C: 77.39, H: 5.12, N: 3.84.

5-Benzoyl-1,6-diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10i)

10i
 $C_{24}H_{19}NO_2$
 353.41 g/mol

Laufmittelverhältnis: 5:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.11

Gelber Feststoff (445 mg, 1.26 mmol, 63 %), Smp. 175 °C.

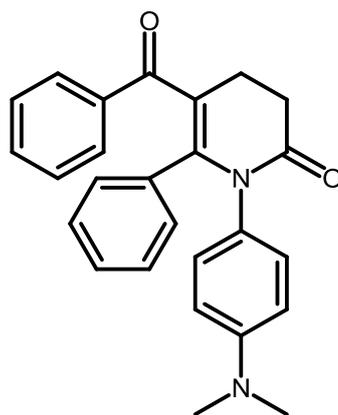
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.85-3.02 (m, 4H), 6.80-6.87 (m, 3H), 6.89-6.96 (m, 2H), 6.98-7.07 (m, 3H), 7.10-7.23 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 120.4 ($C_{quart.}$), 127.2 (CH), 127.7 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.6 (CH), 129.1 (4 CH), 130.3 (2 CH), 132.3 (CH), 133.9 ($C_{quart.}$), 137.8 ($C_{quart.}$), 138.1 ($C_{quart.}$), 146.4 ($C_{quart.}$), 170.8 ($C_{quart.}$), 197.7 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 353.3 ($[M^+]$, 17), 310.3 ($[M^+-C_2H_2O]$, 4), 296.3 ($[M^+-C_3H_4O]$, 2), 276.3 ($[M^+-C_6H_5]$, 2), 248.2 ($[M^+-C_7H_5O]$, 7), 180.2 ($[M^+-C_{11}H_{10}O_2]$, 14), 105.1 ($[M^+-C_{17}H_{14}NO]$, 32), 93.1 ($[M^+-C_{18}H_{14}O_2]$, 5), 77.1 ($[M^+-C_{18}H_{14}NO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2990 (w), 2967 (w), 2889 (w), 2361 (v ($RHN^+=C$), w), 1697 (v ($C=O$), s), 1624 (m), 1611 (m), 1595 (m), 1578 (w), 1491 (w), 1447 (w), 1422 (w), 1352 (s), 1327 (m), 1275 (m), 1229 (w), 1188 (w), 1155 (m), 1136 (m), 1121 (w), 1074 (w), 1028 (w), 1015 (w), 989 (w), 937 (w), 926 (w), 901 (w), 889 (w), 851 (w), 818 (w), 791 (w), 762 (s), 745 (m), 727 (s), 692 (s), 675 (s), 644 (s), 611 (w).

Analyse für $C_{24}H_{19}NO_2$ [353.4]: ber.: C: 81.56, H: 5.42, N: 3.96; gef.: C: 81.49, H: 5.36, N: 3.99.

5-Benzoyl-1-(4-(dimethylamino)phenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10j)

10j
 $C_{26}H_{24}N_2O_2$
 396.48 g/mol

Laufmittelverhältnis: 1:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat/ 2 % NEt_3), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.07

Gelber Feststoff (390 mg, 0.98 mmol, 49 %), Smp. 233 °C.

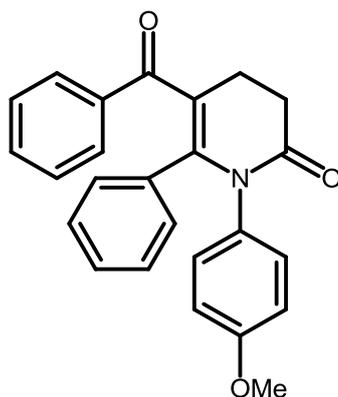
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.81 (s, 6H), 2.92 (s, 4H), 6.41-6.48 (m, 2H), 6.80-6.87 (m, 5H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 40.5 (2 CH_3), 112.0 (2 CH), 119.7 ($C_{quart.}$), 126.8 ($C_{quart.}$), 127.6 (2 CH), 128.0 (2 CH), 128.4 (CH), 129.0 (2 CH), 129.5 (2 CH), 130.4 (2 CH), 132.1 (CH), 134.2 ($C_{quart.}$), 138.1 ($C_{quart.}$), 147.3 ($C_{quart.}$), 149.2 ($C_{quart.}$), 171.3 ($C_{quart.}$), 198.0 ($C_{quart.}$).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3096 (w), 3051 (w), 2887 (w), 2814 (w), 1694 (v (C=O), s), 1653 (w), 1614 (v (C=O), s), 1595 (m), 1578 (w), 1522 (s), 1491 (w), 1447 (m), 1418 (w), 1352 (v (Ar-NR₂), s), 1327 (v (Ar-NR₂), s), 1290 (s), 1277 (m), 1261 (m), 1236 (m), 1190 (s), 1179 (m), 1163 (m), 1140 (m), 1121 (w), 1067 (w), 1026 (w), 988 (w), 937 (w), 926 (w), 910 (w), 889 (w), 810 (s), 793 (m), 758 (s), 737 (m), 723 (s), 692 (s), 675 (s), 660 (s), 638 (s).

ESI HR-MS für $C_{26}H_{24}N_2O_2+H^+$: ber.: 397.19105; gef.: 397.19116.

Die Masse konnte von der Massenspektrometrie-Abteilung der Heinrich-Heine Universität nicht vermessen werden.

5-Benzoyl-1-(4-methoxyphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10k)

10k
 $C_{25}H_{21}NO_3$
 383.44 g/mol

Laufmittelverhältnis: 7:2 → 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.44

Beige gelber Feststoff (459 mg, 1.20 mmol, 60 %), Smp. 172 °C.

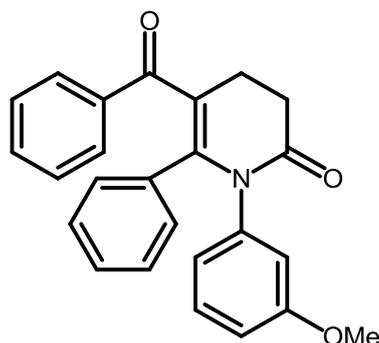
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.85-3.00 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 6.62-6.69 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 3H), 6.89-6.95 (m, 4H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 113.8 (2 CH), 120.1 ($C_{quart.}$), 127.7 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.6 (CH), 129.0 (2 CH), 130.0 (2 CH), 130.3 (2 CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 132.2 (CH), 133.9 ($C_{quart.}$), 137.9 ($C_{quart.}$), 146.7 ($C_{quart.}$), 158.2 ($C_{quart.}$), 171.1 ($C_{quart.}$), 197.8 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 384.1 ($[M^+]$, 25), 383.1 ($[M^+]$, 100), 382.1 ($[M^+]$, 84), 354.0 ($[M^+ - CO]$, 10), 340.0 ($[M^+ - C_2H_2O]$, 8), 306.0 ($[M^+ - C_6H_5]$, 3), 278.0 ($[M^+ - C_7H_5O]$, 16), 236.0 ($[M^+ - C_9H_7O_2]$, 9), 210.0 ($[M^+ - C_{11}H_9O_2]$, 21), 107.9 ($[M^+ - C_{18}H_{14}NO_2]$, 7), 104.9 ($[M^+ - C_{18}H_{16}NO_2]$, 29), 77.0 ($[M^+ - C_{19}H_{16}NO_3]^+$, 22).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057 (w), 2967 (w), 2907 (w), 2841 (w), 1690 (v (C=O), s), 1680 (m), 1634 (s), 1618 (s), 1597 (w), 1578 (w), 1508 (s), 1493 (w), 1462 (w), 1447 (w), 1362 (s), 1329 (m), 1296 (s), 1275 (w), 1248 (s), 1200 (s), 1179 (m), 1163 (w), 1144 (w), 1125 (w), 1101 (w), 1076 (w), 1030 (w), 997 (w), 916 (w), 891 (w), 829 (m), 800 (w), 773 (w), 725 (s), 694 (s), 675 (s), 664 (w), 640 (s).

Analyse für $C_{25}H_{21}NO_3$ [383.4]: ber.: C: 78.31, H: 5.52, N: 3.65; gef.: C: 78.07, H: 5.44, N: 3.68.

5-Benzoyl-1-(3-methoxyphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10I)

10I
 $C_{25}H_{21}NO_3$
 383.44 g/mol

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.13

Gelber Feststoff (413 mg, 1.08 mmol, 54 %), Smp. 174 °C.

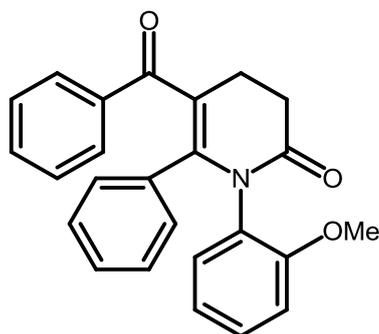
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.87-3.01 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 6.55 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.63 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 3H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 113.1 (CH), 115.0 (CH), 120.4 ($C_{quart.}$), 121.6 (CH), 127.7 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.6 (CH), 129.1 (2 CH), 129.1 (CH), 130.2 (2 CH), 132.3 (CH), 133.8 ($C_{quart.}$), 137.7 ($C_{quart.}$), 139.1 ($C_{quart.}$), 146.3 ($C_{quart.}$), 159.6 ($C_{quart.}$), 170.7 ($C_{quart.}$), 197.8 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 384.2 ($[M^+]$, 18), 383.2 ($[M^+]$, 75), 382.2 ($[M^+]$, 74), 354.2 ($[M^+ - CO]$, 8), 340.2 ($[M^+ - C_2H_2O]$, 16), 306.1 ($[M^+ - C_6H_5]$, 5), 278.1 ($[M^+ - C_7H_5O]$, 24), 236.1 ($[M^+ - C_9H_7O_2]$, 12), 210.1 ($[M^+ - C_{11}H_9O_2]$, 22), 107.1 ($[M^+ - C_{18}H_{14}NO_2]$, 12), 105.1 ($[M^+ - C_{18}H_{16}NO_2]$, 65), 77.0 ($[M^+ - C_{19}H_{16}NO_3]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3055 (w), 2978 (w), 2970 (w), 2949 (w), 2909 (w), 2889 (w), 2839 (w), 1695 (v (C=O), s), 1624 (m), 1614 (v (C=O), s), 1589 (s), 1578 (m), 1558 (w), 1543 (w), 1493 (m), 1474 (w), 1458 (w), 1443 (w), 1418 (w), 1354 (s), 1329 (m), 1314 (w), 1285 (s), 1258 (m), 1194 (s), 1179 (s), 1163 (m), 1153 (m), 1140 (m), 1115 (w), 1084 (w), 1072 (w), 1051 (m), 1036 (w), 1020 (m), 941 (w), 914 (w), 878 (w), 864 (w), 851 (w), 804 (w), 773 (m), 745 (s), 727 (s), 694 (s), 675 (m), 648 (s), 635 (m).

Analyse für $C_{25}H_{21}NO_3$ [383.4]: ber.: C: 78.31, H: 5.52, N: 3.65; gef.: C: 78.33, H: 5.36, N: 3.62.

5-Benzoyl-1-(2-methoxyphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10m)

10m
 $C_{25}H_{21}NO_3$
 383.44 g/mol

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.07

Gelber Feststoff (328 mg, 0.86 mmol, 43 %), Smp. 135 °C.

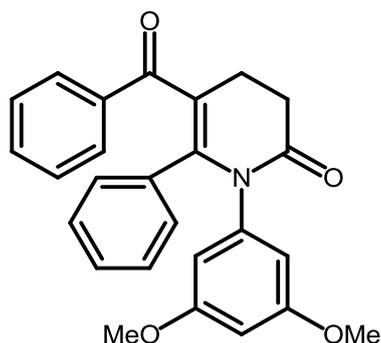
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.85-3.03 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.66 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.78-6.85 (m, 3H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.05 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (ddt, J = 8.3, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 55.6 (CH_3), 111.5 (CH), 119.1 ($C_{quart.}$), 120.3 (CH), 127.1 ($C_{quart.}$), 127.2 (2 CH), 128.0 (2 CH), 128.6 (CH), 129.0 (2 CH), 129.3 (CH), 129.9 (2 CH), 130.8 (CH), 132.0 (CH), 133.8 ($C_{quart.}$), 138.3 ($C_{quart.}$), 147.8 ($C_{quart.}$), 154.8 ($C_{quart.}$), 170.5 ($C_{quart.}$), 197.9 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 384.2 ($[M^+]$, 19), 383.2 ($[M^+]$, 71), 382.2 ($[M^+]$, 66), 354.3 ($[M^+ - CO]$, 6), 340.2 ($[M^+ - C_2H_2O]$, 13), 306.2 ($[M^+ - C_6H_5]$, 5), 278.2 ($[M^+ - C_7H_5O]$, 26), 236.2 ($[M^+ - C_9H_7O_2]$, 8), 210.1 ($[M^+ - C_{11}H_9O_2]$, 16), 108.1 ($[M^+ - C_{18}H_{14}NO_2]$, 16), 105.1 ($[M^+ - C_{18}H_{16}NO_2]$, 84), 77.1 ($[M^+ - C_{19}H_{16}NO_3]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065 (w), 2997 (w), 2980 (w), 2965 (w), 2940 (w), 2901 (w), 2886 (w), 2835 (w), 2361 (w), 2342 (w), 2330 (w), 1678 (v (C=O), s), 1643 (v (C=O), s), 1593 (w), 1578 (w), 1558 (w), 1499 (m), 1466 (w), 1447 (w), 1439 (w), 1423 (w), 1360 (s), 1333 (s), 1292 (s), 1275 (m), 1254 (s), 1229 (w), 1194 (s), 1179 (m), 1159 (m), 1146 (w), 1128 (w), 1113 (w), 1045 (w), 1028 (w), 1016 (w), 937 (w), 918 (w), 775 (w), 746 (s), 721 (s), 698 (s), 673 (s), 644 (s), 631 (w).

Analyse für $C_{25}H_{21}NO_3$ [383.4]: ber.: C: 78.31, H: 5.52, N: 3.65; gef.: C: 78.10, H: 5.45, N: 3.57.

5-Benzoyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10n)

10n
 $C_{26}H_{23}NO_4$
 413.47 g/mol

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.05

Oranger Feststoff (406 mg, 0.98 mmol, 49 %), Smp. 180 °C.

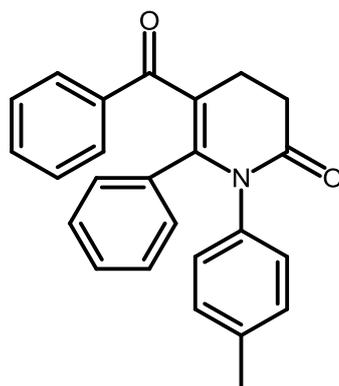
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.86-3.00 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 6.15 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.83-6.90 (m, 3H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.18 (ddt, J = 8.2, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.7 (CH_2), 32.7 (CH_2), 55.5 (2 CH_3), 99.7 (CH), 107.8 (2 CH), 120.4 ($C_{quart.}$), 127.7 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.7 (CH), 129.1 (2 CH), 130.2 (2 CH), 132.3 (CH), 133.8 ($C_{quart.}$), 137.7 ($C_{quart.}$), 139.6 ($C_{quart.}$), 146.2 ($C_{quart.}$), 160.4 (2 $C_{quart.}$), 170.6 ($C_{quart.}$), 197.8 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 414.3 ($[M^+]$, 28), 413.3 ($[M^+]$, 100), 412.3 ($[M^+]$, 96), 385.2 ($[M^+ - CO]$, 3), 370.2 ($[M^+ - C_2H_2O]$, 18), 336.2 ($[M^+ - C_6H_5]$, 8), 308.2 ($[M^+ - C_7H_5O]$, 26), 281.1 ($[M^+ - C_8H_5O_2]$, 12), 280.2 ($[M^+ - C_8H_5O_2]$, 11), 266.2 ($[M^+ - C_9H_7O_2]$, 17), 240.2 ($[M^+ - C_{11}H_9O_2]$, 16), 207.1 ($[M^+ - C_{15}H_{10}O]$, 26), 137.2 ($[M^+ - C_{18}H_{14}NO_2]$, 9), 107.1 ($[M^+ - C_{19}H_{18}NO_3]$, 14), 105.1 ($[M^+ - C_{19}H_{18}NO_3]$, 91), 77.1 ($[M^+ - C_{20}H_{18}NO_4]$, 97).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3021 (w), 2978 (w), 2936 (w), 2893 (w), 2839 (w), 1680 (m), 1659 (v (C=O), s), 1599 (s), 1580 (w), 1491 (w), 1476 (w), 1458 (w), 1422 (w), 1360 (s), 1321 (m), 1290 (s), 1281 (m), 1246 (w), 1196 (s), 1182 (m), 1161 (s), 1146 (w), 1107 (w), 1065 (s), 1018 (m), 999 (w), 941 (w), 910 (w), 862 (w), 843 (w), 827 (w), 814 (m), 795 (w), 760 (m), 725 (s), 714 (m), 696 (s), 685 (s), 667 (w), 648 (s).

Analyse für $C_{26}H_{23}NO_4$ [413.5]: ber.: C: 75.53, H: 5.61, N: 3.39; gef.: C: 75.35, H: 5.60, N: 3.28.

5-Benzoyl-6-phenyl-1-(p-tolyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10o)

10o
 $C_{25}H_{21}NO_2$
 367.44 g/mol

Laufmittelverhältnis: 7:2 → 3:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.13

Gelber Feststoff (479 mg, 1.30 mmol, 65 %), Smp. 208 °C.

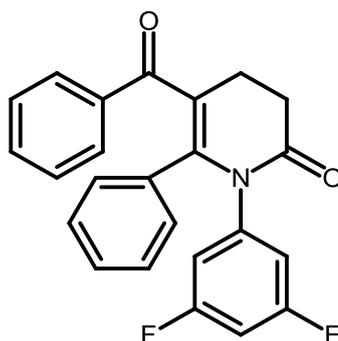
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.17 (s, 3H), 2.86-3.01 (m, 4H), 6.82-6.97 (m, 9H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 21.1 (CH₃), 24.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 120.2 (C_{quart.}), 127.7 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.5 (CH), 128.8 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.2 (2 CH), 130.3 (2 CH), 132.3 (CH), 133.9 (C_{quart.}), 135.4 (C_{quart.}), 137.0 (C_{quart.}), 137.8 (C_{quart.}), 146.6 (C_{quart.}), 170.9 (C_{quart.}), 197.8 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 367.1 ([M⁺], 100), 366.1 ([M⁺], 94), 338.1 ([M⁺-CO], 11), 324.1 ([M⁺-C₂H₂O], 17), 290.1 ([M⁺-C₆H₅], 4), 262.1 ([M⁺-C₇H₅O], 20), 194.0 ([M⁺-C₁₁H₉O₂], 31), 104.9 ([M⁺-C₁₈H₁₆NO], 30), 91.0 ([M⁺-C₁₈H₁₄NO₂], 19), 77.0 ([M⁺-C₁₉H₁₆NO₂], 19).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3069 (w), 2961 (w), 2924 (w), 2895 (w), 2845 (w), 2359 (w), 2324 (w), 1695 (v (C=O), s), 1663 (w), 1628 (s), 1614 (v (C=O), s), 1595 (m), 1578 (w), 1558 (w), 1510 (m), 1491 (w), 1447 (m), 1418 (w), 1352 (s), 1327 (s), 1287 (s), 1273 (m), 1231 (w), 1192 (s), 1180 (m), 1159 (m), 1142 (s), 1121 (w), 1107 (w), 1072 (w), 1026 (m), 1015 (m), 991 (w), 937 (w), 926 (w), 912 (w), 891 (w), 820 (m), 799 (s), 775 (w), 746 (s), 725 (s), 694 (s), 662 (s), 637 (s), 604 (m).

Analyse für $C_{25}H_{21}NO_2$ [367.4]: ber.: C: 81.72, H: 5.76, N: 3.81; gef.: C: 81.54, H: 5.90, N: 3.67.

5-Benzoyl-1-(3,5-difluorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10p)

10p
 $C_{24}H_{17}F_2NO_2$
 389.39 g/mol

Laufmittelverhältnis: 7:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.14

Gelber Feststoff (169 mg, 0.43 mmol, 22 %), Smp. 227 °C.

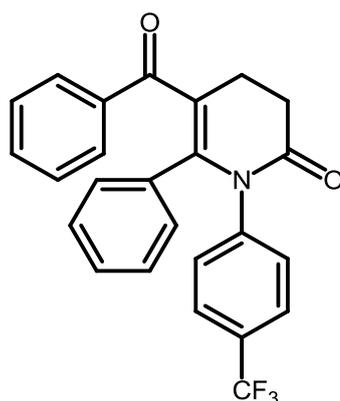
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.85-3.00 (m, 4H), 6.52 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.56-6.65 (m, 2H), 6.89-6.98 (m, 5H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.6 (CH_2), 32.5 (CH_2), 103.1 (t, J = 25.3 Hz, CH), 112.5-113.0 (m, 2 CH), 121.5 ($C_{quart.}$), 128.1 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.1 (2 CH), 130.0 (2 CH), 132.6 (2 CH), 133.3 ($C_{quart.}$), 137.3 ($C_{quart.}$), 140.3 (t, J = 12.4 Hz, $C_{quart.}$), 145.0 ($C_{quart.}$), 162.3 (d, J = 248.8 Hz, $C_{quart.}$), 162.5 (d, J = 249.0 Hz, $C_{quart.}$), 170.4 ($C_{quart.}$), 197.3 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 389.1 ($[M^+]$, 100), 388.1 ($[M^+]$, 89), 360.1 ($[M^+-CO]$, 14), 346.0 ($[M^+-C_2H_2O]$, 23), 312.0 ($[M^+-C_6H_5]$, 7), 284.0 ($[M^+-C_7H_5O]$, 11), 216.0 ($[M^+-C_{11}H_{10}O_2]$, 33), 112.9 ($[M^+-C_{18}H_{14}NO_2]$, 15), 104.9 ($[M^+-C_{17}H_{12}F_2NO]$, 76), 77.0 ($[M^+-C_{18}H_{12}F_2NO_2]$, 41).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3082 (w), 3057 (w), 2970 (w), 2893 (w), 2845 (w), 1697 (v (C=O), s), 1626 (m), 1593 (v (C=O), s), 1578 (m), 1558 (w), 1491 (w), 1462 (w), 1449 (w), 1435 (w), 1423 (w), 1352 (s), 1341 (m), 1321 (m), 1283 (s), 1271 (m), 1227 (w), 1190 (s), 1175 (s), 1155 (m), 1134 (w), 1121 (s), 1076 (w), 1038 (w), 1026 (w), 989 (s), 953 (m), 930 (w), 916 (w), 880 (w), 862 (m), 843 (s), 808 (w), 797 (w), 764 (m), 723 (s), 696 (s), 679 (s), 654 (s), 638 (w), 608 (w).

Analyse für $C_{24}H_{17}F_2NO_2$ [389.4]: ber.: C: 74.03, H: 4.40, N: 3.60; gef.: C: 73.78, H: 4.61, N: 3.52.

5-Benzoyl-6-phenyl-1-(4-(trifluormethyl)phenyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10q)

10q
 $C_{25}H_{18}F_3NO_2$
 421.41 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.13

Blass beiger Feststoff (86 mg, 0.20 mmol, 10 %), Smp. 180 °C.

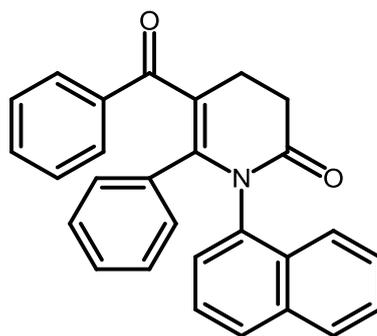
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.88-3.03 (m, 4H), 6.84-6.95 (m, 5H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 121.4 ($C_{quart.}$), 123.7 (d, J = 269.4 Hz, $C_{quart.}$), 125.6 (q, J = 3.7 Hz, 2 CH), 128.1 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.0 (d, J = 32.8 Hz, $C_{quart.}$), 129.0 (CH), 129.1 (2 CH), 129.3 (2 CH), 130.0 (2 CH), 132.6 (CH), 133.4 ($C_{quart.}$), 137.4 ($C_{quart.}$), 141.4 ($C_{quart.}$), 145.3 ($C_{quart.}$), 170.6 ($C_{quart.}$), 197.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 422.1 ($[M^+]$, 19), 421.2 ($[M^+]$, 80), 392.1 ($[M^+-CO]$, 13), 378.1 ($[M^+-C_2H_2O]$, 21), 364.2 ($[M^+-C_3H_4O]$, 7), 344.1 ($[M^+-C_6H_5]$, 6), 316.1 ($[M^+-C_7H_5O]$, 10), 288.1 ($[M^+-C_9H_9O]$, 9), 248.1 ($[M^+-C_{11}H_9O_2]$, 39), 145.1 ($[M^+-C_{18}H_{14}NO_2]$, 35), 105.1 ($[M^+-C_{18}H_{13}F_3NO]$, 95), 77.1 ($[M^+-C_{19}H_{13}F_3NO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3279 (w), 3071 (w), 2959 (w), 1703 (v (C=O), s), 1668 (w), 1634 (v (C=O), s), 1609 (s), 1599 (m), 1582 (w), 1558 (w), 1541 (w), 1516 (w), 1491 (w), 1447 (w), 1418 (w), 1350 (s), 1319 (s), 1296 (s), 1271 (s), 1234 (w), 1169 (s), 1159 (s), 1132 (s), 1111 (s), 1065 (s), 1011 (m), 988 (w), 964 (w), 937 (w), 924 (w), 912 (w), 893 (w), 843 (s), 833 (s), 795 (m), 766 (w), 748 (s), 723 (s), 691 (s), 671 (s), 650 (m), 637 (m).

Analyse für $C_{25}H_{18}F_3NO_2$ [421.4]: ber.: C: 71.25, H: 4.31, N: 3.32; gef.: C: 71.04, H: 4.37, N: 3.35.

5-Benzoyl-1-(naphthalen-1-yl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10r)

10r
 $C_{28}H_{21}NO_2$
 403.47 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.20

Blass beiger Feststoff (290 mg, 0.72 mmol, 36 %), Smp. 178 °C.

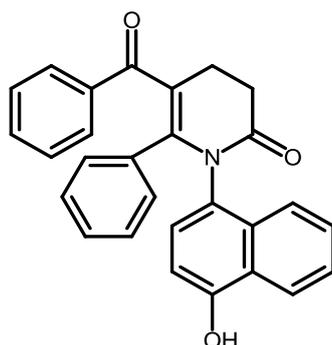
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 3.05-3.22 (m, 4H), 6.60-6.66 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 24.9 (CH_2), 32.6 (CH_2), 119.6 ($C_{quart.}$), 122.6 (CH), 124.9 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (2 CH), 128.0 (2 CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (2 CH), 129.9 (CH), 130.9 ($C_{quart.}$), 132.2 (2 CH), 133.3 ($C_{quart.}$), 134.1 ($C_{quart.}$), 134.6 ($C_{quart.}$), 138.1 ($C_{quart.}$), 147.7 ($C_{quart.}$), 170.7 ($C_{quart.}$), 197.8 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 403.2 ($[M^+]$, 56), 402.2 ($[M^+]$, 48), 374.2 ($[M^+-CO]$, 5), 360.2 ($[M^+-C_2H_2O]$, 10), 346.2 ($[M^+-C_3H_4O]$, 3), 298.2 ($[M^+-C_7H_5O]$, 10), 270.2 ($[M^+-C_8H_5O_2]$, 8), 256.2 ($[M^+-C_9H_7O_2]$, 11), 127.1 ($[M^+-C_{18}H_{14}NO_2]$, 62), 105.1 ($[M^+-C_{21}H_{16}NO]$, 74), 77.1 ($[M^+-C_{22}H_{16}NO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3053 (w), 2997 (w), 2974 (w), 1684 (v (C=O), s), 1638 (v (C=O), s), 1622 (m), 1597 (m), 1580 (w), 1510 (w), 1489 (w), 1449 (w), 1435 (w), 1416 (w), 1395 (w), 1358 (s), 1329 (m), 1296 (s), 1263 (w), 1240 (w), 1196 (s), 1179 (m), 1165 (m), 1150 (m), 1076 (w), 1022 (w), 986 (w), 930 (w), 795 (m), 770 (s), 741 (w), 723 (s), 696 (s), 673 (s), 648 (m), 629 (w).

Analyse für $C_{28}H_{21}NO_2$ [403.5]: ber.: C: 83.35, H: 5.25, N: 3.47; gef.: C: 83.12, H: 5.32, N: 3.46.

5-Benzoyl-1-(4-hydroxynaphthalen-1-yl)-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10s)

10s
 $C_{28}H_{21}NO_3$
 419.47 g/mol

Laufmittelverhältnis: 2:1 → 1:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.52

Hellbeiger Feststoff (385 mg, 0.92 mmol, 46 %), Smp. 204 °C.

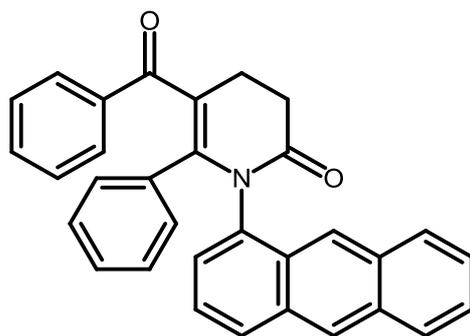
1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 3.00-3.05 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 1H), 6.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 24.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 108.2 (CH), 119.8 ($C_{quart.}$), 121.9 (CH), 122.8 (CH), 124.9 (CH), 125.1 ($C_{quart.}$), 125.8 ($C_{quart.}$), 127.1 (2 CH), 127.2 (CH), 128.0 (2 CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (2 CH), 129.9 (2 CH), 131.4 ($C_{quart.}$), 132.3 (CH), 133.1 ($C_{quart.}$), 138.0 ($C_{quart.}$), 147.7 ($C_{quart.}$), 152.3 ($C_{quart.}$), 171.9 ($C_{quart.}$), 198.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 420.1 ($[M^+]$, 28), 419.1 ($[M^+]$, 100), 418.1 ($[M^+]$, 80), 390.1 ($[M^+ - CO]$, 9), 376.1 ($[M^+ - C_2H_2O]$, 15), 362.1 ($[M^+ - C_3H_4O]$, 6), 342.1 ($[M^+ - C_6H_5]$, 3), 314.1 ($[M^+ - C_7H_5O]$, 9), 286.1 ($[M^+ - C_9H_9O]$, 9), 276.0 ($[M^+ - C_{10}H_7O]$, 5), 249.0 ($[M^+ - C_{11}H_9O_2]$, 21), 246.0 ($[M^+ - C_{11}H_9O_2]$, 28), 233.0 ($[M^+ - C_{11}H_7NO_2]$, 12) 159.0 ($[M^+ - C_{18}H_{16}O_2]$, 51), 158.0 ($[M^+ - C_{18}H_{16}O_2]$, 13), 104.9 ($[M^+ - C_{21}H_{16}NO_2]$, 40), 77.0 ($[M^+ - C_{22}H_{16}NO_3]$, 21).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3308 (w), 3291 (w), 3254 (w), 3231 (w), 3061 (w), 3034 (w), 1695 (w), 1667 (v (C=O), s), 1639 (v (C=O), s), 1611 (m), 1595 (m), 1582 (m), 1516 (w), 1489 (w), 1476 (w), 1445 (w), 1414 (w), 1377 (w), 1354 (v+ Δ (Ar-OH), s), 1333 (v+ Δ (Ar-OH), s), 1306 (m), 1292 (m), 1279 (s), 1258 (m), 1244 (m), 1198 (s), 1179 (m), 1153 (m), 1142 (m), 1125 (w), 1072 (w), 1047 (m), 1020 (w), 972 (w), 935 (w), 908 (w), 881 (w), 822 (w), 800 (w), 764 (s), 745 (m), 727 (s), 691 (s), 677 (s), 665 (m), 646 (s), 623 (w).

ESI HR-MS für $C_{28}H_{21}NO_3 + H^+$: ber.: 420.15942; gef.: 420.15947.

1-(Anthracen-1-yl)-5-benzoyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (10t)

10t
 $C_{32}H_{23}NO_2$
 453.53 g/mol

Laufmittelverhältnis: 7:2 → 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.10

Dunkelbrauner Feststoff (369 mg, 0.81 mmol, 41 %), Smp. 115 °C.

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ = 3.07-3.28 (m, 4H), 6.52-6.60 (m, 2H), 6.65 (tt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

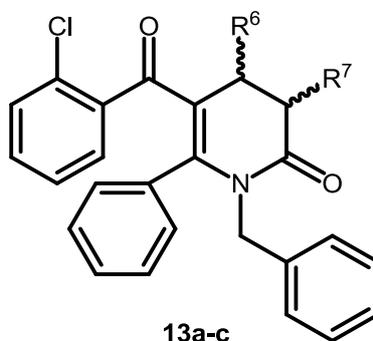
^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 25.1 (CH_2), 32.7 (CH_2), 119.8 ($C_{quart.}$), 121.4 (CH), 124.1 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.2 (2 CH), 127.3 (CH), 128.1 (2 CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (2 CH), 129.1 (CH), 129.2 ($C_{quart.}$), 129.8 (2 CH), 131.8 ($C_{quart.}$), 132.1 ($C_{quart.}$), 132.1 ($C_{quart.}$), 132.2 (CH), 133.3 ($C_{quart.}$), 134.7 ($C_{quart.}$), 138.1 ($C_{quart.}$), 147.8 ($C_{quart.}$), 170.8 ($C_{quart.}$), 197.7 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 454.1 ($[M^+]$, 19), 453.1 ($[M^+]$, 57), 418.1 ($[M^+]$, 24), 424.1 ($[M^+ - CO]$, 3), 410.0 ($[M^+ - C_2H_2O]$, 6), 376.0 ($[M^+ - C_6H_5]$, 3.8), 347.0 ($[M^+ - C_7H_5O]$, 6), 320.0 ($[M^+ - C_9H_9O]$, 7), 282.9 ($[M^+ - C_{11}H_9O_2]$, 88), 247.0 ($[M^+ - C_{15}H_{10}O]$, 55), 219.0 ($[M^+ - C_{17}H_{14}O]$, 18), 192.9 ($[M^+ - C_{18}H_{14}O_2]$, 100), 177.9 ($[M^+ - C_{18}H_{14}NO_2]$, 20), 104.9 ($[M^+ - C_{25}H_{18}NO]$, 56), 76.9 ($[M^+ - C_{26}H_{18}NO_2]$, 25).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3053 (w), 2972 (w), 2901 (w), 1695 (v (C=O), m), 1663 (w), 1624 (v (C=O), m), 1595 (w), 1578 (w), 1528 (w), 1491 (w), 1476 (w), 1458 (w), 1447 (w), 1420 (w), 1404 (w), 1354 (m), 1327 (w), 1314 (w), 1290 (s), 1248 (w), 1194 (s), 1173 (m), 1153 (m), 1121 (w), 1107 (w), 1074 (w), 1026 (w), 1003 (w), 972 (w), 959 (w), 932 (w), 905 (w), 876 (m), 847 (w), 775 (w), 760 (m), 733 (s), 696 (s), 675 (m), 644 (m), 613 (w).

ESI HR-MS für $C_{32}H_{23}NO_2 + H^+$: ber.: 454.18016; gef.: 454.17979.

6.9 Darstellung der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1H)-one 13a-c

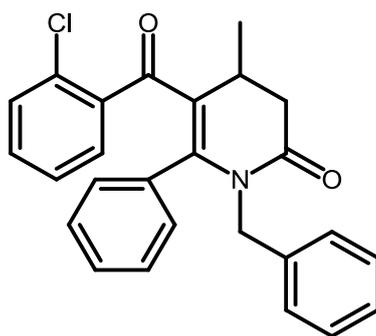


In einem Schlenkrohr mit Schraubdeckel werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml Acetonitril gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 360 mg (2.00 mmol) 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), 209 mg (2.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 0.30 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (DC), woraufhin 224 mg (2.05 mmol) an Benzylamin (**4a**) zugegeben werden und die Reaktionsmischung für 5 h bei 60 °C erhitzt wird. Nach erfolgter Überführung des Alkinon ins Enaminon (DC), werden 2.30 mmol an α,β-ungesättigtem Säurechlorid **7** hinzugegeben und die Reaktion fortan bei 70 °C fortgeführt. Nach 16 h wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Ethanol verdünnt, für 15 min gerührt, mit Dichlormethan versetzt, das überschüssige Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Ethylacetat).

Die experimentellen Details der Synthese der Verbindungen **13a-c** sind in **Tabelle 49** aufgeführt.

Tabelle 49: Experimentelle Details der 1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-6-phenyl-pyridin-2(1H)-
onsynthesen **13a-c**.

Eintrag	2-Chlor- benzoylchlorid	Phenyl- acetylen	Benzylamin	α,β- ungesättigtes Säurechlorid	Ausbeute
1	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	7b 0.24 ml (2.30 mmol)	13a 470 mg (57 %)
2	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	7c 0.24 ml (2.30 mmol)	13b 500 mg (60 %)
3	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	225 mg (2.06 mmol)	7d 370 mg (2.20 mmol)	13c 656 mg (69 %)

1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (13a)

13a
 $C_{26}H_{22}ClNO_2$
 415.91 g/mol

Laufmittelverhältnis: 6:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.26

Gelbes Harz (470 mg, 1.13 mmol, 57 %).

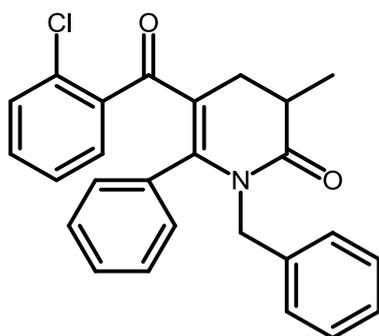
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.66 (dd, J = 15.7, 2.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 4.14 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.76-6.83 (m, 3H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.88-7.01 (m, 4H), 7.10-7.19 (m, 5H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 18.9 (CH_3), 29.7 (CH), 39.0 (CH_2), 46.7 (CH_2), 125.7 ($C_{quart.}$), 126.2 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (2 CH), 128.0 (2 CH), 128.1 (CH), 128.3 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.9 (2 CH), 130.4 (CH), 130.5 ($C_{quart.}$), 132.8 ($C_{quart.}$), 137.5 ($C_{quart.}$), 140.3 ($C_{quart.}$), 148.7 ($C_{quart.}$), 170.9 ($C_{quart.}$), 196.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 417.3 ($[M^+(Cl^{37})]$, 4), 415.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 12), 380.3 ($[M^+-Cl]$, 10), 276.2 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 8), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{18}NO]$, 7), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{19}H_{18}NO]$, 20), 113.0 ($[M^+(Cl^{37})-C_{20}H_{18}NO_2]$, 2), 111.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{20}H_{18}NO_2]$, 6), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{15}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 2972 (w), 2911 (w), 1682 (v (C=O), m), 1655 (w), 1620 (w), 1605 (w), 1589 (v (C=O), m), 1568 (w), 1558 (w), 1491 (w), 1435 (w), 1358 (m), 1335 (w), 1306 (w), 1290 (w), 1265 (w), 1242 (w), 1206 (w), 1186 (w), 1165 (m), 1128 (w), 1096 (w), 1072 (w), 1028 (w), 991 (w), 961 (w), 951 (w), 903 (w), 856 (w), 826 (w), 772 (m), 750 (s), 735 (m), 700 (s), 677 (m), 637 (m).

Analyse für $C_{26}H_{22}ClNO_2$ [415.9]: ber.: C: 75.08, H: 5.33, N: 3.37; gef.: C: 74.91, H: 5.35, N: 3.37.

1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-3-methyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (13b)

13b
 $C_{26}H_{22}ClNO_2$
 415.91 g/mol

Laufmittelverhältnis: 6:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.25

Gelber Feststoff (500 mg, 1.20 mmol, 60 %), Smp. 110 °C.

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 4.23 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.70-6.82 (m, 3H), 6.85-7.00 (m, 7H), 7.02 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H).

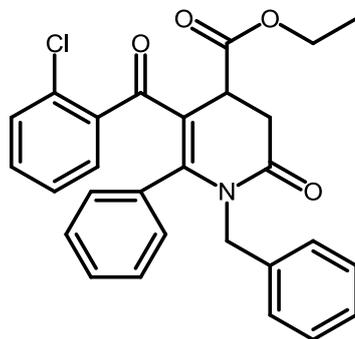
^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 15.6 (CH_3), 30.9 (CH_2), 35.6 (CH), 46.9 (CH_2), 120.6 ($C_{quart.}$), 126.3 (CH), 126.7 (2 CH), 127.1 (CH), 127.9 (3 CH), 128.4 (3 CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 130.4 (CH), 130.6 ($C_{quart.}$), 132.8 ($C_{quart.}$), 137.8 ($C_{quart.}$), 140.2 ($C_{quart.}$), 150.3 ($C_{quart.}$), 174.4 ($C_{quart.}$), 195.9 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 417.2 ($[M^+(Cl^{37})]$, 1), 415.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 2), 380.2 ($[M^+-Cl]$, 3), 276.2 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 3), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{19}H_{18}NO]$, 6), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{19}H_{18}NO]$, 14), 113.0 ($[M^+(Cl^{37})-C_{20}H_{18}NO_2]$, 3), 111.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{20}H_{18}NO_2]$, 11), 91.1 ($[M^+-C_{19}H_{15}ClNO_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3026 (w), 2980 (w), 2965 (w), 2928 (w), 2891 (w), 2864 (w), 1692 (v (C=O), s), 1655 (w), 1603 (m), 1582 (v (C=O), s), 1560 (w), 1493 (w), 1454 (w), 1431 (m), 1358 (s), 1337 (m), 1314 (m), 1263 (w), 1236 (m), 1192 (m), 1152 (s), 1105 (w), 1076 (w), 1063 (m), 1049 (w), 1030 (w), 1005 (m), 980 (w), 959 (w), 926 (w), 893 (w), 866 (w), 797 (w), 750 (s), 733 (s), 718 (m), 702 (s), 692 (s), 679 (m), 640 (m), 613 (w).

Analyse für $C_{26}H_{22}ClNO_2$ [415.9]: ber.: C: 75.08, H: 5.33, N: 3.37; gef.: C: 74.90, H: 5.28, N: 3.25.

Ethyl-1-Benzyl-5-(2-chlorbenzoyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-carboxylat (13c)



13c
 $C_{28}H_{24}ClNO_4$
 473.95 g/mol

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.15

Gelb/Bräunliches Harz (656 mg, 1.38 mmol, 69 %).

1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6 , 70°C): δ = 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.03 (dd, J = 16.4, 3.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 16.5, 7.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 3H), 4.84 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 3H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.23-7.49 (m, 2H).

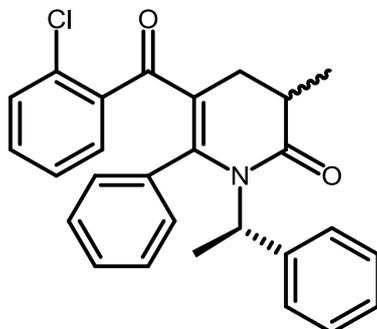
^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6 , 70°C): δ = 13.5 (CH₃), 33.3 (CH₂), 38.6 (CH), 45.6 (CH₂), 60.5 (CH₂), 117.1 (C_{quart.}), 125.7 (CH), 125.9 (3 CH), 126.3 (CH), 127.1 (3 CH), 127.6 (2 CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (C_{quart.}), 130.0 (CH), 131.6 (C_{quart.}), 137.1 (C_{quart.}), 139.4 (C_{quart.}), 151.6 (C_{quart.}), 168.4 (C_{quart.}), 171.2 (C_{quart.}), 192.7 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 473.0 ([M⁺(Cl³⁵)], 2), 427.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂H₅O], 1), 402.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₃H₅O₂], 2), 400.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₃H₅O₂], 6), 244.9 ([M⁺-C₁₀H₉ClO₄], 57), 243.9 ([M⁺-C₁₄H₁₁ClO], 18), 233.0 ([M⁺-C₁₅H₉ClO], 3), 140.8 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₁H₂₀NO₃], 33), 138.8 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₁H₂₀NO₃], 100), 112.8 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₂H₂₀NO₄], 9), 110.8 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₂H₂₀NO₄], 27), 105.9 ([M⁺-C₂₁H₁₉ClO₄], 99), 90.9 ([M⁺-C₂₁H₁₇ClNO₄], 48).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061 (w), 3030 (w), 2980 (w), 2938 (w), 2905 (w), 2872 (w), 1724 (v (C=O), m), 1695 (v (C=O), m), 1634 (w), 1609 (m), 1589 (m), 1539 (w), 1495 (w), 1472 (w), 1454 (w), 1433 (w), 1354 (s), 1294 (m), 1240 (m), 1159 (s), 1146 (s), 1113 (w), 1088 (w), 1069 (w), 1028 (m), 991 (w), 972 (w), 939 (w), 908 (w), 878 (w), 860 (w), 826 (w), 802 (w), 752 (s), 698 (s), 637 (s), 611 (w).

Analyse für C₂₈H₂₄ClNO₄ [474.0]: ber.: C: 70.96, H: 5.10, N: 2.96; gef.: C: 70.74, H: 5.36, N: 3.14.

6.10 Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-3-methyl-6-phenyl-1-((R)-1-phenylethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (16a)



16a
C₂₇H₂₄ClNO₂
429.94 g/mol

In einem Schlenkrohr mit Schraubdeckel werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)2BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml Acetonitril gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 360 mg (2.00 mmol) 2-Chlorbenzoylchlorid (**1a**), 209 mg (2.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 0.30 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (DC), woraufhin 251 mg (2.05 mmol) an (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin (**15**) zugegeben werden und die Reaktionsmischung für 5 h bei 60 °C erhitzt wird. Nach erfolgter Überführung des Alkinon ins Enaminon (DC), werden 0.24 ml (2.30 mmol) an Crotonylchlorid (**7b**) hinzugegeben und die Reaktion fortan bei 70 °C fortgeführt. Nach 16 h wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Ethanol verdünnt, für 15 min gerührt, mit Dichlormethan versetzt, das überschüssige Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 6:1).

Die Aufarbeitung ergab eine nicht zu trennende Mischung der beiden Diastereomere in einem Verhältnis von 3:2.

Laufmittelverhältnis: 6:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.32

Orange/rötliches Harz (347 mg, 0.81 mmol, 40 %).

$^1\text{H-NMR}$ für das Hauptdiastereomer (300MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.74-2.95 (m, 2H), 4.82 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.90-7.05 (m, 7H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 5H).

$^1\text{H-NMR}$ für das mindere Diastereomer (300MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.74-2.86 (m, 2H), 4.49 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.90-7.05 (m, 7H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 5H).

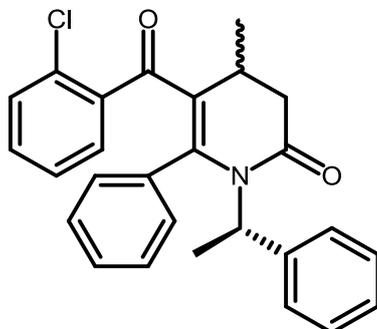
$^{13}\text{C-NMR}$ für das Hauptdiastereomer (75MHz, CDCl_3): δ = 15.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 31.0 (CH_2), 36.4 (CH), 55.0 (CH), 120.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 126.1 (3 CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 128.2 (3 CH), 129.3 (CH), 129.6 (2 CH), 129.7 (2 CH), 130.4 (CH), 130.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 133.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 140.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 141.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 150.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 173.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 196.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ für das mindere Diastereomer (75MHz, CDCl_3): δ = 15.0 (CH_3), 16.8 (CH_3), 31.0 (CH_2), 36.3 (CH), 55.7 (CH), 120.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 126.0 (3 CH), 126.4 (CH), 126.8 (CH), 128.3 (3 CH), 129.6 (CH), 129.6 (2 CH), 130.0 (2 CH), 130.6 (CH), 130.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 133.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 140.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 142.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 151.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 173.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 196.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 431.3 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})]$, 3), 429.3 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})]$, 8), 326.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_8\text{H}_9]$, 16), 324.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_8\text{H}_9]$, 33), 312.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_8\text{H}_9\text{N}]$, 3), 310.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_8\text{H}_9\text{N}]$, 10), 290.2 ($[\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_4\text{ClO}]$, 44), 248.3 ($[\text{M}^+-\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClO}]$, 3), 186.1 ($[\text{M}^+-\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}]$, 37), 141.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}]$, 13), 139.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}]$, 35), 113.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2]$, 7), 111.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2]$, 17), 105.1 ($[\text{M}^+-\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1732 (w), 1695 (v (C=O), m), 1609 (w), 1587 (v (C=O), m), 1558 (w), 1541 (w), 1522 (w), 1491 (w), 1472 (w), 1445 (w), 1433 (w), 1387 (w), 1375 (w), 1352 (m), 1337 (m), 1314 (m), 1261 (w), 1225 (m), 1175 (m), 1128 (w), 1113 (w), 1030 (w), 999 (w), 961 (w), 924 (w), 895 (w), 876 (w), 845 (w), 816 (w), 777 (w), 752 (s), 727 (m), 696 (s), 638 (m).

6.11 Darstellung von 5-(2-Chlorbenzoyl)-4-methyl-6-phenyl-1-((R)-1-phenylethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-on (16b)



16b
 $C_{27}H_{24}ClNO_2$
 429.94 g/mol

Analog der Vorschrift zu Produkt **16a**.

Die Aufarbeitung ergab eine nicht zu trennende Mischung der beiden Diastereomere in einem Verhältnis von 3:2 vor der Umkristallisation.

Laufmittelverhältnis: 8:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.23

Beigefarbener harziger Feststoff (389 mg, 0.90 mmol, 45 %).

1H -NMR für das Hauptdiastereomer (600MHz, DMSO- d_6): δ = 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.22 (dd, J = 15.7, 2.4 Hz, 1H), 2.90 (pd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 15.7, 6.1 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98-7.32 (m, 12H), 7.32-7.50 (m, 2H).

1H -NMR für das mindere Diastereomer (600MHz, DMSO- d_6): δ = 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.39 (dd, J = 15.3, 3.4 Hz, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98-7.32 (m, 12H), 7.32-7.50 (m, 2H).

^{13}C -NMR für das Hauptdiastereomer (150MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (CH_3), 18.8 (CH_3), 30.0 (CH), 40.0 (CH_2), 54.9 (CH), 125.8 ($C_{quart.}$), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 127.2 (3 CH), 128.0 (2 CH), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (CH), 130.6 ($C_{quart.}$), 131.4 (CH), 133.9 ($C_{quart.}$), 140.3 ($C_{quart.}$), 140.9 ($C_{quart.}$), 150.0 ($C_{quart.}$), 170.5 ($C_{quart.}$), 196.8 ($C_{quart.}$).

^{13}C -NMR für das mindere Diastereomer (150MHz, CDCl_3): $\delta = 17.5$ (CH_3), 18.9 (CH_3), 30.0 (CH), 40.3 (CH_2), 54.9 (CH), 126.3 (CH), 126.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (2 CH), 127.6 (CH), 128.2 (2 CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 130.3 (CH), 130.4 (CH), 130.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 131.4 (CH), 133.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 140.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 149.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 170.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 197.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

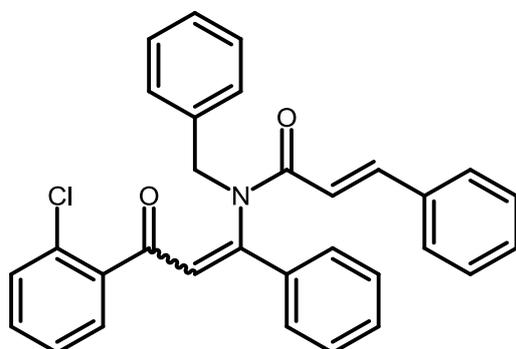
EI-MS (70 eV, m/z (%)): 431.3 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})]$, 3), 429.3 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})]$, 8), 326.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_8\text{H}_9]$, 16), 324.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_8\text{H}_9]$, 33), 312.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_8\text{H}_9\text{N}]$, 3), 310.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_8\text{H}_9\text{N}]$, 10), 290.2 ($[\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_4\text{ClO}]$, 44), 248.3 ($[\text{M}^+-\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClO}]$, 3), 186.1 ($[\text{M}^+-\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}]$, 37), 141.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}]$, 13), 139.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}]$, 35), 113.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2]$, 7), 111.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2]$, 17), 105.1 ($[\text{M}^+-\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2]$, 100).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059 (w), 3028 (w), 2970 (w), 2934 (w), 2907 (w), 2860 (w), 2781 (w), 1694 (v ($\text{C}=\text{O}$), m), 1670 (w), 1643 (v ($\text{C}=\text{O}$), m), 1609 (w), 1589 (w), 1553 (w), 1491 (w), 1470 (w), 1445 (w), 1431 (w), 1418 (w), 1391 (w), 1371 (w), 1356 (w), 1335 (w), 1306 (m), 1269 (w), 1246 (m), 1209 (w), 1186 (m), 1179 (m), 1155 (w), 1098 (w), 1074 (w), 1051 (w), 1026 (w), 999 (w), 968 (w), 955 (w), 930 (w), 910 (w), 883 (w), 872 (w), 851 (w), 826 (w), 743 (s), 696 (s), 679 (w), 667 (w), 644 (w), 635 (m).

Analyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ [429.9]: ber.: C: 75.43, H: 5.63, N: 3.26; gef.: C: 75.21, H: 5.65, N: 3.28.

Tabelle 50: Experimentelle Details der *N*-Benzyl-*N*-(3-(2-chlorphenyl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)zimtsäureamidsynthesen **14a-c**.

Eintrag	2-Chlor- benzoylchlorid 1a	Phenyl- acetylen 2a	Benzylamin 4a	Zimtsäurechlorid 7	Ausbeute 14
1	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	7e 390 mg (2.27 mmol)	14a 362 mg (38 %)
2	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	7f 477 mg (2.30 mmol)	14b 409 mg (40 %)
3	360 mg (2.00 mmol)	209 mg (2.00 mmol)	224 mg (2.05 mmol)	7g 0.2 ml (2.30 mmol)	14c 495 mg (50 %)

***N*-Benzyl-*N*-(3-(2-chlorphenyl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)zimtsäureamid (14a)**

14a
 $C_{31}H_{24}ClNO_2$
 477.98 g/mol

Die Aufarbeitung ergab eine nicht zu trennende Mischung der *E/Z*-Isomere in einem Verhältnis von 1:4-5 in Bezug auf die Signale der beiden Protonen an der Doppelbindung des ehemaligen Zimtsäurechlorids im 1H -NMR. Die Aromatenprotonen konnten im 1H -NMR-Spektrum nicht uneindeutig den zugehörigen Isomeren zugeordnet werden, so dass die Angaben nicht hundertprozentig gesichert sind.

Laufmittelverhältnis: 5:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.30

Gelber Feststoff (362 mg, 0.76 mmol, 38 %), Smp. 72 °C.

1H -NMR für das *Z*-Isomer (600MHz, $CDCl_3$): δ = 4.31-4.41 (m, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 6.83 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 4H), 7.26-7.35 (m, 6H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.84 (d, J = 15.5 Hz, 1H).

1H -NMR für das *E*-Isomer (600MHz, $CDCl_3$): δ = 4.73 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 4H), 7.26-7.35 (m, 6H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H).

^{13}C -NMR für das *Z*-Isomer (150MHz, $CDCl_3$): δ = 51.0 (CH_2), 118.9 (CH), 122.9 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.7 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 129.9 (2 CH), 130.2 (CH), 131.0 ($C_{quart.}$), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 135.4 ($C_{quart.}$), 136.5 ($C_{quart.}$), 136.6 ($C_{quart.}$), 140.1 ($C_{quart.}$), 143.0 (CH), 150.7 ($C_{quart.}$), 167.0 ($C_{quart.}$), 188.7 ($C_{quart.}$).

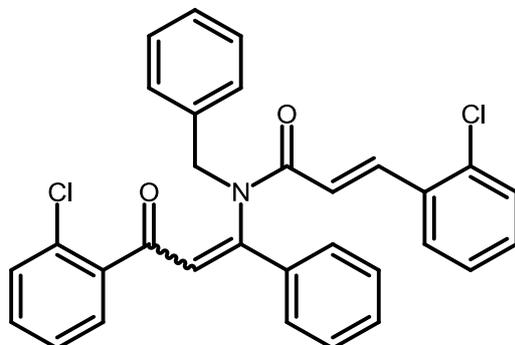
^{13}C -NMR für das *E*-Isomer (150MHz, CDCl_3): $\delta = 50.1$ (CH_2), 119.1 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (2 CH), 130.7 (CH), 132.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 132.2 (CH), 134.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 135.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 137.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 143.6 (CH), 152.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 167.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 191.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 477.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})]$, 6), 442.1 ($[\text{M}^+-\text{Cl}]$, 11), 386.0 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_7\text{H}_7]$, 2), 367.1 ($[\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]$, 3), 348.0 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]$, 5), 346.0 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]$, 13), 338.1 ($[\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_4\text{ClO}]$, 74), 248.1 ($[\text{M}^+-\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}]$, 100), 140.9 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}]$, 19), 138.9 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}]$, 57), 131.0 ($[\text{M}^+-\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClNO}]$, 50), 112.9 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})-\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}_2]$, 4), 110.9 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})-\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}_2]$, 11), 103.0 ($[\text{M}^+-\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2]$, 41), 91.0 ($[\text{M}^+-\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2]$, 79), 77.0 ($[\text{M}^+-\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2]$, 18).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2980 (w), 2970 (w), 2891 (w), 2365 (w), 1655 (v (C=O), s), 1618 (m), 1587 (m), 1566 (v (C=O), m), 1493 (w), 1449 (w), 1433 (w), 1373 (m), 1331 (m), 1283 (m), 1265 (w), 1244 (w), 1204 (s), 1188 (s), 1157 (w), 1096 (w), 1067 (m), 1032 (w), 1016 (m), 999 (m), 964 (m), 926 (w), 854 (w), 816 (w), 787 (w), 762 (s), 748 (s), 696 (s), 644 (w), 635 (w).

Analyse für $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ [478.0]: ber.: C: 77.90, H: 5.06, N: 2.93; gef.: C: 77.97, H: 5.10, N: 2.85.

ESI HR-MS für $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2+\text{H}^+$: ber.: 478.15683; gef.: 478.15710.

(2E)-N-Benzyl-3-(2-chlorphenyl)-N-(3-(2-chlorphenyl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)acrylamid (14b)

14b
 $C_{31}H_{23}Cl_2NO_2$
 512.43 g/mol

Die Aufarbeitung ergab eine nicht zu trennende Mischung der *E/Z*-Isomere in einem Verhältnis von 1:3 in Bezug auf die Signale der beiden Protonen an der Doppelbindung des ehemaligen Zimtsäurechlorids im 1H -NMR. Die Aromatenprotonen konnten im 1H -NMR-Spektrum nicht uneindeutig den zugehörigen Isomeren zugeordnet werden, so dass die Angaben nicht hundertprozentig gesichert sind.

Laufmittelverhältnis: 6:1 \rightarrow 5:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.15

Gelber Feststoff (409 mg, 0.80 mmol, 40 %), Smp. 64 °C.

1H -NMR für das Z-Isomer (600MHz, $CDCl_3$): δ = 4.33 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 7H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 8.19 (d, J = 15.5 Hz, 1H).

1H -NMR für das E-Isomer (600MHz, $CDCl_3$): δ = 4.73 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 7H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 8.17 (d, J = 15.3 Hz, 1H).

^{13}C -NMR für das Z-Isomer (150MHz, $CDCl_3$): δ = 51.1 (CH_2), 121.8 (CH), 123.0 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.3 (2 CH), 130.0 (3 CH), 130.2 (CH), 130.2 (CH), 130.3 (CH), 131.0 ($C_{quart.}$), 131.3 (CH), 131.9 (CH),

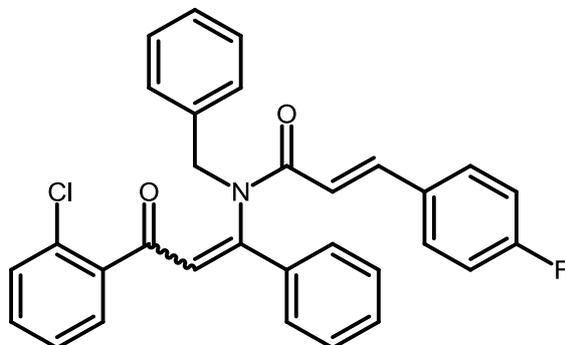
133.8 (C_{quart.}), 134.9 (C_{quart.}), 136.4 (C_{quart.}), 136.5 (C_{quart.}), 138.7 (CH), 140.0 (C_{quart.}), 150.6 (C_{quart.}), 166.6 (C_{quart.}), 188.7 (C_{quart.}).

¹³C-NMR für das *E*-Isomer (150MHz, CDCl₃): δ = 50.2 (CH₂), 121.9 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.6 (2 CH), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 130.5 (CH), 130.8 (3 CH), 132.1 (C_{quart.}), 132.2 (CH), 133.3 (C_{quart.}), 133.9 (C_{quart.}), 134.9 (C_{quart.}), 137.1 (C_{quart.}), 138.4 (C_{quart.}), 139.4 (CH), 152.5 (C_{quart.}), 166.9 (C_{quart.}), 191.6 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 513.0 ([M⁺(Cl³⁷)], 1), 511.0 ([M⁺(Cl³⁵)], 2), 478.1 ([M⁺(Cl³⁷)-Cl], 4), 476.1 ([M⁺(Cl³⁵)-Cl], 11), 375.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₈H₆Cl], 16), 374.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₇H₄ClO], 8), 372.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₇H₄ClO], 15), 348.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₉H₆ClO], 3), 346.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₉H₆ClO], 7), 248.0 ([M⁺-C₁₅H₁₃Cl₂], 21), 166.9 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₂H₁₇ClNO], 5), 164.9 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₂H₁₇ClNO], 13), 140.9 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₄H₁₉ClNO], 9), 138.9 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₄H₁₉ClNO], 27), 137.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₃H₁₇ClNO₂], 8), 135.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₃H₁₇ClNO₂], 100), 110.9 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₅H₁₉ClNO₂], 9), 91.0 ([M⁺-C₂₄H₁₆Cl₂NO₂], 43), 77.0 ([M⁺-C₂₅H₁₈Cl₂NO₂], 6).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3030 (w), 2901 (w), 2851 (w), 2359 (w), 1655 (v (C=O), s), 1618 (m), 1587 (v (C=O), m), 1558 (m), 1493 (w), 1470 (w), 1433 (m), 1368 (m), 1329 (m), 1267 (m), 1204 (s), 1186 (s), 1159 (m), 1126 (w), 1067 (m), 1038 (m), 1016 (m), 966 (m), 930 (w), 853 (w), 816 (w), 754 (s), 696 (s), 635 (m).

Analyse für C₃₁H₂₃Cl₂NO₂ [512.4]: ber.: C: 72.66, H: 4.52, N: 2.73; gef.: C: 72.57, H: 4.58, N: 2.60.

(2E)-N-Benzyl-N-(3-(2-chlorphenyl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)-3-(4-fluorphenyl)acrylamid (14c)

14c
 $C_{31}H_{23}ClFNO_2$
 495.97 g/mol

Die Aufarbeitung ergab eine nicht zu trennende Mischung der *E/Z*-Isomere in einem Verhältnis von 1:3 in Bezug auf die Signale der beiden Protonen an der Doppelbindung des ehemaligen Zimtsäurechlorids im 1H -NMR. Die Aromatenprotonen konnten im 1H -NMR-Spektrum nicht uneindeutig den zugehörigen Isomeren zugeordnet werden, so dass die Angaben nicht hundertprozentig gesichert sind.

Laufmittelverhältnis: 8:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.31

Gelber Feststoff (495 mg, 1.00 mmol, 50 %), Smp. 125 °C.

1H -NMR für das *Z*-Isomer (600MHz, $CDCl_3$): δ = 4.33 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H).

1H -NMR für das *E*-Isomer (600MHz, $CDCl_3$): δ = 4.73 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H).

^{13}C -NMR für das *Z*-Isomer (150MHz, $CDCl_3$): δ = 51.0 (CH_2), 115.8 (d, J = 22.0 Hz, 2 CH), 118.6 (d, J = 1.7 Hz, CH), 122.9 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.8 (d, J = 8.5 Hz, 2 CH), 129.9 (CH), 129.9 (2 CH), 130.2 (CH), 131.0 ($C_{quart.}$), 131.3 (CH), 131.7 (d, J = 4.0 Hz, $C_{quart.}$), 131.9 (CH), 136.5 ($C_{quart.}$), 136.5

(C_{quart.}), 140.0 (C_{quart.}), 141.7 (CH), 150.6 (C_{quart.}), 163.5 (d, $J = 249.9$ Hz, C_{quart.}), 166.9 (C_{quart.}), 188.7 (C_{quart.}).

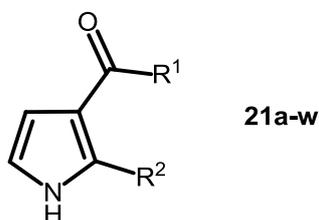
¹³C-NMR für das *E*-Isomer (150MHz, CDCl₃): $\delta = 50.1$ (CH₂), 116.1 (d, $J = 21.8$ Hz, 2 CH), 118.9 (d, $J = 1.7$ Hz, CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.6 (2 CH), 130.0 (CH), 130.5 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 CH), 130.8 (CH), 131.2 (d, $J = 4.0$ Hz, C_{quart.}), 132.0 (C_{quart.}), 132.2 (CH), 134.0 (C_{quart.}), 137.2 (C_{quart.}), 138.4 (C_{quart.}), 142.3 (CH), 152.6 (C_{quart.}), 163.8 (d, $J = 250.9$ Hz, C_{quart.}), 167.3 (C_{quart.}), 191.7 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 497.1 ([M⁺(Cl³⁷)], 1), 495.1 ([M⁺(Cl³⁵)], 3), 460.1 ([M⁺-Cl], 13), 356.1 ([M⁺-C₇H₄ClO], 57), 348.0 ([M⁺(Cl³⁷)-C₉H₆FO], 4), 346.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₉H₆FO], 11), 312.1 ([M⁺-C₉H₆ClFO], 8), 248.0 ([M⁺-C₁₅H₁₃ClF], 88), 148.9 ([M⁺-C₂₂H₁₇ClNO], 49), 140.9 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₄H₁₉FNO], 32), 138.9 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₄H₁₉FNO], 100), 120.9 ([M⁺-C₂₃H₁₇ClNO₂], 32), 112.9 ([M⁺(Cl³⁷)-C₂₅H₁₉FNO₂], 7), 110.9 ([M⁺(Cl³⁵)-C₂₅H₁₉FNO₂], 21), 91.0 ([M⁺-C₂₄H₁₆ClFNO₂], 93), 77.0 ([M⁺-C₂₅H₁₈ClFNO₂], 9).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063 (w), 2980 (w), 2972 (w), 2889 (w), 1655 (v (C=O), s), 1624 (m), 1589 (v (C=O), s), 1558 (s), 1508 (s), 1493 (m), 1468 (w), 1433 (m), 1414 (w), 1375 (m), 1333 (m), 1283 (m), 1265 (w), 1211 (s), 1157 (s), 1096 (w), 1067 (s), 1030 (m), 1018 (m), 964 (m), 939 (w), 860 (w), 826 (s), 760 (s), 743 (s), 731 (s), 696 (s), 637 (m).

Analyse für C₃₁H₂₃ClFNO₂ [496.0]: ber.: C: 75.07, H: 4.67, N: 2.82; gef.: C: 75.27, H: 4.88, N: 2.85.

6.13 Darstellung der 3-Acylpyrrole 21a-w



In einem Schlenkrohr werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂PBn·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 2.00 mmol Säurechlorid **1**, 2.00 mmol Alkin **2** und 0.30 ml (2.15 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (DC), woraufhin die Zugabe von 278 mg (2.05 mmol) Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) erfolgt und die Reaktionsmischung für 16 h bei 40 °C im Ölbad erhitzt wird. Nach erfolgter Überführung des Alkinons ins Enaminon (DC), werden 403 mg (4.15 mmol) Methansulfonsäure hinzugegeben und die Reaktion fortan für weitere 24 h bei 40 °C im Ölbad weitergeführt. Daraufhin wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan versetzt, auf Celite adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittelgemisch: *n*-Hexan/Ethylacetat).

Die experimentellen Details der Synthesen zu den Verbindungen **21a-n** sind in *Tabelle 51*, die zu den übrigen Verbindungen **21o-w** in *Tabelle 52* zusammengefasst.

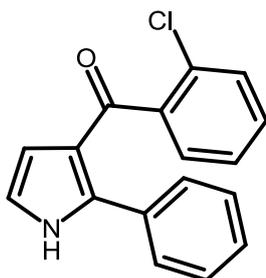
6.13.1 Variation der Säurechloride

In den **Einträgen 1-12** (*Tabelle 51*) wurde jeweils das Säurechlorid variiert. Die übrigen Ausgangsmaterialien, das terminale Alkin **2**, Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) Methansulfonsäure wurden wie in **Eintrag 1** unverändert beibehalten.

Tabelle 51: Experimentelle Details der (2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanonsynthesen **21a-n**.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Aminoacetaldehyd- diethylacetal 4k	Methansulfon- säure	Ausbeute 21
1	1a 360 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	278 mg (2.05 mmol)	403 mg (4.14 mmol)	21a 351 mg (62 %)
2	1b 320 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	278 mg (2.05 mmol)	400 mg (4.12 mmol)	21b 265 mg (50 %)
3	1d 324 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	280 mg (2.06 mmol)	401 mg (4.13 mmol)	21c 106 mg (20 %)
4	1f 312 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	401 mg (4.13 mmol)	21d 55 mg (11 %)
5	1g 313 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	400 mg (4.12 mmol)	21e 102 mg (20 %)
6	1h 315 mg (2.02 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	277 mg (2.04 mmol)	392 mg (4.04 mmol)	21f 133 mg (26 %)
7	1j 284 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	402 mg (4.14 mmol)	21g 146 mg (30 %)
8	1i 379 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	278 mg (2.05 mmol)	402 mg (4.14 mmol)	21h 252 mg (43 %)
9	1o 449 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	397 mg (4.09 mmol)	21i 326 mg (50 %)
10	1k 428 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	399 mg (4.11 mmol)	21j 375 mg (59 %)

11	1p 360 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	401 mg (4.13 mmol)	21k 241 mg (43 %)
12	1q 363 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	401 mg (4.13 mmol)	21l 320 mg (57 %)
13	1r 392 mg (2.00 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	401 mg (4.13 mmol)	21m 436 mg (73 %)
14	1l 303 mg (2.02 mmol)	2a 209 mg (2.00 mmol)	278 mg (2.05 mmol)	396 mg (4.08 mmol)	21n 183 mg (36 %)

(2-Chlorphenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21a)

21a
 $C_{17}H_{12}ClNO$
 281.74 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 2 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.16

Gelb/Oranger Feststoff (351 mg, 1.25 mmol, 62 %), Smp. 131 °C.

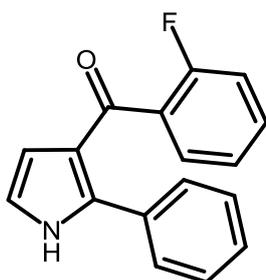
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 6.50 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 7.10 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 6H), 7.37-7.44 (m, 2H), 8.89 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 113.4 (CH), 118.4 (CH), 121.0 ($C_{quart.}$), 126.2 (CH), 128.2 (2 CH), 128.4 (CH), 128.9 (2 CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.4 (CH), 131.2 ($C_{quart.}$), 131.7 ($C_{quart.}$), 138.6 ($C_{quart.}$), 140.6 ($C_{quart.}$), 190.6 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 283.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 14), 281.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 41), 246.1 ($[M^+-Cl]$, 6), 170.1 ($[M^+-C_6H_4Cl]$, 100), 141.1 ($[M^+-C_7H_4ClO]$, 7), 141.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{10}H_8N]$, 7), 139.1 ($[M^+(Cl^{35})-C_{10}H_8N]$, 5), 115.1 ($[M^+-C_8H_6ClNO]$, 50), 113.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{11}H_8NO]$, 9), 111.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{11}H_8NO]$, 15).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3156 (m), 3100 (m), 3067 (m), 3053 (m), 3005 (w), 2951 (m), 2907 (w), 2853 (w), 2808 (w), 2749 (w), 1587 (v (C=O), s), 1570 (v (C=C und C=N), m), 1528 (w), 1503 (w), 1476 (m), 1450 (m), 1433 (s), 1410 (w), 1346 (m), 1300 (m), 1275 (w), 1258 (w), 1184 (m), 1161 (w), 1099 (w), 1072 (w), 1051 (w), 1034 (w), 908 (w), 883 (s), 862 (w), 831 (w), 785 (m), 756 (s), 737 (s), 694 (s), 679 (w), 650 (m), 615 (m).

Analyse für $C_{17}H_{12}ClNO$ [281.7]: ber.: C: 72.47, H: 4.29, N: 4.97; gef.: C: 72.23, H: 4.54, N: 4.79

(2-Fluorphenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21b)

21b
 $C_{17}H_{12}FNO$
 265.28 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 3.5 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.10

Roter Feststoff (265 mg, 1.00 mmol, 50 %), Smp. 118 °C.

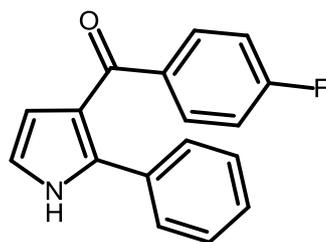
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.33 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 11.87 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ = 112.4 (CH), 115.6 (d, J = 21.6 Hz, CH), 119.0 (CH), 120.6 ($C_{quart.}$), 124.0 (d, J = 3.1 Hz, CH), 127.7 (2 CH), 127.8 (CH), 128.9 (2 CH), 129.6 (d, J = 15.5 Hz, $C_{quart.}$), 129.8 (d, J = 3.2 Hz, CH), 131.7 ($C_{quart.}$), 131.9 (d, J = 8.3 Hz, CH), 137.4 ($C_{quart.}$), 158.8 (d, J = 247.8 Hz, $C_{quart.}$), 187.3 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 265.1 ($[M^+]$, 67), 170.1 ($[M^+ - C_6H_4F]$, 100), 142.1 ($[M^+ - C_7H_4FO]$, 8), 123.0 ($[M^+ - C_{10}H_8N]$, 9), 115.1 ($[M^+ - C_8H_6FNO]$, 59), 95.0 ($[M^+ - C_{11}H_8NO]$, 23).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3233 (v (N-H), m), 3109 (w), 2988 (m), 2972 (m), 2901 (m), 2795 (w), 1620 (s), 1609 (v (C=O), s), 1578 (w), 1558 (w), 1474 (s), 1452 (s), 1431 (s), 1396 (s), 1362 (w), 1306 (m), 1290 (w), 1267 (w), 1225 (m), 1211 (w), 1177 (w), 1152 (w), 1101 (m), 1076 (m), 1057 (m), 999 (w), 901 (m), 885 (s), 812 (m), 787 (w), 756 (s), 739 (w), 721 (m), 689 (s), 677 (m), 654 (m), 613 (w).

Analyse für $C_{17}H_{12}FNO$ [265.3]: ber.: C: 76.97, H: 4.56, N: 5.28; gef.: C: 76.77, H: 4.75, N: 5.03

(4-Fluorphenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21c)

21c
C₁₇H₁₂FNO
265.28 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 18.0 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.17

Brauner Feststoff (106 mg, 0.40 mmol, 20 %), Smp. 129 °C.

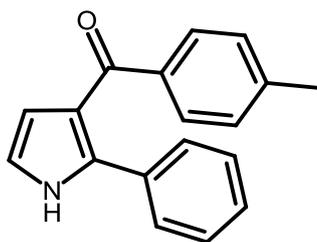
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 5.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.29 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 2H), 6.57-6.68 (m, 3H), 6.72 (dq, *J* = 4.2, 2.4 Hz, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 11.15 (s, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ = 113.3 (CH), 115.6 (d, *J* = 21.8 Hz, 2 CH), 119.6 (CH), 120.1 (C_{quart.}), 128.3 (CH), 128.8 (2 CH), 129.1 (2 CH), 132.5 (C_{quart.}), 132.5 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 CH), 136.6 (d, *J* = 2.9 Hz, C_{quart.}), 137.3 (C_{quart.}), 164.7 (d, *J* = 249.9 Hz, C_{quart.}), 191.3 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 265.1 ([M⁺], 73), 248.1 ([M⁺-F], 11), 236.2 ([M⁺-CH₂N], 5), 170.1 ([M⁺-C₆H₄F], 100), 142.1 ([M⁺-C₇H₄FO], 10), 123.1 ([M⁺-C₁₀H₈N], 16), 115.1 ([M⁺-C₈H₆FNO], 80), 95.1 ([M⁺-C₁₁H₈NO], 66), 75.0 ([M⁺-C₁₁H₈FNO], 51).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3260 (ν (N-H), m), 3109 (w), 3059 (w), 2988 (w), 2974 (w), 2901 (w), 1618 (s), 1595 (ν (C=O), s), 1580 (w), 1558 (w), 1501 (m), 1474 (s), 1450 (m), 1429 (s), 1395 (s), 1333 (w), 1319 (m), 1308 (m), 1292 (m), 1223 (s), 1175 (w), 1155 (s), 1107 (w), 1074 (m), 1057 (w), 1013 (w), 899 (w), 883 (s), 851 (s), 783 (s), 760 (s), 743 (s), 718 (s), 689 (s), 671 (s), 635 (m), 613 (m).

ESI HR-MS für C₁₇H₁₂FNO+H⁺ : ber.: 266.09757; gef.: 266.09740.

(2-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(*p*-tolyl)methanon (21d)

21d
 $C_{18}H_{15}NO$
 261.32 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 19 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.09

Brauner Feststoff (55 mg, 0.20 mmol, 11 %), Smp. 146 °C.

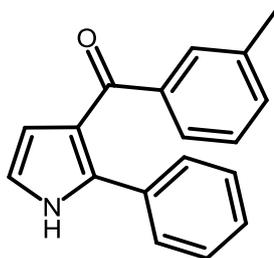
1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 2.33 (s, 3H), 6.35 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.17-7.36 (m, 5H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 2H), 11.78 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ = 21.1 (CH₃), 112.7 (CH), 118.5 (CH), 119.8 (C_{quart.}), 127.3 (CH), 128.0 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.6 (2 CH), 129.3 (2 CH), 132.2 (C_{quart.}), 135.8 (C_{quart.}), 136.9 (C_{quart.}), 141.7 (C_{quart.}), 191.1 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 261.1 ([M⁺], 70), 246.1 ([M⁺-CH₃], 9), 170.1 ([M⁺-C₁₁H₈NO], 100), 142.1 ([M⁺-C₈H₇O], 8), 119.1 ([M⁺-C₁₀H₈N], 6), 115.1 ([M⁺-C₉H₉NO], 66), 91.1 ([M⁺-C₁₁H₈NO], 32).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3246 (v (N-H), w), 3111 (w), 3032 (w), 2961 (w), 2924 (w), 2853 (w), 1714 (w), 1614 (m), 1599 (v (C=O), s), 1568 (w), 1557 (w), 1472 (m), 1452 (w), 1433 (m), 1398 (w), 1325 (w), 1312 (w), 1292 (m), 1260 (m), 1209 (w), 1182 (w), 1165 (m), 1103 (w), 1082 (w), 1028 (m), 1020 (m), 883 (s), 866 (w), 835 (w), 791 (m), 779 (s), 760 (s), 737 (s), 714 (m), 696 (s), 669 (w), 642 (w), 627 (w).

ESI HR-MS for C₁₈H₁₅NO+H⁺ : ber: 262.12264; gef.: 266.12276.

(2-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(*m*-tolyl)methanon (21e)

21e
C₁₈H₁₅NO
261.32 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 20 h

Laufmittelverhältnis: 9:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.20

Braunes Harz (102 mg, 0.39 mmol, 20 %).

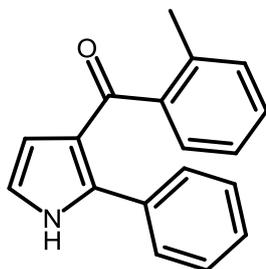
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.27 (s, 3H), 6.38 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 11.79 (s, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, DMSO-*d*₆): δ = 20.8 (CH₃), 112.7 (CH), 118.5 (CH), 119.8 (C_{quart.}), 126.3 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.7 (CH), 132.1 (CH), 132.2 (C_{quart.}), 136.1 (C_{quart.}), 137.2 (C_{quart.}), 139.5 (C_{quart.}), 191.4 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 261.1 ([M⁺], 55), 246.1 ([M⁺-CH₃], 2), 170.1 ([M⁺-C₁₁H₈NO], 100), 142.2 ([M⁺-C₈H₇O], 5), 119.1 ([M⁺-C₁₀H₈N], 2), 115.1 ([M⁺-C₉H₉NO], 38), 91.1 ([M⁺-C₁₁H₈NO], 13).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3258 (v (N-H), w), 3107 (w), 3057 (w), 2953 (w), 2920 (w), 2851 (w), 1709 (w), 1620 (m), 1599 (v (C=O), s), 1580 (m), 1557 (w), 1531 (w), 1472 (s), 1451 (s), 1431 (s), 1393 (m), 1294 (s), 1200 (w), 1184 (w), 1150 (m), 1103 (w), 1074 (w), 1040 (w), 1024 (w), 999 (w), 972 (w), 934 (w), 920 (w), 893 (w), 862 (w), 826 (m), 816 (m), 793 (m), 772 (m), 752 (s), 733 (s), 694 (s), 669 (s), 625 (m).

ESI HR-MS for C₁₈H₁₅NO+H⁺ : ber: 262.12264; gef.: 266.12283.

(2-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(*o*-tolyl)methanon (21f)

21f
 $C_{18}H_{15}NO$
 261.32 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 2 h

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.12

Braunes Harz (133 mg, 0.51 mmol, 26 %), Smp. 140 °C.

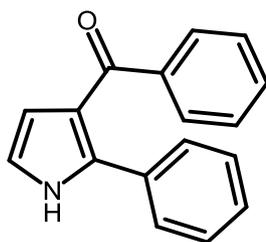
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 2.25 (s, 3H), 6.18 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 11.81 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ = 19.3 (CH₃), 112.8 (CH), 118.7 (CH), 120.8 (C_{quart.}), 124.9 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.1 (CH), 130.3 (CH), 131.9 (C_{quart.}), 134.9 (C_{quart.}), 136.8 (C_{quart.}), 141.2 (C_{quart.}), 193.0 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 262.2 ([M⁺], 17), 261.2 ([M⁺], 100), 246.2 ([M⁺-CH₃], 2), 244.1 ([M⁺-HN], 32), 232.1 ([M⁺-CH₂N], 11), 184.1 ([M⁺-C₆H₅], 76), 170.1 ([M⁺-C₁₁H₈NO], 73), 142.1 ([M⁺-C₈H₇O], 8), 118.1 ([M⁺-C₁₀H₈N], 46), 115.1 ([M⁺-C₉H₉NO], 69), 91.1 ([M⁺-C₁₁H₈NO], 30).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3227 (v (N-H), w), 3175 (w), 3107 (w), 2926 (w), 2911 (w), 1614 (v (C=O), s), 1599 (m), 1578 (w), 1557 (w), 1472 (m), 1451 (m), 1431 (s), 1396 (m), 1375 (w), 1317 (w), 1304 (m), 1283 (w), 1240 (w), 1177 (w), 1107 (w), 1076 (w), 1036 (w), 881 (s), 854 (w), 804 (w), 766 (s), 741 (s), 718 (m), 689 (s), 677 (s), 660 (s), 615 (w).

ESI HR-MS for C₁₈H₁₅NO+H⁺ : ber: 262.12264; gef.: 266.12286.

Phenyl(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21g)

21g
C₁₇H₁₃NO
247.29 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 19 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.19

Hellroter Feststoff (146 mg, 0.59 mmol, 30 %), Smp. 132 °C.

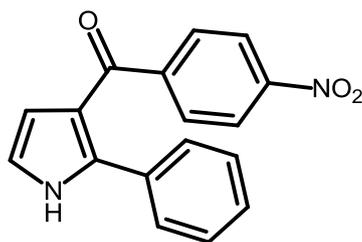
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 6.59 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.79 (s, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 113.8 (CH), 117.9 (CH), 120.5 (C_{quart.}), 128.0 (2 CH), 128.1 (CH), 128.5 (2 CH), 128.6 (2 CH), 129.8 (2 CH), 131.7 (CH), 132.2 (C_{quart.}), 137.3 (C_{quart.}), 139.7 (C_{quart.}), 192.7 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 247.1 ([M⁺], 62), 218.1 ([M⁺-CH₂N], 4), 170.1 ([M⁺-C₆H₅], 100), 142.1 ([M⁺-C₇H₅O], 7), 115.1 ([M⁺-C₈H₇NO], 52).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3298 (v (N-H), m), 3065 (w), 2988 (w), 2972 (w), 2901 (w), 1622 (v (C=O), m), 1597 (m), 1576 (w), 1557 (w), 1476 (m), 1451 (m), 1429 (m), 1395 (m), 1325 (w), 1298 (m), 1260 (w), 1233 (w), 1217 (w), 1177 (w), 1167 (w), 1155 (w), 1105 (w), 1076 (m), 1057 (m), 1026 (w), 1013 (w), 1001 (w), 974 (w), 901 (w), 880 (s), 853 (w), 804 (w), 772 (m), 719 (s), 698 (s), 679 (s), 665 (s), 613 (m).

ESI HR-MS für C₁₇H₁₃NO+H⁺ : ber.: 248.10699; gef.: 248.10650.

(4-Nitrophenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21h)

21h
 $C_{17}H_{12}N_2O_3$
 292.29 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 18 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.20

Brauner Feststoff (252 mg, 0.86 mmol, 43 %), Smp. 175 °C.

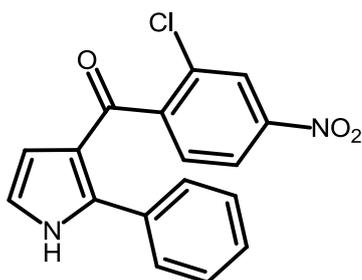
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 6.61 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 3.1, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 4.9, 1.7 Hz, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.77-7.85 (m, 2H), 8.06-8.16 (m, 2H), 8.81 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 113.5 (CH), 118.6 (CH), 120.0 ($C_{quart.}$), 123.2 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.7 (CH), 128.8 (2 CH), 130.3 (2 CH), 131.6 ($C_{quart.}$), 138.3 ($C_{quart.}$), 145.2 ($C_{quart.}$), 149.3 ($C_{quart.}$), 190.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 292.1 ($[M^+]$, 55), 224.0 ($[M^+-NO_2]$, 9), 170.1 ($[M^+-C_6H_4NO_2]$, 100), 142.1 ($[M^+-C_7H_4NO_3]$, 8), 122.9 ($[M^+-C_{11}H_8NO]$, 2), 115.1 ($[M^+-C_8H_6N_2O_3]$, 52).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3262 (v (N-H), s), 3102 (w), 3059 (w), 2928 (w), 2851 (w), 2361 (w), 2342 (w), 1614 (m), 1595 (v (C=O), m), 1574 (w), 1553 (w), 1516 (v (Ar- NO_2), m), 1470 (m), 1447 (w), 1425 (m), 1377 (m), 1344 (s), 1325 (m), 1312 (m), 1298 (m), 1269 (w), 1225 (w), 1177 (w), 1159 (w), 1101 (m), 1078 (w), 1013 (w), 970 (w), 885 (m), 843 (s), 835 (m), 799 (w), 772 (m), 743 (s), 712 (m), 696 (s), 679 (m), 611 (w).

Analyse für $C_{17}H_{12}N_2O_3$ [292.3]: ber.: C: 69.86, H: 4.14, N: 9.58; gef.: C: 69.65, H: 4.04, N: 9.81

(2-Chlor-4-nitrophenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21i)

21i
 $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$
 326.73 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 5.0 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.19

Gelber Feststoff (326 mg, 1.00 mmol, 50 %), Smp. 234 °C.

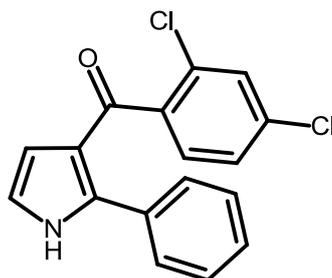
1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 6.27 (dd, J = 3.0, 2.4 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 11.99 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ = 112.3 (CH), 119.4 ($C_{quart.}$), 119.7 (CH), 122.1 (CH), 124.4 (CH), 127.8 (2 CH), 128.2 (CH), 129.1 (2 CH), 129.7 (CH), 130.6 ($C_{quart.}$), 131.3 ($C_{quart.}$), 138.5 ($C_{quart.}$), 146.4 ($C_{quart.}$), 147.8 ($C_{quart.}$), 187.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 328.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 10), 326.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 31), 281.0 ($[M^+(Cl^{37})-NO_2]$, 2), 279.1 ($[M^+(Cl^{35})-NO_2]$, 4), 244.2 ($[M^+-ClNO_2]$, 2), 170.1 ($[M^+-C_6H_3ClNO_2]$, 100), 142.1 ($[M^+-C_7H_3ClNO_3]$, 11), 115.1 ($[M^+-C_8H_5ClN_2O_3]$, 67).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3242 (ν (N-H), m), 1599 (ν (C=O), s), 1574 (w), 1558 (w), 1516 (ν (NO₂), s), 1477 (w), 1466 (w), 1437 (s), 1385 (m), 1341 (s), 1290 (m), 1179 (w), 1138 (w), 1121 (w), 1070 (w), 905 (w), 889 (m), 868 (s), 839 (m), 831 (w), 745 (s), 718 (w), 698 (s), 683 (w), 665 (w).

Analyse für $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$ [326.7]: ber.: C: 62.49, H: 3.39, N: 8.57; gef.: C: 62.27, H: 3.29, N: 8.41

(2,4-Dichlorphenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21j)

21j
 $C_{17}H_{11}Cl_2NO$
 316.18 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 2.5 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.19

Blass orangener Feststoff (375 mg, 1.19 mmol, 59 %), Smp. 167 °C.

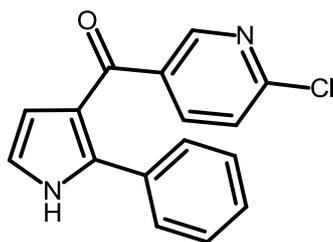
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.28 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 4.5, 2.8 Hz, 3H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 11.91 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 112.3 (CH), 119.3 (CH), 119.9 ($C_{quart.}$), 126.9 (CH), 127.7 (2 CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (2 CH), 130.1 (CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 131.5 ($C_{quart.}$), 134.2 ($C_{quart.}$), 138.0 ($C_{quart.}$), 139.5 ($C_{quart.}$), 188.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 317.1 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})]$, 18), 315.1 ($[M^+(Cl_2^{35})]$, 26), 280.1 ($[M^+-Cl]$, 6), 170.1 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 100), 147.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{11}H_8NO]$, 8), 145.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{11}H_8NO]$, 12), 141.1 ($[M^+-C_7H_3Cl_2O]$, 8), 115.1 ($[M^+-C_8H_5Cl_2NO]$, 65), 111.0 ($[M^+(Cl^{37})-C_{11}H_8ClNO]$, 7), 109.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{11}H_8ClNO]$, 19).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3237 (v (N-H), m), 1599 (v (C=O), s), 1587 (s), 1576 (m), 1556 (m), 1526 (w), 1464 (w), 1445 (s), 1435 (s), 1377 (m), 1341 (m), 1294 (m), 1182 (w), 1101 (m), 1074 (m), 912 (m), 881 (s), 827 (m), 791 (m), 779 (m), 762 (s), 743 (m), 718 (m), 696 (s), 683 (w), 669 (w).

Analyse für $C_{17}H_{11}Cl_2NO$ [316.2]: ber.: C: 64.58, H: 3.51, N: 4.43; gef.: C: 64.40, H: 3.63, N: 4.28

(6-Chlorpyridin-3-yl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21k)

21k
 $C_{16}H_{11}ClN_2O$
 282.72 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 19.0 h

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.10

Rötlich brauner Feststoff (241 mg, 0.85 mmol, 43 %), Smp. 146 °C.

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 6.59 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 113.3 (CH), 118.7 (CH), 120.0 ($C_{quart.}$), 123.8 (CH), 128.7 (3 CH), 128.9 (2 CH), 131.6 ($C_{quart.}$), 134.1 ($C_{quart.}$), 138.2 ($C_{quart.}$), 139.5 (CH), 150.9 (CH), 153.9 ($C_{quart.}$), 189.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 284.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 20), 282.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 59), 255.1 ($[M^+(Cl^{37})-HCN]$, 2), 253.1 ($[M^+(Cl^{35})-HCN]$, 6), 247.1 ($[M^+-Cl]$, 5), 170.1 ($[M^+-C_5H_3ClN]$, 100), 142.1 ($[M^+-C_7H_3ClNO]$, 11), 141.1 ($[M^+-C_6H_4ClNO]$, 11), 115.1 ($[M^+-C_7H_5ClN_2O]$, 71), 114.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{11}H_8NO]$, 14), 112.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{11}H_8NO]$, 13).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3190 (v (N-H), m), 3177 (m), 3103 (m), 3053 (w), 1634 (v (C=O), s), 1580 (s), 1560 (m), 1466 (m), 1449 (s), 1433 (s), 1396 (w), 1356 (w), 1325 (m), 1283 (m), 1103 (s), 881 (s), 841 (m), 764 (s), 752 (s), 723 (s), 698 (s), 677 (m).

ESI HR-MS für $C_{16}H_{11}ClN_2O+H^+$: ber.: 283.06327; gef.: 283.06380.

(2-Chlorpyridin-3-yl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21I)

21I
 $C_{16}H_{11}ClN_2O$
 282.72 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 4.0 h

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.05

Blass gelber Feststoff (320 mg, 1.13 mmol, 57 %), Smp. 195 °C.

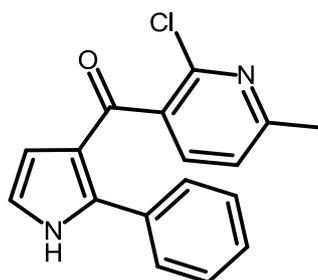
1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 6.32 (dd, J = 3.0, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ = 112.1 (CH), 119.5 (CH), 119.9 ($C_{quart.}$), 122.6 (CH), 127.8 (2 CH), 128.1 (CH), 129.0 (2 CH), 131.4 ($C_{quart.}$), 136.7 ($C_{quart.}$), 137.8 (CH), 138.3 ($C_{quart.}$), 145.9 ($C_{quart.}$), 149.8 (CH), 187.3 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 284.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 13), 282.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 34), 247.1 ($[M^+-Cl]$, 2), 170.1 ($[M^+-C_5H_3ClN]$, 100), 142.1 ($[M^+-C_7H_3ClNO]$, 9), 141.1 ($[M^+-C_6H_4ClNO]$, 9), 115.1 ($[M^+-C_7H_5ClN_2O]$, 68), 114.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_{11}H_8NO]$, 14) 112.0 ($[M^+(Cl^{35})-C_{11}H_8NO]$, 13).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3202 (v (N-H), m), 3144 (w), 3088 (w), 1649 (v (C=O), s), 1601 (w), 1576 (m), 1557 (m), 1470 (m), 1450 (m), 1433 (m), 1393 (s), 1321 (w), 1298 (s), 1277 (w), 1258 (w), 1244 (w), 1207 (w), 1128 (w), 1098 (m), 1070 (m), 1057 (m), 1032 (m), 901 (m), 880 (s), 862 (w), 820 (s), 779 (s), 754 (s), 727 (s), 692 (s), 679 (s), 652 (m), 613 (w).

Analyse für $C_{16}H_{11}ClN_2O$ [282.7]: ber.: C: 67.97, H: 3.92, N: 9.91; gef.: C: 68.03, H: 4.14, N: 9.63

(2-Chlor-6-methylpyridin-3-yl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21m)

21m
 $C_{17}H_{13}ClN_2O$
 296.75 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 2.3 h

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.09

Gelber Feststoff (436 mg, 1.47 mmol, 73 %), Smp. 127 °C.

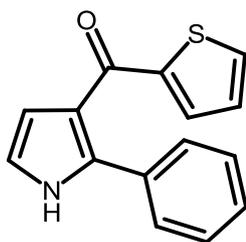
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 2.44 (s, 3H), 6.56 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.1, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 24.0 (CH₃), 112.9 (CH), 118.7 (CH), 121.1 (C_{quart.}), 121.3 (CH), 128.3 (2 CH), 128.5 (CH), 129.0 (2 CH), 131.5 (C_{quart.}), 133.8 (C_{quart.}), 138.3 (CH), 138.9 (C_{quart.}), 146.9 (C_{quart.}), 159.9 (C_{quart.}), 188.8 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 298.1 ([M⁺(Cl³⁷)], 12), 296.1 ([M⁺(Cl³⁵)], 37), 261.1 ([M⁺-Cl], 5), 233.1 ([M⁺-CHCIN], 9), 170.1 ([M⁺-C₆H₅CIN], 100), 154.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₀H₈N], 1.4), 142.1 ([M⁺-C₇H₅CINO], 8), 128.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₁H₈NO], 2), 126.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₁H₈NO], 3), 115.1 ([M⁺-C₈H₇CIN₂O], 59).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3207 (v (N-H), m), 3107 (w), 3053 (w), 1638 (m), 1589 (v (C=O), s), 1553 (m), 1472 (m), 1431 (s), 1385 (m), 1339 (s), 1294 (m), 1277 (w), 1140 (m), 1092 (s), 1061 (m), 1032 (w), 999 (w), 914 (s), 880 (m), 854 (m), 822 (s), 804 (w), 783 (m), 768 (s), 752 (m), 739 (w), 698 (s), 681 (s), 611 (m).

Analyse für C₁₇H₁₃ClN₂O [296.8]: ber.: C: 68.81, H: 4.42, N: 9.44; gef.: C: 68.64, H: 4.23, N: 9.23

(2-Phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(thiophen-2-yl)methanon (21n)

21n
 $C_{15}H_{11}NOS$
 253.32 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 3.5 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.12

Rot bräunlicher Feststoff (183 mg, 0.72 mmol, 36 %), Smp. 134 °C.

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 6.71 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 113.0 (CH), 118.0 (CH), 120.3 ($C_{quart.}$), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (2 CH), 128.6 (2 CH), 132.1 ($C_{quart.}$), 132.8 (CH), 133.7 (CH), 136.5 ($C_{quart.}$), 145.8 ($C_{quart.}$), 184.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 253.0 ($[M^+]$, 100), 224.0 ($[M^{2+}-CH_2N]$, 17), 220.1 ($[M^{2+}-S]$, 45), 170.1 ($[M^+-C_4H_3S]$, 70), 142.1 ($[M^+-C_3H_5SN]$, 10), 141.1 ($[M^+-C_3H_3OS]$, 9), 115.1 ($[M^+-C_6H_5SN_2]$, 84), 111.0 ($[M^+-C_{10}H_8N]$, 26), 83.0 ($[M^+-C_{11}H_8NO]$, 12).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3219 (v (N-H), m), 3107 (w), 3055 (w), 2947 (w), 1591 (v (C=O), s), 1557 (m), 1512 (m), 1497 (w), 1470 (m), 1452 (m), 1433 (s), 1412 (s), 1352 (m), 1325 (m), 1310 (m), 1298 (s), 1273 (m), 1233 (m), 1209 (w), 1169 (m), 1111 (w), 1086 (w), 1074 (w), 1059 (m), 1032 (w), 1024 (w), 1003 (w), 991 (w), 976 (w), 924 (w), 897 (w), 864 (w), 854 (w), 812 (s), 762 (s), 718 (s), 702 (s), 679 (s), 669 (s), 613 (m).

ESI HR-MS für $C_{15}H_{11}NOS+H^+$: ber.: 254.06341; gef.: 254.06383.

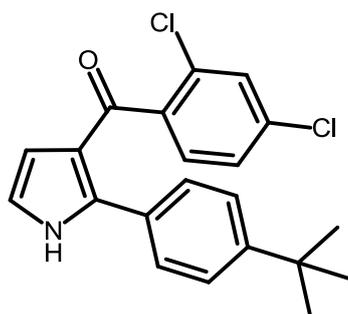
6.13.2 Variation der terminalen Alkine

In den **Einträgen 1-9** (*Tabelle 52*) wurde jeweils das terminale Alkin **2** variiert. Die übrigen Ausgangsmaterialien, das Säurechlorid **1**, Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) und Methansulfonsäure wurden wie in **Eintrag 1** unverändert beibehalten.

Tabelle 52: Experimentelle Details der (2,4-Dichlorphenyl)(1H-pyrrol-3-yl)methanone 21o-w.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Aminoacetaldehyddiethylacetal 4k	Methansulfonsäure	Ausbeute
1	1k 428 mg (2.00 mmol)	2d 330 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	400 mg (4.12 mmol)	21o 439 mg (59 %)
2	1k 428 mg (2.00 mmol)	2e 237 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	401 mg (4.13 mmol)	21p 362 mg (55 %)
3	1k 428 mg (2.00 mmol)	2g 262 mg (2.00 mmol)	280 mg (2.06 mmol)	400 mg (4.12 mmol)	21q 442 mg (65 %)
4	1k 428 mg (2.00 mmol)	2f 300 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	401 mg (4.13 mmol)	21r 149 mg (21 %)
5	1k 428 mg (2.00 mmol)	2k 248 mg (2.00 mmol)	278 mg (2.05 mmol)	400 mg (4.12 mmol)	21s 459 mg (69 %)
6	1k 428 mg (2.00 mmol)	2l 246 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	397 mg (4.09 mmol)	21t 219 mg (33 %)
7	1k 428 mg (2.00 mmol)	2m 248 mg (2.02 mmol)	282 mg (2.07 mmol)	400 mg (4.12 mmol)	21u 258 mg (39 %)

8	1k 428 mg (2.00 mmol)	2b 168 mg (2.00 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	398 mg (4.10 mmol)	21v 175 mg (30 %)
9	1k 428 mg (2.00 mmol)	2c 140 mg (2.05 mmol)	281 mg (2.07 mmol)	401 mg (4.13 mmol)	21w 256 mg (46 %)

(2-(4-(tert-Butyl)phenyl)-1H-pyrrol-3-yl)(2,4-dichlorophenyl)methanon (21o)

21o
 $C_{21}H_{19}Cl_2NO$
 372.29 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 2.75 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.24

Gelber Feststoff (439 mg, 1.18 mmol, 59 %), Smp. 74 °C.

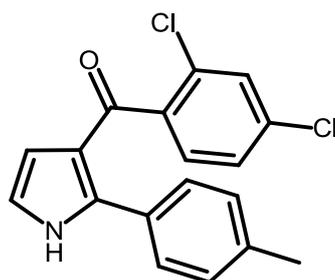
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 1.26 (s, 9H), 6.36 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.25 (s, 4H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 11.82 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 31.0 (3 CH_3), 34.3 ($C_{quart.}$), 111.6 (CH), 119.1 (CH), 120.2 ($C_{quart.}$), 124.3 (2 CH), 126.7 (CH), 128.6 ($C_{quart.}$), 128.7 (CH), 128.8 (2 CH), 130.2 (CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 133.9 ($C_{quart.}$), 138.6 ($C_{quart.}$), 139.5 ($C_{quart.}$), 150.5 ($C_{quart.}$), 187.9 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 373.1 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})]$, 31), 371.1 ($[M^+(Cl_2^{35})]$, 47), 358.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-CH_3]$, 38), 356.1 ($[M^+(Cl_2^{35})-CH_3]$, 60), 316.1 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_4H_9]$, 5), 314.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_4H_9]$, 9), 226.1 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 7), 174.9 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{14}H_{16}N]$, 67), 172.9 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{14}H_{16}N]$, 100), 170.2 ($[M^+-C_8H_5Cl_2NO]$, 15), 147.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{15}H_{16}NO]$, 29), 145.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{15}H_{16}NO]$, 34), 91.6 ($[M^+-C_{14}H_{11}Cl_2NO]$, 54), 57.1 ($[M^+-C_{17}H_{10}Cl_2NO]$, 68).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3265 (v (N-H), m), 3121 (w), 3084 (w), 2961 (v (C-H), m), 2903 (w), 2866 (w), 1730 (w), 1709 (w), 1607 (m), 1584 (v (C=O), m), 1555 (w), 1510 (w), 1476 (w), 1441 (s), 1391 (m), 1373 (m), 1364 (m), 1325 (w), 1296 (m), 1269 (m), 1252 (w), 1180 (w), 1140 (w), 1103 (m), 1072 (m), 1057 (m), 1024 (w), 1003 (w), 951 (w), 912 (m), 901 (m), 883 (s), 866 (w), 835 (m), 826 (m), 791 (m), 781 (m), 733 (m), 714 (m), 685 (m), 669 (m), 633 (w), 619 (w).

Analyse für $C_{21}H_{19}Cl_2NO$ [372.3]: ber.: C: 67.75, H: 5.14, N: 3.76; gef.: C: 67.47, H: 5.31, N: 3.61.

(2,4-Dichlorphenyl)(2-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)methanon (21p)

21p
 $C_{18}H_{13}Cl_2NO$
 330.21 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 4.0 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.23

Blass rötlicher Feststoff (362 mg, 1.10 mmol, 55 %), Smp. 171 °C.

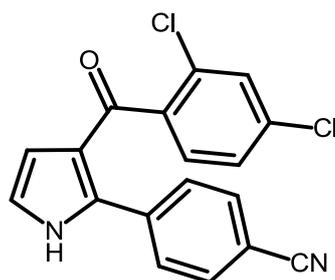
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 2.30 (s, 3H), 6.23 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 11.85 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 20.8 (CH₃), 112.3 (CH), 119.0 (CH), 119.7 (C_{quart.}), 126.9 (CH), 128.2 (2 CH), 128.6 (C_{quart.}), 128.8 (2 CH), 128.9 (CH), 130.1 (CH), 130.7 (C_{quart.}), 134.1 (C_{quart.}), 137.4 (C_{quart.}), 138.1 (C_{quart.}), 139.6 (C_{quart.}), 187.9 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 331.1 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)], 25), 329.1 ([M⁺(Cl₂³⁵)], 38), 316.1 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)-CH₃], 1), 314.1 ([M⁺(Cl₂³⁵)-CH₃], 2), 294.1 ([M⁺-Cl], 7), 184.1 ([M⁺-C₆H₃Cl₂], 100), 175.0 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)-C₁₁H₁₀N], 6), 173.0 ([M⁺(Cl₂³⁵)-C₁₁H₁₀N], 8), 156.1 ([M⁺-C₇H₃Cl₂O], 9), 147.0 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)-C₁₂H₁₀NO], 15), 145.0 ([M⁺(Cl₂³⁵)-C₁₂H₁₀NO], 19), 128.2 ([M⁺-C₈H₅Cl₂NO], 45), 111.1 [M⁺(Cl³⁷)-C₁₂H₁₀ClNO], 11), 109.0 [M⁺(Cl³⁵)-C₁₂H₁₀ClNO], 25).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3192 (v (N-H), m), 3130 (m), 3115 (m), 3075 (w), 2997 (w), 2951 (m), 2918 (m), 2864 (w), 2793 (w), 1599 (v (C=O), s), 1585 (s), 1557 (m), 1514 (m), 1472 (m), 1439 (s), 1396 (m), 1373 (m), 1341 (m), 1296 (m), 1269 (w), 1248 (w), 1179 (m), 1098 (w), 1074 (m), 1057 (m), 1005 (m), 916 (m), 881 (s), 872 (m), 812 (s), 785 (s), 750 (m), 725 (m), 702 (w), 671 (w).

Analyse für C₁₈H₁₃Cl₂NO [330.2]: ber.: C: 65.47, H: 3.97, N: 4.24; gef.: C: 65.28, H: 3.93, N: 4.05.

4-(3-(2,4-Dichlorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl)benzonnitril (21q)

21q
 $C_{18}H_{10}Cl_2N_2O$
 341.19 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 5.3 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.09

Blass brauner Feststoff (442 mg, 1.30 mmol, 65 %), Smp. 219 °C.

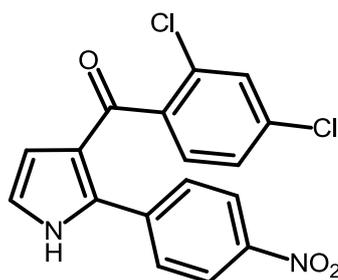
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.27 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 2H), 12.20 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 110.1 ($C_{quart.}$), 113.3 (CH), 118.7 ($C_{quart.}$), 120.5 (CH), 120.1 ($C_{quart.}$), 127.1 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (2 CH), 130.2 (CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 131.7 (2 CH), 134.6 ($C_{quart.}$), 135.2 ($C_{quart.}$), 136.0 ($C_{quart.}$), 139.2 ($C_{quart.}$), 188.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 342.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})]$, 23), 340.0 ($[M^+(Cl_2^{35})]$, 35), 317.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-CN]$, 11), 315.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-CN]$, 13), 282.0 ($[M^+(Cl^{35})-CCIN]$, 27), 195.0 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 100), 172.9 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{11}H_7N_2]$, 8), 170.9 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{11}H_7N_2]$, 13), 144.9 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{12}H_7N_2O]$, 6).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3184 (m), 3156 (m), 3129 (m), 3109 (m), 2997 (w), 2947 (w), 2905 (w), 2845 (w), 2795 (w), 2228 (v (Ar-CN), m), 1601 (v (C=O), s), 1585 (s), 1555 (w), 1506 (w), 1472 (m), 1439 (s), 1395 (m), 1375 (w), 1342 (m), 1296 (m), 1269 (w), 1252 (w), 1186 (m), 1103 (m), 1072 (m), 1055 (w), 1007 (m), 916 (w), 881 (s), 841 (s), 824 (s), 789 (s), 752 (s), 735 (m), 718 (m), 704 (m), 671 (w).

Analyse für $C_{18}H_{10}Cl_2N_2O$ [341.2]: ber.: C: 63.36, H: 2.95, N: 8.21; gef.: C: 63.08, H: 3.19, N: 7.97.

(2,4-Dichlorphenyl)(2-(4-nitrophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21r)

21r
 $C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_3$
 361.18 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 6.0 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.12

Roter Feststoff (149 mg, 0.41 mmol, 21 %), Smp. 228 °C.

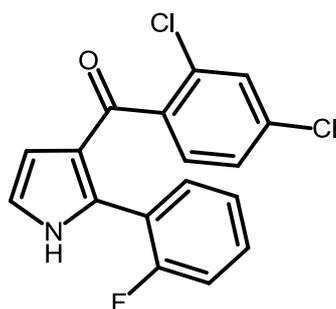
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.26 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.18-8.23 (m, 2H), 12.30 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 113.7 (CH), 120.8 (CH), 121.2 ($C_{quart.}$), 123.0 (2 CH), 127.2 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (2 CH), 130.2 (CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 134.5 ($C_{quart.}$), 134.6 ($C_{quart.}$), 137.9 ($C_{quart.}$), 139.2 ($C_{quart.}$), 146.5 ($C_{quart.}$), 188.3 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 362.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})]$, 6), 360.0 ($[M^+(Cl_2^{35})]$, 10), 304.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-CHNO_2]$, 33), 302.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-CHNO_2]$, 95), 215.0 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 23), 186.9 ($[M^+-C_7H_3Cl_2O]$, 7), 174.8 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{10}H_7N_2O_2]$, 66), 172.8 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{10}H_7N_2O_2]$, 100), 146.9 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{11}H_7N_2O_3]$, 14), 144.9 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{11}H_7N_2O_3]$, 20).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3192 (v (N-H), m), 3163 (w), 3107 (w), 3082 (w), 1599 (v (C=O), s), 1516 (v (Ar-NO₂), s), 1472 (w), 1439 (s), 1396 (w), 1375 (w), 1342 (s), 1296 (m), 1285 (m), 1265 (w), 1180 (w), 1144 (w), 1103 (m), 1092 (w), 1074 (m), 1051 (w), 1007 (w), 910 (w), 883 (s), 854 (s), 827 (m), 789 (s), 745 (s), 714 (s), 694 (m), 669 (w), 610 (w).

Analyse für $C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_3$ [361.2]: ber.: C: 56.53, H: 2.79, N: 7.76; gef.: C: 56.81, H: 3.00, N: 7.51.

(2,4-Dichlorphenyl)(2-(2-fluorphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21s)

21s
 $C_{17}H_{10}Cl_2FNO$
 334.17 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 4.0 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.16

Gelber Feststoff (459 mg, 1.37 mmol, 69 %), Smp. 180 °C.

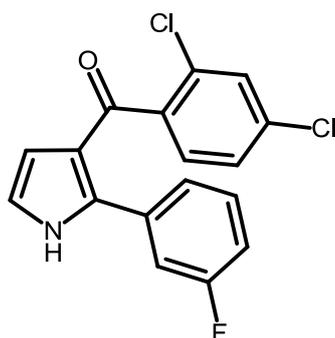
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.40 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.35 (tdd, J = 7.4, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 11.97 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 111.2 (CH), 115.2 (d, J = 21.8 Hz, CH), 119.9 (d, J = 15.1 Hz, $C_{quart.}$), 119.9 (CH), 121.7 ($C_{quart.}$), 123.7 (CH), 126.8 (CH), 128.8 (CH), 130.1 (CH), 130.3 (d, J = 8.2 Hz, CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 130.9 ($C_{quart.}$), 131.8 (d, J = 1.6 Hz, CH), 134.3 ($C_{quart.}$), 138.7 ($C_{quart.}$), 159.2 (d, J = 247.4 Hz, $C_{quart.}$), 187.7 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 334.9 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})]$, 14), 332.9 ($[M^+(Cl_2^{35})]$, 23), 315.9 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-F]$, 6), 313.9 ($[M^+(Cl_2^{35})-F]$, 10), 297.9 ($[M^+-Cl]$, 4), 270.0 ($[M^+(Cl^{35})-CH_2ClN]$, 2), 235.0 ($[M^+-CH_2Cl_2N]$, 3), 188.0 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 100), 174.9 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{10}H_7FN]$, 2), 173.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{10}H_7FN]$, 3), 160.0 ($[M^+-C_7H_3Cl_2O]$, 7), 147.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{11}H_7FNO]$, 5), 145.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{11}H_7FNO]$, 7), 133.0 ($[M^+-C_8H_5Cl_2NO]$, 35).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3198 (v (N-H), m), 3177 (m), 3134 (w), 3115 (w), 3061 (w), 2994 (w), 2955 (w), 1603 (v (C=O), s), 1584 (s), 1555 (m), 1531 (w), 1499 (w), 1474 (m), 1452 (s), 1435 (s), 1396 (w), 1377 (w), 1346 (m), 1300 (m), 1261 (w), 1221 (m), 1180 (w), 1142 (w), 1103 (m), 1074 (m), 1053 (w), 912 (m), 883 (s), 822 (m), 812 (s), 787 (s), 750 (s), 737 (m), 718 (m), 698 (m), 673 (w), 660 (w), 625 (w).

Analyse für $C_{17}H_{10}Cl_2FNO$ [334.2]: ber.: C: 61.10, H: 3.02, N: 4.19; gef.: C: 60.82, H: 3.22, N: 3.95.

(2,4-Dichlorphenyl)(2-(3-fluorphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21t)

21t
 $C_{17}H_{10}Cl_2FNO$
 334.17 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 3.0 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.20

Blass beiger Feststoff (219 mg, 0.66 mmol, 33 %), Smp. 169 °C.

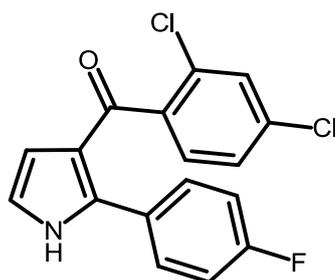
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.25 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (dddd, J = 9.1, 8.2, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 12.02 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 112.7 (CH), 114.7 (d, J = 21.0 Hz, CH), 115.7 (d, J = 22.7 Hz, CH), 119.7 (CH), 120.3 ($C_{quart.}$), 125.0 (CH), 127.0 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (d, J = 8.5 Hz, CH), 130.2 (CH), 130.8 ($C_{quart.}$), 133.6 (d, J = 8.6 Hz, $C_{quart.}$), 134.3 ($C_{quart.}$), 136.1 ($C_{quart.}$), 139.4 ($C_{quart.}$), 161.4 (d, J = 242.9 Hz, $C_{quart.}$), 188.1 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 335.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})]$, 17), 333.0 ($[M^+(Cl_2^{35})]$, 26), 298.1 ($[M^+-Cl]$, 6), 272.0 ($[M^+(Cl^{37})-CH_2CIN]$, 2), 270.0 ($[M^+(Cl^{35})-CH_2CIN]$, 6), 235.1 ($[M^+-CH_2Cl_2N]$, 6), 188.0 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 100), 174.9 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{10}H_7FN]$, 2), 173.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{10}H_7FN]$, 3), 160.1 ($[M^+-C_7H_3Cl_2O]$, 6), 147.1 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{11}H_7FNO]$, 5), 145.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{11}H_7FNO]$, 6), 133.1 ($[M^+-C_8H_5Cl_2NO]$, 31).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3196 (v (N-H), m), 3175 (m), 3132 (m), 3115 (w), 3080 (w), 2984 (w), 2953 (w), 2365 (w), 1609 (v (C=O), s), 1584 (s), 1558 (m), 1522 (w), 1506 (w), 1474 (m), 1452 (s), 1443 (s), 1427 (s), 1396 (w), 1375 (w), 1341 (m), 1296 (m), 1261 (w), 1219 (m), 1190 (w), 1153 (w), 1142 (w), 1103 (m), 1078 (m), 1057 (w), 934 (s), 889 (s), 874 (m), 853 (m), 829 (m), 783 (s), 752 (m), 725 (m), 694 (s), 665 (m).

Analyse für $C_{17}H_{10}Cl_2FNO$ [334.2]: ber.: C: 61.10, H: 3.02, N: 4.19; gef.: C: 60.82, H: 3.27, N: 3.99.

(2,4-Dichlorphenyl)(2-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21u)

21u
 $C_{17}H_{10}Cl_2FNO$
 334.17 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 3.5 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.19

Gelber Feststoff (258 mg, 0.77 mmol, 39 %), Smp. 207 °C.

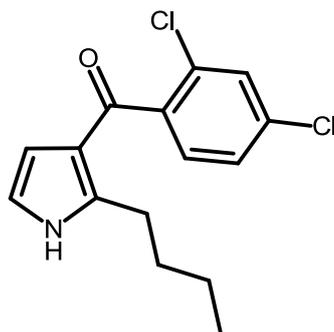
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.26 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.6, 5.3, 2.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 112.3 (CH), 114.6 (d, J = 21.8 Hz, 2 CH), 119.3 (CH), 120.0 ($C_{quart.}$), 127.0 (CH), 127.9 (d, J = 3.0 Hz, $C_{quart.}$), 128.9 (CH), 130.1 (CH), 130.7 ($C_{quart.}$), 131.2 (d, J = 8.6 Hz, 2 CH), 134.2 ($C_{quart.}$), 136.8 ($C_{quart.}$), 139.5 ($C_{quart.}$), 161.8 (d, J = 245.5 Hz, $C_{quart.}$), 188.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 335.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})]$, 14), 333.0 ($[M^+(Cl_2^{35})]$, 20), 297.9 ($[M^+-Cl]$, 4), 272.0 ($[M^+(Cl^{37})-CH_2CIN]$, 1), 270.0 ($[M^+(Cl^{35})-CH_2CIN]$, 3), 235.0 ($[M^+-CH_2Cl_2N]$, 4), 188.0 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 100), 174.9 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{10}H_7FN]$, 2), 173.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{10}H_7FN]$, 3), 160.0 ($[M^+-C_7H_3Cl_2O]$, 8), 147.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_{11}H_7FNO]$, 5), 145.0 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_{11}H_7FNO]$, 7), 133.1 ($[M^+-C_8H_5Cl_2NO]$, 36).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3177 (v (N-H), m), 3130 (m), 3113 (m), 3065 (w), 2990 (m), 2951 (m), 2900 (w), 1601 (v (C=O), s), 1591 (s), 1556 (m), 1539 (w), 1510 (m), 1470 (m), 1439 (s), 1398 (m), 1373 (m), 1341 (m), 1296 (m), 1275 (w), 1236 (w), 1219 (s), 1184 (m), 1157 (m), 1140 (w), 1101 (m), 1074 (m), 1055 (m), 1007 (m), 916 (m), 881 (s), 870 (m), 841 (s), 812 (s), 789 (s), 752 (m), 727 (m), 704 (m), 671 (w), 602 (m).

Analyse für $C_{17}H_{10}Cl_2FNO$ [334.2]: ber.: C: 61.10, H: 3.02, N: 4.19; gef.: C: 60.87, H: 3.22, N: 4.00.

(2-Butyl-1H-pyrrol-3-yl)(2,4-dichlorophenyl)methanon (21v)

21v
 $C_{15}H_{15}Cl_2NO$
 296.19 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 15.5 h

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.25

Blass oranges/braunes Harz (175 mg, 0.59 mmol, 30 %).

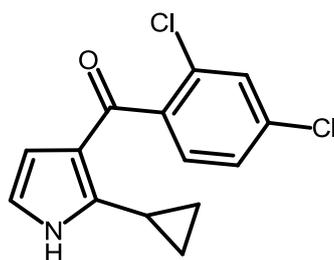
1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 1.53 (tt, J = 7.8, 6.5 Hz, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 5.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.52 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ = 13.6 (CH₃), 21.9 (CH₂), 26.5 (CH₂), 31.1 (CH₂), 111.1 (CH), 117.1 (CH), 118.8 (C_{quart.}), 127.2 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 130.4 (C_{quart.}), 134.0 (C_{quart.}), 140.0 (C_{quart.}), 141.2 (C_{quart.}), 188.0 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 297.1 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)], 21), 295.1 ([M⁺(Cl₂³⁵)], 30), 268.1 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)-C₂H₅], 17), 266.0 ([M⁺(Cl₂³⁵)-C₂H₅], 28), 260.1 ([M⁺-Cl], 44), 254.0 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)-C₃H₇], 9), 252.0 ([M⁺(Cl₂³⁵)-C₃H₇], 14), 217.0 ([M⁺(Cl³⁵)-C₃H₇Cl], 44), 175.0 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)-C₈H₁₂N], 71), 173.0 ([M⁺(Cl₂³⁵)-C₈H₁₂N], 100), 150.2 ([M⁺-C₆H₃Cl₂], 15), 147.0 ([M⁺(Cl³⁷Cl³⁵)-C₉H₁₂NO], 20), 145.0 ([M⁺(Cl₂³⁵)-C₉H₁₂NO], 31), 120.2 ([M⁺-C₇H₃Cl₂O], 15), 108.1 ([M⁺-C₇H₄Cl₂NO], 35), 79.1 ([M⁺-C₉H₆Cl₂NO], 85).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3211 (v (N-H), m), 3102 (w), 3078 (w), 2932 (w), 2857 (w), 1714 (w), 1609 (s), 1584 (v (C=O), s), 1560 (m), 1487 (m), 1462 (s), 1379 (s), 1329 (m), 1290 (m), 1271 (m), 1236 (w), 1215 (w), 1182 (w), 1144 (w), 1126 (w), 1101 (m), 1086 (m), 1045 (w), 997 (w), 962 (w), 912 (m), 878 (s), 864 (m), 837 (s), 810 (m), 787 (s), 745 (m), 725 (s), 714 (m), 675 (m), 635 (w).

ESI HR-MS für C₁₅H₁₅Cl₂NO+H⁺ : ber.: 296.06035; gef.: 266.06040.

(2-Cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)(2,4-dichlorophenyl)methanon (21w)

21w
 $C_{14}H_{11}Cl_2NO$
 280.15 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 14.0 h

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.20

Blass gelber Feststoff (256 mg, 0.91 mmol, 46 %), Smp. 129 °C.

1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.78-0.85 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 1H), 5.94 (dd, J = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.1, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).

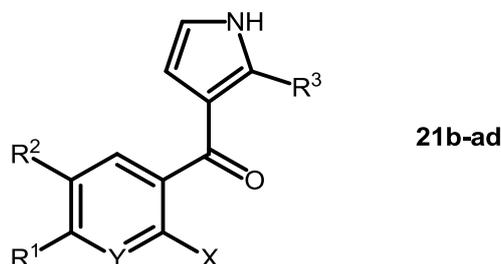
^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 8.7 (2 CH_2), 8.7 (CH), 111.1 (CH), 117.0 (CH), 120.2 ($C_{quart.}$), 127.3 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 130.4 ($C_{quart.}$), 133.9 ($C_{quart.}$), 140.2 ($C_{quart.}$), 142.5 ($C_{quart.}$), 188.0 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 281.1 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})]$, 26), 279.1 ($[M^+(Cl_2^{35})]$, 45), 266.1 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-HN]$, 69), 264.1 ($[M^+(Cl_2^{35})-HN]$, 100), 244.1 ($[M^+-Cl]$, 13), 209.1 ($[M^+-Cl_2]$, 16), 175.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_7H_8N]$, 7), 173.1 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_7H_8N]$, 12), 150.2 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 14.7), 147.0 ($[M^+(Cl^{37}Cl^{35})-C_8H_8NO]$, 18), 145.1 ($[M^+(Cl_2^{35})-C_8H_8NO]$, 31), 134.1 ($[M^+-C_6H_3Cl_2]$, 26), 106.1 ($[M^+-C_7H_3Cl_2O]$, 75), 79 ($[M^+-C_8H_5Cl_2NO]$, 75).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3275 (v (N-H), m), 3188 (w), 3113 (w), 3086 (w), 1611 (v (C=O), s), 1580 (m), 1557 (m), 1454 (s), 1393 (w), 1356 (s), 1315 (w), 1279 (w), 1190 (w), 1103 (w), 1078 (w), 1059 (w), 1045 (w), 1020 (w), 972 (w), 922 (s), 883 (s), 864 (s), 833 (m), 789 (m), 777 (m), 733 (s), 716 (s), 683 (m), 671 (w), 642 (w), 613 (w).

Analyse für $C_{14}H_{11}Cl_2NO$ [280.2]: ber.: C: 60.02, H: 3.96, N: 5.00; gef.: C: 59.95, H: 4.06, N: 4.71.

6.14 Darstellung der 3-Acylpyrrole 21b-ad im größeren Maßstab



In einem Schlenkrohr werden 0.25 mol% PdCl₂ und 0.50 mol% (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und in 8-20 ml Dichlormethan je nach Ansatzgröße unter Argonatmosphäre gelöst. Danach erfolgt die Zugabe von 8-20.0 mmol Säurechlorid **1**, 8-20.0 mmol terminales Alkin **2** und 1.2-3.0 ml (1.1 Äquivalente) Triethylamin. Anschließend wird die Reaktion bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsfortschritt mithilfe von Dünnschichtchromatographie überwacht. Nach vollständigem Umsatz (3-23 h) werden 1.03 Äquivalente Aminoacetaldehyddiethylacetal (**4k**) hinzugegeben und die Reaktionslösung wird für 19 h bei 40 °C im Ölbad erhitzt. Nach der Umsetzung zum β-Enaminon erfolgt die Zugabe von 1.5 Äquivalenten Methansulfonsäure und die Reaktionslösung wird für weitere 24 h bei 40 °C im Ölbad weitergerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt, das überschüssige Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Ethylacetat.

Tabelle 53 fasst die experimentellen Daten zur Synthese der Verbindungen **21b-ad** zusammen.

Tabelle 53: Experimentelle Details der (2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanonsynthesen **21b-ad**.

Eintrag	Säure-chlorid 1	Alkin 2	Aminoacetaldehyd- diethylacetal 4k	Methan- sulfonsäure	Ausbeute
1	1b 3.240 g (20.00 mmol)	2a 2.090 g (20.00 mmol)	2.790 g (20.60 mmol)	2.880 g (30.00 mmol)	21b 2.390 g (45 %)
2	1b 3.240 g (20.00 mmol)	2b 1.670 g (20.00 mmol)	2.790 g (20.60 mmol)	2.880 g (30.00 mmol)	21x 0.920 g (19 %)
3	1b 3.240 g (20.00 mmol)	2c 1.370 g (20.00 mmol)	2.790 g (20.60 mmol)	2.880 g (30.00 mmol)	21y 1.050 g (23 %)
4	1k 4.280 g (20.00 mmol)	2a 2.090 g (20.00 mmol)	2.790 g (20.60 mmol)	2.880 g (30.00 mmol)	21j 3.600 g (57 %)
5	1q 3.560 g (20.00 mmol)	2a 2.090mg (20.00 mmol)	2.790 g (20.60 mmol)	2.880 g (30.00 mmol)	21l 2.500 g (44 %)
6	1q 1.420 g (8.00 mmol)	2d 1.320 g (8.00 mmol)	1.110 g (8.20 mmol)	1.165 g (12.00 mmol)	21z 1.466 g (54 %)
7	1q 3.560 g (20.00 mmol)	2c 1.370 g (20.00 mmol)	2.790 g (20.60 mmol)	2.880 g (30.00 mmol)	21aa 1.920 g (39 %)
8	1s 4.580 g (20.00 mmol)	2a 2.090 g (20.00 mmol)	2.790 g (20.60 mmol)	2.880 g (30.00 mmol)	21ab 4.830 g (74 %)
9	1s 1.830 g (8.00 mmol)	2e 0.948 g (8.00 mmol)	1.110 g (8.20 mmol)	1.165 g (12.00 mmol)	21ac 0.785 g (29 %)
10	1s 2.750 g (12.00 mmol)	2c 0.820 g (12.00 mmol)	1.690 g (12.40 mmol)	1.750 g (18.00 mmol)	21ad 0.763 g (22 %)

(2-Butyl-1H-pyrrol-3-yl)(2-fluorphenyl)methanon (21x)

21x
 $C_{15}H_{16}FNO$
 245.29 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 23.0 h

Laufmittelverhältnis: 5:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.15

Braunes Öl (0.920 g, 3.75 mmol, 19 %).

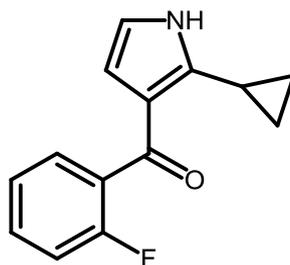
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.55 (tt, J = 7.7, 6.7 Hz, 2H), 2.79–2.84 (m, 2H), 6.01–6.04 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 3.0, 2.3 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.49–7.54 (m, 1H), 11.47 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 13.7 (CH₃), 21.9 (CH₂), 26.5 (CH₂), 31.1 (CH₂), 111.2 (CH), 115.9 (d, J = 21.9 Hz, CH), 116.8 (CH), 119.4 (C_{quart.}), 124.3 (d, J = 3.2 Hz, CH), 129.2 (d, J = 3.8 Hz, CH), 130.0 (d, J = 16.9 Hz, C_{quart.}), 131.5 (d, J = 7.9 Hz, CH), 140.8 (C_{quart.}), 158.4 (d, J = 246.9 Hz, C_{quart.}), 187.2 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 245.2 ([M⁺], 38), 216.0 ([M⁺-C₂H₅], 27), 202.1 ([M⁺-C₃H₇], 29), 123.1 ([M⁺-C₈H₁₂N], 100), 95.1 ([M⁺-C₉H₁₂NO], 19).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3350-3200 (ν (N-H), w), 2957 (w), 2930 (w), 2872 (w), 2860 (w), 1715 (w), 1611 (ν (C=O), s), 1557 (m), 1483 (m), 1456 (s), 1381 (m), 1350 (m), 1331 (m), 1269 (m), 1246 (m), 1223 (m), 1150 (w), 1101 (m), 1076 (w), 1032 (w), 999 (w), 947 (w), 916 (w), 885 (s), 862 (w), 843 (w), 812 (m), 754 (s), 719 (m), 691 (w), 650 (m), 615 (w).

ESI HR-MS für C₁₅H₁₆FNO+H⁺: ber.: 246.12887; gef.: 246.12834.

(2-Cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)(2-fluorphenyl)methanon (21y)

21y
 $C_{14}H_{12}FNO$
 229.25 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 21.0 h

Laufmittelverhältnis: 5:1 → 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.19

Rötlich/bräunliches Harz (1.050 g, 4.58 mmol, 23 %).

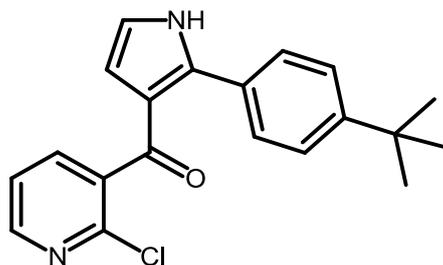
1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 0.79-0.86 (m, 2H), 0.86-0.95 (m, 2H), 2.59 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 6.00 (ddd, J = 3.1, .2.3, 1.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.1, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 1H), 11.05 (s, 1H).

^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ = 8.7 (2 CH_2), 8.7 (CH), 111.3 (d, J = 1.5 Hz, CH), 115.9 (d, J = 21.7 Hz, CH), 116.6 (CH), 120.8 ($C_{quart.}$), 124.3 (d, J = 3.4 Hz, CH), 129.2 (d, J = 3.9 Hz, CH), 130.2 (d, J = 16.9 Hz, $C_{quart.}$), 131.5 (d, J = 8.1 Hz, CH), 142.2 ($C_{quart.}$), 158.4 (d, J = 246.7 Hz, $C_{quart.}$), 187.3 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 229.1 ($[M^+]$, 9), 228.1 ($[M^+-H]$, 10), 215.1 ($[M^+-CH_2]$, 14), 214.1 ($[M^+-HN]$, 100), 201.1 ($[M^+-C_2H_4]$, 7), 134.1 ($[M^+-C_6H_4F]$, 15), 123.1 ($[M^+-C_7H_8N]$, 22), 106.1 ($[M^+-C_7H_4FO]$, 30), 95.1 ($[M^+-C_8H_8NO]$, 26).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3267 (v (N-H), w), 1709 (w), 1607 (v (C=O), m), 1562 (m), 1484 (m), 1456 (m), 1393 (m), 1350 (m), 1317 (w), 1273 (m), 1248 (w), 1221 (m), 1202 (m), 1188 (w), 1177 (w), 1157 (w), 1148 (w), 1126 (w), 1096 (w), 1072 (w), 1057 (w), 1022 (w), 953 (w), 920 (w), 883 (w), 872 (w), 841 (w), 808 (m), 841 (m), 808 (m), 783 (w), 754 (s), 719 (m), 683 (m), 665 (m), 631 (m), 615 (m).

ESI HR-MS für $C_{14}H_{12}FNO+H^+$: ber.: 230.09757; gef.: 230.09722.

(2-(4-(tert-Butyl)phenyl)-1H-pyrrol-3-yl)(2-chlorpyridin-3-yl)methanon (21z)**21z**C₂₀H₁₉ClN₂O

338.83 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 2.75 h**Laufmittelverhältnis:** 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 3:1) = 0.14**Blass gelber Feststoff (1.466 g, 4.33 mmol, 54 %), Smp.** 183 °C.

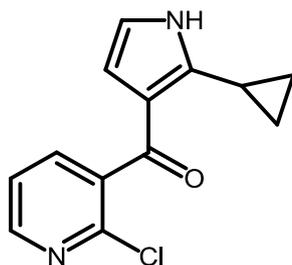
¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ = 1.27 (s, 9H), 6.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H).

¹³C-NMR (150MHz, DMSO-d₆): δ = 30.9 (3 CH₃), 34.3 (C_{quart.}), 111.9 (CH), 119.3 (CH), 119.9 (C_{quart.}), 122.5 (CH), 124.5 (2 CH), 128.5 (C_{quart.}), 128.8 (2 CH), 136.7 (C_{quart.}), 137.6 (CH), 138.6 (C_{quart.}), 145.9 (C_{quart.}), 149.7 (CH), 150.6 (C_{quart.}), 187.2 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 340.3 ([M⁺(Cl³⁷)], 32), 338.3 ([M⁺(Cl³⁵)], 100), 325.2 ([M⁺(Cl³⁷)-CH₃], 34), 323.2 ([M⁺(Cl³⁵)-CH₃], 85), 287.3 ([M⁺-CH₃Cl], 32), 283.2 ([M⁺(Cl³⁷)-C₄H₉], 3), 281.2 ([M⁺(Cl³⁵)-C₄H₉], 9), 272.2 ([M⁺-C₂H₆Cl], 19), 226.1 ([M⁺-C₅H₃ClN], 13), 210.2 ([M⁺-C₆H₆ClN], 19), 168.2 ([M⁺-C₉H₁₂ClN], 15), 142.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₄H₁₆N], 20), 140.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₄H₁₆N], 47), 114.1 ([M⁺(Cl³⁷)-C₁₅H₁₆NO], 35.8) 112.1 ([M⁺(Cl³⁵)-C₁₅H₁₆NO], 34).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3211 (v (N-H), w), 3076 (w), 2970 (w), 2951 (w), 2905 (w), 2884 (w), 2866 (w), 1649 (v (C=O), s), 1612 (w), 1576 (w), 1557 (w), 1518 (w), 1508 (w), 1474 (w), 1445 (m), 1393 (m), 1366 (w), 1306 (w), 1296 (w), 1269 (w), 1207 (w), 1126 (w), 1105 (w), 1074 (w), 1057 (w), 1026 (w), 905 (w), 881 (s), 839 (s), 822 (m), 779 (w), 735 (s), 689 (w), 654 (w), 606 (w).

Analyse für C₂₀H₁₉ClN₂O [338.8]: ber.: C: 70.90, H: 5.65, N: 8.27; gef.: C: 71.16, H: 5.56, N: 8.10.

(2-Chlorpyridin-3-yl)(2-cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21aa)

21aa
 $C_{13}H_{11}ClN_2O$
 246.69 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 22 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 → 3:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.08

Gelber Feststoff (1.920 g, 7.78 mmol, 39 %), Smp. 162 °C.

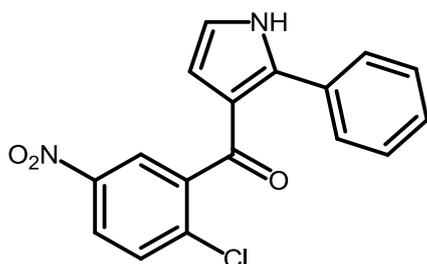
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.80-0.84 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 2.43 (td, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 8.6 (2 CH_2), 8.8 (CH), 111.0 (CH), 117.2 (CH), 120.1 ($C_{quart.}$), 123.1 (CH), 137.3 ($C_{quart.}$), 137.3 (CH), 142.7 ($C_{quart.}$), 145.7 ($C_{quart.}$), 149.9 (CH), 187.2 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 247.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 9), 245.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 7), 233.1 ($[M^+(Cl^{37})-HN]$, 33), 231.1 ($[M^+(Cl^{35})-HN]$, 100), 211.1 ($[M^+-Cl]$, 27), 106.1 ($[M^+-C_6H_3ClNO]$, 56).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3196 (v (N-H), w), 3100 (w), 3042 (w), 2976 (w), 2938 (w), 2901 (w), 1722 (w), 1636 (m), 1618 (m), 1595 (v (C=O), s), 1574 (s), 1501 (w), 1460 (s), 1422 (w), 1393 (s), 1358 (s), 1319 (w), 1300 (w), 1281 (w), 1260 (w), 1248 (w), 1231 (w), 1207 (w), 1198 (w), 1123 (m), 1094 (w), 1057 (s), 995 (w), 962 (w), 916 (m), 880 (s), 814 (s), 775 (s), 758 (m), 725 (s), 687 (m), 662 (m), 635 (w).

ESI HR-MS für $C_{13}H_{11}ClN_2O+H^+$: ber.: 247.06327; gef.: 247.06350.

(2-Chlor-5-nitrophenyl)(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21ab)

21ab
 $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$
 326.73 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 5.3 h

Laufmittelverhältnis: 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 3:1) = 0.23

Blass beiger Feststoff (4.830 g, 14.78 mmol, 74 %), Smp. 195 °C.

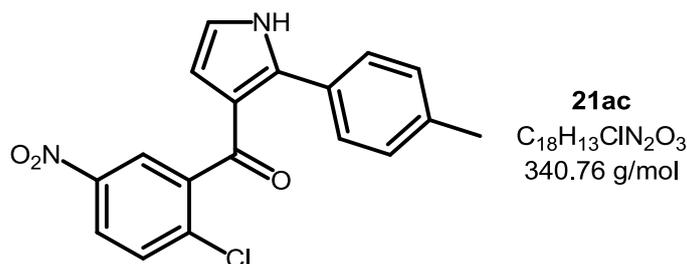
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.42 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 12.00 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 112.0 (CH), 119.6 (CH), 119.7 ($C_{quart.}$), 123.8 (CH), 125.0 (CH), 127.7 (2 CH), 128.1 (CH), 129.1 (2 CH), 131.1 (CH), 131.4 ($C_{quart.}$), 136.6 ($C_{quart.}$), 138.7 ($C_{quart.}$), 141.2 ($C_{quart.}$), 145.7 ($C_{quart.}$), 186.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 328.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 11.6), 326.1 ($[M^+(Cl^{35})]$, 34.6), 281.1 ($[M^+(Cl^{37})-NO_2]$, 1), 279.1 ($[M^+(Cl^{35})-NO_2]$, 3), 244.1 ($[M^+-ClNO_2]$, 3), 170.1 ($[M^+-C_6H_3ClNO_2]$, 100), 142.1 ($[M^+-C_7H_3ClNO_3]$, 7), 115.1 ($[M^+-C_9H_5ClNO_3]$, 42).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3296 (v (N-H), w), 2980 (w), 2970 (w), 2361 (w), 2342 (w), 1609 (v (C=O), s), 1572 (w), 1555 (w), 1524 (s), 1468 (m), 1435 (s), 1344 (v (Ar-NO₂), s), 1294 (w), 1287 (m), 1273 (w), 1252 (w), 1173 (w), 1069 (w), 1051 (w), 937 (w), 907 (w), 893 (w), 853 (s), 770 (s), 758 (m), 739 (s), 718 (m), 700 (s), 654 (m), 613 (w).

Analyse für $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$ [326.7]: ber.: C: 62.49, H: 3.39, N: 8.57; gef.: C: 62.40, H: 3.32, N: 8.31.

(2-Chlor-5-nitrophenyl)(2-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)methanon (21ac)

Dauer Sonogashira-Reaktion: 3.0 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 3:1) = 0.23

Oranger Feststoff (0.785 g, 2.30 mmol, 29 %), Smp. 219 °C.

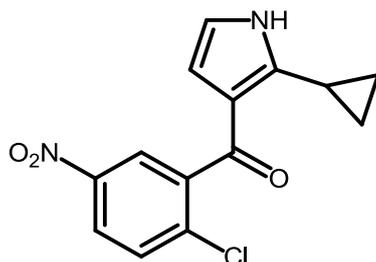
¹H-NMR (600MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.25 (s, 3H), 6.37 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H).

¹³C-NMR (150MHz, DMSO-*d*₆): δ = 20.7 (CH₃), 112.0 (CH), 119.4 (CH), 119.5 (C_{quart.}), 123.7 (CH), 124.9 (CH), 128.2 (2 CH), 128.5 (C_{quart.}), 129.0 (2 CH), 131.1 (CH), 136.6 (C_{quart.}), 137.6 (C_{quart.}), 138.8 (C_{quart.}), 141.3 (C_{quart.}), 145.7 (C_{quart.}), 186.3 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 342.2 ([M⁺(Cl³⁷)], 16.6), 340.2 ([M⁺(Cl³⁵)], 39.0), 327.2 ([M⁺(Cl³⁷)-CH₃], 1), 235.2 ([M⁺(Cl³⁵)-CH₃], 3), 294.2 ([M⁺(Cl³⁵)-NO₂], 2), 259.2 ([M⁺-ClNO₂], 3), 184.2 ([M⁺-C₆H₃ClNO₂], 100), 156.2 ([M⁺-C₇H₃ClNO₃], 6), 129.2 ([M⁺-C₉H₅ClNO₃], 34).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3186 (v (N-H), w), 3134 (w), 3117 (w), 3073 (w), 3003 (w), 2949 (w), 2916 (w), 2859 (w), 1605 (v (C=O), s), 1570 (w), 1518 (s), 1472 (w), 1441 (s), 1395 (w), 1375 (w), 1344 (v (Ar-NO₂), s), 1302 (w), 1271 (w), 1248 (w), 1179 (w), 1103 (w), 1080 (w), 1057 (w), 1007 (w), 941 (w), 897 (w), 881 (w), 854 (s), 843 (w), 820 (s), 787 (w), 741 (m), 725 (m), 716 (w), 702 (w), 660 (w), 625 (w).

Analyse für C₁₈H₁₃ClN₂O₃ [340.8]: ber.: C: 63.44, H: 3.85, N: 8.22; gef.: C: 63.19, H: 3.93, N: 7.94.

(2-Chlor-5-nitrophenyl)(2-cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (21ad)

21ad
 $C_{14}H_{11}ClN_2O_3$
 290.70 g/mol

Dauer Sonogashira-Reaktion: 21.0 h

Laufmittelverhältnis: 3:1 → 5:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 4:1) = 0.23

Hellbeiger Feststoff (0.763 g, 2.62 mmol, 22 %), Smp. 121 °C.

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 0.80-0.94 (m, 4H), 1.08-1.20 (m, 1H), 6.01 (dd, J = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 11.21 (s, 1H).

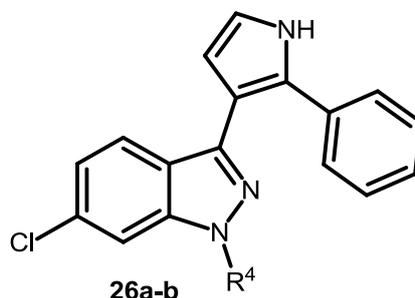
^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ = 8.7 (2 CH_2), 8.8 (CH), 111.2 (CH), 117.3 (CH), 119.7 ($C_{quart.}$), 123.0 (CH), 125.0 (CH), 131.3 (CH), 136.2 ($C_{quart.}$), 142.0 ($C_{quart.}$), 143.1 ($C_{quart.}$), 146.2 ($C_{quart.}$), 186.5 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 292.1 ($[M^+(Cl^{37})]$, 23), 290.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 50), 277.1 ($[M^+(Cl^{37})-HN]$, 33), 275.1 ($[M^+(Cl^{35})-HN]$, 100), 264.1 ($[M^+(Cl^{37})-CH_2N]$, 4), 262.1 ($[M^+(Cl^{35})-CH_2N]$, 8), 255.1 ($[M^+-Cl]$, 8), 231.1 ($[M^+(Cl^{37})-HN_2O_2]$, 9), 229.2 ($[M^+(Cl^{35})-HN_2O_2]$, 34), 208.1 ($[M^+-ClNO_2]$, 16), 154.1 ($[M^+(Cl^{37})-C_8H_6NO]$, 10), 152.2 ($[M^+(Cl^{35})-C_8H_6NO]$, 19), 134.1 ($[M^+-C_6H_3ClNO_2]$, 43), 106.1 ($[M^+-C_7H_5ClN_2O_2]$, 73), 79.1 ($[M^+-C_8H_5ClN_2O_3]$, 79).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3265 (v (N-H), w), 3152 (w), 3105 (w), 3086 (w), 3067 (w), 2361 (w), 1607 (v (C=O), s), 1560 (w), 1524 (s), 1501 (w), 1449 (m), 1387 (w), 1346 (v (Ar-NO₂), s), 1310 (w), 1292 (w), 1271 (w), 1256 (w), 1200 (w), 1184 (w), 1173 (w), 1132 (w), 1107 (w), 1090 (w), 1045 (m), 1024 (w), 943 (w), 912 (w), 895 (w), 872 (m), 851 (m), 827 (w), 806 (w), 781 (w), 760 (w), 733 (s), 719 (m), 691 (m), 667 (w), 642 (w), 656 (w).

ESI HR-MS für $C_{14}H_{11}ClN_2O_3+H^+$: ber.: 291.05310; gef.: 291.05334.

6.15 Darstellung der 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole 26a+b



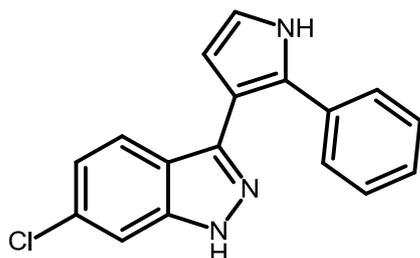
In einem Schlenkrohr werden 158 mg (0.5 mmol) 2,4-Dichlorphenyl(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanon (**21j**) vorgelegt und in 2 mL DMSO und 1 mL Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. Danach werden 3.0 mmol Hydrazin **25** zugegeben und die Reaktionslösung im Ölbad bei 130 °C für 65.5-69 h gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird mit 15 ml dest. Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das überschüssige Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert.

Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Ethylacetat.

Tabelle 54 zeigt die experimentellen Daten zur Synthese der Verbindungen **26a+b**.

Tabelle 54: Experimentelle Daten zur Synthese der 6-Chlor-3-(1H-pyrrol-3-yl)indazole **26a+b**.

Eintrag	3-Acylpyrrol 21j	Hydrazin 25	Ausbeute 26
1	158 mg (0.50 mmol)	25a	26a
		154 mg (3.00 mmol)	105 mg (72 %)
2	158 mg (0.50 mmol)	25b	26b
		142 mg (3.00 mmol)	77 mg (50 %)

6-Chlor-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26a)

26a
 $C_{17}H_{12}ClN_3$
 293.75 g/mol

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.64

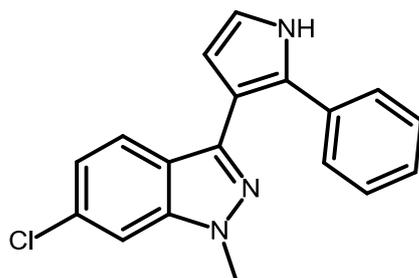
Orange/Gelber Feststoff (105 mg, 0.36 mmol, 72 %).

1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.40 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.40 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 109.5 (CH), 111.0 (CH), 112.4 ($C_{\text{quart.}}$), 118.9 (CH), 120.2 ($C_{\text{quart.}}$), 120.3 (CH), 122.4 (CH), 126.2 (CH), 126.9 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.1 ($C_{\text{quart.}}$), 130.7 ($C_{\text{quart.}}$), 133.2 ($C_{\text{quart.}}$), 141.2 ($C_{\text{quart.}}$), 141.7 ($C_{\text{quart.}}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 294.2 ($[M^+(Cl^{37})]$, 42), 293.2 ($[M^+]$, 78), 292.2 ($[M^+(Cl^{35})]$, 100), 265.1 ($[M^+(Cl^{35})-CH_2N]$, 4), 257.2 ($[M^+-Cl]$, 40), 229.2 ($[M^+-CH_2ClN]$, 8), 115.1 ($[M^+-C_{10}H_8ClN]$, 20), 77.1 ($[M^+-C_{11}H_7ClN_3]$, 6).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400-3040 (v (N-H), w), 1682 (w), 1614 (w), 1574 (w), 1516 (w), 1495 (w), 1447 (w), 1435 (w), 1398 (w), 1321 (w), 1298 (w), 1263 (w), 1229 (w), 1186 (w), 1134 (w), 1098 (w), 1061 (m), 1040 (w), 1022 (w), 997 (w), 922 (m), 895 (w), 845 (w), 799 (m), 768 (m), 758 (m), 739 (w), 694 (s), 658 (s), 638 (w), 617 (w).

6-Chlor-1-methyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26b)

26b
 $C_{18}H_{14}ClN_3$
 307.78 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 3:1) = 0.25

Gelber Feststoff (77 mg, 0.25 mmol, 50 %), Smp. 211 °C.

1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 4.02 (s, 3H), 6.38 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 11.42 (s, 1H).

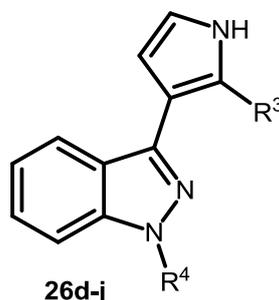
^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 35.4 (CH₃), 109.3 (CH), 111.0 (CH), 112.0 (C_{quart.}), 119.0 (CH), 120.2 (CH), 120.4 (C_{quart.}), 122.6 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.1 (C_{quart.}), 130.9 (C_{quart.}), 133.1 (C_{quart.}), 140.7 (C_{quart.}), 141.0 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 309.2 ([M⁺(Cl³⁷)], 32), 308.2 ([M⁺], 44), 307.2 ([M⁺(Cl³⁵)], 100), 306.2 ([M⁺], 60), 293.2 ([M⁺(Cl³⁷)-CH₃], 16), 291.2 ([M⁺(Cl³⁵)-CH₃], 42), 271.2 ([M⁺-Cl], 10), 257.2 ([M⁺-CH₃Cl], 10), 228.9 ([M⁺-C₂H₅ClN], 2), 167.9 ([M⁺-C₇H₆ClN], 3), 140.1 ([M⁺-C₈H₈ClN₂], 9), 115.1 ([M⁺-C₉H₈ClN₃], 17), 104.1 ([M⁺-C₁₁H₈ClN₂], 4), 77.0 ([M⁺-C₁₂H₉ClN₃], 11), 75.1 ([M⁺-C₁₂H₉ClN₃], 13).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3159 (v (N-H), w), 2980-2816 (v (N-H), w), 1609 (w), 1587 (w), 1524 (w), 1497 (w), 1458 (w), 1375 (w), 1343 (w), 1248 (w), 1207 (w), 1115 (w), 1067 (w), 947 (w), 928 (m), 916 (w), 893 (m), 851 (w), 806 (m), 768 (m), 756 (m), 737 (m), 696 (s), 687 (m), 665 (w), 654 (w).

ESI HR-MS für C₁₅H₁₅N₃+H⁺ : ber.: 308.09490; gef.: 308.09498.

6.16 Darstellung der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole 26d-j



In einem Schlenkrohr werden 0.5 mmol 3-Acylpyrrol **21b,x-y** vorgelegt und in 3 mL DMSO unter Argonatmosphäre gelöst. Danach werden 0.61-3.00 mmol Hydrazin **25** und im Fall von Benzylhydrazin-Monohydrochlorid **25c** zusätzlich 62 mg (0.75 mmol) Natriumacetat zugegeben und die Reaktionslösung im Ölbad bei 140 °C für 18-24 h gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird mit 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das überschüssige Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert.

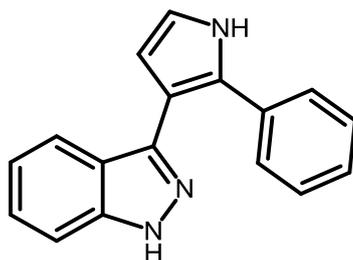
Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Ethylacetat.

Die experimentellen Details der Synthese der Verbindungen **26d-j-c** sind in *Tabelle 55* aufgeführt.

Tabelle 55: Experimentelle Daten zur Synthese der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole 26d-j.

Eintrag	3-Acylpyrrol 21	Hydrazin 25	Ausbeute 26
1	21b 132 mg (0.50 mmol)	25a 77 mg (1.50 mmol)	26d 104 mg (81 %)
2	21b 132 mg (0.50 mmol)	25b 71 mg (1.50 mmol)	26e 112 mg (82 %)
3	21b 132 mg (0.50 mmol)	25c 100 mg (0.61 mmol)	26e 6 mg (3 %)
4	21y 115 mg (0.50 mg)	25a 77 mg (1.50 mmol)	26f 70 mg (63 %)
5	21y 115 mg (0.50 mg)	25b 71 mg (1.50 mmol)	26g 47 mg (40 %) ^[a]
6	21x 123 mg (0.50 mmol)	25a 154 mg (3.00 mmol)	26h 59 mg (49 %)
7	21x 123 mg (0.50 mmol)	25b 142 mg (3.00 mmol)	26i Konnte nicht isoliert werden

[a] Produkt wies marginale Spuren des nicht umgesetzten 3-Acylpyrrols **21y** auf

3-(2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26d)

26d
C₁₇H₁₃N₃
259.31 g/mol

Laufmittelverhältnis: 2:1 → 1:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.58

Gelber Feststoff (104 mg, 0.40 mmol, 81 %), Smp. 90 °C.

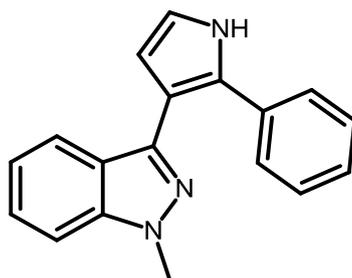
¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ = 6.41 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 11.37 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).

¹³C-NMR (150MHz, DMSO-d₆): δ = 110.0 (CH), 111.1 (CH), 113.1 (C_{quart.}), 118.7 (CH), 119.6 (CH), 120.9 (CH), 121.5 (C_{quart.}), 125.6 (CH), 126.0 (CH), 126.9 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.9 (C_{quart.}), 133.4 (C_{quart.}), 140.8 (C_{quart.}), 141.3 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 260.0 ([M⁺], 13), 259.0 ([M⁺], 76), 258.0 ([M⁺], 100), 257.0 ([M⁺], 14), 231.0 ([M⁺-CH₂N], 6), 129.4 ([M⁺-C₈H₈N], 9), 128.4 ([M⁺-C₈H₈N], 9).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3406 (v (N-H), w), 3206-2870 (v (N-H), w), 1680 (w), 1589 (w), 1520 (w), 1495 (w), 1447 (w), 1398 (w), 1337 (w), 1292 (w), 1250 (w), 1219 (w), 1177 (w), 1148 (w), 1099 (w), 1067 (w), 1040 (w), 1003 (w), 935 (w), 905 (w), 893 (w), 847 (w), 745 (m), 692 (s), 638 (w), 623 (w), 614 (w).

ESI HR-MS für C₁₇H₁₃N₃+H⁺ : ber.: 260.11822; gef.: 260.11784.

1-Methyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26e)

26e
 $C_{18}H_{15}N_3$
 273.33 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.36

Gelber Feststoff (112 mg, 0.41 mmol, 82 %), Smp. 147 °C.

1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 4.03 (s, 3H), 6.38 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.37 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 35.2 (CH₃), 109.5 (CH), 111.1 (CH), 112.7 (C_{quart.}), 118.8 (CH), 119.6 (CH), 121.1 (CH), 121.8 (C_{quart.}), 125.7 (CH), 126.1 (CH), 126.9 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.9 (C_{quart.}), 133.3 (C_{quart.}), 140.3 (C_{quart.}), 140.5 (C_{quart.}).

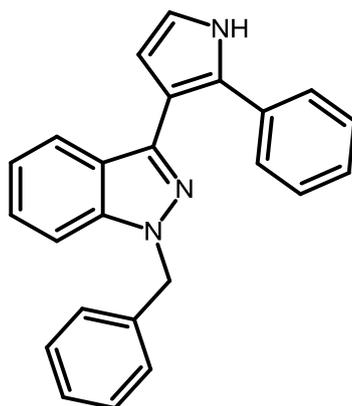
EI-MS (70 eV, m/z (%)): 274.2 ([M⁺], 20), 273.2 ([M⁺], 100), 272.2 ([M⁺], 64), 258.2 ([M⁺-CH₃], 13), 257.2 ([M⁺-HN], 53), 245.1 ([M⁺-CH₂N], 2), 229.1 ([M⁺-C₂H₅N], 4), 169.1 ([M⁺-C₇H₇N], 5), 115.1 ([M⁺-C₁₁H₁₁N], 13), 77.1 ([M⁺-C₁₂H₁₀N₃], 8.4).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3144-3015 (v (N-H), w), 2967 (w), 2932 (w), 2855 (w), 2822 (w), 1616 (w), 1585 (w), 1524 (w), 1497 (w), 1433 (w), 1398 (w), 1342 (w), 1298 (w), 1254 (w), 1211 (w), 1188 (w), 1111 (w), 1040 (w), 916 (w), 893 (w), 773 (m), 764 (w), 741 (s), 696 (s), 687 (m), 627 (w).

Analyse für C₁₈H₁₅N₃ [273.3]: ber.: C: 79.10, H: 5.53, N: 15.37; gef.: C: 78.83, H: 5.57, N: 15.09.

ESI HR-MS für C₁₈H₁₅N₃+H⁺: ber.: 274.13387; gef.: 274.13397.

1-Benzyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26f)



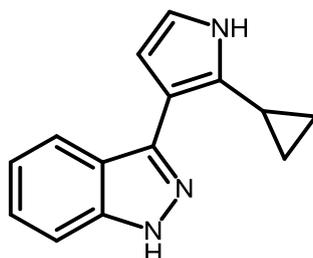
26f
C₂₄H₁₉N₃
349.43 g/mol

Aufgrund der sehr geringen Ausbeute des Produktes konnte nur eine Masse per GC-MS-Messung aufgenommen werden.

Laufmittelverhältnis: 3:1 (n-Hexan/Ethylacetat), R_f (n-Hexan/Aceton 3:1) = 0.17

Gelbes Harz (6 mg, 0.02 mmol, 3 %).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 350.2 ([M⁺], 14), 349.3 ([M⁺], 59), 348.3 ([M⁺], 8), 308.2 ([M⁺-C₂H₃N], 1), 258.2 ([M⁺-C₇H₇], 38), 257.2 ([M⁺-C₇H₇], 26), 228.1 ([M⁺-C₈H₉N], 8), 217.1 ([M⁺-C₉H₁₀N], 2), 168.1 ([M⁺-C₁₃H₁₁N], 2), 91.1 ([M⁺-C₁₇H₁₂N₃], 100).

3-(2-Cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26g)

26g
 $C_{14}H_{13}N_3$
 223.27 g/mol

Laufmittelverhältnis: 2:1 → 1:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.54

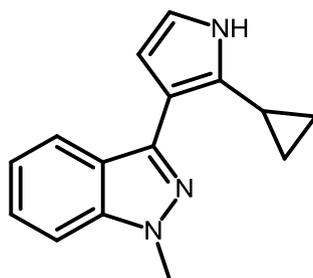
Rötlicher Feststoff (70 mg, 0.31 mmol, 63 %), Smp. .

1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.71-0.75 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 2H), 1.03-1.20 (m, 1H), 6.42 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H), 12.71 (s, 1H). **^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6):** δ = 7.5 (2 CH_2), 8.5 (CH), 107.8 (CH), 110.0 (CH), 112.8 ($C_{quart.}$), 115.7 (CH), 119.6 (CH), 121.0 (CH), 121.5 ($C_{quart.}$), 125.6 (CH), 131.0 ($C_{quart.}$), 140.8 ($C_{quart.}$), 141.6 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 224.1 ($[M^+]$, 9), 223.1 ($[M^+]$, 54), 222.1 ($[M^+]$, 13), 209.1 ($[M^+ - HN]$, 14), 208.1 ($[M^+ - HN]$, 100), 195.1 ($[M^+ - CH_2N]$, 5), 194.1 ($[M^+ - CH_2N]$, 6), 181.1 ($[M^+ - C_2H_3N]$, 11), 77.1 ($[M^+ - C_8H_9ClN_3]$, 11).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400-3050 (v (N-H), w), 2995 (w), 2968 (w), 2932 (w), 2907 (w), 2870 (w), 1682 (w), 1620 (w), 1591 (w), 1522 (w), 1495 (w), 1460 (w), 1342 (m), 1279 (w), 1248 (w), 1148 (w), 1126 (w), 1096 (w), 1072 (w), 1047 (w), 1072 (w), 1047 (m), 1022 (w), 1005 (w), 961 (m), 941 (w), 907 (w), 891 (m), 876 (w), 843 (w), 812 (w), 772 (m), 743 (s), 696 (s), 648 (w), 611 (w).

ESI HR-MS für $C_{14}H_{13}N_3 + H^+$: ber.: 224.11822; gef.: 224.11841.

3-(2-Cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)-1-methyl-1H-indazol (26h)

26h
C₁₅H₁₅N₃
237.30 g/mol

Da Produkt marginale Spuren des nicht umgesetzten 3-Acylpyrroles **21y** aufwies, wurden keine hochaufgelöste Masse und IR vermessen.

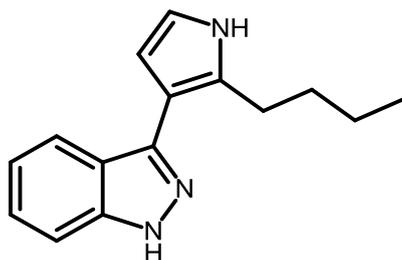
Laufmittelverhältnis: 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.36

Violetter Feststoff (47 mg, 0.20 mmol, 40 %).

¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ = 0.70-0.74 (m, 2H), 0.81-0.86 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.38 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H).

¹³C-NMR (150MHz, DMSO-d₆): δ = 7.6 (2 CH₂), 8.5 (CH), 35.1 (CH₃), 107.8 (CH), 109.3 (CH), 112.4 (C_{quart.}), 115.8 (CH), 119.6 (CH), 121.2 (CH), 122.0 (C_{quart.}), 125.7 (CH), 131.0 (C_{quart.}), 140.4 (C_{quart.}), 140.6 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 238.1 ([M⁺], 6), 237.1 ([M⁺], 35), 236.1 ([M⁺], 10), 223.1 ([M⁺-CH₃], 16), 222.1 ([M⁺-HN], 100), 207.1 ([M⁺-CH₄N], 61), 193.1 ([M⁺-C₂H₅N], 6), 104.9 ([M⁺-C₈H₈N₂], 5), 103.8 ([M⁺-C₈H₈N₂], 14), 77.1 ([M⁺-C₉H₁₁N₃], 9).

3-(2-Butyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26i)

26i
 $C_{15}H_{17}N_3$
 239.32 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:1 (n-Hexan/Ethylacetat), R_f (n-Hexan/Aceton 2:1) = 0.24

Rötlich/orangenes Harz (59 mg, 0.25 mmol, 49 %).

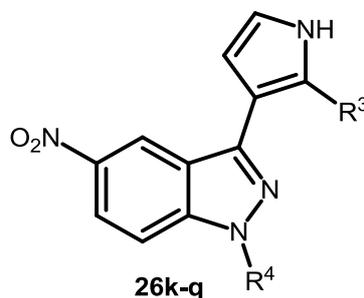
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26-1.30 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H), 6.44-6.48 (m, 1H), 6.71 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H), 12.69 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 13.8 (CH₃), 22.0 (CH₂), 26.1 (CH₂), 31.8 (CH₂), 107.4 (CH), 109.9 (CH), 111.6 (C_{quart.}), 115.9 (CH), 119.6 (CH), 121.0 (CH), 121.4 (C_{quart.}), 125.6 (CH), 130.3 (C_{quart.}), 140.7 (C_{quart.}), 141.7 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 240.2 ([M⁺], 11), 239.2 ([M⁺], 65), 238.2 ([M⁺], 3), 210.1 ([M⁺-HN], 38), 197.1 ([M⁺-C₃H₇], 40), 196.1 ([M⁺-C₃H₇], 100), 195.1 ([M⁺-C₃H₇], 18), 169.1 ([M⁺-C₄H₉N], 11), 167.1 ([M⁺-C₄H₉N], 20), 115.1 ([M⁺-C₈H₁₂N], 7), 77.1 ([M⁺-C₉H₁₃N₃], 6).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400-3049 (v (N-H), w), 2957 (w), 2928 (w), 2870 (w), 2860 (w), 2361 (s), 2342 (s), 1684 (w), 1620 (w), 1558 (w), 1520 (w), 1489 (w), 1456 (w), 1437 (w), 1418 (w), 1377 (w), 1337 (m), 1306 (w), 1290 (w), 1263 (m), 1248 (w), 1221 (w), 1180 (w), 1148 (w), 1126 (w), 1098 (w), 1072 (w), 1049 (w), 1005 (w), 959 (w), 905 (w), 893 (m), 841 (w), 772 (m), 735 (s), 700 (s), 640 (m), 611 (w).

ESI HR-MS für C₁₅H₁₇N₃+H⁺ : ber.: 240.14952; gef.: 240.14973.

6.17 Darstellung der 5-Nitro-3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole 26k-q

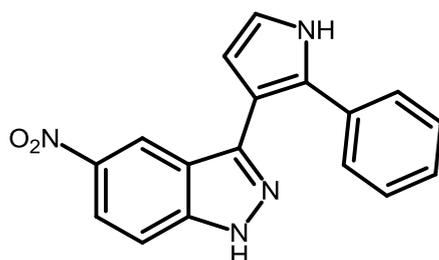
In einem Schlenkrohr werden 0.50-1.00 mmol 3-Acylpyrrol **21ab-ad** vorgelegt und in 3 mL DMSO unter Argonatmosphäre gelöst. Danach werden 0.60-3.00 mmol Hydrazin **25** und im Fall von Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) zusätzlich 62.0 mg (0.75 mmol) Natriumacetat zugegeben und die Reaktionslösung im Ölbad bei 120 °C für 19 h gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird mit 15 ml dest. Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das überschüssige Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert.

Die säulenchromatographische Trennung erfolgt für den Fall das Hydrazin-Monohydrat (**25a**) verwendet wurde an Kieselgel und für Methylhydrazin (**25b**) an Aluminiumoxid mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Ethylacetat.

Die experimentellen Details der Synthese der Verbindungen **26k-q-c** sind **Tabelle 56** in aufgeführt.

Tabelle 56: Experimentelle Daten zur Synthese der 5-Nitro-3-(1H-Pyrrol-3-yl)indazole **26k-q**.

Eintrag	3-Acylpyrrol 21	Hydrazin 25	Ausbeute 26
1	21ab 164 mg (0.50 mmol)	25a 77 mg (1.50 mmol)	26k 126 mg (83 %)
2	21ab 327 mg (1.00 mmol)	25b 142 mg (3.00 mmol)	26l 245 mg (77 %)
3	21ab 164 mg (0.50 mmol)	25c 100 mg (0.61 mmol)	26m Konnte nicht isoliert werden
4	21ac 171 mg (0.50 mg)	25a 77 mg (1.50 mmol)	26n 151 mg (95 %)
5	21ac 171 mg (0.50 mg)	25b 71 mg (1.50 mmol)	26o 124 mg (75 %)
6	21ad 146 mg (0.50 mmol)	25a 77 mg (1.50 mmol)	26p 87 mg (65 %)
7	21ad 146 mg (0.50 mmol)	25b 71 mg (1.50 mmol)	26q 50 mg (35 %)

5-Nitro-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26k)**26k**C₁₇H₁₂N₄O₂

304.30 g/mol

Laufmittelverhältnis: 2:1 → 1:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.56

Oranger Feststoff (126 mg, 0.41 mmol, 83 %), Smp. 268 °C.

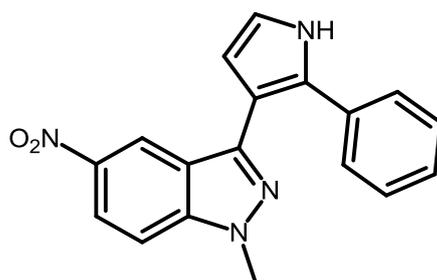
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 6.50 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 11.54 (s, 1H), 13.55 (s, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ = 110.8 (CH), 111.0 (CH), 111.6 (C_{quart.}), 119.0 (CH), 119.3 (CH), 120.5 (C_{quart.}), 120.7 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.7 (C_{quart.}), 132.9 (C_{quart.}), 140.9 (C_{quart.}), 142.8 (C_{quart.}), 144.6 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 305.0 ([M⁺], 19), 304.0 ([M⁺], 100), 303.0 ([M⁺], 98), 258.0 ([M⁺-NO₂], 16), 257.0 ([M⁺-NO₂], 74), 229.0 ([M⁺-CH₂N₂O₂], 14), 167.0 ([M⁺-C₆H₅N₂O₂], 5), 128.9 ([M⁺-C₈H₇N₃O₂], 15), 115.0 ([M⁺-C₈H₆N₄O₂], 22).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3360 (v (N-H), w), 3163 (w), 3129 (w), 3092 (w), 3036 (w), 2982 (w), 2936 (w), 2905 (w), 2818 (w), 1620 (w), 1585 (w), 1518 (w), 1481 (m), 1445 (w), 1341 (s), 1319 (v (Ar-NO₂), s), 1288 (m), 1180 (w), 1092 (s), 1061 (w), 1020 (w), 941 (w), 912 (w), 895 (w), 845 (w), 818 (w), 791 (w), 760 (m), 746 (s), 694 (s), 654 (w), 608 (w).

Analyse für C₁₇H₁₂N₄O₂ [304.3]: ber.: C: 67.10, H: 3.97, N: 18.41; gef.: C: 66.99, H: 4.05, N: 18.31.

1-Methyl-5-nitro-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indazol (26I)**26I**C₁₈H₁₄N₄O₂
318.33 g/mol**Laufmittelverhältnis:** 3:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), *R_f* (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.29**Oranger Feststoff (245 mg, 0.77 mmol, 77 %), Smp.** 204 °C.

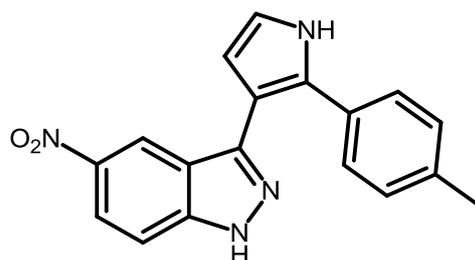
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4.11 (s, 3H), 6.47 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.28 (ddt, *J* = 8.1, 6.3, 1.2 Hz, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 9.2, 0.6 Hz, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 8.13 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 11.55 (s, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, DMSO-*d*₆): δ = 35.8 (CH₃), 110.6 (CH), 110.7 (CH), 111.2 (C_{quart.}), 119.2 (CH), 119.4 (CH), 120.6 (CH), 126.8 (CH), 127.4 (2 CH), 128.4 (2 CH), 129.8 (C_{quart.}), 132.8 (C_{quart.}), 140.8 (2 C_{quart.}), 142.3 (C_{quart.}), 143.7 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 319.3 ([M⁺], 20), 318.2 ([M⁺], 100), 317.2 ([M⁺], 20), 223.2 ([M⁺-NH], 6), 288.2 ([M⁺-CH₂N], 1), 272.2 ([M⁺-NO₂], 12), 271.2 ([M⁺-NO₂], 37), 257.2 ([M⁺-HN₂O₂], 19), 256.2 ([M⁺-HN₂O₂], 12), 243.2 ([M⁺-CH₄N₂O₂], 9), 242.2 ([M⁺-CH₄N₂O₂], 5), 229.2 ([M⁺-C₂H₅N₂O₂], 11), 228.2 ([M⁺-C₂H₅N₂O₂], 12), 136.1 ([M⁺-C₁₂H₁₁N₂], 8), 77.0 ([M⁺-C₁₂H₁₁N₄O₂], 10).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3186 (ν (N-H), w), 3102 (w), 2980 (w), 1614 (w), 1518 (w), 1487 (w), 1325 (ν (Ar-NO₂), s), 1271 (w), 1238 (w), 1153 (w), 1113 (w), 1088 (w), 862 (w), 812 (w), 793 (w), 773 (m), 743 (m), 700 (s), 689 (w).

Analyse für C₁₈H₁₄N₄O₂ [318.3]: ber.: C: 67.91, H: 4.43, N: 17.60; gef.: C: 67.81, H: 4.52, N: 17.32.

5-Nitro-3-(2-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indazol (26n)

26n
C₁₈H₁₄N₄O₂
318.33 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.24

Oranger Feststoff (151 mg, 0.47 mmol, 95 %).

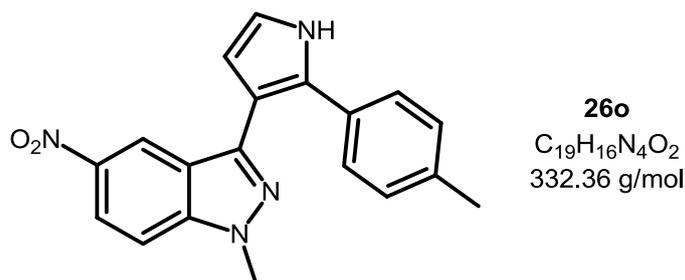
¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ = 2.25 (s, 3H), 6.48 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 11.46 (s, 1H), 13.52 (s, 1H).

¹³C-NMR (150MHz, DMSO-d₆): δ = 20.7 (CH₃), 110.6 (CH), 110.9 (CH), 111.2 (C_{quart.}), 118.9 (CH), 119.0 (CH), 120.5 (C_{quart.}), 120.7 (CH), 127.3 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.8 (C_{quart.}), 130.1 (C_{quart.}), 135.9 (C_{quart.}), 140.9 (C_{quart.}), 142.8 (C_{quart.}), 144.7 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 319.1 ([M⁺], 19), 318.0 ([M⁺], 100), 317.0 ([M⁺], 83), 272.0 ([M⁺-NO₂], 17), 271.0 ([M⁺-NO₂], 70), 270.0 ([M⁺-NO₂], 16), 243.0 ([M⁺-CH₂N₂O₂], 7), 136.0 ([M⁺-C₁₂H₁₀N₂], 15), 135.1 ([M⁺-C₁₂H₁₀N₂], 23), 128.1 ([M⁺-C₈H₆N₄O₂], 10), 115.0 ([M⁺-C₉H₇N₄O₂], 11).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3362 (v (N-H), w), 3171 (v (N-H), w), 3125 (w), 3096 (w), 2988 (m), 2972 (m), 2901 (m), 1614 (w), 1697 (w), 1684 (w), 1618 (m), 1522 (m), 1508 (m), 1477 (m), 1456 (w), 1387 (w), 1347 (v (s), 1320 (v (Ar-NO₂), s), 1229 (w), 1184 (w), 1090 (s), 1065 (s), 1060 (s), 1028 (m), 1018 (w), 937 (w), 895 (w), 843 (w), 818 (s), 791 (m), 743 (m), 718 (m), 700 (m), 658 (w), 637 (w).

ESI HR-MS für C₁₈H₁₄N₄O₂+H⁺ : ber.: 319.118952; gef.: 319.118732.

1-Methyl-5-nitro-3-(2-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-indazol (26o)

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.30

Gelber Feststoff (124 mg, 0.37 mmol, 75 %), Smp. °C.

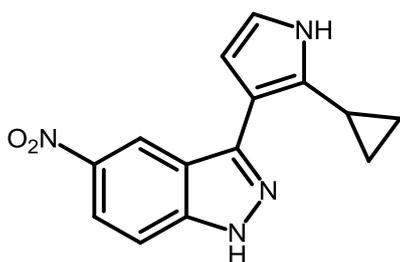
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.25 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.46 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 11.48 (s, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, DMSO-*d*₆): δ = 20.7 (CH₃), 35.8 (CH₂), 110.5 (CH), 110.6 (CH), 110.9 (C_{quart.}), 119.0 (CH), 119.3 (CH), 120.6 (CH), 120.7 (C_{quart.}), 127.4 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.9 (C_{quart.}), 130.0 (C_{quart.}), 136.1 (C_{quart.}), 140.8 (C_{quart.}), 142.3 (C_{quart.}), 143.8 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 333.3 ([M⁺], 26), 332.2 ([M⁺], 100), 331.2 ([M⁺], 13), 315.2 ([M⁺-HN], 7), 304.2 ([M⁺-CH₂N], 1), 286.2 ([M⁺-NO₂], 9), 285.2 ([M⁺-NO₂], 28), 271.1 ([M⁺-HN₂O₂], 10), 270.1 ([M⁺-HN₂O₂], 25), 257.0 ([M⁺-CH₄N₂O₂], 4), 243.0 ([M⁺-C₂H₅N₂O₂], 7), 181.0 ([M⁺-C₇H₆N₂O₂], 6), 156.0 ([M⁺-C₈H₆N₃O₂], 3), 140.0 ([M⁺-C₈H₇N₄O₂], 5), 77.0 ([M⁺-C₁₃H₁₃N₄O₂], 10).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3271 (v (N-H), w), 2982 (w) 2970 (w), 2940 (w), 2893 (w), 1614 (w), 1530 (w), 1508 (w), 1489 (m), 1456 (w), 1431 (w), 1410 (w), 1398 (w), 1323 (v (Ar-NO₂), s), 1294 (w), 1269 (w), 1202 (w), 1192 (w), 1171 (w), 1107 (w), 1084 (m), 1051 (w), 1016 (w), 939 (w), 895 (w), 862 (w), 824 (m), 814 (m), 791 (m), 754 (m), 741 (s), 719 (s), 704 (w), 679 (w), 619 (w).

Analyse für C₁₈H₁₄N₄O₂ [318.3]: ber.: C: 68.66, H: 4.85, N: 16.86; gef.: C: 68.52, H: 4.89, N: 16.62.

3-(2-Cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)-5-nitro-1H-indazol (26p)

26p
 $C_{14}H_{12}N_4O_2$
 268.27 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.25

Oranger Feststoff (87 mg, 0.32 mmol, 65 %), Smp. 205 °C

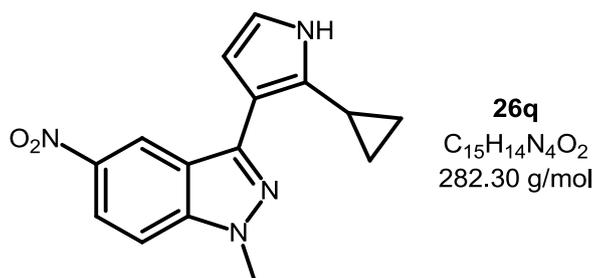
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.74-0.80 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H), 2.47 (td, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 7.7 (2 CH_2), 8.5 (CH), 107.8 (CH), 110.8 (CH), 111.4 ($C_{quart.}$), 116.4 (CH), 119.1 (CH), 120.7 ($C_{quart.}$), 120.8 (CH), 132.0 ($C_{quart.}$), 141.0 ($C_{quart.}$), 142.7 ($C_{quart.}$), 144.9 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 269.2 ($[M^+]$, 14), 268.2 ($[M^+]$, 74), 267.1 ($[M^+]$, 8), 253.1 ($[M^+ - HN]$, 100), 221.1 ($[M^+ - NO_2]$, 15), 207.2 ($[M^+ - HN_2O_2]$, 92), 206.2 ($[M^+ - HN_2O_2]$, 17), 195.0 ($[M^+ - CH_4N_2O_2]$, 8), 194.0 ($[M^+ - CH_4N_2O_2]$, 9), 182.0 ($[M^+ - C_2H_5N_2O_2]$, 4), 77.0 ($[M^+ - C_8H_9N_4O_2]$, 15).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3379 (ν (N-H), w), 3229 (ν (N-H), w), 3181 (w), 3105 (w), 3076 (w), 2995 (w), 1618 (w), 1593 (w), 1508 (m), 1477 (w), 1431 (w), 1393 (w), 1333 (s), 1312 (ν (Ar- NO_2), s), 1269 (m), 1194 (w), 1163 (w), 1132 (w), 1090 (m), 1065 (w), 1045 (w), 1034 (w), 1016 (w), 968 (w), 935 (w), 916 (w), 897 (w), 878 (w), 843 (m), 826 (w), 808 (w), 791 (m), 762 (w), 741 (s), 700 (s), 683 (m), 642 (w), 613 (w).

Analyse für $C_{14}H_{12}N_4O_2$ [268.3]: ber.: C: 62.68, H: 4.51, N: 20.88; gef.: C: 62.42, H: 4.71, N: 20.62.

3-(2-Cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)-1-methyl-5-nitro-1H-indazol (26q)

Laufmittelverhältnis: 5:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.33

Braun/rötlicher Feststoff (50 mg, 0.18 mmol, 35 %).

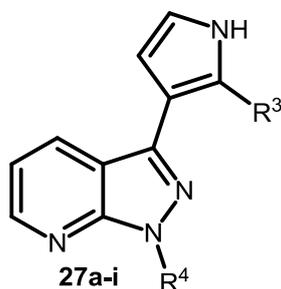
¹H-NMR (600MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.76-0.79 (m, 2H), 0.87-0.91 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 6.45 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H).

¹³C-NMR (150MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.8 (2 CH₂), 8.5 (CH), 35.7 (CH₃), 107.8 (CH), 110.4 (CH), 111.0 (C_{quart.}), 116.6 (CH), 119.2 (CH), 120.7 (CH), 121.0 (C_{quart.}), 132.1 (C_{quart.}), 141.0 (C_{quart.}), 142.1 (C_{quart.}), 144.1 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 283.2 ([M⁺], 12), 282.2 ([M⁺], 68), 281.2 ([M⁺], 5), 267.2 ([M⁺-HN], 100), 235.2 ([M⁺-NO₂], 9), 222.1 ([M⁺-HN₂O₂], 13), 221.1 ([M⁺-HN₂O₂], 67), 220.2 ([M⁺-HN₂O₂], 15), 208.1 ([M⁺-CH₄N₂O₂], 11), 207.1 ([M⁺-CH₄N₂O₂], 12), 206.1 ([M⁺-CH₄N₂O₂], 18), 193.1 ([M⁺-C₂H₅N₂O₂], 11), 77.1 ([M⁺-C₉H₁₁N₄O₂], 14).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3218 (v (N-H), w), 3103 (w), 3078 (w), 3003 (w), 2990 (w), 2974 (w), 2936 (w), 2901 (w), 2870 (w), 1695 (w), 1612 (m), 1589 (w), 1520 (s), 1485 (m), 1456 (w), 1404 (w), 1323 (v (Ar-NO₂), s), 1269 (m), 1236 (w), 1190 (w), 1177 (w), 1150 (w), 1086 (s), 1036 (m), 1018 (m), 953 (w), 905 (w), 880 (w), 862 (w), 837 (w), 806 (m), 789 (s), 762 (m), 741 (s), 729 (m), 694 (s), 667 (w), 648 (w), 627 (w).

ESI HR-MS für C₁₅H₁₄N₄O₂+H⁺ : ber.: 283.11895; gef.: 283.11890.

6.18 Darstellung der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-b]pyridine 27a-i

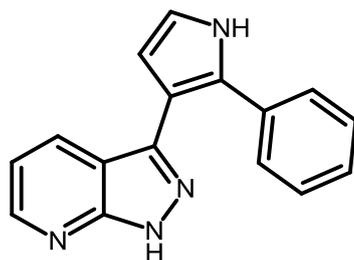
In einem Schlenkrohr werden 0.5 mmol 3-Acylpyrrol **21** vorgelegt und in 3 mL DMSO unter Argonatmosphäre gelöst. Danach werden 0.60-1.50 mmol Hydrazin **25** und im Fall von Benzylhydrazin-Monohydrochlorid (**25c**) zusätzlich 62 mg (0.75 mmol) Natriumacetat zugegeben und die Reaktionslösung im Ölbad bei 120 °C für 19.5 h gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird mit 15 mL dest. Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 mL Dichlormethan gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das überschüssige Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert.

Die säulenchromatographische Trennung erfolgt für den Fall das Hydrazin-Monohydrat (**25a**) verwendet wurde an Kieselgel und für Methylhydrazin (**25b**) an Aluminiumoxid mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Ethylacetat.

Die experimentellen Details der Synthese der Verbindungen **27a-i** sind in *Tabelle 57* aufgeführt.

Tabelle 57: Experimentelle Daten zur Synthese der 3-(1H-Pyrrol-3-yl)-pyrazol[3,4-b]pyridine 27a-i.

Eintrag	3-Acylpyrrol 21	Hydrazin 25	Ausbeute 27
1	21l 141 mg (0.50 mmol)	25a 77 mg (1.50 mmol)	27a 107 mg (82 %)
2	21l 141 mg (0.50 mmol)	25b 71 mg (1.50 mmol)	27b 117 mg (85 %)
3	21l 141 mg (0.50 mmol)	25c 100 mg (0.61 mmol)	27c 87 mg (50 %)
4	21l 141 mg (0.50 mg)	25d 167 mg (1.50 mmol)	27d 17 mg (10 %) verunreinigt
5	21z 170 mg (0.50 mg)	25a 77 mg (1.50 mmol)	27e 142 mg (90 %)
6	21z 170 mg (0.50 mmol)	25b 71 mg (1.50 mmol)	27f 154 mg (93 %)
7	21aa 123 mg (0.50 mmol)	25a 77 mg (1.50 mmol)	27g 87 mg (78 %)
8	21aa 123 mg (0.50 mmol)	25b 71 mg (1.50 mmol)	27h 69 mg (58 %)
9	21aa 123 mg (0.50 mmol)	25c 100 mg (0.61 mmol)	27i 32 mg (20 %)

3-(2-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27a)

27a
 $C_{16}H_{12}N_4$
 260.29 g/mol

Laufmittelverhältnis: 1:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.42

Farblos/gelblicher Feststoff (107 mg, 0.41 mmol, 82 %), Smp. 246 °C.

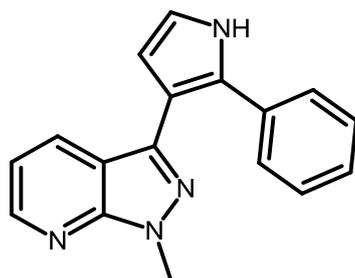
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 11.44 (s, 1H), 13.39 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 110.7 (CH), 112.7 ($C_{quart.}$), 113.0 ($C_{quart.}$), 116.0 (CH), 119.0 (CH), 126.4 (CH), 127.2 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.2 ($C_{quart.}$), 130.1 (CH), 133.2 ($C_{quart.}$), 140.7 ($C_{quart.}$), 148.3 (CH), 152.6 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 261.2 ($[M^+]$, 11), 260.2 ($[M^+]$, 67), 259.2 ($[M^+]$, 100), 258.2 ($[M^+]$, 8), 232.2 ($[M^+ - CH_2N]$, 7), 231.1 ($[M^+ - CH_2N]$, 6), 168.1 ($[M^+ - C_5H_4N_2]$, 2), 167.1 ($[M^+ - C_5H_4N_2]$, 3), 140.2 ($[M^+ - C_6H_6N_3]$, 5), 77.1 ($[M^+ - C_{11}H_9N_3]$, 8).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3215 (v (N-H), w), 3144 (w), 3096 (w), 3034 (w), 3022 (w), 3009 (w), 2955 (w), 2897 (w), 2830 (w), 2785 (w), 2720 (w), 1611 (m), 1587 (m), 1558 (w), 1541 (w), 1522 (w), 1493 (w), 1447 (w), 1425 (m), 1408 (w), 1385 (w), 1362 (w), 1337 (w), 1287 (s), 1269 (w), 1238 (w), 1217 (w), 1184 (w), 1128 (w), 1101 (w), 1067 (w), 1022 (w), 920 (s), 910 (m), 893 (m), 851 (w), 839 (w), 802 (w), 775 (s), 762 (s), 741 (s), 694 (s), 665 (m), 625 (m), 610 (m).

Analyse für $C_{16}H_{12}N_4$ [260.3]: ber.: C: 73.83, H: 4.65, N: 21.52; gef.: C: 73.64, H: 4.74, N: 21.25.

1-Methyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27b)

27b
 $C_{17}H_{14}N_4$
 274.32 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.62

Farblos/gelblicher Feststoff (117 mg, 0.43 mmol, 85 %), Smp. 162 °C.

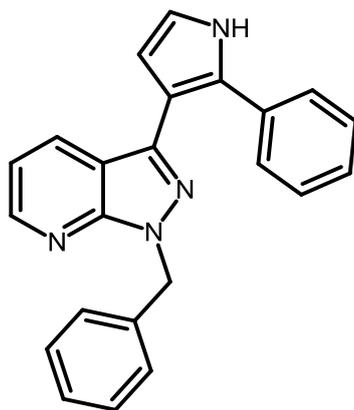
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 4.05 (s, 3H), 6.43 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 11.43 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 33.4 (CH₃), 110.6 (CH), 112.4 (C_{quart.}), 113.3 (C_{quart.}), 116.0 (CH), 119.1 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.3 (C_{quart.}), 130.5 (CH), 133.1 (C_{quart.}), 139.6 (C_{quart.}), 148.4 (CH), 150.6 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 276.2 ([M⁺], 2), 275.2 ([M⁺], 18), 274.2 ([M⁺], 100), 273.2 ([M⁺], 76), 258.3 ([M⁺-HN], 29), 246.2 ([M⁺-CH₂N], 3), 231.1 ([M⁺-C₂H₅N], 4), 168.1 ([M⁺-C₆H₆N₂], 2), 167.2 ([M⁺-C₆H₆N₂], 2), 140.2 ([M⁺-C₇H₈N₃], 4), 77.1 ([M⁺-C₁₁H₉N₃], 6).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3188 (v (N-H), w), 3171 (w), 3107 (w), 3065 (w), 3044 (w), 3015 (w), 2978 (w), 2932 (w), 1591 (m), 1570 (w), 1524 (w), 1497 (w), 1472 (w), 1445 (w), 1418 (w), 1375 (w), 1300 (w), 1269 (m), 1234 (w), 1179 (w), 1119 (w), 1103 (w), 1070 (w), 1022 (w), 922 (w), 912 (w), 895 (m), 849 (w), 760 (s), 737 (m), 696 (s), 669 (w).

ESI HR-MS für C₁₇H₁₄N₄+H⁺: ber.: 275.12912; gef.: 275.12922.

1-Benzyl-3-(2-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27c)

27c
 $C_{23}H_{18}N_4$
 350.42 g/mol

Laufmittelverhältnis: 2:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.27

Gelber Feststoff (87 mg, 0.25 mmol, 50 %), Smp. 187 °C.

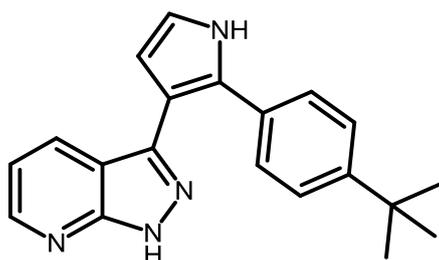
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 5.67 (s, 2H), 6.47 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 11.47 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 49.7 (CH₂), 110.7 (CH), 112.1 (C_{quart.}), 113.9 (C_{quart.}), 116.5 (CH), 119.1 (CH), 126.4 (CH), 127.2 (2 CH), 127.4 (CH), 127.5 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.4 (C_{quart.}), 130.7 (CH), 133.0 (C_{quart.}), 137.7 (C_{quart.}), 140.2 (C_{quart.}), 148.6 (CH), 150.5 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 351.2 ([M⁺], 19), 350.2 ([M⁺], 75), 349.2 ([M⁺], 27), 259.1 ([M⁺-C₇H₇], 26), 258.2 ([M⁺-C₇H₇], 24), 91.1 ([M⁺-C₁₆H₁₁N₄], 100), 77.1 ([M⁺-C₁₇H₁₃N₄], 11).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3256-3240 (v (N-H), w), 3053 (w), 2980 (w), 2970 (w), 2947 (w), 2889 (w), 2361 (w), 2344 (w), 2324 (w), 1595 (w), 1570 (w), 1558 (w), 1524 (w), 1495 (w), 1456 (w), 1447 (w), 1425 (w), 1412 (w), 1375 (w), 1354 (w), 1294 (w), 1269 (w), 1258 (w), 1240 (w), 1225 (w), 1182 (w), 1111 (w), 1092 (w), 1070 (w), 1030 (w), 1013 (w), 970 (w), 941 (w), 920 (w), 910 (w), 889 (w), 845 (w), 822 (w), 806 (w), 773 (m), 766 (m), 741 (m), 696 (s), 673 (w), 642 (m).

Analyse für C₂₃H₁₈N₄ [350.4]: ber.: C: 78.83, H: 5.18, N: 15.99; gef.: C: 78.55, H: 5.16, N: 15.70.

3-(2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (27e)

27e
 $C_{20}H_{20}N_4$
 316.40 g/mol

Laufmittelverhältnis: 1:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.25

Farbloser Feststoff (142 mg, 0.45 mmol, 90 %), Smp. 247 °C.

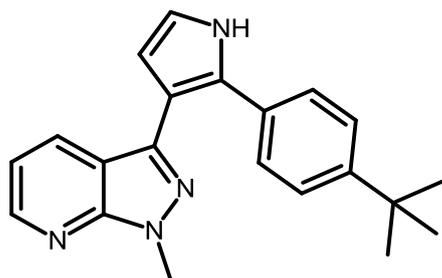
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 1.25 (s, 9H), 6.45 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 11.33 (s, 1H), 13.38 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 31.1 (3 CH_3), 34.2 ($C_{quart.}$), 110.5 (CH), 112.4 ($C_{quart.}$), 113.2 ($C_{quart.}$), 116.0 (CH), 118.6 (CH), 124.8 (2 CH), 127.1 (2 CH), 129.3 ($C_{quart.}$), 130.2 (CH), 130.4 ($C_{quart.}$), 140.9 ($C_{quart.}$), 148.3 (CH), 148.8 ($C_{quart.}$), 152.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 317.1 ($[M^+]$, 19), 316.2 ($[M^+]$, 100), 315.2 ($[M^+]$, 61), 301.2 ($[M^+ - CH_3]$, 85), 285.1 ($[M^+ - C_2H_6]$, 11), 259.1 ($[M^+ - C_4H_9]$, 22), 143.1 ($[M^+ - C_{12}H_{16}N_2]$, 17).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3215 (w), 3202 (w), 3148 (w), 3090 (w), 2980 (w), 2963 (m), 2899 (w), 2830 (w), 2783 (w), 2720 (w), 1611 (w), 1587 (w), 1528 (w), 1506 (w), 1458 (w), 1433 (w), 1383 (w), 1360 (w), 1287 (m), 1271 (w), 1117 (w), 1098 (w), 1067 (w), 939 (w), 920 (m), 835 (m), 800 (w), 773 (s), 750 (w), 733 (m), 702 (m), 673 (w), 658 (w), 611 (w).

Analyse für $C_{20}H_{20}N_4$ [316.4]: ber.: C: 75.92, H: 6.37, N: 17.71; gef.: C: 75.95, H: 6.52, N: 17.54.

3-(2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol[3,4-*b*]pyridin (27f)

27f
 $C_{21}H_{22}N_4$
 330.43 g/mol

Laufmittelverhältnis: 4:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.38

Hellbeiger Feststoff (154 mg, 0.47 mmol, 93 %), Smp. 105 °C.

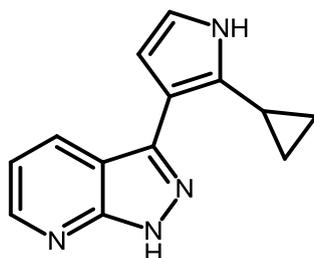
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 1.25 (s, 9H), 4.06 (s, 3H), 6.42 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 11.36 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 31.1 (3 CH_3), 33.4 (CH_3), 34.2 ($C_{quart.}$), 110.5 (CH), 112.1 ($C_{quart.}$), 113.4 ($C_{quart.}$), 115.9 (CH), 118.7 (CH), 125.0 (2 CH), 127.1 (2 CH), 129.4 ($C_{quart.}$), 130.3 ($C_{quart.}$), 130.6 (CH), 139.7 ($C_{quart.}$), 148.3 (CH), 149.0 ($C_{quart.}$), 150.6 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 331.3 ($[M^+]$, 22), 330.3 ($[M^+]$, 91), 329.3 ($[M^+]$, 14), 315.3 ($[M^+ - CH_3]$, 100), 299.2 ($[M^+ - C_2H_6]$, 12), 273.2 ($[M^+ - C_4H_9]$, 7), 143.2 ($[M^+ - C_{13}H_{19}N_2]$, 14).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3215 (v (N-H), w), 2959 (w), 2903 (w), 2886 (w), 2357 (w), 2324 (w), 1697 (w), 1595 (w), 1570 (w), 1506 (m), 1458 (w), 1406 (w), 1395 (w), 1364 (w), 1310 (w), 1273 (s), 1242 (w), 1215 (w), 1202 (w), 1184 (w), 1121 (w), 1099 (w), 1061 (w), 1024 (w), 1001 (w), 968 (w), 949 (w), 922 (m), 893 (m), 837 (s), 802 (w), 772 (s), 750 (w), 733 (w), 702 (s), 683 (w), 662 (w).

ESI HR-MS für $C_{21}H_{22}N_4 + H^+$: ber.: 331.19172; gef.: 331.19209.

3-(2-Cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27g)

27g
 $C_{13}H_{12}N_4$
 224.26 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.64

Farbloser Feststoff (87 mg, 0.39 mmol, 78 %), Smp. 199 °C.

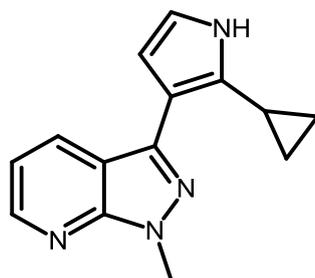
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.69-0.79 (m, 2H), 0.82-0.89 (m, 2H), 2.57 (tt, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.27 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 7.6 (2 CH_2), 8.5 (CH), 107.7 (CH), 112.5 ($C_{quart.}$), 113.2 ($C_{quart.}$), 115.9 (CH), 116.0 (CH), 130.4 (CH), 131.3 ($C_{quart.}$), 141.3 ($C_{quart.}$), 148.3 (CH), 152.3 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 225.2 ($[M^+]$, 9), 224.2 ($[M^+]$, 48), 223.1 ($[M^+]$, 11), 222.2 ($[M^+]$, 3), 209.1 ($[M^+ - HN]$, 100), 196.1 ($[M^+ - CH_2N]$, 5), 155.1 ($[M^+ - C_4H_7N]$, 4), 142.2 ($[M^+ - C_5H_8N]$, 4), 77.1 ($[M^+ - C_8H_9N_3]$, 10).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3210 (v (N-H), w), 3154 (w), 3094 (w), 3034 (w), 3001 (w), 2980 (w), 2951 (w), 2893 (w), 2824 (w), 2771 (w), 2720 (w), 1609 (m), 1589 (w), 1526 (w), 1506 (w), 1456 (w), 1433 (w), 1406 (w), 1389 (w), 1283 (s), 1254 (w), 1130 (w), 959 (w), 922 (m), 897 (m), 878 (w), 849 (w), 802 (w), 770 (s), 729 (m), 700 (s), 665 (w), 617 (w).

ESI HR-MS für $C_{13}H_{13}N_4 + H^+$: ber.: 225.11347; gef.: 225.11349.

3-(2-Cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27h)

27h
 $C_{14}H_{14}N_4$
 238.29 g/mol

Laufmittelverhältnis: 3:2 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 1:1) = 0.39

Gelber Feststoff (69 mg, 0.29 mmol, 58 %), Smp. 159 °C.

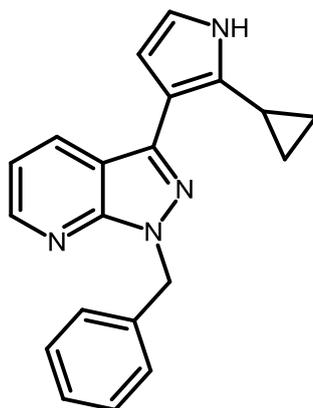
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.71-0.77 (m, 2H), 0.83-0.90 (m, 2H), 2.58 (tt, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 10.53 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 7.7 (2 CH_2), 8.5 (CH), 33.4 (CH_3), 107.7 (CH), 112.2 ($C_{quart.}$), 113.7 ($C_{quart.}$), 116.0 (CH), 116.1 (CH), 130.8 (CH), 131.5 ($C_{quart.}$), 140.1 ($C_{quart.}$), 148.3 (CH), 150.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 239.2 ($[M^+]$, 9), 238.2 ($[M^+]$, 57), 237.2 ($[M^+]$, 9), 223.2 ($[M^+ - HN]$, 100), 210.2 ($[M^+ - CH_2N]$, 4), 208.2 ($[M^+ - C_2H_4N]$, 23), 195.1 ($[M^+ - C_2H_5N]$, 5), 182.1 ($[M^+ - C_3H_6N]$, 3), 77.1 ($[M^+ - C_9H_{11}N_3]$, 11).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3208 (v (N-H), w), 3179 (w), 3109 (w), 3083 (w), 3055 (w), 3044 (w), 3007 (w), 2932 (w), 2895 (w), 2849 (w), 1595 (m), 1568 (w), 1522 (w), 1501 (w), 1464 (w), 1437 (w), 1414 (w), 1373 (w), 1341 (w), 1308 (w), 1271 (s), 1236 (w), 1211 (w), 1165 (w), 1121 (w), 1103 (w), 1020 (w), 939 (m), 893 (m), 876 (w), 849 (w), 806 (w), 766 (s), 729 (m), 702 (m), 692 (m), 673 (w).

Analyse für $C_{14}H_{14}N_4$ [238.3]: ber.: C: 70.57, H: 5.92, N: 23.51; gef.: C: 70.29, H: 5.94, N: 23.23.

1-Benzyl-3-(2-cyclopropyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (27i)

27i
 $C_{20}H_{18}N_4$
 314.38 g/mol

Laufmittelverhältnis: 6:1 (*n*-Hexan/Ethylacetat), R_f (*n*-Hexan/Aceton 2:1) = 0.38

Rötliches Harz (32 mg, 0.10 mmol, 20 %).

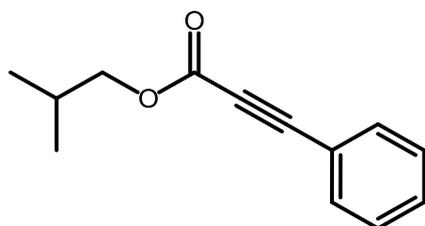
1H -NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ = 0.70-0.73 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 2H), 2.53 (tt, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.47 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 2H), 8.36 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 10.57 (s, 1H).

^{13}C -NMR (150MHz, DMSO- d_6): δ = 7.6 (2 CH_2), 8.5 (CH), 49.7 (CH_2), 107.7 (CH), 112.1 ($C_{quart.}$), 113.9 ($C_{quart.}$), 116.2 (CH), 116.4 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (2 CH), 128.4 (2 CH), 131.0 (CH), 131.7 ($C_{quart.}$), 137.8 ($C_{quart.}$), 140.7 ($C_{quart.}$), 148.6 (CH), 150.4 ($C_{quart.}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 315.3 ($[M^+]$, 4), 314.3 ($[M^+]$, 20), 299.3 ($[M^+-HN]$, 21), 224.2 ($[M^+-C_7H_7]$, 12), 223.2 ($[M^+-C_7H_7]$, 76), 208.2 ($[M^+-C_7H_8N]$, 23), 195.1 ($[M^+-C_8H_9N]$, 13), 91.1 ($[M^+-C_{13}H_{11}N_4]$, 100), 77.1 ($[M^+-C_{14}H_{13}N_4]$, 8).

6.19 Anhang

6.19.1 Darstellung von Isobutyl-3-phenylpropiolat (29a)



29a
C₁₃H₁₄O₂
202.25 g/mol

In einem Schlenkrohr werden 5.8 mg (0.01 mmol) Pd(dba)₂, 6.4 mg (0.013 mmol) und 4.6 mg (0.04 mmol) DABCO vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 139 mg (1.00 mmol) Chlorameisensäureisobutylester (**28a**), 104 mg (1.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 176 mg (1.10 mmol) 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin. Die Reaktionsmischung wird anschließend für 20 h bei 50 °C im Ölbad gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt, das überschüssige Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Ethylacetat 40:1.

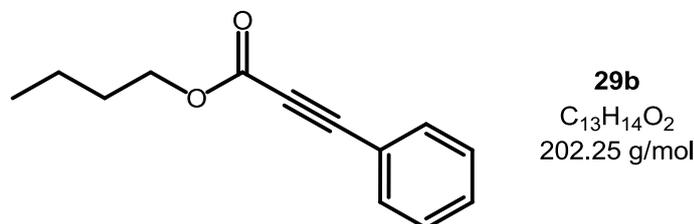
Braunes Öl (61 mg, 0.30 mmol, 30 %).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.94-2.13 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (2 CH₃), 27.8 (CH), 72.2 (CH₂), 80.9 (C_{quart.}), 86.2 (C_{quart.}), 119.9 (C_{quart.}), 128.7 (2 CH), 130.7 (CH), 133.1 (2 CH), 154.4 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 202.1 ([M⁺], 5), 146.1 ([M⁺-C₄H₉], 18), 129.2 ([M⁺-C₄H₉O], 100), 102.1 ([M⁺-C₅H₉O₂], 83).

6.19.2 Darstellung von Butyl-3-phenylpropiolat (29b) anhand optimierter Synthesebedingung



In einem Schlenkrohr werden 3.5 mg (0.02 mmol) PdCl₂ und 18.9 mg (0.04 mmol) (1-Ad)₂BnP·HBr vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre in 2 ml 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 209 mg (1.50 mmol) Chlorameisensäurebutylester (**28b**), 104 mg (1.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 176 mg (1.10 mmol) 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin. Die Reaktionsmischung wird anschließend für 18 h bei 50 °C im Ölbad gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt, das überschüssige Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Ethylacetat 40:1.

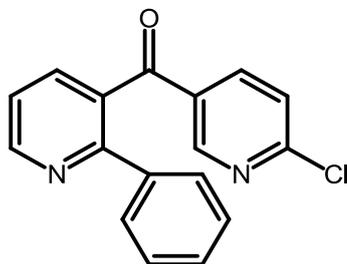
Braunes Öl (119 mg, 0.59 mmol, 59 %).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃), 19.2 (CH₂), 30.6 (CH₂), 66.1 (CH₂), 80.9 (C_{quart.}), 86.2 (C_{quart.}), 119.8 (C_{quart.}), 128.7 (2 CH), 130.7 (CH), 133.1 (2 CH), 154.4 (C_{quart.}).

EI-MS (70 eV, *m/z* (%)): 201.2 ([M⁺], 8), 146.0 ([M⁺-C₄H₉], 19), 129.1 ([M⁺-C₄H₉O], 100), 102.1 ([M⁺-C₅H₉O₂], 67).

6.19.3 Darstellung von (6-Chlorpyridin-3-yl)(2-phenylpyridin-3-yl)methanon (32b)



32b
 $C_{17}H_{11}ClN_2O$
 294.74 g/mol

In einem Schlenkrohr werden 3.5 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$ und 18.9 mg (0.04 mmol) $(1-Ad)_2BnP \cdot HBr$ vorgelegt und in 2 ml Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst. Danach erfolgt die Zugabe von 360 mg (2.00 mmol) 6-Chlornicotinoylchlorid (**1p**), 209 mg (2.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 0.30 ml (1.10 Äquivalente) Triethylamin. Anschließend wird die Reaktion bei Raumtemperatur für 19 h gerührt und der Reaktionsfortschritt mithilfe von Dünnschichtchromatographie überwacht. Nach vollständigem Umsatz werden 314 mg (2.06 mmol) 1-Amin-3,3-diethoxypropan (**30**) hinzugegeben und die Reaktionslösung wird für 24 h bei 40 °C im Ölbad erhitzt. Nach der Umsetzung zum β -Enaminon erfolgt die Zugabe von 1.151 g (10.00 mmol) Trifluoressigsäure und die Reaktionslösung wird für weitere 3 h bei 40 °C im Ölbad weitergerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt, das überschüssige Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von *n*-Hexan/Ethylacetat 2:1.

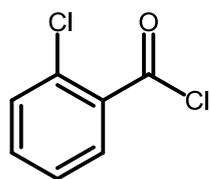
Beiger Feststoff (93 mg, 0.32 mmol, 16 %).

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 7.27-7.33 (m, 3H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H).

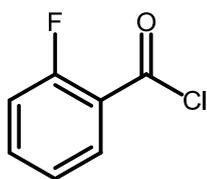
^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ = 122.4 (CH), 124.4 (CH), 128.4 (2 CH), 129.0 (CH), 129.2 (2 CH), 131.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 132.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 137.8 (CH), 138.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 139.9 (CH), 150.9 (CH), 151.5 (CH), 154.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 156.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 194.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

EI-MS (70 eV, m/z (%)): 296.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})]$, 19), 294.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})]$, 56), 267.2 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})\text{-CHN}]$, 34), 265.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})\text{-CHN}]$, 100), 231.1 ($[\text{M}^+\text{-CHClN}]$, 81), 182.1 ($[\text{M}^+\text{-C}_5\text{H}_3\text{ClN}]$, 70), 154.1 ($[\text{M}^+\text{-C}_6\text{H}_3\text{ClNO}]$, 21), 142.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})\text{-C}_{11}\text{H}_8\text{N}]$, 8), 140.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})\text{-C}_{11}\text{H}_8\text{N}]$, 27), 114.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{37})\text{-C}_{12}\text{H}_8\text{NO}]$, 15), 112.1 ($[\text{M}^+(\text{Cl}^{35})\text{-C}_{12}\text{H}_8\text{NO}]$, 44).

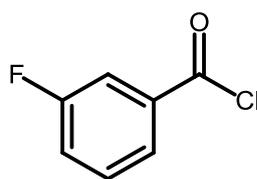
7 Molekülverzeichnis



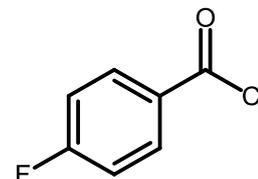
1a
 $C_7H_4Cl_2O$
 175.01 g/mol



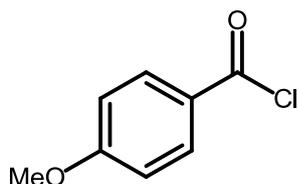
1b
 C_7H_4ClFO
 158.56 g/mol



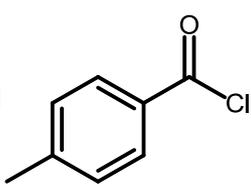
1c
 C_7H_4ClFO
 158.56 g/mol



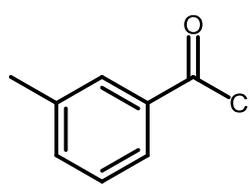
1d
 C_7H_4ClFO
 158.56 g/mol



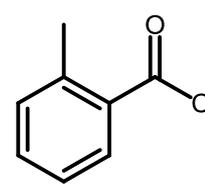
1e
 $C_8H_7ClO_2$
 170.59 g/mol



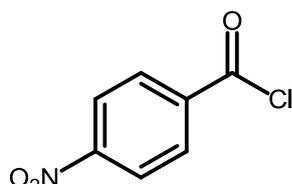
1f
 C_8H_7ClO
 154.59 g/mol



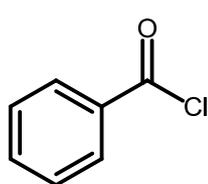
1g
 C_8H_7ClO
 154.59 g/mol



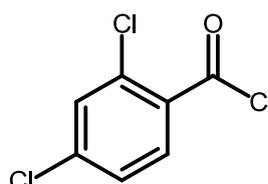
1h
 C_8H_7ClO
 154.59 g/mol



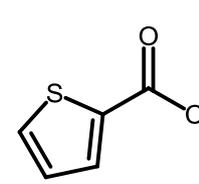
1i
 $C_7H_4ClNO_3$
 185.56 g/mol



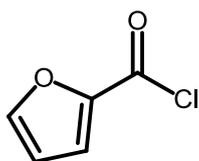
1j
 C_7H_5ClO
 140.57 g/mol



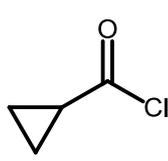
1k
 $C_7H_3Cl_3O$
 209.46 g/mol



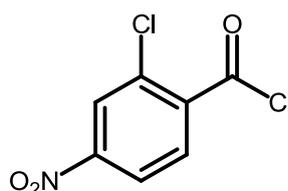
1l
 C_5H_3ClOS
 146.59 g/mol



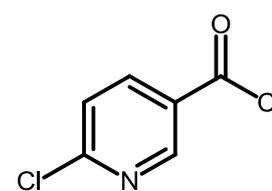
1m
 $C_5H_3ClO_2$
 130.53 g/mol



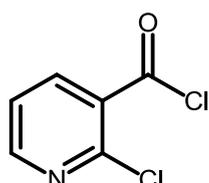
1n
 C_4H_5ClO
 104.53 g/mol



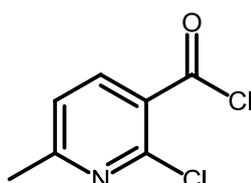
1o
 $C_7H_3Cl_2NO_3$
 220.01 g/mol



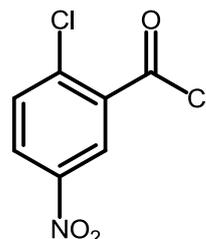
1p
 $C_6H_3Cl_2NO$
 176.00 g/mol



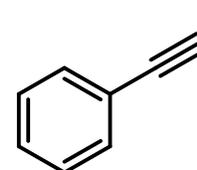
1q
 $C_6H_3Cl_2NO$
 176.00 g/mol



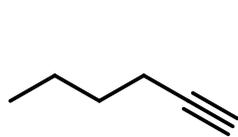
1r
 $C_7H_5Cl_2NO$
 190.03 g/mol



1s
 $C_7H_3Cl_2NO_3$
 220.01 g/mol



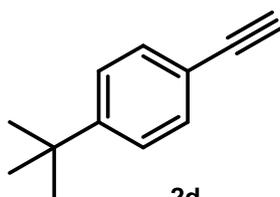
2a
 C_8H_6
 102.13 g/mol



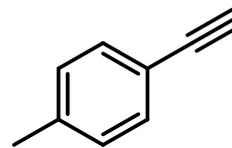
2b
C₆H₁₀
82.14 g/mol



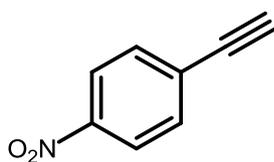
2c
C₅H₆
66.10 g/mol



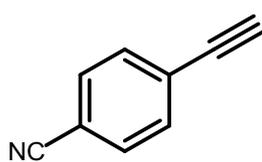
2d
C₁₂H₁₄
158.24 g/mol



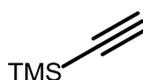
2e
C₉H₈
116.16 g/mol



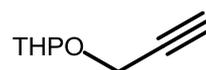
2f
C₈H₅NO₂
147.13 g/mol



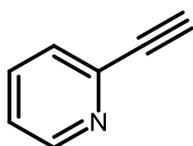
2g
C₉H₅N
127.14 g/mol



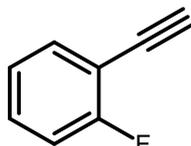
2h
C₅H₁₀Si
98.22 g/mol



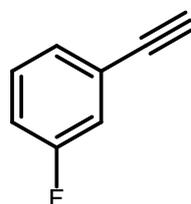
2i
C₈H₁₂O₂
140.18 g/mol



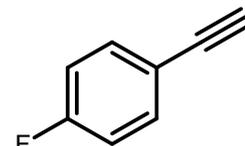
2j
C₇H₅N
103.12 g/mol



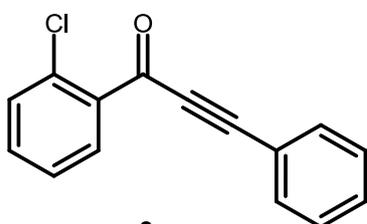
2k
C₈H₅F
120.12 g/mol



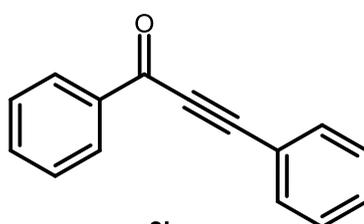
2l
C₈H₅F
120.12 g/mol



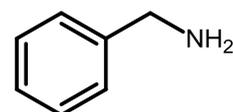
2m
C₈H₅F
120.12 g/mol



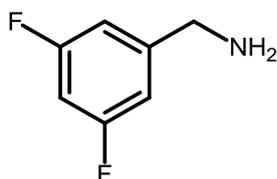
3a
C₁₅H₉ClO
240.68 g/mol



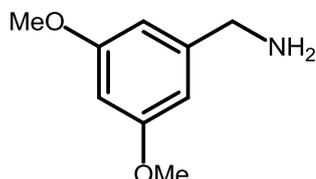
3j
C₁₅H₁₀O
206.24 g/mol



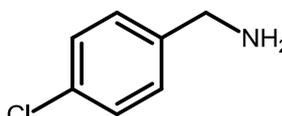
4a
C₇H₉N
107.15 g/mol



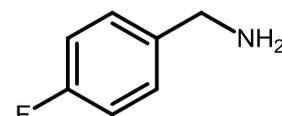
4b
C₇H₇F₂N
143.13 g/mol



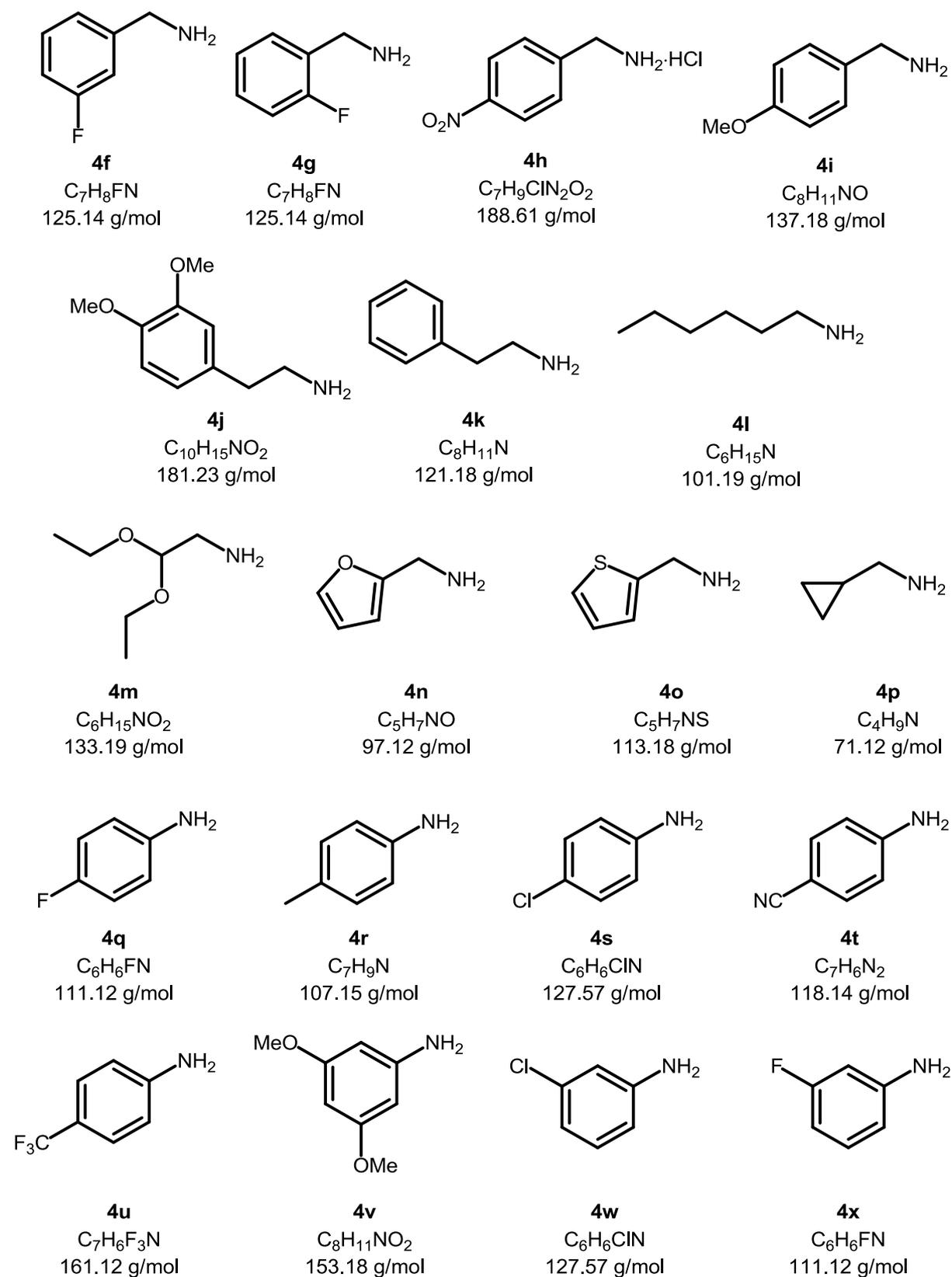
4c
C₉H₁₃NO₂
167.21 g/mol

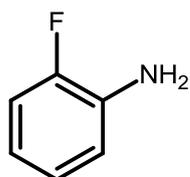


4d
C₇H₈ClN
141.60 g/mol

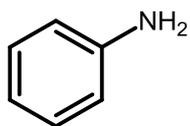


4e
C₇H₈FN
125.14 g/mol

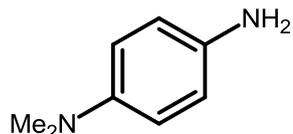




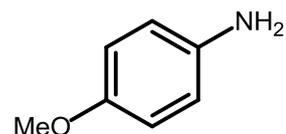
4y
C₆H₆FN
111.12 g/mol



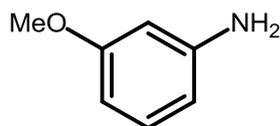
4z
C₆H₇N
93.13 g/mol



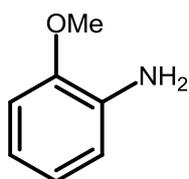
4aa
C₈H₁₂N₂
136.19 g/mol



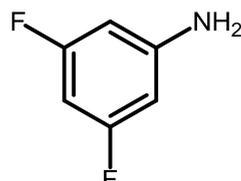
4ab
C₇H₉NO
123.15 g/mol



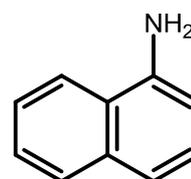
4ac
C₇H₉NO
123.15 g/mol



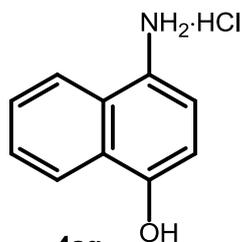
4ad
C₇H₉NO
123.15 g/mol



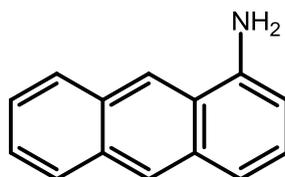
4ae
C₆H₅F₂N
129.11 g/mol



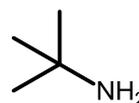
4af
C₁₀H₉N
143.19 g/mol



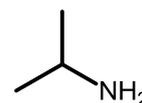
4ag
C₁₀H₁₀ClNO
195.65 g/mol



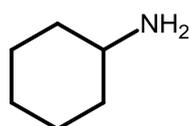
4ah
C₁₄H₁₁N
193.24 g/mol



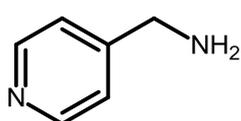
4ai
C₄H₁₁N
73.14 g/mol



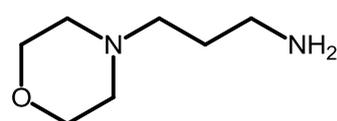
4aj
C₃H₉N
59.11 g/mol



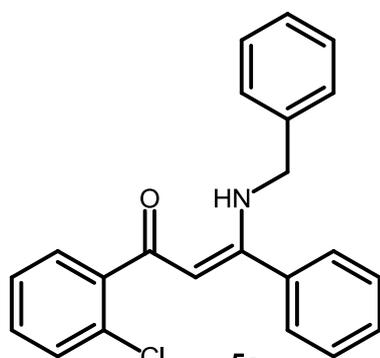
4ak
C₆H₁₃N
99.17 g/mol



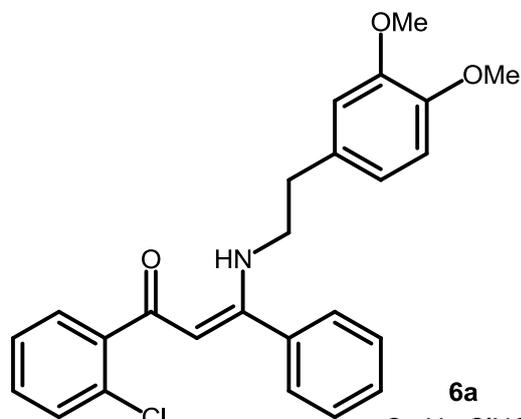
4al
C₆H₈N₂
108.14 g/mol



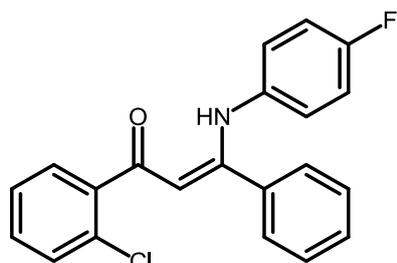
4am
C₇H₁₆N₂O
144.21 g/mol



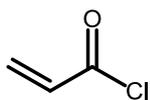
5a
C₂₂H₁₈ClNO
347.84 g/mol



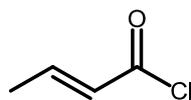
6a
C₂₅H₂₄ClNO₃
421.92 g/mol



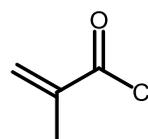
$C_{21}H_{15}ClFNO$
351.80 g/mol



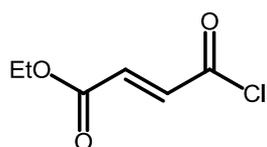
C_3H_3ClO
90.51 g/mol



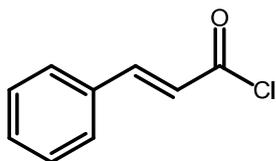
C_4H_5ClO
104.53 g/mol



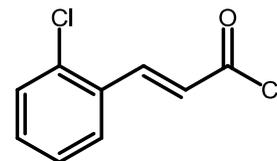
C_4H_5ClO
104.53 g/mol



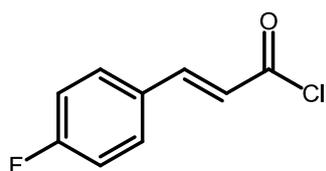
$C_6H_7ClO_3$
162.57 g/mol



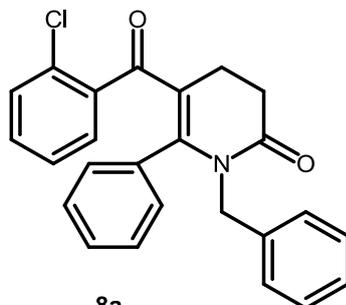
C_9H_7ClO
166.60 g/mol



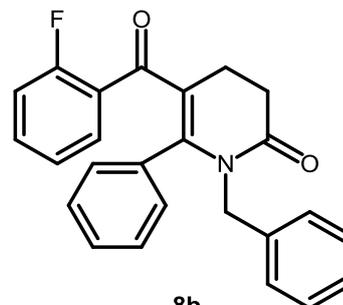
$C_9H_6Cl_2O$
201.05 g/mol



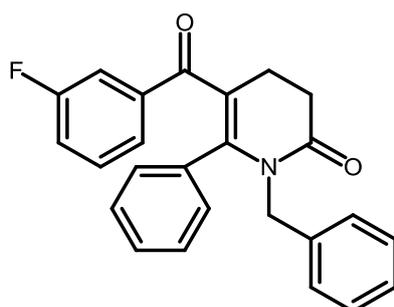
C_9H_6ClFO
184.59 g/mol



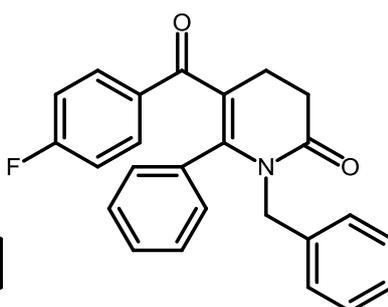
$C_{25}H_{20}ClNO_2$
401.88 g/mol



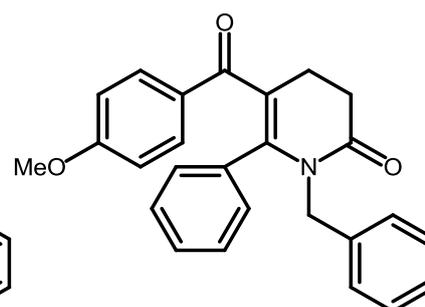
$C_{25}H_{20}FNO_2$
385.43 g/mol



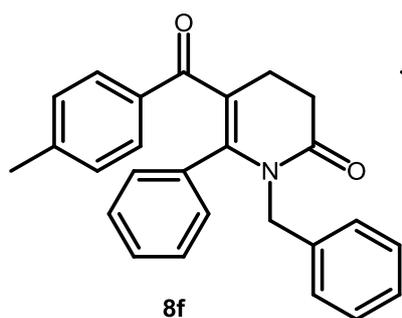
$C_{25}H_{20}FNO_2$
385.43 g/mol



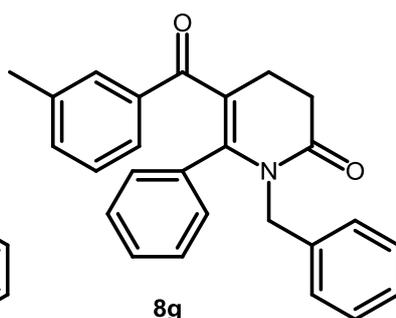
$C_{25}H_{20}FNO_2$
385.43 g/mol



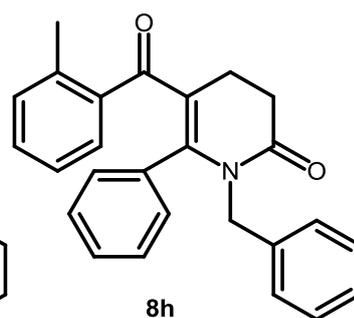
$C_{26}H_{23}NO_3$
397.47 g/mol



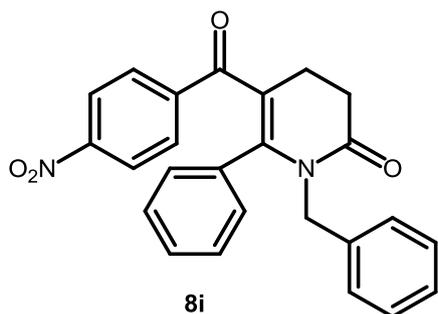
$C_{26}H_{23}NO_2$
381.47 g/mol



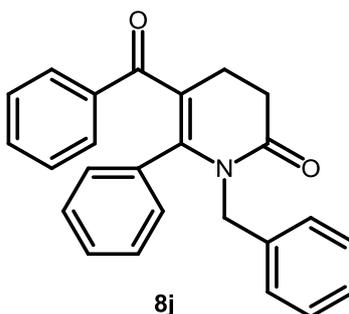
$C_{26}H_{23}NO_2$
381.47 g/mol



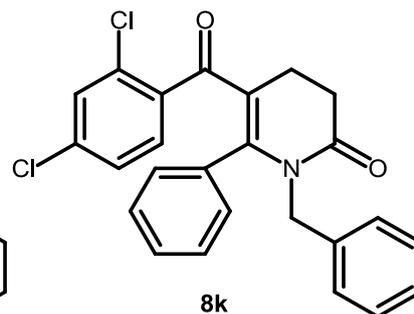
$C_{26}H_{23}NO_2$
381.47 g/mol



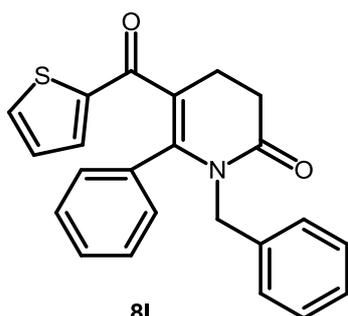
$C_{25}H_{20}N_2O_4$
412.44 g/mol



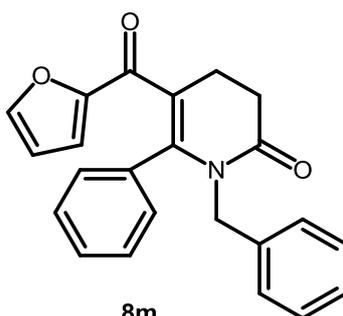
$C_{25}H_{21}NO_2$
367.44 g/mol



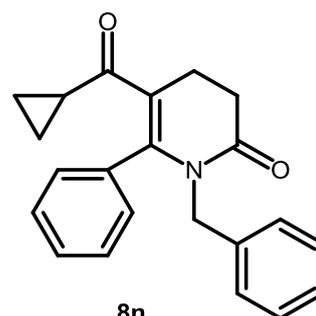
$C_{25}H_{19}Cl_2NO_2$
436.33 g/mol



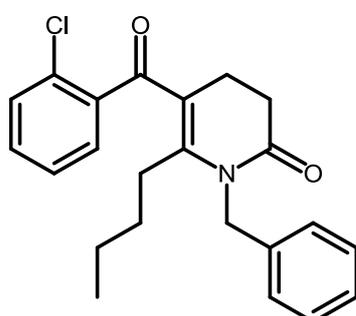
$C_{23}H_{19}NO_2S$
373.47 g/mol



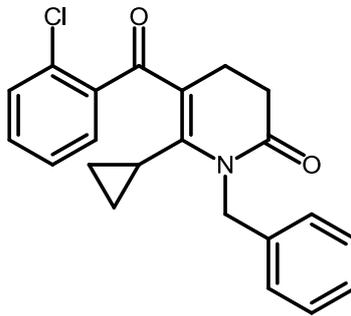
$C_{23}H_{19}NO_3$
357.40 g/mol



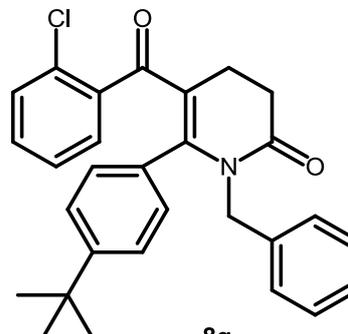
$C_{22}H_{21}NO_2$
331.41 g/mol



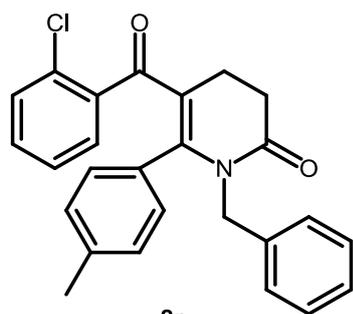
$C_{23}H_{24}ClNO_2$
381.90 g/mol



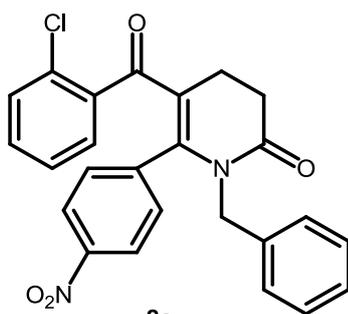
$C_{22}H_{20}ClNO_2$
365.85 g/mol



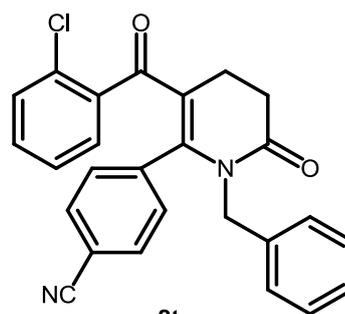
$C_{29}H_{28}ClNO_2$
457.99 g/mol



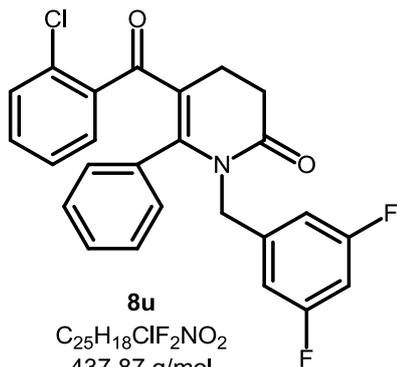
8r
 $C_{26}H_{22}ClNO_2$
415.91 g/mol



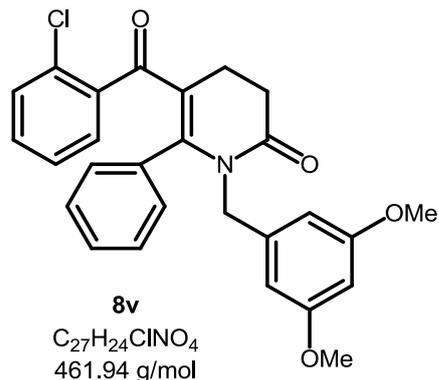
8s
 $C_{25}H_{19}ClN_2O_4$
446.88 g/mol



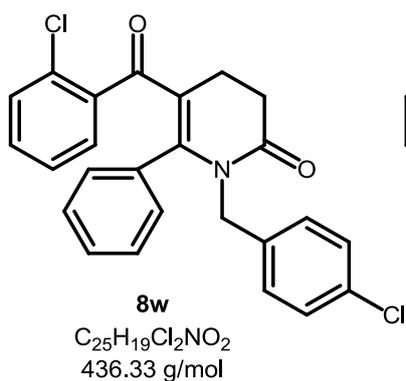
8t
 $C_{26}H_{19}ClN_2O_2$
426.89 g/mol



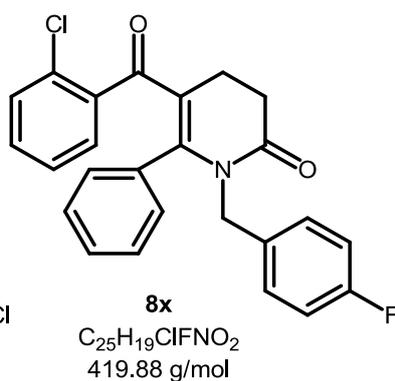
8u
 $C_{25}H_{18}ClF_2NO_2$
437.87 g/mol



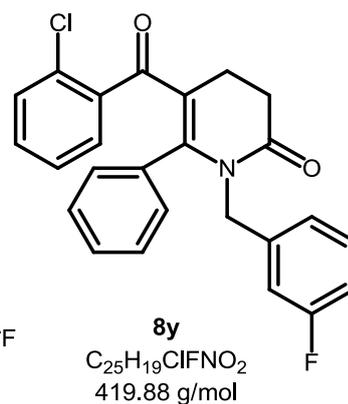
8v
 $C_{27}H_{24}ClNO_4$
461.94 g/mol



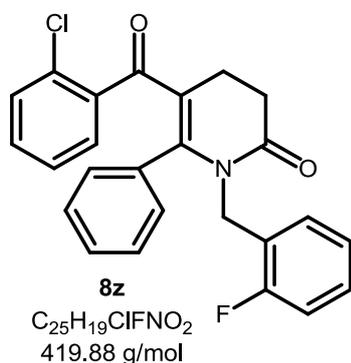
8w
 $C_{25}H_{19}Cl_2NO_2$
436.33 g/mol



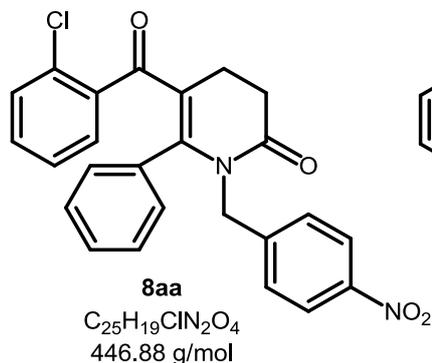
8x
 $C_{25}H_{19}ClFNO_2$
419.88 g/mol



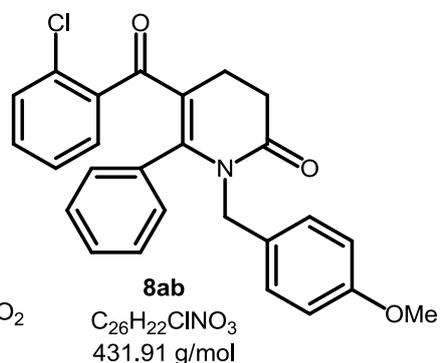
8y
 $C_{25}H_{19}ClFNO_2$
419.88 g/mol



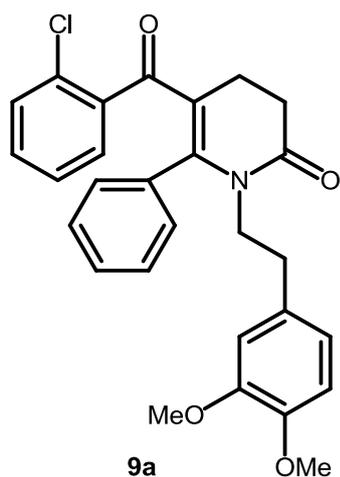
8z
 $C_{25}H_{19}ClFNO_2$
419.88 g/mol



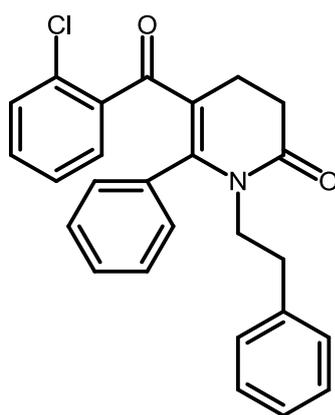
8aa
 $C_{25}H_{19}ClN_2O_4$
446.88 g/mol



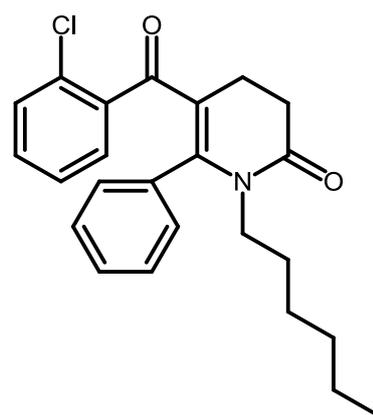
8ab
 $C_{26}H_{22}ClNO_3$
431.91 g/mol



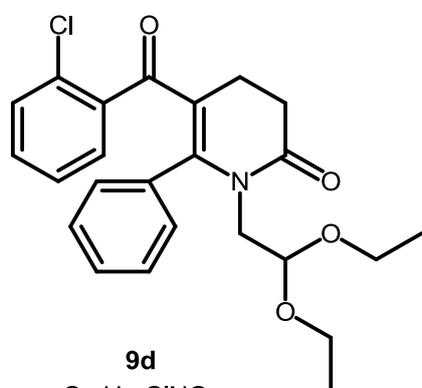
$C_{28}H_{26}ClNO_4$
475.96 g/mol



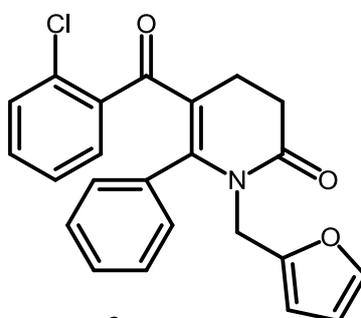
$C_{26}H_{22}ClNO_2$
415.91 g/mol



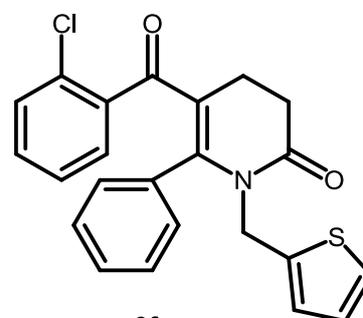
$C_{24}H_{26}ClNO_2$
395.92 g/mol



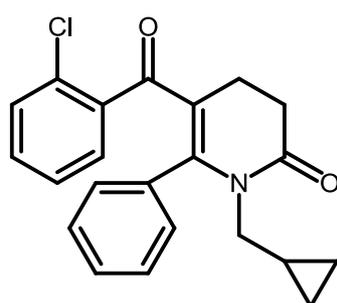
$C_{24}H_{26}ClNO_4$
427.92 g/mol



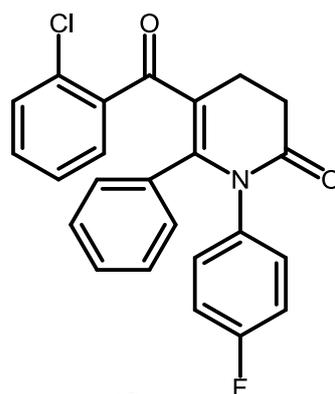
$C_{23}H_{18}ClNO_3$
391.85 g/mol



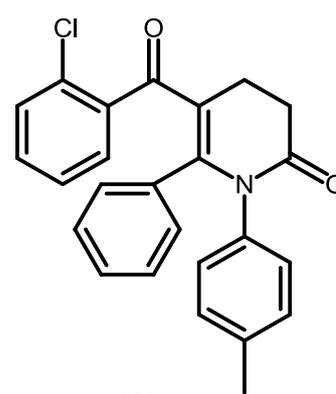
$C_{23}H_{18}ClNO_2S$
407.91 g/mol



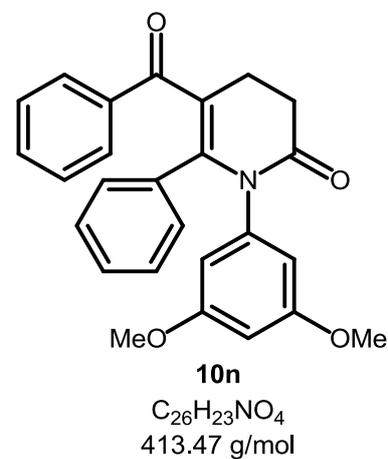
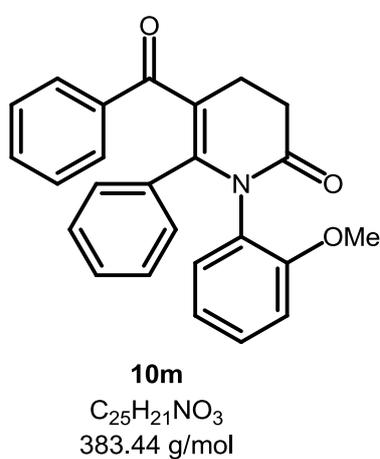
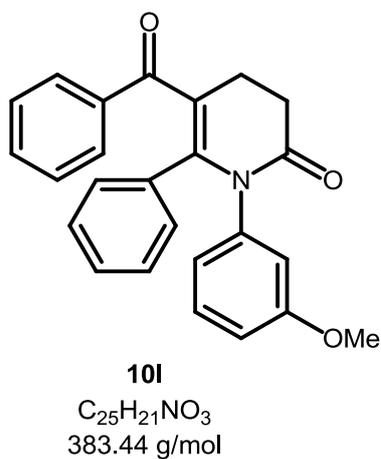
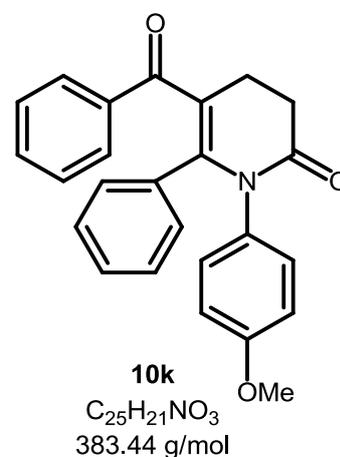
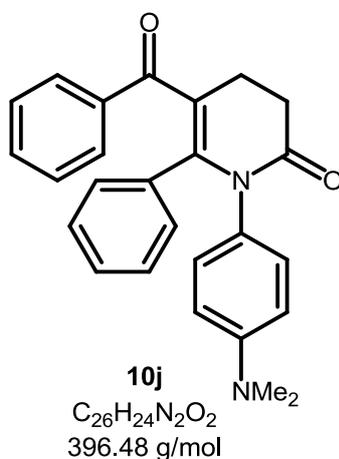
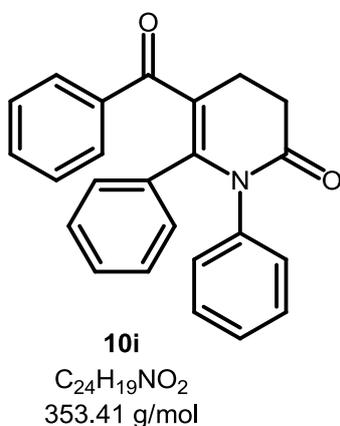
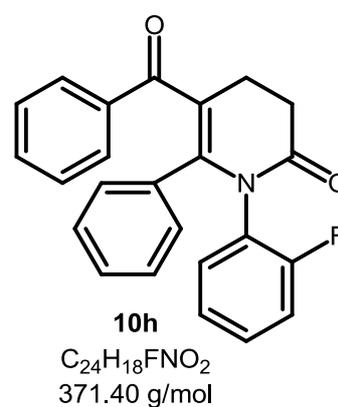
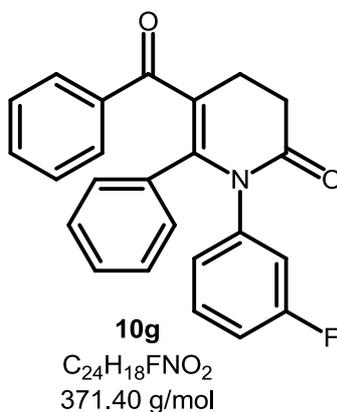
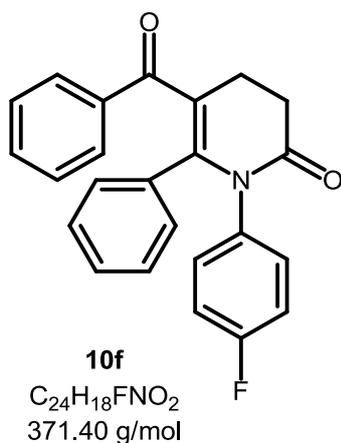
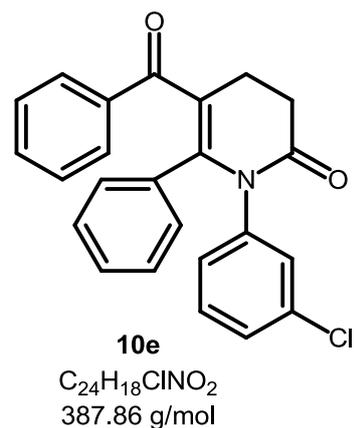
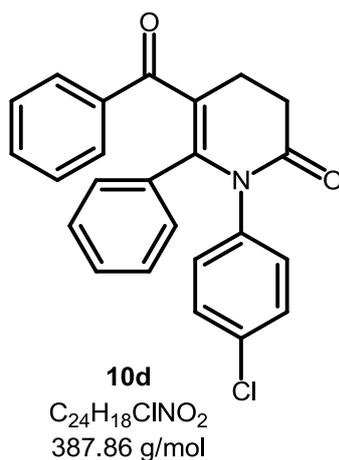
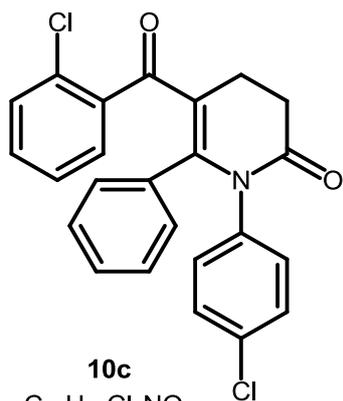
$C_{22}H_{20}ClNO_2$
365.85 g/mol

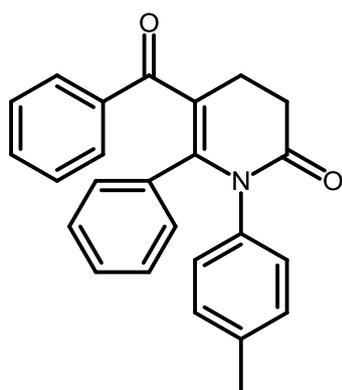


$C_{24}H_{17}ClFNO_2$
405.85 g/mol

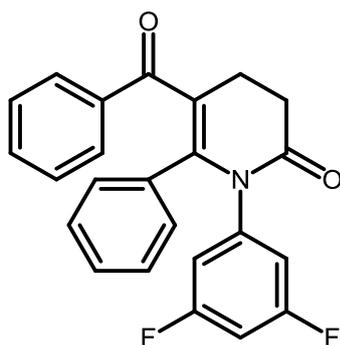


$C_{25}H_{20}ClNO_2$
401.88 g/mol

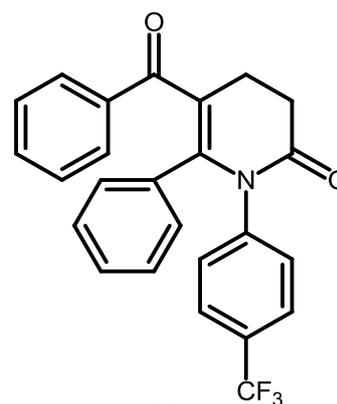




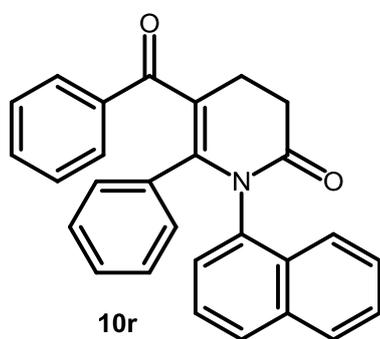
10o
 $C_{25}H_{21}NO_2$
367.44 g/mol



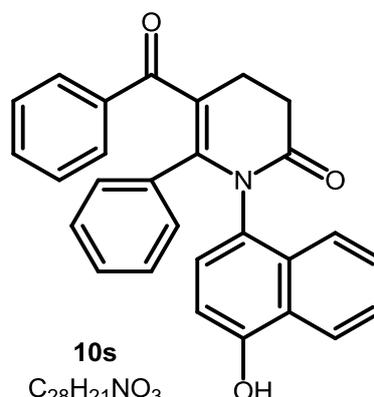
10p
 $C_{24}H_{17}F_2NO_2$
389.39 g/mol



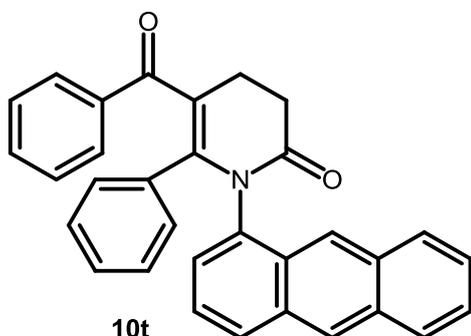
10q
 $C_{25}H_{18}F_3NO_2$
421.41 g/mol



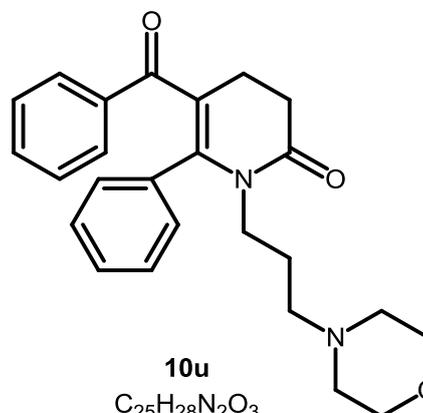
10r
 $C_{28}H_{21}NO_2$
403.47 g/mol



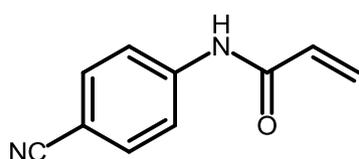
10s
 $C_{28}H_{21}NO_3$
419.47 g/mol



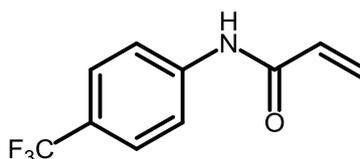
10t
 $C_{32}H_{23}NO_2$
453.53 g/mol



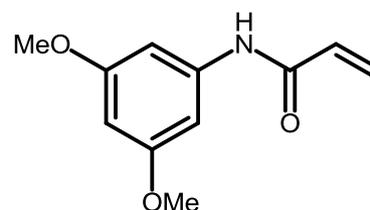
10u
 $C_{25}H_{28}N_2O_3$
404.50 g/mol



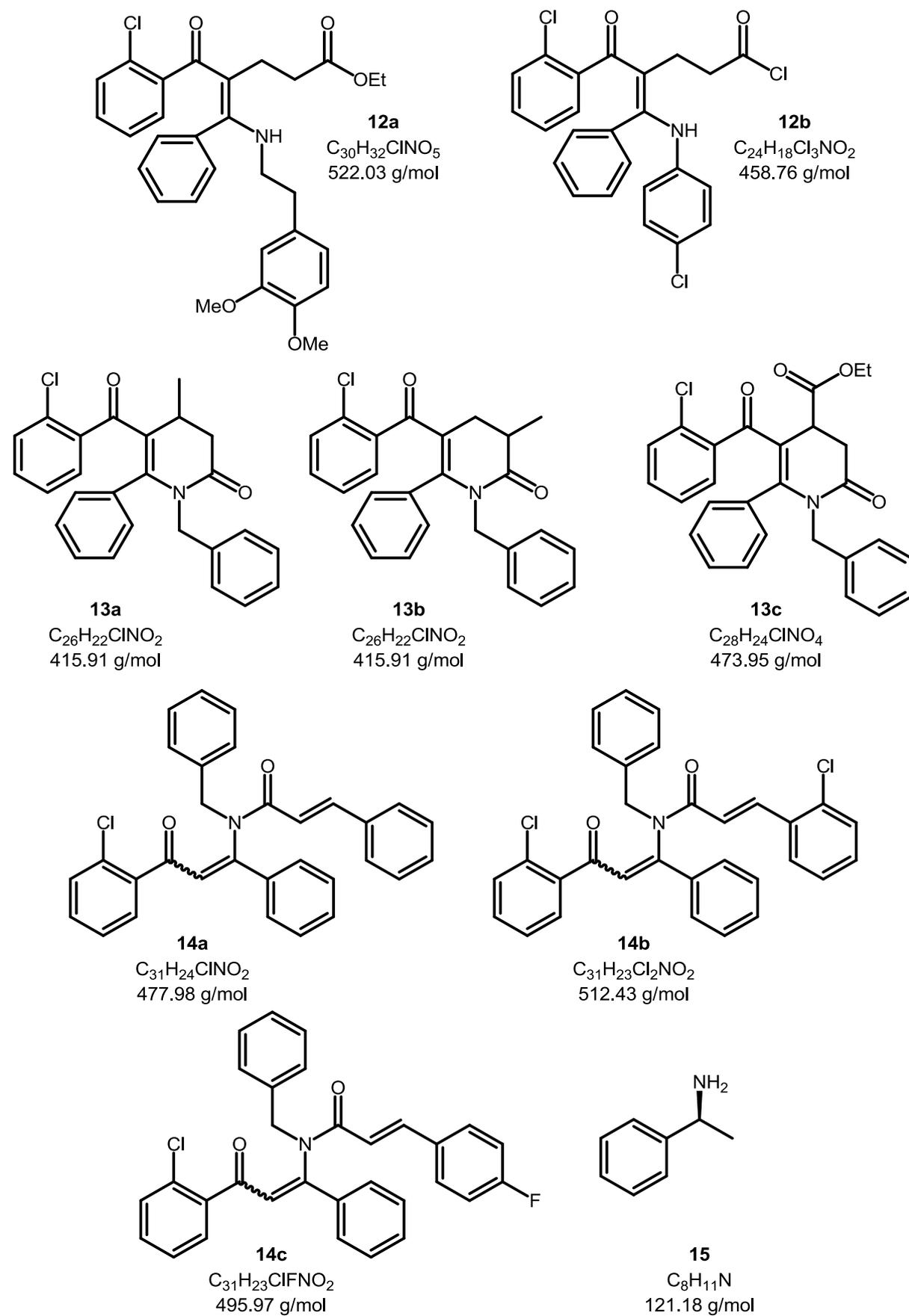
11a
 $C_{10}H_8N_2O$
172.18 g/mol

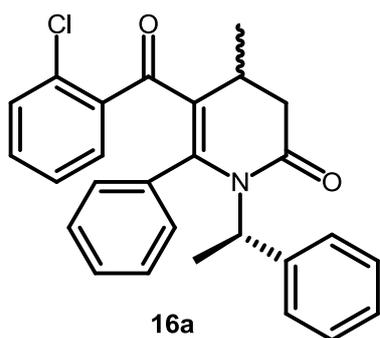


11b
 $C_{10}H_8F_3NO$
215.17 g/mol

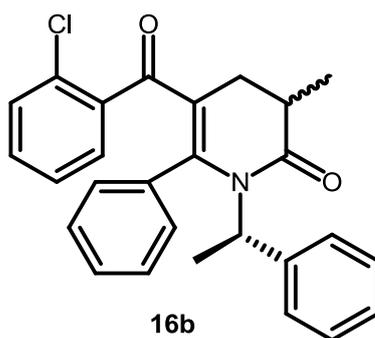


11c
 $C_{11}H_{13}NO_3$
207.23 g/mol

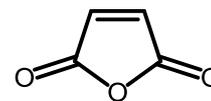




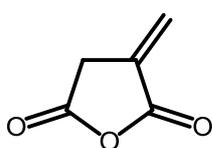
$C_{27}H_{24}ClNO_2$
429.94 g/mol



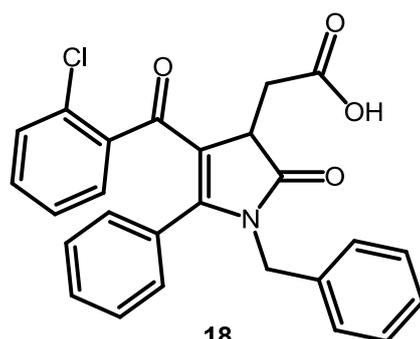
$C_{27}H_{24}ClNO_2$
429.94 g/mol



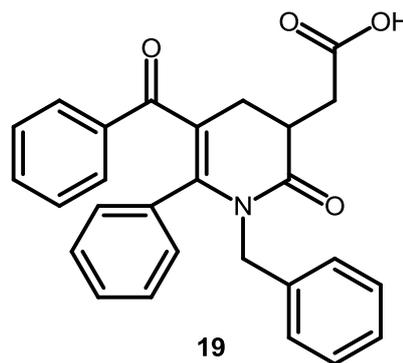
$C_4H_2O_3$
98.06 g/mol



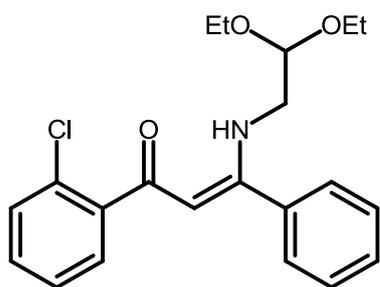
$C_5H_4O_3$
112.08 g/mol



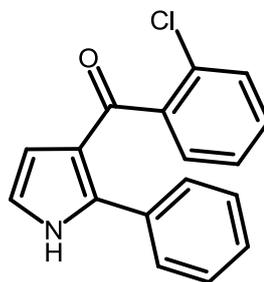
$C_{26}H_{20}ClNO_4$
445.89 g/mol



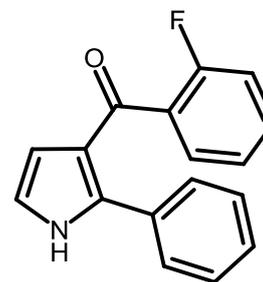
$C_{27}H_{23}NO_4$
425.48 g/mol



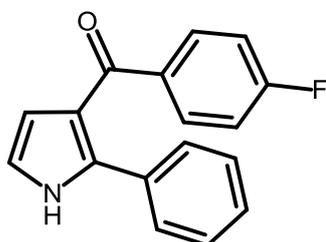
$C_{21}H_{24}ClNO_3$
373.87 g/mol



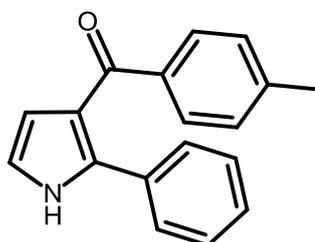
$C_{17}H_{12}ClNO$
281.74 g/mol



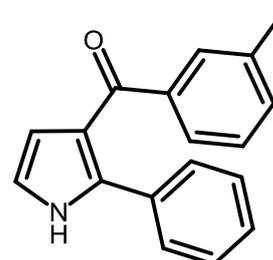
$C_{17}H_{12}FNO$
265.28 g/mol



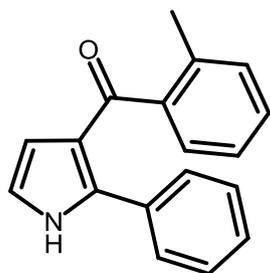
$C_{17}H_{12}FNO$
265.28 g/mol



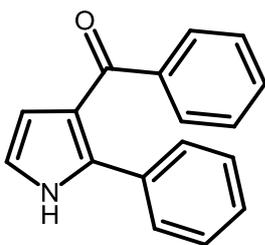
$C_{18}H_{15}NO$
261.32 g/mol



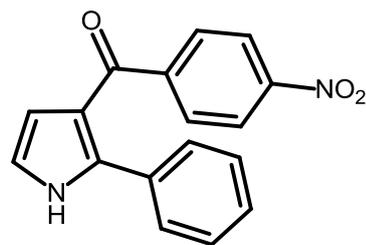
$C_{18}H_{15}NO$
261.32 g/mol



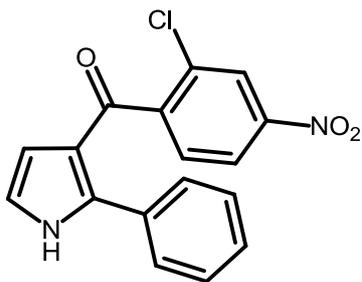
21f
 $C_{18}H_{15}NO$
261.32 g/mol



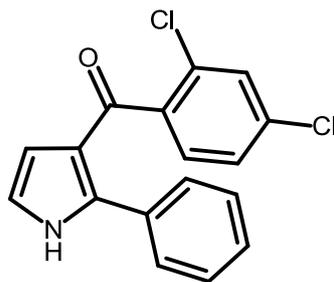
21g
 $C_{17}H_{13}NO$
247.29 g/mol



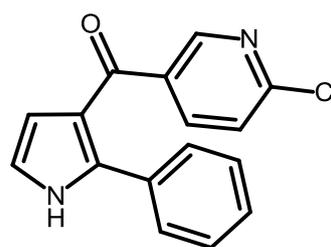
21h
 $C_{17}H_{12}N_2O_3$
292.29 g/mol



21i
 $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$
326.73 g/mol



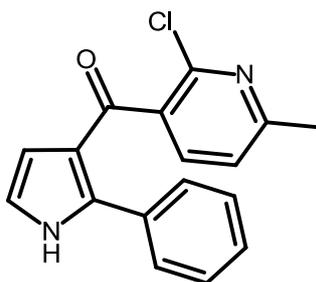
21j
 $C_{17}H_{11}Cl_2NO$
316.18 g/mol



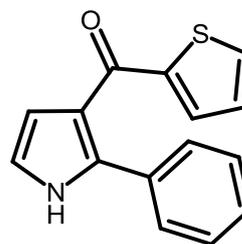
21k
 $C_{16}H_{11}ClN_2O$
282.72 g/mol



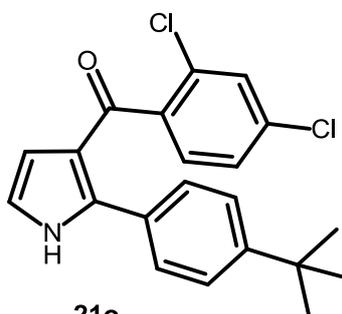
21l
 $C_{16}H_{11}ClN_2O$
282.72 g/mol



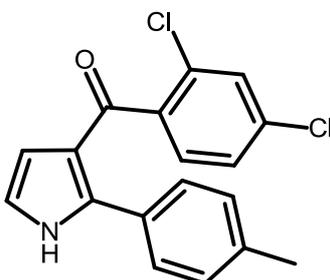
21m
 $C_{17}H_{13}ClN_2O$
296.75 g/mol



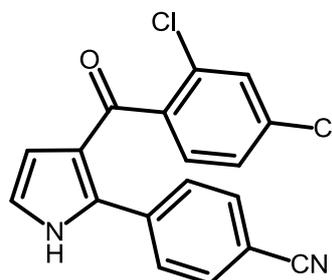
21n
 $C_{15}H_{11}NOS$
253.32 g/mol



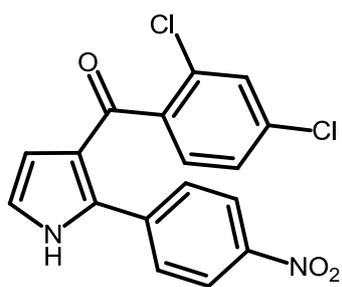
21o
 $C_{21}H_{19}Cl_2NO$
372.29 g/mol



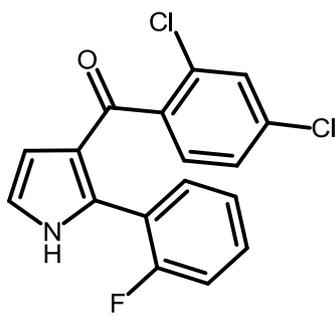
21p
 $C_{18}H_{13}Cl_2NO$
330.21 g/mol



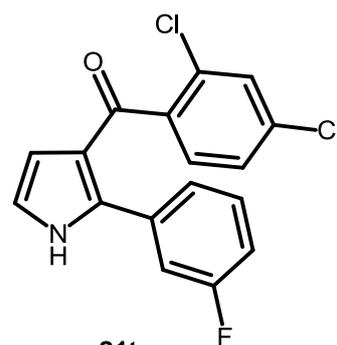
21q
 $C_{18}H_{10}Cl_2N_2O$
341.19 g/mol

**21r**

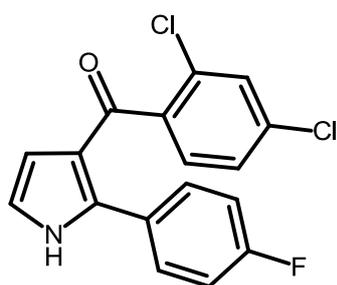
$C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_3$
361.18 g/mol

**21s**

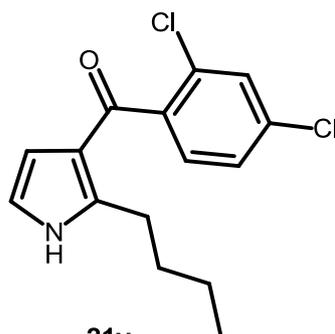
$C_{17}H_{10}Cl_2FNO$
334.17 g/mol

**21t**

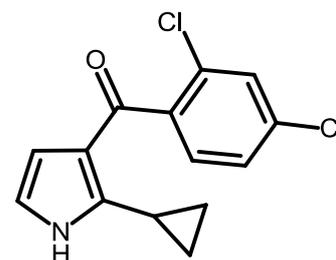
$C_{17}H_{10}Cl_2FNO$
334.17 g/mol

**21u**

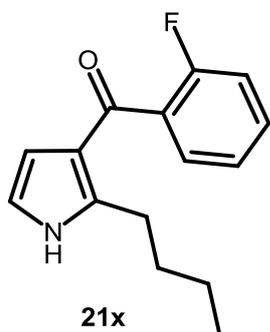
$C_{17}H_{10}Cl_2FNO$
334.17 g/mol

**21v**

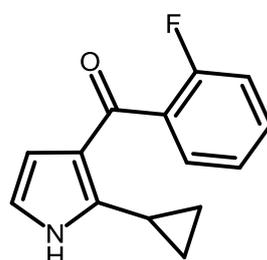
$C_{15}H_{15}Cl_2NO$
296.19 g/mol

**21w**

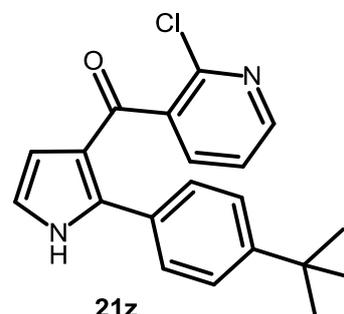
$C_{14}H_{11}Cl_2NO$
280.15 g/mol

**21x**

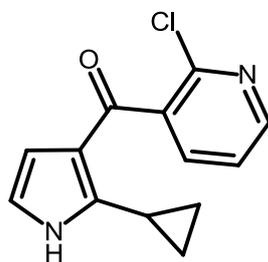
$C_{15}H_{16}FNO$
245.29 g/mol

**21y**

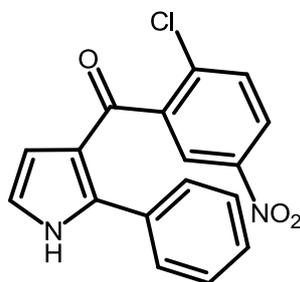
$C_{14}H_{12}FNO$
229.25 g/mol

**21z**

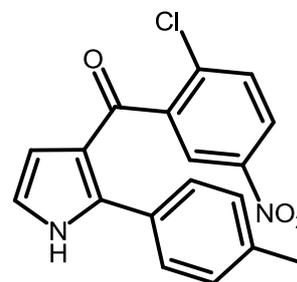
$C_{20}H_{19}ClN_2O$
338.83 g/mol

**21aa**

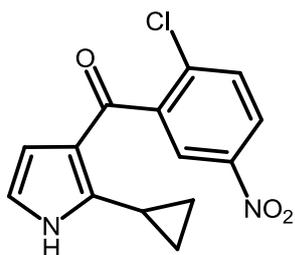
$C_{13}H_{11}ClN_2O$
246.69 g/mol

**21ab**

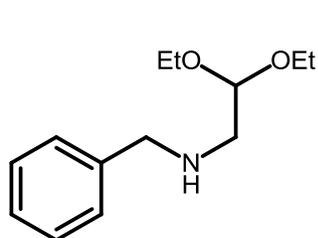
$C_{17}H_{11}ClN_2O_3$
326.73 g/mol

**21ac**

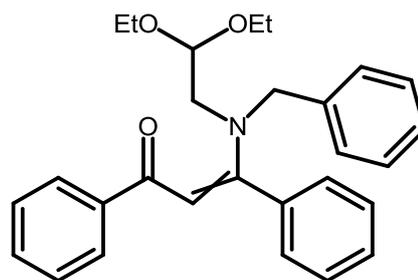
$C_{18}H_{13}ClN_2O_3$
340.76 g/mol

**21ad**

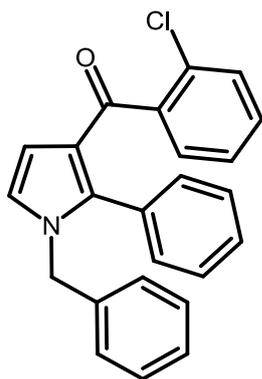
$C_{14}H_{11}ClN_2O_3$
290.70 g/mol

**22a**

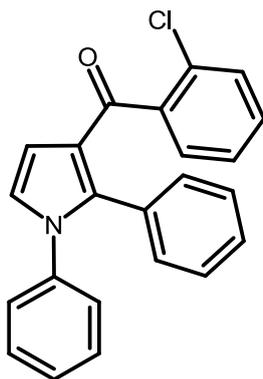
$C_{13}H_{21}NO_2$
223.31 g/mol

**23a**

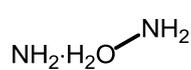
$C_{28}H_{31}NO_3$
429.55 g/mol

**24a**

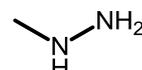
$C_{24}H_{18}ClNO$
371.86 g/mol

**24b**

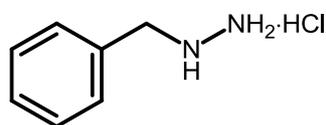
$C_{23}H_{16}ClNO$
357.83 g/mol

**25a**

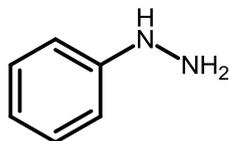
H_6N_2O
50.06 g/mol

**25b**

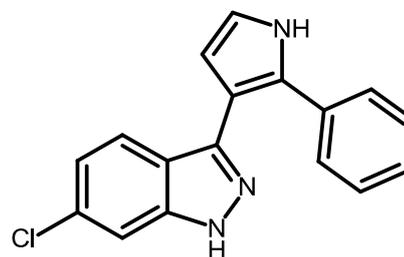
CH_6N_2
46.07 g/mol

**25c**

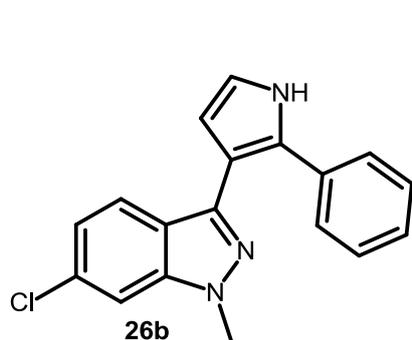
$C_7H_{11}ClN_2$
158.63 g/mol

**25d**

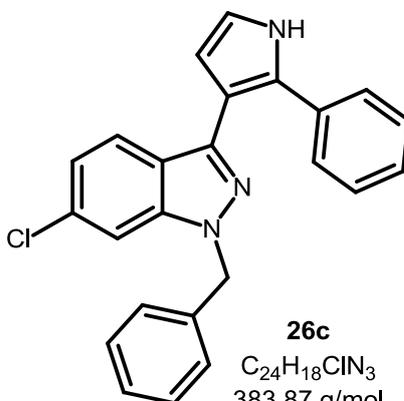
$C_6H_8N_2$
108.14 g/mol

**26a**

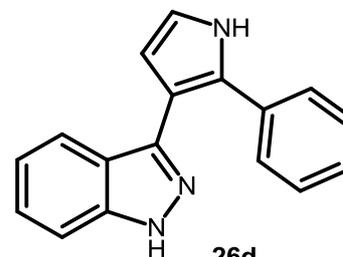
$C_{17}H_{12}ClN_3$
293.75 g/mol

**26b**

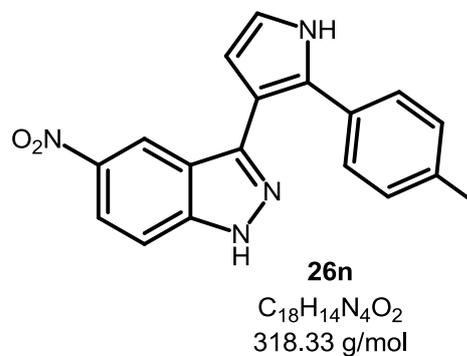
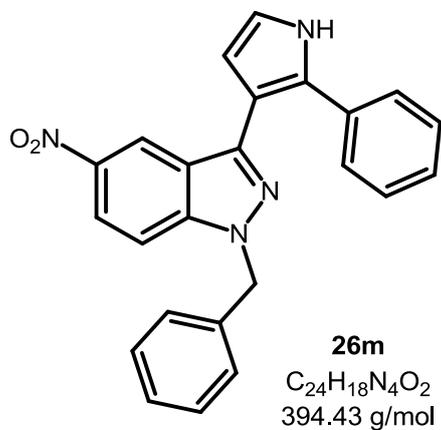
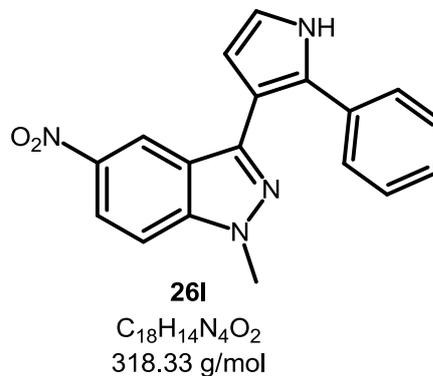
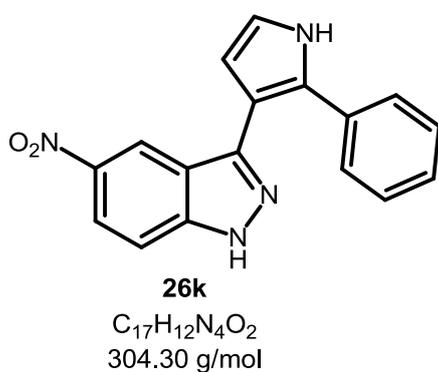
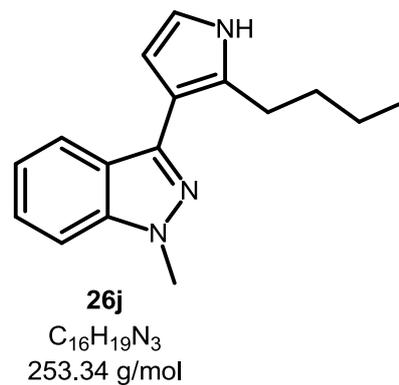
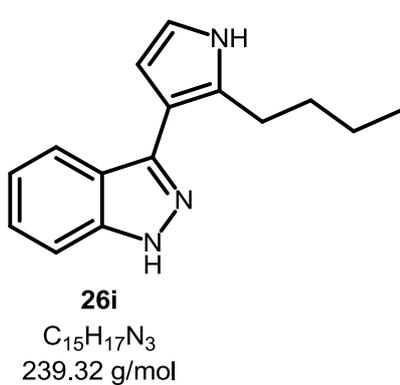
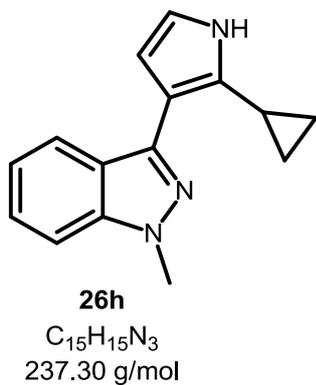
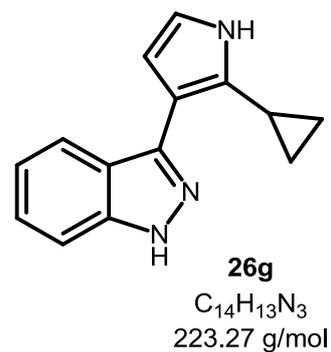
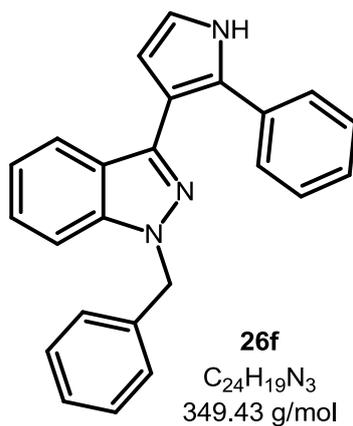
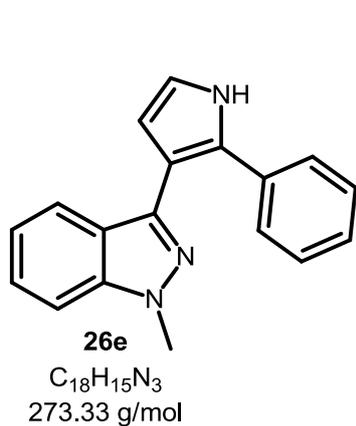
$C_{18}H_{14}ClN_3$
307.78 g/mol

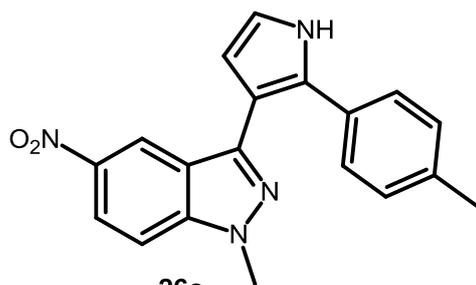
**26c**

$C_{24}H_{18}ClN_3$
383.87 g/mol

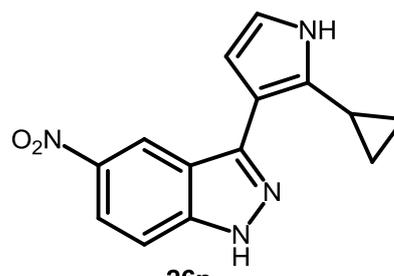
**26d**

$C_{17}H_{13}N_3$
259.31 g/mol

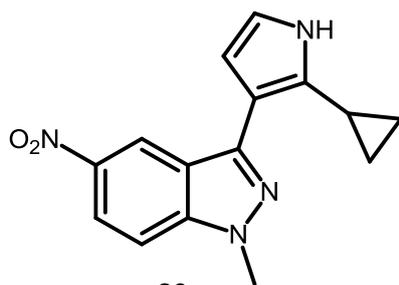




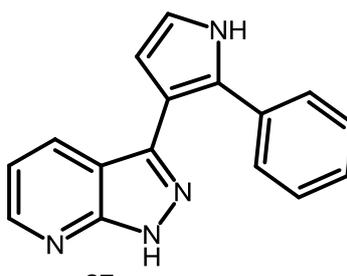
$C_{19}H_{16}N_4O_2$
332.36 g/mol



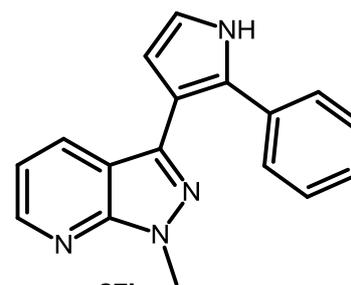
$C_{14}H_{12}N_4O_2$
268.27 g/mol



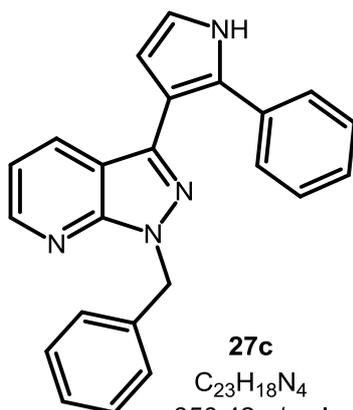
$C_{15}H_{14}N_4O_2$
282.30 g/mol



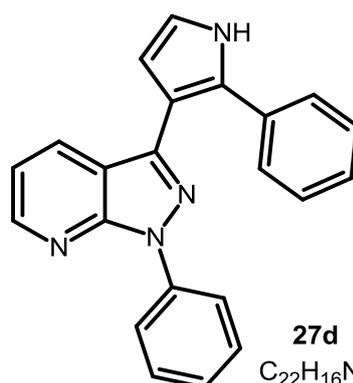
$C_{16}H_{12}N_4$
260.29 g/mol



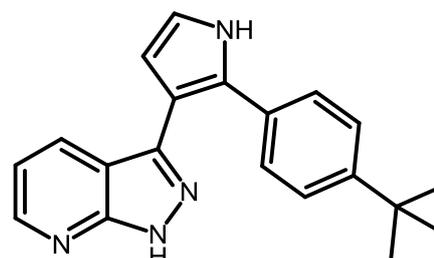
$C_{17}H_{14}N_4$
274.32 g/mol



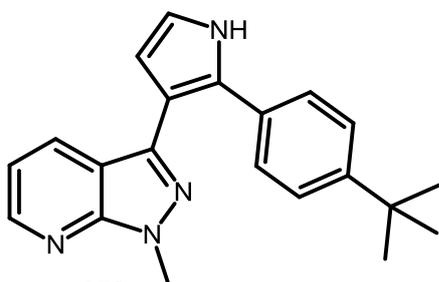
$C_{23}H_{18}N_4$
350.42 g/mol



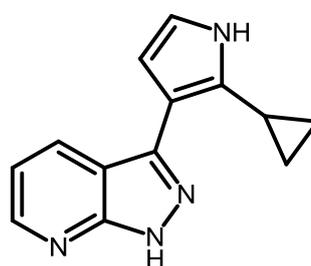
$C_{22}H_{16}N_4$
336.39 g/mol



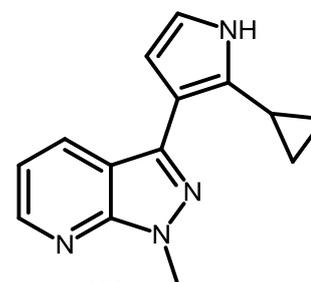
$C_{20}H_{20}N_4$
316.40 g/mol



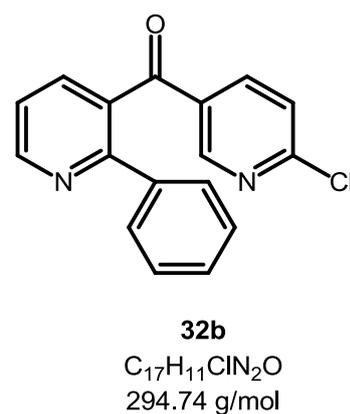
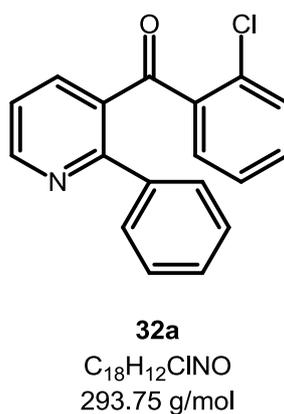
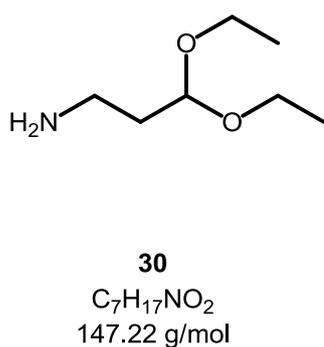
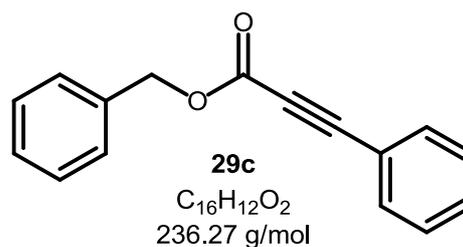
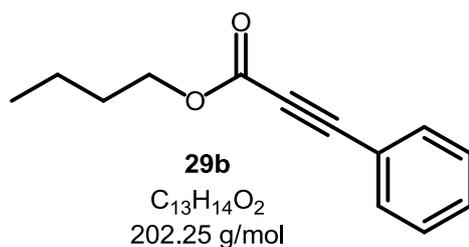
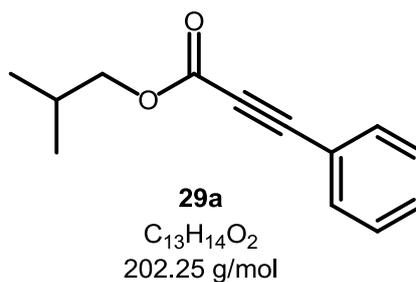
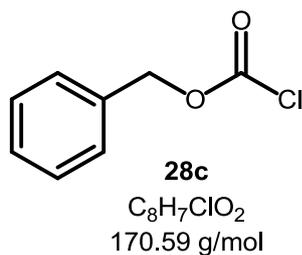
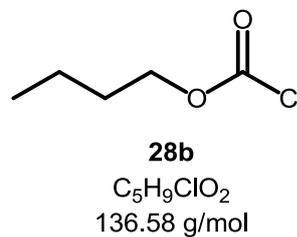
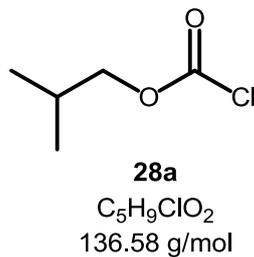
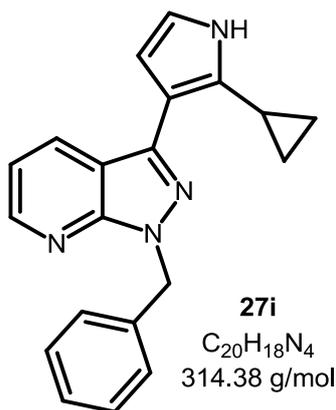
$C_{21}H_{22}N_4$
330.43 g/mol



$C_{13}H_{12}N_4$
224.26 g/mol



$C_{14}H_{14}N_4$
238.29 g/mol



8 Literaturverzeichnis

¹ J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800.

² Für aktuelle Reviews, siehe: a) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673. b) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021. c) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40-49. d) P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1-4.

³ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344; A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

⁴ Für umfassende Übersichten zu MCRs, siehe: a) J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300-1308; b) N. Isambert, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444-8454; c) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89; d) R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471-1499; e) B. B. Toure, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486; f) H. Bienayme, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329; g) I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 647-658; h) L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366-374; i) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131; j) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, *18*, 115; k) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831-844.

⁵ L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

⁶ K. Khanbabaee, *Nachr. Chem.* **2003**, 691-694.

⁷ L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131-163.

⁸ A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.

⁹ A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1473-1474.

¹⁰ a) A. Hantzsch, *Chem. Ber.* **1890**, *21*, 1474-1476; b) M. W. Roomi, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689-1697.

¹¹ P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360-413.

- ¹² I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- ¹³ Für einen Übersichtsartikel über die Ugi-Reaktion und speziell MCRs auf Basis der Isonitrile, siehe: A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
- ¹⁴ a) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129; b) M. Passerini, G. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964-969.
- ¹⁵ a) A. Plant, P. Thompson, D. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4870-4873; b) C. B. Gilley, M. J. Buller, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3631-3634; c) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935-8939.
- ¹⁶ O. Mumm, *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 886-893.
- ¹⁷ N. Chéron, R. Ramozzi, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361-1366.
- ¹⁸ a) I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233; b) C. Faggi, M. Garcia-Valverde, S. Marcaccini, G. Menchi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788-791; c) A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5974-5987.
- ¹⁹ a) C. Merlot, D. Domine, C. Cleva, D. J. Church, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 594-602; b) L. Constantino, D. Barlocco, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 65-85; c) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.
- ²⁰ Für eine Reihe von Übersichtsartikeln, siehe: a) H. Eckert, *Molecules* **2012**, *17*, 1074-1102; b) N. Isambert, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444-8454; c) Domino reactions in Organic Synthesis (Eds.: L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Chapter 2; d) J. Sapi, J.-Y. Laronze, *Arkivoc* **2004**, 208-222; e) V. Nair, C. Rajesh, A. U. Vinod, S. Bindu, A. R. Sreekanth, J. S. Mathen, L. Balagopal, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899-907; f) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144; g) S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137-165.
- ²¹ Für eine Reihe von Übersichtsartikeln, siehe: a) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Synlett* **2007**, *13*, 1994-2005; b) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644-4680 c) G. Balme,

E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101-4111; d) M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 406-416.

²² E. Bossharth, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2441-2444.

²³ K. Mitsudo, P. Thansandote, T. Wilhelm, B. Mariampillai, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3939-3942.

²⁴ a) R. Grigg, M. R. A. Sarkar, A. Thayaparan, V. Sridharan, C. W. G. Fishwick, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7213-7228; H. A. Dondas, C. W. G. Fishwick, X. Gai, R. Grigg, C. Kilner, N. Dumrongchai, B. Kongkathip, N. Kongkathip, C. Polysuk, V. Sridharan, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7742-7746; H. A. Dondas, C. W. G. Fishwick, X. Gai, R. Grigg, C. Kilner, N. Dumrongchai, B. Kongkathip, N. Kongkathip, C. Polysuk, V. Sridharan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7570-7574.

²⁵ S. Brown, R. Grigg, J. Hinsley, S. Korn, V. Sridharan, M. D. Uttley, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10347-10355.

²⁶ D. Bouyssi, N. Monteiro, G. Balme, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1387-1406.

²⁷ H. Cao, L. McNamee, H. Alper, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281-5284.

²⁸ Y. Liang, T. Meng, H.-J. Zhang, Z. Xi, *Synlett* **2011**, 911-914.

²⁹ a) B. Willy, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2082-2085; b) B. Willy, W. Frank, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 90-95 c) E. Merkul, O. Grotkopp, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2009**, 502-507; d) B. Willy, T. Dallos, F. Rominger, J. Schönhaber, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4796-4805; e) B. Willy, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2008**, 293-303; f) B. Willy, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4157-4168; g) A. S. Karpov, E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2991-3000; h) A. V. Rotaru, I. D. Druta, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1798-1812; i) 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; j) A. S. Karpov, E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* **2005**, 2581-2583; k) A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2003**, 2815-2826.

³⁰ Für Übersichtsartikel über *Sonogashira*-Kreuzkupplungen, siehe: a) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *50*, 5084-5121; b) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem.* **2007**,

119, 850-888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871; c) L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133-173; d) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49; e) K. Sonogashira, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1*, 493-529; f) K. Sonogashira, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* Hrsg. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 203-229; g) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627-630.

³¹a) S. Puig, D. J. Thiele, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 171-180; b) J. Lee, M. M. O. Pena, Y. Nose, D. J. Thiele, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 4380-4387.

³²R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.

³³H. A. Diek, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.

³⁴L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257.

³⁵a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322; b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581.

³⁶K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

³⁷R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.

³⁸Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1977**, 777-778.

³⁹L. Xue, Z. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1692-1705.

⁴⁰G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011-4029.

⁴¹H. Li, G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3332-3335.

⁴²C. Gottardo, T. M. Kraft, M. S. Hossain, P. V. Zawada, H. M. Muchall, *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 410-415.

⁴³M. R. An der Heiden, H. Plenio, S. Immel, E. Burello, G. Rothenberg, H. C. J. Hoefsloot, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2857-2866.

⁴⁴A. Tougeriti, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666-676.

⁴⁵ T. Ljungdahl, T. Bennur, A. Dallas, H. Emtenas, J. Martensson, *Organometallics* **2008**, *27*, 2490-2498.

⁴⁶ Für exemplarisch vorgenommene Untersuchungen zu Kontaminationen im Katalysatorsystem, siehe: a) Z. Gonda, G. Tolnai, Z. Novak, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822-11826; b) T. Lauterbach, M. Livendahl, A. Rosellon, P. Espinet, A. Echavarren, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3006-3009; c) S. L. Buchwald, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5694-5695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586-5587.

⁴⁷ a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350-4386; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211; b) T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729-1731.

⁴⁸ a) E. Christiansen, M. E. Due-Hansen, T. Ulven, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1301-1304; b) C. Torborg, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Sus. Chem.* **2008**, *1*, 91-96; c) A. Köllhofer, H. Plenio, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1295-1300; d) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4350-4386; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4315-4317.

⁴⁹ a) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 694-716; b) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Green Chem.* **2008**, *10*, 563-570; c) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Organometallics* **2008**, *27*, 3924-3932; d) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2701-2716.

⁵⁰ a) K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6329-6333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173-6177 b) D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6175-6178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993-5996.

⁵¹ a) F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141-8154; b) P. Surawatanawong, M. B. Hall, *Organometallics* **2008**, *27*, 6222-6232; c) Z. Li, Y. Fu, Q.-X. Guo, L. Liu, *Organometallics* **2008**, *27*, 4043-4049; d) M. Ahlquist, P. O. Norrby, *Organometallics* **2007**, *26*, 550-553.

⁵² C. Torborg, J. Huang, T. Schulz, B. Schäffner, A. Zapf, A. Spannenberg, A. Börner, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1329-1336.

⁵³ a) S. Atobe, H. Masuno, M. Sonoda, Y. Suzuki, H. Shinohara, S. Shibata, A. Ogawa, *Tet. Lett.* **2012**, *53*, 1764-1767; b) F. C. Fuchs, G. A. Eller, W. Holzer, *Molecules* **2009**, *14*,

3814-3832; c) P. R. Likhar, M. S. Subhas, M. Roy, S. Roy, M. L. Kantam, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 259-264; d) D. A. Alonso, Carmen Nájera, M.C. Pacheco, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1615-1619.

⁵⁴ M. Lemay, V. Pandarus, M. Simard, O. Marion, L. Tremblay, F. Beland, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1059-1062; b) J. Blümel, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2410-2423; c) S. Schweizer, J.-M. Becht, C. Le Drian, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1150-1158; d) Y. Wang, B. Huang, S. Sheng, M. Cai, *J. Chem. Res.* **2007**, 728-732; e) M. Cai, J. Sha, Q. Xu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4642-4647.

⁵⁵ S.-G. Ryu, S.-W. Kim, S.-D. Oh, S.-H. Choi, H. G. Park, Y. P. Zhang, *Colloids Surf. A* **2008**, *313-314*, 224-229.

⁵⁶ a) S. Sawoo, D. Srimani, P. Dutta, R. Lahiri, A. Sarkar, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4367-4374. b) S. S. Palimkar, V. S. Moore, K. V. Srinivasan, *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 853-862.

⁵⁷ a) J. T. Guan, G. A. Yu, L. Chen, T. Q. Weng, J. J. Yuan, S. H. Liu, *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 75-77; b) G. Chen, X. Zhu, J. Cai, Y. Wan, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1355-1361.

⁵⁸ A. Corma, R. Juárez, M. Boronat, F. Sánchez, M. Iglesias, H. García, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 1446-1448.

⁵⁹ M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4940-4943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862-4865; b) C. M. Rao Volla, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5961-5964.

⁶⁰ B. Panda, T. K. Sarkar, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3131-3133.

⁶¹ A. D. Finke, E. C. Elleby, M. J. Boyd, H. Weissman, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8897-8900.

⁶² a) K. Mitsudo, T. Shigara, J. Mizukawa, S. Suga, H. Tanaka, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9256-9258; b) H. Kim, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2827-2832; c) M. Zhu, Z. Zhou, R. Chen, *Synthesis* **2008**, 2680-2682.

⁶³ D. M. D'Souza, T. J. J. Müller *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108.

- ⁶⁴ a) A. S. Karpov, T. J. J. Müller *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451-3454; b) A. S. Karpov, *Dissertation* **2005**, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, S.33-48.
- ⁶⁵ C. Boersch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10632-10636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10448-10452.
- ⁶⁶ E. Merkul, J. Dohe, C. Gers, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3023-3026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2966-2969.
- ⁶⁷ A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315-4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153-4155.
- ⁶⁸ a) A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9705-9709; b) A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 515-523.
- ⁶⁹ a) T. Schareina, A. Zapf, W. Maegerlein, N. Mueller, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1087-1090; b) M. Sundermeier, A. Zapf, S. Mutyala, W. Baumann, J. Sans, S. Weiss, M. Beller, *Chem-Eur. J.* **2003**, *9*, 1828-1836.
- ⁷⁰ a) A. Kollhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1086-1088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056-1058; b) H. Plenio, *Angew. Chem.* **2003**, *120*, 7060-7063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954-6956.
- ⁷¹ a) A. G. Sergeev, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *Organometallics* **2008**, *27*, 297-300; b) A. Sergeev, A. Spannenberg, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15549-15563; c) N. Andrushko, V. Andrushko, G. König, A. Spannenberg, A. Börner, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 847-853; d) H. Neumann, A. Brennfuehrer, M. Beller, *Chem-Eur. J.* **2008**, *14*, 3645-3652; e) A. Brennfuehrer, H. Neumann, S. Klaus, T. Riermeier, J. Almena, M. Beller, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6252-6258; f) H. Neumann, A. Brennfuehrer, P. Gross, T. Riermeier, J. Almena, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1255-1261.
- ⁷² a) G. A. Molander, P. E. Gormisky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7481-7485; b) S. Wille, M. Hein, R. Miethchen, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3301-3308.
- ⁷³ a) J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phosphorus Sulfur* **1995**, *102*, 211-215; b) J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phosphorus Sulfur* **1993**, *81*, 141-148.

- ⁷⁴ a) A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Synthesis* **2004**, 935-941; b) A. Köllhofer, H. Plenio, *Chem-Eur. J.* **2003**, *9*, 1416-1425.
- ⁷⁵ A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9705-9709.
- ⁷⁶ a) P. K. Chattaraj, H. Lee, R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1855-1856; b) T.-L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1-20; c) R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827-1836.
- ⁷⁷ a) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555-1564; b) I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13178-13179; c) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000.
- ⁷⁸ Siehe hierzu den Review-Artikel: J. R. Stille, Nancy S. Barta, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1996**, *18*, 315-389.
- ⁷⁹ P. W. Hickmott, G. Sheppard, *J. Chem. Soc. C* **1971**, *65*, 1358-1362; P. W. Hickmott, G. Sheppard, *J. Chem. Soc. C* **1971**, *65*, 2112-2115.
- ⁸⁰ L. G. Beholz, P. Benovsky, D. L. Ward, N. S. Barta, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1033-1042.
- ⁸¹ a) G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575-3584; b) W. Shen, C. A. Coburn, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 611-617; c) F. G. Fang, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3621-3624.
- ⁸² K. Paulvannan, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1613-1620.
- ⁸³ A. D. Elbein, *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497-534.
- ⁸⁴ a) S. V. Evans, L. E. Fellows, T. K. M. Shing, G. W. J. Fleet, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1953-1955; b) A. D. Elbein, G. Legler, A. Tlutsy, W. McDowell, R. Schwarz, *Arch. Biochem. Biophys.* **1984**, *235*, 579-588; c) U. Fuhrmann, E. Bause, G. Legler, H. Ploegh, *Nature* **1984**, *307*, 755-758; d) G. Legler, E. Jülich, *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 61-72; e) T. Niwa, T. Tsuruoka, H. Goi, Y. Kodama, J. Itoh, S. Inouye, Y. Yamada, T. Niida, M. Nobe, Y. J. Ogasawa, *Antibiot.* **1984**, *37*, 1579-1586.

- ⁸⁵ a) Fr. Pat. FR 1524395, in *Chem. Abstr.*, **1969**, *71*, 91733w; b) P. Bourrinet, A. Quevauviller, *C. R. Soc. Biol.* **1968**, *162*, 1138-1140; c) P. Bourrinet, A. Quevauviller, *Chem. Abstr.* **1969**, *71*, 29012g; d) P. Bourrinet, A. Quevauviller, *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 95233K; e) P. Bourrinet, A. Quevauviller, *Ann. Pharm. Fr.* **1968**, *26*, 787-796.
- ⁸⁶ J. Kobayashi, J.-F. Cheng, M. Ishibashi, M. R. Wälchli, S. Yamamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1135-1137.
- ⁸⁷ H. Gielen-Haertwig, B. Albrecht, M. Bauser, J. Keldenich, L. Volkhart, J. Pernerstorfer, K.-H. Schlemmer, L. Tellan, *Patent US 0045541 A1* **2008**.
- ⁸⁸ D. Lee, K. B. Goodman, *Patent US 0058384 A1* **2008**.
- ⁸⁹ a) M. Amano, Y. Fukuta, K. Kaibuchi, *Exp. Cell Res.* **2000**, *261*, 44-51; b) K. Kaibuchi, S. Kuroda, M. Amano, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 459-486; c) T. Leung, X.-Q. Chen, E. Manser, L. Lim, *Mol. Cell. Biol.* **1996**, *16*, 5313-5327; d) O. Nakagawa, K. Fujisawa, T. Ishizaki, Y. Saito, K. Nakao, S. Narumiya, *FEBS Lett.* **1996**, *392*, 189-193; e) T. Matsui, M. Amano, T. Yamamoto, K. Chihara, M. Nakafuku, M. Ito, T. Nakano, K. Okawa, A. Iwamatsu, K. Kaibuchi, *EMBO J.* **1996**, *15*, 2208-2216.
- ⁹⁰ a) V. Dolle, E. Fan, C. H. Nguyen, A. M. Aubertin, A. Kirn, M. L. Andreola, G. Jamieson, L. Tarragolitvak, E. Bisagni, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4679-4686; b) J. S. Wai, T. M. Williams, D. L. Bamberger, T. E. Fisher, J. M. Hoffman, R. J. Hudcosky, S. C. MacTough, C. S. Rooney, W. S. Saari, C. M. Thomas, M. E. Goldman, J. A. Obrien, E. A. Emini, J. H. Nunberg, J. C. Quintero, W. A. Schleif, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 249-255.
- ⁹¹ a) A. R. McCarthy, R. W. Hartmann, A. D. Abell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3603-3607; b) F. Picard, T. Schulz, R. W. Hartmann, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 437-448; c) R. W. Hartmann, M. Reichert, S. Göhring, *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 807-817.
- ⁹² a) S. L. Schreiber, *PNAS* **2011**, *108*, 6699-6702; b) S. L. Schreiber, *Nature* **2009**, *457*, 153-154; c) T. Luo, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5667-5674; d) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 52-61 ; T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48-56; e) J. C. Wong, S. M. Sternson, J. B. Louca, R. Hong, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1279-1291.

- ⁹³ a) A. S. Karpov, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4382-4391; b) A. S. Karpov, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Comm.* **2004**, 1502-1503.
- ⁹⁴ a) A. Michael, J. E. Bucher, *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 1792 b) A. Michael, *Am. Chem. J.* **1887**, *9*, 115.
- ⁹⁵ a) C. Bhanja, S. Jena, S. Nayak, S. Mohapatra, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1668-1694; b) C. Lin, J. Hsu, M.N.V. Sastry, H. Fang, Z. Tu, J.-T. Liu, Y. Ching-Fa, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11751-11757; c) J. Comelles, M. Moreno-Mañas, A. Vallribera, *Arkivoc* **2005**, 207-238; d) S. C. Jha, N. N. Joshi, *Arkivoc* **2002**, 167-196.
- ⁹⁶ a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry, sixth edition*, Wiley Interscience **2007**, S.1107-1110; b) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen, 3. korrigierte Auflage*, Spektrum Akademischer Verlag **2004**, S.580-581.
- ⁹⁷ K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 45-52.
- ⁹⁸ F. Bohlmann, D. Rahtz, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265-2272.
- ⁹⁹ M. C. Bagley, C. Glover, E. A. Merritt, *Synlett* **2007**, *16*, 2459-2482.
- ¹⁰⁰ a) P. H. Phua, A. J. P. White, J. G. de Vries, K. K. (Mimi) Hii, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 587-592; b) K. J. Miller, T. T. Kitagawa, M. M. Abu-Omar, *Organometallics* **2001**, *20*, 4403-4412; c) T. Hosokawa, T. Shinohara, Y. Ooka, S.-I. Murahashi, *Chem. Lett.* **1989**, *11*, 2001-2004.
- ¹⁰¹ M. J. Gaunt, J. B. Spencer, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 25-28.
- ¹⁰² A. Sevin, J. Tortajada, M. Pfau, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2671-2675.
- ¹⁰³ H. Matsuyama, Y. Ebisawa, M. Kobayashi, N. Kamigata, *Heterocycles* **1989**, *29*, 449-452.
- ¹⁰⁴ N. S. Barta, A. Brode, J. R. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6201-6206.
- ¹⁰⁵ L. Ambroise, D. Desmaele, J. Mabuteau, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9705-9708.

- ¹⁰⁶ M. Hadden, M. Nieuwenhuyzen, D. Potts, P. J. Stevenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3437-3441.
- ¹⁰⁷ a) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1916**, 109, 1038-1046; b) E. E. P. Hamilton, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1916**, 109, 1029-1038.
- ¹⁰⁸ a) G. Schroll, P. Klemmensen, S.-O. Lawesson, *Arkiv. Kemi*, **1967**, 26, 317; b) G. O. Becker, *J. Prakt. Chem.* **1961**, 12, 294-305.
- ¹⁰⁹ K. Paulvannan, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5319-5328.
- ¹¹⁰ M. M. Abelman, J. K. Curtis, D. R. James, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6527-6531.
- ¹¹¹ K. Paulvannan, T. Chen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6160-6166.
- ¹¹² N. Breuer, *Bachelorarbeit 2012*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- ¹¹³ a) R. Sarma, D. Prajapati, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9525-9527 b) T. Tsuchimoto, K. Hatanaka, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2003**, 2454-2455; c) K. K. Chauhan, C. G. Frost, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3015-3019.
- ¹¹⁴ a) Y. Luo, Z. Li, Chao-Jun Li, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2675-2678; b) T. E. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5961-5962.
- ¹¹⁵ a) D. Susanti, F. Koh, J. A. Kusuma, P. Kothandaraman, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7166-7175; b) Y. Zhang, J. P. Donahue, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2007**, 9, 627-630; c) S. Agarwal, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3060-3062.
- ¹¹⁶ M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, M. D. Bhor, B. M. Bhanage, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 425-430; b) B. Das, N. Chowdhury, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 263, 212-215.
- ¹¹⁷ a) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4179-4182; b) T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2141-2144.
- ¹¹⁸ Siehe dazu: Sicherheitsdatenblatt 1,2-Dichlorethan gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 der Carl Roth GmbH,

Abgerufen am 24.04.2013 unter: http://www.carlroth.com/media/_de-de/sdpdf/T869.PDF

- ¹¹⁹ S. Gawin, *Bachelorarbeit* **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- ¹²⁰ In Anlehnung an: S. Chakrabarti, K. Panda, N. C. Misra, H. Ila, H. Junjappa, *Synlett* **2005**, *9*, 1437-1441.
- ¹²¹ a) J. Gosteli, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 47, 451-460; b) K. Arima, H. Imanaka, M. Kousaka, A. Fukuta, G. Tamura, *Agr. Biol. Chem.* **1964**, *28*, 8, 575-576.
- ¹²² R. D. Charan, G. Schlingmann, V. S. Bernan, X. Feng, G. T. Carter, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 277-279.
- ¹²³ a) C. Pirone, J. Martin, E. Quirke, H. A. Priestap, D. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, *8*, 2830-2830; b) R. Stocker, Y. Yamamoto, A. F. McDonagh, A. N. Glazer, B. N. Ames, *Science* **1987**, *235*, 4792, 1043-1046.
- ¹²⁴ J. M. Holub, K. O'Toole-Colin, A. Getzel, A. Argenti, M. A. Evans, D. C. Smith, G. A. Dalglish, S. Rifat, D. L. Wilson, B. M. Taylor, U. Miott, J. Glersaye, K. Suet Lam, B. J. McCranor, J. D. Berkowitz, R. B. Miller, J. R. Lukens, K. Krumpe, J. T. Gupton, B. S. Burnham, *Molecules* **2004**, *9*, 134-157.
- ¹²⁵ a) S. Venkatraman, R. Kumar, J. Sankar, T. K. Chandrashekar, K. Sendhil, C. Vijayan, A. Kelling, M. O. Senge, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1423-1432; b) A. Facchetti, A. Abbotto, L. Beverina, M. E. van der Boom, P. Dutta, G. Evmenenko, G. A. Pagani, T. J. Marks, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 1064-1072.
- ¹²⁶ a) M. W. Roomi, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, *11*, 1689-1697; b) A. Hantzsch, *Chem. Ber.* **1890**, *21*, *1*, 1474-1476.
- ¹²⁷ a) C. Paal, *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 367-371; b) L. Knorr, *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 299-311.
- ¹²⁸ a) L. Knorr, H. Lange, *Chem. Ber.* **1902**, *35*, *3*, 2998-3008; b) L. Knorr, *Lieb. Ann. Chem.* **1886**, *236*, *3*, 290-332; c) L. Knorr, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, *2*, 1635-1642.
- ¹²⁹ V. Estevez, M. Villacampa, J. C. Menendez, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402-4421.
- ¹³⁰ E. Okada, R. Masuda, M. Hojo, R. Inoue, *Synthesis* **1992**, *6*, 533-535.

- ¹³¹ a) E. Bellur, M. A. Yawer, I. Hussain, A. Riahi, O. Fatunsin, C. Fischer, *Synthesis* **2009**, 2, 227-242; b) E. Bellur, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2151-2154.
- ¹³² J. F. J. Dippy, S. R. C. Hughes, A. Rozanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 2492-2498.
- ¹³³ H. C. Brown et al., in Braude, E.A. and F.C. Nachod *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, New York, **1955**.
- ¹³⁴ J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 2342-2354.
- ¹³⁵ H. Cerecetto, A. Gerpe, M. González, V. J. Arán, C. Ochoa de Ocariz, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 869-878.
- ¹³⁶ K. G. Liu, A. J. Robichaud, *Drug. Develop. Res.* **2009**, 70, 145-168.
- ¹³⁷ Für eine Auswahl an Patenten, siehe: a) Theravance Inc., *Patent US 7351704 B2* **2008**; b) R. Charles Bernoatas, Y. Yan, *Patent US 7259165 B2* **2007**; b) P. Zhou, D. C. Cole, M. G. Kelly, W. J. Lennox, *Patent US 6767912 B2* **2004**; c) P. Zhou, D. C. Cole, M. G. Kelly, W. J. Lennox, *Patent WO 02/051837 A2* **2002**.
- ¹³⁸ A. R. Green, *Br. J. Pharmacol.* **2006**, 147, 145-152.
- ¹³⁹ a) Kohen, R., M. A. Metcalf, N. Khan, T. Druck, K. Huebner, J. E. Lacowicz, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley, B. L. Roth, M. W. Hamblin, *J. Neurochem.* **1996**, 66, 1, 47-56; b) F. J. Monsma, JR., Y. Shen, R. P. Ward, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, *Mol. Pharmacol.* **1993**, 43, 320-327; c) M. Ruat, E. Traiffort, J.-M. Arrang, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, R. Leurs, J.-C. Schwartz, *Biochem. Biophys. Res. Co.* **1993**, 193, 1, 268-276.
- ¹⁴⁰ M. Sebben, H. Ansanay, J. Bockaert, A. Dumuis, *Neuroreport* **1994**, 5, 2553-2557.
- ¹⁴¹ J. Holenz, P. J. Pauwels, J. L. Díaz R. Mercè, X. Codony, H. Buschmann, *Drug. Discov. Today* **2006**, 11, 283-299.
- ¹⁴² R. A. Glennon, M. Bondarev, B. Roth, *Med. Chem. Res.* **1999**, 9, 108-117.
- ¹⁴³ R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2795-2812.

- ¹⁴⁴ a) M. R. Pullagurla, R. B. Westkaemper, R. A. Glennon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4569-4573; b) M. R. Doddareddy, Y. J. Lee, Y. S. Cho, K. I. Choi, H. Y. Koh, A. N. Pae, *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3815-3824; c) F. G. Boess, C. Riemer, M. Bös, J. Bentley, A. Bourson, A. J. Sleight, *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 577-583.
- ¹⁴⁵ J. Holenz, R. Mercè, J. L. Díaz, X. Guitart, X. Codony, A. Dordal, G. Romero, A. Torrens, J. Mas, B. Andaluz, S. Hernández, X. Monroy, E. Sánchez, E. Hernández, R. Pérez, R. Cubí, O. Sanfeliu, H. Buschmann, *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 1781-1795.
- ¹⁴⁶ a) R. Harris, B. D. Repke, S. R. Stabler, *WO Patent 2004080969 A1* **2004**; b) H. Maag, M. Sui, S.-H. Zhao, *WO Patent 2004041792 A1* **2004**
- ¹⁴⁷ Ein Übersichtsartikel zum Indazol, siehe: A. Schmidt, A. Beutler, B. Snovydovych, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4073-4095.
- ¹⁴⁸ V. I. Minkin, A. D. Garnovskii, J. Elguero, A. R. Katritzky, O. V. Denisko, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *76*, 157-323.
- ¹⁴⁹ W. Stadlbauer, in *Houben-Weyl*, **1994**, *E8b*, 764-864.
- ¹⁵⁰ D. Viña, E. del Olmo, J. L. López-Pérez, A. San Feliciano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 525-528.
- ¹⁵¹ A. Y. Lebedev, A. S. Khartulyari, A. Z. Voskoboynikov *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 596-602.
- ¹⁵² K. Inamoto, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **2008**, *128*, 997-1005.
- ¹⁵³ a) W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles, *Biochem. J.* **2001**, *357*, 593-615; b) K. L. Davis, E. Martin, I. V. Turko, F. Murad, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 203-236; c) K. Schönafinger, *Farmaco* **1999**, *54*, 316-320; d) J. S. Stamler, D. J. Singel, J. Loscalzo, *Science* **1992**, *258*, 1898-1902.
- ¹⁵⁴ M. A. Marletta, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 12231-12234.
- ¹⁵⁵ W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles, *Biochem. J.* **2001**, *357*, 593-615.
- ¹⁵⁶ a) J. B. Schulz, R. T. Matthews, M. M. K. Muqit, S. E. Browne, M. F. Beal, *J. Neurochem.* **1995**, *64*, 936-939; b) P. K. Moore, P. Wallace, Z. Gaffen, S.L. Hart, R. C. Babbedge, *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *110*, 219-224.

- ¹⁵⁷ P. Schumann, V. Collot, Y. Hommet, W. Gsell, F. Dauphin, J. Sopkova, E. T MacKenzie, D. Duval, M. Boulouard, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1153-1156.
- ¹⁵⁸ D. L. Selwood, D. G. Brummell, J. Budworth, G. E. Burtin, R. O. Campbell, S. S. Chana, I. G. Charles, P. A. Fernandez, R. C. Glen, M. C. Goggin, A. J. Hobbs, M. R. Kling, Q. Liu, D. J. Madge, S. Meillerais, K. L. Powell, K. Reynolds, G. D. Spacey, J. N. Stables, M. A. Tatlock, K. A. Wheeler, G. Wishart, C.-K. Woo, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 78-93.
- ¹⁵⁹ M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Re.* **2001**, *69*, 249-315.
- ¹⁶⁰ a) A. Marfat, *US Patent 6391872 B2* **2002**; b) S. Caron. E. Vazquez, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 587-592; c) A. Marfat, *WO Patent 023076* **1999**
- ¹⁶¹ R. Schindler, I. Fleischhauer, N. Höfgen, W. Sauer, U. Egerland, H. Poppe, S. Heer, I. van Szelenyi, B. Kutscher, J. Engel, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, *331*, 13-21.
- ¹⁶² a) M. H. Paluchowska, B. Duszyńska, A. Kłodzińska, E. Tatarczyńska, *Pol. J. Pharmacol.* **2000**, *52*, 209-216; b) G. Lavielle, O. Müller, C. Vayssettes-Courchay, J-J. Descombes, T. Verbeuren, *US Patent 6020336 A* **2000**.
- ¹⁶³ S.-K. Choi, P. R. Fathere, R. Gendron, A. A. Goldblum, J. Liu, D. D. Long, D. Marquess, S. D. Turner, *WO Patent 2005080389 A1* **2005**.
- ¹⁶⁴ a) S. Prabhakara, V. K. Kalia, *Indian J. Med. Res.* **2008**, *128*, 140-148; b) A. Floridi, M. G. Paggi, M. L. Marcante, B. Silvestrini, A. Caputo, C. De Martino, *JNCl* **1981**, *66*, 497-499; c) A. Floridi, M. Giorgio Paggi, S. D'Atri, C. De Martino, M. Luisa Marcante, B. Silvestrini, A. Caputo, *Cancer Res.* **1981**, *41*, 4661-4666.
- ¹⁶⁵ a) Signal Pharmaceuticals Llc., *US Patent 7220771 B2* **2007**; b) Signal Pharmaceuticals Llc., *US Patent 7208513 B2* **2007**.
- ¹⁶⁶ Übersicht zu JNK-Kinasen aus Sicht der Pharmaunternehmen, siehe: A. M. Manning, R. J. Davis, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 554-565.
- ¹⁶⁷ H.-J. Boehm, M. Boehringer, D. Bur, H. Gmuender, W. Huber, W. Klaus, D. Kostrewa, H. Kuehne, T. Luebbers, N. Meunier-Keller, F. Mueller, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2664-2674.

- ¹⁶⁸ F. Saczewski, A. L. Hudson, R. J. Tyacke, D. J. Nutt, J. Man, P. Tabin, J. Saczewski, *Eur. J. Pharmaceutical Sci.* **2003**, *20*, 201-208.
- ¹⁶⁹ a) C. A. Schon, G. Z. Wang, A. Q. Viet, K. B. Goodman, S. E. Dowdell, P. A. Elkins, S. F. Semus, C. Evans, L. J. Jolivet, R. B. Kirkpatrick, E. Dul, S. S. Khandekar, T. Yi, L. L. Wright, G. K. Smith, D. J. Behm, R. Bentley, C. P. Doe, E. Hu, D. Lee, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6631-6634; b) M. Iwakubo, A. Takami, Y. Okada, T. Kawata, Y. Tagami, H. Ohashi, M. Sato, T. Sugiyama, K. Fukushima, H. Iijima, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 350-364; c) K. B. Goodman, H. Cui, S. E. Dowdell, D. E. Gaitanopoulos, R. L. Ivy, C. A. Schon, R. A. Stavenger, G. Z. Wang, A. Q. Viet, W. Xu, G. Ye, S. F. Semus, C. Evans, H. E. Fries, L. J. Jolivet, R. B. Kirkpatrick, E. Dul, S. S. Khandekar, Tr. Yi, D. K. Jung, L. L. Wright, G. K. Smith, D. J. Behm, R. Bentley, C. P. Doe, E. Hu, D. Lee, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6-9.
- ¹⁷⁰ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen, 3. korrigierte Auflage*, Spektrum Akademischer Verlag **2004**, S.250-251.
- ¹⁷¹ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie, 2. korrigierter Nachdruck*, Wiley-VCH **2004**, S. 559-563.
- ¹⁷² M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry, sixth edition*, Wiley Interscience **2007**, S. 853.
- ¹⁷³ a) G. Bartoli, P. E. Todesco, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 125-132; b) G. P. Briner, J. Miller, M. Liveris, P. G. Lutz, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1265-1266.
- ¹⁷⁴ D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.
- ¹⁷⁵ J. P. Idoux, M. L. Madenwald, B. S. Garcia, D. L. Chu, J. T. Gupton, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1876-1878.
- ¹⁷⁶ R. Q. Brewster, Th. Groening, *Org. Synth.* **1943**, *2*, 445.
- ¹⁷⁷ a) W. P. Reeves, T. C. Bothwell, J. A. Rudis, J. V. McClusky, *Synth. Comm.* **1982**, *12*, 1071-1079; b) N. Kharasch, R. B. Langford, *Org. Synth.* **1973**, *5*, 474; c) M. T. Bogert, A. Stull, *Org. Synth.* **1941**, *1*, 220.
- ¹⁷⁸ D. J. Adams, J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 225-231.

¹⁷⁹ a) F. Pietra, F. Del Cima, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1411-1416; b) H. Bader, A. R. Hansen, F. J. McCarty, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2319-2321.

¹⁸⁰ a) M. Makosza, M. Jagusztyn-Grochowska, M. Ludwikow, M. Jawdosiuk, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3723-3735; b) A. J. Parker, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 1-32; c) J. Miller, A. J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 117-123.

¹⁸¹ R. A. Abramovitch, A. J. Newman Jr., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2690-2695.

¹⁸² D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 604-605.

¹⁸³ S. Eierhoff, *Bachelorarbeit* **2013**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

¹⁸⁴ Als Beispiel hierfür, siehe: H. P. Buchstaller, H.-M. Eggenweiler, M. Wolf, C. Sirrenberg, *WO Patent 2008/003396 A1* **2009**.

¹⁸⁵ In Anlehnung an: Sugem Inc., *US Patent 0092546 A1* **2004**.

¹⁸⁶ a) N. K. Anand, D. S. Brown, Z. Tesfai, C. A. Zaharia, *WO Patent 2012037132 A1* **2012**;
b) M. Patel, P. Rybczynski, M. Urbanski, X. Zhang, *US Patent 7084124 B2* **2006**.

¹⁸⁷ a) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408-6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284; b) L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, NC, **2002**.

¹⁸⁸ D. Martin, A. Weise, H.J. Niclas, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 340-357, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 318-334.

¹⁸⁹ In Anlehnung an: a) R. C. Wheeler, E. Baxter, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 565-569; b) J. A. Hengst, X. Wang, U. H. Sk, A. K. Sharma, S. Amin, J. K. Yun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7498-7502; c) G. C. Hirst, P. Rafferty, K. Ritter, D. Calderwood, N. Wishart, L. D. Arnold, M. M Friedman, *US Patent 7332497 B2* **2008**.

¹⁹⁰ R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Sferrazza, *Synthesis* **2009**, 1209-1219.

¹⁹¹ a) M. Pokladko, E. Gondek, J. Sanetra, J. Nizioł, A. Danel, I.V. Kityk, Ali H. Reshak, *Spectrochim. Acta A* **2009**, *73*, 281-285; b) A. Danel, E. Gondek, I. Kityk, *Opt. Mater.* **2009**,

32, 267-273; c) E. Gondek, I. V. Kityk, J. Sanetra, P. Szlachcic, P. Armatys, A. Wisla, A. Daniel, *Opt. Laser Technol.* **2006**, *38*, 487-492; d) J. Niziol, A. Daniel, G. Boiteux, J. Davenas, B. Jarosz, A. Wisla, G. Seytre, *Synth. Mater.* **2002**, *127*, 175-180; e) Y. T. Tao, E. Balasubramaniam, A. Danel, B. Jarosz, P. Tomasik, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1207-1212; f) Y. T. Tao, E. Balasubramaniam, A. Danel, A. Wisla, P. Tomasik, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 768-772.

¹⁹² a) M. Mac, A. Daniel, A. Wisla, A. Karocki, R. Krolicki, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2006**, *180*, 88-100; b) K. R. J. Thomas, M. Velusamy, J. T. Lin, C.-H. Chuen, Y.-T. Tao, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 1860-1866; c) P. Wang, Z. Xie, Z. Hong, J. Tang, O. Wong, C.-S. Lee, N. Wong, S. Lee, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 1894-1899.

¹⁹³ a) E. Gondek, J. Niziol, A. Daniel, B. Jarosz, P. Gasiorski, A. V. Kityk, *Spectrochim. Acta A* **2012**, *95*, 610-613; b) D. B. Kendre, R. B. Toche, M. N. Jachak, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11000-11004; c) Y. T. Tao, C. H. Chuen, C. W. Ko, J. W. Peng, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4256-4261; d) E. Balasubramaniam, Y. T. Tao, A. Danel, P. Tomasik, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 2788-2793.

¹⁹⁴ a) M. Mac, T. Uchacz, A. Daniel, K. Danel, P. Kolek, E. Kulig, *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 375-383; b) K. Rurack, A. Daniel, K. Rotkiewicz, D. Grabka, M. Spieles, W. Rettig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4647-4650.

¹⁹⁵ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, 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, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *GAUSSIAN 09 (Revision A.02)* Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

- ¹⁹⁶ a) K. Kim, K. D. Jordan, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 10089-10094; b) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372-1377; A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652; d) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.
- ¹⁹⁷ R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650-654.
- ¹⁹⁸ G. Scalmani, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 114110.
- ¹⁹⁹ T. Yanai, D. Tew, N. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 393, 51-57.
- ²⁰⁰ a) R. Cammi, S. Corni, B. Mennucci, J. Tomasi *J. Chem. Phys.* **2005**, 122, 104513; b) X.-Y. Li, K.-X. Fu, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 500-509; c) B. Mennucci, R. Cammi, J. Tomasi *J. Chem. Phys.* **1998**, 109, 2798-2807; d) R. Cammi, J. Thomasi, *Int. J. Quant. Chem.: Quantum Chemistry Symposium* **1995**, 29, 465-474; e) A.M. Berezhkovskii, *Chem. Phys.* **1992**, 164, 331-339.
- ²⁰¹ In Anlehnung an: O. G. Schramm, T. Oeser, M. Kaiser, R. Brun, T. J. J. Müller, *Synlett*, **2008**, 359-362.
- ²⁰² M. V. George, S. K. Khetan, R. K. Gupta, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, 19, 279-371.
- ²⁰³ C. H. Kreuzberger, *Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology 5th Edition Volume 6* **2007**, 290-322.
- ²⁰⁴ C. Dimitriadis, M. F. Harte, M. Gill *Tetrahedron; Asymetry* **1997**, 8, 2153-2158.
- ²⁰⁵ J. Tsuji, M. Takahashi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 849-850.
- ²⁰⁶ T. Ooia, H. Sugimotoa, K. Doda, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9245-9248.
- ²⁰⁷ a) A. Böttcher, H. Becker, M. Brunner, T. Preiss, J. Henkelmann, C. De Bakker, R. Gleiter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3555-3556; b) BASF SE, *Patent US 6153786 A* **2000**.
- ²⁰⁸ H. G. O. Becker, R. Becker, G. Domschke, E. Fanghanel, W. D. Habicher, P. Metz, D. Pavel, K. Schwetlick, *Organikum*, , Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, 21. Auflage **2001**.

²⁰⁹ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

²¹⁰ In Anlehnung an: Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., *Patent US 4871732 A1* **1989**.

²¹¹ Y. Zhu, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2013**, 15, 992-995.