



**Diversitätsorientierte Synthesen von Isoxazol-Fluorophoren auf  
Basis Palladium-katalysierter Multikomponentenreaktionen**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

**Tobias Deden**  
aus Düsseldorf

Düsseldorf, Januar 2020



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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
2. PD Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 2020



Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. 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 21. April 2020

---

(Tobias Deden)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2014 bis Dezember 2019 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Leitung von Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in Form von Postern auf Fachtagungen präsentiert:

- 20. Lecture Conference ORCHEM: *Consecutive One-Pot Synthesis of 3,4,5-Triarylated Isoxazoles Employing Pd-catalyzed C-H-activation*. **2016**, Weimar.
- 7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry: *Consecutive One-Pot Synthesis of 3,4,5-Triarylated Isoxazoles Employing Pd-catalyzed C-H-activation*. **2018**, Düsseldorf.

Betreute und konzipierte Bachelorarbeiten während der Promotion:

- *Versuche zur Pd-katalysierten CH-Aktivierung in Multikomponentensynthesen*  
Yusuf Acar, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2015**
- *Mehrkomponentensynthese von 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen*  
Nadia Ledermann, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2016**
- *Konzept einer Ein-Topf-Synthese von Flavonen*.  
Anita Vißers, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2017**

*“Unite behind the science, that is our demand.”*

Greta Thunberg

*„Wer nichts als Chemie versteht, versteht auch die nicht richtig.“*

Georg Christoph Lichtenberg

*“Not all those who wander are lost”*

J. R. R. Tolkien

## Danksagung

Eine lange Promotion bringt auch eine lange Danksagung mit sich. Aus Übersichtsgründen verzichte ich daher mit einer Ausnahme auf die Nennung der akademischen Titel.

*Prof. Dr. Thomas J. J. Müller* danke ich vor allem für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, obwohl ich vorher weder meine Bachelor- noch meine Masterarbeit bei ihm angefertigt habe. Weiterhin danke ich Thomas für das entgegengebrachte Vertrauen und die Geduld, mit der er mich während meiner Promotion in meiner besonderen Situation als Familienvater gewähren ließ.

*Klaus Schaper* danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens dieser Arbeit und den immer möglichen und hilfreichen fachlichen Austausch. Auch für seine Anekdoten und die interessanten Gespräche im Kaffeeraum bedanke ich mich.

Bei der *Jürgen-Manchot-Stiftung* aus Düsseldorf bedanke ich mich herzlich für die Aufnahme als Stipendiat und die finanzielle Förderung.

Meinen langjährigen Kommilitonen, Arbeitskollegen und Freunden *Julian Papadopoulos* und *Gereon Sommer* danke ich ganz allgemein für die gemeinsame Zeit.

Ich bedanke mich bei meinen ehemaligen Laborpartnern *Lucilla Levi*, *Janis Dohe*, *Tim Meyer*, *Markus Börgardts*, *Angelo Altavilla* und *Lars May* für die nahezu immer stressfreie und kurzweilige Arbeitsatmosphäre.

*Janis Dohe* danke ich außerdem dafür, dass er den Kontakt zu mir aufrecht erhält und dass ich mich immer auf ihn verlassen kann.

*Lars May* danke ich für den fachlichen Austausch auf hohem Niveau, vor allem bei Dingen, von denen ich keine Ahnung habe. Auch der Austausch über andere gemeinsame Interessen und Franchises war für mich stets erfüllend.

Bei *Pascal Gesse* und *Dragutin Antovic* bedanke ich mich für die Vervollständigung der „Shrimp-Connection“ und den bereichernden Austausch in Diskussionen und Zwiegesprächen.

Bei *Eric Schönstein* bedanke ich mich für die ca. 100 Liter Kaffee sowie den angenehmen Austausch über Politik und ein gemeinsames Hobby.

Ich danke den Mitarbeitern des AK Müller *Stefan Beutner*, *Heidi Webers*, *Dagmar Riedl*, *Dagmar Koschel*, *Ute Köhler* und *Anja Beineke*, da ohne sie vieles nicht möglich gewesen wäre. *Maria Beuer* danke ich besonders für den großartigen und teils individuellen NMR-Service. Ich danke natürlich auch Herrn *Bernhard Mayer* (warum muss hier nicht erwähnt werden).



Allen Kollegen aus dem AK Müller danke ich für die große Hilfsbereitschaft untereinander und die freundschaftliche Einstellung zueinander. *Laura Kloeters*, *Jonas Niedballa* und *Philippe Mayer* habe ich als besondere Bereicherung über die Grenzen des Kaffeeraums hinaus empfunden.

Meinen Bachelorstudenten *Yusuf Acar*, *Nadia Ledermann* und *Anita Vißers* danke ich für ihr Engagement bei der Umsetzung meiner Ideen.

Selbstverständlich bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern anderer Institute, die für die Erstellung von Analytik essenziell waren. Besonders danke ich *Torsten Hölzel* und *Guido Reiss* für die unkomplizierte Erstellung von Kristallstrukturanalysen.

Meinen *Eltern* danke ich u.a. für die bedingungslose Unterstützung in Studium und Promotion, vor allem durch das entgegengebrachte Vertrauen und das „Nicht-nachfragen-wie-es-läuft“. Auch die Übernahme von Kinderbetreuung war eine direkte Hilfe bei meiner Arbeit.

Meinem *Bruder* danke ich für das auch nach Jahren eher wenigen Kontakts immer sehr gut gebliebene brüderliche Verhältnis.

Zu guter Letzt danke ich meiner Frau *Sabrina* und meinen Kindern *Titus* und *Juno*. Dies kann eigentlich nicht im Hinblick auf die Promotion gelten, da es stets einen Konflikt oder zumindest einen Spagat zwischen Familie und Promotion auszuüben galt. Die Zeit, die ich mit Ihnen verbracht habe und nicht in meine Promotion investieren konnte war und ist für mich jedoch wertvoller als alles andere, auch wenn mir das nicht immer bewusst war. Ohne sie wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin, fernab von Titeln oder Abschlüssen. Dafür und für vieles andere bin ich von ganzem Herzen dankbar.

# Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	13
2	Zusammenfassung.....	17
3	Abstract.....	20
4	Einleitung und Zielsetzung .....	23
5	Allgemeiner Teil.....	27
5.1	Ein-Topf- und Multikomponentenreaktionen .....	27
5.2	Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen .....	31
5.2.1	<i>Sonogashira</i> -Kupplung.....	32
5.2.2	<i>Suzuki</i> -Kupplung.....	33
5.2.3	CH-Aktivierung / Direkte Arylierung .....	34
5.3	Alkinone .....	37
5.4	Methoden .....	39
5.4.1	Absorptionsspektroskopie .....	39
5.4.2	Fluoreszenzspektroskopie.....	40
5.5	Isoxazole.....	43
5.5.1	Eigenschaften und Nutzung .....	43
5.5.2	Isoxazolsynthesen.....	45
5.6	3,5-Disubstituierte Isoxazole .....	55
5.6.1	Optimierung der Ein-Topf-Sequenz zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen.....	55
5.6.2	Synthese von 3,5-diarylsubstituierten Isoxazolen <b>4</b> .....	56
5.6.3	Strukturaufklärung von <b>4</b> .....	59
5.6.4	Photophysikalische Eigenschaften von <b>4</b> .....	65
5.6.5	Quantenchemische Betrachtungen zu <b>4</b> .....	71
5.6.6	Fazit zu den 3,5-diarylsubstituierten Isoxazolen .....	75
5.7	3,4,5-Trisubstituierte Isoxazole.....	76
5.7.1	Entwicklung und Optimierung der Ein-Topf-Sequenz .....	76
5.7.2	Synthese von 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen <b>6</b> .....	82

5.7.3	Funktionalisierung in 4-Position mittels <i>in situ</i> Halogenierung .....	84
5.7.4	Strukturaufklärung von <b>6</b> .....	87
5.7.5	Photophysikalische Eigenschaften von <b>6b</b> .....	89
5.7.6	Fazit zu den 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen.....	91
5.8	Biaryl-substituierte Isoxazole .....	92
5.8.1	Optimierung der Ein-Topf-Sequenz .....	92
5.8.2	Synthese von 3-(biaryl)-5-aryl-substituierten Isoxazolen <b>9</b> .....	93
5.8.3	Synthese von 5-(biaryl)-3-aryl-substituierten Isoxazolen <b>10</b> .....	95
5.8.4	Strukturaufklärung von <b>9</b> und <b>10</b> .....	97
5.8.5	Photophysikalische Eigenschaften von <b>9</b> und <b>10</b> .....	99
5.8.6	Quantenchemische Betrachtungen zu <b>9</b> und <b>10</b> .....	106
5.8.7	Fazit zu den Biaryl-substituierten Isoxazolen.....	111
5.9	UV-Isomerisierung von Biphenyl-substituierten Isoxazolen zu Oxazolen.....	112
5.9.1	Literaturübersicht .....	112
5.9.2	UV-Isomerisierung der Verbindungen <b>9</b> .....	112
5.9.3	Photophysikalische Eigenschaften der Oxazole <b>11a</b> und <b>b</b> .....	114
5.9.4	Fazit zu den Oxazolen <b>11</b> .....	115
6	Anhang.....	116
6.1	Ein-Topf-Synthese von Flavonen .....	116
6.2	Sequenziell Kupfer-katalysierte „Click“-Reaktion .....	118
7	Experimenteller Teil.....	121
7.1	Anmerkungen zu den allgemeinen Versuchsbedingungen und analytischen Methoden.....	121
7.2	Synthese der 3,5-disubstituierten Isoxazole .....	124
7.2.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3,5-disubstituierten Isoxazole <b>4 (AV1)</b> ..	124
7.2.2	Spektroskopische Daten zu den Verbindungen <b>4</b> .....	125
7.3	Synthese der 3,4,5-Trisubstituierten Isoxazole .....	143
7.3.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3,4,5-substituierten Isoxazole <b>6 (AV2)</b> <sup>119</sup>	143

7.3.2	Spektroskopische Daten zu den Verbindungen <b>6</b> .....	145
7.3.3	Durchführung der Optimierungsstudie zur <i>in situ</i> Halogenierung von 5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol ( <b>4d</b> ) .....	153
7.3.4	Synthese von 5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-4-( <i>p</i> -tolyl)isoxazol ( <b>6j</b> ) .....	156
7.4	Synthese der Biaryl-substituierten Isoxazole .....	157
7.4.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-(biaryl)-5-aryl-substituierten Isoxazole <b>9 (AV3)</b> .....	157
7.4.2	Spektroskopische Daten zu den Verbindungen <b>9</b> .....	160
7.4.3	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-aryl-5-(biaryl)-substituierten Isoxazole <b>10 (AV4)</b> .....	171
7.4.4	Spektroskopische Daten zu den Verbindungen <b>10</b> .....	173
7.5	Synthese der Biaryl-substituierten Oxazole <b>11</b> <i>via</i> Photoisomerisierung .....	178
7.5.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Biaryl-substituierten Oxazole <b>11 (AV5)</b> . .....	178
7.5.2	Spektroskopische Daten zu den Verbindungen <b>11</b> .....	179
	5-(3-Chlorophenyl)-2-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)Oxazol ( <b>11a</b> ) .....	179
	2-(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenyloxazol ( <b>11b</b> ) .....	180
7.6	Weitere Synthesen .....	184
7.6.1	Ein-Topf-Synthese von <i>Flavon</i> <b>12</b> <sup>130</sup> .....	184
7.6.2	Durchführung der Optimierungsstudie zur sequenziellen „Click“-Reaktion ....	185
7.6.3	Durchführung der Optimierungsstudie zur „Click“-Reaktion an <b>4s</b> .....	186
8	Röntgenstrukturdaten .....	189
9	Molekülverzeichnis und Konkordanz .....	193
10	NMR-Spektren .....	199
11	Literaturverzeichnis .....	228

## 1 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström (Einheit, $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$ )
a.u.	Beliebige Einheit (engl. <i>arbitrary unit</i> )
<i>a</i>	Radius der Lösungsmittelkavität (nach <i>Lippert-Mataga</i> )
abs	Absorption
Ac	Acetat
Ad	Adamantyl (Substituent)
aq.	wässrige Lösung
Ar	Aryl
B3LYP	Becke-Drei-Parameter-Hybridfunktional, Korrelationsfunktional von Lee, Yang und Parr
ber.	berechnet
Bn	Benzyl (Substituent)
Bu	Butyl (Substituent)
<i>c</i>	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl (Substituent)
COSY	engl. <i>correlated spectroscopy</i> (NMR-Experiment)
CT	Ladungstransfer (engl. <i>charge transfer</i> )
d	Tag (Einheit), Dublett
D	Debye (Einheit)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEPT	engl. <i>distortionless enhancement by polarisation transfer</i> (NMR-Experiment)
DFT	Dichtefunktionaltheorie (engl. <i>density functional theory</i> )
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppBz	1,2-Bis(diphenylphosphano)benzol
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester / Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation
em	Emission
eq.	Äquivalent (engl. <i>equivalent</i> )
ESI	Elektronensprayionisation

## 1 Abkürzungsverzeichnis

---

Et	Ethyl (Substituent)
exc	Anregung (engl. <i>excitation</i> )
exp.	experimentell
Gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde (Einheit)
$h$	Planck'sches Wirkungsquantum
Het	Hetero
Hex	Hexyl (Substituent)
HMBC	engl. <i>hetero multiple bond correlation</i> (NMR-Experiment)
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOMO	engl. <i>highest occupied molecular orbital</i>
HR-MS	hochauflösende Massenspektrometrie (engl. <i>high resolution mass spectrometry</i> )
HSQC	engl. <i>hetero single quantum coherence</i> (NMR-Experiment)
Hz	Hertz (Einheit)
+/-I	positiver bzw. negativer induktiver Effekt
ICT	engl. <i>internal charge transfer</i>
IR	Infrarot
$J$	Kopplungskonstante (in der NMR-Spektroskopie)
K	Kelvin (Einheit)
Kat	Katalysator
L	Ligand
LM	Lösungsmittel
LUMO	engl. <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
M	Metall
+/-M	positiver bzw. negativer mesomerer Effekt
M	molar bzw. mol/l (Einheit)
MALDI	matrixunterstützte Laser-Desorption/Ionisation (engl. <i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i> )
MCR	Multikomponentenreaktion(en) (engl. <i>multicomponent reaction(s)</i> )
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl (Substituent)
min	Minute (Einheit)
mol%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl bzw. Methansulfonyl (Substituent)

---

mw	Mikrowellenbestrahlung
$n$	Brechungsindex
n-	unverzweigtes Alkan bzw. unverzweigter Alkylrest (Präfix)
n.i.	nicht isoliert
NMR	Kernspinresonanz (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i> )
NOESY	engl. <i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i> (NMRExperiment)
ORTEP	engl. <i>oak ridge thermal ellipsoid plot</i>
$p$ -	para (Präfix)
p.a.	zur Analyse (engl. <i>pro analysis</i> )
PBEh1PBE	<i>Perdew–Burke–Ernzerhof–Heyde</i> Hybridfunktional, Korrelationsfunktional
PCM	engl. <i>polarizable continuum model</i>
PG	Schutzgruppe (engl. <i>protection group</i> )
pH	pH-Wert
Ph	Phenyl (Substituent)
$o$ -	ortho (Präfix)
quat	quartär (engl. <i>quaternary</i> )
R	Rest (Substituent)
$R^2$	Korrelationskoeffizient
RT	Raumtemperatur
$S_0$	Grundzustand (Singulett)
$S_1$	erster angeregter Zustand (Singulett)
Smp.	Schmelzpunkt
sh	Schulter (engl. <i>shoulder</i> )
$t$	Zeit
$T$	Temperatur
$t$ -, <i>tert</i>	tertiär (Präfix)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TD-DFT	zeitaufgelöste Dichtefunktionaltheorie (engl. <i>time-dependent density functional theory</i> )
Tf	Triflat bzw. Trifluormethansulfonat (Substituent)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl (Substituent); in der NMR-Spektroskopie: Tetramethylsilan
Ts	Tosyl bzw. Toluolsulfonyl (Substituent)
UV	ultraviolett
VE	Valenzelektronen
vis	sichtbares Licht (engl. <i>visible light</i> )

## 1 Abkürzungsverzeichnis

---

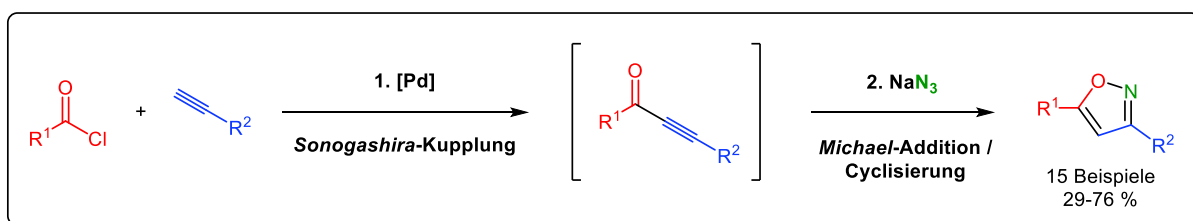
Vol.-%	Volumenprozent
X	Heteroatom
Y	Heteroatom
$\Delta f$	Orientierungspolarisierbarkeit (nach <i>Lippert-Mataga</i> )
$\Delta\tilde{\nu}$	<i>Stokes-Shift</i> in $\text{cm}^{-1}$
$\epsilon_0$	Permittivitätskonstante im Vakuum
$\epsilon_r$	relative Permittivität
$\lambda$	Wellenlänge in nm
$\Delta\mu$	Dipolmomentsänderung
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in $\text{cm}^{-1}$
$\Phi_F$	relative Fluoreszenzquantenausbeute



## 2 Zusammenfassung

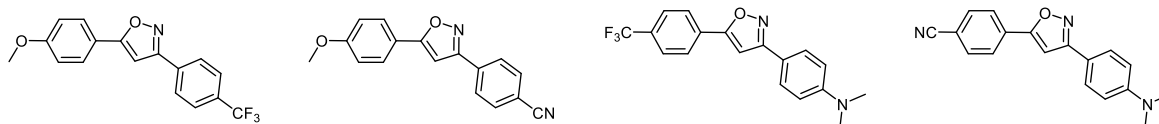
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung von Multikomponentenreaktionen (MCR) zur Synthese mehrfach und verschiedenartig substituierter Isoxazole. Im Hinblick auf die Anforderungen an eine „ideale Synthese“ fand das Konzept der „sequenziellen Katalyse“ durch mehrfache Nutzung eines Palladium-Katalysatorsystems besondere Beachtung. Als ultimates Ziel wurden diese Methoden eingesetzt, um neue Isoxazole herzustellen, die besondere – für diese Substanzklasse unübliche und wenig beschriebene – photophysikalische Eigenschaften aufweisen.

Als Ausgangspunkt diente eine im Arbeitskreis Müller bereits etablierte Ein-Topf-Synthese zur Herstellung 3,5-disubstituierter Isoxazole. Diese wurde im Hinblick auf das eingesetzte Katalysatorsystem und die Menge an eingesetzten Reagenzien im zweiten Reaktionsschritt optimiert und zur Synthese von 15 3,5-Diarylisoxazolen eingesetzt (Schema 1).



**Schema 1:** Ein-Topf-Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen.

Darunter waren zwei Verbindungen, deren Substituentenmuster eine Fluoreszenz begünstigen sollte. Diese und zwei auf einem alternativen Weg hergestellte neue 3,5-Diarylisoxazole (Abbildung 1) wurden durch Absorptions- und Emissionsspektroskopie eingehend untersucht. Die ermittelten Emissionswellenlängen  $\lambda_{\text{max,em}}$  liegen im Bereich von 417 bis 548 nm. Mithilfe einer Solvatochromiestudie konnte die Änderung des Dipolmoments während der Anregung einer Verbindung näherungsweise bestimmt werden. Auch quantenchemische Rechnungen auf DFT-Niveau wurden zur Unterstützung durchgeführt.

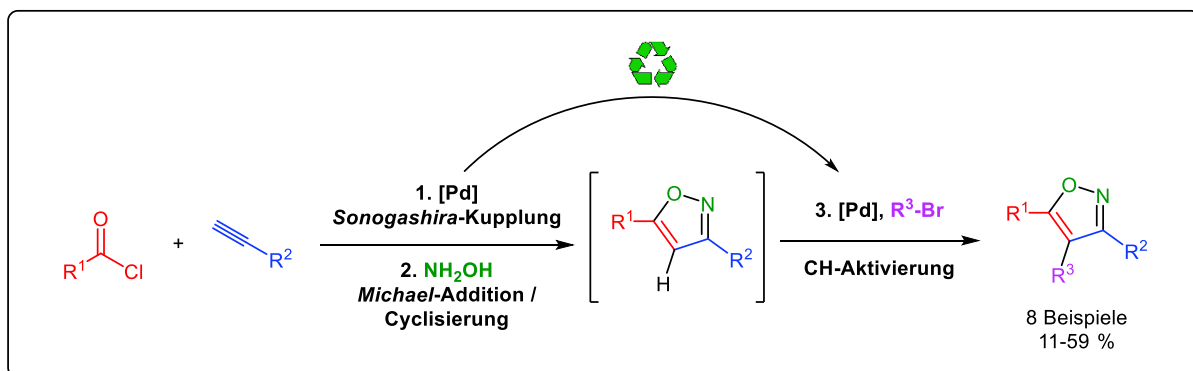


**Abbildung 1:** Hergestellte fluoreszierende Isoxazole.

Durch Modifikation der Reaktionsführung ist es gelungen eine Vierkomponentenreaktion zur Synthese von 3,4,5-Triarylisoxazolen zu entwickeln. Die Einführung eines dritten Arylsubstituenten in 4-Position des Isoxazols durch eine sequenziell Palladium-katalysierte

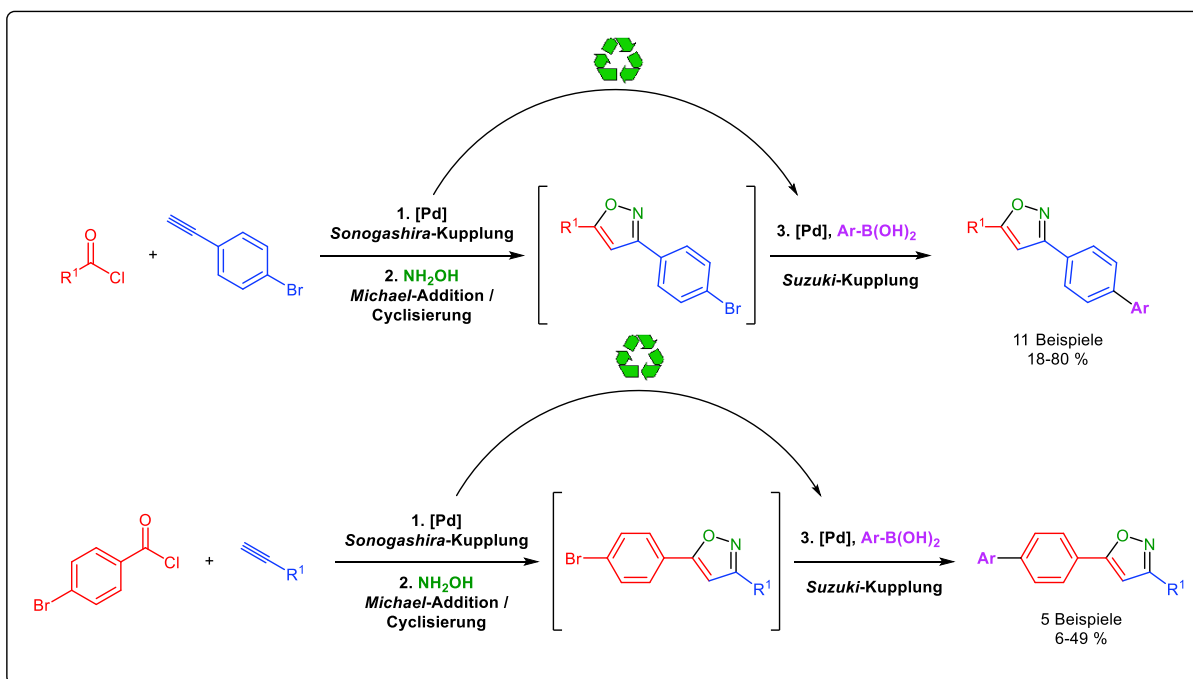
## 2 Zusammenfassung

CH-Aktivierung (Schema 2) stellt dabei eine Besonderheit dar. Auf diese Weise wurden acht neue 3,4,5-Triarylisoazole hergestellt und vollständig charakterisiert.



**Schema 2:** Sequenziell katalysierte CH-Aktivierung zur Synthese 3,4,5-trisubstituierter Isoxazole.

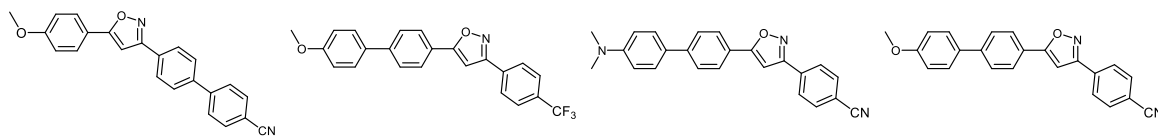
Der gezielte Einsatz von bromierten Startmaterialien konnte neben zusätzlichen Anpassungen der Reaktionsbedingungen dazu genutzt werden, eine weitere Vierkomponentensynthese zu etablieren. Mithilfe einer sequenziell Palladium-katalysierten *Suzuki*-Kupplung wurden 16 neue Biaryl-substituierte Isoxazole in einem raschen, mikrowellengestützten Ein-Topf-Verfahren hergestellt (Schema 3).



**Schema 3:** Sequenziell katalysierte *Suzuki*-Kupplung zur Synthese Biaryl-substituierter Isoxazole.

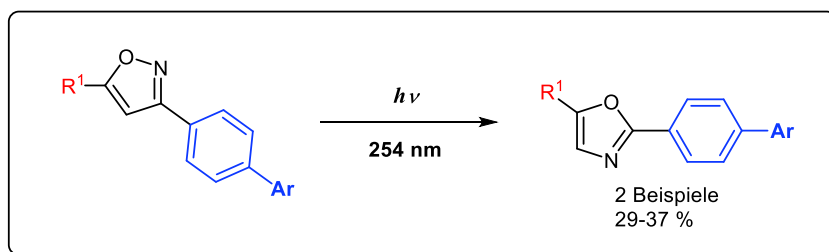
Vier dieser Verbindungen mit einem speziellen Donor-Akzeptor-Substituentenmuster (Abbildung 2) zeigten intensive Fluoreszenz und ihre Absorptions- und Emissionseigenschaften wurden vollständig charakterisiert. Die ermittelten Emissionswellenlängen  $\lambda_{\text{max,em}}$  liegen im Bereich von 376 bis 554 nm und es werden relative

Fluoreszenzquantenausbeuten von bis zu 86 % erreicht. Die photophysikalischen Untersuchungen wurden auch hier durch DFT-Rechnungen unterstützt.

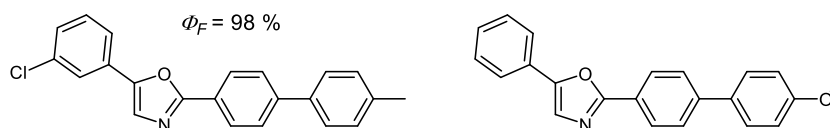


**Abbildung 2:** Hergestellte fluoreszierende Biaryl-substituierte Isoxazole.

Mittels UV-Bestrahlung können Biaryl-substituierten Isoxazole zu den entsprechenden Biaryl-substituierten Oxazolen photoisomerisiert werden (Schema 4). Auf diese Weise wurden zwei neue Oxazole gewonnen, charakterisiert und photophysikalisch untersucht. Neben Emissionswellenlängen  $\lambda_{\text{max,em}}$  von 390 bzw. 396 nm wurde eine sehr hohe relative Fluoreszenzquantenausbeute von 98 % ermittelt (Abbildung 3).



**Schema 4:** UV-Isomerisierung zu Biaryl-substituierten Oxazolen.

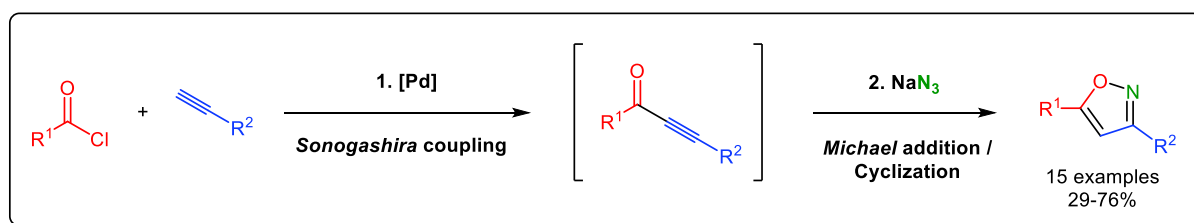


**Abbildung 3:** Hergestellte Biaryl-substituierte Oxazole.

### 3 Abstract

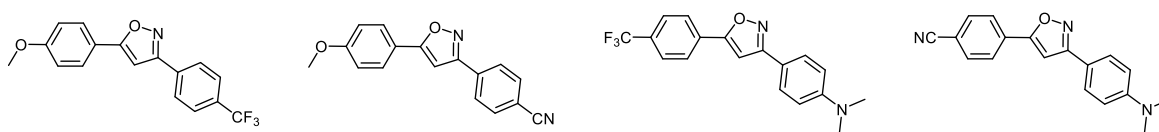
The present work deals with the development of multicomponent reactions (MCR) for the synthesis of multiply and diversely substituted isoxazoles. With regard to the challenges of an „ideal synthesis“, the concept of „sequential catalysis“ for the repeated use of a palladium catalyst system received special attention. As an ultimate goal, these methods were utilized to synthesize new isoxazoles that exhibit special photophysical properties, which are virtually unprecedented for this substance class.

A one-pot synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles developed in the Müller group served as starting point for this work. This method was optimized with respect to the deployed catalyst system and the amount of reagents applied in the second step. Subsequently it was used to prepare 15 3,5-disubstituted isoxazoles (Scheme 1).



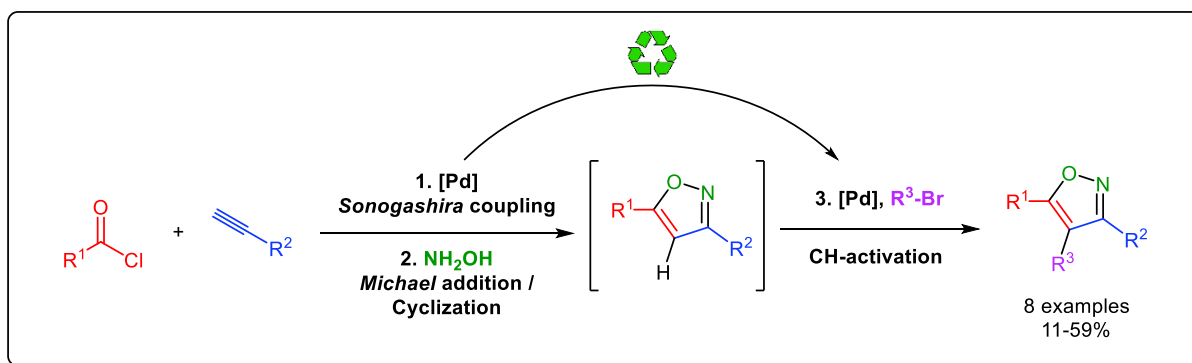
**Scheme 1:** One-pot synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles.

Among these were two compounds, whose substituent patterns had been chosen to cause fluorescence. These and two differently prepared compounds (Figure 1) were investigated by absorption and emission spectroscopy. Emission wavelengths  $\lambda_{\text{max,em}}$  from 417 to 548 nm were detected. With the aid of a solvatochromism study the transition dipole of one compound could be determined approximately. Quantum chemical DFT calculations were carried out supportingly.



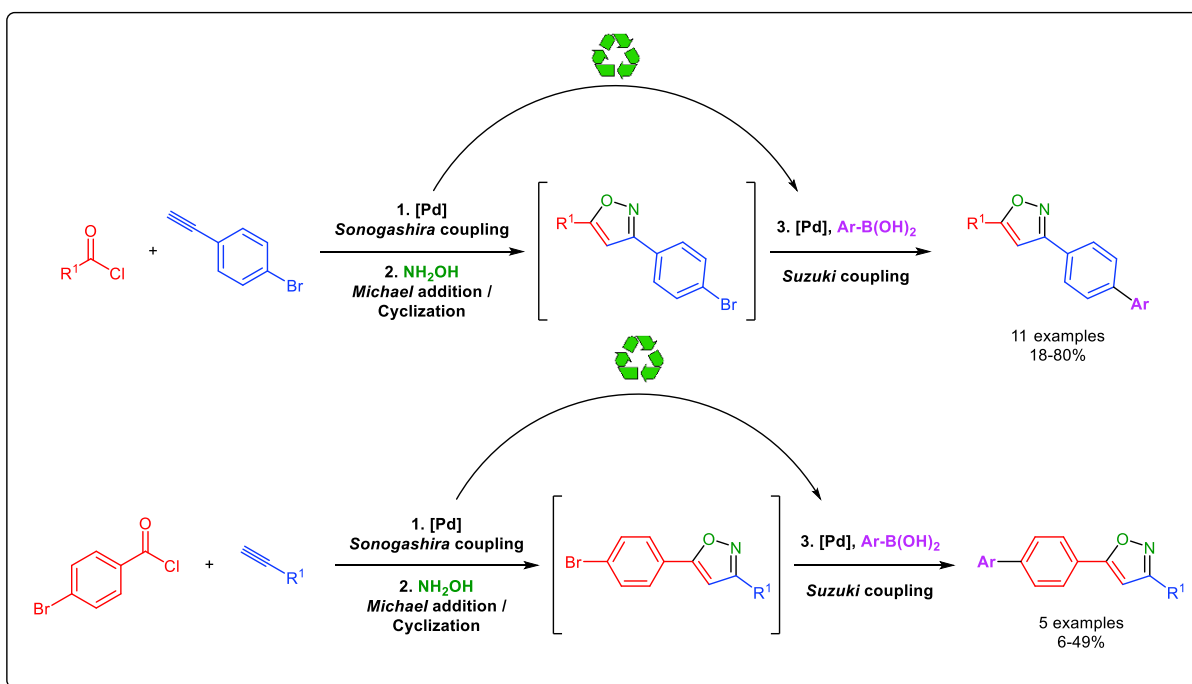
**Figure 1:** Fluorescent 3,5-disubstituted isoxazoles prepared in this work.

By modification of the reaction conditions a four-component reaction for the synthesis of 3,4,5-trisubstituted isoxazoles could successfully be established. The introduction of a third aryl substituent in 4-position of the isoxazole by a sequentially palladium-catalyzed CH-activation is a special feature. (Scheme 3). In this manner, eight new 3,4,5-trisubstituted isoxazoles were prepared and fully characterized.



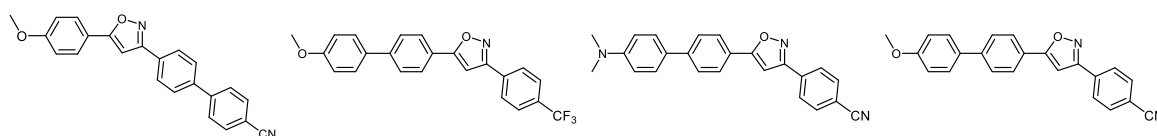
**Scheme 3:** Synthesis of 3,4,5-trisubstituted isoxazoles by sequentially catalyzed CH-activation.

The well-aimed use of brominated starting materials and further adjustment of reaction conditions could be utilized to establish another four-component synthesis. With the aid of a sequentially palladium catalyzed *Suzuki* coupling 16 new biaryl substituted isoxazoles could be prepared in a rapid, microwave-assisted one-pot reaction (Scheme 2).



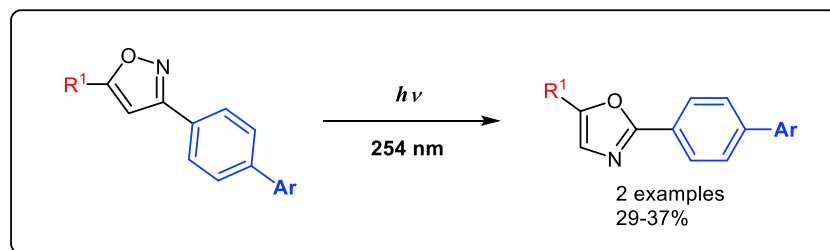
**Scheme 2:** Synthesis of biaryl substituted isoxazoles by sequentially catalyzed *Suzuki* coupling.

Four of these compounds with a donor-acceptor substituent pattern (Figure 2) show intensive fluorescence and their absorption and emission characteristics were thoroughly investigated. Relative fluorescence quantum yields up to 86% and emission wavelengths  $\lambda_{\text{max,em}}$  from 376 to 554 nm were observed. Photophysical studies were again supported by DFT calculations.

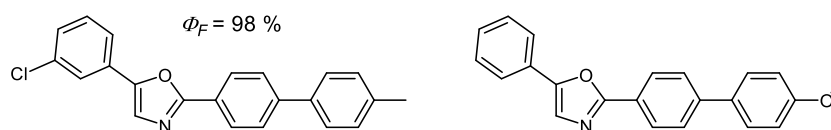


**Figure 2:** Fluorescent biaryl substituted isoxazoles prepared in this work.

Biaryl substituted isoxazoles can be photoisomerized to the corresponding oxazoles by UV-irradiation (Scheme 4). Two new oxazoles were prepared, characterized and photophysically investigated. Emission wavelengths of 390 and 396 nm and a very high quantum yield of 98% were detected (Figure 3).



**Scheme 4:** UV-isomerization to biaryl substituted oxazoles.



**Figure 3:** Biaryl substituted oxazoles prepared in this work.

## 4 Einleitung und Zielsetzung

Chemie ist die Wissenschaft, die sich mit der Umwandlung von Stoffen beschäftigt. Diese althergebrachte und grundsätzliche Definition hat auch heute noch Gültigkeit, obgleich das gesamte Fachgebiet der Chemie mit allen interdisziplinären Facetten zu komplex ist, um mit einem Satz definiert zu werden. Vor allem in der Organischen Chemie stehen jedoch nach wie vor der Prozess der „Umwandlung“ bzw. die Synthese im Mittelpunkt, und zwar im Kontext der globalen Herausforderungen unserer Zeit. Moderne Chemiker leisten einen wichtigen Beitrag im Hinblick auf Bevölkerungswachstum, Klimawandel und Umweltbelastung oder wirken mit beim Kampf gegen Krebs und multiresistente Keime.<sup>1</sup> Hierfür ist es notwendig, stetig neue Stoffklassen und Substanzen zu (er)finden und identifizieren. Im nächsten Schritt müssen Synthesemethoden entwickelt werden, die einen möglichst effektiven und – u.a. in Bezug auf Energieeffizienz, Zeitaufwand und Abfallprodukte – effizienten Zugang zu den Zielsubstanzen ermöglichen. Besonders vor dem Hintergrund des Klimawandels sind ein möglichst geringer Energieaufwand für die Herstellung eines Produktes und die Reduktion von Treibhausgasen von großer Bedeutung. Die Treibhausgasemissionen der deutschen Chemieindustrie aus Prozessen, Energiebedarf und Produkten entsprechen im Jahr 2020 ca. 113 Mio. t CO<sub>2</sub> (zum Vergleich: Gesamtemissionen in Deutschland 2017: 907 Mio. t CO<sub>2</sub>).<sup>2</sup> „Smarte“ Lösungen für chemische Synthesemethoden sind also obligatorisch, wenn man auf eine deutliche Reduktion der CO<sub>2</sub>-Emissionen hinarbeitet.

Das theoretische Konzept der „**idealen Synthese**“ wurde 1975 von Hendrickson erdacht und vereint viele der auch vor diesem Hintergrund anzustrebenden Aspekte in sich.<sup>3</sup> Einige Kriterien für eine ideale Synthese sind:

- Einfache Durchführung in möglichst einem Schritt
- Vollständiger Umsatz der Ausgangsmaterialien mit 100 % Ausbeute
- Leicht zugängliche Ausgangsmaterialien
- Hohe Diversität der Produkte
- Sicheres Verfahren
- Schonung von Ressourcen und Umwelt.

In der Realität werden sich kaum alle dieser Kriterien erreichen und miteinander vereinen lassen. Dennoch stellt das Konzept einen guten Leitfadens bei der Entwicklung neuer Synthesemethoden dar und wurde in den vergangenen Jahrzehnten stetig weiterentwickelt und konkretisiert.<sup>4</sup>

Die **Katalyse** ist ein mächtiges Werkzeug auf dem Weg zur idealen Synthese und hat im vergangenen Jahrhundert Wesentliches dazu beigetragen, chemische Prozesse im Hinblick auf Energieverbrauch und Zeitaufwand deutlich effizienter zu gestalten. Ostwald definierte die

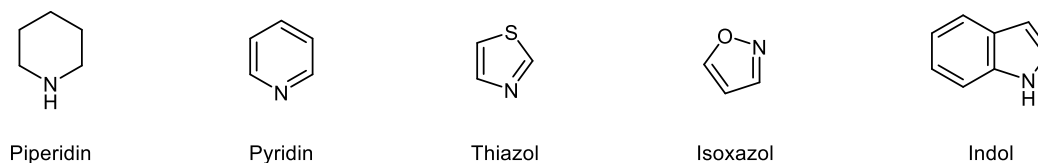
Katalyse als „Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorgangs durch die Gegenwart eines fremden Stoffes“.<sup>5</sup> Dieser „fremde Stoff“ ist der Katalysator, welcher im Verlauf der Reaktion weder verbraucht wird noch im Endprodukt erscheint. Der Katalysator senkt die Aktivierungsenergie einer Reaktion, indem er mit den Substraten interagiert und diese beispielsweise in einer bestimmten Orientierung einander räumlich näher bringt, wodurch auch neue Reaktionspfade erschlossen werden können. Die Absenkung der Aktivierungsenergie hat zur Folge, dass eine Reaktion weniger Energie (meist in Form von Wärme) benötigt und gleichzeitig schneller abläuft. Teilweise werden so auch Reaktionen ermöglicht, die unter unkatalysierten Bedingungen nicht realisierbar wären. Besonders der Einsatz von Übergangsmetallen als Katalysatoren hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einer absoluten Standardmethode der organischen Synthesechemie entwickelt. Die größte Bedeutung kommt dabei den **Palladium-katalysierten** Reaktionen zuteil. Auf diesem Gebiet wurden zahlreiche effektive und selektive Reaktionen entwickelt, wie z.B. die *Stille*-<sup>6</sup>, *Suzuki*-<sup>7</sup>, *Sonogashira*-<sup>8</sup>, *Negishi*-<sup>9</sup> und *Heck*-Kupplung<sup>10</sup>. Aufgrund der enormen Bedeutung dieser C-C-Knüpfungsreaktionen und die damit verbundene beispiellose Zunahme an struktureller Diversität und Komplexität bekamen Heck, Negishi und Suzuki im Jahr 2010 den Chemie-Nobelpreis verliehen.<sup>11</sup>

Das Konzept der Ein-Topf- und **Multikomponentenreaktionen** (*multi component reactions*, MCR)<sup>12</sup> harmoniert auf besondere Weise mit den Kriterien für eine ideale Synthese. Die Durchführung mehrerer Einzelreaktionsschritte innerhalb eines Verfahrens ohne Isolierung der Intermediate bietet inhärente Vorteile zum Erreichen einer einfachen, zeit- und energieeffizienten Synthese. Eine Berücksichtigung von Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen bei der Entwicklung von MCR scheint daher naheliegend und bringt viele Vorteile mit sich. Wird ein Katalysator innerhalb einer MCR dazu verwendet, nicht nur einen sondern mehrere verschiedene Reaktionstypen nacheinander zu katalysieren, so bezeichnet man diese als **sequenzielle Katalyse**.<sup>13</sup> Auf diese Weise wird der Katalysator noch ökonomischer und gleichzeitig vielseitiger eingesetzt. Durch schrittweise Anpassung der Reaktionsbedingungen wird ein bereits im Reaktionsgemisch vorhandener Katalysator wiederverwertet, um weitere Transformationen durchzuführen.

Die organische Synthese beschäftigt sich üblicherweise nicht nur mit dem *Wie*, sondern auch mit dem *Was*. Neben dem Prozess und der Synthesestrategie spielt auch das Ergebnis, also das Zielmolekül eine große Rolle. Beliebte Zielmoleküle sind ringförmige Strukturen, die neben Kohlenstoff mindestens ein weiteres Element enthalten, die sogenannten **Heterocyclen** (Abbildung 4). Diese Stoffklasse ist in der Organischen Chemie praktisch allgegenwärtig und von großer industrieller und biologischer Bedeutung.<sup>14</sup> Die große Mehrheit biologisch aktiver Agrochemikalien und Pharmazeutika sind heterocyclische Verbindungen, allein 59 % aller im

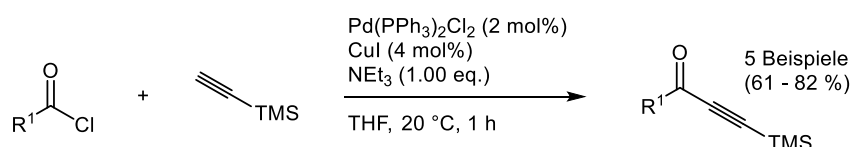


Jahr 2014 FDA-zugelassenen Medikamente sind Heterocyclen mit mindestens einem Stickstoffatom.<sup>15</sup>



**Abbildung 4:** Beispiele für Heterocyclen.

Es ist daher kein Zufall, dass die Arbeitsgruppe Müller seit einigen Jahren an der Entwicklung neuer MCR zur Synthese funktionaler Heterocyclen forscht. Ein Meilenstein und gewissermaßen der Startpunkt für viele weitere Synthesen war die 2003 von Karpov veröffentlichte Palladium-katalysierte *Sonogashira*-Kupplung von aromatischen Säurechloriden mit terminalen Alkinen zu **Alkinonen** (Schema 5).<sup>16</sup> Diese Reaktion war grundsätzlich bereits bekannt, jedoch konnte sie hier erstmals mit nur einem Äquivalent Triethylamin durchgeführt werden. Dies ermöglichte zum einen den Einsatz des basenlabilen Trimethylsilylacetylens (TMSA) und die Bildung von TMS-Alkinonen. Zum anderen eröffnete das mildere Reaktionsmedium die Möglichkeit, das enorme Synthesepotenzial von Alkinonen auch mithilfe von Ein-Topf- und Multikomponentenreaktionen auszunutzen.



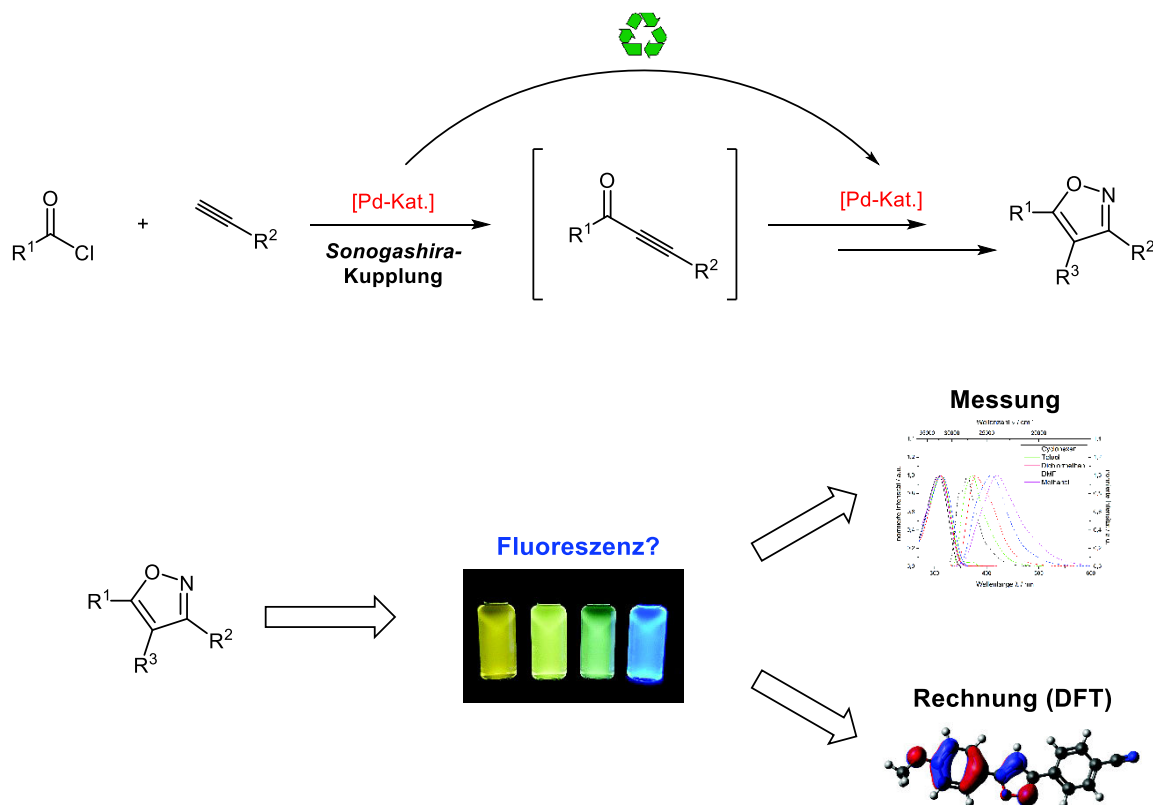
**Schema 5:** Synthese von Alkinonen nach Karpov.

Diese und andere Synthesestrategien werden von der Arbeitsgruppe Müller erfolgreich u.a. zur Synthese heterocyclischer **Fluorophore** eingesetzt.<sup>17</sup> Ein wichtiges Anwendungsgebiet dieser Substanzklasse liegt im Bereich der Materialwissenschaften bei der Entwicklung von organischen Leuchtdioden (organic light emitting diodes, OLEDs), welche beispielsweise in den Bildschirmen von Fernsehgeräten und Smartphones Verwendung finden.<sup>18</sup>

Ziel dieser Arbeit war es, die oben genannten Konzepte aufzugreifen und zu vereinen (Schema 6). Als Zielmoleküle wurden **Isoxazole** gewählt, für deren Synthese in der Arbeitsgruppe Müller bereits zwei verschiedene Multikomponentenreaktionen entwickelt worden waren, ohne sich jedoch näher mit den Eigenschaften der Produkte zu beschäftigen.<sup>19</sup> Anders als bei diesen sollte der eingesetzte Palladium-Katalysator außerdem für mehrere verschiedene katalytische Transformationen im Sinne einer sequenziellen Katalyse genutzt werden. Dies stellt auf dem Gebiet der Isoxazolsynthesen ein Novum dar. Darüber hinaus sollten die entwickelten

## 4 Einleitung und Zielsetzung

Methoden genutzt werden, um die elektronischen Eigenschaften der Isoxazole durch geschickten Einsatz von Substituenten zu beeinflussen, sodass im Idealfall fluoreszente Isoxazole entstehen, welche in der Literatur bisher nicht bekannt sind. Neben der Synthese sollte in dieser Forschungsarbeit auch die ausführliche Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen stattfinden. Zur Unterstützung der Ergebnisse sollten auch quantenchemische Betrachtungen herangezogen, und die dafür notwendigen DFT-Rechnungen selbst durchgeführt werden.

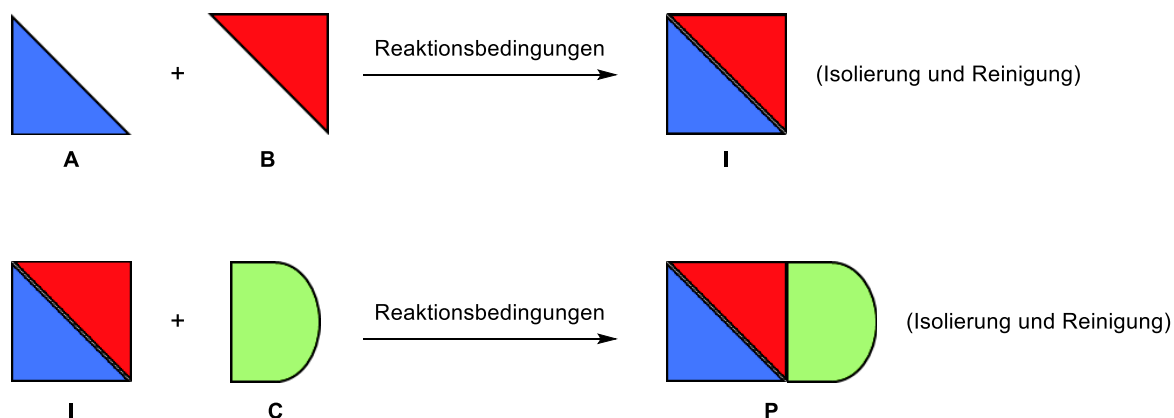


Schema 6: Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.

## 5 Allgemeiner Teil

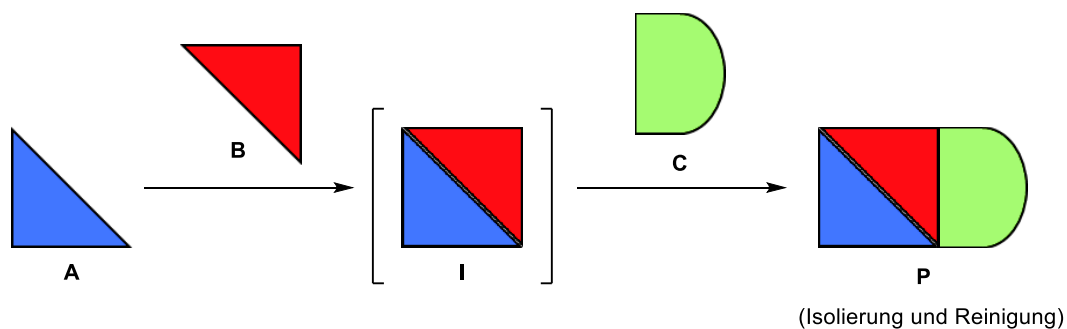
### 5.1 Ein-Topf- und Multikomponentenreaktionen

Die klassische organische Synthese zum schrittweisen Aufbau komplexer Moleküle verläuft stets nach dem gleichen Prinzip (Schema 7). Startmaterial A wird mit Reaktand B umgesetzt, das (Zwischen-)Produkt I wird isoliert und gereinigt. Als nächstes wird in einer weiteren Transformation Verbindung I mit Reaktand C zur Reaktion gebracht und Produkt P wiederum isoliert und gereinigt. So wird das Verfahren fortgeführt bis zum Erreichen des gewünschten Zielmoleküls.



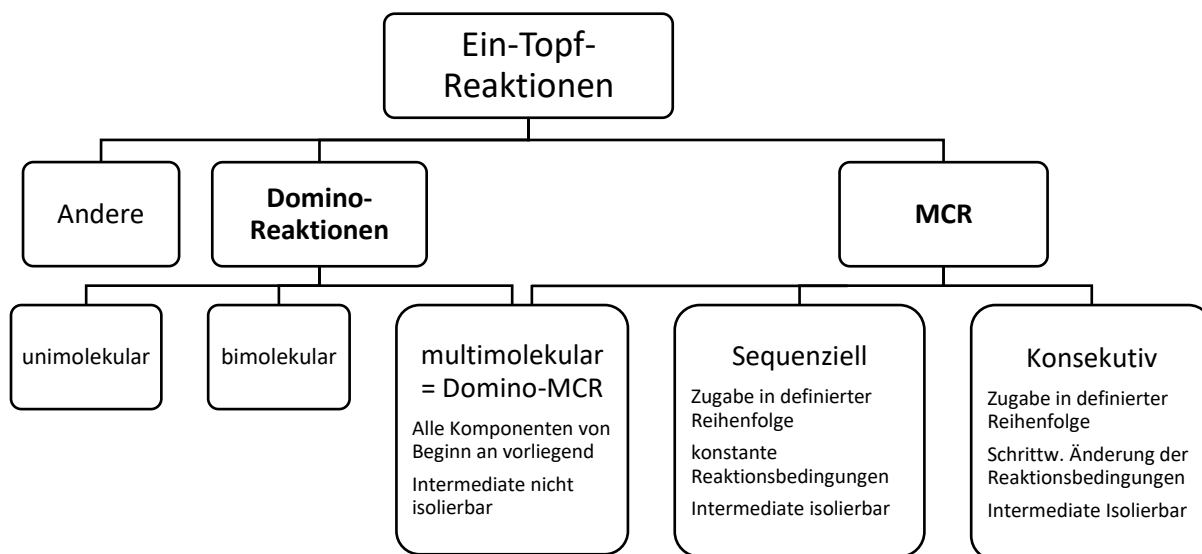
**Schema 7:** Klassische mehrstufige Synthese.

Diesem tausendfach bewährten Prinzip ist nicht abzuspüren, dass es meist zuverlässig zum gewünschten Produkt führt. Mit der Anzahl der durchzuführenden Reaktionsschritte steigt jedoch der absolute Zeitaufwand für Reinigung und Isolierung an. Dies geht Hand in Hand mit den dafür benötigten Ressourcen (z.B. Lösungsmittel, Filtermaterial und Energiekosten). Da mit jedem Reinigungsschritt auch ein gewisser Substanzverlust einhergeht, führt dieses Verfahren häufig zu einer reduzierten Gesamtausbeute. Wie bereits erwähnt, verspricht das Konzept der Ein-Topf- und Multikomponentenreaktionen (MCR) im Vergleich ein höheres Maß an Effizienz und Effektivität.<sup>12</sup> In Schema 8 ist dargestellt, wie in einer MCR das aus A und B entstandene Intermediat I im selben Reaktionsgefäß ohne zwischenzeitliche Reinigung und Isolierung mit Reaktand C reagieren würde. Dieser kann entweder von Beginn an im Reaktionsgemisch vorliegen oder nach Abschluss des ersten Reaktionsschritts zugegeben werden (s.u.). Auf diese Weise wird nicht nur ein Reinigungsschritt gespart, sondern eine im ersten Reaktionsschritt entstandene Reaktivität des Intermediates direkt ausgenutzt.



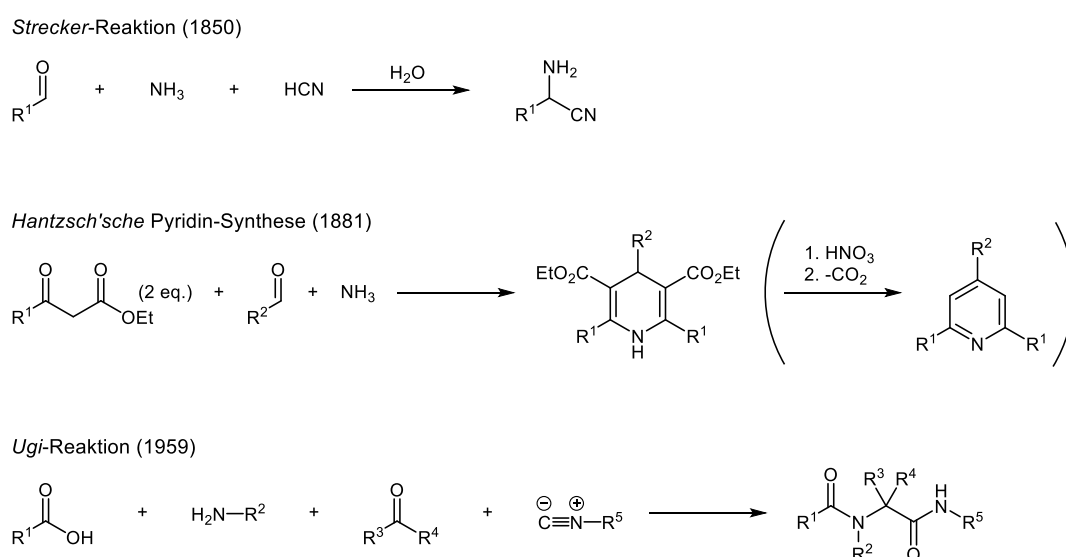
**Schema 8:** Multikomponentenreaktion ohne Isolierung des Zwischenprodukts.

MCR sind ein Spezialfall der Domino-Reaktionen (Abbildung 5). Anders als der Begriff der Ein-Topf-Reaktionen, der recht allgemein verwendet wird, wenn mehrere Reaktionen im selben Reaktionsgefäß durchgeführt werden, ist der Begriff der Domino-Reaktionen klar definiert. Er bezeichnet eine Abfolge von zwei oder mehr Reaktionen, bei der jede nachfolgende Reaktion eine Konsequenz der Funktionalität ist, die im vorhergehenden Schritt gebildet wurde.<sup>20</sup> Sind drei oder mehr Moleküle an einer Domino-Reaktion beteiligt und sind im Wesentlichen Teil des Produkts spricht man generell von MCR. Uni- und bimolekulare Domino-Reaktionen führen zu einer hohen Komplexität bei einzelnen Verbindungen, während sich mit MCR eine hohe Diversität erzeugen lässt. Neben der puristischen Reaktionsführung „im Domino-Sinn“, bei der alle Reaktanden von Beginn an im Reaktionsgefäß vorliegen, sind auch sequenzielle und konsekutive Durchführungen üblich. In beiden Fällen werden die Reaktanden nach und nach jeweils nach Abschluss des vorherigen Reaktionsschritts zugegeben. Bei der konsekutiven MCR werden zusätzlich die Reaktionsbedingungen der einzelnen Schritte angepasst.<sup>21</sup>



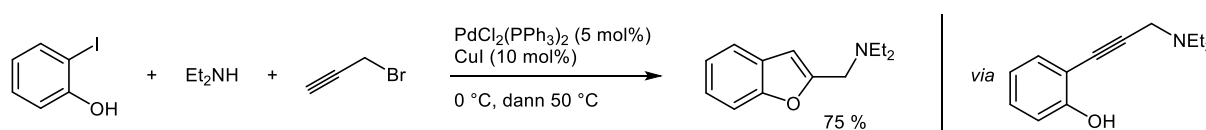
**Abbildung 5:** Klassifikation von Domino-Reaktionen und MCR.

MCR sind vielleicht älter als das Leben selbst, denn es wird als möglich erachtet, dass der DNA-Baustein Adenin präbiotisch aus fünf Molekülen Cyanwasserstoff entstehen konnte.<sup>22</sup> Doch auch in der modernen Chemie haben MCR eine lange Tradition, wenn auch nicht von Anfang an unter dieser Bezeichnung. Bereits 1850 gelang Strecker die Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen aus den drei Komponenten Aldehyd, Ammoniak und Cyanwasserstoff (Schema 9).<sup>23</sup> Auch die *Hantzsch'sche* Pyridin-Synthese stammt aus dem 19. Jahrhundert.<sup>24</sup> Eine der bedeutendsten MCR überhaupt und bis heute Gegenstand intensiver Forschung ist die *Ugi*-Reaktion von 1959.<sup>25</sup>



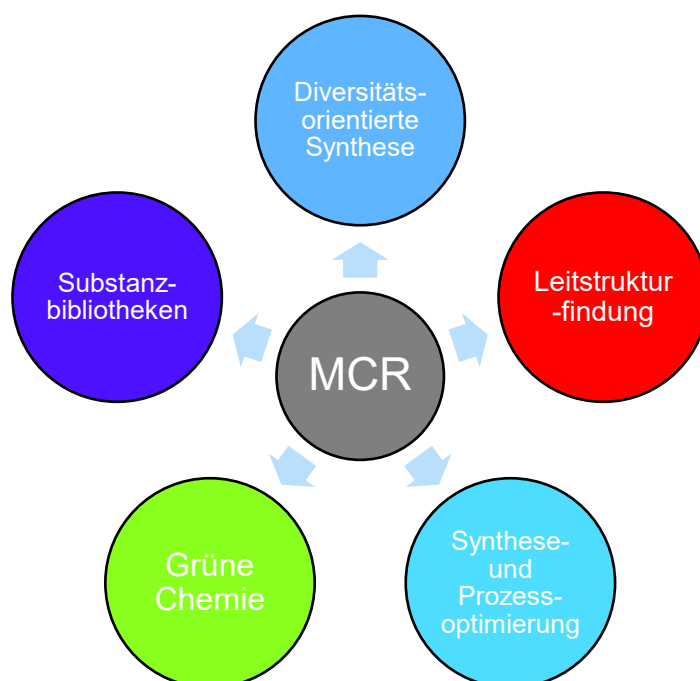
**Schema 9:** Klassische Beispiele für MCR.<sup>23,24,25</sup>

Vor allem auf dem Gebiet der Heterocyclensynthese haben in den vergangenen Jahrzehnten auch Übergangsmetall-katalysierte MCR eine zentrale Bedeutung eingenommen.<sup>26</sup> Als Konsequenz aus den meist milden Reaktionsbedingungen weisen Kreuzkupplungsreaktionen eine exzellente Kompatibilität mit zahlreichen polaren funktionellen Gruppen auf. Diese wiederum sind häufig vorteilhaft und notwendig für die Durchführung von MCR, was verdeutlicht warum diese beiden Konzepte sich so gut miteinander vereinen lassen.<sup>21</sup> Dementsprechend sind auch sequenziell Palladium-katalysierte Reaktionen, bei denen der eingesetzte Palladium-Katalysator für mehrere Reaktionsschritte verwendet wird, ein beliebtes Werkzeug in der Multikomponentensynthese.<sup>13</sup> Ein Beispiel für eine sequenziell Pd-katalysierte MCR ist die Dreikomponenten-Synthese eines Benzofurans (Schema 10).<sup>27</sup>



**Schema 10:** Amin-Propargylierungs-Sonogashira-Kupplungs-Cyclisierungs-Synthese nach Olivi.<sup>27</sup>

MCR vereinigen also mehrere Vorteile in sich (Abbildung 6). Ein inhärenter Vorteil ist neben der Syntheseoptimierung durch ökonomische und einfache Reaktionsführung auch die hohe funktionale und strukturelle Diversität. Unter geringem Aufwand lassen sich durch Variation der oft leicht zugänglichen Startmaterialien Substanzbibliotheken mit unterschiedlichen Substitutionsmustern erzeugen. Eine solche diversitätsorientierte Synthese findet breite Anwendung bei der Untersuchung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen, z.B. im Rahmen der Leitstrukturfindung für biologisch aktive Wirkstoffe.<sup>28</sup> Wie bereits erwähnt ist auch der ökologische Vorteil von MCR im Hinblick auf eine ressourcenschonende „Grüne Chemie“ häufig nicht von der Hand zu weisen.

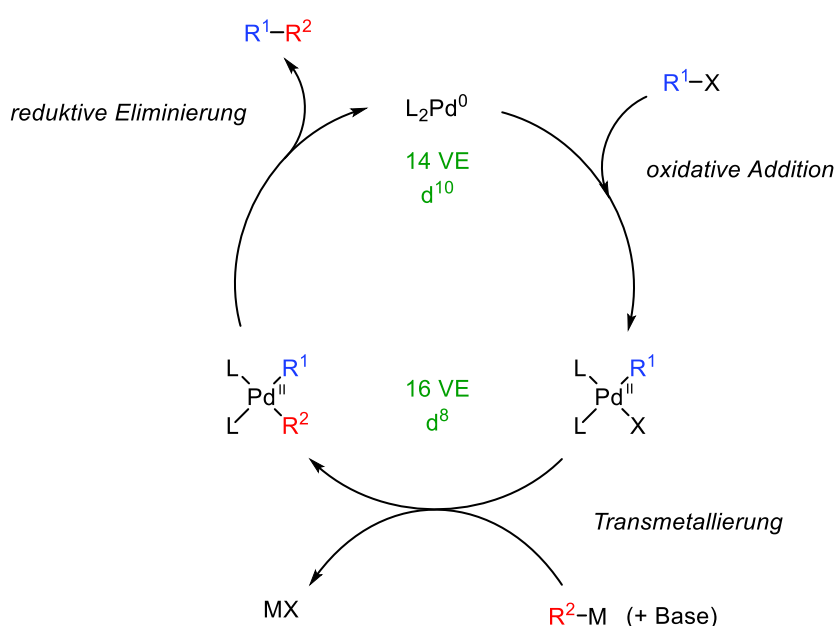


**Abbildung 6:** Potenzial und Anwendung von Multikomponentenreaktionen.

## 5.2 Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Seit dem Beginn des Aufstiegs der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen in den 1970er Jahren haben diese das Feld der Organischen Chemie im Hinblick auf Synthesestrategien und -methoden nachhaltig verändert.<sup>29</sup> Mit dem Chemie-Nobelpreis für Heck, Negishi und Suzuki im Jahr 2010 wurden deren frühe Beiträge zu dieser Entwicklung hochverdient gewürdigt.<sup>11</sup> Durch die immer häufigere Verwendung von Kreuzkupplungsreaktionen in der Synthese war bereits in den 1990er Jahren eine regelrechte Explosion neu zugänglicher und erfolgreich synthetisierter Moleküle festzustellen.<sup>30</sup> Die vielseitigen Methoden zur C-C- und C-Heteroatom-Bindungsknüpfung haben darüber hinaus Generationen von Chemikern inspiriert, diese Reaktionen weiterzuentwickeln. Dazu gehören weitreichende Untersuchungen zu eingesetzten Liganden und Katalysatorsystemen, Anstrengungen zur Absenkung der Katalysatorbeladung und eine generelle Verbesserung der Umweltverträglichkeit und Nachhaltigkeit.<sup>31</sup>

Zwischen den einzelnen Reaktionstypen gibt es im Detail zwar Unterschiede, Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen laufen jedoch vereinfacht stets nach dem gleichen Katalysezyklus ab (Schema 11). Nach der oxidativen Addition an eine reaktive Pd(0)-Spezies mit 14 Valenzelektronen (VE) bildet sich aufgrund der d<sup>8</sup>-Konfiguration des Metalls ein quadratisch planarer Pd(II)-Komplex mit 16 VE. Durch die Transmetallierung einer Organometall-Spezies wird der Substituent R<sup>2</sup> eingeführt. Abschließend wird durch reduktive Eliminierung die C-C-Bindung geknüpft, das Produkt wird freigesetzt und die Pd<sup>0</sup>-Spezies regeneriert. Für die reduktive Eliminierung müssen sich beide Reste in *cis*-Position befinden, weshalb häufig zuvor eine *trans-cis*-Isomerisierung stattfindet.

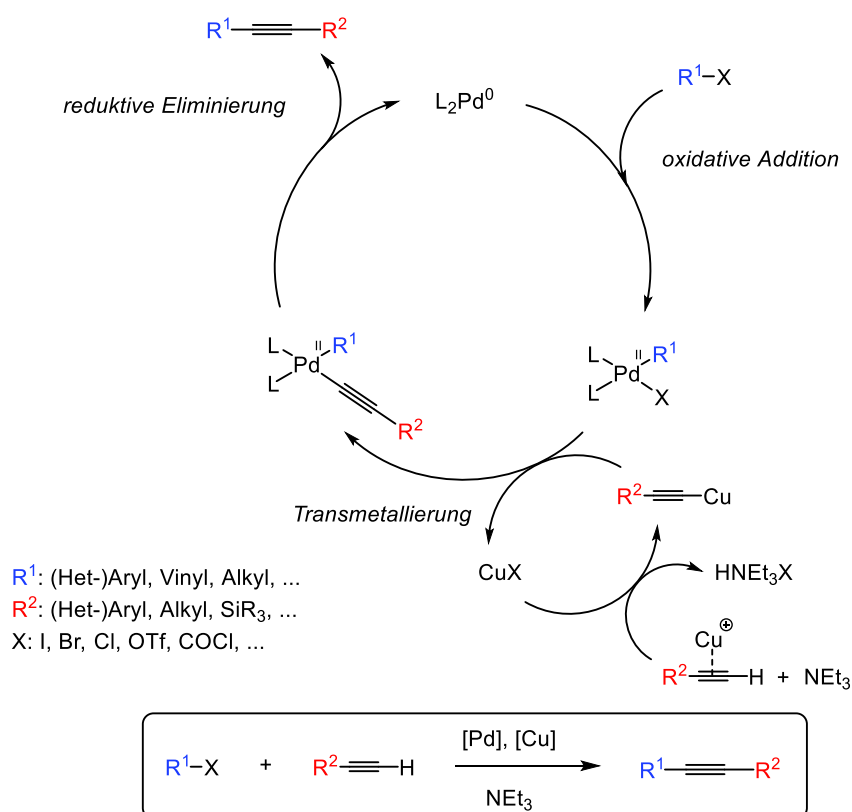


**Schema 11:** Allgemeiner Mechanismus von Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

5.2.1 *Sonogashira*-Kupplung

Die 1975 von Sonogashira und Hagihara vorgestellte *Sonogashira*-Kupplung ist eine Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen  $sp$ - und  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatomen, in der Regel zwischen terminalen Alkinen und Aryl- oder Vinylhalogeniden bzw. -triflaten.<sup>8a,32</sup> Die *Sonogashira*-Kupplung ist eine bimetallisch katalysierte Reaktion, bei der üblicherweise Kupfer(I) als Cokatalysator eingesetzt wird. Sie ist damit eng verwandt mit der *Stephens-Castro*-Reaktion zur Kupplung von Kupferacetylen mit Aryl- oder Vinylhalogeniden, die jedoch auf den stöchiometrischen Einsatz der explosiven Kupferacetylide und die Durchführung in siedendem Pyridin angewiesen ist.<sup>33</sup>

Der allgemein akzeptierte Mechanismus der *Sonogashira*-Kupplung (Schema 12) ergibt sich aus dem allgemeinen Mechanismus für Kreuzkupplungsreaktionen. Eine Besonderheit ist jedoch das Vorhandensein eines zweiten gekoppelten Katalysezyklus für den Kupfer-Cokatalysator: nach Deprotonierung des terminalen Alkins durch eine Base (hier Triethylamin) bildet sich *in situ* das Kupferacetylid, welches dann für die Transmetallierung zur Verfügung steht. Es wird angenommen, dass die Acidität des terminalen Alkins durch die  $\pi$ -Koordination an ein Kupfer(I)-ion erhöht wird.<sup>32b</sup> Nach der Transmetallierung wird der Kupfer(I)-Cokatalysator regeneriert und das Produkt kann durch reduktive Eliminierung freigesetzt werden. Die dabei zurückgebildete aktive  $L_2Pd(0)$ -Spezies steht für eine erneute initiale oxidative Addition zur Verfügung.



Schema 12: Mechanismusvorschlag für die *Sonogashira*-Kupplung.



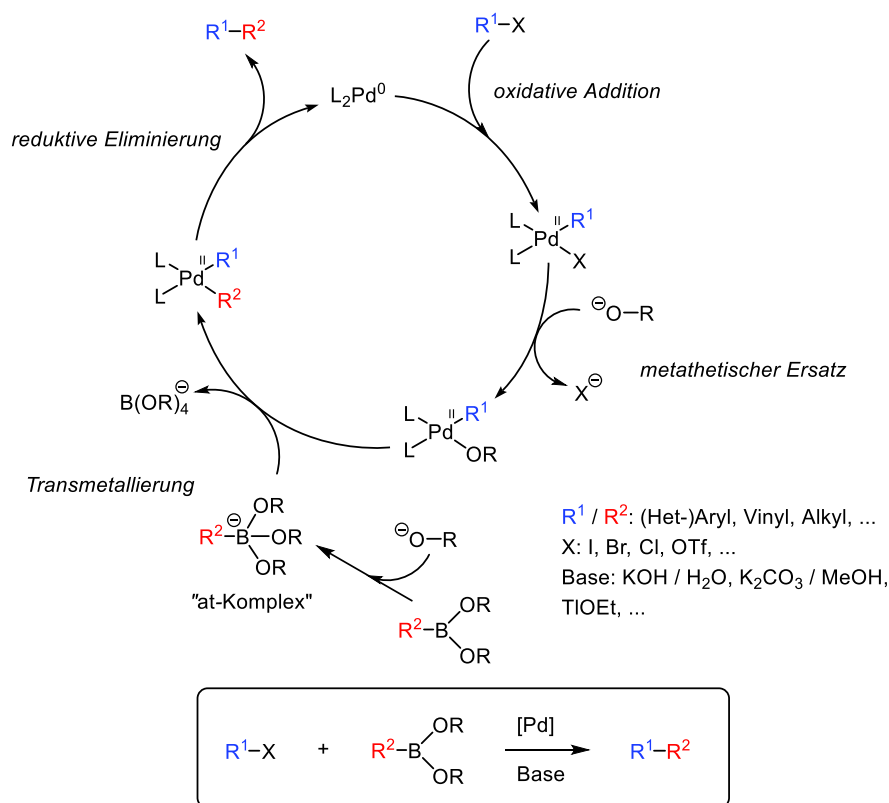
Wird statt einer Pd(0)-Quelle ein Pd(II)-Präkatalysator wie z.B. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eingesetzt, muss aus diesem zunächst die katalytisch aktive L<sub>2</sub>Pd(0)-Spezies gebildet werden. Dies kann z.B. nach Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) durch die eingesetzte Aminbase geschehen.<sup>34</sup> Eine weitere wahrscheinliche Variante ist die Bildung einer Dialkynyl-Palladium(II)spezies aus zwei Äquivalenten Kupfer(I)acetylid mit anschließender reduktiver Eliminierung. Dabei wird Pd(II) zu Pd(0) reduziert und ein durch Homo-Kupplung des Alkins entstandenes 1,3-Butadiin freigesetzt, welches in Spuren bei nahezu jeder *Sonogashira*-Kupplung als Nebenprodukt beobachtet werden kann.<sup>35</sup> Dieses Nebenprodukt ist auch auf die sogenannte *Glaser*-Kupplung zurückzuführen, welche aus terminalen Alkinen in Anwesenheit von Kupfer und geringen Mengen Sauerstoff ebenfalls 1-3-Butadiine bildet.<sup>36</sup> Bei der Durchführung von *Sonogashira*-Kupplungen ist es daher wichtig, auf Sauerstoffausschluss zu achten. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass auch eine große Anzahl an Methoden für eine kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung bekannt ist. Dies bringt beispielsweise die Vorteile mit sich, dass die Reaktion auch unter aeroben Bedingungen durchgeführt werden kann und die Verwendung einer größeren Anzahl von Lösungsmitteln möglich ist.<sup>37</sup> In der Regel gehen mit dem Verzicht auf den Kupfer-Cokatalysator jedoch auch eine geringere Reaktivität und längere Reaktionszeiten einher.

### 5.2.2 Suzuki-Kupplung

Die wohl bedeutendste Kreuzkupplungsreaktion ist die *Suzuki*-Kupplung. Sie wurde 1981 vorgestellt und hat zusammen mit den anderen Kreuzkupplungsreaktionen die Organische Synthesechemie revolutioniert.<sup>38</sup> Die *Suzuki*-Kupplung wird hauptsächlich zur Bindungsknüpfung zwischen zwei sp<sup>2</sup>-hybridisierten aromatischen Kohlenstoffatomen eingesetzt. Dabei reagieren Organoboronsäuren oder -boronsäureester unter Palladium-Katalyse meist mit Arylhalogeniden, aber auch anderen Verbindungen, die eine oxidative Addition mit einem Pd(0)-Komplex eingehen können (z. B: OTf, OTs, OMs). Zu den Vorteilen der *Suzuki*-Kupplung gehören die leichte Zugänglichkeit der ungiftigen organischen Boronsäuren und -ester sowie deren gute Handhabbarkeit und Stabilität. Darüber hinaus ist die Reaktion sehr vielseitig und tolerant gegenüber einer großen Anzahl an funktionellen Gruppen. Wie bei der *Sonogashira*-Kupplung ist auch für eine *Suzuki*-Kupplung stets eine Base notwendig, worauf bei der Auswahl der Substrate geachtet werden sollte.

Beim Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung gibt es eine Besonderheit (Schema 13).<sup>38d</sup> Da Borverbindungen Elektronenmangelverbindungen sind, muss vor der Transmetallierung mit Hilfe der Base die Bildung des sog. „at-Komplexes“ erfolgen, wodurch die C-B-Bindung einen stärker antibindenden Charakter erhält. Zudem wird angenommen, dass ein metathetischer Ersatz durch ein weiteres Äquivalent Base stattfindet, was die Elektrophilie des Pd-Komplexes

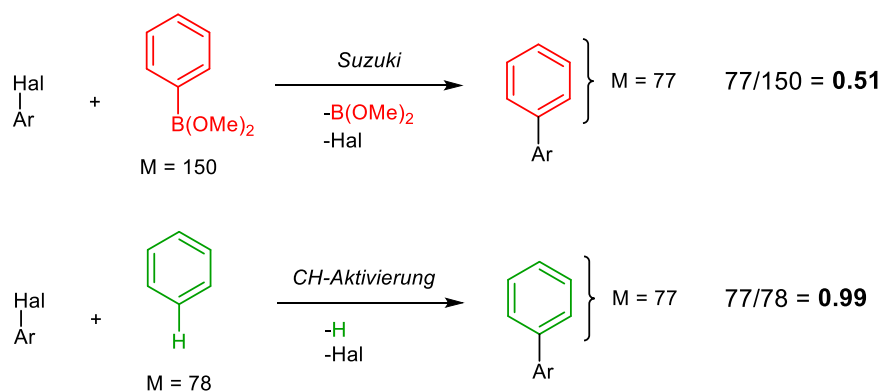
erhöht. Abschließend wird das Produkt unter C-C-Bindungsknüpfung durch reduktive Eliminierung freigesetzt und der Pd(0)-Katalysator zurückgewonnen.



**Schema 13:** Mechanismusvorschlag für die *Suzuki*-Kupplung.

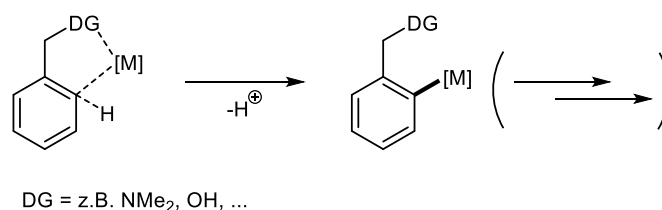
### 5.2.3 CH-Aktivierung / Direkte Arylierung

Eine zunehmend an Bedeutung gewinnende Alternative bzw. Ergänzung zu den klassischen Kreuzkupplungsreaktionen ist die CH-Aktivierung.<sup>39</sup> Die Definition dieses Begriffs beinhaltet die Metall-katalysierte Spaltung einer C-H-Bindung und die daraus resultierende Bildung eines organometallischen Intermediats.<sup>40</sup> Im Kontext von Kreuzkupplungsreaktionen verwendet man jedoch häufig den Begriff der *direkten Arylierung*. Dieser bezeichnet allgemein die Arylierung einer (meist aromatischen) C-H-Bindung ohne vorherige Funktionalisierung. Die Ausnutzung der Reaktivität dieser „Nicht-Funktionalität“ einer C-H-Bindung macht den Reiz dieser Methode aus, da auf die teils aufwändige stöchiometrische Bildung metallorganischer Startmaterialien verzichtet werden kann. Ein wichtiges Stichwort in diesem Zusammenhang ist auch die Atomökonomie.<sup>41</sup> Diese beschäftigt sich mit der Frage, wie viel Masse der Ausgangsmaterialien sich im Endprodukt wieder findet, und welcher Anteil als Nebenprodukt bzw. Abfall entsteht. Betrachtet man beispielsweise die *Suzuki*-Kupplung eines Arylhalogenids mit Phenylboronsäure-dimethylester, finden sich nur etwa 51 % der Masse des Bororganyls im Endprodukt wieder (Schema 14, oben). Im Falle einer CH-Aktivierung von Benzol geht dieses zu knapp 99 % ins Endprodukt über (Schema 14, unten).



**Schema 14:** Vergleich von *Suzuki*-Kupplung und CH-Aktivierung im Hinblick auf Atomökonomie.

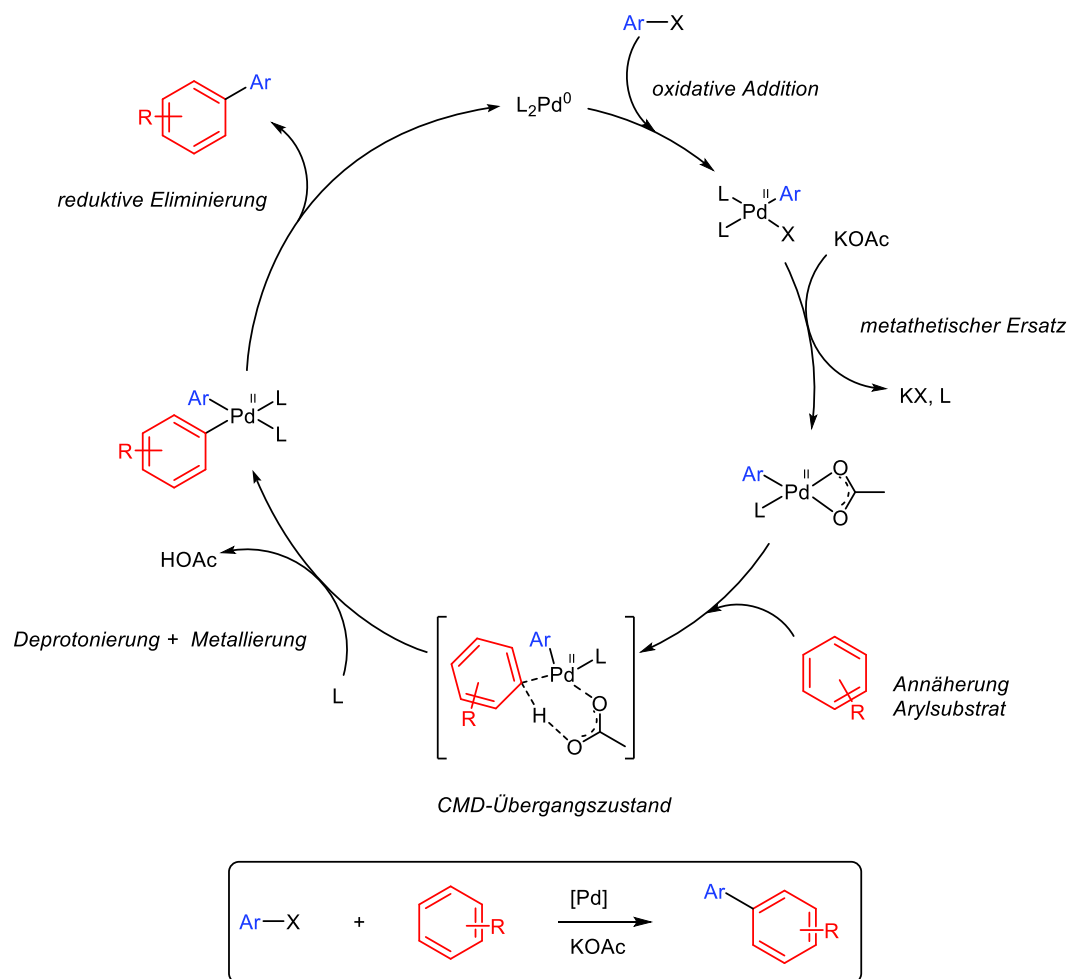
Im Vergleich zu den ausgezeichnet erforschten und etablierten Kreuzkupplungsreaktionen befindet sich das Gebiet der CH-Aktivierungen noch in einem frühen Stadium. In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat sich ein Großteil der Forschung mit der Entwicklung *dirigierter* CH-Aktivierungs-Reaktionen beschäftigt (Schema 15).<sup>42</sup> Diese basieren auf der Anwesenheit dirigierender Gruppen im Substrat, welche durch den „Komplex-induzierten-Annäherungs-Effekt“ (*complex-induced proximity effect*, CIPE)<sup>43</sup> eine selektive *ortho*-Metallierung begünstigen. Mittlerweile sind auch dirigierte CH-Aktivierungen bekannt, die eine *meta*- oder *para*-Selektivität aufweisen.<sup>44</sup> Die generell weniger beachteten, aber stetig interessanter werdenden *nicht-dirigierten* CH-Aktivierungs-Reaktionen zeichnen sich dadurch aus, dass keine dirigierende Gruppe vorhanden ist.<sup>45</sup> Hierfür eignen sich beispielsweise Heteroaromaten mit unsymmetrisch verteilter Elektronendichte oder sehr elektronenreiche, nucleophile Aromaten.



**Schema 15:** Dirigierte CH-Aktivierung.

Die Palladium-Katalyse spielt auch bei CH-Aktivierungen eine große Rolle.<sup>46</sup> Wie auch bei den Kreuzkupplungsreaktionen ist die Ausnutzung der hervorragenden Reaktivität intermediär gebildeter Organopalladium-Spezies das Ziel. Damit diese trotz der im Allgemeinen geringeren Reaktivität der C-H-Bindung entsteht, müssen zusätzliche Voraussetzungen erfüllt sein. Wie bereits erwähnt, ist ein wichtiger Faktor die Beschaffenheit des Substrats im Hinblick auf dirigierende Gruppe, Acidität und Elektronendichteverteilung. Auch die Wahl des richtigen Katalysators und / oder Liganden ist von zentraler Bedeutung, ebenso der Einsatz der passenden Base sowie die sonstigen Reaktionsbedingungen. Häufig sind neben hohen

Temperaturen von 120-150 °C und langen Reaktionszeiten bis zu mehreren Tagen auch hohe Katalysatorbeladungen von 10 mol% notwendig, um CH-Aktivierungen effektiv zu katalysieren.<sup>47</sup> Eine weitere Gemeinsamkeit vieler Methoden ist die Verwendung von Pd(OAc)<sub>2</sub> als Katalysator sowie der Einsatz von Carbonat- oder Carboxylat-Basen. Ein Grund hierfür könnte im Mechanismus zu finden sein. Obwohl CH-Aktivierungen zahlreiche mechanistische Pfade durchlaufen können, wird für Pd-katalysierte direkte Arylierungen häufig der Mechanismus einer „konzertierten Metallierung-Deprotonierung“ (*concerted metalation-deprotonation*, CMD) angenommen (Schema 16).<sup>48</sup> Die Base spielt dabei eine zentrale Rolle. Durch gleichzeitige Koordination an den Pd-Katalysator und Abstraktion des aromatischen Protons agiert die Base als „Vermittler“ und hilft bei der Bildung der Pd-C-Spezies. Ist diese einmal entstanden, steht der Freisetzung des Produkts durch reduktive Eliminierung nichts mehr im Wege.



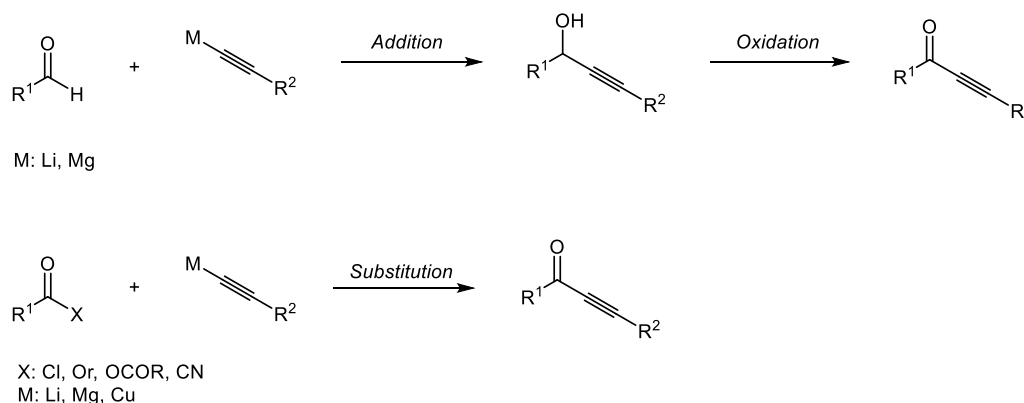
**Schema 16:** Mechanismusvorschlag für die direkte Arylierung durch CH-Aktivierung eines Aromaten.

CH-Aktivierungsreaktionen bieten sowohl großes synthetisches Potenzial als auch viel Spielraum für weitere methodische Optimierungen und Verbesserung, z.B. in Bezug auf Katalysatoreffizienz.<sup>39a</sup> Die Forschung auf diesem Gebiet wird daher auch in den kommenden Jahren stetig vorangetrieben werden.

### 5.3 Alkinone

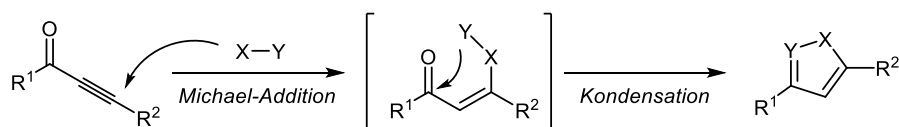
Seit über 40 Jahren ist bekannt, dass anstelle von Aryl- und Vinylhalogeniden oder -Triflaten auch aromatisch Säurechloride in einer *Sonogashira*-Kupplung mit terminalen Alkinen gekuppelt werden können.<sup>49</sup> Wie bereits in Kapitel 4 erwähnt, ist es der Arbeitsgruppe Müller gelungen, auf dieser Basis eine Methode zur katalytischen Generierung von Alkinonen zu entwickeln. Diese ist der Ausgangspunkt für sequenzielle Transformationen zu Heterocyclen im Sinne von MCR.<sup>16</sup> Wenige Jahre später wurde von der Arbeitsgruppe Müller auch eine kupferfreie Variante dieser Reaktion vorgestellt.<sup>37a,b</sup> Auch eine Pd-katalysierte *in situ* Erzeugung des terminalen Alkins aus Ethynylmagnesiumbromid und einem Aryliodid (*Kumada*-Kupplung<sup>50</sup>) sowie die sequenziell katalysierte Kupplung mit einem Säurechlorid zum Alkinon wurde entwickelt.<sup>51</sup>

Klassische Alkinonsynthesen beruhen meist auf der Addition metallierter Alkynyl-Spezies an Carbonylverbindungen (Schema 17).<sup>52</sup> Ein großer Vorteil der katalytischen Generierung von Alkinonen ist daher der Wegfall der zusätzlichen teils aufwändigen Herstellungsschritte zur Synthese der entsprechenden Lithium-, Magnesium- oder Kupferacetylide. Die ökonomischen und verfahrenstechnischen Vorteile einer MCR kommen natürlich auch hier zum Tragen.



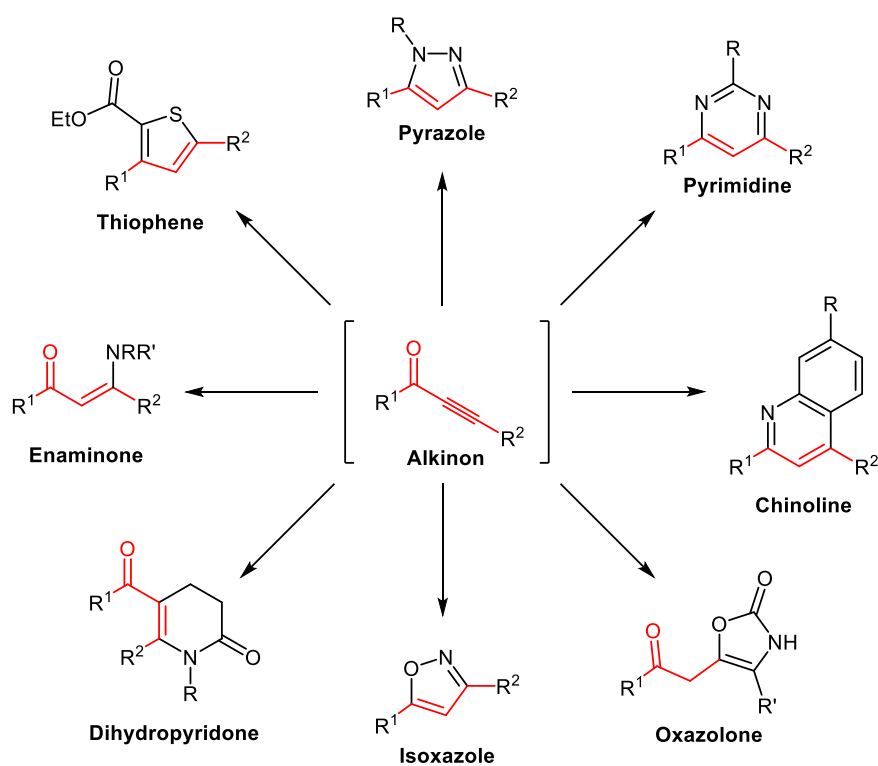
**Schema 17:** Zwei Beispiele für klassische Alkinonsynthesen.<sup>52a,b,c</sup>

Alkinone sind Syntheseäquivalente zu 1,3-Dicarbonylverbindungen und damit wertvolle Bausteine in der Heterocyclensynthese. Vor allem *Michael*-Additionen und Cyclokondensationen bieten sich als Reaktionstyp ausgehend von Alkinonen an. Da die Cyclokondensationsreaktion häufig von einer nucleophilen *Michael*-Addition an das Alkinon eingeleitet wird, weisen diese Reaktionen oft eine sehr gute Regioselektivität auf (Schema 18). Der Grund dafür ist, dass im Allgemeinen das nucleophilere Zentrum X des reagierenden Binucleophils am *Michael*-System angreift, während der etwaige zweite Angriff des schwächer nucleophilen Teils Y anschließend am Carbonyl-Kohlenstoff stattfindet.



**Schema 18:** Michael-Addition/Cyclokondensation mit Binucleophil X-Y an einem Alkinon.

Diese Reaktivität wurde in der Arbeitsgruppe Müller u.a. erfolgreich zur Synthese von Pyrimidinen, Pyrazolen, Enaminonen, Thiophenen, Chinolinen, Dihydropyridonen, Oxazolonen und Isoxazolen ausgenutzt (Schema 19).<sup>16,19b,37a,53</sup> Dies stellt nur einen kleinen Ausschnitt der Alkinon-basierten Heterocyclensynthesen dar, verdeutlicht jedoch das große synthetische Potenzial dieser Substanzklasse.



**Schema 19:** Synthesepotenzial von Alkinonen.<sup>16,19b,37a,53</sup>

## 5.4 Methoden

### 5.4.1 Absorptionsspektroskopie<sup>54</sup>

Zur Untersuchung der Absorptionseigenschaften bestimmter hergestellter Substanzen wurde innerhalb dieser Arbeit das UV/vis-Zweistrahlspektrometer Lambda 19 der Firma PerkinElmer® verwendet. Als Lichtquelle dienen eine Deuteriumlampe für den UV-Bereich (190 - 380 nm), sowie eine Halogenlampe für den sichtbaren Bereich (380 - 800 nm). Die Funktionsweise eines Absorptionsspektrometers beruht auf der Bestrahlung einer Probenlösung mit monochromatischem Licht und der Detektierung des „fehlenden“ Lichtanteils hinter der Probe, der sog. *Extinktion*.

Der schematische Aufbau eines Zweistrahlspektrometers ist in Abbildung 7 dargestellt. Der Monochromator gewährleistet, dass nur Licht einer bestimmten Wellenlänge eingestrahlt wird. Der Lichtstrahl wird aufgespalten und einerseits durch die Probenlösung, andererseits durch eine Referenzlösung, die nur aus dem verwendeten Lösungsmittel besteht, geleitet. Der Detektor erfasst das transmittierte Licht, welches dann zur Erstellung des Absorptionsspektrums als Funktion der eingestrahlten Wellenlänge aufgetragen werden kann.

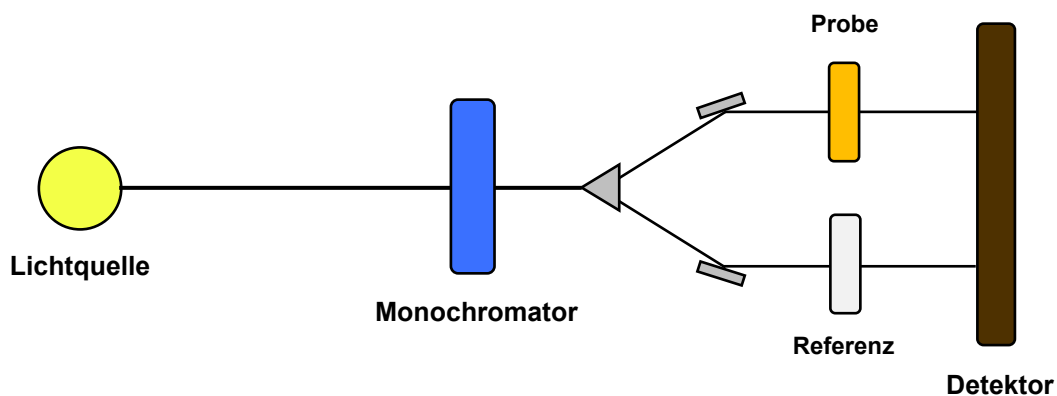


Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines Zweistrahlspektrometers.

Der Großteil der Extinktion ergibt sich bei ausreichend geringer Probenkonzentration aus der molekularen Absorption. Ein Molekül absorbiert Licht, wenn ein eingestrahltes Photon exakt die Energie eines elektronischen Übergangs besitzt. Dies bedeutet, dass das Molekül aus dem Grundzustand in einen angeregten Zustand versetzt wird. Elektronen können aus bindenden  $\sigma$ - und  $\pi$ -Orbitalen oder aus nichtbindenden n-Orbitalen in antibindende  $\sigma^*$  oder  $\pi^*$ -Orbitale angeregt werden. Da Molekülorbitale diskrete Energieniveaus aufweisen, sind die Absorptionsbanden in der Theorie scharf. Durch verschiedene beteiligte Schwingungsniveaus und Lösungsmittelleffekte bestehen Absorptionsspektren in der Praxis meist aus breiteren Banden.

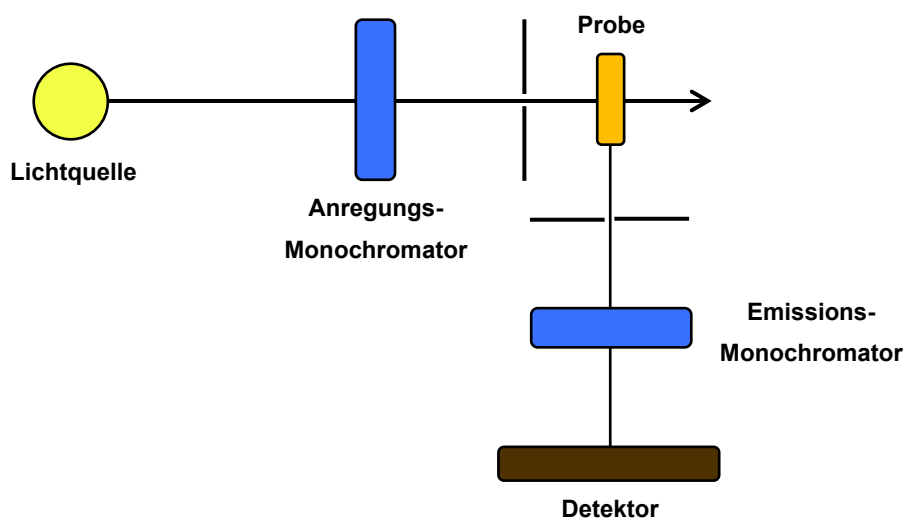
Zur Quantifizierung von Absorptionsvorgängen dient das *Lambert-Beer'sche* Gesetz (Gleichung 1). Die Extinktion  $E$  einer Probenlösung in Abhängigkeit der Wellenlänge  $\lambda$  steht in einem linearen Zusammenhang zu Probenkonzentration  $c$ , Küvettenlänge  $l$  und dem substanzabhängigen Extinktionskoeffizienten  $\varepsilon_\lambda$ . Dieser kann bei bekannter Konzentration einer Probenlösung aus der Extinktion bestimmt werden.

$$E(\lambda) = \varepsilon_\lambda \cdot c \cdot l \quad (1)$$

Je höher der Extinktionskoeffizient einer Substanz, desto mehr Licht einer bestimmten Wellenlänge kann die Substanz absorbieren.

### 5.4.2 Fluoreszenzspektroskopie<sup>55</sup>

In einem Fluoreszenzspektrometer wird nicht die Absorption bzw. Extinktion einer Substanz, sondern die *Emission* gemessen. Bestimmte Moleküle kehren aus einem elektronisch angeregten Zustand in den Grundzustand zurück, indem sie Strahlung abgeben. Geschieht dies von einem angeregten Singulettzustand heraus, bezeichnet man dies als *Fluoreszenz*. Wenn fluoreszierende Moleküle mit Licht bestrahlt werden, emittieren sie also ihrerseits Licht. Wird die Lichtquelle abgeschaltet, endet auch die Emission praktisch augenblicklich, da Fluoreszenz typischerweise nur eine Lebensdauer von 1 bis 100 ns besitzt. Daraus ergibt sich auch der schematische Aufbau eines Fluoreszenzspektrometers (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Schematischer Aufbau eines Fluoreszenzspektrometers.



Anders als beim Absorptionsspektrometer befindet sich der Detektor in einem 90°-Winkel zum Anregungslichtstrahl, da nur das emittierte Licht detektiert werden soll. Über den Anregungsmonochromator wird die gewünschte Anregungswellenlänge eingestellt, die typischerweise dem längstwelligsten Absorptionsmaximum der Substanz entspricht. Mithilfe des Emissionsmonochromators lässt sich die Emission bei verschiedenen Wellenlängen detektieren, woraus sich das Fluoreszenzspektrum ergibt. Die Probelösung sollte stark verdünnt sein mit einer Extinktion von unter 0.05. So lassen sich Messfehler z.B. durch Aggregation oder Reabsorption vermeiden.

Zur photophysikalischen Charakterisierung von Fluorophoren werden typischerweise das Emissionsmaximum, der *Stokes-Shift* und die Fluoreszenzquantenausbeute bestimmt. Der *Stokes-Shift* beschreibt die Energiedifferenz zwischen Absorption und Emission. Diese Differenz kommt durch verschiedene Effekte zustande. Zum einen erfolgt die Anregung aus dem elektronischen Grundzustand in den elektronisch angeregten Zustand häufig in einen höheren vibronischen Zustand. Dieser kann strahlungslos relaxieren und verliert so an Energie, bevor es zur Fluoreszenz kommt. Ein weiterer Effekt ist die Lösungsmittelrelaxation. Durch die elektronische Anregung kommt es im Allgemeinen zu einer Änderung des Dipolmoments im Molekül. Die Lösungsmittelmoleküle ändern daraufhin ihre Orientierung und Anordnung, wodurch es zu einer Stabilisierung des elektronisch angeregten Zustandes kommt. Der Grundzustand hingegen wird energetisch angehoben. Daraus ergibt sich eine geringere Energiedifferenz zwischen beiden Zuständen. Zur Berechnung des *Stokes-Shift*  $\Delta\tilde{\nu}$  wird die Differenz aus Absorptionsmaximum und Emissionsmaximum gebildet und üblicherweise in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben (Gleichung 2).

$$\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{\max,em}} \quad (2)$$

Die Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  gibt an, welcher Anteil des vom Molekül absorbierten Lichts in emittiertes Licht umgewandelt wird und ist nichts anderes als der Quotient aus der Menge der Anzahl der emittierten Photonen und der Anzahl der absorbierten Photonen (Gleichung 3).

$$\Phi_F = \frac{\text{Anzahl (emittierte Photonen)}}{\text{Anzahl (absorbierte Photonen)}} \quad (3)$$

Da sich die genaue Anzahl der jeweiligen Photonen in der Praxis nur mit bestimmten Geräten messen lässt, erfolgt die Bestimmung von  $\Phi_F$  für Substanzen häufig mithilfe einer Relativmethode unter Verwendung von Referenzfluorophoren, deren Fluoreszenzquantenausbeuten bekannt sind. Aus den Verhältnissen der Absorption  $A$  und der

Emission  $F$  kann die Quantenausbeute mit einem Messfehler von etwa 10 % bestimmt werden (Gleichung 4). Bei unterschiedlichen Lösungsmitteln für Probe und Referenz müssen außerdem die Brechungsindizes  $n$  mit einbezogen werden.

$$\Phi_{Probe} = \Phi_{Referenz} \cdot \frac{F_{Probe}}{F_{Referenz}} \cdot \frac{A_{Referenz}}{A_{Probe}} \cdot \left( \frac{n_{Probe}}{n_{Referenz}} \right)^2 \quad (4)$$

Zur Bestimmung der Quantenausbeuten der Substanzen in dieser Arbeit wurden 2,5-Diphenyloxazol in Methanol ( $\Phi_F = 0.86$ )<sup>56</sup> und Coumarin 1 in Ethanol ( $\Phi_F = 0.73$ )<sup>57</sup> als Referenzen verwendet. Die Auswahl wurde so getroffen, dass Absorptions- und Emissionseigenschaften von Probe und Referenz möglichst ähnlich sind.

## 5.5 Isoxazole

Isoxazole sind fünfgliedrige aromatische Heterocyclen, die je ein Sauerstoff- und ein Stickstoffatom aufweisen. Im Gegensatz zu den isomeren Oxazolen befinden sich die Heteroatome in 1,2-Position statt in 1,3-Position und sind dementsprechend benachbart (Abbildung 9).

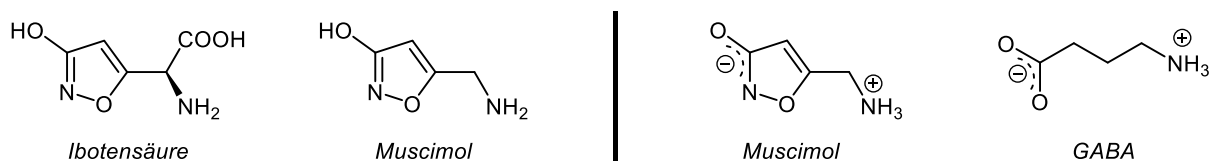


**Abbildung 9:** Strukturen von Isoxazol und Oxazol.

### 5.5.1 Eigenschaften und Nutzung

In der Organischen Chemie sind Isoxazole wichtige Verbindungen mit einzigartigen Eigenschaften. Eine Besonderheit des Isoxazols im Vergleich zu anderen kleinen Ringen ist die benachbarte 1,2-Position der elektronegativen Heteroatome, welche beide in der Lage sind *H*-Brücken-Wechselwirkungen mit vielen Enzymen und Rezeptoren einzugehen.<sup>58</sup>

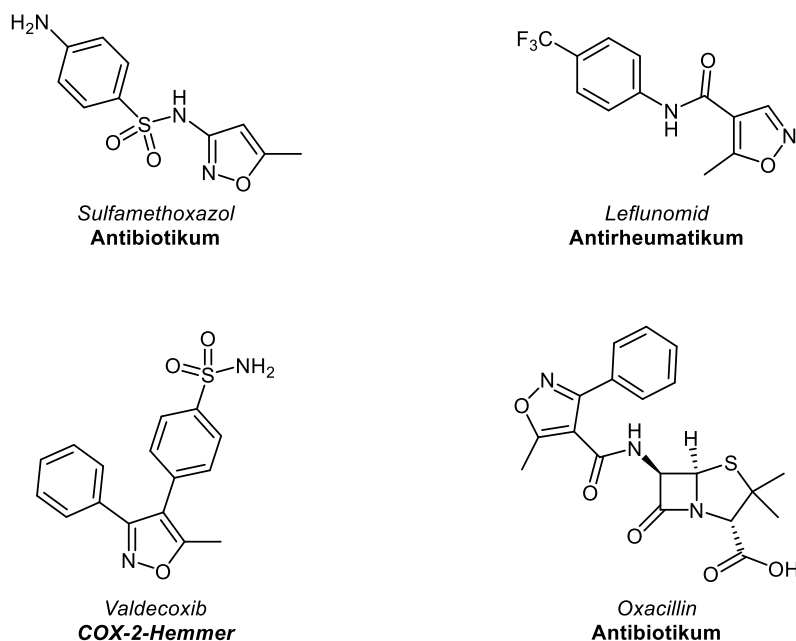
Die wohl bekanntesten Naturstoffe, die das Isoxazol-Grundgerüst enthalten, sind Ibotensäure und Muscimol (Abbildung 10, links).<sup>59</sup> Beide Verbindungen wurden aus dem Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) isoliert und tragen wesentlich zu dessen psychoaktiver Wirkung bei. Während die eher schwach aktive Ibotensäure vom Pilz synthetisiert wird, entsteht das Muscimol vermutlich durch spontane Decarboxylierung der Ibotensäure im Pilzmaterial. Dieser Vorgang läuft sehr leicht ab und bedarf keiner Enzymkatalyse.<sup>60</sup>



**Abbildung 10:** Strukturen von Ibotensäure und Muscimol / Strukturanalogie von Muscimol und GABA.

Die biologische Wirkung von Muscimol folgt aus dessen Strukturanalogie zur  $\gamma$ -Aminobuttersäure ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) in der zwitterionischen Form (Abbildung 10, rechts). Dadurch agiert es als potenter GABA-Agonist und geht Wechselwirkungen mit verschiedenen GABA-Rezeptoren ein.<sup>61</sup> Weil GABA ein zentraler inhibierender Neurotransmitter ist, verändert die Einnahme von Muscimol die neuronale Aktivität in verschiedenen Bereichen des Gehirns, was dessen psychoaktive Wirkung verursacht.<sup>62</sup>

Es ist daher nicht verwunderlich, dass eine Reihe von Isoxazolen und Isoxazolderivaten Anwendung in der Neuropsychiatrie finden.<sup>63</sup> Isoxazole sind jedoch auch für weitere pharmazeutische Anwendungsgebiete geeignet. Dazu gehören Substanzen mit schmerzstillenden,<sup>64</sup> entzündungshemmenden,<sup>65</sup> antimikrobiellen,<sup>66</sup> antiviralen<sup>67</sup> oder auch anticancerogenen<sup>68</sup> Eigenschaften. Einige Beispiele für kommerzielle eingesetzte Wirkstoffe auf Isoxazolbasis sind Sulfamethaxol, Leflunomid, Valdecoxib und Oxacillin (Abbildung 11).<sup>69</sup>



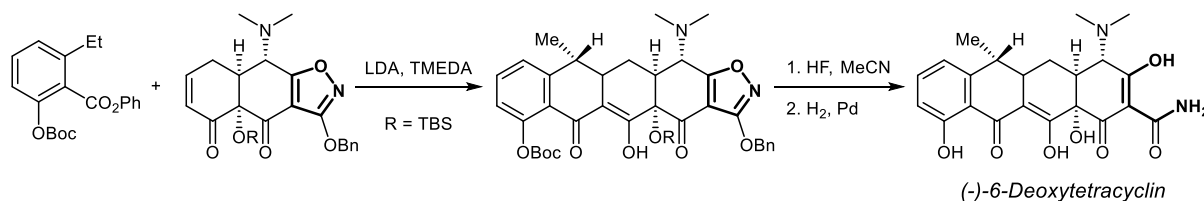
**Abbildung 11:** Kommerziell eingesetzte Wirkstoffe mit Isoxazolkern.

Eine Analyse der Häufigkeit verschiedener Ringsysteme in kommerziell erhältlichen Pharmazeutika aus dem Jahr 2014 kommt zu dem Ergebnis, dass der Isoxazolring auf Rang 33 von 351 Ringsystemen liegt.<sup>70</sup> Auch das bekräftigt die nicht unerhebliche Bedeutung dieser Heterocyklen. Die Anwendungsmöglichkeiten von Isoxazolen beschränken sich jedoch nicht auf den medizinischen Bereich. Auch im Pflanzenschutz wird eine große Anzahl von Oxazolen und Isoxazolen sowie gesättigten, bicyclischen und oxidierten Derivaten als Herbizide, Fungizide und Insektizide eingesetzt.<sup>71</sup>

Photophysikalische Eigenschaften von Isoxazolen sind in der Literatur dagegen kaum untersucht. Bis auf einige wenige und z.T. viele Jahrzehnte alte Absorptionsmessungen sind keine Daten vorhanden.<sup>72</sup> Rudimentäre Untersuchungen der Emissionseigenschaften wurden bisher nur an 5-(1'-Naphthyl)-3-phenylisoxazol durchgeführt.<sup>73</sup>

Isoxazole sind zudem nicht nur als Wirkstoffe interessant. Auch als Bausteine und Intermediate in der Organischen Synthese haben sie sich seit längerem etabliert.<sup>74</sup> Sie agieren dabei primär als maskierte Syntheseäquivalente zu 1,3-Dicarbonylverbindungen, was in der Spaltbarkeit der N–O-Bindung unter relativ milden Bedingungen (z.B. unter basischen

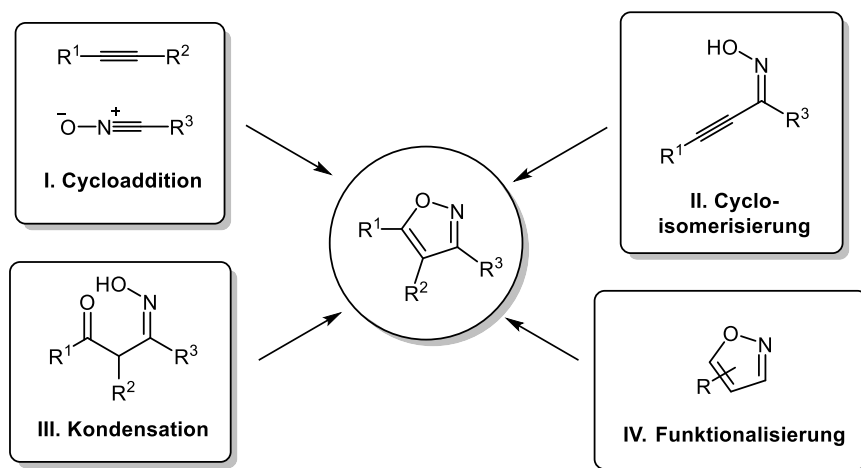
Bedingungen oder durch Hydrogenolyse) begründet liegt. Dies wurde in der Totalsynthese von Naturstoffen vielfach genutzt.<sup>75</sup> Ein Beispiel ist die Anwendung in der Synthese von Tetracyclinderivaten. Dieser Isoxazolbasierte Ansatz wurde erstmals 1978 von Stork *et al.* vorgestellt und kürzlich für eine verbesserte Synthese von Myers *et al.* wieder aufgegriffen.<sup>76</sup> Der Isoxazolring dient hierbei in den verschiedenen Vorstufen als Schutzgruppe für die  $\beta$ -Ketoamidfunktion, welche im letzten Schritt durch Pd-katalysierte Hydrierung freigesetzt wird (Schema 20).



**Schema 20:** Isoxazolbasierter Ansatz zur Synthese von (-)-6-Deoxytetracyclin nach Myers.<sup>76</sup>

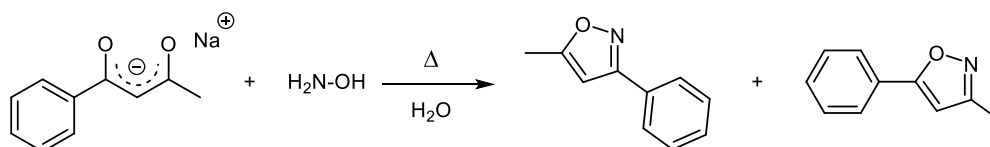
### 5.5.2 Isoxazolsynthesen

Synthesen von substituierten Isoxazolen werden in der Literatur hauptsächlich über drei verschiedene Ansätze realisiert, die sich aus der Struktur des Isoxazols ergeben: Cycloaddition (I), Cycloisomerisierung (II) und Kondensation (III). Ein weiterer Zugang zu substituierten Isoxazolen ist naturgemäß die direkte Funktionalisierung bestehender Isoxazolderivate (IV, Schema 21).<sup>77</sup>



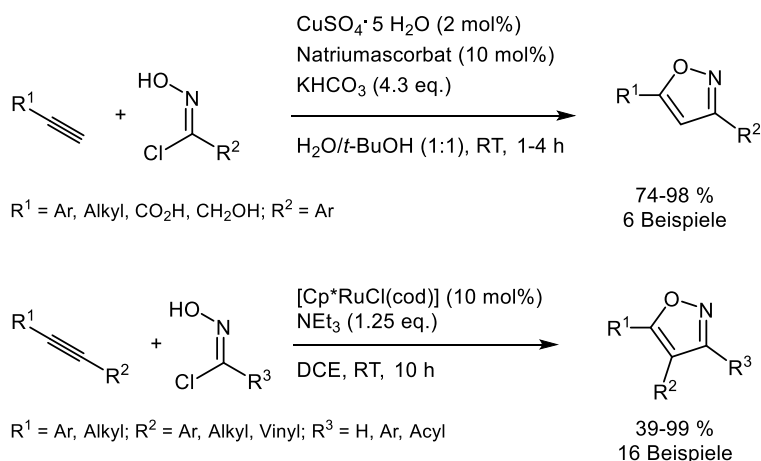
**Schema 21:** Synthesewege zur Herstellung mehrfach substituierter Isoxazole.<sup>77</sup>

Die erste Isoxazolsynthese wurde 1888 von Claisen durchgeführt.<sup>78</sup> Durch eine Kondensation von Hydroxylamin und dem Natriumsalz von Benzoylacetone in wässriger Lösung wurden 3,5-substituierte Isoxazole hergestellt (Schema 22). Ausbeute und Regiochemie dieser Reaktion sind jedoch nicht bekannt.



Schema 22: Erste Isoxazolsynthese nach Claisen.<sup>78</sup>

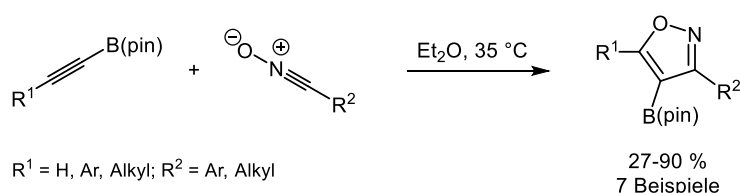
Die Anwendung einer **Cycloaddition** (Schema 21, I) als Schlüsselschritt für die Isoxazolsynthese wurde erstmals 1946 von Quilico vorgestellt.<sup>79</sup> Das Prinzip einer 1,3-dipolaren Cycloaddition von Alkinen und (häufig *in situ* generierten) Nitriloxiden ist heute die wichtigste Methode zur Synthese von Isoxazolen und wurde über die Jahre stetig weiter erforscht und verbessert.<sup>77a</sup> Vor allem metallkatalysierte Cycloadditionen kamen in den letzten Jahrzehnten vermehrt zum Einsatz. 2005 wurde von Fokin eine kupferkatalysierte Variante vorgestellt, welche bei Raumtemperatur abläuft und selektiv das 3,5-disubstituierte Isoxazol liefert (Schema 23, oben).<sup>80</sup> Drei Jahre später veröffentlichte die gleiche Gruppe eine Methode zur [3+2]-Cycloaddition unter Verwendung eines Ruthenium-Katalysators, welche sich zur Synthese von 3,4-disubstituierten und 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen eignet und daher komplementär zur kupferkatalysierten Variante ist (Schema 23, unten).<sup>81</sup> Eine Erweiterung der Ru-katalysierten Variante zur Synthese von 4-Haloisoxazolen (Cl, Br, I) ist ebenfalls möglich. Hierbei wird statt eines terminalen oder zweifach substituierten Alkins ein 1-Haloalkin als Dipolarophil unter nur leicht veränderten Reaktionsbedingungen eingesetzt.<sup>82</sup>



Schema 23: Cu-katalysierte (oben) und Ru-katalysierte (unten) Cycloaddition zur Synthese substituierter Isoxazole nach Fokin.<sup>80,81</sup>

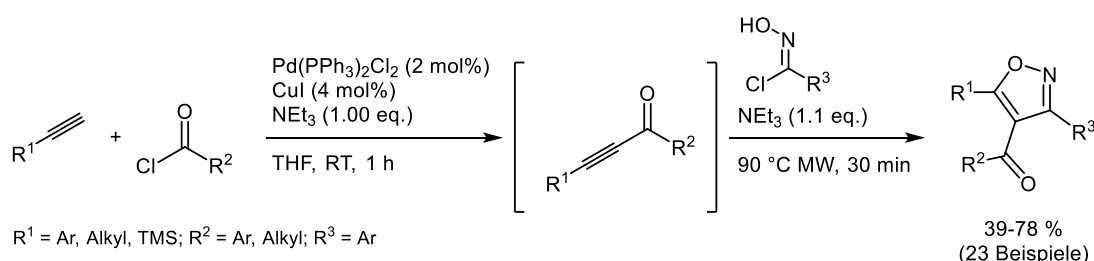
Die Aktualität und Nützlichkeit der Ru-katalysierten Cycloaddition zeigt sich auch in einer Publikation von 2018, wo diese Methode zu Synthese verschiedener entzündungshemmender Valdecoxib-Derivate angewendet wurde.<sup>83</sup>

Ein Beispiel für eine unkatalsierte Cycloaddition zu funktionalisierten Isoxazolen ist die 2001 von Harrity vorgestellte Methode zur Reaktion von Nitriloxiden mit Pinakolboran-substituierten Alkinen. Diese Variante lieferte schon bei niedrigen Temperaturen die entsprechenden Pinakolboran-substituierten Isoxazole (Schema 24).<sup>84</sup> Auf ähnliche Weise konnten in der Literatur auch Stannan-, Silyloxid-, Aluminium- und Iodsubstituierte Isoxazole hergestellt werden.<sup>85</sup> Solche Produkte sind natürlich vor allem im Hinblick auf weitere Funktionalisierungen der hergestellten Verbindungen interessant, z.B. mithilfe von Kreuzkupplungsreaktionen



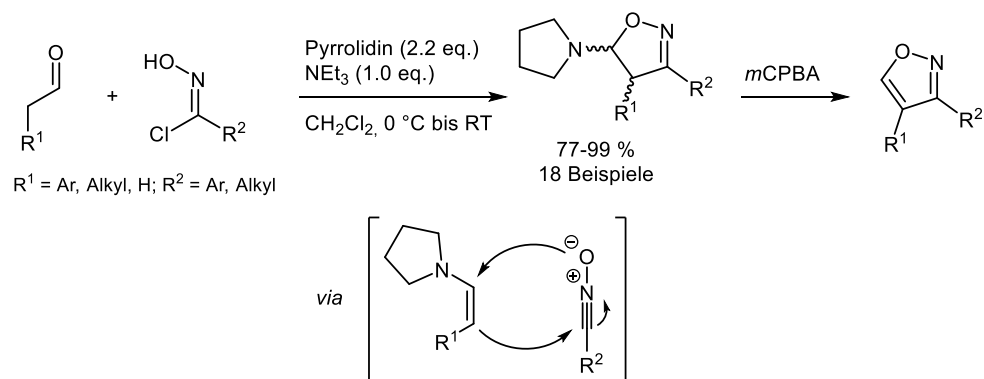
**Schema 24:** Unkatalsierte Cycloaddition mit Pinakolboran-funktionalisiertem Alkin nach Harrity.<sup>84</sup>

Eine Ein-Topf-Methode zur Synthese hochsubstituierter Isoxazole wurde 2008 von der Arbeitsgruppe Müller vorgestellt. Nach *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden und terminalen Alkinen zum entsprechenden Alkinon wurde eine mikrowellengestützte Cycloaddition mit Nitriloxiden durchgeführt. Als Produkt wurden 4-Acyl-3,5-disubstituierte Isoxazole erhalten (Schema 25).<sup>19a</sup>



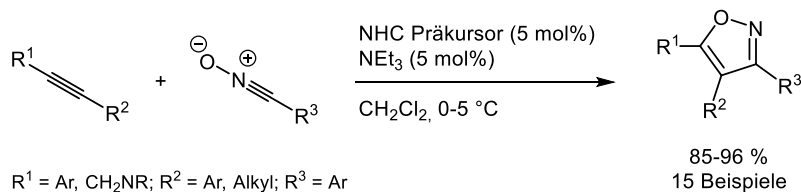
**Schema 25:** Ein-Topf Synthese von 4-Acyl-3,5-disubstituierten Isoxazolen nach Müller.<sup>19a</sup>

Neben unterschiedlich substituierten Alkinen können auch verschiedene Arten von (Hetero-) Alkenen als Dipolarophile für die [3+2]-Cycloaddition zur Synthese von Isoxazolen eingesetzt werden. Ein Beispiel ist die Verwendung von *in situ* aus Aldehyden und Pyrrolidin generierten Enaminen, die 2013 von Du und Wang vorgestellt wurde.<sup>86</sup> Diese Methode führt zunächst zum 5-Pyrrolidin-substituierten Dihydroisoxazol, welches durch Umsetzung mit *m*CPBA jedoch rasch in das entsprechende 3,4-disubstituierte Isoxazol übergeführt werden kann (Schema 26).



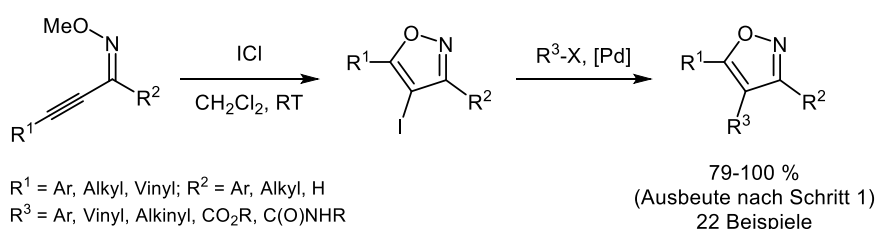
**Scheme 26:** Synthese von 3,4-disubstituierten Isoxazolen mit *in situ* erzeugten Enaminen nach Du und Wang.<sup>86</sup>

Eine interessante Alternative zur Durchführung der [3+2]-Cycloaddition unter metallkatalysierten oder thermischen Bedingungen ist die Verwendung von organischen Katalysatoren. So konnten 2011 beispielsweise sehr erfolgreich bestimmte *N*-heterocyclische Carbene (NHCs) zur Katalyse der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitriloxiden und Alkinen eingesetzt werden. Mit dieser Methode ließen sich effektiv einige 3,4,5-trisubstituierte Isoxazole herstellen (Schema 27).<sup>87</sup>



**Scheme 27:** NHC-katalysierte [3+2]-Cycloaddition zur Synthese 3,4,5-trisubstituierter Isoxazole.<sup>87</sup>

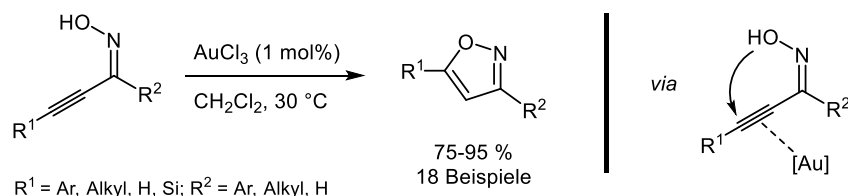
Neben der Cycloaddition ist auch die **Cycloisomerisierung** (Schema 21, II) eine attraktive Methode zur Herstellung substituierter Isoxazole. Larock veröffentlichte 2005 eine elektrophile Cyclisierung von Alkinon-(*O*-methyl)-oximen mit Elektrophilen (ICl, I<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, PhSeBr).<sup>88a</sup> Diese Methode ist ein effektiver Zugang zu 4-Haloisoxazolen, welche beispielsweise als Ausgangspunkt für Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen genutzt werden können. Dies wurde von der gleichen Gruppe zwei Jahre später auch erfolgreich durchgeführt und publiziert (Schema 28).<sup>88b</sup>



**Scheme 28:** Elektrophile Cyclisierung mit anschließender Kreuzkupplung zur Herstellung 3,4,5-trisubstituierter Isoxazole.<sup>88b</sup>

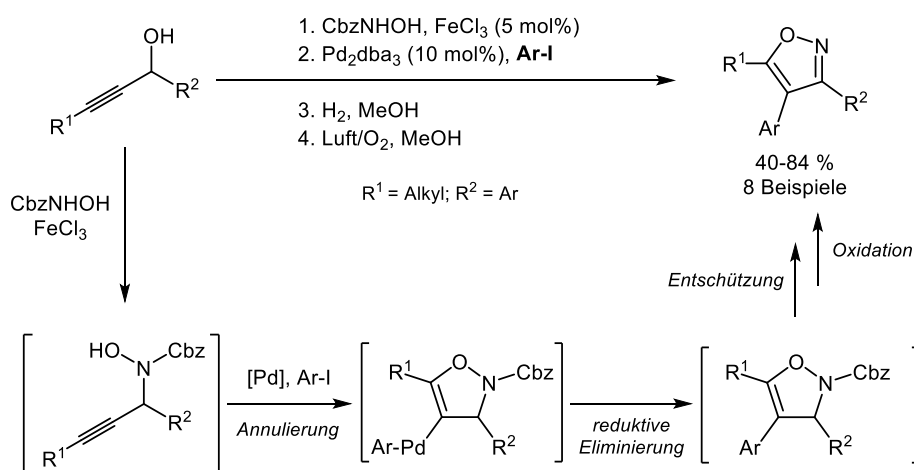


In der Literatur wurden im letzten Jahrzehnt einige weitere metallfreie Cycloisomerisierungs-Synthesen für Isoxazole veröffentlicht, welche z.B. andere Ausgangsverbindungen oder Reagenzien für die Cyclisierung einsetzen.<sup>89</sup> Häufige Anwendung finden jedoch auch metallkatalysierte Cycloisomerisierungen. So lassen sich Alkinon-Oxime in der Anwesenheit von 1 mol% Gold(III)chlorid einfach und effektiv zum 3,5-disubstituierten Isoxazol umsetzen (Schema 29).<sup>90a</sup>



**Schema 29:** Gold(III)-katalysierte Cycloisomerisierung von Alkinon-Oximen.<sup>90a</sup>

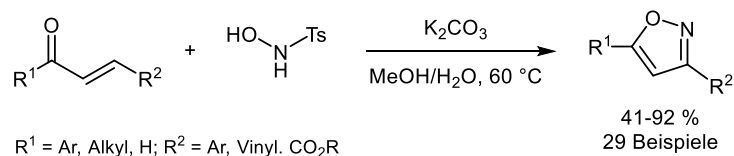
Neben Gold<sup>90</sup> wurden in den letzten Jahren auch andere Metalle erfolgreich zur Katalyse von Cycloisomerisierungsreaktionen zu Isoxazolen eingesetzt.<sup>91</sup> Eine besonders interessante Ein-Topf-Methode zur Synthese von 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen ausgehend von Propargylalkoholen wurde 2011 vorgestellt.<sup>92</sup> Diese beinhaltet die Fe(III)-katalysierte Bildung eines *N*-geschützten Propargyl-Hydroxylamins im ersten Schritt, sowie eine von einem Arylpalladium-Komplex katalysierte Cycloisomerisierung im zweiten. Nach reduktiver Eliminierung des Katalysators wird die Schutzgruppe entfernt und die Aromatizität hergestellt (Schema 30).



**Schema 30:** Ein-Topf-Synthese von 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen ausgehend von Propargylalkoholen.<sup>92</sup>

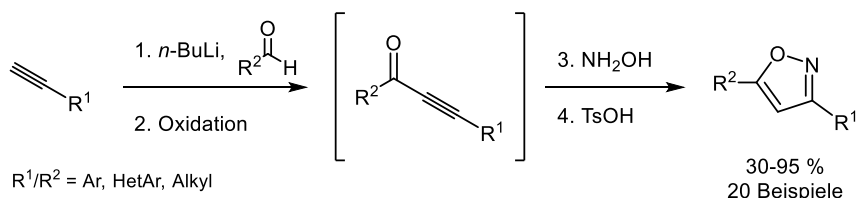
Die **Kondensation** (Schema 21, III) von Hydroxylamin und 1,3-Dicarbonylverbindungen bzw. deren Syntheseäquivalenten ist eine klassische Herangehensweise zur Synthese von Isoxazolen.<sup>78</sup> Diese Reaktionen werden jedoch meist bei hohen Temperaturen durchgeführt und liefern z.T. schlechte Ergebnisse im Bezug auf die Regioselektivität. Deshalb wird in der

Literatur im Bereich der Isoxazolsynthesen der Entwicklung neuer Methoden zur Cycloaddition und Cycloisomerisierung mehr Beachtung geschenkt. Dennoch gibt es einige effektive und effiziente Methoden, die einen Kondensationsansatz verfolgen. She veröffentlichte 2009 eine Methode, bei der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen mit *N*-Hydroxy-*p*-toluolsulfonamid unter relativ milden Bedingungen zur Reaktion gebracht werden (Schema 31).<sup>93</sup> Als Base diente hierbei Kaliumcarbonat. Die hohe Regioselektivität beruht auf der Annahme, dass das nucleophile Stickstoffatom am Michael-System und nicht am Carbonyl-Kohlenstoffatom angreift.



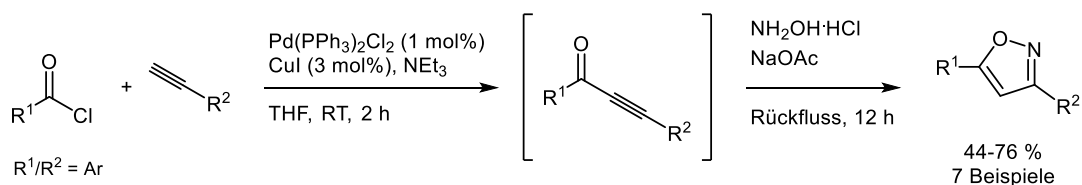
**Schema 31:** Kondensation von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen mit *N*-Hydroxy-*p*-toluolsulfonamid.<sup>93</sup>

Eine Ein-Topf-Synthese von Togo aus dem Jahr 2014 bietet ausgehend von terminalen Alkinen Zugang zu 3,5-disubstituierten Isoxazolen.<sup>94</sup> Durch Umsetzung des terminalen Alkins mit *n*-Butyllithium und einem Aldehyd sowie anschließender Oxidation wird *in situ* ein Alkinon erzeugt, welches mit Hydroxylamin kondensiert werden kann (Schema 32). Auch hier lässt sich die Selektivität mit dem nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms an die *Michael*-Position erklären. Nachteile sind die für die Bildung des Alkinons notwendigen stöchiometrischen Mengen an organometallischen Reagenzien und Oxidationsmitteln.



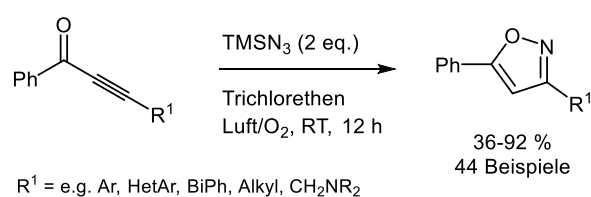
**Schema 32:** Ein-Topf-Sequenz zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen durch Kondensation von *in situ* erzeugten Alkinonen mit Hydroxylamin.<sup>94</sup>

Die Kondensation von Alkinonen mit Hydroxylamin wurde auch von Liu zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen genutzt. Allerdings wird das Alkinon hier direkt mittels Sonogashira-Kupplung von Säurechloriden mit terminalen Alkinen erzeugt, was eine nur zweistufige Sequenz realisiert und die oben beschriebenen Nachteile vermeidet (Schema 33).<sup>95</sup>



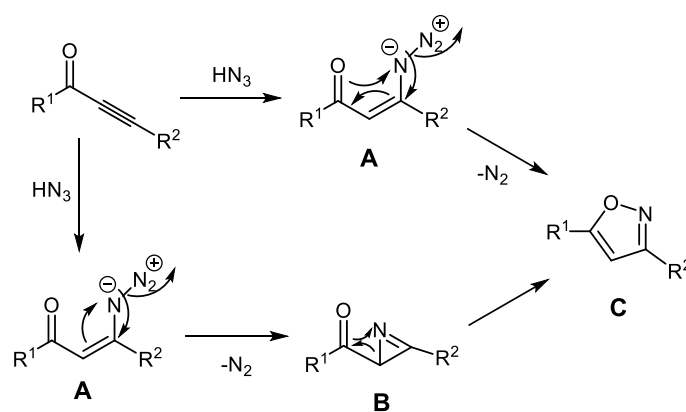
**Schema 33:** Kupplungs-Additions/Cyclokondensations-Sequenz ausgehend von Säurechloriden und terminalen Alkinen nach Liu.<sup>95</sup>

Alkinone als 1,3-Dicarbonyläquivalent lassen sich jedoch nicht nur mit Hydroxylamin zu Isoxazolen umsetzen. Bereits 1965 wurde berichtet, dass sich aus Alkinonen und Stickstoffwasserstoffsäure ( $\text{HN}_3$ ) innerhalb von zwei bis sechs Tagen 3,5-disubstituierte Isoxazole gewinnen lassen.<sup>96</sup> Der praktische Nutzen dieser Methode ist jedoch nicht nur durch die langen Reaktionszeiten begrenzt, sondern auch durch die Tatsache, dass der Umgang mit Stickstoffwasserstoffsäure aufgrund ihrer Instabilität und Explosivität sehr gefährlich ist.<sup>97</sup> Einen praktischeren Zugang zu Azid-Ionen bietet Trimethylsilylazid ( $\text{TMSN}_3$ ), welches 2016 von Reddy auch effektiv zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen ausgehend von Alkinonen genutzt werden konnte (Schema 34).<sup>98</sup>



**Schema 34:** Synthese von Isoxazolen aus Alkinonen und  $\text{TMSN}_3$  nach Reddy.<sup>98</sup>

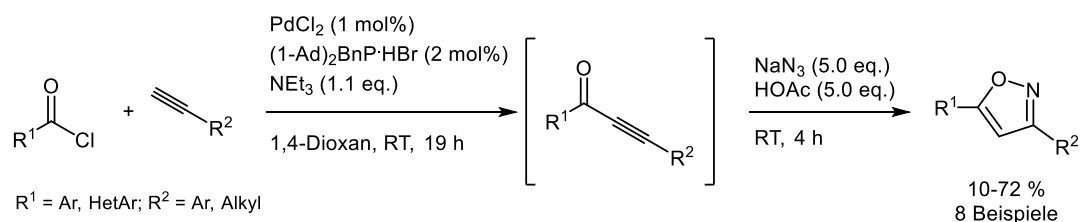
Generell wird vermutet, dass sich bei der Reaktion eines Alkinons mit Azid das *Michael*-Addukt **A** bildet (Schema 35). Aus dieser Zwischenstufe heraus kann nun der electrocyclic Ringschluss zur Knüpfung der N-O-Bindung unter Freisetzung von molekularem Stickstoff erfolgen. Eine andere denkbare Route ist, dass sich vor Bildung des Isoxazols **C** zunächst der Azirin-Ring **B** bildet, welcher sich dann zum gewünschten Fünfring umlagert.<sup>98</sup>



**Schema 35:** Vorgeschlagene Mechanismen für die Bildung von Isoxazol **C** aus Alkinon und Azid.

In der Arbeitsgruppe Müller gelang es ebenfalls, eine Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen mithilfe eines Azid-Reagenzes durchzuführen.<sup>19b,c</sup> Statt  $\text{TMSN}_3$  wurde ein System aus Natriumazid ( $\text{NaN}_3$ ) und Essigsäure genutzt. Darüber hinaus konnte – ähnlich wie bei Liu – das Alkinon *in situ* durch eine Pd-katalysierte *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden und terminalen Alkinen erzeugt werden (Schema 36). Die Autoren berichten, dass der Einsatz von

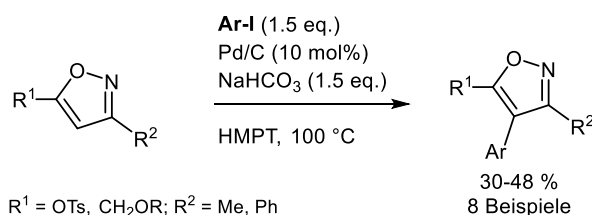
Kupfer, welches für eine *Sonogashira*-Kupplung klassischerweise benötigt wird, die Bildung des Isoxazols bei dieser Methode verhindert. Daher greifen sie auf die kupferfreie Variante der *Sonogashira*-Kupplung unter Einsatz eines sterisch anspruchsvollen Liganden zurück.<sup>37a,b</sup>



**Schema 36:** Ein-Topf-Reaktion zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen mit Natriumazid und Essigsäure als Kondensationsreagenzien.<sup>19b,c</sup>

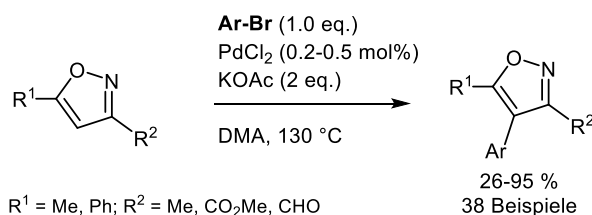
Zur gezielten Einführung von Substituenten an den drei substituierbaren Positionen des Isoxazolrings wird unter Umständen eine **direkte Funktionalisierung** (Schema 21, **IV**) angestrebt. Für un- oder einfach substituierte Isoxazole ist dies jedoch keine leichte Aufgabe, da Deprotonierung oder Lithierung in 3- oder 5-Position zur Ringöffnung führen können.<sup>99</sup> Außerdem sind Isoxazole generell eher schwache Nucleophile, was die Einführung von Substituenten mittels elektrophiler aromatischer Substitution ( $S_E\text{Ar}$ ) erschwert.<sup>100</sup> Eine Lösung für beide Probleme ist die Verwendung von 3,5-disubstituierten Isoxazolen für die direkte Funktionalisierung. Auf diese Weise werden sowohl die Nucleophilie (in 4-Position) potenziell signifikant erhöht,<sup>101</sup> als auch die klassischen Ringöffnungsreaktionen behindert. Wie bereits dargestellt gibt es in der Literatur zahlreiche Synthesemethoden für 3,5-disubstituierte Isoxazole, die als Ausgangspunkt für eine solche Funktionalisierung dienen können.

Eine für Isoxazole verhältnismäßig häufig verwendete Methode zu direkten Funktionalisierung ist die C-H-Aktivierung. Diese Übergangsmetall-katalysierte Reaktion nutzt die beispielsweise in 3,5-disubstituierten Isoxazolen vorhandene C-H-Bindung in 4-Position als Funktionalität. Dadurch werden eine vorherige Funktionalisierung des Substrates oder der Einsatz stöchiometrischer Organometallspezies überflüssig. Bereits 1982 wurde eine solche direkte Arylierung an 3,5-disubstituierten Isoxazolen von Nakamura veröffentlicht. Als Katalysator wurde Palladium auf Aktivkohle verwendet und die Reaktion konnte in einem Maßstab von bis zu 17.5 g durchgeführt werden (Schema 37).<sup>102</sup>



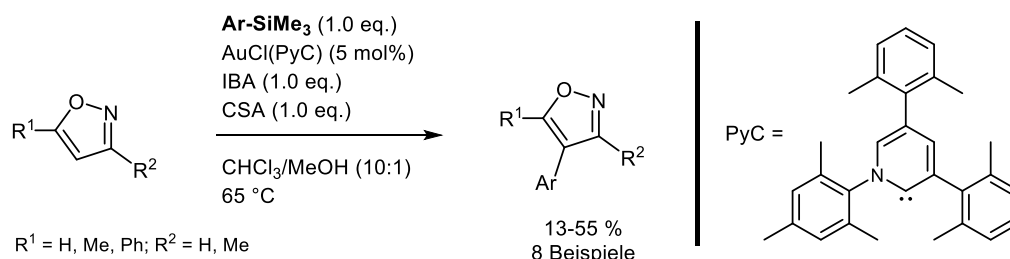
**Schema 37:** Direkte Arylierung von 3,5-disubstituierten Isoxazolen nach Nakamura.<sup>102</sup>

Einige Jahre später (2009) veröffentlichten Doucet und Santelli eine verbesserte Methode zur direkten Arylierung von 3,5-disubstituierten Isoxazolen.<sup>103</sup> Sie wechselten das Katalysatorsystem zu einem homogenen, ligandenfreien Katalysator, verwendeten als Base Kaliumacetat und setzten Arylbromide zur Kupplung ein. Lösungsmittel der Wahl war Dimethylacetamid (DMA), was auch die hohe Reaktionstemperatur von 130 °C ermöglichte (Schema 38). 2012 wurde von Doucet auch eine Methode zur direkten Arylierung mit Arylchloriden vorgestellt.<sup>104</sup>



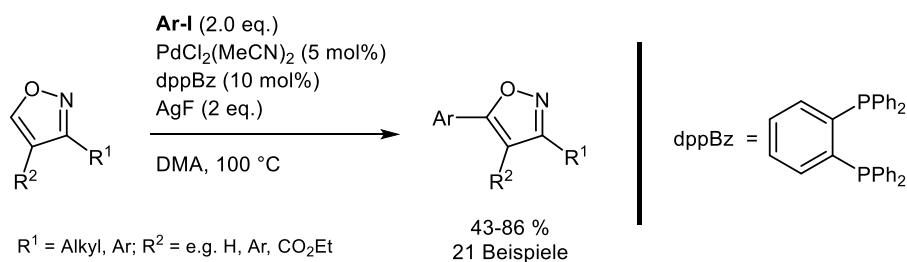
**Schema 38:** Direkte Arylierung von 3,5-disubstituierten Isoxazolen nach Doucet und Santelli.<sup>103</sup>

Eine andere Methode zur direkten Arylierung von Isoxazolen in 4-Position ist die Gold(I)-katalysierte oxidative Kupplung mit Arylsilanen, welche 2015 von Itami entwickelt wurde.<sup>105</sup> Essentiell ist hierbei der Einsatz eines bestimmten Liganden für den Goldkatalysator, der zur Klasse der Pyridin-basierten Carbene (PyC) gehört. Außerdem sind spezielle Additive (*2-Iodosobenzoic acid*, IBA; (+)-10-Camphersulfonsäure, CSA) erforderlich (Schema 39).



**Schema 39:** Gold-katalysierte direkte Arylierung mit Arylsilanen nach Itami.<sup>105</sup>

Keine der oben genannten Methoden zur direkten Arylierung von 3,5-disubstituierten Isoxazolen konnte angewendet werden, um 3,4,5-Triarylisoxazole herzustellen. Ein möglicher Grund hierfür ist die sterische Hinderung. Wenn 3- und 5-Position des Isoxazols mit raumgreifenden Arylsubstituenten belegt sind, ist die 4-Position für Katalysator und Substrat nur schwer zugänglich. Eine Lösung dafür fanden Takenaka und Sasai, die eine effektive Palladium-katalysierte CH-Aktivierung an der seltener adressierten 5-Position durchführen konnten und so u.a. auch 3,4,5-Triarylisoxazole herstellten (Schema 40).<sup>106</sup>



**Schema 40:** Direkte Arylierung in 5-Position nach Takenaka und Sasai.<sup>106</sup>

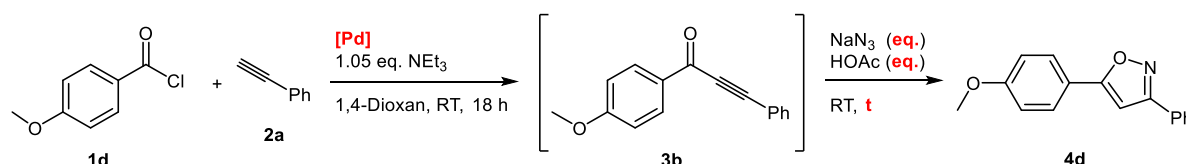
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass direkte Arylierungen mittels CH-Aktivierung von substituierten Isoxazolen bereits sehr effektiv eingesetzt werden und die z.T. viel aufwändigere Einführung von funktionellen Gruppen fast obsolet erscheinen lassen. Auch Synthesemethoden für substituierte Isoxazole sind zahlreich vorhanden. Der Ansatz, eine sequenzielle Funktionalisierung (z.B. per C-H-Aktivierung) in eine effiziente Multikomponentenreaktion zur Isoxazolsynthese einzubinden, existiert in der Literatur praktisch nicht. Auch eine sequenzielle Nutzung des eingesetzten Katalysators sucht man unter den Isoxazolsynthesen vergebens.

## 5.6 3,5-Disubstituierte Isoxazole

### 5.6.1 Optimierung der Ein-Topf-Sequenz zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen

In der Arbeitsgruppe Müller wurde eine Ein-Topf-Sequenz entwickelt, die ein *in situ* erzeugtes Alkinon nutzt, um durch *Michael*-Addition von Azid und anschließende Cyclokondensation 3,5-disubstituierte Isoxazole zu erhalten (Schema 36).<sup>19b,c</sup> Diese Methode wurde als Ausgangspunkt für eine Erweiterung um sequenziell katalysierte Reaktionsschritte gewählt. Zunächst wurde die Kupplungs-Additions/Cyclokondensations-Sequenz jedoch einer Optimierungsstudie unterzogen, denn die ursprünglichen Bedingungen sehen u.a. einen Einsatz von fünf Äquivalenten Natriumazid und Essigsäure vor, was im Hinblick auf sequenzielle Reaktionsschritte störend sein könnte (Tabelle 1, Eintrag 1).

**Tabelle 1:** Optimierung der Ein-Topf-Sequenz zur Synthese 3,5-disubstituierter Isoxazole.



Eintrag	Kat. [Pd]	Eq. NaN <sub>3</sub> / AcOH	Zeit t	Ausbeute
1	1 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2 mol% (1-Ad) <sub>2</sub> BnP·HBr	5.0	4 h	71 %
2 <sup>a</sup>	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	2.0	4 h	66 %
3	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	2.0	4 h	65 %
4	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	2.0	2 h	63 %
5	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol% PPh <sub>3</sub>	2.0	4 h	<b>71 %</b>
6 <sup>a</sup>	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol% PPh <sub>3</sub>	2.0	4 h	58 %
7	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol% (1-Ad) <sub>2</sub> BnP·HBr	5.0	4 h	37 %
8	1 mol% PdCl <sub>2</sub> 2 mol% (1-Ad) <sub>2</sub> BnP·HBr	5.0	4 h	66 %
9	1 mol% PdCl <sub>2</sub> 2 mol% (1-Ad) <sub>2</sub> BnP·HBr	2.0	4 h	48 %
10 <sup>b</sup>	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol% PPh <sub>3</sub>	2.0 <sup>b</sup>	4 h	33 %
11	1 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2.0	4 h	67 %
12	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol% PPh <sub>3</sub>	2.0	2 h	43 %

13 <sup>c</sup>	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol% PPh <sub>3</sub>	2.0	2 h	64 %
14	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol% PPh <sub>3</sub>	1.5	4 h	35 %

<sup>a</sup> THF statt Dioxan verwendet; <sup>b</sup> Tetramethylguanidiniumazid statt NaN<sub>3</sub> verwendet; <sup>c</sup> 1.20 eq. NEt<sub>3</sub> verwendet.

Der Einsatz von Palladium(II)acetat ohne zusätzlichen Phosphan-Liganden bei gleichzeitiger Verwendung von nur 2.0 Äquivalenten Natriumazid und Essigsäure lieferte gute Ausbeuten in THF und Dioxan, sogar bei Reduktion der Reaktionszeit auf zwei Stunden (Einträge 2-4). Durch den Einsatz von Triphenylphosphan als Ligand konnte die beste Ausbeute erzielt werden (Eintrag 5), hierbei scheint aber Dioxan im Vergleich zu THF die bessere Wahl des Lösungsmittels darzustellen (Eintrag 6). Die ursprünglich vorgesehene Verwendung von CataCXium® ABn·HBr ((1-Ad)<sub>2</sub>BnP·HBr) als Ligand liefert nur in Verbindung mit Palladium(II)chlorid gute Ausbeuten, und auch nur bei Verwendung von 5.0 Äquivalenten Natriumazid und Essigsäure (Einträge 7-9). Der Einsatz von Tetramethylguanidiniumazid (TMGA)<sup>107</sup> als alternative Azid-Quelle brachte keinen Vorteil mit sich (Eintrag 10). Die Verwendung von Bis(triphenylphosphan)palladium(II)chlorid lieferte ähnlich gute Ausbeuten wie das System mit Palladium(II)acetat und Triphenylphosphan (Eintrag 11). Eine Reduktion der Reaktionszeit führte bei letzterem zu Ausbeuteverlusten (Eintrag 12), sofern kein zusätzlicher Überschuss von Triethylamin eingesetzt wurde (Eintrag 13). Die Reduktion der verwendeten Äquivalente Natriumazid und Essigsäure auf 1.5 ließ die Ausbeute deutlich sinken (Eintrag 14).

Ein großer Vorteil der optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Eintrag 5) liegt darin, dass der Einsatz von Natriumazid und Essigsäure auf weniger als die Hälfte reduziert werden kann. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der verhältnismäßig teure und spezialisierte CataCXium®-Ligand durch Triphenylphosphan ersetzt werden kann. Beim Einsatz von Palladium(II)acetat und Triphenylphosphan mit 2.0 Äquivalenten Natriumazid und Essigsäure wurde für die Modellverbindung **4d** die gleiche Ausbeute erreicht wie mit den ursprünglichen Reaktionsbedingungen (Eintrag 1).<sup>19b,c</sup>

### 5.6.2 Synthese von 3,5-diarylsubstituierten Isoxazolen **4**

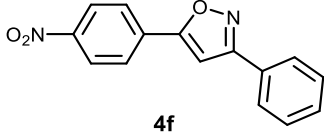
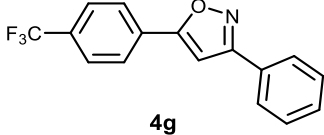
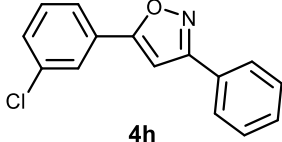
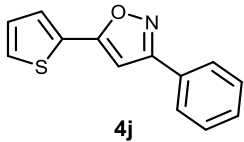
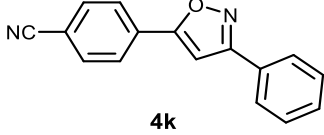
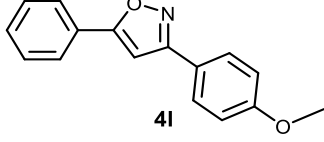
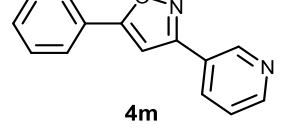
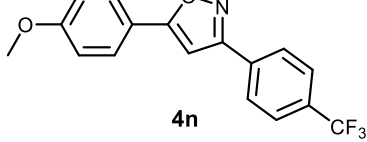
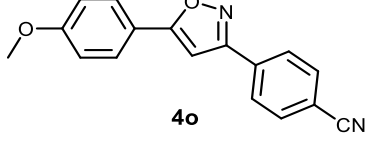
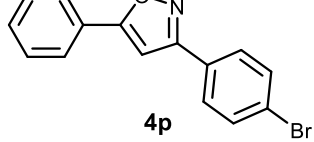
Unter Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen wurden nun durch Variation von Säurechlorid **1** und Alkin **2** insgesamt 15 Beispielverbindungen hergestellt (Tabelle 2). Mit Ausnahme von Verbindung **4o** (Tabelle 2, Eintrag 14) sind die so hergestellten 3,5-disubstituierten Isoxazole **4** in der Literatur bereits bekannt. Die Verbindungen **4d** (Eintrag 4) und **4j** (Eintrag 9) wurden bereits zuvor mit den ursprünglichen Reaktionsbedingungen hergestellt. Im Falle von **4j** konnte die Ausbeute jedoch mit den optimierten Bedingungen von



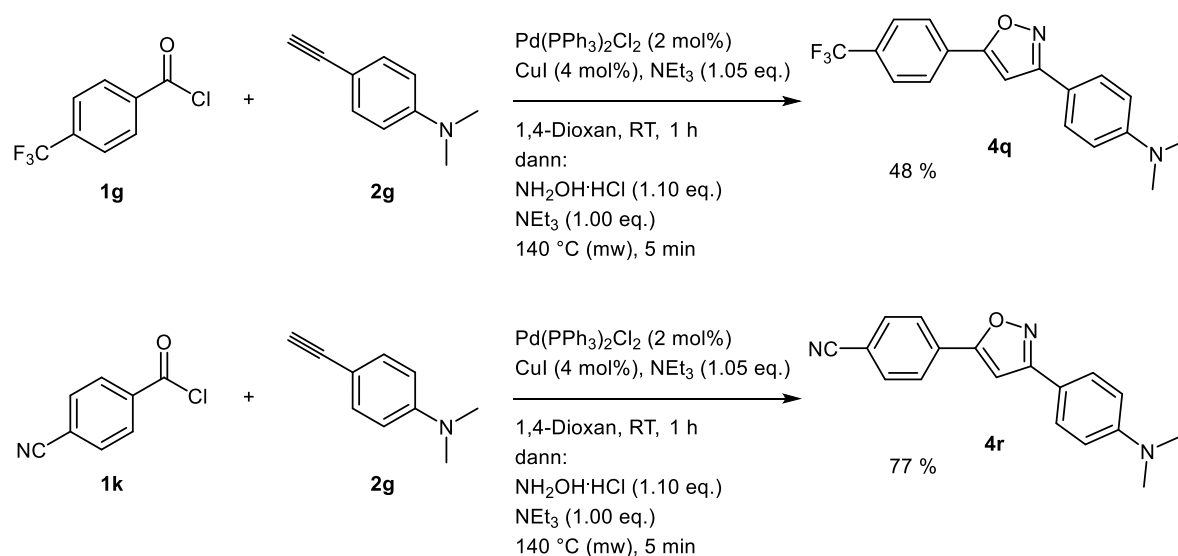
32 auf 57 % gesteigert werden.<sup>19b,c</sup> Insgesamt konnte gezeigt werden, dass mit dieser Methode sowohl in 3- als auch in 5-Position des Isoxazols elektronenschiebende (Einträge 2-4, 11) als auch elektronenziehende (Einträge 5-8, 10) Arylreste eingeführt werden können. Auch zwei Verbindungen mit einer elektronenschiebenden Methoxy-Gruppe in 5-Position und einer elektronenziehenden Trifluormethyl- (Eintrag 13) bzw. Cyano-Gruppe (Eintrag 14) in 3-Position wurden hergestellt. Diese Donor-Akzeptor-Systeme sind besonders im Hinblick auf ihre photophysikalischen Eigenschaften interessant (siehe Kapitel 5.6.4). Weiterhin konnten ohne Probleme heterocyclische 2-Thienyl- (Eintrag 9) und 3-Pyridylreste (Eintrag 12), sowie *ortho*-Substituenten (Einträge 3 und 5) eingeführt werden. Chlor- (Eintrag 8) und Bromsubstituenten (Eintrag 15) sind als mögliche Funktionalität für weitere Reaktionen interessant.

**Tabelle 2:** Synthetisierte 3,5-diarylsubstituierte Isoxazole.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Produkt 4	Ausbeute
1	R <sup>1</sup> = Ph (1a)	R <sup>2</sup> = Ph (2a)		76 %
2	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1b)	2a		72 %
3	R <sup>1</sup> = <i>o</i> -(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1c)	2a		74 %
4	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1d)	2a		71 %
5	R <sup>1</sup> = <i>o</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1e)	2a		37 %

6	$R^1 = p\text{-(NO}_2\text{)-C}_6\text{H}_5$ (1f)	2a	 4f	31 %
7	$R^1 = p\text{-(CF}_3\text{)-C}_6\text{H}_5$ (1g)	2a	 4g	75 %
8	$R^1 = m\text{-Cl-C}_6\text{H}_5$ (1h)	2a	 4h	69 %
9	$R^1 = \text{thiophen-2-yl}$ (1j)	2a	 4j	57 %
10	$R^1 = p\text{-CN-C}_6\text{H}_5$ (1k)	2a	 4k	29 %
11	1a	$R^2 = p\text{-MeO-C}_6\text{H}_5$ (2b)	 4l	62 %
12	1a	$R^2 = \text{pyridin-3-yl}$ (2c)	 4m	45 %
13	1d	$R^2 = p\text{-(CF}_3\text{)-C}_6\text{H}_5$ (2d)	 4n	60 %
14	1d	$R^2 = p\text{-CN-C}_6\text{H}_5$ (2e)	 4o	59 %
15	1a	$R^2 = p\text{-Br-C}_6\text{H}_5$ (2f)	 4p	62 %

Die Verbindungen **4q** und **4r** konnten mit der oben beschriebenen Methode nicht hergestellt werden, da während des ersten Reaktionsschritts kein Umsatz zum *Sonogashira*-Produkt zu beobachten war. Es wurde daher auf die Kupfer-catalysierte Variante der *Sonogashira*-Kupplung zurückgegriffen. Dies verhinderte jedoch den Einsatz von Natriumazid im zweiten Schritt, da mit der Kombination aus Kupfer und Azid bekanntermaßen keine Bildung des Isoxazols stattfindet.<sup>19c</sup> Aus diesem Grund kam als Reagenz im zweiten Schritt Hydroxylamin-Hydrochlorid zum Einsatz und es wurde unter Mikrowellenbestrahlung fünf Minuten auf 140 °C erhitzt (Schema 41). Dies entspricht einer modifizierten Version der Methode von Liu.<sup>95</sup>



**Schema 41:** Synthese der Verbindungen **4q** und **4r** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid unter Mikrowellenstrahlung.

Aufgrund des starken Donor-Substituenten in 3-Position und der Akzeptoren in 5-Position sind die Verbindungen **4q** und **4r** besonders im Hinblick auf ihre photophysikalischen Eigenschaften interessant.

### 5.6.3 Strukturaufklärung von **4**

Zur Strukturaufklärung der hergestellten Verbindungen wurde <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie angewendet. Außerdem wurden IR-Spektren aufgenommen, Schmelzpunkte bestimmt und bei allen neuen Verbindungen elementare Zusammensetzung und Reinheit mittels Elementaranalyse überprüft.

Stellvertretend für diese Substanzklasse wurde eine Zuordnung der Signale im NMR-Spektrum beispielhaft für die neuen Verbindungen **4o**, **4q** und **4r** durchgeführt (Abbildung 12 und Tabelle 3).

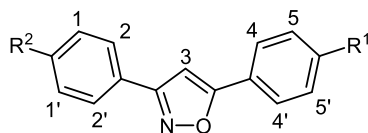


Abbildung 12: Partieller Lokantensatz der diarylsubstituierten Isoxazole.

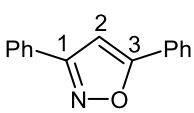
Tabelle 3: Chemische Verschiebung  $\delta$ , Signalmultiplizität und Integral der Signale charakteristischer Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu den Verbindungen **4o**, **4q** und **4r**. ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K).

Eintrag	Verbindung	$\text{H}^1$	$\text{H}^3$	$\text{H}^5$
1	<p style="text-align: center;"><b>4o</b></p>	7.96 (m, 2H)	6.71 (s, 1H)	7.00 (m, 2H)
2	<p style="text-align: center;"><b>4q</b></p>	6.78 (m, 2H)	6.86 (s, 1H)	7.94 (m, 2H)
3	<p style="text-align: center;"><b>4r</b></p>	6.78 (m, 2H)	6.88 (s, 1H)	7.93 (m, 2H)

Grundsätzlich zeigen 3,5-disubstituierte Isoxazole im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein charakteristisches Singulett bei etwa  $\delta$  6.5-7.5. Dieses ist auf das einzige Proton am Isoxazolkern ( $\text{H}^3$ ) zurückzuführen. Sind die Substituenten *para*-substituierte Phenylringe, gibt es eine erhöhte Symmetrie im Molekül. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in diesem Fall für die Protonen, die sich in *ortho*-Position zum Substituenten am jeweiligen Phenylring befinden ( $\text{H}^1$  und  $\text{H}^5$ ), jeweils ein Multipllett mit dem Integral 2 zu erkennen. Aufgrund der starken  $^3J$ -Kupplung zum benachbarten Proton ( $\text{H}^2$  bzw.  $\text{H}^4$ ) ähnelt die Form dieser Signale einem Dublett, welches jedoch durch die  $^5J$ -Kopplung zum gegenüber liegenden Proton ( $\text{H}^{2'}$  bzw.  $\text{H}^{4'}$ ) zu einem Multipllett verzerrt wird (Teilspektrum höherer Ordnung). Wegen der elektronischen Eigenschaften der Substituenten lassen sich dann – sofern diese unterschiedlich sind – relativ einfach Zuordnungen für die Protonen  $\text{H}^1$  und  $\text{H}^5$  treffen. Durch den starken  $-M$ -Effekt der Cyano-Gruppe in Verbindung **4o** ist das Signal von  $\text{H}^1$  stark tieffeldverschoben bei  $\delta$  7.96. In den Verbindungen **4q** und **4r** hingegen befindet sich an dieser Position ein Dimethylamino-Substituent, welcher einen starken  $+M$ -Effekt aufweist. Die Signale befinden sich dementsprechend hochfeldverschoben bei  $\delta$  6.78. Das Proton  $\text{H}^5$  befindet sich in Verbindung **4o** in Nachbarschaft zu einer Methoxy-Gruppe mit einem  $+M$ -Effekt und ist bei  $\delta$  7.00 zu finden.

Im Gegensatz dazu weisen **4q** und **4r** an dieser Position Substituenten mit starkem *-I*- bzw. *-M*-Effekt auf (-CF<sub>3</sub> bzw. -CN), was zu einer Tieffeldverschiebung auf  $\delta$  7.94 bzw. 7.93 führt. Die Signale für die Protonen **H<sup>2</sup>** und **H<sup>4</sup>** sind weniger charakteristisch. Durch ihre relative Entfernung zum jeweiligen *para*-Substituenten wird ihre chemische Verschiebung stärker durch den benachbarten Isoxazolring bestimmt, weshalb diese Signale häufig zu einem Multipllett mit dem Integral 4 zusammen fallen.

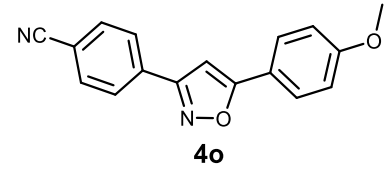
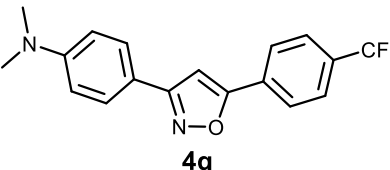
Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum weist stets drei charakteristische Signale für die Kohlenstoffatome des Isoxazolkerns auf (Abbildung 13). Durch die direkte Nachbarschaft zu elektronenziehenden Heteroatomen gehören die Signale der Kohlenstoffatome **C<sup>1</sup>** (~  $\delta$  163) und **C<sup>3</sup>** (~  $\delta$  170) häufig zu den am weitesten tieffeldverschobenen Signalen im Spektrum. Das Kohlenstoffatom **C<sup>2</sup>** hingegen erzeugt ein Signal bei  $\delta$  95-100, welches meist gut von anderen aromatischen <sup>13</sup>C-Signalen zu unterscheiden ist. Aufgrund der relativ hohen Entfernung zu den Substituenten der Arylreste weichen die Verschiebungen der Signale von **C<sup>1</sup>**, **C<sup>2</sup>** und **C<sup>3</sup>** in den Beispielverbindungen **4o**, **4q** und **4r** (Tabelle 4) kaum vom 3,5-Diphenylisoxazol (Abbildung 13, Werte aus Inkrementrechnung und Literatur) ab.

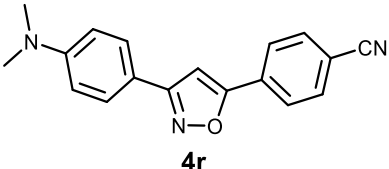


	<b>C<sup>1</sup></b>	<b>C<sup>2</sup></b>	<b>C<sup>3</sup></b>
Inkrementrechnung <sup>108</sup>	162.0	98.3	169.3
600 MHz, CDCl <sub>3</sub> <sup>109</sup>	163.0	97.6	170.4

**Abbildung 13:** Partieller Lokantensatz für 3,5-Diphenylisoxazol und chemische Verschiebungen für charakteristische Kohlenstoffatome im <sup>13</sup>C-NMR.

**Tabelle 4:** Chemische Verschiebung  $\delta$  charakteristischer Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum zu **4o**, **4q** und **4r** (CDCl<sub>3</sub>, 298 K).

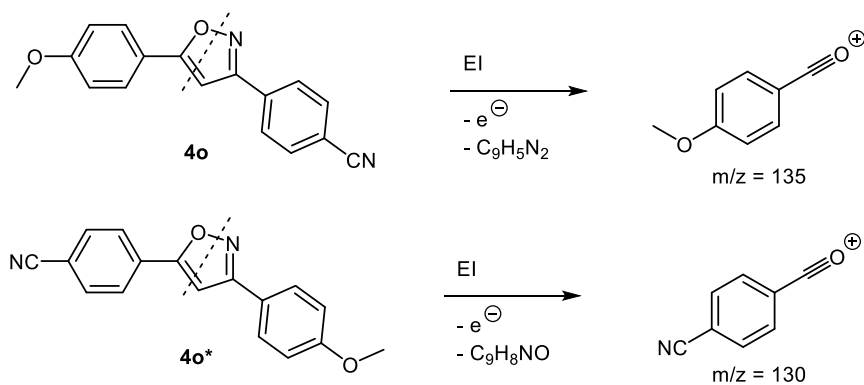
Eintrag	Verbindung	<b>C<sup>1</sup></b>	<b>C<sup>2</sup></b>	<b>C<sup>3</sup></b>
1	 <p style="text-align: center;"><b>4o</b></p>	161.5 oder 161.6 <sup>a</sup>	96.1	171.5
2	 <p style="text-align: center;"><b>4q</b></p>	163.4	98.8	168.3

3	 <p><b>4r</b></p>	163.4	99.4	167.5
---	--	-------	------	-------

<sup>a</sup> Signale von **C**<sup>1</sup> und Aryl-Kohlenstoff am Methoxysubstituenten nicht eindeutig zuzuordnen aufgrund sehr ähnlicher chemischer Verschiebung.

Auch die Massenspektrometrie ist für die Strukturaufklärung der hergestellten Verbindungen essenziell und vor allem im Hinblick auf die Regioisomerie sehr hilfreich. Prinzipiell sind bei der Bildung der Isoxazole zwei Regioisomere möglich. Es wurde jedoch stets nur ein Isomer beobachtet und isoliert, weshalb angenommen wird, dass der nucleophile Angriff ausschließlich am *Michael*-System des Alkinons und nicht am Carbonyl-Kohlenstoffatom erfolgt.

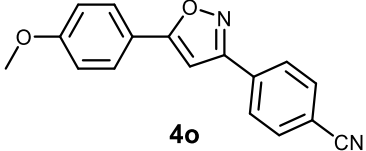
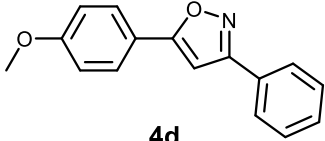
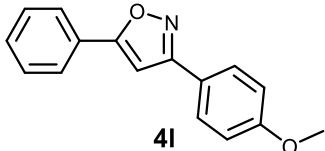
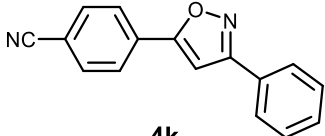
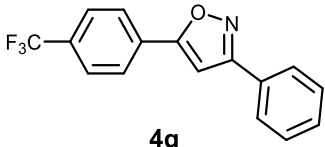
Der Nachweis der Regioisomerie erfolgt am einfachsten mithilfe der EI-Massenspektrometrie. Dies wird am Beispiel der Verbindung **4o** bzw. des theoretischen Regioisomers **4o\*** verdeutlicht (Abbildung 14). Durch Fragmentierung des Isoxazolrings entsteht das zugehörige Acylkation. Dieses Fragment ist sehr leicht nachzuweisen, da es im EI-Massenspektrum stets eine hohe Intensität aufweist. In diesem Beispiel ist das Fragment  $m/z = 135$  sehr deutlich zu erkennen.



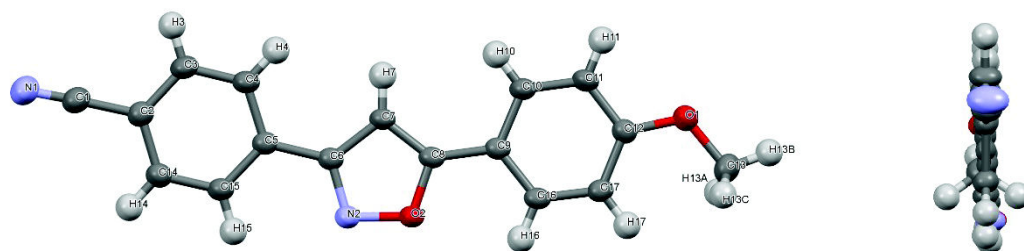
**Abbildung 14:** Fragmentierung der Isoxazole **4o** und **4o\*** zum jeweiligen Carbonyl-Fragment während der EI-MS-Messung.

Neben dem Carbonylfragment  $[R^1-CO]^+$  und dem unfragmentierten Molekül  $[M]^+$  werden im EI-Massenspektrum in der Regel auch die Aryl-Fragmente  $[R^1]^+$  und  $[R^2]^+$  detektiert. Eine Übersicht über die charakteristischen Fragmente am Beispiel von fünf hergestellten Verbindungen ist in Tabelle 5 dargestellt.

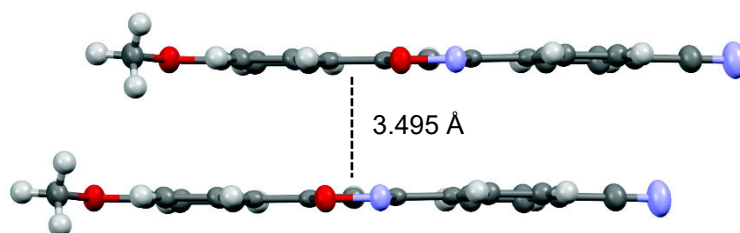
**Tabelle 5:** Charakteristische Fragmente im EI-Massenspektrum von fünf Beispielverbindungen.

Eintrag	Verbindung	<i>m/z (rel. Intensität)</i>			
		$[M]^+$	$[R^1-CO]^+$	$[R^1]^+$	$[R^2]^+$
1	 <b>4o</b>	276 (53)	135 (100)	107 (12)	-
2	 <b>4d</b>	251 (40)	135 (100)	107 (10)	77 (22)
3	 <b>4l</b>	251 (81)	105 (100)	77 (26)	-
4	 <b>4k</b>	246 (100)	130 (88)	102 (34)	77 (11)
5	 <b>4g</b>	289 (92)	173 (100)	145 (72)	77 (13)

Mithilfe einer Kristallstrukturanalyse konnte die Struktur von **4o** zweifelsfrei geklärt werden (Abbildung 15). Die Verbindung kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Die Diederwinkel zwischen dem Isoxazolkern und den Phenylresten betragen  $\sim 3^\circ$ , wodurch das Molekül im Kristall eine nahezu planare Struktur erhält. Diese ermöglicht auch eine schichtartige Packung der Moleküle im Kristallgitter. Der Abstand der Molekülebenen benachbarter Moleküle beträgt 3.495 Å (Abbildung 16), was für schwache intermolekulare Wechselwirkungen spricht. Durch den Versatz der Moleküle zueinander sind hier vor allem  $\sigma$ - $\pi$ -Wechselwirkungen denkbar.<sup>110</sup>



**Abbildung 15:** ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur von **4o**; rechts: Blick entlang der N-O-Bindungsachse (Ellipsoidwahrscheinlichkeit: 50%).

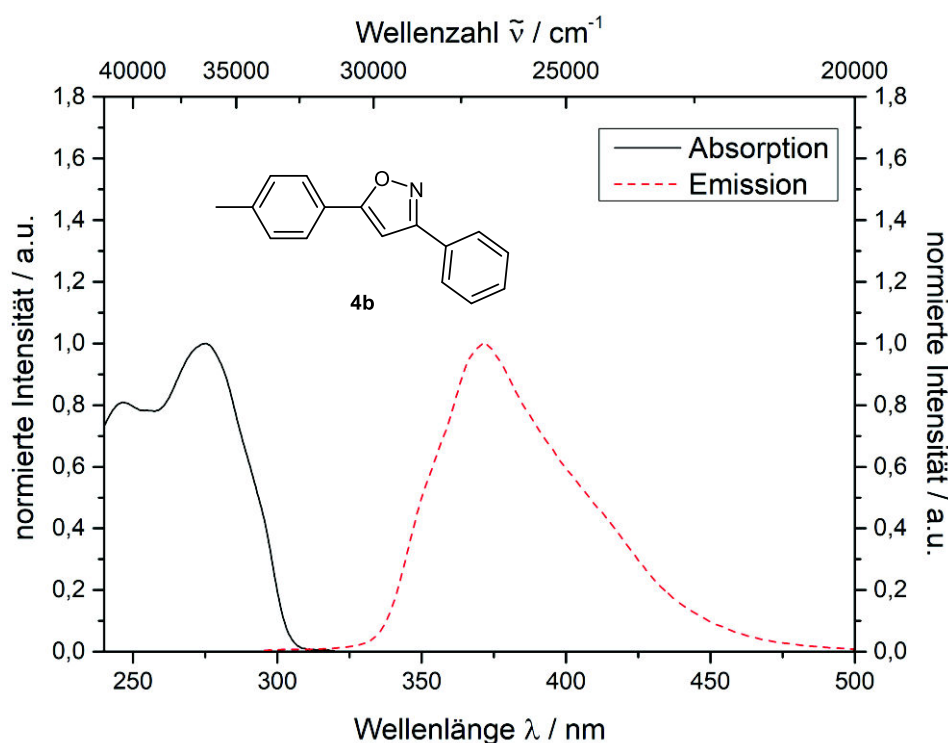


**Abbildung 16:** Abstand übereinander liegender Moleküle im Kristallgitter von **4o**.

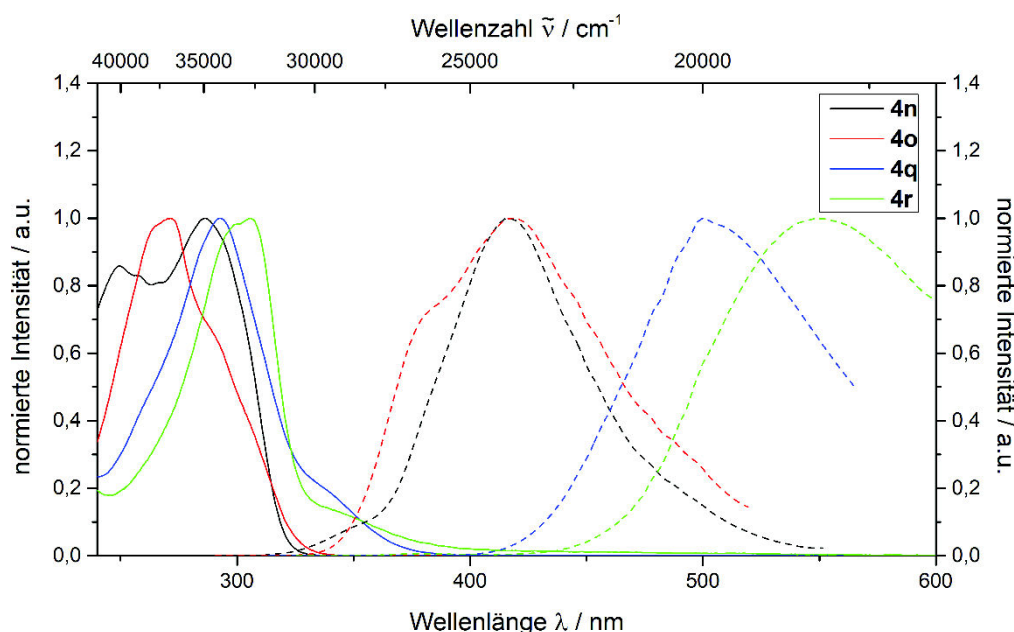


5.6.4 Photophysikalische Eigenschaften von **4**

Wie bereits erwähnt, sind genauere Untersuchungen der photophysikalischen Eigenschaften substituierter Isoxazole in der Literatur bisher nicht durchgeführt worden. Dies gilt vor allem im Hinblick auf Emissionseigenschaften. Daher wurden UV/VIS- und Fluoreszenzmessungen mit verschiedenen 3,5-disubstituierten Isoxazolen durchgeführt. 3-Phenyl-5-(*p*-tolyl)isoxazol **4b** verfügt über keine stärkeren elektronischen Effekte durch Substituenten. Das Absorptionsmaximum in Dichlormethan  $\lambda_{\max, \text{abs}}$  liegt bei 275 nm mit einem molaren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  von  $23000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Augenscheinlich ist bei einer verdünnten Lösung in Dichlormethan keine Fluoreszenz festzustellen. In der Messung zeigt sich jedoch, dass eine nicht zu vernachlässigende Fluoreszenz mit einem Emissionsmaximum  $\lambda_{\max, \text{em}}$  bei 372 nm auftritt, was einem auffallend großen *Stokes*-Shift von  $9400 \text{ cm}^{-1}$  entspricht (Abbildung 17). Die relative Fluoreszenzquantenausbeute ist mit 4 % jedoch sehr gering (bestimmt in Dichlormethan bei 20 °C mit 2,5-Diphenyloxazol in Methanol als Standard<sup>56</sup>,  $\lambda_{\text{exc}} = 280 \text{ nm}$ ). Aus diesem Ergebnis lässt sich schließen, dass auch viele weitere 3,5-Diarylisoxazole über bisher unbekannte Emissionseigenschaften verfügen. Da die Verbindungen **4n**, **4o**, **4q** und **4r** ein Donor-Akzeptor-System aufweisen, sind diese besonders interessant im Hinblick auf ihre photophysikalischen Eigenschaften. Die aufgenommenen Absorptions- und Emissionsspektren in Dichlormethan sind in Abbildung 18 gezeigt, die ermittelten photophysikalischen Daten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.



**Abbildung 17:** Normiertes Absorptions- und Emissionsspektrum der Verbindung **4b** in Dichlormethan ( $c = 10^{-6} \text{ M}$ ) bei 293 K.

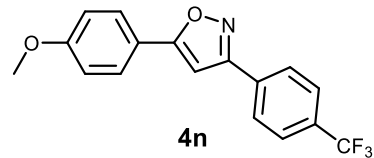
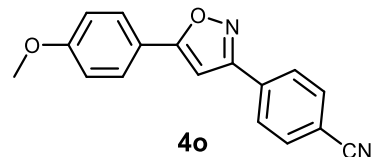
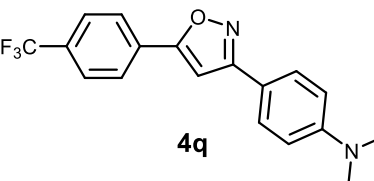
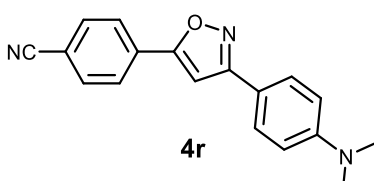


**Abbildung 18:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) der Verbindungen **4n**, **4o**, **4q** und **4r** in Dichlormethan ( $c = 10^{-6}$  M) bei 293 K;  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ .

Das längstwellige Absorptionsmaximum  $\lambda_{\text{max,abs}}$  der Verbindung **4n**, welche in 5-Position mit einer elektronenschiebenden Methoxy-Gruppe, in 3-Position mit einer elektronenziehenden Trifluormethyl-Gruppe substituiert ist, liegt bei 286 nm ( $\varepsilon = 24000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Durch Einführung der Cyano-Gruppe an Stelle der Trifluormethyl-Gruppe in Verbindung **4o** kommt es zu einer hypsochromen und hyperchromen Verschiebung des Absorptionsmaximums zu 272 nm ( $\varepsilon = 40000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Die Emissionsmaxima  $\lambda_{\text{max,em}}$  beider Verbindungen liegen sehr ähnlich bei 417 bzw. 419 nm, woraus sich *Stokes-Shifts* von  $11000 \text{ cm}^{-1}$  für Verbindung **4n** und  $12900 \text{ cm}^{-1}$  für **4o** ergeben. Der größere *Stokes-Shift* bei **4o** lässt sich vermutlich durch eine stärker ausgeprägte Ladungstrennung und die damit verbundene größere Dipolmomentsänderung während der Anregung erklären. Die Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  der Verbindungen **4n** und **4o** sind mit 12 bzw. 11% nicht eher niedrig. Durch Einführung der Dimethylamino-Gruppe als starker Donor in Kombination mit einem Trifluormethyl-Akzeptor (Verbindung **4q**) verschiebt sich das Absorptionsmaximum  $\lambda_{\text{max,abs}}$  bathochrom zu 293 nm, der Extinktionskoeffizient  $\varepsilon$  steigt auf  $47600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Die Kombination von Dimethylamino- und Cyano-Gruppe (**4r**) führt zur einer weiteren bathochromen Verschiebung der Absorption zu einer Wellenlänge von 306 nm und zu einem Extinktionskoeffizienten  $\varepsilon = 65300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Ein noch deutlicherer Effekt ist in den Emissionsspektren zu beobachten. Im Vergleich zu **4n** verschiebt sich das Emissionsmaximum  $\lambda_{\text{max,em}}$  von **4q** um  $4000 \text{ cm}^{-1}$  nach 500 nm, bei **4r** sogar um  $5700 \text{ cm}^{-1}$  auf 548 nm. Diese Effekte lassen sich durch den verstärkten Ladungstransfer aufgrund des starken +M-Effekts der Dimethylamino-Gruppe erklären. Es ergeben sich *Stokes-Shifts* von  $14100$  bzw.  $14400 \text{ cm}^{-1}$ . Im Vergleich mit der elektroneutral

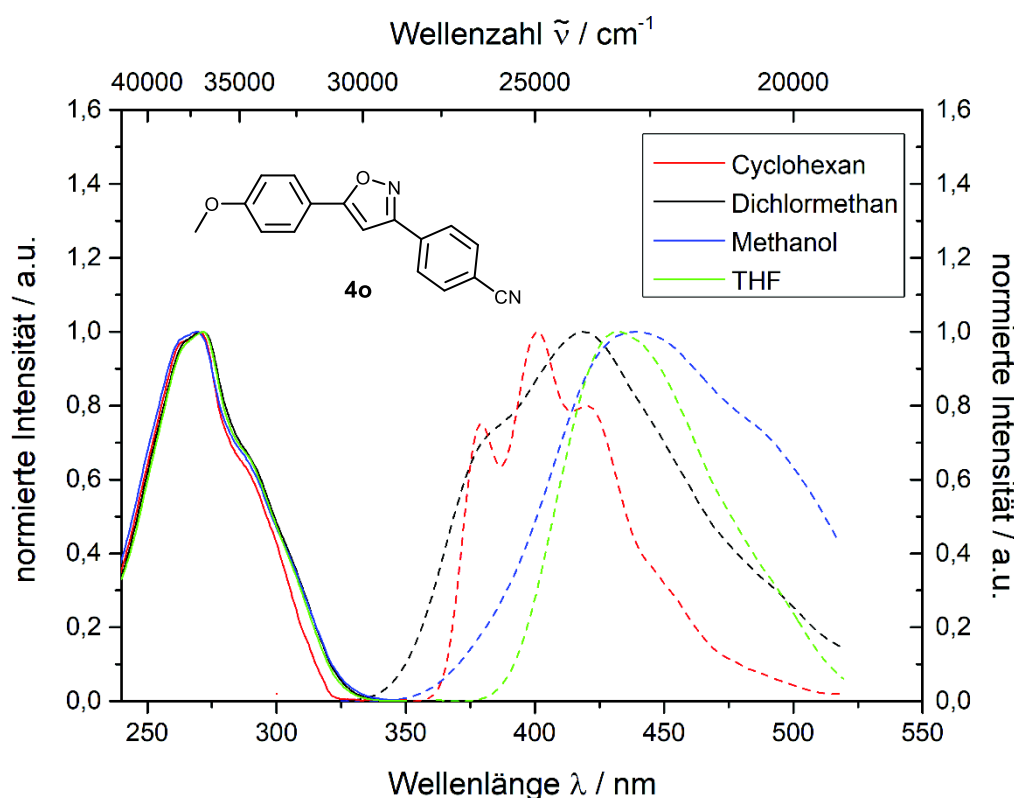
substituierten Verbindung **4b** sind vor allem die bathochrom verschobenen Absorptions- und Emissionsmaxima sowie die größeren Stokes-Shifts zu erwähnen.

**Tabelle 6:** Absorptions- und Emissionseigenschaften der Verbindungen **4n**, **4o**, **4q** und **4r** (gemessen in Dichlormethan bei 293 K).

Eintrag	Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] <sup>a</sup> ( $\epsilon$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm]	Stokes-Shift <sup>c</sup> $\Delta\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]
1	 <b>4n</b>	286 (24000)	417 ( $\Phi_F = 0.12$ ) <sup>[b]</sup>	11000
2	 <b>4o</b>	272 (40000)	419 ( $\Phi_F = 0.11$ ) <sup>[b]</sup>	12900
3	 <b>4q</b>	293 (47600)	500	14100
4	 <b>4r</b>	306 (65300)	548	14400

<sup>a</sup> längstwelliges Absorptionsmaximum. <sup>b</sup> Die Quantenausbeute  $\Phi_F$  wurde in DCM gegen 2,5-Diphenyloxazol<sup>56</sup> als Standard in Methanol ( $\Phi_F = 0.86$ ) mit  $\lambda_{\text{exc}} = 286$  nm (**4n**) bzw. 280 nm (**4o**) bestimmt. <sup>c</sup>  $\Delta\tilde{\nu} = 1/(\lambda_{\max, \text{abs}} - \lambda_{\max, \text{em}})$  [cm<sup>-1</sup>].

Anhand von Verbindung **4o** wurde eine Solvatochromiestudie durchgeführt. Dazu wurden Absorptions- und Emissionsspektren in Cyclohexan, Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Acetonitril und Methanol aufgenommen und die Änderung der Lage der jeweiligen Maxima betrachtet (Abbildung 19, aus Übersichtsgründen sind nicht alle Spektren abgebildet). Es fällt auf, dass die Lage der Absorptionsmaxima nahezu unabhängig von der Lösungsmittelpolarität ist. In der Emission ist jedoch eine positive Solvatochromie zu beobachten. Die Absorptionsmaxima verschieben sich mit steigender Lösungsmittelpolarität bathochrom, die Energiedifferenz der Maxima in Cyclohexan und Methanol beträgt  $2200\text{ cm}^{-1}$ . Dies ist ein Hinweis auf einen Ladungstransfer mit einem polaren angeregten Zustand während der Anregung.



**Abbildung 19:** Normierte Absorptions- und Emissionsspektren von **4o** in vier Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität ( $c = 10^{-6}\text{ M}$ ,  $293\text{ K}$ );  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ .

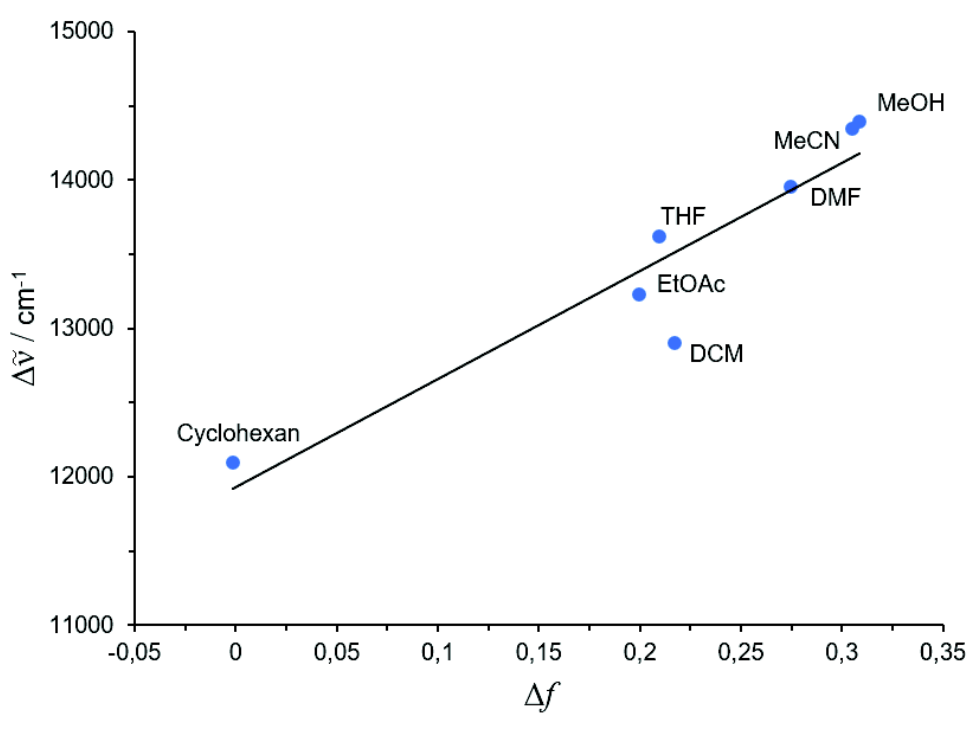
Eine empirisches Verfahren zur Quantifizierung von Solvatochromie ist die *Lippert-Mataga*-Methode.<sup>111</sup> Diese dient zur Berechnung der Dipolmomentsänderung  $\Delta\mu$  vom Grundzustand in den elektronisch angeregten Zustand. Ausgangspunkt ist die *Lippert-Mataga*-Gleichung (Gleichung 5):

$$\Delta\tilde{\nu} = \frac{2\Delta f}{4\pi\epsilon_0 h c a^3} (\Delta\mu)^2 + const \quad (5)$$

Die Gleichung stellt einen Zusammenhang her zwischen dem *Stokes-Shift*  $\Delta\tilde{\nu}$  und der Dipolmomentsänderung  $\Delta\mu$ . Diese ist abhängig von der Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  des jeweiligen Lösungsmittels sowie vom Radius  $a$  der Lösungsmittelkavität, in der sich das Molekül befindet. Da in diesem Modell zur Vereinfachung die Moleküle als sphärische Dipole angenommen werden, kann der Wert  $a$  mit dem *Onsager-Radius*<sup>112</sup> genähert werden. Die weiteren benötigten Konstanten sind die Permittivitätskonstante im Vakuum  $\varepsilon_0$  ( $8.5541 \cdot 10^{-12} \text{ AsV}^{-1}\text{m}^{-1}$ ), das *Planck'sche Wirkungsquantum*  $h$  ( $6.6256 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$ ) und die Lichtgeschwindigkeit  $c$  ( $2.9979 \cdot 10^8 \text{ ms}^{-1}$ ). Die vom Lösungsmittel abhängige Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  berechnet sich aus Gleichung 6:

$$\Delta f = \frac{\varepsilon_r - 1}{2\varepsilon_r + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \quad (6)$$

Dabei ist  $\varepsilon_r$  die relative Permittivität und  $n$  der Brechungsindex des Lösungsmittels. Die Auftragung der *Stokes-Shifts*  $\Delta\tilde{\nu}$  gegen die  $\Delta f$ -Werte der jeweiligen Lösungsmittel ergibt den *Lippert-Mataga-Plot* (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Auftragung der lösungsmittelabhängigen *Stokes-Shifts*  $\Delta\tilde{\nu}$  von **4o** gegen die Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  ( $R^2 = 0.87$ ).

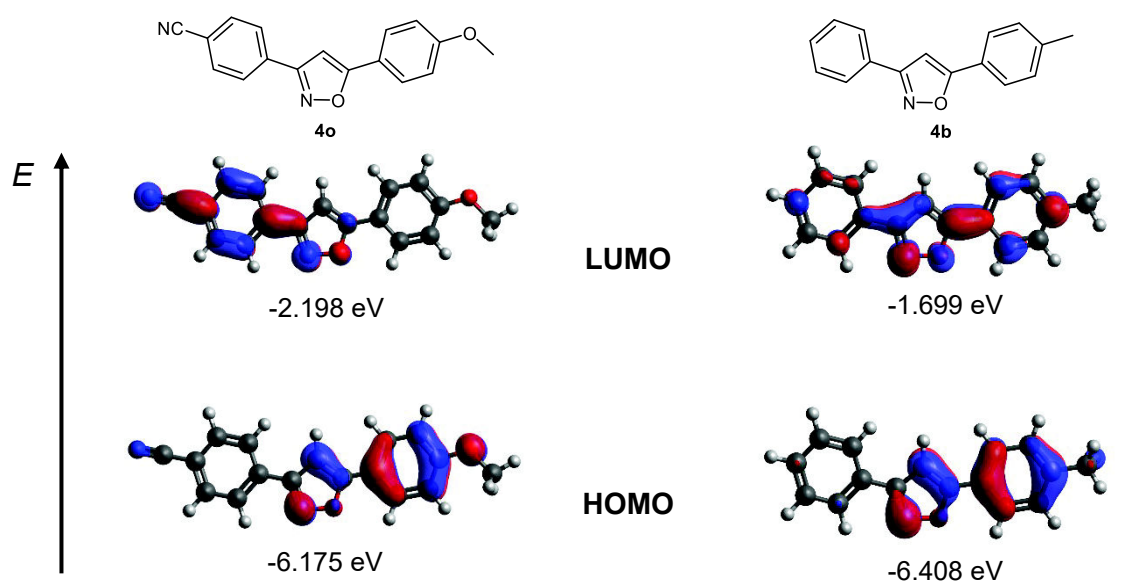
Der *Onsager-Radius* von Verbindung **4o** wurde anhand einer durch DFT-Rechnung optimierten Grundstruktur bestimmt (siehe Kapitel 5.6.5). Mit Hilfe des Wertes von 7.21 Å konnte für die Dipolmomentsänderung  $\Delta\mu$  vom Grund- in den angeregten Zustand ein Wert

von 16.5 D ( $5.4921 \cdot 10^{-29}$  Cm) berechnet werden. Dies spricht für einen moderaten Ladungstransfer, welcher mit hoher Wahrscheinlichkeit durch den Donor/Akzeptor-Charakter der Substituenten von **4o** verursacht wird.

## 5.6.5 Quantenchemische Betrachtungen zu 4

Für ausgewählte Verbindungen wurden DFT-Rechnungen mit dem Programmpaket Gaussian09<sup>113</sup> durchgeführt, um diese im Hinblick auf ihre elektronischen Eigenschaften zu analysieren. Zur Optimierung der Geometrien der Verbindungen kam das *B3LYP*-Funktional<sup>114</sup> mit dem *Pople*-Basissatz 6-311G(d,p)<sup>115</sup> zum Einsatz. Alle quantenchemischen Rechnungen wurden unter Anwendung des polarisierbaren Kontinuummodells (*polarizable continuum model*, PCM) durchgeführt. Da bei den meisten photophysikalischen Messungen eine Lösung in Dichlormethan zum Einsatz kam, wurde auch hierfür Dichlormethan als Lösungsmittel angenommen.<sup>116</sup> Die Verifizierung der optimierten Strukturen als lokale Minima erfolgte durch eine Frequenzanalyse.

Um den Einfluss der Substituenten auf die elektronische Struktur der 3,5-Diarylisoxazole zu untersuchen, wurden die berechneten Grenzorbitale der Verbindungen **4o** und **4b** miteinander verglichen (Abbildung 21). Die Verteilung der Koeffizientendichten im HOMO beider Verbindungen ist sehr ähnlich und praktisch ausschließlich auf den Positionen 2, 4 und 5 des Isoxazolkerns, sowie auf dem Arylrest in 5-Position lokalisiert. Energetisch erfährt das HOMO der Verbindung **4o** eine relative Anhebung um 0.233 eV, was durch den stärker elektronenschiebenden Substituenten in *para*-Position des Arylrestes auf dieser Seite bedingt ist. Die Koeffizientendichte im LUMO beider Verbindungen ist jedoch sehr unterschiedlich verteilt. In **4b** ist die Koeffizientendichte fast auf dem gesamten Molekül lokalisiert, mit relativ großer Gewichtung des Isoxazolkerns und des Arylrestes in 5-Position. In **4o** hingegen liegt die Koeffizientendichte ausschließlich auf der Seite des Akzeptor-Substituenten in 3-Position, was einen deutlichen *Charge-Transfer*-Charakter (CT) im Vergleich mit dem HOMO illustriert.



**Abbildung 21:** Berechnete *Kohn-Sham*-Grenzorbitale der Verbindungen **4o** (links) und **4b** (rechts), berechnet mit *B3LYP/6-311G(d,p)*.

Die Energie des LUMO in **4o** ist im Vergleich zu **4b** um 0.499 eV herabgesetzt. Diese Stabilisierung wird vom stark elektronenziehenden Cyano-Substituenten verursacht. Der Donor-Akzeptor-Charakter von **4o** wird also durch die DFT-Rechnung unterstützt. Die in Kapitel 5.6.4 beschriebene experimentell gefundene bathochrome Verschiebung der Fluoreszenz von 372 auf 419 nm sowie der um  $3500\text{ cm}^{-1}$  gestiegene Stokes-Shift von **4o** im Vergleich zu **4b** sind mit diesen Ergebnissen im Einklang.

Eine weitere interessante Fragestellung ist die nach der „Richtung“ des Donor-Akzeptor-Systems. In Abschnitt 5.6.4 werden die Verbindungen **4n**, **4o**, **4q** und **4r** im Hinblick auf ihre photophysikalischen Eigenschaften miteinander verglichen (Abbildung 18, Tabelle 6). Diese Verbindungen weisen unterschiedliche Kombinationen aus Donor- (-OMe, -NMe<sub>2</sub>) und Akzeptorsubstituenten (-CF<sub>3</sub>, -CN) auf. Dabei ist zu beachten, dass sich bei den Verbindungen **4n** und **4o** der Donorsubstituent in 5-Position und der Akzeptorsubstituent in 3-Position befindet. Bei den Verbindungen **4q** und **4r** ist es genau umgekehrt. Es sollte also analysiert werden, inwiefern die „Richtung“ des Donor-Akzeptor-Systems die elektronische Struktur beeinflusst. Dazu wurden beispielhaft die berechneten Grenzorbitale der Verbindung **4o** und des nicht hergestellten Regioisomers **4o\*** betrachtet (Abbildung 22).

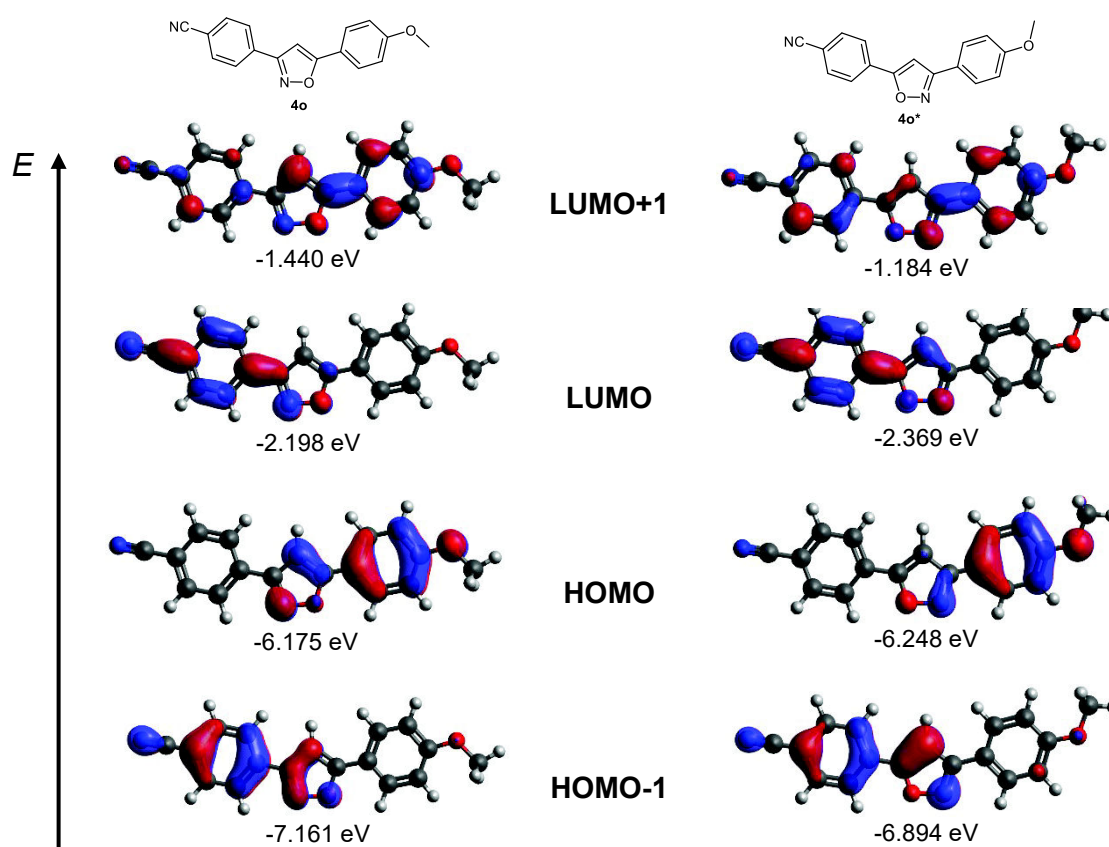


Abbildung 22: Kohn-Sham-Grenzorbitale der Verbindungen **4o** (links) und **4o\*** (rechts), berechnet mit B3LYP/6-311G(d,p).



Die Verteilung der Koeffizientendichte in den Orbitalen HOMO-1, HOMO, LUMO und LUMO+1 ist in beiden Verbindungen grundsätzlich sehr ähnlich, der CT-Charakter von HOMO und LUMO wird in beiden Fällen deutlich. Im Bereich des Isoxazolkerns treten jedoch erwartungsgemäß teilweise signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Isomeren auf. So weist das HOMO in Verbindung **4o** beispielsweise eine relativ hohe Koeffizientendichte auf dem Kohlenstoffatom in 4-Position auf, in **4o\*** hingegen nahezu keine. Daraus ergeben sich auch energetische Unterschiede der Orbitale. Das HOMO von **4o\*** ist laut DFT-Rechnung gegenüber **4o** um 0.073 eV stabilisiert, das LUMO um 0.171 eV. HOMO-1 und LUMO+1 hingegen sind um 0.267 eV bzw. 0.256 eV angehoben gegenüber **4o**.

Die energetischen und elektronischen Unterschiede der Grenzorbitale sollten auch zu Änderungen der elektronischen Anregung und damit des Absorptionsspektrums führen. Um dies zu untersuchen, wurden zusätzlich mit dem *PBEh1PBE*-Funktional<sup>114</sup> und dem *Pople*-Basissatz 6-31G(d,p) zeitabhängige DFT-Rechnungen (TD-DFT) durchgeführt (Tabelle 7). Das berechnete Absorptionsmaximum von **4o** (275 nm) stimmt gut mit dem experimentell bestimmten Wert (272 nm) überein. Die dominanten Beiträge zum Absorptionsmaximum sind die Übergänge HOMO-1 → LUMO (14 %) und HOMO → LUMO+1 (85 %). Das berechnete Absorptionsmaximum von **4o\*** liegt bathochrom verschoben bei einer Wellenlänge von 288 nm. Die dominanten Beiträge HOMO-1 → LUMO (92 %) und HOMO → LUMO+1 (5%) enthalten die gleichen Übergänge, jedoch zu nahezu entgegengesetzten Anteilen. Dies ist konsistent im Hinblick auf die berechneten Orbitalenergien und die daraus resultierenden Energiedifferenzen zwischen den an den Übergängen beteiligten Orbitalen (Tabelle 7). Es scheint also eine Verschiebung der Zustände stattzufinden. Insgesamt spricht dies also eher für einen  $\pi$ - $\pi^*$ -Charakter der Absorption. In beiden Fällen ergibt die TD-DFT-Rechnung außerdem noch eine weiter bathochrom verschobene Absorption bei 326 bzw. 333 nm, die jedoch nur relativ geringe Oszillatorstärken aufweisen. In beiden Fällen handelt es sich um den HOMO→LUMO-Übergang.

**Tabelle 7:** Quantenchemisch bestimmte Absorptionsmaxima mit beteiligten Übergängen der Verbindungen **4o** und **4o\*** (PBEh1PBE/6-31G(d,p)).

Verbindung	Exp	Ber.	Dominante Beiträge	Ber. $\Delta E$ [eV]	Oszillatorstärke
	$\lambda_{\max, \text{Abs}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{Abs}}$ [nm]			
<b>4o</b>	272	326	HOMO→LUMO (98 %)	3.977	0.099
		275	HOMO→LUMO+1 (85 %)	4.735	1.447
			HOMO-1→LUMO (14 %)	4.903	
<b>4o*</b>	-	333	HOMO→LUMO (98%)	3.879	0.009
		288	HOMO-1→LUMO (92 %)	4.525	1.331
			HOMO→LUMO+1 (5 %)	5.064	

Grundsätzlich macht es bezogen auf den Isoxazolkern einen Unterschied, in welcher Position sich Donor und Akzeptor befinden, da dies durch den Dipolbeitrag des Isoxazols selbst die beteiligten Übergänge beeinflusst. Die bathochrome Verschiebung von Absorption und Emission der Verbindungen **4q** und **4r** im Vergleich zu **4n** und **4o** (Abbildung 18 und Tabelle 6) wird durch die hier beschriebenen Effekte daher möglicherweise zusätzlich verstärkt.

---

### 5.6.6 Fazit zu den 3,5-diarylsubstituierten Isoxazolen

Die von Müller und Görgen entwickelte Methode<sup>19b,c</sup> zur Synthese von 3,4-disubstituierten Isoxazolen **4** konnte im Hinblick auf die eingesetzten Äquivalente Natriumazid und Essigsäure optimiert werden, wodurch die Ein-Topf-Sequenz atomökonomischer wird. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der cataCXium®-Ligand durch PPh<sub>3</sub> ersetzt werden kann. Darüber hinaus wurden mit dieser Methode 15 3,5-Diarylisoxazole in überwiegend guten Ausbeuten hergestellt. Von diesen verfügen zwei über ein Substituentenmuster, das einem elektronischen Donor-Akzeptor-System entspricht, eine davon ist in der Literatur bisher nicht bekannt. Zwei weitere Verbindungen mit Donor-Akzeptor-System wurden über eine alternative literaturbekannte Synthesemethode<sup>95</sup> hergestellt, deren Effizienz durch den optimierten Einsatz des Mikrowellenreaktors jedoch drastisch verbessert wurde. Eine erfolgreiche Kristallstrukturanalyse vollendet die Strukturaufklärung.

Es konnte gezeigt werden, dass selbst 3,5-Diarylisoxazole ohne elektronisch relevante Substituenten eine Emission aufweisen, was bisher nicht als bekannt gilt. Die vier hergestellten Isoxazole mit Donor-Akzeptor-System sind ebenfalls fluoreszent und wurden im Hinblick auf ihre photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Für Verbindung **4o** konnte aus diesen Daten eine Änderung des Dipolmoments von 16.5 D berechnet werden, was gesteigerte Polarität und den Ladungstransfer im angeregten Zustand untermauert. Darüber hinaus wurden die elektronischen Eigenschaften von **4o** durch quantenchemische DFT- und TD-DFT-Rechnungen untersucht und mit den experimentellen Daten verglichen, wodurch der Einfluss der Substituenten auf die Orbitalenergien und die an der Anregung beteiligten Übergänge gezeigt werden konnte.

### 5.7 3,4,5-Trisubstituierte Isoxazole

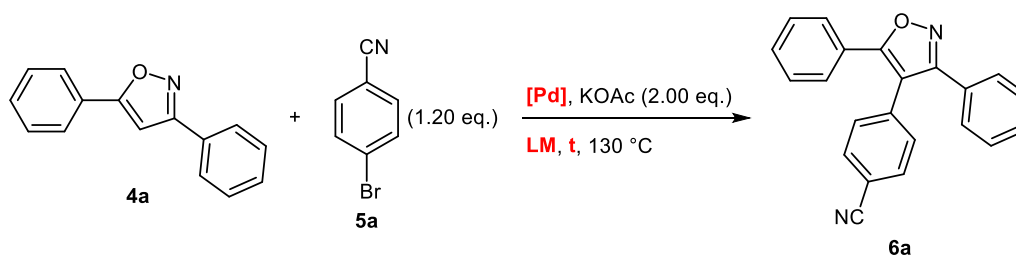
Die in Kapitel 5.6 beschriebene und eingesetzte Ein-Topf-Sequenz zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen **4** sollte nun um einen weiteren Reaktionsschritt erweitert werden. Dabei wurde angestrebt, an der unsubstituierten 4-Position einen weiteren Substituenten einzuführen, was idealerweise mithilfe von sequenzieller Palladium-Katalyse geschehen sollte. Dies wäre eine effizientere Nutzung des ohnehin eingesetzten Katalysators bei dieser Reaktion.

Wie bereits erwähnt (siehe Kapitel 5.2.3 und 5.5.2) ist die direkte Arylierung oder CH-Aktivierung eine durchaus effektive und sehr atomökonomische Methode zur Funktionalisierung von Isoxazolen. Diese konnte bisher jedoch weder zur Synthese von 3,4,5-Triarylisoxazolen genutzt werden, welche in der Literatur ohnehin eher selten sind, noch konnte eine solche Reaktion sequenziell in eine Multikomponentenreaktion implementiert werden.

#### 5.7.1 Entwicklung und Optimierung der Ein-Topf-Sequenz

Zunächst musste überprüft werden, ob die Methode von Doucet und Santelli<sup>103</sup> geeignet ist, um eine direkte Arylierung mittels CH-Aktivierung in 4-Position eines 3,5-Diarylisoxazols durchzuführen. Dies wurde anhand mehrerer Versuche mit 3,5-Diphenylisoxazol (**4a**) und 4-Brombenzonitril (**5a**) unter Variation der Reaktionsbedingungen verifiziert (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Untersuchungen zur direkten Arylierung von 3,5-Diphenylisoxazol **4a**.



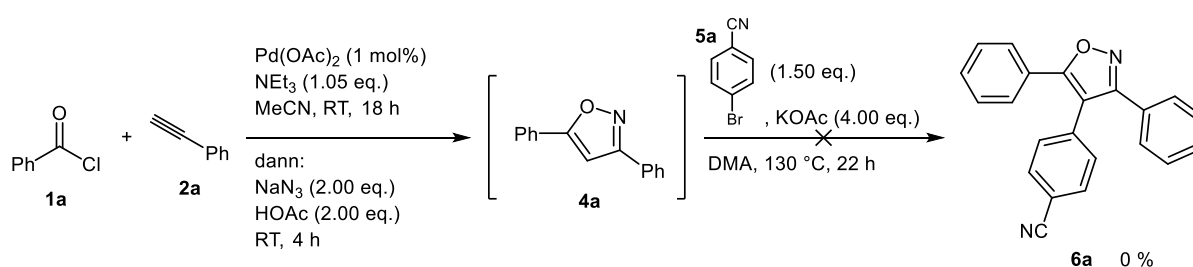
Eintrag	Katalysator	LM	Zeit t [h]	Ausbeute
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> (4 mol%)	DMA	65	73 %
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)	DMA	20	76 %
3	PdCl <sub>2</sub> (0.6 mol%)	DMA	18	69 %
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)	Toluol	41	17 %
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)	MeCN	19	13 %

6	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)	DMA/MeCN 4:1	16	57 %
7 <sup>a</sup>	PdCl <sub>2</sub> (1 mol%)	DMA	19	73 %
8 <sup>b</sup>	10 % Pd/C (5 mol%)	DMA	18	73 %

<sup>a</sup> Zusätzlich 2 mol% PPh<sub>3</sub> eingesetzt. <sup>b</sup> 1.50 eq. **5a** eingesetzt.

Generell wurden sowohl mit Pd(OAc)<sub>2</sub>, als auch PdCl<sub>2</sub> das Produkt in guten Ausbeuten gebildet. Durch Reduktion der Katalysatorbeladung von 4 mol% auf 1 mol% bei gleichzeitiger Reduktion der Reaktionszeit von 65 auf 20 h konnte die Ausbeute sogar leicht von 73 auf 76 % gesteigert werden (Tabelle 8, Einträge 1 und 2). Auch der Einsatz von 0.6 mol% PdCl<sub>2</sub> war erwartungsgemäß ausreichend (Eintrag 3). Toluol und Acetonitril eigneten sich mit 17 bzw. 13 % Ausbeute nicht sehr gut für diese Umsetzung (Einträge 4 und 5), wird jedoch ein Gemisch aus Dimethylacetamid (DMA) und Acetonitril im Verhältnis 4:1 verwendet, liegt die Ausbeute bei 57 % (Eintrag 6). Der Einsatz von Triphenylphosphan als Ligand für den Pd-Katalysator hatte keinen Einfluss auf die Ausbeute (Eintrag 7) und auch mit Palladium auf Aktivkohle ließ sich die CH-Aktivierung mit einer Ausbeute von 73 % katalysieren (Eintrag 8). Insgesamt sind die Ergebnisse für die direkte Arylierung von 3,5-Diphenylisoxazol im Einklang mit den Bedingungen von Santelli und Doucet.<sup>103</sup>

Der nächste Schritt war die Übertragung dieser Erkenntnisse auf eine Multikomponentenreaktion durch Erweiterung der *Kupplungs-Additions/Cyclokondensations*-Sequenz zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen. Es konnte jedoch in mehreren Versuchen keine Bildung des Produktes **6a** beobachtet werden (Schema 42).

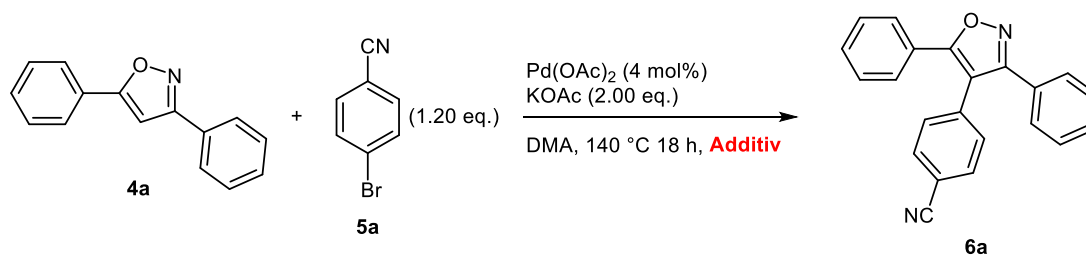


**Schema 42:** Fehlgeschlagene Ein-Topf-Reaktion mit sequenzieller CH-Aktivierung.

Um herauszufinden, ob eine im Reaktionsgemisch vorhandene aus den vorangegangenen Reaktionsschritten stammende Substanz die Ursache für dieses Problem ist, wurde die CH-Aktivierung jeweils unter Zugabe von Essigsäure, Natriumazid, Triethylamin und Triethylammoniumchlorid durchgeführt (Tabelle 9). Dabei wurden im Hinblick auf die Ein-Topf-Sequenz realistische Mengen Additiv zugegeben. Anschließend wurde jeweils per DC-Kontrolle die Bildung des Produktes **6a** überprüft. Mithilfe dieser qualitativen Studie konnte das Natriumazid als Störfaktor identifiziert werden. Möglicherweise ist die Komplexbildung des

Palladiums durch Azid-Ionen der Grund für die Inhibierung der sequenziellen CH-Aktivierung. Solche Komplexe sind in der Literatur seit längerem bekannt.<sup>117</sup>

**Tabelle 9:** Qualitative Additiv-Studie zur CH-Aktivierung.



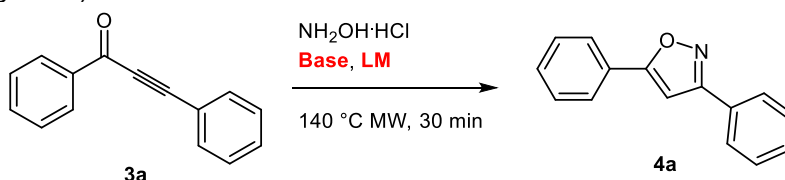
Eintrag	Additiv	6a gebildet?
1	HOAc (0.50 eq.)	Ja
2	NaN <sub>3</sub> (0.50 eq.)	<b>Nein</b>
3	NEt <sub>3</sub> (0.20 eq.)	Ja
4	NEt <sub>3</sub> ·HCl (1.00 eq.)	Ja

Aufgrund dieses Ergebnisses wurde untersucht, ob es unter Einsatz verschiedener Liganden oder durch Verwendung eines heterogenen Pd-Katalysators (Palladium auf Aktivkohle) möglich ist, eine CH-Aktivierung trotz Anwesenheit von Azid durchzuführen. Außerdem wurde versucht, die überschüssigen Azid-Ionen im Reaktionsgemisch durch Oxidationsmittel zu zersetzen.<sup>118</sup> In keinem Fall konnte die Bildung des Produkts **6a** beobachtet werden.

Für die angestrebte MCR mit sequenzieller CH-Aktivierung wurde daher nach einem alternativen Zugang zu 3,5-disubstituierten Isoxazolen aus dem initial gebildeten Alkinon unter Vermeidung der Verwendung von Azid-Reagenzien gesucht. Der mögliche Einsatz von Hydroxylamin in einer MCR zur Bildung von 3,5-disubstituierten Isoxazolen ausgehend von Säurechlorid und terminalem Alkin war bereits bekannt (Schema 33).<sup>95</sup> Mit einer kupferfreien *Sonogashira*-Kupplung im ersten Schritt und der sequenziellen CH-Aktivierung im letzten Schritt waren jedoch bereits zwei Reaktionsschritte mit relativ langen Reaktionszeiten für die angestrebte MCR vorgesehen. Daher erschien es wichtig, zunächst eine Optimierung der *Michael*-Addition/Cyclokondensation im zweiten Schritt vorzunehmen, welche von den Autoren mit einer Reaktionszeit von zwölf Stunden bei Erhitzen zum Rückfluss angegeben war. Das konventionelle Erhitzen wurde während der Optimierungsstudie von Anfang an durch dielektrisches Heizen im Mikrowellenreaktor ersetzt, was bereits eine drastische Reduktion der Reaktionszeit auf nur 30 Minuten nach sich zog (Tabelle 10). Acetonitril schien hierbei gegenüber THF besser als Lösungsmittel geeignet zu sein (Tabelle 10, Einträge 1 und 2). Das Erhitzen im Ölbad über Nacht führte zum gleichen Ergebnis wie die verkürzte

Reaktion im Mikrowellenreaktor (Eintrag 3). Triethylamin war als Base zur Freisetzung des Hydroxylamins aus dessen Hydrochlorid allen anderen getesteten Basen unter diesen Bedingungen überlegen, einschließlich dem von den Autoren ursprünglich eingesetzten Kaliumacetat (Einträge 4 bis 8).

**Tabelle 10:** Optimierungsstudie zur Cyclokondensation mit Hydroxylamin ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  stets im Verhältnis 1:1 zur Base eingesetzt).

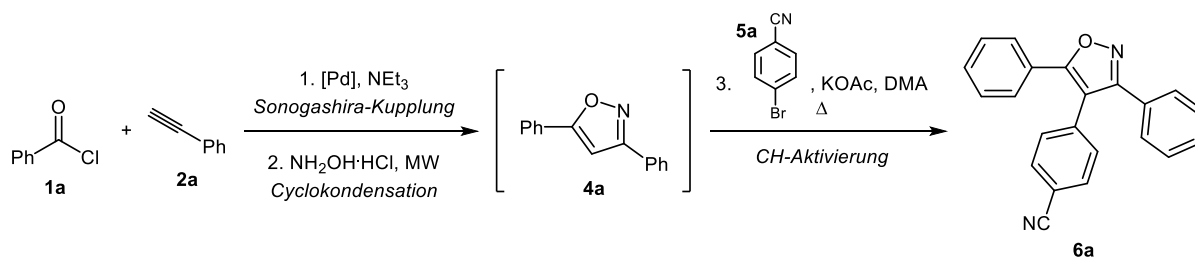


Eintrag	Base (eq.)	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
1	$\text{NEt}_3$ (1.50)	THF	68
2	$\text{NEt}_3$ (1.50)	MeCN	87
3 <sup>a</sup>	$\text{NEt}_3$ (1.00)	MeCN	84
4	$\text{NaOMe}$ (1.20)	MeCN	63
5	$\text{KOAc}$ (1.00)	MeCN	-
6	$\text{KO}^i\text{Bu}$ (1.00)	MeCN	-
7	$\text{NaO}^i\text{Bu}$ (1.00)	MeCN	-
8	$\text{NaH}$ (1.00)	MeCN	-
9 <sup>b</sup>	-	MeCN	39
10	$\text{NEt}_3$ (1.00)	1,4-Dioxan	97

<sup>a</sup> Ölbad Rückfluss, 18 h. <sup>b</sup> 50%ige Lösung von  $\text{NH}_2\text{OH}$  in  $\text{H}_2\text{O}$  eingesetzt.

Der Einsatz von Hydroxylamin als wässrige Lösung stellte keine gute Alternative dar (Eintrag 9). Schlussendlich wurde festgestellt, dass mit 1,4-Dioxan als Lösungsmittel die Ausbeute noch weiter gesteigert werden konnte (Eintrag 10). Eine qualitative Studie unter Kontrolle des Umsatzes per DC ergab darüber hinaus, dass bereits bei einer Reaktionstemperatur von  $120\text{ }^\circ\text{C}$  und einer Reaktionszeit von nur zwei Minuten im Mikrowellenreaktor ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte.

Obwohl die Bedingungen zu diesem Zeitpunkt noch im Ein-Topf erprobt werden mussten, kann festgehalten werden, dass gegenüber der von Liu veröffentlichten Methode durch Einsatz der Mikrowelle eine deutliche Zeit- und Energieersparnis erreicht werden konnte. Auch wurden die eingesetzten Äquivalente Hydroxylamin-Hydrochlorid (ursprünglich 2.0) und Base (ursprünglich 3.0) deutlich reduziert.



**Schema 43:** Modellsystem zur Optimierung der Kupplungs-Additions/Cyclocondensations-CH-Aktivierungs-Sequenz.

Nach Übertragung dieser Erkenntnisse auf die angestrebte Kupplungs-Additions/Cyclocondensations-CH-Aktivierungs-Sequenz wurde eine umfangreiche Optimierungsstudie der Ein-Topf-Reaktion durchgeführt (Schema 43). Alle Experimente wurden im 1 mmol Maßstab durchgeführt. Die wichtigsten Erkenntnisse hieraus sind nachfolgend zusammengefasst.

Als eingesetzter Katalysator liefert  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (1 mol%) mit reproduzierbaren Ausbeuten zwischen 50 und 60 % die besten Ergebnisse. Eine Kombination von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1 mol%) und  $\text{PPh}_3$  (2 mol%) ist vergleichbar. Höhere Katalysatorbeladungen führen zu mehr Aggregation und z.T. weniger Ausbeute. Ligandenfreie Katalyse fällt durch frühe Schwarzfärbung der Reaktionsmischung und schlechter reproduzierbare Ergebnisse auf. Es wurde kein besserer Ligand als  $\text{PPh}_3$  gefunden. Eingesetzt wurden u.a. CyJohnPhos<sup>®</sup>, XPhos<sup>®</sup>, <sup>t</sup>BuXPhos<sup>®</sup>, SPhos<sup>®</sup>, RuPhos<sup>®</sup>, XantPhos<sup>®</sup>, cataCXium<sup>®</sup> ABn,  $\text{P}(\text{<sup>t</sup>Bu})_3$ ,  $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ ,  $\text{P}(\text{Cy})_3$  und dppf. Generell wurde die kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung vorgezogen. Durch den Einsatz von Kupfer im ersten Schritt wurde die Endausbeute leicht reduziert. Als Lösungsmittel lieferte 1,4-Dioxan (1 mol/l) die besten Ergebnisse. Eine Umsetzung in Substanz (mit 2.00 eq.  $\text{NEt}_3$  im ersten Schritt und Zugabe von Kupferiodid) war mit dem Modellsystem ebenfalls möglich, wurde jedoch für weitere Synthesen nicht in Betracht gezogen. Die *Sonogashira*-Kupplung wird am besten über Nacht (ca. 18 h) bei Raumtemperatur durchgeführt. Durch eine Erhöhung der Temperatur auf 100 °C konnte die Reaktionszeit auf 30 min verkürzt werden, brachte aber leichte Einbußen der Ausbeute im letzten Schritt mit sich.

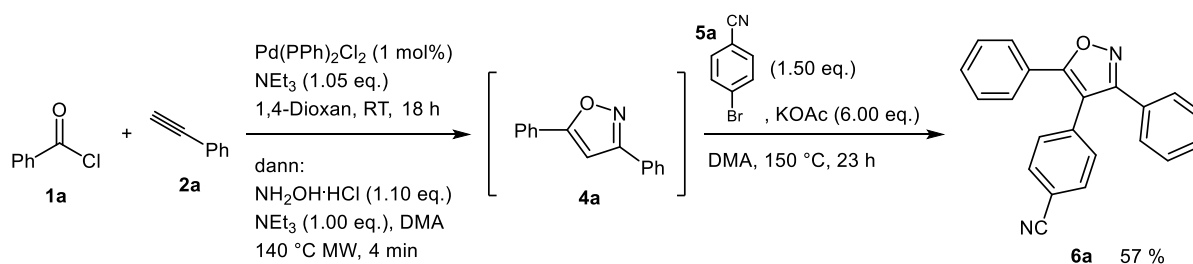
Für die Cyclocondensation im Mikrowellenreaktor wurde 1 ml DMA zugegeben, um das Reaktionsgemisch zu verdünnen. Es wurde häufig beobachtet, dass nach der Mikrowellenreaktion ein festes Gemisch aus ausgefallenem Triethylammoniumchlorid und Produkt vorliegt, was zu inhomogener Wärmeverteilung im Reaktionsgefäß während der Mikrowellenreaktion und zur Schädigung des Katalysators führen kann. Diesem Effekt sollte das zusätzliche Lösungsmittel entgegen wirken. Die Reaktion wurde idealerweise bei 140 °C vier Minuten lang bestrahlt.



Das Lösungsmittel der Wahl für die CH-Aktivierung ist DMA, weshalb 3 ml zum Gemisch hinzugefügt werden. Als Base kommt Kaliumacetat zum Einsatz, wobei 6 Äquivalente für die besten Ergebnisse notwendig sind. Dies liegt vermutlich daran, dass das Reaktionsgemisch durch die zwei entstandenen Äquivalente Triethylammoniumchlorid leicht sauer ist. Es werden 1.5 Äquivalente 4-Brombenzonitril als Kupplungspartner eingesetzt, da ein Teil durch Homokupplung verloren geht. In praktisch allen Fällen wurde das Homokupplungsprodukt während der DC-Kontrollen und im GC/MS-Chromatogramm beobachtet. Die besten Ergebnisse für die CH-Aktivierung wurden bei einer Reaktionstemperatur von 150 °C für 20-24 h erzielt. Eine Durchführung im Mikrowellenreaktor hatte keinen positiven Einfluss auf diesen Reaktionsschritt.

Insgesamt lässt sich fest stellen, dass der entscheidende Reaktionsschritt, der die Effektivität der Ein-Topf-Reaktion bestimmt, die CH-Aktivierung ist. Für diese ist wiederum entscheidend, wie aktiv der aus dem ersten Schritt vorhandene Katalysator noch ist, also wie viele Umsetzungen noch möglich sind. Einen großen Einfluss hierauf hat die thermische Beanspruchung des Katalysators, vor allem durch hohe Temperaturen im Mikrowellenreaktor und im letzten Reaktionsschritt. Durch Aggregation wird irreversibel kolloidales Palladium (sog. „Palladiumschwarz“) gebildet, welches dann für die Reaktion nicht mehr zur Verfügung steht. Liganden können durch Komplexierung die Aggregation verhindern und so die Aktivität des Palladium-Katalysators länger aufrecht erhalten. Dennoch ist die sequenzielle CH-Aktivierung stets ein „Spiel gegen die Zeit“, bei dem ein möglichst großer Umsatz erzielt werden muss, bevor der Katalysator nicht mehr aktiv ist. Es gab während unserer Untersuchungen keinen Fall, bei dem ein vollständiger Umsatz des gebildeten 3,5-Diarylisoaxazols erreicht werden konnte. Längere Reaktionszeiten im letzten Schritt konnten daran nichts ändern. Die Reaktionstemperatur von 150 °C schien im Modellsystem zugleich die Temperaturgrenze und den besten Kompromiss für einen hohen Umsatz darzustellen.

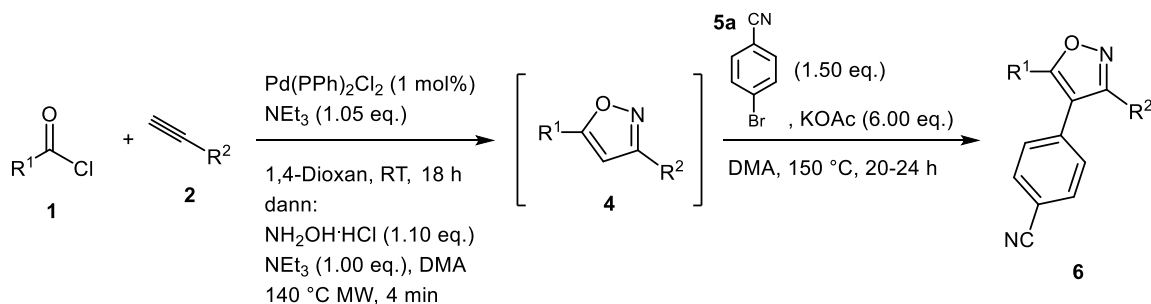
In Schema 44 sind die optimierten Bedingungen für die Kupplungs-Additions/Cyclocondensations-CH-Aktivierungs-Sequenz dargestellt.

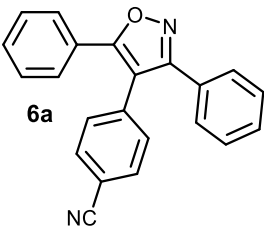
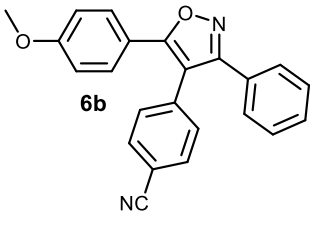
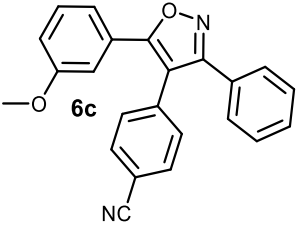
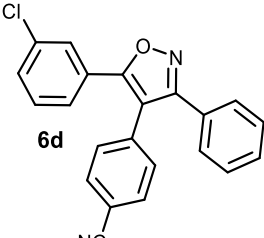


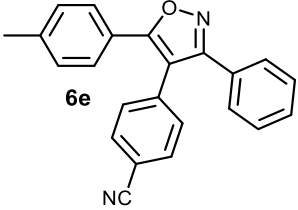
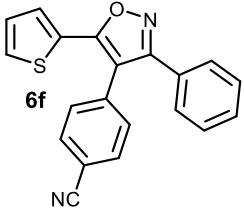
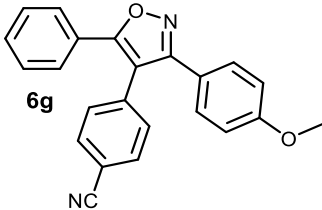
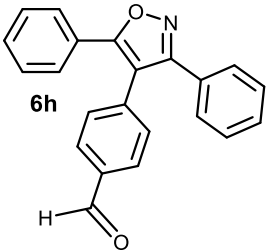
**Schema 44:** Optimierte Reaktionsbedingungen für die Ein-Topf-Sequenz zur Synthese von 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen **6**.

5.7.2 Synthese von 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen **6**

Die optimierten Reaktionsbedingungen (Schema 44) wurden angewandt, um durch Variation der Reaktionspartner verschiedene Beispielverbindungen herzustellen (Tabelle 11). Dies wurde von Nadia Ledermann im Rahmen ihrer von mir angeleiteten Bachelorarbeit durchgeführt.<sup>119</sup>

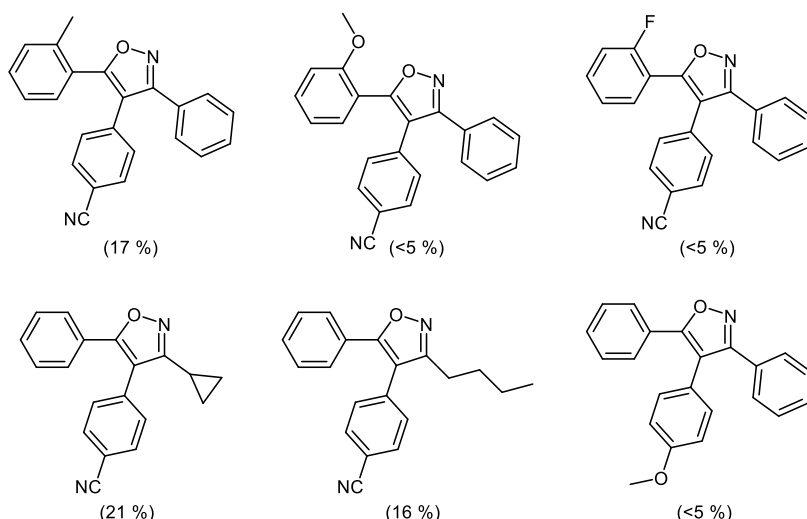
**Tabelle 11:** Hergestellte 3,4,5-trisubstituierte Isoxazole.

Eintrag	Säurechlorid 1	Alkin 2	Produkt 6	Ausbeute
1	R <sup>1</sup> = Ph (1a)	R <sup>2</sup> = Ph (2a)	 6a	57 %
2	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1d)	2a	 6b	59 %
3	R <sup>1</sup> = <i>m</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1l)	2a	 6c	16 %
4	R <sup>1</sup> = <i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1h)	2a	 6d	34 %

5	$R^1 = p\text{-(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_5$ (1b)	2a		50 %
6	$R^1 = \text{thiophen-2-yl}$ (1j)	2a		11 %
7	1a	$R^2 = p\text{-MeO-C}_6\text{H}_5$ (2b)		21 %
8 <sup>a</sup>	1a	2a		40 %

<sup>a</sup> Statt 4-Brombenzonitril wurde 4-Brombenzaldehyd **5b** als Kupplungspartner eingesetzt.

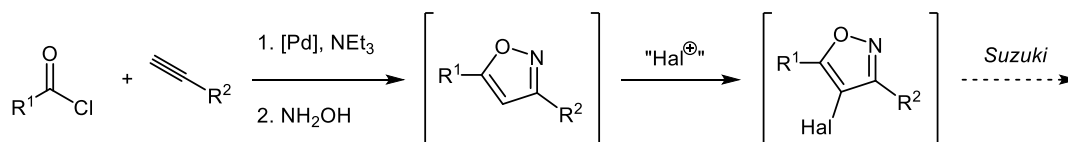
Generell konnte nur bei wenigen Verbindungen eine dem Modellsystem ähnliche Gesamtausbeute von über 50 % erreicht werden (Tabelle 11, Einträge 1, 2 und 5). Dies sind allerdings im Hinblick auf die ohnehin schon herausfordernde CH-Aktivierung im letzten Reaktionsschritt sehr gute Ergebnisse. Die elektronische Diversität der Substituenten ist gering. Neben unsubstituierten Phenyl-Gruppen (Einträge 1 und 8) konnten in 3- und 5-Position nur Methoxy- (Einträge 2, 3 und 7), Methyl- (Eintrag 5), Chlor- (Eintrag 4) und eine Thienylgruppe (Eintrag 6) eingeführt werden. Als Kupplungspartner kam bis auf eine Ausnahme mit 4-Brombenzaldehyd (Eintrag 8) nur 4-Brombenzonitril erfolgreich zum Einsatz. Arylreste mit *ortho*-Substituenten konnten nicht erfolgreich eingeführt werden, da sie die ohnehin schon große sterische Hinderung noch weiter erhöhen. In einigen Fällen konnte das Produkt in z.T. geringen Mengen massenspektrometrisch nachgewiesen, jedoch nicht in reiner Form isoliert werden (Abbildung 23). Das korrespondierende 3,5-disubstituierte Isoxazol wurde in fast allen Fällen isoliert.



**Abbildung 23:** Beispiele für massenspektrometrisch nachgewiesene, jedoch nicht rein isolierte Verbindungen.

### 5.7.3 Funktionalisierung in 4-Position mittels *in situ* Halogenierung

Die entwickelte Ein-Topf-Sequenz zur Synthese 3,4,5-trisubstituierter Isoxazole verfügt nur über ein begrenztes Substratspektrum und liefert zum Teil recht geringe Ausbeuten. Der kritische Schritt dieser Sequenz ist der letzte. Die Palladium-katalysierte CH-Aktivierung benötigt hohe Temperaturen und relativ lange Reaktionszeiten, um überhaupt abzulaufen. Sind die Substrate aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften, wie z.B. Sterik oder Elektronik thermodynamisch und kinetisch benachteiligt oder wird die Aktivität des sequenziell genutzten Palladium-Katalysators negativ beeinflusst, führt dies schnell zu einem Einbruch des Umsatzes im letzten Schritt. Daher wurde der Versuch unternommen, die CH-Aktivierung durch eine sequenzielle *Suzuki*-Kupplung zu ersetzen, welche bekanntermaßen auch unter milden Bedingungen effektiv abläuft<sup>38</sup>. Dazu wurde geplant, einen Reaktionsschritt zur *in situ* Halogenierung einzufügen, wodurch dann die Durchführung einer *Suzuki*-Kupplung z.B. mit einer Arylboronsäure im letzten Schritt ermöglicht würde (Schema 45).

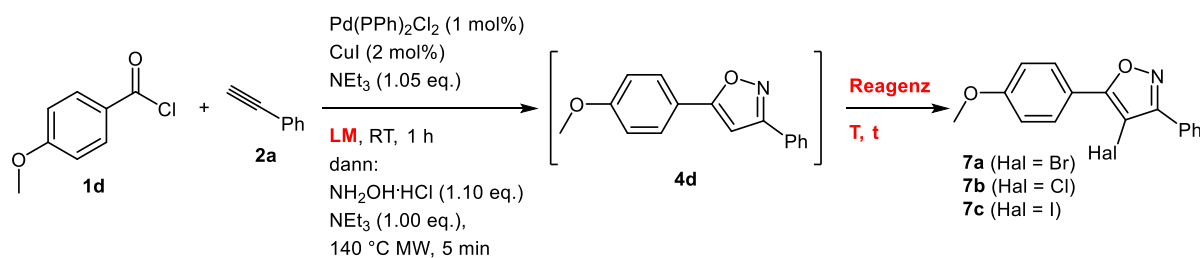


**Schema 45:** Ein-Topf-Sequenz mit *in situ* Halogenierung im Hinblick auf sequenzielle *Suzuki*-Kupplung.

Die direkte Halogenierung von 3,5-Diarylisoxazolen ist in der Literatur bereits bekannt.<sup>120</sup> Hierbei kommen *N*-Chlorsuccinimid (NCS), *N*-Bromsuccinimid (NBS) und *N*-Iodsuccinimid (NIS) in siedender Essigsäure und z.T. mit Additiven als Halogenierungsreagenzien zum

Einsatz. Es musste nun untersucht werden, ob eine Halogenierung unter ähnlichen Bedingungen auch *in situ*, d. h. nach Bildung des 3,5-Diarylisoaxazols durchgeführt werden kann. Dazu wurden Versuche mit verschiedenen Reagenzien und Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tabelle 12). Die *Sonogashira*-Kupplung wurde mit Kupfer-Cokatalysator durchgeführt, um die Reaktionssequenz zu beschleunigen.

**Tabelle 12:** Versuche zur *in situ* Halogenierung von 5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol **4d**.



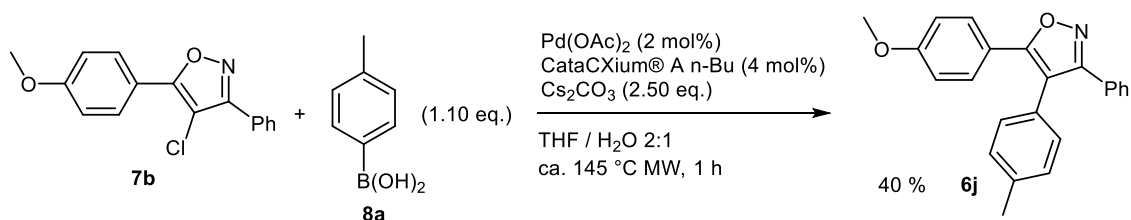
Eintrag	LM	Reagenz	T, t	Ausbeute 7
1	THF	NBS (1.5 eq.)	RT, 48 h	<b>7a:</b> -
2	THF	$\text{Br}_2$ (1.5 eq.)	RT, 20 h	<b>7a:</b> -
3	1,4-Dioxan	NBS (1.5 eq.)	$110\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 h	<b>7a:</b> Spuren
4 <sup>a</sup>	1,4-Dioxan	NBS (1.5 eq.)	$140\text{ }^\circ\text{C}$ (MW), 4 h	<b>7a:</b> 21 %
5	THF	NBS (1.5 eq.) + HOAc (1.5 eq.)	RT, 20 h + $100\text{ }^\circ\text{C}$ (MW), 2 h	<b>7a:</b> -
6	THF	$\text{Br}_2$ (1.5 eq.) + Ag(OAc) (1.1 eq.)	$60\text{ }^\circ\text{C}$ , 10 h	<b>7a:</b> -
7	THF	$\text{Br}_2$ (1.5 eq.) + $\text{AlCl}_3$ (2.2 eq)	$60\text{ }^\circ\text{C}$ , 19 h	<b>7a:</b> 64 %
8	THF	NIS (1.5 eq.)	$80\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 h	<b>7c:</b> -
9	1,4-Dioxan	NIS (1.5 eq.) + HOAc (2.0 eq.)	$140\text{ }^\circ\text{C}$ (MW), 30 min	<b>7c:</b> -
10	1,4-Dioxan	$\text{I}_2$ (1.5 eq.) + Ag(OAc) (1.1 eq.)	$50\text{ }^\circ\text{C}$ , 18 h	<b>7c:</b> -
11	THF	I-Cl (1.5 eq.)	RT, 19 h	<b>7c:</b> Spuren
12 <sup>b</sup>	THF	NCS (1.5 eq.)	$70\text{ }^\circ\text{C}$ , 19 h	<b>7b:</b> 66 %

<sup>a</sup> KO<sup>t</sup>Bu (1.10 eq.) anstatt NEt<sub>3</sub> im zweiten Schritt verwendet; <sup>b</sup> Erster Schritt für 10 min bei  $100\text{ }^\circ\text{C}$  im Mikrowellenreaktor durchgeführt.

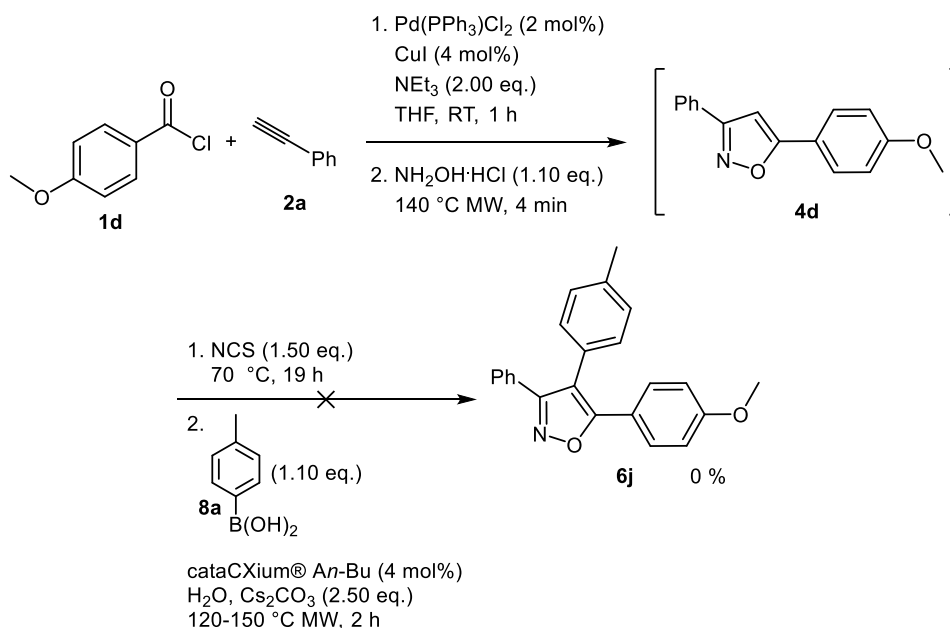
Für die Bromierung (Tabelle 12, Einträge 1-7) kamen als Reagenzien elementares Brom und NBS unter verschiedenen Bedingungen zu Einsatz. Mit NBS wurde nur in Dioxan unter konventionellem und dielektrischem Heizen ein Umsatz beobachtet (Einträge 3 und 4). Die isolierte Ausbeute von 21 % ist jedoch im Hinblick auf eine Ein-Topf-Reaktion zu gering. Eine gute Ausbeute von 64 % wurde mit elementarem Brom und Aluminiumtrichlorid als aktivierende Lewis-Säure erzielt (Eintrag 7). Dies ist jedoch im Hinblick auf die sequenzielle *Suzuki*-Kupplung, welche unter basischen Bedingungen stattfindet und das im Reaktionsverlauf entstehende Äquivalent Wasser keine wünschenswerte Variante. Bei der Iodierung (Einträge 8-11) konnten nur mit Iodchlorid geringe Mengen an Produkt DC-chromatographisch und massenspektrometrisch detektiert werden (Eintrag 11). Die Chlorierung hingegen konnte mit NCS bei 70 °C über Nacht in guter Ausbeute durchgeführt werden (Eintrag 12).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die *in situ* Halogenierung von 3,5-substituierten Isoxazolen mit Ausnahme der Chlorierung nicht gut funktioniert. Ein Problem sind vermutlich die entstandenen zwei Äquivalente an Chlorid-Ionen, welche sich auf Iodierung und Bromierung negativ auswirken. Außerdem ist zu erwähnen, dass literaturbekannte Halogenierungen häufig in siedender Essigsäure durchgeführt werden, was bei der Ein-Topf-Sequenz undenkbar ist. Obwohl die Durchführbarkeit einer direkten Halogenierung mit NBS in THF bei Raumtemperatur und ohne Essigsäurezugabe überprüft und bestätigt wurde, konnte in der Ein-Topf-Reaktion in den meisten Fällen kein Umsatz beobachtet werden. Die Iodierung lief praktisch überhaupt nicht ab. Lediglich die Chlorierung konnte erfolgreich *in situ* durchgeführt werden.

Aus diesem Grund wurde testweise die direkte *Suzuki*-Kupplung der chlorierten Verbindung mit *p*-Tolylboronsäure (**8a**) durchgeführt (Schema 46). Arylchloride sind in Palladium-katalysierten Reaktionen generell weniger reaktiv als entsprechende Bromide und Iodide. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 40 % isoliert werden. Wurden diese Reaktionsbedingungen auf die Ein-Topf-Sequenz übertragen, konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden (Schema 47).



**Schema 46:** Suzuki-Kupplung der chlorierten Verbindung **7b** mit *p*-Tolylboronsäure **8a**.

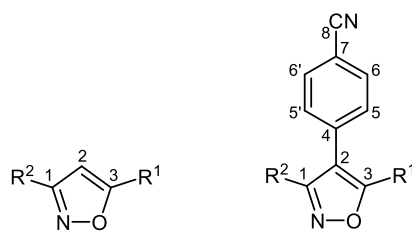


**Schema 47:** Fehlgeschlagene Ein-Topf-Sequenz mit *in situ* Chlorierung und Suzuki-Kupplung.

Aufgrund der geringen Aussicht auf die Etablierung einer effektiven Ein-Topf-Sequenz wurden die Optimierungsversuche an diesem Punkt eingestellt.

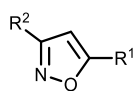
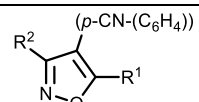
#### 5.7.4 Strukturaufklärung von **6**

Zur Strukturaufklärung der hergestellten Verbindungen wurde <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie angewendet. Die Zuordnung der Signale wurde durch 2D-NMR-Spektroskopie (HMBC, HSQC) unterstützt. Die erfolgreiche Einführung des dritten Arylsubstituenten kann sowohl massenspektrometrisch, als auch NMR-spektroskopisch überprüft werden. Die Position des Substituenten wird z.B. durch das Fehlen des charakteristischen Singulett für das Proton **H**<sup>2</sup> nachgewiesen (Abbildung 24, Tabelle 13). Da in den meisten Fällen ein *p*-Benzonitril-Substituent eingeführt wurde, sind die charakteristischen Signale **C**<sup>8</sup> und **H**<sup>6</sup> für dieses Strukturmotiv im <sup>13</sup>C- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zu erkennen. Das Signal für **C**<sup>2</sup> hingegen bei ~ δ 98 wird deutlich tieffeldverschoben nach der Substitution bei ~ δ 112 detektiert. Der Vergleich der charakteristischen NMR-Signale zwischen 3,5-disubstituiertem und 3,4,5-trisubstituiertem Isoxazol ist in Tabelle 13 anhand von drei Beispielverbindungen zusammengefasst.



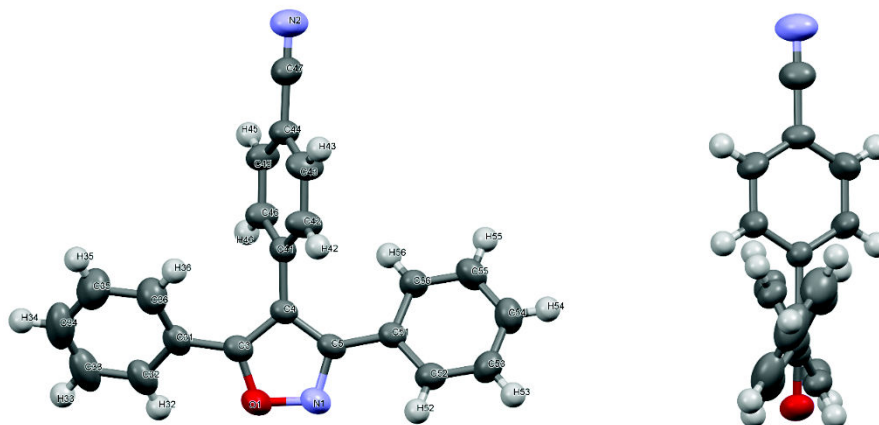
**Abbildung 24:** Partielle Lokantensätze für disubstituiertes (links) und trisubstituiertes Isoxazol (rechts).

**Tabelle 13:** Chemische Verschiebung  $\delta$  charakteristischer Signale im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K). Vergleich zwischen 3,5-disubstituiertem und 3,4,5-trisubstituiertem Isoxazol (Beispielhaft anhand **6g**, **6d** und **6f**).

Verb.								
	H <sup>2</sup>	H <sup>6</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>8</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>6</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>8</sup>
R <sup>1</sup> = Ph R <sup>2</sup> = ( <i>p</i> -OMe)- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6g</b> )	6.78 (s, 1H)	-	97.4	-	-	7.64-7.70 (m, 2H)	112.2	118.6
R <sup>1</sup> = ( <i>m</i> -Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sup>2</sup> = Ph ( <b>6d</b> )	6.85 (s, 1H)	-	98.4	-	-	7.67-7.71 (m, 2H)	112.6	118.4
R <sup>1</sup> = C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S R <sup>2</sup> = Ph ( <b>6f</b> )	6.70 (s, 1H)	-	97.4	-	-	7.70-7.75 (m, 2H)	112.7	118.5

Mithilfe einer Kristallstrukturanalyse konnte die zweifelsfreie Struktur von **6a** bestimmt werden (Abbildung 25). Die Verbindung kristallisiert in Form farbloser Stäbchen in der monoklinen Raumgruppe *C2/c*. Zu beachten ist, dass aufgrund des symmetrischen Substitutionsmusters (Phenyl-Gruppen in 3- und 5-Position) im Kristall eine Fehlordnung der O- und N-Atome im Isoxazolkern vorliegt. Die Diederwinkel der Phenylringe betragen 27.5° und 30.6°. Der *p*-Cyanophenylsubstituent ist deutlich stärker um 64.9° verdrillt. Ein Grund hierfür ist die große sterische Hinderung durch die benachbarten Arylsubstituenten.

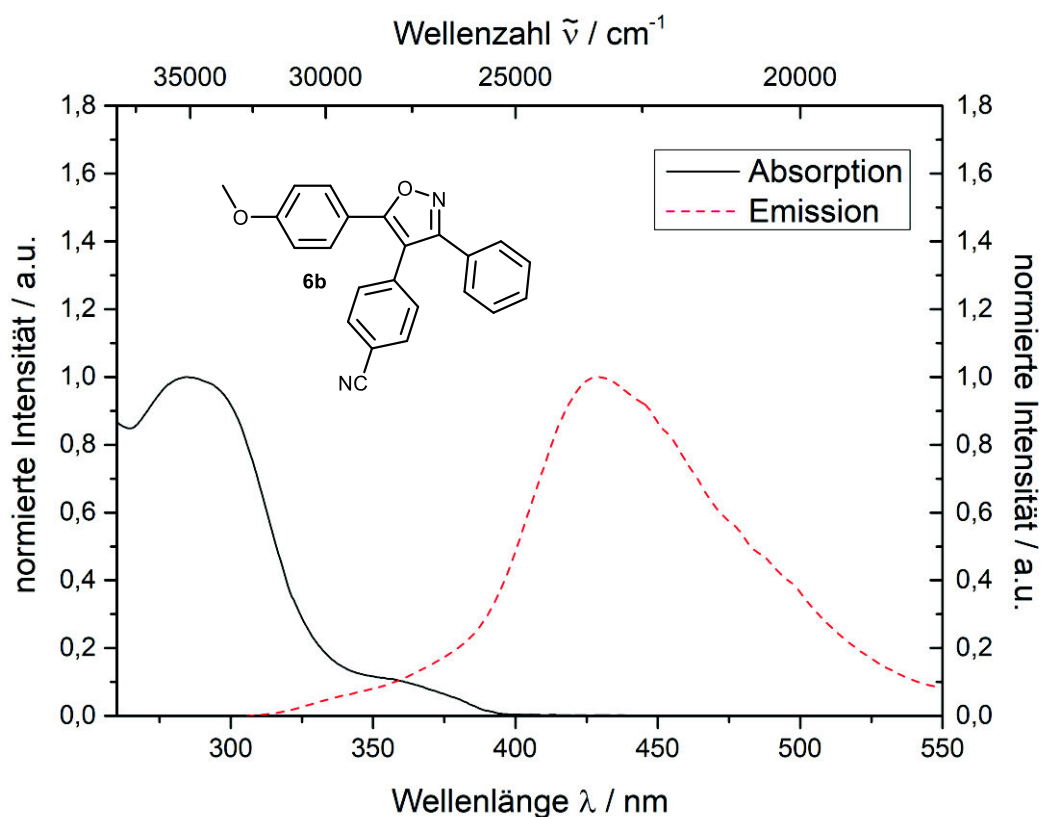




**Abbildung 25:** ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur von **6a**; rechts: Blick entlang der O-N-Bindungsachse (Ellipsoidwahrscheinlichkeit: 50%).

### 5.7.5 Photophysikalische Eigenschaften von **6b**

Alle hergestellten 3,4,5-trisubstituierten Isoxazole sind farblos und zeigen augenscheinlich keine Lumineszenz. Bei Verbindung **6b** konnte eine Emission detektiert werden, es wurden daher beispielhaft ein Absorptions- und Emissionsspektrum der Verbindung **6b** in Dichlormethan aufgenommen (Abbildung 26). Das Absorptionsmaximum  $\lambda_{\max, \text{abs}}$  liegt bei einer Wellenlänge von 285 nm, während das Emissionsmaximum  $\lambda_{\max, \text{em}}$  429 nm beträgt. Daraus ergibt sich ein relativ großer Stokes-Shift von  $11800 \text{ cm}^{-1}$ .



**Abbildung 26:** Normiertes Absorptions- und Emissionsspektrum der Verbindung **6b** in Dichlormethan ( $c = 10^{-6} \text{ M}$ ) bei 293 K;  $\lambda_{\text{exc}} = 285 \text{ nm}$ .

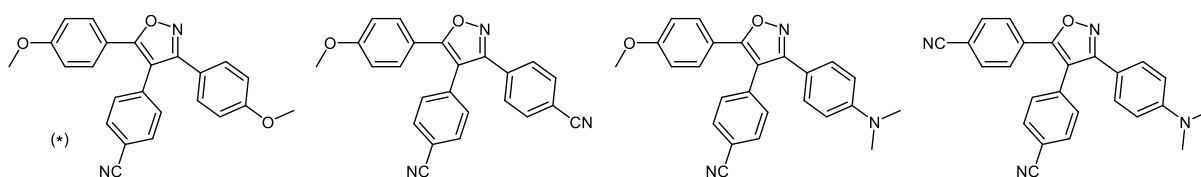
Aufgrund der relativ starken Torsion des *p*-(Cyano)phenylsubstituenten ist die elektronische Konjugation über das gesamte  $\pi$ -System gestört. Obwohl in diesem Beispiel formal ein Donor-Akzeptor-System vorliegt, ist die Fluoreszenz daher augenscheinlich nur sehr schwach ausgeprägt und hat vermutlich eine geringe Quantenausbeute. Weitere photophysikalische Messungen mit 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen wurden nicht durchgeführt.

## 5.7.6 Fazit zu den 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen

Durch die Erweiterung der Ein-Topf-Synthese von 3,5-Diarylisoxazolen konnte eine neue Methode entwickelt werden, die Zugang zu 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen bietet. Das Besondere an der Methode ist, dass im letzten Schritt eine Palladium-katalysierte intermolekulare CH-Aktivierung implementiert wurde, was auf dem Gebiet der Multikomponentenreaktionen eine absolute Seltenheit ist. Es handelt sich darüber hinaus um eine sequenziell katalysierte Reaktion, da auch der erste Schritt der Reaktionssequenz – die *Sonogashira*-Kupplung – Palladium-katalysiert abläuft. Die direkte Arylierung von 3,5-substituierten Isoxazolen durch CH-Aktivierung in 4-Position ist zwar bekannt, wurde jedoch bisher nicht mit 3,5-Diarylisoxazolen durchgeführt. Auf diese Weise wurden acht neue 3,4,5-Triarylisoxazole hergestellt und charakterisiert. Mit Verbindung **6a** konnte eine erfolgreiche Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden. Es wurden exemplarisch Absorptions- und Emissionspektren von Verbindung **6b** aufgenommen und eine schwache Fluoreszenz mit einem relativ großen *Stokes*-Shift detektiert.

Um das Substratspektrum zu erweitern und Zugang zu weiteren neuen Verbindungen dieser Klasse zu erhalten, wurde versucht, eine *in situ* Halogenierung von 3,5-Diarylisoxazolen durchzuführen. Dies gelang im Falle einer Iodierung nicht, einer Bromierung in Ansätzen und einer Chlorierung gut. Die Durchführung einer sequenziellen *Suzuki*-Kupplung erwies sich jedoch als problematisch und könnte Gegenstand weiterer Optimierungsstudien sein.

Auch die Synthese weiterer Verbindungen im Hinblick auf eine stärker ausgeprägte Emission könnte interessante Ergebnisse liefern. In Abbildung 27 sind Beispiele für potenziell interessante Verbindungen mit Donor- und Akzeptor-Substituenten gezeigt.

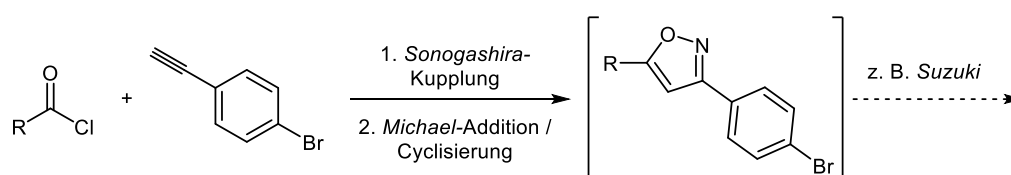


**Abbildung 27:** Potenziell interessante 3,4,5-Diarylisoxazole.

\* Diese Verbindung wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von Nadia Ledermann bereits auf alternativem Wege hergestellt und rudimentär photophysikalisch untersucht ( $\lambda_{\text{max,abs}} = 275 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{max,em}} = 423 \text{ nm}$ ,  $\Delta\tilde{\nu} = 12700 \text{ cm}^{-1}$ , gemessen in DCM bei 293 K).<sup>119</sup>

## 5.8 Biaryl-substituierte Isoxazole

Eine interessante Möglichkeit zur Erweiterung der bisher beschriebenen Isoxazolsynthesen ist die Einführung von Bromsubstituenten mit den Arylresten aus Säurechlorid oder Alkin (Schema 48). Diese stellen eine reaktive Position z.B. im Hinblick auf sequenziell Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion dar. Auf diese Weise wäre es möglich Isoxazole mit Biaryl-Substituenten herzustellen, welche in der Literatur recht selten zu finden sind. Eine solche Ein-Topf-Reaktion wurde von der Arbeitsgruppe Müller bereits für Biaryl-substituierte Pyrazole entwickelt.<sup>121</sup>



**Schema 48:** Beispiel für die Einführung eines Bromsubstituenten mit dem Arylalkin.

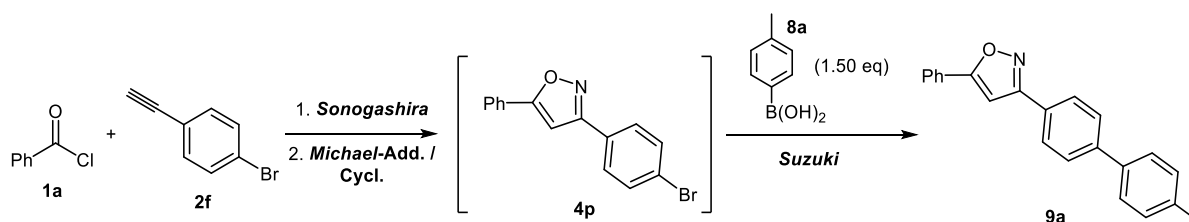
### 5.8.1 Optimierung der Ein-Topf-Sequenz

Da die bromierte Verbindung **4p** bereits erfolgreich hergestellt worden war, wurden als Modellsystem für die angestrebte Kupplungs-Additions/Cyclocondensations-Kupplungs-Sequenz die Komponenten Benzoylchlorid (**1a**), 4-Ethynylbrombenzol (**2f**) und *p*-Toluylboronsäure (**8a**) ausgewählt. Die kurze Optimierungsstudie ist in Tabelle 14 dargestellt.

Es stellte sich heraus, dass die Bedingungen nach Müller und Görgen<sup>19b,c</sup> mit dem System aus Natriumazid und Essigsäure für die sequenzielle *Suzuki*-Kupplung nicht vorteilhaft sind (Tabelle 14, Einträge 1 und 2). Die Ausbeuten sind zwar moderat, jedoch waren in beiden Fällen noch größere Mengen von nicht umgesetztem **4p** im Reaktionsgemisch vorhanden. Dies liegt möglicherweise an der Interaktion von Azid-Ionen mit dem Palladiumkatalysator und an der teilweisen Neutralisation der für die *Suzuki*-Kupplung benötigten Base durch die im Reaktionsgemisch vorhandene Säure. Es wurde daher für die Cyclocondensation auf das Reagenz Hydroxylamin, freigesetzt mit Triethylamin aus Hydroxylamin-Hydrochlorid, zurückgegriffen. Mit diesem System kann auch eine Kupfer-cokatalysierte *Sonogashira*-Kupplung im ersten Schritt durchgeführt werden. Außerdem wird die Reaktionszeit für den zweiten Schritt drastisch reduziert. Da dieser im Mikrowellenreaktor durchgeführt wird, lag es nahe die *Suzuki*-Kupplung ebenfalls mittels Mikrowellenbestrahlung durchzuführen. Auf diese Weise konnte ein vollständiger Umsatz erzielt und eine Ausbeute von 71 % erreicht werden (Eintrag 3). Durch eine Reduktion der Reaktionszeit für die *Suzuki*-Kupplung von 60 auf 30 Minuten konnte die Ausbeute weiter auf 80 % gesteigert werden (Eintrag 4). Dies entspricht

einer Einzelschritt-Ausbeute von etwa 93 %, weshalb keine weiteren Optimierungsversuche vorgenommen wurden.

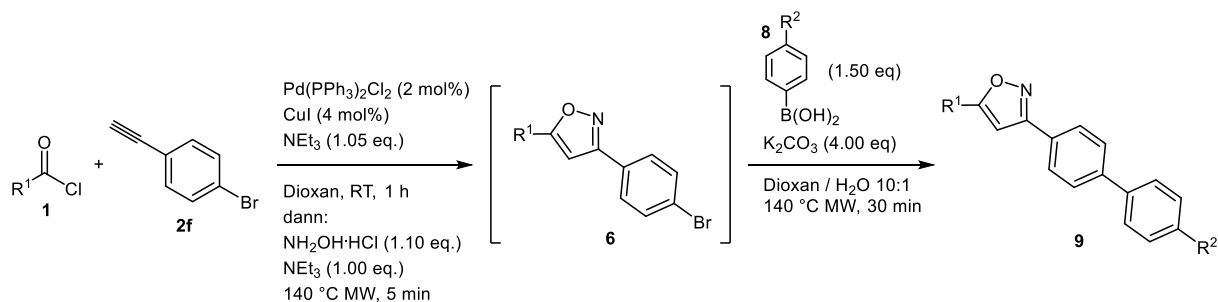
**Tabelle 14:** Optimierungsstudie zur Kupplungs-Additions/Cyclokondensations-Kupplungs-Sequenz.

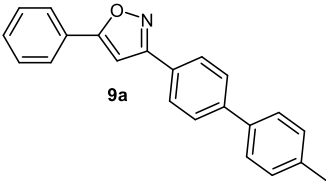
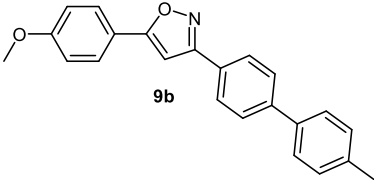
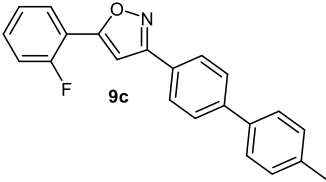
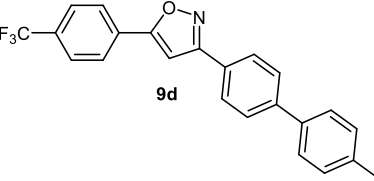
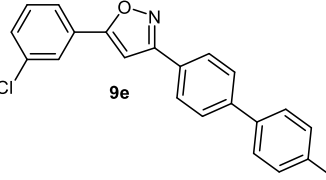
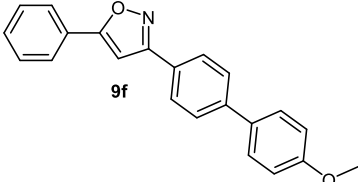


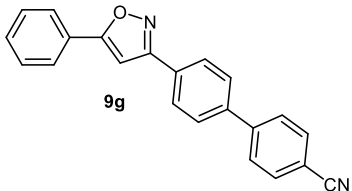
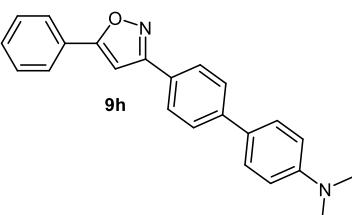
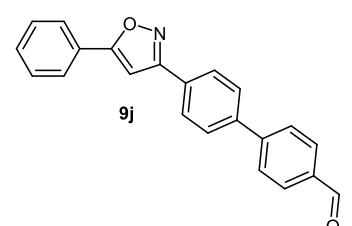
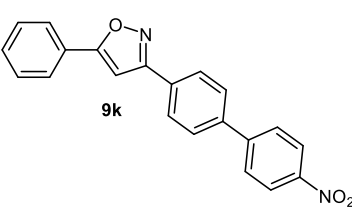
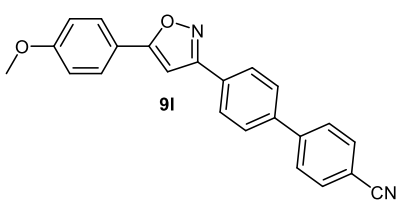
Eintrag	Reaktionsbedingungen			Ausbeute
	Sonogashira	Michael / Cycl.	Suzuki	
1	1 % Pd(OAc) <sub>2</sub> , 2 % PPh <sub>3</sub> NEt <sub>3</sub> (1.05 eq.) Dioxan (1 ml), RT, 18 h	NaN <sub>3</sub> (2.0 eq.) HOAc (2.0 eq.) RT, 4 h	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4.0 eq.) Dioxan (2 ml), H <sub>2</sub> O (0.3 ml) 100 °C, 18 h	41 %
2	2 % Pd(OAc) <sub>2</sub> , 4 % PPh <sub>3</sub> NEt <sub>3</sub> (1.05 eq.) Dioxan (1 ml), RT, 18 h	NaN <sub>3</sub> (2.0 eq.) HOAc (2.0 eq.) RT, 4 h	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5.0 eq.) Dioxan (2 ml), H <sub>2</sub> O (0.3 ml) 140 °C (MW), 1 h	43 %
3	2 % Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4 % CuI NEt <sub>3</sub> (1.05 eq.) Dioxan (1 ml), RT, 1 h	H <sub>2</sub> NOH·HCl (1.1 eq.) NEt <sub>3</sub> (1.0 eq.) 140 °C (MW), 5 min	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5.0 eq.) Dioxan (2 ml), H <sub>2</sub> O (0.3 ml) 140 °C (MW), 1 h	71 %
4	2 % Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4 % CuI NEt <sub>3</sub> (1.05 eq.) Dioxan (1 ml), RT, 1 h	H <sub>2</sub> NOH·HCl (1.1 eq.) NEt <sub>3</sub> (1.0 eq.) 140 °C (MW), 5 min	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5.0 eq.) Dioxan (2 ml), H <sub>2</sub> O (0.3 ml) 140 °C (MW), 30 min	80 %

### 5.8.2 Synthese von 3-(biaryl)-5-aryl-substituierten Isoxazolen **9**

Mithilfe der optimierten Bedingungen unter Verwendung von 4-(Ethinyl)-brombenzol (**2f**) wurden durch Variation von Boronsäure und Säurechlorid verschiedene 3-biaryl-substituierte Isoxazole hergestellt (Tabelle 15). Die Ausbeuten liegen überwiegend (z.T. deutlich) über 50 % und sind im Sinne einer Vier-Komponenten-Reaktion als sehr gut zu bewerten. Lediglich bei Verbindungen mit Halogensubstituenten am Säurechlorid (Tabelle 15, Einträge 3, 4, 5) und bei der Verwendung von 4-(Dimethylamino)phenylboronsäure (**8d**) (Eintrag 8) sowie von 4-Nitrophenylboronsäure (**8f**) (Eintrag 10) waren die Ausbeuten geringer. Grundsätzlich konnten sowohl elektronenreiche (Einträge 2, 6, 8) als auch elektronenarme (Einträge 3, 4, 5, 7, 9) Substituenten auf beiden Seiten des Isoxazols eingeführt werden. Die Einführung einer Aldehyd-Funktion (Eintrag 9) eröffnet Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung.. Auch ein Donor-Akzeptor-System wurde hergestellt (Eintrag 11).

Tabelle 15: Synthetisierte 3-(biaryl)-5-bryl-substituierte Isoxazole **9**.

Eintrag	Säurechlorid <b>1</b>	Boronsäure <b>8</b>	Produkt <b>9</b>	Ausbeute
1	R <sup>1</sup> = Ph ( <b>1a</b> )	R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> ( <b>8a</b> )		80 %
2	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>1d</b> )	<b>8a</b>		66 %
3	R <sup>1</sup> = <i>o</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>1e</b> )	<b>8a</b>		36 %
4	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -(CF <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>1g</b> )	<b>8a</b>		25 %
5	R <sup>1</sup> = <i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>1h</b> )	<b>8a</b>		26 %
6	<b>1a</b>	R <sup>2</sup> = OMe ( <b>8b</b> )		74 %

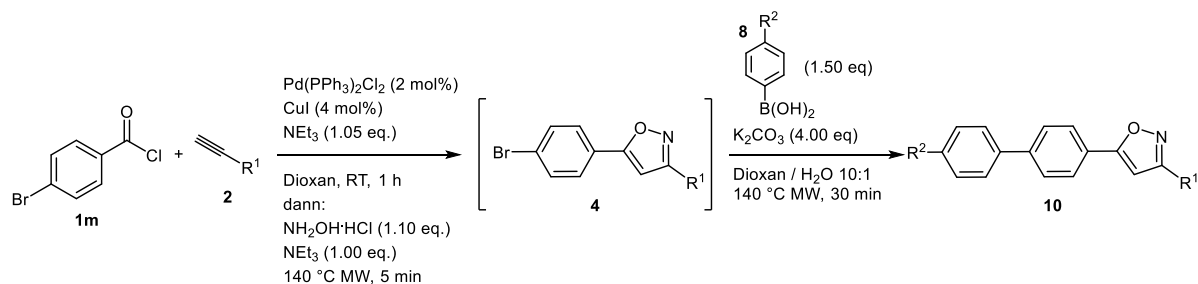
7	1a	$R^2 = \text{CN}$ (8c)	 9g	71 %
8	1a	$R^2 = \text{NMe}_2$ (8d)	 9h	27 %
9	1a	$R^2 = \text{CHO}$ (8e)	 9j	53 %
10	1a	$R^2 = \text{NO}_2$ (8f)	 9k	18 %
11	1d	8c	 9l	51 %

### 5.8.3 Synthese von 5-(biaryl)-3-aryl-substituierten Isoxazolen **10**

Anstelle von 4-(Ethinyl)-brombenzol (**2f**) wurde außerdem 4-Brombenzoylchlorid (**1m**) eingesetzt, um den Biaryl-Substituenten in 5-Position des Isoxazols einzuführen (Tabelle 16). In diesem Fall wurde das Alkin variiert, die Reaktionsbedingungen wurden nicht verändert. Es fällt auf, dass die Ausbeuten insgesamt geringer ausfallen. Eine Ursache hierfür könnte die unterschiedliche Reaktivität des 5-(4-Bromphenyl)-isoxazols **4** in der oxidativen Addition sein. Unter Verwendung von Phenylacetylen (**2a**) konnte eine Verbindung mit Methyl- und eine mit Methoxy-Substituent am Biphenyl hergestellt werden (Tabelle 16, Einträge 1 und 2). Darüber hinaus konnten auf diese Weise drei Donor-Akzeptor-Konjugate in z.T. sehr geringen

Ausbeuten hergestellt werden (Einträge 3-5). Diese sind vor allem im Hinblick auf ihre photophysikalischen Eigenschaften interessant.

**Tabelle 16:** Synthetisierte 5-(biaryl)-3-aryl-substituierte Isoxazole **10**.

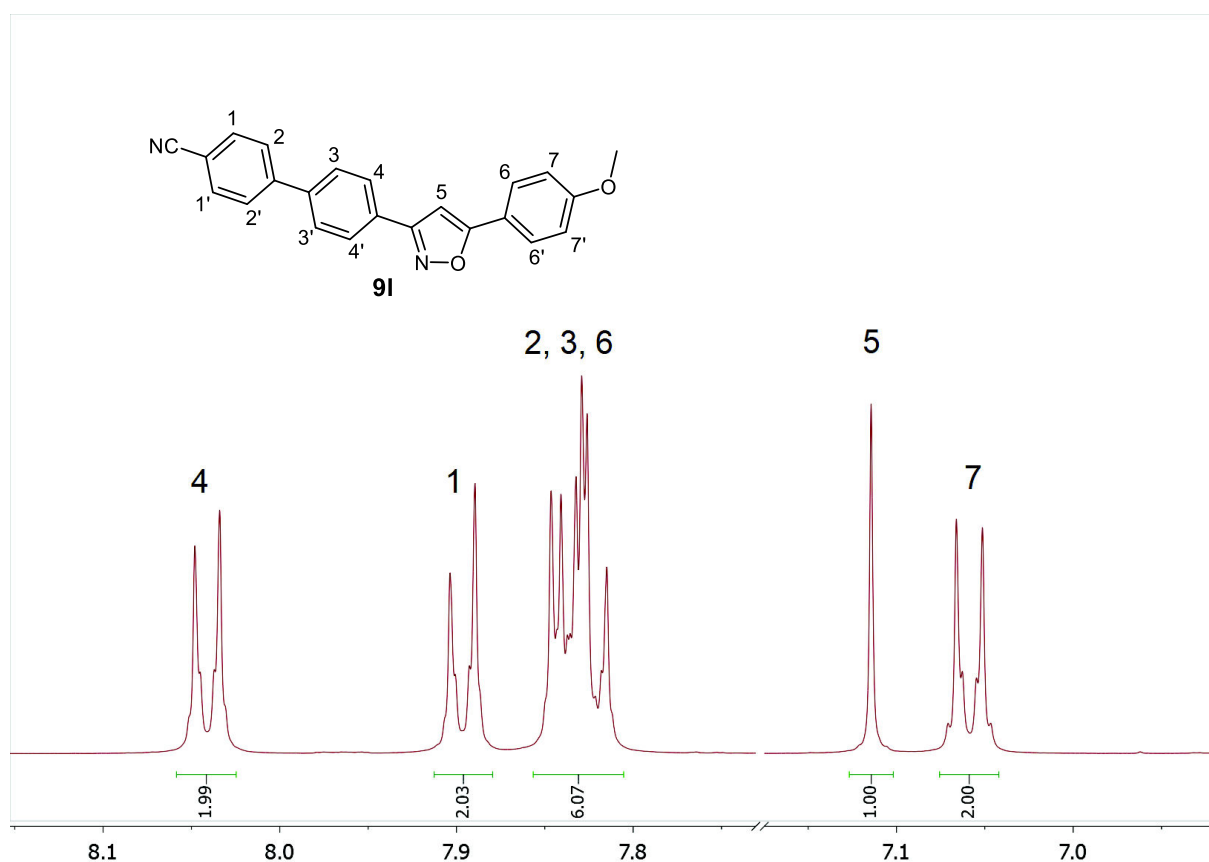


Eintrag	Alkin	Boronsäure	Produkt	Ausbeute
1	R <sup>1</sup> = Ph ( <b>2a</b> )	R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> ( <b>8a</b> )		49 %
2	R <sup>1</sup> = Ph ( <b>2a</b> )	R <sup>2</sup> = OMe ( <b>8b</b> )		29 %
3	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -(CF <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>2d</b> )	R <sup>2</sup> = OMe ( <b>8b</b> )		13 %
4	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -(CN)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>2e</b> )	R <sup>2</sup> = NMe <sub>2</sub> ( <b>8d</b> )		34 %
5	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -(CN)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>2e</b> )	R <sup>2</sup> = OMe ( <b>8b</b> )		6 %



5.8.4 Strukturaufklärung von **9** und **10**

Die Strukturen der Verbindungen **9a-l** und **10a-e** konnten eindeutig mithilfe von NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie verifiziert werden. Aufgrund der großen Anzahl aromatischer Protonen und Kohlenstoffkerne, deren chemische Verschiebungen z.T. sehr ähnlich sind, ist es nicht immer möglich, alle Kerne ihren NMR-Signalen zuzuordnen. Für Verbindung **9l** wurde dies unter Zuhilfenahme von 2D-Methoden (HSQC, HMBC, NOESY) weitestgehend durchgeführt. Die Zuordnung der aromatischen Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in Abbildung 28 dargestellt.

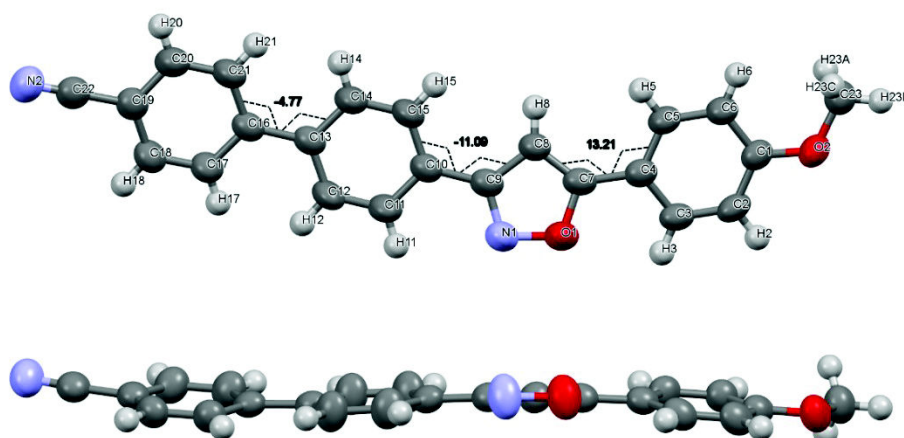


**Abbildung 28:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **9l** (aromatischer Bereich,  $\text{THF-}d^8$ , 600 MHz, 298 K)

Da häufig Phenylreste mit *para*-Substituenten verwendet wurden, erhält man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum meist einen Satz aus aromatischen Signalen mit dem Integral zwei, deren Multiplizität einem Dublett ähnelt. Je nach chemischer Verschiebung überlagern diese teilweise. Außerdem ist das Singulett für das Proton in 4-Position des Isoxazols stets deutlich zu erkennen.

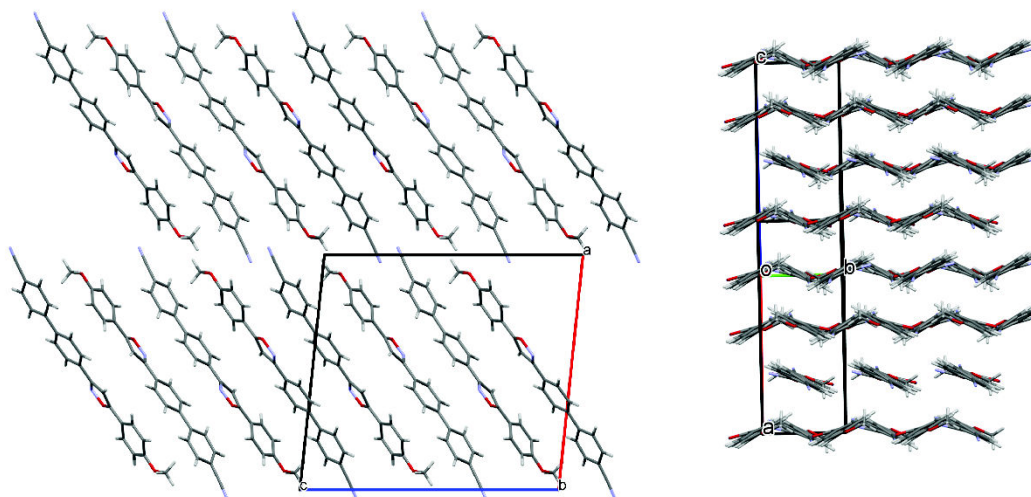
Mithilfe einer Kristallstrukturanalyse ist es darüber hinaus gelungen, die zweifelsfreie Struktur von **9l** zweifelsfrei zu bestimmen (Abbildung 29, oben). Die Verbindung kristallisiert in Form

farbloser Stäbchen in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/c$ . Die Diederwinkel der Arylreste relativ zum Isoxazolkern sind recht klein:  $13.2^\circ$  für den *p*-(Methoxy)phenyl-Substituenten und  $11.1^\circ$  für den Biphenyl-Substituenten. Der innere Diederwinkel des Biphenyls beträgt sogar nur  $4.8^\circ$ . Dies hat zur Folge, dass das Molekül eine insgesamt sehr flache und nahezu planare Struktur erhält (Abbildung 29, unten). Die Ergebnisse der quantenchemischen Geometrieoptimierung (Kapitel 5.8.6) weisen darauf hin, dass dies nicht allein auf Packungseffekte, sondern auch auf elektronische Effekte zurückzuführen ist.



**Abbildung 29:** ORTEP-Darstellung der Kristallstrukturanalyse von **91** (Ellipsoidwahrscheinlichkeit: 50%).

Betrachtet man die Packung der Moleküle im Kristall fällt auf, dass die länglichen, flachen Moleküle sich in Faltblatt-artigen Schichten anordnen, wobei die räumliche Ausrichtung benachbarter Moleküle stets alternierend ist (Abbildung 30).



**Abbildung 30:** Ausschnitt aus dem Kristall der Verbindung **91**.

Die Abstände gegenüber liegender Moleküle liegen im Bereich von etwa 3.5 bis 3.7 Å (Abbildung 31), wodurch schwache intermolekulare Wechselwirkungen durchaus denkbar

sind. Da die Moleküle zueinander versetzt sind, können hier sowohl  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen, als auch  $\pi$ - $\sigma$ -Wechselwirkungen beteiligt sein.

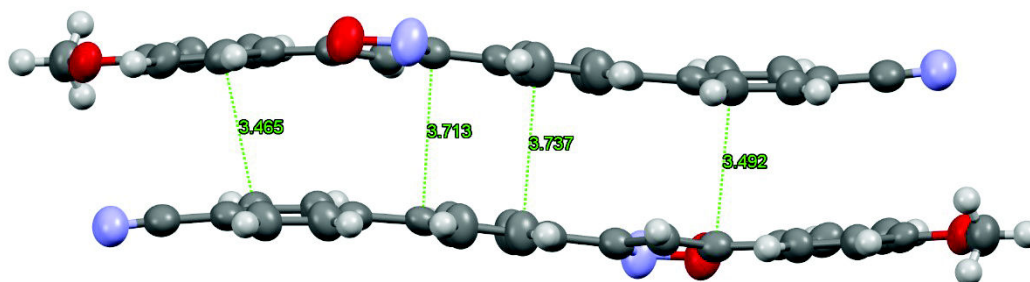


Abbildung 31: Ausgewählte Atomabstände gegenüber liegender Moleküle **9I** im Kristall (in Å).

### 5.8.5 Photophysikalische Eigenschaften von **9** und **10**

Fast alle hergestellten Biphenyl-substituierten Isoxazole sind farblos oder schwach gelb. Verbindung **10d** hat eine etwas kräftigere, hellgelbe Farbe. Bei Lösungen der Verbindungen **9I**, **10c**, **10d** und **10e**, welche ein Donor-Akzeptor-System aufweisen, ist augenscheinlich unter einer UV-Lampe ( $\lambda_{\text{exc}} = 355 \text{ nm}$ ) eine z.T. deutliche Lumineszenz zu erkennen. Um dies im Detail zu untersuchen wurden Absorptions- und Emissionsmessungen mit den genannten Verbindungen durchgeführt (Abbildung 32). Die ermittelten photophysikalischen Daten sind in Tabelle 17 zusammen gefasst.

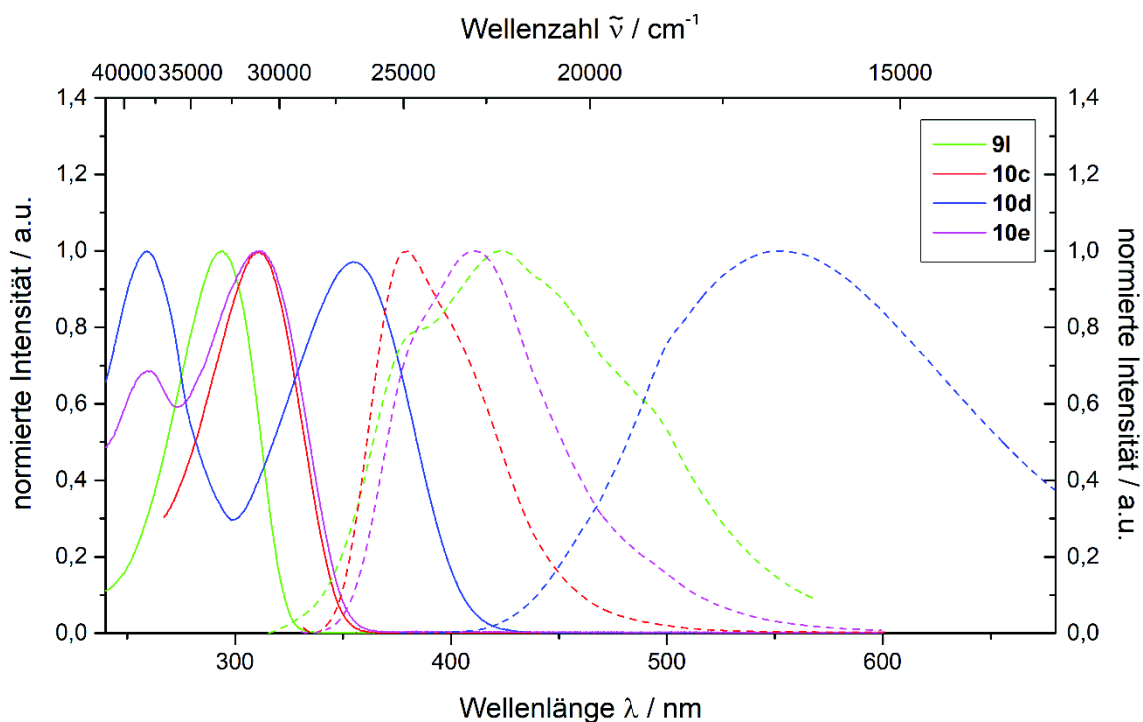
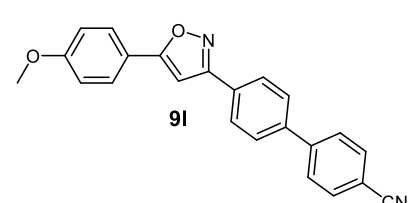
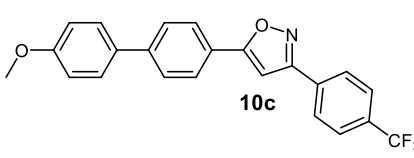
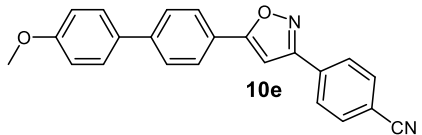
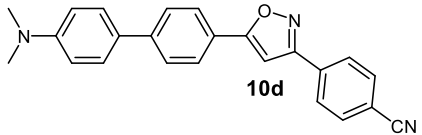


Abbildung 32: Normierte Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) der Verbindungen **9I**, **10c**, **10d**, **10e** in Dichlormethan ( $c = 10^{-6} \text{ M}$ ) bei 293 K;  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ .

**9I** hat als einzige Verbindung mit dem Biphenyl-Substituenten in 3-Position und dem Akzeptor-Substituenten am Biphenyl-Rest das am weitesten hypsochrom verschobene Absorptionsmaximum mit  $\lambda_{\max, \text{abs}} = 294 \text{ nm}$ . Der Extinktionskoeffizient  $\epsilon = 66000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ist mit Abstand der größte. Das Emissionsmaximum liegt bei  $\lambda_{\max, \text{em}} = 423 \text{ nm}$ , woraus sich der ebenfalls größte *Stokes-Shift* von  $10400 \text{ cm}^{-1}$  ergibt. Die Fluoreszenzquantenausbeute ist mit 17 % jedoch deutlich niedriger als bei den 5-Biphenyl-Isoxazolen. Verbindung **10c** hat als einzige der vier mit dem Trifluormethyl-Substituenten den im Vergleich zur Cyano-Gruppe schwächeren Akzeptor. Das Absorptionsmaximum  $\lambda_{\max, \text{abs}}$  liegt bei  $311 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 40000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Das Emissionsmaximum  $\lambda_{\max, \text{em}}$  ist mit  $376 \text{ nm}$  am weitesten hypsochrom verschoben und führt zu dem kleinsten *Stokes-Shift* von  $5600 \text{ cm}^{-1}$ . Die Fluoreszenzquantenausbeute ist mit 86 % jedoch sehr hoch. Ersetzt man den Trifluormethylsubstituenten durch eine Cyano-Gruppe (Verbindung **10e**) verändert sich das Absorptionsmaximum nicht. Der Extinktionskoeffizient  $\epsilon$  ist mit  $45100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  etwas größer. Das Emissionsmaximum jedoch verschiebt sich bathochrom um ca.  $2200 \text{ cm}^{-1}$  auf  $411 \text{ nm}$ , woraus ein *Stokes-Shift* von  $7800 \text{ cm}^{-1}$  resultiert. Die Quantenausbeute sinkt auf 62 %. Die Einführung der stark elektronenschiebenden Dimethylamino-Gruppe anstelle des Methoxy-Substituenten führt zu einer deutlichen bathochromen Verschiebung des längstwelligen Absorptionsmaximums auf  $356 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 34100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), woraus auch die gelbliche Farbe resultiert. Dies entspricht einer Differenz von ca.  $4100 \text{ cm}^{-1}$  im Vergleich zu **10c** und **10e**. Das Emissionsmaximum  $\lambda_{\max, \text{em}}$  wird ebenfalls stark bathochrom um  $6300 \text{ cm}^{-1}$  verschoben und liegt bei  $554 \text{ nm}$ , wodurch der *Stokes-Shift* ebenfalls deutlich ansteigt auf  $10000 \text{ cm}^{-1}$ . Die Fluoreszenzquantenausbeute wurde zu 69 % bestimmt.

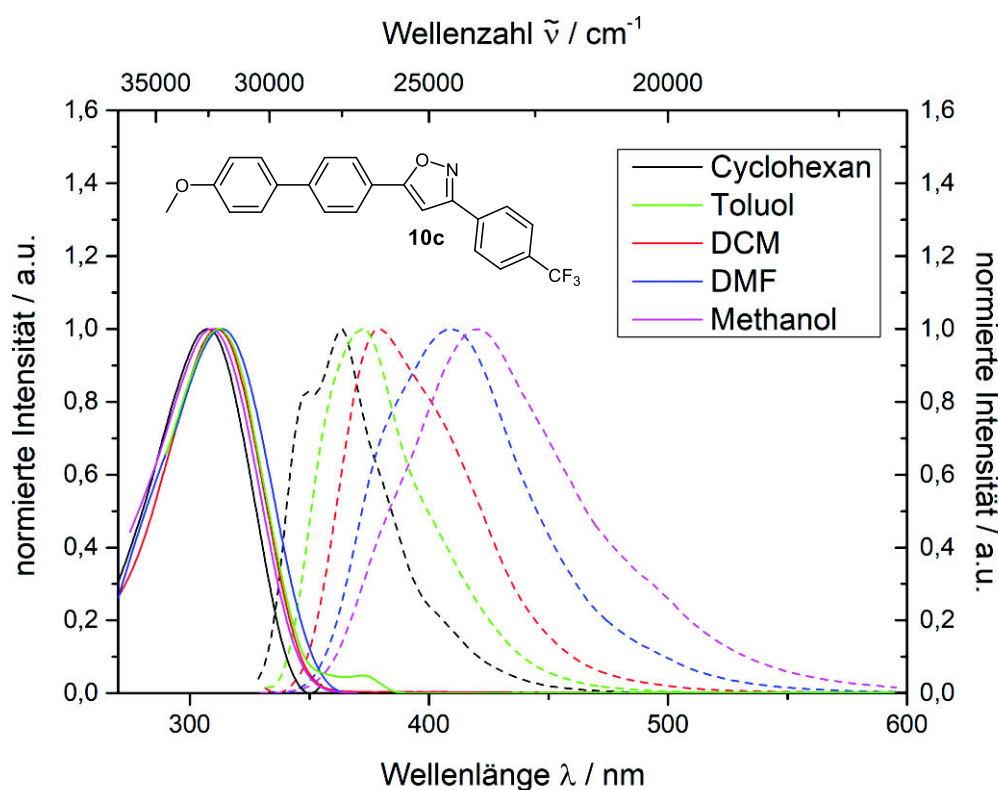
**Tabelle 17:** Absorptions- und Emissionseigenschaften der Verbindungen **9I**, **10c**, **10e** und **10d** (Dichlormethan,  $c = 10^{-6} \text{ M}$ ,  $293 \text{ K}$ ).

Eintrag	Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}} [\text{nm}]^{\text{a}}$ ( $\epsilon [\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}]$ )	$\lambda_{\max, \text{em}} [\text{nm}]$ ( $\Phi_{\text{F}}$ ) <sup>c</sup>	<i>Stokes-Shift</i> <sup>b</sup> $\Delta\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}]$
1	 <b>9I</b>	294 (66000)	423 (0.17) <sup>c</sup>	10400
2	 <b>10c</b>	311 (40000)	376 (0.86) <sup>c</sup>	5600

3	 <b>10e</b>	311 (45100)	411 (0.62) <sup>c</sup>	7800
4	 <b>10d</b>	356 (34100)	554 (0.69) <sup>d</sup>	10000

<sup>a</sup> Längstwelliges Absorptionsmaximum; <sup>b</sup>  $\Delta\tilde{\nu} = 1/(\lambda_{\max,abs} - \lambda_{\max,em})$  [cm<sup>-1</sup>]; <sup>c</sup> Die Quantenausbeute  $\Phi_F$  wurde in Toluol (**9l**), DCM (**10c**), oder THF (**10e**) gegen 2,5-Diphenyloxazol<sup>56</sup> als Standard in Methanol ( $\Phi_F = 0.86$ ) mit  $\lambda_{exc} = 280$  nm bestimmt.; <sup>d</sup> Die Quantenausbeute  $\Phi_F$  wurde in Toluol gegen Coumarin 1<sup>57</sup> als Standard in Ethanol ( $\Phi_F = 0.73$ ) mit  $\lambda_{exc} = 373$  nm bestimmt.

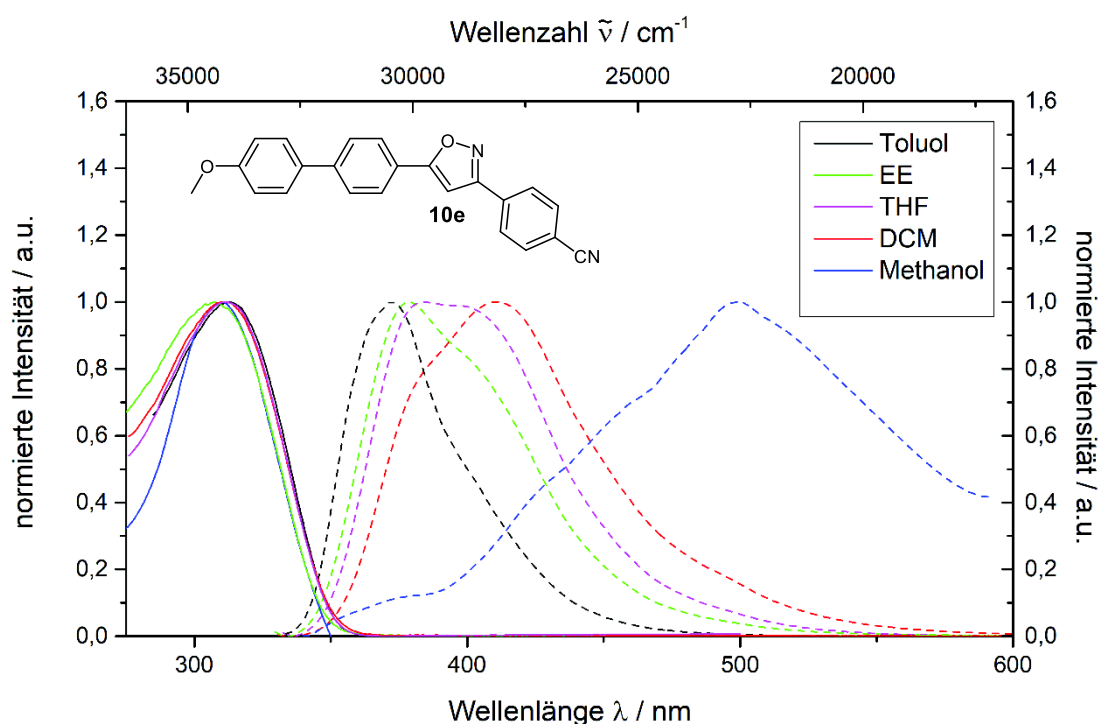
Zur weiteren Untersuchung wurden mit diesen Verbindungen Solvatochromiestudien durchgeführt. Verbindung **10c** verfügt mit der Trifluormethyl-Gruppe im Vergleich zu den anderen Verbindungen über den schwächsten Akzeptor und damit vermutlich über den schwächsten Ladungstransfer sowie den am wenigsten polaren angeregten Zustand. Darauf weist auch der im Vergleich kleinste Wert für den Stokes-Shift hin. Die Absorptions- und Emissionsspektren von **10c** in fünf verschiedenen Lösungsmitteln sind in Abbildung 33 dargestellt.



**Abbildung 33:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) von **10c** in fünf verschiedenen Lösungsmitteln ( $c = 10^{-6}$  M) bei 293 K;  $\lambda_{exc} = \lambda_{\max,abs}$ .

Das Absorptionsmaximum zeigt keine ausgeprägte Abhängigkeit vom Lösungsmittel und liegt bei Wellenlängen von 308 bis 314 nm. Die Emissionsspektren zeigen jedoch deutlich eine positive Solvatochromie. Das Emissionsmaximum verschiebt sich von 363 nm (Cyclohexan) bis 420 nm (Methanol) um insgesamt  $3700\text{ cm}^{-1}$ . Dementsprechend vergrößert sich auch der *Stokes-Shift* von  $4900\text{ cm}^{-1}$  (Cyclohexan) auf bis zu  $8600\text{ cm}^{-1}$  (Methanol).

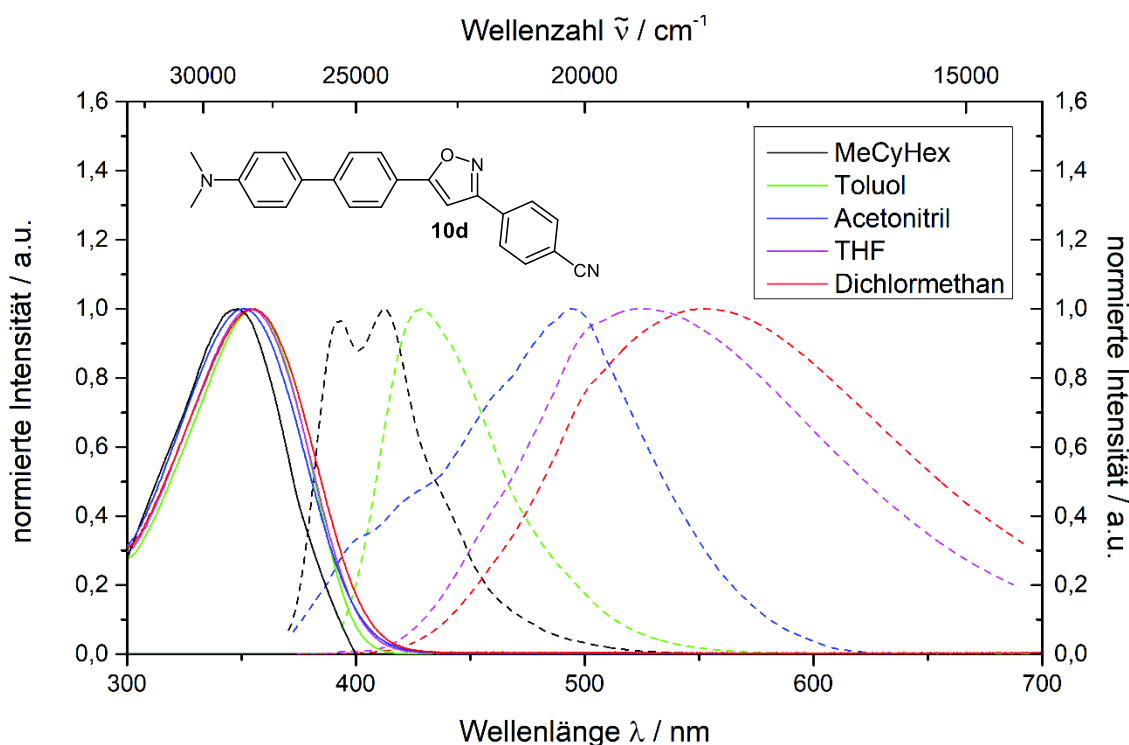
Verbindung **10e** (Abbildung 34) hat mit dem Cyano-Substituenten einen signifikant stärkeren Akzeptor als **10c**. Auch hier zeigt die Absorption nahezu keine Abhängigkeit vom Lösungsmittel, die Maxima liegen im Bereich von 307 bis 314 nm. In der Emission lässt sich wiederum eine positive Solvatochromie feststellen. Das Emissionsmaximum verschiebt sich von 372 nm (Toluol) auf 499 nm um  $6800\text{ cm}^{-1}$ , der *Stokes-Shift* wird von  $5100\text{ cm}^{-1}$  (Toluol) auf  $12200\text{ cm}^{-1}$  mehr als verdoppelt. Vor allem die große relative Verschiebung zwischen der Emission in Dichlormethan und Methanol ist ein Hinweis darauf, dass hier spezifische Solvenseffekte vorliegen, die einen über die Polarität hinaus gehenden Einfluss auf den Fluorophor ausüben.<sup>122a</sup> Die aus Übersichtsgründen hier nicht gezeigten Emissionsspektren in DMF und Acetonitril sind fast identisch mit der Emission in Methanol. Dies ist ein Hinweis darauf, dass dieser Effekt nicht auf die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen ist. Bei genauerer Betrachtung der Emission in EE, THF und DCM fällt auf, dass bei EE eine Schulter bei etwas höheren Wellenlängen zu erkennen ist, während die Kurve von THF relativ breit ist und aus zwei dicht beieinander liegenden und fast gleich intensiven Maxima zu bestehen scheint. Das Spektrum in DCM hingegen weist eine Schulter bei niedrigeren Wellenlängen auf, und auch die Kurve von Methanol wird mit abnehmender



**Abbildung 34:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) von **10e** in fünf verschiedenen Lösungsmitteln ( $c = 10^{-6}\text{ M}$ ) bei 293 K.  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ .

Intensität sehr breit und deutet mehrere Schultern an. Dies ist ein Hinweis darauf, dass an der Emission mehrere Zustände beteiligt sind, die in verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedlich stark begünstigt sein können. Ein Beispiel hierfür ist die Bildung eines sog. internen Ladungstransferzustands (*internal charge-transfer*, ICT).<sup>122b</sup>

Verbindung **10d** (Abbildung 35) hat anstelle der Methoxy-Gruppe einen Dimethylamino-Substituenten und verfügt damit über die Kombination aus dem stärksten Donor mit dem stärksten Akzeptor. Wie zuvor ist auch hier der Einfluss des Lösungsmittels auf die Absorption sehr gering mit Maxima zwischen 349 und 356 nm. Die Emissions-solvatochromie ist erneut stark ausgeprägt, folgt jedoch keinem generellen Trend. So detektiert man das am weitesten hypsochrom verschobene Emissionsmaximum mit einer Wellenlänge von 403 nm zwar erwartungsgemäß im unpolaren Methycyclohexan (MeCyHex), mit 554 nm ist die um  $6800\text{ cm}^{-1}$  am weitesten bathochrom verschobene Emission jedoch in DCM zu finden. Der Stokes-Shift steigt von  $3800\text{ cm}^{-1}$  (MeCyHex) auf  $10000\text{ cm}^{-1}$  (DCM) um mehr als das zweieinhalb-fache an. Auch die Emissionskurve in THF ist auffallend stark bathochrom verschoben, vor allem im Vergleich zum deutlich stärker polaren Acetonitril. Daher ist anzunehmen, dass auch in diesem Fall spezifische Solvenseffekte vorliegen, die beispielsweise zu einer starken Stabilisierung des angeregten Zustandes in Dichlormethan und damit zur starken bathochromen Verschiebung der Emission führen. Die ausgeprägte Solvatochromie von **10d** ist in Abbildung 36 auch anhand eines Fotos zu erkennen.



**Abbildung 35:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) von **10d** in fünf verschiedenen Lösungsmitteln ( $c = 10^{-6}\text{ M}$ ) bei 293 K;  $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,abs}}$ .

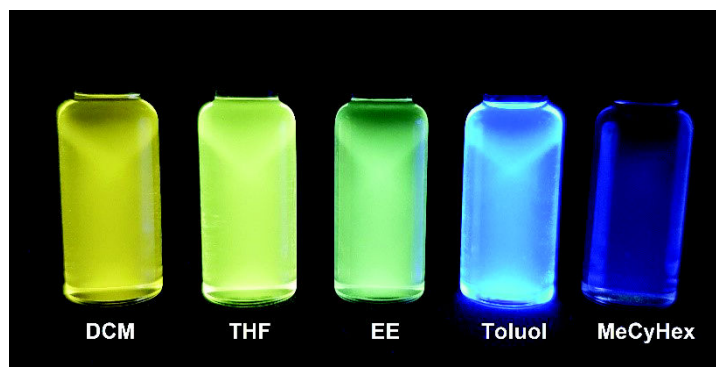


Abbildung 36: Fluoreszenz von **10d** in fünf verschiedenen Lösungsmitteln ( $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$ ,  $c = 10^{-4} \text{ M}$ ).

Verbindung **9l** verfügt wie **10e** über das Methoxy-Cyano-System, mit dem Unterschied, dass der Biphenyl-Substituent in 3-Position nun die Cyano-Gruppe trägt und der *p*-Methoxyphenyl-Substituent sich in 5-Position befindet. Auf die photophysikalischen Eigenschaften hatte dies einen deutlichen Einfluss (Tabelle 17) und auch in der Solvatochromiestudie ergibt sich ein interessantes Bild (Abbildung 37). Die Absorptionseigenschaften bleiben wie zuvor nahezu unverändert (Maxima bei 290 bis 295 nm). Die Emissionsmaxima sind von 417 (Cyclohexan) bis 494 nm (Acetonitril) mit einer Differenz von  $3700 \text{ cm}^{-1}$  nicht so stark verschoben wie bei **10e** und **10d**, die Stokes-Shifts sind mit  $10400 \text{ (DCM)}$  bis  $13900 \text{ cm}^{-1}$  (Acetonitril) aber insgesamt deutlich größer. Der grundsätzliche Trend entspricht einer positiven

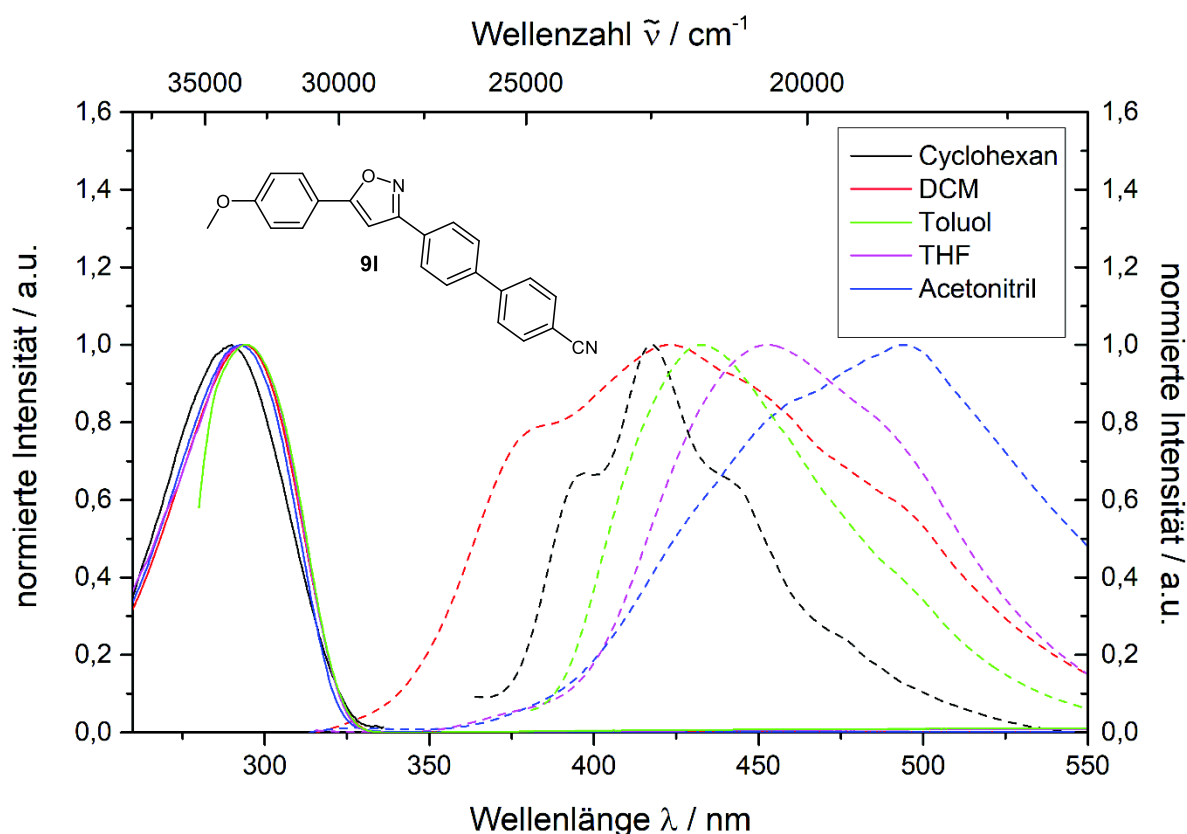


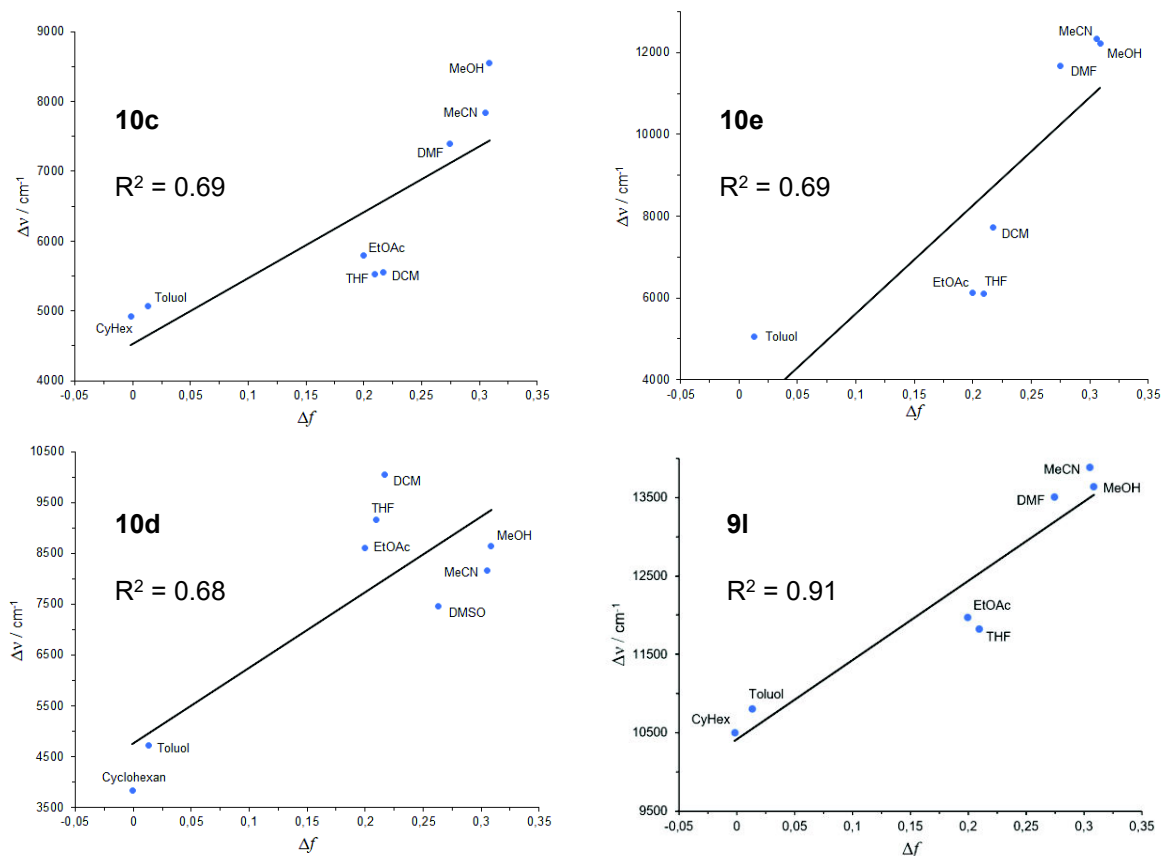
Abbildung 37 Normierte Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) von **9l** in fünf verschiedenen Lösungsmitteln ( $c = 10^{-6} \text{ M}$ ) bei  $293 \text{ K}$ ;  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$ .



Solvatochromie. Auffällig ist jedoch, dass in Dichlormethan neben dem im Verhältnis kleinsten Stokes-Shift auch ein eher hypsochrom verschobenes Absorptionsmaximum bei 423 nm, nahe dem von Cyclohexan (417 nm) vorliegt. Offenbar liegen auch hier spezifische Solvenseffekte vor.

Aufgrund der beschriebenen Auffälligkeiten durch spezifische Solvenseffekte war es für keine der vier Verbindungen möglich, wie in Kapitel 5.6.4 beschrieben einen *Lippert-Mataga*-Plot mit annähernd linearer Korrelation zu erstellen (Abbildung 38). Da der Datenpunkt für Dichlormethan bei Verbindung **9I** einen einzelnen Ausreißer darstellt, konnte durch Nichtberücksichtigung dieses Wertes eine ausreichend gute lineare Korrelation erreicht

werden. Auf diese Weise wurde eine Änderung des Dipolmoments  $\Delta\mu$  von 28.6 D für **9I** ermittelt (Gleichung 5 und 6). Dies spricht für einen polaren angeregten Zustand mit starkem Ladungstransfer. Der *Onsager*-Radius von 9.3 Å wurde anhand einer Geometrieoptimierung des Grundzustands mithilfe einer DFT-Rechnung bestimmt.

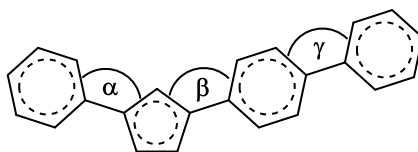


**Abbildung 38:** *Lippert-Mataga*-Auftragungen für die Verbindungen **10c**, **10e**, **10d** und **9I**. DCM wurde bei der Korrelation für **9I** nicht berücksichtigt.

### 5.8.6 Quantenchemische Betrachtungen zu **9** und **10**

Wie bereits in Kapitel 5.6.5 beschrieben wurden auch für die Verbindungen **9I** und **10c-e** DFT-Rechnungen durchgeführt. Auch hier kamen für die Optimierung der Grundzustandsgeometrien das *B3LYP*-Funktional<sup>114</sup> mit dem *Pople*-Basissatz 6-311G(d,p)<sup>115</sup> sowie generell das polarisierbare Kontinuummodell (polarizable continuum model, PCM<sup>116</sup>) mit Dichlormethan als Lösungsmittel zum Einsatz.

Die berechneten Grundzustandsgeometrien der Biphenyl-substituierten Isoxazole sind sich grundsätzlich recht ähnlich. Eine genauere Betrachtung der Diederwinkel ist jedoch interessant im Hinblick auf die Konjugation des  $\pi$ -Elektronensystems. Die berechneten Winkel sind in Tabelle 18 dargestellt. Es fällt auf, dass die Winkel  $\alpha$  und  $\beta$  bei den Verbindungen **10c-e** sehr ähnlich sind (Tabelle 18, Einträge 1-3). Mit  $\sim 9^\circ$  ist  $\alpha$  bei allen drei Verbindungen sehr klein und  $\beta$  nahe null. Der Biphenyl-Diederwinkel  $\gamma$  wird hingegen mit steigender Donor- und Akzeptorstärke kleiner. Während der Unterschied zwischen **10c** und **10e** nur als Tendenz zu bewerten ist, sinkt der Diederwinkel bei Einführung der Dimethylaminogruppe signifikant von  $34.8$  auf  $31.5^\circ$ , was eine stärkere Konjugation des  $\pi$ -Elektronensystems ermöglicht. Bei Betrachtung von Verbindung **9I** (Eintrag 4) ist zu erkennen, dass auch hier der Winkel auf der Donorseite (jetzt  $\alpha$ ) nahezu null beträgt und der Winkel auf der Akzeptorseite (jetzt  $\beta$ ) mit  $12.8^\circ$  etwas größer ist als bei den Verbindungen **10c-e**. Dies deutet daraufhin, dass die Akzeptor Wechselwirkung über den zusätzlichen Phenylring etwas schwächer wird. Dazu passt auch, dass der Winkel  $\gamma$  mit  $36.1^\circ$  der größte der vier Verbindungen ist. Betrachtet man die zum Vergleich berechnete, elektronisch neutrale Verbindung **10f** ist festzustellen, dass  $\gamma$  hier mit  $37.1^\circ$  nochmals größer ist.

**Tabelle 18:** Berechnete Diederwinkel ausgewählter Verbindungen (in Dichlormethan, B3LYP/6-311G(d,p)).

Eintrag	Verbindung	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
1	 10c	9.0°	0.2°	35.1°
2	 10e	9.0°	0.1°	34.8°
3	 10d	9.2°	0.4°	31.5°
4	 9l	0.5°	12.8°	36.3°
5	 10f	12.3°	0.7°	37.1°

Weitere Erkenntnisse aus den DFT-Rechnungen lassen sich durch Betrachtung der berechneten *Kohn-Sham*-Grenzorbitale ziehen. Vergleicht man HOMO und LUMO der Verbindungen **10c** und **10d** miteinander (Abbildung 39), erkennt man deutlich den Einfluss der stärkeren Donor- und Akzeptorsubstituenten von **10d**. Während die Koeffizientendichte im HOMO von **10c** über den gesamten Biphenyl-Substituenten sowie teilweise auf den Isoxazolkern verteilt ist, konzentriert sie sich bei **10d** fast ausschließlich auf den Dimethylamino-Substituenten und die benachbarte Phenyl-Gruppe. Der stark elektronenschiebende Charakter führt so zu einer deutlichen Anhebung des HOMO auf -5.291 eV gegenüber -5.950 eV. Bei Betrachtung des LUMO ergeben sich ebenfalls deutliche Unterschiede. In **10d** ist die Koeffizientendichte fast ausschließlich auf dem Akzeptorteil des Moleküls lokalisiert, was für einen deutlicheren CT-Charakter bei dieser Verbindung spricht. Eine solche ist bei **10c** mit dem schwächeren Trifluormethyl-Akzeptor

weniger deutlich zu beobachten. Hier ist die Koeffizientendichte über den Isoxazolring sowie beide direkt verbundenen Phenyle verteilt. Daraus resultiert, dass das LUMO in **10d** mit -2.207 eV stärker abgesenkt ist als in **10c** mit -2.001 eV. Qualitativ lässt sich so die deutliche bathochrome Verschiebung von Absorption und Emission des stärkeren Donor-Akzeptor-Systems **10d** gut nachvollziehen.

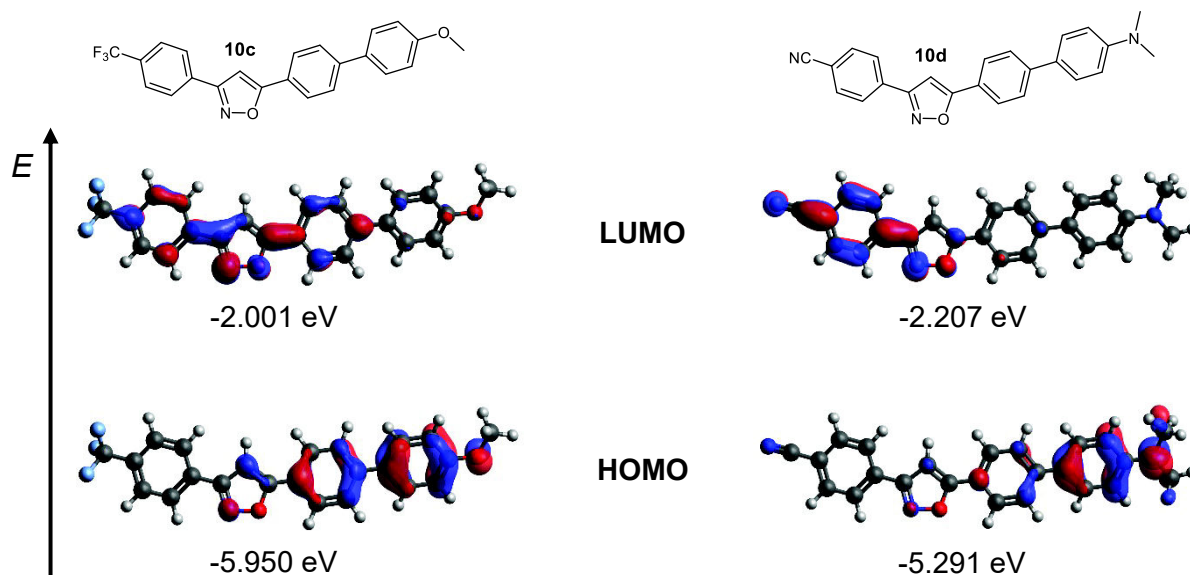
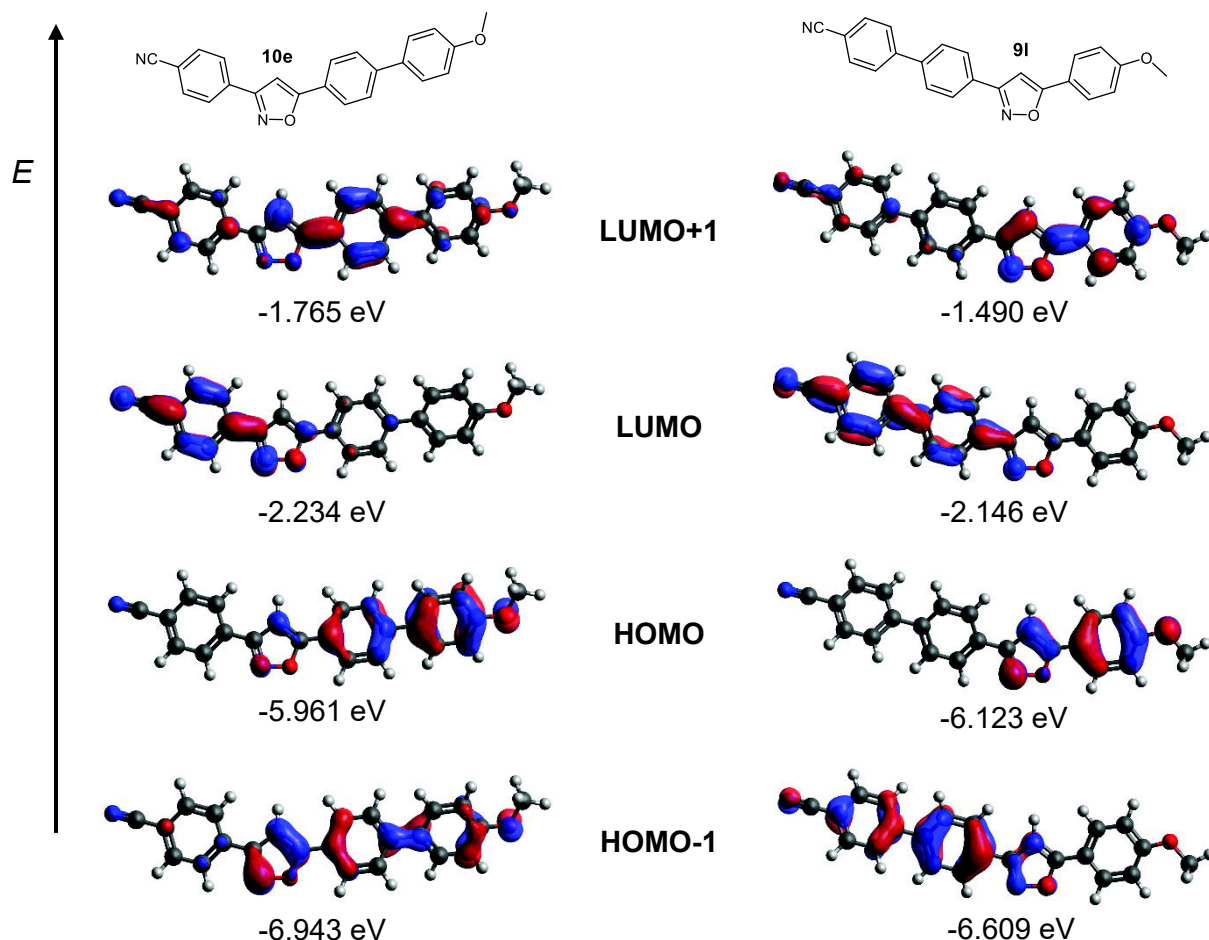


Abbildung 39: Kohn-Sham-Grenzzorbitale LUMO und HOMO der Verbindungen **10c** (links) und **10d** (rechts), berechnet mit B3LYP/6-311G(d,p).

Die Verbindungen **9i** und **10e** verfügen beide über eine Methoxy-Gruppe als Donor, sowie eine Cyano-Gruppe als Akzeptor. Der Biphenyl-Substituent ist jedoch bei beiden Verbindungen auf unterschiedlichen Seiten des Isoxazolrings, woraus auch deutliche Unterschiede in den experimentell ermittelten photophysikalischen Daten resultieren (siehe Kapitel 5.8.5). Zur Erlangung weiterer Kenntnisse ist auch hier eine Betrachtung der Kohn-Sham-Grenzzorbitale hilfreich (Abbildung 40). Die Verteilung der Koeffizientendichte in HOMO und LUMO weist bei beiden Verbindungen auf einen ladungstrennten angeregten Zustand entsprechend dem Donor-Akzeptor-Charakter der Substituenten hin. Unterschiede ergeben sich aus den strukturellen Unterschieden und führen bei **10e** zu einer leichten energetischen Anhebung des HOMO sowie Absenkung des LUMO gegenüber **9i**, was den HOMO-LUMO-Abstand von 3.977 eV auf 3.727 eV um 0.250 eV reduziert. Ein entscheidender Unterschied wird jedoch bei Betrachtung des Orbitals HOMO-1 deutlich. In beiden Verbindungen ist die Koeffizientendichte vor allem auf dem Biphenyl-Substituenten und dem Isoxazolkern lokalisiert. Dies bedeutet aber, dass bei **10e** eine große Koeffizientendichte auf dem Donor-Teil und bei **9i** auf dem Akzeptor-Teil des Moleküls vorliegt. Weiterhin ist die Koeffizientendichte auf dem Isoxazolkern bei **10e** deutlich größer, und es gibt auch eine große Koeffizientendichte entlang der Biphenyl-Bindung, welche bei **9i** nicht vorhanden ist. Diese Unterschiede führen zu einer Anhebung des

HOMO-1 bei **9I** um 0.334 eV gegenüber **10e**, was auch im Hinblick auf die elektronischen Anregung (siehe Tabelle 19) von Bedeutung ist.



**Abbildung 40:** Kohn-Sham-Grenzorbitale HOMO-1, HOMO, LUMO und LUMO+1 der Verbindungen **10e** (links) und **9I** (rechts), berechnet mit B3LYP/6-311G(d,p).

Um die Auswirkungen der berechneten geometrischen und elektronischen Unterschiede und deren Einfluss auf die elektronische Anregung zu untersuchen, wurden zusätzlich zeitabhängige DFT-Rechnungen (TD-DFT) durchgeführt. Hierbei kam das *CAM-B3LYP*-Funktional<sup>123</sup> mit dem *Pople*-Basissatz 6-311++G(d,p) zum Einsatz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 aufgelistet. Dabei wurden jeweils nur das längstwellige Absorptionsmaximum und die beiden wichtigsten Übergänge mit einem Gesamtanteil von über 80 % an der jeweiligen Absorptionsbande betrachtet.

**Tabelle 19:** Quantenchemisch bestimmte Absorptionsmaxima mit beteiligten Übergängen von vier Verbindungen (CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) PCM: Dichlormethan).

Verbindung	Exp	Ber.	Dominante Beiträge	Ber.	Oszillatorstärke
	$\lambda_{\max, \text{Abs}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{Abs}}$ [nm]		$\Delta E$ [eV]	
<b>10c</b>	311	302	HOMO→LUMO (67 %)	3.949	1.436
			HOMO→LUMO+1 (20 %)	4.383	
<b>10e</b>	311	303	HOMO→LUMO+1 (50 %)	4.196	1.496
			HOMO→LUMO (37 %)	3.727	
<b>10d</b>	356	333	HOMO→LUMO+1 (54 %)	3.597	1.473
			HOMO→LUMO (30 %)	3.084	
<b>9l</b>	294	285	HOMO-1→LUMO (65 %)	4.463	2.187
			HOMO→LUMO+1 (27 %)	4.633	

Die berechneten Absorptionsmaxima sind im Vergleich zu den experimentell bestimmten Werten etwas hypsochrom verschoben, spiegeln jedoch relativ zueinander den realen Trend gut wider. Auch die im Vergleich zu den anderen deutlich größere Oszillatorstärke für die Verbindung **9l** (~2.2 vs. ~1.5) korreliert sehr gut mit dem experimentell bestimmten, ebenfalls signifikant größeren Extinktionskoeffizienten ( $66000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  vs.  $\sim 40000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , Tabelle 17). Bei den beteiligten Übergängen fällt auf, dass der Übergang HOMO→LUMO+1 bei jeder Verbindung eine Rolle spielt, allerdings zu unterschiedlichen Anteilen. **10c** ist die einzige Verbindung, bei der der HOMO→LUMO Übergang dominant ist und den größten Anteil hat. Durch die im Vergleich zu den anderen Verbindungen ungewöhnliche Verteilung der Koeffizientendichte im LUMO (Abbildung 39) wird vermutlich ein besserer Überlapp der Orbitale erreicht, wodurch dieser Übergang bevorzugt ist. Dies erklärt auch warum berechnetes und experimentell bestimmtes Absorptionsmaximum identisch sind mit Verbindung **10e**, obwohl die berechneten Energiedifferenzen  $\Delta E$  der beteiligten Orbitale bei **10c** insgesamt größer sind. Die deutliche bathochrome Verschiebung der Absorption von **10d** lässt sich gut mit den vergleichsweise geringen Energiedifferenzen der beteiligten Orbitale korrelieren. Genauso resultiert aus den verhältnismäßig großen Energiedifferenzen aufgrund der nicht signifikanten Beteiligung des HOMO→LUMO-Übergangs bei **9l** das am weitesten hypsochrom verschobene Absorptionsmaximum. Als weitere Besonderheit ist **9l** die einzige Verbindung, bei der der Übergang HOMO-1→LUMO maßgeblich an der Anregung beteiligt ist. Die oben beschriebene abweichende Verteilung der Koeffizientendichte im HOMO-1 führt augenscheinlich nachvollziehbar zu einem sehr guten Überlapp mit dem LUMO (Abbildung 40) und bietet eine gute Erklärung dafür.

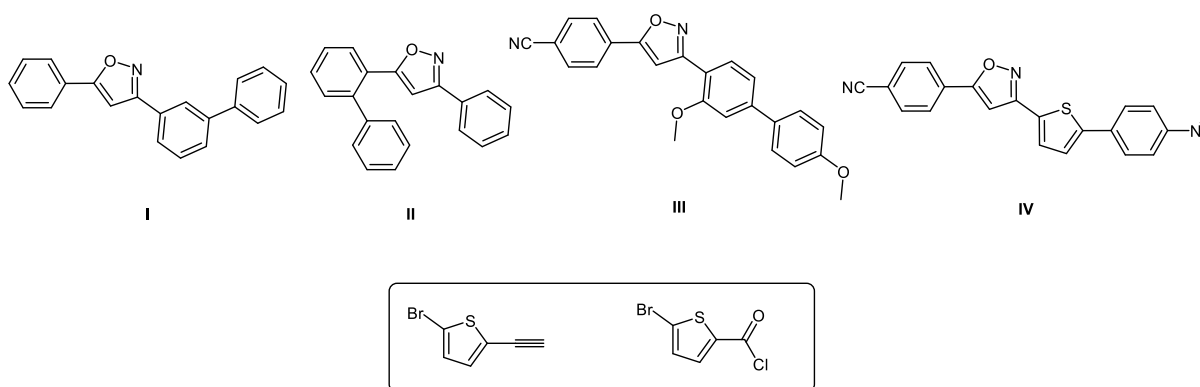
## 5.8.7 Fazit zu den Biaryl-substituierten Isoxazolen

Es konnte eine Ein-Topf-Methode entwickelt werden, die einen raschen Zugang zu bisher nahezu unbekanntem 3-Biaryl-5-aryl-Isoxazolen bzw. 3-Aryl-5-biaryl-Isoxazolen bietet. In einer konsekutiven Vier-Komponenten-Reaktion, die in unter zwei Stunden abgeschlossen ist, wurden z.T. sehr gute Ausbeuten erreicht und 16 neue Verbindungen hergestellt. Zudem handelt es sich hier um eine sequenziell katalysierte Reaktion, da der Palladium-Katalysator, der für die initiale *Sonogashira*-Kupplung eingesetzt wird, auch die *Suzuki*-Kupplung im letzten Schritt katalysiert. Eine erfolgreich durchgeführte Kristallstrukturanalyse der Verbindung **9I** gab Aufschluss über die Molekülstruktur im Festkörper.

Vier der hergestellten Verbindungen wurden im Hinblick auf auftretende Emissionseigenschaften mit einem Donor-Akzeptor-Substituentenmuster ausgestattet. Tatsächlich zeigen die Verbindungen **9I**, **10c**, **10e** und **10d** deutliche Fluoreszenz im UV-Licht mit relativen Fluoreszenzquantenausbeuten bis zu 86 % und *Stokes*-Shifts von z.T. über  $10000\text{ cm}^{-1}$ . Die photophysikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen wurden eingehend untersucht.

Für die Verbindungen **9I**, **10c**, **10e** und **10d** wurden außerdem Rechnungen auf DFT-Niveau durchgeführt. Diese wurden im Hinblick auf Molekülgeometrie und elektronische Eigenschaften analysiert und daraus resultierende berechnete photophysikalische Eigenschaften mit experimentellen Werten verglichen.

Das Substratspektrum für die entwickelte Ein-Topf-Methode wurde noch nicht ausgereizt. So wäre es denkbar, *meta*- und *ortho*-Brom-substituierte Phenylreste einzusetzen um zu entsprechenden Produkten zu gelangen (Abbildung 41, **I** und **II**). Auch die Einführung von zusätzlichen Substituenten am Brombenzoylchlorid oder Ethinylbrombenzol würde weitere Diversität erzeugen (z.B. **III**). Die Verwendung von 2-Brom-5-ethinylthiophen oder 5-Bromthiophen-2-carbonylchlorid (Abbildung 41, unten) könnte aufgrund des elektronisch interessanten Thiophen-Heterocyclus Zugang zu interessanten Verbindungen bieten (**IV**).

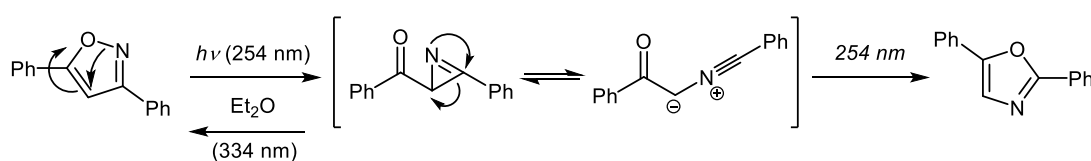


**Abbildung 41:** Erweiterung des Substratspektrums für die Vier-Komponenten-Reaktion.

## 5.9 UV-Isomerisierung von Biphenyl-substituierten Isoxazolen zu Oxazolen

### 5.9.1 Literaturübersicht

Die Isomerisierung von Isoxazolen zu Oxazolen ist eine lange bekannte Reaktion, die bei Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm auftritt. Sie wurde erstmals 1966 von Ullmann vorgestellt.<sup>124</sup> Mechanistisch wurde angenommen, dass die Isomerisierung über eine Azirin-Zwischenstufe verläuft, die – je nach Bestrahlungswellenlänge – weiter zum Oxazol oder zurück zum Isoxazol umlagern kann (Schema 49). Mittlerweile ist bekannt, dass an der Umlagerung zum Isoxazol außerdem eine sehr kurzlebige Nitril-Ylid-Zwischenstufe beteiligt ist.<sup>125</sup>



**Schema 49:** UV-Isomerisierung von 3,5-Diphenylisoxazol zum korrespondierenden Oxazol über Azirin- und Nitril-Ylid-Zwischenstufe.<sup>124</sup>

Die Transformation zum Azirin ist auch unter katalytischen und thermischen Bedingungen möglich. Diese Eigenschaft macht Isoxazole unter bestimmten Bedingungen zu Syntheseäquivalenten von Azirinen, was in der Literatur häufig Anwendung für die Heterocyclensynthese findet.<sup>126</sup>

Mithilfe der Isomerisierung unter UV-Bestrahlung sollten aus den hergestellten Biphenyl-substituierten Isoxazolen die korrespondierenden Biphenyl-substituierten Oxazole hergestellt werden. Solche Verbindungen sind in der Literatur bisher kaum bekannt.

### 5.9.2 UV-Isomerisierung der Verbindungen 9

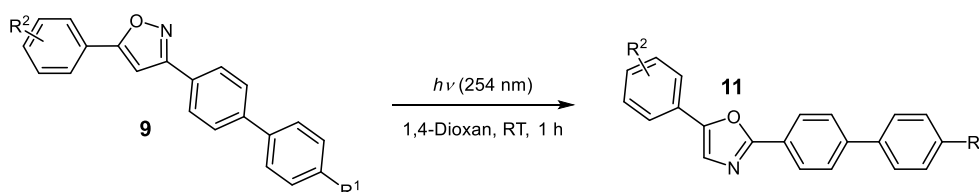
Zur Durchführung der gewünschten UV-Isomerisierung mussten zunächst die experimentellen und apparativen Gegebenheiten optimiert werden. Die Bestrahlung wurde mit einer Hg-Mitteldrucklampe ( $\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$ ) in einem Reaktor nach Gräntzel durchgeführt.<sup>127</sup> Bei einigen Testversuchen mit 3,5-Diphenylisoxazol **4a** wurde mittels DC-Kontrolle festgestellt, dass die Reduktion der Konzentration der Reaktionslösung in Dioxan die Bildung von Nebenprodukten deutlich einschränkt. Bereits Ullmann berichtete, dass die höchsten Ausbeuten an Oxazol bei Konzentrationen  $< 10^{-4} \text{ M}$  erzielt wurden, was auf das verringerte Auftreten von Dimerisierungsreaktionen zurückgeführt wird.<sup>124</sup> Als Kompromiss aus präparativer Nutzbarkeit und größtmöglicher Verdünnung wurde daher für die Reaktionslösung eine Konzentration von



0.005 M ausgewählt, was 0.1 mmol Substanz in 20 ml Lösungsmittel entspricht. Der Umsatz wurde mittels DC-Kontrolle verfolgt und war nach einer Stunde vollständig.

Unter diesen Bedingungen wurde die Bestrahlung einiger Biphenyl-substituierter Isoxazole **9** durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt.

**Tabelle 20:** Umwandlung ausgewählter Biphenyl-substituierter Isoxazole **9** in korrespondierende Oxazole **11**.



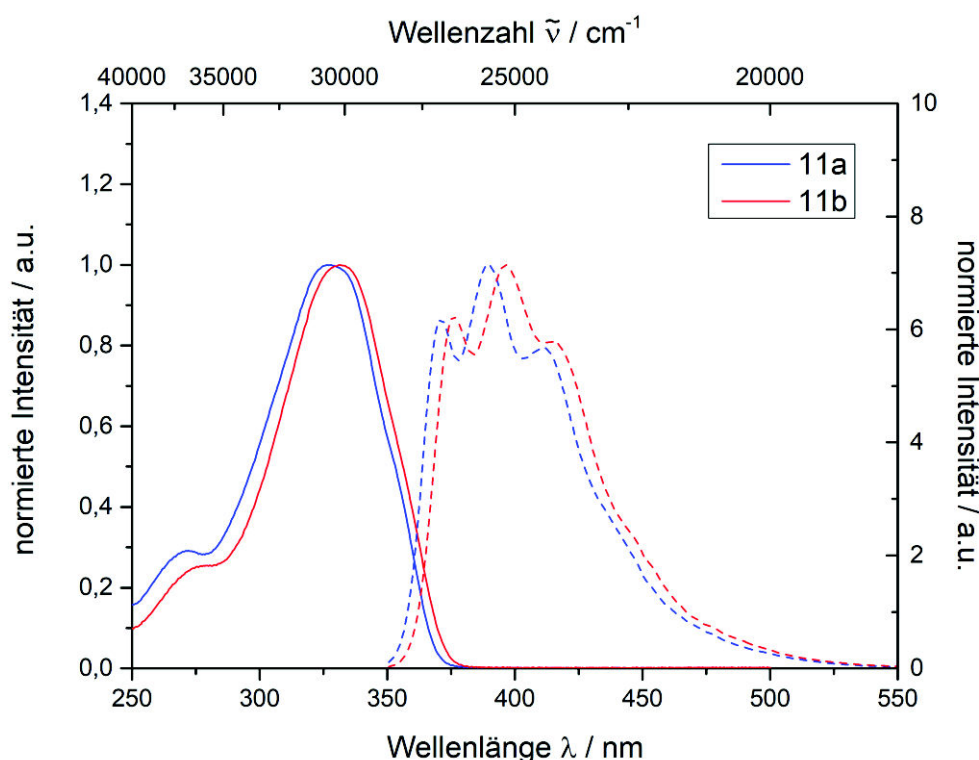
Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produkt	Ausbeute
1	-CH <sub>3</sub>	- <i>m</i> -Cl	<b>11a</b>	37 %
2	-OMe	-H	<b>11b</b>	29 %
3	-CH <sub>3</sub>	-H	<b>11c</b>	(38 %) <sup>a</sup>
4	-CH <sub>3</sub>	- <i>p</i> -OMe	<b>11d</b>	(45 %) <sup>a</sup>
5	-CN	-H	<b>11e</b>	(51 %) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Substanz nur verunreinigt isoliert, Charakterisierung unvollständig.

Aufgrund der geringen Substanzmengen konnten nur die Verbindungen **11a** und **11b** (Tabelle 20, Einträge 1 und 2) rein isoliert und vollständig mittels <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR- und IR-Spektroskopie, sowie Massenspektroskopie charakterisiert werden. Der Nachweis der Reinheit erfolgte ausschließlich über Flüssigchromatographie (HPLC). Die Verbindungen **11c-e** wurden zwar per <sup>1</sup>H-NMR und Massenspektrometrie nachgewiesen, konnten jedoch aufgrund der enthaltenen Verunreinigungen nicht vollständig und eindeutig charakterisiert werden. Die tatsächlichen isolierten Ausbeuten liegen daher vermutlich unterhalb der in Tabelle 20 angegebenen Werte (Eintrag 3-6).

5.9.3 Photophysikalische Eigenschaften der Oxazole **11a** und **b**

Bereits auf der DC-Platte unter UV-Bestrahlung und sogar in Lösung bei Tageslicht konnte bei den hergestellten 2-Biphenyl-substituierten Oxazolen **11** eine Lumineszenz beobachtet werden. Mit den Verbindungen **11a** und **11b** wurden daher UV/vis- und Fluoreszenzmessungen durchgeführt, um diese weiter zu charakterisieren (Abbildung 42). Die photophysikalischen Daten sind in Tabelle 21 zusammen gefasst.

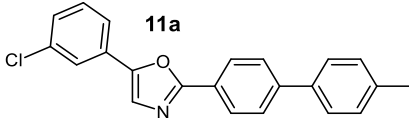
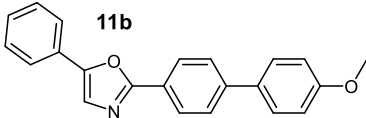


**Abbildung 42:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) von **11a** und **11b** in Dichlormethan ( $c = 10^{-6}$  M) bei 293 K;  $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs.}$ .

Beide Verbindungen weisen ähnliche Absorptions- und Emissionsspektren auf. Die Absorptionsmaxima liegen bei Wellenlängen von 328 bzw. 332 nm und sind damit weiter bathochrom verschoben als bei fast allen vermessenen Isoxazolen, mit Ausnahme von **10d**. Dies spricht vermutlich für eine effektivere Konjugation über den Oxazolring im Vergleich zum Isoxazol. Die Extinktionskoeffizienten von 40300 bzw. 45700  $M^{-1} cm^{-1}$  sind vergleichbar mit denen der Biphenyl-substituierten Isoxazole **9** und **11**. In der Emission sind bei beiden Verbindungen drei Maxima zu erkennen, das absolute (mittlere) liegt bei 390 bzw 396 nm. Die Stokes-Shifts sind mit 4800 bzw, 4900  $cm^{-1}$  fast identisch und deutlich niedriger als bei allen vermessenen Isoxazolen. Ein Grund hierfür könnte sein, dass bei diesen Oxazolen kein Donor-Akzeptor-System und damit eine geringere Ladungstrennung im angeregten Zustand vorliegt. Bemerkenswert ist die hohe Fluoreszenzquantenausbeute von 98 % für **11a**, die auch mit der beobachteten Tageslichtfluoreszenz im Einklang ist. Es ist davon auszugehen, dass

**11b** eine ähnlich hohe Quantenausbeute aufweist. Die hohe Effizienz der Fluoreszenz ist für Oxazole nicht ungewöhnlich.<sup>128</sup>

**Tabelle 21:** Absorptions- und Emissionseigenschaften der Verbindungen **11a** und **11b** (gemessen in Dichlormethan bei 293 K).

Eintrag	Verbindung	$\lambda_{\text{max,abs}}$ [nm] <sup>a</sup> ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\text{max,em}}$ [nm]	Stokes-Shift <sup>b</sup> $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
1	 <b>11a</b>	328 (40300)	390 ( $\Phi_F = 0.98$ ) <sup>c</sup>	4800
2	 <b>11b</b>	332 (45700)	396	4900

<sup>a</sup> längstwelliges Absorptionsmaximum. <sup>b</sup>  $\Delta\tilde{\nu} = 1/(\lambda_{\text{max,abs}} - \lambda_{\text{max,em}})$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]. <sup>c</sup> Die Quantenausbeute  $\Phi_F$  wurde gegen 2,5-Diphenyloxazol<sup>56</sup> als Standard in Methanol  $\Phi_F = 0.86$  mit  $\lambda_{\text{exc}} = 320$  nm bestimmt.

#### 5.9.4 Fazit zu den Oxazolen **11**

Die UV-Isomerisierung Biphenyl-substituierter Isoxazole bietet schnellen Zugang zu bisher kaum untersuchten Biphenyl-substituierten Oxazolen. Die erforderlichen hohen Verdünnungen bei dieser Reaktion sorgen jedoch für besondere experimentelle und apparative Herausforderungen hinsichtlich Durchführung und Reinigung bzw. Produktisolierung. Daher konnten nur zwei Verbindungen in relativ geringen Ausbeuten rein isoliert und charakterisiert werden. Beide Verbindungen wurden photophysikalisch untersucht. Sie weisen hohe Extinktionskoeffizienten auf und zeigen eine deutliche Fluoreszenz. Die experimentell bestimmte Quantenausbeute von **11a** beträgt bemerkenswerte 98 %.

Um die Isomerisierung unter UV-Bestrahlung möglichst effektiv durchzuführen, wäre die Durchführung in einem Flow-Reaktor<sup>129</sup> denkbar. Auf diese Weise wären sowohl hohe Verdünnung als auch eine große Bestrahlungsoberfläche realisierbar. Essenziell hierfür ist jedoch die Bestrahlung mit der richtigen Wellenlänge (<300 nm), was zum Zeitpunkt der Durchführung meiner Arbeiten nicht möglich war.

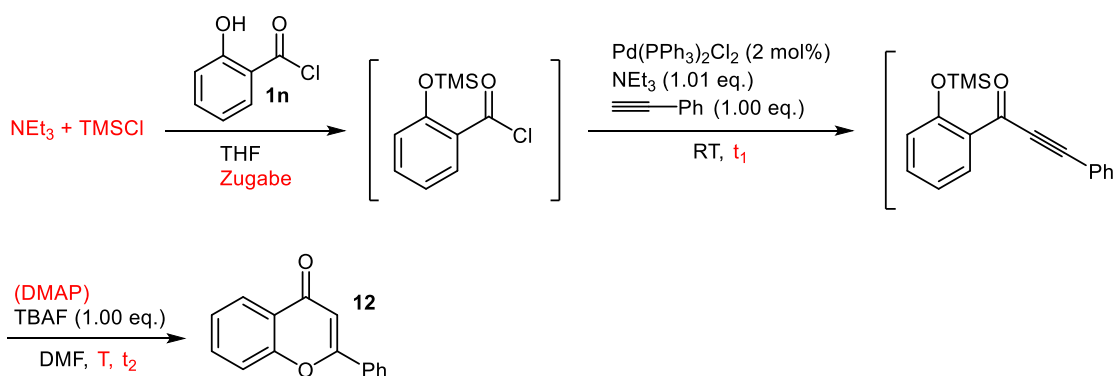
## 6 Anhang

### 6.1 Ein-Topf-Synthese von Flavonen

Ziel der Bachelorarbeit von Anita Vißers<sup>130</sup> war es, eine von mir konzipierte Ein-Topf-Synthese von Flavonen ausgehend von 2-Hydroxybenzoylchlorid **1n** zu optimieren und anschließend auf die Synthese verschiedener Beispielverbindungen anzuwenden.

Die Optimierung der Ein-Topf-Synthese ist in Tabelle 22 dargestellt. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionssequenz auch bei direkter Zugabe von **1n** und ohne katalytisches DMAP mit dem gewählten Modellsystem zu guten Ausbeuten an Flavon **12** führte (Eintrag 6).

**Tabelle 22:** Optimierungsstudie zur Ein-Topf-Synthese von Flavonen.<sup>130</sup>



Eintrag	Zugabe	NEt <sub>3</sub> [eq.]	TMSCl [eq.]	t <sub>1</sub> [h]	DMAP [mol%]	T [°C]	t <sub>2</sub> [h]	Ausbeute
1	tropfenweise	1.00	1.20	18	10	30	3	61
2	tropfenweise	1.00	1.20	18	-	30	3	61
3 <sup>a</sup>	tropfenweise	1.00	1.20	18	10	30	3	Spuren
4	tropfenweise	2.50	1.50	18	10	30	3	40
5	direkt	1.00	1.20	18	10	30	3	60
6	direkt	1.00	1.20	18	-	30	3	<b>63</b>
7	direkt	1.20	1.20	18	-	30	3	62
8 <sup>b</sup>	direkt	1.00	1.20	1.5	-	30	3	56
9 <sup>b</sup>	direkt	1.00	1.20	1.5	-	80	0.5	58

<sup>a</sup> ohne Zugabe von DMF; <sup>b</sup> 1 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 2 mol% Cul wurden als Katalysator verwendet

---

Leider stellte sich heraus, dass bei einer Verwendung eines anderen terminalen Alkins als Phenylacetylen die Ausbeuten dramatisch schlechter wurden. Zudem gab es bei bestimmten Verbindungen Selektivitätsprobleme, wodurch ausschließlich oder in signifikanten Mengen das entsprechende Auron isoliert wurde. Dies war vor allem bei der Verwendung von elektronenarmen Alkinen der Fall.

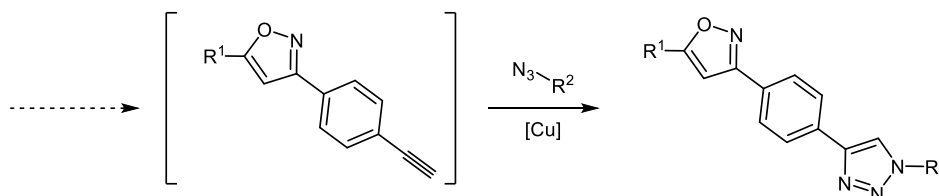
### Fazit

Die Methode bedarf einer neuen Optimierungsstudie mit einem alternativen Modellsystem, welches sowohl der Steigerung der Ausbeute als auch den oben erwähnten Selektivitätsproblemen Rechnung trägt. Ein geeignetes System für eine neue Optimierung wäre beispielsweise das mit 4-Nitrophenylacetylen als Kupplungspartner, da in diesem Fall ausschließlich das entsprechende Auron mit einer Ausbeute von lediglich 15 % isoliert wurde und somit viel Raum für Optimierung der Selektivität und der Ausbeute gegeben ist.

Das Hauptaugenmerk sollte auf den Bedingungen für die Entschützung und anschließende Cycloisomerisierung liegen. So könnte es ratsam sein, doch nicht auf die Zugabe von katalytischen Mengen DMAP zu verzichten und andere Reagenzien zur Entfernung der Silyl-Schutzgruppe einzusetzen.

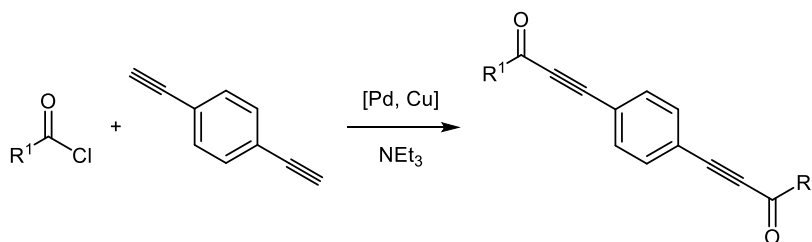
## 6.2 Sequenziell Kupfer-katalysierte „Click“-Reaktion

Zur Erweiterung der Methode zur Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen wurden Versuche zur Implementierung einer Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition („Click“-Reaktion)<sup>131</sup> unternommen (Schema 50).



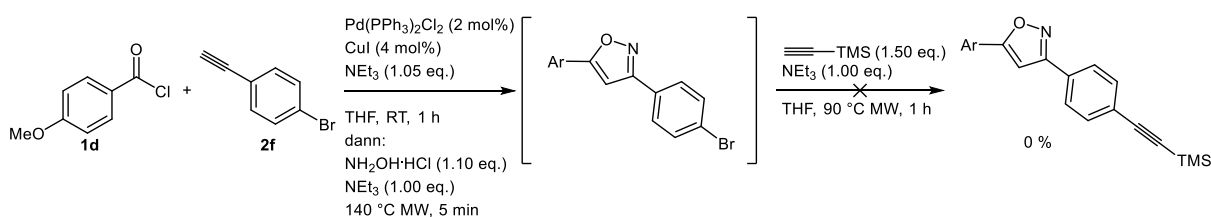
Schema 50: Sequenzielle Kupfer-„Click“-Reaktion.

Dafür war es notwendig, eine terminale Alkin-Funktionalität an einem Aromaten mit dem *in situ* gebildeten Isoxazol einzuführen. Die Verwendung von 1,4-Diethinylbenzol in der Synthesesequenz ist zu diesem Zweck nicht ratsam, da sich daraus vermutlich das zweifach gekuppelte Produkt bilden würde (Schema 51).



Schema 51: Sonogashira-Reaktion eines Säurechlorids mit 1,4-Diethinylbenzol.

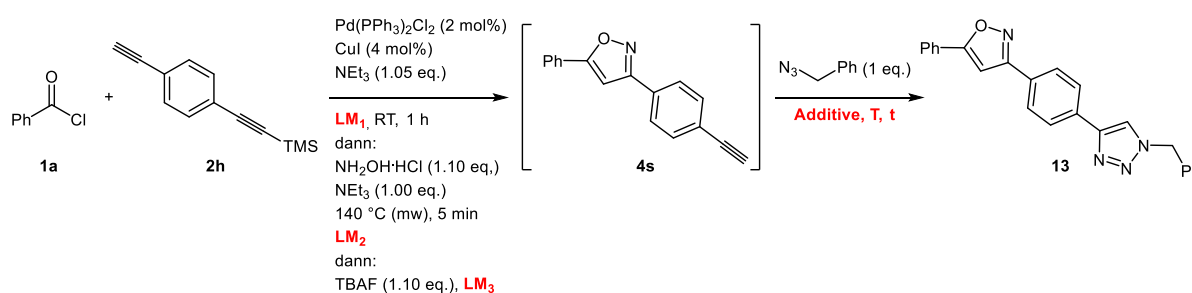
Daher wurde zunächst versucht, mit einem *in situ* gebildeten, bromierten Isoxazol eine sequenzielle Sonogashira-Kupplung mit TMSA durchzuführen (Schema 52). Da diese jedoch keinen Umsatz zum gewünschten Produkt erzielte, wurde von einer weiteren Optimierung abgesehen und ein alternative Zugang zum gewünschten Intermediat gesucht. Das einfach TMS-geschützte 1,4-Diethinylbenzol ((4-Ethynylphenyl)ethynyl)trimethylsilan, **2h**) schien geeignet und wurde nach einer literaturbekannten Synthese hergestellt.<sup>132</sup>



Schema 52: Versuch der sequenziellen Sonogashira-Kupplung mit TMSA.

Verbindung **2h** wurde nun in der Ein-Topf-Sequenz eingesetzt, um diese um eine Entschützung der TMS-Gruppe und eine anschließende Kupfer-„Click“-Reaktion zu erweitern (Tabelle 23). Wurde die sequenzielle „Click“-Reaktion mit Benzylazid in einem Lösungsmittelgemisch aus Dioxan und THF bei 60 °C für 18 h durchgeführt, konnten per GC/MS- und DC-Kontrolle noch große Mengen an intermediär gebildetem terminalen Alkin **4s** und Benzylazid detektiert werden (Tabelle 23 Eintrag 1) Einen Hinweis auf gebildetes Produkt **13** gab es nicht. Auch beim Wechsel des Lösungsmittels zu THF unter Verdopplung der eingesetzten Menge an Kupfer und zusätzlichem Einsatz von Natriumascorbat als Reduktionsmittel war kein Umsatz zum gewünschten Produkt festzustellen (Eintrag 2). Bei Ergänzung der Additive Natriumascorbat, Ethylendiamin und DIPEA (Eintrag 3) wurde nach Zugabe des Benzylazids sofort ein heller Niederschlag beobachtet. DC-Kontrolle nach 18 h zeigte vollständigen Umsatz des Alkins **4s**, allerdings konnte auch nach säulenchromatografischer Reinigung mit reinem Ethylacetat kein Produkt isoliert werden.

**Tabelle 23:** Optimierungsstudie zur sequenziellen „Click“-Reaktion.



Eintrag	LM <sub>1</sub> (ml/mmol)	LM <sub>2</sub> (ml/mmol)	LM <sub>3</sub> (ml/mmol)	Additive (eq.)	T [°C]	t [h]	Umsatz vollst.? <sup>c</sup>
1	Dioxan (1)	DMF (1)	DMF (1)	-	60	18	nein
2 <sup>a</sup>	THF (2)	-	THF (0.5)	Na-Ascorbat (0.2)	50	24	nein
3 <sup>a,b</sup>	Dioxan (1)	DMF (1)	DMF (1)	Na-Ascorbat (0.2) DIPEA (1.0) Ethylendiamin (1.0)	60	18	<b>ja</b>

<sup>a</sup> 8 mol% CuI eingesetzt; <sup>b</sup> 1.1 eq. KF statt TBAF zur Entschützung eingesetzt. <sup>c</sup> Nachweis durch DC.

Zur näheren Betrachtung der letzten Stufe wurde eine kurze Optimierungsstudie für die direkte „Click“-Reaktion, ausgehend von **4s** durchgeführt (Tabelle 24).

**Tabelle 24:** Optimierungsstudie der direkten „Click“-Reaktion.

Eintrag	LM (mol/l)	T [°C]	T [h]	Additiv	Ausbeute
1	Dioxan (0.25)	RT / 60 °C	23 + 24	-	-
2	THF (0.5)	RT	47	-	-
3	THF (0.25)	RT	22	Ethylendiamin (0.3 eq.)	94 %

Ohne Additiv (Tabelle 24, Einträge 1 und 2) konnte kein Umsatz beobachtet werden. Bei Zugabe von 0.3 eq. Ethylendiamin (Eintrag 3) war auch hier ein sofortiger farbloser Niederschlag zu beobachten. DC-Reaktionskontrolle nach 22 h zeigte vollständigen Umsatz. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit THF gewaschen. Eine weitere Aufarbeitung wurde nicht durchgeführt, da es nicht gelungen ist, den erhaltenen Feststoff für eine Umkristallisation oder chromatographische Reinigung zu lösen. Ein vergleichbarer Ansatz wurde auch mit *n*-Hexylazid und *p*-Methoxybenzoylchlorid durchgeführt. Die Reaktivität verhielt sich ähnlich, die Löslichkeitsprobleme blieben auch hier bestehen.

### Fazit

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die sequenzielle Kupfer-katalysierte „Click“-Reaktion bei Zugabe von Ethylendiamin nahezu quantitativ abläuft. Die extrem geringe Löslichkeit der Produkte macht eine zuverlässige Reinigung und Analyse der Verbindungen jedoch sehr schwierig



---

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Anmerkungen zu den allgemeinen Versuchsbedingungen und analytischen Methoden

Sämtliche Reaktionen, sofern nicht anders angegeben, wurden mittels *Schlenk*-, Septum- und Kanülentechnik durchgeführt. Die dafür verwendeten Lösungsmittel (THF, 1,4-Dioxan, DCM) wurden einem *Solvent purification system MB-SPS-800* der Firma *MBraun* (Garching, Deutschland) entnommen. Die verwendeten, nicht selbst hergestellten Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR GmbH & Co. KG* (Karlsruhe, Deutschland), *Acros Organics* (Geel, Belgien), *Sigma Aldrich Chemie GmbH* (St. Louis, USA), *Fluka AG* (Steinheim, Deutschland), *Merck KGaA* (Darmstadt, Deutschland), *J&K Scientific* (Lommel, Belgien), *Alfa Aesar* (Massachusetts, USA) und *OxChem* (Dallas, USA) erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle weiteren verwendeten Edukte waren im Arbeitskreis ohne Reinheitsangabe vorrätig.

Die säulenchromatografische Reinigung wurde mittels Flash-Technik bei einem Überdruck von zwei Bar Druckluft unter Verwendung des nachfolgend genannten Kieselgels und Celites® durchgeführt. Als Eluent für die Säulenchromatographie und die Dünnschichtchromatographie wurden verschiedene Mischungen und aus Hexan/Ethylacetat sowie Hexan/Dichlormethan verwendet.

#### Säulenchromatographie:

Für die Säulenchromatographie fanden folgende Produkte Anwendung:

1. Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm, *Macherey Nagel* (Düren, Deutschland)
2. Celite® 545, Korngröße 0.02-0.1 mm, *Merck KGaA* (Darmstadt, Deutschland)
3. Seesand reinst, *AppliChem* (Chicago, USA)

#### Reaktionskontrolle:

Mittels Dünnschichtchromatographie wurde der Reaktionsfortschritt qualitativ verfolgt. Hierzu wurden Aluminiumfertigfolien F254, beschichtet mit Kieselgel 60 der Firma *Merck KGaA*, verwendet. Zur Detektion wurde mit UV-Licht der Wellenlängen 254 und 365 nm bestrahlt und falls nötig in wässriger Kaliumpermanganatlösung entwickelt.

#### Analytische Methoden:

<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, <sup>19</sup>F- und DEPT-135-NMR-, sowie, NOESY, HSQC und HMBC-Spektren wurden auf den Geräten *Avance III – 600*, *Avance III – 300* sowie *Avance DRX – 500* der Firma *Bruker* (Karlsruhe, Deutschland) aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Aceton-*d*<sub>6</sub>,

THF- $d_8$ . Als interner Standard wurde bei der Aufnahme der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren das Restprotonensignal der entsprechenden Lösungsmittel gelockt ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.26,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta$  5.32 Aceton- $d_6$ :  $\delta$  2.05, THF- $d_8$ :  $\delta$  1.72 bzw. 3.58). Bei den  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurde ebenfalls die Resonanz des Lösungsmittels als interner Standard gelockt ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77.16, Aceton- $d_6$ :  $\delta$  29.84 bzw. 206.26, THF- $d_8$ :  $\delta$  25.31 bzw. 67.21). Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; q: Quartett, dd: Dublett eines Dubletts, ddd: Dublett eines Dubletts eines Dubletts, dt: Dublett eines Triplets, dq: Dublett eines Quartetts, und m: Multipllett. Die Zuordnung der quartären Kohlenstoffkerne wurde anhand von DEPT-135-Spektren vorgenommen. Bei der Beschreibung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren quartäre Kohlenstoffkerne mit  $\text{C}_{\text{quart}}$  bezeichnet.

Die Massenspektren wurden auf folgenden Geräten gemessen:

EI-Massenspektren: *TSQ 7000* und dem *MAT 8200* der Firma *Finnigan*, GC-Massenspektren: *Trace DSQ* der Firma *Thermo Finnigan*; MALDI-Massenspektren: *Ultraflex MS* der Firma *Bruker* (Karlsruhe, Deutschland), ESI-HR-Massenspektren: *UHR-QTOF maXis 4G* der Firma *Bruker Daltonics* (Karlsruhe, Deutschland).

Die IR-Spektren wurden mit einem *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* (Kyōto, Japan) unter Anwendung der abgeschwächten Totalreflexion (ATR) aufgenommen. Dabei wurden die erhaltenen Feststoffe und Öle als solche aufgetragen und vermessen. Die Intensitäten der Banden wurden als sehr stark, stark, mittel und schwach charakterisiert und sind mit vs (sehr stark), s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

Die Absorptionsspektren wurden an einem *Lambda 19* der Firma *PerkinElmer* (Waltham, USA) und die Emissionsspektren an einem *Hitachi F7000 Fluoreszenzspektrometer* (Tokio, Japan) aufgenommen. Die verwendeten Lösungsmittel entsprachen den Reinheitsgraden HPLC grade bzw. p. a..

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem *Melting Point B-540* der Firma *Büchi* (Essen, Deutschland) bestimmt.

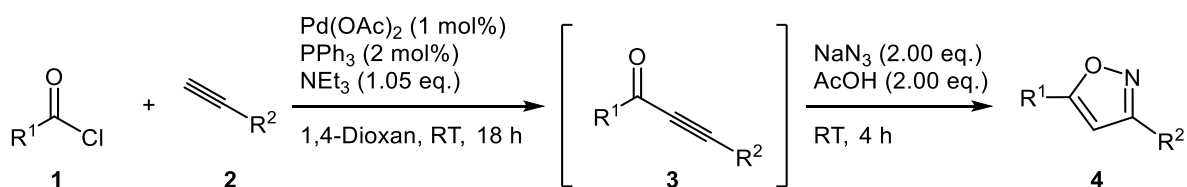
Die Elementaranalysen wurden mit einem *Series II Analyser 2400* der Firma *PerkinElmer* (Waltham, USA) oder einem *Vario Micro Cube* am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* durchgeführt.

Die Röntgenstrukturanalysen wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. Christian Ganter von Thorsten Hölzel (Verbindung **4o**) und im Arbeitskreis von Prof. Dr. Walter Frank von Dr. Guido

J. Reiss (Verbindungen **6a**, **9I**) an der *Heinrich-Heine*-Universität Düsseldorf durchgeführt (Details siehe Kapitel 8).

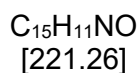
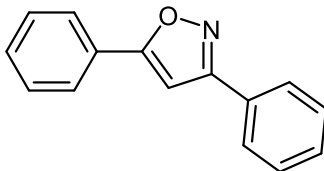
## 7.2 Synthese der 3,5-disubstituierten Isoxazole

### 7.2.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3,5-disubstituierten Isoxazole **4** (AV1)



In einem Schlenkgefäß mit Magnetrührstab werden 2.2 mg (0.01 mmol) Palladium(II)acetat und 5.2 mg (0.02 mmol) Triphenylphosphan eingewogen und sekuriert. Nach Lösen in 1 ml 1,4-Dioxan werden 1.00 mmol des Säurechlorids **1**, 1.00 mmol des Alkyls **2**, sowie 106 mg (1.05 mmol, 1.05 Äq) Triethylamin zugegeben und 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt Feststoff aus und das Reaktionsgemisch färbt sich dunkler. Anschließend werden 130 mg (2.00 mmol, 2.00 eq.) Natriumazid und 120 mg (2.00 mmol, 2.00 eq.) Essigsäure zugegeben und weitere 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dabei ist eine leichte Gasentwicklung zu beobachten. Das Reaktionsgemisch wird mit ca. 30 ml Ethylacetat in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel werden die 3,5-disubstituierten Isoxazole **4** erhalten.

## 7.2.2 Spektroskopische Daten zu den Verbindungen 4

3,5-Diphenylisoxazol (**4a**)<sup>94</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von Benzoylchlorid (**1a**) (142 mg, 1.01 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (104 mg, 1.02 mmol) 167 mg **4a** (76 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

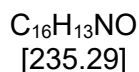
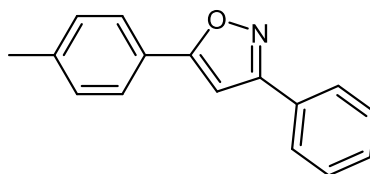
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (s, 1 H), 7.54-7.44 (m, 6 H), 7.90-7.82 (m, 4 H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 97.6, 126.0, 127.0, 127.6 (C<sub>quart</sub>), 129.1, 129.1, 129.3 (C<sub>quart</sub>), 130.1, 130.4, 163.1 (C<sub>quart</sub>), 170.5 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 221 ([M]<sup>+</sup>, 67), 220 (22), 193 (14), 144 ([C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO]<sup>+</sup>, 18), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 43).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3115 (w), 3049 (m), 2864 (w), 2826 (w), 2438 (w), 2361 (w), 2315 (w), 1908 (w), 1819 (w), 1611 (m), 1593 (m), 1572 (m), 1487 (m), 1462 (m), 1450 (m), 1435 (m), 1398 (m), 1362 (w), 1315 (w), 1258 (w), 1221 (w), 1182 (w), 1163 (m), 1105 (w), 1092 (m), 1076 (m), 1047 (m), 1026 (m), 1018 (w), 947 (m), 920 (m), 885 (w), 820 (s), 760 (s), 664 (s).

**Smp.:** 142 °C.

**3-Phenyl-5-(*p*-tolyl)isoxazol (**4b**)<sup>94</sup>**

Nach **AV1** wurden ausgehend von *p*-Toluoylchlorid (**1b**) (155 mg, 1.00 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (103 mg, 1.01 mmol) 169 mg **4b** (72 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.83-7.91 (m, 2H).

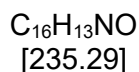
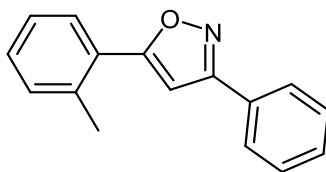
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5 (CH<sub>3</sub>), 96.9, 124.8 (C<sub>quart</sub>), 125.8, 126.8, 128.9, 129.2 (C<sub>quart</sub>), 129.7, 130.0, 140.5 (C<sub>quart</sub>), 162.9 (C<sub>quart</sub>), 170.6 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 235 ([M]<sup>+</sup>, 45), 119 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 91 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 24).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3107 (w), 3030 (w), 2918 (w), 2857 (w), 2359 (w), 1611 (m), 1595 (m), 1580 (m), 1564 (m), 1510 (w), 1501 (m), 1462 (s), 1439 (m), 1412 (m), 1396 (s), 1360 (w), 1321 (w), 1285 (w), 1258 (m), 1227 (w), 1186 (w), 1155 (w), 1119 (w), 1090 (m), 1072 (w), 1049 (m), 1027 (m), 1020 (m), 1001 (w), 950 (s), 947 (s), 926 (s), 916 (m), 903 (w), 814 (s), 764 (s), 720 (m), 687 (s).

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO (235.3): Ber.: C 81.68, H 5.57, N 5.95; Gef.: C 81.90, H 5.72, N 5.88.

**Smp.:** 137 °C.

**3-Phenyl-5-(*o*-tolyl)isoxazol (**4c**)**<sup>94</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von *o*-Toluylchlorid (**1c**) (156 mg, 1.00 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (104 mg, 1.02 mmol) 174 mg **4c** (74 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.58 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 2H).

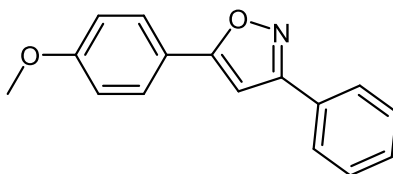
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6 (CH<sub>3</sub>), 100.7, 126.4, 126.9, 127.2 (C<sub>quart</sub>), 128.6, 129.1, 129.3 (C<sub>quart</sub>), 130.1, 130.2, 131.5, 136.4 (C<sub>quart</sub>), 162.7 (C<sub>quart</sub>), 170.7 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 236 ([M+1]<sup>+</sup>, 18), 235 ([M]<sup>+</sup>, 100), 234 ([M-1]<sup>+</sup>, 43), 132 ([C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>, 41), 119 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>), 118 ([C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O]<sup>+</sup>, 35), 91 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 45), 90 ([C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 13), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 10).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3165 (w), 3053 (w), 3022 (w), 2980 (w), 2934 (w), 2901 (w), 2868 (w), 1607 (m), 1568 (m), 1491 (s), 1464 (s), 1447 (s), 1398 (s), 1354 (w), 1288 (w), 1263 (w), 1233 (w), 1198 (w), 1128 (w), 1088 (w), 1069 (w), 1042 (m), 1028 (w), 945 (s), 939 (w), 935 (m), 918 (w), 804 (m), 758 (s), 721 (s), 687 (s), 664 (m).

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO (235.3): Ber.: C 81.68, H 5.57, N 5.95; Gef.: C 81.66, H 5.61, N 5.97.

**Smp.:** 44 °C.

5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol (**4d**)<sup>94</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO  
[251.09]

Nach **AV1** wurden ausgehend von *p*-Anisoylchlorid (**1d**) (172 mg, 1.01 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (103 mg, 1.01 mmol) 178 mg **4d** (71 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.89-7.76 (m, 3H).

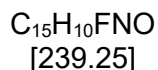
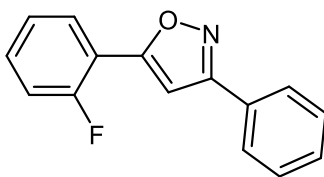
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.5 (CH<sub>3</sub>), 96.2, 114.5, 120.4 (C<sub>quart</sub>), 126.9, 127.5, 129.0, 129.4, 129.4 (C<sub>quart</sub>), 130.0, 161.2 (C<sub>quart</sub>), 163.0 (C<sub>quart</sub>), 170.5 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 251 ([M]<sup>+</sup>, 40), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 108 (12), 107 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 10), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 22)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3119 (w), 3067 (w), 3011 (w), 2968 (w), 2936 (w), 2895 (w), 2839 (w), 2571 (w), 2359 (w), 2332 (w), 1597 (m), 1558 (w), 1518 (m), 1501 (m), 1437 (w), 1418 (w), 1400 (m), 1362 (w), 1306 (m), 1260 (s), 1229 (m), 1179 (s), 1117 (m), 1092 (m), 1072 (m), 1022 (s), 997 (m), 949 (m), 926 (m), 891 (w), 843 (s), 800 (s), 766 (s), 737 (m), 689 (s), 654 (w).

**Smp.:** 128 °C.



5-(2-Fluorophenyl)-3-phenylisoxazol (**4e**)<sup>133</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von 2-Fluorbenzoylchlorid (**1e**) (160 mg, 1.01 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (105 mg, 1.03 mmol) 89 mg **4e** (37 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.03 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.21 (ddd,  $J = 11.0, 8.3, 1.1$  Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.40-7.53 (m, 4H), 7.86-7.93 (m, 2H), 8.02 (td,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  101.7, 101.8, 116.0 (d,  $J = 12.1$  Hz, C<sub>quart</sub>), 116.4 (d,  $J = 21.4$  Hz), 124.8 (d,  $J = 3.4$  Hz), 127.0, 127.8 (d,  $J = 2.2$  Hz), 129.1, 129.1 (C<sub>quart</sub>), 130.2, 131.7 (d,  $J = 8.7$  Hz), 159.3 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 253.1$  Hz, C<sub>quart</sub>), 163.3 (C<sub>quart</sub>), 164.3 (d,  $J = 2.8$  Hz, C<sub>quart</sub>).

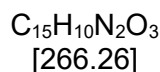
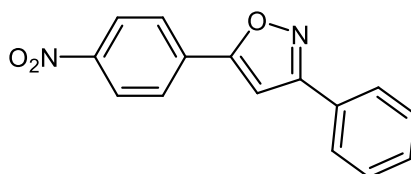
**<sup>19</sup>F-NMR** (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -111.62.

**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 240 ([M+1]<sup>+</sup>, 11), 239 ([M]<sup>+</sup>, 66), 238, ([M-1]<sup>+</sup>, 10), 144 ([C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO]<sup>+</sup>, 23), 123 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>FO]<sup>+</sup>, 100), 95 ([C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F]<sup>+</sup>, 15).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3154 (w), 3045 (w), 2924 (w), 1622 (w), 1597 (w), 1565 (w), 1558 (w), 1516 (w), 1497 (s), 1454 (s), 1431 (w), 1398 (m), 1304 (w), 1277 (w), 1229 (m), 1211 (m), 1119 (w), 1103 (w), 1086 (w), 1072 (w), 1047 (m), 1026 (w), 1005 (w), 937 (m), 918 (w), 868 (w), 847 (w), 818 (m), 806 (m), 754 (s), 685 (s).

**EA:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO (239.3): Ber.: C 75.30, H 4.21, N 5.85; Gef.: C 75.49, H 4.18, N 5.67.

**Smp.:** 92 °C.

5-(4-Nitrophenyl)-3-phenylisoxazol (**4f**)<sup>93</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von 4-Nitrobenzoylchlorid (**1f**) (188 mg, 1.01 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (104 mg, 1.02 mmol) 84 mg **4f** (31 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

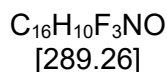
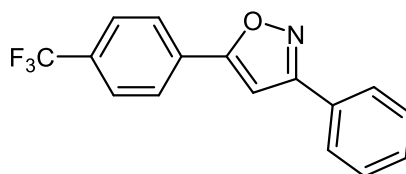
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.38-7.49 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 8.06-8.15 (m, 2H), 8.27-8.36 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  101.4, 125.3, 127.6, 127.7, 129.9, 130.0 (C<sub>quart</sub>), 131.1, 132.4, 134.1 (C<sub>quart</sub>), 149.9 (C<sub>quart</sub>), 164.3 (C<sub>quart</sub>), 169.1 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 267 ([M+1]<sup>+</sup>, 15), 266 ([M]<sup>+</sup>, 89), 265 ([M-1]<sup>+</sup>, 28), 150 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 78), 144 ([C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO]<sup>+</sup>, 100), 120 (17), 116 ([C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup>, 13), 104 (36).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3107 (w), 3078 (w), 2922 (w), 2855 (w), 2394 (w), 1660 (w), 1652 (w), 1603 (m), 1587 (m), 1574 (m), 1518 (s), 1489 (s), 1462 (m), 1439 (m), 1416 (m), 1393 (m), 1341 (s), 1319 (m), 1304 (m), 1287 (w), 1263 (m), 1225 (w), 1182 (w), 1171 (w), 1161 (w), 1113 (m), 1090 (m), 1076 (w), 1047 (m), 1028 (w), 1015 (w), 977 (w), 949 (s), 925 (w), 916 (m), 857 (s), 851 (s), 824 (s), 797 (w), 773 (s), 756 (s), 726 (w), 696 (s), 681 (s), 660 (m).

**Smp.:** 227 °C (Zersetzung).

**3-Phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazol (**4g**)**<sup>94</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (**1g**) (208 mg, 1.00 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (104 mg, 1.02 mmol) 218 mg **4g** (75 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.50-7.58 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.90-8.02 (m, 4H), 8.14-8.21 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  100.7, 125.1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 271.6 Hz, C<sub>quart</sub>) 127.1 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 127.3, 127.7, 130.0, 131.2, 132.0 (C<sub>quart</sub>), 132.0 (C<sub>quart</sub>), 132.2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32.3 Hz, C<sub>quart</sub>) 164.1 (C<sub>quart</sub>), 169.6 (C<sub>quart</sub>).

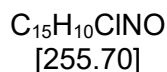
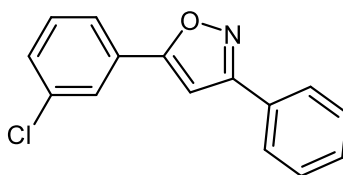
**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -114.06.

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 290 ([M+1]<sup>+</sup>, 17), 289 ([M]<sup>+</sup>, 92), 288 ([M-1]<sup>+</sup>, 35), 173 ([C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 145 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 72), 144 ([C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO]<sup>+</sup>, 65), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 13).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3109 (w), 2951 (w), 1601 (m), 1570 (m), 1561 (w), 1503 (w), 1466 (m), 1440 (m), 1416 (m), 1395 (m), 1319 (s, br), 1304 (s, br), 1265 (s), 1223 (m), 1190 (m), 1169 (s), 1157 (s), 1109 (s), 1092 (s), 1078 (m), 1065 (s), 1045 (s), 1016 (s), 1001 (m), 982 (w), 949 (s), 924 (m), 916 (s), 850 (s), 847 (s), 822 (s), 772 (s), 745 (w), 701 (m), 695 (s), 694 (s), 671 (s), 665 (m), 617 (m).

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO (289.3): Ber.: C 66.44, H 3.48, N 4.84; Gef.: C 66.36, H 3.47, N 4.74.

**Smp.:** 190 °C.

5-(3-Chlorophenyl)-3-phenylisoxazol (**4h**)<sup>90d</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von 3-Chlorbenzoylchlorid (**1h**) (177 mg, 1.01 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (105 mg, 1.03 mmol) 177 mg **4h** (69 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

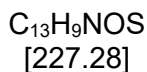
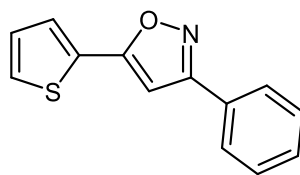
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.85 (s, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.68-7.77 (m, 1H), 7.80-7.91 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  98.4, 124.0, 126.0, 126.9, 129.0, 129.1 (C<sub>quart</sub>), 129.1 (C<sub>quart</sub>), 130.3, 130.3, 130.5, 135.2 (C<sub>quart</sub>), 163.2 (C<sub>quart</sub>), 169.0 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 257 ([<sup>37</sup>Cl]M)<sup>+</sup>, 22), 257 ([<sup>35</sup>Cl]M+1)<sup>+</sup>, 17), 255 ([<sup>35</sup>Cl]M)<sup>+</sup>, 66), 254 ([<sup>35</sup>Cl]M-1)<sup>+</sup>, 20), 144 (C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>, 60), 141 ([<sup>37</sup>Cl]C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 34), 139 ([<sup>35</sup>Cl]C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 100), 113 ([<sup>37</sup>Cl]C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl)<sup>+</sup>, 12), 111 ([<sup>35</sup>Cl]C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl)<sup>+</sup>, 37), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 12).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3102 (w), 3067 (w), 2924 (w), 2849 (w), 2359 (w), 2156 (w), 1964 (w), 1612 (w), 1589 (w), 1561 (m), 1557 (m), 1535 (w), 1481 (m), 1460 (m), 1443 (m), 1410 (m), 1391 (m), 1341 (w), 1331 (w), 1308 (w), 1289 (w), 1261 (w), 1248 (w), 1227 (w), 1184 (w), 1159 (w), 1101 (m), 1078 (m), 1051 (s), 1026 (w), 997 (w), 986 (w), 949 (s), 921 (m), 916 (m), 897 (s), 827 (s), 797 (s), 766 (s), 723 (w), 702 (s), 694 (s), 687 (s), 664 (s), 656 (m), 610 (w).

**Smp.:** 136 °C.

**3-Phenyl-5-(thiophen-2-yl)isoxazol (4j)**<sup>94</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von Thiophen-2-carbonylchlorid (**1j**) (147 mg, 1.00 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (105 mg, 1.03 mmol) 129 mg **4j** (57 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

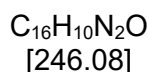
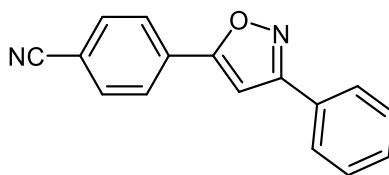
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.70 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J = 5.0, 3.7$  Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 4H), 7.57 (dd,  $J = 3.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.83 – 7.88 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  97.4, 127.0, 127.2, 128.1, 128.2, 129.0 (C<sub>quart</sub>), 129.1, 129.4 (C<sub>quart</sub>), 130.2, 163.1 (C<sub>quart</sub>), 165.5 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 228 ([M+1]<sup>+</sup>, 13), 227 ([M]<sup>+</sup>, 82), 199 (18), 198 (12), 111 ([C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>OS]<sup>+</sup>, 100).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3100 (w), 3073 (w), 2918 (w), 2851 (w), 2317 (w), 1600 (m, br), 1582 (m), 1566 (w), 1511 (w), 1498 (w), 1466 (m), 1443 (m), 1414 (m), 1400 (s), 1360 (w), 1335 (w), 1308 (w), 1287 (w), 1261 (w), 1234 (w), 1202 (w), 1184 (w), 1159 (w), 1101 (w), 1083 (w), 1051 (w), 1022 (w), 1004 (w), 949 (s), 907 (m), 849 (m), 833 (m), 810 (m), 764 (s), 708 (s), 685 (s), 658 (m), 642 (w), 633 (w).

**Smp.:** 95 °C.

4-(3-Phenylisoxazol-5-yl)benzonnitril (**4k**)<sup>85c</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von 4-Cyanobenzoylchlorid (**1k**) (168 mg, 1.01 mmol) und Phenylacetylen (**2a**) (104 mg, 1.02 mmol) 72 mg **4k** (29 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

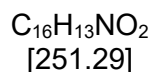
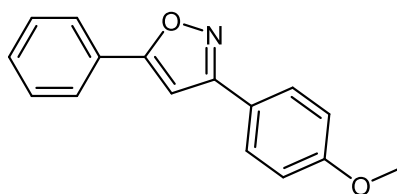
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.96 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.91-7.99 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  99.8, 113.8 (C<sub>quart</sub>), 118.3 (C<sub>quart</sub>), 126.4, 126.9, 128.6 (C<sub>quart</sub>), 129.2, 130.5, 131.3 (C<sub>quart</sub>), 133.0, 163.4 (C<sub>quart</sub>), 168.3 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 247 ([M+1]<sup>+</sup>, 17), 246 ([M]<sup>+</sup>, 100), 245 ([M-1]<sup>+</sup>, 42), 144 ([C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 69), 130 ([C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>NO]<sup>+</sup>, 88), 102 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>, 34), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 11).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3098 (s), 2990 (m), 2968 (m), 2901 (m), 2382 (w), 2230 (m), 1597 (w), 1583 (w), 1497 (m), 1462 (m), 1437 (m), 1416 (m), 1393 (s), 1366 (w), 1314 (w), 1288 (w), 1261 (w), 1227 (w), 1180 (w), 1088 (m), 1074 (m), 1047 (s), 1018 (m), 1001 (w), 990 (w), 949 (s), 925 (w), 918 (m), 845 (s), 824 (s), 800 (w), 773 (s), 696 (s), 687 (m), 664 (m), 640 (w).

**Smp.:** 199 °C.

**3-(4-Methoxyphenyl)-5-phenylisoxazol (4I)**<sup>93</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von Benzoylchlorid (**1a**) (142 mg, 1.01 mmol) und 4-Ethynylanisol (**2b**) (132 mg, 1.02 mmol) 155 mg **4I** (62 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

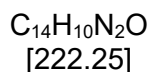
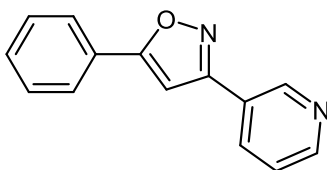
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.86 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.77-7.87 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  55.5 (CH<sub>3</sub>), 97.4, 114.4, 121.8 (C<sub>quart</sub>), 125.9, 127.7 (C<sub>quart</sub>), 128.3, 129.1, 130.3, 161.1 (C<sub>quart</sub>), 162.7 (C<sub>quart</sub>), 170.3 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 252 ([M+1]<sup>+</sup>, 14), 251 ([M]<sup>+</sup>, 81), 174 ([C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 15), 149 (17), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 26).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3111 (w), 3078 (w), 3049 (w), 3010 (w), 2986 (w), 2941 (w), 2843 (w), 2363 (w), 1612 (s), 1586 (w), 1570 (m), 1561 (m), 1530 (m), 1491 (m), 1447 (s), 1433 (s), 1387 (m), 1303 (w), 1294 (m), 1250 (s), 1238 (s), 1179 (s), 1109 (w), 1074 (w), 1049 (m), 1026 (s), 951 (m), 947 (s), 926 (m), 916 (s), 831 (s), 827 (s), 816 (s), 795 (m), 760 (s), 731 (m), 689 (s), 664 (s), 632 (m), 611 (s).

**Smp.:** 120 °C.

**5-Phenyl-3-(pyridin-3-yl)isoxazol (4m)**<sup>134</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von Benzoylchlorid (**1a**) (144 mg, 1.02 mmol) und 3-Ethynylpyridin (**2c**) (105 mg, 1.02 mmol) 101 mg **4m** (45 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.50-7.63 (m, 4H), 7.90-7.99 (m, 2H), 8.30 (ddd,  $J = 7.9, 2.3, 1.7$  Hz, 1H), 8.71 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 9.15 (dd,  $J = 2.3, 0.9$  Hz, 1H).

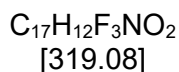
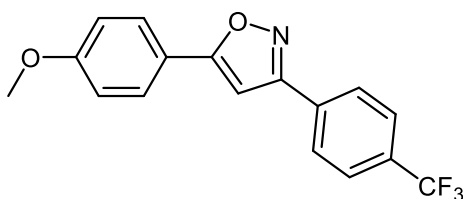
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  98.8, 124.8, 126.1 (C<sub>quart</sub>), 126.6, 128.2 (C<sub>quart</sub>), 130.1, 131.4, 134.6, 148.7, 152.0, 161.6 (C<sub>quart</sub>), 171.6 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 222 ([M]<sup>+</sup>, 52), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 27).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3115 (w), 3051 (w), 2924 (w), 2855 (w), 1612 (s), 1593 (s), 1562 (s), 1510 (w), 1481 (s), 1454 (s), 1452 (s), 1437 (m), 1417 (w), 1381 (s), 1333 (w), 1323 (w), 1292 (w), 1256 (w), 1227 (w), 1194 (w), 1169 (w), 1132 (w), 1107 (w), 1090 (m), 1072 (m), 1049 (m), 1022 (s), 916 (s), 806 (vs), 764 (vs), 708 (vs), 689 (vs), 667 (s), 617 (s).

**Smp.:** 144 °C.



5-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (**4n**)<sup>126c</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von *p*-Anisoylchlorid (**1d**) (171 mg, 1.00 mmol) und 4-(Trifluormethyl)phenylacetylen (**2d**) (172 mg, 1.01 mmol) 193 mg **4n** (60 %) als gelblicher Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1). Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  3.85 (s, 3H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.77-7.88 (m, 4H), 8.11 (dp, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  55.9 (CH<sub>3</sub>), 97.2, 115.5, 121.3 (C<sub>quart</sub>), 125.4 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 272 Hz, C<sub>quart</sub>), 126.8 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 128.2, 128.3, 132.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32.1 Hz, C<sub>quart</sub>), 134.6 (q, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.2 Hz), 162.6 (C<sub>quart</sub>), 162.8 (C<sub>quart</sub>), 172.0 (C<sub>quart</sub>).

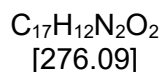
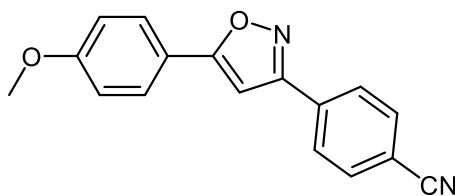
**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  -63.56.

**ESI MS** (*m/z*): 320 ([M+H]<sup>+</sup>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3115 (w), 3021 (w), 2976 (w), 2953 (w), 2945 (w), 2913 (w), 2847 (w), 1614 (m), 1597 (w), 1570 (w), 1537 (w), 1504 (s), 1456 (m), 1437 (s), 1420 (w), 1389 (w), 1315 (s, br), 1296 (m), 1254 (s, br), 1169 (s), 1152 (m), 1120 (s), 1113 (s), 1088 (s), 1065 (s), 1047 (m), 1028 (s), 1016 (s), 978 (w), 962 (w), 949 (s), 922 (s), 854 (m), 841 (s), 824 (w), 806 (s), 795 (m), 777 (w), 748 (w), 731 (w), 696 (m), 655 (m), 633 (m), 615 (s).

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (319.1): Ber.: C 63.95, H 3.79, N 4.39; Gef.: C 64.19, H 3.88, N 4.27.

**Smp.:** 194 °C.

4-(5-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)benzonitril (**4o**)

Nach **AV1** wurden ausgehend von *p*-Anisoylchlorid (**1d**) (173 mg, 1.01 mmol) und 4-Cyanophenylacetylen (**2e**) (128 mg, 1.01 mmol) 164 mg **4o** (59 %) als gelblicher Feststoff erhalten. Abweichend wurden im ersten Schritt 2 ml statt 1 ml 1,4-Dioxan verwendet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1). Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.71 (s, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 4H), 7.94-7.98 (m, 2H).

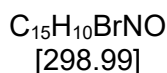
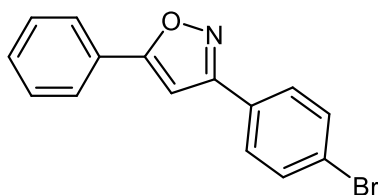
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.6 (CH<sub>3</sub>), 96.1, 113.7 (C<sub>quart</sub>), 114.7, 118.5 (C<sub>quart</sub>), 120.0 (C<sub>quart</sub>), 127.5, 127.7, 132.8, 133.8 (C<sub>quart</sub>), 161.5 (C<sub>quart</sub>), 161.6 (C<sub>quart</sub>), 171.5 (C<sub>quart</sub>).

**ESI MS** (*m/z*): 277 ([M+H]<sup>+</sup>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3127 (w), 3069 (w), 2988 (w), 2914 (w), 2833 (w), 2226 (w), 1610 (s), 1595 (m), 1575 (w), 1560 (m), 1503 (s), 1474 (m), 1452 (s), 1433 (s), 1385 (m, br), 1306 (s), 1252 (s), 1187 (s), 1182 (s), 1117 (m), 1086 (m), 1043 (m), 1028 (s), 1009 (w), 947 (s), 934 (m), 845 (s), 831 (s), 812 (w), 797 (m), 775 (s), 731 (w), 683 (m), 647 (m), 642, (m), 621 (s).

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (276.1): Ber.: C 73.90, H 4.38, N 10.14; Gef.: C 73.92, H 4.26, N 10.02.

**Smp.:** 175 °C.

**3-(4-Bromophenyl)-5-phenylisoxazol (4p)**<sup>93</sup>

Nach **AV1** wurden ausgehend von Benzoylchlorid (**1a**) (142 mg, 1.01 mmol) und 4-Bromphenylacetylen (**2f**) (184 mg, 1.02 mmol) 184 mg **4p** (63 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

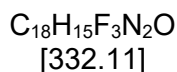
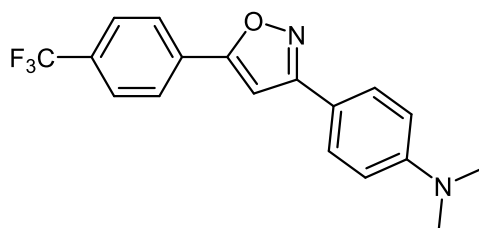
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  7.22 (s, 1H), 7.41 – 7.54 (m, 3H), 7.63 – 7.70 (m, 2H), 7.81 – 7.92 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  98.5, 124.9 (C<sub>quart</sub>), 126.6, 128.7 (C<sub>quart</sub>), 129.4, 129.8 (C<sub>quart</sub>), 130.1, 131.2, 133.1, 162.9 (C<sub>quart</sub>), 171.6 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 301 ([<sup>81</sup>Br]M)<sup>+</sup>, 24), 299 ([<sup>79</sup>Br]M)<sup>+</sup>, 25), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 30).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3113 (w), 3082 (w), 1614 (w), 1597 (m), 1575 (w), 1565 (w), 1560 (w), 1504 (w), 1485 (m), 1445 (s), 1416 (m), 1402 (w), 1379 (w), 1362 (w), 1323 (w), 1294 (w), 1256 (w), 1225 (w), 1190 (w), 1156 (w), 1112 (w), 1090 (m), 1072 (s), 1047 (w), 1011 (s), 972 (w), 949 (s), 928 (m), 920 (s), 872 (w), 837 (s), 828 (m), 814 (s), 766 (s), 719 (s), 691 (s), 681 (s), 664 (s).

**Smp.:** 180 °C.

*N,N*-Dimethyl-4-(5-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-3-yl)anilin (**4q**)

In ein Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) werden 14 mg (0.02 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  und 8 mg (0.04 mmol)  $\text{CuI}$  eingewogen und über ein Septum sekuriert. 1 ml 1,4-Dioxan und 209 mg (1.00 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (**1g**) werden zugegeben und die Lösung kurz über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von 161 mg (1.11 mmol) 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin (**2d**) und 106 mg (1.05 mmol) Triethylamin färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel und Feststoff fällt aus. Es wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 78 mg (1.11 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 101 mg (1.00 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 5 Minuten lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird mit ca. 30 ml Dichlormethan in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 2:1, Zugabe von 1 Vol.% Triethylamin) wird das Produkt **4q** als farbloser Feststoff erhalten (161 mg, 48 %). Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.04 (s, 6H), 6.74-6.83 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.70-7.79 (m, 4H), 7.91-7.97 (m).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.5 ( $\text{CH}_3$ ), 98.8, 112.4, 116.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 124.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272$  Hz,  $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 126.2, 126.2, 126.3, 128.1, 131.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 131.9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.8$  Hz,  $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 151.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 163.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 168.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ).

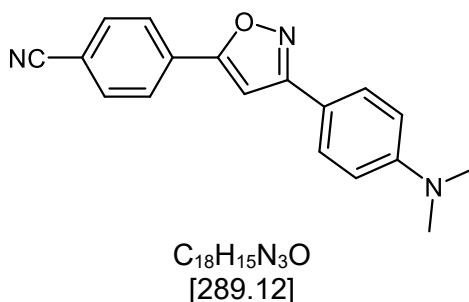
**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.88.

**ESI MS** ( $m/z$ ): 333 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3115 (w), 2997 (w), 2974 (w), 2893 (w), 2857 (w), 2812 (w), 1612 (s), 1599 (s), 1562 (w), 1540 (s), 1537 (s), 1508 (s), 1483 (s), 1433 (s), 1420 (m), 1389 (m), 1346 (m), 1317 (s), 1296 (m), 1258 (m), 1221 (m), 1192 (m), 1165 (s), 1157 (s), 1125 (s), 1111, (s), 1090 (s), 1063 (s), 1043 (s), 1015 (s), 980 (w), 943 (s), 922 (s), 856 (s), 831 (s), 810 (s), 777 (m), 758 (m), 735 (m), 699 (s), 694 (s), 664 (s).

**EA:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  (332.1): Ber.: C 65.06, H 4.55, N 8.43; Gef.: C 65.08, H 4.67, N 8.32.

**Smp.:** 204 °C.

4-(3-(4-(Dimethylamino)phenyl)isoxazol-5-yl)benzotrifluorid (**4r**)

In ein Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) werden 14 mg (0.02 mmol)  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  und 8 mg (0.04 mmol)  $CuI$  eingewogen und über ein Septum sekuriert. 1 ml 1,4-Dioxan und 167 mg (1.00 mmol) 4-Cyanobenzoylchlorid (**1k**) werden zugegeben und die Lösung kurz über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von 161 mg (1.11 mmol) 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin (**2d**) und 106 mg (1.05 mmol) Triethylamin färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel und Feststoff fällt aus. Es wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 78 mg (1.11 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 102 mg (1.01 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 5 Minuten lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird mit ca. 30 ml Dichlormethan in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 2:1, Zugabe von 1 Vol.% Triethylamin) wird das Produkt **4r** als leicht gelber Feststoff erhalten (225 mg, 77 %). Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.04 (s, 6H), 6.73-6.82 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.69-7.80 (m, 4H), 7.89-7.96 (m, 2H).

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  40.4 ( $CH_3$ ), 99.4, 112.2, 113.4 ( $C_{quart}$ ), 116.0 ( $C_{quart}$ ), 118.4 ( $C_{quart}$ ), 126.3, 128.0, 131.6 ( $C_{quart}$ ), 132.9, 151.8 ( $C_{quart}$ ), 163.4 ( $C_{quart}$ ), 167.5 ( $C_{quart}$ ).

**ESI MS** ( $m/z$ ): 290 ( $[M+H]^+$ ).

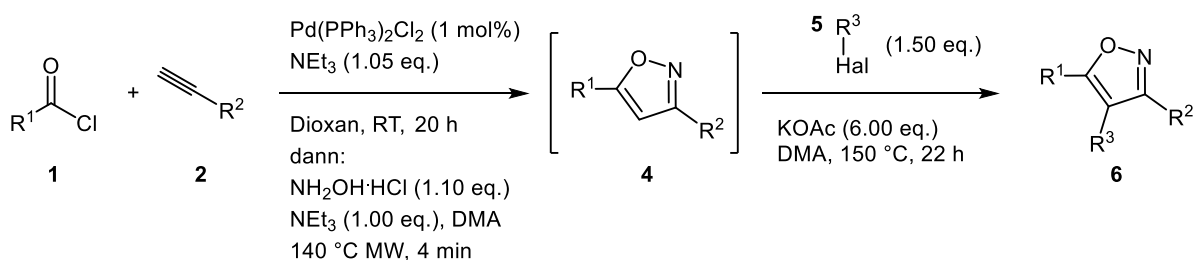
**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3117 (w), 3086 (w), 2980 (w), 2943 (w), 2891 (w), 2857 (w), 2805 (w), 2228 (m), 1609 (s), 1595 (s), 1540 (s), 1537 (s), 1497 (s), 1497 (s), 1481 (m), 1433 (s), 1412 (m), 1389 (s), 1354 (s, br), 1315 (w), 1290 (w), 1261 (w), 1225 (w), 1196 (m), 1173 (w), 1128 (m), 1117 (w), 1090 (m), 1061 (m), 1045 (w), 1019 (w), 1009 (w), 941 (s), 919 (s), 914 (s), 856 (s), 851 (s), 827 (m), 808 (s), 756 (m), 731 (m), 694 (m), 661 (m).

**EA:**  $C_{18}H_{15}N_3O$  (289.1): Ber.: C 74.72, H 5.23, N 14.52; Gef.: C 74.57, H 5.07, N 14.23.

**Smp.:** 195 °C (Zersetzung).

### 7.3 Synthese der 3,4,5-Trisubstituierten Isoxazole

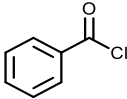
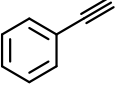
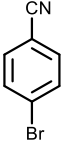
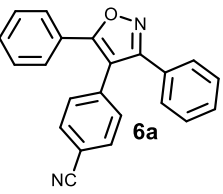
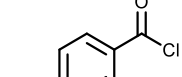
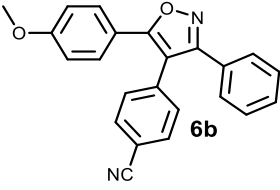
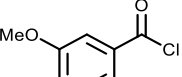
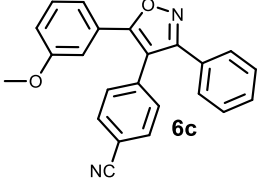
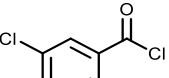
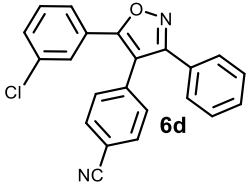
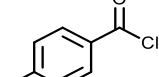
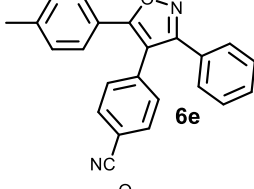
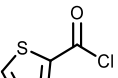
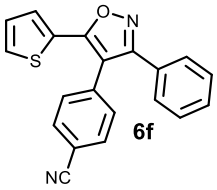
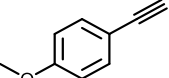
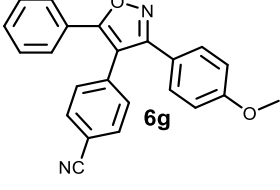
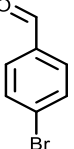
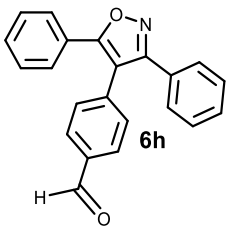
#### 7.3.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3,4,5-substituierten Isoxazole **6** (AV2)<sup>119</sup>



In ein Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) werden 7 mg (0.01 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eingewogen und über ein Septum sekuriert. 1 ml Dioxan wird hinzugefügt und das Gemisch über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Anschließend werden 1 mmol Säurechlorid **1**, 1 mmol terminales Alkin **2** und 106 mg (1.05 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht ca. 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 76 mg (1.10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid, 101 mg (1.00 mmol) Triethylamin und 1 ml Dimethylacetamid hinzugegeben, das Gemisch entgast und vier Minuten lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Anschließend werden 273 mg (1.50 mmol) 4-Brombenzonnitril (**5a**), 589 mg (6.00 mmol) Kaliumacetat und 3 ml Dimethylacetamid zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht ca. 22 h lang im Ölbad bei 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt und mit Wasser ausgeschüttelt (2 x 20 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatografisch an Kieselgel. Die experimentellen Details sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

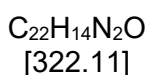
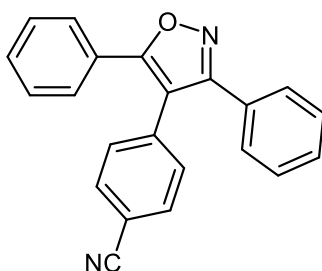
## 7 Experimenteller Teil

**Tabelle 25:** Experimentelle Details zur Synthese der, 3,4,5-trisubstituierten Isoxazole **6**

Eintrag	Säurechlorid <b>1</b>	Alkin <b>2</b>	Arylbromid <b>5</b>	Produkt	Ausbeute
1	 <b>1a</b> (141 mg, 1.00 mmol)	 <b>2a</b> (102 mg, 1.00 mmol)	 <b>5a</b> (273 mg, 1.50 mmol)	 <b>6a</b>	57 % (170 mg)
2	 <b>1d</b> (170 mg, 1.00 mmol)	<b>2a</b> (102 mg, 1.00 mmol)	<b>5a</b> (273 mg, 1.50 mmol)	 <b>6b</b>	59 % (209 mg)
3	 <b>1l</b> (170 mg, 1.00 mmol)	<b>2a</b> (102 mg, 1.00 mmol)	<b>5a</b> (273 mg, 1.50 mmol)	 <b>6c</b>	16 % (54 mg)
4	 <b>1h</b> (175 mg, 1.00 mmol)	<b>2a</b> (102 mg, 1.00 mmol)	<b>5a</b> (273 mg, 1.50 mmol)	 <b>6d</b>	34 % (125 mg)
5	 <b>1b</b> (154 mg, 1.00 mmol)	<b>2a</b> (102 mg, 1.00 mmol)	<b>5a</b> (273 mg, 1.50 mmol)	 <b>6e</b>	50 % (166 mg)
6	 <b>1j</b> (147 mg, 1.00 mmol)	<b>2a</b> (102 mg, 1.00 mmol)	<b>5a</b> (273 mg, 1.50 mmol)	 <b>6f</b>	11 % (36 mg)
7	<b>1a</b> (141 mg, 1.00 mmol)	 <b>2b</b> (132 mg, 1.00 mmol)	<b>5a</b> (273 mg, 1.50 mmol)	 <b>6g</b>	21 % (73 mg)
8	<b>1a</b> (141 mg, 1.00 mmol)	<b>2a</b> (102 mg, 1.00 mmol)	 <b>5b</b> (278 mg, 1.50 mmol)	 <b>6h</b>	40 % (130 mg)



## 7.3.2 Spektroskopische Daten zu den Verbindungen 6

4-(3,5-Diphenylisoxazol-4-yl)benzonnitril (**6a**)

Die Synthese wurde analog zu **AV2** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 8:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (170 mg, 57 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.52 (m, 12H), 7.64-7.69 (m, 2H).

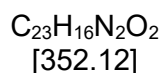
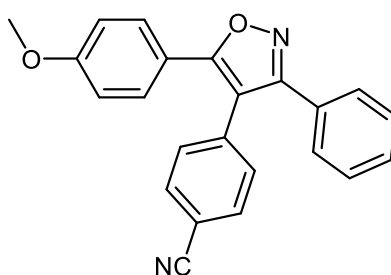
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 112.2 (C<sub>quart</sub>), 113.8 (C<sub>quart</sub>), 118.6 (C<sub>quart</sub>), 127.2 (C<sub>quart</sub>), 127.3, 128.3 (C<sub>quart</sub>), 128.5, 128.7, 128.9, 129.9, 130.5, 131.3, 132.9, 135.8 (C<sub>quart</sub>), 162.1 (C<sub>quart</sub>), 166.6 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 322 ([M]<sup>+</sup>, 26), 222 (14), 221 ([C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO]<sup>+</sup>, 13), 180 (12), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 38).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3053 (w), 2918 (w), 2901 (w), 2853 (w), 2232 (m), 2212 (w), 1958 (w), 1666 (w), 1624 (m), 1607 (m), 1574 (w), 1553 (w), 1489 (m), 1460 (m), 1449 (m), 1437 (w), 1412 (m), 1398 (m), 1360 (w), 1308 (w), 1285 (w), 1269 (w), 1221 (m), 1179 (m), 1151 (w), 1105 (w), 1076 (m), 1026 (m), 995 (w), 974 (m), 926 (m), 856 (m), 835 (m), 820 (w), 785 (m), 766 (s), 746 (w), 725 (s), 694 (s), 662 (w), 644 (m), 633 (w).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (322.1): Ber.: C 81.97, H 4.38, N 8.69; Gef.: C 82.23, H 4.18, N 8.52.

**Smp.:** 213 °C

4-(5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol-4-yl)benzonitril (**6b**)

Die Synthese wurde analog zu **AV2** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1, dann reines Ethylacetat) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (209 mg, 59 %). Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.83 (s, 3H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.32-7.45 (m, 9H), 7.64-7.68 (m, 2H).

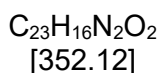
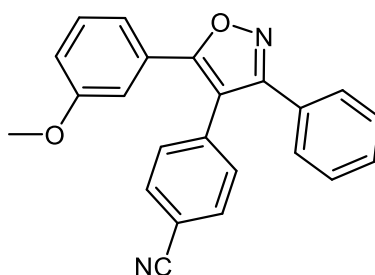
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.5 (CH<sub>3</sub>), 111.6 (C<sub>quart</sub>), 112.4 (C<sub>quart</sub>), 114.1, 118.2 (C<sub>quart</sub>), 119.3 (C<sub>quart</sub>), 128.4 (C<sub>quart</sub>), 128.6, 128.8, 128.9, 129.9, 131.4, 132.9, 136.1 (C<sub>quart</sub>), 161.3 (C<sub>quart</sub>), 162.1 (C<sub>quart</sub>), 166.6 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 352 ([M]<sup>+</sup>, 44), 210 (31), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 14).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3057 (w), 3013 (w), 2965 (w), 2920 (w), 2841 (w), 2222 (m), 1620 (w), 1609 (m), 1518 (m), 1497 (m), 1460 (m), 1443 (m), 1400 (m), 1302 (m), 1252 (s), 1221 (w), 1177 (s), 1153 (w), 1113 (m), 1072 (m), 1030 (m), 974 (m), 947 (m), 928 (m), 916 (m), 835 (s), 816 (w), 799 (m), 715 (m), 696 (s), 660 (m).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (352.1): Ber.: C 78.39, H 4.58, N 7.95; Gef.: C 78.21, H 4.71, N 8.01.

**Smp.:** 194 °C.

4-(5-(3-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol-4-yl)benzonitril (**6c**)

Die Synthese wurde analog zu **AV2** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 2:1, anschließend reines Ethylacetat) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (54 mg, 16 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.74 (s, 3H), 6.94-7.08 (m, 3H), 7.30-7.46 (m, 8H), 7.64-7.70 (m, 2H).

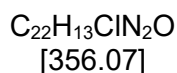
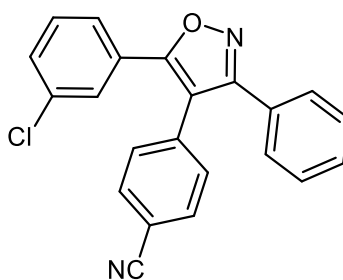
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.3 (CH<sub>3</sub>), 112.1 (C<sub>quart</sub>), 112.3, 113.8 (C<sub>quart</sub>), 116.4, 118.4 (C<sub>quart</sub>), 119.5, 128.2 (C<sub>quart</sub>), 128.2 (C<sub>quart</sub>), 128.5, 128.7, 129.8, 130.0, 131.3, 132.8, 135.7 (C<sub>quart</sub>), 159.8 (C<sub>quart</sub>), 162.0 (C<sub>quart</sub>), 166.3 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 352 ([M]<sup>+</sup>, 32), 251 ([C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 13), 210 (17), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 107 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 23), 105 (15) 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 21), 57 (12)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3053 (w), 3017 (w), 2990 (w), 2951 (w), 2922 (w), 2849 (w), 2232 (m), 2212 (w), 1605 (m), 1587 (s), 1574 (m), 1526 (w), 1495 (s), 1470 (m), 1443 (m), 1400 (s), 1373 (w), 1327 (m), 1308 (m), 1290 (w), 1256 (s), 1211 (s), 1148 (w), 1092 (w), 1074 (m), 1034 (s), 964 (m), 935 (m), 920 (m), 854 (s), 843 (s), 818 (m), 777 (s), 733 (s), 689 (s), 664 (m), 644 (m), 610 (s).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (352.1): Ber.: C 78.39, H 4.58, N 7.95; Gef.: C 78.23, H 4.28, N 7.70.

**Smp.:** 182 °C.

4-(5-(3-Chlorophenyl)-3-phenylisoxazol-4-yl)-benzotrifil (**6d**)

Die Synthese wurde analog zu **AV2** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (125 mg, 34 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.46 (m, 10H), 7.54 (dt, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H).

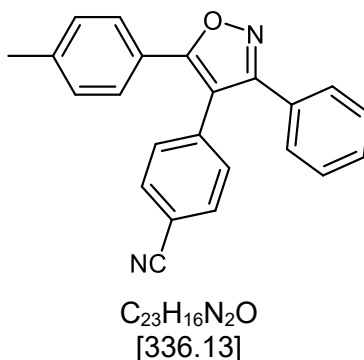
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 112.6 (C<sub>quart</sub>), 114.5 (C<sub>quart</sub>), 118.4 (C<sub>quart</sub>), 125.3, 127.3, 128.1 (C<sub>quart</sub>), 128.7 (C<sub>quart</sub>), 128.9, 130.1, 130.4, 130.6, 131.2, 133.0, 135.2 (C<sub>quart</sub>), 135.3 (C<sub>quart</sub>), 162.2 (C<sub>quart</sub>), 165.0 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 358 ([<sup>37</sup>Cl]M)<sup>+</sup>, 17), 356 ([<sup>35</sup>Cl]M)<sup>+</sup>, 48), 214 (17), 141 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub><sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>, 32), 139 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 100), 111 ([C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 24).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3067 (w), 3057 (w), 3011 (w), 2922 (w), 2851 (w), 2752 (w), 2390 (w), 2237 (m), 1622 (m), 1605 (w), 1593 (m), 1557 (m), 1479 (m), 1454 (s), 1445 (m), 1396 (m), 1362 (w), 1325 (w), 1308 (m), 1285 (w), 1269 (m), 1225 (m), 1211 (w), 1180 (m), 1155 (w), 1099 (m), 1084 (m), 1072 (w), 1024 (w), 995 (w), 980 (s), 961 (w), 941 (m), 928 (m), 881 (m), 854 (m), 839 (s), 780 (s), 768 (m), 729 (s), 698 (s), 689 (s), 658 (m), 644 (w), 608 (s).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (356.1): Ber.: C 74.06, H 3.67, N 7.85; Gef.: C 74.00, H 3.37, N 7.99.

**Smp.:** 164 °C.

4-(3-Phenyl-5-(*p*-tolyl)isoxazol-4-yl)benzotrifil (**6e**)

Die Synthese wurde analog zu **AV2** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 8:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (166 mg, 50 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.38 (s, 3H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 9H), 7.64-7.66 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 112.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 113.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 127.3, 128.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 128.6, 128.8, 129.8, 129.9, 131.4, 132.8, 136.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 162.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 166.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ).

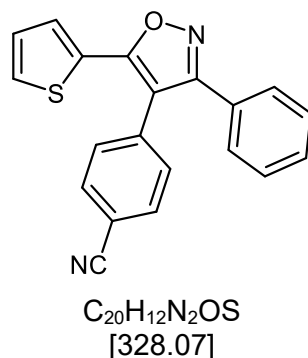
**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 336 ( $[\text{M}]^+$ , 27), 235 (22), 194 (14), 119 ( $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}]^+$ , 100), 91 (23).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3061 (w), 2924 (w), 2905 (w), 2855 (w), 2234 (m), 1612 (m), 1555 (w), 1520 (m), 1497 (m), 1460 (m), 1445 (m), 1414 (m), 1400 (m), 1362 (w), 1327 (w), 1310 (m), 1285 (w), 1269 (w), 1250 (w), 1225 (m), 1182 (m), 1113 (w), 1080 (m), 1070 (w), 1024 (m), 999 (w), 974 (m), 939 (m), 926 (m), 858 (m), 839 (s), 820 (s), 779 (s), 714 (s), 696 (s), 664 (w), 648 (m), 627 (m).

**EA:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (336.1): Ber.: C 82.12, H 4.79, N 8.33; Gef.: C 82.00, H 4.58, N 8.19.

**Smp.:** 169 °C.

## 4-(3-Phenyl-5-(thiophen-2-yl)isoxazol-4-yl)benzotrifluorid (6f)



Die Synthese wurde analog zu **AV2** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (36 mg, 11%).

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.07 (dd,  $J = 5.0, 3.8$  Hz, 1H), 7.30-7.49 (m, 9H), 7.70-7.75 (m, 2H).

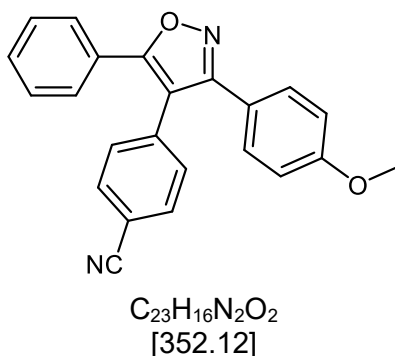
**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  112.7 ( $C_{quart}$ ), 112.9 ( $C_{quart}$ ), 118.5 ( $C_{quart}$ ), 127.9, 128.1, 128.2 ( $C_{quart}$ ), 128.4 ( $C_{quart}$ ), 128.5, 128.9, 130.1, 131.7, 133.0, 135.3 ( $C_{quart}$ ), 161.9 ( $C_{quart}$ ), 162.2 ( $C_{quart}$ ).

**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 328 ( $[M]^+$ , 39), 237 (21), 228 (10), 209 (10), 186 (77), 171 (11), 111 ( $[C_5H_3OS]^+$ , 100), 77 ( $[C_6H_5]^+$ , 11).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3103 (w), 2968 (w), 2953 (w), 2920 (w), 2891 (w), 2359 (w), 2232 (m), 1624 (m), 1605 (w), 1576 (w), 1522 (w), 1497 (w), 1460 (m), 1429 (m), 1390 (m), 1304 (w), 1271 (w), 1246 (w), 1188 (m), 1180 (w), 1126 (w), 1076 (m), 1022 (w), 970 (m), 935 (m), 920 (m), 835 (s), 779 (s), 696 (s), 642 (w), 602 (s).

**ESI-HRMS:** Masse berechnet für  $[C_{20}H_{12}N_2OS-H]^+$ : 329.0743; gefunden: 329.0742.

**Smp.:** 139 °C

**4-(3-(4-Methoxyphenyl)-5-phenylisoxazol-4-yl)benzotrifluorid (6g)**

Die Synthese wurde analog zu **AV2** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (73 mg, 21 %).

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.82 (s, 3 H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.27-7.50 (m, 9H), 7.64-7.70 (m, 2H).

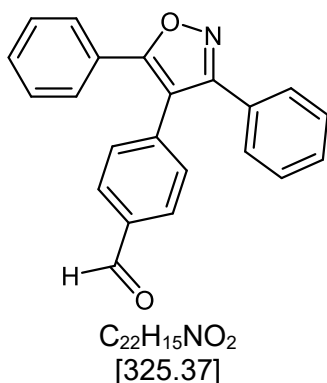
**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  55.4, 112.2 ( $C_{quart}$ ), 113.6 ( $C_{quart}$ ), 114.3, 118.6 ( $C_{quart}$ ), 120.6 ( $C_{quart}$ ), 127.3 ( $C_{quart}$ ), 127.3, 129.0, 129.9, 130.5, 131.4, 132.9, 136.1 ( $C_{quart}$ ), 160.9 ( $C_{quart}$ ), 161.7 ( $C_{quart}$ ), 166.4 ( $C_{quart}$ ).

**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 352 ( $[M]^+$ , 35), 210 (22), 105 ( $[C_7H_5O]^+$ , 100), 77 ( $[C_6H_5]^+$ , 33)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3086 (w), 2970 (w), 2940 (w), 2924 (w), 2841 (w), 2226 (m), 1630 (m), 1609 (m), 1574 (m), 1526 (m), 1491 (m), 1445 (m), 1429 (s), 1393 (m), 1310 (w), 1292 (m), 1248 (s), 1221 (m), 1177 (m), 1152 (w), 1113 (m), 1070 (w), 1028 (s), 974 (m), 945 (m), 918 (m), 835 (s), 799 (m), 781 (s), 748 (s), 741 (s), 716 (m), 692 (s), 662 (w), 635 (m).

**EA:**  $C_{23}H_{16}N_2O_2$  (352.1): Ber.: C 78.39, H 4.58, N 7.95; Gef.: C 78.27, H 4.58, N 7.82.

**Smp.:** 196 °C

4-(3,5-Diphenylisoxazol-4-yl)benzaldehyd (**6h**)

Die Synthese wurde analog zu **AV2** durchgeführt. Abweichend wurde statt 4-Brombenzonnitril im letzten Schritt 4-Brombenzaldehyd (**5b**) (278 mg, 1.50 mmol) verwendet. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 2:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (130 mg, 40 %).

**$^1H$ -NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31-7.45 (m, 11H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 2H), 10.06 (s, 1H).

**$^{13}C$ -NMR** (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  114.3 ( $C_{quart}$ ), 127.3, 127.5 ( $C_{quart}$ ), 128.6 ( $C_{quart}$ ), 128.7, 128.8, 129.0, 129.8, 130.4, 130.4, 131.3, 136.0 ( $C_{quart}$ ), 137.3 ( $C_{quart}$ ), 162.2 ( $C_{quart}$ ), 166.4 ( $C_{quart}$ ), 191.8.

**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 325 ( $[M]^+$ , 19), 312 (20), 311 (22), 222 (36), 180 (12), 178 (12), 165 (12), 105 ( $[C_7H_5O]^+$ , 100), 77 ( $[C_6H_5]^+$ , 51).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3102 (w), 2969 (w), 2952 (w), 2921 (w), 1701, (vs), 1624 (m), 1605 (m), 1563 (w), 1488 (w), 1462 (m), 1450 (s), 1439 (m), 1404 (s), 1391 (m), 1304 (m), 1285 (w), 1207 (s), 1173 (s), 1078 (w), 1070 (w), 1024 (w), 974 (s), 958 (w), 945 (m), 916 (m), 835 (s), 787 (s), 768 (s), 725 (vs), 692 (vs).

**ESI-HRMS:** Masse berechnet für  $[C_{22}H_{15}NO_2-H]^+$ : 326.1176; gefunden: 326.1177.

**Smp.:** 225 °C.

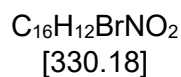
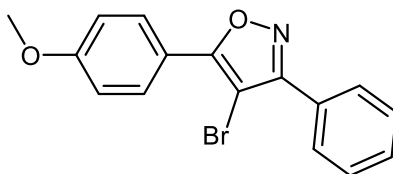


### 7.3.3 Durchführung der Optimierungsstudie zur *in situ* Halogenierung von 5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol (**4d**)

In einem Schlenkgefäß oder Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) werden 7.1 mg (0.01 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 3.8 mg (0.02 mmol) CuI eingewogen und sekuriert. Anschließend werden 2 ml Lösungsmittel und 172 mg (1.00 mmol) *p*-Anisoylchlorid (**1d**) zugegeben und das Gemisch über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von 102 mg (1.00 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 106 mg (1.05 mmol) Triethylamin wird das Gemisch 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden 101 mg (1.00 mmol) Triethylamin und 76 mg (1.10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid zugegeben und das Gemisch 5-10 min lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Danach werden 1.50 eq. Halogenierungsreagenz und ggf. Additiv zugegeben und die Reaktion unter den in Tabelle 12 angegebenen Bedingungen durchgeführt. Der Umsatz wird dünnschichtchromatografisch untersucht. Wird auf diese Weise halogeniertes Produkt **7a** oder **7c** beobachtet, wird nach Überführen in einen Rundkolben das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt (Hexan / Ethylacetat 10:1). Alle Einwaagen sind in Tabelle 26 angegeben.

**Tabelle 26:** Experimentelle Details zur *in situ* Halogenierung von 5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol

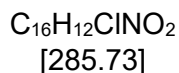
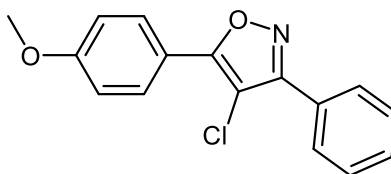
Eintrag	Halogenierungsreagenz	Additiv	Ausbeute
1	NBS (266 mg, 1.49 mmol)	-	<b>7a</b> : -
2	Br <sub>2</sub> (0.08 ml, 1.6 mmol)	-	<b>7a</b> : -
3	NBS (267 mg, 1.50 mmol)	-	<b>7a</b> : Spuren
4	NBS (264 mg, 1.48 mmol)	-	<b>7a</b> : 21 %
5	NBS (269 mg, 1.51 mmol)	HOAc (89 mg, 1.48 mmol)	<b>7a</b> : -
6	Br <sub>2</sub> (0.08 ml, 1.6 mmol)	Ag(OAc) (185 mg, 1.11 mmol)	<b>7a</b> : -
7	Br <sub>2</sub> (0.08 ml, 1.6 mmol)	AlCl <sub>3</sub> (295 mg, 2.21 mmol)	<b>7a</b> : 64 %
8	NIS (337 mg, 1.50 mmol)	-	<b>7c</b> : -
9	NIS (335 mg, 1.49 mmol)	HOAc (122 mg, 2.03 mmol)	<b>7c</b> : -
10	I <sub>2</sub> (378 mg, 1.49 mmol)	Ag(OAc) (184 mg, 1.10 mmol)	<b>7c</b> : -
11	ICI (250 mg, 1.54 mmol)	-	<b>7c</b> : Spuren

*4-Bromo-5-(4-methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol (7a)*

In einem Schlenkgefäß mit Magnetrührstab wurden 111 mg (0.44 mmol) 5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol (**4d**) vorgelegt und sekuriert. Nach Lösen in 2 ml THF wurden 133 mg (0.75 mmol, 1.7 eq.) *N*-Bromsuccinimid (NBS) zugegeben und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch nahm eine bräunliche Färbung an. DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1, 5:1) wurden 143 mg Produkt **7a** (0.44 mmol, 99 %) als farbloser Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 (s, 3H), 6.96-7.13 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.99-8.12 (m, 2H).

**EI MS** (70 eV, m/z, (%)): 331 ([<sup>81</sup>Br}M]<sup>+</sup>, 20), 329 ([<sup>79</sup>Br}M]<sup>+</sup>, 20), 250 ([C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 9), 210 (13), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 13).

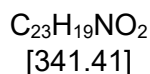
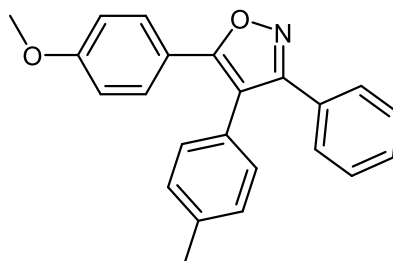
4-Chlor-5-(4-methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol (**7b**)

In einem Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) wurden 7.1 mg (0.01 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 3.8 mg (0.02 mmol) CuI eingewogen und sekuriert. Anschließend wurden 2 ml THF und 172 mg (1.00 mmol) *p*-Anisoylchlorid (**1d**) zugegeben und das Gemisch über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von 104 mg (1.02 mmol) Phenylacetylen (**2a**) und 106 mg (1.05 mmol) Triethylamin wurde das Gemisch 10 min lang bei 100 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Anschließend wurden 100 mg (0.99 mmol) Triethylamin und 77 mg (1.11 mmol) Hydroxylammoniumchlorid zugegeben und das Gemisch für weitere 5 min bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Danach wurden 203 mg (1.51 mmol) *N*-Chlorsuccinimid hinzugefügt und 19 h lang bei 70 °C im Ölbad gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) wurden 188 mg (0.66 mmol, 66 %) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 (s, 3H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 3H), 7.78-7.90 (m, 2H), 8.00-8.04 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.5 (CH<sub>3</sub>), 103.2 (C<sub>quart</sub>), 114.5, 119.3 (C<sub>quart</sub>), 127.7 (C<sub>quart</sub>), 128.3, 128.4, 128.8, 130.3, 160.8 (C<sub>quart</sub>), 161.4 (C<sub>quart</sub>), 164.3 (C<sub>quart</sub>).

**EIMS** (70 eV, *m/z* (%)): 287 ([<sup>37</sup>Cl]M)<sup>+</sup>, 14), 285 ([<sup>35</sup>Cl]M)<sup>+</sup>, 40), 210 (11), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 13).

7.3.4 Synthese von 5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-4-(*p*-tolyl)isoxazol (**6j**)

In ein Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) wurden 2.2 mg (0.01 mmol) Palladium(II)acetat, 7.2 mg (0.02 mmol) CataCXium® *An*-Bu, 143 mg (0.50 mmol) 4-Chlor-5-(4-methoxyphenyl)-3-phenylisoxazol (**4d**), und 75 mg (0.55 mmol) *p*-Tolylboronsäure (**8a**) eingewogen und über ein Septum sekuriert. Anschließend werden 2 ml THF und 1 ml Wasser zugegeben und kurz über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von 407 mg (1.25 mmol) Cäsiumcarbonat wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren 1 h lang bei 140-150 °C unter Mikrowellenstrahlung erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit ca. 20 ml Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt und mit ca. 20 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1, 5:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (68 mg, 40 %).

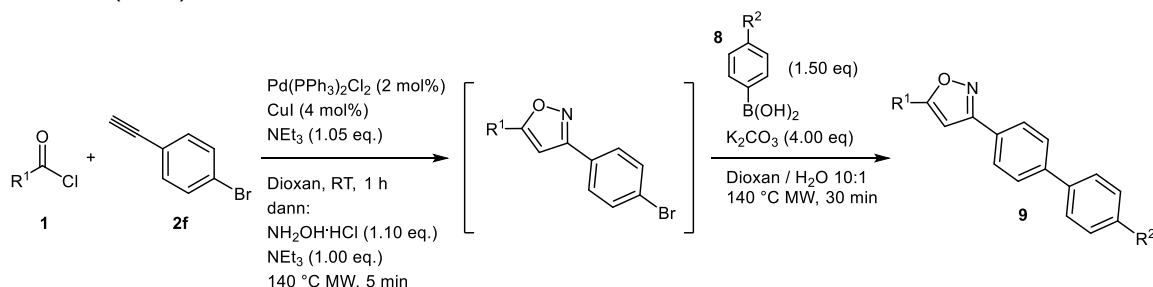
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.42-7.56 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 114.0 (C<sub>quart</sub>), 114.2, 120.8 (C<sub>quart</sub>), 127.8 (C<sub>quart</sub>), 128.5, 128.5, 129.3, 129.4 (C<sub>quart</sub>), 129.9, 130.5, 138.0 (C<sub>quart</sub>), 160.7 (C<sub>quart</sub>), 162.3 (C<sub>quart</sub>), 165.6 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 341 ([M]<sup>+</sup>, 79), 313 (10), 211 (10), 210 (66), 181 (11), 165 (14), 152 (15), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 107 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 16), 103 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N]<sup>+</sup>, 14), 92 ([C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 15), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 39).

## 7.4 Synthese der Biaryl-substituierten Isoxazole

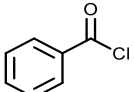
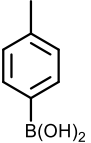
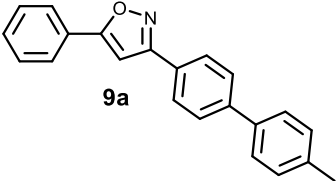
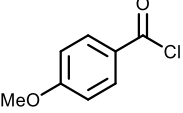
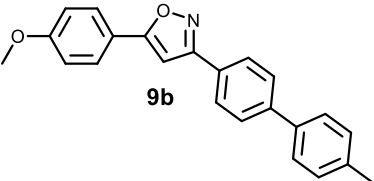
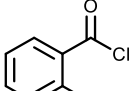
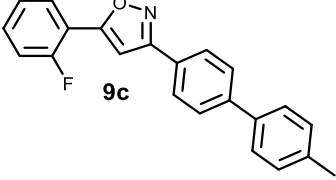
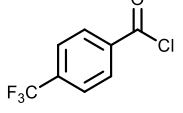
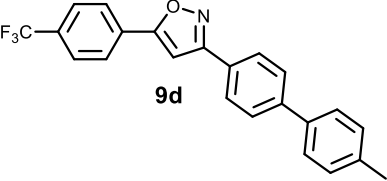
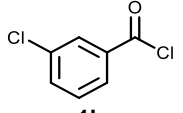
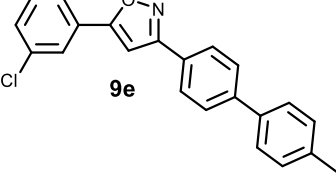
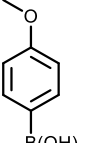
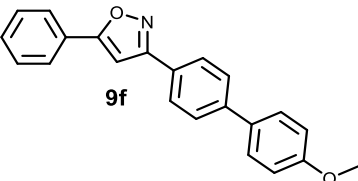
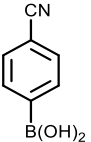
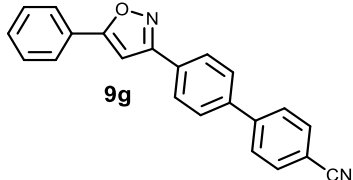
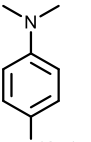
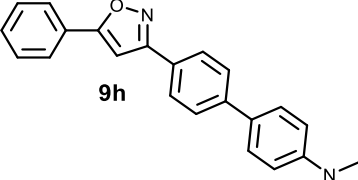
### 7.4.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-(biaryl)-5-aryl-substituierten Isoxazole **9** (AV3)

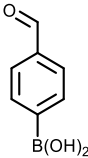
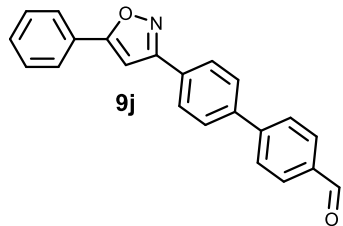
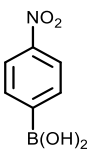
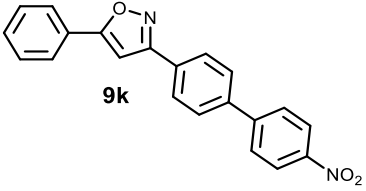
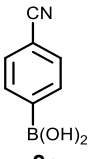
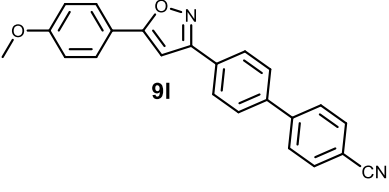


In ein Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) werden 14 mg (0.02 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 8 mg (0.04 mmol) CuI eingewogen und über ein Septum sekuriert. 2 ml 1,4-Dioxan und 1.00 mmol Säurechlorid (**1a**) werden zugegeben und die Lösung kurz über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von 200 mg (1.10 mmol) 1-Brom-4-ethinylbenzol (**2f**) und 106 mg (1.05 mmol) Triethylamin färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel und Feststoff fällt aus. Es wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 76 mg (1.10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 101 mg (1.00 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 5 Minuten lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Feststoff fällt aus. Das entstandene Gemisch wird mit 1 ml 1,4-Dioxan und 0.3 ml Wasser suspendiert, kurz entgast und 1.50 eq. Arylboronsäure **8** sowie 553 mg (4.00 mmol) Kaliumcarbonat werden zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit ca. 20 ml Dichlormethan in einen Scheidetrichter überführt und mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (ca. 30 ml) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x ca. 20 ml), die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatografisch an Kieselgel. Die experimentellen Details sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

## 7 Experimenteller Teil

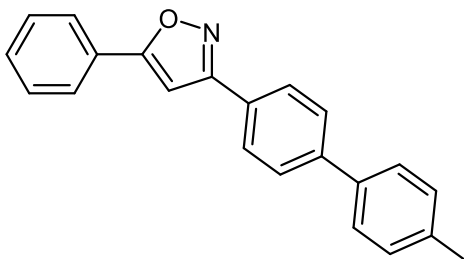
**Tabelle 27:** Experimentelle Details zur Synthese der 3-(biaryl)-5-aryl-substituierten Isoxazole **9**

Eintrag	Säurechlorid <b>1</b>	Boronsäure <b>8</b>	Produkt <b>9</b>	Ausbeute
1	 <b>1a</b> (142 mg, 1.01 mmol)	 <b>8a</b> (206 mg, 1.51 mmol)	 <b>9a</b>	80 % (251 mg)
2	 <b>1d</b> (170 mg, 1.00 mmol)	<b>8a</b> (203 mg, 1.50 mmol)	 <b>9b</b>	66 % (227 mg)
3	 <b>1e</b> (157 mg, 0.99 mmol)	<b>8a</b> (205 mg, 1.51 mmol)	 <b>9c</b>	36 % (120 mg)
4	 <b>1g</b> (212 mg, 1.02 mmol)	<b>8a</b> (201 mg, 1.49 mmol)	 <b>9d</b>	25 % (97 mg)
5	 <b>1h</b> (175 mg, 1.00 mmol)	<b>8a</b> (203 mg, 1.50 mmol)	 <b>9e</b>	26 % (90 mg)
6	<b>1a</b> (141 mg, 1.00 mmol)	 <b>8b</b> (228 mg, 1.50 mmol)	 <b>9f</b>	74 % (245 mg)
7	<b>1a</b> (143 mg, 1.02 mmol)	 <b>8c</b> (222 mg, 1.51 mmol)	 <b>9g</b>	71 % (230 mg)
8	<b>1a</b> (142 mg, 1.01 mmol)	 <b>8d</b> (250 mg, 1.51 mmol)	 <b>9h</b>	27 % (90 mg)

9	<b>1a</b> (141 mg, 1.00 mmol)	 <b>8e</b> (225 mg, 1.50 mmol)	 <b>9j</b>	53 % (173 mg)
10	<b>1a</b> (141 mg, 1.00 mmol)	 <b>8b</b> (248 mg, 1.49 mmol)	 <b>9k</b>	18 % (61 mg)
11	<b>1d</b> (171 mg, 1.00 mmol)	 <b>8c</b> (220 mg, 1.50 mmol)	 <b>9l</b>	51 % (181 mg)

7.4.2 Spektroskopische Daten zu den Verbindungen 9

3-(4'-Methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenylisoxazol (**9a**)



C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO  
[311.38]

Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (251 mg, 80 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.83-7.98 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.3 (CH<sub>3</sub>), 97.6, 126.0, 127.0, 127.3, 127.5, 127.6 (C<sub>quart</sub>), 127.8 (C<sub>quart</sub>), 129.1, 129.7, 130.4, 137.5 (C<sub>quart</sub>), 137.8 (C<sub>quart</sub>), 142.9 (C<sub>quart</sub>), 162.8 (C<sub>quart</sub>), 170.5 (C<sub>quart</sub>).

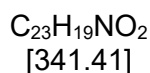
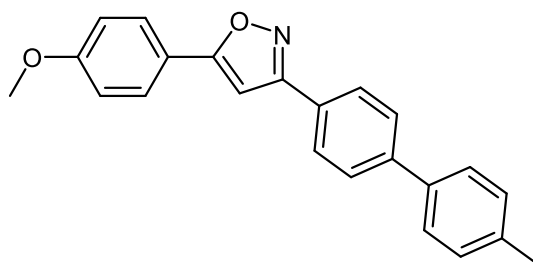
**GC/MS-EI** (*m/z* (%)): 311 ([M]<sup>+</sup>, 43), 165 (10), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 54).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3125 (w), 3059 (w), 2361 (s), 2342 (s), 1614 (m), 1593 (w), 1574 (m), 1558 (m), 1493 (s), 1447 (s), 1429 (s), 1402 (w), 1391 (w), 1325 (w), 1314 (w), 1259 (w), 1204 (w), 1140 (w), 1098 (w), 1002 (w), 947 (s), 914 (s), 908 (s), 851 (m), 821 (s), 802 (s), 760 (s), 733 (m), 683 (s), 662 (m).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO (311.4): Ber.: C 84.86, H 5.50, N 4.50; Gef.: C 84.68, H 5.53, N 4.37.

**Smp.:** 195 °C.



**5-(4-Methoxyphenyl)-3-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)isoxazol (9b)**

Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (227 mg, 66 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.42 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.3 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 96.3, 114.6, 120.5 (C<sub>quart</sub>), 127.1, 127.3, 127.5, 127.6, 128.0 (C<sub>quart</sub>), 129.8, 137.6 (C<sub>quart</sub>), 137.8 (C<sub>quart</sub>), 142.8 (C<sub>quart</sub>), 161.3 (C<sub>quart</sub>), 162.8 (C<sub>quart</sub>), 170.5 (C<sub>quart</sub>).

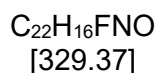
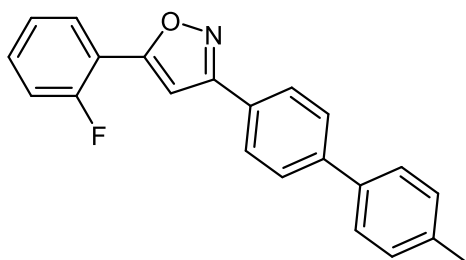
**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 341 ([M]<sup>+</sup>, 41), 209 (11), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 107 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 10), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 11).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3121 (w), 2968 (w), 2938 (w), 2913 (w), 2860 (w), 2841 (w), 2789 (w), 2727 (w), 1612 (s), 1597 (s), 1541 (w), 1499 (s), 1522 (m), 1435 (s), 1418 (m), 1406 (m), 1391 (m), 1325 (w), 1306 (m), 1260 (s), 1246 (s), 1202 (m), 1177 (s), 1140 (w), 1115 (w), 1088 (m), 1047 (w), 1026 (s), 1005 (m), 951 (s), 924 (s), 835 (s), 824 (s), 804 (s), 736 (m), 731 (m), 692 (s), 625 (s).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (341.4): Ber.: C 80.92, H 5.61, N 4.10; Gef.: C 80.82, H 5.63, N 3.99.

**Smp.:** 194 °C.

## 5-(2-Fluorphenyl)-3-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)Isoxazol (9c)



Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (120 mg, 36 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 7.07 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 4H), 7.41-7.50 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.04 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.3 (CH<sub>3</sub>), 101.8 (d, *J* = 11.0 Hz), 116.0 (d, *J* = 12.1 Hz, C<sub>quart</sub>), 116.4 (d, *J* = 21.5 Hz), 124.9 (d, *J* = 3.5 Hz), 127.1, 127.4, 127.5, 127.7 (C<sub>quart</sub>), 127.8 (d, *J* = 2.2 Hz), 129.8, 131.8 (d, *J* = 8.7 Hz), 137.5 (C<sub>quart</sub>), 137.8 (C<sub>quart</sub>), 143.0 (C<sub>quart</sub>), 159.3 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 253.2 Hz, C<sub>quart</sub>), 163.1 (C<sub>quart</sub>), 164.3 (d, *J* = 2.8 Hz, C<sub>quart</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111.6.

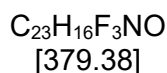
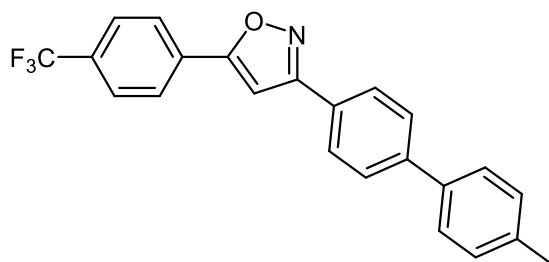
**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 330 ([M+1]<sup>+</sup>, 18), 329 ([M]<sup>+</sup>, 78), 301 (24), 234 ([C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO]<sup>+</sup>, 13), 209 (25), 206 ([C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>, 11), 165 (22), 152 (15), 123 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>FO]<sup>+</sup>, 100), 95 ([C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F]<sup>+</sup>, 23).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3024 (w), 2986 (w), 2970 (w), 2941 (w), 2913 (w), 1622 (m), 1613 (m), 1597 (m), 1572 (w), 1555 (w), 1508 (w), 1493 (s), 1460 (w), 1439 (m), 1427 (m), 1404 (m), 1387 (m), 1325 (w), 1304 (w), 1277 (w), 1256 (w), 1231 (s), 1211 (w), 1204 (w), 1140 (w), 1117 (w), 1086 (w), 1045 (m), 1030 (w), 1003 (w), 951 (s), 943 (m), 916 (m), 851 (w), 808 (vs), 754 (cs), 740 (m), 733 (m), 688 (m).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>FNO (329.4): Ber.: C 80.23, H 4.90, N 4.25; Gef.: C 80.03, H 4.79, N 4.17.

**Smp.:** 186 °C.

## 3-(4'-Methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (9d)



Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (97 mg, 25 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  2.38 (s, 3H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.07-8.17 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  21.3 (CH<sub>3</sub>), 100.4, 125.3 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272 Hz, C<sub>quart</sub>)  $\delta$  127.1 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 127.2, 127.7, 128.1, 128.1, 128.9 (C<sub>quart</sub>), 130.5, 132.3 132.4 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.5 Hz, C<sub>quart</sub>), 138.4 (C<sub>quart</sub>), 138.5 (C<sub>quart</sub>), 143.9 (C<sub>quart</sub>), 163.8 (C<sub>quart</sub>), 169.7 (C<sub>quart</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  -63.6.

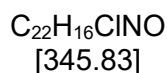
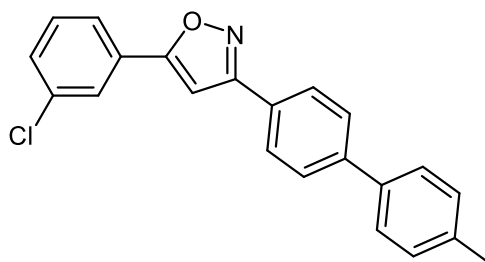
**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 380 ([M+1]<sup>+</sup>, 23), 379 ([M]<sup>+</sup>, 100), 378 ([M-1]<sup>+</sup>, 16), 351 (16), 234 ([C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO]<sup>+</sup>, 37), 209 (17), 206 ([C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>, 23), 190 (19), 173 ([C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>, 74), 165 (20), 152 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 19), 145 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 56).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3113 (w), 3034 (w), 2924 (w), 2359 (w), 1603 (w), 1558 (m), 1504 (m), 1435 (m), 1413 (w), 1387 (w), 1321 (s, br), 1279 (m), 1263 (m), 1224 (w), 1233 (w), 1192 (m), 1167 (s), 1134 (s), 1121 (s), 1113 (s), 1092 (s), 1069 (s), 1039 (m), 1016 (s), 1005 (m), 947 (s), 921 (s), 849 (s), 806 (s), 777 (w), 735 (w), 696 (m), 687 (m).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO (379.4): Ber.: C 72.82, H 4.25, N 3.69; Gef.: C 72.62, H 4.52, N 3.71.

**Smp.:** 243 °C.

## 5-(3-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)Isoxazol (9e)



Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (90 mg, 26 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  2.37 (s, 3H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 1H), 7.92-8.01 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  21.3 (CH<sub>3</sub>), 99.6, 124.9, 126.6, 127.7, 128.1, 128.1, 128.9 (C<sub>quart</sub>), 130.5, 130.7 (C<sub>quart</sub>), 131.0, 131.7, 136.0 (C<sub>quart</sub>), 138.4 (C<sub>quart</sub>), 138.5 (C<sub>quart</sub>), 143.7 (C<sub>quart</sub>), 163.7 (C<sub>quart</sub>), 169.7 (C<sub>quart</sub>).

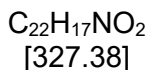
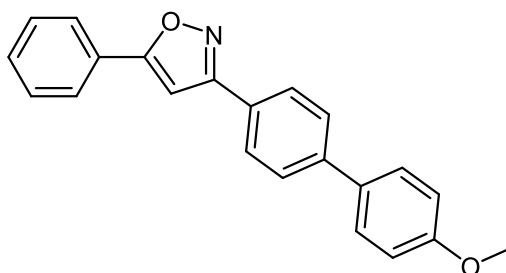
**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 347 ([<sup>37</sup>Cl]M)<sup>+</sup>, 35), 346 (30), 345 ([<sup>35</sup>Cl]M)<sup>+</sup>, 100), 344 (14), 317 (22), 234 ([C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO]<sup>+</sup>, 40), 209 (27), 206 ([C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>, 24), 173 (12), 165 (26), 152 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 27), 141 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub><sup>37</sup>ClO]<sup>+</sup>, 32), 139 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub><sup>35</sup>ClO]<sup>+</sup>, 99), 113 ([C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>, 17), 111 ([C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 43).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3102 (w), 3030 (w), 2916 (w), 2389 (w), 1587 (m), 1568 (m), 1557 (m), 1510 (w), 1479 (s), 1408 (m), 1378 (w), 1373 (w), 1289 (w), 1246 (w), 1138 (w), 1105 (m), 1076 (m), 1055 (m), 1019 (m), 951 (s), 939 (m), 899 (m), 831 (m), 808 (vs), 793 (s), 770 (s), 737 (m), 700 (s), 687 (s), 667 (s).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClNO (345.8): Ber.: C 76.41, H 4.66, N 4.05; Gef.: C 76.14, H 4.76, N 3.77.

**Smp.:** 208 °C.

## 3-(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenylisoxazol (9f)



Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (245 mg, 74 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.87 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.83-7.95 (m, 4H).

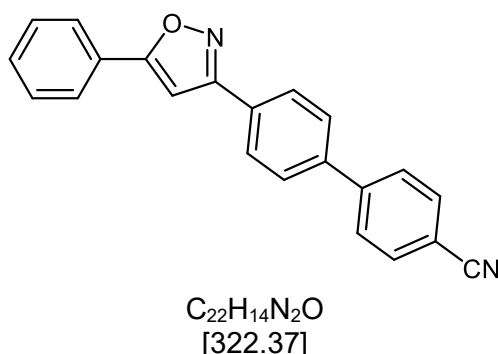
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  55.5 (CH<sub>3</sub>), 97.6, 114.5, 126.0, 127.2, 127.3, 127.5 (C<sub>quart</sub>), 127.6 (C<sub>quart</sub>), 128.3, 129.2, 130.4, 132.9 (C<sub>quart</sub>), 142.5 (C<sub>quart</sub>), 159.7 (C<sub>quart</sub>), 162.8 (C<sub>quart</sub>), 170.5 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 328 ([M+1]<sup>+</sup>), 327 ([M]<sup>+</sup>, 100), 284 ([C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>NO]<sup>+</sup>, 16), 275 (10), 225 (21), 222 ([C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO]<sup>+</sup>, 12), 152 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 11), 146 (23), 139 (13), 130 (18), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 98), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 36).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3119 (w), 3051 (w), 3042 (w), 3015 (w), 2957 (w), 2914 (w), 2839 (w), 1602 (s, br), 1585 (m), 1574 (m), 1561 (w), 1537 (m), 1508 (s), 1491 (s), 1470 (m), 1447 (s), 1431 (s), 1406 (s), 1389 (m), 1325 (w), 1312 (m), 1288 (s), 1269 (s), 1256 (s), 1223 (m), 1206 (s), 1182 (s), 1142 (w), 1115 (w), 1072 (w), 1050 (w), 1038 (s), 1025 (m), 1012 (m), 999 (m), 947 (s), 912 (s), 825 (s), 810 (s), 765 (s), 760 (s), 731 (s), 685 (s).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (327.4): Ber.: C 80.71, H 5.23, N 4.28; Gef.: C 80.91, H 5.23, N 4.18.

**Smp.:** 200 °C.

**4'-(5-Phenylisoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (9g)**

Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (230 mg, 71 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 7.47 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.90-8.01 (m, 8H), 8.09-8.14 (m, 2H).

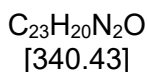
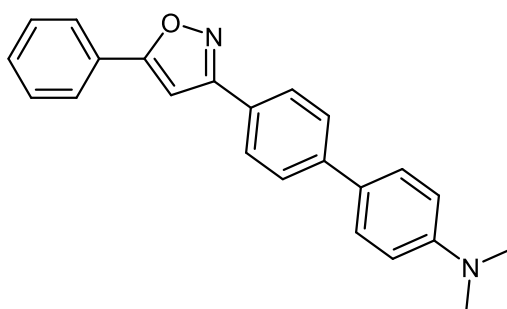
**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 99.1, 112.4 (C<sub>quart</sub>), 119.4 (C<sub>quart</sub>), 126.7, 128.5, 128.5 (C<sub>quart</sub>), 128.9, 128.9, 130.3, 130.6 (C<sub>quart</sub>), 131.5, 133.8, 141.6 (C<sub>quart</sub>), 145.4 (C<sub>quart</sub>), 163.4 (C<sub>quart</sub>), 171.5 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 322 ([M]<sup>+</sup>, 32), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 36).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3109 (w), 3053 (w), 2228 (m), 1607 (m), 1489 (s), 1447 (s), 1431 (s), 1398 (m), 1385 (w), 1362 (w), 1323 (w), 1258 (m), 1180 (m), 1109 (m), 1070 (m), 1049 (m), 1028 (m), 1006 (m), 970 (w), 947 (s), 920 (s), 838 (s), 819 (s), 812 (s), 765 (s), 744 (m), 721 (m), 691 (s), 644 (m), 625 (m).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (322.4): Ber.: C 81.97, H 4.38, N 8.69; Gef.: C 81.72, H 4.55, N 8.74

**Smp.:** 185 °C.

*N,N*-Dimethyl-4'-(5-phenylisoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-amin (**9h**)

Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1, Zugabe von 1 Vol% Triethylamin) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (90 mg, 27 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.03 (s, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.77-7.00 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.83-7.93 (m, 4H).

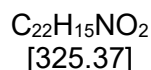
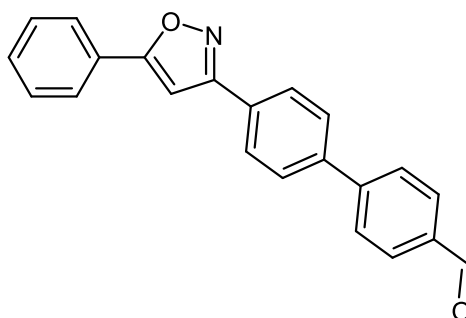
**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 40.6 (CH<sub>3</sub>), 98.5, 113.7, 126.7, 127.1, 128.0, 128.1 (C<sub>quart</sub>), 128.3, 129.1 (C<sub>quart</sub>), 129.2 (C<sub>quart</sub>), 129.9, 130.9, 143.9 (C<sub>quart</sub>), 151.7 (C<sub>quart</sub>), 163.7 (C<sub>quart</sub>), 171.1 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 341 ([M+1]<sup>+</sup>, 26), 340 ([M]<sup>+</sup>, 100), 339 ([M-H]<sup>+</sup>, 24), 238 (14), 235 ([C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 12), 152 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 11), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 24), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 18).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3111 (w), 3024 (w), 2916 (w), 2847 (w), 2799 (w), 1601 (s, br), 1575 (m), 1564 (m), 1552 (m), 1541 (m), 1516 (s), 1491 (s), 1472 (w), 1447 (s), 1433 (s), 1418 (s), 1391 (m), 1352 (s, br), 1333 (m), 1285 (m), 1260 (m), 1227 (s), 1213 (s), 1193 (w), 1167 (s, br), 1123 (m), 1092 (w), 1074 (w), 1064 (w), 1026 (w), 947 (s), 926 (m), 917 (m), 908 (s), 847 (s), 816 (vs), 804 (vs), 758 (vs), 743 (m), 718 (s), 681 (vs), 627 (w).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (340.4): Ber.: C 81.15, H 5.92, N 8.23; Gef.: C 80.89, H 5.81, N 8.04

**Smp.:** 242 °C.

**4'-(5-Phenylisoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyd (9j)**

Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (173 mg, 53 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  7.28 (s, 1H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.85-8.10 (m, 10H), 10.04 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  98.6, 126.6, 128.3, 128.5, 128.7 (C<sub>quart</sub>), 128.8, 130.1, 130.6 (C<sub>quart</sub>), 131.0, 131.1, 137.3 (C<sub>quart</sub>), 142.2 (C<sub>quart</sub>), 146.7 (C<sub>quart</sub>), 163.3 (C<sub>quart</sub>), 171.4 (C<sub>quart</sub>), 191.8.

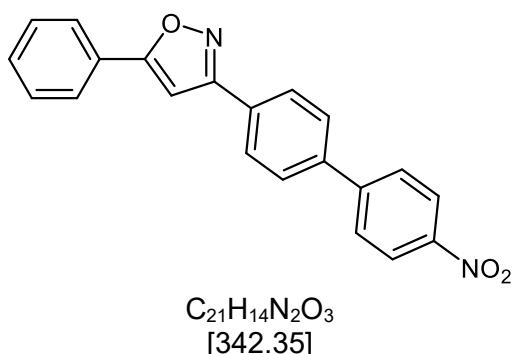
**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 326 ([M+1]<sup>+</sup>, 13), 325 ([M]<sup>+</sup>, 54), 297 ([C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO]<sup>+</sup>, 11), 152 (12), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 33).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3115 (w), 2826 (w), 2733 (w), 1699 (s, br), 1605 (s), 1574 (m), 1558 (s), 1489 (m), 1458 (m), 1447 (m), 1435 (m), 1408 (m), 1387 (m), 1362 (w), 1310 (w), 1287 (w), 1258 (w), 1215 (m), 1190 (m), 1171 (m), 1121 (w), 1107 (w), 1074 (w), 1050 (w), 1009 (m), 999 (m), 947 (m), 922 (m), 860 (m), 837 (m), 819 (s), 800 (vs), 764 (vs), 749 (m), 739 (m), 687 (vs), 660 (s).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (325.4): Ber.: C 81.21, H 4.65, N 4.30; Gef.: C 81.30, H 4.65, N 4.00

**Smp.:** 174 °C.



**3-(4'-Nitro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenylisoxazol (9k)**

Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (61 mg, 18 %).

**$^1H$ -NMR** (500 MHz, THF- $d_8$ )  $\delta$  7.28 (s, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.88-8.00 (m, 6H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.31-8.36 (m, 2H).

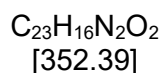
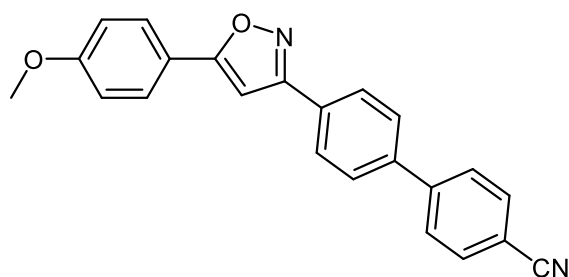
**$^{13}C$ -NMR** (126 MHz, THF- $d_8$ )  $\delta$  98.6, 125.0, 126.7, 128.4, 128.8, 128.9 ( $C_{quart}$ ), 128.9 ( $C_{quart}$ ), 128.9, 130.1, 131.2, 141.2 ( $C_{quart}$ ), 147.5 ( $C_{quart}$ ), 148.8 ( $C_{quart}$ ), 163.2 ( $C_{quart}$ ), 171.6 ( $C_{quart}$ ).

**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 342 ( $[M]^+$ , 38), 105 ( $[C_7H_5O]^+$ , 100), 77 ( $[C_6H_5]^+$ , 31).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3113 (w), 2438 (w), 1591 (s), 1576 (m), 1560 (m), 1518 (s), 1487 (m), 1445 (m), 1431 (m), 1400 (m), 1383 (m), 1344 (s), 1333 (s), 1290 (w), 1256 (m), 1221 (w), 1202 (w), 1179 (w), 1126 (w), 1111 (s), 1090 (w), 1072 (w), 1028 (w), 1006 (w), 1001 (w), 949 (s), 922 (w), 868 (m), 852 (s), 837 (s), 814 (s), 772 (vs), 758 (s), 731 (s), 691 (vs), 665 (m).

**EA:**  $C_{21}H_{13}N_2O_3$  (342.4): Ber.: C 73.68, H 4.12, N 8.18; Gef.: C 73.39, H 3.92, N 8.04.

**Smp.:** 230 °C.

**4'-(5-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (9I)**

Die Synthese wurde analog zu **AV3** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (181 mg, 51 %). Eine analytische Probe wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  3.85 (s, 3H), 7.05-7.08 (m, 2H) 7.11 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 6H), 7.88-7.91 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  55.8 (CH<sub>3</sub>), 97.0, 112.8 (C<sub>quart</sub>), 115.4, 119.2 (C<sub>quart</sub>), 121.4 (C<sub>quart</sub>), 128.2, 128.3, 128.6, 128.6, 131.0 (C<sub>quart</sub>), 133.7, 141.4 (C<sub>quart</sub>), 145.5 (C<sub>quart</sub>), 162.6 (C<sub>quart</sub>), 163.1 (C<sub>quart</sub>), 171.6 (C<sub>quart</sub>).

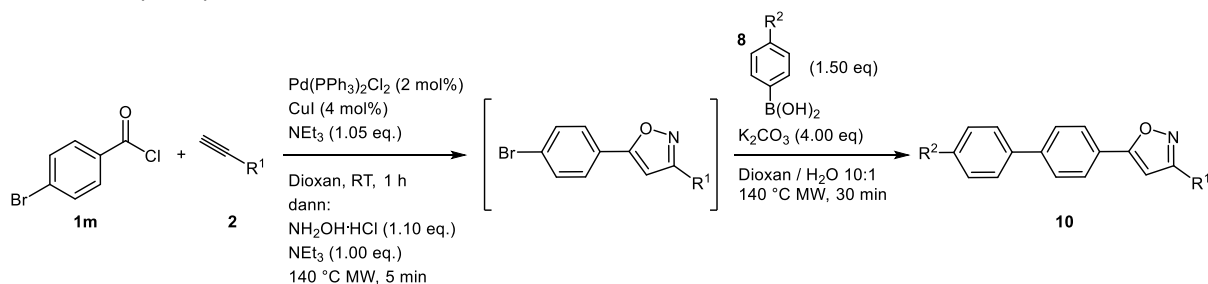
**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 352 ([M]<sup>+</sup>, 31), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 107 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 10), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 13).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2988 (w), 2972 (w), 2885 (w), 2232 (w), 1654 (s), 1609 (s), 1599 (s), 1576 (w), 1559 (vs), 1509 (s), 1497 (s), 1460 (m), 1439 (m), 1431 (m), 1420 (m), 1394 (m), 1387 (m), 1339 (w), 1325 (w), 1306 (w), 1292 (w), 1252 (s), 1242 (s), 1225 (m), 1207 (w), 1175 (s), 1152 (w), 1113 (m), 1076 (m), 1028 (s), 1003 (w), 978 (w), 952 (m), 947 (w), 924 (m), 880 (w), 837 (s), 825 (vs), 818 (s), 797 (s), 745 (m), 731 (w), 714 (m), 702 (m), 689 (m).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (352.4): Ber.: C 78.39, H 4.58, N 7.95; Gef.: C 78.57, H 4.86, N 7.99.

**Smp.:** 211 °C.

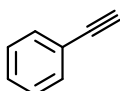
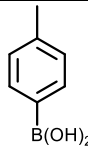
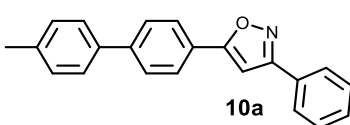
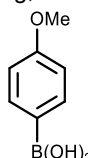
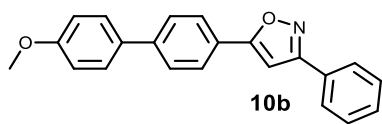
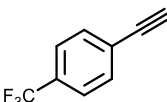
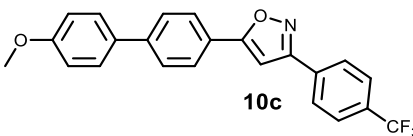
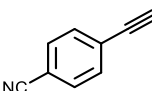
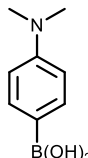
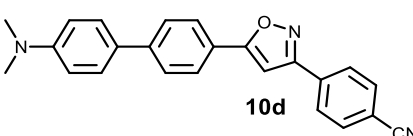
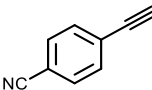
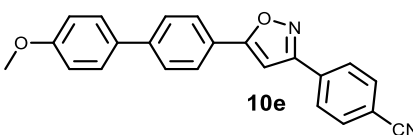
### 7.4.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 3-aryl-5-(biaryl)-substituierten Isoxazole **10** (AV4)



In ein Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) werden 14 mg (0.02 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  und 8 mg (0.04 mmol)  $\text{CuI}$  eingewogen und über ein Septum sekuriert. 2 ml 1,4-Dioxan und 220 mg (1.00 mmol) 4-Brombenzoylchlorid (**1m**) werden zugegeben und die Lösung kurz über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von 1.10 eq. Arylalkin **2** und 106 mg (1.05 mmol) Triethylamin färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel und Feststoff fällt aus. Es wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 76 mg (1.10 mmol) Triethylammoniumchlorid und 101 mg (1.00 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 5 Minuten lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Feststoff fällt aus. Das entstandene Gemisch wird mit 1 ml Dioxan und 0.3 ml Wasser suspendiert und 1.50 eq. Arylboronsäure **8** sowie 553 mg (4.00 mmol) Kaliumcarbonat werden zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit ca. 20 ml Dichlormethan in einen Scheidetrichter überführt und mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (ca. 30 ml) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x ca. 20 ml), die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatografisch an Kieselgel. Die experimentellen Details sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

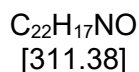
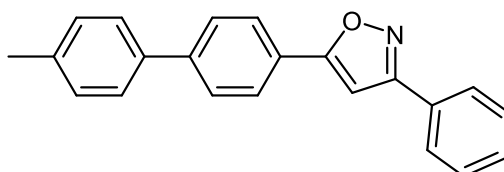
## 7 Experimenteller Teil

**Tabelle 28:** Experimentelle Details zur Synthese der 3-aryl-5-(biaryl)-substituierten Isoxazole **10**

Eintrag	Alkin <b>2</b>	Boronsäure <b>8</b>	Produkt <b>10</b>	Ausbeute
1	 <b>2a</b> (102 mg, 1.00 mmol)	 <b>8a</b> (204 mg, 1.50 mmol)	 <b>10a</b>	49 % (152 mg)
2	<b>2a</b> (103 mg, 1.01 mmol)	 <b>8b</b> (230 mg, 1.51 mmol)	 <b>10b</b>	29 % (95 mg)
3	 <b>2d</b> (172 mg, 1.01 mmol)	<b>8b</b> (228 mg, 1.50 mmol)	 <b>10c</b>	13 % (52 mg)
4	 <b>2e</b> (127 mg, 1.00 mmol)	 <b>8d</b> (248 mg, 1.50 mmol)	 <b>10d</b>	34 % (124 mg)
5	 <b>2e</b> (128 mg, 1.01 mmol)	<b>8b</b> (228 mg, 1.50 mmol)	 <b>10e</b>	6 % (21 mg)

## 7.4.4 Spektroskopische Daten zu den Verbindungen 10

## 5-(4'-Methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-phenylisoxazol (10a)



Die Synthese wurde analog zu **AV4** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (152 mg, 49 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  2.38 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  21.3 (CH<sub>3</sub>), 98.4, 127.1, 127.4 (C<sub>quart</sub>), 127.6, 127.7, 128.2, 129.8, 130.5, 130.7 (C<sub>quart</sub>), 130.8, 138.2 (C<sub>quart</sub>), 138.7 (C<sub>quart</sub>), 143.7 (C<sub>quart</sub>), 163.8 (C<sub>quart</sub>), 171.1 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 312 ([M+1]<sup>+</sup>, 17), 311 ([M]<sup>+</sup>, 72), 195 ([C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 167 ([C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup>, 12), 165 (25), 152 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 36).

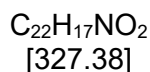
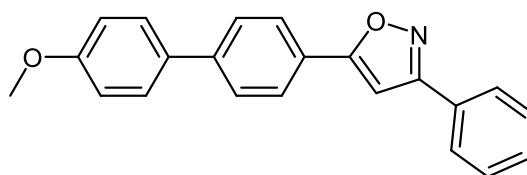
**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3105 (w), 3961 (w), 3028 (w), 2913 (w), 2859 (w), 1716 (m), 1609 (m), 1595 (m), 1578 (m), 1493 (s), 1462 (s), 1443 (m), 1418 (w), 1400 (s), 1379 (w), 1285 (w), 1260 (w), 1204 (w), 1140 (w), 1090 (w), 1052 (w), 1026 (w), 1003 (m), 949 (s), 920 (m), 908 (m), 855 (w), 845 (m), 831 (w), 808 (vs), 764 (vs), 740 (w), 733 (m), 685 (vs), 664 (m).

**ESI-HRMS:** Masse berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO-H]<sup>+</sup>: 312.1383; gefunden: 312.1382.

**HPLC** (Area%): 99.78.

**Smp.:** 192 °C.

## 5-(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-phenylisoxazol (10b)



Die Synthese wurde analog zu **AV4** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (95 mg, 29 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 3.83 (s, 3H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 55.7 (CH<sub>3</sub>), 98.3, 115.3, 127.1 (C<sub>quart</sub>), 127.1, 127.7, 127.9, 128.9, 129.8, 130.7, 130.8 (C<sub>quart</sub>), 133.4 (C<sub>quart</sub>), 143.6 (C<sub>quart</sub>), 161.2 (C<sub>quart</sub>), 163.8 (C<sub>quart</sub>), 171.2 (C<sub>quart</sub>).

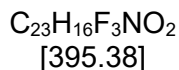
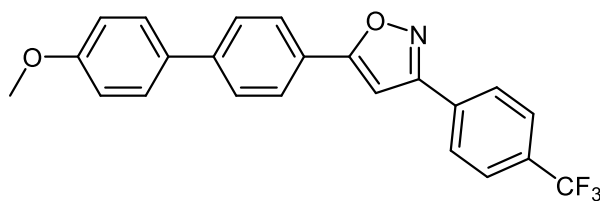
**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 328 ([M+1]<sup>+</sup>, 24), 327 ([M]<sup>+</sup>, 100), 284 (11), 211 ([C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 84), 183 ([C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O]<sup>+</sup>, 13), 168 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>, 20), 152 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 21), 140 (19), 139 (26), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 14).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3105 (w), 3038 (w), 2918 (w), 2903 (w), 2197 (w), 1597 (s, br), 1578 (m), 1557 (m), 1531 (m), 1512 (m), 1493 (s), 1462 (s), 1441 (s), 1423 (w), 1396 (s), 1290 (s), 1281 (s), 1254 (s, br), 1227 (w), 1204 (s), 1182 (s), 1142 (w), 1117 (w), 1090 (w), 1072 (w), 1051 (w), 1038 (s), 1013 (m), 999 (m), 951 (s), 934 (m), 916 (m), 826 (vs), 808 (vs), 764 (vs), 731 (s), 718 (w), 685 (vs), 664 (w), 644 (w).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (327.4): Ber.: C 80.71, H 5.23, N 4.28; Gef.: C 80.61, H 5.30, N 4.07.

**Smp.:** 199 °C.

## 5-(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazol (10c)



Die Synthese wurde analog zu **AV4** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (52 mg, 13 %). Eine analytische Probe wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 3.83 (s, 3H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.74-7.87 (m, 4H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.11-8.18 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 55.7 (CH<sub>3</sub>), 98.5, 115.3, 125.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271 Hz, C<sub>quart</sub>) 126.7 (C<sub>quart</sub>), 126.9 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 127.1, 127.9, 128.3, 128.9, 132.4 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.2 Hz, C<sub>quart</sub>), 133.1 (C<sub>quart</sub>), 134.4 (C<sub>quart</sub>), 143.8 (C<sub>quart</sub>), 161.2 (C<sub>quart</sub>), 162.8 (C<sub>quart</sub>), 171.8 (C<sub>quart</sub>).

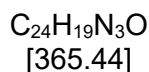
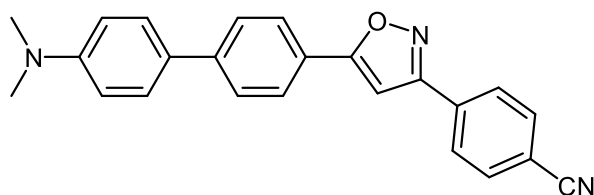
**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ -65.4.

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 396 ([M+1]<sup>+</sup>, 21), 395 ([M]<sup>+</sup>, 100), 380 ([C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 11), 352 (13), 211 ([C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 47), 183 ([C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O]<sup>+</sup>, 16), 173 (13), 168 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>, 21), 152 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 21), 145 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 20), 140 (22), 139 (28).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3119 (w), 3038 (w), 2959 (w), 2926 (w), 2872 (w), 2854 (w), 1724 (m, br), 1678 (w), 1601 (s), 1580 (w), 1557 (w), 1526 (m), 1497 (s), 1464 (s), 1454 (s), 1439 (s), 1408 (w), 1387 (m), 1364 (w), 1325 (s), 1275 (s, br), 1257 (s, br), 1223 (w), 1202 (m), 1170 (s, br), 1121 (vs), 1111 (vs), 1090 (s), 1067 (s), 1051 (w), 1034 (s), 1011 (m), 999 (w), 980 (w), 951 (s), 924 (m), 881 (w), 847 (s), 826 (vs), 806 (vs), 779 (w), 760 (w), 741 (w), 731 (w), 718 (w), 692 (s), 687 (s), 664 (w), 646 (w), 629 (w).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (395.4): Ber.: C 69.87, H 4.08, N 3.54; Gef.: C 69.64, H 4.04, N 3.34.

**Smp.:** 213 °C.

4-(5-(4'-(Dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)isoxazol-3-yl)benzonitril (**10d**)

Die Synthese wurde analog zu **AV4** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 5:1 bis 1:5, Zugabe von 1 Vol% Triethylamin) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (124 mg, 34 %). Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  3.01 (s, 6H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.98-8.04 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  41.0 (CH<sub>3</sub>), 97.6, 113.5, 114.2 (C<sub>quart</sub>), 119.0 (C<sub>quart</sub>), 125.2 (C<sub>quart</sub>), 125.5 (C<sub>quart</sub>), 126.9, 127.0, 128.0, 128.2, 133.4, 134.2 (C<sub>quart</sub>), 143.9 (C<sub>quart</sub>), 155.5 (C<sub>quart</sub>), 162.2 (C<sub>quart</sub>), 171.9 (C<sub>quart</sub>).

**ESI MS** ( $m/z$ ): 366 ([M+H]<sup>+</sup>).

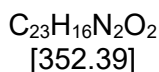
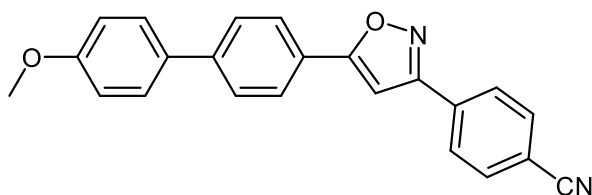
**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3121 (w), 3032 (w), 2986 (w), 2957 (w), 2893 (w), 2810 (w), 2228 (m), 1597 (s, br), 1562 (w), 1537 (m), 1497 (s), 1435 (s), 1383 (w), 1360 (s), 1319 (w), 1283 (s), 1261 (w), 1225 (s), 1211 (s), 1193 (w), 1171 (m), 1126 (m), 1115 (m), 1086 (w), 1061 (m), 1049 (w), 1015 (w), 951 (s), 922 (m), 847 (vs), 814 (vs), 795 (vs), 781 (w), 714 (m), 687 (m).

**EA:** C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (365.4): Ber.: C 78.88, H 5.24, N 11.50; Gef.: C 78.98, H 5.22, N 11.40.

**Smp.:** 253 °C.



## 4-(5-(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)isoxazol-3-yl)benzotrifluorid (10e)



Die Synthese wurde analog zu **AV4** durchgeführt. Nach säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel (Gradient Hexan/Dichlormethan 10:1 bis 1:2) wurde das Produkt als schwach gelber Feststoff erhalten (21 mg, 6 %). Eine analytische Probe wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.99-8.03 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 55.9 (CH<sub>3</sub>), 97.8, 114.2 (C<sub>quart</sub>), 114.9, 118.9 (C<sub>quart</sub>), 125.8 (C<sub>quart</sub>), 126.8, 127.7, 127.9, 128.6, 132.7 (C<sub>quart</sub>), 133.4, 134.0 (C<sub>quart</sub>), 143.4 (C<sub>quart</sub>), 160.5 (C<sub>quart</sub>), 162.2 (C<sub>quart</sub>), 171.6 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 353 ([M+1]<sup>+</sup>, 26), 352 ([M]<sup>+</sup>, 100), 337 ([C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 14), 309 (18), 211 ([C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 50), 183 ([C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O]<sup>+</sup>, 13), 168 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>, 22), 152 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 26), 140 (26), 139 (35), 102 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>, 14).

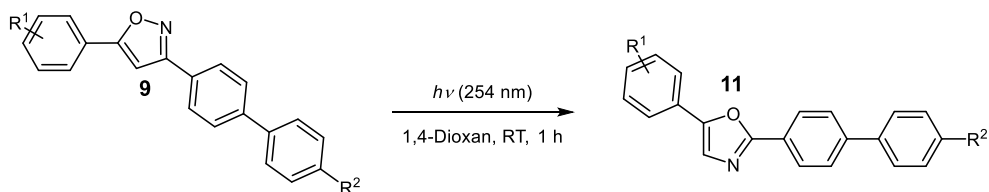
**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2959 (m), 2918 (s), 2849 (m), 2226 (m), 1603 (s), 1578 (w), 1555 (w), 1495 (s), 1456 (s), 1433 (s), 1422 (w), 1402 (w), 1383 (w), 1366 (w), 1314 (w), 1292 (w), 1275 (m), 1256 (s), 1204 (s), 1180 (s), 1084 (m), 1046 (w), 1032 (s), 1011 (m), 999 (w), 949 (s), 924 (s), 849 (s), 822 (s), 812 (s), 797 (vs), 777 (w), 729 (m), 712 (w), 698 (w), 687 (m), 660 (w).

**EA:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (352.4): Ber.: C 78.39, H 4.58, N 7.95; Gef.: C 78.30, H 4.54, N 7.88.

**Smp.:** 229 °C.

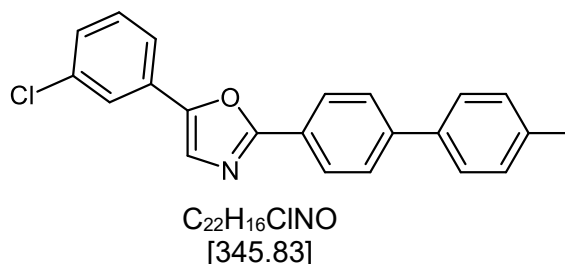
## 7.5 Synthese der Biaryl-substituierten Oxazole **11** via Photoisomerisierung

### 7.5.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Biaryl-substituierten Oxazole **11** (AV5)



In einen durchsichtigen PP-Schraubdeckelbehälter (40 ml) werden 0.10 mmol **9** eingewogen, in 20 ml 1,4-Dioxan gelöst und über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Der Behälter wird verschlossen und unter Rühren 1 h lang in einer Quecksilber-Bestrahlungsapparatur nach Gräntzel<sup>127</sup> (254 nm, Einstellung 100 mA) bestrahlt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 2:1).

## 7.5.2 Spektroskopische Daten zu den Verbindungen 11

5-(3-Chlorphenyl)-2-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)Oxazol (**11a**)

Nach **AV5** wurden ausgehend von 35 mg (0.10 mmol) 5-(3-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)isoxazol (**9e**) 13 mg **11a** (0.038 mmol, 40 %) als farbloser Feststoff erhalten. Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  2.38 (s, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.71-7.82 (m, 3H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H).

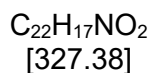
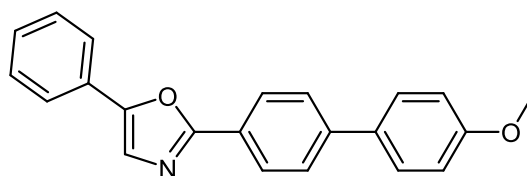
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  20.2 (CH<sub>3</sub>), 122.2, 123.7, 125.1, 125.9 (C<sub>quart</sub>), 126.6, 126.6, 126.8, 127.9, 129.4, 130.1 (C<sub>quart</sub>), 130.4, 134.7 (C<sub>quart</sub>), 137.0 (C<sub>quart</sub>), 137.5 (C<sub>quart</sub>), 142.9 (C<sub>quart</sub>), 149.8 (C<sub>quart</sub>), 161.2 (C<sub>quart</sub>).

**ESI MS** (*m/z*): 348 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>, 346 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3071 (w), 3024 (w), 2961 (w), 2916 (w), 2851 (w), 2851 (w), 1722 (s), 1680 (s), 1653 (w), 1599 (m), 1582 (m), 1555 (w), 1549 (w), 1485 (vs), 1460 (m), 1420 (m), 1400 (m), 1373 (w), 1362 (w), 1319 (w), 1288 (w), 1248 (s), 1206 (m), 1182 (w), 1145 (w), 1134 (s), 1098 (m), 1080 (s), 1038 (w), 1004 (m), 959 (vs), 935 (w), 879 (m), 841 (m), 813 (vs), 810 (vs), 793 (vs), 766 (vs), 745 (vs), 708 (s), 691 (s), 667 (s).

**HPLC** (*Area%*): 96.84.

**Smp.:** 127 °C.

2-(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenyloxazol (**11b**)

Nach **AV5** wurden ausgehend von 33 mg (0.10 mmol) 3-(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenylisoxazol (**9f**) 9 mg **11b** (0.028 mmol, 30 %) als farbloser Feststoff erhalten. Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.87 (s, 3H), 6.97-7.06 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.65-7.79 (m, 4H), 8.14-8.21 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.5, 114.5, 123.2, 124.4, 125.4, (C<sub>quart</sub>), 127.0, 127.1, 128.0, (C<sub>quart</sub>), 128.3, 128.7, 129.1, 132.7, (C<sub>quart</sub>), 143.0, (C<sub>quart</sub>), 151.4, (C<sub>quart</sub>), 159.8, (C<sub>quart</sub>), 161.3. (C<sub>quart</sub>).

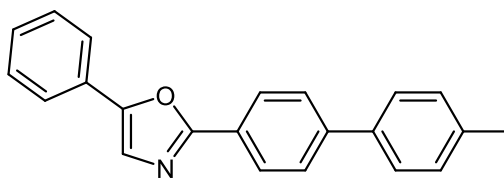
**ESI MS** (*m/z*): 328 ([M+H]<sup>+</sup>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3001 (w), 2961 (w), 2916 (w), 2839 (w), 2322 (w), 1599 (s), 1582 (m), 1573 (m), 1564 (w), 1549 (m), 1520 (m), 1506 (w), 1485 (vs), 1466 (s), 1441 (m), 1423 (w), 1400 (m), 1323 (w), 1305 (w), 1292 (s), 1273 (s), 1254 (s), 1200 (s), 1182 (s), 1135 (s), 1128 (s), 1105 (w), 1078 (w), 1057 (m), 1038 (s), 1013 (s), 999 (m), 833 (s), 825 (vs), 818 (vs), 812 (s), 781 (w), 766 (s), 746 (vs), 735 (s), 718 (s), 692 (vs), 685 (s), 667 (w).

**HPLC** (*Area%*): 99.48.

**Smp.:** 168 °C.

---

*2-(4'-Methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenyloxazol (11c)*

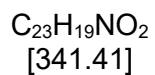
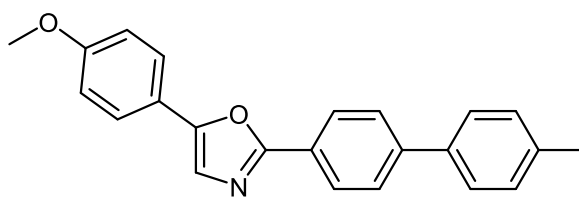
$C_{22}H_{17}NO$   
[311.38]

Nach **AV5** wurden ausgehend von 31 mg (0.10 mmol) *3-(4'-Methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenylisoxazol (9a)* 12 mg **11c** (0.039 mmol, 39 %) als farbloser Feststoff erhalten. Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.42 (s, 3H), 7.27-7.39 (m, 4H), 7.43-7.60 (m, 5H), 7.68-7.79 (m, 4H), 8.14-8.21 (m, 2H).

**EI MS** (70 eV,  $m/z$  (%)): 311 ( $[M]^+$ ), 283 (10), 255 (13), 241 (21), 179 (12), 165 (15), 152 (12), 105 ( $[C_7H_5O]^+$ , 19), 77 ( $[C_6H_5]^+$ , 14).

---

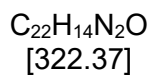
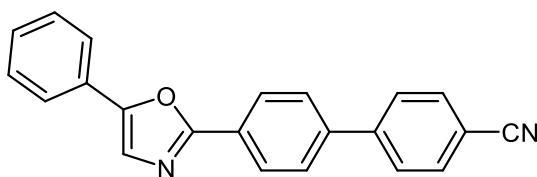
**5-(4-Methoxyphenyl)-2-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxazol (**11d**)**

Nach **AV5** wurden ausgehend von 34 mg (0.10 mmol) 5-(4-Methoxyphenyl)-3-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)isoxazol (**9b**) 15 mg **11d** (0.044 mmol, 45 %) als farbloser Feststoff erhalten. Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.42 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 4H), 8.20-8.26 (m, 2H).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 341 ([M]<sup>+</sup>), 239 (43), 211 (41), 195 (100), 167 ([C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup>, 22), 166 (13), 165 (36), 152 (53), 135 ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 10).

---

*4'-(5-Phenyloxazol-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (11e)*

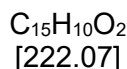
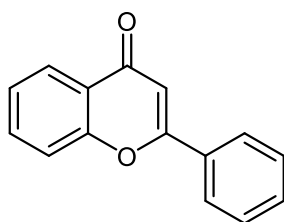
Nach **AV5** wurden ausgehend von 32 mg (0.10 mmol) *4'-(5-Phenylisoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (9g)* 17 mg **11e** (0.053 mmol, 51 %) als farbloser Feststoff erhalten. Eine analytische Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 7.30-7.38 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.79-7.95 (m, 8H), 8.22-8.27 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 112.9 (C<sub>quart</sub>), 119.2 (C<sub>quart</sub>), 125.1, 125.2, 127.7, 128.6, 128.7, 128.8 (C<sub>quart</sub>), 129.3 (C<sub>quart</sub>), 129.4, 129.9, 133.7, 141.8 (C<sub>quart</sub>), 145.3 (C<sub>quart</sub>), 152.7 (C<sub>quart</sub>), 161.4 (C<sub>quart</sub>).

## 7.6 Weitere Synthesen

### 7.6.1 Ein-Topf-Synthese von *Flavon 12*<sup>130</sup>



In ein sekuriertes Schlenkrohr wurden 2 mL THF, 101 mg (1.00 mmol) Triethylamin und 129 mg (1.20 mmol) TMSCl gegeben. Bei 0 °C wurden 156 mg (1.00 mmol) Salicylsäurechlorid (**1n**) hinzugegeben. Die Lösung wurde 90 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 14 mg (0.02 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 102 mg (1.01 mmol) Triethylamin und 102 mg (1.00 mmol) (**2a**) hinzugegeben. Die Lösung wurde 18 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurden 315 mg (1.00 mmol) TBAF-Dihydrat und 2 mL DMF bei 0 °C (Kühlung mit Eis/Wasserbad) hinzugegeben. Die Lösung wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Es wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 1M HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit wasserfreien Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 5:1 bis 2:1) gereinigt. Es wurden 140 mg (63 %) Produkt als gelber Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.82 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.69 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.22 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H).

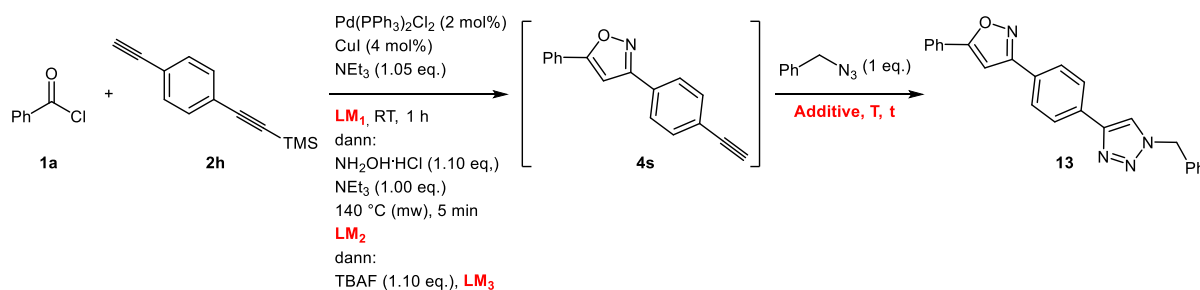
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 107.7, 118.2, 124.0 (C<sub>quart</sub>), 125.3, 125.8, 126.4, 129.1, 131.7, 131.9 (C<sub>quart</sub>), 133.9, 156.3 (C<sub>quart</sub>), 163.5 (C<sub>quart</sub>), 178.5 (C<sub>quart</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3074 (w), 1639 (s), 1604 (m), 1570 (m), 1494 (w), 1464 (m), 1448 (m), 1375 (s), 1309 (w), 1261 (w), 1224 (w), 1128 (m), 1043 (w), 1029 (w), 906 (m), 850 (m), 767 (s), 756 (s), 686 (s), 671 (s), 605 (m).

**EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 222 ([M]<sup>+</sup>, 100), 221 (35), 194 (40), 165 (11), 120 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 75), 97 (13), 92 ([C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O]<sup>+</sup>, 25).

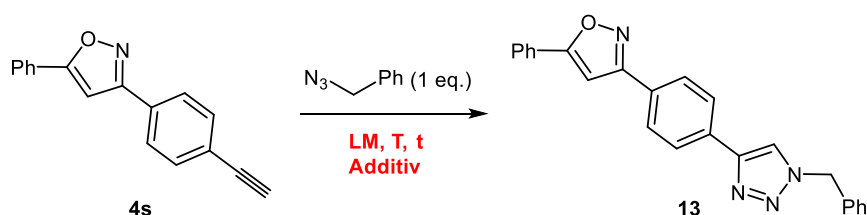


## 7.6.2 Durchführung der Optimierungsstudie zur sequenziellen „Click“-Reaktion



In ein Mikrowellengefäß mit Magnetrührstab (10 ml) werden 14 mg (0.02 mmol)  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  und 8 mg (0.04 mmol)  $\text{Cul}$  eingewogen und über ein Septum sekuriert. Lösungsmittel und 141 mg (1.00 mmol) Benzoylchlorid **1a** werden zugegeben und die Lösung kurz über eine Kanüle mit Stickstoff entgast. Nach Zugabe von 218 mg (1.10 mmol) ((4-Ethynylphenyl)ethynyl)trimethylsilan (**2h**)<sup>132</sup> und 107 mg (1.06 mmol) Triethylamin färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel und Feststoff fällt aus. Es wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 76 mg (1.00 mmol) Triethylammoniumchlorid, 101 mg (1.00 mmol) Triethylamin und ggf. 1 ml DMF zugegeben und das Gemisch 5 Minuten lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor bestrahlt. Nach Zugabe von 1 ml DMF oder 0.5 ml THF werden 347 mg (1.10 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat oder 64 mg Kaliumfluorid (1.10 mmol) zugegeben und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. 133 mg (1.00 mmol) Benzylazid und ggf. Additive werden hinzugegeben und 18 bis 24 h lang gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt per Dünnschichtchromatografie.

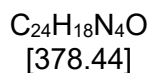
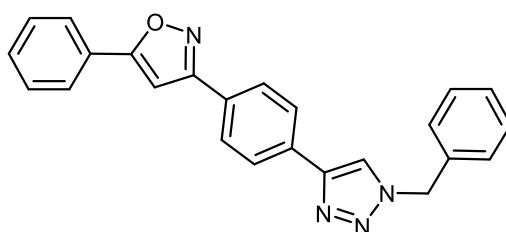
Die jeweiligen exakten Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind unter 6.2 in Tabelle 23 dargestellt.

7.6.3 Durchführung der Optimierungsstudie zur „Click“-Reaktion an **4s**

In ein Schlenkrohr werden 3.8 mg (0.02 mmol) CuI und 122 mg (0.50 mmol) **4s** eingewogen und sekuriert. 1-2 ml THF oder 1,4-Dioxan werden zugegeben, sowie 73 mg (0.55 mmol) Benzylazid. In einem Fall werden außerdem 10  $\mu$ l (0.15 mmol) Ethylendiamin zugegeben. Das Gemisch wird für die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur gerührt, die Reaktionskontrolle erfolgt per Dünnschichtchromatografie.

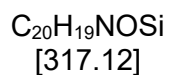
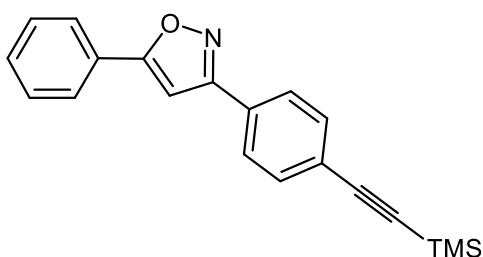
Die genauen jeweiligen Reaktionsbedingungen sind unter 6.2 in Tabelle 24 zusammengefasst.

Nur nach der Zugabe von Ethylendiamin (Tabelle 5, Eintrag 3) konnte nach wenigen Minuten ein farbloser Niederschlag beobachtet werden. Die Reaktionskontrolle ergab vollständigen Umsatz von **4s**. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Es wurden 177 mg (94 %) **13** als farbloser Feststoff isoliert.

*3-(4-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-5-phenylisoxazol (13)*

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  5.69 (s, 1H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.50-7.70 (m, 5H), 7.89-8.08 (m, 6H), 8.77 (s, 1H).

**EI MS** (70 eV, m/z (%)): 378 ( $[\text{M}]^+$ , 27), 350 (19), 349 (62), 260 (19), 259 (100), 245 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}]^+$ , 15), 232 (15), 205 (12), 176 (12), 105 ( $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ , 44), 91 ( $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ , 96), 77 ( $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ , 29).

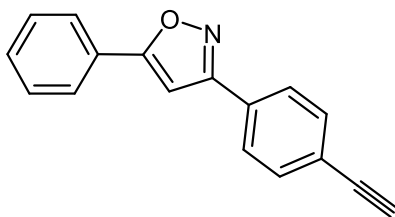
**5-Phenyl-3-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)isoxazol (**4s(g)**)**

Nach **AV1** wurden ausgehend von Benzoylchlorid (**1a**) (144 mg, 1.02 mmol) und ((4-Ethynylphenyl)ethynyl)trimethylsilan (**2h**) (202 mg, 1.02 mmol) 231 mg **4s(g)** (73 %) als farbloser Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.28 (s, 9H), 6.83 (s, 1H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.78-7.88 (m, 4H).

**GC/MS-EI** (m/z (%)): 317 ([M]<sup>+</sup>, 36), 303 ([C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NOSi]<sup>+</sup>, 25), 302 ([C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NOSi]<sup>+</sup>, 100), 151 (11), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 16), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 17).

*5-Phenyl-3-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)isoxazol (4s)*



C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NO  
[245.08]

Verbindung **4s** wurde aus 800 mg (2.52 mmol) **4s(g)** durch Entschützung mit einem großen Überschuss Kaliumcarbonat in Methanol gewonnen. Die Reinigung erfolgte säulenchromatografisch an Kieselgel (Gradient Hexan/Ethylacetat 20:1 bis 5:1). Es wurden 532 mg **4s** (2.17 mmol, 86 %) als gelblicher Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.19 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 79.0, 83.2, 97.5, 123.9 (C<sub>quart</sub>), 126.0, 126.8, 127.4 (C<sub>quart</sub>), 129.2, 129.5 (C<sub>quart</sub>), 130.5, 132.8, 162.4 (C<sub>quart</sub>), 170.8 (C<sub>quart</sub>).

**EI MS** (70 eV, m/z (%)): 245 ([M]<sup>+</sup>, 69), 217 (17), 105 ([C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 36).

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NO (245.1): Ber.: C 83.25, H 4.52, N 5.71; Gef.: C 83.41, H 4.48, N 5.70.

## 8 Röntgenstrukturdaten

### 4-(5-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)benzotrifluorid (**4o**)

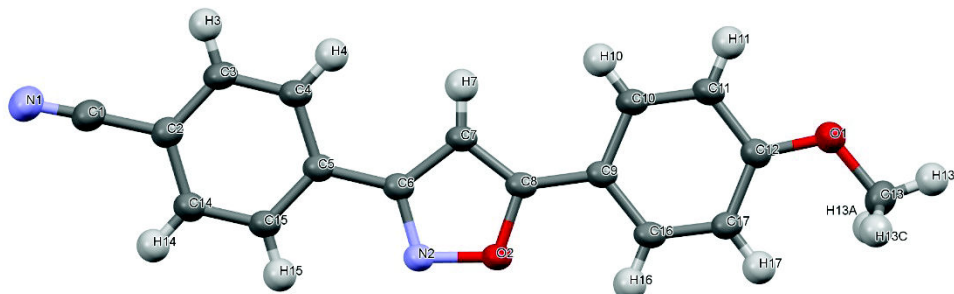


Abbildung 43: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur von **4o** (Ellipsoidwahrscheinlichkeit: 50%).

Tabelle 29: Zusammenfassung der Röntgenstrukturdaten der Verbindung **4o**.

Summenformel	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Molekulargewicht [g/mol]	276.29	
Kristallform, -farbe	Block, farblos	
Kristalldimension [mm]	0.6×0.4×0.4	
Temperatur [K]	140	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	<i>P</i> $\bar{1}$	
Gitterparameter	a = 4.0376(2) Å b = 11.7395(6) Å c = 15.8086(7) Å	$\alpha$ = 95.241(2)° $\beta$ = 91.397(2)° $\gamma$ = 91.613(2)°
Volumen der Elementarzelle [Å <sup>3</sup> ]	745.62(6)	
Z	2	
Berechnete Dichte [g/ml]	1.231	
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	0.082	
F (000)	288	
Messbereich $\Theta$ [°]	1.743 – 29.999	
Indexgrenzen	-5 ≤ h ≤ 5 -16 ≤ k ≤ 14 -22 ≤ l ≤ 22	
Gemessene Reflexe	17733	
Unabhängige Reflexe	4347	
Beobachtete Reflexe ( $I > 2\sigma(I)$ )	3715	
Endgültiger R-Wert ( $I > 2\sigma(I)$ ) <sup>[a]</sup>	$R_1 = 0.0475$ $wR_2 = 0.1439$	

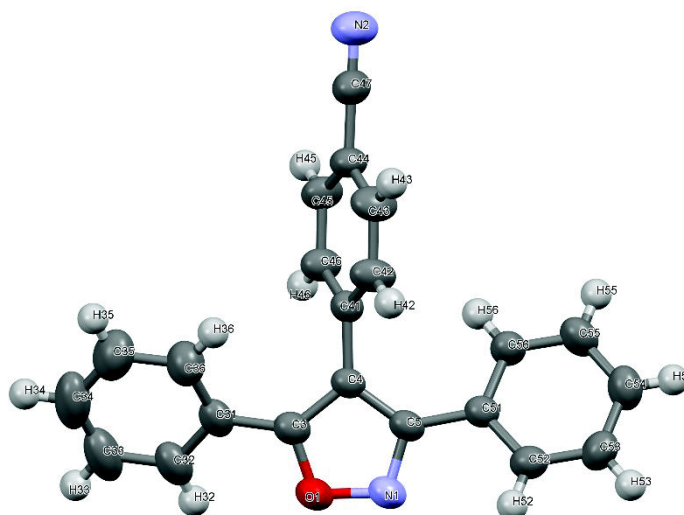
## 7 Experimenteller Teil

Unabh. Refl/Einschränk./Parameter	4347/0/191
Goodness-of-fit-on $F^2$ <sup>[b]</sup>	1.081

<sup>[a]</sup>  $R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ ;  $wR2 = [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [(wF_o^2)^2]]^{1/2}$ ;  $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$  mit  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

<sup>[b]</sup>  $GooF = S = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (m-n)]^{1/2}$ , m = Zahl der Reflexe, n = Zahl der Parameter

### 4-(3,5-Diphenylisoxazol-4-yl)benzonnitril (**6a**)



**Abbildung 44:** ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur von **6a** (Ellipsoidwahrscheinlichkeit: 50%).

**Tabelle 30:** Zusammenfassung der Röntgenstrukturdaten der Verbindung **6a**.

Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
Molekulargewicht [g/mol]	322.35
Kristallform, -farbe	Block, farblos
Kristalldimension [mm]	0.2×0.1×0.1
Temperatur [K]	293
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	C2/c
Gitterparameter	a = 34.043(5) Å b = 6.0720(6) Å c = 17.707(2) Å β = 113.091(15)°
Volumen der Elementarzelle [Å <sup>3</sup> ]	3367.0(8)
Z	8
Berechnete Dichte [g/ml]	1.272
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	0.00121(13)
Messbereich Θ [°]	3.2 – 28.6

Indexgrenzen	-32 ≤ h ≤ 40 -7 ≤ k ≤ 7 -21 ≤ l ≤ 13
Gemessene Reflexe	6669
Unabhängige Reflexe	3055
Beobachtete Reflexe (I > 2σ(I))	1666
Endgültiger R-Wert (I > 2σ(I)) <sup>[a]</sup>	R <sub>1</sub> = 0.057 wR <sub>2</sub> = 0.090
Unabh. Refl/Einschränk./Parameter	3055/0/222
Goodness-of-fit-on F <sup>2</sup> <sup>[b]</sup>	1.08

<sup>[a]</sup>  $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ ;  $wR_2 = [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [(wF_o^2)^2]]^{1/2}$ ;  $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$  mit  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

<sup>[b]</sup>  $\text{GooF} = S = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (m - n)]^{1/2}$ , m = Zahl der Reflexe, n = Zahl der Parameter

#### 4'-(5-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (**9I**)

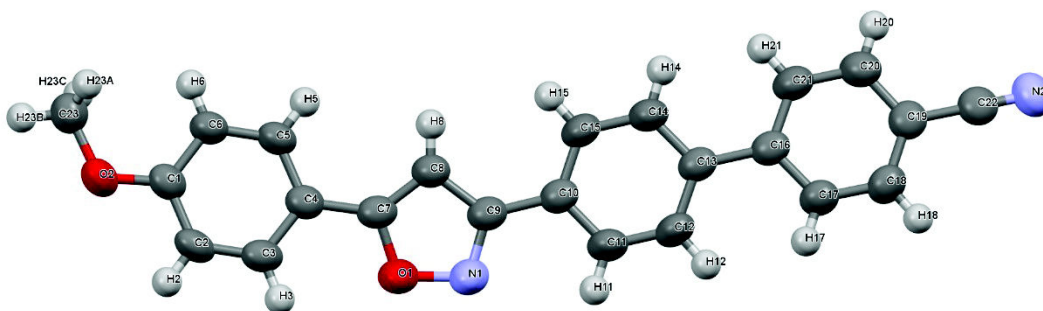


Abbildung 45: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur von **9I** (Ellipsoidwahrscheinlichkeit: 50%).

Tabelle 31: Zusammenfassung der Röntgenstrukturdaten der Verbindung **9I**.

Summenformel	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Molekulargewicht [g/mol]	352.38
Kristallform, -farbe	Block, farblos
Kristalldimension [mm]	0.2×0.15×0.1
Temperatur [K]	293
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
Gitterparameter	a = 16.6071(8) Å b = 5.7802(2) Å c = 18.1504(9) Å β = 95.937(4)°
Volumen der Elementarzelle [Å <sup>3</sup> ]	1732.95(13)
Z	4

## 7 Experimenteller Teil

Berechnete Dichte [g/ml]	1.351
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	0.018(3)
F (000)	736
Messbereich $\Theta$ [°]	2.3 – 27.5
Indexgrenzen	-21 ≤ h ≤ 21 -6 ≤ k ≤ 7 -23 ≤ l ≤ 23
Gemessene Reflexe	26831
Unabhängige Reflexe	3976
Beobachtete Reflexe ( $I > 2\sigma(I)$ )	3528
Endgültiger R-Wert ( $I > 2\sigma(I)$ ) <sup>[a]</sup>	$R_1 = 0.058$ $wR_2 = 0.119$
Unabh. Refl./Einschränk./Parameter	3976/0/246
Goodness-of-fit-on $F^2$ <sup>[b]</sup>	1.03

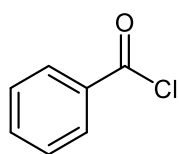
<sup>[a]</sup>  $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ ;  $wR_2 = [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [(wF_o^2)^2]]^{1/2}$ ;  $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$  mit  $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$

<sup>[b]</sup>  $GooF = S = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (m - n)]^{1/2}$ ,  $m = \text{Zahl der Reflexe}$ ,  $n = \text{Zahl der Parameter}$

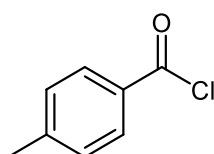


## 9 Molekülverzeichnis und Konkordanz

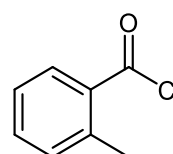
Laborjournal-Nummern bei selbst hergestellten Verbindungen in Klammern.



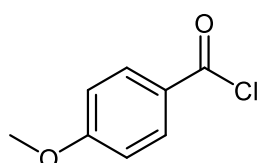
**1a**  
C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClO  
[140.57]



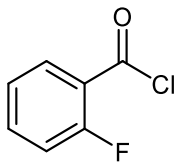
**1b**  
C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO  
[154.59]



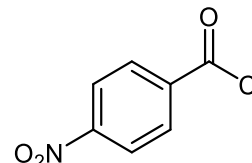
**1c**  
C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO  
[154.59]



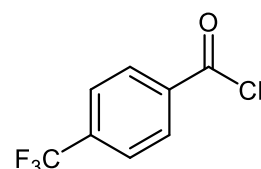
**1d**  
C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub>  
[170.59]



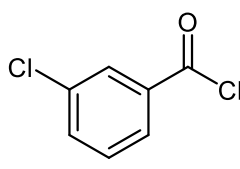
**1e**  
C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClFO  
[158.56]



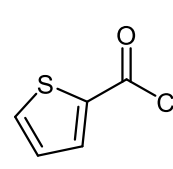
**1f**  
C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>3</sub>  
[185.56]



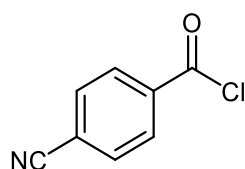
**1g**  
C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>O  
[208.56]



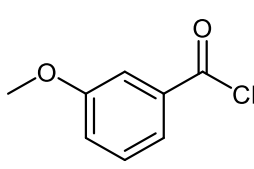
**1h**  
C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>O  
[175.01]



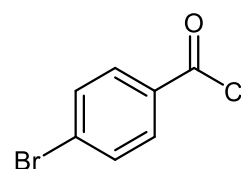
**1j**  
C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>ClOS  
[146.59]



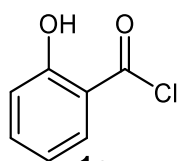
**1k**  
C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClNO  
[165.58]



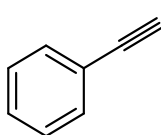
**1l**  
C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub>  
[170.59]



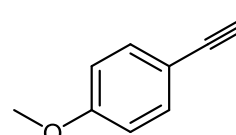
**1m**  
C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrClO  
[219.46]



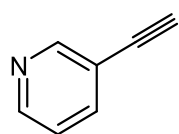
**1n**  
C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub>  
[156.57]



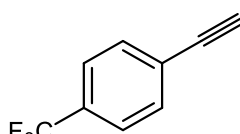
**2a**  
C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>  
[102.14]



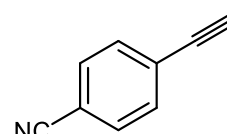
**2b**  
C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O  
[132.16]



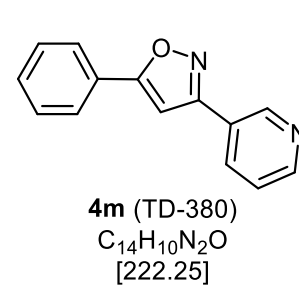
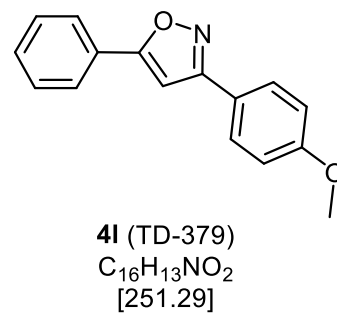
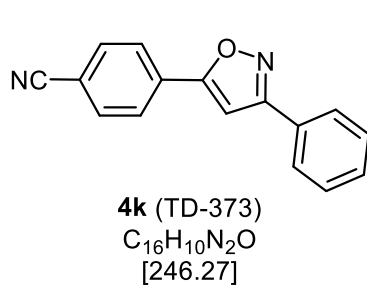
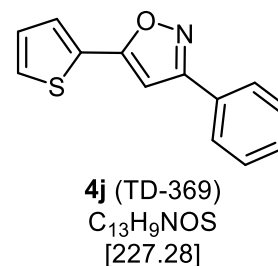
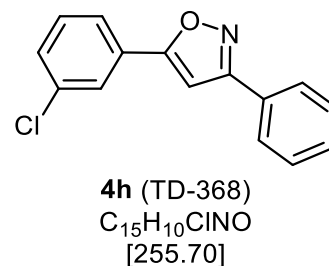
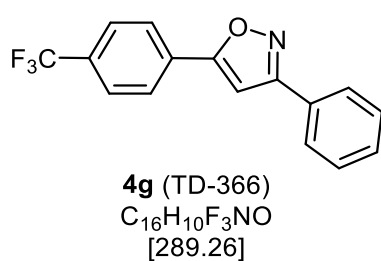
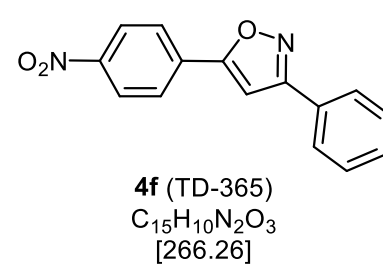
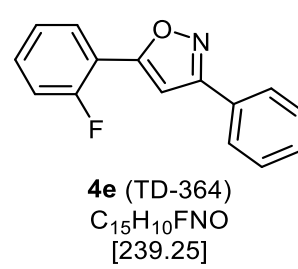
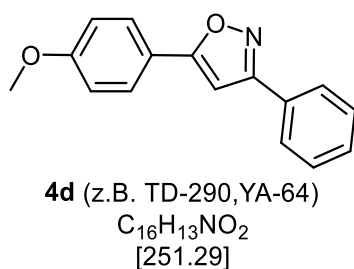
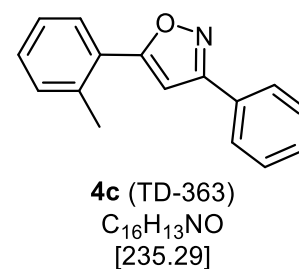
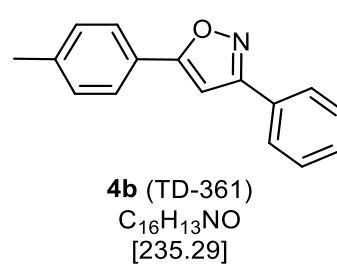
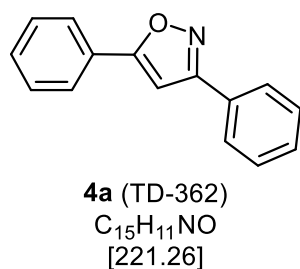
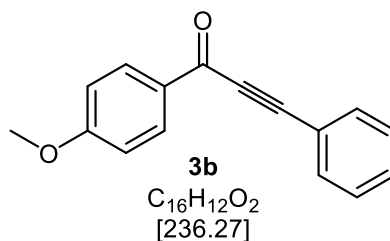
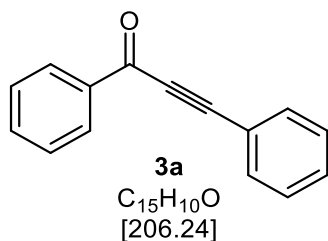
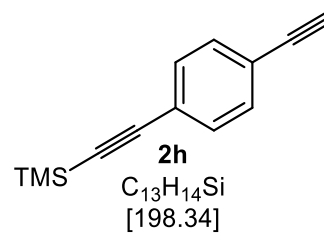
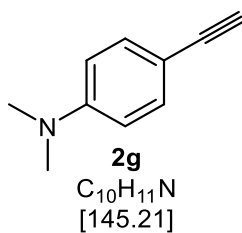
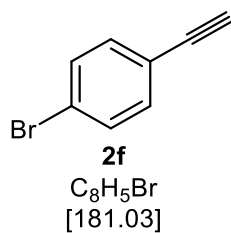
**2c**  
C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N  
[103.12]

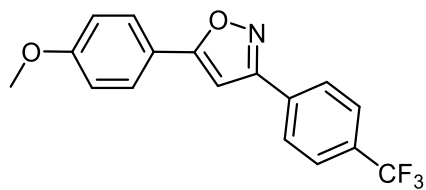


**2d**  
C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>  
[170.13]

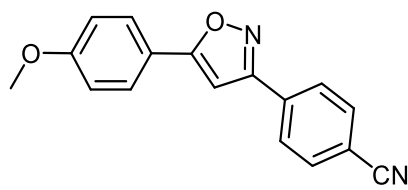


**2e**  
C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>N  
[127.15]

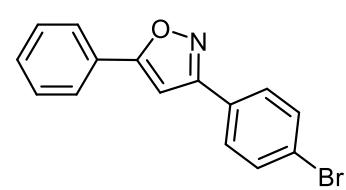




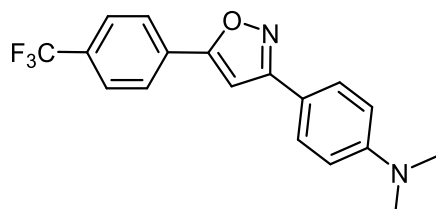
**4n** (TD-400)  
 $C_{17}H_{12}F_3NO_2$   
 [319.28]



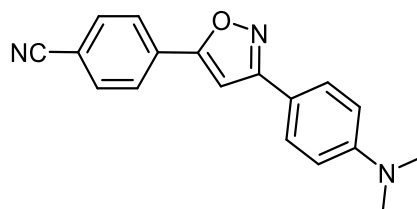
**4o** (TD-404)  
 $C_{17}H_{12}N_2O_2$   
 [276.30]



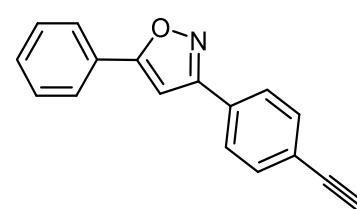
**4p** (TD-411)  
 $C_{15}H_{10}BrNO$   
 [300.16]



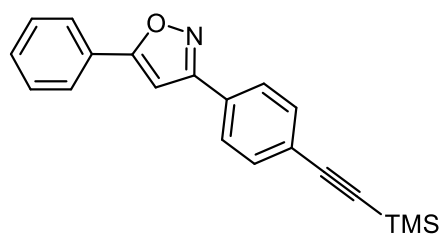
**4q** (TD-490)  
 $C_{18}H_{15}F_3N_2O$   
 [332.33]



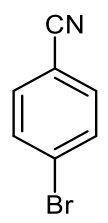
**4r** (TD-491)  
 $C_{18}H_{15}N_3O$   
 [289.34]



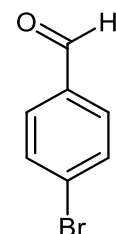
**4s** (TD-415)  
 $C_{17}H_{11}NO$   
 [245.28]



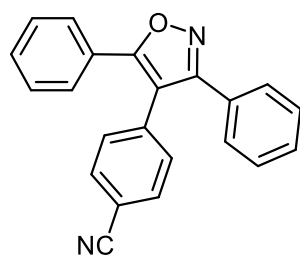
**4s(g)** (TD-412)  
 $C_{20}H_{19}NOSi$   
 [317.46]



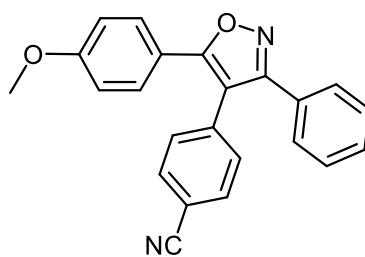
**5a**  
 $C_7H_4BrN$   
 [182.02]



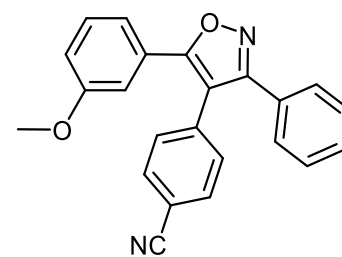
**5b**  
 $C_7H_5BrO$   
 [185.02]



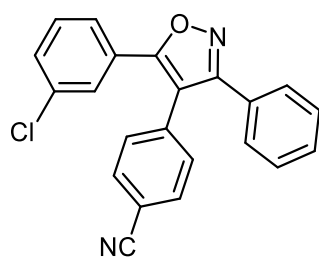
**6a** (NL-32)  
 $C_{22}H_{14}N_2O$   
 [322.37]



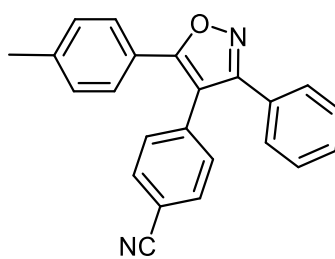
**6b** (NL-26)  
 $C_{23}H_{16}N_2O_2$   
 [352.39]



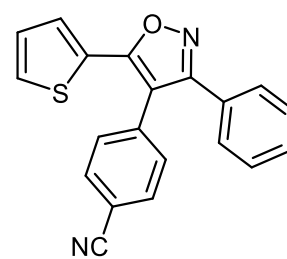
**6c** (NL-37)  
 $C_{23}H_{16}N_2O_2$   
 [352.39]



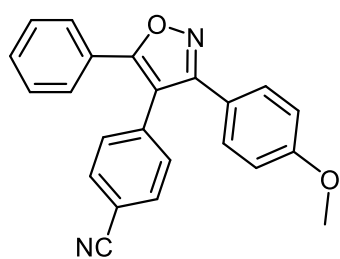
**6d** (NL-44)  
 $C_{22}H_{13}ClN_2O$   
 [356.81]



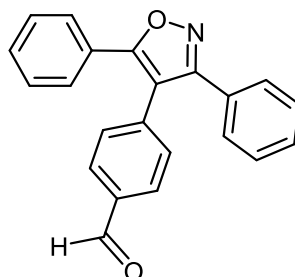
**6e** (NL-25)  
 $C_{23}H_{16}N_2O$   
 [336.39]



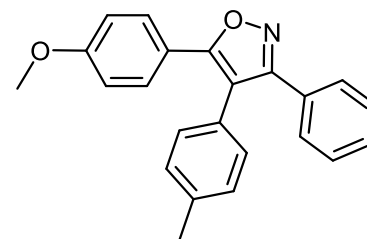
**6f** (NL-53)  
 $C_{20}H_{12}N_2OS$   
 [328.39]



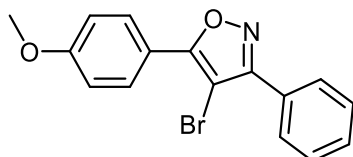
**6g** (NL-27)  
 $C_{23}H_{16}N_2O_2$   
 [352.39]



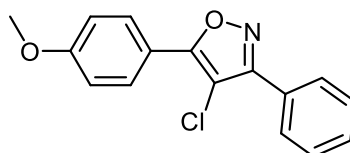
**6h** (TD-499)  
 $C_{22}H_{15}NO_2$   
 [325.37]



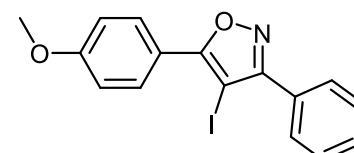
**6j** (TD-325,337)  
 $C_{23}H_{19}NO_2$   
 [341.41]



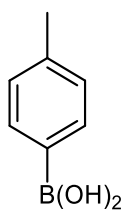
**7a** (TD-243)  
 $C_{16}H_{12}BrNO_2$   
 [330.18]



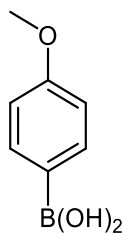
**7b** (TD-326)  
 $C_{16}H_{12}ClNO_2$   
 [285.73]



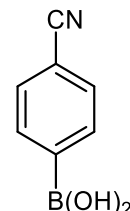
**7c**  
 $C_{16}H_{12}INO_2$   
 [377.18]



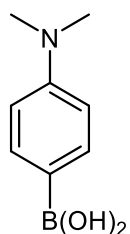
**8a**  
 $C_7H_9BO_2$   
 [135.96]



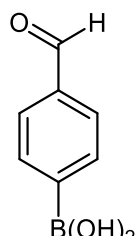
**8b**  
 $C_7H_9BO_3$   
 [151.96]



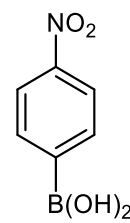
**8c**  
 $C_7H_6BNO_2$   
 [146.94]



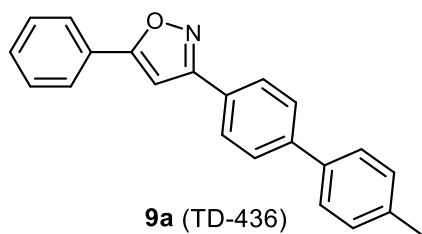
**8d**  
 $C_8H_{12}BNO_2$   
 [165.00]



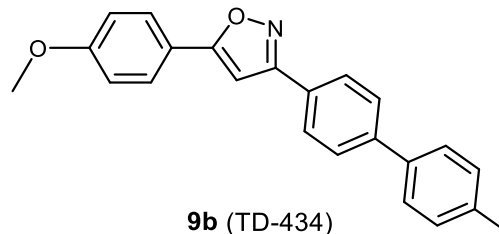
**8e**  
 $C_7H_7BO_3$   
 [149.94]



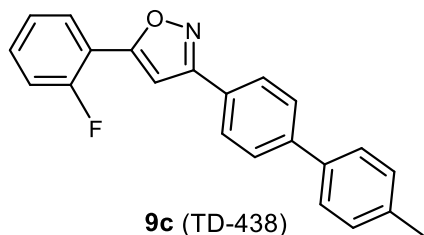
**8f**  
 $C_6H_6BNO_4$   
 [166.93]



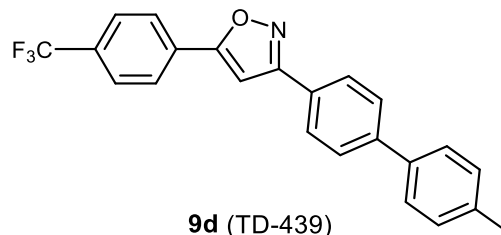
**9a** (TD-436)  
 $C_{22}H_{17}NO$   
 [311.38]



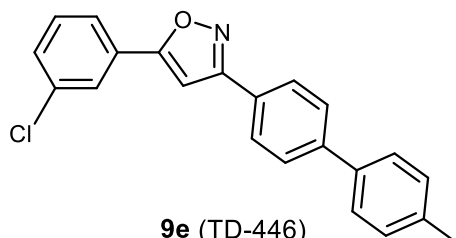
**9b** (TD-434)  
 $C_{23}H_{19}NO_2$   
 [341.41]



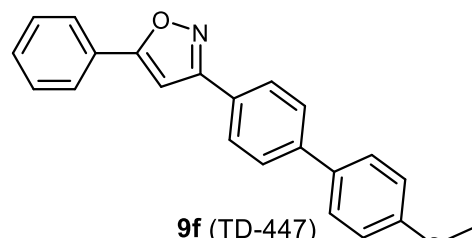
**9c** (TD-438)  
C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>FNO  
[329.37]



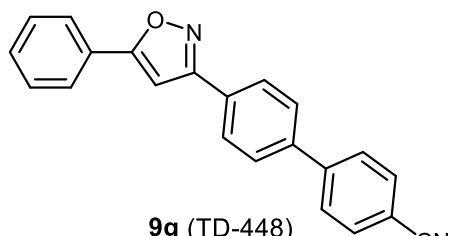
**9d** (TD-439)  
C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO  
[379.38]



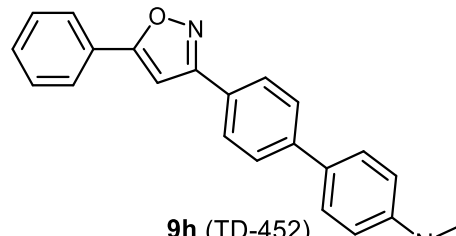
**9e** (TD-446)  
C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClNO  
[345.83]



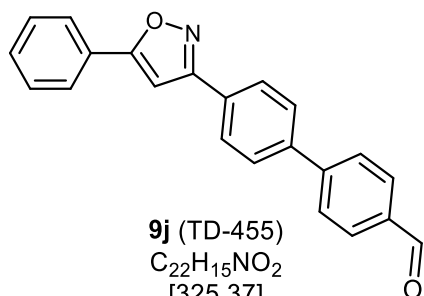
**9f** (TD-447)  
C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
[327.38]



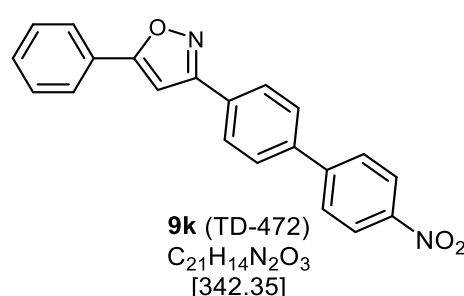
**9g** (TD-448)  
C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O  
[322.37]



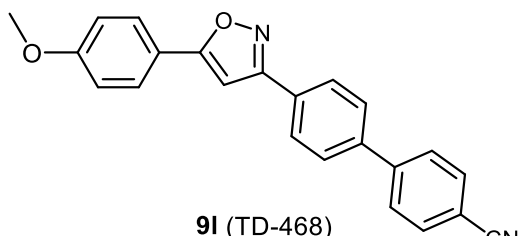
**9h** (TD-452)  
C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O  
[340.43]



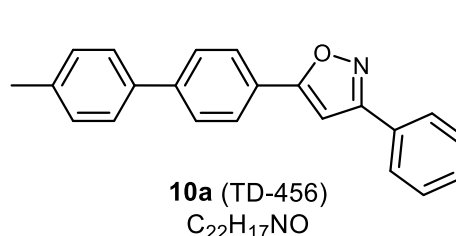
**9j** (TD-455)  
C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
[325.37]



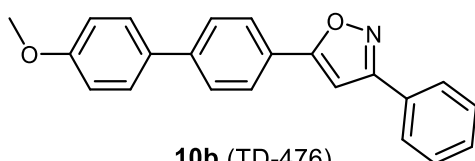
**9k** (TD-472)  
C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
[342.35]



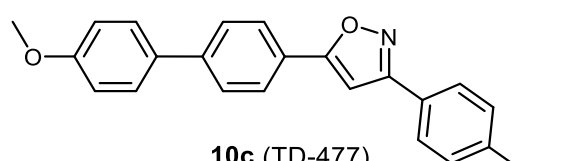
**9l** (TD-468)  
C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
[352.39]



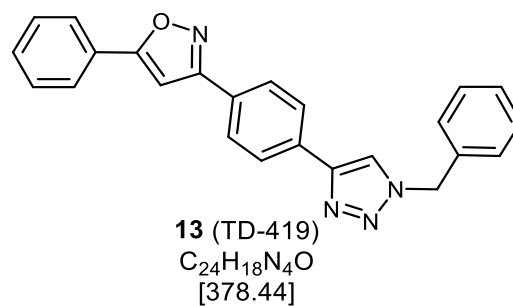
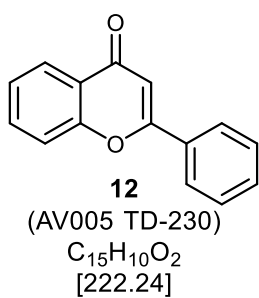
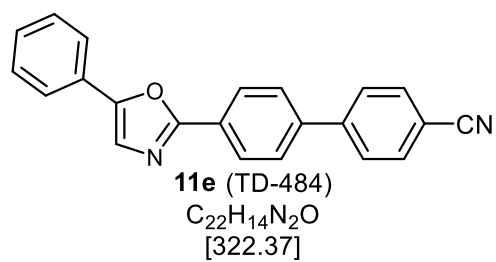
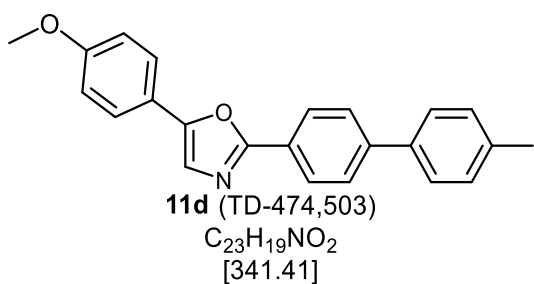
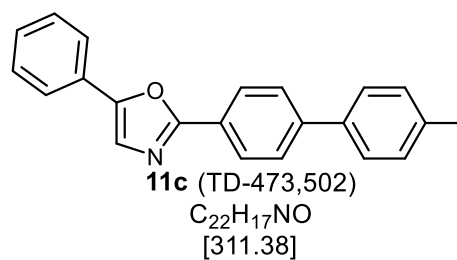
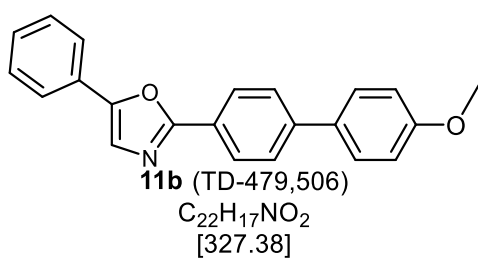
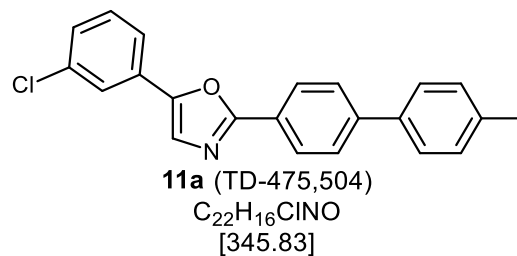
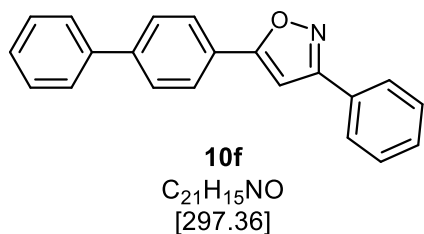
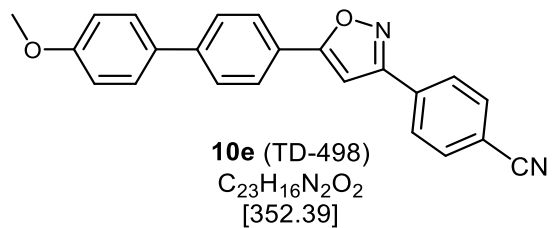
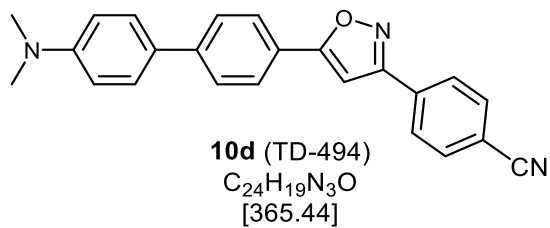
**10a** (TD-456)  
C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO  
[311.38]



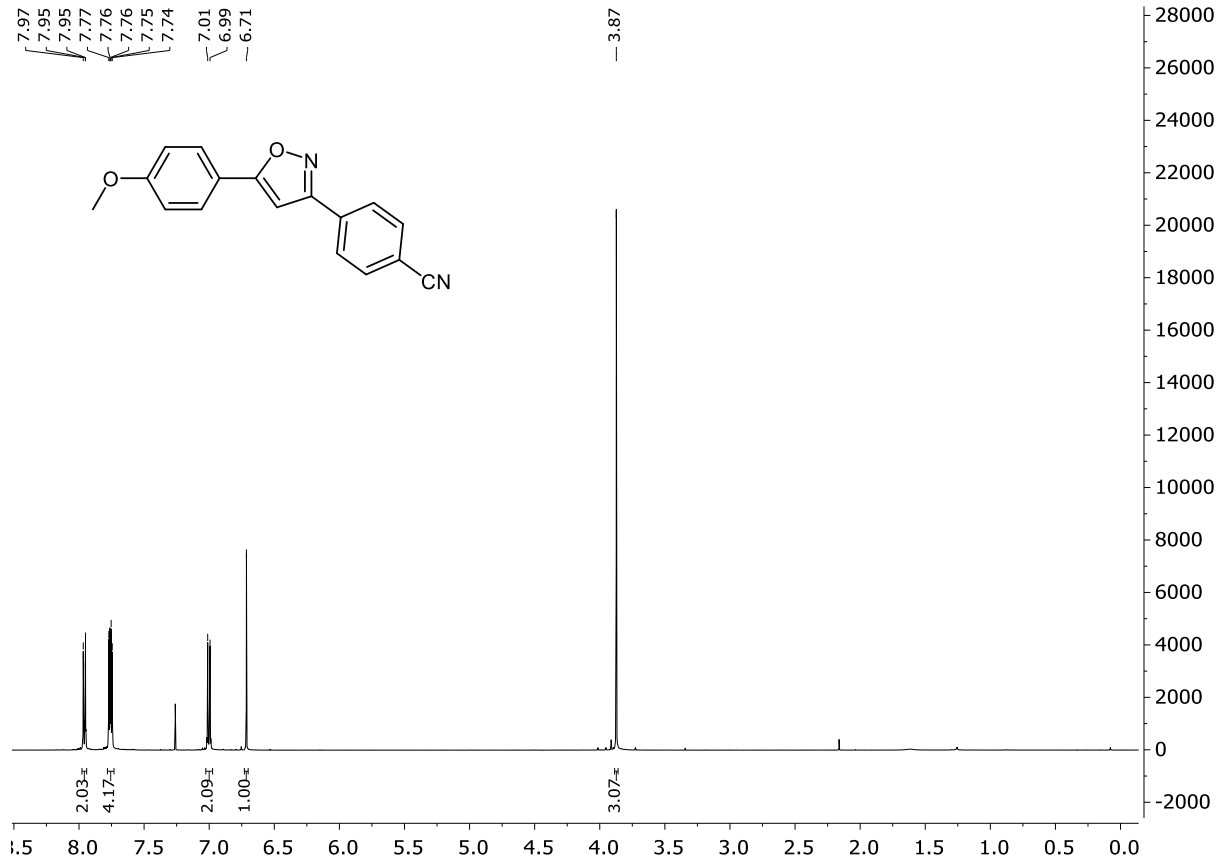
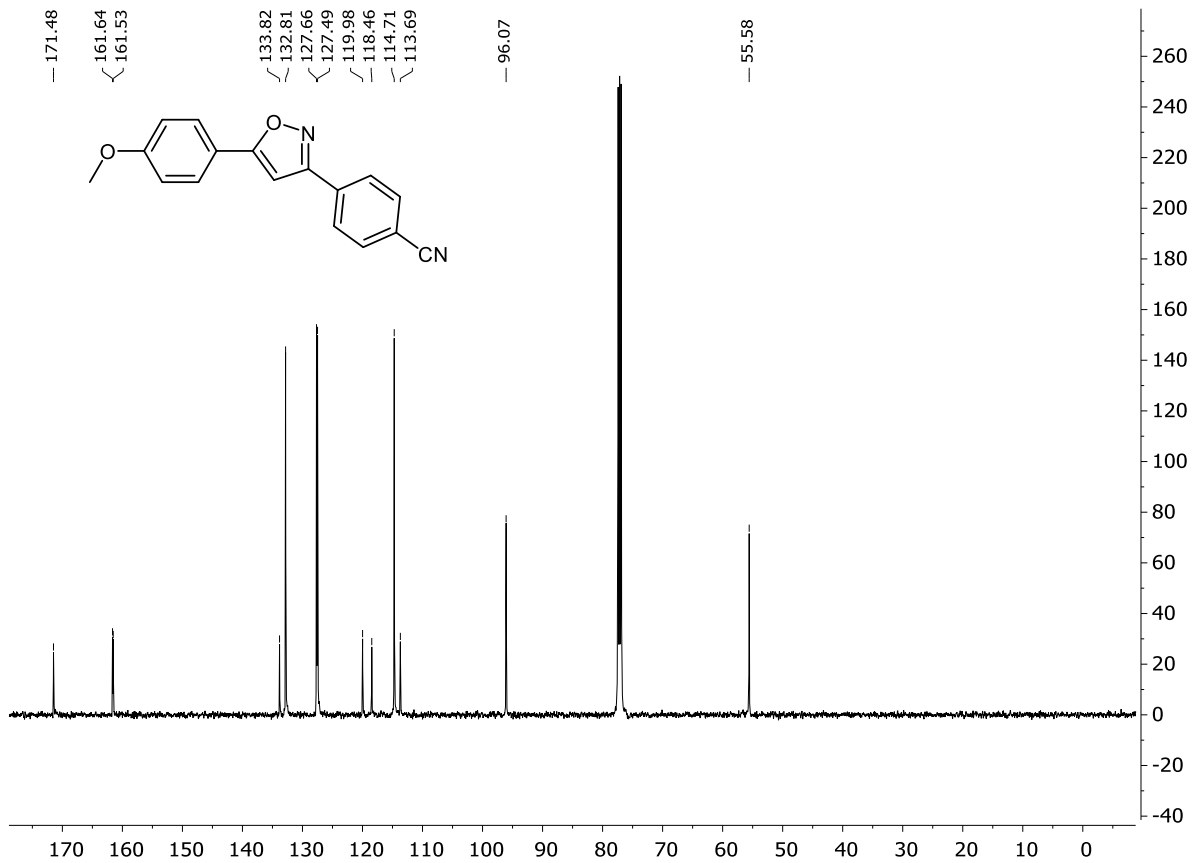
**10b** (TD-476)  
C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
[327.38]



**10c** (TD-477)  
C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>  
[395.38]

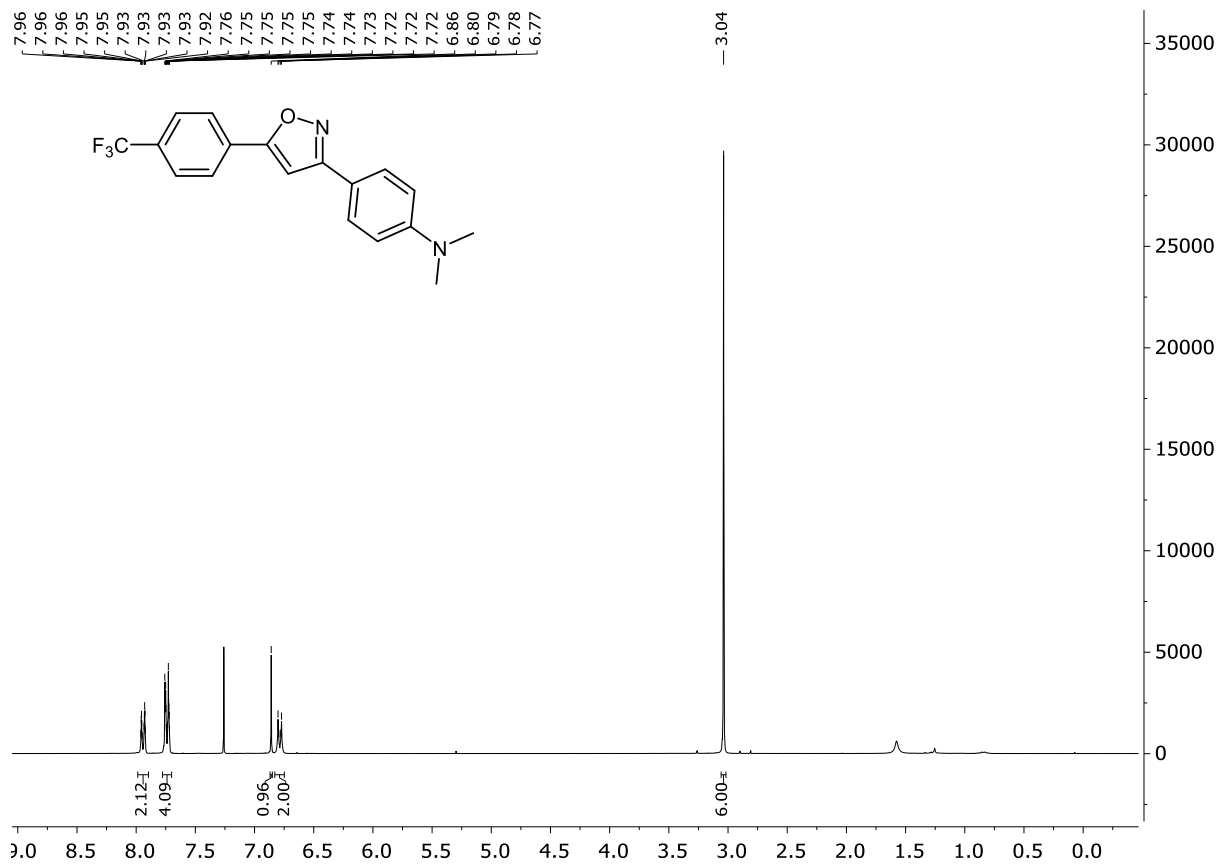


## 10 NMR-Spektren

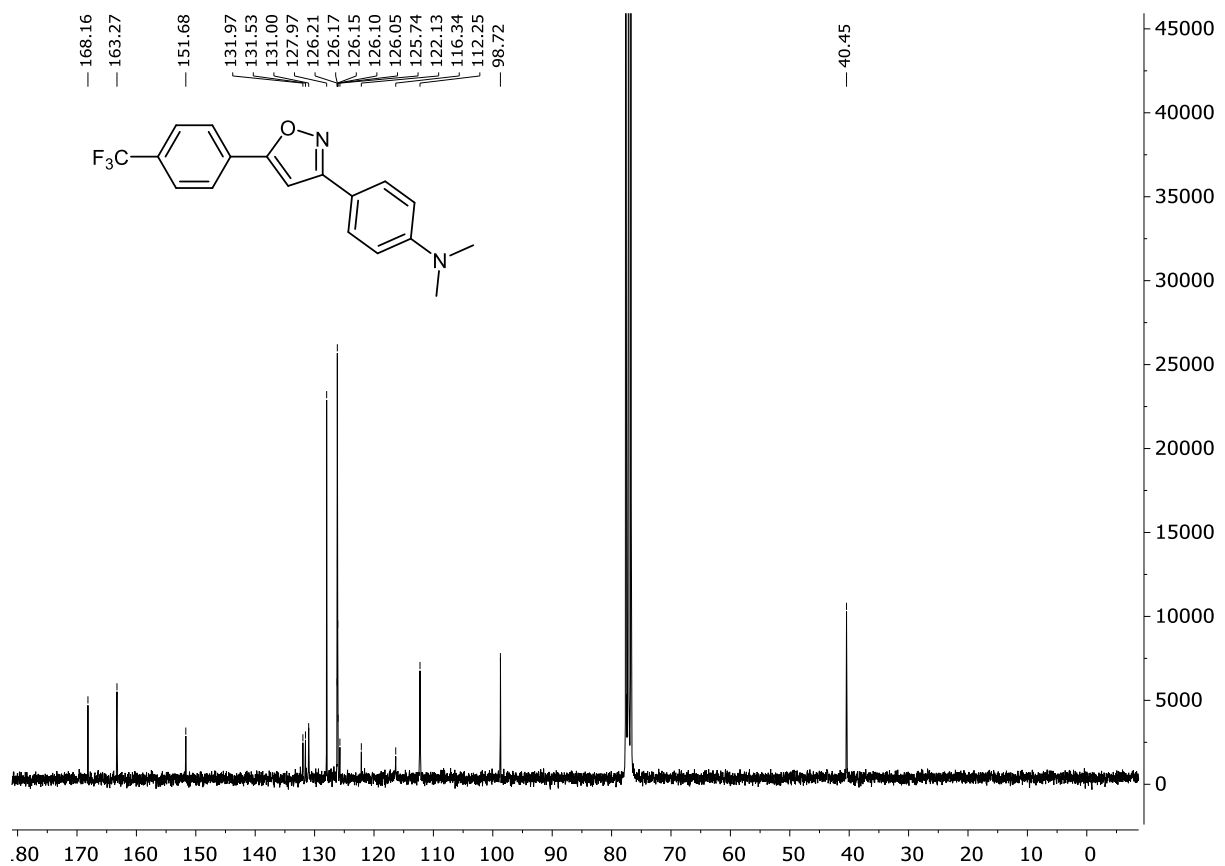
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **4o** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **4o** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

# 10 NMR-Spektren

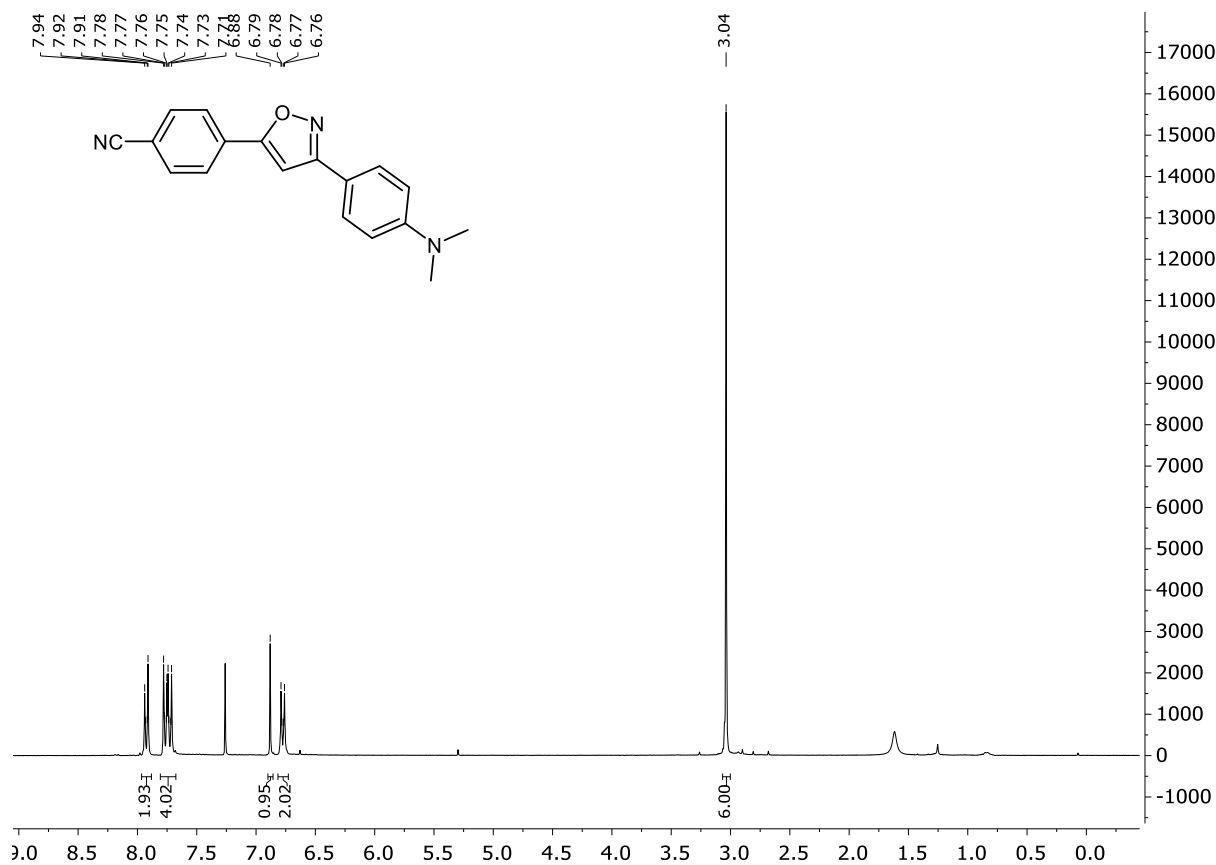
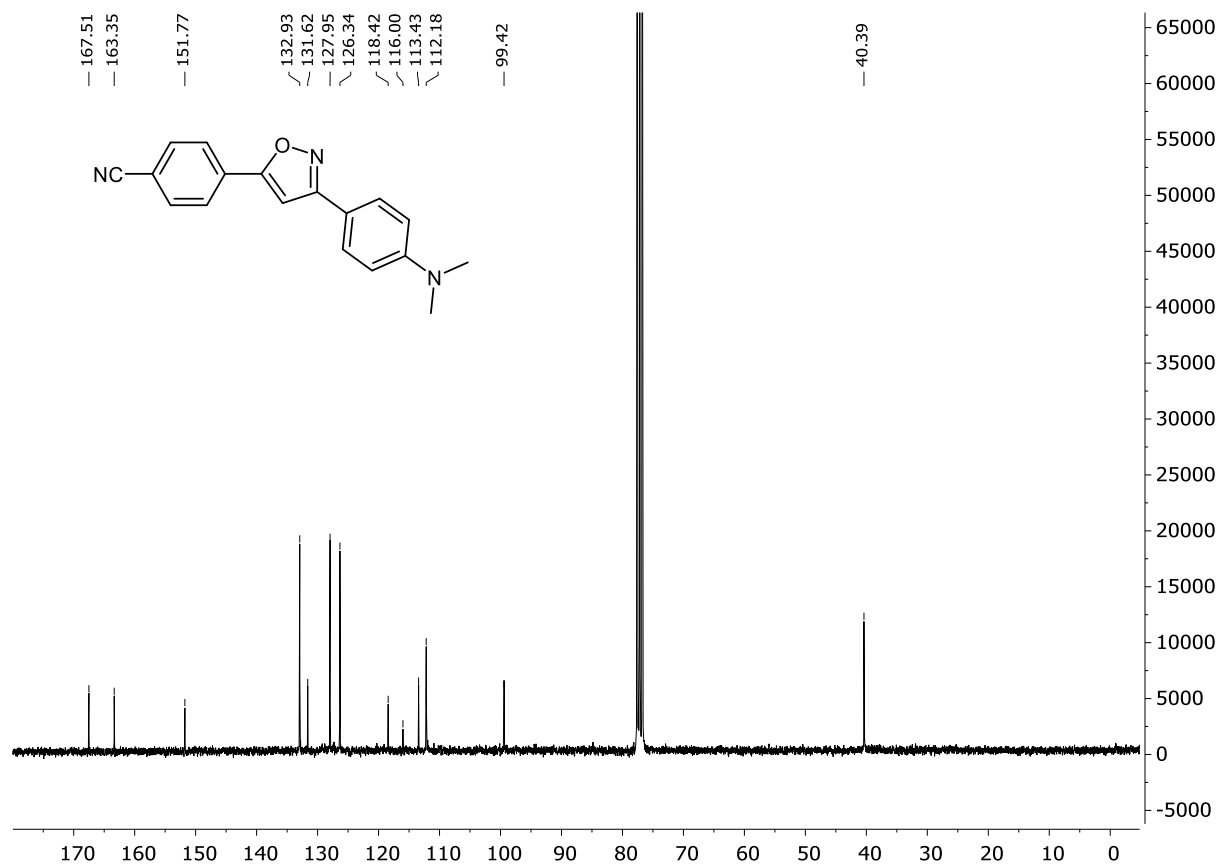
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **4q** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **4q** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

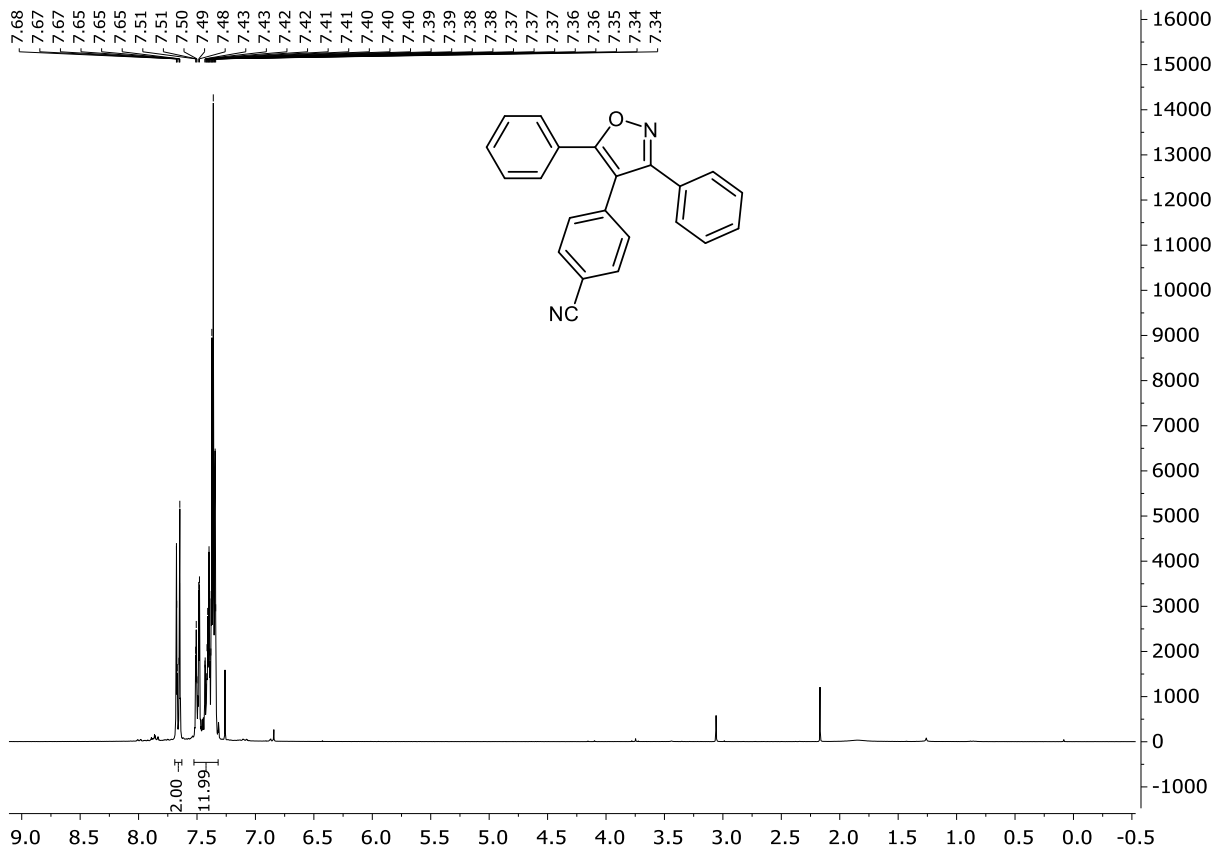




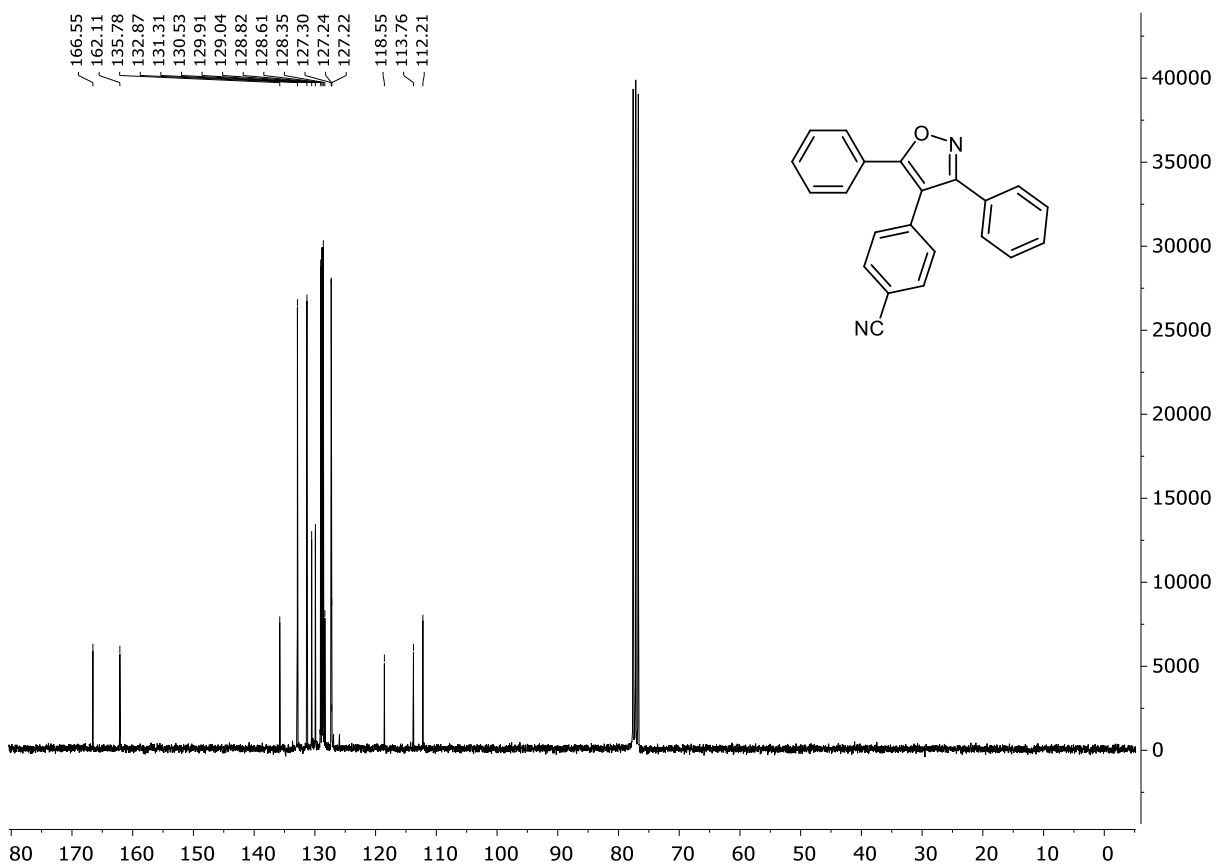
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4r** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K): $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **4r** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

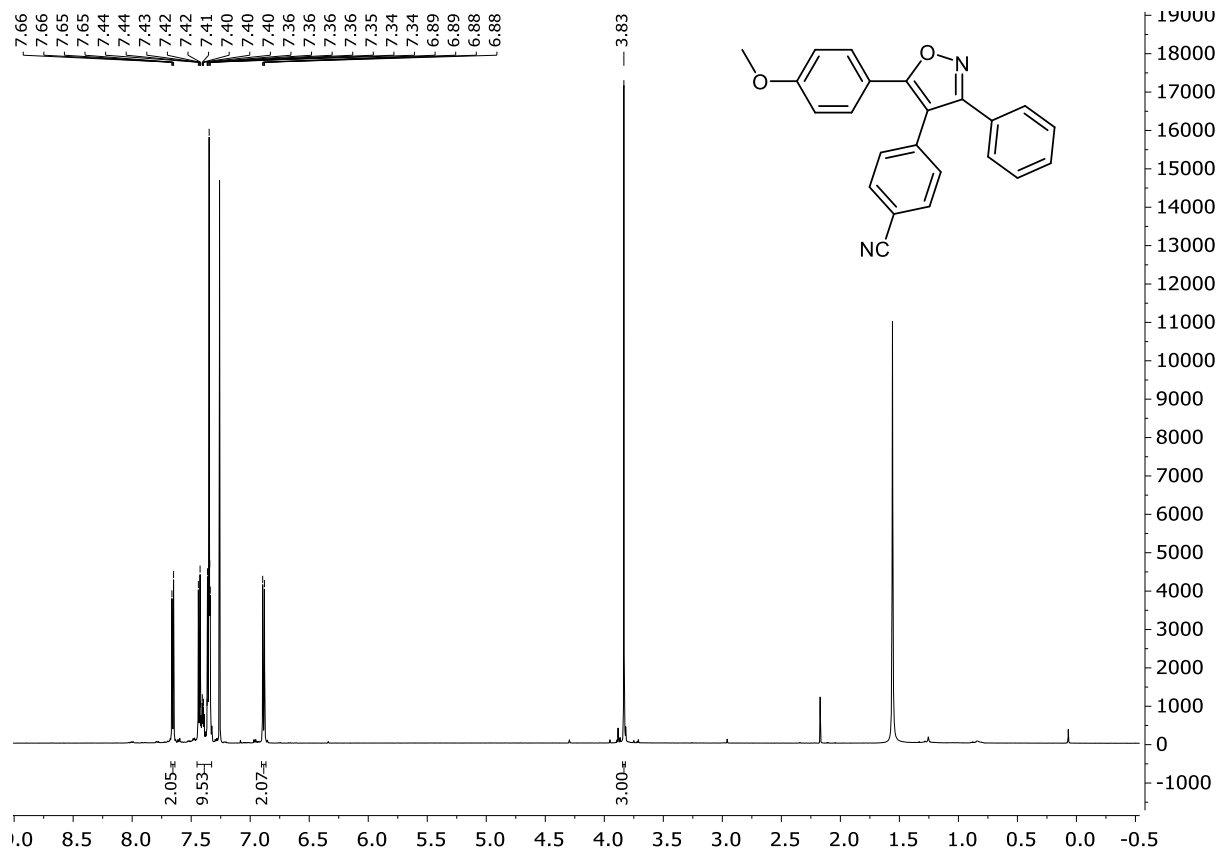
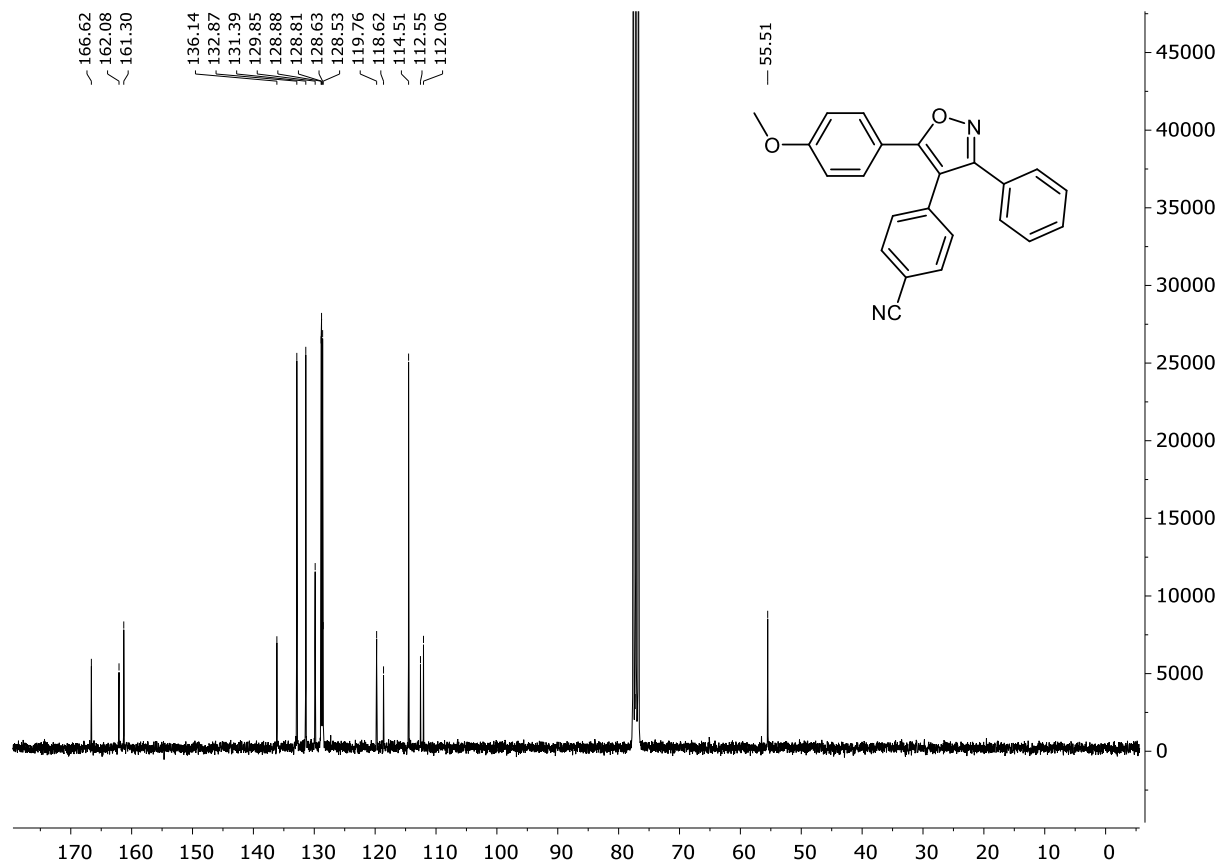
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6a** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



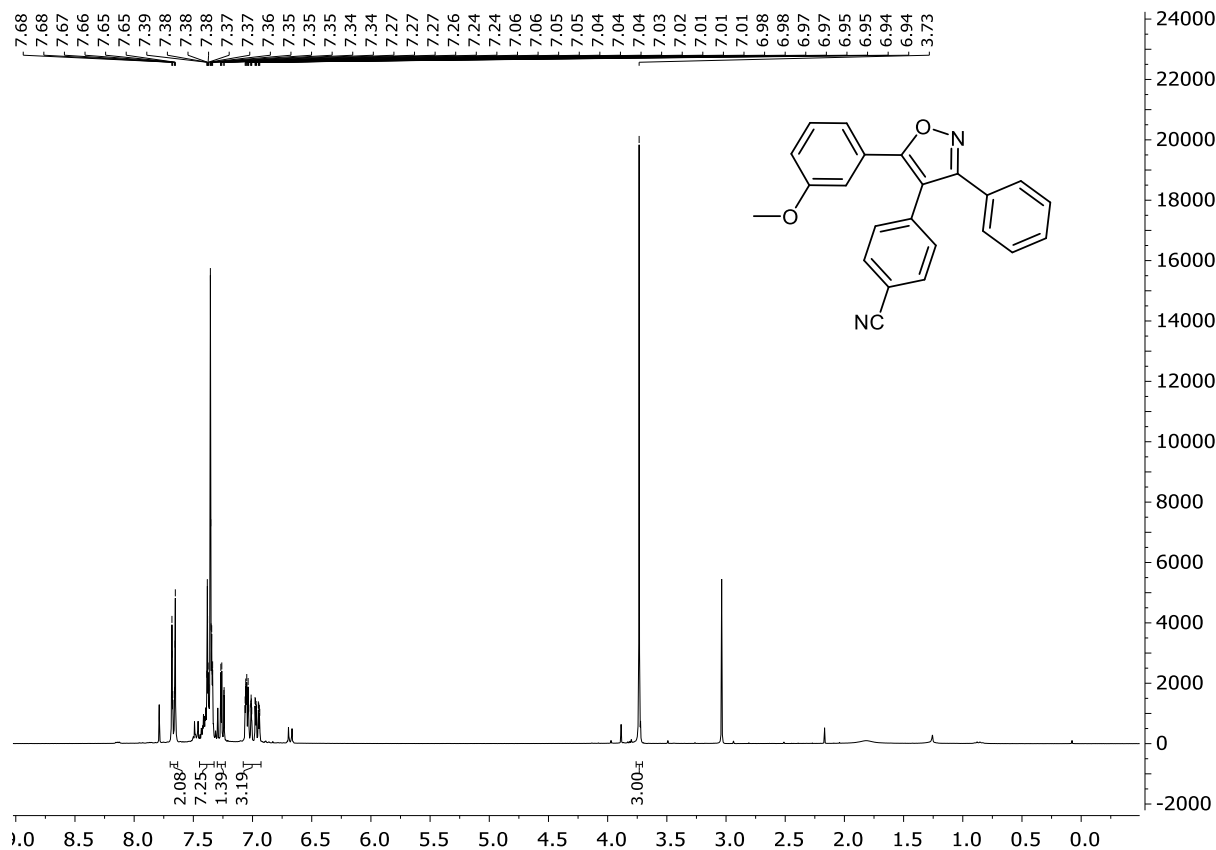
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **6a** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



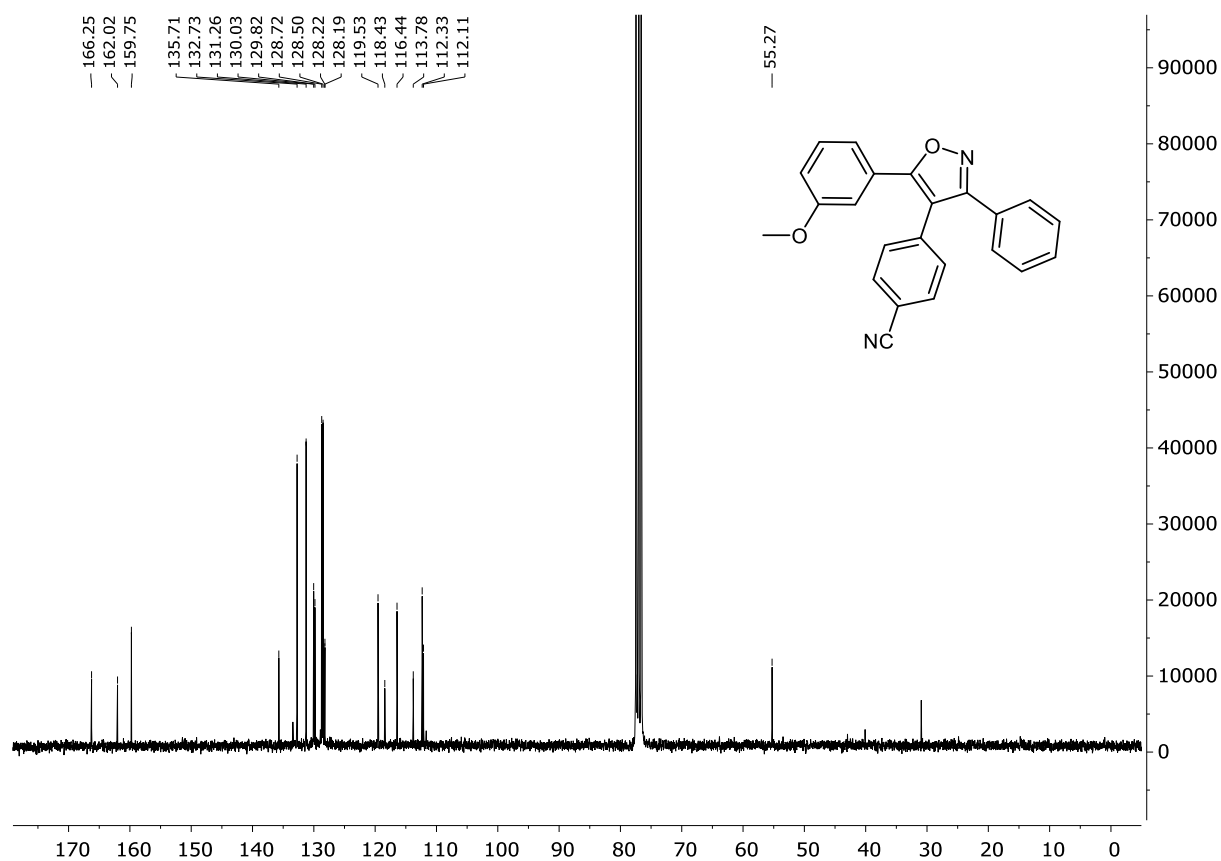
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6b** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **6b** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

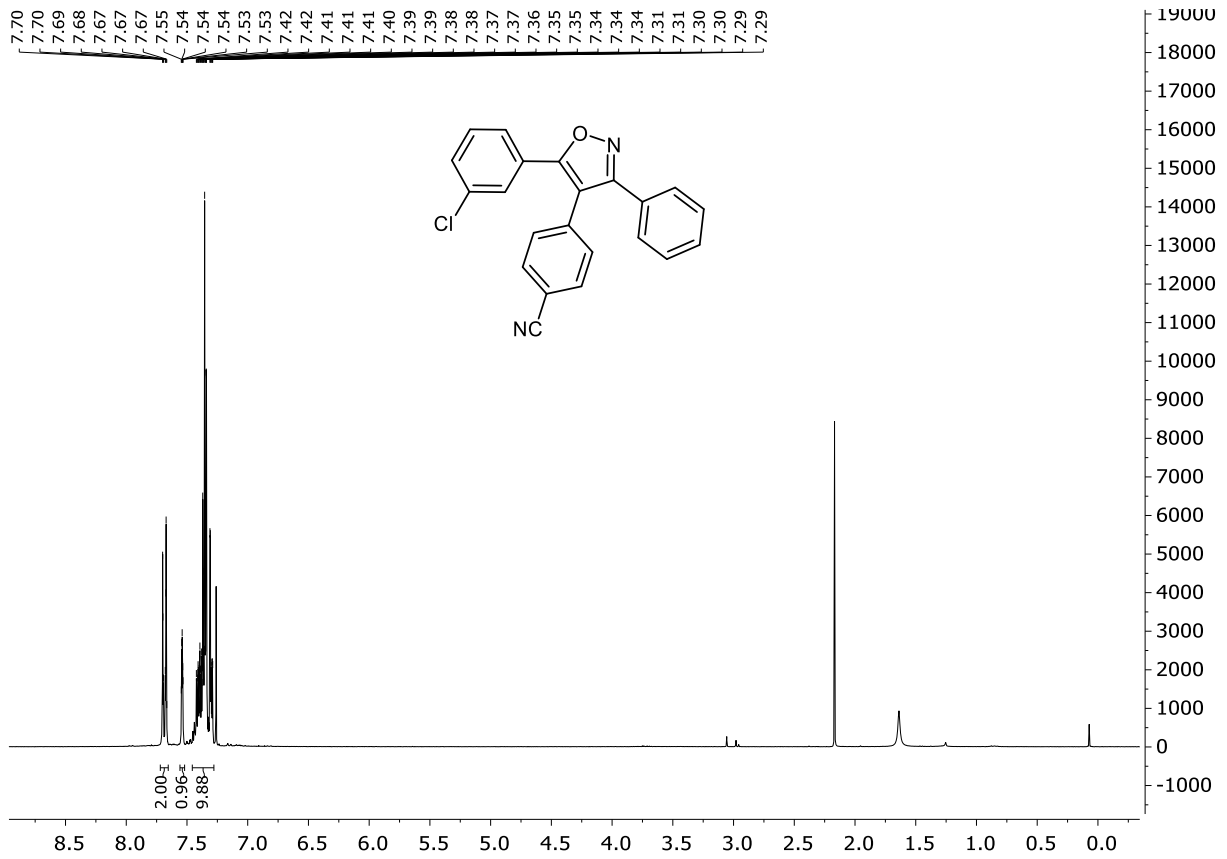
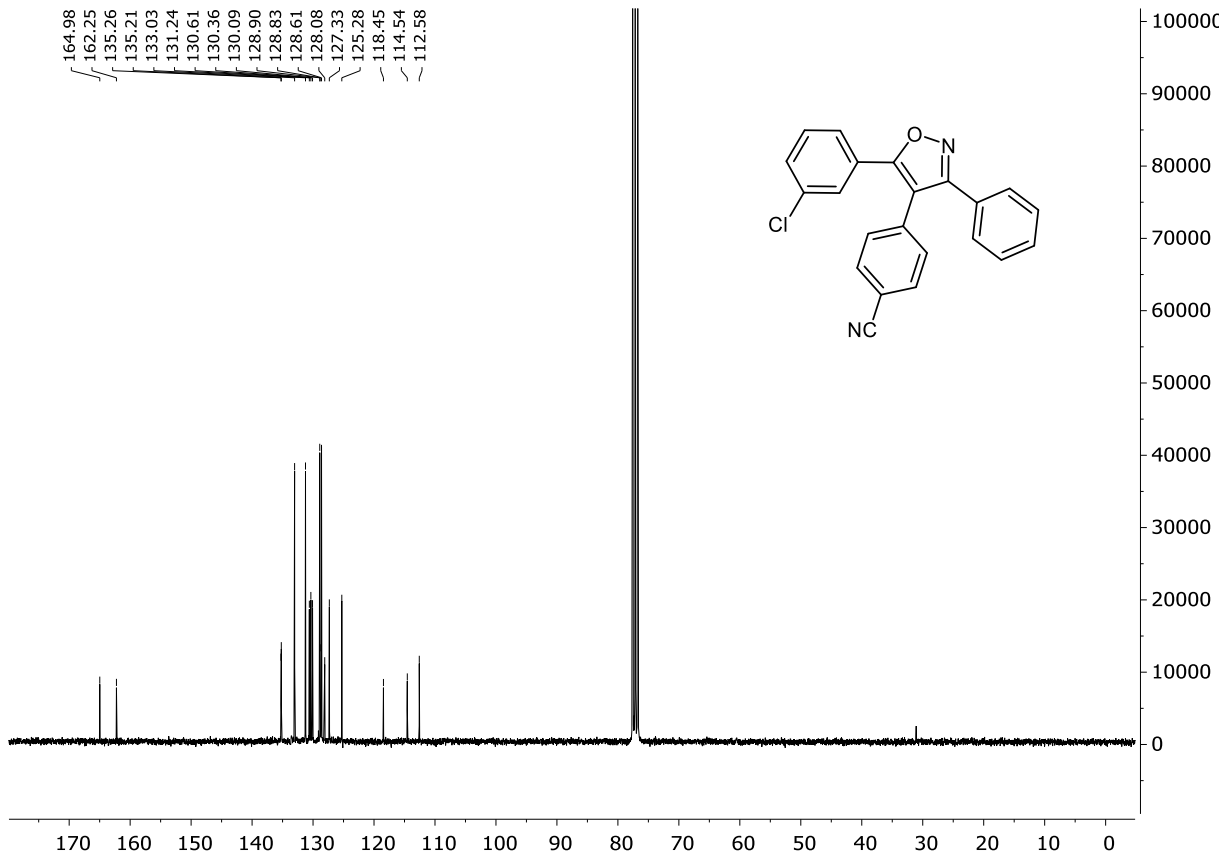
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6c** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



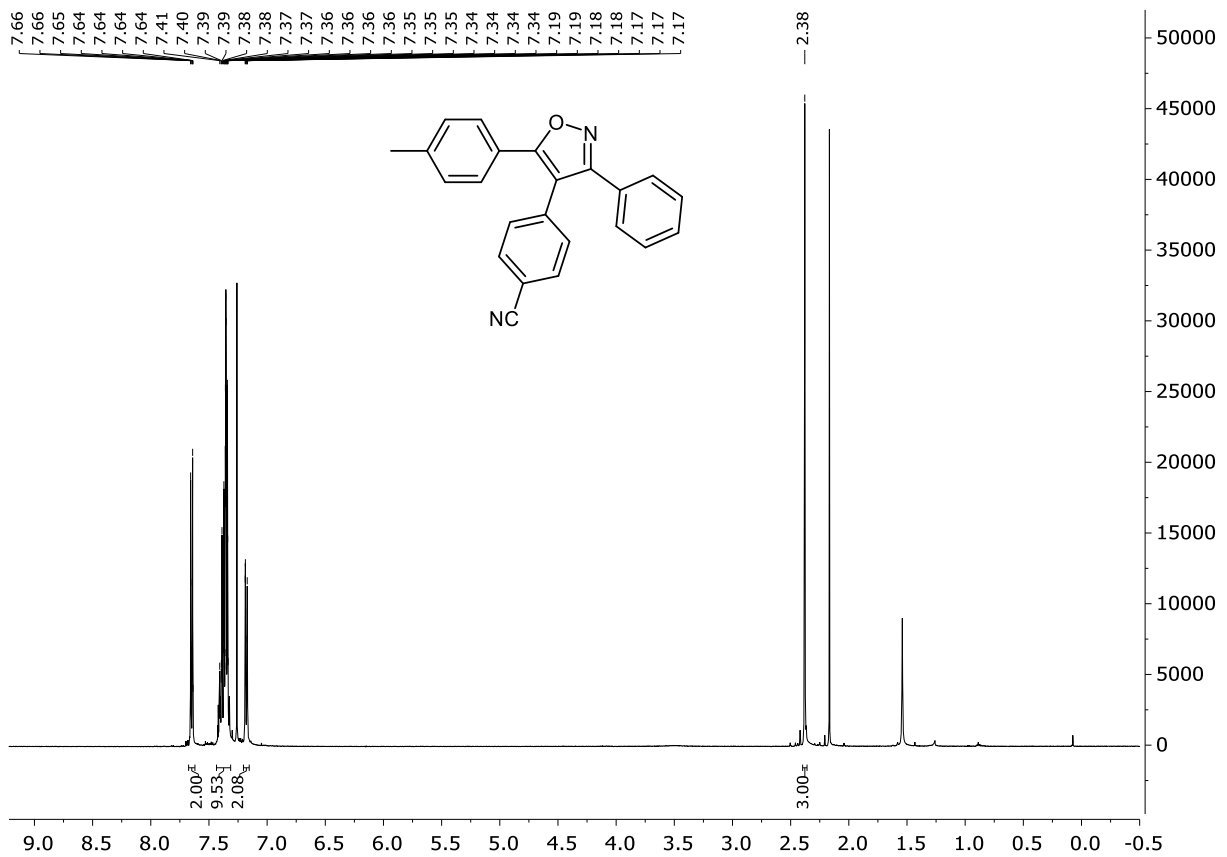
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **6c** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



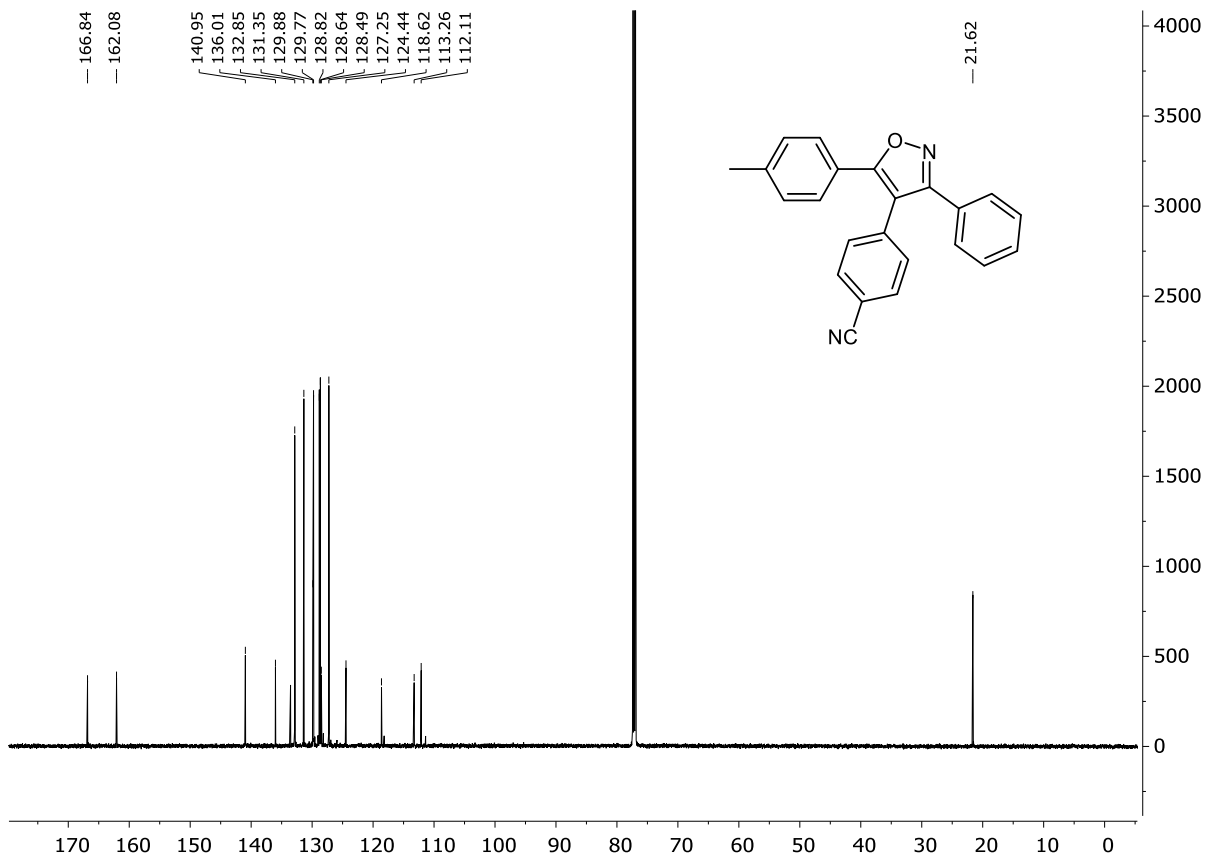
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6d** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **6d** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

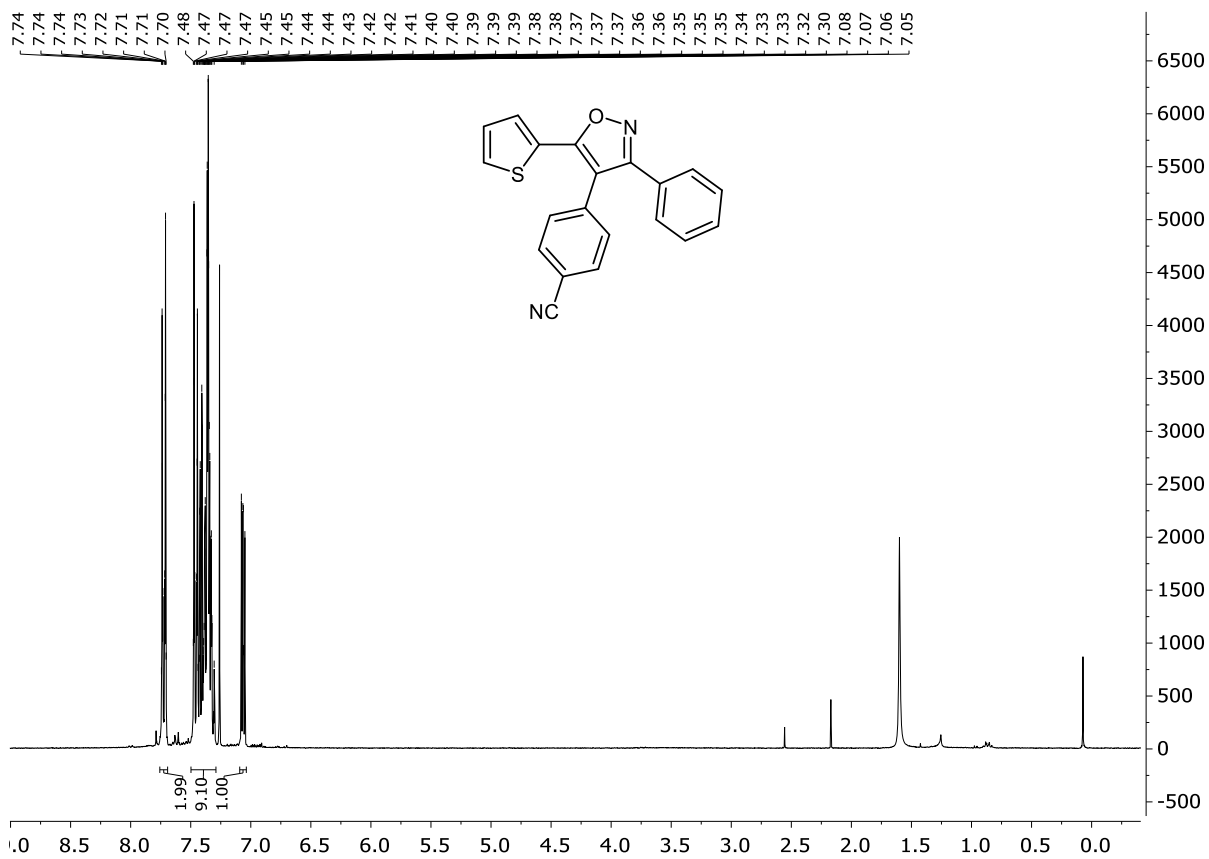
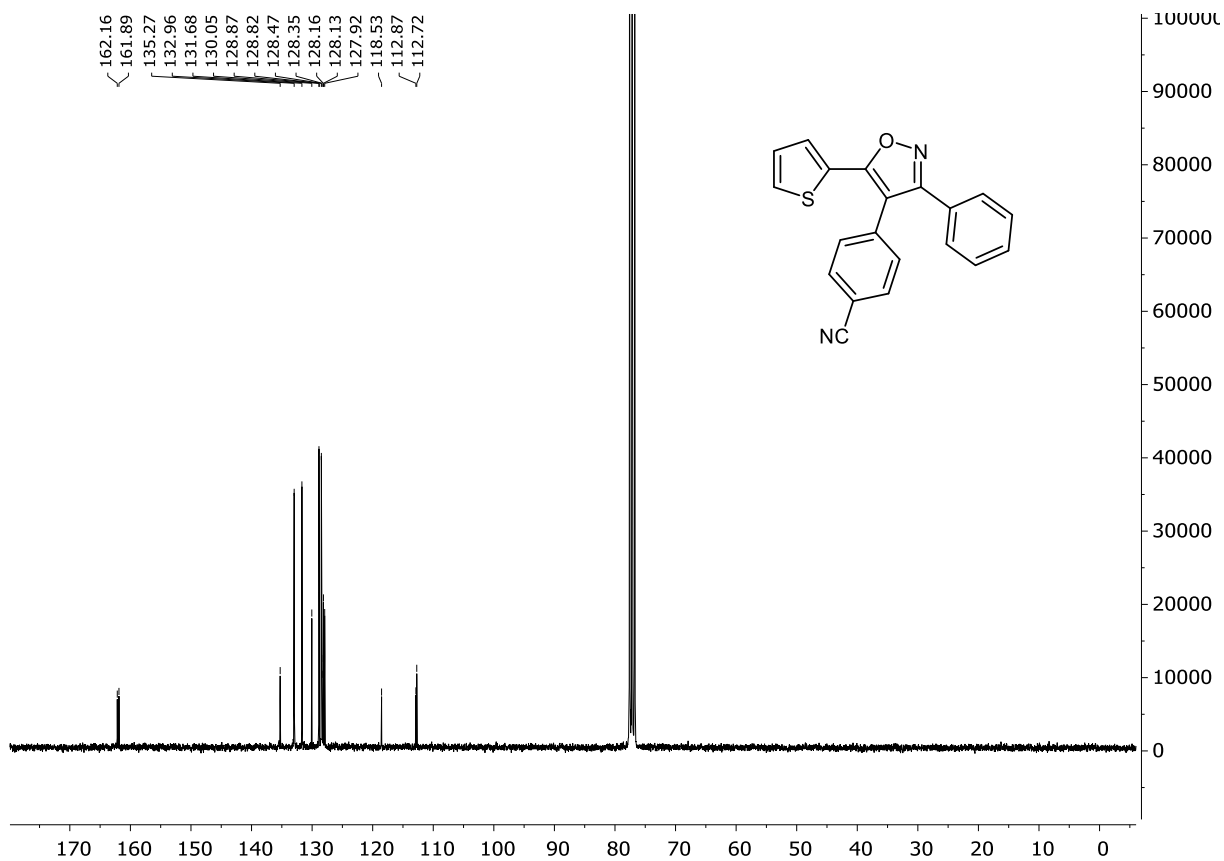
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6e** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



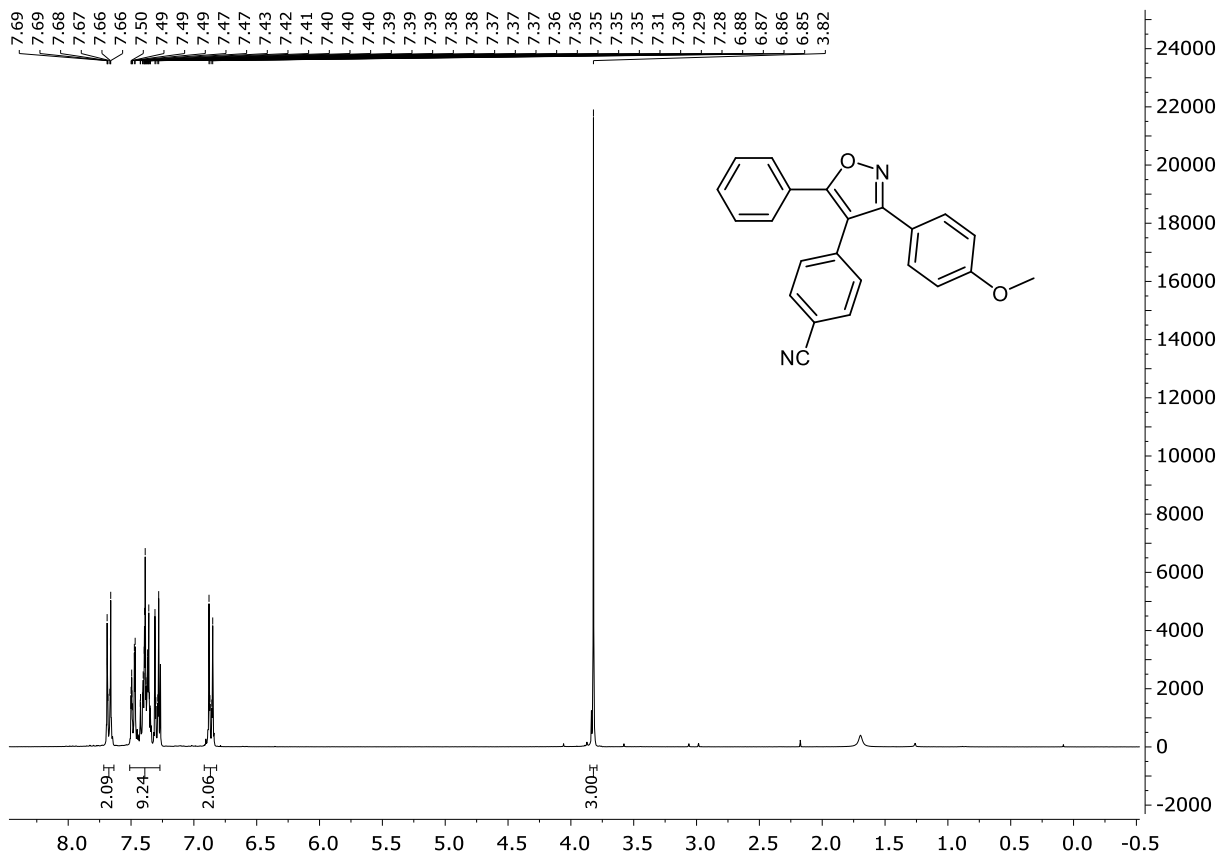
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **6e** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



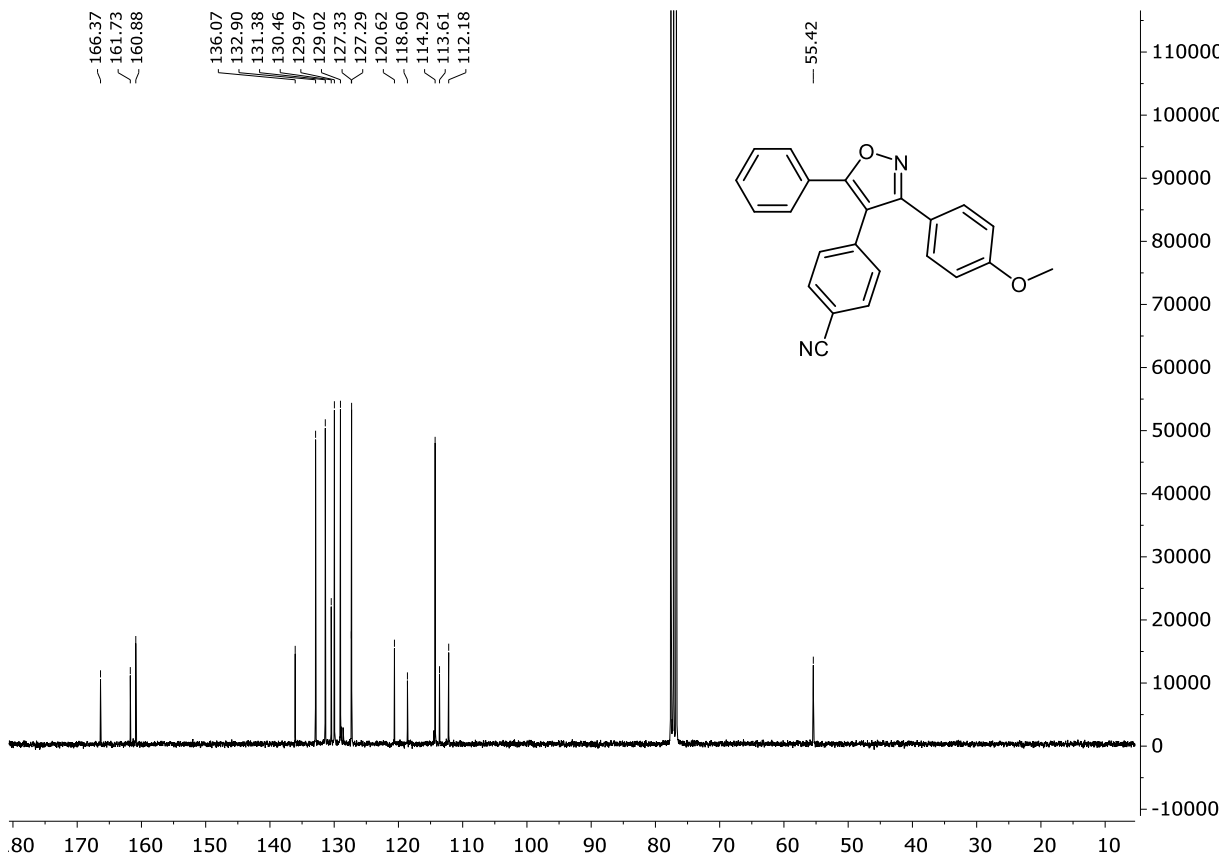
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6f** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **6f** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

# 10 NMR-Spektren

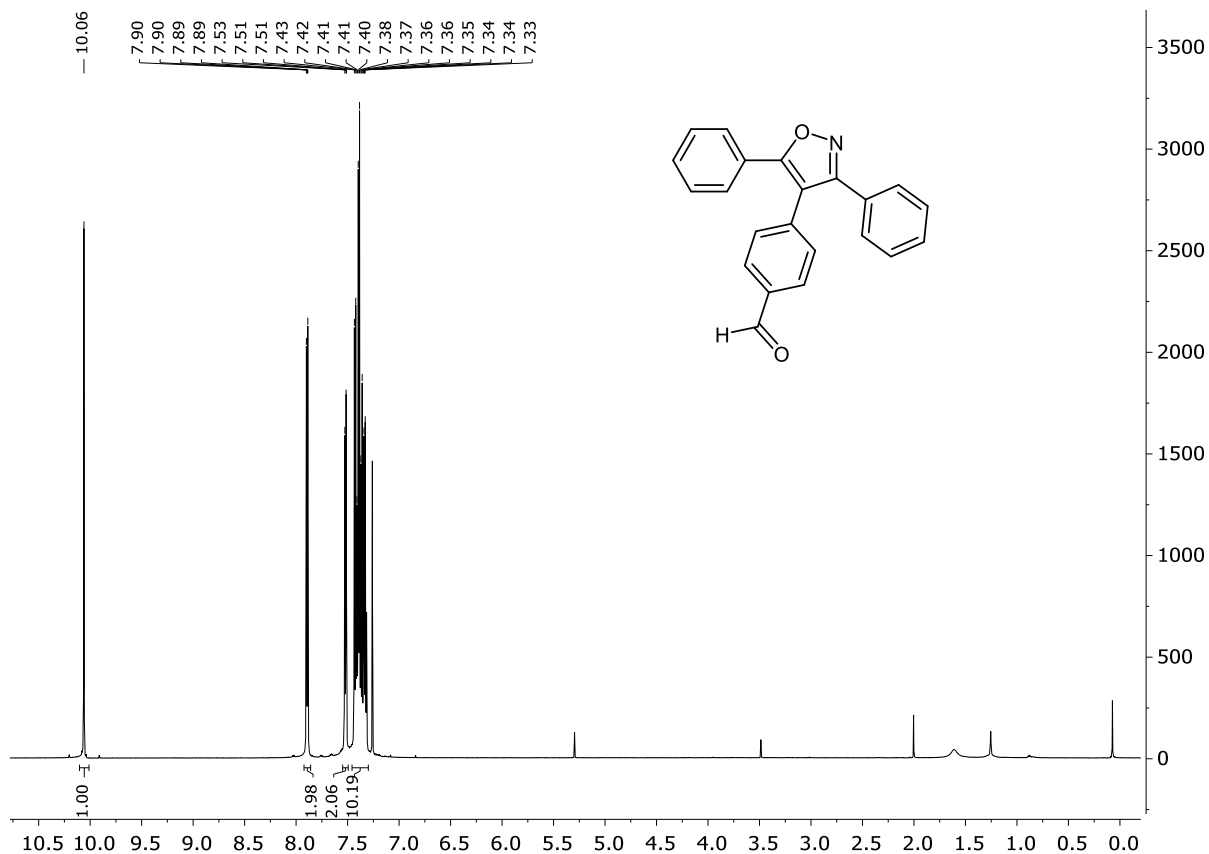
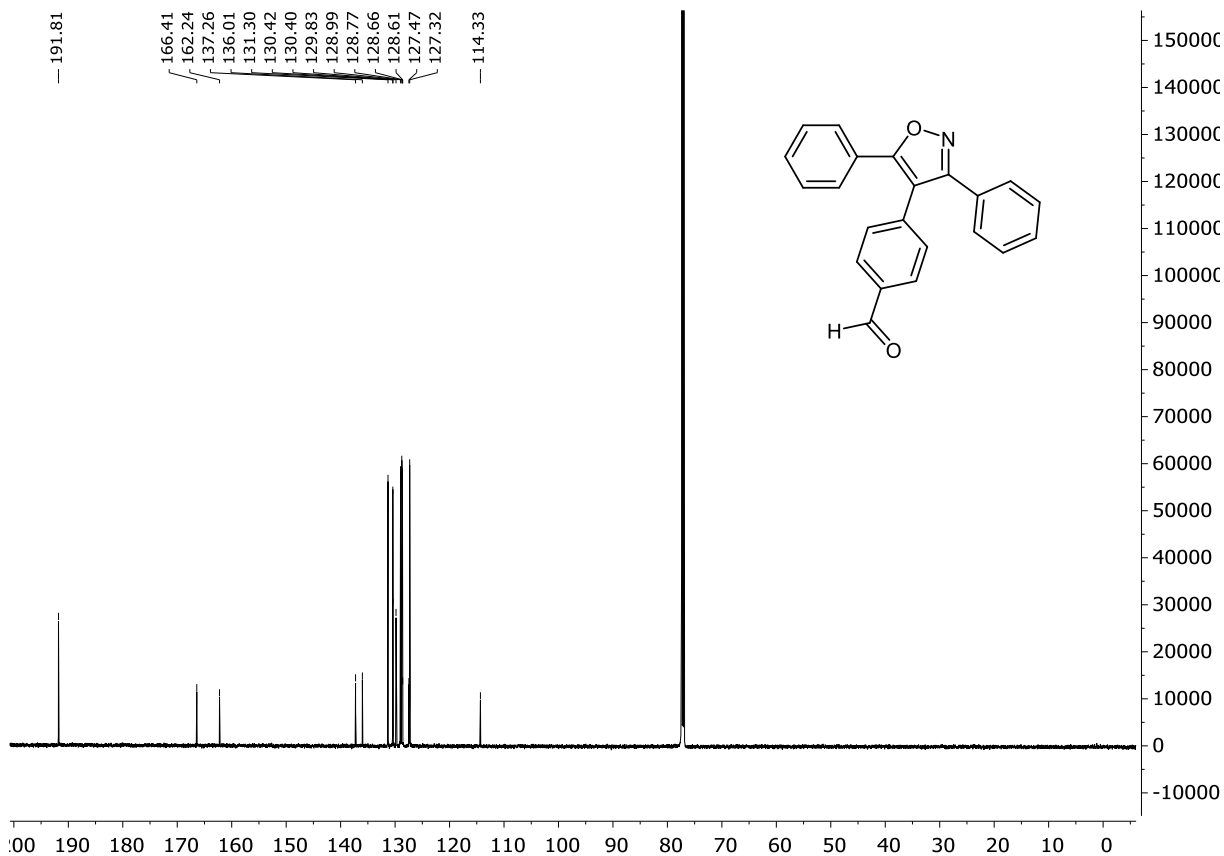
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6g** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **6g** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

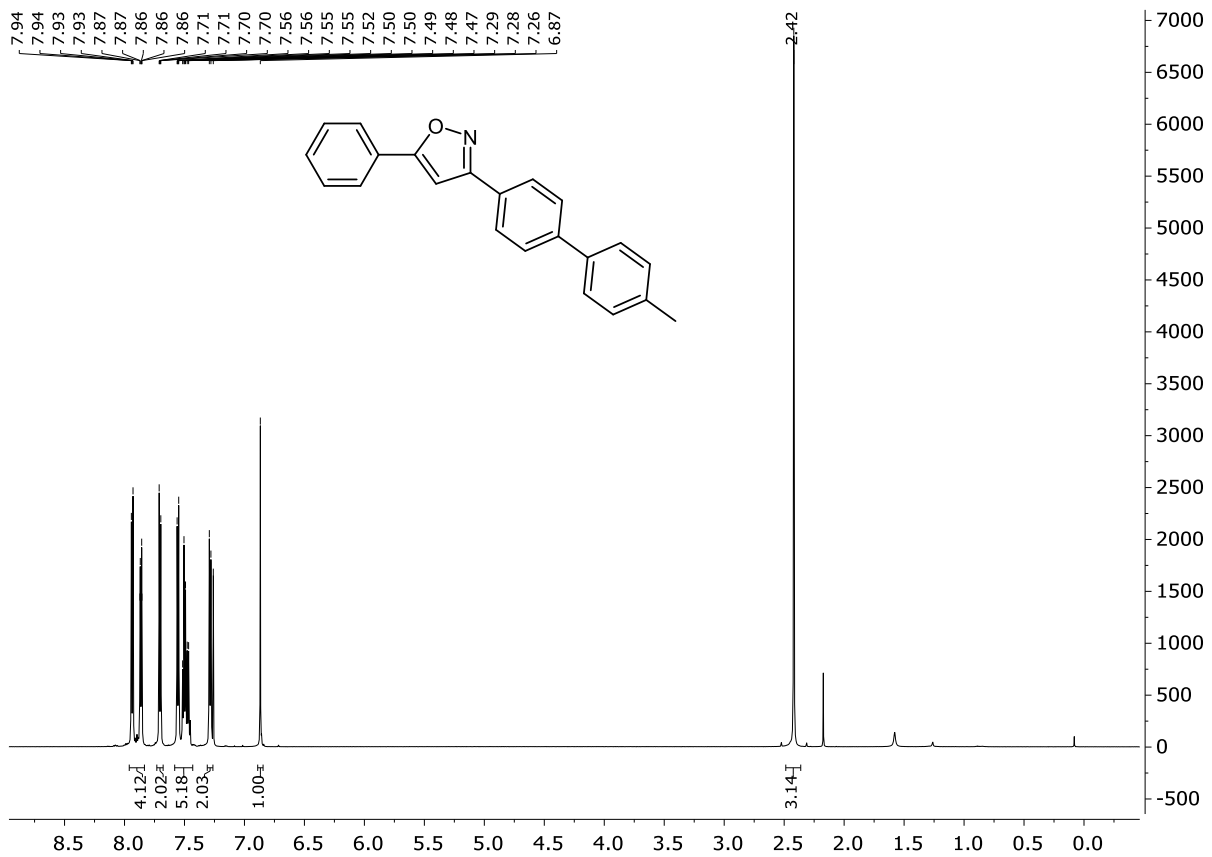




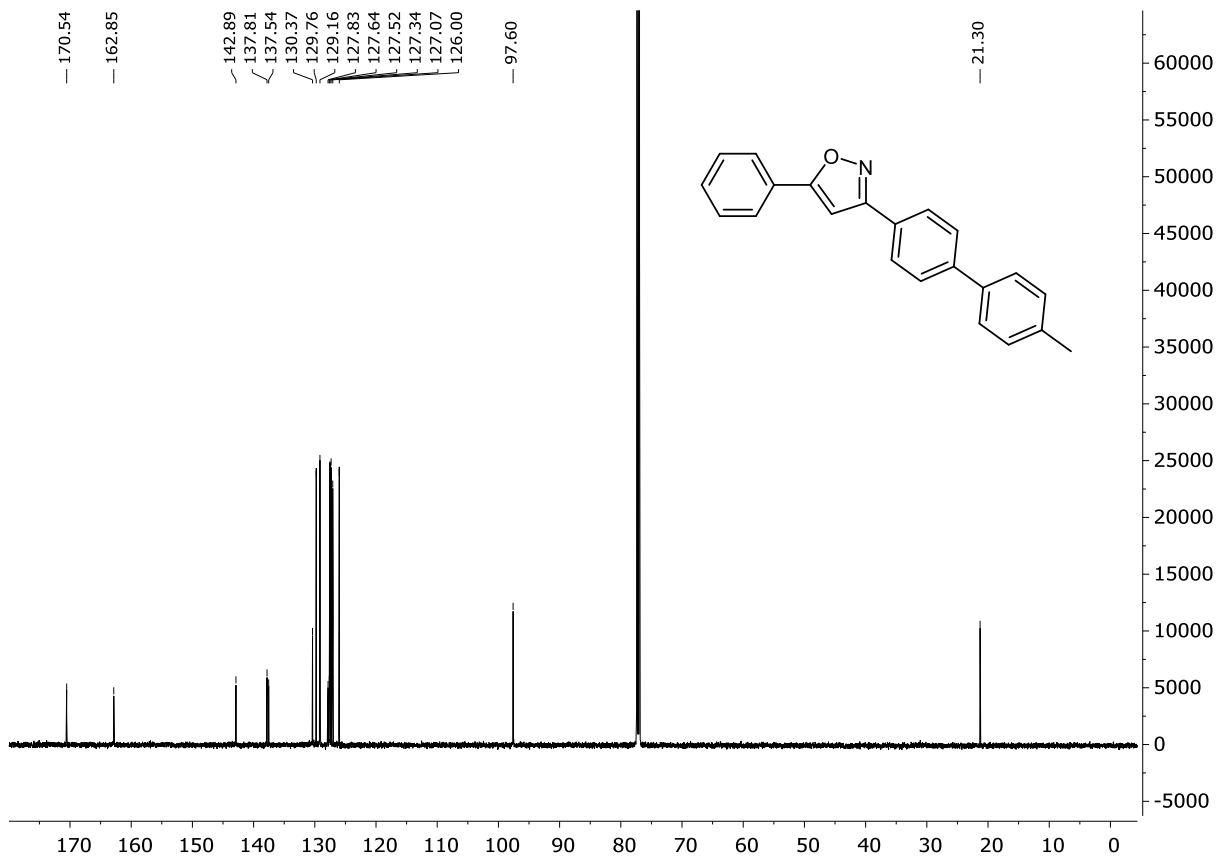
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **6h** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K): $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **6h** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

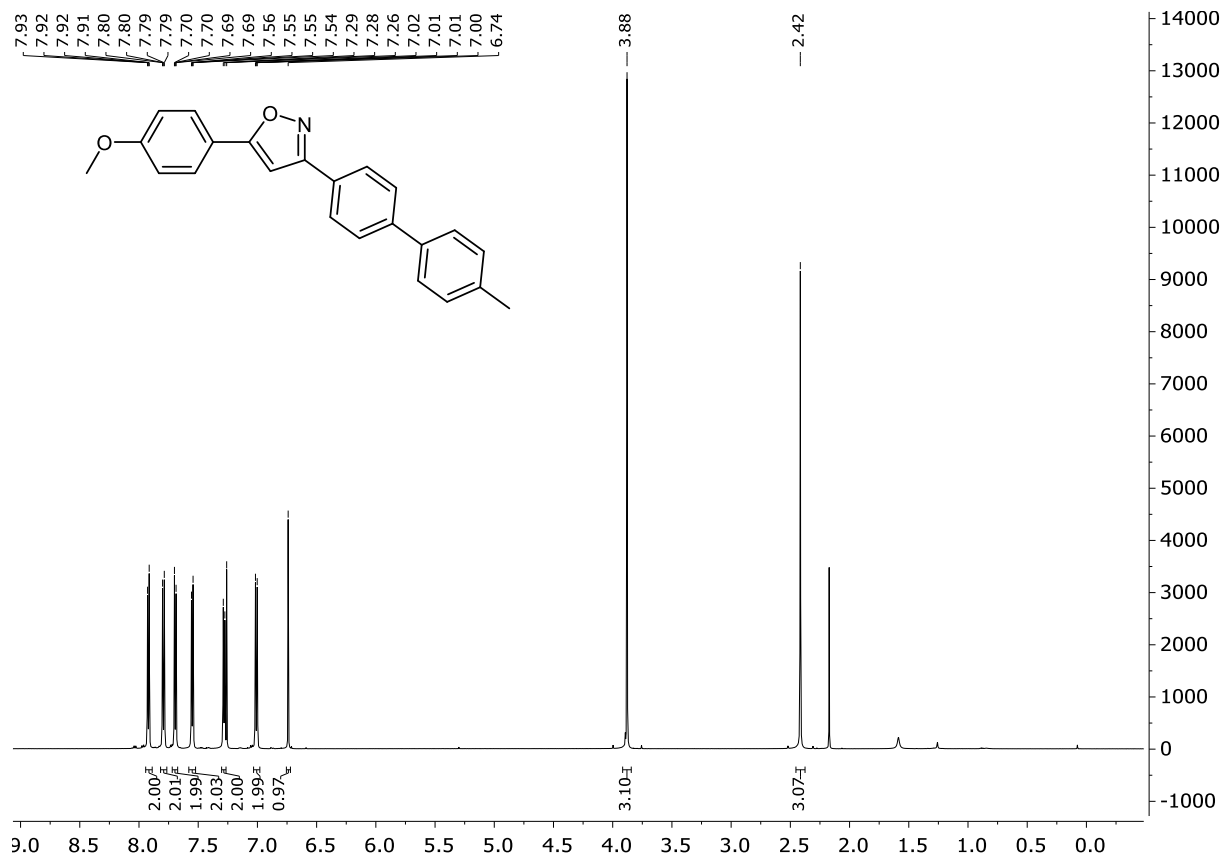
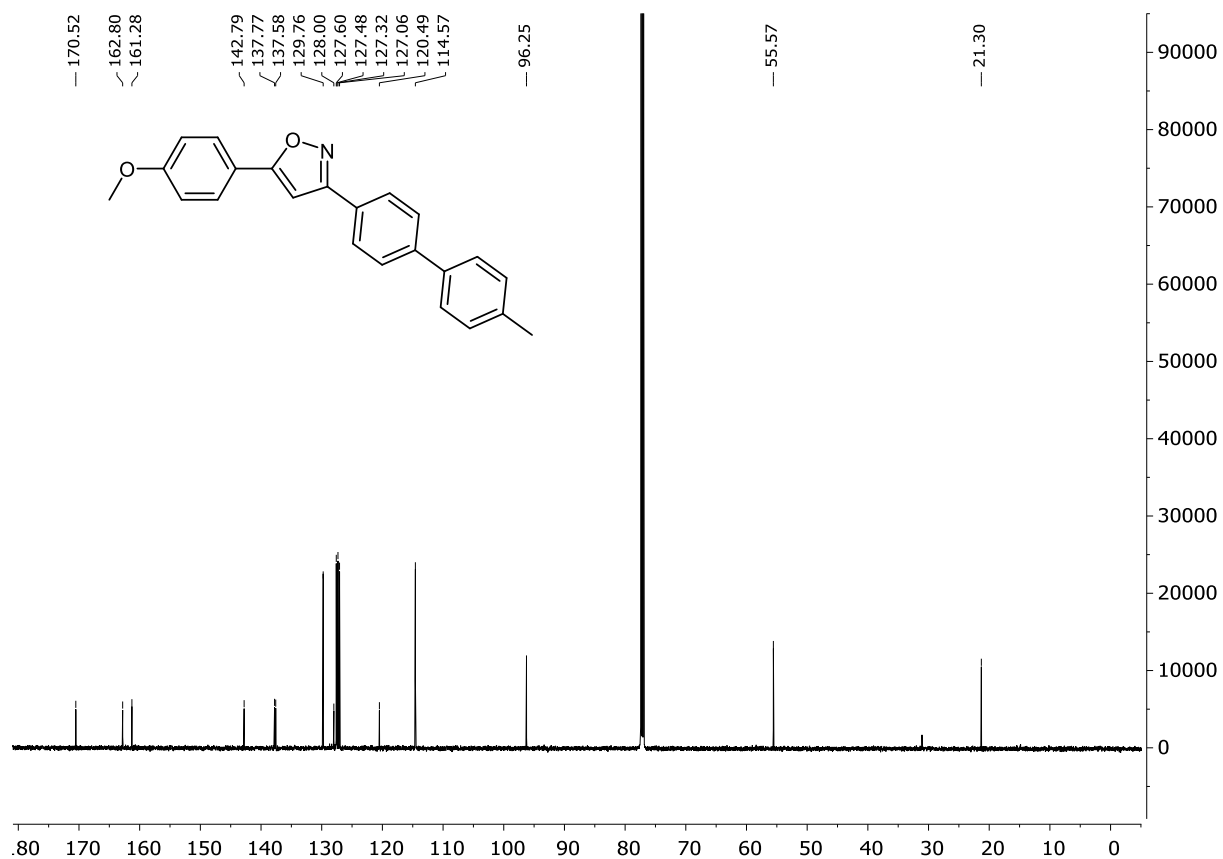
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9a** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



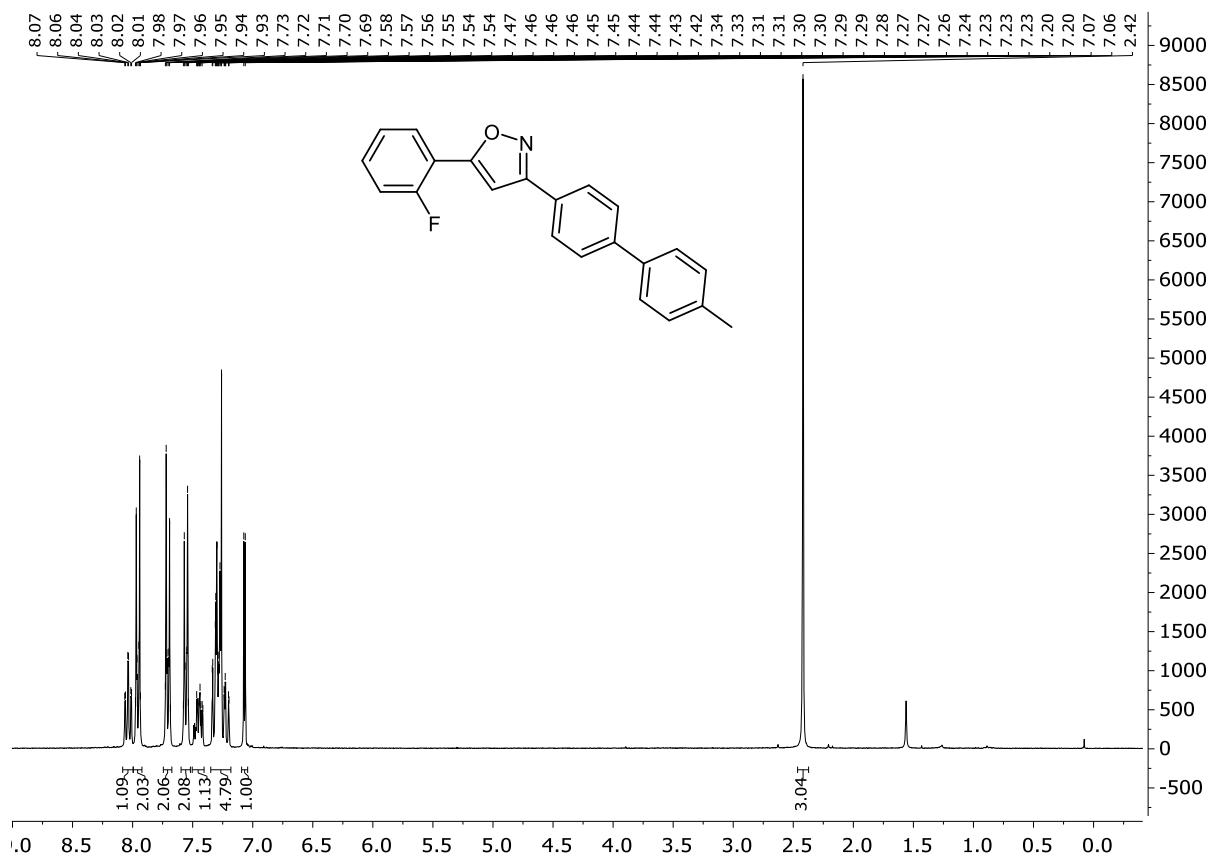
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9a** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



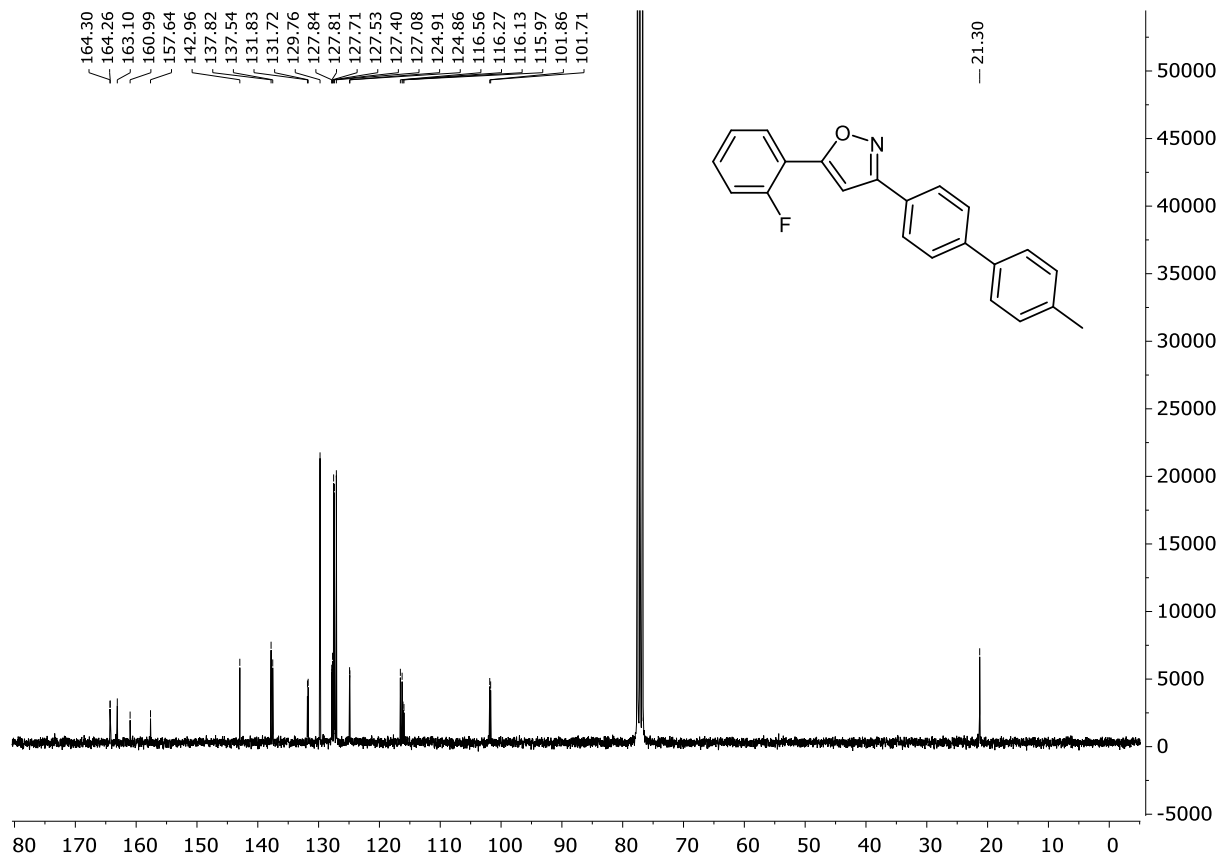
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9b** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9b** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

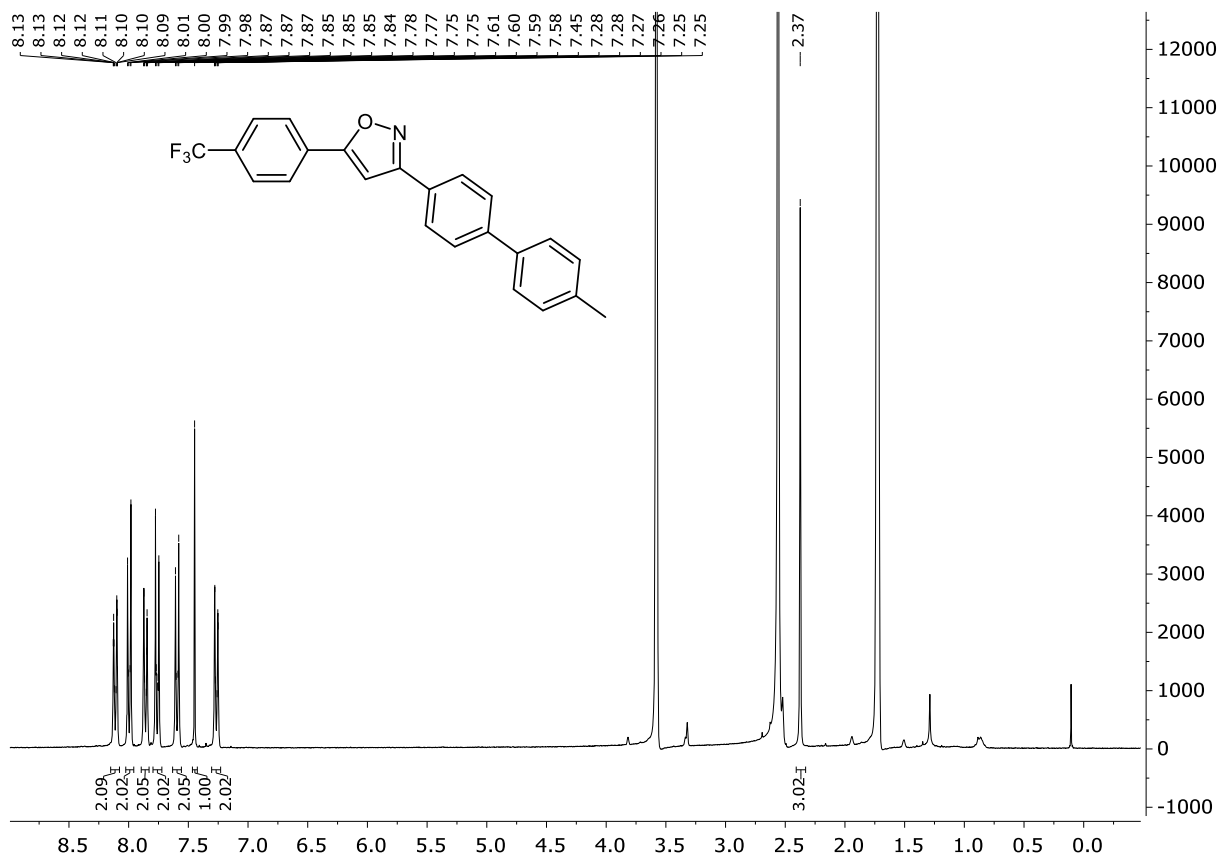
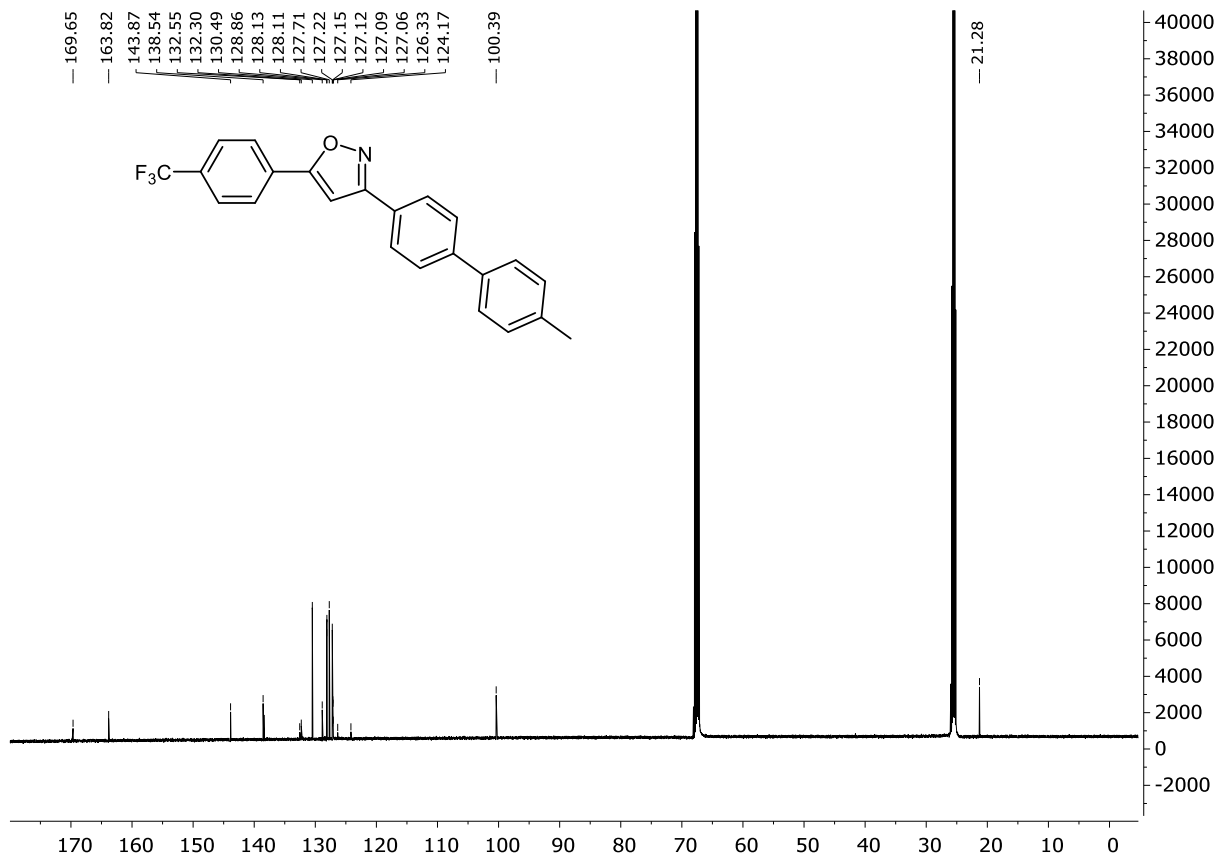
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9c** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



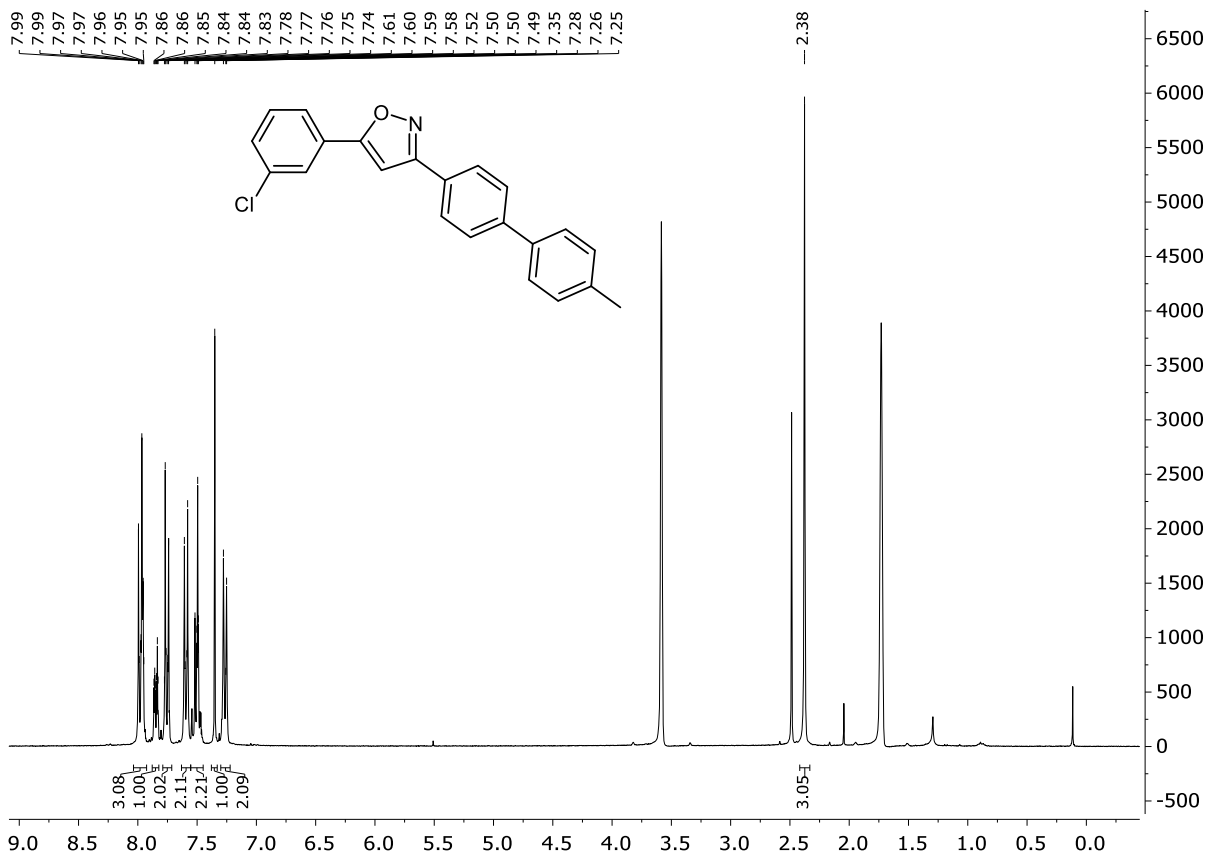
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9c** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):



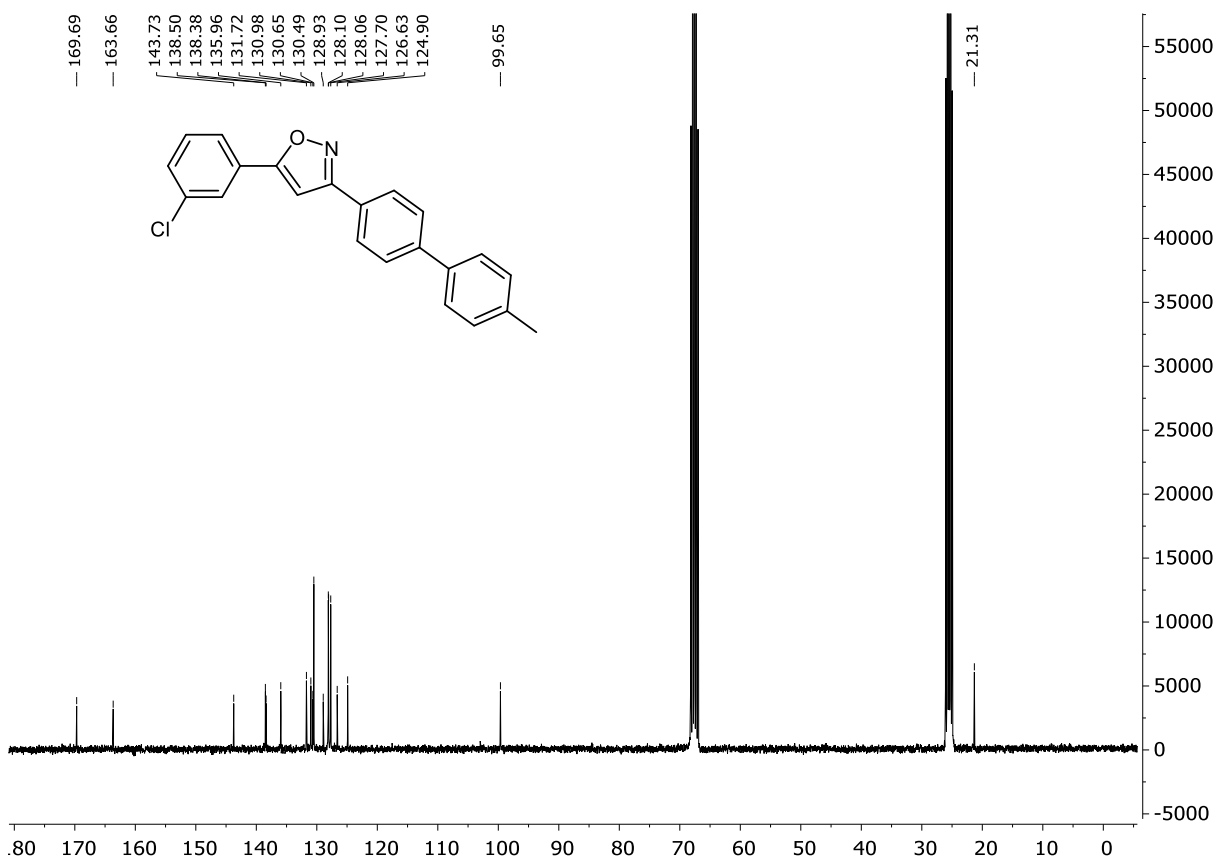
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9d** (300 MHz, THF- $d_8$ , 298 K): $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **9d** (126 MHz, THF- $d_8$ , 298 K):

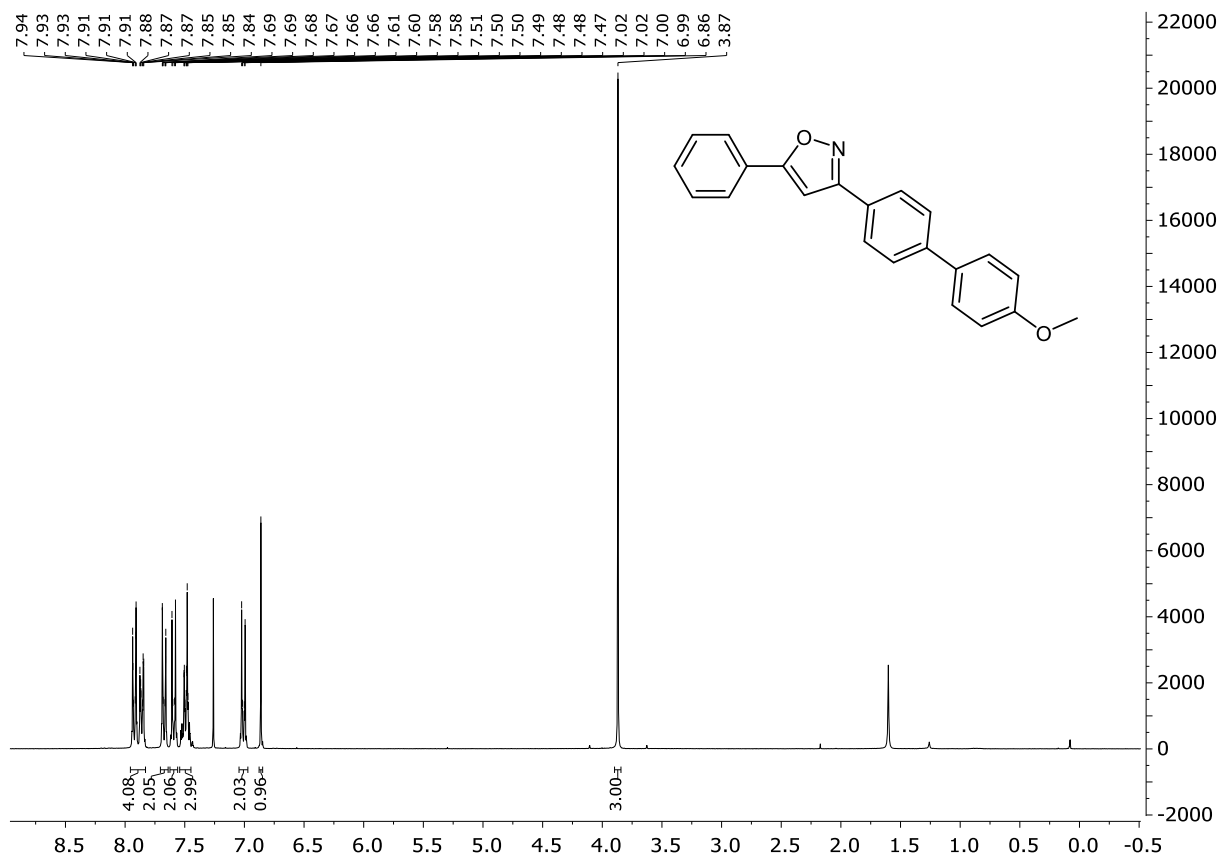
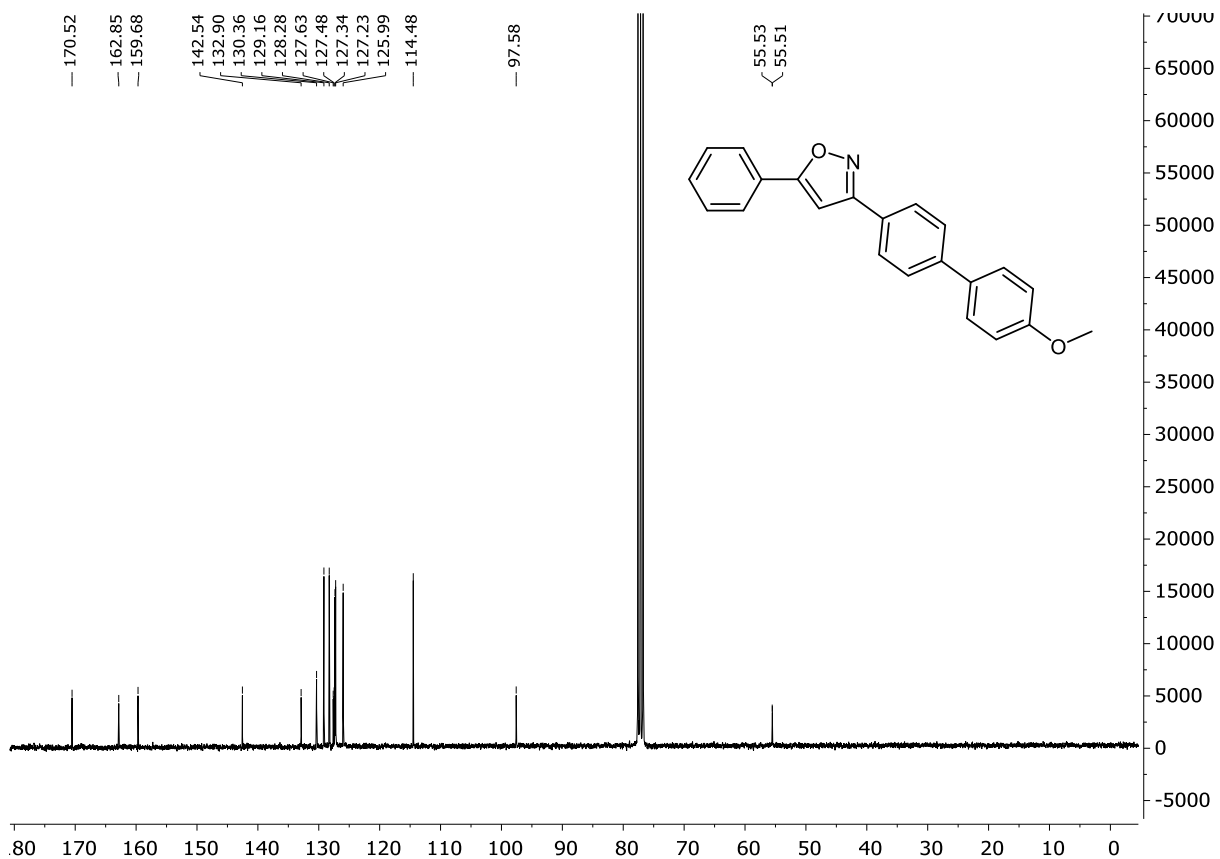
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9e** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):



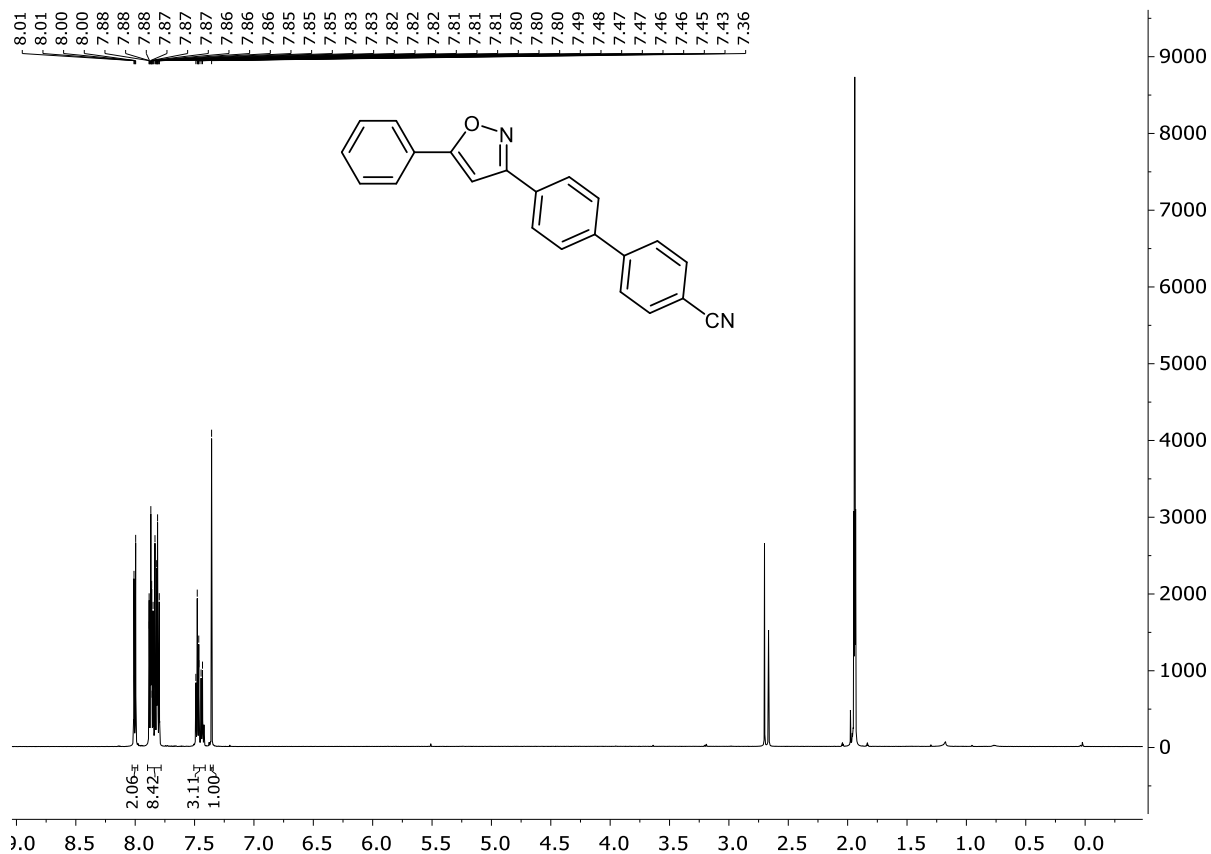
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9e** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):



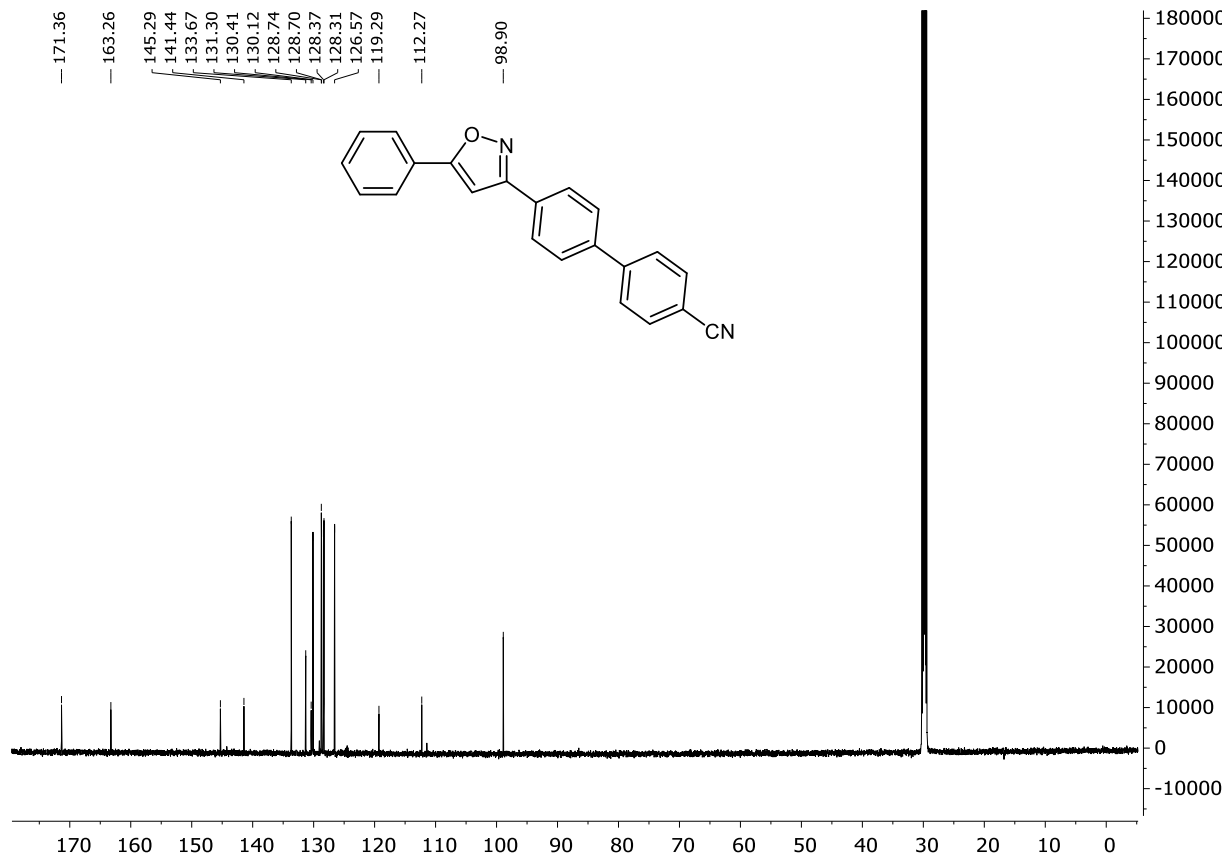
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9f** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K): $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **9f** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

# 10 NMR-Spektren

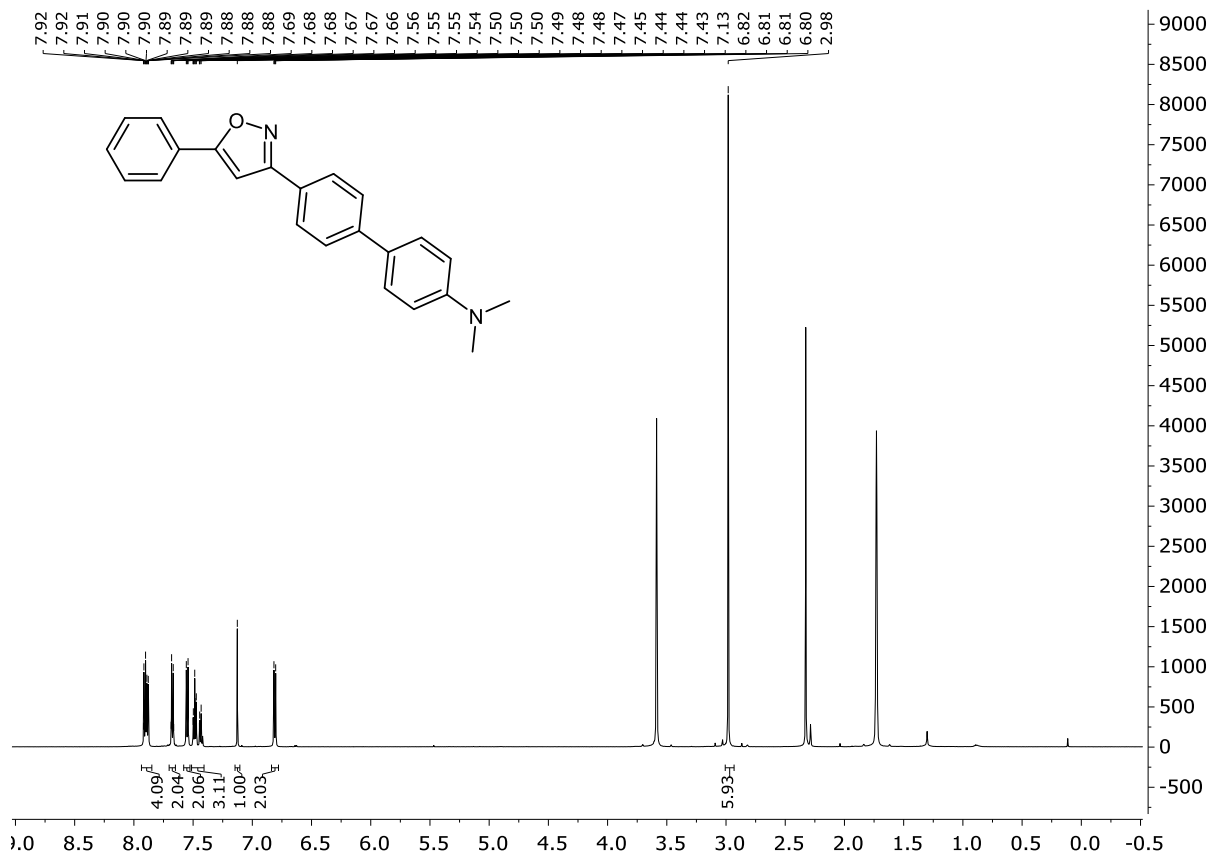
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9g** (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 298 K):



<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9g** (151 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 298 K):

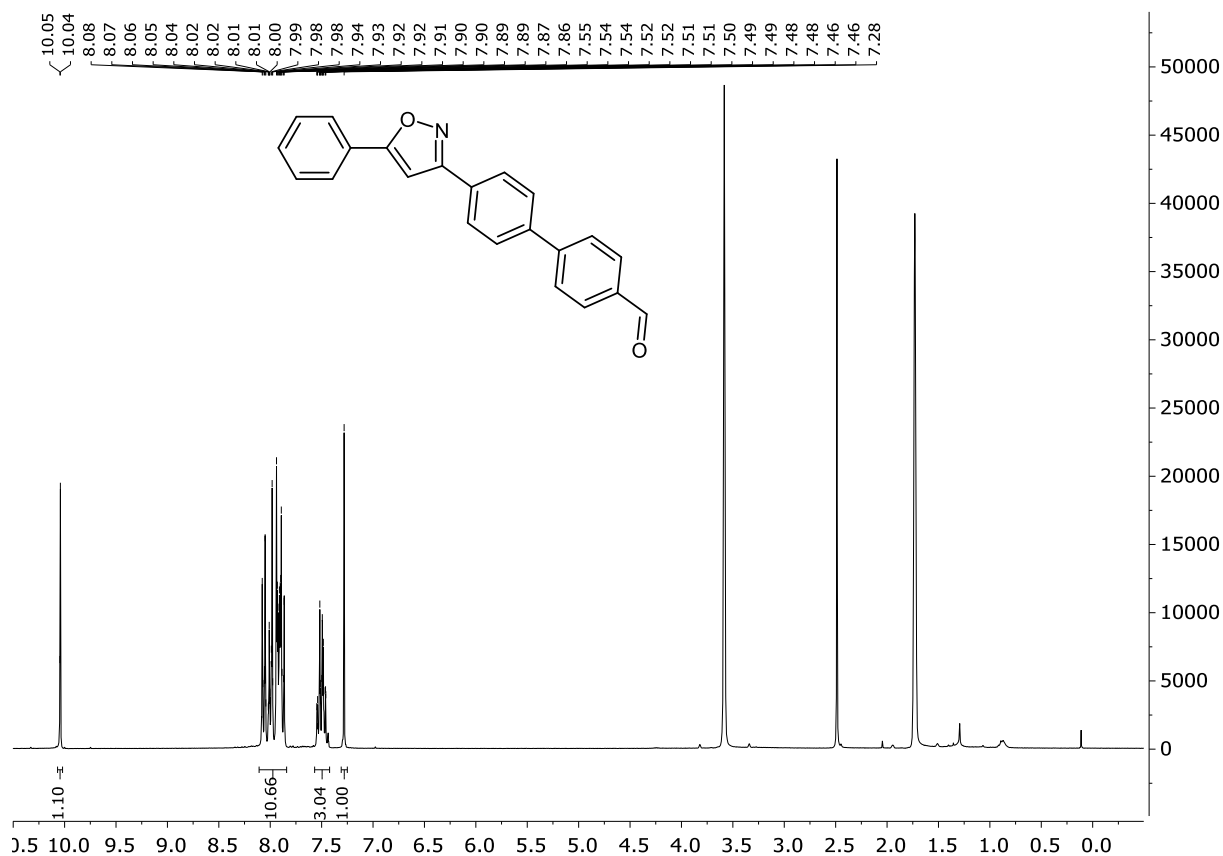




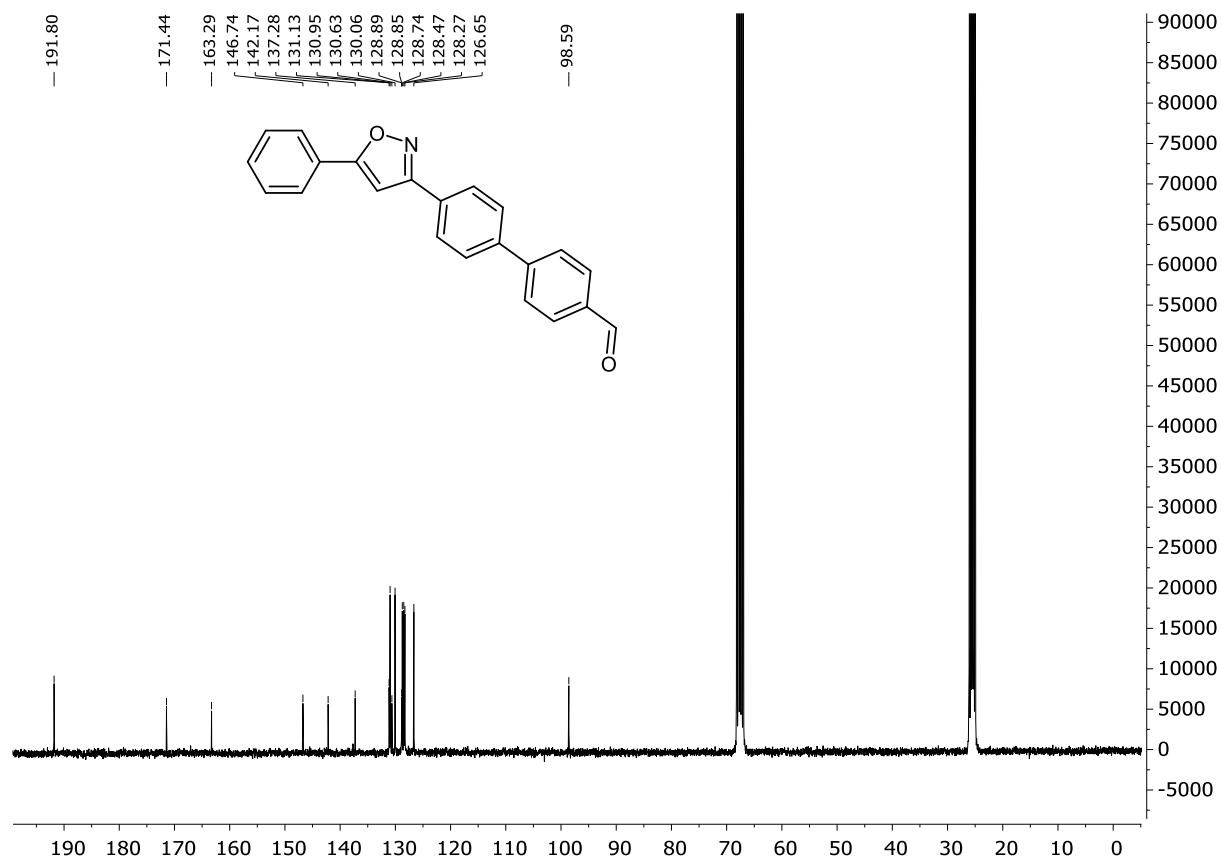
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9h** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 328 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9h** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 328 K):

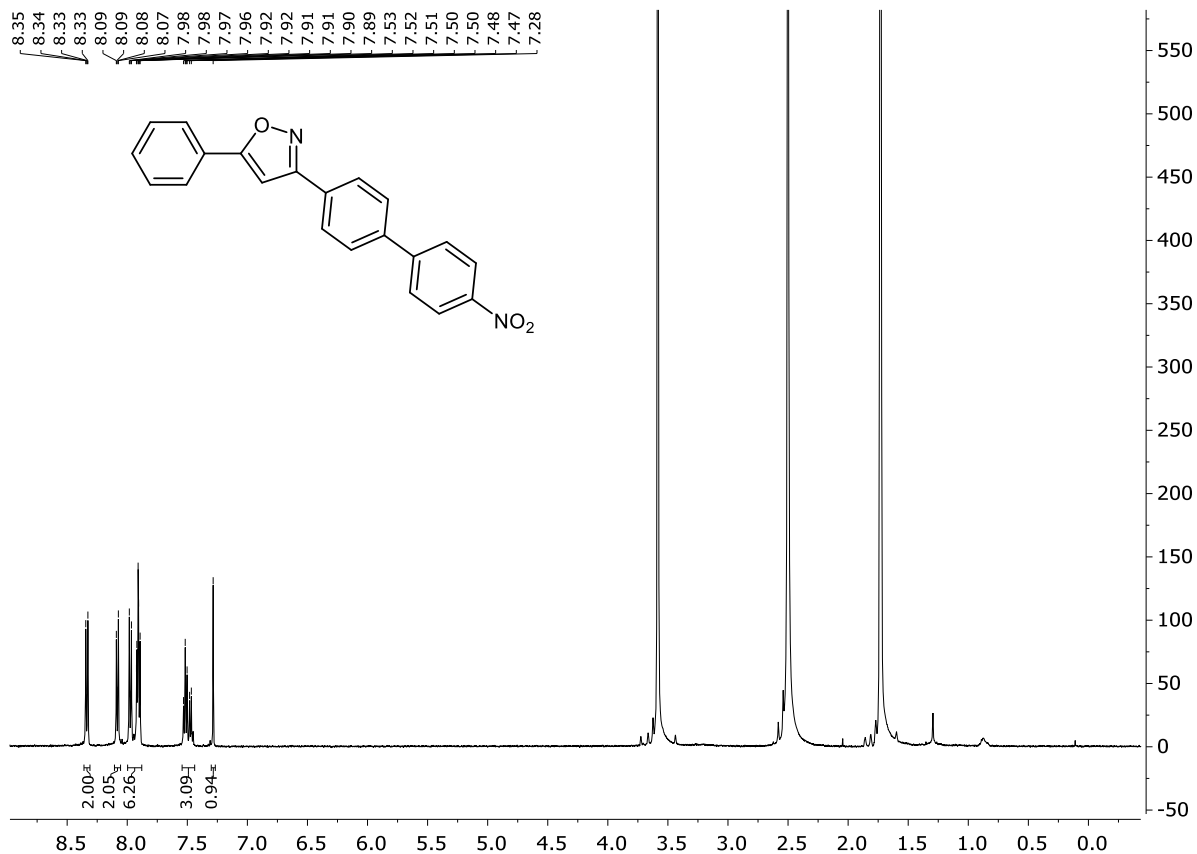
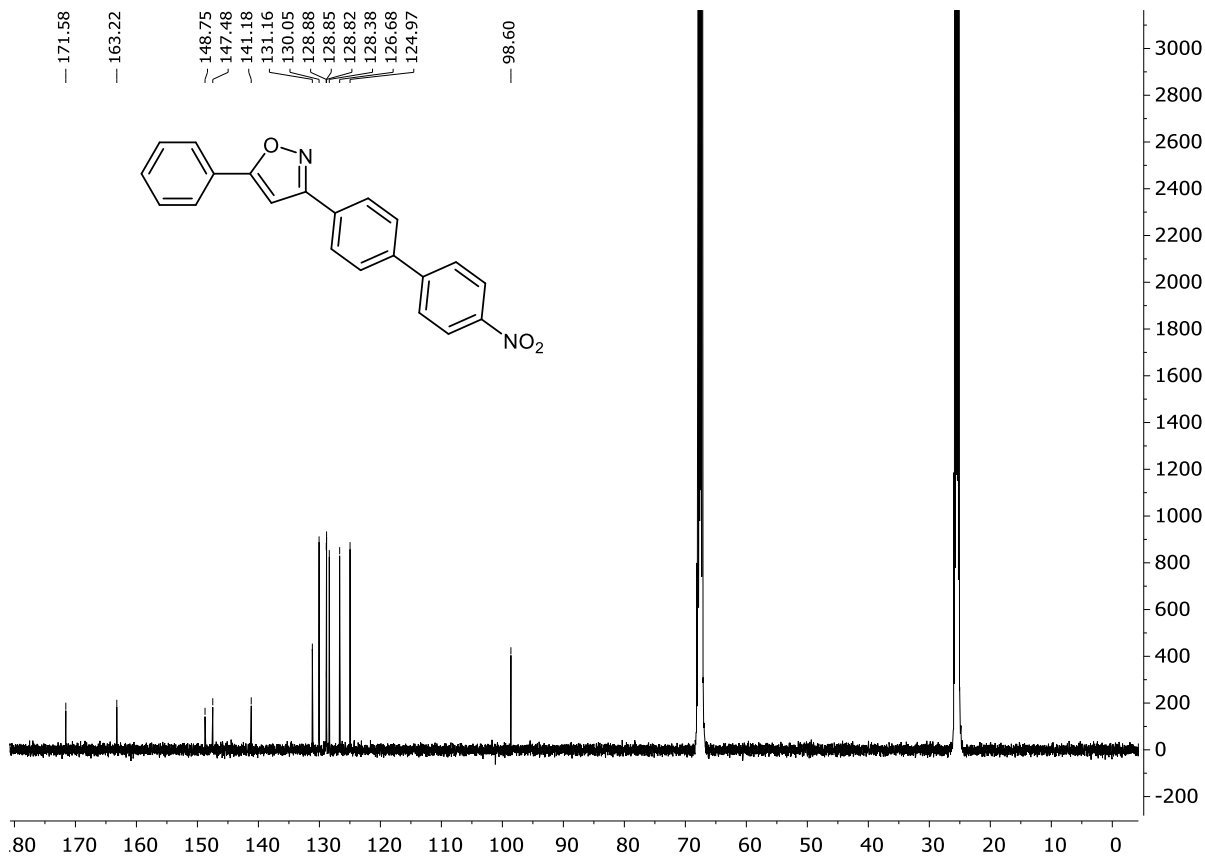
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9j** (300 MHz, THF-d<sub>8</sub>, 298 K):



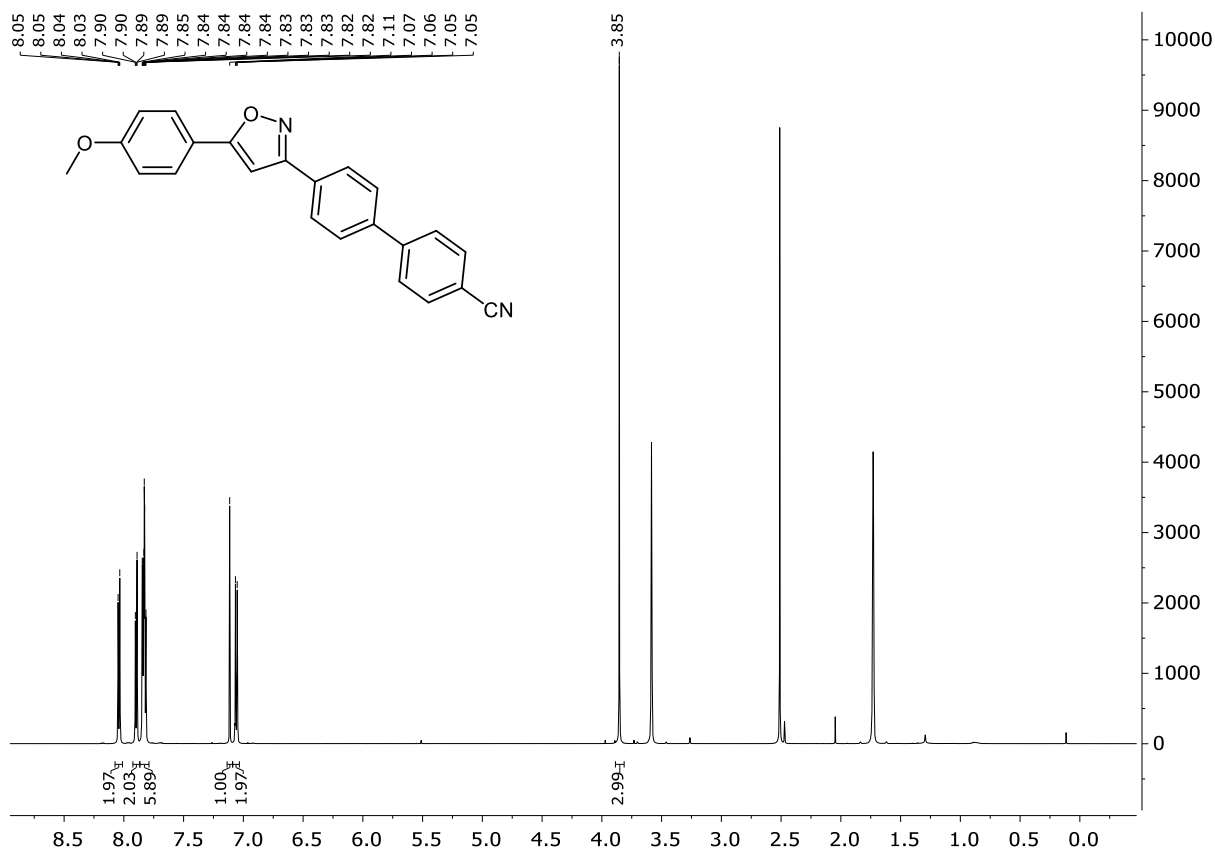
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9j** (75 MHz, THF-d<sub>8</sub>, 298 K):



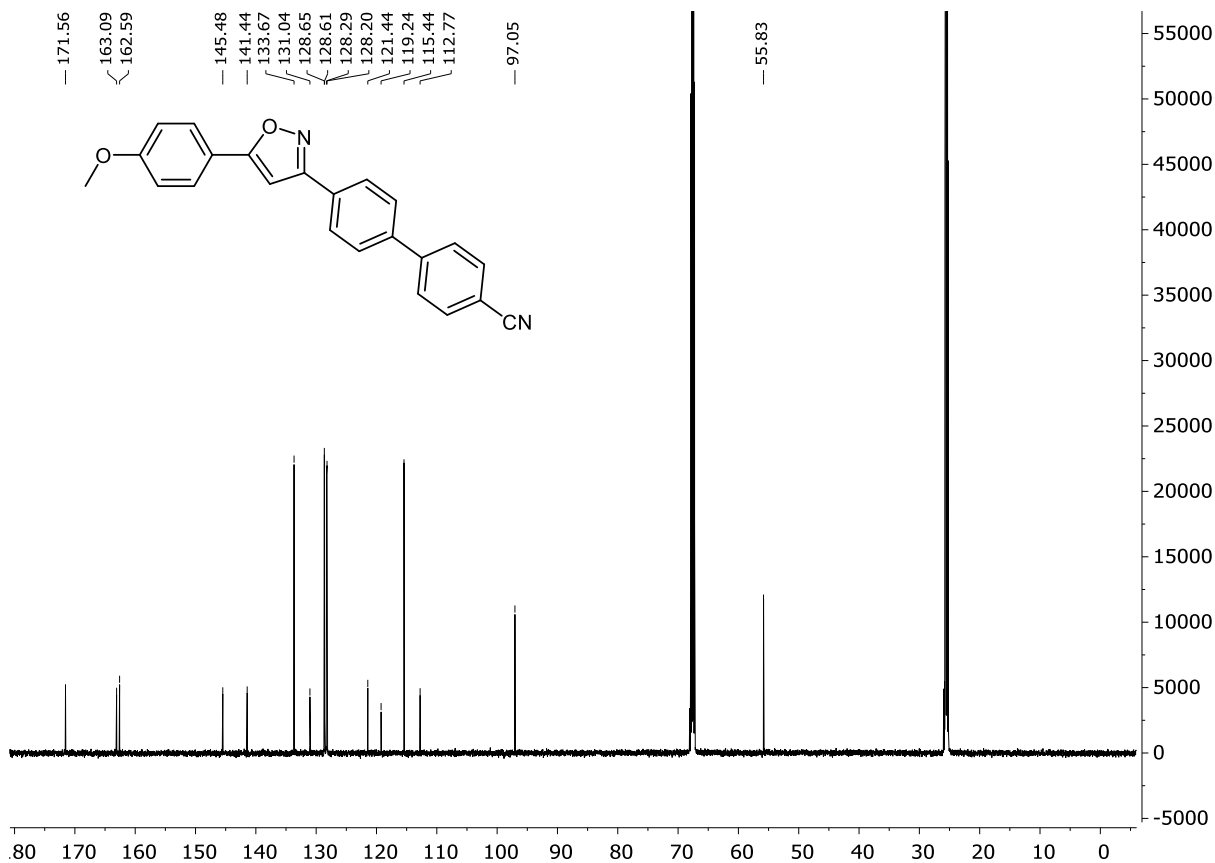
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9k** (500 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9k** (126 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):

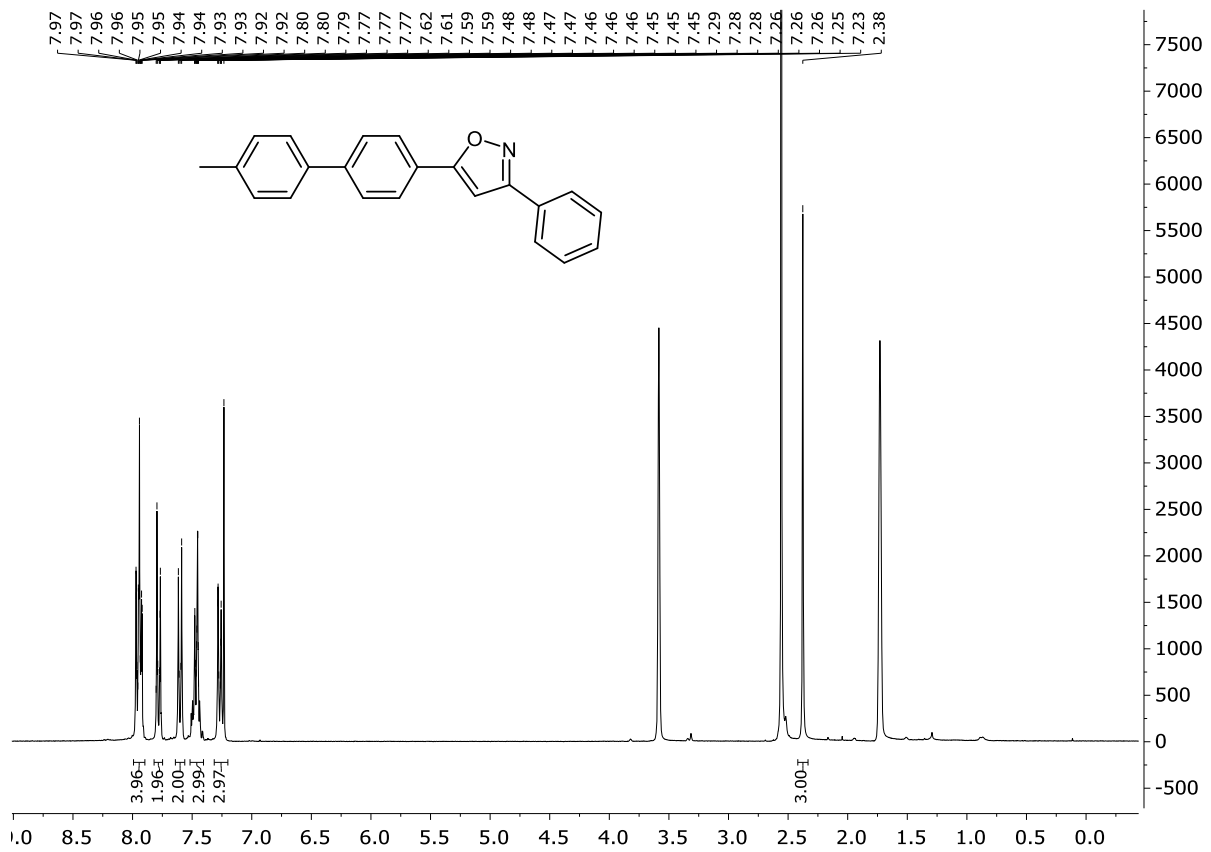
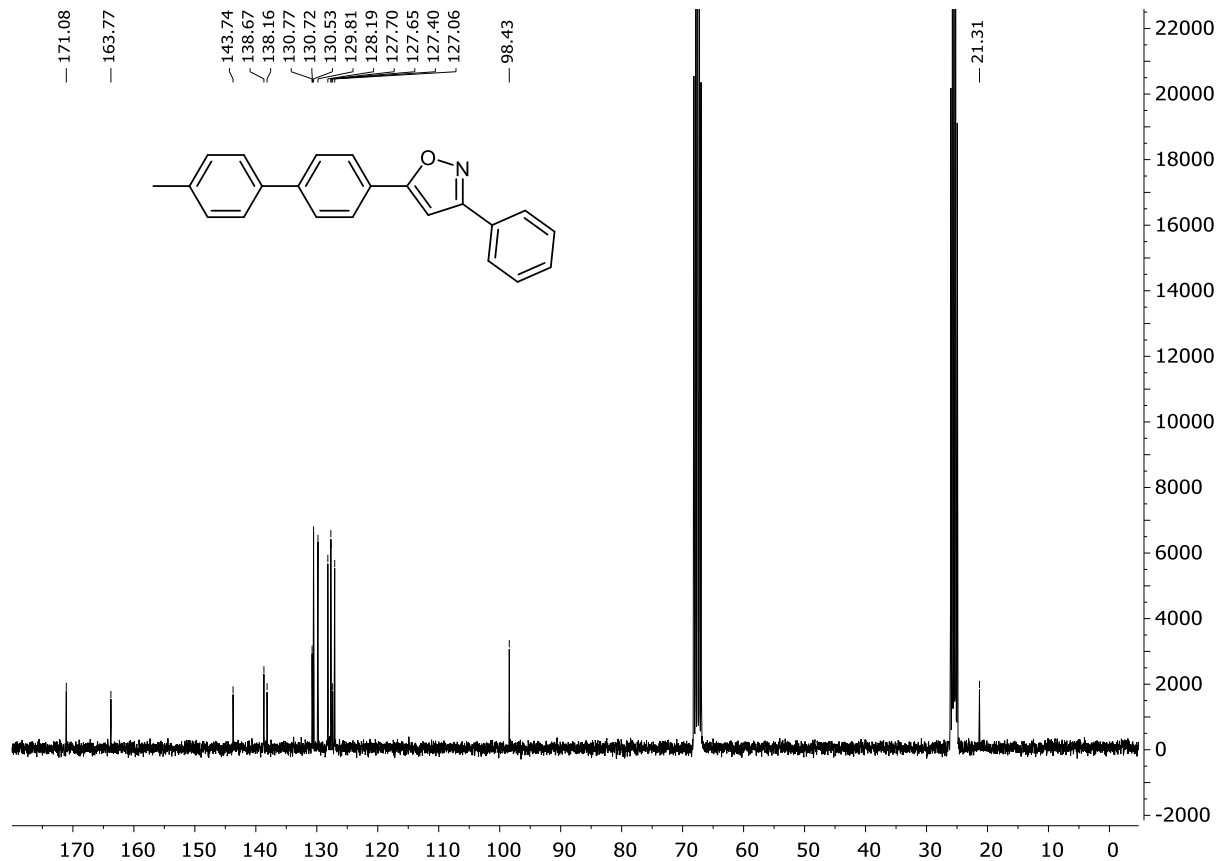
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9I** (600 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):



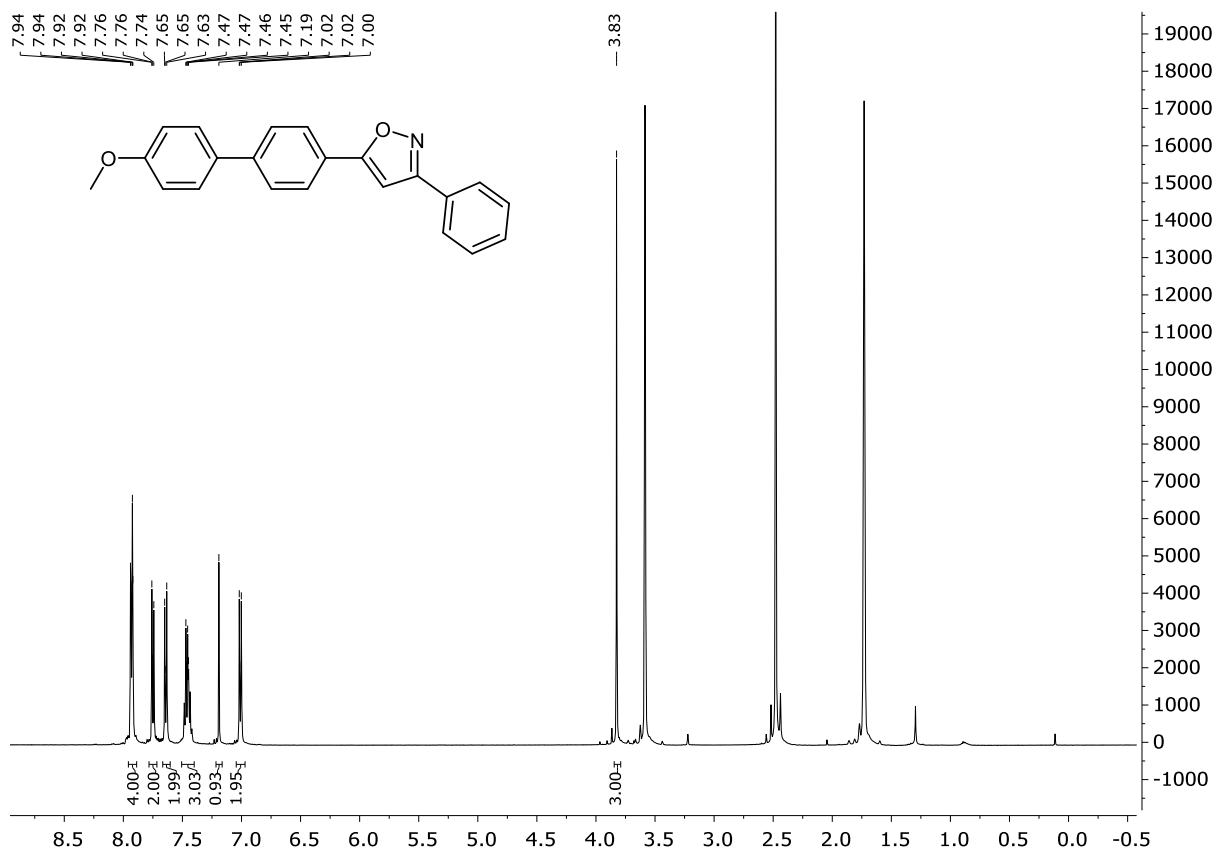
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9I** (151 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):



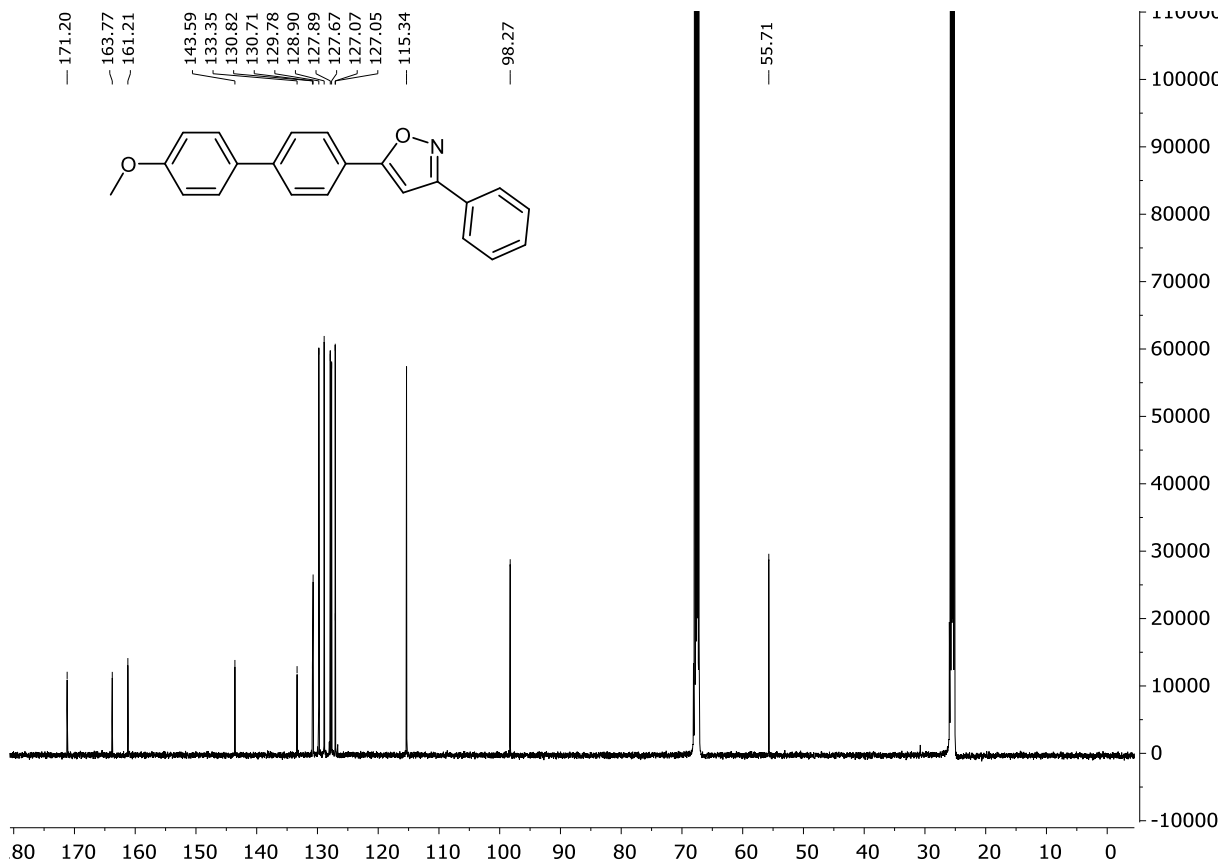
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **10a** (300 MHz, THF- $d_8$ , 298 K): $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **10a** (75 MHz, THF- $d_8$ , 298 K):

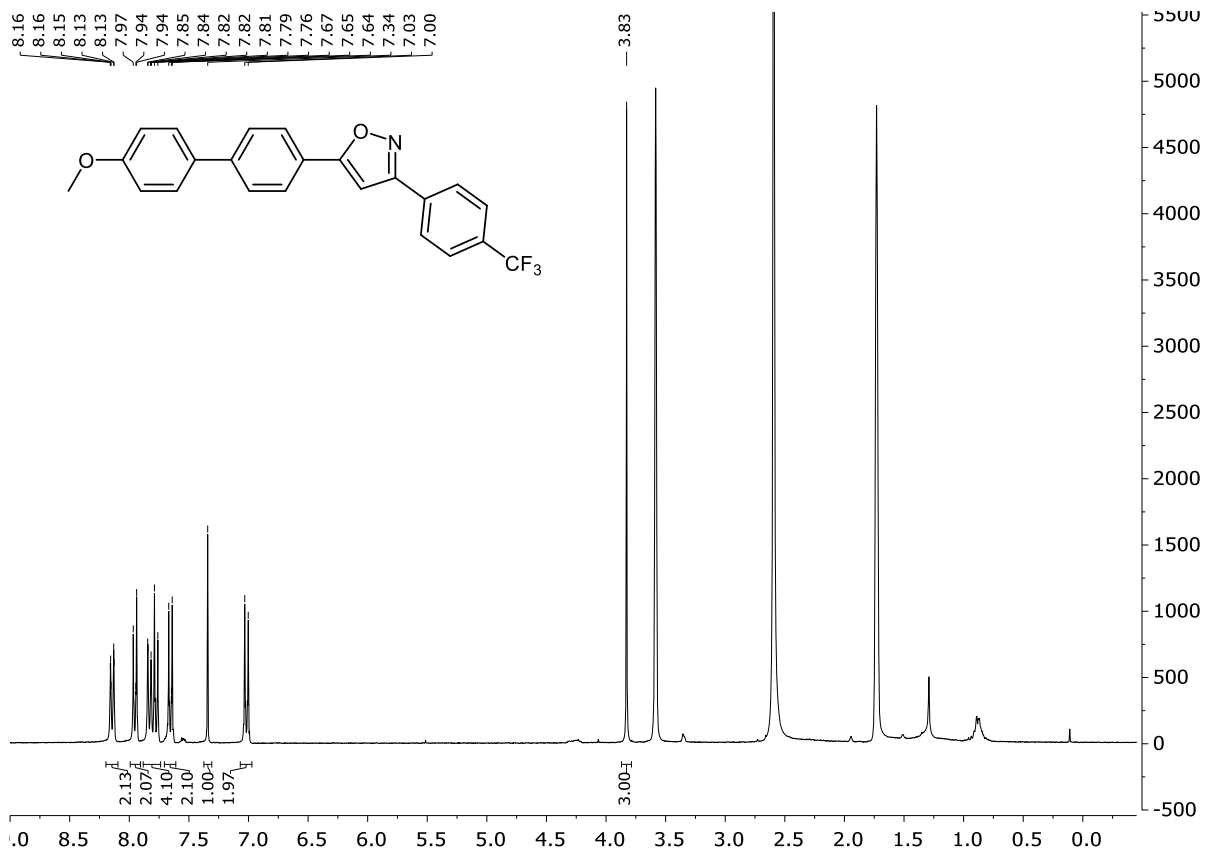
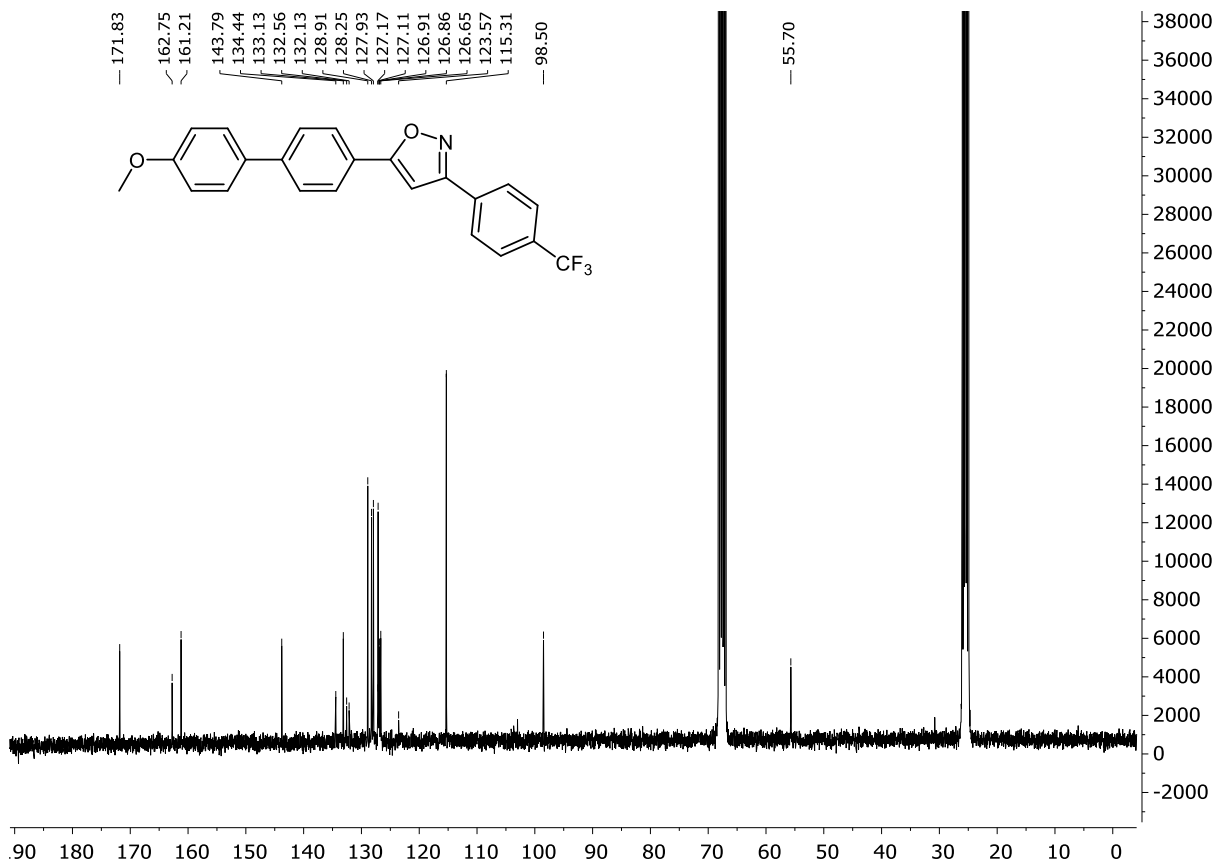
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **10b** (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>, 298 K):



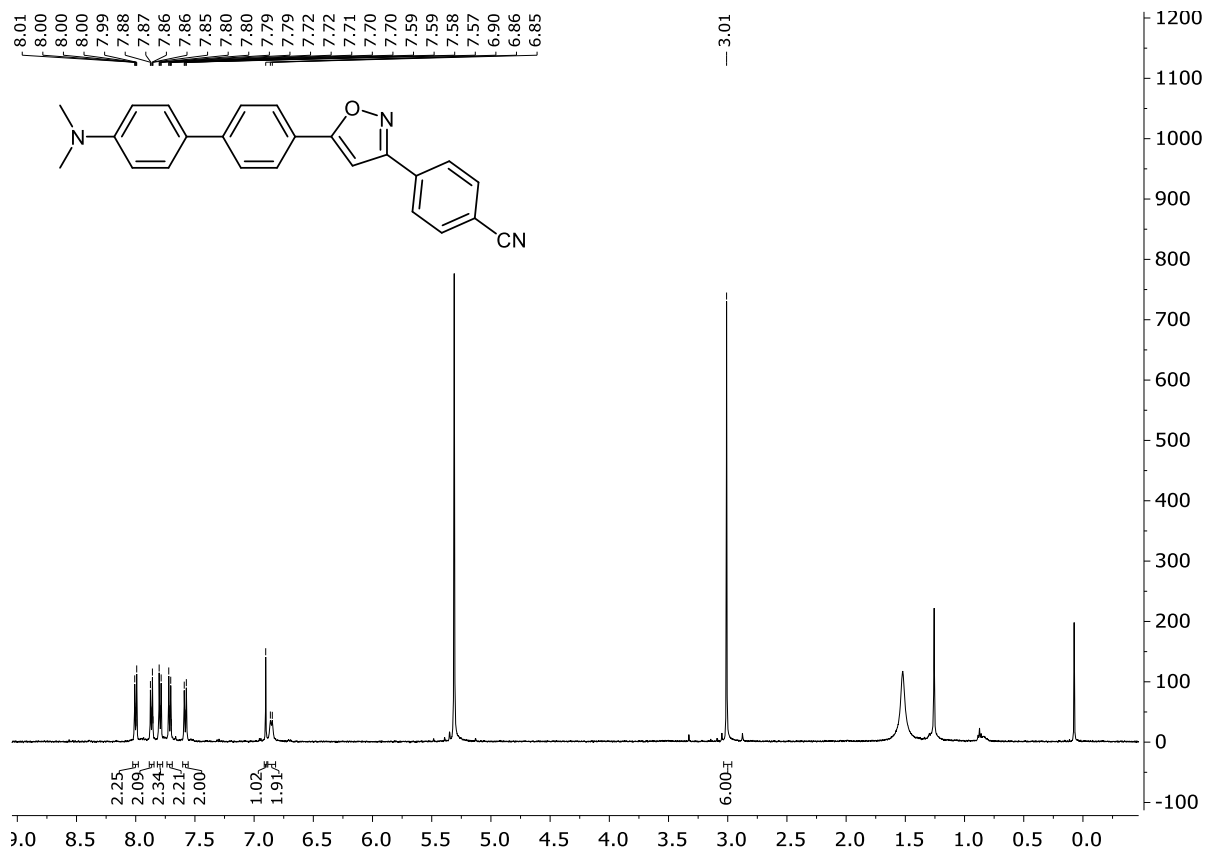
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **10b** (126 MHz, THF-d<sub>8</sub>, 298 K):



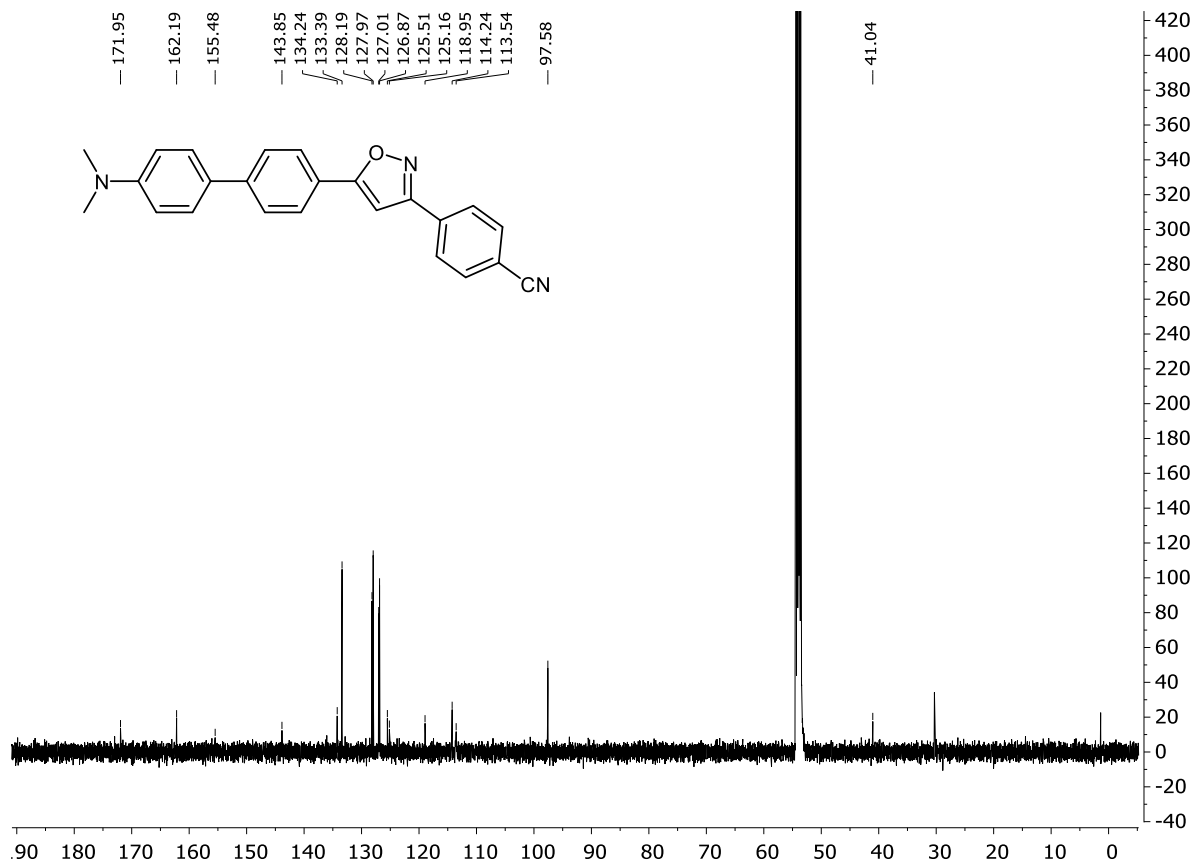
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **10c** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **10c** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):

# 10 NMR-Spektren

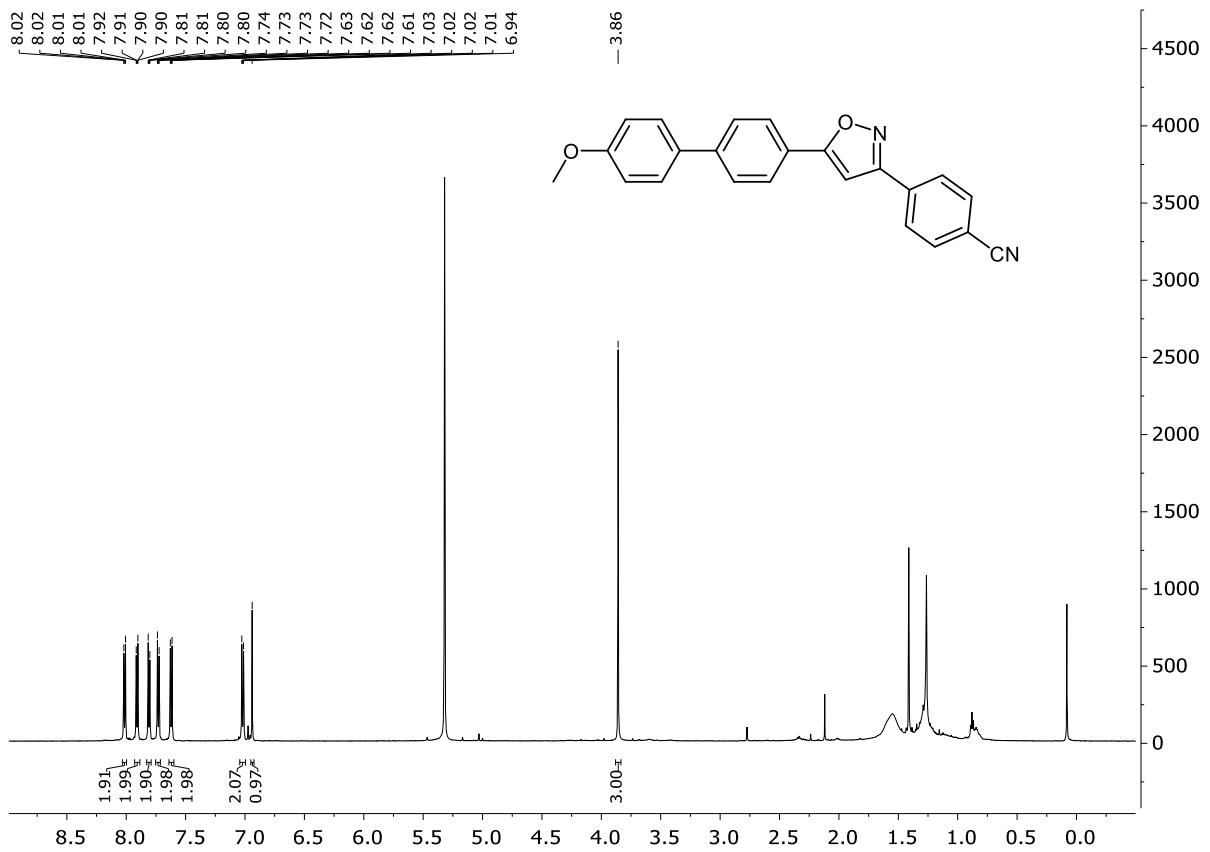
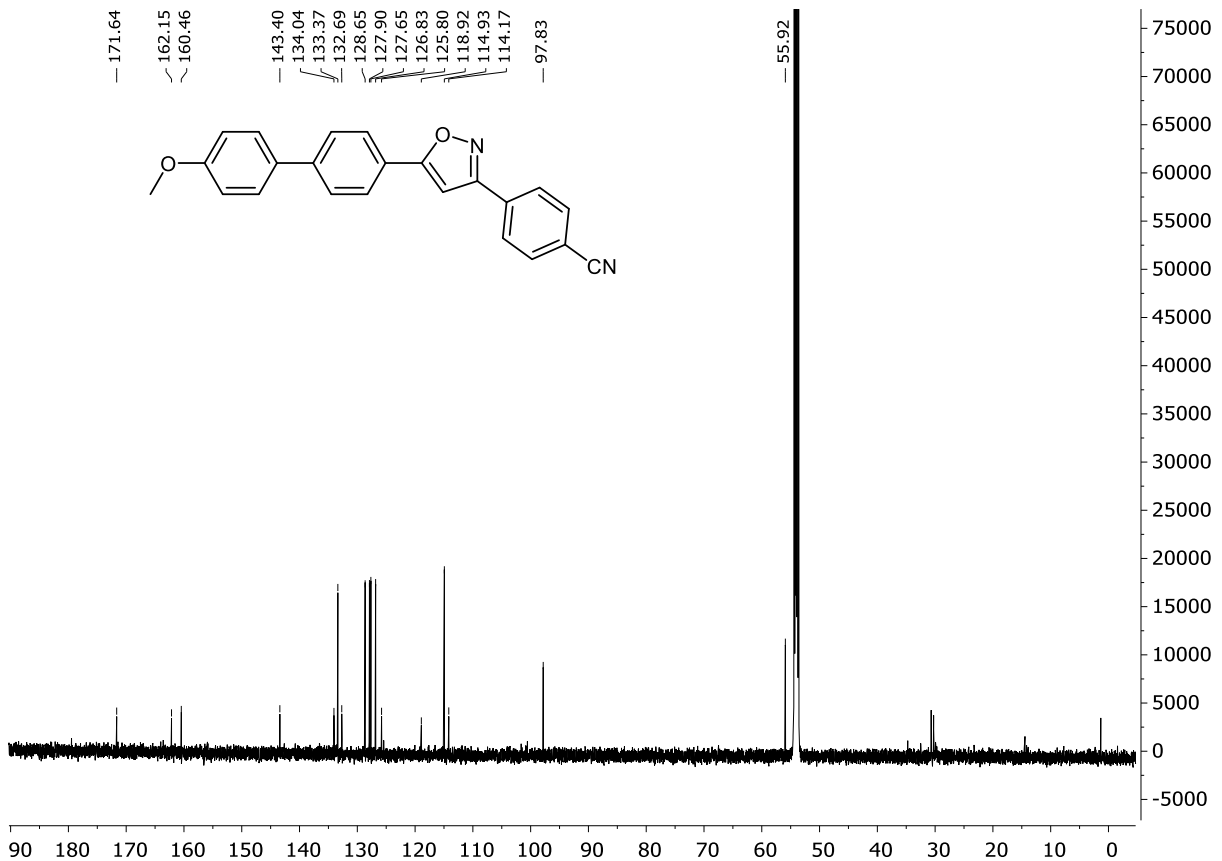
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **10d** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298 K):



<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **10d** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298 K):

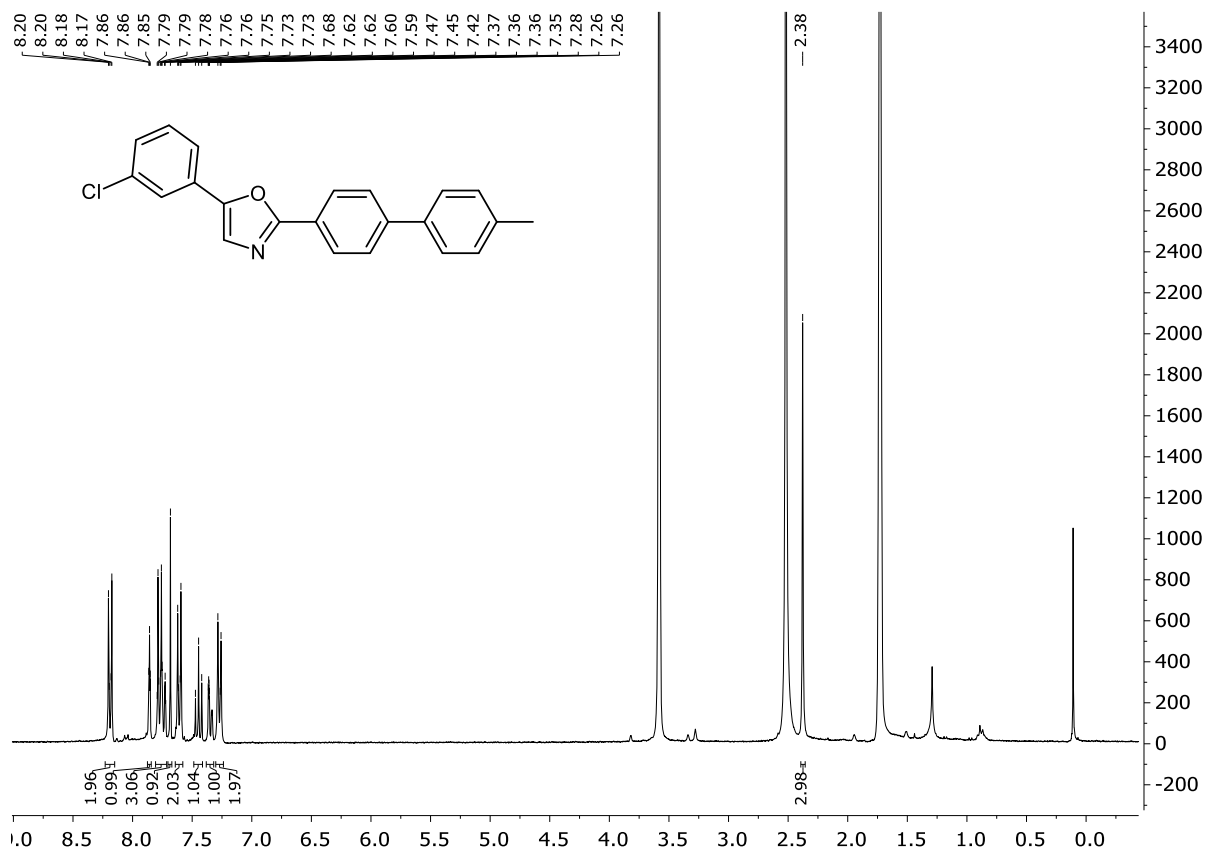




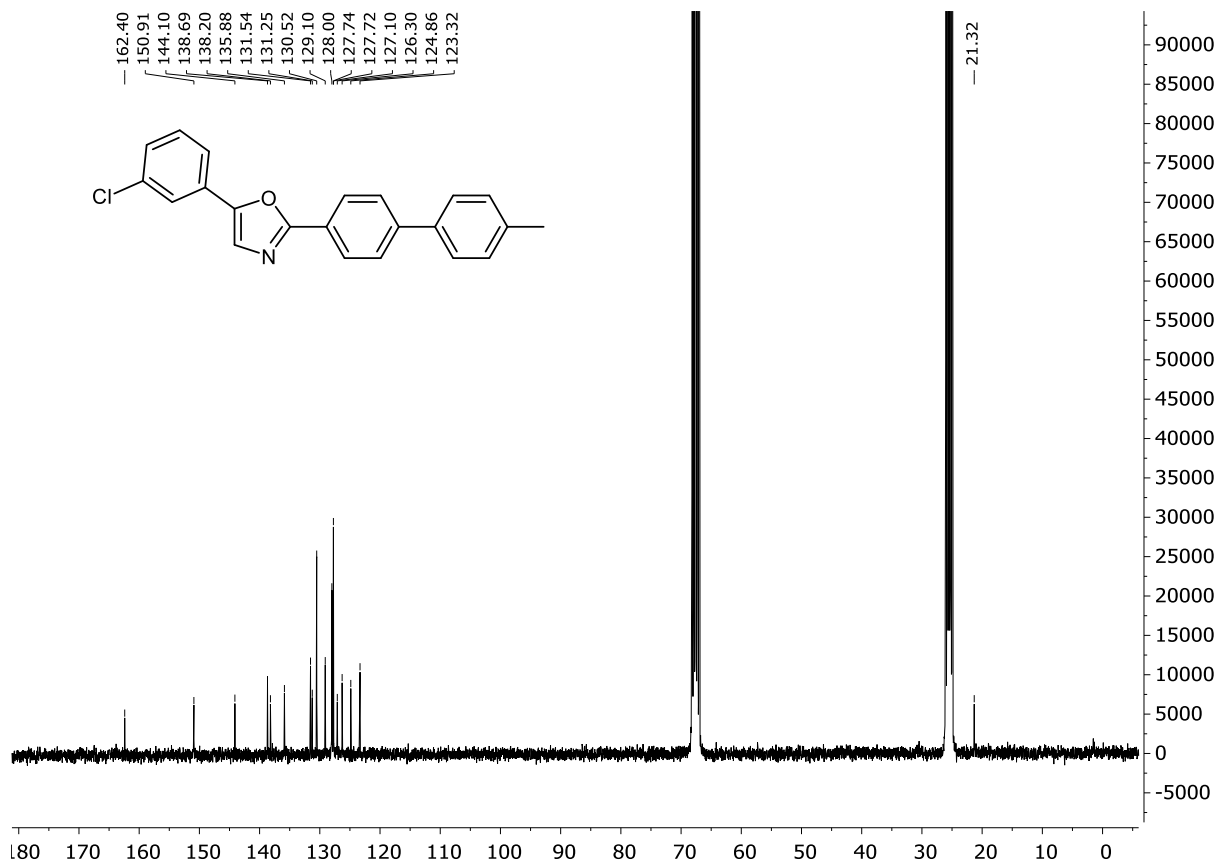
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **10e** (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **10e** (151 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298 K):

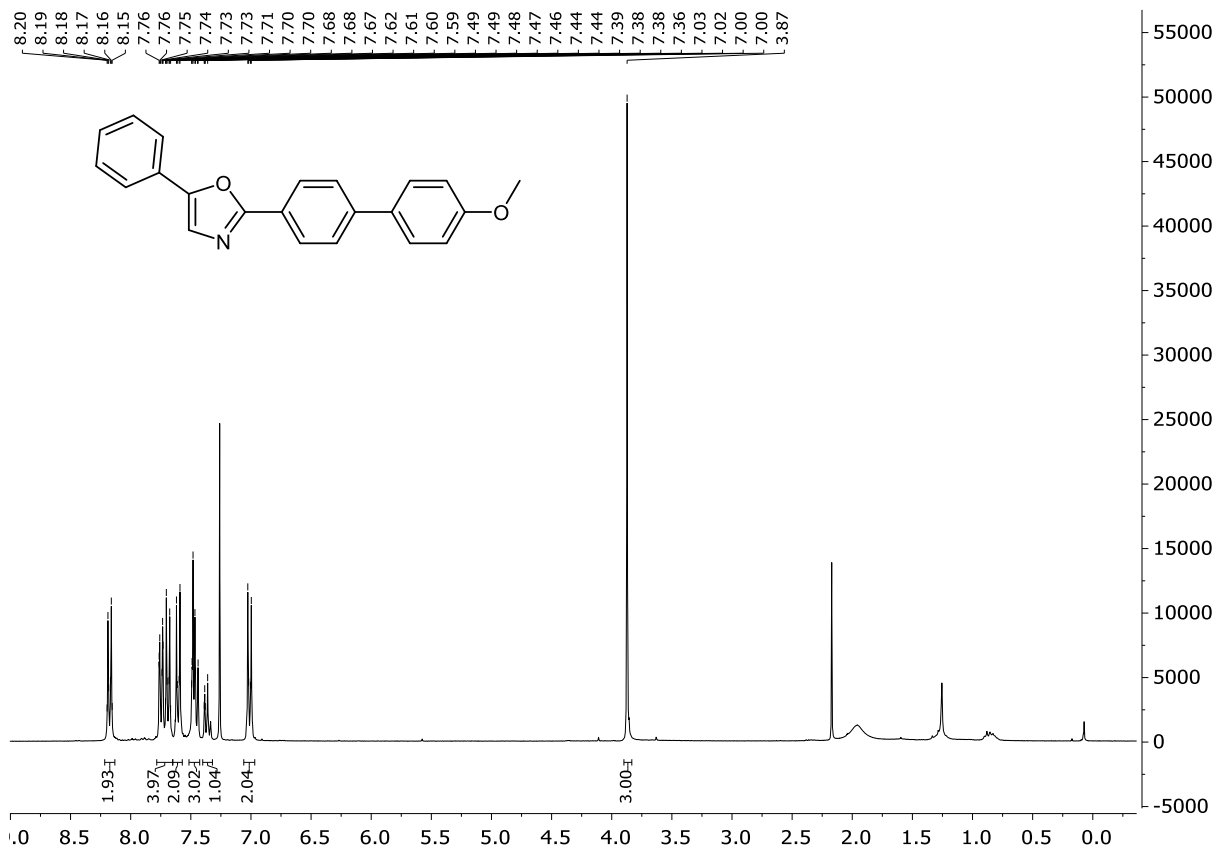
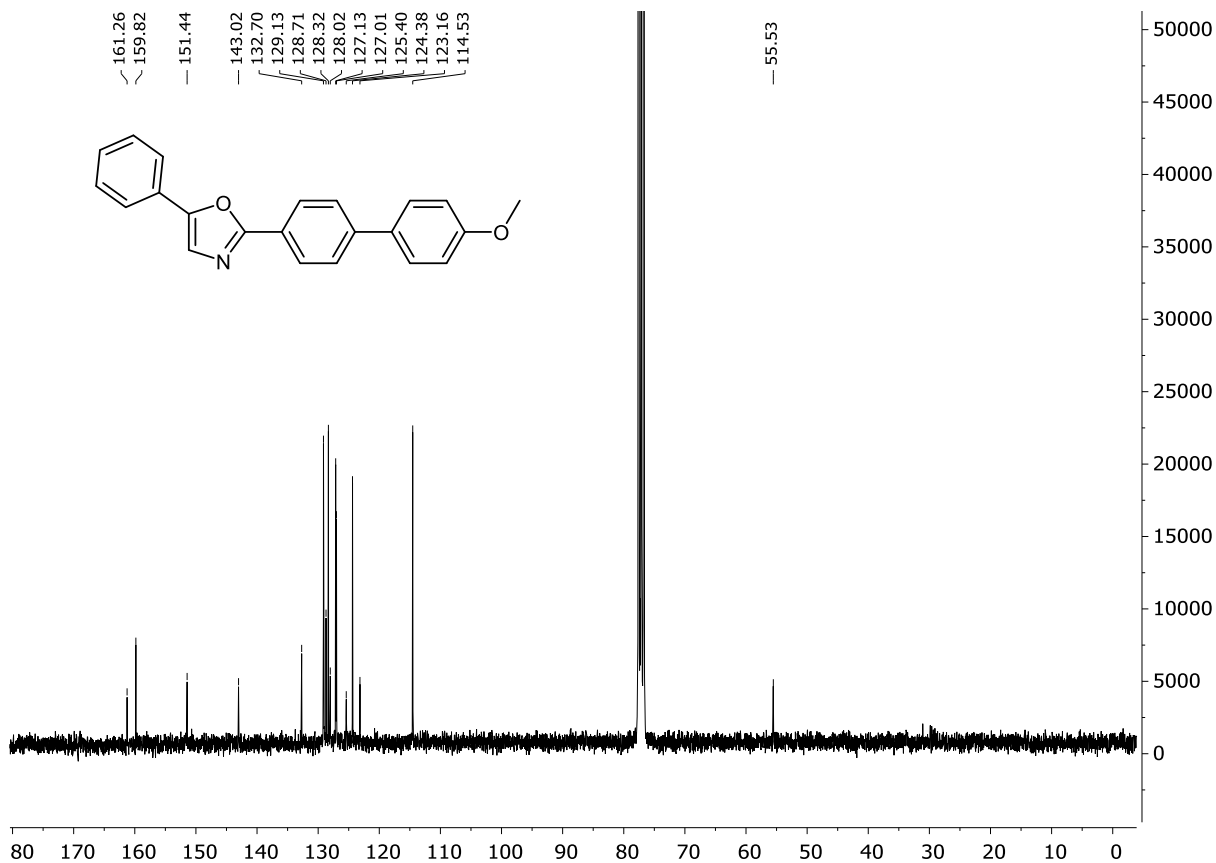
# 10 NMR-Spektren

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **11a** (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):



<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **11a** (75 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 298 K):



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **11b** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **11b** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

## 11 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> a) K. Ulbrich, K. Holá, V. Šubr, A. Bakandritsos, J. Tuček, R. Zbořil, *Targeted Drug Delivery with Polymers and Magnetic Nanoparticles: Covalent and Noncovalent Approaches, Release Control, and Clinical Studies*. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5338-5431. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00589; b) B. Yu, D.-Q. Yu, H.-M. Liu, *Spirooxindoles: Promising scaffolds for anticancer agents*. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673-698. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.06.056; c) R. J. Fair, Y. Tor, *Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century*. *Perspect. Medic. Chem.* **2014**, *6*, 25-64. DOI: 10.4137/PMC.S14459
- <sup>2</sup> a) <https://www.vci.de/themen/energie-klima-rohstoffe/klimaschutz/treibhausgasneutrale-chemie-technologisch-moeglich-vci-studie-potenzial-und-voraussetzungen-fuer-starke-co2-minderung-chemieindustrie.jsp>, abgerufen am 10.10.2019; b) <https://www.umweltbundesamt.de/daten/klima/treibhausgas-emissionen-in-deutschland>, abgerufen am 10.10.2019
- <sup>3</sup> J. B. Hendrickson, *Systematic synthesis design. IV. Numerical codification of construction reactions*. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800. DOI: 10.1021/ja00853a023
- <sup>4</sup> a) P. A. Wender, *Toward the ideal synthesis and molecular function through synthesis-informed design*. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433-440. DOI: 10.1039/C4NP00013G; b) T. Gaich, P. S. Baran, *Aiming for the Ideal Synthesis*. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673. DOI: 10.1021/jo1006812; c) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *The economies of synthesis*. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021. DOI: 10.1039/B821200G
- <sup>5</sup> W. Ostwald, *Referat zu: F. Stohmann: „Über den Wärmewert der Bestandteile der Nahrungsmittel“*. *Z. Phys. Chem.* **1894**, *15*, 705-706.
- <sup>6</sup> a) J. K. Stille, D. Milstein, *A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium*. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638. DOI: 10.1021/ja00479a077; b) J. K. Stille, *The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524. DOI: 10.1002/anie.198605081
- <sup>7</sup> a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides*. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)95429-2; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867. DOI: 10.1039/C39790000866 c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. DOI: 10.1021/cr00039a007
- <sup>8</sup> a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Convenient synthesis of acetylenes. Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromo alkenes, iodo arenes, and bromopyridines*. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *55*, 4467-4470. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)91094-3; b) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *A convenient synthesis of ethynylarenes and diethynylarenes*. *Synthesis* **1980**, *8*, 627-630. DOI: 10.1055/s-1980-29145
- <sup>9</sup> A. O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi, *Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the palladium-catalyzed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684. DOI: 10.1039/c39770000683
- <sup>10</sup> R. F. Heck, J. P. Nolley, *Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides*. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322. DOI: 10.1021/jo00979a024
- <sup>11</sup> The Nobel Prize in Chemistry 2010. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>, abgerufen am 10.10.2019
- <sup>12</sup> a) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Multicomponent reactions in organic chemistry*. *Endeavour* **1994**, *18*, 115-122. DOI: 10.1016/S0160-9327(05)80086-9; b) R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis*. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-2975. DOI: 10.1039/C4GC00013G; c) B. B. Touré and D. G. Hall, *Natural Product Synthesis Using Multicomponent*

- Reaction Strategies. Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486. DOI: 10.1021/cr800296p; d) A. Dömling, I. Ugi, *Multikomponentenreaktionen mit Isocyaniden. Angew. Chem.* **2000**, 3300-3344. DOI: 10.1002/1521-3757(20000915)-112:18<3300:AID-ANGE3300>3.0.CO;2-Z; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3220. DOI:10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U
- <sup>13</sup> a) T. Lessing, T. J. J. Müller, *Sequentially Palladium-Catalyzed Processes in One-Pot Syntheses of Heterocycles. Appl. Sci.* **2015**, *5*, 1803-1836. DOI: 10.3390/app5041803; b) T. J. J. Müller, *Sequentially Palladium-Catalyzed Processes. Top. Organomet. Chem.* **2006**, *19*, 149-205. DOI:10.1007/3418\_012
- <sup>14</sup> A. R. Katritzky, *Introduction: Heterocycles. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125-2126. DOI: 10.1021/cr0406413
- <sup>15</sup> E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274. DOI: 10.1021/jm501100b
- <sup>16</sup> A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *New entry to a three-component pyrimidine synthesis by TMS-Ynones via Sonogashira coupling. Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451-3454. DOI: 10.1021/ol035212q
- <sup>17</sup> Einige aktuelle Beispiele: P. Niesobski, I. S. Martínez, S. Kustos, T. J. J. Müller, *Sequentially Pd/Cu-Catalyzed Alkynylation-Oxidation Synthesis of 1,2-Diketones and Consecutive One-Pot Generation of Quinoxalines. Eur. J. Org. Chem.* **2019**: 5214-5218. DOI: 10.1002/ejoc.201900783; F. K. Merkt, K. Pieper, M. Klopotoski, C. Janiak, T. J. J. Müller, *Sequential Cu-Catalyzed Four- and Five-Component Syntheses of Luminescent 3-Triazolylquinoxalines. Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9447-9455. DOI: 10.1002/chem.201900277; T. Lessing, H. van Mark, T. J. J. Müller, *Frontispiece: Substituted 1H-1,2,3-Triazol-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines by De Novo One-Pot Ring-Forming Coupling/Cyclization/Desilylation Cu Alkyne/Azide Cycloaddition (AAC) Sequence. Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8974-8979. DOI: 10.1002/chem.201883664; J. Papadopoulos, K. Merkens, T. J. J. Müller, *Three-Component Synthesis and Photophysical Properties of Novel Coumarin-Based Merocyanines. Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 974-983. DOI: 10.1002/chem.201704912; A. C. Götzinger, F. A. Theßeling, C. Hoppe, T. J. J. Müller, *One-Pot Coupling–Coupling–Cyclocondensation Synthesis of Fluorescent Pyrazoles. J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10328-10338. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01326
- <sup>18</sup> a) Z. R. Li (Ed.), *Organic Light-Emitting Materials and Devices*. 2nd ed., CRC Press, Boca Raton, USA, **2015**; b) K. Müllen, U. Scherf (Eds.), *Organic Light Emitting Devices: Synthesis Properties and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2006**.
- <sup>19</sup> a) B. Willy, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Novel Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Isoxazoles by a Three-Component Coupling-Cycloaddition Sequence. Synthesis* **2008**, 293-303. DOI: 10.1055/s-2007-1000856; b) C. Görgen née Boersch, T. J. J. Müller, *Facile consecutive three-component synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles. Chem. of Heterocycl. Comp.* **2017**, *53*, 422-429. DOI: 10.1007/s10593-017-2069-x; c) C. Boersch, Inaugural-Dissertation: *Diversitätsorientierte katalytische Ein-Topf-Synthesen von ausgewählten Azolderivaten*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2014**.
- <sup>20</sup> L. F. Tietze, *Domino Reactions in Organic Synthesis. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. DOI: 10.1021/cr950027e
- <sup>21</sup> T. J. J. Müller in *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II*. Springer **2010**, 25-94. DOI: 10.1007/7081\_2010\_43
- <sup>22</sup> a) J. Oro, A. P. Kimball, *Synthesis of purines under possible primitive earth conditions. I. Adenine from hydrogen cyanide. Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, *94*, 217-227. DOI: 10.1016/0003-9861(61)90033-9; b) J. Ferris, P. C. Joshi, E. H. Edelson, J. G. Lawless, *HCN: A plausible source of purines, pyrimidines and amino acids on the primitive earth. J. Mol. Evol.* **1978**, *11*, 293-311. DOI: 10.1007/BF01733839; c) S. Drenkard, J. Ferris, A. Eschenmoser, *Chemie von  $\alpha$ -Aminonitrilen. Aziridin-2-carbonitril photochemische Bildung aus 2-Aminopropennitril. Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1373-1390. DOI: 10.1002/hlca.19900730524
- <sup>23</sup> A. Strecker, *Über die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper. Justus Liebig's Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45. DOI: 10.1002/jlac.18500750103

- <sup>24</sup> A. Hantzsch, *Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637-1638. DOI: 10.1002/cber.18810140214
- <sup>25</sup> a) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Über ein neues Kondensations-Prinzip*. *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 267-268. DOI:10.1002/ange.19600720709
- <sup>26</sup> a) R. M. Cherian, N. A. Harry, S. Saranya, K. R. Rohit, G. Anilkumar, *Copper-Catalysed Multicomponent Syntheses of Heterocycles*. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 197-233. DOI: 10.1002/ajoc.201800619; b) R. Visbal, S. Graus, R. P. Herrera, M. C. Gimeno, *Gold Catalyzed Multicomponent Reactions beyond A<sup>3</sup> Coupling*. *Molecules* **2018**, *23*, 2255-2278. DOI: 10.3390/molecules23092255; c) D. M. D'Souza, T. J. J. Müller *Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis*. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1095-1108. DOI: 10.1039/B608235C; d) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Transition-metal-catalyzed reactions in heterocyclic synthesis*. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198. DOI: 10.1021/cr020095i
- <sup>27</sup> N. Olivi, P. Spruyt, J.-F. Peyrat, M. Alami, J.-D. Brion, *Tandem amine propargylation-Sonogashira reactions: new three-component coupling leading to functionalized substituted propargylic amines*. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2607-2610. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.01.141
- <sup>28</sup> a) E. Ruijter, R. V.A. Orru, *Multicomponent reactions – opportunities for the pharmaceutical industry*. *Drug Discovery Today: Technologies* **2013**, *10* e15-e20. DOI: 10.1016/j.ddtec.2012.10.012; b) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. Orru, *Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234-6246. DOI: 10.1002/anie.201006515; c) J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, *Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis*. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371-382. DOI: 10.1016/j.cbpa.2010.03.003; d) S. L. Schreiber, *Organic chemistry: Molecular diversity by design*. *Nature* **2009**, *457*, 153-154. DOI: 10.1038/457153a
- <sup>29</sup> C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085. DOI:10.1002/anie.201107017
- <sup>30</sup> a) I. P. Beletskaya, *Palladium catalyzed C-C and C-heteroatom bond formation reactions*. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 471-476. DOI: 10.1351/pac199769030471; b) S. P. Stanforth, *Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis*. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303. DOI: 10.1016/S0040-4020(97)10233-2
- <sup>31</sup> Für aktuelle Reviews siehe: a) L.-C. Campeau, N. Hazari, *Cross-Coupling and Related Reactions: Connecting Past Success to the Development of New Reactions for the Future*. *Organometallics* **2019**, *38*, 3-35. DOI: 10.1021/acs.organomet.8b00720; b) S. E. Hooshmand, B. Heidari, R. Sedghi, R. S. Varma, *Recent advances in the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction using efficient catalysts in eco-friendly media*. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 381-405. DOI:10.1039/C8GC02860E; c) D. Roy, Y. Uozumi, *Recent Advances in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at ppm to ppb Molar Catalyst Loadings*. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 602-625 DOI: 10.1002/adsc.201700810; d) A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review*, *Chemical Reviews* **2018**, *118*, 2249-2295. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00443
- <sup>32</sup> R. Chinchilla, C. Najera, *Recent advances in Sonogashira reactions*. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121. DOI: 10.1039/C1CS15071E
- <sup>33</sup> R. D. Stephens, C. E. Castro, *The substitution of aryl iodides with cuprous acetylides. A synthesis of tolanes and heterocyclics*. *J. Organomet. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315. DOI: 10.1021/jo01047a008
- <sup>34</sup> H. Li, G. A. Grasa and T. J. Colacot, *A Highly Efficient, Practical, and General Route for the Synthesis of (R<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(0): Structural Evidence on the Reduction Mechanism of Pd(II) to Pd(0)*. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3332-3335. DOI: 10.1021/ol101106z
- <sup>35</sup> G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Palladium-Catalysed Cross-Coupling and Related Processes: Some Interesting Observations That Have Been Exploited in Synthetic Chemistry*. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *24*, 4011-4029. DOI: 10.1002/ejoc.200990066

- <sup>36</sup> C. Glaser, *Beiträge zur Kenntniss des Acetylnylbenzols*. *Ber. Detsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422-424. DOI: 10.1002/cber.186900201183
- <sup>37</sup> (a) J. Nordmann, N. Breuer, T. J. J. Müller, *Efficient Consecutive Four-Component Synthesis of 5-Acylpyrid-2-ones Initiated by Copper-Free Alkynylation*. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4303-4310. DOI: 10.1002/ejoc.201300235; (b) J. Nordmann, T. J. J. Müller, *A one-pot coupling–addition–cyclocondensation sequence (CACS) to 2-substituted 3-acylpyrroles initiated by a copper-free alkynylation*. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 6556-6561. DOI: 10.1039/C3OB41269E; (c) B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang, *Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction with PdCl<sub>2</sub> in Water under Aerobic Conditions*. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 391-393. DOI: 10.1021/jo048599z; (d) M. Eckhardt; G. C. Fu, *The First Applications of Carbene Ligands in Cross-Couplings of Alkyl Electrophiles: Sonogashira Reactions of Unactivated Alkyl Bromides and Iodides*. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642-13643. DOI: 10.1021/ja038177r; (e) T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/P(t-Bu)<sub>3</sub>: A Versatile Catalyst for Sonogashira Reactions of Aryl Bromides at Room Temperature*. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729-1731. DOI: 10.1021/ol0058947; (f) V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *A Copper-Free Procedure for the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Bromides with Terminal Alkynes at Room Temperature*. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 22, 3679-3681. DOI: 10.1002/1099-0690(200011)2000:22<3679::AID-EJOC3679>3.0.CO;2-X
- <sup>38</sup> a) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases*. *Synthetic Communications* **1981**, 11, 513-519, DOI: 10.1080/00397918108063618
- Für umfangreiche Reviews siehe: b) A. Suzuki, *Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6723-6737, DOI: 10.1002/anie.201101379; c) H. Doucet, *Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of Alkylboronic Acid Derivatives or Alkyltrifluoroborates with Aryl, Alkenyl or Alkyl Halides and Triflates*. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 12, 2013-2030. DOI: 10.1002/ejoc.200700984; d) N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. DOI: 10.1021/cr00039a007
- <sup>39</sup> Für aktuelle, umfassende Reviews siehe: a) T. Gensch, M. J. James, T. Dalton, F. Glorius, *Increasing Catalyst Efficiency in C-H Activation Catalysis* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2296-2306. DOI: 10.1002/anie.201710377; b) J. F. Hartwig, *Evolution of C–H Bond Functionalization from Methane to Methodology*. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2-24. DOI: 10.1021/jacs.5b08707; c) H. M. L. Davies, D. Morton, *Recent Advances in C–H Functionalization*. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 343-350. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02818; d) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *C–H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules*. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 369-375. DOI: 10.1038/nchem.1607
- <sup>40</sup> A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Activation of C–H Bonds by Metal Complexes*. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879-2932. DOI: 10.1021/cr9411886
- <sup>41</sup> B. M. Trost, *The atom economy—a search for synthetic efficiency*. *Science* **1991**, 254, 1471-1477. DOI: 10.1126/science.1962206
- <sup>42</sup> M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Beyond Thermodynamic Acidity: A Perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in Deprotonation Reactions*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206-2225. DOI: 10.1002/anie.200300590
- <sup>43</sup> P. Beak, A. I. Meyers, *Stereo- and regiocontrol by complex induced proximity effects: reactions of organolithium compounds*. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356-363. DOI: 10.1021/ar00131a005
- <sup>44</sup> L. Ackermann, *Carboxylate-Assisted Transition-Metal-Catalyzed C–H Bond Functionalizations: Mechanism and Scope*. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315-1345. DOI: 10.1021/cr100412j
- <sup>45</sup> Für aktuelle Reviews siehe: a) P. Wedi, M. van Gemmeren, *Arene-Limited Nondirected C–H Activation of Arenes*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13016-13027. DOI: 10.1002/anie.201804727; b) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Beyond directing groups: transition-metal-catalyzed C-H activation of simple arenes*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10236-10254. DOI: 10.1002/anie.201203269

- <sup>46</sup> S. Kancherla, K. B. Jørgensen, M. Ángeles Fernández-Ibáñez, *Recent Developments in Palladium-Catalysed Non-Directed C–H Bond Activation in Arenes*. *Synthesis* **2019**, 51, 643–663. DOI: 10.1055/s-0037-1610852; b) R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, L. A. Perego, *Synthesis of Multiply Arylated Heteroarenes, Including Bioactive Derivatives, via Palladium-Catalyzed Direct C–H Arylation of Heteroarenes with (Pseudo)Aryl Halides or Aryliodonium Salts*. *Synthesis* **2014**, 46, 2833–2883. DOI: 10.1055/s-0034-1378674; c) X. Chen, K. M. Eagle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094–5115. DOI: 10.1002/anie.200806273
- <sup>47</sup> Einige ausgewählte Beispiele: a) F. Shibahara, T. Yamaguchi, E. Yamaguchi, T. Murai, *One-pot Sequential Direct C–H Bond Arylation of Azoles Catalyzed by [Pd(phen)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>: Synthetic Methods for Triarylated Azoles*. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8815–8820. DOI: 10.1021/jo301621t; b) J. M. Joo, B. B. Touré, D. Sames, *C-H bonds as ubiquitous functionality: a general approach to complex arylated imidazoles via regioselective sequential arylation of all three C-H bonds and regioselective N-alkylation enabled by SEM-group transposition*. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4911–4920. DOI: 10.1021/jo100727j. c) F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, *Palladium-catalyzed direct arylation of free NH<sub>2</sub>-substituted thiophene derivatives*. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4320–4323. DOI: 10.1021/ol101758w; d) P. Li, Z. Chai, G. Zhao, S.-Z. Zhu, *Pd-catalyzed direct arylation of 3-fluorofurans utilizing the neighboring effect of fluorine atom: facile synthesis of tetrasubstituted monofluoro furans*. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1673–1678. DOI: 10.1016/j.tet.2008.12.026; e) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Palladium-Catalyzed Perarylation of 3-Thiophene- and 3-Furancarboxylic Acids Accompanied by C–H Bond Cleavage and Decarboxylation*. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851–1854. DOI: 10.1021/ol800466b; f) A. Yakooji, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Synthesis of 5,5'-diarylated 2,2'-bithiophenes via palladium-catalyzed arylation reactions*. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6757–6763. DOI: 10.1016/j.tet.2004.06.075
- <sup>48</sup> a) I. Beckers, M. Henrion, D. E. De Vos, *The Dual Effect of the Acetate Ligand on the Mechanism of the Pd-Catalyzed C-H/C-H Coupling of Benzene*. *ChemCatChem* **2019**, 11, 1–6. DOI: 10.1002/cctc.201901238; b) D. Lapointe, K. Fagnou, *Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation-Deprotonation Pathway*. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118–1126. DOI: 10.1246/cl.2010.1118.
- <sup>49</sup> Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *A convenient synthesis of 1-alkynyl ketones and 2-alkynamides*. *Synthesis* **1977**, 777–778. DOI: 10.1055/s-1977-24574
- <sup>50</sup> K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphane complexes*. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374–4376. DOI: 10.1021/ja00767a075
- <sup>51</sup> A. C. Götzinger, T. J. J. Müller, *Rapid access to unsymmetrical tolanes and alkynones by sequentially palladium-catalyzed one-pot processes*. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3498–3500. DOI: 10.1039/C6OB00483K
- <sup>52</sup> Einige Beispiele: a) D. Obrecht, *Acid-Catalyzed Cyclization Reactions of Substituted Acetylenic Ketones: A new Approach for the Synthesis of 3-Halofurans, Flavones, and Styrylchromones*. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 447–456. DOI: 10.1002/hlca.19890720305; b) S. J. Pastine, D. Sames, *Concise Synthesis of the Chemopreventive Agent (±)-Deguelin via a Key 6-Endo Hydroarylation*. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4053–4055. DOI: 10.1021/ol035419j; c) H. C. Brown, U. S. Racherla, S. M. Singh, *Improved highly efficient synthesis of  $\alpha,\beta$ -acetylenic ketones. Nature of the intermediate from the reaction of lithium acetylide with boron trifluoride etherate*. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2411–2414. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)81192-8; d) S. M. Bromidge, D. A. Entwistle, J. Goldstein, B. S. Orlek, *A Convenient Synthesis of Masked  $\beta$ -Ketoaldehydes by the Controlled Addition of Nucleophiles to (Trimethylsilyl)ethynyl Ketones*. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 487–494. DOI: 10.1080/00397919308009803
- <sup>53</sup> a) A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Concise Syntheses of Meridianins by Carbonylative Alkynylation and a Four-Component Pyrimidine Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6951–6956. DOI: 10.1002/anie.200501703; b) A. C. Götzinger, F. A. Theßeling, C. Hoppe, T. J. J. Müller, *One-Pot Coupling-Coupling-Cyclocondensation Synthesis of Fluorescent Pyrazoles*. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10328–10338. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01326; c) M. Teiber, T. J. J. Müller, *Rapid*



- consecutive three-component coupling-Fiessellmann synthesis of luminescent 2,4-disubstituted thiophenes and oligothiophenes. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2080-2082. DOI: 10.1039/C2CC17548G;
- d) S. Rotzoll, B. Willy, J. Schönhaber, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Regiospecific Three-Component Access to Fluorescent 2,4-Disubstituted Quinolines via One-Pot Coupling-Addition-Cyclocondensation-Sulfur Extrusion Sequence*. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 3516-3524. DOI: 10.1002/ejoc.201000212;
- e) C. Görgen née Boersch, K. Lutsenko E. Merkul, W. Frank, T. J. J. Müller, *Catalytic one-pot synthesis of 4-(hetero)aryl substituted 5-(2-oxoethyl) oxazol-2(3H)-ones by coupling-isomerization-elimination (CIE) sequence*. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 887-896. DOI: 10.1039/C6QO00138F
- <sup>54</sup> J. B. Lambert, S. Gronert, H. F. Shurvell, D. A. Lightner, *Spektroskopie – Strukturaufklärung in der Organischen Chemie*, 2. Auflage, **2012**, Pearson Deutschland, München.
- <sup>55</sup> a) J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy* 3rd Ed. **2006**, Springer Science + Business Media, LLC; b) P. W. Atkins, J. de Paula, *Physikalische Chemie*, 4. vollst. überarbeitete Auflage **2006**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- <sup>56</sup> N., W. Qin, N. Basarić, J. Hofkens, M. Ameloot, J. Pouget, J.-P. Lefèvre, B. Valeur, E. Gratton, M. van de Ven, N. D. Silva Jr., Y. Engelborghs, K. Willaert, A. Sillen, G. Rumbles, D. Phillips, A. J. W. G. Visser, A. van Hoek, J. R. Lakowicz, H. Malak, I. Gryczynski, A. G. Szabo, D. T. Krajcarski, N. Tamai, A. Miura, *Fluorescence Lifetime Standards for Time and Frequency Domain Fluorescence Spectroscopy*. *Anal. Chem.* **2007**, 79, 2137-2149. DOI: 10.1021/ac062160k
- <sup>57</sup> a) G. A. Reynolds, K. H. Drexhage, *New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp-pumped dye lasers*. *Optics Commun.* **1975**, 13, 222-225. DOI: 10.1016/0030-4018(75)90085-1; b) <https://omlc.org/spectra/PhotochemCAD/html/045.html>, abgerufen am 27.11.2019.
- <sup>58</sup> a) J. Sperry, B. Wright, *Furans, thiophenes and related heterocycles in drug discovery*. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2005**, 8, 723-740. ; b) K. C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions*. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5061-5084. DOI: 10.1021/jm100112j
- <sup>59</sup> a) C. H. Eugster, G. F. R. Müller, R. Good, *Active compounds from Amanita muscaria; ibotenic acid and muscazone*. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1813-1815. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)90133-3; b) K. Bowden, A. C. Drysdale, *Novel constituent of Amanita muscaria*. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 727-728. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)83973-3.
- <sup>60</sup> C. H. Eugster, *Chemistry of active materials from the fly agaric (A. muscaria)*. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1969**, 27, 261-321.
- <sup>61</sup> a) S. J. Enna, S. H. Snyder, *Influences of Ions, Enzymes, and Detergents on  $\gamma$ -Aminobutyric Acid-Receptor Binding in Synaptic Membranes of Rat Brain*. *Mol. Pharmacol.* **1977**, 13, 442-453; b) P. Krosggaard-Larsen, H. Hjeds, D. R. Curtis, D. Lodge, G. A. R. Johnston, *Dihydropyridol, Thiomuscimol and related heterocyclic compounds as GABA analogues*. *J. Neurochem.* **1979**, 32, 1717-1724. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1979.tb02284.x; c) S. R. Snodgrass, *Use of 3H-muscimol for GABA receptor studies*. *Nature* **1978**, 273, 392-394. DOI: 10.1038/273392a0; d) M. J. W. Brennan, R. C. Cantrill, P. Krosggaard-Larsen, *Inhibition of  $\gamma$ -aminobutyric acid release by  $\gamma$ -aminobutyric acid agonist drugs*. *Pharmacology of the  $\gamma$ -aminobutyric acid autoreceptor*. *Mol. Pharmacol.* **1981**, 19, 27-30.
- <sup>62</sup> a) K. Quirk, P. J. Whiting, C. I. Ragan, R. M. McKernan, *Characterisation of delta-subunit containing GABAA receptors from rat brain*. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, 290, 175-181. DOI: 10.1016/0922-4106(95)00061-5; b) D. Chandra, F. Jia, J. Liang, Z. Peng, A. Suryanarayanan, D. F. Werner, I. Spigelman, C. R. Houser, R. W. Olsen, *GABAA receptor alpha 4 subunits mediate extrasynaptic inhibition in thalamus and dentate gyrus and the action of gaboxadol*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2006**, 103, 15230-15235. DOI: 10.1073/pnas.0604304103; c) A. Y. Benkherouf, K.-R. Taina, P. Meera, A. J. Aalto, X.-G. Li, S. L. Soini, M. Wallner, M. Uusi-Oukari, *Extrasynaptic  $\delta$ -GABA A receptors are high-affinity muscimol receptors*. *Journal of Neurochemistry* **2019**, 149, 41-53. DOI: 10.1111/jnc.14646
- <sup>63</sup> Für eine aktuelle Übersicht siehe: G. N. Pairas, F. Perperopoulou, P. G. Tsoungas, G. Varvounis, *The Isoxazole Ring and Its N-Oxide: A Privileged Core Structure in Neuropsychiatric Therapeutics*. *ChemMedChem* **2017**, 12, 408-419. DOI: 10.1002/cmdc.201700023.

- <sup>64</sup> K. Karthikeyan, T. Veenus Seelan, K. G. Lalitha, P. T. Perumal, *Synthesis and antinociceptive activity of pyrazolyl isoxazolines and pyrazolyl isoxazoles*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3370-3373. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.05.055
- <sup>65</sup> a) E. Rajanarendar, S. Rama Krishna, D. Nagaraju, K. Govardhan Reddy, B. Kishore, Y.N. Reddy, *Environmentally benign synthesis, molecular properties prediction and anti-inflammatory activity of novel isoxazolo[5,4-d]isoxazol-3-yl-aryl-methanones via vinylogous Henry nitroaldol adducts as synthons*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1630-1634. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.01.041; b) E. Banoglu, E. Çelikoglu, S. Volker, A. Olgac, J. Gerstmeier, U. Garscha, B. Caliskan, U. S. Schubert, A. Carotti, A. Macchiarulo, O. Werz, *4,5-Diarylisoxazol-3-carboxylic acids: A new class of leukotriene biosynthesis inhibitors potentially targeting 5-lipoxygenase activating protein (FLAP)*. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *113*, 1-10. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.02.027
- <sup>66</sup> a) N. Siddiqui, M. Idrees, N.T. Khali, M. G. Dhonde, *Synthesis and antimicrobial activities of some new pyrazoles, oxadiazoles and isoxazole bearing benzofuran moiety*. *South. Afr. J. Chem.* **2013**, *66*, 248-253; b) S.S. Basha, K. Divya, A. Padmaja, V. Padmavathi, *Synthesis and antimicrobial activity of thiazolyl pyrazoles and isoxazoles*. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 10067-10083. DOI: 10.1007/s11164-015-2013-6
- <sup>67</sup> Y. S. Lee, S. M. Park, B. H. Kim, *Synthesis of 5-isoxazol-5-yl-2'-deoxyuridines exhibiting antiviral activity against HSV and several RNA viruses*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1126-1128. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.12.103
- <sup>68</sup> a) R. M. Kumbhare, U. B. Kosurkar, M. Janaki Ramaiah, T. L. Dadmal, S. N. C. V. L. Pushpavalli, M. Pal-Bhadra, *Synthesis and biological evaluation of novel triazoles and isoxazoles linked 2-phenyl benzothiazole as potential anticancer agents*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5424-5427. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.07.041; b) E. Tzanetou, S. Liekens, K. M. Kasiotis, G. Melagraki, A. Afantitis, N. Fokialakis, S. A. Haroutounian, *Antiproliferative novel isoxazoles: Modeling, virtual screening, synthesis, and bioactivity evaluation*. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 139-149. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.05.011
- <sup>69</sup> N. Agrawal, P. Mishra, *The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs*. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1309-1344. DOI: 10.1007/s00044-018-2152-6
- <sup>70</sup> R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *Rings in Drugs*. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845-5859. DOI: 10.1021/jm4017625
- <sup>71</sup> Für eine aktuelle Übersicht siehe: C. Lamberth *Oxazole and Isoxazole Chemistry in Crop Protection*. *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, *55*, 2035-2045. DOI: 10.1002/jhet.3252
- <sup>72</sup> a) G. Bianchi, P. Grünanger, *Conversion of 2-isoxazolines to isoxazoles*. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 817-822. DOI: 10.1016/0040-4020(65)80014-X; b) M. Maeda, M. Kojima, *Photorearrangements of phenyloxazoles*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 239-247. DOI: 10.1039/P19770000239
- <sup>73</sup> B. Singh, A. Zweig, J. B. Gallivan, *Wavelength-dependent photochemistry of 2-aryl-3-aryl-2H-azirines. Mechanistic studies*. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1199-1206. DOI: 10.1021/ja00759a028
- <sup>74</sup> P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, D. Simon, *Synthesis of natural products via isoxazoles*. *Synthesis* **1987**, 857-869. DOI: 10.1055/s-1987-28105
- <sup>75</sup> a) D. A. Kummer, D. Li, A. Dion, A. G. Myers, *A practical, convergent route to the key precursor to the tetracycline antibiotics*. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1710-1718. DOI: 10.1039/C1SC00303H; b) P. M. Wright, A. G. Myers, *Methodological advances permit the stereocontrolled construction of diverse fully synthetic tetracyclines containing an all-carbon quaternary center at position C5a*. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9853-9869. DOI: 10.1016/j.tet.2011.09.143; c) J. S. Wzorek, T. F. Knöpfel, I. Sapountzis, D. A. Evans, *A Macrocyclic Approach to Tetracycline Natural Products. Investigation of Transannular Alkylations and Michael Additions*. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5840-5843. DOI: 10.1021/ol302691j; j) J. H. Frederich, J. K. Matsui, R. O. Chang, P. G. Harran, *Substituted 2,2'-bipyrroles and pyrrolylfurans via intermediate isoxazolylpyrroles*. *Tetrahedron. Lett.* **2013**, *54*, 2645-2647. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.03.034; k) J. H. Frederich, P. G. Harran, *Modular Access to Complex Prodiginines: Total Synthesis of (+)-Roseophilin via its 2-Azafulvene Prototropisomer*. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3788-3791. DOI: 10.1021/ja400473v

- <sup>76</sup> a) G. Stork, A. A. Hagedorn III, *3-Benzoyloxyisoxazole system in construction of tetracyclines*. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3609-3611. DOI: 10.1021/ja00479a060; b) M. G. Charest, C. D. Lerner, J. D. Brubaker, D. R. Siegel, A. G. Myers, *A Convergent Enantioselective Route to Structurally Diverse 6-Deoxytetracycline Antibiotics*. *Science* **2005**, *308*, 395-398. DOI: 10.1126/science.1109755
- <sup>77</sup> Für aktuelle Reviews siehe z.B.: a) F. Hu, M. Szostak, *Recent Developments in the Synthesis and Reactivity of Isoxazoles: Metal Catalysis and Beyond*. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2583-2614. DOI: 10.1002/adsc.201500319; b) T. Morita, S. Yugandar, S. Fuse, H. Nakamura, *Recent progresses in the synthesis of functionalized isoxazoles*. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159-1171. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.02.020
- <sup>78</sup> L. Claisen, O. Lowman, *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1149-1151.
- <sup>79</sup> z.B. A. Quilico, G. Speroni, *The fulminic synthesis of isoxazoles. V. Nitrile oxides*. *Gazzetta Chimica Italiana* **1946**, *76*, 148-163.
- <sup>80</sup> F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates*. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216. DOI: 10.1021/ja0471525
- <sup>81</sup> S. Grecian, V. V. Fokin, *Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Nitrile Oxides and Alkynes: Practical Synthesis of Isoxazoles*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8285-8287. DOI: 10.1002/anie.200801920
- <sup>82</sup> J. S. Oakdale, R. K. Sit, V. V. Fokin, *Ruthenium-Catalyzed Cycloadditions of 1-Haloalkynes with Nitrile Oxides and Organic Azides: Synthesis of 4-Haloisoxazoles and 5-Halotriazoles*. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11101-11110. DOI: 10.1002/chem.201402559
- <sup>83</sup> S. Roscales, N. Bechmann, D. H. Weiss, M. Köckerling, J. Pietsch, T. Kniess, *Novel valdecoxib derivatives by ruthenium(II)-promoted 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides with alkynes – synthesis and COX-2 inhibition activity*. *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 534-544. DOI: 10.1039/C7MD00575J
- <sup>84</sup> a) M. W. Davies, R. A. J. Wybrow, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, *A regioselective cycloaddition route to isoxazoleboronic esters*. *Chem. Commun.* **2001**, 1558-1559. DOI: 10.1039/b103319k; b) J. E. Moore, K. M. Goodenough, D. Spinks, J. P. A. Harrity, *Synthesis of 3-Haloisoxazole Boronic Esters: Novel Heterocyclic Synthetic Intermediates Containing Independently Variable Functionality*. *Synlett* **2002**, 2071-2073. DOI: 10.1055/s-2002-35595; c) J. E. Moore, M. W. Davies, K. M. Goodenough, R. A. J. Wybrow, M. York, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, *Investigation of the scope of a [3+2] cycloaddition approach to isoxazole boronic esters*. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6707-6714. DOI: 10.1016/j.tet.2005.05.015
- <sup>85</sup> a) T. Sakamoto, Y. Kondo, D. Uchiyama, H. Yamanaka, *Condensed heteroaromatic ring systems. XIX. Synthesis and reactions of 5-(tributylstannyl)isoxazoles*. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5111-5118. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)87123-4; b) S. E. Denmark, J. M. Kallemeyn, *Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles via Sequential [3+2] Cycloaddition/Silicon-Based Cross-Coupling Reactions*. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2839-2842. DOI: 10.1021/jo047755z; c) J. E. Grob, J. Nunez, M. A. Dechantsreiter, L. G. Hamann, *Regioselective Synthesis and Slow-Release Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of MIDA Boronate-Functionalized Isoxazoles and Triazoles*. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10241-10248. DOI: 10.1021/jo201973t; d) J. A. Crossley, D. L. Browne, *An Alkynyl iodide Cycloaddition Strategy for the Construction of Iodoisoxazoles*. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5414-5416. DOI: 10.1021/jo1011174
- <sup>86</sup> Q. F. Jia, P. M. S. Benjamin, J. Huang, Z. Du, X. Zheng, K. Zhang, A. H. Conney, J. Wang, *Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazoles via Enamine [3+2] Cycloaddition*. *Synlett* **2013**, 79-84. DOI: DOI:10.1055/s-0032-1317923
- <sup>87</sup> S. Kankala, R. Vadde, C. S. Vasam, *N-Heterocyclic carbene-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions: a facile synthesis of 3,5-di- and 3,4,5-trisubstituted isoxazoles*. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7869-7876. DOI: 10.1039/C1OB06072D
- <sup>88</sup> a) J. P. Waldo, R. C. Larock, *Synthesis of Isoxazoles via Electrophilic Cyclization*. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203-5205. DOI: 10.1021/ol052027z; b) J. P. Waldo, R. C. Larock, *The Synthesis of Highly Substituted Isoxazoles by Electrophilic Cyclization: An Efficient Synthesis of Valdecoxib*. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643-9647. DOI: 10.1021/jo701942e

- <sup>89</sup> a) T. Okitsu, K. Sato, T. M. Potewar, A. Wada, *Iodocyclization of Hydroxylamine Derivatives Based on the Control of Oxidative Aromatization Leading to 2,5-Dihydroisoxazoles and Isoxazoles*. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3438-3449. DOI: 10.1021/jo200407b; b) L. Zhang, Q. Zeng, A. Mao, Z. Wu, T. Luo, Y. Xiao, J. Zhang, *NIS-mediated oxidative cyclization of N-(2-trifluoromethyl-3-alkynyl) hydroxylamines: a facile access to 4-trifluoromethyl-5-acylisoxazoles*. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8942-8946. DOI: 10.1039/C4OB01790K; c) I. Cikotiene, *Intramolecular Iodine-Mediated Oxygen Transfer from Nitro Groups to C≡C Bonds*. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2766-2773. DOI: 10.1002/ejoc.201200100; d) C. R. Reddy, J. Vijaykumar, E. Jithender, G. P. K. Reddy, R. Gree, *One-Pot Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles from Propargylic Alcohols through Propargylic N-Hydroxylamines*. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5767-5773. DOI: 10.1002/ejoc.201200628 e) O. Debleds, E. Gayon, E. Ostaszuk, E. Vrancken, J. M. Campagne, *A Versatile Iron-Catalyzed Protocol for the One-Pot Synthesis of Isoxazoles or Isoxazolines from the Same Propargylic Alcohols*. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12207-12213. DOI: 10.1002/chem.201001461; f) L. Wang, X. Yu, X. Feng, M. Bao, *Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles via Cope-Type Hydroamination of 1,3-Dialkynes*. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2418-2421. DOI: 10.1021/ol300872e
- <sup>90</sup> a) C. Praveen, A. Kalyanasundaram, P. T. Perumal, *Gold(III)-Catalyzed Synthesis of Isoxazoles by Cycloisomerization of  $\alpha,\beta$ -Acetylenic Oximes*. *Synlett* **2010**, 777-781. DOI: 10.1055/s-0029-1219342; b) S. Murarka, A. Studer, *Transition Metal-Free TEMPO-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Nitrones with Alkynyl-Grignard Reagents*. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2708-2714. DOI: 10.1002/adsc.201100327; c) K. K. Y. Kung, V. K. Y. Lo, H. M. Ko, G. L. Li, P. Y. Chan, K. C. Leung, Z. Zhou, M. Z. Wang, C. M. Che, M. K. Wong, *Cyclometallated Gold(III) Complexes as Effective Catalysts for Synthesis of Propargylic Amines, Chiral Allenes and Isoxazoles*. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2055-2070. DOI: 10.1002/adsc.201300005; d) Y. Jeong, B. I. Kim, J. K. Lee, J. S. Ryu, *Direct Synthesis of 4-Fluoroisoxazoles through Gold-Catalyzed Cascade Cyclization–Fluorination of 2-Alkynone O-Methyl Oximes*. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6444-6455. DOI: 10.1021/jo5008702
- <sup>91</sup> a) M. Ueda, Y. Ikeda, A. Sato, Y. Ito, M. Kakiuchi, H. Shono, T. Miyoshi, T. Naito, O. Miyata, *Silver-catalyzed synthesis of disubstituted isoxazoles by cyclization of alkynyl oxime ethers*. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4612-4615. DOI: 10.1016/j.tet.2011.04.083; b) M. Ueda, S. Sugita, A. Sato, T. Miyoshi, O. Miyata, *Copper-Catalyzed Synthesis of Trisubstituted Isoxazoles via a Cascade Cyclization–Migration Process*. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9344-9351. DOI: 10.1021/jo301358h; c) W. Chen, B. Wang, N. Liu, D. Huang, X. Wang, Y. Hu, *Tandem Synthesis of 3-Halo-5-Substituted Isoxazoles from 1-Copper(I) Alkynes and Dihaloformaldoximes*. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6140-6143. DOI: 10.1021/ol503008t; d) P. A. Allegretti, E. M. Ferreira, *Platinum-catalyzed cyclizations via carbene intermediates: syntheses of complementary positional isomers of isoxazoles*. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1053-1058. DOI: 10.1039/C2SC21671J
- <sup>92</sup> E. Gayon, O. Quinero, S. Lemouzy, E. Vrancken, J. M. Campagne, *Transition-Metal-Catalyzed Uninterrupted Four-Step Sequence to Access Trisubstituted Isoxazoles*. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6418-6421. DOI: 10.1021/ol202719n
- <sup>93</sup> a) S. Tang, J. He, Y. Sun, L. He, X. She, *Efficient and Regioselective One-Pot Synthesis of 3-Substituted and 3,5-Disubstituted Isoxazoles*. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3982-3985. DOI: 10.1021/ol901626n; b) S. Tang, J. He, Y. Sun, L. He, X. She, *Efficient and Regioselective Synthesis of 5-Hydroxy-2-isoxazolines: Versatile Synthons for Isoxazoles,  $\beta$ -Lactams, and  $\gamma$ -Amino Alcohols*. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1961-1966. DOI: 10.1021/jo1000065
- <sup>94</sup> R. Harigae, K. Moriyama, H. Togo, *Preparation of 3,5-Disubstituted Pyrazoles and Isoxazoles from Terminal Alkynes, Aldehydes, Hydrazines, and Hydroxylamine*. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2049-2058. DOI: 10.1021/jo4027116
- <sup>95</sup> H. Liu, Z. Geng, S. Zhang, J. Han, *One-pot three-component synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles by a coupling-cyclocondensation sequence*. *Heterocycles* **2014**, *89*, 1221-1227. DOI: 10.3987/COM-14-12965
- <sup>96</sup> U. Türck, H. Behringer, *Zur Reaktion von Acetylenen mit Stickstoffwasserstoffsäure. Isoxazole aus Acetylenketonen*. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3020-3024. DOI: 10.1002/cber.19650980933

- <sup>97</sup> Eintrag zu Stickstoffwasserstoffsäure in der GESTIS-Stoffdatenbank (<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>), abgerufen am 24.06.2019.
- <sup>98</sup> G. R. Kumar, Y. K. Kumar, M. S. Reddy, *A direct access to isoxazoles from ynones using trimethylsilyl azide as amino surrogate under metal/catalyst free conditions*. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6589-6592. DOI: 10.1039/C6CC02047J
- <sup>99</sup> a) U. Létinois, J. Schütz, R. Härter, R. Stoll, F. Huffschtmidt, W. Bonrath, R. Karge, *Lewis Acid-Catalyzed Synthesis of 4-Aminopyrimidines: A Scalable Industrial Process*. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 427-431. DOI: 10.1021/op300190s; b) L. Di Nunno, P. Vitale, A. Scilimati, L. Simone, F. Capitelli, *Stereoselective dimerization of 3-arylisoxazoles to cage-shaped bis- $\beta$ -lactams syn 2,6-diaryl-3,7-diazatricyclo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>]octan-4,8-diones induced by hindered lithium amides*. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12388-12395. DOI: 10.1016/j.tet.2007.09.040
- <sup>100</sup> S. A. J. Lang, Y. I. Lin, *Isoxazoles and Their Benzo Derivatives In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.; Pergamon: Oxford, **1984**, Kap. 4.16, 1-130.
- <sup>101</sup> S. Clementi, P. P. Forsythe, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, B. Terem, *The kinetics and mechanism of the electrophilic substitution of heteroaromatic compounds. Part XXXVIII. Hydrogen exchange of isoxazoles and isothiazoles*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 399-402. DOI: 10.1039/P29740000399
- <sup>102</sup> N. Nakamura, Y. Tajima, K. Saki, *Direct phenylation of isoxazoles using palladium catalysts. Synthesis of 4-phenylmuscimol*. *Heterocycles* **1982**, 17, 235-245. DOI:10.3987/S-1982-01-0235
- <sup>103</sup> Y. Fall, C. Reynaud, H. Doucet, M. Santelli, *Ligand-Free-Palladium-Catalyzed Direct 4-Arylation of Isoxazoles Using Aryl Bromides*. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4041-4050. DOI: 10.1002/ejoc.200900309
- <sup>104</sup> D. Roy, S. Mom, S. Royer, D. Lucas, J. C. Hierso, H. Doucet, *Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Heteroaromatics with Activated Aryl Chlorides Using a Sterically Relieved Ferrocenyl-Diphosphane*. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1033-1041. DOI: 10.1021/cs300097v
- <sup>105</sup> K. Hata, H. Ito, Y. Segawa, K. Itami, *Pyridylidene ligand facilitates gold-catalyzed oxidative C-H arylation of heterocycles*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2737-2746. DOI: 10.3762/bjoc.11.295
- <sup>106</sup> M. Shigenobu, K. Takenaka, H. Sasai, *Palladium-Catalyzed Direct C-H Arylation of Isoxazoles at the 5-Position*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9572-9576. DOI: 10.1002/ange.201504552
- <sup>107</sup> A. J. Papa, *Synthesis and azidolysis of 2-chlorotetramethylguanidine. Synthetic utility of hexa- and tetramethylguanidinium azide*. *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 1426-1430. DOI:10.1021/jo01343a026
- <sup>108</sup> Inkrementrechnung erstellt mit: *ChemDraw Professional 16*, Version 16.0.0.82 (68), **2016** PerkinElmer Informatics, Inc.
- <sup>109</sup> z.B. J. Cheng, Z. Yang, Y. Li, Y. Xi, Q. Sun, L. He, *Synthesis of Isoxazolines and Isoxazoles via Metal-Free Desulfitative Cyclization*. *Synthesis* **2018**, 50, 2385-2393. DOI: 10.1055/s-0037-1609480
- <sup>110</sup> C. Janiak, *A critical account on  $\pi$ - $\pi$  stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands*. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 3885-3896. DOI: 10.1039/B003010O
- <sup>111</sup> a) E. Z. Lippert, *Spectroscopic determination of the dipole moment of aromatic compounds in the first excited singlet state*. *Elektrochem.* **1957**, 61, 962-975. b) N. Mataga, Y. Kaifu, M. Koizumi, *Solvent Effects upon Fluorescence Spectra and the Dipolemoments of Excited Molecules*. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1956**, 29, 465-470. DOI: 10.1246/bcsj.29.465
- <sup>112</sup> L. Onsager, *Electric moments of molecules in liquids*. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1486-1493. DOI: 10.1021/ja01299a050
- <sup>113</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E.

- Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *GAUSSIAN 09 (Revision A.02)* Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- <sup>114</sup> a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789. DOI: 10.1103/PhysRevB.37.785; b) A. D. Becke, *A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377. DOI: 10.1063/1.464304; c) A. D. Becke, *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652. DOI: 10.1063/1.464913 d) K. Kim, K. D. Jordan, *Comparison of Density Functional and MP2 Calculations on the Water Monomer and Dimer. J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10089-10094. DOI: 10.1021/j100091a024; e) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627. DOI: 10.1021/j100096a001
- <sup>115</sup> R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654. DOI: 10.1063/1.438955
- <sup>116</sup> G. Scalmani, M. J. Frisch, *Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110. DOI: 10.1063/1.3359469
- <sup>117</sup> a) W. P. Fehlhammer, L. F. Dahl, *Structural characterization of the di- $\mu$ -azido-bis(diazidopalladate(II)) anion,  $[Pd_2(N_3)_6]^{2-}$ . Stereochemical similarity between stable bridging azide ligands of the N-azonium type and terminal azide ligands. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3377-3382. DOI: 10.1021/ja00765a020; b) W. Beck, T. M. Klapötke, J. Knizek, H. Nöth, T. Schütt, *Characterization of Palladium(II) Azide and Crystal Structure of Bis(azido)bis(pyridine)palladium(II) and Tetramminepalladium Tetraazidopalladate(II). Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 523-526. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0682(199903)1999:3<523::AID-EJIC523>3.0.CO;2-P
- <sup>118</sup> Y. Acar, Bachelorarbeit: *Versuche zur Pd-katalysierten CH-Aktivierung in Multikomponentensynthesen.* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2015**.
- <sup>119</sup> N. Ledermann, Bachelorarbeit: *Mehrkomponentensynthese von 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen.* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2016**.
- <sup>120</sup> R. A. Day, J. A. Blake, C. E. Stephens, *Convenient and Improved Halogenation of 3,5-Diarylisoxazoles Using N-Halosuccinimides. Synthesis* **2003**, *10*, 1586-1590. DOI: 10.1055/s-2003-40516
- <sup>121</sup> M. Denißen, J. Nordmann, J. Dziambor, B. Mayer, W. Frank, T. J. J. Müller, *Sequential palladium catalyzed coupling-cyclocondensation-coupling (C3) four-component synthesis of intensively blue luminescent biarylsubstituted pyrazoles. RSC Adv.* **2015**, *5*, 33838-33854. DOI: 10.1039/C5RA03104D
- <sup>122</sup> J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy* 3rd Ed. **2006**, Springer Science + Business Media, LLC; a) Kap. 6.3, S. 213-216; b) Kap. 6.6.1, S. 219-220.
- <sup>123</sup> T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57. DOI: 10.1016/j.cplett.2004.06.011
- <sup>124</sup> a) E. F. Ullmann, B. Singh, *Photochemical transposition of ring atoms in five-membered heterocycles. The photorearrangement of 3,5-diphenylisoxazole. J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1844-1845. DOI: 10.1021/ja00960a066; b) B. Singh, E. F. Ullmann, *Photochemical transposition of ring atoms in 3,5-diarylisoxazoles. Unusual example of wavelength control in a photochemical reaction of azirines. J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 26, 6911-6916. DOI: 10.1021/ja01002a018
- <sup>125</sup> C. M. Nunes, I. Reva, R. Fausto, *Capture of an Elusive Nitrile Ylide as an Intermediate in Isoxazole-Oxazole Photoisomerization. J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10657-10665. DOI: 10.1021/jo4015672
- <sup>126</sup> Aktuelle Beispiele: a) K. Okamoto, A. Nanya, A. Eguchi, K. Ohe, *Asymmetric Synthesis of 2H-Azirines with a Tetrasubstituted Stereocenter by Enantioselective Ring Contraction of Isoxazoles. Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1039-1043. DOI: 10.1002/anie.201710920; b) Y. Ning, Y. Otani, T.

Ohwada, *Base-Induced Transformation of 2-Acyl-3-alkyl-2H-azirines to Oxazoles: Involvement of Deprotonation-Initiated Pathways*. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6313-6326. DOI: 10.1021/acs.joc.7b00904; c) S. Pusch, D. Kowalczyk, T. Opatz, *A Photoinduced Cobalt-Catalyzed Synthesis of Pyrroles through in Situ-Generated Acylazirines*. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4170-4178. DOI: 10.1021/acs.joc.6b00511

Für ein Review siehe: E. Galenko, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, *Isoxazole-azirine isomerization as a reactivity switch in the synthesis of heterocycles*. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2016**, *52*, 637-650. DOI: 10.1007/s10593-016-1944-1

<sup>127</sup> Für eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Apparatur siehe: B. A. M. Bier, Inaugural-Dissertation: *Optische Schalter und Fluoreszenzsonden – Design, Synthese und Untersuchung von neuen Werkzeugen für biophysikalische und medizinische Studien*. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2011**, S. 369f.

<sup>128</sup> a) C. Verrier, C. Fiol-Petit, C. Hoarau, F. Marsais, *DPO and POPOP carboxylate-analog sensors by sequential palladium-catalysed direct arylation of oxazole-4-carboxylates*. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 6215-6218. DOI: 10.1039/C1OB05261F; b) P. M. T. Ferreira, E. M. S. Castanheira, L. S. Monteiro, G. Pereira, H. Vilaça, *A mild high yielding synthesis of oxazole-4-carboxylate derivatives*. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8672-8680. DOI: 10.1016/j.tet.2010.09.014; c) T. G. Pavlopoulos, P. R. Hammond, *Spectroscopic studies of some laser dyes*. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6568-6579. DOI: DOI:10.1021/ja00828a005

<sup>129</sup> Für aktuelle Reviews zu Flow Chemistry siehe z.B.: a) A. R. Bogdan, A. W. Dombrowski, *Emerging Trends in Flow Chemistry and Applications to the Pharmaceutical Industry*. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6422-6468. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01760; b) F. M. Akwi, P. Watts, *Continuous flow chemistry: where are we now? Recent applications, challenges and limitations*. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13894-13928. DOI: 10.1039/C8CC07427E; c) R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, *Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products*. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25. DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00325

<sup>130</sup> A. Vißers, Bachelorarbeit: *Konzept einer Ein-Topf-Synthese von Flavonen*. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2017**.

<sup>131</sup> Für ein umfangreiches Review siehe: J. E. Hein, V. V. Fokin, *Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides*. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315. DOI: 10.1039/b904091a

<sup>132</sup> Y. Liu, S. Jiang, K. Glusac, D. H. Powell, D. F. Anderson, K. S. Schanze, *Photophysics of Monodisperse Platinum-Acetylide Oligomers: Delocalization in the Singlet and Triplet Excited States*. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12412-12413. DOI: 10.1021/ja027639i

<sup>133</sup> O. B. Bondarenko, A. I. Komarov, L. I. Kuznetsova, S. N. Nikolaeva, A. Y. Gavrilova, N. V. Zyk, *Nitrosylsulfuric acid as an oxidant in the synthesis of 3,5-diarylisoxazoles*. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 517-520. DOI: 10.1007/s11172-018-2103-x

<sup>134</sup> B. Raghava, G. Parameshwarappa, A. Acharya, T. R. Swaroop, K. S. Rangappa, H. Ila, *Cyclocondensation of Hydroxylamine with 1,3-Bis(het)arylmonothio 1,3-Diketones and 1,3-Bis(het)aryl-3-(methylthio)-2-prop-enones: Synthesis of 3,5-Bis(het)arylisoxazoles with Complementary Regioselectivity*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**: 1882-1892. DOI: 10.1002/ejoc.201301667