

Diversitätsorientierte katalytische Ein-Topf-Synthesen von ausgewählten Azolderivaten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Christina Boersch

aus Leverkusen

Düsseldorf, August 2014

aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2014

Erklärung

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, 04. August 2014

(Christina Boersch)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2010 bis Juli 2014 am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder durch Poster auf wissenschaftlichen Tagungen präsentiert.

Publikationen

[1] C. Boersch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10632-10636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10448-10452.*

Im Zeitraum der Promotion erschien zusätzlich die folgende Publikation, die jedoch nicht Teil der vorliegenden Arbeit ist:

[2] L. Levi, C. Boersch, C. F. Gers, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Molecules* 2011, 16, 9340-9356.

Posterpräsentationen

- C. Boersch, "Catalytic Syntheses of Heterocyclic Ynones and Ynediones by in Situ Activation of Carboxylic Acids"
 GdCh Wissenschaftsforum 2011, Bremen.
- [2] C. Boersch, "Catalytic Syntheses of Heterocyclic Ynones and Ynediones by in Situ Activation of Carboxylic Acids" Heidelberg Forum of Molecular Catalysis 2011, Heidelberg.
- [3] C. Boersch, K. Boden, "One-pot Three-component Synthesis of 5-Hydroxy-2-pyrazolines via Highly Functionalized Ynediones" ORCHEM 2012, Weimar.

Rückblickend war meine Promotion eine schöne, aufregende, lehr- und arbeitsreiche Zeit, die ich sowohl aus wissenschaftlicher als auch aus persönlicher Sicht niemals missen werde. Ich möchte mich daher an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich gefördert, unterstützt und beraten haben, die mir beistanden, sich mit mir gefreut und mich manches Mal auch aufgemuntert haben.

An erster Stelle bedanke ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas J. J. Müller. Sowohl innerhalb meines Studiums als auch durchgängig während meiner Promotion konnte ich mich auf seine Unterstützung verlassen. Seine stetige Ansprechbarkeit und die Bereitschaft sich Zeit zu nehmen, um offene Fragen zu diskutieren oder Lösungen für Probleme zu entwickeln, waren unverzichtbar für das Gelingen dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. M. Braun bedanke ich mich für seine freundliche Bereitschaft das Zweitgutachten zu dieser Arbeit zu verfassen.

Frau B.Sc. Katharina Boden und Herr B.Sc. Kiril Lutsenko haben mich im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten mit begeistertem Engagement und zuverlässiger Arbeit unterstützt. Dafür danke ich sowohl ihnen als auch Frau Dipl.-Chem. Caroline Fleischmann, die im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums mitwirkte.

Aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Stahl und meiner Kooperationspartnerin Frau Dr. Silke De Spirt vom Institut für Biochemie und Molekularbiologie I des Universitätsklinikums Düsseldorf für die gute und konstruktive Zusammenarbeit und die Bereitschaft, mir bei Fragen hilfreich zur Seite zu stehen.

Besonders hervorheben möchte ich alle aktuellen und ehemaligen Mitarbeiter/innen des Arbeitskreises, insbesondere meine Laborpartnerin Frau Dr. Charlotte Gers und meine Kollegen Herrn M.Sc. Jesco Panther und Herrn Dr. Boris Tasch. Ihnen allen gebührt großer Dank für die ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre und das außergewöhnlich freundschaftliche Miteinander auch abseits der wissenschaftlichen Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei meinem Vorgänger Herrn Dr. Eugen Merkul für die Vorarbeiten zu meinem Promotionsthema und seine Unterstützung.

Herrn Dr. Bernhard Mayer, Herrn PD Dr. Klaus Schaper, Herrn Dr. Stefan Beutner und Frau Heidi Webers spreche ich großen Dank aus für ihre Hilfsbereitschaft und die Fähigkeit Probleme unkompliziert zu lösen. Allen technischen Angestellten der Arbeitsgruppe bin ich dankbar für ihre tatkräftige Unterstützung bei diversen Anliegen.

Für die Kristallstrukturanalysen danke ich Herrn Prof. Dr. W. Frank und Herrn Dr. G. J. Reiß sowie den beteiligten Mitarbeiter/innen des Lehrstuhls für Material- und Strukturforschung. Gleichfalls bedanke ich mich bei allen Mitarbeiter/innen, die sich zuverlässig um die Durchführung der Analysen und die Aufnahmen der verschiedenen Spektren gekümmert haben.

Ich bin glücklich eine Familie zu haben die solidarisch an meiner Seite steht. Der Hilfsbereitschaft meines Bruders kann ich mir sicher sein und auf den liebevollen und uneingeschränkten Rückhalt durch meine Eltern kann ich mich immer verlassen. Das große Vertrauen, der liebevolle Zuspruch und die pragmatisch positive Lebenseinstellung meines Lebensgefährten Christoph Görgen waren und sind von unendlich großem Wert für mich. Ich danke allen von ganzem Herzen.

Ein guter Forscher muss nach der Wahrheit streben und wissen, dass er ihr immer nur nahe kommen kann. Er muss Tatsachen anerkennen, gleichgültig, ob diese seinem Denken und seinen Wünschen entgegenkommen oder nicht, das heißt, er muss selbstlos sein. Und er muss die Fähigkeit haben, sich über das Naturgeschehen zu wundern und es zu bewundern.

Lise Meitner

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzu	ungsverzeichnis	1
2	Zusammenfassung Abstract		
3			
4	Einleitu	ng	11
4.1	Heterocy	clen	11
4.2	Die ideale	e Synthese	14
4.3	Katalyse		15
4.4	Ein-Topf-	Verfahren und Multikomponentenreaktionen	16
4.5	Aufgaber	nstellung	
5	Allgeme	einer Teil	21
5.1	Methoden		
	5.1.1	Cu-, Pd/Cu- und Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	21
	5.1.1.1	Cu-katalysierte Stephens-Castro-Kupplung	21
	5.1.1.2	Pd/Cu-katalysierte Sonogashira-Kupplung	23
	5.1.1.3	Pd-katalysierte Cu-freie Sonogashira-Kupplung	25
5.2	Ergebnisse und Diskussion		
	5.2.1	Heterocyclisch substituierte Alkinone	
	5.2.1.1	Literaturübersicht	
	5.2.1.2	Synthese der heterocyclisch substituierten Alkinone 3	34
	5.2.1.3	Struktur und Eigenschaften der heterocyclisch substituierten Alkinone	3 39
	5.2.1.4	Synthese der 3-(2-pyridyl)substituierten Pyrazole 7 und (Amino)-	
	E 0 1 E	Pyrimidine 9	
	5.2.1.5	Schlussfolgerung zu den neterocyclisch substituierten Aikinonen 3	
	5.2.2	5-Hydroxypyrazoline	
	5.2.2.1	Literaturübersicht zu Pyrazolinen	
	5.2.2.2	Literaturubersicht zu Alkindionen	
	5.2.2.3	Bildung der 5-Hydroxypyrazoline 12	
	5.2.2.4	Synthese der 5-Hydroxypyrazoline 12	
	5.2.2.5	Struktur und Eigenschaften der 5-Hydroxypyrazoline 12	
	5.2.2.0 5.0.0.7	Piechemieche Untersuchung auegewählter 5 Hudreyumurgzeine 12	
	5228	Schlussfolgerung und Ausblick zu den 5-Hydroxypyrazolinen 12	
	5.2.2.0		
	5.2.3	Pyrrolopyrazolone	
	0.∠.3.1 5.2.2.0	Synthese und Struktur der Dyrrelenvrezeiene 4 F	
	5.2.3.2	Schlussfolgerung und Ausblick zu den Dyrrolopyrazolopen 45	12 70
	5.2.3.3		
	5.2.4	Oxazol-2-one	76
	5.2.4.1		
	5.2.4.2	Synthese der Oxazol-2-one 17	

	5.2.4.3	Struktur und Eigenschaften der Oxazol-2-one 17	91
	5.2.4.4	Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus	97
	5.2.4.5	Schlussfolgerung und Ausblick zu den Oxazol-2-onen 17	98
	5.2.5	Isoxazole	99
	5.2.5.1	Literaturübersicht	99
	5.2.5.2	Optimierungsstudie und Versuche zur Ein-Topf-Synthese der	
		Isoxazole 21	110
	5.2.5.3	Mechanistische Überlegungen zur Cu-katalysierten Enaminonbildung	114
	5.2.5.4	Ein-Topf-Dreikomponentensynthese der Isoxazole 21	118
	5.2.5.5	Struktur und Eigenschaften der Isoxazole 21	122
	5.2.5.6	Schlussfolgerung und Ausblick zu den Isoxazolen 21	126
6	Anhang		129
6.1	Enaminor	ne	129
	6.1.1	Entwicklung der Thematik	129
	6.1.2	Synthese der Enaminone 24 und Versuche zur Cyclisierung	129
	6.1.3	Struktur und Eigenschaften der Enaminone 24	134
7	Experim	enteller Teil	139
7.1	Allgemeir	ne Angaben zu Versuchsbedingungen und Analytik	139
7.2	Heterocy	clisch substituierte Alkinone	141
	701	Allgomoine Versucheverschrift zur Synthese der beterseveligen	
	1.2.1	substituierten Alkinone 3	1/1
	7 7 2	Snektroskonische Daten der beterocyclisch substituierten Alkinone 3	1/5
	722	Versuchsvorschrift zur Synthese des beterocyclisch substituierten	145
	1.2.0	Alkinons 3 a aus dem Säurechlorid 4 a	170
	724	Imsetzung der Phenylacetylencarbonsäure (1 y) in der Aktivierungs-	170
	1.2.7	Alkinylierungsseguenz	171
	725	Synthese und snektroskonische Daten des 3-(5-Butyl-1H-nyrazol-3-yl)-	17 1
	1.2.5	pyriding (7a)	172
	726	Synthese und snektroskonische Daten des 3-Brom-5-(1-methyl-5-	172
	7.2.0	nhenvl-1H-nvrazol-3-vl)nvridins (7h)	173
	727	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der (Amino)nvrimidine 9	173
	728	Snektroskonische Daten der (Amino)nvrimidine 9	177
72	5 Hydroxy		102
7.5			103
	7.3.1	Synthese und spektroskopische Daten des <i>tert</i> -Butyl-5-benzoyl-5-	
		hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazol-1-carboxylats (12a)	183
	7.3.2	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der 5-Hydroxy-	
		pyrazoline 12b-r	184
	7.3.3	Spektroskopische Daten der 5-Hydroxypyrazoline 12b-r	188
	7.3.4	Synthese des Phenyl(3-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)methanons (14a)	205
	7.3.5	Synthese und spektroskopische Daten des (1,5-Diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-	_
		3-yl)(phenyl)methanons (14b)	206

7.4	Pyrrolopy	/razolone	. 207
	7.4.1	Synthese und spektroskopische Daten des 3 <i>a</i> -Hydroxy-6-oxo-2,4-	007
	740	Current and an electronic the Deter des 2s Underwise and a set of the set of	. 207
	1.4.2	Synthese und spektroskopische Daten des 3a-Hydroxy-o-oxo-2-	
		phenyi-4-((niophen-2-yi)-3a,o-uinyuro-3 <i>h</i> -pyirolo[1,2-b]pyiazoi-5-	200
			. 208
7.5	Oxazol-2	-one	. 209
	7.5.1	Versuchsbedingungen der Optimierungsstudie	. 209
	7.5.2	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der Oxazol-2-one 17a-w	. 210
	7.5.3	Spektroskopische Daten der Oxazol-2-one 17a-w	. 214
	7.5.4	Synthese des Oxazol-2-ons 17a aus 4-Methoxybenzoesäure (1x)	. 237
	7.5.5	Synthese und spektroskopische Daten des 2-(2-(tert-Butoxy)-4-	
		phenyloxazol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanons (19)	. 238
	7.5.6	Synthese und spektroskopische Daten des 5-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-	
		oxoethyl)oxazol-2(3 <i>H</i>)-ons (17x)	. 239
7.6	Isoxazole		. 240
	761	Versuchsbedingungen der Ontimierungsstudie	240
	7.6.2	Synthese und spektroskonische Daten des tert-Butyl-((5-(4-methoxy-	. 2 10
	1.0.2	nhenyl)isoxazol-3-yl)methyl)carbamats (21a)	241
	763	Synthese und spektroskonische Daten des (7)-3-Amino-1-(4-methoxy-	. 271
	7.0.0	phenyl)hept-2-en-1-ons (22)	. 242
	7.6.4	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der Isoxazole 21b-i	. 243
	7.6.5	Qualitativer Azid-Nachweis	. 244
	7.6.6	Spektroskopische Daten der Isoxazole 21b-i	. 245
	7.6.7	Synthese und spektroskopische Daten des 3-Phenyl-5-(pyridin-	
		3-yl)isoxazols (21j)	. 253
7.7	Enamino	ne	. 254
	771	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der Enaminone 24a-c	254
	772	Spektroskopische Daten der Enaminone 24a -c	256
	773	Synthese und spektroskonische Daten des Di-tert-butyl/(ethan-1.2-	. 200
	1.1.5	div/bis(azadiv/))bis(4-(4-methoxynbenv/)-4-oxobut-2-en-2 1-div/))-	
		digarbamats (21d)	250
	774	Synthese und spektroskonische Daten des (F) -tert-Butyl $(A_{-}(A_{-}))$. 200
	1.1.4	Synthese und spectroscopische Daten des (L)-ten-Duty(4-(4-metroxy-	260
	775	Synthese und spektroskonische Daten des (E) tert Butyl(4 (4 methovy)	. 200
	1.1.5	Synthese und spectroscopische Daten des (L)-ten-Duty(4-(4-methoxy-nbenyl)-1-ovo-2-(nineridin-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamats (24f)	261
	776	Synthese und spektroskonische Daten des tert Putul(2 hydroxy 4	. 201
	7.7.0	(4 methovy phenyl) 4 oxobut 2 en 1 yl/carbamats (25a)	262
	777	(includy prior by $($ - 0.000 u - 2 - ci - i - yi) cal ballials (23a)	. 202
	1.1.1	Synthese und spektroskopische Daten des $(9/7 - Fluoren - 9 - 9)/(11et(II)) - (4/4 mothesymbol) 4 exebut 2 in 4 vilgeschemete (49d)$	262
	770	(4-(4-memoxypheny)-4-0x00ut-2-m-1-yi)Galbamats (100)	. 203
	1.1.0	$(2-(allylamin_)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxohut-2-en-1-yl)carbamate (24a)$	264
		$(z \cdot (a))$ (a) $(z \cdot y)$ (z - (b)) (z - (z - (b))) (z - (b))) (z - (b)) (z - (b)) (z - (b))) (z - (b)) (z - (b)) (z - (b))) (z - (b)) (z - (b)) (z - (b))) (z - (b)) (z	. 204

10	Literatu	rverzeichnis	285
9	Molekül	verzeichnis	273
8.3	Pyrrolopy	razolon 15a	272
8.2	5-Hydrox	ypyrazolin 12r	271
8.1	5-Hydrox	ypyrazolin 12a	270
8	Kristalls	strukturdaten	270
		(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (24h)	269
	7.7.11	Synthese und spektroskopische Daten des <i>N</i> -(2-(Allylamino)-4-	
		4-iod-2-(4-methoxyphenyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-carboxylats (26)	267
	7.7.10	(2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamats (25b) Synthese und spektroskopische Daten des (9 <i>H</i> -Fluoren-9-yl)methyl-	266
	7.7.9	Synthese und spektroskopische Daten des (9H-Fluoren-9-yl)methyl-	

Abkürzungsverzeichnis 1 °C Grad Celsius Ac Acetyl (Substituent) Ad Adamantyl (Substituent) aq. aqueous, dt.: aquatisch (wässrige Lösung) Äq. Äquivalent(e) Ar Aryl Atmosphäre (Einheit) atm. В Base Bn Benzyl (Substituent) *tert*-Butoxycarbonyl (Schutzgruppe für Amine) Boc Bu Butyl (Substituent) 2,2'-Bipyridin bpy Benzyloxycarbonyl (Schutzgruppe) cbz COSY Correlated Spectroscopy (NMR-Experiment) COX Cyclooxygenase Wärmeenergie (erhöhte Temperatur) Δ δ chemische Verschiebung (NMR) d day, dt.: Tag (Einheit) dba Dibenzylidenaceton DBU Diazabicycloundecan (Base) DC Dünnschichtchromatographie DDQ 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon DEPT Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (NMR-Experiment) DMA Dimethylacetamid DME Ethylenglycoldimethylether

DMEDA	<i>N</i> , <i>N</i> '-Dimethylethylendiamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMI	N,N-Dimethylimidazolidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen
E	entgegen (Deskriptor)
E	Elektrophil
E/Z	Masse/Ladung (Massenspektrometrie)
EA	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation (Massenspektrometrie)
ESI	Elektrospray (Massenspektrometrie)
Et	Ethyl (Substituent)
EWG	Electron Withdrawing Group, dt.: elektronenziehende Gruppe
FGA	Functional Group Addition (Retrosynthese)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl (Schutzgruppe)
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
h	Stunde
Hal	Halogenid (Substituent)
Het	Hetero (ein von Kohlenstoff verschiedenes Atom enthaltend)
HdF	Humane dermale Fibroblasten
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (NMR-Experiment)
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (NMR-Experiment)

i	iso (Deskriptor)
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration, bei der die Vermehrung um 50 % vermindert wird
IR	Infrarot (spektroskopische Methode)
J	Kopplungskonstante (NMR)
<i>k. A.</i>	keine Angabe
kcal	Kilokalorie
konz.	konzentriert
L	Ligand oder Liter
LM	Lösungsmittel
Μ	molar (mol/L)
MALDI	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization (Massenspektrometrie)
MCR	Multicomponent Reaction(s), dt.: Multikomponentenreaktion(en)
Ме	Methyl (Substituent)
min	Minute(n)
mol%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle
n	normal, unverzweigt (Deskriptor)
n.b.	nicht bestimmt
NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
NIS	N-lodsuccinimid
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (NMR-Experiment)

Nu	Nucleophil
PE	Petrolether 40-60 °C
PG	Protection group, dt.: Schutzgruppe
Ph	Phenyl (Substituent)
Pr	Propyl (Substituent)
PTSA	<i>para</i> -Toluenesulfonic acid, dt.: <i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Ру	Pyridyl (Substituent)
quant.	quantitativ (vollständiger Umsatz)
R	Rest (Substituent)
RNA	Ribonucleic Acid, dt.: Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
S _E Ar	elektrophile aromatische Substitution
Schmp.	Schmelzpunkt
Т	Temperatur
t	Zeit oder tertiär (Deskriptor)
Tf	Trifluormethansulfonyl (Substituent)
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl (Schutzgruppe)
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl (Schutzgruppe)
TON	Turnover Number, dt.: Wechselzahl (Umsatz pro Zeiteinheit)
Ts	Tosyl (Substituent)
W	Watt
Z	zusammen (Deskriptor)

2 Zusammenfassung

Heterocyclen stellen einen bedeutenden Zweig in der Organischen Chemie dar. Sie sind essentielle Bestandteile sowohl von Natur- und Wirkstoffen als auch von funktionellen Materialien. Hierbei sind stickstoffhaltige Heterocyclen, zu denen Azole und ihre Derivate zählen, die am häufigsten vorkommenden und Anwendung findenden Systeme. Demzufolge besteht eine stetige Notwendigkeit neue und effiziente Synthesewege zu entwerfen.

Der Aufbau komplexer, funktionalisierter Verbindungen mit synthetisch einfachen, diversitätsorientierten Methoden ist unerlässlich für die Etablierung neuer Synthesen. Eine gut geeignete und überzeugende Strategie dies zu erreichen sind Multikomponentensynthesen und Ein-Topf-Verfahren.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher neuartige diversitätsorientierte Ein-Topf-Verfahren zur Synthese stickstoffhaltiger Bausteine und komplexer, fünfgliedriger stickstoffhaltiger Heterocyclen (Azole) entwickelt. Für die Darstellung der Azole wurden Alkinone und Alkindione als reaktive Intermediate über verschiedene Cu-, Pd- und Pd/Cu-katalysierte Kreuzkupplungen *in situ* hergestellt und nachfolgend cyclisiert.

Erstmalig konnte ein breites Spektrum an heterocyclisch substituierten Alkinonen über eine diversitätsorientierte Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz zugänglich gemacht werden. Carbonsäuren oder Carboxylate (1), welche direkte Vorläufer von Carbonsäurechloriden sind, werden mit Oxalylchlorid zum entsprechenden Säurechlorid aktiviert und anschließend *in situ* alkinyliert. Mit dieser Methode wurde eine Bibliothek aus 25 heterocyclisch substituierten Alkinonen (3) erschlossen. Die erhaltenen Alkinone sind über die entsprechenden Carbonsäurechloride nur schwer zugänglich, da diese häufig instabil, empfindlich gegenüber Hydrolyse und oft nicht kommerziell erhältlich sind (Schema 1).



Schema 1. Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz zur Synthese heterocyclisch substituierter Alkinone (**3**).

Diese Aktivierungs-Sonogashira-Kupplungssequenz wurde um eine Michael-Additions-Cyclokondensation mit Amidiniumsalzen (8) im Ein-Topf-Verfahren erweitert, so dass auf synthetisch unkomplizierte Art und Weise heteroarylsubstituierte (Amino)pyrimidine (9) aufgebaut werden konnten. Setzt man TMS-Acetylen (2g) in der Sequenz ein, erfolgt die Desilylierung unter den Reaktionsbedingungen des *Michael*-Additions-Cyclokondensationsschritts (Schema 2).



Schema 2. Aktivierungs-Alkinylierungs-Additions-Cyclokondensationssequenz zur Synthese heterocyclisch substituierter (Amino)pyrimidine (9).

Mit dieser Sequenz ist es gelungen den biologisch aktiven Baustein der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Imatinib und Nilotinib sowie fünf Derivate in einer Ein-Topf-Dreikomponentenreaktion bereitzustellen.

Weiterhin wurde eine diversitätsorientierte Methode entwickelt und optimiert, mit der sich die neuartige Substanzklasse der 5-Hydroxypyrazoline **12** synthetisieren lässt. Dazu wurden Glyoxylsäuren (**13**) mit Oxalylchlorid aktiviert. Die intermediär gebildeten Glyoxylsäurechloride werden Cu-katalysiert in einer *Stephens-Castro*-Kupplung alkinyliert und anschließend mit Hydraziden (**11**) cyclisiert. Dabei entstehen selektiv die 5-Hydroxypyrazoline **12** in zumeist guten Ausbeuten (Schema 3).



Schema 3. Aktivierungs-Alkinylierungs-Additions-Cyclisierungssequenz zur Synthese von 5-Hydroxypyrazolinen (**12**).

Ausgewählte Beispiele der 5-Hydroxypyrazoline **12** wurden am Institut für Biochemie und Molekularbiologie I des Universitätsklinikums Düsseldorf in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. *W. Stahl* von Dr. *S. De Spirt* über Zellviabilitätstests auf ihre Toxizität gegenüber humanen dermalen Fibroblasten (HdF) und humanen Darmkrebszellen (CaCo2) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Verbindungen in niedrigen mikromolaren Konzentrationen nicht toxisch auf die untersuchten Zellsysteme wirken. Erst bei höheren Substanzkonzentrationen wurde für eine Verbindung eine Abnahme der Zellviabilität gegenüber den Kontrollzellen festgestellt. Bei den Messungen traten große Standardabweichungen auf, was sehr wahrscheinlich auf Löslichkeitsprobleme der Substanzen zurückzuführen ist.

Aufbauend auf früheren Ergebnissen der Arbeitsgruppe *Müller* konnte eine Sequenz etabliert werden, mit der Oxazol-2-one (**17**) aufgebaut werden können. Dazu wurden Säurechloride (**4**) mit Boc-geschützten 2-Arylpropargylamiden (**16a-f**) über eine *Sonogashira*-Kupplung alkinyliert. In einer säurevermittelten Cyclokondensation schließt sich daraufhin über die Boc-Gruppe und unter Abspaltung von Isobuten der Ring zum Oxazol-2-on (**17**). Die breite Anwendbarkeit des Konzepts wurde anhand von 23 Beispielverbindungen gezeigt (Schema 4).



R = (Hetero)aryl, Alkyl

Ferner ist es gelungen ein neues Ein-Topf-Verfahren zur diversitätsorientierten und selektiven Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen (21) zu entwickeln. Dazu wurden Säurechloride (4) in einer Pd-katalysierten, Cu-freien Sonogashira-Kupplung alkinyliert und anschließend mit in situ erzeugter Stickstoffwasserstoffsäure unter Freisetzung von elementarem Stickstoff cyclokondensiert. Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass diese Sequenz ausgehend von Carbonsäurederivaten (1) durchführbar ist, in dem die in situ Aktivierung von Natriumnicotinat (1a) mit Oxalylchlorid vorangestellt wurde (Schema 5).



(Aktivierungs-)Alkinylierungs-Additions-Cyclokondensationssequenz zur Synthese der Isoxazole 21.

Alkinylierungs-Cyclokondensationssequenz zur Synthese der Oxazol-2-one 17. Schema 4.

3 Abstract

Heterocycles are highly important in Organic chemistry. They are structural motifs in myriads of natural products and active pharmaceutical compounds as well as in functional materials. Amongst them, nitrogen containing heterocycles, including azole and azole derivatives are the most wide spread and applicable systems, which accounts for the constant demand to design novel and efficient synthetic strategies.

The construction of complex and functionalized compounds via synthetically easy and diversity-oriented methods is essential to set up new syntheses. Multicomponent syntheses and one-pot procedures are appropriate and convenient strategies to achieve these goals.

In the course of this work novel diversity-oriented one-pot procedures for the synthesis of nitrogen-containing building blocks and complex, five membered nitrogen-containing heterocycles (azoles) were developed. Therefore, alkynones and alkynediones as reactive intermediates were synthesized *in situ* through different Cu-, Pd- or Cu/Pd-catalyzed cross-coupling reactions and cyclized afterwards.

For the first time a broad variety of heterocyclically substituted alkynones was accessed through a diversity-oriented activation-*Sonogashira* coupling sequence. Oxalyl chloride activates carboxylic acids or carboxylates (1) which are direct precursors of carboxylic acid chlorides. The resulting acid chlorides were alkynylated *in situ*. Using this method a library of 25 heterocyclically substituted alkynones (3) was built up. The obtained alkynones would be hard to access through the direct alkynylation of carboxylic acid chlorides due to their instability in many cases, sensitivity towards hydrolysis and their often non-commercial availability (Scheme 1).



Scheme 1. Activation-*Sonogashira* coupling sequence for the synthesis of heterocyclically substituted alkynones (**3**).

This activation-*Sonogashira* coupling sequence was extended with a *Michael* additioncyclocondensation with amidinium salts (8) in a one-pot procedure to build up heteroarylsubstituted (amino)pyrimidines (9) in a synthetically straightforward fashion. Using TMSacetylene (2g) in the sequence the desilylation proceeds under the reaction conditions of the *Michael* addition-cyclocondensation step (Scheme 2).



Scheme 2. Activation-alkynylation-addition-cyclocondensation sequence for the synthesis of heterocyclically substituted (amino)pyrimidines (9).

With this sequence in hand, the biologically active building block of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and nilotinib, as well as five derivatives were provided in a one-pot three-component reaction.

Furthermore, a diversity-oriented method for synthesizing the novel substance class of 5-hydroxypyrazolines **12** was developed and optimized. Thus, glyoxylic acids (**13**) were activated with oxalyl chloride. The intermediately formed glyoxylic chlorides were alkynylated via a Cu-catalyzed *Stephens-Castro* coupling and cyclized afterwards with hydrazides (**11**). The 5-hydroxypyrazolines **12** were selectively formed in mostly good yields (Scheme 3).



Scheme 3. Activation-alkynylation-addition-cyclization sequence for the synthesis of 5-hydroxypyrazolines (**12**).

Selected examples of the 5-hydroxypyrazolines **12** were analyzed for their toxicity against human dermal fibroblasts (HdF) and human colorectal cancer cells (CaCo2) via cell viability tests by Dr. *S. De Spirt* from the group of Prof. Dr. *W. Stahl* at the Institut für Biochemie und Molekularbiologie I of the Universitätsklinikum Düsseldorf. The results showed that the analyzed compounds are non-toxic within low micromolar concentrations. With increasing concentrations only one sample induced a decrease in the cell viability. The measurements showed high standard deviations most likely caused by solubility problems of the compounds.

Based on earlier results of the working group of *Müller* a sequence was established to build up oxazol-2-ones (**17**) in a novel fashion. Hence, acid chlorides (**4**) were alkynylated via a *Sonogashira* coupling of boc-protected 2-arylaminopropargyl amides (**16a-f**). An acid-mediated cyclocondensation followed which then closed the ring via the boc protection-group under elimination of isobutene (Scheme 4). The broad applicability of the concept was shown in 23 examples.



Scheme 4. Alkynylation-cyclocondensation sequence for the synthesis of the oxazol-2-ones **17**.

Moreover, a new one-pot procedure for the diversity-oriented and selective synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles (**21**) was developed. Therefore, acid chlorides (**4**) were alkynylated in a Pd-catalyzed Cu-free *Sonogashira* coupling and cyclocondensed with *in situ* generated hydrazoic acid under release of elemental nitrogen afterwards. Additionally, it was shown that the sequence also works starting with an *in situ* activation of sodium nicotinate (**1a**) with oxalyl chloride (Scheme 5).



Scheme 5. (Activation-)alkynylation-addition-cyclocondensation sequence for the synthesis of the isoxazoles **21**.

4 Einleitung

Chemie ist (unser) Leben. Die Wissenschaft der Chemie erklärt Vorgänge, die seit Jahrmillionen in der Natur ablaufen und die sich, angefangen von den ersten Menschen bis hin zur heutigen Generation der modernen Großstädter, zunutze gemacht wurden und werden. Ohne chemische Prozesse würden wir und unsere Umwelt nicht existieren. In der Natur ablaufende Vorgänge wie bspw. die Energiegewinnung aus Sonnenlicht bei Pflanzen (Photosynthese) oder der menschliche Stoffwechsel bestehen aus vielen symbiotisch ineinandergreifenden chemischen Reaktionen. Der Mensch selber führt seit Jahrtausenden chemische Reaktionen durch: Er verbrennt Holz zur Erzeugung von Licht und Wärme und erhitzt Nahrung bis sie verzehrfertig ist (*Maillard*-Reaktion).^[1] Bis heute gehören diese technisch einfachen chemischen Reaktionen zu unserem Alltag.

Das Bestreben, chemische Prozesse nicht nur anwenden zu können, sondern auch zu verstehen, bewirkte die Entwicklung vom antiken chemischen Verständnis über die Alchemie hin zur Chemie als moderner Naturwissenschaft. Insbesondere seit Anfang des letzten Jahrhunderts hat es einen enormen Fortschritt im detaillierten Verständnis chemischer Reaktivität gegeben. Damit einhergehend ist ein immenser technologischer Fortschritt, der durch industriell hergestellte Produkte unseren gegenwärtigen Lebensstandard ermöglicht. Wer von uns möchte und kann heute noch auf Medikamente, Waschmittel, Mobiltelefone oder Autos verzichten?

Doch neben der Bereitstellung persönlichen Komforts muss die Chemie auch dazu beitragen den Problemen unserer Zukunft innovativ zu begegnen. Knapper werdende Ressourcen, der Klimawandel und das stetige Wachstum der Weltbevölkerung stellen Chemiker vor die Herausforderung bestehende Prozesse zu optimieren, um Rohstoffe effizienter zu nutzen und neue Materialien, bspw. zur Energiegewinnung aus Sonnenlicht und Wirkstoffe zur Bekämpfung allgegenwärtiger Krankheiten wie Krebs oder Aids zu entwickeln.

4.1 Heterocyclen^[2]

Die Organische Chemie beschäftigt sich dazu vor allem mit Verbindungen, die auf einem Kohlenstoffgrundgerüst aufgebaut sind. Neben Kohlenstoff als Strukturgeber bestehen organische Verbindungen hauptsächlich aus den Elementen Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Phosphor, welche in Organismen am häufigsten vorkommen. Darüber hinaus können fast alle Elemente des Periodensystems in organische Strukturen eingebaut werden.

Organische Verbindungen werden nach ihrem Aufbau klassifiziert: Entweder sind die Atome im Molekül kettenförmig, verzweigt oder cyclisch miteinander verbunden. Beinhalten die cyclischen Verbindungen neben Kohlenstoffatomen mindestens eine weitere Atomsorte, spricht man von Heterocyclen, wobei fünf- und sechsgliedrige Ringe in der Regel am stabilsten sind und dementsprechend am häufigsten vorkommen.^[3] Unter dem Namen ,Azole' fasst man fünfgliedrige Heterocyclen, die als Heteroatom mindestens ein Stickstoffatom beinhalten, zusammen.^[4]

Heterocyclen begegnen uns in vielfältigen Bereichen und können sehr unterschiedliche Funktionen einnehmen. Besonders hervorzuheben ist jedoch ihre biologische Bedeutung. In der DNA, die die Erbinformationen (Gene) aller Lebewesen trägt und diese durch Replikation weitergibt, sind Heterocyclen für die charakteristische Struktur der Doppelhelix verantwortlich. Nucleinbasen verbinden dabei über Wasserstoffbrückenbindungen die beiden einzelnen Stränge miteinander. Sie werden anhand ihres Grundgerüsts in Pyrimidin- und Purinbasen unterteilt (Abbildung 1).^[5]



Abbildung 1. Strukturen der Nucleinbasen.

Das Protein Hämoglobin dient dem Sauerstofftransport im Körper. Es ist aus jeweils vier Untereinheiten aufgebaut, welche die Heterocyclen Häm α und β als prosthetische Gruppen tragen. Häm ist aus einem Porphyrinmolekül, das aus mehreren, ringförmig miteinander verbundenen Pyrroleinheiten gebildet wird, aufgebaut. Über die Stickstoffe wird ein Eisenion (Fe^{2+/3+}) in der Mitte des Rings chelatisiert. Das Eisenion bindet den über die Atmung aufgenommenen Sauerstoff reversibel (Abbildung 2, links).^[6]

Vitamine sind lebenswichtige Stoffe, die vom Körper selber nicht bereitgestellt werden können und deswegen durch die Nahrung aufgenommen werden müssen. Die Strukturen der Vitamine der B-Familie (Vitamin B₃, B₆ und B₁₂) sowie die Vitamine C und E, sind aus stickstoff- oder sauerstoffhaltigen Heterocyclen aufgebaut (Abbildung 2, rechts).^[7]



Abbildung 2. Strukturen des Häms β und der Vitamine B₃ und C.^[8]

Nicht nur Menschen und Tiere verfügen über ein reichhaltiges Spektrum an lebenswichtigen heterocyclischen Verbindungen. Auch in der Botanik treten Heterocyclen als bedeutende Strukturen auf. Eine besonders bemerkenswerte Verbindung ist das Chlorophyll, der grüne Farbstoff der Blätter, der die Grundlage zur Photosynthese bildet. Sein Grundkörper ist ähnlich wie Häm aus einem Porphyringerüst aufgebaut. Das zentral platzierte Metallzentrum ist in diesem Fall mit einem Magnesiumion (Mg²⁺) besetzt.^[9]

Viele pflanzliche, heterocyclische Verbindungen lösen Reaktionen im menschlichen Körper aus, die entweder schädlich, aber auch wohltuend oder sogar heilend sein können. Kaffee, Tee und Kakao beinhalten pflanzliche Verbindungen, die auf einem Purin-Grundkörper aufgebaut sind: Coffein, Theobromin und Theophyllin (Abbildung 3, links).^[10] Auch wichtige Arzneimittel haben ihren Ursprung in biologischen Systemen. Besonders hervorzuheben ist hier das Antibiotikum Penicillin G, welches aus Pilzkulturen (*Staphylococcus*) erstmals isoliert wurde. Für die Strukturaufklärung und die Entdeckung der antibiotischen Wirkung wurden *Fleming*, *Florey* und *Chain* 1945 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt (Abbildung 3, rechts).^[11]



Abbildung 3. Strukturen von Coffein, Theobromin, Theophyllin und Penicillin G.

Verschiedene Erkrankungen des Herzens und Lungenkrebs gehörten 2012 zu den vier häufigsten Todesursachen in Deutschland.^[12] Daher sind Medikamente gegen Herzkreislauferkrankungen und Krebs heutzutage wichtiger denn je.

Ein weit verbreiteter Blutfettsenker (Cholesterinsenker) mit Pyrrolgrundgerüst ist Atorvastatin, der Herzinfarkten und Arteriosklerose vorbeugt. Die Wirksamkeit des Medikaments beruht auf der Unterdrückung des Enzyms HMG-CoA, welches für die Biosynthese der Blutfette verantwortlich ist (Abbildung 4, links).^[13]

Da sich Krebszellen sehr viel schneller vermehren, haben sie einen gesteigerten Bedarf an Pyrimidin- und Purinbasen gegenüber gesunden Zellen. Um die Bereitstellung der Nucleinbasen zu unterbinden und damit die Vermehrung der Zellen zu verhindern, können in der Chemotherapie Derivate dieser Basen, die nicht in die DNA eingebaut werden können, verabreicht werden (Abbildung 4, rechts).^[14]



Atorvastatin

Abbildung 4. Cholesterinsenker Atorvastatin und Chemotherapeutikum 6-Mercaptopurin.

Im Bereich der funktionellen Materialien finden Farbstoffe mit heterocyclischen Grundgerüsten, wie bspw. das Indigoblau zum Färben von Denim für Jeanskleidung Anwendung.^[15] Außerdem werden Indigo sowie dessen Derivate als Halbleitermaterialien mit inhärenter Biokompatibilität für den Einsatz in Feldeffekttransistoren untersucht (Abbildung 5, links).^[16] Schöne Effekte können mit hell leuchtenden, fluoreszierenden heterocyclischen Farbstoffen erzielt werden, wie bspw. dem Rhodamin^[17] (rote Farbe) in Knicklichtern oder dem roten Fluorescein,^[18] das in seiner wasserlöslichen Form als Dinatriumsalz (Uranin) grün ist und zum Färben von Schaumbädern oder Shampoos, aber auch für Markierungen in der Medizin oder zum großflächigen Färben von Meerwasser nach Schiffshavarien Anwendung findet (Abbildung 5, rechts).



Abbildung 5. Strukturen von Indigo und der Fluoreszenzfarbstoffe Rhodamin und Uranin.

Heterocyclen sind somit allgegenwärtig; sowohl in der pflanzlichen Natur und in Lebewesen als auch als Wirkstoffe wichtiger Medikamente und funktioneller Materialien. Daher sind leistungsfähige Methoden zur Herstellung solcher Verbindungen von enormem Wert.

4.2 Die ideale Synthese

Mit den derzeit bekannten chemischen Methoden ist es möglich, fast jedes vorstellbare Molekül aufzubauen. Um mit neuen Synthesen und Methoden punkten zu können, besteht die Herausforderung heutzutage darin, einen möglichst effizienten, effektiven und gleichzeitig ökonomisch und ökologisch (ressourcenschonenden) sinnvollen Zugang zu entwerfen.

Ein Aspekt auf dem Weg zu einer idealen Synthese ist die Atomökonomie einer Reaktion. Dabei geht es darum, dass möglichst alle Atome der Ausgangsmaterialien in das Produkt überführt werden, wodurch im Idealfall keine abzutrennenden und zu entsorgenden Nebenprodukte entstehen.^[19] Die Spitzenreiter in Atomökonomie sind Elektrocyclisierungen gefolgt von katalytischen Hydrierungen.^[20]

Ein weiterer Aspekt in der Optimierung einer Synthese ist der Bedarf an möglichst wenigen Reaktionsschritten zum Aufbau des Zielmoleküls aus kleinen, einfachen und leicht zugänglichen Reaktanten. Idealerweise wird mit einer minimalen Anzahl an Reaktionsschritten eine maximale strukturelle Komplexität aufgebaut. Dabei kommen Konzepte wie Ein-Topf-Verfahren, Multikomponenten- und Dominoreaktionen zum Tragen, die diversitätsorientiert angelegt sind.

Eine ideale Synthese zeichnet sich ferner durch einen vollständigen und selektiven Umsatz der Ausgangsverbindungen zum gewünschten Reaktionsprodukt in möglichst hoher Ausbeute aus. Die Reaktionsdurchführung sollte vom handwerklichen Aspekt her einfach und sicher zu gestalten sein (Abbildung 6).^[21]



Abbildung 6. Konzept der idealen Synthese.^[22]

Eine ideale Synthese ist in der Realität nicht erreichbar. Allein biophysiologische Transformationen kommen einer idealen Synthese nahe. Dennoch sollte das Konzept, sowohl aus ökonomischer und ökologischer als auch aus wissenschaftlicher Sicht als Herausforderung bei der verantwortungsvollen Entwicklung neuer Synthesen berücksichtigt werden.

4.3 Katalyse

Die Natur macht es vor: Bindungen können mit einem minimalen Energieaufwand bei Raumtemperatur geknüpft werden um hochkomplexe lebenswichtige organische Bausteine zu erzeugen. Dazu stehen in zellulären und biochemischen Prozessen Enzyme als Katalysatoren zur Verfügung.

Katalysatoren sind, sowohl in der Grundlagenforschung als auch in industriellen Prozessen, der Schlüssel zu energieeffizienten, schnellen und selektiven Reaktionswegen. Die moderne Definition für Katalyse stammt von *Ostwald*: *"Somit ist ein Katalysator ein Stoff, welcher die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion ändert, ohne seinerseits in den Endprodukten dieser Reaktion zu erscheinen.*^{4[23]} Bei einer katalysierten Reaktion bleibt die Reaktionsenthalpie unverändert, während die Aktivierungsenthalpie durch Einführung einer Katalysator-Substrat-Zwischenstufe herabgesetzt wird. Dies führt zur Beschleunigung der Reaktion bei gleichbleibender Reaktionstemperatur oder ermöglicht niedrigere Reaktionstemperaturen, die zusätzlich helfen können, unerwünschte Nebenprodukte zu vermeiden.

Eine besondere Herausforderung der präparativen Organischen Synthesechemie sind Bindungsknüpfungen zwischen Kohlenstoffatomen. Dafür wurden in den letzten 50 Jahren metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen als leistungsfähige Werkzeuge entwickelt und etabliert. Dass diese Chemie innovativ und zukunftsweisend ist, wurde 2010 mit der Vergabe des Nobelpreises für Chemie an *Heck*, *Negishi* und *Suzuki* für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Pd-katalysierten Kreuzkupplungschemie bestätigt.^[24]

Insbesondere Pd- und Pd/Cu-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen sind vielseitig einsetzbar, da sie eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen und die Katalysatoren, als Salze eingesetzt, relativ luftstabil und damit gut handhabbar sind. Neben der Cu-katalysierten *Stephens-Castro*-Kupplung und der Pd/Cu-katalysierten *Sonogashira*-Kupplung sind die *Heck*-Reaktion sowie die *Negishi*-, die *Stille*- und die *Suzuki*-Kupplung bedeutende metallkatalysierte Namensreaktionen, die jeweils eigene Einsatzbereiche abdecken (Schema 6).^[25]

[Pd] Heck: R¹—Hal R² [Pd] Negishi: HalZn-R² R¹—Hal $R^1 - R^2$ [Pd] Stille: $R^1 - R^2$ R¹—Hal SnBu₃—R² [Pd] Suzuki: H₂BR₂—Aryl Aryl—Aryl Arvl—Hal Base [Cu Stephens/Castro: R¹—Hal Base [Pd/Cu] R¹—Hal Sonogashira: Base

Schema 6. Übersicht über bedeutende metallkatalysierte Namensreaktionen.

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Kreuzkupplungsreaktionen werden Acylhalogenide mit Alkinen verknüpft, so dass die *Stephens-Castro-* und die *Sonogashira-*Kupplung Einsatz fanden. Beide Reaktionen werden im Kapitel 5.1.1 ausführlich beschrieben.

4.4 Ein-Topf-Verfahren und Multikomponentenreaktionen^[26]

Soll eine komplexe chemische Struktur aufgebaut werden, wird sie traditionell in mehreren aufeinander folgenden Reaktionsansätzen sequentiell hergestellt. Dabei werden jeweils die Produkte der Reaktionen von den Nebenprodukten isoliert, um dann im nächsten Reaktionsansatz als Ausgangsverbindungen eingesetzt zu werden (Abbildung 7).



Abbildung 7. Schematische Darstellung des klassischen Verfahrens zur Herstellung einer komplexeren Zielverbindung.

In Ein-Topf-Verfahren werden diese Produkte, ohne nach den einzelnen Reaktionen isoliert zu werden, im gleichen Reaktionsgefäß direkt weiter umgesetzt (Abbildung 8). Durch Auslassen der Isolierung der Zwischenprodukte tragen Ein-Topf-Reaktionen dazu bei, die durch die Isolierung entstehenden Ausbeuteverluste zu minimieren und den Arbeitsaufwand zu verringern. Die Voraussetzung dafür ist, dass die einzelnen Produkte so hergestellt werden, dass die Nebenprodukte deren weitere Reaktion nicht verhindern und dass die Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, pH-Wert der Lösung, Katalysatoren oder Reaktanten zur Aktivierung) der einzelnen Stufen miteinander kompatibel sind. Diesen Herausforderungen in der Konzeption von Ein-Topf-Verfahren stehen außergewöhnliche Vorteile gegenüber: Neben den oben bereits erwähnten ökonomischen und ökologischen Vorteilen, bestechen Ein-Topf-Verfahren durch die Möglichkeit, sehr reaktive, damit instabile und schwer isolierbare Zwischenprodukte herzustellen und deren Reaktivität durch nachfolgende Reaktionen zu nutzen, so dass letztendlich nur die stabile Zielverbindung isoliert werden muss. Wird dieses Konzept durchdacht genutzt, können hochkomplexe Verbindungen mit nur einem Reaktionsansatz erhalten werden. Zusätzlich sind Ein-Topf-Reaktionen in der Regel diversitätsorientiert angelegt, so dass sich Substanzbibliotheken leicht aufbauen lassen.



Abbildung 8. Schematische Darstellung der Herstellung einer komplexen Verbindung im Ein-Topf-Verfahren.

Der Begriff Multikomponentenreaktion (multicomponent reaction, MCR) systematisiert dieses Verfahren. Man unterscheidet dabei drei verschiedene Reaktionsführungen: dominoartig, sequentiell und konsekutiv.

Im Fall einer dominoartigen MCR sind alle Ausgangsverbindungen von Anfang an im Reaktionsgefäß vorhanden. Dabei müssen die einzelnen Komponenten so aufeinander abgestimmt sein, dass bei jedem Reaktionsschritt eine Funktionalität entsteht, die die nächste Reaktion mit einer weiteren Komponente zulässt. Die Reaktionsfolge kann dabei auf keiner Stufe unterbrochen werden, dass heißt die Zwischenprodukte sind nicht isolierbar. Dies bezeichnet man bildlich als Dominoreaktion.

Bei den beiden anderen Reaktionsführungen werden die Reaktanten nacheinander in das Reaktionsgefäß gefüllt. Behält man die Reaktionsbedingungen dabei konstant, handelt es sich um eine sequentielle MCR, verändert man sie, spricht man von einer konsekutiven MCR (Abbildung 9). In diesen beiden Fällen sind die Zwischenprodukte in der Regel isolierbar. Dominoreaktion:



Bei den in dieser Arbeit entwickelten MCR handelt es sich um sequentielle oder konsekutive MCR.

Ein frühes Beispiel einer dominoartigen Multikomponentenreaktion von 1890 ist die *Hantzsche* Pyrrolsynthese. Dabei wird aus einem β -Ketoester mit Ammoniak zuerst das Enamin gebildet, das anschließend nucleophil am Carbonylkohlenstoffatom eines α -Chlor-ketons angreift. Durch eine abschließende nucleophile Substitution des Chloratoms wird der Ring zum Pyrrol geschlossen. Ammoniak wird sowohl als Reaktionskomponente als auch als Base verwendet (Schema 7).^[27]





Das Paradebeispiel für eine dominoartige Multikomponentenreaktion ist die *Ugi*-Vierkomponentenreaktion, eine Erweiterung der *Passerini*-Reaktion, mit der *α*-Acyloxycarboxamide in einem Reaktionsschritt zugänglich gemacht werden. In der *Ugi*-Reaktion werden mit Aldehyd, Amin, Carbonsäure und Isocyanid vier verschiedene Komponenten eingesetzt und nacheinander zusammengebaut. Nach der *Mumm*-Umlagerung als letztem Schritt bildet sich ein peptidartiges Gerüst (Schema 8).^[28]



Schema 8. Ugi-Vierkomponentenreaktion.

In der modernen Synthese heterocyclischer Verbindungen^[29] und pharmakologischer Wirkstoffe^[30] werden MCR genutzt um komplexe Moleküle nicht nur elegant, sondern auch zeitsparend und ökonomisch effektiv zu erhalten.

In der Arbeitsgruppe *Müller* stehen Alkinone und Alkindione als vielseitige Synthesebausteine und reaktive Intermediate bei der Entwicklung sequentieller und konsekutiver MCR im Fokus. Alkin(di)one werden über verschiedene übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen *in situ* zugänglich gemacht um daraus durch Additions- und Additions-Cyclokondensationsreaktionen mit (Bi)nucleophilen komplexe Heterocyclen aufzubauen (Schema 9).^[31]



Schema 9. Konzept der MCR zur Synthese von Heterocyclen der Arbeitsgruppe Müller.

4.5 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung diversitätsorientierter Multikomponenten-Ein-Topf-Verfahren zum Aufbau von ausgewählten Azolderivaten aus *in situ* hergestellten Alkinonen und Alkindionen unter Berücksichtigung der Konzepte zur idealen Synthese, Katalyse, Ein-Topf-Verfahren und MCR (Schema 10).



Schema 10. Konzept der vorliegenden Arbeit.

Die Entwicklung einer diversitätsorientierten Synthese zum Aufbau *N*-heterocyclisch substituierter Alkinone sollte das Spektrum an synthetisch leicht zugänglichen Synthesebausteinen erweitern und das Substitutionsspektrum der Reaktionssequenz sollte veranschaulicht werden.

Diese Methode sollte anschließend zum Aufbau *N*-heterocyclisch substituierter Pyrazole und (Amino)pyrimidine im Ein-Topf-Verfahren genutzt werden.

In früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe *Müller*^[32] wurde eine Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz entwickelt, mit der aus Glyoxylsäuren Alkindione zugänglich gemacht wurden. Diese Sequenz sollte um einen Reaktionsschritt erweitert werden, so dass die Verbindungsklasse der 5-Hydroxypyrazoline zugänglich wird. Das Substitutionsspektrum sollte untersucht sowie potentielle biologische Aktivitäten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Stahl* am Institut für Biochemie und Molekularbiologie I des Universitätsklinikums Düsseldorf aufgezeigt werden.

Im Zuge dieser Arbeiten sollte die Struktur des Cyclisierungsprodukts aus Alkindionen mit Cyanessigsäurehydrazid (Pyrrolopyrazolon) aufgeklärt und das Potential der Reaktion untersucht werden.

Die Synthese der Oxazol-2-one, die in früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe *Müller*^{[33],[34]} gefunden wurde, sollte optimiert und das Spektrum der Substitutionsmöglichkeiten erkundet werden, um eine Substanzbibliothek aufzubauen.

Außerdem sollten Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus angestellt werden.

Eine neue Ein-Topf-Sequenz zum selektiven Aufbau von 3,5-disubstituierten Isoxazolen sollte entwickelt und optimiert werden. Dabei sollte eine Cu-freie Variante der *Sonogashira*-Kupplung Anwendung finden.

5 Allgemeiner Teil

5.1 Methoden

5.1.1 Cu-, Pd/Cu- und Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen stellen eine vielseitige und leistungsfähige Methode zur C-C-Bindungsknüpfung dar und sind aus der modernen Organischen Synthesechemie nicht mehr wegzudenken. Insbesondere in der Verknüpfung von sp- mit sp²-Kohlenstoffatomen in Form von terminalen Alkinen mit Arylhalogeniden, Vinylhalogeniden, Vinyltriflaten oder Säurechloriden sind sie von herausragender Bedeutung. Sie finden in der Synthese von Natur-^[35] und Wirkstoffen,^[36] aber auch zur Herstellung mole-kularer organischer Verbindungen in den Materialwissenschaften^[37] eine breite Anwendung.

5.1.1.1 Cu-katalysierte Stephens-Castro-Kupplung

Das erste Beispiel einer Cu-vermittelten Kreuzkupplung zwischen einem Arylhalogenid und einem terminalen Alkin wurde 1963 von *Stephens* und *Castro* veröffentlicht.^[38] Die Reaktion verläuft zwar glatt und liefert sehr gute Ausbeuten, die Reaktionsbedingungen in siedendem Pyridin sind jedoch drastisch und die Isolierung der Kupferacetylide ist aufgrund ihrer Instabilität und Explosionsfähigkeit nicht ideal (Schema 11).



Schema 11. Stephens-Castro-Kupplung mit Aryliodiden.

Daher war die Weiterentwicklung dieser konzeptionell überzeugenden Reaktion naheliegend. Durch die *in situ* Herstellung des Kupferacetylids mit stöchiometrischen Mengen an Kupferiodid konnte dessen Isolierung vermieden werden. Überdies konnten erstmals Vinylhalogenide und Alkylacetylene in die Kupplung eingebracht werden.^[39] Katalytische Mengen an Kupferiodid mit Triphenylphosphan als Ligand und Kaliumcarbonat als Base machten die Reaktion breit anwendbar. Die Reaktionszeiten sind mit zumeist über 20 h etwas länger als bei den stöchiometrischen Varianten, wobei die Ausbeuten in der Regel ebenfalls bei über 70 % liegen (Schema 12).^[40]



Schema 12. Stephens-Castro-Kupplung mit katalytischen Mengen an Kupferiodid.

Bis heute wurden weitere Varianten dieser ursprünglichen Vorschrift entwickelt um bspw. die Löslichkeit des Kupfersalzes zu verbessern, den Kupferkatalysator leichter aus der Reaktionsmischung abtrennen zu können oder die Reaktionstemperaturen zu senken.^[41] In der *Stephens-Castro*-Kupplung können direkt TMS-geschützte Arylalkine, welche in vielen Fällen die Vorläufer der terminalen Arylalkine sind, eingesetzt werden. Die Entschützung erfolgt *in situ* (Schema 13).^[42]

Schema 13. TMS-geschützte Alkine in der Stephens-Castro-Kupplung.

Die Reaktion lässt nicht nur Arylhalogenide, sondern auch Säurechloride als Kupplungspartner zu (Schema 14). Beim Einsatz überstöchiometrischer Mengen an Kupferchlorid kann nach der Reaktion ein Kupferchlorid-Triethylamin-Komplex isoliert werden, der in bis zu vier Katalysecyclen wiederverwendet werden kann.^[43]





Eine sehr ähnliche Synthese veröffentlichten *Chowdhury et al.* Hierbei wird das Kupferiodid ebenfalls in katalytischen Mengen, die Base jedoch als Lösungsmittel eingesetzt.^[44] Alternativ zu den Methoden ausgehend von Säurechloriden wurde 2008 von *Tambade et al.* eine carbonylierende Kupplung zu Alkinonen veröffentlicht, bei der in einer CO-Atmosphäre ein Kupfer-Dionat-Komplex in Toluol und Triethylamin als Base eingesetzt wird. Es lassen sich (Hetero)aryliodide mit Alkyl- oder Arylacetylenen zu Alkinonen mit Ausbeuten von zumeist über 70 % kuppeln.^[45]

Glyoxylsäurechloride, die eine weitere Carbonylfunktion in α -Position zur Carbonsäurechloridgruppe tragen, können ebenfalls gekuppelt werden. Bevor in der Arbeitsgruppe *Müller* diese Verbindungen untersucht wurden (s. auch 5.2.1.1 Literaturübersicht), konnten Alkoxyund Dialkylaminoglyoxylsäurechloride mit einem doppelten Überschuss an Triethylamin als Base gekuppelt werden (Schema 15).^[46]





Mechanistisch verläuft die *Stephens-Castro*-Kupplung über die Bildung eines Kupfer(I)-Acetylid-Komplexes. Anschließend bildet sich unter Abspaltung eines Liganden ein
viergliedriger Übergangszustand, aus dem unter Regeneration des Kupferkatalysators das Alkin hervorgeht (Schema 16).^{[38b],[40b]} Mit Säurechloriden verläuft der Mechanismus ebenfalls über ein Kupferacetylid, das in dem Fall mit dem Säurechlorid zum Alkinon reagiert.^[44b]



Schema 16. Mechanismus der Stephens-Castro-Kupplung.

5.1.1.2 Pd/Cu-katalysierte Sonogashira-Kupplung^[47]

Kurz nach der Veröffentlichung der Cu-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion durch *Stephens* und *Castro*, berichteten 1975 zuerst *Cassar*,^[48] *Dieck* und *Heck*^[49] von einer Pd-katalysierten Alkinylierung von Aryl- und Vinylhalogeniden als Erweiterung der *Heck*-Reaktion. Bei diesen Varianten wird das Acetylid entweder durch Natriummethanolat als Base oder einer Aminbase als Lösungsmittel bei Reaktionstemperaturen von über 100 °C erzeugt.

Die wegweisende Variante dieser Kupplung entwickelten fast zur gleichen Zeit *Sonogashira et al.* Sie kombinierten beide Ansätze und veröffentlichten eine Pd/Cu-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion, bei der Kupfer(I) als Cokatalysator zur Aktivierung des terminalen Alkins zum Kupferacetylid eingesetzt wird, so dass die Reaktion bereits bei Raumtemperatur mit zumeist über 70 % Ausbeute durchführbar ist (Schema 17).^[50]



Schema 17. Erste Pd/Cu-katalysierte Kreuzkupplung.

Wird Acetylen als Kupplungspartner verwendet, werden ausschließlich interne Alkine als Reaktionsprodukte erhalten. Bei der Synthese terminaler Alkine kommt TMS-Acetylen zum Einsatz. Die TMS-Schutzgruppe wird durch Aufarbeitung mit einer wässrigen Kaliumhydroxidlösung nach Abschluss der Kupplung entfernt (Schema 18).^[51]



oder Naphthyl



Neben Arylhalogeniden lassen sich auf gleiche Weise Säurechloride alkinylieren, so dass Alkinone aufgebaut werden können (Schema 19).^[52]



Schema 19. Sonogashira-Kupplung mit Säurechloriden.

Seit den ersten Veröffentlichungen in den 70er und 80er Jahren ist die Methode kontinuierlich weiter entwickelt worden und zahlreiche Modifikationen und Optimierungen wurden beschrieben.^[53]

Um die Kupplung bspw. in Multikomponentenreaktionen anwenden zu können, wurden die Bedingungen so verändert, dass die Aminbase als Lösungsmittel durch die Zugabe äquimolarer Mengen an Triethylamin ersetzt werden kann. Mit diesem Protokoll gelang es auch, Trimethylsilylacetylen als Kupplungspartner für Säurechloride einzusetzen, was mit den ursprünglichen Reaktionsparametern nicht möglich war (Schema 20).^[54]



Schema 20. ,Modifizierte' Sonogashira-Kupplung.

Cox et al. konnten außerdem zeigen, dass sich auf diese Weise sekundäre und tertiäre Alkylsäurechloride sowie silylsubstituierte Alkine und Propargylalkohole und -amine kuppeln lassen.^[55]

Alternativ zur Alkinylierung von Säurechloriden stehen auch carbonylierende^[56] und decarbonylierende Varianten der *Sonogashira*-Kupplung zur Synthese von Alkinonen zur Verfügung.^[57]

Der Mechanismus der *Sonogashira*-Kupplung verläuft über einen Pd(0)-Katalysator. Wird ein Pd(II)-Präkatalysatorsystem, wie bspw. Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid verwendet, ist dem eigentlichen Katalysecyclus die Bildung der Palladium(0)-Spezies vorgelagert. Nach Transmetallierung eines Kupferalkinyls auf den Pd(II)-Präkatalysator

erfolgt eine reduktive Eliminierung unter Bildung von Palladium(0) und eines Butadiins. Wird mit einem Pd(0)-Katalysator, wie bspw. dem Tetrakis(triphenylphosphan)palladium begonnen, werden zunächst zwei Liganden abstrahiert um die katalytisch aktive, koordinativ ungesättigten 14-Elektronen-Pd(0)-Spezies zu erhalten. Der erste und geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Katalysecyclus ist die oxidative Addition des Arylhalogenids an das Palladium(0). Anschließend findet die Transmetallierung des Kupferacetylids statt. Dieses wird in einem zweiten Katalysecyclus mit einer Aminbase und katalytischen Mengen an Kuper(I) gebildet. Das Kupfer(I) geht eine reversible π -Koordination an die Dreifachbindung ein, durch welche die C-H-Bindung soweit gelockert wird, dass die Base das Alkin deprotonieren kann. Nach einer *trans/cis*-Isomerisierung des Palladiumkomplexes schließt die reduktive Eliminierung den Katalysecyclus unter Freisetzung des Kupplungsprodukts (Schema 21).^{[47c],[50]}



Schema 21. Mechanismus der Sonogashira-Kupplung.

5.1.1.3 Pd-katalysierte Cu-freie Sonogashira-Kupplung

Obwohl der Cu-Cokatalysator kurze Reaktionszeiten und milde Reaktionsbedingungen in *Sonogashira*-Kupplungen ermöglicht, hat er eine Schwäche: Es muss unter striktem Ausschluss von Sauerstoff gearbeitet werden um die Cu-vermittelte *Glaser*-Kupplung,^[58] die zur Homokupplung des terminalen Alkins führt, zu verhindern. Außerdem kann es bei mehrstufigen Ein-Topf-Reaktionen erforderlich sein, auf den Cokatalysator zu verzichten um einen mit Kupfer inkompatiblen, nachfolgenden Reaktionsschritt zu ermöglichen. Daher ist es für manche Konstellationen sinnvoll oder sogar notwendig Kupfer vermeiden zu können.

Die Cu-freie *Sonogashira*-Kupplung hat ihren Ursprung in der *Heck*-Reaktion,^[59] deren Ausweitung auf Alkine als Substrate die Grundlage der *Sonogashira*-Kupplung darstellt (Schema 22).^[49]

[Pd(0)] Heck-Kupplung 1-2 mol% Pd(OAc)₂(PPh₃)₂ oder 1 mol% Pd(OAc)₂, 2 mol% PPh₃ Cu-freie R¹−X + 1.25-2.00 Äq. R1_____ -R² NEt₃ oder Piperidin Sonogashira-Kupplung 9 Beispiele 100°C, 0.5-2.5 h X = Br, I 53-88 % R¹ = (Hetero)aryl, Vinyl $R^2 = Ph$, Alkyl

Schema 22. Allgemeines Reaktionsschema einer *Heck*-Kupplung und Cu-freie *Sonogashira*-Kupplung.

Seit Anfang dieses Jahrhunderts wurde die Reaktion wieder intensiver beachtet und verschiedene Variationen veröffentlicht. 2000 zeigten *Böhm et al.*, dass sich Arylbromide mit terminalen Alkinen Cu-frei kuppeln lassen, wenn $Pd_2(dba)_3$ mit P^tBu_3 als Ligand verwendet wird. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur und auch mit annähernd stöchiometrischen Mengen Aminbase durchgeführt werden (Schema 23).^[60]



Schema 23. Cu-freie Sonogashira-Kupplung bei Raumtemperatur.

2003 stellten *Soheili et al.* eine Variante vor, bei der Arylbromide mit einem Katalysatorsystem aus einem luftstabilen Pd(II)-Präkatalysator und P^tBu₃ als Ligand bei Raumtemperatur in Ausbeuten von zumeist über 80 % umgesetzt werden können.^[61]

Méry et al. erreichten mit einem chelatisierenden Bis-*tert*-butylphosphanpalladium(II)-Komplex hohe Umsätze und TON bei der Kupplung einfacher Arylhalogenide in Triethylamin als Lösungsmittel bei Temperaturen bis zu 80 °C.^[62]

Mit dem einfachen Katalysatorsystem PdCl₂(PPh₃)₂ und Piperidin als Base können lösungsmittelfrei Arylbromide oder -iodide in Ausbeuten von zumeist über 70 % gekuppelt werden (Schema 24).^[63]





Alonso et al. bewerben eine Cu- und aminfreie Version, mit der sich bei Temperaturen über 110 °C mit guten Umsätzen Arylbromide und -iodide kuppeln lassen. Dazu wird ein Oxim-Pallada(II)cyclus und *tert*-Butylammoniumacetat als ,Aktivator' in NMP eingesetzt.^[64]

Mit dem gleichen Katalysatorsystem und Triethylamin als Base gelang es auch, Säurechloride als Kupplungspartner zu etablieren (Schema 25). Unter diesen Reaktionsbedingungen lässt sich mit etwas niedrigeren Ausbeuten auch Palladium(II)acetat verwenden.^[65]



Schema 25. Cu-freie Sonogashira-Kupplung mit Säurechloriden.

Eine lösungsmittelfreie Variante, die bei Raumtemperatur abläuft, entwickelten *Palimar et al.* Palladium(II)acetat wird als Katalysator verwendet und die Reaktanten streng stöchiometrisch eingesetzt. Die Reaktionszeiten sind mit 10 min extrem kurz und die Ausbeuten im Vergleich zur Methode von *Alonso et al.* etwas höher.^[66] PdCl₂(PPh₃)₂ kann hier mit einem starren bidentaten Liganden unter milden Reaktionsbedingungen ebenfalls eingesetzt werden.^[67]

Die Cu-freie *Sonogashira*-Kupplung wurde von *Nordmann et al.* für die Anwendung in Multikomponenten-Ein-Topf-Reaktionen optimiert. Dazu wurde Palladiumdichlorid als Präkatalysator in Kombination mit dem Bromphosphoniumsalz des *cataCXium*[®] ABn Liganden von *Beller* verwendet. Für die Kupplung werden die Reaktanten äquimolar bei sehr milden Reaktionsbedingungen eingesetzt. Es werden lediglich stöchiometrische Mengen an Base benötigt. Der Einsatz unterschiedlicher Lösungsmittel, darunter auch chlorierter ist möglich.^[69] Die Alkinone können *in situ* hergestellt und weiter zu Acyl-1-benzyldihydropyridinonen,^[69] Acyl-1-aryldihydropyridinonen^[70] oder 3-Acylpyrrolen^[71] umgesetzt werden (Schema 26).



Schema 26. Cu-freie Sonogashira-Kupplung in Multikomponenten-Ein-Topf-Reaktionen.

Der Mechanismus der Cu-freien *Sonogashira*-Kupplung ist bislang nicht vollständig aufgeklärt. Der erste Schritt des Katalysecyclus ist die oxidative Addition des Arylhalogenids an eine Pd(0)-Spezies. Da die Basizität der eingesetzten Amine alleine in der Regel für die Deprotonierung des Alkins nicht ausreicht, wird davon ausgegangen, dass sich intermediär ein reversibler η^2 -Komplex mit dem Palladium ausbildet. Durch diesen wird die C-H-Bindung soweit gelockert, dass die Base das Proton abstrahieren kann. Dies führt zu dem Pd(II)-Komplex, der die reduktive Eliminierung unter Freisetzung des Reaktionsprodukts und Regenerierung der Palladium(0)-Spezies durchlaufen kann (Schema 27).^[61]



Schema 27. Mechanismus der Pd-katalysierten, Cu-freien Sonogashira-Kupplung.

5.2 Ergebnisse und Diskussion

5.2.1 Heterocyclisch substituierte Alkinone

5.2.1.1 Literaturübersicht

Alkinone sind aus einer Carbonylfunktion und einer Dreifachbindung in α -Position zur Carbonylgruppe aufgebaut und stellen damit ein vielseitig ansprechbares System aus einer Carbonylgruppe, einer aktivierten Dreifachbindung und einem *Michael*-System mit unterschiedlichen Kohlenstoffreaktivitäten dar (Abbildung 10).



Abbildung 10. Alkinongerüst mit unterschiedlichen Kohlenstoffreaktivitäten.

Aufgrund der hohen Funktionalitätendichte finden Alkinone als Synthesebausteine, insbesondere in der Heterocyclensynthese, Anwendung und sind, obgleich ihrer hohen Reaktivität, gut handhabbar und fast immer problemlos isolierbar. Besonders elegant sind Reaktionen, bei denen Alkinone *in situ* hergestellt und in Ein-Topf-Verfahren in Form von Multikomponentenreaktionen mit Nucleophilen abgefangen werden.^{[31],[72]} Mit Aminen können sie am *Michael*-System zu Enaminonen reagieren.^[73] Über eine klassische *Michael*-Addition-Cyclokondensation mit Binucleophilen, durch Addition von Binucleophilen an die Dreifachbindung oder über die Cyclisierung mit intramolekular eingeführten Sauerstoff- oder Stickstoffnucleophilen können verschiedenste Heterocyclen zugänglich gemacht werden. So lassen sich bspw. 3,4-Dihydropyrimidinone,^{[69],[70]} Thiophene,^[74] Pyrazole,^[75] Isoxazole,^[76] Acylpyrrole,^[71] Halofurane^[77] oder Iodpyrrole^[78] aufbauen (Abbildung 11).

Neben der Oxidation von Propargylalkoholen ist die stöchiometrische Acylierung von Metallalkinen, wie Alkinyllithium-, Alkinyl-Grignard- und Alkinylkupfer-Reagenzien der gängigste gerüstaufbauende Zugang zu Alkinonen.^[72d] Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an organometallischen Reagenzien erfordert aufgrund deren hoher Reaktivität besondere Bedingungen, sowohl für die Lagerung als auch beim Umgang mit ihnen, wie bspw. der Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit sowie die Handhabung bei niedrigen Temperaturen.

Daher ist eine weitere häufig verwendete mildere Synthesemethode die Acylierung katalytisch generierter organometallischer Reagenzien, insbesondere die *Sonogashira*-Kupplung zwischen Säurechloriden und terminalen Alkinen,^{[52],[54]} deren carbonylierende Variante aus Arylhalogeniden und terminalen Alkinen^[56] oder deren decarbonylierende Variante aus Glyoxylsäurechloriden und terminalen Alkinen.^[57]

Trotz der gut untersuchten und weit entwickelten Methodik dieser Kreuzkupplungsreaktionen ist die Synthese *N*-heterocyclisch substituierter Alkinone auf diesen Wegen bisher nur für besondere Systeme oder spezielle stickstoffhaltige Heterocyclen möglich, obwohl die Anwendungsmöglichkeiten für leicht zugängliche heterocyclische Bausteine, bspw. in der Natur- und Wirkstoffsynthese, enorm sind.



Abbildung 11. Reaktionswege von Alkinonen mit (Bi)nucleophilen und Beispiele.

Merkul et al. entwickelten 2005 eine carbonylierende *Sonogashira*-Kupplung, mit der indolylund 7-azaindolylsubstituierte Alkinone aufgebaut werden können (Schema 28). Die Alkinone wurden mit Guanidin zu Meridianin- oder Variolin-analogen Naturstoffen, welche potente Proteinkinaseinhibitoren darstellen, sowie mit Amidiniumsalzen zu 2,4,6-trisubstituierten Pyrimidinen umgesetzt.^[56a]



Schema 28. Carbonylierende *Sonogashira*-Kupplung zur Synthese von 7-(aza)indolylsubstituierten Alkinonen.

Kim et al. veröffentlichten 2013 eine Pd/Cu-katalysierte decarboxylierende Carbonylierung von Propiolsäure und Aryliodiden. In diesem Zusammenhang konnten sie mit einem Beispiel zeigen, dass sich neben verschiedenen Arylsubstituenten auch Pyridylsubstituenten einbringen lassen (Schema 29).^[79]



Schema 29. Decarboxylierende carbonylierende *Sonogashira*-Kupplung zum dipyridylsubstituierten Alkinon.

Weiterhin wurde von *Merkul et al.* eine Methode zur decarbonylierenden *Sonogashira*-Kupplung für die Synthese von indolyl-, 7-azaindolyl- und pyrrolylsubstituierten Alkinonen etabliert. Dabei wird das Carbonylfragment über eine Acylierung mit Oxalylchlorid eingeführt. Die intermediär gebildeten Glyoxylchloride werden anschließend decarbonylierend alkinyliert (Schema 30).^[57]



Schema 30. Decarbonylierende *Sonogashira*-Kupplung zu (7-aza)indolyl- und pyrrolylsubstituierten Alkinonen.

Ausgehend von Indolyl-2-carbonsäurechloriden konnten *Tohid et al.* in einer *Sonogashira*-Kupplung indolylsubstituierte Alkinone in meist guten Ausbeuten herstellen. Die Alkinone wurden zu Isoxazolen weiter umgesetzt, die auf ihre wachstumshemmende Aktivität gegenüber humanen Darm- und Lungenkrebszellen untersucht wurden und teilweise antiproliferative Aktivitäten mit IC₅₀-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich zeigten (Schema 31).^[80]



Schema 31. Synthese von 2-indolylsubstituierten Alkinonen.

Fuchs et al. entwickelten eine Pd(II)-Acetat-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion, mit der sich Pyridine und Chinoline umsetzen lassen. Dazu wird ein Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Triethylamin verwendet, wobei die Reaktionszeiten bis zu 23 h betragen. Die Gruppe setzte die isolierten Alkinone mit Natriumhydrogensulfid zu Thiopyranonen als Analoga zu den biologisch aktiven Thioflavonen um (Schema 32).^[81]



Schema 32. Synthese heterocyclisch substituierter Alkinone und Umsetzung zu Thiopyranonen.

Ein Ein-Topf-Verfahren zu Thiopyranonen wurde fast zeitgleich von *Willy et al.* veröffentlicht. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die Alkinone, ohne isoliert zu werden, in einer intramolekularen aromatischen Substitution und nachfolgender *Michael*-Addition von Sulfid *in situ* zu Thiopyranonen umsetzen lassen (Schema 33). Dabei können ebenfalls heterocyclisch substituierte Carbonsäurechloride eingesetzt werden.^[82]





Die eher niedrige Reaktivität der heteroaromatischen, insbesondere der stickstoffhaltigen heteroaromatischen Säurechloride in Kreuzkupplungsreaktionen rührt daher, dass eine Substrat- oder Produktinhibierung durch Koordinierung der Heteroatome an das Übergangsmetallzentrum des Katalysators stattfindet.^[83]

In meiner Masterarbeit^[32] wurde eine Methode entwickelt, mit der Alkinone aus heterocyclisch substituierten Carbonsäuren, als unmittelbare Vorläufer von Carbonsäurechloriden, aufgebaut werden können, wodurch die Unzulänglichkeiten, die bei der Säurechloridherstellung und -isolierung auftreten, umgangen werden. Im ersten Schritt werden die Carbonsäuren mit Oxalylchlorid, als weit verbreitetem und relativ mildem Chlorierungsreagenz,^[84] in die entsprechenden Carbonsäurechloride überführt. Dabei werden nur gasförmige Nebenprodukte gebildet, die nachfolgende Transformationen wenig belasten. Die Säurechloride werden dann *in situ* über eine *Sonogashira*-Kupplung alkinyliert um heterocyclisch substituierte Alkinone zu erhalten (Schema 34).^{[85],[34]}



Schema 34. Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz zur Synthese heterocyclisch substituierter Alkinone **3**.

Der besondere Vorteil dieser Methode liegt zum einen in der guten Verfügbarkeit kommerziell erhältlicher heterocyclisch substituierter Carbonsäuren und zum anderen gestaltet sich die Handhabung von Carbonsäuren in der Regel leichter als die von Carbonsäurechloriden, da diese meist stabiler, unempfindlich gegenüber Hydrolyse und im Allgemeinen ungiftig sind. Außerdem stellte sich heraus, dass über diesen Weg Alkinone mit *N*-heterocyclischen Substituenten besonders gut zugänglich sind und damit eine wertvolle Ergänzung zu den bekannten Synthesemethoden aus Carbonsäurechloriden gefunden wurde.

5.2.1.2 Synthese der heterocyclisch substituierten Alkinone 3^[85]

Mit der Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz (Schema 34) wurde eine Bandbreite an unterschiedlichen, heterocyclisch substituierten Alkinonen **3** zugänglich gemacht, wobei sowohl die Säurekomponente als auch das terminale Alkin variiert wurden (Tabelle 1).



 Tabelle 1.
 Synthetisierte heterocyclisch substituierte Alkinone 3.

Eintrag	Carbonsäure(derivat) 1	Terminales Alkin 2	Alkinon 3 (Ausbeute)
9	F	Ph 2a	F N Ph 3i (82 %)
10	о Пе	Ph 2a	O N 3j (41 %)
11	он N 1f	Ph 2a	0 N 3k [‡] (35 %)
12 ^[a]	но он N 1g	Ph 2a	Ph 3I [‡] (67 %)
13	сі сі сі 1h	Ph 2a	CI CI CI 3 m * (69 %)
14	№ ОН N ОН 1i	Ph 2a	N N N N N Ph 3n (58 %)
15	он NNN 1j	Ph 2a	3o (26 %)
16	он Пк	Ph 2a	3p [‡] (83 %)
17	о N II	Ph 2a	3 q [‡] (98 %)
18	о н Ph 1m	Ph 2a	O Ph 3r (88 %)



*Verbindung wurde von *Caroline Fleischmann* im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert. [‡]Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert.

[†]Verbindung wurde erstmalig von Dr. *Eugen Merkul* im Rahmen seiner Promotion synthetisiert und charakterisiert. [a] Synthese mit Verwendung der doppelten Mengen an (COCI)₂, Phenylacetylen, Katalysatoren und NEt₃.

Natriumnicotinat (**1a**) konnte mit verschiedenen terminalen Alkinen umgesetzt werden (Eintrag 1-6). Mit diesen Beispielverbindungen wurde gezeigt, dass neben Aryl- und Alkylsubstituenten (Eintrag 1-2) mit TIPS-Acetylen (**2c**) eine Schutzgruppe für terminale Alkine eingebracht werden kann (Eintrag 3). Eine anschließende Entschützung könnte ein terminales Alkin zugänglich machen, welches für nachfolgende Transformationen geeignet wäre. *N*-Heterocyclisch substituierte Alkine können ebenfalls gekuppelt werden (Eintrag 4-5). Mit dem Beispiel des Alkinons **3e** konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die relativ labile Boc-Schutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen der Sequenz nicht abgespalten wird (Eintrag 5). Außerdem konnte mit Ferrocenylacetylen (**2f**) ein metallorganischer Substituent eingebracht werden (Eintrag 6).

Weiterhin durchlaufen die, in der 2-, 5- und 6-Position substituierten, Nicotinsäuren **1b-e** die Sequenz problemlos und liefern gute Ausbeuten (Eintrag 7-10). Im Fall des 3-(5-Brompyridyl)-substituierten Derivats **3h** bleibt der Bromsubstituent unter den Reaktionsbedingungen unberührt und steht damit für weitere Funktionalisierungen zur Verfügung (Eintrag 8).

Neben den Nicotinsäurederivaten konnten mit Isonicotinyl- (**1f**), 2,6-Dichlorisonicotinyl- (**1h**) und Pyrimidylcarbonsäure (**1i**) weitere sechsgliedrige *N*-heterocyclische Carbonsäuren transformiert werden (Einträge 11, 13-14). Zusätzlich konnte die Nicotindisäure (**1g**) aktiviert und zum Bisalkinon **3I** gekuppelt werden (Eintrag 12).

Benzanellierte sechsgliedrige *N*-heterocyclische Carbonsäuren (**1j**-**n**) (Eintrag 15-19) durchlaufen die Sequenz ebenso wie benzanellierte fünfgliedrige (**1p**,**r**) (Einträge 21, 23). Ferner können Pyrrolyl- (**1o**) und Pyrazolylcarbonsäuren (**1q**) umgesetzt werden (Einträge 20, 22).

Für das Alkinon **3x** wurde die antimikrobiell wirksame Nalidixinsäure^[86] (**1s**) funktionalisiert (Eintrag 24). Der Einsatz der Chromoncarbonsäure (**1t**) führt zum Chromenylalkinon **3y**, das den Zugang zu heterocyclischen Flavonderivaten eröffnen kann (Eintrag 25).

Interessanterweise ist die elektronische Natur der eingesetzten Carbonsäurederivate nicht maßgeblich für ihre Reaktivität in der Sequenz. So sind sowohl Alkinone **3** mit elektronenarmen (**3a-s**) als auch elektronenreichen (**3t-w**) Substituenten an der Carbonyl-gruppe zugänglich.

Das Alkinon **3c** wurde zusätzlich im Maßstab von 10.0 mmol hergestellt, wobei eine Ausbeute von 76 % erreicht wurde.

Um einen Vergleich zwischen der Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz ausgehend von Carbonsäuren und der *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden zu erhalten, wurde die *Sonogashira*-Kupplung von (kommerziell erhältlichen) pyridylsubstituierten Säurechloriden 4 durchgeführt. Bei der Kupplung des Nicotinylsäurechlorids konnte keine Bildung des Alkinons **3a** beobachtet werden. Die Kupplung von 2-Chlornicotinsäurechlorid (**4a**) findet zwar statt, es konnten jedoch mit 26 % gegenüber 62 % aus der Sequenz eine deutlich geringere Ausbeute des Alkinons **3f** isoliert werden (Schema 35).



Schema 35. Alkinylierung von pyridylsubstituierten Carbonsäurechloriden.

Einige Carbonsäuren wurden in der Sequenz eingesetzt, konnten jedoch nicht erfolgreich umgesetzt werden. Der Alkin-Kupplungspartner war in allen Fällen Phenylacetylen (**2a**). 4-Brom- (**1ua**) und 6-methylsubstituierte Nicotinsäure (**1ub**) konnten nicht in die Sequenz

eingebracht werden. Ebenso konnte kein Reaktionsprodukt mit 2-Pyridylcarbonsäure (1uc)

37

erhalten werden. Es wurden sowohl die freie Säure als auch deren Natriumsalz eingesetzt. Dies kann daran liegen, dass das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms nach der oxidativen Addition des Palladiumkatalysators diesen koordiniert und damit das Palladium inaktiviert. Der Einsatz von Pyridazin-4-carbonsäure (**1ud**), Isochinolin-3-carbonsäure (**1ue**) und 5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-carbonsäure (**1uf**) war ebenfalls nicht möglich. Im letzteren Fall könnten sterische Gründe ausschlaggebend gewesen sein (Abbildung 12).



Abbildung 12. In der Aktivierungs-Sonogashira-Kupplungssequenz nicht einsetzbare heterocyclisch substituierte Carbonsäuren.

Beim Versuch 3-Phenylpropiolsäure (1v) in der Sequenz einzusetzen, konnte allein das Amid **5a**, welches aus der Reaktion des Säurechlorids mit der Base Triethylamin entsteht, isoliert werden. Um diese Reaktion zu verhindern, wurde die sterisch anspruchsvollere *Hünig*-Base (Diisopropylethylamin) an Stelle des Triethylamins verwendet, wobei allerdings ebenfalls das entsprechende Amid (**5b**) erhalten wurde (Schema 36).



Schema 36. Produkte **5a-b** der Säure **1v** aus der Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz.

Außerdem wurde die Sequenz an verschiedenen alkylsubstituierten Carbonsäuren **1wa-wd** getestet. Es konnte jedoch in keinem Fall ein Reaktionsprodukt beobachtet werden (Abbildung 13).





5.2.1.3 Struktur und Eigenschaften der heterocyclisch substituierten Alkinone 3

Die Strukturen der heterocyclisch substituierten Alkinone **3** wurden eindeutig durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, EI-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. In den ¹³C-NMR-Spektren wurden die quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren unterschieden. Zusätzlich wurden die Schmelzpunkte der Verbindungen bestimmt sowie die elementaren Zusammensetzungen mittels Elementaranalysen bestätigt.

Die ¹H-NMR-Spektren der Alkinone **3** zeigen jeweils die erwarteten Signale für die Protonen der Substituenten R¹ und R².

Kennzeichnend für das Alkinongerüst sind die Signale der Kohlenstoffkerne des Carbonylund Alkinfragments in den ¹³C-NMR-Spektren (Abbildung 14).



Abbildung 14. Lokantensatz für die Diskussion der ¹³C-NMR-Spektren.

Die chemischen Verschiebungen der Signale der Kohlenstoffkerne C1-3 liegen für die Alkinone mit elektronenziehenden Substituenten **3a** und **3g-s** in den Bereichen von δ 174.0-179.6 für C1, δ 86.1-89.0 für C2 sowie δ 93.1-97.1 für C3. Für die Alkinone mit elektronenschiebenden Substituenten **3t-w** findet man diese Signale weiter hochfeldverschoben in den Bereichen von δ 167.2-170.0 für C1, δ 87.7-88.0 für C2 und δ 88.9-92.1 für C3. Die Signale der Alkinone mit den Nalidixinyl- (**3x**) und Chromenylsubstituenten (**3y**) befinden bei δ 175.4 und 179.1 für C1, bei δ 90.0 und 85.1 für C2 sowie bei δ 94.2 und 86.1 für C3.

Die Variation des terminalen Alkins (**3a-f**) hat erwartungsgemäß vor allem Einfluss auf die chemischen Verschiebungen der C2- und C3-Signale. Für C1 liegen die Signale im engen Bereich von δ 176.2-176.9. Alkyl- und Ferrocenylsubstituenten (**3b-c** und **3f**) verschieben die Signale für C2 und C3 gegenüber den phenylsubstituierten Alkinonen ins Hochfeld (C2: δ 85.7-100.5; C3: δ 99.3-102.5). Die Resonanzen der Kerne der (hetero)aromatisch alkinylierten Carbonsäuren (**3a** und **3d-e**) decken den Bereich von δ 86.6-89.0 für C2 und δ 90.8-97.9 für C3 ab.

Charakteristischer als die Signale der NMR-Spektren ist das Fragmentierungsmuster der Alkinone **3** in den EI-Massenspektren. Dabei beobachtet man die Decarbonylierung und den α -Zerfall an der Carbonylgruppe (Schema 37). Die Molekülmassen sowie die Massen der charakteristischen Fragmente sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.



Schema 37. Fragmentierungsmuster der Alkinone 3 in den El-Massenspektren.

	E/Z (Intensität)			F '		E/Z (Intensität)			
Ein- trag	Alkinon 3	M ⁺	[M- CO]⁺	[M- R¹]⁺	Ein- trag	Alkinon 3	M ⁺	[M- CO]⁺	[M- R¹]⁺
1	N Sa	207 (46)	179 (29)	129 (100)	2	3b	-	159 (23)	109 (42)
3	Si ^{/Pr} 3	287 (2)	-	-	4	3d	209 (9)	180 (33)	130 (100)
5	Get See	347 (2)	-	-	6	N N Sf	315 (100)	287 (3)	237 (2)
7	o V C S C Ph 3g	243 ^[a] (7) 241 ^[b] (21)	213 ^[b] (17)	129 (100)	8	Br Ph 3h	287 ^[c] (40) 285 ^[d] (40)	260 ^[c] (2) 258 ^[d] (3)	129 (100)
9	Si	301 (52)	273 (26)	129 (100)	10	o N Ph	236 (76)	208 (39)	129 (68)
11	N Ph 3k	207 (27)	179 (10)	129 (100)	12	Ph O Ph Ph	336 (8)	307 (4)	-
13	CI CI CI Sm	277 ^[e] (7) 275 ^[f] (13)	249 ^[e] (31) 247 ^[f] (5)	129 (100)	14	N Ph 3n	208 (43)	180 (21)	129 (100)
15	So Open	259 (7)	230 (2)	129 (100)	16	Sp	257 (91)	229 (41)	129 (100)
17	o N 3q	257 (74)	229 (31)	129 (100)	18	Ph 3r	333 (100)	305 (38)	129 (47)
19	Ss of the second	257 (100)	229 (60)	129 (100)	20	St OFF	209 (60)	181 (31)	129 (17)

 Tabelle 2.
 Zusammenfassung der Massen des Molekülions sowie charakteristischer Fragmente.

Ein	Alkinon 3	E/Z (Intensität)		Ein		E/Z (Intensität)			
trag		M^+	[M- COl⁺	[M- R¹l⁺	trag	Alkinon 3	M^+	[M- CO1⁺	[M- R¹l⁺
	Ö		0.0]]		0		0.01]
21	Ph Ph	259 (100)	231 (19)	129 (28)	22	N-N Ph	210 (25)	182 (6)	129 (25)
	3u					3v			
23	N-N Ph	260 (90)	232 (82)	129 (100)	24	Ph	316 (100)	288 (25)	129 (14)
	3w					3x			
25	Sy OFFE	274 (15)	246 (10)	129 (100)					

[a] ³⁷Cl. [b] ³⁵Cl. [c] ⁸¹Br. [d] ⁷⁹Br. [e] ³⁷Cl und ³⁵Cl. [f] ³⁵Cl und ³⁵Cl.

Die IR-Spektren der Alkinone **3** zeigen charakteristische Alkin-Absorptionsbanden im Bereich von 2203-2149 cm⁻¹. Die Carbonylvalenzschwingung befindet sich im Bereich von 1650-1603 cm⁻¹.

5.2.1.4 Synthese der 3-(2-pyridyl)substituierten Pyrazole 7 und (Amino)pyrimidine 9

In meiner Masterarbeit^[32] konnte gezeigt werden, dass sich die Sequenz zur Synthese der heterocyclisch substituierten Alkinone **3** um einen Reaktionsschritt erweitern lässt, so dass Pyrazole zugänglich werden. Dazu werden die *in situ* hergestellten Alkinone **3** mit Hydrazinderivaten **6** und 2-Methoxyethanol als protischem Cosolvent umgesetzt. Mittels dieses Ein-Topf-Verfahrens aus Aktivierung von Carbonsäuren, *Sonogashira*-Kupplung und *Michael*-Addition-Cyclokondensation konnten zwei weitere 3-(2-pyridyl)substituierte Pyrazole **7a-b** zugänglich gemacht werden, so dass gezeigt wurde, dass alle Substituenten der Reaktanten variabel sind (Schema 38).



Schema 38. Ein-Topf-Dreikomponentensynthese der Pyrazole 7.

Weiterhin konnte eine Sequenz zur Ein-Topf-Dreikomponentensynthese von (Amino)pyrimidinen **9** entwickelt werden.

Dabei wurden, analog zur Synthese der Pyrazole, die heterocyclisch substituierten Alkinone **3** aus den Carbonsäuren **1** *in situ* hergestellt um dann mit Guanidinium- oder Amidiniumsalzen **8**, Kaliumcarbonat als Base und 2-Methoxyethanol als Cosolvent zu den Aminopyrimidinen oder Pyrimidinen **9** umgesetzt zu werden (Schema 39).



Schema 39. Ein-Topf-Dreikomponentensynthese der (Amino)pyrimidine 9.

Mittels dieser Sequenz konnten insgesamt sechs (Amino)pyrimidine **9** erfolgreich synthetisiert werden (Tabelle 3).

Tabelle 3.	Synthetisierte (Amino)pyrimidine 9.
------------	-------------------------------------





*Verbindung wurde von *Caroline Fleischmann* im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert. [a] 24 h Reaktionszeit im 3. Reaktionsschritt. [b] 20 h Reaktionszeit im 3. Reaktionsschritt.

Für die Synthese der Aminopyrimidine **9a-e** wurde TMS-Acetylen (**2g**) als terminales Alkin eingeführt. Die TMS-Schutzgruppe wird unter den gewählten Reaktionsbedingungen des *Michael*-Additions-Cyclokondensationsschritts *in situ* abgespalten (Eintrag 1-5).

Es konnte gezeigt werden, dass neben dem Natriumsalz der Nicotinsäure (**1a**) (Eintrag 1) verschiedene Carbonsäuren (**1**) eingesetzt werden können (Eintrag 2-4). Zusätzlich kann der Substituent am Guanidiniumsalz (**8a-b**) variiert werden (Eintrag 5). Amidiniumsalze (**8c**) führen zu Pyrimidinen (Eintrag 6).

Mit dieser Sequenz in der Hand kann auf synthetisch praktikablem und günstigem Weg der biologisch aktive Baustein **9a** der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Imatinib^[87] (*Glivec*[®] bzw. *Gleevec*[®]) und Nilotinib^[88] (*Tasigna*[®]) sowie ein Strukturelement des Histon-Deacylase-Inhibitors Mocetinostat^[89] aufgebaut werden (Abbildung 15).



Abbildung 15. Imatinib, Nilotinib und Mocetinostat.

Imatinib und Nilotinib werden gegen chronische myeloische Leukämie (CML), die durch eine genetische Veränderung des s.g. Philadelphia Chromosoms (Mutation des Chromosoms 22) ausgelöst wird, eingesetzt. Nilotinib wird bei Unverträglichkeiten gegenüber Imatinib oder bei Imatinib resistenten CML-Patienten angewendet.^[90] Mit Mocetinostat werden klinische Phase II Studien zur Untersuchung der Wirkung gegen die Knochenmarkerkrankung Myelodisplastisches Syndrom sowie Lymphknotenkrebs durchgeführt.^[91]

Durch die Variation der Substituenten können mit diesem synthetisch praktikablen Weg Derivate dieser Motive zugänglich gemacht werden. Somit bietet die Sequenz die ideale Möglichkeit um Struktur-Wirkungsbeziehungen zu untersuchen. Alternative Synthesemethoden benötigen mindestens zwei Reaktionsstufen, ausgehend von komplexen Vorläufern.^[92] Das Aminopyrimidin **9b** weist zusätzlich zwei Chloratome am Pyridylsubstituenten auf, die für weitere Funktionalisierungen des Moleküls zur Verfügung stehen.

5.2.1.5 Schlussfolgerung zu den heterocyclisch substituierten Alkinonen 3

Mit der Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz wurde eine Methode entwickelt, die einen synthetisch leichten Zugang zu heterocyclisch substituierten Alkinonen als reaktive Synthesebausteine eröffnet. Gegenüber der herkömmlichen *Sonogashira*-Kupplung von Carbonsäurechloriden ist es nun möglich, Carbonsäuren, die in der Regel die Vorstufe von Säurechloriden sind, direkt einzusetzen. Säurechloride sind meistens empfindlicher als die entsprechenden Carbonsäuren, so dass durch die entwickelte Sequenz nicht nur die ressourcenintensive Isolierung der Chloride umgangen wird, sondern auch der Aufwand zur Herstellung und Lagerung der Säurechloride entfällt. Außerdem besticht diese Methode dadurch, dass sich heterocyclische Carbonsäuren einsetzen lassen, deren isolierte Carbonsäurechloride die klassische *Sonogashira*-Kupplung nicht oder mit geringeren Ausbeuten durchlaufen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz ein breites Spektrum an Substraten zulässt, so dass eine Bibliothek aus 25 Beispielverbindungen erhalten werden konnte. Auf Seiten der Carbonsäurechloride können sehr unterschiedliche heteroaromatische Verbindungen eingesetzt werden. Dabei hat deren elektronische Struktur keinen Einfluss auf die Ausbeute. Einige heteroaromatisch substituierte, sowie alkinyl- und alkylsubstituierte Säurechloride können nicht verwendet werden. Die terminalen Alkine können aromatisch oder heteroaromatisch sein und Silyl-, Alkyl- oder Ferrocenylsubstituenten tragen.

Es konnte exemplarisch gezeigt werden, dass sich die Aktivierungs-*Sonogashira*-Kupplungssequenz ideal eignet, um Heterocyclen in Ein-Topf-Verfahren auf synthetisch einfachem Weg, ausgehend von leicht erhältlichen Ausgangsverbindungen, herzustellen. Sowohl die Sequenz zu den Pyrazolen **7** als auch zu den (Amino)pyrimidinen **9** sind diversitätsorientiert und eigenen sich damit hervorragend um Substanzbibliotheken von potentiell pharmakologisch aktiven Derivaten zu erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass der biologisch aktive Baustein der Krebspräparate Imatinib und Nilotinib sowie ein Strukturelement des Mocetinostats auf diese Weise sehr einfach zugänglich sind.

5.2.2 5-Hydroxypyrazoline

5.2.2.1 Literaturübersicht zu Pyrazolinen

Pyrazole gehören zur Substanzklasse der Azole und sind fünfgliedrige Heteroaromaten mit zwei nebeneinander liegenden Stickstoffatomen. Ungesättigte Pyrazole werden als Dihydropyrazole oder Pyrazoline bezeichnet. Sind die Kohlenstoffatome C4 und C5 reduziert, spricht man von 4,5-Dihydropyrazolen, 2-Pyrazolinen oder Δ^2 -Pyrazolinen (Abbildung 16).^[93] Im Folgenden wird diese Verbindung Pyrazolin genannt.



Abbildung 16. Pyrazol- und Pyrazolinheterocyclus.

Das 5-Hydroxy-, 5-Acyl-5-hydroxy- und 1,5-Diacyl-5-hydroxypyrazolin sind Derivate der Pyrazoline mit bezeichnenden Eigenschaften und Anwendungen (Abbildung 17). Sie finden unter anderem Einsatz als Liganden, in der Photochemie und sind Gegenstand der Untersuchung von vielfältigen biologischen Eigenschaften, die hier beispielhaft vorgestellt werden.



5-Hydroxypyrazolin 5-Acyl-5-hydroxypyrazolin 1,5-Diacyl-5-hydroxypyrazolin Abbildung 17. Hydroxyl- und acylsubstituierte Pyrazoline.

Pyrazolin-1-carbothioamide bilden mit Gold(III) Komplexe, die eine hohe zytostatische Aktivität gegen die Krebszelllinien HeLa (Gebärmutterhalskrebs) und A549 (Lungenkrebs) aufweisen und teilweise sogar aktiver sind als Cisplatin, ein weit verbreitetes Zytostatikum (Abbildung 18).^[94]



Abbildung 18. Zytostatische Gold(III)-Komplexe.

In Anwesenheit von Nickel(II)acetat in wässriger Ammoniak-Lösung kann eine Ringöffnung des 1-Acyl-5-hydroxypyrazolingerüsts beobachtet werden. Das Enoltautomer bildet einen Nickelkomplex aus (Schema 40).^[95] Das gleiche Verhalten tritt mit Diphenylzinnchlorid in einer methanolischen Lösung mit Triethylamin als Base auf. Dabei werden die entsprechenden Zinn-Komplexe erhalten.^[96]



 R^1 = 4-F-Ph, 4-F-3-Me-Ph, R^2 = Me, Et, 4-F-Ph, R^3 = Ph, 4-F-Ph Schema 40. Ni-Komplexbildung über offenkettige Enolform.

Im Gegensatz dazu werden mit Dimethylzink dimere Komplexe gebildet, bei denen die Pyrazolineinheit erhalten bleibt. Durch Zugabe von TMEDA bildet sich ein siebengliedriges System aus, bei dem wiederum der Pyrazolinring geöffnet wird (Schema 41).^[97]



Schema 41. Komplexbildung unter Erhalt des Pyrazolinrings und Ausbildung eines 7-gliedrigen Rings.

Pyrazoline können, je nach Substitutionsmuster, ein oder zwei stereogene Zentren an den Kohlenstoffatomen C4 und C5 aufweisen. Rutheniumkomplexe mit racemischen 5-Arylpyrazolinen führen zu diastereomeren Strukturen, die auf ihre Redoxpotentiale und Absorptions-/Emissionseigenschaften hin untersucht wurden. Der dargestellte Komplex weist eine duale Fluoreszenz auf (Abbildung 19).^[98]



Abbildung 19. Rutheniumkomplex eines 3-Pyridyl-5-arylpyrazolins.

Ein bis in die 80er Jahre eingesetztes und damals verbreitetes Schmerzmittel ist Amidopyrin (*Pyramidon*[®], *Hoechst*).^[99] Es wurde jedoch aufgrund seiner krebsfördernden Eigenschaften, durch die *in vivo* Bildung von Nitrosaminverbindungen, vom Markt genommen.^[100] Ein strukturell sehr ähnliches Derivat ist Metamizol, welches ebenfalls eine schmerzlindernde Wirkung besitzt (Abbildung 20).^[101]



Abbildung 20. Amidopyrin und Metamizol.

1-Acylpyrazoline erwiesen sich *in vitro* als wirksam gegen Malaria. Dabei wurden sowohl chloroquinsensitive als auch -resistente Stämme des Erregers *Plasmodium falciparum* untersucht und es konnten Aktivitäten in nanomolaren Konzentrationen festgestellt werden. Chloroquin ist ein in der Malariavorbeugung und -therapie häufig eingesetzter Wirkstoff. Die Wirksamkeit der Verbindungen beruht wahrscheinlich auf der Inhibierung des Häm-Detoxifikationsprozesses (Abbildung 21).^[102]



Abbildung 21. Antimalariawirksame 3,5-diarylsubstituierte 1-Acylpyrazole.

Weiterhin zeigen ähnliche Derivate mikromolare und submikromolare Aktivitäten gegen einige von 60 ausgewählten Krebszelllinien des britischen *National Cancer Instituts* (NCI-60). Die Verbindung verhindert vermutlich die Bildung der Mikrotubuli der Krebszellen.^[103] Überdies wurde ein Set aus 60 verschiedenen 1,3-Diaryl-1-acylpyrazolinen synthetisiert und auf ihre Eigenschaft als Xanthin-Oxygenasehemmer, im Hinblick auf ihre Wirksamkeit gegen Gicht, Krebs und Entzündungen untersucht. Dabei erwiesen sich vier Verbindungen mit IC₅₀ Werten im Bereich von 5.3-15.2 µM als potent (Abbildung 22).^[104]



Abbildung 22. Antikrebswirksames 3,5-Diaryl-1-acylpyrazol (links) und Xanthin-Oxygenasehemmer (rechts).

Die umfangreiche neuere Literatur zeigt, dass auch in jüngster Zeit Pyrazoline als interessantes Grundgerüst für pharmakologisch wirksame Strukturen angesehen werden.

Die klassische Methode zur Herstellung von Pyrazolinen ist die *Michael*-Addition und anschließende Cyclokondensation von Hydrazinen an α , β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Schema 42).^{[93b],[105]}



Schema 42. Beispiel einer Pyrazolinsynthese nach L. Knorr.



5-Acylsubstituierte Pyrazoline können durch eine diastereoselektive 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitriliminen an enantiomerenreine Acrylamide hergestellt werden (Schema 43).^[106]

Schema 43. Synthese von 5-Acylpyrazolinen.

Der Aufbau von 5-Hydroxypyrazolinen steht in Konkurrenz zu einer nachfolgenden Dehydratisierungsreaktion, die zu Pyrazolen führt. Sowohl die Reaktion ausgehend von 1,3-Diketonen als auch von 3-Methoxyalkenonen wurde dazu untersucht. In beiden Fällen konnte festgestellt werden, dass nur bei bestimmten Substitutionsmustern die Reaktion auf der Stufe der 5-Hydroxypyrazoline angehalten werden kann. Hier sind insbesondere elektronenziehende Substituenten zur Unterbindung der Dehydratisierung und Aromatisierung günstig. Werden elektronenschiebende Aryl- oder Alkylsubstituenten am Diketon oder am Hydrazinderivat angebracht, erhält man Pyrazole (Schema 44).^[107]



Schema 44. Synthesen von Pyrazolen und Pyrazolinen in Abhängigkeit von Substituenten.^[107c]

Die Synthese von 1-Acyl-5-hydroxypyrazolinen ausgehend von Cyanessigsäurehydrazid und 3-Alkoxyalkenonen wurde 2008 von *Bonacorso et al.* beschrieben. Die Azidität der Methylengruppe in Nachbarschaft zum Nitril kann für weitere Funktionalisierungen eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang ist auch das einzige literaturbekannte 1-Acyl-5-hydroxy-

pyrazolinderivat, bei dem eine Carbonylgruppe als Substituent in der 5-Position vorliegt, beschrieben worden (Schema 45).^[108] Die Reaktion kann ebenfalls in ionischen Flüssigkeiten durchgeführt werden, wobei sich die Reaktionszeiten verkürzen und die Ausbeuten sich teilweise erhöhen.^[109]



Schema 45. Synthese von 1-Acyl-5-hydroxypyrazolinen mit Cyanessigsäurehydrazid.

Eine mikrowellengestützte Synthese von 1-Acyl-5-hydroxypyrazolinen, ausgehend von 3-Alkoxyalkenonen, wurde 2006 von *Martins et al.* beschrieben und wird unter lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen durchgeführt (Schema 46).^[110]



Schema 46. Mikrowellengestützte Synthese von 1-Acyl-5-hydroxypyrazolinen.^[110a]

Der Aufbau von 5-Hydroxypyrazolinen ist ebenfalls ausgehend von 3-Aminoalkenonen möglich. Die Reaktion wurde in Abhängigkeit der Substituenten untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Pyrazoline besonders stabil sind, wenn es sich bei dem Substituenten R¹ um eine Aryl- und bei dem Substituenten R² um eine Acylgruppe handelt (Schema 47).^[111]



Schema 47. Aufbau von Pyrazolinen aus 3-Aminoalkenonen.

Neben Alkenonen können auch Alkinone *Michael*-Additionen mit Acylhydrazinen eingehen und zu 1-Acyl-5-hydroxypyrazolinen cyclisieren. Die im oberen Beispiel erhaltenen 3-Furylpyrazoline weisen eine antibakterielle Wirkung gegen die Bakterienstämme *S. aureus*, *A. aerogenes*, *E. coli* und *B. subtilis* auf. Die im unteren Beispiel gezeigten Hydroxypyrazoline wurden in einem zweiten Reaktionsschritt mit Iodmonochlorid und Lithiumcarbonat aromatisiert und in 4-Position iodiert um funktionalisierte Iodpyrazole zu erhalten (Schema 48).^[112]



Schema 48. Synthese von 1-Acyl-5-hydroxypyrazolinen aus Alkinonen.

Aufgrund der vielfältigen Anwendungsgebiete und den interessanten biologischen Eigenschaften der Pyrazoline ist es sinnvoll, sich mit weiteren Substitutionsmustern dieser Verbindungsklasse zu beschäftigen.

5-Hydroxypyrazoline können prinzipiell auf vielfältige Art und Weise hergestellt werden. Es gibt jedoch kaum Verfahren sie in Ein-Topf-Sequenzen aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien ohne Isolierung von Zwischenstufen diversitätsorientiert herzustellen. Weiterhin ist das angestrebte Substitutionsmuster mit Acylsubstituenten in der 1- und 5-Position bislang weitgehend unbekannt.

5.2.2.2 Literaturübersicht zu Alkindionen

Die im Folgenden beschriebene Synthese der 5-Hydroxypyrazoline verwendet mit der Substanzklasse der Alkindione bislang ungewöhnliche Synthesebausteine als Intermediate.^{[46],[113]}

Alkindione verfügen über ein besonders vielseitiges synthetisches Potential, da sie einerseits ein *Michael*-System, andererseits ein 1,2-Dionmotiv und zusätzlich ein β -Alkinylketon-Motiv aufweisen (Abbildung 23).



Abbildung 23. Adressierbare Strukturmotive der Alkindione.

Zur diversitätsorientierten Synthese dieser Verbindungsklasse stehen zwei komplementäre Methoden der Arbeitsgruppe *Müller* zur Verfügung.

Elektronenreiche Alkindione können über eine Glyoxylierungs-*Stephens-Castro*-Kupplungssequenz erhalten werden. Da hier der erste Schritt aus einer *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Oxalylchlorid besteht, sind elektronenärmere Verbindungen auf diesem Weg nicht zugänglich. Die intermediär gebildeten Glyoxylsäurechloride werden in einer Cu(I)katalysierten *Stephens-Castro*-Kupplung alkinyliert (Schema 49).^[114] Auf diese Variante der Kreuzkupplung zur Alkinylierung wurde zurückgegriffen, da die Pd/Cu-katalysierte *Sonogashira*-Kupplung über eine Decarbonylierung zu Alkinonen führt.^{[57],[115]}



Schema 49. Glyoxylierungs-Stephens-Castro-Kupplungssequenz.

Um elektronenärmere Substituenten einsetzen zu können, wurde eine Methode zur Aktivierung von Glyoxylsäuren mit Oxalylchlorid entwickelt. Die *in situ* gebildeten Glyoxylsäurechloride werden ebenfalls über eine *Stephens-Castro*-Kupplung alkinyliert, so dass phenyl-, heteroaryl- und vinylsubstituierte Alkindione zugänglich sind (Schema 50).^{[32],[85]}



Schema 50. Aktivierungs-Stephens-Castro-Kupplungssequenz.

Die Alkindione können *in situ* mit Stickstoffnucleophilen oder -binucleophilen zu Heterocyclen in Ein-Topf-Verfahren umgesetzt werden, die den Zugang zu Enamindionen, Acylindolylpyrimidinen, Acylindolylpyrazolen und Chinoxalinen eröffnen (Schema 51).^[114] Für die Synthese der Chinoxaline wurden die Reaktionszeiten der Glyoxylierung und der *Stephens-Castro*-Kupplung verkürzt. Die Chinoxaline sind hoch fluoreszent und emissionssolvatochrom. Ihre photophysikalischen Eigenschaften wurden bestimmt.^[116]



Schema 51. Ein-Topf-Synthesen von Enamindionen, Pyrimidinen, Pyrazolen und Chinoxalinen aus *in situ* erzeugten Alkindionen.

5.2.2.3 Bildung der 5-Hydroxypyrazoline 12

In meiner Masterarbeit^[32] wurde eine Synthesesequenz für 3-Acylpyrazole ausgehend von Glyoxylsäuren entwickelt und optimiert. Die ersten beiden Stufen verlaufen über die Aktivierungs-*Stephens-Castro*-Kupplungssequenz, die zu Alkindionen führt. Anschließend wurden die Alkindione *in situ* mit *tert*-Butylcarbazat umgesetzt. Die Reaktionsprodukte wurden isoliert und die Boc-Schutzgruppe mit Kaliumcarbonat in einer methanolischen Lösung abgespalten um zu 3-Acylpyrazolen zu gelangen.^{[32],[85]} Von dem 3-Benzoyl-5-phenylpyrazol konnten Kristalle erhalten werden, die eine Kristallstrukturanalyse des Moleküls ermöglichten. Die Moleküle sind im Kristall über Wasserstoffbrückenbindungen assoziiert (Schema 52).^[117]



Schema 52. Synthese von 3-Acylpyrazolen aus Glyoxylsäuren und Kristallstruktur des 3-Benzoyl-5phenylpyrazols.

Die Reaktionsprodukte der Sequenz wurden zunächst nicht charakterisiert. Es wurde angenommen, dass sich Boc-geschützte Acylpyrazole gebildet hatten. Die Charakterisierung der Produkte zeigte, dass es sich tatsächlich um 5-Hydroxypyrazoline **12** handelte (Schema 53).



Schema 53. Synthese des 5-Hydroxypyrazolins 12a.

Der Strukturvorschlag konnte mittels Kristallstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 24). Eine Verbrückung der Moleküle über Wasserstoffbrückenbindungen liegt in diesem Fall nicht vor.^[118]



Abbildung 24. Kristallstruktur des 5-Hydroxypyrazolins 12a.

Die Bildung der 5-Hydroxypyrazoline **12** findet wahrscheinlich nach dem folgenden Reaktionsmechanismus statt. Den ersten Schritt stellt die *Michael*-Addition des unsubstituierten, nucleophileren Stickstoffatoms des *tert*-Butylcarbazats an die Dreifachbindung dar. Anschließend erfolgt die Cyclisierung durch den nucleophilen Angriff des Boc-geschützten Stickstoffatoms an die Carbonylgruppe des *Michael*-Systems, woraufhin die Tautomerisierung zum Imin eintritt (Schema 54).



Schema 54. Postulierter Reaktionsmechanismus der Bildung der 5-Hydroxypyrazoline 12.

Die Regioselektivität lässt sich zum einen mit der sehr unterschiedlichen Nucleophilie der beiden Stickstoffatome erklären. Während das Boc-geschützte Stickstoffatom infolge der Amidresonanz unreaktiver ist, verfügt der ungeschützte Stickstoff über eine hohe Elektronendichte. Zum anderen könnte die Bildung des Fünfrings gegenüber dem Sechsring bevorzugt sein, da sich intermediär ein sechsgliedriger Ring mit einer O-H-Wasser-stoffbrücke ausbilden kann. Aus dieser Konformation ist der nucleophile Angriff, der zum Fünfring führt, bevorzugt, da sowohl die Carbonylgruppe aktiviert ist als auch eine größere räumliche Nähe zu dieser besteht.

Bei der Entschützung der Hydroxypyrazoline **12** findet gleichzeitig die Aromatisierung durch Dehydratisierung zum Pyrazol statt.

Vermutlich ist das, durch die benachbarten Amid- und Carbonylgruppen außergewöhnlich elektronenarme, C5-Kohlenstoffatom des Pyrazolins ausschlaggebend dafür, dass die Abspaltung der Hydroxylgruppe für dieses ungewöhnliche Substitutionsmuster am Pyrazolinkern erschwert ist.

Eine Stabilisierung der Hydroxylgruppe über eine Wasserstoffbrückenbindung zur benachbarten Carbonylgruppe unter Ausbildung eines sechsgliedrigen Rings kann zwar nicht nachgewiesen werden, wird jedoch in ähnlichen Verbindungen beobachtet.^[119]

5.2.2.4 Synthese der 5-Hydroxypyrazoline 12

Zunächst konnte die Reaktionssequenz von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit optimiert werden.^[120] Als Modellsystem wurde Phenylglyoxylsäure (**13a**), Phenylacetylen (**2a**) als terminales Alkin sowie Benzoylhydrazid (**11b**) als Binucleophil gewählt um das Alkindion **10a** und das Hydroxypyrazolin **12b** zu erhalten (Schema 55).



Schema 55. Modellsystem zur Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Vorab wurden die Reaktionsbedingungen der *Stephens-Castro*-Kupplung im Aktivierungs-Alkinylierungsschritt optimiert. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Ausbeute des Alkindions **10a** bei Verwendung von 99 %igem Triethylamin, welches zuvor über Kaliumhydroxid getrocknet wurde, an Stelle von über Natrium/Benzophenon getrocknetem Triethylamin und der Verkürzung der Reaktionszeit von 24 auf 15 h sowie der Verdoppelung der Konzentration durch Halbierung des Lösungsmittelvolumens von 63 auf 76 % steigern ließ.

Anschließend wurde die Additions-Cyclisierungsreaktion des Hydrazids **11b** mit dem Alkindion **10a** optimiert. Der Umsatz wurde zunächst mittels GC-MS kontrolliert und bei vollständigem Umsatz der Reaktanten die Ausbeuten durch Isolierung des Produkts bestimmt. Nach der Optimierung der Hydrazid-Konzentration von 1.0 auf 1.2 Äq., bezogen auf das Alkindion, wurden als optimale Reaktionszeit 5 min und als Reaktionstemperatur 175 °C ermittelt. Weiterhin wurden 2-Methoxyethanol, Ethylenglycol und Ethanol als Cosolventen untersucht und die Konzentration der Reaktanten durch Verringerung des Lösungsmittelvolumens erhöht. 2-Methoxyethanol in einer Konzentration von 0.2 oder 0.4 M bezogen auf das Alkindion und 1,4-Dioxan als primäres Lösungsmittel ergaben die höchsten Ausbeuten. Das dielektrische Heizen mittels Mikrowellentechnik wurde dem konventionellen Heizen konnte nicht festgestellt werden. Nach dieser Optimierung wurde das 5-Hydroxypyrazolin **12b** in Ausbeuten von 90 % (0.4 M) bzw. 94 % (0.2 M) erhalten.

Die Kombination der beiden optimierten Reaktionsschritte im Ein-Topf-Verfahren ergab zunächst eine moderate Ausbeute von 37 %, so dass die Ein-Topf-Sequenz ebenfalls optimiert wurde. Dabei wurde vom dielektrischen Heizen zu konventionellem Heizen übergegangen sowie die Reaktionszeit der Cyclisierung auf 30 min verlängert. Mit dem Modellsystem konnte damit eine Ausbeute von 78 % in einer 0.4 M Lösung bezogen auf die Glyoxylsäure **13a** erzielt werden.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen in der Hand wurde nun das Substitutionsmuster der 5-Hydroxypyrazoline **12** variiert, in dem unterschiedliche Glyoxylsäuren **13**, Alkine **2** und Hydrazide **11** zum Einsatz kamen (Schema 56, Tabelle 4).



Schema 56. Optimierte Reaktionsbedingungen für die Synthese der 5-Hydroxypyrazoline **12**.

Tabelle 4.Synthetisierte 5-Hydroxypyrazoline 12.



6	Рћон 0 13а	Ph 2a	Ph NH ₂ H 11g	Рh Ph Ph OH 0H 12g (59 %)
7	Рћон 0 13а	Ph 2a	0 NH ₂ H 11h	Рh → Ph OH 12h * (66 %)
8	Рһ ОН 13а	Ph 2a	0 NH₂ 11i	ос N-N Ph
9	Рһ ОН	Ph	NH ₂	Ph Ph Ph Ph Ph Ph Ph Ph
10	Ра Он	Za Ph 2a	0 NH ₂ 11k	12J (30%)
11	Рhон 13а	2h	Ph ^O N ^{NH2} H	$\begin{array}{c} Ph \\ O \\ Ph \\ O \\ OH \end{array}$
12	^{Рһ} ОН 13а	2i	Ph ^N ^{NH2} H 11b	Ph Ph OH OH 12m (69 %)
13	Рһ _ ОН 13а	2j	Ph ^{-NH} 2 H 11b	$Ph \xrightarrow{Ph} F$ $Ph \xrightarrow{OH} OH$ $12n (66 \%)$

Eintrag

Glyoxylsäure 13

Alkin **2**



*Produkte wurden von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] synthetisiert. [‡]Verbindung wurde erstmalig von mir charakterisiert.

[a] 20 min Reaktionszeit im 3. Reaktionsschritt.

Die 5-Hydroxypyrazoline **12b-r** konnten in zumeist guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass aromatische Reste am Hydrazid gut toleriert werden (Eintrag 1-5). Dabei lässt sich ein bromierter Aromat einbringen, der für Folgereaktionen zur Verfügung steht (Eintrag 3). Ebenso gut lassen sich heteroaryl-substituierte Hydrazide umsetzen (Eintrag 4-5). Neben dem Benzylrest (Eintrag 6) sind sowohl verzweigte (Einträge 7 und 9) als auch cyclische (Eintrag 8) und lineare Alkylreste (Eintrag 10) gut einsetzbar. Die Variation des Alkins **2** ist ebenfalls möglich, wobei hier elektronenschiebende (Eintrag 11-12) und -ziehende (Eintrag 13-14) Substituenten in der 4-Position des Phenylrings zulässig sind. Festzustellen ist jedoch, dass die Nitrilgruppe als Substituent mit 29 % die schlechteste Ausbeute liefert (Eintrag 14).

Der Einsatz von Mesitylglyoxylsäure (**13b**) zeigt, dass auch Glyoxylsäuren mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten zulässig sind (Einträge 15 und 17). Es konnte gezeigt werden, dass mit der Thiophenylglyoxylsäure (**13c**) heterocyclische Derivate die Sequenz unproblematisch durchlaufen (Eintrag 16).

Zusätzlich konnte das Hydroxypyrazolin **12a** mit dieser Sequenz in 48 % Ausbeute erhalten werden.

Die Verbindungen liegen als Racemate vor.
5.2.2.5 Struktur und Eigenschaften der 5-Hydroxypyrazoline 12

Die Strukturen der 5-Hydroxypyrazoline **12** wurden eindeutig durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, EI-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. In den ¹³C-NMR-Spektren wurden die quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren unterschieden. Zusätzlich wurden die Schmelzpunkte der Verbindungen bestimmt sowie die elementaren Zusammensetzungen mittels Elementaranalysen bestätigt.

Die NMR-Spektren der Verbindungen **12** zeigen, dass ein einziges Konstitutionsisomer gebildet wird, wobei prinzipiell vier verschiedene Isomere A-D denkbar sind, unter der Voraussetzung, dass das *Michael*-System die elektrophilste Stelle des Moleküls ist (Schema 57).



Schema 57. Mögliche Konstitutionsisomere der Michael-Additions-Cyclisierungsreaktion.

Bei der Addition an das *Michael*-System kann entweder das unsubstituierte Stickstoffatom (Weg I) oder das Amid-Stickstoffatom (Weg II) nucleophil angreifen. Aufgrund der Amidresonanz und der damit einhergehenden Abnahme der Nucleophilie dieses N-Atoms sollte der Weg I bevorzugt sein. Entweder erfolgt der Ringschluss anschließend über die äußere Carbonylgruppe zum Sechsring (Wege a und c) oder über die Carbonylgruppe des *Michael*-Systems zum Fünfring (Wege b und d). Die Produkte, die über den Weg I erhalten werden, können aus der Enaminform zum Imin tautomerisieren.

Mittels der ¹H-NMR-Spektren kann die Bildung der Isomere A, C und D ausgeschlossen werden. Im ¹H-NMR-Spektrum des Sechsrings A wird entweder ein charakteristisches Singulett (Enamin) oder zwei stark tieffeldverschobene Dubletts mit einer chemischen Verschiebung von etwa δ 8-9 für die Iminform erwartet, was beides nicht der Fall ist. Man erhält zwei Dubletts im Bereich von δ 3-4, die mit den Erwartungen für die Iminform der Struktur B übereinstimmen. Die Strukturen C und D können nicht zur Iminform tautomerisieren und somit ebenfalls keine charakteristischen Dubletts bilden.

Typisch für die Hydroxypyrazoline **12** sind folglich die Protonen H3 und die Protonensignale der Hydroxylgruppe. Die Kerne des Pyrazolinrings C2-4, sowie die der beiden Carbonylgruppen C1 und C5 sind ebenso charakteristisch für die Substanzklasse (Abbildung 25).



Abbildung 25. Lokantensatz der 5-Hydroxypyrazoline 12.

Die Protonen der Hydroxylgruppe zeichnen sich durch eine Signalverbreiterung aufgrund von intermolekularen Protonen-Transferprozessen aus. Die Protonen H3' und H3" sind durch das benachbarte Chiralitätszentrum diastereotop zueinander, deshalb nicht chemisch äquivalent und zeigen daher im Spektrum zwei Signale, die jeweils durch geminale Kopplungen zu Dubletts aufgespalten sind.

Zur Zuordnung der Signale des ¹³C-NMR-Spektrums wurden zusätzlich HSQC- und HMBC-Experimente exemplarisch von der Verbindung **12g** durchgeführt. HSQC-Spektren zeigen ¹ $J_{C,H}$ -Kopplungen und HMBC-Spektren ² $J_{C,H}$ - und ³ $J_{C,H}$ -Kopplungen als zweidimensionale Abbildungen. Diese Verbindung wurde gewählt, da über die ²J-Kopplung der Protonen der Methylengruppe mit dem Kern C5 dieser eindeutig zugeordnet werden kann (Abbildung 26).



12g

Abbildung 26. C,H-Kopplungen des 5-Hydroxypyrazolins **12g** zur Zuordnung der Kerne C1-5.

Mittels des HSQC-Spektrums kann über die ${}^{1}J_{C,H}$ -Kopplung der Protonen H3 zum Kern C3 das Signal für C3 identifiziert werden. Das HMBC-Spektrum zeigt Kreuzpeaks der Protonen H3 mit den Signalen von drei verschiedenen quartären Kohlenstoffkernen. Ein Kreuzpeak kann aufgrund der charakteristischen Tieffeldverschiebung des 13 C-NMR-Signals der Wechselwirkung mit dem Carbonylkohlenstoffkern C1 zugeordnet werden. Zur Unterschiedung von C2 und C4 wurden die Kreuzpeaks im aromatischen Bereich hinzugezogen. Nur für den Kern C4 ist hier ein Signal zu erkennen.

Der Kern C5 kann über die Kreuzpeaks der Methylengruppe der Verbindung **12g** sowie über die für Amide typische chemische Verschiebung eindeutig identifiziert werden. Eine Unterscheidung zwischen dem quartären Signal des C5-Kerns und dem quartären Signal des Phenylrings kann über die zusätzliche Kopplung von letzterem mit aromatischen Protonen erfolgen.

Die Zuordnung der NMR-Signale der übrigen 5-Hydroxypyrazoline **12** wurde anhand der Erkenntnisse aus der Auswertung der Spektren der Beispielverbindung **12g** durchgeführt (Tabelle 5).

Fintrag	5-Hydroxypyrazolin	¹ H-NMR		¹³ C-NMR				
Entrag	12	δ _{ΟΗ}	δ _{H3'/H3"} (d)	δ _{C1}	δ_{C2}	δ_{C3}	δ_{C4}	δ_{C5}
1		5.6-6.1	3.54 ^[a] 3.76 ^[a]	193.4	92.2	45.6	153.1	166.7
2	Ph OH 12c	5.82	3.52 ^[a] 3.74 ^[a]	193.7	92.4	45.6	153.0	166.7
3	Br N-N-Ph Ph OH 12d	4.7-6.4	3.54 ^[a] 3.75 ^[a]	193.7	92.6	46.0	153.9	166.0
4	$ \begin{array}{c} $	5.6-6.2	3.54 ^[a] 3.77 ^[a]	193.3	91.9	46.0	153.2	159.7
5	о Рh OH 12f	5.78	3.51 ^[a] 3.74 ^[a]	193.5	92.4	45.9	154.0	156.5
6	Ph Ph OH 12g	5.61	3.37 ^[a] 3.58 ^[a]	193.7	91.0	46.9	152.8	169.9
7	$ \begin{array}{c} $	5.68	3.46 ^{[a],[b]} 3.71 ^[a]	193.7	90.9	46.4	152.2	176.0
8		5.50	3.39 ^[a] 3.64 ^[a]	193.5	90.7	46.3	152.3	172.8

Tabelle 5.	¹ H-NMR- und ¹³ C-NMR-Verschiebungen der charakteristischen Protonen und Kerne der
	5-Hydroxypyrazoline 12 .

Fintrog	5-Hydroxypyrazolin	¹ H-NMR				¹³ C-NM	ર	
Entrag	12	δ _{ΟΗ}	δ _{H3'/H3''} (d)	δ _{C1}	δ_{C2}	δ_{C3}	δ_{C4}	δ_{C5}
9		5.65	3.37 ^[a] 3.60 ^[a]	194.0	92.5	45.1	151.7	176.7
10		5.3-6.0	3.46 ^[a] 3.71 ^[a]	194.0	91.1	46.8	152.4	172.6
11	Ph Ph O O H O H	4.6-6.5	3.50 ^[c] 3.72 ^[c]	194.0	92.5	46.0	153.3	166.9
12	Ph Ph O O H O H 12m	4.7-6.3	3.52 ^[a] 3.75 ^[a]	193.9	92.5	46.0	153.5 oder 154.9	162.1 oder 166.9
13	Ph Ph OH OH 12n	5.84	3.50 ^[c] 3.73 ^[c]	193.7	92.7	46.0	152.4	167.1
14	Ph Ph O O H O H	5.99	3.53 ^[a] 3.73 ^[a]	193.0	92.7	45.2	151.0	167.0
15	Ph Ph Ph Ph Ph Ph Ph Ph Ph Ph	5.44	3.59 ^[d] 3.86 ^[d]	208.1	96.2	46.8	153.7	168.3
16	$ \begin{array}{c} $	5.66	3.55 ^[a] 3.73 ^[a]	187.4	92.8	46.3	153.5	167.3
17	Mesityl HO N-N HO N-N OMe 12r	5.34	3.56 ^[e] 3.75-3.95 ^[f]	207.5	95.4	46.4	153.1	160.1

Alle Spektren wurden in CDCl₃ mit einem 300 MHz NMR-Spektrometer aufgenommen. [a] J = 18.5 Hz. [b] Dublett liegt innerhalb des Septetts der Isopropylgruppe. [c] J = 18.4 Hz. [d] J = 17.7 Hz. [e] J = 17.6 Hz. [f] Dublett wird überlagert durch Singulett der Methoxygruppe.

Die Verbindung **12n** weist im ¹³C-NMR-Spektrum das typische Aufspaltungsmuster für 4-fluorsubstituierte Aromaten auf.

Die El-Massenspektren zeigen keine Molpeaks sondern lediglich die Fragmente nach Dehydratisierung der 5-Hydroxypyrazoline **12**. Darüber hinaus werden die Massen der Produkte aus der Deacylierung der Verbindung detektiert, wobei in vielen Fällen sowohl das Pyrazolfragment als auch das Acylfragment nachgewiesen werden können.

Die IR-Spektren der 5-Hydroxypyrazoline **12** zeigen jeweils eine Bande im Bereich von 1705-1668 cm⁻¹, die den Carbonylschwingungen zugeordnet werden kann. Die Amidschwingungen können nicht bei allen Verbindungen eindeutig identifiziert werden.

Die Verknüpfung der 5-Hydroxypyrazoline **12** wurde für das 5-Hydroxypyrazolin **12r** durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt. Der Thiophenylsubstituent liegt im Kristall fehlgeordnet vor. Jeweils zwei Moleküle sind über Wasserstoffbrückenbindungen zu inversions-symmetrischen Dimeren verbunden, wobei die Wasserstoffbrücke eine Länge von 2.52 Å aufweist (Abbildung 27).^[121]



Abbildung 27. Kristallstruktur und Darstellung des Dimers der Verbindung 12r.

5.2.2.6 Versuche zur Dehydratisierung der 5-Hydroxypyrazoline **12**

Es wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt, um die Dehydratisierung und die damit verbundene Aromatisierung der 5-Hydroxypyrazoline **12** zu erreichen (Schema 58). Dazu wurde, wenn nicht anders angegeben, die Verbindung **12b** eingesetzt (Tabelle 6).



Schema 58. Dehydratisierung der 5-Hydroxypyrazoline 12.

Eintrag	Reagenz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	2.0 Äq. H ₂ O	1,4-Dioxan, RT-150 °C, 47.5 h	kein Umsatz ^[a]
2	2.0 Äq. CH ₃ CO ₂ H (konz.)	1,4-Dioxan, RT-150 °C, 47.5 h	1 <i>H</i> -Pyrazol 14a (n.i.) ^[b]
3	2.0 Äq. PTSA ⋅ H ₂ O	1,4-Dioxan, RT-150 °C, 47.5 h	1 <i>H</i> -Pyrazol 14a (n.i.) ^[a]
4	1.0 Äq. HCl (aq.) (1 <i>N</i>)	1,4-Dioxan, RT, 23 h, dann 80 °C, 7.5 h	1 <i>H</i> -Pyrazol 14a ^{lcj}
5	Silicagel	Toluol, 110 °C, 18 h	kein Umsatz ^{laj}
6	2.0 Äq. K ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, RT-150 °C, 47.5 h	Produktmischung ^[a]
7	2.0 Äq. Pyridin	CH ₂ Cl ₂ , 30 °C, über Nacht	kein Umsatz ^[a]
8	Cs ₂ CO ₃	Toluol-4-boronsäure (<i>Suzuki</i> -Kupplung) ^[d]	1 <i>H</i> -Pyrazol 14a (85 %)

 Tabelle 6.
 Versuche zur Dehydratisierung/Aromatisierung der 5-Hydroxypyrazoline 12.

[a] DC-Kontrolle. [b] GC-MS. [c] MALDI-MS. [d] Vorlegen von 2 mol% $PdCl_2(PPh_3)_2$, 20 mol% PPh_3 , 0.5 mmol 5-Hydroxypyrazolin **12d** und 1.1 Äq. Toluol-4-boronsäure, Lösen in 2 mL 1,4-Dioxan, Zugabe 1.5 Äq. Cs_2CO_3 und 0.4 mL H_2O , Rühren bei 100 °C, 23 h, dann 130 °C, 18 h.

Die Ergebnisse zeigen, dass die 5-Hydroxypyrazoline **12** gegenüber Wasser zwar stabil sind (Eintrag 1), jedoch mit verschiedenen Säuren unter Abspaltung der Acylgruppe die entsprechenden 1*H*-Pyrazole **14** bilden (Eintrag 2-4). Gegenüber dem leicht sauren Silicagel ist die Verbindung auch bei hohen Reaktionstemperaturen stabil (Eintrag 5). Während man mit Kaliumcarbonat eine Mischung aus Reaktionsprodukten erhält, ist die Verbindung gegenüber Pyridin inert (Eintrag 6-7). Unter den durch Cäsiumcarbonat basischen Reaktionsbedingungen einer *Suzuki*-Kupplung erhält man ebenfalls ein 1*H*-Pyrazol (**14a**) (Eintrag 8) (Schema 59).



Schema 59. Verhalten der 5-Hydroxypyrazoline **12** bei sauren oder basischen Reaktionsbedingungen.

Die Deacylierung durch Cäsiumcarbonat kann man in einer *in situ Goldberg*-Reaktion nutzen, wobei ausschließlich ein Regioisomer des *N*-Arylpyrazols **14b** gebildet wird (Schema 60). Die primäre Intention dieses Experiments war eine *Ullmann*-Kupplung^[122] des lodbenzols mit der Hydroxylgruppe.



Schema 60. Synthese des N-Phenylpyrazols 14b.

5.2.2.7 Biochemische Untersuchung ausgewählter 5-Hydroxypyrazoline 12

Die Labilität der 5-Hydroxypyrazoline **12** unter Abspaltung der Acylfunktion führte zu der Überlegung, dass die Verbindungen in Zellen acylierend wirken können.

In der Biosynthese sind Acylierungen Reaktionen zur Proteinmodifikation, die durch Acetyltransferasen katalysiert werden. Neben den physiologischen Acylierungen entfalten pharmakologisch aktive Wirkstoffe ihre Funktion durch Acylierung von Proteinen.

β-Lactam- und β-Lacton-Antibiotika bauen bspw. auf der Acylierung von Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs) auf, wobei der Lactam- bzw. Lactonring geöffnet wird.^[123]

Ein weiteres Beispiel für einen acylierenden Wirkstoff ist die Acetylsalicylsäure (*Aspirin*[®], *Bayer*). Ihre Wirkung basiert auf der selektiven Acylierung der Hydroxylgruppe eines Serinrestes (Ser 530) in den Reaktionszentren der Enzyme COX-1 und COX-2 (Schema 61).



Schema 61. Schematische Darstellung der Acylierung des Serinrests in den Cyclooxygenasen.^[124]

Die pharmakologische Wirkung der Acetylsalicylsäure beruht auf der Unterdrückung des COX-katalysierten Stoffwechselwegs in der Biosynthese von Prostaglandinen. Dies sind Hormone, die unter anderem die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren steigern. Durch die irreversible Hemmung des aktiven Zentrums der Cyclooxygenasen wird dieser Biosyntheseweg der Prostaglandine unterbunden und damit eine schmerzlindernde Wirkung erreicht.^[125]

Bei der Umsetzung von α , β -ungesättigten 3-Alkoxyketonen mit Salicylhydrazid werden 1-Salicyl-5-acyl-5-hydroxypyrazoline erhalten. Zwei Derivate wurden in einem Essigsäure *Writhing Test* an Mäusen eingesetzt. Die Verbindungen wiesen bei einer oralen Dosis von 500 µg/kg einen schmerzstillenden Effekt in der Aktivität vergleichbar mit Acetylsalicylsäure auf (Abbildung 28).^[119]



Abbildung 28. 5-Hydroxypyrazoline mit schmerzstillender Wirkung.

Fünf ausgewählte 5-Hydroxypyrazoline wurden am Institut für Biochemie und Molekularbiologie I des Universitätsklinikums Düsseldorf in der Arbeitsgruppe *Stahl* von Dr. *S. De Spirt* untersucht (Abbildung 29).^[126]



Abbildung 29. Ausgewählte 5-Hydroxypyrazoline für biologische Untersuchungen.

Um zu überprüfen, ob die Verbindungen prinzipiell als Wirkstoffe geeignet sind, wurden sie auf toxische Effekte in menschlichen Zellen untersucht. Dazu sollten IC_{50} -Werte für humane dermale Fibroblasten (HdF) mittels eines Zellviabilitätstests bestimmt werden.

Für den Test wurden die HdF in Zelldichten von 9000 bis 10500 Zellen/cm² in einer 24-Well Zellkulturplatte ausgesät. Die Zellen vermehrten sich als Monolayer in einem Zellkulturmedium (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) mit fötalem Rinderserum 72 h lang bis zu einer Konfluenz von ca. 80 %. Anschließend wurde das Wachstumsmedium durch das Medium ohne Rinderserum ausgetauscht und die Zellen damit 24 h lang inkubiert. Dieses Medium wurde danach durch frisches Medium ausgetauscht, welches die in THF gelösten Testsubstanzen in Konzentrationen von 0.35-347 μ M enthielt und 48 h lang inkubiert. Die Endkonzentration des THFs im Medium betrug 0.1 % (v/v). Zur Kontrolle wurden identisch vorbereitete Zellen mit frischem Medium versetzt, das reines THF (ebenfalls 0.1 % v/v) ohne Testsubstanzen enthielt.

Nach der Behandlung wurden die Zellen auf ihre Viabilität untersucht und die Zellmorphologie visuell beobachtet.

Die Zellviabilität wurde über den Sulforhodamin B (SRB) Assay^[127] bestimmt. Die lebenden Zellen wurden dazu mittels einer Trichloressigsäurelösung auf dem Boden der Zellkulturplatte fixiert. Mögliche Zellrückstände abgestorbener Zellen wurden durch Waschen entfernt. Die verbleibenden Zellen wurden mit SRB angefärbt, das anschließend im Basischen mit Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS-Base) wieder von den Zellen gelöst wurde. Dessen Konzentration wurde photometrisch relativ zu der Probe ohne Testsubstanz bestimmt. Die Absorption ist proportional zur SRB-Konzentration und damit ein Maß für die Anzahl der intakten Zellen.

Bis auf die Verbindung **12m** konnte bei keiner der Substanzen bei niedrigen mikromolaren Testkonzentrationen eine toxische Wirkung auf die HdF nachgewiesen werden. Die Verbindung **12m** zeigte bei Konzentrationen ab 17.5 μ M eine Abnahme der Zelldichte, wobei insbesondere bei diesen Werten hohe Standardabweichungen auftraten (Abbildung 30).



Abbildung 30. Exemplarische Darstellungen der Absorptionen in Relation zur Kontrolle für die Testsubstanzen **12m** und **12q**.

Interessanterweise steigen die Viabilitäten bei den Verbindungen **12k**, **12n** und **12q** mit niedrig konzentrierten Testsubstanzen leicht an, was auf einem wachstumsstimulierenden Effekt der Substanzen beruhen könnte. Versuche mit längeren Inkubationszeiten könnten diese These jedoch erst belegen.

Die Ergebnisse der Tests sind teilweise mit sehr großen Standardabweichungen behaftet. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Löslichkeitsprobleme der Substanzen im Medium zurückzuführen, weshalb lediglich Tendenzen aus den erhaltenen Werten abgeleitet werden können.

Die mikroskopische Betrachtung der Morphologie der Zellen nach Inkubation mit den Testsubstanzen zeigt bei Verbindung **12m** ein stark verändertes Bild gegenüber den Kontrollzellen (Abbildung 31).





Abbildung 31. Mikroskopische Bilder der Kontrollzellen ohne Testsubstanz (links) und Zellen nach Inkubation mit 70 µM der Testsubstanz **12m** (rechts) in 100facher Vergrößerung.

Die Bilder der Zellen nach Inkubation mit den Verbindungen **12n** und **12q** zeigen strukturell sehr inhomogene Bereiche innerhalb einer Probe, was den Verdacht erhärtet, dass Löslichkeitsprobleme die Ergebnisse beeinflussten (Abbildung 32).



Abbildung 32. Mikroskopische Bilder der Zellen nach Inkubation mit 238 μM der Testsubstanz **12n** (links) und 230 μM der Testsubstanz **12q** (rechts) in 100facher Vergrößerung.

Die IC₅₀-Werte der Substanzen konnten infolge der Löslichkeitsproblematik nicht bestimmt werden.

Die 5-Hydroxypyrazoline **12m** und **12q** wurden zusätzlich an humanen Darmkrebszellen (Colorectale Adenocarcinoma, CaCo2) getestet.

Abweichend von der oben beschriebenen Vorbereitung wurden die Zellen auf einer 48-Well-Zellkulturplatte in zwei verschiedenen Zelldichten von 11500 und 23000 Zellen/cm² ausgesät, da in Vorversuchen festgestellt wurde, dass die Zellen je nach Zelldichte auch ohne Wachstumsmedium unterschiedlich stark weiterwachsen. Als Medium wurde *Minimal Essential Medium* mit und ohne fötalem Rinderserum verwendet. Außerdem verkürzte sich die Anwachsphase auf 24 h und die Inkubationszeit der Testsubstanzen betrug 72 h.

Die Ergebnisse der Tests an den CaCo2-Zellen zeigen für beide Verbindungen eine leichte Reduktion der Anzahl viabler Zellen ab Substanzkonzentrationen von ca. 5 µM, wobei der Effekt bei der geringeren Zelldichte etwas stärker ausgeprägt ist.

Die mikroskopische Betrachtung zeigt auffällige Unterschiede zwischen verschiedenen Zellbereichen innerhalb einer Probe für die vermutlich ebenfalls die schlechte Löslichkeit der Substanzen verantwortlich ist (Abbildung 33).





Abbildung 33. Mikroskopische Bilder der Kontrollzellen ohne Testsubstanz (links) und Zellen nach Inkubation mit 10 µM der Testsubstanz **12m** (rechts) in 630facher Vergrößerung.

An den Verbindungen **12b**, **12k** und **12q** wurde die Hämoxygenase-1-Expression in den HdF in einer Einfachbestimmung mit einer Testsubstanzkonzentration von 1 und 10 μ M (**12b**, **12k**) oder 10 μ M (**12q**) untersucht. Es konnte jedoch kein Einfluss der Substanzen fest-gestellt werden.

5.2.2.8 Schlussfolgerung und Ausblick zu den 5-Hydroxypyrazolinen 12

Es ist gelungen eine Multikomponenten-Ein-Topf-Sequenz zur diversitätsorientierten Synthese von 5-Hydroxypyrazolinen **12** mit einem bislang außergewöhnlichen Substitutionsmuster zu etablieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Substituenten breit variabel sind, so dass es möglich war eine Substanzbibliothek mit insgesamt 17 5-Hydroxypyrazolinen **12** zu erstellen.

Bei der Deacylierung mit Cäsiumcarbonat und anschließender *in situ Goldberg*-Reaktion wurde in guter Ausbeute ein einziges Regioisomer des *N*-Phenylacylpyrazols **14b** erhalten. Diese Selektivität könnte einen regioselektiven Zugang zu *N*-Arylacylpyrazolen eröffnen, der über den direkten Weg aus Alkindionen und Arylhydrazinen vermutlich nicht möglich ist, da beide Stickstoffatome des Hydrazinderivats eine ähnliche Nucleophilie aufweisen.

Die Deacylierung der 5-Hydroxypyrazoline im sauren Reaktionsmedium legt eine biologische Aktivität der Verbindungen nahe. Erste Untersuchungen hierzu wurden von Dr. *S. De Spirt* am Institut für Biochemie und Molekularbiologie I des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt.

Es konnte keine toxische Wirkung der fünf untersuchten Verbindungen auf HdF in mikromolaren Konzentrationen nachgewiesen werden. Lediglich eine Substanz zeigte eine Tendenz zur Toxizität. Die Beobachtungen während der Tests wiesen auf Löslichkeitsprobleme der Testsubstanzen hin. In ersten Tests mit CaCo2-Zellen zeigten die zwei untersuchten Verbindungen **12m** und **12q** ähnliche Tendenzen wie in den Tests mit HdF, wobei vermutlich ebenfalls Löslichkeitsprobleme die Ergebnisse beeinflussten.

Neben den CaCo2-Zellen sollen für weitere Untersuchungen Enzyme als Targets eingesetzt werden. Dabei bieten sich insbesondere die COX-1 und -2 an, um in Analogie zur Acetylsalicylsäure die enzymhemmende Acylierung zu untersuchen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, die Wasserlöslichkeit der tendenziell unpolaren 5-Hydroxypyrazoline (cLogP-Werte \approx 4.06-5.96) durch Einbindung in polare, hydrophile Gerüste wie bspw. Cyclodextrine oder Lipoproteine zu verbessern.

5.2.3 Pyrrolopyrazolone

5.2.3.1 Literaturübersicht

Pyrrolopyrazolone sind anellierte Bicyclen aus einem Pyrazol- oder Pyrazolinring und einem Pyrrolonring, wobei ein Stickstoffatom als Brückenkopfatom auftritt.

Pyrrolopyrazolone sind in der Literatur bislang wenig bekannt. Besser bekannt und untersucht sind Pyrazoloisoindolone welche zusätzlich einen an den Pyrrolonring anellierten Phenylring enthalten (Abbildung 34).



3*H*-Pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-6(3*aH*)-on 6*H*-Pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-6-on 8*H*-Pyrazolo[5,1-*a*]isoindol-8-on Abbildung 34. Pyrrolopyrazolone und Pyrazoloisoindolone.

Bousquet et al. synthetisierten 1974 Pyrazoloisoindolone über eine Kondensation von Phthalaldehydcarbonsäure mit Acetophenonen. Die Reaktionsprodukte wurden mit Hydrazinhydrat zu Dihydropyrazoloisoindolonen cyclisiert. Nach der Oxidation mit DDQ wurden insgesamt fünf Pyrazoloisoindolone erhalten, wobei der Arylrest des Acetophenons variiert wurde (Schema 62).^[128]



Schema 62. Synthese von Pyrazoloisoindolonen.

Ein Pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-6-on wurde 1987 von *McNab* synthetisiert. Dabei wurde in einer Gasphasenreaktion bei 600 °C im Vakuum das Pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-6-on in 18 % Ausbeute aus Pyrazolidendioxandion gebildet, welches aus Pyrazol-3-carbaldehyd und Meldumsäure aufgebaut wurde. Das Produkt sowie drei weitere regioisomere Verbindungen wurden NMR-spektroskopisch untersucht (Schema 63).^[129]



Schema 63. Gasphasenreaktion zum Pyrrolo[1,2-b]pyrazol-6-on.

Eine diversitätsorientierte Syntheseroute zu Pyrazoloisoindolon-Derivaten stellten *Ahmed et al.* im Jahr 2013 vor. Aus Chalkonen wurden mit Hydrazinhydrat in siedender Ameisensäure *N*-Formylpyrazoline hergestellt. In einer nachfolgenden säurekatalysierten Cyclisierung wurden Dihydropyrazoloisoindolone erhalten (Schema 64). Die Autoren schlagen dazu zwei mögliche Mechanismen über intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierungen vor, bei denen entweder vor der Acylierung ein Acyliumion gebildet wird oder nach der Acylierung eine ,nasse Oxidation' stattfindet. Beim ersten Weg werden Iodoniumionen als Oxidationsmittel beschrieben, wobei unklar bleibt, an welcher Stelle der Reaktion sie Einsatz finden.^[130]



Schema 64. Synthese von Dihydropyrazoloisoindolonen aus N-Formylpyrazolinen.

5.2.3.2 Synthese und Struktur der Pyrrolopyrazolone 15

Wird Cyanessigsäurehydrazid (11I) in der für die 5-Hydroxypyrazoline 12 beschriebenen Reaktionssequenz (s. Schema 56) eingesetzt, kann die Bildung des entsprechenden 5-Hydroxypyrazolins nicht beobachtet werden. Bei der isolierten Betrachtung des *Michael*-Additions-Cyclisierungsschritts wurde anstatt eines 5-Hydroxypyrazolins das Pyrrolopyrazolon 15a in 90 % Ausbeute als gelber Feststoff erhalten. Die gleiche Reaktivität wurde mit dem 2-thiophenylsubstituierten Alkinon 10b und Cyanessigsäurehydrazid (11I) beobachtet. Nach einer etwas kürzeren Reaktionszeit bei leicht höherer Temperatur erhielt man das entsprechende Pyrrolopyrazolon 15b in 94 % Ausbeute (Schema 65).





Mit dem Benzyl- (**11g**) oder *n*-Butylhydrazid (**11k**), die beide ebenfalls eine Methylengruppe in α -Position zum Hydrazid tragen, wurde diese Reaktion nicht beobachtet.

Vermutlich wird bei der Reaktion mit Cyanessigsäurehydrazid (**11I**) zunächst das entsprechende Hydroxypyrazolin gebildet. Bedingt durch die benachbarte Nitrilgruppe ist die Methylengruppe des Hydrazids CH-azide und kann daher die verbleibende Carbonylgruppe nucleophil angreifen und den zweiten Ring schließen. Die folgende Dehydratisierung führt zu den Pyrrolopyrazolonen **15** (Schema 66).



Schema 66. Postulierter Mechanismus der Bildung der Pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-6-one **15**.

Die Struktur der Pyrrolopyrazolone **15** wurde eindeutig durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, EI-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. In den ¹³C-NMR-Spektren wurden die quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren unterschieden. Zusätzlich wurden für die Verbindungen **15** die Schmelzpunkte bestimmt sowie die elementare Zusammensetzung der Verbindung **15a** mittels Elementaranalyse bestätigt.

Die ¹H-NMR-Spektren zeigen jeweils für die diastereotopen Protonen der Methylengruppe zwei Dubletts bei δ 3.65-3.74 und δ 3.74-3.91 mit Kopplungskonstanten von *J* = 17.5-17.8 Hz. Ein Signal der Methylenprotonen von **15b** ist weiter zum Dublett vom Dublett aufgespalten, was aufgrund der Kopplungskonstante eine Wechselwirkung mit dem Thiophenylsubstituenten vermuten lässt. Die ¹³C-NMR-Spektren zeigen ebenfalls die

Methylengruppen bei δ 43.5-43.6 sowie die Kohlenstoffkerne der Amidcarbonylgruppe bei δ 164.7-167.3 und des Nitrils bei δ 113.5-113.6.

Überdies konnte von der Verbindung **15a** ein Einkristall erhalten werden, der röntgenspektroskopisch untersucht wurde und die Verknüpfung bestätigt. Im Kristall liegen die Moleküle als supramolekulare Ketten vor, in denen die einzelnen Moleküle über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxylgruppe und dem Carbonylsauerstoffatom miteinander verbunden sind. Die O-H-Bindungslänge beträgt dabei 0.85 Å und die Wasserstoffbrücke hat eine Länge von 1.99 Å (Abbildung 35).^[131]



Abbildung 35. Kristallstruktur des Pyrrolopyrazolons **15a** (links) und charakteristisches Fragment der supramolekularen Kette (rechts).

5.2.3.3 Schlussfolgerung und Ausblick zu den Pyrrolopyrazolonen **15**

Pyrrolopyrazolone sind bislang wenig bekannte und untersuchte Verbindungen. Dennoch stellen sie aufgrund ihrer ungewöhnlichen Struktur und ihres Substitutionsmusters eine interessante Verbindungsklasse dar.

Der nächste Schritt sollte die Implementierung der Reaktion in ein Ein-Topf-Verfahren aus Aktivierung, *Stephens-Castro*-Kupplung und Cyclokondensation sein. Dazu müssen die Reaktionsbedingungen angepasst werden, da erste Versuche bereits zeigten, dass die Produkte mit den bestehenden Parametern nicht sauber aus der Reaktionsmischung isolierbar sind.

Die Substituenten können an zwei Positionen über die vorgestellte Syntheseroute leicht variiert werden. Zur Erweiterung des Substratspektrums kann der Aktivierungsschritt durch die Glyoxylierung π -nucleophiler Aromaten ersetzt werden (Glyoxylierungs-*Stephens-Castro-*Kupplungssequenz).

Sowohl die Carbonyl- als auch die Nitrilfunktion laden zu weiteren Derivatisierungen ein. Zusätzlich enthält die Verbindung ein *Michael*-System, welches sich ebenfalls adressieren lassen sollte. Außerdem könnte es hier, im Gegensatz zu den 5-Hydroxypyrazolinen, leichter

möglich sein, eine Dehydratisierung und damit die Aromatisierung der Pyrazolineinheit zu erreichen (Abbildung 36).



Abbildung 36. Möglichkeiten zur Variation und Funktionalisierungen der Pyrrolopyrazolone 15.

Versetzt man eine Lösung des Pyrrolopyrazolons **15a** in 1,4-Dioxan bei Raumtemperatur mit 3 Äq. HCI (aq.), kann ein Farbumschlag der Lösung von farblos zu rot beobachtet werden. Dabei verschwinden die Signale der Methylenprotonen im ¹H-NMR-Spektrum. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist eine säurekatalysierte ringöffnende Hydrolyse des Bicyclus, der zur Aromatisierung des Pyrazolins führt. Dafür kann die Protonierung der Hydroxylgruppe verantwortlich sein, so dass mit Wasser eine gute Abgangsgruppe gebildet wird, die die Amidbindung destabilisiert. Nach erfolgter Hydrolyse des Amids kann die Imin-Enamin-Tautomerie zum stabilisierten, aromatischen Pyrazol führen (Schema 67).





Die postulierten Reaktionsprodukte weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zu Merocyaninfarbstoffen auf, die aus Polymethinketten mit terminalen Heteroatomen als Donor- und Akzeptoreinheit bestehen und für Anwendungen als organische Halbleiter ein wachsendes Interesse finden (Abbildung 37).^[132]



Abbildung 37. Mesomerie im postulierten Pyrazol und Merocyanin-Chromophor.

Die Strukturklasse der Pyrrolopyrazolone weist zudem eine Verwandtschaft mit den Arylthienopyrrolizinonen, von *Lisowski et al.* als *Tripentone*⁶ bezeichnet, sowie den Strukturanalogen Dipyrrolo- und Furanpyrrolopyrazinonen auf. Tripentone zeigen eine im niedrigen mikromolaren Bereich liegende Aktivität gegen Leukämiezellen (L1210), Tubulin, cyclinabhängige Kinasen (CDK1/cyclinB) und Glycogensynthase Kinasen (GSK3). Für die Strukturanalogen wurden IC₅₀-Werte für CDK1, CDK5 und GSK-3 bestimmt, welche ebenfalls im niedrigen mikromolaren Bereich liegen (Abbildung 38).^[133]



Abbildung 38., Tripentone' (links) und Strukturanaloga mit biologischen Aktivitäten (rechts).

Die strukturelle Ähnlichkeit zu den Pyrrolopyrazolonen **15** legt die Vermutung nahe, dass hier ebenfalls biologische Aktivitäten zu erwarten sind.

5.2.4 Oxazol-2-one

5.2.4.1 Literaturübersicht

Oxazol-2(3*H*)-one, im Folgenden Oxazol-2-one genannt, sind fünfgliedrige Heterocyclen, die sich von dem aromatischen Grundgerüst des Oxazols ableiten. Oxazol-2-one sind am C2-Kohlenstoffatom oxidiert, so dass die aromatische Struktur des Oxazols aufgehoben ist. Stattdessen erhalten sie dadurch ein Amid als funktionelle Gruppe, das sowohl eine Amidresonanz aufweist als auch als Tautomer vorliegen kann (Abbildung 39).^[134]



Abbildung 39. Oxazol (links) und Strukturen des Oxazol-2-ons (rechts).

Dieses Verhalten und die zusätzliche Stabilisierung des Oxazol-2-onanions durch die benachbarte Doppelbindung haben zur Folge, dass Oxazol-2-one mit einem pK_s-Wert von 15.0 gegenüber verwandten Amidstrukturen relativ sauer sind (Abbildung 40).^[135]



Abbildung 40. Einordnung der Azidität von Oxazol-2-onen in diejenige von Ethylcarbamat, Oxazolin-2on und Benzoxazolon.

Wichtige Strukturen mit einem Oxazolon-Grundgerüst sind chirale Oxazolidin-2-one, welche als *Evans*-Auxiliare in der organischen asymmetrischen Synthese eine große Rolle spielen (Abbildung 41).^[136] Sie werden bspw. für asymmetrische Aldolkondensationen, *Diels-Alder*-Reaktionen, 1,3-dipolare Cycloadditionen und Radikalreaktionen eingesetzt.^[137]



Abbildung 41. Beispiel eines von der α -Aminosäure Valin abgeleiteten, chiralen *Evans*-Auxiliars.

Neben der Anwendung als chirale Auxiliare können Oxazolidinone als Quelle für biologisch wichtige, geschützte 1,2-Aminoalkohole verwendet werden.^[138] Weiterhin sind Oxazolidinone und Oxazolone das Grundgerüst einer Reihe von antimikrobiellen Wirkstoffen.^[139] Ein Beispiel liefert das Antibiotikum Linezolid (*Zyvoxid*[®], *Pfizer*), das gegen multiresistente Grampositive Bakterien wirkt (Abbildung 42, links).^[140] Es handelt sich dabei um keinen klassischen Peptidtransferase-Inhibitor, sondern der Wirkstoff bindet an eine Untergruppe der RNA und greift so in ein früheres Stadium der Translation ein, was vorteilhaft gegenüber zuvor entwickelten Antibiotika ist.^[141]

Oxazolinone wurden zur Derivatisierung des Combretastatins-A4 eingesetzt, das der biologisch aktive Baustein verschiedener Krebspräparate ist. Die erhaltenen Verbindungen wurden auf ihre Cytotoxizität an verschiedenen Tumorzelllinien untersucht, wobei ähnliche Aktivitäten wie die des Combretastatins-A4 festgestellt wurden. Es wird angenommen, dass die Fixierung der *E*-Doppelbindung eine Verstärkung der Aktivität bewirkt (Abbildung 42, rechts).^[142]



Abbildung 42. Linezolid (links), Combretastatin-A4 und zwei cytotoxische Combretoxazolone (rechts).

Das Oxazolgerüst ist weiterhin Bestandteil einer Reihe von Naturstoffen,^[143] unter anderem des Muscazons, das ein giftiger, psychoaktiver Bestandteil des *Amanita muscarias* (Fliegenpilz) ist (Abbildung 43, links).^[144]

Neben ihrer pharmakologischen Anwendung und ihrer Präsenz als Naturstoffe finden Oxazolonderivate in Pflanzenschutzmitteln Anwendung. Ein Beispiel dafür ist das 3-Aryl-5*tert*-butyl-4-chlor-4-oxazolin-2-on, welches als Herbizid gegen breit- und schmalblättriges Unkraut auf Reisfeldern eingesetzt wird. Die höchste Aktivität ohne Beeinträchtigung der Reispflanzen konnte dem 1-Brom-2-propinyl-substituierten Derivat nachgewiesen werden (Abbildung 43, rechts).^[145]



Abbildung 43. Muscazon und herbizide Oxazol-2-one mit aktivstem Derivat.

Zugleich sind Oxazol-2-one Synthesebausteine für verschiedene Transformationen.^[146] Oxazol-2-one lassen sich leicht am Stickstoffatom acylieren. Dafür ist bereits Triethylamin als Base ausreichend. Eine zusätzliche Aktivierung als Diphenyl-2-oxo-3-oxazolinylphosphonat (DPPOx) verbessert die Ergebnisse (Schema 68).^[147]



Schema 68. Acylierung von Oxazol-2-onen über ein DPPOx-Intermediat.

Weiterhin weisen Oxazol-2-one eine negative Polarisierung des C2-Kohlenstoffatoms auf, was Substitutionen in dieser Position ermöglicht. Dazu können sie mit Phosphoroxychlorid (POCl₃) in das 2-Chlorderivat übergeführt werden, welches anschließend für Substitutions-reaktionen mit Sauerstoff-, Stickstoff- oder Kohlenstoffnucleophilen zur Verfügung steht (Schema 69).^[148]



Schema 69. Chlorierung von Oxazol-2-onen und Substitutionsreaktionen mit Nucleophilen.

Neben dem Stickstoffatom und der Carbonylgruppe enthalten Oxazol-2-one eine elektronenreiche Doppelbindung, die als Dienophil für Cycloadditionsreaktionen, insbesondere der [4+2]-*Diels-Alder*-Reaktion, verfügbar ist. Als Reaktionspartner sind in diesem Fall, entgegen dem Elektronenbedarf üblicherweise eingesetzter Diene, elektronenarme und hochreaktive Diene (,inverser Elektronenbedarf') notwendig (Schema 70).^[149]



Schema 70. Beispiele für Diels-Alder-Reaktionen mit Oxazol-2-on.

Mit *N*-acylierten Oxazol-2-onen können *Diels-Alder*-Reaktionen auch mit elektronenreicheren Dienen durchgeführt werden.^[146]

Oxazole können auf diversen klassischen Wegen aufgebaut werden. Mit diesen Wegen sind Namensreaktionen wie die *Robinson-Gabriel-*Synthese,^[150] die *Blümlein-Lewy-*Synthese, die *van Leusen-*Synthese oder die *Schöllkopf-*Synthese verbunden. Bei diesen Methoden macht man sich auf unterschiedliche Art und Weise Carbonylreaktivitäten und Kondensations-reaktionen zunutze.^[151]

Eine Ein-Topf-Methode zur Darstellung von Oxazolen wurde von *Merkul et al.* entwickelt. Über eine Amidierungs-Kreuzkupplungs-Cycloisomerisierungssequenz (ACCI) können 2,5-disubstituierte Oxazole in guten Ausbeuten erhalten werden. Dabei wird zunächst ein Propargylaminon aufgebaut, welches im letzten Schritt eine Cycloisomerisierungsreaktion durch eine intramolekulare *Michael*-Addition des Amidsauerstoffatoms eingeht (Schema 71).^[152]





Durch die Adressierung der verbleibenden Carbonylgruppe des Oxazols mit einer *Fischer*-Indolsynthese konnten blau fluoreszierende 5-(3-IndolyI)oxazole synthetisiert und hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften charakterisiert werden.^[153]

Eine ähnliche Strategie veröffentlichten 2013 *Wachtenfeldt et al.* um zu di- und trisubstituierten Oxazolen zu gelangen. Ausgehend von *N*-Benzylpropargylaminen wird der Stickstoff zunächst acyliert und das entstandene Amid greift nucleophil die Dreifachbindung an. Unter Abspaltung des Benzylrestes als Benzylchlorid werden Oxazole erhalten. Die Synthese verläuft mit guten bis sehr guten Ausbeuten lösungsmittelfrei in der Mikrowelle (Schema 72).^[154]



Schema 72. Synthese von 2,5-disubstituierten und 2,4,5-trisubstituierten Oxazolen aus Propargylaminderivaten.

Synthesemethoden für Oxazol-2-one sind bislang kaum existent. Neben einer Reihe klassischer Synthesen der strukturverwandten Oxazolidinone^[155] sind mehrere metall-katalysierte Cycloisomerisierungsreaktionen ausgehend von Propargylaminderivaten die zu Oxazolidinonen führen, bekannt und werden hier exemplarisch vorgestellt.

Die Au-katalysierte Synthese von Oxazolidinonderivaten wurde zwischen 2006 und 2007 fast zeitgleich von drei Arbeitsgruppen beschrieben.

Robles-Machin et al. stellten aus *N*-Boc-geschützten Alkinylaminen Oxazolidin-2-one und 2-Oxazinanone her. Dabei verwendeten sie ein Katalysatorsystem aus Gold(I)- und Silber(I)salzen (Schema 73). Die postulierte *Z*-Konfiguration der Doppelbindung wird nicht nachgewiesen, kann allerdings aus dem vorgeschlagenen Mechanismus (s. Abbildung 44) abgeleitet werden. Die Isomerisierung zum Oxazol-2-on oder 2-Oxazinon wird nicht beschrieben.^[156]





Buzas et al. entwickelten eine ähnliche Au-katalysierte Methode. Sie verwendeten als Katalysator einen Gold(I)-Komplex und konnten damit eine Vielzahl an Verbindungen mit Substituenten am Stickstoffatom und in der 5-Position erhalten (Schema 74). Dabei sind die Reaktionszeiten in den meisten Fällen deutlich länger als beim Ansatz von *Robles-Machin et al.*^[157]



Schema 74. Au-katalysierte Oxazolidinonsynthese von Buzas et al.

Beide Arbeitsgruppen schlagen einen Mechanismus vor, bei dem die Dreifachbindung des Propargylamins durch Gold(I) aktiviert wird und sich ein kationisches Vinyl-Gold-Intermediat bildet. Durch Abspaltung von Isobuten und einem Proton wird zunächst ein Oxazolidinon-Gold-Komplex erhalten, der anschließend unter Freisetzung des Katalysators demetalliert. Dieser Mechanismus schließt die Bildung einer *E*-konfigurierten Doppelbindung aus (Abbildung 44).



Abbildung 44. Mechanismus der Au(I)-katalysierten Synthese von Oxazolidinonen.

In einer 2007 erschienenen Publikation von *Lee et al.* wurde ein weiteres Au-katalysiertes Verfahren zur Synthese substituierter Oxazolidinone präsentiert. Dabei wurden sowohl terminale als auch interne Propargylaminderivate mit AuOTf(PPh₃) als Katalysator umgesetzt. Die Reaktionszeiten sind abhängig von den Substituenten und bewegen sich zwischen 10 min und 12 h. Für die zweifach substituierten Oxazolidinone werden *E/Z*-Gemische erhalten. Eine Isomerisierung zum Oxazol-2-on bei den einfach substituierten Propargylaminen wird nicht beschrieben (Schema 75).^[158]



Schema 75. Au-katalysierte Oxazolidinonsynthesen von Lee et al.

Eine sequentiell Pd(II)-katalysierte Synthese wurde von *Gabriele et al.* veröffentlicht. Mit ihr können disubstituierte Propargylamine mit Dialkylaminen und Kohlenmonoxid in einer Sauerstoffatmosphäre zu Oxazolidin-2-onen umgesetzt werden. Dabei findet sowohl eine carbonylierende Kreuzkupplung zum Alkinylamid als auch eine Cyclisierung unter Insertion von Kohlenmonoxid statt (Schema 76).^[159]



Schema 76. Pd-katalysierte carbonylierende Synthese von Oxazolidinonen.

Die Arbeitsgruppe postulierte einen Mechanismus, bei dem im ersten Schritt die carbonylierende Amidierung stattfindet und im zweiten Schritt das Amin Pd-katalysiert carbonyliert wird. Die Cyclisierung zum Oxazolidinon wird über zwei Reaktionspfade erklärt. Entweder findet eine Addition von Wasser an die Dreifachbindung, gefolgt von einer intramolekularen Cycloaddition, statt oder es bildet sich nach der Addition von Wasser ein Palladacyclus. Die reduktive Eliminierung des Palladiums führt zur Zielverbindung. Die Reoxidation des Palladiums(0) zu Palladium(II) erfolgt in Anwesenheit von Sauerstoff und Iodwasserstoffsäure, wurde jedoch nicht genauer beschrieben (Schema 77).



Schema 77. Postulierter Mechanismus der Pd-katalysierten Oxazolidinonsynthese.

Oxazol-2-one können ebenfalls aus 3-Nosyloxy- oder 3-Brom-2-ketoestern mit PTSA und stöchiometrischen Mengen an Silbertriflat oder nur stöchiometrischen Mengen an Silbertriflat hergestellt werden. Dabei findet zuerst die Addition des Carbamatstickstoffs an die Carbonylgruppe statt. Anschließend spaltet sich als Abgangsgruppe Ag-vermittelt Nosylat oder Bromid ab, bevor das Oxazol-2-on durch Dehydratisierung gebildet wird (Schema 78). Das Halogen wird als Abgangsgruppe durch das Silbersalz aktiviert.^[160]



Schema 78. Synthese von Oxazol-2-onen aus 3-Nosyl- oder 3-Brom-2-ketoestern.

Die Literaturübersicht zeigt, dass ein präparativ gut durchzuführender und diversitätsorientierter Zugang zur Verbindungsklasse der Oxazol-2-one wünschenswert ist, da das Gerüst sowohl in Natur- und Wirkstoffen vorkommt als auch als Synthesebaustein bedeutsam ist.

In meiner Bachelorarbeit^{[33],[34]} konnte gezeigt werden, dass sich Oxazol-2-one über eine Sequenz aus *Sonogashira*-Kupplung, intramolekularer *Michael*-Addition und Cyclokondensation aus Carbonsäurechloriden und 3-arylsubstituierten Propargylaminen herstellen lassen, wobei eine mögliche Konkurrenzreaktion zu 2,5-disubstituierten 3-lodpyrrolen nicht auftrat. Der erste Reaktionsschritt ist die Alkinylierung eines Säurechlorids mit dem Propargylaminderivat. Durch Zugabe einer Säure findet im zweiten Reaktionsschritt die Cyclisierung über die Boc-Schutzgruppe zum Oxazol-2-on statt (Schema 79).



Schema 79. Synthesesequenz zu Oxazol-2-onen und mögliche Konkurrenzreaktion zu 2,5-disubstituierten 3-lodpyrrolen.

Die Struktur eines Oxazol-2-ons konnte mittels Kristallstrukturanalyse bestätigt werden. Jeweils zwei Moleküle bilden im Festkörper ein unsymmetrisches Dimer (Abbildung 45).^[161]



Abbildung 45. Kristallstruktur des Oxazol-2-ons mit R = 4-MeO-Ph.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich die Oxazol-2-one bereits bei der wässrigen Aufarbeitung von Propargylaminonen bilden, dass Natriumiodid für die Cyclisierung nicht notwendig ist und dass die Cyclokondensation ebenfalls mit Trifluoressigsäure an Stelle von PTSA erfolgt.

5.2.4.2 Synthese der Oxazol-2-one 17

Zum effizienten Aufbau der Oxazol-2-one **17** wurde die Synthese zunächst hinsichtlich der verwendeten Säure, des Lösungsmittels, sowie der Reaktionstemperatur und -zeit optimiert. Vor Beginn der eigentlichen Optimierungsstudie wurde die beste chromatographische Methode zur Aufreinigung und Isolierung der Oxazol-2-one gesucht. Dazu wurde sowohl die Verwendung einer Glas-Druckluftsäule (ca. 2 bar) als auch eines Chromatographieautomaten geprüft. Außerdem wurden mit dem Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) (*Fluka Analytical*) und dem Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm) (*Merck KGaA*) zwei verschieden gekörnte Kieselgele getestet. Es stellte sich heraus, dass eine Trennung durch eine Säulen-chromatographie mit dem Chromatographieautomaten mit dem gröberen Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) das bestmögliche Ergebnis liefert.

Als Modellsystem für die Optimierung der Reaktionsparameter wurde die Synthese des Oxazol-2-ons **17a** aus 4-Methoxybenzoesäurechlorid (**4b**) und *tert*-Butyl(1-phenylprop-2-in-1-yl)carbamat (**16a**) gewählt (Schema 80).



Schema 80. Modellsystem zur Variation der Säure (Ansatzgröße: 1.00 mmol).

Zur Optimierung der Cyclisierungsreaktion wurde zuerst das Augenmerk auf die Säure gelegt (Tabelle 7).

Eintrag	Säure	Oxazol-2-on 17a
1	PTSA Monohydrat und ^t BuOH	72 %
2	PTSA Monohydrat	70 %
3	Trifluoressigsäure	70 %
4	Methansulfonsäure	59 %
5	Salzsäure ^{laj}	37 %
6	Essigsäure	(40 %) ^[b]
7	Wasser	33 %

Tahalla 7	Ontimieruna	der Reaktion	durch Variation	ar Saura
	opumerung	uel iteaktion		uer Saure.

[a] 37 %ige wässrige Lösung. [b] Nicht vollständig sauber isolierbar.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung von PTSA Monohydrat (pK_s \approx 0.7) die Zugabe von *tert*-Butanol als Cosolvent nicht notwendig ist (Eintrag 1-2). Die Verwendung der stärkeren Trifluoressigsäure (pK_s \approx 0.2) konnte die Ausbeute nicht steigern (Eintrag 3). Methansulfonsäure, welche einen noch niedrigeren pK_s-Wert aufweist (pK_s \approx -1.9), erbrachte mit 59 % eine geringere Ausbeute (Eintrag 4). Konzentrierte Salzsäure und Essigsäure zeigten wiederum geringere Ausbeuten, wobei im letzteren Fall die vollständige, saubere Isolierung des Produkts nicht gelang (Eintrag 5-6). Wasser als schwacher Protonendonor ergab mit 33 % die niedrigste Ausbeute (Eintrag 7).

Damit haben sich PTSA Monohydrat und Trifluoressigsäure als die am besten geeigneten Säuren zur Cyclisierung der Oxazol-2-one **17** herausgestellt. PTSA Monohydrat als die etwas schwächere Säure wurde zum Erreichen milderer Reaktionsbedingungen für die Synthese gewählt.

Als nächstes wurde die Menge sowie die Qualität der Base für die *Sonogashira*-Kupplung, die Reaktionszeit und -temperatur im Cyclisierungsschritt und das Lösungsmittel variiert (Schema 81, Tabelle 8).



Schema 81. Modellsystem zur Optimierung der Base, Reaktionszeit, -temperatur und des Lösungsmittels (Ansatzgröße: 1.00 mmol).

Tabelle 8.Optimierung der Reaktion durch Variation der Base, Reaktionszeit, -temperatur und des
Lösungsmittels.

Eintrag	Äq. (NEt ₃)	Lösungsmittel	Temperatur T	Zeit t	Oxazol-2-on 17a
1	1.0 ^[a]	THF ^[C]	RT	1 h	66 %
2	1.0 ^[b]	THF	RT	1 h	68 %
3	2.0 ^[b]	THF	RT	1 h	65 %
4	1.0 ^[b]	THF	50 °C	1 h	58 %
5	1.0 ^[a]	THF	0-4 °C	1 h	68 %
6	1.0 ^[a]	THF	RT	0.5 h	73 %
7 ^[d]	2.0 ^[a]	THF	RT	0.5 h	65 %
8	2.0 ^[b]	THF	RT	0.5 h	61 %
9	2.0 ^[b]	THF	RT	0.25 h	55 %
10	2.0 ^[b]	THF	RT	0.16 h	55 %
11	1.0 ^[a]	THF ^[C]	RT	2 h	65 %
12	2.0 ^[b]	1,4-Dioxan	RT	0.5 h	52 %
13	1.0 ^[a]	CH_2CI_2	RT	1 h	57 %

[a] NEt₃ (reinst, mind. 99 %) erst mit KOH-Pellets getrocknet, dann mit Natrium/Benzophenon getrocknet, abdestilliert und mit KOH-Pellets im Schlenkkolben gelagert. [b] NEt₃ (reinst, mind. 99 %) mit KOH-Pellets getrocknet. [c] 0.4 M Lösung. [d] Verwendung von 3.0 Äq. PTSA \cdot H₂O im 2. Reaktionsschritt.

Zunächst konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von apparativ und zeitlich aufwendig mit Natrium/Benzophenon getrocknetem und anschließend destilliertem Triethylamin nicht notwendig ist. Die Verwendung von kommerziell erhältlichem 99 %igem Triethylamin, das mit Kaliumhydroxid getrocknet wurde, schmälert die Ausbeute nicht. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Konzentration der Reaktionsmischung verdoppelt werden kann ohne dass die Ausbeute sinkt (Eintrag 1-2). Eine Verdopplung der zugegebenen Menge an Triethylamin für die *Sonogashira*-Reaktion lieferte keine höhere Ausbeute (Eintrag 3) und auch die Zugabe eines zusätzlichen Äquivalents Säure im Cyclisierungsschritt steigerte die Ausbeute nicht weiter (Eintrag 7). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zu Ausbeuteeinbußen während die Erniedrigung keinen Effekt bewirkte (Eintrag 4-5). Die Verkürzung der Reaktionszeit für die Cyclisierung von 1 h auf 30 min lieferte mit 73 % sogar eine leicht

höhere Ausbeute (Eintrag 6). Erniedrigt man die Reaktionszeit jedoch weiter auf 15 bzw. 10 min konnte ein deutlicher Ausbeuteverlust verzeichnet werden (Eintrag 9-10). Im Gegenzug bewirkte eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 2 h keine weitere Verbesserung (Eintrag 11). Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktion nicht nur in THF als Lösungsmittel, sondern auch in 1,4-Dioxan und Dichlormethan durchführbar ist, wenngleich die Ausbeuten hier etwas niedriger sind (Eintrag 12-13).

Durch die Optimierungsstudie konnte die Ausbeute zwar nicht verbessert werden, es ist nun jedoch möglich die Reaktion mit kommerziell erhältlichem Triethylamin durchzuführen, die Lösungsmittelmenge zu halbieren und die Reaktionszeit auf insgesamt 1.5 h zu verkürzen.

Im Anschluss wurden mit den optimierten Reaktionsbedingungen die Variationsmöglichkeiten der Substituenten in der Sequenz ermittelt. Teile dieser Arbeit wurden von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] durchgeführt (Schema 82, Tabelle 9).





Tabelle 9.Synthetisierte Oxazol-2-one 17.

Eintrag	Säurechlorid 4	Propargylamin 16	Oxazol-2-on 17 (Ausbeute)
1	4c	Ph 16a	о
2	4d	Ph 16a	о
3	4e	Ph 16a	о
4 ^{[a],[b]}	4f	Ph 16a	о NH Ph 17е* (55 %)







*Synthese wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] durchgeführt. [‡]Die Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Bachelorarbeit^{[33],[34]} synthetisiert und charakterisiert.

[a] 0.5 mmol Ansatzgröße. [b] 3.5 h Reaktionszeit im 1. Reaktionsschritt. [c] 1.5 h Reaktionszeit im 1. Reaktionsschritt. [d] 2.0 h Reaktionszeit im 1. Reaktionsschritt. [e] 1.0 h Reaktionszeit im 2. Reaktionsschritt. [f] 24.0 h Reaktionszeit im 1. Reaktionsschritt. [g] 1.0 h Reaktionszeit im 2. Reaktionsschritt.

Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene arylsubstituierte Säurechloride in der Sequenz eingesetzt werden können (Eintrag 1-14). Dabei sind sowohl elektronenschiebende (Eintrag 2-7) als auch -ziehende (Eintrag 8-12) Substituenten einsetzbar.

Mit Bromphenyl kann ein Substituent eingeführt werden, der den Phenylsubstituenten für weitere Kreuzkupplungsreaktionen zugänglich macht (Eintrag 12). Ein Biphenylrest ergänzt das einsetzbare Substratspektrum (Eintrag 13). Der Thiophenylsubstituent zeigt, dass auch heterocyclische Reste eingebracht werden können (Eintrag 14). Die Ausbeuten sind dabei mit elektronenreicheren Substituenten tendenziell besser als mit elektronenärmeren. Damit scheint die *Sonogashira*-Kupplung der ausbeutebestimmende Reaktionsschritt zu sein, da hierfür elektronenreichere Säurechloride bevorzugt werden, während für die Cyclisierung eine elektronenärmere Carbonylgruppe von Vorteil ist.

Neben den arylsubstituierten können auch alkylsubstituierte Säurechloride die Sequenz durchlaufen (Eintrag 15-17). Dabei sind die Reaktionszeiten für die Kreuzkupplung jedoch etwas länger und die Ausbeuten niedriger, was auf die geringere Reaktivität von aliphatischen Säurechloriden in der *Sonogashira*-Kupplung zurückzuführen ist. Der sterisch besonders anspruchsvolle Adamantylrest konnte die Sequenz ebenfalls erfolgreich durchlaufen (Eintrag 17).

Auf der anderen Seite ist es möglich, den Substituenten des Propargylamins **16** zu variieren (Eintrag 18-23). Neben elektronenschiebenden (Einträge 18-19 und 23) konnten hier auch wieder elektronenziehende (Eintrag 20-21) und heteroaromatische (Eintrag 22) Arylsubstituenten eingesetzt werden.

Die Propargylamine **16a-f** wurden nach literaturbekannten Versuchsvorschriften in einer zweistufigen Synthese hergestellt (Schema 83).^{[158],[163]}





Zusätzlich konnte anhand eines Beispiels gezeigt werden, dass die Oxazol-2-one **17** ebenso direkt aus Carbonsäuren an Stelle der Säurechloride hergestellt werden können. Dazu wurde der Reaktion eine *in situ* Aktivierung der Säure mit Oxalylchlorid vorangestellt. Es wurde in 1,4-Dioxan als Lösungsmittel gearbeitet, da dieses für den Aktivierungsschritt von Vorteil ist (Schema 84).



Schema 84. Aktivierungs-Sonogashira-Kupplungs-Cyclokondensationssequenz.

Die Verwendung von Natriumnicotinat (**1a**) als Carbonsäuresalz verlief unter analogen Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich. Ein Grund dafür könnte sein, dass der Pyridingrundkörper als Base wirkt und daher die Verwendung von 2.0 Äq. Säure im Cyclisierungsschritt nicht ausreichen, um eine hinreichend saure Reaktionsmischung zu erzeugen.

Interessanterweise führt ein Reaktionsgemisch von Propargylaminonen mit Nitropropan und DBU zu dem in 4-Position unsubstituierten Oxazol-2-on **17x**. Die Intention dieses Versuchs war die *Michael*-Addition des Nitropropananions an das Propargylaminon **18**. Der Befund wurde nicht weiter untersucht (Schema 85).



Schema 85. Synthese des in 4-Position unsubstituierten Oxazol-2-ons 17x.

5.2.4.3 Struktur und Eigenschaften der Oxazol-2-one 17

Die Strukturen der Oxazol-2-one **17** wurden eindeutig durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, El-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. In den ¹³C-NMR-Spektren wurden die quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren unterschieden. Zusätzlich wurden die Schmelzpunkte der Verbindungen bestimmt sowie die elementaren Zusammensetzungen mittels Elementaranalysen bestätigt. Bei den Verbindungen **17c-d** und **17q** konnten wegen geringfügiger Rückstände an Lösungsmitteln keine Elementaranalysen erhalten werden. In diesen Fällen wurden die elementaren Zusammensetzungen mittels hochaufgelöster Massenspektrometrie bestätigt.

In den ¹H-NMR-Spektren sind für das charakteristische Motiv der Oxazol-2-one **17** die Protonen der Methylengruppe H2, sowie das Proton der Amid-Funktion NH kennzeichnend (Abbildung 46).



Abbildung 46. Lokantensatz der Oxazol-2-one 17.

Die Protonen H2 findet man für R¹ = Aryl weiter hochfeldverschoben (δ 4.15-4.54) als für R¹ = Alkyl (δ 3.90-3.95). Bei der 2-fluorphenylsubstituierten Verbindung **17j** ist das Signal durch die Fluorkopplung zum Dublett mit ⁵*J*_{F,H} = 1.6 Hz aufgespalten. Die Amidprotonen NH zeigen ein breites, tieffeldverschobenes Signal bei δ 10.99-11.32.

Die ¹³C-NMR-Spektren zeigen für die Kohlenstoffkerne C1-5 charakteristische chemische Verschiebungen.

Die Zuordnung der Kohlenstoffkerne erfolgte anhand eines HMBC-Spektrums, das die ${}^{2}J_{C,H}$ und ${}^{3}J_{C,H}$ -Kopplungen der Methylenprotonen zu den Kohlenstoffkernen C1, C3 und C4 als Kreuzpeaks zeigt und exemplarisch für die Verbindung **17a** aufgenommen wurde.

Die Zuordnung zum Kohlenstoffkern C1 wurde aufgrund der typischen Tieffeldverschiebung des Signals für den Carbonylkohlenstoffkern getroffen. Die Zuordnung der Kreuzpeaks der Signale von H2 mit den Resonanzen der Kerne C3 und C4 erfolgte über das Signal der zusätzlichen Kopplung von C4 zu den aromatischen Signalen der Protonen des Phenylrestes (R²).

Die Signale der Kerne C5 können aufgrund der für Amide typischen chemischen Verschiebung gut lokalisiert werden.

In den Spektren der fluorhaltigen Verbindungen **17h-k** sind die Signale durch die Kopplung von Kohlenstoff- mit Fluorkernen zu Dubletts aufgespalten.

In der Tabelle 10 sind die charakteristischen Signale der NMR-Spektren zusammengefasst.

Eintrog	Overal 2 on 17	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
Emuay	0xaz01-2-011 17	δ _{H2} (2 H)	δ _{C1}	δ_{C2}	δ_{C3}	δ_{C4}	δ_{C5}
1	р н 17b	4.51	195.0	35.9	124.1	130.2	155.0
2	17c	4.45	194.5	35.7	124.0	130.4	155.0
3	17d	4.45	195.5	35.9	124.0	130.3	155.0
4	и па мн рн 17е	4.40	198.5	38.5	124.1	130.3	154.9
5	NH Ph 17a	4.41	193.3	35.5	123.9	130.5	155.0
6	17f	4.49	194.9	36.1	124.1	130.2	155.0
7	р Ч П Т Т Т Т Т С С С С С С С С С С С С С С	4.33	196.6	40.3	123.8	130.4	155.0
8	F TTh	4.50	193.7	35.9	124.1	130.1	155.0
9	рани и портиски и пор	4.53	194.2 (d) ^[a]	36.1	124.2	129.9	155.0

Tabelle 10.	¹ H-NMR- und ¹³ C-NMR-Verschiebungen der charakteristischen Protonen und Kerne der
	Oxazol-2-one 17.

Eintrog	Overal 2 on 17	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
Emilay	0xa201-2-011 17	δ _{H2} (2 H)	δ _{C1}	δ_{C2}	δ_{C3}	δ_{C4}	δ_{C5}
10	рокорони	4.39 (d) ^[b]	193.1 (d) ^[c]	39.6 (d) ^[d]	124.9 (d) ^[e]	129.7 (d) ^[f]	155.0
11	F F F F 17k	4.56	193.2 (t) ^[g]	36.2	124.4	129.5	155.0
12	Br Ph 17I	4.50	194.4	35.9	124.2	129.9	155.0
13	Ph Ph	4.54	194.6	35.4	124.1	130.2	155.0
14	17m	4.42	188.0	36.0	124.3	129.9	154.9
15	о	3.91	209.2	37.2	123.7	130.3	154.9
16	о Рh 17р	3.95	205.4	39.6	123.8	130.1	154.9
17	р Ч Ч Рh 17g	3.90	209.8	37.2	123.8	130.7	154.9
18	17r	4.38	193.4	35.5	123.9	130.0	155.0

Eintrog	Overal 2 on 17	¹ H-NMR			¹³ C-NMR		
Ennag		δ _{H2} (2 H)	δ _{C1}	δ_{C2}	δ_{C3}	δ_{C4}	δ_{C5}
19	ITs	4.35	193.4	35.4	123.7	129.3	155.0
20	о о о о о о о о о о о о о о о о о о о	4.42	193.2	35.4	126.0	131.1	154.8
21	о о о к NH 17u	4.15	193.0	35.0	126.1	132.0	154.9
22	NH S 17v	4.44	192.7	35.7	119.3	130.1	154.6
23	С S I7w	4.39	188.0	36.0	124.2	129.3	154.9
24	о с о с о о с о о с о о с о о с о о с о о с о	4.18	193.2	35.6	128.7	130.7	156.0

Alle Spektren wurden in DMSO-d₆ mit einem 300 MHz NMR-Spektrometer aufgenommen. [a] ${}^{4}J_{C,F} = 2$ Hz. [b] ${}^{5}J_{H,F} = 1.6$ Hz. [c] ${}^{3}J_{C,F} = 4$ Hz. [d] ${}^{4}J_{C,F} = 7$ Hz. [e] ${}^{5}J_{C,F} = 3$ Hz. [f] ${}^{6}J_{C,F} = 2$ Hz. [g] ${}^{4}J_{C,F} = 2$ Hz.

Die El-Massenspektren der Oxazol-2-one **17** zeigen neben den Molekülpeaks die Fragmentierungsprodukte aus der α -Spaltung der Bindung zum Oxazol-2-onring. Dabei entstehen Oxazol-2-onylradikalkationen und Carbonylfragmente (Schema 86, Tabelle 11).


Schema 86. Fragmentierungsmuster der Oxazol-2-one 17 in den El-Massenspektren.

Tabelle 11.	Zusammenfassung	der Massen des	Molekülions sowie	charakteristischer	Fragmente

		E	Z (Intensit	tät)			E/	Z (Intens	ität)
EIN-	Oxazol-2-on 17	[M] ⁺	[M-R ¹	$[R^1$	EIN-	Oxazol-2-on 17	$[M]^+$	[M-R ¹	[R ¹
uay			CO]⁺	CO]⁺	uay			CO]⁺	CO]⁺
	e e					o A			
1	Ph	297	174 (9)	105	2	4-Tol	293	1/4	119
	Ph 476	(9)		(100)		Ph	(6)	(2)	(100)
	0,					0			
		293	174 (4)	119			293	174	119
3	3-Tol	(8)	(.)	(100)	4	2-Tol	(3)	(2)	(100)
	17d	()		、 ,		17e	~ /		
5		309	174 (1)	135	6		309	174	135
U	4-MeOrn \ Ph	(1)		(100)	Ŭ	S-MeOFIL \ Ph	(11)	(4)	(100)
	17a					1/1			
	° o-K	200		105		° °	207	171	100
7	2-MeOPh	(2)	-	(100)	8	4-F-Ph	297 (8)	(19)	(100)
	17g	(_)		(100)		17h	(0)	(10)	(100)
	0					0			
0	NH	297	174	123	10	O O NH	297	174	123
9	3-F-Ph ⁻ Ph	(19)	(100)	(88)	10	2-F-Ph Y Ph	(13)	(40)	(100)
	17i					17j			
	o o d	045				o o A	359	174	185
11	3,5-F ₂ -Ph	315	1/4	141 (60)	12	4-Br-Ph	(6) ^[6]	(37)	(97)
	^ې h 17k	(14)	(100)	(69)		₽h 17 1	ან7 (6) ^[b]		(100)
	,o					р ()	(0)		(100)
	о о	355	174 (1)	181		O O-K	285	174	111
13	4-Ph-Ph	(3)	()	(100)	14	2-thio- phenyl Ph	(15)	(25)	(100)
	17m					17n			
15	V VH	245	174	71	16	NH NH	243	174	69
-	\ Ph	(23)	(88)	(66)		V V Ph	(17)	(36)	(100)
	1/0					17p			

	E/Z (Intensität)			Lin		E/2	Z (Intensi	tät)	
trad	Oxazol-2-on 17	$[M]^+$	[M-R ¹	$[R^1]$	trag	Oxazol-2-on 17	$[M]^+$	[M-R ¹	$[R^1]$
uug			CO]⁺	CO]^{+}	uug			CO]⁺	CO]⁺
17	1-Ad 1-Ad 17q	337 (4)	-	163 (4)	18	4-MeOPh 4-Tol 17r	323 (4)	188 (1)	135 (100)
19	4-MeOPh 4-MeOPh H-4- OMe 17s	339 (4)	204 (3)	135 (100)	20	4-MeOPh 4-MeOPh 4-Cl- Ph 17t	343 (1) ^[c]	208 (1) ^[c]	135 (100)
21	4-MeOPh 4-MEOPH 4-MEOP	343 (1) ^[c]	-	135 (100)	22	4-MeOPh 2-thio- phenyl 17v	315 (3)	180 (1)	135 (100)
23	2-thio- phenyl 4-Tol 17w	299 (31)	188 (100)	111 (100)	24	4-MeOPh 17x	233 (12)	98 (1)	135 (100)

[a] ⁸¹Br. [b] ⁷⁹Br. [c] ³⁵Cl.

In den Massenspektren der Oxazol-2-one **17q** und **17u** findet man das Signal des Oxazol-2onylradikals [M-R¹CO]⁺ nicht (Einträge 17 und 21). Die Signale des Carbonylfragments sind bei alle Beispielverbindungen von hoher Intensität. Für die Verbindung **17I** erhält man ein typisches Bromisotopenmuster (Eintrag 12), während bei den Verbindungen **17t-u** aufgrund der niedrigen Signalintensitäten lediglich die Signale für die Fragmente mit dem ³⁵CI-Isotop sichtbar sind (Eintrag 20-21).

Alle IR-Spektren der Oxazol-2-one **17** zeigen eine charakteristische, starke Carbonylbande im Bereich von 1753-1736 cm⁻¹.

Im Kristall bilden jeweils zwei Moleküle (**17a**) über Wasserstoffbrückenbindungen Dimere. Dabei findet man die kürzere Bindung mit Längen von jeweils 0.86 Å zwischen den Stickstoff- und Wasserstoffatomen, während die Bindungen zum Sauerstoffatom mit 2.01 und 2.02 Å deutlich länger sind (s. Abbildung 45).

Daher kann davon ausgegangen werden, dass im Festkörper der Oxazol-2-onring nicht als Imid sondern mit Amidfunktionalität vorliegt.

5.2.4.4 Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus

In meiner Bachelorarbeit^[33] wurde ein Reaktionsmechanismus zur Bildung der Oxazol-2one **17** postuliert. Durch Isolierung einer Zwischenstufe konnten neue Erkenntnisse zum mechanistischen Ablauf gewonnen werden. Als Intermediat wurde das 2-*tert*-Butoxyoxazol **19** isoliert. Dazu wurde auf die Zugabe einer Säure verzichtet und die Aufreinigung im Basischen durchgeführt (Schema 87).



Schema 87. Synthese und Isolierung des Intermediats 19.

Aufgrund dieses Ergebnisses wird nun der folgende überarbeitete Reaktionsmechanismus postuliert (Schema 88). Im ersten Schritt erfolgt der säurevermittelte nucleophile Angriff des Amidsauerstoffatoms an das *Michael*-System des Propargylaminons, welches zusätzlich durch die Säure aktiviert ist. Anschließend findet die Isomerisierung zum Oxazol statt, bevor im letzten Schritt die Kondensationsreaktion mit Abspaltung von Isobuten zum Oxazol-2on **17** führt. Mögliche Einflüsse des Palladium- oder Kupferkatalysators auf die Cyclisierungsreaktion wurde bislang nicht untersucht.



Schema 88. Postulierter Reaktionsmechanismus zur Bildung der Oxazol-2-one **17** über das Intermediat **19**.

5.2.4.5 Schlussfolgerung und Ausblick zu den Oxazol-2-onen 17

Es konnte eine Reihe an Oxazol-2-onen **17** mit sehr unterschiedlichen Substitutionsmustern über die erfolgreich optimierte Reaktionssequenz erhalten werden. Die insgesamt 24 Beispielverbindungen zeigen, dass die Synthese diversitätsorientiert angelegt und für die Herstellung von Substanzbibliotheken verwendbar ist.

Weiterhin konnte durch die Isolierung eines Intermediats der Bildung der Oxazol-2-one der postulierte Reaktionsmechanismus untermauert werden.

Interessant für nachfolgende Untersuchungen wäre es, weitere Funktionalisierungen im Anschluss an das bereits bestehende Ein-Topf-Verfahren durchzuführen. Versuche zur Adressierung der α -Methylencarbonylgruppe mit einer *Fischer*-Indol-Synthese in Analogie zu den 5-(3-Indolyl)oxazolen von *Grotkopp et al.*^[153] schlugen bislang fehl.

Eine Möglichkeit zum Aufbau weiterer Komplexität sind *Diels-Alder*-Reaktionen mit Dienen mit inversem Elektronenbedarf, deren Reaktionsbedingungen auch mit dem bestehenden Ein-Topf-Verfahren kompatibel wären (Schema 89). Ein kommerziell erhältliches, elektronenarmes Dien ist das Hexachlorcyclopentadien, welches Einsatz finden könnte.



Schema 89. Schematische Darstellung einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf.

Eine beachtenswerte Reaktion zur Funktionalisierung von Carbonylgruppen ist die Synthese von 2-Amino-4-arylthiazolen aus Acetophenonen und Thioharnstoff. Die Reaktion wird lösungsmittelfrei in der Mikrowelle bei 50 W und 130-150 °C durchgeführt und liefert die Produkte in nur 10 min Reaktionszeit mit guten Ausbeuten von zumeist 80-99 % (Schema 90).^[164]





Könnte man diese Reaktion an die Oxazol-2-on-Synthesesequenz anschließen, erhielte man hochfunktionalisierte diheterocyclische Verbindungen (Schema 91).



Schema 91. Möglicher Zugang zu 5-thiazolylsubstituierten Oxazol-2-onen.

5.2.5 Isoxazole

5.2.5.1 Literaturübersicht

Die Struktur des Isoxazols leitet sich von dem konstitutionsisomeren Oxazol ab. Isoxazole sind aromatische Heterocyclen mit einer planaren Geometrie. Die berechnete π -Elektronendichte ist an der C4-Position am höchsten (Abbildung 47).^[165]



Abbildung 47. Oxazol und konstitutionsisomeres Isoxazol mit π -Elektronendichten.

Sowohl die Oxazol- als auch die Isoxazolstruktur sind in der Natur relativ selten. Die zwei bekanntesten Naturstoffe mit Isoxazolgrundgerüst sind Ibotensäure und Muscimol. Beide Verbindungen kommen hauptsächlich im Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) vor und zeichnen sich durch ihre psychogene Aktivität auf das zentrale Nervensystem aus. Muscimol entsteht durch Decarboxylierung der Ibotensäure und ist ein Strukturanalogon der nicht proteinogenen Aminosäure γ -Aminobuttersäure (γ -aminobutyric acid; GABA). Muscimol kann im Organismus zum einen GABA-Rezeptoren aktivieren und zum anderen in Interaktion mit dem GABA-Transportsystem treten. Die Gesamtheit der Wirkungen auf die GABA-Synapsen verursacht die psychoaktive Wirkung (Abbildung 48).^[166]



Abbildung 48. Naturstoffe mit Isoxazolgrundgerüst und GABA.

Dennoch ist der Isoxazolring Bestandteil vieler biologisch aktiver Verbindungen, die als Pharmazeutika Anwendung finden.^[167] Substanzen, die das Isoxazol als zentralen Baustein besitzen, sind bspw. das Antibiotikum Sulfamethoxazol, das entzündungshemmende Isoxicam und das Fungizid 3-Hydroxy-5-methylisoxazol (Abbildung 49).^[168]



Abbildung 49. Biologisch aktive Verbindungen mit Isoxazolstamm.

Ein Wirkstoff, der einen 3,5-diarylsubstituierten Isoxazolring enthält, ist Micafungin. Die Struktur besteht aus einem Enchinocandin-ähnlichem cyclischen Lipopeptid, welches aus einer mikrobiellen Kultur isoliert wird. Die Seitenkette des Moleküls, die bei der Modifikation angebracht wird und ein Isoxazol beinhaltet, bestimmt die antimykotische Wirkung und Toxizität der Verbindung.

Der Wirkstoff ist ein wichtiges Präparat gegen *Candida-* und *Aspergillus-*Pilzerkrankungen, da er das Enzym 1,3- β -*D*-Glycansynthase, welches für den Aufbau der Zellmembran in

Pilzzellen verantwortlich ist, kompetitiv hemmt. Er wird seit 2009 unter dem Handelsnamen *Mycamine*[®] (*Astellas Pharma*) verkauft (Abbildung 50).^[169]



Abbildung 50. Micafungin.

Die Synthese der Seitenkette erfolgte durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition ausgehend vom Hydroxamsäurechlorid mit einem terminalen Alkin (Schema 92, oben).^[169a]

Eine alternative Syntheseroute zu dem Baustein wurde 2005 von *Ohigashi et al.* veröffentlicht. Hierbei wird die Synthese über das 1,3-Diketon mit Hydroxylaminhydrochlorid durchgeführt. Die Regioselektivität wird durch eine vorangestellte regioselektivere Enaminonbildung verbessert (Schema 92, unten).^[170]



Schema 92. Syntheserouten zur Isoxazol-Seitenkette des Micafungins.

Die häufigsten Anwendungen finden Isoxazole jedoch als Bausteine in der organischen Synthesechemie und der Synthese von Naturstoffen.^[171] Isoxazole sind maskierte 1,3-Dielektrophile, die über ringöffnende Reaktionen entweder als 1,3-Diketone, als Alkenone oder als β -Ketonitrile zugänglich gemacht werden können. Außerdem sind in der 4-Position elektrophile aromatische Substitutionen oder Deprotonierungen mit anschließenden Abfangreaktionen durch Elektrophile möglich. Die 5-Position eignet sich aufgrund des positiv polarisierten Kohlenstoffatoms für nucleophile Additionen. Unter Einwirkung von



UV-Licht können Ringtransformationen zu Oxazolen und Azirinen durchgeführt werden (Abbildung 51).^[172]

Die retrosynthetische Betrachtung des Isoxazolrings ergibt zunächst zwei naheliegende Schnitte. In der einen Richtung wird die Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung gebrochen und im anschließenden Schritt die Oximin-Funktionalität in eine Carbonylgruppe umgewandelt (Abbildung 52, Weg (1)). Dieser Weg resultiert in der Reaktion von Hydroxylaminen mit 1,3-dipolare Verbindungen, wie bspw. 1,3-Diketonen und α , β -ungesättigten Carbonylverbindungen. In der anderen Richtung liegt der formale Bindungsbruch in der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung und der C3-C4-Bindung (Abbildung 52, Weg (2)). Er führt zu einer 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitriloxiden an Alkene. Diese beiden Syntheserouten finden am häufigsten Anwendung zum Aufbau des Isoxazolrings.

Neben weiteren, spezielleren Verfahren kann der Retrosyntheseschnitt auch durch die N-O-Bindung gemacht werden, was zu einem Alkinon und einem Stickstoffanion-Synthon führt (Abbildung 52, Weg (3)). Das Syntheseäquivalent ist ein Stickstoffatom mit einer guten Austrittsgruppe. Hier werden neben Pyridinaminen^[173] und Sulfinaminen^[174] vor allem Azide verwendet.



Abbildung 52. Retrosynthetische Betrachtung des Isoxazolrings.

Abbildung 51. Reaktionsspektrum der Isoxazole.

Diese Syntheseroute wurde bislang wenig untersucht und angewandt. Beim Verfahren über den Syntheseweg (1) können regioisomere Produktgemische erhalten werden, da sowohl die Reaktivitätsunterschiede zwischen dem Sauerstoff- und dem Stickstoffatom des Hydroxylamins als auch die der Carbonylgruppen, bei unsymmetrisch substituierten 1,3-Dicarbonylen, gering sind. Gegenüber der Route (2) hat sie den Vorteil, dass lediglich ein komplexerer Reaktionspartner benötigt wird. Aktivierte Oxime werden zumeist aus dem Aldehyd durch Reaktion mit Hydroxylamin und anschließender Chlorierung erhalten.^[175] Sie sind sehr reaktiv und daher instabil. Kommerziell erhältlich sind nur wenige Oxime.

Über den Weg (3) besteht zum einen der Vorteil, dass keine regioisomeren Produkte entstehen können, da das Carbonylsauerstoffatom Bestandteil des Heterocyclus wird. Zum anderen erhält man einen Syntheseweg der hinsichtlich seiner Atomökonomie den beiden gängigen Wegen bei Verwendung von Azidanionen als Stickstoffquelle überlegen ist. Ein weiterer Schwachpunkt der gängigen Strategien ist, dass häufig erhöhte Reaktionstemperaturen für den Ringschluss notwendig sind. Mit der Verwendung des relativ labilen Azids, das elementaren Stickstoff als gute Abgangsgruppe enthält, wird dies gegebenenfalls nicht notwendig sein.

Die Instabilität und Explosivität von Aziden beinhaltet selbstverständlich auch eine besondere Beachtung des Sicherheitsaspekts beim Arbeiten mit diesen Substanzen, der im Labormaßstab erhöhter Aufmerksamkeit bedarf, in der Regel aber unproblematisch ist.^[176]

Die erste Synthese eines Isoxazols wurde 1888 von *Claisen et al.* beschrieben. Aus einer wässrigen Lösung des Natriumsalzes des Benzoylacetons mit einem Äquivalent Hydroxylamin wurden Isoxazole isoliert, wobei sowohl die Ausbeuten als auch die Regiochemie dieser Reaktion nicht beschrieben wurden (Schema 93).^[177]



Schema 93. Erste Isoxazolsynthese.

Diese Reaktion wurde im Laufe der nächsten Jahrzehnte kontinuierlich weiter entwickelt und optimiert, so dass sie zu einem klassischen Zugang zu Isoxazolen wurde.^[178]

Eine zweite Isoxazolsynthese wurde 1946 von *Quilico et al.* veröffentlicht. Trisubstituierte Isoxazole wurden über eine 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitriloxiden an interne Alkine hergestellt (Schema 94). Seit dieser Veröffentlichung hat sich die Methode ebenfalls zu einem weit verbreiteten Zugang zu Isoxazolen entwickelt.^[179]



 $R^1 = CH_{3}$, NH_{2} , CO_2H , CO_2Et , Ph $R^2 = H$, $COCH_{3}$, COPh, CO_2H , CO_2Et



Für die Route über Azidalkenone existieren deutlich weniger Synthesen. In der Regel sind Azidalkenone instabile Verbindungen, die nur selten isoliert werden. Sie cyclisieren zumeist zu Isoxazolen.^[180]

Es finden sich jedoch auch Reaktionswege, die unter bestimmten Bedingungen zu Triazolen^[181] oder zu Azirinen oder Gemischen aus Isoxazolen und Azirinen führen. Die Konkurrenz zwischen Azirin- und Isoxazolbildung scheint sehr stark von den individuellen Reaktionsbedingungen und Substitutionsmustern abhängig zu sein.

Werden Allenester eingesetzt um Azidalkenone zu synthetisieren, beobachtet man nach Bestrahlung mit einer Quecksilberdampflampe (Niederdruck) ausschließlich die Bildung von Azirinen und Keteniminen, wobei sich letztere bei der destillativen Aufarbeitung ebenfalls zu Azirinen umsetzen (Schema 95).^[182] Vermutlich wird in diesem Fall ausschließlich das *E*-Azidalkenon gebildet, welches nicht zum Isoxazol cyclisieren kann.





Bei der Umsetzung von fluoralkylsubstituierten Acetylencarboxylaten mit Natriumazid und anschließendem Erhitzen, erhält man ebenfalls ausschließlich Azirine, wobei die Ausbeuten nicht bestimmt wurden (Schema 96).^[183]



Schema 96. Synthese von Azirinen aus Azidalkenonen.

Azidalkenone können über die entsprechenden Halogenalkenone zugänglich gemacht werden. Die Stereochemie spielt angesichts der identischen Substituenten in diesem Fall keine Rolle (Schema 97).^[184]





Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Azidalkenonen bietet die Reaktion von TMS-Aziden mit Yliden unter halogenierenden Bedingungen mit *N*-Brom- oder *N*-Chlorsuccinimid. Für die benzoylsubstituierten Alkenone werden hauptsächlich (*Z*)-konfigurierte Doppelbindungen (auf die Substituenten X und N₃ bezogen) erhalten. Die Cyclisierung zum Isoxazol erfolgt in diesem Fall über isolierbare Azirine als Zwischenstufen beim Erhitzen. Die Isoxazole wurden sowohl aus den isolierten Azirinen als auch direkt aus den Azidalkenonen erhalten, wobei die Bildung des Azirins mittels DC-Kontrolle verfolgt wurde. Die Ausbeuten der Reaktion sind sehr gut (Schema 98).^[185]





1965 veröffentlichten *Türck et al.* die Synthese von Isoxazolen ausgehend von Alkinonen. Sie setzten die Verbindung in verschlossenen Gefäßen mit Stickstoffwasserstoffsäure um und nach 2-6 Tagen isolierten sie Isoxazole in guten Ausbeuten. Für die Verbindung mit $R^2 = H$ stellten sie zudem fest, dass sich als Nebenprodukt das Vinylazid isolieren ließ, was auf die Entstehung sowohl des (*Z*)- als auch des (*E*)-isomeren Vinylazids zurückgeführt wurde, wobei nur das *Z*-Isomer die Cyclisierung eingeht. Dies wurde damit belegt, dass beim Erhitzen des isolierten Vinylazids das Nitril gebildet wird. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen ließ sich das Isoxazol nicht in das Nitril überführen (Schema 99).^[186]



Schema 99. Isoxazolsynthese aus Alkinonen und Stickstoffwasserstoffsäure.

Bei der *Michael*-Addition von Stickstoffwasserstoffsäure an Acetylendicarboxylat können beide isomeren Additionsprodukte isoliert und charakterisiert werden. Sie cyclisieren beim Erhitzen zu Isoxazolen und Azirinen. Die Stickstoffwasserstoffsäure wird aus Natriumazid und Essigsäure *in situ* generiert (Schema 100).^[187]



Schema 100. Isoxazolsynthese aus Alkinonen und in situ generierter Stickstoffwasserstoffsäure.

Zur Multikomponentensynthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen existieren nur wenige Ansätze aus den letzten Jahren, die im Folgenden vorgestellt werden.

Eine Ein-Topf-Reaktion, bei der das Nitriloxid *in situ* hergestellt wird, ist die Au(III)-katalysierte Variante von *Gasparrini et al.* Aus einem terminalen Alkin und Salpetersäure wird das Nitriloxid hergestellt, das anschließend in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit einem zweiten Äquivalent terminalem Alkin zum 3,5-disubstituierten Isoxazol reagiert. Die Ausbeuten dieser Dominoreaktion sind moderat (Schema 101).^[188]



Schema 101. Dominoreaktion zu 3,5-disubstituierten Isoxazolen.

Eine weitere Methode, bei der das Nitriloxid *in situ* hergestellt wird, ist die Cu-katalysierte Ein-Topf-Reaktion von *Hansen et al.* Dabei wird zuerst das Hydroxylimin generiert und dann mit Chloramin T das Nitriloxid hergestellt. Dieses wird mit katalytisch *in situ* erzeugten Kupferacetyliden umgesetzt, um 3,5-disubstituierte Isoxazole zu erhalten. Die Cu(I)-Spezies wird durch Komproportionierung von CuSO₄ und Cu(0) generiert (Schema 102).^[189]



Schema 102. Ein-Topf-Reaktion mit in situ generiertem Hydroxylimin und Nitriloxid.

Einen analogen Syntheseweg veröffentlichten 2013 auch *Bharate et al.* Sie verwendeten jedoch ein Montmorillonit-Ton/Cu(II)/NaN₃-System als Katalysatorsystem. Kupfer(I) wird

ebenfalls *in situ* generiert. Dieser Katalysator wird als recycelbar beschrieben. Die Ausbeuten sind vergleichbar.^[190]

Ahmed et al. etablierten 2005 eine dominoartige Ein-Topf-Vierkomponentensynthese zu Isoxazolen, bei der das Alkinon *in situ* gebildet wird. Im ersten Schritt findet eine Pd-katalysierte, Cu-freie carbonylierende *Sonogashira*-Kupplung statt. Das intermediär gebildete Alkinon reagiert dann mit Hydroxylamin zum Isoxazol (Schema 103).^[191]



Schema 103. Ein-Topf-Vierkomponentenreaktion zu Isoxazolen.

In der Arbeitsgruppe *Müller* konnte ebenfalls eine Multikomponenten-Isoxazolsynthese im Ein-Topf-Verfahren über intermediär synthetisierte Alkinone etabliert werden. Die Alkinone werden aus Säurechloriden und terminalen Alkinen mittels *Sonogashira*-Kupplung *in situ* hergestellt. Im nachfolgenden Schritt werden die Nitriloxide aus Hydroximinoylchloriden mit Triethylamin freigesetzt. Durch deren Cycloaddition an die Dreifachbindung werden 3,4,5-tri-substituierte Isoxazole erhalten, wobei die Carbonylgruppe unberührt bleibt. Eine Besonderheit ist dabei der Einsatz von Mikrowellenstrahlung im Cyclisierungsschritt (Schema 104).^[76]





Über das Säurechlorid oder über das terminale Alkin lassen sich ebenso Ferrocenylsubstituenten einführen, welche durch den divers substituierbaren Isoxazolkern in ihren elektronischen Eigenschaften präzise eingestellt werden können.^[192]

In frühen Arbeiten zur Synthese von Isoxazolen aus Alkenonen wird als Mechanismus für die Bildung von Azidalkenonen der Weg über ein Kumulen postuliert, welches eine prototrope Umlagerung zur *Z*-Konfiguration (in Bezug auf den Azidsubstituenten) durchläuft, um dann eine irreversible Cyclisierung zum Isoxazol einzugehen. Nur wenn der Substituent R = H ist, konnte keine Cyclisierungsreaktion beobachtet werden, was mit der Bildung des *E*-Konformers für diesen Fall erklärt und auf die sterische Hinderung durch den Substituenten R zurückgeführt wurde (Schema 105).^[186]



Schema 105. Erste mechanistische Überlegung zur Bildung von Isoxazolen aus Azidalkenonen.

Durch kinetische Studien, in denen *Dyall et al.* die Pyrolyse verschiedener *ortho*substituierter Phenylazide untersuchten, konnten sie einen entscheidenden Einfluss der Substituenten in *ortho*-Position auf die Aktivierungsenergie der Reaktion feststellen. Als Vergleich diente eine *para*-substituierte Verbindung, deren Aktivierungsenergie für die Pyrolyse-Reaktion fast doppelt so hoch ist. In den untersuchten Verbindungen ist die *Z*-Doppelbindung, die als essentiell zur Ausbildung des Rings betrachtet wird, durch den Phenylring fixiert (Schema 106).^[193]



Schema 106. Kinetische Untersuchungen zur Pyrolyse von Phenylaziden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird ein stufenweiser Mechanismus aus Pyrolyse mit anschließender Additionsreaktion für die Cyclisierung ausgeschlossen und stattdessen ein konzertierter Mechanismus vorgeschlagen (Schema 107).



Schema 107. Konzertierter Mechanismus der Isoxazolbildung.

In Abgrenzung zu linearen und pericyclischen Reaktionen wurden Transformationen dieser Art von *Herges* als ,coarctate' Reaktionen beschrieben, die sich dadurch auszeichnen, dass an mindestens einem Atom oder einer linearen Sequenz von Atomen zwei Bindungen gleichzeitig gebrochen und gebildet werden. Mechanistisch verlaufen sie konzertiert und mit einem aromatischen Übergangszustand.^[194]

Rybinskaya et al. unterstützen ebenfalls die Annahme, dass die Cyclisierung nur aus der (*Z*)-konfigurierten Verbindung stattfindet. In diesem Fall wurden β -Azidovinylphenylketone, die aus β -Chlorvinylphenylketonen hergestellt wurden, untersucht. Sie formulieren allerdings nach Abspaltung des Stickstoffs eine Nitrenverbindung, die durch den nucleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffatoms an das Nitrenstickstoffatom stabilisiert wird und deswegen den

Ring schließt. Unklar bleibt, wie die Stereoselektivität des Chlor-Azid-Austauschs gewährleistet wurde (Schema 108).^[195]



Schema 108. Mechanistischer Vorschlag zur Synthese von Isoxazolen über Nitrenverbindungen.

Weiterhin beschreiben sie, dass aus den (*E*)-isomeren Verbindungen Nitrile und Oxazole als Nebenprodukte der Isoxazolsynthese hervorgehen.

Bereits 1975 beobachteten *Padwa et al.*, dass 3-Carbonylazirine unter thermischer Belastung in Isoxazole überführt werden können (Schema 109).^[196]



Schema 109. Synthese von Isoxazolen aus Azirinen.

In einer neueren Publikation von 2002 untersuchten *Pinho e Melo et al.* diese Beobachtung genauer. Sie fanden einen Beleg dafür, dass die Isoxazolsynthese ausgehend von Azidalkenonen, zumindest für das untersuchte Substitutionsmuster, über Azirine als Intermediate verläuft. Sie konnten nachweisen, dass aus den *Z*-Azidalkenonen (bezogen auf den Azid- und Carbonylsubstituenten) zuerst die Azirine gebildet werden, welche dann zu Isoxazolen weiter umgesetzt werden können (vgl. auch Schema 98). Die Konfiguration des Azidalkenons konnte anhand einer Kristallstruktur für ein untersuchtes Beispiel nachgewiesen werden. Die Azirine wurden isoliert. Als Mechanismus schlagen die Autoren eine Ringöffnung zum Vinylnitren vor. Dieses Intermediat cyclisiert dann erneut über einen nucleophilen Angriff des Sauerstoffs am Nitren zum Isoxazolring. Eine Rückreaktion zum Azirin wurde nicht beschrieben (Schema 110).^[185b]



Schema 110. Untersuchte Reaktion und vorgeschlagener Mechanismus über Ringöffnung des Azirins.

Der Mechanismus der Isoxazolsynthese aus Azidalkenonen scheint extrem von Substituenteneffekten und Reaktionsbedingungen abhängig zu sein und lässt viele Fragen offen. Eine Erklärung für dieses ambivalente Verhalten liegt möglicherweise in der Natur der Azidalkenone begründet. Ein Aspekt der in den oben beschriebenen Untersuchungen nicht zur Sprache kam, ist die Mesomerie des Systems. Unter der Voraussetzung, dass ebenso eine Enolat-Grenzstruktur vorliegen kann, erhält man an Stelle der Doppelbindung eine frei drehbare Einfachbindung, wodurch es möglich wird, das *E*-Isomer in seine *Z*-Form zu überführen. Die Gleichgewichtslage dieses Systems ist zweifellos stark von elektronischen und sterischen Effekten der Substituenten abhängig (Schema 111).



Schema 111. Mesomerie von Azidalkenonen.

Dieser Faktor kann zwar die oben beschriebenen Untersuchungen und Ergebnisse weder stützen noch wiederlegen, sollte jedoch bei Überlegungen zum Mechanismus berücksichtigt werden.

Isoxazole stellen eine Heterocyclenklasse dar, die zum einen, insbesondere aus pharmakologischer Sicht, interessante Eigenschaften bietet, zum anderen einen wichtigen Grundbaustein für eine breit gefächerte Folgechemie bildet. Daher ist ein genereller, diversitätsorientierter Zugang wertvoll.

Wenngleich in der Vergangenheit bereits unzählige Verfahren entwickelt und weiterentwickelt wurden, fehlt bislang ein regioselektiver, synthetisch leicht durchführbarer, diversitätsorientierter Ansatz, bei dem auf die stufenweise Synthese und Isolierung von Ausgangsmaterialien verzichtet werden kann. Hier bietet ein Multikomponentenansatz ideale Voraussetzungen. Basierend auf den in der Arbeitsgruppe *Müller* gewonnenen Erfahrungen auf diesem Gebiet, lag es nahe, eine Ein-Topf-Synthese zu 3,5-disubstituierten Isoxazolen zu entwickeln. Dabei sollte die Alkinonstruktur *in situ* über eine Kreuzkupplungsreaktion aufgebaut werden. Das *Michael*-System wird durch Zugabe eines Azids nucleophil angegriffen und mit Abspaltung von Stickstoff soll der Ringschluss zum Isoxazol erfolgen (Schema 112).



Schema 112. Multikomponentenansatz für eine diversitätsorientierte Isoxazolsynthese.

5.2.5.2 Optimierungsstudie und Versuche zur Ein-Topf-Synthese der Isoxazole 21

Im Rahmen des Projekts zur Synthese von 2,4-disubstituierten Pyrrolen (s. 6.1 Enaminone) wurden Azide **20** als Nucleophile eingesetzt. Dabei wurde nach der Methode von *Guerin et al.* eine Aza-*Michael*-Addition von Azidanionen an Alkinone durchgeführt.

Guerin et al. verwendeten für die Addition an Alkenonsysteme eine äquimolare Mischung aus Trimethylsilylazid und Essigsäure, aus der *in situ* Stickstoffwasserstoffsäure gebildet wird. Tertiäre Basen katalysieren die anschließende *Michael*-Addition an das Alkenon, so das β -Azidoketone in zumeist über 70 % Ausbeute erhalten wurden (Schema 113).^[197]



Schema 113. Umsetzung von Alkenonen mit Aziden.

Analog zu dieser Reaktion wurde das Propargylaminon **18a** umgesetzt. Es wurde jedoch nicht das entsprechende Azidalkenon als Aza-*Michael*-Additionsprodukt erhalten, sondern das Isoxazol **21a** konnte in 53 % Ausbeute isoliert werden (Schema 114).



Schema 114. Synthese des Isoxazols 21a.

Um die optimalen Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung zu finden, wurde eine Optimierungsstudie durchgeführt. Zunächst wurde dafür die Reaktion des *tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamats (**18a**) mit *in situ* generierter Stickstoffwasserstoffsäure aus Trimethylsilylazid (**20a**) und Essigsäure untersucht (Schema 115, Tabelle 12).





Eintrag	Temperatur T	Zeit <i>t</i> [h]	Isoxazol 21a
1 ^[a]	RT	6.5	53 %
2 ^[a]	RT	2.0	65 %
3 ^{[a],[b]}	RT	1.0	79 %
4 ^[c]	RT	2.0	61 %
5 ^[c]	60 °C	1.0	78 %

Tabelle 12. Optimierung von Reaktionstemperatur und -zeit.

[a] Vorlegen von TMS-N₃ (**20a**), AcOH in THF, dann Zugabe Propargylaminon **18a** und NEt₃. [b] Ansatzgröße: 1.0 mmol. [c] Vorlegen Propargylaminon **18a** in THF, dann Zugabe TMS-N₃, AcOH und NEt₃.

Die Verkürzung der Reaktionszeit bewirkte eine Erhöhung der Ausbeute von 53 auf 79 % (Eintrag 1-3). Anschließend wurde die Reaktion so durchgeführt, dass das Alkinon vorgelegt wurde und die Zugabe des Azids im Anschluss erfolgte, um die Voraussetzung für eine Ein-Topf-Sequenz zu erfüllen. Es konnte kein Unterschied in der Ausbeute festgestellt werden (Einträge 2 und 4). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur bewirkte keine Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 5).

Anschließend wurde untersucht, ob an Stelle des relativ teuren Trimethylsilylazids (**20a**) (62 Cent/mmol für TMS-N₃ gegenüber 12 Cent/mmol für NaN₃; *Sigma Aldrich*, Stand 01/2014) auch Natriumazid (**20b**), das zusätzlich auch aus atomökonomischer Sicht sinnvoller ist, verwendet werden kann (Schema 116, Tabelle 13).



Schema 116. Modellsystem zur Optimierung der Reaktion mit Natriumazid (**20b**) (Ansatzgröße: 0.5 mmol).

Eintrag	Temperatur T	Reaktionszeit t [h]	Isoxazol 21a
1	RT	2.0	67 %
2	60 °C	1.0	52 %
3	60 °C	0.3	kein vollständiger Umsatz (DC-Kontrolle)
4	MW ^[a]	2.0	46 %
5	0-5 °C ^[b]	2.0-4.0	kein vollständiger Umsatz (DC-Kontrolle)
6 ^[c]	RT	3.0	64 %
7 ^[c]	60 °C	1.0	45 %
8 ^[d]	RT	2.0	73 %

Tabelle 13. Optimierung der Reaktion mit Natriumazid (20b).

Vorlegen Propargylaminon 18a in THF, dann Zugabe NaN₃ (20b), AcOH und NEt₃.

[a] 'Heating while Cooling' (55 min mit 200 W bis 100 °C). [b] Kühlen im Wasser/Eis-Bad. [c] Ohne NEt₃.
 [d] Verwendung von 2.0 Äq. NaN₃ (20b) und 2.0 Äq. AcOH.

Das Natriumazid/Essigsäure-Reagenz kann äquivalent zum TMS-Azid/Essigsäure-System verwendet werden (Eintrag 1 und Eintrag 4 in Tabelle 12). Die Ausbeute konnte sogar leicht gesteigert werden. Die Erhöhung oder Erniedrigung der Reaktionstemperatur, die Variationen der Reaktionszeit sowie der Einsatz einer dielektrischen Heizquelle zeigten keine

Vorteile (Eintrag 2-5). Bei einer etwas längeren Reaktionszeit kann auf die Zugabe von Triethylamin verzichtet werden (Eintrag 6). Auch hier zeigt die Erhöhung der Reaktionstemperatur keinen Vorteil (Eintrag 7). Setzt man nur einen geringen Überschuss von zwei Äquivalenten des Reagenzes ein, lässt sich die Ausbeute nochmals leicht auf 73 % steigern.

Im letzten Schritt der Optimierung sollte überprüft werden, ob die Reaktion auch für andere Substrate als das Boc-geschützte Propargylamin **18a** durchführbar ist. Außerdem wurden verschiedene Lösungsmittel getestet (Schema 117, Tabelle 14).



Schema 117. Alternatives Modellsystem (Ansatzgröße: 0.5 mmol).

Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionszeit t [h]	Isoxazol 21b
1 ^[a]	THF	19.0	90 %
2	THF	4.0	72 %
3	1,4-Dioxan	4.0	69 %
4 ^[b]	1,4-Dioxan	4.0	69 %
5	CH_2CI_2	6.0-10.0	kein vollständiger Umsatz (DC-Kontrolle)
6 ^[b]	CH_2CI_2	6.0-10.0	kein vollständiger Umsatz (DC-Kontrolle)
7	CH_2CI_2	4.0	68 % ^[C]

 Tabelle 14.
 Optimierung an alternativem Modellsystem mit verschiedenen Lösungsmitteln.

Vorlegen Alkinon **18** in THF, dann Zugabe NaN₃ (**20b**), AcOH und NEt₃.

[a] Verwendung TMS-N₃ (**20a**) als Azid-Quelle. [b] Reaktion wurde ohne katalytische Mengen an NEt₃ durchgeführt. [c] Verwendung des 1-(2-Chlorphenyl)hept-2-in-1-ons (**18c**). Ausbeute des 3-Butyl-5-(4-methoxy-phenyl)isoxazols.

Die Optimierung zeigt, dass auch weitere Substrate in der Reaktion eingesetzt werden können, unabhängig davon, ob das Na- (**20b**) oder das TMS-Azidsystem (**20a**) verwendet wird (Eintrag 1-2). Als Lösungsmittel eignet sich ebenso gut 1,4-Dioxan, wobei es keinen Unterschied macht, ob katalytische Mengen an Triethylamin eingesetzt werden oder nicht (Eintrag 3-4). Mit Dichlormethan als Lösungsmittel scheint es substratabhängig zu sein, ob die Reaktion vollständig abläuft (Eintrag 5-7).

Es hat sich gezeigt, dass die Cyclisierung sowohl mit Trimethylsilylazid (**20a**) als auch mit Natriumazid (**20b**) unter ähnlichen Bedingungen mit etwa gleich guten Ausbeuten durchführbar ist. Außerdem ist der Einsatz von katalytischen Mengen an Triethylamin in der Reaktion nicht unbedingt notwendig, anders als in der zu Grunde liegenden Literatur beschrieben, wenn eine Verlängerung der Reaktionszeit von 2 auf 3 h in Kauf genommen wird. Weiterhin kann der Überschuss an eingesetztem Natriumazid/Essigsäure-Gemisch auf 2.0 Äq. reduziert werden. Die Reaktion toleriert neben THF auch 1,4-Dioxan und, mit Einschrän-kungen, zusätzlich Dichlormethan als Lösungsmittel. Verwendet man 1,4-Dioxan als Lösungsmittel kann bei einer Reaktionszeit von 4 h ebenfalls auf Triethylamin verzichtet werden.

Der Isoxazolsynthese wurde nun die Alkinonsynthese im Ein-Topf-Verfahren vorangestellt. Dazu wurden für die Alkinonsynthese zunächst die Bedingungen der *"modifizierten" Sonogashira*-Kupplung^[54] gewählt. Das *in situ* hergestellte Alkinon wurde anschließend mit einem Überschuss von 5.0 Äq. Trimethylsilylazid/Essigsäure oder 10.0 Äq. Natriumazid/ Essigsäure und katalytischen Mengen an Triethylamin umgesetzt (Schema 118).



Schema 118. Versuch zur Synthese der Isoxazole im Ein-Topf-Verfahren.

Mittels DC-Kontrolle konnte ein vollständiger Umsatz des Alkinons **18b** registriert werden. Für beide Reaktionen konnte jedoch nicht die Bildung des erwarteten Isoxazols **21b** beobachtet werden. Die Isolierung des Hauptprodukts zeigte die Entstehung des Enaminons **22** in 42 bzw. 59 % Ausbeute.

Ein Kontrollexperiment, in dem die Reaktion ausgehend vom isolierten Alkinon **18b**, ebenfalls mit 10.0 Äq. Natriumazid/Essigsäure, 0.2 Äq. Triethylamin und zusätzlichen 2 und 1 mol% Palladium- und Kupferkatalysator durchgeführt wurde, ergab auch das Enaminon **22** in 47 % Ausbeute.

Um zu klären, ob der Palladium- oder der Kupferkatalysator die Bildung des Isoxazols verhindert, wurden jeweils einer Reaktionsmischung Palladiumkatalysator oder Kupferkatalysator zugefügt (Schema 119).



Schema 119. Überprüfung des Einflusses von Palladium- und Kupferkatalysator.

Unter Zusatz des Palladiumkatalysators erhält man das Isoxazol **21b** in 77 % Ausbeute, was mit dem Ergebnis ohne Katalysator (72 %) vergleichbar ist, während mit Kupferiodid das Enaminon **22** gebildet wird.

5.2.5.3 Mechanistische Überlegungen zur Cu-katalysierten Enaminonbildung

Die Literatur zeigt, dass *Michael*-Additionen von Stickstoffwasserstoffsäure an Alkinone in Anwesenheit von Kupfer nicht unbedingt zur Reduktion des Azids zum Amin führen. In der Benzodiazepinon-Synthese von *Yan et al.* können Azide Cu-katalysiert an Alkinoylamide addieren und die dominoartig folgende *Ullmann*-Kupplung liefert die Reaktionsprodukte (Schema 120).^[198] Eine Reaktionssequenz zu Triazolylbenzodiazepinonen die nach dem gleichen Prinzip abläuft, wurde 2013 von *Vachhani et al.* veröffentlicht.^[199]



Schema 120. Addition des Azidanions an Alkinone in Anwesenheit katalytischer Mengen Cu(I).

2011 machten *Kolarovič et al.* eine widersprüchliche Beobachtung bezüglich ihrer 1,2,3-Triazolsynthese. Hier wurden Arylamine erhalten, jedoch wurde der verwendete Kupfer(II)-Katalysator für die Azidreduktion verantwortlich gemacht. Die unerwünschte Azidreduktion wurde durch die Verwendung von Kupfer(I)chlorid und trockenem DMSO unterdrückt. Die Autoren vermuten in diesem Fall als Wasserstoffquelle Wasser, welches im Lösungsmittel enthalten war, für die Reduktion. Mit den veränderten Reaktionsbedingungen konnten sie das Verhältnis von Triazol zu Arylamin von 39:61 auf 82:18 steigern.^[200]

Die Bildung eines Triazolrings konnte bei den durchgeführten Reaktionen in Anwesenheit von Cu(I) nie beobachtet werden.

Eine reduktive Ringöffnung des Isoxazols zum Enaminon wurde durch die sukzessive Zugabe des Palladium- und Kupferkatalysators, katalytischer Mengen an Triethylamin sowie von Essigsäure und Natriumazid zu einer Lösung des Isoxazols **21b** in THF ausgeschlossen. Die Bildung des Enaminons **22** konnte nicht beobachtet werden (Schema 121).





Sonogashira-Kupplungen mit Pd(II) als Präkatalysator und Cu(I) von azidhaltigen Verbindungen sind prinzipiell möglich, was die folgende Reaktion, die im Rahmen der Naturstoffsynthese von (+)-Leinamycin durchgeführt wurde, zeigt (Schema 122).^[201]



Schema 122. Sonogashira-Kupplung mit azidhaltigem Substrat.

Die Beobachtung der Azidreduktion in der durchgeführten Synthese ist offenbar auf die individuellen Reaktionsbedingungen zurückzuführen.

Vergleichbare Reaktionen mit Alkinonen sind nach bestem Wissen bislang unbekannt. Ähnliche Reaktionen an Halogenarylen wurden jedoch bereits beobachtet und untersucht. Da hierzu bereits Versuche unternommen wurden den Mechanismus der Reaktion zu klären, sollen im Folgenden der aktuelle Stand der Wissenschaft kurz dargestellt und mechanistische Überlegungen vorgestellt werden.

2009 beobachteten *Markiewicz et al.* während einer Naturstoffsynthese, dass bei der nucleophilen aromatischen Substitution von Arylbromiden mit Natriumazid in Anwesenheit äquimolarer Mengen an Kupferiodid nicht das gewünschte Arylazid sondern das entsprechende Arylamin in hoher Ausbeute erhalten wurde.^[202] Diese unerwartete Beobachtung wurde daraufhin genauer untersucht und optimiert.^[203] Es wurde gefunden, dass verschiedene Kupfer(I)-Quellen, wie Kupferhalogenide, Kupferoxid oder Kupfertriflat in stöchiometrischen Mengen möglich oder notwendig sind. Interessanterweise konnte aber auch Kupferpulver eingesetzt werden. Prolin oder DMEDA können als Liganden verwendet werden. Die Reaktionszeiten liegen dabei in der Regel zwischen 2 und 18 h bei durch-schnittlichen Ausbeuten von 70-80 % (Schema 123).



[Cu] = Cul/DMEDA, Cul/Prolin, Cu₂O/Prolin

Schema 123. Kupfervermittelte Arylaminsynthese mit Natriumazid.

Die Autoren vermuten Natriumazid als Reduktionsmittel und Kupfer als Katalysator, obwohl stöchiometrische Mengen an Kupfer zu den höchsten Ausbeuten führten.

Sehr ähnliche Beobachtungen und Untersuchungen wurden zur gleichen Zeit auch von anderen Gruppen angestellt. In keiner der Publikationen kann jedoch das Reduktionsmittel bzw. die Wasserstoffquelle belegbar identifiziert werden.^[204]

Monguchi et al. untersuchten die Aminierung von Halogenbenzolen mit einem doppelten Überschuss an Trimethylsilylazid als Stickstoffquelle in DMA als Lösungsmittel und konnte ebenfalls zeigen, dass sowohl Kupferpulver als auch Kupfer(I)- und Kupfer(II)salze die Aminierung bewirken und Triethylamin oder 2-Aminoethanol als Zusätze die Ausbeuten leicht verbessern.^[205] In einer nachfolgenden Studie zeigten die Autoren, dass Arylbromide

und Natriumazid mit Kupferpulver in stöchiometrischen bis substöchiometrischen Mengen ebenso zu Anilinen führen.^[206] Die Gruppe führte daraufhin detaillierte mechanistische Untersuchungen durch, sowohl mit Hilfe der Variation von Reaktionsparametern als auch mittels ausgewählten Reaktionen und (FT-)IR-Messungen für die Reaktion von 4-Brombenzoesäureethylester mit TMS-Azid und Kupferpulver (Schema 124).



Schema 124. Modellreaktion zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus.

Mittels IR-Messungen konnte gezeigt werden, dass aus TMS-Azid und 2-Aminoethanol das TMS-2-Aminoethanolat (**a**) gebildet wird (Schema 125). Weiterhin konnte über FT-IR-Messungen die Bildung des Kupfer(I)azids (**b**) belegt werden. Explizit nicht nachgewiesen werden konnte das Arylazid (**c**), welches prinzipiell jedoch stabil ist. Dass der Weg über ein Arylazid ebenso möglich ist, wurde zusätzlich mit einem Kontrollexperiment belegt, bei dem Phenylacetylen als Abfangreagenz (*Huisgen*-Cycloaddition) der Reaktionsmischung zugesetzt und das 1,2,3-Triazol als Nebenprodukt detektiert wurde. Weiterhin konnte über das entstehende Volumen an N₂-Gas in Abwesenheit des Arylhalogenids in der Reaktionsmischung gezeigt werden, dass das Kupferazid durch Entgasen Stickstoff verlieren kann (**d**), bevor die Reaktion mit dem Arylhalogenid stattfindet. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden zwei mögliche Reaktionswege postuliert, wobei der Hauptweg über eine reduktive Eliminierung eines Aryl-Cu(II)-NH-Komplexes verläuft und die Reaktion nur zu geringen Anteilen über das Arylazid (**c**) abläuft.



Schema 125. Postulierte Reaktionspfade zur Cu-katalysierten Reduktion von Arylaziden von *Monguchi et al.*

Unklar bleibt jedoch der beobachtete Reaktionspfad mit stöchiometrischen oder substöchiometrischen Mengen an Kupfer(0), da in diesen Fällen die Herkunft des Wasserstoffs nicht schlüssig belegt werden kann und auch der Mechanismus über Kupfer in höheren Oxidationsstufen wird nicht erklärt.

Peng et al. stellten bei der Umsetzung von Azido-Nitrobenzoxadiazol unter den Reaktionsbedingungen einer *Huisgen*-Cycloaddition fest, dass als Hauptprodukt das Amino-Nitrobenzodiazol neben einem DMSO-Addukt gebildet wird. Sie konnten zeigen, dass die Reaktion sowohl mit Kupfer(II)chlorid als auch mit Kupfer(I)chlorid, Silber- und Eisensalzen und sogar ohne Katalysator stattfindet. Bei Raumlicht wird tendenziell mehr Amin gebildet als im abgedunkelten Kolben und durch Zusatz von Wasser steigt die Ausbeute des Amins ebenfalls an (Schema 126).



[Kat] = CuCl, CuCl₂, AgNO₃, FeCl₂, FeCl₃ oder ohne [Kat]

Schema 126. Produkte der Umsetzung von Azido-Nitrobenzoxadiazol unter den Reaktionsbedingungen einer *Huisgen*-Cycloaddition.

Die Autoren vermuten, dass die Bildung des Amins über ein Nitren abläuft und konnten mittels Tieftemperatur-ESP-Messungen sowohl Triplettnitrene (**T**) und Kupfer-Nitren-Radikalintermediate (**a**) als auch Singulettnitrene (**S**) beobachten. Mittels quantenchemischer Berechnungen stellten sie fest, dass DMSO als Wasserstoffdonor wahrscheinlicher in Frage kommt als Wasser, wobei die höheren Ausbeuten an Amin bei der Zugabe von Wasser auf dessen Fähigkeiten zur Beeinflussung des Singulett- zu Triplettnitren-Verhältnisses zurückgeführt werden (Schema 127).^[207]



Schema 127. Postulierter Reaktionsmechanismus zur Cu-katalysierten Reduktion von Arylaziden von Peng et al.

Diese Ergebnisse stimmen mit der von *Monguchi* postulierten Bildung eines Aryl-Cu(II)-NH-Komplexes überein.

Ausgehend von diesen Untersuchungen wird ein Mechanismus für die Cu(I)-katalysierte Bildung des Enaminons vorgeschlagen.

Zunächst kann davon ausgegangen werden, dass die Reduktion zum Enaminon nicht ausgehend vom Isoxazol stattfindet, da eine Überführung des isolierten Isoxazols in das Enaminon nicht möglich war (vgl. Schema 121). Ferner sind Cu-katalysierte Reaktionen in Anwesenheit von Azid-Substituenten im Molekül möglich, so dass davon ausgegangen wird, dass keine direkte Aza-*Michael*-Addition des Azids stattfindet. Folglich wird die Eliminierung von Stickstoff in Anwesenheit von Kupfer einer Additionsreaktion des Azids vorangehen. Zunächst könnte sich aus dem Kupfer(I) mit dem Azidanion ein Kupfer-Azid-Komplex bilden, der unter Eliminierung des Stickstoffs zu einem Kupfer-Nitren-Komplex zerfällt. Mit der *Michael*-Addition dieses Komplexes an das Alkinon könnte ein Alkenyl-Kupfer-Nitren-Komplex entstehen, der über die Koordination weiterer Azidmoleküle stabilisiert wird. Durch die Reduktion von Azid zu elementarem Stickstoff kann unter Freisetzung eines Kupfer-Azid-Komplexes das Enaminon entstehen (Schema 128).

$$Cu(I)^{+} + N_{3}^{-} \longrightarrow [Cu(I)N_{3}] \xrightarrow{-N_{2}} [Cu(I)N] \xrightarrow{+R^{2}} R^{2} \xrightarrow{0} N_{3} \xrightarrow{N_{3}} Cu(II)$$

$$= \frac{N_{3}}{+H^{+}, 2 N_{3}^{-}} \xrightarrow{R^{2}} R^{1} \xrightarrow{N_{3}} R^{2}$$

$$= 2 N_{3}^{-} \xrightarrow{3} N_{2} + 2 e^{-} \xrightarrow{V} + 2 H^{+}$$

$$= [Cu(I)N_{3}] \xrightarrow{+R^{2}} R^{2}$$

Schema 128. Postulierter Mechanismus zur Bildung der Enaminone mit Cu(I).

5.2.5.4 Ein-Topf-Dreikomponentensynthese der Isoxazole 21

Um dennoch eine Ein-Topf-Dreikomponentenreaktion zu Isoxazolen aufbauen zu können, ohne dass ein zusätzlicher Reaktionsschritt zur Deaktivierung des Kupfers eingeführt werden muss, war es notwendig, die Alkinone Cu-frei herzustellen. Reaktionsbedingungen hierzu wurden vor kurzem in der Arbeitsgruppe *Müller* entwickelt und bereits in mehreren Heterocyclensynthesen eingesetzt.^{[68],[71]} Als Katalysatorsystem wird dazu Palladiumdichlorid mit dem sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden *cataCXium*[®] ABn verwendet. Die ersten Versuche wurden mit 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) und 1-Hexin (**2b**) durchgeführt (Schema 129).



Schema 129. Synthese des Isoxazols 21b über eine Cu-freie Sonogashira-Kupplung.

Wird die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt, kann das entsprechende Alkinon **18b** in nur 16 % und das Isoxazol **21b** lediglich in Spuren isoliert werden. Für den Fall, dass 1,4-Dioxan als Lösungsmittel eingesetzt wird, konnte zwar die Ausbeute des Alkinons **18b** verbessert werden, es wurden jedoch neben 10 % Isoxazol größere Mengen des 4-Methoxybenzoylazids (**5c**) isoliert, das aus dem Carbonsäurechlorid **4b** mit Natriumazid (**20b**) oder Stickstoffwasserstoffsäure gebildet werden kann.^[208] Daher wird von einer unvollständigen Kreuzkupplungsreaktion ausgegangen. Dieselbe Beobachtung konnte mit Phenylacetylen (**2a**) in 1,4-Dioxan gemacht werden. Dabei wurde das 4-Methoxybenzoylazid (**5c**) in ca. 38 % Ausbeute isoliert. Ersetzt man das 1,4-Dioxan durch Dichlormethan als Lösungsmittel verläuft die Reaktion mit 71 % Ausbeute des Isoxazols **21c** glatt (Schema 130).



Schema 130. Cu-freie Sonogashira-Kupplungs-Aza-Michael-Additionssequenz zur Synthese des Isoxazols **21c** in 1,4-Dioxan und Dichlormethan.

Somit scheint 1-Hexin (**2b**) als Alkin-Komponente für die Reaktionssequenz ungeeignet. Für den Fall, dass 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) eingesetzt wird, ist Phenylacetylen (**2a**) hingegen nur in Dichlormethan ein passender Reaktionspartner.

Wechselt man von 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) zu 2-Chlorbenzoylchlorid (**4s**) konnte sowohl in 1,4-Dioxan als auch in Dichlormethan das Isoxazol **21d** in guten Ausbeuten erhalten werden. Dabei muss mit 1,4-Dioxan als Lösungsmittel jedoch eine deutlich längere Reaktionszeit von 20 h gegenüber 2 h in Kauf genommen werden. Die Isolierung des Alkinons **18c** zeigte einen nahezu quantitativen Umsatz. Die Reaktion im Ein-Topf-Verfahren weist für Dichlormethan als Lösungsmittel mit 72 % eine höhere Ausbeute auf, als das Produkt der isolierten Ausbeuten der einzelnen Reaktionsschritte (59 %) (Schema 131).



Schema 131. Reaktionssequenz zur Synthese des Isoxazols 21d in 1,4-Dioxan und CH₂Cl₂.

Da sich für das Modellsystem der Optimierungsstudie gezeigt hat, dass etherische Lösungsmittel besser für den *Michael*-Additions-Cyclisierungsschritt geeignet sind als Dichlormethan, wurde bei der Untersuchung des Substratspektrums der Reaktionssequenz 1,4-Dioxan gewählt (Schema 132, Tabelle 15). Zusätzlich birgt das Arbeiten in Dichlormethan in Gegenwart von Aziden das Risiko der Bildung von Diazomethan, welches nicht nur toxisch, sondern auch explosiv ist. Daher wurde nach Möglichkeit auf Dichlormethan verzichtet. Die verwendeten Reaktionsbedingungen für das Ein-Topf-Verfahren sind bislang nicht optimiert.



Schema 132. Reaktionsbedingungen für die Synthese der Isoxazole 21 im Ein-Topf-Verfahren.

Tabelle 15.	Synthetisierte	Isoxazole 21
-------------	----------------	--------------

Eintrag	Säurechlorid 4	Terminales Alkin 2	Isoxazol 21 (Ausbeute)
1 ^[a]	CI		O-N
	4b	2a	21c (71 %)
2 ^[b]	CI		
	4s	2a	21d (72 %)
3	CI S		
	40	2a	21e (32 %)
4	CI		O-N
	4q	2a	21f (42 %)
5	CI	F	
	4s	21	21g (51 %)



[a] Abweichend von den allgemeinen Reaktionsbedingungen: CH_2CI_2 als Lösungsmittel. [b] Abweichend von den allgemeinen Reaktionsbedingungen: CH_2CI_2 als Lösungsmittel, Reaktionszeit 2 h im 1. Reaktionsschritt. [c] Abweichend von den allgemeinen Reaktionsbedingungen: Reaktionszeit 20 h im 1. Reaktionsschritt.

Es konnte gezeigt werden, dass Isoxazole sowohl mit Aryl- als auch mit Heteroaryl- und Alkylsubstituenten in der 5-Position aufgebaut werden können (Eintrag 1-4). Neben Phenylacetylen (**2a**) durchlaufen 2-Fluorphenylacetylen (**2l**) (Eintrag 5), 4-Benzoesäuremethylesteracetylen (**2m**) (Eintrag 6), 1-Hexin (**2b**) (Eintrag 7) und Ferrocenylacetylen (**2f**) (Eintrag 8) die Synthesesequenz erfolgreich. Die Ausbeuten bewegen sich dabei in einem breiten Spektrum von 10-72 %, wobei die Verwendung von arylsubstituierten Reagenzien in der Regel bessere Ausbeuten liefert als die von alkylsubstituierten. Die Verbindung **21h** stellt den Baustein für die Seitenkette des Fungizids Micafungin (s. Abbildung 50) dar, welche die biologische Aktivität des Wirkstoffs beeinflusst.

Das 4-Fluorphenylcarbonylchlorid (**4i**) konnte die Reaktionssequenz weder in Dichlormethan noch in 1,4-Dioxan als Lösungsmittel erfolgreich durchlaufen. Im ersten Reaktionsschritt konnte keine Reaktion beobachtet werden. Außerdem konnten verschiedene Alkine **2** in der Sequenz nicht eingesetzt werden. Die Reaktion des Boc-geschützten Propargylamins (**16f**) in THF als Lösungsmittel zeigte lediglich eine Ausbeute von 8 %. Die Verbindung konnte mittels NMR-Spektroskopie identifiziert werden. Die Bildung diverser Nebenprodukte scheint eine höhere Ausbeute zu verhindern. Die Verwendung sowohl des Cyclopropylacetylens (**2n**) als auch des 3-Ethinylpyridins (**2d**) erwiesen sich in der *Sonogashira*-Reaktion als problematisch, da keine Bildung der entsprechenden Alkinone beobachtet werden konnte (Abbildung 53).



Abbildung 53. Mit der Sequenz nicht erfolgreich synthetisierbare Isoxazole 21.

Anhand eines Beispiels konnte gezeigt werden, dass der Sequenz die *in situ*-Aktivierung eines Carbonsäurederivats (**1**) zum Carbonsäurechlorid vorangestellt werden kann (Schema 133). Die Reaktion lieferte in 51 % Ausbeute das Isoxazol **21j**.



Schema 133. Aktivierungs-Sonogashira-Kupplungs-Aza-Michael-Additions-Cyclisierungssequenz.

5.2.5.5 Struktur und Eigenschaften der Isoxazole 21

Die Strukturen der Isoxazole wurden eindeutig durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, Eloder ESI-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. In den ¹³C-NMR-Spektren wurden die quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren unterschieden. Zusätzlich wurden die Schmelzpunkte der Verbindungen bestimmt sowie die elementaren Zusammensetzungen mittels Elementaranalysen bestätigt.

Die Isoxazole **21** sind konstitutionsisomer mit 3-Acylazirinen (Abbildung 54).



Abbildung 54. Konstitutionsisomere Isoxazol (links) und 3-Acylazirin (rechts).

Azirine können ebenfalls aus Vinylaziden durch thermische oder photochemische Behandlung hergestellt werden.^[209] Auch wenn in den meisten Fällen, in denen Azidalkenone gebildet werden, die spontane Disproportionierung und Cyclisierung zum Isoxazol erfolgt,^{[180],[186],[210]} ist in wenigen Beispielen die Cyclisierung zum Azirin beobachtet worden (vgl. Schema 95, Schema 96 und Schema 100).^{[187],[211]}

Eine Möglichkeit zwischen den beiden Isomeren zu unterscheiden, bietet die ¹H-NMR-Spektroskopie. Die chemischen Verschiebungen der Signale des Protons des Isoxazolrings und des Protons des Azirinrings unterscheiden sich laut Inkrementrechnungen und durch vergleichbare Literaturspektren belegt,^[212] signifikant voneinander (Abbildung 55).



Abbildung 55. Unterscheidung von Isoxazolen und Azirinen im ¹H-NMR-Spektrum.^[213]

Alle synthetisierten Isoxazole **21** zeigen im ¹H-NMR-Spektrum ein charakteristisches Signal bei δ 6.20-7.26. Die Lage der chemischen Verschiebung weist den Isoxazolkern als Grundgerüst nach.

Zusätzlich findet sich in den ¹³C-NMR-Spektren kein charakteristisches Signal mit der chemischen Verschiebung eines Carbonyl-Kohlenstoffkerns, wie es für das Azirinisomer zu erwarten wäre. Stattdessen sind neben dem H2-Signal des ¹H-NMR-Spektrums auch die ¹³C-NMR-Absorptionen der Kohlenstoffkerne C1-3 des Isoxazolkerns charakteristisch und lassen sich in allen Spektren identifizieren (Abbildung 56).

$$R^{1}$$
 3 2 R^{2}

Abbildung 56. Lokantensatz des Isoxazol-Grundgerüsts.

Die Zuordnung der Signale wurde anhand des HSQC- und HMBC-Spektrums der Verbindung **21c** vorgenommen. Aus dem HSQC-Spektrum kann über die ${}^{1}J_{C,H}$ -Kopplung des Protons H2 das Signal des Kohlenstoffkerns C2 bei δ 96.2 zugeordnet werden.

Für die Zuordnung der Resonanzen der Kerne C1 und C3 wurde das HMBC-Spektrum hinzugezogen. Über die Kreuzpeaks der ${}^{2}J_{C,H}$ -Kopplung des Protons H2 konnten die Signale der Kerne C1 und C3 lokalisiert werden. Weiterhin zeigte die Resonanz des Kerns C3 eine ${}^{3}J_{C,H}$ -Kopplung zu den Resonanzen der Protonen des 4-Methoxyphenylrests R¹ bei δ 170.5. Infolgedessen konnte C1 das Signal bei δ 163.0 zugeschrieben werden.

Für die Verbindungen **21a-i** liegen die Signale abhängig von den Substituenten R¹ und R² in ähnlichen Bereichen. Die Signale des Kerns C1 finden sich bei δ 158.5-164.8, die des Kerns C2 bei δ 93.2-129.3 und die des Kerns C3 bei δ 165.5-175.4.

Die Verbindung **21g** zeigt im ¹³C-NMR-Spektrum C,F-Kopplungen.

Die charakteristischen Signale der NMR-Spektren sind in der Tabelle 16 zusammengefasst.

Eintrog	100x0701 21	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
Entrag		$\delta_{ extsf{H2}}$	δ _{C1}	δ_{C2}	δ _{C3}
1		6.69	163.0	96.2	170.5
2		7.26	163.1	102.6	166.7
3	21e	6.69	163.1	97.4	165.5
4	21j	6.93	163.2	98.6	167.7
5	21f	6.20	162.6	97.0	175.4
6		_[a]	158.5	124.8 oder 129.3 ^[5]	166.8
7	21h	6.75	162.3 ^[c]	96.3	171.0
8	21b	6.25	164.8 ^[c]	97.9	169.6
9	ONNNHBoc 21a	6.39	162.4 ^[c]	97.4	170.4
10	CI Fe 21i	7.00	163.3	103.2	165.7

Tabelle 16. ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Verschiebungen der charakteristischen Protonen und Kerne der Isoxazole **21**.

Alle Spektren wurden in CDCl₃ mit einem 300 MHz NMR-Spektrometer aufgenommen.

[a] Signal liegt vermutlich innerhalb eines Multipletts der Signale der Phenylprotonen. [b] Signal nicht eindeutig zuordenbar. Beide Signale zeigen ein Dublett mit $J_{C,F} = 4$ Hz (δ 124.8) und $J_{C,F} = 3$ Hz (δ 129.3). [c] Zur Zuordnung dieses Signals wurde ein HMBC-Spektrum hinzugezogen.

Von den Isoxazolen **21b-j** wurden EI-Massenspektren und von der Verbindung **21a** wurde ein ESI-Massenspektrum erhalten.

Die bei vielen Verbindungen auftretenden charakteristischen Zerfallsmuster werden in der Tabelle 17 zusammengefasst (Schema 134). Der Bindungsbruch zwischen dem Isoxazolkern und dem Rest R¹, die Abspaltung des Rests R² sowie die Bildung eines Carbonylfragments werden beobachtet.



Schema 134. Fragmentierungsmuster der Isoxazole 21 in den El-Massenspektren.

Tabelle 17. Zusammenfassung der Massen des Molekülions sowie charakteristischer Fragmente.

Eintrag Isovazol 21		E/Z (Intensität)				
Linuay	150/4201 21	$[M]^+$	$[M-R^1]^+$	$[R^2]^+$	[R ¹ CO]⁺	
1		251 (46)	-	77 (15)	135 (100)	
2	CCI 21d	257 (16) ^[a] 255 (45) ^[b]	144 (26)	77 (11)	141 (33) ^[a] 139 (100) ^[b]	
3		227 (31)	-	-	111 (50)	
4		185 (92)	144 (100)	77 (52)	-	
5		275 (14) ^[a] 273 (44) ^[b]	162 (18)	-	141 (32) ^[a] 139 (100) ^[b]	
6	21h	309 (46)	-	-	135 (100)	
7	21b	231 (19)	-	-	135 (64)	

Eintrog		E/Z (Intensität)				
Entray	15024201 21	[M] ⁺	[M-R ¹]⁺	$[R^2]^+$	[R ¹ CO]⁺	
8		221 (100)	144 (38)	77 (13)	-	
9 ^[c]	21j	305	-	-	-	
10		365 (32) ^[a] 363 (100) ^[b]	-	185 (13)	-	

[a] ³⁵CI. [b] ³⁷CI. [c] ESI-Massenspektrum.

Bei den Verbindungen **21d**, **21g** und **21i** findet man das zu Chlor gehörende Isotopenmuster wieder.

Die IR-Spektren der Verbindungen **21a-j** zeigen alle Absorptionen im Bereich von 1580-1531 cm⁻¹ und 1443-1414 cm⁻¹ welche den C=N- und den C=C-Valenzschwingungen des Isoxazolrings zugeordnet werden (Lit.: $\tilde{v}_{\text{Ring (C=N)}}$ = 1557 cm⁻¹ und $\tilde{v}_{\text{Ring (C=C)}}$ = 1429 cm⁻¹).^[213]

5.2.5.6 Schlussfolgerung und Ausblick zu den Isoxazolen 21

Die *in situ* Generierung von Alkinonen mit anschließender Umsetzung zu Isoxazolen mit Natriumazid als Stickstoffquelle in Form einer Ein-Topf-Dreikomponentenreaktion ermöglicht einen einfachen Zugang zur Verbindungsklasse der 3,5-disubstituierten Isoxazole in einem Reaktionsschritt. Anhand von acht Beispielverbindungen konnte gezeigt werden, dass die Substituenten breit variabel sind, so dass ein diversitätsorientierter Zugang besteht.

Die Sequenz liefert die Isoxazole als leicht isolierbare Reaktionsprodukte. Das Verknüpfungsmuster konnte mittels NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden.

Die Ausbeuten der Ein-Topf-Sequenz variieren zwar stark, liegen teilweise aber bei über 70 %. Es konnte gleichwohl gezeigt werden, dass beide Reaktionsschritte für sich betrachtet sehr gute Ausbeuten liefern. Eine Optimierung der Ein-Topf-Variante wurde bislang nicht durchgeführt, könnte die Ausbeuten aber sicherlich noch steigern. Außerdem sollte dabei versucht werden, die eingesetzte Menge an Azid zu reduzieren, um das Gefahrenpotential zu verringern bzw. zu eliminieren.

Eine Alternative zur Verwendung des giftigen Natriumazids oder des flüssigen TMS-Azids kann der Feststoff Tetramethylguanidiniumazid als Azidquelle sein. Dieser ist stabil und ungiftig und damit sicherer in der Handhabung.^[214] Er kann aus Tetramethylguanidin und *in situ* generierter Stickstoffwasserstoffsäure im großen Maßstab hergestellt werden. Sollte die Verbindung in der Sequenz akzeptiert werden, kann der ständige Umgang mit Natriumazid oder Stickstoffwasserstoffsäure auf diese Weise vermieden werden (Schema 135).^[215]



Schema 135. Synthese von Tetramethylguanidiniumazid.

Zur Erweiterung des Substitutionsspektrums ist die Ergänzung der Sequenz um einen vorangestellten Aktivierungsschritt möglich, so dass nicht nur Säurechloride sondern zusätzlich auch Carbonsäuren als deren direkte Vorläufer, verwendet werden können. Dies konnte bereits mit einem Beispiel gezeigt werden. Nach erfolgter Optimierung dieser Sequenz kann die Bandbreite der Substitutionsmöglichkeiten insbesondere um heterocyclische Substituenten auf diese Weise vergrößert werden.

Das breit gefächerte Reaktionsspektrum der Isoxazole (s. Abbildung 51) legt ihre weitere Funktionalisierung nahe. Neben ringöffnenden Reaktionen bietet insbesondere die 4-Position einen Angriffspunkt. Halogenierungen von Isoxazolen können mit NCS, NBS oder NIS in saurer Reaktionsmischung durchgeführt werden (Schema 136).^[216]



Schema 136. Halogenierung von Isoxazolen.

Eine solche Reaktion sollte mit den Reaktionsbedingungen des bestehenden Ein-Topf-Verfahrens kompatibel sein (Schema 137). Die halogenierten Verbindungen wiederum stellen wertvolle Synthesebausteine, bspw. für Kreuzkupplungsreaktionen dar, die in einem Schritt aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen hergestellt werden könnten.



Schema 137. Vorschlag für eine Sequenz zu 4-Halogenylisoxazolen.

Die mechanistischen Untersuchungen, die aus der Literatur für die Isoxazolbildung aus Azidalkenonen bzw. Alkinonen und Azidanionen bekannt sind (s. 5.2.5.1 Literaturübersicht), geben bislang kein eindeutiges Bild ab. Um Klarheit zu schaffen, könnte zunächst die Bildung des Azidalkenons genauer betrachtet werden. Dazu würden sich NMR-Experimente eignen, mit denen die Resonanz des Protons, welches an die α -Position des Ketons addiert, beobachtet wird. Für das *E*- und das *Z*-Isomer des Azidalkenons sollten unterschiedliche chemische Verschiebungen zu verzeichnen sein. Sollte es möglich sein, die Azidalkenone im NMR-Spektrum zu beobachten, könnte zunächst überprüft werden, ob ein Isomerengemisch gebildet wird. Gegebenenfalls kann das Verhältnis beider Isomere zueinander bestimmt werden. Verläuft die Cyclisierung ohne beobachtbares Azidalkenon, können die Resonanzen des α -Protons des Ketons und des Isoxazolprotons miteinander verglichen werden

(Abbildung 57). So kann geklärt werden, ob eines der beiden Azidalkenon-Isomere nicht umgesetzt wird. Eventuell ist auch eine Isomerisierung der Doppelbindung zu erkennen, wie im Mechanismus in Schema 111 vorgeschlagen wurde.





Abbildung 57. Im ¹H-NMR-Spektrum beobachtbare Protonen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Isoxazolsynthese.

6 Anhang

6.1 Enaminone

6.1.1 Entwicklung der Thematik

Im Rahmen eines Projekts zur Weiterentwicklung der Ein-Topf-Dreikomponentensynthese von 2-substituierten 4-lodpyrrolen^[78] sollten an Stelle des Iodids alternative Nucleophile eingesetzt werden, so dass ein Zugang zu 2,4-disubstituierten Pyrrolen erhalten wird. In der Sequenz werden Säurechloride und Propargylamine in einer *Sonogashira*-Kupplung miteinander verknüpft. Die Reaktion verläuft weiter über eine nucleophile *Michael*-Addition von Iodid oder alternativer Nucleophile und anschließender Cyclisierung der Alkenone über das Propargylstickstoffatom zu Pyrrolen (Schema 138).



Schema 138. Synthese von 2-substituierten 4-lodpyrrolen und Konzept zur Synthese von 2,4disubstituierten Pyrrolen.

Zur Entwicklung der Synthese der 2,4-disubstituierten Pyrrole wurde das Verfahren zur Bildung der Alkenone mit verschiedenen Nucleophilen untersucht.

6.1.2 Synthese der Enaminone 24 und Versuche zur Cyclisierung

Die Enaminone **24** lassen sich im Ein-Topf-Dreikomponentenverfahren aus Säurechloriden (**4**), Propargylaminen (**16**) und Aminen (**23**) als Nucleophile synthetisieren.

Für die Synthese von Enaminonen mit primären Aminen wurde im ersten Schritt das Alkinon **18a** über eine *Sonogashira*-Kupplung *in situ* hergestellt. Dieses geht im zweiten Schritt eine Aza-*Michael*-Addition mit den primären Aminen **23a-c** ein, so dass sich die Enaminone **24a-c** bilden (Schema 139).



Schema 139. Ein-Topf-Dreikomponentensynthese der Enaminone 24a-c.

Auf diese Weise wurden drei Enaminone (**24a-c**) in mäßigen bis guten Ausbeuten von 56-84 % erhalten, wobei der Aza-*Michael*-Additionsschritt mit Ausbeuten von 80-94 % nahezu quantitativ erfolgt. Alle Verbindungen werden als E/Z-Isomerengemische gewonnen. Die Isomere lassen sich weder säulenchromatographisch noch über eine Umkristallisation voneinander trennen. Eine spontane Cyclisierung zum Pyrrol erfolgt nicht (Abbildung 58).



(80 % ausgehend vom Alkinon 18a) (94 % ausgehend vom Alkinon 18a) (94 % ausgehend vom All Abbildung 58. Synthetisierte Enaminone **24a-c**.

Die Ein-Topf-Synthese des Enaminons **24d** nach den o.g. Reaktionsbedingungen (s. Schema 139) verlief nicht erfolgreich. Nach der doppelten Aza-*Michael*-Addition wurde eine diffuse Produktmischung beobachtet. Es gelang jedoch das Produkt ausgehend von dem Alkinon **18a** in einer Ausbeute von 69 % mit einem *E*/*Z*-Isomerenverhältnis von 1:10 zu isolieren (Schema 140).



Schema 140. Synthese des Enaminons 24d.

Darüber hinaus wurden weitere Nucleophile eingesetzt, deren Addition an das Propargylaminon **18a** nicht beobachtet werden konnte (Schema 141, Tabelle 18).



Schema 141. Modellreaktion zur Michael-Addition verschiedener Nucleophile (11a/23).

Tabelle 18. Ergebnisse der Versuche zur Michael-Addition verschiedener Nucleophile (11a/23).

Eintrag	Nucleophil 11a/23	Ergebnis (It. DC)
1	<i>tert</i> -Butylcarbazat 11a	vermutl. Mischung aus Enaminon u. Hydroxypyrazolin/Pyrazolin
2	<i>tert</i> -Butylcarbamat 23e	kein Umsatz
3	Acetamid 23f	kein Umsatz
4	Kaliumthioacetat 23g ^[a]	18a vollständig umgesetzt, diffuse Produktmischung
5	Natriumthiomethylat 23h ^[b]	18a vollständig umgesetzt, diffuse Produktmischung
6	Natriummethanolat 23i	18a vollständig umgesetzt, diffuse Produktmischung
Eintrag	Nucleophil 11a/23	Ergebnis (It. DC)
---------	---	--
7	Natriumcyanid 23j	18a vollständig umgesetzt, diffuse Produktmischung
8	2-Nitropropan 23k ^{lcj}	18a vollständig umgesetzt, diffuse Produktmischung
9	Nal 23I	kein Umsatz ^[d]

[a] Die Reaktionsmischung wurde bis auf 60 °C erwärmt. [b] Reaktion wurde mit gleichem Resultat zusätzlich bei -15 °C (NaCl/Eis-Bad) durchgeführt. [c] Deprotonierung mit Natriummethanolat oder KOH. [d] Eine Addition des lodids und die Cyclisierung zum 4-lodpyrrol finden erst nach Zugabe einer Säure statt.

Mit *tert*-Butylcarbazat (**11a**) als Nucleophil zeigte sich zwar ein vollständiger Umsatz des Alkinons **18a**, es bildete sich jedoch eine Produktmischung. Hier könnte neben dem Enaminon auch ein Hydroxypyrazolin oder Pyrazol entstehen (Eintrag 1). Sowohl mit *tert*-Butylcarbamat (**23e**) als auch mit Acetamid (**23f**) kann keine Aza-*Michael*-Addition beobachtet werden (Eintrag 2-3). Beide Verbindungen sind offenbar nicht ausreichend nucleophil. Die Schwefelnucleophile Thioacetat (**23g**) und Thiomethylat (**23h**) lieferten diffuse Produktmischungen (Eintrag 4-5), ebenso Methanolat (**23i**), Cyanid (**23j**) und 2-Nitropropan (**23k**) (Eintrag 6-8). Versucht man das *Michael*-Additionsprodukt von Iodid an das Alkinon **18a** zu synthetisieren, stellt man keinen Umsatz fest. Erst nach Zugabe von Säure erhält man direkt das 4-lodpyrrol (Eintrag 9).

Sekundäre Amine lassen sich sehr gut als Nucleophile einsetzen. Die Reaktionsprodukte sind jedoch äußerst labil gegenüber Hydrolyse. Trotz Verzicht auf eine wässrige Aufarbeitung der Reaktionsmischung erhält man bei der Durchführung der säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel als stationärer Phase das Hydroxyalkenon **25a** an Stelle der Enaminone **24** in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Aufreinigung an basischem Kieselgel (Aluminiumoxid) lieferte ebenfalls das Hydroxyalkenon **25a**.

Die Reaktion wurde mit Pyrrolidin (**23m**), Piperidin (**23n**) und Morpholin (**23o**) als Nucleophilen durchgeführt. Nach der säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel wurde mit 84-86 % Ausbeute das Hydroxyalkenon **25a** isoliert (Abbildung 59).



Ausbeuten 25a mit Amin 23: Pyrrolidin (23m): 85 %; aus Kupplungs-Additionssequenz: 87 % Piperidin (23n): 84 % Morpholin (23o): 86 %

Abbildung 59. Isoliertes Hydroxyalkenon **25a** bei Verwendung sekundärer Amine (**23m-o**) als Nucleophile und säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel.

Als alternative Methode zur Isolierung der Enaminone wurden diese durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten. Dies gelang für die Reaktion mit Pyrrolidin (**23m**) und Piperidin (**23n**) in Ausbeuten von 58 und 70 % (Schema 142). Da beide Produkte relativ schlecht kristallisieren, konnten sie nicht im Ein-Topf-Verfahren hergestellt werden. Die Produkte wurden ausschließlich als *E*-Isomere erhalten.



Schema 142. Synthese der Enaminone 24e-f.

6. Anhang

Im Anschluss an die Synthese der Enaminone **24** wurden Versuche zur Cyclokondensation zum 2,4-disubstituierten Pyrrol unternommen. Dazu wurden die Enaminone **24** *in situ* aus dem Alkinon **18a** hergestellt, um dann unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zum Pyrrol umgesetzt zu werden. In Analogie zur Synthese der 4-lodpyrrole wurde das Enaminon mit PTSA Monohydrat versetzt. Es konnte jedoch keine Cyclisierung beobachtet werden, sondern es erfolgte die Hydrolyse zum Hydroxyalkenon **25a**. Das gleiche Ergebnis erhielt man bei Verwendung von Trifluoressigsäure. Um den Einsatz von Säure zu vermeiden wurde Molsieb eingesetzt, mit dem Ziel durch Abfangen des entstehenden Wassers die Gleichgewichtslage der Reaktion auf die Seite des Pyrrols zu verschieben, wobei jedoch keine Veränderung der Reaktionsmischung beobachtet werden konnte (Schema 143).



Pyrrolidin (23m): c) keine Reaktion

Schema 143. Versuche zur Cyclisierung der in situ erzeugten Enaminone 24.

Verwendet man für die Cyclisierung Ameisensäure oder Essigsäure als mildere Säuren ist nach 30 min bis 40 h bei Raumtemperatur und auch nach zusätzlichem Erhitzen auf 60 °C kein Umsatz zu erkennen. Dielektrisches Heizen der Reaktionsmischung mit unterschiedlichen Leistungen und Temperaturen in der Mikrowelle (10-300 W, 55-180 °C; NMP als mikrowellenaktives Cosolvent) zeigte ebenfalls keine Pyrrolbildung. Vielmehr schienen sich die Enaminone bei höheren Reaktionstemperaturen zu zersetzen.

Die Verwendung von Kaliumcarbonat als basischem Katalysator für die Cyclisierung führte ebenfalls nicht zum Pyrrol. Gleichfalls gelang eine basische Entschützung des Enaminons mit katalytischen Mengen an Kaliumphosphat nicht (Schema 144).



Schema 144. Versuche zur basenvermittelten Cyclokondensation oder basenkatalysierten Boc-Entschützung.

Da sowohl die Enaminone mit primären (vorwiegend (Z)-konfigurierte Doppelbindung) als auch mit sekundären Aminen (ausschließlich (E)-konfigurierte Doppelbindung) keine Cycli-

sierung zum Pyrrol eingehen, wurde die Schutzgruppe am Propargylamin gewechselt. Es wurde vermutet, dass durch die Boc-Schutzgruppe das Stickstoffatom relativ elektronenarm ist (Amid-Resonanz) und dadurch der nucleophile Angriff an die Carbonylgruppe gehemmt wird.

Die Fmoc-Schutzgruppe für Amine besitzt ähnliche elektronische Eigenschaften wie die Boc-Gruppe. Sie hat jedoch den Vorteil, dass sie unter basischen Reaktionsbedingungen mit Aminen einfach abgespalten werden kann.^[217] Nach Abspaltung der Schutzgruppe des Amins sollte die freie Aminbase den Ring zum Pyrrol leichter schließen können.

Zunächst wurde das Enaminon **24g** im Ein-Topf-Verfahren hergestellt. Beide Einzelschritte können mit über 90 % Ausbeute durchgeführt werden. Die Ein-Topf-Sequenz ergab eine Ausbeute von 64 % (Schema 145).



Schema 145. Synthese des Fmoc-geschützten Enaminons 24g.

Bei der Verwendung von sekundären Aminen (**23n**,**p**) in der o.g. Sequenz (s. Schema 145) kann analog zur Reaktion mit dem *N*-Boc-Alkinon **18a** die Bildung des Hydroxyalkenons **25b** beobachtet werden (Abbildung 60).



Abbildung 60. Isoliertes Hydroxyalkenon 25b bei Verwendung sekundärer Amine 23 als Nucleophile.

Mit lodid als Nucleophil und dem Zusatz von PTSA kann das *N*-Fmoc-4-lodpyrrol **26** erhalten werden. Dies hat gegenüber den *N*-Boc-geschützten Verbindungen den Vorteil, dass hier eine Entschützung unter milderen Reaktionsbedingungen möglich sein sollte. Die entschützte Verbindung bietet weitere Möglichkeiten für eine Funktionalisierung am Pyrrol-stickstoffatom (Schema 146).



Schema 146. Ein-Topf-Dreikomponentensynthese des Fmoc-geschützten 4-lodpyrrols 26.

Zur Entschützung des Enamins **24g** wurden Piperidin (**23n**) oder 4-Methylaminopyridin im dreifachen Überschuss eingesetzt. Die Nebenprodukte der Carbamatspaltung konnten beobachtet und isoliert werden (Abbildung 61). Die Entschützung mit äquimolaren Mengen an Ethyldiisopropylamin gelang nicht und das Enaminon **24g** konnte reisoliert werden.

Bei allen Versuchen zur Entschützung wurde neben den Produkten der Fmoc-Spaltung die Bildung uneinheitlicher Produktgemische beobachtet, so dass kein Cyclisierungsprodukt isoliert werden konnte.



Spaltung mit Piperidin (230): 57 %

Spaltung mit 4-Dimethylaminopyridin: 78 %

Abbildung 61. Isolierte Nebenprodukte der Fmoc-Entschützung.

Eine weitere Schutzgruppe für Amine ist die Trifluoracetylgruppe, die unter milderen, basischen Reaktionsbedingungen entfernbar ist.^[218] An einem Beispiel konnte bereits gezeigt werden, dass die Synthese der entsprechenden Enaminone **24** möglich ist (Schema 147). Weitere Versuche zur Entschützung und Cyclisierung wurden bislang nicht unternommen.



Schema 147. Synthese des Trifluoracetyl-geschützten Enaminons 24h.

6.1.3 Struktur und Eigenschaften der Enaminone 24

Die Strukturen der Enaminone **24** wurden eindeutig durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, EI- oder ESI-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. In den ¹³C-NMR-Spektren wurden die quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren unterschieden. Zusätzlich wurden die Schmelzpunkte der Verbindungen bestimmt sowie die elementaren Zusammensetzungen mittels Elementaranalysen bestätigt.

Die Auswertung der NMR-Spektren der Enaminone gestaltete sich teilweise schwierig, da zum einen für die Verbindungen **24a-d** und **g-h** E/Z-Isomerengemische vorliegen, die zu einem doppelten Signalsatz führen und zum anderen in diesen Fällen für die (*Z*)-konfigurierten Hauptprodukte Signalverbreiterungen beobachtet werden.

In den NMR-Spektren wurden für die Verbindungen **24a-d** und **g-h** nur die Signale des (*Z*)-isomeren Hauptprodukts ausgewertet. Die Signale des *E*-Isomers bilden einen zweiten Signalsatz, der jedoch teilweise mit den Signalen des *Z*-Isomers überlagert. In allen ¹H-NMR-Spektren finden sich Signale, über deren Integrale sich die Verhältnisse der Isomeren zueinander bestimmen lassen.

Bei den Verbindungen 24e-f entstanden ausschließlich die E-Isomere.

Für die Zuordnung der NMR-Signale des Enaminon-Grundgerüst wurde der folgende Lokantensatz verwendet (Abbildung 62).



Abbildung 62. Lokantensatz für das Enaminon-Grundgerüst.

Die Isomere der Verbindungen **24a-d** und **g-h** lassen sich über die chemische Verschiebung des NR¹H-Protons (R² = H) zuordnen. Während für das *E*-Isomer die chemische Verschiebung einer freien NH-Gruppe bei etwa δ 1-3 zu erwarten ist, beobachtet man für die Resonanzen von NH-Protonen, welche einen sechsgliedrigen Ring über eine Wasserstoffbrücke zu einer β -ständigen Carbonylgruppe ausbilden können, chemische Verschiebungen, die mit δ 5-14 weiter im Tieffeld liegen (Schema 148).^[219] Bei den Spektren der Verbindungen **24a-d** und **g-h** findet man diese Signale bei δ 10.99-11.38.



Schema 148. Wasserstoffbrückenbindung und Tautomerie der Enaminone 24a-d und g-h.

Bei den Verbindungen **24e-f** wurden zur Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindung NOESY-Experimente durchgeführt. Kreuzpeaks zwischen den Signalen des Protons H2 mit den Signalen der α -Aminomethylenprotonen des Pyrrolidin- bzw. Piperidinrings belegen die *E*-Konfiguration der Doppelbindung. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen für Verbindungen aus ähnlichen Reaktionen.^[54a]

Durch die Imin-Enamin-Tautomerie der Verbindungen **24a-d** und **g-h** findet man für die Protonen H2 verbreiterte Signale bei δ 5.78-5.82. Die Unterscheidung zwischen den Signalen der Protonen H2 und H5 wurde anhand eines HSQC-Spektrums getroffen, welches beispielhaft für die Verbindung **24a** aufgenommen wurde und in dem ein Kreuzpeak zwischen dem Signal des Protons H2 und dem Signal des Kohlenstoffkerns C2 zu erkennen ist. Da das Proton H5 an ein Stickstoffatom gebunden ist, findet man für dieses Signal erwartungsgemäß keine Kreuzpeaks.

Die Signale der Protonen H4 spalten zu Dubletts im Bereich von δ 4.00-4.40 mit einer typischen Kopplungskonstante für α -Amidmethylenprotonen von ${}^{3}J_{\text{NH,H}}$ = 5.6-6.9 Hz auf (Lit.: ${}^{3}J_{\text{NH,H}}$ (CH-NH-C=O) \approx 7 Hz).^[220]

Die Protonen H5 zeigen bei der Verbindung **24a** ein Signal mit zwei Schultern, welches auf eine nicht aufgelöste Aufspaltung zu einem Triplett hindeutet. Bei den Enaminonen **24b-d** und **24h** findet man für dieses Proton breite Singuletts im Bereich von δ 4.88-5.42. Die (*E*)-konfigurierten Enaminone **24e-f** zeigen eine deutlichere Aufspaltung dieses Signals zum Triplett bei δ 6.13-6.50, welches mit Kopplungskonstanten von ³*J*_{NH,H} = 6.6 Hz in dem zu erwartenden Bereich liegt. Für das Enamin **24g** liegt dieses Signal vermutlich in dem Multiplett der aromatischen Protonen und kann daher nicht eindeutig identifiziert werden, während das Signal bei der Verbindung **24h** aufgrund des stark elektronenziehenden Trifluoracetyl-Substituenten mit δ 7.38 weiter tieffeldverschoben ist.

Ein-	Enaminon 24	$\delta_{ m NHR1}$	$\delta_{ m H2}$	$\delta_{ m H4}$	δ_{H5}
trag			(Mult., ³	³ J [Hz])	
1	O HN NHBoc	11.10 (br)	5.78 (br)	4.01 (d, 6.1)	4.88 (br) ^[a]
2	24a	11.02 (br)	5.82 (br)	4.11 (d, 5.9) ^[b]	4.95 (br)
3	O HN Ph NHBoc	11.38 (br)	5.82 (br)	4.02 (d, 5.9)	4.82 (br)
4		11.14 (br)	5.80 (s)	4.00 (d, 5.6)	5.42 (br)
5	24d NHBoc NHBoc 24e	-	5.62 (s) ^{[c],[d]}	4.39 (d, 6.9)	6.50 (t, 6.6) ^[e]
6	NHBoc N 24f	-	5.88 (s) ^{[c],[f]}	4.40 (d, 6.9)	6.13 (t, 6.6) ^[b]
7	0 HN NHFmoc 24g	11.09 (t, 6.2)	5.78 (s)	4.07 (d, 6.1)	_[9]
8	O HN H CF ₃ 24h	10.99 (t, 6.0)	5.67 (s)	4.14 (d, 5.7)	7.38 (br)

Die entsprechenden ¹H-NMR-Signale sind in der Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19. ¹H-NMR-Verschiebungen der charakteristischen Protonen der Enaminone **24**.

Alle Spektren wurden in CDCI3 mit einem 300 MHz NMR-Spektrometer aufgenommen.

[a] Aufspaltung zum Triplett, die Linien des Signals sind jedoch nicht basisliniengetrennt. [b] Signal liegt in einem Multiplett. [c] Die Signale wurden mit Hilfe von NOESY-Spektren zugeordnet. [d] Das Signal zeigt Kreuzpeaks mit Resonanzen der Protonen des Pyrrolidinrings (δ (5.62;3.33) und δ (5.62;3.88)) sowie mit Resonanzen der Protonen des Phenylrings (δ (5.63;7.85)). [e] Signal ist breit. [f] Das Signal zeigt Kreuzpeaks mit Resonanzen der Protonen des Piperidinrings (δ (5.88;3.58)) sowie mit Resonanzen der Protonen des Piperidinrings (δ (5.88;3.58)) sowie mit Resonanzen der Protonen des Piperidinrings (δ (5.88;7.85)). [e] Signal ist breit. [f] Das Signal zeigt Kreuzpeaks mit Resonanzen der Protonen des Piperidinrings (δ (5.88;7.85)). [g] Signal liegt vermutlich im Multiplett der Signale der Phenylprotonen.

Für die Zuordnung der Signale zu den Kohlenstoffkernen C1-C4 wurden HSQC- und HMBC-Spektren beispielhaft von der Verbindung **24a** aufgenommen. Im HSQC-Spektrum gibt der Kreuzpeak bei δ (5.78 (H2); 89.7) das Signal für den Kern C2 an, während über den Kreuzpeak bei δ (4.01 (H4); 41.4) der Kern C4 identifiziert werden kann. Mit dem HMBC-Spektrum lassen sich die Resonanzen der Kohlenstoffkerne C1 und C3 ermitteln. Sowohl für die Resonanzen des Protons H2 als auch für die des Protons H4 werden Kreuzpeaks mit dem Signal des Kerns C3 erwartet. Diese finden sich bei δ (5.78 (H2); 163.1) und δ (4.01 (H4); 163.1). Die Tieffeldverschiebung dieses Signals ist durch die Delokalisierung der Doppelbindung des *Michael*-Systems begründet, durch die eine mesomere Grenzform mit positiver Ladung am C3-Kern formuliert werden kann, die zu einer geringeren Abschirmung führt. Die Resonanz des Protons H2 zeigt in diesem Spektrum einen weiteren Kreuzpeak zu dem Signal des Kerns C1 bei δ 188.3, dessen weit ins Tieffeld verschobene Lage charakteristisch für das Signal eines Carbonylkohlenstoffkerns ist. Die chemischen Verschiebungen dieser Signale stimmen mit Literaturwerten ähnlicher Verbindungen überein.^[54a]

Die Signale der Carbonylkohlenstoffkerne C1 der Verbindungen **24b-h** liegen bei δ 186.8-188.8. Die Signale der primären Kohlenstoffkerne C2 findet man im Bereich von δ 89.7-94.2, während die Signale der quartären und sekundären Kerne C3 und C4 in den Bereichen δ 161.8-163.4 und δ 32.3-41.5 auftreten.

In dem Spektrum der Verbindung **24h** sieht man zusätzlich Kopplungen zwischen Kohlenstoffkernen und dem Fluorkern. Die Kopplungskonstante über eine Bindung beträgt ${}^{1}J_{C,F}$ = 288 Hz und das Dublett liegt bei δ 115.8, diejenige über zwei Bindungen beträgt ${}^{2}J_{C,F}$ = 38 Hz und das Dublett liegt bei δ 157.2.

Die entsprechenden ¹³C-NMR-Signale sind in der Tabelle 20 zusammengefasst.

Eintrag	Enaminone 24	δ_{C1}	δ_{C2}	δ_{C3}	δ_{C4}
1	HN NHBoc 24a	188.3	89.7	163.1	41.4
2	24b	188.8	90.9	162.2	32.3
3	O HN Ph NHBoc 24c	188.3	89.8	162.9	41.5
4	(HN 2 NHBoc 24d	188.5	90.7	163.4	41.4

Tabelle 20.	¹³ C-NMR-Verschiebungen der charakteristischen Kerne der Enaminone 24
-------------	---

Fintrag	Enaminone 24	δα	δ	δ	δα
Lindag		001	002	003	004
5		186.8	92.7	161.8	40.7
	NHBoc				
6		188.0	94.2	162.9	39.0
	24f				
7	O HN NHFmoc	188.3	89.7	162.4	41.7
	24g				
8	O HN H CF3	188.6	90.8	162.3	40.2
	24h				

Alle Spektren wurden in CDCl3 mit einem 300 MHz NMR-Spektrometer aufgenommen.

Von den Enaminonen **24c-d** und **24f-h** wurden El-Massenspektren und von den Enaminonen **24a-b** und **24e** ESI-Massenspektren erhalten. Alle Spektren zeigen den Molpeak der Verbindung sowie die Massen typischer Muster der α -Zerfälle.

Die IR-Spektren weisen charakteristische Absorptionen der C=O-Valenzschwingung bei Wellenzahlen von 1690-1686 cm⁻¹ für die hauptsächlich (*Z*)-konfigurierten Enaminone **24a-d** und **24g-h** und von 1707-1705 cm⁻¹ für die (*E*)-konfigurierten Enaminone **24e-f** auf. Die etwas größere Wellenzahl für diese Schwingung bei den Enaminonen **24e-f** ist durch die fehlende intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung zum Aminproton begründet.

Zusätzlich findet man in allen Spektren eine zweite Carbonylabsorption bei 1607-1597 cm⁻¹, welche der C=O-Valenzschwingung der Amidfunktion zugeordnet werden kann.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben zu Versuchsbedingungen und Analytik

Alle Reaktionssequenzen wurden, falls nicht anders angegeben, in ausgeheizten Schlenkrohren mittels Septum- und Kanülentechnik unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt.

Trockenes Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan und Dichlormethan wurden dem Lösungsmittel-Reinigungssystem *MBraun MB-SPS-800* entnommen.

Trockenes Triethylamin wurde mit KOH-Pellets vorgetrocknet, dann mit Natrium/Benzophenon getrocknet, abdestilliert und mit KOH-Pellets im Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre (N_2 /Ar) gelagert.

Die Herkunft der gekauften Chemikalien ist in den jeweiligen Versuchsvorschriften vermerkt. Ist keine Angabe zur Herkunft möglich, wird dies mit "*k. A.*" gekennzeichnet.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte mittels Flashchromatographie auf Silicagel 60 (0.040-0.063 mm) der Firma *Fluka* und bei einem Druck von 2 bar (Druckluftsäule) oder wurde mit dem Chromatographieautomaten *Biotage SP-1* unter Verwendung von Kartuschen, gefüllt mit ca. 100 g Silicagel, durchgeführt. Die Rohprodukte wurden dazu an *Celite*[®] 545 (0.02-0.10 mm) der Firmen *Merck* oder *Karl Roth* adsorbiert und die Säulen oder Kartuschen damit trocken beladen.

Der Reaktionsfortschritt wurde qualitativ mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dazu wurden TLC Silicagel 60 F₂₅₄ Aluminiumfolien der Firma *Merck* oder *Macherey-Nagel* verwendet. Die Spots wurden mit UV-Licht der Wellenlängen 254 und 365 nm detektiert und mit wässriger Kaliumpermanganat-Lösung entwickelt.

¹H-, ¹³C-, und 135-DEPT-NMR-Spektren wurden auf den Spektrometern *Bruker Avance DRX-500*, *Bruker Avance III-300* oder *Bruker Avance DRX-200* aufgenommen. HSQC- und HMBC-Spektren stammen von dem Gerät *Bruker Avance III-300*.

CDCl₃, CDCl₃/Tetramethylsilan oder DMSO-d₆ wurden als NMR-Lösungsmittel verwendet. Die Resonanzsignale von CHCl₃/CDCl₃ (CHCl₃: ¹H δ 7.26, CDCl₃: ¹³C δ 77.0) oder DMSO-d₅/DMSO-d₆ (DMSO-d₅: ¹H δ 2.50, DMSO-d₆: ¹³C δ 39.5) wurden als interne Standards festgelegt, sofern dem Lösungsmittel nicht Tetramethylsilan als Standard zugefügt wurde.

Die Multiplizitäten der Signale wurden wie folgt abgekürzt: s: Singulett, br: breites Signal, d: Dublett, dd: Dublett von Dubletts, ddd: Dublett von Dubletts von Dubletts, dt: Dublett von Tripletts, ddt: Dublett von Dubletts von Tripletts, t: Triplett, td: Triplett von Dubletts, tt: Triplett von Tripletts, q: Quartett, quin: Quintett, sext: Sextett, sept: Septett, m: Multiplett.

Der Typus der Kohlenstoffkerne wurde auf Basis von 135-DEPT-NMR-Spektren bestimmt. Für die Beschreibung der ¹³C-NMR-Spektren wurden primäre Kohlenstoffkerne als CH_3 , sekundäre als CH_2 , tertiäre als CH und quartäre als C_{quat} bezeichnet.

Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektren (EI) wurden auf dem Spektrometer *Finnigan MAT 8200* gemessen.

Elektrospray- (ESI) und hochaufgelöste Elektrospray-Massenspektren (ESI-HR) wurden auf dem Gerät *Bruker Daltonics UHR-QTOF maXis 4G* aufgenommen.

Matrixunterstützte Laser-Desorptions-/Ionisationsmassenspektren (MALDI) wurden von einem *MALDI-TOF Ultraflex I (Bruker Daltonics*) erhalten.

GC/MS-Analytik wurde mit dem GC/MS-System *Finnigan Trace DSQ* mit einem *Finnigan Trace GC Ultra (Thermo Electron Corp.)* oder dem GC/MS-System *GC2010* und *GC/MS-QP2010S* (beides *Shimadzu*) durchgeführt.

IR-Spektren wurden auf den Geräten *Bruker Vector 22 FT-IR* (KBr Pellets) oder *Shimadzu IRAffinity* (abgeschwächte Totalreflexionsmethode, ATR) gemessen. Die Intensitäten der Signale werden wie folgt abgekürzt: s (stark), m (mittel), w (schwach).

Elementaranalysen (EA) wurden auf den Geräten *Perkin Elmer Series II Analyser 2400* (C,H,N-Analyse) oder *Vario Micro Cube* (C,H,N,S-Analyse) in den mikroanalytischen Laboren des Instituts für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Es werden jeweils die berechneten (ber.) und die gefundenen (gef.) elementaren Zusammensetzungen der Verbindungen angegeben.

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem Aufbau aus einem *Reichert Thermovar* Schmelzpunktbestimmungsmikroskop, einem *PeakTech 6000A* DC-Netzteil und einem digitalen Thermometer *D2400* der Firma *Norma* bestimmt.

Die Kristallstrukturdaten wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. *W. Frank* am Institut für Anorganische Chemie II der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit einem *Stoe IPDS* (opus), einem Xcalibur EOS (no) oder einem *Oxford 4-Kreis-Diffraktometer* ausgestattet mit einem *EOS Flächenzähler* (exp) bestimmt. Die Strukturen wurden von Prof. Dr. *W. Frank* oder Dr. *G. J. Reiß* gelöst.

7.2 Heterocyclisch substituierte Alkinone

7.2.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der heterocyclisch substituierten Alkinone 3



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel mit Septum werden 2.00 mmol des Carbonsäurederivats **1** in 10 mL trockenem 1,4-Dioxan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Anschließend werden bei Raumtemperatur (Wasserbad) 0.18 mL (2.00 mmol, 1.00 Äq.) Oxalylchlorid (>98 %, *Merck*) tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 4 h lang bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt und anschließend auf Raumtemperatur (Wasserbad) abgekühlt.

28 mg (0.04 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*), 15 mg (0.08 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*), 2.00 mmol (1.00 Äq.) Alkin **2** und trockenes Triethylamin (für X = O⁻Na⁺: 0.65 mL, 4.00 mmol, 2.00 Äq.; für X = OH: 0.84 mL, 6.00 mmol, 3.00 Äq.; *Acros Organics*) werden nacheinander zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Diese wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 1 h lang weiter gerührt (DC-Kontrolle).

Nach beendeter Reaktion werden 10 mL VE-Wasser zur Mischung gegeben und mit 4 x 10 mL Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um die Alkinone **3** zu erhalten.

Die experimentellen Details sind in der Tabelle 21 zusammengefasst.

Ein-	Carbonsäurederivat 1	Alkin 2	Eluent	Alkinon 3
trag	(2.00 mmol)	(2.00 mmol)	PE/EA	
1	Natriumnicotinat (1a) (98 %, <i>ABCR</i>) 296 mg	Phenylacetylen (2a) (97 %, <i>Merck</i>) 0.23 mL	3:1	^O ^{Ph} (3a) [‡] 377 mg (1.82 mmol, 91 %) hellbrauner Feststoff
2	1a 296 mg	1-Hexin (2b) (98 %, <i>Acros</i> <i>Organics</i>) 0.24 mL	5:1	^o _{nBu} (3b) [†] 299 mg (1.60 mmol, 80 %) oranges Öl

Tabelle 21. Experimentelle Details der Synthese der heterocyclisch substituierten Alkinone 3.

Ein-	Carbonsäurederivat 1	Alkin 2	Eluent	Alkinon 3
trag	(2.00 mmol)	(2.00 mmol)	PE/EA	
3	1a 296 mg	Ethinyltriiso- propylsilan (2c) (≥98 %, <i>Fluka</i>) 0.45 mL	15:1	^O Si [/] Pr ₃ (3c) [‡] 558 mg (1.94 mmol, 97 %)
4	1a 296 mg	3-Ethinylpyridin (2d) (98 %, <i>Sigma</i> <i>Aldrich</i>) 210 mg	1:1	oranges OI
5	1a 296 mg	<i>tert</i> -Butyl-3-ethinyl- pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin- 1-carboxylat (2e) (<i>k. A</i> .) 485 mg	1:1	hellbrauner Feststoff V N N N N N N N N
6 ^[a]	1a 148 mg	Ethinylferrocen (2f) ^{lbj} 210 mg	3:1	reilbrauner Feststoff
7	2-Chlornicotinsäure (1b) ^{icj} 315 mg	Phenylacetylen (2a) (97 %, <i>Merck</i>) 0.23 mL	7:1	317 mg (1.00 mmol, quant.) dunkelroter Feststoff
8	5-Bromnicotinsäure (1c) ^{lcj} 404 mg	2a 0.23 mL	20:1	hellbrauner Feststoff Br N Ph (3h) 349 mg (1.22 mmol, 61 %)
9	5-(4-Fluorphenyl)- nicotinsäure (1d) ^[c] 434 mg	2a 0.23 mL	4:1	hellbrauner Feststoff F
10	6-Methoxynicotinsäure (1e) (98 %, <i>Matrix Scientific</i>) 313 mg	2a 0.23 mL	25:1	495 mg (1.64 mmol, 82 %) hellgelber Feststoff

Ein-	Carbonsäurederivat 1	Alkin 2	Eluent	
trag	(2.00 mmol)	(2.00 mmol)	PE/EA	Alkinon 3
11	Isonicotinsäure (1f) (99 %, <i>Sigma Aldrich</i>) 249 mg	2a 0.23 mL	2:1	Ph (3k) [‡] 143 mg (0.69 mmol, 35 %) hellbrauner Feststoff
12 ^[d]	Dinicotinsäure (1g) (98 %, <i>Alfa Aesar</i>) 341 mg	2a 0.23 mL	6:1	Ph Ph (3 I) [‡] 441 mg (1.23 mmol, 61 %)
13	2,6-Dichlorisonicotin- säure (1h) (98 %, <i>ABCR</i>) 396 mg	2a 0.23 mL	50:1	hellbrauner Feststoff CI CI CI CI CI CI CI CI CI CI
14	Pyrimidin-5-carbon- säure (1i) ^[c] 248 mg	2a 0.23 mL	4:1	N N N Ph (3n) 242 mg (1.16 mmol, 58 %) hellgelber Feststoff
15	Cinnolin-4-carbon- säure (1j) (97 %, <i>Sigma Aldrich</i>) 359 mg	2a 0.23 mL	4:1	$ \begin{array}{c} $
16	Chinolin-3-carbon- säure (1k) (98 %, <i>Alfa Aesar</i>) 353 mg	2a 0.23 mL	6:1	Ph (3p) [‡] 425 mg (1.65 mmol, 83 %) hellbrauner Feststoff
17	Chinolin-4-carbon- säure (1I) (97 %, <i>Maybridge</i>) 357 mg	2a 0.23 mL	6:1	Ph (3q) [‡] 505 mg (1.98 mmol, 98 %) hellbrauner Feststoff
18	2-Phenylchinolin-4- carbonsäure (1m) ^[c] 499 mg	2a 0.23 mL	25:1	Ph (3r) 584 mg (1.75 mmol, 88 %) gelber Feststoff

7. Experimenteller Teil

Ein-	Carbonsäurederivat 1	Alkin 2	Eluent	Alleinon 2
trag	(2.00 mmol)	(2.00 mmol)	PE/EA	AIKINON 3
19 ^{lej}	Isochinolin-4- carbonsäure (1n) (95 %, <i>Activate Scientific</i>)	2a 0.23 mL	3:1	O Ph (3s)*
	121 mg			32 mg (0.12 mmol, 17 %) hellgelber Feststoff
20	1-Methylpyrrol-2- carbonsäure (1o) (98 %, <i>Alfa Aeasar</i>) 255 mg	2a 0.23 mL	15:1	$\frac{O}{Ph} (3t)^{\ddagger}$ 113 mg (0.54 mmol, 27 %) hellbrauner Feststoff
21	1-Methylindol-2- carbonsäure (1p) (k. A. zur Reinheit, <i>Acros</i> <i>Organics</i>) 350 mg	2a 0.23 mL	30:1	(3u) 190 mg (0.73 mmol, 37 %) gelber Feststoff
22	2-Methylpyrazol-3- carbonsäure (1q) (95 %, <i>ABCR</i>) 363 mg	2a 0.23 mL	20:1	$\frac{0}{N-N} \xrightarrow{Ph} (3v)$ 168 mg (0.80 mmol, 40 %) hellgelber Feststoff
23	1-Methylindazol-3- carbonsäure (1r) (97 %, <i>Alfa Aesar</i>) 363 mg	2a 0.23 mL	5:1	N-N Ph (3w) 325 mg (1.25 mmol, 62 %) hellbrauner Feststoff
24	Nalidixinsäure (1s) (≥98 %, <i>Sigma Aldrich</i>) 464 mg	2a 0.23 mL	3:1	(3x) 117 mg (0.37 mmol, 18 %)
25	4-Oxochromen-2- carbonsäure (1t) (97 %, <i>Acros Organics</i>) 392 mg	2a 0.23 mL	6:1	470 mg (1.06 mmol, 53 %) gelber Feststoff

*Die Verbindung wurde von *Caroline Fleischmann* im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert. [‡]Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert. [†]Verbindung wurde erstmalig von br. *Eugen Merkul* im Rahmen seiner Promotion synthetisiert und charakterisiert. [a] Ansatzgröße 1.00 mmol (Carbonsäure). [b] Das Alkin **2f** wurde aus Trimethylsilylethinylferrocen (*in der Arbeitsgruppe vorhanden*) durch Abspaltung der Trimethylsilylgruppe in methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung hergestellt. [c] Die Carbonsäure wurde in den Laboren der Merck Serono KGaA, Darmstadt hergestellt. [d] Im Unterschied zur allgemeinen Versuchsvorschrift wurden 0.36 mL (4.00 mmol, 2.00 Äq.) (COCI)₂, 0.56 mg $(0.08 \text{ mmol}, 4 \text{ mol}\%) \text{ PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 30 mg (0.16 mmol, 8 mol%) Cul, 0.46 mL (4.00 mmol, 2.00 Åq.)Phenylacetylen (**2a**) und 1.65 mL (12.00 mmol, 6.00 Åq.) Triethylamin verwendet. [e] Ansatzgröße: 0.7 mmol (Carbonsäure).

7.2.2 Spektroskopische Daten der heterocyclisch substituierten Alkinone 3

3-Phenyl-1-(pyridin-3-yl)prop-2-in-1-on (3a)¹⁾



C₁₄H₉NO 207.23

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 73 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.25.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7.40-7.60 (m, 4 H), 7.65-7.74 (m, 2 H), 8.34-8.48 (m, 1 H), 8.80-8.88 (m, 1 H), 9.40-9.47 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ: 86.6 (C_{quat}), 95.1 (C_{quat}), 119.9 (C_{quat}), 123.9 (CH), 129.1 (CH), 131.6 (CH), 132.5 (C_{quat}), 133.6 (CH), 136.6 (CH), 151.7 (CH), 154.5 (CH), 176.7 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 208 ((M+H)⁺, 7), 207 (M⁺, 46), 206 (12), 179 ((M-CO)⁺, 29), 178 ((M-CO-H)⁺, 14), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 101 (C₈H₅⁺, 8), 75 (12).

IR (KBr), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3063 (w), (w), 2200 (s), 1650 (s), 1584 (s), 1488 (m), 1443 (m), 1421 (s), 1328 (s), 1304 (s), 1215 (s), 1193 (m), 1156 (w), 1115 (m), 1080 (w), 1044 (s), 1030 (m), 1014 (m), 995 (s), 918 (w), 838 (w), 820 (w), 756 (s), 719 (s), 694 (m), 684 (s), 636 (m), 616 (m), 533 (m).

EA: C₁₄H₉NO (207.2): Ber.: C 81.14, H 4.38, N 6.76; gef.: C 80.94, H 4.53, N 6.59.

¹⁾ Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert.

1-(Pyridin-3-yl)hept-2-in-1-on (3b)¹⁾



C₁₂H₁₃NO 187.24

Oranges Öl; R_f (PE/EA = 5:1): 0.33.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ : 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.47 (sext, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.64 (quin, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.50 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.40 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 5.0 Hz, J = 0.5 Hz, 1 H), 8.31 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.30 (d, J = 1.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ: 13.8 (CH₃), 19.2 (CH₂), 22.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 79.5 (C_{quat}), 99.0 (C_{quat}), 123.7 (CH), 132.5 (C_{quat}), 136.5 (CH), 151.8 (CH), 154.3 (CH), 176.9 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 187 (M⁺, 5), 186 (20), 172 ((M-CH₃)⁺, 10), 159 ((M-CO)⁺, 23), 158 ((M-CO-H)⁺, 49), 146 (29), 145 ((M-CO-CH₃+H)⁺, 100), 144 ((M-CO-CH₃)⁺, 14), 131 (14), 130 ((M-CO-C₂H₅)⁺, 22), 117 (18), 116 ((M-CO-C₃H₇)⁺, 9), 109 ((M-C₅H₄N)⁺, 42), 106 (62), 90 (10), 89 (11), 79 (C₅H₅N⁺, 50), 78 (C₅H₄N⁺, 40), 77 (11), 53 (16), 51 (19), 43 (10), 41 (13).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2959 (w), 2934 (w), 2872 (w), 2251 (w), 2203 (m), 1645 (s), 1584 (s), 1572 (w), 1464 (w), 1416 (m), 1327 (w), 1267 (s), 1234 (w), 1194 (w), 1125 (w), 1084 (w), 1024 (w), 984 (w), 961 (w), 910 (m), 845 (w), 826 (w), 721 (s), 698 (m), 625 (w).

EA: C₁₂H₁₃NO (187.2): Ber.: C 76.98, H 7.00, N 7.48; gef.: C 77.15, H 7.18, N 7.18.

¹⁾ Verbindung wurde erstmalig von Dr. Eugen Merkul im Rahmen seiner Promotion synthetisiert und charakterisiert.

1-(Pyridin-3-yl)-3-[tris(propan-2-yl)silyl]prop-2-in-1-on (3c)¹⁾



Oranges Öl; R_f (PE/EA = 15:1): 0.24.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.11-1.22 (m, 21 H), 7.36-7.50 (m, 1 H), 8.36 (dt, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.80 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H), 9.32-9.44 (m, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ : 11.4 (CH), 18.9 (CH₃), 100.5 (C_{quat}), 102.5 (C_{quat}), 123.8 (CH), 132.4 (C_{quat}), 136.5 (CH), 151.7 (CH), 154.4 (CH), 176.2 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 287 (M⁺, 2), 245 (21), 244 ((M-C₃H₇)⁺, 100), 217 (9), 216 ((M-CO-C₃H₇)⁺, 45), 202 ((M-C₆H₁₃)⁺, 17), 189 (13), 188 (77), 173 ((M-CO-C₆H₁₃)⁺, 23), 160 ((M-C₉H₁₉)⁺, 13), 158 (11), 156 (11), 142 (10), 130 ((M-Si(C₃H₇)₃)⁺, 9), 106 (24), 78 (C₅H₄N⁺, 21), 75 (11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2943 (w), 2866 (w), 2149 (w), 1647 (s), 1584 (m), 1460 (w), 1418 (m), 1248 (s), 1192 (w), 1107 (w), 1076 (w), 1051 (s), 1009 (s), 920 (w), 881 (m), 824 (w), 785 (m), 715 (s), 677 (s), 660 (s), 602 (s).

EA: C₁₇H₂₅NOSi (287.5): Ber.: C 71.03, H 8.77, N 4.87; gef.: C 70.94, H 8.53, N 4.73.

¹⁾ Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert.

Bis(pyridin-3-yl)prop-2-in-1-on (3d)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 132 °C; R_f (PE/EA = 1:1): 0.06.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.44-7.50 (m, 1 H), 7.96 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.40 (dt, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.70 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.87-8.93 (m, 1 H), 9.34-9.45 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 89.0 (C_{quat}), 90.8 (C_{quat}), 117.3 (C_{quat}), 123.7 (CH), 124.0 (CH), 132.2 (C_{quat}), 136.6 (CH), 140.4 (CH), 151.5 (CH), 151.8 (CH), 153.8 (CH), 154.9 (CH), 176.3 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 208 (M⁺, 65), 207 (19), 180 ((M-CO)⁺, 33), 179 (22), 131 (9), 130 ((M-C₅H₄N)⁺, 100), 102 (17), 77 (14), 75 (13), 74 (10), 51 (11).

IR (KBr), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2203 (m), 1641 (s), 1582 (s), 1479 (m), 1422 (w), 1410 (m), 1329 (m), 1302 (s), 1223 (m), 1192 (m), 1121 (m), 1080 (w), 1047 (w), 1026 (m), 1007 (s), 826 (w), 802 (m), 719 (s), 694 (s), 642 (m).

EA: C₁₃H₈N₂O (208.2): Ber.: C 74.99, H 3.87, N 13.45; gef.: C 74.97, H 4.12, N 13.27.

1) Die Verbindung wurde von Caroline Fleischmann im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert.

tert-Butyl-3-[3-oxo-3-(pyridin-3-yl)prop-1-in-1-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-1-carboxylat (3e)¹⁾



C₂₀H₁₇N₃O₃ 347.37

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 152 °C; R_f (PE/EA = 1:1): 0.18.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.69 (s, 9 H), 7.35 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.43 (dt, J = 8.0 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.39-9.58 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 28.4 (CH₃), 86.2 (C_{quat}), 87.7 (C_{quat}), 91.1 (C_{quat}), 97.9 (C_{quat}), 120.1 (CH), 122.9 (C_{quat}), 124.0 (CH), 129.1 (CH), 132.5 (CH), 134.6 (CH), 136.4 (C_{quat}), 147.0 (C_{quat}), 147.3 (CH), 147.9 (C_{quat}), 151.8 (CH), 154.6 (CH), 176.2 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 347 (M⁺, 2), 248 (17), 247 ((M-C₅H₉O₂+H)⁺, 100), 246 ((M-C₅H₉O₂)⁺, 67), 219 ((M-C₅H₉O₂-CO)⁺, 52), 218 (19), 19 (12), 191 (10), 170 (11), 169 ((M-C₅H₉O₂-C₅H₄N)⁺, 99), 164 (13), 141 (44), 114 (30), 110 (11), 88 (10), 87 (15), 78 (C₅H₄N⁺, 12), 57 (C₄H₉⁺, 66), 56 (15), 51 (10), 44 (14), 41 (26), 39 (12).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2195 (m), 1765 (s), 1634 (s), 1584 (w), 1541 (m), 1477 (w), 1412 (m), 1365 (m), 1333 (m), 1296 (s), 1246 (s), 1233 (m), 1182 (m), 1148 (s), 1140 (s), 1096 (m), 1057 (m), 1034 (m), 980 (m), 854 (w), 775 (s), 748 (w), 719 (s), 696 (m), 646 (s), 629 (m), 617 (m).

EA: C₂₀H₁₇N₃O₃ (347.4): Ber.: C 69.15, H 4.93, N 12.10; gef.: C 69.01, H 5.14, N 12.14.

¹⁾ Die Verbindung wurde von Caroline Fleischmann im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert.

3-Ferrocenyl-1-(pyridin-3-yl)prop-2-in-1-on (3f)



C₁₈H₁₃FeNO 315.15

Dunkelroter Feststoff; Schmp.: 113 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.21.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz), δ: 4.28 (s, 5 H), 4.45 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 7.40-7.55 (m, 1 H), 8.34-8.48 (m, 1 H), 8.76-8.90 (m, 1 H), 9.39 (br, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz), δ: 59.9 (C_{quat}), 70.9 (CH), 71.6 (CH), 73.7 (CH), 85.6 (C_{quat}), 99.2 (C_{quat}), 123.9 (CH), 132.9 (C_{quat}), 136.3 (CH), 151.8 (CH), 154.2 (CH), 176.1 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 316 (21), 315 (M⁺, 100), 287 ((M-CO)⁺, 3), 250 ((M-C₅H₄)⁺, 13), 237 ((M-C₅H₄N)⁺, 2), 149 (25), 78 (C₅H₄N⁺, 9).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2924 (w), 2853 (w), 2181 (m), 1732 (w), 1626 (s), 1582 (m), 1456 (w), 1416 (m), 1290 (m), 1227 (m), 1188 (w), 1117 (w), 1103 (m), 1065 (m), 1036 (m), 1005 (s), 970 (w), 914 (w), 820 (s), 718 (s), 694 (s), 667 (m), 633 (w), 619 (m).

EA: C₁₈H₁₃FeNO (315.2): Ber.: C 68.60, H 4.16, N 4.44; gef.: C 68.65, H 4.28, N 4.27.

1-(2-Chlorpyridin-3-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3g)



Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 72 °C; R_f (PE/EA = 7:1): 0.16.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.37-7.46 (m, 3 H), 7.47-7.55 (m, 1 H), 7.61-7.70 (m, 2 H), 8.34 (dd, J = 7.1 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 4.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 88.3 (C_{quat}), 96.1 (C_{quat}), 120.0 (C_{quat}), 122.8 (CH), 129.2 (CH), 131.7 (CH), 133.0 (C_{quat}), 133.6 (CH), 141.1 (CH), 149.9 (C_{quat}), 152.7 (CH), 175.9 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 243 (M(³⁷CI)⁺, 7), 241 (M(³⁵CI)⁺, 21), 215 ((M(³⁷CI)-CO)⁺, 6), 213 ((M(³⁵CI)-CO)⁺, 17), 178 ((M-CO-CI)⁺, 6), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 75 (11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2195 (m), 1634 (s), 1572 (m), 1489 (w), 1443 (w), 1400 (m), 1312 (m), 1260 (w), 1088 (s), 1065 (m), 1028 (w), 1015 (m), 995 (m), 822 (m), 750 (s), 710 (m), 681 (s), 658 (m), 627 (m), 619 (m).

EA: C₁₄H₈CINO (241.7): Ber.: C 69.58, H 3.34, N 5.80; gef.: C 69.33, H 3.55, N 5.54.

1-(5-Brompyridin-3-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3h)



C₁₄H₈BrNO 286.12

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 127 °C; R_f (PE/EA = 20:1): 0.16.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.31-7.58 (m, 3 H), 7.59-7.86 (m, 2 H), 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.33 (d, J = 1.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 86.4 (C_{quat}), 96.0 (C_{quat}), 119.6 (C_{quat}), 121.5 (C_{quat}), 129.2 (CH), 131.9 (CH), 133.7 (CH), 138.9 (CH), 149.6 (CH), 155.6 (CH), 175.3 (C_{quat}).¹⁾

MS (EI), m/z: 288 ((M(⁸¹Br)+H)⁺, 6), 287 (M(⁸¹Br)⁺, 40), 286 ((M(⁷⁹Br)+H)⁺, 11), 285 (M(⁷⁹Br)⁺, 40), 260 ((M(⁸¹Br)-CO)⁺, 2), 259 (16), 258 ((M(⁷⁹Br)-CO)⁺, 3), 257 (15), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 75 (11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2201 (m), 1628 (m), 1570 (w), 1489 (w), 1416 (m), 1290 (m), 1213 (m), 1153 (m), 1140 (w), 1092 (w), 1040 (m), 1013 (m), 964 (w), 928 (w), 905 (w), 839 (m), 764 (s), 739 (s), 685 (s), 660 (m), 619 (m).

EA: C₁₄H₈BrNO (286.1): Ber.: C 58.77, H 2.82, N 4.90; gef.: C 58.99, H 2.95, N 4.69.

¹⁾ Ein Signal für einen quartären Kohlenstoffkern wird durch das CH-Signal bei δ 133.7 überlagert (Intensität der Signale).

1-[5-(4-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-3-phenylprop-2-in-1-on (3i)



C₂₀H₁₂FNO 301.31

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 136 °C; R_f (PE/EA = 4:1): 0.25.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.21-7.34 (m, 2 H), 7.45-7.61 (m, 3 H), 7.62-7.71 (m, 2 H), 7.72-7.84 (m, 2 H), 8.59 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.03-9.12 (m, 1 H), 9.42-9.50 (m, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 86.8 (C_{ouat}), 95.4 (C_{ouat}), 116.8 (d, J = 21.8 Hz, CH), 119.8

 (C_{quat}) , 129.2 (CH), 129.4 (d, J = 8.3 Hz, CH), 131.7 (CH), 132.6 (C_{quat}), 133.0 (d, J = 3.3 Hz, C_{quat}), 133.7 (CH), 134.2 (CH), 136.2 (C_{quat}), 150.5 (CH), 152.8 (CH), 163.7 (d, J = 249.1 Hz, C_{quat}), 176.6 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 302 (11), 301 (M⁺, 52), 300 (6), 273 ((M-CO)⁺, 26), 272 (10), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 75 (8).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2197 (m), 1638 (m), 1605 (w), 1585 (w), 1566 (w), 1512 (m), 1489 (w), 1445 (m), 1431 (m), 1329 (w), 1308 (m), 1271 (m), 1225 (m), 1198 (m), 1155 (m), 1099 (w), 1072 (m), 1018 (m), 995 (m), 860 (w), 833 (s), 812 (m), 758 (s), 745 (s), 702 (m), 685 (s), 673 (m), 617 (m).

EA: C₂₀H₁₂FNO (301.3): Ber.: C 79.72, H 4.01, N 4.65; gef.: C 79.51, H 3.92, N 4.59.

1-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3j)



237.25

Farbloser Feststoff; Schmp.: 86 °C; R_f (PE/EA = 25:1): 0.13.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 4.04 (s, 3 H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.36-7.54 (m, 3 H), 7.63-7.72 (m, 2 H), 8.29 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.09 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 54.6 (CH₃), 86.7 (C_{quat}), 93.6 (C_{quat}), 111.7 (CH), 120.3 (C_{quat}), 127.5 (C_{quat}), 129.1 (CH), 131.3 (CH), 133.5 (CH), 138.8 (CH), 152.1 (CH), 167.8 (C_{quat}), 175.8 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 238 (16), 237 (M⁺, 100), 236 (76), 209 (10), 208 ((M-CO)⁺, 39), 207 (14), 180 (23), 178 ((M-C₅H₄N+H)⁺, 10), 139 (14), 130 (7), 129 (C₉H₅O⁺, 68), 75 (13).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2195 (s), 1632 (s), 1597 (s), 1560 (m), 1495 (m), 1375 (s), 1300 (m), 1285 (s), 1213 (m), 1117 (m), 1032 (m), 1022 (m), 1007 (s), 993 (m), 939 (w), 912 (w), 833 (s), 787 (w), 772 (s), 750 (s), 706 (m), 679 (s), 625 (m), 615 (s).

EA: C₁₅H₁₁NO₂ (237.3): Ber.: C 75.94, H 4.67, N 5.90; gef.: C 76.00, H 4.83, N 5.81.

3-Phenyl-1-(pyridin-4-yl)prop-2-in-1-on (3k)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 81 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.35.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.40-7.56 (m, 3 H), 7.66-7.74 (m, 2 H), 7.95-8.02 (m, 2 H), 8.84-8.90 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 86.7 (C_{quat}), 95.4 (C_{quat}), 119.7 (C_{quat}), 122.3 (CH), 129.2 (CH), 131.7 (CH), 133.6 (CH), 142.8 (C_{quat}), 151.2 (CH), 177.2 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 207 (M⁺, 27), 179 ((M-CO)⁺, 10), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 101 (C₈H₅⁺, 6), 75 (8).

IR (KBr), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2197 (s), 1645 (s), 1555 (m), 1491 (w), 1449 (w), 1404 (m), 1324 (m), 1290 (m), 1218 (m), 1200 (m), 1058 (w), 1035 (m), 995 (m), 839 (m), 760 (s), 745 (m), 686 (s), 627 (m), 535 (m).

EA: C₁₄H₉NO (207.2): Ber.: C 81.14, H 4.38, N 6.76; gef.: C 80.92, H 4.58, N 6.87.

¹⁾ Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert.

3-Phenyl-1-[5-(3-phenylprop-2-inoyl)pyridin-3-yl]prop-2-in-1-on (31)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 153 °C; R_f (PE/EA = 6:1): 0.30.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ : 7.35 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2 H), 7.39-7.44 (m, 4 H), 7.68-7.72 (m, 4 H), 9.16 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 9.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ: 86.5 (C_{quat}), 96.2 (C_{quat}), 119.6 (C_{quat}), 129.2 (CH), 131.9 (CH), 132.4 (C_{quat}), 133.7 (CH), 137.4 (CH), 155.0 (CH), 175.6 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 336 (8), 335 (M⁺, 29), 334 (3), 307 ((M-CO)⁺, 4), 280 ((M-C₂O₂+H)⁺, 1), 279 ((M-C₂O₂)⁺, 6), 130 (9), 129 (C₉H₅O⁺, 100).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3028 (w), 2922 (w), 2851 (w), 2199 (m), 2174 (w), 1732 (w), 1636 (s), 1582 (m), 1441 (w), 1423 (w), 1279 (m), 1240 (w), 1165 (m), 1067 (m), 1018 (w), 918 (w), 872 (w), 791 (w), 752 (s), 729 (s), 700 (s), 632 (m), 617 (m).

EA: C₂₃H₁₃NO₂ (335.4): Ber.: C 82.37, H 3.91, N 4.18; gef.: C 82.61, H 4.18, N 4.08.

¹⁾ Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert.

1-(2,6-Dichlorpyridin-4-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3m)¹⁾



C₁₄H₇Cl₂NO 276.12

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 121 °C; R_f (PE/EA = 50:1): 0.19.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.43-7.51 (m, 2 H), 7.52-7.60 (m, 1 H), 7.67-7.74 (m, 2 H), 7.92 (s, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 86.3 (C_{quat}), 97.1 (C_{quat}), 119.2 (C_{quat}), 122.3 (CH), 129.2 (CH), 132.3 (CH), 133.9 (CH), 147.8 (C_{quat}), 152.2 (C_{quat}), 174.0 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 277 (M(³⁷Cl³⁵Cl)⁺, 7), 276 (2), 275 (M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺, 13), 249 ((M(³⁷Cl³⁵Cl)-CO)⁺, 3), 247 ((M(³⁵Cl³⁵Cl)-CO)⁺, 5), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 101 (C₈H₅⁺, 5), 75 (9).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2197 (m), 1643 (s), 1578 (w), 1541 (m), 1489 (w), 1443 (w), 1406 (w), 1350 (m), 1296 (s), 1283 (m), 1211 (s), 1175 (w), 1153 (m), 1105 (m), 1074 (w), 1053 (m), 1022 (w), 937 (w), 883 (m), 858 (w), 806 (m), 762 (s), 735 (s), 691 (s), 637 (s).

EA: C₁₄H₇Cl₂NO (276.1): Ber.: C 60.90, H 2.56, N 5.07; gef.: C 61.07, H 2.84, N 4.96.

¹⁾ Die Verbindung wurde von Caroline Fleischmann im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert.

3-Phenyl-1-(pyrimidin-5-yl)prop-2-in-1-on (3n)



C₁₃H₈N₂O 208.22

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 99 °C; R_f (PE/EA = 4:1): 0.20.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.40-7.49 (m, 2 H), 7.50-7.58 (m, 1 H), 7.66-7.74 (m, 2 H), 9.08-9.83 (m, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 86.1 (C_{quat}), 96.7 (C_{quat}), 119.4 (C_{quat}), 129.3 (CH), 130.1 (C_{quat}), 132.1 (CH), 133.8 (CH), 158.1 (CH), 162.1 (CH), 174.8 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 208 (M⁺, 43), 207 (28), 181 ((M-CO+H)⁺, 12), 180 ((M-CO)⁺, 21), 153 (11), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 126 (24), 101 (C₈H₅⁺, 8), 75 (12).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2197 (m), 1632 (s), 1574 (s), 1557 (m), 1487 (w), 1433 (m), 1408 (m), 1348 (w), 1300 (m), 1221 (m), 1196 (m), 1113 (m), 1043 (m), 1009 (m), 993 (m), 925 (w), 827 (w), 764 (s), 731 (s), 712 (m), 689 (s), 632 (s), 621 (m).

EA: C₁₃H₈N₂O (208.2): Ber.: C 74.99, H 3.87, N 13.45; gef.: C 74.99, H 4.07, N 13.21.

1-(Cinnolin-4-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3o)



C₁₇H₁₀N₂O 258.27

Gelber Feststoff; Schmp.: 131 °C; R_f (PE/EA = 4:1): 0.21.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.41-7.60 (m, 3 H), 7.70-7.79 (m, 2 H), 7.91-8.01 (m, 2 H), 8.63-8.74 (m, 1 H), 9.01-9.10 (m, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCI₃, 75 MHz), δ: 87.9 (C_{quat}), 95.6 (C_{quat}), 119.5 (C_{quat}), 121.9 (C_{quat}), 125.1 (CH), 126.0 (C_{quat}), 129.3 (CH), 131.1 (CH), 131.5 (CH), 132.1 (CH), 133.9 (CH), 134.6 (CH), 145.5 (CH), 152.1 (C_{quat}), 178.4 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 259 (7), 258 (M⁺, 39), 230 ((M-CO)⁺, 2), 202 (12), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 101 (10), 75 (11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3057 (w), 2201 (m), 1632 (m), 1522 (w), 1497 (w), 1443 (w), 1377 (w), 1302 (m), 1182 (w), 1163 (m), 1115 (m), 1061 (m), 980 (w), 930 (w), 777 (s), 750 (s), 685 (s), 633 (m).

EA: C₁₇H₁₀N₂O (258.3): Ber.: C 79.06, H 3.90, N 10.85; gef.: C 78.92, H 4.00, N 10.83.

3-Phenyl-1-(chinolin-3-yl)prop-2-in-1-on (**3p**)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 125 °C; R_f (PE/EA = 6:1): 0.24.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.40-7.58 (m, 3 H), 7.62-7.70 (m, 1 H), 7.70-7.78 (m, 2 H), 7.84-7.93 (m, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 9.59-9.68 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 86.8 (C_{quat}), 95.1 (C_{quat}), 120.0 (C_{quat}), 127.1 (C_{quat}), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 129.7 (C_{quat}), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 131.6 (CH), 133.0 (CH), 133.6 (CH), 139.5 (CH), 149.9 (CH), 150.3 (C_{quat}), 176.6 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 258 (18), 257 (M⁺, 91), 256 (31), 229 ((M-CO)⁺, 41), 228 (26), 155 (10), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 128 (C₉H₆N⁺, 9), 127 (15), 114 (23), 101 (C₈H₅⁺, 27), 75 (18), 43 (13).

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2195 (w), 1651 (m), 1609 (m), 1585 (m), 1568 (m), 1487 (m), 1443 (w), 1410 (w), 1287 (w), 1271 (w), 1180 (w), 1086 (w), 1007 (m), 986 (s), 951 (w), 897 (w), 822 (m), 772 (m), 750 (s), 687 (s), 646 (w).

EA: C₁₈H₁₁NO (257.3): Ber.: C 84.03, H 4.31, N 5.44; gef.: C 83.94, H 4.28, N 5.41.

¹⁾ Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert.

3-Phenyl-1-(chinolin-4-yl)prop-2-in-1-on (3q)¹⁾



C₁₈H₁₁NO 257.29

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 93 °C; R_f (PE/EA = 6:1): 0.22.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.38-7.56 (m, 3 H), 7.65-7.76 (m, 3 H), 7.76-7.85 (m, 1 H), 8.16-8.28 (m, 2 H), 8.98 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 9.16 (d, J = 9.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 88.4 (C_{quat}), 94.1 (C_{quat}), 119.9 (C_{quat}), 124.3 (C_{quat}), 124.4 (CH), 125.9 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (CH), 130.3 (CH), 130.4 (CH), 131.6 (CH), 133.6 (CH), 139.9 (C_{quat}), 149.6 (C_{quat}), 150.3 (CH), 179.3 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 258 (13), 257 (M⁺, 74), 256 (49), 229 ((M-CO)⁺, 31), 228 (36), 202 (33), 201 (14), 200 (11), 130 (10), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 114 (18), 101 (C₈H₅⁺, 26), 100 (12), 75 (22).

IR (KBr), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3045 (w), 2199 (s), 1638 (s), 1578 (m), 1506 (m), 1492 (m), 1460 (m), 1443 (m), 1349 (w), 1288 (s), 1210 (m), 1162 (m), 1141 (w), 1108 (s), 1069 (m), 963 (m), 930 (w), 878 (w), 858 (m), 789 (m), 774 (s), 759 (s), 688 (s), 629 (m), 620 (m), 570 (w), 538 (m), 514 (w).

EA: C₁₈H₁₁NO (257.3): Ber.: C 84.03, H 4.31, N 5.44; gef.: C 83.86, H 4.40, N 5.51.

¹⁾ Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert.

3-Phenyl-1-(2-phenylchinolin-4-yl)prop-2-in-1-on (3r)



C₂₄H₁₅NO 333.38

Gelber Feststoff; Schmp.: 101 °C; R_f (PE/EA = 25:1): 0.20.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.41-7.63 (m, 6 H), 7.64-7.75 (m, 3 H), 7.77-7.84 (m, 1 H), 8.22-8.30 (m, 3 H), 8.72 (s, 1 H), 8.95 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 88.6 (C_{quat}), 94.2 (C_{quat}), 120.0 (C_{quat}), 122.6 (CH), 123.3 (C_{quat}), 125.7 (CH), 127.8 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 130.2 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (CH), 131.7 (CH), 133.7 (CH), 139.2 (C_{quat}), 141.0 (C_{quat}), 149.8 (C_{quat}), 157.2 (C_{quat}), 179.6 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 334 (29), 333 (M⁺, 100), 332 (38), 305 ((M-CO)⁺, 38), 304 (89), 303 (11), 256 ((M-C₆H₅)⁺, 5), 203 (12), 202 (47), 152 (11), 151 (11), 130 (5), 129 (C₉H₅O⁺, 47), 75 (9).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2922 (w), 2197 (m), 1645 (m), 1580 (w), 1543 (w), 1491 (m), 1443 (w), 1333 (m), 1288 (m), 1269 (m), 1236 (m), 1219 (m), 1163 (m), 1139 (m), 1101 (s), 1063 (w), 1026 (w), 999 (w), 951 (m), 887 (w), 757 (s), 756 (s), 731 (m), 685 (s), 667 (m), 629 (m), 617 (m).

EA: C₂₄H₁₅NO (333.4): Ber.: C 86.46, H 4.54, N 4.20; gef.: C 86.35, H 4.75, N 4.11.

1-(Isochinolin-4-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3s)¹⁾



C₁₈H₁₁NO 257.29

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 108 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.23.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.36-7.59 (m, 3 H), 7.65-7.83 (m, 3 H), 7.85-7.99 (m, 1 H), 8.02-8.15 (m, 1 H), 9.16-9.30 (m, 1 H), 9.44 (br, 1 H), 9.62 (br, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 88.1 (C_{quat}), 93.1 (C_{quat}), 120.3 (C_{quat}), 125.7 (CH), 126.8 (C_{quat}), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 131.4 (CH), 133.4 (C_{quat}), 133.6 (CH), 133.8 (CH), 151.0 (CH), 158.4 (CH), 179.1 (C_{quat}).²⁾

MS (EI), m/z: 258 (20), 257 (M⁺, 100), 256 (47), 230 (12), 229 ((M-CO)⁺, 60), 228 (36), 227 (13), 202 (17), 201 (17), 200 (15), 130 (8), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 128 (10), 127 (10), 100 (12), 75 (19).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2193 (w), 1634 (m), 1566 (w), 1494 (w), 1410 (w), 1373 (w), 1296 (m), 1260 (w), 1229 (w), 1150 (w), 1121 (m), 1098 (m), 1024 (w), 966 (m), 914 (w), 868 (w), 789 (m), 752 (s), 729 (w), 685 (s), 633 (m).

EA: C₁₈H₁₁NO (257.3): Ber.: C 84.03, H 4.31, N 5.44; gef.: C 83.80, H 4.37, N 5.44.

¹⁾ Die Verbindung wurde von Caroline Fleischmann im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert.

²⁾ Ein Signal eines quartären Kohlenstoffkerns wird durch das CH-Signal bei δ 129.1 überlagert (Intensität der Signale).

1-(1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (**3t**)¹⁾



209.24

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 65 °C; R_f (PE/EA = 15:1): 0.25.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.99 (s, 3 H), 6.18-6.22 (m, 1 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.35-7.48 (m, 3 H), 7.60-7.66 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 36.9 (CH₃), 87.1 (C_{quat}), 88.0 (C_{quat}), 108.5 (CH), 120.2 (C_{quat}), 123.2 (CH), 128.0 (CH), 129.6 (CH), 131.7 (C_{quat}), 132.0 (CH), 132.2 (CH), 166.3 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 210 (8), 209 (M⁺, 60), 208 (100), 181 ((M-CO)⁺, 31), 180 (66), 152 (13), 139 (12), 129 (C₉H₅O⁺, 17), 115 (26), 94 (10), 90 (15), 77 (C₆H₅⁺, 8), 75 (11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2199 (m), 1641 (w), 1607 (s), 1522 (m), 1489 (w), 1462 (w), 1443 (w), 1425 (w), 1398 (s), 1387 (s), 1331 (m), 1317 (w), 1269 (m), 1233 (w), 1207 (w), 1173 (w), 1090 (w), 1057 (s), 1047 (s), 982 (s), 922 (w), 845 (w), 791 (m), 768 (m), 745 (m), 731 (s), 704 (m), 689 (s), 671 (w), 633 (m), 619 (w).

EA: C₁₄H₁₁NO (209.2): Ber.: C 80.36, H 5.30, N 6.69; gef.: C 80.14, H 5.20, N 6.73.

¹⁾ Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Masterarbeit^[32] synthetisiert und charakterisiert.

1-(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (**3u**)



C₁₈H₁₃NO 259.30

Gelber Feststoff; Schmp.: 97 °C; R_f (PE/EA = 30:1): 0.19.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 4.13 (s, 3 H), 7.12-7.24 (m, 1 H), 7.32-7.56 (m, 5 H), 7.60-7.83 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 32.5 (CH₃), 88.3 (C_{quat}), 90.0 (C_{quat}), 110.8 (CH), 116.8 (CH), 120.8 (C_{quat}), 121.4 (CH), 123.7 (CH), 126.3 (C_{quat}), 127.2 (CH), 129.0 (CH), 130.9 (CH), 133.3 (CH), 136.5 (C_{quat}), 141.4 (C_{quat}), 170.0 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 260 (19), 259 (M⁺, 100), 258 (47), 231 ((M-CO)⁺, 19), 230 (79), 201 (11), 182 (17), 154 (20), 143 (18), 142 (18), 130 (6), 129 (C₉H₅O⁺, 28), 128 (14), 116 (14), 115 ((M-C₉H₅O-CH₃)⁺, 41), 102 (10), 101 (C₈H₅⁺, 11), 89 (16).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2197 (m), 1603 (s), 1506 (m), 1466 (m), 1423 (m), 1395 (m), 1273 (m), 1186 (m), 1146 (w), 1128 (s), 1096 (w), 1028 (m), 1015 (m), 993 (s), 818 (w), 756 (s), 737 (s), 685 (s), 644 (m).

EA: C₁₈H₁₃NO (259.3): Ber.: C 83.37, H 5.05, N 5.40; gef.: C 83.38, H 5.28, N 5.30.

1-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (**3v**)



210.23

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 107 °C; R_f (PE/EA = 20:1): 0.09.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.21 (s, 3 H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.36-7.55 (m, 4 H), 7.60-7.68 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 40.5 (CH₃), 87.7 (C_{quat}), 91.8 (C_{quat}), 115.2 (CH), 120.1 (C_{quat}), 129.1 (CH), 131.4 (CH), 133.4 (CH), 138.3 (CH), 139.9 (C_{quat}), 167.4 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 211 (3), 210 (M⁺, 25), 209 (100), 182 ((M-CO)⁺, 6), 181 (8), 154 (23), 130 (3), 129 (C₉H₅O⁺, 25).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2199 (m), 1643 (s), 1503 (m), 1489 (w), 1462 (m), 1441 (m), 1422 (m), 1395 (w), 1314 (m), 1296 (m), 1269 (m), 1209 (m), 1157 (w), 1069 (m), 1024 (w), 982 (s), 926 (m), 806 (m), 791 (m), 762 (s), 745 (s), 719 (m), 689 (s), 637 (m).

EA: C₁₃H₁₀N₂O (210.2): Ber.: C 74.27, H 4.79, N 13.33; gef.: C 74.00, H 4.94, N 13.33.
1-(1-Methyl-1*H*-indazol-3-yl)-3-phenylprop-2-in-1-on (**3w**)



Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 83 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.18.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.22 (s, 3 H), 7.32-7.52 (m, 6 H), 7.70-7.78 (m, 2 H), 8.40 (dt, J = 8.1 Hz, J = 1.0 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 37.0 (CH₃), 88.1 (C_{quat}), 92.1 (C_{quat}), 109.8 (CH), 120.9 (C_{quat}), 122.9 (CH), 123.4 (C_{quat}), 124.4 (CH), 127.6 (CH), 128.9 (CH), 130.9 (CH), 133.5 (CH), 141.6 (C_{quat}), 143.2 (C_{quat}), 172.6 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 261 (18), 260 (M⁺, 90), 233 (14), 232 ((M-CO)⁺, 82), 231 (48), 130 (11), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 116 (C₇H₄N₂⁺, 22), 101 (C₈H₅⁺, 15), 94 (17), 93 (29), 77 (10), 75 (18).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2195 (w), 1607 (m), 1474 (m), 1443 (w), 1423 (m), 1391 (m), 1304 (m), 1275 (w), 1242 (m), 1150 (m), 1084 (s), 1042 (m), 1005 (w), 961 (m), 799 (m), 777 (s), 746 (s), 691 (s), 644 (m), 629 (s).

EA: C₁₇H₁₂N₂O (260.3): Ber.: C 78.44, H 4.65, N 10.76; gef.: C 78.22, H 4.56, N 10.88.

1-Ethyl-7-methyl-3-(3-phenylprop-2-inoyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-4-on (3x)



 $\begin{array}{c} C_{20}H_{16}N_2O_2\\ 316.35\end{array}$

Gelb-brauner Feststoff; Schmp.: 169 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.07.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 1.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 4.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.34-7.48 (m, 3 H), 7.70-7.81 (m, 2 H), 8.66-8.72 (m, 1 H), 8.72-8.75 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 15.6 (CH₃), 25.7 (CH₃), 47.3 (CH₂), 77.6 (C_{quat}), 90.0 (C_{quat}), 94.2 (C_{quat}), 119.8 (C_{quat}), 121.3 (C_{quat}), 121.9 (CH), 122.5 (C_{quat}), 128.8 (CH), 130.8 (CH), 133.7 (CH), 137.2 (CH), 149.1 (CH), 163.3 (C_{quat}), 174.3 (C_{quat}), 175.4 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 317 (23), 316 (M⁺, 100), 315 (5), 288 ((M-CO)⁺, 25), 287 (19), 273 ((M-CO-CH₃)⁺, 22), 261 (11), 260 (57), 259 (21), 245 (16), 232 (15), 231 (11), 144 (14), 129 (C₉H₅O⁺, 14).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2193 (m), 1641 (s), 1614 (m), 1591 (s), 1568 (m), 1531 (s), 1489 (m), 1439 (s), 1369 (m), 1337 (s), 1300 (m), 1263 (m), 1252 (m), 1221 (m), 1173 (s), 1157 (m), 1115 (s), 1061 (s), 1042 (s), 997 (m), 930 (m), 791 (s), 770 (s), 748 (m), 691 (s), 656 (s), 619 (m).

EA: C₂₀H₁₆N₂O₂ (316.4): Ber.: C 75.93, H 5.10, N 8.86; gef.: C 75.82, H 5.31, N 8.64.

2-(3-Phenylprop-2-inoyl)-4*H*-chromen-4-on (**3y**)¹⁾



Gelber Feststoff; Schmp.: 153 °C; R_f (PE/EA = 6:1): 0.22.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.34 (s, 1 H), 7.42-7.59 (m, 4 H), 7.62-7.81 (m, 4 H), 8.22 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 86.1 (C_{quat}), 97.0 (C_{quat}), 116.1 (CH), 119.2 (C_{quat}), 119.3 (CH), 125.0 (C_{quat}), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 129.3 (CH), 132.3 (CH), 133.9 (CH), 135.5 (CH), 156.1 (C_{quat}), 156.8 (C_{quat}), 171.2 (C_{quat}), 179.1 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 276 (2), 275 (4), 274 (M⁺, 15), 246 ((M-CO)⁺, 10), 130 (9), 129 (C₉H₅O⁺, 100), 75 (7).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2922 (w), 2851 (w), 2193 (m), 1641 (s), 1614 (m), 1570 (w), 1462 (m), 1443 (w), 1396 (m), 1335 (w), 1308 (m), 1271 (m), 1219 (w), 1180 (w), 1121 (s), 1049 (s), 997 (m), 961 (w), 930 (w), 856 (m), 777 (m), 752 (s), 685 (s), 671 (m).

EA: C₁₈H₁₀O₃ (274.3): Ber.: C 78.82, H 3.67; gef.: C 78.71, H 3.76.

¹⁾ Die Verbindung wurde von Caroline Fleischmann im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert.

7.2.3 Versuchsvorschrift zur Synthese des heterocyclisch substituierten Alkinons 3g aus dem Säurechlorid 4a



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 28 mg (0.04 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 15 mg (0.08 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*) in 10 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt, bevor 359 mg (2.00 mmol) 2-Chlornicotinoylchlorid (**4a**)¹, 0.23 mL (2.00 mmol, 1.00 Äq.) Phenylacetylen (**2a**) (97 %, *Merck*) und 0.56 mL (4.00 mmol, 2.00 Äq.) trockenes Triethylamin (*Acros Organics*) nacheinander hinzugefügt werden. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 1 h lang gerührt (DC-Kontrolle).

Nach beendeter Reaktion werden 10 mL VE-Wasser zur Mischung gegeben und mit 4 x 10 mL Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 7:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um 128.0 mg (0.53 mmol, 26 %) des 1-(2-Chlorpyridin-3-yl)-3-phenylprop-2-in-1-ons (**3g**) zu erhalten.

¹⁾ Das Carbonsäurechlorid wurde in den Laboren der Merck Serono KGaA, Darmstadt hergestellt.

7.2.4 Umsetzung der Phenylacetylencarbonsäure (1v) in der Aktivierungs-Alkinylierungssequenz

- a) Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift zur Synthese der heterocyclisch substituierten Alkinone 3 wurde Phenylacetylencarbonsäure (1v) (98 %, *Merck*) eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 10:1 → 5:1) als Eluent (Flashchromatographie, Druckluftsäule) wurden 162 mg (0.81 mmol, 40 %) des *N*,*N*-Diethyl-3-phenylpropiolamids (5a) als braunes Öl erhalten und mittels GC/MS-Analytik nachgewiesen.
- b) Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift zur Synthese der heterocyclisch substituierten Alkinone 3 wurde Phenylacetylencarbonsäure (1v) (98 %, *Merck*) eingesetzt. Abweichend von der allgemeinen Versuchsvorschrift wurden 1.06 mL (6.00 mmol, 3 Äq.) Diisopropylethylamin (*k. A.*) als Base eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 10:1) als Eluent (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) wurden 256 mg (1.19 mmol, 59 %) des *N*-Ethyl-*N*-isopropyl-3-phenylpropiolamids (5b) erhalten.



Farbloser Feststoff; R_f (PE/EA = 10:1): 0.15.

E-Isomer:¹⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 3.34 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.59-4.81 (m, 1 H), 7.29-7.43 (m, 3 H), 7.48-7.56 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 14.6 (CH₃), 21.4 (CH₃), 35.5 (CH₂), 50.7 (CH), 82.1 (C_{quat}), 89.5 (C_{quat}), 128.5 (CH), 129.86 (CH), 132.35 (CH), 154.0 (C_{quat}).

Z-Isomer:¹⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.55 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.59-4.81 (m, 1 H), 7.29-7.43 (m, 3 H), 7.48-7.56 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 16.8 (CH₃), 20.5 (CH₃), 39.4 (CH₂), 45.5 (CH), 82.7 (C_{quat}), 88.7 (C_{quat}), 120.9 (C_{quat}), 128.6 (CH), 129.91 (CH), 132.37 (CH), 154.5 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 215 (M⁺, 4), 214 (14), 200 ((M-CH₃)⁺, 10), 130 (10), 129 ((M-C₅H₁₂N)⁺, 100).

1) *E*/*Z* = 5:4.

7.2.5 Synthese und spektroskopische Daten des 3-(5-Butyl-1*H*-pyrazol-3-yl) pyridins (7a)



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 296 mg (2.00 mmol) Natriumnicotinat (**1a**) (98 %, *ABCR*) in 10 mL trockenem 1,4-Dioxan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Anschließend werden bei Raumtemperatur (Wasserbad) 0.18 mL (2.00 mmol, 1.00 Äq.) Oxalylchlorid (>98 %, *Merck*) tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 4 h lang bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt und anschließend auf Raumtemperatur (Wasserbad) abgekühlt.

28 mg (0.04 mmol, 2 mol%) PdCl₂(PPh₃)₂ (zur Verfügung gestellt von *Merck*), 15 mg (0.08 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*), 0.24 mL (2.00 mmol, 1.00 Äq.) 1-Hexin (**2b**) (98 %, *Acros Organics*) und 0.55 mL (4.00 mmol, 2.00 Äq.) trockenes Triethylamin (*Acros Organics*) werden nacheinander zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Diese wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 1 h lang weiter gerührt.

Danach werden 0.10 mL (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazinhydrat (**6a**) (>99 %, *Merck*) und 2 mL 2-Methoxyethanol (*Merck*) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 24 h lang bei 100 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt.

Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Mischung in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Dichlormethan, Methanol und wässriger Ammoniaklösung (DCM/MeOH/NH₃ = 100:0:1 \rightarrow 100:3:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Druckluftsäule) um 329 mg (1.64 mmol, 82 %) des 3-(5-Butyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridins (**7a**) zu erhalten.

Oranger Feststoff; Schmp.: 89 °C.

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz bei 100 °C), δ : 0.90-1.01 (m, 3 H), 1.30-1.51 (m, 2 H), 1.58-1.77 (m, 2 H), 2.61-2.73 (m, 2 H), 6.49-6.53 (m, 1 H), 7.39 (ddd, J = 12.7 Hz, J = 4.9 Hz, J = 0.9 Hz, 1 H), 8.05-8.14 (m, 1 H), 8.49 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.96-9.02 (m, 1 H), 12.51 (br, 1 H).

MS (EI), *m/z*: 202 (3), 201 (M⁺, 20), 172 ((M-C₂H₅)⁺, 9), 160 (10), 159 ((M-C₃H₇+H)⁺, 100), 158 (33), 78 (C₅H₄N⁺, 4).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3188 (w), 3132 (w), 3100 (w), 2955 (m), 2926 (m), 2905 (w), 2857 (m), 2363 (w), 1570 (m), 1464 (m), 1431 (w), 1395 (m), 1379 (w), 1331 (w), 1292 (w), 1246 (w), 1184 (w), 1103 (m), 1030 (m), 1001 (w), 957 (s), 853 (m), 818 (s), 797 (m), 777 (s), 712 (s), 631 (s).

EA: C₁₂H₁₅N₃ (201.3): Ber.: C 71.61, H 7.51, N 20.88; gef.: C 71.35, H 7.47, N 20.79.

7.2.6 Synthese und spektroskopische Daten des 3-Brom-5-(1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridins (7b)



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 261 mg (1.29 mmol) 5-Bromnicotinsäure (**1c**)¹⁾ in 6.5 mL trockenem 1,4-Dioxan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Anschließend werden bei Raumtemperatur (Wasserbad) 0.12 mL (1.29 mmol, 1.00 Äq.) Oxalylchlorid (>98 %, *Merck*) tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 4 h lang bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt und anschließend auf Raumtemperatur (Wasserbad) abgekühlt.

18 mg (0.03 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*), 10 mg (0.05 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*), 0.15 mL (1.29 mmol, 1.00 Äq.) Phenylacetylen (**2a**) und 0.54 mL (3.87 mmol, 3.00 Äq.) trockenes Triethylamin (*Acros Organics*) werden nacheinander zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Diese wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 1 h lang weiter gerührt.

Danach werden 0.07 mL (2.00 mmol, 2.0 Äq.) Methylhydrazin (**6b**) (>98 %, *Fluka*) und 1.29 mL 2-Methoxyethanol (*Merck*) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 24 h lang bei 100 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt.

Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Mischung in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 6:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Druck-luftsäule) um 225 mg (0.72 mmol, 56 %) des 3-Brom-5-(1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridins (**7b**) zu erhalten.

Farbloser Feststoff; Schmp.: 81 °C; R_f (PE/EA = 6:1): 0.13.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.93 (s, 3 H), 6.63 (s, 1 H), 7.40-7.53 (m, 5 H), 8.30 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.94 (d, J = 1.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 37.9 (CH₃), 103.7 (CH), 121.2 (C_{quat}), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 130.2 (C_{quat}), 131.1 (C_{quat}), 135.2 (CH), 145.2 (CH), 145.7 (C_{quat}), 146.2 (C_{quat}), 149.6 (CH).

MS (EI), *m/z*: 316 (17), 315 (M(⁸¹Br)⁺, 97), 314 (24), 313 (M(⁷⁹Br)⁺, 100), 234 ((M-Br)⁺, 16).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1557 (w), 1497 (w), 1472 (w), 1437 (m), 1422 (w), 1404 (m), 1348 (m), 1277 (w), 1240 (w), 1161 (w), 1092 (m), 1074 (w), 1018 (m), 910 (w), 876 (m), 849 (m), 783 (m), 760 (s), 725 (w), 712 (m), 691 (s), 669 (s), 642 (m).

EA: C₁₅H₁₂BrN₃ (314.2): Ber.: C 57.34, H 3.85, N 13.37; gef.: C 57.55, H 4.05, N 13.21.

¹⁾ Die Carbonsäure wurde in den Laboren der Merck Serono KGaA, Darmstadt hergestellt.

7.2.7 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der (Amino)pyrimidine 9



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 2.00 mmol Carbonsäurederivat **1** in 10.0 mL trockenem 1,4-Dioxan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Anschließend werden bei Raumtemperatur (Wasserbad) 0.18 mL (2.00 mmol, 1.00 Äq.) Oxalylchlorid (>98 %, *Merck*) tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 4 h lang bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt.

28 mg (0.04 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*), 15 mg (0.08 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*), 2.00 mmol (1.00 Äq.) Alkin **2** und trockenes Triethylamin (für X = O⁻Na⁺: 0.65 mL, 4.00 mmol, 2.00 Äq.; für X = OH: 0.84 mL, 6.00 mmol, 3.00 Äq.; *Acros Organics*) werden nacheinander zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Diese wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 1 h lang weiter gerührt.

Danach werden 2.00 mmol (1.0 Äq.) Guanidinium- bzw. Amidiniumsalz **8**, 698 mg (5.00 mmol, 2.50 Äq.) Kaliumcarbonat (mind. 99 %, *Riedel de Haën*) und 2.00 mL 2-Methoxyethanol (*Merck*) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 20-24 h lang bei 120 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt.

Die Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgte nach der Methode A oder B:

Methode A: Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Dichlormethan, Methanol und wässriger Ammoniaklösung als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Druckluftsäule) um die Aminopyrimidine **9a-c** zu erhalten.

Methode B: Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung mit 10 mL VE-Wasser versetzt und mit 4 x 10 mL Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Dichlormethan, Methanol und wässriger Ammoniaklösung oder Petrolether (40-60 °C) und Ethylacetat als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Druckluftsäule) um die (Amino)pyrimidine **9d-f** zu erhalten.

Die experimentellen Details sind in der Tabelle 22 zusammengefasst.

Ein- trag	Carbonsäure- derivat 1 (2.00 mmol)	Alkin 2 (2 mmol)	Guanidinium-/ Amidiniumsalz 8 (2.00 mmol)	Reaktions- zeit u. Isolierung	Eluent	(Amino)pyrimidin 9
1	Natrium- nicotinat (1a) (98 %, <i>ABCR</i>) 296 mg	TMS- Acetylen (2g) (99 %, <i>ABCR</i>) 0.28 mL	1-(2-Methyl- phenyl)guanidi- niumnitrat (8a) (<i>k. A.</i>) 424 mg	24 h Methode A	100:1:1 ^[a]	(9a) 279 mg (1.06 mmol, 53 %) oranger Feststoff
2	2,6-Dichlor- isonicotin- säure (1h) (98 %, <i>ABCR</i>) 396 mg	2g 0.28 mL	8a 424 mg	24 h Methode A	100:1:1 ^[a]	(9b)* 282 mg (0.85 mmol, 41 %)
3	Pyrimidin-5- carbonsäure (1i) ^[b] 248 mg	2g 0.28 mL	8a 424 mg	20 h Methode A	100:1:1 ^[a]	gelber Feststoff NH NH N N N N N N N N N N N N N
4	Chinolin-3- carbonsäure (1k) (98 %, <i>Alfa Aesar</i>) 353 mg	2g 0.28 mL	8a 424 mg	20 h Methode B	100:0:1 → 100:1:1 ^[a] dann 3:1 ^{[c],[d]}	(9d) 329 mg (1.05 mmol, 53 %) hellbrauner Feststoff

Tabelle 22. Experimentelle Details der Synthese der (Amino)pyrimidine 9.

Ein- trag	Carbonsäure- derivat 1 (2.00 mmol)	Alkin 2 (2 mmol)	Guanidinium-/ Amidiniumsalz 8 (2.00 mmol)	Reaktions- zeit u. Isolierung	Eluent	(Amino)pyrimidin 9
5	Natrium- nicotinat (1a) (98 %, <i>ABCR</i>) 296 mg	2g 0.28 mL	1-(3-Fluor- phenyl)guanidi- niumnitrat (8b) (<i>k. A.</i>) 432 mg	20 h Methode B	2:1 → 1:1 ^[C]	F NH N N N N N N N N N N N N N
6	1a 296 mg	Phenyl- acetylen (2a) (97 %, <i>Merck</i>) 0.23 mL	Benzamidin- hydrochlorid (8c) (99 %, <i>Acros</i> <i>Organics</i>) 316 mg	20 h Methode B	2:1 ^[C]	Ph N N Ph Ph Ph (9f) 302 mg (0.98 mmol, 49 %) farbloser Feststoff

*Die Verbindung wurde von *Caroline Fleischmann* im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert. [a] CH₂Cl₂/MeOH/NH₃. [b] Die Carbonsäure wurde in den Laboren der *Merck Serono KGaA*, Darmstadt hergestellt. [c] PE/EA. [d] Zusätzlich wurde das Produkt aus CH₂Cl₂/*n*-Pentan umkristallisiert.

7.2.8 Spektroskopische Daten der (Amino)pyrimidine 9

N-(2-Methylphenyl)-4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (9a)



C₁₆H₁₄N₄ 262.31

Oranger Feststoff; Schmp.: 84 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.36 (s, 3 H), 7.01-7.12 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.20-7.32 (m, 2 H), 7.36-7.44 (m, 1 H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.29-8.37 (m, 1 H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.67-8.74 (m, 1 H), 9.23-9.29 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 18.5 (CH₃), 108.4 (CH), 122.3 (CH), 124.0 (CH), 124.2 (CH), 127.0 (CH), 129.2 (C_{quat}), 130.9 (CH), 133.0 (C_{quat}), 134.8 (CH), 137.6 (C_{quat}), 148.9 (CH), 151.8 (CH), 159.5 (CH), 161.2 (C_{quat}), 162.9 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 263 (12), 262 (M⁺, 66), 261 (49), 248 (18), 247 ((M-CH₃-H)⁺, 100), 246 (21), 130 (11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1591 (m), 1557 (s), 1530 (m), 1483 (m), 1445 (s), 1373 (m), 1333 (m), 1319 (m), 1287 (m), 1240 (m), 1196 (m), 1140 (w), 1120 (w), 1107 (w), 1080 (w), 1024 (m), 989 (w), 935 (w), 853 (w), 791 (s), 748 (s), 718 (s), 702 (s), 642 (s), 613 (m).

EA: C₁₆H₁₄N₄ (262.3): Ber.: C 73.26, H 5.38, N 21.36; gef.: C 73.19, H 5.60, N 21.16.

4-(2,6-Dichlorpyridin-4-yl)-*N*-(2-methylphenyl)pyrimidin-2-amin (**9b**)¹⁾



Gelber Feststoff; Schmp.: 154 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 1.37 (s, 3 H), 6.18-6.26 (m, 1 H), 6.29-6.41 (m, 2 H), 6.59-6.70 (m, 2 H), 7.25 (s, 2 H), 7.60-7.85 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 18.1 (CH₃), 108.3 (CH), 120.7 (CH), 124.8 (CH), 125.2 (CH), 125.9 (CH), 130.3 (CH), 132.5 (C_{quat}), 137.5 (C_{quat}), 150.2 (C_{quat}), 150.5 (C_{quat}), 158.5 (C_{quat}), 160.4 (CH), 161.2 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 333 (12), 332 (M($^{37}CI^{35}CI$)⁺, 39), 331 (37), 330 (M($^{35}CI^{35}CI$)⁺, 61), 329 (45), 319 ((M($^{37}CI^{37}CI$)-CH₃)⁺, 11), 318 (14), 317 ((M($^{37}CI^{35}CI$)-CH₃)⁺, 64), 316 (33), 315 ((M($^{35}CI^{35}CI$)-CH₃)⁺, 100), 314 (24), 165 (10), 164 (11), 132 (14), 130 (10), 129 (15), 116 (16), 106 (C₇H₈N⁺, 17), 104 (12), 91 (C₇H₇⁺, 16), 89 (12), 77 (C₆H₅⁺, 17), 65 (13), 43 (13).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2920 (w), 1601 (w), 1570 (w), 1528 (w), 1487 (w), 1452 (s), 1400 (m), 1373 (m), 1354 (m), 1321 (w), 1285 (w), 1271 (w), 1252 (m), 1238 (m), 1196 (w), 1171 (m), 1146 (s), 1111 (w), 1049 (w), 1020 (w), 874 (m), 793 (s), 741 (s), 714 (m), 689 (m), 652 (m), 615 (w).

EA: C₁₆H₁₂Cl₂N₄ (331.2): Ber.: C 58.02, H 3.65, N 16.92; gef.: C 57.80, H 3.77, N 16.75.

¹⁾ Die Verbindung wurde von Caroline Fleischmann im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums synthetisiert.

N-(2-Tolyl)-[4,5'-bipyrimidin]-2-amin (9c)



263.30

Brauner Feststoff; Schmp.: 95 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.36 (s, 3 H), 7.03-7.33 (m, 5 H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 9.34 (s, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 18.1 (CH₃), 107.7 (CH), 122.3 (CH), 124.3 (CH), 126.6 (CH), 129.2 (C_{quat}), 130.4 (C_{quat}), 130.6 (CH), 136.9 (C_{quat}), 155.4 (CH), 159.5 (CH), 159.8 (CH), 160.9 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 264 (12), 263 (M⁺, 70), 262 (41), 249 (17), 248 ((M-CH₃)⁺, 100), 247 (20), 106 (C₇H₈N⁺, 7), 104 (16), 91 (C₇H₇⁺, 6), 77 (C₆H₅⁺, 6).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1574 (s), 1516 (s), 1449 (s), 1425 (m), 1412 (s), 1396 (s), 1346 (m), 1306 (m), 1290 (m), 1267 (w), 1246 (w), 1206 (w), 1192 (w), 1157 (w), 1099 (w), 1040 (w), 986 (w), 943 (w), 814 (m), 746 (s), 716 (s), 691 (m), 656 (m), 633 (m), 606 (w).

EA: $C_{15}H_{13}N_5$ (263.3): Ber.: C 68.42, H 4.98, N 26.60; gef.: C 68.22, H 5.13, N 26.35.

4-(Chinolin-3-yl)-N-(2-tolyl)pyrimidin-2-amin (9d)



312.37

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 175 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.10.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.38 (s, 3 H), 7.01-7.14 (m, 2 H), 7.20-7.37 (m, 3 H), 7.54-7.66 (m, 1 H), 7.72-7.83 (m, 1 H), 7.92 (br, d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.07-8.22 (m, 2 H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.75-8.83 (m, 1 H), 9.53-9.62 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 18.1 (CH₃), 108.2 (CH), 122.0 (CH), 123.9 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (C_{quat}), 128.7 (CH), 128.8 (C_{quat}), 129.3 (CH), 129.6 (C_{quat}), 130.5 (CH), 130.7 (CH), 134.7 (CH), 137.3 (C_{quat}), 148.95 (C_{quat}), 148.99 (CH), 159.1 (CH), 160.8 (C_{quat}), 162.5 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 313 (16), 312 (M⁺, 73), 311 (48), 306 (17), 305 (82), 304 (11), 298 (21), 297 ((M-CH₃)⁺, 100), 296 (21), 291 (21), 290 (38), 276 (10), 249 (14), 247 (13), 235 (13), 156 (12), 148 (20), 133 (14), 132 (22), 131 (17), 106 (C₇H₈N⁺, 12), 104 (11), 91 (C₇H₇⁺, 10), 77 (C₆H₅⁺, 9).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1574 (s), 1558 (s), 1531 (m), 1489 (w), 1445 (s), 1371 (w), 1317 (m), 1294 (w), 1240 (w), 1200 (m), 1167 (w), 1070 (w), 961 (w), 934 (m), 914 (w), 862 (w), 818 (m), 785 (m), 752 (s), 727 (m), 704 (m), 660 (m), 629 (m).

EA: C₂₀H₁₆N₄ (312.4): Ber.: C 76.90, H 5.16, N 17.94; gef.: C 76.93, H 5.30, N 18.00.

N-(3-Fluorphenyl)-4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (9e)



C₁₅H₁₁FN₄ 266.27

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 135 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.20.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ : 6.77 (dt, J = 8.4 Hz, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.33 (q, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.48-7.66 (m, 3 H), 7.86 (dt, J = 12.5 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.42-8.54 (m, 1 H), 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.69-8.79 (m, 1 H), 9.28-9.39 (m, 1 H), 10.00 (br, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 105.3 (d, J = 27 Hz, CH), 107.7 (d, J = 21 Hz, CH), 108.8 (CH), 114.6 (d, J = 2 Hz, CH), 123.9 (CH), 130.0 (d, J = 10 Hz, CH), 132.1 (C_{quat}), 134.4 (CH), 142.3 (d, J = 11 Hz, C_{quat}), 148.2 (CH), 151.6 (CH), 159.4 (CH), 159.9 (C_{quat}), 161.8 (C_{quat}), 162.3 (d, J = 240 Hz, C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 267 ((M+H)⁺, 9), 266 (M⁺, 61), 265 (100).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1616 (m), 1582 (s), 1557 (s), 1539 (s), 1479 (m), 1445 (s), 1418 (s), 1402 (m), 1341 (w), 1308 (m), 1287 (m), 1258 (m), 1192 (w), 1144 (m), 1072 (w), 1026 (m), 930 (w), 860 (m), 839 (w), 808 (m), 779 (s), 766 (s), 739 (s), 706 (s), 689 (m), 673 (m), 652 (s).

EA: C₁₅H₁₁FN₄ (266.3): Ber.: C 67.66, H 4.16, N 21.04; gef.: C 67.59, H 4.35, N 20.80.

2,4-Diphenyl-6-(pyridin-3-yl)pyrimidin (9f)



Farbloser Feststoff; Schmp.: 194 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.37.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.43-7.65 (m, 7 H), 8.00 (s, 1 H), 8.23-8.34 (m, 2 H), 8.58 (dt, J = 8.0 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.66-8.75 (m, 2 H), 8.77 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 9.46 (br, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 110.2 (CH), 123.7 (CH), 127.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 130.9 (CH), 131.0 (CH), 133.1 (C_{quat}), 134.7 (CH), 137.1 (C_{quat}), 137.7 (C_{quat}), 148.6 (CH), 151.5 (CH), 162.3 (C_{quat}), 164.7 (C_{quat}), 165.1 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 310 (25), 309 (M⁺, 100), 308 (16), 206 (39), 205 (25), 200 (48), 142 (10), 103 (11), 102 (15).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1591 (w), 1570 (m), 1530 (m), 1499 (w), 1362 (w), 1236 (w), 1028 (w), 827 (w), 806 (w), 773 (w), 745 (s), 683 (s), 650 (w), 835 (w).

EA: C₂₁H₁₅N₃ (309.4): Ber.: C 81.53, H 4.89, N 13.58; gef.: C 81.30, H 5.06, N 13.56.

7.3 5-Hydroxypyrazoline

7.3.1 Synthese und spektroskopische Daten des *tert*-Butyl-5-benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboxylats (12a)



In einem Schlenkrohr mit Schraubdeckel werden 238 mg (1.02 mmol) 1,4-Diphenylbut-3-in-1,2-dion (**10a**)¹⁾ in 5.1 mL 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend werden 136 mg (1.02 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butylcarbazat (**11a**) (97 %, *Sigma Aldrich*) und 1.02 mL 2-Methoxyethanol (*Merck*) nacheinander hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h lang bei 100 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt.

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite[®]* adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 20:1) als Eluent (Flashchromatographie, Druckluftsäule) gereinigt um 310 mg (0.84 mmol, 83 %) des *tert*-Butyl-5-benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboxylats (**12a**) zu erhalten.

Farbloser Feststoff; Schmp.: 155 °C; R_f (PE/EA = 20:1): 0.05.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.23 (s, 7 H), 1.46 (s, 2 H), 3.48 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 3.76 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 5.63 (br, 1 H), 7.37-7.49 (m, 5 H), 7.53-7.66 (m, 1 H), 7.72-7.87 (m, 2 H), 7.87-7.95 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 27.7 (CH₃), 47.7 (CH₂), 83.2 (C_{quat}), 90.5 (C_{quat}), 126.9 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 130.4 (CH), 130.8 (C_{quat}), 131.1 (C_{quat}), 134.4 (CH), 149.7 (C_{quat}), 150.9 (C_{quat}), 194.2 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 261 ((M-C₇H₅O)⁺, 5), 248 ((M-C₅H₉O-H₂O)⁺, 16), 205 (9), 162 (11), 161 ((M-C₇H₅O-C₅H₉O)⁺, 100), 105 (C₇H₅O⁺, 23), 77 (C₆H₅⁺, 16), 57 (C₄H₉⁺, 15).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3030 (w), 1721 (s), 1649 (m), 1622 (w), 1533 (s), 1493 (w), 1410 (m), 1383 (w), 1364 (w), 1341 (s), 1294 (m), 1267 (m), 1246 (s), 1233 (s), 1188 (m), 1153 (s), 1134 (m), 1072 (w), 1042 (s), 993 (w), 982 (w), 932 (w), 872 (s), 816 (m), 756 (s), 691 (s), 610 (m).

EA: $C_{21}H_{22}N_2O_4$ (366.4): Ber.: C 68.84, H 6.05, N 7.65; gef.: C 68.87, H 6.08, N 7.66.

¹⁾ Versuchsvorschrift zur Synthese von Alkindionen s. Literaturstelle [85].

7.3.2 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der 5-Hydroxypyrazoline 12b-r



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 1.00 mmol Glyoxylsäure **13** in 2.5 mL trockenem 1,4-Dioxan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Anschließend werden bei Raumtemperatur (Wasserbad) 0.09 mL (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Oxalylchlorid (>98 %, *Merck*) tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 4 h lang bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt.

10 mg (0.05 mmol, 5 mol%) Cul (*k*. *A*.), 2.00 mmol (1.00 Äq.) terminales Alkin **2** und 0.42 mL (3.00 mmol, 3.00 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) werden nacheinander zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Diese wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 15 h lang weiter gerührt.

Danach werden 1.20 mmol (1.2 Äq.) Hydrazid **11** und 1.0 mL 2-Methoxyethanol (*Merck*) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 30 min lang bei 175 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt.

Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) werden 5 mL VE-Wasser zur Mischung gegeben und mit 4 x 5 mL Dichlormethan (DC-Kontrolle) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um die 5-Hydroxypyrazoline **12b-r** zu erhalten.

Die experimentellen Details sind in der Tabelle 23 zusammengefasst.

Ein-	Glyoxylsäure 13	Alkin 2	Hydrazid 11	Eluent	5-Hvdroxypyrazolin 12b-r
trag	(1.00 mmol)	(1.00 mmol)	(1.20 mmol)	PE/EA	
1	Phenyl-	Phenyl-	Phenyl-	5:1	Ph /
	glyoxylsäure	acetylen (2a)	hydrazin-		O N-N
	(13a)	(98+ %,	carboxylat		Ph
	(98 %,	Alfa Aesar)	(11b) ^[a]		∥ о́н о (12b)*
	Merck/Alfa	0.11 mL	163 mg		291 mg
	Aesar)				(0.78 mmol, 78 %)
	150 mg				farbloser Feststoff

Tabelle 23. Experimentelle Details der Synthese der 5-Hydroxypyrazoline 12b-r.

Ein-	Glyoxylsäure 13	Alkin 2	Hydrazid 11	Eluent	E Hydroxypyrazalia 12b r
trag	(1.00 mmol)	(1.00 mmol)	(1.20 mmol)	PE/EA	5-Hydroxypyrazollit 12b-i
2	13a	2a	4-Tolyl-	5:1	
	150 mg	0.11 mL	hydrazin-		
			carboxylat		
			(11c) ^[a]		0 NI-N
			180 mg		Ph
			-) он (12с)*
					209 mg
					(0.55 mmol, 55 %)
					hellgelber Feststoff
3	13a	2a	4-Bromphenyl-	5:1	Br /
	150 mg	0.11 mL	hydrazin-		
			carboxylat		
			(11d)		O N
			(98 %, <i>Acros</i>		Ph \downarrow Ph
			Organics)		ОН
			232 mg		0 (12d)*
					185 mg
					(U.41 mmol, 41 %)
4	40-	0-	0 Thisshead	F .4	
4	13a		2- I niopnenyi-	5:1	s
	150 mg	0.11 mL	nyurazin-		
					O [∽] N−N → Ph
			(TTC) 170 mg		Ph
			170 mg		(12e)
					268 mg
					(0.71 mmol, 71 %)
					hellgelber Feststoff
5	13a	2a	2-Furyl-	4:1	
	150 mg	0.11 mL	hydrazin-		Ý
			carboxylat		O N-N
			(11f) ^[a]		Ph
			151 mg		и он о (12f)*
					241 mg
					(0.67 mmol, 67 %)
					hellbrauner Feststoff
6	13a	2a	Benzyl-	5:1	Ph
	150 mg	0.11 mL	hydrazin-		O NIN
			carboxylat		Ph
			(11g) ^[a]		ΎOH (10)
			180 mg		0 (12g)
					228 mg
					(U.59 MMOI, 59 %)

Ein-	Glyoxylsäure 13	Alkin 2	Hydrazid 11	Eluent	5-Hydroxynyrazolin 12b r
trag	(1.00 mmol)	(1.00 mmol)	(1.20 mmol)	PE/EA	
7	13a	2a	Isopropyl-	6:1	$\overline{}$
	150 mg	0.11 mL	hydrazin-		O N-N
			carboxylat		Ph_ Ph
			(11h) ^[a]) Он (12 b)
			123 mg		222 mg
					(0.66 mmol .66 %)
					hellbrauner Feststoff
8	13a	2a	Cyclopropyl-	6·1	
0	150 mg	0.11 mL	hvdrazin-	0.1	Y
	loo mg	0	carboxylat		O N-N
			(11i) ^[a]		Ph
			120 mg		∥ он ○ (12i)*
			5		232 mg
					(0.69 mmol, 69 %)
					farbloser Feststoff
9	13a	2a	<i>tert</i> -Butyl-	4:1	
	150 mg	0.11 mL	hydrazin-		
			carboxylat		O ^F N-N Ph
			(11j) ^[a]		Ph
			139 mg		Ö (12j)
					203 mg
					(0.58 mmol, 58 %)
				lbi	hellbrauner Feststoff
10	13a	2a	Buttersäure-	7:1 ^[0]	
	150 mg	0.11 mL	hydrazid (11k)		O N N
			(95 %, Alfa		Ph
			Aesar)		^{пон} (12k)*
			129 mg		111 mg
					(0.33 mmol, 33 %)
					helloranger Feststoff
11	13a	4-Methoxy-	Phenyl-	5:1	Ph I
	150 mg	phenyl-	hydrazin-		O N N
		acetylen (2h)	carboxylat		Ph
		(99 %,	(11b) ^[a]		и он о (12I)
		Alfa Aesar)	163 mg		220 mg
		0.13 mL			(0.55 mmol, 55 %)
					hellbrauner Feststoff
12	13a	4- <i>tert</i> -Butyl-	11b ^[a]	7:1	Ph I
	150 mg	phenyl-	163 mg		
		acetylen (2i)			Ph
		(96 %, <i>Acros</i>			Ш О́Н (12m)
		Organics)			293 mg
		0.19 mL			(0.69 mmol, 69 %)
					hellbrauner Feststoff

Ein-	Glyoxylsäure 13	Alkin 2	Hydrazid 11	Eluent	5 Hydroxymyrazalin 12h r
trag	(1.00 mmol)	(1.00 mmol)	(1.20 mmol)	PE/EA	5-riydroxypyrazonin 120-i
13	13a 150 mg	<i>p</i> -Fluor- phenyl- acetylen (2j) (99 %, <i>Alfa Aesar</i>) 121 mg	11b ^[a] 163 mg	5:1	$\begin{array}{c} \stackrel{Ph}{\underset{O}{\overset{O}{\overset{O}{\overset{O}{\overset{O}{\overset{O}{\overset{O}{O$
14	13a 150 mg	4-Ethinyl- benzonitril (2k) (94 %, <i>Sigma</i> <i>Aldrich</i>) 131 mg	11b ^{laj} 163 mg	4:1	(120) (120) (120) (120) (120) (120) (120) (120) (120)
15	Mesitylglyoxyl- säure (13b) (99 %, <i>ABCR</i>) 194 mg	Phenyl- acetylen (2a) (98+ %, <i>Alfa Aesar</i>) 0.11 mL	11b ^{laj} 163 mg	15:1	$\begin{array}{c} & \overset{Ph}{} \\ & \overset{Ph}{} \\ & \overset{Ph}{} \\ & \overset{Ph}{} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ (12p) \end{array}$ 194 mg (0.47 mmol, 47 %) farbloser Feststoff
16	2-Thiophenyl- glyoxylsäure (13c) (98 %, <i>Alfa Aesar</i>) 159 mg	2a 0.11 mL	11b ^{laj} 163 mg	5:1	$\begin{array}{c} P^{h} \\ \downarrow \\ S \\ O \\ O$
17	Mesitylglyoxyl- säure (13b) (99 %, <i>ABCR</i>) 194 mg	4-Methoxy- phenyl- acetylen (2h) (99 %, <i>Alfa Aesar</i>) 0.13 mL	2-Thiophenyl- hydrazin- carboxylat (11e) ^[a] 170 mg	10:1 → 5:1	(12r) 172 mg (0.38 mmol, 38 %) farbloser Feststoff

*Die Verbindung wurde von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] synthetisiert. [a] Das Hydrazid wurde von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] nach Literaturvorschrift [221] hergestellt. [b] Produkt wurde zweimal säulenchromatographisch gereinigt.

7.3.3 Spektroskopische Daten der 5-Hydroxypyrazoline 12b-r

(5-Hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1,5-diyl)bis(phenylmethanon) (**12b**)¹⁾



C₂₃H₁₈N₂O₃ 370.40

Farbloser Feststoff; Schmp.: 152 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.54 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 3.76 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 5.60-6.08 (br, 1 H), 7.36-7.62 (m, 9 H), 7.72-7.83 (m, 2 H), 7.90-8.05 (m, 4 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ : 45.6 (CH₂), 92.2 (C_{quat}), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH),

129.0 (CH), 130.2 (CH), 130.7 (C_{quat}), 130.9 (CH), 131.7 (CH), 131.8 (C_{quat}), 132.9 (C_{quat}), 133.9 (CH), 153.1 (C_{quat}), 166.7 (C_{quat}), 193.4 (C_{quat}).²⁾

MS (EI), m/z: 352 ((M-H₂O)⁺, 2), 266 (11), 265 ((M-C₇H₅O)⁺, 59), 248 ((M-C₇H₅O-H₂O)⁺, 20), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 34).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3333 (w), 1697 (m), 1626 (m), 1612 (m), 1566 (w), 1450 (m), 1427 (m), 1339 (m), 1315 (w), 1254 (w), 1202 (m), 1180 (m), 1113 (m), 1057 (w), 1028 (w), 922 (w), 895 (w), 866 (m), 845 (w), 791 (w), 762 (m), 708 (s), 689 (s), 669 (m), 627 (w).

EA: C₂₃H₁₈N₂O₃ (370.4): Ber.: C 74.58, H 4.90, N 7.56; gef.: C 74.67, H 5.07, N 7.79.

1) Die Verbindung wurde von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] synthetisiert.

2) Unter dem CH-Signal bei δ 128.9 liegen die Signale von zwei primären Kohlenstoffkernen (Intensität der Signale).

(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)(4-tolyl)methanon (**12c**)¹⁾



 $C_{24}H_{20}N_2O_3$ 384.43

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 147 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.17.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.41 (s, 3 H), 3.52 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.74 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 5.82 (br, 1 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.36-7.50 (m, 5 H), 7.51-7.61 (m, 1 H), 7.70-7.84 (m, 2 H), 7.88-8.00 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 21.7 (CH₃), 45.6 (CH₂), 92.4 (C_{quat}), 127.0 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 130.1 (C_{quat}), 130.5 (CH), 130.9 (CH), 131.0 (C_{quat}), 132.1 (C_{quat}), 134.0 (CH), 142.4 (C_{quat}), 153.0 (C_{quat}), 166.7 (C_{quat}), 193.7 (C_{quat}).²⁾

MS (EI), m/z: 366 ((M-H₂O)⁺, 7), 279 ((M-C₇H₅O)⁺, 44), 248 ((M-C₇H₇O-H₂O)⁺, 7), 119 (C₈H₇O⁺, 100), 105 (C₇H₅O⁺, 9), 91 (21), 77 (C₆H₅⁺, 7).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3387 (w), 3362 (w), 1701 (s), 1632 (m), 1607 (m), 1597 (m), 1558 (w), 1512 (w), 1449 (m), 1422 (s), 1404 (m), 1358 (m), 1337 (s), 1273 (w), 1256 (w), 1204 (s), 1182 (s), 1111 (s), 1061 (m), 1026 (w), 1001 (w), 920 (m), 899 (w), 847 (w), 827 (w), 785 (m), 760 (m), 743 (s), 706 (s), 689 (s), 675 (m), 646 (w).

EA: C₂₄H₂₀N₂O₃ (384.4): Ber.: C 74.98, H 5.24, N 7.29; gef.: C 75.19, H 5.42, N 7.26.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] synthetisiert.

²⁾ Unter dem CH-Signal bei δ 129.0 liegen die Signale von zwei primären Kohlenstoffkernen (Intensität der Signale).

(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)(4-bromphenyl)methanon (**12d**)¹⁾



C₂₃H₁₇BrN₂O₃ 449.30

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 164 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.19.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.54 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 4.7-6.4 (br, 1 H), 7.38-7.51 (m, 5 H), 7.53-7.61 (m, 3 H), 7.71-7.79 (m, 2 H), 7.84-7.97 (m, 4 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 46.0 (CH₂), 92.6 (C_{quat}), 127.0 (C_{quat}), 127.3 (CH), 129.30 (CH), 129.32 (CH), 129.4 (CH), 130.9 (C_{quat}), 131.4 (CH), 131.5 (CH), 132.06 (C_{quat}), 132.10 (C_{quat}), 132.2 (CH), 134.5 (CH), 153.9 (C_{quat}), 166.0 (C_{quat}), 193.7 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 432 ((M(⁸¹Br)-H₂O)⁺, 0.5), 430 ((M(⁷⁹Br)-H₂O)⁺, 0.6), 345 ((M(⁸¹Br)-C₇H₅O)⁺, 25), 343 ((M(⁷⁹Br)-C₇H₅O)⁺, 25), 303 (15), 301 (15), 249 (18), 248 ((M-C₇H₄BrO-H₂O+H)⁺, 100), 247 (10), 185 (51), 183 (53), 171 (53), 157 (C₆H₄⁸¹Br⁺, 10), 155 (C₆H₄⁷⁹Br⁺, 11), 105 (C₇H₅O⁺, 42), 77 (C₆H₅⁺, 32).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3302 (w), 1705 (m), 1612 (m), 1585 (w), 1557 (w), 1439 (m), 1342 (m), 1256 (m), 1200 (w), 1182 (w), 1134 (w), 1109 (m), 1070 (w), 1036 (w), 1007 (m), 980 (w), 934 (w), 891 (w), 849 (w), 829 (m), 781 (w), 752 (m), 714 (m), 687 (s), 665 (s), 640 (m), 621 (m).

EA: C₂₃H₁₇BrN₂O₃ (449.3): Ber.: C 61.48, H 3.81, N 6.23; gef.: C 61.25, H 4.00, N 6.08.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] synthetisiert.

(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)(thiophen-2-yl)methanon (**12e**)



C₂₁H₁₆N₂O₃S 376.43

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 162 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.16.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.54 (d, J = 18.4 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 5.60-6.15 (br, 1 H), 7.13 (dd, J = 5.0 Hz, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.48-7.62 (m, 4 H), 7.67 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.83-8.00 (m, 4 H), 8.15 (dd, J = 3.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 46.0 (CH₂), 91.9 (C_{quat}), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 129.12 (CH), 129.14 (CH), 129.2 (CH), 130.8 (C_{quat}), 131.2 (CH), 131.7 (C_{quat}), 133.8 (C_{quat}), 134.2 (CH), 134.5 (CH), 135.8 (CH), 153.2 (C_{quat}), 159.7 (C_{quat}), 193.3 (C_{quat}).

MS (EI), *m*/*z*: 358 ((M-H₂O)⁺, 1), 272 (12), 271 ((M-C₇H₅O)⁺, 71), 111 (C₅H₃OS⁺, 100), 105 (C₇H₅O⁺, 6), 77 (C₆H₅⁺, 8).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3316 (w), 2922 (m), 1695 (m), 1609 (m), 1595 (m), 1512 (m), 1437 (s), 1410 (m), 1327 (m), 1304 (w), 1275 (w), 1252 (w), 1206 (s), 1186 (m), 1115 (s), 1059 (w), 1043 (m), 937 (w), 920 (m), 901 (w), 858 (m), 826 (m), 762 (m), 729 (s), 704 (s), 689 (s), 677 (m), 623 (w).

EA: C₂₁H₁₆N₂O₃S (376.4): Ber.: C 67.00, H 4.28, N 7.44; gef.: C 67.21, H 4.45, N 7.19.

(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)(furan-2-yl)methanon (**12f**)¹⁾



 $C_{21}H_{16}N_2O_4$ 360.36

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 183 °C; R_f (PE/EA = 4:1): 0.22.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.51 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 3.74 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 5.78 (br, 1 H), 6.58 (dd, *J* = 3.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.34-7.44 (m, 2 H), 7.45-7.59 (m, 4 H), 7.59-7.65 (m, 1 H), 7.74-7.79 (m, 1 H), 7.80-7.86 (m, 2 H), 7.86-7.94 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 45.9 (CH₂), 92.4 (C_{quat}), 112.2 (CH), 120.9 (CH), 127.3 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 131.1 (C_{quat}), 131.4 (CH), 132.1 (C_{quat}), 134.4 (CH), 145.6 (C_{quat}), 146.7 (CH), 154.0 (C_{quat}), 156.5 (C_{quat}), 193.5 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 342 ((M-H₂O)⁺, 2), 256 ((M-C₅H₃O₂)⁺, 16), 255 ((M-C₇H₅O)⁺, 100), 105 (C₇H₅O⁺, 8), 95 (85), 77 (C₆H₅⁺, 11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1678 (m), 1603 (s), 1551 (m), 1466 (s), 1441 (s), 1339 (m), 1240 (m), 1223 (m), 1209 (m), 1018 (w), 928 (m), 851 (m), 816 (m), 795 (m), 768 (s), 748 (m), 710 (s), 692 (s), 667 (m), 633 (m).

EA: C₂₁H₁₆N₂O₄ (360.4): Ber.: C 69.99, H 4.48, N 7.77; gef.: C 70.12, H 4.18, N 7.75.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] synthetisiert.

1-(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-phenylethan-1,2-dion (**12g**)



C₂₄H₂₀N₂O₃ 384.43

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 110 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.37 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.58 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.87 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 5.61 (br, 1 H), 7.09-7.21 (m, 7 H), 7.35-7.45 (m, 4 H), 7.54-7.62 (m, 2 H), 7.67-7.76 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 41.5 (CH₂), 46.9 (CH₂), 91.0 (C_{quat}), 127.15 (CH), 127.17 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.26 (CH), 129.30 (CH), 129.8 (CH), 131.16 (C_{quat}), 131.22 (CH), 131.7 (C_{quat}), 134.2 (CH), 134.3 (C_{quat}), 152.8 (C_{quat}), 169.9 (C_{quat}), 193.7 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 366 ((M-H₂O)⁺, 1.2), 279 ((M-C₇H₅O)⁺, 41), 162 (11), 161 ((M-C₇H₅O-C₈H₇O+H)⁺, 100), 105 (C₇H₅O⁺, 8), 91 (C₇H₇⁺, 18), 77 (C₆H₅⁺, 10).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3406 (w), 2924 (w), 1692 (m), 1657 (s), 1593 (w), 1493 (w), 1427 (s), 1339 (m), 1323 (w), 1267 (w), 1238 (w), 1198 (m), 1179 (m), 1163 (m), 1111 (m), 1076 (w), 1049 (m), 1020 (w), 999 (w), 968 (w), 926 (w), 916 (w), 889 (w), 866 (w), 766 (s), 716 (s), 691 (s), 675 (m), 631 (w), 606 (w).

EA: C₂₄H₂₀N₂O₃ (384.4): Ber.: C 74.98, H 5.24, N 7.29; gef.: C 74.87, H 5.48, N 7.11.

1-(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-methylpropan-1-on (**12h**)



 $C_{20}H_{20}N_2O_3$ 336.38

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 87-89 °C; R_f (PE/EA = 6:1): 0.19.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 3.42 (sept, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.46 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 5.68 (br, 1 H), 7.35-7.50 (m, 5 H), 7.53-7.60 (tt, J = 7.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.75-7.89 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCI₃, 75 MHz), δ: 18.1 (CH₃), 18.5 (CH₃), 32.0 (CH), 46.4 (CH₂), 90.9 (C_{quat}), 126.9 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 130.9 (CH), 131.1 (C_{quat}), 131.7 (C_{quat}), 134.1 (CH), 152.2 (C_{quat}), 176.0 (C_{quat}), 193.7 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 318 ((M-H₂O)⁺, 0.3), 248 ((M-C₄H₇O-H₂O+H)⁺, 4), 231 ((M-C₇H₅O)⁺, 39), 162 (11), 161 ((M-C₄H₇O-C₇H₅O+H)⁺, 100), 105 (C₇H₅O⁺, 11), 77 (C₆H₅⁺, 11), 71 (C₄H₇O⁺, 4).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3402 (w), 2972 (w), 2924 (w), 2855 (w), 1738 (w), 1695 (s), 1657 (s), 1595 (w), 1468 (m), 1447 (m), 1423 (s), 1342 (m), 1281 (m), 1267 (m), 1223 (m), 1194 (s), 1180 (s), 1092 (m), 1043 (m), 1018 (m), 947 (m), 910 (m), 866 (m), 843 (m), 770 (s), 708 (s), 691 (s), 677 (s).

EA: C₂₀H₂₀N₂O₃ (336.4): Ber.: C 71.41, H 5.99, N 8.33; gef.: C 71.61, H 6.17, N 8.09.

(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)(cyclopropyl)methanon (**12i**)¹⁾



C₂₀H₁₈N₂O₃ 334.37

Farbloser Feststoff; Schmp.: 84 °C; R_f (PE/EA = 6:1): 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 0.65-1.10 (m, 4 H), 2.55-2.70 (m, 1 H), 3.39 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 5.50 (br, 1 H), 7.28-7.44 (m, 5 H), 7.44-7.54 (m, 1 H), 7.67-7.76 (m, 2 H), 7.76-7.84 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 8.7 (CH₂), 8.9 (CH₂), 11.9 (CH), 46.3 (CH₂), 90.7 (C_{quat}), 126.7 (CH), 128.79 (CH), 128.83 (CH), 129.0 (CH), 130.7 (CH), 130.9 (C_{quat}), 131.7 (C_{quat}), 133.9 (CH), 152.3 (C_{quat}), 172.8 (C_{quat}), 193.5 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 316 ((M-H₂O)⁺, 0.8), 248 ((M-C₄H₅O-H₂O+H)⁺, 8), 229 ((M-C₇H₅O)⁺, 65), 162 (11), 161 ((M-C₄H₅O-C₇H₅O+H)⁺, 100), 105 (C₇H₅O⁺, 11), 77 (C₆H₅⁺, 13), 69 (C₄H₅O⁺, 19).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3393 (w), 1695 (m), 1645 (m), 1597 (w), 1429 (s), 1360 (m), 1285 (m), 1240 (m), 1200 (m), 1182 (m), 1103 (m), 1049 (m), 1018 (w), 953 (m), 916 (m), 887 (w), 866 (m), 787 (w), 760 (m), 733 (w), 706 (s), 691 (s), 675 (m), 604 (w).

EA: C₂₀H₁₈N₂O₃ (334.4): Ber.: C 71.84, H 5.43, N 8.38; gef.: C 72.07, H 5.62, N 8.16.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] synthetisiert.

1-(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on (**12j**)



 $C_{21}H_{22}N_2O_3$ 350.41

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 133 °C; R_f (PE/EA = 4:1): 0.47.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.34 (s, 9 H), 3.37 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 7.35-7.60 (m, 6 H), 7.74-7.88 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 26.8 (CH₃), 40.0 (CH₂), 45.1 (C_{quat}), 92.5 (C_{quat}), 127.1 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 131.0 (CH), 131.5 (C_{quat}), 132.1 (C_{quat}), 134.2 (CH), 151.7 (C_{quat}), 176.7 (C_{quat}), 194.0 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 332 ((M-H₂O)⁺, 0.4), 245 ((M-C₇H₅O)⁺, 18), 238 (19), 161 (26), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 21), 57 (C₄H₉⁺, 14).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2922 (w), 1732 (w), 1686 (s), 1645 (s), 1597 (w), 1485 (w), 1447 (m), 1408 (s), 1366 (m), 1323 (m), 1306 (w), 1265 (m), 1248 (m), 1223 (m), 1198 (m), 1184 (s), 1159 (m), 1130 (w), 1101 (m), 1065 (w), 1047 (m), 1032 (m), 1022 (m), 1001 (w), 947 (m), 926 (w), 899 (m), 881 (m), 866 (w), 806 (w), 787 (m), 766 (s), 746 (w), 708 (s), 692 (s), 677 (m), 638 (m).

EA: C₂₁H₂₂N₂O₃ (350.4): Ber.: C 71.98, H 6.33, N 7.99; gef.: C 71.75, H 6.06, N 7.76.

1-(5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)butan-1-on (**12k**)¹⁾



336.38

Helloranger Feststoff; Schmp.: 100 °C; R_f (PE/EA = 7:1): 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.56-1.72 (m, 2 H), 2.69-2.77 (m, 2 H), 3.46 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 5.30-6.00 (br, 1 H), 7.36-7.50 (m, 5 H), 7.52-7.61 (m, 1 H), 7.75-7.81 (m, 2 H), 7.82-7.88 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 14.1 (CH₃), 18.2 (CH₂), 36.3 (CH₂), 46.8 (CH₂), 91.1 (C_{quat}), 127.1 (CH), 129.18 (CH), 129.24 (CH), 129.4 (CH), 131.1 (CH), 131.3 (C_{quat}), 132.0 (C_{quat}), 134.3 (CH), 152.4 (C_{quat}), 172.6 (C_{quat}), 194.0 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 318 ((M-H₂O)⁺, 0.2), 248 ((M-C₄H₇O-H₂O+H)⁺, 4), 231 ((M-C₇H₅O)⁺, 36), 162 (11), 161 (100), 105 (C₇H₅O⁺, 6), 77 (C₆H₅⁺, 9).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1686 (s), 1668 (s), 1595 (w), 1580 (w), 1447 (m), 1423 (s), 1402 (m), 1362 (w), 1329 (w), 1308 (w), 1271 (m), 1260 (m), 1236 (m), 1200 (m), 1184 (m), 1169 (w), 1099 (m), 1047 (m), 1018 (w), 1001 (w), 957 (w), 918 (w), 895 (w), 881 (s), 868 (w), 760 (s), 708 (s), 691 (s), 677 (w), 611 (w).

EA: C₂₀H₂₀N₂O₃ (336.4): Ber.: C 71.41, H 5.99, N 8.33; gef.: C 71.42, H 5.82, N 8.28.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Katharina Boden* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[120] synthetisiert.

(5-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1,5-diyl)bis(phenylmethanon) (12I)



C₂₄H₂₀N₂O₄ 400.43

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 48-50 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.13.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.50 (d, J = 18.4 Hz, 1 H), 3.72 (d, J = 18.4 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.60-6.50 (br, 1 H), 6.91-7.02 (m, 2 H), 7.36-7.60 (m, 6 H), 7.66-7.76 (m, 2 H), 7.90-8.04 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 46.0 (CH₂), 55.8 (CH₃), 92.5 (C_{quat}), 114.7 (CH), 123.7 (C_{quat}), 128.1 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 130.6 (CH), 132.0 (CH), 132.3 (C_{quat}), 133.4 (C_{quat}), 134.3 (CH), 153.3 (C_{quat}), 162.1 (C_{quat}), 166.9 (C_{quat}), 194.0 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 382 ((M-H₂O)⁺, 2), 296 (12), 295 ((M-C₇H₅O)⁺, 65), 279 (10), 278 (51), 223 (16), 149 (17), 106 (10), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 29), 43 (18).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2926 (w), 1690 (w), 1636 (m), 1605 (m), 1576 (w), 1518 (w), 1493 (w), 1449 (m), 1427 (m), 1410 (m), 1331 (m), 1308 (m), 1252 (s), 1200 (m), 1177 (s), 1103 (m), 1059 (w), 1018 (m), 930 (w), 893 (w), 868 (m), 831 (m), 795 (m), 700 (s), 671 (m), 662 (w).

EA: C₂₄H₂₀N₂O₄ (400.4): Ber.: C 71.99, H 5.03, N 7.00; gef.: C 71.88, H 5.31, N 6.71.

(3-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1,5-diyl)bis(phenylmethanon) (**12m**)



C₂₇H₂₆N₂O₃ 426.51

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 64-68 °C; R_f (PE/EA = 7:1): 0.18.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.35 (s, 9 H), 3.52 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 4.70-6.30 (br, 1 H), 7.36-7.59 (m, 8 H), 7.71 (dt, J = 8.7 Hz, J = 2.0 Hz, 2 H), 7.90-8.03 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 31.5 (CH₃), 35.4 (C_{quat}), 46.0 (CH₂), 92.5 (C_{quat}), 126.2 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (C_{quat}), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 130.6 (CH), 132.0 (CH), 132.2 (C_{quat}), 133.3 (C_{quat}), 134.3 (CH), 153.5 (C_{quat}), 154.9 (C_{quat}), 166.9 (C_{quat}), 193.9 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 408 ((M-H₂O)⁺, 2), 393 ((M-H₂O-CH₃)⁺, 2), 322 (15), 321 ((M-C₇H₅O+H)⁺, 63), 304 ((M-C₇H₅O-H₂O+H)⁺, 13), 289 (33), 106 (11), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 22), 43 (15).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2961 (w), 1690 (m), 1636 (m), 1599 (w), 1576 (w), 1449 (m), 1423 (s), 1406 (m), 1362 (w), 1329 (m), 1308 (w), 1269 (m), 1246 (w), 1202 (m), 1182 (m), 1101 (m), 1057 (w), 1028 (w), 937 (w), 895 (w), 870 (m), 835 (m), 789 (w), 708 (s), 693 (s), 671 (m), 652 (w).

EA: C₂₇H₂₆N₂O₃ (426.5): Ber.: C 76.03, H 6.14, N 6.57; gef.: C 76.13, H 6.39, N 6.32.

(3-(4-Fluorphenyl)-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1,5-diyl)bis(phenylmethanon) (**12n**)



C₂₃H₁₇FN₂O₃ 388.39

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 162 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.50 (d, *J* = 18.4 Hz, 1 H), 3.73 (d, *J* = 18.4 Hz, 1 H), 5.84 (br, 1 H), 7.08-7.19 (m, 2 H), 7.37-7.48 (m, 4 H), 7.48-7.62 (m, 2 H), 7.70-7.80 (m, 2 H), 7.90-8.01 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 46.0 (CH₂), 92.7 (C_{quat}), 116.5 (d, J = 22 Hz, CH), 127.4 (d, J = 3 Hz, C_{quat}), 128.2 (CH), 129.3 (CH), 129.37 (CH), 129.42 (CH), 130.5 (CH), 132.1 (CH), 132.2 (C_{quat}), 133.2 (C_{quat}), 134.4 (CH), 152.4 (C_{quat}), 164.6 (d, J = 252 Hz, C_{quat}), 167.1 (C_{quat}), 193.7 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 370 ((M-H₂O)⁺, 2), 284 (13), 283 ((M-C₇H₅O)⁺, 73), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 24).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3341 (w), 1697 (m), 1626 (m), 1605 (m), 1578 (w), 1566 (w), 1516 (w), 1495 (w), 1450 (m), 1433 (m), 1410 (m), 1360 (w), 1335 (s), 1315 (w), 1302 (w), 1277 (w), 1258 (w), 1231 (w), 1204 (m), 1180 (m), 1157 (m), 1130 (w), 1115 (m), 1057 (w), 928 (w), 897 (w), 872 (m), 841 (s), 810 (w), 789 (w), 708 (s), 689 (m), 671 (m), 662 (m).

EA: C₂₃H₁₇FN₂O₃ (388.4): Ber.: C 71.13, H 4.41, N 7.21; gef.: C 71.12, H 4.48, N 7.20.

4-(1,5-Dibenzoyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzonitril (**12o**)



C₂₄H₁₇N₃O₃ 395.41

Farbloser Feststoff; Schmp.: 158 °C; R_f (PE/EA = 4:1): 0.28.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.53 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 3.73 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 5.99 (br, 1 H), 7.38-7.49 (m, 4 H), 7.51-7.61 (m, 2 H), 7.68-7.75 (m, 2 H), 7.81-7.88 (m, 2 H), 7.89-7.99 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 45.2 (CH₂), 92.7 (C_{quat}), 114.0 (C_{quat}), 118.2 (C_{quat}), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 130.1 (CH), 131.8 (C_{quat}), 132.0 (CH), 132.5 (C_{quat}), 132.6 (CH), 134.2 (CH), 134.9 (C_{quat}), 151.0 (C_{quat}), 167.0 (C_{quat}), 193.0 (C_{quat}).

MS (EI), *m*/z: 377 ((M-H₂O)⁺, 1), 290 ((M-C₇H₅O)⁺, 32), 274 (13), 273 ((M-C₇H₅O-H₂O+H)⁺, 67), 260 (11), 259 (56), 232 (10), 231 (53), 230 (18), 216 (14), 115 (11), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 38).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3383 (w), 3061 (w), 2226 (w), 1668 (m), 1608 (m), 1591 (w), 1566 (m), 1450 (m), 1431 (m), 1402 (m), 1331 (m), 1317 (m), 1287 (w), 1260 (m), 1227 (m), 1188 (m), 1177 (w), 1159 (w), 1107 (m), 1069 (w), 1016 (w), 932 (w), 893 (w), 849 (m), 835 (m), 791 (w), 721 (m), 704 (s), 673 (s), 652 (m).

EA: C₂₄H₁₇N₃O₃ (395.4): Ber.: C 72.90, H 4.33, N 10.63; gef.: C 72.99, H 4.52, N 10.90.

(1-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-yl)(mesityl)methanon (**12p**)



 $\begin{array}{c} C_{26}H_{24}N_2O_3\\ 412.48\end{array}$

Farbloser Feststoff; Schmp.: 161 °C; R_f (PE/EA = 15:1): 0.23.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.32 (s, 3 H), 2.35 (s, 6 H), 3.59 (d, J = 17.7 Hz, 1 H), 3.86 (d, J = 17.7 Hz, 1 H), 5.44 (br, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 7.37-7.60 (m, 6 H), 7.68-7.78 (m, 2 H), 8.00-8.10 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 20.9 (CH₃), 21.5 (CH₃), 46.8 (CH₂), 96.2 (C_{quat}), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 130.7 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (C_{quat}), 132.2 (CH), 133.2 (C_{quat}), 134.4 (C_{quat}), 136.9 (C_{quat}), 140.3 (C_{quat}), 153.7 (C_{quat}), 168.3 (C_{quat}), 208.1 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 394 ((M-H₂O)⁺, 4), 266 (17), 265 ((M-C₁₀H₁₁O)⁺, 91), 147 (C₁₀H₁₁O⁺, 17), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 18).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3319 (w), 1688 (m), 1616 (m), 1572 (m), 1437 (s), 1341 (s), 1315 (w), 1292 (w), 1254 (m), 1217 (w), 1202 (w), 1161 (w), 1121 (m), 1055 (w), 1016 (w), 889 (m), 848 (m), 806 (m), 795 (m), 758 (m), 727 (m), 710 (s), 685 (s), 677 (m), 638 (m), 629 (m).

EA: C₂₆H₂₄N₂O₃ (412.5): Ber.: C 75.71, H 5.86, N 6.79; gef.: C 75.69, H 5.88, N 6.79.
(1-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-yl)(thiophen-2-yl)methanon (**12q**)



C₂₁H₁₆N₂O₃S 376.43

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 171 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.18.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.55 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 3.73 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 5.66 (br, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 7.38-7.58 (m, 6 H), 7.67 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 7.71-7.79 (m, 3 H), 8.00-8.01 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 46.3 (CH₂), 92.8 (C_{quat}), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 130.7 (CH), 131.0 (C_{quat}), 131.3 (CH), 132.2 (CH), 133.2 (C_{quat}), 134.0 (CH), 135.6 (CH), 137.6 (C_{quat}), 153.5 (C_{quat}), 167.3 (C_{quat}), 187.4 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 358 ((M-H₂O)⁺, 1), 266 (11), 265 ((M-C₇H₅O)⁺, 61), 185 (10), 111 (10), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 24).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1676 (m), 1626 (m), 1609 (m), 1566 (m), 1450 (m), 1429 (s), 1410 (s), 1339 (s), 1229 (m), 1206 (s), 1177 (m), 1111 (m), 1059 (m), 883 (m), 866 (m), 843 (w), 826 (m), 762 (m), 708 (s), 689 (s), 671 (m), 629 (m).

EA: C₂₁H₁₆N₂O₃S (376.4): Ber.: C 67.00, H 4.28, N 7.44; gef.: C 66.94, H 4.50, N 7.18.

(5-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-(thiophen-2-carbonyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-yl) (mesityl)methanon (**12r**)



C₂₅H₂₄N₂O₄S 448.53

Farbloser Feststoff; Schmp.: 201-204 °C; R_f (PE/EA = 5:1): 0.24.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.30 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H), 3.56 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 3.75-3.95 (m, 4 H)¹⁾, 5.34 (s, 1 H), 6.90 (br, 2 H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.10-7.19 (m, 1 H), 7.67 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.72-7.84 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 2.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 20.5 (CH₃), 21.1 (CH₃), 46.4 (CH₂), 55.4 (CH₃), 95.4 (C_{quat}), 114.3 (CH), 123.3 (C_{quat}), 126.9 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 133.8 (C_{quat}), 134.0 (C_{quat}), 134.2 (CH), 135.3 (CH), 136.5 (C_{quat}), 139.8 (C_{quat}), 153.1 (C_{quat}), 160.1 (C_{quat}), 161.7 (C_{quat}), 207.5 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 430 ((M-H₂O)⁺, 9), 319 ((M-C₅H₃OS-H₂O)⁺, 20), 302 (18), 301 ((M-C₁₀H₁₁O)⁺, 76), 291 (16), 147 (C₁₀H₁₁O⁺, 17), 111 (C₅H₃OS⁺, 100), 43 (16).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3237 (w), 1686 (w), 1605 (s), 1591 (m), 1562 (w), 1516 (m), 1452 (s), 1420 (m), 1346 (m), 1329 (m), 1310 (m), 1252 (s), 1217 (m), 1207 (w), 1177 (m), 1161 (w), 1109 (s), 1063 (w), 1045 (m), 1038 (m), 1016 (m), 1005 (w), 941 (w), 908 (w), 881 (m), 841 (s), 816 (s), 791 (m), 733 (m), 712 (s), 681 (m), 633 (m).

EA: $C_{25}H_{24}N_2O_4S$ (448.5): Ber.: C 66.94, H 5.39, N 6.25, S 7.15; gef.: C 67.19, H 5.60, N 6.02, S 7.11.

¹⁾ Überlagertes Singulett und Dublett.

7.3.4 Synthese des Phenyl(3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methanons (14a)



- a) 37 mg (0.1 mmol) des (5-Hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1,5-diyl)bisphenylmethanons (**12b**) werden in 0.5 mL 1,4-Dioxan gelöst.
 - aa) Anschließend werden 0.1 mL Eisessig (VWR) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei RT (Wasserbad) bis 150 °C (vorgeheiztes Ölbad) insgesamt 47.5 h lang gerührt um das Pyrazol 14a zu erhalten (DC-Kontrolle).
 - ab) Anschließend werden 39 mg (0.2 mmol, 2.0 Äq.) PTSA Monohydrat (≤98 %, *Merck*) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) bis 150 °C (vorgeheiztes Ölbad) 47.5 h lang gerührt um das Pyrazol **14a** zu erhalten (DC-Kontrolle).
- b) 93 mg (0.25 mmol) des (5-Hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1,5-diyl)bisphenyl-methanons (**12b**) werden in 0.6 mL 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend werden 0.25 mL (0.25 mmol, 1.0 Äq.) 1 *N* HCl (aq.) (*Merck*) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei RT (Wasserbad) 23 h lang und anschließend bei 80 °C (vorgeheiztes Ölbad) 7.5 h lang gerührt um das Pyrazol **14a** zu erhalten (DC-Kontrolle).
- c) In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 7 mg (0.01 mmol, 2 mol%) PdCl₂(PPh₃)₂ (zur Verfügung gestellt von *Merck*), 26.5 mg (0.1 mmol, 20 mol%) Triphenylphosphan (99 %, *Sigma Aldrich*), 225 mg (0.5 mmol) des (5-Benzoyl-5-hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)(4-bromphenyl)methanons (12d) und 74.8 mg (0.55 mmol, 1.1 Äq.) 4-Toluolboronsäure (97 %, *Sigma Aldrich*) in 2.0 mL 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend werden 247 mg (0.75 mmol, 1.5 Äq.) Cäsium-carbonat (99 %, *Merck*) und 0.4 mL Wasser hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 23 h lang bei 100 °C und dann 18 h lang bei 130 °C (vorgeheizte Ölbäder) gerührt (DC-Kontrolle).

Zur Aufarbeitung wird VE-Wasser zur Mischung gegeben und mit Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 5:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Druckluftsäule) um 101 mg (0.42 mmol, 85 %) des Phenyl(3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methanons (**14a**) zu erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Phenyl(3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methanons (**14a**) stimmen mit den Literaturdaten^{[32],[85]} überein.





In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 0.17 mL (1.5 mmol, 1.5 Äq.) lodbenzol (99 %, *Merck*), 370 mg (1.0 mmol) (5-Hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1,5-diyl)bis(phenylmethanon) (**12b**), 987 mg (3.0 mmol, 3.0 Äq.) Cäsiumcarbonat (99 %, *Merck*), 2.5 mg (0.013 mmol, 2 mol%) Cul (*k. A.*), 5.3 mg (0.05 mmol, 7.5 mol%) *N*,*N*-Dimethylglycin (>97 %, *Merck*) und 1.3 mL trockenes 1,4-Dioxan nacheinander hinzugefügt.

Die Reaktionsmischung wird 25 h lang bei 90 °C, dann 27 h lang bei 110 °C und abschließend 22 h lang bei 130 °C (vorgeheizte Ölbäder) gerührt (DC-Kontrolle).

Nach beendeter Reaktion wird VE-Wasser zur Mischung gegeben und mit Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 20:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Druckluftsäule) um 257 mg (0.79 mmol, 79 %) des (1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)(phenyl)methanons (**14b**) zu erhalten.

Farbloser Feststoff; Schmp.: <40 °C; R_f (PE/EA = 20:1): 0.16.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.09 (s, 1 H), 7.32-7.56 (m, 10 H), 7.59-7.68 (m, 1 H), 7.87-7.95 (m, 2 H), 7.95-8.03 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 110.8 (CH), 125.0 (CH), 126.0 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 132.2 (C_{quat}), 133.7 (CH), 137.4 (C_{quat}), 140.3 (C_{quat}), 140.6 (C_{quat}), 151.6 (C_{quat}), 185.7 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 325 (24), 324 (M⁺, 100), 323 (23), 295 ((M-CO-H)⁺, 24), 247 ((M-C₆H₅)⁺, 13), 105 (C₇H₅O⁺, 16), 77 (C₆H₅⁺, 20).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1647 (m), 1597 (w), 1578 (w), 1499 (m), 1456 (w), 1447 (w), 1418 (m), 1358 (w), 1281 (m), 1242 (w), 1206 (w), 1177 (w), 1140 (w), 1090 (w), 1072 (w), 957 (w), 920 (w), 899 (s), 826 (w), 770 (s), 735 (w), 718 (s), 692 (s), 673 (m), 646 (w).

EA: C₂₂H₁₆N₂O (324.4): Ber.: C 81.46, H 4.97, N 8.64; gef.: C 81.97, H 5.16, N 8.49.

7.4 Pyrrolopyrazolone

7.4.1 Synthese und spektroskopische Daten des 3*a*-Hydroxy-6-oxo-2,4-diphenyl-3*a*,6dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-5-carbonitrils (15a)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 117 mg (0.5 mmol) 1,4-Diphenylbut-3-in-1,2-dion $(10a)^{11}$ in 1.3 mL 1,4-Dioxan gelöst. 61 mg (0.6 mmol, 1.2 Äq.) Cyanessigsäurehydrazid (11I) (98 %, *Alfa Aeasar*) und 0.5 mL 2-Methoxyethanol (*Merck*) werden nacheinander hinzugefügt und die Mischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad), 40 min bei 100 °C und 10 min bei 150 °C (vorgeheizte Ölbäder) gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 3:1) als Eluent (Flashchromatographie, Druckluftsäule) gereinigt um 153 mg (0.45 mmol, 90 %) des 3*a*-Hydroxy-6-oxo-2,4-diphenyl-3*a*,6-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-5-carbonitrils (**15a**) zu erhalten.

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 238 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.20.

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz), δ : 3.74 (d, J = 17.5 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 17.8 Hz, 1 H), 7.45-7.60 (m, 4 H), 7.65-7.80 (m, 3 H), 7.80-7.95 (m, 2 H), 8.10-8.20 (m, 2 H).

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz), δ: 43.6 (CH₂), 95.6 (C_{quat}), 104.0 (C_{quat}), 113.6 (C_{quat}), 127.3 (CH), 128.4 (C_{quat}), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 130.7 (C_{quat}), 131.3 (CH), 133.6 (CH), 164.0 (C_{quat}), 165.8 (C_{quat}), 167.3 (C_{quat}).

MS (MALDI), *m/z*: 315 (M⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3372 (w), 2218 (w), 1701 (m), 1585 (m), 1566 (m), 1497 (w), 1449 (m), 1368 (m), 1348 (m), 1339 (m), 1317 (m), 1283 (m), 1254 (w), 1227 (w), 1196 (m), 1169 (w), 1080 (m), 922 (w), 897 (w), 868 (w), 847 (w), 783 (w), 758 (s), 677 (s), 658 (w), 637 (m).

EA: C₁₉H₁₃N₃O₂ (315.3): Ber.: C 72.37, H 4.16, N 13.33; gef.: C 72.60, H 4.13, N 13.42.

¹⁾ Versuchsvorschrift zur Synthese von Alkindionen s. Literaturstelle [85].

7.4.2 Synthese und spektroskopische Daten des 3*a*-Hydroxy-6-oxo-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-3*a*,6-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-5-carbonitrils (15b)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 48 mg (0.2 mmol) 4-Phenyl-1-(thiophen-2-yl)but-3-in-1,2-dion (**10b**)¹⁾ in 0.5 mL 1,4-Dioxan gelöst. 24 mg (0.3 mmol, 1.2 Äq.) Cyanessigsäurehydrazid (**11I**) (98 %, *Alfa Aeasar*) und 0.2 mL 2-Methoxyethanol (*Merck*) werden nacheinander hinzugefügt und die Mischung wird 0.5 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt.

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 2:1) als Eluent (Flash-chromatographie, Druckluftsäule) gereinigt um 60 mg (0.19 mmol, 94 %) des 3*a*-Hydroxy-6-oxo-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-3*a*,6-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-5-carbonitrils (**15b**) zu erhalten.

Gelber Feststoff; Schmp.: 231 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.21.

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz), δ : 3.65 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 3.82 (dd, J = 17.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.43-7.58 (m, 4 H), 7.67 (br, 1 H), 7.78-7.88 (m, 2 H), 8.09 (dd, J = 3.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 5.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz), δ: 43.5 (CH₂), 95.3 (C_{quat}), 99.2 (C_{quat}), 113.5 (C_{quat}), 127.3 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (CH), 130.7 (C_{quat}), 131.3 (CH), 131.6 (C_{quat}), 136.4 (CH), 137.3 (CH), 161.2 (C_{quat}), 164.7 (C_{quat}), 164.8 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 323 (7), 322 (20), 321 (M⁺, 100), 303 ((M-H₂O)⁺, 26), 292 (13), 260 (10), 246 (24), 162 (22), 133 (17), 104 (12), 103 (18), 77 ($C_6H_5^+$, 18), 43 (17).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3366 (w), 2218 (w), 1697 (s), 1584 (s), 1497 (w), 1449 (w), 1412 (s), 1368 (s), 1335 (w), 1317 (w), 1281 (m), 1258 (w), 1240 (w), 1213 (m), 1165 (w), 1096 (m), 1084 (s), 1069 (m), 1020 (w), 988 (w), 930 (w), 897 (w), 860 (m), 853 (w), 826 (w), 791 (w), 764 (s), 729 (s), 706 (m), 694 (s), 654 (w), 625 (m).

¹⁾ Versuchsvorschrift zur Synthese von Alkindionen s. Literaturstelle [85].

7.5 Oxazol-2-one



7.5.1 Versuchsbedingungen der Optimierungsstudie

In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 14 mg (0.02 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 8 mg (0.04 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*) in trockenem Lösungsmittel unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und 5 min lang mit Stickstoff entgast. Anschließend werden bei Raumtemperatur (Wasserbad) 176 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) (\geq 97 %, *Merck*), 232 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyl(1-phenylprop-2-in-1-yl)carbamat (**16a**)¹⁾ und 1.00 oder 2.00 mmol (1.0 oder 2.0 Äq.) Triethylamin nacheinander hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Danach werden 2.00 mmol (2.0 Äq.) Säure hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird 0.5-1 h lang bei verschiedenen Temperaturen T gerührt (DC-Kontrolle).

Nach beendeter Reaktion werden 2.5 mL VE-Wasser zur Mischung gegeben und mit Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite[®]* adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat als Eluent gereinigt um das Oxazol-2-on **17a** zu erhalten.

¹⁾ Die *tert*-Butyl(1-arylprop-2-in-1-yl)carbamate **16** wurden nach literaturbekannten Versuchsvorschriften (s. Schema 83 und Literaturstelle [158]) hergestellt.

7.5.2 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der Oxazol-2-one 17a-w



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 14 mg (0.02 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 8 mg (0.04 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*) im Stickstoffgegenstrom vorgelegt. Anschließend werden 2.5 mL trockenes THF zugefügt und die Mischung wird 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Säurechlorid **4** (1.00 mmol), 1.00 mmol (1.0 Äq.) Propargylamin **16**¹⁾ und 0.14 mL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, mit KOH Pellets gelagert, *AppliChem*) werden nacheinander hinzugegeben und die Mischung wird 0.5 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Danach werden 388 mg (2.00 mmol, 2.0 Äq.) PTSA Monohydrat (≥98 %, *Merck*) hinzugefügt und die Mischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Zur Reaktionsmischung werden 2.5 mL VE-Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite[®]* adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um die Oxazol-2-one **17a-w** zu erhalten.

Die experimentellen Details sind in der Tabelle 24 zusammengefasst.

Eintrag	Säurechlorid 4 (1.00 mmol)	Propargylamin 16 ^{laj} (1.00 mmol)	Eluent PE/EA	Oxazol-2-on 17a-w
1	Benzoylchlorid (4c) (≥99 %, <i>Merck</i>) 142 mg	Ph (16a) 232 mg	2:1	Ph $(17b)^{*^{\ddagger}}$ 130 mg (0.46 mmol, 46 %) hellbrauner Feststoff
2	4-Methylbenzoyl- chlorid (4d) (98 %, <i>Acros Organics</i>) 158 mg	16a 232 mg	2:1	4-Tolyl Ph (17c)* 136 mg (0.47 mmol, 47 %) hellbrauner Feststoff

Tabelle 24. Experimentelle Details der Synthese der Oxazol-2-one **17a-w**.

1) Die *tert*-Butyl(1-arylprop-2-in-1-yl)carbamate **16** wurden nach literaturbekannten Versuchsvorschriften (s. Schema 83 und Literaturstelle [158]) hergestellt.

Fintrog	Säurechlorid 4	Propargylamin 16 ^[a]	Eluent	
Entrag	(1.00 mmol)	(1.00 mmol)	PE/EA	Oxazoi-2-0117a-w
3	3-Methylbenzoyl-	16a	2:1	0 //
	chlorid (4e)	232 mg		O O NH
	(k. A., <i>Merck</i>)			3-Tolyl
	158 mg			145 mg (0.49 mmol. 49 %)
				hellbrauner Feststoff
4 ^{[b],[c]}	2-Methylbenzoyl-	16a	2:1	<i>/</i> /
	chlorid (4f)	133 mg		
	(98 %, <i>ABCR</i>)			2-Tolyl
	79 mg			Ph (1/e) [*]
				61 IIIg (0.27 IIIIII0, 55 %) farbloser Feststoff
5	4-Methoxybenzovl-	16a	1.1	
U	chlorid (4b)	232 mg		о о- <i>К</i>
	(≥97 %, <i>Merck</i>)	5		4-Methoxy-
	176 mg			phenyl Ph (17a)
				224 mg (0.73 mmol, 73 %)
C		460	0.1	
0	3-Methoxybenzoyi-	10a 232 mg	Z:1 → 1·1	o o d
	(99 %, ABCR)	232 mg	1.1	3-Methoxy-
	173 mg			phenyl [\] Ph (17f)*
	0			215 mg (0.70 mmol, 70 %)
—Ibi idi				hellbrauner Feststoff
1,[10]][10]	2-Methoxybenzoyl-	16a	1:1	
		133 mg		2-Methovy-
	(>97 %, <i>Merck</i>)			phenyl Ph (17g)
	88 mg			125 mg (0.40 mmol, 81 %)
				farbloser Feststoff
8	4-Fluorbenzoyl-	16a	2:1	
	chlorid (4i)	232 mg		NH
	(>98 %, <i>Merck</i>)			phenyl Ph (17h)*
	165 mg			163 mg (0.55 mmol, 55 %)
				hellbrauner Feststoff
9	3-Fluorbenzoyl-	16a	2:1 →	
	chlorid (4j)	232 mg	1:1	NH
	(>98 %, <i>Merck</i>)			3-Fluor-7 phenyl Ph (17i)*
	162 mg			210 mg (0.71 mmol, 71 %)
				hellbrauner Feststoff
10	2-Fluorbenzoyl-	16a	2:1	<i>И</i>
	chlorid (4k)	232 mg		NH
	(k. A., <i>Merck</i>)			2-Fluor- phenyl Ph (17i)*
	162 mg			169 mg (0.57 mmol. 57 %)
				hellbrauner Feststoff

	Säurechlorid 4	Proparovlamin 16 ^[a]	Eluent	
Eintrag	(1.00 mmol)	(1.00 mmol)	PE/EA	Oxazol-2-on 17a-w
11 ^[e]	3,5-Difluorbenzovl-	16a	2:1 →	,0 ,//
	chlorid (4I)	232 mg	1:1	
	(98 %, ABCR)	C C		3,5-Difluor-
	181 mg			phenyl Ph (17k)*
	-			95 mg (0.30 mmol, 30 %)
				hellbrauner Feststoff
12 ^[0]	4-Brombenzoyl-	16a	2:1	
	chlorid (4m)	133 mg		ЦNн
	(98 %, Acros Organics)			4-Brom- phenyl Ph (17 I)
	112 mg			118 mg (0.33 mmol. 66 %)
				hellbrauner Feststoff
13	[1 1'-Biphenyl]-4-	16a	2.1	0
10	carbonylchlorid (4n)	232 mg		
	(k. A., <i>Merck</i>)	g		NH
	112 mg			Ph (17 m)*
	J. J			217 mg (0.61 mmol 61%)
				hellbrauner Eeststoff
14	Thiophen-2-	16a	2:1	,o
	carbonylchlorid (40)	232 mg		
	(>98 % Alfa Aesar)	0		2-Thiophenyl
	(* 00 %, / ma / 100ar)			[⊵] h (17n) *
	150 mg			178 mg (0.62 mmol, 62 %)
a elbi.iti		10-	.	hellbrauner Feststoff
15	(SOB % March)	16a	2:1	o o d
	(298 %, <i>Merck</i>)	133 mg		NH
	54 mg			Ph (17o)
				67 mg (0.27 mmol, 54 %)
				hellbrauner Feststoff
16 ^{[b],[g]}	Cyclopropancarbonyl-	16a	2:1) //
	chlorid (4q)	133 mg		
	(k. A., <i>Merck</i>)			∇
	52 mg			30 mg (0.12 mmol 24.%)
				brauner Feststoff
17	Adamantan-1-	16a	2:1	,0 ,0
	carbonylchlorid (4r)	232 mg	-	
	(97 %, <i>ABCR</i>)	5		1-Adamantyl
	203 mg			^{`Ph} (17q)*
	Ū			93 mg (0.27 mmol, 27 %)
				hellbrauner Feststoff
18	4-Methoxybenzoyl-	NHBoc	2:1	
	chlorid (4b)	4-Tolyl (16b)		Щ J NH
	(≥97 %, <i>Merck</i>)	246 mg		4-Methoxy-´ ´ ´ phenyl 4-Tolyl (17-)*
	i /o mg	-		119 mg (0.37 mmol. 37 %)
				hellbrauner Feststoff

Eintrag	Säurechlorid 4	Propargylamin 16 ^[a]	Eluent	Oxazol-2-on 17a-w
lbl			PE/EA	
19 ¹⁰	4b 88 mg	^{4-Methoxy-} phenyl (16c) 131 mg	1:1	4-Methoxy- phenyl 4-Methoxy- phenyl (17s) [‡]
				69 mg (0.20 mmol, 41 %)
20	4b	ЛНВос	2:1	hellbrauner Feststoff //
	176 mg	4-Chlor- ^{phenyl} (16d) 266 mg		4-Methoxy- phenyl 4-Chlor- phenyl 4-Chlor- phenyl (17t)* [‡]
				190 mg (0.55 mmol, 55 %)
				hellgelber Feststoff
21 ^[h]	4b 176 mg	NHBoc 2-Chlor- phenyl (16e)* 266 mg	1:1	4-Methoxy- phenyl 2-Chlor- phenyl (17u)
				34 mg (0.10 mmol, 10 %)
22	4b 176 mg	^{2-Thiophenyl} (16f) 237 mg	2:1 → 1:1	gelber Feststoff 4-Methoxy- phenyl 135 mg (0.43 mmol, 43 %)
				hellbrauner Feststoff
23	Thiophen-2- carbonylchlorid (4o) (>98 %, <i>Alfa Aesar</i>) 150 mg	^{NHBoc} 4-Tolyl (16b) 246 mg	2:1 → 1:1	2-Thiophenyl 4-Tolyl 179 mg (0.60 mmol, 60 %) hellbrauner Feststoff

*Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert. [‡]Die Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Bachelorarbeit^{[33],[34]} synthetisiert und charakterisiert.

[[]a] Die tert-Butyl(1-arylprop-2-in-1-yl)carbamate 16 wurden nach literaturbekannten Versuchsvorschriften (s. Schema 83 und Literaturstelle [158]) hergestellt. [b] Die Reaktion wurde im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt. 7 mg (0.01 mmol, 2 mol%) PdCl₂(PPh₃)₂, 4 mg (0.02 mmol, 4 mol%) Cul, 1.3 mL trockenes THF, 0.07 mL (0.50 mmol, 1.0 Äq.) trockenes NEt3 und 194 mg (1.00 mmol, 2.0 Äq.) PTSA Monohydrat wurden verwendet. [c] Der erste Reaktionsschritt dauerte 3.5 h (DC-Kontrolle). [d] Der erste Reaktionsschritt dauerte 1.5 h (DC-Kontrolle). [e] Der erste Reaktionsschritt dauerte 2.0 h (DC-Kontrolle). [f] Der zweite Reaktionsschritt dauerte 1.0 h (DC-Kontrolle). [g] Der erste Reaktionsschritt dauerte 24.0 h (DC-Kontrolle). [h] Der zweite Reaktionsschritt dauerte 1.0 h (DC-Kontrolle).

Spektroskopische Daten der Oxazol-2-one 17a-w 7.5.3

5-(2-Oxo-2-phenylethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17b)^{1),2)}



279.29

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 189-194 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.16.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 4.51 (s, 2 H), 7.32-7.48 (m, 5 H), 7.51-7.61 (m, 2 H), 7.64-7.74 (m, 1 H), 7.97-8.10 (m, 2 H), 11.16 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.9 (CH₂), 124.1 (C_{quat}), 126.0 (CH), 127.1 (C_{quat}), 128.41 (CH), 128.44 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 130.2 (C_{quat}), 133.8 (CH), 135.8 (C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 195.0 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 279 (M⁺, 9), 174 ((M-C₇H₅O)⁺, 9), 105 (C₇H₅O⁺, 100), 103 (17), 77 (C₆H₅⁺, 25).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3188 (w), 3090 (w), 3055 (w), 1742 (s), 1690 (s), 1593 (w), 1578 (w), 1497 (w), 1449 (m), 1396 (w), 1337 (m), 1306 (w), 1281 (w), 1240 (w), 1209 (m), 1180 (w), 1163 (w), 1111 (w), 1080 (w), 986 (m), 970 (s), 937 (w), 899 (w), 837 (w), 799 (w), 779 (m), 752 (s), 702 (s), 687 (s), 667 (m), 658 (m), 635 (m).

EA: C₁₇H₁₃NO₃ (279.3): Ber.: C 73.11, H 4.69, N 5.02; gef.: C 72.95, H 4.80, N 4.89.

Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.
Die Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Bachelorarbeit^{[33],[34]} synthetisiert und charakterisiert.

5-(2-Oxo-2-(4-tolyl)ethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17c)¹⁾



C₁₈H₁₅NO₃ 293.32

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 187-193 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.14.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 2.39 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 7.30-7.50 (m, 7 H), 7.89-7.99 (m, 2 H), 11.15 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 21.2 (CH₃), 35.7 (CH₂), 124.0 (C_{quat}), 126.0 (CH), 127.1 (C_{quat}), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 130.4 (C_{quat}), 133.3 (C_{quat}), 144.4 (C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 194.5 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 293 (M⁺, 6), 174 ((M-C₈H₇O)⁺, 2), 119 (C₈H₇O⁺, 100), 91 (C₇H₇⁺, 18), 77 (C₆H₅⁺, 4).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3202 (w), 3173 (w), 3100 (w), 3069 (w), 3036 (w), 2980 (w), 2970 (w), 2905 (w), 2774 (w), 1742 (s), 1684 (m), 1603 (w), 1574 (w), 1508 (w), 1456 (w), 1410 (w), 1381 (w), 1325 (w), 1312 (w), 1300 (w), 1279 (w), 1244 (w), 1219 (w), 1204 (w), 1184 (m), 1109 (w), 1076 (w), 1045 (w), 986 (w), 968 (s), 905 (w), 810 (m), 781 (w), 746 (s), 710 (w), 685 (s), 671 (s), 642 (m), 627 (m).

HRMS (ESI): *m*/*z* ber. für C₁₈H₁₆NO₃ ((M+H)⁺): 294.1125; gef.: 294.1119.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-Oxo-2-(3-tolyl)ethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17d)¹⁾



C₁₈H₁₅NO₃ 293.32

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 149-160 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.16.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 2.39 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 7.30-7.50 (m, 7 H), 7.89-7.99 (m, 2 H), 11.15 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 20.9 (CH₃), 35.9 (CH₂), 124.0 (C_{quat}), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 127.1 (C_{quat}), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 130.3 (C_{quat}), 134.4 (CH), 135.8 (C_{quat}), 138.3 (C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 195.1 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 293 (M⁺, 8), 174 ((M-C₈H₇O)⁺, 4), 119 (C₈H₇O⁺, 100), 103 (10), 91 (C₇H₇⁺, 21), 77 (C₆H₅⁺, 5).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3188 (w), 3092 (w), 3053 (w), 2957 (w), 2916 (w), 1748 (s), 1728 (m), 1686 (m), 1651 (w), 1605 (w), 1504 (w), 1449 (w), 1427 (w), 1402 (w), 1323 (w), 1304 (w), 1277 (w), 1256 (w), 1227 (w), 1177 (w), 1157 (m), 1101 (w), 1038 (w), 976 (m), 934 (w), 849 (w), 829 (w), 777 (m), 752 (s), 721 (m), 691 (s), 681 (s), 667 (m), 646 (m), 635 (m).

HRMS (ESI): *m*/*z* ber. für C₁₈H₁₆NO₃ ((M+H)⁺): 294.1125; gef.: 294.1124.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-Oxo-2-(2-tolyl)ethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17e)¹⁾



C₁₈H₁₅NO₃ 293.32

Farbloser Feststoff; Schmp. 169-172 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.43.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 2.38 (s, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 7.20-7.58 (m, 8 H), 7.80-7.98 (m, 1 H), 11.15 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 20.8 (CH₃), 38.5 (CH₂), 124.1 (C_{quat}), 125.8 (CH), 126.0 (CH), 127.1 (C_{quat}), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 130.3 (C_{quat}), 131.8 (CH), 131.9 (CH), 136.5 (C_{quat}), 137.7 (C_{quat}), 154.9 (C_{quat}), 198.5 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 293 (M⁺, 3), 174 ((M-C₈H₇O)⁺, 2), 119 (C₈H₇O⁺, 100), 116 (23), 115 (11), 105 (C₇H₅O⁺, 10), 103 (11), 91 (C₇H₇⁺, 30), 77 (C₆H₅⁺, 9), 43 (20), 40 (36).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3059 (w), 2972 (w), 1737 (s), 1692 (m), 1680 (m), 1601 (w), 1574 (w), 1452 (w), 1418 (w), 1377 (w), 1308 (m), 1277 (w), 1242 (m), 1221 (m), 1180 (w), 1125 (w), 1103 (w), 1076 (w), 1049 (w), 1038 (w), 1007 (m), 982 (m), 964 (m), 905 (w), 845 (w), 816 (w), 785 (w), 768 (m), 754 (s), 719 (m), 694 (s), 669 (m), 652 (m), 638 (s).

EA: C₁₈H₁₅NO₃ (293.3): Ber.: C 73.71, H 5.15, N 4.78; gef.: C 73.49, H 5.28, N 4.64.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17a)



C₁₈H₁₅NO₄ 309.32

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 161-166 °C; R_f (PE/EA = 1:1): 0.32.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 3.85 (s, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 7.02-7.12 (m, 2 H), 7.32-7.50 (m, 5 H), 7.97-8.08 (m, 2 H), 11.15 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.5 (CH₂), 55.7 (CH₃), 114.1 (CH), 123.9 (C_{quat}), 126.0 (CH), 127.2 (C_{quat}), 128.4 (CH), 128.7 (C_{quat}), 129.0 (CH), 130.5 (C_{quat}), 130.9 (CH), 155.0 (C_{quat}), 163.7 (C_{quat}), 193.3 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 309 (M⁺, 2), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 107 (C₇H₇O⁺, 8), 92 (C₆H₄O⁺, 5), 77 (C₆H₅⁺, 13).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3188 (w), 3171 (w), 3109 (w), 3053 (w), 3003 (w), 2926 (w), 2853 (w), 2841 (w), 2766 (w), 1736 (s), 1676 (m), 1649 (w), 1601 (m), 1574 (m), 1545 (w), 1508 (m), 1454 (w), 1449 (w), 1420 (w), 1406 (w), 1348 (w), 1323 (w), 1306 (w), 1281 (w), 1256 (m), 1213 (m), 1194 (w), 1173 (s), 1153 (w), 1117 (w), 1105 (w), 1074 (w), 1028 (m), 987 (w), 984 (w), 966 (s), 939 (w), 905 (w), 837 (m), 802 (w), 781 (w), 752 (m), 690 (m), 685 (m), 669 (m), 644 (m), 627 (w), 625 (w).

EA: C₁₈H₁₅NO₄ (309.3): Ber.: C 69.89, H 4.89, N 4.53; gef.: C 69.73, H 4.84, N 4.44.

5-(2-(3-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17f)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 151-154 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.12.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 3.80 (s, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 7.16-7.30 (m, 1 H), 7.32-7.57 (m, 7 H), 7.58-7.69 (m, 1 H), 11.17 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 36.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 113.0 (CH), 119.9 (CH), 120.9 (CH), 124.1 (C_{quat}), 126.0 (CH), 127.1 (C_{quat}), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (C_{quat}), 137.2 (C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 159.5 (C_{quat}), 194.9 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 309 (M⁺, 11), 174 ((M-C₈H₇O₂)⁺, 4), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 107 (C₇H₇O⁺, 15), 103 (11), 92 (C₆H₄O⁺, 6), 77 (C₆H₅⁺, 13).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3059 (w), 2955 (w), 2839 (w), 2772 (w), 2359 (w), 1751 (s), 1726 (w), 1684 (m), 1651 (w), 1605 (w), 1584 (w), 1487 (w), 1450 (m), 1437 (m), 1398 (w), 1323 (m), 1306 (w), 1292 (m), 1277 (w), 1260 (m), 1231 (m), 1184 (w), 1163 (w), 1101 (w), 1080 (w), 1045 (w), 1011 (m), 976 (s), 914 (w), 887 (w), 876 (w), 847 (w), 831 (w), 772 (m), 752 (s), 735 (m), 694 (s), 681 (s), 669 (s), 648 (m), 638 (m).

EA: C₁₈H₁₅NO₄ (309.3): Ber.: C 69.89, H 4.89, N 4.53; gef.: C 69.81, H 5.13, N 4.31.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-(2-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17g)



309.32

Farbloser Feststoff; Schmp. 177-181 °C; R_f (PE/EA = 1:1): 0.32.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 3.79 (s, 3 H), 4.33 (s, 2 H), 7.04 (dt, J = 7.4 Hz, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.30-7.50 (m, 5 H), 7.52-7.64 (m, 2 H), 11.12 (s, 1 H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 40.3 (CH₂), 55.8 (CH₃), 112.5 (CH), 120.6 (CH), 123.8 (C_{quat}), 126.0 (CH), 126.8 (C_{quat}), 127.2 (C_{quat}), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 129.8 (CH), 130.4 (C_{quat}), 134.4 (CH), 155.0 (C_{quat}), 158.3 (C_{quat}), 196.6 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 309 (M⁺, 2), 149 (10), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 105 (12), 77 (C₆H₅⁺, 23), 44 (12), 43 (25), 40 (60).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3092 (w), 3051 (w), 2963 (w), 2922 (w), 2870 (w), 2851 (w), 1744 (s), 1668 (m), 1597 (w), 1483 (m), 1468 (m), 1454 (m), 1433 (w), 1389 (w), 1331 (w), 1285 (m), 1244 (m), 1186 (m), 1155 (w), 1109 (w), 1018 (m), 1003 (w), 970 (s), 750 (s), 700 (w), 683 (s), 669 (s), 648 (m), 623 (m).

EA: C₁₈H₁₅NO₄ (309.3): Ber.: C 69.89, H 4.89, N 4.53; gef.: C 69.88, H 4.87, N 4.32.

5-(2-(4-Fluorphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3*H*)-on (**17h**)¹⁾



C₁₇H₁₂FNO₃ 297.28

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 164-172 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.16.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 4.50 (s, 2 H), 7.26-7.55 (m, 7 H), 8.02-8.23 (m, 2 H), 11.16 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.9 (CH₂), 115.9 (d, J = 22 Hz, CH), 124.1 (C_{quat}), 126.0 (CH), 127.1 (C_{quat}), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 130.1 (C_{quat}), 131.5 (d, J = 10 Hz, CH), 132.6 (d, J = 3 Hz, C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 165.4 (d, J = 253 Hz, C_{quat}), 193.7 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 297 (M⁺, 8), 174 ((M-C₇H₄FO)⁺, 19), 123 (C₇H₄FO⁺, 100), 104 (C₇H₄O⁺, 9), 103 (18), 95 (C₆H₄F⁺, 16), 77 (C₆H₅⁺, 10).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3096 (w), 3065 (w), 1748 (s), 1688 (m), 1601 (m), 1506 (w), 1454 (w), 1410 (w), 1323 (w), 1302 (w), 1277 (w), 1234 (m), 1206 (m), 1157 (m), 1101 (w), 1003 (w), 972 (m), 910 (w), 833 (m), 814 (w), 787 (w), 772 (m), 752 (s), 716 (w), 689 (m), 667 (m), 646 (m), 625 (m).

EA: C₁₇H₁₂FNO₃ (297.3): Ber.: C 68.68, H 4.07, N 4.71; gef.: C 68.65, H 4.21, N 4.57.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-(3-Fluorphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17i)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 185-192 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.15.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 4.53 (s, 2 H), 7.28-7.49 (m, darin d, *J* = 4.3 Hz, 5 H), 7.49-7.68 (m, 2 H), 7.75-7.96 (m, 2 H), 11.17 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ : 36.1 (CH₂), 115.1 (d, J = 22 Hz, CH), 120.7 (d, J = 21 Hz, CH), 124.2 (C_{quat}), 124.6 (d, J = 3 Hz, CH), 126.1 (CH), 127.0 (C_{quat}), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.9 (C_{quat}), 131.1 (d, J = 8 Hz, CH), 137.9 (d, J = 6 Hz, C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 162.2 (d, J = 245 Hz, C_{quat}), 194.2 (d, J = 2 Hz, C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 297 (M⁺, 19), 175 (11), 174 ((M-C₇H₄FO)⁺, 100), 123 (C₇H₄FO⁺, 88), 104 (C₇H₄O⁺, 12), 103 (48), 95 (C₆H₄F⁺, 21), 77 (C₆H₅⁺, 12), 43 (10).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3192 (w), 3098 (w), 3063 (w), 2758 (w), 1753 (s), 1728 (w), 1692 (m), 1591 (w), 1487 (w), 1449 (w), 1435 (w), 1402 (w), 1327 (w), 1277 (w), 1256 (w), 1229 (m), 1173 (w), 1153 (w), 980 (m), 897 (w), 872 (m), 785 (m), 750 (s), 719 (w), 667 (m), 646 (m), 635 (w), 621 (w).

EA: C₁₇H₁₂FNO₃ (297.3): Ber.: C 68.68, H 4.07, N 4.71; gef.: C 68.53, H 4.33, N 4.51.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-(2-Fluorphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3*H*)-on (**17j**)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 162-176 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.16.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 4.39 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 7.14-7.58 (m, 7 H), 7.64-7.79 (m, 1 H), 7.88 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H), 11.17 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ : 39.6 (d, J = 7 Hz, CH₂), 117.0 (d, J = 23 Hz, CH), 124.2 (C_{quat}), 124.7 (d, J = 12 Hz, C_{quat}), 124.9 (d, J = 3 Hz, CH), 126.1 (CH), 127.0 (C_{quat}), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.7 (d, J = 2 Hz, C_{quat}), 130.5 (d, J = 2 Hz, CH), 135.6 (d, J = 9 Hz, CH), 155.0 (C_{quat}), 161.1 (d, J = 255 Hz, C_{quat}), 193.1 (d, J = 4 Hz, C_{quat}).

MS (EI), m/z: 297 (M⁺, 13), 174 ((M-C₇H₄FO)⁺, 40), 123 (C₇H₄FO⁺, 100), 104 (C₇H₄O⁺, 10), 103 (27), 95 (C₆H₄F⁺, 11), 77 (C₆H₅⁺, 9).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3192 (w), 3057 (w), 2972 (w), 2918 (w), 2874 (w), 1744 (s), 1686 (s), 1651 (w), 1609 (m), 1574 (w), 1499 (w), 1479 (m), 1450 (m), 1391 (w), 1337 (m), 1306 (w), 1277 (m), 1238 (w), 1211 (m), 1198 (m), 1180 (w), 1152 (w), 1078 (w), 970 (s), 935 (w), 907 (w), 847 (w), 827 (w), 789 (w), 770 (s), 754 (s), 718 (m), 704 (s), 691 (m), 658 (m), 629 (m), 606 (m).

EA: C₁₇H₁₂FNO₃ (297.3): Ber.: C 68.68, H 4.07, N 4.71; gef.: C 68.47, H 4.28, N 4.47.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-(3,5-Difluorphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17k)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 185-197 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.21.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 4.56 (s, 2 H), 7.31-7.48 (m, darin d, J = 4.5 Hz, 5 H), 7.62 (tt, J = 9.0 Hz, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.68-7.79 (m, 2 H), 11.18 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ : 36.2 (CH₂), 109.1 (t, J = 26 Hz, CH), 111.8 (dd, J = 18 Hz, J = 8 Hz, CH), 124.4 (C_{quat}), 126.1 (CH), 127.0 (C_{quat}), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (C_{quat}), 138.9 (t, J = 8 Hz, C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 162.5 (dd, J = 248 Hz, J = 12 Hz, C_{quat}), 193.2 (t, J = 2 Hz, C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 315 (M⁺, 14), 277 ((M-F₂)⁺, 11), 183 (11), 175 (14), 174 ((M-C₇H₃F₂O)⁺, 100), 141 (C₇H₃F₂O⁺, 69), 149 (12), 138 (20), 125 (16), 113 (40), 111 (25), 109 (13), 105 (C₇H₅O⁺, 45), 104 (26), 103 (59), 99 (14), 97 (30), 95 (17), 85 (26), 83 (24), 81 (15), 77 (C₆H₅⁺, 30), 71 (33), 69 (23), 57 (44), 55 (20), 43 (43).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3190 (w), 3098 (w), 3055 (w), 2914 (w), 2872 (w), 2779 (w), 1749 (s), 1726 (m), 1694 (m), 1597 (m), 1576 (w), 1506 (w), 1441 (m), 1402 (w), 1333 (m), 1302 (m), 1279 (w), 1260 (w), 1238 (w), 1225 (w), 1196 (w), 1157 (m), 1121 (w), 1101 (w), 1078 (w), 1043 (w), 982 (s), 918 (w), 868 (w), 853 (m), 827 (w), 777 (m), 750 (s), 718 (m), 689 (m), 671 (m), 660 (s), 642 (m).

EA: C₁₇H₁₁F₂NO₃ (315.3): Ber.: C 64.76, H 3.52, N 4.44; gef.: C 64.47, H 3.78, N 4.23.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-(4-Bromphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3*H*)-on (**17**I)



358.19

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 198-201 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.16.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 4.50 (s, 2 H), 7.31-7.41 (m, 1 H), 7.41-7.49 (m, 4 H), 7.73-7.83 (m, 2 H), 7.92-8.02 (m, 2 H), 11.17 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.9 (CH₂), 124.2 (C_{quat}), 126.0 (CH), 127.0 (C_{quat}), 128.0 (CH), 128.4 (C_{quat}), 129.0 (CH), 129.9 (C_{quat}), 130.4 (CH), 131.9 (CH), 134.8 (C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 194.4 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 359 (M(⁸¹Br)⁺, 6), 357 (M(⁷⁹Br)⁺, 6), 277 ((M-HBr)⁺, 15), 185 (C₇H₄⁸¹BrO⁺, 97), 183 (C₇H₄⁷⁹BrO⁺, 100), 174 ((M-C₇H₄BrO)⁺, 37), 172 (30), 157 (C₆H₄⁸¹Br⁺, 18), 155 (C₆H₄⁷⁹Br⁺, 18), 131 (10), 121 (19), 105 (33), 104 (24), 103 (48), 77 (C₆H₅⁺, 32), 76 (13), 69 (11), 43 (25).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1744 (s), 1690 (m), 1582 (w), 1566 (w), 1481 (w), 1452 (w), 1396 (w), 1329 (w), 1304 (w), 1279 (w), 1233 (w), 1200 (m), 1180 (w), 1109 (w), 1070 (w), 968 (s), 907 (w), 835 (w), 818 (s), 770 (w), 754 (s), 714 (m), 698 (s), 660 (m), 638 (m).

EA: C₁₇H₁₂BrNO₃ (358.2): Ber.: C 57.00, H 3.38, N 3.91; gef.: C 57.13, H 3.49, N 3.84.

5-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3*H*)-on (**17m**)¹)



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 189-201 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.14.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 4.54 (s, 2 H), 7.30-7.59 (m, 8 H), 7.71-7.81 (m, 2 H), 7.81-7.92 (m, 2 H), 8.04-8.20 (m, 2 H), 11.18 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.9 (CH₂), 124.1 (C_{quat}), 126.0 (CH), 127.0 (CH), 127.07 (CH), 127.10 (C_{quat}), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 130.2 (C_{quat}), 134.6 (C_{quat}), 138.8 (C_{quat}), 145.1 (C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 194.6 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 355 (M⁺, 3), 182 (14), 181 (C₁₃H₉O⁺, 100), 174 ((M-C₁₃H₉O)⁺, 1), 153 (C₁₂H₉⁺, 13), 152 (21), 77 (C₆H₅⁺, 3).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3190 (w), 3086 (w), 3055 (w), 3030 (w), 3001 (w), 2970 (w), 2886 (w), 2768 (w), 1746 (s), 1674 (m), 1601 (m), 1558 (w), 1508 (w), 1485 (w), 1450 (w), 1406 (w), 1341 (w), 1333 (w), 1306 (w), 1277 (w), 1233 (w), 1217 (m), 1200 (w), 1186 (w), 1161 (w), 1117 (w), 1078 (w), 993 (m), 972 (m), 905 (w), 858 (w), 827 (m), 802 (w), 768 (s), 750 (s), 719 (m), 694 (s), 679 (m), 665 (m), 648 (m), 631 (w).

EA: C₂₃H₁₇NO₃ (355.4): Ber.: C 77.73, H 4.82, N 3.94; gef.: C 77.53, H 4.87, N 3.91.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-4-phenyloxazol-2(3*H*)-on (**17n**)¹⁾



C₁₅H₁₁NO₃S 285.32

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 188-190 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.13.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 4.42 (s, 2 H), 7.05-7.32 (m, 1 H), 7.33-7.66 (m, 5 H), 7.88-8.44 (m, 2 H), 11.19 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 36.0 (CH₂), 124.3 (C_{quat}), 126.1 (CH), 127.0 (C_{quat}), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (C_{quat}), 134.8 (CH), 136.1 (CH), 142.6 (C_{quat}), 154.9 (C_{quat}), 188.0 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 285 (M⁺, 15), 174 ((M-C₅H₃OS)⁺, 25), 111 (C₅H₃OS⁺, 100), 103 (24), 83 (C₄H₃S⁺, 4), 77 (C₆H₅⁺, 11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3194 (w), 3105 (w), 3061 (w), 3030 (w), 2951 (w), 2920 (w), 2853 (w), 1753 (s), 1728 (w), 1661 (m), 1508 (w), 1454 (w), 1416 (m), 1404 (w), 1321 (w), 1302 (w), 1279 (w), 1211 (m), 1192 (w), 982 (m), 962 (w), 926 (m), 785 (w), 768 (m), 750 (s), 737 (s), 721 (s), 691 (s), 667 (m), 646 (m), 635 (m).

EA: C₁₅H₁₁NO₃S (285.3): Ber.: C 63.14, H 3.89, N 4.91; gef.: C 63.29, H 3.95, N 4.66.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(3-Methyl-2-oxobutyl)-4-phenyloxazol-2(3*H*)-on (**17o**)



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 102-105 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.17.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 2.76 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 7.28-7.55 (m, 5 H), 11.11 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 17.8 (CH₃), 37.2 (CH₂), 39.8 (CH), 123.7 (C_{quat}), 125.9 (CH), 127.1 (C_{quat}), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 130.3 (C_{quat}), 154.9 (C_{quat}), 209.2 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 245 (M⁺, 23), 175 (39), 174 ((M-C₄H₇O)⁺, 88), 149 (29), 131 (15), 105 (13), 104 (35), 103 (100), 77 (C₆H₅⁺, 31), 71 (C₄H₇O⁺, 66), 69 (12), 57 (18), 55 (12), 44 (17), 43 (C₃H₇⁺, 81), 41 (18), 40 (68).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3194 (w), 3094 (w), 3055 (w), 2965 (w), 2924 (w), 2872 (w), 2853 (w), 1748 (s), 1709 (m), 1682 (w), 1603 (w), 1056 (w), 1450 (w), 1404 (w), 1383 (w), 1356 (w), 1339 (w), 1304 (w), 1277 (w), 1231 (w), 1219 (w), 1175 (w), 1159 (w), 1109 (w), 1082 (w), 1047 (m), 999 (m), 833 (w), 804 (w), 772 (m), 754 (s), 731 (m), 692 (s), 667 (m), 650 (m), 635 (w).

EA: C₁₄H₁₅NO₃ (245.3): Ber.: C 68.56, H 6.16, N 5.71; gef.: C 68.80, H 6.44, N 5.51.

5-(2-Cyclopropyl-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3*H*)-on (**17p**)



C₁₄H₁₃NO₃ 243.26

Brauner Feststoff; Schmp. 144-148 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.13.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 0.77-1.04 (m, 4 H), 2.05-2.21 (m, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 7.29-7.57 (m, 5 H), 11.14 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 10.9 (CH₂), 20.1 (CH), 39.6 (CH₂), 123.8 (C_{quat}), 126.0 (CH), 127.0 (C_{quat}), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 130.1 (C_{quat}), 154.9 (C_{quat}), 205.4 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 243 (M⁺, 17), 174 ((M-C₄H₅O)⁺, 36), 105 (31), 104 (16), 103 (46), 77 (C₆H₅⁺, 27), 69 (C₄H₅O⁺, 100), 57 (11), 43 (15), 41 (C₃H₅⁺, 25).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3196 (w), 3125 (w), 3059 (w), 3005 (w), 2970 (w), 2918 (w), 2904 (w), 2855 (w), 2332 (w), 1744 (s), 1701 (s), 1678 (w), 1603 (w), 1508 (w), 1452 (w), 1383 (m), 1348 (w), 1304 (w), 1279 (w), 1223 (w), 1194 (w), 1159 (w), 1103 (w), 1069 (m), 1063 (m), 1018 (w), 988 (m), 978 (s), 926 (w), 906 (w), 893 (w), 845 (w), 814 (w), 793 (w), 768 (w), 754 (s), 714 (m), 692 (s), 669 (m), 646 (m), 631 (m).

EA: C₁₄H₁₃NO₃ (243.3): Ber.: C 69.12, H 5.39, N 5.76; gef.: C 69.20, H 5.64, N 5.48.

5-(2-(Adamantan-1-yl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3H)-on (17q)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 182-194 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.21.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 1.59-1.75 (m, 6 H), 1.76-1.88 (m, 6 H), 1.94-2.06 (m, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 7.22-7.55 (m, 5 H), 11.07 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 27.3 (CH), 33.4 (CH₂), 35.9 (CH₂), 37.2 (CH₂), 46.0 (C_{quat}), 123.8 (C_{quat}), 125.8 (CH), 127.2 (C_{quat}), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 130.7 (C_{quat}), 154.9 (C_{quat}), 209.8 (C_{quat}).

MS (EI), *m*/*z*: 337 (M⁺, 4), 163 (C₁₁H₁₅O⁺, 4), 136 (11), 135 (C₁₀H₁₅⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 5).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3194 (w), 3094 (w), 3057 (w), 2907 (w), 2849 (w), 1755 (s), 1705 (m), 1449 (w), 1396 (w), 1342 (w), 1304 (w), 1263 (w), 1231 (w), 1196 (w), 1157 (w), 1099 (w), 1080 (w), 1049 (w), 1016 (w), 989 (m), 980 (m), 970 (w), 934 (w), 835 (w), 810 (w), 775 (m), 754 (s), 721 (w), 696 (m), 665 (m), 652 (m), 638 (w).

HRMS (ESI): *m*/*z* ber. für C₂₁H₂₄NO₃ ((M+H)⁺): 338.1756; gef.: 338.1753.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-4-(4-tolyl)oxazol-2(3H)-on (17r)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 167-175 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.09.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ : 2.30 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 6.99-7.15 (m, 2 H), 7.16-7.29 (m, 2 H), 7.29-7.40 (m, 2 H), 7.93-8.10 (m, 2 H), 11.08 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 20.8 (CH₃), 35.5 (CH₂), 55.6 (CH₃), 114.1 (CH), 123.9 (C_{quat}), 124.3 (C_{quat}), 125.9 (CH), 128.7 (C_{quat}), 129.5 (CH), 130.0 (C_{quat}), 130.9 (CH), 138.0 (C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 163.6 (C_{quat}), 193.4 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 323 (M⁺, 4), 188 ((M-C₈H₇O₂)⁺, 1), 136 (10), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 119 (10), 107 (C₇H₇O⁺, 4), 92 (C₆H₄O⁺, 4), 91 (5), 77 (C₆H₅⁺, 7).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3200 (w), 3100 (w), 3055 (w), 3038 (w), 3017 (w), 2932 (w), 2839 (w), 1759 (s), 1670 (m), 1597 (w), 1572 (w), 1512 (w), 1481 (w), 1454 (w), 1437 (w), 1422 (w), 1325 (w), 1308 (w), 1302 (w), 1271 (m), 1260 (s), 1221 (w), 1177 (w), 1167 (m), 1115 (w), 1098 (w), 1016 (w), 1005 (w), 982 (m), 968 (w), 860 (w), 820 (m), 816 (s), 795 (w), 773 (w), 756 (w), 731 (w), 716 (w), 691 (w), 654 (w), 635 (w), 615 (m).

EA: C₁₉H₁₇NO₄ (323.3): Ber.: C 70.58, H 5.30, N 4.33; gef.: C 70.27, H 5.47, N 4.27.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

4-(4-Methoxyphenyl)-5-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)oxazol-2(3H)-on (17s)¹)



339.34

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 162-169 °C; R_f (PE/EA = 1:1): 0.26.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 3.76 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 6.90-7.03 (m, 2 H), 7.03-7.12 (m, 2 H), 7.30-7.44 (m, 2 H), 7.94-8.09 (m, 2 H), 11.04 (s, 1 H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 55.6 (CH₃), 114.0 (CH), 114.5 (CH), 119.5 (C_{quat}), 123.7 (C_{quat}), 127.5 (CH), 128.7 (C_{quat}), 129.3 (C_{quat}), 130.9 (CH), 155.0 (C_{quat}), 159.3 (C_{quat}), 163.6 (C_{quat}), 193.4 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 339 (M⁺, 4), 204 ((M-C₈H₇O₂)⁺, 3), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 107 (C₇H₇O⁺, 6), 92 (C₆H₄O⁺, 4), 77 (C₆H₅⁺, 7).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3204 (w), 3115 (w), 3057 (w), 3028 (w), 2955 (w), 2924 (w), 2901 (w), 2853 (w), 1748 (s), 1684 (w), 1667 (w), 1595 (m), 1572 (w), 1520 (w), 1510 (w), 1456 (w), 1437 (w), 1423 (w), 1400 (w), 1323 (w), 1312 (m), 1290 (w), 1258 (s), 1211 (w), 1177 (m), 1167 (m), 1117 (w), 1109 (w), 1059 (w), 1018 (m), 988 (m), 966 (m), 910 (w), 860 (w), 831 (m), 824 (m), 810 (w), 770 (w), 758 (w), 739 (w), 721 (w), 654 (w).

EA: C₁₉H₁₇NO₅ (339.3): Ber.: C 67.25, H 5.05, N 4.13; gef.: C 67.49, H 5.34, N 3.84.

¹⁾ Die Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Bachelorarbeit^{[33],[34]} synthetisiert und charakterisiert.

4-(4-Chlorphenyl)-5-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)oxazol-2(3H)-on (17t)^{1),2)}



Hellgelber Feststoff; Schmp. 186-195 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.10.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 3.85 (s, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.28-7.67 (m, 4 H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 11.20 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.4 (CH₂), 55.7 (CH₃), 114.1 (CH), 123.1 (C_{auat}), 126.0 (C_{quat}), 127.7 (CH), 128.7 (C_{quat}), 129.0 (CH), 130.9 (CH), 131.1 (C_{quat}), 133.0 (C_{quat}), 154.8 (C_{quat}), 163.7 (C_{quat}), 193.2 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 343 (M(³⁵CI)⁺, 1), 208 ((M(³⁵CI)-C₈H₇O)⁺, 1), 135 (C₈H₇O⁺, 100), 107 (C₇H₇O⁺, 4), 92 ($C_6H_4O^+$, 4), 77 ($C_6H_5^+$, 6).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3190 (w), 3100 (w), 3061 (w), 2970 (w), 2938 (w), 2901 (w), 2839 (w), 2803 (w), 1742 (s), 1682 (m), 1603 (m), 1576 (w), 1503 (w), 1458 (w), 1420 (w), 1410 (w), 1323 (w), 1258 (m), 1215 (m), 1198 (w), 1175 (m), 1117 (w), 1092 (m), 1057 (w), 1024 (w), 988 (w), 966 (m), 908 (w), 826 (m), 812 (w), 781 (w), 739 (w), 727 (w), 710 (w), 687 (w), 635 (W).

EA: C₁₈H₁₄CINO₄ (343.8): Ber.: C 62.89, H 4.10, N 4.07; gef.: C 62.83, H 4.27, N 3.84.

Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.
Die Verbindung wurde erstmalig im Rahmen meiner Bachelorarbeit^{[33],[34]} synthetisiert und charakterisiert.

4-(2-Chlorphenyl)-5-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)oxazol-2(3*H*)-on (**17u**)



Gelber Feststoff; Schmp. 102-106 °C; R_f (PE/EA = 1:1): 0.18.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 3.84 (s, 3 H), 4.15 (s, 2 H), 6.94-7.14 (m, 2 H), 7.36-7.55 (m, 3 H), 7.55-7.66 (m, 1 H), 7.85-8.03 (m, 2 H), 10.99 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.0 (CH₂), 55.6 (CH₃), 114.0 (CH), 121.3 (C_{quat}), 126.1 (C_{quat}), 127.6 (CH), 128.6 (C_{quat}), 130.0 (CH), 130.7 (CH), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 132.0 (C_{quat}), 132.9 (C_{quat}), 154.9 (C_{quat}), 163.5 (C_{quat}), 193.0 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 343 (M(³⁵CI)⁺, 1), 135 (C₈H₇O⁺, 100), 107 (C₇H₇O⁺, 6), 92 (C₆H₄O⁺, 6), 77 (C₆H₅⁺, 9), 58 (10).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3227 (w), 3204 (w), 3136 (w), 3102 (w), 3065 (w), 2978 (w), 2924 (w), 2899 (w), 2841 (w), 1751 (s), 1684 (m), 1601 (m), 1572 (m), 1510 (w), 1437 (w), 1423 (w), 1400 (w), 1321 (w), 1265 (m), 1248 (w), 1211 (m), 1179 (m), 1107 (w), 1059 (w), 1022 (m), 991 (w), 964 (s), 945 (w), 908 (w), 833 (m), 818 (w), 770 (s), 758 (m), 714 (m), 681 (w), 654 (w), 644 (w), 621 (m).

EA: C₁₈H₁₄CINO₄ (343.8): Ber.: C 62.89, H 4.10, N 4.07; gef.: C 62.74, H 4.38, N 3.78.

5-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-4-(thiophen-2-yl)oxazol-2(3H)-on (17v)¹⁾



315.34

Hellbrauner Feststoff; Schmp. 176-186 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.10.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ : 3.86 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 6.52-7.23 (m, darin d, J = 8.6 Hz, 3 H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 11.32 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 35.7 (CH₂), 55.7 (CH₃), 114.1 (CH), 119.3 (C_{quat}), 125.6 (CH), 126.5 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (C_{quat}), 128.6 (C_{quat}), 130.1 (C_{quat}), 130.8 (CH), 154.6 (C_{quat}), 163.7 (C_{quat}), 192.7 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 315 (M⁺, 3), 180 ((M-C₈H₇O)⁺, 1), 135 (C₈H₇O⁺, 100), 107 (C₇H₇O⁺, 5), 92 (C₆H₄O⁺, 4), 77 (C₆H₅⁺, 8).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3161 (w), 3111 (w), 3061 (w), 2990 (w), 2893 (w), 2845 (w), 1751 (m), 1667 (w), 1597 (m), 1568 (w), 1508 (w), 1464 (w), 1427 (w), 1418 (w), 1358 (w), 1308 (m), 1298 (w), 1256 (s), 1221 (w), 1173 (w), 1169 (m), 1111 (w), 1047 (w), 1022 (m), 980 (m), 977 (w), 912 (w), 856 (w), 812 (m), 806 (m), 773 (w), 716 (m), 700 (s), 646 (m), 611 (m).

EA: C₁₆H₁₃NO₄S (315.3): Ber.: C 60.94, H 4.16, N 4.44; gef.: C 60.95, H 4.37, N 4.29.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

5-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-4-(4-tolyl)oxazol-2(3*H*)-on (**17w**)¹⁾



Hellbrauner Feststoff; Schmp. 178-192 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.14.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ : 2.31 (s, 3 H), 4.39 (s, 2 H), 7.17-7.32 (m, 3 H), 7.32-7.42 (m, 2 H), 8.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 11.12 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ: 20.8 (CH₃), 36.0 (CH₂), 124.1 (C_{quat}), 124.2 (C_{quat}), 126.0 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (C_{quat}), 129.5 (CH), 134.7 (CH), 136.0 (CH), 138.1 (C_{quat}), 142.6 (C_{quat}), 154.9 (C_{quat}), 188.0 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 299 (M⁺, 31), 189 (13), 188 ((M-C₅H₃OS)⁺, 100), 119 (15), 118 (14), 117 (45), 115 (13), 111 (C₅H₃OS⁺, 100), 91 (C₇H₇⁺, 14).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3181 (w), 3090 (w), 3051 (w), 2920 (w), 2855 (w), 2781 (w), 1736 (s), 1686 (w), 1657 (m), 1518 (w), 1437 (w), 1414 (m), 1398 (w), 1358 (w), 1325 (w), 1304 (w), 1296 (w), 1273 (m), 1236 (w), 1223 (w), 1206 (m), 1194 (w), 1171 (w), 1115 (w), 1103 (w), 1186 (w), 1059 (w), 1043 (w), 978 (m), 953 (w), 930 (w), 910 (w), 818 (m), 791 (w), 773 (w), 733 (s), 714 (m), 675 (w), 644 (m), 619 (m).

EA: C₁₆H₁₃NO₃S (299.3): Ber.: C 64.20, H 4.38, N 4.68; gef.: C 64.03, H 4.49, N 4.55.

¹⁾ Die Verbindung wurde von *Kiril Lutsenko* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[162] synthetisiert.

7.5.4 Synthese des Oxazol-2-ons 17a aus 4-Methoxybenzoesäure (1x)



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel mit Septum werden 152 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzoesäure (**1x**) (>98 %, *Merck*) in 2.5 mL trockenem 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend werden bei Raumtemperatur (Wasserbad) 0.09 mL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Oxalylchlorid (>98 %, *Merck*) tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 4 h lang bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt und anschließend auf Raumtemperatur (Wasserbad) abgekühlt.

14 mg (0.02 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*), 8 mg (0.04 mmol, 4 mol%) Cul (*k*. *A*.), 232 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyl(1-phenylprop-2-in-1-yl)carbamat (**16a**)¹⁾ und 0.56 mL (1.00 mmol, 4.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, mit KOH Pellets gelagert, *AppliChem*) werden nacheinander zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Diese wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 1 h lang weiter gerührt (DC-Kontrolle).

Danach werden 388 mg (2.00 mmol, 2.0 Äq.) PTSA Monohydrat (≥98 %, *Merck*) hinzugefügt und die Mischung wird 0.5 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Zur Reaktionsmischung werden 2.5 mL VE-Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = $10:1 \rightarrow 1:1$) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um 89 mg (0.29 mmol, 29 %) des 5-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-4-phenyloxazol-2(3*H*)-ons (**17a**) zu erhalten.

¹⁾ Die *tert*-Butyl(1-arylprop-2-in-1-yl)carbamate **16** wurden nach literaturbekannten Versuchsvorschriften (s. Schema 83 und Literaturstelle [158]) hergestellt.



7.5.5 Synthese und spektroskopische Daten des 2-(2-(*tert*-Butoxy)-4-phenyloxazol-5yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanons (19)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 14 mg (0.02 mmol, 2 mol%) PdCl₂(PPh₃)₂ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 8 mg (0.04 mmol, 4 mol%) Cul (*k*. A.) im Stickstoffgegenstrom vorgelegt. Anschließend werden 5.0 mL trockenes THF hinzugefügt und die Mischung wird 5 min lang mit Stickstoff entgast. 176 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) (\geq 97 %, *Merck*), 232 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyl(1-phenylprop-2-in-1-yl)carbamat (**16a**)¹⁾ und 0.14 mL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, mit KOH Pellets gelagert, *AppliChem*) werden nacheinander hinzugegeben und die Mischung wird 1.0 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Zur Reaktionsmischung werden 5.0 mL gesättigte Na₂CO₃-Lösung gegeben und mit 3 x 5.0 mL Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C, Ethylacetat und Triethylamin (PE/EA/NEt₃ = 100:10:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Druckluftsäule) um 259 mg (0.71 mmol, 71 %) des 2-(2-(*tert*-Butoxy)-4-phenyloxazol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-ethanons (**19**) zu erhalten.

Orange-roter Feststoff; R_f (PE/EA = 10:1): 0.18.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 1.59 (s, 9 H), 3.87 (s, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 6.88-7.00 (m, 2 H), 7.26-7.42 (m, 3 H), 7.61-7.71 (m, 2 H), 7.95-8.06 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 28.2 (CH₃), 36.4 (CH₂), 55.9 (CH₃), 85.1 (C_{quat}), 114.3 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (C_{quat}), 131.3 (CH), 132.6 (C_{quat}), 135.0 (C_{quat}), 136.7 (C_{quat}), 159.1 (C_{quat}), 164.2 (C_{quat}), 193.4 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 365 (M⁺, 0.2), 350 ((M-CH₃)⁺, 0.3), 309 ((M-C₄H₉+H)⁺, 7), 136 (9), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 105 (C₇H₅O⁺, 6), 77 (C₆H₅⁺, 9), 57 (C₄H₉⁺, 14), 41 (16).

¹⁾ Die *tert*-Butyl(1-arylprop-2-in-1-yl)carbamate **16** wurden nach literaturbekannten Versuchsvorschriften (s. Schema 83 und Literaturstelle [158]) hergestellt.
7.5.6 Synthese und spektroskopische Daten des 5-(2-(4-Methoxyphenyl)-2oxoethyl)oxazol-2(3*H*)-ons (17x)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 145 mg (0.5 mmol) *tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamat (**18a**)¹⁾ in 1.0 mL THF und 0.5 mL Acetonitril gelöst. Anschließend werden 0.05 mL (0.6 mmol, 1.2 Äq.) Nitropropan (≥96 %, *Sigma Aldrich*) und 0.07 mL (0.5 mmol, 1.0 Äq.) Diazabicycloundecan (98 %, *Sigma Aldrich*) hinzugegeben. Die rot-braun gefärbte Reaktionsmischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Nach beendeter Reaktion wird die Mischung in ca. 1.5 mL Wasser gegeben und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, bevor sie mit 3 x 3.0 mL Dichlormethan extrahiert wird (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = $1:1 \rightarrow 2:1$) als Eluent gereinigt (Flash-chromatographie) um 41 mg (0.17 mmol, 35 %) des 5-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-oxazol-2(3*H*)-ons (**17x**) zu erhalten.

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 180-185 °C; R_f (PE/EA = 1:1): 0.06.

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz), δ: 3.85 (s, 3 H), 4.18 (d, J = 1.0 Hz, 2 H), 6.69-6.80 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 2 H), 7.93-8.04 (m, 2 H), 10.39 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz), δ: 35.6 (CH₂), 55.6 (CH₃), 111.1 (CH), 114.0 (CH), 128.7 (C_{quat}), 130.7 (CH), 134.8 (C_{quat}), 156.0 (C_{quat}), 163.5 (C_{quat}), 193.2 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 233 (M⁺, 12), 136 (9), 135 ($C_8H_7O_2^+$, 100), 107 ($C_7H_7O^+$, 13), 98 ((M- $C_8H_7O_2$)⁺, 1), 77 ($C_6H_5^+$, 15).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3196 (w), 3152 (w), 3132 (w), 3080 (w), 2980 (w), 2899 (w), 1748 (s), 1732 (s), 1699 (w), 1672 (s), 1597 (s), 1574 (s), 1558 (w), 1510 (m), 1468 (w), 1454 (w), 1423 (m), 1402 (w), 1354 (w), 1339 (m), 1312 (w), 1254 (s), 1213 (s), 1177 (s), 1161 (m), 1117 (w), 1090 (m), 1028 (s), 982 (m), 949 (s), 908 (w), 847 (s), 824 (m), 799 (m), 770 (m), 750 (s), 691 (w), 679 (w).

EA: C₁₂H₁₁NO₄ (233.2): Ber.: C 61.80, H 4.75, N 6.01; gef.: C 61.52, H 5.05, N 5.71.

¹⁾ Synthetisiert über eine *Sonogashira*-Kupplung mit 4-Methoxybenzoylchlorid und Boc-geschütztem Propargylamin.

7.6 Isoxazole

7.6.1 Versuchsbedingungen der Optimierungsstudie



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 0.50 mmol Alkinon **18** in dem angegebenen Lösungsmittel gelöst. Anschließend werden 5.0 Äq. des Azidderivats **20**, 0.14 mL (2.50 mmol, 5.0 Äq.) Essigsäure (*VWR*) und falls angegeben 8.9 μ L (0.10 mmol, 0.2 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei der angegebenen Temperatur T die angegebene Zeit *t* lang gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite[®]* adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um die Isoxazole **21** zu erhalten.

7.6.2 Synthese und spektroskopische Daten des *tert*-Butyl-((5-(4methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)methyl)carbamats (21a)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 145 mg (0.50 mmol) *tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamat (**18a**)¹⁾ in 1.3 mL THF gelöst. Anschließend werden 66 mg (1.00 mmol, 2.0 Äq.) Natriumazid (**20b**) (\geq 99 %, *Riedel de Haën*), 0.06 mL (10 mmol, 2.0 Äq.) Essigsäure (*VWR*) und 8.9 µL (0.10 mmol, 0.2 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 2 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite[®]* adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 4:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographie-automat) um 111 mg (0.37 mmol, 73 %) des *tert*-Butyl-((5-(4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)methyl)carbamats (**21a**) zu erhalten.

Farbloser Feststoff; Schmp.: 96 °C; R_f (PE/EA = 4:1): 0.18.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.48 (s, 9 H), 3.85 (s, 3 H), 4.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 5.13 (br, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.90-7.01 (m, 2 H), 7.63-7.74 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 28.5 (CH₃), 36.8 (CH₂), 55.5 (CH₃), 80.1 (C_{quat}), 97.4 (CH), 114.5 (CH), 120.3 (C_{quat}), 127.5 (CH), 156.0 (C_{quat}), 161.2 (C_{quat}), 162.4 (C_{quat}), 170.4 (C_{quat}).

MS (ESI), m/z: 305 ((M+H)⁺), 249 ((M-C₄H₉+2H)⁺), 205 ((M-C₅H₉O₂+2H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3337 (w), 2930 (w), 2124 (w), 1709 (w), 1680 (s), 1614 (m), 1601 (m), 1574 (w), 1531 (s), 1516 (s), 1472 (m), 1445 (m), 1423 (w), 1387 (w), 1364 (m), 1337 (w), 1302 (m), 1288 (m), 1248 (s), 1169 (s), 1115 (m), 1051 (m), 1034 (s), 1018 (m), 968 (w), 939 (m), 920 (w), 905 (w), 870 (m), 847 (m), 835 (m), 799 (m), 785 (m), 733 (w), 718 (w), 698 (w), 677 (w), 625 (m), 611 (m).

EA: C₁₆H₂₀N₂O₄ (304.3): Ber.: C 63.14, H 6.62, N 9.20; gef.: C 63.35, H 6.50, N 9.23.

¹⁾ Synthetisiert über eine Sonogashira-Kupplung mit 4-Methoxybenzoylchlorid und Boc-geschütztem Propargylamin.

7.6.3 Synthese und spektroskopische Daten des (*Z*)-3-Amino-1-(4methoxyphenyl)hept-2-en-1-ons (22)



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 14 mg (0.02 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 8 mg (0.04 mmol, 4 mol%) Cul (*k*. *A*.) vorgelegt. Anschließend werden 2.5 ml trockenes THF, 176 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) (≥99 %, *Merck*), 0.12 mL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) 1-Hexin (**2b**) (98+ %, *Alfa Aesar*) und 0.14 mL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) nacheinander hinzugegeben und die Mischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Anschließend werden 656 mg (10 mmol, 10.0 Äq.) Natriumazid (**20b**) (≥99 %, *Riedel de Haën*), 0.56 mL (10 mmol, 10.0 Äq.) Essigsäure (*VWR*) und 17.8 µL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) hinzugefügt und die Mischung wird weitere 4 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = $5:1 \rightarrow 3:1$) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um 138 mg (0.59 mmol, 59 %) des (*Z*)-3-Amino-1-(4-methoxyphenyl)hept-2-en-1-ons (**22**) zu erhalten.

Farbloser Feststoff; Schmp.: 52 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.13.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.31-1.48 (m, 2 H), 1.51-1.68 (m, 2 H), 2.18-2.30 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 5.25 (br, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 6.86-6.96 (m, 2 H), 7.82-7.92 (m, 2 H), 10.20 (br, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 13.9 (CH₃), 22.4 (CH₂), 30.3 (CH₂), 36.8 (CH₂), 55.4 (CH₃), 91.2 (CH), 113.5 (CH), 129.1 (CH), 133.1 (C_{quat}), 161.9 (C_{quat}), 166.8 (C_{quat}), 188.8 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 233 (M⁺, 12), 232 (12), 204 ((M-C₂H₅)⁺, 16), 191 ((M-C₃H₇+H)⁺, 21), 136 (10), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 96 (12), 85 (11), 77 (11), 57 (13), 43 (16).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3285 (w), 3142 (w), 3001 (w), 2959 (w), 2932 (w), 2874 (w), 2859 (w), 2835 (w), 1587 (s), 1566 (m), 1526 (s), 1503 (s), 1454 (w), 1439 (w), 1420 (m), 1406 (w), 1377 (w), 1314 (m), 1302 (m), 1285 (m), 1252 (s), 1217 (m), 1204 (w), 1169 (s), 1103 (m), 1063 (w), 1030 (m), 1005 (w), 968 (w), 862 (w), 845 (m), 773 (s), 731 (m), 662 (m), 633 (m), 610 (m).

EA: C₁₄H₁₉NO₂ (233.3): Ber.: C 72.07, H 8.21, N 6.00; gef.: C 72.02, H 7.91, N 6.24.

7.6.4 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der Isoxazole 21b-i



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 3.5 mg (0.02 mmol, 1 mol%) PdCl₂ (*Merck*) und 18.9 mg (0.04 mmol, 2 mol%) (1-Ad)₂BnP · HBr (*in der Arbeitsgruppe vorhanden*) vorgelegt. Unter Argonatmosphäre werden 2.0 mL trockenes 1,4-Dioxan, 2.00 mmol Säurechlorid **4**, 2.00 mmol (1.0 Äq.) Alkin **2** und 0.30 mL (2.20 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) nacheinander hinzugegeben. Die Mischung wird 19 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Anschließend werden 656 mg (10 mmol, 5.0 Äq.) Natriumazid (**20b**) (≥99 %, *Riedel de Haën* oder *AppliChem*) und 0.56 mL (10 mmol, 5.0 Äq.) Essigsäure (*VWR*) hinzugefügt und die Mischung wird weitere 4 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle). Durch frei werdenden Stickstoff entsteht ein Überdruck im Reaktionsgefäß!

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite[®]* adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um die Isoxazole **21b-i** zu erhalten.

Die experimentellen Details sind in der Tabelle 25 zusammengefasst.

	A H H H H H			
Ein-	Säurechlorid 4	Alkin 2	Eluent	Isoxazol 21b-i
trag	(2.00 mmol)	(2.00 mmol)	PE/EA	
1 ^[a]	4-Methoxybenzoyl-	Phenylacetylen (2a)	15:1	
	chlorid (4b)	(98 % <i>, ABCR</i>)		Ph
	(≥97 %, <i>Merck</i>)	0.22 mL		0 (21c)
	352 mg			358 mg (1.43 mmol, 71 %)
	-			farbloser Feststoff
2 ^{[a],[b]}	2-Chlorbenzoyl-	2a	100:1	\sim $($
	chlorid (4s)	0.22 mL	\rightarrow 50:1	Ph
	(97 %, Alfa Aesar)			(21d)
	361 mg			(210)
	-			silver Foststoff
	T I: 1 0 1 1	•	50.4	
3.01	I hiophen-2-carbonyl-	2a	50:1	
	chlorid (4o)	0.22 mL		(21c)
	(>98 %, <i>Alfa Aesar</i>)			
	299 mg			143 mg (0.63 mmol, 32 %)
				farbloser Feststoff
4	Cyclopropancarbonyl-	2a	100:1	O-N
	chlorid (4q)	0.22 mL	\rightarrow 50:1	Ph (21f)
	(k. A., <i>Merck</i>)			155 mg (0.84 mmol. 42 %)
	209 mg			aelber Feststoff
				yeiner i esision

Tabelle 25. Experimentelle Details der Synthese der Isoxazole 21b-i.

7. Experimenteller Teil

Ein-	Säurechlorid 4	Alkin 2	Eluent	laavaral 24h :
trag	(2.00 mmol)	(2.00 mmol)	PE/EA	ISOXAZOI ZID-I
5 ^[c]	2-Chlorbenzoyl- chlorid (4s) (97 %, <i>Alfa Aesar</i>) 361 mg	2-Fluorphenyl- acetylen (2g) (97 % <i>, ABCR</i>) 0.23 mL	50:1	$\begin{array}{c} & \overset{O-N}{\underset{CI}{\leftarrow}} & (\mathbf{21g}) \\ 140 \text{ mg } (0.51 \text{ mmol}, 51 \%) \\ \text{farbloser Feststoff} \end{array}$
6	4-Methoxybenzoyl- chlorid (4b) (≥97 %, <i>Merck</i>) 352 mg	4-Ethinylmethyl- benzoat (2h) (<i>k. A</i> .) 320 mg	10:1 → 5:1	(21h) 178 mg (0.57 mmol, 29 %) hellgelber Feststoff
7 ^[d]	4b 352 mg	1-Hexin (2b) (98+ %, <i>Alfa Aesar</i>) 0.23 mL	30:1	(21b) 47 mg (0.20 mmol, 10 %) hellgelber Feststoff
8	2-Chlorbenzoylchlorid (4s) (97 %, <i>Alfa Aesar</i>) 361 mg	Ferrocenyl- acetylen (2f) ^[e] 420 mg	25:1	(21i) 84 mg (0.23 mmol, 12 %) roter Feststoff

[a] Als Lösungsmittel wurde trockenes Dichlormethan an Stelle des 1,4-Dioxans verwendet. [b] Die Reaktionszeit für den ersten Reaktionsschritt betrug 2 h. [c] Produkt wurde nach der Säulenchromatographie zusätzlich aus Ethylacetat umkristallisiert. [d] Die Reaktionszeit für den ersten Reaktionsschritt betrug 20 h. [e] Das Alkin **2e** wurde aus Trimethylsilylethinylferrocen (*in der Arbeitsgruppe vorhanden*) durch Abspaltung der Trimethylsilyl-gruppe in methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung hergestellt.

7.6.5 Qualitativer Azid-Nachweis

Nach Beendigung der Reaktion wurde exemplarisch bei einem Ansatz ein qualitativer Nachweis für Azide durchgeführt (Iod-Azid-Reaktion).^[222]

 $\begin{array}{ll} \mbox{Redoxreaktion:} & S^{2\text{-}} + I_2 \rightarrow S + 2 \ I \\ & S + 2 \ N_3 \ \overline{} \rightarrow S^{2\text{-}} + 3 \ N_2 \uparrow \end{array}$

Dazu wird eine Spatelspitze Natriumsulfid (Na₂S mit xH₂O, 60-62 %, Schuppen, fein gemörsert, *Riedel de Haën*) auf den umgedrehten Deckel einer PS-Gewebekulturschale gelegt. Ein Tropfen der Reaktionsmischung wird darauf gegeben und anschließend eine 2 M ethanolische Iod-Lösung hinzugetropft. Danach wird sofort die Gewebekulturschale mit dem Boden nach unten aufgelegt.

Die Anwesenheit von Azid-Anionen in der Reaktionsmischung ruft eine Gasentwicklung in Form von kleinen Bläschen zwischen dem Deckelboden und der Schale hervor. Weiterhin findet eine Entfärbung der Iod-Lösung statt, wobei diese unabhängig von der Anwesenheit von Aziden ist.

Beide Veränderungen konnten bei der verwendeten Probe beobachtet werden, so dass davon ausgegangen wird, dass die Azidanionen nicht vollständig verbraucht werden.

7.6.6 Spektroskopische Daten der Isoxazole 21b-i

5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol (21c)



C₁₆H₁₃NO₂ 251.28

Farbloser Feststoff; Schmp.: 126 °C; R_f (PE/EA = 15:1): 0.16.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.85 (s, 3 H), 6.69 (s, 1 H), 6.93-7.06 (m, 2 H), 7.39-7.54 (m, 3 H), 7.71-7.81 (m, 2 H), 7.28-7.93 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 55.5 (CH₃), 96.2 (CH), 114.5 (CH), 120.4 (C_{quat}), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (C_{quat}), 130.0 (CH), 161.2 (C_{quat}), 163.0 (C_{quat}), 170.5 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 251 (M⁺, 46), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 15), 40 (10).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3117 (w), 3003 (w), 2967 (w), 2936 (w), 2901 (w), 2839 (w), 1612 (m), 1599 (w), 1578 (w), 1518 (w), 1501 (w), 1464 (m), 1441 (w), 1418 (w), 1400 (m), 1317 (w), 1306 (w), 1248 (m), 1177 (m), 1119 (w), 1072 (w), 1032 (m), 949 (m), 926 (m), 841 (m), 822 (m), 800 (m), 768 (s), 689 (s), 662 (w), 611 (w).

EA: C₁₆H₁₃NO₂ (251.3): Ber.: C 76.48, H 5.21, N 5.57; gef.: C 76.48, H 4.96, N 5.55.

5-(2-Chlorphenyl)-3-phenylisoxazol (21d)



C₁₅H₁₀CINO 255.70

Gelber Feststoff; Schmp.: 60 °C; R_f (PE/EA = 50:1): 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.26 (s, 1 H), 7.33-7.44 (m, 2 H), 7.45-7.57 (m, 4 H), 7.84-7.94 (m, 2 H), 7.96-8.05 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), *δ*: 102.6 (CH), 126.4 (C_{quat}), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (C_{quat}), 129.5 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (CH), 131.8 (C_{quat}), 163.1 (C_{quat}), 166.7 (C_{quat}).¹⁾

MS (EI), *m/z*: 257 (M(37 CI) $^{+}$, 16), 256 (10), 255 (M(35 CI) $^{+}$, 45), 254 (10), 212 (11), 202 (20), 144 ((M-C₆H₄CI) $^{+}$, 26), 141 (C₇H₄ 37 CIO $^{+}$, 33), 140 (8), 139 (C₇H₄ 35 CIO $^{+}$, 100), 127 (13), 111 (28), 90 (10), 77 (C₆H₅ $^{+}$, 11), 75 (10).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3067 (w), 2920 (w), 2851 (w), 1601 (w), 1576 (w), 1522 (w), 1479 (w), 1460 (m), 1447 (m), 1420 (w), 1398 (m), 1269 (w), 1213 (w), 1130 (w), 1078 (w), 1032 (m), 949 (m), 916 (w), 810 (w), 758 (s), 733 (m), 725 (w), 683 (s), 646 (w).

EA: C₁₅H₁₀CINO (255.7): Ber.: C 70.46, H 3.94, N 5.48; gef.: C 70.57, H 4.06, N 5.54.

¹⁾ Unter einem der CH-Signale bei δ 127.0, 129.1 oder 131.0 liegen die Signale von zwei primären Kohlenstoffkernen.

3-Phenyl-5-(thiophen-2-yl)isoxazol (21e)



C₁₃H₉NOS 227.28

Farbloser Feststoff; Schmp.: 95 °C; R_f (PE/EA = 50:1): 0.09.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 6.69 (s, 1 H), 7.13 (dd, J = 5.0 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.41-7.52 (m, 4 H), 7.55 (dd, J = 3.7 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.79-7.89 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 97.4 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.99 (C_{quat}), 129.04 (CH), 129.4 (C_{quat}), 130.2 (CH), 163.1 (C_{quat}), 165.5 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 227 (M⁺, 31), 199 (10), 111 ((M-C₈H₆N)⁺, 50), 44 (15), 43 (13), 40 (100).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3115 (w), 3400 (w), 3082 (w), 1601 (w), 1580 (w), 1466 (w), 1443 (w), 1414 (w), 1400 (m), 1360 (w), 1261 (w), 1202 (w), 1184 (w), 1159 (w), 1053 (w), 1022 (w), 949 (w), 907 (w), 849 (m), 833 (w), 810 (w), 764 (s), 708 (m), 685 (s), 658 (w).

EA: C₁₃H₉NOS (227.3): Ber.: C 68.70, H 3.99, N 6.16, S 14.11; gef.: C 68.93, H 4.04, N 6.11, S 13.86.

5-Cyclopropyl-3-phenylisoxazol (21f)



C₁₂H₁₁NO 185.22

Gelber Feststoff; Schmp.: 42 °C; R_f (PE/EA = 50:1): 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 0.99-1.15 (m, 4 H), 1.99-2.15 (m, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 7.36-7.49 (m, 3 H), 7.71-7.81 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 8.3 (CH), 8.5 (CH₂), 97.0 (CH), 126.8 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (C_{quat}), 129.9 (CH), 162.6 (C_{quat}), 175.4 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 186 (13), 185 (M^+ , 92), 184 (32), 170 ((M-CH₂-H)⁺, 22), 156 ((M-NO+H)⁺, 28), 145 (10), 144 ((M-C₃H₅)⁺, 100), 117 (36), 116 ((M-C₄H₅O)⁺, 33), 89 (15), 82 (17), 77 (C₆H₅⁺, 52), 69 (57), 51 (19), 41 (28), 40 (44), 39 (13).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3111 (w), 3005 (w), 2955 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1595 (m), 1578 (m), 1510 (w), 1474 (m), 1445 (w), 1416 (m), 1369 (m), 1339 (w), 1287 (w), 1238 (w), 1196 (w), 1150 (w), 1096 (w), 1057 (w), 1028 (w), 984 (m), 953 (w), 918 (m), 887 (m), 816 (m), 793 (w), 773 (s), 692 (s), 669 (m).

EA: C₁₂H₁₁NO (185.2): Ber.: C 77.81, H 5.99, N 7.56; gef.: C 77.91, H 6.07, N 7.30.

5-(2-Chlorphenyl)-3-(2-fluorphenyl)isoxazol (21g)



C₁₅H₉CIFNO 273.69

Farbloser Feststoff; Schmp.: 68 °C; R_f (PE/EA = 50:1): 0.13.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.15-7.32 (m, 2 H), 7.33-7.50 (m, 4 H), 7.50-7.58 (m, 1 H), 7.94-8.10 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 105.0 (d, J = 9 Hz, CH), 116.6 (d, J = 22 Hz, CH), 117.3 (d, J = 12 Hz, C_{quat}), 124.8 (d, J = 4 Hz, CH), 126.4 (C_{quat}), 127.3 (CH), 129.3 (d, J = 3 Hz, CH), 129.6 (CH), 131.00 (CH), 131.02 (CH), 131.8 (d, J = 9 Hz, CH), 132.0 (C_{quat}), 158.5 (d, J = 2 Hz, C_{quat}), 160.4 (d, J = 252 Hz, C_{quat}), 166.8 (d, J = 2 Hz, C_{quat}).

MS (EI), m/z: 275 (M(³⁷Cl)⁺, 14), 273 (M(³⁵Cl)⁺, 44), 238 ((M-Cl)⁺, 10), 162 ((M-C₆H₄Cl)⁺, 18), 141 (C₇H₄³⁷ClO⁺, 32), 139 (C₇H₄³⁵ClO⁺, 100), 113 (C₆H₄³⁷Cl⁺, 7), 111 (C₆H₄³⁵Cl⁺, 22).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3204 (w), 3103 (w), 3059 (w), 3028 (w), 2920 (w), 2851 (w), 1620 (w), 1589 (w), 1564 (w), 1514 (w), 1464 (m), 1443 (m), 1422 (w), 1400 (m), 1273 (w), 1258 (w), 1219 (m), 1157 (w), 1107 (w), 1090 (w), 1076 (w), 1034 (m), 955 (m), 856 (w), 816 (w), 806 (m), 752 (s), 731 (s), 719 (m), 681 (w), 665 (m).

EA: C₁₅H₉CIFNO (273.7): Ber.: C 65.83, H 3.31, N 5.12; gef.: C 65.57, H 3.31, N 5.07.

Methyl-4-(5-(4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)benzoat (21h)



C₁₈H₁₅NO₄ 309.32

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 185 °C; R_f (PE/EA = 10:1): 0.07.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.88 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.96-7.06 (m, 2 H), 7.73-7.83 (m, 2 H), 7.89-7.99 (m, 2 H), 8.11-8.18 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 52.5 (CH₃), 55.6 (CH₃), 96.3 (CH), 114.6 (CH), 120.2 (C_{quat}), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 130.3 (CH), 131.5 (C_{quat}), 133.6 (C_{quat}), 161.4 (C_{quat}), 162.3 (C_{quat}), 166.7 (C_{quat}), 171.0 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 309 (M⁺, 46), 294 ((M-CH₃)⁺, 5), 278 ((M-OCH₃)⁺, 5), 149 (20), 139 (12), 136 (10), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 129 (26), 111 (17), 107 (C₇H₇O⁺, 10), 97 (13), 85 (17), 83 (15), 77 (C₆H₅⁺, 13), 71 (26), 70 (11), 69 (12), 57 (32), 55 (15), 43 (18), 41 (10).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3115 (w), 3046 (w), 2951 (w), 2922 (w), 2841 (w), 2154 (w), 1709 (m), 1653 (w), 1601 (m), 1572 (w), 1504 (m), 1470 (w), 1452 (w), 1429 (m), 1389 (w), 1371 (w), 1304 (w), 1277 (s), 1254 (s), 1175 (m), 1109 (s), 1018 (m), 962 (w), 949 (m), 918 (w), 864 (m), 835 (m), 812 (s), 795 (w), 775 (s), 708 (s), 692 (w), 662 (w), 631 (w), 615 (m).

EA: C₁₈H₁₅NO₄ (309.3): Ber.: C 69.89, H 4.89, N 4.53; gef.: C 69.71, H 5.07, N 4.62.

3-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)isoxazol (21b)



C₁₄H₁₇NO₂ 231.29

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 40 °C; R_f (PE/EA = 30:1): 0.11.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.32-1.52 (m, 2 H), 1.58-1.80 (m, 2 H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.25 (s, 1 H), 6.90-7.04 (m, 2 H), 7.62-7.78 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 13.9 (CH₃), 22.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 55.5 (CH₃), 97.9 (CH), 114.4 (CH), 120.7 (C_{quat}), 127.4 (CH). 161.0 (C_{quat}), 164.8 (C_{quat}), 169.6 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 231 (M⁺, 19), 230 (14), 202 ((M-C₂H₅)⁺, 8), 190 (13), 189 ((M-C₃H₇+H)⁺, 100), 174 ((M-C₄H₉)⁺, 7), 161 (18), 135 (C₈H₇O₂⁺, 64), 111 (11), 107 (C₇H₇O⁺, 10), 97 (17), 95 (11), 85 (23), 83 (16), 81 (11), 77 (16), 71 (28), 69 (18), 57 (38), 55 (21), 43 (27), 41 (18).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3121 (w), 3013 (w), 2957 (w), 2936 (w), 2874 (w), 1898 (w), 1614 (m), 1591 (w), 1568 (w), 1512 (m), 1464 (w), 1431 (m), 1416 (w), 1381 (w), 1306 (w), 1287 (w), 1256 (m), 1177 (m), 1113 (w), 1092 (w), 1049 (w), 1022 (s), 945 (w), 899 (w), 835 (s), 799 (s), 768 (w), 745 (w), 725 (w), 683 (w), 652 (w).

EA: C₁₄H₁₇NO₂ (231.3): Ber.: C 72.70, H 7.41, N 6.06; gef.: C 72.55, H 7.21, N 6.22.

5-(2-Chlorphenyl)-3-ferrocenylisoxazol (21i)



C₁₉H₁₄CIFeNO 363.62

Roter Feststoff; Schmp.: 118 °C; R_f (PE/EA = 25:1): 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 4.15 (s, 5 H), 4.41 (t, J = 1.6 Hz, 2 H), 4.80 (t, J = 1.7 Hz, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 7.30-7.48 (m, 2 H), 7.49-7.61 (m, 1 H), 8.00 (dd, J = 7.4 Hz, J = 2.1 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 67.8 (CH), 69.9 (CH), 70.0 (CH), 72.7 (C_{quat}), 103.2 (CH), 126.5 (C_{quat}), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 130.8 (CH). 130.9 (CH), 131.7 (C_{quat}), 163.3 (C_{quat}), 165.7 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 365 (M(⁵⁶Fe,³⁷Cl)⁺, 32), 364 (23), 363 (M(⁵⁶Fe,³⁵Cl/⁵⁴Fe,³⁷Cl)⁺, 100), 185 (C₁₀H₉Fe⁺, 13), 153 (11), 152 (14), 129 (11), 121 (21), 89 (14).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3136 (w), 2901 (w), 1601 (w), 1582 (m), 1568 (w), 1530 (w), 1476 (w), 1435 (w), 1425 (w), 1395 (w), 1362 (w), 1269 (w), 1223 (w), 1215 (w), 1107 (w), 1078 (w), 1035 (m), 1022 (w), 1005 (w), 945 (m), 920 (w), 870 (m), 833 (w), 824 (m), 816 (m), 756 (s), 731 (m), 725 (m), 665 (w), 652 (w).

EA: C₁₉H₁₄ClFeNO (363.6): Ber.: C 62.76, H 3.88, N 3.85; gef.: C 62.88, H 4.03, N 3.85.

7.6.7 Synthese und spektroskopische Daten des 3-Phenyl-5-(pyridin-3-yl)isoxazols (21j)



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel mit Septum werden 296 mg (2.00 mmol) Natriumnicotinat (**1a**) (98 %, *ABCR*) in 2.00 mL trockenem 1,4-Dioxan unter Argonatmosphäre vorgelegt.

Anschließend werden bei Raumtemperatur (Wasserbad) 0.18 mL (2.00 mmol, 1.00 Äq.) Oxalylchlorid (>98 %, *Merck*) tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Mischung wird 4 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt.

3.5 mg (0.02 mmol, 1 mol%) PdCl₂ (*Merck*), 18.9 mg (0.04 mmol, 2 mol%) (1-Ad)₂BnP · HBr (*in der Arbeitsgruppe vorhanden*), 0.22 ml (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Phenylacetylen (**2a**) (98+ %, *Alfa Aesar*) und 0.30 mL (2.20 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) werden nacheinander zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Diese wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 19 h lang weiter gerührt (DC-Kontrolle).

Danach werden 656 mg (10 mmol, 5.0 Äq.) Natriumazid (**20b**) (≥99 %, *Riedel de Haën*) und 0.56 mL (10 mmol, 5.0 Äq.) Essigsäure (*VWR*) zugefügt und die Mischung wird weitere 4 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite[®]* adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 3:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um 225 mg (1.01 mmol, 51 %) des 3-Phenyl-5-(pyridin-3-yl)isoxazols (**21j**) zu erhalten.

Gelber Feststoff; Schmp.: 140-141 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.08.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 6.93 (s, 1 H), 7.39-7.55 (m, 4 H), 7.81-7.93 (m, 2 H), 8.09-8.18 (m, 1 H), 8.69 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H), 9.04-9.13 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 98.6 (CH), 123.8 (C_{quat}), 123.9 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (C_{quat}), 129.1 (CH), 130.4 (CH), 133.0 (CH), 147.1 (CH), 151.1 (CH), 163.2 (C_{quat}), 167.7 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 223 (12), 222 (79), 221 (M^+ , 100), 144 (($M-C_5H_4N$)⁺, 38), 116 (($M-C_6H_4NO$)⁺, 11), 106 (44), 78 (35), 77 ($C_6H_5^+$, 13), 51 (15), 40 (32).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3109 (w), 3046 (w), 2955 (w), 2920 (w), 2851 (w), 1611 (m), 1574 (w), 1560 (w), 1483 (w), 1462 (w), 1443 (w), 1412 (m), 1395 (m), 1339 (w), 1273 (w), 1223 (w), 1188 (w), 1126 (w), 1094 (w), 1053 (w), 1020 (w), 1001 (w), 947 (m), 912 (m), 826 (w), 808 (m), 766 (s), 692 (s), 667 (m), 617 (m).

EA: C₁₄H₁₀N₂O (222.2): Ber.: C 75.66, H 4.54, N 12.60; gef.: C 75.72, H 4.75, N 12.30.

7.7 Enaminone



7.7.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese der Enaminone 24a-c

In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 14 mg (0.02 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 8 mg (0.04 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*) vorgelegt. Unter Stickstoffatmosphäre werden 2.5 mL trockenes THF, 176 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) (\geq 97 %, *Merck*), 155 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-Propargylamin (**16g**)¹⁾ und 0.14 mL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) nacheinander hinzugegeben. Die Mischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Anschließend werden 2.00 mmol (2.0 Äq.) primäres Amin **23a**-**c** und 0.50 mL Methanol (*Merck*) hinzugefügt und die Mischung wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) weiter gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite[®]* adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um die Enaminone **24a-c** zu erhalten.

Die experimentellen Details sind in der Tabelle 26 zusammengefasst.

¹⁾ Synthetisiert aus Propargylamin und Di-tert-butyldicarbonat nach Literaturvorschrift [223].

Eintrog	Amin 23	Reaktionszeit	Eluent	Enominon 212 c
Emilay	(2.00 mmol)	2. Stufe	PE/EA	
1	Allylamin (23a)	30 min	$3{:}1\rightarrow2{:}1^{[a]}$	Q HŅ
	(99 %, Riedel de Haën)			NHBoc
	0.16 mL			(24a) ^[b]
				290 mg (0.84 mmol, 84 %)
				farbloser Feststoff
2	Propargylamin (23b) (95 %, <i>ABCR</i>)	30 min	$3:1 \rightarrow 2:1$	O HN NHBoc
	0.13 mL			(24b) ^[c]
				225 mg (0.65 mmol, 65 %)
				farbloser Feststoff
3	Benzylamin (23c)	50 min	3:1 ^[d]	O HN Ph
	(≥99 %, <i>Merck</i>)			NHBoc
	0.22 mL			(24c) ^[c]
				215 mg (0.54 mmol, 54 %)
				farbloser Feststoff

Tabelle 26. Experimentelle Details der Synthese der Enaminone 24a-c.

[a] Produkt wurde nach der Säulenchromatographie zusätzlich aus Ethanol umkristallisiert. [b] E/Z = 1:9; bestimmt über das Verhältnis der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum. [c] E/Z = 1:10; bestimmt über das Verhältnis der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum. [d] Produkt wurde nach der Säulenchromatographie zusätzlich aus Ethylacetat umkristallisiert.

7.7.2 Spektroskopische Daten der Enaminone 24a-c

tert-Butyl(2-allylamin-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamat (24a)



Farbloser Feststoff; Schmp.: 102 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.18.

Datensatz für das Z-Isomer:¹⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.47 (s, 9 H), 3.84 (s, 3 H), 3.89-3.98 (m, 2 H), 4.01 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.88 (br, 1 H), 5.20 (dd, J = 10.3 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J = 17.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.78 (br, 1 H), 5.90 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.1 Hz, J = 5.0 Hz, 1 H), 6.86-6.95 (m, 2 H), 7.79-7.90 (m, 2 H), 11.10 (br, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 28.5 (CH₃), 41.4 (CH₂), 45.2 (CH₂), 55.5 (CH₃), 80.3 (C_{quat}), 89.7 (CH), 113.5 (CH), 116.7 (CH₂), 129.0 (CH), 132.9 (C_{quat}), 134.1 (CH), 155.6 (C_{quat}), 162.0 (C_{quat}), 163.1 (C_{quat}), 188.3 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 346 (M^+ , 19), 290 (($M-C_3H_6N$)⁺, 15), 273 (($M-C_4H_9O$)⁺, 11), 246 (($M-C_5H_9O_2$)⁺, 11), 229 (17), 228 (24), 216 (18), 205 (11), 155 (28), 149 (11), 141 (11), 135 ($C_8H_7O_2^+$, 100), 111 (15), 94 (11), 57 (20), 41 (20).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3374 (w), 2978 (w), 2926 (w), 1686 (s), 1612 (m), 1597 (s), 1578 (m), 1526 (s), 1503 (s), 1458 (m), 1450 (m), 1439 (w), 1389 (w), 1362 (m), 1314 (m), 1290 (m), 1267 (s), 1242 (s), 1219 (s), 1163 (s), 1119 (m), 1082 (m), 1051 (m), 1038 (s), 1028 (m), 999 (w), 980 (w), 945 (w), 905 (m), 866 (m), 843 (m), 773 (s), 735 (m), 729 (w), 685 (m).

EA: C₁₉H₂₆N₂O₄ (346.4): Ber.: C 65.87, H 7.56, N 8.09; gef.: C 66.14, H 7.61, N 7.79.

¹⁾ Neben dem Z-Isomer kann im ¹H-NMR-Spektrum das *E*-Isomer mit einem Anteil von ca. 10 % beobachtet werden.

tert-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-(prop-2-in-1-ylamino)but-2-en-1-yl)carbamat (**24b**)



C₁₉H₂₄N₂O₄ 344.40

Farbloser Feststoff; Schmp.: 118 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.10.

Datensatz für das Z-Isomer:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.48 (s, 9 H), 2.33 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.00-4.20 (m, 2 H), 4.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 4.95 (br, 1 H), 5.82 (br, 1 H), 6.84-6.96 (m, 2 H), 7.78-7.92 (m, 2 H), 11.02 (br, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 28.5 (CH₃), 32.3 (CH₂), 41.4 (CH₂), 55.5 (CH₃), 72.7 (CH), 79.3 (C_{quat}) ,²⁾ 80.5 (C_{quat}), 90.9 (CH), 113.6 (CH), 129.2 (CH), 132.6 (C_{quat}), 155.6 (C_{quat}), 162.18 (C_{quat}), 162.23 (C_{quat}), 188.8 (C_{quat}).

MS (EI), m/z: 344 (M⁺, 3), 243 ((M-C₅H₉O₂)⁺, 21), 227 (15), 226 (27), 225 (19), 224 (15), 209 (15), 136 (10), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 10), 57 (16), 41 (13).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3360 (w), 3325 (w), 2980 (w), 2970 (w), 2926 (w), 2833 (w), 1686 (m), 1610 (w), 1597 (s), 1576 (m), 1528 (s), 1503 (m), 1452 (w), 1362 (m), 1325 (w), 1306 (m), 1294 (m), 1271 (m), 1260 (m), 1240 (s), 1219 (s), 1165 (s), 1150 (s), 1123 (m), 1101 (w), 1074 (m), 1053 (s), 1038 (s), 984 (w), 951 (w), 924 (w), 870 (m), 845 (m), 775 (s), 729 (w), 685 (w), 631 (s).

EA: C₁₉H₂₄N₂O₄ (344.4): Ber.: C 66.26, H 7.02, N 8.13; gef.: C 66.47, H 6.98, N 7.88.

¹⁾ Neben dem Z-Isomer kann im ¹H-NMR-Spektrum das *E*-Isomer mit einem Anteil von ca. 9 % beobachtet werden.

²⁾ Dieses Signal ist im 135-DEPT-Spektrum zwar positiv, es handelt sich jedoch aufgrund der chemischen Verschiebung und der Intensität um das Signal des quartären Kohlenstoffkerns der Dreifachbindung.

tert-Butyl(2-benzylamino-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamat (24c)



Farbloser Feststoff; Schmp.: 131 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.16.

Datensatz für das Z-Isomer:¹⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.44 (s, 9 H), 3.84 (s, 3 H), 4.02 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.53 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.82 (br, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 6.80-6.95 (m, 2 H), 7.23-7.40 (m, 5 H), 7.79-7.93 (m, 2 H), 11.38 (br, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 28.3 (CH₃), 41.5 (CH₂), 46.7 (CH₂), 55.3 (CH₃), 80.2 (C_{quat}),
89.8 (CH), 113.4 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 128.90 (CH), 128.94 (CH), 132.7 (C_{quat}),
137.8 (C_{quat}), 155.4 (C_{quat}), 161.9 (C_{quat}), 162.9 (C_{quat}), 188.3 (C_{quat}).

MS (ESI), *m/z*: 397 ((M+H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3395 (w), 2930 (w), 1686 (m), 1597 (s), 1580 (m), 1551 (w), 1522 (s), 1504 (m), 1454 (m), 1393 (w), 1360 (w), 1323 (m), 1304 (m), 1244 (s), 1219 (s), 1171 (s), 1117 (w), 1070 (m), 1051 (w), 1032 (m), 945 (w), 870 (w), 843 (m), 791 (w), 775 (s), 764 (m), 731 (s), 694 (m), 677 (m), 633 (w), 611 (m).

EA: C₂₃H₂₈N₂O₄ (396.5): Ber.: C 69.67, H 7.12, N 7.07; gef.: C 69.90, H 7.12, N 6.84.

¹⁾ Neben dem Z-Isomer kann im ¹H-NMR-Spektrum das *E*-Isomer mit einem Anteil von ca. 9 % beobachtet werden.

7.7.3 Synthese und spektroskopische Daten des Di-*tert*-butyl((ethan-1,2diylbis(azadiyl))bis(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-2,1-diyl))dicarbamats (24d)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 145 mg (0.5 mmol) *tert*-Butyl-(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamat (**18a**)¹⁾ in 1.3 mL THF und 0.3 mL Methanol gelöst, bevor 16.8 μ L (0.38 mmol, 0.8 Äq.) Ethylendiamin (**23d**) (≥99.5 %, *Fluka*) hinzugegeben werden. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 3 h lang gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan in einen Rundkolben überführt, an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = $1:1 \rightarrow 3:1$) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um 110 mg (0.17 mmol, 69 %) des Di-*tert*-butyl((ethan-1,2-diylbis(azadiyl))bis(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-2,1-diyl))dicarbamats (**24d**) mit ca. 91 % an *Z*,*Z*-lsomer zu erhalten.

Farbloser Feststoff; Schmp.: 176 °C; R_f (PE/EA = 1:1): 0.06.

Datensatz für das *Z*,*Z*-Isomer:²⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.43 (s, 18 H), 3.52 (br, 4 H), 3.74-3.87 (m, 6 H), 4.00 (d, J = 5.6 Hz, 4 H), 5.42 (br, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 6.76-6.97 (m, 4 H), 7.73-7.91 (m, 4 H), 11.14 (br, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 28.5 (CH₃), 41.4 (CH₂), 43.4 (CH₂), 55.4 (CH₃), 80.2 (C_{quat}), 90.7 (CH), 113.5 (CH), 129.0 (CH), 132.7 (C_{quat}), 155.8 (C_{quat}), 162.1 (C_{quat}), 163.4 (C_{quat}), 188.5 (C_{quat}).

MS (ESI), *m/z*: 639 ((M+H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3366 (w), 2984 (w), 1688 (s), 1597 (s), 1551 (m), 1522 (s), 1501 (m), 1470 (w), 1449 (w), 1393 (w), 1364 (w), 1341 (w), 1323 (m), 1314 (m), 1230 (m), 1292 (m), 1283 (m), 1254 (s), 1233 (m), 1220 (m), 1171 (s), 1115 (w), 1101 (w), 1074 (w), 1040 (m), 947 (w), 858 (w), 842 (m), 770 (s), 719 (w), 677 (w), 610 (m).

EA: C₃₄H₄₆N₄O₈ (638.8): Ber.: C 63.93, H 7.26, N 8.77; gef.: C 63.78, H 7.19, N 8.57.

¹⁾ Synthetisiert über eine Sonogashira-Kupplung mit 4-Methoxybenzoylchlorid und Boc-geschütztem Propargylamin.

²⁾ Neben dem Z,Z-Isomer kann in den NMR-Spektren mindestens ein weiteres Isomer (vermutlich E,Z) mit einem Anteil von ca. 9 % beobachtet werden.

7.7.4 Synthese und spektroskopische Daten des (*E*)-*tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamats (24e)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 145 mg (0.5 mmol) *tert*-Butyl-(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamat (**18a**)¹⁾ und 20 mg gemörsertes Molsieb 4 Å in 1.3 mL THF und 0.3 mL *tert*-Butanol (*Acros Organics*) gelöst bzw. suspendiert, bevor 0.08 mL (1.00 mmol, 2.0 Äq.) Pyrrolidin (**23m**) (99+ %, *Acros Organics*) hinzugefügt werden. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 30 min lang gerührt (DC-Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wird das Molsieb abfiltriert, mit THF gewaschen und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wird in 4 mL Ethanol bei Raumtemperatur aufgenommen und die Lösung bei -4-5 °C (Kühlschrank) über Nacht stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit wenig *n*-Pentan gewaschen um 104 mg (0.29 mmol, 58 %) des (*E*)-*tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamats (**24e**) zu erhalten.

Farbloser Feststoff; Schmp.: 120-123 °C; R_f nicht bestimmbar (Hydrolyse auf DC-Platte).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ :^{2),3)} 1.43 (s, 9 H), 2.00 (br, 4 H), 3.33 (br, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (br, 2 H), 4.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 6.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 6.85-6.95 (m, 2 H), 7.81-7.92 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ :³⁾ 25.0 (CH₂), 25.6 (CH₂),⁴⁾ 28.6 (CH₃), 40.7 (CH₂), 49.2 (CH₂), 55.5 (CH₃), 79.2 (C_{quat}), 92.7 (CH), 113.4 (CH), 129.3 (CH), 134.7 (C_{quat}), 156.2 (C_{quat}), 161.1 (C_{quat}), 161.8 (C_{quat}), 186.8 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 361 (17), 360 (M⁺, 67), 304 ((M-C₄H₉+H)⁺, 14), 287 ((M-C₄H₉O)⁺, 36), 286 ((M-C₄H₁₀O)⁺, 17), 261 (19), 260 ((M-C₅H₉O₂+H)⁺, 100), 244 (13), 243 (82), 242 (39), 241 (22), 230 (14), 226 (46), 215 (18), 214 (18), 200 (13), 169 (17), 135 (77), 125 (55), 70 (18), 57 (15), 41 (11).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3391 (w), 2968 (w), 1705 (m), 1597 (m), 1570 (m), 1531 (s), 1504 (s), 1485 (m), 1472 (m), 1447 (s), 1425 (m), 1416 (m), 1342 (m), 1310 (w), 1254 (m), 1217 (s), 1177 (s), 1161 (s), 1136 (m), 1117 (m), 1076 (w), 1055 (m), 1026 (s), 1007 (w), 949 (m), 920 (w), 853 (s), 816 (w), 804 (w), 779 (s), 768 (m), 681 (w), 621 (m).

EA: C₂₀H₂₈N₂O₄ (360.5): Ber.: C 66.64, H 7.86, N 7.77; gef.: C 66.69, H 8.09, N 7.66.

¹⁾ Synthetisiert über eine *Sonogashira*-Kupplung mit 4-Methoxybenzoylchlorid und Boc-geschütztem Propargylamin.

²⁾ Das NOESY-NMR-Spektrum zeigt u.a. einen Kreuzpeak bei δ (5.62;3.33) und (5.62;3.88) welcher die *E*-Konfiguration bestätigt.

³⁾ Die NMR-Spektren zeigen kein Isomerengemisch.

⁴⁾ Zwei Signale (δ 25.0 und 25.6) für die Methylenkohlenstoffkerne in 3-Position des Pyrrolidinrings (Intensität der Signale).

7.7.5 Synthese und spektroskopische Daten des (*E*)-*tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamats (24f)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 145 mg (0.5 mmol) *tert*-Butyl-(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamat (**18a**)¹⁾ in 1.3 mL THF und 0.3 mL Methanol gelöst, bevor 0.10 mL (1.00 mmol, 2.0 Äq.) Piperidin (**23n**) (99 %, *Sigma Aldrich*) hinzugefügt werden. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 20 min lang gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende ölige Rückstand wird in *n*-Pentan aufgenommen und die Lösung 3 Tage lang bei -4-5 °C (Kühlschrank) stehen gelassen bis ein farbloser Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert und mit wenig *n*-Pentan gewaschen um 132 mg (0.35 mmol, 70 %) des (*E*)-*tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamats (**24f**) zu erhalten.

Farbloser Feststoff; Schmp.: nicht bestimmbar (Instabilität gegenüber Hydrolyse); R_f nicht bestimmbar (Hydrolyse auf DC-Platte).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ :^{2),3)} 1.43 (s, 9 H), 1.58-1.76 (m, 6 H), 3.48-3.66 (m, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 4.40 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 6.13 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.84-6.98 (m, 2 H), 7.78-7.94 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ :³⁾ 24.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 28.5 (CH₃), 39.0 (CH₂), 49.2 (CH₂), 55.5 (CH₃), 79.2 (C_{quat}), 94.2 (CH), 113.4 (CH), 129.4 (CH), 134.7 (C_{quat}), 155.8 (C_{quat}), 161.9 (C_{quat}), 162.9 (C_{quat}), 188.0 (C_{quat}).

MS (ESI), *m/z*: 375 ((M+H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3418 (w), 3401 (w), 2976 (w), 2934 (w), 1707 (m), 1607 (m), 1574 (w), 1524 (s), 1506 (m), 1489 (m), 1458 (s), 1414 (w), 1393 (w), 1362 (m), 1312 (w), 1279 (w), 1250 (m), 1206 (m), 1169 (s), 1134 (m), 1111 (m), 1076 (w), 1049 (w), 1020 (m), 997 (w), 941 (m), 922 (w), 864 (w), 843 (m), 804 (w), 785 (m), 766 (w), 750 (w), 691 (w), 669 (w), 637 (w), 613 (m).

EA: $C_{21}H_{30}N_2O_4$ (374.5): Ber.: C 67.35, H 8.07, N 7.48; gef.: C 67.32, H 8.13, N 7.48.

¹⁾ Synthetisiert über eine *Sonogashira*-Kupplung mit 4-Methoxybenzoylchlorid und Boc-geschütztem Propargylamin.

²⁾ Das NOESY-NMR-Spektrum zeigt u.a. einen Kreuzpeak bei δ (5.88;3.58) welcher die *E*-Konfiguration bestätigt.

³⁾ Die NMR-Spektren zeigen kein Isomerengemisch.

7.7.6 Synthese und spektroskopische Daten des *tert*-Butyl(2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamats (25a)

Verwendet man Pyrrolidin (23m), Piperidin (23n) oder Morpholin (23o) für eine nucleophile Aza-*Michael*-Addition an das *tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamat (18a) und führt eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel als stationärer Phase durch oder versetzt man die Enaminone 24e-f mit PTSA Monohydrat, erhält man das *tert*-Butyl(2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamat (25a) als Reaktionsprodukt in 84-85 % Ausbeute.



25a C₁₆H₂₁NO₅ 307.34

Gelbes Öl; R_f (PE/EA = 3:1): 0.29.

Datensatz für das Z-Isomer:¹⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.46 (s, 9 H), 3.86 (s, 3 H), 4.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 5.27 (br, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.87-7.00 (m, 2 H), 7.78-7.86 (m, 2 H), 15.57 (br, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ : 28.5 (CH₃), 47.2 (CH₂), 55.6 (CH₃), 80.0 (C_{quat}), 93.1 (CH), 114.2 (CH), 126.2 (C_{quat}), 129.1 (CH), 155.9 (C_{quat}), 163.3 (C_{quat}), 180.0 (C_{quat}), 194.1 (C_{quat}).

MS (ESI), *m/z*: 308 ((M+H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3389 (w), 2934 (w), 1694 (m), 1601 (s), 1574 (w), 1504 (s), 1443 (s), 1414 (w), 1389 (w), 1362 (m), 1306 (w), 1279 (w), 1256 (s), 1236 (m), 1167 (s), 1121 (m), 1076 (m), 1032 (s), 1020 (m), 968 (m), 961 (w), 905 (w), 881 (w), 841 (s), 768 (s), 731 (w), 675 (w), 633 (w).

EA: C₁₆H₂₁NO₅ (307.3): Ber.: C 62.53, H 6.89, N 4.56; gef.: C 62.76, H 7.18, N 4.27.

¹⁾ Neben dem Z-Isomer kann im ¹H-NMR-Spektrum das *E*-Isomer mit einem Anteil von ca. 22 % beobachtet werden.

7.7.7 Synthese und spektroskopische Daten des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl(4-(4methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamats (18d)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 28 mg (0.04 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 16 mg (0.08 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*) vorgelegt. Unter Stickstoffatmosphäre werden 5.0 mL trockenes THF, 352 mg (2.00 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) (\geq 97 %, *Merck*), 555 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) (9H-Fluoren-9-yl)methylprop-2-in-1-ylcarbamat (**16h**)¹⁾ und 0.28 mL (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) nacheinander hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Zur Reaktionsmischung werden 5 mL VE-Wasser gegeben und mit 3 x 5 mL Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 3:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um 758 mg (1.84 mmol, 92 %) des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamats (**18d**) zu erhalten.

Hellbrauner Feststoff; Schmp.: 129 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.17.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.85 (s, 3 H), 4.16-4.34 (m, 3 H), 4.40-4.54 (m, 2 H), 5.30 (br, 1 H), 6.85-6.98 (m, 2 H), 7.25-7.34 (m, 2 H), 7.34-7.46 (m, 2 H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 8.02-8.14 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 31.3 (CH₂), 47.1 (CH₃), 55.6 (CH), 67.3 (CH₂), 81.2 (C_{quat}), 89.1 (C_{quat}), 113.9 (CH), 120.0 (CH), 125.0 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 129.7 (C_{quat}), 132.1 (CH), 141.3 (C_{quat}), 143.7 (C_{quat}), 155.9 (C_{quat}), 164.7 (C_{quat}), 176.2 (C_{quat}).

MS (EI), *m/z*: 303 (11), 248 (13), 247 ((M-C₁₉H₉+H)⁺, 58), 203 (36), 202 (38), 187 ((M-C₁₅H₁₁O₂+H)⁺, 30), 186 (19), 175 (13), 159 (C₁₀H₇O₂⁺, 13), 158 (40), 150 (42), 143 (16), 135 (C₈H₇O₂⁺, 100), 115 (12), 57 (49), 56 (14), 44 (18), 43 (14), 41 (36).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3341 (w), 2978 (w), 2226 (w), 1694 (m), 1632 (m), 1597 (m), 1570 (m), 1524 (m), 1508 (m), 1452 (w), 1427 (w), 1358 (w), 1304 (w), 1273 (s), 1244 (s), 1192 (w), 1171 (s), 1150 (m), 1119 (w), 1094 (m), 1047 (w), 1022 (m), 1009 (w), 988 (m), 922 (w), 905 (w), 851 (m), 783 (w), 758 (m), 725 (s), 704 (w), 689 (m), 629 (m), 611 (m).

EA: C₂₆H₂₁NO₄ (411.5): Ber.: C 75.90, H 5.14, N 3.40; gef.: C 75.62, H 5.27, N 3.32.

¹⁾ Synthetisiert aus Propargylamin und Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid nach Literaturvorschrift [224].

7.7.8 Synthese und spektroskopische Daten des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl(2-(allylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamats (24g)

Synthese des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl(2-(allylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamats (**24g**)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 14 mg (0.02 mmol, 2 mol%) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 8 mg (0.04 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*) vorgelegt. Unter Stickstoffatmosphäre werden 2.5 mL trockenes THF, 176 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) (\geq 97 %, *Merck*), 277 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) (9*H*-Fluoren-9-yl)methylprop-2-in-1-ylcarbamat (**16h**)¹⁾ und 0.14 mL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) nacheinander hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Anschließend werden 0.16 mL (2.00 mmol, 2.0 Äq.) Allylamin (**23a**) (99 %, *Riedel de Haën*) und 0.50 mL Methanol (*Merck*) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird weitere 0.5 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = $3:1 \rightarrow 2:1$) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat). Anschließend erfolgt eine Umkristallisation aus heißem Ethanol. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit wenig *n*-Pentan gewaschen um 302 mg (0.64 mmol, 64 %) des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl(2-(allylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-4oxobut-2-en-1-yl)carbamats (**24g**) mit ca. 81 % des *Z*-Isomers zu erhalten.

¹⁾ Synthetisiert aus Propargylamin und Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid nach Literaturvorschrift [224].

Spektroskopische Daten des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl(2-(allylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-4oxobut-2-en-1-yl)carbamats (**24g**)



Hellgelber Feststoff; Schmp.: 73 °C; R_f (PE/EA = 2:1): 0.24.

Datensatz für das Z-Isomer:¹⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.82 (s, 3 H), 3.85-4.00 (m, 2 H), 4.07 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 5.03-5.36 (m, 3 H), 5.78 (s, 1 H), 5.80-6.00 (m, 1 H), 6.80-6.90 (m, 2 H), 7.25-7.34 (m, 2 H), 7.34-7.47 (m, 2 H), 7.48-7.67 (m, 2 H), 7.68-7.79 (m, 2 H), 7.79-7.87 (m, 2 H), 11.09 (t, J = 6.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 41.7 (CH₂), 45.0 (CH₂), 47.2 (CH₃), 55.3 (CH), 67.1 (CH₂), 89.7 (CH), 113.5 (CH), 116.6 (CH₂), 120.0 (CH), 125.0 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 129.0 (CH), 132.6 (C_{quat}), 134.0 (CH), 141.3 (C_{quat}), 143.7 (C_{quat}), 156.1 (C_{quat}), 162.0 (C_{quat}), 162.4 (C_{quat}), 188.3 (C_{quat}).

MS (ESI), *m/z*: 469 ((M+H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 2988 (w), 2970 (w), 2901 (w), 1686 (m), 1597 (s), 1584 (m), 1541 (m), 1526 (m), 1503 (m), 1451 (m), 1416 (w), 1379 (w), 1362 (w), 1319 (m), 1242 (s), 1169 (m), 1148 (m), 1103 (w), 1074 (m), 1045 (m), 1028 (m), 1007 (w), 988 (w), 916 (w), 870 (w), 841 (w), 773 (m), 758 (m), 737 (s), 685 (w), 644 (w), 619 (m).

EA: C₂₉H₂₈N₂O₄ (468.5): Ber.: C 74.34, H 6.02, N 5.98; gef.: C 74.08, H 6.21, N 5.70.

¹⁾ Neben dem Z-Isomer kann im ¹H-NMR-Spektrum das *E*-Isomer mit einem Anteil von ca. 19 % beobachtet werden.

7.7.9 Synthese und spektroskopische Daten des (*9H*-Fluoren-9-yl)methyl(2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamats (25b)

Verwendet man Piperidin (**23n**) oder Diethylamin (**23p**) für eine nucleophile Aza-*Michael*-Addition an das (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)carbamat (**18d**) und führt eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel als stationärer Phase durch, erhält man das (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl(2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamat (**25b**) in 20-60 % Ausbeute mit ca. 78 % des *Z*-Isomers.



25b C₂₆H₂₃NO₅ 429.46

Farbloser Feststoff; Schmp.: 128 °C; R_f (PE/EA = 3:1): 0.10.

Datensatz für das Z-Isomer:¹⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.86 (s, 3 H), 4.15 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.40-5.70 (m, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.25-7.45 (m, 4 H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.70-7.79 (m, 2 H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 15.53 (br, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 47.3 (CH₃), 47.6 (CH₂), 55.6 (CH), 67.3 (CH₂), 93.0 (CH), 114.2 (CH), 120.1 (CH), 125.2 (CH), 125.9 (C_{quat}), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 129.1 (CH), 141.4 (C_{quat}), 144.0 (C_{quat}), 156.5 (C_{quat}), 163.4 (C_{quat}), 179.9 (C_{quat}), 193.6 (C_{quat}).

MS (ESI), *m/z*: 430 ((M+H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3319 (w), 1717 (w), 1684 (m), 1603 (m), 1593 (m), 1557 (m), 1533 (m), 1506 (m), 1450 (m), 1435 (w), 1418 (w), 1408 (w), 1335 (w), 1312 (w), 1250 (s), 1177 (s), 1159 (m), 1121 (m), 1103 (w), 1084 (w), 1032 (m), 999 (w), 986 (w), 930 (w), 853 (m), 810 (w), 787 (m), 777 (m), 758 (s), 731 (s), 689 (w), 635 (w), 621 (m).

EA: C₂₆H₂₃NO₅ (429.5): Ber.: C 72.71, H 5.40, N 3.26; gef.: C 72.69, H 5.60, N 3.24.

¹⁾ Neben dem Z-Isomer kann im ¹H-NMR-Spektrum das *E*-Isomer mit einem Anteil von ca. 22 % beobachtet werden.

7.7.10 Synthese und spektroskopische Daten des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-4-iod-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol-1-carboxylats (26)

Synthese des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-4-iod-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol-1-carboxylats (**26**)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 14 mg (0.02 mmol, 2 mol%) PdCl₂(PPh₃)₂ (zur Verfügung gestellt von *Merck*) und 8 mg (0.04 mmol, 4 mol%) Cul (*k. A.*) vorgelegt. Unter Stickstoffatmosphäre werden 2.5 mL trockenes THF, 176 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid (**4b**) (\geq 97 %, *Merck*), 277 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) *N*-(9*H*-Fluoren-9-yl)methylprop-2-in-1-ylcarbamat (**16h**)¹⁾ und 0.14 mL (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin (Gehalt 99 %, Wasser max. 0.5 %, gelagert mit KOH Pellets, *AppliChem*) nacheinander hinzugegeben. Die Mischung wird 1 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Anschließend werden 757 mg (5.00 mmol, 5.0 Äq.) Natriumiodid (**23I**) (99+ %, *Acros Organics*), 388 mg (2.00 mmol, 2.0 Äq.) PTSA Monohydrat (98 %, *Acros Organics*) und 0.50 mL *tert*-Butanol (*Acros Organics*) hinzugefügt und die Mischung wird weitere 2.0 h lang bei Raumtemperatur (Wasserbad) gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = 10:1) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat). Anschließend erfolgt eine Umkristallisation aus heißem Ethanol. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit wenig *n*-Pentan gewaschen um 183 mg (0.35 mmol, 35 %) des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-4-iod-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol-1-carboxylats (**26**) zu erhalten.

¹⁾ Synthetisiert aus Propargylamin und Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid nach Literaturvorschrift [224].

Spektroskopische Daten des (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-4-iod-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol-1-carboxylats (**26**)



521.35

Farbloser Feststoff; Schmp.: 47°C; R_f (PE/EA = 10:1): 0.34.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.78 (s, 3 H), 4.17 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.52 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 6.26 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.82-6.92 (m, 2 H), 7.24-7.34 (m, 4 H), 7.35-7.46 (m, 5 H), 7.71-7.81 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 46.7 (CH₃), 55.4 (CH), 65.9 (CH₂), 69.5 (C_{quat}), 113.4 (CH). 120.3 (CH), 121.1 (CH), 124.5 (C_{quat}), 125.0 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (CH), 130.7 (CH), 137.1 (C_{quat}), 141.4 (C_{quat}), 143.1 (C_{quat}), 149.4 (C_{quat}), 159.7 (C_{quat}).

MS (ESI), *m/z*: 522 ((M+H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 1755 (m), 1608 (w), 1510 (m), 1476 (w), 1450 (m), 1387 (m), 1364 (w), 1327 (w), 1281 (s), 1246 (s), 1175 (m), 1146 (s), 1107 (w), 1080 (w), 1032 (m), 1015 (w), 986 (m), 961 (w), 937 (w), 901 (m), 835 (m), 808 (m), 797 (m), 756 (s), 739 (s), 727 (m), 621 (m).

EA: C₂₆H₂₀INO₃ (521.4): Ber.: C 59.90, H 3.87, N 2.69; gef.: C 59.91, H 3.98, N 2.49.

7.7.11 Synthese und spektroskopische Daten des *N*-(2-(Allylamino)-4-(4methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (24h)



In einem Schlenkrohr mit Rührfisch und Schraubdeckel werden 143 mg (0.5 mmol) 2,2,2-Trifluor-*N*-(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl)acetamid (**18e**)¹⁾ gelöst und 0.08 mL (1.00 mmol, 2.0 Äq.) Allylamin (**23a**) (99 %, *Riedel de Haën*) hinzugefügt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur (Wasserbad) 40 min lang gerührt (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird in einen Rundkolben überführt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird an *Celite*[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Mischung aus Petrolether 40-60 °C und Ethylacetat (PE/EA = $5:1 \rightarrow 3:1$) als Eluent gereinigt (Flashchromatographie, Chromatographieautomat) um 131 mg (0.38 mmol, 77 %) des *N*-(2-(Allylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-1-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**24h**) mit ca. 71 % des *Z*-lsomers zu erhalten.

Hellgelber Feststoff; Schmp.: 115 °C; R_f (PE/EA = 4:1): 0.08.

Datensatz für das Z-Isomer:²⁾

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.75-3.90 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.14 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 5.15-5.35 (m, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 5.80-5.96 (m, 1 H), 6.84-6.96 (m, 2 H), 7.38 (br, 1 H), 7.73-7.81 (m, 2 H), 10.99 (t, J = 6.0 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 40.2 (CH₂), 45.2 (CH₂), 55.4 (CH₃), 90.8 (CH), 113.6 (CH), 115.8 (d, J = 288 Hz, C_{quat}), 116.7 (CH₂), 128.9 (CH), 132.1 (C_{quat}), 133.7 (CH), 157.2 (d, J = 38 Hz, C_{quat}), 159.9 (C_{quat}), 162.3 (C_{quat}), 188.6 (C_{quat}).

MS (ESI), *m/z*: 434 ((M+H)⁺).

IR (ATR), \tilde{v} [cm⁻¹]: 3308 (w), 1697 (m), 1614 (m), 1599 (s), 1576 (m), 1557 (m), 1535 (m), 1504 (m), 1456 (w), 1443 (w), 1418 (w), 1368 (m), 1344 (w), 1308 (m), 1292 (w), 1260 (m), 1244 (s), 1223 (w), 1200 (s), 1175 (s), 1159 (s), 1132 (w), 1121 (w), 1076 (w), 1028 (m), 991 (m), 978 (w), 924 (w), 916 (w), 874 (w), 843 (w), 789 (w), 772 (s), 727 (m), 687 (m), 606 (w).

EA: C₁₆H₁₇F₃N₂O₃ (342.3): Ber.: C 56.14, H 5.01, N 8.18; gef.: C 56.42, H 5.10, N 7.91.

¹⁾ Synthetisiert über eine *Sonogashira*-Kupplung mit 4-Methoxybenzoylchlorid und Trifluormethylcarbonylgeschütztem Propargylamin.

²⁾ Neben dem Z-Isomer kann in den NMR-Spektren das E-Isomer mit einem Anteil von ca. 29 % beobachtet werden.

8 Kristallstrukturdaten

8.1 5-Hydroxypyrazolin 12a



Identifizierungscode:

Summenformel: Molekulargewicht:

Temperatur: Wellenlänge:

Kristallsystem: Raumgruppe Gitterkonstanten:

Zellvolumen: Z: Dichte (berechnet): Absorptionskoeffizient: Strukturfaktor F(000): Kristallgröße:

θ-Bereich der Datensammlung:
Index Bereich:
Gesammelte Reflexe:
Unabhängige Reflexe:
Goodness-of-fit von F²:
Finale R Indizes [I>2σ(I)]:
R Indizes (alle Daten):
Max./min. Restelektronendichte:

Boersch_exp381_129^[118]

C₂₁H₂₂N₂O₄ 366.41 g/mol 129 K 0.71073 Å

monoklin P 21/n a = 9.9453(3) Å b = 18.3337(4) Å c = 11.4431(4) Å 1915.22(10) Å³ 4 1.271 mg/m³ 0.09 mm⁻¹ 776 0.5 x 0.4 x 0.3 mm³

3.00 bis 25.00° -10≤h≤11, -20≤k≤21, -13≤l≤6 7071 3365 [R(int) = 0.020] 1.01 R1 = 0.0568, wR2 = 0.1488 R1 = 0.0634, wR2 = 0.1540 0.23 und -0.19 e.Å⁻³

 $\beta = 93.042(9)^{\circ}$

8.2 5-Hydroxypyrazolin 12r



Identifizierungscode:	opus1223 ^[121]	
Summenformel:	$C_{25}H_{24}N_2O_4S$	
Molekulargewicht:	448.52 g/mol	
Temperatur:	291(2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	P 21/c	
Gitterkonstanten:	a = 11.0332(9) Å α = 90°	
	b = 9.9343(4) Å β = 93.0)4
	$c = 20.1694(15) \text{ Å}$ $\gamma = 90^{\circ}$	
Zellvolumen:	2207.6(3) Å ³	
Z:	4	
Dichte (berechnet):	1.350 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient:	0.182 mm ⁻¹	
Strukturfaktor F(000):	944	
Kristallgröße:	0.5 x 0.5 x 0.5 mm ³	
Gemessener θ-Bereich:	2.67 bis 25.00°	
Index Bereich:	-13≤h≤13, -11≤k≤11, -23≤l≤23	3
Gesammelte Reflexe:	27965	
Unabhängige Reflexe:	3878 [R(int) = 0.0661]	
Vollständigkeit von θ = 25.00°:	99.7 %	
Absorptionskorrektur:	keine	
Methode der Strukturverfeinerung:	Full-matrix least-squares on F	-2
Daten / Einschränkungen / Parameter:	3878 / 5 / 357	
Goodness-of-fit von F ² :	1.017	
Finale R Indizes [I>2σ(I)]	R1 = 0.0392, wR2 = 0.1099	
R Indizes (alle Daten):	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1144	
Max./min. Restelektronendichte:	0.215 und -0.164 e.Å ⁻³	

8.3 Pyrrolopyrazolon 15a



Identifizierungscode:	no_128 ^[131]
Summenformel:	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₂
Molekulargewicht:	315.32 g/mol
Temperatur:	291(2) K
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallsystem: Raumgruppe: Gitterkonstanten:	orthorhombisch P b c a a = 7.6472(3) Å α : b = 25.8774(8) Å β : c = 15.7403(5) Å
Zellvolumen:	$3114.84(18) Å^{3}$
Z:	8
Dichte (berechnet):	1.345 mg/m ³
Absorptionskoeffizient:	0.090 mm ⁻¹
Strukturfaktor F(000):	1312
Kristallgröße:	0.5 x 0.5 x 0.1 mm ³
Gemessener θ -Bereich:	2.04 bis 25.00°
Index Bereich:	-9≤h≤9, -30≤k≤30, -18≤l:
Gesammelte Reflexe:	24200
Unabhängige Reflexe:	2734 [R(int) = 0.1103]
Vollständigkeit von θ = 25.00°:	99.8 %
Absorptionskorrektur:	keine
Methode der Strukturverfeinerung:	Full-matrix least-squares
Daten / Einschränkungen / Parameter:	2734 / 0 / 221
Goodness-of-fit von F ² :	1.168
Finale R Indizes [I>2σ(I)]:	R1 = 0.0568, wR2 = 0.14
R Indizes (alle Daten):	R1 = 0.0634, wR2 = 0.14
Max./min. Restelektronendichte:	0.194 und -0.164 e.Å ⁻³

= 90° = 90° = 90° l≤18

s on F² 488 540

9 Molekülverzeichnis

Carbonsäure(derivate) 1:





Terminale Alkine 2:

2a C₈H₆ 102.13

2c C₁₁H₂₂Si 182.38

^{·t}Bu

2b

 C_6H_{10}

82.14

158.24

2**d** 22Si C₇H₅N 38 103.12



2f 2g C₁₂H₁₀Fe C₅H₁₀Si 210.05 98.22



132.16

2j C₈H₅F 120.13





2n

C₅H₆ 66.10

Heterocyclisch substituierte Alkinone 3:



3a C₁₄H₉NO 207.23



3b C₁₂H₁₃NO 187.24



N 3d

C₁₃H₈N₂O 208.22


Carbonsäurechloride 4:



Amidinium- und Guanidiniumsalze 8:



(Amino)pyrimidine 9:



Alkindione 10:



Hydrazide 11:



5-Hydroxypyrazoline 12:





Glyoxylsäuren 13:



3-Acylpyrazole 14:





Pyrrolopyrazolone 15:





Propargylamide 16:



Oxazol-2-one 17:





Alkinone 18:



Oxazol 19:



C₂₂H₂₃NO₄ 365.42

Azide 20:

Si(CH ₃) ₃ -N ₃	NaN_3
20a	20b
C ₃ H ₉ N ₃ Si	N₃Na
115.21	65.01

Isoxazole 21:



Aminoalkenon 22:



C₁₄H₁₉NO₂ 233.31

Nucleophile 23:



Enaminone 24:



Hydroxyalkenone 25:



C₁₆H₂₁NO₅ 307.34

25b C₂₆H₂₃NO₅ 429.46

4-lodpyrrol 26:



26 C₂₆H₂₀INO₃ 521.35

10 Literaturverzeichnis

- a) Thieme Römpp Online, Version 4.0, Stichwort: *Verbrennung*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, aufgerufen am **15.04.2014**.
 b) Übersicht zur *Maillard*-Reaktion: S. I. F. S. Martins, W. M. F. Jongen, M. A. J. S. van Boekel, *Trends Food Sci. Tech.* **2001**, *11*, 364-373.
- 2 A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society, An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, 2. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2011**.
- 3 Übersicht zur Zukunft der Organischen Synthese: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363-1409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1320-1367.
- a) Übersicht zu 1,2-Azolen: S. Chakroborty, C. Bhanja, S. Jena, *Heterocycl. Commun.* 2013, 19, 79-87.
 b) Überischt zu antimykotisch wirkenden Azolen: J. R. Perfect, *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011, 24, 41-58.
- 5 S. B. Zimmermann, *Ann. Rev. Biochem.* **1982**, *51*, 395-427.
- 6 H. Fischer, *Naturwiss*. **1930**, *47-49*, 1026-1037.
- 7 Aktuelle Übersicht zu Vitaminen: M. Eggersdorfer, D. Laudert, U. Létinois, T. McClymont, J. Medlock, T. Netscher, W. Bonrath, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13134-13165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12960-12990.
- 8 Eigene Darstellung nach:
 a) A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society, An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, 2. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2011**, 97.
 b) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2000**, 1315-1316.
- a) H. Fischer, H. Wenderoth, *Liebigs Ann. Chem.* 1940, *545*, 140-147.
 b) R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.* 1960, *82*, 3800-3802.
 c) R. B. Woodward, *Angew. Chem.* 1960, *72*, 651-661.
- 10 K. Nieber, S. Felke, A. Schmalz, *Coffein, Genussmittel und Arzneistoff*, Pharmazeutische Zeitung online **04/2007**.
- 11 B. Chain, *Nature* **1991**, *353*, 492-494.
- 12 Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Gesellschaft Staat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html, aufgerufen am 10.04.2014.
- 13 W. A. Greenberg, A. Varvak, S. R. Hanson, K. Wong, H. Huang, P. Chen, M. J. Burk, *Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5788-5793.
- 14 A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances, Syntheses, Patents and Applications oft the most relevant APIs*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **2009**, 853.
- 15 E. Steingruber, *Indigo and Indigo Colorants*, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Weinheim, **2004**, 55-63.
- 16 E. D. Głowacki, G. Voss, N. S. Sariciftci, *Adv. Mater.* 2013, 25, 6783-6800.
- 17 M. Beija, C. A. M. Afonso, J. M. G. Martinho, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410-2433.
- 18 F. Thielbeer, *Synlett* **2012**, *23*, 1703-1704.
- 19 B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- 20 B. M. Trost, Angew. Chem. 1995, 107, 285-307; Angew. Chem. Int. Ed. 1995, 34, 259-281.

- Ausgewählte Übersichten zu ,ideale Synthese':
 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, F. C. Bi, G. G. Gamber, F. Gosselin, R. D. Hubbard, M. J. C. Scanio, R. Sun, T. J. Williams, L. Zhang, *Pure Appl. Chem.* 2002, 74, 25-31.
- Eigene Darstellung nach: T. J. J. Müller, Top. Heterocycl. Chem. 2010, 25, 25-94.
- 23 W. Ostwald, *Leitlinien der Chemie*, Leipzig **1906**, 293.
- 24 J.-E. Bäckvall, *Palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis*, *Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2010*, Kungliga. Vetenskapsakademien, **6.10.2010**.
- 25 A. de Meijere, F. Diederich (Ed.), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Vol. 1, 2. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2004**.
- a) T. J. J. Müller (Ed.), Science of Synthesis, Multicomponent Reactions 1, General Discussion and Reactions Involving a Carbonyl Compound as Electrophilic Component, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2014.
 b) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, Angew. Chem. 2011, 123, 6358-6371; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 6234-6246.
- a) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, 23, 1474-1476.
 b) J. J. Li, *Name Reactions, A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin, 2003, 174.
- a) I. Ugi, Angew. Chem. 1962, 74, 9-22; Angew. Chem. Int. Ed. 1962, 1, 8-21.
 b) J. J. Li, Name Reactions, A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin 2003, 416.
 c) Übersicht: I. Ugi, Pure Appl. Chem. 2001, 73, 187-191.
- a) J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.* 2009, *15*, 1300-1308.
 b) H. Eckert, *Molecules* 2012, *17*, 1074-1102.
- 30 C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3685-3687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605-3607.
- 31 T. J. J. Müller, Top. Heterocycl. Chem. 2010, 25, 25-94.
- 32 C. Boersch, *Masterarbeit*: Alkinone und Alkindione aus Carbonsäuren, deren Derivaten und Alkinen im katalytischen Ein-Topf-Verfahren, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **SS 2010**.
- 33 C. Boersch, *Bachelorarbeit*: Multikomponentensynthese von Pyrrolen auf Basis der Kupplung von Propargylamiden, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **SS 2008**.
- 34 E. Merkul, *Kumulative Dissertation*: Synthesis of *N*-Heterocycles and Their Reactive Precursors via Novel Pd/Cu-Catalyzed One-Pot Sequences, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **Juli 2011**.
- a) Übersicht zu Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen in Totalsynthesen: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* 2005, *117*, 4516-4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, *44*, 4442-4489.
 b) Übersicht zu Cu-vermittelten Kupplungen und ihren Anwendungen in der Naturstoffsynthese: G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* 2008, *108*, 3054-3131.
- 36 N. Yasuda, J. Organomet. Chem. **2002**, 253, 279-287.
- 37 J. Liu, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, Chem. Rev. 2009, 109, 5799-5867.
- a) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *23*, 2163.
 b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.
- 39 T. Ogawa, K. Kusume, M. Tanaka, K. Hayami, H. Suzuki, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2199-2207.
- 40 a) K. Okuro, M. Furuune, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5363-5364.

- b) K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, J. Org. Chem. 1993, 58, 4716-4721.
- a) R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* 2001, *3*, 4315-4317.
 b) M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* 2004, *6*, 215-218.
 c) Z.-K. Kang, S.-K. Yoon, Y.-M. Kim, *Org. Lett.* 2001, *3*, 2697-2699.
- 42 Y. Nishihara, S. Noyori, T. Okamoto, M. Suetsugu, M. Iwasaki, Chem. Lett. 2011, 40, 972-974.
- 43 a) A. S. Zanina, S. I. Shergina, I. E. Sokolov, I. L. Kotlyarevskii, *Russ. Chem. Bull.* **1990**, *39*, 2307-2311.

b) S. I. Shergina, I. E. Sokolov, A. S. Zanina, Mendeleev. Commun. 1994, 4, 207.

- a) C. Chowdhury, N. G. Kundu, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7323-7324.
 b) C. Chowdhury, N. G. Kundu, *Tetrahedron* 1999, 55, 7011-7016.
- 45 P. J. Tambade, Y. P. Patil, N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, *Synlett* **2008**, 886-888.
- 46 M. Guo, D. Li, Z. Zhang, J. Org. Chem. 2003, 68, 10172-10174.
- 47 Übersichten zur Sonogashira-Kupplung:
 a) K. Sonogashira, J. Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49.
 b) R. Chinchilla, C. Nájera, Chem. Rev. 2007, 107, 874-922.
 Aktuelle Übersicht zu Katalysatormodifikationen:
 c) R. Chinchilla, C. Nájera, Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 5084-5121.
 Übersicht zu Kreuzkupplungen mit sp-Kohlenstoffatomen:
 d) J. A. Marsden, M. M. Haley, Cross-Coupling Reactions to sp Carbon Atoms, in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Vol. 1, A. de Meijere, F. Diederich (Ed.), 2. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, 2004, 317-394.
- 48 L. Cassar, J. Organomet. Chem. **1975**, 93, 253-257.
- 49 H. A. Dieck, F. R. Heck, J. Organomet. Chem. 1975, 93, 259-263.
- 50 K. Sonogashira, Y. Thoda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- 51 S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, Synthesis **1980**, 627-630.
- 52 Y. Thoda, K. Sonogashira, N. Hagihara, Synthesis **1977**, 777-778.
- a) R. R. Tykwinski, Angew. Chem. 2003, 115, 1604-1606; Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1566-1568.
 b) Übersicht zu Katalysatorsystemen für die Sonogashira-Kupplung: H. Plenio, Angew. Chem. 2008, 120, 7060-7063; Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6954-6956.
- 54 a) A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* 2003, *5*, 3451-3454.
 b) D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Nat. Prot.* 2008, *3*, 1660-1665.
- 55 R. J. Cox, D. J. Ritson, T. A. Dane, J. Berge, J. P. H. Charmant, A. Kantacha, *Chem. Commun.* **2005**, 1037-1039.
- 56 Beispiele für carbonylierende Sonogashira-Reaktionen:
 a) 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.
 b) M. S. M. Ahmed, A. Mori, Org. Lett. 2003, 5, 3057-3060.
 Übersicht zu Pd-katalysierten Carbonylierungen:
 c) R. Grigg, S. P. Mutton, Tetrahedron 2010, 66, 5515-5548.
 d) A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, Angew. Chem. 2009, 121, 4176-4196; Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4114-4133.
- 57 E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, Chem. Eur. J. 2009, 15, 5006-5011.
- 58 Übersicht zur *Glaser*-Kupplung: P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740-2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632-2657.
- 59 Übersicht zur Heck-Reaktion: I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, Chem. Rev. 2000, 100, 3009-3066.
- 60 V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679-3681.

- 61 A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **2003**, *22*, 4191-4194.
- 62 D. Méry, K. Héuze, D. Astruc, Chem. Commun. 2003, 1934-1935.
- 63 N. E. Leadbeater, B. J. Tominack, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8653-8656.
- 64 D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9365-9368.
- 65 D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, J. Org. Chem. 2004, 69, 1615-1619.
- 66 S. S. Palimkar, P. H. Kumar, N. R. Jogdand, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5527-5530.
- 67 S. Atobe, H. Masuno, M. Sonoda, Y. Suzuki, H. Shinohara, S. Shibata, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1764-1767.
- 68 J. Nordmann, *Inaugural-Dissertation*: Neuartige Multikomponentensynthesen auf Basis einer Cu-freien Alkinonsynthese, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **Juni 2013**.
- 69 J. Nordmann, N. Breuer, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4303-4310.
- 70 J. Nordmann, T. J. J. Müller, Synthesis 2014, 46, 522-530.
- 71 J. Nordmann, T. J. J. Müller, Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 6556-6561.
- Übersichten zu Alkinonen und deren Reaktivität:
 a) B. Willy, T. J. J. Müller, *Curr. Org. Chem.* 2009, *13*, 1777-1790.
 b) B. Willy, T. J. J. Müller, *ARKIVOC* 2008 (*i*), 195-208.
 c) A. Nelson, *Science of Synthesis* 2005, *26*, 971-988.
- 73 A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2003**, 2815-2826.
- a) M. Teiber, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* 2012, 2080-2082.
 b) M. Teiber, S. Giebeler, T. Lessing, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* 2013, *11*, 3541-3552.
- 75 B. Willy, T. J. J. Müller, Org. Lett. 2011, 13, 2082-2085.
- 76 B. Willy, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2008**, 293-303.
- 77 A. S. Karpov, E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2991-3000.
- 78 E. Merkul, C. Boersch, W. Frank, T. J. J. Müller, Org. Lett. 2009, 11, 2269-2272.
- 79 W. Kim, K. Park, A. Park, J. Choe, S. Lee, Org. Lett. 2013, 15, 1654-1657.
- 80 S. F. Md Tohid, N. I. Ziedan, F. Stefanelli, S. Fogli, A. D. Westwell, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 56, 263-270.
- 81 F. C. Fuchs, G. A. Eller, W. Holzer, *Molecules* 2009, 14, 3814-3832.
- 82 B. Willy, W. Frank, T. J. J. Müller, Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 90-95.
- 83 V. F. Slagt, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 30-47.
- 84 R. Adams, L. H. Ulich, J. Am. Chem. Soc. **1920**, 42, 599-611.
- 85 C. Boersch, E. Merkul, T. J. J. Müller, Angew. Chem. 2011, 123, 10632-10636; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 10448-10452.
- 86 Allgemeine Übersicht zu Chinolonen: A. M. Emmerson, A. M. Jones, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 13-20.
- a) B. J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger, S. Ohno, G. M. Segal, S. Fanning, J. Zimmerman, N. B. Lyson, *Nat. Med.* 1996, 2, 561-566.
 b) Übersicht zu Imatinib: C. F. Waller, *Imatinib Mesylate*, in *Small Molecules in Oncology*, U. M. Martens (Ed.), Springer-Verlag Berlin, 2010, 3-20.
- a) E. Weisberg, P. W. Manley, W. Breitenstein, J. Brüggen, S. W. Cowan-Jacob, A. Ray, B. Huntly, D. Fabbro, G. Fendrich, E. Hall-Meyers, A. L. Kung, J. Mestan, G. Q. Daley, L. Callahan,

L. Catley, C. Cavazza, A. Mohammed, D. Neuberg, R. D. Wright, D. G. Gilliland, J. D. Griffin, *Cancer Cell* 2005, 7, 129-141.
b) Übersicht zu Nilotinib: A. Quintás-Cardama, T. D. Kim, V. Cataldo, P. Le Coutre, *Nilotinib*, in *Small Molecules in Oncology*, U. M. Martens (Ed.), Springer-Verlag Berlin, 2010, 103-117.
c) Übersicht zu Inhibitoren der zweiten Generation: E. Weisberg, P. W. Manley, S. W. Cowan-Jacob, A. Hochhaus, J. D. Griffin, *Nat. Rev. Cancer* 2007, 7, 345-356.

- 89 M. Fournel, C. Bonfils, Y. Hou, P. T. Yan, M.-C. Trachy-Bourget, A. Kalita, J. Liu, A.-H. Lu, N. Z. Zhou, M.-F. Robert, J. Gillespie, J. J. Wang, H. Ste-Croix, J. Rahil, S. Lefebvre, O. Moradei, D. Delorme, A. R. MacLeod, J. M. Besterman, Z. Li, *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 759-768.
- 90 H. Kantarjian, F. Giles, L. Wunderle, K. Bhalla, S. O'Brien, B. Wassmann, C. Tanaka, P. Manley, P. Rae, W. Mietlowski, K. Bochinski, A. Hochhaus, J. D. Griffin, D. Hoelzer, M. Albitar, M. Dugan, J. Cortes, L. Alland, O. G. Ottmann, *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 2542-2551.
- a) S. M. Luger, C. L. O'Connell, V. Klimek, M. A. Cooper, E. C. Besa, J. M. Rossetti, G. K. Reid, R. Humphrey, R. E. Martell, L. R. Silverman, G. Garcia-Manero, *Phase II Study of Single Agent Mocetinostat, An Oral Isotype-Selective Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor, In Patients With Diffuse Large B-Cell (DLBCL) And Follicular (FL) Lymphomas, Abstract 7116, ASCO 2013 Annual Meeting, Juni 2013.*b) M. Crump, C. Andreadis, S. E. Assouline, D. Rizzieri, A. Copeland, R. H. C. Van Der Jagt, S. Fox, G. K. Reid, J. M. Besterman, R. E. Martell, A. Younes, *Phase II study of single-agent mocetinostat in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL)*, Abstract 8535, ASCO 2013 Annual Meeting, Juni 2013.
- 92 H. Liu, W. Xia, Y. Lou, W. Lu, *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 907-911, sowie darin enthaltene Literaturstellen.
- 93. a) B. Stanovnik, J. Svete, Science of Synthesis 2002, 12, 15-225.
 b) J. Elguero, A. M. S. Silva, A. C. Tomé, *Five-Membered Heterocycles: 1,2-Azoles. Part 1. Pyrazoles*, in *Modern Heterocyclic Chemistry*, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga (Ed.), Wiley-VCH Weinheim, 2011, 635-725.
 c) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, 2003, 186-189.
- 94 S. Wang, W. Shao, H. Li, C. Liu, K. Wang, J. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1914-1918.
- 95 K. C. Joshi, R. Bohra, B. S. Joshi, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 598-603.
- a) D. K. Dey, A. Lycka, S. Mitra, G. M. Rosair, *J. Organomet. Chem.* 2004, 689, 88-95.
 b) G. F. de Sousa, E. Garcia, C. C. Gatto, I. S. Resck, V. M. Deflon, J. D. Ardisson, *J. Mol. Struc.* 2010, 981, 46-53.
- 97 C. I. Someya, S. Inoue, E. Irran, S. Krackl, S. Enthaler, Eur. J. Inorg. Chem. 2011, 2691-2697.
- 98 P. Wang, N. Onozawa-Komatsuzaki, R. Katoh, Y. Himeda, H. Sugihara, H. Arakawa, K. Kasuga, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 940-941.
- 99 Synthese: L. Knorr, F. Stolz, *Liebigs Ann. Chem.* **1896**, *293*, 58-69.
- 100 Schmerzmittel, die Zeitbombe tickt weiter, Der Spiegel, 15.08.1977.
- a) Synthese: Farbwerke Hoechst a. M., Verfahren zur Herstellung φ-methylschwefligsaurer Salze aminosubstituierter Arylpyrazolone. Patent Nr. 254711, 11.12.1912.
 b) Übersicht: I. Nikolova, V. Petkova, J. Tencheva, N. Benbasat, J. Voinikov, N. Danchev, Biotechnol. & Biotechnol. Eq. 2013, 27, 3605-3619.
- 102 B. N. Acharya, D. Saraswat, M. Tiwari, A. K. Shrivastava, R. Ghorpade, S. Bapna, M. P. Kaushik, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 430-438.
- 103 A. Ciupa, P. A. De Bank, M. F. Mahon, P. J. Wood, L. Caggiano, *Med. Chem. Commun.* **2013**, 956.
- 104 K. Nepali, G. Singh, A. Turan, A. Agarwal, S. Sapra, R. Kumar, U. C. Banerjee, P. K. Verma, N. K. Satti, M. K. Gupta, O. P. Suri, K. L. Dhar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *19*, 1950-1958.

- 105 Ausgewählte Synthesen:
 a) L. Knorr, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* 1887, 20, 1096-1106 (s. S. 1100).
 b) L. C. Raiford, G. V. Gundy, *J. Org. Chem.* 1938, 3, 265-272.
- 106 L. Garanti, G. Molteni, T. Pilati, *Tetrahedron: Asymm.* 2002, 13, 1285-1289.
- a) K. N. Zelenin, A. R. Tygysheva, S. I. Yakimovitch, V. V. Alekseyev, E. V. Zerova, *Chem. Het. Comp.* 2002, *38*, 668-676.
 b) K. N. Zelenin, V. V. Alekseyev, A. R. Tygysheva, S. I. Yakimovitch, *Tetrahedron* 1995, *51*, 11251-11256.
 c) L. Rateb, B. Azmy, M. A. Nashed, M. F. Iskander, *Z. Naturforsch.* 1978, *33b*, 1527-1534.
 d) H. G. Bonacorso, C. W. Wiethan, L. M. F. Porte, M. C. Moraes, J. Navarini, C. R. Belo, F. M. Luz, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *ARKIVOC* 2013 (*iv*), 291-305.
- a) M. A. P. Martins, D. N. Moreira, C. P. Frizzo, K. Longhi, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, *J. Braz. Chem. Soc.* 2008, *19*, 1361-1368.
 b) Übersicht zu Cyanoessigsäurehydraziden: S. Bondock, A. El-G. Tarhoni, A. A. Fadda, *ARKIVOC* 2006 (*ix*), 113-156.
- 109 D. N. Moreira, C. P. Frizzo, K. Longhi, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1049-1054.
- a) M. A. P. Martins, P. Beck, P. Machado, S. Brondani, S. Moura, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, A. F. C. Flores, *J. Braz. Chem. Soc.* 2006, *17*, 408-411.
 b) L. Buriol, C. P. Frizzo, M. R. B. Marzari, D. N. Moreira, L. D. T. Prola, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, *21*, 1037-1044.
- 111 A. Alberola, L. Calvo, A. G. Ortega, M. L. Sádaba, M. C. Sañudo, S. G. Granda, E. G. Rodríguez, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2675-2686.
- a) B. S. Holla, K. V. Udupa, K. R. Sridhar, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3409-3411.
 b) J. P. Waldo, S. Mehta, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6666-6670.
- 113 Alkindionsynthesen:
 a) J. Leyendecker, U. Niewohner, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 2375-2378.
 b) A. R. Katritzky, Z. Wang, H. Lang, D. Feng, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4125-4130.
 c) T. Kashiwabara, M. Tanaka, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3958-3961.
 d) S. Ahmad, J. Iqbal, *Chem. Commun.* 1987, 692-693.
- 114 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.
- 115 C. F. Gers, J. Rosellen, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Beilstein J. Org. Chem.* 2011, 7, 1173-1181.
- 116 C. F. Gers, J. Nordmann, C. Kumru, W. Frank, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3296-3310.
- 117 Die Kristallstruktur wurde von Prof. Dr. *W. Frank*, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Lehrstuhl für Material- und Strukturforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestimmt (no_16).
- 118 Die Kristallstruktur wurde von Dr. *G. J. Reiß*, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Lehrstuhl für Material- und Strukturforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestimmt (Boersch_exp.381_129).
- 119 P. Machado, F. A. Rosa, M. Rosatto, G. da S. Sant' Anna, P. D. Sauzem, R. M. S. da Silva, M. A. Rubin, J. Ferreira, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *ARKIVOC* **2007** (*xvi*), 281-297.
- 120 K. Boden, *Bachelorarbeit*: Dreikomponentensynthese von 1,5-Diacylpyrazolderivaten, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, WS 2011/2012.
- 121 Die Kristallstruktur wurde von Prof. Dr. *W. Frank*, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Lehrstuhl für Material- und Strukturforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestimmt (opus1223).
- 122 D. Ma, Q. Cai, Org. Lett. 2003, 5, 3799-3802.

- 123 A. F. Kluge, R. C. Petter, Curr. Op. Chem. Biol. 2010, 14, 421-427.
- 124 Ähnliche Abbildung: www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/12/thr/vlu_thr/aspirin.vlu/ Page/vsc/de/ch/12/thr/wirkstoffe/aspirin/a4_52_cox_aspirin/cox_aspirin.vscml.html, aufgerufen am 02.04.2014.
- 125 Wirkungsweise:
 a) M. Lecomte, O. Laneuville, C. Ji, D. L. DeWitt, W. L. Smith, *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 13207-13215.
 b) J. R. Vane, *Nat. New Biol.* 1971, 231, 232-235.
 Übersicht zur Wirkungsweise:
 c) J. R. Vane, R. M. Botting, *Thromb. Res.* 2003, 110, 255-258.
- 126 Die Untersuchungen wurden von Dr. *S. De Spirt* am Institut für Biochemie und Molekularbiologie I des Universitätsklinikums Düsseldorf in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. *W. Stahl* durchgeführt.
- 127 P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1107-1112.
- 128 E. W. Bousquet, M. D. Moran, J. Harmon, A. L. Johnson, J. C. Summers, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2208-2211.
- a) H. McNab, J. Chem. Soc. Perk., Trans. 1 1987, 653-656.
 b) H. McNab, J. Chem. Soc. Perk., Trans. 1 1987, 657-660.
- 130 N. Ahmed, D. Dev, Synth. Commun. 2013, 43, 689-704.
- 131 Die Kristallstruktur wurde von Prof. Dr. *W. Frank*, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Lehrstuhl für Material- und Strukturforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestimmt (no_128).
- 132 A. V. Kulinich, A. A. Ishchenko, *Russ. Chem. Rev.* **2009**, 78, 141-164.
- a) V. Lisowski, C. Enguehard, J.-C. Lancelot, D.-H. Caignard, S. Lambel, S. Leonce, A. Pierre, G. Atassi, P. Renard, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, *11*, 2205-2208.
 b) C. Rochais, N. V. Duc, E. Lescot, J. Sopkova-de Oliveira Santos, R. Bureau, L. Meijer, P. Dallemagne, S. Rault, *Eur. J. Med. Chem.* 2009, *44*, 708-716.
- 134 G. V. Boyd, Science of Synthesis 2001, 11, 383-387.
- 135 X.-M. Zhang, F. G. Bordwell, J. Org. Chem. 1994, 59, 6456-6458.
- 136 Übersicht: D. A. Evans, Aldrichimica Acta 1982, 15, 23-32.
- 137 J. Royer (Ed.), *Asymmetric synthesis of nitrogen heterocycles*, Wiley-VCH Verlag Weinheim, **2009**, 235.
- 138 J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, Chem. Rev. 1996, 96, 835-876.
- 139 M. Daneshtalab, *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *2*, 153-206.
- 140 M. R. Barbachyn, C. W. Ford, Angew. Chem. 2003, 115, 2056-2144; Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 2010-2023.
- 141 D. Shinabarger, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, *8*, 1195-1202.
- 142 N.-H. Nam, Y. Kim, Y.-J. You, D.-H. Hong, H.-M. Kim, B.-Z. Ahn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3073-3076.
- 143 D. W. Knight, Oxazole and Its Derivatives, in Heterocycles in Natural Product Synthesis, K. C. Majumdar, S. K. Chatopadhyay (Ed.), Wiley-VCH Weinheim, **2011**, 403-458.
- 144 C. H. Eugster, *Naturwissenschaften* **1968**, *55*, 305-313.
- 145 N. Kudo, M. Taniguchi, S. Furuta, K. Sato, T. Endo, T. Honma, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 5305-5312.
- 146 Übersicht zum Synthesepotential von Oxazol-2-onen: S. P. Fearnley, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1289-1337.

- a) T. Kunieda, Y. Abe, T. Higuchi, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1257-1258.
 b) T. Kunieda, T. Higuchi, Y. Abe, M. Hirobe, *Tetrahedron* 1983, 39, 3253-3260.
- 148 R. Gompper, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1928-1934.
- 149 J. A. Deyrup, H. L. Gingrich, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3115-3118.
- 150 G. V. Boyd, Science of Synthesis 2001, 11, 420-423.
- a) Blümlein-Lewy-Synthese: T. Eicher, S. Hauptmann, The Chemistry of Heterocycles, 2. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, 2003, 127-129.
 b) Van Leusen-Synthese und Robinson-Gabriel-Synthese: J. J. Li, Name Reactions, A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin, 2006, 506 und 601-602.
- a) E. Merkul, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* 2006, 4817-4819.
 b) E. Merkul, O. Grotkopp, T. J. J. Müller, *Synthesis* 2009, 502-507.
- 153 O. Grotkopp, A. Ahmad, W. Frank, T. J. J. Müller, Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 8130-8140.
- 154 H. v. Wachenfeldt, F. Paulsen, A. Sundin, D. Strand, Eur. J. Org. Chem. 2013, 4578-4585.
- 155 Übersicht zu Oxazolidinonen: M. E. Dyen, D. Swern, Chem. Rev. 1967, 67, 197-246.
- 156 R. Robles-Machin, J. Adrio, J. C. Carretero, J. Org. Chem. 2006, 71, 5023-5026.
- 157 A. Buzas, F. Gagosz, Synlett 2006, 2727-2730.
- 158 E.-S. Lee, H.-S. Yeom, J.-H. Hwang, S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 3503-3507.
- 159 B. Gabriele, P. Plastina, G. Salerno, R. Mancuso, M. Costa, Org. Lett. 2007, 9, 3319-3322.
- a) R. V. Hoffman, M. C. Johnson, J. F. Okonya, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1283-1286.
 b) J. F. Okonya, R. V. Hoffman, M. C. Johnson, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1102-1108.
- 161 Die Kristallstruktur wurde von Prof. Dr. *W. Frank*, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Lehrstuhl für Material- und Strukturforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestimmt (opus774A).
- 162 K. Lutsenko, *Bachelorarbeit*: Diversitätsorientierte Synthese von Oxazolinonen, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **SS 2012**.
- 163 T. Mecozzi, M. Petrini, J. Org. Chem. **1999**, 64, 8970-8972.
- 164 D. Cáceres-Castillo, R. M. Carballo, J. A. Tzec-Interián, G. J. Mena-Rejón, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3934-3936.
- 165 T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles, Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2012**, 185-186.
- a) P. Grünander, P. Vita-Finzi, *Heterocycl. Compounds, Isoxazoles*, Vol. 49, Part 1, Wiley-VCH Weinheim, **1991**, 2-3.
 b) Übersicht zu Muscimol: P. Krogsgaard-Larsen, L. Brehm, K. Schaumburg, *Acta Chem. Scand. (B)* **1981**, *35*, 311-324.
- 167 B. J. Wakefield, Science of Synthesis 2001, 11, 229-231.
- 168 T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles, Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2012**, 190.
- a) Synthese und Aktivität: M. Tomishima, H. Ohki, A. Yamada, H. Takasugi, K. Maki, S. Tawara, H. Tanakta, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 674-676.
 - b) Übersicht zur Entdeckung von Micafungin: A. Fujie, Pure Appl. Chem. 2007, 79, 603-614.
 - c) Übersicht zur Wirkung: P. H. Chandrasekar, J. D. Sobel, Clin. Infect. Dis. 2006, 42, 1171-1178.
- 170 Alternative Synthese der Seitenkette: A. Ohigashi, A. Kanda, H. Tsuboi, N. Hashimoto, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 179-184.

- 171 Übersicht zur Verwendung von Isoxazolen in der Naturstoffsynthese:
 a) F. A. Lakhvich, E. V. Koroleva, A. A. Akhrem, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1989**, *4*, 435-453.
 b) P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, D. Simon, *Synthesis* **1987**, 857-869.
- a) T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles, Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2012**, 186-187 und 190-193.
 b) N. R. Natale, Y. R. Mirzaei, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 515-556.
- 173 Y. Tamura, Y. Miki, Y. Sumida, M. Ikeda, J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1 1973, 2580-2583.
- 174 Y. Tamura, K. Sumoto, H. Matsushima, H. Taniguchi, M. Ikeda, J. Org. Chem. 1973, 58, 4324-4328.
- 175 M. Yamane, K. Narasaka, Science of Synthesis 2004, 27, 605-606.
- 176 T. Keicher, S. Löbbecke, Lab-scale Synthesis of Azido Compounds: Safety Measures and Analysis, in Organic Azides: Syntheses and Applications, S. Bräse, K. Banert (Ed.), Wiley-VCH Weinheim 2010, 3-27.
- 177 L. Claisen, O. Lowman, Chem. Ber. 1888, 21, 1149-1151.
- 178 A. M. S. Silva, A. C. Tomé, T. M. V. D. Pinho e Melo, J. Eluero, *Five-Memered Heterocycles:* 1,2-Azoles. Part 2. Isoxazoles and Isothiazoles, in Modern Heterocyclic Chemistry, Vol. 2, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga (Ed.), Wiley-VCH Weinheim, **2001**, 737-741.
- 179 A. M. S. Silva, A. C. Tomé, T. M. V. D. Pinho e Melo, J. Eluero, *Five-Memered Heterocycles:* 1,2-Azoles. Part 2. Isoxazoles and Isothiazoles, in Modern Heterocyclic Chemistry, Vol. 2, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga (Ed.), Wiley-VCH Weinheim, **2001**, 741-747.
- 180 Übersicht zu Vinylaziden:
 a) B. G. L'abbé, A. Hassner, Angew. Chem. 1971, 83, 103-109; Angew. Chem. Int. Ed. 1971, 10, 98-104.
 b) G. L'abbé, Angew. Chem. 1975, 87, 831-838; Angew. Chem. Int. Ed. 1975, 14, 775-830.
- a) R. Carrié, D. Danion, E. Ackermann, R. W. Saalfrank, *Angew. Chem.* 1982, 94, 294; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 288.
 b) F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos, I. Perez de Heredia, G. Rubiales, *Org. Prep. Proced.* 1995, 27, 171-178.
- 182 G. R. Harvey, K. W. Ratts, J. Org. Chem. 1966, 31, 3907-3910.
- 183 M. Haddach, R. Pastor, J. G. Riess, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1989-1991.
- 184 K. Friedrich, H. K. Thieme, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1982-1991.
- a) T. M. V. D. Pinho e Melo, C. S. J. Lopes, A. L. Cardoso, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron* 2001, *57*, 6203-6208.
 b) T. M. V. D. Pinho e Melo, C. S. J. Lopes, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, R. C. Storr, *Synthesis* 2002, 605-608.
- 186 U. Türck, H. Behringer, Chem. Ber. 1965, 98, 3020-3024.
- 187 G. L'abbé, J.-P. Dekerk, P. Van Stappen, Bull. Soc. Chim. Belg. 1981, 90, 1073-1074.
- 188 F. Gasparrini, M. Giovannoli, D. Misiti, G. Natile, G. Palmieri, L. Maresca, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4401-4402.
- a) T. V. Hansen, P. Wu, V. V. Fokin, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 7761-7764.
 b) Mechanismus: F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 210-216.
- 190 S. B. Bharate, A. K. Padala, B. A. Dar, R. R. Yadav, B. Singh, R. A. Vishwakarma, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3558-3561.
- 191 M. S. M. Ahmed, K. Kobayashi, A. Mori, Org. Lett. 2005, 7, 4487-4489.
- 192 B. Willy, W. Frank, F. Rominger, T. J. J. Müller, J. Organomet. Chem. 2009, 694, 942-949.
- 193 L. K. Dyall, J. E. Kem, J. Chem. Soc. B 1968, 976-979.

- a) R. Herges, Angew. Chem. 1994, 106, 261-283; Angew. Chem. Int. Ed. 1994, 33, 255-276.
 b) R. Herges, J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1994, 34, 91-102.
- 195 M. I. Rybinskaya, A. N. Nesmeyanov, N. K. Kochetkov, Russ. Chem. Rev. 1969, 9, 433-455.
- 196 A. Padwa, J. Smolanoff, A. Tremper, J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 4682-4691.
- 197 D. J. Guerin, T. E. Horstmann, S. J. Miller, Org. Lett. 1999, 1, 1107-1109.
- 198 J. Yan, F. Zhou, D. Qin, T. Cai, K. Ding, Q. Cai, Org. Lett. 2012, 14, 1262-1265.
- 199 D. D. Vachhani, A. Kumar, S. G. Modha, S. K. Sharma, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 1223-1227.
- 200 A. Kolarovič, M. Schnürch, M. D. Mihovilovic, J. Org. Chem. 2011, 76, 2613-2618.
- 201 Y. Kanda, T. Fukuyama, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8451-8452.
- 202 C. C. Cosner, J. T. Markiewicz, P. Bourbon, C. J. Mariani, O. Wiest, M. Rujoi, A. I. Rosenbaum, A. Y. Huang, F. R. Maxfield, P. Helquist, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6494-6498.
- 203 J. T. Markiewicz, O. Wiest, P. Helquist, J. Org. Chem. 2010, 75, 4887-4890.
- a) Aminierung von *ortho*-halogenierten Benzoesäuren, Benzamiden oder Acetamiden mit NaN₃ (überstöchiometrisch), Cul (10 mol%), Cs₂CO₃ oder K₂CO₃ als Base, wobei deren Notwendigkeit nicht untersucht wird; EtOH wird als Reduktionsmittel angegeben; Mechanismus über Nachbargruppeneffekt postuliert: H. Zhao, H. Fu, R. Qiao, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 3311-3316.

b) Aminierung von 3-Halochinolinonen, 3-Bromcumarinen und Arylhalogeniden mit NaN₃ (2 Äq.), 10 mol% Cu(0), 20 mol% Ascorbinsäure und 30 mol% Pipecolinsäure in EtOH, Mechanismus über Nitrenintermediat postuliert: S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1677-1687.

c) Aminierung von Arylhalogeniden mit NaN₃ (1.2 Äq.), 15 mol% Ascorbinsäure, 20 mol% *L*-Prolin, Na₂CO₃ (5 Äq.) in DMSO/H₂O (9:1): Y. Goriya, C. V. Ramana, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7642-7650.

- 205 Y. Monguchi, T. Maejima, S. Mori, T. Maegawa, H. Sajiki, Chem. Eur. J. 2010, 16, 7372-7375.
- 206 T. Maejima, Y. Shimoda, K. Nozaki, S. Mori, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1712-1722.
- 207 H. Peng, K. H. Dornevil, A. B. Draganov, W. Chen, C. Dai, W. H. Nelson, A. Liu, B. Wang, *Tetrahedron* **2013**, 69, 5079-5085.
- 208 J.-G. Kim, D. O. Jang, Synlett 2008, 2072-2074 sowie darin enthaltene Literaturstellen.
- a) K. P. Zeller, *Science of Synthesis* 2001, *9*, 77-79.
 Aktuelle Übersichten:
 b) A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, *Tetrahedron* 2013, *69*, 3363-3401.
 c) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta, J. M. de los Santos, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2401-2414.
- 210 A. Hassner, N. H. Wiegand, H. E. Gottlieb, J. Org. Chem. 1986, 51, 3176-3180.
- 211 M. Haddach, R. Pastor, J. G. Riess, Tetrahedron Lett. 1999, 31, 1989-1990.
- a) A. Sperança, B. Godoi, G. Zeni, *J. Org. Chem.* 2013, 78, 1630-1637.
 b) P. N. D. Singh, C. L. Carter, A. D. Gudmundsdóttir, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6763-6765.
- 213 P. Grünanger, P. Vita-Finzi, *Heterocycl. Compounds, Isoxazoles*, Vol. 49, Part 1, Wiley-VCH Weinheim, **1991**, 3-4.
- 214 R. Błaszczyk, Synlett 2008, 299-300.
- 215 A. J. Papa, J. Org. Chem. 1966, 31, 1426-1430.
- 216 R. A. Day, J. A. Blake, C. E. Stephens, Synthesis 2003, 1586-1590.
- 217 P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2007**, 711-713.

- 218 P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4. Auflage, Wiley-VCH Weinheim, **2007**, 781-783.
- 219 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **2002**, 23.
- 220 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **2002**, 112.
- 221 D. Kaushik, S. A. Khan, G. Chawla, S. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 3943-3949.
- 222 G. Jander, E. Blasius, *Lehrbuch der analytischen und präparativen anorganischen Chemie*, 13. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart, **1989**, 176-177.
- 223 G. P. Moloney, G. R. Martin, N. Mathews, H. Hobbs, S. Dodsworth, P. Y. Sang, C. Knight, M. Maxwell, R. C. Glen, *J. Chem. Soc., Perk. Trans.* 1 **1999**, 2713-2723.
- 224 A. S. Kende, R. J. DeVita, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 307-310.