



---

# Multikomponentenreaktionen auf Basis der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine

---

## Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

**Ella Schreiner**

aus Slavjanka

Düsseldorf, Juni 2015



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

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

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller  
Korreferent: Prof. Dr. Constantin Czekelius  
Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2015



Meinen Eltern gewidmet



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

Düsseldorf, den 02.06.2015

Ella Schreiner

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2012 bis April 2015 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller angefertigt.



## Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Prof. Dr. Thomas J. J. Müller für die interessante und herausfordernde Aufgabenstellung sowie für die hervorragende fachliche Betreuung während meiner Arbeit. Ganz besonders möchte ich mich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und dem damit einhergehenden Vertrauensbeweis bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Czekelius bedanke ich mich für die Begutachtung dieser Arbeit.

Allen aktuellen und vielen ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die freundschaftliche und tolle Atmosphäre während und auch neben der Arbeitszeit. Besonders hervorheben möchte ich hierbei meine Büronachbarin Lucilla Levi nicht nur aufgrund ihrer intensiven Korrektur dieser Arbeit, sondern auch wegen ihrer stets motivierenden Worte. Janis Dohe danke ich für die kritische Korrektur meiner Arbeit. Meinem Laborkollegen Markus Börgardts danke ich für die tolle Arbeitsatmosphäre im Labor. Bei meinen Bachelorstudenten Stephan Braun, Christiane Kwasnitschka und Tobias Wilcke bedanke ich mich für ihr Engagement.

Mein Dank geht auch an alle technischen Assistenten/innen, insbesondere Heidi Webers, Dagmar Koschel und Dagmar Riedel, ohne deren Unterstützung vieles holpriger verlaufen wäre. Frau Beuer danke ich für die Aufnahmen der NMR-Spektren.

Herrn Dr. Mayer danke ich ganz besonders für die stete Unterstützung in allen technischen Angelegenheiten während des Laboralltags. Ohne seine bedingungslose Hilfsbereitschaft wären viele Dinge gar nicht erst möglich geworden. Herrn Dr. Klaus Schaper danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei NMR-Problemen.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für ihre grenzenlose Unterstützung, ohne die mein Chemiestudium und damit einhergehend, die vorliegende Arbeit nicht in dieser kurzen Zeitspanne verlaufen wäre.

Meinem Onkel Arthur Schmauz danke ich für seine Überredungskunst. Ohne ihn hätte ich das Chemiestudium nie begonnen. Ohne meine Schwester Valentina Schreiner hätte ich mein Chemiestudium im zweiten Semester abgebrochen. Vielen Dank für dein Glauben an mich! Meiner Schwester Lydia Barthel danke ich ebenfalls für ihre uneingeschränkte Unterstützung.

Meinem Lebenspartner Dr. Jan-Erik Damke danke ich für seine Aufmerksamkeit, Geduld und sein Verständnis während dieser intensiven Zeit. Er ist für mich von unschätzbarem Wert!



Darin besteht das Wesen der Wissenschaft. Zuerst denkt man an etwas, das wahr sein könnte.  
Dann sieht man nach, ob es der Fall ist und im Allgemeinen ist es nicht der Fall.

Bertrand Russell (1872-1970), brit. Philosoph u. Mathematiker



**Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder in Form von Postern auf Fachtagungen präsentiert.**

### **Publikationen in Fachzeitschriften**

*“Consecutive Three-Component Synthesis of 2,6-Disubstituted Pyrimid-4(3H)-ones and 1,5-Disubstituted 3-Hydroxypyrazoles Initiated by Copper(I)-Catalyzed Carboxylation of Terminal Alkynes”*

Ella Schreiner, Stephan Braun, Christiane Kwasnitschka, Walter Frank, Thomas J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3135-3147.

Ella Schreiner, Tobias Wilcke, Thomas J. J. Müller, **2015**, Manuskript in Vorbereitung (Carboxylierungs-Propargylierungs-Click-Sequenz).

### **Posterpräsentationen**

*“MCR synthesis of five- and six-membered heterocycles initiated by Cu(I)-catalyzed alkyne carboxylation”*, GDCh Wissenschaftsforum Chemie **2013**, 1.-4. September in Darmstadt.

*“Novel One-pot Cu(I)-catalyzed Carboxylation-CuAAC Sequence”*, 21. Vortragstagung der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie (ORCHEM 2014), 15.-17. September **2014** in Weimar.



## Inhaltsverzeichnis

|       |                                                                                                  |     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1     | Abkürzungsverzeichnis.....                                                                       | V   |
| 2     | Zusammenfassung.....                                                                             | 1   |
| 2.1   | Abstract.....                                                                                    | 5   |
| 3     | Einleitung und Aufgabenstellung .....                                                            | 9   |
| 4     | Allgemeiner Teil.....                                                                            | 14  |
| 4.1   | Multikomponentenreaktionen (MCRs).....                                                           | 14  |
| 4.2   | Propiolsäuren und die Esterderivate als Schlüsselbausteine in der Organischen Synthese.....      | 18  |
| 4.2.1 | Literaturübersicht zur katalytischen Carboxylierung terminaler Alkine .....                      | 23  |
| 4.3   | Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC).....                                     | 31  |
| 4.3.1 | Mechanistische Untersuchungen .....                                                              | 36  |
| 4.3.2 | CuAAC in Multikomponentenreaktionen.....                                                         | 37  |
| 4.4   | Theorie zu mikrowellengestützten Synthesen.....                                                  | 42  |
| 4.4.1 | Mikrowellengestützte Synthesen von <i>N</i> -Heterocyclen .....                                  | 45  |
| 4.5   | Arbeiten zur Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine .....                      | 48  |
| 4.5.1 | Synthese und Charakterisierung der Propiolsäurealkylester <b>1</b> .....                         | 52  |
| 4.6   | Arbeiten zur Darstellung der Pyrimidone <b>2</b> .....                                           | 59  |
| 4.6.1 | Literaturübersicht über die Substanzklasse und die Synthese der Pyrimidone .....                 | 59  |
| 4.6.2 | Synthese der Pyrimidone <b>2</b> basierend auf der Carboxylierung terminaler Alkine ...          | 61  |
| 4.7   | Arbeiten zur Darstellung der 3-Hydroxypyrazole <b>3</b> .....                                    | 77  |
| 4.7.1 | Literaturübersicht über die Substanzklasse und die Synthese der 3-Hydroxypyrazole.....           | 77  |
| 4.7.2 | Synthese der 3-Hydroxypyrazole <b>3</b> basierend auf der Carboxylierung terminaler Alkine ..... | 79  |
| 4.8   | Kupfer(I)-katalysierte Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz.....                                        | 102 |
| 4.8.1 | Optimierungsstudien zur Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz.....                                       | 102 |
| 4.8.2 | Azidsynthesen.....                                                                               | 104 |
| 4.8.3 | Synthese und Charakterisierung der Triazole <b>7</b> .....                                       | 107 |

|       |                                                                                                                            |     |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.8.4 | Erweiterung der Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz .....                                                                        | 117 |
| 4.8.5 | Intramolekulare Carbometallierung interner Dreifachbindungen .....                                                         | 123 |
| 4.8.6 | Darstellung von 5-Iod-substituierten 1,2,3-Triazolen mittels CuAAC .....                                                   | 126 |
| 4.8.7 | Studien zur intramolekularen Carbopalladierung des Propiolat-substituierten Triazols <b>7a</b> .....                       | 128 |
| 5     | Ausblick .....                                                                                                             | 138 |
| 6     | Anhang .....                                                                                                               | 140 |
| 6.1   | Sonogashira-Kupplung des <i>N</i> -Boc geschützten Propargylhydrazins <b>5a</b> .....                                      | 140 |
| 6.1.1 | Entwicklung der Thematik .....                                                                                             | 140 |
| 6.1.2 | Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins <b>5a</b> mit Säurechloriden .....                                             | 141 |
| 6.1.3 | Versuche zur Michael-Addition-Cyclokondensation des Alkinons <b>12</b> .....                                               | 146 |
| 6.1.4 | Versuche zur Darstellung von Pyridazinen in einer Sonogashira-Hydroiodierung-Entschützungs-Cyclokondensationssequenz ..... | 147 |
| 7     | Experimenteller Teil .....                                                                                                 | 149 |
| 7.1   | Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen und Analytik .....                                                              | 149 |
| 7.2   | Allgemeine Synthesevorschrift (AS1) für die Darstellung der Propiolsäureester <b>1</b> .....                               | 151 |
| 7.2.1 | Spektroskopische Daten für die Verbindungen <b>1a-h</b> .....                                                              | 152 |
| 7.3   | Darstellung von 3-Iodprop-2-yn-1-yl-3-phenylpropiolat ( <b>1k</b> ) .....                                                  | 157 |
| 7.4   | Allgemeine Synthesevorschrift (AS2) für die Synthese von Pyrimidonen <b>2</b> .....                                        | 159 |
| 7.4.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>2a-n</b> .....                                                                  | 161 |
| 7.5   | Allgemeine Synthesevorschrift (AS3) für die Darstellung von 3-Hydroxyprazolonen <b>3</b> .....                             | 172 |
| 7.5.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>3a-h</b> .....                                                                  | 174 |
| 7.6   | Darstellung von 1,1,2-Tri-Boc-hydrazin <sup>218</sup> <b>4</b> .....                                                       | 184 |
| 7.7   | Allgemeine Synthesevorschrift (AS4) zur Darstellung von 2-substituierten 1,1,2-Tri-Boc-hydrazinen <b>5</b> .....           | 185 |
| 7.7.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>5a-e</b> .....                                                                  | 186 |
| 7.8   | Allgemeine Synthesevorschrift (AS5) für die Darstellung von <i>N</i> -substituierten Hydrazinhydrochloriden <b>6</b> ..... | 190 |
| 7.8.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>6a-d</b> .....                                                                  | 191 |

|        |                                                                                                                       |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.9    | Allgemeine Synthesevorschrift AS6 zur Darstellung der 1,2,3-Triazole <b>7</b> .....                                   | 193 |
| 7.9.1  | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>7a-p</b> .....                                                             | 195 |
| 7.10   | Allgemeine Synthesevorschrift AS7 zur Darstellung von Alkylaziden <b>8</b> .....                                      | 207 |
| 7.10.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>8a-g</b> .....                                                             | 208 |
| 7.11   | Allgemeine Synthesevorschrift AS8 für die Darstellung von aromatischen Aziden <b>8</b> ..<br>.....                    | 212 |
| 7.11.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>8h-n</b> .....                                                             | 213 |
| 7.12   | Allgemeine Synthesevorschrift AS9 zur Darstellung der Acrylate <b>9</b> .....                                         | 216 |
| 7.12.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>9a-e</b> .....                                                             | 217 |
| 7.13   | Darstellung von (1-Benzyl-5-iod-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-phenylpropiolat ( <b>10</b> ) .<br>.....      | 221 |
| 7.14   | (1-Benzyl-5-( <i>p</i> -tolyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-phenylpropiolat ( <b>11</b> ).....             | 222 |
| 7.15   | Allgemeine Synthesevorschrift AS10 zur Darstellung der Alkinone <b>12</b> .....                                       | 223 |
| 7.15.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>12a-e</b> .....                                                            | 224 |
| 7.16   | Allgemeine Synthesevorschrift AS11 zur Darstellung der <i>N</i> -Boc-geschützten<br>Propinylhydrazine <b>13</b> ..... | 229 |
| 7.16.1 | Spektroskopische Daten der Verbindungen <b>13a-c</b> .....                                                            | 230 |
| 8      | Kristallstrukturen.....                                                                                               | 232 |
| 8.1    | Kristallstrukturdaten der Verbindung <b>2a</b> .....                                                                  | 232 |
| 8.2    | Kristallstrukturdaten der Verbindung <b>3d</b> .....                                                                  | 234 |
| 9      | Molekülverzeichnis .....                                                                                              | 236 |
| 10     | Literaturverzeichnis .....                                                                                            | 247 |



## 1 Abkürzungsverzeichnis

|               |                                                                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-Me-AZADO    | 1-Methyl-2-azaadamantan- <i>N</i> -oxyl                                                            |
| Äq.           | Äquivalente                                                                                        |
| BiPy          | Bipyridin                                                                                          |
| Boc           | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl (Schutzgruppe)                                                       |
| CAL-B         | <i>Candida antarctica</i> lipase B                                                                 |
| CuAAC         | Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition                                                    |
| DBU           | Diazabicycloundecen                                                                                |
| DC            | Dünnschichtchromatographie                                                                         |
| DCM           | Dichlormethan                                                                                      |
| DEPT          | (engl.) distortionless enhancement by polarization transfer (NMR-Experiment)                       |
| DMAc          | Dimethylacetamid                                                                                   |
| DMAD          | Dimethylacetylendicarboxylat                                                                       |
| DMAP          | <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin                                                                   |
| DMF           | <i>N,N</i> -Dimethylformamid                                                                       |
| DMSO          | Dimethylsulfoxid                                                                                   |
| EA            | Elementaranalyse                                                                                   |
| EE            | Ethylacetat                                                                                        |
| EI            | Elektronenstoßionisation                                                                           |
| eq.           | equivalent (engl.)                                                                                 |
| ESI           | Elektronensprayionisation                                                                          |
| <i>et al.</i> | und andere                                                                                         |
| GCMS          | Gaschromatographie mit Massenspektrometrie (Analytikmethode)                                       |
| gef.          | gefunden                                                                                           |
| h             | Stunden                                                                                            |
| HMBC          | (engl.) hetero multiple bond correlation (NMR-Experiment)                                          |
| HR-MS         | (engl.) high resolution mass spectrometry, Hochauflösende Massenspektrometrie                      |
| HSQC          | (engl.) hetero single quantum coherence (NMR-Experiment)                                           |
| IPr           | 1,3-Di-iso-propyl-4,5-dimethylimidazol-2-yliden                                                    |
| IR            | Infrarotspektroskopie                                                                              |
| MALDI         | Matrixunterstützte Laser-Desorption/Ionisation (engl. matrix-assisted laser desorption/ionization) |
| MCRs          | (engl.) multicomponent reactions                                                                   |
| MS            | Massenspektrometrie                                                                                |

## Abkürzungsverzeichnis

---

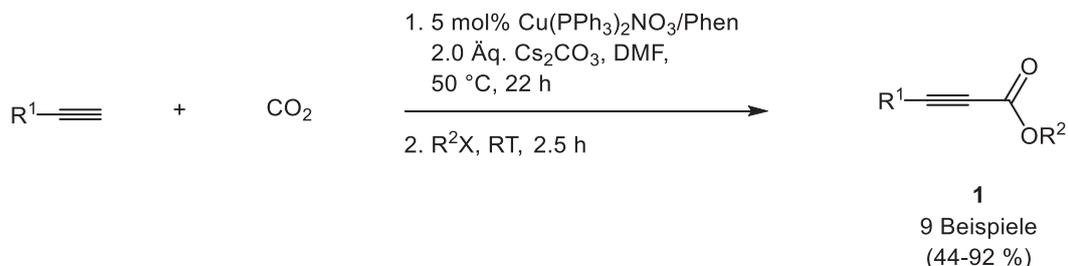
|                   |                                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------|
| MW                | Mikrowellenbestrahlung                            |
| NMP               | <i>N</i> -Methylpyrrolidon                        |
| <i>N,N</i> -DMEDA | <i>N,N</i> -Dimethylethylendiamin                 |
| NBS               | <i>N</i> -Bromsuccinimid                          |
| NHC               | <i>N</i> -heterocyclisches Carben                 |
| n. i.             | nicht isoliert                                    |
| NIS               | <i>N</i> -Iodsuccinimid                           |
| NMP               | <i>N</i> -Methylpyrrolidon                        |
| NMR               | nuclear magnetic resonance                        |
| p <i>K</i> s      | Säurekonstante                                    |
| PMDETA            | <i>N,N,N',N',N''</i> -Pentamethyldiethylentriamin |
| PSSA              | Polystyrolsulfonsäure                             |
| <i>p</i> -TSA     | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure                    |
| RT                | Raumtemperatur                                    |
| S <sub>N</sub> 2  | Nucleophile Substitution 2. Ordnung               |
| <i>T</i>          | Temperatur                                        |
| <i>t</i>          | Zeit                                              |
| TBAF              | Tetrabutylammoniumfluorid                         |
| TBAHS             | Tetrabutylammoniumhydrogensulfat                  |
| TBD               | 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-1-en                |
| TEMPO             | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl                |
| TFA               | Trifluoressigsäure                                |
| THF               | Tetrahydrofuran                                   |
| TMEDA             | <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylen-1,2-diamin   |
| TMS               | Trimethylsilyl (Schutzgruppe)                     |
| TTTA              | Tris( <i>tert</i> -Butyltriazolylmethyl)amin      |
| TBTA              | Tris(benzyltriazolylmethyl)amin                   |





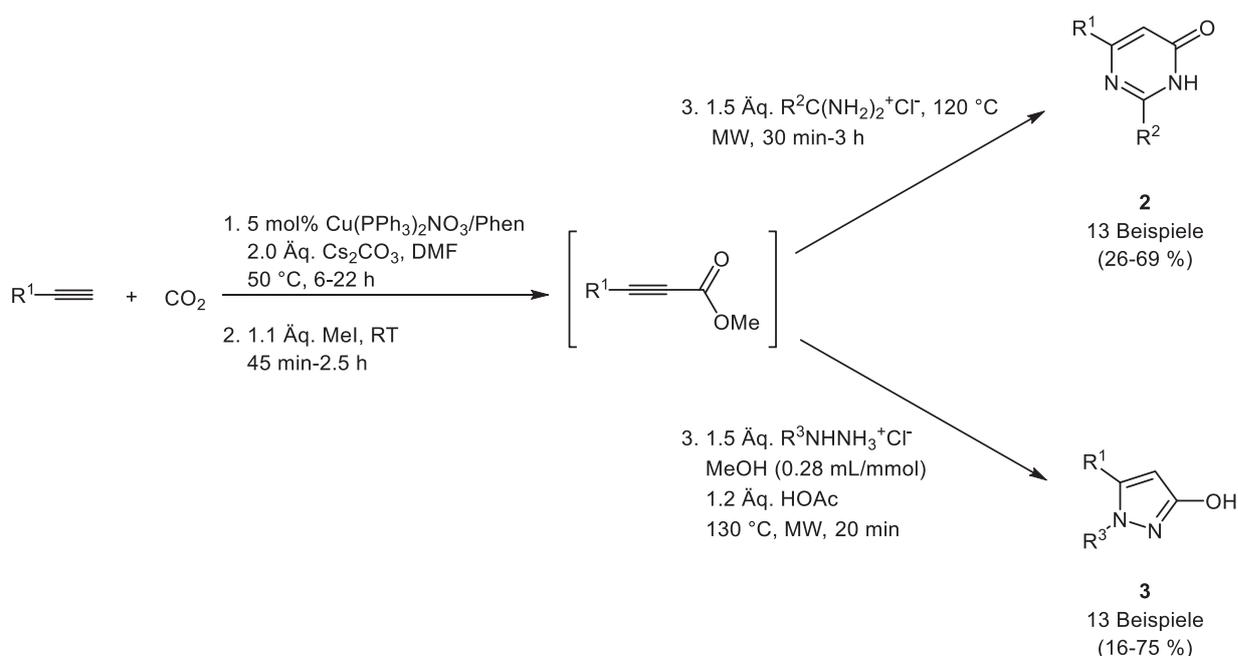
## 2 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit ist die Synthese von Propiolsäureestern **1** in einer optimierten Carboxylierungs-Alkylierungssequenz gelungen. Ausgehend von terminalen Alkinen konnten die Verbindungen über eine Alkylierung der Kupfercarboxylatintermediate in guten bis sehr guten Ausbeuten im Ein-Topf-Verfahren erhalten werden (Schema 2.1).



**Schema 2.1:** Kupfer(I)-katalysierte Carboxylierungs-Alkylierungssequenz zur Darstellung von Propiolsäureestern.

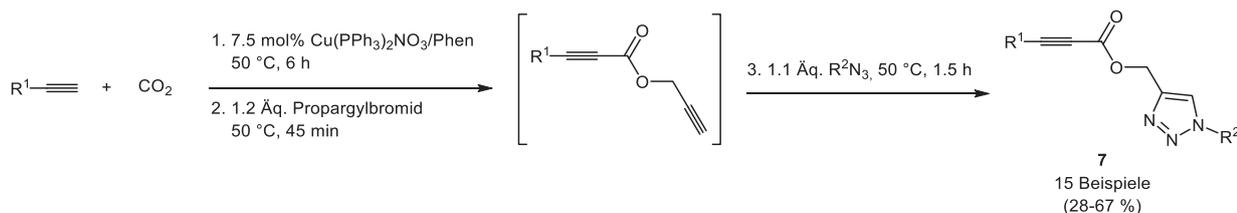
In Analogie zu den Alkinonen stellen die Propiolsäureester Michael-Systeme dar, die in Michael-Additions-Cyclokondensationsreaktionen mit Binucleophilen in Heterocyclen übergeführt werden können. Beginnend mit der Carboxylierungs-Alkylierungssequenz wurden in einer Drei-Komponentenreaktion Synthesewege für die Stickstoffheterocyclenklassen der Pyrimidone **2** und Hydroxypyrazole **3** im Ein-Topf zugänglich gemacht (Schema 2.2). Als Binucleophile kamen Amidin- und Hydrazinhydrochloride zum Einsatz. In den Optimierungsstudien für die beiden Heterocyclen erwies sich die Durchführung der Michael-Addition-Cyclokondensation unter Mikrowelleneinstrahlung als vorteilhaft.



**Schema 2.2:** Darstellung der Pyrimidone **2** und Hydroxypyrazole **3** in einer Carboxylierungs-Alkylierungs-Michael-Addition-Cyclokondensationssequenz.

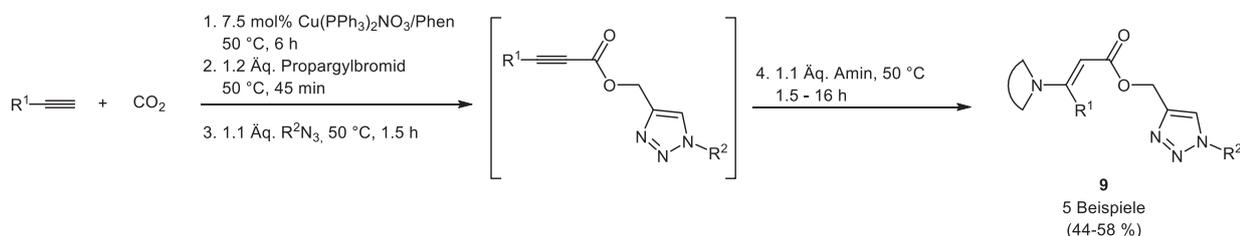
## Zusammenfassung

In einer Vier-Komponentenreaktion gelang die Ein-Topf-Synthese von Propiolat-substituierten 1,2,3-Triazolen **7** (Schema 2.3). Die terminale Dreifachbindung des intermediär gebildeten Propargylpropiolsäureesters wurde in einer Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) in die 1,2,3-Triazole übergeführt. Für die CuAAC-Sequenz wurde der Kupfer(I)-Katalysator aus der Carboxylierungsreaktion ohne eine erneute Zugabe genutzt, sodass die Propiolat-substituierten 1,2,3-Triazole in einer sequentiellen Katalyse in zumeist guten Ausbeuten erhalten werden konnten.



**Schema 2.3:** Darstellung von Propiolat-substituierten 1,2,3-Triazolen **7** in einer Vier-Komponenten-Ein-Topf-Synthese.

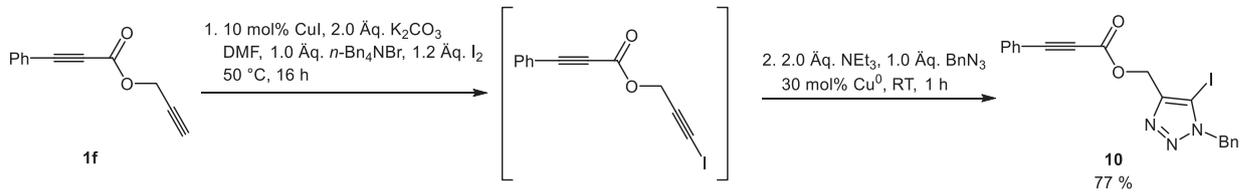
An die Vier-Komponentensynthese der 1,2,3-Triazole **7** konnte eine Michael-Addition von sekundären Aminen an die interne Dreifachbindung angeschlossen werden (Schema 2.4). Somit wurde in einer Fünf-Komponenten-Ein-Topf-Reaktion, die zwei Katalysezyklen beinhaltet, ein schneller Zugang zu hochsubstituierten Triazolymethacrylaten **9** gelegt. Die in guten Ausbeuten isolierten Acrylate zeigen ausschließlich eine *E*-Konfiguration der Doppelbindung.



**Schema 2.4:** Darstellung von Triazolymethacrylaten **9** in einer Fünf-Komponenten-Ein-Topf-Synthese.

Ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien waren somit schnelle Synthesen komplexer Verbindungen gelungen. Da die Reaktionssequenzen auf der Carboxylierungsreaktion aufbauen, enthalten alle Endprodukte Kohlendioxid als C<sup>1</sup>-Synthesebaustein. Um den diversitätsorientierten Charakter der vorgestellten Multikomponentenreaktionen zu unterstreichen, stellte die Synthese ausgewählter Edukte einen wichtigen Teil der vorliegenden Arbeit dar.

Weiterhin gelang in dieser Arbeit die Ein-Topf-Synthese des Propiolat-substituierten 5-Iod-1,2,3-triazols **10** in einer CuAAC über das entsprechende 1-Iodalkin (Schema 2.5). Diese Verbindung wurde weiterhin auf seine Reaktivität in einer intramolekularen Carbopalladierungs-Kreuzkupplungssequenz getestet.

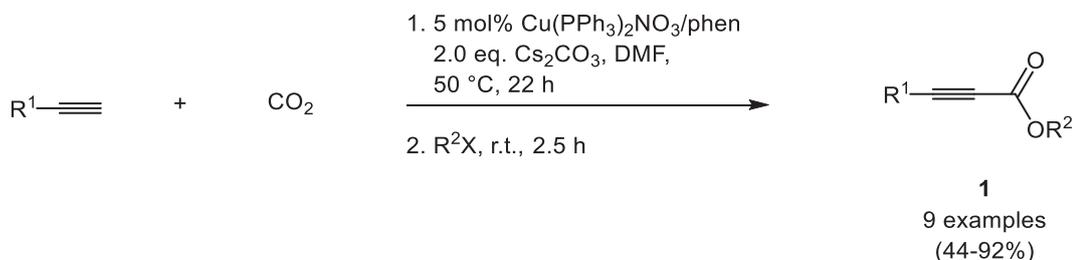


**Schema 2.5:** Drei-Komponenten-Ein-Topf-Synthese des Propiolat-substituierten 5-Iod-1,2,3-Triazols **10**.



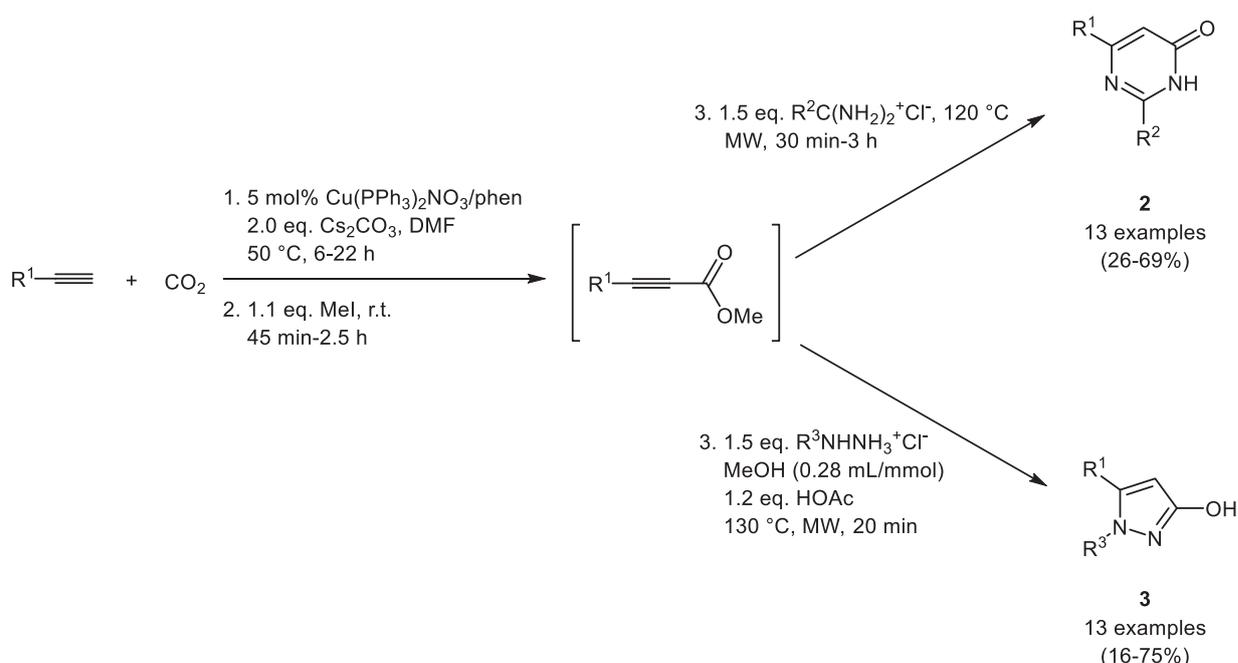
## 2.1 Abstract

In this work the carboxylation-alkylation sequence of terminal alkynes was optimized and established for the synthesis of propiolic acid esters. Several examples could be synthesized in a one-pot fashion *via* the alkylation of intermediary formed copper carboxylates yielding the esters **1** in good yields (Scheme 2.1).



**Scheme 2.1:** Copper(I)-catalyzed carboxylation-alkylation sequence for the synthesis of propiolic acid esters.

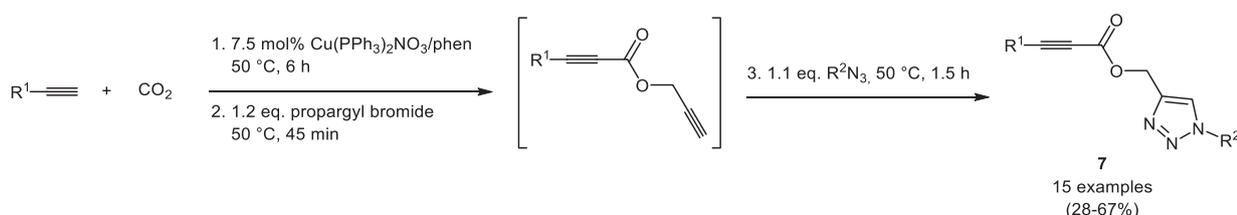
The propiolic acid esters represent, in analogy to alkynones, Michael-systems that can undergo a Michael-addition-cyclocondensation with binucleophiles resulting in heterocycles. Based on the copper(I)-catalyzed carboxylation of terminal alkynes a three-component reaction was developed to give access to nitrogen containing heterocyclic compounds such as pyrimidines **2** and hydroxypyrazoles **3** in a one-pot fashion (Scheme 2.2). Amidine and hydrazine hydrochlorides were used as binucleophiles. The optimization studies proved the implementation of the Michael-addition-cyclocondensation under microwave irradiation to be advantageous.



**Scheme 2.2:** Synthesis of pyrimidines **2** and pyrazolones **3** in a carboxylation-alkylation-Michael-addition-cyclocondensation sequence.

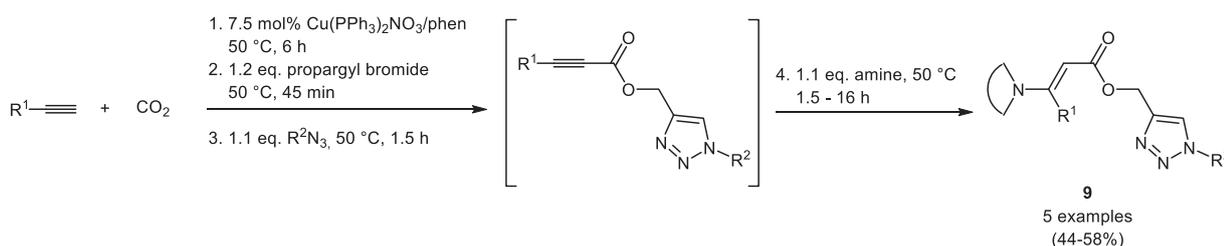
## Zusammenfassung

The synthesis of propiolate substituted 1,2,3-triazoles **7** could be established *via* a four-component one-pot reaction (Scheme 2.3). The terminal triple bond of the intermediary formed propiolic acid propargylester was transformed in a copper(I)-catalyzed azide-alkyne-cycloaddition (CuAAC) into the corresponding 1,2,3-triazoles. For the CuAAC sequence no further addition of a copper(I)-catalyst was needed, which indicates a sequential catalysis where the propiolate substituted 1,2,3-triazoles were mostly formed in good yields.



**Scheme 2.3:** Synthesis of propiolate substituted 1,2,3-triazoles **7** in a four-component one-pot reaction.

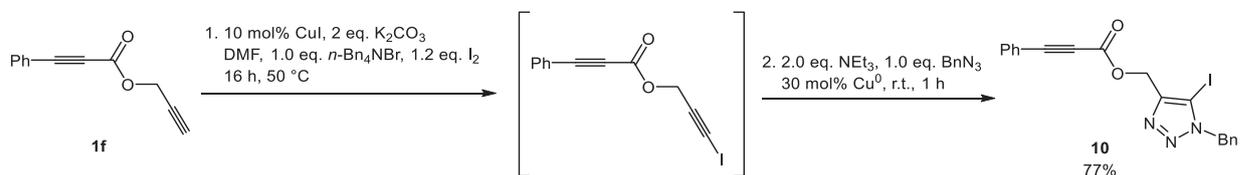
The Michael-addition of secondary amines enabled a fast synthesis of triazolymethacrylates **9** in a five-component one-pot reaction including two catalytic cycles in good yields. The stereochemistry of the double bond was determined exclusively as *E*-configured.



**Scheme 2.4:** Synthesis of triazolymethacrylates **9** in a sequential five-component one-pot reaction.

Hence, a fast synthesis of complex substances from commercially available starting materials is presented. All products contain carbon dioxide as a C<sup>1</sup>-building block, since the reaction sequences are based on copper(I)-catalyzed carboxylation. To underline the diversity oriented character of these multicomponent reactions the synthesis of selected starting materials represents an important part of this work.

The synthesis of propiolate substituted 5-iodo-1,2,3-triazole **10** could be established in a three-component one-pot-reaction *via* a CuAAC of the intermediary formed 1-iodo alkyne (Scheme 2.5). Its reactivity in carbopalladation-cross-coupling reactions was further investigated.



**Scheme 2.5:** Three-component one-pot synthesis of propiolate substituted 5-iodo 1,2,3-triazole **10**.



### 3 Einleitung und Aufgabenstellung

Das 21. Jahrhundert ist geprägt durch die Globalisierung und den technologischen Fortschritt in vielen Lebensbereichen. Im alltäglichen Leben kommt der Mensch dabei zunehmend in Kontakt mit synthetischen und auch natürlich vorkommenden chemischen Verbindungen wie Farbstoffen, Detergenzien und Kunststoffen, die sowohl in Gebrauchsgegenständen als auch in Verpackungsmaterialien verarbeitet werden. Das Bevölkerungswachstum und das Streben nach einem höheren Lebensstandard führte nicht nur zu einem erhöhten Konsumbedarf, sondern zog auch die Erforschung neuer medizinisch und biologisch aktiver Wirkstoffe, Erschließung neuer Energiequellen sowie die Entwicklung funktionaler Materialien nach sich. Die Erkenntnis hierbei, dass die Ressourcen nicht unerschöpflich sind, führte unter anderem in der Chemie zu einem Umdenken, sodass in diesem Zusammenhang das Optimieren von Produktionsprozessen aus ökologischer und ökonomischer Sicht eine tragende Rolle einnahm ohne den Zeitfaktor dabei außer Acht zu lassen.

Die synthetisch arbeitenden Chemiker sahen sich aufgrund des stetigen Bedarfs an schnellen Synthesen biologisch aktiver Verbindungen der Herausforderung gegenüber neue Synthesestrategien zu entwickeln, die dem nach Hendrickson geprägten Begriff der „Idealen Synthese“<sup>1</sup> gerecht werden, welches im Laufe der Jahre Verfeinerungen und Erweiterungen in der Definition erfahren hat.<sup>2</sup> Dieses Konzept soll allerdings vielmehr Leitmotive für die modernen Synthesen darstellen, da eine vollständige Einhaltung der Anforderungen schwer zu realisieren ist und somit Kompromisse in der Syntheseplanung eingegangen werden müssen. Neben der bloßen Aneinanderreihung von Reaktionsschritten, die auf Chemo-, Regio- und Stereoselektivität hin optimiert sind, sollten viele weitere Aspekte vor allem im Hinblick auf ökonomische und ökologische Belange berücksichtigt werden (Abbildung 3.1).<sup>3</sup>



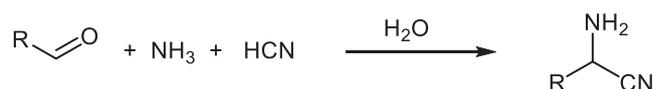
Abbildung 3.1: Das Konzept für eine „Ideale Synthese“.<sup>3</sup>

## Einleitung und Aufgabenstellung

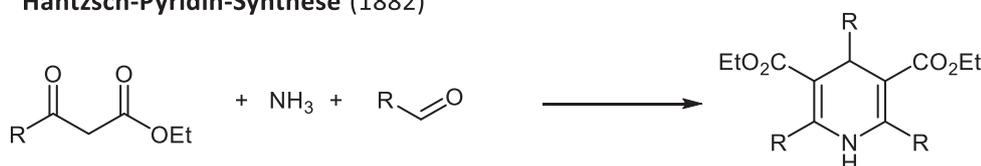
Die Multikomponentenreaktionen (MCRs), die seit Beginn der 1990er Jahre das Forschungsinteresse synthetischer Chemiker geprägt haben, zählen heute zu den modernen Synthesekonzepten.<sup>4</sup> Der Begriff fasst Reaktionssequenzen, in denen die Teilschritte in einem Reaktionsgefäß entweder nebeneinander oder nacheinander ablaufen, zusammen. Dabei reagieren mindestens drei verschiedene Edukte, sodass zwei neue Bindungen während der Reaktion geknüpft werden. Dabei enthält das Produkt signifikante Anteile aller Edukte. Ein enormer Vorteil kristallisiert sich hierbei gegenüber der konventionellen Mehrstufensynthese heraus. Eine häufig zeit- und kostenintensive Reinigung der Zwischenprodukte nach jedem Teilschritt bleibt somit erspart, da nur eine finale Isolierung nach der Reaktionssequenz durchgeführt werden muss. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Generierung von reaktiven Intermediaten während der MCRs. Ihre *in situ* Umsetzung führt zu meist höheren Ausbeuten verglichen zu einer schrittweisen Synthese. Ein weiteres Charakteristikum von MCRs ist die Kompatibilität der entwickelten Reaktionsbedingungen mit einer Vielzahl von strukturverwandten Edukten, was für die diversitätsorientierte Synthese einen wichtigen Aspekt darstellt.<sup>5</sup> Im Bereich der Heterocyclensynthese haben die MCRs ebenfalls einen erheblichen Beitrag geleistet.<sup>6</sup>

Das Konzept der MCRs ist nicht neu und fand bereits im 19. Jahrhundert seine Anfänge. Die Strecker-Synthese zählt zu den ältesten Vertretern,<sup>7</sup> auf die noch weitere Beispiele wie die Hantzsch-Pyridin-Synthese<sup>8</sup> oder die Ugi-Reaktion<sup>9</sup>, die wieder zum Gegenstand aktueller Forschung geworden ist,<sup>10</sup> folgten (Schema 3.1).

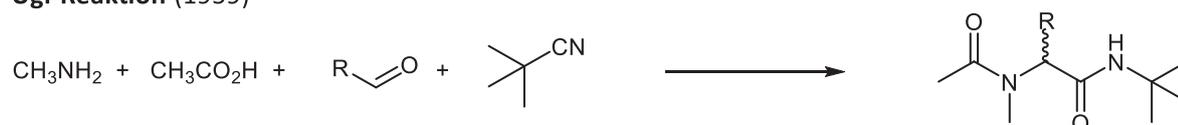
### Strecker-Reaktion (1850)



### Hantzsch-Pyridin-Synthese (1882)



### Ugi-Reaktion (1959)



Schema 3.1: Ausgewählte Beispiele für frühe Multikomponentenreaktionen.

Neben den MCRs birgt auch die Katalyse ein großes Potential für eine effiziente und schnelle Darstellung komplexer Zielstrukturen und beweist sich als unverzichtbares Schlüsselkonzept in chemischen Laboratorien. Die Metall-Katalyse ist vor allem für C-C-

## Einleitung und Aufgabenstellung

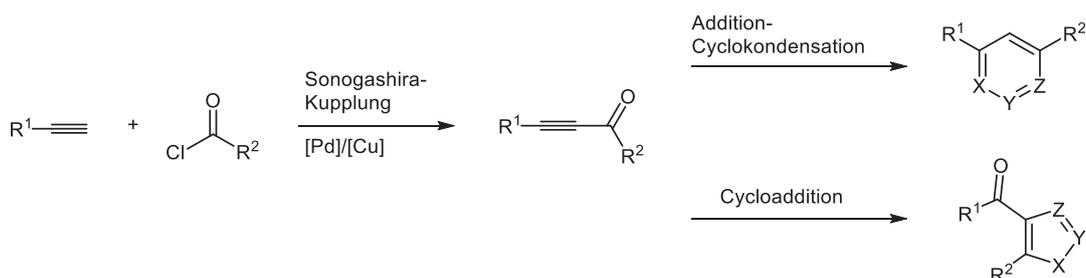
---

Bindungsknüpfungen in der Organischen Chemie von großer Bedeutung. Der große Vorteil Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen, wie die oft milden Reaktionsbedingungen und die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, ist hierbei nicht von der Hand zu weisen. Aufgrund seiner etablierten Chemie, die 2010 durch den Chemienobelpreis gewürdigt wurde, nahm die Palladium-Katalyse lange Zeit eine dominierende Rolle in den Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ein, auch wenn eine Vielzahl weiterer Übergangsmetalle über ähnliche Fähigkeiten verfügen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Fall das Element Kupfer, dessen Kapazitäten als Katalysator in C-N-, C-O- und C-S-Bindungsknüpfungen schon früh erkannt wurden und unter der Ullmann-Kupplung Bekanntheit erlangten.<sup>11</sup> Die Ullmann-Hurtley-Reaktion beschreibt die Kupfer-katalysierte Variante der C-C-Bindungsknüpfung und präsentierte sich ebenfalls als eine tragfähige Methode in der Organischen Synthese.<sup>12</sup> Die Entwicklung moderner und effizienter Übergangsmetall-Katalysatoren führte zu einem erheblichen Einsatz in Heterocyclen- und Naturstoffsynthesen,<sup>13</sup> da in der Reaktionsplanung Nachhaltigkeit und zeiteffizientes Arbeiten eine immer größere Rolle einnahmen. Diese Faktoren waren auch bestimmend für die Konzeption sequentiell katalysierter Synthesen.<sup>14</sup>

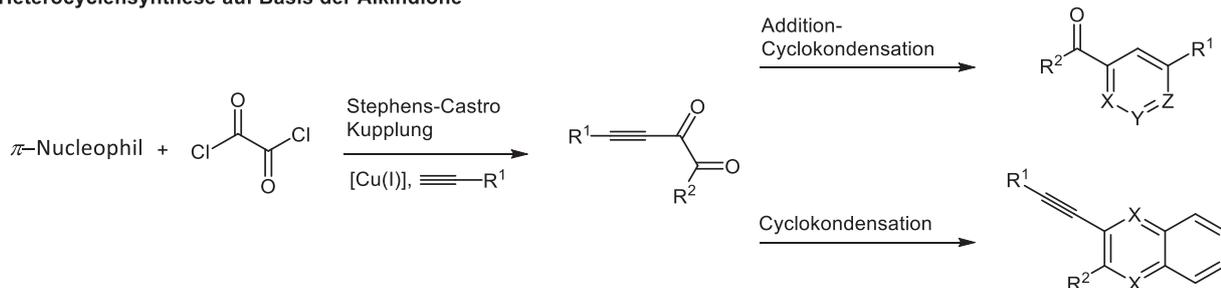
Verbindungen mit einer potentiellen biologischen Aktivität weisen zumeist ein heterocyclisches Grundgerüst auf und sind somit Gegenstand intensiver Forschung sowohl in der Pharmaindustrie als auch im Pflanzenschutzbereich.<sup>15</sup> Aufgrund dessen ist die Entwicklung einfacher Synthesestrategien zum Aufbau von heterocyclischen Ringsystemen von großer Bedeutung. Die klassische Heterocyclenchemie bedient sich üblicherweise der  $\beta$ -Ketocarbonylverbindungen oder auch  $\beta$ -Ketoestern. In der Arbeitsgruppe Müller werden Alkinone und Alkindione als Syntheseäquivalente für 1,3-Dicarbonylverbindungen aufgefasst und haben sich in zahlreichen Heterocyclensynthesen, dem Ein-Topf-Konzept folgend, als potentielle Intermediate bewiesen (Schema 3.2).<sup>16</sup> Die Darstellung der reaktiven Intermediate erfolgt durch eine Sonogashira- oder eine Stephens-Castro-Kupplung zwischen Alkinen und Säurechloriden oder Glyoxylsäurechloriden als einfache und kommerziell erwerbliche Edukte. Die Reaktivität dieser Intermediate, die als Michael-Akzeptoren agieren können, erlauben die *in situ* Umsetzung mit bifunktionalen Nucleophilen in einer Michael-Addition-Cyclokondensation zu heterocyclischen Verbindungsklassen. Mit der Cycloaddition der internen Dreifachbindung mit 1,3-Dipolen oder der Cyclokondensation wird ein weiteres Potential dieser Intermediate für die Heterocyclensynthese genutzt. Der katalytische Zugang zu den Alkinonen und Alkindionen birgt zudem den Vorteil weitere Transformationen, im Sinne einer sequentiellen Katalyse, durchzuführen.

# Einleitung und Aufgabenstellung

## Heterocyclensynthese auf Basis der Alkinone

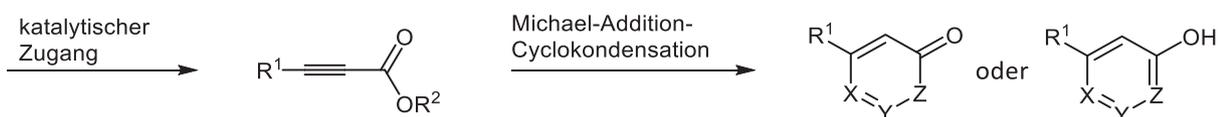


## Heterocyclensynthese auf Basis der Alkindione



**Schema 3.2:** Synthesepotential der Alkinone und Alkindione in der Heterocyclenchemie.

In der Literatur präsentieren sich Propiolsäureester als vielseitig einsetzbare Startverbindungen in Untersuchungen zur Aktivierung interner Dreifachbindungen.<sup>17</sup> In der Heterocyclensynthese haben sich Propiolsäureester ebenfalls etabliert<sup>18</sup> und finden als Reaktionskomponenten Einsatz in Multikomponentenreaktionen zum Aufbau hetero- und auch carbocyclischer Verbindungen.<sup>19</sup> Auffallend ist allerdings die einseitige Umsetzung der Propiolsäureester, in der ausschließlich die interne Dreifachbindung in den Heterocyclus eingebaut wird.<sup>18b,20</sup> Dabei ist eine analoge Reaktivität der Propiolsäureester zu den Alkinonen und Alkindionen zu erkennen, da sie als Michael-Akzeptoren Michael-Addition-Cyclocondensationsreaktionen eingehen und somit in Heterocyclen übergeführt werden können. Im Gegensatz zu den Alkinonen und Alkindionen erlauben diese Intermediate die Einführung einer Carbonylfunktionalität oder eines Hydroxysubstituenten am Heterocyclus (Schema 3.3). Ein katalytischer Zugang zu den Propiolsäureestern ist literaturbekannt<sup>21</sup> und erscheint im Hinblick auf weitere Transformationen attraktiv.



**Schema 3.3:** Das Potential der Propiolsäureester als Intermediate in Ein-Topf-Synthesen heterocyclischer Verbindungen.

In der Literatur sind wenige Heterocyclensynthesen basierend auf der Michael-Addition-Cyclocondensation von Propiolsäureestern mit Binucleophilen bekannt.<sup>22</sup> Mit der Darstellung der Propiolsäureester und ihrer *in situ* Umsetzung zu heterocyclischen Verbindungen im Sinne einer Ein-Topf-Synthese wurde sich ebenfalls wenig beschäftigt.

## Einleitung und Aufgabenstellung

---

Aufbauend auf den diskutierten Konzepten ist das Ziel dieser Arbeit, Propiolsäureester, als Analogon zu den Alkinonen und Alkindiionen, auf die Vielfältigkeit ihrer Einsatzmöglichkeiten als Synthesebaustein in der Heterocyclenchemie zu untersuchen. Der Zugang zu dieser Verbindungsklasse soll über die Kupfer(I)-katalysierte Carboxylierungs-Alkylierungsreaktion ermöglicht werden. Dieser Reaktionssequenz liegt als Besonderheit zugrunde das ungiftige und billige Kohlendioxid als C<sup>1</sup>-Baustein zu nutzen. Eine synthetische Verwertung des Kohlendioxids erscheint aufgrund seines Beitrages als Treibhausgas zur Erwärmung des Klimas besonders interessant. Mit Hilfe von Michael-Addition-Cyclokondensationsreaktionen mit Binucleophilen soll über die intermediär synthetisierten Propiolsäureester die Darstellung von Heterocyclen ermöglicht werden. Eine große Herausforderung stellt dabei die Durchführung der Reaktionssequenzen im Sinne einer Mehrkomponentenreaktion im Ein-Topf dar. Durch die katalytische Variante der Propiolsäureestersynthese soll der bereits im Reaktionsmedium vorhandene Kupfer-Katalysator für weitere Transformationen der in die Propiolsäureester eingeführten reaktiven Gruppen genutzt werden. Dies erlaubt die Darstellung komplexer Strukturen in einer sequentiellen Katalyse.

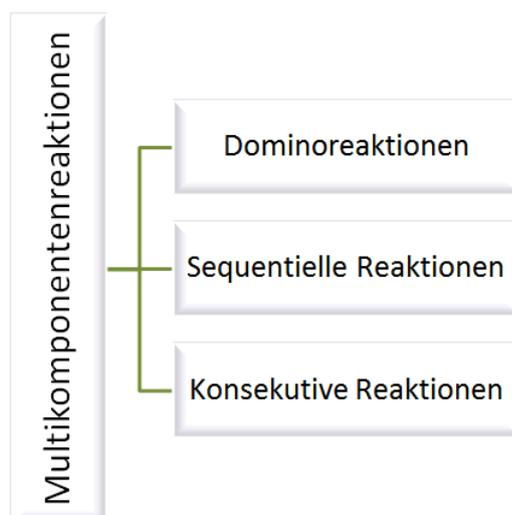
### 4 Allgemeiner Teil

#### 4.1 Multikomponentenreaktionen (MCRs)

Die Anforderungen an die Synthesechemie sind in den letzten Jahrzehnten immerzu gewachsen. Bei einer modernen Syntheseplanung, bei der die Art und Weise der Reaktionsdurchführung im Vordergrund steht, sind einige Aspekte zu beachten, die früher eine marginale Rolle spielten. Die Reaktionen müssen zum einen **praktikabel** und damit leicht und mit gängigen technischen Methoden durchzuführen sein. Neben der guten Zugänglichkeit oder der kommerziellen Verfügbarkeit der Edukte, sollten gefährdende Substanzen möglichst vermieden werden. Die **Effizienz** einer chemischen Reaktion stellt einen weiteren wichtigen Aspekt dar. Hohe Ausbeuten der Produkte bei kurzen Reaktionszeiten und milden Reaktionsbedingungen sind erstrebenswert, wobei der Energie- und Materialverbrauch für die Synthese und Isolierung auf ein Minimum zu reduzieren ist. Für die Etablierung einer Synthesemethode sollten strukturverwandte Edukte einsetzbar sein, um das Prinzip einer **diversitätsorientierten Synthese** zu verwirklichen. Die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen schließt diese Anforderung mit ein. Eine erhöhte **Komplexität** im Produktmolekül ausgehend von einfachen Startverbindungen sollte während der Synthese in wenigen Stufen gewährleistet sein, wobei eine hohe **Atomökonomie** angestrebt werden sollte.<sup>23</sup> Das bedeutet, dass sich substanzielle Atomanteile der Edukte im Reaktionsprodukt wiederfinden. Mit Additionen, Umlagerungen und Cyclisierungen, sowie katalytischen Prozessen ist eine Realisierung des atomökonomischen Aspekts möglich.

Die Multikomponentenreaktionen (MCRs) erfüllen einen Großteil dieser Anforderungen an eine moderne Syntheseführung. Die Terminologie der MCRs ist auf Posner<sup>24</sup> und Tietze<sup>25</sup> in den 80er und 90er Jahren zurückzuführen und kann heute in drei Unterklassen eingeteilt werden (Abbildung 4.1). Allen Unterklassen liegen drei Gemeinsamkeiten zugrunde:

- Es reagieren mindestens drei Edukte miteinander, wobei mindestens zwei neue Bindungen geknüpft werden.
- Im Produkt sind substanzielle Mengen der Eduktatome eingebaut.
- Die chemischen Transformationen müssen im selben Reaktionsgefäß stattfinden (Ein-Topf-Methodik).

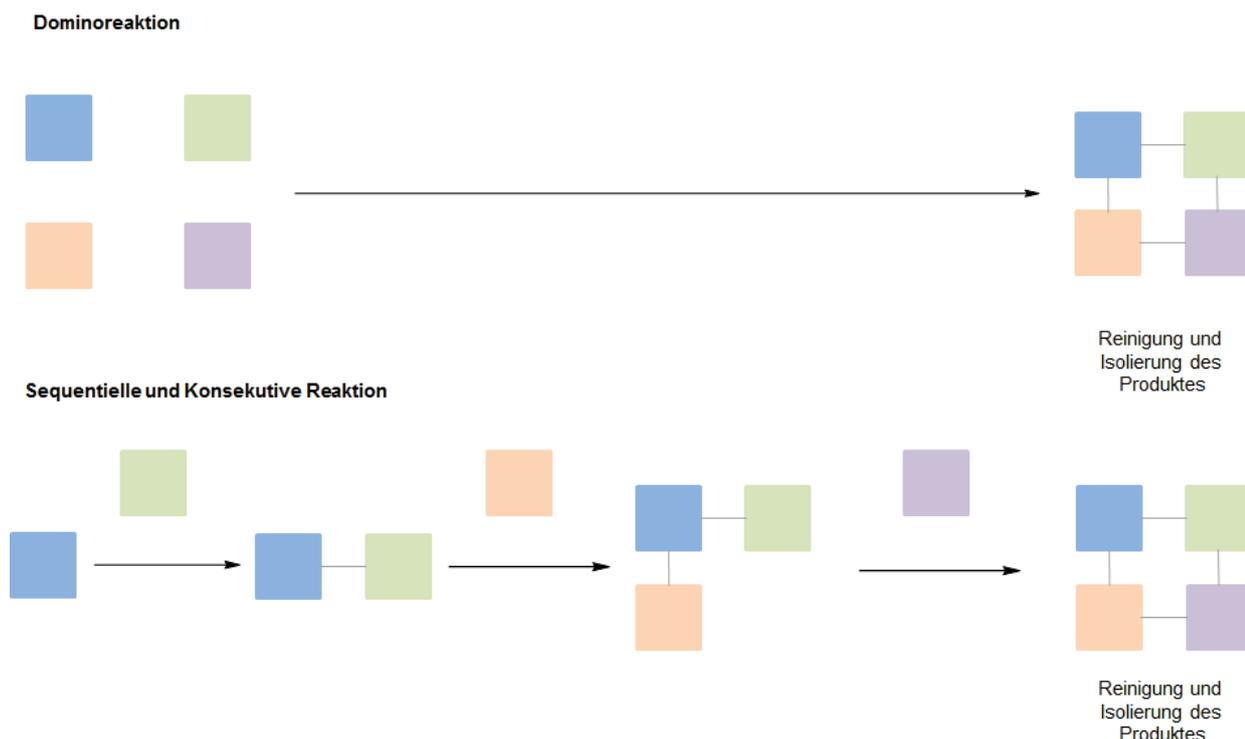


**Abbildung 4.1:** Klassifizierung von Multikomponentenreaktionen.

Unter den Begriff der Dominoreaktionen, die häufig auch als Tandem- oder Kaskadenreaktion bezeichnet wird, fallen Reaktionen, bei denen sich bereits zu Beginn der Reaktion alle Reaktanden und Reagenzien im Reaktionsgefäß befinden (Schema 4.1, oberes Schema). Die Reaktion zweier Komponenten führt zu der Bildung eines reaktiven Intermediates, welches sofort mit einer weiteren bereits in der Lösung befindlichen Komponente weiterreagiert. Eine Isolierung des Intermediates ist nicht möglich, was die Dominoreaktion von den anderen Klassen der MCRs unterscheidet. Als bekannte Namensreaktionen sind in diesem Zusammenhang die Biginelli-,<sup>26</sup> Mannich-,<sup>27</sup> und Passerini-Reaktionen<sup>28</sup> sowie die Synthese von Aminothiophenen nach Gewalt<sup>29</sup> zu nennen. Die Dominoreaktionen bilden die Königsklasse der MCRs, da sie die Schwierigkeit chemische Reaktionen so aufeinander abzustimmen, dass sie nebeneinander ablaufen können, überwinden.

Die Unterklasse der „Sequentiellen Reaktionen“ umfasst chemische Reaktionen, bei denen die Edukte und Reagenzien nacheinander in dasselbe Reaktionsgefäß gegeben werden (Schema 4.1, unteres Schema). Hierunter fallen auch konsekutive Reaktionen, die zwar auch eine sequentielle Reaktionsführung durchlaufen, allerdings werden hierbei die Reaktionsbedingungen an jeden Teilschritt neu angepasst. Dies erlaubt die unabhängige Optimierung jedes einzelnen Reaktionsschrittes. Ein großer Vorteil gegenüber der klassischen Synthesemethode besteht in der einmaligen Reinigung des Produkts am Ende der Reaktionssequenz. Zwischenprodukte müssen nicht isoliert werden, was eine enorme Zeit- und Materialersparnis mit sich bringt.

# Allgemeiner Teil



**Schema 4.1:** Schematische Darstellung der Reaktionsführung von Dominoreaktionen (oberes Schema), sequentiellen und konsekutiven Reaktionen (unteres Schema).

Um eine MCR möglichst effizient zu gestalten, ist die Erzeugung reaktiver Intermediate unerlässlich. Hierzu zählen vor allem Funktionalitäten wie die Carbonyl- und Isonitrilgruppe, Michael-Systeme und Imine oder Iminiumionen.<sup>4</sup> Unpolare pericyclische Intermediate, die oftmals in Dominoprozesse eingebunden sind, haben ebenfalls eine große Bedeutung.<sup>25b</sup> Die Einbindung Übergangsmetall-katalysierter Prozesse in MCRs ist aus synthetischer Sicht sehr erstrebenswert, da die Reaktionen oft unter milderen Bedingungen ablaufen können und somit eine hohe Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen gegeben ist. Dies geht einher mit dem diversitätsorientierten Synthesekonzept. Als wichtige Schlüsselreaktionen zur Erzeugung reaktiver Intermediate sind in diesem Zusammenhang die Heck-Reaktion,<sup>30</sup> die Sonogashira-Kupplung zu Chalconen<sup>31</sup> und Alkinonen<sup>16e-h</sup> sowie die Stephens-Castro-Kupplung mit Oxalylchlorid zu Alkindionen<sup>16d</sup> zu nennen. In der Kombinatorischen Chemie<sup>32</sup> ist das Konzept der MCRs zur Erzeugung von Substanzbibliotheken besonders anwendungsbefähigt.<sup>33</sup> Die Erkennung von Leitmotiven in der Medizinischen Chemie erfolgt durch den Einsatz von MCRs im Zusammenspiel mit Hochdurchsatz-Screenings.<sup>34</sup>

In den vergangenen Jahren wurde ein großer Fokus auf die Entwicklung multipler katalytischer Systeme gelegt,<sup>35</sup> um einen schnellen Aufbau hochfunktionalisierter Verbindungen zu gewährleisten und dabei gleichzeitig Energie und Ressourcen zu sparen. Durch den Einsatz von multiplen Katalysatoren können Reaktivitäten und Selektivitäten zugänglich gemacht werden, die mit nur einem Katalysator nicht erreicht werden können. Die Herausforderung, der man sich hier allerdings stellen muss, beschreibt die Kompatibilität der Katalysatoren

untereinander und mit allen Reagenzien und Intermediaten, die während der Reaktion eingesetzt und erzeugt werden. Im Jahre 2004 präsentierten Fogg und Santos erstmals eine Klassifizierung des Konzepts der „Ein-Topf-Katalyse“.<sup>36</sup> Durch die rasante Entwicklung auf diesem Gebiet erscheint diese Klassifizierung heute nicht mehr präzise für eine korrekte Einordnung aktueller Beispiele, weshalb Patil *et al.* mit einer verfeinerten Darstellung eine genauere Zuordnung ermöglichen (Abbildung 4.2).<sup>37</sup> Jede einzelne Klasse lässt sich weiterhin in „Metall/Metall“- , „Metall/Organo“- und „Organo/Organo“-katalysiert unterteilen.

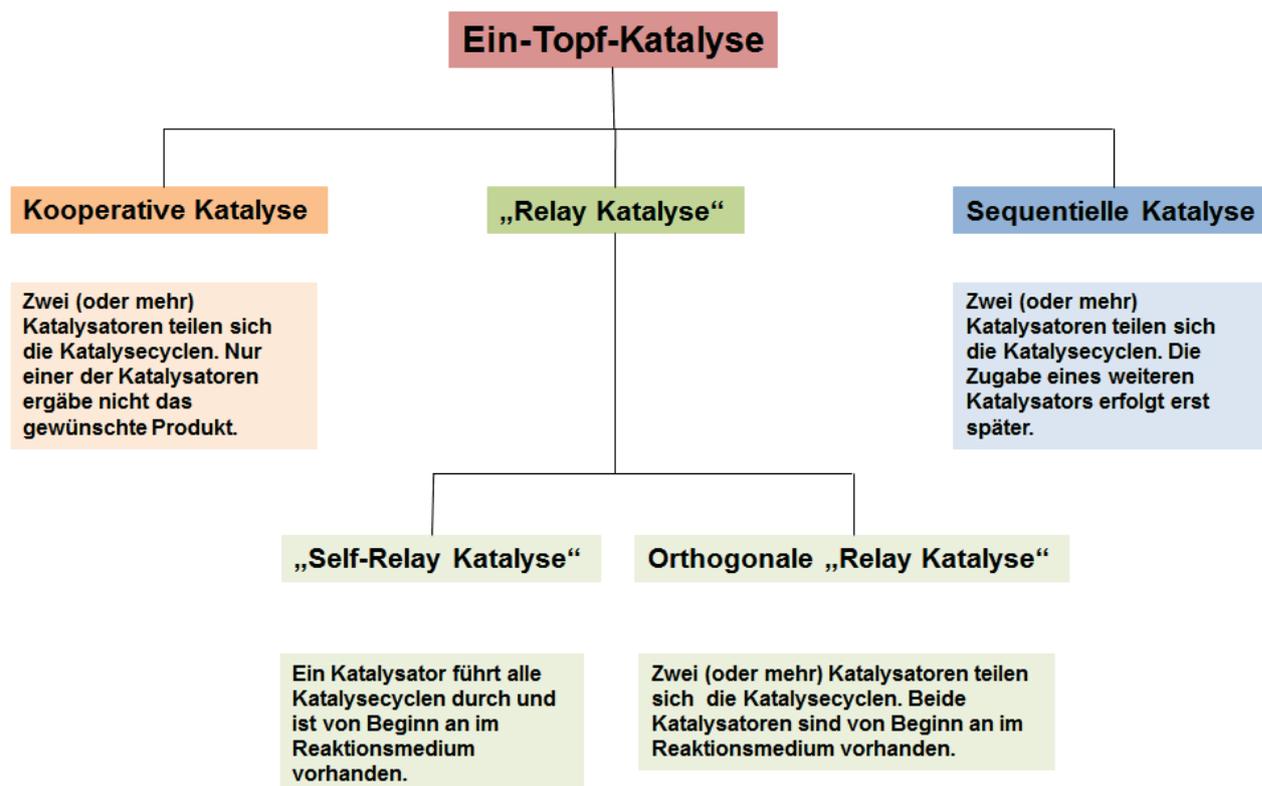


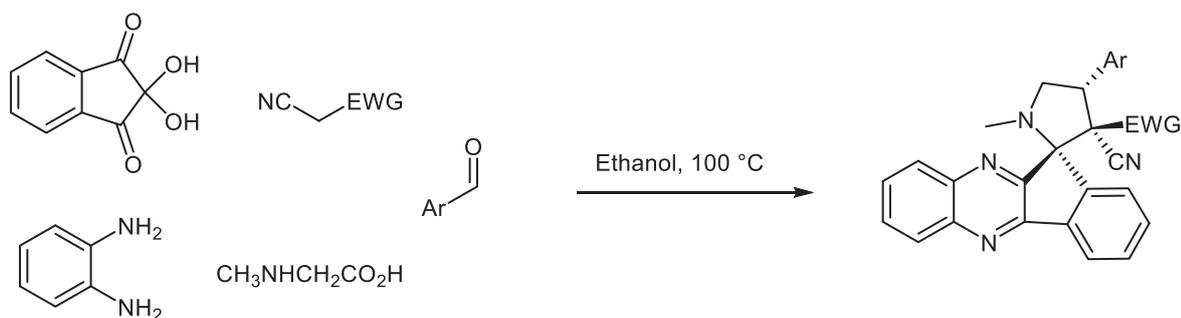
Abbildung 4.2: Klassifizierung der Ein-Topf-Katalyse nach Patil *et al.*.<sup>37</sup>

Dieses Synthesekonzept wird oft zum Aufbau hetero- und carbocyclischer Verbindungen eingesetzt und erlaubt somit einen schnellen Zugang zu hochkomplexen Molekülen. Dabei zeigt sich, dass neben Palladium viele weitere Übergangsmetalle hochpotente Katalysatoren darstellen und auch im Zusammenhang mit Organokatalysatoren ein breites Spektrum an möglichen Transformationen erlauben.<sup>35d,37,38</sup>

Eine große Herausforderung in der modernen Medikamentenforschung stellt die Entwicklung von hocheffizienten Reaktionssequenzen, die zu einer möglichst hohen strukturellen Komplexität und Diversität im Produkt führen. Dabei sollte eine Synthesesequenz in so wenigen Reaktionsschritten wie möglich zusammengefasst werden, was mit dem Synthesekonzept der MCRs erfüllt werden kann. Ein großes Ziel ist somit immer mehr Komponenten in einer Operation zur Reaktion zu bringen, um damit die Effizienz einer Reaktionssequenz zu steigern. Die Entwicklung von Ein-Topf-Reaktionen mit bis zu fünf

## Allgemeiner Teil

Komponenten erlaubt damit nicht nur eine erhebliche Zeit- und Materialersparnis, sondern ermöglicht eine enorm hohe Komplexität in ein Molekül zu bringen, wie es beispielsweise die Fünf-Komponentensynthese von Spiropyrrolidinen nach Li *et al.* zeigt (Schema 4.2).<sup>39</sup> Ausgehend von einfachen kommerziell erwerblichen Startverbindungen kann in einem Schritt ein hochkomplexer Spirocyclus erhalten werden. Der Einsatz von fünf Komponenten erlaubt zudem eine hohe Diversität in das Endprodukt einzuführen.

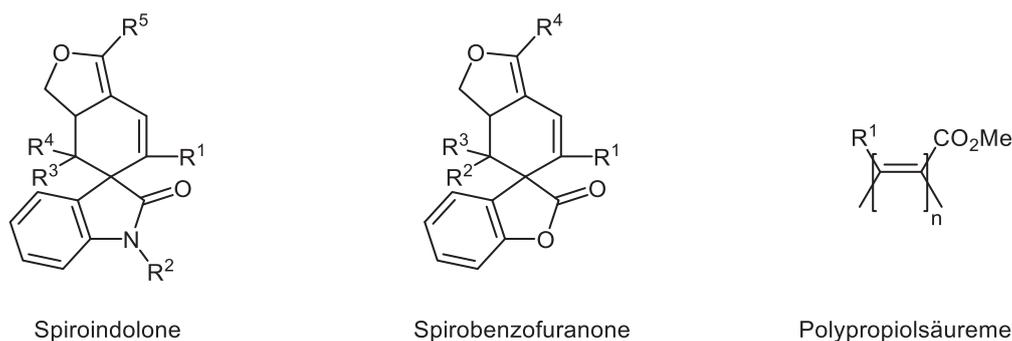


**Schema 4.2:** Synthese von Spiropyrrolidinen in einer Fünf-Komponentenreaktion nach Li *et al.*<sup>39</sup>

In der Literatur lassen sich einige weitere Fünf-Komponenten- und gar Sechskomponentenreaktionen<sup>40</sup> finden, allerdings präsentieren sich viele als Pseudo-Fünf-Komponentenreaktionen.<sup>41</sup> Hierbei werden ein oder mehrere Reaktanden mehrfach in das Endprodukt eingebaut.

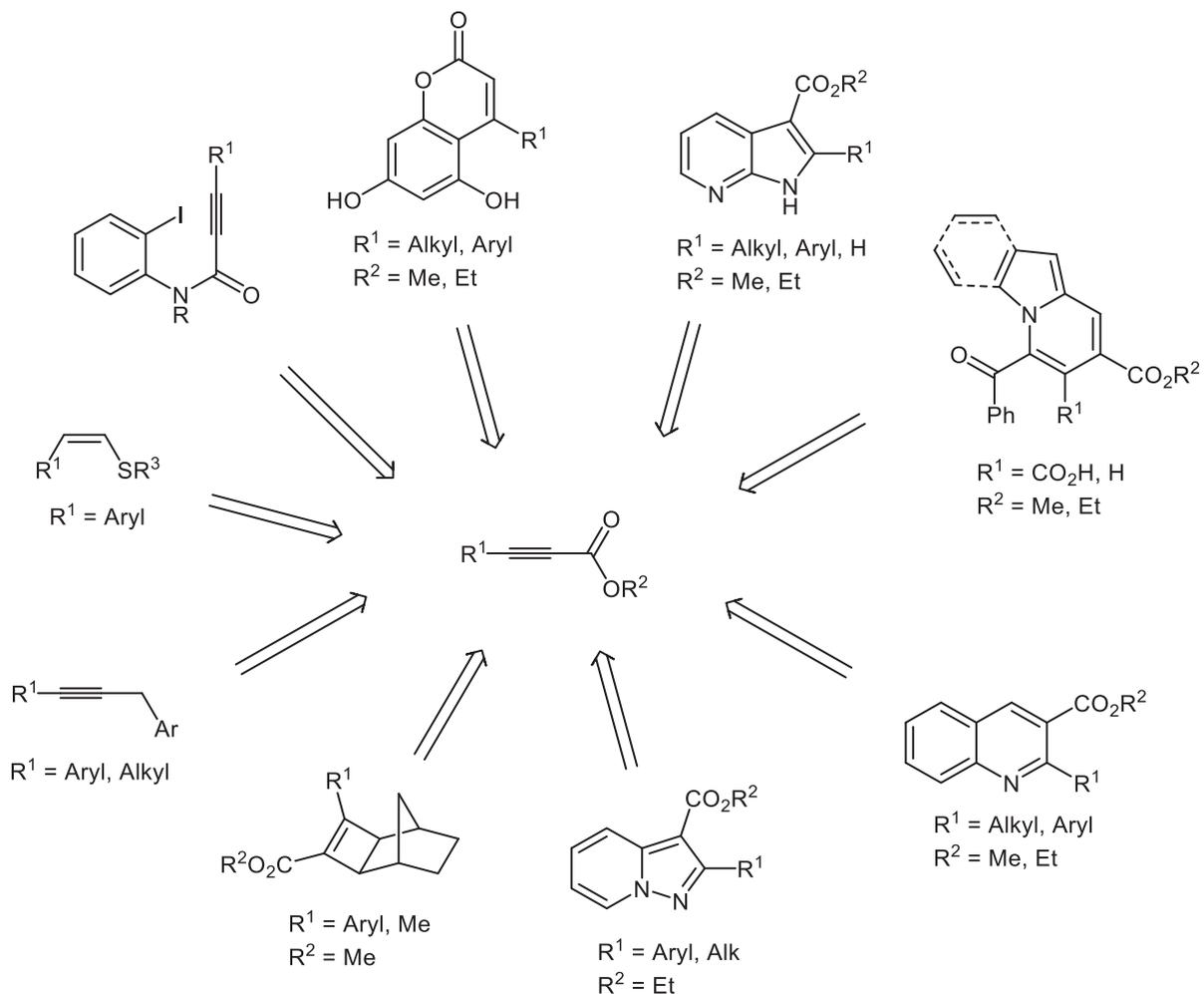
## 4.2 Propiolsäuren und die Esterderivate als Schlüsselbausteine in der Organischen Synthese

Propiolsäuren und deren Esterderivate stellen wertvolle Intermediate für die pharmazeutische und chemische Industrie dar. Bei einer Vielzahl an biologisch aktiven Molekülen bildet die Propiolsäure das Schlüsselsynthon. Spiroindolone (Abbildung 4.3) besitzen Antimalariaeigenschaften<sup>42</sup> und können ausgehend von Propiolsäureamiden über eine Insertions-Kupplungs-Isomerisations-Diels-Alder-Sequenz synthetisiert werden.<sup>43</sup> Mit Hilfe dieser Reaktionssequenz lassen sich Propiolsäuren in die Spirobenzofuranone überführen.<sup>44</sup> Diese Verbindungsklasse zeigt Aktivität gegen Hepatitis C, hat wachstumshemmende Eigenschaften in Krebszellen und wirkt antimykotisch.<sup>45</sup> In der Makromolekularen Chemie lassen sich die Propiolsäuren Ruthenium-katalysiert zu dem Polypropiolsäuremethylester polymerisieren, das in Untersuchungen zur optischen Chiralität von Aminen eingesetzt werden kann.<sup>46</sup>



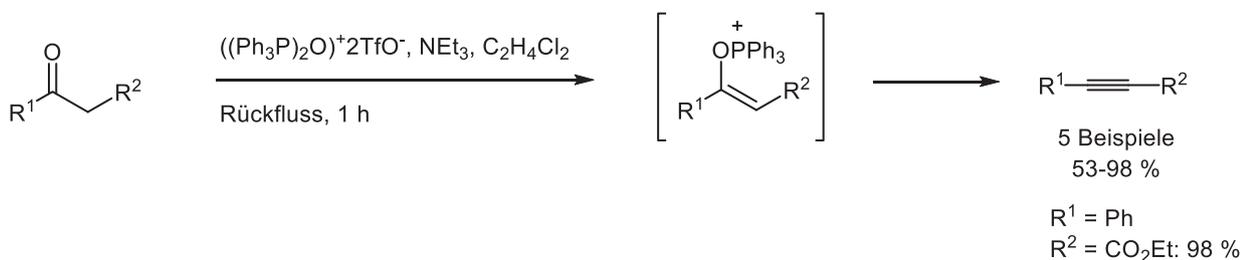
**Abbildung 4.3:** Beispielverbindungen für die Propioisäurederivate einen wichtigen Schlüsselbaustein darstellen.

In der Organischen Chemie spielen Propioisäuren und ihre Esterderivate eine wichtige Rolle als Intermediate in der Synthese von heterocyclischen Verbindungsklassen. Schema 4.3 veranschaulicht die Vielseitigkeit des Moleküls und gibt nur einen kleinen Ausschnitt aus den Umsetzungsmöglichkeiten wieder. Coumarine lassen sich in einer Palladium-katalysierten Reaktion zwischen einem Propioat und elektronenreichen Phenolen über eine CH-Insertion synthetisieren.<sup>47</sup> Die konjugierte Addition von *N*-Formylderivaten der 2-Amino-3-iodpyridine an aktivierte Acetylene gefolgt von einer intramolekularen Arylierung führt zu der Verbindungsklasse der Pyrrolpyridine.<sup>22</sup> Die Synthese der Indolizine wird in einer Multikomponentenreaktion aus Pyrrol-2-carboxaldehyd, substituierten Methylbromiden und Alkylpropioaten basenvermittelt ermöglicht.<sup>48</sup> Ethylpropioate lassen sich Gold-katalysiert mit aromatischen 2-Aminocarbonylverbindungen zu den Chinolinen umsetzen.<sup>49</sup> Ein Zugang zu Pyrazolpyridinen bietet die Umsetzung der Ethylpropioate mit *N*-Aminopyridiniumsalzen unter Basenzugabe.<sup>50</sup> Die interne Dreifachbindung der Propioate eignet sich auch für Cycloadditionen mit bicyclischen Alkenen. Rhodium-katalysiert lassen sich somit die tricyclischen Verbindungen enantioselektiv in einer [2+2]-Cycloaddition herstellen.<sup>51</sup> Die Propioate spielen auch eine große Rolle bei der Synthese von wichtigen Ausgangsverbindungen wie den unsymmetrisch substituierten Diarylalkinen<sup>52</sup> und auch Vinylsulfiden. Letztere sind omnipräsent in vielen Naturstoffen und Pharmazeutika und lassen sich stereoselektiv über die intermediär erzeugten Propioisäuren durch Umsetzung mit Thiolen Kupfer(I)-katalysiert darstellen.<sup>53</sup> Die Synthese der *N*-(2-Iodphenyl)-3-phenylpropioamidin erfolgt durch eine Aktivierung der Propioisäure mit T<sub>3</sub>P<sup>®</sup> und anschließender nucleophiler Addition mit dem entsprechenden Amin.<sup>54</sup> Ausgehend von dieser Verbindung können hochfluoreszente Chromophore<sup>55</sup> oder photochrome Fluorophore<sup>56</sup> synthetisiert werden, die alle den Indolon-Grundkörper gemein haben.



**Schema 4.3:** Schema zu der vielseitigen Einsetzbarkeit von Propiolsäuren und den Esterderivaten in der präparativen Organischen Chemie.

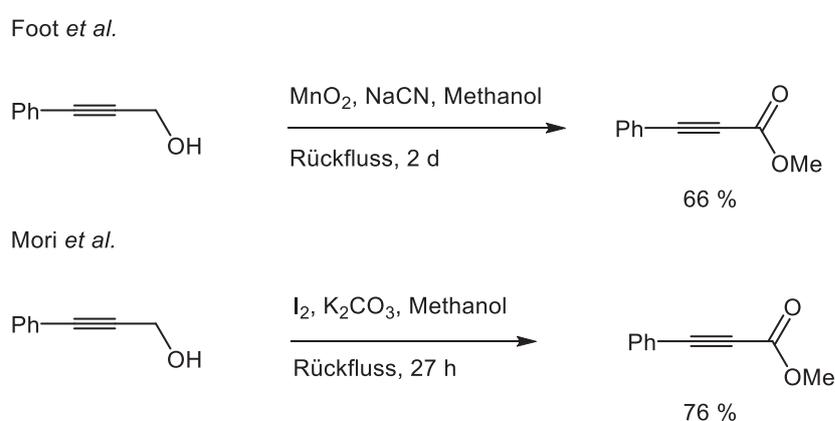
In der Literatur sind zahlreiche Vorschriften zu finden, die einen Zugang zu Propiolsäureestern bieten. Die Umsetzung von aktivierten Ketonen mit Phosphoniumanhydrid zu den Enolen und die anschließende Eliminierung führen zu den Alkinen in sehr guten Ausbeuten (Schema 4.4).<sup>57</sup> Ketone, die keine weitere Ester oder Ketogruppe tragen, werden nach dieser Vorschrift nicht in die Alkine übergeführt.



**Schema 4.4:** Darstellung von Propiolsäureestern aus  $\beta$ -Ketoestern nach Hendricksson *et al.*<sup>57</sup>

Die Oxidation von Alkoholen und eine *in situ* Umesterung erlaubt die Synthese von Propiolsäureestern ausgehend vom handelsüblichen Propargylalkohol.<sup>58</sup> Zunächst erfolgt eine Oxidation des Alkohols mit Hilfe des milden Oxidationsmittels  $\text{MnO}_2$  zum Aldehyd, welches

durch Natriumcyanid einer Aktivierung unterliegt. Nach der Oxidation zum Keton kommt es zu einer Substitution des Cyanids durch Methanol, womit das gewünschte Endprodukt erhalten wird (Schema 4.5). Der große Überschuss an Manganoxid und der Einsatz des giftigen Cyanids sowie die niedrige Ausbeute des Propiolsäureesters lassen diese Methode allerdings wenig attraktiv erscheinen. Eine weitere Möglichkeit Propiolsäureester unter oxidativen Bedingungen und anschließender Veresterung durch das Lösungsmittel ausgehend vom Phenylpropargylalkohol zu erhalten präsentierten Mori *et al.*<sup>59</sup> Durch den Einsatz von elementarem Iod lassen sich die Propiolsäureester unter basischen Bedingungen in guten Ausbeuten erhalten. Die langen Reaktionszeiten von über einem Tag lassen allerdings weitere Optimierungen zu.



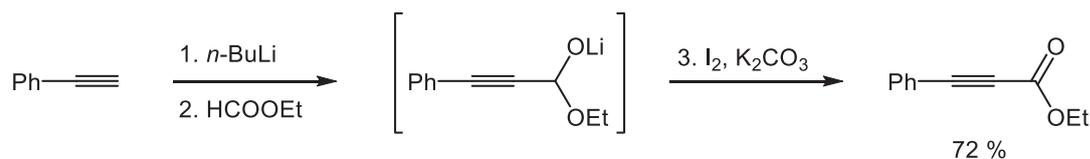
**Schema 4.5:** Synthese von Propiolsäureestern unter oxidativen Bedingungen ausgehend von Phenylpropargylalkoholen nach Foot *et al.*<sup>58</sup> und Mori *et al.*<sup>59</sup>.

Shibuya *et al.* stellten eine katalytische Variante der Alkoholorxidation vor, in dem katalytische Mengen eines Oxoniumsalzes, wie beispielsweise TEMPO oder 1-Me-AZADO, gemeinsam mit dem Oxidationsmittel  $\text{NaClO}_2$  Alkohole in die Säuren überführen.<sup>60</sup> Dieselben Autoren publizierten einige Jahre später die Anwendung dieser Methode auf terminale Dirole und konnten somit die Produktpalette erweitern.<sup>61</sup> Die Propiolsäuren konnten entsprechend beider Protokolle in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Der Nachteil der oxidativen Methoden zur Darstellung der Propiolsäuren oder der Esterderivate liegt in der Bereitstellung der Edukte. Es muss zunächst der Propargylalkohol an der terminalen Dreifachbindung mit Hilfe einer Kupplungsreaktion substituiert werden was eine vorherige Einführung einer Schutzgruppe an dem Alkohol erfordert. Eine anschließende Entfernung der Schutzgruppe ist unerlässlich für die Oxidation, sodass eine Vielzahl an Reaktionen mit anschließender Aufarbeitung für die Synthese der Propiolsäureester durchgeführt werden müssen, was viel Zeit und hohe Kosten in Anspruch nimmt.

Einen schnelleren Zugang zu Propiolsäureestern bietet die Funktionalisierung terminaler Alkine, wofür eine Vielzahl an Methoden entwickelt worden ist.<sup>62</sup> Die gebräuchlichsten Synthesen

## Allgemeiner Teil

benötigen allerdings den Einsatz starker Basen wie *n*-BuLi oder kommen nicht um die Synthese von Organometallverbindungen wie Grignard-Reagenzien herum. Die entsprechenden Acetylid-Intermediate können anschließend mit den Elektrophilen umgesetzt werden. Phenylacetylen kann in einer dreistufigen Reaktionssequenz mit Ethylformiat in den Phenylpropionsäureethylester übergeführt werden.<sup>63</sup> Durch die Deprotonierung mit *n*-BuLi und Behandlung mit Ethylformiat wird intermediär das Lithiumaddukt generiert, welches durch eine anschließende Oxidation den Ester in guten Ausbeuten ergibt (Schema 4.6). Bei dem Einsatz von Ethylchlorformiat ist eine anschließende oxidative Behandlung überflüssig.<sup>64</sup>



**Schema 4.6:** Synthese von Propionsäureestern durch Umsetzung terminaler Alkine mit Ethylformiat.

Ein großer Nachteil dieser Reaktionsführungen sind die stark basischen Bedingungen, die inkompatibel mit vielen funktionellen Gruppen sind, sodass oft Nebenreaktionen auftreten, die sich in einer Verringerung der Ausbeuten bemerkbar machen. Die Empfindlichkeit der Metallacetylidintermediate erfordert zudem ein Arbeiten bei tiefen Temperaturen unter Ausschluss von Feuchtigkeit. Eine katalytische Variante der Alkin-Aktivierung zur Darstellung von Propionsäureestern stellten Bötcher *et al.* vor.<sup>65</sup> Mit Ethylchlorformiat lassen sich Acetylene Palladium-katalysiert unter milden Bedingungen in sehr guten Ausbeuten in die Propionsäureester überführen. Die Reaktionsführung zeigt allerdings Einschränkungen bei der Wahl der Basen und des Lösungsmittels. Betucci *et al.* präsentierten eine chemoselektive Palladium-katalysierte Methoxycarbonylierung terminaler Alkine vor und erhielten die Propionsäuremethylester in sehr guten Ausbeuten.<sup>66</sup> Der Einsatz des giftigen Kohlenmonoxids und die starke Abhängigkeit der Chemoselektivität von den Reaktionsbedingungen, sowie die vorherige Synthese aufwendiger Palladium-Katalysatoren lassen diese Methode wenig reizvoll erscheinen.

Obwohl eine große Auswahl von etablierten Synthesen für die Darstellung von Propionsäuren zur Verfügung steht, ist die Umsetzung von Kohlenstoffnucleophilen mit Kohlendioxid am interessantesten. Kohlendioxid als Kohlenstoffquelle in chemischen Reaktionen zu nutzen, erscheint aufgrund der im Überfluss vorhandenen Mengen sehr attraktiv und ist wegen der geringen Toxizität gut handhabbar. Es ist zudem kostengünstig und gilt als regenerativer Rohstoff, sodass dem immer größer werdenden Wunsch der Nachhaltigkeit Folge geleistet wird. Aufgrund der Reaktionsträgheit des Kohlendioxidmoleküls stellt die Fixierung des Kohlendioxids über eine C-C-Bindung in einem organischen Molekül eine große Herausforderung dar. Die Insertion in eine Metall-Kohlenstoffbindung erleichtert die C-C-Bindungsknüpfung zum Kohlendioxid und ermöglicht somit eine Umsetzung unter relativ milden

Bedingungen,<sup>67</sup> sodass in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl an interessanten Beispielen für die Umsetzung von Alkynylmetallverbindungen mit Kohlendioxid veröffentlicht wurde.<sup>68</sup> Aber auch hier ist eine breite Anwendung der Methode limitiert aufgrund der Synthese teurer Organometallverbindungen und dem begrenzten Umfang der einsetzbaren Edukte.

### 4.2.1 Literaturübersicht zur katalytischen Carboxylierung terminaler Alkine

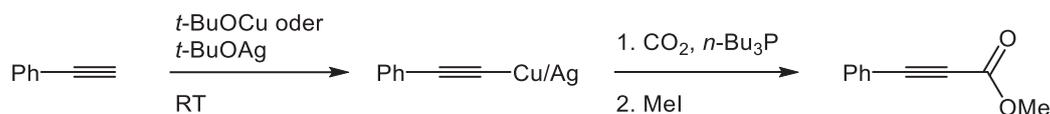
Im Vergleich zu den bisherigen Synthesemöglichkeiten ist eine Metall-katalysierte Insertion von Kohlendioxid in die CH-Bindung terminaler Alkine sowohl aus ökologischer als auch aus ökonomischer Hinsicht eine bessere Alternative. Der Einsatz von Katalysatoren ermöglicht die Überwindung der hohen Energiebarriere für die Aktivierung des Kohlendioxids, sodass Reaktionen schon bei mildereren Bedingungen ablaufen können. Das macht den Einsatz von reaktiven Organometallverbindungen überflüssig. Die große Herausforderung, der man sich bei der Metall-katalysierten CH-Aktivierung stellt, ist die Deprotonierung der terminalen Alkineinheit mit relativ schwachen Basen, die in den letzten Jahren intensiv studiert wurde.<sup>69</sup>

Der Vergleich von berechneten Standardbildungsenthalpien für die Edukte und auch Produkte zeigt, dass es sich bei der Carboxylierung terminaler Alkine um eine thermodynamisch ungünstige Reaktion handelt ( $\Delta G^\ominus = +19.1 \text{ kcalmol}^{-1}$ ), die durch die Anwesenheit von milden Basen, aufgrund der Ausbildung von Carboxylatsalzen, ermöglicht wird ( $\Delta G^\ominus = -10.1 \text{ kcalmol}^{-1}$ ).<sup>21</sup> Da die Insertion des Kohlendioxids mit einer Abnahme der Entropie verbunden ist, wird das Gleichgewicht durch hohe Temperaturen auf die Seite der Edukte verschoben. Die Decarboxylierung von Propiolsäuren verläuft in Anwesenheit von Kupferionen bereits bei 60 °C,<sup>70</sup> während aromatische Carbonsäuren viel höhere Temperaturen zur Decarboxylierung benötigen.<sup>71</sup> Aus diesen experimentellen Beobachtungen lässt sich für die Carboxylierung von Acetylenen mitnehmen, dass in Anwesenheit von Kupferionen die Energiebarriere für die Carboxylierung sehr niedrig liegt und sich somit ein Gleichgewicht einstellt. Die Möglichkeiten, um die Ausbeuten des carboxylierten Produkts zu erhöhen sind zum einen der Einsatz von milden Basen, um die Metallcarboxylate zu erhalten, die durch ein Fällen dem Gleichgewicht entzogen werden können. Zum anderen können hohe Drücke und niedrige Temperaturen ebenfalls die Carboxylierungsprodukte favorisieren. Eine weitere Möglichkeit besteht in der *in situ* Umsetzung der Carboxylate zu den entsprechenden Estern.

Tsuda *et al.* legten den Grundstein für die katalytische Carboxylierung terminaler Alkine zur Darstellung von Propiolsäureestern durch ihre Studien zur Silber- und Kupfer-vermittelten Kohlendioxid-Insertion in die terminale CH-Bindung.<sup>72</sup> Sie überführten terminale Alkine mit *tert*-BuOCu oder *tert*-BuOAg in die entsprechenden Metallacetylide, die nach Isolierung durch

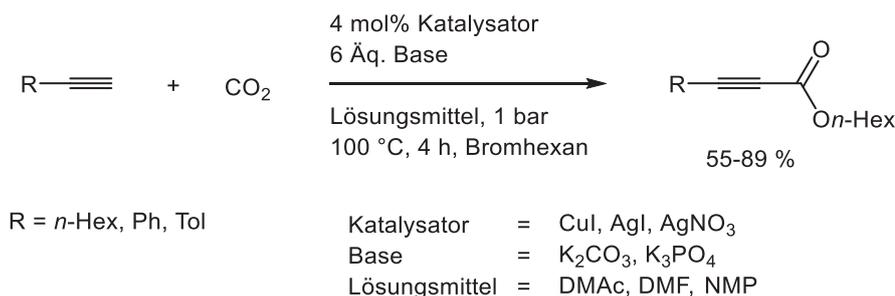
## Allgemeiner Teil

Behandlung mit Kohlendioxid und Methyljodid die Propiolsäuremethylester in moderaten Ausbeuten ergaben (Schema 4.7).



**Schema 4.7:** Metall-vermittelte Carboxylierung terminaler Alkine nach Tsuda *et al.*<sup>72</sup>

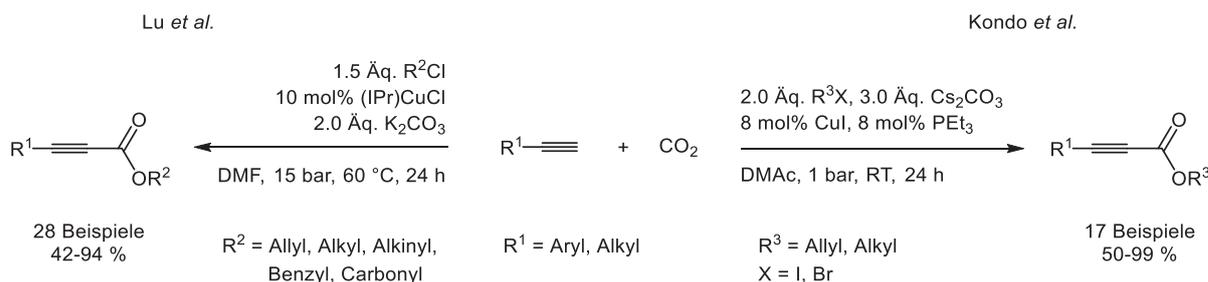
Das erste Beispiel einer katalytischen Carboxylierung terminaler Alkine zur Darstellung von Propiolsäureester erbrachte im Jahre 1994 die Gruppe von Inoue.<sup>73</sup> Sie konnten zeigen, dass Kohlendioxid in Anwesenheit von Kupfer(I)- oder Silber(I)-Salzen und Kaliumcarbonat bereits bei Atmosphärendruck in die CH-Bindung inseriert werden kann. Schon hier stellte sich heraus, dass polare Solventien wie DMF, DMAc oder NMP ausschlaggebend für eine erfolgreiche Carboxylierung sind. Durch eine *in situ* Alkylierung mit Bromhexan wurden die intermediär gebildeten Metallpropiolate dem Carboxylierungs-Decarboxylierungs-Gleichgewicht entzogen und auf diesem Wege Propiolsäurehexylester mit aromatischen und aliphatischen Resten in guten bis moderaten Ausbeuten synthetisiert (Schema 4.8).



**Schema 4.8:** Katalytische Carboxylierung terminaler Alkine nach Inoue *et al.*<sup>73</sup>

Lu *et al.* führten mit dem Einsatz eines NHC-Kupferchlorid-Komplexes eine Alternative zur katalytischen Carboxylierung terminaler Alkine ein (Schema 4.9, links).<sup>74</sup> Mit 10 mol% des (IPr)CuCl-Katalysators konnten in Anwesenheit von Allyl-, Benzyl- und weiteren reaktiven aliphatischen Chloriden als Alkylierungsreagenzien und Kaliumcarbonat als Base eine Bandbreite an Propiolsäureestern in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden, wobei ein Kohlendioxiddruck von 15 bar notwendig war. Die Konkurrenzreaktion der direkten Kreuzkupplung zwischen dem Acetylen und dem Alkylchlorid konnte mit dem Einsatz des NHC-Katalysators verhindert werden, während mit den einfachen Kupfer(I)-salzen das direkte Kupplungsprodukt mit nahezu äquivalenten Ausbeuten isoliert wurde. Im Jahre 2012 zeigten Kondo *et al.* einen Zugang zu einer ähnlichen Produktvariation mit Cäsiumcarbonat in DMAc bei Raumtemperatur und CO<sub>2</sub>-Atmosphärendruck (Schema 4.9, rechts).<sup>75</sup> Als Katalysatorsystem zeichneten sich 8 mol% Kupferiodid gemeinsam mit einer äquivalenten Menge des Triethylphosphanliganden ab. Die geringen Ausbeuten aromatischer Propiolsäureester mit elektronenziehenden Substituenten und der Einsatz von drei

Äquivalenten des teuren Cäsiumcarbonats lassen diese Methode wenig attraktiv erscheinen. Die direkten Kupplungsprodukte wurden allerdings nicht beobachtet.



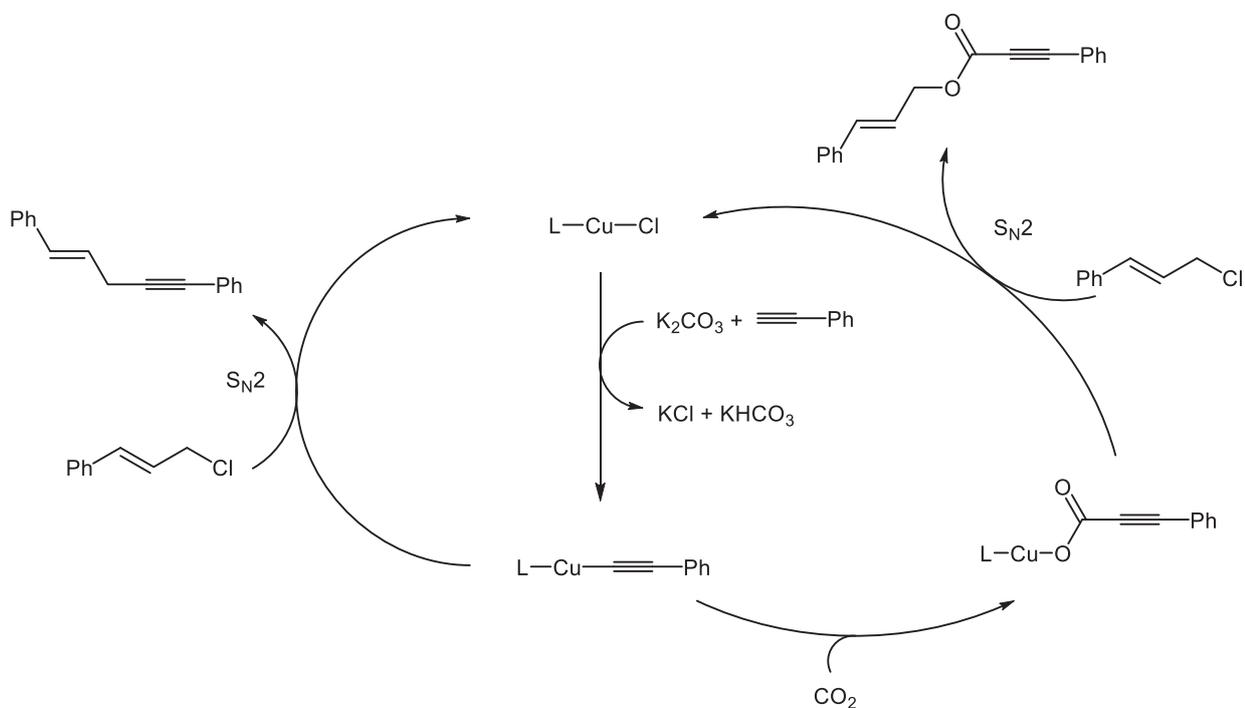
**Schema 4.9:** Katalytische Carboxylierung terminaler Alkine zur Darstellung von Propiolsäureestern nach Lu *et al.*<sup>74</sup> (linkes Schema) und nach Kondo *et al.*<sup>75</sup> (rechtes Schema).

Wang *et al.* präsentierten im Jahr 2013, dass der Einsatz von Ethylencarbonat als Solvens aromatische Alkine mit elektronenziehenden Gruppen in Anwesenheit von *n*-Bul in guten Ausbeuten in die entsprechenden Propiolsäureester überführt.<sup>76</sup> Weiterhin ist zu erwähnen, dass dem Protokoll entsprechend kein zusätzlicher Ligand in der Carboxylierungsreaktion mit Kupferiodid benötigt wird und die Menge des Cäsiumcarbonats auf bis zu 1.2 Äquivalenten reduziert werden kann.

Die Autoren Yuan und Lin veröffentlichten im Jahre 2014 eine DFT-Studie zu dem Reaktionsmechanismus der Kupfer-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine mit dem (IPr)CuCl-Katalysator.<sup>77</sup> Dabei wurde die Kreuzkupplungsreaktion des Acetylen mit dem Allylchlorid, die als Konkurrenzreaktion auftritt, ebenfalls mechanistisch untersucht. In Schema 4.10 ist der detaillierte Katalysezyklus der beiden konkurrierenden Reaktionen aufgezeigt. Beide Katalysezyklen beginnen mit der Ausbildung des Kupferacetylids. Die Rechnungen zeigen, dass Carbonatbasen diesen Teilschritt begünstigen, da sie die Energiebarriere für die Deprotonierung herabsenken (16.6 kcalmol<sup>-1</sup> versus 25.6 kcalmol<sup>-1</sup> ohne Base). Eine direkte Reaktion des Katalysators mit Kohlendioxid oder Allylchlorid kann aufgrund der höheren Energiebarrieren ausgeschlossen werden. In dem Katalysezyklus der Carboxylierungsreaktion schließt der nächste Schritt die Insertion des Kohlendioxids ein, der als ein nucleophiler Angriff des sp-hybridisierten Kohlenstoffs am Kohlendioxid angesehen werden kann. Der nächste Schritt, die Reaktion mit dem Allylchlorid, erfolgt nicht nach dem Mechanismus der oxidativen Addition der Kohlenstoff-Chlor-Bindung an das Kupferzentrum und der anschließenden reduktiven Eliminierung. Aufgrund der sterischen Hinderung zwischen dem Acetylen und dem IPr-Liganden ist die Energiebarriere zu groß für diesen Reaktionspfad. Aus den Rechnungen geht hervor, dass aufgrund der niedrigeren Energiebarriere ein nucleophiler Angriff des unkoordinierten Sauerstoffs am elektrophilen Zentrum des Allylchlorids wahrscheinlicher ist und die Reaktion somit nach einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus verläuft. Die C-O-Bindungsknüpfung stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Carboxylierungsreaktion dar. Auch im Falle der Kreuzkupplungsreaktion verläuft die geschwindigkeitsbestimmende C-C-Bindungsknüpfung

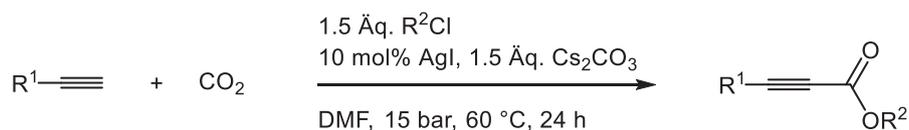
## Allgemeiner Teil

nach einem  $S_N2$ -Mechanismus. Die energetisch sehr nahe liegenden Werte für die geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustände der direkten Kreuzkupplungs- und der Carboxylierungsreaktion ( $13.8 \text{ kcalmol}^{-1}$  versus  $14.1 \text{ kcalmol}^{-1}$ ) verdeutlichen die Konkurrenzfähigkeit der beiden Reaktionswege. Diese Erkenntnisse sind auch übereinstimmend mit den experimentellen Beobachtungen beider Reaktionsprodukte. Um den Einfluss der Reaktionstemperatur und des Kohlendioxiddrucks auf die Produktverteilung quantitativ einzuschätzen, wurden Berechnungen bezüglich der freien Enthalpien für beide Übergangszustände bei unterschiedlichen Temperaturen und Drücken vorgenommen. Hierbei zeigte sich, dass niedrige Temperaturen und ein hoher Kohlendioxiddruck die Energiedifferenz zwischen den beiden Übergangszuständen erhöhen und die Selektivität zugunsten der Carboxylierung ausfällt. Diese Berechnungen stehen auch im Einklang mit den experimentellen Beobachtungen.



**Schema 4.10:** Katalysezyklus der Carboxylierungs- und Kreuzkupplungsreaktion entsprechend den DFT-Rechnungen von Yuan *et al.*<sup>77</sup>

Eine ligandenfreie Silber(I)-katalysierte Variante der Carboxylierung terminaler Alkine mit anschließender Veresterung präsentierten Lu *et al.*<sup>78</sup> Mit Silberiodid als Katalysator und Cäsiumcarbonat konnten in Anwesenheit von Alkyl- und Benzylchloriden eine Vielzahl von Propiolsäureestern dargestellt werden (Schema 4.11). Allerdings wird ein Kohlendioxiddruck von 15 bar benötigt, um die überwiegend sehr guten Ausbeuten von bis zu 92 % zu erhalten. Die Entstehung der direkten Kupplungsprodukte wurde von den Autoren nicht beobachtet.



35 Beispiele  
25-92 %

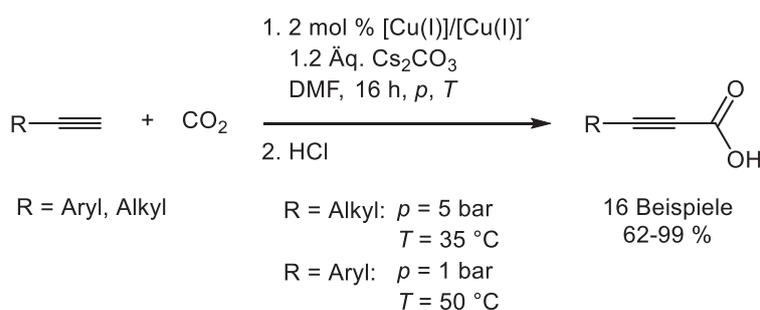
R<sup>1</sup> = Aryl, Alkyl

R<sup>2</sup> = Allyl, Alkyl, Benzyl

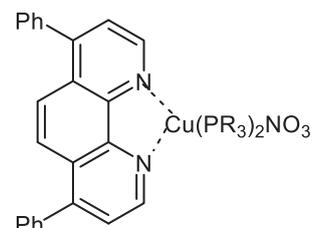
**Schema 4.11:** Silber(I)-katalysierte Carboxylierung von Acetylenen nach Lu *et al.*.<sup>78</sup>

Im Jahre 2013 zeigten Kondo *et al.* eine Methode Propiolsäuren ausgehend von Alkynylsilanen basenvermittelt unter sehr milden Bedingungen zu synthetisieren.<sup>79</sup> Bei dem Basenscreening führte Cäsiumfluorid mit Abstand zu den höchsten Ausbeuten innerhalb von nur 3 h bei Raumtemperatur und CO<sub>2</sub>-Atmosphärendruck. Auch hier fiel die Wahl auf polare Lösungsmittel, wobei DMSO die besten Resultate erzielte. Der Gruppe gelang durch die Zugabe von Alkylhalogeniden im Anschluss an die Carboxylierung auch ein Zugang zu Propiolsäureestern in guten Ausbeuten. Durch die sequentielle Reaktionsführung konnte die Ausbildung der direkten Kupplungsprodukte vermieden werden.

Im Jahre 2010 brachten Gooßen *et al.* eine Arbeit für die katalytische Carboxylierung terminaler Alkine hervor, in der erstmals keine hohen Kohlendioxiddrücke, keine starken Basen oder keine Veresterung angeschlossen wurde, um hohe Ausbeuten der Propiolsäuren zu erhalten.<sup>80</sup> Der Einsatz von nur 2 mol% des Phenanthrolin-[Cu(I)]-Komplexes (Schema 4.12) machte die Synthese von Propiolsäuren bei CO<sub>2</sub>-Atmosphärendruck und 50 °C in guten bis sehr guten Ausbeuten möglich. Der [Cu(I)]'-Komplex zeigte bei den Alkyl-substituierten Acetylenen eine höhere Aktivität, wobei der Kohlendioxiddruck auf fünf bar erhöht werden musste und gleichzeitig eine Temperaturerniedrigung auf 35 °C notwendig war, um hohe Ausbeuten zu erzielen. Die beiden Protokolle zeigen eine große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, wobei freie Hydroxygruppen als Silylether in der Synthese eingesetzt wurden. Mit dieser Vorschrift war auch die Carboxylierung von CH-aciden Heteroaromaten möglich.



16 Beispiele  
62-99 %



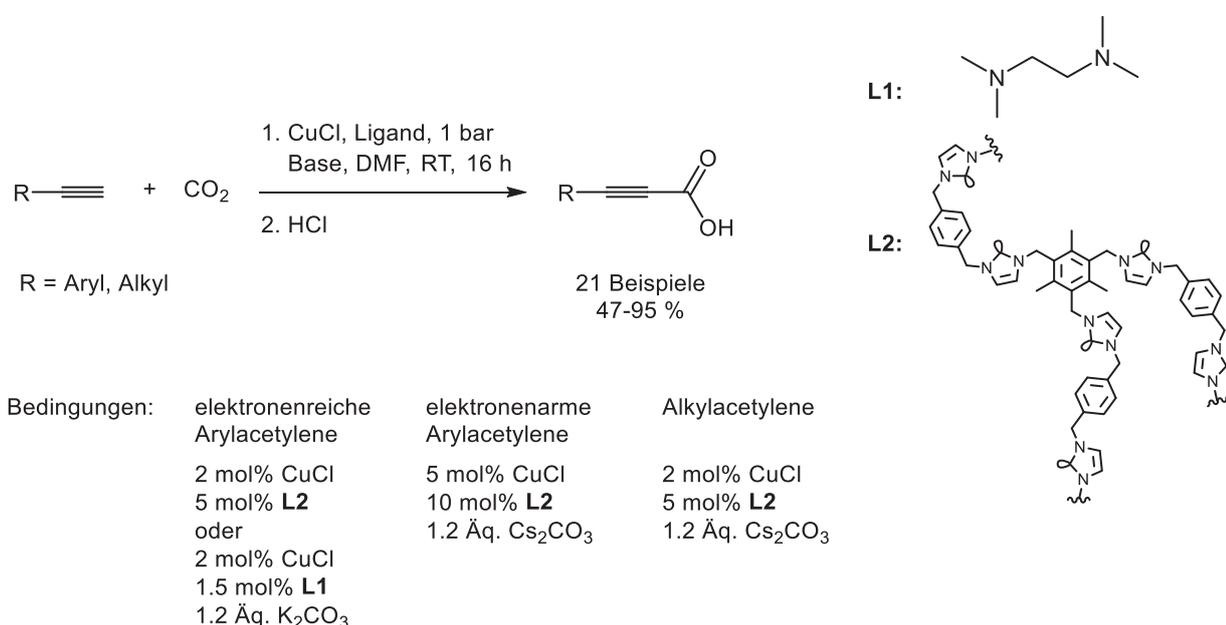
[Cu(I)] R = Ph

[Cu(I)]' R = *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Schema 4.12:** Propiolsäuresynthese nach Gooßen *et al.*.<sup>80</sup>

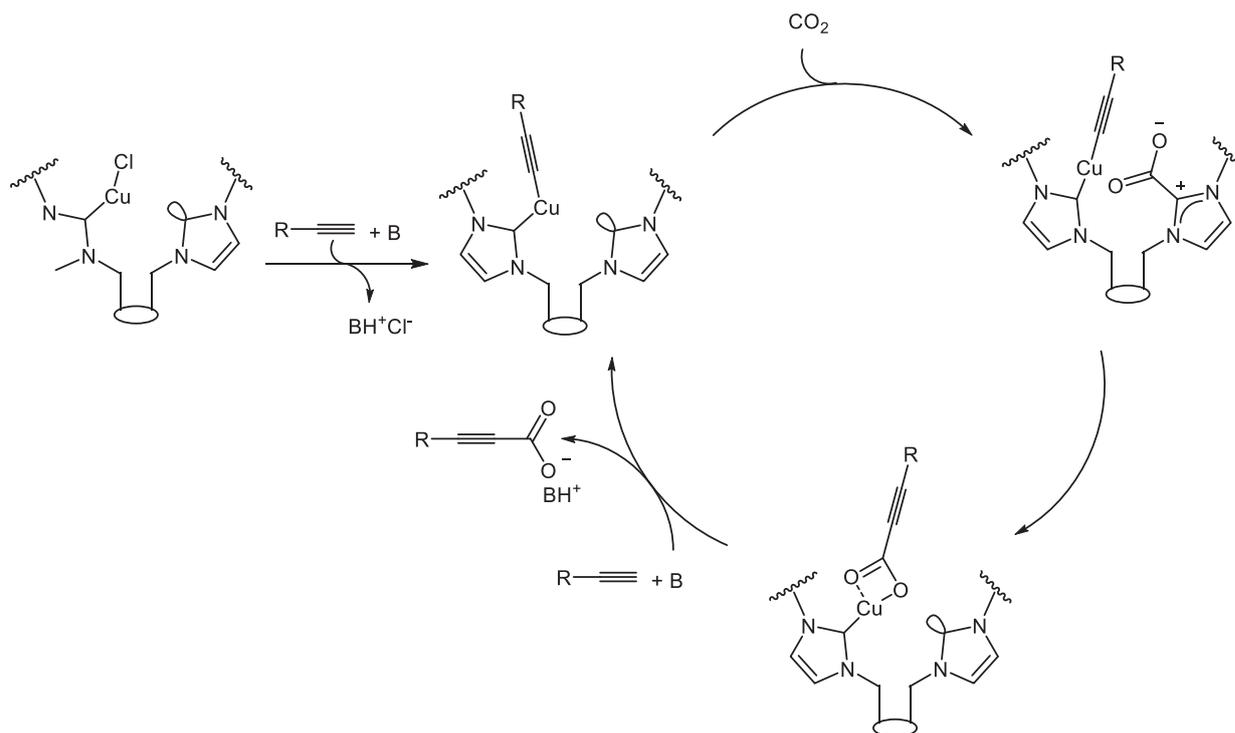
## Allgemeiner Teil

Nur kurze Zeit später veröffentlichten Zhang *et al.* eine Alternative für die Metall-katalysierte Carboxylierung terminaler Alkine mit Hilfe von 2 mol% Kupferiodid und 1.5 mol% TMEDA als Katalysatorsystem.<sup>81</sup> In DMF als Lösungsmittel und mit Kaliumcarbonat als Base konnten somit bei Raumtemperatur und CO<sub>2</sub>-Atmosphärendruck elektronenreiche Arylacetylene in guten Ausbeuten nach saurer Aufarbeitung in die entsprechenden Säuren übergeführt werden. Für Alkyl-substituierte Acetylene musste auf die teurere Base Cäsiumcarbonat zurückgegriffen werden, während für elektronenarme Arylacetylene eine Optimierung des Katalysatorsystems notwendig war. Hierbei fanden die Autoren, dass Poly-NHC-Liganden zu einer starken Aktivitätssteigerung des Katalysators führen (Schema 4.13) und somit selbst Nitro-substituierte Arylacetylene unter diesen milden Bedingungen carboxyliert werden können.



**Schema 4.13:** Syntheschema für die Darstellung von Propiolsäuren nach Zhang *et al.*<sup>81</sup>

Die Autoren postulierten eine duale Wirkung des Poly-NHC-Liganden. Sie agieren sowohl als Liganden und dienen der Stabilisierung des Kupfers. Gleichzeitig fungieren sie als Organokatalysator und aktivieren das Kohlendioxid. Aus dem Schema 4.14, in dem der vorgeschlagene Mechanismus aufgezeigt ist, wird zudem die Templatwirkung der Poly-NHC-Liganden ersichtlich. Im ersten Schritt findet die Aktivierung des Alkins durch den Kupfer-NHC-Komplex statt, sodass ein Kupferacetylid in Gegenwart einer milden Carbonatbase gebildet wird. Ein freies Carben in unmittelbarer Nähe reagiert mit Kohlendioxid zu einem NHC-Carboxylat. Durch die räumliche Nähe kann das Kohlendioxid nun leichter auf das Kupferzentrum übertragen und in die Kupfer-Kohlenstoffbindung inseriert werden. Das Propiolatsalz kann nun durch Austausch mit einem weiteren Acetylen durch die Anwesenheit einer Base freigesetzt werden.



**Schema 4.14:** Katalysezyklus für die Poly-NHC-katalysierte Carboxylierung terminaler Alkine.<sup>81</sup>

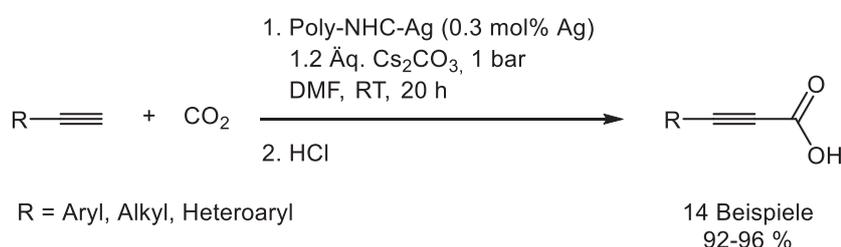
Aufbauend auf den Pionierarbeiten von Inoue finden sich in der Literatur zahlreiche Beispiele für Silber(I)-katalysierte Carboxylierungen terminaler Alkine zur Darstellung von Propionsäuren. Im Jahre 2011 veröffentlichten Lu *et al.* ihre Arbeit, in der 2 mol% AgI die Carboxylierung bei 50 °C und zwei bar Kohlendioxiddruck katalysieren.<sup>82</sup> Die Zugabe eines Liganden ist nicht erforderlich, wohingegen Cäsiumcarbonat unentbehrlich erscheint, um hohe Ausbeuten zu erzielen. Die Bandbreite der einsetzbaren Acetylene ist vergleichbar mit der bei Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierungen, auch wenn die hohen Ausbeuten nicht ganz erreicht werden können. Eine Erhöhung der Katalysatorkonzentration führt dabei unerwarteterweise zu geringeren Ausbeuten. Der von den Autoren postulierte Mechanismus beinhaltet in Analogie zu der Kupfer(I)-katalysierten Methode ebenfalls die Ausbildung eines Silberacetylids und des Propiolatintermediats nach Insertion von Kohlendioxid.

Im Gegensatz zu den Kupfer-basierten Katalysatorsystemen, zeigen Silberkomplexe in Kombination mit monodentaten Liganden eine höhere Aktivität in Decarboxylierungsreaktionen, wobei die Aktivität durch DMSO gesteigert werden kann.<sup>83</sup> Solche Beobachtungen wurden auch für Carboxylierungsreaktionen von Arndt *et al.* gemacht.<sup>84</sup> Sie konnten zeigen, dass in DMSO 500 ppm AgBF<sub>4</sub> genügen, um terminale Alkine bei 50 °C und CO<sub>2</sub>-Atmosphärendruck in die entsprechenden Propionsäuren zu überführen. Auch Heteroaryl-substituierte Propionsäuren konnten mit einer leicht erhöhten Katalysatorkonzentration synthetisiert werden. Die hohe Katalysatoraktivität kann in der Involvierung des DMSO als Ligand im Katalysezyklus begründet liegen. Eine weitere Erklärung könnte in der Ausbildung von Silbernanopartikeln in

## Allgemeiner Teil

heißem DMSO liegen,<sup>85</sup> wodurch eine Aktivitätssteigerung erfolgt. Mit diesem Protokoll konnte eine große Bandbreite an Propiolsäuren in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten werden.

Zhang *et al.* berichteten zeitnah über Poly-NHC-stabilisierte Silbernanopartikel, die eine ebenso hohe Aktivität in der Carboxylierung terminaler Alkine zeigten und mit denen eine hohe Produktdiversität in sehr guten Ausbeuten erreicht werden konnte (Schema 4.15).<sup>86</sup> Die hohe Aktivität wird, wie bei dem Poly-NHC-Kupfer-Komplex, durch die gleichzeitige Aktivierung beider Reaktanden erklärt. Mit diesem Katalysatorsystem können sogar elektronenarme Arylacetylene mit sehr hohen Ausbeuten in die Propiolsäuren übergeführt werden. Als ein weiterer Vorteil ist die Wiederverwendbarkeit des Katalysators zu sehen, wobei die Synthese des Liganden dem gegenübersteht.

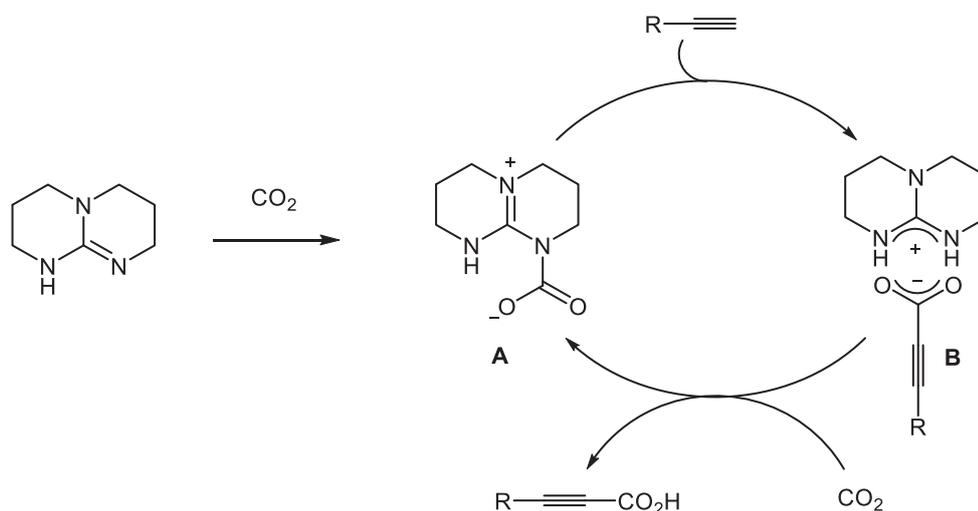


**Schema 4.15:** Syntheschema für die Darstellung von Propiolsäuren mit Poly-NHC-stabilisierten Silbernanopartikeln nach Zhang *et al.*<sup>86</sup>

Hu *et al.* stellten im Jahr 2010 Arbeiten zur Carboxylierung von CH-aciden Heterocyclen ohne den Einsatz von Übergangsmetall-Katalysatoren vor. Sie konnten zeigen, dass nur unter Zuhilfenahme von Cäsiumcarbonat und einem Kohlendioxiddruck von nur 1.4 bar Oxazole, Thiazole und Oxadiazole in moderaten bis sehr guten Ausbeuten in die Methylester übergeführt werden können.<sup>87</sup> Kurze Zeit später wendeten Zhang *et al.* diesen Ansatz auch auf die Carboxylierung terminaler Alkine an und waren unter Anwendung eines Kohlendioxiddrucks von 2.5 bar bei 120 °C mit Cäsiumcarbonat erfolgreich.<sup>88</sup> Vergleichsexperimente zeigten, dass die Carboxylatgruppe vom Kohlendioxid und nicht aus dem Cäsiumcarbonat stammt. Die kinetischen Studien der Autoren zeigen die Abhängigkeit der Reaktionszeit von dem Kohlendioxiddruck. Bei 7 bar ist die Reaktion bereits nach 4 h vollständig abgelaufen. Dabei ist die Lage des Gleichgewichts auf der Seite der Produkte bei diesen hohen Temperaturen und den relativ niedrigen Drücken sehr bemerkenswert. Trotz der harschen Reaktionsbedingungen konnten mit dem Protokoll eine Vielzahl an Propiolsäuren zugänglich gemacht werden. Selbst elektronenarme Arylacetylene wurden mit guten Ausbeuten in die entsprechenden Propiolsäuren übergeführt. Ein großer Vorteil dieser Synthesvorschrift ist die Unempfindlichkeit der Reaktion gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit.

Eine weitere Basen-vermittelte Carboxylierung terminaler Alkine präsentierten Wang *et al.* im Jahre 2013.<sup>89</sup> Die Autoren setzten die organische Stickstoffbase TBD sowohl zur Deprotonierung des Acetylens als auch als CO<sub>2</sub>-aktivierendes Agens ein. Die Carboxylierung

wird durch die Ausbildung eines TBD- $\text{CO}_2$ -Adduktes (**A**, Schema 4.16) eingeleitet, welches durch eine nucleophile Addition des deprotonierten Acetylens in das Propiolat-TBD-Salz **B** übergeht. Durch den Austausch des Propiolats gegen Kohlendioxid wird der Katalysezyklus geschlossen. Hohe Drücke und Temperaturen von zwölf bar und  $100\text{ }^\circ\text{C}$  waren für eine erfolgreiche Umsetzung unausweichlich. Trotz der kleinen Produktpalette konnten auch Heteroarylacetylene in moderaten Ausbeuten erhalten werden.



**Schema 4.16:** Reaktionsmechanismus der TBD-vermittelten Carboxylierung terminaler Alkine nach Wang *et al.*<sup>89</sup>

### 4.3 Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)

Der Begriff „Click“-Chemie wurde in dem Jahr 2001 von Sharpless geprägt und umfasst chemische Reaktionen,<sup>90</sup> die ...

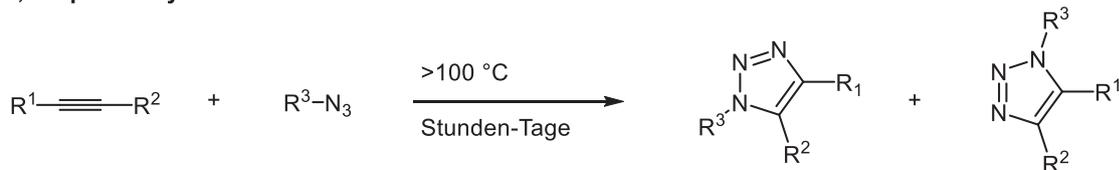
- einfach durchzuführen sind.
- die Produkte in hohen Ausbeuten ergeben, mit nur wenigen oder keinen Nebenprodukten, sodass eine einfache Aufarbeitung angeschlossen werden kann.
- unter verschiedenen Bedingungen mit sehr guten Ausbeuten durchführbar sind.
- unbeeinflusst von der Natur der zu verknüpfenden Gruppen sind.

Die von Michael<sup>91</sup> erstmals entdeckte und von Huisgen<sup>92</sup> in den 1960er Jahren intensiv untersuchte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen einem Azid und einem Alkin zur Darstellung von 1,2,3-Triazolen erfüllte die Kriterien für eine „Click“-Reaktion erst mit der Kupfer(I)-katalysierten Variante. Unabhängig voneinander wurde die CuAAC erstmals in dem Jahr 2002 von den Gruppen Meldal<sup>93</sup> (Dänemark) und Fokin und Sharpless (USA)<sup>94</sup> vorgestellt. Mit Hilfe der Kupfer(I)-Katalyse lassen sich regioselektiv 1,4-disubstituierte Triazole darstellen, während

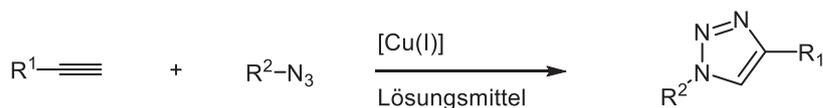
## Allgemeiner Teil

die 1,3-dipolare Cycloaddition nach Huisgen ein Regioisomerengemisch aus 1,4- und 1,5-disubstituierten-Triazolen ergibt und weitaus höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten benötigt (Schema 4.17). Dabei ist die Reaktionsrate der CuAAC um den Faktor  $10^7$  gegenüber dem thermischen Prozess erhöht,<sup>95</sup> sodass diese schon bei Raumtemperatur eine hohe Geschwindigkeitsrate aufweist. Die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition führt zu der regioselektiven Darstellung von 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen, die allerdings nicht mit dem Konzept der Click-Chemie übereinstimmt.<sup>96</sup>

### 1,3-Dipolare Cycloaddition zwischen Alkinen und Aziden

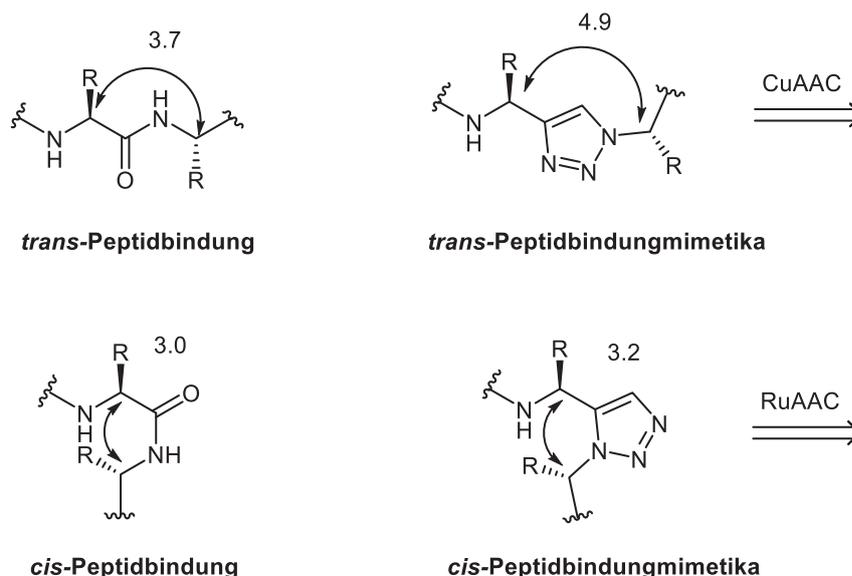


### Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)



**Schema 4.17:** Thermisch induzierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Alkinen und Aziden zur Darstellung von 1,2,3-Triazolen nach Huisgen (oben) und die regioselektive Kupfer(I)-katalysierte Variante zur regioselektiven Darstellung von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen (unten).

1,2,3-Triazole weisen eine hohe chemische Stabilität, einen starken Dipolmoment und einen aromatischen Charakter auf.<sup>97</sup> Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen macht die Interaktion nicht nur mit organischen und anorganischen Oberflächen und Materialien sondern auch mit biologisch aktiven Molekülen möglich. Die strukturellen und elektronischen Eigenschaften der 1,2,3-Triazole ähneln denen einer Peptidbindung (Abbildung 4.4) und machen diesen Heterocyclus für den Einsatz als Peptidmimetika interessant. Die Stabilität gegenüber Hydrolyse, die schnelle Zugänglichkeit und die weitläufige Akzeptanz der Azide und Alkine in biologischen Systemen, lassen die CuAAC-Chemie in der Untersuchung biologischer Prozesse, im Hinblick auf „Drugdesign“, schon lange Einsatz finden.<sup>98</sup> Auch in der Makromolekularen Chemie hat die CuAAC längst Einzug gefunden.<sup>99</sup>



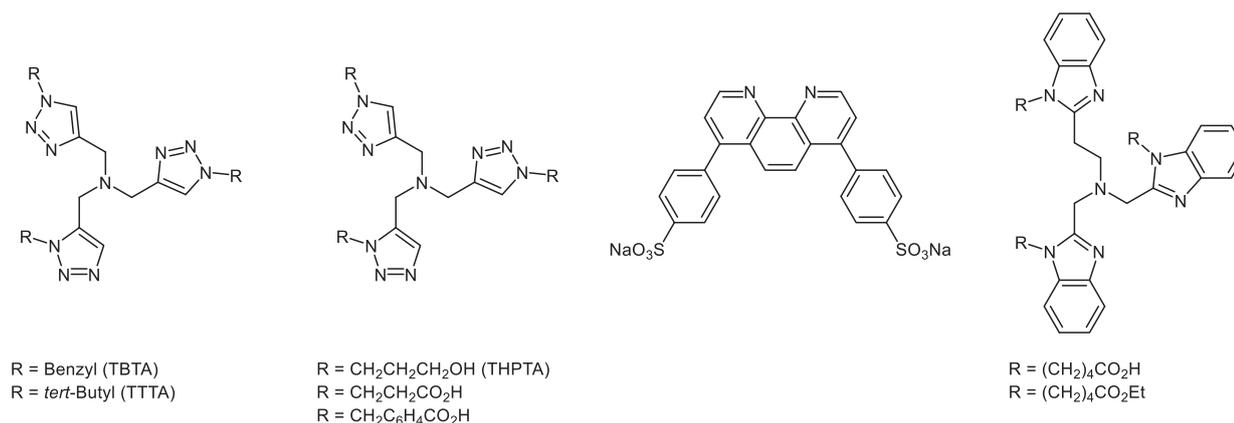
**Abbildung 4.4:** Vergleich der Peptidbindungen mit 1,4- und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen.

Aufgrund der chemischen und strukturellen Analogie zu Peptidbindungen und der daraus resultierenden Verhaltensähnlichkeiten in biologischen Systemen, weisen viele 1,2,3-Triazole biologische Aktivitäten auf, wie antibakterielle,<sup>100</sup> anti-HIV-<sup>101</sup> und anti-Histamin-Aktivität,<sup>102</sup> selektive  $\beta_3$ -adrenerge Rezeptorinhibition<sup>103</sup> und noch viele weitere.<sup>104</sup> Durch die vielseitigen Einsatzmöglichkeiten stieg das Forschungsinteresse der CuAAC seit der Entdeckung, sodass die experimentellen Bedingungen für die CuAAC ein breites Spektrum an variierbaren Reaktionsparametern erlauben, die bereits in einigen Reviews zusammengefasst sind.<sup>105</sup>

Die CuAAC toleriert eine Vielzahl an funktionellen Gruppen wie ungeschützte Alkohole, Carbonsäuren und Amine sowohl in der Alkin- als auch in der Azidkomponente und zeigt keine Sensibilität gegenüber sterisch anspruchsvollen Edukten, denn auch tertiäre Azide lassen sich umsetzen.<sup>94</sup> Die Reaktion akzeptiert viele Lösungsmittel und verläuft sowohl in Wasser/Alkoholmischungen als auch in Gemischen bestehend aus Wasser und organischen Lösungsmitteln mit vergleichbar guten Ergebnissen.<sup>106</sup> Auch in ausschließlich organischen Lösungsmitteln verläuft die CuAAC in guten Ausbeuten.<sup>107</sup> Die Durchführung in organischen Lösungsmitteln erfordert allerdings die Zugabe einer Base, um die Deprotonierung des Acetylens zu ermöglichen und somit den Katalysezyklus einzuleiten.<sup>95,107c</sup> Beobachtungen zeigen, dass ein Überschuss an Stickstoffbasen zu höheren Ausbeuten führt,<sup>108</sup> was vermutlich in der Verhinderung der Kupfer(I)-Oxidation oder -Disproportionierung durch Stickstoffdonoren begründet liegt.<sup>109</sup> Auch wenn die CuAAC „ligandenfrei“ gut funktioniert, so eröffneten diese Beobachtungen den Weg zur Liganden-gestützten CuAAC, in denen chelatisierende Stickstoffdonoren eingesetzt wurden und somit nicht nur die Reaktionszeiten stark verkürzt sondern auch die Katalysatorbeladung stark heruntergefahren werden konnten, ohne Verluste in den Ausbeuten hinnehmen zu müssen.<sup>110</sup> Diese Stickstoffdonoren zählen zu den „hard“-Liganden und dominieren in der CuAAC.<sup>111</sup> Ihr positiver Effekt auf die

## Allgemeiner Teil

Reaktionsgeschwindigkeit wird durch die Zuordnung mehrerer Aufgaben beschrieben: a) sie verhindern die Entstehung von unreaktiven polynuklearen Kupfer(I)acetyliden; b) sie erleichtern die Koordination des Azids an das Kupferzentrum; c) sie erhöhen die Löslichkeit des Kupferkomplexes in organischen Lösungsmitteln. Die schlechte Löslichkeit der Aminliganden in Wasser machte im Hinblick auf die Anwendung der CuAAC in biologischen Systemen die Entwicklung wasserlöslicher Stickstoffdonorliganden notwendig. Kurz nach der Entdeckung der CuAAC, präsentierten Chan *et al.* einen Tris(benzyltriazolyl)methylamin-Liganden (TBTA) (Abbildung 4.5, links), der die Aktivität des Kupfers in der CuAAC schon bei sehr niedrigen Konzentrationen der Reaktionspartner stark erhöht.<sup>112</sup> Die geringe Wasserlöslichkeit zog eine schnelle Entwicklung der polaren Analoga nach sich (Abbildung 4.5, Mitte links).<sup>113</sup> Zeitgleich wurde das kommerziell erwerbliche sulfonierte Bathophenanthrolin als Ligandensystem eines hochpotenten wasserlöslichen CuAAC-Katalysators vorgestellt (Abbildung 4.5, Mitte rechts).<sup>106</sup> In Anlehnung an den von Chan *et al.* entwickelten Liganden erweiterten Hong *et al.* die Substituenten auf Benzimidazole, Benzothiazole, Oxazoline und Pyridine (Abbildung 4.5, rechts).<sup>114</sup> Die Wasserlöslichkeit wird durch die Einführung polarer Gruppen gewährleistet.



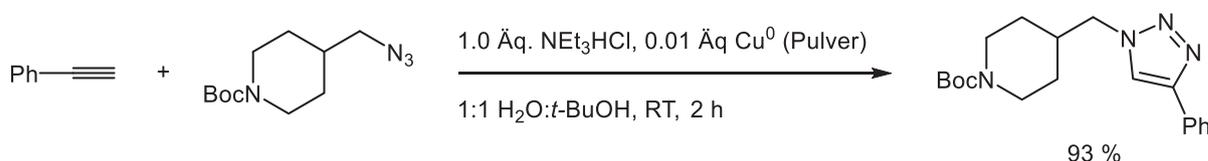
**Abbildung 4.5:** CuAAC-Liganden, die zu einer Aktivitätssteigerung des Kupfer(I)-Katalysators führen. Die Liganden in der Mitte links, Mitte rechts und rechts zeigen zudem eine gute Wasserlöslichkeit.

Zu den sogenannten „soft“-Liganden zählen die Phosphanliganden, die in zahlreichen Protokollen für die CuAAC eingesetzt wurden.<sup>115</sup> Einige Kupfer(I)-Komplexe mit NHC-Liganden wurden als aktive Katalysatoren in der CuAAC beschrieben.<sup>116</sup> Unter lösungsmittelfreien Bedingungen weisen diese Katalysatorsysteme hohe Aktivitäten auf, während in Lösung ein starker Aktivitätsverlust im Vergleich zu anderen Katalysatorsystemen zu beobachten ist.<sup>117</sup> Ein direkter Vergleich der bis dato in der CuAAC eingesetzten Liganden im Hinblick auf ihre Leistungsfähigkeit bleibt dennoch aufgrund der unterschiedlich angewendeten Reaktionsbedingungen erschwert.

Seit der Entdeckung der CuAAC ist auch die Anzahl der Kupfer(I)-Katalysatorsysteme stetig gewachsen.<sup>105</sup> Es stellt sich eher die Frage, welcher Kupfer(I)-Katalysator nicht geeignet ist für die CuAAC, sodass die Übereinstimmung der CuAAC mit dem Konzept der „Click“-

Chemie nochmals unterstrichen wird. In der Literatur zeichnen sich vor allem drei Möglichkeiten ab, die für die CuAAC aktive Kupfer(I)-Spezies zu gewinnen. Kupfer(I) kann *in situ* durch Reduktion eines Kupfer(II)-Salzes oder durch Komproportionierung mit Kupfermetall erhalten werden.<sup>94,118</sup> Für gewöhnlich werden hierfür Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat als Reduktionsmittel eingesetzt. Ein striktes Arbeiten unter Inertgasatmosphäre ist nicht notwendig und stellt somit den großen Vorteil dieser Methode dar, sodass sich dieses Protokoll für die CuAAC bewährt hat.<sup>106,116b,119</sup> Neben den langen Reaktionszeiten birgt dieses Katalysatorsystem für die Anwendung der CuAAC in biologischen Systemen einen weiteren Nachteil, denn in ihnen werden die meisten Reduktionsmittel nicht toleriert.<sup>120</sup>

Die Oxidation von Kupfermetall stellt eine weitere Variante zur Herstellung der katalytisch aktiven Kupfer(I)-Spezies in der CuAAC dar. Die Zugabe eines Kupfermetallspans in eine wässrige Lösung aus Azid und Alkin ermöglichen die Synthese der Triazole in guten Ausbeuten.<sup>95,121</sup> Die Durchführung unter Mikrowelleneinstrahlung bei erhöhten Temperaturen kann die langen Reaktionszeiten von bis zu 24 h stark reduzieren.<sup>121,122</sup> Eine oxidative Auflösung von Kupferpulver durch Aminhydrochloride fällt ebenfalls als potentielles Katalysatorsystem für die CuAAC unter diese Kategorie und liefert die Triazole in guten Ausbeuten (Schema 4.18).<sup>123</sup> Trotz der guten Ausbeuten und dem diversitätsorientierten Charakter, der durch die Reaktionsbedingungen gegeben ist, beschreiben die hohen Kosten von Kupfernanopulver den Nachteil dieser Methode.

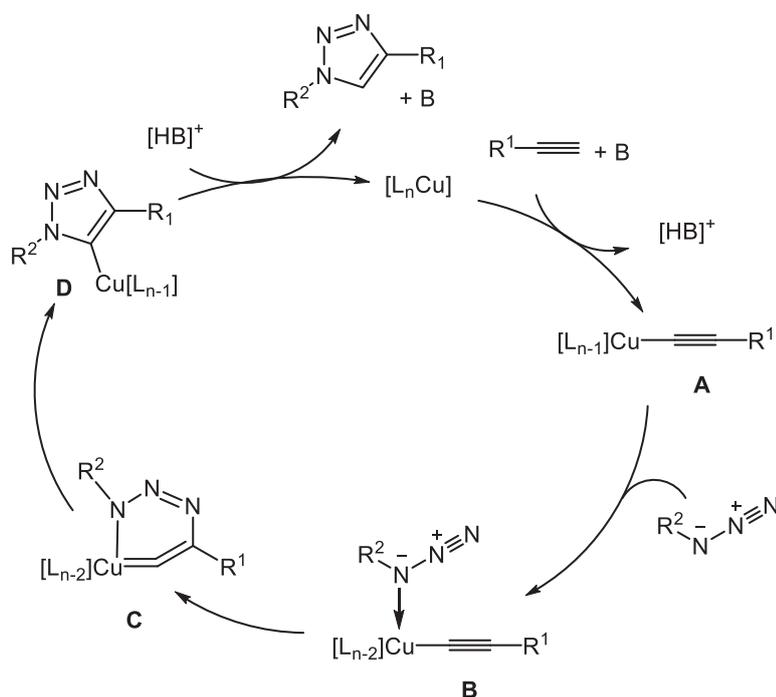


**Schema 4.18:** CuAAC mit Kupferpulver und Triethylaminhydrochlorid als Katalysatorsystem.

Der direkte Einsatz von Kupfer(I)-Quellen für die CuAAC beschreibt eine weitere Möglichkeit. Kupfer(I)-Salze (-iodide, -bromide, -chloride und -acetate) oder auch Koordinationskomplexe wie [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> und auch [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf finden ebenfalls zahlreichen Einsatz.<sup>111</sup> Kupferiodid kann aufgrund der Fähigkeit der Iodidionen als Brückenliganden zu agieren zur Ausbildung von polynuclearen Acetylidkomplexen führen. Die Kupferionen werden dem Katalysezyklus entzogen, sodass dieser zum Stillstand kommt.<sup>105c</sup> Ein weiteres Problem ist in der Entstehung von 5-Iod-1,2,3-triazol als Nebenprodukt beim Einsatz von Kupferiodid zu sehen.<sup>124</sup> Das Arbeiten unter Inertgasatmosphäre ist bei dem direkten Einsatz von Kupfer(I)-Salzen unerlässlich, da Kupfer(II) in signifikanten Mengen zu den Glaser-Kupplungsprodukten führen kann.<sup>94</sup> Auf die Zugabe von Aminliganden bei der direkten Anwendung von Kupfer(I)-Quellen sollte ebenfalls nicht verzichtet werden.<sup>105d</sup>

## 4.3.1 Mechanistische Untersuchungen

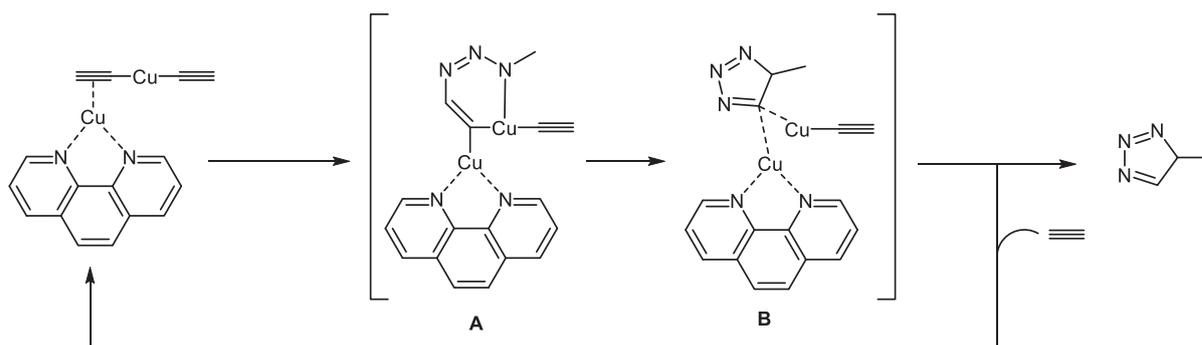
Sharpless veröffentlichte als erster einen mechanistischen Vorschlag für die CuAAC (Schema 4.19).<sup>94</sup> Die Koordination des Acetylen an ein Kupferzentrum führt zu der Ausbildung eines  $\pi$ -Komplexes. Das terminale Proton weist dadurch eine höhere Acidität auf und kann bereits mit schwachen Basen abstrahiert werden, was in der Ausbildung des  $\sigma$ -Kupferacetylids (**A**) resultiert. Die Koordination des Azids (**B**) an das Kupferzentrum übt einen synergistischen Effekt auf beide Reaktionspartner aus. Die Nucleophilie des  $\beta$ -Acetylenkohlenstoffs wird erhöht, während gleichzeitig die Elektrophilie des terminalen Azid-Stickstoffatoms steigt. Im nächsten Schritt findet die erste C-N-Bindungsknüpfung statt, sodass der gespannte sechsgliedrige Metallacyclus (**C**) gebildet wird. Dieser Schritt ist endotherm und zeichnet den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt aus. Durch eine transannulare Ringkontraktion kommt es zur Ausbildung der zweiten C-N-Bindung. Eine Protonierung des intermediär erzeugten Kupfertriazolids (**D**) führt zu einer Freisetzung des 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazols. Einen konzentrierten Mechanismus konnten Fokin und Sharpless nach entsprechenden Berechnungen ausschließen.<sup>95</sup>



**Schema 4.19:** Reaktionsmechanismus der CuAAC nach Sharpless.<sup>94</sup>

Kinetische Studien zur CuAAC zeigten, dass bei niedrigen Kupferkonzentrationen die CuAAC in Anwesenheit von Additiven wie Phenanthrolin zweiter Ordnung bezüglich der Kupferionen verläuft.<sup>95</sup> Somit lässt sich annehmen, dass im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zwei Kupferionen involviert sind, jedoch blieben Vorschläge für Übergangszustände, die zwei Kupferionen beinhalten, aus. Auf die Beobachtungen hin, dass Kupferacetylde ohne NHC-Liganden bevorzugt dinucleare Strukturen mit verbrückten  $\mu$ -Acetylid-Liganden<sup>125</sup> oder gar

tetranucleare Aggregate ausbilden,<sup>126</sup> untersuchte Straub solche Strukturen als mögliche Intermediate in DFT-Rechnungen zum Reaktionsmechanismus der CuAAC.<sup>127</sup> Er konnte damit zeigen, dass dinucleare Kupferacetylid-Komplexe eine wichtige Rolle in dem Reaktionsmechanismus der CuAAC einnehmen, was die kinetischen Studien von Fokin *et al.* stützt. Die hohe Aktivierungsbarriere des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes nach Sharpless ist auf die Ausbildung des ringgespannten Alkenylidenintermediats (**C**, Schema 4.19) zurückzuführen. Der C<sup>1</sup>-Kohlenstoff besitzt eine sp-Hybridisierung und somit einen Bindungswinkel von 180°. Dieser Winkel ist in dem sechsgliedrigen Cyclus nicht realisierbar, was zu einer Ringspannung und somit der energetisch hohen Lage des Intermediats führt. Straub postulierte entsprechend seinen Berechnungen einen dinuclearen  $\mu$ -Alkenyliden verbrückten Kupferkomplex als stabile Zwischenstufe im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt (Schema 4.20, Intermediat **A**). Der durch die Bindung eines zweiten Kupferions sp<sup>2</sup>-hybridisierte Kohlenstoff lässt keine Ringspannung in dem sechsgliedrigen Cyclus erwarten. Die damit deutlich geringere Aktivierungsbarriere macht diesen dinuclearen Komplex zum Schlüsselintermediat in dem Katalysezyklus der CuAAC.



**Schema 4.20:** Der von Straub postulierte Reaktionsmechanismus zur CuAAC. Der dinucleare  $\mu$ -Alkenyliden verbrückte Kupferkomplex **A** präsentiert sich als Schlüsselintermediat.

In Anlehnung an den von Straub postulierten Mechanismus haben Berg *et al.* einen hochaktiven Kupfer(I)-Katalysator für die CuAAC synthetisiert.<sup>128</sup> Mit Hilfe eines verbrückten Bis-NHC-Liganden gelang ihnen die Anbindung zweier Kupferzentren in einem Molekül. Die von den Autoren durchgeführten NMR-Vergleichsstudien zeigten, dass der von ihnen entwickelte dinucleare Kupfer(I)-Katalysator eine wesentlich höhere Aktivität als die gängigen mononuclearen Kupfer(I)-Katalysatoren besitzt.

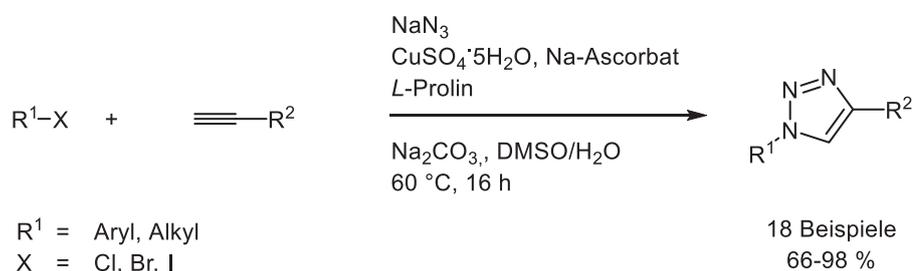
## 4.3.2 CuAAC in Multikomponentenreaktionen

Die *in situ* Erzeugung von Aziden für die CuAAC macht die Synthese und Isolierung größerer Mengen dieser hochexplosiven Verbindungen überflüssig und erlaubt zudem eine Aufweitung des Substratspektrums für die Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen.

## Allgemeiner Teil

Seit der Entdeckung der CuAAC entwickelte sich eine Fülle an Synthesevorschriften für die *in situ* Darstellung von Aziden.<sup>129</sup> Die nucleophile aliphatische Substitution von Alkylhalogeniden stellt eine Möglichkeit dar und ist in vielen Vorschriften zur Ein-Topf-Synthese von 1,2,3-Triazolen zu finden.<sup>121,130</sup> Neben Alkylhalogeniden präsentieren sich auch Tosylate,<sup>131</sup> Acetate,<sup>132</sup> sekundäre Benzylalkohole<sup>133</sup> und primäre Alkohole<sup>134</sup> als geeignete Ausgangsverbindungen.

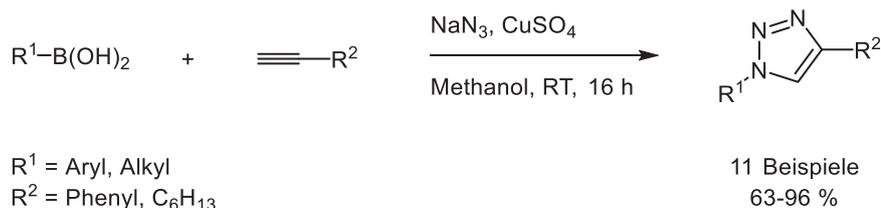
Feldman *et al.* präsentierten schon sehr früh eine Ein-Topf-Synthese aus *in situ* generierten Aziden ausgehend von Aryliodiden und Natriumazid (Schema 4.21).<sup>130a</sup> Die Alkine konnten somit bei erhöhten Temperaturen in die entsprechenden Triazole in guten Ausbeuten übergeführt werden.



**Schema 4.21:** Ein-Topf-Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen nach Feldman *et al.*<sup>130a</sup>

Es folgten einige weitere Veröffentlichungen, die eine Darstellung von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen durch eine *in situ* Synthese von Arylaziden im Ein-Topf-Verfahren unter ähnlichen Reaktionsbedingungen präsentieren.<sup>135</sup> Nachteil dieser Protokolle sind die relativ langen Reaktionszeiten von bis zu 16 h trotz erhöhter Reaktionstemperaturen, was in der langsamen Reaktionsrate des Halogen-Azid-Austausches begründet liegt.

Als Alternative zu den Arylhalogeniden präsentierten Tao *et al.* eine Methode, in der Boronsäuren in einer Kupfer-katalysierten Kupplung mit Natriumazid in die Azide übergeführt und diese *in situ* in einer CuAAC zu den 1,2,3-Triazolen umgesetzt werden (Schema 4.22).<sup>136</sup> Die Vorteile dieser Methode sind, dass die Synthese schon bei Raumtemperatur abläuft und die Zugabe von Reduktionsmitteln nicht notwendig ist, da Natriumazid durch seine reduzierende Wirkung die katalytisch aktive Kupfer(I)-Spezies erzeugt.

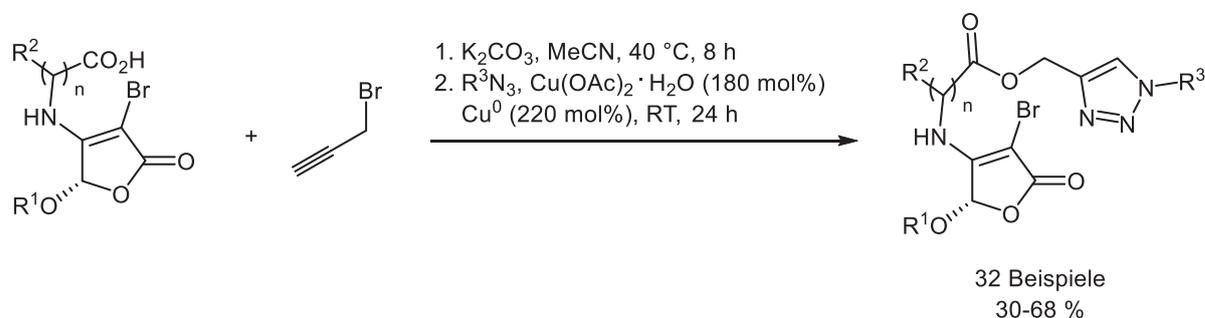


**Schema 4.22:** Ein-Topf-Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen ausgehend von Boronsäuren nach Tao *et al.*<sup>136</sup>

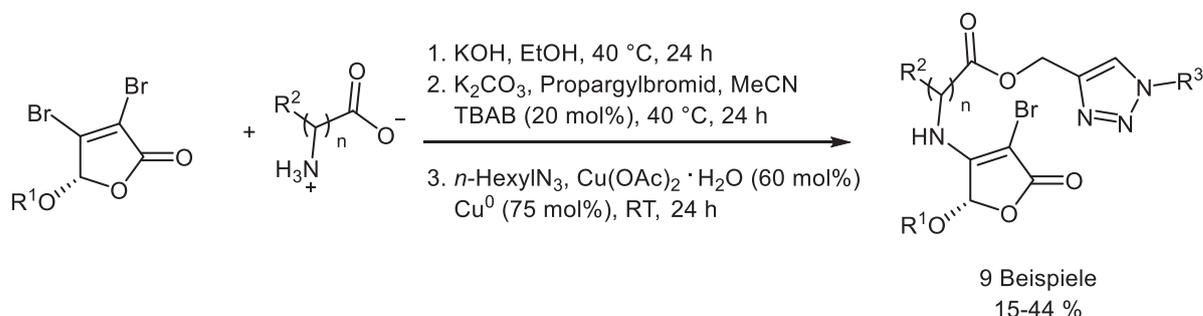
Mohammed *et al.* gelangen in Anlehnung an die Arbeiten von Tao mit auf Ton-basierten Kupfer(II)oxid-Nanopartikeln 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole im Ein-Topf zu synthetisieren und die Reaktionszeit dabei auf 4 h zu reduzieren.<sup>137</sup> Mit leicht veränderten Reaktionszeiten, die eine Abhängigkeit von den eingesetzten Boronsäuren zeigten, konnte ein breites Substratspektrum erhalten werden. Epoxidringöffnungen mit Natriumazid und eine anschließende CuAAC ermöglichen ebenfalls die Darstellung von 1,2,3-Triazole in einer Ein-Topf-Synthese in sehr guten Ausbeuten.<sup>138</sup>

Die hohe Toleranz der Azid- und Alkinfunktionalitäten gegenüber vielen Reaktionsbedingungen, sowie die hohe Chemoselektivität macht die CuAAC sehr interessant für eine Anwendung in Multikomponentenreaktionen im Ein-Topf-Verfahren.<sup>129</sup> Propargylierungs-CuAAC-Sequenzen ermöglichen das Einbringen von 1,2,3-Triazoleinheiten in Molekülklassen, sodass die Anzahl der bioaktiven Einheiten im Molekül gesteigert werden kann, wie Tan *et al.* in einer Drei-Komponentensynthese von Aminosäure-verbrückten 2(5H)-Furanon-1,2,3-triazolen zeigten (Schema 4.23, oben).<sup>139</sup> Die Autoren ermöglichten die Synthese dieser Verbindungen auch in einer Vier-Komponenten-Synthese über eine Michael-Additions-Eliminierungs-Propargylierungs-CuAAC-Sequenz (Schema 4.23, unten).

### Konsequente Drei-Komponentensynthese über eine Propargylierungs-CuAAC-Sequenz



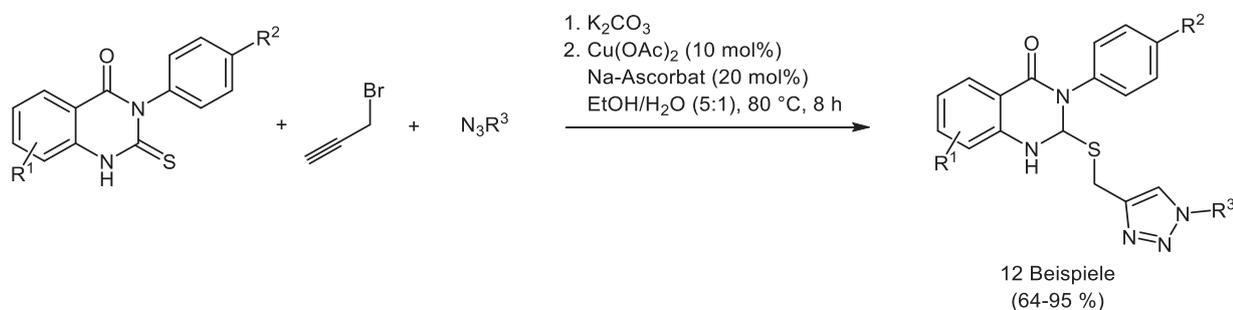
### Konsequente Vier-Komponentensynthese über Michael-Addition-Eliminierungs-Propargylierungs-CuAAC-Sequenz



**Schema 4.23:** Konsequente Drei- und Vier-Komponentensynthese von Aminosäure-verbrückten 2(5H)-Furanon-1,2,3-triazolen.

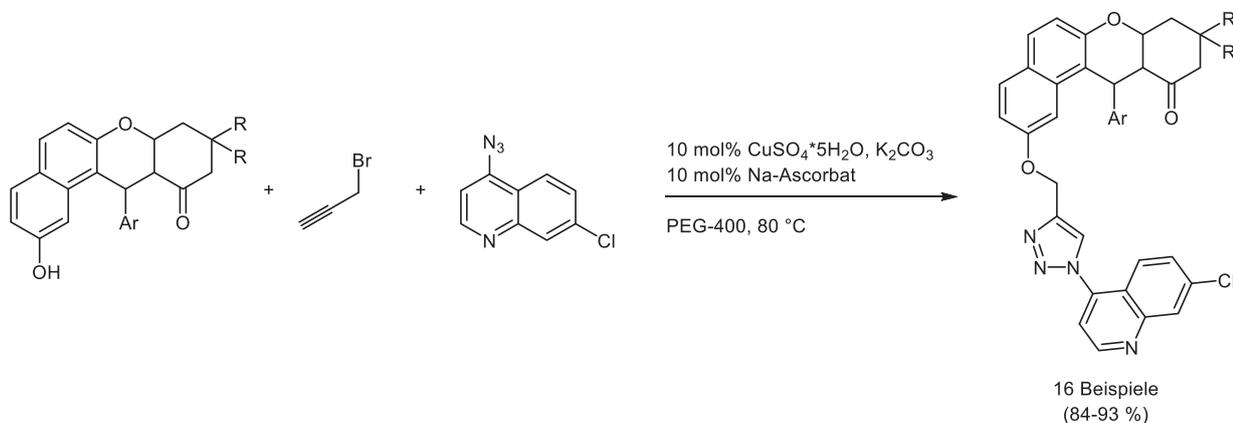
## Allgemeiner Teil

Kooshari *et al.* präsentierten die Synthese von 1,2,3-Triazol-substituierten 2,3-Dihydrochinazolinonen (Schema 4.24).<sup>140</sup> Der nucleophile Angriff der Thiourea-Einheit am Propargylbromid und die anschließende CuAAC ermöglichte eine Methylene-Verlinkung zur Triazoleinheit. Den Autoren gelangen auf diese Weise die Synthese von zwölf Beispielerverbindungen in guten bis sehr guten Ausbeuten.



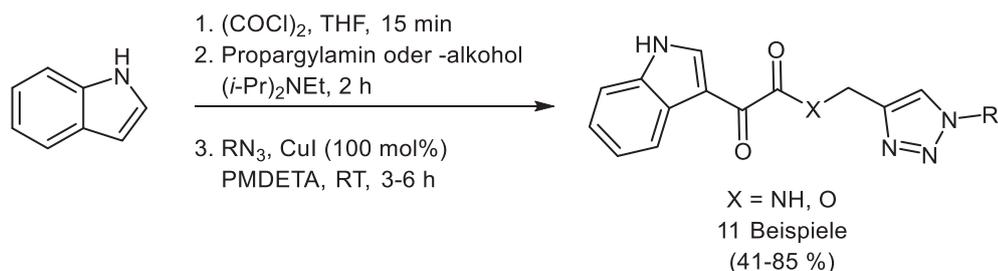
**Schema 4.24:** Konsekutive Drei-Komponentensynthese von 1,2,3-Triazol-4-yl-methylthio-3-arylchinazolin-4(3H)-onen über eine Thiourea-Propargylierungs-CuAAC-Sequenz.

Die Propargylierung von Hydroxy-substituierten Xanthen-11-enderivaten und eine anschließende CuAAC mit einem Azid-substituierten 7-Chlorchinolin erlaubten in einer Drei-Komponentenreaktion einen schnellen Zugang zu Xanthen-Triazol-Chinolin-Konjugaten (Schema 4.25).<sup>141</sup> Die Verbindungen wurden *in vitro* auf ihre antibakterielle und antifungale Aktivität untersucht.



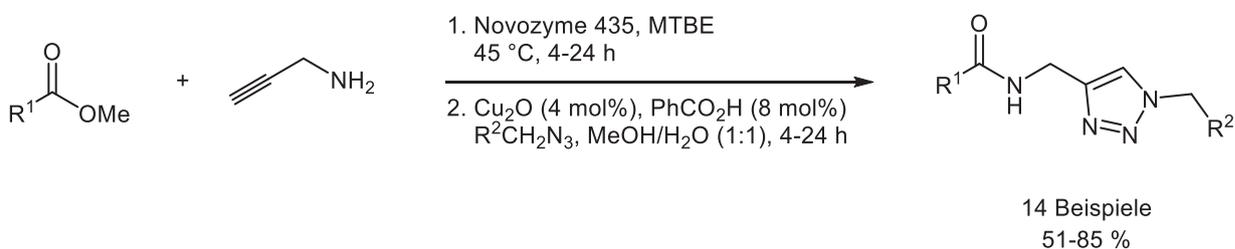
**Schema 4.25:** Drei-Komponenten Ein-Topf-Synthese von Xanthen-Triazol-Chinolin-Konjugaten nach Singh *et al.*.<sup>141</sup>

Durch die Propargylierung mit Propargylaminen oder -alkoholen von Glyoxyl-derivatisierten Indolen war eine Anknüpfung der CuAAC an dem System ermöglicht, sodass in einer Vier-Komponentenreaktion die Darstellung von Indol-3-glyoxyl-1,2,3-triazolen in moderaten bis guten Ausbeuten gelungen war (Schema 4.26).<sup>142</sup>



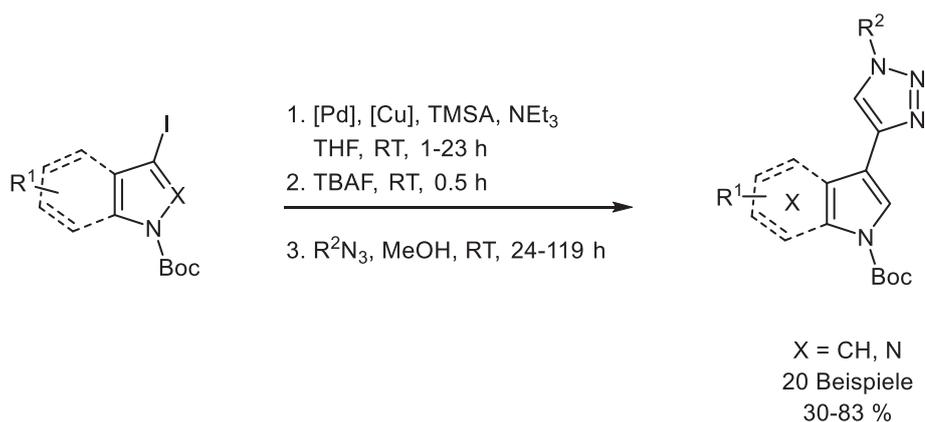
**Schema 4.26:** Vier-Komponentenreaktion zur Darstellung von Indol-3-glyoxyl-1,2,3-triazolen.

Hassan *et al.* präsentierten die Synthese von Amid-gebundenen 1,2,3-Triazolen mit Hilfe einer chemoenzymatisch-katalysierten Drei-Komponentenreaktion.<sup>143</sup> Den Autoren gelang beginnend mit der CAL-B-katalysierten Aminolyse von Esterderivaten mit Propargylaminen und einer anschließenden CuAAC die Darstellung eines breiten Substratspektrums in guten bis sehr guten Ausbeuten.



**Schema 4.27:** Konsekutive chemoenzymatische Drei-Komponentensynthese von Amidmethyl-substituierten 1,2,3-Triazolen über eine CAL-B-katalysierte Aminolyse-CuAAC-Sequenz.

Die CuAAC stellt auch einen wichtigen Teilschritt in der Synthese von Triazolyl-substituierten *N*-Boc-geschützten NH-Heterocyclen, wie Indole, Azaindole, Diazaindole, Deazapurine, Pyrrole, Pyrazole und Imidazole dar, die eine Aktivität in der Inhibition der PDK1-Kinase zeigen. Merkul *et al.* präsentierten einen schnellen Zugang zu dieser Substanzklasse mittels einer Ein-Topf Sonogashira-Kupplungs-TMS-Entschützungs-CuAAC-Sequenz (Schema 4.28) und konnten ein breites Substratspektrum mit dieser Katalysesequenz aufbauen.<sup>144</sup> Die Kombination der Sonogashira-Kupplung mit der CuAAC ist in der Literatur breit vertreten, vor allem die Sonogashira-Kupplung mit Säurechloriden zur Einführung von Acylsubstituenten am Triazolring hat große Beliebtheit erhalten, was die Kompatibilität der CuAAC mit weiteren Katalysatorsystemen unterstreicht.<sup>145</sup>



**Schema 4.28:** Synthese von Triazolyl-substituierten NH-Heterocyclen in einer Ein-Topf-Katalysesequenz.

In der Zuckerchemie wird die CuAAC für die Darstellung von bioaktiven Triazolyl-Glycosiden<sup>146</sup> eingesetzt, die in Ein-Topf-Sequenzen in sehr guten Ausbeuten erhalten werden können.<sup>147</sup> Polydentate 2-Pyridyl-1,2,3-triazol-Liganden, interessant für die Darstellung von polynuclearen Silberkomplexen, lassen sich ebenfalls über eine CuAAC-Multikomponentenreaktion in sehr guten Ausbeuten erhalten.<sup>148</sup> Sowohl in der orthogonalen Funktionalisierung von Fullerenen<sup>149</sup> als auch in der Makromolekularen Chemie<sup>150</sup> präsentiert die CuAAC einen wichtigen Teilschritt in Ein-Topf-Synthesen.

#### 4.4 Theorie zu mikrowellengestützten Synthesen

Nach dem Ende des zweiten Weltkrieges gingen die ersten Mikrowellengeräte aus der militärischen Entwicklung der Radartechnik hervor und verbreiteten sich im Haushalt zur Erwärmung von wasserhaltigen Nahrungsmitteln.<sup>151</sup> Die Mikrowellengeräte fanden auch Anwendung in verschiedenen Bereichen der Industrie.<sup>152</sup> Bei Trocknungsvorgängen von keramischen Bauteilen, Ziegelsteinen, Betonbauteilen oder in der Holzindustrie führt der Einsatz der Mikrowellentechnologie zu erheblichen Zeitersparungen.<sup>153</sup> Aber auch die Medizintechnik und Lebensmittelindustrie bedient sich dieser Technologie.

Durch neue Druck- und Temperaturmesstechniken war die Entwicklung von Mikrowellengeräten speziell für die Synthese möglich, sodass ihre Verwendung in der präparativen Organischen Chemie in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen hat.<sup>154</sup> Die Forderung nach mehr Nachhaltigkeit war der Antrieb für die sich ausbreitende Etablierung der Mikrowellentechnologie in chemischen Laboratorien seit den frühen 90er Jahren.

Der Wellenlängenbereich der elektromagnetischen Mikrowellenstrahlung liegt zwischen 1 mm und 1 m, was einem Frequenzbereich von 0.3 bis 300 GHz entspricht und somit im Spektrum der elektromagnetischen Strahlung zwischen der Infrarotstrahlung und ultrakurzen Radiowellen liegt (Abbildung 4.6). Um Interferenzen mit anderen unter Mikrowellenstrahlung arbeitenden Geräten wie Mobiltelefonen zu vermeiden, werden Mikrowellen mit einer festen Frequenz von 2.45 GHz betrieben. Für den Einsatz in der Organischen Synthese bedeutet dies, dass die emittierte Mikrowellenstrahlung nicht genügend Energie mit sich bringt, um weder die chemischen Bindungen zu brechen noch eine Molekülschwingung einzuleiten. Sie reicht ausschließlich für die Anregung der Molekülrotationen. Somit kann Mikrowellenstrahlung keine chemischen Reaktionen induzieren.<sup>154c</sup>

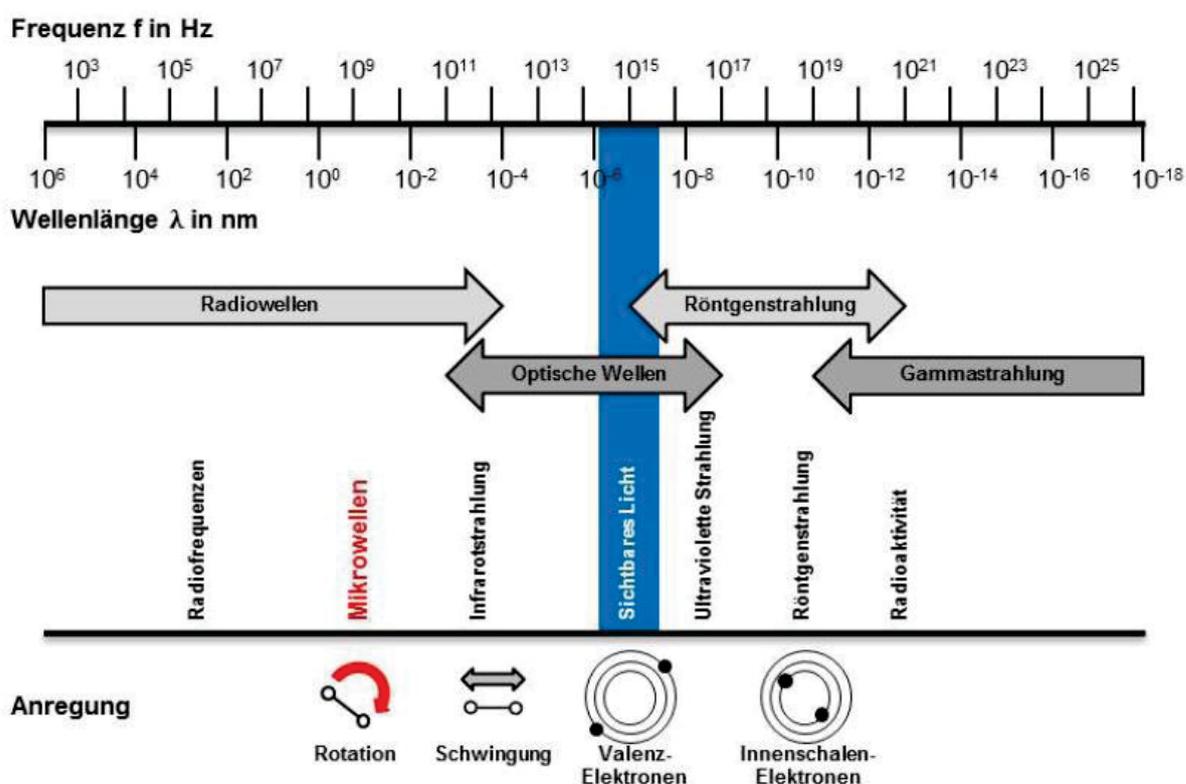


Abbildung 4.6: Das elektromagnetische Spektrum.<sup>155</sup>

Moleküle mit einem Dipol richten sich beim Anlegen eines elektrischen Feldes entsprechend ihrer Ladung aus (Abbildung 4.7). Durch ein ständiges Umpolen kommt es zu einer fluktuierenden Neuorientierung des Moleküls. In Lösung wird die Rotation des Moleküls durch die Stöße mit Nachbarmolekülen behindert. Die Hinderung und Bewegung von Ionen im elektrischen Wechselfeld führen zu einer erhöhten Anzahl von Stößen. Durch die dabei entstehende Reibung kommt es zu einer Erwärmung des Reaktionsmediums.

## Allgemeiner Teil

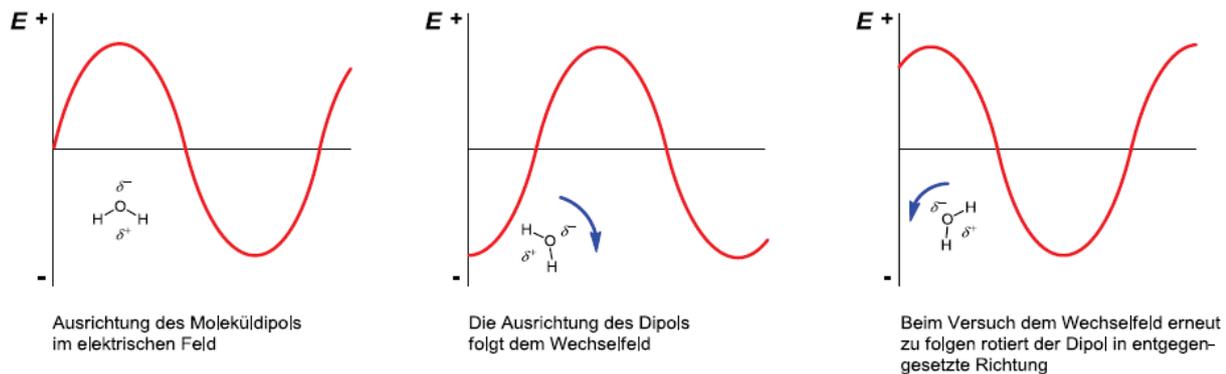


Abbildung 4.7: Dipol im elektrischen Feld.<sup>155, 156</sup>

Für eine effektive Absorption der elektromagnetischen Strahlung ist die Wahl des Lösungsmittels für eine chemische Reaktion unter Mikrowelleneinstrahlung entscheidend, da in kondensierter Phase, das Molekül nicht ausreichend Zeit hat, die vom Feldvektor angegebene Orientierung anzunehmen (Feldvektorwechsel alle  $10^{-12}$  s). Mit Hilfe des Wertes für den dielektrischen Verlust  $\epsilon''$  lassen sich die Fähigkeiten eines Lösungsmittels zur Absorption der Mikrowellenstrahlung einschätzen. Starke Mikrowellenabsorber weisen  $\epsilon''$ -Werte  $> 10$  auf. Als gängige Laborlösungsmittel können hier DMSO, Ethylenglycol, Ethanol und Methanol aufgezählt werden, während THF, Toluol und Dichlormethan mit  $\epsilon''$ -Werten  $< 1$  zu den schwachen Absorbern zählen und somit für die Mikrowellenstrahlung nahezu „transparent“ sind.<sup>157</sup>

Der Einsatz von Mikrowellenstrahlung kann bei chemischen Reaktionen eine Ausbeutesteigerung und starke Verkürzung der Reaktionszeiten bewirken,<sup>154a,b</sup> sodass die Durchführung von Reaktionen im Mikrowellenreaktor zu einer oft genutzten Alternative zu dem klassischen Heizen im Ölbad geworden ist.<sup>158</sup> Diese Effekte werden oft durch die unterschiedlichen Aufheizarten erklärt. Im Ölbad findet die Wärmeübertragung durch thermische Konvektion statt. Die Moleküle übertragen ihre kinetische Energie durch Stoßvorgänge von der Gefäßwand zum inneren des Reaktorgefäßes, sodass ein Temperaturgradient aufgebaut wird. Im Mikrowellenreaktor wird das Reaktionsmedium hingegen homogen aufgeheizt.<sup>158c,d</sup> Somit können polare Verbindungen durch die Mikrowellenstrahlung direkt erhitzt werden, womit genug Energie am „reaktiven Zentrum“ zur Verfügung steht, um eine chemische Reaktion eingehen zu können.<sup>159</sup> Mit dem „heating-while-cooling“-Verfahren kann dies noch weiter verstärkt werden. Durch permanente Kühlung und ständiger Einstrahlung bei voller Geräteleistung kann das Aufheizen des Reaktionsmediums verhindert werden, was für thermosensitive Reaktanden ein großer Vorteil ist.

Nachteile der Mikrowellenreaktionen sind die erschwerten Bedingungen für das Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre bei Reaktionen, wo ein Entgasen des Lösungsmittels nicht

ausreichend ist. Die Durchführung einer Reaktion unter wasserfreien Bedingungen ist nur durch eine umfangreiche Zusatzausrüstung realisierbar.

Da Synthesen unter Mikrowelleneinstrahlung oft mit verkürzten Reaktionszeiten und mit einer anderen Produktverteilung verbunden sind als Reaktionen, die unter konventionellem Heizen durchgeführt wurden, stellt sich die Frage nach den sogenannten „speziellen“ oder auch „nichtthermischen“ Mikrowelleneffekten.<sup>160</sup> Die meisten Synthesergebnisse können als Folge thermischer oder kinetischer Effekte erklärt werden, wobei die sehr hohen Temperaturen bei einer schnellen Aufheizgeschwindigkeit polarer Medien hierbei eine wesentliche Rolle spielen. Mit Hilfe des Arrhenius-Gesetzes können somit die extrem hohen Reaktionsraten erklärt werden.<sup>161</sup> Zur Beschreibung der „speziellen“-Mikrowelleneffekte werden folgende Argumentationspunkte diskutiert.

- A) Im Gegensatz zum konventionellen Heizen ist es mit der Mikrowelleneinstrahlung möglich Lösungsmittel bei Atmosphärendruck zu überhitzen.<sup>162</sup>
- B) Katalysatoren können in einem weitestgehend „transparenten“ Lösungsmittel selektiv erhitzt werden.<sup>159, 163</sup>
- C) Mikrowellenstrahlen ermöglichen eine homogene Erwärmung des Reaktionsmediums, während im Ölbad ein Temperaturgradient erzeugt wird.<sup>164</sup>
- D) Unter Mikrowelleneinstrahlung entstehen „Strahlungsquellen“ auf molekularer Ebene, wodurch mikroskopische Überhitzungsstellen resultieren.<sup>164</sup>

Bei den sogenannten athermischen Effekten wird angenommen, dass durch die Ausrichtung der polaren Moleküle entsprechend dem dielektrischen Feld, die Reaktion erleichtert wird. Bei Reaktionen, die mit einer Veränderung der Polarität vom Grundzustand zum Übergangszustand einhergehen, wird vermutet, dass der Übergangszustand im Mikrowellenfeld stärker stabilisiert wird als der Grundzustand.<sup>160b</sup> Folglich kommt es zu einer Verringerung der Aktivierungsenergie, sodass die Reaktion schneller ablaufen kann.

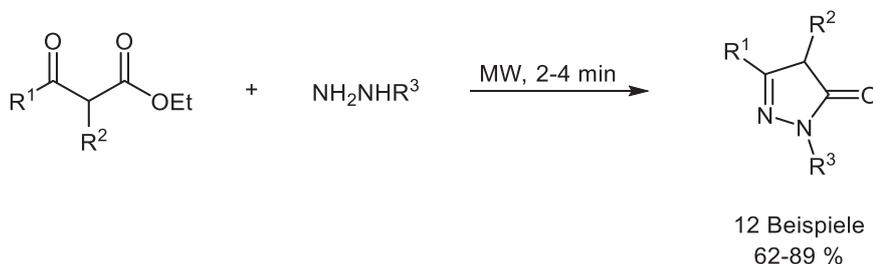
### 4.4.1 Mikrowellengestützte Synthesen von N-Heterocyclen

In den vergangenen Jahrzehnten hat als Alternative zum Ölbad die Mikrowellenstrahlung als Heizmethode große Beliebtheit in der Synthese heterocyclischer Verbindungen erhalten.<sup>165</sup> Heterocyclen sind essentielle „building blocks“ für Pharmazeutika, denn über 95 % enthalten mindestens ein heterocyclisches Fragment.<sup>166</sup> Seit der Einführung der Mikrowellenbestrahlung als Heizquelle für chemische Reaktionen, haben sich die mikrowellengestützten Reaktionen zu einer „Grünen“ Methode in der Organischen Synthese entwickelt. Als Gründe sind die schnelleren Reaktionszeiten, höheren Ausbeuten unter milderer Reaktionsbedingungen und

## Allgemeiner Teil

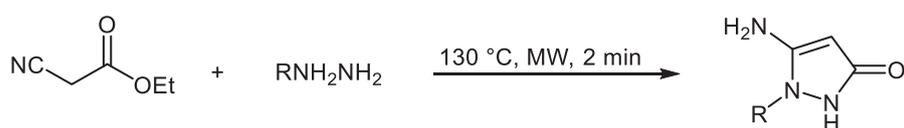
eine höhere Produktreinheit zu nennen. Stickstoffhaltige Heterocyclen nehmen eine besondere Rolle ein, da sie als strukturelles Merkmal in einer Vielzahl biologisch aktiver Verbindungen<sup>167</sup> und in natürlichen Wirkstoffen<sup>166,168</sup> zu finden sind, weshalb intensive Forschungsanstrengungen für eine schnelle und effiziente Darstellung dieser Verbindungsklassen betrieben werden. Im Folgenden soll ein kurzer Literaturüberblick über mikrowellengestützte Synthesen der Stickstoffheterocyclenklassen der Pyrazolone und Pyrimidone gegeben werden.

Pal *et al.* präsentierten eine lösungsmittelfreie Synthese von Pyrazolonen über eine Cyclokondensationsreaktion zwischen Hydrazinen und  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Ketoestern unter Mikrowellenbestrahlung (Schema 4.29).<sup>169</sup> Im Vergleich zum konventionellen Heizen in kochendem Methanol konnte die Reaktionszeit von 10 h auf nur 2-4 min verkürzt werden. Unter ähnlichen Bedingungen setzten Mutairi *et al.*  $\beta$ -Ketoester mit Hydrazinen unter Mikrowellenbestrahlung (300 W) um und erhielten zwölf Beispielverbindungen der Pyrazolone in moderaten bis guten Ausbeuten (40-91 %).<sup>170</sup> Die Reaktionszeit belief sich auf 1-15 min, während unter konventionellem Heizen die vollständige Umsetzung erst nach ein bis 5 h erreicht war.



**Schema 4.29:** Pyrazolonsynthese unter Mikrowellenbestrahlung nach Pal *et al.*.<sup>169</sup>

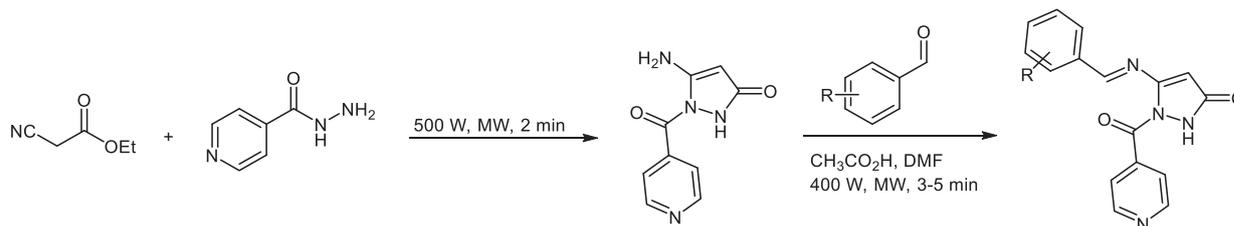
Deshmukh *et al.* gelangen die Synthese eines 5-Aminopyrazolons ausgehend von einem Ethyl-2-cyanoacetat und einem Benzothiazol-substituierten Hydrazin (Schema 4.30).<sup>171</sup> Bei 130 °C war eine vollständige Umsetzung bereits nach 2 min erreicht. Das entsprechende Pyrazolon konnte mit einer Ausbeute von 88 % isoliert werden.



**Schema 4.30:** Synthese des 5-Aminopyrazolons nach Deshmukh *et al.*.<sup>171</sup>

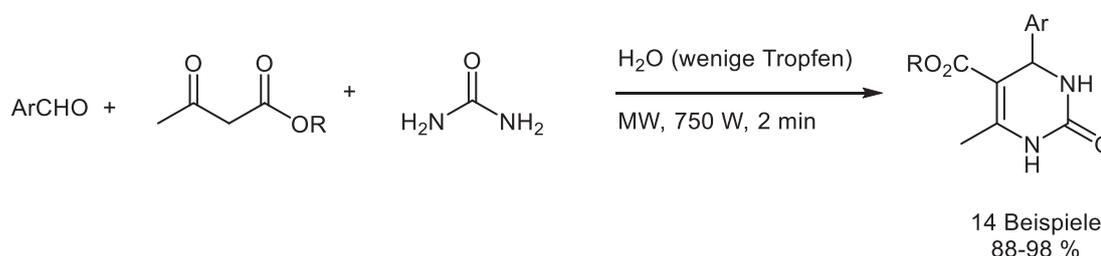
Das Ethyl-2-cyanoacetat lässt sich auch mit Isonicotinhydrazid in einer schnellen Cyclisierungsreaktion zu dem entsprechenden Pyrazolon umsetzen (Schema 4.31).<sup>172</sup> Das

5-Aminopyrazolon wurde im Anschluss mit diversen Benzaldehyden ebenfalls unter Mikrowellenbestrahlung zum Imin umgesetzt.



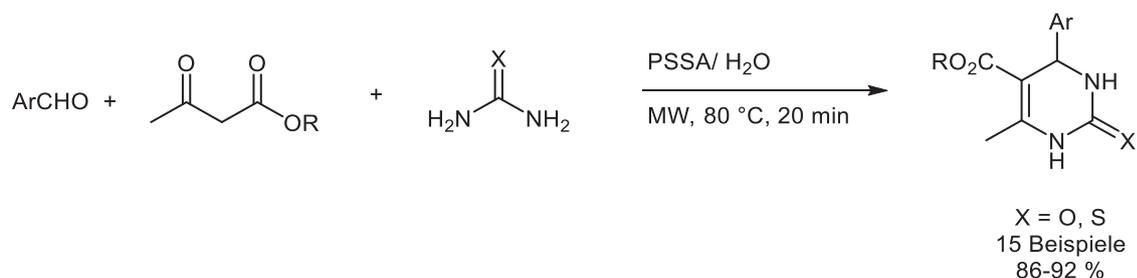
**Schema 4.31:** Synthese des 3-(Benzylidenamino)-1-isonicotinoyl-1H-pyrazol-5-(4H)-ons unter Mikrowellenbestrahlung und anschließende Umsetzung der Aminogruppe zum Imin.

Das Interesse in den Darstellungsmöglichkeiten der Pyrimidone ist stetig gestiegen, da viele biologisch aktive Verbindungen auf dieser Heterocyclenklasse basieren. Klassische Syntheseansätze an diese Heterocyclenklasse beruhen auf Modifikationen der Biginelli-Reaktion, welche eine säurekatalysierte Drei-Komponentenreaktion zwischen 1,3-Dicarbonylverbindungen, Aldehyden und Harnstoff beschreibt.<sup>173</sup> Singhal *et al.* präsentierten eine effiziente mikrowellengestützte Variante der Biginelli-Reaktion zur Darstellung von Dihydropyrimidonen.<sup>174</sup> Die Reaktion verlief ohne die Zugabe von Säure oder organischen Lösungsmitteln in wenigen Tropfen Wasser mit sehr guten Ausbeuten (Schema 4.32).



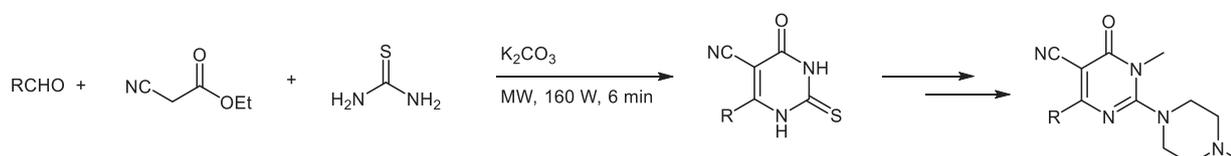
**Schema 4.32:** Mikrowellengestützte Synthese von Dihydropyrimidonen nach Singhal *et al.*<sup>174</sup>

Die Darstellung von Thiopyrimidonen gelangen Mojtahedi *et al.* ausgehend von  $\beta$ -Ketoestern und Thioharnstoff unter Mikrowellenbestrahlung in guten Ausbeuten (53-81 %).<sup>175</sup> Eine vollständige Umsetzung war bereits nach 2 min zu beobachten. Konventionelles Heizen in Ethanol führte zu längeren Reaktionszeiten von bis zu 7 h und niedrigeren Ausbeuten (4-78 %). Polshettiwar *et al.* entwickelten eine Variante der Biginelli-Reaktion für die Darstellung von Dihydropyrimidonen und Dihydrothiopyrimidonen in einem wässrigen Milieu mit Polystyrolsulfonsäure als Katalysator unter Mikrowellenbestrahlung (Schema 4.33).<sup>176</sup> Eine weitere unter Essigsäurekatalyse durchgeführte Biginelli-Reaktion präsentierten Sujatha *et al.*<sup>177</sup> Die Durchführung der Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung führte unter lösungsmittelfreien Bedingungen innerhalb von 7 min zu einer vollständigen Umsetzung.



**Schema 4.33:** Biginelli-Reaktion in einem wässrigen Milieu nach Polshettiwar *et al.*<sup>176</sup>

In einer Drei-Komponentenreaktion zwischen Ethyl-2-cyanoacetat, Thioharnstoff und Aldehyd konnten unter basischen Bedingungen Dihydrothiopyrimidon-Derivate synthetisiert werden.<sup>178</sup> Nach anschließender Methylierung konnte in einer Eliminierungsreaktion eine weitere Funktionalisierung mit sekundären Aminen am Pyrimidongrundkörper durchgeführt werden.



**Schema 4.34:** Synthese von Dihydrothiopyrimidonen mit einer anschließenden Funktionalisierung des Pyrimidongrundkörpers

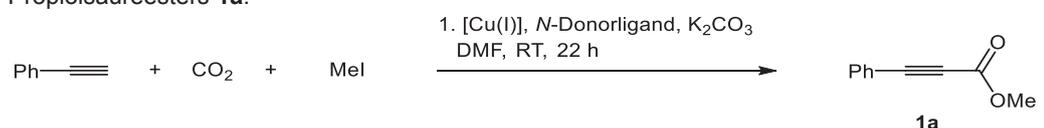
## 4.5 Arbeiten zur Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine

Die ersten Versuche zu den Optimierungsstudien der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine basieren auf der Arbeit von Zhang *et al.*, in der durch saure Aufarbeitung die intermediär erzeugten Kupfercarboxylate in die entsprechenden Carbonsäuren übergeführt wurden.<sup>81</sup> Die Carboxylierung wurde von den Autoren mit CuCl in DMF bei Raumtemperatur und CO<sub>2</sub>-Atmosphärendruck durchgeführt. Unter den eingesetzten Basen führten Kalium- und Cäsiumcarbonat zu den höchsten Ausbeuten. Mit TMEDA als chelatisierenden Stickstoffliganden erzielten die Autoren mit bis zu 92 % Ausbeute das beste Ergebnis.

Für die Optimierungsstudien der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine und anschließender Alkylierung im Ein-Topf-Verfahren, wurde als Modellsystem die Reaktion zwischen Phenylacetylen, Kohlendioxid und Methyljodid gewählt. In der Tabelle 4.1 sind die Ergebnisse bezüglich der Katalysator- und Ligandenwahl gezeigt. Die Carboxylierung wurde mit einem mit Kohlendioxid gefüllten Luftballon in DMF bei Raumtemperatur durchgeführt, wobei Methyljodid gleich zu Beginn der Reaktionslösung zugegeben wurde. Die

Reaktionsdauer betrug 22 h. Der Ligand TMEDA in Kombination mit Kupferbromid zeigte mit 3 % Ausbeute das schlechteste Ergebnis (Eintrag 1). Gleichzeitig wurden in diesem Versuch 10 % des direkten Kupplungsprodukts zwischen Phenylacetylen und Methyljodid isoliert.<sup>179</sup> Der Wechsel zu Kupferiodid und eine gleichzeitige Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% führten zu einer Ausbeute von 8 % des Methylpropioisäureesters **1a** (Eintrag 2). Die Ausbeuten konnten mit Bipyridin und DBU etwas gesteigert werden, erzielten aber mit jeweils 10 % und 17 % (Einträge 3-4) keine befriedigenden Ergebnisse. Um das Problem der direkten Kupplung der beiden Reaktanden durch Kupfer zu vermeiden, wurde die Reaktionsführung zu einer konsekutiven Ein-Topf-Reaktion geändert, in der Methyljodid nach Abschluss der Carboxylierung zugegeben wurde.

**Tabelle 4.1:** Optimierungsstudien der Carboxylierungs-Alkylierungssequenz zur Darstellung des Propioisäureesters **1a**.



| Eintrag        | Ligand | Katalysator | Ausbeute <b>1a</b> [%] <sup>1</sup> |
|----------------|--------|-------------|-------------------------------------|
| 1 <sup>2</sup> | TMEDA  | CuBr 5 mol% | 3                                   |
| 2              | TMEDA  | CuI 10 mol% | 8                                   |
| 3              | BiPy   | CuI 10 mol% | 10                                  |
| 4              | DBU    | CuI 10 mol% | 17                                  |

Ligandenmenge entspricht der molaren Menge des Katalysators; <sup>1</sup> Isolierte Ausbeute; <sup>2</sup> Es wurden 10 % des direkten Kupplungsprodukts zwischen Phenylacetylen und Methyljodid isoliert.

Die Tabelle 4.2 fasst die Ergebnisse der Optimierungsstudie für die konsekutive Reaktionsführung der Propioisäuremethylestersynthese zusammen. Im Anschluss an die Carboxylierung wurde die Methylierung des intermediär gebildeten Carboxylats bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierfür wurden 1.5 Äquivalente Methyljodid zu der Reaktionslösung gegeben und diese 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Bei allen Ansätzen konnte eine direkte Kupplung zwischen Phenylacetylen und Methyljodid somit verhindert werden. Der Einsatz von DBU mit Kupferiodid und Kaliumcarbonat zeigten keine zufriedenstellende Ergebnisse (Einträge 1-3) auch wenn die Temperatur bei der Carboxylierung auf 60 °C (Eintrag 2) oder der Kohlendioxiddruck auf fünf bar (im Autoklaven, Eintrag 3) erhöht wurde. Bei dem Wechsel zu Kupferacetat (Eintrag 4) konnte der Propioisäureester mit einer Ausbeute von 15 % isoliert werden. Der Ligand Phenanthrolin (Phen) und die Base Cäsiumcarbonat ließen die Ausbeute auf 73 % steigen, wenn die Reaktionstemperatur gleichzeitig auf 50 °C erhöht wurde (Eintrag 5). Im Vergleich fielen die Ausbeuten auf 35 % (Eintrag 6), wenn die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wurde,

## Allgemeiner Teil

und auf 33 %, wenn Kaliumcarbonat als Base Anwendung fand (Eintrag 7). Eine Erhöhung des Kohlendioxid drucks zeigte aufgrund der nahezu gleichen Ausbeuten (Eintrag 5 und 8) keine Notwendigkeit. Der Einsatz von Kupferacetat ist eher nachteilig, da der Ester **1a** nur in Spuren zu detektieren war (Eintrag 9). Zum Vergleich wurden Bipyridin (BiPy) und DBU (Einträge 10 und 11) unter den bis dahin optimierten Bedingungen getestet. Während mit BiPy der Ester **1a** mit 65 % isoliert werden konnte, zeigte DBU mit 29 % eine deutliche Verschlechterung. Neben DMF kamen als weitere Lösungsmittel THF, Dioxan, Dichlorethan und Toluol zum Einsatz (Einträge 12-15). Dabei kam es in Dioxan und Toluol zu keiner Produktbildung (Einträge 13 und 15), während in THF und Dichlorethan der Ester in nur sehr geringen Mengen entstand (Einträge 12 und 14). Das mit Abstand beste Ergebnis konnte mit dem  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ -Katalysator und Phenanthrolin erzielt werden (Eintrag 16). Bei diesem Versuch ließ sich der Ester **1a** mit 88 % isolieren.

**Tabelle 4.2:** Optimierungsstudien der Carboxylierungs-Alkylierungssequenz mit konsekutiver Reaktionsführung.



| Eintrag        | [Cu(I)] | Ligand | Base                            | Lösungsmittel | T [°C] | Ausbeute <b>1a</b> [%] <sup>1</sup> |
|----------------|---------|--------|---------------------------------|---------------|--------|-------------------------------------|
| 1              | CuI     | DBU    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | DMF           | RT     | 21                                  |
| 2              | CuI     | DBU    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | DMF           | 60     | 3                                   |
| 3 <sup>2</sup> | CuI     | DBU    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | DMF           | 60     | Spuren                              |
| 4              | CuOAc   | DBU    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | DMF           | RT     | 15                                  |
| 5              | CuI     | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF           | 50     | 73                                  |
| 6              | CuI     | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF           | RT     | 35                                  |
| 7              | CuI     | Phen   | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | DMF           | 50     | 33                                  |
| 8 <sup>3</sup> | CuI     | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF           | 50     | 71                                  |
| 9              | CuOAc   | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF           | 50     | Spuren                              |
| 10             | CuI     | BiPy   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF           | 50     | 65                                  |
| 11             | CuI     | DBU    | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF           | 50     | 29                                  |
| 12             | CuI     | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | THF           | 50     | 12                                  |

**Tabelle 4.2:** Optimierungsstudien der Carboxylierungs-Alkylierungssequenz mit konsekutiver Reaktionsführung.



| Eintrag | [Cu(I)]                                            | Ligand | Base                            | L\u00f6sungsmittel | T [°C] | Ausbeute 1a [%] <sup>1</sup> |
|---------|----------------------------------------------------|--------|---------------------------------|--------------------|--------|------------------------------|
| 13      | CuI                                                | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dioxan             | 50     | -                            |
| 14      | CuI                                                | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dichlorethan       | 50     | 5                            |
| 15      | CuI                                                | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Toluol             | 50     | 88                           |
| 16      | Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> | Phen   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF                | 50     |                              |

Jeweils 5 mol% des Katalysators und des Liganden; <sup>1</sup> Isolierte Ausbeute; <sup>2</sup> 10 mol% Katalysatorbeladung; <sup>3</sup> p(CO)<sub>2</sub> = 5 bar

W\u00e4hrend der Optimierungsstudien zeigte sich, dass eine Verk\u00fcrzung der Reaktionszeit f\u00fcr die Carboxylierung auf bis zu 7 h mit keinem Verlust der Ausbeute zu vermerken war. Die Reaktionstemperatur f\u00fcr die Methylierung wurde auf 50 °C erh\u00f6ht, sodass die Reaktionszeit auf 1 h reduziert werden konnte. Der Propiols\u00e4ureester **1a** konnte somit mit einer Ausbeute von 92 % nach nur 7 h isoliert werden (Tabelle 4.3, Eintrag 1). Bei einer weiteren Reduzierung der Reaktionszeiten f\u00fcr die Carboxylierung um jeweils zwei Stunden auf 5 h und 3 h, sanken die Ausbeuten auf 68 % und 72 % (Eintr\u00e4ge 2 und 3). Als optimal erwiesen sich 6 h f\u00fcr die Carboxylierung und 45 min f\u00fcr die Alkylierung, die zu einer Ausbeute von 90 % des Propiols\u00e4ureesters **1a** f\u00fchrten (Eintrag 4), sodass die langen Reaktionszeiten von 24 h vermieden werden k\u00f6nnen.

Wie Inamoto *et al.* zeigten erfolgt die Carboxylierungsreaktion auch in Gegenwart von Phosphanliganden erfolgt und ergibt die Butylpropiols\u00e4ureester in guten Ausbeuten.<sup>180</sup> Die in dieser Arbeit durchgef\u00fchrten Untersuchungen mit elektronenarmen Phosphitliganden f\u00fchrten ebenfalls erfolgreich zu dem Propiols\u00e4ureester **1a**, allerdings sind die Ausbeuten mit 56 %, 51 % und 49 % zu gering (Eintr\u00e4ge 1-3). Somit l\u00e4sst sich bez\u00fcglich der Ligandenwahl zusammenfassend sagen, dass chelatisierende elektronenarme Stickstoffaromaten, wie Phenanthrolin oder Bipyridin, sich am besten f\u00fcr die Carboxylierungsreaktion eignen.

## Allgemeiner Teil

**Tabelle 4.3:** Optimierungsstudien bezüglich der Liganden und Reaktionszeiten für die Carboxylierungs-Alkylierungssequenz.



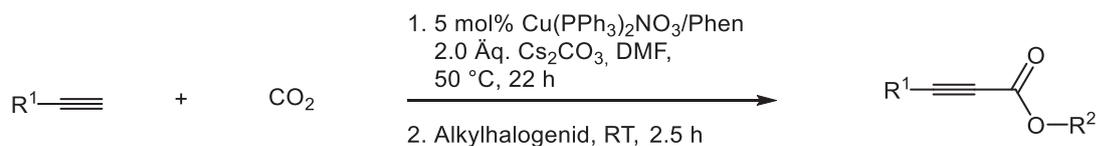
| Eintrag | [Cu(I)] 5 mol%                                     | Ligand            | t <sub>1</sub> [h] | t <sub>2</sub> [min] | Ausbeute <b>1a</b> [%] <sup>1</sup> |
|---------|----------------------------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------------|
| 1       | Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> | Phen              | 7                  | 60                   | 92                                  |
| 2       | Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> | Phen              | 5                  | 45                   | 68                                  |
| 3       | Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> | Phen              | 3                  | 45                   | 72                                  |
| 4       | Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> | Phen              | 6                  | 45                   | 90                                  |
| 5       | CuI                                                | Triphenylphosphit | 6                  | 45                   | 56                                  |
| 6       | CuI                                                | Triethylphosphit  | 6                  | 45                   | 51                                  |
| 7       | Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> | Triethylphosphit  | 6                  | 45                   | 49                                  |

Ligandenmenge entspricht der molaren Menge des Katalysators; <sup>1</sup> Isolierte Ausbeute.

### 4.5.1 Synthese und Charakterisierung der Propiolsäurealkylester **1**

Mit den optimierten Bedingungen (Tabelle 4.2, Eintrag 16) wurden bei einer etwas verkürzten Reaktionszeit für die Alkylierungsreaktion auf 2.5 h acht weitere Propiolsäureester synthetisiert (Schema 4.35). Neben der Acetylenkomponente wurde das Alkylierungsreagens variiert. Das *para*-Methoxy-substituierte Phenylacetylen ergab im Vergleich zum *para*-Nitro-substituierten Phenylacetylen den Ester **1b** mit einer höheren Ausbeute (70 gegenüber 60 %). Dieser Reaktivitätsunterschied liegt in der Desaktivierung terminaler Alkine durch elektronenziehende Substituenten am Phenylring begründet, wodurch die Nucleophilie des terminalen Kohlenstoffatoms stark herabgesetzt wird. Zum Vergleich gelangen Zhang *et al.*<sup>81</sup> hohe Ausbeuten elektronenziehend substituiertes Phenylpropiolsäuren erst bei Zuhilfenahme von Poly-NHC-Liganden, um eine zusätzliche Aktivierung des Kohlendioxids einzuleiten. Bei der Variation der Alkylhalogenide wurde neben den Alkyljodiden auch auf -bromide und -chloride zurückgegriffen. Bei gleicher Reaktionszeit für die Alkylierung zeigten sich keine signifikanten Abhängigkeiten der Ausbeuten von der Wahl der Halogenide. Mit 83 % zeigte der

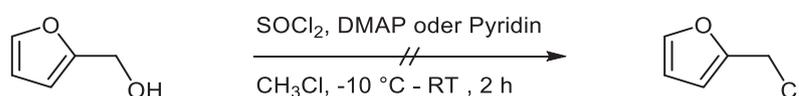
Phenylpropioisäureallylester (**1g**) die höchste Ausbeute, während alle weiteren Propioisäureester in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden konnten.



|            |                                                                                                                    |                     |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>1b:</b> | R <sup>1</sup> = 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = Me                                         | 70 % <sup>[a]</sup> |
| <b>1c:</b> | R <sup>1</sup> = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = Me                            | 60 % <sup>[a]</sup> |
| <b>1d:</b> | R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sup>2</sup> = <i>iso</i> -Propyl                               | 53 % <sup>[a]</sup> |
| <b>1e:</b> | R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 52 % <sup>[a]</sup> |
| <b>1f:</b> | R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CCH                              | 64 % <sup>[a]</sup> |
| <b>1g:</b> | R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>                | 83 %                |
| <b>1h:</b> | R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CHCHCH <sub>3</sub>              | 44 %                |
| <b>1i:</b> | R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O | 44 %                |

**Schema 4.35:** Reaktionsschema für die Synthese der Propioisäureester **1**; [a] Diese Beispiele wurden von Stephan Braun in seiner Bachelorarbeit unter meiner Anleitung synthetisiert.<sup>181</sup>

Für die Synthese des Esters **1i** musste zunächst das entsprechende Alkylierungsreagenz synthetisiert werden. Hierfür sollte der Furfurylalkohol in ein Halogenderivat übergeführt werden. Entsprechend einer literaturbekannten Synthesevorschrift<sup>182</sup> zur Überführung von 2,5-Dihydroxymethylfuran in das entsprechende Dichlorid wurde eine Lösung aus Thionylchlorid in Chloroform zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung aus Furfurylalkohol und DMAP in Chloroform langsam zugetropft und die Lösung 2 h lang bei -10 °C gerührt (Schema 4.36). Beim Erwärmen der Lösung auf Raumtemperatur verfärbte sich die Lösung dunkelbraun und nach der entsprechenden Reinigung konnte kein Produkt isoliert werden. In einem weiteren Versuch wurde die schwächere Base Pyridin eingesetzt und die weitere Reaktionsdurchführung beibehalten. Nach der entsprechenden Aufarbeitung konnte eine hellbraune Flüssigkeit isoliert werden. Der Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des Edukts und des isolierten Produkts zeigt, dass keine Umsetzung stattfand und nur das Edukt isoliert worden ist, da der Methylenkohlenstoffkern keine signifikante Veränderung in der chemischen Verschiebung anzeigte.

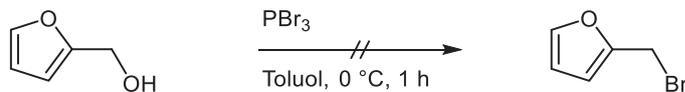


**Schema 4.36:** Gescheiterte Umsetzung des Furfurylalkohols zu dem entsprechenden Chloridderivat.

In einem weiteren Versuch sollte der Furfurylalkohol in das Bromderivat übergeführt werden (Schema 4.37),<sup>183</sup> welches den Vorteil der höheren Reaktivität von Bromiden gegenüber den Chloriden bei Alkylierungsreaktionen mit sich bringt. Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus Furfurylalkohol in Toluol wurde über einen Zeitraum von 10 min PBr<sub>3</sub> zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Lösung 1 h lang bei 0 °C gerührt. Schon während des Zutropfens konnte die Ausbildung eines schwarzen Feststoffs beobachtet werden, der sich auf

## Allgemeiner Teil

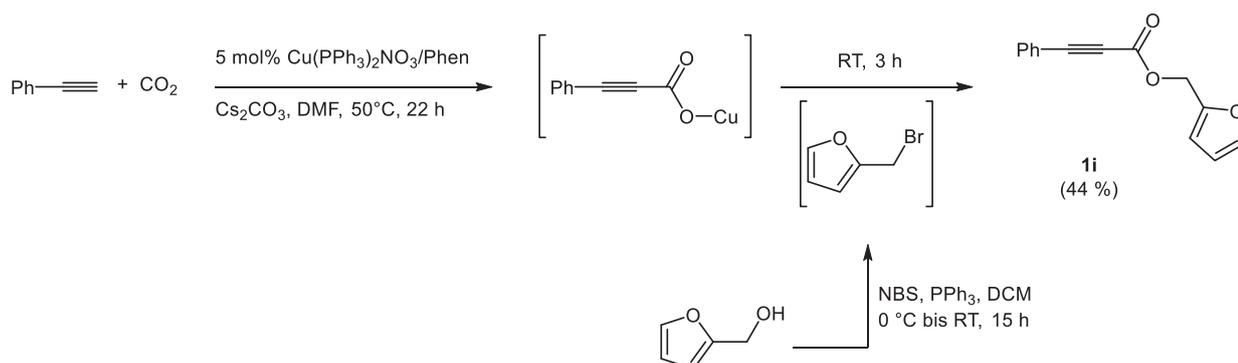
dem Kolbenboden absetzte. Nach der entsprechenden Aufarbeitung konnte kein Produkt isoliert werden.



**Schema 4.37:** Gescheiterte Umsetzung des Furfurylalkohols zu dem entsprechenden Bromidderivat.

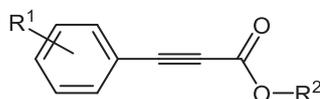
Bei der Umsetzung von Alkoholen zu den entsprechenden Halogeniden mit  $\text{PBr}_3$  oder Thionylchlorid entsteht als Nebenprodukt Phosphon- oder Salzsäure. Furfurylalkohol und die Halogenderivate sind im sauren Medium instabil und neigen zu Zersetzungsreaktionen. Dabei kann es zu einer Ringöffnung und einer anschließenden Polymerisation kommen.<sup>184</sup> Somit wurde *N*-Bromsuccinimid (NBS) als Bromierungsreagenz eingesetzt und die Bromierung des Furfurylalkohols nach einer Vorschrift von Meyer<sup>185</sup> durchgeführt. Der Furfurylalkohol und das Triphenylphosphan wurden in DCM gelöst. Zu der auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung wurde portionsweise NBS zugegeben. Im Anschluss wurde die Lösung 15 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die DC-Kontrolle bestätigte eine Umsetzung des Alkohols. Zur Reinigung wurde die Suspension über eine mit Kieselgel überschichtete Fritte filtriert. Im Anschluss wurde das Filtrat säulenchromatographisch gereinigt. Gleich zu Beginn war die Ausbildung einer dunkelgrünen bis schwarzen Verbindung zu beobachten, sodass eine Isolierung des auf der Dünnschichtchromatographie beobachteten Produkts nicht stattfinden konnte. Dies lässt auf eine Zersetzung des Bromidderivats, verursacht durch die saure Oberfläche des Kieselgels, schließen.

In einem weiteren Versuch wurde die Carboxylierung des Phenylacetyls und die Bromierung des Furfurylalkohols mit NBS parallel angesetzt (Schema 4.38). Nach den entsprechenden Reaktionszeiten wurde die Suspension der Bromierungsreaktion ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt und der Suspension mit dem Kupfercarboxylatintermediat zugegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur zeigte die Dünnschichtchromatographie eine Produktbildung an. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung konnte der Propiolsäureester **1i** mit einer Ausbeute von 44 % isoliert werden.



**Schema 4.38:** Syntheschema zur Darstellung des Propiolsäureesters **1i**.

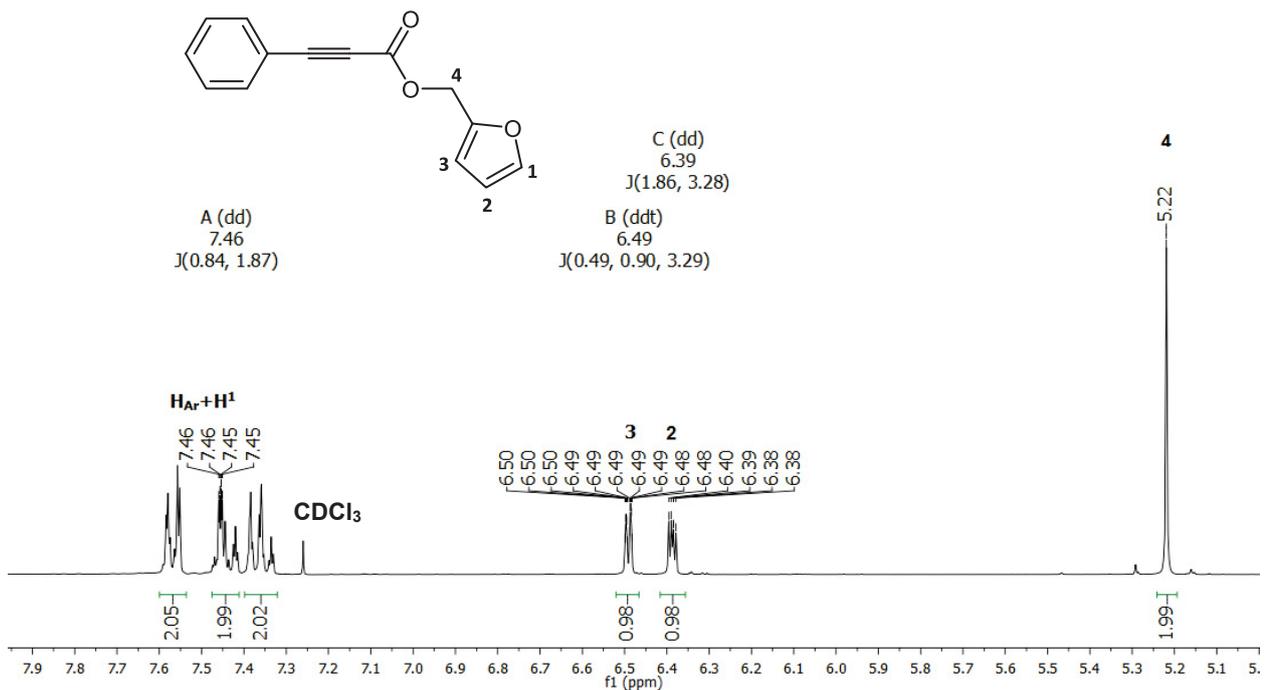
Die Strukturaufklärung der Verbindungen **1a-i** erfolgte mittels NMR- und IR-Spektroskopie sowie mit Massenspektrometrie und Elementaranalyse oder hochauflösender Massenspektrometrie. In den NMR-Spektren weisen alle Verbindungen ähnliche Signale auf, da ihnen allen dasselbe Grundgerüst der Propiolsäure (Abbildung 4.8) zugrunde liegt.



**Abbildung 4.8:** Grundgerüst der Propiolsäureester **1**.

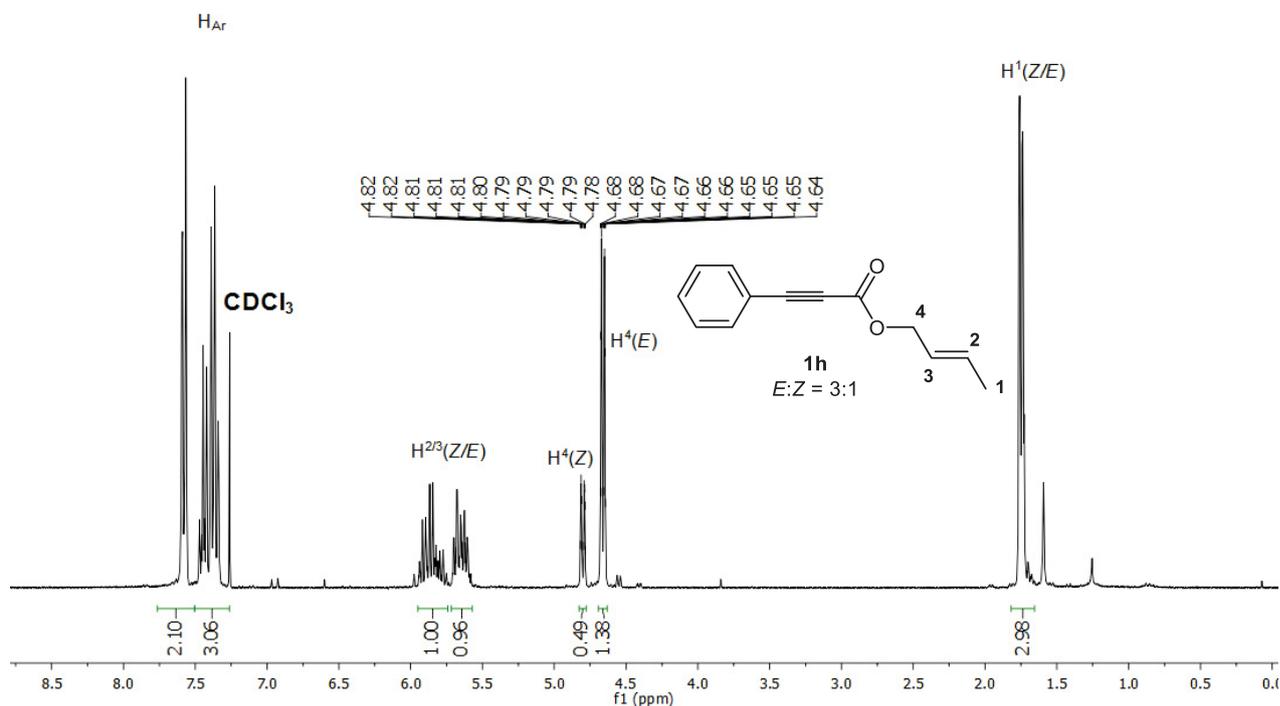
Die Methylprotonen der Ester **1a-c** sind am weitesten hochfeldverschoben und zeigen Resonanz bei  $\delta$ 3.81-3.87. Die Signale der Methylenprotonen bei den Verbindungen **1d** und **1f-h** sind ebenfalls hochfeldverschoben im Bereich  $\delta$ 3.84-4.83 zu erkennen. Ausnahmen bilden die Methylenprotonen der Ester **1e** und **1i**, die aufgrund der Nachbarschaft zu einer weiteren Carbonylgruppe und eines elektronenreichen Furanylrests weiter im Tieffeld bei  $\delta$ 5.49 und 5.22 jeweils ein Singulett zeigen. Die aromatischen Protonen sind in einem für sie typischen Bereich bei  $\delta$ 7.19-7.97 als Multipletts zu sehen. Die Protonen der *para*-substituierten Phenylringe der Ester **1b** und **1c** zeigen aufgrund der Symmetrie die Hälfte des Signalsatzes und ergeben im  $^1\text{H-NMR}$  zwei Multipletts. In Abhängigkeit von der Position der Protonen zum Substituenten können die aromatischen Protonen in beiden Verbindungen eindeutig zugeordnet werden. Der elektronenreiche Methoxysubstituent im Ester **1b** lässt die Resonanzen der *ortho*-Wasserstoffkerne mit  $\delta$ 6.85-6.92 weiter im Hochfeld erscheinen als die zur Nitrogruppe *ortho*-stehenden Wasserstoffkerne in dem Ester **1c**, die bei  $\delta$ 8.23-8.26 als Multiplett zu finden sind.

Die Signale des Furanylsubstituenten im  $^1\text{H-NMR}$  des Esters **1i** können aufgrund ihrer charakteristischen Aufspaltungsmuster eindeutig zugeordnet werden (Abbildung 4.9). Das Proton  $\text{H}^1$  ist am weitesten Tieffeld verschoben und ist als ein *dd*-Signal unter dem aromatischen Proton des Phenylringes bei  $\delta$  7.46 mit den Kopplungskonstanten  $^3J = 1.9$  Hz und  $^4J = 0.8$  Hz zu erkennen. Durch die zusätzliche  $^4J$ -Kopplung zu den Methylenprotonen  $\text{H}^4$  spaltet das Proton  $\text{H}^3$  bei  $\delta$  6.49 in ein *ddf*-Signal mit den Kopplungskonstanten von 3.3 Hz, 0.9 Hz und 0.5 Hz auf. Die Werte der  $^3J$ -Kopplungskonstanten von 3.3 Hz und 1.9 Hz lassen sich auch in dem *dd*-Signal des  $\text{H}^2$ -Protons bei  $\delta$ 6.39 wiederfinden.



**Abbildung 4.9:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Esters **1i** in CDCl<sub>3</sub> bei 298 K und 300 MHz. Markiert sind nur die Protonen des Furanylsubstituenten und die Methylenwasserstoffkerne.

Bei der Synthese des Esters **1h** wurde bei der Wahl des Alkylierungsreagenz auf eine *E/Z*-Mischung des Crotylchlorids zurückgegriffen. Aus den Integralverhältnissen der Methylenprotonen H<sup>4</sup> im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum kann die Zusammensetzung des Produktgemisches auf *E/Z* = 3:1 bestimmt werden (Abbildung 4.10). Eine eindeutige Zuordnung der Diastereomere kann aufgrund des überwiegenden *E*-Diastereomers im kommerziell erworbenen Crotylchlorid erfolgen. Da eine stereochemische Veränderung der Doppelbindung während der Reaktion ausgeschlossen werden kann, sollte dieses Verhältnis auch im Produktgemisch bestehen bleiben.



**Abbildung 4.10:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Esters **1h** in  $\text{CDCl}_3$  bei 298 K und 300 MHz. Markiert sind die Signale der Methylenprotonen des *E*- und *Z*-Diastereomers.

Auch in den  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sind die für die Propiolester charakteristischen Signale zu erkennen. Die quartären Kohlenstoffkerne der Estergruppen zeigen sich am weitesten tieffeldverschoben und liegen bei  $\delta$  153.3-155.0 mit Ausnahme der Ester **1b** und **1e**. Der Carbonyl-Kohlenstoffkern des Esters **1e** zeigt bereits bei  $\delta$  191.1 Resonanz und der Methoxytragende quartäre Kohlenstoffkern im Ester **1b** ergibt ein Signal bei  $\delta$  162.0. Im Bereich  $\delta$  80.0-88.2 sind zwei Signale zu erkennen, die von quartären Kohlenstoffkernen stammen und eindeutig der internen Dreifachbindung zugeordnet werden können. Bei dem Ester **1f** sind aufgrund der terminalen Dreifachbindung zwei weitere Signale in diesem Bereich zu finden. Mit Hilfe des 135-DEPT-Spektrums lässt sich das Signal bei  $\delta$  76.0 dem terminalen Kohlenstoffkern zuordnen, während das Signal bei  $\delta$  76.8 durch den quartären Kohlenstoffkern hervorgerufen wird.

Die Massenspektren belegen durch die Anwesenheit der Molpeaks die zugehörigen Strukturen. In den meisten Fällen können weitere Peaks als charakteristische Fragmente identifiziert werden. Neben den Estern **1b** und **1c** zeigen alle ein Fragment der Massenzahl  $m/z = 129$  das dem Grundkörper  $[\text{PhCCCO}]^+$  zugeordnet werden kann. Dieses Fragment kommt durch einen Bindungsbruch zwischen der Kohlenstoff-Sauerstoffbindung zustande. Der Ester **1f** fragmentiert vollständig ohne die Beobachtung eines Molpeaks. Das Fragment mit der Massenzahl  $m/z = 129$  und der einer Benzoyleinheit entsprechende Hauptmolpeak mit

## Allgemeiner Teil

---

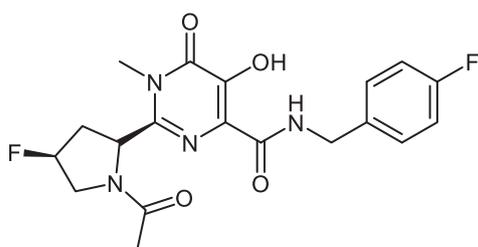
$m/z = 105$  lassen jedoch eine Verifizierung zu. Weiterhin ist den meisten Massenspektren ein Fragment mit der Massenzahl  $m/z = 77$  gemeinsam, welches von dem Fragment  $[\text{Ph}]^+$  stammt.

Die starken Banden der Carbonyl-Valenzschwingungen sind in den IR-Spektren im Bereich  $1724\text{-}1703\text{ cm}^{-1}$  zu finden und stützen die Charakterisierung der Verbindung wie auch die schwachen Banden der Valenzschwingungen der CC-Dreifachbindung im Bereich von  $2227\text{-}2173\text{ cm}^{-1}$ .

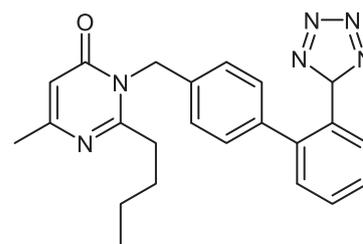
## 4.6 Arbeiten zur Darstellung der Pyrimidone 2

### 4.6.1 Literaturübersicht über die Substanzklasse und die Synthese der Pyrimidone

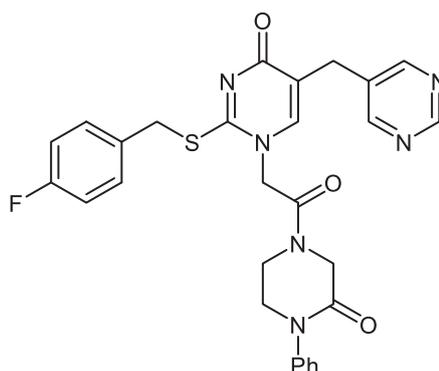
Pyrimidone sind sechsgliedrige Heterocyclen mit zwei Stickstoffatomen in 1,3-Position und einer Amidfunktionalität. Ihr breites Spektrum an biologischen Aktivitäten wie anxiolytische, antivirale, herbizide, und antiallergene Aktivitäten haben ein enormes Forschungsinteresse hervorgerufen.<sup>186</sup> Neben den bereits erwähnten Eigenschaften werden Verbindungen mit einem Pyrimidongrundkörper als Inhibitoren bestimmter Enzymklassen eingesetzt, um somit die Krankheitsursachen genauer zu untersuchen (Abbildung 4.11).<sup>187</sup> Neben den biologischen und pharmakologischen interessanten Einsatzmöglichkeiten sind Pyrimidone auch in der Makromolekularen Chemie zu finden.<sup>188</sup> Die große Anzahl an Patenten unterstreicht die Wichtigkeit dieser Heterocyclenklasse in der Medizinischen Chemie.<sup>189</sup>



HIV-Integrase-Inhibitor



A II Rezeptor Antagonist  
Blutdrucksenkend, Blutverdünner



Lp-PLA<sub>2</sub> Inhibitor

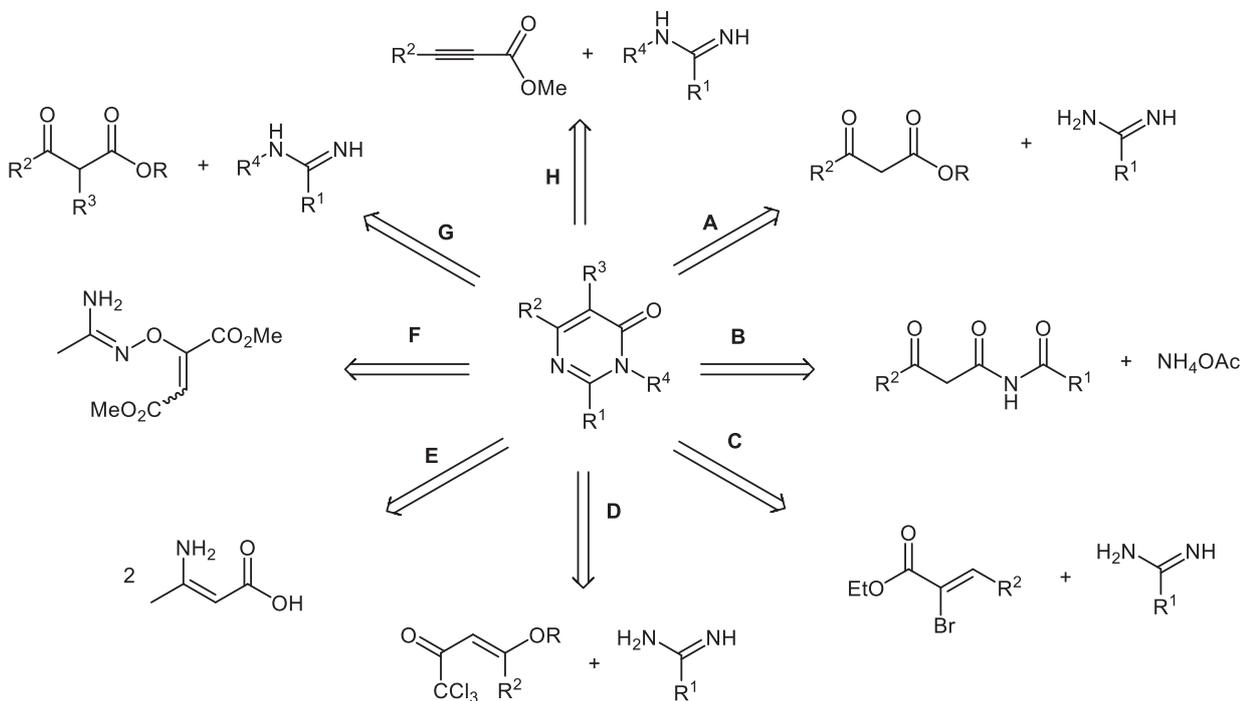
Zur Untersuchung von Herzkrankheiten

**Abbildung 4.11:** Biologisch aktive Verbindungen mit einem Pyrimidongrundkörper.

Folglich haben sich zahlreiche Synthesemöglichkeiten zur Darstellung der Pyrimidone in der Organischen Chemie etabliert. Das Schema 4.39 gibt einen kleinen Überblick über die Vielfalt. Die Synthesewege **A** bis **E** führen zu 2,6-disubstituierten Pyrimidonen. Die in der Literatur am meisten vertretene Darstellungsmöglichkeit besteht in der Cyclokondensation zwischen  $\beta$ -Ketoestern und Amidinen (**A**).<sup>190</sup> Ausgehend von *N*-Acyl- $\beta$ -Ketoamiden (**B**) sind die

## Allgemeiner Teil

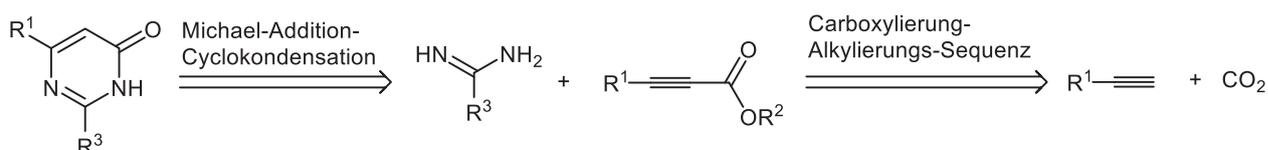
Pyrimidone in einer mikrowellengestützten Cyclokondensation mit Ammoniumacetat sehr schnell erhältlich.<sup>191</sup> Einen Zugang zu Pyrimidonen über eine Michael-Addition-Cyclokondensation mit aktivierten Alkenen zeigten Marsura *et al.*<sup>192</sup> (C) und Zanatta *et al.* (D)<sup>193</sup>. Die Kondensation von  $\beta$ -Aminocrotonamid (E) unter Freisetzung von Ammoniak führt ebenfalls in guten Ausbeuten zu den Pyrimidonen.<sup>194</sup> Höher substituierte Pyrimidone lassen sich über die Synthesewege F bis H erhalten. Zhon *et al.* präsentierten eine Umlagerungsreaktion von Amidoxim-DMAD-Additionsprodukten, die in 2,5,6-trisubstituierten Pyrimidonen enden (F).<sup>195</sup> In die 5-Position lässt sich auf diese Weise eine Hydroxygruppe einführen, die für weitere chemische Reaktionen eingesetzt werden kann. Auch hier wird die Reaktion durch Mikrowellenstrahlung eingeleitet und führt zu einer vollständigen Umsetzung innerhalb von nur 2 min. Persubstituierte Pyrimidone lassen sich über eine Cyclokondensation zwischen *N*-substituierten Amidinen und  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Ketoestern, wie Tice *et al.* berichten, erhalten (G).<sup>196</sup> Die Ausbeuten sind allerdings optimierungsbedürftig. Gupta *et al.* befassten sich mit der Michael-Addition-Cyclokondensation zwischen Propiolsäureethylestern und den *N*-Arylcarboxamidinen und konnten somit eine Vielzahl an *N*-substituierten 2,6-Pyrimidonen darstellen (H).<sup>197</sup> Die langen Reaktionszeiten von bis zu 96 h lassen diese Reaktionssequenz wenig praktikabel erscheinen.



**Schema 4.39:** Retrosyntheseschema zur Darstellung von Pyrimidonen.

## 4.6.2 Synthese der Pyrimidone 2 basierend auf der Carboxylierung terminaler Alkine

Retrosynthetisch betrachtet lassen sich Pyrimidone nach erfolgter Carboxylierung terminaler Alkine und einer anschließenden Methylierung in einer Michael-Addition-Cyclokondensationsreaktion mit Amidinen erhalten. Nach erfolgtem Angriff des Amidins am Michael-System führt die Cyclokondensation aufgrund des binucleophilen Charakters der Amidine zum gewünschten Heterocyclus.



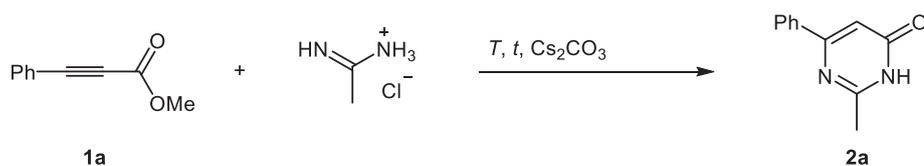
**Schema 4.40:** Retrosynthetische Analyse der Pyrimidonsynthese ausgehend von der Carboxylierung terminaler Alkine.

### 4.6.2.1 Optimierungsstudien der Synthesesequenz

Zu Beginn der Optimierungsstudien wurde zunächst ausgehend vom Propiolsäuremethylester **1a** der Cyclokondensationsschritt untersucht (Tabelle 4.4). Da die Amidine als Hydrochloridsalze vorliegen, wurde jedem Reaktionsansatz Cäsiumcarbonat zur Deprotonierung zugegeben, um somit die Nucleophilie des Amidins zu steigern und auch die Kompatibilität des Reaktionsschrittes mit basischen Bedingungen zu prüfen, da die Carboxylierung mit einem Überschuss an Cäsiumcarbonat durchgeführt wird. Nach nur 2 h bei 60 °C war der Ester **1a** vollständig umgesetzt. Das Pyrimidon **2a** konnte nach säulenchromatographischer Trennung mit 35 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Äquivalente des Acetamidinhydrochlorids bei gleichbleibender Reaktionstemperatur und -dauer führte zu einer Ausbeutesteigerung (41 %, Eintrag 2). In einem weiteren Versuch wurde die Cyclokondensation unter dielektrischem Heizen durchgeführt. Durch die gleichzeitige Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 120 °C und einer Reaktionsdauer von 3 h konnte das Pyrimidon mit einer Ausbeute von 48 % isoliert werden. Neben der Ausbeutesteigerung führte die Cyclokondensation unter Mikrowelleneinstrahlung zu einer Verringerung der Nebenprodukte.

## Allgemeiner Teil

**Tabelle 4.4:** Optimierung der Cyclokondensationsreaktion zwischen dem Propiolsäuremethylester **1a** und Acetamidinhydrochlorid zur Darstellung des Pyrimidons **2a**.

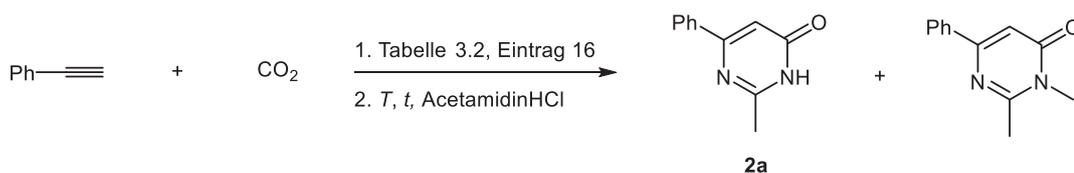


| Eintrag | AcetamidinHCl [Äq.] | t [h] | T [°C] | MW | Ausbeute <b>2a</b> [%] <sup>1</sup> |
|---------|---------------------|-------|--------|----|-------------------------------------|
| 1       | 1.1                 | 2     | 60     | -  | 35                                  |
| 2       | 1.4                 | 2     | 60     | -  | 41                                  |
| 3       | 1.5                 | 3     | 120    | +  | 48                                  |

<sup>1</sup>Isolierte Ausbeute

In der Tabelle 4.5 sind die Reaktionen zur Optimierung der Pyrimidonsynthese im Ein-Topf-Verfahren, beginnend mit der Carboxylierung terminaler Alkine, zusammengefasst. Als Modellsubstrate wurden Phenylacetylen, Methyljodid und Acetamidinhydrochlorid eingesetzt. Für die Carboxylierungs-Alkylierungssequenz wurden die optimierten Reaktionsbedingungen aus der Tabelle 4.2 Eintrag 16 gewählt, sodass nur noch die Bedingungen für den Cyclokondensationsschritt einer Optimierung bedurften. In den ersten Versuchen wurde zunächst wieder auf das konventionelle Heizen im Ölbad zurückgegriffen (Tabelle 4.5, Einträge 1-3). Hierbei zeigte sich, dass bei der Durchführung der Pyrimidonsynthese im Ein-Topf die Reaktionsdauer für die Cyclokondensation bei 60 °C auf 16 h erhöht werden musste, bevor die Reaktionskontrolle einen kompletten Umsatz des Propiolsäureesters **1a** anzeigte (Einträge 1-2 im Vergleich zur Tabelle 4.4 Einträge 1-2). Die Zugabe von Methanol als Cosolvens für die Gewährleistung einer besseren Löslichkeit des Amidiniumsalzes und des Cäsiumcarbonats zeigte keine Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 2). Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 120 °C konnte nicht nur die Reaktionsdauer auf 3 h reduziert werden, sondern auch die Ausbeute auf 40 % gesteigert werden (Eintrag 3). Auf die Zugabe von Cäsiumcarbonat wurde bei diesem Ansatz verzichtet und zeichnete sich als nicht notwendig aus. Ebenso belief sich die Ausbeute des *N*-methylierten Pyrimidons durch die Reduzierung der Methyljodidmenge in diesem Ansatz auf vernachlässigbare Mengen. Die Durchführung der Cyclokondensation unter dielektrischem Heizen erbrachte nochmals eine Ausbeutesteigerung des Pyrimidons **2a** auf 53 % im Ein-Topf-Verfahren. Bei einer Verkürzung der Reaktionszeit auf eine Stunde war eine starke Abnahme der Ausbeute auf nur 10 % zu verzeichnen (Eintrag 5).

**Tabelle 4.5:** Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Michael-Addition-Cyclokondensationsreaktion für die Synthese des Pyrimidons **2a** im Ein-Topf-Verfahren.

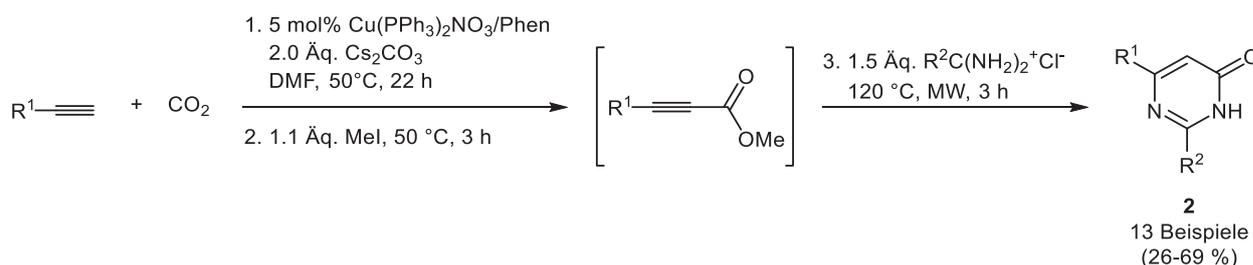


| Eintrag        | AcetamidinHCl [Äq.] | t [h] | T [°C] | MW | Additiv                              | Ausbeute <b>2a</b> [%] <sup>1</sup> |
|----------------|---------------------|-------|--------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 1              | 1.4                 | 16    | 60     | -  | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>      | 23 (29)                             |
| 2              | 1.4                 | 16    | 60     | -  | MeOH/Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 22 (13)                             |
| 3 <sup>2</sup> | 1.5                 | 3     | 120    | -  | -                                    | 40 (2)                              |
| 4 <sup>2</sup> | 1.5                 | 3     | 120    | +  | -                                    | 53 (5)                              |
| 5 <sup>2</sup> | 1.5                 | 1     | 120    | +  | -                                    | 10 (9)                              |

<sup>1</sup> Isolierte Ausbeuten. Die Angaben in Klammern beziehen sich auf die Ausbeuten des *N*-methylierten Pyrimidons;  
<sup>2</sup> Zugabe von 1.1 Äq. Methyljodid.

## 4.6.2.2 Synthese der Pyrimidone 2

Mit Hilfe der optimierten Reaktionsbedingungen war somit eine Vielzahl an unterschiedlich substituierten Pyrimidonen zugänglich (Schema 4.41). Neben der Acetylenkomponente wurde die Amidinkomponente variiert, um so Pyrimidone mit Aryl-, Alkyl- und Heteroaryl-Substituenten in guten Ausbeuten zu erhalten.



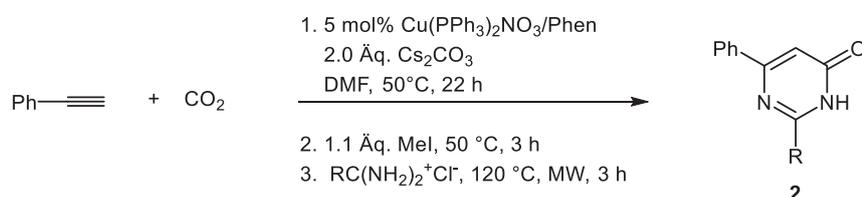
**Schema 4.41:** Reaktionssequenz für die Darstellung der Pyrimidone basierend auf der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine.

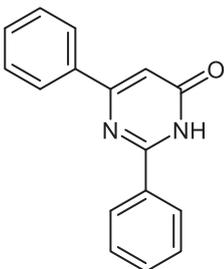
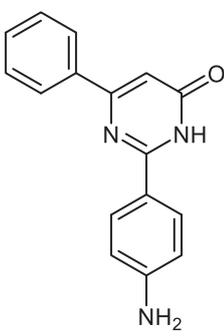
Die Reaktionssequenz toleriert Amidiniumsalze sowohl mit aromatischen als auch mit heteroaromatischen Substituenten. Hierbei zeigten sich Abhängigkeiten der Ausbeuten von den elektronischen Eigenschaften der Amidinsubstituenten ab. Die Amidinhydrochloridsalze mit dem elektronenreichen Aminosubstituenten und mit dem elektronenneutralen Phenylsubstituenten ergaben die Pyrimidone **2b** und **2c** (Tabelle 4.6, Einträge 2 und 3) mit den

## Allgemeiner Teil

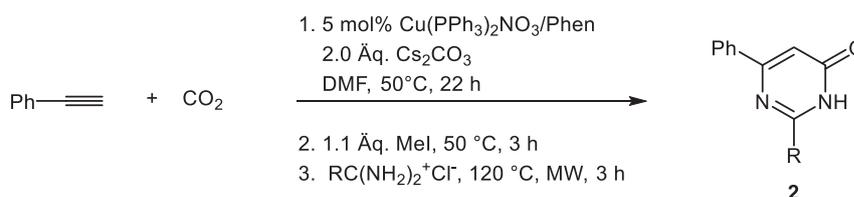
höchsten Ausbeuten von 67 % und 64 %. Elektronenziehende Substituenten wirkten sich negativ auf die Ausbeuten der Pyrimidone aus, wie es an dem Pyrimidon **2d** (Eintrag 4), der mit nur 36 % isoliert werden konnte, zu erkennen ist. Diese Beobachtung ist vermutlich auf die schwächere Nucleophilie elektronenarmer Amidine zurückzuführen. Amidiniumsalze mit heteroaromatischen Substituenten sind kompatibel mit den hier entwickelten Reaktionsbedingungen und ergaben die Pyrimidone **2e-f** in guten Ausbeuten (Einträge 5 und 6). Die elektronischen Eigenschaften der Aromaten zeigten dabei keinen Einfluss auf die Ausbeuten, da nahezu beide Pyrimidone mit 50 % erhalten wurden.

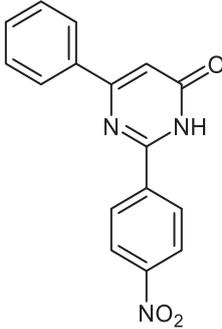
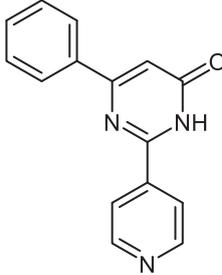
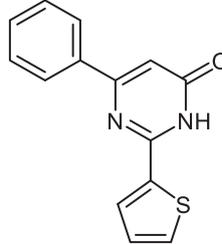
**Tabelle 4.6:** Synthesebeispiele der Pyrimidone **2** in einer Carboxylierungs-Alkylierungs-Michael-Addition-Cyclokondensationssequenz (Variation der Amidinhydrochloride).



| Eintrag | AmidinHCl                    | Pyrimidon <b>2</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                             |
|---------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | AcetamidinHCl                |  <p><b>2a</b> (53)</p> |
| 2       | BenzamidinHCl                |  <p><b>2b</b> (67)</p> |
| 3       | <i>p</i> -AminobenzamidinHCl |  <p><b>2c</b> (64)</p> |

**Tabelle 4.6:** Synthesebeispiele der Pyrimidone **2** in einer Carboxylierungs-Alkylierungs-Michael-Addition-Cyclocondensationssequenz (Variation der Amidinhydrochloride).



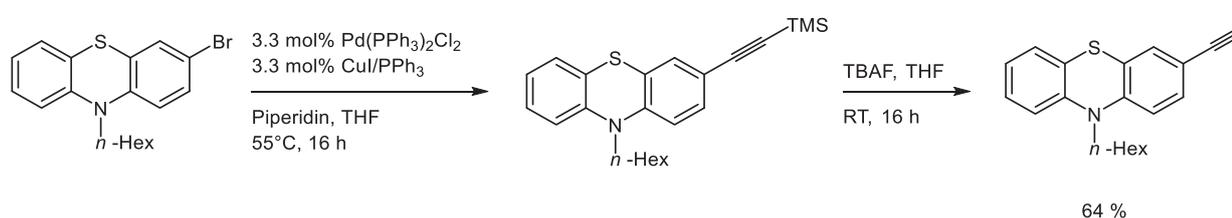
| Eintrag        | AmidinHCl                    | Pyrimidon <b>2</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                         |
|----------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4              | <i>p</i> -NitrobenzamidinHCl | <br><b>2d</b> (36)   |
| 5 <sup>2</sup> | IsonicotinamidinHCl          | <br><b>2e</b> (52)  |
| 6              | Thiophen-2-carboxamidinHCl   | <br><b>2f</b> (50) |

<sup>1</sup>Isolierte und elementaranalysenreine Ausbeuten; <sup>2</sup> Die Verbindungen wurden von Stephan Braun während seiner Bachelorarbeit unter meiner Anleitung synthetisiert

Der Vergleich der Acetylene zeigt, dass neben Phenylacetylen, aromatische Acetylene mit elektronenreichen Substituenten Pyrimidone mit höheren Ausbeuten ergeben, wie es an den Verbindungen **2h** (66 %) und **2i** (53 %) zu erkennen ist (Tabelle 4.7, Einträge 2 und 5). Eine Ausnahme bildete das Pyrimidon **2g**, welches mit einer Ausbeute von 26 % isoliert werden konnte (Eintrag 1). In diesem Fall scheint die Wahl des elektronenarmen Acetamidinhydrochlorids einen starken Einfluss auf die Ausbeute zu haben. Acetylene mit einem elektronenziehenden Substituenten am Aromaten ließen die Ausbeuten der Pyrimidone sinken (**2i** in 26 %, Eintrag 3), ebenso wie das Alkyl-substituierte Acetylen Hexin (**2k** in 30 %, Eintrag 4). Das elektronenarme 3-Ethynylpyridin zeigte mit 69 % die höchste Ausbeute in dieser

## Allgemeiner Teil

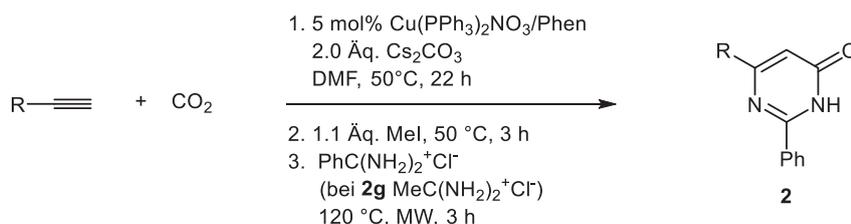
Reaktionssequenz für die Darstellung von Pyrimidonen und unterstreicht nochmal die Kompatibilität der Reaktionsbedingungen mit heteroaromatischen Verbindungen. Für das Pyrimidonderivat **2m** musste zunächst die Acetylenkomponente synthetisiert werden. Entsprechend der Synthesevorschrift von Urselmann wurde 3-Brom-*N*-hexylphenothiazin mittels einer Sonogashira-Kupplung mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kupferiodid in das TMS-geschützte Alkin übergeführt (Schema 4.42).<sup>198</sup> Die Reinigung des TMS-geschützten Alkins erfolgte durch eine Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte, um die Metallkomponenten aus der Reaktionsmischung zu entfernen und somit Nebenreaktionen des freien Alkins im nächsten Reaktionsschritt zu vermeiden. Die anschließende Spaltung der TMS-Schutzgruppe mit TBAF in THF ergab das 3-Ethynyl-*N*-hexylphenothiazin. Die Ausbeute betrug 64 % über zwei Schritte.



**Schema 4.42:** Darstellung des 3-Ethynyl-*N*-hexylphenothiazins nach der Synthesevorschrift von Urselmann.<sup>198</sup>

Mit dem 3-Ethynyl-10-hexyl-10*H*-phenothiazin konnte das Pyrimidon **2n** mit einer Ausbeute von 30 % synthetisiert werden. Die niedrige Ausbeute liegt vermutlich in dem starken sterischen Anspruch für einen nucleophilen Angriff am Michael-System des intermediär synthetisierten Phenothiazin-substituierten Propiolsäureesters begründet.

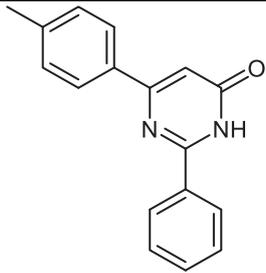
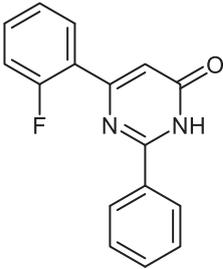
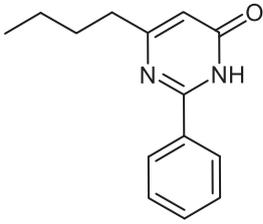
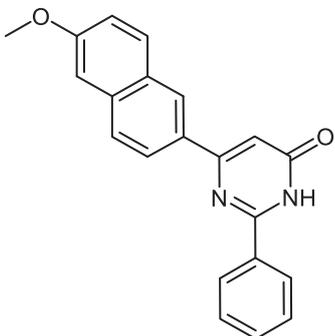
**Tabelle 4.7:** Synthesebeispiele der Pyrimidone **2** in einer Carboxylierungs-Alkylierungs-Michael-Addition-Cyclokondensationssequenz (Variation der Acetylene).



| Eintrag        | Acetylen                        | Pyrimidon <b>2</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup> |
|----------------|---------------------------------|------------------------------------------------|
| 1 <sup>2</sup> | <i>p</i> -Methoxyphenylacetylen | <br><b>2g</b> (26)                             |

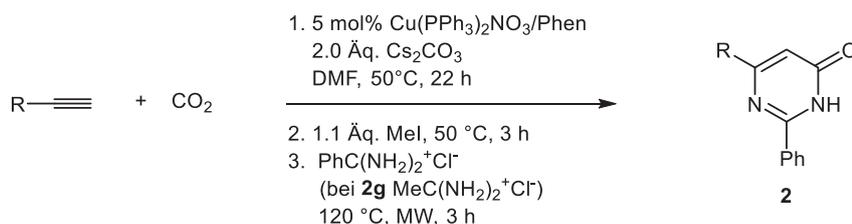
**Tabelle 4.7:** Synthesebeispiele der Pyrimidone **2** in einer Carboxylierungs-Alkylierungs-Michael-Addition-Cyclocondensationssequenz (Variation der Acetylene).

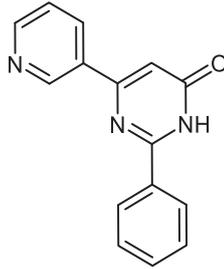
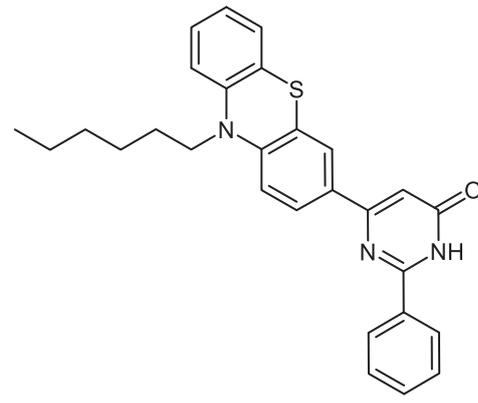


| Eintrag        | Acetylen                     | Pyrimidon <b>2</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                         |
|----------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2              | <i>p</i> -Tolylacetylen      | <br><b>2h</b> (66)   |
| 3              | 2-Fluorphenylacetylen        | <br><b>2i</b> (26)  |
| 4              | Hex-1-in                     | <br><b>2k</b> (30) |
| 5 <sup>3</sup> | 2-Ethynyl-6-methoxynaphtalen | <br><b>2l</b> (53) |

## Allgemeiner Teil

**Tabelle 4.7:** Synthesebeispiele der Pyrimidone **2** in einer Carboxylierungs-Alkylierungs-Michael-Addition-Cyclokondensationssequenz (Variation der Acetylene).



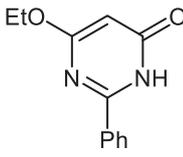
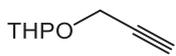
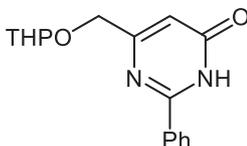
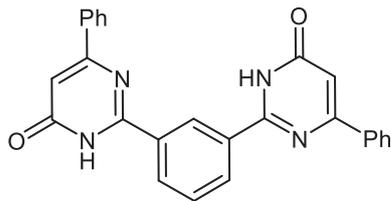
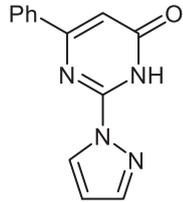
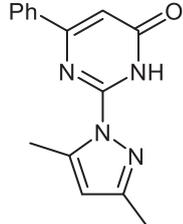
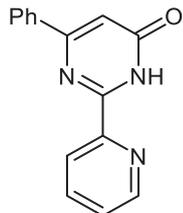
| Eintrag        | Acetylen                            | Pyrimidon <b>2</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                        |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 <sup>3</sup> | 3-Ethynylpyridin                    | <br><b>2m</b> (69)  |
| 7 <sup>3</sup> | 3-Ethynyl-10-hexyl-10H-phenothiazin | <br><b>2n</b> (30) |

<sup>1</sup> Isolierte und elementaranalysenreine Ausbeute; <sup>2</sup> Die Verbindungen wurden von Stephan Braun während seiner Bachelorarbeit unter meiner Anleitung synthetisiert; <sup>181,3</sup> Carboxylierung 6 h lang bei 50 °C, Methylierung 45 min lang bei 50 °C, Michael-Addition-Cyclokondensation 30 min lang bei 130 °C in der Mikrowelle.

Die Tabelle 4.8 fasst die Pyrimidone zusammen, die nach der Durchführung der allgemeinen Synthesevorschrift nicht isoliert werden konnten. Bei den Ansätzen zeigte sich bei der Reaktionskontrolle kein entsprechendes Produkt. Die nichterfolgte Umsetzung der unter den Einträgen 1-2 gezeigten Pyrimidonen liegt vermutlich in der Wahl der Acetylene begründet. Die Synthese scheiterte vermutlich schon an der Carboxylierungs-Alkylierungsreaktion, da die Reaktionskontrolle keinen entsprechenden Methylsäureester anzeigte. Alkyl-substituierte Acetylene und Acetylene mit elektronenschiebenden Substituenten sind aufgrund der geringeren Acidität des Protons bei der Carboxylierung weniger reaktiv. Dies erklärt das Scheitern der Methylsäureestersynthese und somit auch die Synthese der Pyrimidone und wird auch durch die geringe Ausbeute des Hexyl-substituierten Pyrimidons **2k** bestätigt. Die gescheiterten Synthesen der unter den Einträgen 3-6 gezeigten Pyrimidone sind mit der nicht

erfolgten Michael-Addition-Cyclokondensation des Amidinhydrochlorids zu erklären. Neben wenigen schwachen Nebenprodukten war kein Hauptprodukt auf der DC zu detektieren.

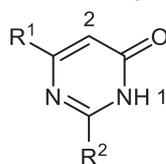
**Tabelle 4.8:** Gescheiterten Pyrimidonsynthesen, die nach der in Schema 4.41 gezeigten Reaktionssequenz durchgeführt wurden.

| Eintrag | Acetylen                                                                          | AmidinHCl                                            | Pyrimidon                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Ethoxyethin                                                                       | BenzamidinHCl                                        |    |
| 2       |  | BenzamidinHCl                                        |    |
| 3       | Phenylacetylen                                                                    | Isophtalimidamid2HCl                                 |   |
| 4       | Phenylacetylen                                                                    | 1 <i>H</i> -Pyrazol-1-carboximidamidHCl              |  |
| 5       | Phenylacetylen                                                                    | 3,5-Dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-carboximidamidHCl |  |
| 6       | Phenylacetylen                                                                    | PicolinimidamidHCl                                   |  |

### 4.6.2.3 Charakterisierung der Pyrimidone 2

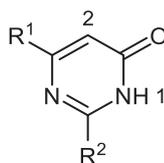
Alle in der Tabelle 4.6 und Tabelle 4.7 aufgeführten Pyrimidone wurden vollständig mittels NMR- und IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert. Von der Verbindung **2a** gelang es einen Einkristall zu erhalten, der röntgenkristallographisch untersucht werden konnte. Der Pyrimidongrundkörper enthält zwei Protonen, die im  $^1\text{H-NMR}$  charakteristische Signale zeigen. Für alle Pyrimidone **2a-n** sind die  $\delta$ -Werte der beiden Wasserstoffkerne in der Tabelle 4.9 zusammengefasst. Das  $\text{H}^1$ -Proton ist am weitesten tieffeldverschoben und zeigt ein breites Singulett bei  $\delta$ 12.27-12.88. Neben der Säureamidresonanz trägt auch die Ausbildung von intermolekularen Wasserstoffbrücken zu einem starken Elektronendefizit am  $\text{H}^1$ -Proton bei, weshalb diese starke Tieffeldverschiebung beobachtet werden kann. Bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Pyrimidone **2b** und **2h** ist das Signal des Amidprotons nicht zu erkennen. Das  $\text{H}^2$ -Proton zeigt Resonanz bei  $\delta$ 5.92-7.10 und ergibt ein scharfes Singulett. Die  $\delta$ -Werte der  $\text{H}^1$ - und  $\text{H}^2$ -Protonen sind in Abhängigkeit des Substitutionsmusters geringen Schwankungen ausgesetzt, was auf einen geringen Einfluss der elektronischen Eigenschaften der Substituenten auf den Pyrimidongrundkörper schließen lässt.

**Tabelle 4.9:**  $\delta$ -Werte der Protonen des Pyrimidongrundkörpers im  $^1\text{H-NMR}$  (298 K, 300 MHz). Aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$ .



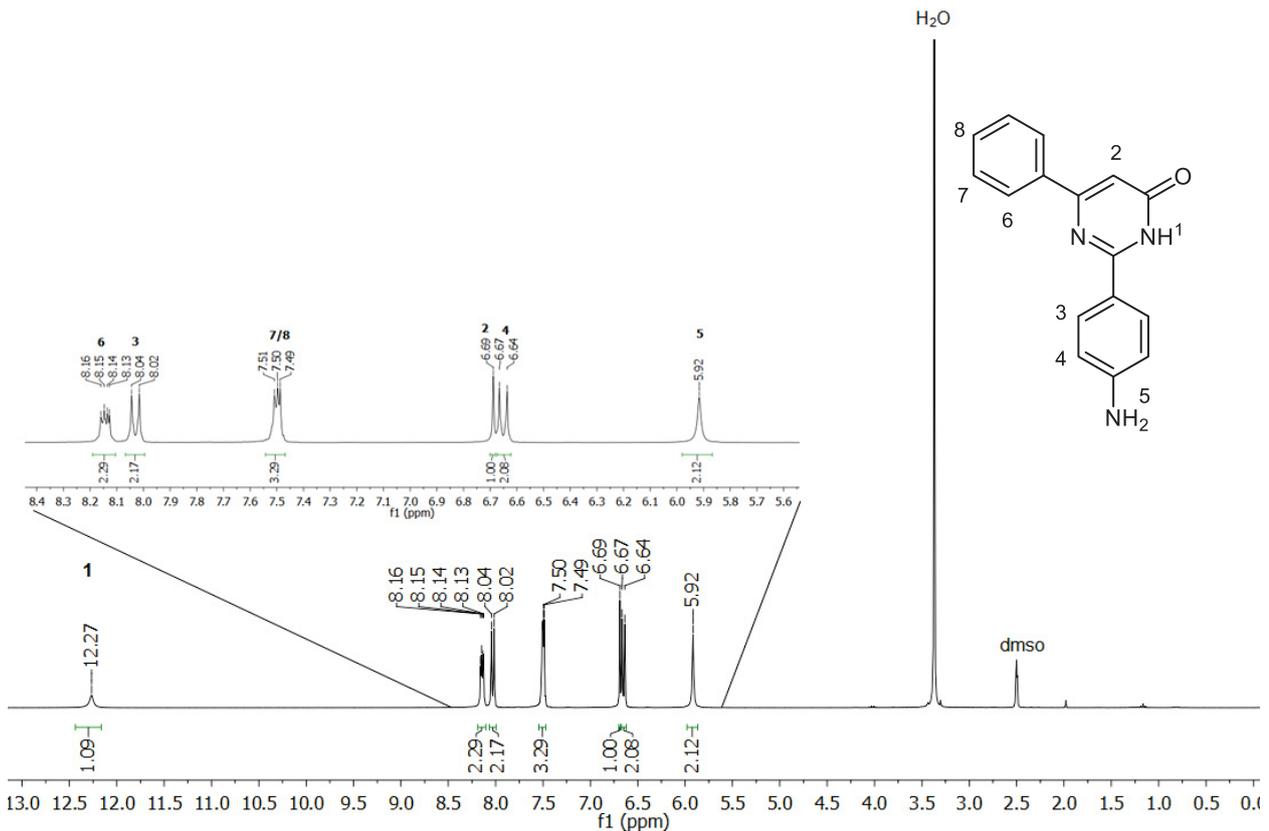
| Pyrimidon 2 | $\delta\text{H}^1$ | $\delta\text{H}^2$ |
|-------------|--------------------|--------------------|
| <b>2a</b>   | 12.45              | 6.72               |
| <b>2b</b>   |                    | 6.92               |
| <b>2c</b>   | 12.27              | 6.69               |
| <b>2d</b>   | 12.87              | 7.10               |
| <b>2e</b>   | 12.85              | 7.09               |
| <b>2f</b>   | 12.86              | 6.85               |
| <b>2g</b>   | 12.33              | 6.63               |
| <b>2h</b>   |                    | 6.80               |
| <b>2i</b>   | 12.88              | 6.76               |

**Tabelle 4.9:**  $\delta$ -Werte der Protonen des Pyrimidongrundkörpers im  $^1\text{H-NMR}$  (298 K, 300 MHz). Aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$ .



| Pyrimidon 2 | $\delta\text{H}^1$ | $\delta\text{H}^2$ |
|-------------|--------------------|--------------------|
| <b>2k</b>   | 12.49              | 6.13               |
| <b>2l</b>   | 12.38              | 6.98               |
| <b>2m</b>   | 12.84              | 7.06               |
| <b>2n</b>   | 12.33              | 6.78               |

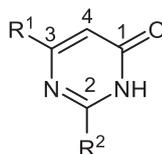
Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Pyrimidone soll beispielhaft am Pyrimidon **2c** mit dem *para*-Aminophenylsubstituenten diskutiert werden (Abbildung 4.12). Die Protonen der Aminogruppe sind bei  $\delta$  5.92 als ein scharfes Singulett zu sehen. Aufgrund der Symmetrie des Substituenten ist die Signalanzahl der Protonen halbiert. Die  $\text{H}^4$ -Protonen sind aufgrund der Nachbarschaft zur elektronenreichen Aminogruppe als Multipllett bei  $\delta$  6.61-6.68 zu finden, während die  $\text{H}^3$ -Protonen weiter im Tieffeld bei  $\delta$  7.99-8.06 zu einem Multipllett aufspalten. Für alle  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Pyrimidone **2c-e** und **2g-h**, die einen *para*-substituierten Phenylring tragen, sind diese beiden Signale charakteristisch. In Abhängigkeit der elektronischen Eigenschaften der chemischen Gruppen unterscheiden sie sich in den  $\delta$ -Werten und können abhängig von ihrer Stellung zum Substituenten eindeutig zugeordnet werden. Bei  $\delta$  6.69 ist das Singulett des  $\text{H}^2$ -Protons zu erkennen. Das Multipllett bei  $\delta$  7.49-7.51 ist den  $\text{H}^{7/8}$ -Protonen zuzuordnen, während das Multipllett bei  $\delta$  8.13-8.16 von den  $\text{H}^6$ -Protonen stammt. Die Nähe zum Pyrimidongrundkörper lässt die Resonanz dieser Protonen weiter im Tieffeld erscheinen.



**Abbildung 4.12:** <sup>1</sup>H-NMR des Pyrimidons **2c** in DMSO-d<sub>6</sub> bei 298 K und 300 MHz.

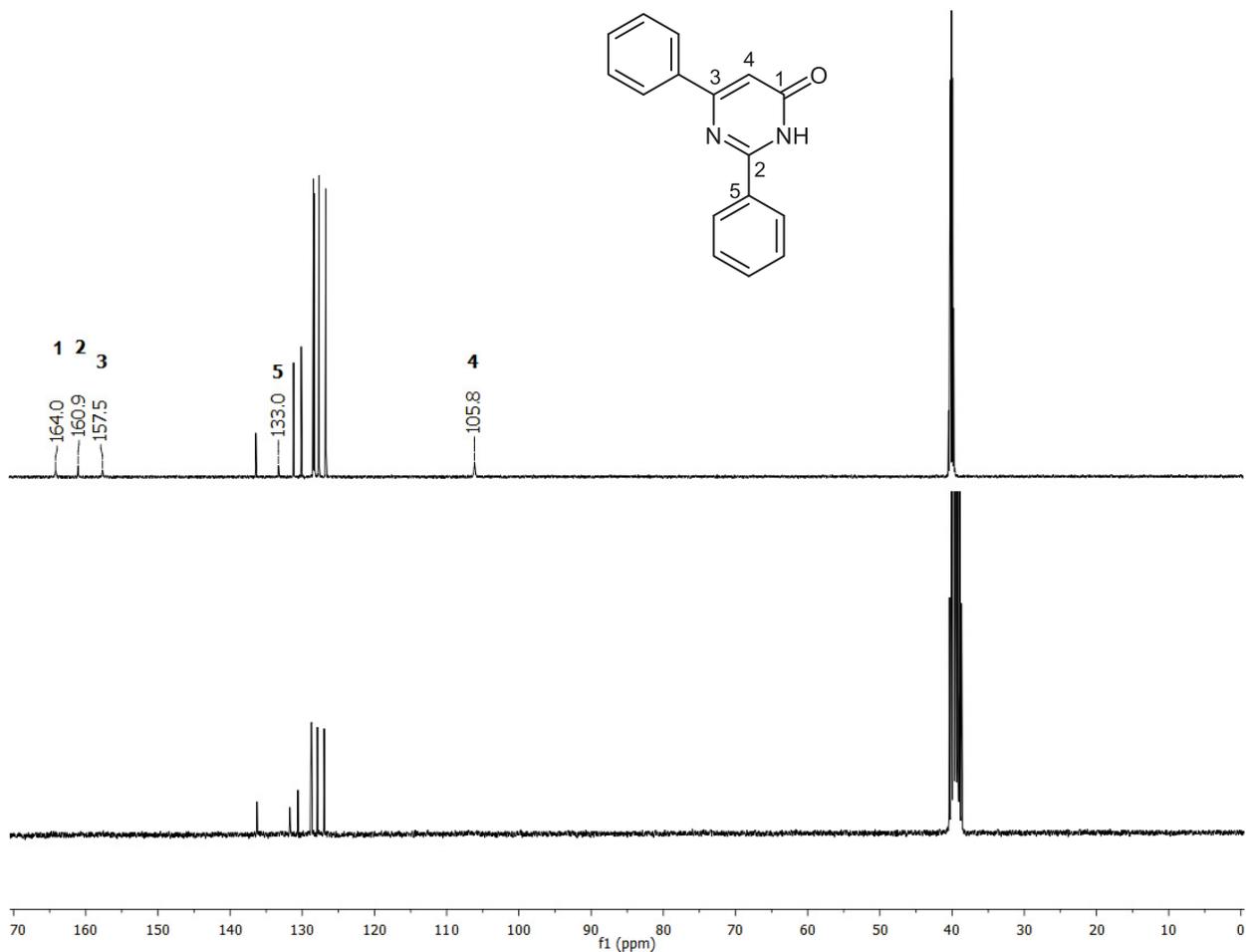
Der Lokantensatz der Kohlenstoffkerne des Pyrimidongrundkörpers mit den entsprechenden chemischen Verschiebungen sind in der Tabelle 4.10 aufgezeigt. Die Zuordnung des Methinkohlenstoffkerns C<sup>4</sup> erfolgte mit Hilfe des HSQC-Experiments. Von den Kohlenstoffkernen des Grundkörpers erscheint es am weitesten hochfeldverschoben und ist in dem Bereich  $\delta$  105.0-110.3 zu finden. Die Kohlenstoffkerne C<sup>1</sup>-C<sup>3</sup> sind den am weitesten tieffeldverschobenen Signalen zuzuordnen. Die Zuordnungen wurden durch 2D-NMR-Experimente und Inkrementrechnungen möglich gemacht. Der C<sup>3</sup>-Kohlenstoffkern zeigt Resonanz bei  $\delta$  153.2-159.1. In den Bereichen  $\delta$  162.9-165.9 und  $\delta$  158.8-161.9 sind die Signale des C<sup>1</sup>- und C<sup>2</sup>-Kerns zu finden, die aufgrund des Elektronendefizits durch elektronenziehende Nachbaratome stark tieffeldverschoben erscheinen.

**Tabelle 4.10:** Lokantensatz und  $\delta$ -Werte der Kohlenstoffkerne des Pyrimidongrundkörpers im  $^{13}\text{C}$ -NMR. Aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$ . Pyrimidone **2a**, **2c**, **2g**, **2k-l** bei 75 MHz und 298 K; Pyrimidone **2b**, **2d-f**, **2h-i** und **2m-n** bei 150 MHz und 383 K.



| Pyrimidon | $\delta\text{C}^1$ | $\delta\text{C}^2$ | $\delta\text{C}^3$ | $\delta\text{C}^4$ |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>2a</b> | 162.9              | 160.6              | 159.1              | 106.7              |
| <b>2b</b> | 163.9              | 160.9              | 157.5              | 105.8              |
| <b>2c</b> | 163.8              | 160.7              | 156.8              | 105.0              |
| <b>2d</b> | 165.9              | 161.9              | 157.5              | 105.1              |
| <b>2e</b> | 165.5              | 161.6              | 157.1              | 106.0              |
| <b>2f</b> | 163.9              | 161.0              | 153.2              | 105.1              |
| <b>2g</b> | 162.9              | 161.1              | 158.8              | 104.9              |
| <b>2h</b> | 164.0              | 160.9              | 157.4              | 105.1              |
| <b>2i</b> | 163.8              | 157.8              | 157.0              | 110.3              |
| <b>2k</b> | 168.2              | 163.7              | 156.9              | 109.4              |
| <b>2l</b> | 163.8              | 160.9              | 157.4              | 105.6              |
| <b>2m</b> | 163.8              | 158.8              | 157.9              | 106.9              |
| <b>2n</b> | 167.6              |                    |                    | 104.5              |

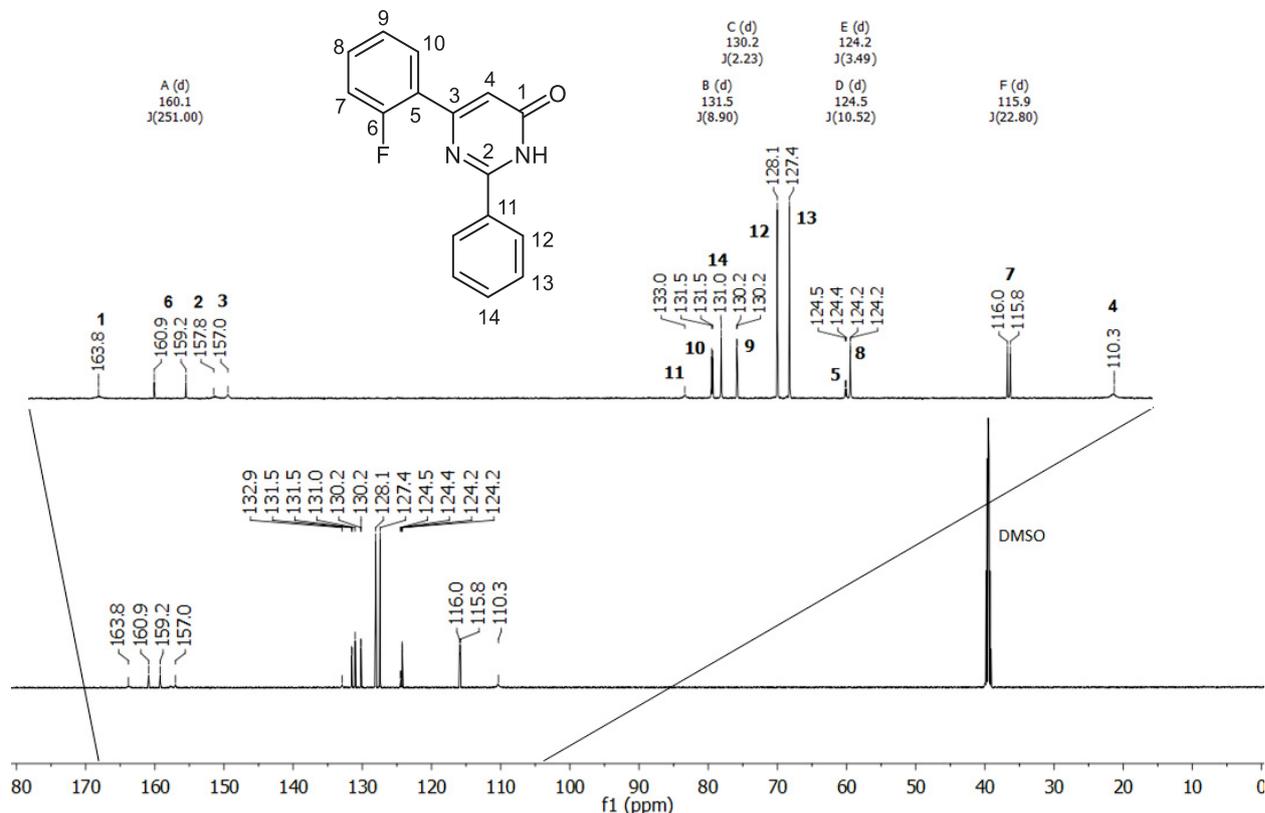
Die Pyrimidone **2b**, **2d-f**, **2h-i** und **2m-n** bereiteten bei der Aufnahme der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zunächst Probleme, da in den Spektren der komplette Signalsatz des Pyrimidongrundkörpers fehlte. Eine höhere Messtemperatur bei den betroffenen Verbindungen ließ die fehlenden Signale erscheinen und ist beispielhaft am Pyrimidon **2b** in der Abbildung 4.13 dargestellt. Im oberen Spektrum, das bei 60 °C aufgenommen worden ist, sind deutlich die Signale des Pyrimidongrundkörpers trotz schwacher Intensität zu erkennen. Auch der quartäre Kohlenstoffkern  $\text{C}^5$  wird erst im oberen Spektrum bei  $\delta$  133.0 sichtbar. Dieser Kohlenstoffkern wird bei den Pyrimidonen **2b**, **2d-f**, **2h-i** und **2m** ebenfalls erst bei höheren Temperaturen erkennbar. Mit Ausnahme des Pyrimidons **2n** konnte somit der vollständige Signalsatz aller Pyrimidone im  $^{13}\text{C}$ -NMR dargestellt werden.



**Abbildung 4.13:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des Pyrimidons **2b** bei 358 K (oben) und 298 K (unten) (75 MHz). Markiert sind nur die Signale des Pyrimidongrundkörpers, die erst bei der Vermessung bei 358 K erscheinen.

Das Pyrimidin **2i** zeigt eine weitere Besonderheit im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum. Aufgrund des NMR-aktiven Fluorsubstituenten mit einem Kernspin von  $I = \frac{1}{2}$  werden die Signale der benachbarten Kohlenstoffkerne in Dubletts aufgespalten. Eine genaue Zuordnung der Signale konnte mit Hilfe der Kopplungskonstanten somit einfach erfolgen. Die Kohlenstoffkerne  $\text{C}^1$ - $\text{C}^4$  des Pyrimidongrundkörpers sind bei den für sie charakteristischen Verschiebungen zu finden (siehe auch Tabelle 4.10) und erscheinen mit einer sehr geringen Intensität, was zur Folge hat, dass die Aufspaltungen der  $\text{C}^3$ - und  $\text{C}^4$ -Kerne bei  $\delta$  157.0 und 110.3 nicht mehr beobachtet werden können. Da die  $\text{C}^{12}$ - $\text{C}^{14}$ -Kerne keine Kopplungen zum Fluorsubstituenten zeigen, können diese den Singulettsignalen bei  $\delta$  127.7, 128.1 und 131.0 zugeordnet werden. Das Dublett bei  $\delta$  160.1 kann aufgrund der hohen Kopplungskonstanten von 251.0 Hz dem  $\text{C}^6$ -Kern zugeordnet werden. Der  $\text{C}^7$ -Kern spaltet bei  $\delta$  115.9 in ein Dublett auf mit einer für  $^2J_{\text{CF}}$ -Kopplungen typischen Konstante von 22.8 Hz, während der quartäre  $\text{C}^5$ -Kern bei  $\delta$  124.5 eine  $^2J_{\text{CF}}$ -Kopplungskonstante von nur 10.5 Hz aufweist. Das Signal bei  $\delta$  130.2 kann aufgrund der Kopplungskonstante von 2.2 Hz eindeutig dem  $\text{C}^9$ -Kern zugeordnet werden, da dieser geringe Wert charakteristisch für  $^4J_{\text{CF}}$ -Kopplungen ist. Die  $\text{C}^8$ - und  $\text{C}^{10}$ -Kerne sind den Signalen

bei  $\delta$  124.2 und  $\delta$  131.5 zuzuordnen wobei eine genaue Zuordnung nicht erfolgen kann. Die Kopplungskonstante von 8.9 Hz bestätigt diese Zuordnung aufgrund des charakteristischen Wertes für  $^3J_{\text{CF}}$ -Kopplungen während die Konstante mit 3.49 Hz zu gering erscheint.



**Abbildung 4.14:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Pyrimidons **2i** in  $\text{DMSO-d}_6$  bei 150 MHz und 333 K.

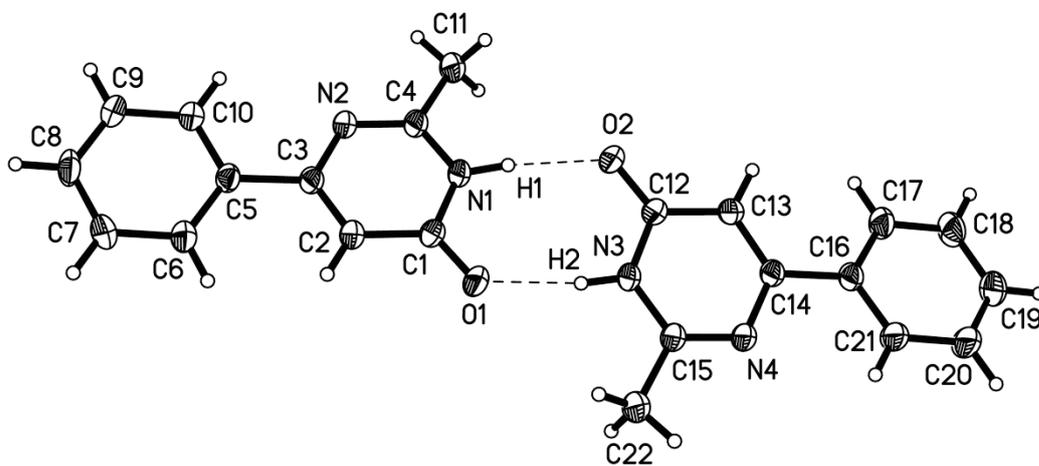
Bei genauerer Betrachtung der Massenspektren fallen neben den Molpeaks keine signifikanten Fragmentierungsmuster auf. Im Falle der Verbindungen **2k** und **2n**, die Alkylgruppen im Molekül tragen, können neben dem Molpeak weitere Fragmente, die dem Verlust von Pentyl-, Propyl-, Ethyl- und Methyleinheiten entsprechen, identifiziert werden. Oftmals sind auch Fragmente mit der Massenzahl  $m/z = 77$  zu erkennen, die dem  $[\text{Ph}]^+$  zugeordnet werden können. Bei der Verbindung **2d** ist zusätzlich das  $[\text{M-NO}_2]^+$ -Fragment mit der Massenzahl  $m/z = 247$  zu beobachten. Als eine der charakteristischen Banden im IR-Spektrum ist die starke Bande um  $1650\text{ cm}^{-1}$  zu nennen, die der Valenzschwingung der Carbonylgruppe zuzuordnen ist. Diese Verschiebung zu niedrigeren Wellenzahlen im Vergleich zu den Propiolsäureestern liegt in der schwächeren CO-Bindungsstärke aufgrund der Amidresonanz begründet.

Vom Pyrimidon **2a** konnte ein Einkristall erhalten werden, so dass mittels einer Röntgenstrukturanalyse die Verbindung bestätigt werden konnte. Die Analyse zeigt, dass das Pyrimidon als NH-Tautomer auskristallisiert (Abbildung 4.15). Dabei bilden sich über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem Amidproton nahezu

## Allgemeiner Teil

---

zentrosymmetrische Dimere aus. Der Phenylsubstituent ist gegenüber dem Pyrimidonring leicht verdreht.



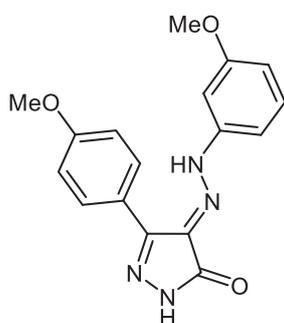
**Abbildung 4.15:** ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur des Pyrimidons **2a**.

## 4.7 Arbeiten zur Darstellung der 3-Hydroxypyrazole 3

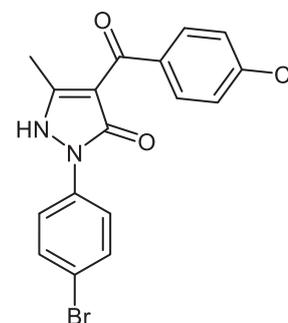
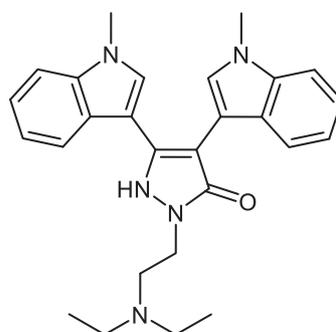
### 4.7.1 Literaturübersicht über die Substanzklasse und die Synthese der 3-Hydroxypyrazole

Pyrazolone haben aufgrund ihrer umfangreichen pharmakologischen Eigenschaften das Interesse Organischer Chemiker geweckt.<sup>199</sup> Der Pyrazolongrundkörper beschreibt einen fünfgliedrigen Lactamcyclus, der im Gleichgewicht mit der tautomeren Struktur des Hydroxypyrazols steht, und ist in vielen Verbindungen vertreten, die unter anderem antibakterielle und antifungale<sup>200</sup> sowie antivirale<sup>201</sup> Aktivität zeigen. In der Medizinischen Chemie beweisen sich Derivate dieser Heterocyclenklasse im Kampf gegen Tumormetastasierungen (Abbildung 4.16, oben links).<sup>202</sup> 4-Benzoyl-Analoga (Abbildung 4.16, oben rechts) sind in der Lage das Wachstum des *Mycobacterium tuberculosis* zu hemmen.<sup>203</sup> Pyrazolon-basierende Medikamente wie Phenazone oder Edaravone (MC-186) haben fiebersenkende und schmerzmildernde Eigenschaften oder werden gegen eine myokardiale Ischemia eingesetzt (Abbildung 4.16, unten).<sup>204</sup> Pyrazolonderivate sind auch in der Farbstoffindustrie zu finden,<sup>205</sup> denn sie erweisen sich als nützliche Intermediate in der Synthese von Diazofarbstoffen.<sup>206</sup> In der Komplexchemie finden Pyrazolonderivate Einsatz als Liganden.<sup>207</sup>

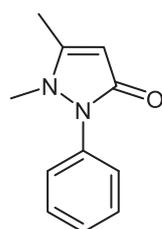
#### Antitumorales Potential



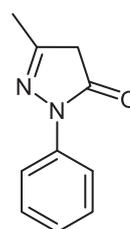
#### Potential gegen Tuberkulose



#### Auf Pyrazolonen basierende Medikamente



**Phenazon**  
Fiebersenkendes und  
schmerzmilderndes Medikament

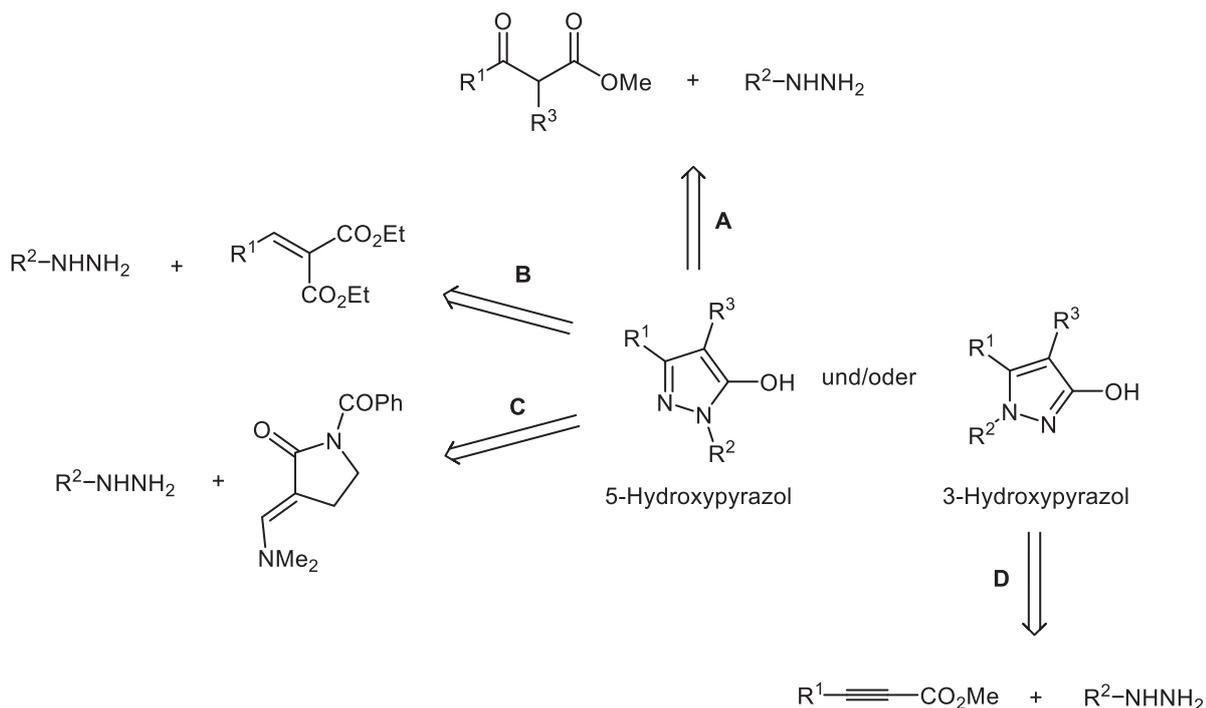


**Edaravon**  
gegen myokardiale Ischemia

**Abbildung 4.16:** Biologisch aktive Verbindungen mit einem auf Pyrazolon basierendem Grundkörper.

## Allgemeiner Teil

Aufgrund der vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten der Pyrazolone und seiner Derivate spielt die Entwicklung neuer Synthesemöglichkeiten dieser Heterocyclen eine immer größer werdende Rolle. Die am häufigsten in der Literatur verwendete Methode zur Darstellung der Pyrazolone oder auch Hydroxypyrazole beschreibt die Kondensationsreaktion zwischen einem  $\beta$ -Ketoester und einem Hydrazin (Schema 4.43, **A**), die typischerweise die 5-Hydroxypyrazole als Hauptregioisomer ergeben.<sup>208</sup> Guillo beschreibt eine Möglichkeit der Michael-Addition von Hydrazinen an Diethylmalonate (**B**).<sup>209</sup> Eine anschließende Cyclokondensation resultiert in den Hydroxypyrazolen. Auch Enaminone präsentieren sich als geeignete Ausgangsverbindungen für die Darstellung von 5-Hydroxypyrazolen. Krailj *et al.* zeigten, dass Enaminlactame mit Hydrazinhydrochloriden in einer Michael-Addition-Cyclokondensationsreaktion und einer anschließenden Ringöffnung in die entsprechenden 5-Hydroxypyrazole übergeführt werden können (**C**).<sup>210</sup> Die Untersuchungen von Hamper *et al.* ergaben, dass  $\beta$ -Perhaloalkylacetylenester in einer regioselektiven Cyclokondensation 3-Hydroxypyrazole ergeben<sup>211</sup> und erweiterte im Anschluss seine Untersuchungen zu der Regioselektivitätsabhängigkeit (**D**).<sup>212</sup>

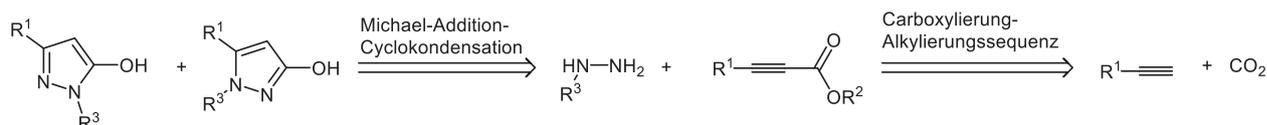


**Schema 4.43:** Darstellungsmöglichkeiten der Hydroxypyrazole.

In der Organischen Chemie stellen Hydroxypyrazole weiterhin interessante Ausgangsverbindungen für die Synthese von Spirocyclen<sup>213</sup> und Chromenpyrazolonen<sup>214</sup> dar und werden auch oft in Organo- oder Metall-katalysierten enantioselektiven Michael-Additionen an olefinische Michael-Akzeptoren eingesetzt.<sup>215</sup>

## 4.7.2 Synthese der 3-Hydroxypyrazole 3 basierend auf der Carboxylierung terminaler Alkine

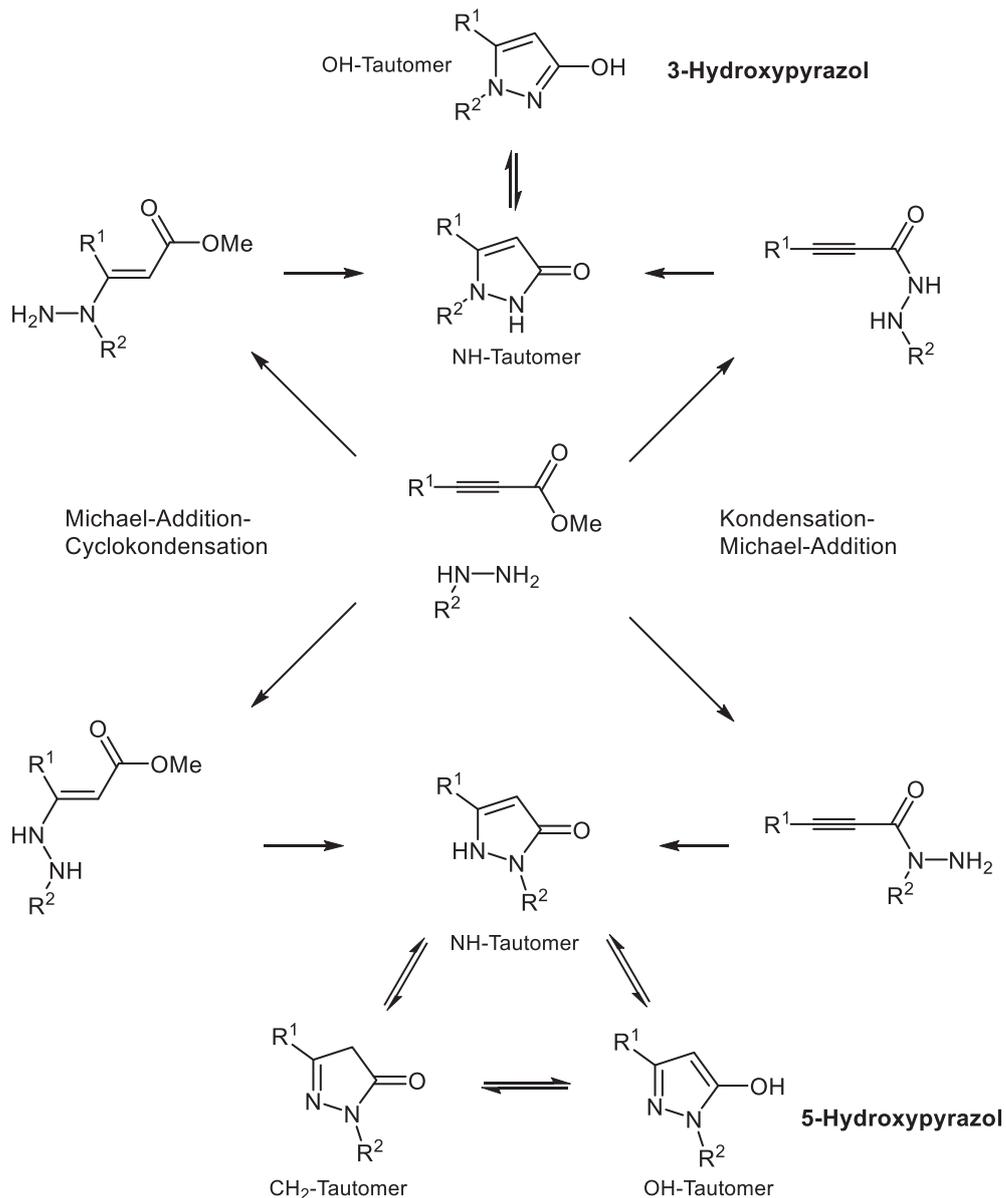
Hydroxypyrazole lassen sich retrosynthetisch betrachtet aus Propiolsäureestern und Hydrazinen aufbauen (Schema 4.44). Analog zu der Pyrimidonsynthese führen der nucleophile Angriff des Hydrazins am Michael-System und eine anschließende Cyclokondensation aufgrund des binucleophilen Charakters des Hydrazins zu dem fünfgliedrigen Heterocyclus.



**Schema 4.44:** Retrosynthetische Analyse der Hydroxypyrazolsynthese beginnend mit der Carboxylierung terminaler Alkine.

### 4.7.2.1 Problematik der Regioselektivität

Der Angriff des Hydrazins am Propiolsäureester kann auf vier unterschiedlichen Wegen erfolgen, die in Schema 4.45 aufgezeigt sind. Das Hydrazin greift zunächst am Michael-System des Propiolsäureesters an (linke Reaktionspfade). Der Angriff kann hierbei von der endständigen Aminogruppe erfolgen, sodass das Michael-Addukt schließlich zum 5-Hydroxypyrazol cyclokondensiert (unterer Reaktionspfad). Erfolgt die Michael-Addition von der sekundären Aminogruppe, führt die anschließende Cyclokondensation zur Ausbildung des regioisomeren 3-Hydroxypyrazols (oberer Reaktionspfad). Es besteht auch die Möglichkeit, dass die Kondensation vor der Michael-Addition stattfindet (rechte Reaktionspfade). In Abhängigkeit von der Aminogruppe, die die Kondensation einleitet, führt die folgende Michael-Addition zu der Ausbildung der beiden regioisomeren 3- oder 5-Hydroxypyrazole. Aufgrund der möglichen intramolekularen Protonenwanderung liegt das 3-Hydroxypyrazol (OH-Tautomer) im Gleichgewicht mit dem NH-Tautomer vor. Zum Vergleich kann das 5-Hydroxypyrazol neben dem NH-Tautomer zusätzlich mit dem CH<sub>2</sub>-Tautomer im Gleichgewicht vorliegen. Die Ausbildung des CH<sub>2</sub>-Tautomers ist bei dem 3-Hydroxypyrazol nicht möglich.

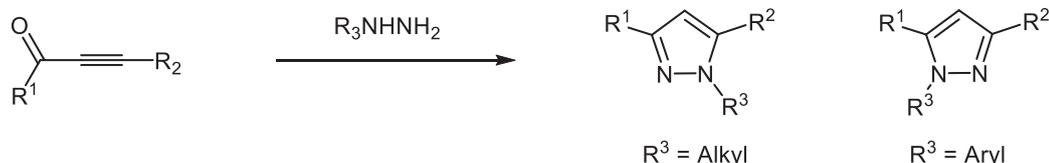


**Schema 4.45:** Reaktionsschema, die zur Darstellung der regioisomeren 3- und 5-Hydroxypyrazole führen.

Hamper *et al.* führten Untersuchungen bezüglich der Regioselektivität der Hydroxypyrazolsynthese ausgehend von Propiolsäureestern und Hydrazinen durch.<sup>212</sup> Die Arbeiten zeigten, dass die Regioselektivität sowohl von den elektronischen als auch sterischen Eigenschaften der Propiolsäureester abhängig ist. Propiolsäureester mit halogenierten- oder sterisch anspruchsvollen (verzweigten) Alkylsubstituenten führen zu den 3-Hydroxypyrazolen als einzigem Regio- oder Hauptisomer. Hydrazine mit sterisch anspruchsvollen Alkylgruppen führen ausschließlich zu 5-Hydroxypyrazolen, während unverzweigte Alkylhydrazine bevorzugt die regioisomeren 3-Hydroxypyrazole ergeben. Versuche zu Propiolsäureestern und Hydrazinen mit aromatischen Substituenten wurden von den Autoren nicht unternommen.

Die Umsetzung von Alkinonen mit Hydrazinen zu Pyrazolen verläuft ebenso wie die Synthese der Hydroxypyrazole über eine Michael-Addition-Cyclocondensationsreaktion, die zur

Ausbildung von zwei Regioisomeren führen kann. Bishop *et al.* beobachteten in Abhängigkeit von dem Hydrazinsubstituenten die in Schema 4.46 dargestellte Regioselektivität.<sup>216</sup>



**Schema 4.46:** Regioselektivität der Pyrazolsynthese ausgehend von Alkinonen und Hydrazinen.

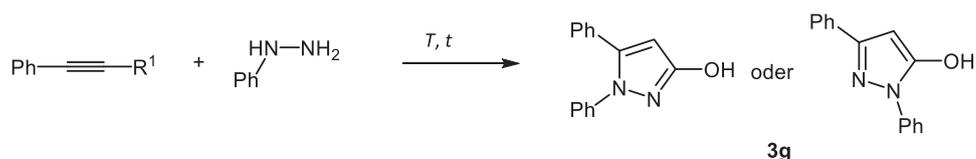
Der so genannte  $\alpha$ -Effekt, der auftritt, sobald zwei Heteroatome benachbart sind, ist verantwortlich für die beobachtete Selektivität. Die Nucleophilie wird durch die Heterosubstitution beeinflusst, wodurch eines der beiden Heteroatome eine signifikant stärkere Nucleophilie erhält. Dies liegt in der unvermeidbaren Überlappung der Orbitale, die am nucleophilen Zentrum und seinem Nachbartom jeweils die freien Elektronenpaare beherbergen. Somit reagiert das nun nucleophilere Atom im Sinne einer Michael-Addition.<sup>217</sup>

### 4.7.2.2 Optimierungstudien der Synthesesequenz

Für die Optimierungstudien wurde als Modellsubstrat Phenylhydrazin gewählt und in einem ersten Versuch zunächst mit dem Phenylpropionsäureester **1a** umgesetzt (Tabelle 4.11, Eintrag 1). Nach 16 h bei 100 °C war eine vollständige Umsetzung des Esters **1a** zu beobachten und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Hydroxypyrazol **3a** mit etwa 50 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden. Bei einem weiteren Ansatz sollte die Hydroxypyrazolynthese im Ein-Topf ausgehend von der Propionsäure synthetisiert werden, um die Kompatibilität des Hydrazins mit den basischen Bedingungen, die bei der Carboxylierung angewendet werden, zu überprüfen. Hierfür wurde zunächst die Phenylpropionsäure mit einem leichten Überschuss an Methyljodid und Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur in den Ester übergeführt (Eintrag 2). Nach der anschließenden Zugabe des Phenylhydrazins ließ die schnelle und starke Verfärbung der Reaktionslösung auf eine Zersetzung des Phenylhydrazins schließen. Die Reaktionskontrolle nach 4 h bei 100 °C zeigte den Ester an, während das Phenylhydrazin vollständig verbraucht war. Die Durchführung des Cyclokondensationsschrittes unter dielektrischem Heizen führte zu dem gleichen Ergebnis (Eintrag 3).

## Allgemeiner Teil

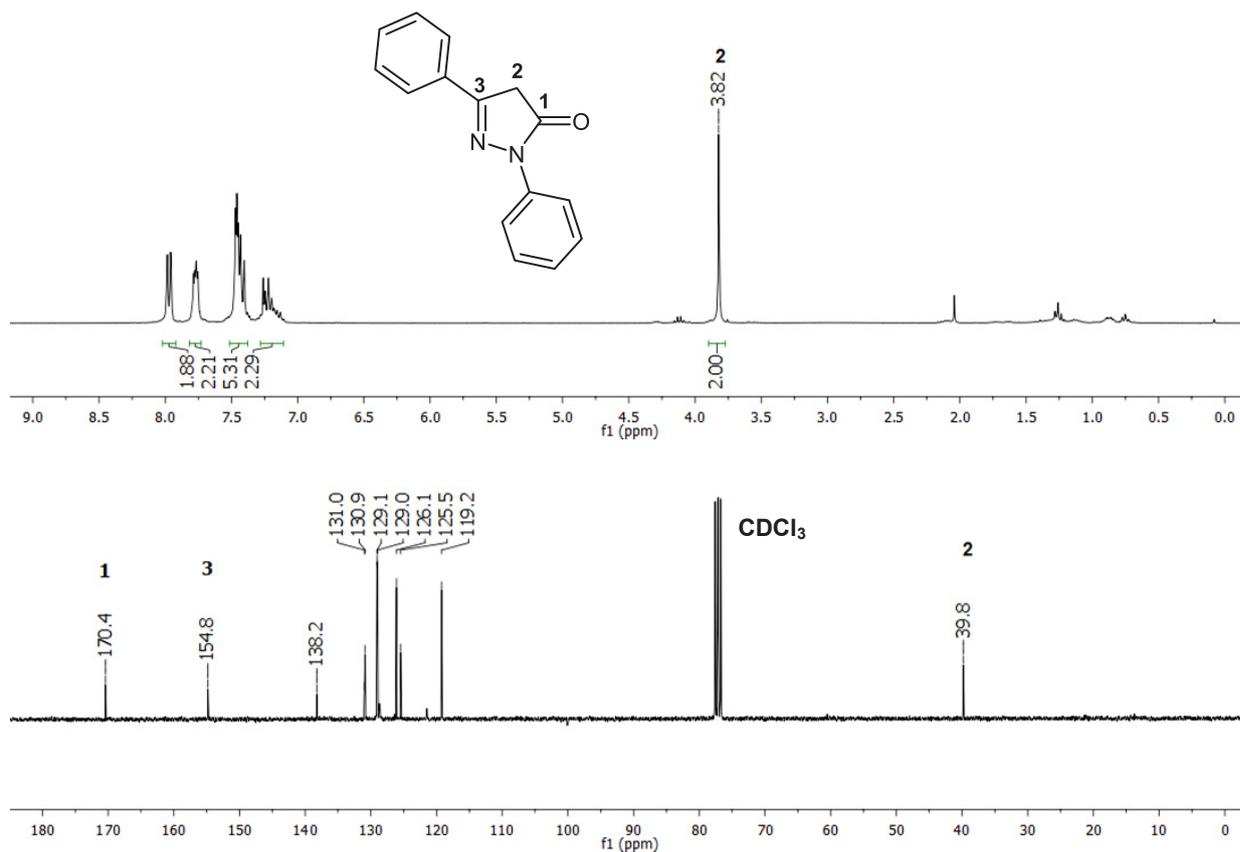
**Tabelle 4.11:** Optimierungsstudien zur Darstellung des Hydroxypyrazols **3a** mit Phenylhydrazin.



| Eintrag | Edukt                               | Phenylhydrazin | T [°C] | t [h] | MW | Ausbeute 3g [%] <sup>1</sup> |
|---------|-------------------------------------|----------------|--------|-------|----|------------------------------|
| 1       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Me | 1.5 Äq.        | 100    | 16    | -  | (50)                         |
| 2       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> H  | 1.3 Äq.        | 100    | 4     | -  | -                            |
| 3       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> H  | 1.3 Äq.        | 100    | 1     | +  | -                            |

<sup>1</sup>Isolierte Ausbeute

In Abbildung 4.17 sind die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des isolierten Hydroxypyrazols **3g** aus Eintrag 1 dargestellt. Das Signal bei  $\delta$  3.82 im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erscheint sehr weit im Hochfeld, was gegen ein NH- oder OH-Tautomer des Hydroxypyrazols spricht. Die Integralverhältnisse zeigen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe an, womit auf das CH<sub>2</sub>-Tautomer geschlossen werden kann. Auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bestätigt das Signal bei  $\delta$  39.8 das CH<sub>2</sub>-Tautomer. Der entsprechende Kohlenstoffkern im OH- oder NH-Tautomer wäre weiter tieffeldverschoben bei  $\delta$  90 zu erwarten. Da nur das 5-Hydroxypyrazol im Gleichgewicht mit dem CH<sub>2</sub>-Tautomer vorliegen kann, ist die Entstehung dieses Regioisomers unter den in Eintrag 1 aus der Tabelle 4.11 genannten Bedingungen mit den NMR-Spektren bestätigt.



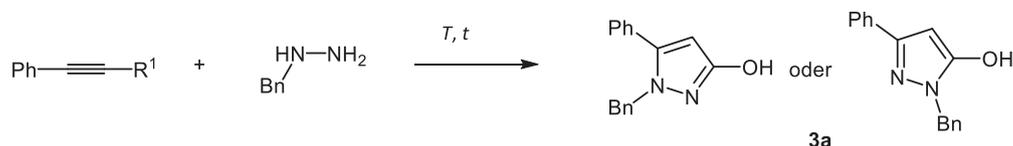
**Abbildung 4.17:**  $^1\text{H-NMR}$ - (oben) und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (unten) des 1,3-Diphenyl-substituierten 5-Hydroxypyrazols **3g**, das als  $\text{CH}_2$ -Tautomer im NMR-Spektrum zu erkennen ist ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz und 75 MHz, 298 K).

Aus den Beobachtungen der ersten Versuche liegt die Vermutung nahe, dass Hydrazine wegen ihrer Neigung zu Zersetzungsreaktionen in einem basischen Milieu ungeeignet für die Synthese der Hydroxypyrazole basierend auf der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung sind. In den weiteren Optimierungsstudien, die in der Tabelle 4.12 zusammengefasst sind, wurde somit auf das Hydrochloridsalz des Benzylhydrazins zurückgegriffen. Die Synthesesequenz wurde zunächst ausgehend von dem Propiolsäuremethylester **1a** optimiert. Nach 4 h unter konventionellem Heizen zeigte die Reaktionskontrolle eine vollständige Umsetzung des Esters an und das Hydroxypyrazol konnte mit 17 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Menge des Benzylhydrazins erbrachte keine Steigerung der Ausbeute (17 %, Eintrag 2). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 150 °C und die Zugabe von Methanol und Essigsäure im Cyclokondensationsschritt, um die Protonierungs-Deprotonierungsschritte zu erleichtern,<sup>218</sup> führte zu einer Ausbeutesteigerung des Hydroxypyrazols **3a**, das nach einer Stunde unter dielektrischem Heizen mit 40 % isoliert werden konnte (Eintrag 4). Die erhöhte Hydrazinmenge wirkte sich ebenfalls positiv auf die Ausbeute aus (Eintrag 4 im Vergleich zu Eintrag 3 mit 21 %). Eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 15 min ließ die Ausbeute auf 32 % sinken (Eintrag 5). Der Verzicht auf die Essigsäure führte zu einem drastischen Ausbeuteverlust (Eintrag 6). Die unter Eintrag 4 erarbeiteten Reaktionsbedingungen für die Cyclokondensationsreaktion wurden an die Carboxylierungs-Methylierungssequenz des

## Allgemeiner Teil

Phenylacetylen angeschlossen. Das Hydroxypyrazol **3a** konnte in einer konsekutiven Ein-Topf-Reaktion mit einer Ausbeute von 50 % erhalten werden. Dabei ist die erhöhte Ausbeute, die mit der Ein-Topf-Methodik gegenüber der einstufigen Reaktionsführung erzielt werden konnte, besonders erwähnenswert.

**Tabelle 4.12:** Optimierungsstudien zur Darstellung des Hydroxypyrazols **3a** mit Benzylhydrazinhydrochlorid.

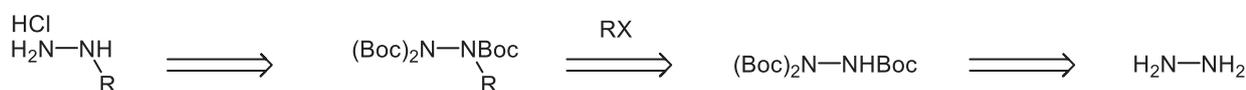


| Eintrag | Edukt                               | BenzylhydrazinHCl | T<br>[°C] | t      | Additive  | MW | Ausbeute<br>3a [%] <sup>1</sup> |
|---------|-------------------------------------|-------------------|-----------|--------|-----------|----|---------------------------------|
| 1       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Me | 1.3 Äq            | 100       | 4 h    | -         | -  | 17                              |
| 2       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Me | 1.5 Äq.           | 100       | 4 h    | -         | -  | 17                              |
| 3       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Me | 1.1 Äq.           | 150       | 1 h    | MeOH/HOAc | +  | 21                              |
| 4       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Me | 1.5 Äq.           | 150       | 1 h    | MeOH/HOAc | +  | 40                              |
| 5       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Me | 1.5 Äq.           | 150       | 15 min | MeOH/HOAc | +  | 32                              |
| 6       | R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Me | 1.5 Äq.           | 150       | 15 min | MeOH      | +  | Spuren                          |
| 7       | R <sup>1</sup> = H                  | 1.5 Äq.           | 150       | 20 min | MeOH/HOAc | +  | 50                              |

<sup>1</sup> Isolierte Ausbeute

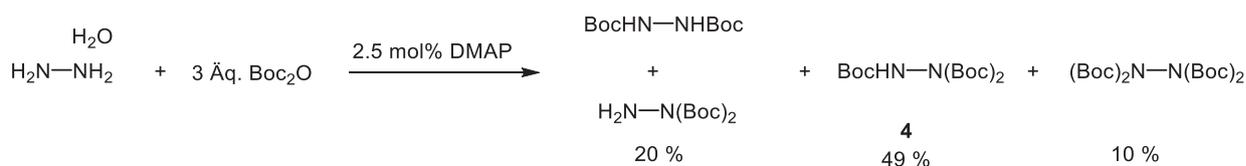
### 4.7.2.3 Synthese und Charakterisierung der N-substituierten Tri-Boc-Hydrazine 5

Um eine diversitätsorientierte Synthese der Hydroxypyrazole zu gewährleisten, wurden aufgrund der geringen Verfügbarkeit und kostenintensiven Hydrazinhydrochloriden einige Hydrazine synthetisiert. Retrosynthetisch betrachtet lassen sich monosubstituierte Alkylhydrazine nach einer leicht modifizierten Methode von Pohako *et al.*<sup>219</sup> ausgehend von Hydrazinen darstellen. Nach der Einführung von Boc-Schutzgruppen kann in einer S<sub>N</sub>-Reaktion mit Alkylhalogeniden das Tri-Boc geschützte Hydrazin alkyliert werden. Durch die anschließende Entschützung und Protonierung mit Salzsäure sollten die Alkyl-substituierten Hydrazinhydrochloride zugänglich sein.



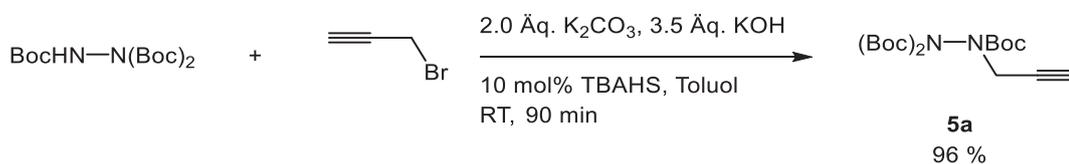
**Schema 4.47:** Retrosynthetische Analyse für die Darstellung der Alkyl-substituierten Hydrazinhydrochloridsalze.

Die Synthese des 1,1,2-Tri-Boc-Hydrazins (**4**) gelang ausgehend vom Hydrazinmonohydrat mit drei Äquivalenten Boc-Anhydrid. Hierfür wurde das Hydrazinmonohydrat vorgelegt und zunächst ein Äquivalent Boc-Anhydrid langsam unter Wasserbadkühlung zugetropft. Es wurde bewusst das Boc-Anhydrid zum Hydrazinmonohydrat zugetropft, um durch das sonst am Anfang im Überschuss vorliegende Boc-Anhydrid eine vollständige Schützung des Hydrazins zu vermeiden und so Ausbeuteverluste zu verhindern. Im Anschluss wurde ein Drittel einer Lösung aus 2.5 mol% DMAP in 1 mL Acetonitril zugegeben und die Lösung 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Dieses Vorgehen wurde zwei weitere Male wiederholt. Die Reaktionskontrolle zeigte drei neue Produkte an, die nach säulenchromatographischer Trennung mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie als das Di-Boc-Hydrazin, Tri-Boc-Hydrazin und das Tetra-Boc-Hydrazin identifiziert werden konnten (Schema 4.48). Das Tri-Boc-Hydrazin **4** ist aufgrund der Asymmetrie das einzige Produkt, das im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zwei Signale für die Boc-Schutzgruppen zeigt. Mit 49 % machte das Tri-Boc-Hydrazin den größten Anteil der drei isolierten Produkte aus.



**Schema 4.48:** Synthese des Tri-Boc-geschützten Hydrazins **4**.

Die Alkylierung des Tri-Boc-Hydrazins **4** erfolgte nach der Vorschrift von Pohako *et al.*<sup>219</sup> Das Hydrazin **4** wurde in Toluol gelöst und mit einem Überschuss Kaliumcarbonat und Kaliumhydroxid versetzt. Nach der Zugabe von Propargylbromid und katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHS) wurde die Suspension 90 min lang bei Raumtemperatur gerührt bevor eine vollständige Umsetzung des Eduktes zu verzeichnen war. Nach der entsprechenden Reinigung konnte das Propargyl-substituierte Tri-Boc-Hydrazin **5a** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 4.49).

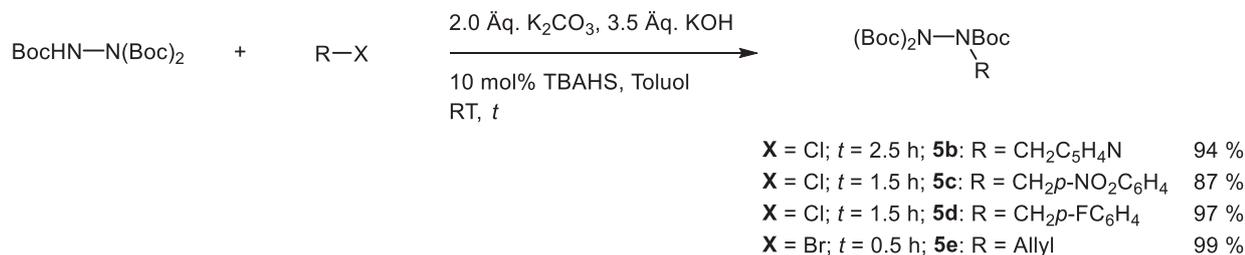


**Schema 4.49:** Synthese des Propargyl-substituierten Tri-Boc-Hydrazins **5a**.

Auf diese Weise konnten mit für das jeweilige Alkylhalogenid angepassten Reaktionszeiten vier weitere Benzyl- und Allyl-substituierte Tri-Boc-Hydrazine in sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 4.50). Bei den Chlor-substituierten Edukten belief sich die Reaktionszeit auf bis zu 90 min während im Falle des Allylbromids die Reaktion bereits nach 30 min beendet war. Es zeigte sich, dass sowohl Heteroaromaten als auch funktionelle Gruppen mit diesen

## Allgemeiner Teil

Reaktionsbedingungen kompatibel waren und ohne große Ausbeuteverluste in das entsprechende Produkt übergeführt werden konnten.



**Schema 4.50:** Synthese der Benzyl- und Allyl-substituierten Tri-Boc-Hydrazine **5b-e**. Alle Verbindungen wurden von Christiane Kwasnitschka unter meiner Anleitung während ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>220</sup>

In den NMR-Spektren ist bei allen Verbindungen eine Besonderheit zu erkennen. Das NMR-Spektrum wird somit beispielhaft anhand der Verbindung **5a** diskutiert (Abbildung 4.18). Die *tert*-Butylprotonen der Boc-Schutzgruppe sind am weitesten hochfeldverschoben und erscheinen bei allen Verbindungen im aliphatischen Bereich bei  $\delta$  1.43-1.50. Bei  $\delta$  2.20 ist ein Triplett mit einer  $^4J$ -Kopplungskonstanten von 2.56 Hz zu erkennen, die dem terminalen Proton der Alkingruppe zugeordnet werden kann. Diese  $^4J$ -Kopplungskonstante lässt sich auch in dem Dublett bei  $\delta$  4.29 wiederfinden, das von den Methylenprotonen stammt. Bei genauerem Betrachten ist bei  $\delta$  4.24 ein weiteres Dublett zu sehen und das Triplett hat unter sich ein weiteres Triplett, das etwas ins Tieffeld verschoben ist, verborgen. Nur bei einem gemeinsamen Integrieren der einzelnen Signale, ergeben diese das richtige Integralverhältnis von 1:2:27. Diese Beobachtung deutet auf das Vorliegen von Isomeren oder wie in diesem Fall von Konformeren hin, die in einem Verhältnis von 4:1 vorliegen.

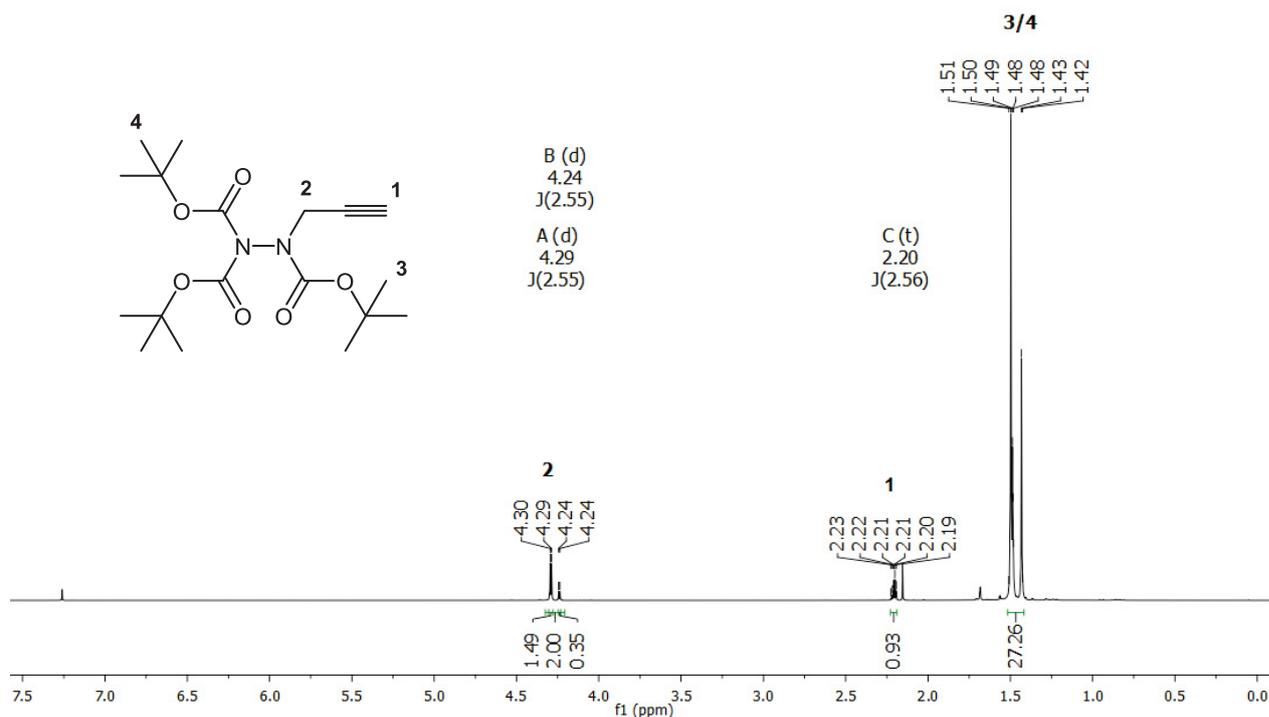


Abbildung 4.18:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **5a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).

Die Carbamatbindung kann, wie in Abbildung 4.19 dargestellt ist, zwei Konformationseinstellungen einnehmen, die in einem *s-cis*-Konformer (linke Struktur) und einem *s-trans*-Konformer (rechte Struktur) resultieren. In beiden Rotameren besitzt der Propargylsubstituent eine unterschiedliche chemische Umgebung, was sich in den leicht veränderten  $\delta$ -Werten der betroffenen Protonen äußert. Der Unterschied in der chemischen Verschiebung ist umso kleiner je weiter das Proton von der Carbamatbindung entfernt ist, wie es auch bei den Protonen  $\text{H}^1$  und  $\text{H}^2$  der Verbindung **5a** zu erkennen ist. Aufgrund der Amidresonanz und einer damit einhergehenden Rotationsbarriere, sind bei Raumtemperatur beide Rotamere im NMR zu erkennen, dessen Verhältnis aus dem  $^1\text{H-NMR}$  auf 4:1 bestimmt werden kann. Eine genaue Zuordnung zu dem jeweiligen Rotamer ist nicht möglich.

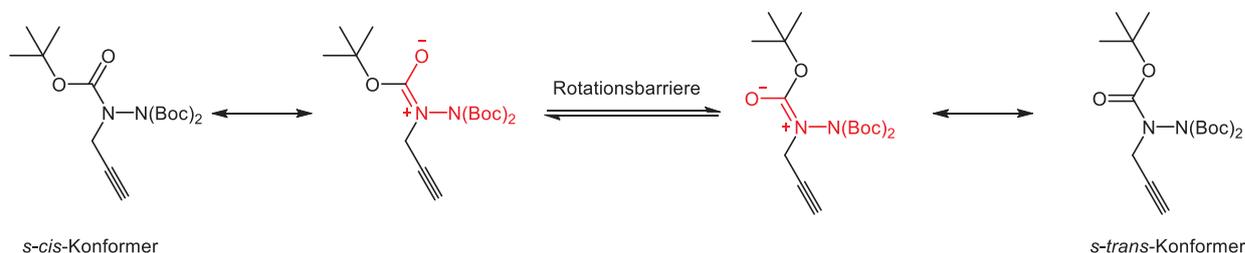


Abbildung 4.19: Die zwei möglichen Konformationseinstellungen des *N*-Propargyl-substituierten Tri-Boc-Hydrazins **5a**.

Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt für alle Kohlenstoffkerne einen doppelten Signalsatz (Abbildung 4.20). Die beiden Boc-Gruppen, die am selben Stickstoff gebunden sind, sind chemisch äquivalent und liefern im NMR einen Signalsatz. Die  $\text{C}^6$ - und  $\text{C}^9$ -Kerne erscheinen bei  $\delta$  28.0-28.3. Aufgrund der höheren Intensität des Signals bei  $\delta$  28.0 stammt das Signal von

## Allgemeiner Teil

den C<sup>9</sup>-Kernen, während die C<sup>6</sup>-Kerne aufgrund der zwei Konformationseinstellungen die beiden intensitätsschwächeren Signale bei  $\delta$  28.2 und 28.3 ergeben. Die Singulettts bei  $\delta$  38.4 und 40.2 entsprechen dem C<sup>3</sup>-Kern und konnten mit Hilfe eines 135-DEPT-Experiments als eine CH<sub>2</sub>-Gruppe identifiziert werden. In einem für Dreifachbindungen typischen Bereich bei  $\delta$  72.9 und 73.2 zeigt der Kohlenstoffkern C<sup>1</sup> Resonanz, ebenso wie der C<sup>2</sup>-Kern bei  $\delta$  73.2 und 77.4 zu erkennen ist. Etwas weiter tieffeldverschoben zeigen sich die Signale der C<sup>5</sup>- und C<sup>8</sup>-Kerne bei  $\delta$  81.9 und 83.6, die aufgrund der Intensitätsunterschiede den entsprechenden Kernen zugeordnet werden können. Am weitesten im Tieffeld bei  $\delta$  150.2 und 153.2 sind die Signale der Carbamatkohlenstoffkerne C<sup>7</sup> und C<sup>4</sup> zu finden.

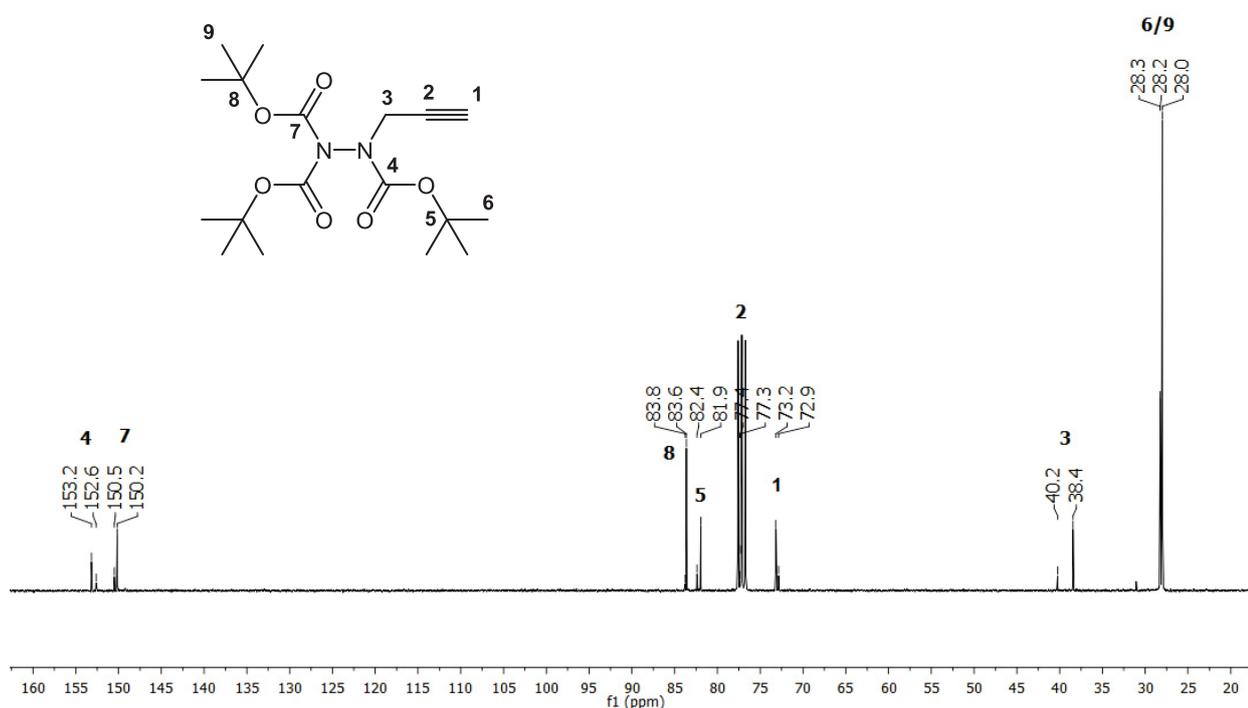
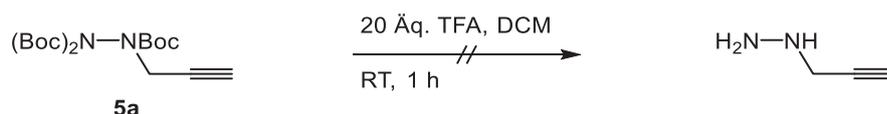


Abbildung 4.20: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Boc-geschützten Propargylhydrazins **5a** (in CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).

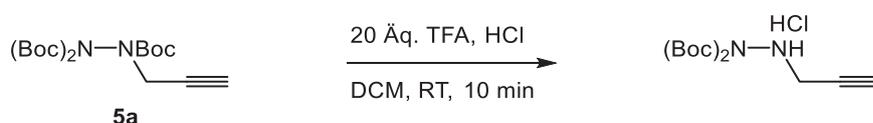
### 4.7.2.4 Synthese und Charakterisierung der Hydrazinhydrochloride **6**

Das Hydrazin **5a** wurde in Dichlormethan gelöst, mit einem großen Überschuss TFA versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (Schema 4.51). In einem ersten Ansatz wurde der Versuch unternommen das freie Hydrazin zu isolieren, wobei sich das schwierig gestaltete. Nach einer basischen Aufarbeitung kam es zu einer schnellen Verfärbung der isolierten gelben Flüssigkeit, was auf eine schnelle Zersetzung des Hydrazins schließen ließ. Das NMR-Spektrum war nicht zu deuten.



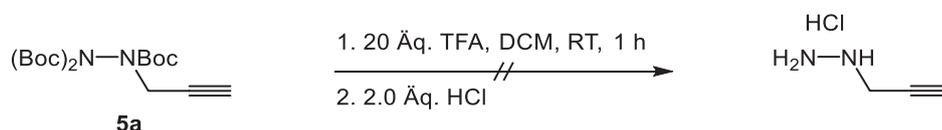
**Schema 4.51:** Gescheiterte Synthese des Propargylhydrazins.

Um das Problem der schnellen Zersetzung zu umgehen, sollte das freie Hydrazin *in situ* durch die Zugabe von Salzsäure in das Hydrochloridsalz übergeführt werden. Hierbei zeigte sich, dass bei einer gleichzeitigen Zugabe der Salzsäure keine vollständige Entschützung des Hydrazins **5a** stattfindet, da das Hydrochloridsalz des Propargyl-substituierten Di-Boc-Hydrazins sofort ausfällt und es somit zu keiner vollständigen Entschützung kommen kann (Schema 4.52).



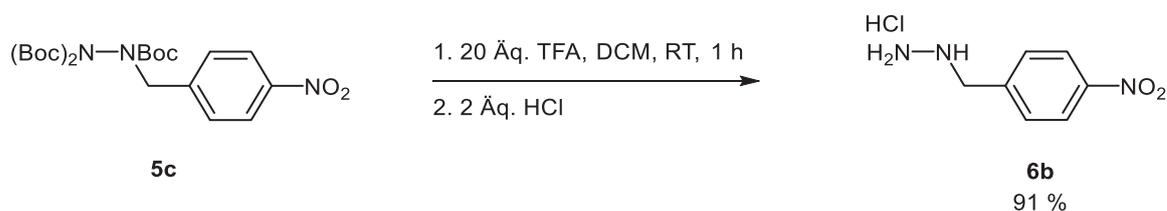
**Schema 4.52:** Synthese des *N*-Propargyl-di-Boc-hydrazinhydrochlorids.

Aufgrund dessen wurde in einem weiteren Versuch das Tri-Boc-Hydrazin **5a** in DCM gelöst und mit 20 Äq. TFA zunächst vollständig entschützt bevor nach 1 h zwei Äquivalente einer konzentrierten Salzsäure zugegeben wurden (Schema 4.53). Aber auch hier deutete eine Verfärbung der Reaktionslösung noch vor der Zugabe der Salzsäure auf eine Zersetzung des Hydrazins hin.



**Schema 4.53:** Gescheiterte Synthese des Propargylhydrazinhydrochlorids.

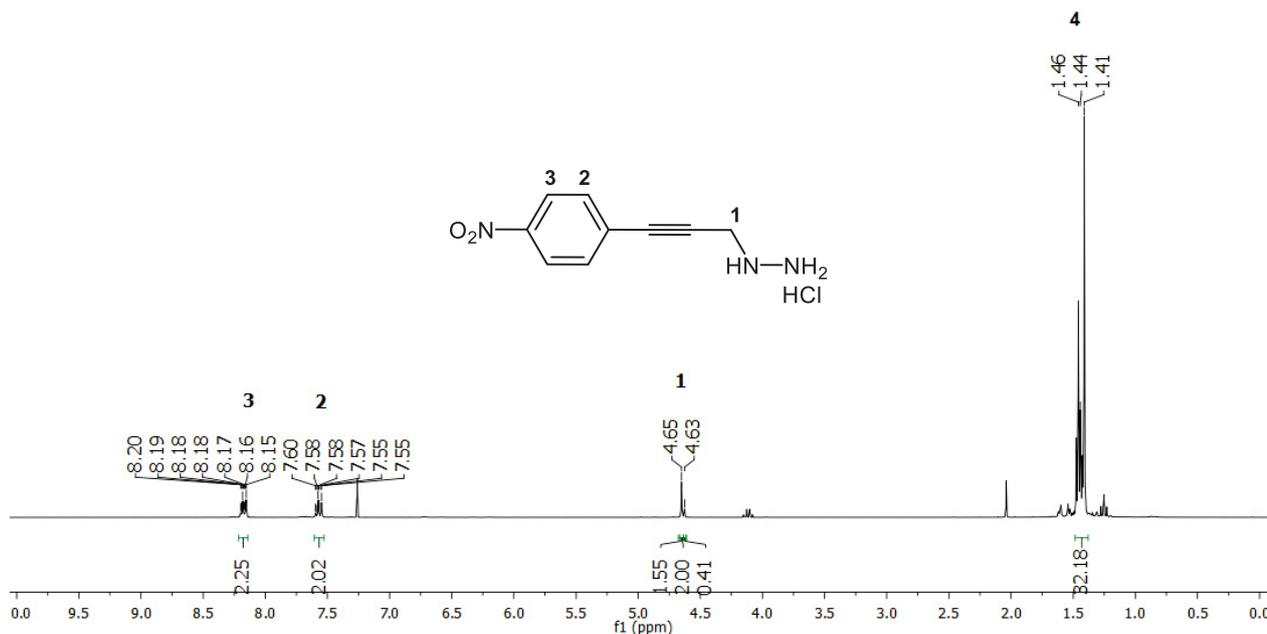
Zur Überprüfung, ob die Reaktionsführung generell ungeeignet für die Synthese der Hydrochloridsalze ist oder ob das freie Propargylhydrazin zu instabil für eine Isolierung ist, wurde das Hydrazin **5c** den gleichen Reaktionsbedingungen, wie sie in Schema 4.53 gezeigt sind, ausgesetzt (Schema 4.54). Hierbei fiel nach der Zugabe der Salzsäure sofort ein weißer Niederschlag aus. Nach mehrmaligem Waschen mit Diethylether und Trocknen im Hochvakuum konnte die Ausbeute des Hydrazinhydrochloridsalzes **6b** zu 91 % bestimmt werden.



**Schema 4.54:** Synthese des (2-Nitrobenzyl)hydrazinhydrochlorids (**6b**).

## Allgemeiner Teil

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Hydrochloridsalzes **6b** (Abbildung 4.21) bestätigt den vollständigen Verlust der Boc-Schutzgruppen, die in dem Bereich bei  $\delta$  1.44 nicht mehr zu erkennen sind. Die Methylenprotonen der Verbindung **6b** zeigen Resonanz bei  $\delta$  4.16 und ergeben im Gegensatz zum Boc-geschützten Hydrazin **5c** nur einen Signalsatz. Die aromatischen  $\text{H}^2$ - und  $\text{H}^3$ -Protonen spalten im Tieffeld bei  $\delta$  7.64-7.68 und  $\delta$  8.22-8.26 in Multipletts auf, wobei die Nitrogruppe die Resonanzen der  $\text{H}^3$ -Protonen weiter tieffeldverschoben erscheinen lässt.



**Abbildung 4.21:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **6b** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 298 K).

Mit Hilfe der optimierten Bedingungen konnten alle weiteren Hydrazinhydrochloridsalze ausgehend von den Boc-geschützten Hydrazinen **5** synthetisiert werden (Schema 4.55). Mit Ausnahme des Propargyl-substituierten Hydrazins konnten alle Hydrazinhydrochloridsalze in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

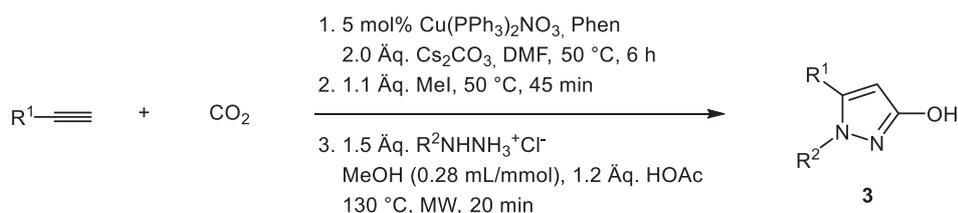


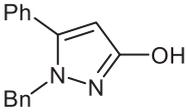
**Schema 4.55:** Synthese der Hydrazinhydrochloridsalze **6a**, **c** und **d**. Die Verbindungen wurden von Christiane Kwasnitschka unter meiner Anleitung in ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>220</sup>

## 4.7.2.5 Synthese der 3-Hydroxypyrazole 3

Die Tabelle 4.13 gibt einen Überblick über die Synthesebeispiele der 3-Hydroxypyrazole **3a-n**, die in einer konsekutiven Ein-Topf-Synthese ausgehend von der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine synthetisiert wurden. Es konnten insgesamt 13 Beispiele in moderaten bis guten Ausbeuten dargestellt werden. Alkyl- und Benzyl-substituierte Hydrazinsalze resultierten in den entsprechenden 3-Hydroxypyrazolen **3a**, **3d** und **3e** mit höheren Ausbeuten (Einträge 1,4-5; mit jeweils 50 %, 59 % und 37 % Ausbeute) im Vergleich zu den Aryl-substituierten Hydrazinhydrochloriden (Einträge 7 und 8; mit 28 % Ausbeute für **3g** und 21 % Ausbeute für **3h**). Sowohl das *para*-Fluor-substituierte Benzylhydrazinsalz **6c** als auch das Allylhydrazinhydrochlorid **6d** und Methylpyridylhydrazinhydrochlorid **6a** bildeten Ausnahmen und ließen die Ausbeute der Hydroxypyrazole **3b-c** und **3f** stark fallen (Einträge 2-3 und 6; mit jeweils 28 %, 25 % und 16 % Ausbeute). Acetylene, die sterisch anspruchsvolle Liganden tragen, lassen die Ausbeuten der Hydroxypyrazole ebenfalls nicht über 30 % steigen (Einträge 11-12), ebenso wie Acetylene mit einem *para*-Donor-substituierten Phenylacetylen (Einträge 10 und 13; 26 % und 17 % Ausbeute). Aufgrund der Donorsubstitution ist die Elektrophilie am Michael-System erniedrigt, was eine mögliche Erklärung für die beobachteten niedrigen Ausbeuten der betroffenen Verbindungen sein könnte. Die höchste Ausbeute zeigte sich bei der Synthese des *N*-unsubstituierten Hydroxypyrazols **3i**, welches mit 75 % isoliert wurde. Das *para*-Nitro-substituierte Benzylhydrazinhydrochlorid **6b** führte zu keiner Produktbildung.

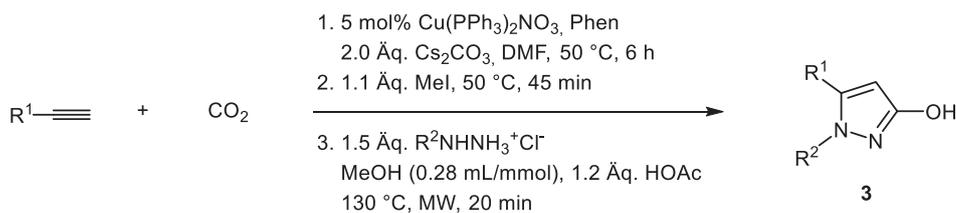
**Tabelle 4.13:** Synthesebeispiel der Hydroxypyrazole **3** im Ein-Topf basierend auf der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine.

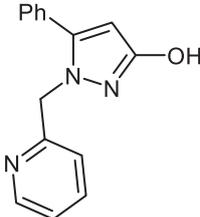
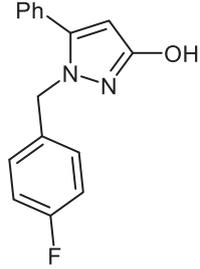
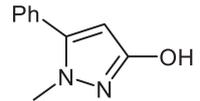
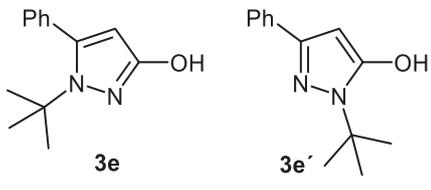
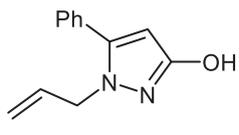
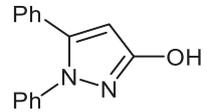


| Eintrag | Acetylen       | HydrazinHCl       | 3-Hydroxyparyzol 3 (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                                       |
|---------|----------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Phenylacetylen | BenzylhydrazinHCl | <br><b>3a</b> (50) <sup>2</sup> |

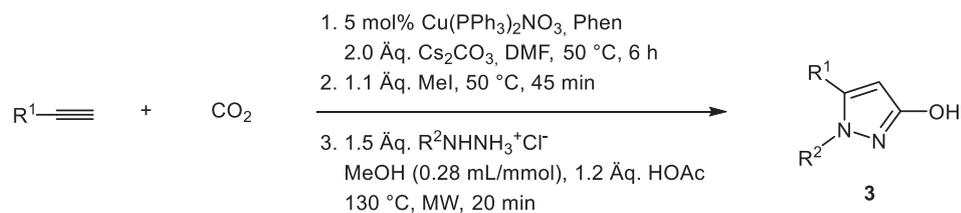
## Allgemeiner Teil

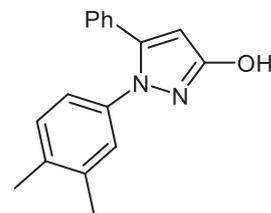
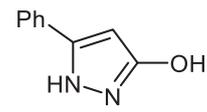
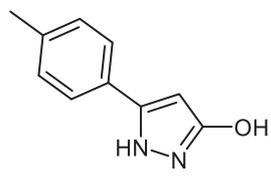
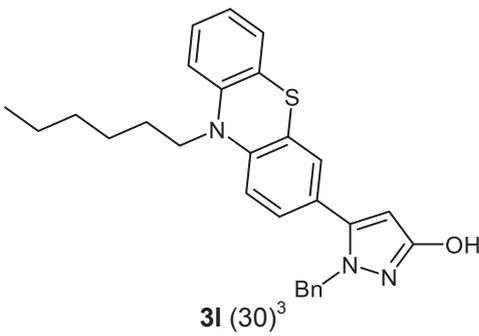
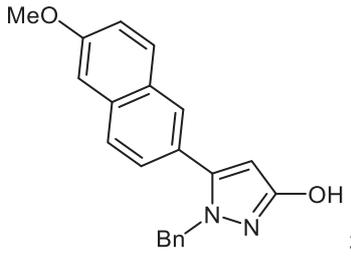
**Tabelle 4.13:** Synthesebeispiel der Hydroxypyrazole **3** im Ein-Topf basierend auf der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine.



| Eintrag | Acetylen       | HydrazinHCl                   | 3-Hydroxypyrazol <b>3</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                                          |
|---------|----------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2       | Phenylacetylen | <b>6a</b>                     | <br><b>3b</b> (28) <sup>3</sup>              |
| 3       | Phenylacetylen | <b>6c</b>                     | <br><b>3c</b> (25) <sup>3</sup>             |
| 4       | Phenylacetylen | MethylhydrazinHCl             | <br><b>3d</b> (59) <sup>2</sup>            |
| 5       | Phenylacetylen | <i>tert</i> -ButylhydrazinHCl | <br><b>3e</b> <b>3e'</b> (37) <sup>3</sup> |
| 6       | Phenylacetylen | <b>6d</b>                     | <br><b>3f</b> (16) <sup>3</sup>            |
| 7       | Phenylacetylen | PhenylhydrazinHCl             | <br><b>3g</b> (28)                         |

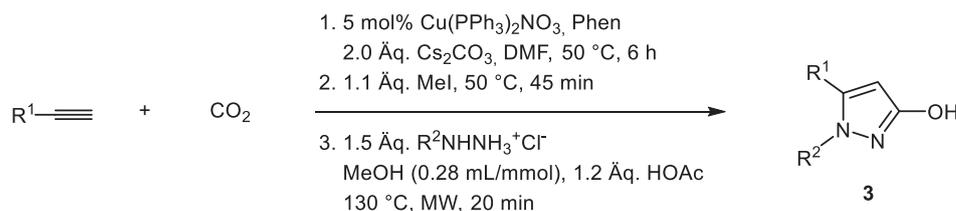
**Tabelle 4.13:** Synthesebeispiel der Hydroxypyrazole **3** im Ein-Topf basierend auf der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine.

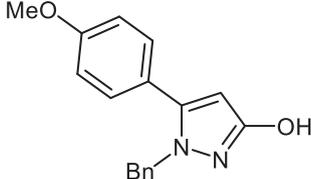


| Eintrag | Acetylen                                     | HydrazinHCl                    | 3-Hydroxypyrazol <b>3</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                                |
|---------|----------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8       | Phenylacetylen                               | 3,4-Dimethyl-phenylhydrazinHCl | <br><b>3h</b> (21)                |
| 9       | Phenylacetylen                               | Hydrazin2HCl                   | <br><b>3i</b> (75) <sup>4</sup>  |
| 10      | <i>p</i> -Tolylacetylen                      | Hydrazin2HCl                   | <br><b>3k</b> (26) <sup>3</sup> |
| 11      | 3-Ethynyl-10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin | BenzylhydrazinHCl              | <br><b>3l</b> (30) <sup>3</sup>  |
| 12      | 2-Ethynyl-6-methoxynaphtalen                 | BenzylhydrazinHCl              | <br><b>3m</b> (23) <sup>3</sup>  |

## Allgemeiner Teil

**Tabelle 4.13:** Synthesebeispiel der Hydroxypyrazole **3** im Ein-Topf basierend auf der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine.



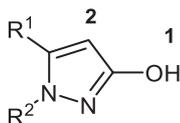
| Eintrag | Acetylen                         | HydrazinHCl       | 3-Hydroxypyrazol <b>3</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                             |
|---------|----------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13      | <i>p</i> -Methoxy-phenylacetylen | BenzylhydrazinHCl | <br><b>3n</b> (17) <sup>3</sup> |

<sup>1</sup> Isolierte Ausbeute; <sup>2</sup> Carboxylierung 22 h lang bei 50 °C, Methylierung 3 h lang bei RT, Michael-Addition-Cyclokondensation 20 min lang bei 150 °C in der Mikrowelle; <sup>3</sup> Diese Beispiele wurden in der Bachelorarbeit von Christiane Kwasnitschka unter meiner Anleitung synthetisiert,<sup>220 4</sup> 1.1 mL/mmol MeOH.

### 4.7.2.6 Charakterisierung der 3-Hydroxypyrazole **3**

Alle die in der Tabelle 4.13 angegebenen Hydroxypyrazole konnten mittels NMR-, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert werden, womit eine eindeutige Identifizierung der Verbindungen möglich war. Bei allen synthetisierten Hydroxypyrazolen **3** handelt es sich um farblose Feststoffe. Von dem Derivat **3d** gelang es eine röntgenkristallographische Untersuchung eines Einkristalls durchzuführen, mit dessen Hilfe eine eindeutige Aussage über das Regioisomer getroffen werden konnte. Der Hydroxypyrazolgrundkörper zeigt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zwei von den Protonen H<sup>1</sup> und H<sup>2</sup> stammenden charakteristische Signale, die in der Tabelle 4.14 für alle in dieser Arbeit synthetisierten Hydroxypyrazole **3** zusammengefasst sind. Das am weitesten ins Tieffeld verschobene Singulett stammt von dem direkt an dem Sauerstoff gebundenen Proton H<sup>1</sup>, dessen Resonanz in einem Bereich von  $\delta$  9.67-10.16 erscheint. Die *N*-Aryl-substituierten Derivate **3g** und **3h** lassen die Resonanz dieses Protons etwas weiter im Tieffeld bei  $\delta$  10.16 und 10.08 erscheinen als die *N*-Alkyl-substituierten Hydroxypyrazole. Bei den Hydroxypyrazolen **3i**, **3k** und **3e** sind keine Signale der entsprechenden Protonen zu erkennen, was vermutlich mit einer schnellen Tautomerisierung zwischen den Grenzstrukturen zu erklären ist. Das H<sup>2</sup>-Proton ist als scharfes Singulett bei  $\delta$  5.10-5.93 zu finden.

**Tabelle 4.14:**  $\delta$ -Werte der Protonen des Hydroxypyrazolgrundkörpers im  $^1\text{H-NMR}$  (298 K, 300 MHz). Aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$  bei 298 K.

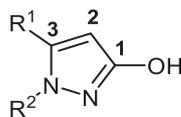


| 3-Hydroxypyrazol 3 | $\delta\text{H}^1$ | $\delta\text{H}^2$ |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>3a</b>          | 9.85               | 5.70               |
| <b>3b</b>          | 9.87               | 5.72               |
| <b>3c</b>          | 9.86               | 5.70               |
| <b>3d</b>          | 9.67               | 5.61               |
| <b>3e</b>          | -                  | 5.38 und 5.49      |
| <b>3f</b>          | 9.78               | 5.65               |
| <b>3g</b>          | 10.16              | 5.93               |
| <b>3h</b>          | 10.08              | 5.89               |
| <b>3i</b>          | -                  | 5.90               |
| <b>3k</b>          | -                  | 5.83               |
| <b>3l</b>          | 9.80               | 5.66               |
| <b>3m</b>          | 9.85               | 5.77               |
| <b>3n</b>          | 9.77               | 5.62               |

Der Hydroxypyrazolgrundkörper zeigt drei charakteristische Signale im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum, die in der Tabelle 4.15 für jedes Derivat aufgelistet sind. Das am weitesten im Tieffeld erscheinende Signal ist dem quartären Kohlenstoffkern  $\text{C}^1$  zuzuordnen und ist bei  $\delta$  Werten von 153.4-161.7 zu finden. Bei  $\delta$  84.7-91.7 erscheint die Resonanz des  $\text{C}^2$ -Kerns, während der  $\text{C}^3$ -Kern aufgrund der Nachbarschaft zum elektronegativen Stickstoff ebenfalls im Tieffeld bei  $\delta$  142.9-144.9 zu finden ist. Die geringen Differenzen in den chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffkerne, deuten auf einen geringen Einfluss der elektronischen Eigenschaften der Substituenten auf den Hydroxypyrazolgrundkörper hin.

## Allgemeiner Teil

**Tabelle 4.15:**  $\delta$ -Werte der Kohlenstoffkerne des Hydroxypyrazolgrundkörpers im  $^{13}\text{C}$ -NMR. Aufgenommen in  $\text{DMSO-d}_6$  bei 298 K und 75 MHz.



| 3-Hydroxypyrazol 3 | $\delta \text{C}^1$ | $\delta \text{C}^2$ | $\delta \text{C}^3$ |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>3a</b>          | 160.7               | 91.5                | 144.6               |
| <b>3b</b>          | 160.8               | 91.5                | 144.9               |
| <b>3c</b>          | 160.6               | 91.7                | 144.5               |
| <b>3d</b>          | 159.9               | 90.5                | 143.5               |
| <b>3e</b>          | 158.2 und 153.4     | 94.3 und 84.7       | 145.5 und 143.1     |
| <b>3f</b>          | 160.4               | 91.0                | 144.0               |
| <b>3g</b>          | 161.7               | 94.3                | 143.2               |
| <b>3h</b>          | 161.4               | 93.7                | 142.9               |
| <b>3i</b>          | 161.0               | 86.9                | 143.3               |
| <b>3k</b>          | -                   | -                   | -                   |
| <b>3l</b>          | 160.6               | 91.2                | 144.2               |
| <b>3m</b>          | 160.7               | 91.7                | 144.7               |
| <b>3n</b>          | 160.6               | 91.0                | 144.4               |

Beim Hydroxypyrazol **3e** ist die Entstehung der beiden Regioisomeren zu beobachten. Sowohl im  $^1\text{H}$ - als auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist ein doppelter Signalsatz zu verzeichnen (Abbildung 4.22 und Abbildung 4.23). Die Zuordnung zu dem jeweiligen Regioisomer erfolgte mit Hilfe von Inkrementrechnungen und wurde mit Hilfe eines NOE-Experiments bestätigt. Die Protonen der *tert*-Butylgruppen sind bei  $\delta$  1.29 (**3e**) und 1.56 (**3e'**) als Singulets zu erkennen. Bei  $\delta$  5.38 und 5.78 sind die Resonanzen der  $\text{H}^2$ -Protonen zu sehen, mit dessen Hilfe das Regioisomerenverhältnis auf 2:1 (**3e'**:**3e**) bestimmt werden konnte. Im aromatischen Bereich sind die Phenylprotonen in jeweils zwei Signalgruppen aufgeteilt und ergeben vier Multipletts. Die  $\text{H}^4$ -Protonen des Regiosomers **3e** erscheinen bei  $\delta$  7.20-7.25, während die entsprechenden Protonen des Regiosomers **3e'** am weitesten im Tieffeld bei  $\delta$  7.64-7.70 Resonanz zeigen. Bei  $\delta$  7.31-7.36 ist das Multiplett der  $\text{H}^{5/6}$ -Protonen des Isomers **3e'** zu

sehen. Die analogen Protonen des Regioisomers **3e** sind etwas weiter tieffeldverschoben bei  $\delta$  7.37-7.42 zu finden.

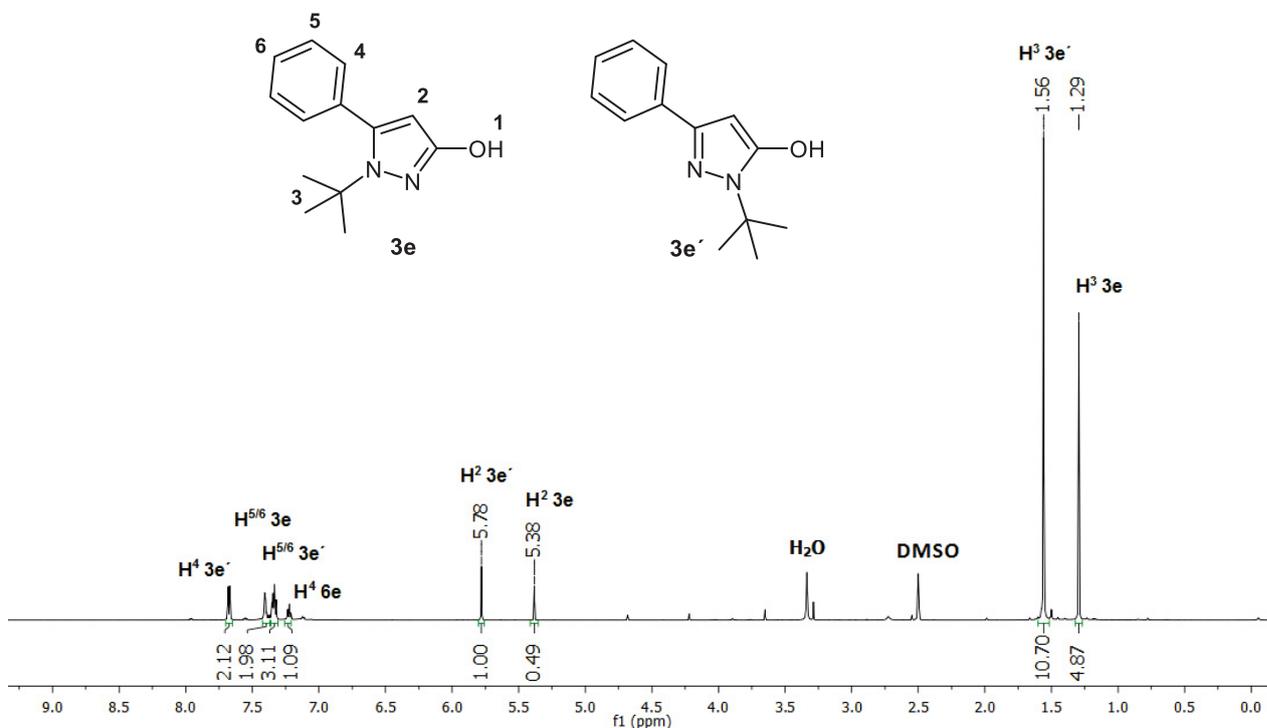
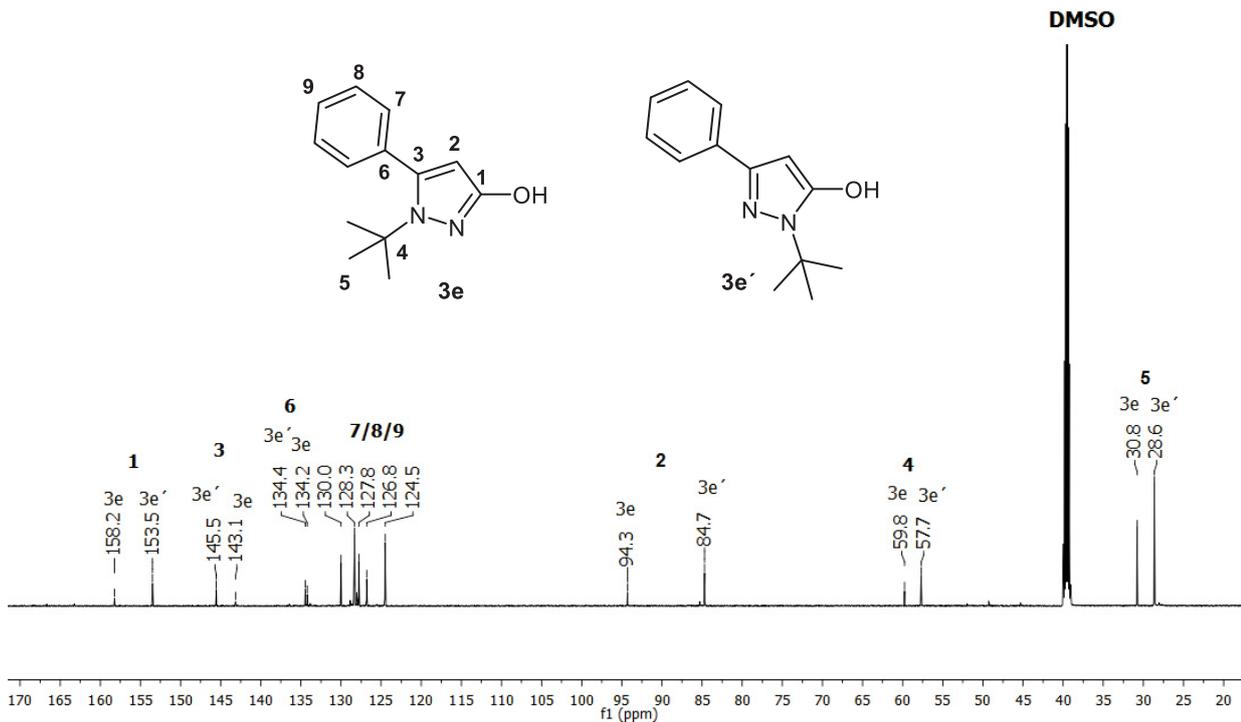


Abbildung 4.22: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der regioisomeren 3-Hydroxypyrazole **3e** und **3e'** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).

Auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind deutlich die Signale eines jeden Kohlenstoffkerns in doppelter Ausführung zu erkennen (Abbildung 4.23). Die größte Differenz in der chemischen Verschiebung erfährt der C<sup>2</sup>-Kern, der bei  $\delta$  84.7 (**3e'**) und  $\delta$  94.3 (**3e**) Resonanz zeigt. Die Kohlenstoffkerne C<sup>4</sup> und C<sup>5</sup> der *tert*-Butylgruppe sind bei  $\delta$  57.7 (**3e'**), 59.8 (**3e**), 28.6 (**3e'**) und 30.8 (**3e**) zu sehen. Die Signale zwischen  $\delta$  124.5-130.0 stammen von den CH-Kohlenstoffkernen C<sup>7</sup>-C<sup>9</sup> der Phenylgruppe. Bei  $\delta$  134.2 und 134.4 sind die Signale dem quartären Kohlenstoffkern C<sup>6</sup> zuzuordnen. Die Hydroxygruppe und der Stickstoff in direkter Nachbarschaft lassen die Resonanz des C<sup>1</sup>-Kerns am weitesten tieffeldverschoben bei  $\delta$  153.5 (**3e'**) und 158.2 (**3e**) erscheinen, während der C<sup>3</sup>-Kern durch die Nachbarschaft nur eines elektronegativen Heteroatoms etwas weiter im Hochfeld bei  $\delta$  143.1 (**3e**) und 145.5 (**3e'**) zu finden sind.



**Abbildung 4.23:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der regioisomeren 3-Hydroxypyrazole **3e** und **3e'** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 150 MHz, 298 K).

Eine weitere Besonderheit ist in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Hydroxypyrazole **3i** und **3k**, die keinen Substituenten am Stickstoff tragen, zu erkennen. Durch die Tautomerie fehlen die Signale der Kohlenstoffkerne des Grundkörpers oder treten als verbreiterte Signale mit einer sehr geringen Intensität auf. In Abbildung 4.24 sind die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der betroffenen Verbindungen **3i** und **3k** zum Vergleich gezeigt. Während bei dem 3-Hydroxypyrazol **3i** alle Kohlenstoffkerne des Grundkörpers und der quartäre  $\text{C}^4$ -Kern des Phenylsubstituenten als verbreiterte Signale, die sich kaum von der Grundlinie abheben, zu erkennen sind, ist in dem NMR-Spektrum von **3k** (unteres Spektrum) nur das Signal des  $\text{C}^2$ -Kerns bei  $\delta$  86.5 zu finden. Die Signale der  $\text{C}^1$ -,  $\text{C}^3$ - und  $\text{C}^4$ -Kerne sind nicht zu erkennen. Durch eine Erhöhung der Messtemperatur werden keine Verbesserungen der Signalintensitäten, wie es bei den Pyrimidonen der Fall war, beobachtet, was eine genaue Zuordnung der Kohlenstoffkerne nicht erlaubt. Der Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren mit den anderen Hydroxypyrazolderivaten macht jedoch aufgrund der charakteristischen Verschiebungswerte eine Zuordnung möglich.

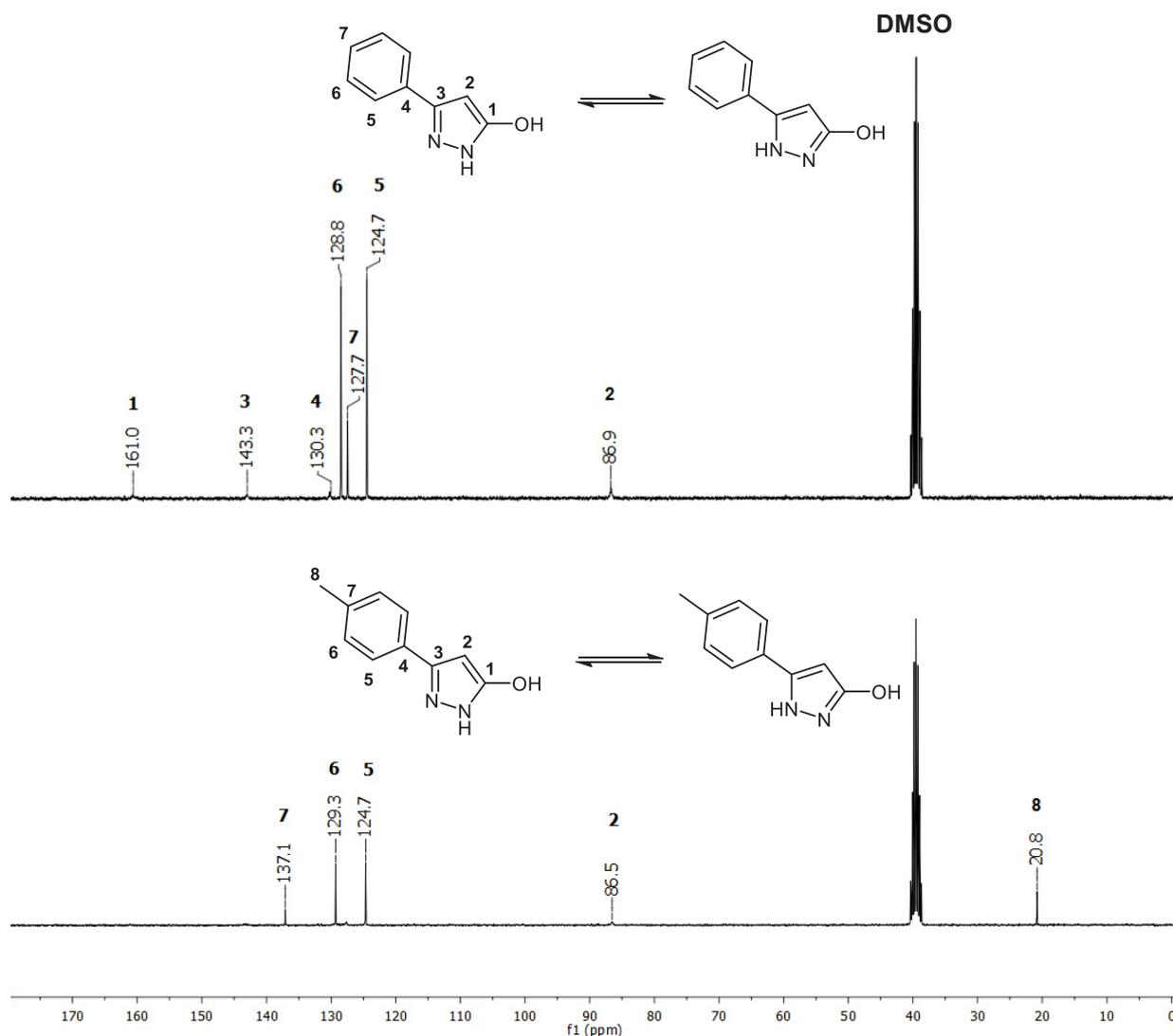


Abbildung 4.24:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der 3-Hydroxypyrazole **3i** (oben) und **3k** (unten) (DMSO- $d_6$ , 150 MHz, 298 K).

Die Bestimmung der Regioisomerie der 3-Hydroxypyrazole gelang mit Hilfe der HMBC-Experimente, in denen bis zu  $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungen als Kreuzpeaks zu erkennen sind und wird anhand des Hydroxypyrazols **3d** erläutert. Bei genauerer Betrachtung der beiden Isomere **3d A** und **3d B** (Abbildung 4.25) ist bei dem Regioisomer **3d A** ein Kreuzpeak zwischen den Methylprotonen und dem  $\text{C}^3$ -Kohlenstoffkern zu erwarten, während im Falle des Regioisomers **3d B** aufgrund einer  $^4J_{\text{CH}}$ -Kopplung zwischen den entsprechenden Kernen kein Kreuzpeak zu sehen sein dürfte. In dem HMBC-Spektrum des Hydroxypyrazols **3d** (Abbildung 4.25) ist ein Signal bei  $\delta$  3.60 und  $\delta$  143.5 zu erkennen, die vorher eindeutig den Methylprotonen und dem  $\text{C}^3$ -Kern zugeordnet werden konnten. Somit kann die regioisomere Struktur des 3-Hydroxypyrazols **3d A** bestätigt werden. Die Verbindungen **3a-d**, **3f** und **3i-n** konnten mit Hilfe eines HMBC-Experiments ebenfalls als das 3-Hydroxypyrazol verifiziert werden. Hiermit kann die beobachtete Selektivität bei der Synthese von Pyrazolen ausgehend von Alkinonen mit Hydrazinen über eine Michael-Addition-Cyclokondensation von Bishop *et al.*<sup>216</sup> nicht bestätigt werden. Die beobachtete Selektivität lässt sich bei den in dieser Arbeit synthetisierten

## Allgemeiner Teil

Hydroxypyrazolen mit der Sterik der Hydrazinsubstituenten erklären. Die sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppen führen zu einem Regioisomerengemisch der 3- und 5-Hydroxypyrazole, während alle sterisch weniger anspruchsvollen Benzyl-substituierten Hydrazine regioselektiv die 3-Hydroxypyrazole ergeben.

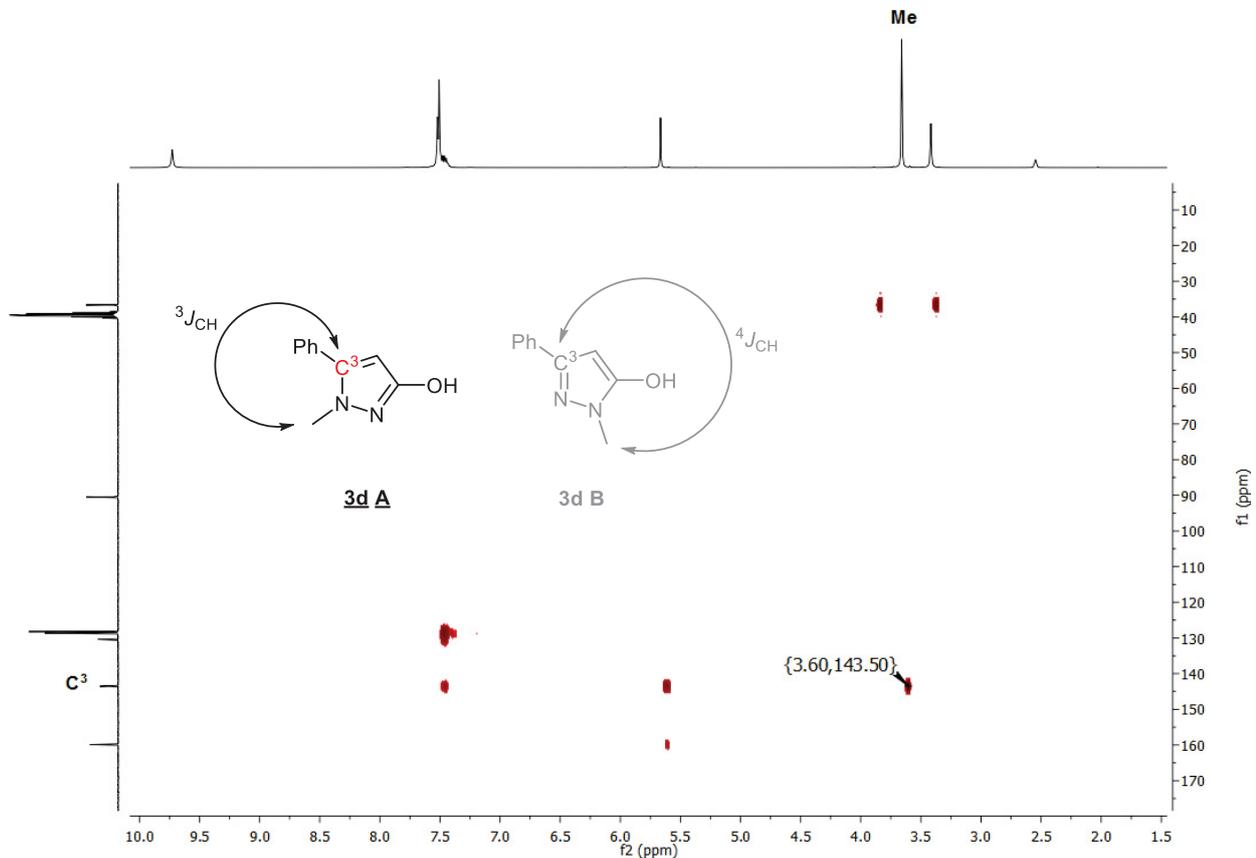


Abbildung 4.25: HMBC-Spektrum des 3-Hydroxypyrazols **3d** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz, 298 K).

Die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls des 3-Hydroxypyrazols **3d** bestätigt die Schlussfolgerung bezüglich der Regioisomerie, die aus dem HMBC-Experiment gezogen wurde. In der Abbildung 4.26 ist die ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur aufgeführt, die zeigt wie das 3-Hydroxypyrazol **3d** zum inversionssymmetrischen Dimer über OH-N-Wasserstoffbrücken auskristallisiert.

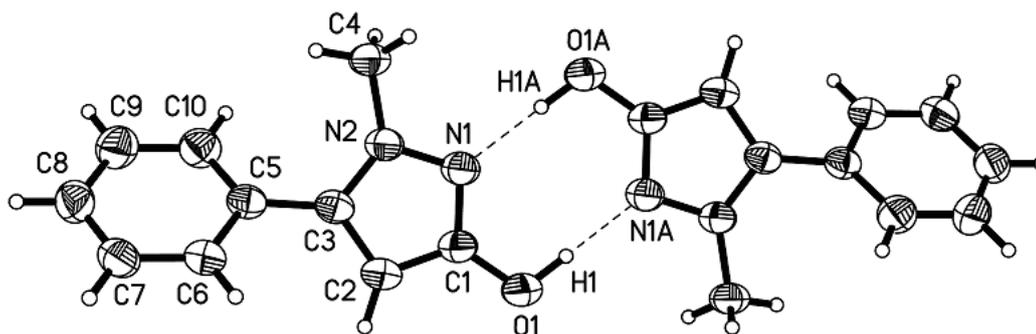


Abbildung 4.26: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur des 3-Hydroxypyrazols **3d**.

In den Massenspektren der 3-Hydroxypyrazole **3** sind neben den Molpeaks auch Fragmente zu beobachten, die den Substituenten zugeordnet werden können. Ein charakteristisches Fragment ist bei den Verbindungen **3i** und **3k**, die keinen Substituenten am Stickstoff tragen, zu erkennen (Abbildung 4.27). Das Cyclopropenylykation entsteht nach dem Verlust von  $N_2H$  und ist für die Fragmente der Molmassen  $m/z = 131$  bei der Verbindung **3i** und  $m/z = 145$  bei der Verbindung **3k** verantwortlich.

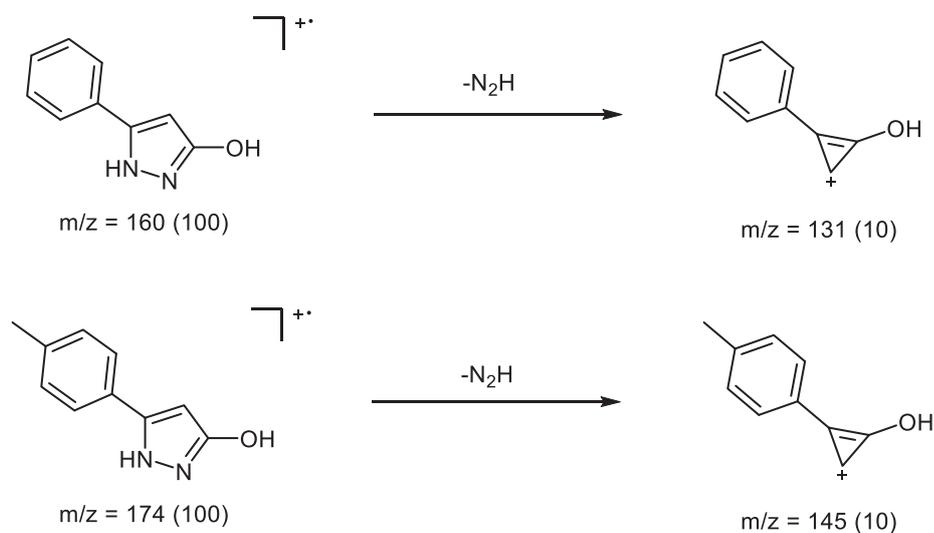


Abbildung 4.27: Fragmentierungsmuster und relative Fragmentintensitäten der Verbindungen **3i** und **3k**.

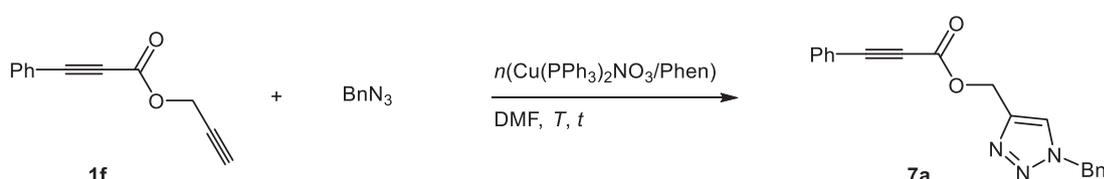
## 4.8 Kupfer(I)-katalysierte Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz

### 4.8.1 Optimierungsstudien zur Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz

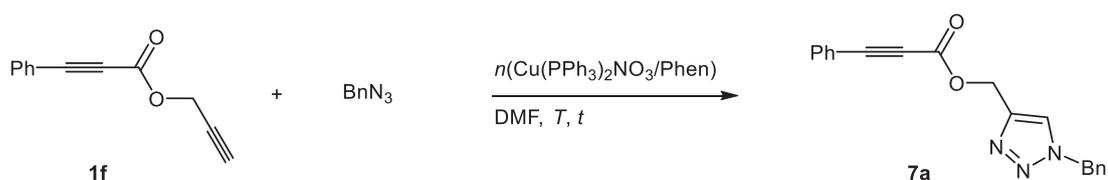
#### 4.8.1.1 Optimierung der CuAAC mit Prop-2-ynyl-3-phenylpropiolat (**1f**)

Für die Synthese der Triazole **7** im Ein-Topf-Verfahren wurde zunächst die CuAAC zwischen dem Ester **1f** und Benzylazid (**8a**) optimiert. Die Tabelle 4.16 fasst die Ergebnisse diesbezüglich zusammen. Als Lösungsmittel wurde stets DMF eingesetzt, da die Carboxylierung ausschließlich in DMF in guten Ausbeuten verläuft. Als Katalysator wurde ebenfalls nur der in der Carboxylierungsreaktion eingesetzte  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ -Komplex getestet. Somit wurde neben der Reaktionstemperatur und -zeit auch die Katalysatorbeladung variiert. Bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C zeigte sich bereits nach 1 h ein vollständiger Umsatz des Esters **1f** und zwei neue Produkte konnten detektiert werden. Nach säulenchromatographischer Trennung und anschließender Analyse konnte neben dem gewünschten Produkt, welches in 58 % Ausbeute isoliert wurde, das Benzyl-4-phenyltriazol (30 % Ausbeute) als Nebenprodukt identifiziert werden (Eintrag 1). Diese Beobachtung lässt auf eine Instabilität des Esters **1f** schließen. Bei hohen Temperaturen zerfällt der Propargylester **1f** zu Phenylacetylen, das mit dem Benzylazid zu dem isolierten Nebenprodukt reagiert. Bei dem nächsten Reaktionsansatz wurde somit die Temperatur auf 50 °C erniedrigt. Nach 2.5 h war ein kompletter Umsatz des Esters **1f** zum Triazol **7a** zu verzeichnen, der nach entsprechender Reinigung mit einer Ausbeute von 87 % isoliert werden konnte (Eintrag 2). Die Entstehung des Benzyl-4-phenyltriazols war bei dieser Reaktionsführung nicht zu sehen. Um die Reaktionsdauer genau zu bestimmen, wurden in einem weiteren Versuch alle 30 min Proben entnommen und chromatographisch untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Reaktion nach bereits 90 min beendet ist (Eintrag 3). Die Verringerung der Katalysatorkonzentration auf 2.5 mol% wirkte sich negativ auf die Reaktionszeit aus (Eintrag 4), da der Ester nach 4 h immer noch nicht komplett umgesetzt war.

**Tabelle 4.16:** Optimierungen der CuAAC zwischen dem Ester **1f** und Benzylazid (**8a**) als Modellsubstrate.



| Eintrag | $n([\text{Cu}])$ | $T$ [°C] | $t$ [h] | Ausbeute [%] <sup>1</sup> | Bemerkung                                 |
|---------|------------------|----------|---------|---------------------------|-------------------------------------------|
| 1       | 5 mol%           | 80       | 1       | 58                        | 30 % des Benzyl-4-phenyltriazols isoliert |
| 2       | 5 mol%           | 50       | 2.5     | 87                        |                                           |

**Tabelle 4.16:** Optimierungen der CuAAC zwischen dem Ester **1f** und Benzylazid (**8a**) als Modellssubstrate.

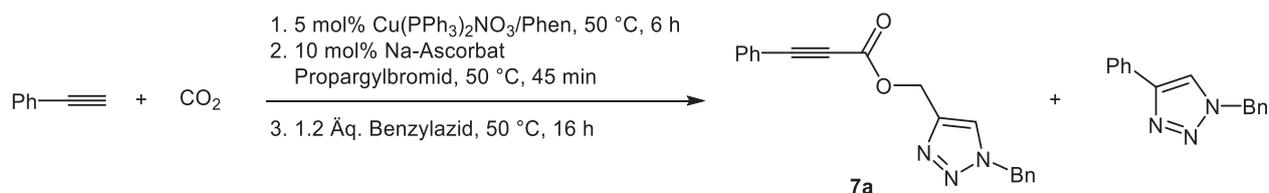
| Eintrag        | $n([\text{Cu}])$ | $T$ [°C] | $t$ [h] | Ausbeute [%] <sup>1</sup> | Bemerkung |
|----------------|------------------|----------|---------|---------------------------|-----------|
| 3              | 5 mol%           | 50       | 1.5     | 86                        |           |
| 4 <sup>2</sup> | 2.5 mol%         | 50       | 4       | n. i.                     |           |

<sup>1</sup> Isolierte Ausbeute; <sup>2</sup> Das Produkt wurde nicht isoliert, da nach 4 h noch kein vollständiger Umsatz zu beobachten war.

#### 4.8.1.2 Optimierung der Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz im Ein-Topf-Verfahren

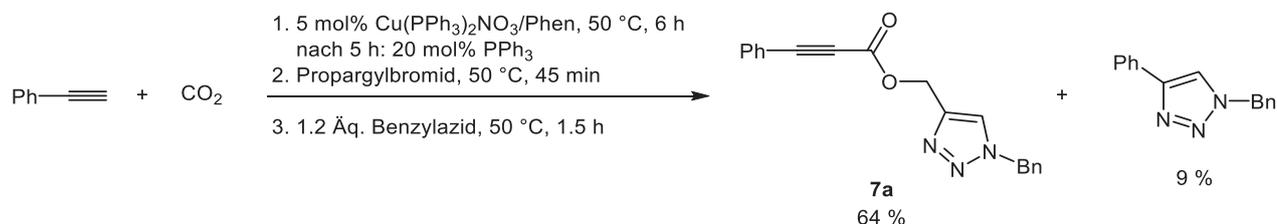
Die CuAAC wurde mit den optimierten Bedingungen (Tabelle 4.16, Eintrag 3) an die Carboxylierung angeschlossen. Der erste Versuch diese Katalysesequenz im Ein-Topf-Verfahren durchzuführen ist im Schema 4.56 dargestellt. Bei der Zugabe von Propargylbromid für die Alkylierung des Kupfercarboxylats wurden 10 mol% Natriumascorbat zugegeben, um eventuell bei der Carboxylierung oxidiertes Kupfer wieder zu reduzieren, da geringere Katalysatormengen als 5 mol% zu einer Verlängerung der Reaktionszeit in der CuAAC führen. Nach der Zugabe von Benzylazid zeigte die Reaktionskontrolle bereits das Triazol **7a** an, allerdings war der Ester **1f** noch nicht vollständig umgesetzt. Die Verlängerung der Reaktionszeit auf 16 h zeigte zwar eine Zunahme des Triazols an, jedoch waren immer noch große Mengen des nicht umgesetzten Esters zu erkennen. Die Entstehung des Benzyl-4-phenyltriazols war in Spuren zu sehen und ist auf das nicht vollständig umgesetzte Phenylacetylen aus der Carboxylierung zurückzuführen. Eine Isolierung wurde bei diesem Ansatz nicht unternommen. Um eine vollständige Umsetzung des Esters bei der CuAAC zu gewährleisten, lag das Augenmerk zunächst auf der Verhinderung der Kupferoxidation. Deshalb wurde in einem weiteren Ansatz das Natriumascorbat gleich zu Beginn der Carboxylierung zugegeben, um der Entstehung von Kupfer(II) vorzubeugen. Hier zeigte sich allerdings die Inkompatibilität der Carboxylierungsreaktion mit Natriumascorbat, das zu einer Inhibierung der Carboxylierung des Phenylacetylen führte.

## Allgemeiner Teil



**Schema 4.56:** Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz im Ein-Topf.

In einem weiteren Versuch wurde als Reduktionsmittel Triphenylphosphan getestet, welches der Reaktionsmischung während der Carboxylierung nach 5 h zugesetzt wurde (Schema 4.57). Die Entstehung des Esterintermediats **1f** konnte mit Hilfe der DC verfolgt werden, sodass eine Inhibierung der Carboxylierung durch Triphenylphosphan ausgeschlossen wurde. Nach erfolgter Azidzugabe konnte das Triazol **7a** nach weiteren 90 min bei 50 °C mit 64 % Ausbeute isoliert werden. Die Entstehung des *N*-Benzyl-4-phenyltriazols konnte mit 9 % Ausbeute vernachlässigt werden.



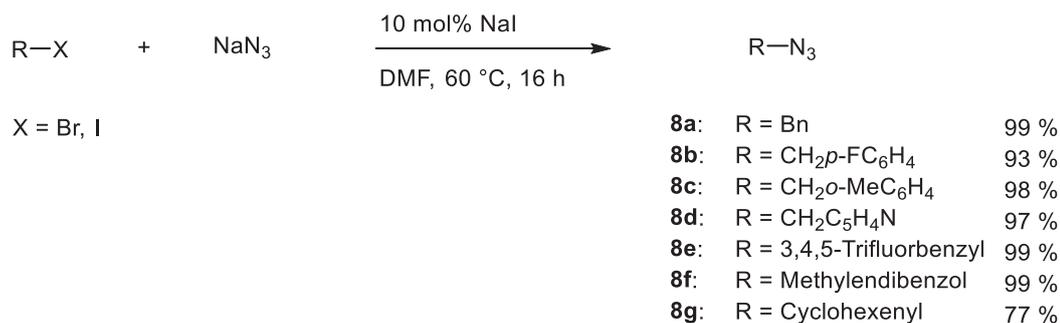
**Schema 4.57:** Synthese des Triazols **7a** in einer Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz im Ein-Topf.

Somit wurde eine Vier-Komponentenreaktion entwickelt, die innerhalb kurzer Zeit Zugang zu Propiolat-substituierten 1,2,3-Triazolen bietet. Aufgrund der schlechten Verfügbarkeit und den hohen Kosten von Aziden, sollten weitere Azide synthetisiert werden, um eine Diversität in die Triazoleinheit zu bringen.

## 4.8.2 Azidsynthesen

### 4.8.2.1 Synthese der Alkylazide

Für die Darstellung aliphatischer Azide wurde nach einer Vorschrift von Dördelmann *et al.* verfahren.<sup>221</sup> In einer nucleophilen Substitutionsreaktion wurden Alkylhalogenide mit Natriumazid in die entsprechenden Azide übergeführt. Die Halogenide wurden in DMF gelöst und mit zwei Äquivalenten Natriumazid versetzt. Nach der Zugabe von katalytischen Mengen Natriumiodid wurde die Suspension 16 h lang bei 60 °C gerührt. Nach Extraktion mit Ethylacetat konnten somit sechs Azide ohne säulenchromatographische Reinigung in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden (Schema 4.58).



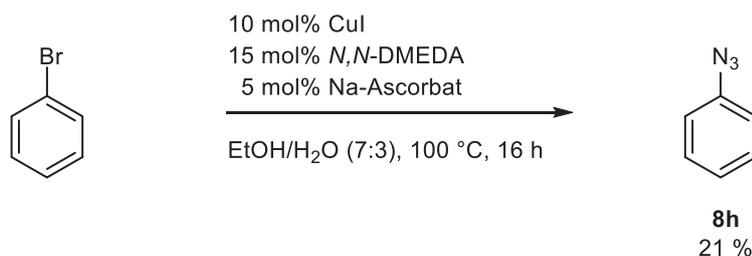
**Schema 4.58:** Synthese der Alkylazide **8a-f**.

Als Reaktionskontrolle wurden die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Azide mit den Alkylhalogeniden verglichen, da der betroffene Kohlenstoffkern eine wesentlich stärkere chemische Verschiebung erfährt als die Protonen. Der Kohlenstoffkern der Halogenide zeigt Resonanz bei  $\delta$  32.5, die sich nach erfolgreicher Umsetzung zum Azid, aufgrund der erhöhten Elektronegativität, weiter ins Tieffeld nach  $\delta$  53.3 verschiebt. Diese Tieffeldverschiebung des betroffenen Kohlenstoffkerns wurde bei allen Verbindungen beobachtet. Die Alkylazide wurden ausschließlich mit NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert, mit Ausnahme der Azide **8c** und **8g**, von denen kein Massenspektrum erhalten werden konnte. Im Massenspektrum ist bei den benzyllischen Aziden **8a-e** neben dem Molpeak als charakteristisches Fragment der [M-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-Peak zu sehen, der dem Verlust der Azidgruppe entspricht.

#### 4.8.2.2 Synthese der Arylazide

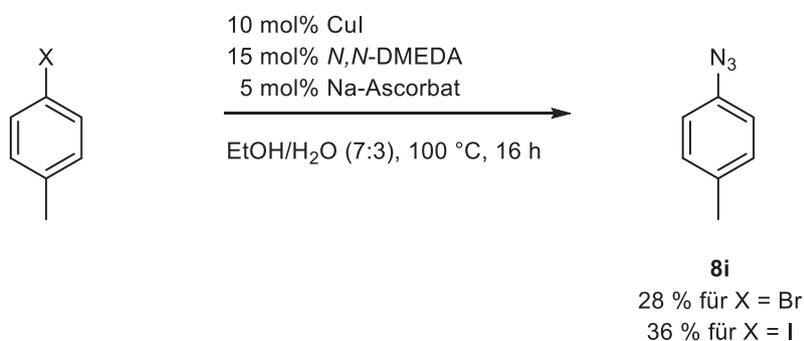
Für die Darstellung der Arylazide wurde nach einer von Andersen *et al.* entwickelten Vorschrift verfahren.<sup>222</sup> Unter milden Bedingungen werden Arylhalogenide Kupfer(I)-katalysiert mit Natriumazid in die entsprechenden Azide übergeführt. Als Liganden zeichneten sich Diaminoliganden wie *N,N*-DMEDA und *N,N*-Dimethylcyclohexandiamin gegenüber den Prolinderivaten mit nahezu quantitativen Ausbeuten aus. Ein Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und Wasser führte zu den höchsten Ausbeuten innerhalb nur einer Stunde.

Analog zu den von Andersen *et al.* erarbeiteten Bedingungen für die Darstellung von Arylaziden, sollte zunächst Brombenzol in das Azidbenzol übergeführt werden (Schema 4.59). Der Reaktionsfortschritt wurde mit Hilfe der GCMS verfolgt. Alle 2 h wurde eine Probe entnommen und vermessen. Eine vollständige Umsetzung des Brombenzols war erst nach 16 h bei 100 °C zu verzeichnen und die isolierte Ausbeute belief sich auf nur 21 %.



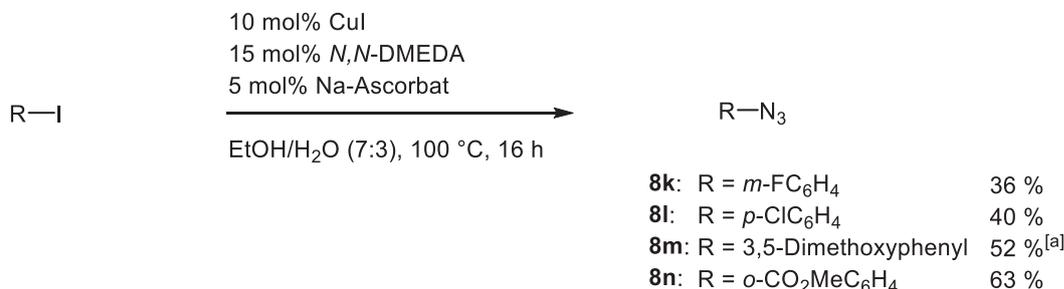
**Schema 4.59:** Synthese des Azidbenzols **8h**.

In einem weiteren Versuch wurde 4-Bromtoluol und zum Vergleich das Iodderivat unter den gleichen Bedingungen zum Azid umgesetzt, um einen eventuellen Reaktivitätsunterschied zu beobachten. Es zeigte sich, dass auch das Iodderivat erst nach 16 h vollständig umgesetzt wurde, welches ebenfalls nur in geringfügig besseren Ausbeuten (36 %) im Vergleich zum 4-Bromtoluol (28 %) erhalten wurde (Schema 4.60).



**Schema 4.60:** Synthese des 4-Azidtoluols **8i**. Die Verbindung wurde von Tobias Wilcke unter meiner Anleitung in seiner Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>223</sup>

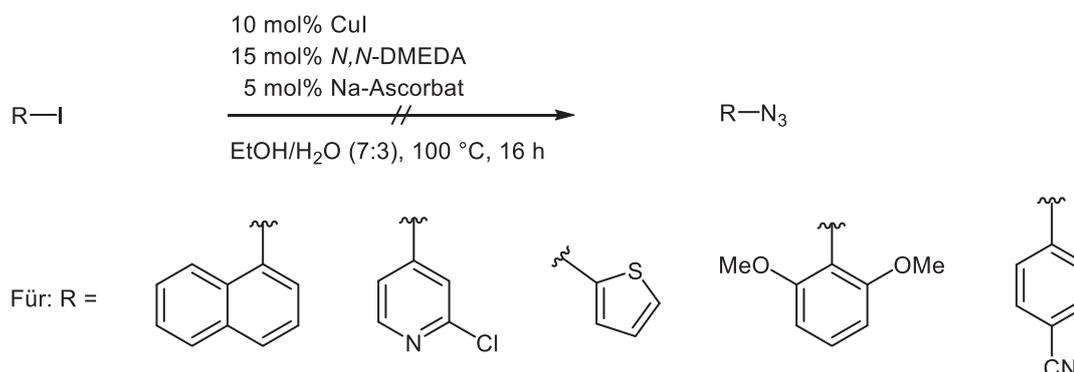
Entsprechend diesen Reaktionsbedingungen konnten vier weitere aromatische Azide in moderaten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 4.61). Mit 63 % zeigte das Methylester-substituierte Azid **8n** mit 63 % die höchste Ausbeute, während bei den Chlor- und Fluor-substituierten Derivaten die Ausbeuten nicht über 40 % stiegen. Das Donor-substituierte Azid **8m** zeigte mit 52 % ebenfalls eine gute Ausbeute.



**Schema 4.61:** Synthese der Arylazide **8k-n**. [a] Die Verbindung wurde von Tobias Wilcke unter meiner Anleitung in seiner Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>223</sup>

Unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen konnten sowohl sterisch anspruchsvolle als auch heterocyclische Aryliodide nicht in die entsprechenden Azide übergeführt werden

(Schema 4.62). In diesen Fällen wurden die Edukte reisoliert. Das 4-Cyanoiodbenzol und das Iodnaphthalen ließen sich ebenfalls nicht zum Azid umsetzen.



**Schema 4.62:** Gescheiterte Arylazidsynthesen.

Zur Bestätigung einer erfolgreichen Umsetzung wurden zum Vergleich die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Azide und der Arylhalogenide herangezogen. Die chemische Verschiebung des aromatischen Kohlenstoffkerns, an dem das Iodatombunden ist, erscheint bei  $\delta$  94.1 und ist bei den Aziden weiter zum Tieffeld in einen für aromatische Kohlenstoffkerne typischen Bereich bei  $\delta$  122.6 hin verschoben. Zur Verifizierung der Azide, wurden neben der NMR-Spektroskopie auch die Massenspektrometrie herangezogen. Bei allen Aziden lassen sich die Molpeaks in den Massenspektren wiederfinden. In den Spektren sind auch Fragmentpeaks mit einem Massenverlust von  $m/z = 28$  zu sehen, die dem  $[\text{M-N}_2]^+$ -Fragment zuzuordnen sind.

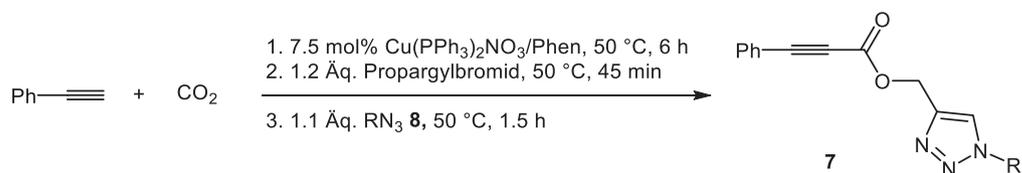
### 4.8.3 Synthese und Charakterisierung der Triazole 7

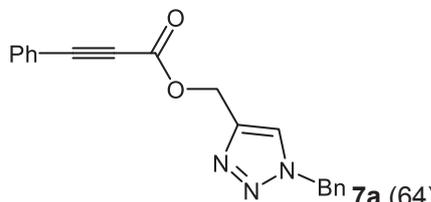
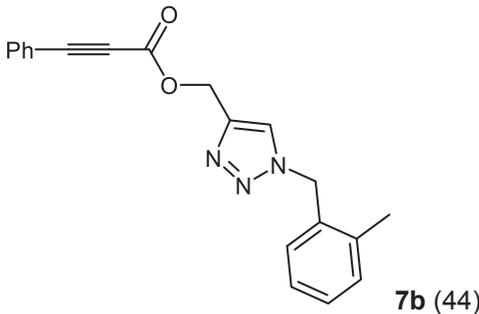
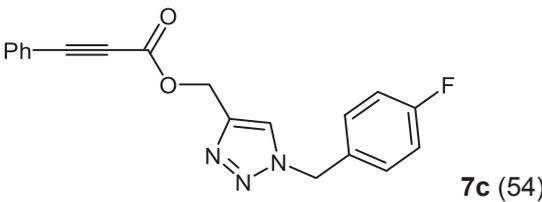
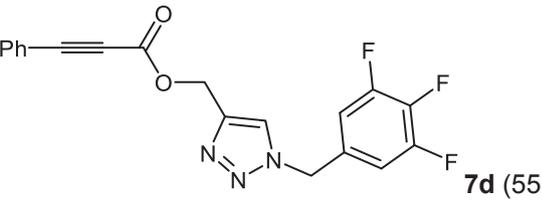
Mit Hilfe der optimierten Bedingungen und den synthetisierten Aziden konnten somit 15 weitere Propiolat-substituierte Triazole in einer konsekutiven Vier-Komponentenreaktion in guten Ausbeuten dargestellt werden. Dabei zeigte sich, dass die Erhöhung der Katalysatorbeladung schon zu Beginn der Carboxylierungsreaktion auf 7.5 mol% die gleiche Auswirkung auf die Reaktionszeit der CuAAC hatte, wie die Zugabe von Triphenylphosphan. Somit wurden einige Synthesen mit einer erhöhten Kupferkonzentration ohne die Zugabe von Triphenylphosphan durchgeführt. In der Tabelle 4.17 sind die Triazole **7** aufgeführt, bei denen die Azid-Komponente variiert wurde. Mit 64 % zeigte das Triazol **7a** mit dem Benzylsubstituenten die höchste Ausbeute. Die weiteren Benzyl-substituierten Triazole **7b-d** wiesen mit 44-55 % ebenfalls gute Ausbeuten auf. Sowohl sterisch gehinderte als auch sekundäre Azide ließen sich in der Synthesesequenz ohne großen Ausbeuteverlust einsetzen und führten zu den Triazolen **7e** und **7f** in 52 % und 44 % Ausbeute (Einträge 5 und 6). Auch diverse aromatische Azide kamen zum Einsatz und unterstreichen die Kompatibilität der milden Reaktionsbedingungen mit einer Vielzahl an Edukten. Das Phenylazid (**8h**) führte zum

## Allgemeiner Teil

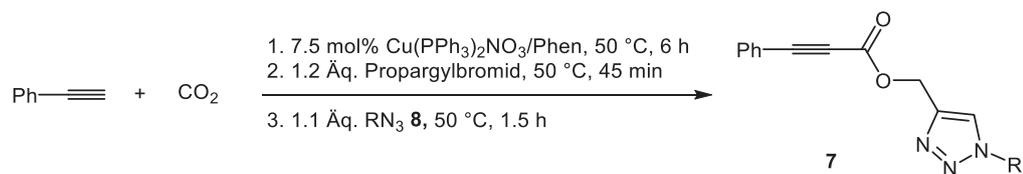
Propiolat-substituierten Triazol **7g** mit einer Ausbeute von 57 % während bei den substituierten Arylaziden die Ausbeuten etwas niedriger waren. Dabei ergaben Arylazide mit elektronenziehenden Substituenten niedrigere Ausbeuten (Einträge 9-11) im Vergleich zu Donor-substituierten Arylaziden (Einträge 8 und 12).

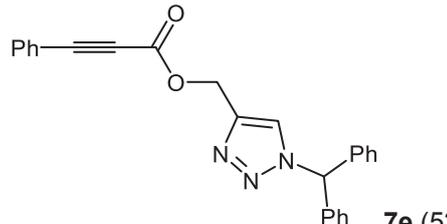
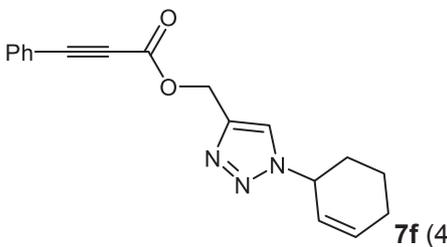
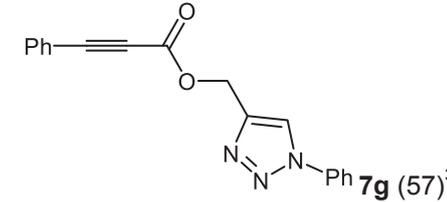
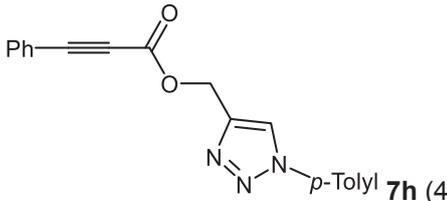
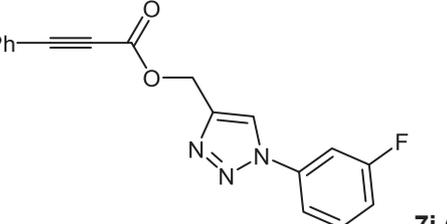
**Tabelle 4.17:** Synthesebeispiele der Triazole **7** mittels der Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz im Eintopf. Variation der Azide **8**.



| Eintrag        | Azid      | Triazol <b>7</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                                          |
|----------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1              | <b>8a</b> |  <p><b>7a</b> (64)<sup>3</sup></p> |
| 2 <sup>2</sup> | <b>8c</b> |  <p><b>7b</b> (44)</p>            |
| 3              | <b>8b</b> |  <p><b>7c</b> (54)</p>            |
| 4              | <b>8e</b> |  <p><b>7d</b> (55)</p>            |

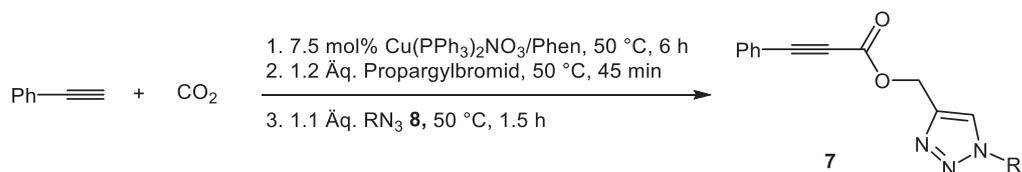
**Tabelle 4.17:** Synthesebeispiele der Triazole **7** mittels der Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz im Eintopf. Variation der Azide **8**.

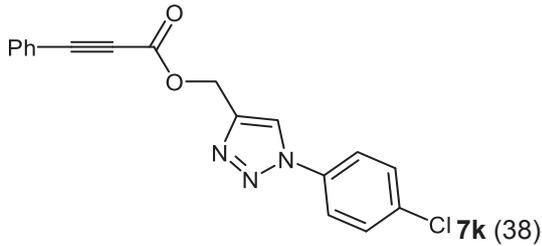
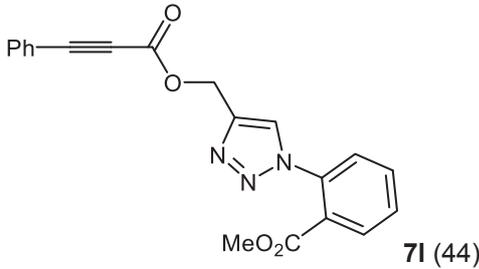
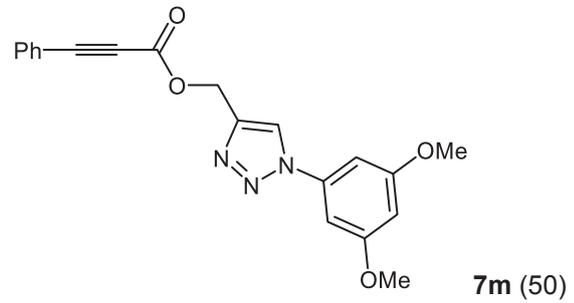


| Eintrag        | Azid      | Triazol <b>7</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                                        |
|----------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5              | <b>8f</b> | <br><b>7e</b> (52)                |
| 6              | <b>8g</b> | <br><b>7f</b> (44)               |
| 7              | <b>8h</b> | <br><b>7g</b> (57) <sup>3</sup> |
| 8 <sup>2</sup> | <b>8i</b> | <br><b>7h</b> (41)              |
| 9              | <b>8k</b> | <br><b>7i</b> (38)              |

## Allgemeiner Teil

**Tabelle 4.17:** Synthesebeispiele der Triazole **7** mittels der Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz im Eintopf. Variation der Azide **8**.

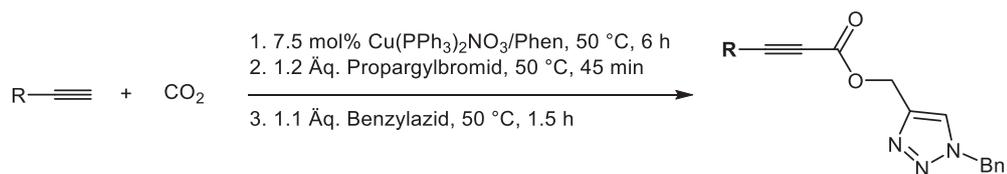


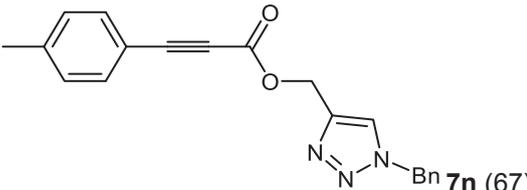
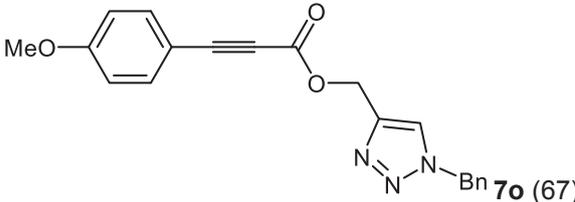
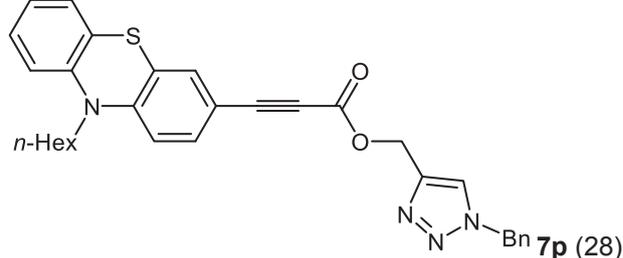
| Eintrag | Azid      | Triazol <b>7</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                                                          |
|---------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10      | <b>8l</b> |  <p style="text-align: right;"><b>7k</b> (38)</p>   |
| 11      | <b>8n</b> |  <p style="text-align: right;"><b>7l</b> (44)</p>  |
| 12      | <b>8m</b> |  <p style="text-align: right;"><b>7m</b> (50)</p> |

<sup>1</sup> Isolierte Ausbeute; <sup>2</sup> Die Verbindungen wurden von Tobias Wilcke unter meiner Anleitung in der Bachelorarbeit synthetisiert; <sup>223</sup> <sup>3</sup> 5 mol% [Cu]/Phen, Zugabe von PPh<sub>3</sub> während der Carboxylierung nach 5 h.

Drei weitere Beispiele mit einer Variation der Acetylenkomponente konnten erhalten werden. Das *para*-Tolylacetylen und das *para*-Methoxyphenylacetylen zeigten mit jeweils 67 % gute Ausbeuten (Tabelle 4.18, Einträge 1 und 2), dagegen ergab das Phenothiazin-substituierte Acetylen den Ester **7p** in geringeren Ausbeuten (28 %, Eintrag 3).

**Tabelle 4.18:** Synthesebeispiele der Triazole **7** mittels der Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz im Eintopf. Variation der Alkine.



| Eintrag | Acetylen                                     | Triazol <b>7</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                        |
|---------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | <i>p</i> -Tolylacetylen                      |  <b>7n</b> (67)   |
| 2       | <i>p</i> -Methoxyphenylacetylen              |  <b>7o</b> (67)  |
| 3       | 3-Ethynyl-10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin |  <b>7p</b> (28) |

<sup>1</sup> Isolierte Ausbeute.

### 4.8.3.1 Charakterisierung der Propiolat-substituierten Triazole **7**

Alle Propiolat-substituierten Triazole **7** konnten mit Hilfe der NMR- und IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse oder hochauflösende Massenspektrometrie vollständig charakterisiert werden. Bei allen Verbindungen handelt es sich um farblose bis leicht gelbe Feststoffe bis auf einige wenige Beispiele, die als harzartige Verbindungen isoliert wurden. Als charakteristische Signale im  $^1\text{H-NMR}$  sind unter anderem die Methylenprotonen zu nennen, die bei den Benzyl-substituierten Triazolen **7a-d** und **7n-p** in zweifacher Ausführung bei chemischen Verschiebung von  $\delta$  5.27-5.36 und 5.36-5.54 als Singulett zu sehen sind ( $\delta$   $\text{H}^1$  und  $\delta$   $\text{H}^2$ , Tabelle 4.19). Die  $\text{H}^1$ -Protonen erscheinen weiter hochfeldverschoben als die  $\text{H}^3$ -Protonen. Diese Beobachtung widerspricht der Erwartung, dass die  $\text{H}^1$ -Protonen aufgrund ihrer Nachbarschaft zum elektronegativerem Sauerstoff der Esterbindung weiter im Tieffeld erscheinen sollten. Diese Zuordnung wird mit Hilfe eines HMBC-Experiments bestätigt. Dies ist beispielhaft anhand der Verbindung **7a** in der Abbildung 4.28 gezeigt. Als eindeutiges Indiz ist der Kreuzpeak zwischen den Signalen bei  $\delta$  5.27 und  $\delta$  153.8 zu sehen. Hierbei handelt es sich um die  $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zwischen einer der zu untersuchenden Methylenprotonen und dem quartären Kohlenstoffkern der Estergruppe. Da die  $\text{H}^3$ -Methylenprotonen wegen der  $^4J_{\text{CH}}$ -Kopplung nicht im Spektrum zu sehen wären, stammt dieses Signal von den  $\text{H}^1$ -Protonen. Als weitere Bestätigung ist der Kreuzpeak zwischen den Signalen bei  $\delta$  5.27 und  $\delta$  142.3 zu sehen. Hierbei handelt es sich um die  $^2J_{\text{CH}}$ -Kopplung zwischen den  $\text{H}^1$ -Protonen und dem quartären Kohlenstoffkern des Triazolcyclus. Die  $^4J_{\text{CH}}$ -Kopplung der  $\text{H}^3$ -Protonen zu diesem quartären Kohlenstoffkern ist nicht im HMBC-Spektrum zu sehen.

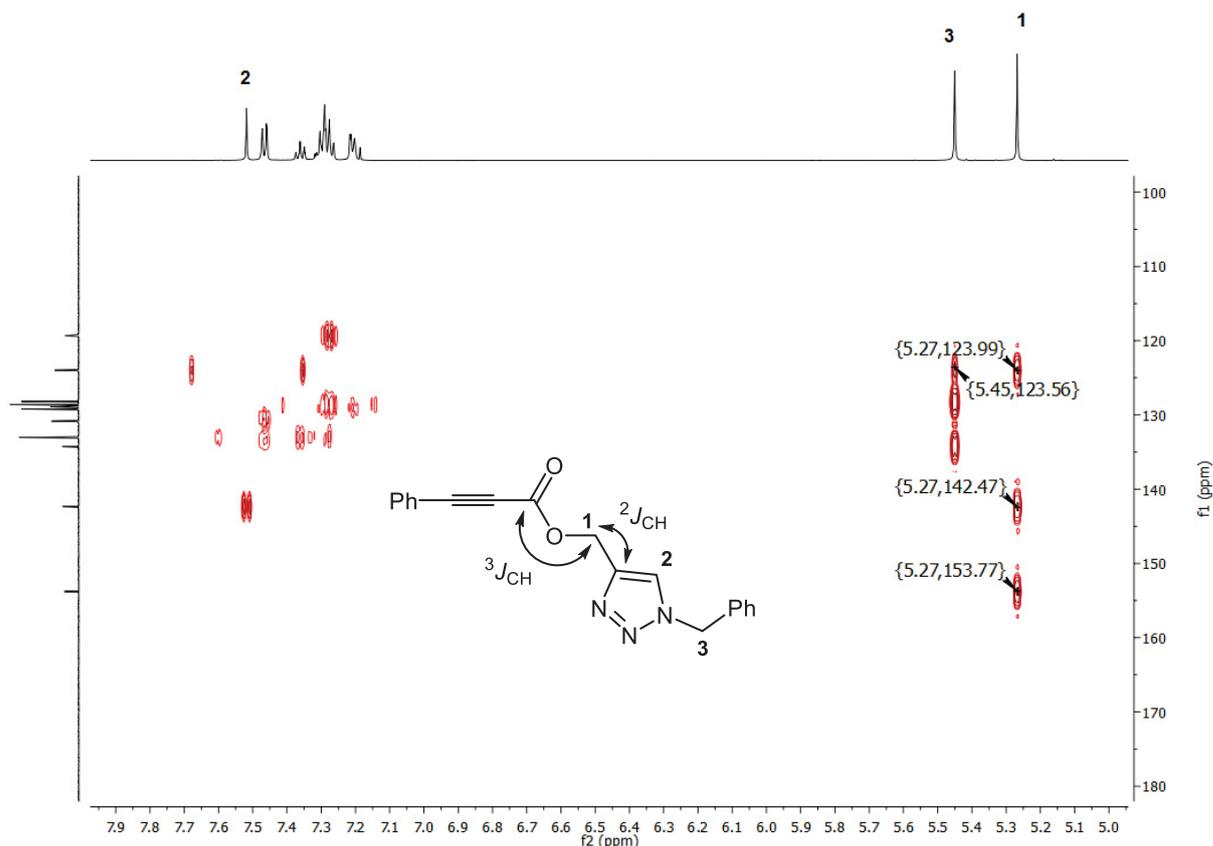


Abbildung 4.28: HMBC-Spektrum der Verbindung **7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz, 298 K).

Mit diesem HMBC-Spektrum kann auch die gezeigte Regioisomerie des Triazols bestätigt werden und wird mit Hilfe der Abbildung 4.29 verdeutlicht. Für die Analyse wurden die Kopplungen zwischen den  $\text{H}^3$ -Methylenprotonen und dem Methinkohlenstoffkern des Triazols genauer untersucht. Im Falle des Regioisomers **7a A** handelt es sich um eine  $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zwischen den genannten Kernen und sollte im HMBC-Spektrum als Kreuzpeak sichtbar sein, während bei dem Regioisomer **7a B** aufgrund der  $^4J_{\text{CH}}$ -Kopplung kein Kreuzpeak zu erkennen sein sollte. In dem in der Abbildung 4.28 dargestellten HMBC-Spektrum ist eindeutig ein Kreuzpeak zwischen den Methylenprotonen  $\text{H}^3$  bei  $\delta$  5.27 und dem Methinkohlenstoffkern  $\text{C}^2$  bei  $\delta$  123.8 zu finden, was die regioisomere Struktur **A** verifiziert. Ein Regioisomerengemisch kann aufgrund nur eines Signalsatzes in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ausgeschlossen werden.

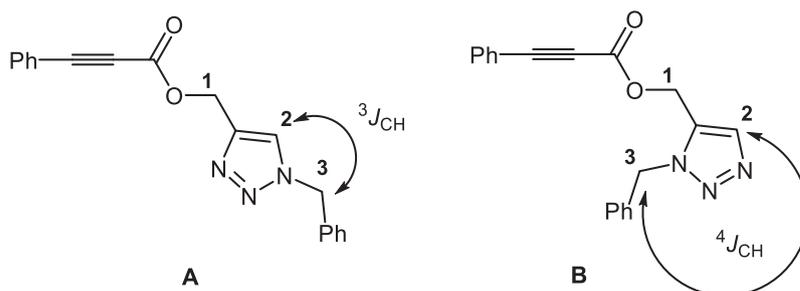
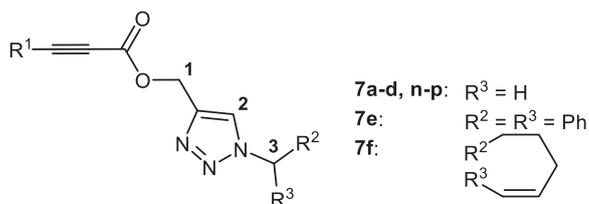


Abbildung 4.29: Die zwei möglichen Regioisomere der Verbindung **7a**.

## Allgemeiner Teil

Die Resonanz des Triazolylprotons  $H^2$  der Verbindungen **7a-f** und **7n-p** führt zu einem scharfen Singulett und ist bei  $\delta$  7.47-7.69 zu finden. Die Signale des  $H^2$ -Triazolylprotons und des  $H^3$ -Methinprotons befinden sich bei dem Triazol **7e** unter den aromatischen Protonensignalen, während das Methinproton  $H^3$  bei dem Triazol **7f** wieder in dem charakteristischen Bereich als Multiplett bei  $\delta$  5.22-5.31 zu finden ist.

**Tabelle 4.19:** Charakteristische Protonensignale der Propiolat-substituierten Triazole **7a-f** und **7n-p** in  $CDCl_3$  (298 K, 300 MHz).



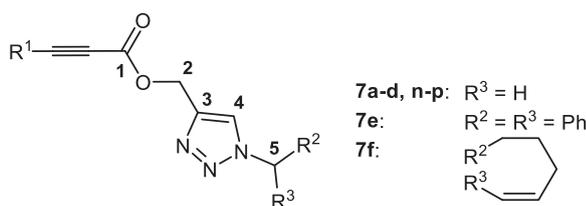
| Triazol 7 | $\delta H^1$       | $\delta H^2$       | $\delta H^3$ |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------|
| <b>7a</b> | 5.27               | 7.51               | 5.45         |
| <b>7b</b> | 5.33               | 7.47               | 5.54         |
| <b>7c</b> | 5.34               | 7.59               | 5.50         |
| <b>7d</b> | 5.36               | 7.67               | 5.47         |
| <b>7e</b> | im Aromatenbereich | im Aromatenbereich | 5.36         |
| <b>7f</b> | 5.22-5.31          | 7.69               | 5.36         |
| <b>7n</b> | 5.33               | 7.58               | 5.52         |
| <b>7o</b> | 5.33               | 7.58               | 5.52         |
| <b>7p</b> | 5.33               | 7.57               | 5.53         |

Die  $^1H$ -NMR-Spektren der Triazole **7g-m** mit einem aromatischen Substituenten am Triazolring unterscheiden sich durch ein fehlendes Signal einer Methylengruppe. Die Resonanz der  $H^1$ -Protonen erscheint als Singulett in dem Bereich  $\delta$  5.45-5.47. Das Singulett des  $H^2$ -Protons ist in dem Bereich  $\delta$  8.07-8.12 zu finden und erfährt im Vergleich zu den Estern **7a-f** und **7n-p** aufgrund der aromatischen Substituenten eine leichte Tieffeldverschiebung.

Die charakteristischen Signale der Verbindungen **7a-f** und **7n-p** im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum sind in der Tabelle 4.20 aufgeführt. Das am weitesten im Tieffeld erscheinende Signal bei  $\delta$  153.8-154.2 stammt von dem  $C^1$ -Kern der Estergruppe. Mit Hilfe des HSQC-Experiments konnten der  $C^2$ - und  $C^5$ -Kern identifiziert werden. Hier zeigt sich, dass der in Nachbarschaft zu

der Estergruppe befindliche C<sup>2</sup>-Kern weiter im Tieffeld bei  $\delta$  58.9-59.2 Resonanz zeigt, als der an den Triazolring gebundene C<sup>5</sup>-Kern, der bei  $\delta$  52.9-54.4 zu finden ist. In der Verbindung **7e** erfährt der C<sup>5</sup>-Methinkohlenstoffkern aufgrund des diamagnetischen Ringstromeffekts der beiden Phenylsubstituenten eine stärkere Tieffeldverschiebung und ist bei  $\delta$  68.4 zu sehen. Die Resonanz des quartären Kohlenstoffkerns C<sup>3</sup> der Triazoleinheit führt in dem Bereich  $\delta$  141.5-143.4 zu einem Singulett. Im aromatischen Bereich bei  $\delta$  123.7-124.3 erscheint die Resonanz des C<sup>4</sup>-Kerns.

**Tabelle 4.20:** Charakteristische Kohlenstoffkernsignale der Propiolat-substituierten Triazole **7a-f** und **7n-p** in CDCl<sub>3</sub> (298 K, 75 MHz).



| Triazol 7 | $\delta$ C <sup>1</sup> | $\delta$ C <sup>2</sup> | $\delta$ C <sup>3</sup> | $\delta$ C <sup>4</sup> | $\delta$ C <sup>5</sup> |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>7a</b> | 153.9                   | 59.0                    | 143.4                   | 124.0                   | 54.4                    |
| <b>7b</b> | 153.8                   | 59.0                    | 142.2                   | 123.7                   | 52.5                    |
| <b>7c</b> | 154.1                   | 59.2                    | 142.8                   | 124.2                   | 53.9                    |
| <b>7d</b> | 153.9                   | 58.9                    | 143.0                   | 124.3                   | 52.9                    |
| <b>7e</b> | 153.9                   | 59.1                    | 141.8                   | 124.2                   | 68.4                    |
| <b>7f</b> | 154.0                   | 59.2                    | 141.5                   | 123.9                   | 56.1                    |
| <b>7n</b> | 154.0                   | 59.0                    | 142.5                   | 124.0                   | 54.4                    |
| <b>7o</b> | 154.2                   | 58.9                    | 142.6                   | 124.0                   | 54.4                    |
| <b>7p</b> | 154.1                   | 59.0                    | 142.6                   | 123.8                   | 54.4                    |

Die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffkerne Propiolat-substituierter Triazole mit aromatischen Substituenten bewegen sich in dem gleichen Bereich wie die in der Tabelle 4.20 aufgeführten Verbindungen. Anhand der Verbindung **7m** soll das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum dieser Verbindungsklasse diskutiert werden (Abbildung 4.30). Die Kohlenstoffkerne der Methylgruppen ergeben aufgrund der Symmetrie ein Singulett bei  $\delta$  55.9. Ebenfalls weit im Hochfeld erscheint die Resonanz des Methylenkohlenstoffkerns C<sup>7</sup> bei  $\delta$  59.0. Bei  $\delta$  80.3 und 87.5 sind die beiden quartären Kohlenstoffkerne C<sup>9</sup> und C<sup>10</sup> der internen Dreifachbindung zu finden. Die beiden Methoxysubstituenten erhöhen die Elektronendichte im Aromaten, wodurch

## Allgemeiner Teil

die C<sup>3</sup>- und C<sup>1</sup>-Kerne eine relativ große Hochfeldverschiebung erfahren und außerhalb des für Aromaten typischen Bereichs bei  $\delta$  99.2 und  $\delta$  101.0 ein Signal ergeben. Die Kohlenstoffkerne C<sup>2</sup> erfahren aufgrund der elektronegativen Sauerstoffatome eine starke Tieffeldverschiebung und sind bei  $\delta$  161.7 zu sehen. Ebenfalls weit im Tieffeld erscheinen die Resonanzen der quartären Kohlenstoffkerne C<sup>8</sup> und C<sup>6</sup> bei  $\delta$  154.0 und 142.7, da eine direkte Nachbarschaft zu elektronenziehenden Heteroatomen gegeben ist. Die aromatischen Kohlenstoffkerne C<sup>4</sup> und C<sup>5</sup> sowie C<sup>11</sup> bis C<sup>14</sup> erscheinen alle in dem Bereich  $\delta$  119.4-138.4, dessen Zuordnungen mit Hilfe des 135-DEPT-Spektrums und Inkrementrechnungen erfolgte.

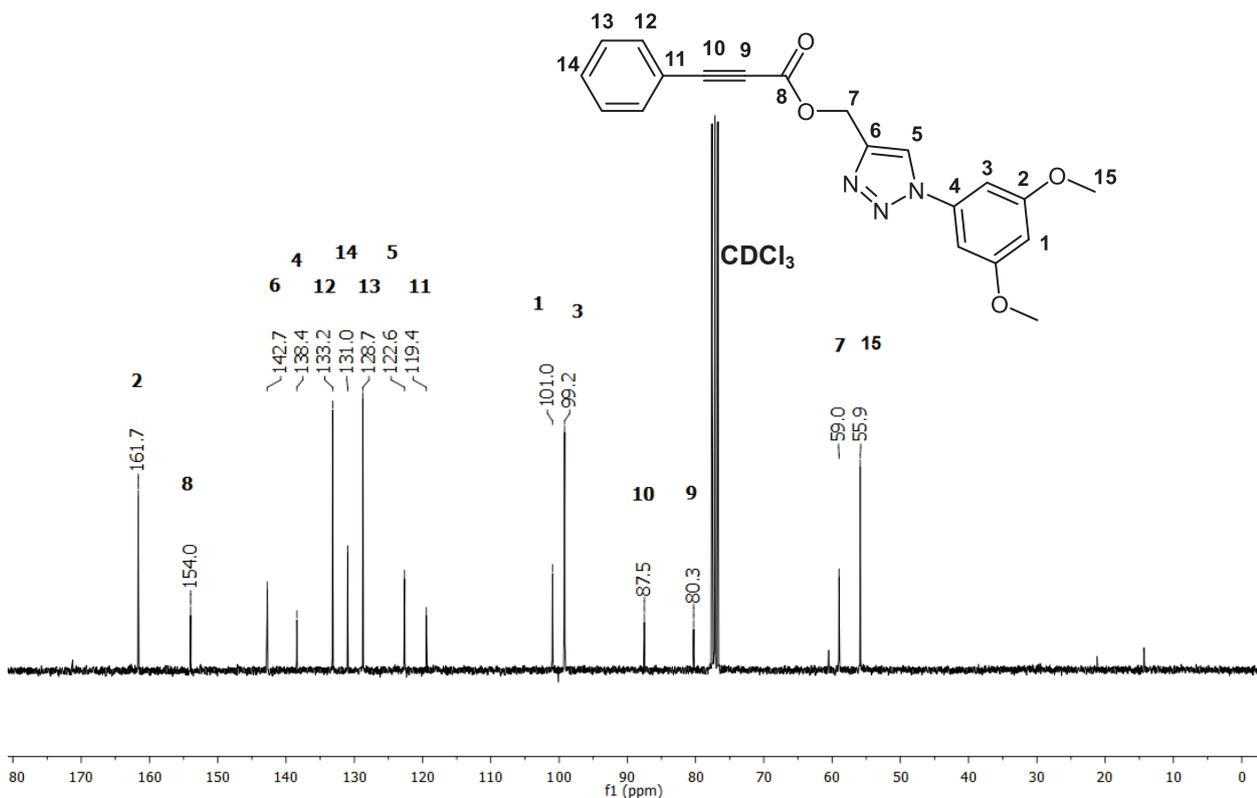
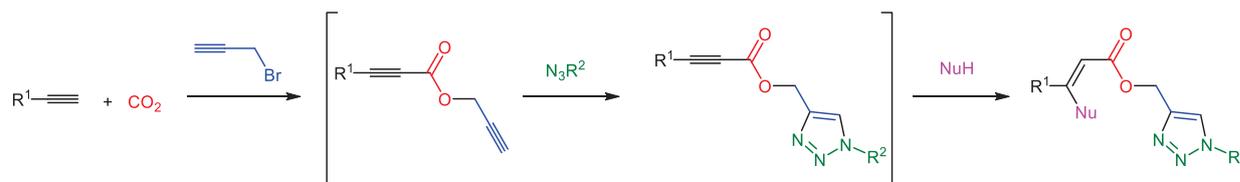


Abbildung 4.30: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **7m** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).

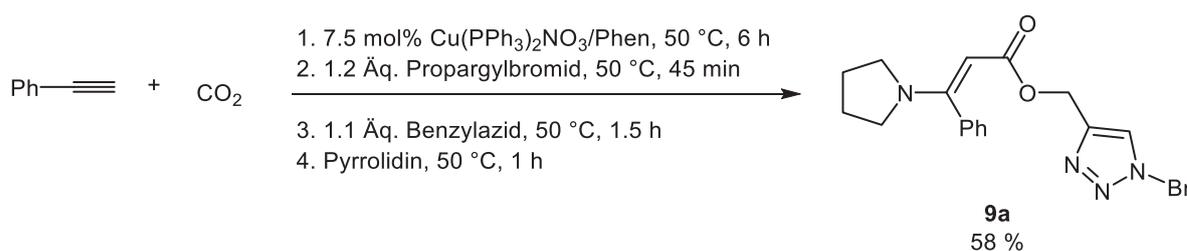
#### 4.8.4 Erweiterung der Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz

Die Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz sollte um einen Reaktionsschritt erweitert werden. Als reaktive Einheit bleibt in den Propiolat-substituierten Triazolen **7** der Michael-Akzeptor bisher unberührt. Durch eine nucleophile Addition am Michael-System können hochsubstituierte Acrylate im Ein-Topf über eine Fünf-Komponentenreaktion dargestellt werden (Schema 4.63).



**Schema 4.63:** Fünf-Komponentensynthese Methyltriazolyl-substituierter Acrylate **9** über eine Carboxylierungs-CuAAC-Michael-Additionssequenz.

Bei der Wahl der Nucleophile wurde zunächst auf die cyclische Aminbase Pyrrolidin zurückgegriffen. In einem ersten Versuch für die Synthese der Acrylate wurde im Anschluss an die Carboxylierungs-CuAAC-Sequenz mit Phenylacetylen, Propargylbromid und Benzylazid als Reaktionspartnern Pyrrolidin zugegeben und die Reaktionstemperatur von 50 °C für die Michael-Addition beibehalten (Schema 4.64). Die Reaktionskontrolle zeigte bereits nach 1 h die vollständige Umsetzung des intermediären Triazols **7a** an und ein neues Produkt war zu erkennen. Nach einer entsprechenden Aufarbeitung mit anschließender säulenchromatographischer Reinigung bestätigte die Analytik das Acrylat **9a**. In diesem ersten Versuch wurden 58 % des Acrylats **9a** über eine vierstufige Fünf-Komponentensynthese, die zwei Katalysecyclen beinhaltet, elementaranalysenrein isoliert.



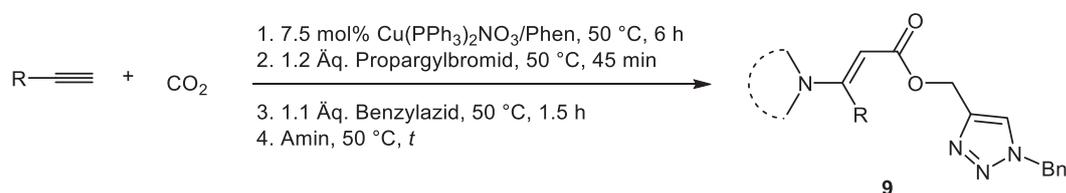
**Schema 4.64:** Synthese des Acrylats **9a** über eine vierstufige Fünf-Komponentenreaktion im Ein-Topf.

Aufgrund der guten Ausbeute der vierstufigen Reaktionssequenz und der sauber verlaufenden Reaktion ohne weitere Nebenprodukte erschienen weitere Optimierungen für die Michael-Addition nicht notwendig. Mit Hilfe dieser Reaktionsbedingungen gelang die Synthese von vier weiteren Acrylatsen im Ein-Topf-Verfahren. Zum Einsatz kamen drei weitere cyclische Aminbasen wie Piperidin, Morpholin und Azepan, die die entsprechenden Acrylate **9b-d** in vergleichbaren Ausbeuten von 44-46 % ergaben. Das acyclische Amin Methylbenzylamin **9e** zeigte mit 52 % ebenfalls eine gute Ausbeute. Zum Vergleich führte der Einsatz des

## Allgemeiner Teil

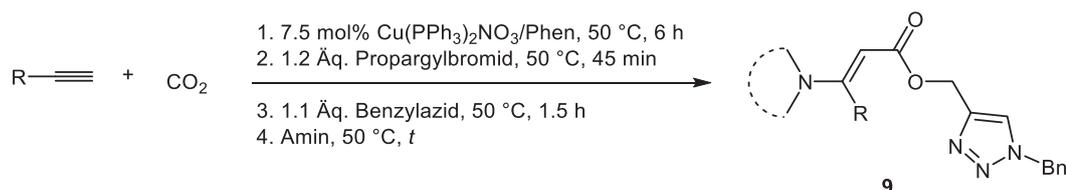
Benzylamins als Vertreter der primären Amine zu keiner Michael-Addition. Auch eine Erhöhung der Äquivalente des Benzylamins oder der Temperatur führte zu keiner Umsetzung des intermediären Propiolat-substituierten Triazols. Dibenzylamin zeigte ebenfalls keine Reaktivität bei der Michael-Additionsreaktion. Der sterische Anspruch war in diesem Fall vermutlich der Grund für die fehlgeschlagene Umsetzung zum entsprechenden Acrylat. Was weiterhin zu erwähnen ist, ist der signifikante Unterschied in den Reaktivitäten der eingesetzten Amine. Während mit Pyrrolidin und Piperidin die Michael-Addition bereits nach 1 h vollendet war, zeigten Morpholin, Azepan und Methylbenzylamin erst nach 16 h Reaktionszeit eine vollständige Umsetzung zum Acrylat an. Bei Morpholin liegt der Reaktivitätsunterschied in der schwächeren Basizität und der damit einhergehenden schwächeren Nucleophilie begründet. Da der pKs-Wert des Azepans mit 11.4<sup>224</sup> dem des Piperidins sehr nahe liegt, kann der Grund für die längere Reaktionszeit nicht durch eine schwächere Nucleophilie erklärt werden, sondern muss mit den sterischen Effekten begründet werden. Im Azepan ist der Winkel zwischen den Alkylsubstituenten am Stickstoff zum freien Elektronenpaar aufgrund der Siebenringstruktur verkleinert, sodass das freie Elektronenpaar für eine Orbitalüberlappung sterisch mehr abgeschirmt ist.

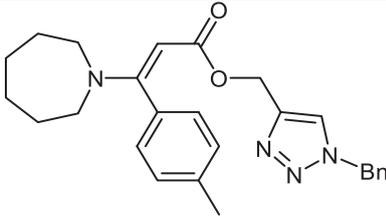
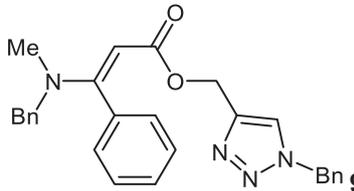
**Tabelle 4.21:** Synthesebeispiele der Acrylate **9** dargestellt über eine Carboxylierungs-Propargylierungs-CuAAC-Michael-Additionssequenz im Ein-Topf.



| Eintrag | Acetylen       | Amin      | t [h] | Acrylat <b>9</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup> |
|---------|----------------|-----------|-------|----------------------------------------------|
| 1       | Phenylacetylen | Piperidin | 1     | <b>9b</b> (44)                               |
| 2       | Phenylacetylen | Morpholin | 16    | <b>9c</b> (46)                               |

**Tabelle 4.21:** Synthesebeispiele der Acrylate **9** dargestellt über eine Carboxylierungs-Propargylierungs-CuAAC-Michael-Additionssequenz im Ein-Topf.

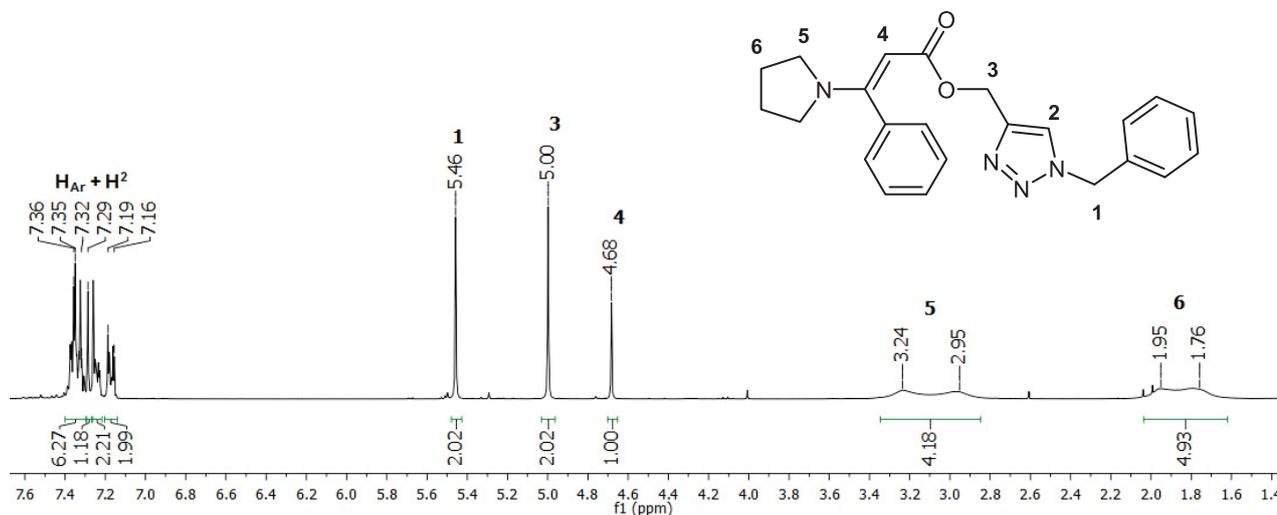


| Eintrag | Acetylen                | Amin             | t [h] | Acrylat <b>9</b> (Ausbeute [%]) <sup>1</sup>                                                        |
|---------|-------------------------|------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3       | <i>p</i> -Tolylacetylen | Azepan           | 16    |  <b>9d</b> (45)   |
| 4       | Phenylacetylen          | Methylbenzylamin | 16    |  <b>9e</b> (52) |

<sup>1</sup> Isolierte Ausbeute.

#### 4.8.4.1 Charakterisierung der Acrylate **9**

Die Acrylate **9a-e** konnten bis auf eine röntgenkristallographische Untersuchung vollständig charakterisiert werden. Die Verbindungen wurden bis auf das Acrylat **9e**, das eine harzartige Konsistenz zeigte, als farblose Feststoffe isoliert. Die NMR-Spektren werden beispielhaft anhand des Acrylats **9a** diskutiert, die in Abbildung 4.31 und Abbildung 4.33 gemeinsam mit den Lokantensätzen dargestellt sind. In dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abbildung 4.31) sind im Vergleich zu dem Propiolat-substituierten Ester **7a** drei weitere Signale zu erkennen, die eine Michael-Addition des Pyrrolidins bestätigen. Am weitesten hochfeldverschoben sind zwei sehr breite Signale des Pyrrolidylsubstituenten mit dem Integral von jeweils vier zu erkennen. Das Multiplett bei  $\delta$  1.63-2.05 kann eindeutig den H<sup>6</sup>-Protonen zugeordnet werden, da die Resonanzen der H<sup>5</sup>-Protonen aufgrund ihrer Nähe zum elektronegativen Stickstoff weiter im Tieffeld bei  $\delta$  2.82-3.35 erscheinen. Das H<sup>4</sup>-Proton der durch die Michael-Addition entstandenen Doppelbindung ergibt ein scharfes Singulett bei  $\delta$  4.68. Die Zuordnung der Methylenprotonen gelang bei den Acrylaten ebenfalls mit Hilfe eines HMBC-Spektrums. Das Singulett bei  $\delta$  5.00 stammt von den H<sup>3</sup>-Protonen, während die H<sup>1</sup>-Protonen weiter im Tieffeld bei  $\delta$  5.46 Resonanz zeigen. Das H<sup>2</sup>-Proton ist unter den Signalen der aromatischen Protonen nicht eindeutig zu identifizieren.



**Abbildung 4.31:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Acrylats **9a** mit dem Lokantensatz der Protonen (CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 300 MHz).

Das Vorliegen eines *E/Z*-Gemisches kann bei allen Verbindungen **9a-e** ausgeschlossen werden, da in keinem der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ein weiteres Signal für das H<sup>4</sup>-Proton zu finden ist. Mit Hilfe von NOE-Experimenten, konnten alle Acrylate als *E*-Diastereomere verifiziert werden, da in allen Spektren ein Kreuzsignal zwischen den H<sup>5</sup>-Protonen und dem H<sup>4</sup>-Proton zu erkennen waren, wie es exemplarisch an der Verbindung **9c** in der Abbildung 4.32 gezeigt ist. Bei der Verbindung **9e** ist ein Kreuzsignal zwischen dem H<sup>4</sup>-Proton und den Methylprotonen des Methylbenzylamins zu sehen.

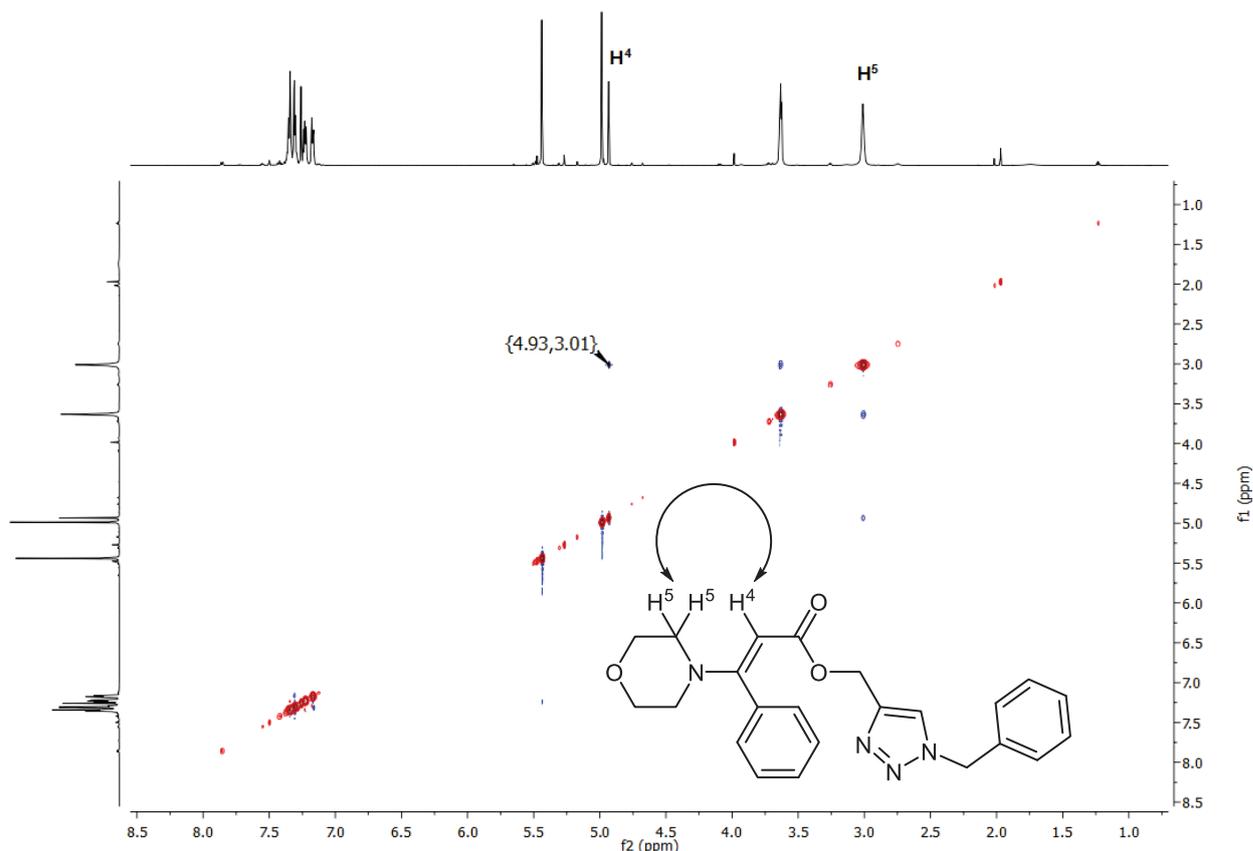
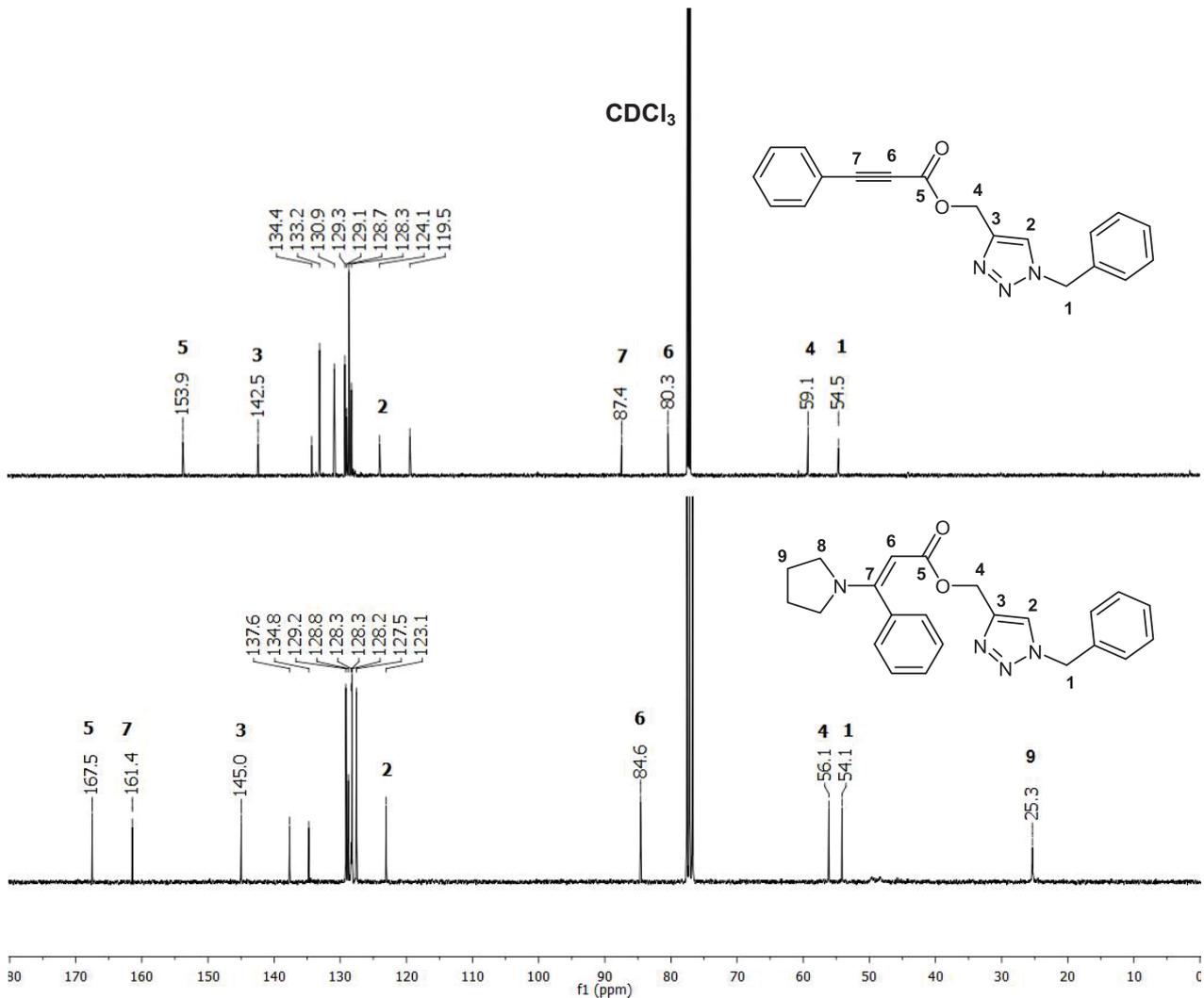


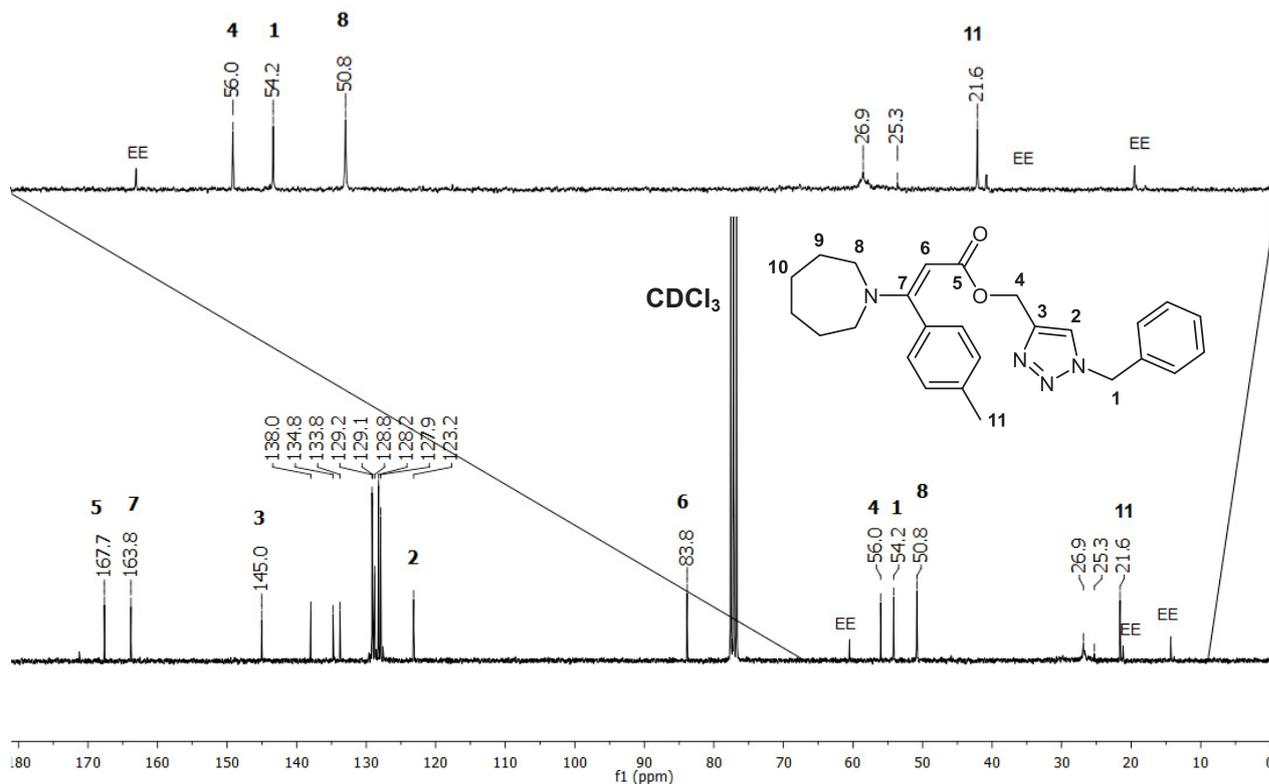
Abbildung 4.32: NOE-Spektrum der Verbindung **9c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).

In der Abbildung 4.33 sind die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **7a** (oben) und **9a** (unten) zum Vergleich dargestellt. Statt der zwei zu erwartenden zusätzlichen Signale des Pyrrolidylsubstituenten im aliphatischen Bereich ist nur ein weiteres Signal zu erkennen. Die Kohlenstoffkerne  $\text{C}^9$  sind am weitesten im Hochfeld bei  $\delta$  25.3 zu erkennen, während die  $\text{C}^8$ -Kerne des Pyrrolidylrestes, die bei einer Verschiebung um  $\delta$  55 zu erwarten wären, nicht im Spektrum zu finden sind. Die Resonanz des Kohlenstoffkerns  $\text{C}^6$  führt zu dem Signal bei  $\delta$  84.6, während die Resonanz des quartären  $\text{C}^7$ -Kerns im Tieffeld bei  $\delta$  161.4 zu finden ist. Das Signal des Kohlenstoffkerns  $\text{C}^5$  verschiebt sich nach der Addition des Pyrrolidins weiter ins Tieffeld von  $\delta$  153.9 (für **7a**) nach 167.5. Die Signale der Kohlenstoffkerne  $\text{C}^1$ - $\text{C}^4$  erfahren durch die Michael-Addition keine signifikante Veränderung in ihrer chemischen Verschiebung.



**Abbildung 4.33:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Verbindungen **7a** (oben) und **9a** (unten) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).

In dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Acrylats **9d** sind die Signale der Methylenkohlenstoffkerne der Azepangruppe ebenfalls schwer zu identifizieren, was in der Abbildung 4.34 deutlich zu erkennen ist. Bei genauerer Betrachtung des aliphatischen Bereichs, sind neben den beiden charakteristischen Signalen der Kohlenstoffkerne C<sup>1</sup> und C<sup>4</sup> bei  $\delta$  54.2 und 56.0 nur zwei weitere Singulettts zu erkennen, von denen das Signal bei  $\delta$  21.6 dem Methylkohlenstoffkern C<sup>11</sup> zugeordnet werden kann. Die Resonanz der C<sup>8</sup>-Kerne erscheint bei  $\delta$  50.8 und sind als einzige Kohlenstoffkerne der Azepangruppe zu sehen. Bei  $\delta$  26.9 und 25.3 heben sich ganz schwach Signale von der Grundlinie ab, die aufgrund ihrer chemischen Verschiebungen von den C<sup>9</sup>- und C<sup>10</sup>-Kernen stammen könnten.



**Abbildung 4.34:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **9d** mit einer Vergrößerung des aliphatischen Bereichs ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).

Von den Acrylaten **9** wurden ESI<sup>+</sup>-Spektren vermessen. Bei der Verbindung **9a** zeigte sich neben dem  $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Molpeak noch zusätzlich ein Signal mit der Massenzahl 336. Diese Masse lässt sich dem hydrolysierten Enaminoester zuordnen. In den ESI-Spektren der Acrylate **9b** und **9c** ließen sich ausschließlich die hydrolysierten Produkte wiederfinden, während sie bei den Acrylaten **9d** und **9e** im Massenspektrum nicht zu erkennen waren.

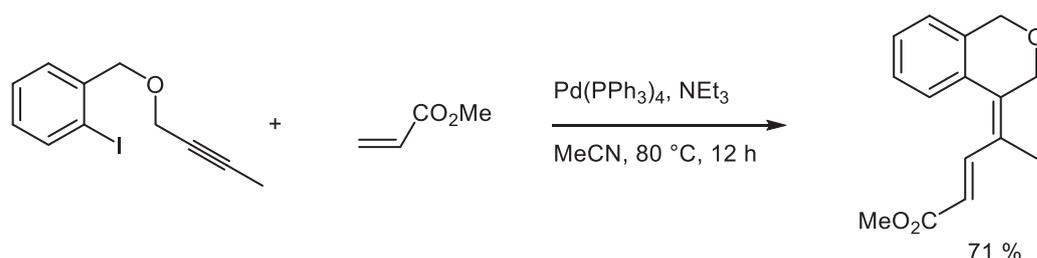
#### 4.8.5 Intramolekulare Carbometallierung interner Dreifachbindungen

Alkine und Alkene zeigen im Vergleich zu Carbonylverbindungen wie Ketone, Ester und sogar Aldehyde eine höhere Reaktivität gegenüber Palladium.<sup>225</sup> Sie erhöhen sogar die Reaktivität von Halogenen, sodass Alkynyl- und Alkenyl- sowie Allyl- und Propargylhalogenide reaktiver sind als entsprechende Alkylhalogenide. Carbometallierungen bezeichnen die *syn*-Addition von Metall-Kohlenstoff-Bindungen an Alkene oder Alkine und beschreiben nur einen kleinen Ausschnitt aus den vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten des Palladiums als Katalysator in der Organischen Synthese. Im Folgenden soll ein kleiner Überblick über Carbopalladierungen von internen Dreifachbindungen zur Darstellung von cyclischen Verbindungen gegeben werden.<sup>226</sup> Aufgrund der vielfältigen Beispiele in der Literatur werden

## Allgemeiner Teil

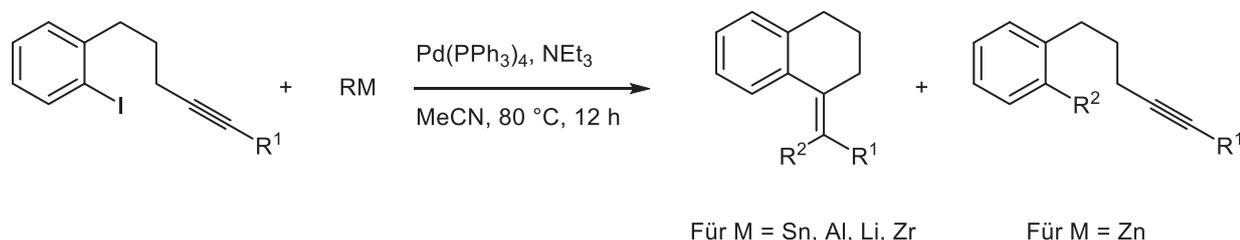
hier nur Beispiele aufgezeigt, in denen die Edukte strukturelle Ähnlichkeiten mit den Propiolat-substituierten Triazolen **7** aufweisen.

Die Carbopalladierung von Alkinen führt zu stabilen Alkenylpalladiumintermediaten, die einer weiteren Umsetzung bedürfen, um das Palladium zu regenerieren und somit einen katalytischen Prozess zu erhalten.<sup>226a,227</sup> Negishi präsentierte eine Palladium-katalysierte Carbometallierung von Alkinen, in dem das Alkenylpalladiumintermediat durch eine anschließende Heck-Reaktion mit Methylacrylat vollständig zum Cyclisierungsprodukt reagierte (Schema 4.65).<sup>227</sup>



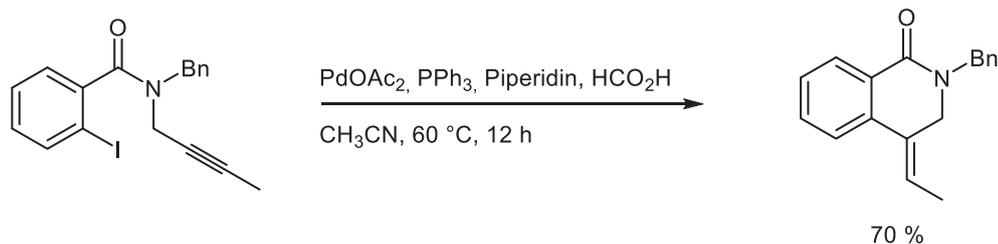
**Schema 4.65:** Intramolekulare Carbopalladierung von Alkinylother-substituierten Iodbenzolen mit einer anschließenden Heck-Reaktion.

Die Reaktion von  $\omega$ -(*o*-Iodaryl)alkinen mit Organometallverbindungen in Anwesenheit eines Palladiumkomplexes wurde kurze Zeit später ebenfalls von Negishi untersucht (Schema 4.66).<sup>228</sup> Nach der Cyclisierung erfolgte eine Kreuzkupplung mit Organometallverbindungen, wodurch eine Einführung aromatischer Reste ermöglicht wurde. Der Erfolg der vorangehenden Carbopalladierung zeigte dabei eine Abhängigkeit von dem eingesetzten Transmetallierungsreagenz. Ausschließlich Organozinkverbindungen führten bevorzugt zu den direkten Kreuzkupplungsprodukten. Die Carbopalladierung der Alkineinheit erfolgte dabei in marginalen Mengen.



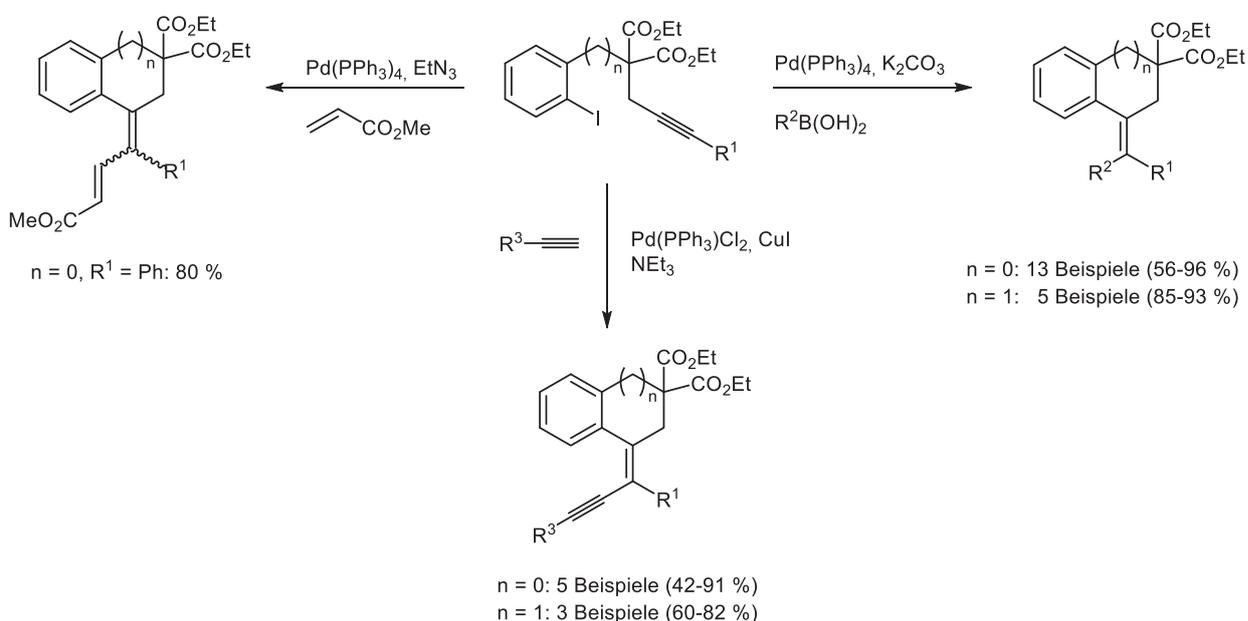
**Schema 4.66:** Intramolekulare Carbopalladierung von Hexinyl-substituierten Iodbenzolen. Produktabhängigkeit von dem Transmetallierungsreagenz.

Burns *et al.* präsentierten eine stereoselektive Carbopalladierung von Iodbenzolaniden, in der sie die Vinylpalladiumintermediate durch die Zugabe von Hydridionen abfingen.<sup>229</sup> Die Hydridionen wurden durch die Zugabe von Piperidin und Ameisensäure *in situ* generiert. Unter diesen Bedingungen gelang den Autoren unter anderem die Synthese eines Dihydroisochinolinons mit einer guten Ausbeute (Schema 4.67).



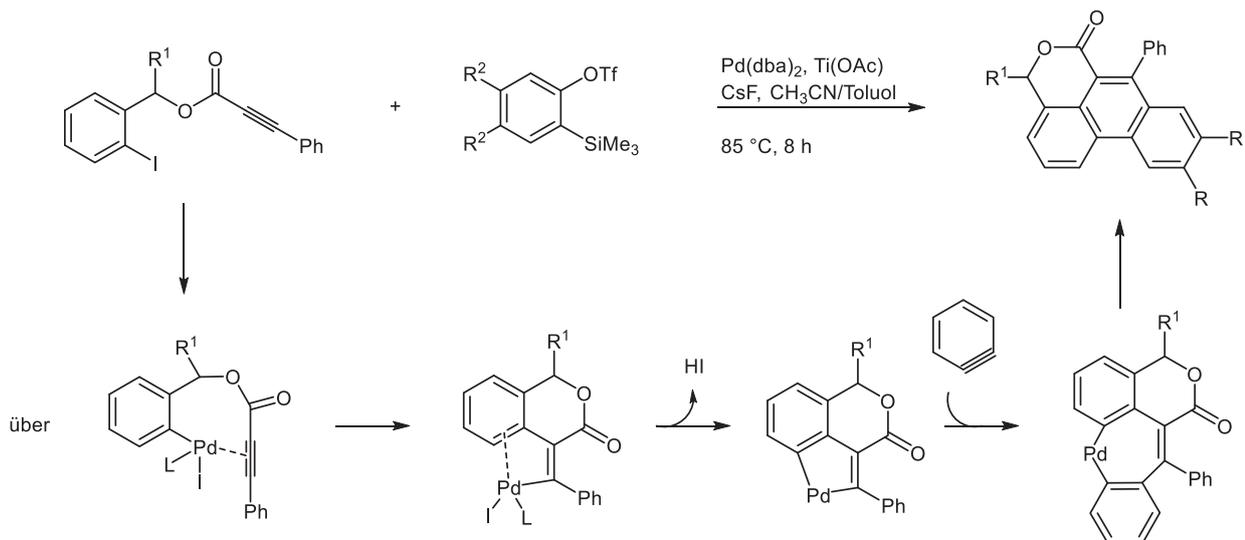
**Schema 4.67:** Carbopalladierung von Iodbenzoliden in Anwesenheit von Hydridionen.

Die Synthese von Inden- und Naphtalenderivaten mit Hilfe einer Carbopalladierungs-Kupplungssequenz beschreiben Guo *et al.*<sup>230</sup> Durch den Anschluss einer Suzuki-Miyaura-, Heck- oder Sonogashira-Kupplung an die Carbopalladierung von Pentinyl-substituierten Iodbenzolen, konnten die resultierenden Cyclisierungsprodukte unterschiedlich funktionalisiert werden (Schema 4.68).



**Schema 4.68:** Synthese von Inden- und Naphtalenderivaten mit Hilfe einer Carbopalladierungs-Kupplungssequenz.

Isochromenone und Oxepine lassen sich ausgehend von 2-Iodbenzoliden synthetisieren.<sup>231</sup> Nach erfolgter oxidativer Addition an Palladium und anschließender Carbopalladierung der Dreifachbindung, führt die intermediäre Vinylarylpalladiumspezies eine weitere Carbopalladierung an die *in situ* dargestellten Arine durch, sodass im Anschluss durch eine reduktive Eliminierung das Isochromenon freigesetzt werden kann (Schema 4.69).

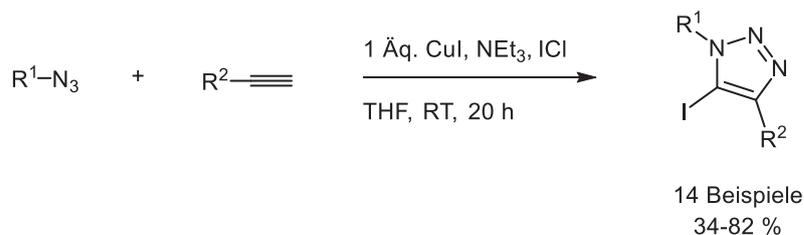


**Schema 4.69:** Synthese von Isochromenonen in einer Palladium-katalysierten intramolekularen Carbopalladierungsreaktion.

Weitere Möglichkeiten die Alkenylpalladiumintermediate abzufangen, um einen katalytischen Prozess der Carbopalladierung zu garantieren, beschreiben die Dehalopalladierung,<sup>232</sup> Substitutionen mit C-Nucleophilen,<sup>233</sup> Substitutionen mit Heteroatomnucleophilen<sup>234</sup> und Carbonylierungen<sup>235</sup>.

## 4.8.6 Darstellung von 5-Iod-substituierten 1,2,3-Triazolen mittels CuAAC

Die Einführung eines Halogenids in die 5-Position des 1,2,3-Triazolgrundkörpers birgt die Möglichkeit Folgereaktionen anzuschließen und den Triazolheterocyclus somit weiter zu funktionalisieren.<sup>236</sup> Aufgrund der Tatsache, dass im Katalysezyklus der CuAAC ein Kupfertriazolylintermediat postuliert wird, sind in der Literatur zahlreiche Beispiele bekannt, dieses Intermediat mit Elektrophilen abzufangen und somit das Triazol in 5-Position mit einem weiteren Substituenten zu versehen.<sup>237</sup> Wu *et al.* präsentierten die Kupfer(I)-vermittelte Synthese von 5-Iod-substituierten 1,2,3-Triazolen in einer Ein-Topf-Reaktion (Schema 4.70).<sup>238</sup> Durch die Zugabe von äquimolaren Mengen Iodchlorid und Kupferiodid und einem fünffachen Überschuss an Triethylamin, konnten die 5-Iodtriazole bei Raumtemperatur in THF in moderaten bis guten Ausbeuten mittels der CuAAC erhalten werden. Der Einsatz von elementarem Iod als Elektrophil führte zu einer Mischung mit unsubstituiertem Triazol.

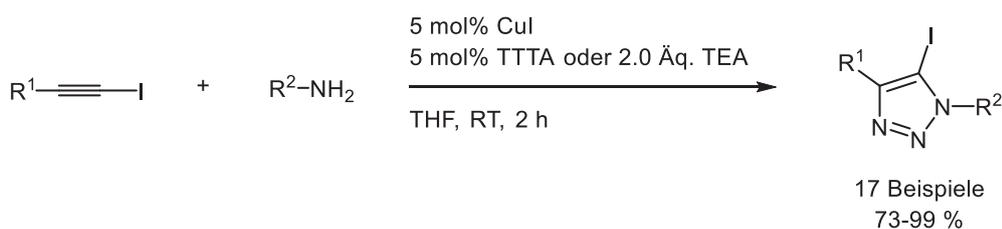


**Schema 4.70:** Synthese der 5-Iodtriazole nach Wu *et al.*<sup>238</sup>

Eine weitere Methode 5-Iodtriazole in einer CuAAC-Ein-Topf-Sequenz darzustellen, stellten Li *et al.* vor.<sup>239</sup> Durch die Zugabe äquimolarer Mengen an Kupferiodid und NBS gelang ihnen die Synthese der 5-Iodtriazole in sehr guten Ausbeuten. Da bei der Reaktion die Entstehung eines 5-Bromtriazols nicht zu erkennen ist, wird dem NBS die Rolle der Oxidation der Iodidionen von I<sup>-</sup> zu I<sup>+</sup> zugeordnet, welche von dem Kupferiodid stammen und somit die benötigten äquimolaren Mengen erklärt werden. Ohne die Zugabe von NBS wird ausschließlich die Synthese von 1,4-disubstituierten Triazolen beobachtet. Mit NIS als Elektrophilquelle wurden weitaus geringere Ausbeuten erhalten.

Smith *et al.* zeigten, dass für die Darstellung von 5-Iodtriazolen auf eine Elektrophilzugabe verzichtet werden kann.<sup>124</sup> Als Iodquelle wird das Kupferiodid angegeben, womit äquimolare Mengen benötigt werden. Die 5-Iodtriazol-Synthese zeigte eine starke Abhängigkeit von der Wahl der Base und der Alkinkonzentration. Stark verdünnte Reaktionsmedien und DMAP führen ausschließlich zu den 5-Iodtriazolen in moderaten bis guten Ausbeuten, während bei (*iso-Pr*)<sub>2</sub>EtN und Pyridin bevorzugt die 1,4-disubstituierten Triazole entstehen.

Hein *et al.* führten ein elegante katalytische Variante für die Synthese von 5-Iodtriazolen ohne den Einsatz von reaktiven Halogenierungsreagenzien ein (Schema 4.71).<sup>240</sup> Die Autoren zeigten, dass 1-Iodalkine ebenfalls in einer regioselektiven CuAAC mit Aziden zu 5-Iodtriazolen umgesetzt werden können. Als Katalysatorsystem überzeugte Kupferiodid gemeinsam mit dem TTTA-Liganden. Mit Kupferiodid und mit zwei Äquivalenten Triethylamin konnte das 5-Iodtriazol in nahezu identischen Ausbeuten innerhalb von nur 2 h bei Raumtemperatur erhalten werden. Somit konnte ein breites Spektrum an 5-Iodtriazolen synthetisiert werden, was den diversitätsorientierten Charakter der CuAAC unterstreicht. Eine Methode zur Darstellung der 1-Iodalkine wird ebenfalls von den Autoren vorgestellt.

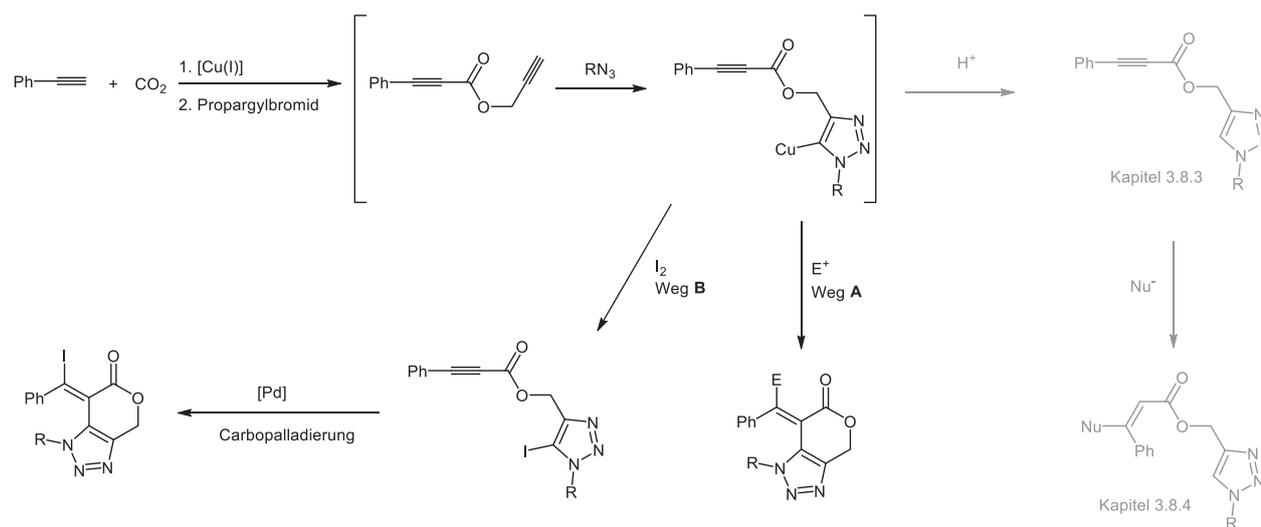


**Schema 4.71:** Katalytische Variante der 5-Iodtriazolsynthese nach Hein *et al.*<sup>240</sup>

Eine analoge Methode für die Darstellung von 5-Bromtriazolen zeigten Kuijpers *et al.*<sup>241</sup> Mit den 1-Bromalkinen werden allerdings höhere Katalysatorbeladungen und längere Reaktionszeiten sowie erhöhte Temperaturen benötigt.

### 4.8.7 Studien zur intramolekularen Carbopalladierung des Propiolat-substituierten Triazols 7a

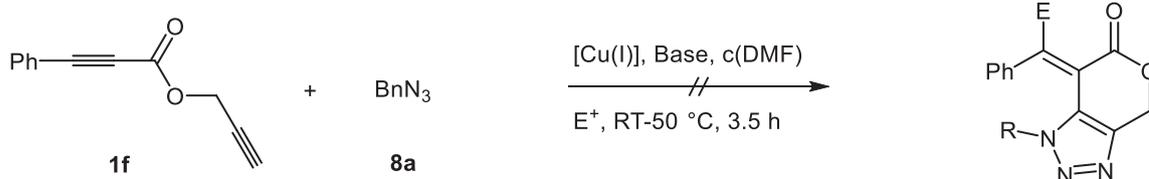
Bei genauerer Betrachtung der Propiolat-substituierten Triazole **7** kam die Idee einen intramolekularen Ringschluss zwischen dem C<sup>5</sup>-Kohlenstoff der Triazoleinheit und dem C<sup>1</sup>-Kohlenstoff der internen Dreifachbindung zu vollziehen, um somit einen Zugang zu annelierten Dihydropyranotriazolen möglich zu machen. Hierfür sollten zwei Möglichkeiten untersucht werden, die in Schema 4.72 aufgezeigt sind. Zum einen besteht die Möglichkeit durch eine intramolekulare Carbocuprierung des Kupfertriazolylintermediats den Weg zu dieser Substanzklasse zu ebnen (Weg **B**). Als Alternative sollte durch das Abfangen des Kupfertriazolylintermediats mit elementarem Iod das Propiolat-substituierte 5-Iodtriazol intermediär gebildet werden (Weg **A**), welches erst anschließend durch eine Carbopalladierung in das gewünschte Zielmolekül übergeführt wird. Die Protonierung des Kupfertriazolyl-Intermediats steht den beiden Reaktionswegen **A** und **B** immer als Konkurrenzreaktion gegenüber, sodass hier Bedingungen gefunden werden müssen, bei denen die Reaktionen **A** oder **B** bevorzugt gegenüber der Protonierung ablaufen.



**Schema 4.72:** Syntheschema zur Darstellung von annelierten Dihydropyrano-1,2,3-triazolen.

Zu Beginn wurden in einer kurzen Versuchsreihe Bedingungen für den Reaktionsweg **A** getestet. Ausgehend von dem Propargylester **1f** und Benzylazid (**8a**) als Modellsubstrate wurde beginnend mit der CuAAC der anschließende Ringschluss untersucht. Die

Reaktionstemperatur wurde in keinem der Ansätze über 50 °C gewählt, da der Propargylester wie bereits gezeigt bei höheren Temperaturen instabil ist. Als Katalysator kam der in der Carboxylierungsreaktion eingesetzte  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ -Komplex zum Einsatz mit Phenanthrolin als Liganden. Zum einen wurden unterschiedliche Katalysatorkonzentrationen getestet (20 mol% bis äquimolare Mengen). Die Zugabe des Elektrophils (Methyliodid oder Allylbromid) erfolgte bei einigen Versuchen erst nach 3 h Reaktionszeit für die CuAAC. Somit sollte eine erhöhte Lebensdauer der Kupfertriazolyl-Spezies gewährleistet werden, sodass der Ringschluss vollständig ablaufen kann, bevor das Triazolylintermediat von dem Elektrophil abgefangen wird. Der Ringschluss fand jedoch bei keinem der Ansätze statt. Es konnte eine vollständige Umsetzung des Propargylesters beobachtet werden, die Analyse der Produkte ergab allerdings, dass es sich um das Propiolat-substituierte Triazol **7a** handelt. In geringen Mengen war die Entstehung des in 5-Position Methyl- oder Allyl-substituierten Triazols (abhängig vom eingesetztem Elektrophil) zu erkennen. Eine Variation der Base und auch eine Erhöhung der Basenmenge auf fünf Äquivalente, die eine Protonierung als Konkurrenzreaktion verhindern sollte, führten ebenfalls zu keinem Ringschluss. Da eine Verdünnung der Reaktionslösung eine intramolekulare Reaktion bevorzugt gegenüber einer intermolekularen ablaufen lassen kann, wurde in einem weiteren Versuch eine starke Verdünnung der Reaktionslösung vorgenommen, was allerdings nicht zu der gewünschten Schlussfolgerung führte. Zur Identifizierung der Produkte wurden die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren herangezogen, da nur anhand der Signalverschiebungen der Kohlenstoffkerne der internen Dreifachbindung erkannt werden konnte, ob eine Cyclisierung stattfand.



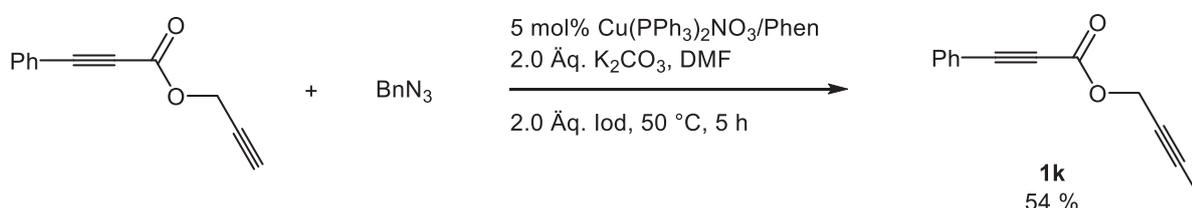
[Cu] =  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3/\text{Phen}$  ( $c = 10\text{-}20$  mol% und 1 Äq.); 1 Äq.  $\text{Cu}^0$  + 10 mol%  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$   
 Base =  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , NaOAc,  $\text{NEt}_3$  ( $n = 1.5\text{-}5.0$  Äq.)  
 $c(\text{DMF}) = 3$  mL/mmol und 10 mL/mmol  
 $\text{E}^+ = \text{MeI}$  und Allylbromid

**Schema 4.73:** Die erprobten Versuchsbedingungen für die intramolekulare Carbocuprierung des Propiolat-substituierten Triazols über das Kupfertriazolylintermediat in der CuAAC zwischen dem Propargylester **1f** mit Benzylazid (**8a**).

Die bewusst niedrig gewählte Reaktionstemperatur kann ein Grund für die nicht erfolgende Ringschließung darstellen. Da aber der Propargylester **1f** bei höheren Temperaturen zu Zersetzungen neigt und unter keiner der in Schema 4.73 erprobten Bedingungen auch nur geringe Mengen des anellierten Produkts entstanden sind, muss der Reaktionspfad (**A**) über das Triazolylintermediat für die Darstellung der anellierten Dihydropyranotriazole ausgeschlossen werden.

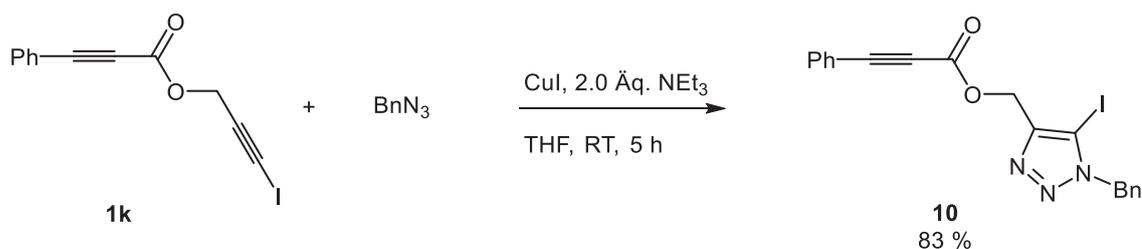
### 4.8.7.1 Synthese des 5-Iodtriazolylesters in einer Iodierungs-CuAAC-Sequenz

Die Synthese des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10** sollte die Möglichkeiten für einen Ringschluss auf die Carbopalladierung erweitern. Weiterhin besteht die Chance einer höheren Stabilität des iodierten Triazols, sodass für die Ringschließung höhere Temperaturen angewandt werden können. Durch die Zugabe von zwei Äquivalenten elementaren Iods zu einer Reaktionslösung aus Propargylester **1f**, Benzylazid (**8a**) und dem  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ -Komplex in DMF sollte das Kupfertriazolyliintermediat zum iodierten Triazol abgefangen werden (Schema 4.74). Nach einer Reaktionszeit von 5 h waren eine vollständige Umsetzung und ein neues Produkt zu verzeichnen. Nach einer entsprechenden Aufarbeitung ergab die Analytik, dass es sich um den an der terminalen Alkingruppe iodierten Propargylester **1k** handelt, der mit einer Ausbeute von 54 % isoliert werden konnte (Schema 4.74). Die Anzahl und chemische Verschiebung der Kohlenstoffkernsignale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum waren vergleichbar mit den Signalen des Propargylesters **1f**. Den Unterschied zeigte das 135-DEPT-Experiment, in dem das Signal der terminalen Dreifachbindung bei  $\delta$  75.9 als ein quartärer Kohlenstoffkern identifiziert werden konnte. Auch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum war neben den aromatischen Protonen ein Singulett bei  $\delta$  4.93 mit dem Integral zwei zu erkennen, das aufgrund der Iodierung des terminalen Kohlenstoffs, keine Aufspaltung mehr anzeigte.



**Schema 4.74:** Synthese des iodierten Propargylesters **1k**.

Hein *et al.* zeigten, dass auch 1-Iodalkine in der CuAAC mit Aziden zu 5-Iod-1,2,3-triazolen umgesetzt werden können.<sup>240</sup> Aufgrund dessen wurden im Folgenden Unternehmungen vorgenommen, den Propargylester **1f** an der terminalen Dreifachbindung zu iodieren, sodass im Anschluss die CuAAC mit dem iodierten Propargylester stattfinden kann. Nach säulenchromatographischer Trennung des iodierten Propargylesters **1k** verfärbte sich das farblose Produkt beim Entfernen des Lösungsmittels braun, was auf eine Instabilität des iodierten Propargylesters schließen lässt. Somit wurde bei den Optimierungsstudien auf eine Isolierung des Iodpropargylesters verzichtet. Das 5-Iodtriazol sollte in einer Ein-Topf-Sequenz ausgehend vom Propargylester **1f** dargestellt werden. Zur Kontrolle wurde zunächst der iodierte Ester **1k** mit Benzylazid (**8a**) nach der der Vorschrift von Hein *et al.* in das entsprechende 5-Iodtriazol übergeführt (Schema 4.75). Nach 5 h zeigte die Reaktionskontrolle eine vollständige Umsetzung an und die Analytik des isolierten Produkts bestätigte die erfolgreiche Synthese des 5-Iodtriazols **10**, welches in 83 % entstand.



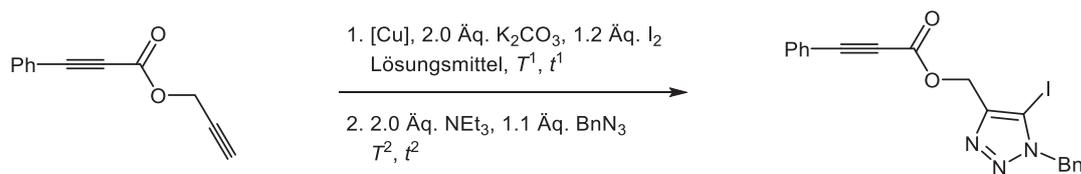
**Schema 4.75:** Synthese des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10** nach den von Hein *et al.* entwickelten Reaktionsbedingungen.

Das 5-Iodtriazol **10** lässt sich durch die signifikante Verschiebung eines charakteristischen Signals im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum leicht von dem Triazol **7a** unterscheiden, womit die Iodierung in der 5-Position der Triazoleinheit verifiziert werden kann. Das Signal des Methinkohlenstoffkerns der Triazoleinheit in der Verbindung **7a** liegt im aromatischen Bereich bei  $\delta$  124.1. Zusätzlich zu der Quarternisierung, führt der Iodsubstituent zu einer extrem weiten Hochfeldverschiebung des betroffenen Kohlenstoffkerns. Nach der Iodierung zeigt der betroffene Kohlenstoffkern in der Nähe der Dreifachbindungen bei  $\delta$  87.5 Resonanz. Alle weiteren Resonanzen der Kohlenstoffkerne erfahren keine signifikanten Veränderungen in der chemischen Verschiebung.

Im Folgenden wurden Optimierungsstudien zu der Iodierung-CuAAC-Sequenz des Esters **1f** zur Darstellung des 5-Iodtriazols **10** unternommen. Die Ergebnisse fasst die Tabelle 4.22 zusammen. Der Einsatz des  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ -Katalysators zeigte Erfolg bei der Iodierung, allerdings konnte keine Katalysatoraktivität bei 50 °C nach 16 h in der CuAAC mit Benzylazid beobachtet werden (Eintrag 1). Kupferiodid ermöglichte eine vollständige Iodierung nach 16 h bei 50 °C (Eintrag 2). Reaktionskontrollen zeigten auch die Notwendigkeit dieser langen Reaktionszeit an. Nach der Zugabe von Benzylazid blieb die Reaktion der CuAAC aus, bevor keine weiteren 10 mol%  $\text{CuI}$  zugegeben wurden. Nach einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur konnte ausschließlich das 5-Iodtriazol **10** detektiert werden. Eine Erhöhung der Iodmenge führte nicht zu der gewünschten Verkürzung der Reaktionszeit wie aus Eintrag 3 ersichtlich wird, weshalb die CuAAC in diesem Fall nicht angeschlossen wurde. Anschließend wurden Untersuchungen bezüglich der Lösungsmittelkompatibilität unternommen. Hier zeigte sich, dass in unpolaren Lösungsmitteln wie THF und Toluol (Einträge 4 und 5) die Iodierung nicht stattfindet, was vermutlich mit der schlechten Löslichkeit des Iods in diesen Lösungsmitteln erklärt werden kann. In Acetonitril verlief die Iodierung nicht vollständig, was aus der Entstehung der beiden Ester **10** und **7a** ersichtlich wurde (Eintrag 6).

## Allgemeiner Teil

**Tabelle 4.22:** Optimierungsstudie zur Ein-Topf-Synthese des 5-Iodtriazols **10** mit dem Fokus auf der Iodierung.



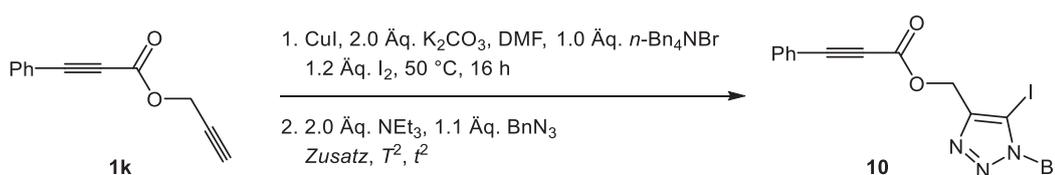
| Eintrag          | Katalysator                                        | Lösungsmittel | T <sup>1</sup> [°C] | t <sup>1</sup> [h] | T <sup>2</sup> [°C] | t <sup>2</sup> [h] | Beobachtung                                             |
|------------------|----------------------------------------------------|---------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|
| 1                | Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> | DMF           | 50                  | 6                  | 50                  | 16                 | CuAAC fand nicht statt                                  |
| 2 <sup>1</sup>   | CuI                                                | DMF           | 50                  | 16                 | RT                  | 3                  | Zugabe von zusätzlichem CuI war für die CuAAC notwendig |
| 3 <sup>1;2</sup> | CuI                                                | DMF           | 50                  | 16                 | -                   | -                  | CuAAC nicht durchgeführt                                |
| 4                | CuI                                                | THF           | 50                  | 16                 | -                   | -                  | Iodierung fand nicht statt                              |
| 5 <sup>1</sup>   | CuI                                                | Toluol        | 50                  | 16                 | -                   | -                  | Iodierung fand nicht statt                              |
| 6 <sup>1</sup>   | CuI                                                | Acetonitril   | 50                  | 16                 | RT                  | 1                  | Beide Triazole sichtbar                                 |

<sup>1</sup> Zugabe von 1.0 Äq. *n*-Bu<sub>4</sub>NBr<sup>242</sup>; <sup>2</sup> 2.0 Äq. Iod.

Aus der Tabelle 4.22 werden die optimalen Bedingungen für die Iodierung ersichtlich. Dabei fällt der Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>-Komplex als Katalysator weg, da dieser keine Aktivität bei der CuAAC zeigt und somit die Wahl auf Kupferiodid fällt. Eine Reaktionstemperatur von 50 °C und eine Reaktionsdauer von 16 h sind ebenso notwendig für eine erfolgreiche Iodierung wie das polare Lösungsmittel DMF. In einem weiteren Experiment konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine hohe Konzentration der Reaktionslösung während der Iodierung wichtig für eine vollständige Iodierung ist. Somit muss die CuAAC dahingehend optimiert werden, dass kein zusätzliches Kupferiodid zugegeben werden muss. Die Möglichkeit Natriumascorbat als Reduktionsmittel einzusetzen wurde daher getestet. Bereits während der Iodierung wurden der Reaktionsmischung 20 mol% Natriumascorbat zugesetzt (Tabelle 4.23, Eintrag 1), die allerdings die Iodierung der terminalen Alkinfunktionalität inhibierten. Mit der Zugabe des Natriumascorbats erst während der CuAAC konnte allerdings auch kein Erfolg erzielt werden (Eintrag 2). Elementares Kupfer führte wie Natriumascorbat zu einer Inhibierung der Iodierung (Eintrag 3), während die Zugabe des Kupferpulvers während der CuAAC das 5-Iodtriazol **10** in 77 % ergab (Eintrag 4). Die Eignung von Triphenylphosphan als Reduktionsmittel konnte

gezeigt werden, wobei die Ausbeute mit 45 % niedriger lag (Eintrag 5). Dabei führte die Durchführung der CuAAC bei 50 °C nicht zu einer gewünschten Ausbeutesteigerung, sondern zeigte die Entstehung beider Triazole **7a** und **10** an, wobei die Iodierung vollständig ablief (Eintrag 6). Aus dieser Beobachtung lässt sich schließen, dass bei höheren Temperaturen im Ester **1k** vermutlich eine Abspaltung des Iods eingeleitet wird, womit die Entstehung der beiden Triazole erklärt werden kann. Raumtemperatur erwies sich als optimale Reaktionstemperatur für die CuAAC des Esters **1k**. Die Notwendigkeit *n*-Bu<sub>4</sub>NBr und Triethylamin bei den jeweiligen Teilschritten einzusetzen zeigen die Einträge 7 und 8. Der Verzicht auf beide Reagenzien ergab zwar eine erfolgreiche Reaktionssequenz (Eintrag 7), die Entstehung beider Triazol führt allerdings zur Annahme, dass das Ammoniumsalz während der Iodierung eine wichtige Rolle für eine vollständige Umsetzung des Alkins spielt. Das Triethylamin scheint ausgehend von diesem Experiment in der Reaktionssequenz entbehrlich zu sein. Dieser Annahme wird mit dem nächsten Experiment widersprochen (Eintrag 8). Während bei der Iodierung das *n*-Bu<sub>4</sub>NBr zugegeben wird, wird bei der CuAAC auf die Zugabe von Triethylamin verzichtet, wobei die CuAAC des erfolgreich gebildeten Esters **1k** nicht stattfindet. Das bedeutet es muss eine Inhibierung des Kupfers während der CuAAC durch das Ammoniumsalz stattfinden, das durch Triethylamin aufgehoben wird. Vermutlich agiert es als sehr stark koordinierender Ligand, sodass keine freien Koordinationsstellen am Kupferzentrum vorhanden sind und der Katalysezyklus folglich nicht beginnen kann. Wie sich in weiteren Experimenten zeigte, ist die CuAAC bereits nach 2 h abgeschlossen.

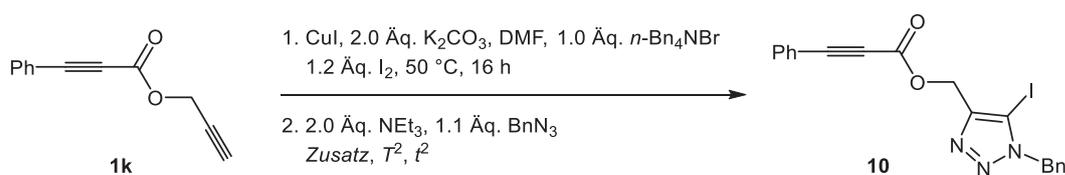
**Tabelle 4.23:** Optimierungen der Ein-Topf-Synthese des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10** mit dem Fokus auf der CuAAC.



| Eintrag | $T^2$ [°C] | $t^2$ [h] | Zusatz                                         | Beobachtung                 |
|---------|------------|-----------|------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1       | RT         | 4         | 20 mol% NaAscorbat<br>(bei Iodierung)          | Iodierung nicht vollständig |
| 2       | RT         | 4         | 20 mol% NaAscorbat<br>(während CuAAC)          | CuAAC fand nicht statt      |
| 3       | RT         | 4         | 30 mol% Cu <sup>0</sup><br>(während Iodierung) | Iodierung nicht vollständig |
| 4       | RT         | 4         | 30 mol% Cu <sup>0</sup><br>(während CuAAC)     | 77 %                        |

## Allgemeiner Teil

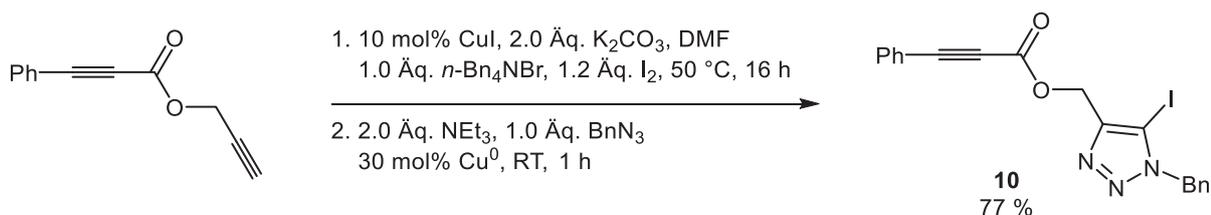
**Tabelle 4.23:** Optimierungen der Ein-Topf-Synthese des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10** mit dem Fokus auf der CuAAC.



| Eintrag        | T <sup>2</sup> [°C] | t <sup>2</sup> [h] | Zusatz                                       | Beobachtung                                          |
|----------------|---------------------|--------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 5              | RT                  | 4                  | PPh <sub>3</sub> (0.6 Äq)<br>(während CuAAC) | 45 %                                                 |
| 6              | 50                  | 4                  | PPh <sub>3</sub> (0.6 Äq)<br>(während CuAAC) | Iodierung vollständig aber<br>dennoch beide Triazole |
| 7 <sup>1</sup> | RT                  | 2                  | 30 mol% Cu <sup>0</sup><br>(während CuAAC)   | CuAAC vollständig allerdings<br>beide Triazole       |
| 8 <sup>2</sup> | RT                  | 2                  | 30 mol% Cu <sup>0</sup><br>(während CuAAC)   | CuAAC läuft nicht ab                                 |

<sup>1</sup> Keine Zugabe von *n*-Bu<sub>4</sub>NBr und NEt<sub>3</sub>; <sup>2</sup> Keine Zugabe von NEt<sub>3</sub>

Mit den optimierten Bedingungen für die Darstellung des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10**, die in dem Schema 4.76 zusammengefasst sind, sollte nun die Carbopalladierung mit anschließender Suzuki-Kupplung, die sich durch die Einführung des Iodids in die 5-Position des Triazols ergeben, untersucht werden.



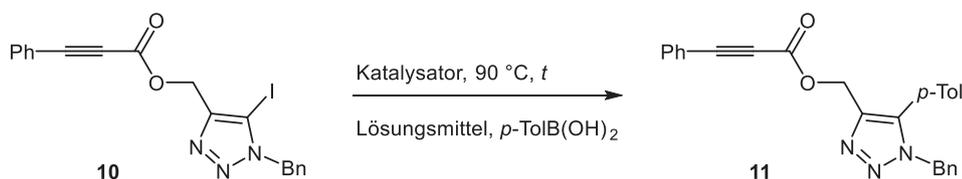
**Schema 4.76:** Syntheschema für die Darstellung des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10**.

### 4.8.7.2 Untersuchungen zur intramolekularen Carbopalladierung des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10**

Die Tabelle 4.24 fasst die Ergebnisse der Studien zu der Carbopalladierungs-Suzuki-Kupplungssequenz des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10** zusammen. Als Transmetallierungsreagenz für die Suzuki-Kupplung wurde die *para*-Tolylboronsäure gewählt. Bei der Wahl der Base wurde stets auf Cäsiumcarbonat zurückgegriffen, die in doppelter Menge zur Boronsäure eingesetzt wurde. Mit dem Tetrakis(triphenylphosphan)palladium-

Katalysator zeichnete sich nach einer Reaktionszeit von 16 h bei 90 °C in Toluol ein neues Produkt ab, während das 5-Iodtriazol **10** noch leicht zu erkennen war. Die Analyse des isolierten Produkts ergab allerdings, dass es sich um das direkte Suzuki-Kupplungsprodukt ohne eine vorangehende Cyclisierung handelt. Die Ausbeute belief sich hierbei mit 41 % Ausbeute (Eintrag 1). Eine Verdünnung der Reaktionslösung, um die intramolekulare Carbopalladierung bevorzugt ablaufen zu lassen, führte ebenfalls ausschließlich zu dem direkten Kupplungsprodukt in 41 %, wobei bereits nach 3 h eine vollständige Umsetzung zu sehen war (Eintrag 2). Eine Erhöhung der zugegebenen Menge der Boronsäure führte bei einer gleichzeitigen Verringerung der Katalysatorkonzentration auf nur 5 mol% zu einer leichten Ausbeutesteigerung auf 47 % des Suzuki-Kupplungsprodukts **11** (Eintrag 3). Die Lösungsmittel DMF und Acetonitril erwiesen sich als ungeeignet für die Suzuki-Kupplung. Im Falle des DMF war kaum eine Umsetzung zu beobachten (Eintrag 4), während das 5-Iodtriazol **10** in Acetonitril unter den Reaktionsbedingungen einer Zersetzung unterlag (Eintrag 5). Der Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Katalysator in Toluol führte zu einer leichten Ausbeutesteigerung des Suzuki-Kupplungsprodukts, welches unter den in Eintrag 6 genannten Bedingungen mit 51 % isoliert werden konnte. In keinem der Reaktionsansätze konnte auch nur zum Teil eine intramolekulare Carbopalladierung der internen Dreifachbindung beobachtet werden. Die Suzuki-Kupplung am 5-Iodtriazol lief stets bevorzugt ab. Für eine erfolgreiche Synthese des Suzuki-Kupplungsprodukts **11** im Ein-Topf ausgehend von dem Propargylester **1f** in einer Iodierung-CuAAC-Suzuki-Kupplungssequenz, bestand noch das Problem der Lösungsmittelkompatibilität der einzelnen Teilreaktionen. Während polare Lösungsmittel wie DMF und Acetonitril sich für die Iodierung als geeignet herausstellten, verläuft die Suzuki-Reaktion zum Vergleich am besten in Toluol. Daher wurde ein Lösungsmittelgemisch aus DMF und Toluol für die Suzuki-Kupplung getestet. Die isolierte Ausbeute von 48 % (Eintrag 7) zeigt eine Möglichkeit an, die Synthesesequenz im Ein-Topf durchführen zu können, da DMF die Suzuki-Kupplung in Anwesenheit von Toluol nicht zu inhibieren scheint.

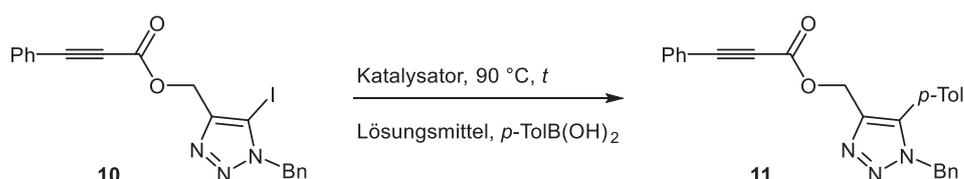
**Tabelle 4.24:** Versuchsreihe zur Suzuki-Kupplungsreaktion des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10**.



| Eintrag | Katalysator                                | t [h] | Lösungsmittel       | Elektrophil <sup>1</sup>        | Beobachtung         |
|---------|--------------------------------------------|-------|---------------------|---------------------------------|---------------------|
| 1       | 10 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | 16    | Toluol (5 mL/mmol)  | 1.0 Äq. p-TolB(OH) <sub>2</sub> | Direkte Suzuki 41 % |
| 2       | 10 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | 3     | Toluol (20 mL/mmol) | 1.0 Äq. p-TolB(OH) <sub>2</sub> | Direkte Suzuki 41 % |

## Allgemeiner Teil

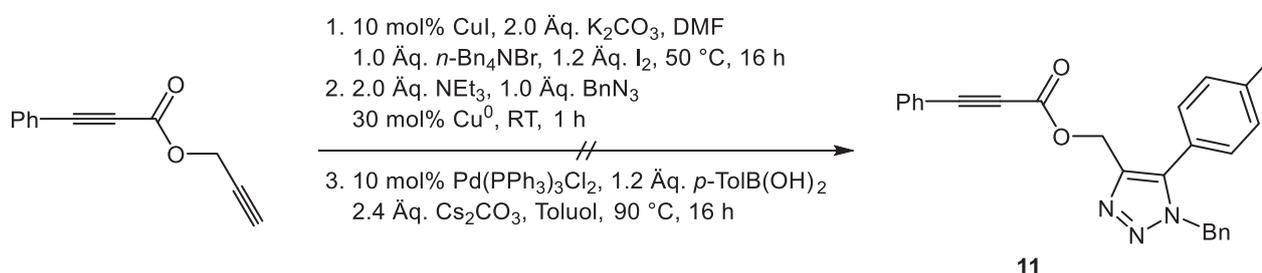
**Tabelle 4.24:** Versuchsreihe zur Suzuki-Kupplungsreaktion des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10**.



| Eintrag | Katalysator                                               | t [h] | Lösungsmittel            | Elektrophil <sup>1</sup>                | Beobachtung             |
|---------|-----------------------------------------------------------|-------|--------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| 3       | 5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                 | 3     | Toluol (5 ml/mmol)       | 1.2 Äq. <i>p</i> -TolB(OH) <sub>2</sub> | Direkte Suzuki 47 %     |
| 4       | 5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                 | 3     | DMF (5 mL/mmol)          | 1.2 Äq. <i>p</i> -TolB(OH) <sub>2</sub> | Kaum Produktentwicklung |
| 5       | 5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                 | 2     | Acetonitril (5 mL/mmol)  | 1.2 Äq. <i>p</i> -TolB(OH) <sub>2</sub> | Zersetzung              |
| 6       | 5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 2     | Toluol (5 mL/mmol)       | 1.2 Äq. <i>p</i> -TolB(OH) <sub>2</sub> | Direkte Suzuki 51 %     |
| 7       | 5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 2     | DMF/Toluol (6.6 mL/mmol) | 1.3 Äq. <i>p</i> -TolB(OH) <sub>2</sub> | Direkte Suzuki 48 %     |

<sup>1</sup> Es wurde die doppelte Menge Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben.

Schema 4.77 zeigt den Versuch des Propiolat-substituierte Triazol **11** im Ein-Topf-Verfahren zu synthetisieren. Die optimierten Bedingungen für die Suzuki-Kupplung wurden mit einer geringfügigen Veränderung an die Iodierungs-CuAAC-Sequenz angeschlossen. Die Katalysatorkonzentration wurde auf 10 mol% erhöht. Die Reaktionskontrollen zeigten dennoch eine länger benötigte Reaktionszeit für die Suzuki-Kupplung an, da nach 2 h der Propiolat-substituierte 5-Iodtriazol **10** noch zu detektieren war. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 16 h führte allerdings zu einer Zersetzung des Produkts.



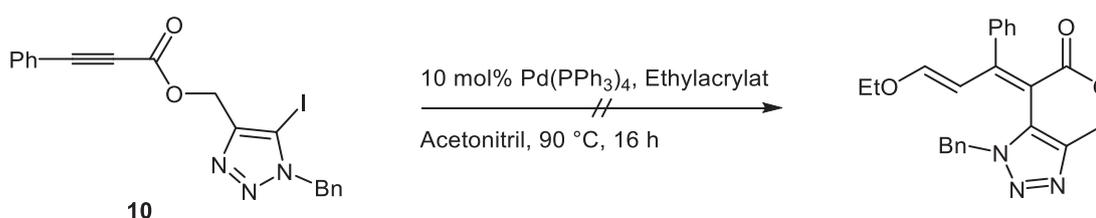
**Schema 4.77:** Gescheiterte Synthese des Triazols **11** in einer Iodierungs-CuAAC-Suzuki-Kupplungssequenz im Ein-Topf.

In einem weiteren Versuch, die Synthese im Ein-Topf-Verfahren durchzuführen, wurden die Reagenzien, die im Überschuss eingesetzt werden, in äquimolaren Menge zugegeben, um eine mögliche inhibierende Wirkung auszuschließen. Somit wurden jeweils nur ein Äquivalent

Kaliumcarbonat und Triethylamin eingesetzt. Die Reaktionskontrolle zeigte eine erfolgreiche Umsetzung zum 5-Iodtriazolintermediat **10**, allerdings konnte keine vollständige Umsetzung in der Suzuki-Kupplung erreicht werden. Eine Zersetzung der Produkte blieb zwar bei einer Reaktionszeit von 16 h aus, jedoch war das 5-Iodtriazol **10** immer noch zu erkennen. Eine Isolierung des Produkts wurde nicht vorgenommen, da die Intensität des Produktpots sehr schwach war, was auf geringe Ausbeuten schließen ließ.

Das Suzuki-Kupplungsprodukt konnte anhand der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren und auch mit Hilfe eines ESI $^+$ -Spektrums verifiziert werden. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist neben den zusätzlichen vier aromatischen Protonen das Singulett der Methylgruppe bei  $\delta$  2.40 zu erkennen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist neben den hinzugekommenen Signalen der Kohlenstoffkerne für den *para*-Tolylsubstituenten als eine weitere Bestätigung die signifikante chemische Verschiebung des quartären Kohlenstoffkerns der Triazoleinheit zu sehen. Mit dem Austausch des Iods durch die *para*-Tolylgruppe, verschiebt sich die Resonanz des Kohlenstoffkerns von  $\delta$  87.5 weiter ins Tieffeld und erscheint bei  $\delta$  139.4.

Das 5-Iodtriazol **10** wurde den von Zhang *et al.*<sup>227</sup> entwickelten Bedingungen zur intramolekularen Carbopalladierung von internen Alkinen mit einer anschließenden Heck-Reaktion mit Methylacrylat ausgesetzt (Schema 4.78). Statt Methylacrylat wurde Ethylacrylat eingesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei 90 °C in Acetonitril ergab die Analyse der isolierten Produkte, dass es sich um nicht umgesetztes Edukt und um das deiodierte Produkt handelt. Weder die Cyclisierung noch die Heck-Reaktion am Triazolring fanden statt.



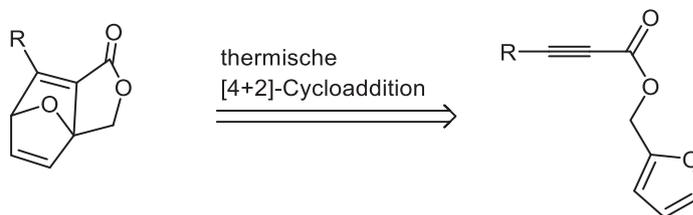
**Schema 4.78:** Intramolekulare Carbopalladierung mit anschließender Heck-Reaktion nach den Bedingungen von Zhang *et al.*<sup>227</sup>

Es zeigt sich, dass das Propiolat-substituierte 5-Iod-1,2,3-Triazol **10** keine intramolekulare Carbopalladierungsreaktion eingeht, was vermutlich in einer möglichen starren Molekülstruktur begründet liegen kann. Als ein weiterer Grund für die Inhibierung der Carbopalladierung könnte die Triazoleinheit genannt werden. Der Stickstoffheterocyclen könnte als stark koordinierender Ligand fungieren, der das Palladium einnimmt und keine katalytischen Transformationen erlaubt.

### 5 Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist die Etablierung von Propiolsäureestern als reaktive Intermediate in der Ein-Topf-Synthese von Heterocyclen gelungen. Ihr katalytischer Zugang über die Kupfer(I)-katalysierte Carboxylierung ermöglichte neben dem Einbau von Kohlendioxid in den Heterocyclusgrundkörper auch die Nutzung des Kupfer(I)-Katalysators für weitere chemische Transformationen im Sinne einer sequentiellen Ein-Topf-Katalyse.

Die Synthesen der Propiolsäureester **3g** und **3h** könnten aufgrund der Alkin- und Alkeneinheit einen Zugang zu Furanonen über eine intramolekulare [2+2]-Cycloaddition eröffnen. In Gegenwart von Übergangsmetall-Katalysatoren ließen sich diese auch thermisch induziert durchführen. Neben den milderen Reaktionsbedingungen ist auch die stereoselektive Reaktionskontrolle durch chirale Liganden als ein Vorteil zu nennen.<sup>243</sup> Neben Nickel- und Ruthenium-basierten Komplexen sind auch Kupfer-Katalysatoren in der Lage [2+2]-Cycloadditionen einzuleiten.<sup>244</sup> Eine alternative Syntheseroute zu den Furanonen ausgehend von den Estern **3g** und **3h** bestünde in der En-In-Metathese.<sup>245</sup> Der Propiolsäureester **3i** könnte in einer thermisch induzierten [2+4]-Cycloaddition in einen interessanten Tricyclus übergeführt werden, der in Schema 5.1 dargestellt ist.

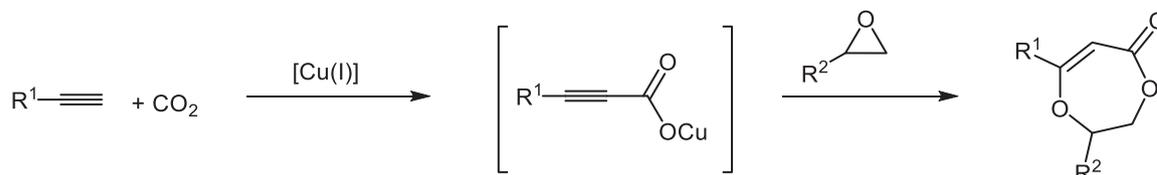


**Schema 5.1:** Retrosynthese des tricyclischen Furanons über eine thermisch induzierte [4+2]-Cycloaddition.

Während der Ein-Topf-Synthese der Pyrimidone, konnte aufgrund des zunächst im Überschuss eingesetzten Methyljodids als Nebenprodukt das *N*-methylierte Pyrimidon isoliert werden. Hier wäre es interessant zu untersuchen, ob das Pyrimidon sich vollständig in das *N*-methylierte Derivat überführen lässt. Somit wäre die Möglichkeit gegeben durch die Zugabe weiterer Elektrophile *N*-substituierte Pyrimidone in einer Vier-Komponentenreaktion zu erhalten.

Mit der Ein-Topf-Sequenz für die Darstellung der 3-Hydroxypyrazole, konnte das 3-Hydroxypyrazol **3i** in 75 % Ausbeute erhalten werden. Diese hohe Ausbeute und der noch vorhandene freie Stickstoff im Heterocyclus sollten den Anschluss einer Buchwald-Hartwig- oder auch einer Ullmann-Kupplung ermöglichen. Diese Reaktionen könnten somit *N*-Aryl-substituierte 3-Hydroxypyrazole in höheren Ausbeuten zugänglich machen.

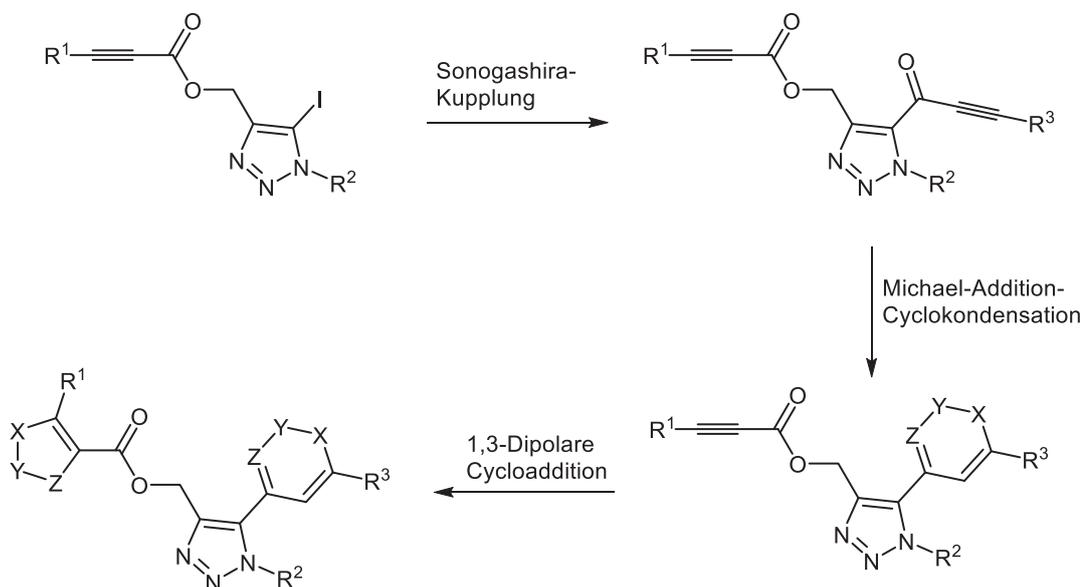
Die Synthese von Siebenring-Heterocyclen über eine Cyclokondensationsreaktion der Propiolsäureester kann weiterhin untersucht werden. Als entsprechende Binucleophile bieten sich 1,2-Diamine oder auch 2-Aminothiole an, die den Propiolsäuremethylester in Diazepinone oder Thiazepinone überführen. Dioxepinone könnten durch die Reaktion des Kupfercarboxylatintermediats mit Epoxiden dargestellt werden (Schema 5.2).



**Schema 5.2:** Synthesemöglichkeit der Dioxepinone basierend auf der Kupfer(I)-katalysierten Carboxylierung.

Die Synthese der Acrylate **9** bietet noch viel Freiraum bei der Wahl der Nucleophile. Der Einsatz von primären oder auch sterisch anspruchsvollen Aminen in dieser Reaktionssequenz bedarf noch weiterer Optimierungen. Neben Aminen könnten Thiole und auch Kohlenstoffnucleophile untersucht werden, um somit ein breiteres Substitutionsmuster in den Acrylaten zu erhalten.

Der Propiolat-substituierte 5-Iodtriazol **10** lässt noch Spielraum für weitere Kreuzkupplungsreaktionen, die zu einer weiteren Funktionalisierung der Triazoleinheit führen, sodass die Substitutionsdichte des Triazols erhöht werden kann. Eine Sonogashira-Kupplung mit Säurechloriden ermöglicht die Einführung einer Alkinoneinheit, die mit Binucleophilen zu Heterocyclen umgesetzt werden können (Schema 5.3). Dadurch wäre der Zugang zu heterocyclisch substituierten 1,2,3-Triazolen gegeben. Die Dreifachbindung des Methylpropiolatsubstituenten könnte zusätzlich in 1,3-dipolare Cycloadditionen eingebunden werden, wodurch eine hohe Heterocyclendichte in einem Molekül gegeben wäre.



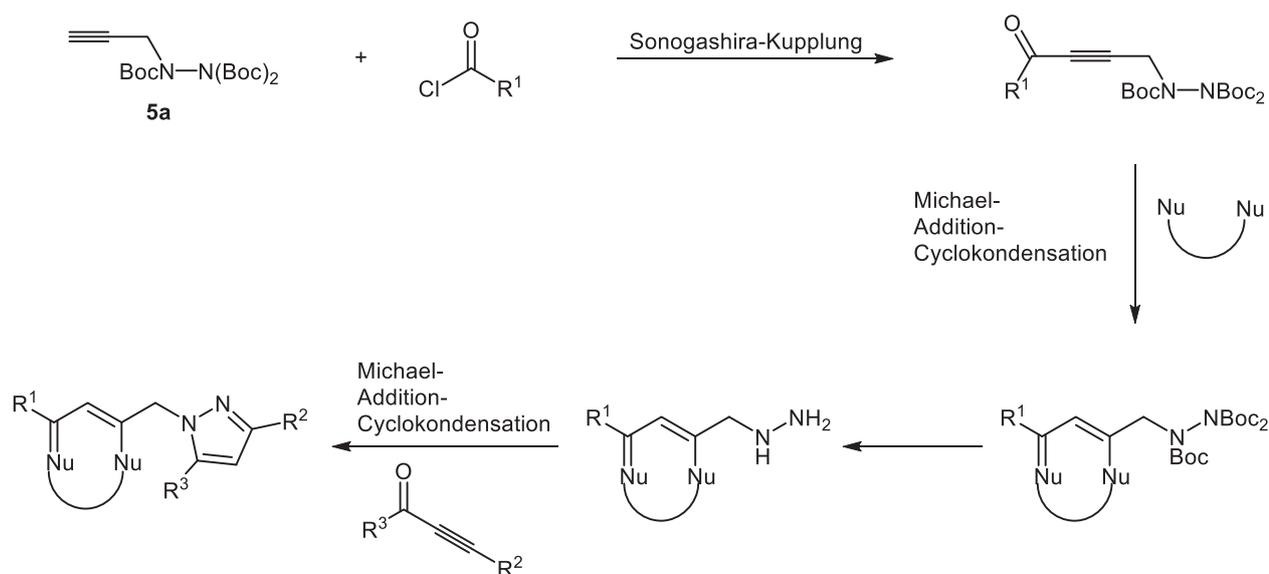
**Schema 5.3:** Umsetzungsmöglichkeiten des Propiolat-substituierten 5-Iodtriazols **10**.

## 6 Anhang

6.1 Sonogashira-Kupplung des *N*-Boc geschützten Propargylhydrazins 5a

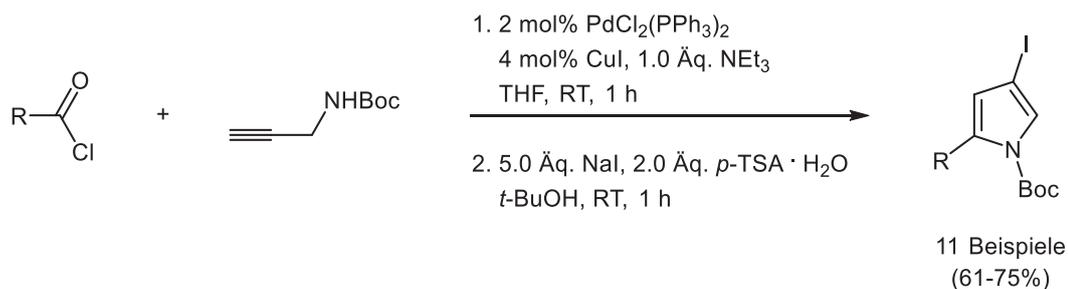
## 6.1.1 Entwicklung der Thematik

Das *N*-Boc-geschützte Propargylhydrazin **5a** sollte mit Säurechloriden in einer Sonogashira-Kupplung zu Alkinonen umgesetzt werden (Schema 6.1). Die Alkinone können anschließend in einer Michael-Addition-Cyclokondensation mit Binucleophilen untersucht werden, die einen Zugang zu Hydrazin-substituierten Heterocyclen bilden, die weitere chemische Transformationen erlauben. Mit einer Entfernung der Boc-Schutzgruppen und einer anschließenden Reaktion mit einem weiteren Alkinon könnten methylenverbrückte Biheterocyclen dargestellt werden.



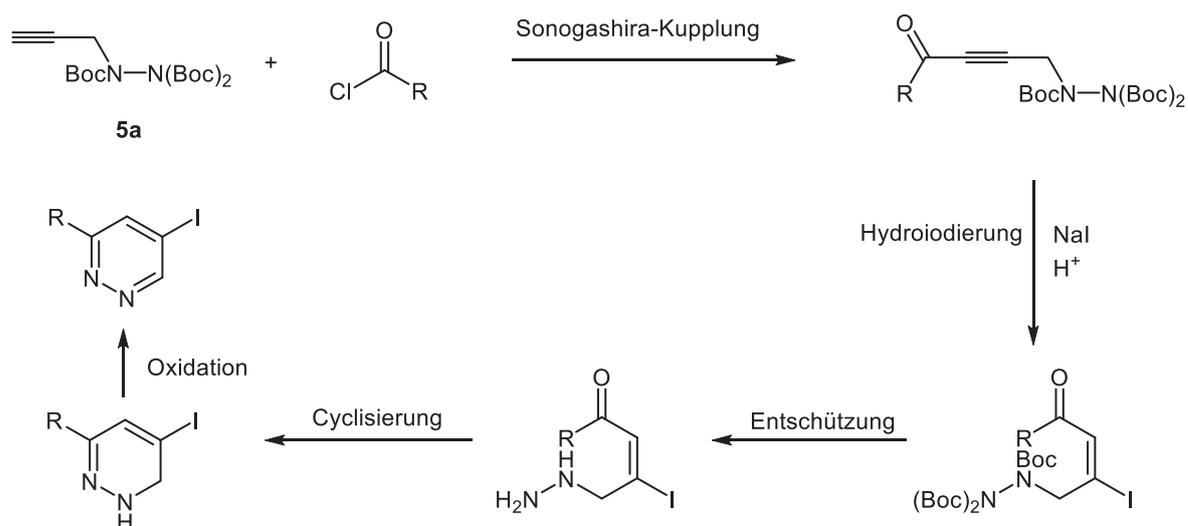
**Schema 6.1:** Reaktionsschema zur Darstellung von Methylene-verbrückten Biheterocyclen.

Die Darstellung von Pyridazinen sollte mit Hilfe des Propargylhydrazins **5a** ermöglicht werden. Merkul *et al.*<sup>246</sup> konnten zeigen, dass *N*-Boc-4-iodpyrrole ausgehend von *N*-Boc-propargylaminen in einer Drei-Komponentenreaktion synthetisiert werden können (Schema 6.2). Mit Hilfe der Sonogashira-Kupplung wurden diverse Säurechloride mit *N*-Boc-propargylamin gekuppelt. Die Dreifachbindung des Alkinons wurde *in situ* mit Natriumiodid und *p*-TSA hydriodiert, sodass in einer anschließenden Cyclokondensation das *N*-Boc-geschützte 4-Iodpyrrol entstehen kann.



**Schema 6.2:** Synthese von *N*-Boc-4-iodpyrrolen in einer Drei-Komponentenreaktion nach Merkul *et al.*<sup>246</sup>

In Analogie zu dieser Reaktionssequenz sollte die Heterocyclenklasse der Pyridazine zugänglich gemacht werden. Die Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins **5a** mit Säurechloriden führt zu den Alkinonen, dessen Dreifachbindung durch Iodidionen in Anwesenheit von Protonenquellen hydroiodiert werden kann (Schema 6.3). Die anschließende Entschützung der Hydrazingruppe soll den Weg für eine Cyclokondensation zum 1,6-Dihydropyridazin ebnen, das durch eine Oxidation in das Pyridazin übergeführt werden kann.



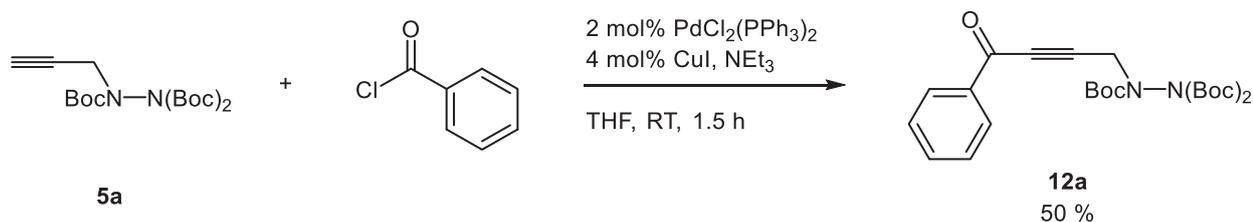
**Schema 6.3:** Reaktionsschema zur Darstellung von 5-Iod-substituierten Pyridazinen.

### 6.1.2 Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins **5a** mit Säurechloriden

Die Sonogashira-Kupplung des *N*-Boc-geschützten Propargylhydrazins **5a** erfolgte nach einer von Merkul *et al.* entwickelten Vorschrift.<sup>246</sup> Das Hydrazin **5a** wurde in Anwesenheit von äquimolaren Mengen Triethylamin mit Benzoylchlorid in THF umgesetzt. Als Katalysatorsystem wurden 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 4 mol% Kupferiodid eingesetzt. Nach 90 min bei Raumtemperatur war das Edukt noch leicht auf der DC zu erkennen. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führte jedoch zu keiner weiteren Umsetzung. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung konnten 50 % des Methylenehydrazin-substituierten

## Anhang

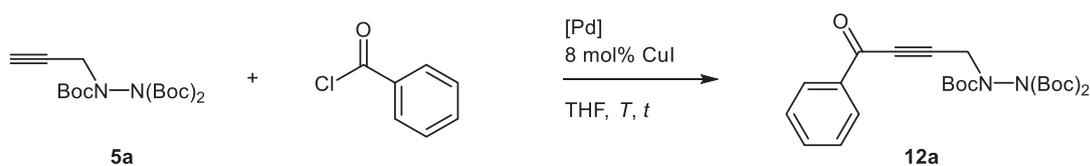
Alkinons elementaranalysenrein isoliert werden (Schema 6.4). Eine Erhöhung der zugegebenen Menge von Benzoylchlorid zeigte allerdings keine Verbesserung der Ausbeute.



**Schema 6.4:** Sonogashira-Kupplung des *N*-Boc-geschützten Propargylhydrazins **5a** mit Benzoylchlorid.

Der Tetrakis(triphenylphosphan)palladium-Katalysator zeigte eine teilweise Umsetzung des Propargylhydrazins **5a** an, die durch eine Verlängerung der Reaktionszeit und Erhöhung der Reaktionstemperatur auf bis zu 50 °C nicht zur Vollständigkeit gebracht werden konnte und somit auch keine Isolierung durchgeführt wurde (Tabelle 6.1, Eintrag 1). Der Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Katalysator sowie Palladiumacetat zeigten keine Aktivität bei Raumtemperatur (Einträge 2 und 3). In beiden Fällen war gleich zu Beginn der Reaktion die Entstehung des Palladiumschwarz zu beobachten, sodass nach einer Stunde bei Raumtemperatur kein Umsatz stattfand. Eine anschließende Erhöhung der Temperatur auf 50 °C führte im Falle von Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu einer Zersetzung der Reaktanden. Die Zugabe von Triphenylphosphan, um das Palladium zu stabilisieren, brachte keinen Erfolg. Im Zusammenspiel mit dem Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>-Katalysator zeigte DBU in THF bei Raumtemperatur keinen Erfolg in der Sonogashira-Kupplung, während bei 50 °C eine Zersetzung der Reaktionspartner zu beobachten war.

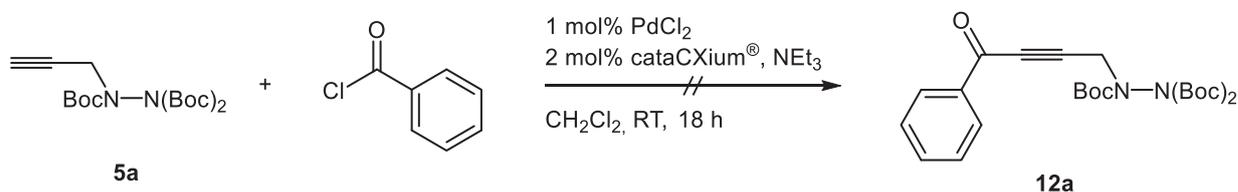
**Tabelle 6.1:** Optimierungsreihe bezüglich des Katalysators und der Base in der Sonogashira-Kupplung zwischen dem Propargylhydrazin **5a** und Benzoylchlorid.



| Eintrag        | Katalysator                                                | Base             | t [h] | T [°C] | Beobachtung         |
|----------------|------------------------------------------------------------|------------------|-------|--------|---------------------|
| 1 <sup>1</sup> | 2 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                  | NEt <sub>3</sub> | 3     | RT-50  | teilweise Umsetzung |
| 2 <sup>2</sup> | 4 mol% Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | NEt <sub>3</sub> | 6     | RT-50  | Zersetzung          |
| 3 <sup>2</sup> | 4 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>                                | NEt <sub>3</sub> | 5     | RT-50  | keine Umsetzung     |
| 4              | 2 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>  | DBU              | 3     | RT-50  | Zersetzung          |

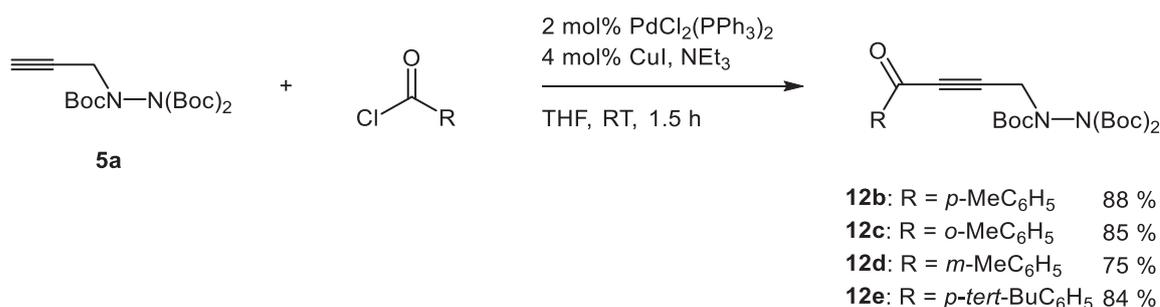
<sup>1</sup> 4 mol% CuI; <sup>2</sup> In einem weiteren Ansatz wurden unter den gleichen Bedingungen noch zusätzlich 10 mol% Triphenylphosphan zur Stabilisierung zugegeben.

Die nach Nordmann entwickelten Bedingungen einer kupferfreien Sonogashira-Kupplung<sup>247</sup> wurden ebenfalls angewendet (Schema 6.5). Hierbei konnte nach 18 h Reaktionszeit ausschließlich das Propargylhydrazin **5a** reisoliert werden.



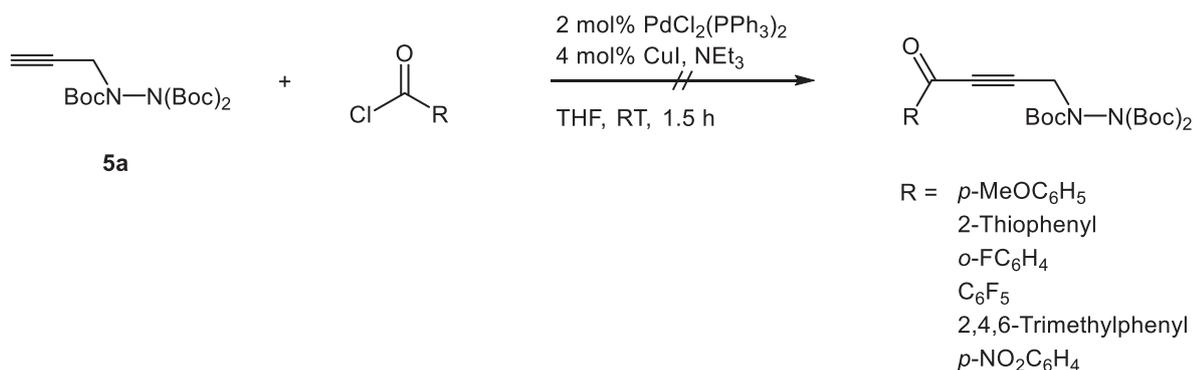
**Schema 6.5:** Gescheiterte Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins **5a** nach den kupferfreien Bedingungen von Nordmann.<sup>247</sup>

Somit geht aus den Ergebnissen hervor, dass höhere Temperaturen zu einer Zersetzung des *N*-Boc-geschützten Propargylhydrazins führen, sodass eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur sich als optimal erweist. Die neben dem Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getesteten Palladiumkatalysatoren zeigten eine geringere oder gar keine Aktivität. Daher wurden bei der Synthese weiterer Methylenhydrazin-substituierter Alkinonderivate **12** auf die in Schema 6.4 zusammengefassten Reaktionsbedingungen zurückgegriffen. Hierbei zeigte sich, dass ausschließlich bei Alkyl-substituierten Benzoylsäurechloriden die entsprechenden Alkinone in sehr guten Ausbeuten erhalten werden konnten (Schema 6.6). Der Einsatz der *para*-, *ortho*- und *meta*-Methyl-substituierten Benzoylsäurechloride führte zu den Alkinonen **12b-d** mit 75–88 % Ausbeute. Mit 84 % zeigte das *para*-*tert*-Butyl-substituierte Benzoylsäurechlorid **12e** ebenfalls eine sehr gute Ausbeute. Bei allen Synthesebeispielen waren keine weiteren Nebenprodukte zu erkennen.



**Schema 6.6:** Reaktionsbeispiele der Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins **5a** mit Alkyl-substituierten Benzoylsäurechloriden.

Säurechloride mit einer funktionellen Gruppe am Phenylring oder mit einem heteroaromatischen Substituenten, wie beispielsweise das Thienylsäurechlorid (Schema 6.7), endeten unter diesen Reaktionsbedingungen in einem Reaktionsgemisch bestehend aus vielen Nebenprodukten. Eine Aufarbeitung wurde nicht angeschlossen, da ein Hauptprodukt nicht zu erkennen war. Der Einsatz anderer Lösungsmittel und niedrigere Temperaturen, um der unkontrollierten Entstehung der vielen Nebenprodukte entgegenzuwirken, führten zu der gleichen Beobachtung.

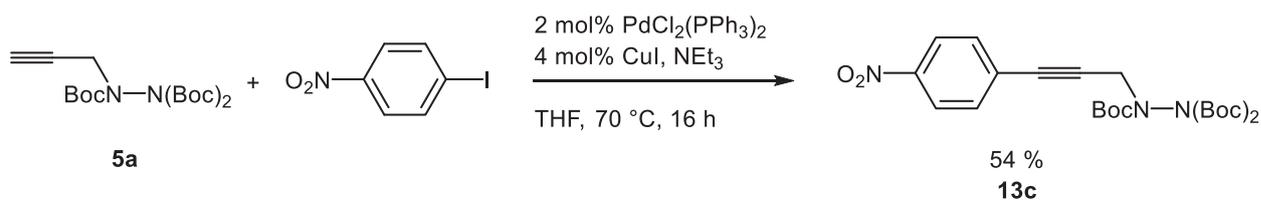


**Schema 6.7:** Gescheiterte Sonogashira-Kupplungen des Propargylhydrazins **5a** mit diversen funktionalisierten Säurechloriden.

Alle Verbindungen bis auf **12d** konnten als farblose Feststoffe isoliert werden und wurden mit Hilfe der NMR-Spektroskopie und ESI<sup>+</sup>-Massenpektren charakterisiert. In den NMR-Spektren sind wie auch bei den bereits diskutierten Boc-geschützten Hydrazinen **5** die Signale der Methylengruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum doppelt zu sehen. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum wirkt sich die *s-cis/trans*-Konformationsisomerie der Carbamatbindung auch auf die Signale der Dreifachbindung und der Boc-Schutzgruppen aus, die aufgrund dessen in doppelter Ausführung zu sehen sind. Die Alkylsubstituenten der eingeführten Benzoylgruppe erfahren bedingt durch die Entfernung keinen Einfluss und zeigen somit nur einen Signalsatz.

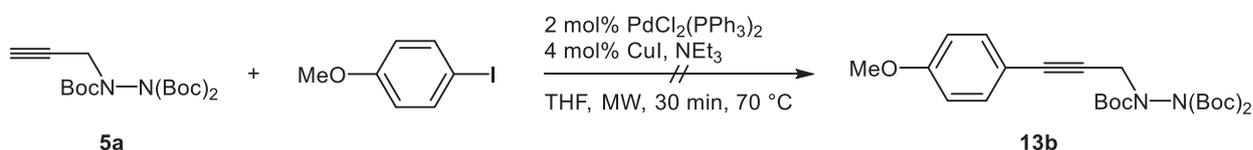
Um die Kompatibilität der Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins **5a** mit funktionalisierten Aryliodiden als Kupplungspartner zu untersuchen, wurden unterschiedlich substituierte Aryliodide eingesetzt. Zunächst wurde *para*-Nitroiodbenzol unter den Standardbedingungen mit Propargylhydrazin **5a** umgesetzt (Schema 6.8). Die Reaktionslösung wurde zunächst 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Eine Reaktionskontrolle zeigte bei dieser Temperatur eine sehr langsame Umsetzung des Propargylhydrazins an. Eine Erhöhung der Temperatur auf 50 °C führte nach weiteren 5 h zu keiner weiteren Umsetzung, sodass eine Aufarbeitung nicht angeschlossen wurde.

Die Kupplung bei 70 °C führte nach 16 h zu einer vollständigen Umsetzung des Propargylhydrazins **5a**. Neben einem Startspot waren keine Nebenprodukte auf der DC zu erkennen, wie im Falle der funktionalisierten Benzoylsäurechloride. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und einer anschließenden säulenchromatographischen Reinigung konnten 54 % des Kupplungsprodukts isoliert werden (Schema 6.8).



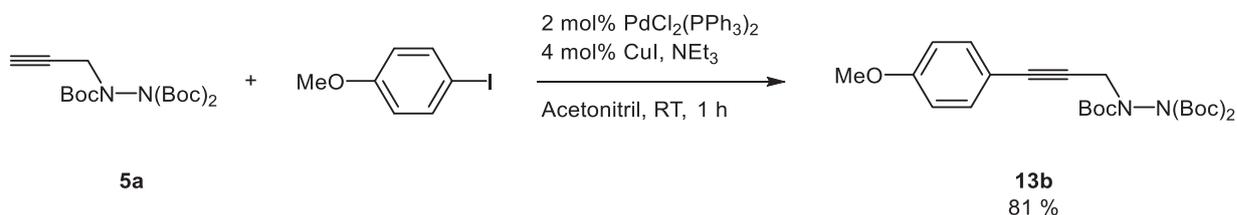
**Schema 6.8:** Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins **5a** mit *para*-Nitroiodbenzol.

Unter diesen Bedingungen konnten *para*-Iodtoluol und *para*-Iodanisol nicht vollständig in die entsprechenden Alkinone übergeführt werden. Nach 16 h bei 70 °C lag noch sehr viel nicht umgesetztes Propargylhydrazin **5a** vor. Somit wurde der Einfluss der Mikrowellenstrahlung untersucht (Schema 6.9). Nach 30 min bei 70 °C im Mikrowellenreaktor war kein Propargylhydrazin **5a** mehr zu detektieren. Allerdings zeichnete sich auch kein Hauptprodukt ab.



**Schema 6.9:** Gescheiterte Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins **5a** mit *para*-Iodanisol unter Einfluss von Mikrowellenstrahlung.

Der Einsatz von Acetonitril führte bei 70 °C in dem Mikrowellenreaktor zu einem vollständigen Umsatz des Propargylhydrazins **5a** zum Sonogashira-Kupplungsprodukt **13b** mit 62 % Ausbeute. Die Durchführung der Sonogashira-Kupplung bei Raumtemperatur ohne den Einsatz der Mikrowelle führte zu einer Ausbeutesteigerung auf 81 % (Schema 6.10). Somit zeigte sich, dass der Wechsel des Lösungsmittels von THF zu Acetonitril der ausschlaggebende Faktor für die guten Ausbeuten waren und der Einsatz des Mikrowellenreaktors keinen positiven Effekt auf die Kupplung ausübt.



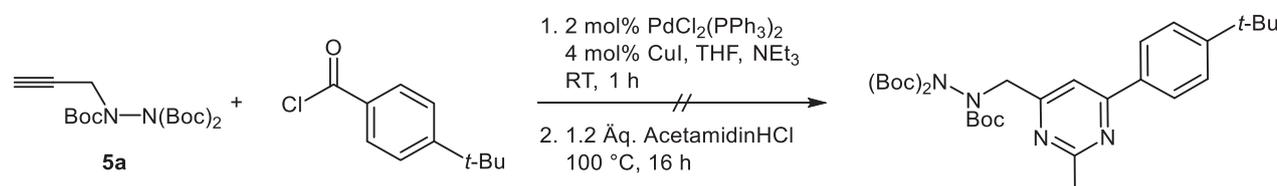
**Schema 6.10:** Sonogashira-Kupplung des Propargylhydrazins **5a** mit *para*-Iodanisol.

Die Ausbeute des Sonogashira-Kupplungsprodukts aus *para*-Nitroiodbenzol und Propargylhydrazin **5a** konnte mit Hilfe dieser Bedingungen auf 90 % gesteigert werden, während das *para*-Iodtoluol mit 93 % ebenfalls eine sehr gute Ausbeute zeigte. Somit lässt sich erkennen, dass die Substituenten am Aryliodid keine negative Auswirkung auf die

Sonogashira-Kupplung mit dem Propargylhydrazin haben, wie es im Falle der funktionalisierten Benzoylchloride zu beobachten war.

## 6.1.3 Versuche zur Michael-Addition-Cyclokondensation des Alkinons 12

Karpov *et al.* präsentierten eine konsekutive Multikomponentenreaktion für die Darstellung von Pyrimidinen.<sup>248</sup> Beginnend mit der Sonogashira-Kupplung von Säurechloriden mit Acetylenen und einer anschließenden Michael-Addition-Cyclokondensation mit Amidinhydrochloriden konnte eine diversitätsorientierte Synthese von Pyrimidinen möglich gemacht werden. In Anlehnung an diese Arbeit fand die Umsetzung des Propargylhydrazins **5a** in einer konsekutiven Ein-Topf-Sequenz zum Pyrimidin statt (Schema 6.11). Als Reaktionspartner wurden 4-*tert*-Butyl-Benzoylchlorid und Acetamidinhydrochlorid eingesetzt. Im Anschluss an die Sonogashira-Kupplung, die unter den von Merkul entwickelten Bedingungen innerhalb einer Stunde vollständig verlief, wurde Acetamidinhydrochlorid zugegeben und die Suspension über Nacht bei 100 °C gerührt. Auf die Zugabe von Natriumcarbonat wurde zunächst verzichtet. Die Reaktionskontrolle zeigte allerdings die Entstehung vieler Produkte an, unter denen sich kein Hauptprodukt abzeichnete, sodass eine Reinigung nicht vorgenommen wurde.

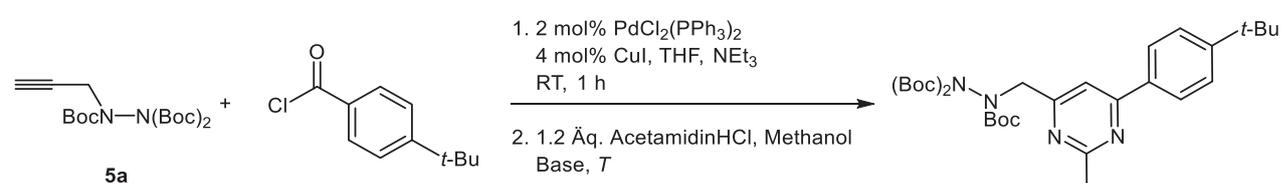


**Schema 6.11:** Gescheiterte Synthese des Methylhydrazin-substituierten Pyrimidins nach den Bedingungen von Karpov *et al.*<sup>248</sup>

Da aufgrund der vielen Nebenprodukte die Reaktionstemperatur vermutlich zu hoch gewählt war, wurde in einer kurzen Studie die Temperatur variiert. Zudem kamen schwache Carbonatbasen wie Natriumcarbonat und Methanol als Cosolvens zum Einsatz, um die Löslichkeit der Salze zu erhöhen. Tabelle 6.2 fasst die Ergebnisse diesbezüglich zusammen. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 80 °C erbrachte nach 2 h eine vollständige Umsetzung des Alkinonintermediats. Das Hauptprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und die Analyse ergab das Pyrimidin, welches mit einer Ausbeute von 21 % isoliert wurde (Eintrag 1). Da trotz einer vollständigen Umsetzung des Propargylhydrazins **5a** die Ausbeute des Pyrimidins gering ausgefallen war, wurde in einem weiteren Ansatz die Reaktionstemperatur für die Michael-Addition-Cyclokondensation auf 40 °C gesenkt. Nach 90 min war das Alkinonintermediat nicht mehr zu erkennen (Eintrag 2). Allerdings zeichnete sich das Pyrimidinprodukt sehr schwach auf der DC ab. Ein Großteil des Eduktes unterlag

einer Zersetzung. Aus diesen Beobachtungen ist auf eine Empfindlichkeit des Alkinons gegenüber hohen Temperaturen und vermutlich auch Basen zu schließen. Die Umsetzung des Alkinons mit Acetamidinhydrochlorid bei Raumtemperatur ohne Basenzugabe zeigte nach 3 h keinen Umsatz an, sodass die Temperatur auf 40 °C erhöht wurde (Eintrag 3). Nach einer weiteren Stunde zeichnete sich ebenfalls keine Umsetzung ab, sodass Natriumcarbonat zugegeben wurde, die nach weiteren 3 h zu einer Zersetzung des Alkinonintermediats führte, was die Basensensibilität unterstreicht. Mit Triethylamin als Vertreter der Aminbasen zeigte sich bei Raumtemperatur keine Umsetzung, sodass nach 2 h die Temperatur auf 50 °C erhöht wurde, was ebenfalls eine Zersetzung des Alkinonintermediats zur Folge hatte.

**Tabelle 6.2:** Optimierungsstudien zu der Synthese des Methylhydrazin-substituierten Pyrimidins.



| Eintrag | T [°C]          | Base                            | Beobachtung                        |
|---------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1       | 80              | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 21 %                               |
| 2       | 40              | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Spuren (keine Isolierung)          |
| 3       | RT <sup>1</sup> | - <sup>2</sup>                  | Zersetzung nach Basenzugabe        |
| 4       | RT <sup>3</sup> | NEt <sub>3</sub>                | Zersetzung nach Temperaturerhöhung |

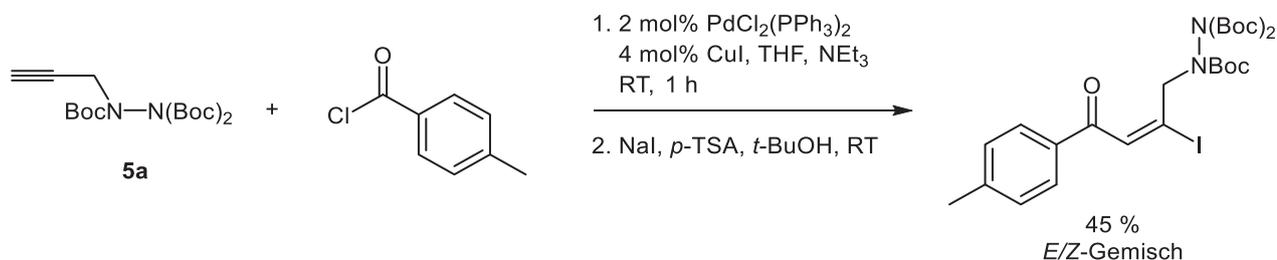
<sup>1</sup> Nach 1 h auf 40 °C erhöht; <sup>2</sup> Zugabe von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> nach weiteren 2 h Reaktionszeit bei 40 °C; <sup>3</sup> Nach 2 h auf 50 °C erhöht.

#### 6.1.4 Versuche zur Darstellung von Pyridazinen in einer Sonogashira-Hydroiodierung-Entschützungs-Cyclokondensationssequenz

In einem ersten Versuch, sollten die Reaktionsbedingungen angewandt werden, die auch mit Erfolg zu den 4-Iodpyrrolen geführt haben. Als Reaktionspartner wurde das *para*-Tolylsäurechlorid gewählt, da es die besten Ergebnisse in der Sonogashira-Kupplung mit dem Propargylhydrazin **5a** zeigte. Die Sonogashira-Kupplung wurde bei Raumtemperatur in THF mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kupferiodid in Anwesenheit von Triethylamin durchgeführt (Schema 6.12). Die Reaktionskontrolle zeigte nach einer Stunde eine vollständige Umsetzung des Propargylhydrazins zum Alkinon an. Im Anschluss wurden *p*-TSA, Natriumiodid und *tert*-BuOH zugegeben und die Suspension bei 30 °C gerührt. Um neben der Hydroiodierung auch die

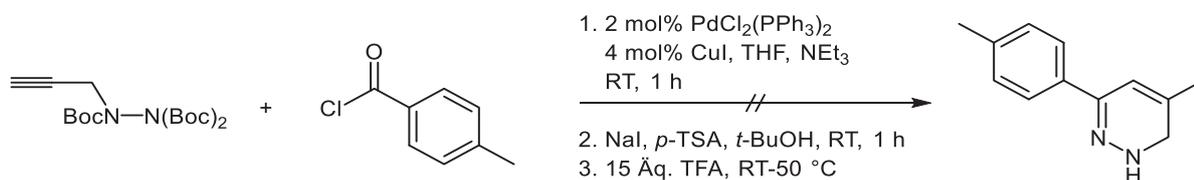
## Anhang

Entfernung der Boc-Schutzgruppen zu bewirken, wurde *p*-TSA in einem vierfachen Überschuss eingesetzt. Nach 2.5 h zeigte die Reaktionskontrolle ein neues Produkt an, der säulenchromatographisch isoliert werden konnte. Die Analyse ergab, dass es sich um das an der Dreifachbindung hydroiodierte Alkinon handelt, welches in einem Isomerengemisch mit einer Ausbeute von 45 % entstanden ist (Schema 6.12).



**Schema 6.12:** Hydroiodierung des intermediär erzeugten Alkinons.

Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur nach erfolgter Hydroiodierung auf 70 °C, um eine Entschützung und anschließende Cyclisierung einzuleiten, führte zu einer Zersetzung des hydroiodierten Intermediats. Somit scheint *p*-TSA ungeeignet für eine Entfernung der Boc-Schutzgruppen zu sein, sodass TFA getestet wurde (Schema 6.13). Die Reaktionssequenz wurde mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie verfolgt und zeigte bis einschließlich der Hydroiodierung eine vollständige Umsetzung eines jeden Reaktionsschritts an. Nach der Zugabe von 15 Äquivalenten TFA wurde die Suspension zunächst bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle zeigte allerdings keine Veränderung. Eine Erhöhung der Temperatur auf 50 °C führte ebenfalls zu einer Zersetzung des hydroiodierten Alkinonintermediats. Die Zugabe von Salzsäure in Methanol zur Entfernung der Boc-Schutzgruppen führte ebenfalls nach 2 h bei Raumtemperatur zu einer Zersetzung der Reaktanden.



**Schema 6.13:** Gescheiterte Synthese des 5-Ioddihydropyridazins.

Die Versuche zu den Folgereaktionen der Alkinone zeigten neben der Basen- und Säureempfindlichkeit eine starke Sensibilität gegenüber erhöhten Temperaturen. Diese Charakteristik der *N*-Boc-geschützten Alkinone **12** erschweren viele weitere Umsetzungen.

### 7 Experimenteller Teil

#### 7.1 Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen und Analytik

Sämtliche Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in ausgeheizten Schlenkcolben unter Stickstoffatmosphäre sowie unter Verwendung der Septum- und Sprizentechnik durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden entweder durch die Lösungsmitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma M. Braun Inertgas-Systeme GmbH getrocknet oder frisch nach Standardvorschriften unter Stickstoffatmosphäre mit Diphosphorpentoxid getrocknet (DMF).

Reaktionen unter dielektrischem Heizen wurden in einem Discover Labmate Mikrowellengerät der Firma CEM durchgeführt.

Die Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel M60 (mesh 230-400) der Firma Macherey-Nagel, Düren. Die säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Flash-Technik durchgeführt. Dazu wurde das Rohprodukt an Celite® adsorbiert und mit einem Überdruck von ca. 2 bar Druckluft gereinigt.

Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft, bei welcher kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien (60 F<sub>254</sub> Merck, Darmstadt) eingesetzt wurden. Die Detektion erfolgte durch Verwendung von UV-Licht (254 nm) oder durch Anfärben mit Hilfe einer Molybdätdiäthylphosphorsäurelösung in Ethanol. Als Laufmittel wurden immer reine, destillierte Lösungsmittel eingesetzt. Die entsprechenden Lösungsmittelgemische sind jeweils angegeben.

Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden von Sigma Aldrich, Acros, Merck, Alfa Aesar, VWR, Macherey-Nagel, Roth oder Appli Chem bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und 135-DEPT-NMR-Spektren wurden auf den Geräten Avance III-300 oder Avance III-600 der Firma Bruker aufgenommen. Die Signale des nicht deuterierten Lösungsmittelanteils dienten immer als interner Standard. Zum Einsatz kamen Chloroform-d<sub>1</sub> (CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta_{\text{H}}$  7.26,  $\delta_{\text{C}}$  77.16) und DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta_{\text{H}}$  2.50,  $\delta_{\text{C}}$  39.52).

Die Spinmultiplizitäten wurden mit s (Singulett), br (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), dd (Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet), ddt (Dublett von Dublett von Triplet), ddd (Dublett von Dublett von Dublett), td (Triplet von Duplett), quin (Quintett), sext (Sextett) und m (Multiplet) abgekürzt. Die Zuordnung von quartären Kohlenstoffkernen, Methin-, Methylen und Methylgruppen wurde unter Verwendung von 135-DEPT-Spektren vorgenommen.

## Experimenteller Teil

---

Sämtliche Massenspektren wurden in der Massenspektrometrischen Abteilung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aufgenommen. Dabei wurde zur Aufnahme der EI-Massenspektren das Triple-Quadrupol-Massenspektrometer TSQ 7000 der Firma Finnigan MAT verwendet, während die MALDI-Spektren mit einem MALDI-TOF Ultraflex I der Firma Bruker Daltonics aufgenommen wurden. Bei der Messung der hochaufgelösten Massen kam ein Bruker Daltonics UHR-QTOF maxis 4 G zum Einsatz. Gaschromatographische Massenspektren wurden unter zur Hilfenahme des Gerätes GCMS-QP2010 des Herstellers Shimadzu aufgenommen. IR-Spektren wurden mit dem Gerät Shimadzu IRAffinity-1 aufgenommen, das die abgeschwächte Totalreflexion ATR-Methode nutzt. Weitere IR-Spektren wurden mit einem Bruker Vektor 22 FT-IR aufgenommen. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind in s (stark), m (mittel) und w (schwach) eingeteilt.

Zum dielektrischen Heizen wurde ein Discover Labmate Mikrowellengerät der Firma CEM (Kamp-Lintfort) verwendet.

Die Schmelzpunkte sämtlicher Verbindungen wurden an dem Büchi Melting Point B-540 bestimmt.

Sämtliche Elementaranalysen wurden am Institut für Pharmazeutischen Chemie der Heinrich-Heine-Universität an dem Perkin Elmer Series II Analyser 2400 oder an dem Elementar vario MICRO CUBE gemessen.

Die Aufnahme der Kristallstrukturen erfolgte am Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität und wurden von Herrn Prof. Dr. Walter Frank mit einem Stoe IPDS oder einem Xcalibur der Firma Oxford Diffraction durchgeführt.

## 7.2 Allgemeine Synthesevorschrift (AS1) für die Darstellung der Propiolsäureester 1

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.0 Äq.),  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$  (5 mol%) und Phenanthrolin (5 mol%) in absoluten DMF (3.0 mL/mmol) gelöst und 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Gleichzeitig wurde Kohlendioxid mit Hilfe eines Luftballons und einer Spritze über ein Septum in die Lösung eingeleitet. Anschließend wurde das Acetylen (1.0 Äq.) zugegeben und die Suspension 22 h lang bei 50 °C mit einem aufgesetzten  $\text{CO}_2$  gefüllten Luftballon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit dem entsprechenden Alkylhalogenid (1.5 Äq.) versetzt (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.1 zu entnehmen). Die Suspension wurde weitere 2.5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 100 mL Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (dreimal mit je 30 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan:*n*-Hexan = 1:3) gereinigt.

**Tabelle 7.1:** Experimentelle Daten für die Synthese der Propiolsäureester 1.

| Eintrag               | Acetylen                                                     | Alkylhalogenid                                   | Ausbeute Ester 1                         |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| ES-59                 | <b>Phenylacetylen</b><br>0.10 mL<br>0.91 mmol                | <b>Mel</b><br>85 µL<br>1.4 mmol                  | <b>1a</b><br>128 mg (0.800 mmol)<br>88 % |
| ES-SB-14 <sup>1</sup> | <b><i>p</i>-Methoxyphenylacetylen</b><br>300 mg<br>2.27 mmol | <b>Mel</b><br>212 µL<br>3.40 mmol                | <b>1b</b><br>304 mg (1.60 mmol)<br>70 %  |
| ES-SB-7 <sup>1</sup>  | <b><i>p</i>-Nitrophenylacetylen</b><br>100 mg<br>0.680 mmol  | <b>Mel</b><br>64 µL<br>1.0 mmol                  | <b>1c</b><br>84 mg (0.41 mmol)<br>60 %   |
| ES-SB-11 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>300 µL<br>2.73 mmol                 | <b>1-Chlorisopropan</b><br>446 µL<br>4.10 mmol   | <b>1d</b><br>292 mg (1.44 mmol)<br>53 %  |
| ES-SB-15 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>300 µL<br>2.73 mmol                 | <b>Chlormethylbenzoat</b><br>634 mg<br>4.10 mmol | <b>1e</b><br>464 mg (1.76 mmol)<br>64 %  |
| ES-SB-12 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>300 µL<br>2.73 mmol                 | <b>Propargylbromid</b><br>350 µL<br>4.10 mmol    | <b>1f</b><br>262 mg (1.42 mmol)<br>52 %  |

## Experimenteller Teil

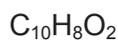
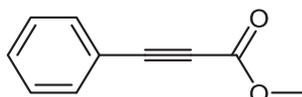
Tabelle 7.1: Experimentelle Daten für die Synthese der Propiolsäureester 1.

| Eintrag | Acetylen                                                | Alkylhalogenid                                         | Ausbeute Ester 1                        |
|---------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| ES-105  | <b>Phenylacetylen</b><br>300 $\mu\text{L}$<br>2.73 mmol | <b>Allylbromid</b><br>355 $\mu\text{L}$<br>4.09 mmol   | <b>1g</b><br>420 mg (2.26 mmol)<br>83 % |
| ES-108  | <b>Phenylacetylen</b><br>300 $\mu\text{L}$<br>2.73 mmol | <b>Crotylchlorid</b><br>318 $\mu\text{L}$<br>3.27 mmol | <b>1h</b><br>302 mg (1.51 mmol)<br>55 % |

<sup>1</sup> Verbindungen wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Stephan Braun unter meiner Anleitung synthetisiert.

### 7.2.1 Spektroskopische Daten für die Verbindungen 1a-h

#### 7.2.1.1 Methyl-3-phenylpropiolat<sup>249</sup> (1a)



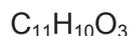
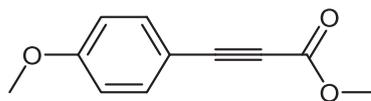
Entsprechend der Synthesevorschrift AS1 wurden 128 mg (0.800 mmol, 88 %) vom Ester **1a** als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  3.81 (s, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.56 (m, 2 H);

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 80.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 86.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 119.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 128.8 (CH),

130.9 (CH), 133.2 (CH), 154.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (%): 160 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 77 (65,  $[\text{Ph}]^+$ ).

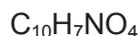
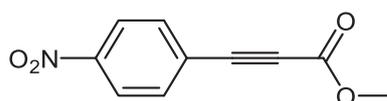
7.2.1.2 Methyl-3-(4-methoxyphenyl)propiolat<sup>250</sup> (**1b**)



Entsprechend der Synthesevorschrift AS1 wurden 304 mg (1.60 mmol, 70 %) vom Ester **1b** als gelber Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 40 °C; **<sup>1</sup>H-NMR:** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.82 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.85-6.92 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 52.9 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 80.0 (C<sub>quat.</sub>), 87.6 (C<sub>quat.</sub>), 111.5 (C<sub>quat.</sub>), 114.5 (CH), 135.2 (CH), 155.0 (C<sub>quat.</sub>), 162.0 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 190 (26, [M]<sup>+</sup>), 159 (68, [M-OMe]<sup>+</sup>), 144 (19), 132 (100), 116 (32), 88 (46), 77 (21), 62 (53), 50 (15); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2954 (w), 2941 (w), 2845 (w), 2592 (w), 2463 (w), 2212 (m), 2189 (w), 2167 (w), 2085 (w), 1703 (s), 1647 (w), 1600 (m), 1566 (w), 1508 (m), 1456 (w), 1433 (m), 1415 (w), 1284 (m), 1249 (s), 1224 (w), 1197 (s), 1159 (s), 1132 (m), 1112 (m), 1080 (m), 1024 (m), 1012 (m), 997 (m), 952 (w), 885 (m), 831 (s), 802 (m), 744 (m), 723 (w), 705 (w), 642 (w); **EA:** berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (190.1): C 69.46, H 5.30, gef.: C 69.31, H 5.52.

7.2.1.3 Methyl-3-(4-nitrophenyl)propiolat<sup>250</sup> (**1c**)

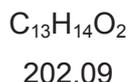
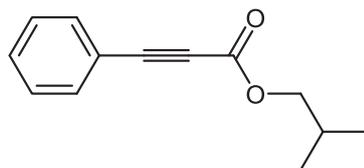


Entsprechend der Synthesevorschrift AS1 wurden 84 mg (0.41 mmol, 60 %) vom Ester **1c** als gelber Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 105 °C; **<sup>1</sup>H-NMR:** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 3.87 (s, 3 H), 7.73-7.76 (m, 2 H), 8.23-8.26 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR:** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ 53.4 (CH<sub>3</sub>), 83.4 (C<sub>quat.</sub>), 84.1 (C<sub>quat.</sub>), 123.8 (CH), 126.2 (C<sub>quat.</sub>), 133.4 (CH), 148.6 (C<sub>quat.</sub>), 153.7 (C<sub>quat.</sub>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3107 (w), 3082 (w), 2954 (w), 2927 (w), 2872 (w), 2856 (w), 2459 (w), 2227 (w), 2090 (w), 1724 (m), 1705 (m), 1593 (w), 1514 (m), 1485 (w), 1448 (w), 1433 (m), 1373 (w), 1344 (m), 1273 (s), 1203 (m), 1170 (m), 1124 (m), 1111 (m), 1072 (m), 1039 (m), 1012 (w), 991 (m), 968 (w), 881 (m), 852 (m), 835 (w), 796 (w), 769 (m), 746 (s), 704 (w), 682 (m), 650 (w), 636 (w); **HR-MS** (ESI<sup>+</sup>): berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 206.04533, gef.: 206.04474.

## Experimenteller Teil

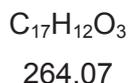
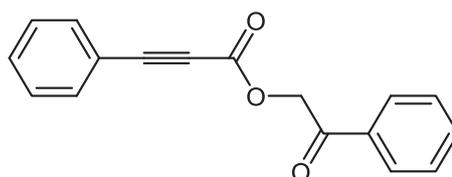
### 7.2.1.4 Isobutyl-3-phenylpropiolat<sup>251</sup> (**1d**)



Entsprechend der Synthesevorschrift AS1 wurden 292 mg (1.44 mmol, 53 %) vom Ester **1d** als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR**: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.80-0.95 (m, 6 H), 1.83-2.01 (m, 1 H), 3.84-3.93 (m, 2 H), 7.19-7.36 (m, 3 H), 7.44-7.50 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  19.0 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH), 71.9 (CH<sub>2</sub>), 80.7 (C<sub>quat.</sub>), 85.9 (C<sub>quat.</sub>), 119.6 (C<sub>quat.</sub>), 128.5 (CH), 130.6 (CH), 132.9 (CH), 154.1 (C<sub>quat.</sub>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2962 (w), 2875 (w), 2220 (w), 1705 (s), 1489 (w), 1469 (w), 1444 (w), 1394 (w), 1369 (w), 1342 (w), 1280 (s), 1246 (w), 1186 (s), 1170 (s), 1070 (w), 991 (m), 966 (w), 931 (w), 920 (w), 862 (w), 823 (w), 756 (s), 748 (m), 688 (s), 671 (w), 603 (w); **HR-MS** (ESI<sup>+</sup>): berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 203.10720, gef.: 203.10644, berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 225.08915, gef.: 225.08845.

### 7.2.1.5 2-Oxo-2-phenylethyl-3-phenylpropiolat<sup>252</sup> (**1e**)

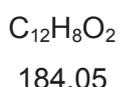
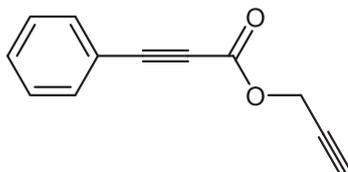


Entsprechend der Synthesevorschrift AS1 wurden 464 mg (1.76 mmol, 64 %) vom Ester **1e** als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt**: 85 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.49 (s, 2 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.44-7.55 (m, 3 H), 7.58-7.67 (m, 3 H), 7.90-7.97 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  67.2 (CH<sub>2</sub>), 80.2 (C<sub>quat.</sub>), 88.2 (C<sub>quat.</sub>), 119.6 (C<sub>quat.</sub>), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 131.1 (CH), 133.3 (CH), 134.1 (C<sub>quat.</sub>), 134.3 (CH), 153.5 (C<sub>quat.</sub>), 191.1 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 129 (34, [M-OCH<sub>2</sub>COPh]<sup>+</sup>), 105 (100, [M-CH<sub>2</sub>OCOCPh]<sup>+</sup>), 77 (45, [Ph]<sup>+</sup>), 51 (28); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3061 (w), 2956 (w), 2935 (w), 2856 (w), 2484 (w), 2173 (w), 2063 (w), 1712 (m), 1691 (m), 1579 (w),

1539 (w), 1489 (w), 1446 (w), 1419 (w), 1363 (m), 1288 (m), 1232 (m), 1186 (m), 1163 (m), 1136 (m), 1072 (w), 1060 (w), 1039 (w), 1024 (w), 1001 (m), 962 (m), 923 (w), 885 (w), 815 (w), 759 (m), 738 (m), 686 (s), 671 (m), 609 (w); **EA**: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (264.1): C 77.26, H 4.58; gef.: C 77.11, H 4.77.

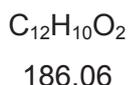
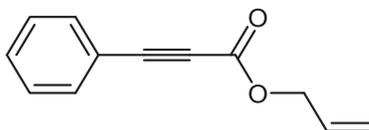
### 7.2.1.6 Prop-2-yn-1-yl-3-phenylpropiolat<sup>253</sup> (**1f**)



Entsprechend der Synthesevorschrift AS1 wurden 262 mg (1.42 mmol, 52 %) vom Ester **1f** als gelb-brauner Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 30 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.55 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1 H), 4.83 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 2 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 53.4 (CH<sub>2</sub>), 76.0 (CH), 76.9 (C<sub>quat.</sub>), 80.0 (C<sub>quat.</sub>), 87.8 (C<sub>quat.</sub>), 119.5 (C<sub>quat.</sub>), 128.8 (CH), 131.1 (CH), 133.3 (CH), 153.3 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 184 (1, [M]<sup>+</sup>), 139 (100), 129 (81, [M-CH<sub>2</sub>CCH]<sup>+</sup>), 114 (17), 102 (39), 89 (14), 77 (12, [Ph]<sup>+</sup>), 63 (21), 51 (44); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3294 (w), 3273 (w), 2947 (w), 2214 (m), 2129 (w), 1708 (m), 1651 (w), 1489 (w), 1436 (w), 1373 (w), 1280 (s), 1247 (w), 1184 (m), 1161 (s), 1070 (w), 1020 (w), 999 (m), 987 (m), 954 (w), 939 (w), 921 (w), 866 (w), 817 (w), 800 (w), 758 (m), 744 (m), 721 (w), 686 (s), 644 (m), 623 (w); **EA**: berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (184.1): C 78.25, H 4.38; gef.: C 77.97, H 4.48.

### 7.2.1.7 Allyl-3-phenylpropiolat<sup>254</sup> (**1g**)

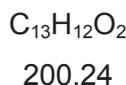
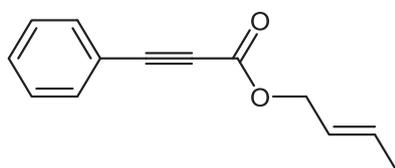


Entsprechend der Synthesevorschrift AS1 wurden 420 mg (2.26 mmol, 83 %) vom Ester **1g** als farbloses Öl erhalten.

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  4.73 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz, 2 H), 5.31 (ddt,  $^2J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz,  $^3J_{\text{HHcis}} = 10.4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1 H), 5.40 (ddt,  $^2J_{\text{HH}} = 1.4$  Hz,  $^3J_{\text{HHtrans}} = 17.1$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$  Hz, 1 H), 5.98 (ddt,  $^3J_{\text{HHcis}} = 10.4$  Hz,  $^3J_{\text{HHtrans}} = 17.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Hz, 1 H), 7.34–7.48 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  66.6 (CH<sub>2</sub>), 80.5 (C<sub>quat.</sub>), 86.6 (C<sub>quat.</sub>), 119.5 (CH<sub>2</sub>), 119.6 (C<sub>quat.</sub>), 128.7 (CH), 130.8 (CH), 131.3 (CH), 133.1 (CH), 153.8 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 186 (4, [M]<sup>+</sup>), 157 (18), 141 (22), 129 (100, [M-OCH<sub>2</sub>CHCH]<sup>+</sup>), 102 (26), 75 (18); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3084 (w), 2949 (w), 2223 (m), 1705 (s), 1649 (w), 1597 (w), 1489 (w), 1444 (w), 1423 (w), 1359 (w), 1278 (s), 1244 (w), 1184 (s), 1168 (s), 1097 (w), 1070 (w), 1026 (w), 983 (m), 921 (m), 864 (w), 844 (w), 808 (w), 756 (m), 746 (m), 686 (m), 671 (w), 601 (w); **EA**: berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (186.1): C 77.40, H 5.41; gef.: C 77.13, H 5.46.

### 7.2.1.8 (*E/Z*)-But-2-en-1-yl-3-phenylpropiolat<sup>255</sup> (**1h**)



Entsprechend der Synthesevorschrift AS1 wurden 302 mg (1.51 mmol, 55 %) vom Ester **1h** als farbloses Öl erhalten in einem 3:1 Gemisch bestehend aus (*Z*)-But-2-en-1-yl-3-phenylpropiolat und (*E*)-But-2-en-1-yl-3-phenylpropiolat.

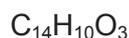
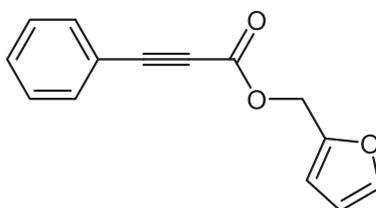
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.71-1.78 (m, 3 H), 4.66 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, *E*-CH<sub>2</sub>), 4.80 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 0.7$  Hz, *Z*-CH<sub>2</sub>), 5.57-5.73 (m, 1 H), 5.75-5.95 (m, 1 H), 7.32-7.40 (m, 2 H), 7.40-7.48 (m, 1 H), 7.53-7.62 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  13.2 (*Z*-CH<sub>3</sub>), 17.8 (*E*-CH<sub>3</sub>), 61.5 (*Z*-CH<sub>2</sub>), 66.7 (*E*-CH<sub>2</sub>), 80.6 (*Z*-C<sub>quat.</sub>), 80.6 (*E*-C<sub>quat.</sub>), 86.2 (*E*-C<sub>quat.</sub>), 86.3 (*Z*-C<sub>quat.</sub>), 119.6 (C<sub>quat.</sub>), 123.4 (*Z*-CH), 124.3 (*E*-CH), 128.6 (CH), 130.6 (CH), 130.8 (*Z*-CH), 132.9 (*E*-CH), 133.0 (CH), 153.9 (*E*-C<sub>quat.</sub>), 154.0 (*Z*-C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 200 (5, [M]<sup>+</sup>), 155 (20), 129 (100, [M-OCH<sub>2</sub>CHCHCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 102 (27).

### 7.2.1.9 Synthesvorschrift für die Darstellung des Furan-2-ylmethyl-3-phenylpropiolats (**1i**)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 595 mg (1.82 mmol, 2.0 Äq.) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 30 mg (46  $\mu$ mol, 5.0 mol%) Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> und 8 mg (0.05 mmol, 5 mol%) Phenanthrolin in 2.8 mL (3.0 mL/mmol) absoluten und entgasten DMF gelöst und

5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Gleichzeitig wurde Kohlendioxid mit Hilfe eines Luftballons und einer Spritze über ein Septum in die Lösung eingeleitet. Anschließend wurden 0.10 mL (0.91 mmol, 1.0 Äq.) Phenylacetylen zugegeben und die Suspension 22 h lang bei 50 °C gerührt.

In einem separaten Schlenkrohr wurde zu einer Lösung aus 0.12 mL (1.4 mmol, 1.5 Äq.) Furfurylalkohol in 1.1 mL (0.75 mL/mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 571 mg (2.18 mmol, 2.4 Äq.) PPh<sub>3</sub> gegeben. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurden 324 mg (1.82 mmol, 2.0 Äq.) NBS portionsweise unter Lichtausschluss zugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h lang gerührt. Die Reinigung erfolgte analog der AS 1. Es wurden 141 mg (0.624 mmol, 68 %) vom Ester **1i** als gelbes Öl erhalten.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.22 (s, 2 H), 6.38 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1 H), 6.49 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.5 Hz, 1 H), 7.33-7.39 (m, 2 H), 7.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 1 H), 7.41-7.47 (m, 1 H), 7.55-7.57 (m, 1 H), 7.57-7.60 (m, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  59.2 (CH<sub>2</sub>), 80.2 (C<sub>quat.</sub>), 87.0 (C<sub>quat.</sub>), 110.7 (CH), 111.5 (CH), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 128.5 (CH), 130.7 (CH), 133.0 (CH), 143.6 (CH), 148.4 (C<sub>quat.</sub>), 153.6 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 226 (36, [M]<sup>+</sup>), 181 (22), 153 (25), 141 (22), 129 (94, [M-OCH<sub>2</sub>Furanyl]<sup>+</sup>), 105 (24), 102 (34), 81 (100, [CH<sub>2</sub>Furanyl]<sup>+</sup>), 53 (22).

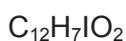
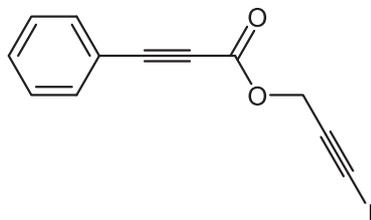
### 7.3 Darstellung von 3-Iodprop-2-yn-1-yl-3-phenylpropiolat (**1k**)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 32 mg (50  $\mu$ mol, 5.0 mol%), 9 mg (0.05 mmol, 5 mol%) Phenanthrolin und 643 mg (5.00 mmol, 5 Äq.) Iod in 3.03 mL (3.03 mL/mmol) DMF gelöst. Nach der Zugabe von 276 mg (2.00 mmol, 2 Äq.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 184 mg (1.00 mmol, 1 Äq.) des Esters **1f** und 146 mg (1.10 mmol, 1.1 Äq.) Benzylazid, wurde die Reaktionslösung 3 h lang bei 50 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung versetzt und mit Ethylacetat (dreimal mit je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat

## Experimenteller Teil

---

getrocknet und anschließend filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde der Rückstand auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch bestehend aus n-Hex:EE = 10:1 gereinigt. Es wurden somit 168 mg (0.54 mmol, 54 %) vom Ester **1k** als braunes Öl erhalten.



**<sup>1</sup>H-NMR**: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  4.96 (s, 2 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.43-7.51 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  53.3 (CH<sub>2</sub>), 54.7 (CH<sub>2</sub>), 75.9 (C<sub>quat.</sub>), 79.9 (C<sub>quat.</sub>), 87.2 (C<sub>quat.</sub>), 87.9 (C<sub>quat.</sub>), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 128.8 (CH), 131.0 (CH), 133.2 (CH), 153.1 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 311 [M+H]<sup>+</sup>.

## 7.4 Allgemeine Synthesevorschrift (AS2) für die Synthese von Pyrimidonen 2

In einem ausgeheizten Mikrowellengefäß wurden unter Stickstoffatmosphäre  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.0 Äq.),  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$  (5 mol%) und Phenanthrolin (5 mol%) in absoluten und entgasten DMF (3.0 mL/mmol) gelöst und 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Gleichzeitig wurde Kohlendioxid mit Hilfe eines Luftballons und einer Spritze über ein Septum in die Lösung eingeleitet. Anschließend wurde das Acetylen (1.0 Äq.) zugegeben und die Suspension 22 h lang (wenn nicht anders angegeben) bei 50 °C mit einem aufgesetzten  $\text{CO}_2$  gefüllten Luftballon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methyljodid (1.1 Äq.) versetzt und weitere 3 h lang (falls nicht anders angegeben) bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Amidinhydrochlorid (1.5 Äq.) (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.2 zu entnehmen) wurde das Reaktionsgefäß in den Mikrowellenreaktor übergeführt und weitere 3 h lang (falls nicht anders angegeben) bei 120 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter leichtem Erhitzen (50 °C) am Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch bestehend aus *n*-Hex:EE = 1:1 gereinigt.

**Tabelle 7.2:** Experimentelle Daten für die Synthese der Pyrimidone 2.

| Eintrag        | Acetylen                                      | AmidinHCl                                                 | Ausbeute Pyrimidon 2                     |
|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol  | <b>AcetamidinHCl</b><br>255 mg<br>2.73 mmol               | <b>2a</b><br>179 mg (0.962 mmol)<br>53 % |
| 2              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol  | <b>BenzamidinHCl</b><br>437 mg<br>2.73 mmol               | <b>2b</b><br>304 mg (1.23 mmol)<br>67 %  |
| 3 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol  | <b><i>p</i>-AminobenzamidinHCl</b><br>568 mg<br>2.73 mmol | <b>2c</b><br>310 mg (1.18 mmol)<br>64 %  |
| 4              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol  | <b><i>p</i>-NitrobenzamidinHCl</b><br>548 mg<br>2.73 mmol | <b>2d</b><br>195 mg (0.661 mmol)<br>36 % |
| 5 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol  | <b>IsonicotinamidinHCl</b><br>430 mg<br>2.73 mmol         | <b>2e</b><br>472 mg (1.89 mmol)<br>52 %  |
| 6              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.10 mL<br>0.91 mmol | <b>Thiophen-2-carboxamidinHCl</b><br>220 mg<br>1.36 mmol  | <b>2f</b><br>115 mg (0.455 mmol)<br>50 % |

## Experimenteller Teil

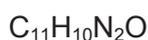
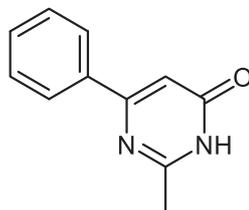
**Tabelle 7.2:** Experimentelle Daten für die Synthese der Pyrimidone **2**.

| Eintrag              | Acetylen                                                           | AmidinHCl                                   | Ausbeute Pyrimidon <b>2</b>              |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>7<sup>1</sup></b> | <b><i>p</i>-Methoxyphenylacetylen</b><br>300 mg<br>2.27 mmol       | <b>AcetamidinHCl</b><br>322 mg<br>3.41 mmol | <b>2g</b><br>129 mg (0.597 mmol)<br>26 % |
| <b>8</b>             | <b><i>p</i>-Tolylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.7 mmol               | <b>BenzamidinHCl</b><br>402 mg<br>2.58 mmol | <b>2h</b><br>298 mg (1.13 mmol)<br>66 %  |
| <b>9</b>             | <b>2-Fluorphenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol                | <b>BenzamidinHCl</b><br>437 mg<br>2.73 mmol | <b>2i</b><br>127 mg (0.477 mmol)<br>26 % |
| <b>10</b>            | <b>Hexin</b><br>0.20 mL<br>1.7 mmol                                | <b>BenzamidinHCl</b><br>407 mg<br>2.61 mmol | <b>2k</b><br>120 mg (0.526 mmol)<br>30 % |
| <b>11</b>            | <b>2-Ethinyl-6-methoxynaphtalen</b><br>182 mg<br>1.00 mmol         | <b>BenzamidinHCl</b><br>234 mg<br>1.50 mmol | <b>2l</b><br>175 mg (0.533 mmol)<br>53 % |
| <b>12</b>            | <b>3-Ethinylpyridin</b><br>206 mg<br>2.00 mmol                     | <b>BenzamidinHCl</b><br>468 mg<br>3.00 mmol | <b>2m</b><br>348 mg (1.39 mmol)<br>69 %  |
| <b>13</b>            | <b>3-Ethinyl-10-hexyl-10H-phenothiazine</b><br>307 mg<br>1.00 mmol | <b>BenzamidinHCl</b><br>234 mg<br>1.50 mmol | <b>2n</b><br>136 mg (0.300 mmol)<br>30 % |

<sup>1</sup> Verbindungen wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Stephan Braun unter meiner Anleitung synthetisiert.

## 7.4.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 2a-n

### 7.4.1.1 2-Methyl-6-phenylpyrimid-4(3H)-on<sup>256</sup> (2a)

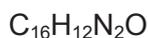
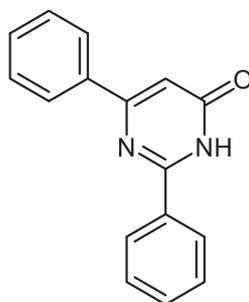


186.07

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 179 mg (0.962 mmol, 53 %) vom Pyrimidon **2a** als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 247 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2.35 (s, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 7.44-7.49 (m, 3 H), 8.01-8.04 (m, 2 H), 12.44 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 21.5 (CH<sub>3</sub>), 106.7 (CH), 126.8 (CH), 128.6 (CH), 130.3 (CH), 136.3 (C<sub>quat.</sub>), 159.1 (C<sub>quat.</sub>), 160.6 (C<sub>quat.</sub>), 162.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 186 (100, [M]<sup>+</sup>), 158 (29), 117 (30), 104 (57), 77 (32, [Ph]<sup>+</sup>), 51 (27); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3649 (w), 3136 (w), 2980 (m), 2972 (m), 2929 (w), 2883 (w), 2833 (w), 2744 (w), 2686 (w), 2596 (w), 2557 (w), 2468 (w), 2412 (w), 2330 (w), 2312 (w), 1668 (s), 1602 (m), 1583 (m), 1550 (w), 1521 (w), 1506 (w), 1471 (m), 1452 (m), 1379 (m), 1340 (w), 1313 (w), 1296 (w), 1263 (w), 1236 (m), 1186 (w), 1151 (w), 1083 (w), 1070 (w), 1045 (w), 1026 (w), 964 (m), 937 (m), 920 (m), 840 (m), 777 (s), 742 (w), 721 (w), 689 (s), 659 (m); **EA:** berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (186.1): C 70.95, H 5.41, N 15.04; gef.: C 70.86, H 5.58, N 14.88.

### 7.4.1.2 2,6-Diphenylpyrimid-4(3H)-on<sup>257</sup> (2b)



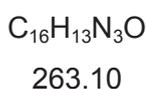
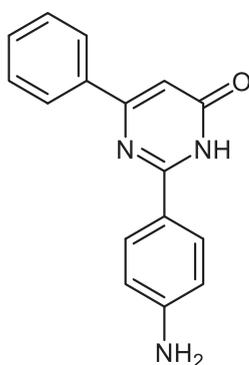
248.09

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 304 mg (1.23 mmol, 67 %) vom Pyrimidon **2b** als leicht gelber Feststoff erhalten.

## Experimenteller Teil

**Schmelzpunkt:** 293 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 6.92 (s, 1 H), 7.51-7.61 (m, 6 H), 8.17-8.20 (m, 2 H), 8.25-8.27 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz, 360 K): δ 105.8 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 129.9 (CH), 130.9 (CH), 133.0 (C<sub>quat.</sub>), 136.2 (C<sub>quat.</sub>), 157.5 (C<sub>quat.</sub>), 160.9 (C<sub>quat.</sub>), 163.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 248 (100, [M]<sup>+</sup>), 247 (35), 220 (23), 144 (16), 103 (23), 77 (11); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3143 (w), 3024 (w), 2941 (w), 2922 (w), 2891 (w), 2837 (w), 2763 (w), 2735 (w), 2600 (w), 2062 (w), 1647 (m), 1595 (m), 1539 (m), 1504 (m), 1490 (m), 1450 (m), 1436 (w), 1386 (w), 1307 (w), 1230 (w), 1184 (w), 983 (m), 935 (w), 877 (w), 842 (m), 833 (w), 792 (m), 773 (m), 738 (m), 690 (s), 668 (m), 632 (m); **EA:** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (248.1): C 77.40, H 4.87, N 11.28; gef.: C 77.38, H 4.80, N 11.21.

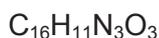
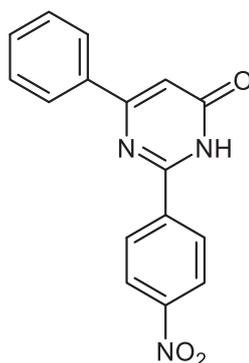
### 7.4.1.3 2-(4-Aminophenyl)-6-phenylpyrimid-4(3H)-on<sup>257</sup> (2c)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 310 mg (1.18 mmol, 64 %) vom Pyrimidon **2c** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Zersetzung:** 306 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 5.92 (s, 2 H), 6.61-6.68 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 7.49-7.51 (m, 3 H), 7.99-8.06 (m, 2 H), 8.13-8.16 (m, 2 H), 12.27 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 105.0 (CH), 113.1 (CH), 118.6 (C<sub>quat.</sub>), 126.9 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 130.4 (CH), 136.7 (C<sub>quat.</sub>), 152.6 (C<sub>quat.</sub>), 156.8 (C<sub>quat.</sub>), 160.7 (C<sub>quat.</sub>), 163.8 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 263 (100, [M]<sup>+</sup>), 145 (10), 118 (16), 117 (11); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3477 (w), 3348 (w), 3207 (w), 3026 (w), 2933 (w), 2843 (w), 1645 (s), 1620 (s), 1604 (s), 1589 (s), 1581 (m), 1546 (m), 1514 (s), 1492 (m), 1469 (m), 1450 (m), 1429 (m), 1390 (m), 1342 (m), 1313 (m), 1300 (s), 1288 (m), 1234 (m), 1193 (m), 1134 (m), 1116 (w), 1074 (w), 1056 (m), 1028 (m), 983 (s), 923 (m), 883 (m), 835 (s), 781 (m), 761 (s), 729 (m), 694 (s), 682 (m), 651 (m), 640 (m), 611 (s); **EA:** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (263.1): C 72.99, H 4.98, N 15.96; gef.: C 73.17, H 5.04, N 15.78.

## 7.4.1.4 2-(4-Nitrophenyl)-6-phenylpyrimid-4(3H)-on (2d)



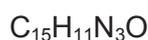
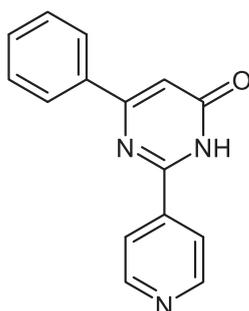
293.08

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 195 mg (0.661 mmol, 36 %) vom Pyrimidon **2d** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** >300 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.10 (s, 1 H), 7.53-7.55 (m, 3 H), 8.21 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2 H), 8.37-8.40 (m, 2 H), 8.53-8.56 (m, 2 H), 12.87 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz, 360 K): δ 105.1 (CH), 123.0 (CH), 126.5 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 130.1 (CH), 135.9 (C<sub>quat.</sub>), 140.1 (C<sub>quat.</sub>), 148.8 (C<sub>quat.</sub>), 157.5 (C<sub>quat.</sub>), 161.9 (C<sub>quat.</sub>), 165.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 293 (100, [M]<sup>+</sup>), 247 (12, [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3059 (w), 2980 (w), 2939 (w), 2893 (w), 2841 (w), 2762 (w), 1658 (s), 1612 (w), 1585 (w), 1570 (m), 1548 (w), 1514 (m), 1490 (w), 1448 (w), 1406 (w), 1384 (w), 1354 (m), 1340 (m), 1301 (w), 1246 (w), 1186 (w), 1109 (w), 985 (m), 933 (w), 891 (w), 867 (m), 858 (m), 829 (w), 783 (w), 769 (w), 742 (m), 700 (s), 688 (m), 642 (w); **EA:** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (293.1): C 65.53, H 3.78, N 14.33; gef.: C 65.29, H 3.81, N 14.15.

## Experimenteller Teil

### 7.4.1.5 6-Phenyl-2-(pyridin-4-yl)pyrimid-4(3H)-on<sup>257</sup> (2e)

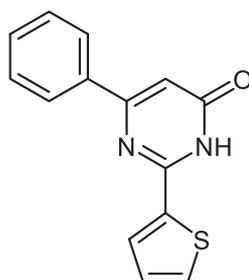


249.09

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 472 mg (1.89 mmol, 52 %) vom Pyrimidon **2e** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Zersetzung:** 277 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.09 (s, 1 H), 7.53-7.55 (m, 3 H), 8.22-8.23 (m, 4 H), 8.80 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 4.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 2 H), 12.85 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz, 355 K):  $\delta$  106.0 (CH), 121.2 (CH), 126.6 (CH), 128.4 (CH), 130.2 (CH), 135.9 (C<sub>quat.</sub>), 141.1 (C<sub>quat.</sub>), 149.9 (CH), 157.1 (C<sub>quat.</sub>), 161.6 (C<sub>quat.</sub>), 165.5 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 249 (100, [M]<sup>+</sup>), 221 (22), 103 (10); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3128 (w), 3082 (w), 3047 (w), 3030 (w), 2980 (w), 2972 (w), 2889 (w), 2831 (w), 2765 (w), 2646 (w), 2617 (w), 2526 (w), 2511 (w), 2480 (w), 2428 (w), 2312 (w), 2212 (w), 1942 (w), 1884 (w), 1666 (s), 1614 (m), 1593 (m), 1579 (m), 1548 (m), 1498 (w), 1473 (w), 1411 (w), 1388 (m), 1325 (w), 1325 (w), 1263 (w), 1238 (w), 1219 (w), 1180 (w), 1149 (w), 1060 (w), 987 (m), 941 (w), 921 (w), 914 (w), 879 (m), 827 (m), 777 (w), 758 (s), 690 (m), 673 (m), 632 (m); **EA:** berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (249.1): C 72.28, H 4.45, N 16.86; gef.: C 72.35, H 4.46, N 16.93.

7.4.1.6 6-Phenyl-2-(thiophen-2-yl)pyrimid-4(3H)-on (2f)



C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS

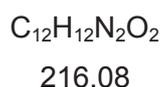
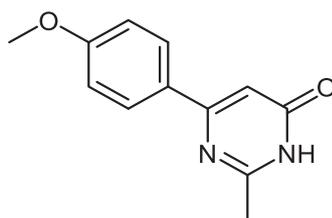
254.05

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 115 mg (0.455 mmol, 50 %) vom Pyrimidon **2f** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 289-291 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 6.85 (s, 1 H), 7.25 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz, 1 H), 7.49-7.54 (m, 3 H), 7.88-7.89 (m, 1 H), 8.10-8.13 (m, 2 H), 8.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1 H), 12.84 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz, 355 K): δ 105.1 (CH), 126.5 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 130.2 (CH), 131.7 (CH), 135.8 (C<sub>quat.</sub>), 137.9 (C<sub>quat.</sub>), 153.2 (C<sub>quat.</sub>), 161.0 (C<sub>quat.</sub>), 163.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 254 (100, [M]<sup>+</sup>), 226 (10), 42 (38); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3238 (w), 3159 (w), 3088 (m), 3024 (m), 2993 (m), 2931 (m), 2902 (m), 2875 (m), 2856 (m), 2804 (m), 2769 (m), 2735 (m), 2711 (m), 2667 (m), 2628 (m), 2470 (w), 1647 (m), 1602 (m), 1570 (m), 1517 (m), 1494 (m), 1469 (m), 1421 (m), 1390 (m), 1354 (m), 1315 (m), 1282 (w), 1232 (m), 1184 (w), 1161 (w), 1122 (w), 1049 (w), 1028 (w), 975 (m), 894 (m), 858 (m), 840 (m), 804 (m), 777 (m), 752 (m), 715 (s), 692 (s), 678 (m), 659 (m), 638 (m); **EA:** berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (254.1): C 66.12, H 3.96, N 11.02, S 12.61; gef: C 66.18, H 3.95, N 11.00, S 12.72.

## Experimenteller Teil

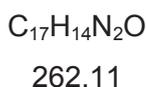
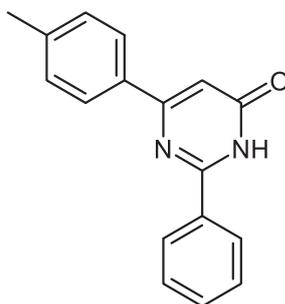
### 7.4.1.7 6-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpyrimidin-4(3H)-on (2g)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 129 mg (0.597 mmol, 26 %) vom Pyrimidon **2g** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Zersetzung:** 268 °C;  **$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  2.34 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.63 (s, 1 H), 7.05 (d,  $^3J_{HH} = 8.7$  Hz, 2 H), 8.00 (d,  $^3J_{HH} = 8.9$  Hz, 2 H), 12.33 (s, 1 H);  **$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  21.5 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 104.9 (CH), 114.0 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (C<sub>quat.</sub>), 158.8 (C<sub>quat.</sub>), 160.2 (C<sub>quat.</sub>), 161.1 (C<sub>quat.</sub>), 162.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 216 (100, [M]<sup>+</sup>), 172 (18), 133 (14); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3132 (w), 2995 (w), 2980 (w), 2945 (w), 2839 (w), 2819 (w), 2748 (w), 2702 (w), 2603 (w), 2478 (w), 2432 (w), 2389 (w), 1656 (s), 1602 (s), 1579 (m), 1508 (m), 1473 (m), 1456 (w), 1427 (m), 1384 (m), 1309 (m), 1294 (m), 1257 (m), 1232 (s), 1174 (s), 1149 (m), 1120 (m), 1089 (m), 983 (w), 964 (m), 918 (m), 831 (s), 815 (s), 788 (m), 744 (m), 677 (m), 638 (w), 611 (m); **EA:** berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (216.1): C 66.65, H 5.59, N 12.96; gef.: C 66.72, H 5.73, N 12.66.

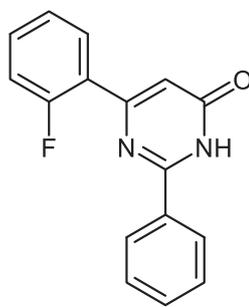
### 7.4.1.8 2-Phenyl-6-(*p*-tolyl)pyrimidin-4(3H)-on<sup>257</sup> (2h)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 298 mg (1.13 mmol, 66 %) vom Pyrimidon **2h** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 288-290 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ 2.39 (s, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 2 H), 7.54-7.60 (m, 3 H), 8.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 2 H), 8.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz, 360 K): δ 20.4 (CH<sub>3</sub>), 105.1 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 130.9 (CH), 133.1 (C<sub>quat.</sub>), 133.4 (C<sub>quat.</sub>), 139.9 (C<sub>quat.</sub>), 157.4 (C<sub>quat.</sub>), 160.9 (C<sub>quat.</sub>), 164.0 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 262 (100, [M]<sup>+</sup>), 234 (15), 77 (10, [Ph]<sup>+</sup>), 42 (12); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3142 (w), 3066 (w), 3030 (w), 2943 (w), 2895 (w), 2736 (w), 1645 (s), 1604 (m), 1595 (m), 1556 (m), 1543 (m), 1498 (m), 1442 (m), 1411 (m), 1381 (m), 1346 (w), 1303 (m), 1284 (m), 1238 (m), 1211 (w), 1184 (m), 1114 (m), 1033 (w), 985 (m), 933 (m), 867 (m), 856 (m), 840 (m), 821 (s), 781 (m), 740 (m), 721 (m), 686 (s), 657 (m), 605 (m); **EA:** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (262.1): C 77.84, H 5.38, N 10.68; gef.: C 77.99, H 5.42, N 10.64.

### 7.4.1.9 6-(2-Fluorophenyl)-2-phenylpyrimid-4(3H)-on (2i)



C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O

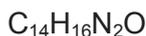
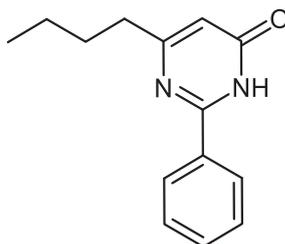
266.08

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 127 mg (0.477 mmol, 26 %) vom Pyrimidon **2i** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 259 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ 6.76 (s, 1 H), 7.33-7.41 (m, 2 H), 7.52-7.63 (m, 4 H), 8.14-8.24 (m, 3 H), 12.88 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz, 360 K): δ 110.3 (CH), 115.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 22.8 Hz, CH), 124.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.5 Hz, CH), 124.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 10.5 Hz, C<sub>quat.</sub>), 127.4 (CH), 128.1 (CH), 130.2 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 2.2 Hz, CH), 131.0 (CH), 131.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.9 Hz, CH), 132.9 (C<sub>quat.</sub>), 157.0 (C<sub>quat.</sub>), 157.8 (C<sub>quat.</sub>), 160.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.0 Hz, C<sub>quat.</sub>), 163.8 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 266 (100, [M]<sup>+</sup>), 238 (42), 201 (12), 162 (23), 121 (14), 103 (23), 77 (18, [Ph]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3072 (w), 3026 (w), 3007 (w), 2941 (w), 2926 (w), 2893 (w), 1637 (m), 1608 (m), 1595 (m), 1560 (m), 1541 (m), 1502 (w), 1485 (m), 1446 (w), 1398 (w), 1379 (w), 1303 (w), 1224 (w), 1203 (w), 1188 (w), 1151 (w), 1136 (w), 1109 (w), 1051 (w), 1035 (w), 985 (m), 956 (w), 923 (w), 864 (w), 850 (m), 837 (w), 790 (m), 765 (m), 746 (m), 734 (w), 684 (s), 661 (m), 623 (m), 609 (w); **EA:** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O (266.1): C 72.17, H 4.16, N 10.52; gef.: C 72.41, H 4.27, N 10.48.

## Experimenteller Teil

### 7.4.1.10 6-Butyl-2-phenylpyrimid-4(3H)-on<sup>258</sup> (**2k**)

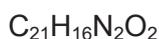
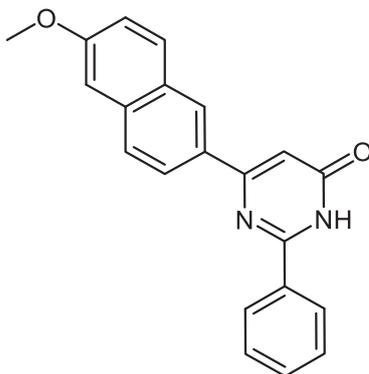


228.12

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS2 wurden 120 mg (0.526 mmol, 30 %) vom Pyrimidon **2k** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 124-125 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.86 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 3 H), 1.29 (sext,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2 H), 1.52-1.67 (m, 2 H), 2.42-2.50 (m, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 7.42-7.57 (m, 3 H), 8.01-8.14 (m, 2 H), 12.19 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  13.8 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 109.4 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 131.5 (CH) 132.8 (C<sub>quat.</sub>), 156.9 (C<sub>quat.</sub>), 163.7 (C<sub>quat.</sub>), 168.2 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 228 (10, [M]<sup>+</sup>), 213 (12, [M-Me]<sup>+</sup>), 199 (18, [M-Et]<sup>+</sup>), 186 (100, [M-Pr]<sup>+</sup>), 158 (25), 104 (30), 77 (14, [Ph]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3066 (w), 2956 (w), 2926 (w), 2862 (w), 1895 (w), 1649 (s), 1595 (m), 1571 (w), 1539 (m), 1504 (m), 1467 (w), 1442 (m), 1400 (w), 1319 (w), 1305 (m), 1286 (w), 1261 (w), 1188 (w), 1001 (w), 985 (w), 956 (w), 887 (w), 867 (w), 846 (m), 819 (w), 794 (w), 748 (m), 690 (s), 669 (w); **EA:** berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (228.1): C 73.66, H 7.06, N 12.27; gef.: C 73.56, H 7.21, N 11.99.

7.4.1.11 6-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)-2-phenylpyrimid-4(3H)-on (2I)



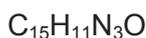
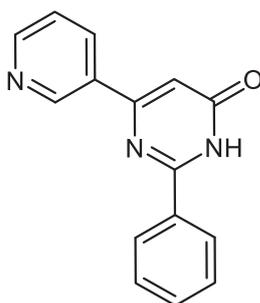
328.36

Die Carboxylierung von 2-Ethynyl-6-methoxynaphtalen wurde 6 h lang bei 50 °C durchgeführt. Nach der Zugabe von Methyljodid wurde der Reaktionsansatz weitere 45 min lang bei 50 °C gerührt. Die Michael-Addition-Cyclocondensation mit Benzamidinhydrochlorid wurde in der Mikrowelle bei 130 °C 30 min lang angeschlossen. Es wurden 175 mg (0.533 mmol, 53 %) vom Pyrimidon **2I** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 295-299 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 355 K): δ 3.93 (s, 3 H), 6.98 (s, 1 H), 7.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1 H), 7.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1 H), 7.57-7.62 (m, 3 H), 7.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 1 H), 8.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1 H), 8.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.7 Hz, 1 H), 8.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2 H), 8.70 (s, 1 H), 12.40 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz, 353 K): δ 55.0 (CH<sub>3</sub>), 105.6 (CH), 106.0 (CH), 118.6 (CH), 124.1 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 130.1 (CH), 131.1 (C<sub>quat.</sub>), 131.3 (C<sub>quat.</sub>), 133.1 (C<sub>quat.</sub>), 135.2 (C<sub>quat.</sub>), 157.4 (C<sub>quat.</sub>), 158.2 (C<sub>quat.</sub>), 160.9 (C<sub>quat.</sub>), 163.8 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 328 (100, [M]<sup>+</sup>); **IR** (KBr)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3217 (w), 3138 (w), 3061 (w), 3022 (w), 2999 (w), 2939 (w), 2891 (w), 2843 (w), 2771 (w), 2748 (w), 2621 (w), 2580 (w), 2497 (w), 1649 (s), 1625 (m), 1606 (m), 1593 (m), 1564 (m), 1543 (w), 1504 (w), 1481 (w), 1471 (w), 1440 (w), 1415 (w), 1375 (w), 1315 (w), 1269 (m), 1192 (m), 1165 (w), 1155 (w), 1138 (w), 1118 (w), 1028 (w), 989 (m), 947 (w), 912 (w), 840 (m), 794 (w), 744 (m), 692 (m), 634 (w); **EA:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (328.4): C 76.81, H 4.91, N 8.53; gef: C 76.86, H 4.98, N 8.53.

## Experimenteller Teil

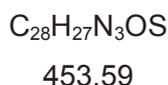
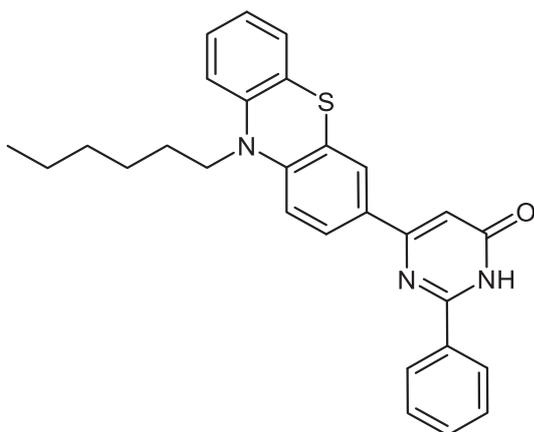
### 7.4.1.12 2-Phenyl-6-(pyridin-3-yl)pyrimid-4(3H)-on<sup>259</sup> (**2m**)



249.09

Die Carboxylierung von 3-Ethynylpyridin wurde 6 h lang bei 50 °C durchgeführt. Nach der Zugabe von Methyljodid wurde der Reaktionsansatz weitere 45 min lang bei 50 °C gerührt. Die Michael-Addition-Cyclokondensation mit Benzamidinhydrochlorid wurde in der Mikrowelle bei 130 °C 30 min lang abgeschlossen. Es wurden 348 mg (1.39 mmol, 69 %) vom Pyrimidon **2m** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

**Schmelzpunkt:** 257 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.06 (s, 1 H), 7.53-7.63 (m, 4 H), 8.23-8.30 (m, 2 H), 8.53 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1 H), 8.70 (br, 1 H), 9.35 (br, 1 H), 12.84 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz, 355 K):  $\delta$  106.9 (CH), 123.2 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 131.2 (CH), 131.7 (C<sub>quat.</sub>), 132.7 (C<sub>quat.</sub>), 134.0 (CH), 147.8 (CH), 150.7 (CH), 157.9 (C<sub>quat.</sub>), 158.8 (C<sub>quat.</sub>), 163.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 249 (20, [M]<sup>+</sup>), 215 (100), 201 (58), 77 (23, [Ph]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3138 (w), 3084 (w), 3053 (w), 2980 (w), 2970 (w), 2929 (w), 2902 (w), 2883 (w), 2854 (w), 2796 (w), 2773 (w), 2752 (w), 2360 (w), 2326 (w), 1745 (w), 1670 (s), 1593 (w), 1560 (m), 1498 (m), 1481 (w), 1444 (w), 1431 (w), 1377 (w), 1321 (m), 1290 (w), 1259 (w), 1226 (w), 1193 (w), 1118 (w), 1101 (w), 1058 (w), 1022 (m), 987 (m), 941 (w), 894 (w), 850 (m), 817 (m), 758 (m), 707 (w), 688 (s), 671 (w), 644 (m); **EA:** berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (249.1): C 72.28, H 4.45, N 16.86; gef.: C 72.05, H 4.56, N 16.58.

7.4.1.13 6-(10-Hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)-2-phenylpyrimid-4(3*H*)-on (**2n**)


Die Carboxylierung von 3-Ethynyl-10-hexyl-10*H*-phenothiazin wurde 6 h lang bei 50 °C durchgeführt. Nach der Zugabe von Methyljodid wurde der Reaktionsansatz weitere 45 min lang bei 50 °C gerührt. Die Michael-Addition-Cyclokondensation mit Benzamidinhydrochlorid wurde in der Mikrowelle bei 130 °C 30 min lang angeschlossen. Es wurden 136 mg (0.300 mmol, 30 %) vom Pyrimidon **2n** als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

**Zersetzung:** 254 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz, 355 K):  $\delta$  0.85 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 3 H), 1.25-1.31 (m, 4 H), 1.43 (quin,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 2 H), 1.73 (quin,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 2 H), 3.93 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 6.96 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz, 1 H), 7.09 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz, 1 H), 7.15 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1 H), 7.21 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 1 H), 7.53-7.62 (m, 3 H), 7.90 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1 H), 7.99 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Hz, 1 H), 8.21-8.30 (m, 2 H), 12.35 (br, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz, 355 K):  $\delta$  13.2 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 104.5 (CH), 115.2 (CH), 115.6 (CH), 122.4 (CH), 122.8 (C<sub>quat.</sub>), 123.5 (C<sub>quat.</sub>), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 130.1 (C<sub>quat.</sub>), 130.6 (CH), 134.1 (C<sub>quat.</sub>), 143.6 (C<sub>quat.</sub>), 146.4 (C<sub>quat.</sub>), 167.6 (C<sub>quat.</sub>), zwei C<sub>quat.</sub> fehlen; **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 453 (100, [M]<sup>+</sup>), 482 (54, [M-pent]<sup>+</sup>), 368 (83, [M-*n*-hex]<sup>+</sup>), 358 (23), 350 (19), 148 (17), 57 (16), 44 (32); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3365 (w), 3165 (w), 3078 (w), 3032 (w), 2953 (w), 2927 (w), 2850 (w), 2763 (w), 1647 (s), 1597 (m), 1575 (w), 1541 (m), 1506 (w), 1490 (w), 1462 (m), 1440 (m), 1417 (w), 1386 (w), 1361 (w), 1327 (w), 1305 (w), 1292 (w), 1240 (m), 1226 (w), 1193 (w), 1143 (w), 1132 (w), 1109 (w), 987 (m), 889 (m), 825 (m), 792 (w), 742 (s), 692 (m), 655 (w), 624 (w); **EA:** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>OS (453.6): C 74.14, H 6.00, N 9.26, S 7.07; gef.: C 73.94, H 6.07, N 9.28, S 6.80.

## Experimenteller Teil

### 7.5 Allgemeine Synthesevorschrift (AS3) für die Darstellung von 3-Hydroxypyrazolen 3

In einem ausgeheizten Mikrowellengefäß wurden unter Stickstoffatmosphäre  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.0 Äq.),  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$  (5 mol%) und Phenanthrolin (5 mol%) in absoluten und entgasten DMF (3.0 mL/mmol) gelöst und 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Gleichzeitig wurde Kohlendioxid mit Hilfe eines Luftballons und einer Spritze über ein Septum in die Lösung eingeleitet. Anschließend wurde das Acetylen (1.0 Äq.) zugegeben und die Suspension 6 h lang (wenn nicht anders angegeben) bei 50 °C mit einem aufgesetzten  $\text{CO}_2$  gefüllten Luftballon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methyljodid (1.1 Äq.) versetzt und weitere 45 min lang (falls nicht anders angegeben) bei 50 °C gerührt. Nach der Zugabe von Essigsäure (1.2 Äq.), Methanol (0.28 mL/mmol) und Hydrazinhydrochlorid (1.5 Äq.) (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.3 zu entnehmen) wurde das Reaktionsgefäß in den Mikrowellenreaktor übergeführt und 20 min lang bei 130 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter leichtem Erhitzen (50 °C) am Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit dem entsprechenden Laufmittel gereinigt.

**Tabelle 7.3:** Experimentelle Daten für die Synthese der 3-Hydroxypyrazole 3.

| Eintrag        | Acetylen                                     | HydrazinHCl                                         | Ausbeute<br>3-Hydroxypyrazol 3           |
|----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol | <b>BenzylhydrazinHCl</b><br>431 mg<br>2.73 mmol     | <b>3a</b><br>228 mg (0.911 mmol)<br>50 % |
| 2 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>0.10 mL<br>1.0 mmol | <b>6a</b><br>239 mg<br>1.50 mmol                    | <b>3b</b><br>71 mg (0.28 mmol)<br>28 %   |
| 3 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>0.10 mL<br>1.0 mmol | <b>6c</b><br>222 mg<br>1.26 mmol                    | <b>3c</b><br>63 mg (0.23 mmol)<br>25 %   |
| 4              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol | <b>MethylhydrazinHCl</b><br>223 mg<br>2.73 mmol     | <b>3d</b><br>187 mg (1.07 mmol)<br>59 %  |
| 5 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol | <b>tert-ButylhydrazinHCl</b><br>295 mg<br>2.34 mmol | <b>3e</b><br>145 mg (0.670 mmol)<br>37 % |
| 6 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>0.11 mL<br>1.0 mmol | <b>6d</b><br>142 mg<br>1.30 mmol                    | <b>3f</b><br>32 mg (0.16 mmol)<br>16 %   |

**Tabelle 7.3:** Experimentelle Daten für die Synthese der 3-Hydroxypyrazole **3**.

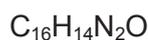
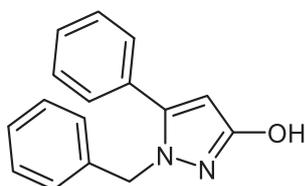
| Eintrag         | Acetylen                                                               | HydrazinHCl                                                      | Ausbeute<br>3-Hydroxypyrazol <b>3</b>    |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 7               | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol                           | <b>PhenylhydrazinHCl</b><br>394 mg<br>2.73 mmol                  | <b>3g</b><br>123 mg (0.521 mmol)<br>28 % |
| 8               | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.3 mmol                           | <b>3,4-<br/>DimethylphenylhydrazinHCl</b><br>352 mg<br>2.04 mmol | <b>3h</b><br>75 mg (0.28 mmol)<br>21 %   |
| 9               | <b>Phenylacetylen</b><br>0.20 mL<br>1.8 mmol                           | <b>Hydrazin2HCl</b><br>283 mg<br>2.73 mmol                       | <b>3i</b><br>218 mg (1.36 mmol)<br>75 %  |
| 10 <sup>1</sup> | <b>p-Tolylacetylen</b><br>0.17 mL<br>1.5 mmol                          | <b>Hydrazin2HCl</b><br>204 mg<br>1.95 mmol                       | <b>3k</b><br>68 mg (0.40 mmol)<br>26 %   |
| 10 <sup>1</sup> | <b>3-Ethynyl-10-hexyl-10H-<br/>phenothiazin</b><br>307 mg<br>1.00 mmol | <b>BenzyldiazinHCl</b><br>237 mg<br>1.50 mmol                    | <b>3l</b><br>137 mg (0.300 mmol)<br>30 % |
| 11 <sup>1</sup> | <b>2-Ethynyl-6-<br/>methoxynaphtalen</b><br>182 mg<br>1.00 mmol        | <b>BenzyldiazinHCl</b><br>237 mg<br>1.50 mmol                    | <b>3m</b><br>76 mg (0.23 mmol)<br>23 %   |
| 11 <sup>1</sup> | <b>p-<br/>Methoxyphenylacetylen</b><br>142 mg<br>1.1 mmol              | <b>BenzyldiazinHCl</b><br>220 mg<br>1.39 mmol                    | <b>3n</b><br>51 mg (0.18 mmol)<br>17 %   |

<sup>1</sup> Verbindungen wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Christiane Kwasnitschka unter meiner Anleitung synthetisiert.

## Experimenteller Teil

### 7.5.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 3a-h

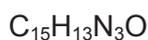
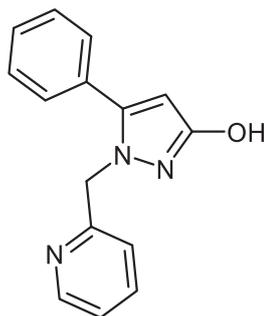
#### 7.5.1.1 1-Benzyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol (3a)



250.11

Die Carboxylierung von Phenylacetylen wurde 22 h lang bei 50 °C durchgeführt. Nach der Zugabe von Methyljodid wurde der Reaktionsansatz weitere 3 h lang bei RT gerührt. Die Michael-Addition-Cyclokondensation mit 2-(Hydrazinylmethyl)pyridinhydrochlorid wurde in der Mikrowelle 20 min lang bei 150 °C durchgeführt. Es wurden 228 mg (0.911 mmol, 50 %) vom Hydroxypyrazol **6a** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 10:3.

**Schmelzpunkt:** 170 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.12 (s, 2 H), 5.70 (s, 1 H), 6.99-7.01 (m, 2 H), 7.19-7.31 (m, 3 H), 7.37-7.46 (m, 5 H), 9.85 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  51.9 (CH<sub>2</sub>), 91.5 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 130.4 (C<sub>quat.</sub>), 138.3 (C<sub>quat.</sub>), 144.6 (C<sub>quat.</sub>), 160.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 250 (60, [M]<sup>+</sup>), 173 (14), 91 (100, [Bn]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3059 (w), 3022 (w), 2978 (w), 2970 (w), 2924 (w), 2829 (w), 2789 (w), 2752 (w), 2711 (w), 2619 (w), 2524 (w), 2355 (w), 1699 (w), 1579 (m), 1558 (m), 1519 (m), 1494 (m), 1463 (m), 1450 (m), 1427 (m), 1417 (m), 1361 (w), 1327 (m), 1301 (m), 1292 (m), 1280 (m), 1236 (w), 1197 (w), 1182 (w), 1072 (w), 1035 (m), 1006 (m), 925 (w), 854 (m), 773 (m), 752 (s), 727 (s), 696, (s), 657 (m); **EA:** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (250.1): C 76.78, H 5.64, N 11.19; gef.: C 76.52, H 5.50, N 11.05.

7.5.1.2 5-Phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-ol (**3b**)

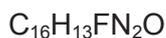
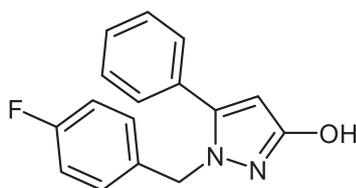
251.29

Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 71 mg (0.28 mmol, 28 %) vom Hydroxypyrazol **3b** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: Ethylacetat.

**Schmelzpunkt:** 166 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.17 (s, 2 H), 5.72 (s, 1 H), 6.98 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz, 1 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.39-7.46 (m, 3 H), 7.48-7.52 (m, 2 H), 7.75 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, 1 H), 8.50 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  53.7 (CH<sub>2</sub>), 91.5 (CH), 121.5 (CH), 122.5 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 130.2 (C<sub>quat.</sub>), 137.0 (CH), 144.9 (C<sub>quat.</sub>), 149.1 (CH), 157.5 (C<sub>quat.</sub>), 160.8 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 251 (17, [M]<sup>+</sup>), 174 (11), 173 (89, [M-Pyridinyl]<sup>+</sup>), 92 (26, [Methylpyridin]<sup>+</sup>), 78 (10), 77 (13); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3120 (w), 3061 (w), 3012 (w), 2989 (w), 2972 (w), 2953 (w), 2933 (w), 2821 (w), 2791 (w), 2760 (w), 2702 (w), 2615 (w), 2576 (w), 2530 (w), 2509 (w), 2451 (w), 2416 (w), 2304 (w), 2281 (w), 2258 (w), 1589 (w), 1556 (m), 1519 (m), 1477 (m), 1435 (w), 1427 (w), 1406 (w), 1375 (w), 1355 (w), 1325 (m), 1301 (m), 1251 (w), 1232 (w), 1186 (w), 1147 (w), 1130 (w), 1074 (w), 1047 (w), 1031 (w), 1008 (w), 993 (w), 923 (w), 894 (w), 825 (w), 798 (w), 775 (m), 754 (s), 729 (m), 696 (s), 673(w), 657 (m); **EA**: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (251.3): C 71.70, H 5.21, N 16.72; gef.: C 71.46, H 5.26, N 16.43.

## Experimenteller Teil

### 7.5.1.3 1-(4-Fluorbenzyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-ol (3c)

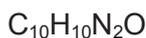
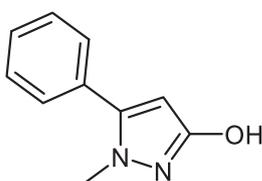


268.29

Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 63 mg (0.23 mmol, 25 %) vom Hydroxypyrazol **3c** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 10:3.

**Schmelzpunkt:** 190–194 °C; **<sup>1</sup>H-NMR:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.10 (s, 2 H), 5.70 (s, 1 H), 6.99–7.16 (m, 4 H), 7.36–7.48 (m, 5 H), 9.86 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  51.2 (CH<sub>2</sub>), 91.7 (CH), 115.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 21.4 Hz, CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 8.5 Hz, CH), 128.8 (CH), 130.3 (C<sub>quat.</sub>), 134.3 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.1 Hz, C<sub>quat.</sub>), 144.5 (C<sub>quat.</sub>), 160.6 (C<sub>quat.</sub>), 161.2 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 242 Hz, C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 268 (31, [M]<sup>+</sup>), 267 (13), 109 (100); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2970 (w), 2924 (w), 2900 (w), 2831 (w), 2787 (w), 2746 (w), 2702 (w), 2621 (w), 2488 (w), 2436 (w), 2378 (w), 2314 (w), 1604 (w), 1554 (m), 1508 (s), 1465 (m), 1427 (m), 1417 (w), 1388 (w), 1327 (w), 1305 (m), 1280 (w), 1222 (m), 1193 (w), 1182 (w), 1153 (m), 1093 (w), 1074 (w), 1033 (w), 927 (w), 852 (s), 846 (w), 806 (s), 777 (m), 715 (m), 700 (s), 657 (m); **EA:** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O (268.3): C 71.63, H 4.88, N 10.44; gef.: C 71.68, H 4.99, N 10.39.

### 7.5.1.4 1-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-ol<sup>212</sup> (3d)



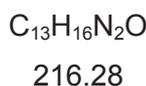
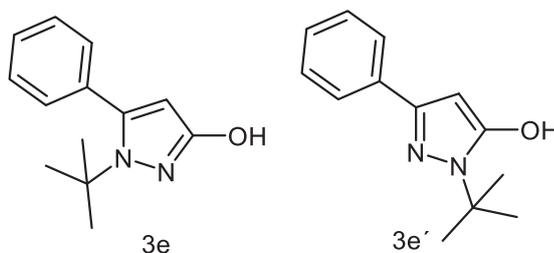
174.07

Die Carboxylierung von Phenylacetylen wurde 22 h lang bei 50 °C durchgeführt. Nach der Zugabe von Methyljodid wurde der Reaktionsansatz weitere 3 h lang bei RT gerührt. Die Michael-Addition-Cyclokondensation mit 2-(Hydrazinylmethyl)pyridinhydrochlorid wurde in der Mikrowelle bei 150 °C 20 min lang angeschlossen. Es konnten 187 mg (1.07 mmol, 59 %) vom

Hydroxypyrazol **3e** als farbloser kristalliner Feststoff isoliert werden. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 10:3.

**Schmelzpunkt:** 161 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 3.61 (s, 3 H), 5.61 (s, 1 H), 7.39-7.47 (m, 5 H), 9.67 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz): δ 36.7 (CH<sub>3</sub>), 90.5 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 130.4 (C<sub>quat.</sub>), 143.5 (C<sub>quat.</sub>), 159.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 174 (100, [M]<sup>+</sup>), 129 (14), 102 (32), 77 (31), 51 (17); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2978 (w), 2962 (w), 2931 (w), 2829 (w), 2791 (w), 2750 (w), 2692 (w), 2619 (w), 2592 (w), 2563 (w), 2497 (w), 2468 (w), 2416 (w), 2316 (w), 1552 (m), 1506 (m), 1473 (w), 1450 (w), 1429 (w), 1388 (w), 1319 (m), 1276 (w), 1261 (w), 1228 (w), 1153 (w), 1099 (w), 1076 (w), 1022 (w), 1006 (w), 812 (w), 773 (w), 750 (s), 696 (m), 669 (m), 648 (m); **EA:** berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (174.1): C 68.95, H 5.79, N 16.08; gef.: C 69.20, H 5.93, N 15.96.

### 7.5.1.5 1-(*tert*-Butyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol (**3e**)

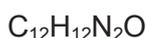
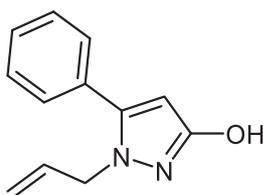


Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 145 mg (0.670 mmol, 37 %) der Hydroxypyrazole **6e** und **6e'** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 10:3. Regioisomerenverhältnis: 2:1.

**Zersetzung:** ab 204 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz): δ 1.29 (s, 9 H, **3e**), 1.56 (s, 9 H, **3e'**), 5.38 (s, 1 H, **3e**), 5.49 (s, 1 H, **3e'**), 7.20-7.24 (m, 2 H), 7.31-7.42 (m, 5 H), 7.66-7.70 (m, 3 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 175 MHz): δ 28.6 (CH<sub>3</sub>, **3e'**), 30.8 (CH<sub>3</sub>, **3e**), 57.7 (C<sub>quat.</sub>, **3e'**), 59.7 (C<sub>quat.</sub>, **3e**), 84.7 (CH, **3e'**), 94.3 (CH, **3e**), 124.5 (CH), 126.8 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 130.0 (CH), 134.2 (C<sub>quat.</sub>, **3e**), 134.4 (C<sub>quat.</sub>, **3e'**), 143.1 (C<sub>quat.</sub>, **3e**), 145.5 (C<sub>quat.</sub>, **3e'**), 153.4 (C<sub>quat.</sub>, **3e'**), 158.2 (C<sub>quat.</sub>, **3e**); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 216 (28, [M]<sup>+</sup>), 160 (87), 178 (20), 105 (100), 201 (24), 77 (35), 57 (15); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2966 (w), 2924 (w), 2906 (w), 2816 (w), 2783 (w), 2733 (w), 2659 (w), 2565 (w), 1558 (m), 1508 (m), 1481 (m), 1444 (m), 1386 (m), 1365 (m), 1303 (m), 1251 (m), 1232 (m), 1199 (m), 1147 (m), 1116 (m), 1085 (m), 1072 (m), 1026 (m), 991 (m), 985 (m), 966 (m), 918 (m), 894 (m), 812 (m), 788 (m), 763 (s), 698 (s), 680 (m), 659 (m), 617 (m); **EA:** berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (216.3): C 72.19, H 7.46, N 12.95; gef. C 71.94, H 7.25, N 12.98.

## Experimenteller Teil

### 7.5.1.6 1-Allyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-ol (**3f**)

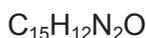
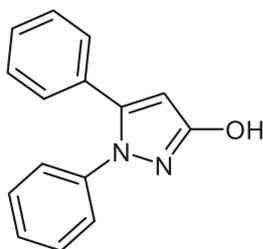


200.24

Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 32 mg (0.16 mmol, 16 %) vom Hydroxypyrazol **3f** als farbloser Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  4.50 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz, 2 H), 4.93 (ddt,  $^2J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz,  $^3J_{\text{HHtrans}} = 17.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz, 1 H), 5.12 (ddt,  $^2J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz,  $^3J_{\text{HHcis}} = 10.4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.92 (ddt,  $^3J_{\text{HHtrans}} = 17.1$  Hz,  $^3J_{\text{HHcis}} = 10.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Hz, 1 H), 7.34-7.56 (m, 5 H), 9.78 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  60.0 (CH<sub>2</sub>), 91.0 (CH), 116.4 (CH<sub>2</sub>), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 130.3 (C<sub>quat.</sub>), 134.7 (CH), 144.0 (C<sub>quat.</sub>), 160.4 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 200 (2, [M]<sup>+</sup>), 77 (3), 57 (10).

### 7.5.1.7 1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-ol<sup>260</sup> (**3g**)



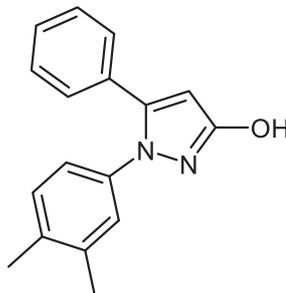
236.09

Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 123 mg (0.521 mmol, 28 %) vom Hydroxypyrazol **3g** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 10:3.

**Zersetzung:** 254 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.93 (s, 1 H), 7.14-7.36 (m, 10 H), 10.16 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz):  $\delta$  94.3 (CH), 124.5 (CH), 126.5 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 130.4 (C<sub>quat.</sub>), 139.9 (C<sub>quat.</sub>), 143.2 (C<sub>quat.</sub>), 161.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 236 (100, [M]<sup>+</sup>), 226 (10), 207 (34), 183 (19), 180 (14), 102 (16), 77 (42), 51 (13); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 1597 (w), 1558 (w), 1516 (w), 1506 (w), 1490 (w), 1446 (w), 1409 (w), 1330 (w), 1296 (w), 1273 (w), 1209 (w), 1182 (w), 1155 (w), 1076 (w), 1026 (w), 968 (w), 920 (w),

864 (w), 837 (w), 785 (w), 758 (s), 725 (w), 700 (m), 698 (s), 680 (w), 659 (w), 611 (w); **EA**: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (236.1): C 76.25, H 5.12, N 11.86; gef.: C 75.96, H 5.18, N 11.62.

### 7.5.1.8 1-(3,4-Dimethylphenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol (**3h**)



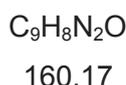
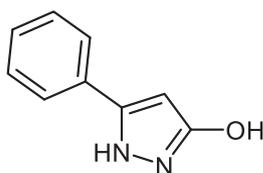
C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O  
264.12

Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 75 mg (0.28 mmol, 21 %) vom Hydroxypyrazol **3h** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 10:3.

**Zersetzung**: 244 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2.15 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 5.89 (s, 1 H), 6.77 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1 H), 7.03-7.05 (m, 2 H), 7.19-7.22 (m, 2 H), 7.31-7.34 (m, 3 H), 10.08 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 18.8 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 93.7 (CH), 121.9 (CH), 125.5 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 130.5 (C<sub>quat.</sub>), 134.6 (C<sub>quat.</sub>), 136.9 (C<sub>quat.</sub>), 137.7 (C<sub>quat.</sub>), 142.9 (C<sub>quat.</sub>), 161.4 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 264 (100, [M]<sup>+</sup>), 235 (22), 105 (16), 102 (10), 77 (16, [Ph]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3674 (w), 3649 (w), 3124 (w), 3055 (w), 2972 (w), 2941 (w), 2922 (w), 2780 (w), 2731 (w), 2704 (w), 2605 (w), 2588 (w), 2360 (w), 2339 (w), 2322 (w), 1614 (w), 1583 (m), 1558 (m), 1533 (m), 1516 (m), 1465 (m), 1448 (m), 1394 (w), 1375 (w), 1328 (m), 1292 (m), 1267 (m), 1207 (w), 1149 (w), 1072 (w), 1029 (m), 979 (w), 891 (w), 877 (w), 833 (m), 817 (m), 783 (m), 756 (s), 711 (m), 696 (s); **EA**: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (264.1): C 77.25, H 6.10, N 10.60; gef.: C 76.97, H 6.07, N 10.40.

## Experimenteller Teil

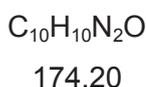
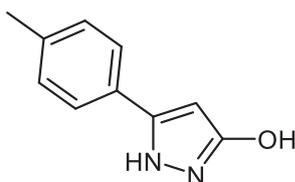
### 7.5.1.9 5-Phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol<sup>261</sup> (3i)



Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 218 mg (1.36 mmol, 75 %) vom Hydroxypyrazol **3i** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: Ethylacetat.

**Zersetzung:** 241 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 5.90 (s, 1 H), 7.26-7.32 (m, 1 H), 7.37-7.42 (m, 2 H), 7.65-7.68 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 86.9 (CH), 124.7 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 130.3 (C<sub>quat.</sub>), 143.3 (C<sub>quat.</sub>), 161.0 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 160 (100, [M]<sup>+</sup>), 131 (10), 103 (42), 77 (18), 40 (37); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3120 (w), 2908 (w), 2509 (w), 2486 (w), 2385 (w), 2316 (w), 2258 (w), 2185 (w), 2063 (w), 1884 (w), 1620 (m), 1595 (m), 1546 (m), 1504 (m), 1490 (m), 1454 (m), 1431 (w), 1408 (w), 1338 (w), 1317 (w), 1257 (w), 1220 (w), 1186 (w), 1070 (w), 1028 (w), 997 (w), 929 (m), 891 (w), 842 (w), 786 (w), 750 (s), 692 (s), 663 (m); **EA:** berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (160.2): C 67.49, H 5.03, N 17.49; gef.: C 67.28, H 5.09, N 17.24.

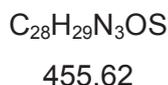
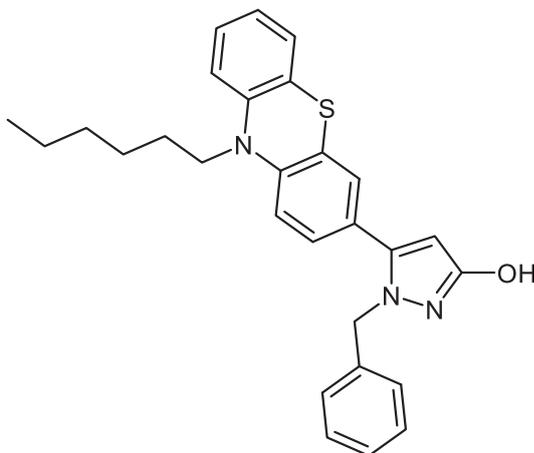
### 7.5.1.10 5-(*p*-Tolyl)-1*H*-pyrazol-3-ol<sup>262</sup> (3k)



Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 68 mg (0.40 mmol, 26 %) vom Hydroxypyrazol **3k** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: Ethylacetat.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2.30 (s, 3 H), 5.83 (s, 1 H), 7.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2 H), 7.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 20.8 (CH<sub>3</sub>), 124.6 (CH), 129.3 (CH), 137.0 (C<sub>quat.</sub>), Signale des Hydroxypyrazol-Grundkörpers fehlen, sowie ein C<sub>quat.</sub> des *p*-Tolylsubstituenten; **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 174 (100, [M]<sup>+</sup>), 145 (10), 117 (45), 115 (26), 91 (18, [*p*-Tol]<sup>+</sup>).

7.5.1.11 1-Benzyl-5-(10-hexyl-10*H*-phenothiazin-3-yl)-1*H*-pyrazol-3-ol (**3l**)

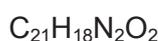
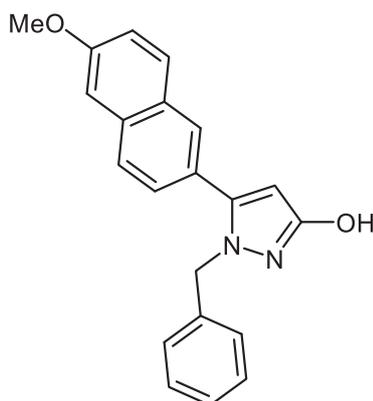


Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 137 mg (0.300 mmol, 30 %) vom Hydroxypyrazol **3l** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1.

**Schmelzpunkt:** 173 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.78-0.83 (m, 3 H), 1.20-1.28 (m, 4 H), 1.36 (quin,  $^3J_{HH} = 6.8$  Hz, 2 H), 1.66 (quin,  $^3J_{HH} = 7.2$  Hz, 2 H), 3.85 (t,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 6.94 (td,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.0$  Hz, 1 H), 7.00-7.04 (m, 3 H), 7.11-7.14 (m, 2 H), 7.17-7.32 (m, 6 H), 9.80 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  13.8 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 91.2 (CH), 115.7 (CH), 115.9 (CH), 122.7 (C<sub>quat.</sub>), 122.9 (C<sub>quat.</sub>), 123.9 (CH), 124.4 (C<sub>quat.</sub>), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 138.3 (C<sub>quat.</sub>), 143.6 (C<sub>quat.</sub>), 144.2 (C<sub>quat.</sub>), 144.8 (C<sub>quat.</sub>), 160.6 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 455 (98, [M]<sup>+</sup>), 384 (63), 370 (100), 91 (29, [Bn]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3061 (w), 3030 (w), 2951 (w), 2926 (m), 2850 (w), 2729 (w), 2704 (w), 2621 (w), 2578 (w), 2522 (w), 2391 (w), 1602 (m), 1577 (m), 1548 (m), 1514 (m), 1496 (m), 1452 (s), 1396 (m), 1377 (m), 1354 (m), 1336 (m), 1321 (m), 1301 (m), 1286 (m), 1267 (m), 1251 (m), 1211 (w), 1190 (m), 1182 (m), 1163 (m), 1128 (m), 1105 (w), 1035 (m), 1029 (w), 933 (w), 889 (m), 825 (m), 819 (m), 788 (w), 759 (s), 744 (m), 731 (s), 694 (s), 663 (w), 634 (w); **EA:** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>OS (455.6): C 73.81, H 6.42, N 9.22, S 7.04; gef.: C 73.53, H 6.28, N 8.95, S 6.91.

## Experimenteller Teil

### 7.5.1.12 1-Benzyl-5-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol (3m)

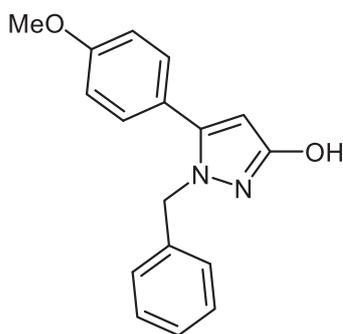


330.39

Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 76 mg (0.23 mmol, 23 %) vom Hydroxypyrazol **3m** als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1.

**Zersetzung:** 203 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.88 (s, 3 H), 5.19 (s, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 7.02\_7.04 (m, 2 H), 7.18-7.36 (m, 5 H), 7.48 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1 H), 7.80-7.88 (m, 3 H), 9.85 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  52.1 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 91.7 (CH), 105.8 (CH), 119.3 (CH), 125.4 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (C<sub>quat.</sub>), 128.4 (CH), 129.7 (C<sub>quat.</sub>), 133.9 (C<sub>quat.</sub>), 138.3 (C<sub>quat.</sub>), 144.7 (C<sub>quat.</sub>), 157.9 (C<sub>quat.</sub>), 160.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 330 (100, [M]<sup>+</sup>), 253 (9, [M-Ph]<sup>+</sup>), 239 (21, [M-Bn]<sup>+</sup>), 211 (17), 91 (41, [Bn]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3055 (w), 3024 (w), 2966 (w), 2935 (w), 2818 (w), 2767 (w), 2682 (w), 2613 (w), 2598 (w), 2488 (w), 2426 (w), 2318 (w), 1625 (w), 1608 (w), 1562 (m), 1539 (m), 1514 (m), 1494 (m), 1467 (m), 1435 (w), 1386 (m), 1361 (w), 1307 (m), 1296 (m), 1263 (m), 1236 (m), 1172 (m), 1161 (m), 1105 (w), 1074 (w), 1028 (m), 947 (w), 914 (m), 898 (m), 858 (s), 815 (s), 786 (m), 763 (m), 740 (m), 723 (m), 702 (s), 669 (m); **EA:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (330.4): C 76.34, H 5.49, N 8.48; gef.: C 76.08, H 5.44, N 8.35.

7.5.1.13 1-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-3-ol (3n)



280.33

Entsprechend der Synthesevorschrift AS3 wurden 51 mg (0.18 mmol, 17 %) als farbloser Feststoff erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan:Ethylacetat = 1:3.

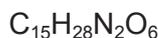
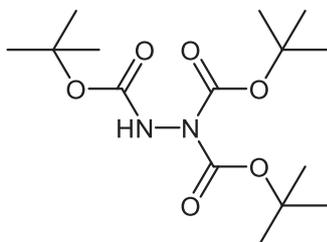
**Schmelzpunkt:** 194.6-196.3 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 3.77 (s, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 6.96-7.04 (m, 4 H), 7.19-7.35 (m, 5 H), 9.77 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 51.7 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 91.0 (CH), 114.2 (CH), 122.7 (C<sub>quat.</sub>), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 138.4 (C<sub>quat.</sub>), 144.4 (C<sub>quat.</sub>), 159.3 (C<sub>quat.</sub>), 160.6 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 280 (96, [M]<sup>+</sup>), 203 (24, [M-Ph]<sup>+</sup>), 189 (12, [M-Bn]<sup>+</sup>), 176 (15), 161 (21), 148 (12), 91 (100, [Bn]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3018 (w), 2958 (w), 2943 (w), 2839 (w), 2777 (w), 2682 (w), 2590 (w), 2557 (w), 2536 (w), 2495 (w), 2403 (w), 2310 (w), 1610 (w), 1560 (w), 1521 (s), 1494 (m), 1481 (w), 1436 (w), 1421 (w), 1348 (w), 1338 (w), 1319 (w), 1294 (m), 1280 (w), 1255 (m), 1203 (w), 1172 (m), 1149 (w), 1105 (w), 1031 (m), 1014 (w), 997 (w), 929 (w), 866 (w), 837 (s), 813 (m), 781 (m), 754 (w), 727 (w), 704 (s), 669 (m); **EA:** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (280.3): C 72.84, H 5.75, N 9.99; gef.: C 72.61, H 5.73, N 9.83.

## Experimenteller Teil

---

### 7.6 Darstellung von 1,1,2-Tri-Boc-hydrazin<sup>219</sup> **4**

In einem Rundkolben wurden 0.500 mL (10.0 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazinmonohydrat vorgelegt und 2.18 g (10.0 mmol, 1.0 Äq.) Boc<sub>2</sub>O unter Wasserbadkühlung langsam zugetropft. Im Anschluss wurden 0.33 mL einer 0.25 M Lösung aus DMAP (2.5 mol%) in Acetonitril zugegeben. Dieses Vorgehen wurde weitere zweimal wiederholt, bis drei Äquivalente an Boc<sub>2</sub>O zugegeben wurden. Nach der Zugabe von 100 mL Diethylether wurde die organische Phase mit Zitronensäure (zweimal mit je 30 mL), mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (zweimal mit je 30 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (zweimal mit je 30 mL) gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan:Ethylacetat=15:2). Es konnten 1.64 g (4.94 mmol, 49 %) vom 1,1,2-Tri-Boc-hydrazin **4** als farbloser Feststoff isoliert werden.



332.40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.47 (s, 9 H), 1.51 (s, 18 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ 28.0 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 81.7 (C<sub>quat.</sub>), 83.8 (C<sub>quat.</sub>), 151.1 (C<sub>quat.</sub>), 154.2 (C<sub>quat.</sub>).

## 7.7 Allgemeine Synthesevorschrift (AS4) zur Darstellung von 2-substituierten 1,1,2-Tri-Boc-hydrazinen 5

1,1,2-Tri-Boc-hydrazin **4** (1.0 Äq.) wurde in Toluol (1.1 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung wurden  $K_2CO_3$  (2.0 Äq.), NaOH (3.5 Äq.) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBHAS) (10 mol%) zugegeben (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.4 zu entnehmen). Nach der Zugabe des entsprechenden Alkylhalogenids (1.05 Äq.) wurde die Suspension bei Raumtemperatur für die entsprechende Zeit (genaue Angaben sind der Tabelle 7.4 zu entnehmen) gerührt. Zu der Suspension wurden 100 mL Wasser zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (dreimal mit je 30 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und die Ausbeute falls nicht anders erwähnt ohne säulenchromatographische Reinigung entfernt

**Tabelle 7.4:** Experimentelle Daten für die Synthese der 2-substituierten 1,1,2-Tri-Boc-hydrazine **5**.

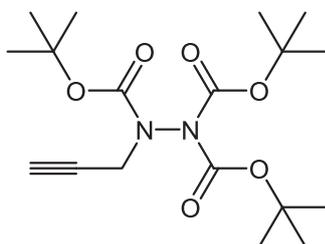
| Eintrag        | Tri-Boc-hydrazin <b>4</b> | Alkylhalogenid                                              | <i>t</i> | Ausbeute <b>5</b>                       |
|----------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------|
| 1              | 592 mg<br>1.78 mmol       | <b>Propargylbromid</b><br>190 µL (80%ig)<br>1.87 mmol       | 1.5 h    | <b>5a</b><br>630 mg (1.70 mmol)<br>96 % |
| 2 <sup>1</sup> | 592 mg<br>1.78 mmol       | <b>2-(Chlormethyl)pyridinHCl</b><br>300 mg<br>1.87 mmol     | 2.5 h    | <b>5b</b><br>710 mg (1.68 mmol)<br>94 % |
| 3              | 664 mg<br>2.00 mmol       | <b>1-(Chlormethyl)-4-nitrobenzol</b><br>360 mg<br>2.10 mmol | 1.5 h    | <b>5c</b><br>816 mg (1.74 mmol)<br>87 % |
| 4              | 592 mg<br>1.78 mmol       | <b>1-(Chlormethyl)-4-fluorbenzol</b><br>220 µL<br>1.87 mmol | 1.5 h    | <b>5d</b><br>759 mg (1.72 mmol)<br>97 % |
| 5 <sup>1</sup> | 664 mg<br>2.00 mmol       | <b>Allylbromid</b><br>254 mg<br>2.10 mmol                   | 0.5 h    | <b>5e</b><br>738 mg (1.98 mmol)<br>99 % |

<sup>1</sup> Verbindungen wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Christiane Kwasnitschka unter meiner Anleitung synthetisiert.

## Experimenteller Teil

### 7.7.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 5a-e

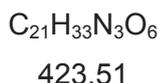
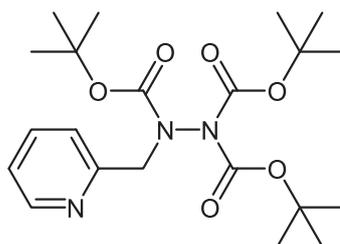
#### 7.7.1.1 Tri-*tert*-butyl-2-(prop-2-yn-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (5a)



370.44

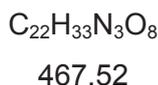
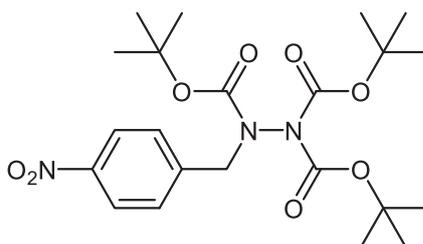
Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS4 wurden 630 mg (1.70 mmol, 96 %) vom Tri-Boc-hydrazin **5a** als gelblicher Feststoff erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 4.3:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.42-1.52 (m, 27 H), 2.22 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 1 H), 4.24 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 40.2 ( $\text{CH}_2$ ), 72.9 (CH), 77.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 152.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.42-1.52 (m, 27 H), 2.20 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 1 H), 4.29 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2 (CH), 77.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** (MALDI)  $m/z$ : 393 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; **IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3240 (m), 3010 (w), 2983 (w), 2933 (w), 2870 (w), 1797 (m), 1708 (m), 1479 (w), 1462 (w), 1382 (m), 1367 (m), 1282 (m), 1255 (m), 1149 (s), 1136 (m), 1097 (s), 1047 (m), 1033 (m), 1020 (m), 968 (m), 852 (m), 769 (m), 754 (m), 700 (m), 682 (w), 640 (w); **EA:** berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ : C 58.36, H 8.16, N 7.56; gef.: C 58.32, H 7.86, N 7.42.

7.7.1.2 Tri-*tert*-butyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (**5b**)


Entsprechend der Synthesevorschrift AS4 wurden 710 mg (1.68 mmol, 94 %) vom Tri-Boc-hydrazin **5b** als farbloser Feststoff erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 3.1:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.36-1.48 (m, 18 H), 4.76 (s, 2 H), 7.17-7.24 (m, 1 H), 7.60 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 1 H), 7.69 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, 1 H), 8.51 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_2$ ), 81.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 122.7 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (CH), 150.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 154.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 156.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.36-1.48 (m, 18 H), 4.73 (s, 2 H), 7.17-7.24 (m, 1 H), 7.60 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 1 H), 7.69 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, 1 H), 8.51 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 57.6 ( $\text{CH}_2$ ), 83.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 122.5 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (CH), 150.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.9 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 157.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ).

 7.7.1.3 Tri-*tert*-butyl-2-(4-nitrobenzyl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat<sup>263</sup> (**5c**)


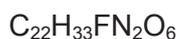
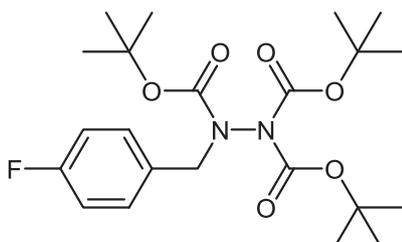
Entsprechend der Synthesevorschrift AS4 wurden 816 mg (1.74 mmol, 87 %) vom Tri-Boc-hydrazin **5c** als gelbes Harz erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 3.8:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.39-1.49 (m, 27 H), 4.65 (s, 2 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 8.14-8.21 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 53.2

## Experimenteller Teil

(CH<sub>2</sub>), 82.2 (C<sub>quat.</sub>), 83.9 (C<sub>quat.</sub>), 123.6 (CH), 130.4 (CH), 143.8 (C<sub>quat.</sub>), 147.6 (C<sub>quat.</sub>), 150.3 (C<sub>quat.</sub>), 154.2 (C<sub>quat.</sub>); **Rotamer 2:** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.39-1.49 (m, 27 H), 4.63 (s, 2 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 8.14-8.21 (m, 2 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 28.0 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>2</sub>), 82.1 (C<sub>quat.</sub>), 84.0 (C<sub>quat.</sub>), 123.5 (CH), 129.6 (CH), 144.5 (C<sub>quat.</sub>), 150.7 (C<sub>quat.</sub>), 153.6 (C<sub>quat.</sub>).

### 7.7.1.4 Tri-tert-butyl-2-(4-fluorobenzyl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (**5d**)

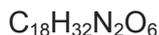
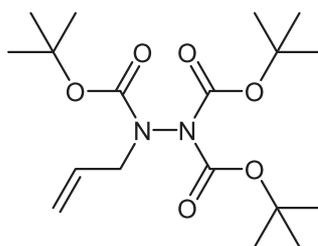


440.51

Entsprechend der Synthesevorschrift AS4 wurden 759 mg (1.72 mmol, 97 %) vom Tri-Boc-hydrazin **5d** als farbloser Feststoff erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 4.4:1.

**Rotamer 1:** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.29-1.35 (m, 18 H), 1.37-1.44 (m, 9 H), 4.48 (s, 2 H), 6.88-6.95 (m, 2 H), 7.21-7.28 (m, 2 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 27.8 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 81.4 (C<sub>quat.</sub>), 83.3 (C<sub>quat.</sub>), 115.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21 Hz, CH), 131.0 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 8 Hz, C<sub>quat.</sub>), 131.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 9 Hz, CH), 150.1 (C<sub>quat.</sub>), 153.4 (C<sub>quat.</sub>), 153.9 (C<sub>quat.</sub>), 162.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 241 Hz, C<sub>quat.</sub>); **Rotamer 2:** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.29-1.35 (m, 18 H), 1.37-1.44 (m, 9 H), 4.45 (s, 2 H), 6.88-6.95 (m, 2 H), 7.21-7.28 (m, 2 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 27.8 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 54.0 (CH<sub>2</sub>), 81.9 (C<sub>quat.</sub>), 83.3 (C<sub>quat.</sub>), 114.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21 Hz, CH), 130.4 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 8 Hz, C<sub>quat.</sub>), 131.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 9 Hz, CH), 150.5 (C<sub>quat.</sub>), 153.4 (C<sub>quat.</sub>), 162.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 241 Hz, C<sub>quat.</sub>).

7.7.1.5 Tri-*tert*-butyl-2-allylhydrazin-1,1,2-tricarboxylat (**5e**)



372.46

Entsprechend der Synthesevorschrift AS4 wurden 738 mg (1.98 mmol, 99 %) vom Tri-Boc-hydrazin **5e** als farbloser Feststoff erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 3:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.39-1.53 (m, 27 H), 4.02-4.08 (m, 2 H), 5.07-5.24 (m, 2 H), 5.79-5.97 (m, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.0 ( $\text{CH}_2$ ), 81.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 119.3 ( $\text{CH}_2$ ), 132.6 (CH), 150.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ );

**Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.39-1.53 (m, 27 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 5.07-5.24 (m, 2 H), 5.79-5.97 (m, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 81.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 118.4 ( $\text{CH}_2$ ), 133.1 (CH), 150.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ).

## Experimenteller Teil

### 7.8 Allgemeine Synthesevorschrift (AS5) für die Darstellung von *N*-substituierten Hydrazinhydrochloriden **6**

Das vom Tri-Boc-hydrazin **5** (1.0 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL/mmol) gelöst und TFA (20 Äq.) wurde über ein Septum mit einer Spritze langsam zutropft. Die Lösung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde konzentrierte Salzsäure (2.0 Äq.) zugegeben (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.5 zu entnehmen). Der ausgefallene Feststoff wurde mit 50 mL Diethylether, 50 mL Ethylacetat und 50 mL *n*-Hexan gewaschen und anschließend unter Hochvakuum getrocknet. Die Ausbeute wurde ohne weitere Reinigung bestimmt.

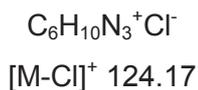
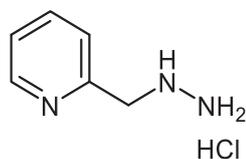
**Tabelle 7.5:** Experimentelle Daten für die Synthese der *N*-substituierten Hydrazinhydrochloride **6**.

| Eintrag        | <b>5</b>                          | TFA                  | HCl (37 %ig)        | Ausbeute HydrazinHCl <b>6</b>           |
|----------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------------|
| 1 <sup>1</sup> | <b>5b</b><br>550 mg<br>1.30 mmol  | 2.0 mL<br>26 mmol    | 0.22 mL<br>2.6 mmol | <b>6a</b><br>152 mg (1.23 mmol)<br>95 % |
| 2 <sup>1</sup> | <b>5c</b><br>782 mg<br>1.67 mmol  | 2.6 mL<br>33 mmol    | 0.28 mL<br>3.4 mmol | <b>6b</b><br>256 mg (1.52 mmol)<br>91 % |
| 3 <sup>1</sup> | <b>5d</b><br>742 mg<br>1.68 mmol  | 2.6 mL<br>33 mmol    | 0.28 mL<br>3.4 mmol | <b>6c</b><br>212 mg (1.50 mmol)<br>89 % |
| 4 <sup>1</sup> | <b>5e</b><br>354 mg<br>0.950 mmol | 1.47 mL<br>19.0 mmol | 0.16 mL<br>1.9 mmol | <b>6d</b><br>67 mg (0.91 mmol)<br>96 %  |

<sup>1</sup> Verbindungen wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Christiane Kwasnitschka unter meiner Anleitung synthetisiert.

## 7.8.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 6a-d

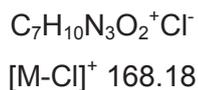
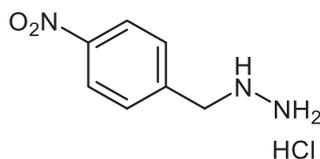
### 7.8.1.1 2-(Hydrazinylmethyl)pyridinhydrochlorid<sup>264</sup> (6a)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS5 wurden 152 mg (1.23 mmol, 95 %) vom Hydrazinhydrochlorid **6a** als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 4.38 (s, 2 H), 7.83-7.95 (m, 2 H), 8.43 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1 H), 8.64-8.73 (m, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 50.7 (CH<sub>2</sub>), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 143.2 (CH), 146.8 (CH), 152.3 (C<sub>quat.</sub>).

### 7.8.1.2 (2-Nitrobenzyl)hydrazinhydrochlorid (6b)

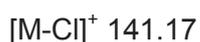
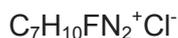
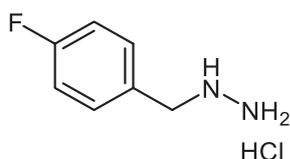


Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS5 wurden 256 mg (1.52 mmol, 91 %) vom Hydrazinhydrochlorid **6b** als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 4.16 (s, 2 H), 7.60-7.73 (m, 2 H), 8.18-8.28 (m, 2 H); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 52.3 (CH<sub>2</sub>), 123.5 (CH), 130.1 (CH), 143.5 (C<sub>quat.</sub>), 147.1 (C<sub>quat.</sub>).

## Experimenteller Teil

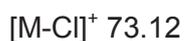
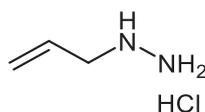
### 7.8.1.3 (4-Fluorobenzyl)hydrazinhydrochlorid<sup>264</sup> (**6c**)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS5 wurden 212 mg (1.50 mmol, 89 %) vom Hydrazinhydrochlorid **6c** als farbloser Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz):  $\delta$  4.05 (s, 2 H), 7.18-7.23 (m, 2 H), 7.47 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz):  $\delta$  52.7 (CH<sub>2</sub>), 115.2 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 21 Hz, CH), 131.6 (C<sub>quat.</sub> Kopplungskonstante nicht zu sehen), 161.9 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 243.9 Hz, C<sub>quat.</sub>), ein CH fehlt.

### 7.8.1.4 Allylhydrazinhydrochlorid<sup>265</sup> (**6d**)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS5 wurden 67 mg (0.91 mmol, 96 %) vom Hydrazinhydrochlorid **6d** als farbloser Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz):  $\delta$  3.64 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 2 H), 5.37-5.49 (m, 2 H), 5.39 (ddt, <sup>3</sup>*J*<sub>HHtrans</sub> = 17.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HHcis</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1 H), 5.69 (m, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz):  $\delta$  53.0 (CH<sub>2</sub>), 124.7 (CH<sub>2</sub>), 126.6 (CH).

## 7.9 Allgemeine Synthesevorschrift AS6 zur Darstellung der 1,2,3-Triazole 7

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 889 mg (2.73 mmol, 2.0 Äq.)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 63 mg (10  $\mu\text{mol}$ , 7.5 mol%)  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$  und 18 mg (10  $\mu\text{mol}$ , 7.5 mol%) Phenanthrolin in 4.1 mL (3 mL/mmol) absolutem DMF gelöst und 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Gleichzeitig wurde Kohlendioxid mit Hilfe eines Luftballons über ein Septum in die Lösung eingeleitet. Anschließend wurde das entsprechende Acetylen (1.0 Äq.) zugegeben und die Suspension 6 h lang bei 50 °C mit einem aufgesetzten  $\text{CO}_2$  gefüllten Luftballon gerührt (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.6 zu entnehmen). Nach der Zugabe von Propargylbromid (1.2 Äq, 80 %ig in Toluol) wurde die Suspension weitere 45 min lang bei 50 °C gerührt bevor das entsprechende Azid (1.1 Äq) zu der Reaktionsmischung gegeben wurde und die Suspension 1 h lang bei 50 °C gerührt wurde. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension mit 100 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat (dreimal mit je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (einmal mit 30 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (zweimal mit 30 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Filtration wurde der unter vermindertem Druck eingegangene Rückstand auf Celite® adsorbiert. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung mit EE:*n*-Hexan = 1:3 (falls nicht anders erwähnt) wurde die Ausbeute bestimmt.

**Tabelle 7.6:** Experimentelle Daten für die Darstellung der Triazole 7.

| Eintrag        | Acetylen                                      | 8                                | Ausbeute Triazol 7                       |
|----------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| 1              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol | <b>8a</b><br>200 mg<br>1.50 mmol | <b>7a</b><br>278 mg (0.876 mmol)<br>64 % |
| 2 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol | <b>8c</b><br>220 mg<br>1.50 mmol | <b>7b</b><br>197 mg (0.595 mmol)<br>44 % |
| 3              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol | <b>8b</b><br>227 mg<br>1.50 mmol | <b>7c</b><br>244 mg (0.728 mmol)<br>54 % |
| 4              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol | <b>8e</b><br>281 mg<br>1.50 mmol | <b>7d</b><br>280 mg (0.755 mmol)<br>55 % |
| 5              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol | <b>8f</b><br>314 mg<br>0.15 mmol | <b>7e</b><br>276 mg (0.701 mmol)<br>52 % |

## Experimenteller Teil

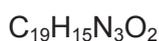
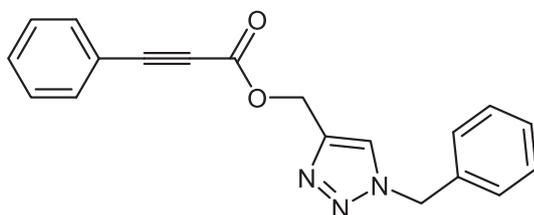
**Tabelle 7.6:** Experimentelle Daten für die Darstellung der Triazole 7.

| Eintrag        | Acetylen                                                           | 8                                 | Ausbeute Triazol 7                       |
|----------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| 6              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol                      | <b>8g</b><br>185 mg<br>1.50 mmol  | <b>7f</b><br>183 mg (0.595 mmol)<br>44 % |
| 7              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol                      | <b>8h</b><br>179 mg<br>1.50 mmol  | <b>7g</b><br>234 mg (0.771 mmol)<br>57 % |
| 8 <sup>1</sup> | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol                      | <b>8i</b><br>200 mg<br>1.50 mmol  | <b>7h</b><br>175 mg (0.543 mmol)<br>41 % |
| 9              | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol                      | <b>8k</b><br>200 mg<br>1.50 mmol  | <b>7i</b><br>167 mg (0.520 mmol)<br>38 % |
| 10             | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol                      | <b>8l</b><br>230 mg<br>1.50 mmol  | <b>7k</b><br>176 mg (0.521 mmol)<br>38 % |
| 11             | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol                      | <b>8n</b><br>265 mg<br>1.50 mmol  | <b>7l</b><br>216 mg (0.598 mmol)<br>44 % |
| 12             | <b>Phenylacetylen</b><br>0.92 mL<br>0.82 mmol                      | <b>8m</b><br>161 mg<br>0.902 mmol | <b>7m</b><br>147 mg (0.405 mmol)<br>50 % |
| 13             | <b>p-Tolylacetylen</b><br>0.17 mL<br>1.36 mmol                     | <b>8a</b><br>200 mg<br>1.50 mmol  | <b>7n</b><br>305 mg (0.920 mmol)<br>67 % |
| 14             | <b>p-Methoxyphenylacetylen</b><br>179 mg<br>1.36 mmol              | <b>8a</b><br>200 mg<br>1.50 mmol  | <b>7o</b><br>313 mg (0.900 mmol)<br>67 % |
| 15             | <b>3-Ethynyl-10-hexyl-10H-phenothiazine</b><br>348 mg<br>1.13 mmol | <b>8a</b><br>165 mg<br>1.24 mmol  | <b>7p</b><br>165 mg (0.315 mmol)<br>28 % |

<sup>1</sup> Verbindungen wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Tobias Wilcke unter meiner Anleitung synthetisiert.

7.9.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 7a-p

7.9.1.1 (1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-phenylpropiolat (7a)



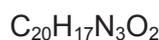
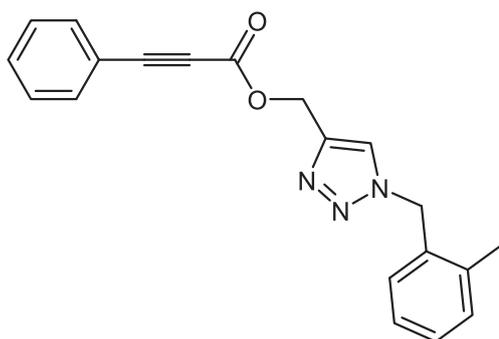
317.35

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 278 mg (0.876 mmol, 64 %) vom Triazol **7a** als gelber Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 83-85 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 5.27 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 7.19- 7.93 (m, 8 H), 7.46 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 54.4 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (C<sub>quat.</sub>), 87.3 (C<sub>quat.</sub>), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 124.0 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 130.9 (CH), 133.1 (CH), 134.3 (C<sub>quat.</sub>), 142.4 (C<sub>quat.</sub>), 153.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 317 (2, [M]<sup>+</sup>), 129 (45), 91 (100, [Bn]<sup>+</sup>); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3126 (w), 3082 (w), 2956 (w), 2922 (w), 2854 (w), 2357 (w), 2216 (m), 1699 (s), 1490 (m), 1444 (m), 1433 (w), 1377 (m), 1284 (s), 1251 (w), 1220 (m), 1184 (s), 1166 (s), 1118 (m), 1076 (w); 1053 (m), 1028 (m), 1001 (w), 962 (m), 923 (m), 875 (w), 842 (w), 823 (m), 796 (m), 758 (s), 715 (s), 702 (m), 686 (s), 603 (m); **EA:** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (317.4): C 71.91, H 4.76, N 13.24; gef.: C 72.11, H 4.83, N 13.14.

## Experimenteller Teil

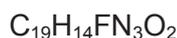
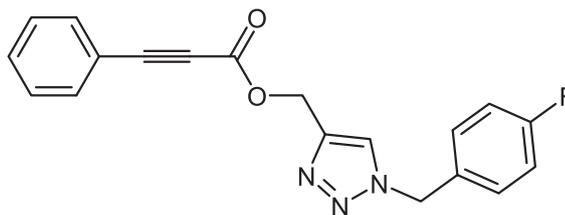
### 7.9.1.2 [1-(2-Methylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-3-phenylpropiolat (7b)



331.38

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 197 mg (0.595 mmol, 44 %) vom Triazol **7c** als gelber Feststoff isoliert. Laufmittel: EE:*n*-Hexan = 2:5.

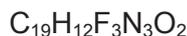
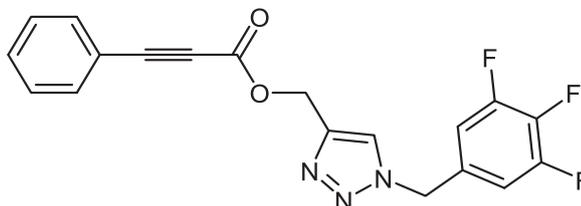
**Schmelzpunkt:** 88 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.29 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.15-7.26 (m, 3 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.32-7.40 (m, 2 H), 7.41-7.46 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.52-5.58 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 19.0 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 80.2 (C<sub>quat.</sub>), 87.2 (C<sub>quat.</sub>), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 123.7 (CH), 126.7 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 130.8 (CH), 131.1 (CH), 132.2 (C<sub>quat.</sub>), 133.0 (CH), 137.0 (C<sub>quat.</sub>), 142.2 (C<sub>quat.</sub>), 153.8 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 331 (5, [M]<sup>+</sup>), 129 (49, [C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>), 125 (17), 123 (13), 111 (25), 109 (16), 105 (100), 97 (34), 83 (27), 79 (13), 71 (32), 69 (27), 67 (12), 57 (42), 43 (23); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3115 (w), 3073 (w), 3032 (w), 2974 (w), 2222 (m), 1699 (s), 1555 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1443 (m), 1379 (m), 1358 (w), 1287 (s), 1254 (w), 1225 (w), 1169 (s), 1155 (m), 1130 (m), 1070 (w), 1055 (m), 1026 (w), 997 (w), 966 (m), 926 (m), 880 (w), 860 (m), 841 (m), 777 (m), 764 (s), 736 (s), 708 (m), 689 (s), 671 (m), 660 (w), 606 (m); **EA:** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (331.4): C 72.49, H 5.17, N 12.68; gef.: C 72.26, H 5.15, N 12.44.

7.9.1.3 [1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-3-phenylpropiolat (7c)


335.34

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 244 mg (0.728 mmol, 54 %) vom Triazol **7b** als gelber Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 123-125 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 5.34 (s, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.04-7.08 (m, 2 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 2 H), 7.43-7.46 (m, 1 H), 7.54-7.55 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 53.9 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 80.5 (C<sub>quat.</sub>), 87.6 (C<sub>quat.</sub>), 116.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.8 Hz, CH), 119.6 (C<sub>quat.</sub>), 124.2 (CH), 128.9 (CH), 130.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.4 Hz, CH), 130.5 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.3 Hz, (C<sub>quat.</sub>), 131.2 (CH), 133.3 (CH), 142.8 (C<sub>quat.</sub>), 154.1 (C<sub>quat.</sub>), 163.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 248.5 Hz, C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 335 (3, [M]<sup>+</sup>), 129 (46), 109 (100), 93 (15); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3390 (w), 3130 (w), 2924 (w), 2852 (w), 2241 (w), 2218 (w), 2185 (w), 1705 (s), 1602 (w), 1508 (m), 1489 (w), 1462 (w), 1440 (w), 1381 (w), 1348 (w), 1284 (m), 1259 (w), 1220 (m), 1182 (m), 1168 (m), 1155 (m), 1116 (m), 1091 (m), 1070 (w), 1047 (m), 1012 (w), 993 (w), 952 (m), 908 (w), 871 (w), 852 (m), 840 (m), 825 (w), 788 (m), 758 (s), 740 (m), 725 (w), 700 (w), 688 (s), 669 (m), 653 (w); **EA:** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (335.3): C 68.05, H 4.21, N 12.53; gef.: C 68.21, H 4.49, N 12.33.

 7.9.1.4 [1-(3,4,5-Trifluorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-3-phenylpropiolat (7d)


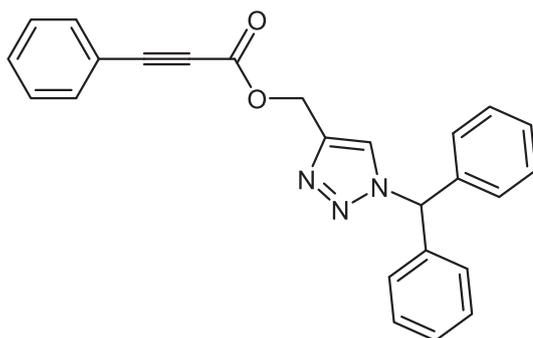
371.32

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 280 mg (0.755 mmol, 55 %) vom Triazol **7d** als gelber Feststoff isoliert.

## Experimenteller Teil

**Schmelzpunkt:** 120-122 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 5.36 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 6.86-6.98 (m, 2 H), 7.32-7.40 (m, 2 H), 7.41-7.49 (m, 1 H), 7.51-7.58 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 52.9 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH<sub>2</sub>), 80.2 (C<sub>quat.</sub>), 87.5 (C<sub>quat.</sub>), 112.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 22.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.2 Hz, CH), 119.3 (C<sub>quat.</sub>), 124.3 (CH), 128.7 (CH), 130.7 (td, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 4.9 Hz, C<sub>quat.</sub>), 131.0 (CH), 133.1 (CH), 140.1 (dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 254.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 15.0 Hz, C<sub>quat.</sub>), 143.0 (C<sub>quat.</sub>), 151.6 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 252.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4.0 Hz, C<sub>quat.</sub>), 153.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 371 (4, [M]<sup>+</sup>), 298 (11), 170 (17), 145 (100), 129 (82); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3116 (w), 3066 (w), 3001 (w), 2976 (w), 2962 (w), 2922 (w), 2872 (w), 2218 (w), 1697 (m), 1622 (w), 1593 (w), 1529 (w), 1490 (w), 1444 (m), 1394 (w), 1363 (w), 1344 (w), 1330 (w), 1284 (m), 1261 (w), 1234 (m), 1222 (m), 1185 (m), 1170 (m), 1136 (w), 1122 (m), 1072 (w), 1053 (m), 1041 (s), 1031 (m), 1001 (w), 964 (m), 945 (w), 923 (w), 893 (w), 866 (m), 786 (m), 754 (s), 736 (m), 707 (m), 684 (s), 673 (m), 613 (m); **EA:** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (371.3): C 76.32, H 4.87, N 10.68; gef.: C 76.06, H 4.98, N 10.56.

### 7.9.1.5 (1-Benzhydryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-phenylpropiolat (7e)



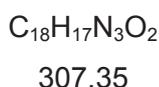
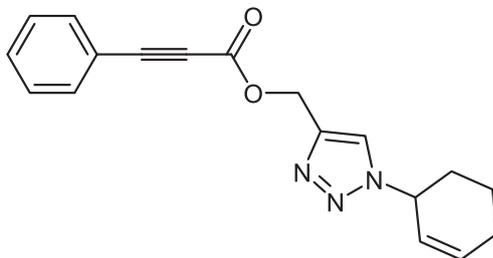
C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
393.45

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 276 mg (0.701 mmol, 52 %) vom Triazol **7e** als gelber Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 138-140 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 5.36 (s, 2 H), 7.08-7.16 (m, 5 H), 7.33-7.48 (m, 9 H), 7.53-7.59 (m, 3 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 59.1 (CH<sub>2</sub>), 68.4 (CH), 80.3 (C<sub>quat.</sub>), 87.3 (C<sub>quat.</sub>), 119.5 (C<sub>quat.</sub>), 124.2 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.9 (CH), 133.2 (CH), 138.0 (C<sub>quat.</sub>), 141.8 (C<sub>quat.</sub>), 153.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 394 [M+H]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3132 (w), 3118 (w), 3089 (w), 3032 (w), 2941 (w), 2358 (w), 2328 (w), 2223 (m), 1701 (s), 1489 (w), 1456 (w), 1384 (w), 1359 (w), 1313 (w), 1286 (m), 1255 (w), 1226 (w), 1182 (m), 1163 (s), 1130 (m), 1112 (w), 1080 (w), 1051 (m), 1029 (w), 1001 (w), 985 (w), 960 (w), 925 (w), 912 (w), 881 (w), 837 (w), 781 (w), 761 (s), 735 (m), 721 (w), 690 (s), 669 (w), 640

(w), 617 (w); **EA**: berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (393.5): C 76.32, H 4.87, N 10.68; gef.: C 76.06, H 4.98, N 10.56.

7.9.1.6 [1-(Cyclohex-2-en-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-3-phenylpropiolate (**7f**)

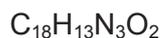
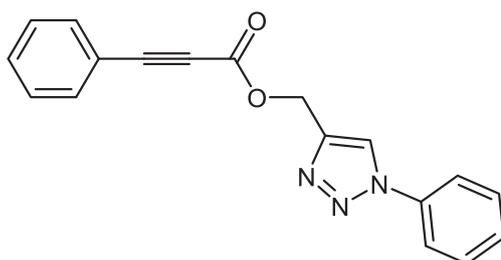


Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 183 mg (0.595 mmol, 44 %) vom Triazol **7f** als gelbes Harz isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.61-1.78 (m, 2 H), 1.91-2.04 (m, 1 H), 2.10-2.26 (m, 3 H), 5.22-5.31 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 5.78 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1 H), 6.15 (dtd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1 H), 7.31-7.48 (m, 3 H), 7.52-7.59 (2 H), 7.69 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 19.1 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 80.4 (C<sub>quat.</sub>), 87.2 (C<sub>quat.</sub>), 119.5 (C<sub>quat.</sub>), 122.9 (CH), 123.9 (CH), 128.7 (CH), 130.9 (CH), 133.1 (CH), 134.3 (CH), 141.5 (C<sub>quat.</sub>), 154.0 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 308 [M+H]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3143 (w), 3030 (w), 2933 (w), 2866 (w), 2835 (w), 2218 (m), 1705 (s), 1489 (w), 1442 (w), 1381 (w), 1323 (w), 1280 (s), 1226 (w), 1182 (s), 1166 (s), 1118 (m), 1045 (m), 1026 (w), 999 (m), 958 (m), 933 (w), 879 (m), 839 (w), 788 (w), 758 (s), 746 (m), 729 (w), 688 (s), 671 (w), 623 (w); **EA**: berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (307.4): C 70.34, H 5.58, 13.67; gef.: C 70.10, H 5.84, N 13.37.

## Experimenteller Teil

### 7.9.1.7 (1-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)methyl-3-phenylpropiolat (7g)

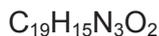
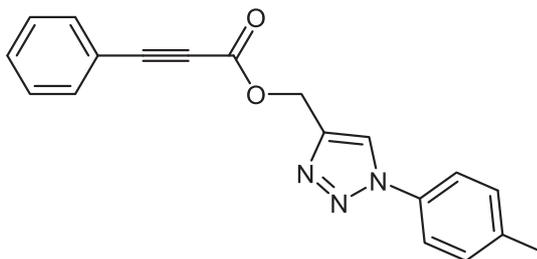


303.32

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 234 mg (0.771 mmol, 57 %) vom Triazol **7g** als gelber Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 104 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.46 (s, 2 H), 7.32-7.41 (m, 2 H), 7.42-7.48 (m, 2 H), 7.50-7.61 (m, 4 H), 7.70-7.77 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  59.0 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (C<sub>quat.</sub>), 87.5 (C<sub>quat.</sub>), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 120.8 (CH), 122.6 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 130.0 (CH), 131.2 (CH), 133.2 (CH), 136.9 (C<sub>quat.</sub>), 142.8 (C<sub>quat.</sub>), 154.0 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 303 (2, [M]<sup>+</sup>), 218 (14), 193 (36), 165 (19), 129 (100), 93 (71), 77 (48), 51 (16); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3126 (w), 3082 (w), 3059 (w), 2968 (w), 2918 (w), 2852 (w), 2357 (w), 2218 (w), 1712 (m), 1595 (w), 1506 (w), 1490 (w), 1467 (w), 1442 (w), 1375 (w), 1278 (m), 1238 (w), 1228 (w), 1184 (m), 1149 (m), 1099 (w), 1051 (m), 1031 (w), 999 (w), 985 (w), 960 (m), 904 (w), 844 (w), 773 (w), 754 (s), 738 (w), 709 (w), 684 (s), 675 (w); **EA:** berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (303.3): C 71.28, H 4.32, N 13.82; gef.: C 71.31, H 4.46, N 13.68.

7.9.1.8 [1-(*p*-Tolyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl 3-phenylpropiolat (7h)

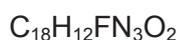
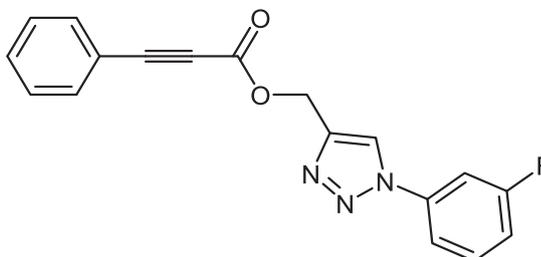


317.35

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 175 mg (0.543 mmol, 41 %) vom Triazol **7h** als gelber Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 120 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.42 (s, 3 H), 5.45 (s, 2 H), 7.28-7.39 (m, 4 H), 7.40-7.48 (m, 1 H), 7.53-7.64 (m, 4 H), 8.07 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 21.2 (CH<sub>3</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (C<sub>quat.</sub>), 87.4 (C<sub>quat.</sub>), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 120.7 (CH), 122.5 (CH), 128.7 (CH), 130.4 (CH), 131.0 (CH), 133.2 (CH), 134.7 (C<sub>quat.</sub>), 139.3 (C<sub>quat.</sub>), 142.7 (C<sub>quat.</sub>), 154.0 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 317 (1, [M]<sup>+</sup>), 288 (13), 260 (14), 232 (21), 144 (59), 129 (100), 118 (11), 115 (11) 91 (37 [Tolyl]<sup>+</sup>), 65 (13); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3641 (w), 3523 (w), 3091 (w), 3055 (w), 2989 (w), 2968 (w), 2956 (w), 2906 (w), 2900 (w), 2856 (w), 2220 (w), 1700 (s), 1597 (w), 1489 (m), 1373 (w), 1361 (w), 1305 (m), 1290 (m), 1253 (w), 1232 (w), 1192 (s), 1170 (m), 1120 (w), 1107 (w), 1058 (m), 1026 (m), 989 (m), 968 (m), 925 (w), 908 (w), 860 (w), 844 (m), 819 (s), 744 (s), 732 (m), 686 (s), 667 (w), 657 (w), 617 (w); **EA:** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (317.4): C 71.91, H 4.76, N 13.24; gef.: C 71.70, H 4.78, N 12.95.

7.9.1.9 [1-(4-Fluorphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-3-phenylpropiolat (7i)



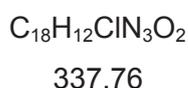
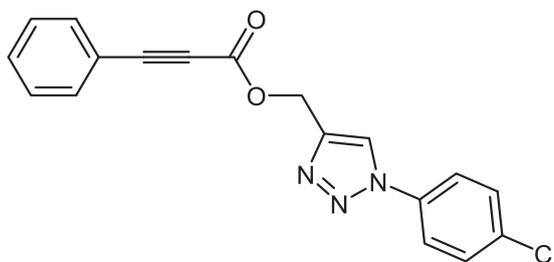
321.31

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 167 mg (0.520 mmol, 38 %) vom Triazol **7i** als gelbes Harz isoliert.

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.46 (s, 2 H), 7.12-7.20 (m, 1 H), 7.32-7.60 (m, 8 H), 8.12 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  58.9 (CH<sub>2</sub>), 80.2 (C<sub>quat.</sub>), 87.6 (C<sub>quat.</sub>), 108.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 26.2 Hz, CH), 116.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.2 Hz, CH), 116.0 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.5 Hz, CH), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 122.5 (CH), 128.7 (CH), 131.0 (CH), 131.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 9 Hz, CH), 133.2 (CH), 138.1 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 10.2 Hz, C<sub>quat.</sub>), 143.1 (C<sub>quat.</sub>), 154.0 (C<sub>quat.</sub>), 163.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 249.0 Hz, C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 322 [M+H]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3145 (w), 3061 (w), 2922 (w), 2852 (w), 2214 (m), 1701 (s), 1606 (m), 1568 (w), 1500 (m), 1496 (m), 1456 (w), 1442 (w), 1409 (w), 1375 (w), 1350 (w), 1289 (m), 1280 (m), 1253 (w), 1230 (m), 1180 (m), 1170 (m), 1149 (m), 1074 (w), 1051 (m), 1031 (m), 1111 (m), 1001 (m), 979 (m), 941 (m), 927 (w), 869 (m), 866 (m), 817 (m), 800 (w), 777 (s), 758 (s), 742 (m), 690 (s), 678 (s), 651 (w); **EA**: berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (321.3): C 67.29, H 3.76, N 13.08; gef.: C 67.59, H 3.97, N 12.90.

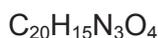
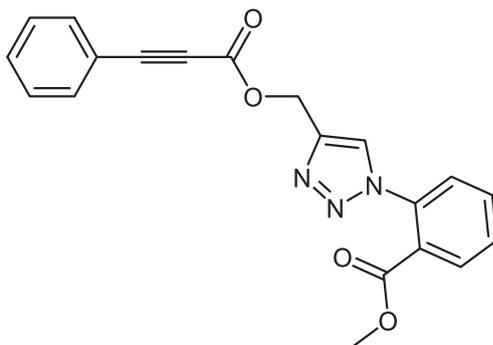
### 7.9.1.10 [1-(4-Chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-3-phenylpropiolat (7k)



Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 176 mg (0.521 mmol, 38 %) vom Triazol **7k** als gelbes Harz isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5.46 (s, 2 H), 7.33-7.40 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.67-7.73 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  58.9 (CH<sub>2</sub>), 80.2 (C<sub>quat.</sub>), 87.6 (C<sub>quat.</sub>), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 121.9 (CH), 122.4 (CH), 128.8 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (CH), 133.2 (CH), 135.0 (C<sub>quat.</sub>), 135.4 (C<sub>quat.</sub>), 143.1 (C<sub>quat.</sub>), 154.0 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 360 [M+Na]<sup>+</sup>, 338 [M+H]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3387 (w), 3132 (w), 3088 (w), 3057 (w), 2989 (w), 2970 (w), 2237 (w), 2214 (m), 1701 (s), 1500 (m), 1489 (m), 1460 (w), 1440 (w), 1369 (w), 1292 (m), 1253 (w), 1236 (w), 1188 (m), 1172 (m), 1114 (w), 1093 (m), 1070 (w), 1058 (m), 1024 (m), 1010 (w), 987 (m), 975 (m), 947 (m), 931 (w), 844 (m), 829 (s), 812 (w), 750 (m), 744 (m), 725 (m), 684 (s), 653 (w); **EA**: berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (337.7): C 64.01, H 3.58, N 12.44; gef.: C 63.84, H 3.70, N 12.58.

## 7.9.1.11 Methyl-2-(4-[(3-phenylpropioyl)oxy]methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoat (7l)

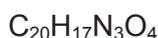
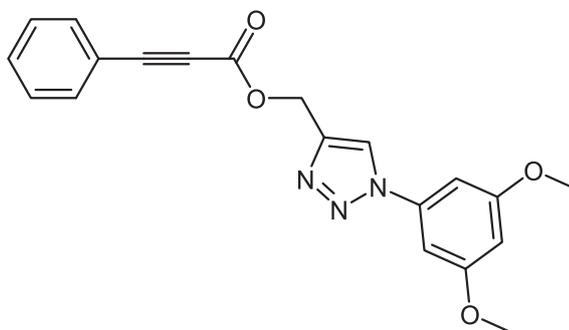


361.36

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 216 mg (0.598 mmol, 44 %) vom Triazol **XI** als gelbes Harz isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.72 (s, 3 H), 5.47 (s, 2 H), 7.33-7.40 (m, 2 H), 7.41-7.52 (m, 2 H), 7.54-7.61 (m, 2 H), 7.62-7.71 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 8.00-8.05 (m, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 52.8 (CH<sub>3</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 80.33 (C<sub>quat.</sub>), 87.4 (C<sub>quat.</sub>), 119.5 (C<sub>quat.</sub>), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (C<sub>quat.</sub>), 128.7 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (CH), 131.5 (CH), 132.9 (CH), 133.2 (CH), 136.1 (C<sub>quat.</sub>), 141.9 (C<sub>quat.</sub>), 154.0 (C<sub>quat.</sub>), 165.5 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 362 [M+H]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3145 (w), 3066 (w), 2953 (w), 2887 (w), 2845 (w), 2218 (m), 1701 (s), 1604 (w), 1504 (w), 1489 (w), 1460 (w), 1435 (w), 1379 (w), 1340 (w), 1278 (s), 1236 (m), 1182 (s), 1089 (m), 1043 (m), 1018 (m), 987 (w), 958 (m), 869 (w), 827 (w), 758 (s), 744 (m), 688 (s), 665 (w), 644 (w); **EA**: berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (361.4): C 66.48, H 4.18, N 11.63; gef.: C 66.23, H 4.19, N 11.44.

## 7.9.1.12 [1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-3-phenylpropiolat (7m)



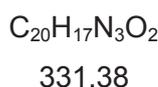
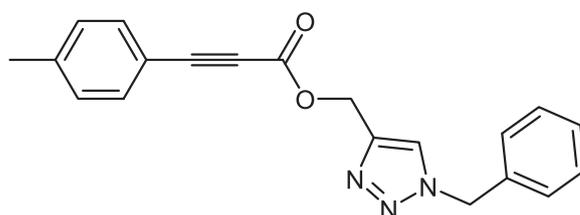
363.37

## Experimenteller Teil

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 147 mg (0.405 mmol, 50 %) vom Triazol **7m** als gelber Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 108 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.85 (s, 6 H), 5.45 (s, 2 H), 6.51 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2 H), 7.32-7.40 (m, 2 H), 7.41-7.48 (m, 1 H), 7.54-7.60 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.9 (CH<sub>3</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (C<sub>quat.</sub>), 87.5 (C<sub>quat.</sub>), 99.2 (CH), 101.0 (CH), 119.4 (C<sub>quat.</sub>), 122.6 (CH), 128.7 (CH), 131.0 (CH), 133.2 (CH), 138.4 (C<sub>quat.</sub>), 142.7 (C<sub>quat.</sub>), 154.0 (C<sub>quat.</sub>), 161.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 363 (2, [M]<sup>+</sup>), 334 (14), 306 (17), 278 (16), 206 (14), 190 (31), 137 (30, [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 130 (11), 129 (100, [C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>), 128 (21), 122 (23), 107 (12); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3137 (w), 3086 (w), 3003 (w), 2964 (w), 2945 (w), 2930 (w), 2226 (w), 1701 (s), 1624 (m), 1608 (m), 1593 (m), 1472 (m), 1452 (m), 1435 (m), 1415 (w), 1395 (w), 1350 (w), 1327 (m), 1285 (s), 1252 (w), 1240 (w), 1221 (w), 1206 (s), 1184 (s), 1171 (m), 1157 (s), 1065 (m), 1053 (m), 1038 (w), 1018 (m), 991 (w), 966 (m), 926 (m), 860 (m), 839 (m), 810 (m), 760 (s), 745 (m), 731 (w), 700 (w), 689 (m), 671 (m), 623 (w), 606 (w); **EA:** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (363.4): C 66.11, H 4.72, N 11.56; gef.: C 66.29, H 5.00, N 11.41.

### 7.9.1.13 (1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-(p-tolyl)propiolat (**7n**)

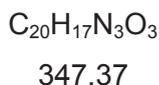
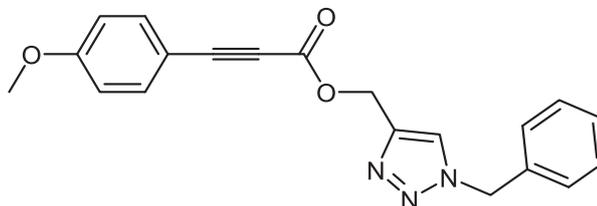


Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 305 mg (0.920 mmol, 67 %) vom Triazol **7n** als farbloser Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 102-103 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.36 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.34-7.41 (m, 3 H), 7.41-7.47 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 21.8 (CH<sub>3</sub>), 54.4 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 80.0 (C<sub>quat.</sub>), 87.9 (C<sub>quat.</sub>), 116.3 (C<sub>quat.</sub>), 124.0 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 133.1 (CH), 134.4 (C<sub>quat.</sub>), 141.6 (C<sub>quat.</sub>), 142.5 (C<sub>quat.</sub>), 154.0 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 332 [M+H]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3134 (w), 3034 (w), 2918 (w), 2854 (w), 2355 (w), 2214 (m), 1691 (s), 1604 (w), 1510 (m), 1500 (w), 1460 (w), 1446 (w), 1386 (w), 1334 (w), 1292 (s), 1253 (w), 1219 (w), 1186 (m), 1165 (s), 1118 (m), 1051 (m), 1029 (w), 956 (w), 916 (w), 871 (w), 839 (w), 819 (m), 798 (w), 769 (m), 729 (m),

715 (m), 696 (m), 671 (w), 661 (w); **EA**: berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (331.4): C 72.49, H 5.17, N 12.68; gef.: C 72.24, H 5.20, N 12.39.

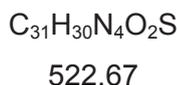
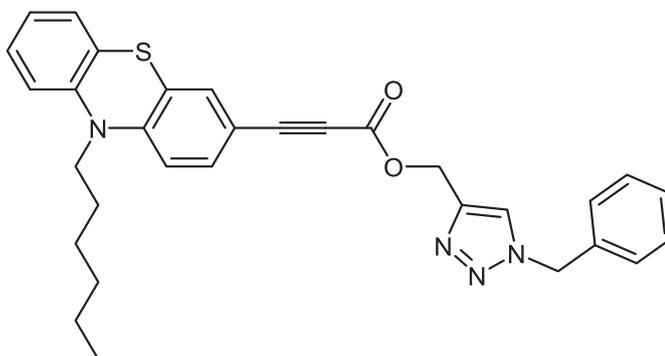
**7.9.1.14 (1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-(4-methoxyphenyl)propiolat (7o)**



Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 313 mg (0.900 mmol, 67 %) vom Triazol **7o** als farbloser Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 86-88 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.82 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 6.83-6.89 (m, 2 H), 7.25-7.31 (m, 2 H), 7.33-7.40 (m, 3 H), 7.46-7.53 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 54.4 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 58.9 (CH<sub>2</sub>), 79.8 (C<sub>quat.</sub>), 88.3 (C<sub>quat.</sub>), 111.2 (C<sub>quat.</sub>), 114.4 (CH), 124.0 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 134.4 (C<sub>quat.</sub>), 135.1 (CH), 142.6 (C<sub>quat.</sub>), 154.2 (C<sub>quat.</sub>), 161.8 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 348 [M+H]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3111 (w), 3066 (w), 2972 (w), 2845 (w), 2218 (w), 1701 (s), 1602 (m), 1510 (w), 1494 (w), 1460 (m), 1442 (m), 1388 (w), 1301 (w), 1286 (m), 1249 (m), 1224 (w), 1184 (m), 1163 (s), 1120 (w), 1107 (w), 1078 (w), 1055 (m), 1022 (m), 993 (w), 958 (m), 860 (w), 829 (m), 798 (m), 773 (m), 717 (m), 696 (m), 675 (w); **EA**: berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (347.4): C 69.15, H 4.93, N 12.10; gef.: C 69.06, H 4.89, N 11.95.

**7.9.1.15 (1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-(10-hexyl-10H-phenothiazin-3-yl)propiolat (7p)**



## Experimenteller Teil

---

Entsprechend der Synthesevorschrift AS6 wurden 165 mg (0.315 mmol, 28 %) vom Triazol **7p** als gelbes Harz isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.81-0.89 (m, 3 H), 1.23-1.33 (m, 4 H), 1.37-1.46 (m, 2 H), 1.72-1.83 (m, 2 H), 3.75-3.87 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 6.76 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz, 1 H), 6.84 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1 H), 6.86-6.97 (m, 1 H), 7.06-7.20 (m, 2 H), 7.25-7.43 (m, 7 H), 7.57 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 80.7 (C<sub>quat.</sub>), 87.8 (C<sub>quat.</sub>), 112.6 (C<sub>quat.</sub>), 115.1 (CH), 115.9 (CH), 123.4 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (C<sub>quat.</sub>), 125.1 (C<sub>quat.</sub>), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 131.7 (CH), 132.9 (CH), 134.4 (C<sub>quat.</sub>), 142.6 (C<sub>quat.</sub>), 144.0 (C<sub>quat.</sub>), 147.9 (C<sub>quat.</sub>), 154.1 (C<sub>quat.</sub>); **HR-MS** (ESI<sup>+</sup>): berechnet für [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup>: 523.2168, gef.: 523.2162.

## 7.10 Allgemeine Synthesevorschrift AS7 zur Darstellung von Alkylaziden

## 8

In einem Schlenkrohr wurde unter Stickstoffatmosphäre das entsprechende Alkylhalogenid (1 Äq.), Natriumazid (2 Äq.) und Natriumiodid (6 mol%) in DMF (1.82 mL/mmol) gelöst und 16 h lang bei 60 °C gerührt (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.7 zu entnehmen). Die Suspension wurde mit 150 mL Wasser versetzt und mit Diethylether (dreimal mit je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (dreimal mit je 30 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (zweimal mit je 20 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

Tabelle 7.7: Experimentelle Daten für die Synthese der Benzylazide 8.

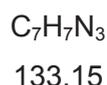
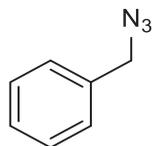
| Eintrag | Alkylhalogenid                                                    | Natriumazid         | Ausbeute Azid 8                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| 1       | <b>Benzylbromid</b><br>1.18 mL<br>10.0 mmol                       | 1.30 g<br>20.0 mmol | <b>8a</b><br>1.32 g (9.91 mmol)<br>99 %  |
| 2       | <b>1-(Chlormethyl)-4-fluorbenzol</b><br>0.600 mL<br>5.00 mmol     | 650 mg<br>10.0 mmol | <b>8b</b><br>703 mg (4.65 mmol)<br>93 %  |
| 3       | <b>1-(Brommethyl)-2-methylbenzol</b><br>925 mg<br>5.00 mmol       | 650 mL<br>10.0 mmol | <b>8c</b><br>728 mg (4.95 mmol)<br>99 %  |
| 4       | <b>2-ChloromethylpyridinHCl</b><br>820 mg<br>5 mmol               | 650 mL<br>10.0 mmol | <b>8d</b><br>651 mg (4.85 mmol)<br>97 %  |
| 5       | <b>5-(Brommethyl)-1,2,3-trifluorbenzol</b><br>917 mg<br>4.10 mmol | 533 mg<br>8.20 mmol | <b>8e</b><br>752 mg (4.02 mmol)<br>98 %  |
| 6       | <b>Brommethyldibenzol</b><br>1.23 mg<br>5.00 mmol                 | 650 mg<br>10.0 mmol | <b>8f</b><br>1.04 mg (4.96 mmol)<br>99 % |
| 7       | <b>3-Bromcyclohexen</b><br>805 mg<br>5.00 mmol                    | 650 mg<br>10.0 mmol | <b>8g</b><br>473 mg (3.85 mmol)<br>77 %  |

## Experimenteller Teil

---

### 7.10.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 8a-g

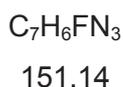
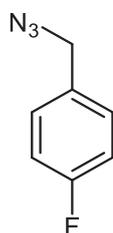
#### 7.10.1.1 Benzylazid<sup>266</sup> (8a)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS7 wurden 1.32 g (9.91 mmol, 99 %) vom Azid **8a** als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

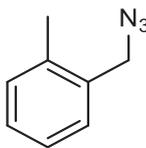
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  4.35 (s, 2 H), 7.32-7.43 (m, 5 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  54.9 (CH<sub>2</sub>), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 135.4 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 133 (21, [M]<sup>+</sup>), 104 (50), 91 (100, [M-N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 77 (60, [Ph]<sup>+</sup>), 65 (15), 51 (37).

#### 7.10.1.2 1-(Azidmethyl)-4-fluorbenzol<sup>267</sup> (8b)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS7 wurden 703 mg (4.65 mmol, 93 %) vom Azid **8b** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

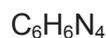
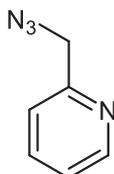
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  4.13 (s, 2 H), 7.03-7.11 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  52.2 (CH<sub>2</sub>), 115.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.7 Hz, CH), 130.1 (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.3 Hz, CH), 131.3 (<sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.3 Hz, C<sub>quat.</sub>), 162.8 (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 247.0 Hz, C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 151 (20, [M]<sup>+</sup>), 122 (53), 109 (100, [M-N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 95 (37, [M-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 75 (15).

7.10.1.3 1-(Azidmethyl)-2-methylbenzol<sup>268</sup> (8c)


147.18

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS7 wurden 728 mg (4.95 mmol, 99 %) vom Azid **8c** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.28 (s, 3 H), 4.26 (s, 2 H), 7.10-7.20 (m, 4 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  19.1 (CH<sub>3</sub>), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 126.2 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 130.7 (CH), 133.5 (C<sub>quat.</sub>), 136.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): kein Ergebnis.

 7.10.1.4 2-(Azidmethyl)pyridin<sup>269</sup> (8d)


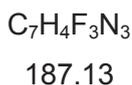
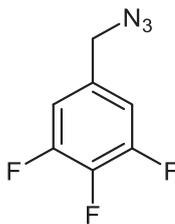
134.14

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS7 wurden 651 mg (4.85 mmol, 97 %) vom Azid **8c** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  4.48 (s, 2 H), 7.18-7.31 (m, 1 H), 7.31-7.40 (m, 1 H), 7.71 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1 H), 8.59 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  55.7 (CH<sub>2</sub>), 121.9 (CH), 122.9 (CH), 137.0 (CH), 149.7 (CH), 155.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 134 (5), 106 (45), 92 (18, [M-N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 78 (100, [M-CH<sub>2</sub>C<sub>4</sub>NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 52 (60).

## Experimenteller Teil

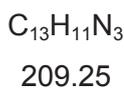
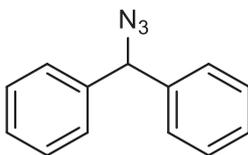
### 7.10.1.5 5-(Azidomethyl)-1,2,3-trifluorbenzol (**8e**)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS7 wurden 1.04 g (4.96 mmol, 99 %) vom Azid **8e** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

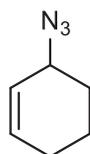
**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  4.32 (s, 2 H), 6.91-7.01 (m, 2 H);  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  53.9 ( $CH_2$ ), 112.5 (dd,  $^2J_{CF} = 21.8$  Hz,  $^3J_{CF} = 7.8$  Hz, CH), 132.3 (td,  $^3J_{CF} = 7.2$  Hz,  $^4J_{CF} = 4.7$  Hz,  $C_{quat.}$ ), 140.1 (dt,  $^1J_{CF} = 252.5$  Hz,  $^2J_{CF} = 15.2$  Hz,  $C_{quat.}$ ), 151.9 (ddd,  $^1J_{CF} = 251.3$  Hz,  $^2J_{CF} = 10.1$  Hz,  $^3J_{CF} = 4.0$  Hz,  $C_{quat.}$ ); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 187 (14, [M]<sup>+</sup>), 158 (67), 145 (100, [M-N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 131 (45, [M-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>) 125 (14), 81 (24).

### 7.10.1.6 (Azidmethylen)dibenzol<sup>270</sup> (**8f**)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS7 wurden 1.04 g (4.96 mmol, 99 %) vom Azid **8f** als gelb-braune Flüssigkeit erhalten.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  5.74 (s, 1 H), 7.30-7.41 (m, 10 H);  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  68.6 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 139.7 ( $C_{quat.}$ ); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 209 (1, [M]<sup>+</sup>), 180 (13), 167 (100, [M-N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 77 (23, [Ph]<sup>+</sup>).

7.10.1.7 3-Azidcyclohex-1-en<sup>271</sup> (8g)C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>

123.16

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS7 wurden 473 mg (3.85 mmol, 77 %) vom Azid **8g** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.54-1.82 (m, 3 H), 1.83-2.16 (m, 3 H), 3.84-3.90 (m, 1 H), 5.70 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 10$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Hz, 1 H), 6.00 (dtd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  19.3 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH), 124.8 (CH), 132.9 (CH); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): kein Ergebnis.

## Experimenteller Teil

### 7.11 Allgemeine Synthesevorschrift AS8 für die Darstellung von aromatischen Aziden 8

In einem Gemisch aus Ethanol/H<sub>2</sub>O (7:3) (2 mL/mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre der entsprechende Aromat (1.0 Äq.) und *N,N*-DMEDA (15 mol%) gelöst und 5 min lang entgast (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.8 zu entnehmen). Nach der Zugabe von Kupferiodid (10 mol%) und Natriumazid (2.0 Äq.) wurde die Reaktionsmischung 16 h lang bei 100 °C im Ölbad gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (dreimal mit je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (zweimal mit je 30 mL) gewaschen und mit wasserfreien Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und der eingeeengte Rückstand auf Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit dem entsprechenden Laufmittel wurde die Ausbeute bestimmt.

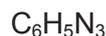
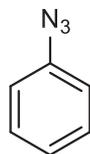
**Tabelle 7.8:** Experimentelle Daten für die Synthese von aromatischen Aziden 8.

| Eintrag        | Aromat                                                    | NaN <sub>3</sub>    | Ausbeute Azid 8                          |
|----------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| 1              | <b>Brombenzol</b><br>0.42 mL<br>4.0 mmol                  | 520 mg<br>8.00 mmol | <b>8h</b><br>100 mg (0.840 mmol)<br>21 % |
| 2 <sup>1</sup> | <b>4-Methyliodbenzol</b><br>872 mg<br>4.00 mmol           | 520 mg<br>8.00 mmol | <b>8i</b><br>190 mg (1.43 mmol)<br>36 %  |
| 3              | <b>3-Fluoriodbenzol</b><br>1.11 g<br>5.00 mmol            | 650 mg<br>10.0 mmol | <b>8k</b><br>206 mg (1.50 mmol)<br>30 %  |
| 4              | <b>4-Chloriodbenzol</b><br>1.19 g<br>5.00 mmol            | 650 mg<br>10.0 mmol | <b>8l</b><br>307 mg (2.00 mmol)<br>40 %  |
| 5 <sup>1</sup> | <b>3,5-Dimethoxyiodbenzol</b><br>868 mg<br>4.00 mmol      | 520 mg<br>8.00 mmol | <b>8m</b><br>374 mg (2.09 mmol)<br>52 %  |
| 6              | <b>2-Iodbenzoesäuremethylester</b><br>0.76 mL<br>5.0 mmol | 650 mg<br>10.0 mmol | <b>8n</b><br>554 mg (3.12 mmol)<br>63 %  |

<sup>1</sup> Verbindungen wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Tobias Wilcke unter meiner Anleitung synthetisiert

### 7.11.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 8h-n

#### 7.11.1.1 Azidbenzol<sup>222</sup> (8h)



119.13

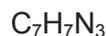
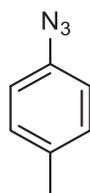
Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS8 wurden 100 mg (0.840 mmol, 21 %) vom Azids **8h** als gelbe Flüssigkeit erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.01-7.06 (m, 2 H), 7.11-7.17 (m, 1 H), 7.32-7.39 (m, 2 H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  119.2 (CH), 125.0 (CH), 129.9 (CH), 140.1 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>)

*m/z* (%): 119 (19, [M]<sup>+</sup>), 91 (100, [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 64 (64), 51 (13).

#### 7.11.1.2 4-Azidtoluol<sup>222</sup> (8i)



133.15

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS8 wurden 190 mg (1.43 mmol, 36 %) vom Azid **8i** als gelbe Flüssigkeit erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan.

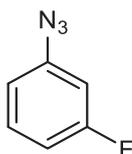
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.34 (s, 3 H), 6.89-6.96 (m, 2 H), 7.12-7.19 (m, 2 H); <sup>13</sup>C-NMR

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.9 (CH<sub>3</sub>), 118.8 (CH), 130.3 (CH), 134.6 (C<sub>quat.</sub>), 137.1 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>)

*m/z* (%): 133 (23, [M]<sup>+</sup>), 105 (100, [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 78 (56), 65 (23), 52 (33).

## Experimenteller Teil

### 7.11.1.3 1-Azid-4-fluorbenzol<sup>272</sup> (8k)

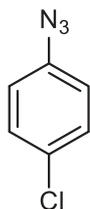


137.12

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS8 wurden 206 mg (1.50 mmol, 30 %) vom Azid **8k** als gelbe Flüssigkeit erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  6.67 (dt,  $^3J_{\text{HF}} = 9.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz, 1 H), 6.73-6.81 (m, 2 H), 7.24 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 6.3$  Hz, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  106.8 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 25.1$  Hz, CH), 112.0 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 21.4$  Hz, CH), 114.8 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.0$  Hz, CH), 131.0 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 9.3$  Hz, CH), 142.0 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 9.9$  Hz, C<sub>quat.</sub>), 163.6 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 247.5$  Hz, C<sub>quat.</sub>).

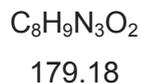
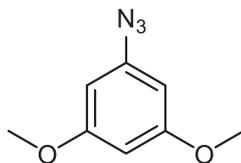
### 7.11.1.4 1-Azid-4-chlorbenzol<sup>222</sup> (8l)



153.57

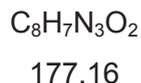
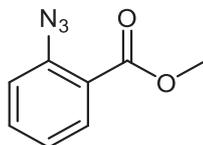
Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS8 wurden 307 mg (2.00 mmol, 40 %) vom Azid **8l** als gelbe Flüssigkeit erhalten. Laufmittel: *n*-Hexan.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.93-6.99 (m, 2 H), 7.28-7.34 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  120.4 (CH), 130.0 (CH), 130.4 (C<sub>quat.</sub>), 138.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 153 (20, [M]<sup>+</sup>), 125 (100, [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 90 (90), 63 (87).

7.11.1.5 1-Azid-3,5-dimethoxybenzol<sup>273</sup> (**8m**)


Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS8 wurden 374 mg (2.09 mmol, 52 %) vom Azid **8m** als gelbe Flüssigkeit erhalten. Laufmittel: EE:*n*-Hexan = 1:3.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.78 (s, 6 H), 6.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2 H), 6.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  55.6 (CH<sub>3</sub>), 97.4 (CH), 97.7 (CH), 142.1 (C<sub>quat.</sub>), 161.8 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 179 (18, [M]<sup>+</sup>), 151 (29, [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 136 (100), 108 (30), 93 (17), 69 (13), 66 (18), 53 (21).

 7.11.1.6 Methyl-2-azidobenzoat<sup>222</sup> (**8n**)


Entsprechend der Synthesevorschrift AS8 konnten 554 mg (3.12 mmol, 63 %) vom Azid **8n** als leicht gelbe Flüssigkeit isoliert werden. Laufmittel: EE:*n*-Hexan = 1:20.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.90 (s, 3 H), 7.14-7.25 (m, 2 H), 7.48-7.55 (m, 1 H), 7.82-7.88 (m, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  52.4 (CH<sub>3</sub>), 112.0 (CH), 122.7 (C<sub>quat.</sub>), 124.6 (CH), 131.9 (CH), 133.3 (CH), 140.1 (C<sub>quat.</sub>), 165.9 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 149 (19, [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 91 (100), 78 (79), 63 (28), 51 (11).

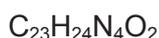
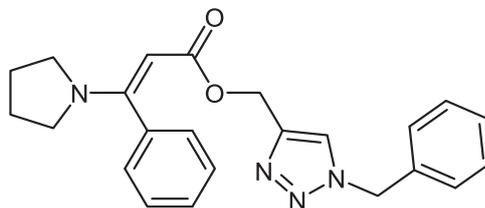
### 7.12 Allgemeine Synthesevorschrift AS9 zur Darstellung der Acrylate 9

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 889 mg (2.73 mmol, 2.0 Äq.)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 63 mg (10  $\mu\text{mol}$ , 7.5 mol%)  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$  und 18 mg (10  $\mu\text{mol}$ , 7.5 mol%) Phenanthrolin in 4.1 mL (3 mL/mmol) absolutem DMF gelöst und 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Gleichzeitig wurde Kohlendioxid mit Hilfe eines Luftballons über ein Septum in die Lösung eingeleitet. Anschließend wurden 1.36 mmol (1.0 Äq.) Phenylacetylen zugegeben und die Suspension 6 h lang bei 50 °C mit einem aufgesetzten  $\text{CO}_2$  gefüllten Luftballon gerührt (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.9 zu entnehmen). Nach der Zugabe von 174  $\mu\text{L}$  (1.63 mmol, 1.2 Äq) Propargylbromid (80 % in Toluol) wurde die Suspension weitere 45 min lang bei 50 °C gerührt bevor 1.50 mmol (1.1 Äq) des entsprechenden Azids zu der Reaktionsmischung gegeben wurden und die Suspension 1 h lang bei 50 °C gerührt wurde. Im Anschluss wurde das Amin (1.1 Äq.) zugegeben und die Suspension bei 50 °C gerührt (die Zeiten sind der Tabelle 7.9 zu entnehmen). Nach dem Abkühlen auf RT wurde die Suspension mit 100 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (dreimal mit je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (einmal mit 30 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (zweimal mit 30 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Filtration wurde der unter vermindertem Druck eingeeengte Rückstand auf Celite® adsorbiert. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung mit EE:*n*-Hexan = 1:1 wurde die Ausbeute bestimmt.

**Tabelle 7.9:** Experimentelle Daten für die Darstellung der Acrylate 9.

| Eintrag | Acetylen                                              | Azid                                 | Amin                                                | <i>t</i> | Ausbeute Acrylat 9                       |
|---------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|------------------------------------------|
| 1       | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol         | <b>ES-234</b><br>200 mg<br>1.50 mmol | <b>Pyrrolidin</b><br>130 $\mu\text{L}$<br>1.50 mmol | 1 h      | <b>9a</b><br>307 mg (0.791 mmol)<br>58 % |
| 2       | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol         | <b>ES-234</b><br>220 mg<br>1.50 mmol | <b>Piperidin</b><br>128 mg<br>1.50 mmol             | 1 h      | <b>9b</b><br>243 mg (0.603 mmol)<br>44 % |
| 3       | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol         | <b>ES-234</b><br>200 mg<br>1.50 mmol | <b>Morpholin</b><br>131 mg<br>1.50 mmol             | 16 h     | <b>9c</b><br>251 mg (0.621 mmol)<br>46 % |
| 4       | <b><i>p</i>-Tolylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol | <b>ES-234</b><br>200 mg<br>1.50 mmol | <b>Azepan</b><br>182 mg<br>1.50 mmol                | 16 h     | <b>9d</b><br>252 mg (0.605 mmol)<br>45 % |
| 5       | <b>Phenylacetylen</b><br>0.15 mL<br>1.36 mmol         | <b>ES-234</b><br>200 mg<br>1.50 mmol | <b>Methylbenzylamin</b><br>182 mg<br>1.50 mmol      | 16 h     | <b>9e</b><br>311 mg (0.709 mmol)<br>52 % |

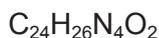
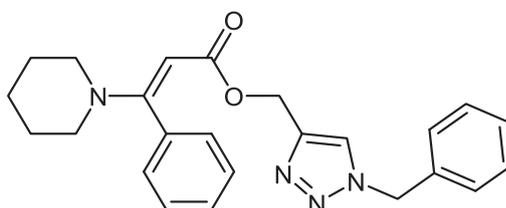
## 7.12.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 9a-e

 7.12.1.1 (1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-(*E*)-3-phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (9a)


388.47

Entsprechend der Synthesevorschrift AS9 wurden 307 mg (0.791 mmol, 58 %) vom Triazol **9a** als farbloser Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 128-130 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.65-2.01 (m, 4 H), 2.82-3.32 (m, 4 H), 4.68 (s, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 7.14-7.20 (m, 2 H), 7.22-7.26 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.31-7.40 (m, 6 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 25.3 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 84.6 (CH), 123.1 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 134.8 (C<sub>quat.</sub>), 137.7 (C<sub>quat.</sub>), 145.0 (C<sub>quat.</sub>), 161.4 (C<sub>quat.</sub>), 167.5 (C<sub>quat.</sub>), ein Signal für die CH<sub>2</sub>-Gruppen des Pyrrolidins fehlt; **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 389 [M+H]<sup>+</sup>, 336 (hydrolysiertes Produkt); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3145 (w), 2980 (w), 2953 (w), 2870 (w), 2846 (w), 1683 (s), 1610 (w), 1498 (m), 1481 (w), 1427 (m), 1394 (w), 1338 (m), 1315 (w), 1253 (w), 1219 (w), 1184 (w), 1140 (s), 1122 (s), 1109 (s), 1053 (m), 1030 (s), 1014 (s), 975 (w), 956 (w), 927 (w), 910 (w), 871 (w), 846 (w), 840 (w), 792 (s), 779 (s), 750 (w), 723 (s), 700 (s), 677 (m), 650 (w); **EA:** berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (388.5): C 71.11, H 6.23, N 14.42; gef.: C 70.90, H 6.15, N 14.13.

 7.12.1.2 (1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-(*E*)-3-phenyl-3-(piperidin-1-yl)-acrylat (9b)


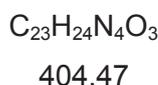
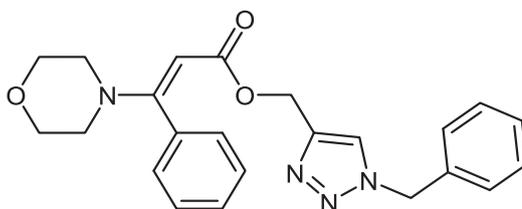
402.50

Entsprechend der Synthesevorschrift AS9 wurden 243 mg (0.603 mmol, 44 %) vom Triazol **9b** als farbloser Feststoff isoliert.

## Experimenteller Teil

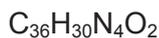
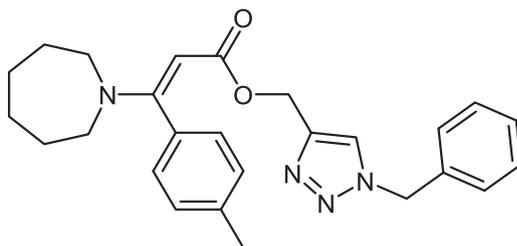
**Schmelzpunkt:** 149-152 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1.38-1.49 (m, 4 H), 1.50-1.61 (m, 2 H), 2.97-3.08 (m, 4 H), 4.82 (s, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 7.08-7.17 (m, 2 H), 7.27-7.41 (m, 8 H), 7.94 (s, 1 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 23.9 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>2</sub>), 86.3 (CH), 124.2 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 136.0 (C<sub>quat.</sub>), 136.4 (C<sub>quat.</sub>), 143.3 (C<sub>quat.</sub>), 163.3 (C<sub>quat.</sub>), 166.3 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 336 (hydrolysiertes Produkt); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3145 (w), 3001 (w), 2943 (w), 2935 (w), 2924 (w), 2850 (w), 2798 (w), 1683 (m), 1552 (s), 1494 (w), 1446 (m), 1431 (m), 1386 (w), 1367 (w), 1327 (w), 1271 (w), 1249 (w), 1222 (w), 1136 (s), 1099 (s), 1058 (m), 1053 (s), 1008 (s), 975 (m), 945 (m), 904 (w), 854 (m), 802 (s), 783 (s), 769 (m), 731 (m), 723 (s), 698 (s), 673 (m), 661 (w); **EA:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (402.5): C 71.62, H 6.51, N 13.92; gef.: C 71.48, H 6.32, N 13.62.

### 7.12.1.3 (1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-(E)-3-morpholin-3-phenylacrylat (9c)



Entsprechend der Synthesevorschrift AS9 wurden 251 mg (0.621 mmol, 46 %) vom Triazol **9c** als farbloser Feststoff isoliert.

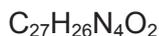
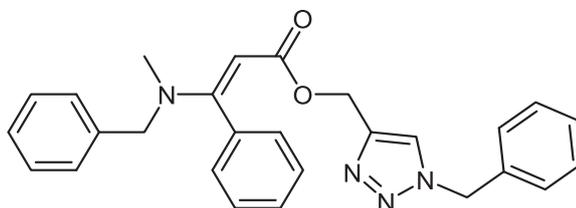
**Schmelzpunkt:** 164-166 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.01, (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 4 H), 3.63 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 4 H), 4.93 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 7.16-7.19 (m, 2 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.28-7.37 (m, 7 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 48.1 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 89.9 (CH), 123.2 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 134.7 (C<sub>quat.</sub>), 135.8 (C<sub>quat.</sub>), 144.4 (C<sub>quat.</sub>), 164.1 (C<sub>quat.</sub>), 167.4 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 336 (hydrolysiertes Produkt); **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3189 (w), 2999 (w), 2954 (w), 2900 (w), 2870 (w), 2854 (w), 1680 (m), 1552 (s), 1494 (w), 1436 (m), 1429 (m), 1384 (w), 1361 (w), 1328 (w), 1303 (w), 1255 (w), 1246 (w), 1222 (w), 1130 (s), 1105 (s), 1072 (m), 1031 (m), 1006 (s), 943 (m), 867 (m), 854 (m), 804 (s), 785 (s), 769 (w), 732 (m), 696 (s), 673 (m), 624 (w); **EA:** berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (404.5): C 68.30, H 5.98, N 13.85; gef.: C 68.05, H 5.86, N 13.80.

7.12.1.4 (1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-(*E*)-3-(azepan-1-yl)-3-phenyl-acrylat (9d)


430.55

Entsprechend der Synthesevorschrift AS9 wurden 252 mg (0.605 mmol, 45 %) vom Triazol **9d** als farbloser Feststoff isoliert.

**Schmelzpunkt:** 119-121 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.36-1.80 (m, 8 H), 2.36 (s, 3 H), 2.97-3.54 (m, 4 H), 4.80 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 7.01-7.07 (m, 2 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 7.21-7.28 (m, 2 H), 7.33-7.39 (m, 4 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 21.6 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>2</sub>), 83.8 (CH), 123.2 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 133.8 (C<sub>quat.</sub>), 134.8 (C<sub>quat.</sub>), 138.0 (C<sub>quat.</sub>), 145.0 (C<sub>quat.</sub>), 163.8 (C<sub>quat.</sub>), 167.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 431 [M+H]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3115 (w), 3066 (w), 2980 (w), 2927 (w), 2856 (w), 1685 (m), 1550 (s), 1512 (m), 1494 (w), 1454 (w), 1427 (m), 1390 (w), 1369 (w), 1354 (w), 1346 (w), 1273 (w), 1249 (w), 1222 (w), 1180 (w), 1149 (m), 1110 (s), 1105 (s), 1093 (s), 1043 (m), 1031 (m), 1008 (s), 906 (w), 852 (w), 821 (w), 792 (m), 763 (w), 725 (m), 700 (m), 686 (w), 667 (w); **EA:** berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (430.6): C 72.53, H 7.02, N 12.92; gef.: C 72.77, H 7.16, N 12.92.

 7.12.1.5 (1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-(*E*)-3-(benzyl(methyl)amino)-3-phenylacrylat (9e)


438.53

Entsprechend der Synthesevorschrift AS9 wurden 311 mg (0.709 mmol, 52 %) vom Triazol **9e** als gelbes Harz isoliert.

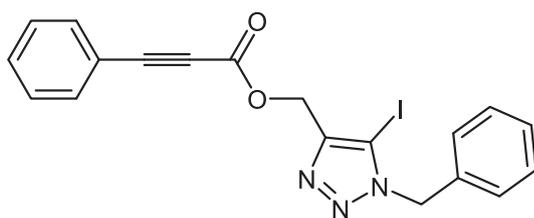
## Experimenteller Teil

---

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.81 (s, 3 H), 4.17 (br, 2 H), 4.91 (s, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 7.20-7.40 (m, 16 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  38.0 (CH<sub>3</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 87.0 (CH), 123.2 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 134.7 (C<sub>quat.</sub>), 136.2 (C<sub>quat.</sub>), 137.3 (C<sub>quat.</sub>), 144.7 (C<sub>quat.</sub>), 164.1 (C<sub>quat.</sub>), 167.4 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 439 [M+H]<sup>+</sup>; **HR-MS** (ESI<sup>+</sup>): berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 439.2134, gef.: 439.2129.

### 7.13 Darstellung von (1-Benzyl-5-iod-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-phenylpropiolat (**10**)

Zu einer Lösung aus 185 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Phenylpropioisäurepropargylester **1f** in absolutem DMF (2 mL/mmol) wurden unter Schutzgasatmosphäre 19 mg (0.10 mmol, 10 mol%) Kupferiodid, 322 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) *n*-Bu<sub>4</sub>NBr, 276 mg (2.00 mmol, 2.0 Äq.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 302 mg (1.20 mmol, 1.2 Äq.) Iod zugegeben. Die Suspension wurde 16 h lang bei 50 °C gerührt. Nach der Zugabe von 0.28 mL (2.0 mmol, 2.0 Äq.) NEt<sub>3</sub>, 19 mg (0.30 mmol, 30 mol%) elementarem Kupferpulver und 133 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Benzylazid wurde die Suspension 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit 200 mL Wasser versetzt mit EE (viermal mit je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (zweimal mit je 30 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (einmal mit 30 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und anschließender Filtration wurde das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand auf Celite<sup>®</sup> adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: *n*-Hexan:EE = 3:1) wurden 340 mg (0.77 mmol, 77 %) des Triazols **10** isoliert.

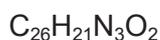
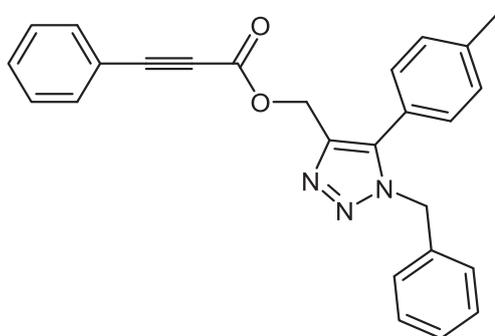


**Schmelzpunkt:** 129-131 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 5.31 (s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 7.28-7.40 (m, 7 H), 7.41-7.47 (m, 1 H), 7.55-7.59 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 54.6 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (C<sub>quat.</sub>), 81.5 (C<sub>quat.</sub>), 87.5 (C<sub>quat.</sub>), 119.5 (C<sub>quat.</sub>), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.9 (CH), 133.2 (CH), 134.0 (C<sub>quat.</sub>), 146.4 (C<sub>quat.</sub>), 153.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 444 [M+H]<sup>+</sup>, 466 [M+Na]<sup>+</sup>, 482 [M+K]<sup>+</sup>; **IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2222 (m), 1712 (s), 1489 (w), 1456 (w), 1442 (w), 1421 (w), 1373 (w), 1340 (w), 1298 (w), 1278 (m), 1247 (w), 1222 (w), 1176 (m), 1151 (s), 1134 (m), 1099 (w), 1082 (m), 1060 (w), 1028 (w), 993 (w), 960 (m), 918 (w), 867 (w), 806 (w), 771 (m), 756 (s), 740 (m), 723 (s), 707 (m), 688 (s); **EA:** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (443.2): C 51.49, H 3.18, N 9.48; gef.: C 51.22, H 3.12, N 9.20.

## Experimenteller Teil

### 7.14 (1-Benzyl-5-(*p*-tolyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-phenylpropiolat (11)

In einem Schlenkrohr wurden 1.2 mL (5 mL/mmol) Toluol durch einleiten eines Argonstroms 5 min lang entgast. Im Anschluss wurden 26 mg (0.023 mmol, 10 mol%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 140 mg (0.43 mmol, 2.0 Äq.) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 31 mg (0.23 mmol, 1.0 Äq.) *p*-Tolylboronsäure und 100 mg (0.23 mmol, 1.0 Äq.) des 5-Iodtriazols **10** zugegeben und die Lösung 16 h lang bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand auf Celite® adsorbiert. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE:*n*-Hexan = 1:4.) wurden 38 mg (0.093 mmol, 41 %) des Triazols **11** als leicht gelbes Harz isoliert.



407.47

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.40 (s, 3 H), 5.24 (s, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 7.05-7.12 (m, 4 H), 7.22-7.30 (m, 5 H), 7.31-7.38 (m, 2 H), 7.40-7.46 (m, 1 H), 7.52-7.58 (m, 2 H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  21.5 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>2</sub>), 80.4 (C<sub>quat.</sub>), 87.0 (C<sub>quat.</sub>), 119.6 (C<sub>quat.</sub>), 122.9 (C<sub>quat.</sub>), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.8 (CH), 133.1 (CH), 135.3 (C<sub>quat.</sub>), 138.0 (C<sub>quat.</sub>), 139.4 (C<sub>quat.</sub>), 140.3 (C<sub>quat.</sub>), 153.7 (C<sub>quat.</sub>); **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**7.15 Allgemeine Synthesevorschrift AS10 zur Darstellung der Alkinone 12**

In einem Schlenkrohr wurde THF (5 mL/mmol) 5 min lang entgast. Nach der Zugabe von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mol%) und Kupferiodid (4 mol%) wurden der Lösung Triethylamin (1.1 Äq.), das entsprechende Säurechlorid (1.2 Äq) (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.10 zu entnehmen) und das *N*-Boc-geschützte Propargylhydrazin **5a** zugefügt. Nach einer Stunde Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand auf Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: EE:*n*-Hexan = 1:6) wurde die Ausbeute bestimmt.

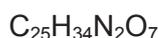
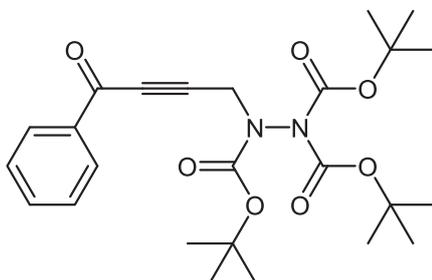
**Tabelle 7.10:** Experimentelle Daten für die Darstellung der Alkinone **12**.

| Eintrag | 5a                   | Säurechlorid                                             | Ausbeute Alkinon 12                       |
|---------|----------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1       | 555 mg<br>1.50 mmol  | <b>Benzoylchlorid</b><br>252 mg<br>1.80 mmol             | <b>12a</b><br>356 mg (0.750 mmol)<br>50 % |
| 2       | 555 mg<br>1.50 mmol  | <b>4-Methylbenzoylchlorid</b><br>282 mg<br>1.80 mmol     | <b>12b</b><br>648 mg (1.33 mmol)<br>88 %  |
| 3       | 185 mg<br>0.500 mmol | <b>2-Methylbenzoylchlorid</b><br>93 mg<br>0.60 mmol      | <b>12c</b><br>209 mg (0.428 mmol)<br>85 % |
| 4       | 185 mg<br>0.500 mmol | <b>3-Methylbenzoylchlorid</b><br>93 mg<br>0.60 mmol      | <b>12d</b><br>201 mg (0.411 mmol)<br>82 % |
| 5       | 0.15 mL<br>1.36 mmol | <b>4-tert-Butylbenzoylchlorid</b><br>118 mg<br>0.60 mmol | <b>12e</b><br>222 mg (0.418 mmol)<br>84 % |

## Experimenteller Teil

### 7.15.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 12a-e

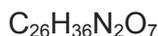
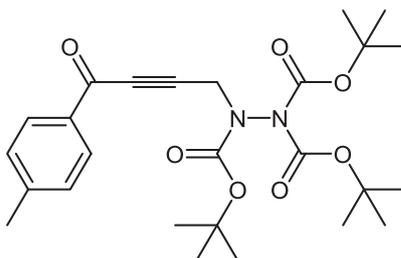
#### 7.15.1.1 Tri-*tert*-butyl-2-(4-oxo-4-phenylbut-2-in-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (12a)



474.55

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS10 wurden 356 mg (0.750 mmol, 50 %) vom Alkinon **12a** als gelbes Harz erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 3.5:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.47-1.53 (m, 27 H), 4.60 ( $\text{CH}_2$ ), 7.44-7.63 (m, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 8.13 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 82.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 88.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 128.7 (CH), 129.9 (CH), 134.3 (CH), 136.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 177.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.47-1.53 (m, 27 H), 4.54 (s, 2 H), 7.44-7.63 (m, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 8.13 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 88.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 128.7 (CH), 129.9 (CH), 134.4 (CH), 136.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 152.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 177.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%): 492 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ , 513 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$ ; **IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3001 (w), 2976 (w), 2933 (w), 2233 (w), 1766 (m), 1735 (m), 1708 (m), 1643 (m), 1597 (w), 1581 (w), 1477 (w), 1450 (m), 1406 (m), 1390 (m), 1365 (m), 1348 (w), 1317 (m), 1301 (m), 1263 (s), 1244 (s), 1230 (m), 1145 (s), 1112 (s), 1070 (m), 1037 (w), 1018 (m), 910 (w), 875 (m), 856 (m), 846 (m), 798 (w), 769 (m), 756 (m), 694 (s), 651 (w), 607 (w); **EA:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ : C 63.28, H 7.22, N 5.90; gef.: C 63.37, H 7.22, N 5.88.

7.15.1.2 Tri-*tert*-butyl-2-(4-oxo-4-(*p*-tolyl)but-2-yn-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (**12b**)


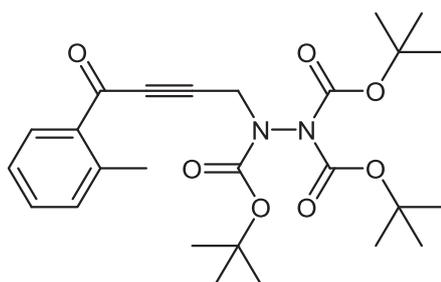
488.58

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS10 wurden 648 mg (1.33 mmol, 88 %) vom Alkinon **12b** als farbloser Feststoff erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 3.4:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.47-15.1 (m, 27 H), 2.42 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 7.24-7.28 (m, 2 H), 8.00-8.03 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 82.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 87.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 129.5 (CH), 130.1 (CH), 134.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 145.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 177.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.47-15.1 (m, 27 H), 2.42 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 7.24-7.28 (m, 2 H), 8.00-8.03 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 82.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 87.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 129.5 (CH), 130.1 (CH), 134.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 145.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 152.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** (ESI $^+$ )  $m/z$  (%): 511 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; **IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2976 (w), 2933 (w), 2235 (w), 1770 (s), 1747 (m), 1718 (s), 1635 (m), 1602 (m), 1473 (w), 1458 (w), 1411 (w), 1388 (w), 1363 (m), 1348 (w), 1300 (m), 1267 (m), 1242 (m), 1228 (m), 1176 (m), 1143 (s), 1109 (s), 1099 (m), 1037 (w), 1016 (w), 935 (w), 908 (w), 873 (w), 856 (m), 844 (w), 833 (w), 802 (w), 769 (m), 754 (m), 740 (m), 731 (w); **EA:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$  (488.6): C 63.92, H 7.43, N 5.73; gef.: C 63.72, H 7.16, N 5.71.

## Experimenteller Teil

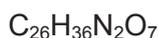
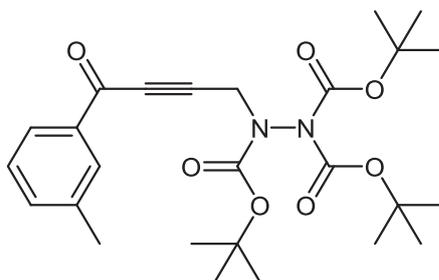
### 7.15.1.3 Tri-tert-butyl 2-(4-oxo-4-(o-tolyl)but-2-yn-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (12c)



488.58

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS10 wurden 209 mg (0.428 mmol, 85 %) vom Alkinon **12b** als farbloser Feststoff erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 3:1.

**Schmelzpunkt:** 61-64 °C; **Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.43-1.54 (m, 27 H), 2.59 (s, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 7.19-7.25 (m, 1 H), 7.28-7.36 (m, 1 H), 7.38-7.47 (m, 1 H), 8.18-8.26 (m, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 83.0 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 84.1 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 86.7 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 126.1 (CH), 132.1 (CH), 133.1 (CH), 133.9 (CH), 135.3 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 150.2 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 153.2 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 179.2 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.43-1.54 (m, 27 H), 2.59 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 7.19-7.25 (m, 1 H), 7.28-7.36 (m, 1 H), 7.38-7.47 (m, 1 H), 8.18-8.26 (m, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 83.0 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 83.8 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 86.9 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 126.1 (CH), 132.2 (CH), 133.2 (CH), 133.9 (CH), 135.2 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 140.7 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 150.5 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 152.5 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 179.2 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); **MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 511  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; **IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2976 (w), 2933 (w), 2237 (w), 2214 (w), 1762 (m), 1735 (m), 1720 (m), 1641 (m), 1600 (w), 1570 (w), 1477 (w), 1456 (w), 1413 (w), 1390 (m), 1367 (m), 1350 (w), 1319 (m), 1273 (m), 1244 (s), 1139 (s), 1082 (m), 1037 (w), 1020 (w), 935 (w), 910 (w), 871 (m), 852 (m), 844 (m), 798 (w), 767 (m), 756 (m), 731 (s), 680 (w), 648 (w); **EA:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$  (488.6): C 63.92, H 7.43, N 5.73; gef.: C 63.67, H 7.50, N 5.68.

7.15.1.4 Tri-*tert*-butyl-2-(4-oxo-4-(*m*-tolyl)but-2-yn-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (12d)


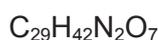
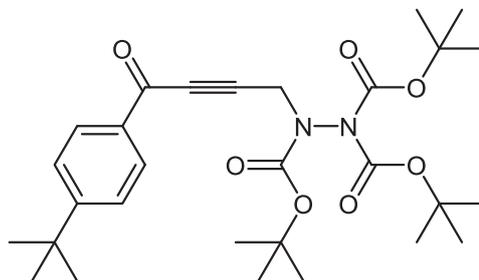
488.58

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS10 wurden 201 mg (0.411 mmol, 82 %) vom Alkinon **12b** als gelbes Harz erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 3:1

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.44-151 (m, 27 H), 2.41 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 7.30-7.37 (m, 1 H), 7.37-7.43 (m, 1 H), 7.88-7.97 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 87.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 130.1 (CH), 135.2 (CH), 136.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 177.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.44-151 (m, 27 H), 2.41 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 7.30-7.37 (m, 1 H), 7.37-7.43 (m, 1 H), 7.88-7.97 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 82.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 88.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 127.3 (CH), 128.6 (CH), 130.0 (CH), 135.3 (CH), 136.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 152.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 177.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 506  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 511  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; **IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2978 (w), 2933 (w), 2229 (w), 1805 (w), 1759 (m), 1720 (m), 1647 (m), 1600 (w), 1585 (w), 1477 (w), 1456 (w), 1417 (w), 1392 (m), 1367 (m), 1348 (w), 1271 (s), 1247 (s), 1143 (s), 1114 (s), 1097 (s), 1043 (w), 1035 (w), 1016 (w), 950 (w), 933 (w), 875 (w), 846 (m), 817 (w), 802 (w), 767 (m), 731 (m), 678 (w), 648 (w).

## Experimenteller Teil

### 7.15.1.5 Tri-*tert*-butyl-2-(4-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-4-oxobut-2-yn-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (**12e**)



530.66

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS10 wurden 222 mg (0.418 mmol, 84 %) vom Alkinon **12b** als farbloser Feststoff erhalten. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 3:1.

**Schmelzpunkt:** 113-116 °C; **Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.33 (s, 9 H), 1.45-1.53 (m, 27 H), 4.54 (s, 2 H), 7.44-7.51 (m, 2 H), 8.02-8.08 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 35.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 87.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 125.7 (CH), 129.8 (CH), 134.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 152.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 158.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 177.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.33 (s, 9 H), 1.45-1.53 (m, 27 H), 4.59 (s, 2 H), 7.44-7.51 (m, 2 H), 8.02-8.08 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 35.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.1 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 87.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 125.7 (CH), 129.8 (CH), 134.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 158.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 177.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%): 548 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ , 553 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 569 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$ ; **IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2972 (w), 2933 (w), 2872 (w), 1770 (m), 1730 (m), 1712 (m), 1643 (m), 1604 (m), 1477 (w), 1456 (w), 1409 (w), 1388 (m), 1367 (m), 1336 (w), 1315 (m), 1298 (m), 1265 (s), 1240 (s), 1228 (m), 1141 (s), 1114 (s), 1097 (m), 1020 (w), 1014 (w), 935 (w), 916 (w), 871 (w), 846 (m), 796 (w), 765 (m), 754 (w), 694 (m); **EA:** berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7$  (530.7): C 65.64, H 7.98, N 5.28; gef.: C 65.71, H 8.07, N 5.10.

### 7.16 Allgemeine Synthesevorschrift AS11 zur Darstellung der *N*-Boc-geschützten Propinylhydrazine 13

In einem Schlenkrohr wurde Acetonitril (5 mL/mmol) 15 min lang entgast. Nach der Zugabe von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mol%) und Kupferiodid (4 mol%) wurden der Lösung Triethylamin (1.1 Äq.), der entsprechende Aromat (1.5 Äq) (genaue Mengenangaben sind der Tabelle 7.11 zu entnehmen) und das Boc-geschützte Propargylhydrazin **5a** (1.0 Äq.) zugefügt. Nach 1 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand auf Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: EE:*n*-Hexan = 1:6) wurde die Ausbeute bestimmt.

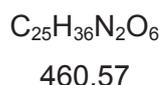
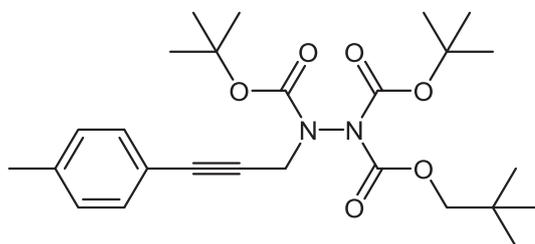
**Tabelle 7.11:** Experimentelle Daten für die Darstellung der *N*-Boc-geschützten Propinylhydrazine 13.

| Eintrag | 5a                   | Aromat                                         | Ausbeute Propinylhydrazin 13              |
|---------|----------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1       | 111 mg<br>0.300 mmol | <b>4-Methyliodbenzol</b><br>98 mg<br>0.45 mmol | <b>13a</b><br>128 mg (0.278 mmol)<br>93 % |
| 2       | 74 mg<br>0.20 mmol   | <b>4-Methoxyiodbenzol</b><br>70 mg<br>0.3 mmol | <b>13b</b><br>77 mg (0.162 mmol)<br>81 %  |
| 3       | 111 mg<br>0.300 mmol | <b>4-Nitriodbenzol</b><br>112 mg<br>0.45 mmol  | <b>13c</b><br>132 mg (0.269 mmol)<br>90 % |

## Experimenteller Teil

### 7.16.1 Spektroskopische Daten der Verbindungen 13a-c

#### 7.16.1.1 Tri-*tert*-butyl-2-(3-(*p*-tolyl)prop-2-yn-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (13a)

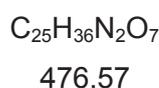
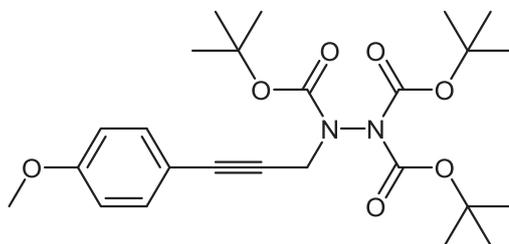


Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS11 wurden 128 mg (0.278 mmol, 93 %) vom Propinylhydrazin **13a** als farbloses Harz isoliert. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 4:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.44-1.51 (m, 27 H), 2.33 (s, 3 H, Konformer Y), 4.47 (s, 2 H), 7.06-7.10 (m, 2 H), 7.27-7.30 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  21.59 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 81.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.9 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 119.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 129.1 (CH), 131.7 (CH), 138.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ );

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.44-1.51 (m, 27 H), 2.32 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 7.06-7.10 (m, 2 H), 7.27-7.30 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  21.59 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 81.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.9 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 119.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 129.1 (CH), 131.9 (CH), 138.5 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

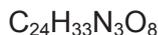
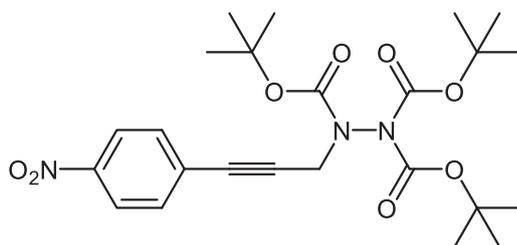
#### 7.16.1.2 Tri-*tert*-butyl-2-(3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (13b)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS11 wurden 77 mg (0.162 mmol, 81 %) vom Propinylhydrazin **13b** als farbloses Harz isoliert. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 4:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.42-1.53 (m, 27 H), 3.79 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 6.77-6.83 (m, 2 H), 7.31-7.35 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 81.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 114.0 (CH), 115.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 115.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 133.3 (CH), 150.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 152.9 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 159.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.42-1.53 (m, 27 H), 3.79 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 6.77-6.83 (m, 2 H), 7.31-7.35 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 81.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 81.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 84.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 114.9 (CH), 115.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 115.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 133.4 (CH), 150.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 159.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 499 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

### 7.16.1.3 Tri-*tert*-butyl-2-(3-(4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)hydrazin-1,1,2-tricarboxylat (13c)



491.54

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift AS11 wurden 132 mg (0.269 mmol, 90 %) der Verbindung X als farbloses Harz isoliert. Rotamerenverhältnis bei 298 K: 4:1.

**Rotamer 1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.43-1.52 (m, 27 H), 4.56 (s, 2 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 8.11-8.18 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 82.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.4 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 88.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 123.6 (CH), 129.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 132.6 (CH), 147.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 153.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **Rotamer 2:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.43-1.52 (m, 27 H), 4.51 (s, 2 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 8.11-8.18 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 82.2 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 82.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 83.0 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 88.8 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 123.7 (CH), 129.7 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 132.5 (CH), 147.3 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 150.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ), 152.6 ( $\text{C}_{\text{quat.}}$ ); **MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 514 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

## 8 Kristallstrukturen

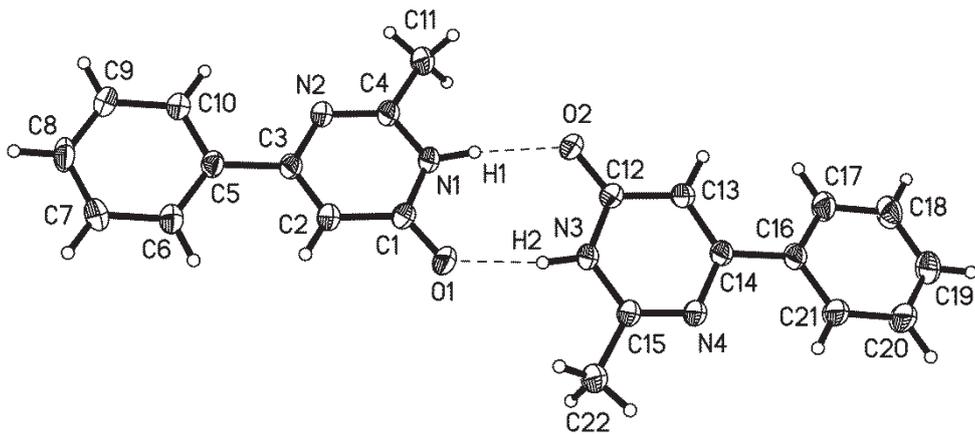
### 8.1 Kristallstrukturdaten der Verbindung 2a

**Tabelle 7.1:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **2a**.

|                                    |                                                    |                  |  |
|------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|--|
| Summenformel                       | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O   |                  |  |
| Molmasse                           | 186.21                                             |                  |  |
| Temperatur                         | 291(2) K                                           |                  |  |
| Wellenlänge                        | 0.71073 Å                                          |                  |  |
| Kristallsystem                     | Triclinic                                          |                  |  |
| Raumgruppe                         | P -1                                               |                  |  |
| Gitterkonstanten                   | a = 7.2101(5) Å                                    | β = 97.418(5)°.  |  |
|                                    | b = 11.1166(7) Å                                   | γ = 105.032(5)°. |  |
|                                    | c = 12.5248(7) Å                                   | α = 101.444(5)°. |  |
| Zellvolumen                        | 932.81(10) Å <sup>3</sup>                          |                  |  |
| Z                                  | 4                                                  |                  |  |
| Dichte (berechnet)                 | 1.326 Mg/m <sup>3</sup>                            |                  |  |
| Absorptionskoeffizient             | 0.088 mm <sup>-1</sup>                             |                  |  |
| Gemessener Theta-Bereich           | 1.71 bis 24.99°.                                   |                  |  |
| Indexgrenzen                       | -8 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14             |                  |  |
| Gemessene Reflexe                  | 7061                                               |                  |  |
| Unabhängige Reflexe                | 3263 [R(int) = 0.2336]                             |                  |  |
| Übereinstimmung mit Theta = 24.99° | 99.2 %                                             |                  |  |
| Strukturverfeinerung               | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>        |                  |  |
| Daten/Retrains/Parameter           | 3263 / 0 / 261                                     |                  |  |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>  | 0.943                                              |                  |  |
| R-Werte [I > 2σ(I)]                | R1 = 0.0857, wR2 = 0.2077                          |                  |  |
| R-Werte (alle Daten)               | R1 = 0.0918, wR2 = 0.2156                          |                  |  |
| Max/min Restelektronendichte       | 0.290 eÅ <sup>-3</sup> und -0.301 eÅ <sup>-3</sup> |                  |  |

**Tabelle 7.2:** Wasserstoffbrückenbindungsängen für **2a** [Å und °].

| D-H...A          | d(D-H)  | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|------------------|---------|----------|----------|--------|
| N(1)-H(1)...O(2) | 0.84(3) | 1.96(3)  | 2.789(2) | 172(3) |
| N(3)-H(2)...O(1) | 0.79(3) | 2.00(3)  | 2.785(2) | 170(3) |



**Abbildung 8.1:** Molekularstruktur von 2-Methyl-6-phenylpyrimidin-4(3H)-on (**2a**) im Kristall.

## 8.2 Kristallstrukturdaten der Verbindung 3d

**Tabelle 7.3:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 3d.

|                                    |                                                    |          |
|------------------------------------|----------------------------------------------------|----------|
| Summenformel                       | C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O   |          |
| Molmasse                           | 174.20                                             |          |
| Temperatur                         | 293(2) K                                           |          |
| Wellenlänge                        | 0.71073 Å                                          |          |
| Kristallsystem                     | Orthorhombic                                       |          |
| Raumgruppe                         | Pbca                                               |          |
| Gitterkonstanten                   | a = 7.2318(9) Å                                    | a = 90°. |
|                                    | b = 7.4900(9) Å                                    | b = 90°. |
|                                    | c = 34.095(3) Å                                    | g = 90°. |
| Zellvolumen                        | 1846.8(4) Å <sup>3</sup>                           |          |
| Z                                  | 8                                                  |          |
| Dichte (berechnet)                 | 1.253 Mg/m <sup>3</sup>                            |          |
| Absorptionskoeffizient μ           | 0.084 mm <sup>-1</sup>                             |          |
| Gemessener Theta-Bereich           | 2.39 to 25.00°.                                    |          |
| Indexgrenzen                       | -8 ≤ h ≤ 8, -8 ≤ k ≤ 8, -40 ≤ l ≤ 35               |          |
| Gemessene Reflexe                  | 13258                                              |          |
| Unabhängige Reflexe                | 1624 [R(int) = 0.1403]                             |          |
| Übereinstimmung mit Theta = 25.00° | 99.6 %                                             |          |
| Strukturverfeinerung               | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>        |          |
| Daten/Restraints/Parameter         | 1624 / 0 / 127                                     |          |
| Goodness-of-fit an F <sup>2</sup>  | 1.057                                              |          |
| R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]       | R1 = 0.0580, wR2 = 0.1683                          |          |
| R-Werte (alle Daten)               | R1 = 0.0586, wR2 = 0.1693                          |          |
| Extinktionskoeffizient             | 0.132(15)                                          |          |
| Max/min Restelektronendichte       | 0.173 eÅ <sup>-3</sup> und -0.173 eÅ <sup>-3</sup> |          |

**Tabelle 7.4:** Wasserstoffbrückenbindungsängen für Verbindung 3d [Å und °].

| D-H...A            | d(D-H)  | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|--------------------|---------|----------|----------|--------|
| O(1)-H(1)...N(1)#1 | 0.97(3) | 1.75(3)  | 2.716(2) | 175(2) |

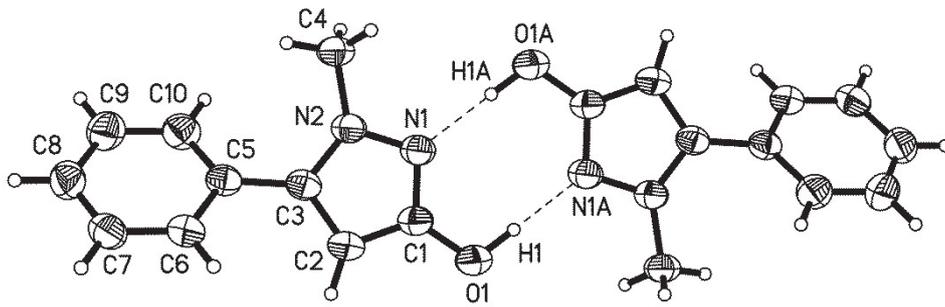
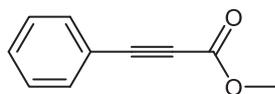
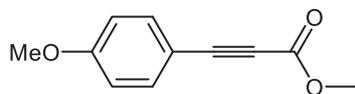


Abbildung 8.2: Molekülstruktur von 1-Methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ol (3d) im Kristall.

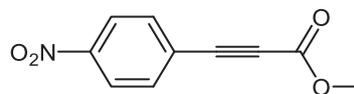
9 Molekülverzeichnis



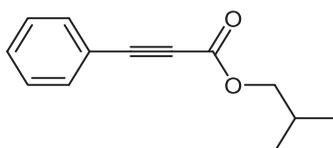
**1a**  
C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>  
160.16



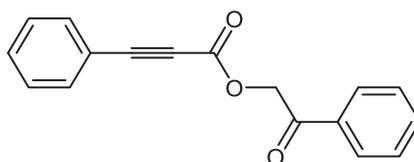
**1b**  
C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>  
190.06



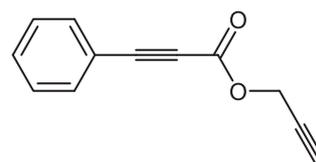
**1c**  
C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>  
205.03



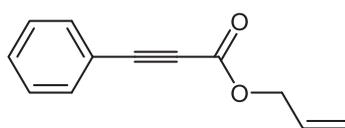
**1d**  
C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>  
202.09



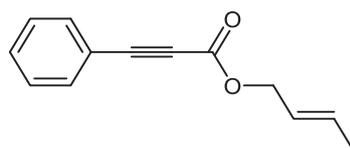
**1e**  
C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>  
264.07



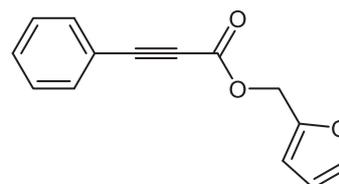
**1f**  
C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>  
184.05



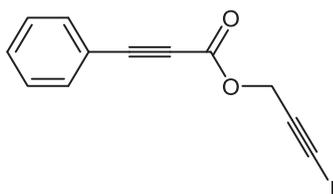
**1g**  
C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>  
186.06



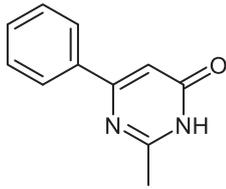
**1h**  
C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>  
200.24



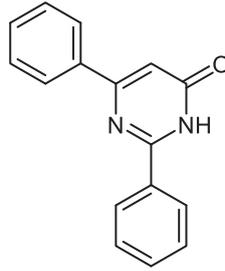
**1i**  
C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>  
226.06



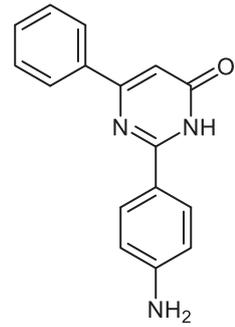
**1k**  
C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>2</sub>  
310.09



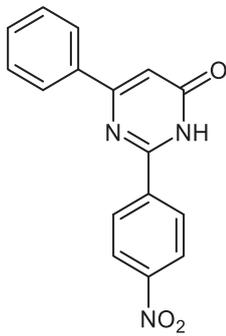
**2a**  
 $C_{11}H_{10}N_2O$   
 186.07



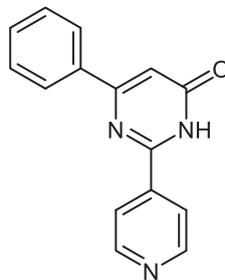
**2b**  
 $C_{16}H_{12}N_2O$   
 248.09



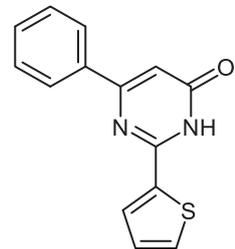
**2c**  
 $C_{16}H_{13}N_3O$   
 263.10



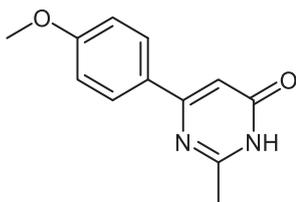
**2d**  
 $C_{16}H_{11}N_3O_3$   
 293.08



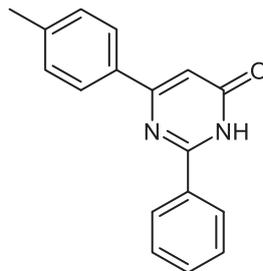
**2e**  
 $C_{15}H_{11}N_3O$   
 249.09



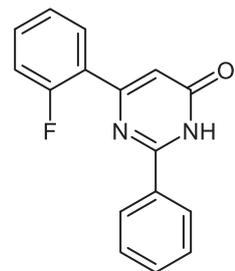
**2f**  
 $C_{14}H_{10}N_2OS$   
 254.31



**2g**  
 $C_{12}H_{12}N_2O_2$   
 216.24

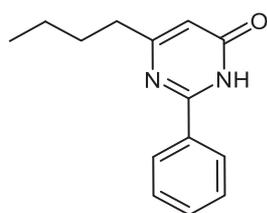


**2h**  
 $C_{17}H_{14}N_2O$   
 262.31

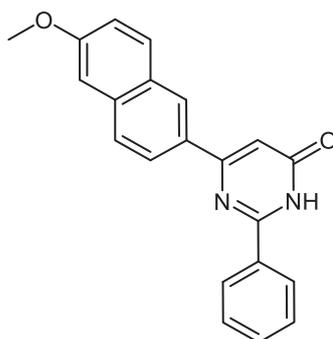


**2i**  
 $C_{16}H_{11}FN_2O$   
 266.28

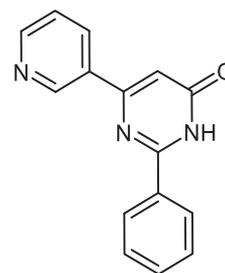
## Molekülverzeichnis



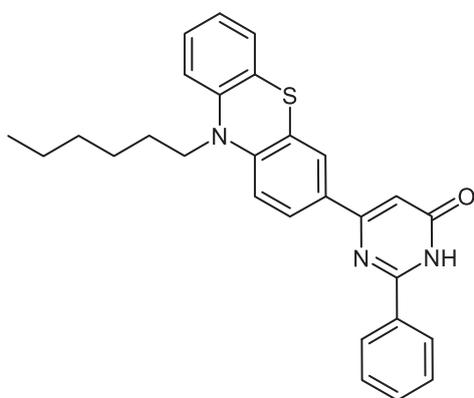
**2k**  
C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O  
228.30



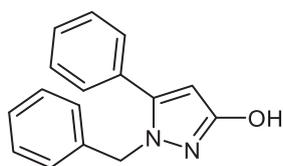
**2l**  
C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
328.36



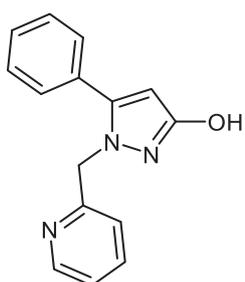
**2m**  
C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O  
249.27



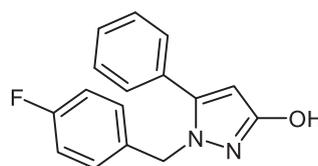
**2n**  
C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>OS  
453.59



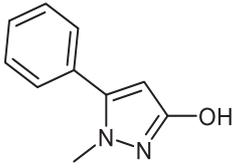
**3a**  
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O  
250.30



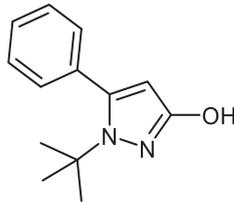
**3b**  
C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O  
251.29



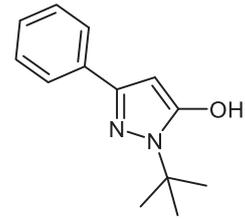
**3c**  
C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O  
268.29



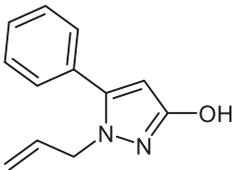
**3d**  
 $C_{10}H_{10}N_2O$   
 174.20



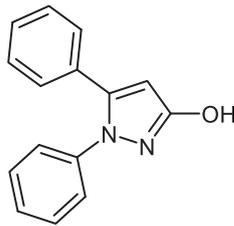
**3e**  
 $C_{13}H_{16}N_2O$   
 216.28



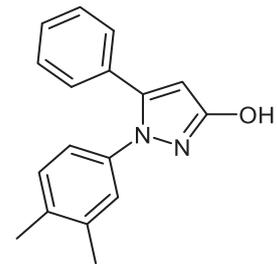
**3e'**  
 $C_{13}H_{16}N_2O$   
 216.28



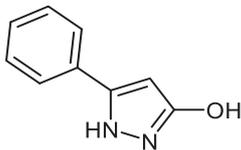
**3f**  
 $C_{12}H_{12}N_2O$   
 200.24



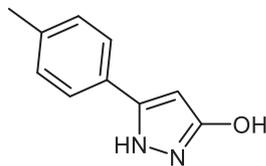
**3g**  
 $C_{15}H_{12}N_2O$   
 236.27



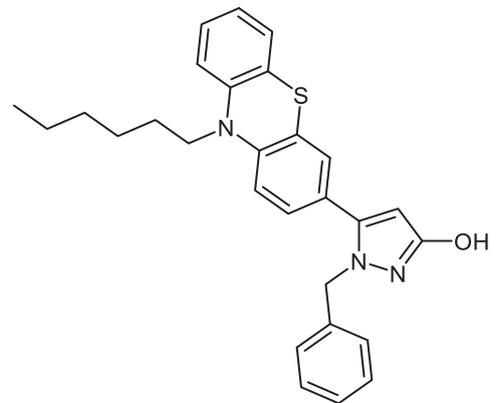
**3h**  
 $C_{17}H_{16}N_2O$   
 264.33



**3i**  
 $C_9H_8N_2O$   
 160.17

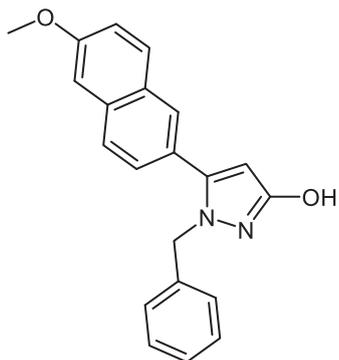


**3k**  
 $C_{10}H_{10}N_2O$   
 174.20

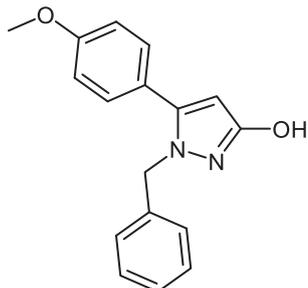


**3l**  
 $C_{28}H_{29}N_3OS$   
 455.62

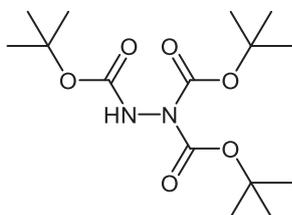
## Molekülverzeichnis



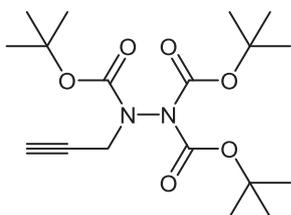
**3m**  
 $C_{21}H_{18}N_2O_2$   
 330.39



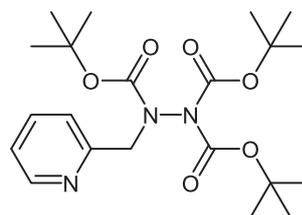
**3n**  
 $C_{17}H_{16}N_2O_2$   
 280.33



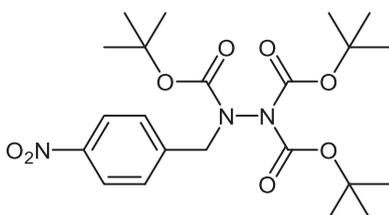
**4**  
 $C_{18}H_{28}N_2O_6$   
 332.40



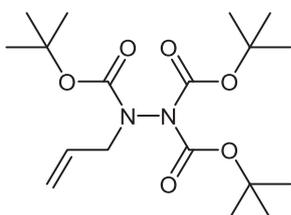
**5a**  
 $C_{18}H_{30}N_2O_6$   
 370.44



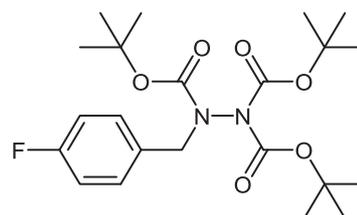
**5b**  
 $C_{21}H_{33}N_3O_6$   
 423.51



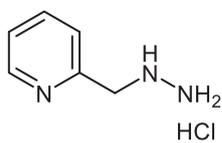
**5c**  
 $C_{22}H_{33}N_3O_8$   
 467.52



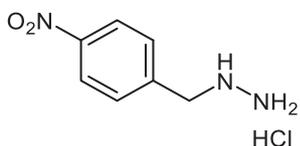
**5d**  
 $C_{18}H_{32}N_2O_6$   
 372.46



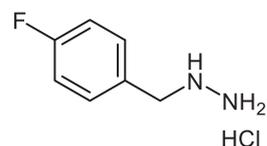
**5e**  
 $C_{22}H_{33}FN_2O_6$   
 440.51



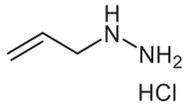
**6a**  
 $C_6H_{10}N_3^+Cl^-$   
 $[M-Cl]^+ 124.17$



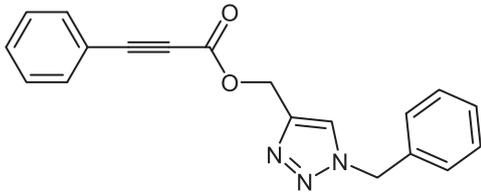
**6b**  
 $C_7H_{10}N_3O_2^+Cl^-$   
 $[M-Cl]^+ 168.18$



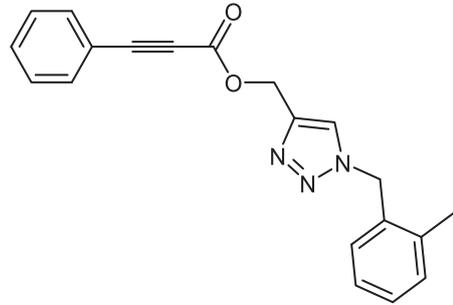
**6c**  
 $C_7H_{10}FN_2^+Cl^-$   
 $[M-Cl]^+ 141.17$



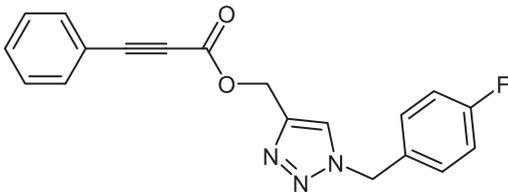
**6d**  
C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>  
[M-Cl]<sup>+</sup> 73.12



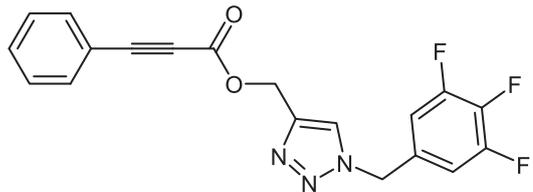
**7a**  
C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
317.35



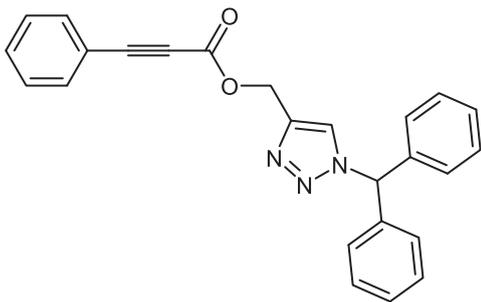
**7b**  
C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
331.38



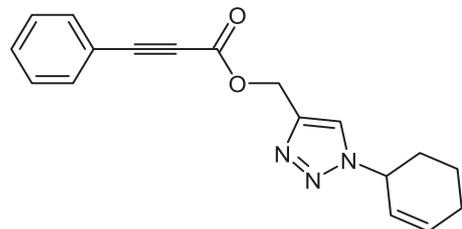
**7c**  
C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
335.34



**7d**  
C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
371.32

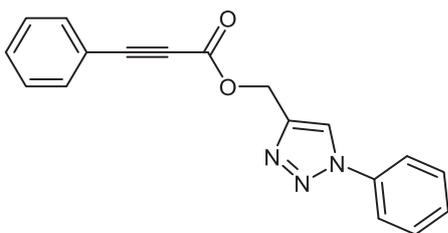


**7e**  
C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
393.45

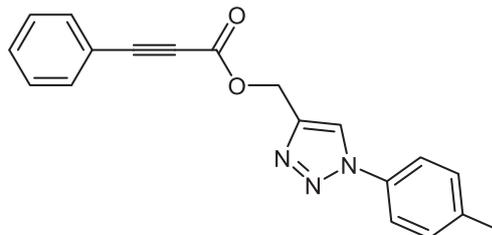


**7f**  
C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
307.35

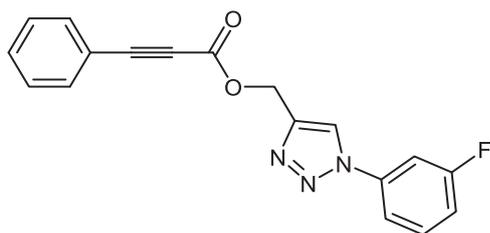
## Molekülverzeichnis



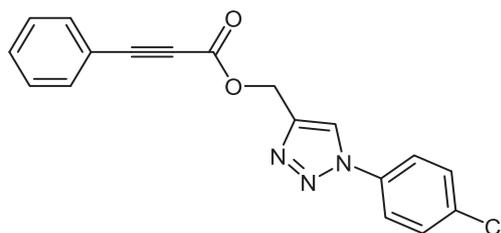
**7g**  
 $C_{18}H_{13}N_3O_2$   
303.32



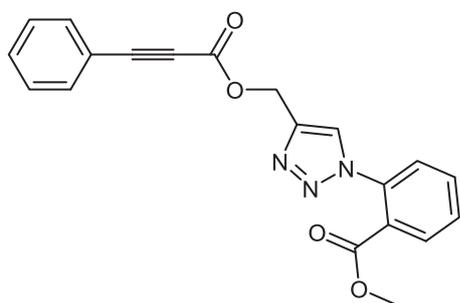
**7h**  
 $C_{19}H_{15}N_3O_2$   
317.35



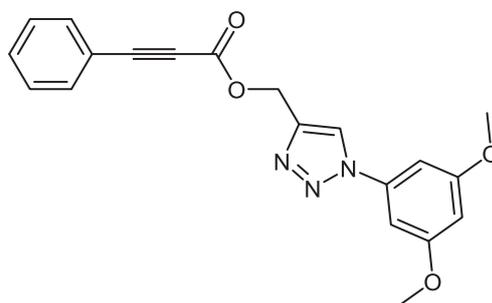
**7i**  
 $C_{18}H_{12}FN_3O_2$   
321.31



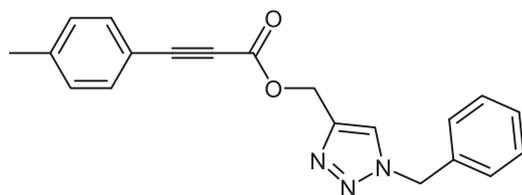
**7k**  
 $C_{18}H_{12}ClN_3O_2$   
337.76



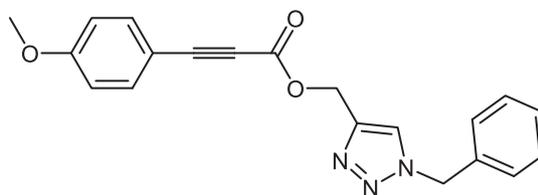
**7l**  
 $C_{20}H_{15}N_3O_4$   
361.36



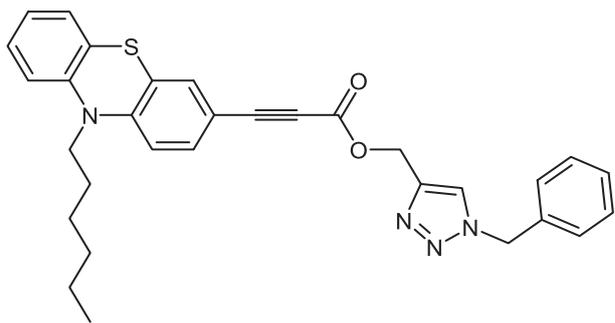
**7m**  
 $C_{20}H_{17}N_3O_4$   
363.37



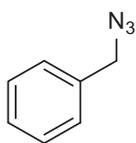
**7n**  
 $C_{20}H_{17}N_3O_2$   
331.38



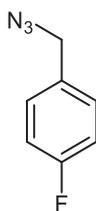
**7o**  
 $C_{20}H_{17}N_3O_3$   
347.37



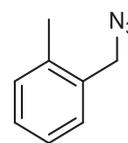
**7p**  
 $C_{31}H_{30}N_4O_2S$   
 522.67



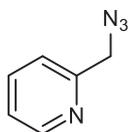
**8a**  
 $C_7H_7N_3$   
 133.15



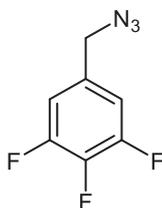
**8b**  
 $C_7H_6FN_3$   
 151.14



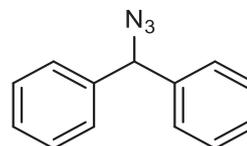
**8c**  
 $C_8H_9N_3$   
 147.18



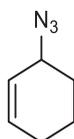
**8d**  
 $C_6H_6N_4$   
 134.14



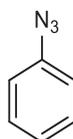
**8e**  
 $C_7H_4F_3N_3$   
 187.13



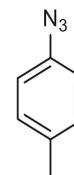
**8f**  
 $C_{13}H_{11}N_3$   
 209.25



**8g**  
 $C_6H_9N_3$   
 123.16

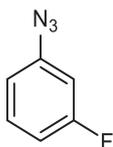


**8h**  
 $C_6H_5N_3$   
 119.13

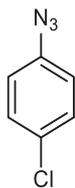


**8i**  
 $C_7H_7N_3$   
 133.15

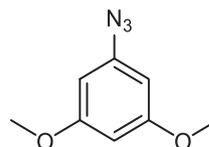
## Molekülverzeichnis



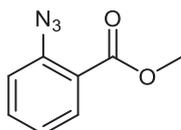
**8k**  
 $C_6H_4FN_3$   
137.12



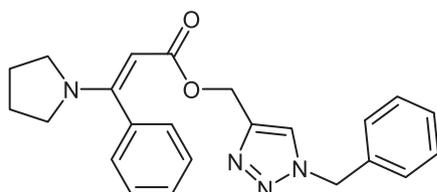
**8l**  
 $C_6H_4ClN_3$   
153.57



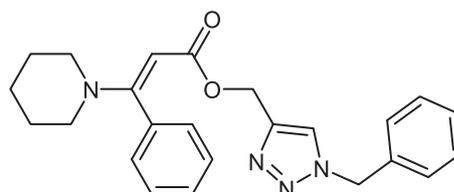
**8m**  
 $C_8H_9N_3O_2$   
179.18



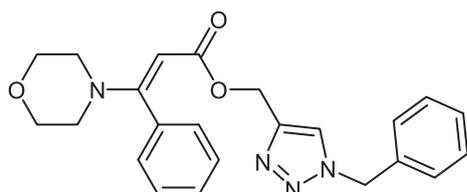
**8n**  
 $C_8H_7N_3O_2$   
177.16



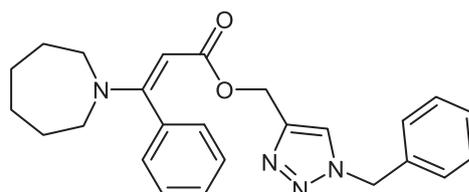
**9a**  
 $C_{23}H_{24}N_4O_2$   
388.47



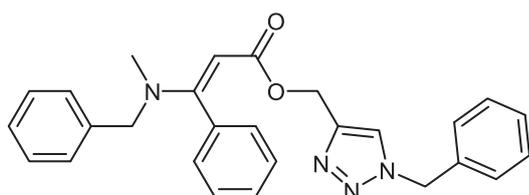
**9b**  
 $C_{24}H_{26}N_4O_2$   
402.50



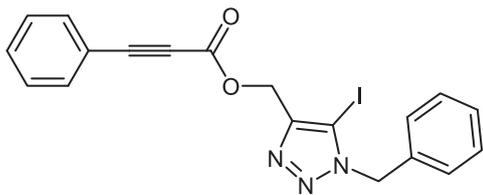
**9c**  
 $C_{23}H_{24}N_4O_3$   
404.47



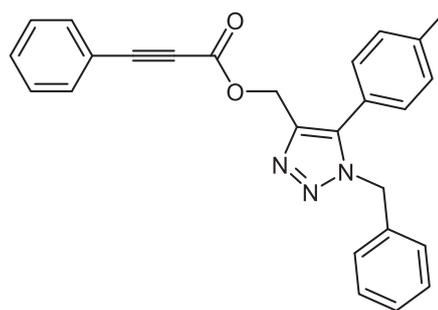
**9d**  
 $C_{25}H_{28}N_4O_2$   
416.52



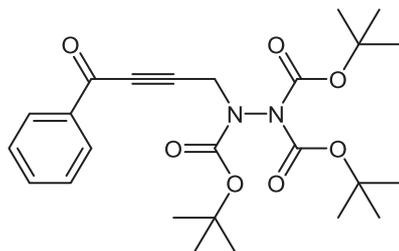
**9e**  
 $C_{27}H_{26}N_4O_2$   
438.53



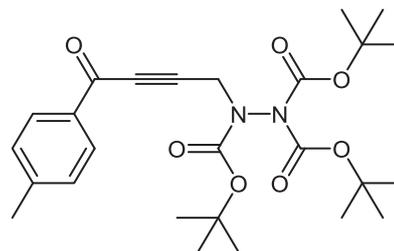
**10**  
 $C_{19}H_{14}IN_3O_2$   
 443.24



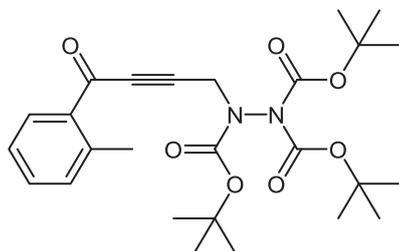
**11**  
 $C_{26}H_{21}N_3O_2$   
 407.47



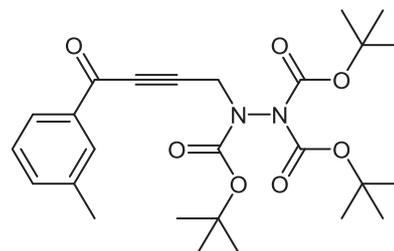
**12a**  
 $C_{25}H_{34}N_2O_7$   
 474.55



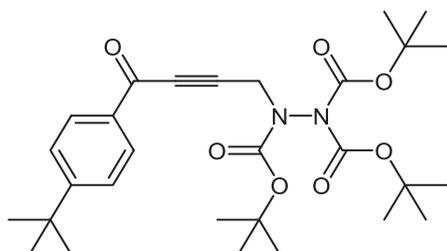
**12b**  
 $C_{26}H_{36}N_2O_7$   
 488.58



**12c**  
 $C_{26}H_{36}N_2O_7$   
 488.58



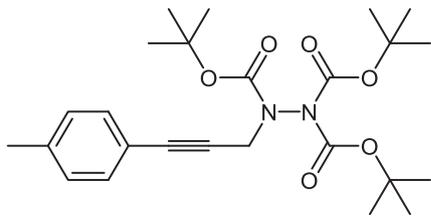
**12d**  
 $C_{26}H_{36}N_2O_7$   
 488.58



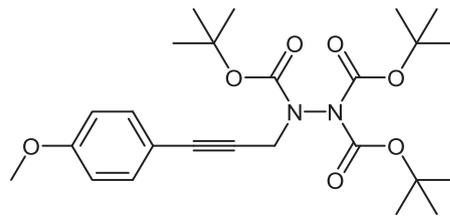
**12e**  
 $C_{29}H_{42}N_2O_7$   
 530.66

## Molekülverzeichnis

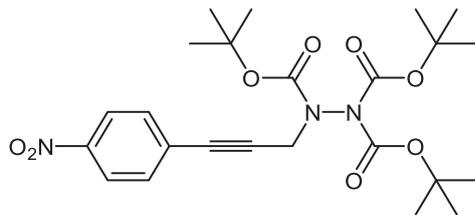
---



**13a**  
 $C_{25}H_{36}N_2O_6$   
460.57



**13b**  
 $C_{25}H_{36}N_2O_7$   
476.57



**13c**  
 $C_{24}H_{33}N_3O_8$   
491.54

---

## 10 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> T. J. J. Müller, *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *25*, 25-94.
- <sup>4</sup> T. J. J. Müller, *Relative Reactivities of Functional Groups as the Key to Multicomponent Reactions*, T. J. J. Müller (Hrsg.), *Sci. Synth.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2014**, *1*, 5-27.
- <sup>5</sup> E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6358-6371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234-6346.
- <sup>6</sup> a) H. Eckert, *Molecules* **2012**, *17*, 1074-1102; b) J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300-1308; c) R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, *10*, 1471-1499; d) T. J. J. Müller, *Synthesis* **2012**, *44*, 159-174.
- <sup>7</sup> A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem* **1850**, *75*, 27-45.
- <sup>8</sup> A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.
- <sup>9</sup> I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386-387.
- <sup>10</sup> a) R. S. Menon, V. Nair, *Modification of the Ugi reaction*, T. J. J. Müller (Hrsg.), *Sci. Synth.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2014**, *1*, 503-529; b) B. H. Rotstein, S. Zaretsky, V. Rai, A. J. Yudin, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323-8359.
- <sup>11</sup> a) D. Ma, Q. Cai, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450-1460; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364.
- <sup>12</sup> K. Hirano, M. Miura, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 10704-10714.
- <sup>13</sup> a) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285-2310; b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198; c) G. Kirsch, S. Hesse, A. Comel, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 47-63; d) G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *16*, 2671-2681; e) C. Fischer, B. Koenig, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 59-74.
- <sup>14</sup> N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211-224.
- <sup>15</sup> a) G. de Stevens, *Progr. Drug Res.* **1995**, *44*, 9-48; b) T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2849-2866.
- <sup>16</sup> a) 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; b) K. Boden, Bachelorarbeit: *Dreikomponentensynthesen von 1,5-Diacylpyrazolderivaten*, Wintersemester **2011/2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; c) C. F. Gers, J. Nordmann, C. Kumru, W. Frank, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3296-3310; d) B. Willy, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2082-2085; e) B. Willy, *Org. Chem.* **2009**, *13*, 1777-1790; f) B. Willy, W. Frank, F. Rominger, T.

- J. J. Müller, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 942-949; g) J. Nordmann, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2014**, 46, 522-530.
- <sup>17</sup> a) M. Y. Yoon, J. H. Kim, D. S. Choi, U. S. Shin, J. Y. Lee, C. E. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1725-1737; b) J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron* **2007**, 67, 12754-12762; c) L. Iannazzo, G. A. Molander, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 26, 4923-4926.
- <sup>18</sup> a) Y. Zhu, T. G. Back, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11270-11276; b) K. Shimada, Y. Takata, Y. Osaki, A. Moro-oka, H. Kogawa, M. Sakuraba, S. Aoyagi, Y. Takikawa, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6651-6653.
- <sup>19</sup> a) A. R. Reddy, C.-Y. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1048-1051; b) J.-L. Cao, S.-L. Shen, P. Yang, J. Qu, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3856-3859; c) Y. Harada, J. Nakanishi, H. Fujihara, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5766-5771; d) R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 468-469.
- <sup>20</sup> a) B. Chakraborty, G. P. Luitel, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 765-770; b) K. Muralirajan, C.-H. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1571-1576; c) J. Zheng, M. Zhang, L. Huang, X. Hu, W. Wu, H. Huang, H. Jiang, *Chem. Comm.* **2014**, 50, 3609-3611.
- <sup>21</sup> F. Manjolinho, M. Arndt, K. Gooßen, L. J. Gooßen, *ACS Catal.* **2012**, 2, 2014-2021.
- <sup>22</sup> a) S. Tajammal, A. E. Tipping, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 47, 45-57; b) A. Chauvin, J. Greiner, R. Pastor, A. Cambon, *Tetrahedron* **1986**, 42, 663-668; c) A. Chauvin, J. Fabron, M. O. A. Yahia, R. Pastor, A. Cambon, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6705-6714; d) Y. Zhu, T. G. Back, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11270-11276.
- <sup>23</sup> a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285-307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259-281; b) R. A. Sheldon, *Pure. Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233-1246.
- <sup>24</sup> G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 831-844.
- <sup>25</sup> a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137-170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131-163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.
- <sup>26</sup> a) P. Biginelli, *Chem. Ber.* **1891**, 24, 1317-1319; b) P. Biginelli, *Chem. Ber.* **1891**, 24, 2962-2967; c) V. A. Chebanov, N. Yu, Gorobets, Yu. V. Sedash, *A Carbonyl Compound as Elektrophilic Compound – With an Amine or Analogue as One Nucleophile Component – Third Component 1,3-Dicarbonyl Compound (with Ureas: Biginelli Reaction)*, T. J. J. Müller (Hrsg.), *Sci. Synth.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2014**, 1, 29-66.
- <sup>27</sup> a) C. Mannich, W. Kröschke, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667; b) F. F. Blicke, *Org. React.* **1942**, 1, 303-341; c) L. Bernardi, A. Ricci, *A Carbonyl Compound as Elektrophilic Compound – With an Amine or Analogue as One Nucleophile Component – Third Component Enolizable Carbonyl Compound (Mannich Reaction)*, T. J. J. Müller (Hrsg.), *Sci. Synth.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2014**, 1, 123-164.

- <sup>28</sup> a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129; b) R. Riva, L. Banfi, A. Basso, *A Carbonyl Compound as Elektrophilic Compound – With an Isocyanide as One Component – Third Component Carboxylic Acid (Passerini Reaction)*, T. J. J. Müller (Hrsg.), *Sci. Synth.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2014**, *1*, 327-413.
- <sup>29</sup> a) K. Gewalt, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94-100; b) Y. Huang, A. Dömling, *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 3-33; c) Y. Huang, A. Dömling, *A Carbonyl Compound as Elektrophilic Compound – Using a Nitrile and Sulfur As Nucleophiles (Gewald Reaction)*, T. J. J. Müller (Hrsg.), *Sci. Synth.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2014**, *1*, 531-552.
- <sup>30</sup> a) M. Umkehrer, C. Kalinski, J. Kolb, C. Burdack, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2391-2393; b) C. J. Kressierer and T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6123-6127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5997-6000.
- <sup>31</sup> a) R. U. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297-3300; b) R. U. Braun, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2004**, *14*, 2391-2406; c) O. Schramm, T. Oeser, M. Kaiser, R. Brun, T. J. J. Müller, *Synlett* **2008**, *3*, 359-362.
- <sup>32</sup> F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436-2488; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288-2337.
- <sup>33</sup> L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, *3*, 366-374.
- <sup>34</sup> C. Kalinski, M. Umkehrer, L. Weber, J. Kolb, C. Burdack, G. Ross, *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 513-522.
- <sup>35</sup> Reviews und Highlights: a) N. T. Patil, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1797-1799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1759-1761; b) P. de Armas, D. Tejedor, F. García-Tellado, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1029-1032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1013-1016; c) A. S. K. Hashmi, C. Hubbert, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1026-1028; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1010-1012; d) A. Duschek and S. F. Kirsch, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5787-5789; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5703-5705; d) S. Piovesana, D. M. S. Schietroma and M. Bella, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6340-6357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6216-6232.
- <sup>36</sup> D. E. Fogg, E. N. D. Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379.
- <sup>37</sup> N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211-224.
- <sup>38</sup> a) Z. Shao and H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745-2755; b) C. Zhong and X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *16*, 2999-3025.
- <sup>39</sup> M. Li, F.-M. Gong, L.-R. Wen, Z.-R. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *19*, 3482-3490.
- <sup>40</sup> a) M. Paravidino, R. Scheffelaar, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. B. Groen, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10239-10242; b) S. Shaabani, A. Shaabani, S. W. Ng, *ACS. Comb. Sci.* **2014**, *16*, 176-183.
- <sup>41</sup> a) D. Bhuyan, M. M. Sarmah, Y. Dommaraju, D. Prajapati, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5133-5136; b) M. A. Terzidis, T. Zarganes-Tzitzikas, C. Tsimenidis, J. Stephanidou-Stephanatou, C.

A. Tsoleridis, G. E. Kostakis, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9018-9028; c) E. Ryan Bonfield, C.-J. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 435-437; d), N. Foroughifar, A. Mobinikhaledi, H. Moghanian, S. Ebrahimi, M. A. B. Fard, *Synlett* **2008**, *6*, 821-826.

<sup>42</sup> M. Rottmann, C. McNamara, B. K. Yeung, M. C. S. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. Gonzalez-Paez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H. P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science* **2010**, *329*, 1175-1180.

<sup>43</sup> a) D. M. D'Souza, A. Kiel, D.-P. Herten, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 529-547; b) J. Schönhaber, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6196-6199.

<sup>44</sup> D. M. D'Souza, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 156-161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 153-158.

<sup>45</sup> a) J. C. Gentles, *Nature*, **1958**, *182*, 476-477; b) T. R. Oakes, D. J. J. Donovan, *Org. Chem.* **1973**, *38*, 1319-1325; c) Y.-S. Ho, J.-S. Duh, J.-H. Jeng, Y.-J. Wang, Y.-C. Liang, C.-H. Lin, C.-J. Tseng, C.-F. Yu, R.-J. Chen, J.-K. Lin, *Int. J. Cancer* **2001**, *91*, 393-401; d) D. Pand, K. Rathinasamy, M. K. Santra, L. Wilson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9878-9883; e) H. Jin, A. Yamashita, S. Maekawa, P. Yang, L. He, S. Takayanagi, T. Wakita, N. Sakamoto, N. Enomoto, M. Ito, *Hepatol. Res.* **2008**, *38*, 909-918; f) A. K. Gupta, J. V. Williams, M. Zaman, J. Singh, *J. Med. Mycol.* **2009**, *47*, 796-801.

<sup>46</sup> K. Maeda, H. Goto, E. Yashima, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1160-1164.

<sup>47</sup> B. M. Trost, F. Dean Toste, K. Greenman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518-4526.

<sup>48</sup> H. Zhu, J. Stöckigt, Y. Yongping, H. Zou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2792-2794.

<sup>49</sup> S. Cai, J. Zeng, Y. Bai, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 801-807.

<sup>50</sup> M. D. Shultz, X. Cao, C. H. Chen, Y. S. Cho, N. R. Davis, J. Eckman, J. Fan, A. Fekete, B. Firestone, J. Flynn, J. Green, J. D. Growney, M. Holmqvist, M. Hsu, D. Jansson, L. Jiang, P. Kwon, G. Liu, F. Lombardo, Q. Lu, D. Majumdar, C. Meta, L. Perez, M. Pu, T. Ramsey, S. Remiszewski, S. Skolnik, M. Traebert, L. Urban, V. Uttamsingh, P. Wang, S. Whitebread, L. Whitehead, Y. Yan-Neale, Y.-M. Yao, L. Zhou, P. Atadja, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4752-4772.

<sup>51</sup> T. Shibata, T. Kyoko, A. Kawachi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1343-1345.

<sup>52</sup> R. R. P. Torregrosa, Y. Ariyaratna, K. Chattopadhyay, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9280-9282.

<sup>53</sup> S. N. Riduan, J. Y. Ying, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1780-1783.

<sup>54</sup> M. Denißen, geplante *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

<sup>55</sup> D. M. D'Souza, C. Muschelknautz, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3364-3367.

<sup>56</sup> J. Schönhaber, W. Frank, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4122-4125.

- <sup>57</sup> J. B. Hendrickson, M. Sajjat Hussein, *Synthesis* **1989**, *3*, 217-218.
- <sup>58</sup> J. S. Foot, H. Kanno, G. M. P. Giblin, R. J. K. Taylor, *Synlett* **2002**, *8*, 1293-1295.
- <sup>59</sup> N. Mori, H. Togo, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5915-5925.
- <sup>60</sup> M. Shibuya, T. Sato, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2009**, 1739-1741.
- <sup>61</sup> M. Shibuya, R. Doi, T. Shibuta, S.-I. Uesugi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5006-5009.
- <sup>62</sup> a) L. Brandsma, *Preperative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1971**; b) L. Brandsma, H. D. Verkruisje, *Synthesis of Acetylenic, Allenes and Cumulenes*, Elsevier, Amsterdam, **1981**.
- <sup>63</sup> S. Ushijima, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4701-4709.
- <sup>64</sup> a) O. Saku, H. Ishida, W. Atsumi, Y. Sugimoto, H. Kodaira, Y. Kato, S. Shirakura, Y. Nakasato, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3436-3451; b) H. A. Stefani, R. Cella, F. A. Dörr, C. M. P. de Pereira, F. P. Gomes, G. Zeni, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2001-2003; c) C. Dimitriadis, M. F. Harte, M. Gill, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2153-2158.
- <sup>65</sup> A. Bötcher, H. Becker, M. Brunner, T. Preiss, J. Henkelmann, C. de Bakker, R. Gleiter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3555-3556.
- <sup>66</sup> L. Bettuci, C. Bianchini, W. Oberhauser, M. Vogt, H. Grützmacher, *Dalton. Trans.* **2010**, *39*, 6509-6517.
- <sup>67</sup> a) A. Correa, R. Martin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6317-6320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6201-6204; b) G. W. Ebert, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4314-4317; c) M. Shi, K. M. Nicholas, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5057-5058, d) C. S. Yeung, V. M. Dong *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826-7827; e) K. Kobayashi, Y. Kondo, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2035-2037.
- <sup>68</sup> Review: S. N. Riduan, Y. Zhang, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3347-3357.
- <sup>69</sup> a) P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740-2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632-2657; b) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.
- <sup>70</sup> a) A. Kolarovic, Z. Fáberová, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7199-7202; b) K. Park, T. Palani, A. Pyo, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 733-737.
- <sup>71</sup> a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423-426; b) M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998-2002; b) L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Lindner, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241-2246.
- <sup>72</sup> T. Tsuda, K. Ueda, T. Saegusa, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1974**, *10*, 380-381.
- <sup>73</sup> Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *18*, 963-964.
- <sup>74</sup> W.-Z. Zhang, W. J. Li, X. Zhang, H. Zhou, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748-4751.
- <sup>75</sup> K. Inamoto, N. Asano, K. Kobayashi, M. Yonemoto, Y. Kondo, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1514-1516.

- <sup>76</sup> B. Yu, Z.-F. Diao, C.-X. Guo, C.-L. Zhong, L.-N. He, Y.-N. Zhao, Q.-W. Song, A.-H. Liu, J.-Q. Wang, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2401-2407.
- <sup>77</sup> R. Yan, Z. Lin, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4466-4473.
- <sup>78</sup> X. Zhang, W.-Z. Zhang, L.-L. Shi, C. Zhu, J.-L. Jiang, X.-B. Lu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9085-9089.
- <sup>79</sup> M. Yonemoto-Kobayashi, K. Inamoto, Y. Tanaka, Y. Kondo, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3773-3775.
- <sup>80</sup> L. J. Gooßen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. P. Lange, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913-2917.
- <sup>81</sup> D. Yu, Y. Zhang, *PNAS* **2010**, *107*, 20184-20189.
- <sup>82</sup> X. Zhang, W.-Z. Zhang, X. Ren, L.-L. Zhang, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2402-2405.
- <sup>83</sup> a) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Commun.* **2009**, *46*, 7173-7175; b) J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, *46*, 7176-7178; c) L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906-3909.
- <sup>84</sup> M. Arndt, E. Risto, T. Krause, L. J. Gooßen, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 484-487.
- <sup>85</sup> a) S. Ahrland, N.-O. Björk, *Acta. Chem. Scand. A* **1974**, *28*, 823-828; b) N.-O. Björk, A. Cassel, *Acta. Chem. Scand. A* **1976**, *30*, 235-240.
- <sup>86</sup> D. Yu, M. X. Tan, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 969-974.
- <sup>87</sup> O. Vechorkin, N. Hirt, X. Hu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3567-3569.
- <sup>88</sup> D. Yu, Y. Zhang, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1275-1279.
- <sup>89</sup> X. Wang, Y. N. Lim, C. Lee, H.-Y. Jang, B. Y. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *10*, 1867-1871.
- <sup>90</sup> K. C. Hartmuth, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- <sup>91</sup> A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94-95.
- <sup>92</sup> a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc. London* **1961**, 357-396; b) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565-598; c) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742-754; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633-645; d) R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507.
- <sup>93</sup> C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3062.
- <sup>94</sup> V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708-2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- <sup>95</sup> F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
- <sup>96</sup> a) M. M. Majireck, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680-8683; b) L. K. Rasmussen, B. C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337-5339; c) B. C. Boren, S. Narayan, L. K.

- Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930; d) L. Zhang, X. G. Ghen, P. Xue, H. H. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. C. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- <sup>97</sup> a) A. C. Tomé, *Product class 13: 1,2,3-triazoles, Sci. Synth.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2004**, *13*, 415-601; b) V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko, *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 339-379.
- <sup>98</sup> a) D. J. Pedersen, A. Abell, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *13*, 2399-2411; b) Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674-1689.
- <sup>99</sup> a) J.-F. Lutz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036-1043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018-1025; b) D. Liu, Y. Zheng, W. Steffen, M. Wagner, H.-J. Butt, T. Ikeda, *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, *214*, 56-61.
- <sup>100</sup> M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn, D. E. Emmert, S. A. Garmon, D. R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J. Morris, R. J. Reischer, C. W. Ford, G. E. Zurenko, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Stapert, B. H. Yagi, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953-970.
- <sup>101</sup> a) R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. de Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185-4194; b) S. Velazquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, C. De, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 481-489.
- <sup>102</sup> a) D. R. Buckle, C. J. M. Rockell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 627-630; b) D. R. Buckle, D. J. Outred, C. J. M. Rockell, H. Smith, B. A. Spicer, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 251-254; c) D. R. Buckle, C. J. M. Rockell, H. Smith, B. A. Spicer, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2262-2267.
- <sup>103</sup> L. L. Brockunier, E. R. Parmee, H. O. Ok, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, L. F. Colwell, L. Deng, W. P. Feeney, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. MacIntyre, L. Tota, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2111-2114.
- <sup>104</sup> Cytokin Inhibition: a) J. S. Tullis, J. C. Van-Rens, M. G. Natchus, M. P. Clark, B. De, L. C. Hsieh, M. J. Janusz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1665-1668; b) D.-K. Kim, J. Kim, H.-J. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2401-2405; Anti-platelet Aktivität: A. C. Cunha, J. M. Figueiredo, J. L. M. Tributino, A. L. P. Miranda, H. C. Castro, R. B. Zingali, C. A. M. Fraga, M. C. B. V. de Souza, V. F. Ferreira, E. J. Barreiro, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2051-2059; Aktivität gegen Tuberkulose: K. Dabak, Ö. Sezer, A. Akar, O. Anaç, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 215-218; Protozoanprotease Inhibition: C. W. Tornøe, S. J. Sanderson, J. C. Mottram, G. H. Coombs, M. Meldal, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 312-324.
- <sup>105</sup> a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250-2255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215; b) V. D Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J.*

*Org. Chem.* **2006**, *1*, 51-68; c) J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315; d) R. Berg, B. F. Straub, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715-2750:

<sup>106</sup> W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152-9153

<sup>107</sup> a) F. Reck, F. Zhou, M. Girardot, G. Kern, C. J. Eyermann, N. J. Hales, R. R. Ramsey, M. B. Gravestock, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499-506; b) A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2929-2932; c) F. Fazio, M. C. Bryan, O. Blixt, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397-14402.

<sup>108</sup> W. S. Horne, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372-9376

<sup>109</sup> I. M. Kolthoff, J. Coetzeem, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1852-1858.

<sup>110</sup> a) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855; b) J. A. Link, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11164-11164; c) J.-C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543-4546.

<sup>111</sup> M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

<sup>112</sup> T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

<sup>113</sup> a) V. Hong, S. I. Presolski, C. Ma, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10063-10067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879-9883; b) V. Hong, A. K. Udit, R. A. Evans, M. G. Finn, *ChemBioChem*, **2008**, *9*, 1481-1486.

<sup>114</sup> a) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. D. Diaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705-12712; b) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, S. Gardinier, Y.-H. Lim, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696-12704.

<sup>115</sup> a) F. Perez-Balderas, M. Ortega-Munoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernandez-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asin, J. Isac-Garcia, F. Santoyo-Gonzalez, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951-1954; b) P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4018-4022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932; c) Z. Gonda and Z. Novák, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 726-729.

<sup>116</sup> a) S. Díez-Gonzalez, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 7558-7564; b) S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9013-9016; *Angew. Chem. Int.* **2008**, *47*, 8881-8884.

<sup>117</sup> C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2147-2149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101-2103.

<sup>118</sup> D. D. Díaz, S. Punna, P. Holzer, A. K. McPherson, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Polym. Sci., Part A-1: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4392-4403.

<sup>119</sup> a) M. S. Taylor, D. N. Zalatan, A. M. Lerchner, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313-1317; b) K. Sivakumar, F. Xie, B. M. Cash, S. Long, H. N. Barnhill, Q. Wang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4603-4606; c) B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020-15021; d) P. L. Suarez, Z. Gándara, G. Gómez, Y. Fall, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4619-4621; e) B.-C. Suh, H. Jeon, G. H. Posner, S. M. Silverman, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4623-4625; f) E.-H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035-1037; g) B. H. M. Kuijpers, S. Groothuys, A. R. Keereweer, P. J. L. M. Quaedflieg, R. H. Blaauw, F. L. Van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123-3126.
- <sup>120</sup> a) A. Deiters, T. A. Cropp, M. Mukerji, J. W. Chin, J. C. Anderson, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782-11783; b) L. V. Lee, M. L. Mitchell, S.-J. Huang, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588-9589; c) W.-H. Zhan, H. N. Barnhill, K. Sivakumar, H. Tian, Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1691-1695.
- <sup>121</sup> P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin and E. van der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223-4225.
- <sup>122</sup> A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Synlett*, **2008**, *14*, 2089-2092.
- <sup>123</sup> a) H. A. Orgueira, D. Fokas, Y. Isome, P. C.-M. Chane, C. M. Baldino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911-2914; b) L. D. Pachón, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811-815.
- <sup>124</sup> N. W. Smith, B. P. Polenz, S. B. Johnson, S. V. Dzyuba, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 550-553.
- <sup>125</sup> F. Olbrich, U. Behrens, E. Weiss, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *472*, 365-370.
- <sup>126</sup> C. W. Baxter, T. C. Higgs, P. J. Bailey, S. Parsons, F. McLachlan, M. McPartlin, P. A. Tasker, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6166-6174.
- <sup>127</sup> B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2007**, *37*, 3868-3870.
- <sup>128</sup> R. Berg, J. Straub, E. Schreiner, S. Mader, F. Rominger, B. F. Straub, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3445-3450.
- <sup>129</sup> S. Hassan, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 617-666.
- <sup>130</sup> a) A. K. Feldman, B. Colasson, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *5*, 3897-3899; b) K. Odlo, E. A. Hoydahl, T. V. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2097-2099; c) D. Kumar, G. Patel, V. B. Reddy, *Synlett* **2009**, *3*, 399-402; d) A. R. Bogdan, N. W. Sach, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849-854.
- <sup>131</sup> a) Y. Huang, G. L. Gard, J. M. Shreeve, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6951-6954; b) H. A. Stefani, H. A. Canduzini, F. Manarin, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6086-6090.
- <sup>132</sup> a) S. Chandrasekhar, D. Basu, C. Rambabu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3059-3063; b) B. Sreedhar, P. S. Reddy, N. S. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3055-3058.
- <sup>133</sup> B. Sreedhar, P. S. Reddy, V. R. Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5831-5834.
- <sup>134</sup> J. Zhang, J. Wu, L. Shen, G. Jin, S. Cao, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 580-584.
- <sup>135</sup> a) J. Anderson, S. Bolvig, X. Liang, *Synlett* **2005**, *19*, 2941-2947; b) Y.-B. Zhao, Z.-Y. Yan, Y.-M. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1545-1549.

- <sup>136</sup> C.-Z. Tao, X. Cui, J. Li, A.-X. Liu, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3525-3529.
- <sup>137</sup> S. Mohammed, A. K. Padala, B. A. Dar, B. Singh, B. Sreedhar, R. A. Vishwakarma, S. B. Bharate, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8156-8162.
- <sup>138</sup> a) G. Kumaraswamy, K. Ankamma, A. Pitchaiah, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9822-9825; b) S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. M. Reddy, D. N. Chary, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8773-8776.
- <sup>139</sup> Y.-H. Tan, J.-X. Li, F.-L. Xue, J. Qi, Z.-Y. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2827-2843.
- <sup>140</sup> M. Koohshari, M. Dabiri, P. Salehi, M. Bahramnejad, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2415-2422.
- <sup>141</sup> H. Singh, B. Nand, J. Sindhu, J. M. Khurana, C. Sharmab, K. R. Aneja, *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1178-1193.
- <sup>142</sup> H. A. Stefani, S. N. S. Vasconcelos, F. B. Souza, F. Manarin, J. Zukerman-Schpector, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5821-5825.
- <sup>143</sup> S. Hassan, R. Tschersich, T. J. J. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4641-4644.
- <sup>144</sup> E. Merkul, F. Klukas, D. Dorsch, U. Grädler, H. E. Greiner, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5192-5136.
- <sup>145</sup> a) F. Friscourt, G. J. Boons, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4936-4939; b) S. Hwang, H. Bae, S. Kim, S. Kim, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1460-1465; c) J. Li, D. Wang, Y. Zhang, J. Li, B. Chen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3024-3027.
- <sup>146</sup> a) L. L. Rossi, A. Basu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3596-3599; b) B. A. Salameh, H. Leffler, U. J. Nilsson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3344-3346; c) J. Li, M. Zheng, W. Tang, P. L. He, W. Zhu, T. Li, J. P. Zuo, H. Liu, H. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5009-5013; d) B. L. Wilkinson, L. F. Bornaghi, T. A. Houston, A. Innocenti, D. Vullo, C. T. Supuran, S. A. Poulsen, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1651-1657; e) B. L. Wilkinson, A. Innocenti, D. Vullo, C. T. Supuran, S. A. Poulsen, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1945-1953; f) Z. Song, X. P. He, X. P. Jin, L. X. Gao, L. Sheng, Y. B. Zhou, J. Li, G. R. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 894-898.
- <sup>147</sup> a) S. Chittaboina, F. Xie, Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2331-2336; b) W. Mangsang, U. Sirion, R. Saeeng, *Carbohydr. Res.* **2013**, *375*, 79-89.
- <sup>148</sup> J. D. Crowley, P. H. Bandeen, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 612-623.
- <sup>149</sup> C. Constant, S. Albert, N. Zivic, K. Baczko, H. Fenterbank, E. Allard, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3013-3029.
- <sup>150</sup> Y. Zhang, C. Fu, C. Zhu, S. Wang, L. Tao, Y. Wei, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 466-470.
- <sup>151</sup> D. Adam, *Nature* **2003**, *421*, 571-572.
- <sup>152</sup> a) D. Michael, P. Mingos, D. R. Baghurst, *New Chem.* **2000**, 67-75; b) <http://www.industrielle-mikrowelle.de/>; c) C. O. Kappe, *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Vortrag auf der Konferenz "High Throughput Organic Synthesis 2006", **2006**, 8-11.
- <sup>153</sup> H. Will, P. Scholz, B. Ondruschka, *Chem. Ing. Tech.* **2002**, *74*, 1057-1067.

- <sup>154</sup> a) R. N. Gedye, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282; b) R. J. Giguere, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948; c) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408-6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284.
- <sup>155</sup> Darstellung nach: B. A. O. Tasch, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2013**.
- <sup>156</sup> B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speeds of Light*, CEM Publishing, Mathews, **2002**.
- <sup>157</sup> B. Willy, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2009**.
- <sup>158</sup> a) F. A. Bassyouni, S. M. Abu-Bakr, M. A. Rehim, *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38, 283-32; b) S. Caddick, R. Fitzmaurice, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3325-3355; c) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408-6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284. Lehrbücher zum Thema: a) C. O. Kappe (Hrsg.), A. Stadler (Hrsg.), *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley VCH, Weinheim, **2005**; b) J. P. Tierney (Hrsg.), P. Lidström (Hrsg.), *Microwave Assisted Organic Chemistry*, Taylor & Francis Group, Abingdon, **2004**.
- <sup>159</sup> X. Zhang, C. S.-M. Lee, D. M. P. Mingos, D. O. Hayward, *Cat. Lett.* **2003**, 88, 129-139; b) X. Zhang, D. O. Hayward, D. M. P. Mingos, *Cat. Lett.* **2003**, 88, 33-38.
- <sup>160</sup> a) F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, E. Diez-Barra, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 373-386; b) L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223; c) N. Kuhnert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1943-1946; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1863-1866; d) C. R. Strauss, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3141-3743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3589-3591.
- <sup>161</sup> D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1-47.
- <sup>162</sup> a) K.-P. Möllmann, M. Vollmer, *Phys. Unserer Zeit* **2004**, 35, 38-44; b) D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1992**, 9, 674-677; c) R. Saillard, M. Poux, J. Berlan, M. Audhuy-Peaudecerf, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4033-4042; d) F. Chemat, E. Esveld, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 735-744.
- <sup>163</sup> a) D. Bogdal, M. Lukasiewicz, J. Pielochowski, A. Miciak, S. Bednarz, *Tetrahedron* **2003**, 59, 649-653; b) M. Lukasiewicz, D. Bogdal, J. Pielochowski, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1269-1272; c) H. Will, P. Scholz, B. Ondruschka, *Chem. Ing. Tech.* **2002**, 74, 1057-1067.
- <sup>164</sup> a) C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwave Assisted Combinatorial Chemistry*, in *Microwaves in Organic Synthesis*, A. Loupy (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) A. Stadler, C. O. Kappe, J. P. Tierney, *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, P. Lindström (Hrsg.), Blackwell Publishing, Oxford, **2005**, Kapitel 7.
- <sup>165</sup> a) E. Suna, I. Mutule, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 266, 49-101; b) D. Garella, E. Borretto, A. Di Stilo, K. Martina, G. Cravotto, P. Cintas, *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 1323-1343; c) A. Majumder, R. Gupta, A. Jain, *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 151-182.
- <sup>166</sup> G. Bacolini, *Topics Heterocycl. Syst. Synth. React. Prop.* **1996**, 1, 103.
- <sup>167</sup> A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777-2812.

- <sup>168</sup> M. Brichacek, J. T. Njardarson, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1761-1770.
- <sup>169</sup> S. Pal, J. Mareddy, N. S. Devi, *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1207-1214.
- <sup>170</sup> A. A. Al-Mutairi, F. E. M. El-Baih, H. M. Al-Hazimi, *J. Saudi Chem. Soc.* **2010**, *14*, 287-288.
- <sup>171</sup> M. B. Deshmukh, S. S. Jagtap, S. A. Desmukh, *J. Indian Chem. Soc.* **2006**, *83*, 1055-1057.
- <sup>172</sup> B. Parashar, S. Bharadwaj, A. Sahu, V. K. Sharma, P. B. Punjabi, *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2010**, *2*, 1454-1460.
- <sup>173</sup> P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360-413.
- <sup>174</sup> S. Singhal, J. K. Joseph, S. L. Jain, B. Sain, *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 23-26.
- <sup>175</sup> M. M. Mojtahedi, M. R. Saidi, J. S. Shirzi, M. Bolourtchain, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 851-855.
- <sup>176</sup> V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7343-7346.
- <sup>177</sup> K. Sujatha, P. Shanmugam, P. T. Perumal, D. Muralidharan, M. Rajendranc, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4893-4897.
- <sup>178</sup> H. S. Basavaraja, K. V. Jayadevaiah, M. M. Hussain, M. M. J. Vijay Kumar, B. Padmashali, *J. Pharm. Sci. Res.* **2010**, *2*, 5-12.
- <sup>179</sup> W.-Z. Zhang, W.-J. Li, X. Zhang, H. Zhou, X.-B. Lu, *Organic Letters* **2010**, *12*, 4748-4751.
- <sup>180</sup> K. Inamoto, N. Asano, K. Kobayashi, M. Yonemoto, Y. Kondo, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1514-1516.
- <sup>181</sup> S. Braun, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2012**.
- <sup>182</sup> D. W. Boykin, B. Dewprashad, E. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 425-429.
- <sup>183</sup> N. Puri, E. Zamaratski, C. Sund, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10409-10432.
- <sup>184</sup> W. J. McKillip, G. Collin, H. Höke, K. J. Zeitsch, *Furan and Derivatives in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 1-20.
- <sup>185</sup> T. Meyer, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2014**.
- <sup>186</sup> a) R. Murphy, H. F. Hung, M. Kung, J. Billings, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 171-178; b) E. Waagner, L. Becan, E. Nowakowska, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *12*, 265-272; c) C. M. Tice, US Patent 5300477, **1994**; d) V. Summa, A. Petrocchi, V. G. Matassa, M. Taliani, R. Laufer, R. D. Francesco, S. Altamura, P. Pace, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5336-5339; e) I. Stansfield, S. Avolio, S. Colarusso, N. Gennari, F. Narjes, B. Pacini, S. Ponzi, S. Harper, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5085-5088.
- <sup>187</sup> a) M. Ferrara, F. Fiore, V. Summa, C. Gardelli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5031-5034; b) A. Salimbeni, R. Canevotti, F. Paleari, D. Poma, S. Caliari, F. Fici, R. Cirillo, A. R. Renzetti, A. Subissi, L. Belvisi, G. Bravi, C. Scolastico, A. Giachetti, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4806-4820; c) J. C. Bloomer, H. F. Boyd, D. M. B. Hickey, R. J. Iffe, C. A. Leach, C. H. Macphee, K. J. Milliner, I. L. Pinto, D. A. Rawlings, S. A. Smith, I. G. Stansfield, S. J. Stanway, M. A. Taylor, C. J. Theobald, C. M. Whittaker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1925-1929.

- <sup>188</sup> R. F. Liao, J. W. Fowler, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3153-3162.
- <sup>189</sup> a) F. Uehara, K. Aritomo, A. Shoda, S. Hiki, M. Okuyama, Y. Usui, M. Ooizumi, K. Watanabe, *Int. Pat.*, WO2003027080A1, **2003**; b) K. Watanabe, R. Ando, K.-I. Saito, R. Kawamoto, A. Shoda, *Int. Pat.*, WO2000018758A1, **2000**; c) A. K. G. L. Belfrage, B. O. Classon, K. C. Lindquist, K. M. Nilsson, P. J.-M. B. Raboisson, A. A. K. Rosenquist, B. B. Samuelsson, H. J. Waehling, *Int. Pat.*, WO2008095999A1, **2008**; d) L. C. W. Chang, A. P. Ijzerman, J. Brussee, *Int. Pat.*, WO2005033084A1, **2005**; e) H. Baihu, *U.S. Patent*, 0110780A1, **2004**.
- <sup>190</sup> a) X. Zhang, J. K. Rueter, Y. Chen, M. Moorjani, M. C. Lanier, E. Lin, R. S. Gross, J. E. Tellev, J. P. Williams, S. M. Lechner, S. Markison, T. Joswig, S. Malany, M. Santos, J. C. Castro-Palomino, M. I. Crespo, M. Prat, S. Gual, J.-L. Díaz, J. Saunders, D. H. Slee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1778-1783; b) H. E. Bartrum, D.C. Blakemore, C. J. Moody, C. J. Hayes, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8674-8676; c) Z. Liu, D. Li, S. Li, D. Bai, X. He, Y. Hu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1931-1963.
- <sup>191</sup> C. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 548-549.
- <sup>192</sup> A. Marsura, C. L. Duc, *Synthesis* **1982**, *7*, 595.
- <sup>193</sup> N. Zanatta, L. Fantinel, R. V. Lourega, H. G. Bonacorso M. A. P. Martins, *Synthesis* **2008**, *3*, 358-362.
- <sup>194</sup> a) T. Kato, H. Yamanaka, T. Shibata, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2965; b) T. Kato, N. Katagiri, M. Daneshtalab, *Heterocycles* **1975**, *3*, 413-438.
- <sup>195</sup> Y.-L. Zhong, H. Zhou, D. R. Gauthier Jr, D. Askin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1315-1217.
- <sup>196</sup> C. M. Tice, L. M. Bryman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2689-2700.
- <sup>197</sup> K. A. Gupta, A. K. Saxena, P. C. Jain, *Synthesis* **1981**, *11*, 905-907.
- <sup>198</sup> D. Urselmann, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2013**.
- <sup>199</sup> a) P. Cali, L. Naerum, S. Mukhija, A. Hjelmencrantz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5997-6000; b) B. Cottineau, P. Toto, C. Marot, A. Pipaud, J. Chenault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105-2108; c) A. Tanitam, Y. Oyamada, K. Ofugi, M. Fujimoto, N. Iwai, Y. Hiyama, K. Suzuki, H. Ito, H. Terauchi, M. Kawasaki, K. Nagai, M. Wachi, J. Yamagishi, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3693-3696.
- <sup>200</sup> R. V. Ragavan, V. Vijaykumar, N. S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3852-3857.
- <sup>201</sup> K. Sujatha, G. Shanthy, N. P. Selvam, S. Manoharan, P. T. Perumal, M. Rajendran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4501-4503
- <sup>202</sup> a) A. R. Farghaly, *Arkivoc* **2010**, (*xi*), 177-187; b) V. Markovic, S. Eric, T. Stanojkovic, N. Gligorijevic, S. Arandelovic, N. Todorovic, S. Trifunovic, N. Manojlovic, R. Jelic, M. D. Joksovic, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4416-4421.

- <sup>203</sup> D. Zimmermann, Y. L. Janin, L. Brehm, H. Bräuner-Osborne, B. Ebert, T. N. Johansen, U. Madsen, P. Krogsgaard-Larsen, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 967-976.
- <sup>204</sup> a) M. Himly, B. Jahn-Schmid, K. Pittertschatscher, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2003**, *111*, 882-888; b) T. W. Wu, L. H. Zeng, J. Wu, K. P. Fung, *Life Science*, **2002**, *71*, 2249-2255.
- <sup>205</sup> a) Y. Li, S. Zhang, J. Yang, S. Jiang, Q. Li, *Dyes Pigm.* **2008**, *76*, 508-514; b) A. A. Metwally, M. E. Khalifa, F. A. Amer, *Dyes Pigm.* **2008**, *76*, 379-385.
- <sup>206</sup> K. Kirschke, G. Luize, E. Schmtz, *J. Prakt. Chem.* **1984**, *326*, 367-373.
- <sup>207</sup> R. N. Jadeja, J. R. Shah, E. Suresh, P. Paul, *Polyhedron* **2004**, *23*, 2465-2474.
- <sup>208</sup> a) Y.-Y. Huang, H.-C. Lin, K.-M. Cheng, W.-N. Su, K.-C. Sung, T.-P. Lin, J.-J. Huang, S.-K. Lin, F.-F. Wong, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9529-9597; b) L. Baciu-Atudosie, A. Ghinet, D. Belei, P. Gautret, B. Rigo, E. Bicu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6127-6131; c) A. Gadhav, S. Kuchekar, B. Karalem, *J. Chem.* **2013**, Article ID 741953; d) P. M. C. Glória, S. Prabhakar, A. M. Lobo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7355-7357.
- <sup>209</sup> S. Guillou Y. L. Janin, *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 4669-4677.
- <sup>210</sup> D. Krailj, U. Groselj, A. Meden, G. Dahmann, B. Stanovnik, J. Svete, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11213-11222.
- <sup>211</sup> B. C. Hamper, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 123-131.
- <sup>212</sup> B. C. Hamper, M. L. Kurtzweil, J. P. Beck, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5680-5686.
- <sup>213</sup> A.-N. R. Alba, A. Zea, G. Valero, T. Calbet, M. Font-Bardía, A. Mazzanti, A. Moyano, R. Rios, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1318-1325.
- <sup>214</sup> W. Holzer, A. Ebner, K. Schalle, G. Batezila, G. A. Eller, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1013-1024.
- <sup>215</sup> A) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596-599; b) Z. Wang, Z. Yang, D. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5030-5034; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4928-4932; c) Y.-H. Liao, W.-B. Chen, Z.-J. Wu, X.-Lin Du, L.-F. Cun, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 827-832.
- <sup>216</sup> B. C. Bishop, K. M. J. Brands, A. D. Gibb, D. J. Kennedy, *Synthesis* **2004**, *1*, 43-52.
- <sup>217</sup> R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2007**, 56-60.
- <sup>218</sup> S. M. Sharaf, S. K. El-Sadany, E. A. Hamed, A.-H. A. Youssef, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1445-1449.
- <sup>219</sup> K. Pohako, K. Saal, I. Kink, A. Bredihhin, U. Mäeorg, *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2008**, *5*, 116-125.
- <sup>220</sup> C. Kwasnitschka, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2013**.
- <sup>221</sup> G. Dördelmann, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4362-4367.
- <sup>222</sup> J. Andersen, U. Madsen, F. Björkling, X. Liang, *Synlett* **2005**, *14*, 2209-2213.
- <sup>223</sup> T. Wilcke, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2014**.

- <sup>224</sup> D. Yang, G. Zuccarello, B. R. Mattes, *Macromolecules* **2002**, *35*, 5304-5313
- <sup>225</sup> E. Negishi, A. de Meijere, (Hrsg.), *Fundamental Properties of Palladium and Patterns of the Reactions of Palladium and its Complexes*, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Wiley-VCH, New York, **2002**, 17.
- <sup>226</sup> a) E. Negishi, G. Wang, G. Zhu, *Top Organomet. Chem.*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2006**, *19*, 1-48; b) E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-393.
- <sup>227</sup> Y. Zhang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454-3456.
- <sup>228</sup> E. Negishi, Y. Noda, F. Lamaty, E. J. Vawter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4393-4396.
- <sup>229</sup> B. Burns, R. Grigg, V. Sridharan, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4325-4328.
- <sup>230</sup> L.-N. Guo, X.-H. Duan, J. Hu, H.-P. Bi, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1418-1425.
- <sup>231</sup> K. Parthasarathy, H. Han, C. Prakash, C.-H. Cheng, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 6580-6582.
- <sup>232</sup> S. M, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5120-5125.
- <sup>233</sup> R. C. Larock, C. A. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5882-5884.
- <sup>234</sup> a) C. K. Narula, K. T. Mak, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2792; b) L. Shi, C. K. Narula, K. T. Mak, L. Kao, Y. Lu, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3894-3900.
- <sup>235</sup> Y. Zhang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454-3456.
- <sup>236</sup> P. Dinér, T. Andersson, J. Kjellén, K. Elbing, S. Hohmann, M. Grotli, *New. J. Chem.* **2009**, *33*, 1010-1016; b) J. Deng, Y.-M. Wu, Q.-Y. Chen, *Synthesis* **2005**, *16*, 2730-2738.
- <sup>237</sup> a) B. Wang, M. N. Ahmed, J. Zhang, W. Chen, X. Wang, Y. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6097-6100; b) Q. Cai, J. Yan, K. Ding, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3332-3335; c) B. Gereard, J. Ryan, A. B. Beeler, J. A. Porco Jr., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6405-6411; d) M. Kwon, Y. Jang, S. Yoon, D. Yang, H. B. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1606-1609; e) Y. Angell, K. Burgess, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3723-3725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649-3651; f) O. A. Oladeinde, S. Y. Hong, R. J. Holland, A. E. Maciag, L. K. Keefer, J. E. Saavedra, R. S. Nandurdikar, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4256-4259.
- <sup>238</sup> Y.-M. Wu, J. Deng, Y. Li, Q.-Y. Chen, *Synthesis* **2005**, *8*, 1314-1318.
- <sup>239</sup> L. Li, G. Zhang, A. Zhu, L. Zhang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3630-3633.
- <sup>240</sup> J. E. Hein, J. C. Tripp, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8162-8165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021.
- <sup>241</sup> B. H. M. Kuijpers, G. C. T. Dijkmans, S. Groothuys, P. J. L. M. Quaedflieg, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Synlett* **2005**, *20*, 3059-3062.
- <sup>242</sup> T. Jeffery, *J. Chem. Soc.* **1988**, *14*, 909-910.
- <sup>243</sup> R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascarenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322-14324.

- <sup>244</sup> C. Schotes, A. Mezzetti, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5862-5866.
- <sup>245</sup> T. R. Hoye, S. M. Donaldson, T. J. Vos, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277-279.
- <sup>246</sup> E. Merkul, C. Boersch, W. Frank, T. J. J. Müller, *Org. Letters* **2009**, *11*, 2269-2272.
- <sup>247</sup> J. Nordmann, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2013**.
- <sup>248</sup> A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2003**, *18*, 2815-2826.
- <sup>249</sup> L. Bettuci, C. Bianchini, W. Oberhauser, M. Vogt, H. Grützmacher, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6509-6517.
- <sup>250</sup> T. Eckert, J. Ipaktschi, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 327-335.
- <sup>251</sup> S. Fujiwara, R. Cadou, Y. Yamaoka, K. Takasu, K.-I. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1264-1272.
- <sup>252</sup> Y. Lei, Z.-Q. Wang, Y.-X. Xie, S.-C. Yu, B.-X. Tang, J.-H. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 31-35.
- <sup>253</sup> B. Witulski, A. Zimmermann, *Synlett* **2002**, *11*, 1855-1859.
- <sup>254</sup> T. Tsujihara, K. Takenaka, K. Onitsuka, M. Hatanaka, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452-3453.
- <sup>255</sup> A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8198-8199.
- <sup>256</sup> D. Font, M. Heras, J. M. Villalgorido, *Synthesis*, **2002**, *13*, 1833-1842.
- <sup>257</sup> P. K. Gupta, M. K. Hussain, M. Asad, R. Kant, R. Mahar, S. K. Shukla, K. Hajela, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 3062-3070.
- <sup>258</sup> N. Zanatta, L. Fantinel, R. V. Lourega, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, *Synthesis* **2008**, *3*, 358-362.
- <sup>259</sup> K. W. Woods, C. Lai, J. M. Miyashiro, Y. Tong, A. S. Florjancic, K. Edward, N. Soni, Y. Shi, L. Lasko, J. D. Levenson, E. F. Johnson, A. R. Shoemaker, T. D. Penning, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1940-1943.
- <sup>260</sup> Y. Liu, G. He, K. Chen, Y. Jin, Y. Li, H. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *27*, 5323-5330.
- <sup>261</sup> G. I. Yranzo, E. L. Moyano, I. Rozas, C. Dardonville, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, *2*, 211-216.
- <sup>262</sup> B.-X. Zhao, L. Zhang, X.-S. Zhu, M.-S. Wan, J. Zhao, Y. Zhang, S.-L. Zhang, J.-Y. Miao, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5171-5180.
- <sup>263</sup> U. Maeorg, T. Pehk, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2802-2803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2626-2627.
- <sup>264</sup> Z. Wang, M. Wang, X. Yao, Y. Li, J. Tan, L. Wang, W. Qiao, Y. Geng, Y. Liu, Q. Wang, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 33-41.
- <sup>265</sup> N. Brosse, M.-F. Pinto, B. Jamart-Gregoire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 205-207.
- <sup>266</sup> J. R. Suarez, B. Trastoy, M. E. Perez-Ojeda, R. Marin-Barrios, J. L. Chiara, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 14-15.

- <sup>267</sup> L. S. Campbell-Verduyn, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, B. L. Feringa, *Chem. Comm.* **2009**, *16*, 2139-2141.
- <sup>268</sup> M. Liu, O. Reiser, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1102-1105.
- <sup>269</sup> J. Ritschel, F. Sassel, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *1*, 78-87.
- <sup>270</sup> A. J. Papa, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1426-1430.
- <sup>271</sup> M. Rueping, C. Vila, U. Uria, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 768-771.
- <sup>272</sup> J.-H. Chun, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *24*, 4541-4547.
- <sup>273</sup> J. P. Shrestha, M. Y. Fosso, J. Bearss, C.-W. T. Chang, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 96-102.