

Ethylpropiolat als C3-Baustein in katalytischen konsekutiven Multikomponentenreaktionen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Jonas Niedballa
aus Bensheim

Düsseldorf, Juli 2021

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Lehrstuhl für Organische 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. Prof. Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 19. August 2021

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2018 bis Juli 2021 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Lehrstuhl für Organische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* angefertigt.

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 bei keiner anderen Institution oder Fakultät eingereicht und ich habe bisher keinen erfolglosen Promotionsversuch unternommen.

Düsseldorf, den 06. Juli 2021

Jonas Niedballa

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert, zur Publikation angenommen bzw. vorbereitet oder in Form von Postern oder Vorträgen auf Fachtagungen präsentiert.

Publikationen:

- [2] J. Niedballa, T. J. J. Müller, in "*Multicomponent Reactions towards Heterocycles. Concepts and Applications*", E. V. Van der Eycken, U. K. Sharma, Hrsg., Wiley-VCH, Weinheim, **2021**, zur Publikation angenommen.
- [1] J. Niedballa, G. Reiss, T. J. J. Müller, "*Consecutive Three-Component Coupling-Addition Synthesis of β -Amino Enoates and 3-Hydroxypyrazoles via Ethyl 3-Arylpropionates*" *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5019-5024.

Vorträge bei Fachtagungen:

- [1] J. Niedballa, S. Klein, T. J. J. Müller, „*Three- and Four-Component Coupling-Addition Synthesis of Hydroxypyrazoles, Alkoxypropyrazoles, and β -Amino Enoates*“, *18th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, **2019**, Ljubljana, Slovenien.

Posterpräsentationen auf Fachtagungen:

- [3] J. Niedballa, S. Klein, T. J. J. Müller, „*One-Pot Coupling-Addition Synthesis of Hydroxypyrazoles, Alkoxypropyrazoles and β -Amino-Enoates*“, *21st European Symposium on Organic Chemistry*, **2019**, Wien, Österreich.
- [2] J. Niedballa, T. J. J. Müller, „*Novel One-Pot Coupling-Addition Synthesis of Hydroxypyrazoles and β -Amino Enoates via Ethyl Arylpropionates*“, *21. Lecture Conference ORCHEM*, **2018**, Berlin, Deutschland.
- [1] J. Niedballa, S. Klein, T. J. J. Müller, „*Novel β -Amino Enoates and Hydroxypyrazoles by highly efficient One-Pot Synthesis*“ *7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry*, **2018**, Düsseldorf, Deutschland.

Eigenbeteiligung

Teile der Kapitel 5.6 und 5.8: „Hydroxypyrazole“ und „ β -Aminoenoate“ wurden bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht (J. Niedballa, G. Reiss, T. J. J. Müller, “*Consecutive Three- Component Coupling-Addition Synthesis of β -Amino Enoates and 3-Hydroxypyrazoles via Ethyl 3-Arylpropiolates*” *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5019-5024). Die folgenden Schemata, Tabellen und Abbildungen sind inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht und für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und/oder in die deutsche Sprache übersetzt:

Schemata: 5.8, 7.1

Tabellen: 10, 12

Abbildungen: 5.10, 5.20

Meiner Familie gewidmet

The single most important thing in life is to believe in yourself regardless of what everyone else says.

Hikaru Nakamura
Schachgroßmeister

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Zusammenfassung	4
3	Abstract	7
4	Einleitung und Aufgabenstellung	10
5	Allgemeiner Teil	15
5.1	Multikomponentenreaktion (MCR)	15
5.2	<i>Sonogashira</i> -Reaktion	17
5.3	<i>Michael</i> -Addition	18
5.4	Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)	19
5.5	Arylpropionsäureethylester	20
5.5.1	Literaturübersicht Arylpropionsäureethylester	20
5.5.2	Optimierungsstudie	23
5.5.3	Darstellung der Arylpropionsäureethylester	25
5.5.4	Spektroskopische Charakterisierung der Arylpropionsäureethylester	26
5.5.5	Fazit und Ausblick	28
5.6	Hydroxypyrazole	29
5.6.1	Literaturübersicht Hydroxypyrazole	29
5.6.2	Aufgabenstellung	31
5.6.3	Entwicklung einer Dreikomponentenreaktion zur Synthese von Hydroxypyrazolen	31
5.6.4	Darstellung der Hydroxypyrazole	34
5.6.5	Spektroskopische Charakterisierung der Hydroxypyrazole	36
5.6.6	Photophysikalische Eigenschaften	39
5.6.7	Fazit und Ausblick	41
5.7	Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole	42
5.7.1	Literaturübersicht von Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazolen	42
5.7.2	Aufgabenstellung	43
5.7.3	Optimierungsstudie	43

5.7.4	Darstellung der Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole	49
5.7.5	Spektroskopische Charakterisierung der Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole	51
5.7.6	Fazit und Ausblick	57
5.8	β -Aminoenoate	58
5.8.1	Literaturübersicht β -Aminoenoate	58
5.8.2	Aufgabenstellung	59
5.8.3	Optimierungsstudie	59
5.8.4	Spektroskopische Charakterisierung der β -Aminoenoate	66
5.9	<i>o</i> -Anilin- β -aminoenoate	69
5.9.1	Literaturübersicht <i>o</i> -Anilin- β -aminoenoate	69
5.9.2	Optimierungsstudie	70
5.9.3	Darstellung der <i>o</i> -Anilin- β -aminoenoate	73
5.9.4	Spektroskopische Charakterisierung der <i>o</i> -Anilin- β -aminoenoate	74
5.10	4-Amino-1,2-chinolone	78
5.10.1	Literaturübersicht 4-Amino-1,2-chinolone	78
5.10.2	Spektroskopische Charakterisierung der 4-Amino-1,2-chinolone	86
5.10.3	Photophysikalische Eigenschaften	89
5.10.4	Fazit und Ausblick	94
6	Experimentalteil	96
6.1	Anmerkungen zu den allgemeinen Versuchsbedingungen und analytischen Methoden	96
6.2	Darstellung von Arylpropionsäureethylestern 3	98
6.2.1	Allgemeine Versuchsvorschrift AV1 und experimentelle Daten (SR I)	98
6.2.2	Spektroskopische Daten der Arylpropionsäureethylester 3	100
6.3	Darstellung von 10-Hexyl-3-iod-10 <i>H</i> -phenothiazin (1p) ²¹³	109
6.4	Darstellung von 3-Hydroxypyrazolen 5	110
6.4.1	Allgemeine Versuchsvorschrift AV2 und experimentelle Daten	110
6.4.2	Spektroskopische Daten der 3-Hydroxypyrazole 5	113
6.5	Darstellung der Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole 9, 10, 11	134

Inhaltsverzeichnis

6.5.1	Allgemeine Versuchsvorschrift AV3 und experimentelle Daten	134
6.5.2	Spektroskopische Daten der 3-Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole 9 , 10 und 11	136
6.6	Darstellung von 1,2,3-Triazolen 13	150
6.7	Darstellung der β -Aminoenoate 15	154
6.7.1	Allgemeine Versuchsvorschrift AV4 und experimentelle Daten	154
6.7.2	Spektroskopische Daten der β -Aminoenoate 15	157
6.8	Darstellung der <i>o</i> -Anilin- β -aminoenoate 17	179
6.8.1	Allgemeine Versuchsvorschrift AV5 und experimentelle Daten	179
6.8.2	Spektroskopische Daten der <i>o</i> -Anilin- β -aminoenoate 17	181
6.9	Darstellung der 4-Amino-1,2-chinolone 18	200
6.9.1	Allgemeine Versuchsvorschrift AV6 und experimentelle Daten	200
6.9.2	Spektroskopische Daten der 4-Aminochinolone 18	202
6.10	Darstellung von 3-Benzyl-2-methylbenzo[d]thiazol-3-iumbromid 19 ²⁰³	215
6.11	Darstellung von Ethyl-(2Z,4Z)-4-(3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-yliden)-3-phenylbut-2-enoat 20	216
7	Anhang	218
8	Molekülverzeichnis	269
9	Literaturverzeichnis	277

1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
2D	zweidimensional
a.u.	engl. <i>arbitrary unit</i> (deutsch: beliebige Einheit)
abs.	Absorption
Ac	Acetat (Substituent)
AcOH	Essigsäure
AIE	engl. <i>aggregation-induced emission</i> (deutsch: aggregationsinduzierte Emission)
aq.	lat. <i>aqua</i> (wässrige Lösung)
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl (Substituent)
atm	Atmosphärendruck (1 atm = 101325 Pa)
ATR	engl. <i>attenuated total reflection</i> (deutsch: abgeschwächte Totalreflexion)
ber.	berechnet
Bn	Benzyl (Substituent)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl (Substituent)
bs	breites Singulett (NMR)
Bu	Butyl (Substituent)
<i>c</i>	Konzentration
CataCXium A	Di(1-adamantyl)- <i>n</i> -butylphosphan (Ligand)
Covid-19	Coronavirus SARS-CoV-2 (Infektionskrankheit)
d	Dublett (NMR)
Dansyl	5-(Dimethylamino)naphthalin-1-sulfonyl (Substituent)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	engl. <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> (NMR-Experiment)
DIPEA	Diisopropylethylamin (<i>Hünig</i> -Base)
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EGF	engl. <i>epidermal growth factor</i> (deutsch: Epidermaler Wachstumsfaktor)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl (Substituent)

Abkürzungsverzeichnis

exc	engl. <i>excitation</i> (deutsch: Anregung)
FDA	engl. <i>United States Food and Drug Administration</i> (deutsch: US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FP2	Plasmodium falciparum 2
G	freie Enthalpie, Gauß (Einheit)
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde (lat. <i>hora</i>)
HMBC	engl. <i>heteronuclear multiple bond correlation</i> (NMR-Experiment)
HR	engl. <i>high resolution</i> (deutsch: hochaufgelöst)
HSQC	engl. <i>heteronuclear single quantum coherence</i> (NMR-Experiment)
Hz	Hertz (Einheit, $1 \text{ Hz} = 1 \text{ s}^{-1}$)
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR) [Hz]
K	Kelvin (Einheit)
kat.	katalytisch
L	Liter (Einheit), Ligand
LED	engl. <i>light-emitting diode</i> (deutsch: Leuchtdiode)
LM	Lösemittel
M	molar (Einheit, $1 \text{ M} = 1 \text{ mol/L}$)
m	Multiplett (NMR), engl. <i>medium</i> (IR-Spektroskopie)
<i>m-</i>	<i>meta</i>
m/z	Masse/Ladung
MCR	engl. <i>multicomponent reaction</i> (deutsch: Multikomponentenreaktion)
Me	Methyl (Substituent)
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minute (Einheit)
mol%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowellenreaktion, Mikrowellenstrahlung
<i>n</i> -hex	<i>n</i> -Hexyl (Substituent)
NMDA	<i>N</i> -Methyl- <i>D</i> -aspartat
NMR	engl. <i>nuclear magnetic resonance</i> (deutsch: Kernspinresonanz)
NOESY	engl. <i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i> (NMR-Experiment)
<i>o-</i>	<i>ortho</i>

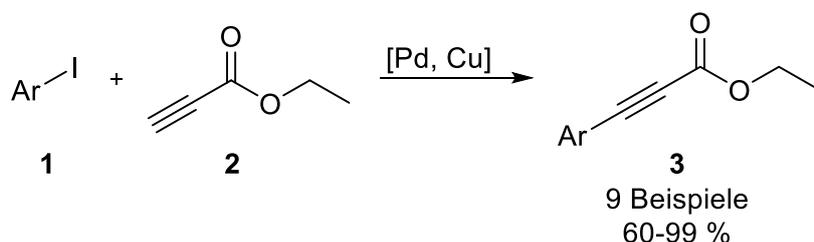
Abkürzungsverzeichnis

<i>p</i> -	<i>para</i>
pH	pH-Wert (Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung)
Ph	Phenyl (Substituent)
pK _s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett (NMR)
quart.	quartär
QY	engl. <i>quantum yield</i> (deutsch: Quantenausbeute)
R	Rest
s	Singulett (NMR), engl. <i>strong</i> (IR-Spektroskopie)
sh	engl. <i>shoulder</i> (deutsch: Schulter)
SG	<i>Sonogashira</i> -Reaktion (I, II, II)
Smb.	Schmelzbereich
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	Zeit (engl. <i>time</i>), <i>tert</i> -
t	Triplett (NMR)
<i>T</i>	Temperatur
Tf	Trifluormethansulfonyl (Substituent)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	ultraviolett
Vis	sichtbares Licht (engl. <i>visible light</i>)
w	engl. <i>weak</i> (IR-Spektroskopie)
WHO	engl. <i>World Health Organization</i> (deutsch: Weltgesundheitsorganisation)
δ	chemische Verschiebung (NMR)
λ	Wellenlänge [nm]
λ_{exc}	Anregungswellenlänge [nm]
$\lambda_{max(abs)}$	Absorptionsmaximum [nm]
$\lambda_{max(em)}$	Emissionsmaximum [nm]
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [cm ⁻¹]

2 Zusammenfassung

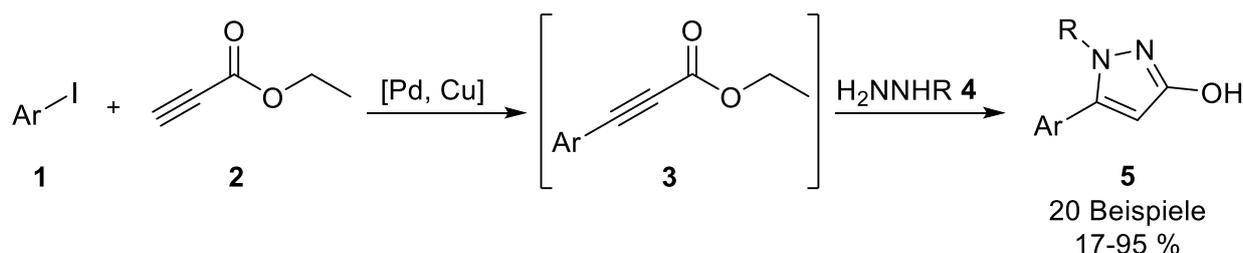
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Erarbeitung und Etablierung von Ein-Topf-Sequenzen ausgehend von der *Sonogashira*-Reaktionen von Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**2**) zu Arylpropionsäureethylestern **3** zum effizienten und diversitätsorientierten Aufbau verschiedener Molekülklassen. Durch elegante Reaktionsführung konnten Substanzbibliotheken von 3-Hydroxypyrazolen **5**, *O*-Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazolen **9** und **10**, β -Aminoenoaten **15**, *o*-Anilinaminoenoaten **17** sowie 4-Amino-1,2-chinolonen **18** erarbeitet werden.

Dafür konnte die *Sonogashira*-Kupplung von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**2**) zu Arylpropionsäureethylestern **3** optimiert und je nach geforderter Produktvielfalt über drei verschiedene Reaktionswege dargestellt werden. Im Rahmen der Arbeit konnten diese Verbindungen in größtenteils ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden, wobei die isolierten Ausbeuten mit den sterischen Einflüssen der Substituenten der eingesetzten Edukte korrelierten (Schema 2.1).



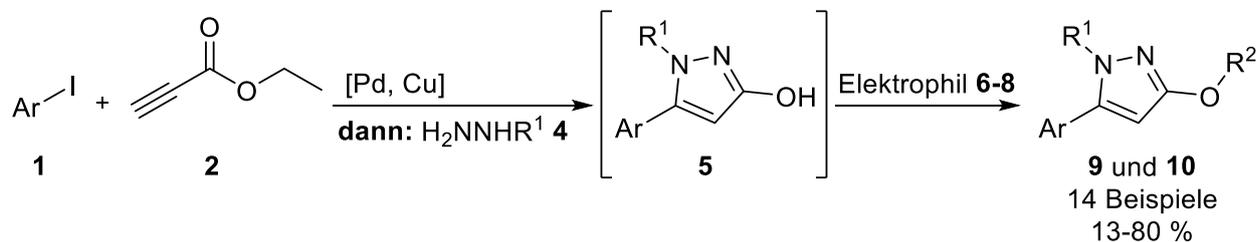
Schema 2.1: Allgemeine Synthese von Arylpropionsäureethylestern **3** mittels *Sonogashira*-Kupplung von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**2**).

Durch die Verwendung von binucleophilen Hydrazinen **4** konnte die Heterocyclenklasse der Pyrazole zugänglich gemacht werden. Beginnend mit der etablierten *Sonogashira*-Kupplung konnten im Ein-Topf-Verfahren Hydroxypyrazole **5** über eine *Michael*-Addition und intramolekulare Cyclokondensation erschlossen werden (Schema 2.2).



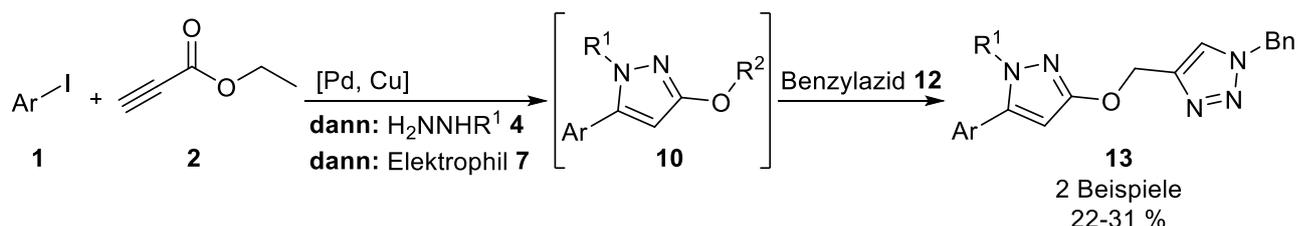
Schema 2.2: Synthese von Hydroxypyrazolen **5** ausgehend von Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**2**).

In einer Vierkomponentenreaktion gelang zudem die Ein-Topf-Synthese von *O*-Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazolen **9** und **10**. Nach der Reaktionssequenz zu Pyrazolen **5** konnte die neu entstandene Hydroxygruppe mit diversen Elektrophilen **6-8** in die entsprechende Acyl- oder Alkylgruppe übergeführt werden (Schema 2.3).



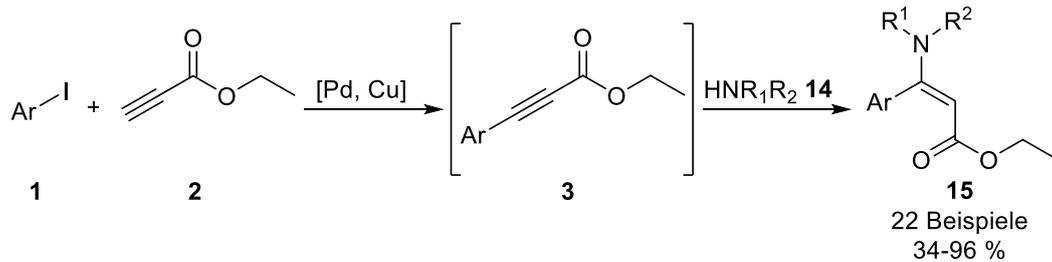
Schema 2.3: Vierkomponentensynthese zur Darstellung der Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole **9** und **10**.

Weiterhin gelang es durch den Einsatz von Propargylbromid **7d** und Benzylazid (**12**) eine Fünfkomponentenreaktion im Ein-Topf-Verfahren durchzuführen. Dabei vereinte die Verwendung des Kupferkatalysators in der initialen *Sonogashira*-Kupplung und der abschließenden CuAAC (Click-Reaktion) die konsekutive Ein-Topf-Reaktion mit einer sequenziell katalysierten Multikomponentensynthese (Schema 2.4).



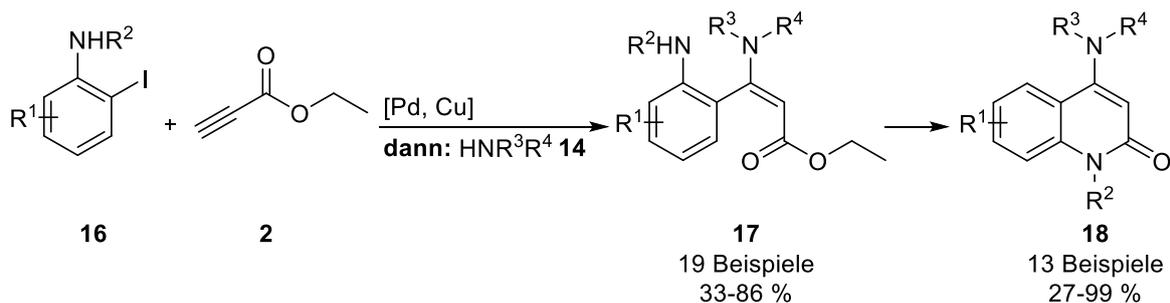
Schema 2.4: Fünfkomponenten-Ein-Topf-Synthese von Methylenether-verbrückten Pyrazolotriazolen **13**.

Ausgehend von den *Michael*-Systemen der erhaltenen Arylpropionsäureethylester **3** konnten in einer Dreikomponentenreaktion β -Aminoenoate **15** in einer Ein-Topf-Synthese zugänglich gemacht werden. Hierbei wurden sowohl sekundäre als auch primäre Amine an die interne Dreifachbindung addiert, wobei die meist in sehr guten Ausbeuten isolierten Acrylate ausschließlich eine mittels NOESY-NMR-Experiment gezeigte *E*-Konfiguration der Doppelbindung aufwiesen (Schema 2.5). Für ausgewählte Derivate der Pyrrolidin-basierten Moleküle wurde eine temperaturabhängige ¹H-NMR-Koaleszenzstudie durchgeführt und die Rotationsbarriere für die *C-N*-Bindung bestimmt.



Schema 2.5: Ein-Topf-Synthese von β -Aminoenoaten **15** über eine *Sonogashira*-Kupplungs-*Michael*-Additionssequenz.

Beginnend mit substituierten *o*-Iodanilinen **16** konnte ein neuartiger Syntheseweg konzipiert werden, der den Aufbau einer Substanzbibliothek von 4-Amino-1,2-chinolonen **18** ermöglicht. Dafür wurde in einer Multikomponentenreaktion eine *Michael*-Addition an die *Sonogashira*-Kupplung angeschlossen und eine Substanzbibliothek von *o*-Anilin- β -aminoenoaten **17** erhalten. Diese konnten dann nach anschließender interner Kondensation zur Heterocyclenklasse der 1,2-Chinolone **18** aufgebaut werden (Schema 2.6).

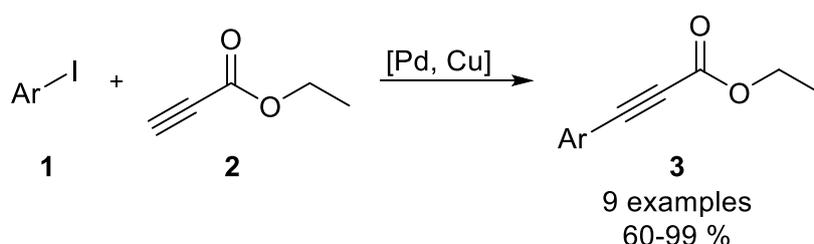


Schema 2.6: Dreikomponentensynthese zur Darstellung von *o*-Anilin- β -aminoenoaten **17** sowie anschließende Cyclokondensation zur Darstellung 4-aminosubstituierter Chinolonone **18**.

3 Abstract

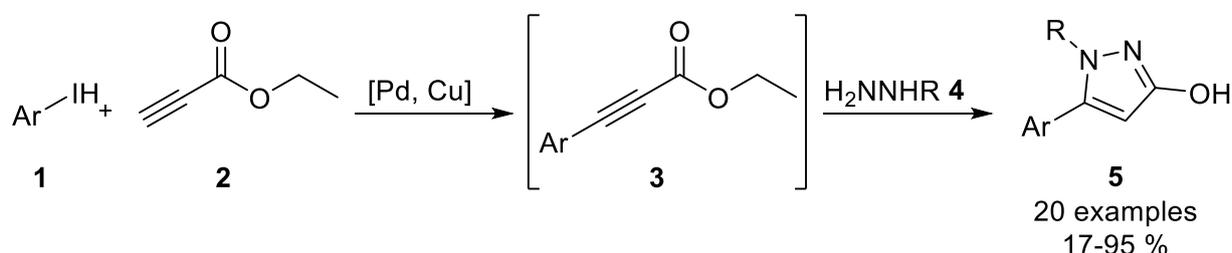
The present work deals with the elaboration and establishment of one-pot processes starting with the *Sonogashira* reaction of aryl iodides **1** and ethylpropiolate (**2**) providing aryl ethylpropiolates **3** for the efficient and diversity-oriented construction of various classes of molecules. The elegant conduct of the reactions furnished substance libraries of 3-hydroxypyrazoles **5**, *O*-acyloxy- and alkoxy pyrazoles **9** and **10**, β -amino enoates **15**, *o*-aniline amino enoates **17** as well as 4-amino-1,2-quinolones **18**.

For this, the *Sonogashira* coupling of aryl iodides **1** and ethyl propiolate (**2**) to aryl ethylpropiolates **3** could be optimized. Depending on the required variety of products, three different pathways were enabled. In the course of this work, the compounds could mostly be obtained in excellent yields, revealing a correlation of the steric influence of the substituents on the starting materials used to the received yields (Scheme 1).



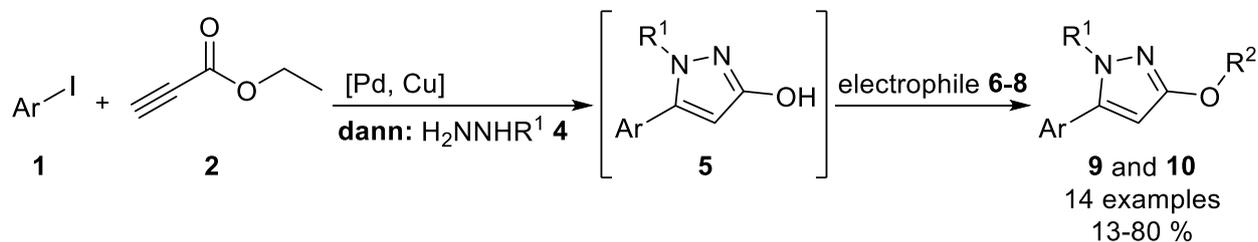
Scheme 1: General synthesis of aryl ethylpropiolates **3** via *Sonogashira* coupling of aryl iodides **1** and ethyl propiolate (**2**).

Utilizing of the binucleophilic hydrazines **4** led to an access of the heterocyclic molecule class of pyrazoles **5**. Starting with the established *Sonogashira* coupling, 3-hydroxypyrazoles **5** could be obtained in a one-pot process via *Michael* addition and subsequent intramolecular cyclocondensation (Scheme 2).



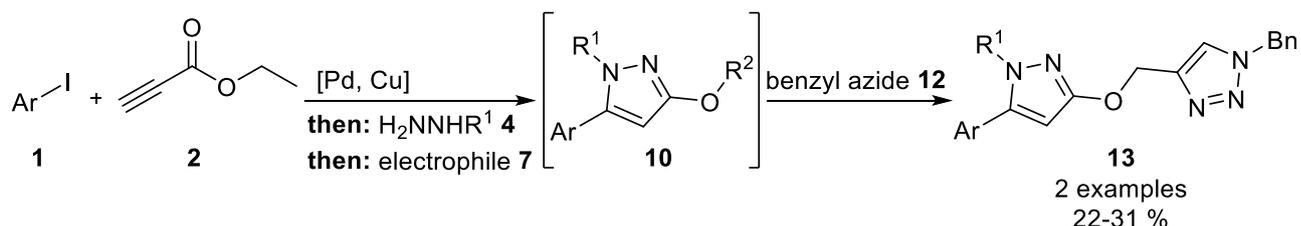
Scheme 2: Three-component synthesis of hydroxypyrazoles **5** starting from aryl iodides **1** and ethyl propiolate (**2**).

Furthermore, the one-pot synthesis of *O*-acyloxy and alkoxy pyrazoles **9** and **10** was carried out in a four-component reaction. Ensuing the reaction sequence to pyrazoles **5**, the newly formed hydroxyl group could be converted into the corresponding acyl or alkyl group with various electrophiles **6-8** (Scheme 3).



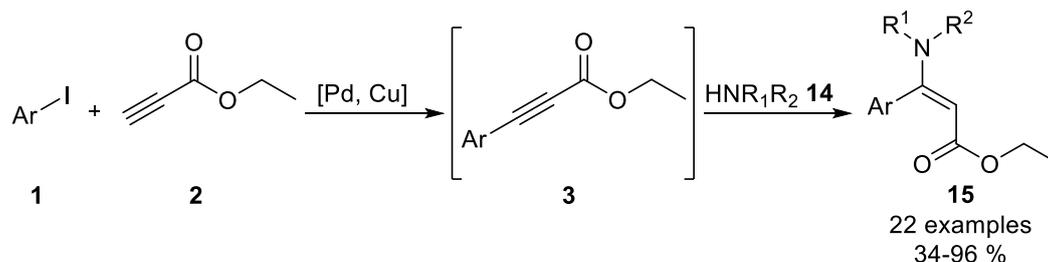
Scheme 3: Four-component synthesis for the preparation of acyloxy and alkoxy pyrazoles **9** and **10** in a multicomponent reaction.

Moreover, the use of propargylbromide **7d** and benzyl azide (**12**) enabled a five-component reaction in a one-pot process. Thus, the use of the copper catalyst in the initial *Sonogashira* coupling and the final CuAAC (click reaction) combined the consecutive one-pot reaction with a sequentially catalyzed multicomponent synthesis (Scheme 4).



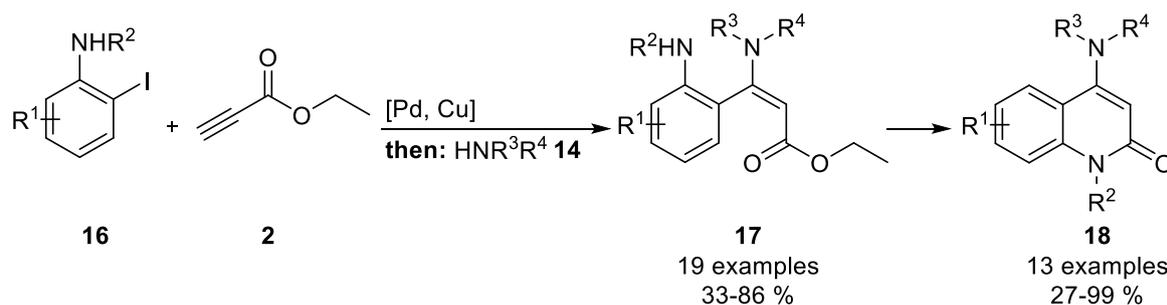
Scheme 4: Five-component one-pot synthesis of methylene ether-bridged pyrazolyltriazoles **13**.

Starting from the obtained *Michael* systems of aryl ethylpropiolates **3**, β -amino enoates **15** became accessible in a one-pot synthesis in a three-component reaction resulting in a library of 22 different examples. Both secondary and primary amines were coupled to the internal triple bond leading to isolated yields of the acrylates in a very good range, in which the final products only had an *E*-configuration of the double bond as shown by the NOESY-NMR-experiment (Scheme 5). A temperature-dependent VT-¹H-NMR coalescence study was carried out for selected derivatives of β -pyrrolidino enoates and the rotational barrier for the *C-N* bond was determined.



Scheme 5: One-pot synthesis of β -amino enoates **15** via a *Sonogashira* coupling *Michael* addition sequence.

Starting with substituted *o*-iodoanilines **16**, a novel synthetic route could be devised which enables the construction of a substance library of 4-amino-1,2-quinolones **18**. For this purpose, a *Michael* addition was connected to the *Sonogashira* coupling in a multicomponent reaction and a versatile selection of *o*-aniline- β -amino enoates **17** was obtained. These precursor molecules could then be built up to the heterocyclic class of 1,2-quinolones **18** after subsequent cyclocondensation (Scheme 6).



Scheme 6: Three-component synthesis for the preparation of *o*-aniline- β -amino enoates **17** and following cyclocondensation leading to 4-amino quinolones **18**.

4 Einleitung und Aufgabenstellung

Die 2019 in Wuhan ausgebrochene Infektionskrankheit COVID-19 und die daraus resultierte Corona-Pandemie dominieren die Menschheit seit dem Frühjahr 2020 wie kein anderes Thema. Während das Leben in vielen Ländern mit weit über 183 Millionen global bestätigten Fällen durch dieses bis dahin unerforschte Virus ohne entsprechende Impfstoffe auf den Kopf gestellt wurde,¹ arbeiten Chemiker, Pharmazeuten und Forscher aller Fachrichtungen an geeigneten Wirkstoffen um gegen Krankheiten schnell und gezielt vorgehen zu können. Dabei wurden auf der Suche nach einem Mittel gegen COVID-19 auch bereits bekannte Arzneistoffe zur Therapie anderer Krankheiten wie Malaria oder Ebola untersucht und zeigten erste Erfolge in der Behandlung der erkrankten Patienten. Dies führte dazu, dass das während der Ebola-Pandemie 2014 bis 2016 eingesetzte Remdesivir (Abbildung 4.1, links) im Oktober 2020 das erste regulär in den Vereinigten Staaten zugelassene Medikament gegen COVID-19 wurde.² Dagegen zeigen der Malaria-Arzneistoff Chloroquin (Abbildung 4.1, rechts) und sein Analogpräparat Hydroxychloroquin eine starke Schwankung in ihrer Geschichte der Bekämpfung der Corona-Pandemie. Der seinerzeit amtierende Präsident *Trump* äußerte medial eine hohe Erwartung an die Wirksamkeit des Medikaments,² wobei klinische Studien teilweise positive Ergebnisse³ und teilweise keinen Nutzen zeigten.⁴ Nach einer zwischenzeitlichen Notzulassung^{5,6} widerrief die FDA ihre Genehmigung und die WHO stoppte zur gleichen Zeit ihre Studien mit Hydroxychloroquin, da eine Überprüfung einiger Studien zeigte, dass das Risiko beim Einsatz von Chloroquin den potenziellen Nutzen nicht überwiege.^{7,8}

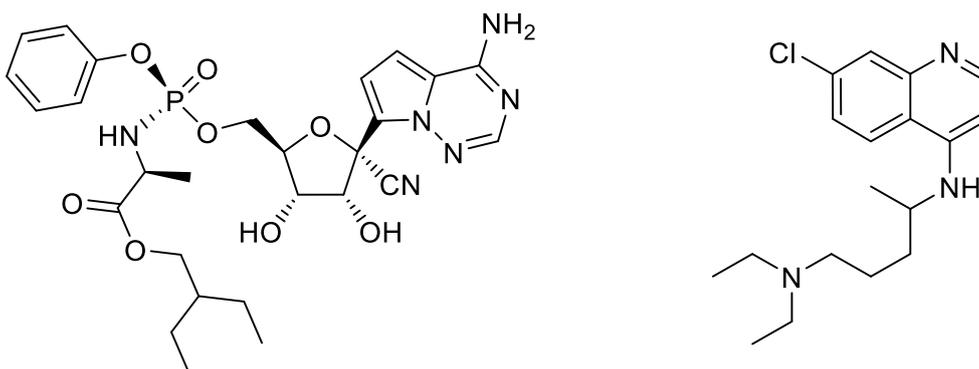


Abbildung 4.1: Strukturen der Wirkstoffe Remdesivir (links), welches gegen Ebola- und COVID-Erkrankungen eingesetzt wird und Chloroquin (rechts), das als Arzneistoff zur Therapie der Malaria wirkt.

Gerade diese Pandemie zeigte, dass die Erforschung neuer medizinisch und biologisch aktiver Wirkstoffe in kurzer Zeit von höchstem Interesse ist.⁹ Um zu diesen Zielverbindungen zu gelangen, ist es vorteilhaft, optimierte Synthesestrategien zu entwickeln, welche eine Vielzahl

an variablen Komponenten um ein Grundgerüst arrangieren, um eine Spezifizierung der finalen Produkte zu ermöglichen. Da allerdings auch die Ressourcen nicht unerschöpflich sind, sollten Produktionsprozesse nicht nur zeitlich, sondern auch ökologisch und ökonomisch zielführend betrachtet werden.

Über all den beschriebenen Herausforderungen schreitet der Klimawandel unaufhaltsam voran, was zusätzlich in den vergangenen Jahren zur Problematik einer Energiekrise geführt hat.¹⁰ Dabei steht die Nutzung erneuerbarer Energien, wie der Solarenergie¹¹ und der Windenergie¹² genauso im Fokus, wie die Entwicklung neuartiger chemischer Energiespeicher.^{13,14} Insbesondere in der Organischen Photovoltaik¹⁵ ist die Synthesechemie gefragt, um Chromophore für organische¹⁶ oder farbstoffsensibilisierte Solarzellen¹⁷ zu entwickeln, welche überdies auch Anwendung in Organischen LEDs für Displays finden können.¹⁸

Diese modernen Anforderungen führen für synthetisch arbeitende Chemiker zu dem bereits 1975 von *Hendrickson* entwickeltem theoretischen Konzept der „*Idealen Synthese*“. Hierbei soll durch eine Abfolge von ausschließlich konstruktiven Reaktionen die Zielverbindung mit korrekt angeordneten funktionellen Gruppen erhalten werden, wobei keine intermediären Zwischenprodukte entstehen.¹⁹ Die Ideale Synthese sollte folgenden Kriterien genügen:

- Leicht zugängliche kleine Edukte
- Einfache und sichere Durchführung
- Hohe Diversität der Produkte
- Ressourcen- und umweltschonend
- Quantitative Ausbeute
- Verfahren im Ein-Topf

In der Realität gibt es keine Synthese, die alle Kriterien vollständig erreicht und miteinander vereint. Als Leitfaden bei der Entwicklung neuer Umsetzungen ist das Konzept dennoch aktuell²⁰ und wurde in den vergangenen Jahrzehnten beständig weiterentwickelt.²¹ Insbesondere bei der Totalsynthese von Naturstoffen²² und der Entwicklung neuer Wirkstoffe²³ gelten diese Richtlinien. Auch die zwölf Prinzipien der „*Green Chemistry*“, welche von *Anastas* und *Warner* entwickelt wurden, kongruieren inhaltlich größtenteils mit der Idealen Synthese und werden ebenfalls stets weiterentwickelt.²⁴

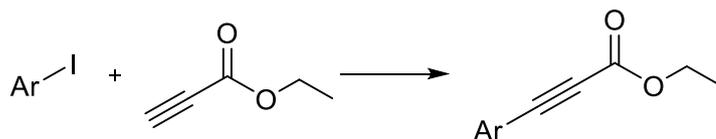
Auch wenn der Einsatz von Übergangsmetallen dissonant zur „*Green Chemistry*“ scheint, folgt den theoretischen Konzepten, insbesondere der „*Idealen Synthese*“ praktisch die Anwendung der Katalyse, welche chemische Prozesse im vergangenen Jahrhundert, durch eine

effizientere Durchführung hinsichtlich Energieverbrauchs und Zeitaufwands, revolutioniert hat.²⁵ Denn obwohl das Phänomen seit 1835 bekannt ist, werden beständig weitere Methoden entwickelt und verstanden, um Reaktionen mit geringerem Energieaufwand durchführen zu können.²⁶ Die wohl größte Bedeutung erfahren in der Organischen Chemie dabei palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen, welche im Jahr 2010 zur Verleihung des Chemie-Nobelpreises an drei der auf diesem Gebiet richtungsweisenden Entdecker führten.²⁷ Die Prämierten zeigten mittels der nach ihnen benannten *Heck*-,²⁸ *Negishi*-²⁹ und *Suzuki*-Kupplung³⁰ effektive und selektive Reaktionen, welche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfungen vereinfachen und somit strukturelle Diversität und Komplexität in hohem Maße ermöglichen.

Um der Idealen Synthese möglichst nahe heranzureichen, ist es unabdingbar sich neben katalytischen mit Ein-Topf- und Multikomponentenreaktionen (*multicomponent reactions*, MCR) zu beschäftigen.³¹ Die Durchführung von mehreren Reaktionsschritten in einem Gefäß, ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung und Reinigung, führt zu immanenten Vorzügen bei der Entwicklung einer einfachen, zeit- und energieeffizienten sowie synthetisch eleganten Reaktionsführung, welche insbesondere in der Verwendung eines Katalysatorsystems zu Tage kommt.³² Werden dabei durch ein System mehrere Einzelschritte in einer Reaktionssequenz katalysiert, handelt es sich um eine sequenzielle Katalyse, wodurch sich sowohl die Anwendungsmöglichkeit als auch Ökonomie erhöht.^{33,34}

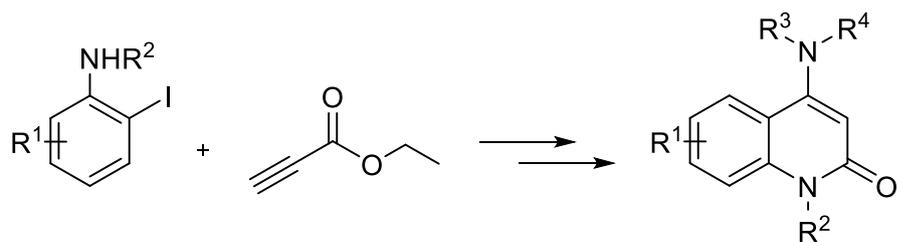
Die wohl entscheidende Anforderung, um MCR durchführen zu können, ist, dass *in situ* eine reaktive Zwischenstufe erzeugt wird, welche anschließende Reaktionen vollziehen kann. Hierfür eignen sich funktionelle Gruppen wie *Michael*-Systeme besonders als vielseitige Bausteine im Aufbau von π -Systemen. Im Arbeitskreis *Müller* ist die Erforschung von Alkinonen, aber auch von Alkinestern von besonderem Interesse, da diese als Präkursor für den Aufbau komplexer Molekülklassen unter Verwendung effizienter Methoden agieren können. Durch eine palladiumkatalysierte direkte Verknüpfung von Aryliodiden mit Ethylpropiolat erschloss 2016 *Götzinger* einen bis dahin unerforschten Zugang zu Arylpropioisäureethylestern,³⁵ aus dem sich gemeinsam mit den weiteren Zusammenhängen die Ziele dieser Arbeit ergaben:

- Der versatile Zugang der *Sonogashira*-Kupplung von Aryliodiden mit Ethylpropiolat zu funktionellen π -Systemen über Arylpropioisäureester sollte insbesondere hinsichtlich der benötigten Zeit optimiert werden. Dabei sollte die Reaktion jederzeit mit guten Ausbeuten und einer hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ermöglicht werden (Schema 4.1).



Schema 4.1: Geplante *Sonogashira*-Kupplung von Aryliodiden mit Ethylpropiolat zur Darstellung von Arylpropioisäureethylestern.

- Durch Verwendung der binucleophilen Hydrazine sollte in einer MCR eine *Michael*-Addition und anschließende interne Cyclokondensation, an die *Sonogashira*-Reaktion angeschlossen werden, um die Substanzklasse der Hydroxypyrazole zu erschließen. Die Reaktion sollte hierbei diversitätsorientiert mit stets guten Ausbeuten durchgeführt werden. Durch den Einsatz eines iodierten Phenothiazinderivats sollten außerdem photophysikalisch interessante Eigenschaften wie Solvatochromie und Halochromie qualitativ gezeigt werden.
- Die über die etablierte Dreikomponentenreaktion erhaltenen Pyrazole sollten im Sinne einer Multikomponentenreaktionen an der neu entstandenen Hydroxygruppe weiter umgesetzt werden. Dafür sollten einerseits durch die Verwendung von Säurechloriden, Anhydriden, Alkylbromiden und Sulfonylchloriden Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole dargestellt, andererseits über die Reaktion mit Propargylbromid die Möglichkeit gezeigt werden, eine weitere Übergangsmetallkatalysierte Reaktion anzuschließen. Solch eine Reaktion wäre als sequenziell katalysierte konsekutive Fünfkomenentenreaktion methodisch erstrebenswert.
- Über das *Michael*-System der Arylpropioisäureethylester sollten in einer Multikomponentenreaktion primäre und sekundäre Amine addiert werden, um eine Substanzbibliothek von β -Aminoenoaten aufzubauen. Durch die geschickte Wahl der sekundären Amine sollte zusätzlich über Koaleszenzmessungen die Bindungsstärke der C-N-Bindung in Abhängigkeit der elektronischen Eigenschaften der Arylgruppe bestimmt werden.
- Ferner soll der Einsatz von *o*-Iodanilinen in einer Dreikomponentensynthese zu *o*-Anilin- β -aminoenoaten demonstriert werden. Diese könnten dann in einer internen Cyclokondensation genutzt werden, um einen vielseitigen Zugang zu biologisch interessanten³⁶ 4-aminosubstituierten 1,2-Chinolonen zu ermöglichen (Schema 4.2).



Schema 4.2 Geplante Darstellung von 4-Amino-1,2-chinolonen ausgehend von o-Iodanilinen und Ethylpropiolat.

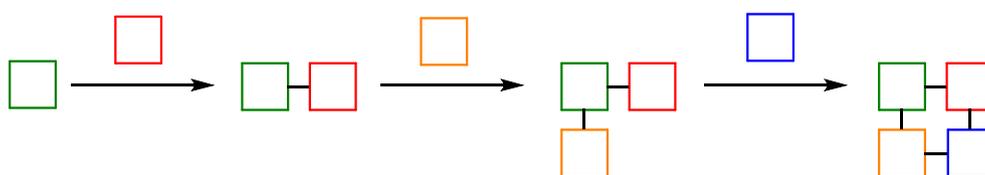
5 Allgemeiner Teil

5.1 Multikomponentenreaktion (MCR)

Die Anforderungen an Organische Synthesestrategien haben sich im Laufe der Zeit drastisch verändert. Wurde, als die Alchemie noch in den Kinderschuhen steckte, versucht Gold aus unedlen Metallen zu transmutieren oder ein Universal-Allheilmittel zu finden,³⁷ eröffnete sich, nachdem erstmals mit Harnstoff ein organisches Molekül gezielt aus anorganischen Ausgangsmaterialien hergestellt wurde,³⁸ durch weitreichende Erkenntnisse in Synthese und Analytik ein schier grenzenloses Spektrum an neuen Zielverbindungen. Heutzutage werden komplexeste Naturstoffe hochselektiv synthetisiert, wodurch der Fokus vieler Reaktionen nicht mehr allein auf der Frage liegt, welches Zielmolekül adressiert, sondern auch, wie dieses erhalten wird.^{39,40} Dabei sind Faktoren wie Ökologie und Ökonomie genauso zu berücksichtigen, wie eine zeitliche Optimierung und bestenfalls eine Eleganz der Transformationen.^{41,42} Für Organische Synthesen ist es ebenfalls von Interesse, dass eine diversitätsorientierte Reaktionsführung mit mannigfaltigen Edukten beginnt.³² Diese Voraussetzungen führten zu dem von *Tietze*^{43,44} und *Posner*⁴⁵ postuliertem Konzept der Multikomponentenreaktionen, welches als leistungsfähiges Prinzip des synthetischen Designs konzeptionelle Wirksamkeit mit synthetischer Effizienz kombiniert.⁴⁶ MCRs sind Syntheserouten, bei denen das Produkt aus mehr als zwei Reaktanten in einem Reaktionsgefäß gebildet wird, mindestens zwei neue Bindungen geknüpft werden und sich die Atome der Ausgangsstoffe zu einem signifikanten Teil im Endprodukt wiederfinden.⁴⁷ Im Gegensatz zur linearen Reaktionsführung (Schema 5.1) werden keine Intermediate, sondern nur das finale Produkt isoliert und gereinigt, wodurch oftmals ein Zeitersparnis und höhere Gesamtausbeuten erzielt werden. Während die ersten beschriebenen MCRs in ihrer Konzipierung nicht vollumfänglich ausgearbeitet waren, werden rationale und kombinatorische Vorgehensweisen heutzutage *a priori* durchdacht. Als Grundstein gilt die *Strecker-Synthese*, welche bereits 1850 beschrieben wurde und einen Zugang zu α -Aminosäuren ermöglichte.⁴⁸ Weitere bekannte Namensreaktionen sind die *Hantzschsche* Dihydropyridinsynthese⁴⁹ sowie die *Biginelli*-,⁵⁰ *Mannich*-⁵¹ und *Passerini*-Reaktion⁵². Während die *Biginelli*-Reaktion zu cyclischen 3,4-Dihydropyrimidinonen führt, werden mittels *Passerini*-Reaktion Ester der α -Hydroxycarbonsäureamide erhalten. Die Produkte der *Mannich*-Reaktion sind funktionalisierte Amine, welche als *Mannich-Basen* bezeichnet werden. Ebenfalls erwähnt werden sollten die *Asinger*-⁵³ und die *Ugi*-Reaktion,⁵⁴ welche Mitte des vergangenen Jahrhunderts weitere Meilensteine im Bereich der Ein-Topf-Reaktionen markieren.

Die allgemein anerkannte Einteilung in Domino-, sequenzielle- und konsekutive Multikomponentenreaktion basiert auf der Art der Reaktionsführung. Bei der Dominoreaktion werden alle Reaktionspartner zu Beginn in das Reaktionsgefäß gegeben und zur Reaktion

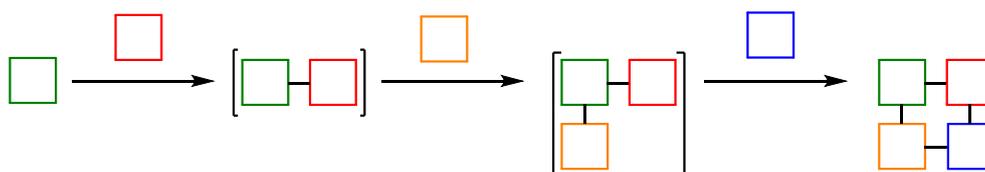
gebracht (Schema 5.2). Es bilden sich reaktive Intermediate und mehrere Stufen der Gesamtreaktion können parallel vorliegen. Der finale Schritt ist in der Regel irreversibel, wodurch das Gleichgewicht auf die Produktseite verlagert wird und zur Umsetzung zum Endprodukt führt. Die Reaktionsbedingungen bleiben über den gesamten Prozess identisch, weshalb die Dominoreaktion aufgrund dieser hohen Komplexität auch als größte Herausforderung der Multikomponentenreaktionen gilt. Bei der sequenziellen Reaktion werden die Edukte nacheinander in einer definierten Reihenfolge zugegeben. Werden für die einzelnen Schritte noch die Reaktionsparameter, wie die Temperatur oder das Lösungsmittel, angepasst, handelt es sich um konsekutive MCRs, welche durch eine mögliche Optimierung jedes Schritts ebenfalls Vorteile beinhalten (Schema 5.3). Genau wie bei der Dominoreaktion wird auch bei der sequenziellen und konsekutiven Reaktion nur das Endprodukt isoliert und gereinigt. Dabei könnten in letzteren beiden Fällen wie in einer klassischen Reaktionsführung auch Zwischenprodukte isoliert werden.



Schema 5.1: Schematische Darstellung einer klassischen linearen Reaktionsführung mit Isolation und Reinigung nach jedem Reaktionsschritt.



Schema 5.2: Bildhafte Illustration einer Dominoreaktion.



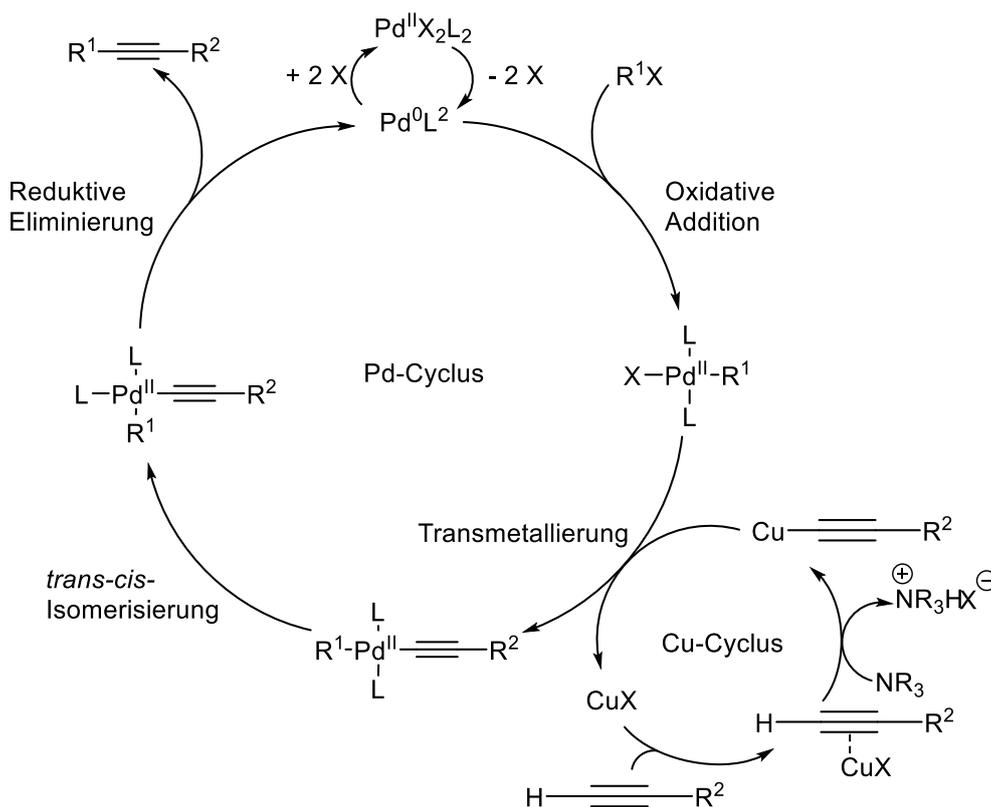
Schema 5.3: Sequenzielle- und konsekutive Reaktionssequenz im Ein-Topf-Verfahren.

Entscheidend für die Realisierung einer MCR ist die Bildung reaktiver Intermediate, welche mit weiteren Reaktanten reagieren können. Die Identifizierung der Zwischenprodukte über vorhandene funktionelle Gruppen bestimmt daher die rationelle Planung der Synthesesequenzen. Es eignen sich zahlreiche charakteristische Gruppen, wobei viele prominente Vertreter, wie Isonitrile,⁵⁵ Aldehyde,⁵⁶ *Michael*-Systeme⁵⁷ oder Amine⁵⁸ Heteroatome beinhalten, wobei auch Kohlenwasserstoffe wie Alkene⁵⁹ und Alkine⁶⁰ in vielen MCRs als Kupplungspartner eingesetzt werden können. Mittels Metallkatalysatoren lassen

sich zudem unter milden Bedingungen eine Vielzahl von funktionellen Gruppen aktivieren, was zu einer Absenkung der Aktivierungsenergie und somit größeren Auswahl möglicher Reaktionspartner führt.

5.2 Sonogashira-Reaktion

Ein essenzielles Werkzeug in moderner Organischer Synthese sind Kreuzkupplungsreaktionen, da sie die Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen unter milden Bedingungen ermöglichen. Dabei erlebten metallorganische Kupplungen seit Entdeckung der *Stephens-Castro*-Kupplung 1963 einen außergewöhnlichen Aufschwung.⁶¹ Der größte Schwachpunkt dieser Pionierreaktion ist die Verwendung stöchiometrischer Mengen Kupferacetylids, was dazu führte, dass später entwickelte Reaktionen, wie die *Sonogashira*-Reaktion, heuer bevorzugt werden.⁶² Als Modifikation der *Stephens-Castro*-Kupplung entwickelten *Sonogashira* und *Hagihara* 1975 diese palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion, welche mittels eines Kupferkatalysecyclus' den Makel äquimolarer Stöchiometrie des Kupferkomplexes beseitigt (Schema 5.4).



Schema 5.4 Darstellung der beiden Katalysezyklen der *Sonogashira*-Kupplung.⁶²

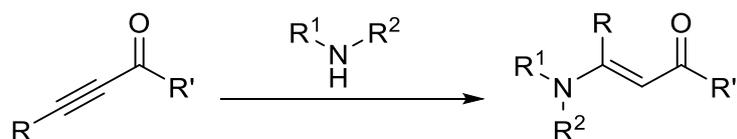
Liegt eine Pd(II)-Spezies vor, wandelt sich diese zu Beginn in eine reaktive Pd(0)-Spezies, welche durch die oxidative Addition eines Arylhalogenids oder -triflats einen quadratisch planaren Pd(II)-Komplex mit 16 Valenzelektronen bildet. In einem zweiten Katalysezyclus

bildet sich *in situ* Kupferacetylid, welches durch Transmetallierung das Halogenid aufnimmt und das Acetylid abgibt. Für die Bildung wird angenommen, dass die Basizität der in der Regel eingesetzten Amine zu gering ist, um das terminale Alkin zu deprotonieren. Daher erscheint eine Komplexierung des Kupfers an die Dreifachbindung wahrscheinlich, wodurch das Kupferacetylid im Anschluss an die möglich gewordenen Deprotonierung entsteht. Durch eine *trans-cis*-Isomerisierung richten sich dann die beiden organischen Liganden des Palladiumkomplexes so aus, dass nach abschließender reduktiver Eliminierung ein unsymmetrisches Alkin sowie die reaktive Pd(0)-Spezies freigesetzt wird. Der Katalysezyclus kann abermals beginnen.

Unterschiede zu anderen metallkatalysierten Reaktionen zeigen sich sowohl in Kopplungspartnern, eingesetzten Basen und verwendeten Metallen. So werden bei der *Heck*-Reaktion Alkene und Arylhalogenide und bei der *Suzuki*-Kupplung Organoboran-Verbindungen ebenfalls mit Arylhalogeniden palladiumkatalysiert umgesetzt.^{28,30} Dagegen erfolgt die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfung bei der *Stille*-Kupplung unter anderem über eine Transmetallierung von Organostannanen.⁶³

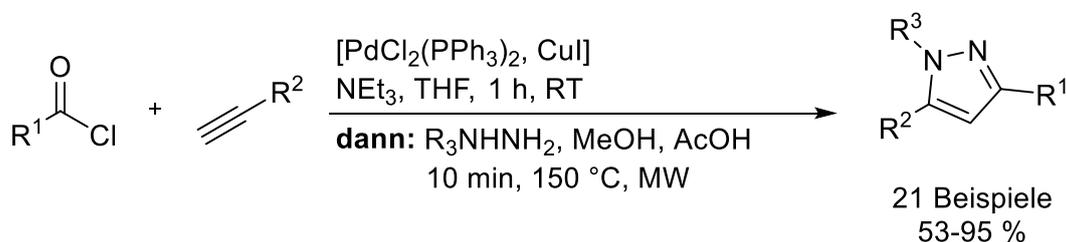
5.3 Michael-Addition

Eine der ältesten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung knüpfenden Reaktionen ist die 1887 nach ihrem Entdecker benannte *Michael*-Addition.⁶⁴ Traditionell werden dabei stabilisierte Anionen an aktivierte π -Systeme addiert.⁶⁵ Die negative Ladung, welche durch den Angriff eines Nucleophils an einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung entsteht, kann durch Delokalisierung resonanzstabilisiert werden, wodurch sich auch Alkinone als Akzeptoren eignen. Klassisch wird ein Enolat eingesetzt, wohingegen im weiteren Sinne auch andere Nucleophile eingesetzt werden können, um beispielsweise durch den Einsatz eines Amins in einer *Aza-Michael*-Variante Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen zu knüpfen. Durch die Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren können mildere Bedingungen gewährleistet werden.⁶⁶ Während *Weedon* bereits 1946 primäre und sekundäre Amine zu β -Enaminonen umsetzte (Schema 5.5),⁶⁷ offenbaren die Addition von Anilin,⁶⁸ lösemittelfreie Varianten,⁶⁹ enantioselektive^{70,71} als auch *Sulfa-Michael*-Reaktionen⁷² die außergewöhnliche Variationsbreite dieses universellen Synthesewerkzeugs.



Schema 5.5 *Aza-Michael*-Addition primärer und sekundärer Amine an Alkinone.⁶⁷

Durch ihre vielseitige Einsatzmöglichkeit eignet sich die *Michael*-Addition für Folgeschritte, um systematisch neue Molekülklassen zugänglich zu machen. Insbesondere interne Kondensationsreaktionen führen zu bemerkenswerten Befunden. Der Nobelpreisträger *Robinson* entdeckte, dass durch eine an die Addition anschließende Aldolkondensation die Bildung eines Sechsrings möglich ist.⁷³ Neben der *Robinson*-Anellierung kann durch den Einsatz von Hydrazinen als Nucleophil eine anschließende Cyclokondensation zu Pyrazolen erfolgen.⁷⁴ Die Anwendungsmöglichkeit in Multikomponentenreaktionen konnte von *Willy* 2008 in einer Ein-Topf-Synthese ausgehend von Säurechloriden und terminalen Alkinen demonstriert werden.⁷⁵ Nach einer *Sonogashira*-Kupplung konnten mittels mikrowellengestützter *Michael*-Addition-Cyclokondensation Pyrazole in moderaten bis exzellenten Ausbeuten erhalten werden (Schema 5.6).



Schema 5.6 Multikomponentenreaktionen zum Aufbau von Pyrazolen nach *Willy*.⁷⁵

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

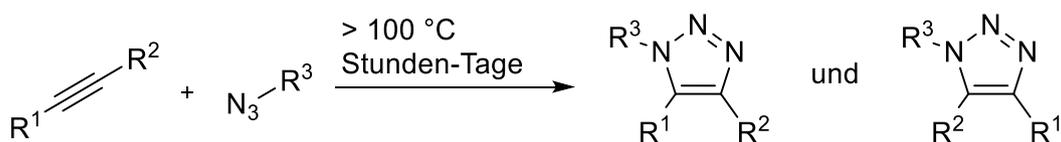
Im Jahr 2001 wurde das Konzept der „Click“-Chemie von Nobelpreisträger *Sharpless* entworfen, welches chemische Reaktionen umfasst, die, ähnlich wie in der Natur, schnell und zielgerichtet Moleküle aus einfachen Edukten synthetisieren.⁷⁶ Die chemische Transformation muss dabei bestimmten Kriterien genügen:

- modular, mit leicht verfügbaren, günstigen Reagenzien und breiter Anwendungsmöglichkeit
- mit hohen Ausbeuten einfach durchführbar und möglichst ohne störende Nebenprodukte
- simple Aufarbeitung des stereospezifischen Produkts bei hoher Atomeffizienz

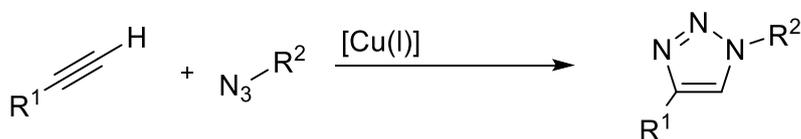
Eine Reaktion, welche diese Merkmale aufweist, ist die Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition eines Azids mit einem Alkin (CuAAC) zur Darstellung von 1,2,3-Triazolen. Ausgehend von diesen Edukten entdeckte *Michael* 1893 eine 1,3-dipolare Cycloaddition,⁷⁷ welche später nach *Huisgen* benannt wurde, der den Mechanismus aufklärte.⁷⁸⁻⁸¹ Erst durch die Kupferkatalyse entsprach die CuAAC den Kriterien der „Click“-Chemie. Diese ausschlaggebende Erweiterung wurde 2002 von den Gruppen *Meldal*⁸² sowie *Fokin* und *Sharpless* unabhängig voneinander

publiziert.⁸³ Während bei der *Huisgen*-Reaktion ein Regioisomerengemisch aus 1,4- und 1,5-di- und trisubstituierten Triazolen erhalten wird, führt die CuAAC regioselektiv und unter deutlich milderen Bedingungen zu 1,4-substituierten Triazolen (Schema 5.7). Eine Einschränkung im Vergleich zu den klassischen Bedingungen ist die Limitierung der Reaktanden auf Azide und terminale Alkine und somit auf disubstituierte Heterocyclen.

1,3-Dipolare *Huisgen*-Cycloaddition



Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)



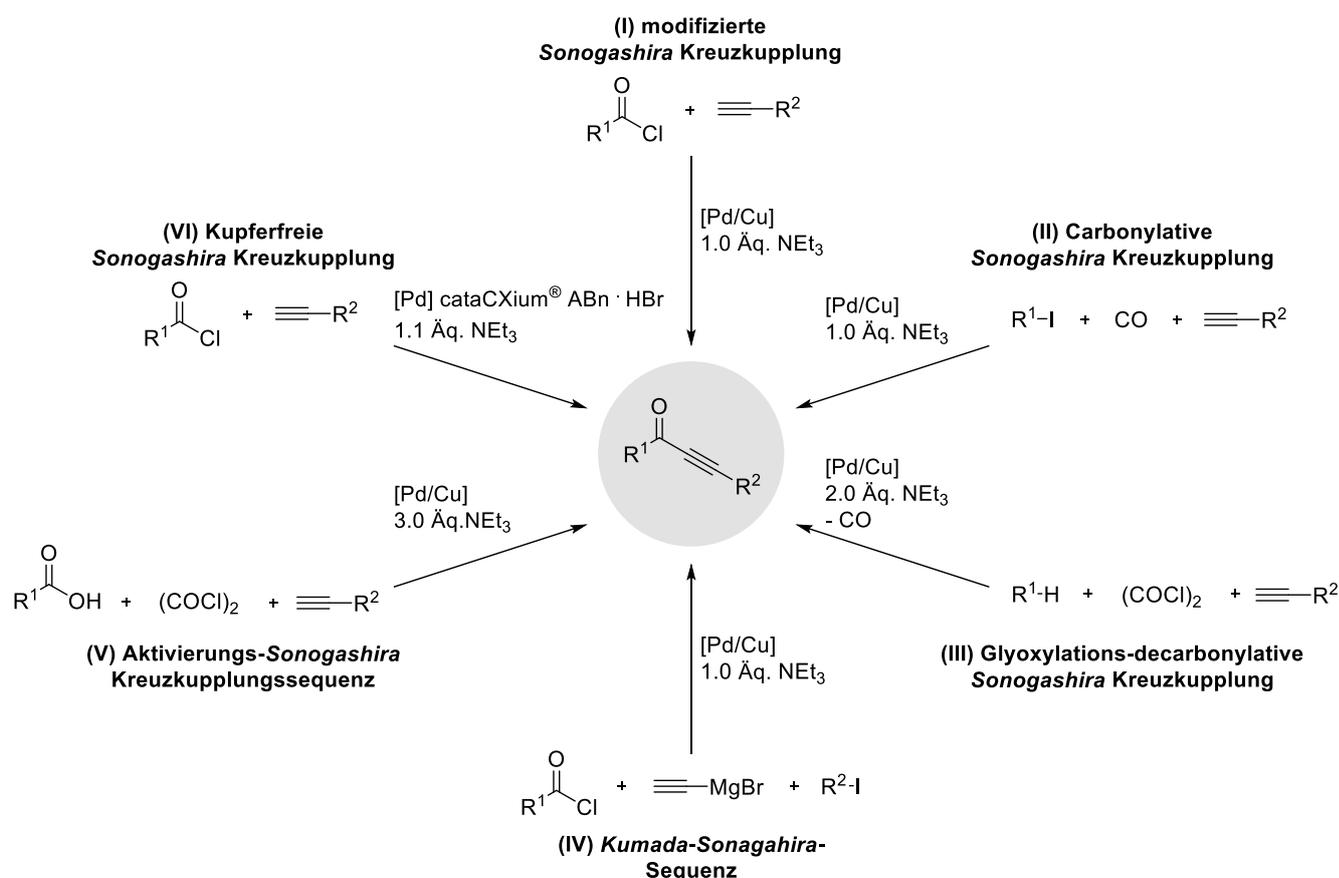
Schema 5.7 Vergleich zwischen thermisch induzierter Cycloaddition zur Darstellung von 1,2,3-Triazolen (oben) und regioselektiver CuAAC (unten) zur Darstellung von 1,4-disubstituierten Triazolen.

5.5 Arylpropionsäureethylester

5.5.1 Literaturübersicht Arylpropionsäureethylester

Durch die vielseitige Einsetzbarkeit als C3-Baustein ist Ethylpropiolat seit Jahrzehnten ein wertvoller Baustein im Aufbau diversifizierter Molekülgerüste. Über 4000 Publikationen und 10000 Reaktionen zeugen von der außerordentlichen Relevanz, wobei Spirooxindole,⁸⁴ Indolizine,⁸⁵ Pyrazole⁸⁶ und Coumarine^{87,88} hier nur als stellvertretende Substanzklassen stehen, welche über Ethylpropiolat zugänglich sind. Insbesondere über die Zwischenstufe der Arylpropionsäureethylester können vielfältige funktionelle Heterocyclen erhalten werden. Die konventionellen Synthesen über Alkynylmetallspezies und Ameisensäureester^{89,90} wurden in den vergangenen Jahren um mehrere Alternativen erweitert, um eine Limitierung der eingesetzten Substrate zu umgehen, da insbesondere die geringe Verfügbarkeit terminaler Alkine eine Einschränkung bedeutet. Dabei konnte sowohl der Einsatz von Diaryliodoniumsalzen⁹¹ und Arylboronsäuren^{92–94} als auch die *in situ* Erzeugung und Kupplung von Alkylzink⁹⁵ erfolgreich etabliert werden.

Auch der Arbeitskreis *Müller* hat eine Vielzahl komplementärer Methoden zur Synthese von Alkinonen auf Basis von *Sonogashira*-Alkinylierungen entwickelt. Diese vielseitigen Bausteine fungieren dabei beispielsweise als entscheidende Zwischenprodukte bei der Synthese von fünf- bis siebengliedrigen heterocyclischen Ringsystemen.⁹⁶ Dabei können mittels Kupplungs-Cycloaddition, Kupplungs-Additions-Cyclocondensation oder Kupplungs-Additions-Substitutions-Reaktion stickstoff-, sauerstoff-, und schwefelhaltige Heterocyclen im Ein-Topf-Verfahren erzeugt werden. Insbesondere im Kontext der diversitätsorientierten Synthese führt das Zusammenspiel sechs verschiedener Methoden zu einem leistungsstarken Werkzeugkasten für die Synthese von Alkinonen (Schema 5.8).

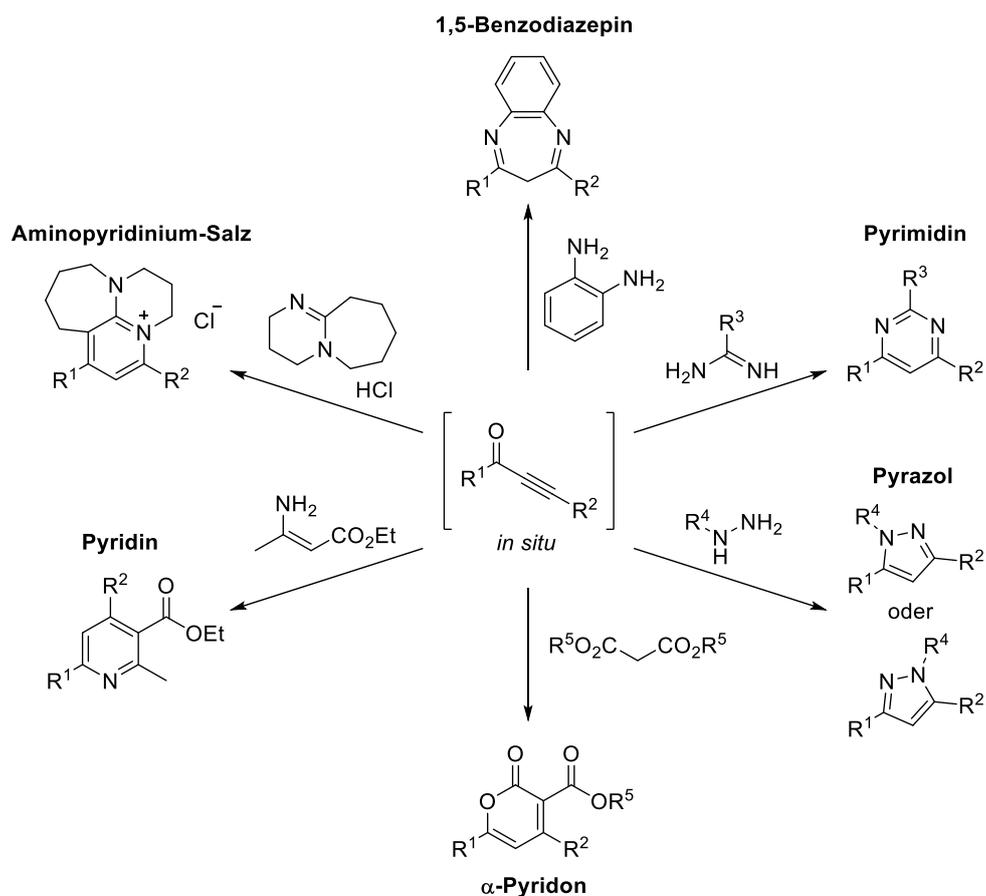


Schema 5.8: Sechs im Arbeitskreis *Müller* etablierte komplementäre Methoden zur Alkinonsynthese.

Die modifizierte *Sonogashira*-Kreuzkupplung I^{97,98} nutzt die palladium- und kupferkatalysierte Reaktion von Alkinen und Säurechloriden, und verbessert die klassischen Reaktionsbedingungen,^{62,99} indem die erforderlichen Mengen an Triethylamin auf ein stöchiometrisches Äquivalent reduziert wird. Das inhärente Problem der Alkin-Homokopplung wird durch die kupferfreie Variante VI¹⁰⁰ unter Verwendung eines elektronenreichen Palladiumkomplexes auf elegante Weise umgangen. Ein Lösungsmittelwechsel wird dabei ohne signifikante Ausbeuteverluste toleriert, wodurch die einzelnen Reaktionen einfacher in Ein-Topf-Sequenzen implementiert werden können. Toluol, 1,4-Dioxan, Dichlormethan und

Acetonitril eignen sich hierfür, wobei sich die beiden letzteren für nachfolgende *Michael*-Additionen als hochwirksam erwiesen. Die Verwendung von Oxalylchlorid zur Aktivierung der Carbonsäuren **V**¹⁰¹, wodurch der Einsatz *N*-heterocyclischer Substituenten ermöglicht wird, sowie elektronenreicher π -Nucleophile **III**¹⁰² hat sich als effizienter Weg erwiesen, um das Substratspektrum bedeutend zu erweitern.

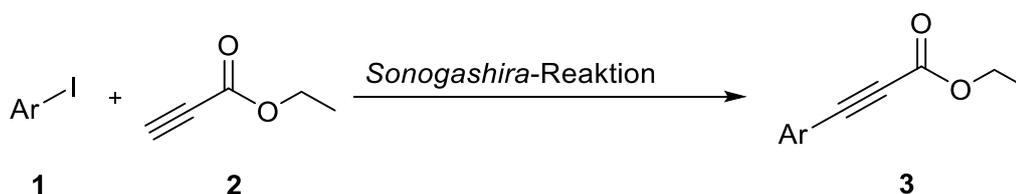
Während diese Ansätze auf der direkten Kupplung von terminalen Alkinen beruhen, wird ein ungewöhnlicher Weg durch die *Kumada-Sonogashira*-Sequenz von Arylhalogeniden mit Ethynylmagnesiumbromid und Säurechloriden **IV** ermöglicht.¹⁰³ Dabei konnte der Substratumfang für Alkinsubstrate zusätzlich vergrößert werden, um mögliche Wege zu unsymmetrisch substituierten Alkinonen zu erschließen. Bei der carbonylierenden *Sonogashira*-Kreuzkupplung **II**¹⁰⁴ werden ebenfalls Aryliodide als Ausgangsmaterialien verwendet, die eingeführte Aryleinheit ist allerdings an die Carbonylseite des Alkinons gebunden, wodurch die Synthesewege zu Alkinonen mit einer Vielzahl möglicher Variationen weiter ausgebaut werden. Ausgehend von diesen Reaktionen zu Alkinonen sind unzählige Transformationen insbesondere zu stickstoffhaltigen Heterocyclen zugänglich (Schema 5.9).



Schema 5.9: Sechs finale Reaktionsschritte von Ein-Topf-Sequenzen *via in situ* erzeugter Alkinone zu ausgewählten Heterocyclen.

Die orthogonalen Verfahren erlauben den diversitätsorientierten Zugang zu Heterocyclensynthesen mit zumeist sehr guten Ausbeuten der Produkte. Die enorme Vielseitigkeit dieser Methoden kann durch einen Ausschnitt des Synthesepotentials gezeigt werden. Durch den Einsatz von 1,2-Diaminobenzolen werden 1,5-Benzodiazepine zugänglich.¹⁰⁵ Die Substanzklasse ist seit vielen Jahren in der Arzneimittelforschung bekannt, wobei eine Nutzung von Benzodiazepinen als Wirkstoffe gegen Angststörungen bereits in den 1960er Jahren begann.¹⁰⁶ Werden Arylamidine in der Ein-Topf-Sequenz verwendet, werden Pyrimidine erhalten,¹⁰⁴ wohingegen Hydrazine zu 1,3,5-Pyrazolen führen.^{107,108} Die Synthesewege erlauben dabei eine gezielte Mannigfaltigkeit der Produkte, wodurch Substanzbibliotheken und somit die Möglichkeit Struktur-Eigenschaftsbeziehungen herauszuarbeiten, zugänglich werden. Auch α -Pyridone,¹⁰⁹ Pyridine,¹¹⁰ und Aminopyridinium-Salze¹¹¹ sind über vielfältige, Alkinonintermediat durchlaufende, Synthesewege zugänglich, wobei die jeweiligen Substituenten leicht variiert werden können. Die Eigenschaften solcher Strukturen reichen von Inhibitionsaktivitäten von α -Pyridonen gegen Quorum Sensing,¹¹² das eine Kommunikation von Bakterien beschreibt, bis zur Bedeutung von Pyridinen als Fungizide.¹¹³

Die gezeigte Eignung der Arylpropioisäureethylester **3** als Bausteine in Ein-Topf-Sequenzen zu Heterocyclen sollte als Ausgangs- und Fixpunkt dieser Arbeit genutzt werden. Mittels *Sonogashira*-Kupplung von Aryliodiden **1** mit dem C3-Baustein Ethylpropiolat (**2**) sollte ein universeller Zugang zu Arylpropioisäureester **3** in kurzer Zeit und konstant guten Ausbeuten eröffnet werden (Schema 5.10). Bisherige Versuche zu dieser Reaktion zeigten, dass insbesondere die Konzentration des Ethylpropiolats (**2**) dabei von entscheidender Rolle ist,¹¹⁴ wobei auch eine hohe Toleranz der Reaktion gegenüber sterisch gehinderte Substituenten von großem Interesse ist.



Schema 5.10 Geplante *Sonogashira*-Kupplung von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**2**) zur Darstellung von Arylpropioisäureethylestern **3**.

5.5.2 Optimierungsstudie

In Anlehnung an die *Sonogashira*-Reaktion von Arylbromiden und Ethylpropiolat¹¹⁵ sowie die von *Götzinger* gefundenen Bedingungen für die Reaktion von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**2**) wurde diese Umsetzung weiter optimiert. Das Augenmerk lag dabei auf einer Reduzierung der benötigten Zeit, wobei sowohl die Äquivalente und Konzentration des

eingesetzten Ethylpropiolats (**2**) als auch der Konzentration der Reaktionslösung untersucht wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Optimierungsstudie der geplanten *Sonogashira*-Kupplung zur Darstellung von Arylpropioisäureethylestern **3** ausgehend von Aryliodid **1** und Ethylpropiolat (**2**).^[a]

Eintrag	Ar	Ethylpropiolat [Äq.]	$c_0(\mathbf{1})$ [mol/L]	$c_0(\mathbf{2})$ [mol/L]	t [h]	Ausbeute [%] ^[d]
1 ^[b]	Ph	2.0	0.33	1.0	21	86
2	Ph	2.0	0.45	0.83	13	99
3	Ph	1.0	0.45	0.42	13	46
4	4-NCC ₆ H ₄	2.0	0.45	0.83	13	67
5 ^[c]	4-NCC ₆ H ₄	2.0	0.45	0.83	13	42

[a] Ansatzgröße: 0.50 mmol (1.0 Äq.) Aryliodid **1**. [b] Ergebnisse von Alissa Götzinger mit einer Ansatzgröße von 1.0 mmol (1.0 Äq.) Aryliodid. [c] Katalysatorsystem: 2 mol% Pd(dba)₂ und 4 mol% CataCXium A*HI. [d] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Götzinger konnte Phenylpropioisäureethylester **3a** durch Zugabe von Ethylpropiolat (**2**) gelöst in 1,2-Dimethoxyethan (DME) mittels Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 20 Stunden zugeben, anschließend wurde eine Stunde lang bei 40 °C gerührt, wonach das Produkt in einer Ausbeute von 86 % erhalten werden konnte (Tabelle 1, Eintrag 1).¹¹⁴ Eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 12 Stunden führte durch eine Steuerung der Konzentration des in DME gelösten Ethylpropiolats von 1.0 mmol/ml auf 0.83 mmol/ml und gleichzeitige Erhöhung der Konzentration der Reaktionslösung von 0.33 mmol/mL auf 0.56 mmol/mL zu einer Ausbeute von 99 % (Eintrag 2). Eine Verringerung des zugegebenen Ethylpropiolats (**2**), verbunden mit einer daraus resultierenden weiteren Verringerung der Konzentration, führte zu einer Ausbeute von 46 % (Eintrag 3). Eine Verifikation der Reaktionsbedingungen erfolgte mit 4-Iodobenzonitril **1g** als eingesetztes Aryliodid **1**. Hierbei zeigten die gefundenen Bedingungen eine Ausbeute von 67 %, wohingegen das Katalysatorsystem Pd(dba)₂ mit CataCXium A*HI, welches für die *Sonogashira*-Reaktion von Arylbromiden mit Ethylpropiolat (**2**) vorzuziehen ist, zu einer Ausbeute von 42 % führte (Einträge 4 und 5). Die optimierten Bedingungen zur Darstellung von Phenylpropioisäureethylester **3a** werden zur Synthese von Derivaten verwendet (Eintrag 2). Es handelt sich somit um die erste entwickelte *Sonogashira*-Reaktion (SG I).

5.5.3 Darstellung der Arylpropioisäureethylester

Mit Hilfe der SG I konnten neun Arylpropioisäureethylester **3** mit diversem Substitutionsmuster von donierend bis akzeptierend durch Variation des eingesetzten Aryliodids **1** in guten bis exzellenten Ausbeuten dargestellt werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der synthetisierten Arylpropioisäureethylester **3** nach der *Sonogashira*-Reaktion I ausgehend von Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**2**).^[a]

Eintrag	1/Ar	Verbindung	Ausbeute 3 [%] ^b
1	1a /Ph	3a	99
2	1b /2-MeC ₆ H ₄	3b	60
3	1c /2-MeOC ₆ H ₄	3c	85
4	1d /2-ClC ₆ H ₄	3d	78
5	12a /2-H ₂ NC ₆ H ₄	3e	78
6	1e /2-BocHNC ₆ H ₄	3f	71
7	1f /4-MeC ₆ H ₄	3g	86
8	1g /4-NCC ₆ H ₄	3h	67
9	1h /4-BrC ₆ H ₄	3i	83

[a] Ansatzgröße: 0.50 mmol (1.0 Äq.) Aryliodid **1**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Es wurden neben dem bereits in der Optimierungsstudie dargestellten Phenylderivat (Verbindung **3a**) auch *ortho*-substituierte Aryliodide und 2-Iodanilin (**1b-e** und **12a**) eingesetzt, um den sterischen Einfluss dieser funktionellen Gruppen zu untersuchen. Dabei war der Einfluss der Methylgruppe stärker als von Methoxy-, Chlor- und Aminosubstituenten (Verbindungen **3b-f**). Auch *para*-substituierten Aryliodide (Verbindungen **3g-3i**) wurden toleriert, wobei das elektronenarme 4-Iodbenzonitril **1g** zu einer guten, methyl- und bromsubstituierte Beispiele (Verbindungen **1f** und **1h**) zu sehr guten Ausbeuten führten. Eine signifikante Beeinflussung der Ausbeuten durch die elektronischen Natur des Arylrestes konnte somit im Gegensatz zum sterischen Einfluss der Methylgruppe nicht beobachtet werden. Die Darstellung eines bromierten Arylpropioisäureethylesters (Verbindung **3i**) bietet die Möglichkeit, dieses Produkt als Intermediat in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen einsetzen zu können.

5.5.4 Spektroskopische Charakterisierung der Arylpropionsäureethylester

Die isolierten Arylpropionsäureethylester **3** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Unter Zuhilfenahme des 135-DEPT-Experiments erfolgte die Zuordnung in primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffkerne. Von allen Verbindungen wurde mittels massenspektrometrischer Vermessung die Molekülmasse und von allen Feststoffen zusätzlich der Schmelzpunkt bestimmt. Im Folgenden werden beispielhaft für die Substanzklasse der Arylpropionsäureethylester **3** das ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum des *para*-bromierten Derivats **3i** vorgestellt und diskutiert, wobei sich die Erläuterungen auf den dargestellten Lokantensatz in Abbildung 5.1 beziehen.

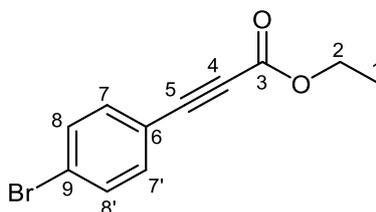


Abbildung 5.1: Lokantensatz des Propionsäureethylesters **3i**.

In Abbildung 5.2 ist ein Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum gezeigt, welches bei Raumtemperatur in deuteriertem Chloroform mit einem 300 MHz-NMR Spektrometer aufgenommen wurde.

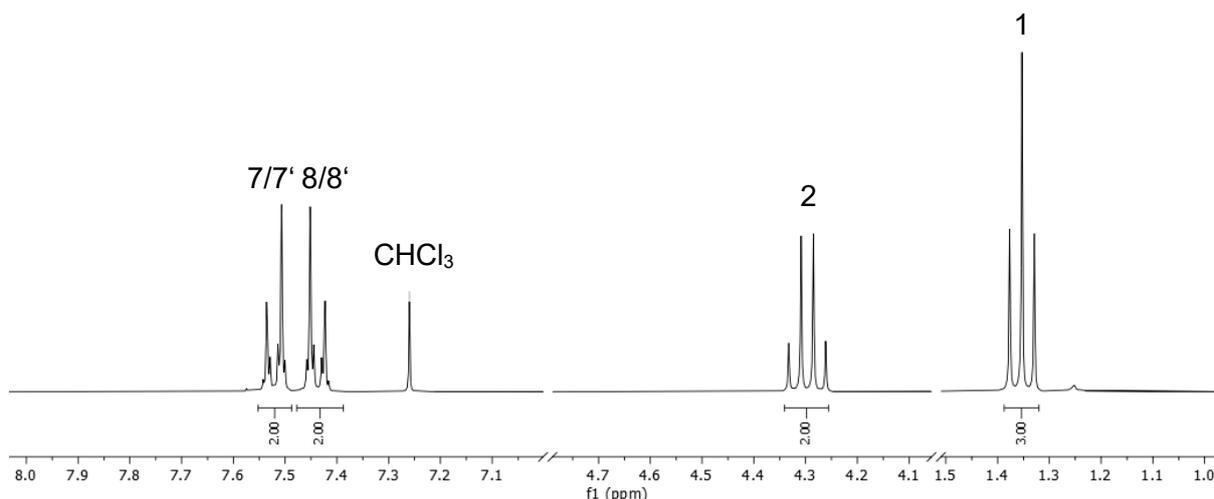


Abbildung 5.2: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums des Propionsäureesters **3i** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Die Zuordnung der einzelnen Resonanzen erfolgt über die chemische Verschiebung, Multiplizität und Integrale der Signale. Im ^1H -NMR-Spektrum erzeugen die Protonen des Ethylesters in Position 1 ein für diese Funktionalität übliches Triplet im Hochfeldbereich bei

δ 1.35 mit einer 3J -Kopplung von $^3J = 7.1$ Hz. Die Wasserstoffkerne H^2 rufen ein dazu passendes Quartett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 7.2$ Hz bei δ 4.30 hervor. Die Protonen $H^{8/8'}$ weisen ein Signal höherer Ordnung bei δ 7.38-7.48 und in Position 7 ein Signal bei δ 7.49-7.56 auf. Die Zuordnung gelingt unter Berücksichtigung des positiven mesomeren Effekts des Broms, da dieser die Protonen $H^{8/8'}$ stärker als die Protonen $H^{7/7'}$ abschirmt.

Eine Besonderheit stellt das 1H -NMR-Spektrum des *para*-Cyanoderivats **3h** dar, bei dem die Protonen des Arylrings zufällig isochron zusammenfallen, wodurch die Resonanz als ein Singulett mit einem Integral von vier auftritt. Für alle anderen Arylpropionsäureethylester **3** wird dagegen keine Isochronie beobachtet.

Ein Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **3i** ist in Abbildung 5.3 gezeigt.

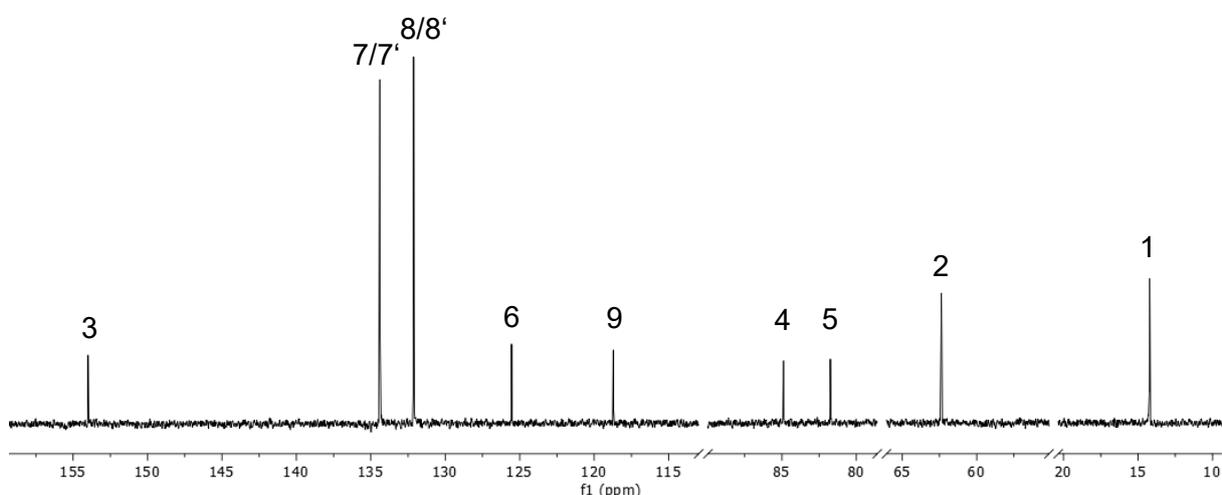


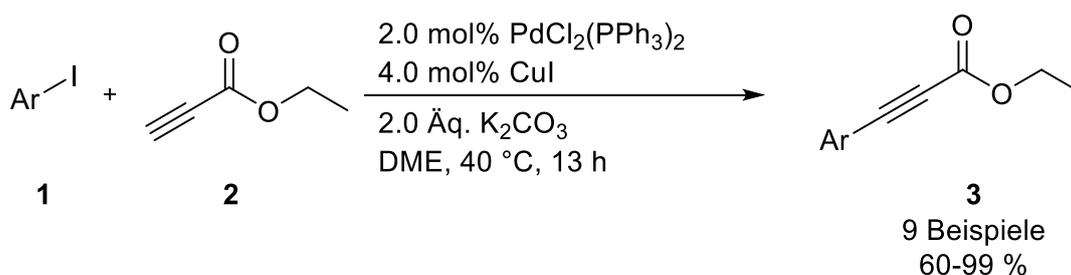
Abbildung 5.3: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums des Propionsäureesters **3i** (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K).

Mittels chemischer Verschiebung, sowie durch das 135-DEPT-Experiment ergänzt, konnten die Resonanzen im ^{13}C -NMR-Spektrum zugeteilt werden. Die Signale der Esterfunktionalität können mit den charakteristischen Verschiebungen von δ 14.2 für den primären Kohlenstoffkern C^1 und δ 62.4 für den sekundären Kohlenstoffkern C^2 eindeutig zugeordnet werden. Die aromatischen Kohlenstoffkerne verursachen in Position 8 ein Signal bei δ 132.1 sowie in Position 7 ein Signal bei δ 134.4. Die Zuordnung der Signale ergibt sich aus der Berücksichtigung des positiven mesomeren Effekts des Broms. Dieser schirmt die Kohlenstoffkerne $C^{8/8'}$ stärker ab als die Kohlenstoffkerne $C^{7/7'}$ und verschiebt das Signal somit im Vergleich ins Hochfeld. Die Resonanz bei δ 154.0 ist ein tieffeldverschobenes Signal, welches charakteristisch für den quartären Kohlenstoffkern C^3 des Esters ist. Die Kohlenstoffkerne C^4 und C^5 lassen sich durch Betrachtung des elektronenziehenden Effekts der Esterfunktionalität unterscheiden. Demnach ist der Kohlenstoffkern in Position 4 durch die

Nähe zur Esterfunktionalität stärker entschirmt als der Kern in Position 5, wodurch der Kern C⁴ zu einer Resonanz bei δ 84.9 und der Kohlenstoffkern C⁵ bei δ 81.8 beiträgt. Das Signal bei δ 118.7 ist auf den quartären Kohlenstoffkern in Position 9 zurückzuführen, da dieser durch den positiven mesomeren Effekt des Broms abgeschirmt und dadurch hochfeldverschoben wird. Zuletzt lässt sich das Signal bei δ 125.5 auf den quartären Kohlenstoffkern in Position 6 zurückführen.

5.5.5 Fazit und Ausblick

Die *Sonogashira*-Kupplung von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**2**) zu Arylpropioisäureethylestern **3** wurde optimiert, wodurch diese Alkin-basierten Bausteine für die Heterocyclensynthese über den Reaktionsweg der SG I dargestellt wurden. Es konnten neun Verbindungen in größtenteils sehr guten Ausbeuten erhalten werden, wobei sterische Einschränkungen im Substitutionsmuster durch verringerte Ausbeuten widerspiegelt wurden (Schema 5.11).



Schema 5.11: Synthese von Arylpropioisäureethylestern **3** mittels SG I von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**2**).

Durch das vorhandene *Michael*-System und eine Variabilität des Arylrests könnten diese Bausteine als potente Intermediate im Aufbau von Heterocyclen in Multikomponentenreaktionen fungieren. Auf Grundlage der Ergebnisse wäre es zudem erstrebenswert, weitere Aryliodide **1** über die erhaltene Methode zu synthetisieren. Der Fokus sollte dabei auf biologisch aktiven oder photophysikalisch interessanten Edukten liegen. Eine Umsetzung von phenothiazinbasierten Aryliodiden zeigte bereits die Möglichkeit fluoreszente Elektrophore zu erhalten¹¹⁴ und wäre durch Produkte der etablierten Synthese ergänzbar.

5.6 Hydroxypyrazole

5.6.1 Literaturübersicht Hydroxypyrazole

Hydroxypyrazole sind fünfgliedrige Heterocyclen mit zwei benachbarten Stickstoffatomen sowie einer Hydroxygruppe an einem der drei Kohlenstoffatome¹¹⁶ und gehören wie ihre Tautomere, die Pyrazolone, zur Gruppe der Azole (Abbildung 5.4).¹¹⁷ Aufgrund ihrer umfangreichen pharmakologischen Eigenschaften, beispielsweise antiviraler¹¹⁸ oder antifungaler¹¹⁹ Aktivität, finden sich viele Derivate dieser Heterocyclenklasse in Medikamenten wieder. Insbesondere Pyrazolone nehmen dabei eine richtungsweisende Rolle in der modernen Medikamentenentwicklung ein, da sie einfach zu synthetisieren sind und dabei eine vielseitige Anwendung ihrer antipyretischen, antiphlogistischen und analgetischen Eigenschaften ermöglichen.¹²⁰

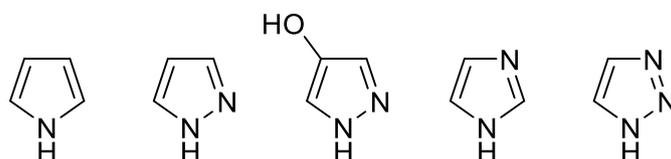
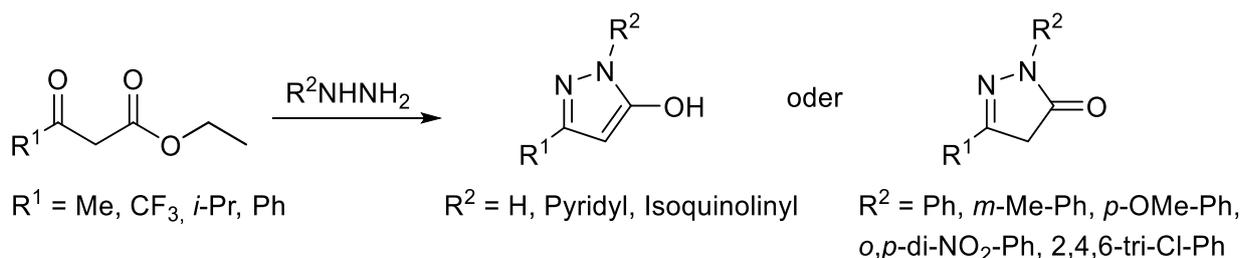


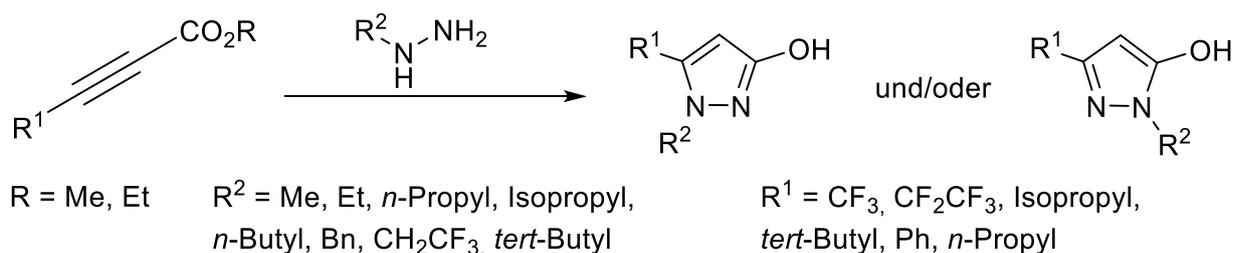
Abbildung 5.4: Schematische Darstellung von Pyrrol, Pyrazol, 4-Hydroxypyrazol, Imidazol und 1,2,3-Triazol (von links nach rechts) als Vertreter der fünfgliedrigen stickstoffhaltigen Molekülklasse der Azole.

Die klassische Synthese von Hydroxypyrazolen verläuft über die *Michael*-Addition und anschließende Cyclokondensation von β -Ketoestern mit Hydrazinen. Hierbei können zwei tautomere Produkte erhalten werden, wobei das Tautomerengleichgewicht je nach Substituenten des Hydrazins auf Seiten des Hydroxypyrazols oder Pyrazolons liegt. Obwohl diese Synthese schon etabliert ist, finden sich immer wieder neue Nuancen in der Methodik. So fanden *Huang et al.* 2009 eine spezifische Abhängigkeit je nach Hydrazinrest, wodurch entweder 5-Hydroxypyrazol oder Pyrazol-5-on gebildet wird. Die phenylischen Hydrazine bilden hierbei ausschließlich die Ketoform, wohingegen sowohl das unsubstituierte als auch *N*-heteroaryliche Hydrazine als Hydroxypyrazole isoliert werden (Schema 5.12).¹²¹



Schema 5.12: Synthese von 5-Hydroxypyrazol und Pyrazol-5-on ausgehend von β -Ketoestern und Hydrazinen nach *Huang et al.*¹²¹

Eine andere Synthese wurde 1992 von *Hamper et al.* bei der Umsetzung eines Propiolsäurealkylesters und Monoalkylhydrazinen methodisch ausgearbeitet. Dabei können sich sowohl über eine 1,2- als auch eine 1,4-Addition, je nachdem ob der substituierte oder der unsubstituierte Stickstoff des Hydrazins angreift, einerseits das 3- und andererseits das 5-Hydroxypyrazol bilden. Zusammenfassend zeigen sterisch anspruchsvolle oder perhaloalkylierte Reste des Propiolsäureesters eine Tendenz zum 3-Hydroxypyrazol, wohingegen die nicht-fluorierten Beispiele eher das 5-Hydroxypyrazol ausbildeten (Schema 5.13).¹²²



Schema 5.13: Synthese von 3- und 5-Hydroxypyrazolen ausgehend von Propiolsäureestern und Hydrazin nach *Hamper et al.*¹²²

Auch im Arbeitskreis *Müller* wurden diverse Wege zu Pyrazolen geebnet. Dabei führen die Synthesen unter anderem mittels *Heck*-Reaktion,¹²³ Aktivierung-Alkynierung-Cyclisierung¹²⁴ und Alkynierung-Cyclisierung-Desylierung-CuAAC-Sequenz¹²⁵ zu 3,4,5-substituierten und 5-triazolverbrückten Pyrazolen sowie einer Bibliothek von 1,5-Diacyl-5-hydroxypyrazolinen. Die vielseitigen Syntheserouten aus gut erhältlichen Edukten führen zusammen mit dem enormen Potential verschiedener Eigenschaften zu einer dauerhaft wachsenden Substanzbibliothek dieser Heterocyclenklasse. Wegen ihrer Diversifizierung verwundert es nicht, dass etliche Vertreter der Hydroxypyrazole und Pyrazolone in der Agro- sowie der Supramolekularen und Polymerchemie Anwendung finden.¹²⁶ Die Pharmazie ist als Anwendungsgebiet von Pyrazolen dennoch der größte Bereich. Bekannte Analgetika beispielsweise sind Metamizol und Phenazon, die bei akuten Schmerzen insbesondere bei post-operativen, neuropathischen und Tumorschmerzen sowie bei hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht, angewendet werden (Abbildung 5.5).¹²⁷

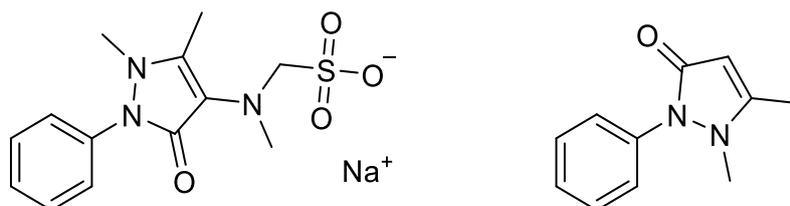
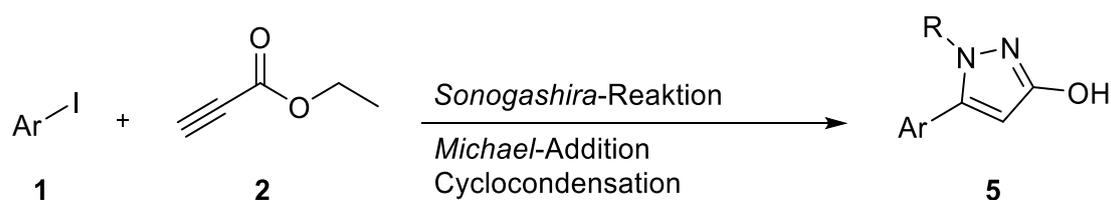


Abbildung 5.5: Die Analgetika Metamizol (links)¹²⁸ und Phenazon (rechts)¹²⁹ als Vertreter der Molekülklasse der Pyrazolone.

5.6.2 Aufgabenstellung

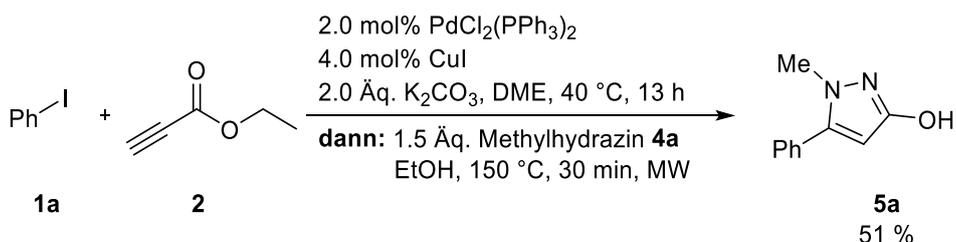
Durch Verwendung der binucleophilen Hydrazine **4** sollte in einer MCR eine *Michael*-Addition und anschließende interne Cyclokondensation, an die *Sonogashira*-Reaktion von Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**2**) zu Arylpropioisäureethylestern **3** angeschlossen werden, um zu Hydroxypyrazolen **5** zu gelangen (Schema 5.14). Die Reaktion sollte hierbei diversitätsorientiert mit stets guten Ausbeuten durchgeführt werden. Durch den Einsatz eines iodierten Phenothiazinderivats sollten außerdem photophysikalische Eigenschaften wie Solvatochromie und Halochromie qualitativ untersucht werden.



Schema 5.14: Geplante Dreikomponentenreaktion zur Darstellung von 3-Hydroxypyrazolen **5**.

5.6.3 Entwicklung einer Dreikomponentenreaktion zur Synthese von Hydroxypyrazolen

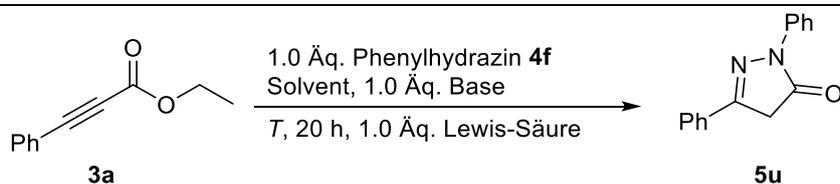
Die Kompatibilität der SG I mit einer *Michael*-Addition und anschließenden internen Cyclokondensation wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit von *Klein* unter meiner Anleitung demonstriert und optimiert.¹³⁰ Dabei konnte die Reaktion ausgehend von Phenyliodid **1a** mit Ethylpropiolat (**2**) und anschließender Zugabe von Methylhydrazin **4a** und Ethanol als Co-Solvent durchgeführt und das Hydroxypyrazol **5a** in einer guten Ausbeute von 80 % nach 16 h erhalten werden. Diese optimierten Bedingungen wurden noch auf eine mögliche Verkürzung der Reaktionszeit durch den Einsatz von Mikrowellentechnik überprüft. Dafür wurde die *Sonogashira*-Reaktion unter identischen Bedingungen in einem Mikrowellengefäß und die anschließende *Michael*-Addition und Cyclisierung mikrowellengestützt im Ein-Top-Verfahren durchgeführt (Schema 5.15). Nach zehn Minuten bei 150 °C war über die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie kein vollständiger Umsatz zu erkennen. Nach weiteren zehn Minuten bei wiederum 150 °C und weiteren zehn Minuten bei 150 °C mit zusätzlichen 0.5 Äquivalenten Methylhydrazin **4a** wurde das Pyrazol **5a** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit 51 % Ausbeute erhalten.



Schema 5.15: Mikrowellengestützte Synthese von Hydroxypyrazolen **5**.

Während Methylhydrazin **4a** sowohl unter klassischen als auch unter Mikrowellenbedingungen nach den entsprechenden Reaktionszeiten vollständig umgesetzt wurde, zeigt sich, dass Phenylhydrazin **4f** und andere Arylhydrazine auch nach längeren Reaktionszeiten nicht oder nur unvollständig mit Arylpropioisäureethylestern **3** reagieren. Es wurde eine Studie durchgeführt, um passende Reaktionsparameter auch für Arylhydrazine zu finden, wobei sowohl literaturbekannte als auch an die optimierten Bedingungen mit Methylhydrazin **4a** angelehnte Reaktionen durchgeführt wurden (Tabelle 3).¹³¹

Tabelle 3: Optimierungsstudie der geplanten *Michael*-Additions-Cyclocondensations-Sequenz zur Darstellung von Diphenyldihydropyrazolon **5u** ausgehend von Phenylpropioisäureethylester **3a** durch Variation der eingesetzten Base, Lewis-Säure, Temperatur und des Lösungsmittels.^[a]



Eintrag	Base	Lewis-Säure	Solvent	T [°C]	Ausbeute 5u [%] ^[b]
1	K ₂ CO ₃	-	DME/EtOH	40	-
2	K ₂ CO ₃	-	DME/EtOH	60	-
3	K ₂ CO ₃	-	DME/EtOH	80	-
4	K ₂ CO ₃	-	DME/EtOH	100	-
5	KOtBu	-	DME/EtOH	40	-
6	KOtBu	-	DME/EtOH	60	-
7	KOtBu	-	DME/EtOH	80	-
8	KOtBu	-	DME/EtOH	100	-
9	K ₂ CO ₃	-	H ₂ O	40	-
10	K ₂ CO ₃	-	H ₂ O	60	-
11	K ₂ CO ₃	-	H ₂ O	80	-
12	K ₂ CO ₃	-	H ₂ O	100	-
13	K ₂ CO ₃	AlCl ₃	DME/EtOH	60	-
14	K ₂ CO ₃	AlCl ₃	DME/EtOH	90	-

Allgemeiner Teil

15	K ₂ CO ₃	AlCl ₃	H ₂ O	60	-
16	K ₂ CO ₃	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	60	-
17	K ₂ CO ₃	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	80	-
18	K ₂ CO ₃	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	90	-
19	K ₂ CO ₃	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	100	-
20	K ₂ CO ₃	Yb(OTf) ₃	H ₂ O	25	-
21	K ₂ CO ₃	Yb(OTf) ₃	H ₂ O	40	-
22	K ₂ CO ₃	Yb(OTf) ₃	H ₂ O	60	-
23	-	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	40	-
24	-	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	60	-
25	-	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	80	Spuren
26	-	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	100	-
27 ^[c]	-	Yb(OTf) ₃	DME/EtOH	80	12
28	-	Yb(OTf) ₃	EtOH	80	-
29 ^[c]	-	AlCl ₃	DME/EtOH	80	-
30	-	AcOH	DME/EtOH	80	-
31	-	AcOH	DME/EtOH	80	Spuren

[a] Ansatzgröße: 0.20 mmol (1.0 Äq.) Phenylpropionsäureethylester **3a**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel. [c] Ansatzgröße: 0.50 mmol (1.0 Äq.) Phenylpropionsäureethylester **3a**.

Da die *Michael*-Reaktion und Cyclokondensation an die SG I in die Multikomponentenreaktionen zu Hydroxypyrazolen **5** angeschlossen werden sollte, wurden erst leicht basische Bedingungen in DME und Ethanol oder Wasser gewählt. Zusätzlich wurden Temperaturen im Bereich zwischen 25 und 100 °C und ausgewählte Lewis-Säuren untersucht. Trotz hiesiger Anstrengungen gelang es nicht, Propionsäureester **3a** und Phenylhydrazin **4f** in das Pyrazol **5u** in guter Ausbeute zu transformieren, weshalb von weiteren Optimierungen mit Arylhydrazinen abgesehen wurde. Als mögliche Erklärung kann herangezogen werden, dass durch den α -Effekt,^{132,133} welcher die erhöhte Nucleophilie eines Moleküls durch ein freies Elektronenpaar in direkter Nähe beschreibt, das Phenylhydrazin **4f** mit dem Propionsäureester **3** nicht zum aromatischen 3-Hydroxypyrazol **5**, sondern zum 5-Hydrazolon reagiert. Diese stereochemische Eigenheit konnte mittels ¹H-NMR-Experiment eindeutig gezeigt werden, da es nur ein mögliches Konstitutionsisomer mit einer CH₂-Gruppe gibt, welche das Signal bei δ 3.84 im ¹H-NMR-Spektrum mit einem Integral von zwei hervorruft (Abbildung 5.6).

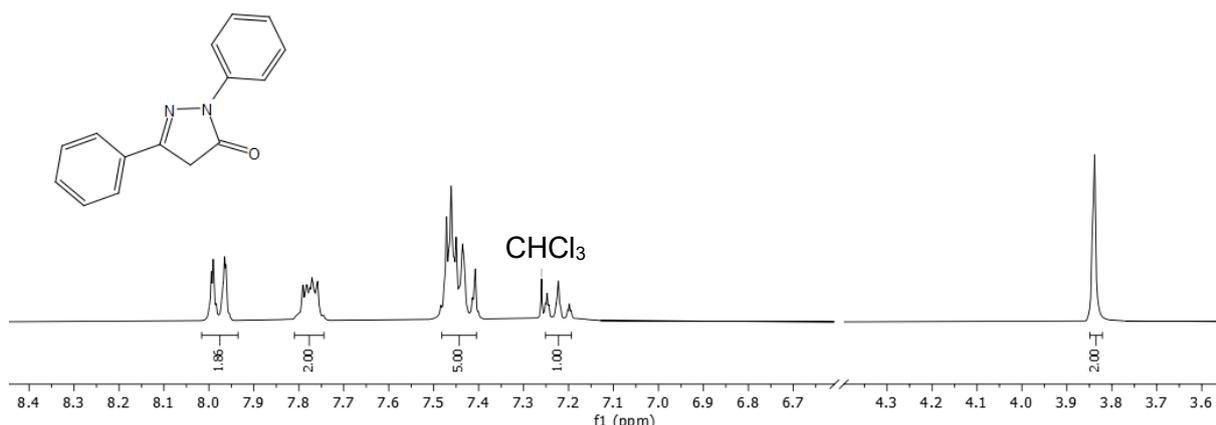


Abbildung 5.6: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Pyrazols **5u**, welches als einziges Pyrazol **5** als Pyrazolon auftritt (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

5.6.4 Darstellung der Hydroxypyrazole

Da sich die klassischen Bedingungen für alle Alkylhydrazine **4** als vorteilhaft erwiesen haben, wurde durch den Einsatz diverser Aryliodide **1** und verschiedener Hydrazine **4** eine Substanzbibliothek aufgebaut, welche in Tabelle 4 dargestellt ist. Die Synthese des Phenothiazin-Derivats **1p** erfolgte nach bekannter Synthese und die Analytik stimmt mit der Literatur überein.¹³⁴ Alle weiteren eingesetzten Reagenzien lagen kommerziell erworben oder bereits vom Arbeitskreis Müller synthetisiert vor und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Tabelle 4: Übersicht der synthetisierten Hydroxypyrazole **5** nach der *Sonogashira*-Reaktion I, anschließender *Michael*-Addition und Cyclocondensation ausgehend von Aryliodiden **1** und Hydrazinen **4**.^[a]

Eintrag	1/Ar	4/R	5	Ausbeute 5 [%] ^b
1	1a /Ph	4a /Me	5a	80
2	1c /2-MeOC ₆ H ₄	4a /Me	5b	87
3	1d /2-ClC ₆ H ₄	4a /Me	5c	63
4	1i /3-ClC ₆ H ₄	4a /Me	5d	95
5	1f /4-MeC ₆ H ₄	4a /Me	5e	92
6	1j /4-MeOC ₆ H ₄	4a /Me	5f	86
7	1g /4-NCC ₆ H ₄	4a /Me	5g	79
8	1h /4-BrC ₆ H ₄	4a /Me	5h	71

Allgemeiner Teil

9	1k /4-FC ₆ H ₄	4a /Me	5i	79
10	1l /4-Pyridyl	4a /Me	5j	68
11	1m /4-ClC ₆ H ₄	4a /Me	5k	74
12	1n /4-F ₃ CC ₆ H ₄	4a /Me	5l	66
13	1o /2-Thienyl	4a /Me	5m	57
14	1p /10-Hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl	4a /Me	5n	57
15	1a /Ph	4b /Bn	5o	50
16	1f /4-MeC ₆ H ₄	4b /Bn	5p	24
17	1g /4-NCC ₆ H ₄	4b /Bn	5q	17
18	1a /Ph	4c /CH ₂ -2-FC ₆ H ₄	5r	82
19	1a /Ph	4d /C ₆ H ₁₁	5s	48
20	1a /Ph	4e /iso-C ₃ H ₈	5t	63

[a] Ansatzgröße: 0.50 mmol (1.0 Äq.) Aryliodid **1**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Neben dem bereits in der Optimierungsstudie synthetisierten unsubstituierten Derivat **5a** konnten verschiedene Aryliodide **1** implementiert werden. Dabei konnten Verbindungen mit *ortho*-substituierte Arylen (Verbindungen **5b** und **5c**) in bis zu 87 % Ausbeute erhalten werden. Auch die *meta*-substituierte Verbindung **5d** wurde in einer exzellenten Ausbeute isoliert. Bei der Verwendung von *para*-substituierten Aryliodiden **1** konnte der elektronische Einfluss betrachtet werden, wobei die hohe Toleranz gegenüber elektronenschiebenden Methoxy- (Verbindung **5f**) nahezu -neutralen Methyl- (Verbindung **5e**), bis hin zu elektronenziehenden Cyanosubstituenten (Verbindung **5g**) in 79-92 % gezeigt werden konnte. Während die halogenierten Verbindungen **5h**, **5i**, **5k** und **5l** in guten Ausbeuten erhalten wurden, verringerten sich durch den Einsatz der Heterocyclen 4-Iodpyridin (Verbindung **5j**) und 2-Iodthiophen (Verbindungen **5m**) die Ausbeute leicht. Mit dem Phenothiazin-Derivat (Verbindung **5n**) konnte ein photophysikalisch interessanter Baustein in moderater Ausbeute an das Hydroxypyrazolgerüst implementiert werden. Die Variation des eingesetzten Hydrazins **4** führte grundsätzlich zu niedrigeren Ausbeuten. Während mittels Benzylhydrazin **4b** nur mäßige bis moderate Ausbeuten erhalten wurden (Verbindungen **5o**, **5p** und **5q**) konnte mit *ortho*-Fluorbenzylhydrazin **4c** das Produkt **5r** in 82 % isoliert werden. Zusätzlich war es möglich mit Cyclohexanhydrazin **4d** und Isopropylhydrazin **4e** die entsprechend alkylierten Hydroxypyrazolen **5s** und **5t** in moderaten bis guten Ausbeuten zu synthetisieren. Der Einsatz von arylsubstituierten Hydrazinen führte wie in Tabelle 3 beschrieben zu keinem vollständigem Umsatz unter den gewählten Bedingungen.

5.6.5 Spektroskopische Charakterisierung der Hydroxypyrazole

Die isolierten Hydroxypyrazole **5** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Unter Zuhilfenahme des 135-DEPT-Experiments erfolgte die Zuordnung in primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffkerne. Von allen Verbindungen wurde mittels massenspektrometrischer Vermessung die Molekülmasse und von allen Feststoffen der Schmelzpunkt bestimmt. Alle literaturunbekannten Verbindungen wurden zusätzlich IR-spektroskopisch untersucht und ihre Zusammensetzung elementaranalytisch bestimmt oder durch hochaufgelöste Massenspektrometrie ermittelt. Im Folgenden werden beispielhaft für die Substanzklasse der Hydroxypyrazole **5** das ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum des 4-Fluorphenylderivats **5i** vorgestellt und diskutiert, wobei sich die Erläuterungen auf den dargestellten Lokantensatz in Abbildung 5.7 beziehen. Unter Zuhilfenahme von zweidimensionalen HSQC-, HMBC- und NOESY-Experimenten konnte die Struktur vollständig aufgeklärt werden.

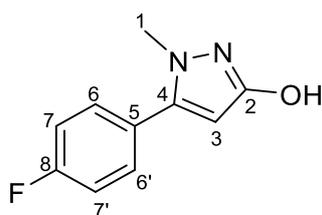


Abbildung 5.7: Lokantensatz des Hydroxypyrazols **5i**.

Die Resonanz im Hochfeld bei δ 3.69 stellt ein Singulett dar, dessen Integral drei Protonen entspricht, welches der Methylgruppe und somit den Wasserstoffkernen H^1 zugeordnet werden kann (Abbildung 5.8). Ein mögliches Stereoisomer, welches die Methylgruppe an dem Stickstoffatom in direkter Nachbarschaft zur Hydroxygruppe tragen würde, konnte durch eine eindeutige Zuordnung des Kreuzpeaks im NOESY-Spektrum zwischen den Protonen H^1 und $\text{H}^{6/6'}$ ausgeschlossen werden. Das Singulett bei δ 5.69 stellt das Proton H^3 dar, welches ebenfalls in unmittelbarer Nähe zu den Protonen H^6 steht und durch das NOESY-Experiment eindeutig zugeordnet werden konnte. Durch ihre chemische Nähe konnten auch die Protonen $\text{H}^{6/6'}$ und $\text{H}^{7/7'}$ unterschieden werden, welche beide Resonanzen im Tieffeld mit Integralen, welche jeweils zwei Protonen entsprechen, hervorrufen. Bei δ 7.39 findet sich das Multipllett, welches sich über die Kreuzpeaks zu den Protonen H^1 und H^3 im NOESY-Spektrum eindeutig den Protonen $\text{H}^{6/6'}$ zuordnen lässt, wohingegen bei δ 7.15 die verbliebenen Wasserstoffkerne von $\text{H}^{7/7'}$ gefunden werden können.

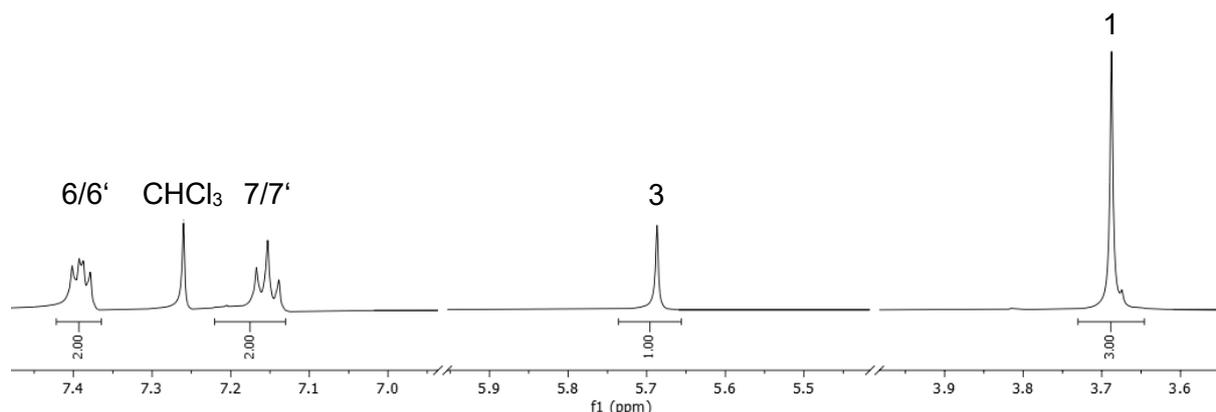


Abbildung 5.8: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums des Pyrazols **5i** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Die Resonanz im Hochfeld bei δ 36.2 kann über die signifikante chemische Verschiebung und in Einklang mit dem 135-DEPT-Experiment der Methylgruppe und somit dem Kohlenstoffkern C^1 zugeordnet werden (Abbildung 5.9). Das primäre Kohlenstoffatom C^3 kann unter anderem mittels HSQC-Experiments und einem Kreuzpeak zu dem Signal δ 5.69 im ^1H -NMR-Spektrum dem Signal bei δ 91.4 zugewiesen werden. Neben den oben beschriebenen Experimenten konnte die Kopplung des Fluorkerns mit den Kohlenstoffkernen eine weitere Hilfestellung in der Auswertung des ^{13}C -NMR-Spektrums bieten. Die Resonanz bei einer Verschiebung von δ 115.9 kann dem Kohlenstoffkern $\text{C}^{7/7'}$ mit einer Kopplungskonstanten von $^2J = 21.9$ Hz zugeordnet werden, wohingegen das Signal bei δ 130.6 ($^3J = 8.3$ Hz) $\text{C}^{6/6'}$ darstellt. Mit einem für eine 1J -Kopplung zwischen Kohlenstoff- und Fluorkern typischen Wert von $^1J = 249.5$ Hz ruft der quartären Kohlenstoffkern C^8 das Dublett bei δ 163.0 hervor, wohingegen C^5 bei einer Verschiebung von δ 126.3 und mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 3.2$ Hz gefunden wird. Die Resonanz bei δ 144.8 kann über die eindeutige 3J -Kopplung im HMBC-Experiment zu dem Signal bei δ 7.39 im ^1H -NMR-Spektrum dem Kohlenstoffkern C^4 zugeordnet werden. Das Signal des Kohlenstoffkerns C^2 wird nicht gefunden.

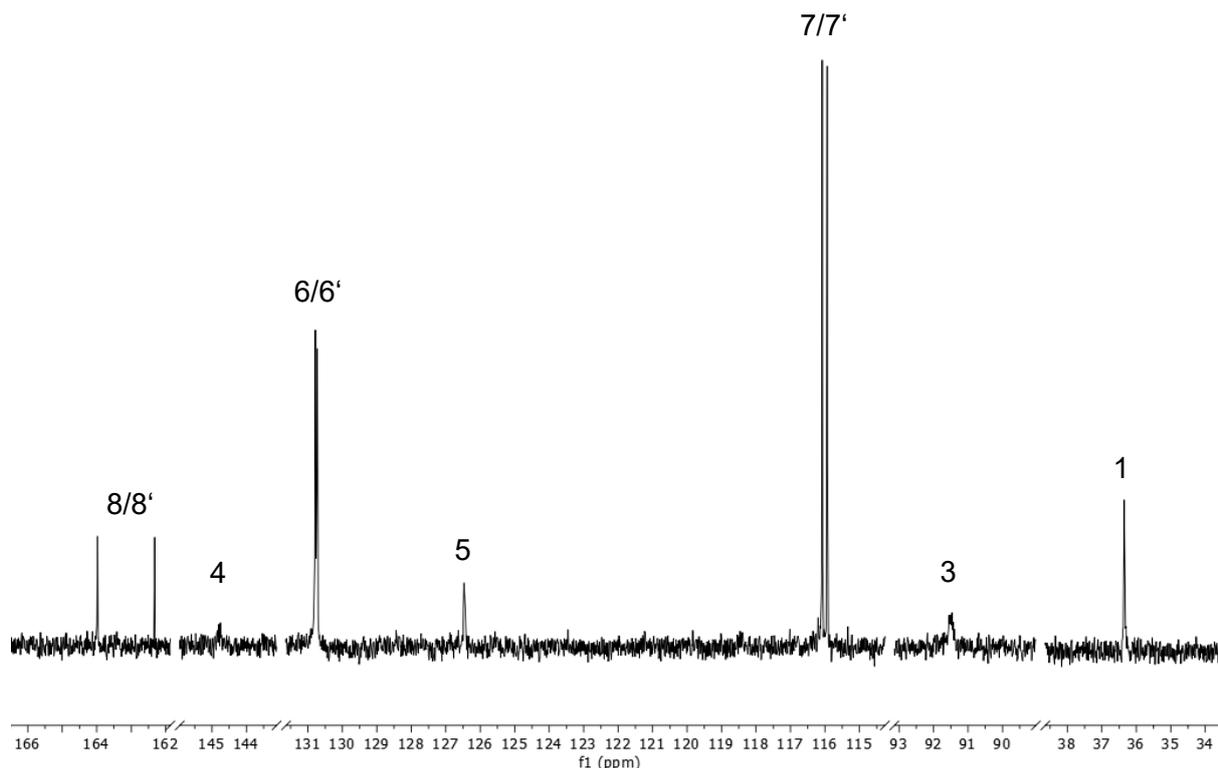


Abbildung 5.9: Ausschnitt der ^{13}C -NMR-Spektrums des Pyrazols **5i** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Neben der Aufklärung über NMR-Spektroskopie konnten die Strukturen der Derivate **5e** und **5i** zusätzlich mittels Kristallstrukturanalyse zweifelsfrei geklärt werden. Die Wasserstoffbrücken, der sich im Kristall gebildeten Dimere, können als $\text{R}^2_2(8)$ -Motiv erklärt werden, welches als eines der häufigsten Struktur motive für Dimere wie Carboxylsäuren auftritt (Abbildung 5.10, links).^{135–137} Eine Besonderheit in dem Packungsverhalten des Fluorderivats **5i** zeigt sich in den Wechselwirkungen der Ringsysteme. Moleküle mit verschiedenen Ringsystemen zeigen häufig Stapeleffekte zwischen den unterschiedlichen π -Systemen,¹³⁸ wohingegen das Hydroxypyrazol **5i** eine Ordnung zeigt, welche über die homologen Ringen erzeugt wird (Abbildung 5.10, rechts).

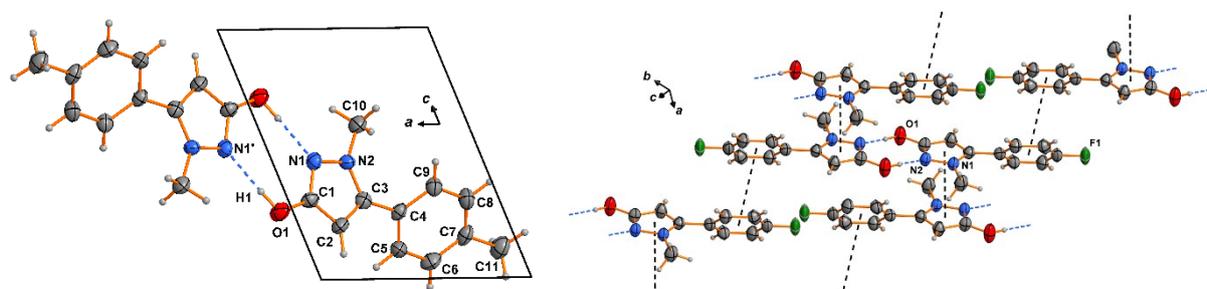


Abbildung 5.10: ORTEP-Darstellungen der Kristallstruktur des 4-methylsubstituierten Dimers **5e** (links) sowie des Packungsverhaltens des 4-fluorsubstituierten Derivats **5i** (rechts) mit einer Ellipsoidwahrscheinlichkeit von 50%.

5.6.6 Photophysikalische Eigenschaften

Die synthetisierten 3-Hydroxypyrazole **5** lagen zumeist als farblose bis gelbliche nicht-fluoreszente Feststoffe vor. Zur Untersuchung der elektronischen Eigenschaften auf die optischen Eindrücke wurden von ausgewählten Derivaten, die von elektronenziehenden bis -schiebenden Substituenten eine große Bandbreite abbildeten, die Absorptionsspektren aufgenommen. Während sich für die *para*-substituierten Phenylderivate kein Trend erkennen ließ, wurde durch Einführung eines Phenothiazingrundgerüsts ein weiteres Absorptionsmaximum bei höherer Wellenlänge ausgebildet (Abbildung 5.11).

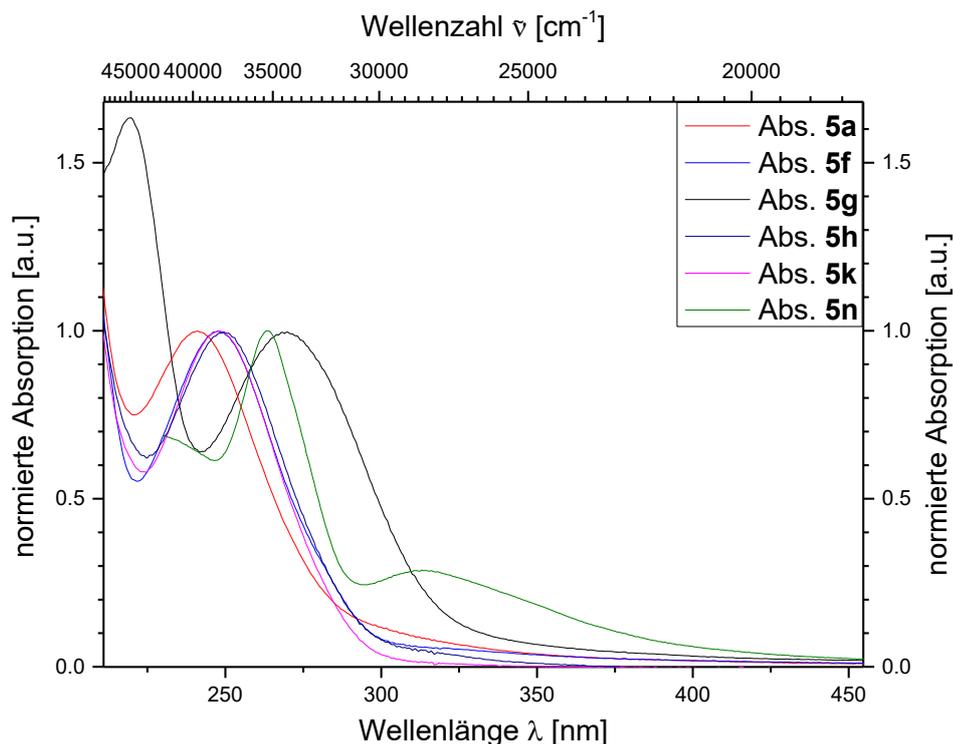
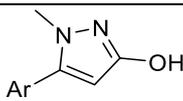


Abbildung 5.11: Normierte UV/Vis Absorptionsspektren (aufgenommen in Methanol, $T = 293 \text{ K}$, $c(\mathbf{5}) = 10^{-5} \text{ M}$, durchgezogene Linie) der Hydroxypyrazole **5a**, **5f-h**, **5k** und **5n**.

Die Derivate wurden mittels Absorptionsspektroskopie charakterisiert und die Absorptionsmaxima bestimmt (Tabelle 5). Dabei liegen die längstwelligen Absorptionsbanden der phenylbasierten Pyrazole **5** in einem Bereich von 241 bis 268 nm, wohingegen das Phenothiazinderivat **5n** ein zweites Maximum bei 312 nm ausbildet. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den photophysikalischen Eigenschaften von 3-heteroarylsubstituierten *N*-Hexylphenothiazinen.¹³⁹

Tabelle 5: UV/Vis-Absorptionsdaten der ausgewählten Hydroxypyrazole **5**.



5a, f-h, k, n

Eintrag	Aryl	Verbindung 5	$\lambda_{max(abs)}$ [nm] (ϵ [$L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$]) ^[a]
1	Ph	5a	241 (11282)
2	4-MeOC ₆ H ₄	5f	248 (15689)
3	4-NCC ₆ H ₄	5g	268 (10273)
6	4-BrC ₆ H ₄	5h	249 (14415)
7	4-ClC ₆ H ₄	5k	247 (13500)
8	10-Hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl	5n	263 (19177), 312 (5450)

[a] Aufgenommen in Methanol, $T = 293$ K, $c(\mathbf{5}) = 10^{-5}$ M.

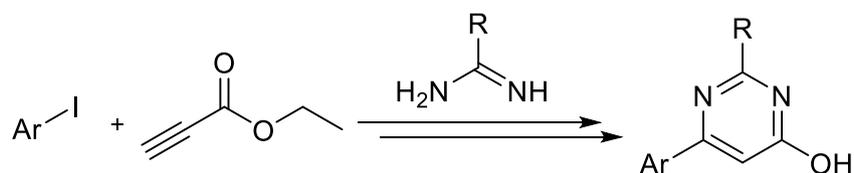
Das Hydroxypyrazol **5n** zeigte zudem visuell eine schwache Fluoreszenz. Dabei konnten bei Konzentrationen von $c(\mathbf{5n}) = 10^{-4}$ M auch eine positive Solvatochromie (Abbildung 5.12, links) sowie Halochromie (Abbildung 5.12, rechts) qualitativ gezeigt werden. Da das Phenothiazin-Derivat in Anwesenheit von Protonen sein Emissionsmaximum verschiebt wäre eine pH-abhängige Sensor Anwendung denkbar, insbesondere, da bei anschließender Deprotonierung die Emissionseigenschaften wieder dem Grundzustand entsprechen. Eine Verifizierung und Untersuchung möglichst steuerbarer Emissionseigenschaften bedarf einer diversifizierten Substanzbibliothek verschiedener Phenothiazinderivate, welche über die etablierte Dreikomponentensynthese erhalten werden könnten.



Abbildung 5.12: Visuelle Impressionen des 3-Hydroxypyrazols **5n** in verschiedenen Lösungsmitteln (links, $c(\mathbf{5n}) = 10^{-4}$ M, $\lambda_{exc} = 365$ nm, $T = 298$ K) und nach der Zugabe von Trifluormethylethylsäure sowie anschließender Zugabe von Triethylamin (rechts, $c(\mathbf{5n}) = 10^{-4}$ M, $\lambda_{exc} = 365$ nm, $T = 298$ K).

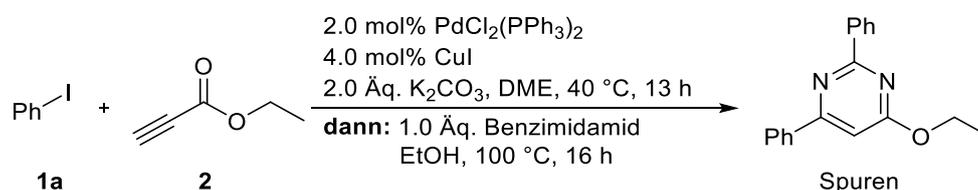
5.6.7 Fazit und Ausblick

Die Entwicklung einer Dreikomponentenreaktionen aus einfach zugänglichen Startmaterialien ermöglicht einen effizienten Zugang zu 3-Hydroxypyrazolen **5** in zumeist guten bis sehr guten Ausbeuten. Dabei ermöglicht der Einsatz einer Spritzenpumpe zur Zugabe des Ethylpropiolat (**2**) in der *Sonogashira*-Kupplung mit Aryliodiden **1** erst eine Kreuzkupplungsreaktion und somit die Erzeugung einer reaktiven Zwischenstufe. Durch die Verwendung von Hydrazinen **4** konnte durch eine *Michael*-Addition und anschließende Cyclokondensation die Heterocyclenklasse der Hydroxypyrazole **5** im Ein-Topf-Verfahren zugänglich gemacht werden. Die Grenzen der entwickelten Sequenz zeigen sich dabei auf Seiten der Hydrazine **4**, welche mit einer Arylgruppe substituiert nur bedingt reagieren. Eine Erweiterung dieses Spektrums wäre weiterhin denkbar und würde die entwickelte Methodik ergänzen. Des Weiteren könnten auch andere Binucleophile wie Benzamidine in die Ein-Topf-Sequenz eingeführt werden, um weitere Heterocyclenklassen wie Pyrimidole zu erschließen.



Schema 5.16 Mögliche Ein-Topf-Synthese von Pyrimidolen über eine Dreikomponentenreaktion ausgehend von Aryliodiden und Ethylpropiolat.

Eine erste Umsetzungen mit Benzamidin zeigte in der massenspektroskopischen Analyse die Darstellung eines Pyrimidons, welches anstelle der Hydroxy- eine Ethoxygruppe trug (Schema 5.17). Die Erschließung einer Substanzbibliothek wäre wünschenswert und nach einer Optimierung der Reaktion eine passende Ergänzung der bereits erzielten Ergebnisse.



Schema 5.17: Initialer Versuch zur Darstellung eines Pyrimidinderivats in einer Dreikomponentensynthese ausgehend von Phenylidid **1a** und Ethylpropiolat (**2**).

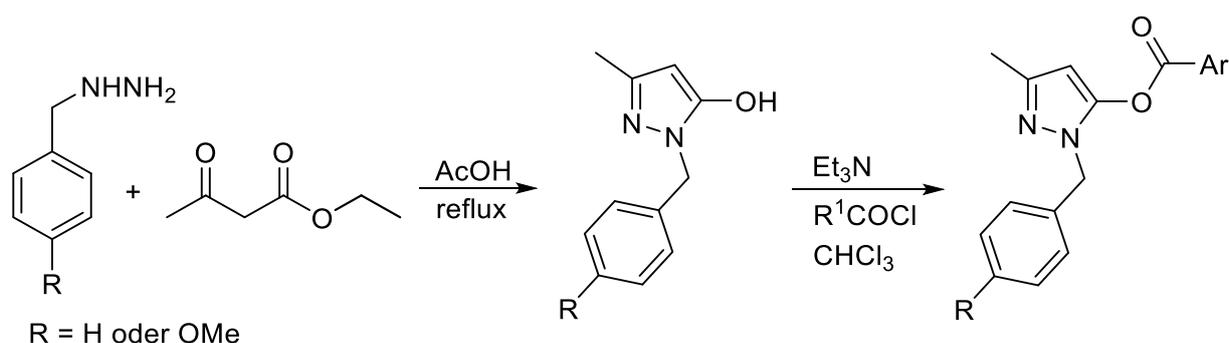
5.7 Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole

5.7.1 Literaturübersicht von Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazolen

Während Pyrazole wie beschrieben eine breite Anwendung als Wirkstoffe¹⁴⁰ beispielsweise als COX-2 Hemmer¹⁴¹ oder hochwirksame Inhibitoren des *Stuart-Prower*-Faktors (ein an der Blutgerinnung des Menschen beteiligtes Enzym)¹⁴² finden und auch allgemein zu den am besten erforschten und erschlossenen Heterocyclenklassen gehören, herrscht für die Untergruppe der Acyloxy-pyrazole noch Entwicklungspotential, welches in den vergangenen Jahren stetig mehr Aufmerksamkeit bekam. Dabei zeigt sich, dass auch diese Untergruppe oftmals Eigenschaften speziell für Anwendungen in der Pharmazie als - abhängig vom Substitutionsmuster - vielseitige Inhibitoren¹⁴³⁻¹⁴⁵ sowie Mitizide und Ovizide zur Bekämpfung von Milben und Zecken aufweist.¹⁴⁶

Ein noch breiteres Feld eröffnet sich, wenn neben *N*-alkylierten auch *N*-arylierte Pyrazolester betrachtet werden. 2007 haben *Conti et al.* in ihrem Projekt zur Entdeckung neuer NMDA (*N*-Methyl-*D*-Aspartat) Antagonisten eine Vielzahl regioselektiver Moleküle dieser Stoffgruppe synthetisiert.¹⁴⁷ Die erzeugten 1-Phenylpyrazole tragen in 3-Position eine Dimethylphosphonsäureestereinheit und wurden über eine 1,3-dipolare Cycloaddition von terminalen Alkinen oder Alkenen mit Hydrazinoylbromiden erhalten. Eine moderate anti-karzinogene Wirkung verschiedener *O*-Acyloxy-pyrazole fanden *Incel et al.* 2012 bei dem verbesserten Design neuer Wirkstoffe aus bereits etablierten Strukturelementen.^{148,149} Bei den hergestellten Molekülen handelt es sich um 1-Phenyl-3-thiophendiarylpyrazole, die in der 4-Position einen Ester mit organischem Rest aufweisen.¹⁵⁰

Durch ihre strukturelle Flexibilität und somit systematisch aufklärbaren Struktur-Eigenschaftsbeziehung wurden Pyrazolesterderivate auch als potenzielle Impfstoffe gegen das West-Nil-Virus erforscht. Die allosterischen Inhibitoren der NS2B-NS3 Proteinase tragen die Estergruppe in der 5-Position und werden, wie die meisten Pyrazole, über eine Cycloaddition eines terminalen Hydrazins mit einem β -Ketoester synthetisiert (Schema 5.7).¹⁵¹

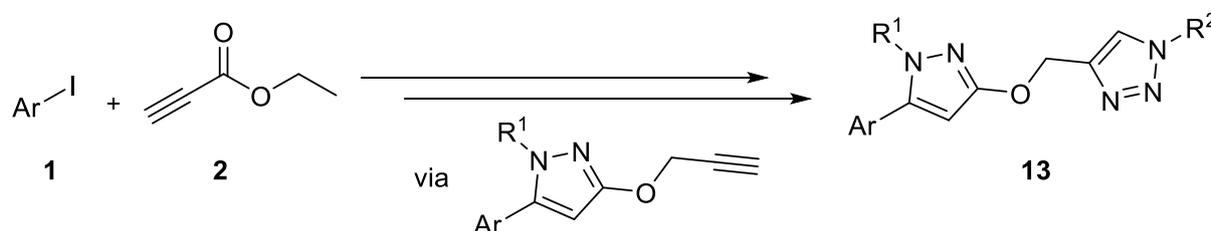


Schema 5.18: Schematischer Syntheseweg der *O*-Acyloxy-pyrazole nach *Sidique et al.* von 2009.¹⁵¹

Die eingesetzten Benzylhydrazine wurden *a priori* durch eine nucleophile Addition von Hydrazin mit (Chlormethyl)benzol erzeugt. Im ersten Reaktionsschritt wird dann ein β -Ketoester durch eine Cyclokondensation mit dem gewählten Hydrazin zu einem Hydroxypyrazol transformiert, welches abschließend über die Veresterung der Hydroxygruppe zum Acyloxypyrazol umgesetzt wird.

5.7.2 Aufgabenstellung

Nach dem bisherigen Kenntnisstand kann festgestellt werden, dass durch die Zugabe von Hydrazinen **4** zu den vorher erzeugten Arylpropioisäureestern **3** eine große Bandbreite an Hydroxypyrazolen **5** im Ein-Topf-Verfahren synthetisiert werden kann. Die in der etablierten Multikomponentenreaktion erzeugten Heterocyclen tragen durch die Kondensation von Ethanol aus dem Molekül eine Hydroxygruppe in 3-Position, welche sich zur weiteren Umsetzung anbietet. Um das Synthesekonzept im Sinne der Diversität weiter auszubauen, wäre die vielseitige Verwendung verschiedener Nucleophile denkbar und erstrebenswert. Dabei könnten durch den Einsatz von Säurechloriden und Anhydriden acyloxylierte Pyrazole **9** und über eine Reaktion mit Alkylbromiden alkyloxylierte Pyrazole **10** erhalten werden. Würde auf diese Art eine terminale funktionelle Gruppe eingeführt werden, wäre eine sequenziell katalysierte, konsekutive Fünfkomponentenreaktion mit einer Click-Reaktion zu Triazolen **13** denkbar und methodisch elegant (Schema 5.19).



Schema 5.19: Geplante sequenziell katalysierte Fünfkomponentenreaktion zur Darstellung von Pyrazolotriazolen **13**.

5.7.3 Optimierungsstudie

Um im weiteren Verlauf bei Multikomponentenreaktionen flexibler und schneller Ergebnisse erzielen zu können, wurde eine weitere Optimierung der *Sonogashira*-Reaktion vorgenommen. Die SG I benötigt dreizehn Stunden, was insbesondere bei längeren Reaktionskaskaden eine Einschränkung dieser Methodik bedeuten würde, weshalb ausgehend von 1-Iod-4-methylbenzol **1g** eine weitere Optimierung stattfand. Dieses Aryliodid **1** wurde gewählt, da es sich einerseits bei Raumtemperatur um einen Feststoff handelt, und es andererseits noch Optimierungspotential in der Ausbeute zuließ. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: Optimierung der *Sonogashira*-Reaktion zur Darstellung von 4-Methylphenylpropioisäureethylester **3g** ausgehend von 1-Iod-4-methylbenzol **1f** und Ethylpropiolat (**2**) durch Variation der Temperatur T , Zeit t und Lösungsmittelkonzentration c_0 .^[a]

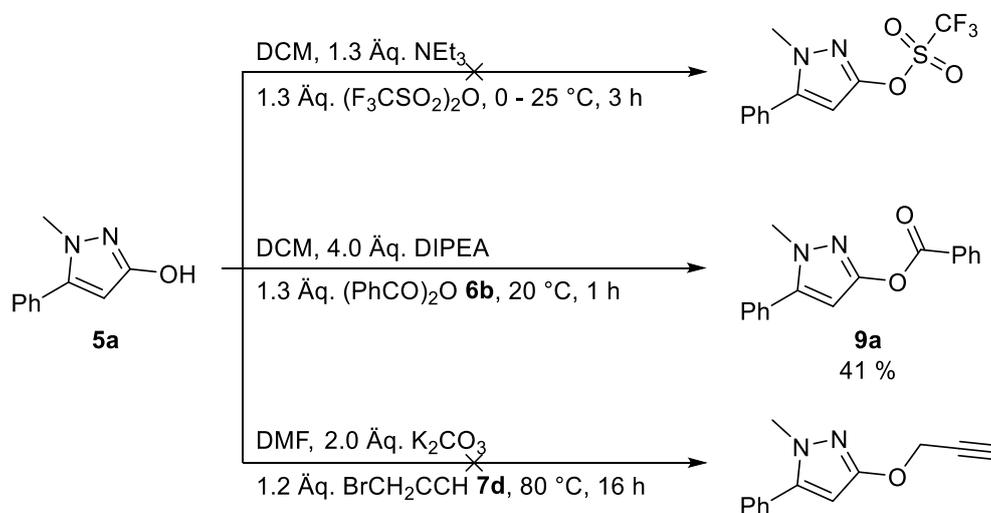
Eintrag	T [°C]	$c_0(\mathbf{1g})$ [mol/L]	$c_0(\mathbf{2})$ [mol/L]	t [h]	Ausbeute 3g [%] ^b
1	40	0.45	0.83	13	86
2	40	1.0	1.0	3	60
3	50	1.0	1.0	3	90
4	60	1.0	1.0	3	91
5	70	1.0	1.0	3	83
6	80	1.0	1.0	3	79
7	60	1.0	1.0	5	91
8	60	1.0	1.0	2	82

[a] Ansatzgröße: 1.0 mmol (1.0 Äq.) 1-Iod-4-methylbenzol **1f**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Als Ausgangspunkt diente die SG I, welche eine Ausbeute des 4-Methylphenylpropioisäureethylester **3g** in 86 % lieferte (Tabelle 6, Eintrag 1). Eine Reduzierung der Zeit auf eine zweistündige Eduktzugabe sowie eine weitere Stunde des Rührens, bei gleichzeitiger Erhöhung der Konzentration des zugegebenen Ethylpropiolats und der Reaktionsmischung verringerte die Ausbeute auf 60 %. Eine Erhöhung der Temperatur führte bei 50 respektive 60 °C zu Ausbeuten von 90 bzw. 91 % (Einträge 3 und 4), wohingegen weitere Temperaturerhöhungen keinen positiven Effekt zeigten (Einträge 5 und 6). Eine Verlängerung der Zugabezeit auf vier Stunden führte zu keiner gesteigerten Ausbeute (Eintrag 7), wohingegen die Halbierung dieser ein schlechteres Resultat erzielte (Eintrag 8). Die besten Bedingungen (Eintrag 4) stellen die zweite *Sonogashira*-Reaktion zur Darstellung von Arylpropioisäureethylestern **3** ausgehend von Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**2**) dar, welche im Folgenden mit SG II abgekürzt wird.

Anschließend erfolgte ein kurzes Screening möglicher Elektrophile, welche mit Hydroxypyrazolen **5** reagieren könnten. Die dafür benötigten Hydroxypyrazole **5** wurden dafür auf der oben beschriebenen Syntheseroute (Kapitel 5.6.4) hergestellt, wohingegen sämtliche Elektrophile **6-8** kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt wurden. Sowohl die verwendeten Reagenzien als auch die durchgeführten Synthesen wurden im Hinblick auf eine möglichst hohe Diversität der Reaktion gewählt.

In Anlehnung an die Umsetzung von 4-Hydroxycoumarinen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Anwesenheit von Triethylamin in Dichlormethan von *Papadopoulos*¹⁵² wurde über einen Temperaturanstieg von 0 bis 25 °C über drei Stunden lang die nucleophile Substitution von Hydroxypyrazol **5a** und Trifluormethansulfonsäureanhydrid durchgeführt (Schema 5.20). Obwohl die Reaktion mittels DC-Kontrolle einen Rückgang des eingesetzten Pyrazols **5a** zeigte, offenbarten anschließende massenspektroskopische Analysen der isolierten Probe erst eine Mischung aus Edukt und Produkt und nach wenigen Stunden eine vollständige Rückreaktion. Die Reaktion von Phenylderivat **5a** und Propargylbromid **7d** in Dimethylformamid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat wurde in Anlehnung an die Bedingungen der *Williamson*-Ethersynthese eines Phenols mit diesem Bromid über 16 Stunden lang bei 80 °C durchgeführt.^{153,154} Hierbei konnte weder mittels DC-Kontrolle noch in einer anschließenden massenspektroskopischen Analyse eine Reaktion festgestellt werden. Die Umsetzung mit einem Anhydrid wurde in Anlehnung an eine Reaktion, welche in einer Totalsynthese von Nigrasin I und Kuwanon C zur zwischenzeitlichen Schützung eines Phenols verwendet wurde, durchgeführt.¹⁵⁵ Die Reaktion des Hydroxypyrazols **5a** und Benzoessäureanhydrids **6b** unter Anwesenheit der *Hünig*-Base führte dabei nach einer Stunde Reaktionszeit bei 20 °C zu einer Ausbeute von 41 %.



Schema 5.20: Darstellung von Alkyloxy pyrazol **9a** (mitte), ausgehend von Pyrazol **5a** und Benzoessäureanhydrid **6b** sowie misslungene Transformationen des Pyrazols **5a** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (oben) und Propargylbromid **7d** (unten).

Die Reaktion von Hydroxypyrazolen **5** zu acyloxylierten Pyrazolen **7** mittels Anhydriden **6** wurde somit als vielversprechendster Ansatz im Hinblick auf eine mögliche Ein-Topf-Reaktion untersucht (Tabelle 7).

Tabelle 7: Optimierungsstudie der geplanten Acetylierung zur Darstellung des Acyloxy-pyrazols **9** ausgehend von 3-Hydroxypyrazol **5** und Benzoessäureanhydrid **6b** unter Variation der eingesetzten Base, Basenäquivalente, Äquivalente des Anhydrids **6b**, des Lösungsmittels und der Arylgruppe des Hydroxypyrazols **5**.^[a]

Ar-C1=CC=C(O)N1 + Benzoessäureanhydrid 6b >> Ar-C1=CC=C(OC(=O)Ph)N1
 Reagents: Solvent, Base, 25 °C, 1 h

Eintrag	5/Aryl	Base	[Äq.]	Solvent	Benzoessäure- anhydrid [Äq.]	Ausbeute [%] ^[b]
1	5a/Ph	DIPEA	4.0	DCM	4.0	41
2	5a/Ph	DIPEA	1.0	DME	1.0	84
3	5a/Ph	K₂CO₃	1.0	DME	1.0	80
4	5a/Ph	DIPEA	2.5	DME/EtOH	2.5	99 ^[c]
5	5a/Ph	K ₂ CO ₃	2.5	DME/EtOH	2.5	70
6	5e/4-MeC₆H₄	K₂CO₃	1.0	DME	1.0	66
7	5e/4-MeC₆H₄	K ₂ CO ₃	1.0	DME/EtOH	1.0	67
8	5e/4-MeC₆H₄	K ₂ CO ₃	1.0	DME	2.0	73

[a] Ansatzgröße: 0.20 mmol (1.0 Äq.) 3-Hydroxypyrazol **5**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

[c] Verunreinigtes Produkt.

Ausgehend von den Bedingungen, welche von *Tang* genutzt wurden,¹⁵⁵ konnten in Dichlormethan in Anwesenheit von 4.0 Äquivalenten DIPEA 41 % des Acyloxy-pyrazols **9a** isoliert werden (Eintrag 1). Eine Reduzierung auf jeweils 1.0 Äq. Base und Anhydrid **6b** führten in DME zu 84 % Ausbeute (Eintrag 2). Da der Lösungsmittelwechsel auf DME in guter Ausbeute geglückt ist, sollte auch die Base an eine mögliche Multikomponentenreaktion im Ein-Topf-Verfahren angepasst werden und führte mit der Alternation zu Kaliumcarbonat zu einer isolierten Ausbeute von 80 % (Eintrag 3). Des Weiteren wurde der Überschuss der beiden verschiedenen Basen bei gleichzeitiger Erhöhung der Äquivalente des Anhydrids **6b** überprüft. Diese Reaktion wurde mit Ethanol als Co-Solvent durchgeführt, um an die Reaktionsbedingungen der Ein-Topf-Sequenz zu überprüfen. Während die Ausbeute mit DIPEA von 99 % durch ein verunreinigtes Produkt erklärt werden konnte (Eintrag 4), wurde mit Kaliumcarbonat als Base das Pyrazol **9a** in 70 % isoliert (Eintrag 5). Durch den Einsatz eines *para*-Tolylrests als Arylsubstituent des Hydroxypyrazols **5e** wurde mit jeweils einem Äquivalent Base und Anhydrid das Acyloxy-pyrazol **9b** in 66 % Ausbeute erhalten (Eintrag 6). Sowohl der Einsatz von Ethanol als Co-Solvent als auch ein Überschuss von 2.0 Äq. Benzoessäureanhydrid **6b** führte zu Ausbeuten in einem ähnlichen Bereich von 67 und 73 % (Einträge 7 und 8). Im Hinblick auf eine äquimolare Atomökonomie in Ein-Topf-Reaktionen wurden die optimierten Bedingungen (Eintrag 3 und 6) für weitere Untersuchungen in der

Multikomponentenreaktion gewählt. Die Analyse der Verunreinigung des Produkts von Eintrag 4 ist im Folgenden in Abbildung 5.13 dargestellt.

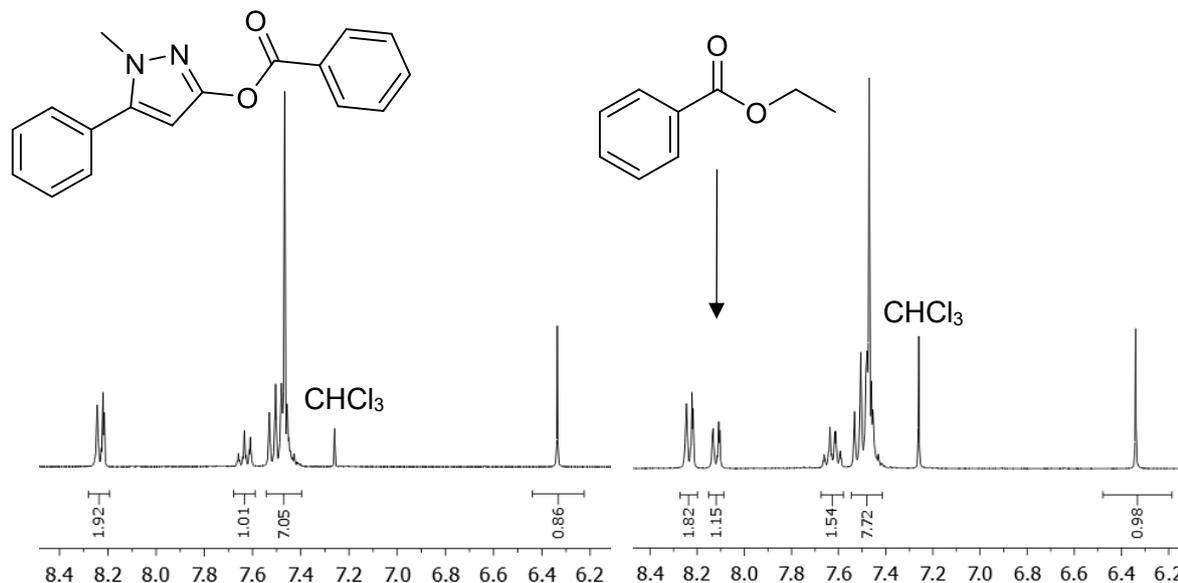


Abbildung 5.13: Ausschnitt der ^1H -NMR-Spektren des Acyloxy-pyrazols **9a** nach der Synthese in Anwesenheit von K_2CO_3 (links, 300 MHz, CDCl_3 , 298 K) und DIPEA als Base (rechts, 300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Der Ausschnitt der beiden ^1H -NMR-Spektren zeigt die Resonanzen, welche durch Resonanzstabilisierung ins Tieffeld verschoben wurden; also alle Signale außer der Methylgruppe des Pyrazols **9a**, welches aus Gründen der Übersichtlichkeit ausgespart wurde. Dabei zeigt das Spektrum des Produkts (**9a**, links), welches nach der Reaktion von Phenylhydroxypyrazol **5a** und Benzooesäureanhydrid **6b** in Anwesenheit von Kaliumcarbonat isoliert wurde ein Singulett bei δ 6.32 mit einem Integral von eins, welches dem Proton des Pyrazolrings zugeordnet werden kann. Ferner konnten insgesamt Resonanzen von zehn Wasserstoffkernen im aromatischen Bereich gefunden werden, welche den zehn Protonen der beiden Phenylringe zugeordnet werden. Auch das Spektrum des verunreinigten Produkts (rechts) zeigt die Resonanzen dieser zehn Wasserstoffkerne, allerdings gibt es im Bereich von δ 8.13 ein weiteres Signal, welches durch einen Benzooesäureethylester, der durch eine Reaktion von Benzooesäure mit Ethanol entstehen kann, erklärt werden kann. Auch unter den anderen Signalen finden sich verstärkte Resonanzen, wodurch sich die erhöhte Anzahl der sich ergebenden Wasserstoffkerne erklären lässt.

Das gezeigte Nebenprodukt betrifft dabei ein einzelnes Phänomen, welches nicht bei jeder Reaktion mit Ethanol als Co-Solvent aufgetreten ist. Es handelt sich somit wahrscheinlich um eine nicht ausreichend bei der Isolierung mittels Säulenchromatographie entfernte Verunreinigung. Eine Restriktion des Lösungsmittels lässt sich daraus daher nicht ableiten, wobei eine Aussparung von Ethanol schlussendlich jegliche Nebenreaktionen zum

Benzoessäureethylester ausschließen würde. Die optimierten Bedingungen sollten im Ein-Topf-Verfahren an die bereits etablierte Synthesesequenz zu Hydroxypyrazolen **5** angeschlossen und gegebenenfalls weiter optimiert werden (Tabelle 8).

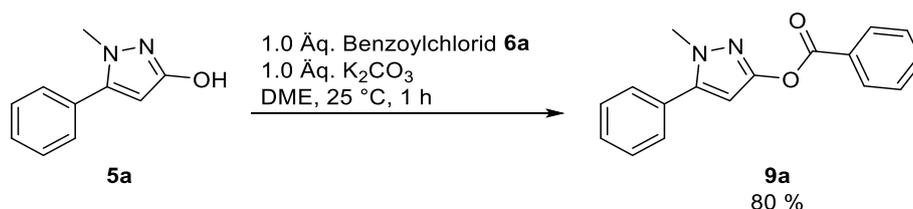
Tabelle 8: Optimierungsstudie der geplanten Acetylierung zur Darstellung des Acyloxy-pyrazols **9** ausgehend von 3-Hydroxypyrazol **5** und Benzoessäureanhydrid **6b**.^[a]

Eintrag	1/Aryl	Co-Base	[Äq.]	Co-Solvent	Benzoessäureanhydrid [Äq.]	Ausbeute [%] ^[b]
1	1a /Ph	DIPEA	4.0	EtOH	4.0	58
2	1a /Ph	DIPEA	4.0	-	4.0	65
3	1a /Ph	-	-	-	1.0	65
4	1f /4-MeC ₆ H ₄	-	-	-	1.0	70
5	1f /4-MeC ₆ H ₄	-	-	-	2.0	33

[a] Ansatzgröße: 0.20 mmol (1.0 Äq.) 3-Hydroxypyrazol **5**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel. [c] Verunreinigtes Produkt.

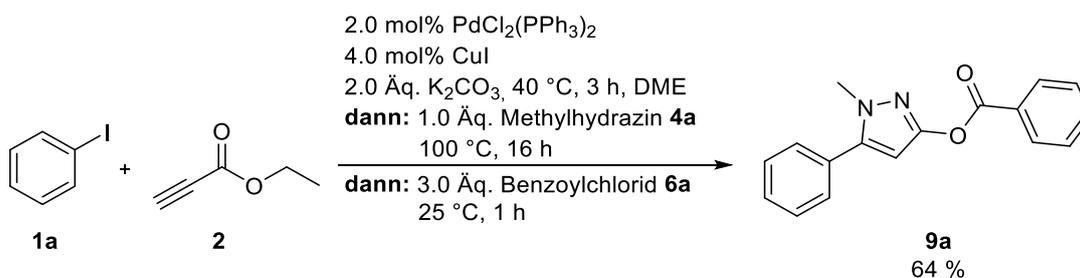
Als erste Bedingungen wurden wieder die literaturbekannten Bedingungen von 4.0 Äq. DIPEA und 4.0 Äq. Benzoessäureanhydrid **6b** mit und ohne Ethanol als Co-Solvent eingesetzt (Einträge 1 und 2).¹⁵⁵ Diese führte zu 58 % Ausbeute mit Ethanol respektive 65 % bei ausschließlicher Verwendung von DME als Lösungsmittel. Als nächstes wurde ohne weitere Zugabe einer Base ein Äquivalent des Anhydrids hinzugegeben, wodurch wieder 65 % des Acyloxy-pyrazols **9a** erhalten wurde (Eintrag 3). Es ist anzunehmen, dass durch das in der Ein-Topf-Sequenz in der initialen *Sonogashira*-Reaktion genutzte Kaliumcarbonat ausreichend basische Bedingungen für die abschließende Alkoxybildung bestehen. Unter analogen Bedingungen konnte ausgehend von 4-Methyliodbenzol **1f** das entsprechende Pyrazol **9b** in 70 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 4). Ein Überschuss des eingesetzten Anhydrids verringerte die Ausbeute auf 33 % (Eintrag 5), wodurch geschlossen werden kann, dass die optimalen Bedingungen für die Verwendung eines Anhydrids **6** mittels äquimolaren Einsatzes gefunden wurden.

Um die Hydroxygruppe der Pyrazole **5** in weiteren Umsetzungen in Ein-Topf-Sequenzen nutzen zu können, wurde der Einsatz von Alkylbromiden und Säurechloriden ebenfalls getestet. Dabei zeigte sich, dass die Reaktivität von Säurechloriden **6** ebenfalls schon nach einer Stunde bei Raumtemperatur zu Acyloxy-pyrazolen **9** führt (Schema 5.21).



Schema 5.21: Darstellung von Acyloxy pyrazol **9a** mittels *Schotten-Baumann*-artiger Reaktion von Hydroxy pyrazol **5a** und Benzoylchlorid **6a** in Anwesenheit von Kaliumcarbonat.

Die Synthese wurde, wie schon zuvor mit Benzoesäureanhydrid **6b**, an die Ein-Topf-Sequenz zu Hydroxy pyrazolen **5** angeschlossen. Hierbei zeigte sich, kontrolliert über Dünnschichtchromatographie, mit 1.0 Äq. Säurechlorid **6** kein vollständiger Umsatz, weshalb die Menge des eingesetzten Benzoylchlorids **6a** sukzessive erhöht wurde, bis nach dem Einsatz von 3.0 Äq. ein vollständiger Umsatz erreicht und das gewünschte Pyrazol **9a** in 64 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 5.22).



Schema 5.22: Darstellung von Acyloxy pyrazol **9a** mittels Vierkomponentenreaktion.

Sowohl für Alkylbromide als auch Sulfonylchloride musste neben eines leichten Überschusses die Temperatur auf 50 °C erhöht und die Dauer der Reaktion auf 24 Stunden erhöht werden, um einen vollständigen Umsatz zu erhalten. Die optimierten Bedingungen der Vierkomponentenreaktion werden im Folgenden für die Synthese von Derivaten der Substanzklassen **9** und **10** und für ein Beispiel eines 1,2,3-Pyrazol-5-ons (**11**) genutzt.

5.7.4 Darstellung der Acyloxy- und Alkyloxy pyrazole

Mit Hilfe dieser Multikomponentenreaktion konnten dreizehn Acyloxy- und Alkyloxy pyrazole **9** und **10** sowie ein 1,2,3-Pyrazol-5-on (**11**) in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden. Dabei wurden sowohl das eingesetzte Aryliodid **1**, Hydrazin **4** und die Elektrophile **6-8** variiert, wobei der Fokus auf der Diversität der neu integrierten Reste lag (Tabelle 9). Alle eingesetzten Reagenzien lagen kommerziell erworben oder bereits vom Arbeitskreis Müller synthetisiert vor und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Tabelle 9: Übersicht der synthetisierten Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole **9** und **10** sowie des 1,2,3-Pyrazol-5-ons (**11**) nach der *Sonogashira*-Reaktion II, anschließender *Michael*-Addition, Cyclokondensation und nucleophiler Addition ausgehend von Aryliodiden **1**, Hydrazinen **4** sowie Anhydriden, Säurechloriden **6**, Halogeniden **7** oder Sulfonylchlorid **8**.^[a]

Eintrag	1/Ar	4/R ¹	6/R ²	9/10/11	Ausbeute [%] ^b
1	1a /Ph	4a /Me	6a /Ph	9a	80 ^[c]
2	1f /4-MeC ₆ H ₄	4a /Me	6b /Ph	9b	71
3	1k /4-FC ₆ H ₄	4a /Me	6b /Ph	9c	25
4	1j /4-MeOC ₆ H ₄	4a /Me	6b /Ph	9d	13
5	1a /Ph	4a /Me	6c /4-NCC ₆ H ₄	9e	26
6	1a /Ph	4a /Me	6d /2-Furyl	9f	66
7	1f /4-MeC ₆ H ₄	4a /Me	6e /Me	9g	31
8	1q /4-Biphenyl	4a /Me	6f /4-MeOC ₆ H ₄	9h	45
9	1f /4-MeC ₆ H ₄	4d /CH ₂ -2-FC ₆ H ₄	6b /Ph	9i	43
10	1a /Ph	4a /Me	7a /CH ₂ C ₆ H ₅	10a	34
11	1f /4-MeC ₆ H ₄	4a /Me	7b /CH ₂ CHCH ₂	10b	34
12	1k /4-FC ₆ H ₄	4a /Me	8 /Dansyl	10c	38
13	1a /Ph	4a /Me	7c /CH ₂ CHC(Me) ₂	10d	20
14	1a /Ph	4a /Me	7c /C(Me) ₂ CHCH ₂	11	34 ^[d]

[a] Ansatzgröße: 1.0 mmol (1.0 Äq.) Aryliodid **1**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel. [c] Ansatzgröße: 0.50 mmol (1.0 Äq.) Aryliodid **1**. [d] Der Rest R² befindet sich an dem sonst unsubstituierten Stickstoff, wodurch sich das Grundgerüst um ein 1,2,3-Pyrazol-5-on handelt.

Neben dem bereits in der Optimierungsstudie synthetisierten Phenylpyrazolbenzoatderivat **9a** konnten verschiedene Aryliodide **1**, zusammen mit Methylhydrazin **4a** und Benzoat an 3-Position der Acyloxy-pyrazole implementiert werden. Die Ausbeuten schwankten dabei zwischen mäßig für die *para*-Fluor- und *para*-Methoxy-Derivate (Verbindungen **9c** und **9d**) und gut für das *para*-Methylderivat **9d**. Des Weiteren wurden die jeweils mit Phenyliodid **1a** und Methylhydrazin **4a** erzeugte Hydroxypyrazole mit verschiedenen Elektrophilen in mäßigen bis moderaten Ausbeuten umgesetzt, um eine *para*-Cyanobenzoatgruppe (Verbindung **9e**) und ein Furanderivat (Verbindung **9f**) an das Pyrazolgrundgerüst zu binden. Auch eine Variation des eingesetzten Aryliodids **1** bei gleichzeitiger Veränderung des Elektrophils zu einem aliphatischen Anhydrid **6** konnte in 31 % Ausbeute gezeigt werden (Verbindungen **9g**). Des

Weiteren konnte auf Seiten der Aryliodide **1** eine Biphenylgruppe in moderater Ausbeute eingeführt werden (Verbindung **9h**). Darüber hinaus konnte ein weiteres Hydrazin **4** in der Synthesesequenz in moderaten Ausbeuten eingearbeitet werden und führte zur Verbindung **7i**. Dabei wurde in Anlehnung an die optimierten Bedingungen *ortho*-Fluorbenzylhydrazin **4d** eingesetzt, da es in der Darstellung der Hydroxypyrazole **5** zu den höchsten Ausbeuten aller Hydrazine **4** außer Methylhydrazin **4a** führte. Neben Acyloxy- und Alkyloxy-**9** wurden auch Alkyloxy-**10** in mäßigen bis moderaten Ausbeuten synthetisiert. Durch den Einsatz von Benzylbromid **7a** wurde dabei der Zugang zu benzylierten Pyrazolen **10** in 34 % ermöglicht. Analog zu den Acyloxy-**9** konnte auch bei den Alkyloxy-**10** simultan das verwendete Aryliodid **1** und Elektrophil **7** und **8** variiert werden (Verbindungen **10b**), wodurch unter anderem eine Dansylgruppe (Verbindung **10c**) eingesetzt werden konnte. Bei der Transformation mit 3,3-Dimethylallylbromid **7c** wurde der erwartete Ether in 20 % Ausbeute erhalten (Verbindung **10d**), wohingegen als Hauptprodukt ein *N,N*-substituiertes Pyrazolon in 34 % Ausbeute isoliert werden konnte (Verbindungen **11**). Dieses Produkt wird nach einer *Claisen*-Umlagerung des Ethers **10d** erwartet und resultiert somit aus einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung, welche prinzipiell reversibel ist. Auch wenn nur für das Dimethylallyletherpyrazol eine solche Reaktion gezeigt werden konnte, ist diese Umsetzung generell für weitere Beispiele denkbar. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ein-Topf-Synthese zu den verschiedenen 1,3,5-Pyrazolen **9** und **10** und dem 1,2,3,5-substituierten Pyrazol **11** in höchstem Maße divers durchgeführt werden konnte.

5.7.5 Spektroskopische Charakterisierung der Acyloxy- und Alkyloxy-**9** und **10** und das Pyrazolon (**11**)

Die isolierten Acyloxy- und Alkyloxy-**9** und **10** und das Pyrazolon (**11**) wurden mittels ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie charakterisiert. Unter Zuhilfenahme des 135-DEPT-Experiments erfolgte die Zuordnung in primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffkerne. Von allen Verbindungen wurde mittels massenspektrometrischer Vermessung die Molekülmasse und von allen Feststoffen der Schmelzpunkt bestimmt. Alle literaturunbekannten Verbindungen wurden zusätzlich IR-spektroskopisch untersucht und ihre Zusammensetzung elementaranalytisch bestimmt oder durch hochaufgelöste Massenspektrometrie ermittelt. Im Folgenden werden beispielhaft für die Substanzklasse der Alkyloxy-**10** die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren des Dimethylallylderivats **10d** vorgestellt und diskutiert, wobei sich die Erläuterungen auf den dargestellten Lokantensatz in Abbildung 5.14 (links) beziehen. Die Erläuterungen bei der Unterscheidung zu dem *N,N*-alkylierten Dimethylallylderivat (**11**) beziehen sich auf den dargestellten Lokantensatz in der Abbildung 5.14 (rechts). Unter Zuhilfenahme von zweidimensionalen HSQC-, HMBC- und NOESY-Experimenten konnten die Strukturen vollständig aufgeklärt werden.

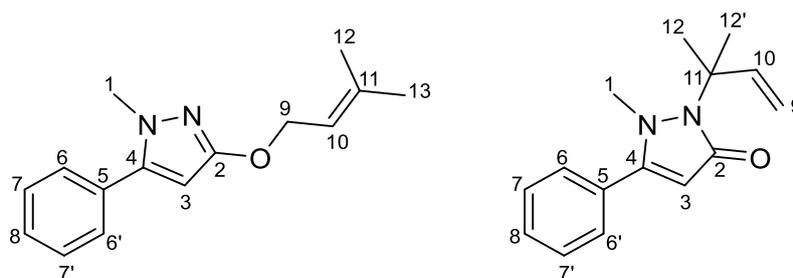


Abbildung 5.14: Lokantensätze der Pyrazole **10d** (links) und **11** (rechts).

Die Signale 1-8 des Alkyloxy-pyrazols **10d** konnten analog zur Zuordnung der Signale der Hydroxypyrazole **5** eindeutig erklärt werden (Abbildung 5.15). Die Resonanz bei δ 3.73 stellt ein Singulett dar, dessen Integral drei Protonen entspricht, welches der Methylgruppe und somit den Wasserstoffkernen H^1 zugeordnet werden kann. Das Singulett bei δ 5.72 zeigt das Proton H^3 , welches wie die Protonen H^1 in unmittelbarer Nähe zu den Protonen $H^{6/6'}$ steht und im NOESY-Experiment eindeutig zugeordnet werden konnte. Die Resonanzen im Tieffeld überlagern zu einem Multipllett höherer Ordnung mit einem Integral von fünf und können den Protonen des Arylrings $H^{6/6'}$, $H^{7/7'}$ und H^8 zugeordnet werden. Ebenfalls als Multipllett wird die Resonanz des Wasserstoffkerns H^{10} bei einer chemischen Verschiebung von δ 5.54 gefunden. Die Signale der Methylgruppen werden jeweils als Singulett bei für Methylgruppen typischen Verschiebungen von δ 1.76 für H^{12} und 1.80 für H^{13} gefunden, wobei eine genauere Zuordnung mittels Kreuzpeak im NOESY-Spektrum zwischen H^{13} und H^{10} erfolgte. Bei einer Verschiebungen von δ 4.69 wird die Resonanz der Wasserstoffkerne H^9 als Dublett hervorgerufen.

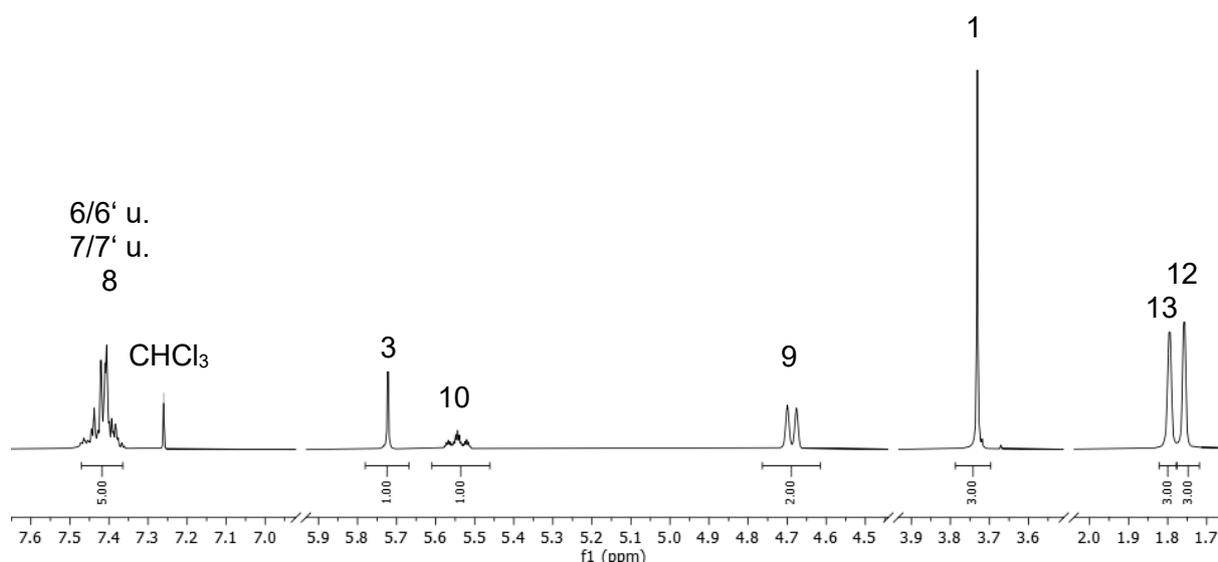


Abbildung 5.15: Ausschnitt des 1H -NMR-Spektrums des Pyrazols **10d** (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K).

Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum können die Signale 1-8 des Alkyloxy-pyrazols **10d** analog zur Zuordnung der Signale der Hydroxypyrazole **5** eindeutig aufgeklärt werden (Abbildung 5.16).

Die Resonanz im Hochfeld bei δ 37.1 kann über die signifikante chemische Verschiebung und in Einklang mit dem 135-DEPT-Experiment der Methylgruppe C¹ des Pyrazolkerns zugeordnet werden. Bei δ 91.0 findet sich der wiederum signifikant verschobene primäre Kohlenstoffkern C³ des Pyrazolrings. Der Phenylring ruft drei Resonanzen bei Verschiebungen von δ 128.7 für C⁸ und jeweils δ 128.8 für die restlichen Kohlenstoffkerne C^{6/6'} und C^{7/7'} hervor. Der quartäre Kohlenstoffkern C² liegt bei einer charakteristischen Verschiebung von δ 162.3, wohingegen die ebenfalls quartären Kerne C⁴ bei δ 145.3 und C⁵ bei 130.9 analog zu den Hydroxypyrazolen **5** zugeteilt werden können. Die Resonanz des einzigen sekundären Kohlenstoffkerns bei δ 65.7 wird eindeutig dem Kern C⁹ und der benachbarte Kohlenstoffkern C¹⁰ dem Signal bei δ 119.9 zugeordnet. Als Teil der Dimethylallylgruppe führt der letzte verbliebene quartäre Kohlenstoffkern C¹¹ zu einer Resonanz bei δ 138.5, wohingegen die Signale bei δ 18.3 und 26.0 den Methylgruppen C¹² und C¹³ zugeordnet werden können.

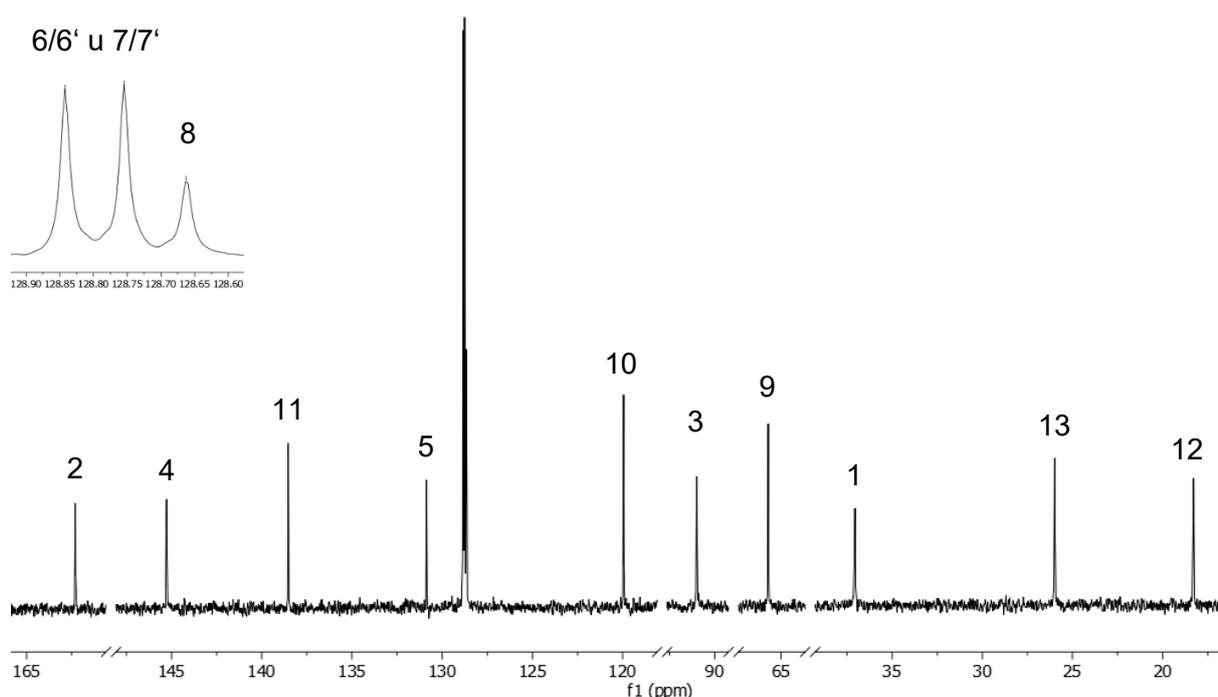


Abbildung 5.16: Ausschnitt des ¹³C-NMR-Spektrums des Pyrazols **10d** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

Während in den meisten gezeigten Ein-Topf-Reaktionen zu den Pyrazolen **9** und **10** die Elektrophile **6**, **7** und **8** ausschließlich mit der Hydroxygruppe reagierten, zeigten einige Beispiele teilweise eine anschließende *Claisen*-Umlagerung an das unsubstituierte Stickstoff des Pyrazolrings und führten so zu einem Gemisch aus sauerstoff- und stickstoffsubstituierten Pyrazolen. Eine Trennung dieser Konstitutionsisomere mittel Säulenchromatographie gelang dabei ausschließlich für das Produkt aus Hydroxypyrazol **5a** und Dimethylallylbromid **7c**. Die Unterscheidung konnte durch die Analyse der Kreuzpeaks im NOESY-Spektrum eindeutig

durchgeführt werden, wobei sich die Erklärung weiterhin auf die Lokantensätze des Alkyloxy-pyrazols **10d** und Pyrazolons (**11**) in Abbildung 5.14 beziehen.

Bei beiden Pyrazolen wurden analog zu den Hydroxypyrazolen **5** Kreuzpeaks sowohl zwischen der Methylgruppe C¹ als auch des primären Kohlenstoffkerns C³ des Pyrazolrings und der Phenylgruppe C^{6/6'} gefunden. Für das sauerstoffs-substituierte Dimethylallylpyrazol **10d** konnte darüber hinaus der Kreuzpeak zwischen dem Pyrazolgerüsts C³ und der Methylengruppe C⁹ eindeutig identifiziert werden (Abbildung 5.17, links). Während dieses Signal für das Konstitutionsisomer (**11**) nicht gefunden wurde, wurde ein Kreuzpeak zwischen der Methylgruppe C¹ des Pyrazols und den Wasserstoffkernen der Methylgruppen C^{12/12'} der 1,2-Dimethylallyluntereinheit gefunden, was durch eine *Claisen*-Umlagerung des Restes erklärt werden konnte (Abbildung 5.17, rechts).

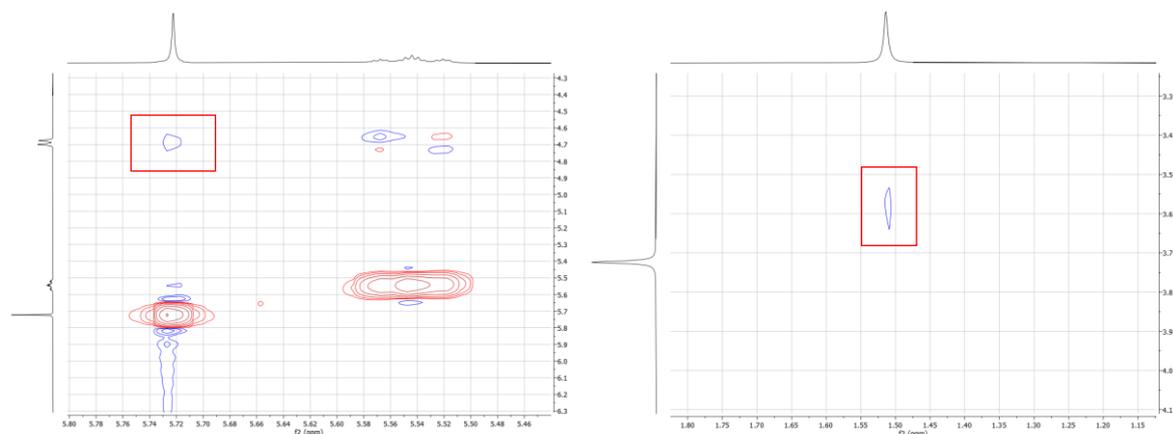
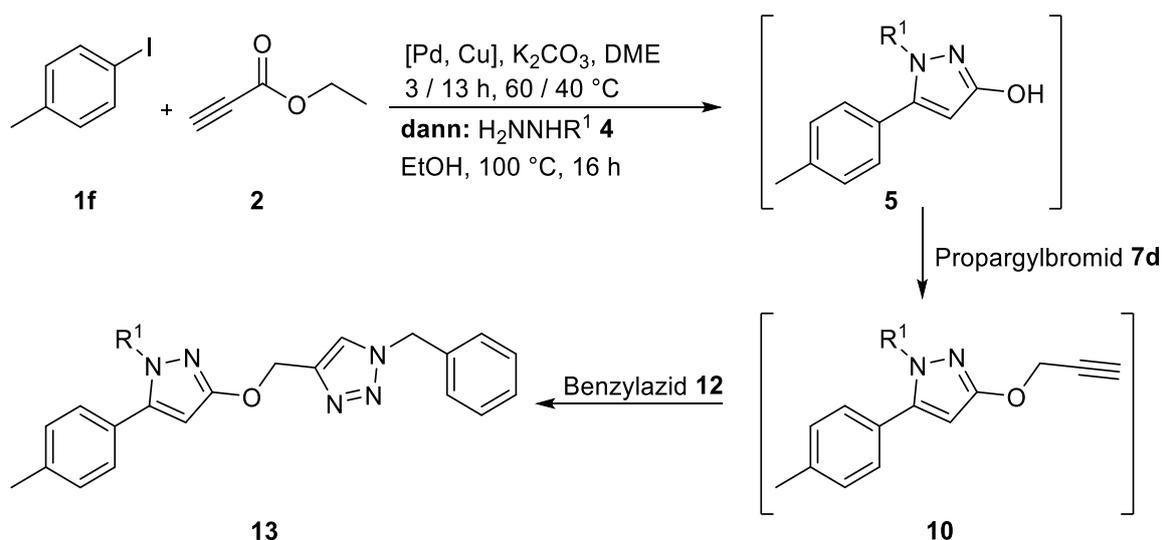


Abbildung 5.17: Ausschnitte der NOESY-Spektren des *O*-Alkyloxy-pyrazols **10d** (links) und *N*-Alkylpyrazols **11** (rechts), welche die entscheidenden Kreuzpeaks der jeweiligen Verbindung zeigen.

Die Erschließung der nucleophilen Substitution von Hydroxypyrazolen **5** mit Alkylbromiden **7** eröffnete eine Vielzahl möglicher Anschlussreaktion. Mit einer terminalen Alkylgruppe könnten übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen angeschlossen werden, wodurch in einer Ein-Topf-Sequenz eine sequenziell katalysierte Fünfkomponentenreaktion denkbar wäre.

Als erstes sollte dafür die Reaktion von Hydroxypyrazolen **5** mit Propargylbromid **7d** untersucht werden. Als Modelreaktionen wurden dabei sowohl die direkte Reaktion mit 4-Tolylpyrazol **5e** als auch die Ein-Topf-Reaktion ausgehend von 4-Tolyljodid **1f**, Ethylpropiolat (**2**) und Methylhydrazin **4a** gewählt. Hierbei zeigte sich, dass ein vollständiger Umsatz mit einem Überschuss von zwei Äquivalenten Propargylbromid **7d** und einer erhöhten Temperatur von 40 bis 50 °C erhalten werden konnte. Ab 60 °C wurde dagegen eine Zersetzung des Produkts beobachtet. Das Pyrazol, welches ein terminales Alkin trägt, konnte allerdings in keinem Fall vollständig rein isoliert und charakterisiert werden, weshalb eine direkte Fortführung der Multikomponentenreaktion in Betracht gezogen wurde (Schema 5.23).



Schema 5.23: Geplante Fünfkomponentensynthese von Triazolen **13** über Hydroxypyrazol **5** und Acetyloxy pyrazol **10** ohne zwischenzeitliche Isolierung.

Der Umsatz zum zwischenzeitlich hergestellten Alkyloxy pyrazol **10** konnte durch massenspektrometrische Analyse gezeigt werden. Während die Isolierung dieses Propinylpyrazols in der Reinigung mittels Säulenchromatografie zu keiner Ausbeute führte, stellten sich bei der anschließenden Umsetzung mit Benzylazid **12** neue Herausforderungen ein. Es zeigte sich bei der Betrachtung mittels Dünnschichtchromatographie, dass im Reaktionsgleichgewicht eine weitere Umsetzung des Alkylpyrazols stattfand, wobei weder eine *Claisen*-Umlagerung noch eine Rückreaktion zu Hydroxypyrazolen **5** ausgeschlossen werden konnte. Bei dem Versuch, zwei Äquivalente *n*-Hexylazid in der Multikomponentenreaktion einzusetzen, wurde das gewünschte Triazol **13** nur in Spuren, das 4-Methylphenylpyrazol **5e** hingegen in 47 % Ausbeute isoliert.

Durch den Wechsel auf Benzylazid (**12**) konnte erstmalig ein Methylenether-verbrücktes Pyrazolyltriazol **13** in einer Fünfkomponentenreaktion in mäßiger Ausbeute erhalten werden. Da auch hier die Rückreaktion zum Hydroxypyrazol **5** und die *Claisen*-Umlagerung als Konkurrenzreaktion der Click-Reaktion, einen Großteil der Ausbeuteverluste ausmachte, wurde von weiteren Optimierungen abgesehen und die Machbarkeit dieser Synthese als möglicher Einstieg weiterer Studien abgeschlossen. Als finale Bedingungen wurden im Anschluss an die Vierkomponentenreaktion zum Propinylpyrazol zwei Äquivalente Benzylazid (**12**) hinzugegeben und bei 50 °C für 16 Stunden lang in der Reaktionslösung rühren gelassen. Die palladium- und sequenziell kupferkatalysierte Fünfkomponentenreaktion führte zu Triazolen **13** in Ausbeuten von 30 und 22 % (Abbildung 5.18).

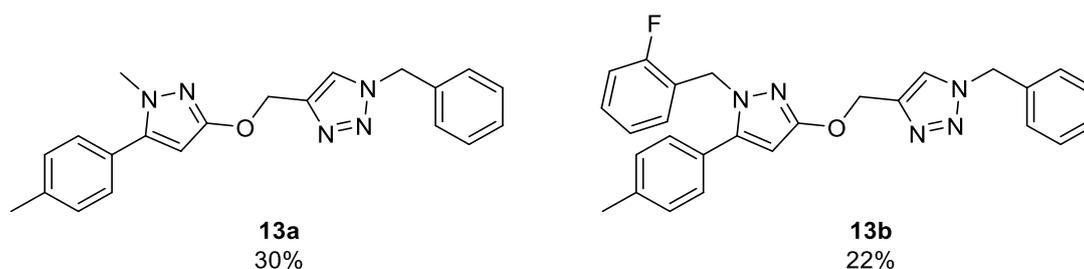


Abbildung 5.18: Die Methylenether-verbrückten Pyrazolyltriazole **13a** (links) und **13b** (rechts), welche in einer sequenziell katalysierten Fünfkomponentenreaktion synthetisiert wurden.

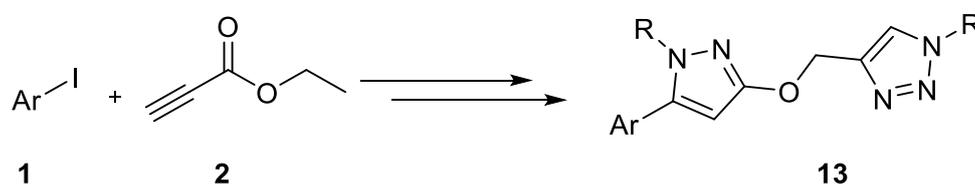
Wird die Tatsache berücksichtigt, dass in der vorliegenden Reaktionssequenz sechs neue strukturelevante Bindungen geknüpft werden, liegt die durchschnittliche Ausbeute pro Bindungsbildung bei 82 % für die Verbindung **13a** und 78 % für **13b**.

Bekannte Eigenschaften literaturbeschriebener Pyrazolyltriazole sind in der Bindungsfähigkeit an den menschlichen GABA $A\alpha 5$ Rezeptor beschrieben.^{156,157} GABA-Rezeptoren sind Transmembranproteine im zentralen Nervensystem des Menschen insbesondere im Gehirn und Rückenmark. Die Funktionen der Rezeptoren sind vielseitig und unter anderem beteiligt an der motorischen Kontrolle des Kleinhirns, der Einleitung und Aufrechterhaltung des Schlafs im Thalamus sowie der Koordination von Bewegungsabläufen im Rückenmark. Substanzen mit einem Einfluss auf GABA-Rezeptoren finden daher Anwendung im Bereich der Anästhesiologie, Psychiatrie und der Behandlung von Epilepsie.^{158,159}

5.7.6 Fazit und Ausblick

O-Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole **9** und **10** sind biologisch relevante,¹⁴⁵ aber dennoch weitestgehend unerschlossene Strukturelemente der Molekülklasse der Pyrazole. Insbesondere eine universelle Synthese aus einfachen Startmaterialien ist bisher noch nicht bekannt gewesen. Anschließend an die etablierte Dreikomponentensynthese zu 3-Hydroxypyrazolen **5** konnten in einer Multikomponentensynthese Aryliodide **1**, Ethylpropiolat (**2**) und Hydrazine **4** mit verschiedenen Elektrophilen **6**, **7** und (**8**) zu diesen Substanzklassen transformiert werden. Besonders die Vielseitigkeit der finalen Produkte ist dabei hervorzuheben, da es gelungen ist sowohl Anhydride und Säurechloride (**6**), Alkylbromide (**7**) als auch Sulfonylchlorid (**8**) mit den Hydroxypyrazolen **5** zu koppeln.

Durch die etablierte Vierkomponentensynthese wurde der Zugang zu terminalen Alkinen ermöglicht, welcher in einer Fünfkomponentenreaktion zu Methylenether-verbrückten Pyrazolyltriazolen **13** demonstriert werden konnte. Auf Basis dieser Ergebnisse wäre eine weitreichende Optimierungsstudie wünschenswert, um eine Substanzbibliothek dieser Bausteine in ihrer ganzen Vielseitigkeit aufzubauen und zu untersuchen, um speziell deren biologischen Eigenschaften zu erfassen (Schema 5.24). Als Grundlage solcher Testreihen kann die bereits bekannte Aktivität auf GABA A α 5 Rezeptoren gesehen werden kann.^{156,157}



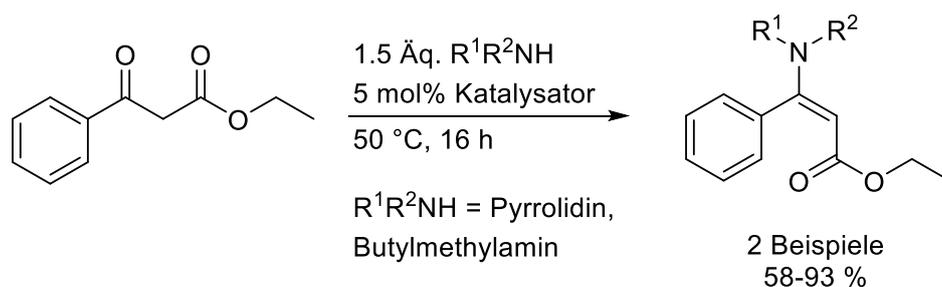
Schema 5.24: Schematische Darstellung der sequenziell katalysierten Fünfkomponentenreaktion Methylenether-verbrückter Pyrazolyltriazole **13**.

5.8 β -Aminoenoate

5.8.1 Literaturübersicht β -Aminoenoate

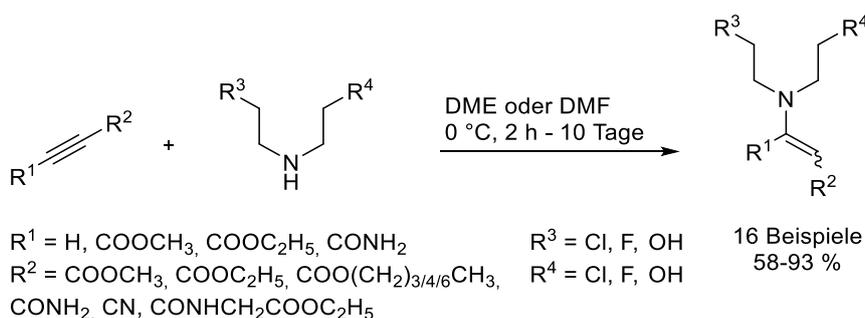
β -Aminoenoate sind als vinyloge Aminosäurederivate bedeutende Struktur motive in der Organischen Chemie. Sie kommen speziell als Intermediate bei Naturstoffsynthesen vor, da sie durch enantioselektive Reduktion zu den entsprechend enantiomerenreinen β -Aminosäurederivaten umgewandelt werden können.^{160,161} Letztere rufen als wichtige chirale Bausteine¹⁶² erhebliches Interesse in der Pharmazeutischen Chemie hervor.¹⁶³ Neben ihrer biologischen Aktivität,¹⁶⁴ beispielsweise als Neuropsychotropika¹⁶⁵ finden sie auch Anwendung als Organokatalysatoren in der asymmetrischen *Mannich*-Reaktion sowie zum Aufbau von β -Lactamen.¹⁶⁶ β -Aminoenoat-Derivate selbst können durch Aza-Anellierung mit Acylchlorid-Derivaten auf einfachem Weg in 2-Pyridone umgewandelt werden.¹⁶⁷

Durch die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten wurden β -Aminoenoate schon seit vielen Jahren und auf mannigfaltige Art synthetisiert. Die wohl etablierteste Synthese ist die Kondensation von Aminen mit β -Ketoestern, welche auch heutzutage immer noch weiterentwickelt wird. So zeigten *Vohra et al.* 2007 einen lösungsmittelfreien Aufbau der *E*-konfigurierten Aminoenoate (Schema 5.25).¹⁶⁸ Während manche Reaktionen dabei ohne Katalysator zu guten Ausbeuten führten, wurden bei den meisten Umsetzungen entweder Cer(III)chlorid, Eisen(III)chlorid oder Zink(II)acetat zur besseren Transformation der Edukte eingesetzt.



Schema 5.25: Reaktion von Benzoylessigsäureethylester mit sekundären Aminen nach *Vohra et al.*¹⁶⁸

Auch die angeschlossene Kondensation mit einem sekundärem Amin nach der Reduktion der Doppelbindung startet bei einem Ketoester.¹⁶⁹ Weitere bekannte Synthesen verlaufen über die Addition an Arylpropiolessigsäureethylestern, wobei sowohl eine durch Boronsäureester aktivierte Umwandlung,¹⁷⁰ als auch die direkte Transformation¹⁷⁰ mit sekundären Aminen beschrieben werden, bei der die Reste des Alkins elektronenziehenden Gruppen entsprechen (Schema 5.26).¹⁷¹ Die entstandenen β -Aminoderivate wurden als mögliche Antitumor-Wirkstoffe getestet, zeigten allerdings keine erhöhte Aktivität.



Schema 5.26: Direkte Addition von sekundären Aminen und terminalen Alkinen, Alkinestern und Alkinamiden nach *White*.¹⁷¹

Die bisher bekannten Synthesen bilden aufgrund der limitierten Startmaterialien noch keine Reaktionen ab, die ein breites Substanzspektrum tolerieren. Eine diversitätsorientierte Sequenz ausgehend von Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**2**) ist bisher noch unbekannt und könnte diese Lücke zur vielseitigen Synthese dieser Bausteine schließen.

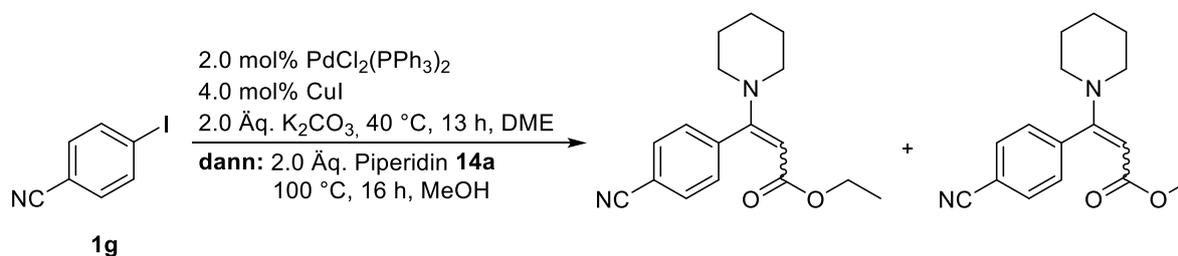
5.8.2 Aufgabenstellung

β -Aminoenoate **15** sind als Strukturelemente von gewichtiger Bedeutung in der Synthese biologisch aktiver Verbindungen, weswegen das Augenmerk auf eine zielführende Herstellung gelegt werden sollte. Die Transformation von Arylpropioisäureethylestern **3** mittels *Michael*-Addition wäre dann von erheblichem Mehrwert, wenn es möglich wäre von einfachen Ausgangsstoffen auszugehen. Dabei bietet sich die etablierte *Sonogashira*-Reaktion von Aryliodiden **1** mit Ethylpropiolat (**2**) an, sollte eine anschließende *Michael*-Addition von primären und sekundären Aminen an die interne Dreifachbindung des Alkinesters **3** möglich sein. Diese Dreikomponentenreaktion wäre besonders dann interessant, wenn *ortho*-Iodaniline **16** als Edukte eingesetzt werden könnten, da diese *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** über eine anschließende Cyclokondensation zu Chinolonen **18** umgesetzt werden könnten. Es wäre erstrebenswert, auf diese Art eine Substanzbibliothek der 4-Aminochinolone **18** zu synthetisieren. Dafür soll eine große Vielseitigkeit der als Präkursormoleküle fungierenden *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** die universelle Syntheseroute stützen.

5.8.3 Optimierungsstudie

Als Ausgangspunkt wurde in Anlehnung an die Addition von sekundären Aminen **14** an elektronenarme Alkine in Methanol von *Karpov et al.*¹⁷² die *Michael*-Addition von zwei Äquivalenten Piperidin an das *para*-Cyanophenylderivat **3h** untersucht. Die Reaktionssequenz mit Methanol als Co-Solvent durchzuführen, resultierte dabei in einem Gemisch aus vier verschiedenen Produkten, welche über eine Reinigung mittels Säulenchromatografie nur unzureichend getrennt werden konnten. Über massenspektrometrische Analyse ließ sich trotzdem feststellen, dass es sich dabei um zwei

verschiedene Produkte handelte, welche jeweils als zwei Konfigurationsisomere vorlagen (Schema 5.27). Dominierend war jeweils das *E*-Isomer (*E*:*Z* = 9:1), wobei eine Trennung mittels Säulenchromatographie nicht möglich war und die Isomere lediglich im ¹H-NMR-Experiment zugeordnet werden konnten.



Schema 5.27: Unselektive Synthese zur Darstellung eines β -Aminoenoats **15** ausgehend von *para*-Cyanoiodbenzol **1g** mit Methanol als Co-Solvent.

Um die Umesterung des Ethylesters zu vermeiden, wurde auf Methanol verzichtet und stattdessen Ethanol als Co-Solvent eingesetzt. Auch hierbei ist es denkbar, dass der Ester mit dem Lösungsmittel reagiert, was allerdings dasselbe Produkt ergeben würde. Eine kurze Studie zu den eingesetzten Äquivalenten des sekundärenamins sollte dabei Aufschluss geben, ob ein Überschuss des *Michael*-Donors notwendig ist. Als Beispielsysteme zur Optimierung wurden hierbei Pyrrolidin **14a** als sekundäres Amin sowie das elektronenneutrale Phenyljodid **1a** und wiederum das elektronenarme *para*-Cyanoiodbenzol **1g** als Aryliodide **1** eingesetzt, welche in der etablierten SG I zu den entsprechenden Arylpropioisäureestern **3** umgesetzt wurden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Optimierungsstudie der geplanten *Michael*-Addition zur Darstellung der β -Aminoenoate **15** in einer Dreikomponentensynthese ausgehend von Aryliodiden **1** und Pyrrolidin **14a**.^[a]

Eintrag	1 /Aryl	Pyrrolidin [Äq.]	Ausbeute [%] ^[b]
1	1a /Ph	1.5	84
2	1a /Ph	1.1	89
3	1a /Ph	1.0	86
4	1g /4-NCC ₆ H ₄	2.0	56
5	1g /4-NCC ₆ H ₄	1.5	63
6	1g /4-NCC ₆ H ₄	1.0	64

[a] Ansatzgröße: 0.50 mmol (1.0 Äq.) Aryliodid **1**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Da sich bei der Addition und anschließenden Cyclokondensation mit Hydrazinen **4** (Kapitel 5.6.3) zeigte, dass ein Überschuss des *Michael*-Donors keine signifikante Ausbeutesteigerungen bedeutete, wurde auch für die Addition sekundärer Amine an Phenylpropioisäureethylester **3a** nur mit einem Überschuss von 1.5 Äq. des Pyrrolidins **14a** ausgegangen (Eintrag 1). Bei vollständigem Umsatz konnte eine Ausbeute von 85 % isoliert werden. Die Reduzierung des eingesetzten Amins resultierte sowohl für einen zehnpromzentigen Überschuss als auch für den äquimolaren Einsatz in keinem substantiell verschiedenen Resultat (Einträge 2 und 3). Für das elektronenärmere *para*-Cyanoderivat **3h** wurden auch 2.0 Äq. Pyrrolidin **14a** eingesetzt (Eintrag 4), was allerdings in einer etwas niedrigeren Ausbeute als für den kleiner Überschuss oder den äquimolaren Einsatz des Amins resultierte (Einträge 5 und 6) und die vorher gewonnenen Ergebnisse unterstützte. Vermutlich ist das als Nebenprodukt synthetisierte Addukt aus Pyrrolidin **14a** und Ethylpropiolat **2** dafür verantwortlich, da dessen Abtrennung mittels Säulenchromatographie zu leichten Ausbeuteverlusten des gewünschten Aminoenoats **15h** führte (Abbildung 5.19).

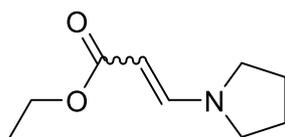


Abbildung 5.19: Ein Nebenprodukt der Ein-Topf-Sequenz durch die Reaktion von Ethylpropiolat (**2**) und Pyrrolidin **14a**.

Da sowohl im Hinblick auf Multikomponentenreaktionen als auch Atomökonomie der äquimolare Einsatz des Amins **14** vorzuziehen ist, und die Ausbeuten nicht signifikant von der Durchführung mit einem Überschuss abweichen, wurden die optimierten Bedingungen (Eintrag 3 und 6) für die Darstellung von β -Aminoenoaten **15** verwendet.

Tabelle 11: Übersicht der synthetisierten β -Aminoenoate **15** nach der *Sonogashira*-Reaktion I und anschließender *Michael*-Addition ausgehend von Aryliodiden **1** und Aminen **14**.^[a]

Eintrag	1/Ar	14/NR¹R²	15	Ausbeute [%] ^b
1	1a/Ph	14a/Pyrrolidyl	15a	86
2	1b/2-MeC₆H₄	14a/Pyrrolidyl	15b	39
3	1c/2-MeOC₆H₄	14a/Pyrrolidyl	15c	78
4	1d/2-ClC₆H₄	14a/Pyrrolidyl	15d	67
5	1i/3-ClC₆H₄	14a/Pyrrolidyl	15e	78

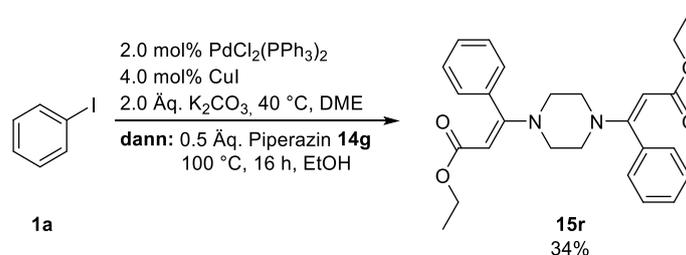
Allgemeiner Teil

6	1f /4-MeC ₆ H ₄	14a /Pyrrolidyl	15f	90
7	1j /4-MeOC ₆ H ₄	14a /Pyrrolidyl	15g	75
8	1g /4-NCC ₆ H ₄	14a /Pyrrolidyl	15h	64
9	1h /4-BrC ₆ H ₄	14a /Pyrrolidyl	15i	71
10	1k /4-FC ₆ H ₄	14a /Pyrrolidyl	15j	90
11	1l /4-Pyridyl	14a /Pyrrolidyl	15k	63
12	1a /Ph	14b /Piperidyl	15l	90
13	1a /Ph	14c /Azepanyl	15m	90
14	1a /Ph	14d / L-Prolinyl-ethylester	15n	56 ^[c]
15	1a /Ph	14d / L-Prolinyl-methylester	15o	65
16	1a /Ph	14e /Morpholinyl	15p	55
17	1a /Ph	14f /Diethylaminyl	15q	71
18	1a /Ph	14g /Piperazinyl	15r	34 ^[d]
19	1a /Ph	14h /Benzylaminyl	15s	58
20	1a /Ph	14i /Tryptaminyl	15t	64
21	1a /Ph	14j /2,2-Diethoxyethan-1-aminyl	15u	58
22	1g /4-NCC ₆ H ₄	14j /2,2-Diethoxyethan-1-aminyl	15v	47

[a] Ansatzgröße: 0.50 mmol (1.0 Äq.) Aryliodid **1**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel. [c] L-Prolinylmethylester **14d** wurde eingesetzt und mit Ethanol umgeestert. [d] 0.5 Äq. Piperazin **14g** Ansatzgröße führte zu einer zweifachen *Michael*-Addition mit dem Arylpropionsäureethylester.

Neben dem bereits in der Optimierungsstudie erhaltenen unsubstituierten β -Aminoenoat (Verbindung **15a**) konnten mit Pyrrolidin **14a** als Amin ein breites Spektrum von Aryliodiden **1** in der Synthesesequenz verwendet werden. Der sterische Einfluss der *ortho*-Methylgruppe wurde dabei durch eine Ausbeute von 39 % dokumentiert (Verbindung **15b**). Dagegen konnten die Verbindungen mit Methoxy- sowie Chlorsubstituenten in der gleichen Position in guten Ausbeuten erhalten werden (Verbindungen **15c** und **15d**) und auch der Umsatz mit einer Substitution in *meta*-Position führte zu guten Ergebnissen (Verbindungen **15e**). Zusätzlich konnten über die *para*-Position elektronenziehende- (Verbindung **15h**), -neutrale (Verbindung **15f**) und -schiebene Substituenten (Verbindung **15g**) in guten bis exzellenten Ausbeuten isoliert werden. Eine Limitierung der elektronischen Eigenschaften des eingesetzten Aryliodids **1** zeigte hierbei das besonders elektronenreiche *para*-dimethylaminsubstituierte Derivat, welches nicht zum finalen β -Aminoenoat umgesetzt werden konnte. Die Überprüfung der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie zeigte dabei auch bei leicht erhöhten Temperaturen und längeren Zugabezeiten keinen vollständigen Umsatz in der *Sonogashira*-Reaktion und auch keine finale Transformation zum Aminoenoat. Dagegen wurden halogenierte Derivate (Verbindungen **15i** und **15j**) und Heterocyclen (Verbindung **15k**) in bis zu 90 % Ausbeute erhalten. Während das Pyridylderivat (**15k**) in 63 % erhalten wurde,

konnte zwar die Umsetzung des Aminoenoats ausgehend von 2-Iodthiophen mittels DC-Kontrolle beobachtet, das finale Produkt allerdings nicht isoliert werden. Ursächlich dafür war die Hydrolyse des verknüpften Pyrrolidins **14a** auf der Chromatographiesäule, welche in einem Gemisch aus β -Aminoenoat und dem hauptsächlich entstandenen β -Ketoester resultierte. Ausgehend von Phenyljodid **1a** konnten daneben noch weitere Amine **14** in die Sequenz eingearbeitet werden. Eine Ringvergrößerung auf sechs- bzw. siebengliedrige Ringe resultierte in exzellenten Ausbeuten (Verbindungen **15i** und **15m**). Bei dem Einsatz von L-Prolinmethylester **14d** wurde eine Umesterung des Methylesters festgestellt und der zweifache Ethylester (Verbindung **15n**) in moderater Ausbeute isoliert. Durch den Verzicht auf Ethanol als Co-Solvent wurde dagegen mit dem gleichen Amin das Methyl- und Ethylester tragende Derivat **15o** in guter Ausbeute erhalten. Auch Morpholin und das nicht-cyclische Diethylamin (**14e** und **14f**) wurden in der Multikomponentenreaktion toleriert, wohingegen das β -Aminoenoat nach der Umsetzung mit Dicyclohexylamin nicht isoliert werden konnte. Neben sekundären Aminen **14** konnten auch primäre Amine umgesetzt und in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Verbindungen **15s**, **15t** und **15u**), wobei durch den Einsatz des *para*-Cyanoderivats **1g** auch die simultane Verwendung von substituiertem Aryl- und primärem Aminpart in einem Beispiel gezeigt werden konnte (Verbindung **15v**). Zusätzlich ließ sich mit dem binucleophilen Piperazin **14g** eine zweifache *Michael*-Addition verwirklichen, welche nach einer *pseudo*-Fünfkompontensynthese zu dem symmetrischen Derivat **15r** in mäßiger Ausbeute führte (Schema 5.28).



Schema 5.28: *Pseudo*-Fünfkompontensynthese zur Darstellung des symmetrisch substituierten β -Aminoenoats **15r** ausgehend von Iodbenzol **1a**, Ethylpropiolat (**2**) und Piperazin **14g**.

Neben einer Verringerung der Ausbeute durch sterische Hinderung zeigt sich auch ein Trend, dass primäre Amine zu etwas geringeren Ausbeuten führen. Eine Tendenz der elektronischen Einflüsse ist, außer für besonders elektronenreiche Aryljodide, nicht auszumachen.

Die Signale der Pyrrolidinringprotonen der β -Aminoenoate **15a-15k** zeigen bei Raumtemperatur Koaleszenz, welche durch eine eingeschränkte intramolekulare Bewegung des Rings hervorgerufen wird. In einer temperaturabhängigen ¹H-NMR-Studie ausgewählter Verbindungen **15**, welche elektronisch vielseitige Substituenten in *para*-Position der Arylgruppe trugen, fielen die Signale der Protonen in α -Position des Pyrrolidinrings bei

ungefähr $T = 308$ K zusammen, während die Protonen in β -Position bei etwa $T = 303$ K koaleszierten. Bei höheren Temperaturen wurden nur zwei Signale für alle Protonen des Rings gefunden, während sich die Resonanzen bei tieferen Temperaturen aufteilten und nicht mehr isochron waren. Die Spektren bei Temperaturen von 0 bis 50 °C sind beispielhaft für die Verbindung **15a** dargestellt (Abbildung 5.20).

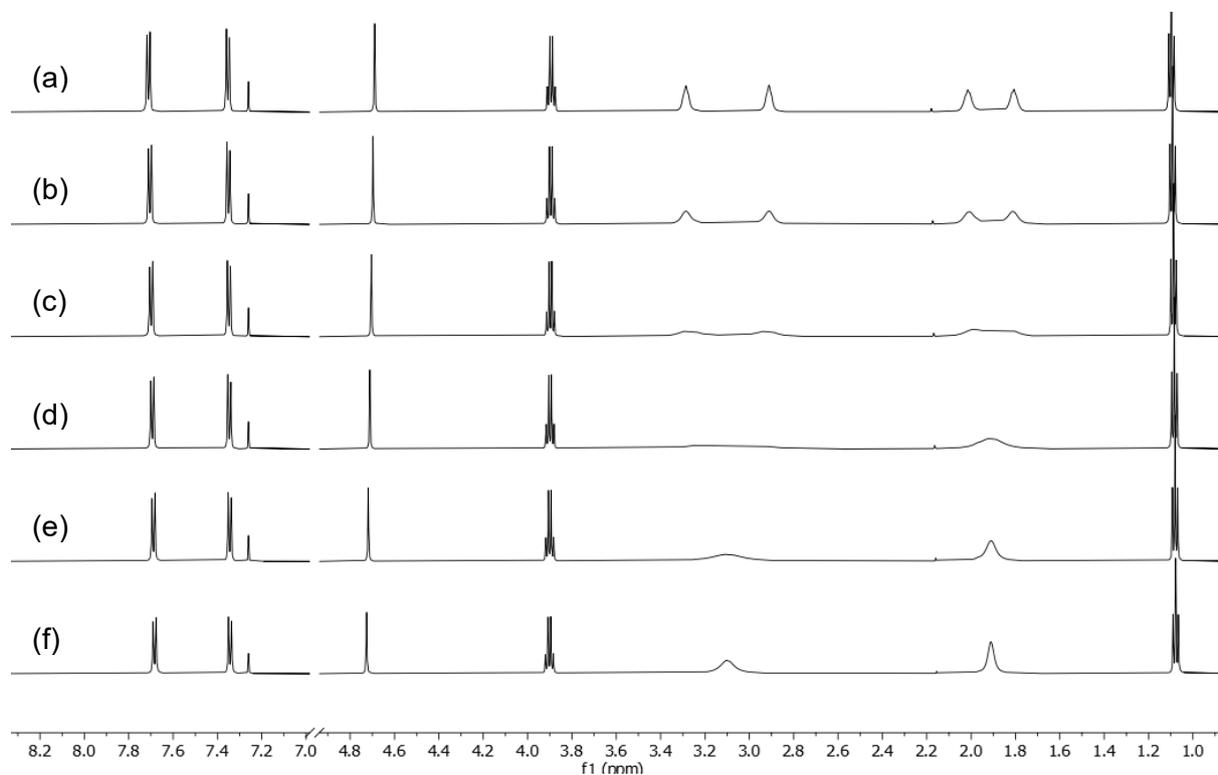


Abbildung 5.20: Ausschnitte aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zur beispielhaften Koaleszenzstudie des β -Aminoenoats **15a** bei Temperaturen von 0 (a), 10 (b), 20 (c), 30 (d), 40 (e) und 50 °C (f).

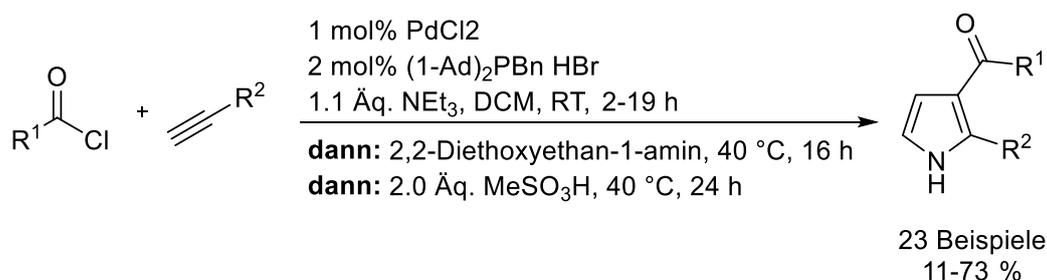
Die Geschwindigkeitskonstante k_c und freie Enthalpie der Aktivierung ΔG_c^\ddagger konnte aus den erhaltenen Spektren errechnet werden (siehe Anhang), wobei sich zeigte, dass die elektronische Natur der *para*-Substituenten der Arylgruppe keinen Einfluss auf die Koaleszenztemperatur hatte (Tabelle 12). Die daraus geschlossene orthogonale Anordnung des Arylsubstituenten zum β -Aminoenoatgerüst deutet daher darauf hin, dass das Koaleszenzphänomen die Rotationsbarriere des Pyrrolidinrings widerspiegelt.

Tabelle 12: Geschwindigkeitskonstante k_c und freie Enthalpie der Aktivierung ΔG_c^\ddagger über die Koaleszenz der Pyrrolidin α - und β -Protonen.

Eintrag	15 /Ar	α -Protonen k_{c1} [s ⁻¹]	ΔG_c^\ddagger [kcal/mol] (kJ/mol)	β -Protonen k_{c2} [s ⁻¹]	ΔG_c^\ddagger [kcal/mol] (kJ/mol)
1	15a /Ph	306	14.32 (59.73)	426	14.36 (59.91)
2	15g /4-MeOC ₆ H ₄	300	14.33 (59.78)	362	14.47 (60.33)
3	15h /4-NCC ₆ H ₄	278	14.38 (59.97)	499	14.27 (59.51)
4	15i /4-BrC ₆ H ₄	286	14.36 (59.90)	415	14.38 (59.98)

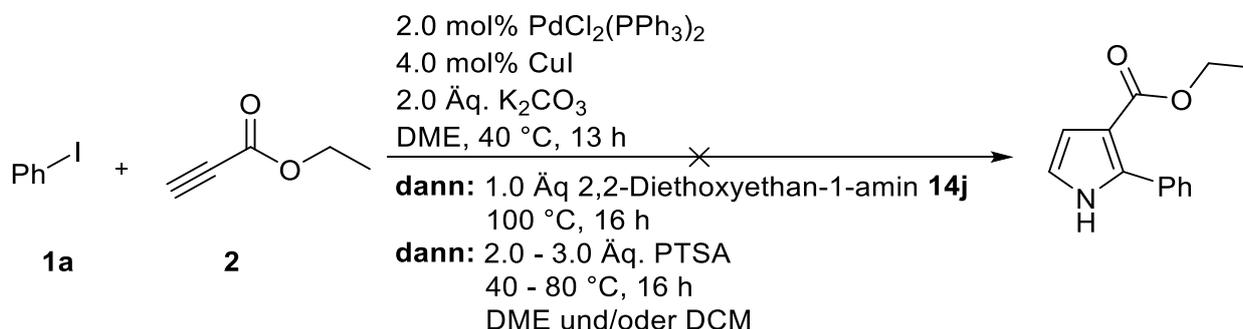
Diese Ergebnisse sind im Einklang mit bekannten Berechnungen verschiedenen Pyrrolidinderivate in der Literatur, unter anderem mittels ¹³C-NMR-Studie von *N*-Nitrosopyrrolidinen,¹⁷³ der Koaleszenztemperatur eines starren Pyrrolidinoates¹⁷⁴ und dynamischen NMR-Studien von drei *N*-Benzoylpyrrolidinen.¹⁷⁵

Bei dem Einsatz der primären Amine wurde unter anderem 2,2-Diethoxyethylamin **14j** in die Dreikomponentensequenz integriert (Tabelle 11). Über das erhaltene Strukturelement des β -Diethoxyethylaminoats wurden unter anderem im Arbeitskreis Müller von Nordmann substituierte 3-Acylpyrrole nach einer Cyclokondensation in einer Ein-Topf-Sequenz erhalten (Schema 5.29).¹⁷⁶ Die Cyclisierung wurde bei 40 °C in Dichlormethan mit zwei Äquivalenten Methansulfonsäure durchgeführt, wobei sich in der Optimierungsstudie der Lewis-Säuren *p*-Toluolsulfonsäure als ähnlich potentes Additiv herausstellte.

**Schema 5.29:** Kupferfreie Dreikomponentenreaktion zu 3-Acylpyrrolen nach Nordmann.¹⁷⁶

Auf dieser Grundlage sollte auch das synthetisierte β -Aminoenoat **15u** zum entsprechenden 2-Phenyl-3-ethylesterpyrrol transformiert werden. Zwar wurde die Ein-Topf-Sequenz wie zuvor bis zu dem Pyrrol-Vorläufermolekül durchgeführt, eine daran angeschlossene Cyclisierung ließ sich allerdings nicht verwirklichen. Die Untersuchung der Reaktion beinhaltete Temperaturen von 40, 60 und 80 °C, Lösungsmittelvariationen von DME, DCM und verschiedener Gemische dieser beiden sowie eines Zusatzes von zwei bis drei Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäure als Lewis-Säure (Schema 5.30). Unter keinen getesteten Bedingungen konnte ein Umsatz mittels

DC beobachtet werden, weshalb die Studie der Multikomponentenreaktion zu Pyrrolen abgebrochen wurde.



Schema 5.30: Mislungene Dreikomponentenreaktion zum 2-Phenyl-3-ethylesterpyrrol nach *Sonogashira*-Reaktion, *Michael*-Addition und anschließender Cyclokondensation.

5.8.4 Spektroskopische Charakterisierung der β -Aminoenoate

Die isolierten β -Aminoenoate **15** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Unter Zuhilfenahme des 135-DEPT-Experiments erfolgte die Zuordnung in primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffkerne. Von allen Verbindungen wurde mittels massenspektrometrischer Vermessung die Molekülmasse und von allen Feststoffen der Schmelzpunkt bestimmt. Alle literaturunbekannten Verbindungen wurden zusätzlich IR-spektroskopisch untersucht und ihre Zusammensetzung elementaranalytisch bestimmt oder durch hochaufgelöste Massenspektrometrie ermittelt. Im Folgenden werden beispielhaft für die Substanzklasse der β -Aminoenoate **15** die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren des *para*-Cyanopyrrolidinderivats **15h** vorgestellt und diskutiert, wobei sich die Erläuterungen auf den dargestellten Lokantensatz in Abbildung 5.21 beziehen. Unter Zuhilfenahme der zweidimensionalen HSQC-, HMBC- und NOESY-Experimente konnte die Struktur vollständig aufgeklärt werden.

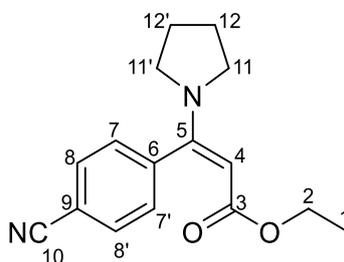


Abbildung 5.21: Lokantensatz des β -Aminoenoats **15h**.

Ein Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung **15h** ist in Abbildung 5.22 gezeigt. Die charakteristischen Signale lassen sich dabei über ihre chemische Verschiebung und Multiplizitäten mit unterstützenden 2D-NMR-Experimenten den jeweiligen Wasserstoffkernen

zuordnen. Im Hochfeld finden sich sowohl die Resonanzen des Ethylesters als auch der Wasserstoffkerne des Pyrrolidinrings. Bei δ 1.08 wird die Resonanz des Triplets H^1 und dazu passend bei δ 3.89 das Quartett der Wasserstoffkerne H^2 jeweils mit einer Kopplungskonstanten von $^3J = 7.1$ Hz hervorgerufen. Die Protonen des Pyrrolidinrings zeigen bei 298 K Messtemperatur eine bereits beschriebene Koaleszenz und werden somit als breite Signale mit Integralen die jeweils vier Protonen entsprechen im Hochfeld bei etwa δ 1.90 für $H^{12/12'}$ und 3.09 für die α -ständigen Protonen $H^{11/11'}$ gefunden. Die Unterscheidung kann mit Hilfe eines NOESY-Experiments durch Kreuzpeaks erklärt werden, welche durch eine örtliche Nähe der Wasserstoffkerne $H^{11/11'}$ zu den Kernen $H^{7/7'}$ und H^4 hervorgerufen werden. Diese Kreuzpeaks bestätigen zudem das ausschließliche Vorliegen einer *E*-Konfiguration der Doppelbindung, da der Wasserstoffkern H^4 (δ 4.70) nur zum Pyrrolidinring und nicht zum Arylsubstituenten koppelt. Die anderen Kreuzpeaks der Kerne $H^{11/11'}$ zu $H^{7/7'}$ (δ 7.34) ermöglichen auch die eindeutige Unterscheidung der Signale im Tieffeld und somit die Zuordnung der Resonanz bei δ 7.69 zu den verbliebenen Protonen $H^{8/8'}$ des Arylrings.

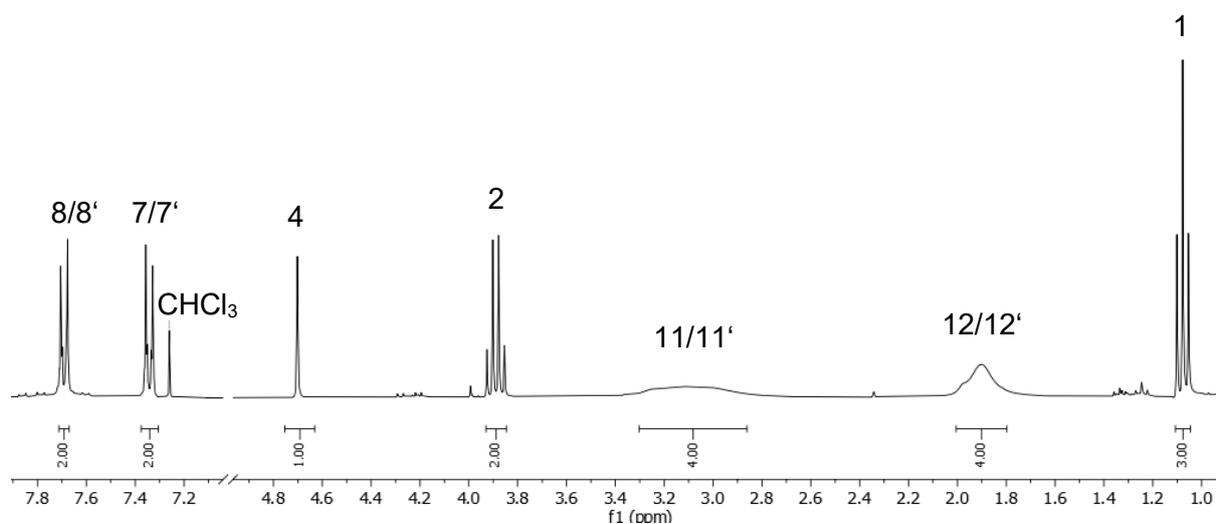


Abbildung 5.22: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums des β -Aminoenoats **15h** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Ein Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums der Verbindung **15h** ist in Abbildung 5.23 gezeigt. Mittels chemischer Verschiebung, sowie durch das ^{135}C -DEPT-Experiment ergänzt, konnten die Resonanzen im ^{13}C -NMR-Spektrum zugeteilt werden. Die Signale der Esterfunktionalität können mit den charakteristischen Verschiebungen von δ 14.5 für den primären Kohlenstoffkern C^1 und δ 58.6 für den sekundären Kohlenstoffkern C^2 eindeutig zugeordnet werden. Auch die Kohlenstoffkerne des Pyrrolidinrings werden im Hochfeld gefunden, wobei die Kerne $\text{C}^{11/11'}$ (δ 49.2) ein stark verbreitetes Signal zeigen, wohingegen die sekundären Kerne $\text{C}^{12/12'}$ (δ 25.3) nur leicht verbreitet erscheinen. Die Resonanz des primären Kohlenstoffs

an Position 4 wird mit einer signifikanten Verschiebung von δ 86.0 gefunden. Die weiteren primären Kohlenstoffkerne des Arylrings rufen Resonanzen bei δ 128.7 für C^{7/7'} und 132.2 für C^{8/8'} hervor, welche über ein HSQC-Experiment zugeordnet werden konnten. Durch die Auswertung des 135-DEPT-NMR-Spektrums ließen sich die verbliebenen fünf quartären Kohlenstoffkerne identifizieren und über die chemische Verschiebung sowie mit Hilfe eines HMBC-Experiments den entsprechenden Resonanzen zuordnen. Bei einer charakteristischen Verschiebung von δ 167.9 kann das Signal des Kerns C³ der Carbonylgruppe gefunden werden. Dem Kohlenstoffkern C⁵ kann die Resonanz bei einer chemischen Verschiebung von δ 158.7 mit einem Kreuzpeak im HMBC-Spektrum zu den Protonen H^{7/7'} bei δ 7.34 zugeordnet werden. Der Kern C⁶ (δ 142.8) interagiert dagegen im HMBC-Experiment sowohl mit den Protonen der Positionen 4 und 8. Auch die beiden verblieben quartären Kerne konnten auf diese Weise unterschieden und somit C⁹ (δ 112.1) und C¹⁰ (δ 118.8) eindeutig den entsprechenden Resonanzen zugeordnet werden.

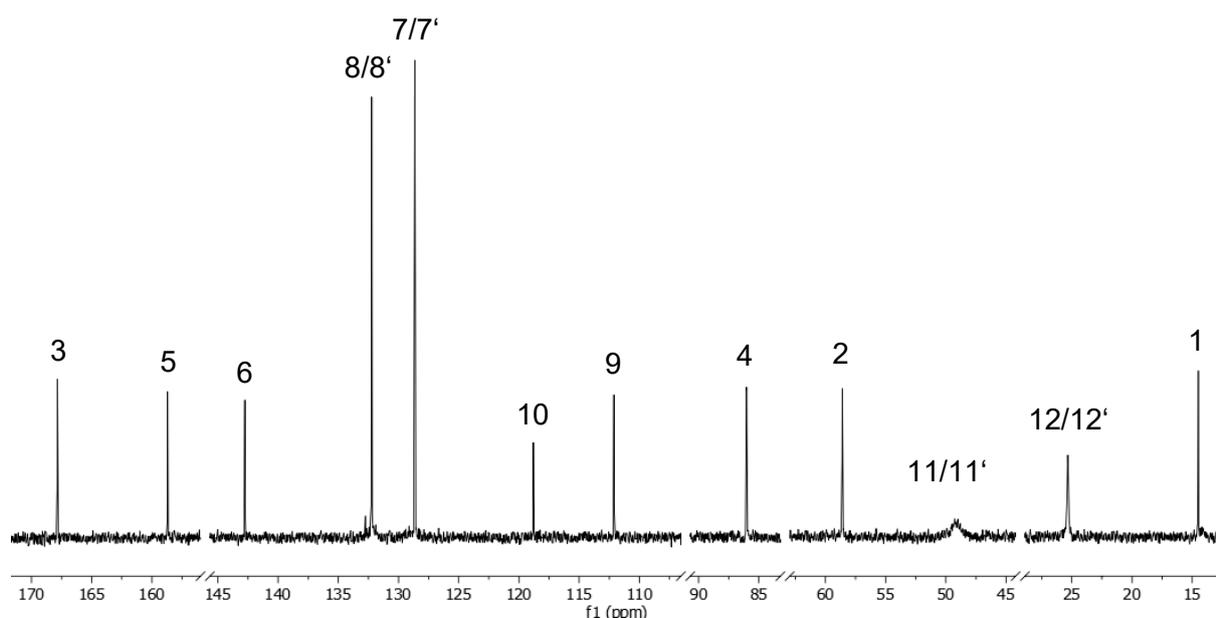


Abbildung 5.23: Ausschnitt des ¹³C-NMR-Spektrums des β -Aminoenoats **15h** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

5.9 *o*-Anilin- β -aminoenoate

5.9.1 Literaturübersicht *o*-Anilin- β -aminoenoate

Während Aminoenoate **15** insbesondere für biologische Prozesse relevant sind, gleichen die Synthese sowie Umsetzung von *o*-Anilin- β -aminoenoaten **17** in der Literatur einem weißen Fleck, wobei die intramolekulare Cyclisierung mittels *ortho*-substituierter Anilinen eine vielfach verwendete Herangehensweise im Aufbau von Heterocyclen darstellt. Im Fokus stehen dabei fünf- und sechsgliedrige Aryle, welche nach der Ringbildung als Indol-,^{177,178} Quinolin-,¹⁷⁹ Quinoxalin-^{180,181} oder auch Chinolonderivate¹⁸² vorkommen können. Auch im Arbeitskreis Müller wurden die immanenten Vorteile der internen Cyclisierung genutzt und unter anderem durch die Verwendung von *ortho*-Iodanilinen Pyranoindole¹⁸³ und Bisindole¹⁸⁴ hergestellt. Dabei konnten Kustosz *et al.* durch die asymmetrische Synthese und anschließende Umsetzung mit (Dimethylamino)acetaldehydediethylacetal den Naturstoff Tjipanazole I nach einer zweistufigen Synthese erhalten (Abbildung 5.24).

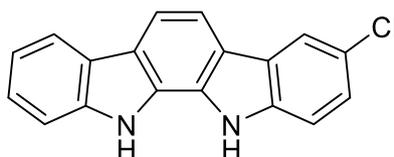


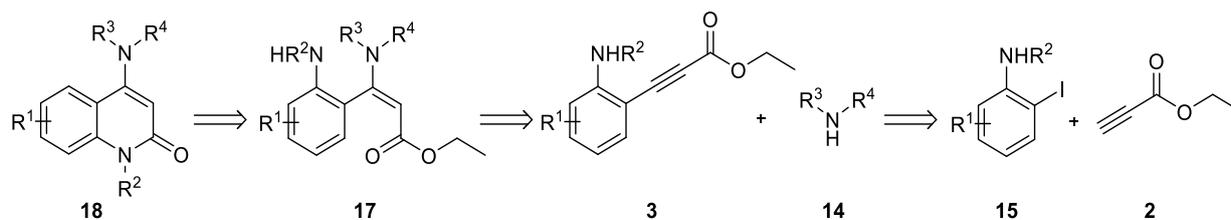
Abbildung 5.24: Der Naturstoff Tjipanazole I, welcher nach einer mehrstufigen Synthese ausgehend von *ortho*-Iodanilinen erhalten wurde.¹⁸⁴

Auch die Molekülklasse der Chinolone ruft eine erhöhte Aufmerksamkeit hervor, welche durch Lipinskis „Rule of Five“ gestützt wird. Diese ist eine Faustregel in der Pharmaforschung, welche 1997 aufgestellt wurde und ein Hilfsmittel bei der Fragestellung ist, ob ein neuer Wirkstoff als orales Arzneimittel eingesetzt werden kann.¹⁸⁵ Die Zahlenwerte der Bedingungen, welche zur Abschätzung der Bioverfügbarkeit herangezogen werden, sind dabei gleich oder geradzahlig Vielfache von fünf:

- Maximal fünf Donatoren von Wasserstoffbrückenbindungen
- Maximal zehn Akzeptoren von Wasserstoffbrückenbindungen
- Maximale Molekülmasse von 500 g/mol
- Maximaler Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient von fünf

Der in den Regeln beschriebene Verteilungskoeffizient dient dabei als Maß für das Verhältnis zwischen Lipo- und Hydrophilie der Substanz. Unter einem Wert von eins sind Stoffe besser in Wasser, über eins in *n*-Octanol löslich, wodurch ersichtlich wird, dass der Wert in der „Rule

of Five“ als obere Begrenzung für gut in fettähnlichen Lösungsmitteln löslichen Substanzen fungiert. Die ursprünglichen Regeln erfuhren 1999 eine Erweiterung, bei der *Ghose et al.* unter anderem die molare Masse auf einen Wert zwischen 160 und 480 und die Gesamtzahl der Atom zwischen 20 und 70 taxierten, wodurch allerdings die Annehmlichkeit der Vielfache von fünf verloren geht.¹⁸⁶ 4-Amino-1,2-chinolone **18** erfüllen die Bedingungen von *Lipinskis* Regeln und deren Erweiterung, wodurch ihre modulare Synthese von höchstem Interesse ist und Retrosynthetisch betrachtet wurde (Schema 5.31).

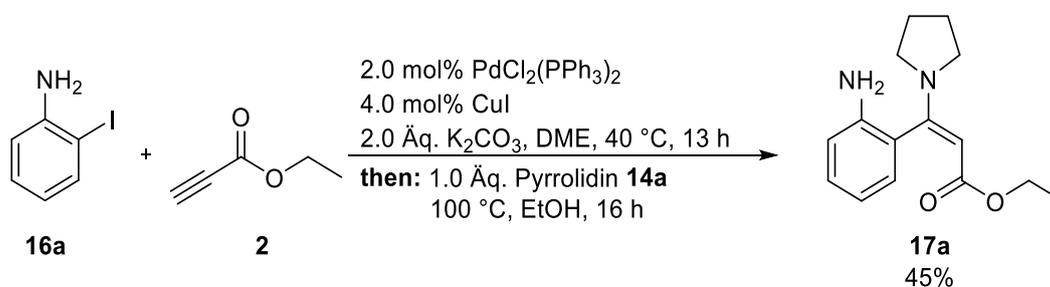


Schema 5.31: Retrosynthetische Analyse von 4-Amino-1,2-chinolonen **18**.

4-Amino-1,2-chinolone **18** können über eine Cyclokondensation von *o*-Anilin- β -aminoenoaten **17** erhalten werden, welche wiederum über die *Michael*-Addition entsprechender Amine **14** und *o*-Anilinpropionylsäureethylester **3** synthetisiert werden können. Die Propionylsäureester **3** können dabei über die *Sonogashira*-Reaktion von *ortho*-Iodanilinen **15** und Ethylpropionat (**2**) gebildet werden. Die retrosynthetische Betrachtung zeigt, dass der Weg zu den Chinolonen **18** bereits bis zur vorletzten Stufe gegangen wurde und somit auch die vollständige Synthese vielversprechend erscheint.

5.9.2 Optimierungstudie

Um die als Präkursormoleküle fungierenden *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** zu erhalten, wurde einleitend die etablierte Synthese-Sequenz von SG I und *Michael*-Addition von Pyrrolidin **14a** an Arylpropionylsäureethylester **3** ausgehend von *ortho*-Iodanilin **16a** durchgeführt (Schema 5.32).



Schema 5.32: Synthese von *o*-Anilinyrrolidinenoat **17a** über die SG I und anschließende *Michael*-Addition.

stellen die *Sonogashira*-Reaktion zur Darstellung von Anilinpropioisäureethylestern **15** ausgehend von *ortho*-Iodanilinen **14** dar, welche im Folgenden mit SG III abgekürzt wird.

Anschließend an die SG III sollte auch die *Michael*-Addition optimiert werden, welche für β -Aminoenoate **15** unter Verwendung des Co-Solvents Ethanol und bei 100 °C durchgeführt wurde. Die Applikation von Pyrrolidin **14a** zeigte sich für die bereits etablierte Synthesesequenz als sinnvolles Werkzeug für die Optimierungsstudie zu den gewünschten Aminoenoaten **15** und wurde daher auch zur Verbesserung der Darstellung von *o*-Anilinaminoenoaten **17** gewählt (Tabelle 14).

Tabelle 14: Optimierung der *Michael*-Addition anschließend an die *Sonogashira*-Reaktion III zur Darstellung von *o*-Anilinpyrrolidinoat **17a** ausgehend von 2-Iodanilin **16a** und Ethylpropiolat (**2**) durch Variation der Temperatur *T*, des Lösungsmittels und Äquivalente des eingesetzten Amins **14a**.^[a]

Eintrag	<i>T</i> [°C]	Pyrrolidin 14a [Äq.]	Co-Solvent	mL	Ausbeute 17a [%] ^b
1	100	1.0	EtOH	1.0	56
2	100	1.0	EtOH	2.0	60
3	100	1.0	-	-	53
4	80	1.0	-	-	50
5	60	1.0	-	-	66
6	50	1.0	-	-	71
7	40	1.0	-	-	52
8	50	1.5	-	-	58
9	50	2.0	-	-	63

[a] Ansatzgröße: 1.0 mmol (1.0 Äq.) 2-Iodanilin **16a**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Zuerst wurde die *Michael*-Addition im Anschluss an die SG III bei 100 °C und bis zu 50 % Ethanol als Co-Solvent durchgeführt, wobei das *o*-Anilinaminoenoat **17a** in ähnlichen Ausbeuten isoliert werden konnte (Einträge 1 bis 3). Eine Temperaturstudie von 100 bis 40 °C zeigte eine Erhöhung der Ausbeute bei niedrigeren Temperaturen, wobei bei 50 °C das Maximum erreicht wurde (Einträge 4 bis 7). Die Äquivalente des eingesetzten Pyrrolidins **14a** wurden daher bei 50 °C erhöht, wodurch die Ausbeuten der Reaktionen in einem ähnlichen Bereich lagen (Einträge 8 und 9). Verglichen mit den Ausbeuten bei der Verwendung von nur einem Äquivalent Amin lagen diese allerdings signifikant niedriger. Die optimierten

Bedingungen von SG III und *Michael*-Addition (Eintrag 6) werden im Folgenden für die Synthese von Derivaten der Substanzklasse **17** genutzt.

5.9.3 Darstellung der *o*-Anilin- β -aminoenoate

Es konnten über die sequenzielle Ein-Topf-Synthese 19 *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden (Tabelle 15). Dabei wurde das eingesetzte *o*-Iodanilin **16** sowohl am Arylring als auch am Amin variiert, wobei der Fokus auf *para*-halogenierten Produkten lag, da diese Position, insbesondere halogeniert, in den finalen Chinolonen bei Fluorchinolonantibiotika einen entscheidenden Einfluss hat (siehe Kapitel 5.10). Daneben konnte auch das eingesetzte Amin **14** verändert und der Fokus auf eine große Vielseitigkeit der Bibliothek gelegt werden. Alle eingesetzten Reagenzien lagen kommerziell erworben oder bereits vom Arbeitskreis *Müller* synthetisiert vor und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Tabelle 15: Übersicht der synthetisierten *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** nach der *Sonogashira*-Reaktion III und anschließender *Michael*-Addition ausgehend von Anilinen **16** und Aminen **14**.^[a]

Eintrag	16		2	17		Ausbeute [%] ^b
	16	R ¹	R ²	14/NR ³ R ⁴	17	
1	16a	H	H	14a /Pyrrolidyl	17a	71
2	16b	4-CH ₃	H	14a /Pyrrolidyl	17b	46
3	16c	4-CN	H	14a /Pyrrolidyl	17c	63
4	16d	4-Br	H	14a /Pyrrolidyl	17d	70
5	16e	4-Cl	H	14a /Pyrrolidyl	17e	69
6	16f	4-F	H	14a /Pyrrolidyl	17f	63
7	16g	4-CF ₃	H	14a /Pyrrolidyl	17g	86
8	16h	H	Bn	14a /Pyrrolidyl	17h	79
9	16g	4-CF ₃	H	14b /Piperidyl	17i	72
10	16e	4-Cl	H	14k /1-Boc-piperazinyl	17j	36
11	16g	4-CF ₃	H	14k /1-Boc-piperazinyl	17k	33
12	16a	H	H	14j /Tryptaminyl	17l	40
13	16g	4-CF ₃	H	14j /Tryptaminyl	17m	78
14	16a	H	H	14c /Azepanyl	17n	62
15	16f	4-F	H	14b /Piperidyl	17o	56
16	16f	4-F	H	14c /Azepanyl	17p	68
17	16g	4-CF ₃	H	14e /Morpholinyl	17q	39

18	16c	4-CN	H	14k /1-Boc-piperazinyl	17r	39
19	16f	4-F	H	14j /Tryptaminyl	17s	53

[a] Ansatzgröße: 1.0 mmol (1.0 Äq.) *o*-Iodaniline **16**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Neben dem bereits in der Optimierungsstudie erhaltenen unsubstituierten *o*-Anilin- β -aminoenoat (Verbindung **17a**) konnten mit Pyrrolidin **14a** als Amin ein breites Spektrum von *o*-Iodanilinen **16** in der Synthesesequenz verwendet werden. Der Einsatz von elektronenneutralen (Verbindung **17b**) und -armen (Verbindung **17c**) Substituenten in *para*-Position wurde in moderaten bis guten Ausbeute toleriert. Bei Verwendung von halogenierten Verbindungen konnten vier verschiedene Substituenten eingeführt und *o*-Anilin- β -aminoenoate **17d-g** in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Dabei zeigte sich, dass die stark elektronenziehende Trifluormethylgruppe tendenziell zur besten Umsetzung führt, was bei weiteren Umsetzungen mit diesen Anilinen bestätigt werden konnte. Diese Beobachtung kann darauf zurückgeführt werden, dass elektronenarme Aromaten besser in der *Sonogashira*-Reaktion in der oxidativen Addition mit dem Palladium interagieren und sich diese Tendenz auch auf die Ausbeute der Gesamtreaktion auswirkt. Neben primären Anilinen konnte durch die Applikation einer Benzylgruppe an das Amin auch ein sekundäres *ortho*-Iodanilin in 79 % isoliert werden (Verbindung **17h**). Des Weiteren wurde der eingeführte *Michael*-Donor variiert, um mit verschiedenen (halogenierten) Anilinkomponenten **16** sechs- (Verbindungen **17i** und **17o**) und siebengliedrige Ringe (Verbindungen **17n** und **17p**) im finalen Molekül in moderaten bis guten Ausbeuten zu erhalten. In mäßigen Ausbeuten wurde 1-Boc-geschütztes Piperazin **14k** an verschiedene (halogenierte) Aniline **16** addiert (Verbindungen **17j**, **17k** und **17r**). Mit der Tryptamineinheit konnte zudem ein primäres Amin **14** in 40 % für das unsubstituierte und 53-78 % für die halogenierten Aniline **16** eingeführt werden (Verbindungen **17l**, **17m** und **17s**). Zudem konnte auch Morpholin **14e** in das Molekülgerüst eingebaut werden (Verbindung **17q**).

5.9.4 Spektroskopische Charakterisierung der *o*-Anilin- β -aminoenoate

Die isolierten *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Unter Zuhilfenahme des 135-DEPT-Experiments erfolgte die Zuordnung in primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffkerne. Von allen Verbindungen wurde mittels massenspektrometrischer Vermessung die Molekülmasse und von allen Feststoffen der Schmelzpunkt bestimmt. Alle literaturunbekannten Verbindungen wurden zusätzlich IR-spektroskopisch untersucht und ihre Zusammensetzung elementaranalytisch bestimmt oder durch hochaufgelöste Massenspektrometrie ermittelt. Im Folgenden werden beispielhaft für die Substanzklasse der *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren des *para*-Bromanilpyrrolidin-Derivats **17d** vorgestellt und diskutiert, wobei sich die Erläuterungen auf den dargestellten Lokantensatz in Abbildung 5.25 beziehen. Unter

Berücksichtigung der Analogie zu β -Aminoenoaten **15** konnte die Struktur vollständig aufgeklärt werden.

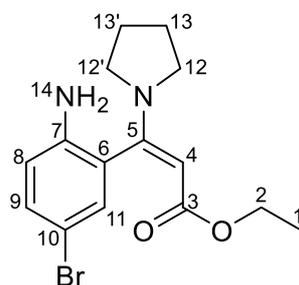


Abbildung 5.25: Lokantensatz des *o*-Anilin- β -aminoenoats **17d**.

Ein Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **17d** ist in Abbildung 5.26 gezeigt. Die charakteristischen Signale lassen sich dabei über ihre chemische Verschiebung und Multiplizitäten sowie unter Berücksichtigung der großen Ähnlichkeit zu β -Aminoenoaten **15** den jeweiligen Wasserstoffkernen zuordnen. Es finden sich die Resonanzen des Triplett bei δ 1.09 für die Kerne H^1 und das entsprechende Quartett bei δ 3.95 für H^2 mit 3J -Kopplungskonstanten von jeweils $^3J = 7.1$ Hz, welche eindeutig über ihre Multiplizität zugeordnet werden können. Die Protonen des Pyrrolidinrings zeigen bei 298 K Messtemperatur eine bereits beschriebene Koaleszenz. Sie rufen breite Resonanzen mit Integralen die je vier Protonen entsprechen bei δ 1.91 für $\text{H}^{13/13'}$ und 3.12 für die α -ständigen Protonen $\text{H}^{12/12'}$ hervor. Die Unterscheidung kann mittels Analogie zur den Aminoenoaten **15** durchgeführt werden. Ebenfalls im Hochfeld wird ein breites Signal bei δ 3.74 mit einem Integral von zwei hervorgerufen, dass den Protonen H^{14} des Amins entspricht. Die Resonanz des Wasserstoffkerns H^4 wird dem Singulett mit einem Integral, dass einem Proton entspricht, bei δ 4.70 zugeordnet. Die Identifizierung der Resonanzen im Tieffeld erfolgte aufgrund ihrer chemischen Verschiebung und Multiplizitäten. So kann das Dublett von Dublett mit 3J - und 4J -Kopplungskonstanten von $^{3,4}J = 8.5, 2.4$ Hz bei δ 7.23 dem Proton H^9 zugeordnet werden. Die verbliebenen Dubletts werden über ihre Kopplungskonstanten als Wasserstoffkerne H^{11} (δ 7.07) mit $^4J = 2.4$ Hz und H^8 (δ 6.60) mit $^3J = 8.5$ Hz identifiziert.

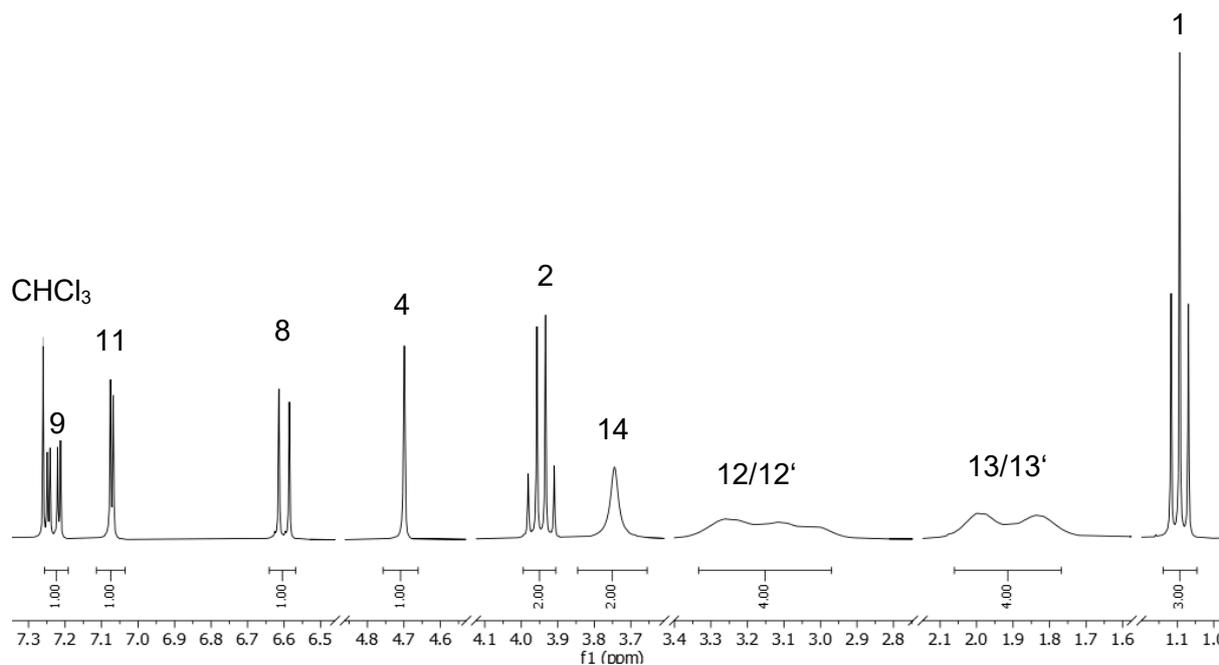


Abbildung 5.26: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums des *o*-Anilin- β -aminoenoats **17d** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Ein Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums der Verbindung **17d** ist in Abbildung 5.27 gezeigt. Mittels chemischer Verschiebung, sowie durch das 135-DEPT-Experiment ergänzt, konnten die Resonanzen im ^{13}C -NMR-Spektrum zugeteilt werden. Die Signale der Esterfunktionalität können mit den charakteristischen Verschiebungen von δ 14.5 für den primären Kohlenstoffkern C^1 und δ 58.6 für den sekundären Kohlenstoffkern C^2 eindeutig zugeordnet werden. Auch die Kohlenstoffkerne des Pyrrolidinrings werden im Hochfeld gefunden, wobei die Kerne C^{12} und $\text{C}^{12'}$ (δ 48.7) eine stark verbreitete Resonanz zeigen, welche sich bei niedrigeren Temperaturen auftrennen würde, wohingegen die sekundären Kerne $\text{C}^{13/13'}$ (δ 25.4) nur leicht verbreitet erscheinen. Die Resonanz des primären Kohlenstoffs an Position 4 wird mit einer signifikanten Verschiebung von δ 85.6 gefunden. Von den drei weiteren primären Kohlenstoffkernen konnte C^8 über die chemische Verschiebung eindeutig dem Signal bei δ 117.1 zugeordnet werden, wogegen C^9 und C^{11} die beiden Signale bei δ 130.5 und 132.0 widerspiegeln. Durch die Auswertung des 135-DEPT-NMR-Spektrums ließen sich die verbliebenen fünf quartären Kohlenstoffkerne identifizieren. Über die chemische Verschiebung sowie unter Berücksichtigung der Analogie zu den β -Aminoenoaten **15** und unter Betrachtung aller weiteren *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** konnten die Resonanzen eindeutig zugeordnet werden. Bei einer charakteristischen Verschiebung von δ 167.6 kann das Signal des Kerns C^3 der Carbonylgruppe gefunden werden. Auf Grundlage der Analogie kann der Kern C^5 dem Signal bei δ 156.2 zugeordnet werden. Über die signifikante Verschiebung des quartären Kohlenstoffatomsignals des Anilins konnte auch C^7 (δ 142.4) eindeutig der entsprechenden

Resonanz zugewiesen werden. Bei der Unterscheidung der zwei verbliebenen Resonanzen wurden die Signale aller *para*-substituierten Aniline **17** mit verschiedenen elektronischen Substituenten betrachtet. Es zeigte sich, dass das Signal bei δ 126.0 ohne signifikante Verschiebung hervorgerufen, das bei δ 110.2 allerdings in Abhängigkeit vom Substituenten bei deutlich verschiedenen Verschiebungen, in den ^{13}C -Spektren hervorgerufen wird. Somit konnte gefolgert werden, dass die Resonanz bei δ 126.0 zu dem Kohlenstoffkern C^6 korreliert und bei δ 110.2 zu dem substituiertem C^{10} .

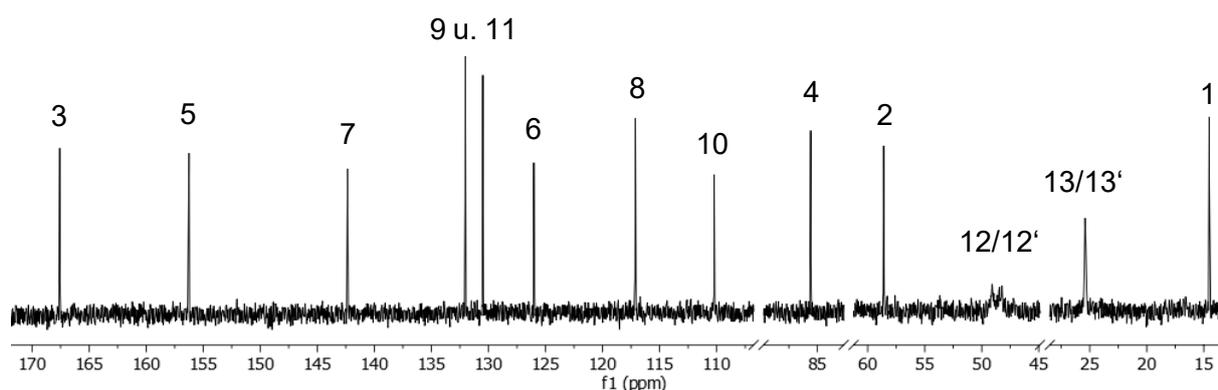


Abbildung 5.27: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums des *o*-Anilin- β -aminoenoats **17d** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

5.10 4-Amino-1,2-chinolone

5.10.1 Literaturübersicht 4-Amino-1,2-chinolone

Chinolone sind heterobicyclische aromatische Moleküle, welche ihren Namen der ersten Isolierung Chinolins von *Gerhardt* 1842 aus dem Chinarindenbaum verdanken.¹⁸⁷ Seitdem wurden zahlreiche weitere Derivate als Naturstoffe erhalten, die wegen ihrer vielseitigen biologischen Aktivität große Beachtung aktueller Forschung erhalten.¹⁸⁸ Dabei wurden insbesondere 2- und 4-Hydroxychinolone, welche vorwiegend als 2(1*H*)- respektive 4(1*H*)-Chinolone vorkommen, aus Pflanzen isoliert. Viele der natürlich vorkommenden Moleküle haben bedeutende medizinische Eigenschaften, während andere als Leitstrukturen oder Inspiration für das Design neuartiger Medikamente dienen.¹⁸⁷ Aus der Fülle verschiedener Eigenschaften stechen die der 1,4-Chinolone als Antibiotika, im Speziellen der Fluorchinolone als Gyrasehemmer, noch einmal hervor. Während 2015 noch knapp 6 Millionen Arzneimittelverpackungen Fluorchinolone verordnet wurden,¹⁸⁹ ist ihre Anwendung allerdings seit April 2019 auf die systemische Anwendung eingeschränkt, da sie zum Teil irreversible Schäden am Nervensystem und Bewegungsapparat hervorrufen können.¹⁹⁰ Die Grundstruktur dieser potenten Molekülklasse zeichnet sich neben einem Piperazinylrests am anellierten Benzolring und einer Carbonsäure am Piridinonring durch ein Fluoratom *para*-ständig zum Stickstoff aus (Abbildung 5.28). Einen Vorschlag zur Einteilung der Antibiotika in vier Gruppen je nach Pharmakokinetik und Wirkspektrum hat die *Paul-Ehrlich*-Gesellschaft für Chemotherapie bereits 2006 unterbreitet, wobei neuere Produkte im Allgemeinen auch höheren Gruppe zugeteilt werden können.¹⁹¹

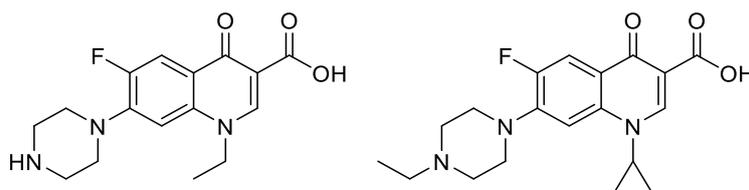
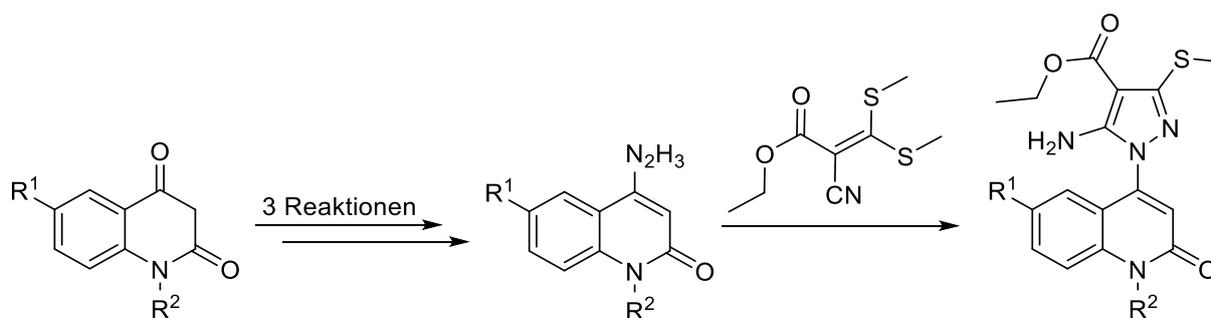


Abbildung 5.28: Entwickelte 1,4-Fluorchinolone zur Anwendung in der Human- (Norfloxacin, links)¹⁹² und Veterinärmedizin (Enrofloxacin, rechts)¹⁹².

Da insbesondere Fluorchinolone ein sehr breites Wirkungsspektrum gegenüber den meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien vorweisen, rückte auch eine genauere Betrachtung der verwandten 1,2-Chinolone in den Fokus aktueller Forschung. Die Unterscheidung von grampositiven und -negativen Arten fußt auf einer Methode des dänischen Bakteriologen *Gram*, welche eine differenzierende Färbung auf Grundlage der verschiedenen Zellwände vollzieht. Die Einteilung in zwei große Gruppen ist ein wertvolles Diagnostik-Werkzeug basierend auf den chemischen und physikalischen Eigenschaften, auch

wenn bei dieser Klassifizierung sogenannte gramvariable und gramunbestimmte Arten nicht beachtet werden können.¹³⁹

Die Synthese von 4-aminosubstituierten Derivaten ist auf verschiedenen Wegen etabliert worden, die in der Regel von Chinolongrundgerüsten ausgehen, welche an der 4-Position funktionelle Gruppen tragen, die entweder gut substituierbar oder mit in das gewünschte Produkt integrierbar sind. So nutzten *Brown et al.* 2019 4-Azidochinolone, um über eine Click-Reaktion 4-Triazol-1,2-chinolone zu erhalten.¹⁹³ Ebenfalls 2019 und mit einer erweiterten Substanzbibliothek 2020 dokumentierte *Brown* mit verschiedenen Kooperationspartnern auch die Umsetzung von 4-Hydrazin-1,2-chinolonen zu den pyrazolsubstituierten Molekülen (Schema 5.33).^{194,195} Auch die Umsetzung des (pseudo)halogenierten Grundgerüstes wurde in der jüngsten Vergangenheit etabliert,^{196,197} wobei insbesondere 4-Chlor-1,2-chinolone häufigen Einsatz gefunden haben.¹⁹⁸



Schema 5.33: Vierstufige Synthese von 4-Pyrazol-1,2-chinolonen ausgehend von Chinolindionen.

Die Verwendung dieser chlorierten Spezies als Ausgangsmaterial wurde bereits 1984 von *Nakagawa et al.* in mehrstufigen Synthesen zu piperazinverbrückten biologisch aktiven Chinolonen genutzt.¹⁹⁹ Die synthetisierten Moleküle zeigen positive Effekte auf die Inotropie, also die Kontraktionsfähigkeit der Herzmuskulatur, allerdings ist die Diversität der Synthese auf die Reste am Piperazin beschränkt und die Gesamtausbeuten in der Regel nur mäßig bis moderat. Auch als Rezeptorhemmer finden 1,2-Chinolone breite Anwendung und wirken je nach Substitutionsmuster beispielsweise als EGF-²⁰⁰ oder *P. falciparum* 2 (*Plasmodium falciparum* 2)-Inhibitoren gegen Malaria (Abbildung 5.29).¹⁹⁸

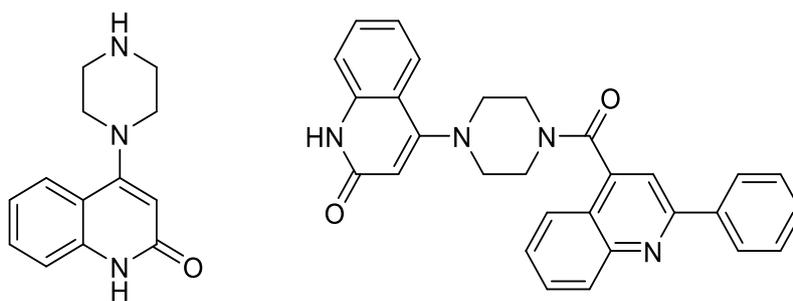
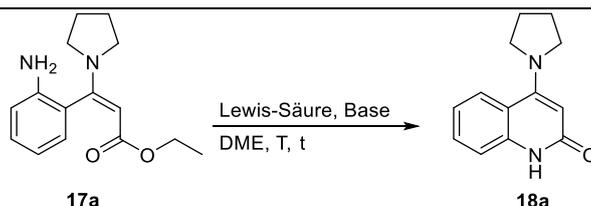


Abbildung 5.29: Vertreter der 1,2-Chinolone, die als biologisch aktive Moleküle einen positiven inotropischem Effekt (links)²⁰¹ und FP2-Hemmung (rechts)¹⁹⁸ zeigen.

Dieses breite Anwendungsspektrum bei limitierten Diversifikationsmöglichkeiten der Synthesen führte in der konsequenten Beurteilung zu dem Streben nach einer Reaktionssequenz, ausgehend von einfachen Startmaterialien, zu mannigfaltigen Produkten dieser Molekülklasse. Zur Synthese von 4-Amino-1,2-chinolonen **18** sollte daher eine Cyclisierung der *o*-Anilin- β -aminoenoten **17** etabliert werden. Zur Optimierung wurde dementsprechend vom Pyrrolidin enthaltenden *o*-Anilinderivat **17a** ausgegangen, da dieses bereits in der Dreikomponentensynthese zu β -Aminoenoten **15** umgesetzt wurde und die Reaktion unter Variation der Temperatur T , Zeit t , Lewis-Säure, Base und Konzentration untersucht. Der Fokus lag dabei darauf, auch eine mögliche Ein-Topf-Reaktion vorbereiten zu können. Die Ergebnisse der Optimierungsstudie sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Optimierung der Cyclisierungsreaktion von *o*-Anilinpiperolidinenoat **17a** zu 4-Piperolidin-1,2-chinolone **18a** durch Variation der Temperatur T , Zeit t , Lewis-Säure, Base und Lösungsmittelkonzentration.^[a]



Eintrag	T [°C]	t [h]	Base	[Äq.]	Lewis-Säure	[Äq.]	DME [mol/L]	Ausbeute [%] ^b
1	100	24	K ₂ CO ₃	1.0	-	-	0.17	-
2	100	24	Cs ₂ CO ₃	1.0	-	-	0.17	-
3	100	24	NEt ₃	1.0	-	-	0.17	-
4	50	24	KOtBu	5.0	-	-	2.5	-
5	25	24	KOtBu	5.0	-	-	2.5	-
6	100	16	K ₂ CO ₃	2.0	AlCl ₃	2.0	0.25	85 ^c
7	80	16	K ₂ CO ₃	2.0	AlCl ₃	2.0	0.30	100 ^c
8	60	16	K ₂ CO ₃	2.0	AlCl ₃	2.0	0.25	100 ^c

Allgemeiner Teil

9	120	16	K ₂ CO ₃	2.0	AlCl ₃	2.0	0.25	90
10	100	16	K ₂ CO ₃	1.0	AlCl ₃	1.0	0.25	71
11	40	16	K ₂ CO ₃	2.0	AlCl ₃	0.2	0.25	65
12	100	16	K ₂ CO ₃	2.0	AlCl ₃	0.2	0.25	68
13	50	16	K ₂ CO ₃	2.0	AlCl ₃	0.2	0.13	75
14	50	16	K ₂ CO ₃	2.0	AlCl ₃	0.2	0.50	100 ^d
15 ^e	50	16	K ₂ CO ₃	2.0	H ₃ BO ₃	1.0	0.25	-
16 ^e	50	16	K ₂ CO ₃	2.0	Fe(II)SO ₄	1.0	0.25	-
17 ^e	50	16	K ₂ CO ₃	2.0	SnCl ₂	1.0	0.25	-
18 ^e	50	16	K ₂ CO ₃	2.0	FeCl ₃	1.0	0.25	52
19 ^e	50	16	K ₂ CO ₃	2.0	Yb(OTf) ₃	1.0	0.25	62
20^e	50	16	K₂CO₃	2.0	AlCl₃	1.0	0.25	98

[a] Ansatzgröße: 0.20 mmol (1.0 Äq.) *o*-Anilin- β -Aminoenoate **15a**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel. [c] Ausbeute über Massenspektrometrie bestimmt. [d] NMR zeigt leichte Verunreinigung. [e] Ansatzgröße: 0.10 mmol (1.0 Äq.) *o*-Anilin- β -aminoenoate **17a**.

Da schon gezeigt wurde, dass Cyclisierungen von *o*-anilinsubstituierten Verbindungen durch die Wahl der geeigneten Base durchgeführt werden können,²⁰² wurden daran angelehnt verschiedene Carbonatbasen und Triethylamin bei 100 °C eingesetzt (Einträge 1 bis 3), welche allerdings zu keiner Umsetzung führten. Auch bei der Reaktion unter Anwesenheit der stärkeren Base Kalium-*tert*-butoxid konnte bei verschiedenen Temperaturen kein Produkt erhalten werden (Einträge 4 und 5). Lewis-Säuren aktivieren Ester für nucleophile Angriffe, weshalb Aluminiumtrichlorid zusätzlich zu Kaliumcarbonat mit jeweils 2.0 Äquivalenten eingesetzt wurde. Es zeigte sich für Temperaturen von 60 bis 100 °C in der massenspektroskopischen Analyse vollständige Umsätze, wobei das Produkt nach der Reinigung nicht erhalten werden konnte (Einträge 6 bis 8). Bei einer Temperatur von 120 °C konnte das gewünschte Chinolon **18a** nach 16 Stunden in 90 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 9). Eine Reduzierung der Temperatur auf 100 °C sowie der Basen und Lewis-Säuren-Äquivalente auf je 1.0 Äq. führte zu einer Ausbeute von 71 % (Eintrag 10). Es konnte gezeigt werden, dass auch mit 20 mol% Lewis-Säure bei Temperaturen von 40 respektive 100 °C ähnliche Ausbeuten von 65 und 68 % erzielt werden konnten (Einträge 11 und 12). Bei 50 °C wurde die Reaktion bei verschiedenen Lösungsmittelmengen durchgeführt, wobei sich zeigte, dass sowohl für eine geringere als auch für eine höhere Konzentration exzellente Ausbeuten erhalten werden (Einträge 13 und 14), wodurch gefolgert wurde, dass eine Temperatur von 50 °C optimal und entscheidend ist. Bei dieser Temperatur wurden verschiedene Lewis-Säuren mit einem Äquivalent eingesetzt, von denen keine Reaktion zu besseren Ausbeuten als mit Aluminiumchlorid führte (Einträge 15 bis 20).

Des Weiteren wurde versucht, die Cyclisierungsreaktion an die Ein-Topf-Sequenz, ausgehend von *ortho*-Iodanilinen **16** und Ethylpropiolat (**2**), anzuschließen. Es zeigte sich, dass weder die Umsetzung noch die Reinigung der 4-Aminochinolone **18** vollkommen analog zur Einzelreaktion durchgeführt werden konnte. Die Details der Optimierung sind in Tabelle 17 beschrieben.

Tabelle 17: Übersicht der synthetisierten *o*-Anilin- β -aminoenolate **17** nach der *Sonogashira*-Reaktion III und anschließender *Michael*-Addition ausgehend von Anilinen **16** und Aminen **14**.^[a]

Eintrag	Solvent		T_1 [°C]	t_1 [h]	T_2 [°C]	t_2 [h]	AlCl ₃ [Äq.]	Ausbeute 18 [%] ^b
	DME [mL]	DMSO [mL]						
1	-	-	50	16	-	-	2.0	-
2	-	-	40	16	-	-	2.0	42
3	-	-	60	16	-	-	2.0	22
4	-	-	50	16	-	-	0.2	-
5	2.0	-	50	96	-	-	1.0	71
6	2.0	-	50	96	-	-	0.1	9
7	2.0	-	50	16	-	-	1.0	33
8 ^c	2.0	-	50	16	-	-	1.0	8
9 ^d	2.0	-	50	16	-	-	1.0	10
10	2.0	-	50	72	-	-	2.0	13
11	-	2.0	100	96	150	24	2.0	49
12	-	2.0	100	96	150	24	1.0	50
13 ^e	2.0	-	50	72	-	-	1.0	-
14 ^f	2.0	-	50	72	-	-	1.0	-
15 ^f	2.0	2.0	50	168	150	16	1.0	-
16	2.0	-	50	16	-	-	2.0	50
17	2.0	-	50	72	-	-	1.0	13
18	2.0	2.0	120	24	150	24	1.0	-
19	2.0	-	50	48	50	48	1.0 + 1.0	-
20	2.0	-	50	48	50	48	0.1 + 1.4	-
21	2.0	-	50	96	-	-	1.0	44
22	2.0	-	50	96	-	-	1.1	44
23 ^g	2.0	-	50	24	80	24	1.0	-

24 ^h	2.0	-	50	24	80	24	1.0	-
-----------------	-----	---	----	----	----	----	-----	---

[a] Ansatzgröße: 1.0 mmol (1.0 Äq.) *o*-Iodanilin **16**. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel. [c] Als Anilin **16** wurde 3-Methyl-2-iodoaniline eingesetzt. [d] Als Amin **14** wurde Azepan **14c** eingesetzt. [e] Als Anilin **16** wurde *N*-(2-Iodophenyl)formamid eingesetzt. [f] Als Anilin **16** wurde *N*-Benzyl-2-iodoanilin **16h** eingesetzt. [g] Als Lewis-Säure wurde Trimethylsilylchlorid eingesetzt. [h] Als Lewis-Säure wurde Tosylchlorid eingesetzt.

Angelehnt an die optimierten Bedingungen der Cyclisierungsreaktion wurden, angeschlossen an die Ein-Topf-Sequenz zu *o*-Anilin- β -aminoenolaten **17**, 2.0 Äquivalente Aluminiumchlorid zugegeben und die Reaktion bei 40, 50 und 60 °C 16 Stunden lang gerührt (Einträge 1 bis 3). Es zeigte sich, dass weder die Umsetzung noch die Reinigung so trivial wie in der Einzelreaktion funktionieren würde, da durch die Fülle an Salzen die Säulenchromatographie dazu neigte, zu verstopfen, wodurch keine oder nur geringe Ausbeuten erhalten wurden. Daneben konnte kein Umsatz mit 0.2 Äquivalenten Lewis-Säure nach 16 Stunden erzielt werden (Eintrag 4). Durch die Zugabe von weiteren 2.0 mL DME wurde die Löslichkeit erhöht, wodurch nach 96 Stunden mit einem Äquivalent Aluminiumchlorid 71 % Ausbeute erzielt wurde (Eintrag 5). Hierbei wurde das Reaktionsgemisch ohne eine vorherige Extraktion direkt an Celite[®] adsorbiert und mittels Flash-Technik bei einem Überdruck von 2 bar säulenchromatographisch gereinigt. Obwohl die Chromatographiesäule dabei zu Beginn verstopfte, konnte, wenn auch langsamer, eine Trennung und Reinigung durchgeführt und das Produkt erhalten werden. Mit 10 mol% Lewis-Säure wurde auch nach 96 Stunden kein vollständiger Umsatz erzielt und das Chinolon **18a** in 9 % Ausbeute erhalten (Eintrag 6). Um die Ein-Topf-Reaktion für eine Anwendung geeignet zu gestalten, sollte die Dauer der Reaktion reduziert werden (Eintrag 7). Dabei wurde neben *ortho*-Iodanilin **16a** auch 3-Methyl-2-iodanilin (Eintrag 8) und neben Pyrrolidin **14a** auch Azepan **14c** (Eintrag 9) eingesetzt, wobei keine der Reaktionen zu guten Ausbeuten führte. Eine Erhöhung der eingesetzten Lewis-Säure Äquivalente auf 2.0 führte nach 72 h langem Rühren zu einer isolierten Ausbeute von 13 % (Eintrag 10). Die Zugabe von DMSO als Co-Solvent führte nach 96 Stunden bei 100 °C zu keinem Umsatz, wohingegen nach weiteren 24 h bei 150 °C das Produkt sowohl bei dem Einsatz von einem als auch zwei Äquivalenten Aluminiumchlorid in rund 50 % isoliert wurde (Einträge 11 und 12). Die Variation des eingesetzten Anilins **16** zu *N*-substituierten Anilinen **16** führte zu keinen Umsetzungen (Einträge 13 und 14), wobei das *N*-benzylierte Derivat auch nach der Zugabe von DMSO und 16 Stunden langem Rühren bei 150 °C keine Cyclisierung zeigte (Eintrag 15). Da sowohl der Umsatz als auch die Reinigung höchst diffizil waren und auch DMSO keine Lösung zu sein schien, wurden wieder die Zeit und die Äquivalenten des eingesetzten Aluminiumchlorids variiert, was zu mäßigen Ausbeuten führte (Einträge 16 und 17). Eine Kombination aus mehr Lösungsmittel, zusätzlichem DMSO und erhöhter Temperatur führte zu keiner isolierten Ausbeute (Eintrag 18). Analoge Bedingungen zu den bislang besten Reaktionsparametern führten nach 48 Stunden zu keinem Umsatz und nach weiteren 48 Stunden mit erhöhter Lösungsmittelmenge zu keinem Produkt

(Einträge 19 und 20). Eine Wiederholung der besten Bedingungen resultierte in zwei Versuchen zu keiner vergleichbaren Ausbeute (Einträge 21 und 22). Auch der Einsatz von Trimethylsilylchlorid und Tosylchlorid führte zu keinen Umsätzen zu den gewünschten Chinolonen **18** (Einträge 23 und 24). Da die separate Cyclisierung zu exzellenten Ergebnissen geführt hat, an welche die Reaktion im Ein-Topf nicht heranreichen konnte, wurden keine weiteren Optimierungen durchgeführt und die Chinolone **18** direkt aus den *o*-Anilin- β -aminoenolaten **17** synthetisiert. Die zweistufige Synthese ist gegenüber der Ein-Topf-Sequenz vorzuziehen, wodurch die in Tabelle 16 gefundenen Bedingungen zur Darstellung des Chinolonderivats **18a** für die Synthese von Derivaten genutzt wurden.

Mit Hilfe der optimierten Reaktionsbedingungen konnten dreizehn Derivate von 4-Amino-1,2-chinolonen **18** in größtenteils guten bis exzellenten Ausbeuten hergestellt werden. Dabei wurde durch eine Variation der eingesetzten *o*-Anilin- β -aminoenolate **17** sowohl an dem Arylring, dem Anilinamin und dem Amin des Aminoenolat-Strukturelements eine Substanzbibliothek mit diversen Substitutionsmuster erzeugt (Tabelle 18). Neben den zuvor synthetisierten *o*-Anilin- β -aminoenolaten **17** lagen alle weiteren Reagenzien bereits im Arbeitskreis Müller vor oder wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Tabelle 18: Übersicht der synthetisierten 4-Amino-1,2-chinolone **18** nach der Cyclokondensation ausgehend von *o*-Anilin- β -aminoenolaten **17**.^[a]

Reaction scheme: **17** (with substituents R¹, R²NH, NR³R⁴, and an ethyl ester group) reacts with 1.0 Äq. AlCl₃ and 2.0 Äq. K₂CO₃ in DME at 50 °C for 16 h to form **18** (with substituents R¹, NR³R⁴, and R² on the nitrogen).

Eintrag	17	R ¹	R ²	14 /NR ³ R ⁴	18	Ausbeute [%] ^b
1	17a	H	H	14a /Pyrrolidyl	18a	98
2	17b	4-CH ₃	H	14a /Pyrrolidyl	18b	91
3	17c	4-CN	H	14a /Pyrrolidyl	18c	82
4	17d	4-Br	H	14a /Pyrrolidyl	18d	95
5	17e	4-Cl	H	14a /Pyrrolidyl	18e	73
6	17f	4-F	H	14a /Pyrrolidyl	18f	99
7	17g	4-CF ₃	H	14a /Pyrrolidyl	18g	68
8	17h	H	Bn	14a /Pyrrolidyl	18h	66
9	17i	4-CF ₃	H	14b /Piperidyl	18i	59
10	17j	4-Cl	H	14k /1-Boc-piperazinyl	18j	27
11	17k	4-CF ₃	H	14k /1-Boc-piperazinyl	18k	27

12	17l	H	H	14j /Tryptaminyl	18l	55
13	17m	4-CF ₃	H	14j /Tryptaminyl	18m	68

[a] Ansatzgröße: Abhängig von den vorliegenden *o*-Anilin- β -aminoenolaten **17** wurden zwischen 0.1 und 0.5 mmol eingesetzt. Für Details siehe Kapitel 7. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Neben der Darstellung des elektronenneutralen Anilinderivats **18a** konnten durch Variation an der Arylgruppe neben einer leicht elektronenschiebenden- (Verbindung **18b**) auch elektronenziehende (Verbindung **18c**) Substituenten in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Bei den halogenierten Derivaten konnten das bromierte und fluorierte Derivat (Verbindungen **18d** und **18f**) in exzellenten und das chlorierte sowie das trifluormethyllierte Derivat (Verbindungen **18e** und **18g**) in guten Ausbeuten isoliert werden. Überdies war es möglich ein *N*-benzyliertes Beispiel (Verbindung **18h**) in guter Ausbeute zu synthetisieren. Neben der Variation des Anilinbausteins konnte auch das Aminoenolat-Segment verändert werden, wobei mit einem Piperidyl als Amin das Chinolon **18i** in guter Ausbeute erhalten wurde. Das Strukturelement des Boc-geschützten Piperazins wurde sowohl mit einem Chlorid als auch mit einer Trifluormethylgruppe nur mäßig toleriert (Verbindungen **18j** und **18k**). Dagegen war die Realisierung von Derivaten mit primären Aminen mit dem Strukturelement des Tryptamins sowohl für den unsubstituierten Anilinteil als auch für das trifluormethyllierte Derivat in guten Ausbeuten möglich (Verbindungen **18l** und **18m**).

Die erhaltenen 1,2-Chinolone **18** wurden aufgrund der bekannten biologischen Aktivität ihrer Substanzklasse in Kooperation mit dem Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf von *Emmanuel Tola Adeniyi* des Arbeitskreises *Kalscheuer* gegen die gramnegativen Bakterien *S.aureus* ATCC 700699 getestet. Dabei zeigte sich, dass die synthetisierten Moleküle keine Aktivität in relevanten niedrigen Konzentrationen hatten. Augenscheinlich zeigte nur das *N*-benzylierte Derivat **18h** einen leichten Effekt, welcher allerdings auch erst bei einer hohen Konzentration ausgearbeitet werden könnte, wodurch davon ausgegangen werden kann, dass eine Substanzbibliothek von Molekülen, welche am Stickstoff des Chinolongerüsts substituiert sind, potentiell aktive Derivate hervorbringen könnte.

Ferner wurden die 4-Aminochinolone **18** in Kooperation mit dem Institut für Tropenmedizin am Universitätsklinikum Tübingen von *Lilith Berner* der Arbeitsgruppe *Held* gegen die beiden *P.lasmodium falciparum*-Laborstämme 3D7 und Dd2 getestet. Die beobachteten Substanzen waren grundsätzlich inaktiv, allerdings zeigt das 1-Boc-piperazin-substituierte Derivat **18k** eine grundsätzliche Aktivität gegen den Laborstamm Dd2, wobei der IC50-Wert um einen Faktor von 10 bis 50 höher und somit weniger aktiv als für das Kontrollmolekül Chloroquin war. Dennoch könnte dies der Startpunkt für eine weitere Substanzbibliothek darstellen, in welcher auch ungeschützte Piperazinchinolone dargestellt werden sollten.

5.10.2 Spektroskopische Charakterisierung der 4-Amino-1,2-chinolone

Die isolierten 4-Amino-1,2-chinolone **18** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Unter Zuhilfenahme des 135-DEPT-Experiments erfolgte die Zuordnung in primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffkerne. Von allen Verbindungen wurde mittels massenspektrometrischer Vermessung die Molekülmasse und von allen Feststoffen der Schmelzpunkt bestimmt. Alle literaturunbekannten Verbindungen wurden zusätzlich IR-spektroskopisch untersucht und ihre Zusammensetzung elementaranalytisch bestimmt oder durch hochaufgelöste Massenspektrometrie ermittelt. Im Folgenden werden beispielhaft für die Substanzklasse der 4-Amino-1,2-chinolone **18** die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren des Chlorpyrrolidinderivats **18e** vorgestellt und diskutiert, wobei sich die Erläuterungen auf den dargestellten Lokantensatz in Abbildung 5.30 beziehen. Mit Hilfe der zweidimensionalen HSQC-, HMBC- und NOESY-Experimente konnte die Struktur vollständig aufgeklärt werden.

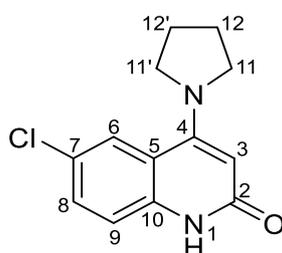


Abbildung 5.30: Lokantensatz des 4-Amino-1,2-chinolons **18e**.

Ein Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung **18e** ist in Abbildung 5.31 gezeigt. Die charakteristischen Signale lassen sich dabei über ihre chemische Verschiebung und Multiplizitäten sowie unter Berücksichtigung der großen Ähnlichkeit zu β -Aminoenoaten **15** und *o*-Anilin- β -aminoenoaten **17** sowie unter Zuhilfenahme von 2D-NMR-Experimenten den jeweiligen Wasserstoffkernen zuordnen. Die Protonen des Pyrrolidinrings zeigen bei 298 K Messtemperatur keine ausgeprägte Koaleszenz mehr, da das Grundgerüst des Chinolons starr ist. Sie werden somit als Multiplettsignale mit Integralen die jeweils vier Protonen entsprechen im Hochfeld bei etwa δ 1.93 für $\text{H}^{12/12'}$ und 3.50 für die α -ständigen Protonen $\text{H}^{11/11'}$ gefunden. Die Unterscheidung kann mittels NOESY-Experiment durchgeführt werden, da in dem Spektrum ein Kreuzpeak zwischen H^6 und $\text{H}^{11/11'}$ hervorgerufen wird. Die Resonanz des Methins des Pyridongerüsts H^3 wird bei einer signifikanten chemischen Verschiebung von δ 5.44 als Singulett hervorgerufen. Der Wasserstoffkern des Amids wird als typischerweise leicht verbreitetes Singulett im Tieffeld bei δ 11.1 gefunden, was durch einen Kreuzpeak von H^1 zu H^9 im NOESY-Spektrum unterstützt wird. Die Unterscheidung der Protonen des Arylrings erfolgt neben den beschriebenen Zuteilungen im 2D-Spektrum über die Kopplungskonstanten. Das einzige Dublett von Dublett spiegelt den Wasserstoffkern H^8 mit 3J - und 4J -Kopplungskonstanten von $^3,4J = 8.8, 2.3$ Hz bei δ 7.48 wider. Die beiden Dubletts können

dementsprechend den Protonen H⁶ (⁴J = 2.3 Hz, δ 7.93) und H⁹ (³J = 8.8 Hz, δ 7.27) zugeordnet werden.

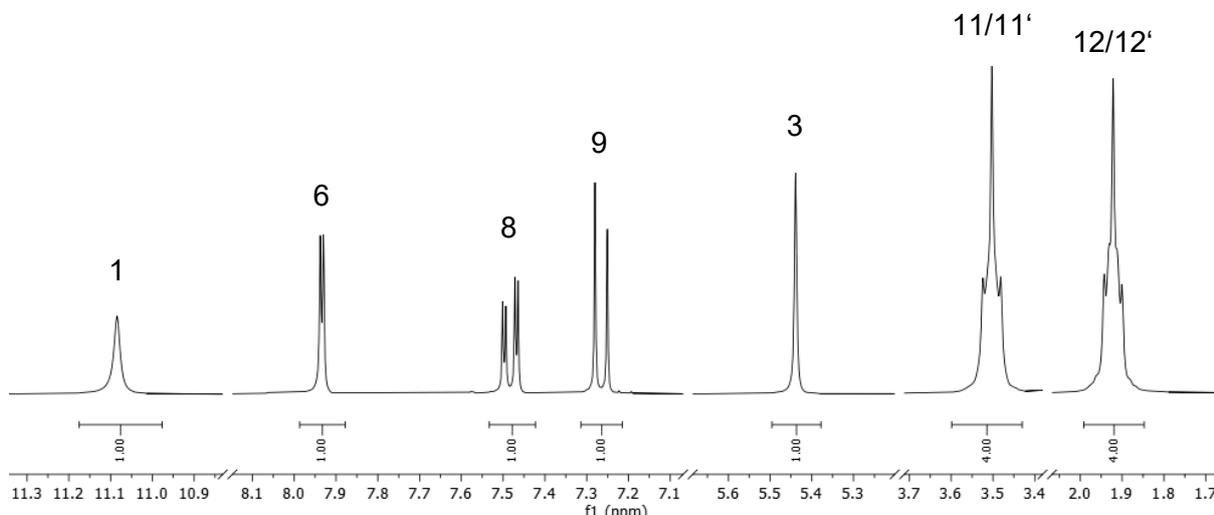


Abbildung 5.31: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums des 4-Aminochinolons **18e** (300 MHz, DMSO-d₆, 298 K).

Ein Ausschnitt des ¹³C-NMR-Spektrums der Verbindung **18e** ist in Abbildung 5.32 gezeigt. Mittels chemischer Verschiebung, sowie durch das 135-DEPT-Experiment ergänzt, konnten die Resonanzen im ¹³C-NMR-Spektrum zugeteilt werden. Die sekundären Kohlenstoffkerne des Pyrrolidinrings werden im Hochfeld gefunden, wobei die Kerne C^{11/11'} (δ 51.6) im HSCQ-Spektrum den Protonen H^{11/11'} (δ 3.50) und die Kerne C^{12/12'} (δ 25.4) den Resonanzen bei δ 1.93, welches von den Kernen H^{12/12'} hervorgerufen wird, zugeordnet werden. Neben den sekundären Kohlenstoffatomen werden vier Signale für primäre Kohlenstoffkerne mittels 135-DEPT-Experiment gefunden. Die Resonanz des primären Kerns an Position 4 wird mit einer signifikanten Verschiebung von δ 96.8 gefunden und zeigt im HSQC-Spektrum einen Kreuzpeak mit dem Wasserstoffkern H³ (δ 5.44). Die drei primären Kohlenstoffkerne des Arylrings rufen Resonanzen bei δ 117.7 für C⁹, 124.9 für C⁶ und 129.7 für C⁸ hervor, welche wieder über das HSQC-Experiment zugeordnet werden konnten. Durch die Auswertung des 135-DEPT-NMR-Spektrums ließen sich die verbliebenen fünf quartären Kohlenstoffkerne identifizieren und über die chemische Verschiebung sowie mit Hilfe eines HMBC-Experiments den entsprechenden Resonanzen zuordnen. Bei einer charakteristischen Verschiebung von δ 162.2 kann das Signal des Kerns C³ der Carbonylgruppe gefunden werden. Dem Kohlenstoffkern C⁵ kann die Resonanz bei einer chemischen Verschiebung von δ 153.4 mit einem Kreuzpeak im HMBC-Spektrum zu dem Protonen H⁶ bei δ 7.93 zugeordnet werden. Ebenfalls mit einem Kreuzpeak zur Resonanz, die dem Wasserstoffkern H⁶ zugeordnet wird, findet sich ein Signal bei einer Verschiebung von δ 138.6, welches zudem noch mit dem Signal

des Protons H^8 (δ 7.48) interagiert und somit den Kohlenstoffkern C^{10} widerspiegelt. Die beiden verbliebenen quartären Kohlenstoffkerne konnten ebenfalls mittels HMBC-Experiment unterschieden werden. Zwar zeigten beide Resonanzen einen Kreuzpeak zu H^9 (δ 7.27), doch während C^7 (δ 123.9) kein weiteres Signal ausbildete, ermöglichte die Korrelation von C^5 (δ 116.5) zu H^3 (δ 5.44) eine eindeutige Unterscheidung und somit die vollständige Zuordnung aller Resonanzen.

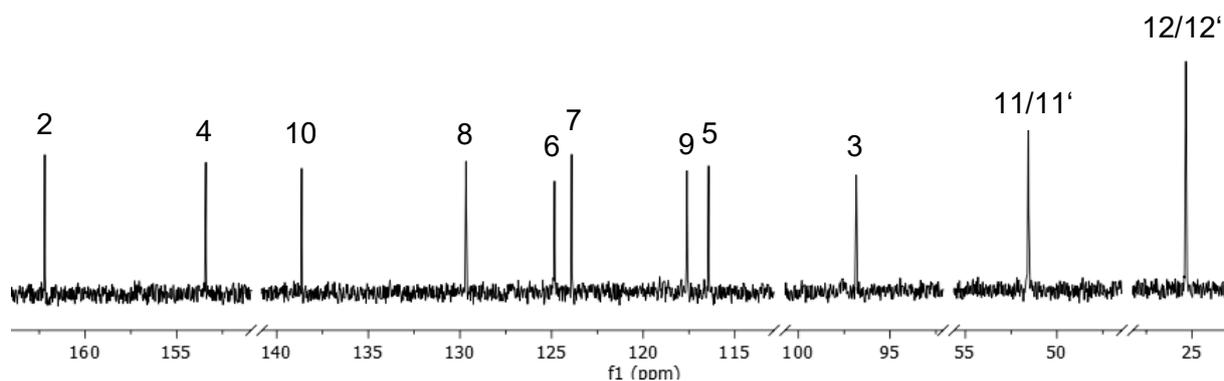


Abbildung 5.32: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums des 4-Aminochinolons **18e** (300 MHz, DMSO-d_6 , 298 K).

5.10.3 Photophysikalische Eigenschaften

Die synthetisierten weiß bis orangen 4-Amino-1,2-chinolone **18** zeigen zwar in Lösung keine ausgeprägte Emission, wohingegen sie als Festkörper unter der UV-Lampe fluoreszieren. Visuelle Impressionen der Festkörperfluoreszenz sind in Abbildung 5.33 dargestellt.

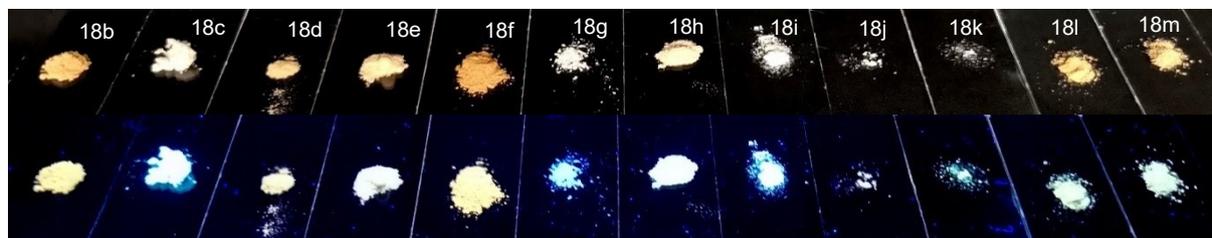


Abbildung 5.33: Visuelle Impressionen der synthetisierten 4-Amino-1,2-chinolone **18b-m** bei Tageslicht (oben) und Bestrahlung mit UV-Licht (unten, UV-Lampe: $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$, $T = 298 \text{ K}$).

In Kooperation mit *Lukas Biesen* des Arbeitskreises *Müller* wurden von ausgewählten Derivaten (**18b-18e**, **18g-18i**, **18l** und **18m**) die Festkörperemissionsspektren aufgenommen und ausgewertet sowie die Festkörperfluoreszenzquantenausbeuten bestimmt (Tabelle 19).

Tabelle 19: Zusammenfassung der gemessenen Emissionsmaxima und Quantenausbeuten im Festkörper der 4-Amino-1,2-chinolone **18** bei 298 K.^[a]

Eintrag	Verbindung 18	$\lambda_{max(em)}$ [nm]	QY
1	18b	527	0.03
2	18c	464	0.04
3	18d	449, 507 (sh)	0.03
4	18e	456, 534	0.03
5	18g	464	0.02
6	18h	470	0.05
7	18i	456	0.03
8	18l	449, 512 (sh)	0.03
9	18m	509	0.03

[a] $T = 298 \text{ K}$, $\lambda_{exc} = \lambda_{(max)abs.}$

Während die absoluten Fluoreszenzquantenausbeuten (Φ_f) für alle gemessenen 1,2-Chinolone **18** zwischen 0.02 und 0.05 rangierten, variierte die Emissionsfarbe in Abhängigkeit der Substituenten der Chinolon-Einheit deutlicher. Dabei zeigte sich bei den meisten Substanzen der Trend neben einem Emissionsmaximum eine Schulter auszubilden (Abbildung 5.34).

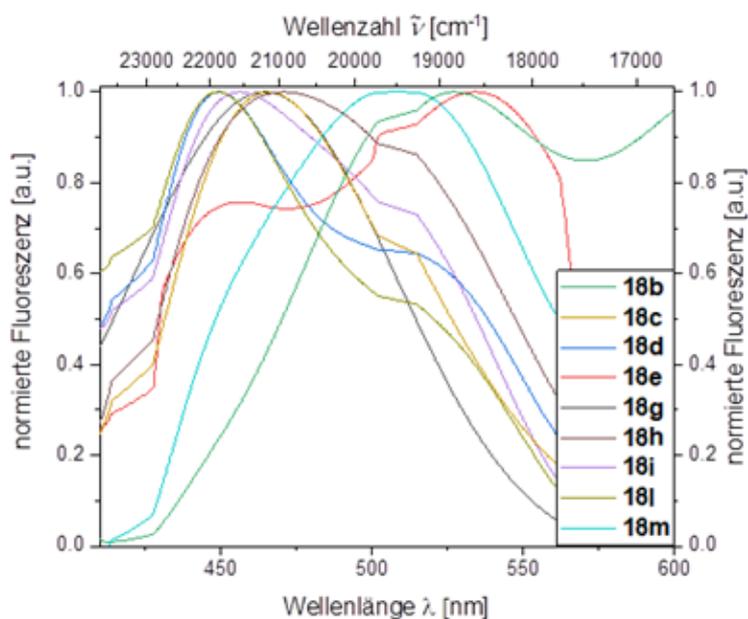


Abbildung 5.34: Normierte Spektren der Festkörperfluoreszenz ausgewählter 4-Amino-1,2-chinolone **18** [$\lambda_{exc} = \lambda_{(max)abs.}$].

Innerhalb der gemessenen Reihe zeigten das tryptaminsubstituierte **18i** und das bromierte Derivat **18d** die kürzestwelligen Emissionsmaxima ($\lambda_{max(em)} = 449$ nm), wohingegen der chlorierte Chromophor **18e** das am weitesten rotverschobenen Emissionsmaximum ($\lambda_{max(em)} = 534$ nm) aufweist. Da die synthetisierten Verbindungen keine Lumineszenz in Ethanol, aber Festkörperfluoreszenz zeigten, wurde aggregationsinduzierte Emission (AIE) in Betracht gezogen. Da auch Aroyl-*S,N*-ketenacetale ausschließlich durch eine Benzylgruppe am Stickstoff AIE-Eigenschaften offenbarten,²⁰³ wurde eine Studie des benzylierten Chinolons **18h** in Wasser und Ethanol-Mischungen durchgeführt (Abbildung 5.35).

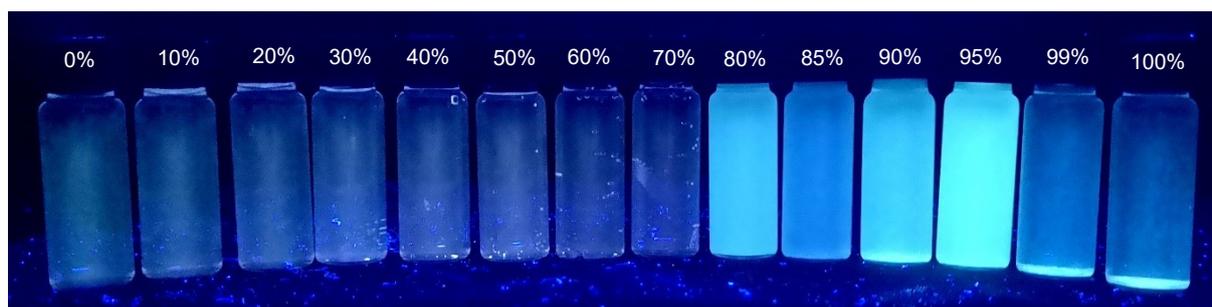


Abbildung 5.35: Visuelle Impression der AIE-Emissionseigenschaften des 1,2-Chinolons **18h** (Ethanol/Wasser Mischungen, UV-Lampe: $\lambda_{exc} = 365$ nm, $T = 298$ K).

Hierbei zeigte die quantitative Studie eine augenscheinliche Emission im Bereich von 80 bis 95 % Wassergehalt und dass ab 99 % Wasseranteil keine Löslichkeit des Farbstoffs mehr vorhanden ist. Da die 4-Amino-1,2-chinolone **18** somit unlöslich in Wasser, aber löslich in Ethanol sind, wurden die Quantenausbeuten in Ethanol/Wasser-Mischungen von 0 bis 95 %

bestimmt und die Emissionsspektren aufgezeichnet (Abbildung 5.36). Dabei ist zu beachten, dass eine signifikante Emission erst bei einer Konzentration von $c = 10^{-5}$ M zu beobachten ist.

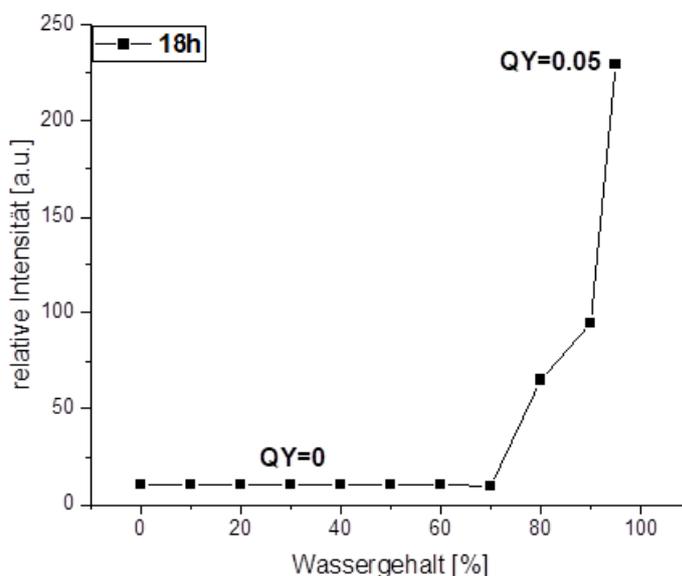


Abbildung 5.36: Intensität der Emission von Verbindung **18h** in Abhängigkeit des Volumenanteils Wasser (Aufgenommen in Ethanol/Wasser-Gemischen, $T = 298$ K, $c = 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc} = 317$ nm).

Bis zu einem Wassergehalt von 70 % fluoresziert die Verbindung **18h** nur sehr schwach ($\Phi_f < 0.01$), bevor durch die Aggregatbildung des hydrophoben Farbstoffs Φ_f verstärkt wird und sein Maximum bei einem Wassergehalt von 95 % bei 0.05 erreicht. Diese Ergebnisse konnten durch die Aufnahme von Emissionsspektren bei verschiedenen Wasseranteilen ebenfalls illustriert werden (Abbildung 5.37). Auch bei den aufgenommenen Emissionsspektren zeigt sich erst ab einem Wassergehalt von 80 % eine gesteigerte Fluoreszenz, welche ihr Maximum bei 95 % Wasseranteil erreicht. Während das schwach ausgeprägte Emissionsmaximum bei hohen Ethanolanteilen bei etwa 530 nm zu finden ist, verschiebt es sich bei einem hohen Wassergehalt ab 80 % auf unter 500 nm. Somit kommt es neben einer Fluoreszenzverstärkung zusätzlich zu einer hypsochromen Verschiebung des Emissionsmaximums.

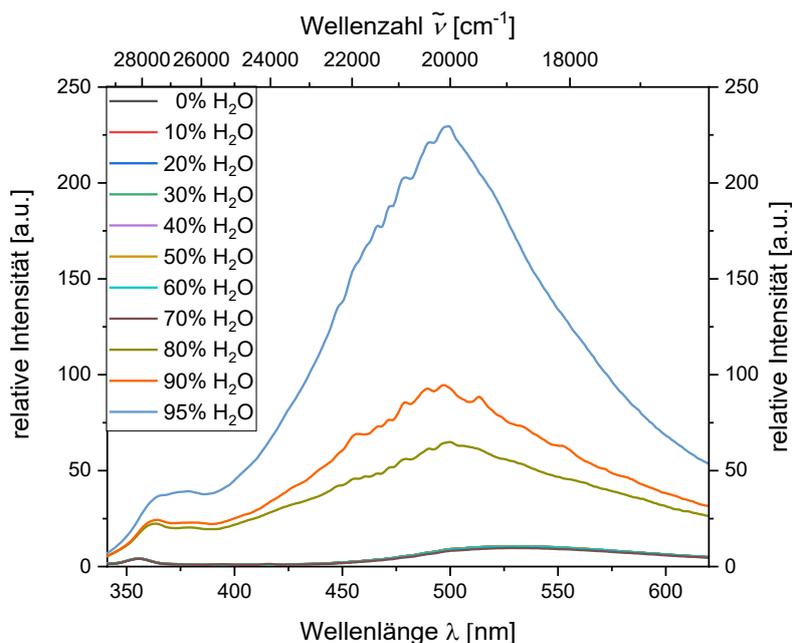


Abbildung 5.37: Emissionsspektren der Verbindung **18h** bei unterschiedlichen Volumenanteilen Wasser (Aufgenommen in Ethanol/Wasser-Gemischen, $T = 298$ K, $c = 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc} = 317$ nm).

Ferner wurden noch Absorptionsspektren von **18h** mit verschiedenen Wasser/Ethanol-Gemischen erstellt, für die beispielhaft das Spektrum in Abbildung 5.38 in 100 % Ethanol gezeigt ist.

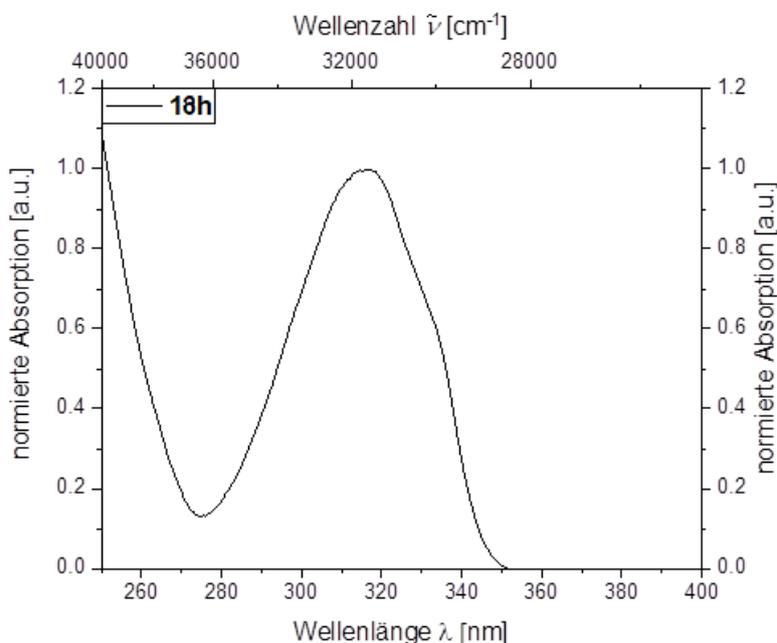


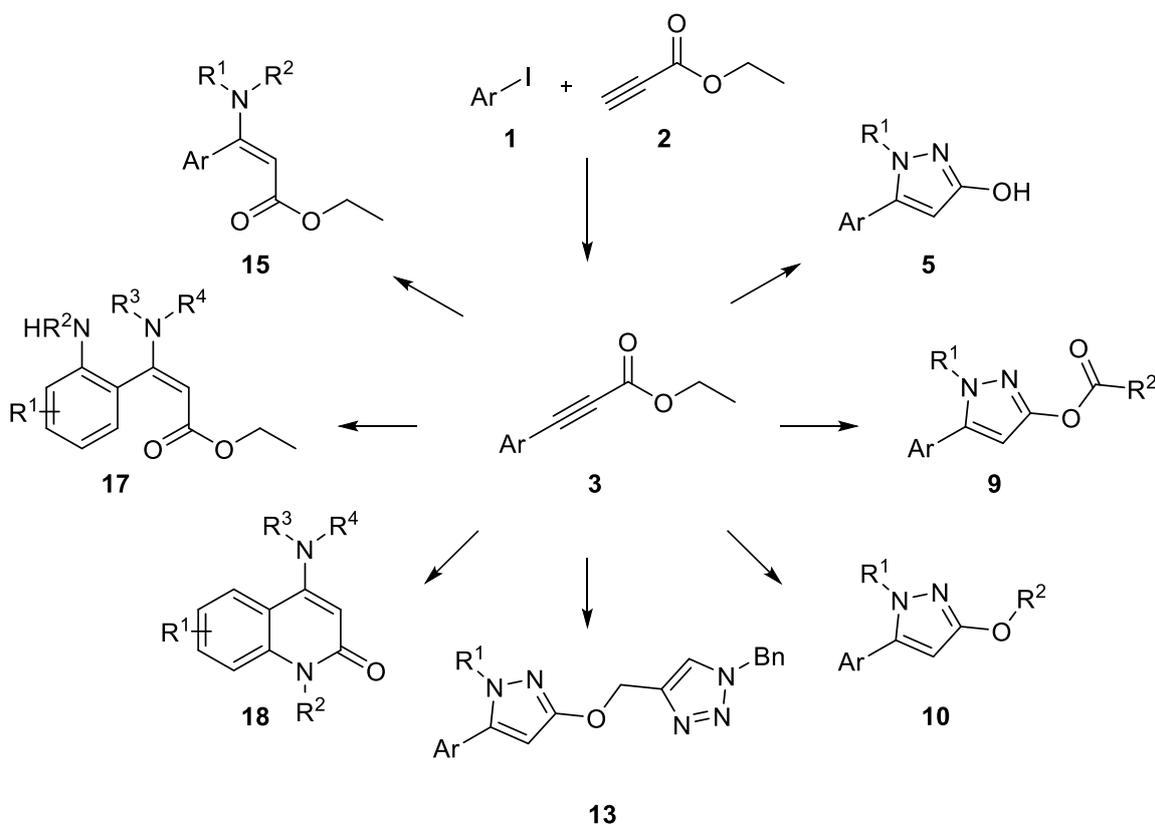
Abbildung 5.38: Absorptionsspektrum **18h** (Aufgenommen in Ethanol, $T = 298$ K, $c = 10^{-5}$ M).

Es zeigte sich bei einem Wassergehalt von 80 % eine Streuung des Absorptionsverhaltens. Das beobachtete Zusammenspiel aus Streueffekten in der Absorption verbunden mit einer

vorhandenen Fluoreszenz sind im Einklang mit den visuellen Eindrücken der quantitativen AIE-Studie und bestätigen die Annahme von vorhandener AIE.

5.10.4 Fazit und Ausblick

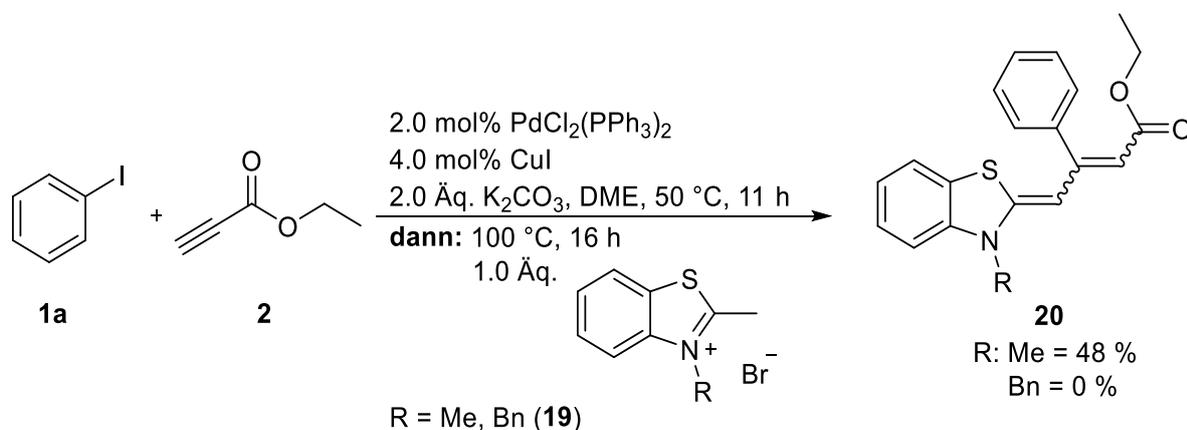
Die Entwicklung einer eleganten Dreikomponentenreaktion mittels *Sonogashira*-Reaktion und anschließender *Michael*-Addition ermöglichte erstmalig einen universellen Zugang zu β -Aminoenoaten **15** ausgehend von kommerziell erhältlichen Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**2**) in zumeist sehr guten Ausbeuten. Ferner konnten die vinylogenen Aminosäureanaloga strukturell über eine temperaturabhängige NMR-Studie analysiert werden, wodurch unter anderem die Bindungsstärke der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung errechnet werden konnte. Der diversitätsorientierte Ansatz konnte dann auf kommerziell ebenfalls gut verfügbare *ortho*-Iodaniline **16** übertragen und optimiert werden, wodurch *o*-Anilin- β -aminoenoate **17** in meist guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten wurden. Diese spiegeln retrosynthetisch eine Vorstufe von 4-Amino-1,2-chinolonen **18** wider, deren Synthese über eine interne Cyclokondensation abschließend in hoher Diversität und in der Regel sehr guten bis exzellenten Ausbeuten erfolgte. Ferner ist dies die erste beschriebene diversitätsorientierte Synthesesequenz ausgehend von simplen Startmaterialien zur Darstellung dieser biologisch häufig aktiven Bausteine. Eine Übersicht aller synthetisierten Substanzbibliotheken ist in Schema 5.34 dargestellt.



Schema 5.34: Schematische Darstellung der erhaltenen Molekülklassen mittels konsekutiver und sequentieller Multikomponentenreaktionen ausgehend von Aryliodiden **1** und Ethylpropiolat (**2**).

Während einige Aspekte der bicyclischen 1,2-Chinolone **18** bereits beschrieben wurden, ist das Potential der entwickelten Synthesesequenz zur Diversifizierung der Heterocyclen und ihrer Eigenschaften enorm. Die Aktivität der 1,2-Chinolone **18** als Inhibitoren wurde dafür in bakteriellen Studien untersucht. Dabei zeigten die untersuchten Derivate gegen die gramnegativen Bakterien *S.aureus* ATCC 700699 und die beiden *P.lasmodium falciparum*-Laborstämme 3D7 und Dd2 größtenteils eine Inaktivität, wobei in beiden Fällen jeweils eine Verbindung als aktiv hervorzuheben ist. Auf Grundlage dieser Ergebnisse ist es denkbar, dass eine gezielte Derivatisierung die biologische Aktivität systematisch steigern könnte. Eine strukturelle Übertragung der medizinisch etablierten Fluorchinolonantibiotika liegt hierbei nahe.

Da auch Aroyl-*S,N*-ketenacetale AIE-Eigenschaften in starker Ausprägung zeigen wäre eine Ein-Topf-Synthese ausgehend von Aryliodiden **1**, Ethylpropiolat (**2**) sowie *S,N*-Ketenacetalen erstrebenswert. Hierfür wurde ein *N*-benzyliertes Derivat (**19**) in 77 % Ausbeute synthetisiert und genauso wie eine *N*-methylierte Verbindung in eine Dreikomponentensequenz eingesetzt. Während kein Umsatz zum finalen Produkt mit dem *N*-benzylierten Beispiel beobachtet werden konnte, wurde das *N*-methylierte *S,N*-Ketenacetal (**20**) in 48 % Ausbeute isoliert und zeigt somit einen vielversprechenden Ansatz für den Aufbau einer weiteren Substanzbibliothek (Schema 5.35).



Schema 5.35: Dreikomponentensynthese des *S,N*-Ketenacetals (**20**) ausgehend von Phenyliodid **1** und Ethylpropiolat (**2**).

Es wurde nur ein Isomer erhalten, wodurch der stereoselektive Zugang zu dieser Substanzklasse mit mutmaßlich vorhandenen AIE-Eigenschaften geschaffen wurde.

6 Experimententeil

6.1 Anmerkungen zu den allgemeinen Versuchsbedingungen und analytischen Methoden

Alle Reaktionen wurden mittels *Schlenk*-, Septum- und Kanülentechnik unter angegebener Atmosphäre durchgeführt. DMSO in analytischer Qualität wurde von *Fisher Scientific* bezogen und ohne weitere Trocknung eingesetzt. Die verwendeten, nicht selbst hergestellten Edukte wurden von den Firmen *ABCR GmbH & Co. KG*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Sigma Aldrich Chemie GmbH*, *Fluka AG*, *J&K Scientific*, *Merck KGaA*, *OxChem* sowie *Tokyo Chemical Industry Co., LTD.* erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle anderen verwendeten Chemikalien lagen im Arbeitskreis *Müller* ohne Reinheitsangabe synthetisiert vor. Zur Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wurden kieselgelbeschichtete Aluminiumfertigfolien mit integriertem UV-Indikator (Kieselgel 60, F₂₅₄) der *Firma Merck KGaA* eingesetzt. Die Auswertung jener Folien erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlängen 254 und 365 nm.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte mittels Säulenchromatographie. Dabei wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.04-0.063 mm) der Firma *Macherey und Nagel* und die Flash-Technik bei einem Überdruck von 2.0 bar oder der Chromatographieautomat *SP1* der Firma *Botage* verwendet. Hierfür wurden die Rohprodukte auf *Celite® 545* der Firma *Carl Roth GmbH* adsorbiert. Als Laufmittel wurden Mischungen aus *n*-Hexan/Ethylacetat, Petrolether 40–60 °C/Aceton und Dichlormethan/Methanol verwendet. Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem *Melting Point B-540* der Firma *Büchi* bestimmt.

¹H-, ¹³C- und DEPT-135-NMR- sowie NOESY, HSQC und HMBC-Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben, bei 293 K auf den Geräten *Avance III 300* (300 MHz), *Avance DRX 500* (500 MHz) oder *Avance III 600* (600 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Als interner Standard diente die Resonanz der nicht-deuterierten Rückstände von CDCl₃ (¹H = δ 7.26, ¹³C = δ 77.2), Aceton-d₆ (¹H = δ 2.05, ¹³C = δ 29.8) und DMSO-d₆ (¹H = δ 2.50, ¹³C = δ 39.5). Die Multiplizitäten von Signalen werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, p = Pentett, dd = Dublett eines Dubletts, td = Triplet eines Dubletts, tt = Triplet eines Triplets, dq = Dublett eines Quartetts, dp = Dublett eines Pentetts, qd = Quartett eines Dubletts, ddd = Dublett eines Dubletts eines Dubletts, ddt = Dublett eines Dubletts eines Triplets, dtd = Dublett eines Triplets eines Dubletts, tdd = Triplet eines Dubletts eines Dubletts, tdq = Triplet eines Dubletts eines Quartetts, und m = Multiplett. Die Zuordnung der Methyl-, Methylen- und Methingruppen sowie quartären Kohlenstoffkerne wurde anhand von DEPT-135-Spektren vorgenommen. Zur Beschreibung der ¹³C-NMR-Spektren werden

primäre Kohlenstoffkerne mit CH_3 , sekundäre Kohlenstoffkerne mit CH_2 , tertiäre Kohlenstoffkerne mit CH und quartäre Kohlenstoffkerne mit C_{quart} bezeichnet.

Alle massenspektrometrischen Messungen wurden am Analytik-Zentrum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHUCeMSA) auf folgenden Geräten aufgenommen: EI-Massenspektren: *Triple-Quadrupol-Massenspektrometer TSQ 7000 (Finnigan MAT)*, ESI-Massenspektren: *Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca (Thermo Quest)*, ESI-HR-Massenspektren: *UHR-QTOF maXis 4G (Bruker Daltonics)*.

Die IR-Spektren wurden durch Auftragung der erhaltenen Feststoffe und Öle als solche mit einem *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* unter Anwendung der abgeschwächten Totalreflexion (ATR) aufgenommen. Die Intensitäten der Banden wurden als stark, mittel und schwach charakterisiert und werden mit s (strong, stark), m (medium, mittel) und w (weak, schwach) abgekürzt.

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

Absorptionsspektren wurden mit einem *UV/Vis/NIR Spectrometer Lambda 19* der Firma *Perkin Elmer* und Emissionsspektren mit einem *F-7000 Fluorescence Spectrophotometer* der Firma *Hitachi* am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bei 293 K aufgenommen. Die verwendeten Lösungsmittel Dichlormethan und Cyclohexan entsprachen dem HPLC-Reinheitsgrad.

6.2 Darstellung von Arylpropionsäureethylestern 3

6.2.1 Allgemeine Versuchsvorschrift AV1 und experimentelle Daten (SR I)

In einem ausgeheizten und sekurierten 10 mL Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.01 mmol, 7 mg) sowie Kupfer(I)-iodid (0.02 mmol, 4 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß weitere drei Mal sekuriert. Es wurde DME (0.9 mL) zugegeben und 10 min lang bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (1.00 mmol, 138 mg) und Aryliodid **1** (0.50 mmol) wurde das Reaktionsgemisch auf 40 °C erhitzt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde über 12 h (1.0 mL Spritze, 0.05 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) Ethylpropiolat (**2**) (1.00 mmol, 98 mg) gelöst in DME (0.6 mL) zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Mittels Flaschentechnik erfolgte die säulenchromatografische Reinigung an Silicagel mit Gradienten aus *n*-Hexan und Ethylacetat. Weiterführende, experimentelle Details sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Tabelle 20: Experimentelle Details zur Synthese von Arylpropionsäureethylester **3**.

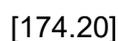
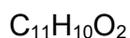
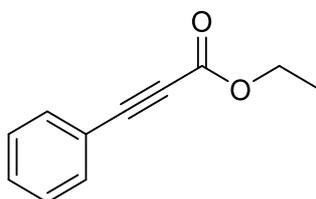
Eintrag	Aryliodid 1	Produkt 3
1	Iodbenzol (1a)	3a
	102 mg (500 µmol)	87.0 mg (499 µmol, 99 %)
2	1-Iod-2-methylbenzol (1b)	3b
	109 mg (500 µmol)	56.0 mg (298 µmol, 60 %)
3	1-Iod-2-methoxybenzol (1c)	3c
	117 mg (500 µmol)	87.0 mg (426 µmol, 85 %)
4	1-Chlor-2-iodbenzol (1d)	3d
	119 mg (499 µmol)	81.0 mg (388 µmol, 78 %)
5	2-Iodanilin (10a)	3e
	219 mg (1000 µmol)	171 mg (904 µmol, 90 %)
6	<i>N</i> -Boc-2-iodanilin (1e)	3f
	159 mg (498 µmol)	103 mg (356 µmol, 71 %)
7	1-Iod-4-methylbenzol (1f)	3g
	218 mg (1000 µmol)	171 mg (908 µmol, 91 %)

Experimentaltteil

Eintrag	Aryliodid 1	Produkt 3
8	4-Iodbenzonitril (1g)	3h
	114 mg (498 μmol)	67.0 mg (336 μmol , 67 %)
9	1-Brom-4-iodbenzol (1h)	3i
	109 mg (500 μmol)	105 mg (415 μmol , 83 %)

6.2.2 Spektroskopische Daten der Arylpropioisäureethylester 3

6.2.2.1 Ethyl-3-phenylpropiolat (3a)²⁰⁴



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV1** zu 87 mg (499 μmol , 99 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f: 0.50 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.33–7.41 (m, 2 H), 7.41–7.48 (m, 1 H), 7.55–7.61 (m, 2 H).

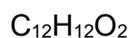
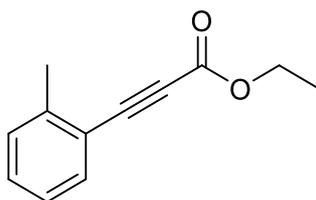
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.1 (CH₃), 62.1 (CH₂), 80.7 (C_{quart}), 86.1 (C_{quart}), 119.6 (C_{quart}), 128.6 (CH), 130.6 (CH), 133.0 (CH), 154.1 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 174 ([M]⁺, 12), 129 ([C₉H₅O]⁺, 100), 102 ([C₈H₆]⁺, 59), 75 (11).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 604 (w), 689 (m), 748 (m), 860 (w), 922 (w), 947 (w), 1020 (m), 1070 (w), 1096 (w), 1115 (w), 1173 (s), 1188 (s), 1246 (w), 1283 (s), 1368 (w), 1391 (w), 1445 (w), 1491 (w), 1574 (w), 1597 (w), 1701 (s), 2208 (w), 2236 (w), 2907 (w), 2940 (w), 2984 (w).

EA: Ber. für C₁₁H₁₀O₂ [174.2]: C 75.84, H 5.79; gef.: C 75.55, H 5.95.

6.2.2.2 Ethyl 3-(*o*-tolyl)propiolat (**3b**)²⁰⁵



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV1** zu 56 mg (298 μ mol, 60 %) als farbloses Öl isoliert werden.

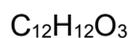
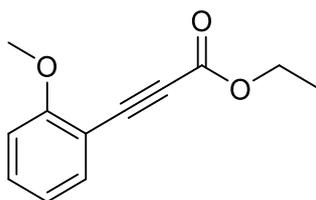
R_f: 0.58 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.18 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.33 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.2 (CH₃), 20.7 (CH₃), 62.1 (CH₂), 84.5 (C_{quart}), 85.2 (C_{quart}), 119.6 (C_{quart}), 125.9 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 133.5 (CH), 142.3 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 188 ([M]⁺, 12), 143 ([C₁₀H₇O]⁺, 35), 116 ([C₉H₁₀]⁺, 100), 115 ([C₉H₉]⁺, 80).

6.2.2.3 Ethyl 3-(2-methoxyphenyl)propiolat (**3c**)²⁰⁶



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) konnte das Produkt gemäß der **AV1** zu 87 mg (426 μ mol, 85%) als farbloses Öl isoliert werden.

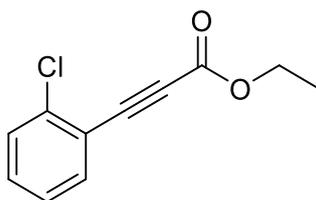
R_f: 0.30 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.87–6.97 (m, 2H), 7.40 (ddd, *J* = 8.4, 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.52 (ddd, *J* = 7.6, 1.7, 0.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.3 (CH₃), 56.0 (CH₃), 62.1 (CH₂), 83.3 (C_{quart}), 84.7 (C_{quart}), 109.0 (C_{quart}), 110.9 (CH), 120.6 (CH), 132.4 (CH), 135.1 (CH), 154.4 (C_{quart}), 161.7 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 204 ([M]⁺, 20), 159 ([C₁₀H₇O₂]⁺, 31), 132 ([C₉H₈O]⁺, 100), 131 ([C₉H₇O]⁺, 70).

6.2.2.4 Ethyl 3-(2-chlorphenyl)propiolat (**3d**)²⁰⁷



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV1** zu 81 mg (388 μ mol, 78 %) als farbloses Öl isoliert werden.

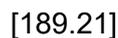
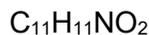
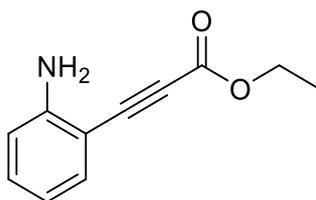
R_f: 0.41 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.21–7.31 (m, 1 H), 7.33–7.49 (m, 2 H), 7.60 (ddd, $J = 7.7, 1.6, 0.5$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 62.4 (CH₂), 82.4 (C_{quart}), 85.1 (C_{quart}), 120.1 (C_{quart}), 126.8 (CH), 129.7 (CH), 131.7 (CH), 134.8 (CH), 137.4 (C_{quart}), 153.9 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 210 ([³⁷Cl-M]⁺, 3), 208 ([³⁵Cl-M]⁺, 10), 165 ([C₉H₄³⁷ClO]⁺, 27), 163 ([C₉H₄³⁵ClO]⁺, 82), 138 ([C₈H₅³⁷Cl]⁺, 32), 136 ([C₈H₅³⁵Cl]⁺, 100).

6.2.2.5 Ethyl 3-(2-aminophenyl)propiolat (3e)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt abweichend zur **AV1** nach 11 h (1.0 mL Spritze, 0.10 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) bei 50 °C zu 171 mg (904 μmol, 90 %) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.40 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

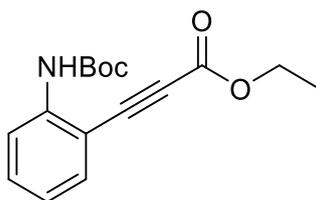
Smp.: 55 °C **Lit.**: 55–57 °C.²⁰⁸

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 6.65–6.73 (m, 2 H), 7.18–7.25 (m, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.3 (CH₃), 62.1 (CH₂), 84.0 (C_{quart}), 86.8 (C_{quart}), 103.5 (C_{quart}), 114.7 (CH), 118.0 (CH), 132.5 (CH), 133.9 (CH), 150.3 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 189 ([M]⁺, 61), 144 ([C₉H₆NO]⁺, 38), 117 ([C₈H₇N]⁺, 100), 115 (51), 89 (44).

6.2.2.6 Ethyl 3-(*o*-tolyl)propiolat (**3f**)²⁰⁹



C₁₆H₁₉NO₄

[289.33]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV1** zu 103 mg (356 μmol, 71 %) als bräunlicher Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.48 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

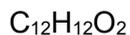
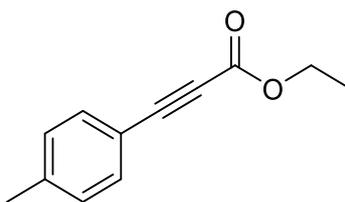
Smp.: 53 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 600 MHz): δ 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.51 (s, 9 H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.13 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 151 MHz): δ 14.4 (CH₃), 28.4 (CH₃), 62.8 (CH₂), 81.3 (C_{quart}), 82.2 (C_{quart}), 87.4 (C_{quart}), 110.0 (C_{quart}), 120.7 (CH), 123.9 (CH), 132.9 (CH), 134.4 (CH), 142.6 (C_{quart}), 153.2 (C_{quart}), 154.1 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 289 ([M]⁺, 17), 189 ([C₁₁H₁₁NO₂]⁺, 61), 144 ([C₉H₆NO]⁺, 29), 117 ([C₈H₇N]⁺, 91), 115 (25), 89 (14), 57 ([C₄H₉]⁺, 100).

6.2.2.7 Ethyl 3-(*p*-tolyl)propiolat (**3g**)²¹⁰



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) konnte das Produkt abweichend zur **AV1** nach 3 h (1.0 mL Spritze, 0.50 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) bei 60 °C zu 171 mg (908 μmol, 91 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

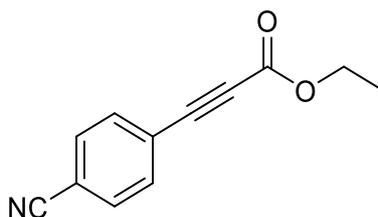
R_f: 0.50 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.12–7.23 (m, 2 H), 7.45–7.51 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 21.8 (CH₃), 62.1 (CH₂), 80.5 (C_{quart}), 86.7 (C_{quart}), 116.6 (C_{quart}), 129.5 (CH), 133.1 (CH), 141.4 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 188 ([M]⁺, 22), 143 ([C₁₀H₇O]⁺, 100), 116 ([C₉H₈]⁺, 95).

6.2.2.8 Ethyl 3-(4-cyanophenyl)propiolat (3h)²¹¹



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV1** zu 67 mg (336 μ mol, 67 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.20 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

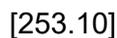
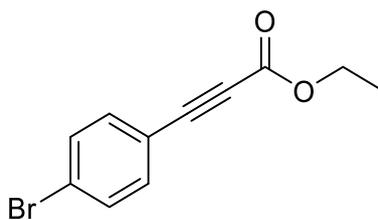
Smp.: 67 °C **Lit.:** 67–68 °C.²¹¹

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.67 (s, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 62.7 (CH₂), 83.2 (C_{quart}), 83.9 (C_{quart}), 114.1 (C_{quart}), 118.0 (C_{quart}), 124.6 (C_{quart}), 132.4 (CH), 133.4 (CH), 153.5 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 199 ([M]⁺, 8), 154 ([C₁₀H₄O]⁺, 100), 127 ([C₉H₅N]⁺, 67).

6.2.2.9 Ethyl 3-(4-bromphenyl)propiolat (**3i**)²¹²



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV1** zu 105 mg (415 μ mol, 83 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

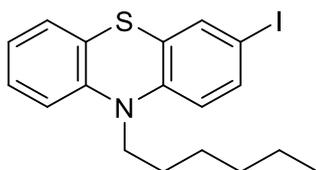
R_f: 0.43 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.40–7.47 (m, 2 H), 7.49–7.55 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 62.4 (CH₂), 81.7 (C_{quart}), 84.9 (C_{quart}), 118.7 (C_{quart}), 125.5 (C_{quart}), 132.1 (CH), 134.4 (CH), 154.0 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 254 ([⁸¹Br-M]⁺, 25), 252 ([⁷⁹Br-M]⁺, 25), 210 ([C₉H₅⁸¹BrO]⁺, 12), 209 ([C₉H₄⁸¹BrO]⁺, 73), 208 ([C₉H₅⁷⁹BrO]⁺, 12), 207 ([C₉H₄⁷⁹BrO]⁺, 76), 182 ([C₈H₅⁸¹Br]⁺, 93), 181 (13), 180 ([C₈H₅⁷⁹Br]⁺, 100), 128 (27), 101 (11), 100 (20), 99 (10), 74 ([C₃H₆O₂]⁺, 18).

6.3 Darstellung von 10-Hexyl-3-iod-10*H*-phenothiazin (1p)²¹³



C₁₈H₂₀INS

[409.33]

Zu einer gekühlten Lösung von 4.81 mmol 10-Hexyl-3-brom-10*H*-phenothiazin in 50 ml getrocknetem THF wurde über den Zeitraum von 10 min bei -78 °C (Trockeneis/Isopropanol) tropfenweise 3.6 mL (5.77 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei -78 °C wurde eine Lösung von 1280 mg (5.05 mmol) Iod in 30 ml Diethylether langsam über 15 min zu der Reaktionslösung hinzugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht, mit 200 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Aceton 30:1) wurden 1.493 g (76 %) gelbes, sehr zähflüssiges Öl erhalten.

R_f: 0.75 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0.75–0.85 (m, 3 H), 1.21 (q, *J* = 3.5 Hz, 4 H), 1.28–1.40 (m, 2 H), 1.63 (p, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.94 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.19 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 13.8 (CH₃), 22.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 26.0 (CH₂), 30.8 (CH₂), 46.4 (CH₂), 84.8 (C_{quart}), 116.0 (CH), 117.9 (CH), 122.7 (CH), 123.0 (C_{quart}), 126.3 (C_{quart}), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 134.5 (CH), 135.9 (CH), 144.4 (C_{quart}), 144.7 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 440 (100), 409 ([M]⁺, 22).

6.4 Darstellung von 3-Hydroxypyrazolen 5

6.4.1 Allgemeine Versuchsvorschrift AV2 und experimentelle Daten

In einem ausgeheizten und sekurierten 10 mL Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.01 mmol, 7 mg) sowie Kupfer(I)-iodid (0.02 mmol, 4 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß weitere drei Mal sekuriert. Es wurde DME (0.9 mL) zugegeben und 10 min lang bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (1.00 mmol, 138 mg) und Aryliodid **1** (0.50 mmol) wurde das Reaktionsgemisch auf 40 °C erhitzt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde über 12 h (1.0 mL Spritze, 0.050 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) Ethylpropiolat (**2**) (1.00 mmol, 98 mg) gelöst in DME (0.6 mL) zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 40 °C gerührt. Nach der Zugabe von Methanol (1.5 mL) und Hydrazin **4** wurde bei 100 °C 16 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Mittels Flaschentechnik erfolgte die säulenchromatografische Reinigung an Silicagel mit Gradienten aus *n*-Hexan und Ethylacetat. Weiterführende experimentelle Details sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21: Experimentelle Details zur Synthese von Hydroxypyrazolen **5**.

Eintrag	Aryliodid 1	Hydrazin 4	Produkt 5
1	Iodbenzol (1a)	Methylhydrazin (4a)	5a
	102 mg (500 µmol)	23.0 mg (499 µmol)	70.0 mg (402 µmol, 80 %)
2	1-Iod-2-methoxybenzol (1c)	Methylhydrazin (4a)	5b
	117 mg (500 µmol)	23.0 mg (499 µmol)	89.0 mg (436 µmol, 87 %)
3	1-Chlor-2-iodbenzol (1d)	Methylhydrazin (4a)	5c
	119 mg (499 µmol)	23.0 mg (499 µmol)	66.0 mg (316 µmol, 63 %)
4	1-Chlor-3-iodbenzol (1i)	Methylhydrazin (4a)	5d
	119 mg (499 µmol)	23.0 mg (499 µmol)	99.0 mg (474 µmol, 95 %)
5	1-Iod-4-methylbenzol (1f)	Methylhydrazin (4a)	5e
	109 mg (500 µmol)	23.0 mg (499 µmol)	87.0 mg (462 µmol, 92 %)
6	1-Iod-4-methoxybenzol (1j)	Methylhydrazin (4a)	5f
	117 mg (500 µmol)	23.0 mg (499 µmol)	88.0 mg (431 µmol, 86 %)
7	4-Iodbenzonnitril (1g)	Methylhydrazin (4a)	5g
	114 mg (498 µmol)	23.0 mg (499 µmol)	79.0 mg (397 µmol, 79 %)

Experimentarteil

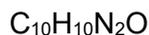
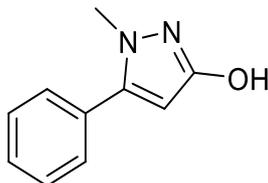
Eintrag	Aryliodid 1	Hydrazin 4	Produkt 5
8	1-Brom-4-iodbenzol (1h) 141 mg (498 μmol)	Methylhydrazin (4a) 23.0 mg (499 μmol)	5h 90.0 mg (356 μmol , 71 %)
9	1-Fluor-4-iodbenzol (1k) 111 mg (500 μmol)	Methylhydrazin (4a) 23.0 mg (499 μmol)	5i 76.0 mg (395 μmol , 79 %)
10	4-Iodpyridin (1l) 102 mg (498 μmol)	Methylhydrazin (4a) 23.0 mg (499 μmol)	5j 60.0 mg (342 μmol , 68 %)
11	1-Chlor-4-iodbenzol (1m) 119 mg (499 μmol)	Methylhydrazin (4a) 23.0 mg (499 μmol)	5k 77.0 mg (369 μmol , 74 %)
12	1-Iod-4-(trifluormethyl)benzol (1n) 136 mg (500 μmol)	Methylhydrazin (4a) 23.0 mg (499 μmol)	5l 80.0 mg (330 μmol , 66 %)
13	2-Iodthiophen (1o) 105 mg (500 μmol)	Methylhydrazin (4a) 23.0 mg (499 μmol)	5m 51.0 mg (283 μmol , 57 %)
14	10-Hexyl-3-iod-10 <i>H</i> -phenothiazin (1p) 204 mg (498 μmol)	Methylhydrazin (4a) 23.0 mg (499 μmol)	5n 108 mg (285 μmol , 57 %)
15	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μmol)	Benzylhydrazin (4b) 122 mg (999 μmol)	5o 62.0 mg (248 μmol , 50 %)
16	1-Iod-4-methylbenzol (1f) 218 mg (1000 μmol)	Benzylhydrazin (4b) 122 mg (999 μmol)	5p 64.0 mg (242 μmol , 24 %)
17	4-Iodbenzonnitril (1g) 229 mg (1000 μmol)	Benzylhydrazin (4b) 61.0 mg (499 μmol)	5q 46.0 mg (167 μmol , 17 %)
18	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μmol)	(2-Fluorbenzyl)hydrazin dihydrochlorid (4c) 106 mg (497 μmol)	5r 110 mg (410 μmol , 82 %)
19	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μmol)	Cyclohexylhydrazin hydrochlorid (4d) 75.0 mg (498 μmol)	5s 58.0 mg (239 μmol , 48 %)

Experimentaltteil

Eintrag	Aryliodid 1	Hydrazin 4	Produkt 5
20	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μmol)	Isopropylhydrazin hydrochlorid (4e) 55.0 mg (497 μmol)	5t 64.0 mg (316 μmol , 63 %)

6.4.2 Spektroskopische Daten der 3-Hydroxypyrazole 5

6.4.2.1 3-Hydroxy-1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol (5a)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 70 mg (402 μmol , 80 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.15 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

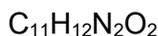
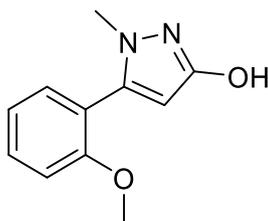
Smp.: 161 °C **Lit.**: 160 °C.²¹⁴

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 3.71 (s, 3 H), 5.72 (s, 1 H), 7.38–7.50 (m, 5 H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 36.2 (CH₃), 91.2 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.2 (C_{quart}), 145.6 (C_{quart}), 161.4 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 174 ([M]⁺, 100) 173 (46), 103 ([C₈H₇]⁺, 14), 102 ([C₈H₆]⁺, 16).

6.4.2.2 3-Hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (5b)



[204.23]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 89 mg (436 μ mol, 87 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.50 (Ethylacetat).

Smp.: 185 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 3.38 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.45 (s, 1 H), 7.01 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.43 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.8$ Hz, 1 H), 9.55 (s, 1 H).

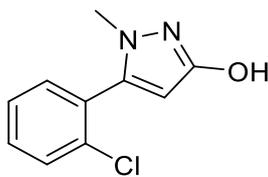
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 36.2 (CH₃), 55.7 (CH₃), 92.0 (CH), 111.4 (CH), 119.7 (C_{quart}), 120.8 (CH), 130.8 (CH), 131.7 (CH), 142.1 (C_{quart}), 157.2 (C_{quart}), 161.6 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 205 (12), 204 ([M]⁺, 80), 175 (25), 160 (41), 159 (16), 146 (11), 145 (11), 132 (42), 131 (100), 118 (18), 104 (10), 103 (22), 102 (10), 89 (26), 77 (17), 63 (15), 46 (19).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3130 (w), 3044 (w), 2920 (w), 2841 (w), 2764 (w), 1607 (w), 1584 (w), 1549 (w), 1520 (m), 1481 (w), 1456 (w), 1431 (w), 1319 (w), 1281 (w), 1252 (m), 1179 (w), 1157 (w), 1117 (w), 1090 (w), 1074 (w), 1049 (w), 1018 (m), 1001 (w), 858 (w), 829 (w), 802 (m), 772 (w), 756 (s), 746 (w), 727 (w), 664 (w), 644 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₁H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 205.0972; gef.: 205.0975.

6.4.2.3 5-(2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyrazol (5c)



$C_{10}H_9ClN_2O$

[208.65]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 66 mg (316 μ mol, 63 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.40 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 133 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.57 (s, 3 H), 5.71 (s, 1 H), 7.33–7.44 (m, 3 H), 7.50 (dt, *J* = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H).

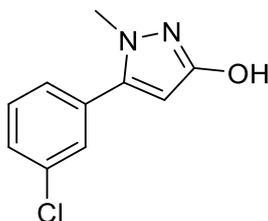
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 36.0 (CH₃), 92.6 (CH), 127.0 (CH), 129.4 (CH), 130.1 (CH), 130.9 (CH), 132.0 (C_{quart}), 134.3 (C_{quart}), 142.6 (C_{quart}), 161.0 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 210 ([³⁷Cl-M]⁺, 33), 209 (20), 208 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 207 (27), 173 (26), 172 (13), 163 (11), 138 (12), 137 (15), 136 (27), 102 (22), 101 (28), 75 (26), 74 (11).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3028 (w), 2994 (w), 2930 (w), 1603 (w), 1553 (w), 1516 (m), 1472 (w), 1437 (w), 1425 (w), 1317 (m), 1290 (w), 1261 (w), 1159 (w), 1067 (w), 1024 (w), 1003 (w), 853 (w), 810 (w), 787 (m), 756 (s), 702 (m), 675 (w), 656 (w), 642 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₀H₁₀³⁵ClN₂O [M+H]⁺: 209.0476; gef.: 209.0478.

6.4.2.4 5-(3-Chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyrazol (5d)



C₁₀H₉ClN₂O

[208.65]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 99 mg (474 μmol, 95 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.32 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 164 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.71 (s, 3 H), 5.73 (s, 1 H), 7.27–7.33 (ddd, *J* = 5.1, 3.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.38–7.43 (m, 3 H).

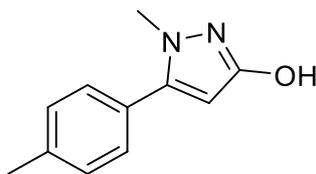
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 36.3 (CH₃), 91.6 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.0 (CH), 131.7 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 144.3 (C_{quart}), 161.2 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 210 ([³⁷Cl-M]⁺, 33), 209 (33), 208 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 207 (64), 172 (14), 138 (13), 137 (11), 136 (16), 102 (13), 101 (16), 75 (13).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3628 (w), 3036 (w), 2932 (w), 2849 (w), 2806 (w), 1697 (w), 1680 (w), 1651 (w), 1580 (w), 1550 (s), 1503 (m), 1501 (w), 1451 (w), 1447 (w), 1368 (w), 1317 (w), 1287 (w), 1261 (w), 1238 (w), 1221 (w), 1160 (w), 1153 (w), 1096 (w), 1018 (w), 997 (w), 922 (w), 881 (w), 856 (w), 822 (w), 789 (m), 758 (s), 729 (m), 692 (m), 669 (w), 656 (w), 644 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₀H₁₀³⁵ClN₂O [M+H]⁺: 209.0476; gef.: 209.0478.

6.4.2.5 3-Hydroxy-1-methyl-5-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol (**5e**)²¹⁰



$C_{11}H_{12}N_2O$

[188.23]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 87 mg (462 μ mol, 92 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.19 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 212 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 2.41 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 5.68 (s, 1 H), 7.23–7.28 (m, 2 H), 7.28–7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H).

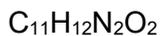
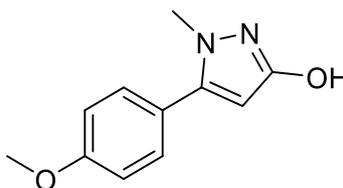
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 21.3 (CH₃), 36.2 (CH₃), 91.0 (CH), 127.3 (C_{quart}), 128.6 (CH), 129.4 (CH), 138.9 (C_{quart}), 145.8 (C_{quart}), 161.3 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, *m/z* (%)): 188 ([M]⁺, 100), 116 ([C₉H₈]⁺, 14).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2959 (w), 2924 (w), 2853 (w), 1612 (w), 1578 (w), 1557 (w), 1526 (m), 1485 (w), 1447 (w), 1410 (w), 1368 (w), 1315 (w), 1277 (w), 1260 (w), 1242 (w), 1229 (w), 1204 (w), 1182 (w), 1157 (w), 1111 (w), 1020 (m), 1003 (w), 951 (w), 843 (w), 822 (m), 804 (m), 762 (s), 719 (w), 698 (m), 669 (w), 652 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₁H₁₃N₂O [M+H]⁺: 189.1022; gef.: 189.1023.

6.4.2.6 3-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (5f)



[204.23]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 88 mg (431 μ mol, 86 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.27 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:3).

Smp.: Zersetzung bei 243 °C.

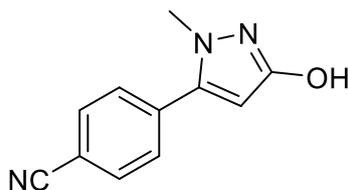
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 3.58 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.53 (s, 1 H), 6.99–7.05 (m, 2 H), 7.36–7.42 (m, 2 H), 9.59 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 36.5 (CH₃), 55.2 (CH₃), 90.0 (CH), 114.1 (CH), 122.8 (C_{quart}), 129.6 (CH), 143.4 (C_{quart}), 159.1 (C_{quart}), 159.8 (C_{quart}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3264 (w), 3227 (w), 2967 (w), 2926 (w), 2851 (w), 2837 (w), 1609 (s), 1516 (w), 1506 (m), 1489 (w), 1435 (w), 1373 (w), 1296 (w), 1250 (m), 1152 (w), 1111 (w), 1084 (w), 1030 (w), 1015 (w), 999 (w), 837 (w), 812 (w), 779 (m), 748 (w), 725 (m), 691 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₁H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 205.0972; gef.: 205.0975.

6.4.2.7 4-(3-Hydroxy-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzonnitril (5g)



$C_{11}H_9N_3O$

[199.21]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 79 mg (397 μ mol, 79 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.12 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: Zersetzung bei 254 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 3.66 (s, 3 H), 5.77 (s, 1 H), 7.68–7.73 (m, 2 H), 7.91–7.96 (m, 2 H), 9.80 (s, 1 H).

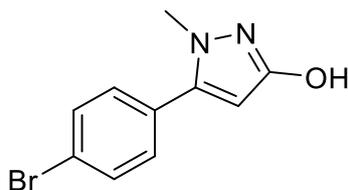
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 37.1 (CH₃), 91.5 (CH), 110.6 (C_{quart}), 118.6 (C_{quart}), 128.9 (CH), 132.6 (CH), 134.7 (C_{quart}), 141.8 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 199 ([M]⁺, 100), 198 (48), 43 ([CH₃N₂]⁺, 10).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3269 (w), 3049 (w), 2986 (w), 2953 (w), 2930 (w), 2901 (w), 1676 (w), 1597 (w), 1549 (w), 1520 (s), 1506 (m), 1487 (w), 1447 (w), 1342 (w), 1312 (w), 1290 (w), 1275 (w), 1254 (w), 1223 (w), 1182 (w), 1153 (w), 1140 (w), 1109 (w), 1063 (w), 1022 (w), 1005 (w), 959 (w), 920 (w), 853 (m), 839 (m), 791 (m), 770 (m), 758 (w), 731 (w), 698 (w), 654 (w).

EA: Ber. für C₁₁H₉N₃O [M+H]⁺: C 66.32, H 4.55, N 21.09; gef.: C 66.45, H 4.64, N 21.07.

6.4.2.8 5-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyrazol (5h)



[253.10]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 90 mg (356 μ mol, 71 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.33 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: Zersetzung bei 217 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 3.61 (s, 3 H), 5.65 (s, 1 H), 7.35–7.52 (m, 2 H), 7.58–7.74 (m, 2 H), 9.70 (s, 1 H).

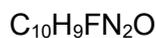
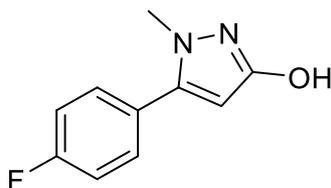
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 36.8 (CH₃), 90.7 (CH), 121.7 (C_{quart}), 129.6 (C_{quart}), 130.3 (CH), 131.7 (CH), 142.4 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 255 (13), 254 ([⁸¹Br-M]⁺, 95), 253 (49), 252 ([⁷⁹Br-M]⁺, 100), 251 (36), 209 ([C₉H₆⁷⁹BrO]⁺, 11), 183 (11), 182 ([C₈H₅⁸¹Br]⁺, 16), 180 ([C₈H₅⁷⁹Br]⁺, 14), 172 (22), 144 (11), 102 (30), 101 (22), 75 (15).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3040 (w), 2996 (w), 2993 (w), 2922 (w), 1597 (w), 1570 (w), 1553 (w), 1506 (m), 1472 (w), 1456 (w), 1441 (w), 1404 (w), 1393 (w), 1385 (w), 1368 (w), 1306 (w), 1283 (w), 1244 (w), 1177 (w), 1155 (w), 1101 (w), 1070 (w), 1024 (m), 1001 (w), 827 (s), 806 (w), 791 (w), 752 (s), 723 (w), 696 (m), 665 (w), 648 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₀H₁₀⁷⁹BrN₂O [M+H]⁺: 252.9971; gef.: 252.9970.

6.4.2.9 5-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyrazol (5i)²¹⁵



[192.19]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 76 mg (395 µmol, 79 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.17 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 191 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.69 (s, 3 H), 5.69 (s, 1 H), 7.10–7.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.35–7.43 (ddd *J* = 8.5, 5.5, 2.8 Hz, 2 H).

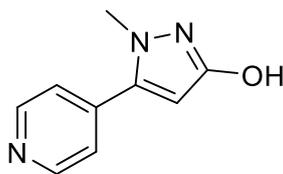
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 36.2 (CH₃), 91.4 (CH), 115.9 (d, *J* = 21.9 Hz, CH), 126.3 (d, *J* = 3.2 Hz, C_{quart}), 130.6 (d, *J* = 8.3 Hz, CH), 144.8 (C_{quart}), 163.0 (d, *J* = 249.5 Hz, C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 193 (11), 192 ([M]⁺, 100), 191 (47), 147 (20), 121 (19), 120 (28), 101 (13).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3125 (w), 2986 (w), 2934 (w), 2907 (w), 1695 (w), 1606 (w), 1597 (w), 1558 (s), 1521 (m), 1506 (m), 1483 (w), 1476 (w), 1449 (w), 1381 (w), 1319 (w), 1290 (w), 1279 (w), 1261 (w), 1221 (m), 1182 (w), 1159 (m), 1117 (w), 1096 (w), 1026 (w), 1005 (w), 841 (m), 812 (m), 795 (s), 777 (m), 748 (w), 723 (w), 696 (w), 677 (w), 654 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₀H₁₀FN₂O [M+H]⁺: 193.0772; gef.: 193.0771.

6.4.2.10 3-Hydroxy-1-methyl-5-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol (5j)



$C_9H_9N_3O$

[175.19]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:5) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 60 mg (342 μ mol, 68 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.11 (Ethylacetat).

Smp.: Zersetzung bei 205 °C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 3.69 (s, 3 H), 5.74 (s, 1 H), 7.27–7.51 (m, 2H), 8.40–8.75 (m, 2 H), 9.73 (s, 1 H).

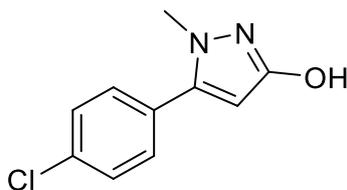
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 37.0 (CH₃), 91.4 (CH), 122.5 (CH, br) 137.7 (C_{quart}), 140.8 (C_{quart}), 149.4 (CH), 160.1 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 176 (12), 175 ([M]⁺, 100), 174 (23), 130 (12), 119 (13), 117 (11), 104 (14), 103 (12), 78 (11), 76 (13), 51 (15).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2987 (w), 2963 (w), 2903 (w), 2847 (w), 1604 (w), 1537 (s), 1518 (m), 1479 (w), 1449 (w), 1414 (w), 1319 (m), 1287 (w), 1229 (w), 1170 (w), 1101 (w), 1081 (w), 1028 (w), 1016 (w), 989 (w), 829 (m), 791 (s), 773 (w), 669 (m), 648 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₉H₁₁N₃O [M+H]⁺: 176.0818; gef.: 176.0822.

6.4.2.11 5-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyrazol (5k)



C₁₀H₉ClN₂O

[208.65]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 77 mg (369 µmol, 74 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.21 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: Zersetzung bei 246 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.70 (s, 3 H), 5.71 (s, 1 H), 7.31–7.38 (m, 2 H), 7.41–7.48 (m, 2 H).

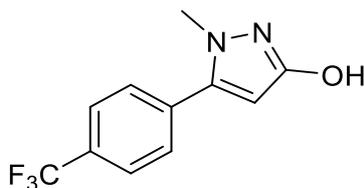
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 36.4 (CH₃), 91.8 (CH), 129.3 (CH), 130.2 (CH).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 210 ([³⁷Cl-M]⁺, 32), 209 (26), 208 ([³⁵Cl-M]⁺, 100), 207 (47), 172 (11), 163 (12), 138 (15), 137 (18), 136 (32), 102 (22), 101 (29), 75 (24), 74 (10).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3057 (w), 2930 (w), 2849 (w), 1601 (w), 1553 (w), 1514 (w), 1477 (w), 1450 (w), 1368 (w), 1317 (w), 1287 (w), 1269 (w), 1233 (w), 1198 (w), 1184 (w), 1155 (w), 1119 (w), 1090 (m), 1069 (w), 1042 (w), 1001 (w), 949 (w), 881 (w), 839 (m), 810 (w), 793 (w), 772 (s), 748 (w), 719 (w), 694 (w), 652 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₀H₁₀³⁵ClN₂O [M+H]⁺: 209.0476; gef.: 209.0478.

6.4.2.12 5-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyrazol (5I)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 80 mg (330 μ mol, 66%) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.38 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 223 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.73 (s, 3 H), 5.77 (s, 1 H), 7.45–7.63 (m, 2 H), 7.64–7.82 (m, 2 H).

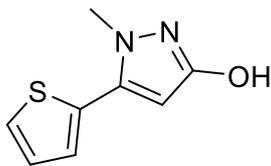
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 36.6 (CH₃), 92.0 (CH), 111.2 (d, $J = 1664.2$ Hz, C_{quart}), 125.9 (t, $J = 3.6$ Hz, CH), 129.2 (CH), 131.1 (d, $J = 32.8$ Hz, C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 144.3 (C_{quart}), 161.7 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 243 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3001 (w), 2972 (w), 2915 (w), 1620 (w), 1555 (w), 1518 (w), 1491 (w), 1449 (w), 1317 (s), 1283 (w), 1167 (m), 1123 (s), 1109 (s), 1063 (w), 1020 (w), 1005 (w), 845 (s), 826 (w), 795 (w), 775 (m), 743 (w), 698 (w), 652 (w), 606 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₁H₁₀F₃N₂O [M+H]⁺: 243.0740; gef.: 243.0742.

6.4.2.13 3-Hydroxy-1-methyl-5-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol (5m)



$C_8H_8N_2OS$

[180.23]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 51 mg (283 μ mol, 57 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.48 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: Zersetzung bei 132 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 3.71 (s, 3 H), 5.67 (s, 1 H), 7.17 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 9.72 (s, 1 H).

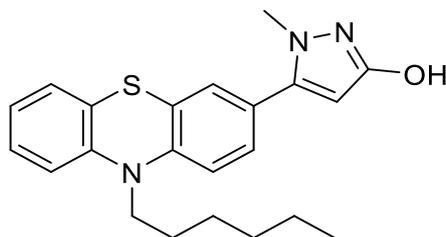
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 37.0 (CH₃), 90.7 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 131.0 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 159.8 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 181 (11), 180 ([M]⁺, 100), 179 (14), 135 ([C₇H₇N₂O]⁺, 12), 109 (25), 108 ([C₆H₄S]⁺, 26).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3047 (w), 2941 (w), 2862 (w), 1589 (w), 1524 (m), 1506 (w), 1489 (w), 1435 (w), 1414 (w), 1308 (w), 1294 (w), 1263 (w), 1238 (w), 1202 (w), 1144 (w), 1096 (w), 1067 (w), 1020 (w), 955 (w), 853 (w), 839 (w), 775 (w), 746 (m), 681 (s), 665 (w), 652 (w), 631 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₈H₉N₂OS [M+H]⁺: 181.0430, gef.: 181.0430.

6.4.2.14 5-(10-Hexyl-10H-phenothiazin-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-ol (5n)



[379.52]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 108 mg (285 μ mol, 57 %) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.25 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 205 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 0.82 (q, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 0.97–1.03 (m, 2 H), 1.15 (m, 1 H), 1.25 (m, 3 H), 1.33–1.43 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 3.55–3.62 (m, 2 H), 3.89 (m, 1 H), 4.47 (m, 3 H), 5.57 (s, 1 H), 6.91–7.31 (m, 5 H), 7.59 (dd, *J* = 42.3, 8.1 Hz, 2 H), 9.64 (s, 1 H).

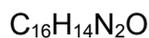
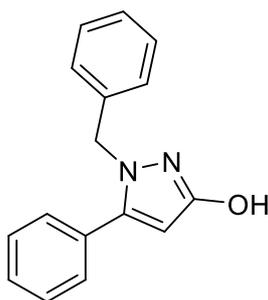
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 13.9 (CH₃), 20.0 (CH₃), 22.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 30.9 (CH₂), 36.7 (CH), 46.6 (CH), 62.8 (CH₂), 67.2 (CH₂), 115.7 (CH), 122.8 (C_{quart}), 123.1 (CH), 123.9 (CH), 126.6 (C_{quart}), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 131.5 (C_{quart}), 144.3 (C_{quart}), 144.7 (C_{quart}), 159.9 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 381 (23), 380 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3306 (w), 2924 (w), 2870 (w), 1549 (w), 1456 (m), 1445 (m), 1368 (w), 1333 (w), 1308 (w), 1281 (w), 1242 (w), 1196 (w), 1171 (w), 1146 (w), 1121 (w), 1086 (w), 1042 (m), 945 (w), 924 (w), 881 (w), 851 (w), 839 (w), 816 (w), 789 (w), 746 (s), 719 (w), 658 (w), 623 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₂H₂₆N₃OS [M+H]⁺: 380.1791; gef.: 380.1790.

6.4.2.15 1-Benzyl-5-(3-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-pyrazol (5o)



[250.30]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 62 mg (248 μ mol, 50 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.28 (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1).

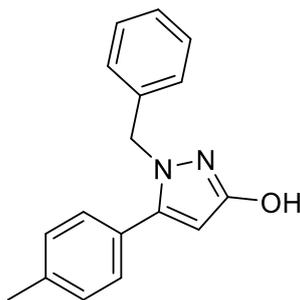
Smp.: 185 °C **Lit.**: 185–186 °C.²¹⁶

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 5.12 (s, 2 H), 5.70 (s, 1 H), 6.96–7.05 (m, 2 H), 7.18–7.32 (m, 3 H), 7.36–7.48 (m, 5 H), 9.84 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 51.9 (CH₂), 91.5 (CH), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 130.3 (C_{quart}), 138.2 (C_{quart}), 144.6 (C_{quart}), 160.6 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 251 (10), 250 ([M]⁺, 56), 249 (35), 173 ([C₁₀H₉N₂O]⁺, 21), 146 (12), 102 ([C₈H₆]⁺, 11), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 77 ([C₆H₅]⁺, 10), 65 (12).

6.4.2.16 1-Benzyl-5-tolyl-1*H*-pyrazol-3-ol (5p)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 64 mg (242 μ mol, 24 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.43 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 125 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 2.32 (s, 3 H), 5.08 (d, *J* = 9.8 Hz, 2 H), 5.65 (s, 1 H), 6.98–7.04 (m, 2 H), 7.21–7.39 (m, 5 H), 9.80 (s, 1 H).

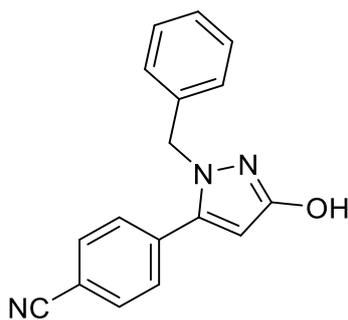
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 20.8 (CH₃), 51.8 (CH₂), 91.3 (CH), 126.5 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (C_{quart}), 138.0 (C_{quart}), 138.4 (C_{quart}), 144.6 (C_{quart}), 160.6 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 265 ([C₁₇H₁₇N₂O]⁺, 100), 291 (40), 353 (38), 555 (84), 617 (30).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3084 (w), 3061 (w), 2956(w), 2922 (w), 1577 (w), 1525 (m), 1494 (w), 1448 (m), 1419 (w), 1367 (w), 1334 (w), 1319 (w), 1298 (w), 1286 (w), 1263 (w), 1236 (w), 1202 (w), 1176 (w), 1159 (w), 1111 (w), 1097 (w), 1080 (w), 1028 (w), 1001 (w), 968 (w), 952 (w), 918 (w), 864 (w), 825 (s), 813 (w), 777 (m), 750 (w), 700 (s), 669 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₁₇N₂O [M+H]⁺: 265.1335; gef.: 265.1337.

6.4.2.17 4-(1-Benzyl-3-hydroxy-1*H*-pyrazol-5-yl)benzonnitril (5q)



$C_{17}H_{13}N_3O$

[275.31]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 46 mg (167 μ mol, 17 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.13 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

Smp.: 171 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 5.17 (s, 2 H), 5.84 (s, 1 H), 6.97–7.01 (m, 2 H), 7.21–7.31 (m, 3 H), 7.59–7.63 (m, 2 H), 7.88–7.92 (m, 2 H), 10.00 (s, 1 H).

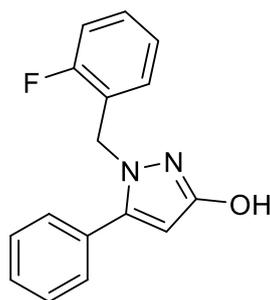
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 52.3 (CH₂), 92.7 (CH), 111.0 (C_{quart}), 118.5 (C_{quart}), 126.6 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 132.8 (CH), 134.7 (C_{quart}), 137.9 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 160.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 276 ([C₁₇H₁₄N₃O]⁺, 100), 343 (23), 442 (18).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3066 (w), 2947 (w), 2937 (w), 1732 (w), 1598 (w), 1585 (w), 1541 (w), 1514 (w), 1489 (m), 1436 (m), 1413 (w), 1382 (w), 1375 (w), 1359 (w), 1315 (w), 1244 (s), 1236 (s), 1209 (w), 1157 (w), 1130 (m), 1103 (w), 1082 (m), 1066 (m), 1049 (w), 1016 (m), 995 (w), 931 (w), 914 (w), 902 (w), 866 (w), 856 (w), 831 (w), 808 (w), 786 (w), 758 (s), 744 (m), 702 (s), 665 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₁₄N₃O [M+H]⁺: 276.1131; gef.: 276.1135.

6.4.2.18 1-(2-Fluorbenzyl)-3-hydroxy-5-phenyl-1H-pyrazol (5r)



[268.29]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 110 mg (410 μ mol, 82 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.35 (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1).

Smp.: 178 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 5.21 (s, 2 H), 5.75 (s, 1 H), 6.98–7.02 (m, 1 H), 7.02–7.06 (m, 1 H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.23 (ddd, *J* = 7.5, 5.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2 H), 7.39 (q, *J* = 2.9 Hz, 3 H), 11.71 (s, 1 H).

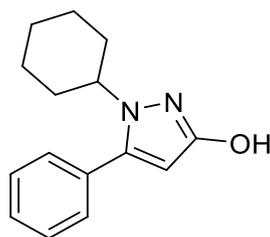
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 46.4 (d, *J* = 5.0 Hz, CH₂), 92.4 (CH), 115.3 (d, *J* = 21.0 Hz, CH), 124.6 (d, *J* = 3.6 Hz, CH), 124.7 (d, *J* = 14.4 Hz, C_{quart}), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (d, *J* = 8.1 Hz, CH), 130.2 (C_{quart}), 146.7 (C_{quart}), 160.6 (d, *J* = 491.8 Hz, C_{quart}), 160.6 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 269 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2970 (w), 2932 (w), 2835 (w), 1603 (w), 1564 (w), 1516 (w), 1487 (m), 1454 (w), 1323 (w), 1306 (w), 1225 (m), 1190 (w), 1160 (w), 1089 (w), 1072 (w), 1028 (w), 990 (w), 827 (w), 810 (w), 760 (s), 746 (s), 695 (m), 647 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₁₄FN₂O [M+H]⁺: 269.1085; gef.: 269.1090.

6.4.2.19 1-Cyclohexyl-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-pyrazol (5s)



[242.32]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 58 mg (239 μ mol, 48 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.73 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 180 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.25 (td, J = 12.6, 11.7, 6.4 Hz, 3 H), 1.63 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 1.78–1.94 (m, 4 H), 1.99 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1 H), 3.94 (tt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 7.34–7.41 (m, 2 H), 7.45 (td, J = 5.4, 2.1 Hz, 3 H), 11.89 (s, 1 H).

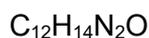
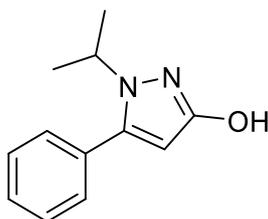
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 25.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 33.1 (CH₂), 57.7 (CH), 91.1 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 131.1 (C_{quart}), 144.7 (C_{quart}), 161.7 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 242 ([M]⁺, 28), 173 (34), 161 (18), 160 ([C₉H₈N₂O]⁺, 100), 159 (11), 103 (11), 77 (14).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3057 (w), 2951 (w), 2928 (w), 2853 (w), 1557 (m), 1510 (m), 1466 (w), 1450 (m), 1414 (w), 1375 (w), 1339 (w), 1302 (w), 1265 (w), 1200 (w), 1150 (w), 1030 (w), 1013 (w), 984 (w), 889 (w), 824 (w), 779 (w), 750 (s), 696 (s), 662 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₅H₁₈N₂O [M+H]⁺: 243.1492; gef.: 243.1499.

6.4.2.20 3-Hydroxy-1-isopropyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol (5t)



[202.26]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV2** zu 64 mg (316 μ mol, 63 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.70 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 198 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 4.41 (p, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 7.34–7.40 (m, 2 H), 7.41–7.51 (m, 3 H).

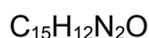
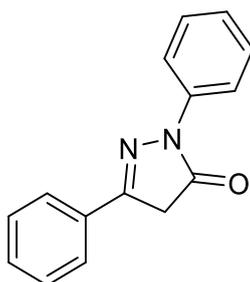
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 22.6 (CH₃), 49.8 (CH), 91.1 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 131.0 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 161.9 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 203 (8), 202 ([M]⁺, 58), 188 (12), 187 ([C₁₁H₁₁N₂O]⁺, 100), 160 ([C₉H₈N₂O]⁺, 40), 159 (39), 144 (13), 103 (19), 102 (18), 77 (25).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2978 (w), 2934 (w), 1580 (w), 1560 (s), 1514 (m), 1456 (w), 1418 (w), 1369 (w), 1306 (w), 1265 (w), 1215 (w), 1177 (w), 1130 (w), 1034 (w), 845 (w), 779 (w), 745 (s), 700 (s), 662 (w), 631 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₂H₁₅N₂O [M+H]⁺: 203.1179; gef.: 203.1183.

6.4.2.21 2,5-Diphenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (5u)



[236.27]

In einen 25 ml Rundkolben wurden Phenylhydrazin **4f** (0.5 mmol, 54 mg) und Ytterbiumtriflat (0.05 mmol, 31 mg) vorgelegt. Phenylpropioisäureethylester **3a** (0.5 mmol, 88 mg) wurde hinzugegeben und mit insgesamt 1.5 ml DME und 1.5 ml EtOH in den Reaktionskolben gespült. Anschließend wurde bei 80 °C für 20 h lang gerührt, bevor das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) zu 14 mg (59 μ mol, 12 %) als gelber Feststoff erhalten wurde.

R_f: 0.12 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

Smp.: 125 °C. **Lit.**: 110-128 °C.²¹⁷

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 2 H), 7.19–7.25 (m, 1 H), 7.40–7.51 (m, 5 H), 7.72–7.82 (m, 2 H), 7.94–8.02 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 39.8 (CH₂), 119.1 (CH), 123.1 (C_{quart}), 125.4 (CH), 126.0 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 130.9 (C_{quart}), 154.7 (C_{quart}), 170.3 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 237 ([M+H]⁺, 17), 236 ([M]⁺, 100), 105 ([C₆H₅N₂]⁺, 31), 103 ([C₈H₇]⁺, 66), 91 ([C₆H₅N]⁺, 50), 77 ([C₆H₅]⁺, 75).

6.5 Darstellung der Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole 9, 10, 11

6.5.1 Allgemeine Versuchsvorschrift AV3 und experimentelle Daten

In einem ausgeheizten und sekurierten 10 mL Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.01 mmol, 7 mg) sowie Kupfer(I)-iodid (0.02 mmol, 4 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß weitere drei Mal sekuriert. Es wurde DME (0.9 mL) zugegeben und 10 min lang bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (1.00 mmol, 138 mg) und Aryliodid **1** (0.50 mmol) wurde das Reaktionsgemisch auf 40 °C erhitzt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde über 12 h (1.0 mL Spritze, 0.050 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) Ethylpropiolat (**2**) (1.00 mmol, 98 mg) gelöst in DME (0.6 mL) zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 40 °C gerührt. Nach der Zugabe von Methanol (1.5 mL) und Hydrazin **4** wurde bei 100 °C 16 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 25 °C abgekühlt, Elektrophil **6**/**7**/**8** hinzugegeben und für 2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Mittels Flaschentechnik erfolgte die säulenchromatografische Reinigung an Silicagel mit Gradienten aus *n*-Hexan und Ethylacetat. Weiterführende experimentelle Details sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22: Experimentelle Details zur Synthese von Pyrazolen **9**, **10**, **11**.

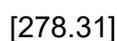
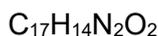
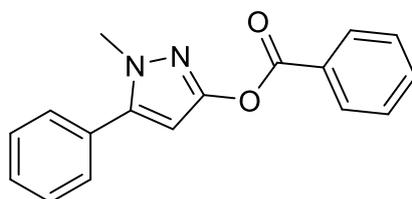
Eintrag	Aryliodid 1	Hydrazin 4	Elektrophil 6/7/8	Produkt 9/10/11
1	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 µmol)	Methylhydrazin (4a) 23.0 mg (499 µmol)	Benzoylchlorid (6a) 70.0 mg (498 µmol)	9a 70.0 mg (402 µmol, 80 %)
2	1-Iod-4-methylbenzol (1f) 218 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	Benzoessäureanhydrid (6b) 226 mg (999 µmol)	9b 206 mg (705 µmol, 71 %)
3	1-Fluor-4-iodbenzol (1k) 222 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	Benzoessäureanhydrid (6b) 226 mg (999 µmol)	9c 74.0 mg (250 µmol, 25 %)
4	1-Iod-4-methoxybenzol (1j) 117 mg (500 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	Benzoessäureanhydrid (6b) 226 mg (999 µmol)	9d 43.0 mg (139 µmol, 13 %)
5	Iodbenzol (1a) 204 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	4-Cyanobenzoylchlorid (6c) 165 mg (997 µmol)	9e 79.0 mg (260 µmol, 26 %)

Experimentarteil

6	Iodbenzol (1a) 204 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	Furan-2-carbonylchlorid (6d) 130 mg (996 µmol)	9f 176 mg (656 µmol, 66 %)
7	1-Iod-4-methylbenzol (1f) 218 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	Essigsäureanhydrid (6e) 102 mg (999 µmol)	9g 72.0 mg (313 µmol, 31 %)
8	4-Iod-1,1'-biphenyl (1q) 280 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	4-Methoxybenzoyl chlorid (6f) 170 mg (997 µmol)	9h 173 mg (450 µmol, 45 %)
9	1-Iod-4-methylbenzol (1f) 218 mg (1000 µmol)	(2-Fluorbenzyl) hydrazin dihydrochlorid (4c) 213 mg (1000 µmol)	Benzoessäureanhydrid (6b) 226 mg (999 µmol)	9i 166 mg (430 µmol, 43 %)
10	Iodbenzol (1a) 204 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	Benzylbromid (7a) 171 mg (1000 µmol)	10a 91 mg (344 µmol, 34 %)
11	1-Iod-4-methylbenzol (1f) 218 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	Allylbromid (7b) 121 mg (1000 µmol)	10b 78.0 mg (342 µmol, 34 %)
12	1-Fluor-4-iodbenzol (1k) 222 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	Dansylchlorid (8) 270 mg (1001 µmol)	10c 161 mg (378 µmol, 38 %)
13	Iodbenzol (1a) 204 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	3,3-Dimethylallylbromid (7c) 149 mg (1000 µmol)	10d 50.0 mg (206 µmol, 20 %)
14	Iodbenzol (1a) 204 mg (1000 µmol)	Methylhydrazin (4a) 46.0 mg (998 µmol)	3,3-Dimethylallylbromid (7c) 149 mg (1000 µmol)	11 76.0 mg (342 µmol, 34 %)

6.5.2 Spektroskopische Daten der 3-Acyloxy- und Alkyloxy-pyrazole 9, 10 und 11

6.5.2.1 1-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-ylbenzoat (9a)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 90 mg (323 μmol , 64 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f: 0.25 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.85 (s, 3 H), 6.34 (s, 1 H), 7.37–7.57 (m, 7 H), 7.58–7.70 (m, 1 H), 8.18–8.29 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.5 (CH₃), 96.8 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (C_{quart}), 130.4 (C_{quart}), 130.5 (CH), 133.8 (CH), 145.1 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}), 164.1 (C_{quart}).

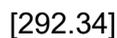
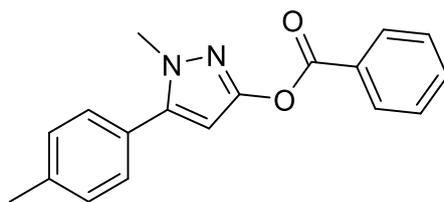
MS (ESI, m/z (%)): 280 (10), 279 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3061 (w), 3034 (w), 2945 (w), 2853 (w), 1742 (m), 1601 (w), 1541 (w), 1495 (w), 1477 (w), 1466 (w), 1439 (m), 1379 (w), 1314 (w), 1244 (s), 1177 (w), 1148 (w), 1084 (w), 1069 (w), 1047 (w), 1024 (w), 995 (w), 935 (w), 918 (w), 907 (w), 881 (w), 860 (w), 787 (w), 758 (m), 696 (s), 669 (w), 642 (w), 625 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 279.1128; gef.: 279.1133.

EA: Ber. für C₁₇H₁₅N₂O₂ [278.3]: C 73.37, H 5.07, N 10.07; gef.: C 72.95, H 5.07, N 9.80.

6.5.2.2 1-Methyl-5-tolyl-1H-pyrazol-3-ylbenzoat (9b)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 206 mg (705 μ mol, 71%) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.80 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 72 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 2.37 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.34 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.62 (dd, 2 H), 7.82 (m, 1 H), 8.12 (m, 2 H).

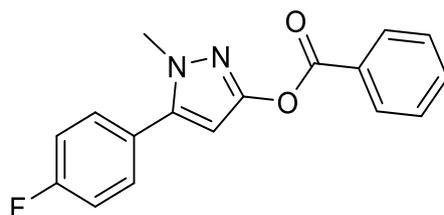
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 21.6 (CH₃), 37.5 (CH₃), 96.5 (CH), 127.1 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (C_{quart}), 129.4 (CH), 130.3 (CH), 133.7 (CH), 138.9 (C_{quart}), 145.0 (C_{quart}), 154.0 (C_{quart}), 163.9 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 293 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3037 (w), 2949 (w), 2918 (w), 2854 (w), 1735 (s), 1597 (w), 1500 (m), 1473 (w), 1442 (m), 1406 (w), 1382 (w), 1315 (w), 1290 (w), 1247 (s), 1178 (w), 1143 (w), 1114 (w), 1082 (m), 1068 (m), 1049 (m), 1022 (m), 999 (m), 974 (w), 939 (w), 862 (w), 827 (m), 802 (w), 765 (s), 709 (s), 686 (w), 642 (w).

EA: Ber. für C₁₈H₁₆N₂O₂ [M+H]⁺: C 73.95, H 5.52, N 9.58; gef.: C 73.81, H 5.46, N 9.37.

6.5.2.3 5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylbenzoat (9c)



$C_{17}H_{13}FN_2O_2$

[296.30]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 74 mg (249 μ mol, 25 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.26 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

Smp.: 68 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.82 (s, 3 H), 6.32 (s, 1 H), 7.15–7.19 (m, 2 H), 7.43–7.46 (m, 2 H), 7.48–7.53 (m, 2 H), 7.61–7.65 (m, 1 H), 8.20–8.25 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.4 (CH₃), 96.9 (CH), 116.1 (CH, d, *J* = 21.2 Hz), 126.5 (C_{quart}, d, *J* = 3.6 Hz), 128.7 (CH), 129.8 (C_{quart}, d, *J* = 142.0 Hz), 130.5 (CH), 130.9 (CH, d, *J* = 8.4 Hz), 133.9 (CH), 144.0 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}), 162.2 (C_{quart}), 164.1 (C_{quart}).

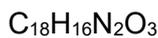
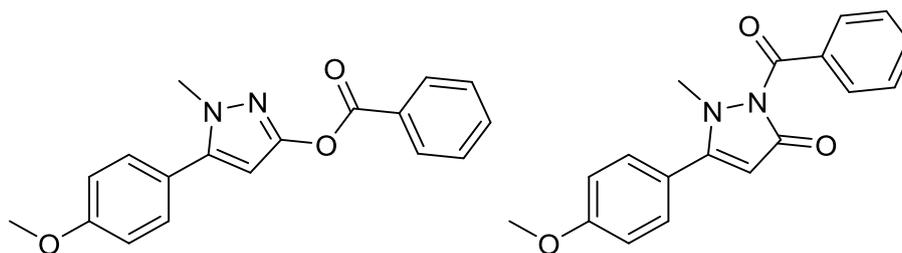
MS (ESI, m/z (%)): 297 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3167 (w), 3059 (w), 3007 (w), 2949 (w), 2856 (w), 2702 (w), 1747 (s), 1651 (w), 1599 (w), 1585 (w), 1543 (w), 1519 (m), 1500 (s), 1440 (m), 1427 (w), 1406 (w), 1406 (w), 1382 (w), 1361 (w), 1344 (w), 1311 (w), 1300 (w), 1246 (s), 1224 (s), 1195 (w), 1176 (s), 1151 (s), 1080 (m), 1062 (s), 1049 (m), 1020 (s), 1014 (m), 1001 (m), 956 (m), 935 (w), 835 (s), 796 (m), 767 (m), 700 (s), 686 (s), 657 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₁₄FN₂O₂ [M+H]⁺: 297.1034; gef.: 297.1037.

EA: Ber. für C₁₇H₁₃FN₂O₂ [296.3]: C 68.91, H 4.42, N 9.45; gef.: C 68.10, H 4.80, N 10.03.

6.5.2.4 5-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylbenzoat (**9d**)



[308.34]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt als Gemisch der Konstitutionsisomere (**9d**:**9d'** = 1:1) gemäß der **AV3** zu 43 mg (139 μ mol, 14 %) als farbloser Feststoff isoliert werden. Die gezeigten NMR-Daten beziehen sich auf das Isomer **9d** (links).

R_f: 0.64 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 71 °C.

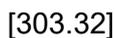
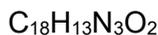
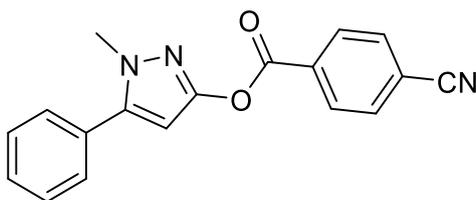
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.28 (s, 1 H), 6.98–7.02 (m, 2 H), 7.37–7.41 (m, 2 H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.61–7.65 (m, 1 H), 8.23 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 37.4 (CH₃), 55.5 (CH₃), 96.4 (CH), 114.4 (CH), 122.8 (C_{quart}), 126.8 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (C_{quart}), 130.5 (CH), 133.8 (CH), 144.9 (C_{quart}), 149.9 (C_{quart}), 160.3 (C_{quart}), 164.1 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 309 ([M+H]⁺, 100).

EA: Ber. für C₁₈H₁₆N₂O₃ [308.3]: C 74.60, H 4.96, N 7.25; gef.: C 74.57, H 4.93, N 7.14.

6.5.2.5 1-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl 4-cyanobenzoat (9e)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 79 mg (260 μ mol, 26 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.34 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

Smp.: 145 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.85 (s, 3 H), 6.34 (s, 1 H), 7.47 (m, 5 H), 7.81 (m, 2 H), 8.33 (m, 2 H).

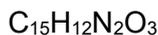
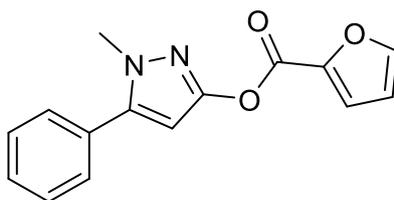
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.8 (CH₃), 96.7 (CH), 117.6 (C_{quart}), 118.1 (C_{quart}), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 130.3 (C_{quart}), 131.1 (CH), 132.7 (CH), 133.3 (C_{quart}), 145.5 (C_{quart}), 154.1 (C_{quart}), 162.6 (C_{quart}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3676 (w), 2954 (w), 2883 (w), 2245 (w), 1737 (m), 1541 (w), 1496 (w), 1473 (w), 1438 (m), 1419 (w), 1402 (w), 1384 (w), 1363 (w), 1305 (w), 1276 (s), 1263 (s), 1222 (w), 1176 (w), 1147 (w), 1099 (m), 1076 (w), 1051 (w), 995 (w), 902 (w), 850 (m), 783 (m), 754 (s), 696 (s), 684 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₈H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺: 304.1081; gef.: 304.1084.

EA: Ber. für C₁₈H₁₃N₃O₂ [303.3]: C 71.28, H 4.32, N 13.28; gef.: C 70.58, H 4.22, N 13.59.

6.5.2.6 1-Methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl furan-2-carboxylat (9f)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 176 mg (656 μ mol, 66 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.25 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

Smp.: 97 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.83 (s, 3 H), 6.33 (s, 1 H), 6.59 (dd, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.46 (m, 5 H), 7.68 (dd, 1 H).

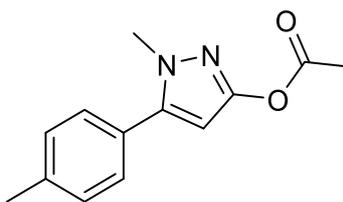
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.2 (CH₃), 96.5 (CH), 112.2 (CH), 119.9 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.0 (C_{quart}), 143.4 (C_{quart}), 144.9 (C_{quart}), 147.4 (CH), 153.4 (C_{quart}), 155.5 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 269 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3138 (w), 3057 (w), 3024 (w), 2992 (w), 2945 (w), 2851 (w), 2826 (w), 1744 (s), 1578 (w), 1541 (w), 1495 (m), 1468 (m), 1439 (s), 1391 (m), 1287 (s), 1233 (w), 1173 (s), 1094 (s), 1076 (m), 1055 (w), 1015 (m), 1012 (m), 993 (w), 926 (m), 883 (w), 837 (w), 756 (s), 698 (s), 667 (m).

EA: Ber. für C₁₅H₁₂N₂O₃ [268.3]: C 67.16, H 4.51, N 10.44; gef.: C 66.50, H 4.15, N 10.37.

6.5.2.7 1-Methyl-5-tolyl-1H-pyrazol-3-ylacetat (9g)



[230.27]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 72 mg (313 μmol , 31 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.14 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

Smp.: 164 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.36 (s, 6 H), 3.75 (s, 3 H), 6.41 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H).

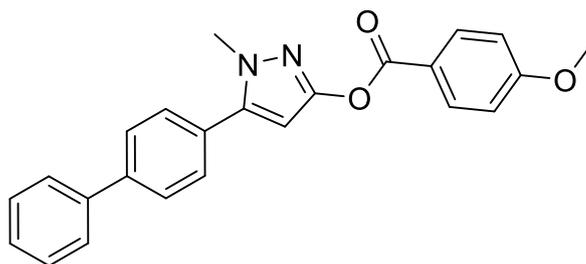
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 20.7 (CH₃), 21.2 (CH₃), 34.6 (CH₃), 91.1 (CH), 125.1 (CH), 129.2 (CH), 130.5 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 145.4 (C_{quart}), 149.6 (C_{quart}), 165.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 231 (100) [C₁₃H₁₅N₂O₂⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3161 (w), 2939 (w), 2920 (w), 1766 (m), 1539 (w), 1519 (s), 1506 (m), 1436 (m), 1423 (m), 1367 (m), 1309 (w), 1290 (w), 1278 (w), 1192 (s), 1168 (s), 1118 (w), 1082 (w), 1043 (w), 1012 (m), 958 (w), 904 (m), 850 (w), 825 (m), 796 (s), 684 (m), 617 (m).

EA: Ber. für C₁₃H₁₄N₂O₂ [230.3]: C 67.81, H 6.13, N 12.17; gef.: C 67.64, H 5.95, N 11.97.

6.5.2.8 5-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl 4-methoxybenzoat (9h)



[384.44]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 173 mg (450 μmol , 45 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.28 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 170 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.86 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 6.60 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.44 (m, 3 H), 7.65 (m, 4 H), 7.88 (m, 2 H), 8.16 (m, 2 H).

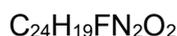
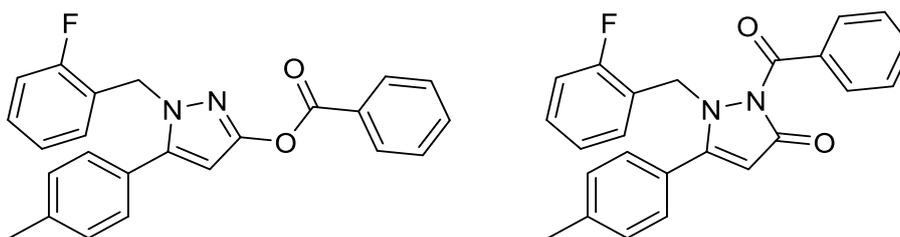
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 35.0 (CH₃), 55.6 (CH₃), 91.8 (CH), 114.2 (CH), 120.1 (C_{quart}), 125.6 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 132.5 (C_{quart}), 140.4 (C_{quart}), 140.8 (C_{quart}), 145.8 (C_{quart}), 149.3 (C_{quart}), 161.6 (C_{quart}), 164.5 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 385 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3153 (w), 2971 (w), 2943 (w), 2900 (w), 2885 (w), 2845 (w), 1749 (m), 1735 (w), 1598 (m), 1592 (w), 1505 (w), 1492 (m), 1460 (w), 1440 (w), 1417 (w), 1363 (w), 1315 (w), 1244 (s), 1178 (w), 1159 (s), 1120 (w), 10080 (m), 1043 (s), 1018 (s), 1004 (s), 954 (m), 912 (w), 844 (s), 819 (w), 790 (w), 758 (s), 746 (m), 729 (s), 677 (m), 661 (w).

EA: Ber. für C₂₄H₂₀N₂O₃ [384.4]: C 74.98, H 5.24, N 7.29; gef.: C 74.97, H 5.27, N 7.23.

6.5.2.9 1-(Fluorbenzyl)-5-tolyl-1*H*-pyrazol-3-ylbenzoat (**9i**)



[386.43]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt als Gemisch der Konstitutionsisomere (**9i**:**9i'** = 4:3) gemäß der **AV3** zu 166 mg (430 μ mol, 43 %) als farbloser Feststoff isoliert werden. Die gezeigten NMR-Daten beziehen sich auf das Hauptisomer **9i** (links).

R_f: 0.34 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

Smp.: 128 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.38 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 6.97–7.14 (m, 4 H), 7.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 7.46–7.56 (m, 3 H), 7.70–7.74 (m, 2 H), 8.07–8.13 (m, 2 H).

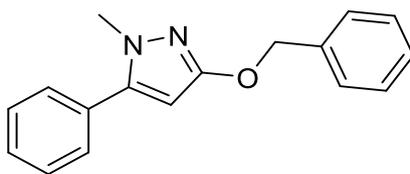
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4 (CH₃), 45.4 (CH₂), 91.9 (CH), 115.2 (C_{quart}), 115.5 (C_{quart}), 124.7 (C_{quart}), 125.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 129.6 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 130.8 (CH), 134.4 (C_{quart}), 137.9 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}), 161.7 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 387 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3174 (w), 3061 (w), 3034 (w), 3020 (w), 2945 (w), 2920 (w), 2868 (w), 1961 (w), 1905 (w), 1747 (m), 1616 (w), 1600 (w), 1585 (w), 1543 (w), 1523 (m), 1502 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1440 (m), 1417 (w), 1363 (w), 1317 (w), 1303 (w), 1246 (s), 1228 (s), 1211 (m), 1178 (m), 1139 (m), 1112 (w), 1097 (w), 1058 (s), 1014 (m), 997 (m), 854 (m), 935 (w), 860 (w), 842 (w), 821 (m), 779 (m), 758 (s), 732 (m), 698 (s), 688 (s), 669 (m).

EA: Ber. für C₂₄H₁₉FN₂O₂ [386.4]: C 74.60, H 4.96, N 7.25; gef.: C 74.57, H 4.93, N 7.14.

6.5.2.10 3-(Benzyloxy)-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol (10a)



C₁₇H₁₆N₂O

[264.33]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 91 mg (344 µmol, 34 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f: 0.60 (Petrolether/Aceton 4:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 3.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 5.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.30–7.51 (m, 10 H).

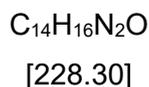
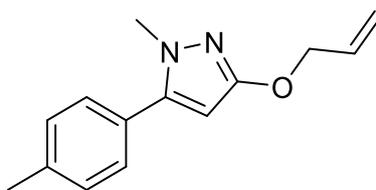
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 37.1 (CH₃), 71.0 (CH₂), 91.1 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 130.7 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 145.5 (C_{quart}), 162.1 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 265 ([M+H]⁺, 100), 91 (68).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3088 (w), 3061 (w), 3061 (w), 3030 (w), 2938 (w), 2880 (w), 2830 (w), 2799 (w), 1721 (w), 1547 (m), 1504 (s), 1481 (m), 1450 (m), 1439 (m), 1362 (m), 1331 (w), 1312 (w), 1279 (w), 1225 (w), 1155 (w), 1070 (w), 1022 (w), 1007 (m), 995 (w), 978 (w), 916 (w), 851 (w), 748 (s), 696 (s), 669 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₁₇N₂O [M+H]⁺: 265.1335; gef.: 265.1340.

6.5.2.11 3-(Allyloxy)-1-methyl-5-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol (10b)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 78 mg (342 µmol, 34 %) als gelbes Öl werden.

R_f: 0.25 (Petrolether/Aceton 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.40 (d, *J* = 0.7 Hz, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.69 (dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 2 H), 5.26 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1 H), 5.42 (dq, *J* = 17.3, 1.7 Hz, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 6.09 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1 H), 7.19–7.34 (m, 5 H).

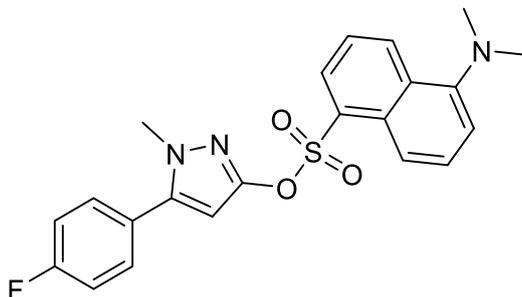
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4 (CH₃), 37.0 (CH₃), 69.8 (CH₂), 90.7 (CH), 117.7 (CH₂), 127.8 (C_{quart}), 128.7 (CH), 129.5 (CH), 133.6 (CH), 138.7 (C_{quart}), 145.4 (C_{quart}), 162.0 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 229 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3076 (w), 3019 (w), 2980 (w), 2922 (w), 2872 (w), 1709 (w), 1663 (w), 1649 (w), 1618 (w), 1555 (w), 1512 (s), 1476 (m), 1452 (m), 1420 (m), 1364 (w), 1344 (w), 1307 (w), 1283 (w), 1229 (w), 1213 (w), 1184 (w), 1157 (w), 1113 (w), 1067 (w), 1022 (w), 999 (m), 924 (m), 824 (s), 758 (m), 719 (w), 685 (w), 667 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₄H₁₇N₂O [M+H]⁺: 229.1335; gef.: 229.1338.

6.5.2.12 5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonat (10c)



$C_{22}H_{20}FN_3O_3S$

[425.48]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 161 mg (378 μ mol, 38 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.12 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

Smp.: 92 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.93 (s, 6 H), 3.66 (s, 3 H), 5.84 (s, 1 H), 7.06–7.15 (m, 2 H), 7.25–7.31 (m, 3 H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 1 H), 8.29 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H).

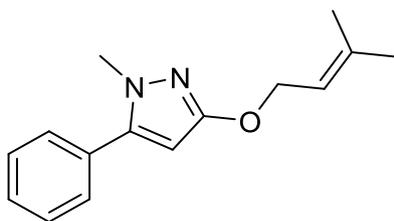
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 37.6 (CH₃), 45.7 (CH₃), 96.5 (CH), 115.9 (CH), 116.0 (CH), 116.2 (CH), 125.8 (C_{quart}), 125.9 (C_{quart}), 129.1 (CH), 129.7 (C_{quart}), 130.3 (C_{quart}), 130.7 (CH), 130.9 (CH), 131.3 (CH), 131.6 (C_{quart}), 132.1 (CH), 148.2 (C_{quart}, d, *J* = 619.0 Hz), 161.5 (C_{quart}), 164.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 426 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2945 (w), 2930 (w), 2907 (w), 2872 (w), 2835 (w), 2787 (w), 1732 (w), 1715 (w), 1609 (w), 1587 (w), 1570 (w), 1558 (w), 1493 (m), 1460 (w), 1431 (m), 1418 (w), 1398 (w), 1373 (w), 1352 (s), 1321 (w), 1296 (w), 1225 (m), 1204 (w), 1180 (s), 1157 (m), 1144 (m), 1094 (w), 1076 (w), 1055 (w), 1015 (w), 999 (w), 945 (w), 839 (s), 810 (s), 785 (s), 741 (m), 714 (s), 687 (m), 677 (w), 623 (s).

HRMS (ESI) ber. für C₂₂H₂₁FN₃O₃S [M+H]⁺: 426.1282; gef.: 426.1282.

6.5.2.13 1-Methyl-3-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-5-phenyl-1H-pyrazol (10d)



C₁₅H₁₈N₂O

[242.32]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 50 mg (206 µmol, 20 %) als gelbes Öl isoliert werden.

R_f: 0.26 (Petrolether/Aceton 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.74–1.77 (m, 3 H), 1.80 (q, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.64–4.74 (m, 2 H), 5.54 (tdq, *J* = 7.1, 2.8, 1.4 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 7.33–7.52 (m, 5 H).

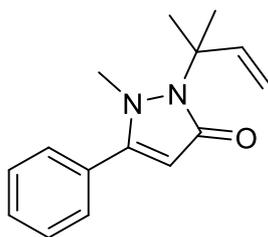
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 18.3 (CH₃), 26.0 (CH₃), 37.1 (CH₃), 65.7 (CH₂), 91.0 (CH), 119.9 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 130.9 (C_{quart}), 138.5 (C_{quart}), 145.3 (C_{quart}), 162.3 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 243 ([M+H]⁺, 100), 175 (50).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2972 (w), 2930 (w), 2914 (w), 1724 (w), 1672 (w), 1607 (w), 1578 (w), 1547 (m), 1504 (s), 1477 (m), 1452 (m), 1439 (m), 1377 (w), 1366 (w), 1325 (w), 1279 (w), 1227 (w), 1153 (w), 1125 (w), 1113 (w), 1096 (w), 1069 (w), 1043 (w), 1018 (w), 995 (m), 966 (w), 920 (w), 845 (w), 824 (w), 750 (s), 700 (s), 669 (w), 631 (w).

EA: Ber. für C₁₅H₁₈N₂O [242.3]: C 74.35, H 7.49, N 11.56; gef.: C 74.34, H 7.72, N 11.33.

6.5.2.14 1-Methyl-2-(2-methylbut-3-en-2-yl)-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (11)



$C_{15}H_{18}N_2O$

[242.32]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV3** zu 76 mg (314 μ mol, 31 %) als gelbes Öl werden.

R_f: 0.25 (Petrolether/Aceton 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.51 (s, 6 H), 3.72 (s, 3 H), 5.07–5.28 (m, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.18 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 7.31–7.48 (m, 5 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 26.8 (CH₃), 37.2 (CH₃), 80.1 (C_{quart}), 95.5 (CH), 113.5 (CH₂), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 130.9 (C_{quart}), 144.0 (CH), 144.0 (C_{quart}), 159.4 (C_{quart}).

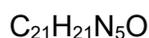
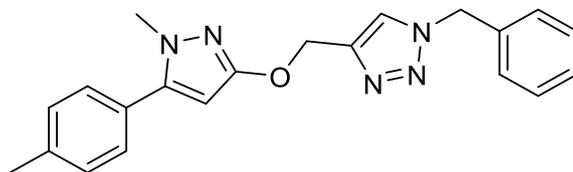
MS (ESI, m/z (%)): 243 ([M+H]⁺, 100), 175 (50).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3084 (w), 3061 (w), 2980 (w), 2934 (w), 2879 (w), 1724 (w), 1657 (w), 1607 (w), 1578 (w), 1545 (m), 1495 (s), 1449 (m), 1435 (m), 1375 (w), 1362 (w), 1337 (w), 1279 (w), 1227 (w), 1172 (w), 1134 (m), 1065 (w), 1036 (w), 1016 (w), 991 (w), 920 (w), 878 (w), 799 (w), 758 (s), 698 (s), 669 (m).

EA: Ber. für C₁₅H₁₈N₂O [242.3]: C 74.35, H 7.49, N 11.56; gef.: C 74.34, H 7.72, N 11.33.

6.6 Darstellung von 1,2,3-Triazolen 13

6.6.1.1 1-Benzyl-4-(((1-methyl-5-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol (13a)



In einem ausgeheizten und sekurierten 10 mL Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.01 mmol, 7 mg) sowie Kupfer(I)-iodid (0.02 mmol, 4 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß weitere drei Mal sekuriert. Es wurde DME (0.9 mL) zugegeben und 10 min lang bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (1.00 mmol, 138 mg) und 1-Iod-4-methylbenzol **1f** (0.50 mmol, 109 mg) wurde das Reaktionsgemisch auf 60 °C erhitzt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde über 2 h (1.0 mL Spritze, 0.50 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) Ethylpropiolat (**2**) (1.00 mmol, 98 mg) gelöst in DME (0.6 mL) zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 60 °C gerührt. Nach der Zugabe von Methanol (1.5 mL) und Methylhydrazin **4a** (0.50 mmol, 23 mg) wurde bei 100 °C 16 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 25 °C abgekühlt, Propargylbromid **7d** (1.0 mmol, 119 mg) hinzugegeben und für 20 h lang gerührt. Nach der Zugabe von Benzylazid **12** (1.0 mmol, 133 mg) wurde abschließend bei 50 °C für 72 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt zu 56 mg (156 µmol, 31 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.19 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 100 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.40 (d, *J* = 4.9 Hz, 3 H), 3.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 5.71 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.27 (td, *J* = 5.0, 3.9, 2.1 Hz, 4 H), 7.32–7.40 (m, 3 H), 7.59 (s, 1 H).

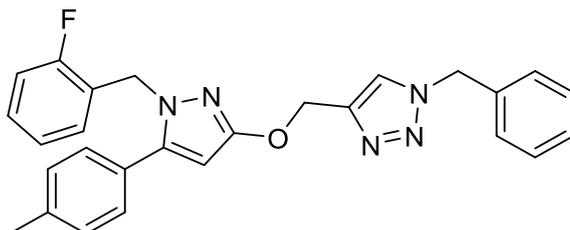
¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz): δ 21.4 (CH₃), 37.0 (CH₃), 54.3 (CH₂), 62.7 (CH₂), 90.7 (CH), 123.1 (CH), 127.8 (C_{quart}), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 134.7 (C_{quart}), 138.7 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 145.4 (C_{quart}), 161.7 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 359 ([M]⁺, 4), 188 (59), 187 ([C₁₁H₁₁N₂O]⁺, 66), 173 ([C₁₀H₁₁N₃]⁺, 40), 144 (38), 143 (12), 116 ([C₉H₈]⁺, 19), 115 (36), 91 ([C₇H₇]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3129 (w), 3092 (w), 3034 (w), 2984 (w), 2926 (w), 2874 (w), 1699 (w), 1549 (w), 1514 (s), 1476 (w), 1452 (m), 1435 (w), 1422 (w), 1368 (w), 1335 (w), 1310 (w), 1279 (w), 1227 (w), 1206 (w), 1182 (w), 1157 (w), 1123 (w), 1070 (w), 1051 (m), 1030 (w), 1016 (w), 1001 (m), 972 (w), 916 (w), 847 (w), 824 (m), 800 (w), 766 (m), 750 (m), 710 (w), 694 (w), 667 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₂₂N₅O [M+H]⁺: 360.1819; gef.: 360.1822.

6.6.1.2 1-Benzyl-4-(((1-(2-fluorbenzyl)-5-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol (13b)



In einem ausgeheizten und sekurierten 10 mL Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.02 mmol, 14 mg) sowie Kupfer(I)-iodid (0.04 mmol, 8 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß weitere drei Mal sekuriert. Es wurde DME (1.0 mL) zugegeben und 10 min lang bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (2.00 mmol, 276 mg) und 1-Iod-4-methylbenzol **1f** (1.0 mmol, 218 mg) wurde das Reaktionsgemisch auf 60 °C erhitzt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde über 2 h (1.0 mL Spritze, 0.50 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) Ethylpropiolat (**2**) (2.00 mmol, 196 mg) gelöst in DME (1.0 mL) zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 60 °C gerührt. Nach der Zugabe von Methanol (2.0 mL) und (2-Fluorbenzyl)hydrazin dihydrochlorid **4c** (1.0 mmol, 213 mg) wurde bei 100 °C 16 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 25 °C abgekühlt, Propargylbromid **7d** (2.0 mmol, 238 mg) hinzugegeben und für 20 h lang gerührt. Nach der Zugabe von Benzylazid **12** (2.0 mmol, 266 mg) wurde abschließend bei 50 °C für 72 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) konnte das Produkt zu 100 mg (220 µmol, 22 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.28 (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1).

Smp.: 85 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.37 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 5.33 (d, *J* = 0.5 Hz, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 5.78 (s, 1 H), 6.92 (td, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 6.96–7.06 (m, 2 H), 7.19 (s, 3 H), 7.21–7.25 (m, 3 H), 7.36 (dd, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 4 H), 7.52 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz): δ 21.4 (CH₃), 46.7 (CH₂, d, *J* = 4.9 Hz), 54.3 (CH₂), 62.5 (CH₂), 91.7 (CH), 115.2 (CH, d, *J* = 21.0 Hz), 123.5 (CH), 124.4 (CH, d, *J* = 3.8 Hz), 125.3 (C_{quart}, d, *J* = 14.5 Hz), 127.4 (C_{quart}), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH, d, *J* = 4.2 Hz), 129.1 (CH, d, *J* = 8.2 Hz), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 134.7 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 144.6 (C_{quart}), 146.6 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}, d, *J* = 246.4 Hz), 162.2 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 454.2 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3142 (w), 3088 (w), 3065 (w), 3034 (w), 2963 (w), 2926 (w), 2870 (w), 1728 (w), 1699 (w), 1616 (w), 1587 (w), 1555 (w), 1512 (s), 1489 (m), 1456 (s), 1433 (w), 1412 (w), 1371 (w), 1360 (w), 1331 (w), 1304 (w), 1281 (w), 1227 (m), 1188 (w), 1175 (w), 1157 (w), 1111 (w), 1096 (w), 1051 (m), 1042 (m), 1030 (w), 1003 (w), 974 (w), 959 (w), 947 (w), 937 (w), 918 (w), 851 (w), 839 (m), 822 (s), 804 (w), 760 (s), 727 (s), 702 (m), 677 (w), 667 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₇H₂₅FN₅O [M+H]⁺: 454.2038; gef.: 454.2042.

6.7 Darstellung der β -Aminoenoate 15

6.7.1 Allgemeine Versuchsvorschrift AV4 und experimentelle Daten

In einem ausgeheizten und sekurierten 10 mL Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.01 mmol, 7.00 mg) sowie Kupfer(I)-iodid (0.02 mmol, 4 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß weitere drei Mal sekuriert. Es wurde DME (0.9 mL) zugegeben und 10 min lang bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (1.00 mmol, 138 mg) und Aryliodid **1** (0.50 mmol) wurde das Reaktionsgemisch auf 40 °C erhitzt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde über 12 h (1.0 mL Spritze, 0.050 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) Ethylpropiolat (**2**) (1.00 mmol, 98.0 mg) gelöst in DME (0.6 mL) zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 40 °C gerührt. Nach der Zugabe von Ethanol (1.5 mL) und Amin **14** wurde bei 100 °C 16 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Mittels Flaschentechnik erfolgte die säulenchromatografische Reinigung an Silicagel mit Gradienten aus *n*-Hexan und Ethylacetat. Weiterführende experimentelle Details sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Experimentelle Details zur Synthese der β -Aminoenoate **15**.

Eintrag	Aryliodid 1	Amin 14	Produkt 15
1	Iodbenzol (1a)	Pyrrolidin (14a)	15a
	102 mg (500 μ mol)	36.0 mg (506 μ mol)	118 mg (481 μ mol, 96 %)
2	1-Iod-2-methylbenzol (1b)	Pyrrolidin (14a)	15b
	109 mg (500 μ mol)	36.0 mg (506 μ mol)	50.0 mg (193 μ mol, 39 %)
3	1-Iod-2-methoxybenzol (1c)	Pyrrolidin (14a)	15c
	117 mg (500 μ mol)	36.0 mg (506 μ mol)	107 mg (389 μ mol, 78 %)
4	1-Chlor-2-iodbenzol (1d)	Pyrrolidin (14a)	15d
	119 mg (499 μ mol)	36.0 mg (506 μ mol)	94.0 mg (336 μ mol, 67 %)
5	1-Chlor-3-iodbenzol (1i)	Pyrrolidin (14a)	15e
	119 mg (499 μ mol)	36.0 mg (506 μ mol)	109 mg (390 μ mol, 78 %)
6	1-Iod-4-methylbenzol (1f)	Pyrrolidin (14a)	15f
	109 mg (500 μ mol)	36.0 mg (506 μ mol)	117 mg (451 μ mol, 90 %)

Experimentarteil

Eintrag	Aryliodid 1	Amin 14	Produkt 15
7	1-Iod-4-methoxybenzol (1j) 117 mg (500 μ mol)	Pyrrolidin (14a) 36.0 mg (506 μ mol)	15g 103 mg (374 μ mol, 75 %)
8	4-Iodbenzonitril (1g) 114 mg (498 μ mol)	Pyrrolidin (14a) 36.0 mg (506 μ mol)	15h 86.0 mg (379 μ mol, 64 %)
9	1-Brom-4-iodbenzol (1h) 141 mg (498 μ mol)	Pyrrolidin (14a) 36.0 mg (506 μ mol)	15i 115 mg (355 μ mol, 71 %)
10	1-Fluor-4-iodbenzol (1k) 111 mg (500 μ mol)	Pyrrolidin (14a) 36.0 mg (506 μ mol)	15j 118 mg (448 μ mol, 90 %)
11	4-Iodpyridin (1l) 102 mg (498 μ mol)	Pyrrolidin (14a) 36.0 mg (506 μ mol)	15k 77.0 mg (313 μ mol, 63 %)
12	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μ mol)	Piperidin (14b) 43.0 mg (505 μ mol)	15l 117 mg (451 μ mol, 90 %)
13	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μ mol)	Azepan (14c) 50.0 mg (504 μ mol)	15m 123 mg (450 μ mol, 90 %)
14	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μ mol)	L-Prolin-methylester- hydrochlorid (14d) 83.0 mg (501 μ mol)	15n^a 89.0 mg (280 μ mol, 56 %)
15	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μ mol)	L-Prolin-methylester- hydrochlorid (14d) 83.0 mg (501 μ mol)	15o 99.0 mg (326 μ mol, 65 %)
16	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μ mol)	Morpholin (14e) 44.0 mg (505 μ mol)	15p 72.0 mg (276 μ mol, 55 %)
17	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μ mol)	Diethylamin (14f) 37.0 mg (506 μ mol)	15q 88.0 mg (356 μ mol, 71 %)
18	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μ mol)	Piperazin (14g) 21.0 mg (244 μ mol)	15r 36.0 mg (83 μ mol, 34 %)
19	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μ mol)	Benzylamin (14h) 54.0 mg (504 μ mol)	15s 82.0 mg (291 μ mol, 58 %)

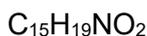
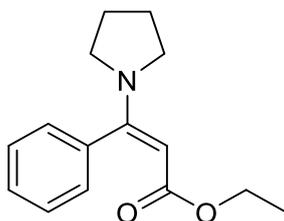
Experimentaltteil

Eintrag	Aryliodid 1	Amin 14	Produkt 15
20	Iodbenzol (1a) 204 mg (1000 μmol)	Tryptamin (14i) 160 mg (999 μmol)	15t 215 mg (643 μmol , 64 %)
21	Iodbenzol (1a) 102 mg (500 μmol)	2,2-Diethoxyethan-1-amin (14j) 67.0 mg (503 μmol)	15u 89.0 mg (290 μmol , 58 %)
22	4-Iodbenzonnitril (1g) 114 mg (498 μmol)	2,2-Diethoxyethan-1-amin (14j) 67.0 mg (503 μmol)	15v 73.0 mg (237 μmol , 47 %)

[a] Nach einer Umesterung findet sich anstelle des Methylesters ein Ethylester im Produkt.

6.7.2 Spektroskopische Daten der β -Aminoenoate 15

6.7.2.1 Ethyl-(*E*)-3-phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15a)²¹⁸



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 118 mg (481 μmol , 96 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.34 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

Smp.: 58 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.88 (s, 4 H), 3.13 (s, 4 H), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.18–7.24 (m, 2 H), 7.45–7.32 (m, 3 H).

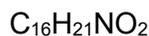
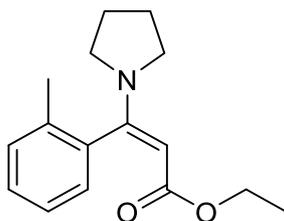
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.4 (CH₃), 25.3 (CH₂), 48.9 (CH₂), 58.2 (CH₂), 85.2 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 137.8 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 168.0 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 246 (10), 245 ([M]⁺, 55), 244 (27), 216 ([C₁₃H₁₄NO₂]⁺, 54), 200 ([C₁₃H₁₄NO]⁺, 41), 198 (19), 173 (37), 172 ([C₁₂H₁₄N]⁺, 100), 170 (12), 144 (13), 131 ([C₉H₇O]⁺, 23), 130 ([C₉H₆O]⁺, 15), 115 (10), 103 (25), 77 (14), 70 ([C₄H₈N]⁺, 34).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3057 (w), 2972 (w), 2941 (w), 2900 (w), 2862 (w), 1697 (m), 1651 (w), 1609 (w), 1557 (s), 1501 (w), 1481 (w), 1460 (w), 1420 (m), 1377 (w), 1350 (w), 1339 (w), 1327 (w), 1315 (w), 1300 (w), 1261 (w), 1250 (w), 1227 (w), 1182 (w), 1121 (s), 1105 (s), 1076 (w), 1040 (s), 1026 (m), 989 (m), 970 (w), 928 (w), 918 (w), 897 (w), 868 (w), 842 (w), 787 (m), 777 (s), 743 (w), 721 (w), 706 (m), 677 (w), 644 (w).

EA: Ber. für C₁₅H₁₉NO₂ [245.3]: C 73.44; H 7.81; N 5.71; Gef.: C 73.16; H 7.60; N 5.43.

6.7.2.2 Ethyl-(*E*)-3-(pyrrolidin-1-yl)-3-(*o*-tolyl)acrylat (15b)



[259.35]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 50.0 mg (193 μ mol, 39 %) als oranges Öl isoliert werden.

R_f: 0.31 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.73–2.10 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.67–3.38 (m, 4H), 3.89 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 7.03–7.09 (m, 1 H), 7.17–7.25 (m, 2 H).

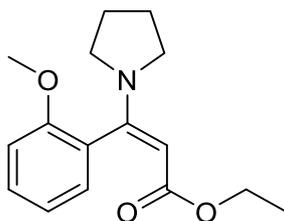
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.6 (CH₃), 19.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 47.5–49.5 (CH₂, br), 58.3 (CH₃), 85.0 (CH), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 129.9 (CH), 134.5 (C_{quart}), 137.9 (C_{quart}), 160.1 (C_{quart}), 167.9 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 261 (19), 260 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2974 (w), 2930 (w), 2868 (w), 1694 (w), 1663 (w), 1606 (w), 1557 (s), 1481 (w), 1443 (w), 1416 (w), 1373 (w), 1341 (w), 1261 (w), 1182 (w), 1126 (s), 1103 (m), 1047 (m), 997 (w), 988 (w), 972 (w), 941 (w), 868 (w), 789 (w), 766 (m), 731 (w), 675 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₂NO₂ [M+H]⁺: 260.1645; gef.: 260.1649.

6.7.2.3 Ethyl-(*E*)-3-(2-methoxyphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15c)



$C_{16}H_{21}NO_3$

[275.35]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 107 mg (389 μ mol, 78 %) als gelbes Öl isoliert werden.

R_f : 0.15 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.87 (s, 4 H), 3.18 (s, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.90 (qd, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 6.91–7.02 (m, 2 H), 7.04–7.12 (m, 1 H), 7.34 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, 1 H).

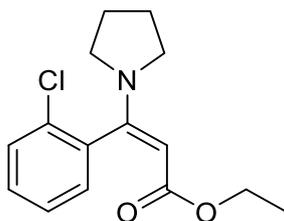
^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.6 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48.4 (CH₂), 55.9 (CH₃, d, *J* = 2.1 Hz), 58.2 (CH₂), 84.9 (CH), 111.2 (CH), 120.8 (CH), 127.1 (C_{quart}), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 155.8 (C_{quart}), 158.0 (C_{quart}), 168.0 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 277 (16), 276 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3069 (w), 2972 (w), 2899 (w), 2868 (w), 2837 (w), 1726 (w), 1692 (w), 1603 (w), 1584 (w), 1557 (s), 1497 (w), 1481 (w), 1456 (w), 1423 (w), 1373 (w), 1341 (w), 1296 (w), 1244 (m), 1180 (w), 1126 (s), 1103 (s), 1045 (m), 1024 (m), 999 (w), 988 (w), 974 (w), 934 (w), 918 (w), 895 (w), 864 (w), 845 (w), 789 (w), 752 (m), 677 (w), 648 (w).

EA: Ber. für C₁₆H₂₁NO₃ [275.4]: C 69.79, H 7.69 N 5.09; gef.: C 69.56, H 7.53 N 4.96.

6.7.2.4 Ethyl-(*E*)-3-(2-chlorphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15d)



C₁₅H₁₈ClNO₂

[279.76]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 94.0 mg (336 µmol, 67 %) als gelbes Öl isoliert werden.

R_f: 0.16 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.99 (d, *J* = 35.0 Hz, 4 H), 2.94–3.46 (m, 4 H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 7.17–7.24 (m, 1 H), 7.27–7.34 (m, 2 H), 7.38–7.44 (m, 1 H).

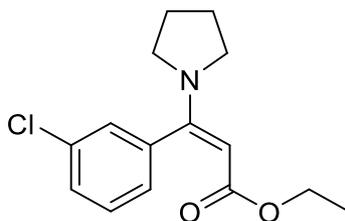
¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 14.5 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48.6 (CH₂), 58.4 (CH₂), 85.9 (CH), 126.9 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 131.9 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 157.3 (C_{quart}), 167.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 282 ([M (³⁷Cl)+H]⁺, 35), 280 ([M (³⁵Cl)+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2974 (w), 2949 (w), 2868 (w), 1692 (m), 1667 (w), 1599 (w), 1562 (s), 1477 (w), 1458 (w), 1420 (w), 1393 (w), 1371 (w), 1341 (w), 1298 (w), 1261 (w), 1229 (w), 1182 (w), 1126 (s), 1109 (s), 1059 (m), 1042 (m), 997 (w), 988 (w), 974 (w), 945 (w), 897 (w), 868 (w), 845 (w), 791 (w), 773 (w), 754 (m), 718 (w), 683 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₅H₁₉ClNO [M+H]⁺: 280.1099; gef.: 280.1103.

6.7.2.5 Ethyl-(*E*)-3-(3-chlorphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15e)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 109 mg (390 μ mol, 78 %) als bräunliches Öl isoliert werden.

R_f: 0.20 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.89 (s, 4 H), 3.12 (s, 4 H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.11 (ddd, *J* = 4.8, 3.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.20–7.24 (m, 1 H), 7.29–7.37 (m, 3 H).

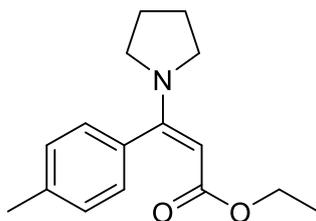
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃), 25.4 (CH₂), 49.0 (CH₂, br), 58.5 (CH₂), 85.9 (CH), 126.0 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 129.6 (CH), 134.2 (C_{quart}), 139.6 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}), 167.9 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 282 ([M (³⁷Cl)+H]⁺, 36), 280 ([M (³⁵Cl)+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3064 (w), 2976 (w), 2953 (w), 2899 (w), 2872 (w), 1691 (m), 1667 (w), 1651 (w), 1630 (w), 1599 (w), 1557 (s), 1477 (w), 1427 (w), 1404 (w), 1393 (w), 1371 (w), 1342 (w), 1296 (w), 1261 (w), 1231 (w), 1180 (w), 1128 (s), 1111 (m), 1096 (w), 1076 (w), 1045 (m), 999 (w), 976 (w), 916 (w), 899 (w), 868 (w), 854 (w), 781 (m), 731 (w), 702 (w), 691 (w), 656 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₅H₁₉ClNO₂ [M+H]⁺: 280.1099; gef.: 280.1098.

6.7.2.6 Ethyl-(*E*)-3-(pyrrolidin-1-yl)-3-(*p*-tolyl)acrylat (15f)



$C_{16}H_{21}NO_2$

[259.35]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 117 mg (451 μ mol, 90 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f: 0.17 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.67–2.04 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 2.90–3.45 (m, 4 H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 7.08–7.14 (m, 2 H), 7.17–7.23 (m, 2 H).

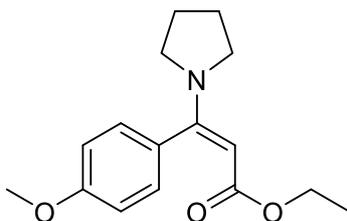
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.6 (CH₃), 21.5 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48–51 (CH₂, br), 58.3 (CH₂), 85.1 (CH), 127.5 (CH), 129.1 (CH), 134.9 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 161.3 (C_{quart}), 168.1 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 261 (16), 260 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2976 (w), 2872 (w), 1691 (w), 1663 (w), 1607 (w), 1557 (m), 1516 (w), 1481 (w), 1422 (w), 1369 (w), 1341 (w), 1296 (w), 1263 (w), 1182 (w), 1148 (w), 1126 (s), 1109 (s), 1045 (m), 997 (w), 974 (w), 866 (w), 820 (w), 789 (w), 681 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₂NO₂ [M+H]⁺: 260.1645; gef.: 260.1645.

6.7.2.7 Ethyl-(*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15g)



$C_{16}H_{21}NO_3$

[275.35]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 103 mg (374 μ mol, 75 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.65 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 88 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.88 (s, 4 H), 3.14 (s, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 6.89–6.96 (m, 2 H), 7.11–7.17 (m, 2 H).

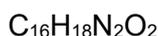
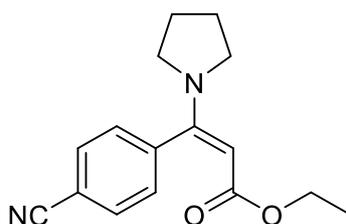
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃), 25.3 (CH₂), 45.9 (CH₂), 55.2 (CH₃), 58.2 (CH₂), 85.2 (CH), 113.6 (CH), 128.9 (CH), 129.9 (C_{quart}), 159.3 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}), 168.1 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 275 ([M]⁺, 2), 222 (15), 135 (100), 77 (10).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2972 (w), 2941 (w), 2895 (w), 2872 (w), 2839 (w), 1694 (m), 1682 (w), 1607 (w), 1553 (s), 1512 (m), 1504 (w), 1474 (w), 1458 (w), 1425 (m), 1377 (w), 1335 (w), 1290 (w), 1238 (w), 1172 (w), 1150 (w), 1121 (s), 1105 (s), 1036 (m), 995 (m), 970 (w), 939 (w), 924 (w), 905 (w), 872 (w), 847 (w), 831 (w), 812 (w), 787 (s), 733 (w), 687 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 276.1594; gef.: 276.1593.

6.7.2.8 Ethyl-(*E*)-3-(4-cyanophenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15h)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 86.0 mg (318 μ mol, 64 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.31 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

Smp.: 139 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.85–1.99 (m, 4 H), 2.92–3.32 (m, 4 H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 7.32–7.37 (m, 2 H), 7.67–7.73 (m, 2 H).

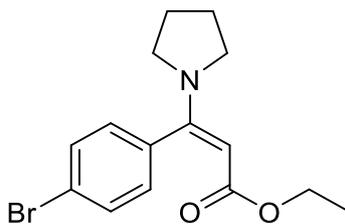
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 13.4 (CH₃), 24.2 (CH₂), 47.4 (CH₂), 57.5 (CH₂), 84.9 (CH), 111.0 (C_{quart}), 117.7 (C_{quart}), 127.5 (CH), 131.1 (CH), 141.6 (C_{quart}), 157.6 (C_{quart}), 166.7 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 270 ([M]⁺, 33), 242 ([C₁₄H₁₄N₂O₂]⁺, 17), 241 ([C₁₄H₁₃N₂O₂]⁺, 100), 225 ([C₁₄H₁₃N₂O]⁺, 44), 198 ([C₁₃H₁₄N₂]⁺, 37), 197 ([C₁₃H₁₃N₂]⁺, 78), 169 ([C₉H₁₅NO₂]⁺, 17), 156 (32), 128 ([C₉H₆N]⁺, 35), 70 ([C₄H₈N]⁺, 83).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2976 (w), 2953 (w), 2872 (w), 2226 (w), 1732 (w), 1680 (m), 1622 (w), 1607 (w), 1557 (s), 1504 (w), 1477 (w), 1443 (w), 1431 (w), 1404 (w), 1373 (w), 1344 (w), 1261 (m), 1231 (w), 1204 (m), 1184 (m), 1130 (s), 1109 (s), 1092 (m), 1042 (m), 1018 (m), 988 (w), 957 (w), 926 (w), 899 (w), 851 (m), 833 (m), 795 (s), 743 (w), 723 (w), 702 (w), 683 (w), 644 (w).

EA: Ber. für C₁₆H₁₈N₂O₂ [270.3]: C 71.09; H 6.71; N 10.36; Gef.: C 70.95; H 6.55; N 10.15.

6.7.2.9 Ethyl-(*E*)-3-(4-bromphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15i)



$C_{15}H_{18}BrNO_2$

[324.22]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 115 mg (355 μ mol, 71 %) als gelber Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.21 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

Smp.: 117 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.76–2.12 (m, 4 H), 2.95–3.35 (m, 4 H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.06–7.15 (m, 2 H), 7.49–7.56 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.6 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48.2–50.2 (CH₂, br), 58.5 (CH₂), 85.7 (CH), 122.4 (C_{quart}), 129.4 (CH), 131.6 (CH), 136.8 (C_{quart}), 159.7 (C_{quart}), 168.0 (C_{quart}).

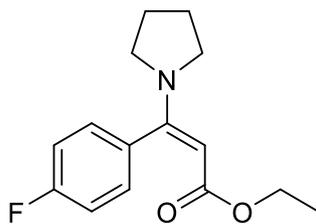
MS (ESI, m/z (%)): 327 (10), 326 ([M (⁸¹Br)+H]⁺, 100), 324 ([M (⁷⁹Br)+H]⁺, 94), 325 (15).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2972 (w), 2934 (w), 2895 (w), 2868 (w), 2845 (w), 1730 (w), 1684 (s), 1645 (w), 1595 (w), 1568 (m), 1553 (m), 1483 (w), 1450 (w), 1427 (m), 1393 (w), 1379 (w), 1339 (w), 1296 (w), 1263 (w), 1227 (w), 1180 (w), 1130 (s), 1101 (m), 1069 (m), 1047 (m), 1001 (m), 974 (w), 907 (w), 868 (w), 822 (m), 789 (m), 758 (w), 737 (w), 718 (w), 700 (w), 681 (w), 646 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₅H₁₉⁷⁹BrNO₂ [M+H]⁺: 324.0594; gef.: 324.0598.

EA: Ber. für C₁₅H₁₈BrNO₂ [324.2]: C 55.57; H 5.60; N 4.32; gef.: C 55.74; H 5.56; N 4.16.

6.7.2.10 Ethyl-(*E*)-3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15j)



$C_{15}H_{18}FNO_2$

[263.31]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 118 mg (448 μ mol, 90 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.10 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

Smp.: 94 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.77–2.07 (m, 4 H), 2.99 (s, 2 H), 3.19–3.31 (m, 2 H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.06–7.11 (m, 2 H), 7.17–7.21 (m, 2 H).

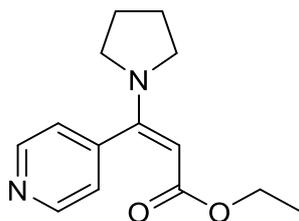
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.6 (CH₃), 25.4 (CH₂), 49.0 (CH₂ d, *J* = 179.4 Hz), 58.4 (CH₂), 85.7 (CH), 115.4 (d, *J* = 21.5 Hz), 129.5 (d, *J* = 8.3 Hz), 131.4 (d, *J* = 9.4 Hz, C_{quart}), 133.7 (d, *J* = 3.4 Hz, C_{quart}), 162.6 (d, *J* = 246.6 Hz, C_{quart}), 164.0 (d, *J* = 1223.1 Hz, C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 263 ([M]⁺, 55), 262 (21), 234 ([C₁₃H₁₃FNO₂]⁺, 48), 218 ([C₁₃H₁₃FNO]⁺, 34), 191 (31), 190 ([C₁₂H₁₃FN]⁺, 100), 162 (15), 149 (25), 148 (19), 122 (18), 121 (32), 120 (18), 101 (24), 70 ([C₄H₈N]⁺, 65).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2968 (w), 2943 (w), 2868 (w), 1686 (m), 1603 (w), 1553 (m), 1512 (m), 1474 (w), 1458 (w), 1431 (m), 1379 (w), 1335 (w), 1213 (w), 1175 (w), 1126 (s), 1105 (m), 1092 (m), 1038 (m), 1016 (w), 991 (w), 972 (w), 943 (w), 903 (w), 872 (w), 839 (w), 810 (w), 789 (m), 733 (w), 687 (w).

EA: Ber. für C₁₅H₁₈FNO₂ [263.3]: C 68.42; H 6.89; N 5.32; gef.: C 68.49; H 6.70; N 5.31.

6.7.2.11 Ethyl-(*E*)-3-(pyridin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (15k)



$C_{14}H_{18}N_2O_2$

[246.31]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 77.0 mg (313 μ mol, 63 %) als braunes Harz isoliert werden.

R_f: 0.10 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.84–2.10 (m, 4 H), 2.91–3.46 (m, 4 H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 7.14–7.23 (m, 2 H), 8.60–8.73 (m, 2 H).

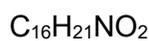
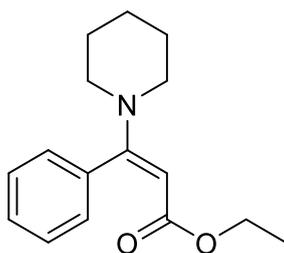
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.4 (CH₃), 25.4 (CH₂), 49.1 (CH₂), 58.6 (CH₂), 86.3 (CH), 122.8 (CH), 146.2 (C_{quart}), 150.0 (CH), 157.8 (C_{quart}), 167.7 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 248 (11), 247 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2986 (w), 2972 (w), 2943 (w), 2926 (w), 2889 (w), 2866 (w), 1684 (m), 1601 (w), 1560 (m), 1550 (m), 1547 (m), 1499 (w), 1474 (w), 1431 (w), 1412 (w), 1381 (w), 1333 (w), 1304 (w), 1173 (w), 1130 (s), 1105 (m), 1067 (w), 1038 (m), 1003 (w), 989 (w), 972 (w), 961 (w), 903 (w), 868 (w), 818 (m), 785 (m), 762 (w), 737 (w), 720 (w), 683 (w), 650 (w).

EA: Ber. für C₁₄H₁₈N₂O₂ [246.3]: C 68.27; H 7.37; N 11.37; gef.: C 67.98; H 7.28; N 11.10.

6.7.2.12 Ethyl-(*E*)-3-phenyl-3-(piperidin-1-yl)acrylat (**15I**)²¹⁸



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 117 mg (451 μ mol, 90 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

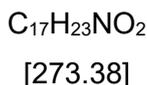
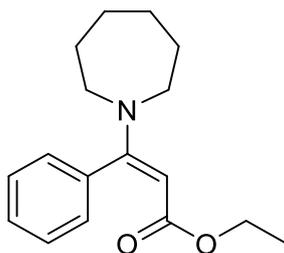
R_f: 0.36 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (td, $J = 7.1, 2.2$ Hz, 3 H), 1.54 (p, $J = 5.5$ Hz, 4 H), 1.58–1.64 (m, 2 H), 3.09 (t, $J = 5.4$ Hz, 4 H), 3.90 (qd, $J = 6.9$ Hz, 2.0 Hz, 2 H), 4.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 2 H), 7.38 (q, $J = 2.8$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.4 (CH₃), 24.4 (CH₂), 25.6 (CH₂), 48.9 (CH₂), 58.5 (CH₂), 88.4 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 137.0 (C_{quart}), 163.6 (C_{quart}), 168.3 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 261 (17), 260 ([M+H]⁺, 100).

6.7.2.13 Ethyl-(*E*)-3-(azepan-1-yl)-3-phenylacrylat (15m)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 123 mg (450 μ mol, 90 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f: 0.30 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.52–1.73 (m, 6H), 3.26 (s, 5H), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 7.16–7.24 (m, 2H), 7.34–7.47 (m, 3H).

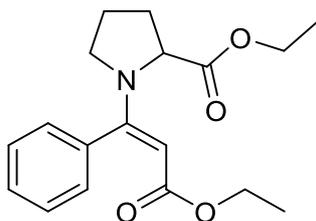
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.4 (CH₃), 26.8 (CH₂), 45.8 (CH₂), 50.7 (CH₂), 58.2 (CH₂), 84.7 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 137.0 (C_{quart}), 162.8 (C_{quart}), 168.1 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 275 (18), 274 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3057 (w), 2976 (w), 2927 (w), 2857 (w), 2683 (w), 1694 (w), 1661 (w), 1651 (w), 1649 (s), 1634 (w), 1606 (w), 1551 (s), 1516 (w), 1497 (w), 1474 (w), 1462 (w), 1443 (w), 1423 (w), 1369 (w), 1260 (w), 1209 (w), 1177 (w), 1150 (m), 1115 (s), 1096 (s), 1072 (w), 1049 (m), 1028 (w), 1001 (w), 964 (w), 907 (w), 883 (w), 856 (w), 775 (w), 741 (w), 721 (w), 698 (m), 674 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₂₄NO₂ [M+H]⁺: 274.1802; gef.: 274.1805.

6.7.2.14 Methyl-(*E*)-(3-ethoxy-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)-L-prolinat (15n)



$C_{18}H_{23}NO_4$

[317.39]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 89.0 mg (280 μ mol, 56 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.18 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

Smp.: 55 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.10–1.19 (m, 1 H), 1.92–2.19 (m, 4 H), 3.45 (t, $J = 39.5$ Hz, 2 H), 3.89 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.94–4.06 (m, 3 H), 4.82 (s, 1 H), 7.17 (d, $J = 28.4$ Hz, 2 H), 7.31–7.43 (m, 3 H).

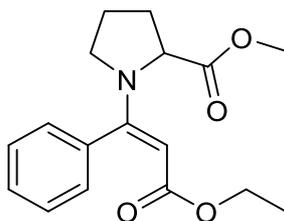
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.2 (CH₃), 23.4 (CH₂), 30.5 (CH₂), 46.0 (CH₂), 58.4 (CH₂), 61.1 (CH₃), 61.5 (CH₂), 88.0 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 133.7 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}), 167.7 (C_{quart}), 192.5 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 318 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2980 (w), 2934 (w), 2876 (w), 1732 (m), 1684 (w), 1597 (w), 1555 (w), 1449 (w), 1367 (w), 1329 (w), 1240 (w), 1194 (m), 1159 (w), 1096 (w), 1024 (w), 1001 (w), 941 (w), 932 (w), 756 (w), 716 (w), 689 (m), 648 (w).

EA: Ber. für C₁₈H₂₃NO₄ [317.4]: C 68.12, H 7.30, N 4.41; gef.: C 67.85, H 7.18, N 4.25.

6.7.2.15 Methyl-(*E*)-(3-ethoxy-3-oxo-1-phenylprop-1-en-1-yl)-L-prolinat (15o)



$C_{17}H_{21}NO_4$

[303.36]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) konnte das Produkt abweichend zur **AV4** ohne Ethanol als Lösungsmittel zu 99.0 mg (326 μ mol, 65 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f: 0.10 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.23 (s, 1 H), 3.28 (s, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.82 (s, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 19.5, 5.2 Hz, 2 H), 7.31–7.40 (m, 3 H).

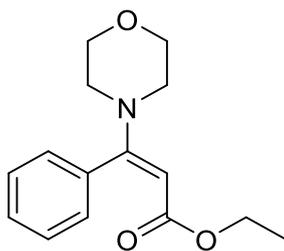
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃), 23.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 41.7 (CH₂), 49.0 (CH₃), 58.6 (CH₂), 61.1 (CH), 86.3 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 160.1 (C_{quart}), 162.3 (C_{quart}), 167.8 (C_{quart}), 194.4 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 304 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2976 (w), 2901 (w), 2884 (w), 1697 (w), 1607 (w), 1562 (m), 1499 (w), 1447 (w), 1410 (w), 1339 (w), 1265 (w), 1173 (w), 1152 (m), 1125 (s), 1094 (w), 1074 (w), 1045 (m), 1001 (w), 926 (w), 870 (w), 849 (w), 797 (w), 775 (w), 700 (w), 691 (w), 673 (w), 648 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 304.1543; gef.: 304.1545.

6.7.2.16 Ethyl-(*E*)-3-morpholino-3-phenylacrylat (15p)²¹⁹



C₁₅H₁₉NO₃

[261.32]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 72.0 mg (276 μmol, 55 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden

R_f: 0.33 (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1).

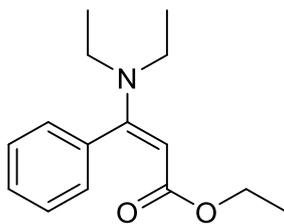
Smp.: 49 °C **Lit.**: 49–51 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 3.05 (t, *J* = 4.7 Hz, 4 H), 3.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H), 3.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.97 (s, 1 H), 7.25 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2 H), 7.39 (q, *J* = 3.0 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.3 (CH₃), 48.1 (CH₂), 58.8 (CH₂), 66.5 (CH₂), 90.9 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 136.0 (C_{quart}), 163.5 (C_{quart}), 167.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 263 (16), 262 ([M+H]⁺, 100).

6.7.2.17 Ethyl-(*E*)-3-(diethylamino)-3-phenylacrylat (15q)²²⁰



C₁₅H₂₁NO₂

[247.34]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 88.0 mg (356 µmol, 71 %) als gelbliches Öl isoliert werden.

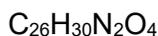
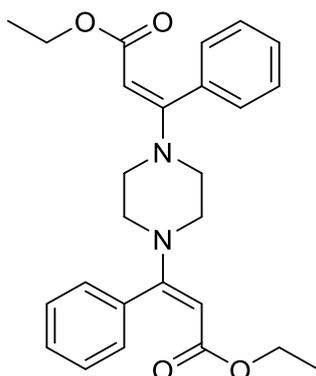
R_f: 0.28 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 3.14 (s, 4 H), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.81 (s, 1 H), 7.17–7.23 (m, 2 H), 7.36–7.45 (m, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 12.9 (CH₃), 14.4 (CH₃), 43.8 (CH₂), 58.3 (CH₂), 85.5 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 137.0 (C_{quart}), 162.0 (C_{quart}), 168.1 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 249 (16), 248 ([M+H]⁺, 100).

6.7.2.18 Diethyl-3,3'-(piperazine-1,4-diyl)(2*E*,2'*E*)-bis(3-phenylacrylat) (15r)



[434.54]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 36.0 mg (83 μ mol, 33 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.18 (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1).

Smp.: 169 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H), 3.10 (s, 8 H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 4 H), 4.95 (s, 2 H), 7.19–7.25 (m, 4 H), 7.38 (tt, *J* = 3.6, 2.6 Hz, 6 H).

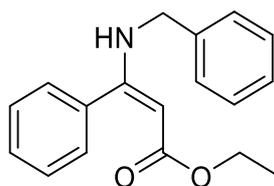
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.4 (CH₃), 47.3 (CH₂), 59.0 (CH₂), 91.2 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 136.1 (C_{quart}), 162.9 (C_{quart}), 167.7 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 434 ([M]⁺, 8), 389 (10), 361 (36), 243 (22), 230 (19), 219 (15), 218 (100), 217 (18), 216 (10), 204 (11), 185 (10), 184 (38), 172 (27), 171 (16), 170 (41), 158 (64), 144 (95), 131 (28), 130 (41), 117 (12), 115 (16), 105 (40), 103 (62), 91 (38), 77 (34), 59 (27).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3059 (w), 2972 (w), 2928 (w), 2895 (w), 2860 (w), 1734 (w), 1682 (m), 1580 (w), 1549 (m), 1495 (w), 1418 (w), 1369 (w), 1350 (w), 1252 (w), 1150 (m), 1128 (s), 1094 (w), 1032 (w), 1015 (m), 980 (w), 964 (w), 935 (w), 885 (w), 853 (w), 793 (w), 779 (m), 748 (w), 731 (w), 702 (w), 660 (w), 627 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₆H₃₀N₂O₄ [M+H]⁺: 435.2278; gef.: 435.2287.

6.7.2.19 Ethyl-(*E*)-3-(benzylamino)-3-phenylacrylat (15s)²²¹



C₁₈H₁₉NO₂

[281.36]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 82.0 mg (291 μmol, 58 %) als gelbes Öl isoliert werden.

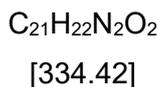
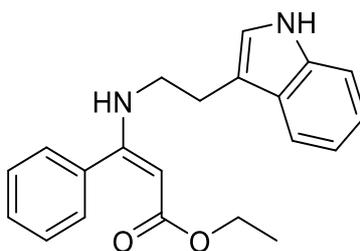
R_f: 0.35 (Petrolether/Aceton 4:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.28 (td, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 3 H), 4.15 (qd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2 H), 4.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 4.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.21–7.25 (m, 1 H), 7.27–7.31 (m, 2 H), 7.32–7.39 (m, 5 H), 8.90 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 14.7 (CH₃), 48.5 (CH₂), 58.9 (CH₂), 86.4 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 136.1 (C_{quart}), 139.4 (C_{quart}), 164.9 (C_{quart}), 170.5 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 283 (21), 282 ([M+H]⁺, 100).

6.7.2.20 Ethyl-(*E*)-3-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amin)-3-phenylacrylat (15t)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 215 mg (643 μ mol, 64 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.10 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

Smp.: 77 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.32–3.39 (m, 2 H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.02 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.15 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.20–7.27 (m, 3 H), 7.31 (ddd, *J* = 8.3, 6.0, 1.5 Hz, 3 H), 7.33–7.39 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H).

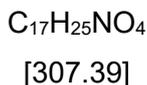
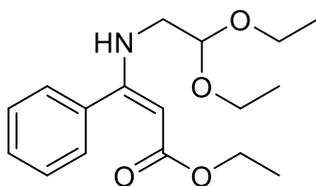
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.8 (CH₃), 27.4 (CH₂), 45.2 (CH₂), 58.8 (CH₂), 85.4 (CH), 111.3 (CH), 112.8 (C_{quart}), 118.6 (CH), 119.4 (CH), 122.1 (CH), 122.3 (CH), 127.3 (C_{quart}), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 136.4 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 165.0 (C_{quart}), 170.5 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 334 ([M]⁺, 3), 289 ([C₁₉H₁₇N₂O]⁺, 4), 204 ([C₁₂H₁₄NO₂]⁺, 35), 192 (30), 158 ([C₁₀H₁₀N₂]⁺, 100), 143 (78), 130 ([C₉H₈N]⁺, 59), 91 (34), 77 ([C₆H₅]⁺, 17).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3372 (w), 3325 (w), 3076 (w), 3057 (w), 2980 (w), 2964 (w), 2943 (w), 2926 (w), 2895 (w), 2870 (w), 2854 (w), 1630 (m), 1608 (m), 1574 (m), 1535 (w), 1512 (w), 1481 (w), 1456 (w), 1381 (w), 1362 (w), 1304 (w), 1283 (m), 1231 (w), 1173 (s), 1142 (m), 1123 (w), 1096 (w), 1042 (w), 1011 (w), 964 (w), 920 (w), 820 (w), 787 (m), 768 (w), 737 (m), 698 (s), 664 (m).

EA: Ber. für C₂₁H₂₂N₂O₂ [334.4]: C 75.42, H 6.63, N 8.38; gef.: C 75.55, H 6.50, N 8.19.

6.7.2.21 Ethyl-(*E*)-3-((2,2-diethoxyethyl)amino)-3-phenylacrylat (15u)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 89.0 mg (290 μ mol, 58 %) als farbloses Öl isoliert werden.

R_f: 0.15 (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.18 (td, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 6 H), 1.26 (td, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 3 H), 3.16 (dt, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 2 H), 3.42–3.54 (m, 2 H), 3.62 (pd, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 2 H), 4.09–4.22 (m, 2 H), 4.41 (td, *J* = 5.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.57–4.68 (m, 1 H), 7.36 (pt, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 5 H), 8.57 (s, 1 H).

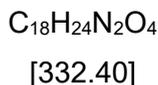
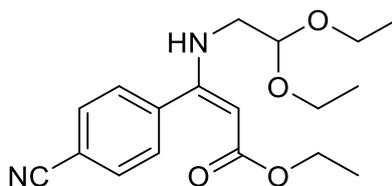
¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 14.8 (CH₃), 15.4 (CH₃), 47.4 (CH₂), 58.8 (CH₂), 62.9 (CH₂), 86.6 (CH), 102.0 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 129.3 (CH), 136.4 (C_{quart}), 164.5 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 309 (13), 308 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3279 (w), 2976 (w), 2930 (w), 2895 (w), 2880 (w), 1651 (w), 1611 (w), 1593 (m), 1574 (w), 1481 (w), 1445 (w), 1375 (w), 1364 (w), 1298 (m), 1246 (w), 1169 (s), 1152 (s), 1125 (m), 1096 (w), 1059 (m), 1047 (m), 1022 (m), 972 (w), 920 (w), 897 (w), 880 (w), 843 (w), 789 (w), 770 (m), 700 (m), 667 (w), 635 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₂₆NO₄ [M+H]⁺: 308.1856; gef.: 308.1863.

6.7.2.22 Ethyl-(*E*)-3-(4-cyanophenyl)-3-((2,2-diethoxyethyl)amino)acrylat (15v)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV4** zu 73.0 mg (237 μ mol, 47 %) als farbloses Öl isoliert werden.

R_f: 0.08 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.10 (dd, J = 6.5, 5.4 Hz, 2 H), 3.48 (dq, J = 9.3, 7.0 Hz, 2 H), 3.65 (dq, J = 9.3, 7.0 Hz, 2 H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 7.46–7.54 (m, 2 H), 7.62–7.73 (m, 2 H), 8.51 (d, J = 7.1 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 14.7 (CH₃), 15.4 (CH₃), 47.6 (CH₂), 59.2 (CH₂), 63.2 (CH₂), 88.0 (CH), 101.9 (CH), 113.3 (C_{quart}), 118.3 (C_{quart}), 129.0 (CH), 132.4 (CH), 141.0 (C_{quart}), 162.2 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 332 ([M]⁺, 3), 183 (13), 130 (13), 103 (100), 75 (52), 47 (30).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3092 (w), 2976 (w), 2932 (w), 2889 (w), 2228 (w), 1732 (w), 1651 (w), 1614 (w), 1597 (m), 1555 (w), 1489 (w), 1445 (w), 1375 (w), 1366 (w), 1294 (w), 1240 (w), 1171 (m), 1152 (m), 1128 (m), 1096 (m), 1059 (m), 1020 (m), 961 (w), 914 (w), 891 (w), 868 (w), 849 (w), 787 (m), 743 (w), 712 (w), 667 (w), 654 (w), 631 (w).

EA: Ber. für C₁₈H₂₄N₂O₄ [332.4]: C 65.04, H 7.28, N 8.43; gef.: C 64.81, H 6.98, N 8.27.

6.8 Darstellung der *o*-Anilin- β -aminoenoate **17**

6.8.1 Allgemeine Versuchsvorschrift AV5 und experimentelle Daten

In einem ausgeheizten und sekurierten 10 mL Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.02 mmol, 14 mg) sowie Kupfer(I)-iodid (0.04 mmol, 8 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß weitere drei Mal sekuriert. Es wurde DME (1.0 mL) zugegeben und 10 min lang bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (2.00 mmol, 276 mg) und Anilin **16** (1.00 mmol) wurde das Reaktionsgemisch auf 50 °C erhitzt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde über 10 h (1.0 mL Spritze, 0.10 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) Ethylpropiolat (**2**) (2.00 mmol, 196 mg) gelöst in DME (1.0 mL) zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 50 °C gerührt. Nach der Zugabe von Ethanol (1.5 mL) und Amin **14** (1.00 mmol) wurde bei 50 °C 16 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Mittels Flaschentechnik erfolgte die säulenchromatografische Reinigung an Silicagel mit Gradienten aus Petrolether 40–60 °C und Aceton. Weiterführende experimentelle Details sind in Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 24: Experimentelle Details zur Synthese der *o*-Anilin- β -aminoenoate **17**.

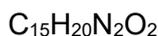
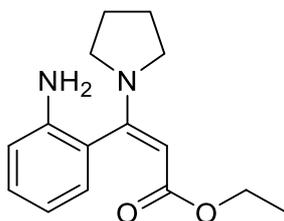
Eintrag	Aryliodid 16	Amin 14	Produkt 17
1	2-Iodanilin (16a)	Pyrrolidin (14a)	17a
	219 mg (1000 μ mol)	71.0 mg (998 μ mol)	184 mg (707 μ mol, 71 %)
2	2-Iod-4-methylanilin (16b)	Pyrrolidin (14a)	17b
	233 mg (1000 μ mol)	71.0 mg (998 μ mol)	125 mg (456 μ mol, 46 %)
3	4-Amino-3-iodbenzonnitril (16c)	Pyrrolidin (14a)	17c
	244 mg (1000 μ mol)	71.0 mg (998 μ mol)	179 mg (627 μ mol, 63 %)
4	4-Brom-2-iodanilin (16d)	Pyrrolidin (14a)	17d
	298 mg (1000 μ mol)	71.0 mg (998 μ mol)	237 mg (699 μ mol, 70 %)
5	4-Chlor-2-iodanilin (16e)	Pyrrolidin (14a)	17e
	253 mg (998 μ mol)	71.0 mg (998 μ mol)	202 mg (685 μ mol, 69 %)
6	4-Fluor-2-iodanilin (16f)	Pyrrolidin (14a)	17f
	237 mg (1000 μ mol)	71.0 mg (998 μ mol)	176 mg (632 μ mol, 63 %)

Experimentarteil

Eintrag	Aryliodid 16	Amin 14	Produkt 17
7	2-Iod-4-(trifluormethyl)anilin (16g) 287 mg (1000 µmol)	Pyrrolidin (14a) 71.0 mg (998 µmol)	17g 282 mg (859 µmol, 86 %)
8	<i>N</i> -Benzyl-2-iodanilin (16h) 309 mg (1000 µmol)	Pyrrolidin (14a) 71.0 mg (998 µmol)	17h 278 mg (793 µmol, 79 %)
9	2-Iod-4-(trifluormethyl)anilin (16g) 287 mg (1000 µmol)	Piperidin (14c) 85.0 mg (998 µmol)	17i 247 mg (721 µmol, 72 %)
10	4-Chlor-2-iodanilin (16e) 253 mg (998 µmol)	1-Boc-piperazin (14k) 186 mg (999 µmol)	17j 147 mg (359 µmol, 36 %)
11	2-Iod-4-(trifluormethyl)anilin (16g) 287 mg (1000 µmol)	1-Boc-piperazin (14k) 186 mg (999 µmol)	17k 147 mg (331 µmol, 33 %)
12	2-Iodanilin (16a) 219 mg (1000 µmol)	Tryptamin (14j) 160 mg (999 µmol)	17l 139 mg (398 µmol, 40 %)
13	2-Iod-4-(trifluormethyl)anilin (16g) 287 mg (1000 µmol)	Tryptamin (14j) 160 mg (999 µmol)	17m 324 mg (776 µmol, 78 %)
14	2-Iodanilin (16a) 219 mg (1000 µmol)	Azepan (14e) 99.0 mg (998 µmol)	17n 178 mg (617 µmol, 62 %)
15	4-Fluor-2-iodanilin (16f) 237 mg (1000 µmol)	Piperidin (14c) 85.0 mg (998 µmol)	17o 164 mg (561 µmol, 56 %)
16	4-Fluor-2-iodanilin (16f) 237 mg (1000 µmol)	Azepan (14e) 99.0 mg (998 µmol)	17p 207 mg (676 µmol, 68 %)
17	2-Iod-4-(trifluormethyl)anilin (16g) 287 mg (1000 µmol)	Morpholin (14b) 87.0 mg (999 µmol)	17q 133 mg (386 µmol, 39 %)
18	4-Amin-3-iodbenzonnitril (16c) 244 mg (1000 µmol)	1-Boc-piperazin (14k) 186 mg (999 µmol)	17r 157 mg (392 µmol, 39 %)
19	4-Fluor-2-iodanilin (16f) 237 mg (1000 µmol)	Tryptamin (14j) 160 mg (999 µmol)	17s 194 mg (528 µmol, 53 %)

6.8.2 Spektroskopische Daten der *o*-Anilin- β -aminoenoate 17

6.8.2.1 Ethyl-(*E*)-3-(2-aminophenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (17a)



[260.34]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 184 mg (707 μmol , 71 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.35 (Petrolether/Aceton 3:1).

Smp.: 97 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.73 (s, 2 H), 1.90 (s, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 3.21 (s, 2 H), 3.74 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 6.53 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.01 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.6 Hz, 1 H).

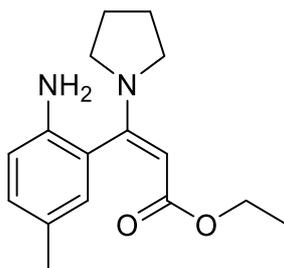
¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.6 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48.5 (CH₂), 58.4 (CH₂), 85.0 (CH), 115.7 (CH), 118.8 (CH), 124.3 (C_{quart}), 128.0 (CH), 129.4 (CH), 143.0 (C_{quart}), 158.1 (C_{quart}), 167.8 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 261 (10), 260 ([M]⁺, 59), 217 (33), 215 (31), 187 (92), 185 (20), 173 (69), 160 (12), 145 (21), 118 (100), 91 (26), 70 (75).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3428 (w), 3337 (w), 3223 (w), 2972 (w), 2941 (w), 2870 (w), 1694 (w), 1676 (w), 1660 (w), 1630 (w), 1537 (m), 1501 (w), 1474 (w), 1456 (m), 1427 (w), 1375 (w), 1337 (w), 1302 (w), 1267 (w), 1248 (w), 1177 (w), 1128 (s), 1109 (m), 1038 (m), 989 (w), 972 (w), 934 (w), 872 (w), 853 (w), 827 (w), 787 (m), 745 (m), 681 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₅H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺: 261.1598; gef.: 261.1601.

6.8.2.2 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-methylphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (17b)



[274.36]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 125 mg (456 μ mol, 46 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.22 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 118 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.76–1.82 (m, 2 H), 1.94–2.04 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.97–3.13 (m, 2 H), 3.27 (d, J = 31.3 Hz, 2 H), 3.54–3.66 (m, 1 H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.69 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.96 (ddd, J = 8.1, 2.1, 0.8 Hz, 1 H).

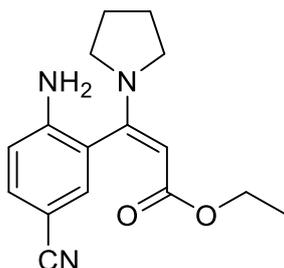
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.6 (CH₃), 20.7 (CH₃), 25.4 (CH₂), 49.1 (CH₂), 58.4 (CH₂), 84.9 (CH), 115.8 (CH), 124.4 (C_{quart}), 127.9 (C_{quart}), 128.3 (CH), 130.0 (CH), 140.5 (C_{quart}), 158.3 (C_{quart}), 167.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 276 (17), 275 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3429 (w), 3341 (w), 3213 (w), 3013 (w), 2963 (w), 2949 (w), 2924 (w), 2901 (w), 2866 (w), 2855 (w), 1738 (w), 1674 (s), 1630 (w), 1541 (s), 1504 (m), 1481 (w), 1445 (m), 1375 (w), 1341 (m), 1288 (w), 1269 (w), 1223 (w), 1180 (w), 1130 (s), 1109 (s), 1047 (m), 1009 (w), 976 (w), 920 (w), 905 (w), 864 (w), 818 (m), 783 (m), 710 (w).

EA: Ber. für C₁₆H₂₂N₂O₂ [274.4]: C 70.04, H 8.08, N 10.21; gef.: C 70.00, H 8.05, N 10.00.

6.8.2.3 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-cyanophenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (17c)



[285.35]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 179 mg (627 μmol , 63 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.20 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 182 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.83 (d, $J = 37.4$ Hz, 2 H), 1.99–2.07 (m, 2 H), 3.02 (d, $J = 64.6$ Hz, 2 H), 3.29 (d, $J = 37.0$ Hz, 2 H), 3.94 (ddt, $J = 10.3, 7.1, 3.5$ Hz, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 4.74 (s, 1 H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H).

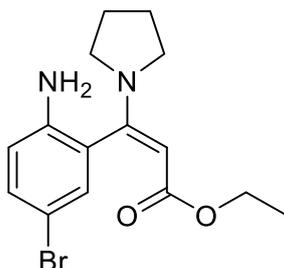
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.5 (CH₃), 25.4 (CH₂), 49.2 (CH₂), 58.8 (CH₂), 86.2 (CH), 100.4 (C_{quart}), 115.1 (CH), 132.4 (CH), 133.6 (CH), 147.4 (C_{quart}), 151.2 (C_{quart}), 152.5 (C_{quart}), 155.1 (C_{quart}), 167.5 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 287 (17), 286 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3428 (w), 3339 (w), 3252 (w), 3229 (w), 2976 (w), 2936 (w), 2868 (w), 2210 (w), 1668 (m), 1639 (m), 1558 (s), 1504 (m), 1445 (m), 1410 (w), 1393 (w), 1375 (w), 1321 (w), 1252 (w), 1209 (w), 1175 (w), 1140 (s), 1113 (m), 1047 (m), 1007 (w), 978 (w), 926 (w), 905 (w), 866 (w), 833 (w), 822 (m), 795 (m), 779 (w), 698 (w).

EA: Ber. für C₁₆H₁₉N₃O₂ [285.4]: C 67.35, H 6.71, N 14.73; gef.: C 67.24, H 6.84, N 14.48.

6.8.2.4 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-bromphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (17d)



[339.23]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 237 mg (699 μmol , 70 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.25 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 140 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.91 (d, $J = 47.9$ Hz, 4 H), 2.96–3.36 (m, 4 H), 3.74 (s, 2 H), 3.95 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H).

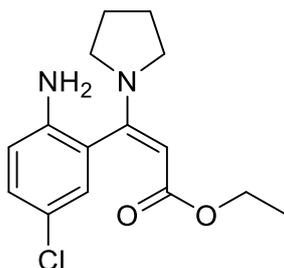
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48.7 (CH₂, br), 58.6 (CH₂), 85.6 (CH), 110.2 (C_{quart}), 117.1 (CH), 126.0 (C_{quart}), 130.5 (CH), 132.0 (CH), 142.4 (C_{quart}), 156.2 (C_{quart}), 167.6 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 342 (14), 341 ([M (⁸¹Br)+H]⁺, 100), 340 (13), 339 ([M (⁷⁹Br)+H]⁺, 99).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3447 (w), 3356 (w), 2974 (w), 2932 (w), 2872 (w), 1680 (w), 1661 (w), 1622 (w), 1545 (s), 1516 (w), 1491 (w), 1477 (w), 1439 (m), 1371 (w), 1344 (w), 1300 (w), 1258 (w), 1231 (w), 1188 (w), 1142 (s), 1117 (s), 1092 (m), 1043 (m), 993 (w), 976 (w), 930 (w), 872 (w), 860 (w), 829 (w), 810 (w), 787 (m), 764 (w), 681 (w).

EA: Ber. für C₁₅H₁₉BrN₂O₂ [339.2]: C 53.11, H 5.65, N 8.26; gef.: C 53.40, H 5.72, N 8.00.

6.8.2.5 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-chlorphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (17e)



$C_{15}H_{19}ClN_2O_2$

[294.78]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 202 mg (685 μ mol, 69 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.25 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 164 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.91 (d, J = 48.3 Hz, 4 H), 3.17 (d, J = 48.5 Hz, 4 H), 3.73 (s, 2 H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H).

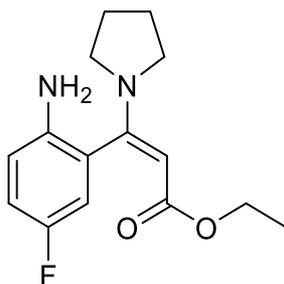
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48.7 (CH₂, d, J = 59.2 Hz), 58.6 (CH₂), 85.5 (CH), 116.7 (CH), 123.2 (C_{quart}), 125.5 (C_{quart}), 127.7 (CH), 129.2 (CH), 141.9 (C_{quart}), 156.4 (C_{quart}), 167.6 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 297 ([M (³⁷Cl)+H]⁺, 35), 295 ([M (³⁵Cl)+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3337 (w), 2970 (w), 2924 (w), 2900 (w), 2866 (w), 1670 (m), 1626 (w), 1545 (s), 1493 (w), 1477 (w), 1443 (m), 1389 (w), 1375 (w), 1341 (w), 1287 (w), 1254 (w), 1180 (w), 1138 (s), 1109 (m), 1069 (w), 1043 (m), 1007 (w), 995 (w), 976 (w), 914 (w), 880 (w), 860 (w), 829 (w), 816 (w), 791 (m), 770 (w), 687 (w).

EA: Ber. für C₁₅H₁₉ClN₂O₂ [295.8]: C 61.12, H 6.50, N 9.50; gef.: C 61.27, H 6.47, N 9.23.

6.8.2.6 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (17f)



C₁₅H₁₉FN₂O₂

[278.33]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 176 mg (632 µmol, 63 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.24 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 151 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.91 (d, *J* = 49.8 Hz, 4 H), 3.17 (d, *J* = 59.9 Hz, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1 H), 6.87 (td, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1 H).

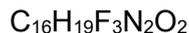
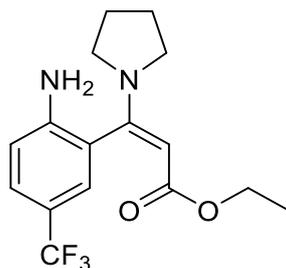
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.6 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48.6 (CH₂, br), 58.6 (CH₂), 85.3 (CH), 108.2 (C_{quart}), 115.3 (CH, d, *J* = 118.5 Hz), 115.3 (CH, d, *J* = 72.9 Hz), 116.6 (CH, d, *J* = 7.7 Hz), 125.3 (C_{quart}, d, *J* = 7.6 Hz), 139.2 (C_{quart}), 156.7 (C_{quart}), 167.6 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 278 ([M]⁺, 41), 235 (31), 233 ([M-C₂H₅O]⁺, 33), 231 (18), 205 ([C₁₂H₁₄FN₂]⁺, 100), 191 ([C₁₁H₁₂FN₂]⁺, 70), 178 (19), 163 (22), 136 (79), 108 (28), 70 ([C₄H₈N], 74).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3428 (w), 3339 (w), 2974 (w), 2955 (w), 2934 (w), 2901 (w), 2868 (w), 1672 (m), 1630 (w), 1545 (s), 1501 (m), 1481 (w), 1449 (m), 1389 (w), 1375 (w), 1341 (w), 1282 (w), 1256 (w), 1180 (w), 1142 (s), 1107 (m), 1065 (w), 1045 (m), 1005 (w), 976 (w), 932 (w), 905 (w), 882 (w), 864 (w), 835 (w), 816 (w), 785 (m), 739 (w), 708 (w).

EA: Ber. für C₁₅H₁₉FN₂O₂ [278.3]: C 64.73, H 6.88, N 10.07; gef.: C 64.61, H 6.75, N 9.86.

6.8.2.7 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-(trifluormethyl)phenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (17g)



[328.34]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 282 mg (859 μ mol, 86 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.28 (Petrolether/Aceton 4:1).

Smp.: 104 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.69–1.88 (m, 2 H), 2.01 (s, 2 H), 3.02 (d, J = 51.9 Hz, 2 H), 3.29 (d, J = 36.4 Hz, 2 H), 3.92 (qt, J = 7.2, 3.6 Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 4.74 (s, 1 H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.19–7.23 (m, 1 H), 7.36–7.40 (m, 1 H).

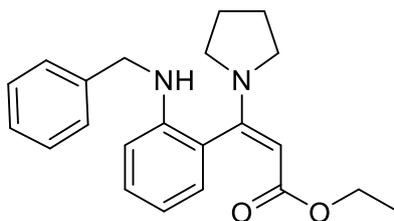
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.4 (CH₃), 25.3 (CH₂), 48.7 (d, J = 119.2 Hz, CH₂), 58.7 (CH₂), 86.0 (CH), 114.9 (CH), 120.4 (d, J = 32.9 Hz), 123.6 (C_{quart}), 124.8 (d, J = 270.8 Hz, C_{quart}), 126.1 (dq, J = 144.5, 3.8 Hz, CH), 146.3 (C_{quart}), 156.1 (C_{quart}), 167.6 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 328 ([M]⁺, 30), 285 (24), 283 ([M-C₂H₅O]⁺, 31), 255 ([C₁₃H₁₄F₃N₂]⁺, 100), 241 ([C₁₂H₁₂F₃N₂]⁺, 40), 228 (186), 213 ([C₁₃H₆F₃NO]⁺, 18), 198 (14), 186 (54), 166 (32), 117 (15), 70 ([C₄H₈N]⁺, 75).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3464 (w), 3368 (w), 3339 (w), 3227 (w), 3213 (w), 2970 (w), 2945 (w), 2895 (w), 2872 (w), 1688 (w), 1661 (w), 1628 (w), 1564 (m), 1551 (m), 1516 (w), 1449 (w), 1416 (w), 1379 (w), 1341 (w), 1317 (s), 1273 (w), 1254 (w), 1134 (s), 1101 (s), 1070 (m), 1047 (m), 1007 (w), 974 (w), 949 (w), 929 (w), 887 (w), 864 (w), 824 (w), 797 (w), 779 (w), 683 (w), 671 (w), 629 (w).

EA: Ber. für C₁₆H₁₉F₃N₂O₂ [328.3]: C 58.53, H 5.83, N 8.53; gef.: C 58.60, H 5.84, N 7.80.

6.8.2.8 Ethyl-(*E*)-3-(2-(benzylamino)phenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat (17h)



$C_{22}H_{26}N_2O_2$

[350.46]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 7:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 278 mg (793 μ mol, 79 %) als gelbes Öl isoliert werden.

R_f: 0.71 (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.75–2.00 (m, 4 H), 3.14 (d, J = 48.3 Hz, 4 H), 3.94 (qd, J = 7.1, 2.1 Hz, 2 H), 4.31 (t, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 3.7 Hz, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.75 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.24–7.27 (m, 1 H), 7.31 (d, J = 4.4 Hz, 4 H).

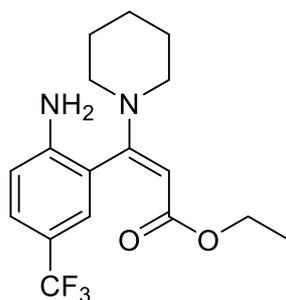
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃), 25.4 (CH₂), 48.1 (CH₂), 49.0 (CH₂), 58.4 (CH₂), 85.6 (CH), 111.0 (CH), 117.4 (CH), 124.2 (C_{quart}), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 139.8 (C_{quart}), 144.4 (C_{quart}), 157.8 (C_{quart}), 167.7 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 352 (30), 351 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3404 (w), 3381 (w), 3053 (w), 3028 (w), 2976 (w), 2929 (w), 2911 (w), 2860 (w), 2359 (w), 1719 (w), 1694 (m), 1603 (w), 1551 (s), 1516 (w), 1491 (w), 1481 (w), 1449 (w), 1420 (w), 1391 (w), 1358 (w), 1342 (w), 1321 (w), 1296 (w), 1269 (w), 1250 (w), 1211 (w), 1125 (s), 1107 (m), 1096 (m), 1065 (w), 1043 (m), 1028 (w), 997 (w), 986 (m), 974 (w), 866 (w), 845 (w), 835 (w), 783 (m), 737 (s), 696 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺: 351.2067; gef.: 351.2067.

6.8.2.9 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-(trifluormethyl)phenyl)-3-(piperidin-1-yl)acrylat (17i)



$C_{17}H_{21}F_3N_2O_2$

[342.36]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 1:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 247 mg (721 μ mol, 72 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.22 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 96 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.04 (td, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 3 H), 1.40–1.67 (m, 6 H), 3.15 (s, 4 H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 5.01 (s, 1 H), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.36–7.41 (m, 1 H).

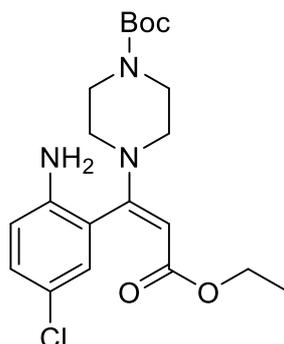
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.3 (CH₃), 24.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 48.6 (CH₂), 59.0 (CH₂), 89.0 (CH), 114.7 (CH), 120.2 (d, $J = 32.6$ Hz), 122.1 (C_{quart}), 124.8 (d, $J = 270.7$ Hz, C_{quart}), 126.7 (dq, $J = 14.2, 3.8$ Hz, CH), 147.4 (C_{quart}), 158.4 (C_{quart}), 167.7 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 342 ([M]⁺, 30), 341 (18), 297 ([C₁₅H₁₆F₃N₂O]⁺, 18), 269 ([C₁₄H₁₆F₃N₂]⁺, 100), 255 ([C₁₃H₁₄F₃N₂]⁺, 23), 186 (32), 166 (25), 84 (64).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3474 (w), 3375 (w), 3360 (w), 2990 (w), 2945 (w), 2901 (w), 2864 (w), 2818 (w), 1699 (w), 1668 (w), 1622 (w), 1578 (w), 1553 (m), 1514 (w), 1435 (w), 1393 (w), 1375 (w), 1358 (w), 1315 (s), 1281 (w), 1248 (m), 1142 (m), 1111 (m), 1096 (s), 1070 (m), 1045 (m), 1020 (w), 982 (w), 955 (w), 922 (w), 908 (w), 887 (w), 822 (w), 800 (w), 777 (w), 754 (w), 691 (w), 642 (w).

EA: Ber. für C₁₇H₂₁F₃N₂O₂ [342.4]: C 59.64, H 6.18, N 8.18; gef.: C 59.56, H 6.14, N 7.89.

6.8.2.10 Tert-butyl-(E)-4-(1-(2-amino-5-chlorphenyl)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)piperazin-1-carboxylat (17j)



[409.91]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 147 mg (359 μ mol, 36 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.18 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 131 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 3.15 (s, 4 H), 3.42–3.57 (m, 4 H), 3.66–3.79 (m, 2 H), 3.90–4.00 (m, 2 H), 5.01 (s, 1 H), 6.62 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H).

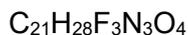
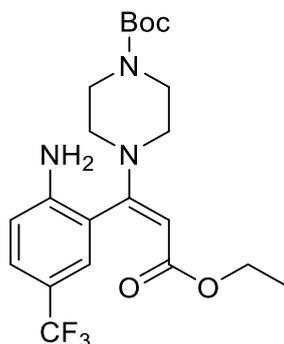
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.4 (CH₃), 28.5 (CH₃), 43.4 (CH₂, br), 46.9 (CH₂), 59.2 (CH₂), 80.4 (C_{quart}), 90.5 (CH), 116.7 (CH), 123.2 (C_{quart}), 123.3 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 143.0 (C_{quart}), 154.7 (C_{quart}), 158.3 (C_{quart}), 167.2 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 410 ([M+H]⁺, 100), 348 (70), 308 ([C₁₅H₁₉³⁵ClN₃O₂]⁺, 55), 264 ([C₁₃H₁₅³⁵ClN₃O]⁺, 61).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3368 (w), 2972 (w), 2926 (w), 2899 (w), 2864 (w), 1676 (w), 1649 (m), 1614 (w), 1574 (w), 1547 (m), 1493 (w), 1477 (w), 1425 (m), 1393 (w), 1366 (m), 1341 (w), 1288 (w), 1269 (w), 1234 (s), 1211 (w), 1163 (m), 1138 (m), 1126 (m), 1070 (w), 1053 (w), 1026 (w), 1011 (w), 999 (w), 980 (w), 891 (w), 864 (w), 816 (w), 800 (m), 766 (w), 721 (w), 702 (w), 667 (w).

EA: Ber. für C₂₀H₂₈ClN₃O₄ [409.9]: C 58.60, H 6.89, N 10.25; gef.: C 58.64, H 6.99, N 10.01.

6.8.2.11 Tert-butyl-(E)-4-(1-(2-amino-5-(trifluormethyl)phenyl)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)piperazin-1-carboxylat (17k)



[443.47]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 147 mg (331 μ mol, 33 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.18 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 165 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 3.14 (s, 4 H), 3.45 (d, J = 6.6 Hz, 4 H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.18–7.24 (m, 1 H), 7.40 (ddd, J = 8.5, 2.2, 0.7 Hz, 1 H).

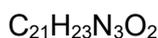
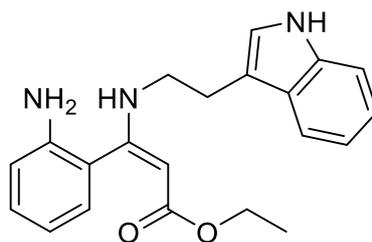
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.3 (CH₃), 28.5 (CH₃), 43.3 (CH₂, br), 47.0 (CH₂), 59.4 (CH₂), 80.5 (C_{quart}), 91.2 (CH), 114.7 (CH), 121.2 (CH), 139.3 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}), 167.2 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 444 ([M+H]⁺, 90), 388 ([C₁₇H₂₁F₃N₃O₄]⁺, 52), 342 ([C₁₆H₁₉F₃N₃O₂]⁺, 100), 298 ([C₁₄H₁₅F₃N₃O]⁺, 40).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3435 (w), 3364 (w), 2992 (w), 2976 (w), 2927 (w), 1676 (w), 1649 (w), 1622 (m), 1582 (w), 1549 (m), 1477 (w), 1460 (w), 1427 (w), 1396 (w), 1368 (w), 1319 (s), 1290 (w), 1271 (m), 1232 (s), 1144 (m), 1105 (s), 1076 (m), 1049 (w), 1008 (w), 976 (w), 903 (w), 870 (w), 827 (w), 802 (w), 770 (w), 698 (w), 621 (w).

EA: Ber. für C₂₁H₂₈F₃N₃O₄ [443.5]: C 56.88, H 6.36, N 9.48; gef.: C 56.99, H 6.58, N 9.21.

6.8.2.12 Ethyl-(*E*)-3-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)-3-(2-aminophenyl)acrylat (17I)



[349.43]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 3:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 139 mg (398 μ mol, 40 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.11 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 63 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.91 (dt, J = 7.6, 5.9 Hz, 2 H), 3.23–3.45 (m, 2 H), 4.06 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2 H), 4.44 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 6.65 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 6.78 (ddd, J = 8.1, 1.2, 0.5 Hz, 1 H), 6.91 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.05 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.09–7.11 (m, 1 H), 7.12–7.19 (m, 1 H), 7.27 (ddt, J = 7.9, 1.4, 0.8 Hz, 1 H), 7.34 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H).

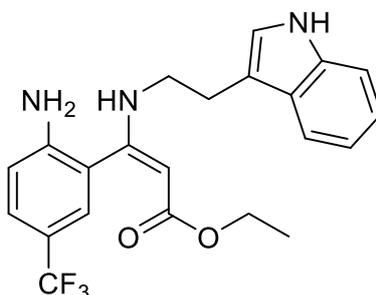
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 15.0 (CH₃), 28.0 (CH₂), 45.6 (CH₂), 58.8 (CH₂), 85.2 (CH), 112.0 (CH), 112.8 (C_{quart}), 115.9 (CH), 117.6 (CH), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 121.7 (C_{quart}), 122.1 (CH), 123.6 (CH), 128.3 (C_{quart}), 129.7 (CH), 130.7 (CH), 137.7 (C_{quart}), 145.8 (C_{quart}), 163.5 (C_{quart}), 170.9 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 350 ([M+H]⁺, 95), 144 (100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3368 (w), 3292 (w), 3196 (w), 3053 (w), 2978 (w), 2930 (w), 2849 (w), 1721 (w), 1614 (m), 1587 (m), 1574 (m), 1485 (w), 1456 (w), 1364 (w), 1335 (w), 1285 (m), 1242 (w), 1229 (w), 1171 (s), 1144 (s), 1092 (m), 1040 (m), 1030 (w), 1011 (w), 964 (w), 937 (w), 907 (w), 856 (w), 843 (w), 789 (w), 741 (s), 665 (w), 637 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₂₄N₃O₂ [M+H]⁺: 350.1863; gef.: 350.1865.

6.8.2.13 Ethyl-(*E*)-3-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)-3-(2-amino-5-(trifluormethyl)phenyl)acrylat (17m)



$C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$

[417.43]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 3:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 324 mg (776 μ mol, 78 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.17 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 75 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.87–3.04 (m, 2 H), 3.28 (p, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.35–3.51 (m, 1 H), 4.08 (qd, J = 7.1, 3.4 Hz, 2 H), 4.46 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 6.86–6.97 (m, 2 H), 7.06 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.10–7.16 (m, 1 H), 7.20–7.30 (m, 2 H), 7.35 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1 H), 7.45 (ddd, J = 8.6, 2.3, 0.7 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

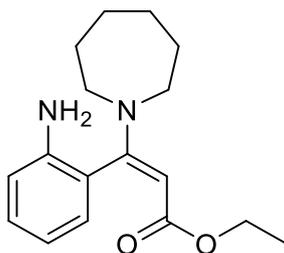
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 14.9 (CH₃), 28.0 (CH₂), 45.8 (CH₂), 59.0 (CH₂), 85.9 (CH), 112.1 (CH), 112.6 (C_{quart}), 115.5 (CH), 118.3 (d, J = 32.5 Hz, C_{quart}), 119.1 (CH), 119.4 (CH), 120.9 (d, J = 490.8 Hz, C_{quart}), 120.9 (C_{quart}), 122.1 (CH), 123.6 (CH), 127.4 (dd, J = 58.0, 3.9 Hz, CH), 133.0 (d, J = 708.3 Hz, C_{quart}), 149.4 (C_{quart}), 161.6 (C_{quart}), 170.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 419 (22), 418 ([M+H]⁺, 90), 144 ([C₁₀H₁₀N]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3482 (w), 3374 (w), 3298 (w), 3233 (w), 3057 (w), 2980 (w), 2934 (w), 2849 (w), 1748 (w), 1732 (w), 1626 (m), 1593 (m), 1512 (w), 1456 (w), 1431 (w), 1323 (s), 1269 (m), 1240 (w), 1167 (s), 1146 (s), 1109 (s), 1074 (s), 1040 (m), 1011 (w), 961 (w), 907 (w), 872 (w), 826 (w), 793 (w), 741 (s), 681 (w), 667 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₂H₂₃F₃N₃O₂ [M+H]⁺: 418.1737; gef.: 418.1737.

6.8.2.14 Ethyl-(*E*)-3-(2-aminophenyl)-3-(azepan-1-yl)acrylat (17n)



$C_{17}H_{24}N_2O_2$

[288.39]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 178 mg (617 μ mol, 62 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.55 (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Smp.: 94 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.88 (d, *J* = 53.1 Hz, 2 H), 3.12 (s, 2 H), 3.41–3.54 (m, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 3.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.86 (s, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1 H), 6.79 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.13–7.21 (m, 1 H).

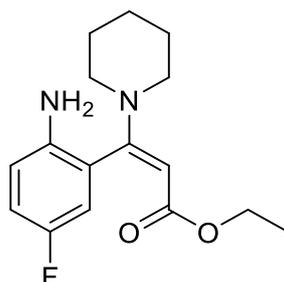
¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 14.6 (CH₃), 26.7 (CH₂), 50.5 (CH₂), 58.4 (CH₂), 84.6 (CH), 115.6 (CH), 118.6 (CH), 123.2 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 143.8 (C_{quart}), 159.9 (C_{quart}), 167.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 290 (18), 289 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3441 (w), 3347 (w), 2974 (w), 2926 (w), 2857 (w), 1676 (m), 1626 (w), 1541 (s), 1493 (w), 1449 (w), 1431 (w), 1371 (w), 1300 (w), 1285 (w), 1261 (w), 1215 (w), 1179 (w), 1152 (m), 1117 (s), 1098 (m), 1047 (m), 1032 (w), 999 (w), 974 (w), 908 (w), 887 (w), 856 (w), 826 (w), 793 (w), 746 (m), 677 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺: 289.1911; gef.: 289.1915.

6.8.2.15 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-(piperidin-1-yl)acrylat (17o)



C₁₆H₂₁FN₂O₂

[292.35]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 164 mg (561 µmol, 56 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.18 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 80 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.58 (dt, *J* = 10.8, 6.5 Hz, 4 H), 3.15 (s, 4 H), 3.70 (q, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.97 (s, 1 H), 6.63 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1 H), 6.69 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 6.83–6.92 (m, 1 H).

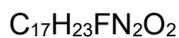
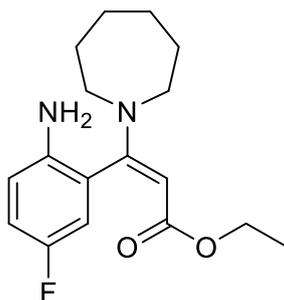
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃), 24.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 48.5 (CH₂), 58.8 (CH₂), 87.9 (CH), 115.5 (CH, *d*, *J* = 22.9 Hz), 116.2 (CH, *d*, *J* = 29.0 Hz), 116.3 (CH), 123.8 (C_{quart}, *d*, *J* = 7.5 Hz), 140.4 (C_{quart}, *d*, *J* = 2.0 Hz), 156.3 (C_{quart}, *d*, *J* = 236.3 Hz), 158.8 (C_{quart}, *d*, *J* = 1.6 Hz), 167.7 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 294 (18), 293 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3451 (w), 3354 (w), 2976 (w), 2936 (w), 2855 (w), 2830 (w), 1694 (m), 1643 (w), 1553 (s), 1497 (m), 1439 (m), 1368 (w), 1250 (w), 1229 (w), 1200 (w), 1182 (w), 1150 (s), 1126 (s), 1099 (s), 1043 (w), 1013 (w), 980 (w), 924 (w), 885 (w), 868 (w), 856 (w), 820 (m), 791 (w), 729 (w), 644 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₂N₂O₂ [M+H]⁺: 293.1660; gef.: 293.1660.

6.8.2.16 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-(azepan-1-yl)acrylat (17p)



[306.38]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 207 mg (676 μ mol, 68 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.18 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 78 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.63 (d, *J* = 34.0 Hz, 6 H), 1.76–1.97 (m, 2 H), 3.11 (s, 2 H), 3.31–3.70 (m, 4 H), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.84 (s, 1H), 6.61–6.71 (m, 2 H), 6.88 (td, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1 H).

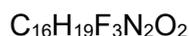
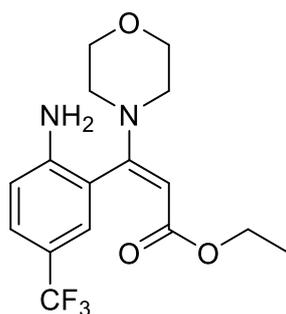
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.6 (CH₃), 25.7–27.5 (CH₂, br), 30.2 (CH₂, br), 50.5 (CH₂), 58.6 (CH₂), 84.5 (CH), 115.2 (CH, d, *J* = 23.1 Hz), 116.0 (CH, d, *J* = 22.3 Hz), 116.4 (CH, d, *J* = 7.7 Hz), 124.1 (C_{quart}, d, *J* = 7.7 Hz), 139.9 (C_{quart}, d, *J* = 2.2 Hz), 156.2 (C_{quart}, d, *J* = 236.6 Hz), 158.5 (C_{quart}, d, *J* = 1.6 Hz), 167.6 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 308 (17), 307 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3663 (w), 3437 (w), 3348 (w), 2990 (w), 2972 (w), 2926 (w), 2901 (w), 2859 (w), 1676 (m), 1630 (w), 1607 (w), 1541 (s), 1491 (m), 1437 (m), 1362 (w), 1256 (w), 1221 (w), 1179 (w), 1167 (w), 1142 (s), 1113 (s), 1098 (s), 1067 (m), 1045 (s), 1034 (m), 1001 (w), 974 (w), 922 (w), 910 (w), 887 (w), 864 (w), 835 (w), 820 (w), 785 (m), 735 (w), 700 (w), 635 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₂₄FN₂O₂ [M+H]⁺: 307.1816; gef.: 307.1820.

6.8.2.17 Ethyl-(*E*)-3-(2-amino-5-(trifluormethyl)phenyl)-3-morpholinacrylat (17q)



[344.33]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 133 mg (386 μ mol, 39 %) als farbloser kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.15 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 112 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.11 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.70 (h, J = 7.0 Hz, 4 H), 3.93 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 5.06 (s, 1 H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.38–7.42 (m, 1 H).

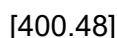
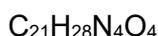
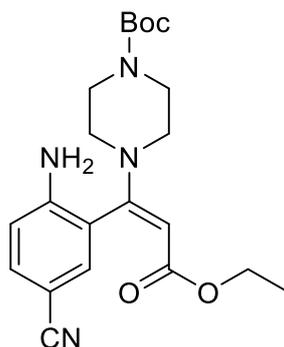
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.3 (CH₃), 47.6 (CH₂), 59.3 (CH₂), 66.6 (CH₂), 91.5 (CH), 114.8 (CH), 121.0 (C_{quart}), 124.7 (d, J = 270.7 Hz, C_{quart}), 127.0 (dt, J = 30.2, 3.8 Hz, CH), 147.3 (C_{quart}), 158.5 (C_{quart}), 167.2 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 346 (17), 345 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3482 (w), 3364 (w), 3225 (w), 2976 (w), 2929 (w), 2903 (w), 2857 (w), 1688 (w), 1632 (w), 1567 (m), 1516 (w), 1439 (w), 1372 (w), 1352 (w), 1319 (s), 1269 (w), 1252 (w), 1144 (s), 1103 (s), 1072 (m), 1042 (m), 1024 (m), 999 (w), 912 (w), 827 (w), 816 (w), 781 (w), 724 (w), 691 (w), 650 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₀F₃N₂O₃ [M+H]⁺: 344.1421; gef.: 344.1422.

6.8.2.18 Tert-butyl-(E)-4-(1-(2-amino-5-cyanophenyl)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)piperazin-1-carboxylat (17r)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 5:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 157 mg (392 μ mol, 39 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.18 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 95 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 3.13 (s, 4 H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 4 H), 3.86–4.04 (m, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H).

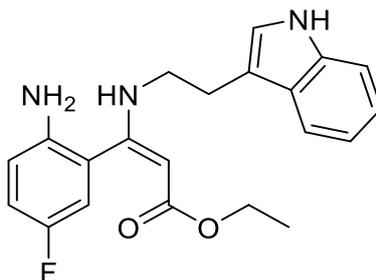
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.4 (CH₃), 28.5 (CH₃), 43.4 (CH₂, br), 47.0 (CH₂), 59.4 (CH₂), 80.6 (C_{quart}), 91.4 (CH), 100.9 (C_{quart}), 115.1 (CH), 119.8 (C_{quart}), 121.8 (C_{quart}), 133.6 (CH), 134.0 (CH), 148.3 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}), 157.1 (C_{quart}), 167.0 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 401 ([M+H]⁺, 100), 345 ([C₁₇H₂₁N₄O]⁺, 48), 299 ([C₁₆H₁₉N₄O₂]⁺, 65), 255 ([C₁₄H₁₄N₄O]⁺, 34).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3435 (w), 3354 (w), 3308 (w), 3233 (w), 2976 (w), 2930 (w), 2901 (w), 2868 (w), 2216 (w), 1686 (m), 1680 (m), 1624 (w), 1560 (m), 1504 (w), 1477 (w), 1416 (w), 1393 (w), 1366 (w), 1321 (w), 1285 (w), 1265 (w), 1248 (m), 1231 (w), 1198 (w), 1142 (s), 1042 (w), 1022 (w), 995 (w), 910 (w), 862 (w), 824 (w), 772 (w), 694 (w), 660 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₂₉N₄O₄ [M+H]⁺: 401.2183; gef.: 401.2183.

6.8.2.19 Ethyl-(*E*)-3-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)-3-(2-amino-5-fluorphenyl)acrylat (17s)



$C_{21}H_{22}FN_3O_2$

[367.42]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 3:1) konnte das Produkt gemäß der **AV5** zu 194 mg (528 μ mol, 53 %) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.10 (Petrolether/Aceton 5:1).

Smp.: 66 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.25–1.29 (m, 3 H), 2.89–2.97 (m, 2 H), 3.31 (dp, $J = 39.6$, 6.5 Hz, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 4.14 (dq, $J = 7.2$, 3.5 Hz, 2 H), 4.54 (s, 1 H), 6.57 (dd, $J = 8.8$, 4.6 Hz, 1 H), 6.62–6.70 (m, 1 H), 6.84–6.93 (m, 1 H), 6.93–7.01 (m, 1 H), 7.01–7.09 (m, 1 H), 7.16 (ddd, $J = 8.2$, 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.32 (ddt, $J = 12.5$, 8.8, 0.8 Hz, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.7 (CH₃), 27.3 (CH₂), 44.9 (CH₂), 59.0 (CH₂), 85.4 (CH), 111.3 (CH), 112.7 (C_{quart}), 115.4 (CH, d , $J = 23.4$ Hz), 116.5 (CH, d , $J = 7.6$ Hz), 116.8 (CH, d , $J = 22.4$ Hz), 118.6 (CH), 119.5 (CH), 122.3 (CH, d , $J = 31.4$ Hz), 127.3 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 154.9 (C_{quart}), 156.5 (C_{quart}), 161.0 (C_{quart}), 170.8 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 368 ([M+H]⁺, 17), 144 (100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3362 (w), 3316 (w), 3296 (w), 3238 (w), 3057 (w), 2976 (w), 2926 (w), 2868 (w), 2846 (w), 1717 (w), 1626 (w), 1593 (w), 1582 (m), 1489 (s), 1456 (m), 1427 (w), 1389 (w), 1366 (w), 1335 (w), 1302 (w), 1277 (w), 1244 (m), 1231 (w), 1186 (s), 1171 (s), 1140 (m), 1126 (m), 1094 (w), 1036 (w), 1011 (w), 974 (w), 930 (w), 908 (w), 872 (w), 814 (w), 783 (w), 741 (s), 700 (w), 667 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₂₃FN₃O₂ [M+H]⁺: 368.1769; gef.: 368.1767.

6.9 Darstellung der 4-Amino-1,2-chinolone 18

6.9.1 Allgemeine Versuchsvorschrift AV6 und experimentelle Daten

Kaliumcarbonat (2.00 Äq.), Aluminiumchlorid (1.00 Äq.) und *o*-Anilin- β -aminoenolat **17** (1.00 Äq.) wurden vorgelegt, bevor DME (0.1 ml/mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung 16 h lang bei 50 °C gerührt wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Mittels Flaschentechnik erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Silicagel mit Gradienten aus Dichlormethan und Methanol. Weiterführende experimentelle Details sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Experimentelle Details zur Synthese von 4-Amino-1,2-chinolinen **18**.

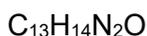
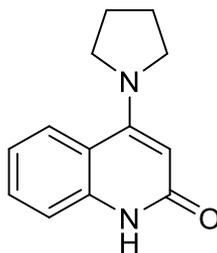
Eintrag	<i>o</i> -Anilin- β -aminoenolat 17	Produkt 18
1	Pyrrolidin-2-anilinacrylat (17a)	18a
	26.0 mg (100 μ mol)	21.0 mg (98 μ mol, 98 %)
2	Pyrrolidin-5-methyl-2-anilinacrylat (17b)	18b
	73.0 mg (266 μ mol)	55.0 mg (241 μ mol, 91 %)
3	Pyrrolidin-5-cyano-2-anilinacrylat (17c)	18c
	138 mg (484 μ mol)	95.0 mg (397 μ mol, 82 %)
4	Pyrrolidin-5-brom-2-anilinacrylat (17d)	18d
	126 mg (371 μ mol)	103 mg (351 μ mol, 95 %)
5	Pyrrolidin-5-chlor-2-anilinacrylat (17e)	18e
	97.0 mg (329 μ mol)	60.0 mg (241 μ mol, 73 %)
6	Pyrrolidin-5-fluor-2-anilinacrylat (17f)	18f
	111 mg (399 μ mol)	92.0 mg (396 μ mol, 99 %)
7	Pyrrolidin-5-(trifluormethyl)-2-anilinacrylat (17g)	18g
	65.0 mg (198 μ mol)	38.0 mg (135 μ mol, 68 %)
8	Pyrrolidin- <i>N</i> -benzyl-2-anilinacrylat (17h)	18h
	174 mg (496 μ mol)	100 mg (329 μ mol, 66 %)

Experimentarteil

Eintrag	<i>o</i> -Anilin- β -aminoenoat 17	Produkt 18
9	Piperidin-5-(trifluormethyl)-2-anilinacrylat (17i) 68.0 mg (199 μ mol)	18i 35.0 mg (118 μ mol, 59 %)
10	1-Boc-piperazin-5-chlor-2-anilinacrylat (17j) 89.0 mg (217 μ mol)	18j 21.0 mg (58 μ mol, 27 %)
11	1-Boc-piperazin-5-(trifluormethyl)-2-anilinacrylat (17k) 102 mg (230 μ mol)	18k 25.0 mg (63 μ mol, 27 %)
12	Tryptamin-2-anilinacrylat (17l) 70.0 mg (200 μ mol)	18l 33.0 mg (109 μ mol, 55 %)
13	Tryptamin-5-(trifluormethyl)-2-anilinacrylat (17m) 83.0 mg (199 μ mol)	18m 50.0 mg (135 μ mol, 68 %)

6.9.2 Spektroskopische Daten der 4-Aminochinolone 18

6.9.2.1 4-(Pyrrolidin-1-yl)chinol-2(1H)-on (18a)²¹⁴



[214.27]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 21.0 mg (98.0 μ mol, 98 %) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.26 (Dichlormethan/Methanol 5:1).

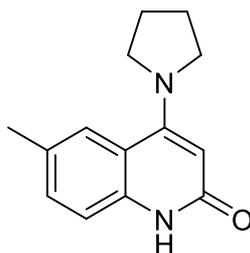
Smp.: 161 °C **Lit.**: 160 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.96–2.09 (m, 4 H), 3.64 (q, J = 6.2, 4.9 Hz, 4 H), 5.77 (s, 1 H), 7.08 (ddd, J = 8.4, 6.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.35–7.53 (m, 2 H), 7.98 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 12.37 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 26.0 (CH₂), 52.2 (CH₂), 95.7 (CH), 116.2 (C_{quart}), 117.5 (CH), 120.7 (CH), 125.7 (CH), 130.0 (CH), 140.0 (C_{quart}), 155.8 (C_{quart}), 165.3 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 216 (12), 215 ([M+H]⁺, 81), 186 (12), 160 (81), 147 (12), 146 ([C₉H₇NO]⁺, 100), 132 (15), 131 (14), 119 (18), 89 (77), 70 (18), 63 (18).

6.9.2.2 6-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)chinol-2(1H)-on (18b)



$C_{14}H_{16}N_2O$

[228.30]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 15:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 55.0 mg (241 μ mol, 91 %) als orangener Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.30 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 229 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.87–1.97 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 3.51 (d, J = 4.9 Hz, 4 H), 5.39 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H).

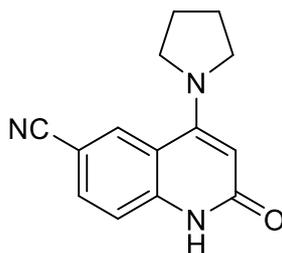
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 20.8 (CH₃), 25.4 (CH₂), 51.6 (CH₂), 96.3 (CH), 115.3 (C_{quart}), 115.8 (CH), 125.3 (CH), 128.9 (C_{quart}), 130.9 (CH), 137.8 (C_{quart}), 154.5 (C_{quart}), 162.5 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 230 (14), 229 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2961 (w), 2918 (w), 2868 (w), 2839 (w), 2698 (w), 1632 (s), 1630 (m), 1589 (s), 1535 (m), 1433 (m), 1375 (m), 1341 (m), 1290 (s), 1261 (m), 1242 (w), 1209 (w), 1175 (w), 1142 (w), 1094 (w), 1074 (m), 1020 (w), 945 (w), 885 (w), 874 (w), 854 (w), 822 (m), 799 (s), 685 (w), 617 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₄H₁₇N₂O [M+H]⁺: 229.1335; gef.: 229.1334.

6.9.2.3 6-Cyano-4-(pyrrolidin-1-yl)chinol-2(1H)-on (18c)



$C_{14}H_{13}N_3O$

[239.28]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 15:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 95.0 mg (397 μ mol, 82 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.31 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 331 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.88–1.98 (m, 4 H), 3.53 (q, J = 6.9, 5.3 Hz, 4 H), 5.44 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 11.35 (s, 1 H).

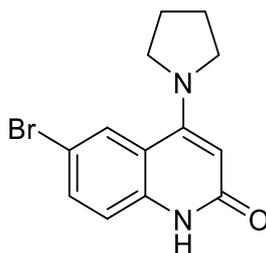
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 25.4 (CH₂), 51.7 (CH₂), 96.2 (CH), 102.2 (C_{quart}), 115.4 (C_{quart}), 116.9 (CH), 119.3 (C_{quart}), 131.1 (CH), 132.5 (CH), 142.8 (C_{quart}), 153.2 (C_{quart}), 162.3 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 241 (20), 240 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3134 (w), 3107 (w), 3049 (w), 2959 (w), 2926 (w), 2862 (w), 2843 (w), 2810 (w), 2729 (w), 2226 (w), 1632 (s), 1618 (m), 1585 (s), 1541 (m), 1497 (w), 1458 (m), 1435 (m), 1379 (m), 1348 (m), 1333 (m), 1288 (s), 1259 (w), 1233 (w), 1206 (m), 1190 (w), 1171 (w), 1138 (w), 1107 (w), 1016 (w), 947 (w), 903 (m), 880 (w), 851 (w), 804 (s), 758 (w), 689 (w), 664 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₄H₁₄N₃O [M+H]⁺: 240.1131; gef.: 240.1131.

6.9.2.4 6-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl)chinol-2(1H)-on (18d)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 103 mg (351 μ mol, 95 %) als oranger Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.47 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 230 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 1.89–2.00 (m, 4 H), 3.46–3.57 (m, 4 H), 5.44 (s, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 11.04 (s, 1 H).

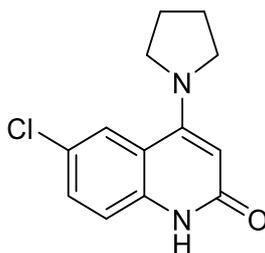
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 25.2 (CH₂), 51.4 (CH₂), 97.0 (CH), 111.5 (C_{quart}), 116.9 (C_{quart}), 117.8 (CH), 127.6 (CH), 132.2 (CH), 138.8 (C_{quart}), 153.3 (C_{quart}), 162.0 (C_{quart}), 26.0 (CH₂), 52.6 (CH₂), 114.7 (C_{quart}), 117.6 (C_{quart}), 119.7 (CH), 128.4 (CH), 133.7 (CH), 137.8 (C_{quart}), 173.3 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 296 (21), 295 ([M (⁸¹Br)+H]⁺, 100), 294 (16), 293 ([M (⁷⁹Br)+H]⁺, 90).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2968 (w), 2955 (w), 2932 (w), 2911 (w), 2837 (w), 1634 (s), 1585 (s), 1558 (w), 1530 (w), 1491 (w), 1427 (m), 1371 (m), 1337 (m), 1290 (s), 1242 (w), 1179 (w), 1142 (w), 1142 (w), 1113 (w), 1092 (w), 1038 (w), 1011 (w), 943 (w), 928 (w), 893 (m), 864 (w), 806 (s), 702 (w), 665 (w), 611 (s).

HRMS (ESI) ber. für C₁₃H₁₄⁷⁹BrN₂O [M+H]⁺: 293.0284; gef.: 293.0284.

6.9.2.5 6-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl)chinol-2(1H)-on (18e)



$C_{13}H_{13}ClN_2O$

[248.71]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 12:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 60.0 mg (241 μ mol, 73 %) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.22 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 225 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.87–1.99 (m, 4 H), 3.45–3.55 (m, 4 H), 5.44 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 11.08 (s, 1 H).

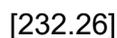
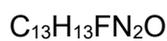
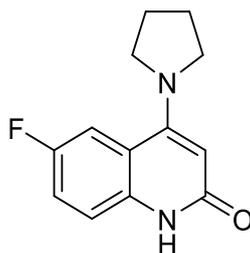
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 25.3 (CH₂), 51.6 (CH₂), 96.8 (CH), 116.4 (C_{quart}), 117.6 (CH), 123.9 (C_{quart}), 124.8 (CH), 129.7 (CH), 138.6 (C_{quart}), 153.4 (C_{quart}), 162.2 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 251 ([M(³⁷Cl)+H]⁺, 32), 249 ([M(³⁵Cl)+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3144 (w), 2959 (w), 2934 (w), 2864 (w), 2845 (w), 2714 (w), 1636 (s), 1587 (s), 1530 (w), 1495 (w), 1433 (s), 1375 (m), 1335 (w), 1287 (s), 1234 (w), 1188 (w), 1173 (w), 1136 (w), 1117 (w), 1101 (w), 1036 (w), 1016 (m), 986 (w), 883 (m), 860 (w), 800 (s), 748 (w), 704 (w), 675 (w), 613 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₃H₁₄³⁵ClN₂O [M+H]⁺: 249.0789; gef.: 249.0790.

6.9.2.6 6-Fluor-4-(pyrrolidin-1-yl)chinol-2(1H)-on (18f)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 92.0 mg (396 μ mol, 99 %) als oranger Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.47 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 268 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0.86 (dd, $J = 9.9, 5.6$ Hz, 1 H), 1.28 (s, 1 H), 1.87–1.96 (m, 2 H), 3.47–3.54 (m, 4 H), 5.44 (s, 1 H), 7.33 (dtd, $J = 15.1, 9.0, 4.0$ Hz, 2 H), 7.72 (dd, $J = 11.3, 2.6$ Hz, 1 H), 11.03 (s, 1 H).

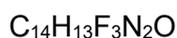
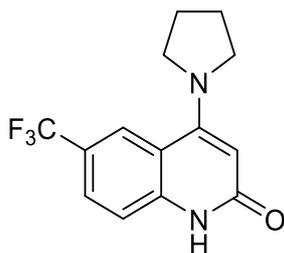
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 25.3 (CH₂), 51.5 (CH₂), 96.9 (CH), 111.0 (CH), 118.0 (CH), 136.4 (CH), 153.8 (C_{quart}), 162.2 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 234.1 (18), 233.1 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3310 (w), 3219 (w), 3065 (w), 2957 (w), 2926 (w), 2860 (w), 2822 (w), 2772 (w), 1728 (w), 1638 (w), 1597 (s), 1518 (w), 1472 (w), 1454 (w), 1422 (m), 1369 (w), 1354 (m), 1335 (w), 1283 (s), 1256 (s), 1215 (w), 1179 (w), 1125 (w), 1072 (w), 1028 (w), 995 (w), 959 (w), 881 (w), 853 (w), 808 (m), 743 (w), 696 (w), 617 (s).

HRMS (ESI) ber. für C₁₃H₁₄FN₂O₂ [M+H]⁺: 233.1085; gef.: 233.1084.

6.9.2.7 4-(Pyrrolidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)chinol-2(1H)-on (18g)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 25:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 38.0 mg (135 μ mol, 68 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.51 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 290 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.89–1.99 (m, 4 H), 3.55 (d, J = 6.2 Hz, 4 H), 5.48 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 11.31 (s, 1 H).

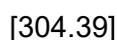
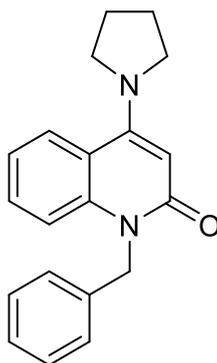
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 25.4 (CH₂), 51.7 (CH₂), 96.6 (CH), 114.9 (CH), 116.8 (CH), 153.8 (C_{quart}), 162.4 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 282 ([M]⁺, 100), 281 (66), 263 (13), 253 (56), 239 ([C₁₃H₁₂F₃N]⁺, 36), 227 ([C₁₂H₁₂F₃N]⁺, 17), 213 (21), 198 (20), 185 (56), 70 ([C₄H₈N]⁺, 20).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2980 (w), 2951 (w), 2872 (w), 2841 (w), 2716 (w), 2656 (w), 2631 (w), 1665 (m), 1628 (w), 1597 (m), 1547 (w), 1491 (w), 1462 (w), 1443 (w), 1391 (w), 1366 (w), 1321 (s), 1288 (s), 1269 (m), 1242 (w), 1163 (w), 1136 (m), 1101 (s), 1088 (m), 1009 (w), 937 (w), 901 (m), 878 (w), 833 (m), 802 (s), 741 (w), 687 (w), 662 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₄H₁₄F₃N₂O [M+H]⁺: 283.1053; gef.: 283.1054.

6.9.2.8 1-Benzyl-4-(pyrrolidin-1-yl)chinol-2(1H)-on (18h)



Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 15:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 100 mg (329 μ mol, 66 %) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.35 (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Smp.: Zersetzung bei 177 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 1.90–1.99 (m, 4 H), 3.52–3.57 (m, 4 H), 5.44 (s, 2 H), 5.71 (s, 1 H), 7.13 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1 H), 7.17–7.23 (m, 3 H), 7.26–7.32 (m, 3 H), 7.42 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.4$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1 H).

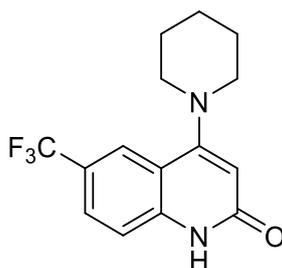
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 126 MHz): δ 25.2 (CH₂), 43.8 (CH₂), 51.6 (CH₂), 96.0 (CH), 115.2 (CH), 116.8 (C_{quart}), 120.2 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 128.4 (CH), 129.9 (CH), 137.6 (C_{quart}), 139.5 (C_{quart}), 153.8 (C_{quart}), 161.7 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 306 (22), 305 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3053 (w), 2978 (w), 2959 (w), 2910 (w), 2901 (w), 2872 (w), 1622 (s), 1570 (m), 1541 (m), 1495 (w), 1454 (w), 1412 (m), 1362 (w), 1335 (w), 1317 (w), 1290 (m), 1258 (w), 1242 (w), 1180 (w), 1150 (w), 1117 (w), 1074 (w), 1059 (w), 1042 (w), 1028 (w), 943 (w), 924 (w), 893 (w), 844 (w), 795 (w), 764 (m), 743 (m), 727 (s), 694 (m), 658 (w).

EA: Ber. für C₂₀H₂₀N₂O [304.4]: C 78.92, H 6.62, N 9.20; gef.: C 78.88, H 6.81, N 8.97.

6.9.2.9 4-(Piperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)chinol-2(1H)-on (18i)



$C_{15}H_{15}F_3N_2O$

[296.29]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 1:4) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 35.0 mg (118 μ mol, 59 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.60 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: 205 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.59–1.90 (m, 6 H), 3.14 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 6.14 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1 H), 12.39 (s, 1 H).

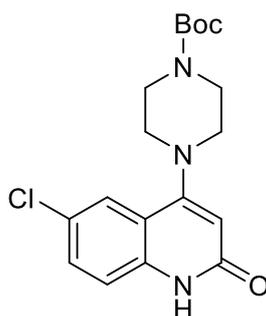
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 24.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 53.3 (CH₂), 116.9 (C_{quart}), 117.7 (CH), 122.7 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (C_{quart}), 126.7 (CH), 141.4 (C_{quart}), 161.4 (C_{quart}).

MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 296 ([M]⁺, 73), 295 (100), 277 (19), 267 (17), 253 (18), 239 ([C₁₃H₁₂F₃N]⁺, 38), 227 ([C₁₂H₁₂F₃N]⁺, 12), 213 (13), 185 (26), 84 ([C₅H₁₀N]⁺, 16).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3107 (w), 2988 (w), 2941 (w), 2926 (w), 2812 (w), 2741 (w), 2700 (w), 2629 (w), 2587 (w), 1665 (m), 1626 (w), 1601 (w), 1558 (w), 1481 (w), 1472 (w), 1431 (w), 1377 (w), 1352 (w), 1319 (s), 1308 (m), 1260 (m), 1215 (m), 1165 (w), 1150 (w), 1099 (s), 1074 (m), 1012 (w), 991 (w), 922 (w), 862 (w), 829 (m), 800 (w), 739 (w), 696 (w), 681 (w).

EA: Ber. für C₁₅H₁₅F₃N₂O [296.3]: C 60.81, H 5.10, N 9.45; gef.: C 60.96, H 5.05, N 9.25.

6.9.2.10 Tert-butyl 4-(6-chlor-2-oxo-1,2-dihydrochinol-4-yl)piperazine-1-carboxylat (18j)



[363.84]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 25:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 21.0 mg (58 μ mol, 27 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.53 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 258 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.43 (s, 9 H), 2.99 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.56 (s, 4 H), 5.93–5.99 (m, 1 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 11.55 (s, 1 H).

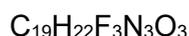
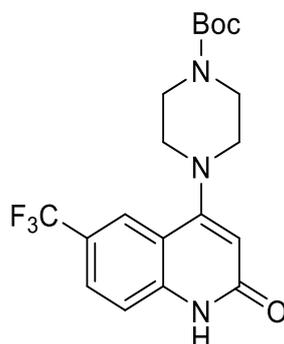
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 28.1 (CH₃), 35.1 (CH₂), 51.2 (CH₂), 79.2 (C_{quart}), 107.8 (CH), 117.0 (C_{quart}), 117.9 (CH), 123.3 (CH), 125.5 (C_{quart}), 130.4 (CH), 138.2 (C_{quart}), 153.9 (C_{quart}), 157.8 (C_{quart}), 162.4 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 366 ([M(³⁷Cl)+H]⁺, 14), 364 ([M(³⁵Cl)+H]⁺, 44), 308.2 (100), 264.2 (50).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2988 (w), 2967 (w), 2924 (w), 2880 (w), 2849 (w), 2830 (w), 2733 (w), 1690 (m), 1655 (s), 1601 (s), 1493 (w), 1477 (w), 1456 (w), 1441 (w), 1410 (m), 1366 (m), 1339 (w), 1312 (w), 1288 (w), 1250 (s), 1219 (m), 1206 (m), 1165 (w), 1124 (w), 1094 (w), 1026 (m), 1003 (m), 972 (w), 924 (w), 887 (w), 870 (w), 851 (w), 814 (s), 773 (w), 721 (w), 696 (w), 611 (m).

HRMS (ESI) ber. für C₁₈H₂₃³⁵ClN₃O₃ [M+H]⁺: 364.1422; gef.: 364.1422.

6.9.2.11 Tert-butyl 4-(2-oxo-6-(trifluormethyl)-1,2-dihydrochinol-4-yl)piperazine-1-carboxylat (18k)



[397.40]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 25:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 25.0 mg (63.0 μ mol, 27 %) als farbloser Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.53 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 213 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.43 (s, 9 H), 3.02 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.56 (d, J = 5.6 Hz, 4 H), 6.02 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.87–7.90 (m, 1 H), 11.77 (s, 1 H).

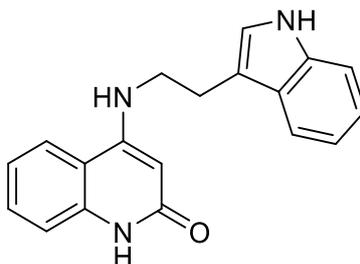
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 28.0 (CH₃), 30.7 (CH₂), 51.2 (CH₂), 79.2 (C_{quart}), 108.0 (CH), 115.4 (CH), 117.1 (CH), 121.5 (CH), 141.9 (C_{quart}), 153.9 (C_{quart}), 158.1 (C_{quart}), 162.6 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 398 ([M+H]⁺, 60), 342 (100), 298 (45).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3046 (w), 2826 (w), 2749 (w), 2737 (w), 2689 (w), 1701 (w), 1694 (w), 1651 (s), 1632 (w), 1609 (w), 1562 (w), 1479 (w), 1456 (w), 1441 (w), 1422 (w), 1385 (w), 1358 (w), 1317 (m), 1310 (w), 1287 (w), 1258 (w), 1246 (w), 1207 (w), 1140 (m), 1123 (s), 1074 (w), 1018 (m), 997 (w), 928 (w), 912 (w), 856 (w), 814 (w), 770 (w), 741 (w), 721 (w), 698 (w), 617 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₉H₂₃F₃N₃O₃ [M+H]⁺: 398.1686; gef.: 398.1693.

6.9.2.12 4-((2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl)amino)chinol-2(1*H*)-on (18I)



C₁₉H₁₇N₃O

[303.37]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 25:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 33.0 mg (109 µmol, 55 %) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.52 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 215 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 3.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.47 (td, *J* = 7.6, 5.4 Hz, 2 H), 5.36 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 6.95 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 6.99 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.08 (tdd, *J* = 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 2 H), 7.21–7.26 (m, 2 H), 7.35 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.43 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1 H), 10.69 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H).

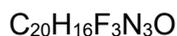
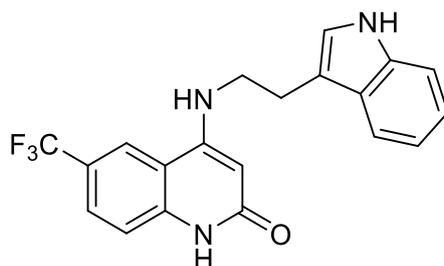
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 23.5 (CH₂), 43.2 (CH₂), 90.2 (CH), 111.3 (CH), 111.7 (C_{quart}), 113.5 (C_{quart}), 115.5 (CH), 118.0 (CH), 118.2 (CH), 120.2 (CH), 120.8 (CH), 121.8 (CH), 122.7 (CH), 127.1 (C_{quart}), 129.9 (CH), 136.2 (C_{quart}), 139.1 (C_{quart}), 151.2 (C_{quart}), 162.9 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 304 ([M+H]⁺, 55), 144 (100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3414 (w), 3092 (w), 2951 (w), 2916 (w), 2849 (w), 2830 (w), 2359 (w), 1638 (s), 1603 (s), 1576 (w), 1537 (m), 1493 (w), 1456 (w), 1418 (m), 1396 (w), 1377 (w), 1358 (w), 1339 (w), 1302 (w), 1258 (m), 1225 (w), 1207 (w), 1169 (w), 1148 (w), 1125 (w), 1099 (w), 1069 (w), 1047 (w), 1024 (w), 1007 (w), 878 (w), 853 (w), 810 (m), 785 (m), 750 (s), 716 (w), 673 (w), 633 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₁₉H₁₈N₃O [M+H]⁺: 304.1444; gef.: 304.1446.

6.9.2.13 4-((2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl)amino)-6-(trifluormethyl)chinol-2(1*H*)-on (18m)



[371.36]

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 20:1) konnte das Produkt gemäß der **AV6** zu 50.0 mg (135 μ mol, 68 %) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.48 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Smp.: Zersetzung bei 241 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 3.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.49 (td, *J* = 7.7, 5.3 Hz, 2 H), 5.45 (s, 1 H), 6.96–7.02 (m, 1 H), 7.08 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 7.37 (dd, *J* = 14.2, 8.3 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 10.83 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H).

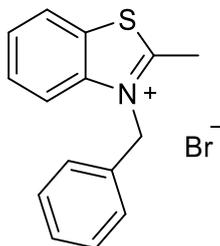
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 23.4 (CH₂), 43.3 (CH₂), 91.0 (CH), 111.3 (CH), 111.6 (C_{quart}), 113.4 (C_{quart}), 116.2 (CH), 118.0 (CH), 118.2 (CH), 120.1 (CH, *d*, *J* = 4.1 Hz), 120.8 (CH), 122.2 (C_{quart}, *d*, *J* = 301.3 Hz), 122.7 (CH), 126.2 (C_{quart}, *d*, *J* = 3.7 Hz), 127.1 (CH), 136.2 (C_{quart}), 141.7 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}), 162.9 (C_{quart}).

MS (ESI, *m/z* (%)): 373 (22), 372 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3410 (w), 3152 (w), 3076 (w), 2997 (w), 2963 (w), 2920 (w), 2855 (w), 1722 (w), 1630 (m), 1605 (m), 1564 (w), 1526 (w), 1499 (w), 1468 (w), 1435 (w), 1414 (m), 1366 (w), 1308 (s), 1265 (m), 1233 (w), 1221 (w), 1196 (w), 1165 (w), 1152 (w), 1109 (m), 1074 (m), 1001 (w), 957 (w), 922 (w), 880 (w), 831 (w), 812 (m), 746 (m), 685 (w), 613 (w).

HRMS (ESI) ber. für C₂₀H₁₇F₃N₃O [M+H]⁺: 372.1318; gef.: 372.1323.

6.10 Darstellung von 3-Benzyl-2-methylbenzo[*d*]thiazol-3-iumbromid **19**²⁰³



$C_{15}H_{14}BrNS$

[319.00]

In einen 250 ml Rundkolben wurden 2-Methylbenzothiazol (50.0 mmol, 7.46 g) und Benzylbromid (60.0 mmol, 10.3 g) vorgelegt und bei 75 °C für 20 h lang gerührt, bis das Produkt komplett erhärtete. Der gebildete Feststoff wurde mittels Büchnertrichter filtriert, dreimal mit 30 ml Diethylether gewaschen und nach Trocknung unter Hochvakuum zu 12.3 g (38.0 mmol, 77 %) als pinker Feststoff erhalten.

Smp.: 198 °C. **Lit:** 200 °C.

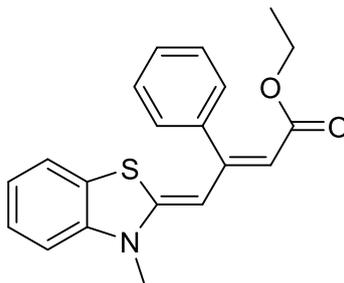
¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): δ 3.27 (s, 3 H), 6.10 (s, 2 H), 7.26–7.47 (m, 5 H), 7.73–7.94 (m, 2 H), 8.13–8.27 (m, 1 H), 8.46–8.55 (m, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz): δ 17.4 (CH₃), 52.0 (CH₂), 117.1 (CH), 124.9 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (C_{quart}), 129.6 (CH), 132.8 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 178.4 (C_{quart}).

MS (EI, *m/z* (%)): 240 (12), 239 ([C₁₅H₁₄NS]⁺, 63), 238 (65), 224 ([C₁₄H₁₀NS]⁺, 14), 162 ([C₉H₈NS]⁺, 13), 148 ([C₈H₆NS]⁺, 30), 104 ([C₇H₆N]⁺, 14), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 ([C₅H₅]⁺, 26).

EA: Ber. für C₁₅H₁₄BrNS [319.0]: C 56.26, H 4.41, N 4.37, S 10.01; gef.: C 56.50, H 4.44, N 4.40, S 9.94.

6.11 Darstellung von Ethyl-(2Z,4Z)-4-(3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-yliden)-3-phenylbut-2-enoat **20**



$C_{20}H_{19}NO_2S$

[337.44]

In einem ausgeheizten und sekurierten 10 mL Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.02 mmol, 14 mg) sowie Kupfer(I)-iodid (0.04 mmol, 8 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß weitere drei Mal sekuriert. Es wurde DME (1.0 mL) zugegeben und 10 min lang bei 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (2.00 mmol, 276 mg) und Phenyliodid **1a** (1.00 mmol, 204 mg) wurde das Reaktionsgemisch auf 50 °C erhitzt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde über 10 h (1.0 mL Spritze, 0.10 mm/min Vorschubgeschwindigkeit) Ethylpropiolat (**2**) (2.00 mmol, 196 mg) gelöst in DME (1.0 mL) zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde noch 1 h lang weiter bei 50 °C gerührt. Nach der Zugabe von 2,3-Dimethylbenzo[d]thiazol-3-iumiodid (1.0 mmol, 291 mg) wurde bei 100 °C 16 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert, bevor das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) zu 105 mg (312 μ mol, 31 %) als gelber Feststoff erhalten wurde.

R_f: 0.37 (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1).

Smp.: 93 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 4.05 (s, 2 H), 5.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.94 (dt, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.11 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.27–7.42 (m, 3 H), 7.48–7.57 (m, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 14.5 (CH₃), 31.7 (CH₃), 59.0 (CH₂), 109.1 (CH), 121.6 (CH), 121.8 (CH), 126.0 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 130.5 (CH), 132.9 (CH), 140.7 (C_{quart}), 168.7 (C_{quart}).

MS (ESI, m/z (%)): 338 ([M+H]⁺, 100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3073 (w), 2984 (w), 2953 (w), 2924 (w), 2905 (w), 2853 (w), 1651 (m), 1585 (w), 1501 (s), 1489 (m), 1474 (m), 1447 (w), 1420 (w), 1391 (w), 1364 (w), 1341 (w), 1310 (w),

1263 (s), 1221 (s), 1144 (w), 1123 (m), 1109 (w), 1082 (m), 1067 (s), 1042 (m), 1026 (w), 1003 (w), 930 (w), 910 (m), 874 (w), 843 (w), 793 (w), 781 (m), 764 (w), 746 (s), 714 (s), 704 (m).

EA: Ber. für $C_{20}H_{19}NO_2S$ [337.4]: C 71.19, H 5.68, N 4.15, S 8.50; gef.: C 71.19, H 5.82, N 3.88, S 8.62.

7 Anhang

Die Geschwindigkeitskonstante k_c und freie Enthalpie der Aktivierung ΔG_c^\ddagger der ausgewählten Pyrrolidinoate **15** konnte unter Verwendung der Koaleszenztemperatur T_c und einer quasi-thermodynamischen Übergangszustandbehandlung der aktivierten komplexen Gibbs-Helmholtz-Gleichung errechnet werden (Schema 7.1).²²²

$$\Delta G^\ddagger = -RT \times \ln(k) = \Delta H^\ddagger + T\Delta S^\ddagger$$

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \times \Delta v \approx 2.22 \times \Delta v$$

$$\Delta G^\ddagger \approx -4.58 \times 10^{-3} \times T_c \left(10.32 + \log \frac{T_c}{k_c} \right) \quad [kcal/mol]$$

$$\Delta G^\ddagger \approx -1.91 \times 10^{-2} \times T_c \left(10.32 + \log \frac{T_c}{k_c} \right) \quad [kJ/mol]$$

Schema 7.1: Verwendete Gleichungen zur Berechnung der Geschwindigkeitskonstante k_c und freien Enthalpie der Aktivierung ΔG_c^\ddagger .²²²

Im Folgenden werden die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der bisher nicht veröffentlichten Arylpropionsäureethylester **3**, Pyrazole **5**, Acyloxy- und Alkyloxypyrazole **9** und **10**, β -Aminoenoate **15**, *o*-Anilin- β -aminoenoate **17**, Chinolone **18** sowie sonstiger Edukte und Produkte.

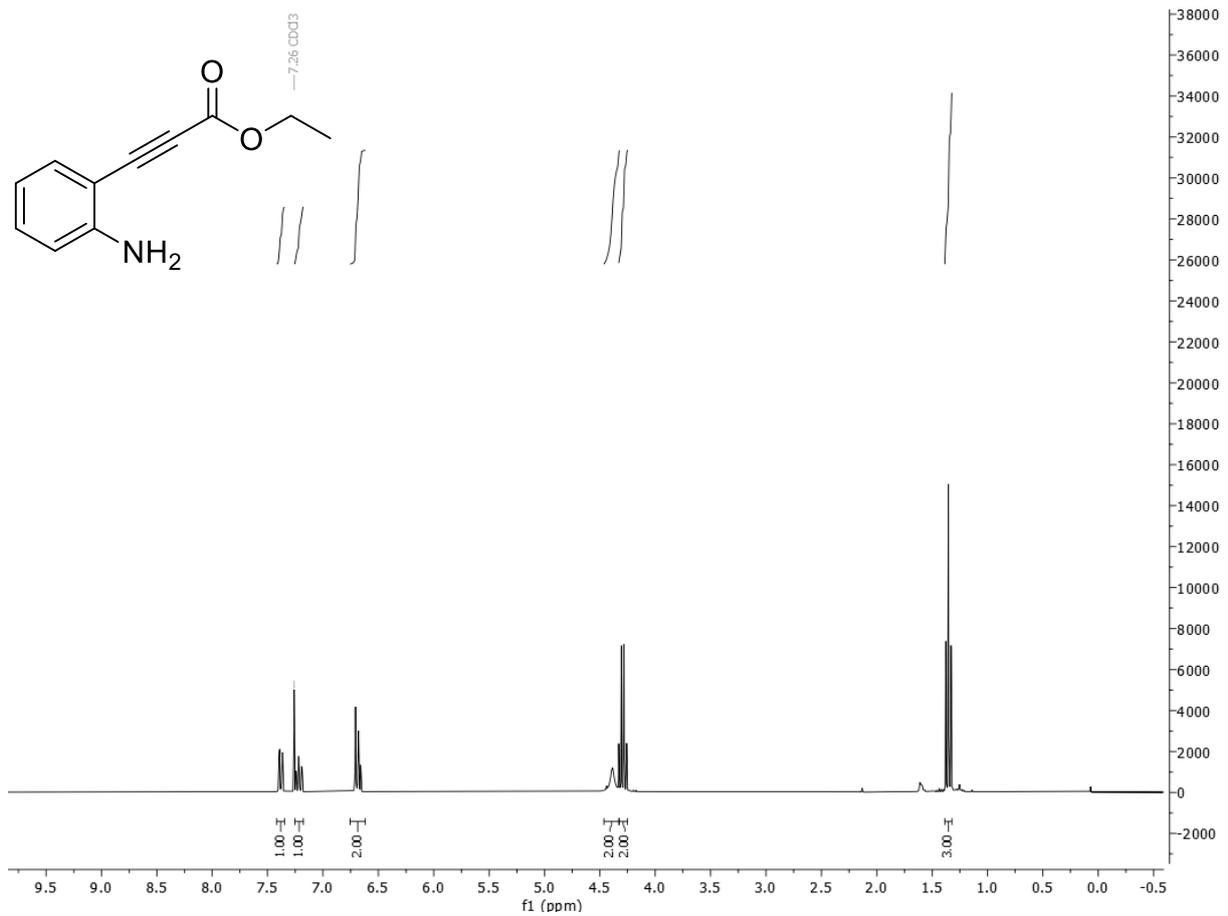


Abbildung 7.2: ¹H-NMR-Spektrum von **3e** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

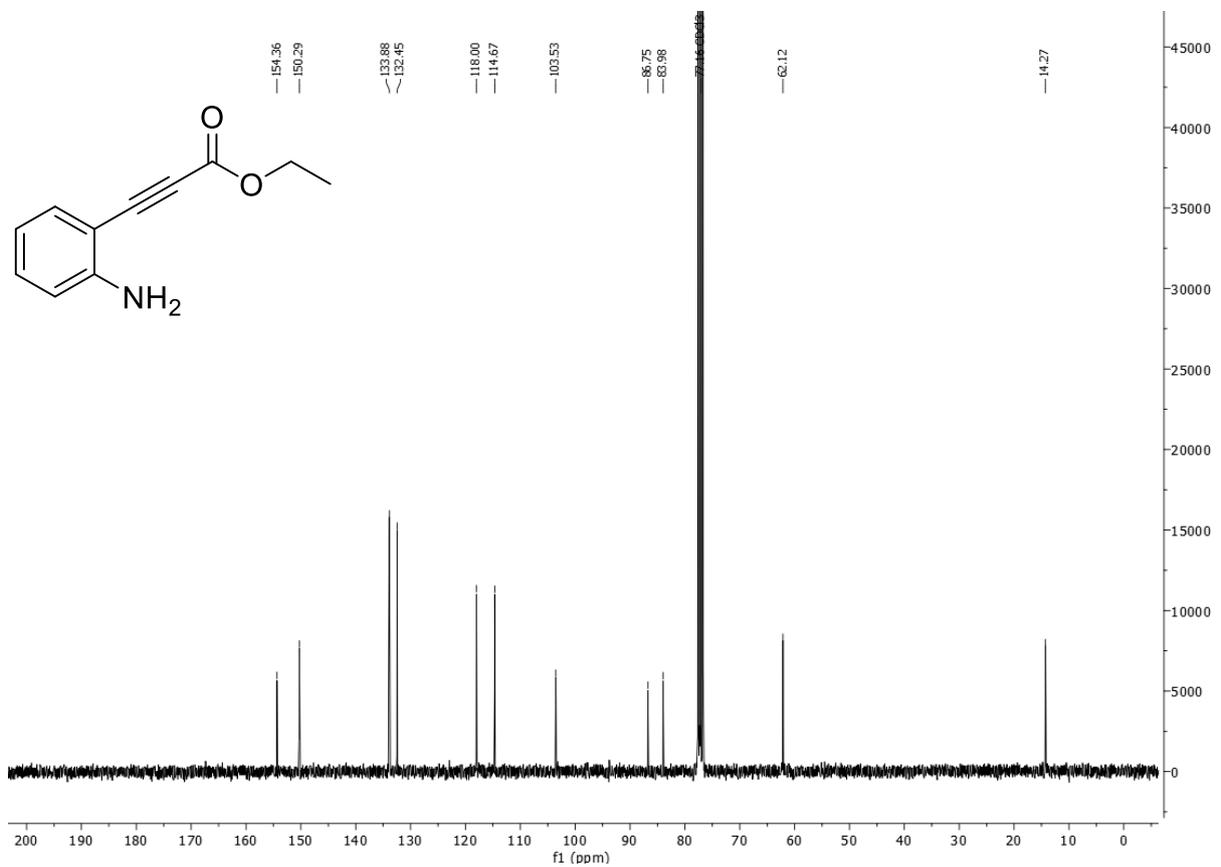


Abbildung 7.1: ¹³C-NMR-Spektrum von **3e** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

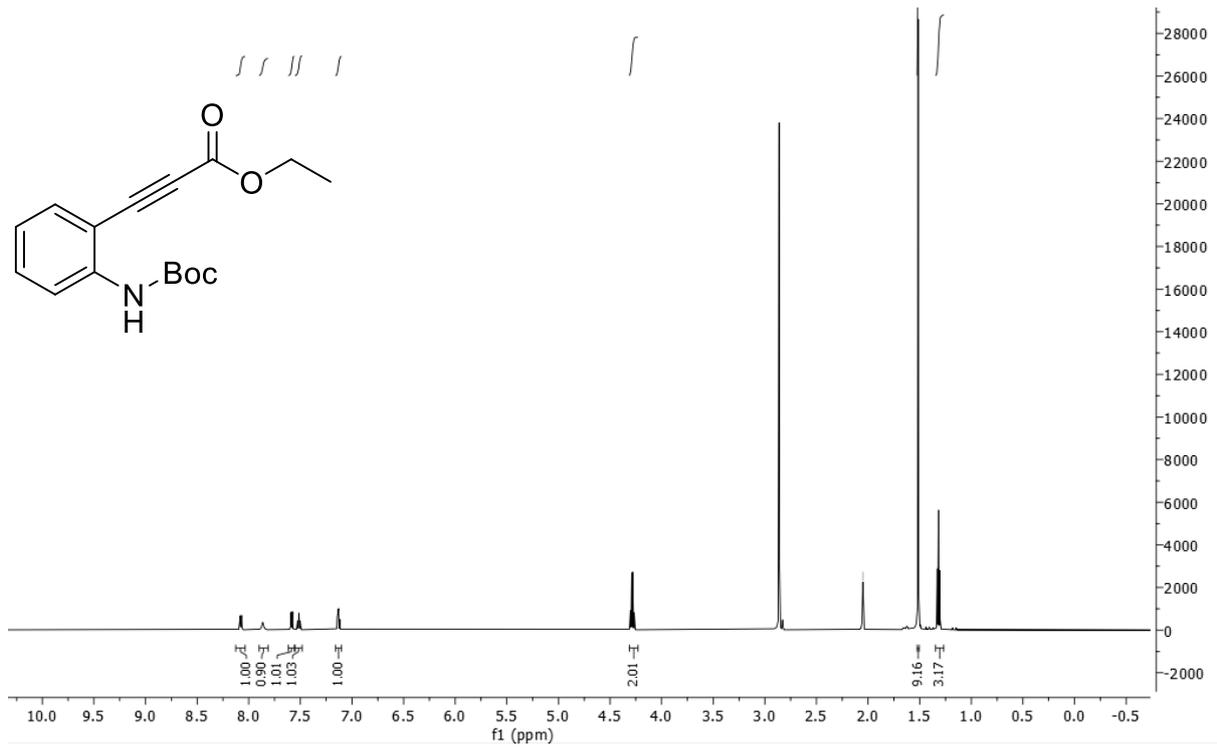


Abbildung 7.3: ¹H-NMR-Spektrum von **3f** (600 MHz, Aceton-d₆, 298 K).

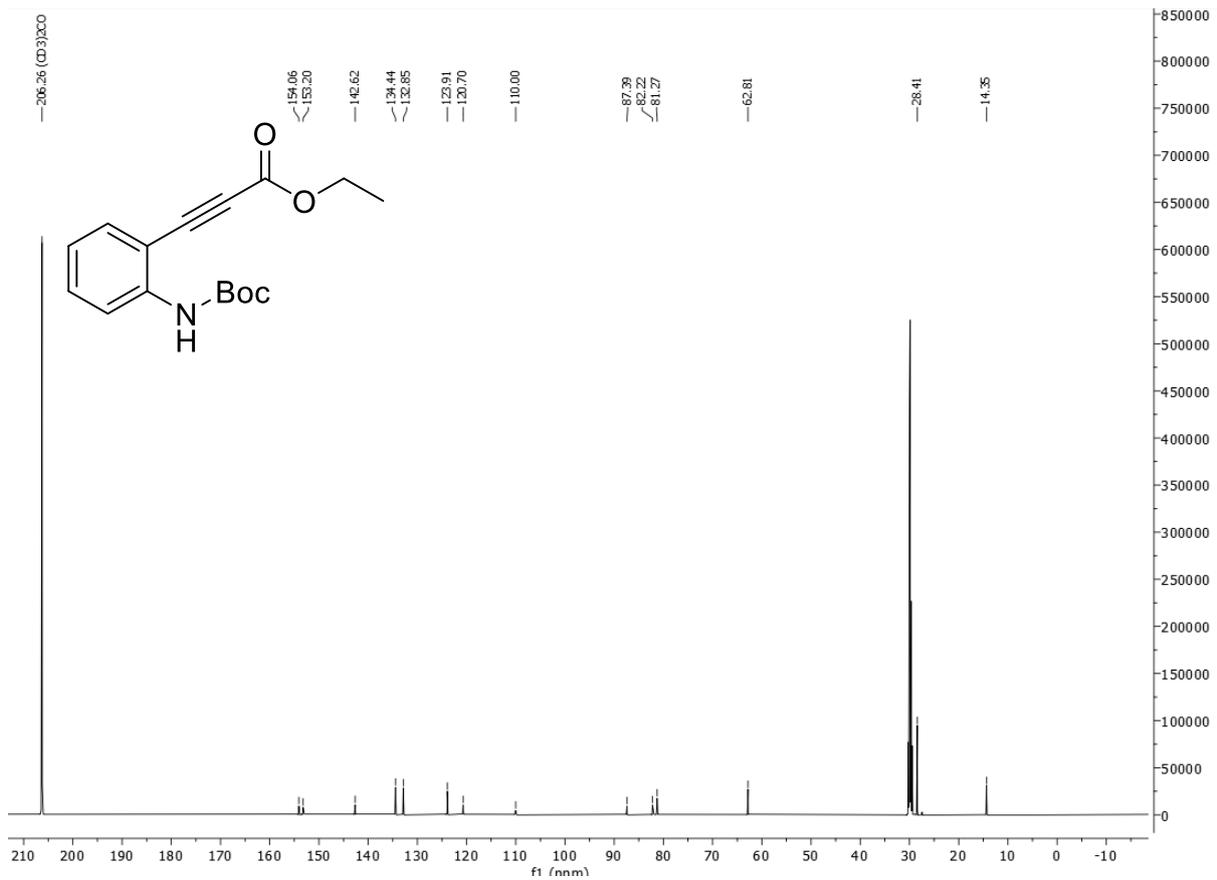


Abbildung 7.4: ¹³C-NMR-Spektrum von **3e** (151 MHz, Aceton-d₆, 298 K).

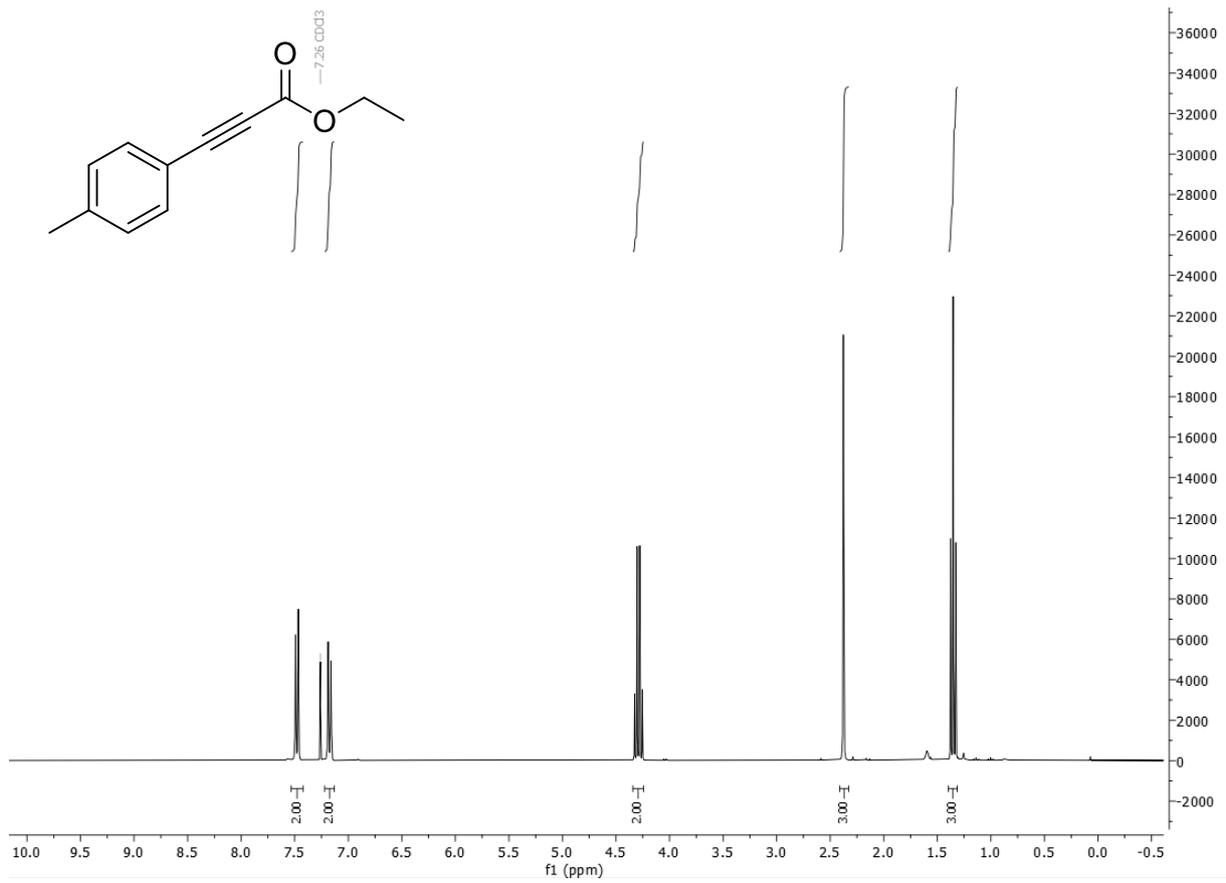


Abbildung 7.6: ¹H-NMR-Spektrum von **3g** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

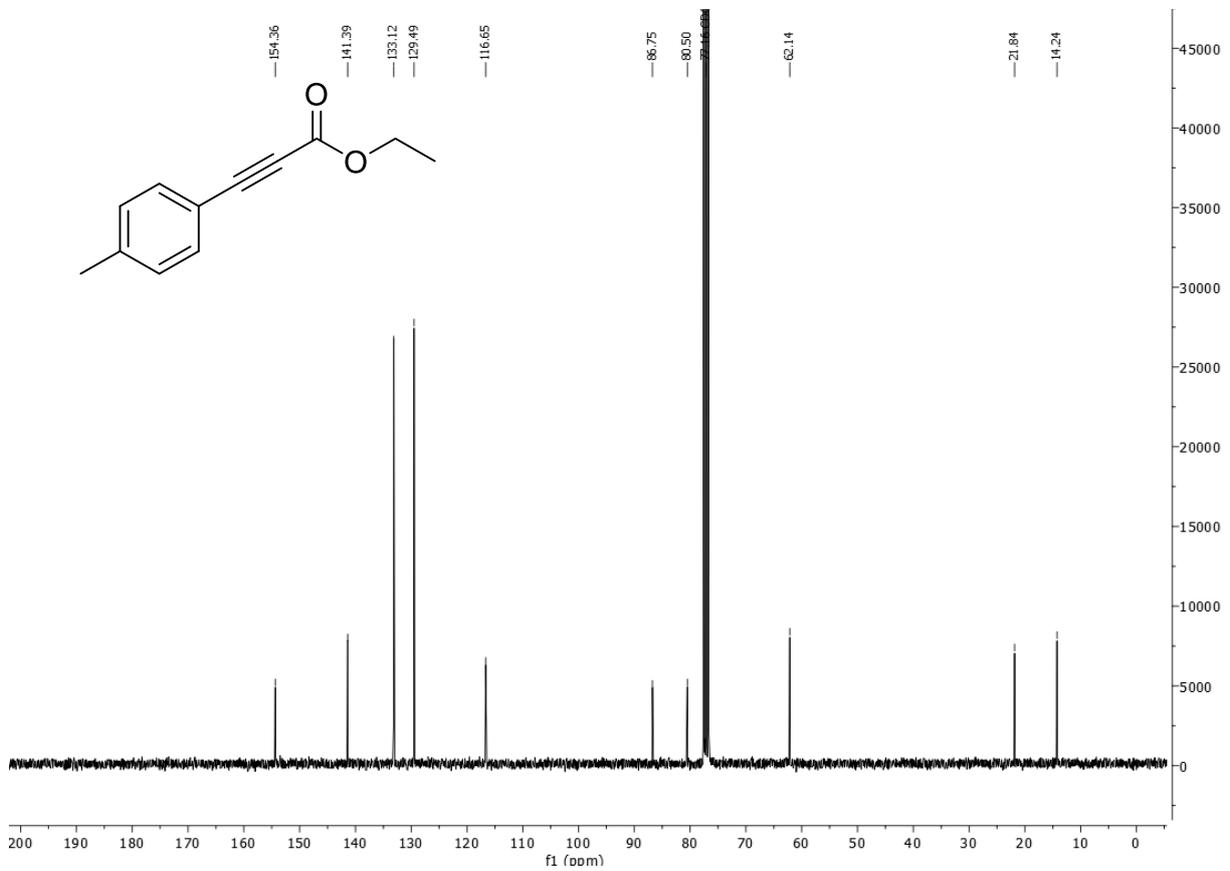


Abbildung 7.5: ¹³C-NMR-Spektrum von **3g** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

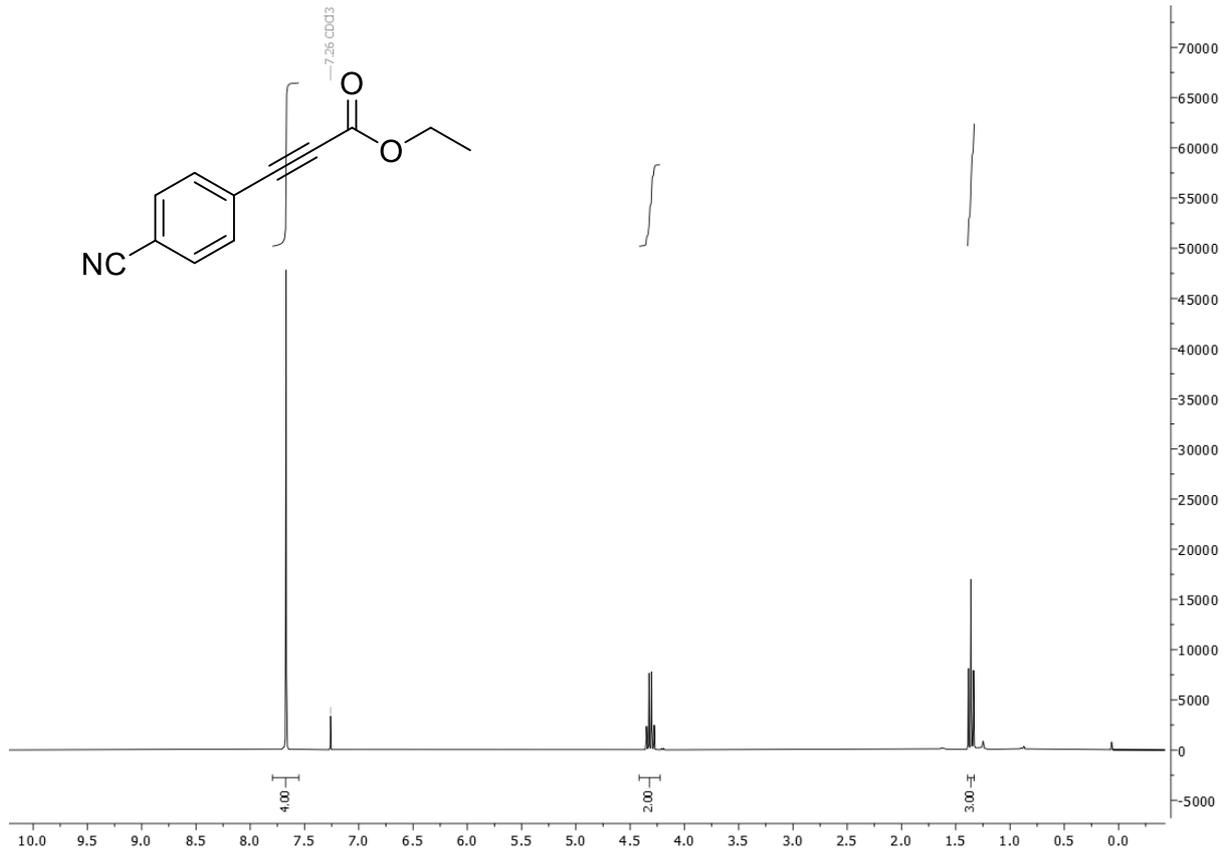


Abbildung 7.8: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3h** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

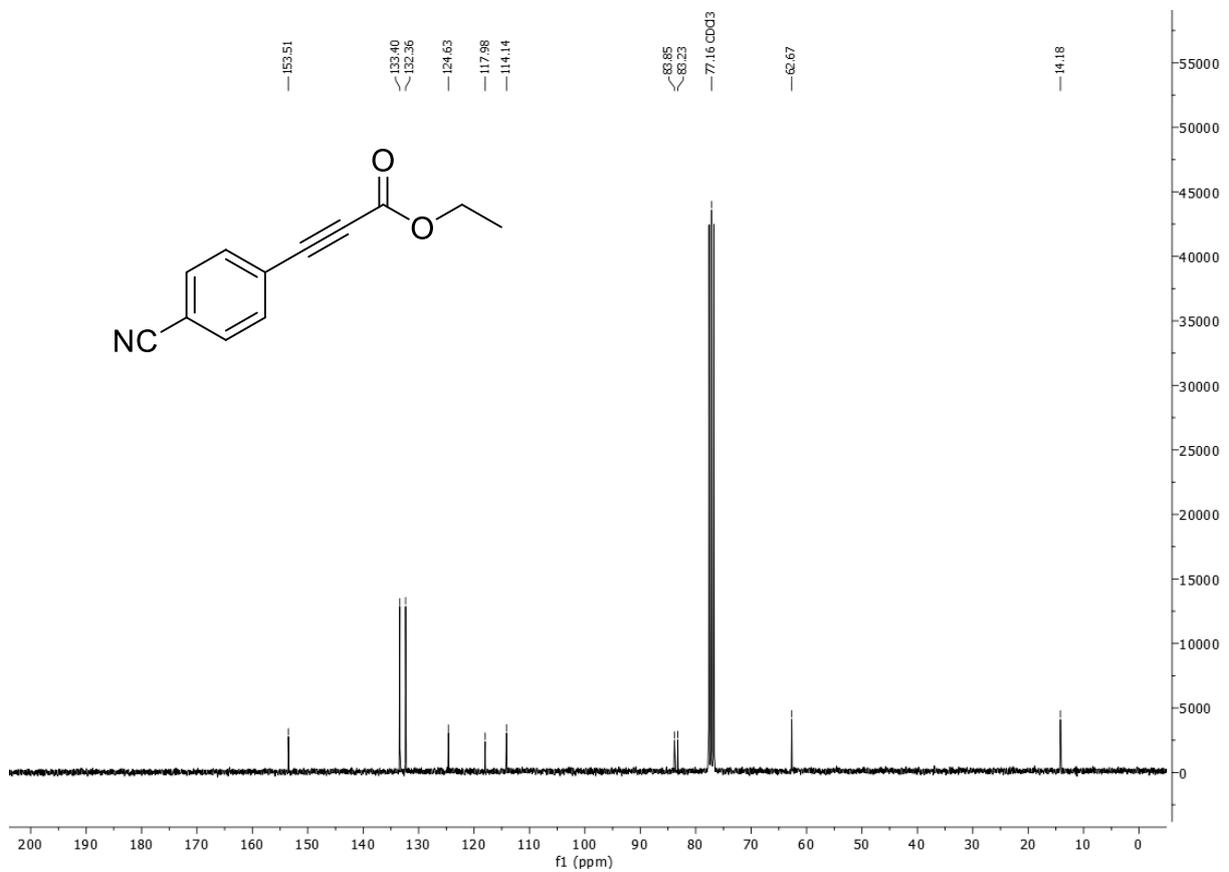


Abbildung 7.7: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **3h** (75 MHz, CDCl_3 , 298 K).

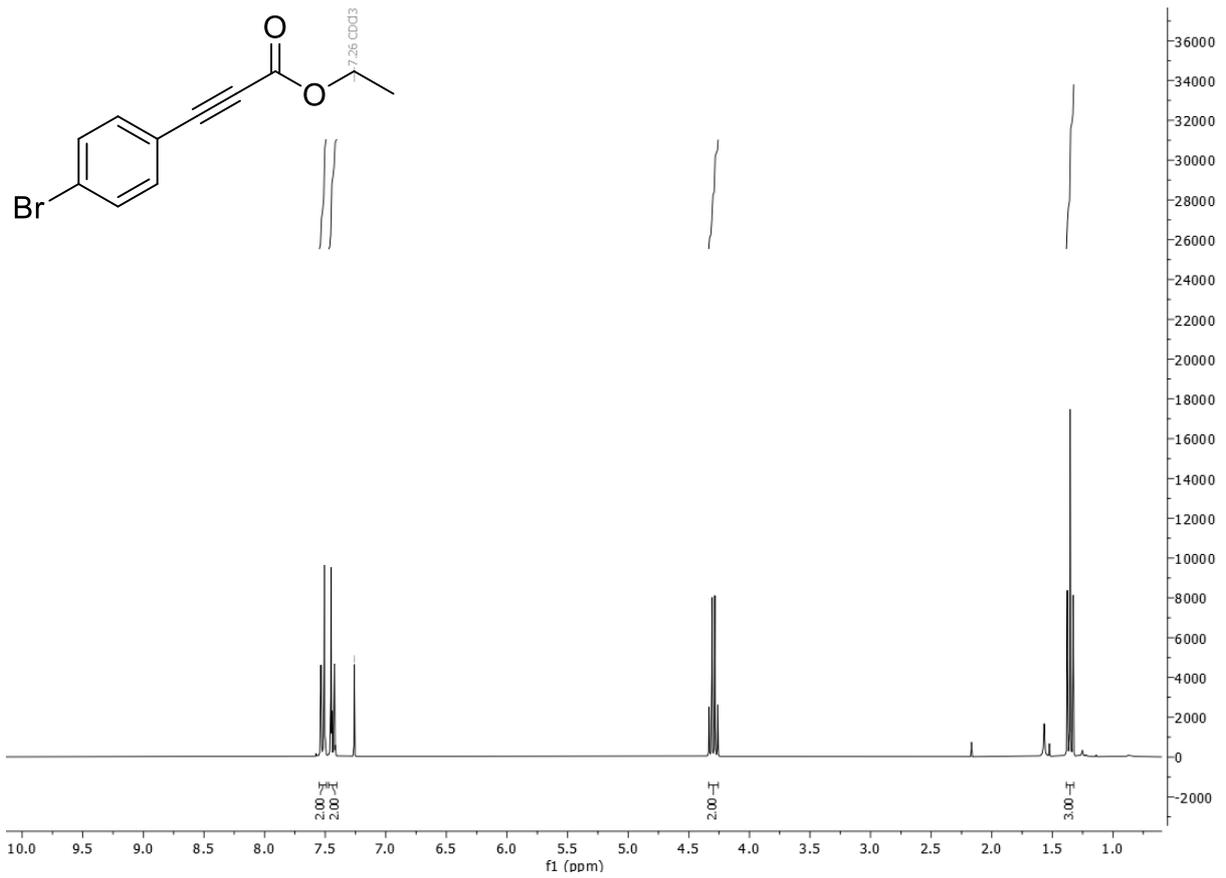


Abbildung 7.10: ¹H-NMR-Spektrum von **3i** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

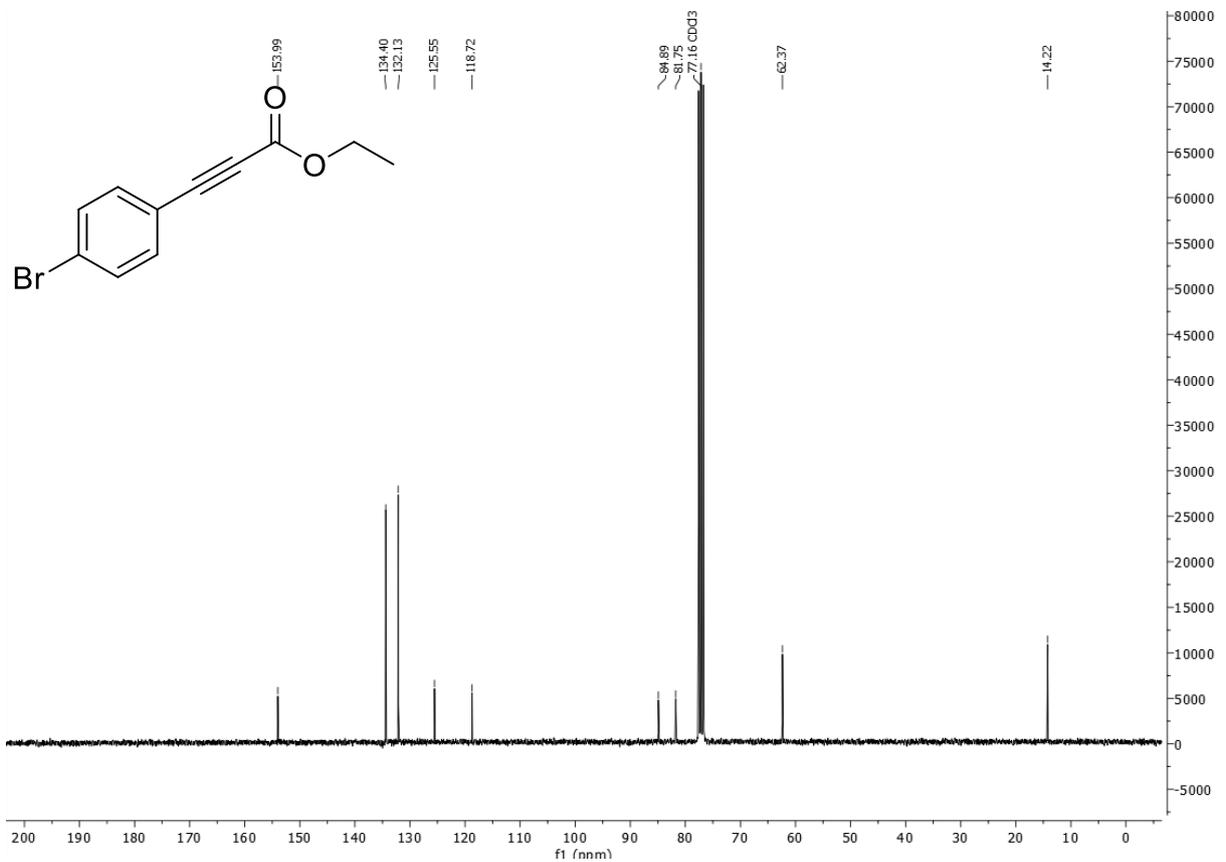
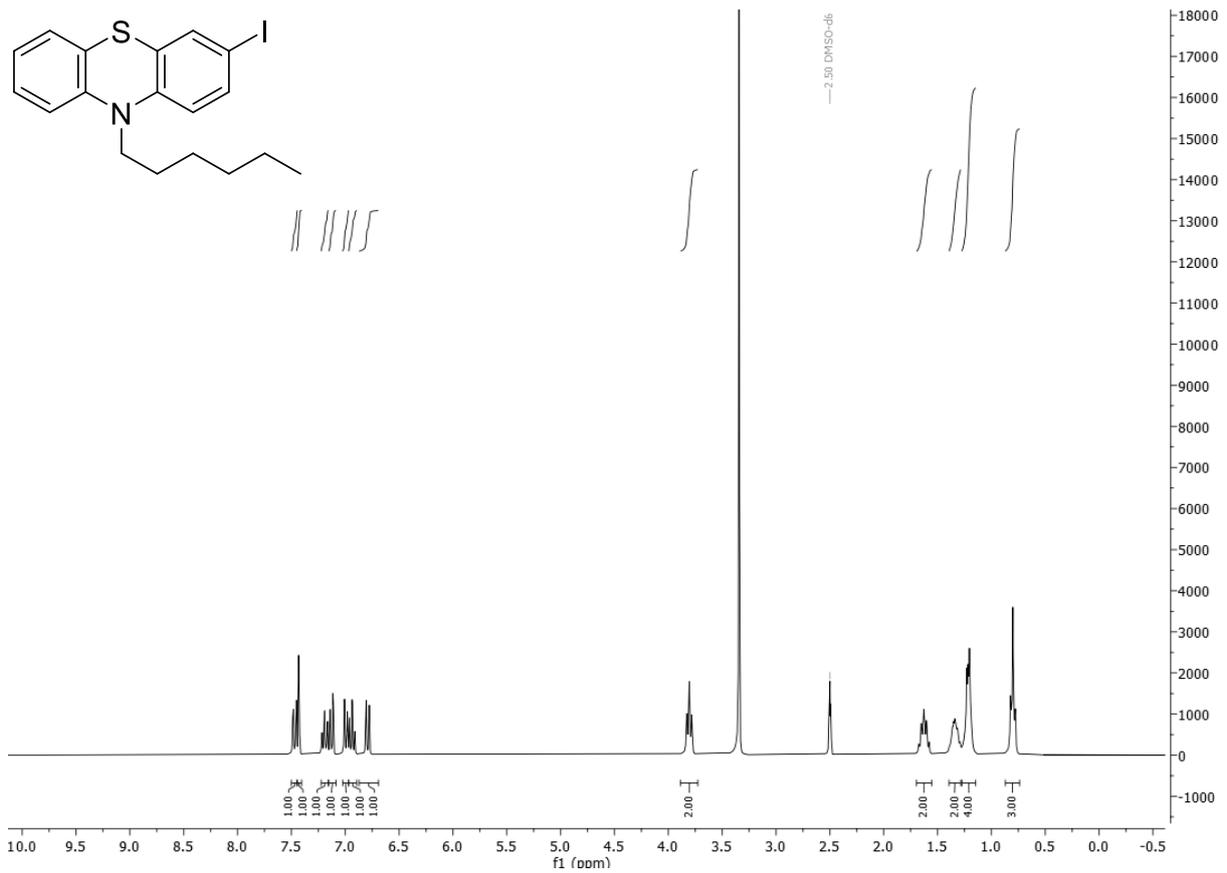
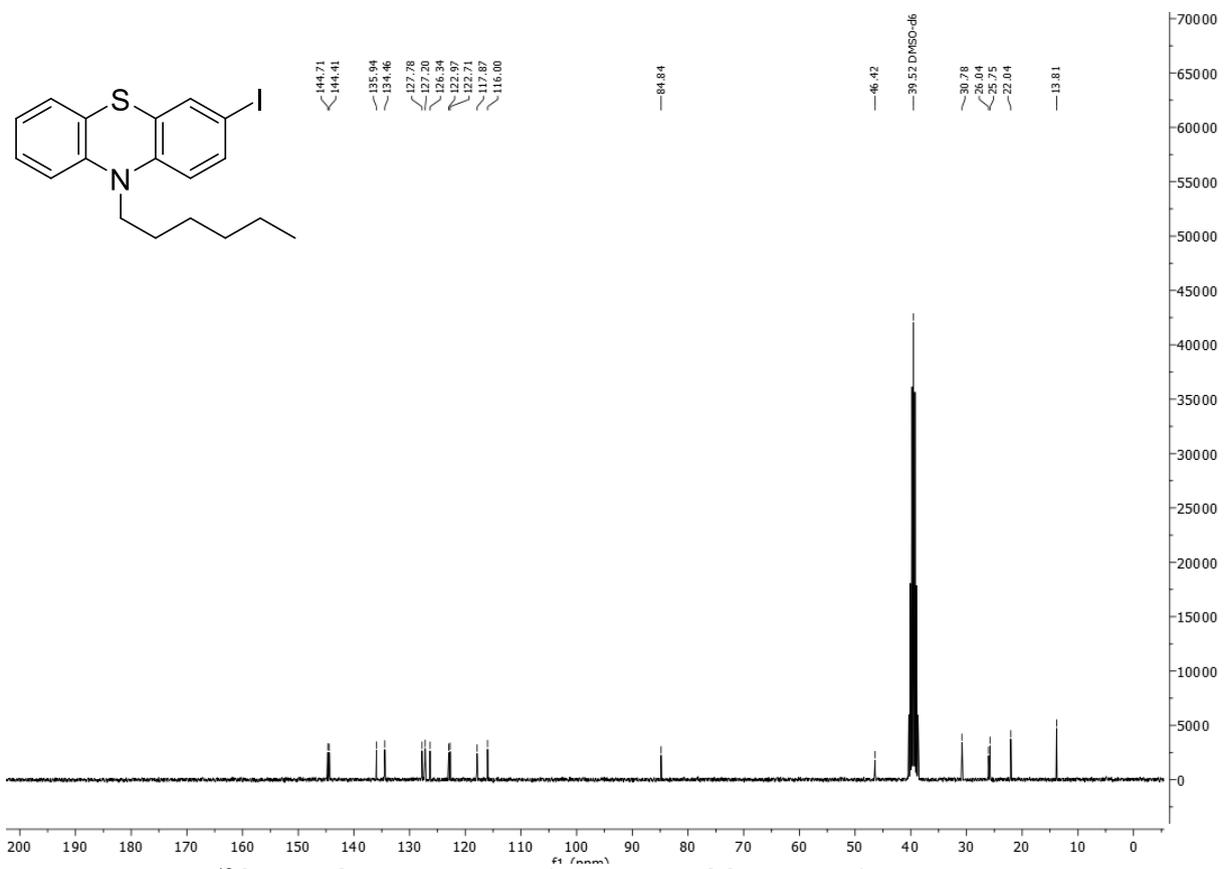


Abbildung 7.9: ¹³C-NMR-Spektrum von **3i** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

Abbildung 7.12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1p** (300 MHz, DMSO- d_6 , 298 K).Abbildung 7.11: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **1p** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298 K).

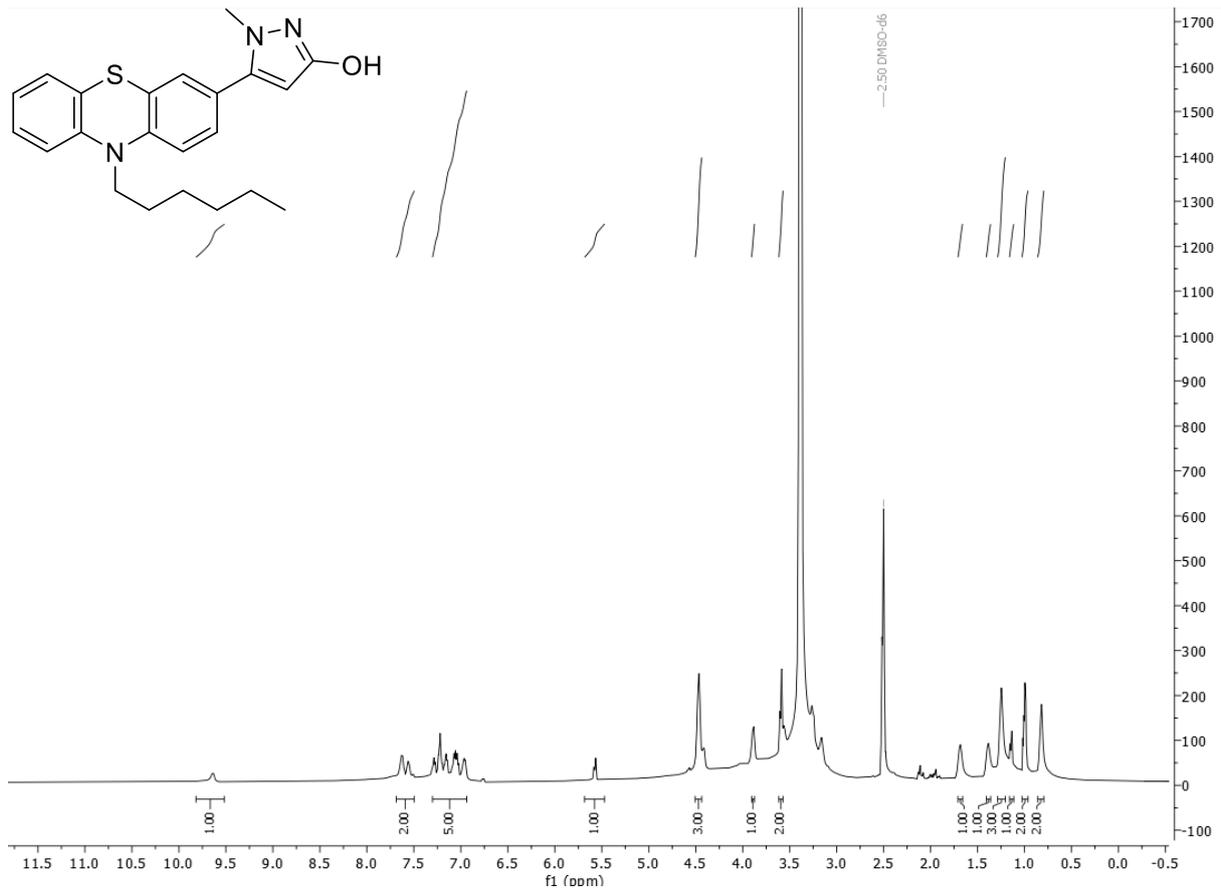


Abbildung 7.13: ¹H-NMR-Spektrum von **5n** (600 MHz, DMSO-d₆, 298 K).

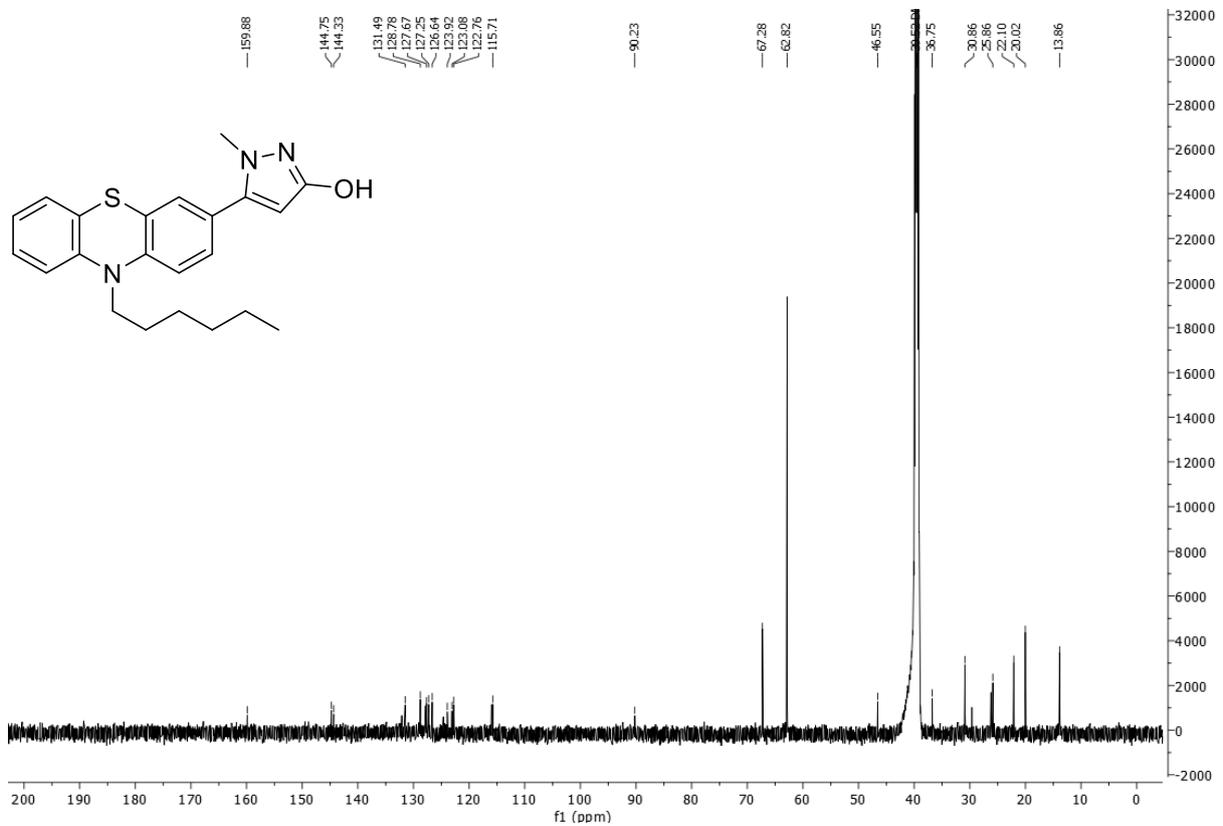


Abbildung 7.14: ¹³C-NMR-Spektrum von **5n** (151 MHz, DMSO-d₆, 298 K).

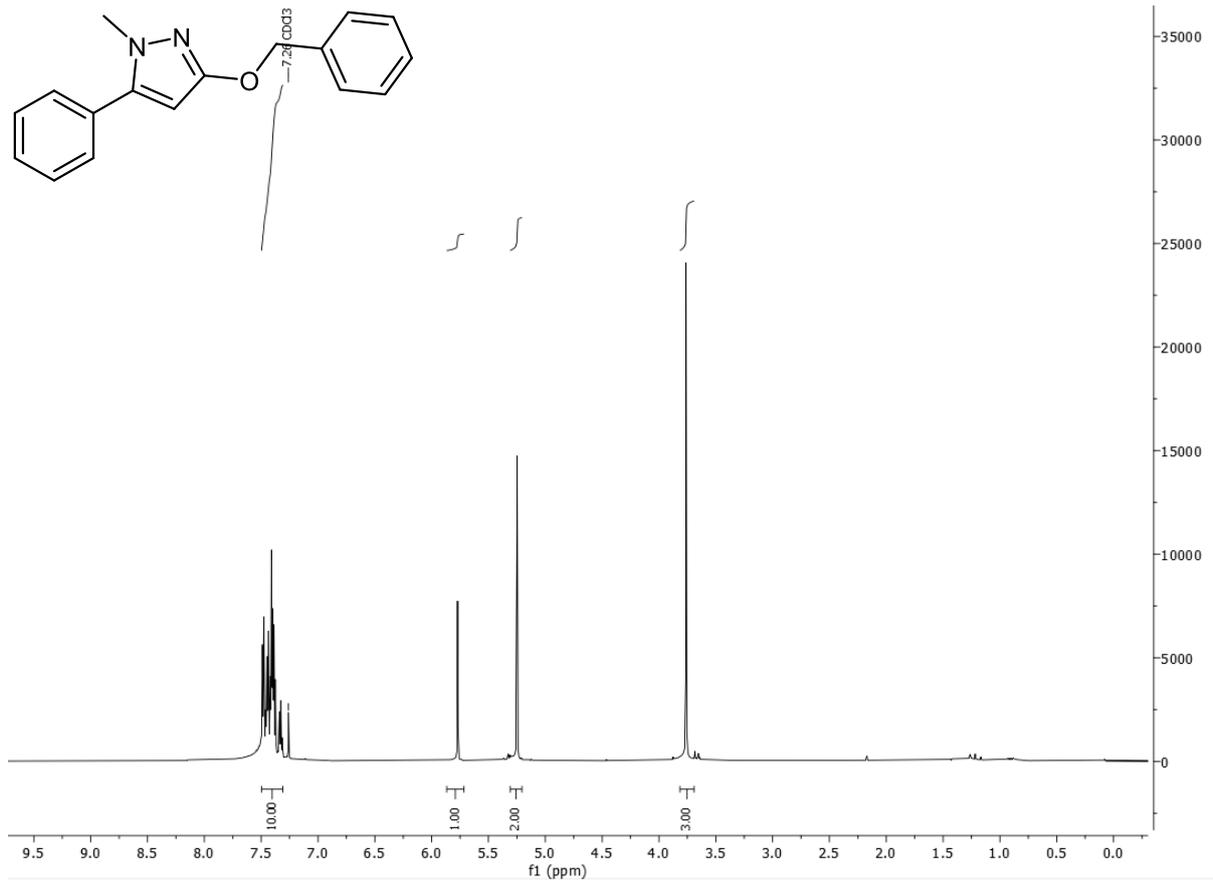


Abbildung 7.17: ¹H-NMR-Spektrum von **10a** (600 MHz, CDCl₃, 298 K).

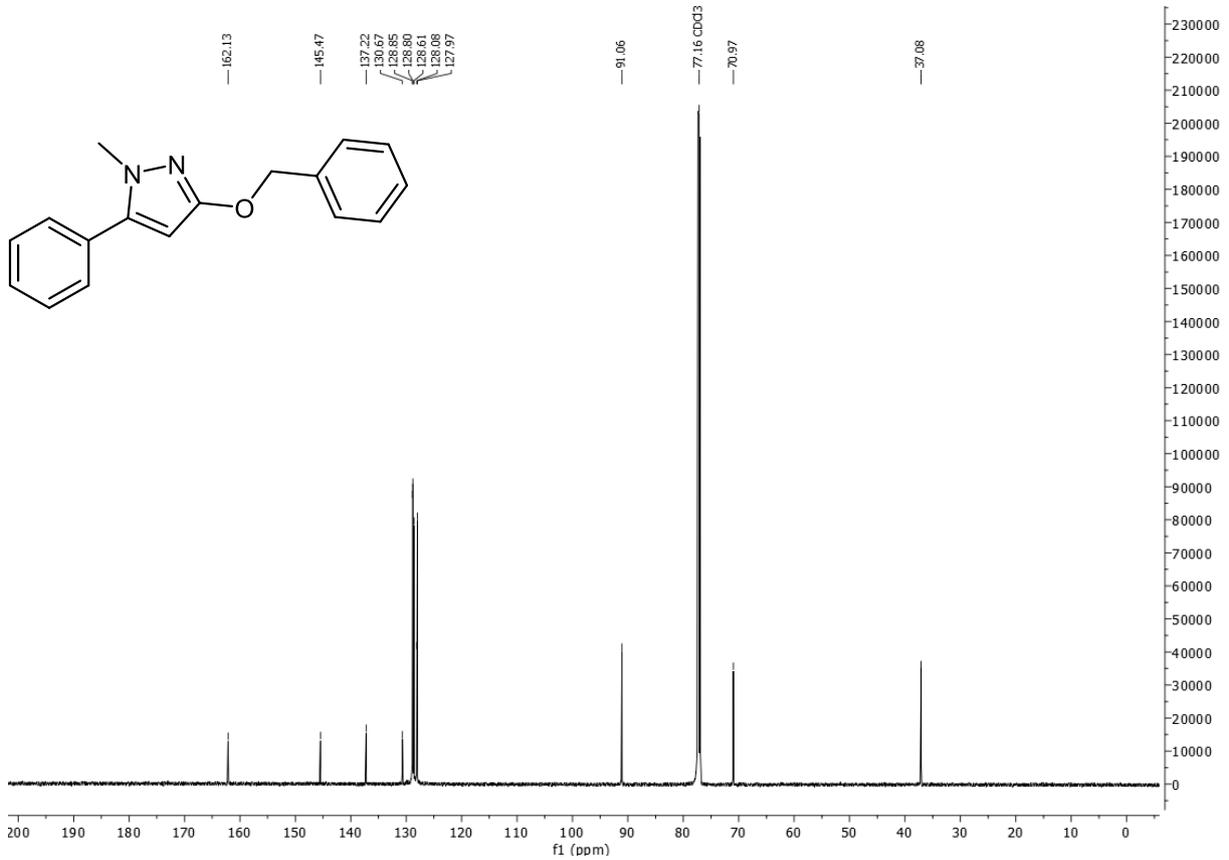


Abbildung 7.18: ¹³C-NMR-Spektrum von **10a** (151 MHz, CDCl₃, 298 K).

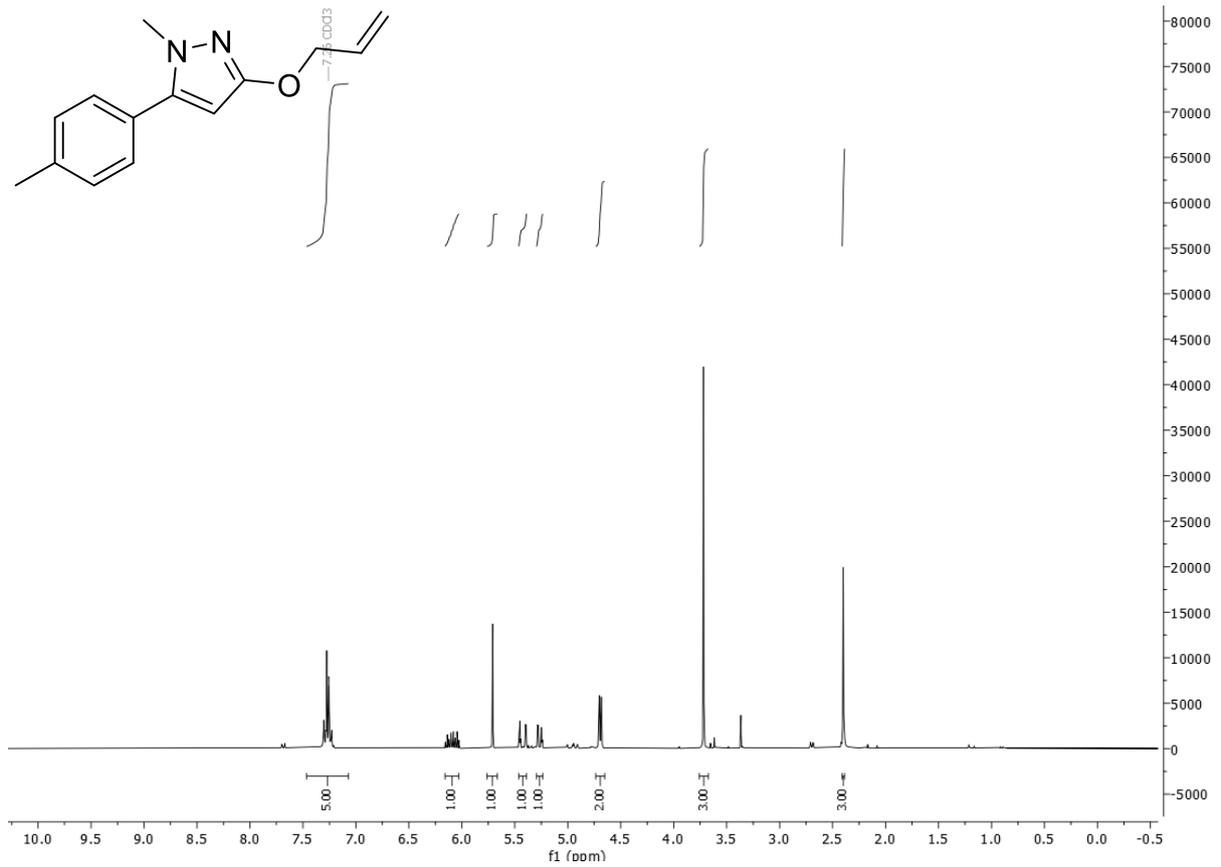


Abbildung 7.19: ¹H-NMR-Spektrum von **10b** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

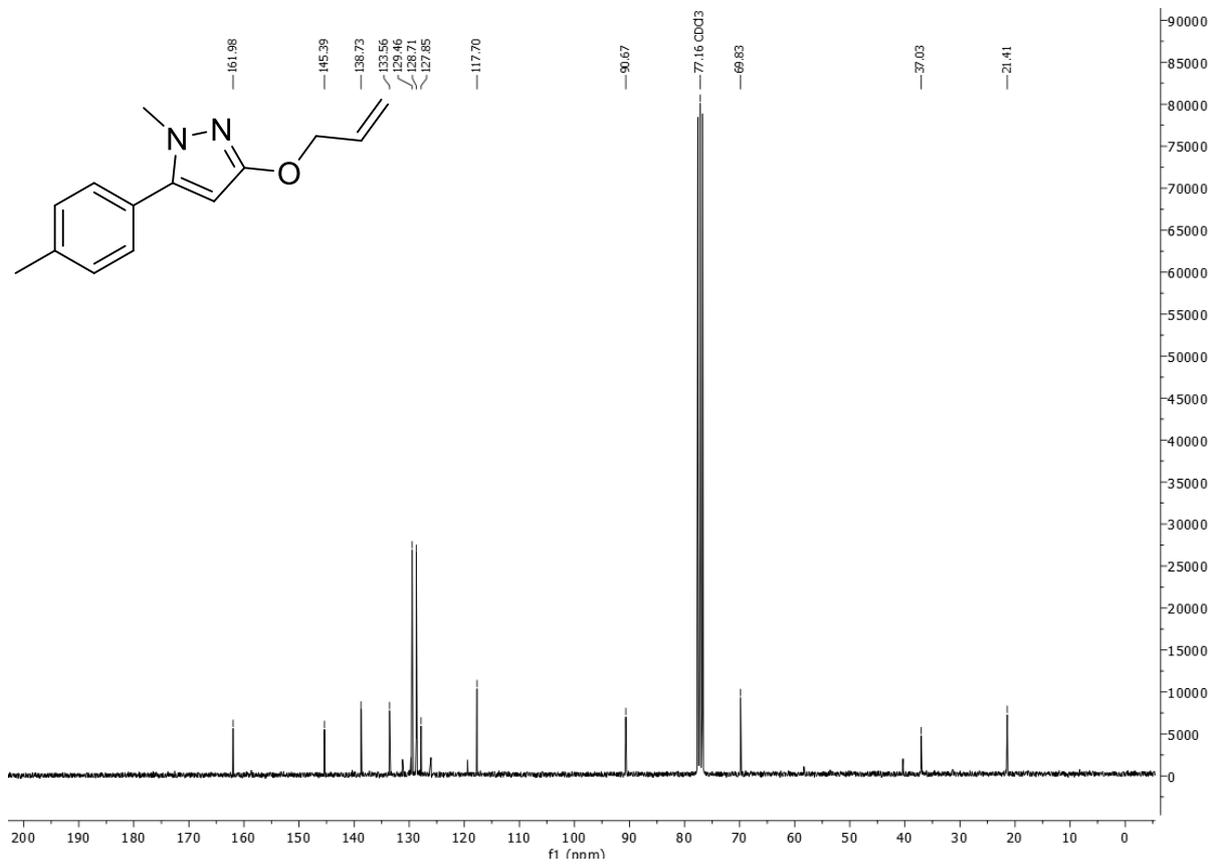
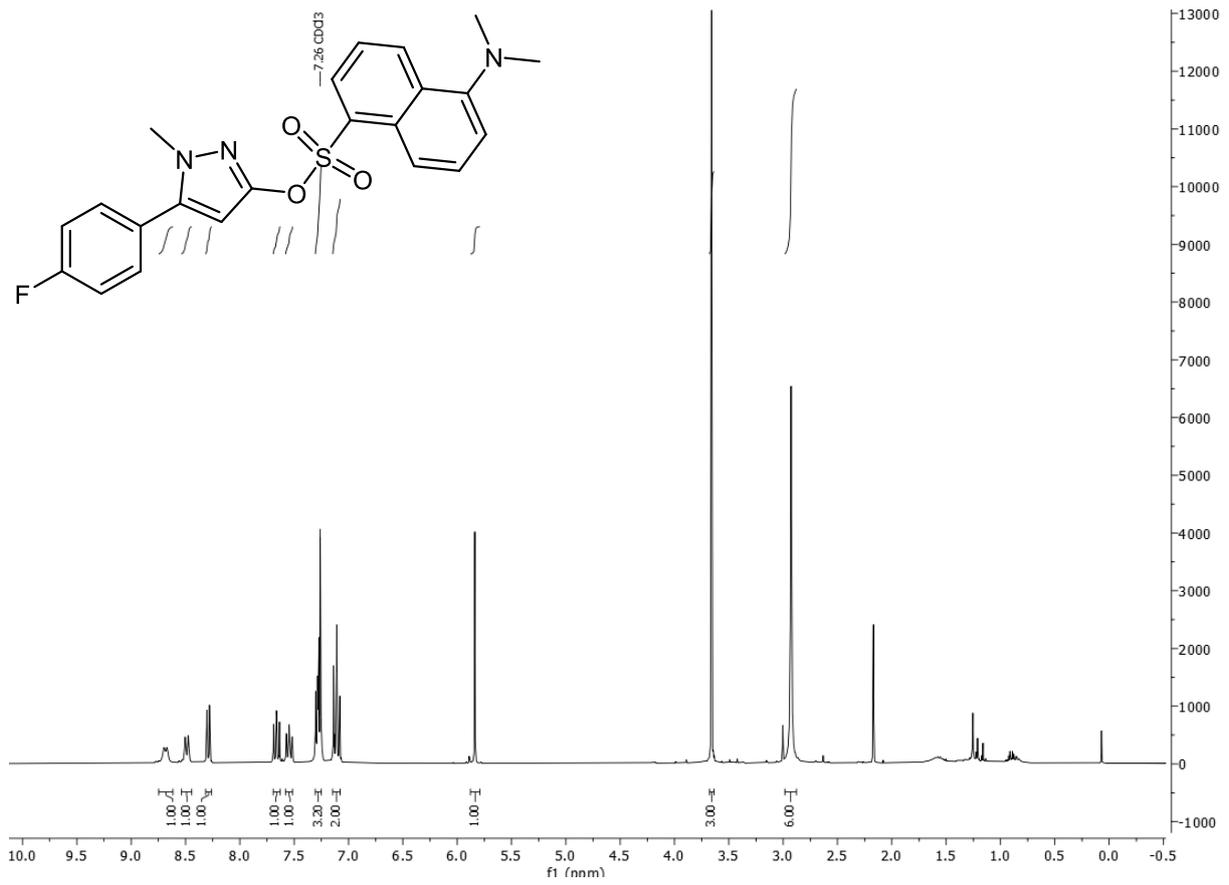
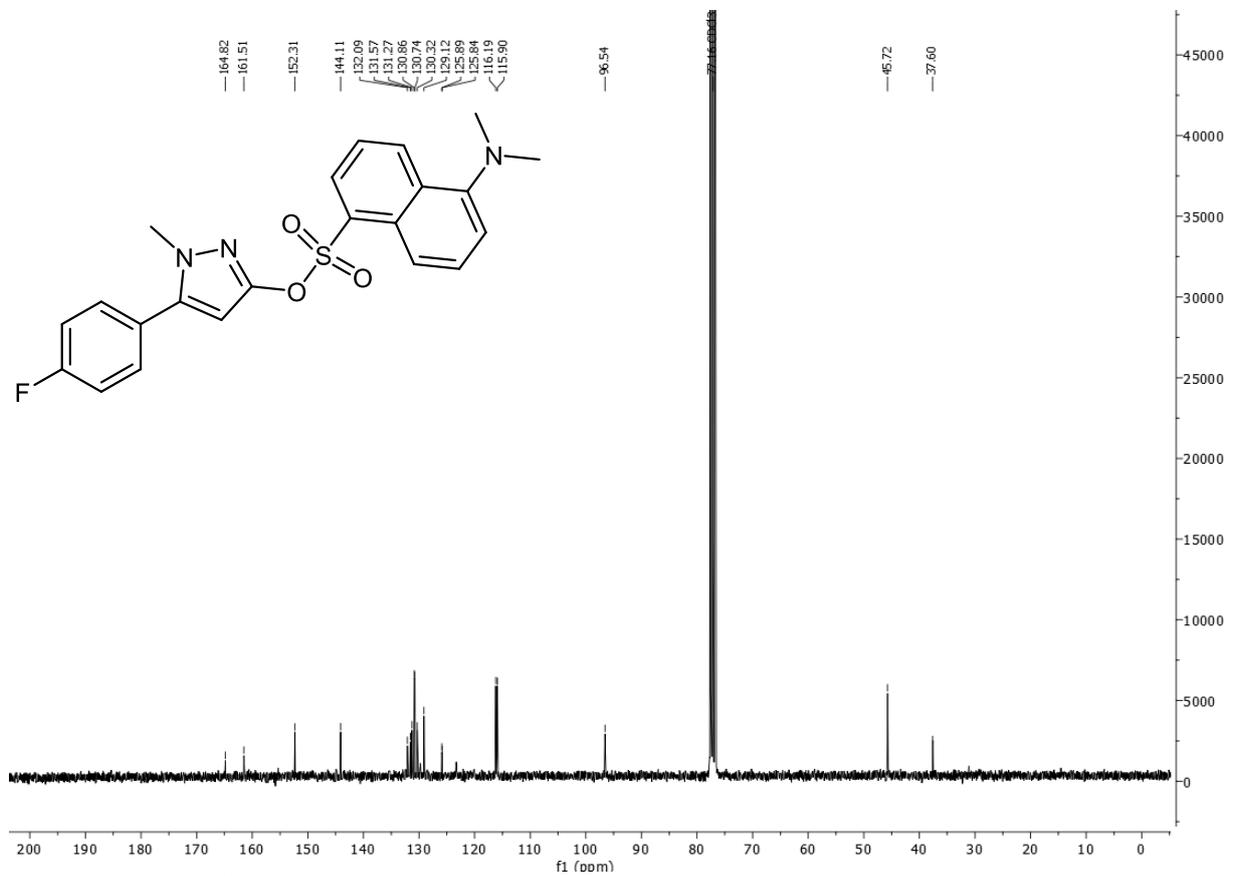


Abbildung 7.20: ¹³C-NMR-Spektrum von **10b** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

Abbildung 7.21: ¹H-NMR-Spektrum von **10c** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).Abbildung 7.22: ¹³C-NMR-Spektrum von **10c** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

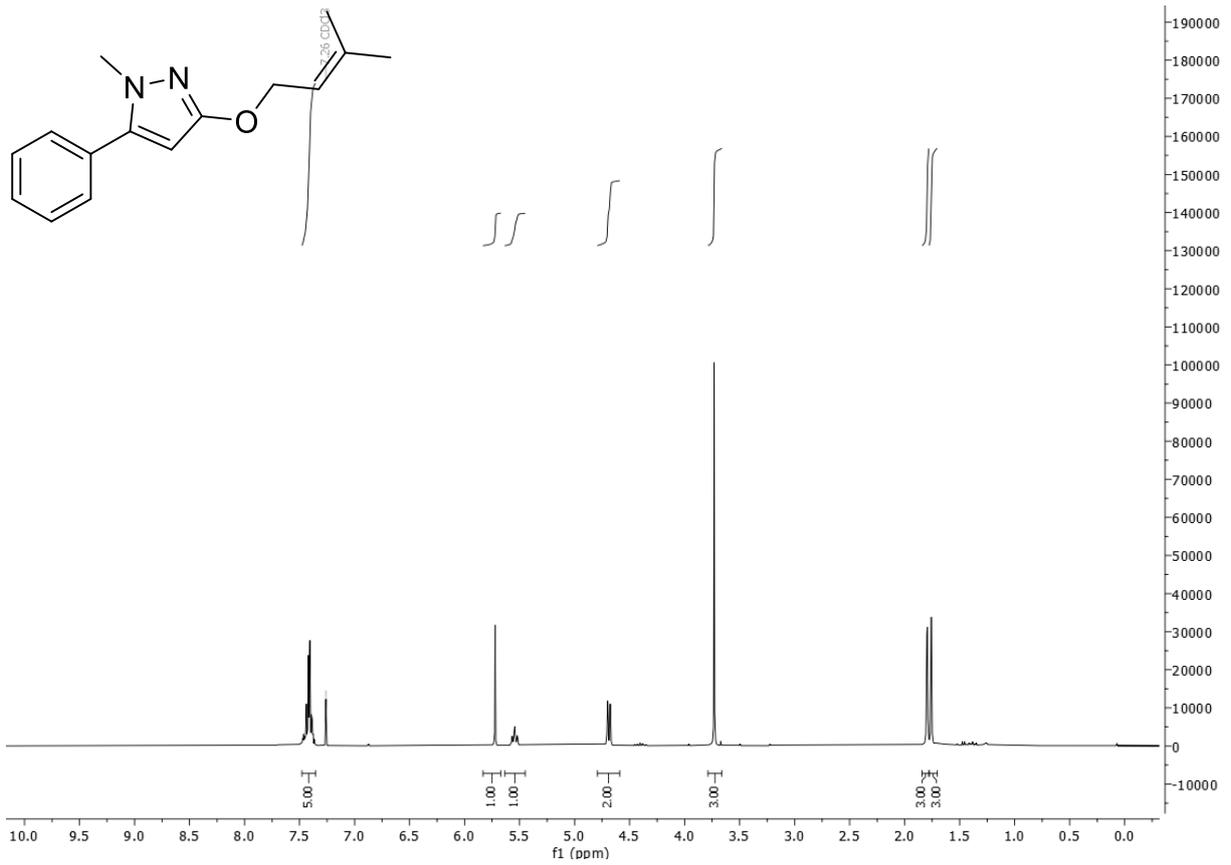


Abbildung 7.23: ¹H-NMR-Spektrum von **10d** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

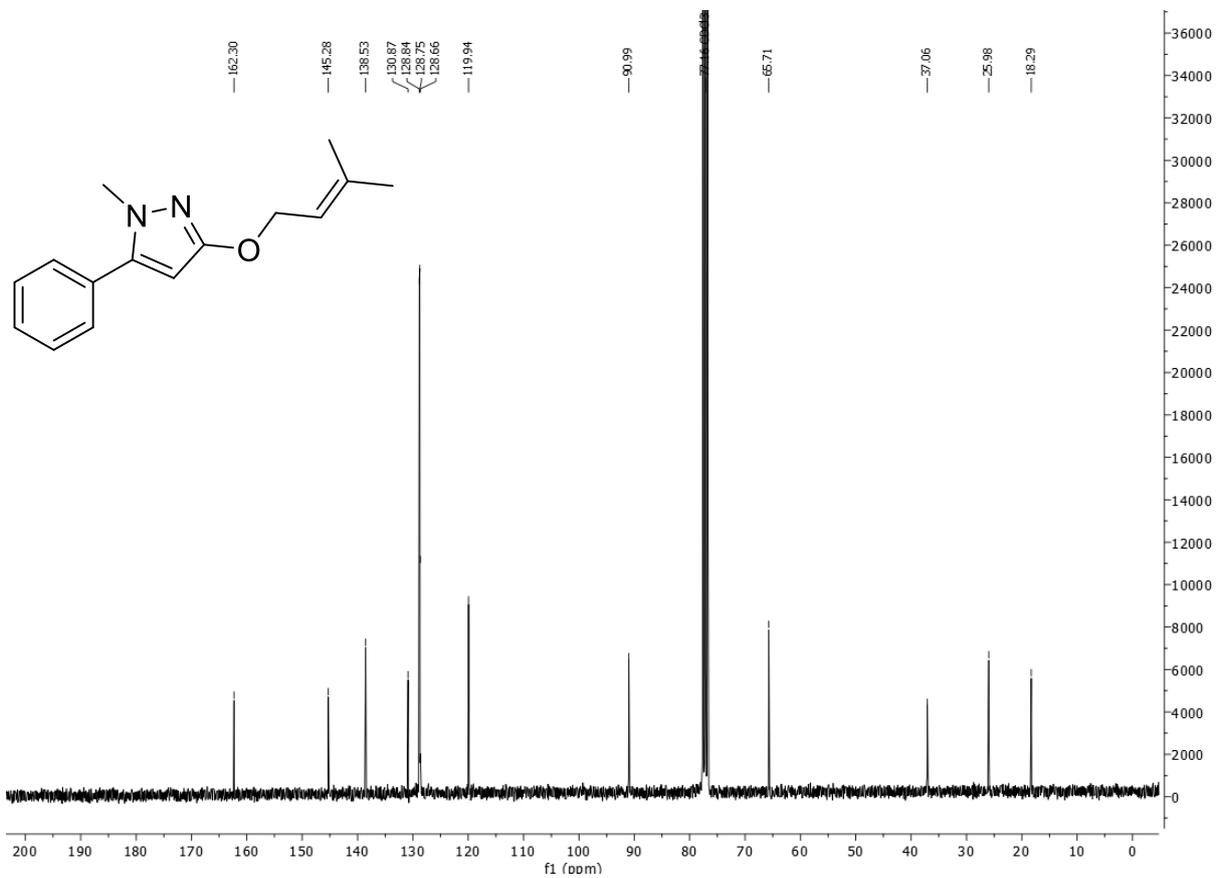


Abbildung 7.24: ¹³C-NMR-Spektrum von **10d** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

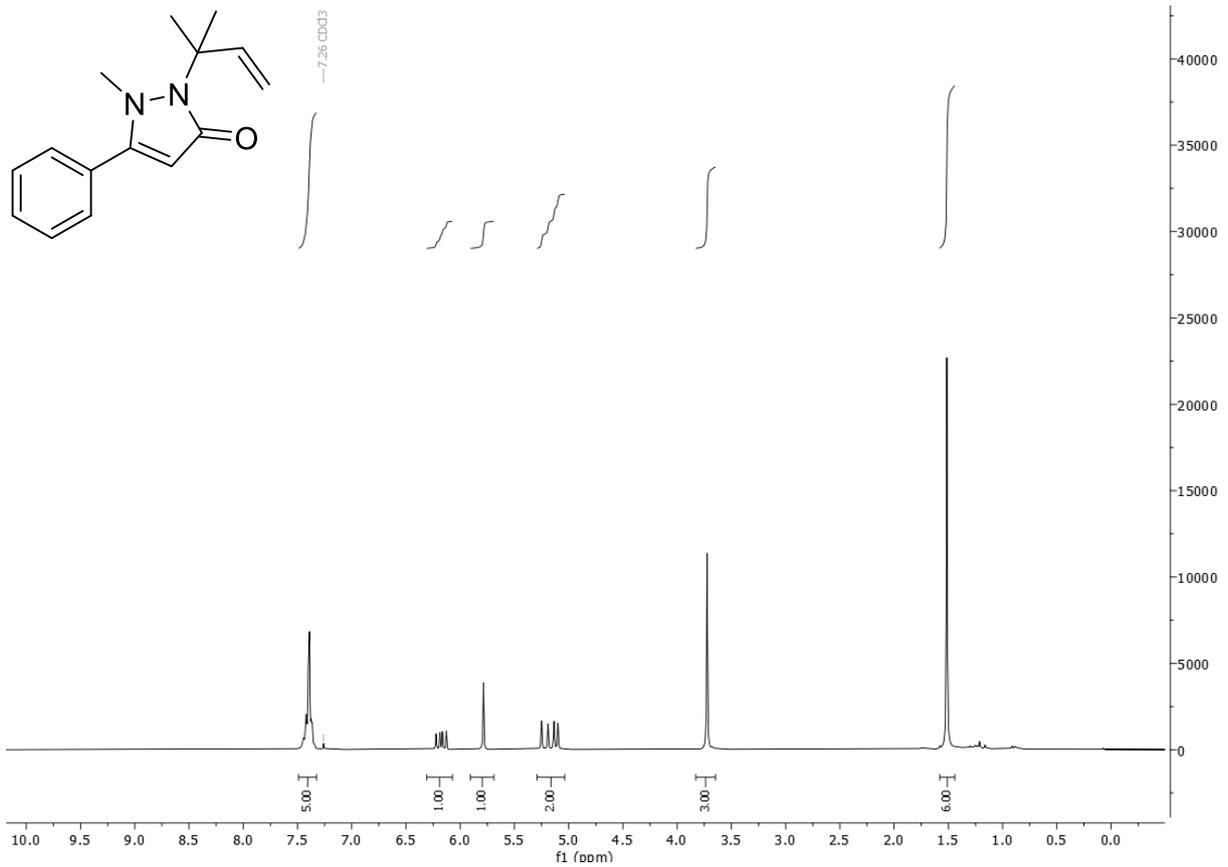


Abbildung 7.25: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **11** (75 MHz, CDCl_3 , 298 K).

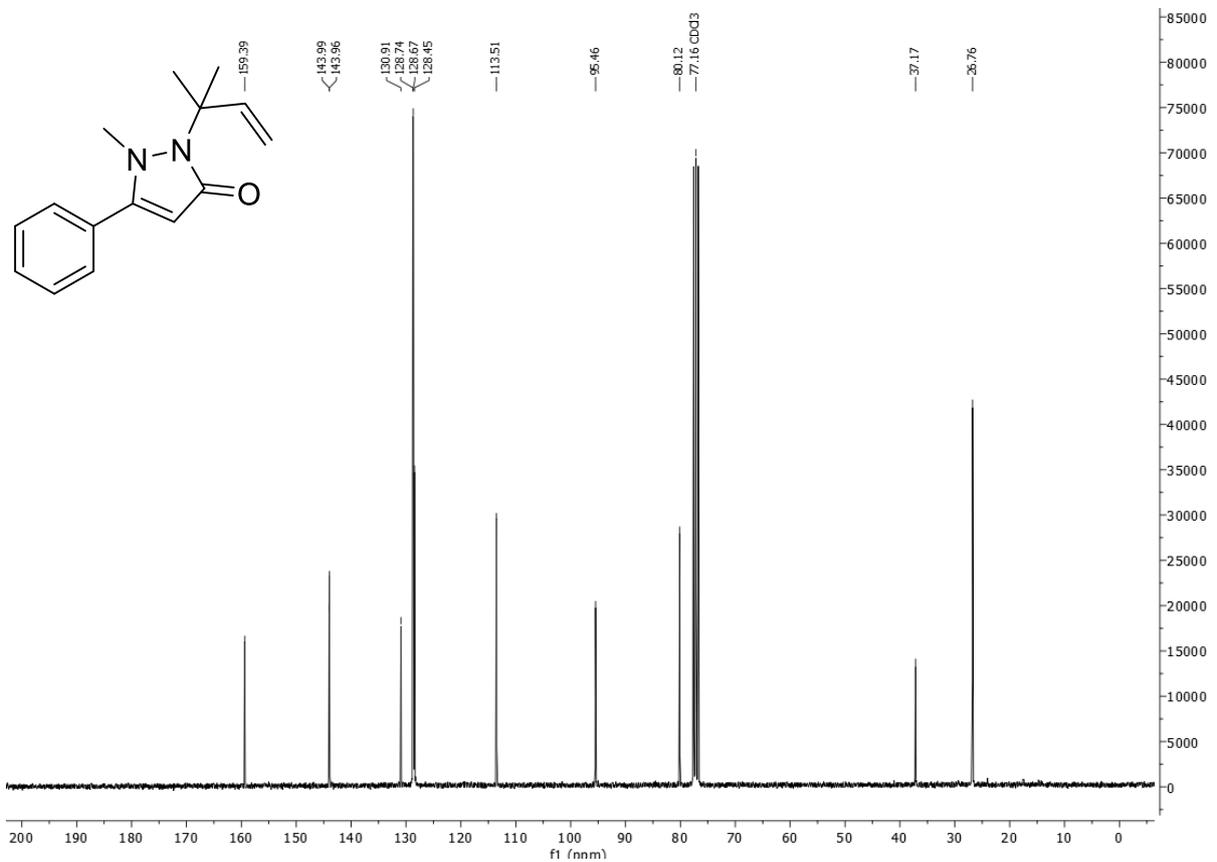


Abbildung 7.26: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **11** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

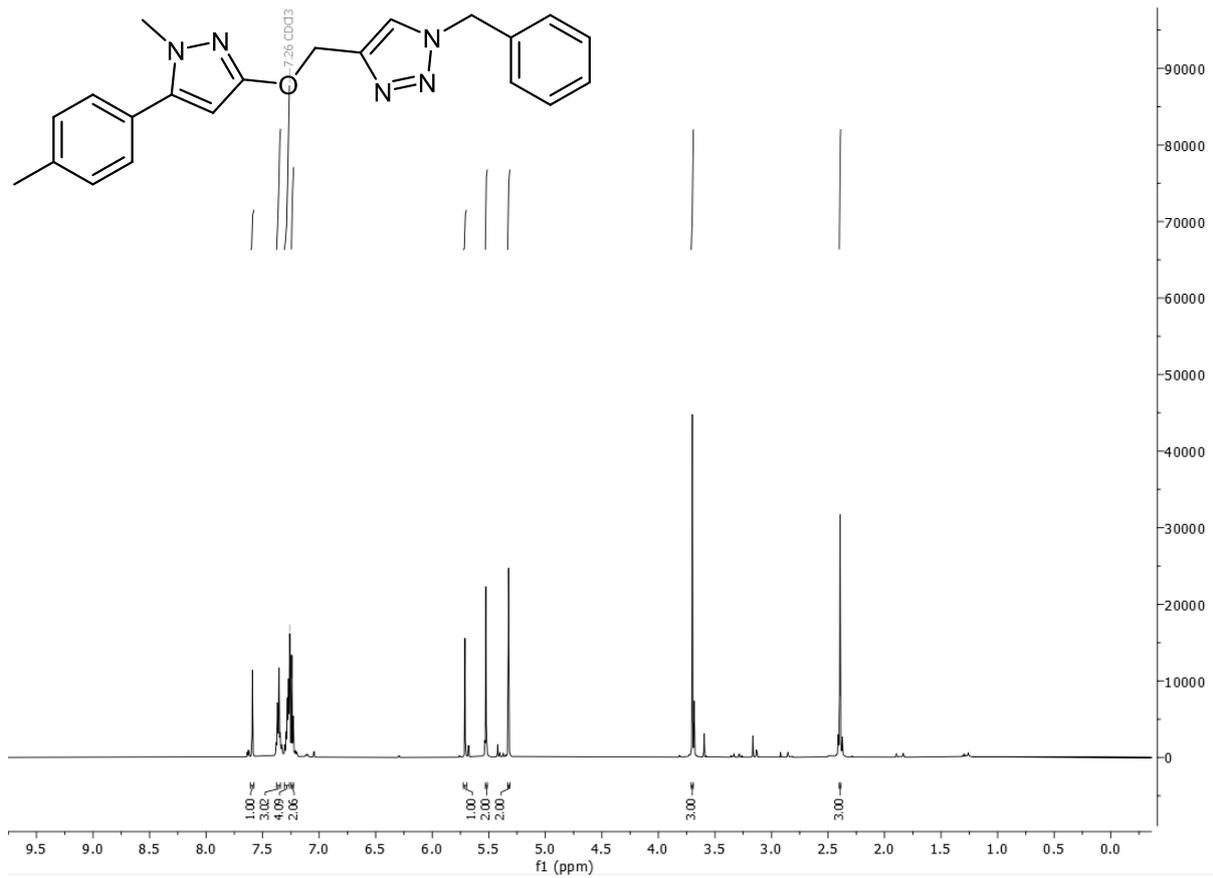


Abbildung 7.27: ¹H-NMR-Spektrum von **13a** (600 MHz, CDCl₃, 298 K).

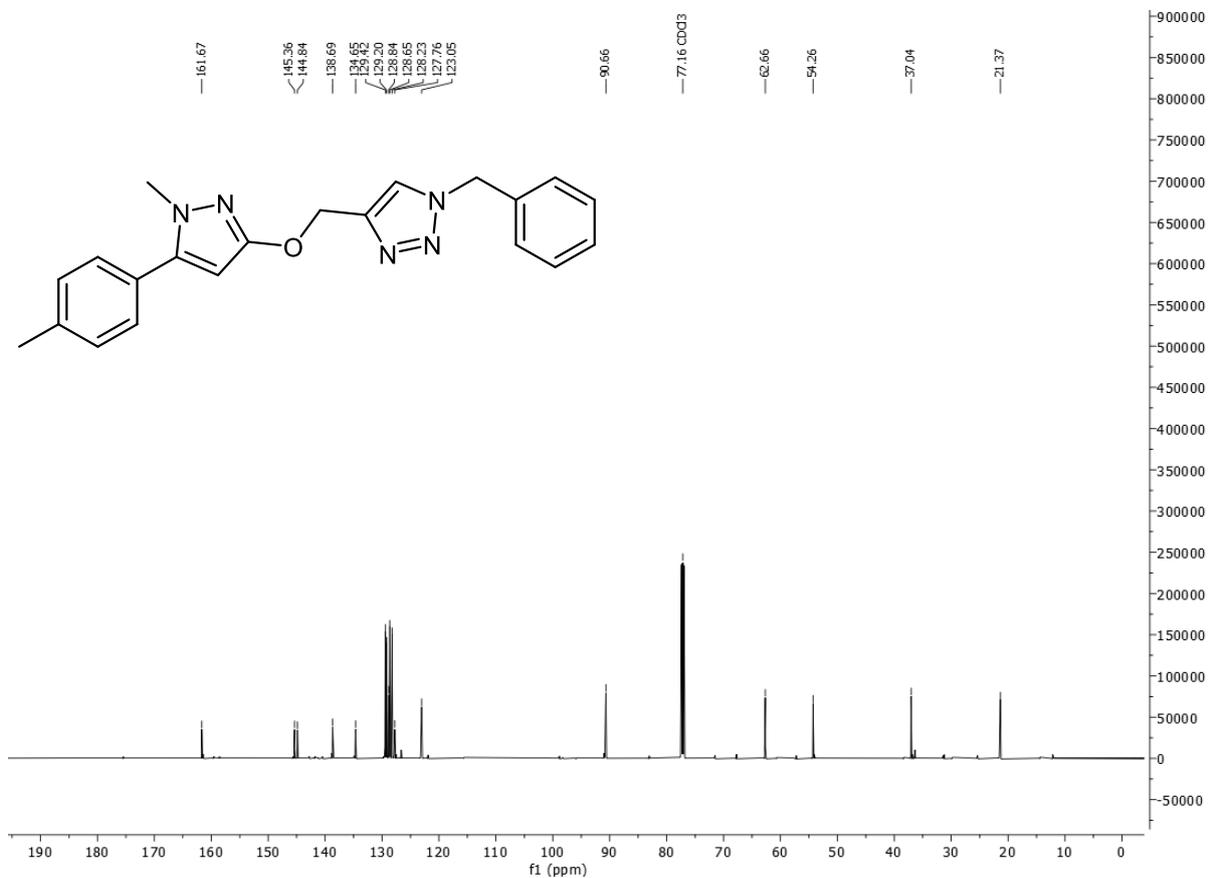
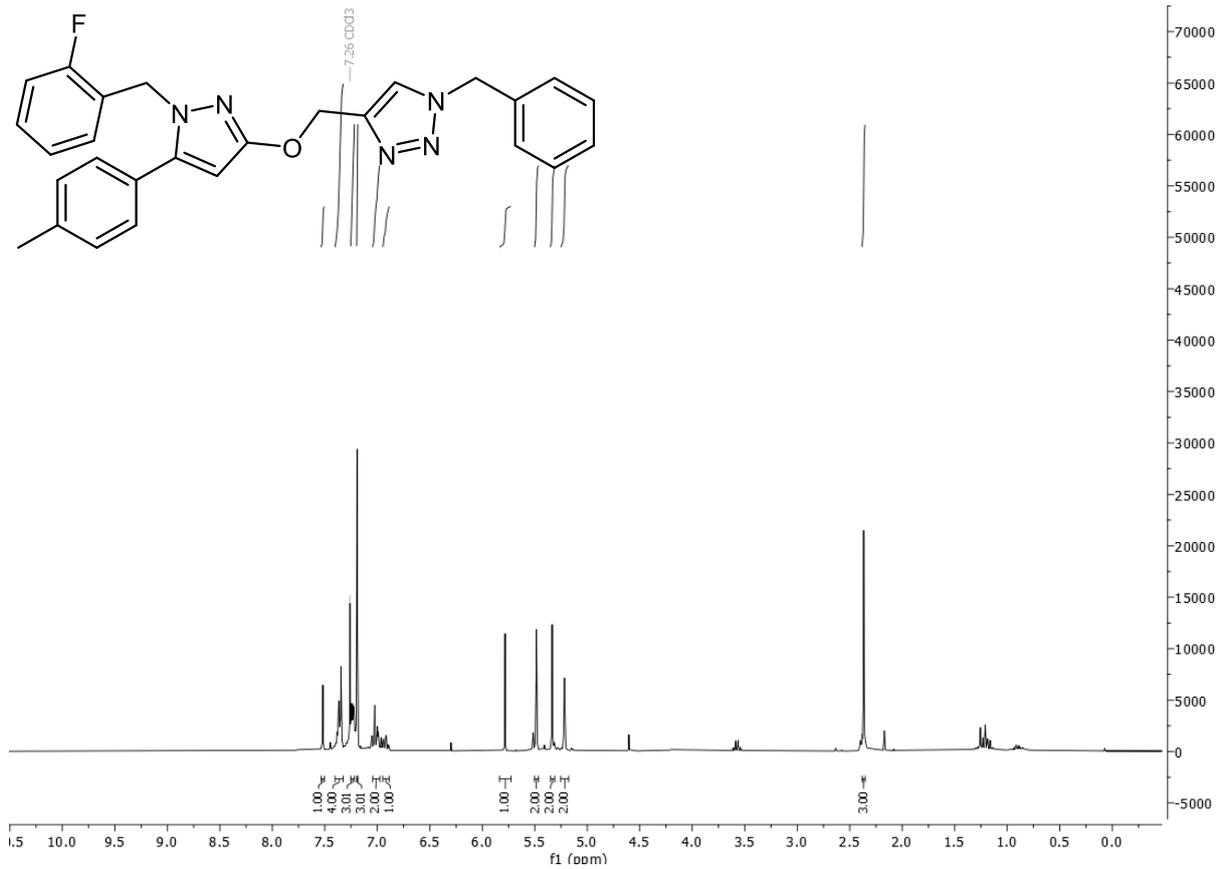
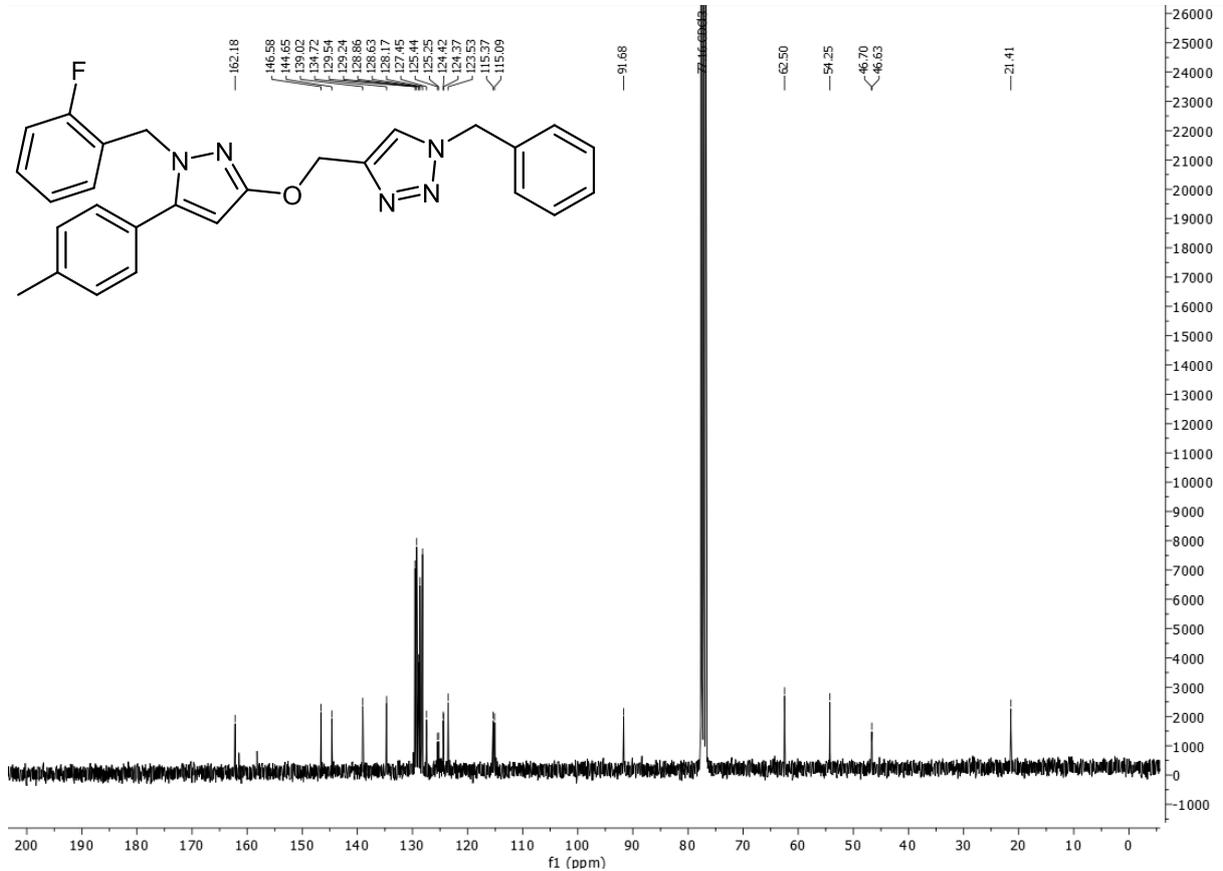
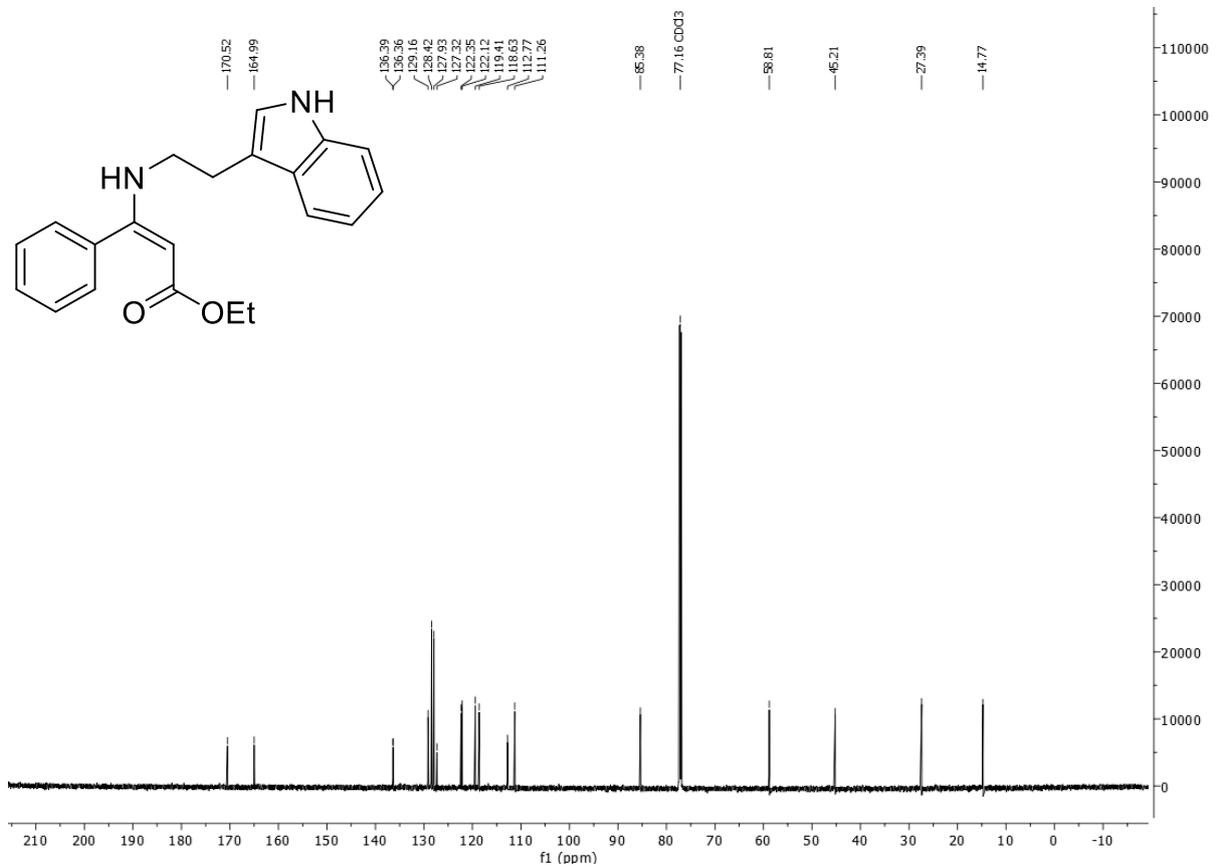
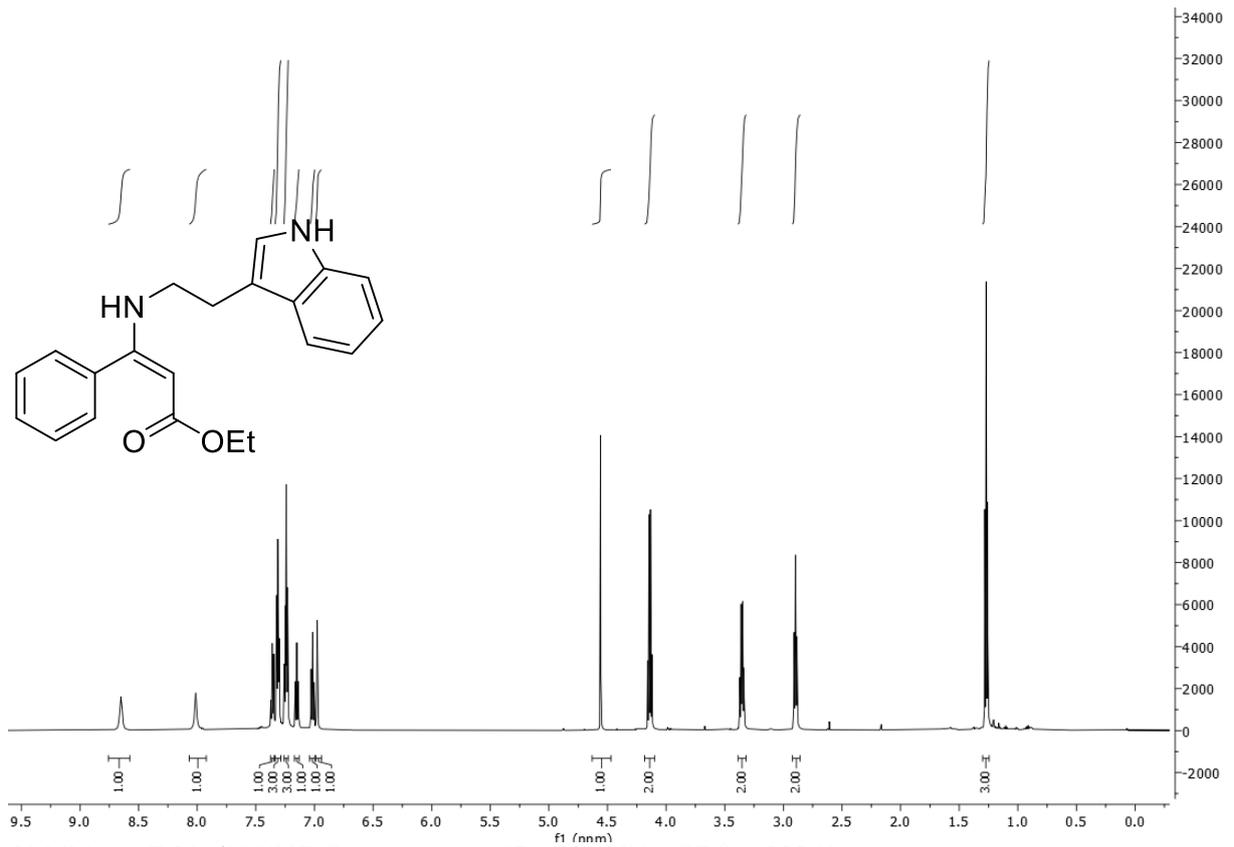
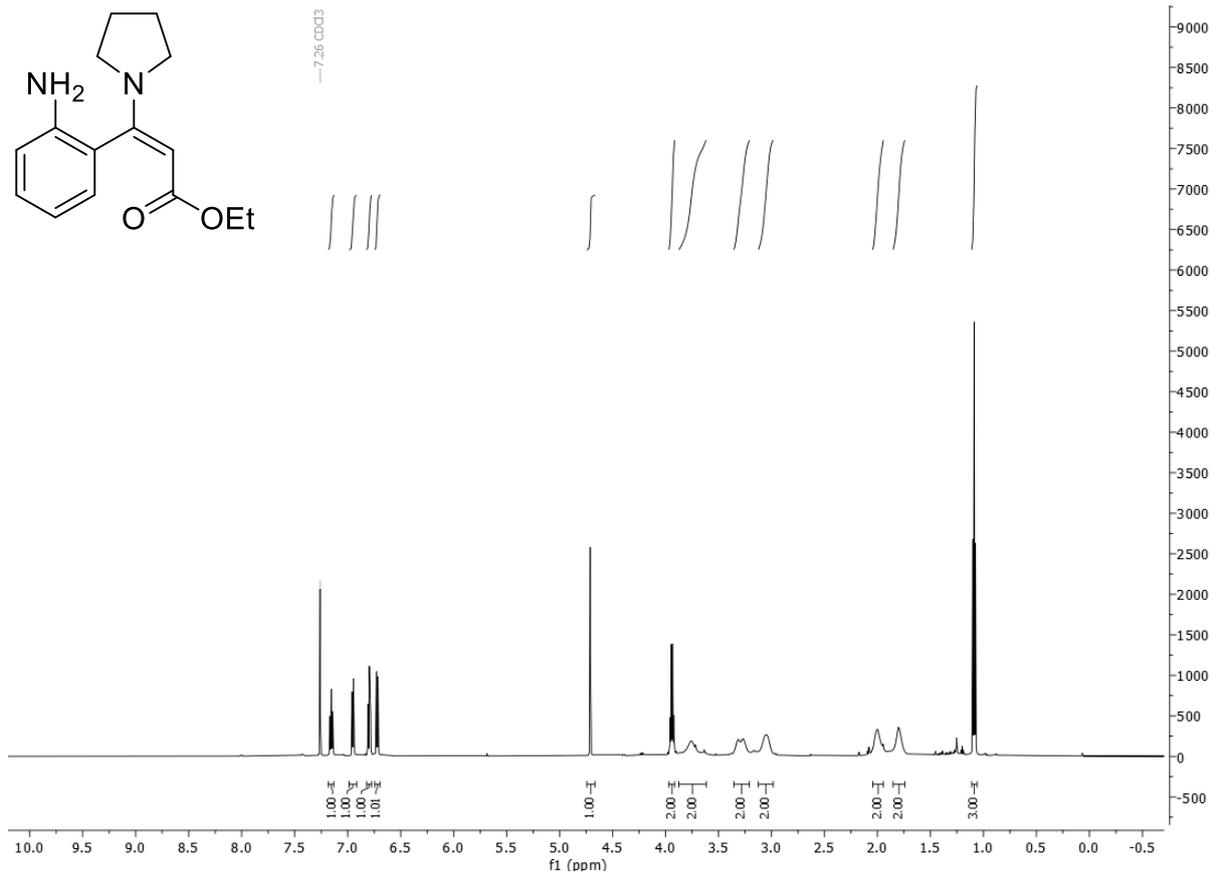
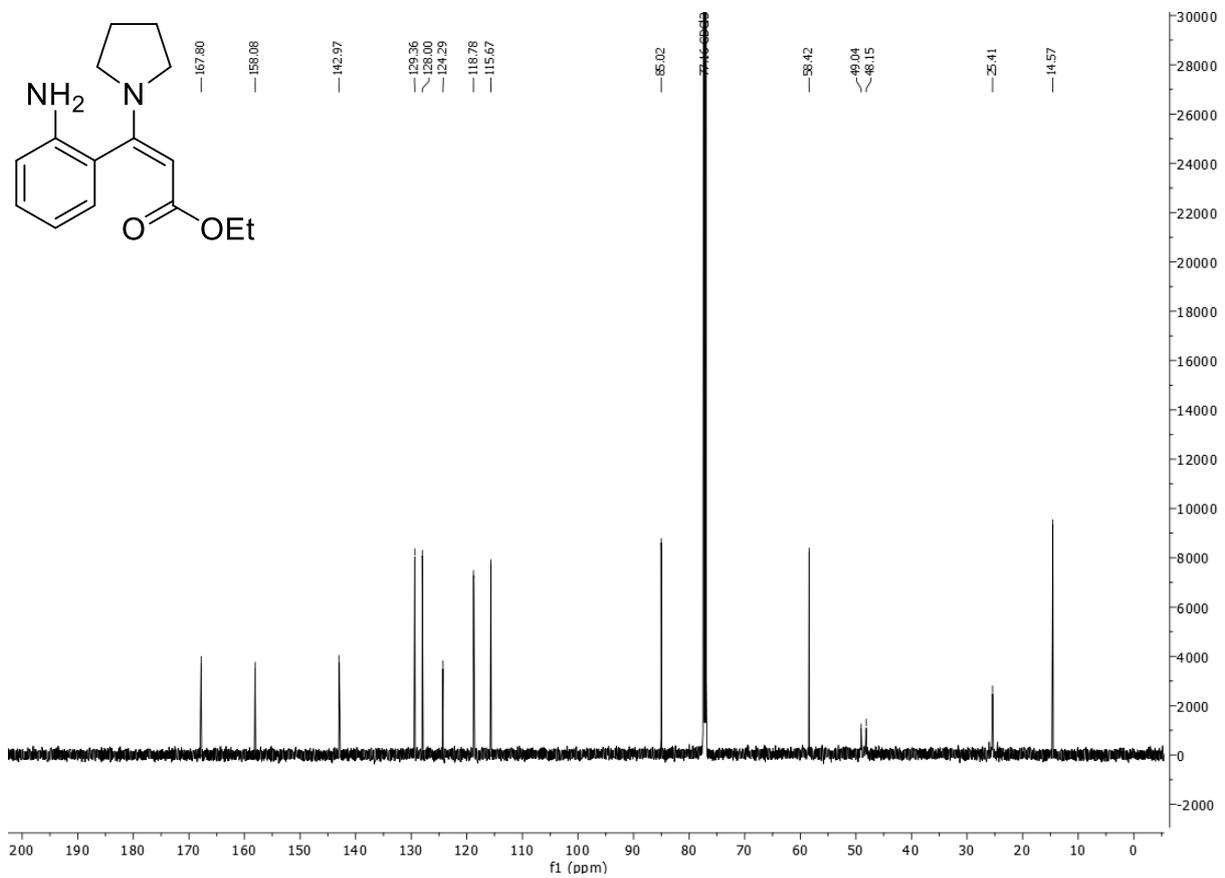


Abbildung 7.28: ¹³C-NMR-Spektrum von **13a** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

Abbildung 7.29: ¹H-NMR-Spektrum von **13b** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).Abbildung 7.30: ¹³C-NMR-Spektrum von **13b** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).



Abbildung 7.34: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17a** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).Abbildung 7.33: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **17a** (151 MHz, CDCl_3 , 298 K).

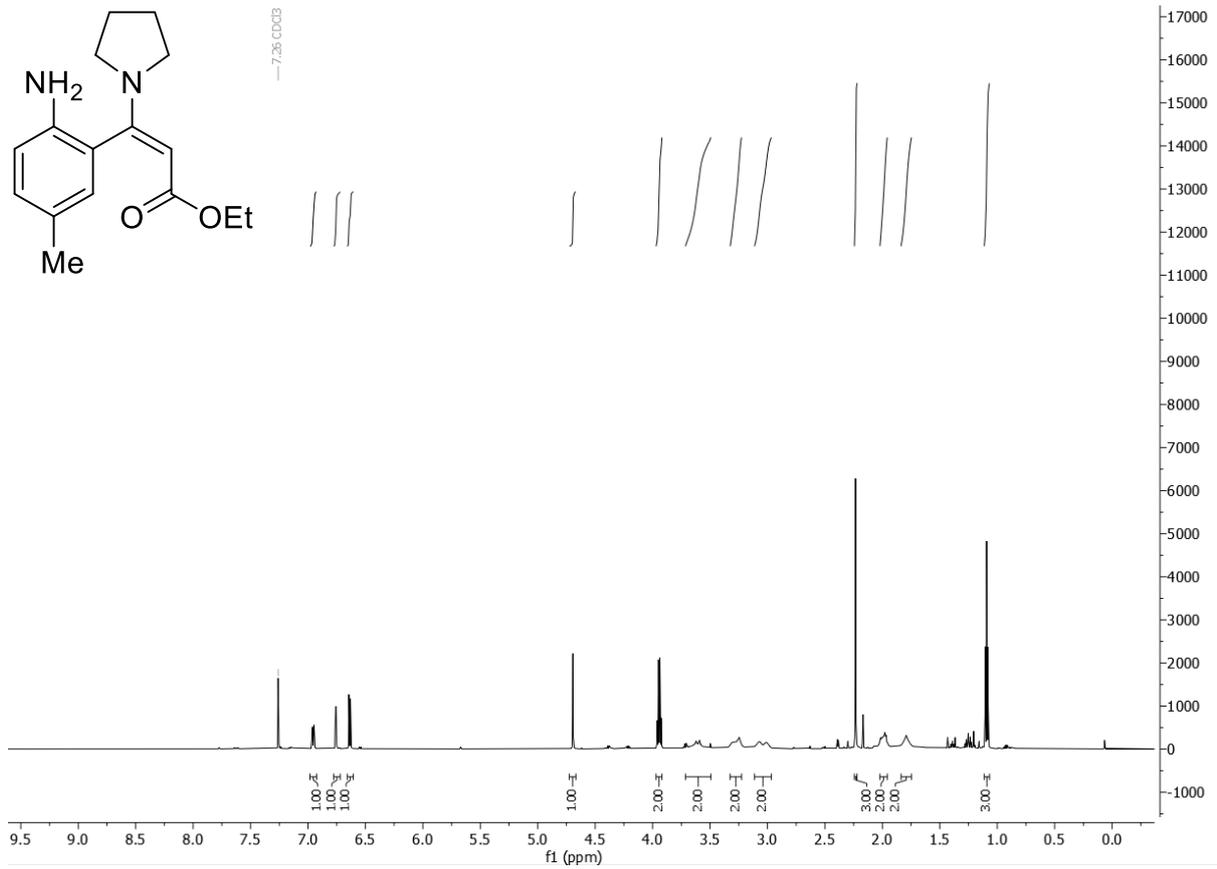


Abbildung 7.35: ¹H-NMR-Spektrum von **17b** (600 MHz, CDCl₃, 298 K).

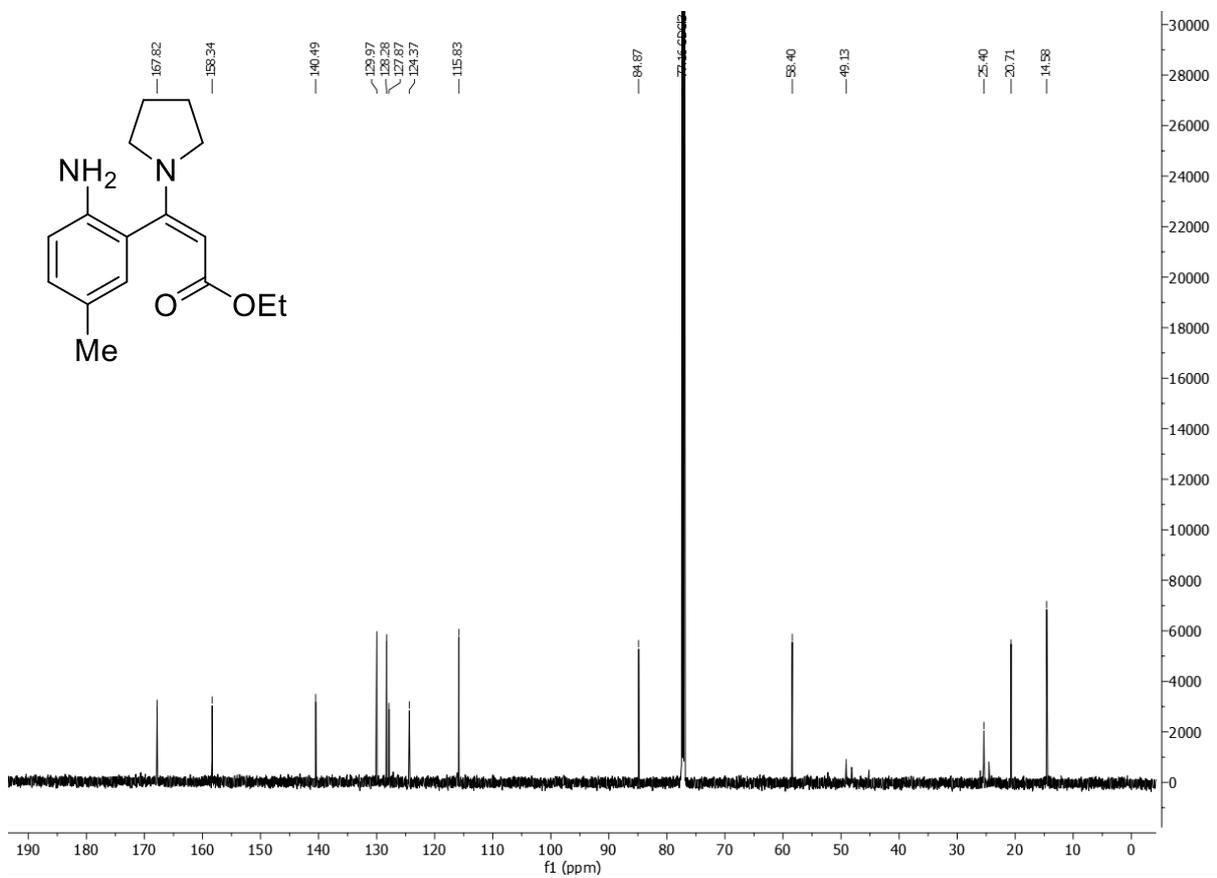


Abbildung 7.36: ¹³C-NMR-Spektrum von **17b** (151 MHz, CDCl₃, 298 K).

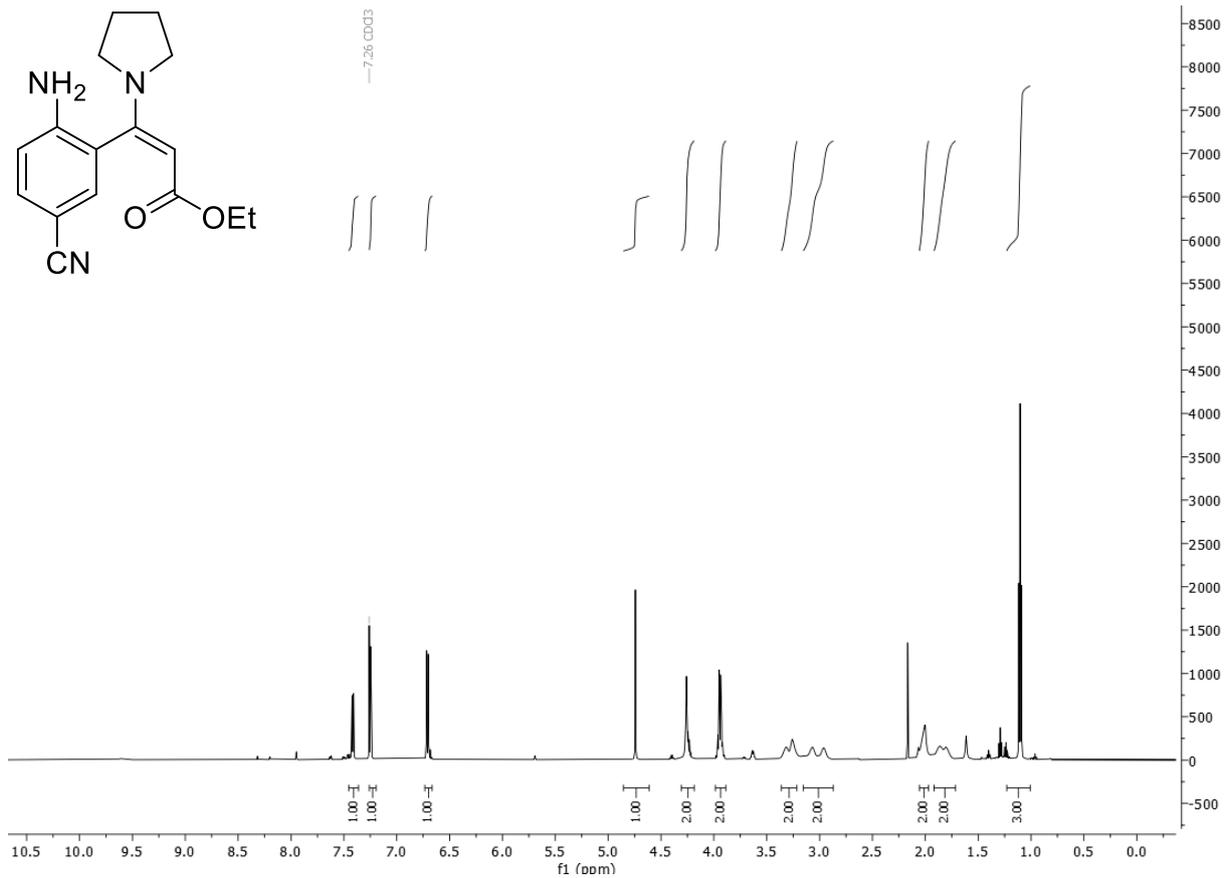


Abbildung 7.38: ¹H-NMR-Spektrum von 17c (600 MHz, CDCl₃, 298 K).

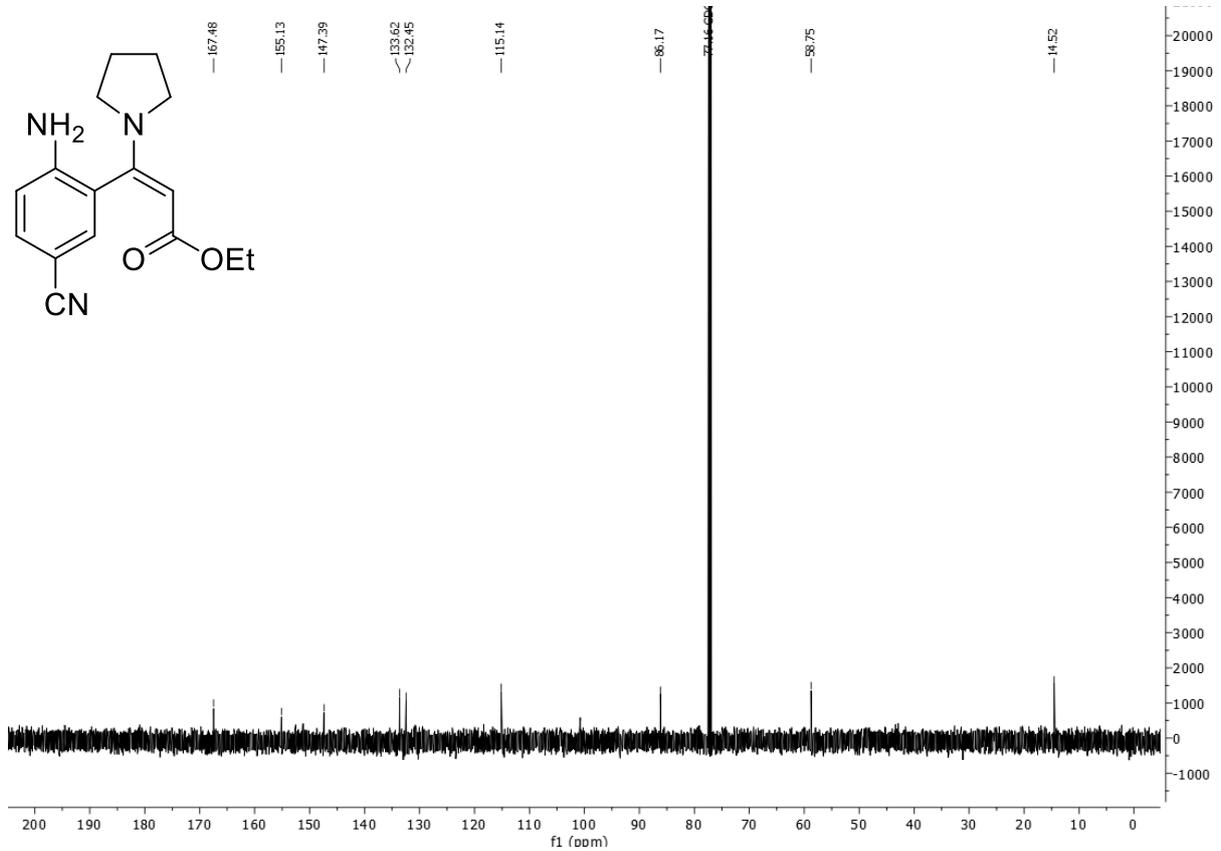
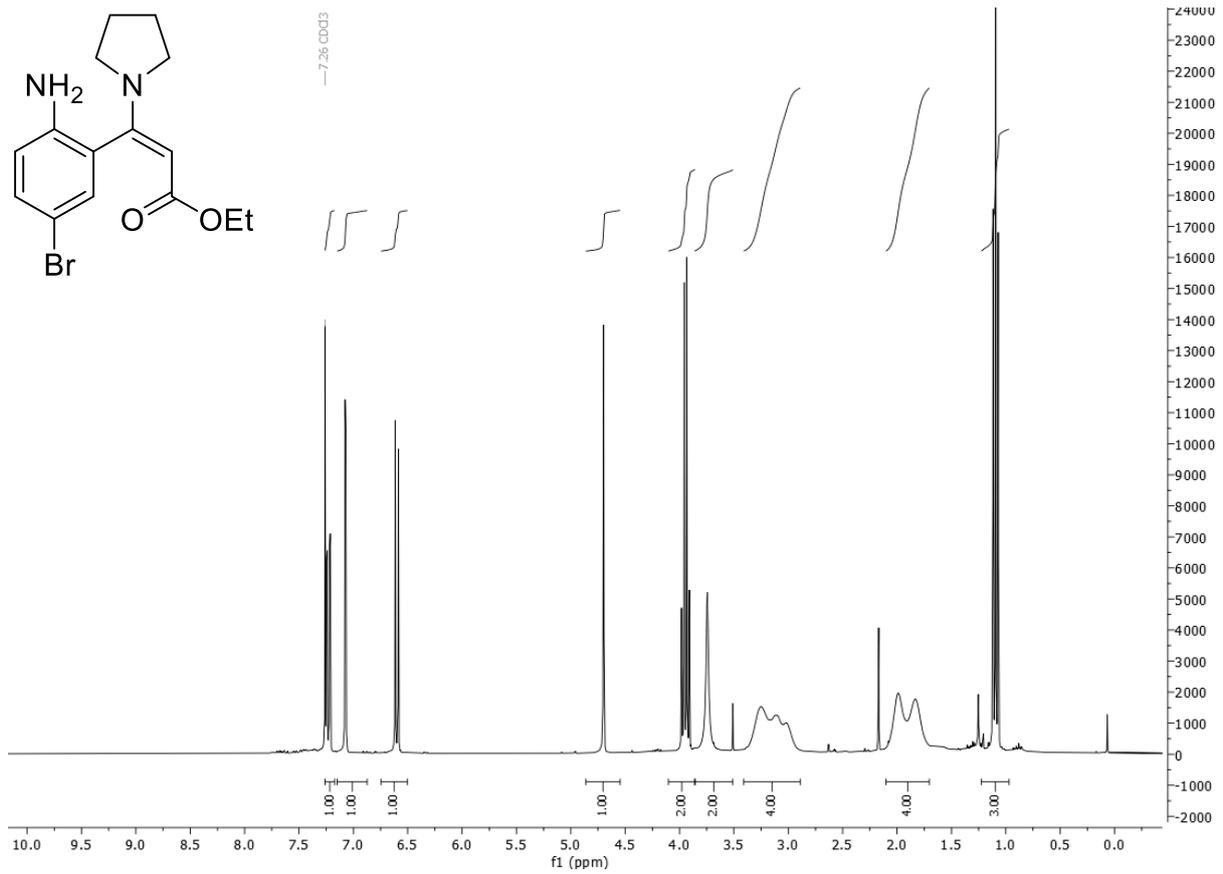
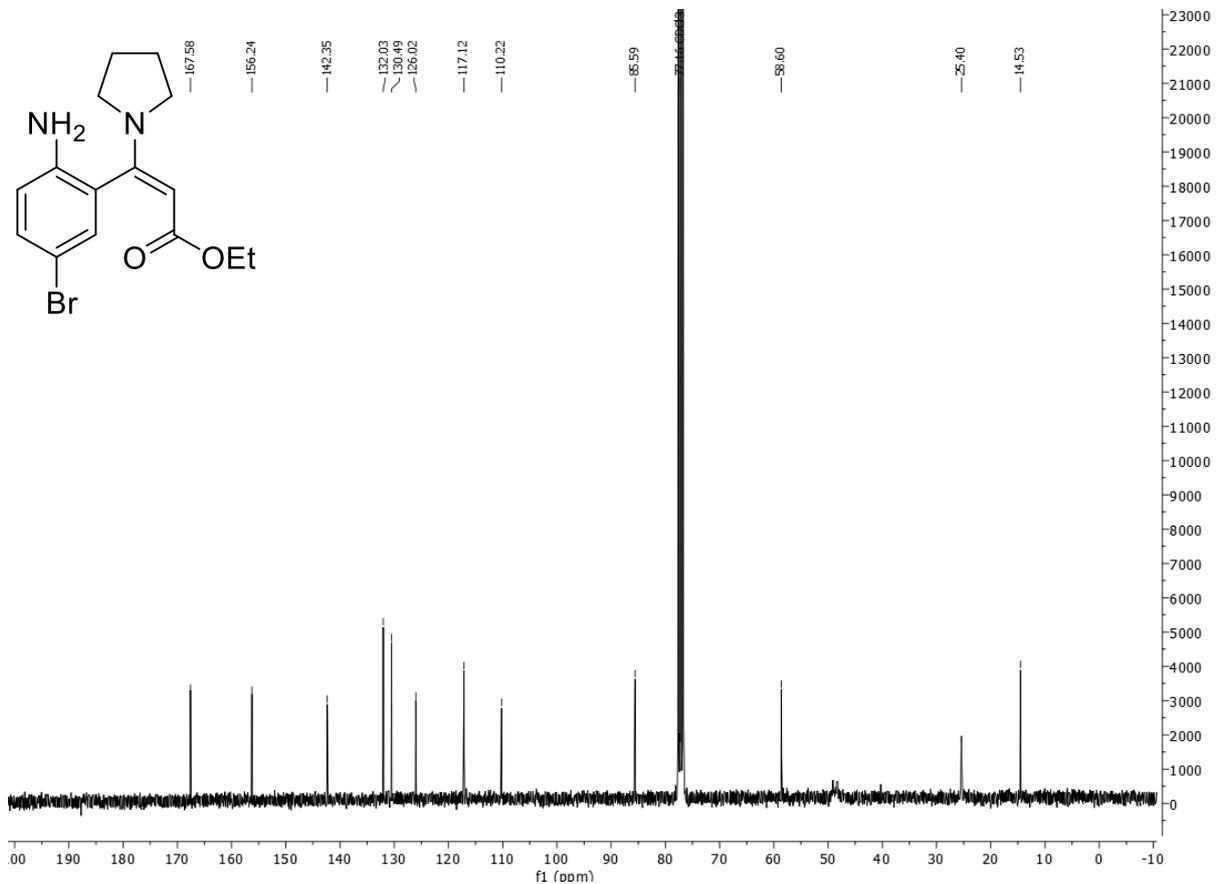
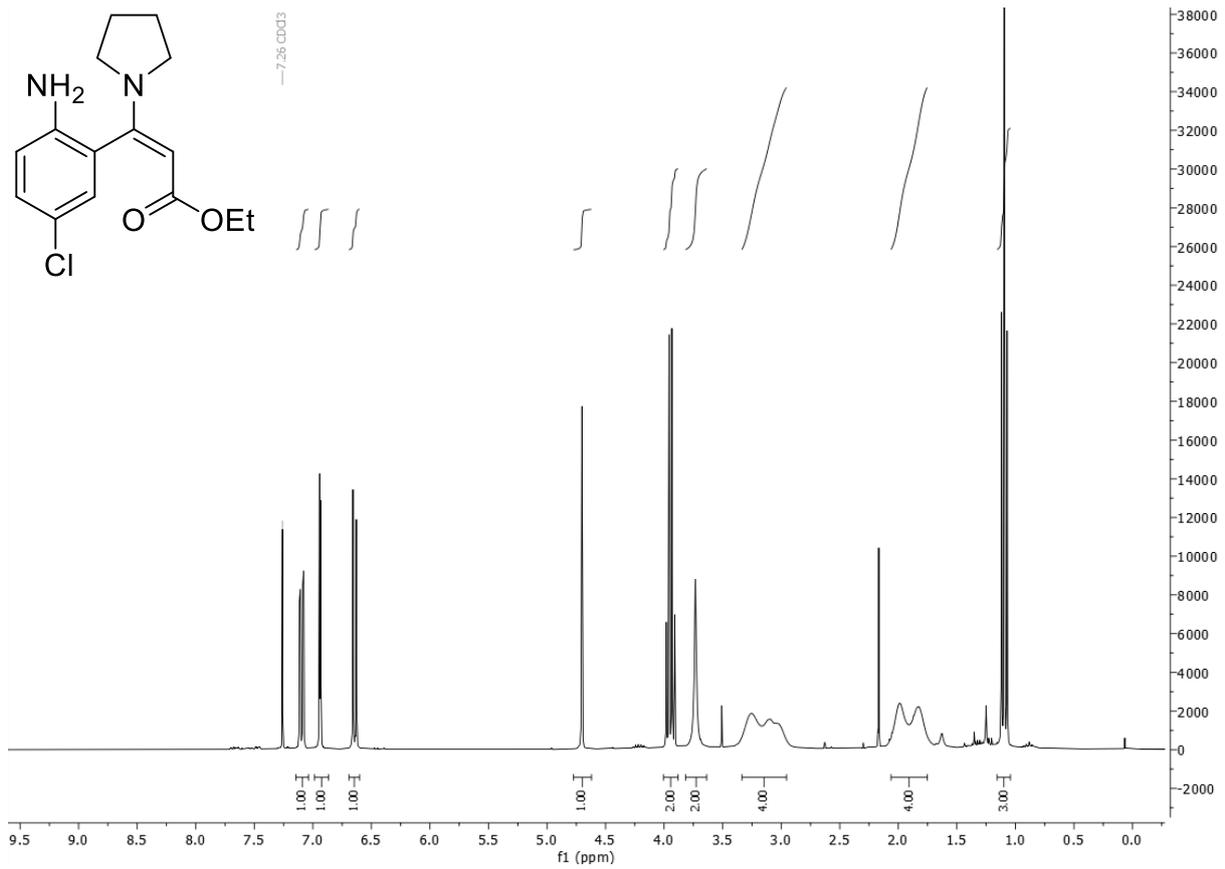
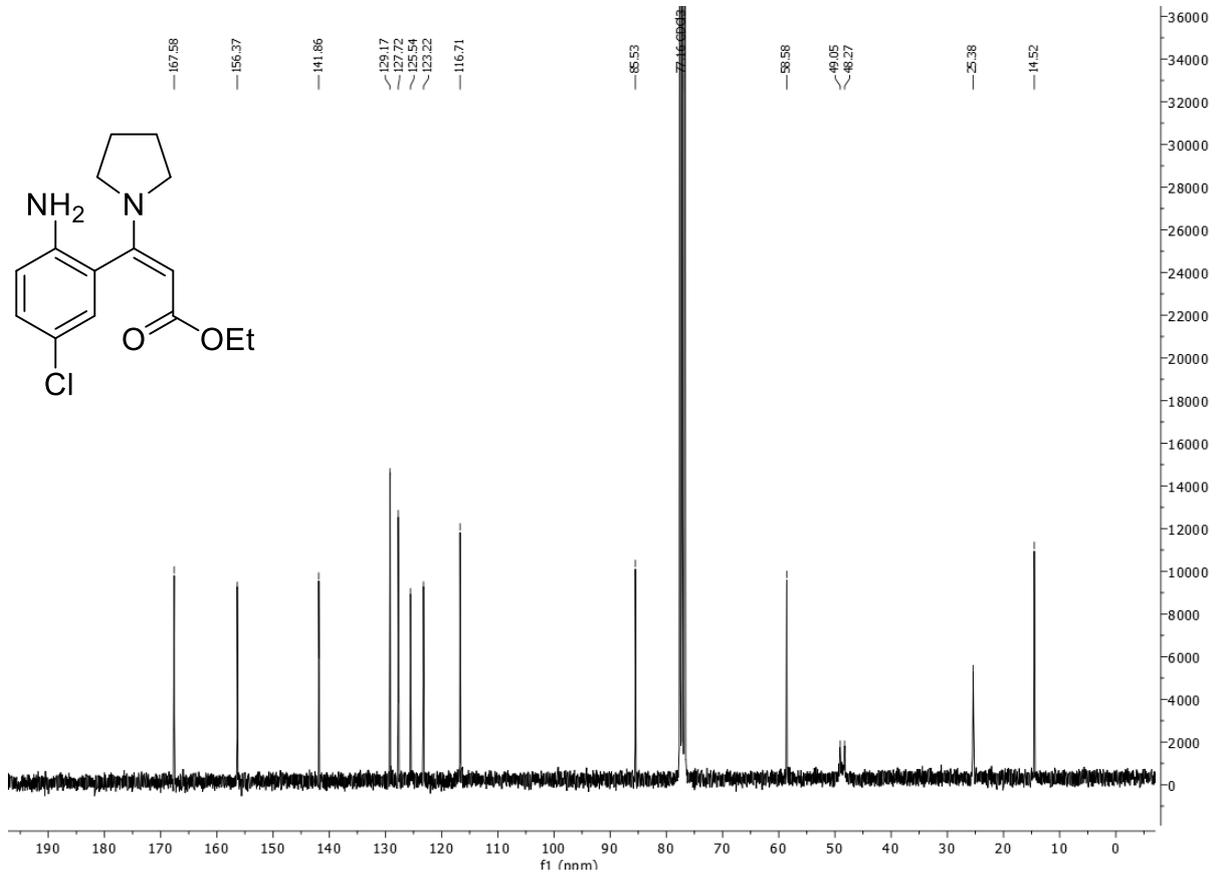
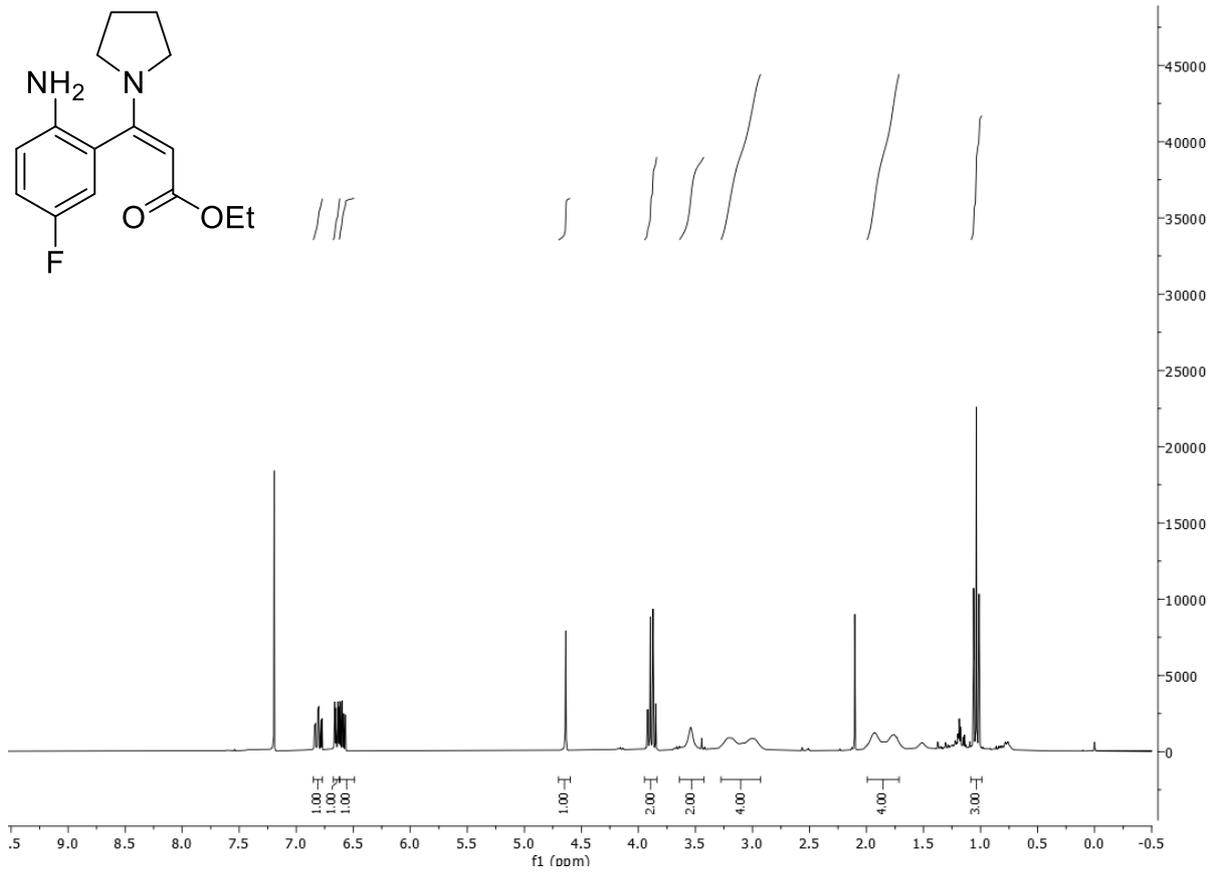
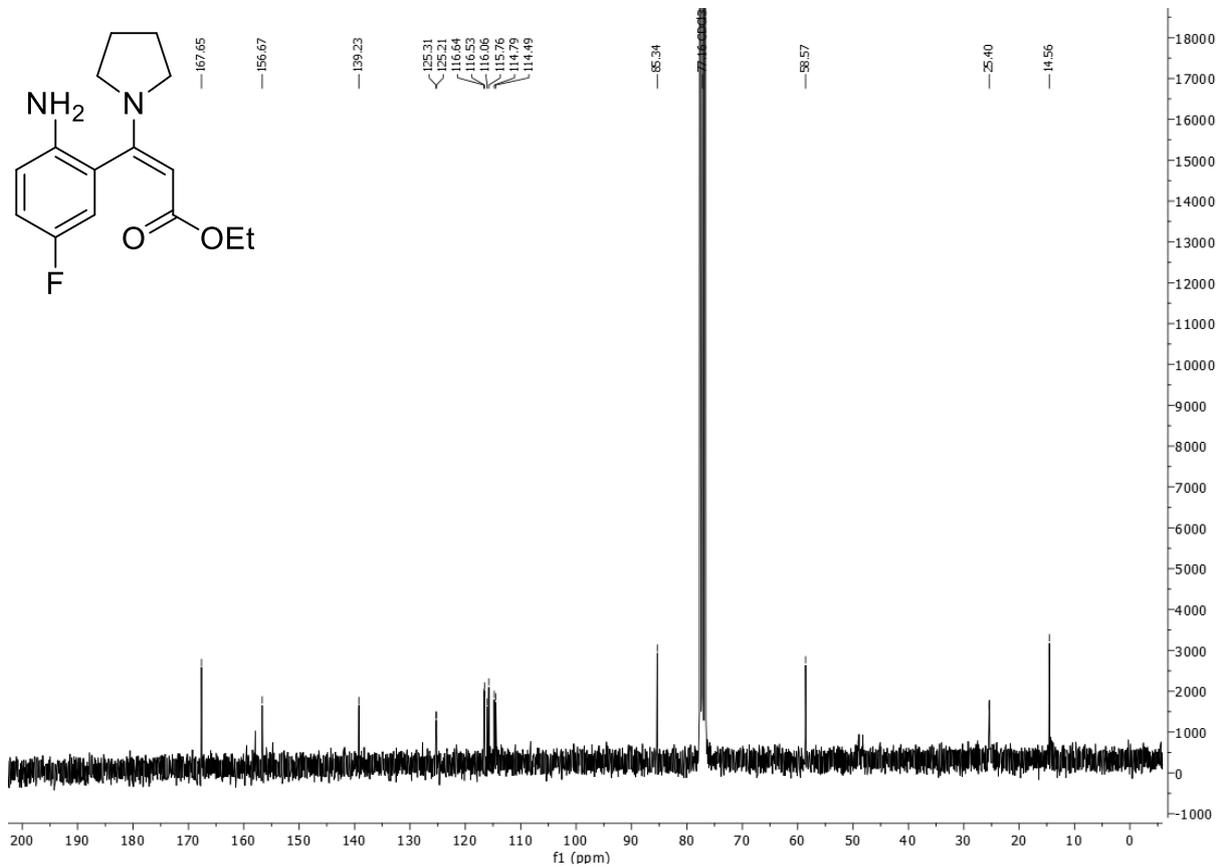


Abbildung 7.37: ¹³C-NMR-Spektrum von 17c (151 MHz, CDCl₃, 298 K).

Abbildung 7.39: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17d** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).Abbildung 7.40: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **17d** (75 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Abbildung 7.41: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17e** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).Abbildung 7.42: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **17e** (75 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Abbildung 7.43: ^1H -NMR-Spektrum von **17f** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).Abbildung 7.44: ^{13}C -NMR-Spektrum von **17f** (75 MHz, CDCl_3 , 298 K).

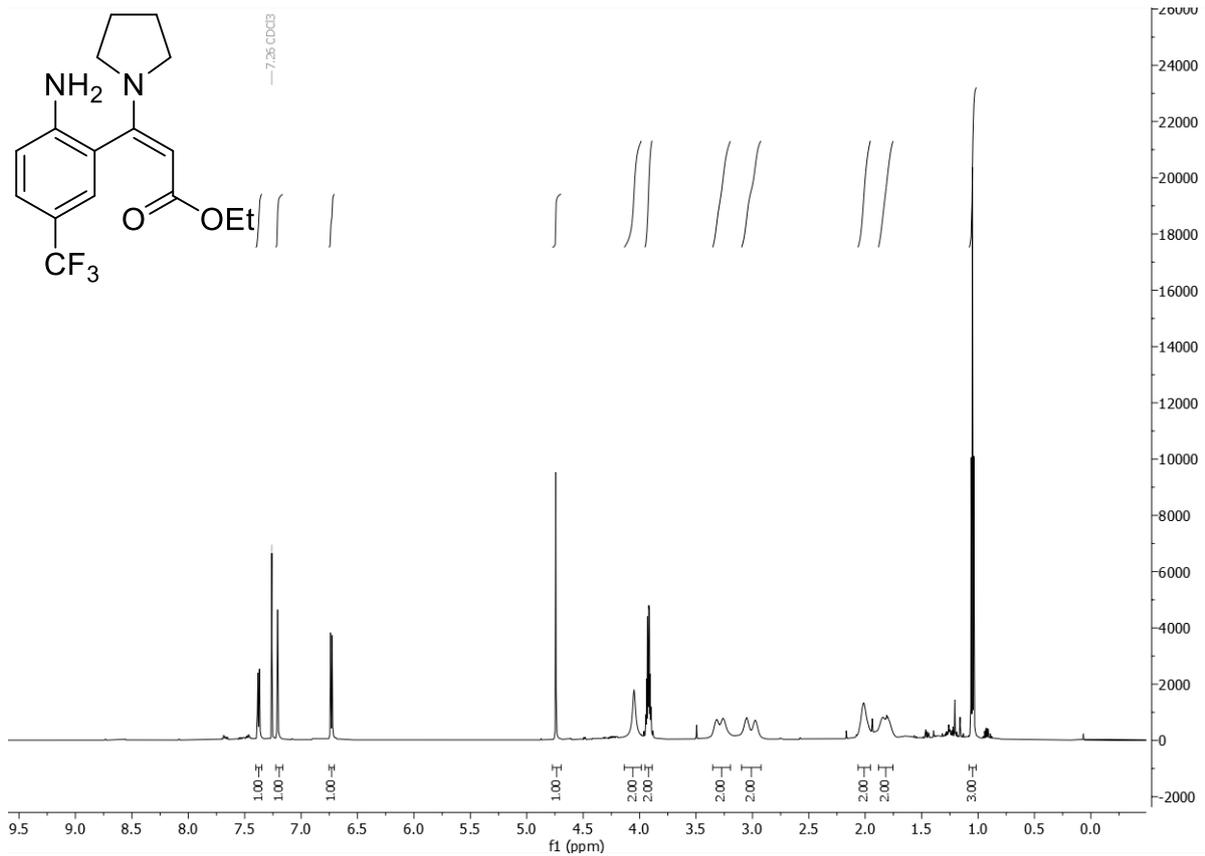


Abbildung 7.45: ¹H-NMR-Spektrum von **17g** (600 MHz, CDCl₃, 298 K).

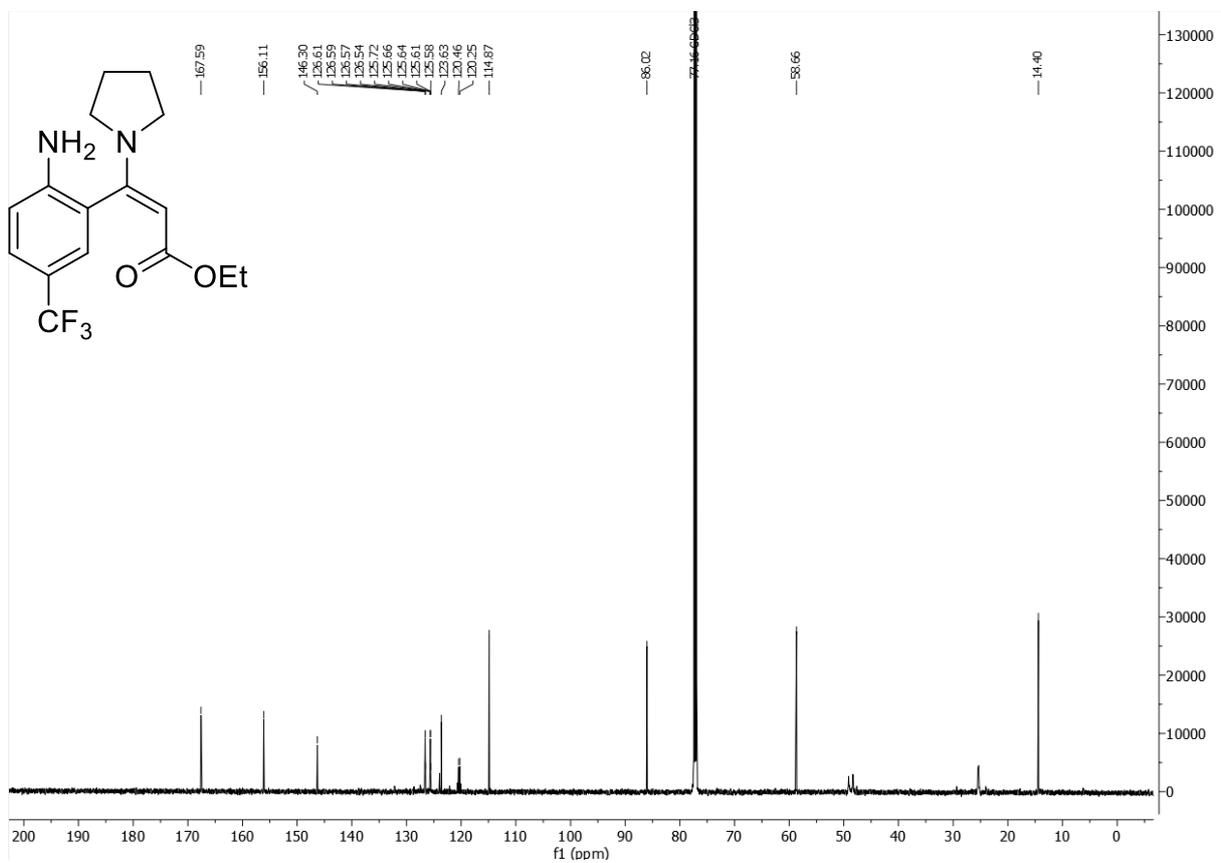
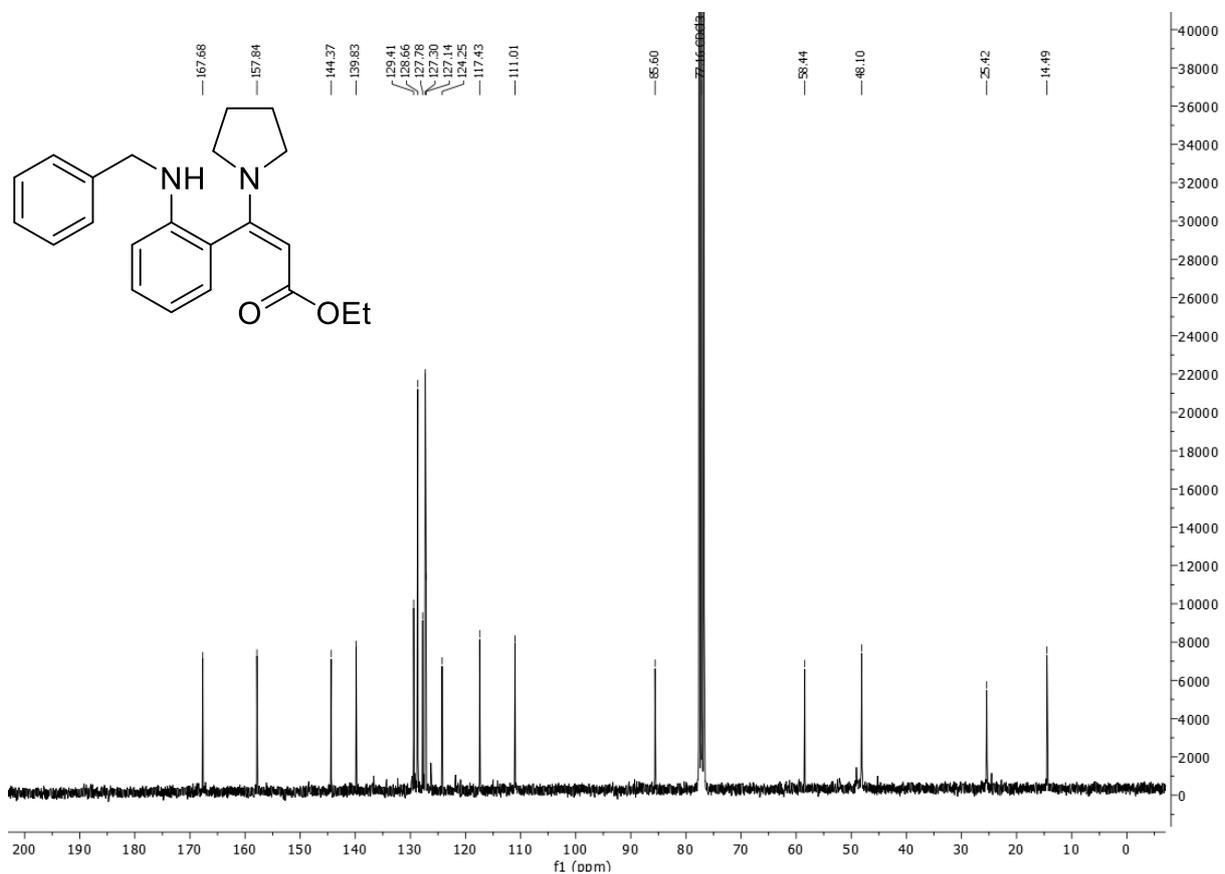
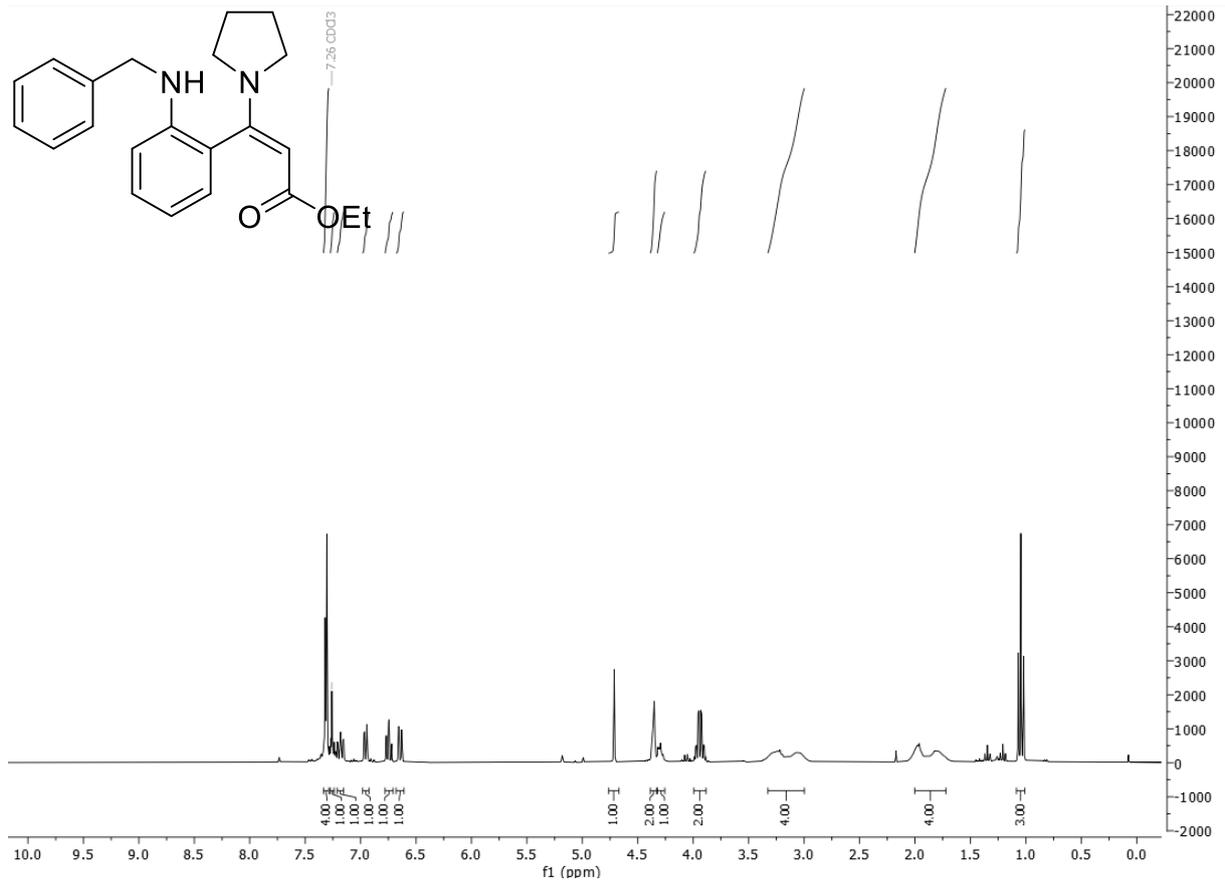


Abbildung 7.46: ¹³C-NMR-Spektrum von **17g** (151 MHz, CDCl₃, 298 K).



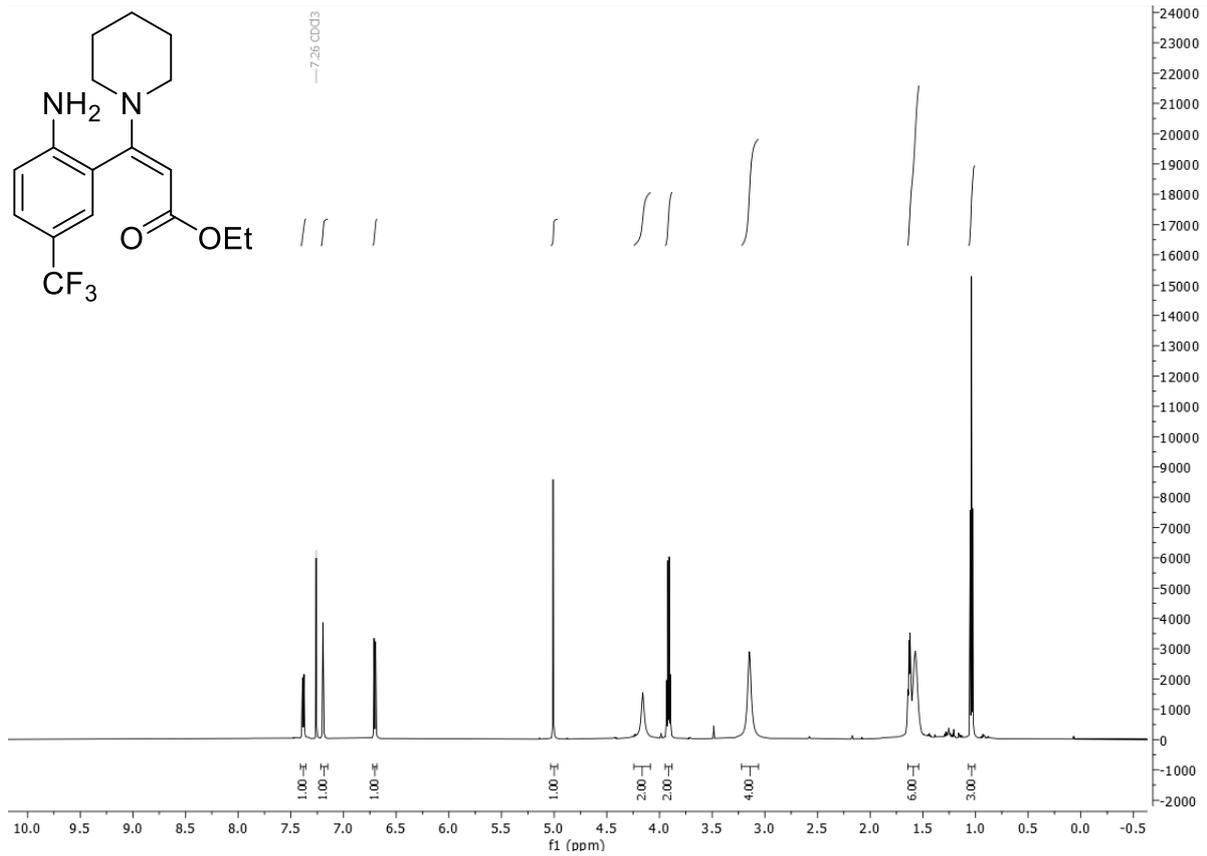


Abbildung 7.49: ¹H-NMR-Spektrum von 17i (600 MHz, CDCl₃, 298 K).

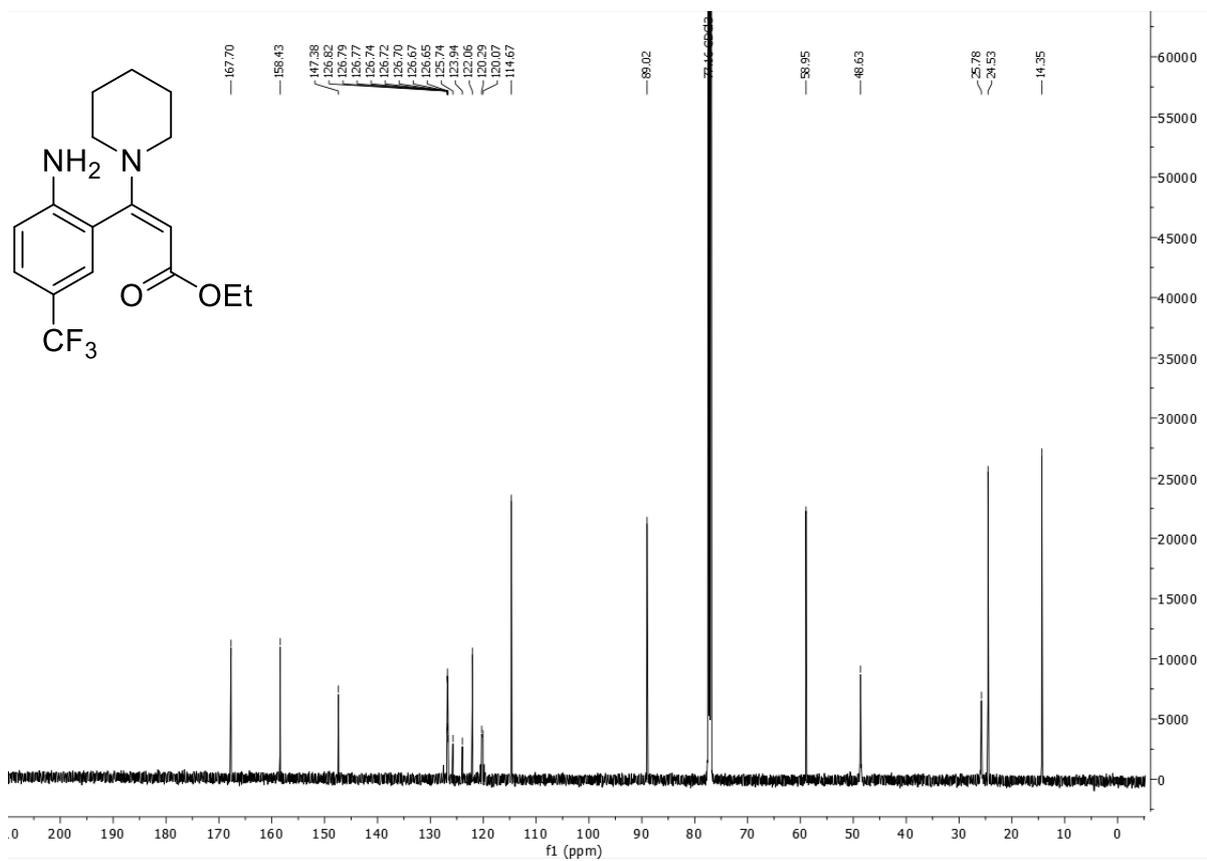


Abbildung 7.50: ¹³C-NMR-Spektrum von 17i (151 MHz, CDCl₃, 298 K).

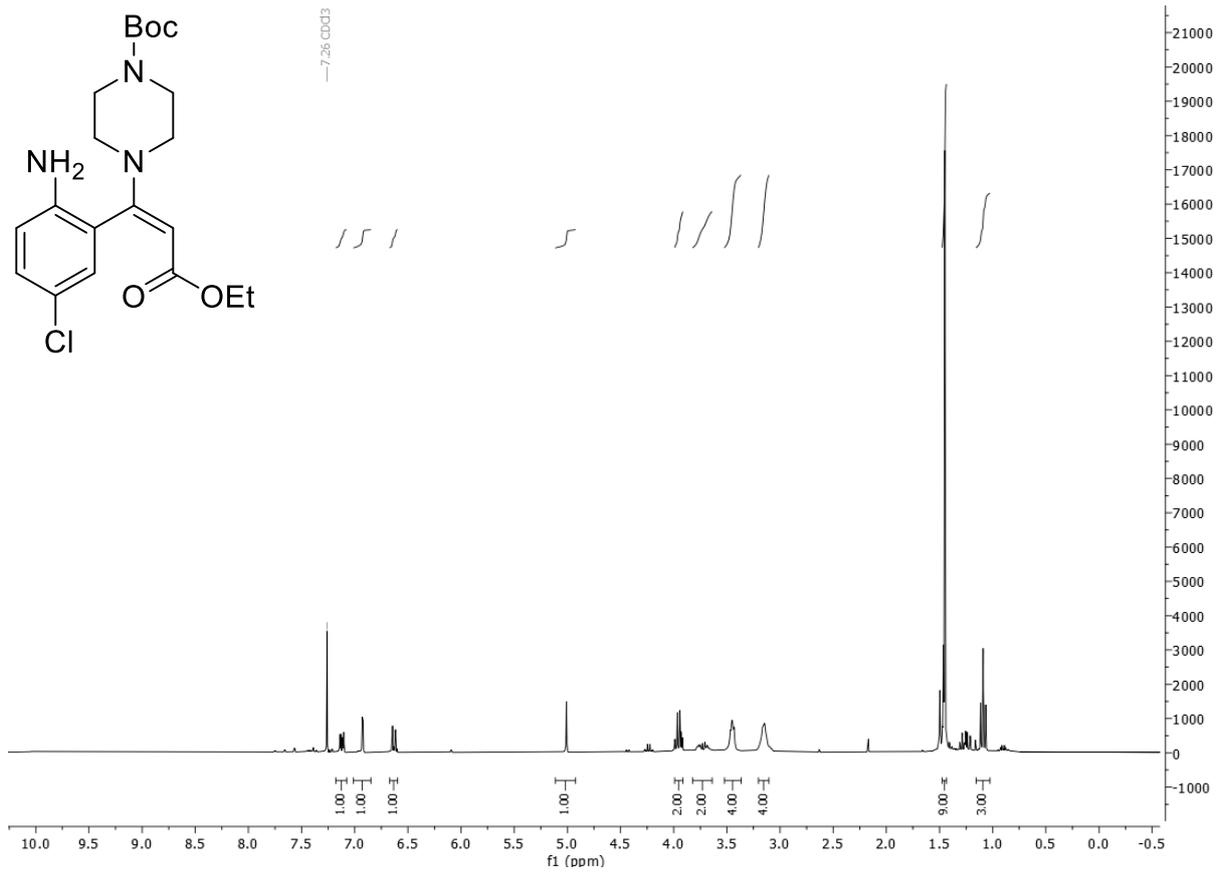


Abbildung 7.51: ¹H-NMR-Spektrum von 17j (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

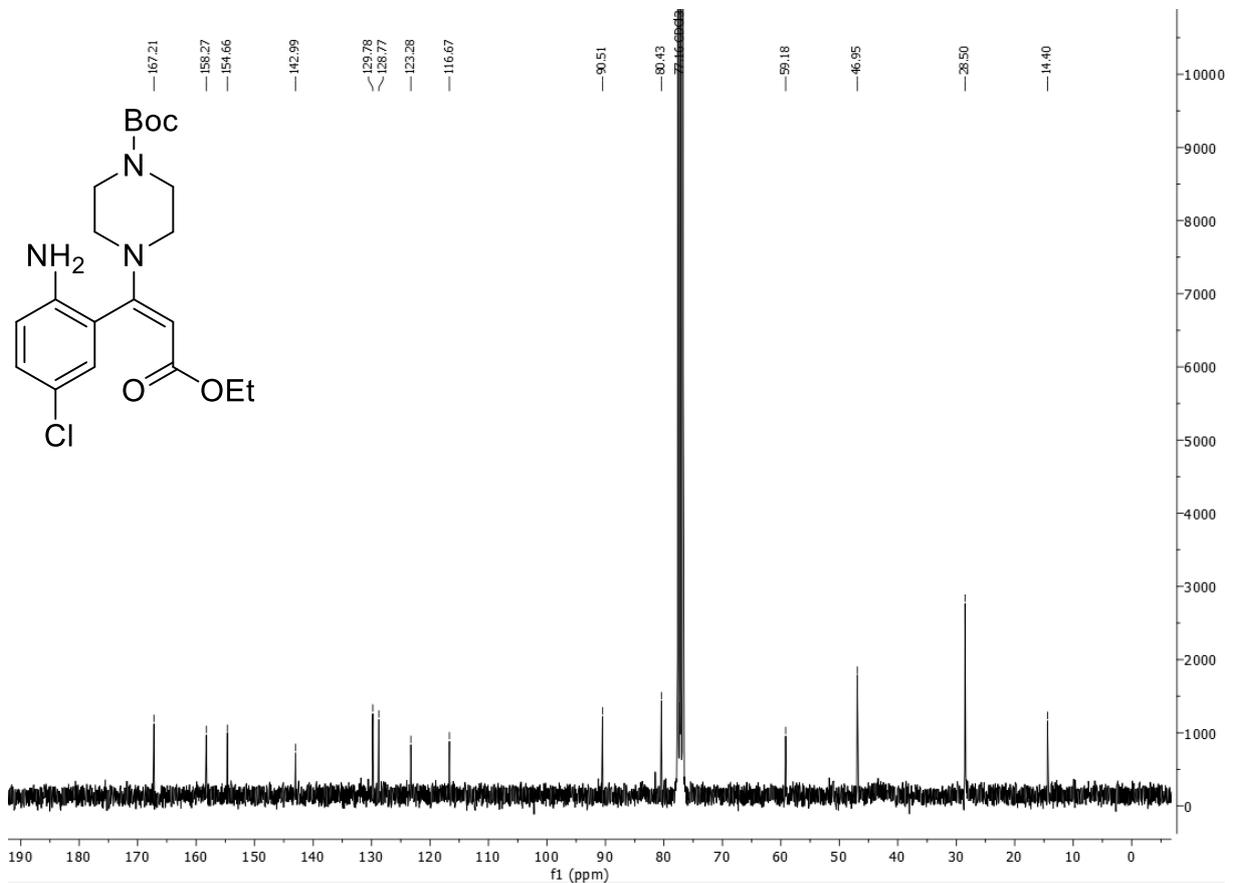


Abbildung 7.52: ¹³C-NMR-Spektrum von 17j (151 MHz, CDCl₃, 298 K).

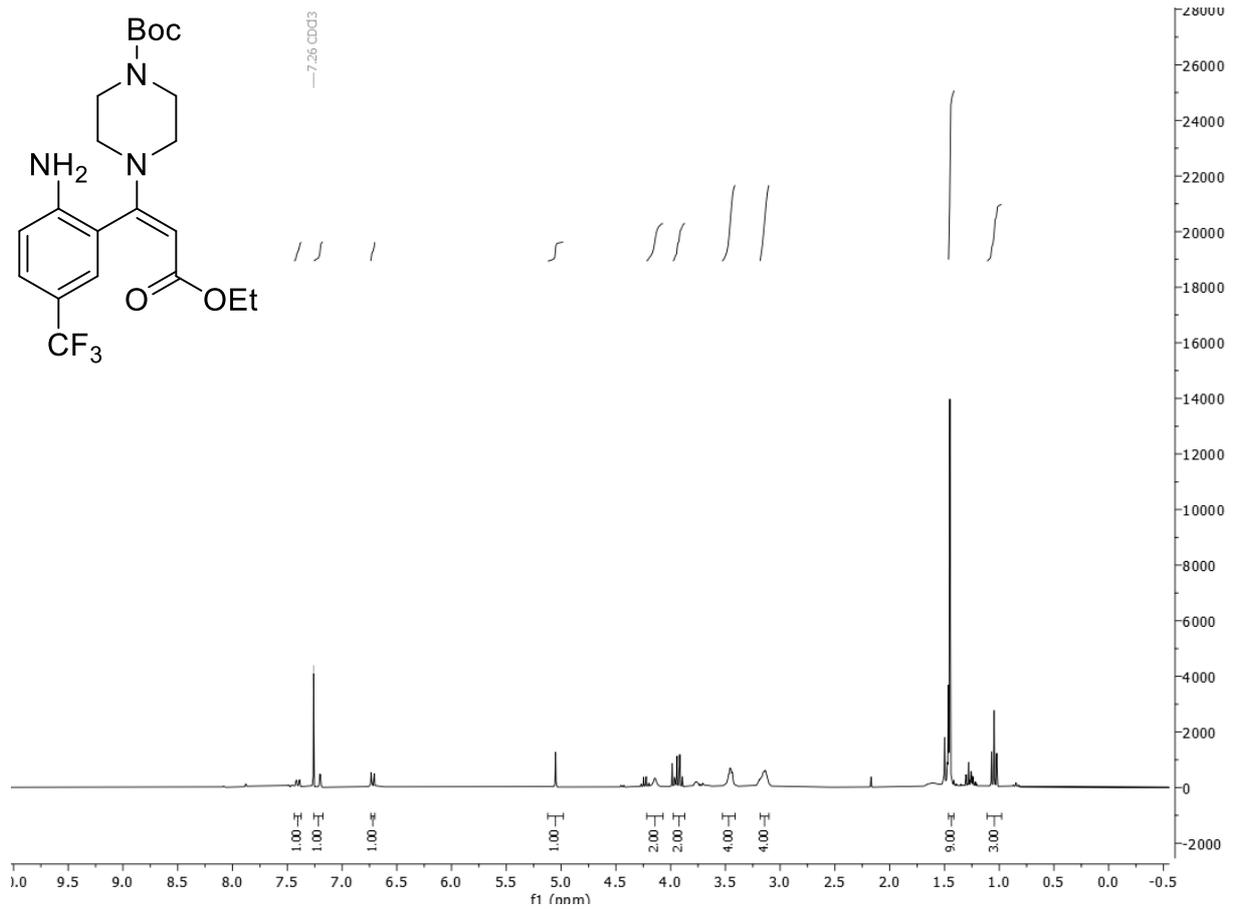


Abbildung 7.54: ¹H-NMR-Spektrum von **17k** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

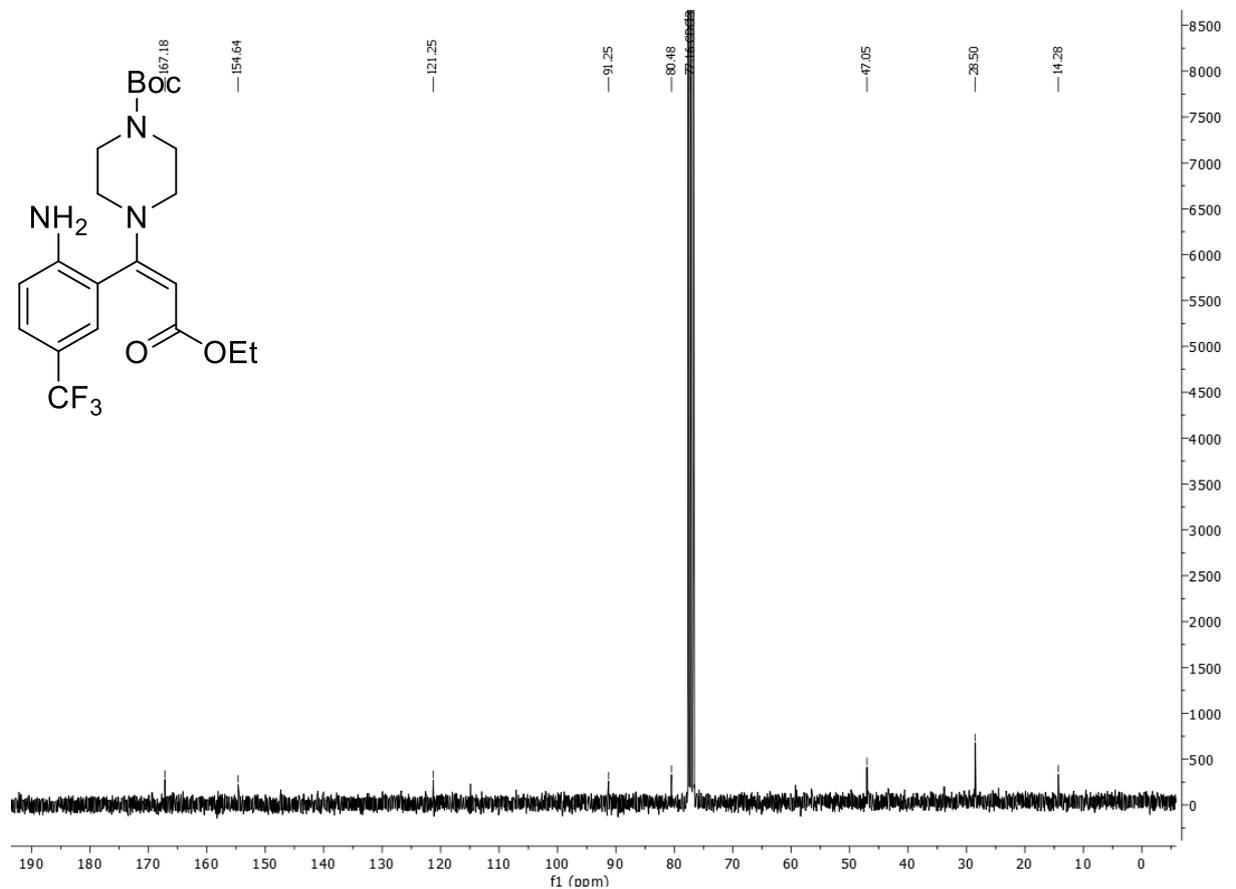
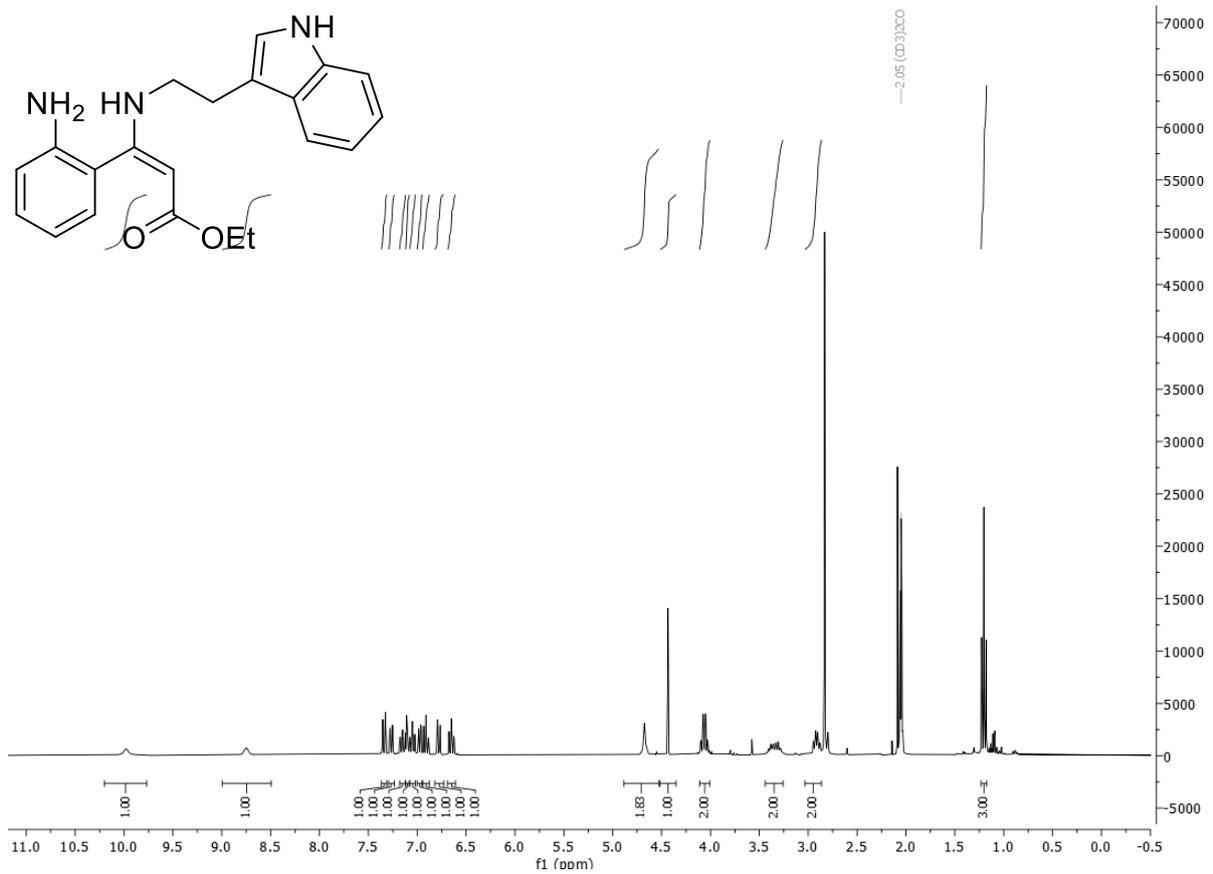
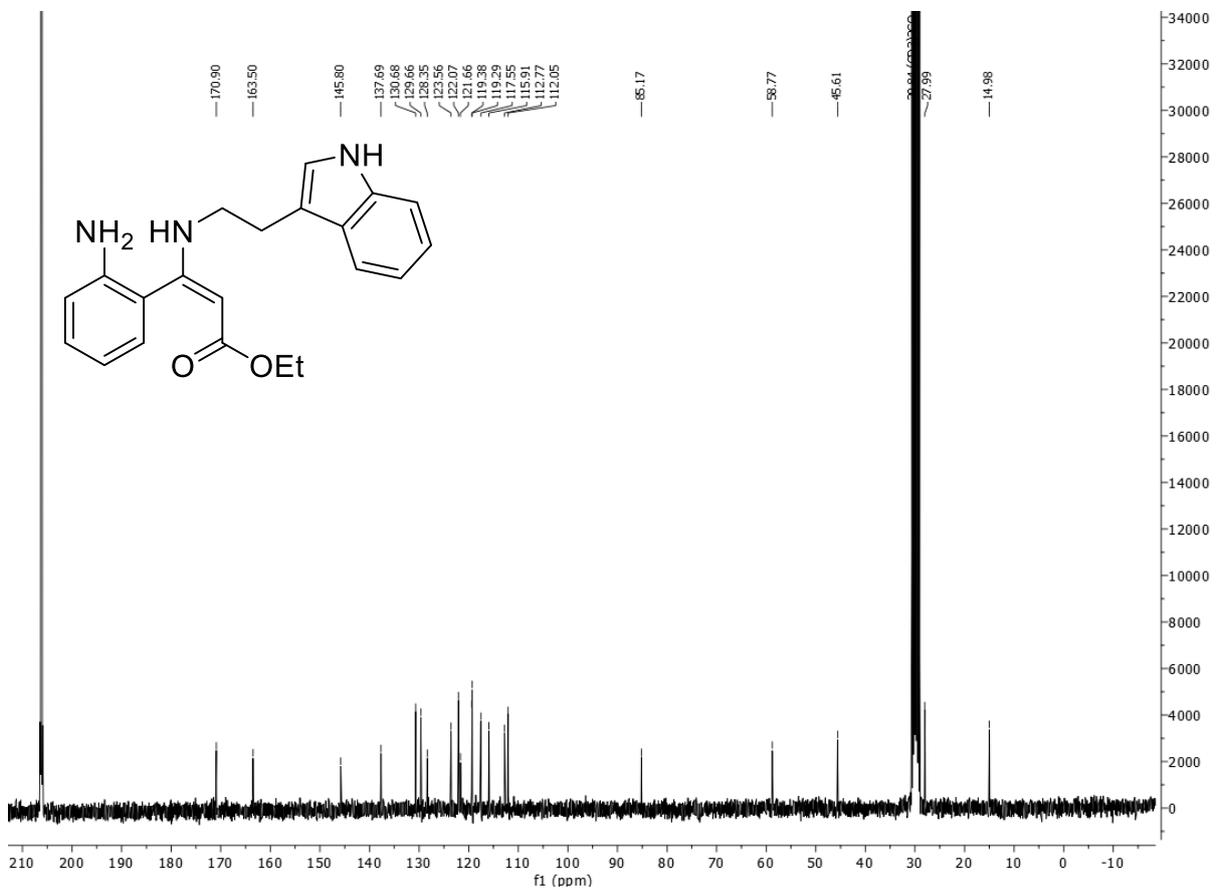
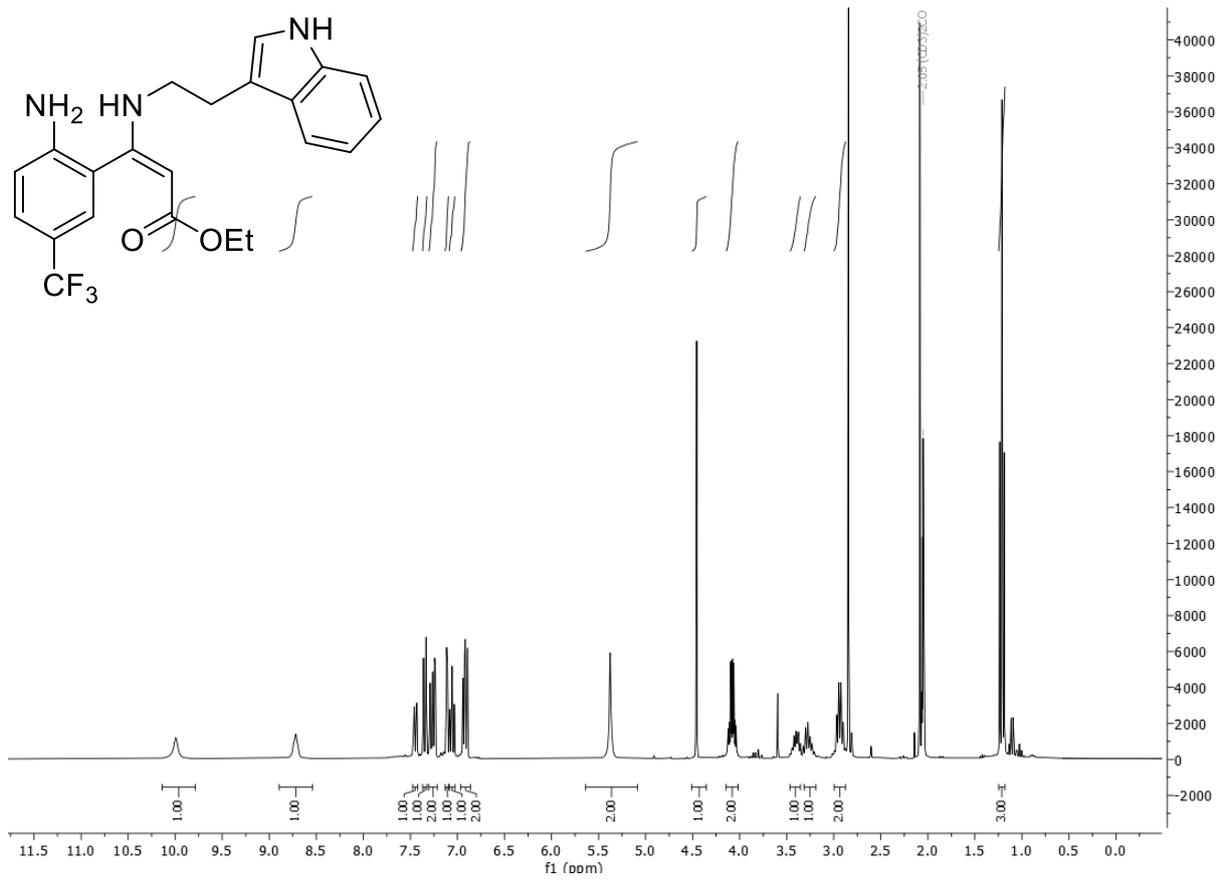
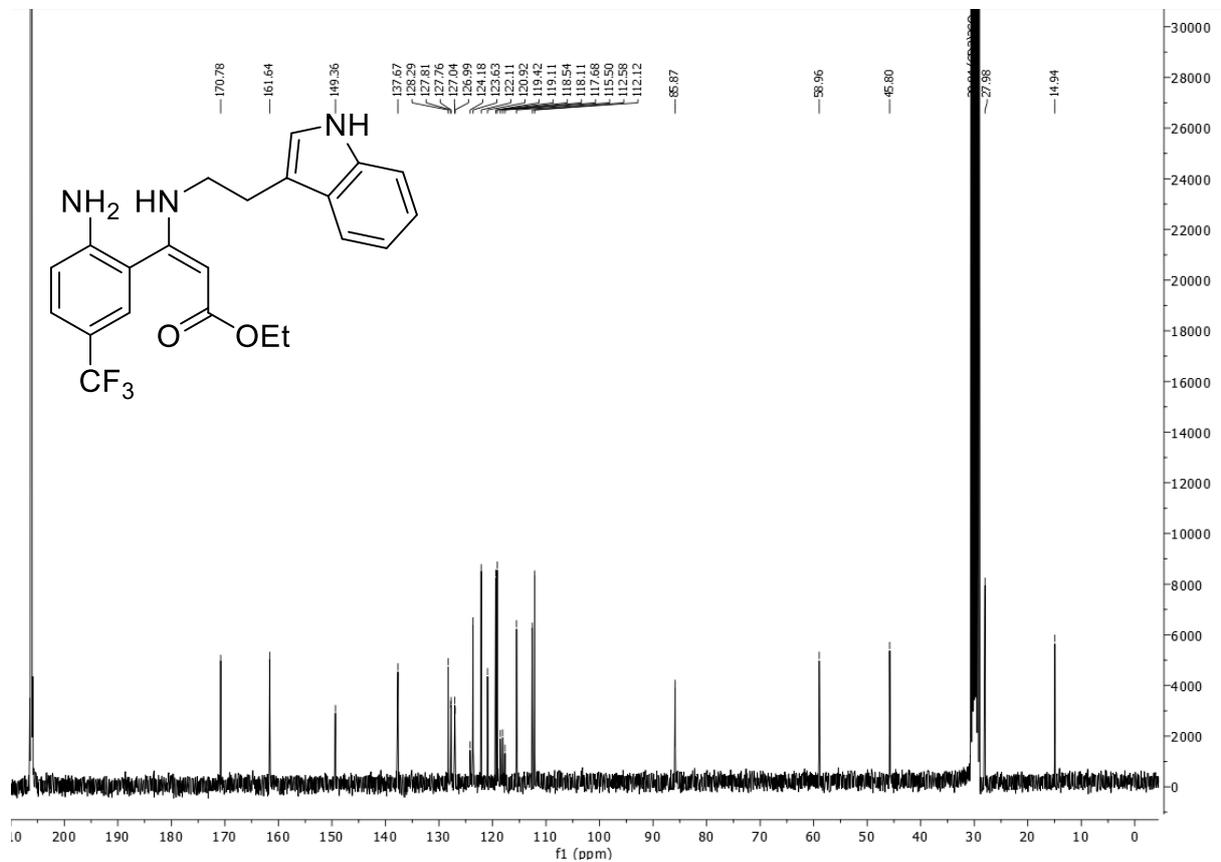


Abbildung 7.53: ¹³C-NMR-Spektrum von **17k** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

Abbildung 7.55: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **171** (300 MHz, Aceton- d_6 , 298 K).Abbildung 7.56: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **171** (75 MHz, Aceton- d_6 , 298 K).

Abbildung 7.57: ¹H-NMR-Spektrum von **17m** (300 MHz, Aceton-d₆, 298 K).Abbildung 7.58: ¹³C-NMR-Spektrum von **17m** (75 MHz, Aceton-d₆, 298 K).

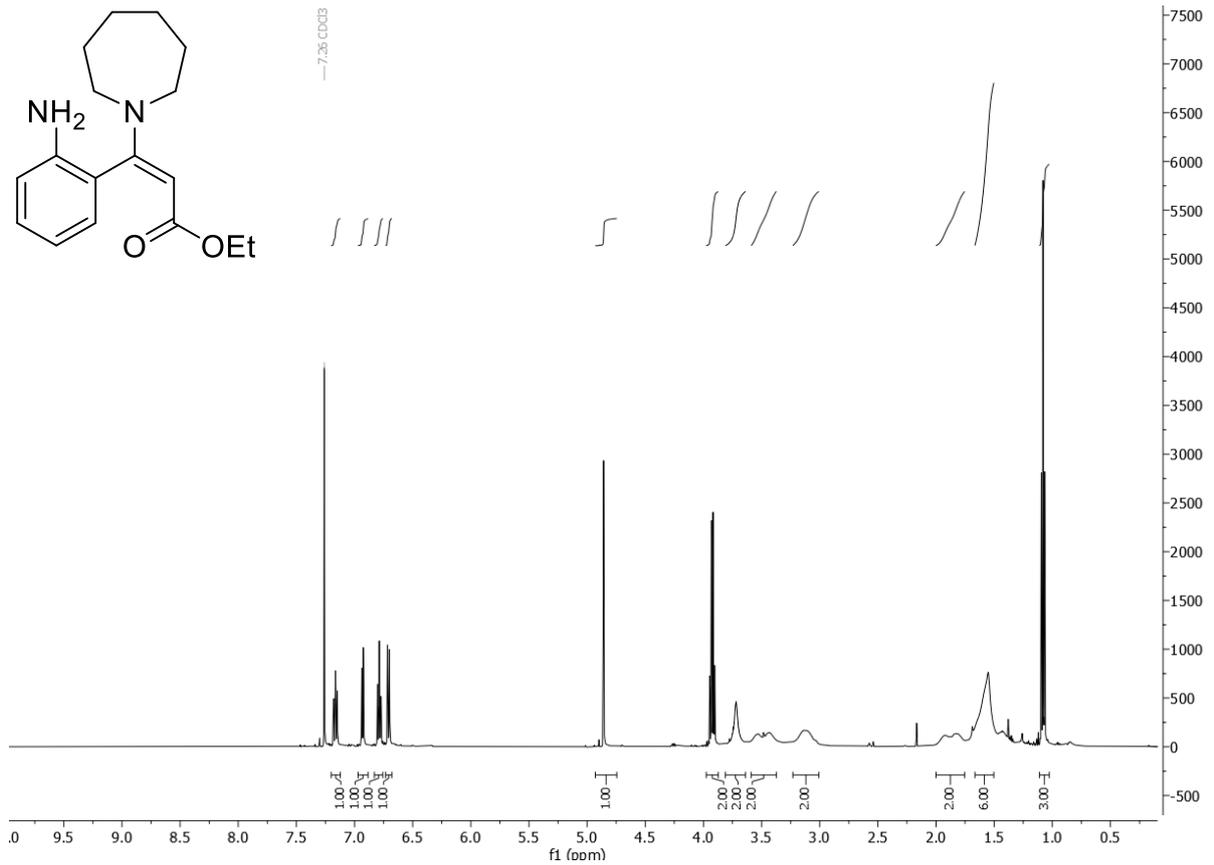


Abbildung 7.60: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17n** (500 MHz, CDCl_3 , 298 K).

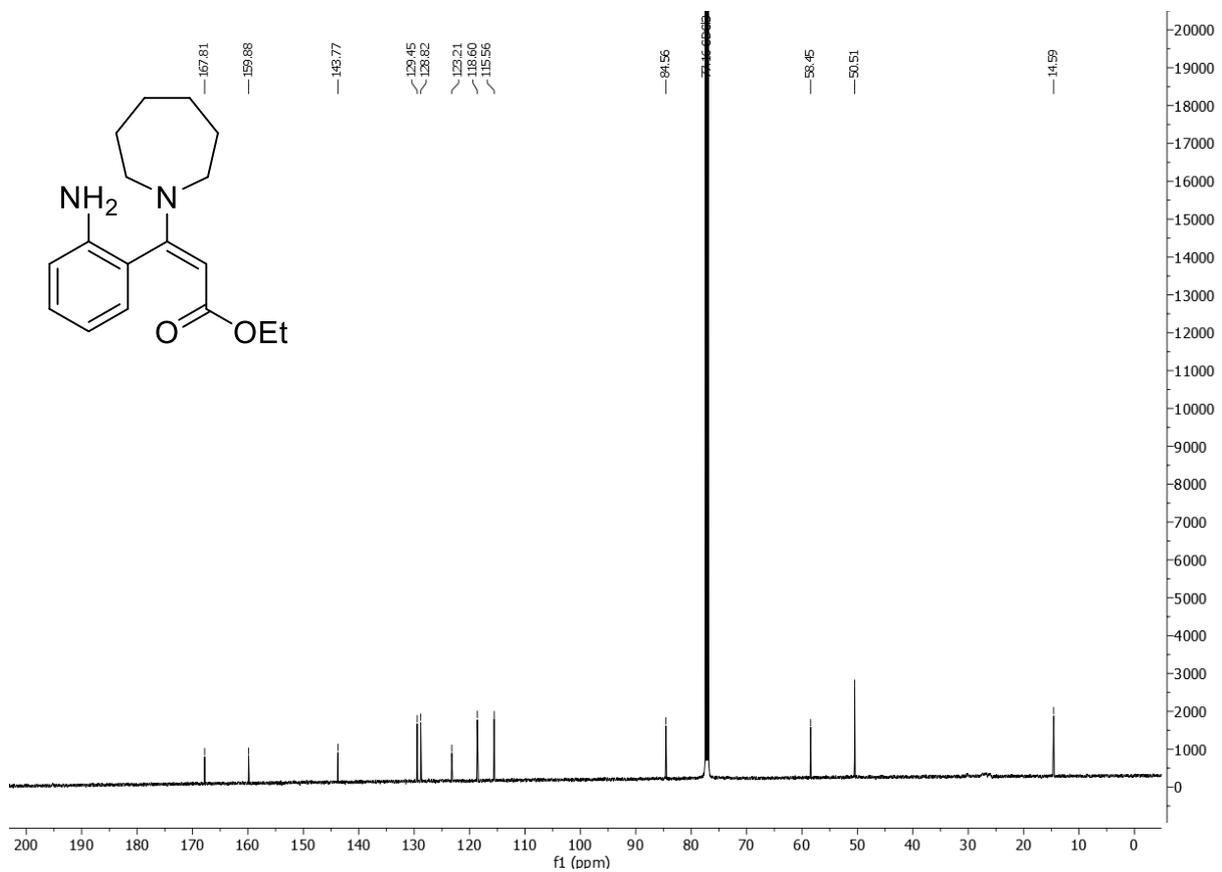


Abbildung 7.59: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **17n** (126 MHz, CDCl_3 , 298 K).

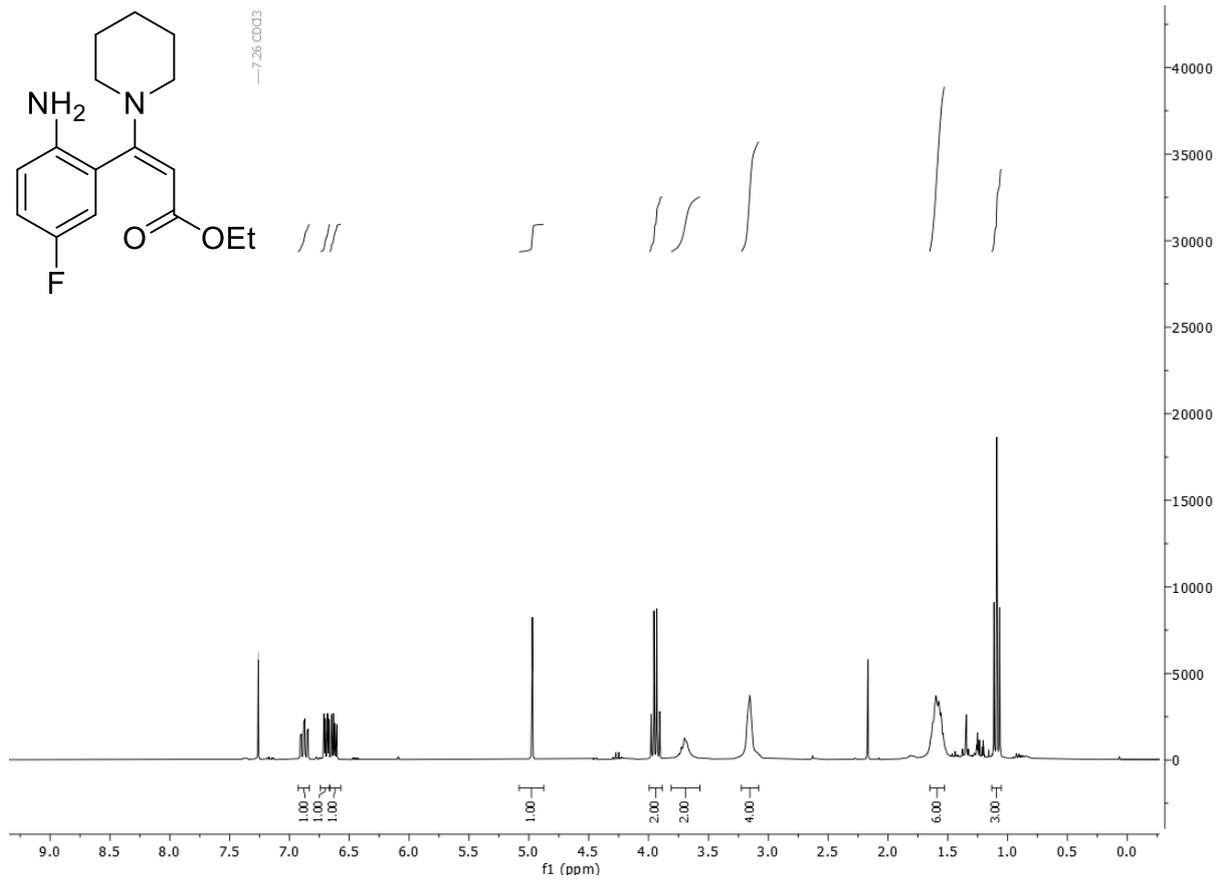


Abbildung 7.62: ¹H-NMR-Spektrum von **17o** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

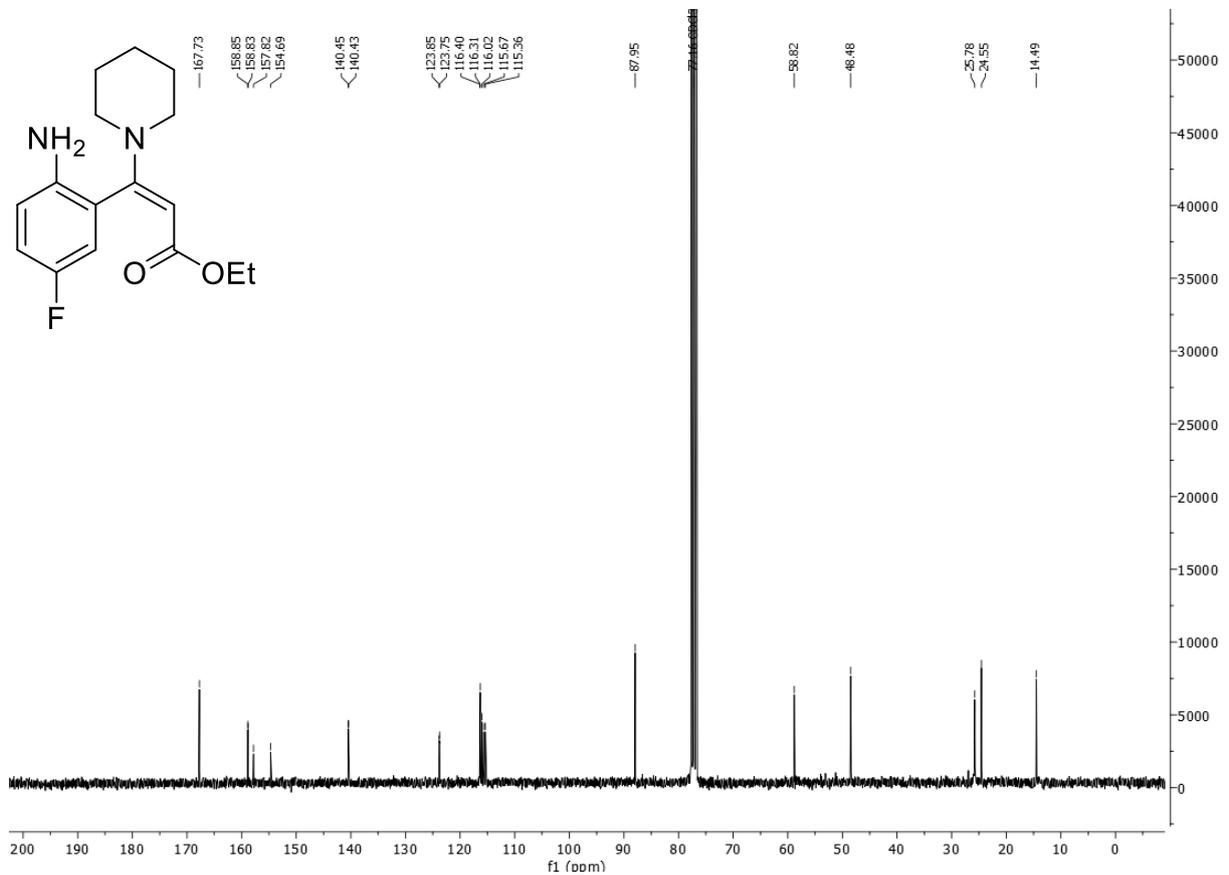
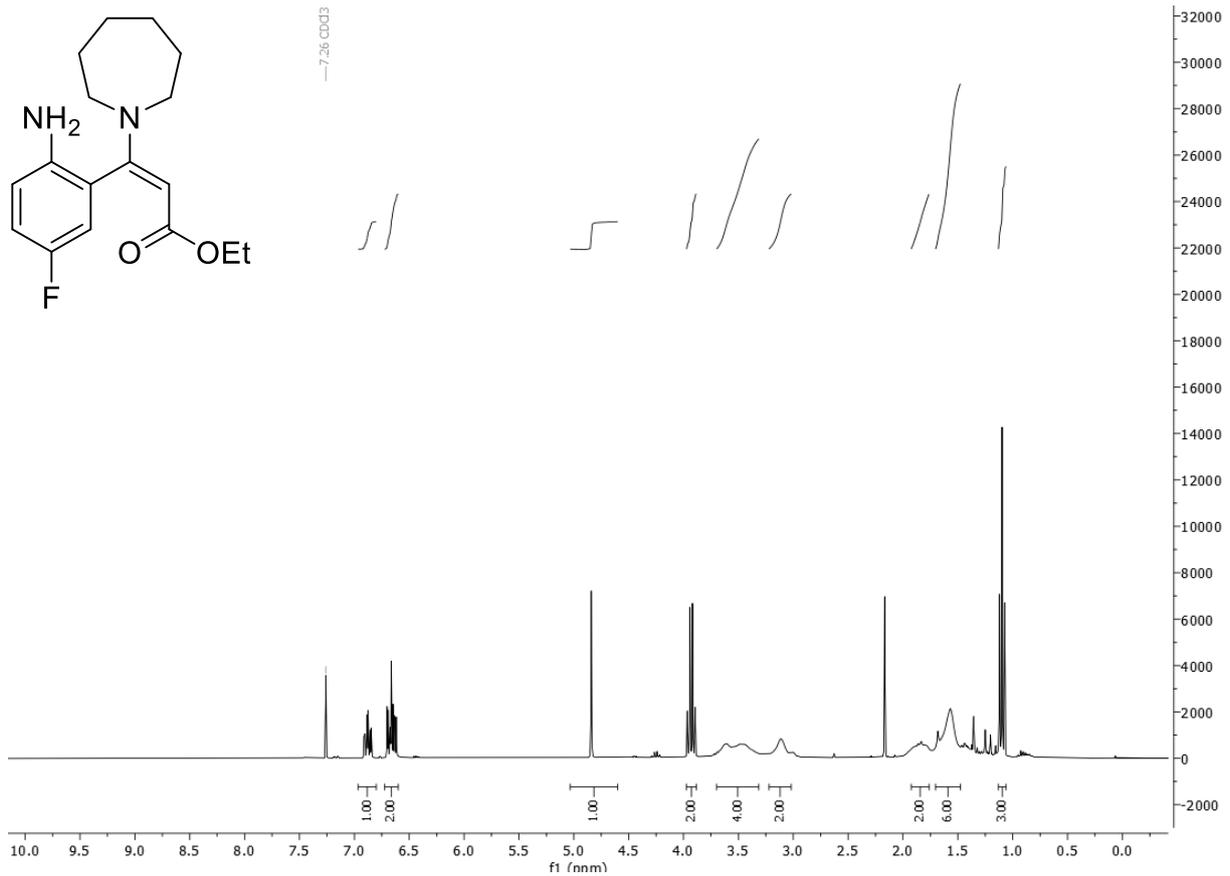
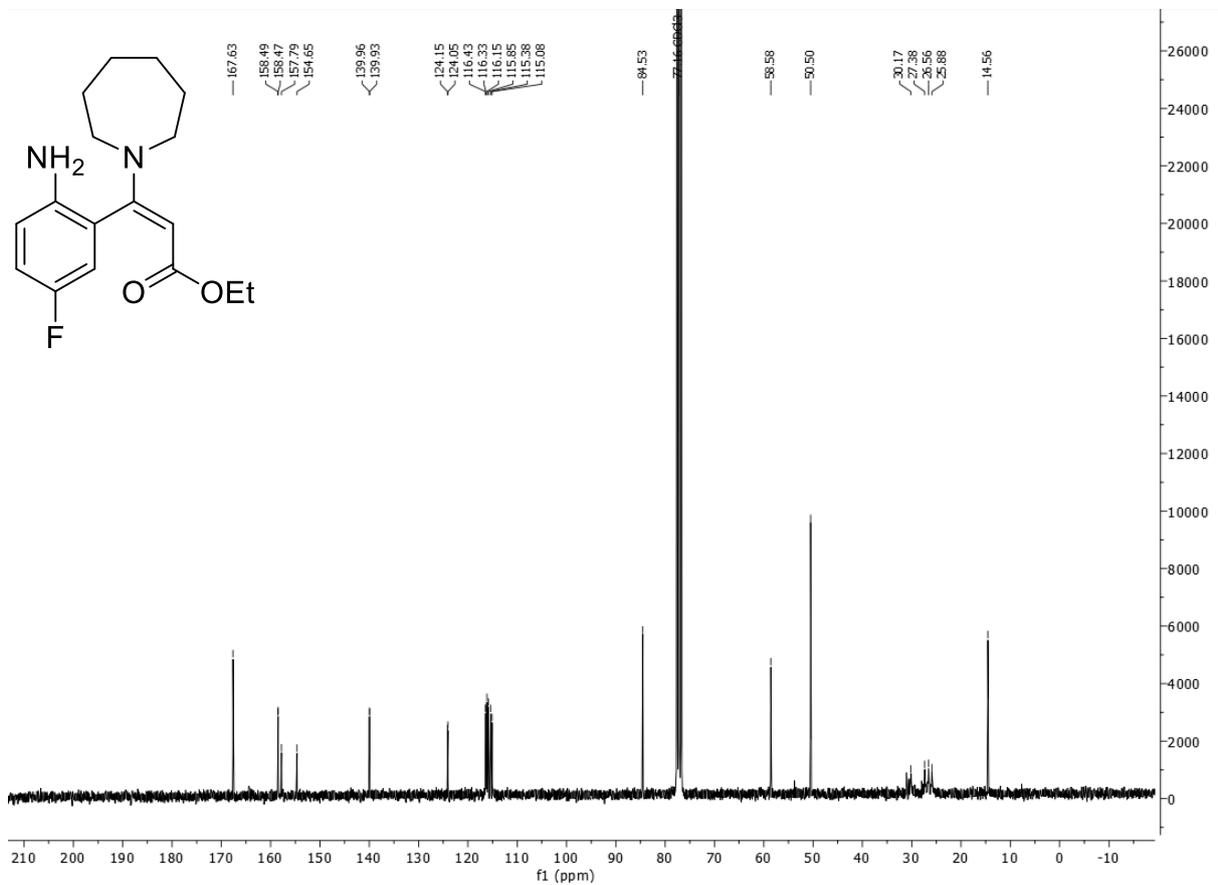


Abbildung 7.61: ¹³C-NMR-Spektrum von **17o** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

Abbildung 7.64: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17p** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).Abbildung 7.63: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **17p** (75 MHz, CDCl_3 , 298 K).

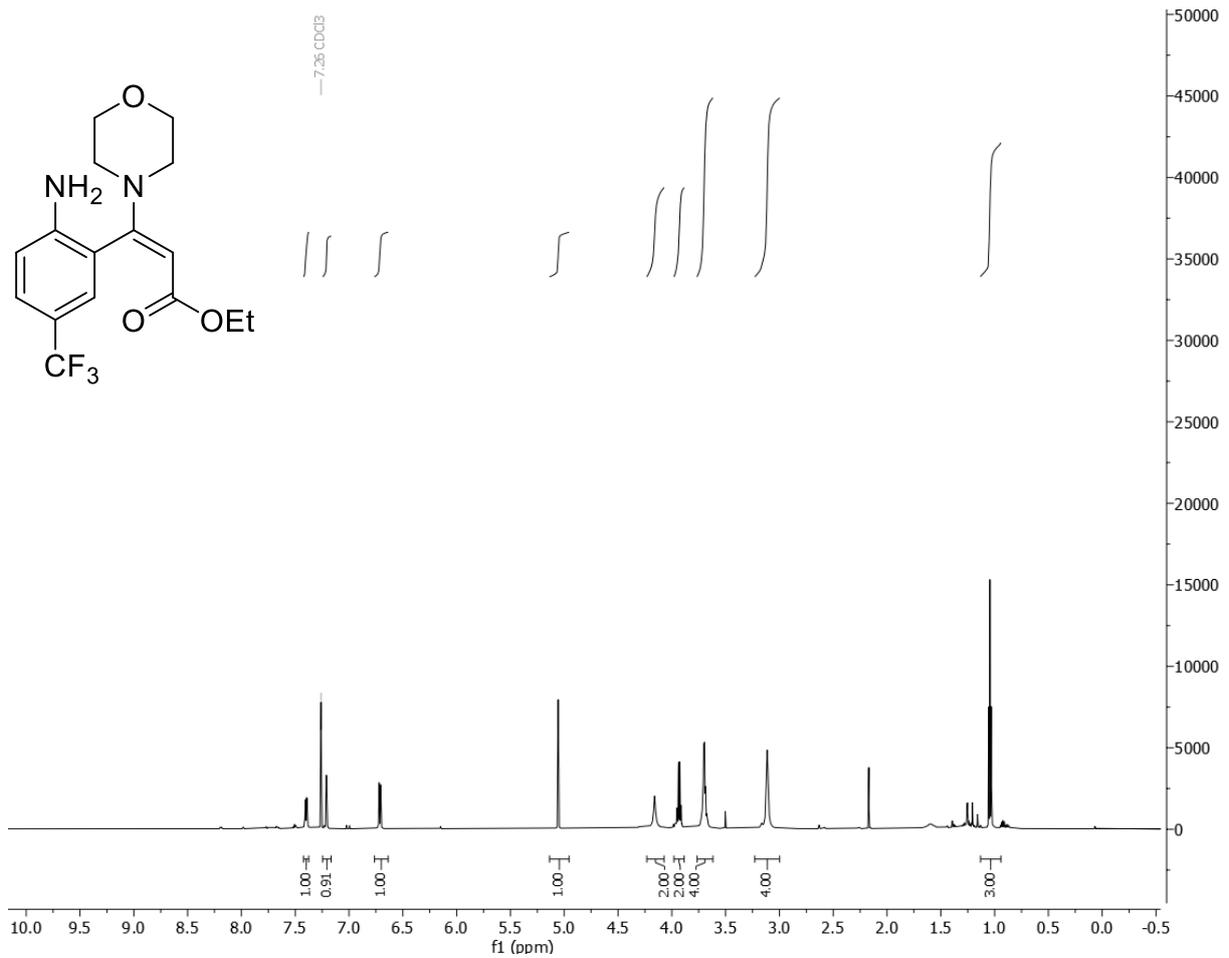


Abbildung 7.65: ¹H-NMR-Spektrum von **17q** (600 MHz, CDCl₃, 298 K).

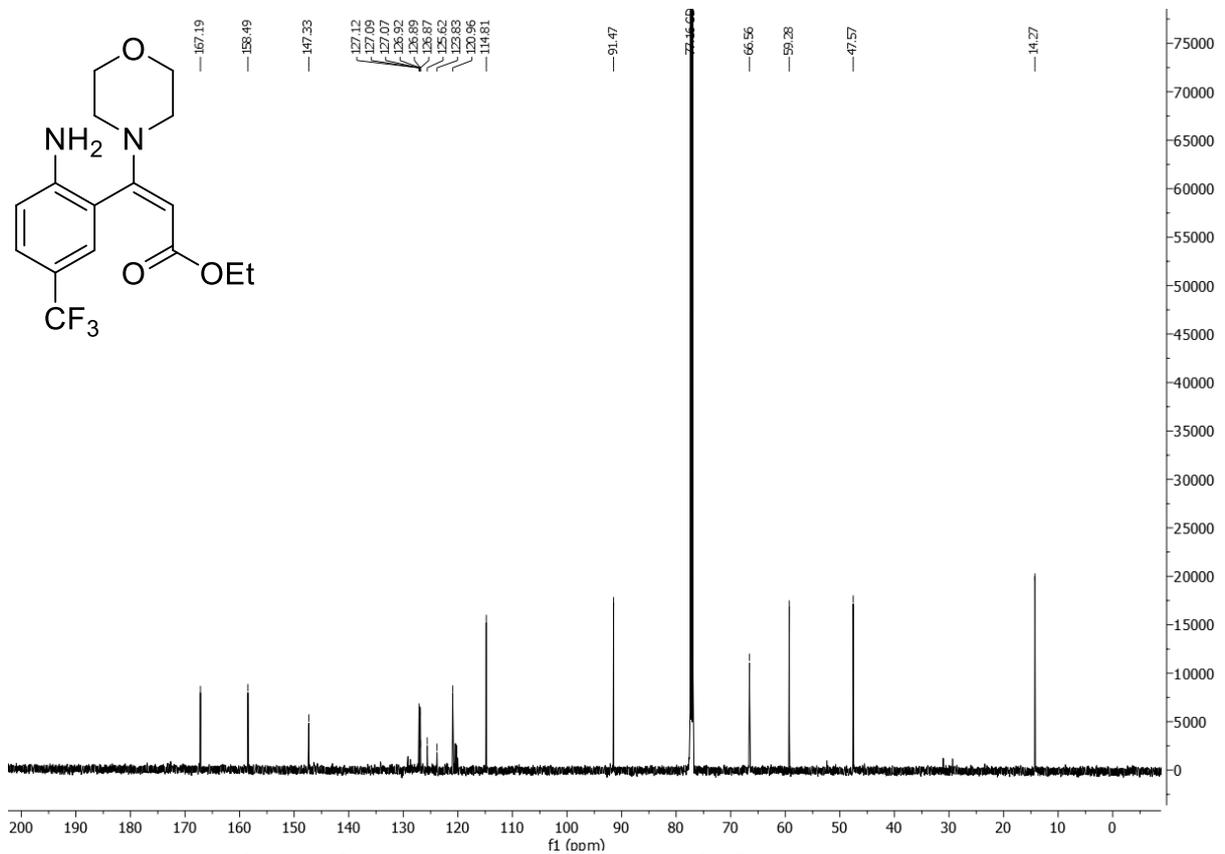
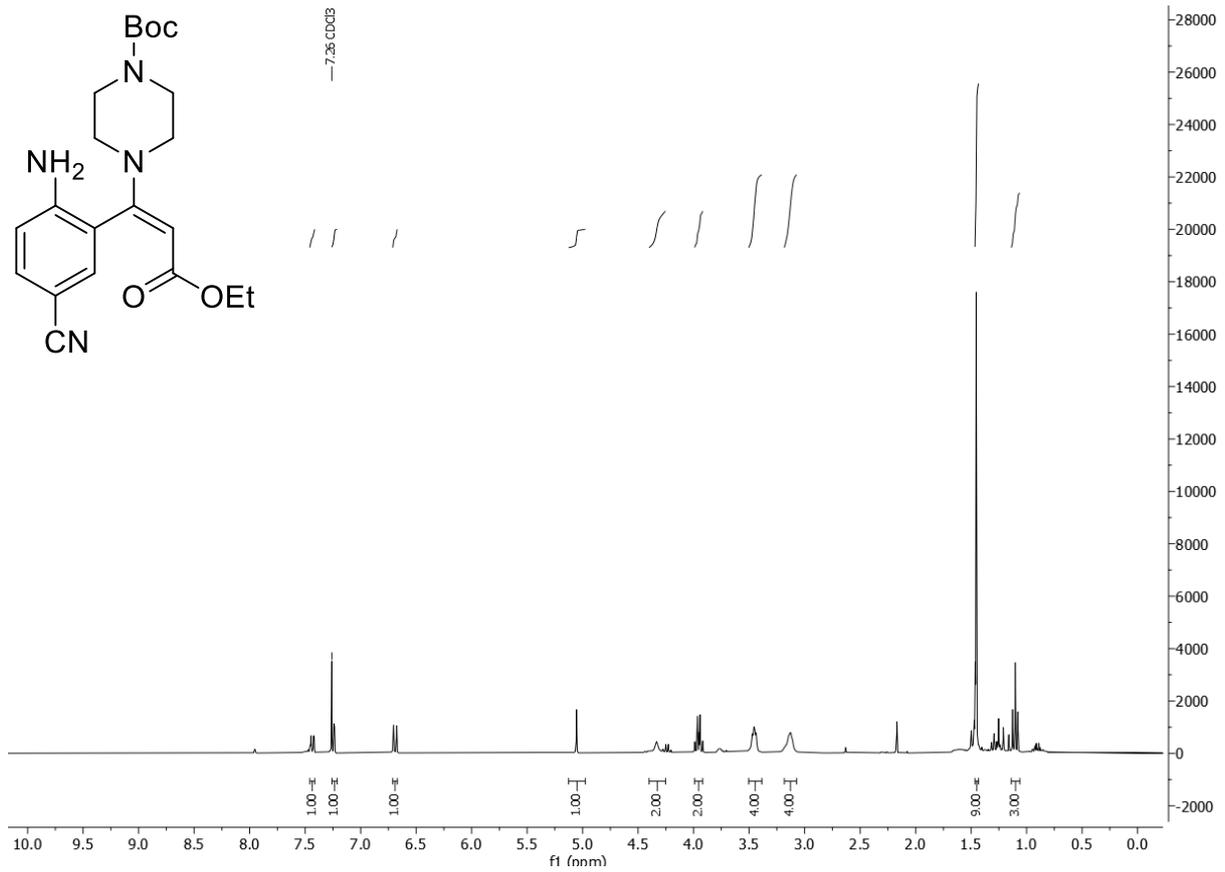
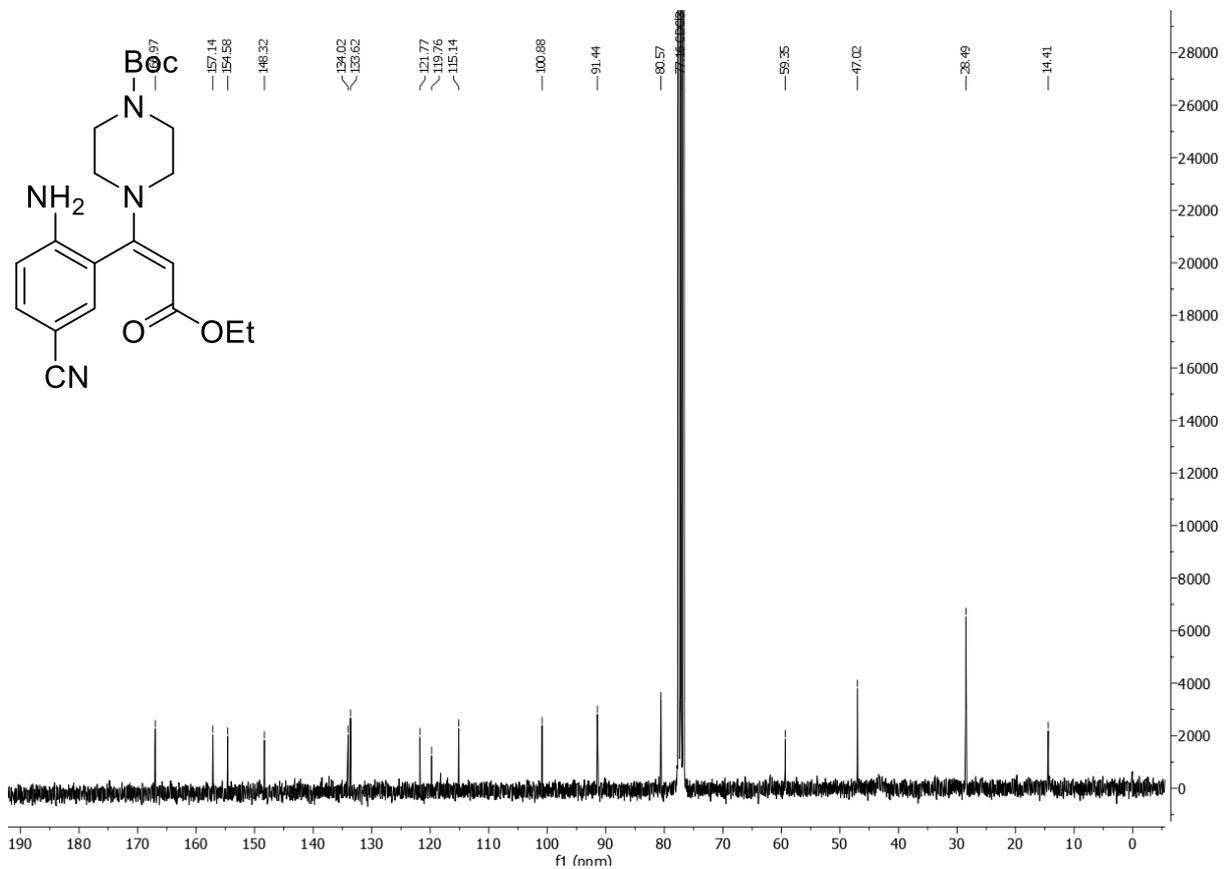
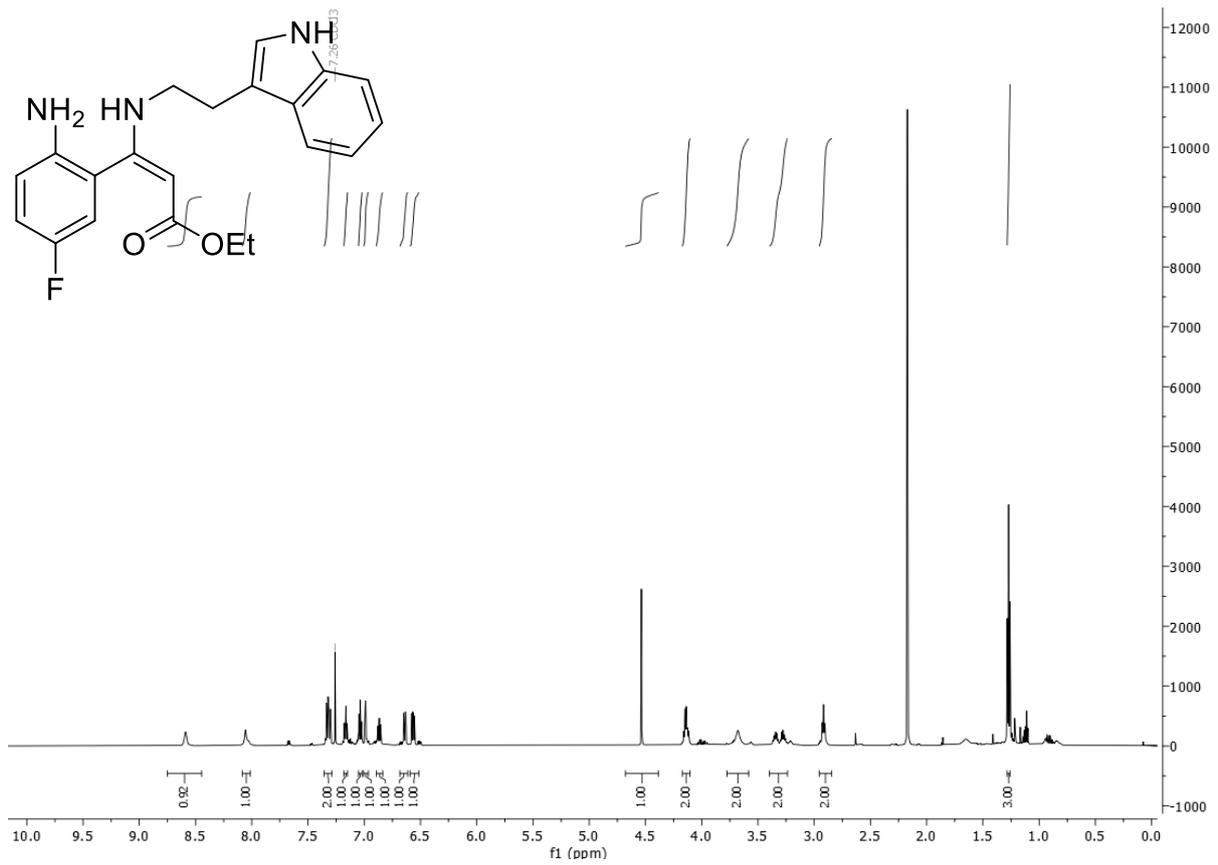
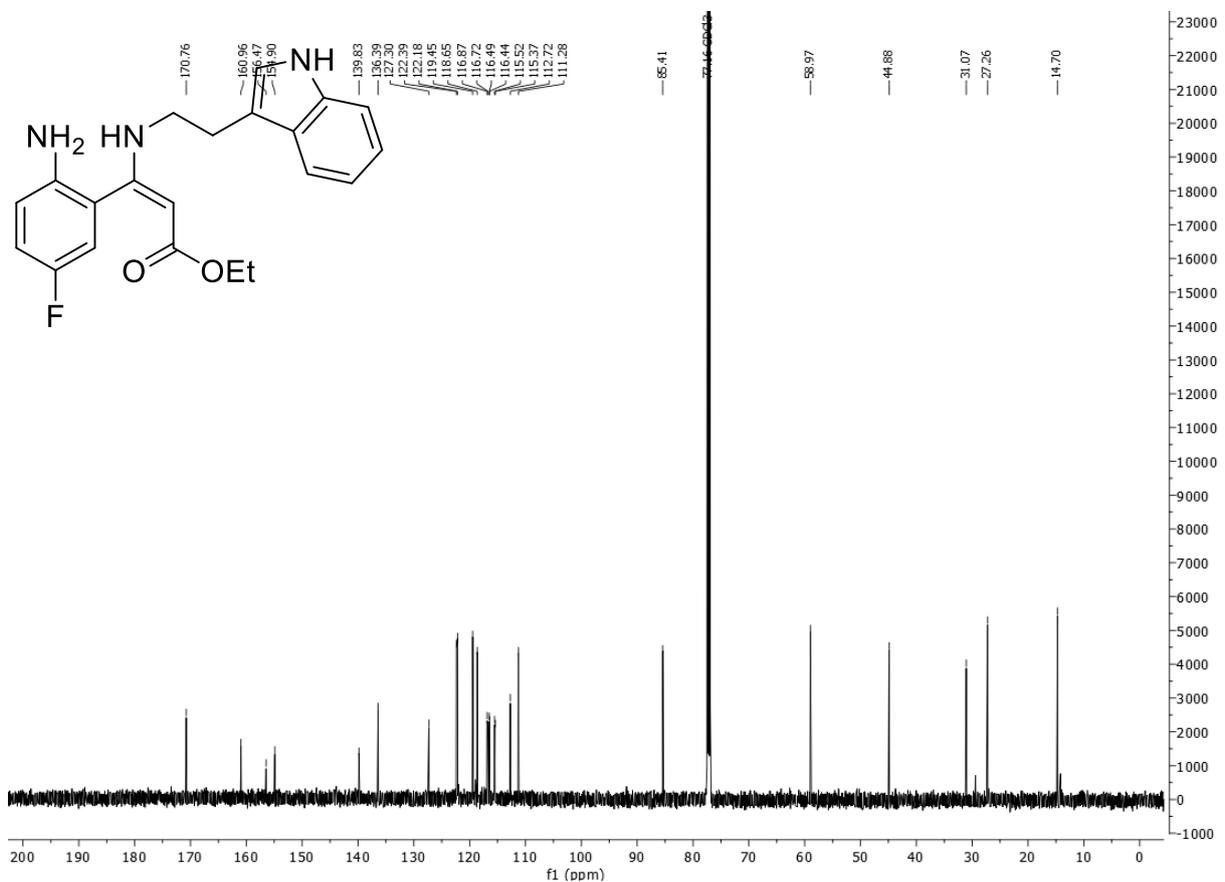


Abbildung 7.66: ¹³C-NMR-Spektrum von **17q** (151 MHz, CDCl₃, 298 K).

Abbildung 7.67: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17r** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).Abbildung 7.68: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **17r** (75 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Abbildung 7.69: ¹H-NMR-Spektrum von **17s** (600 MHz, CDCl₃, 298 K).Abbildung 7.70: ¹³C-NMR-Spektrum von **17s** (151 MHz, CDCl₃, 298 K).

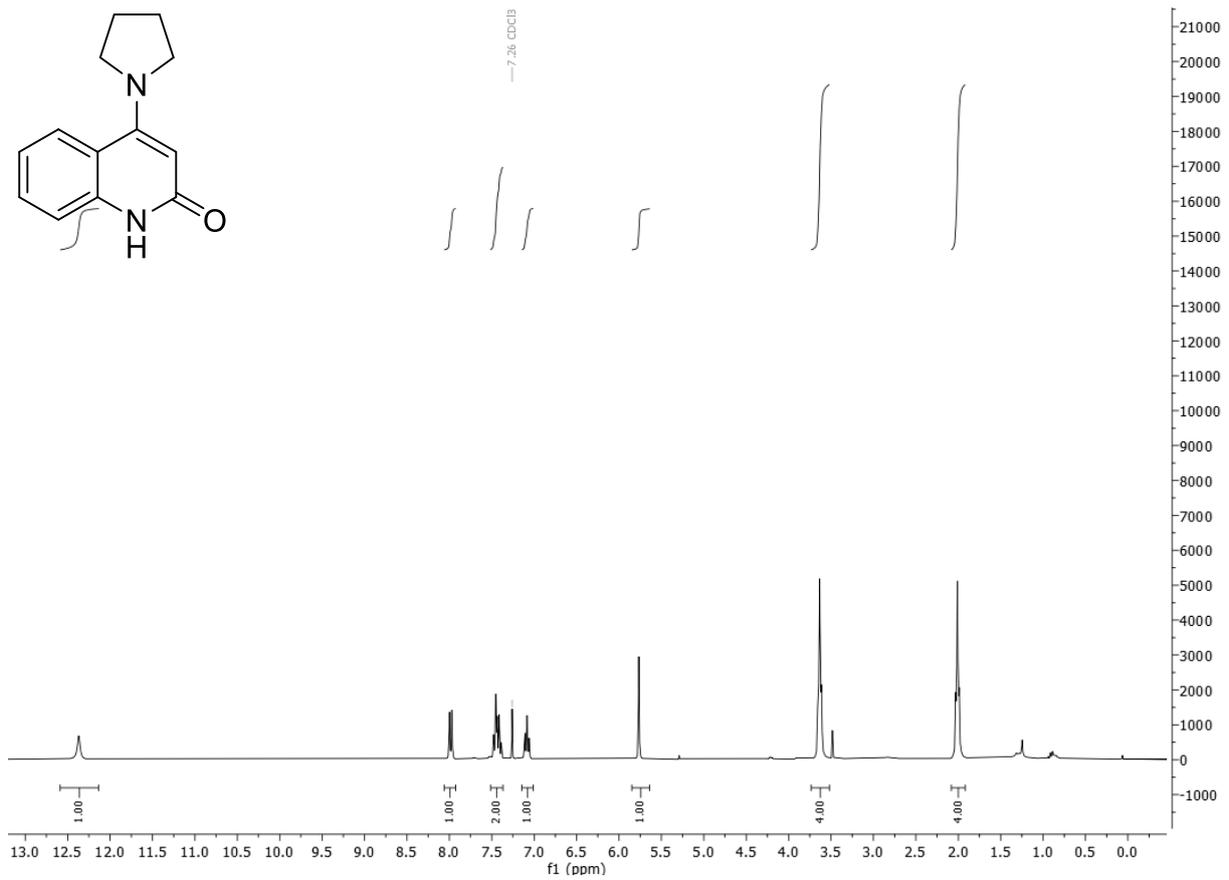


Abbildung 7.71: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18a** (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

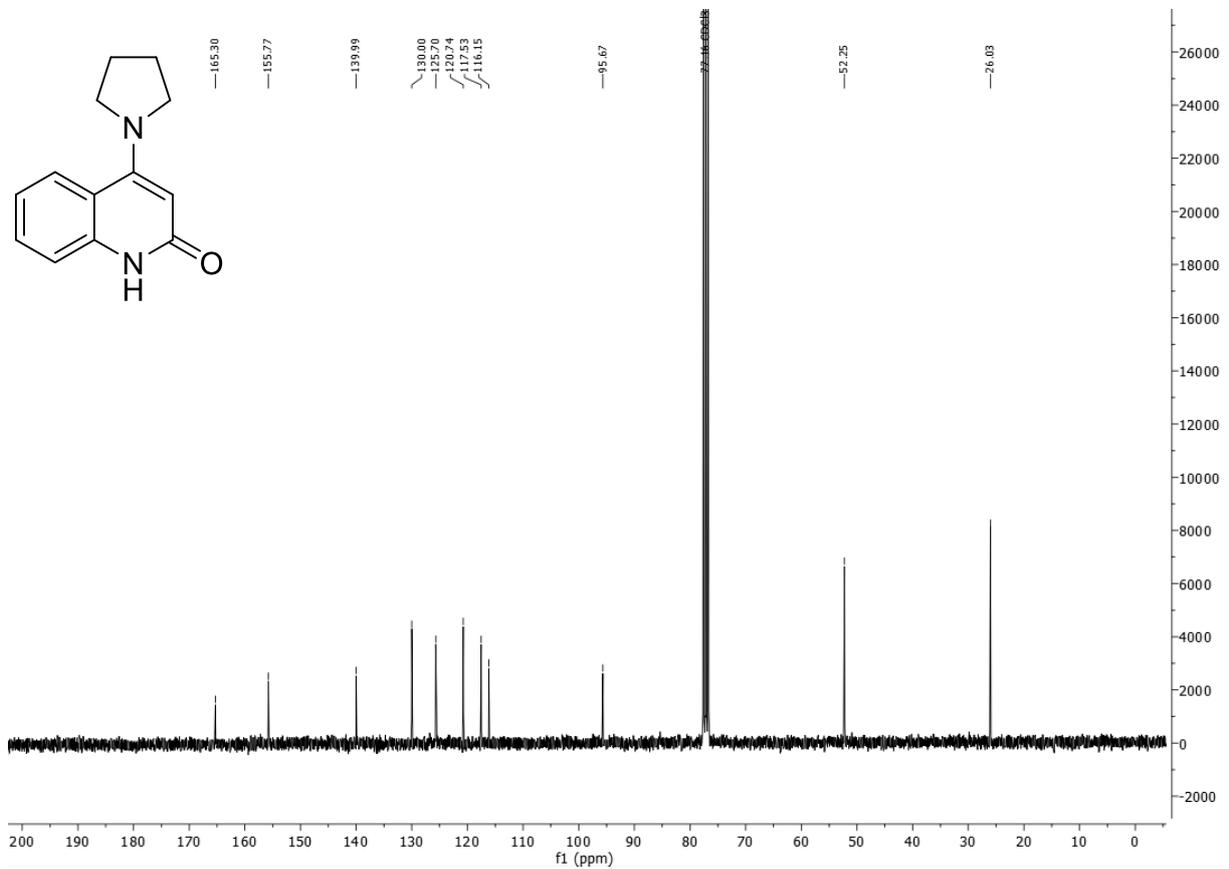
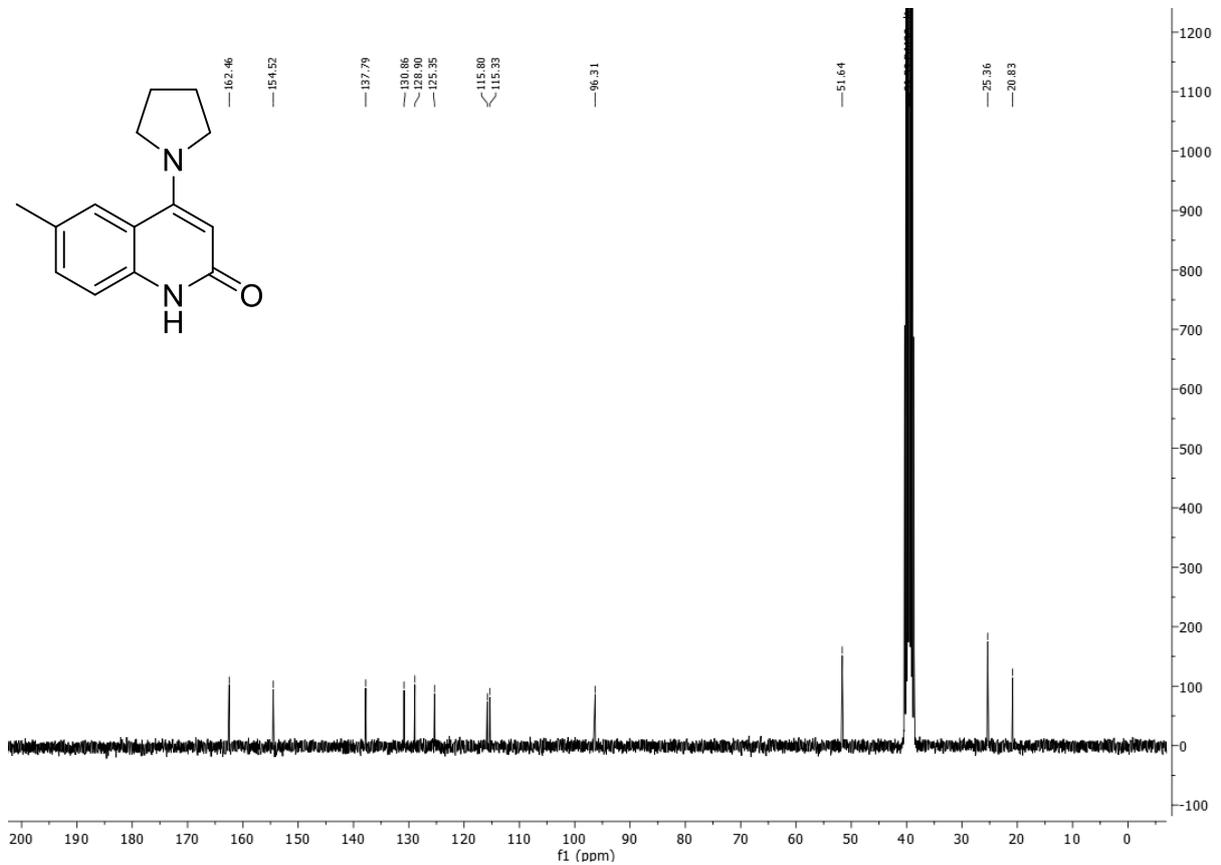
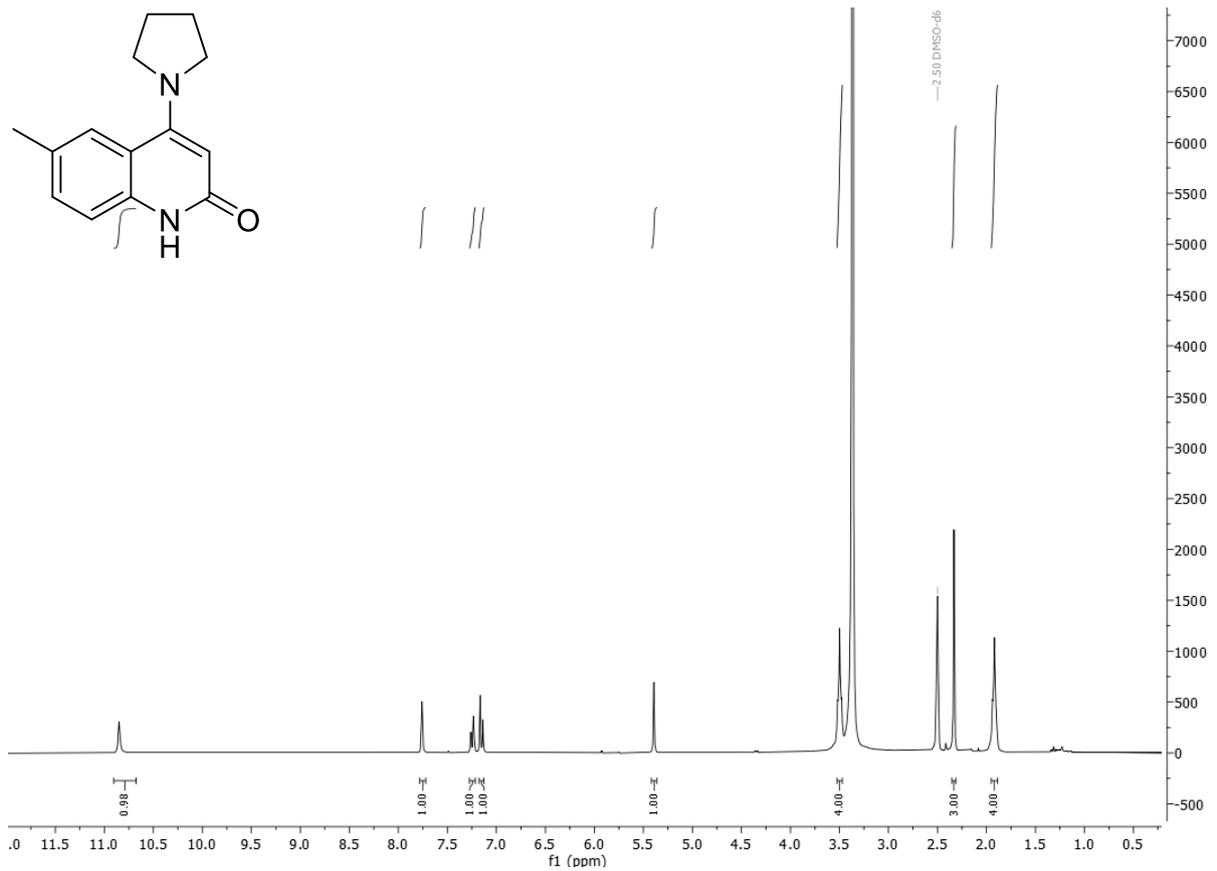
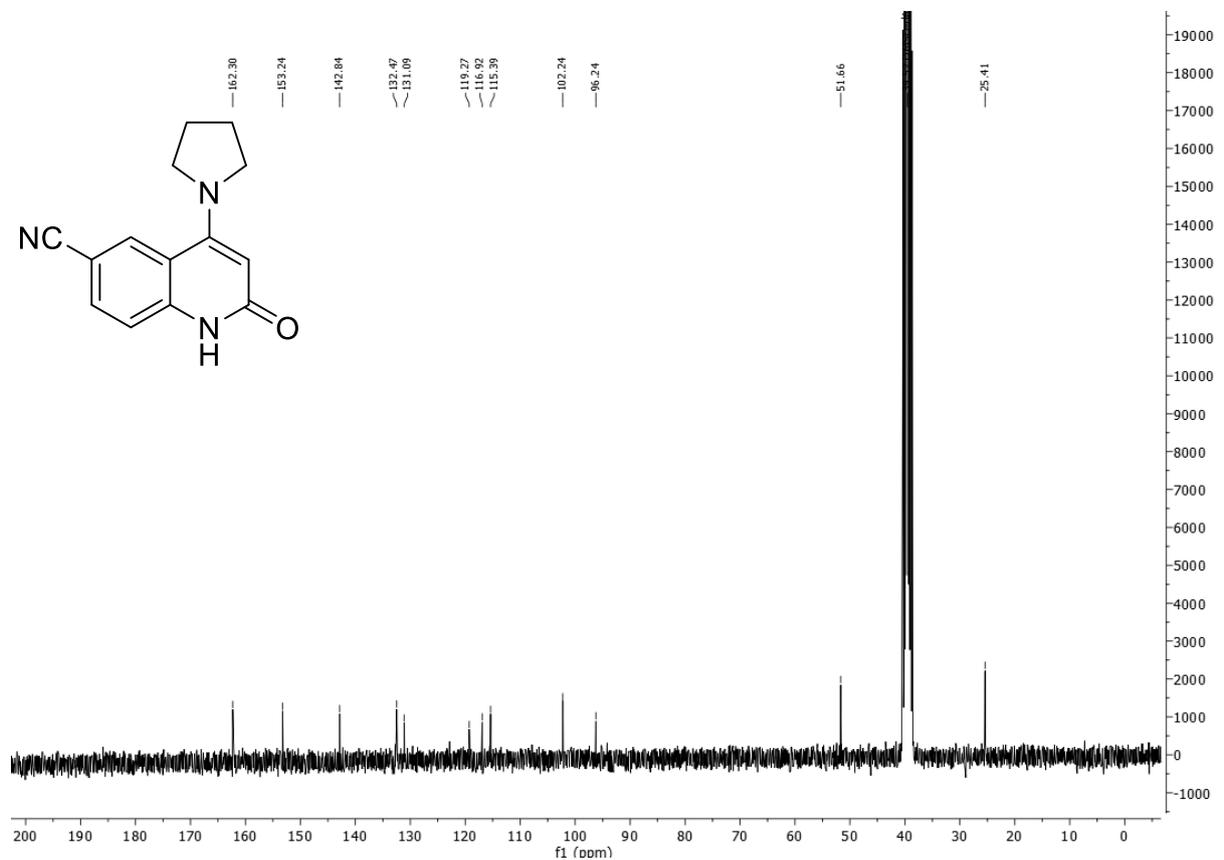
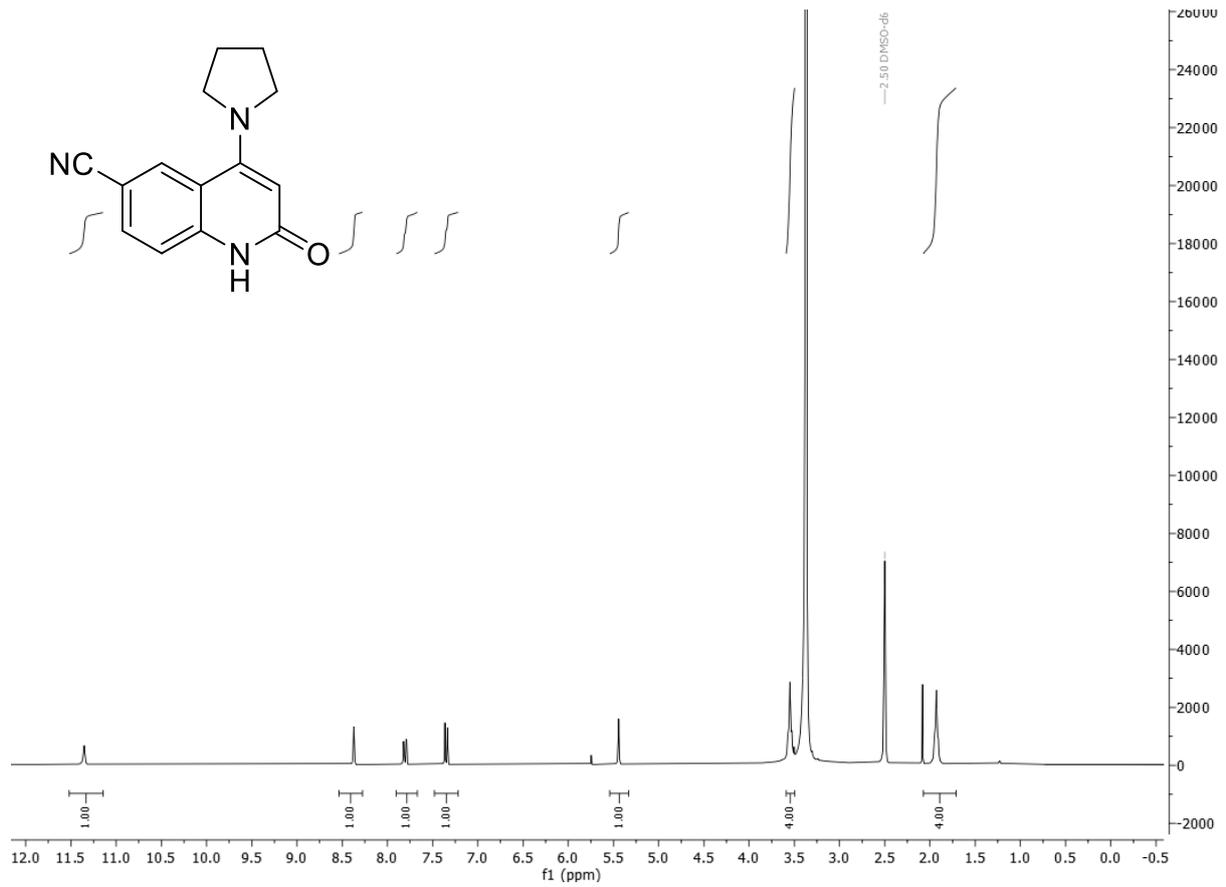
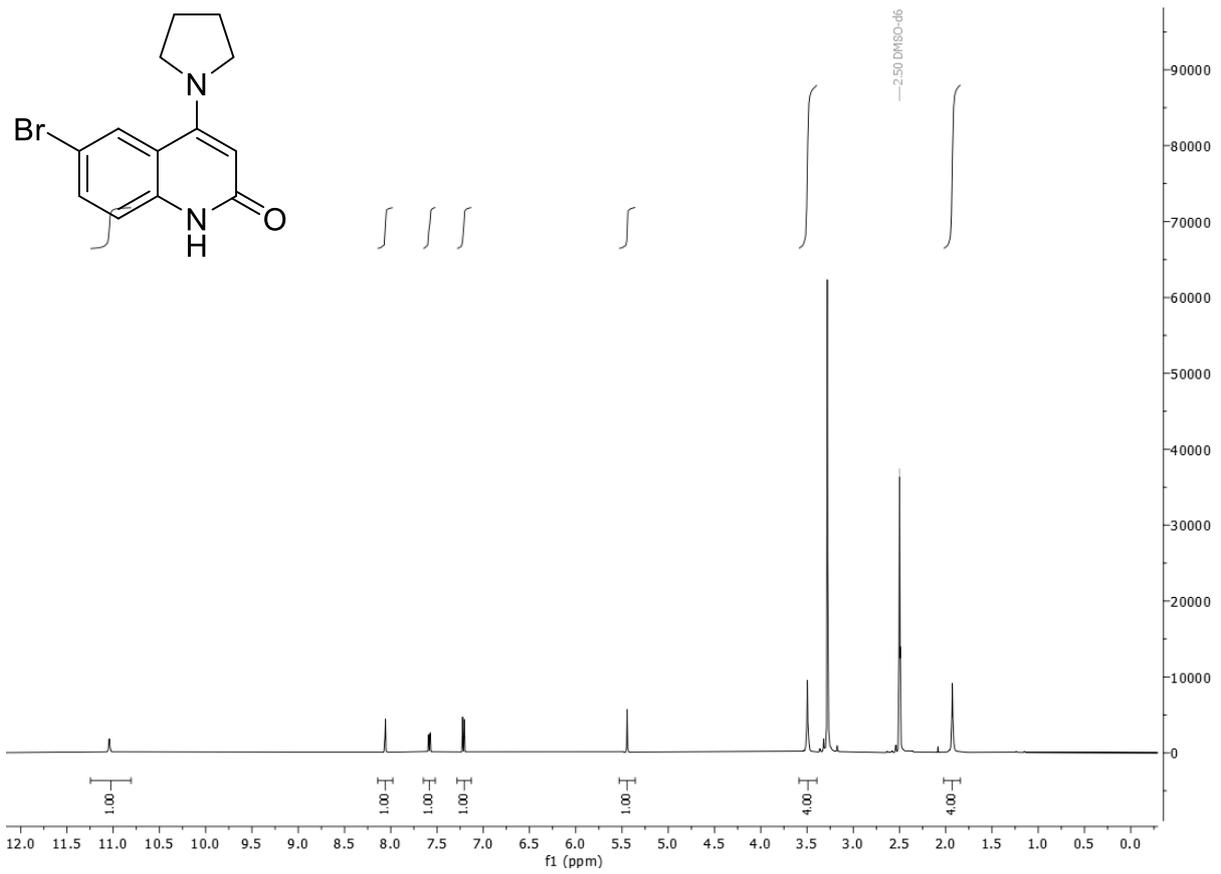
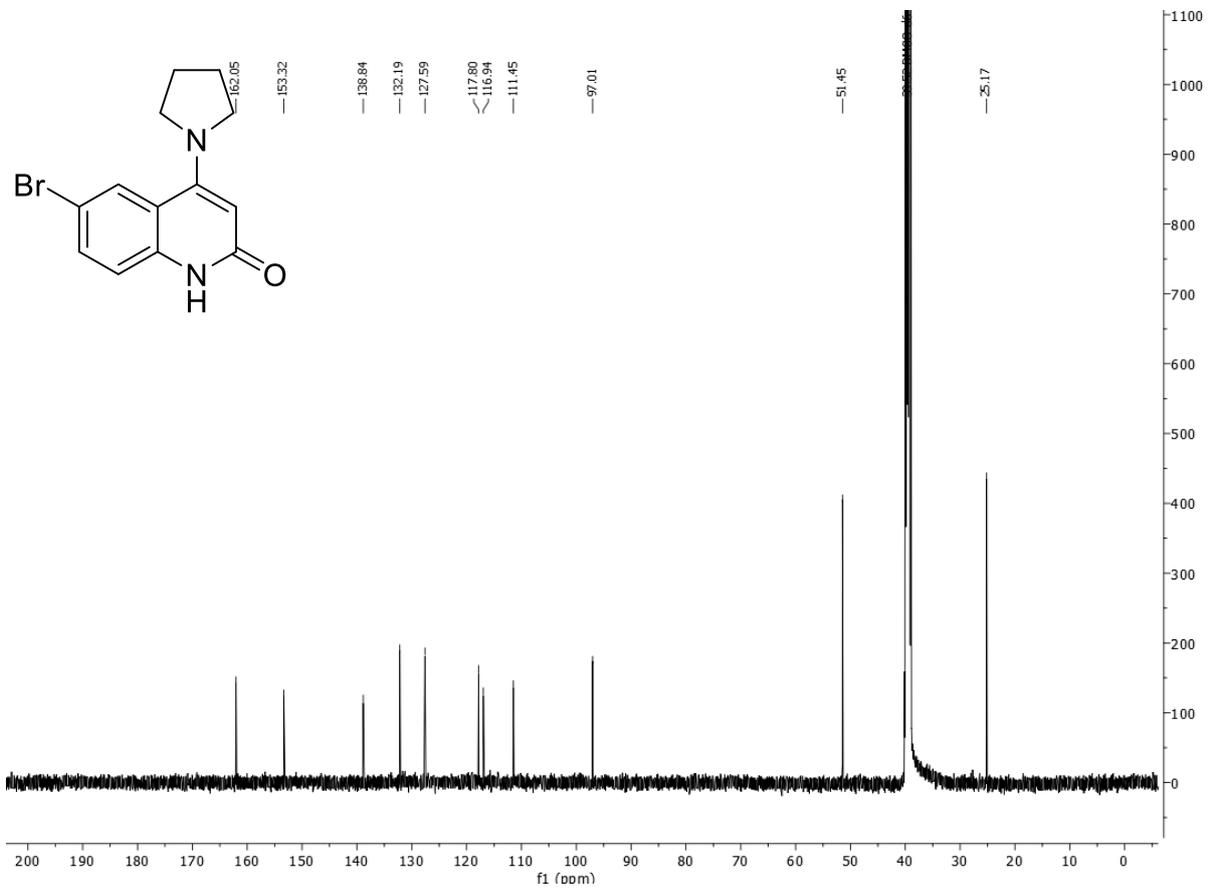


Abbildung 7.72: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **18a** (75 MHz, CDCl_3 , 298 K).





Abbildung 7.77: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18d** (500 MHz, DMSO- d_6 , 298 K).Abbildung 7.78: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **18d** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298 K).

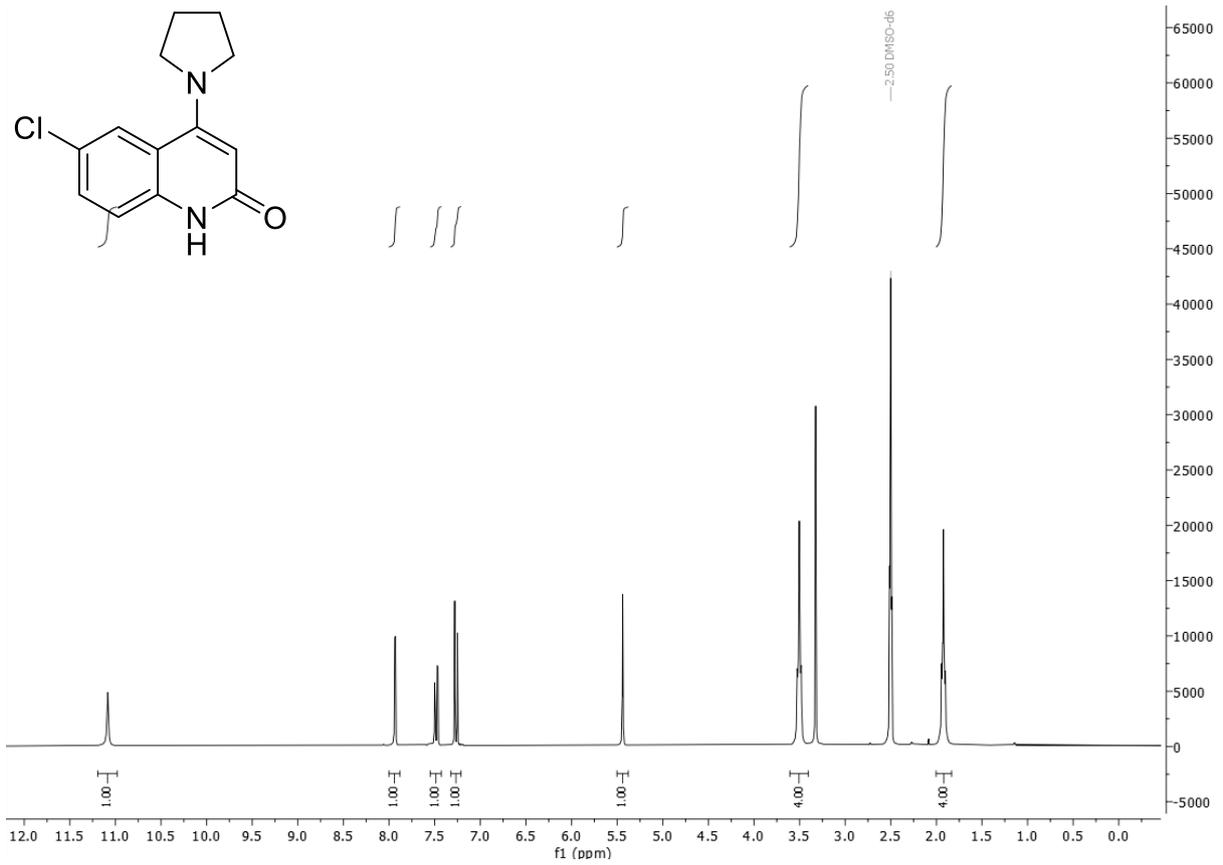


Abbildung 7.79: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18e** (300 MHz, DMSO-d_6 , 298 K).

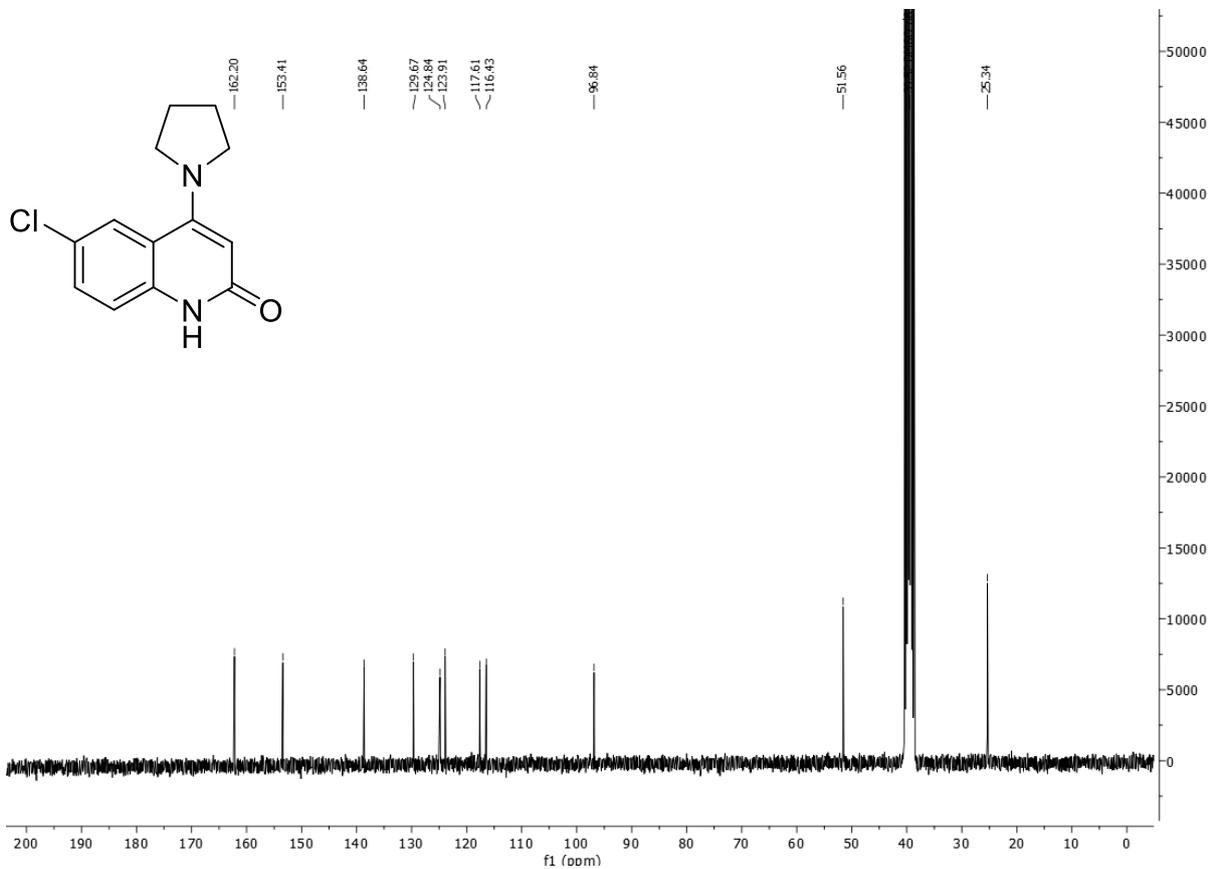


Abbildung 7.80: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **18e** (75 MHz, DMSO-d_6 , 298 K).

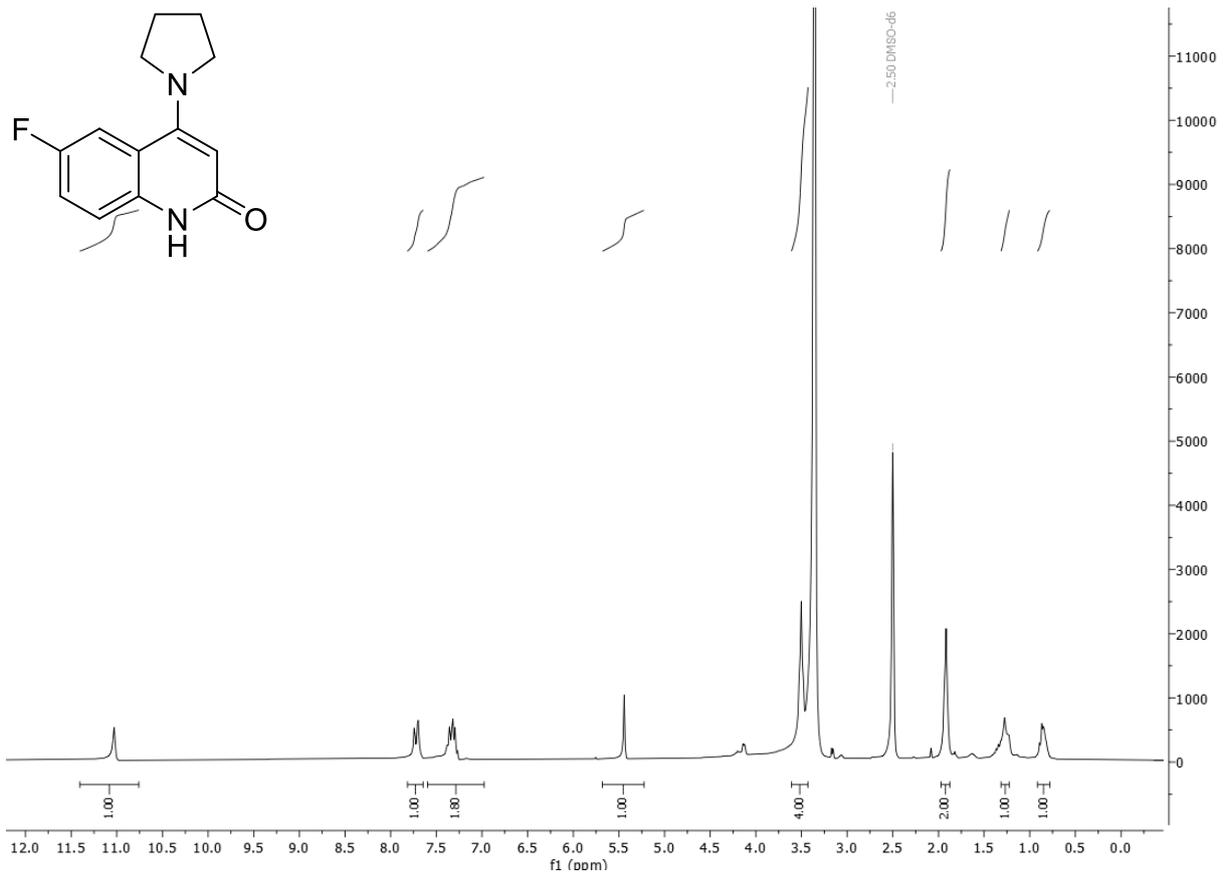


Abbildung 7.81: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18f** (300 MHz, DMSO-d_6 , 298 K).

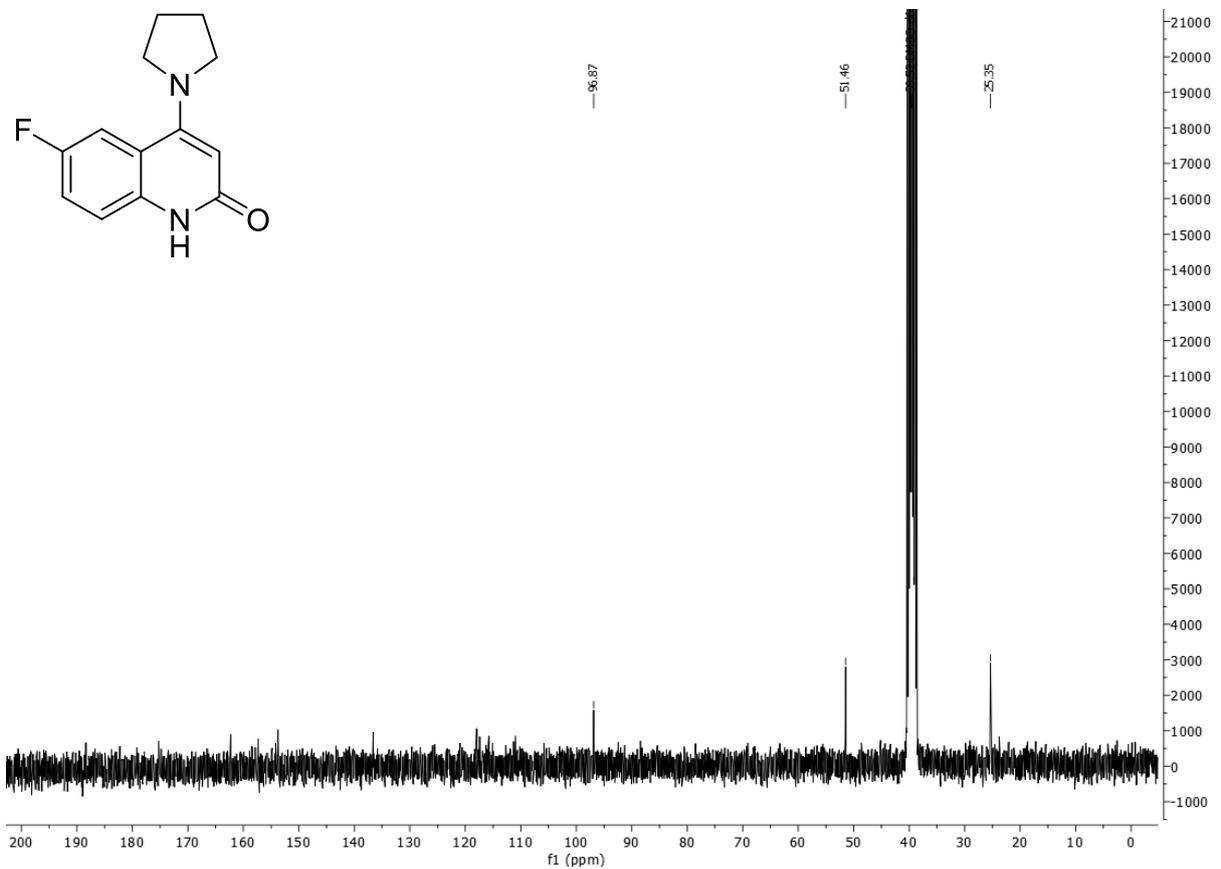
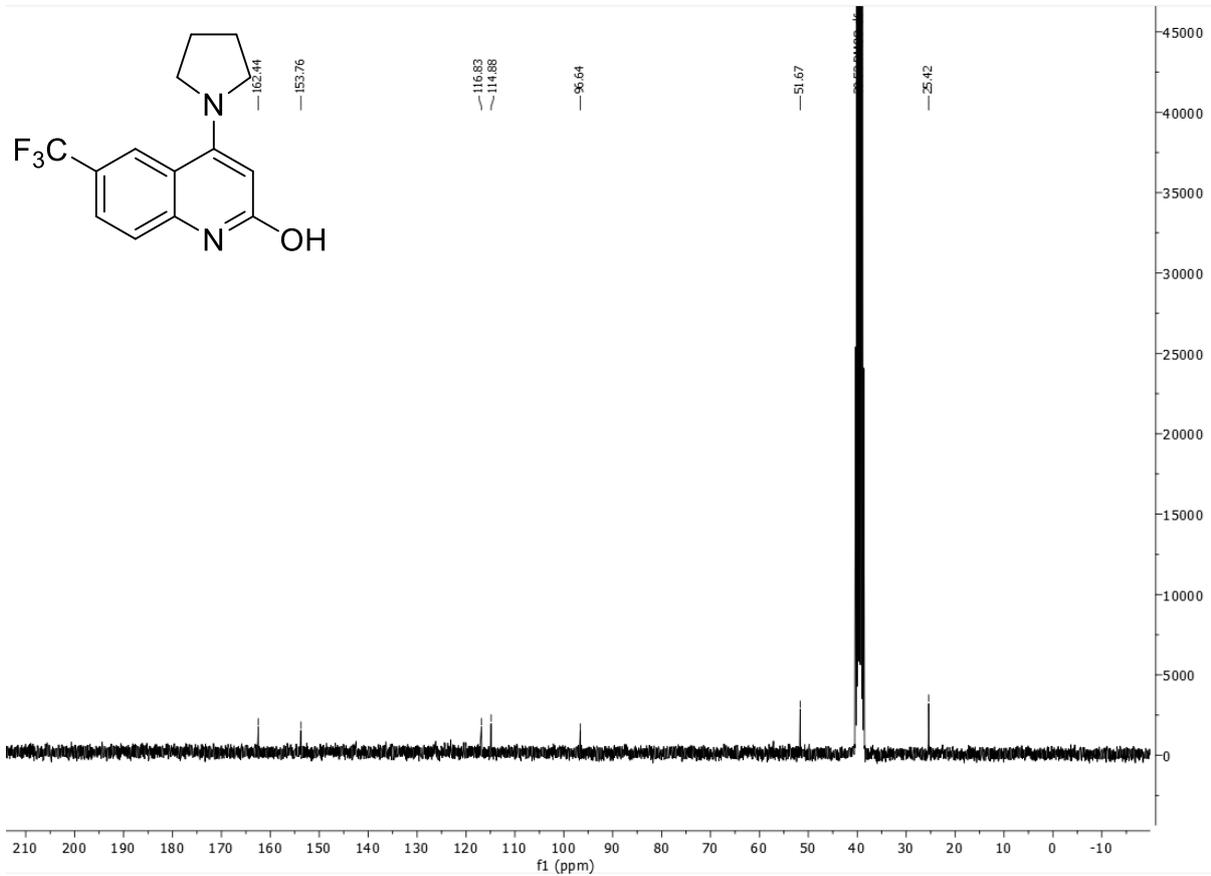
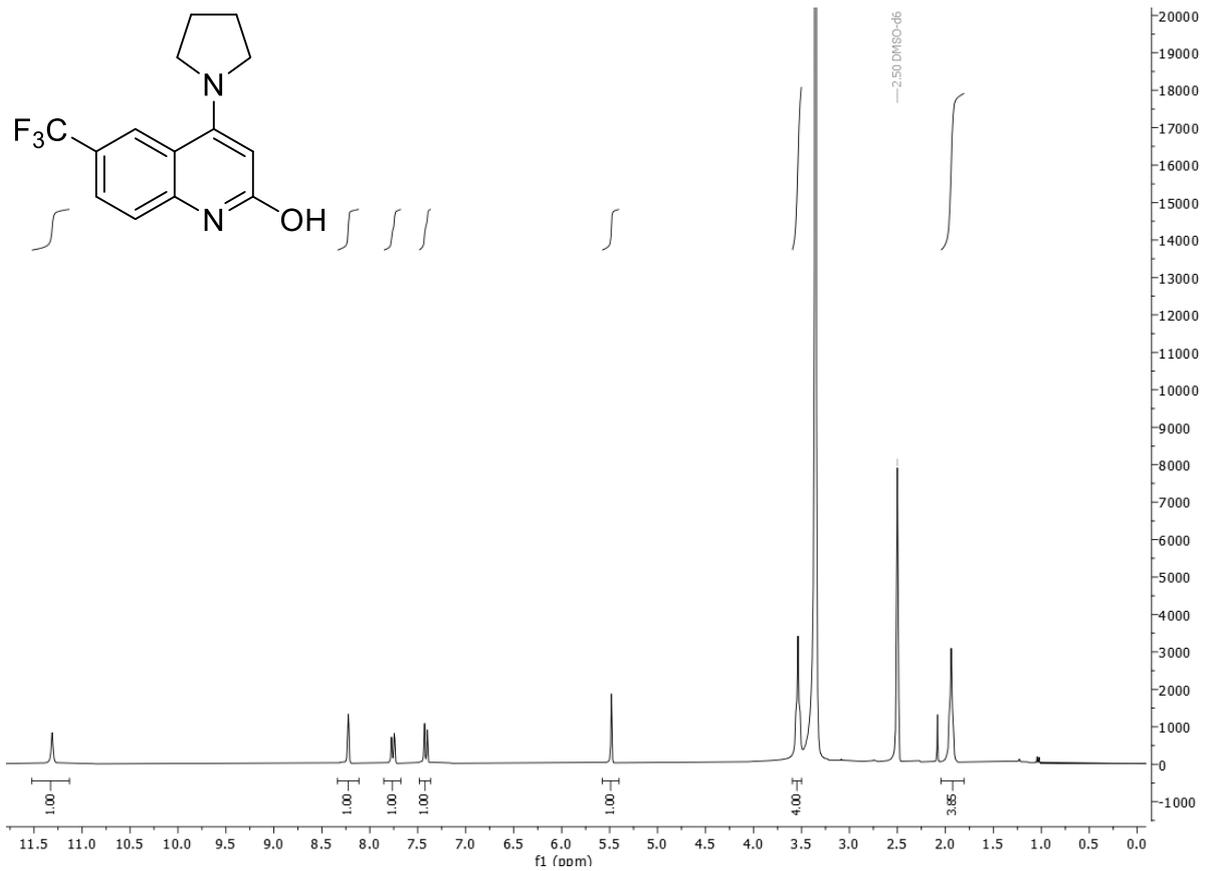


Abbildung 7.82: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **18f** (75 MHz, DMSO-d_6 , 298 K).



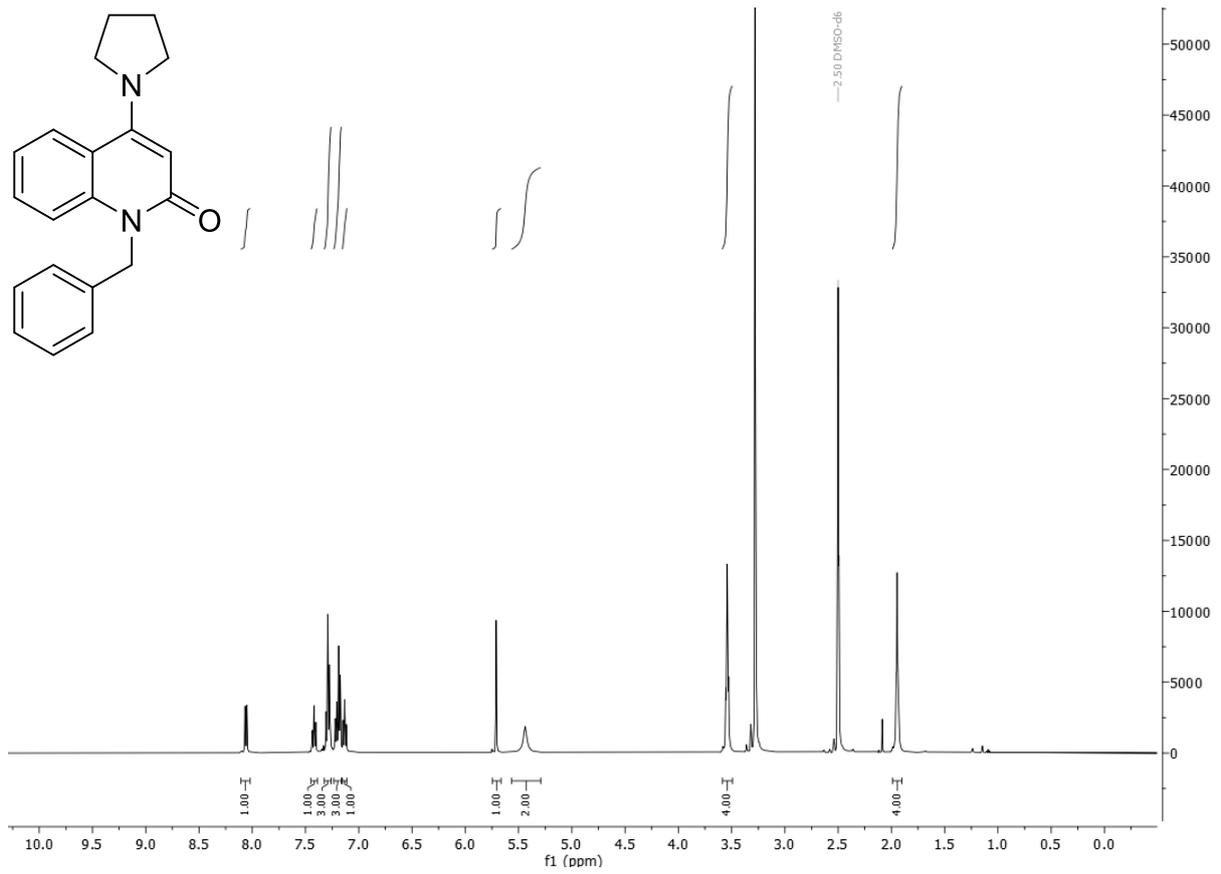


Abbildung 7.85: ¹H-NMR-Spektrum von **18h** (500 MHz, DMSO-d₆, 298 K).

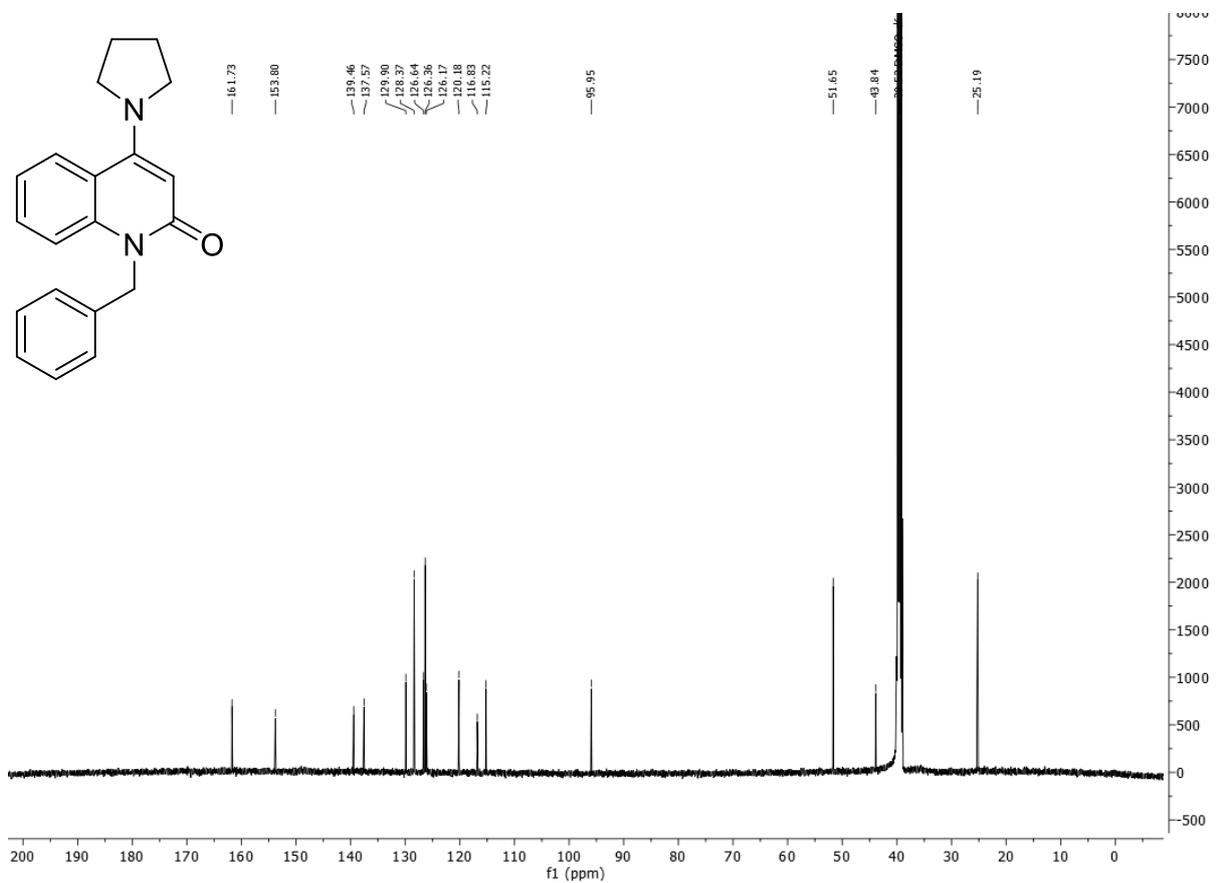


Abbildung 7.86: ¹³C-NMR-Spektrum von **18h** (126 MHz, DMSO-d₆, 298 K).

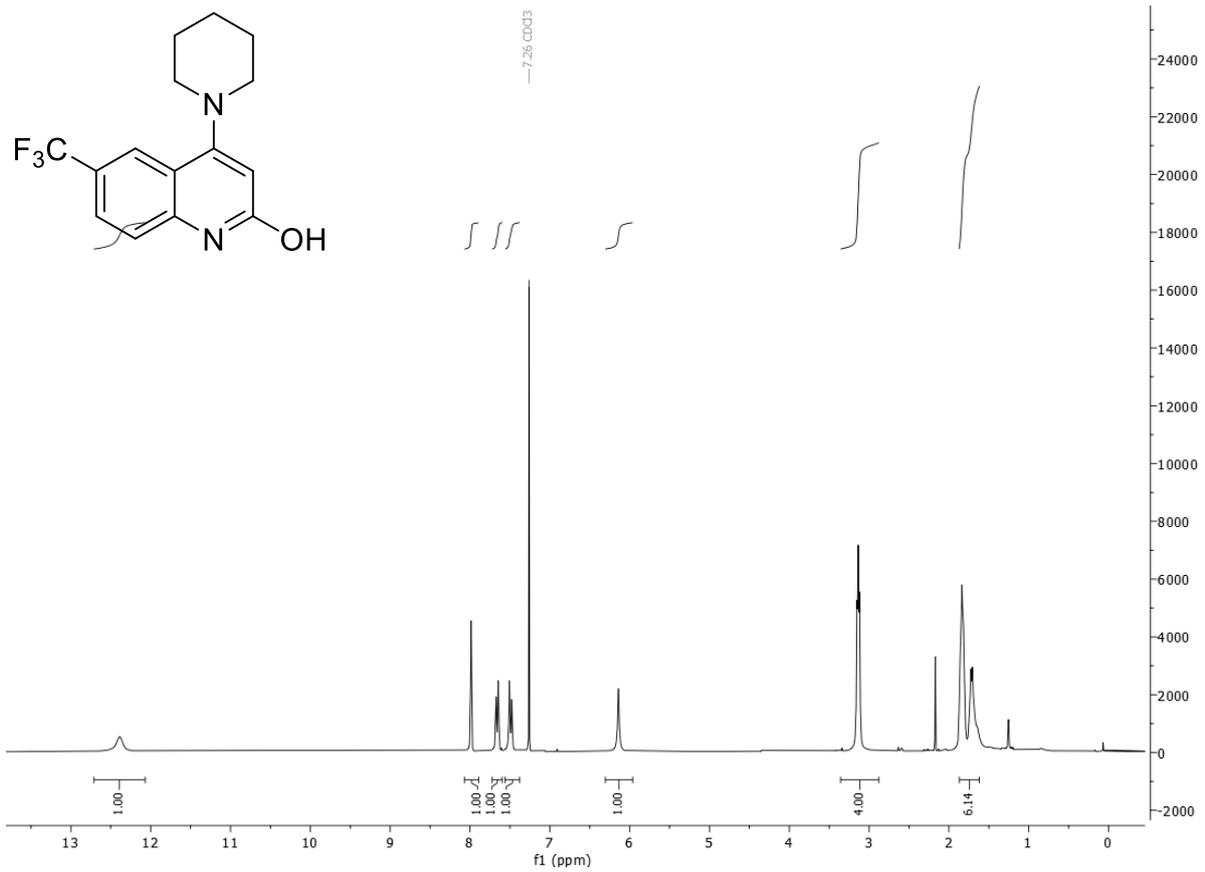


Abbildung 7.87: ¹H-NMR-Spektrum von **18i** (300 MHz, CDCl₃, 298 K).

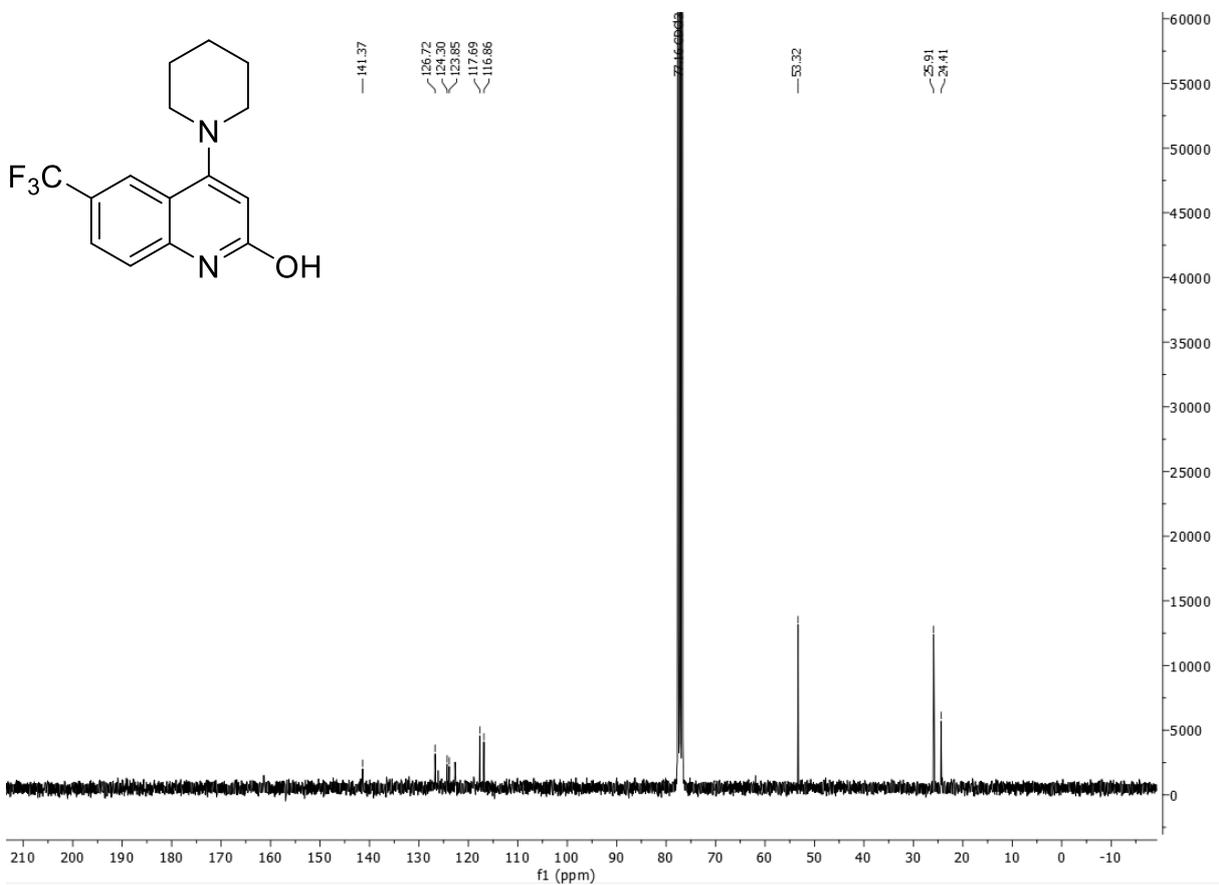
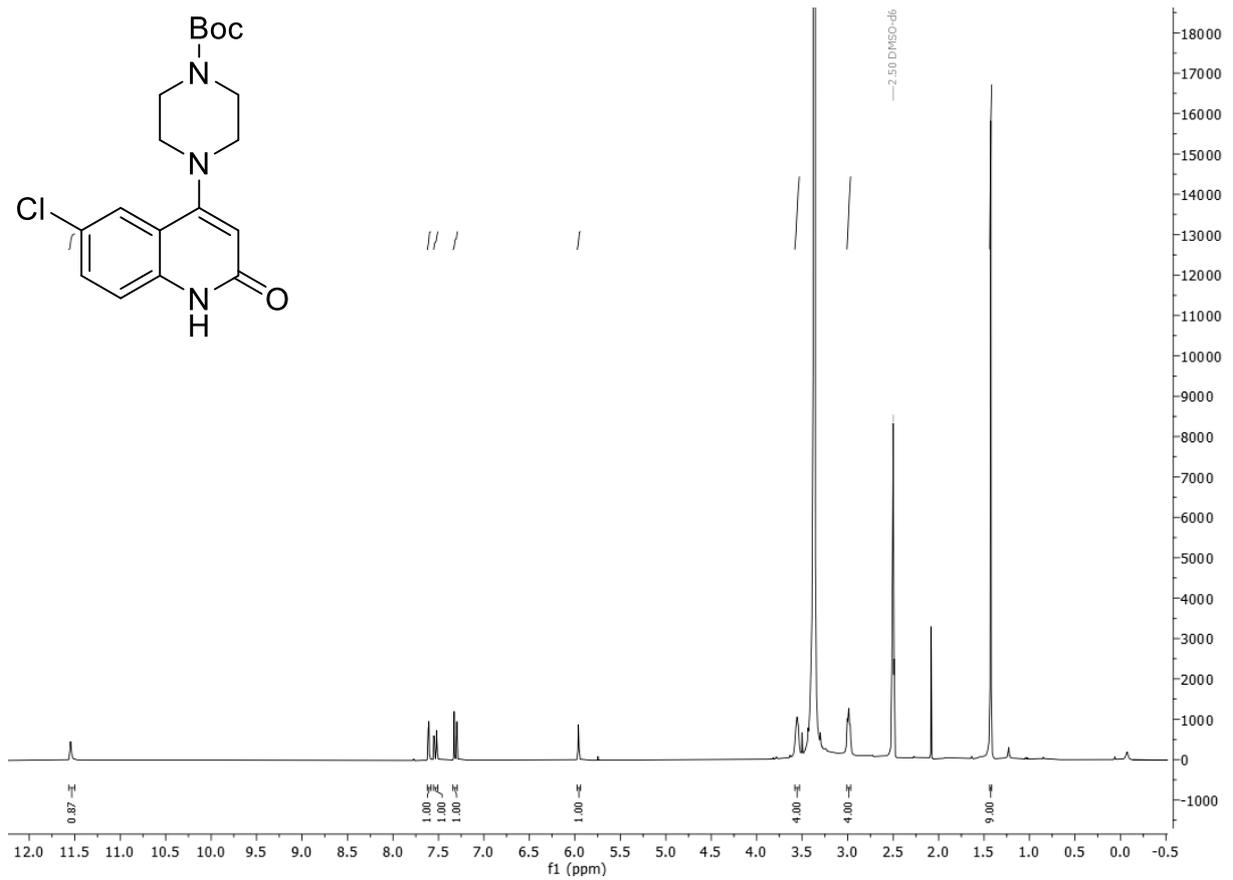
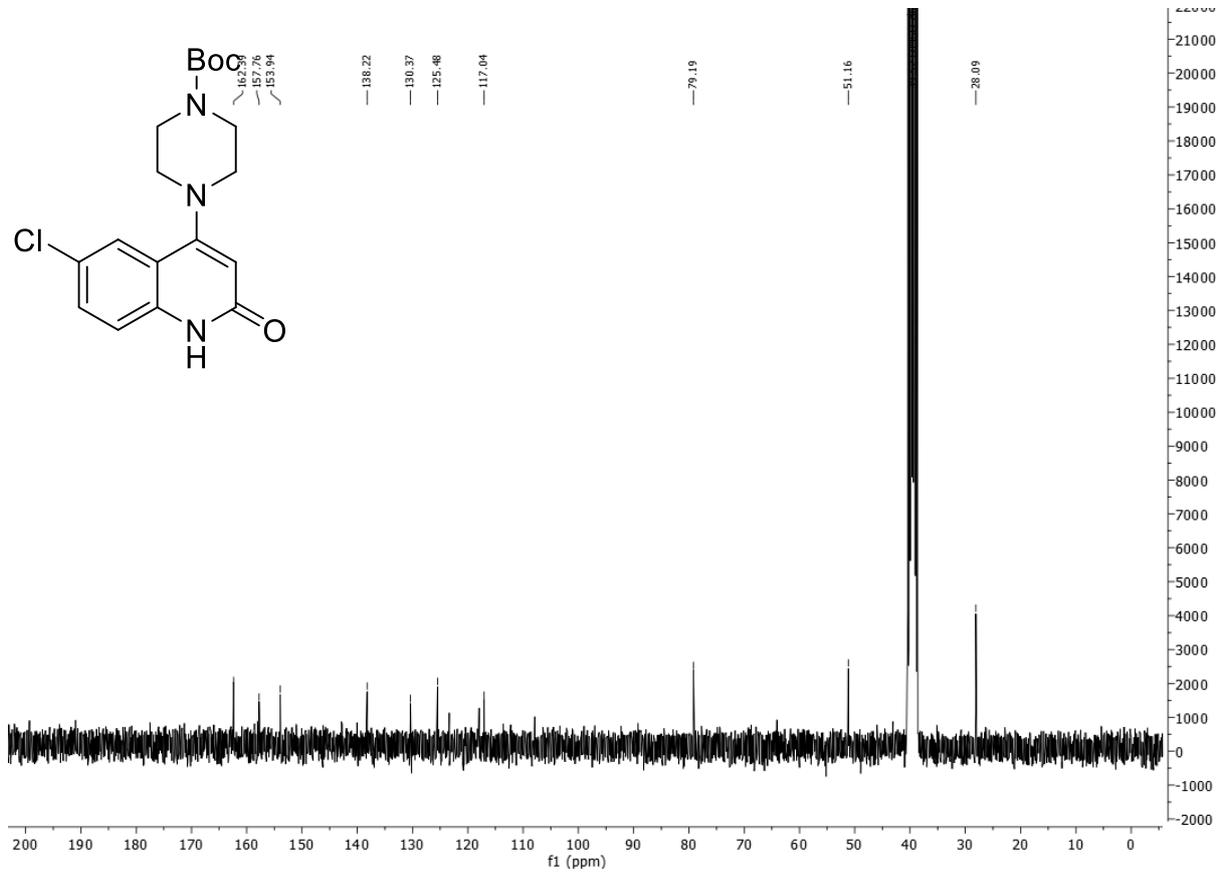
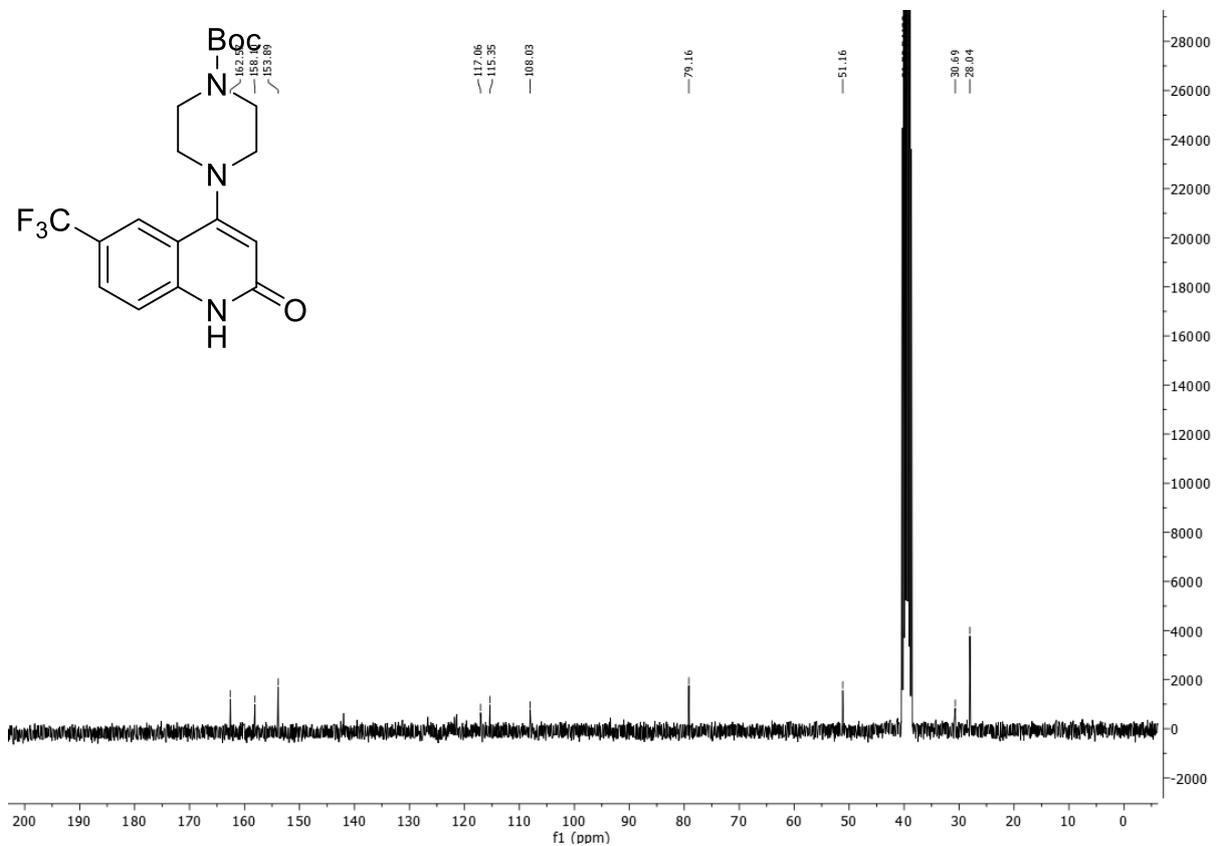
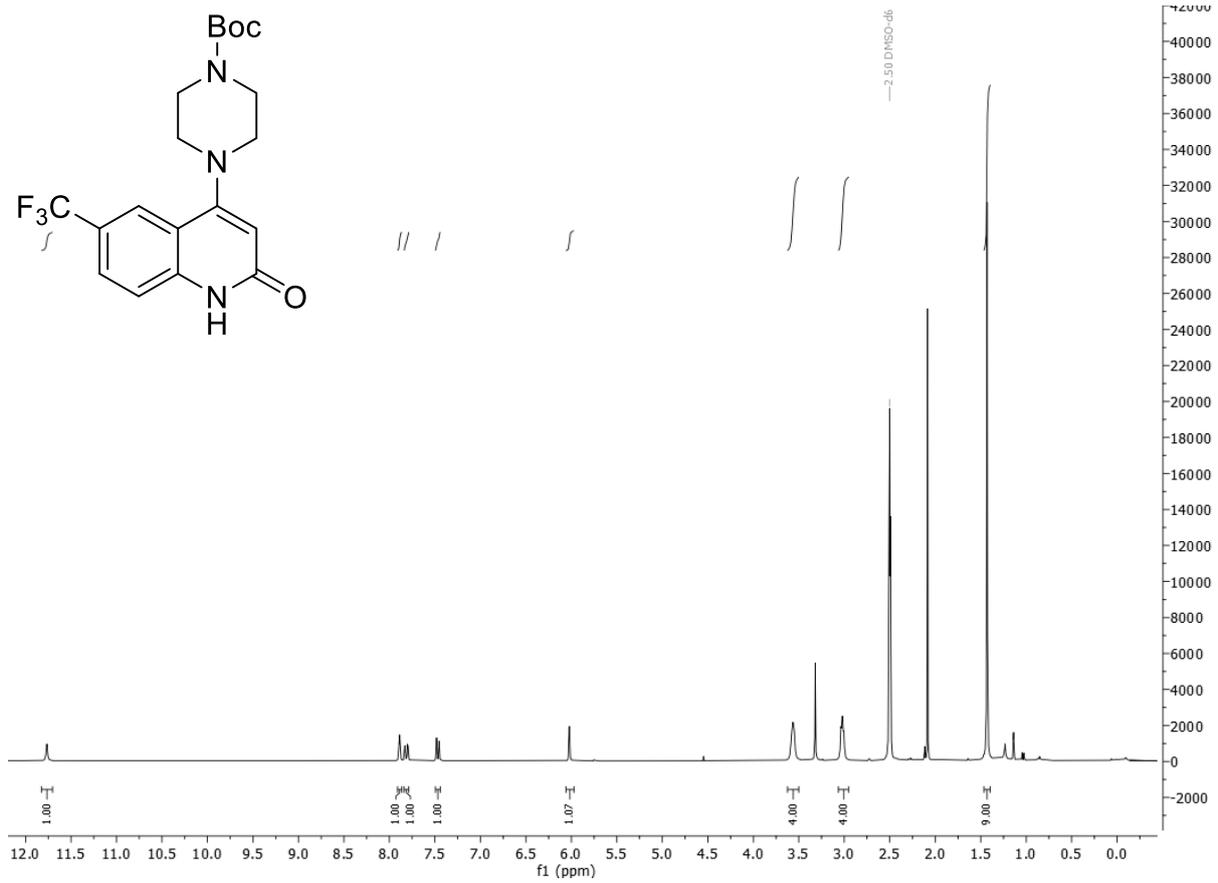
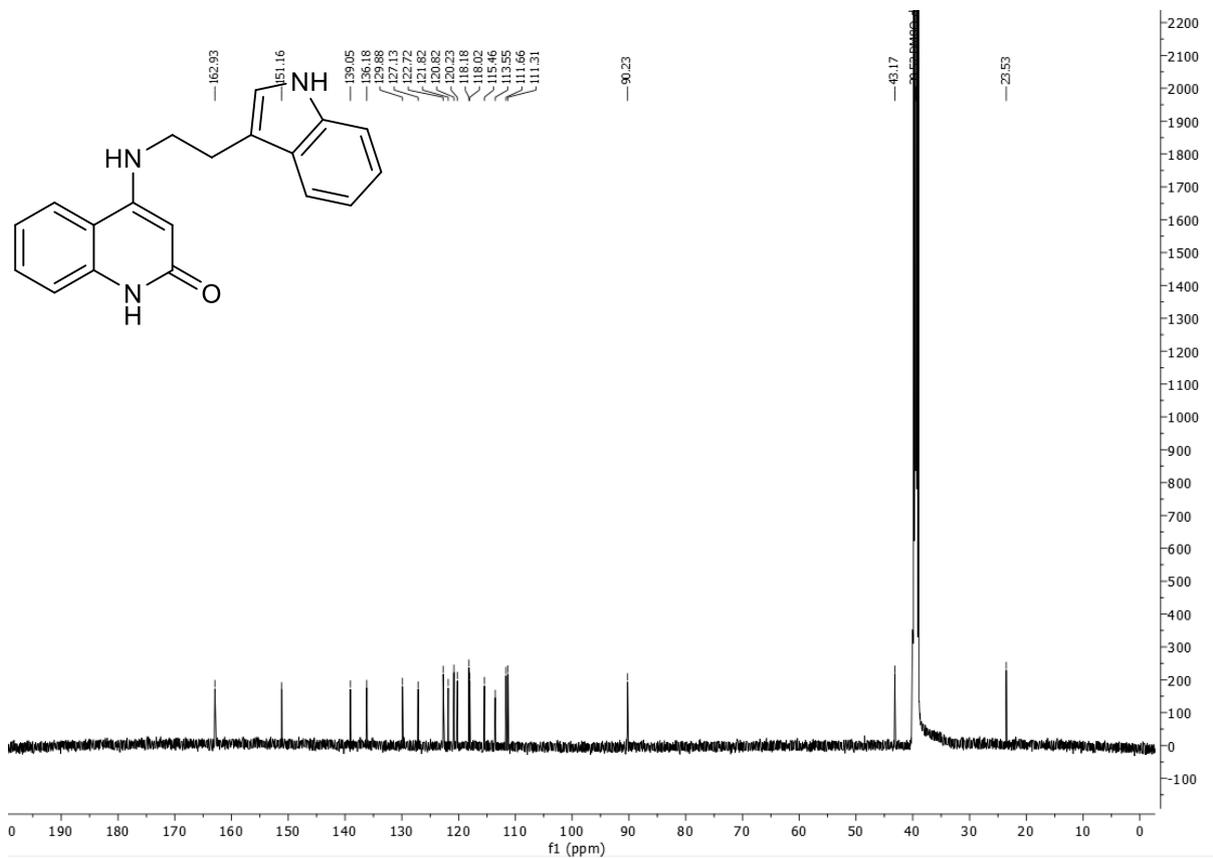
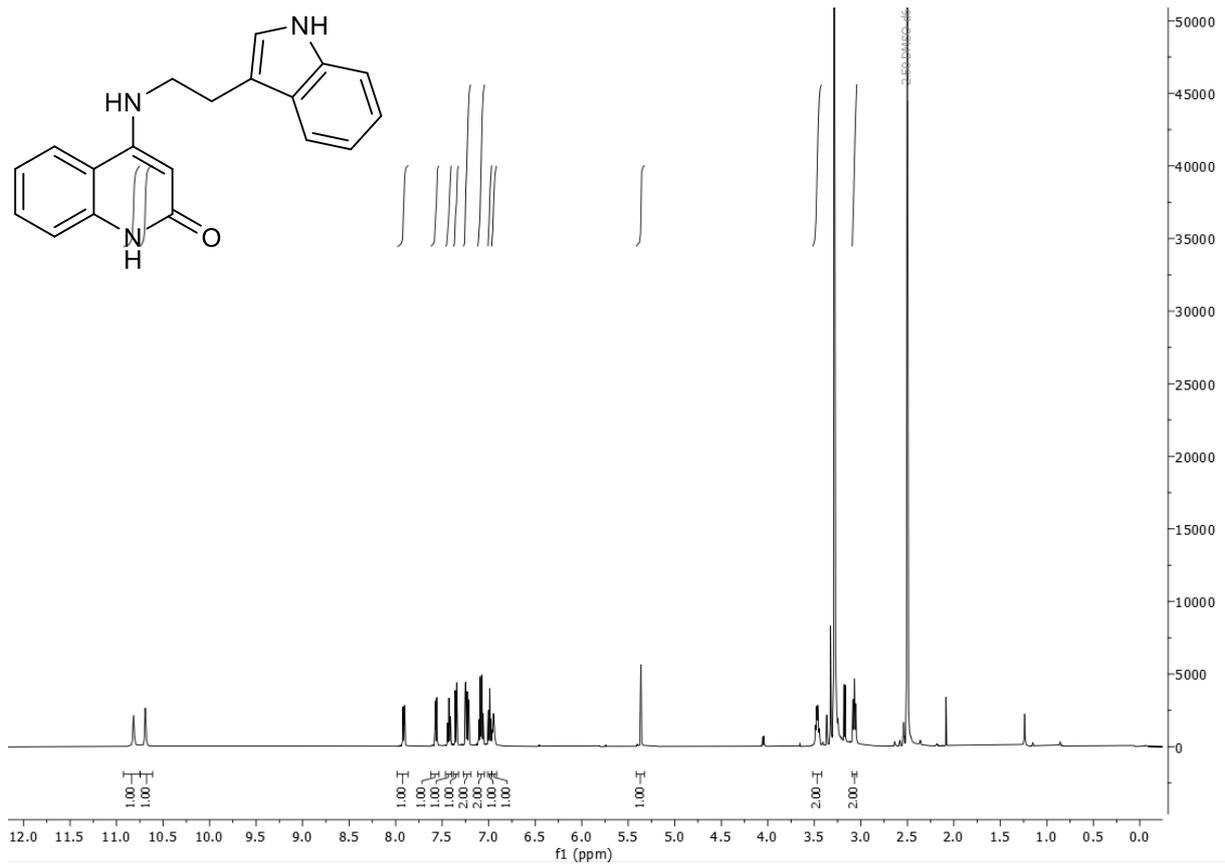


Abbildung 7.88: ¹³C-NMR-Spektrum von **18i** (75 MHz, CDCl₃, 298 K).

Abbildung 7.90: ¹H-NMR-Spektrum von **18j** (300 MHz, DMSO-d₆, 298 K).Abbildung 7.89: ¹³C-NMR-Spektrum von **18j** (75 MHz, DMSO-d₆, 298 K).





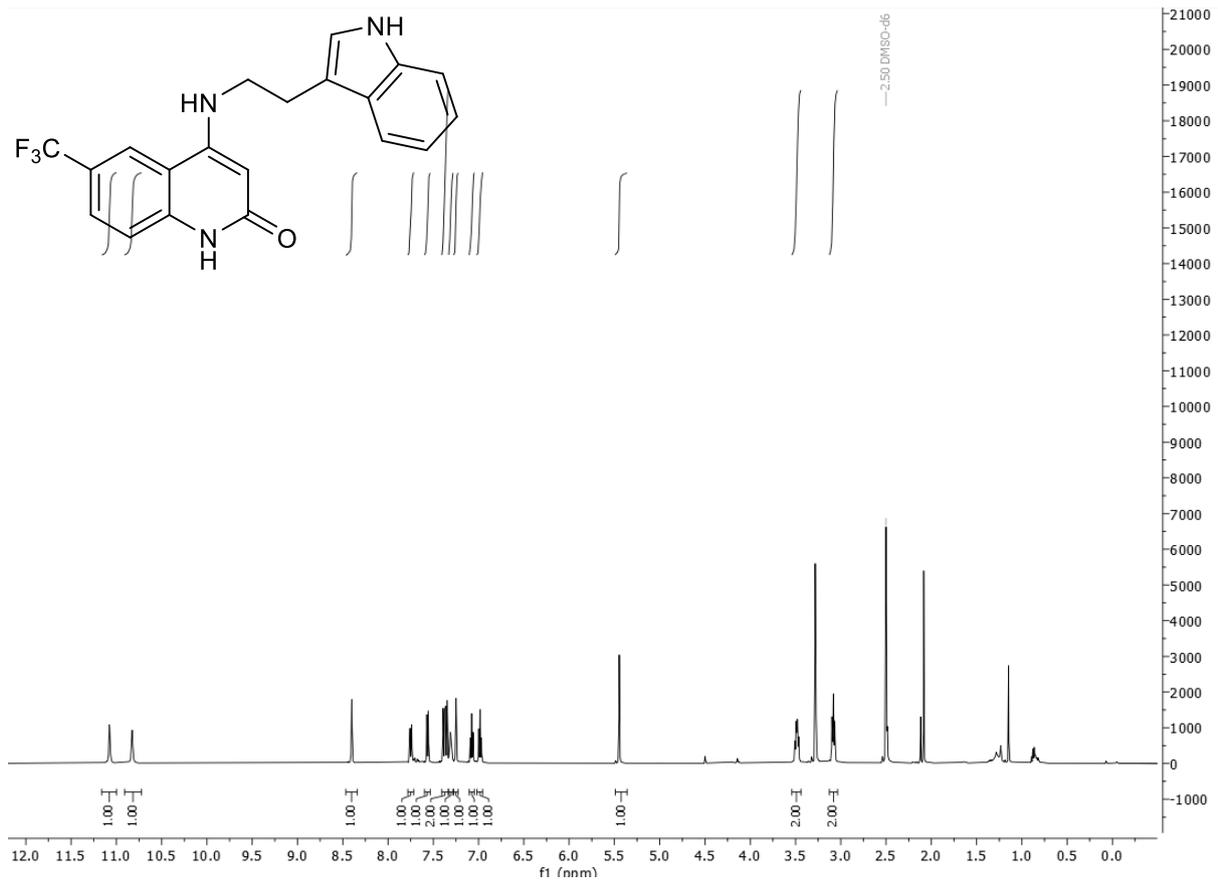


Abbildung 7.95: ¹H-NMR-Spektrum von **18m** (500 MHz, DMSO-d₆, 298 K).

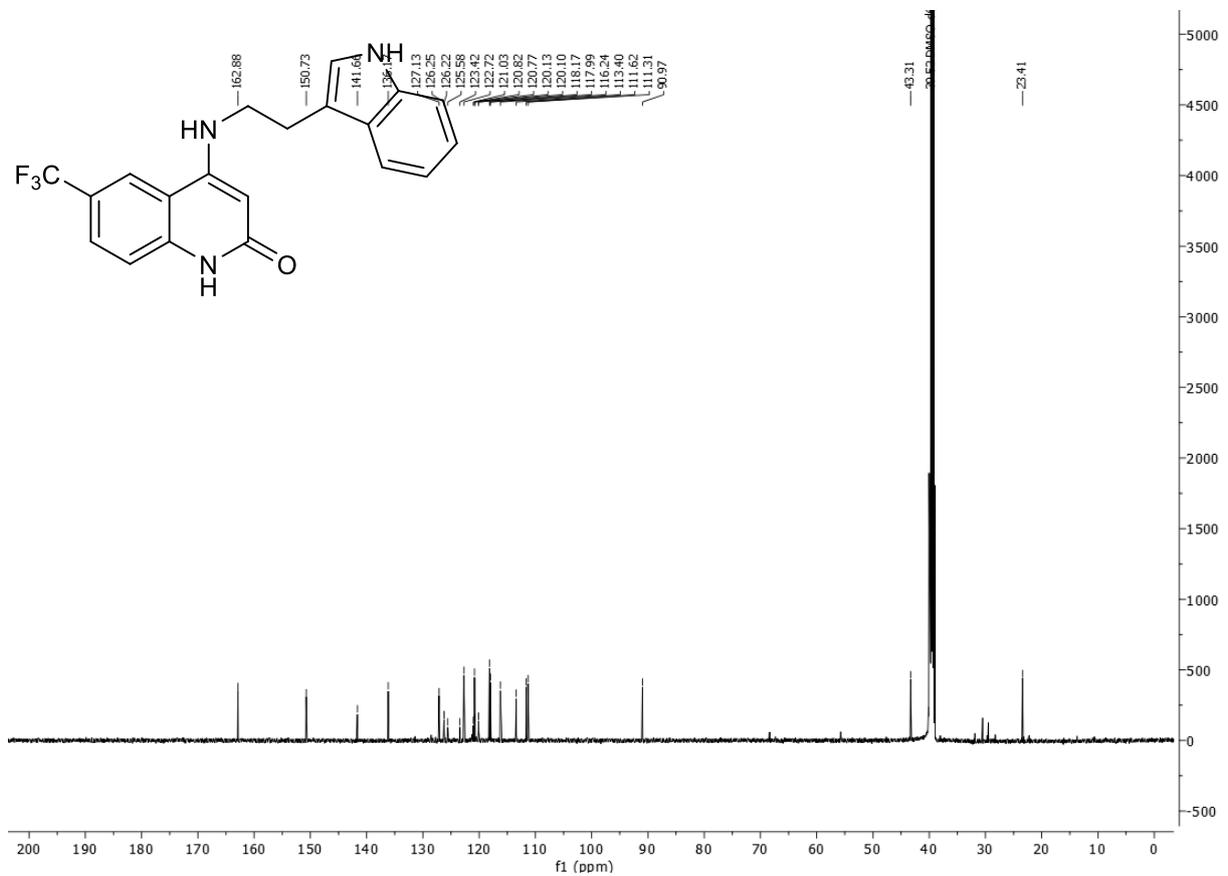
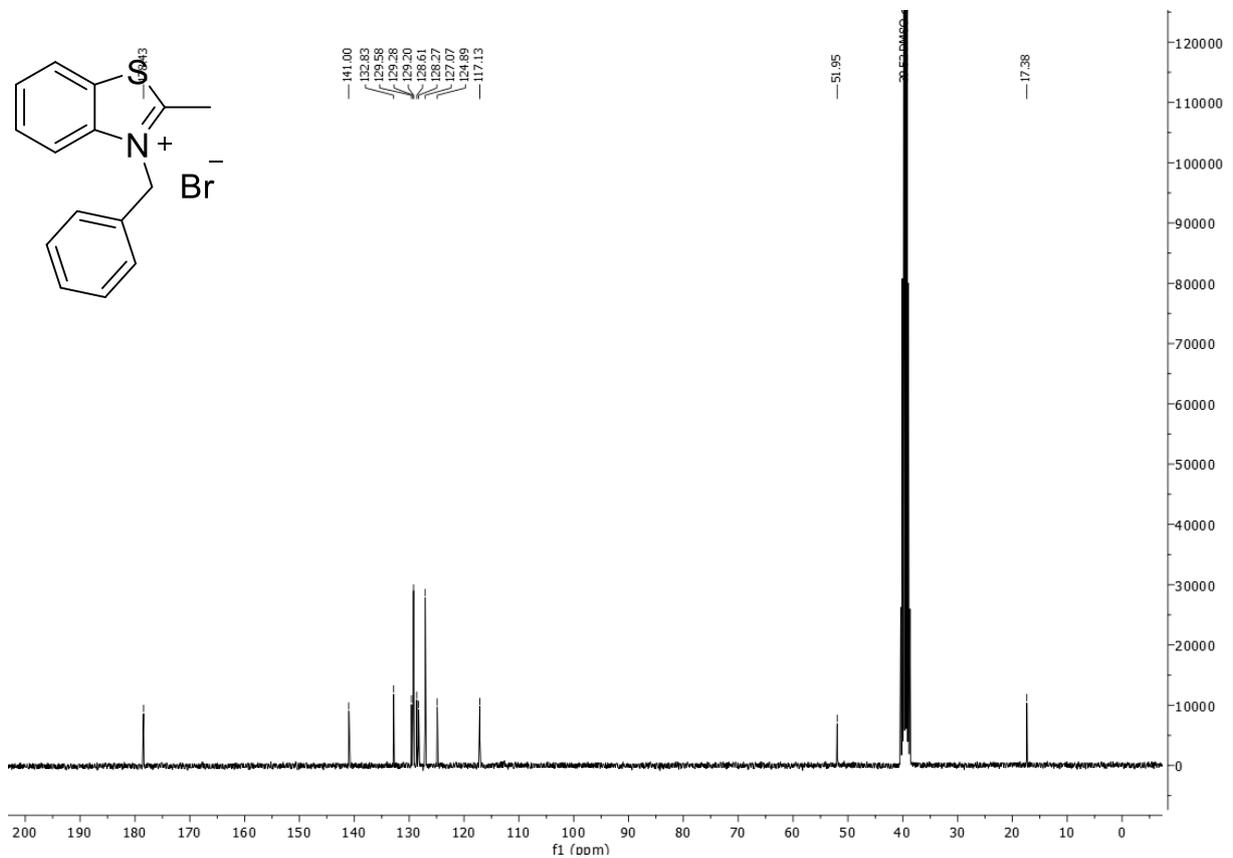
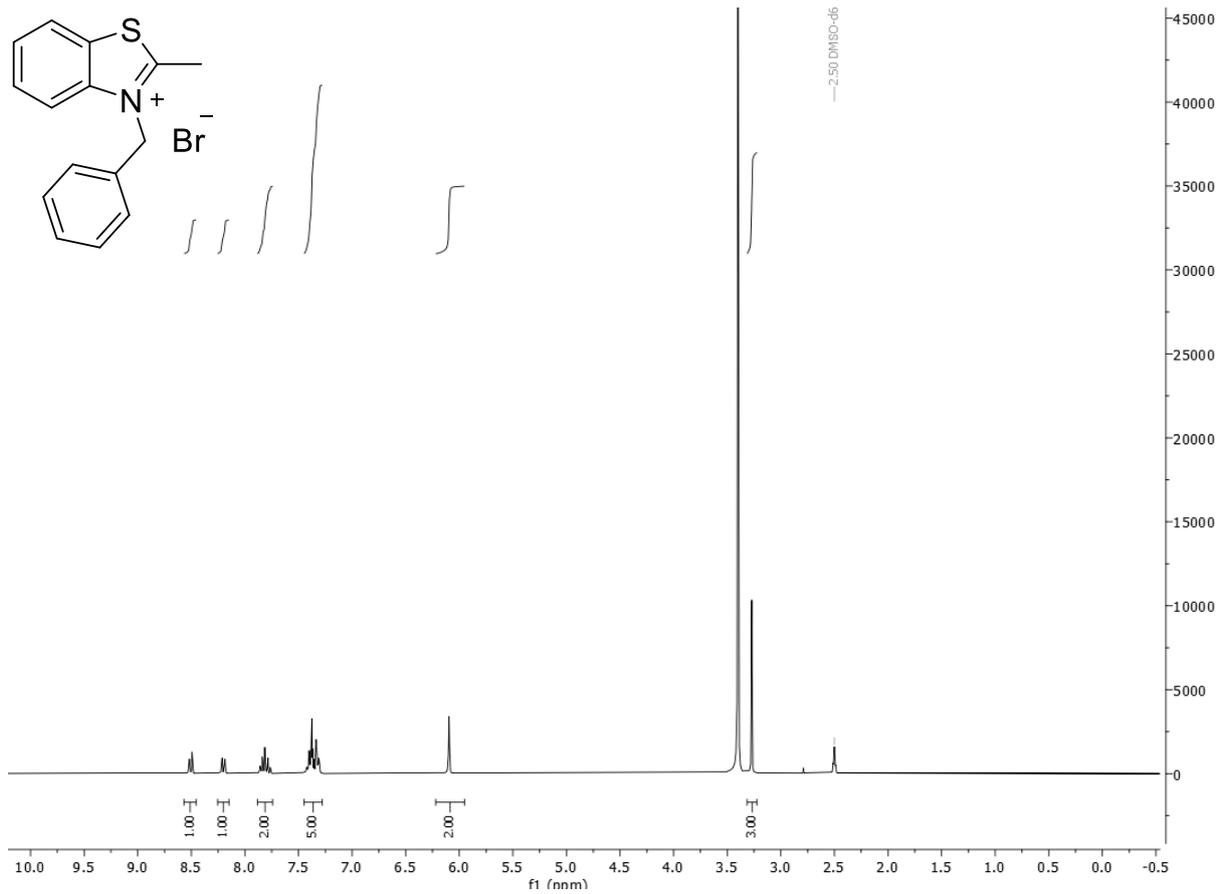
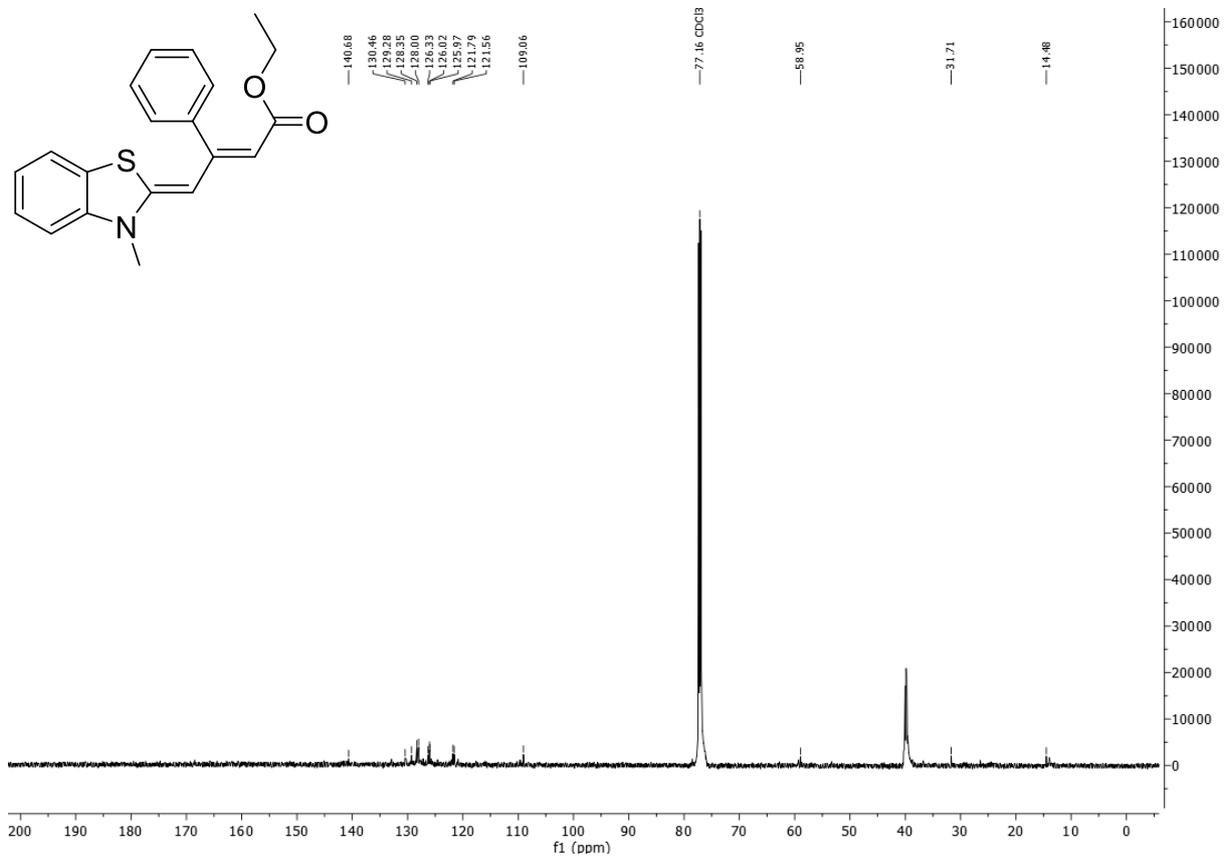
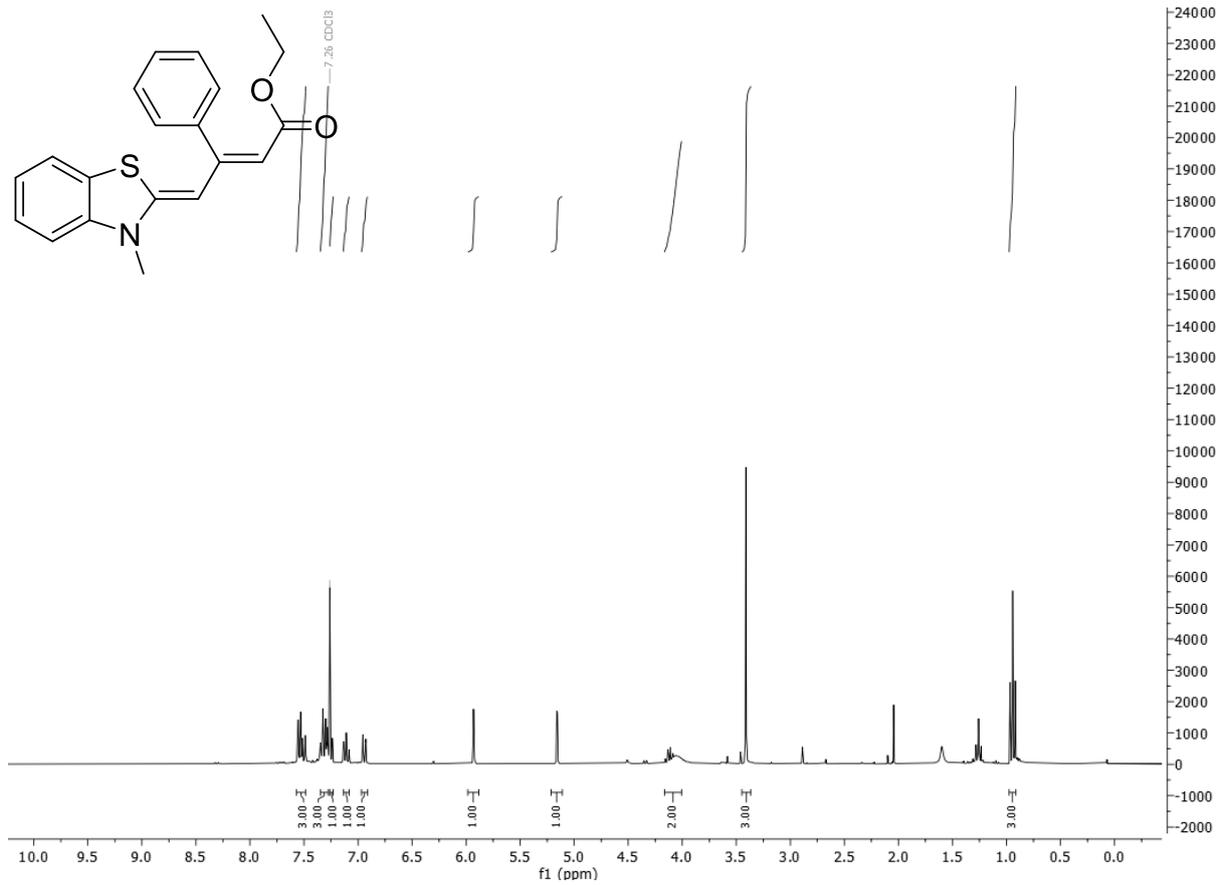


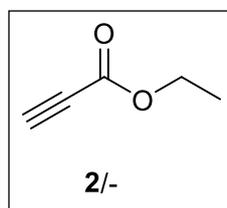
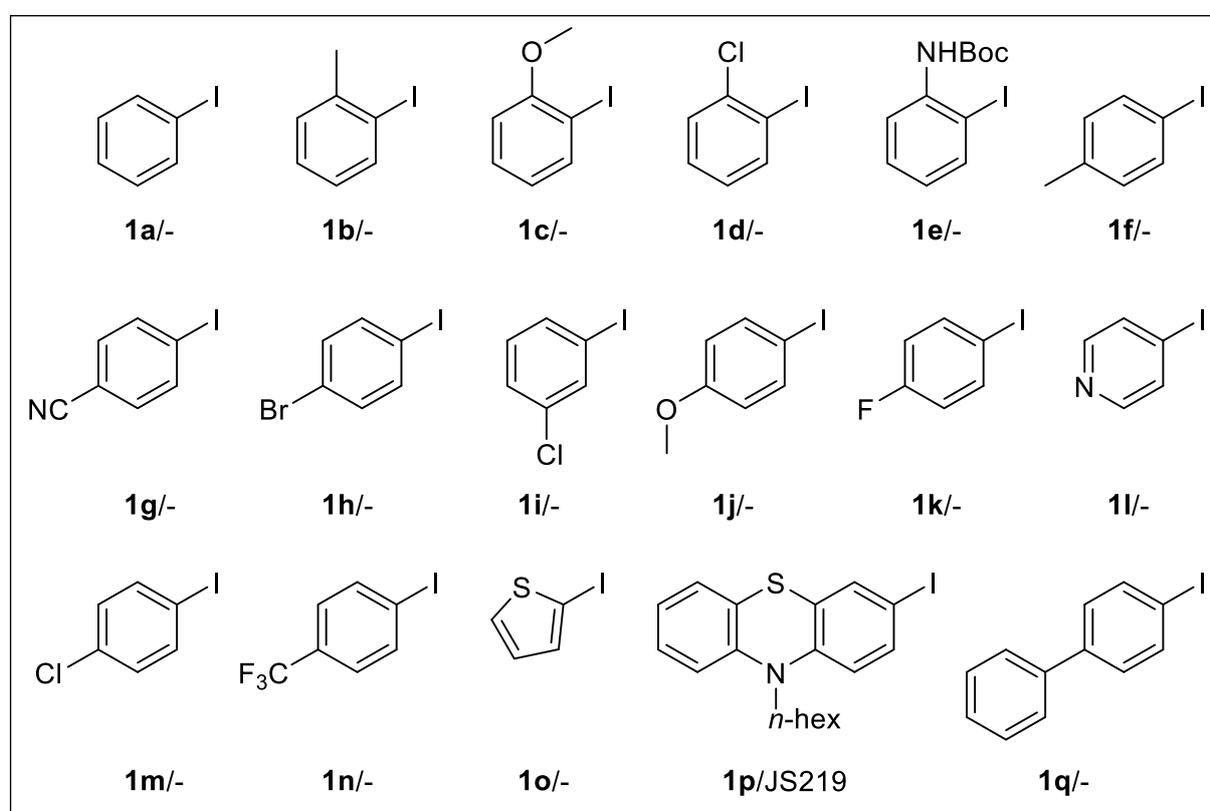
Abbildung 7.96: ¹³C-NMR-Spektrum von **18m** (126 MHz, DMSO-d₆, 298 K).

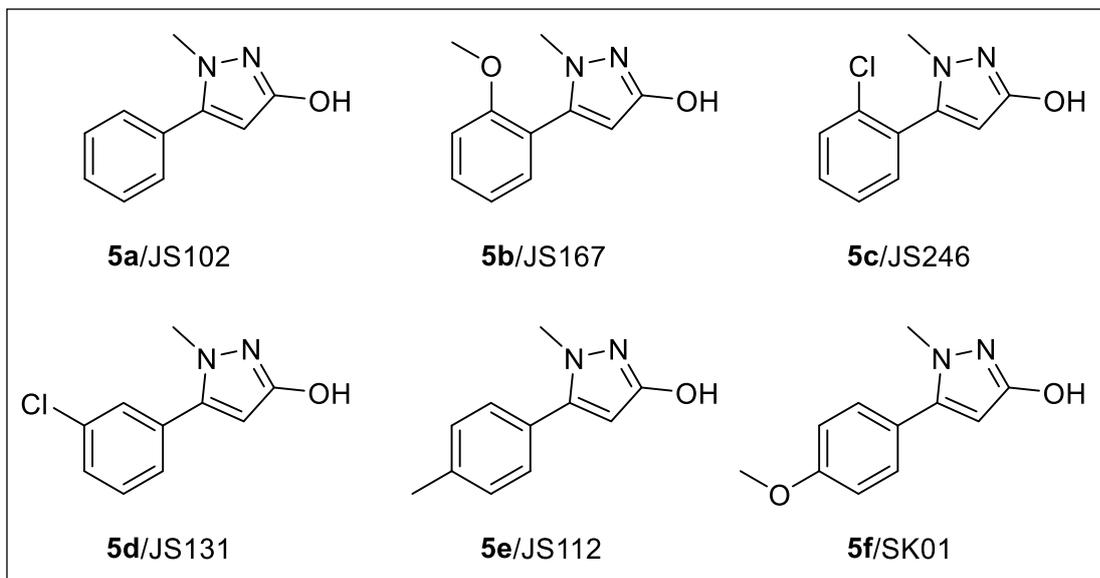
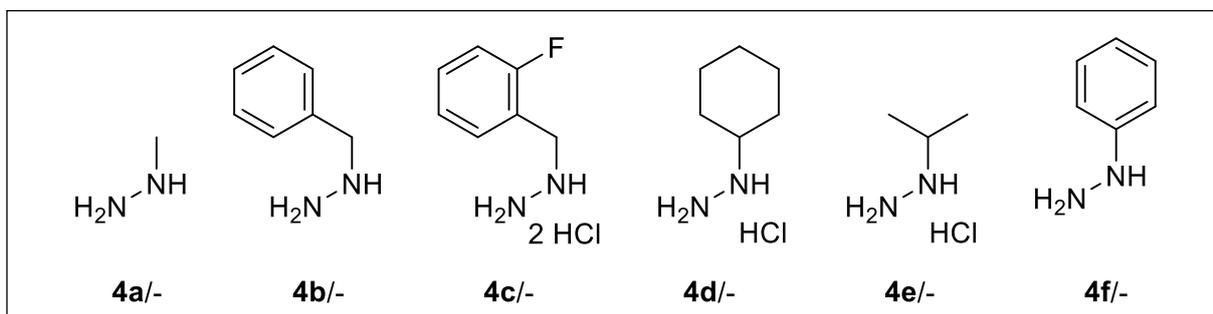
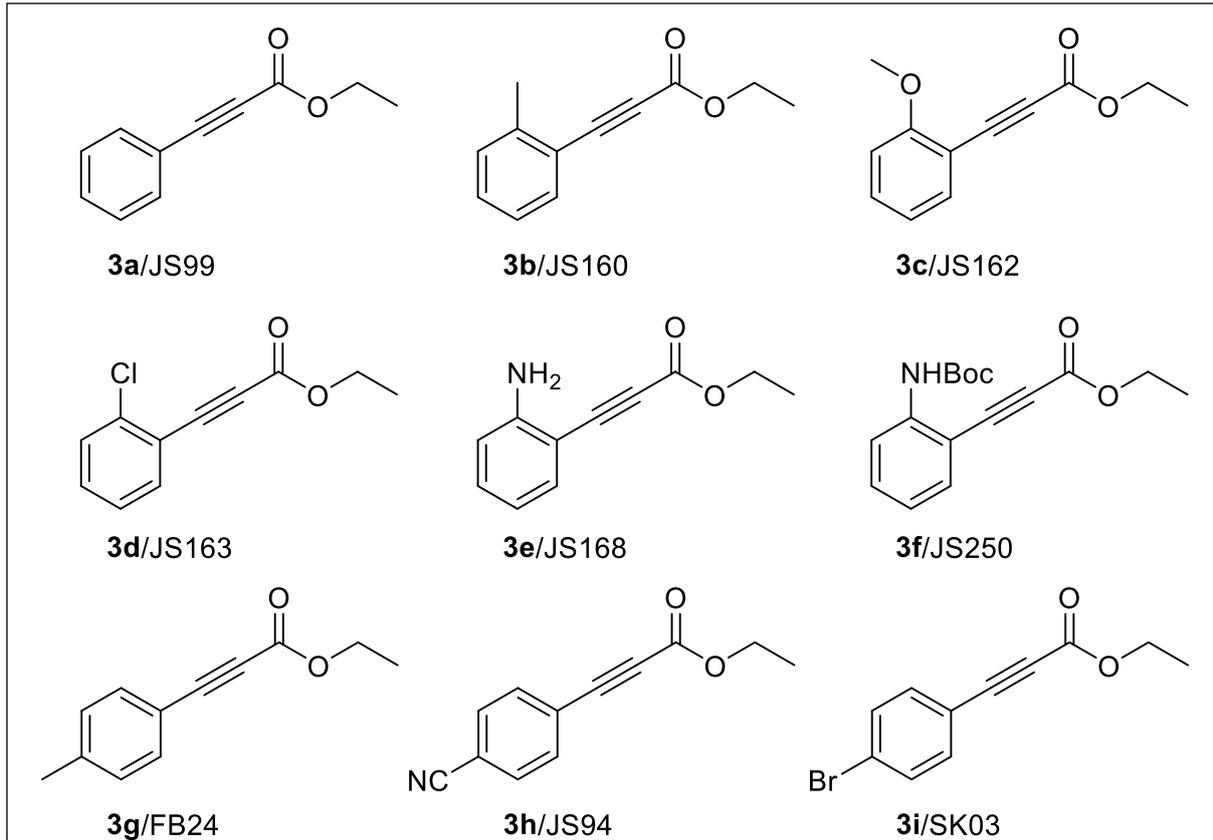


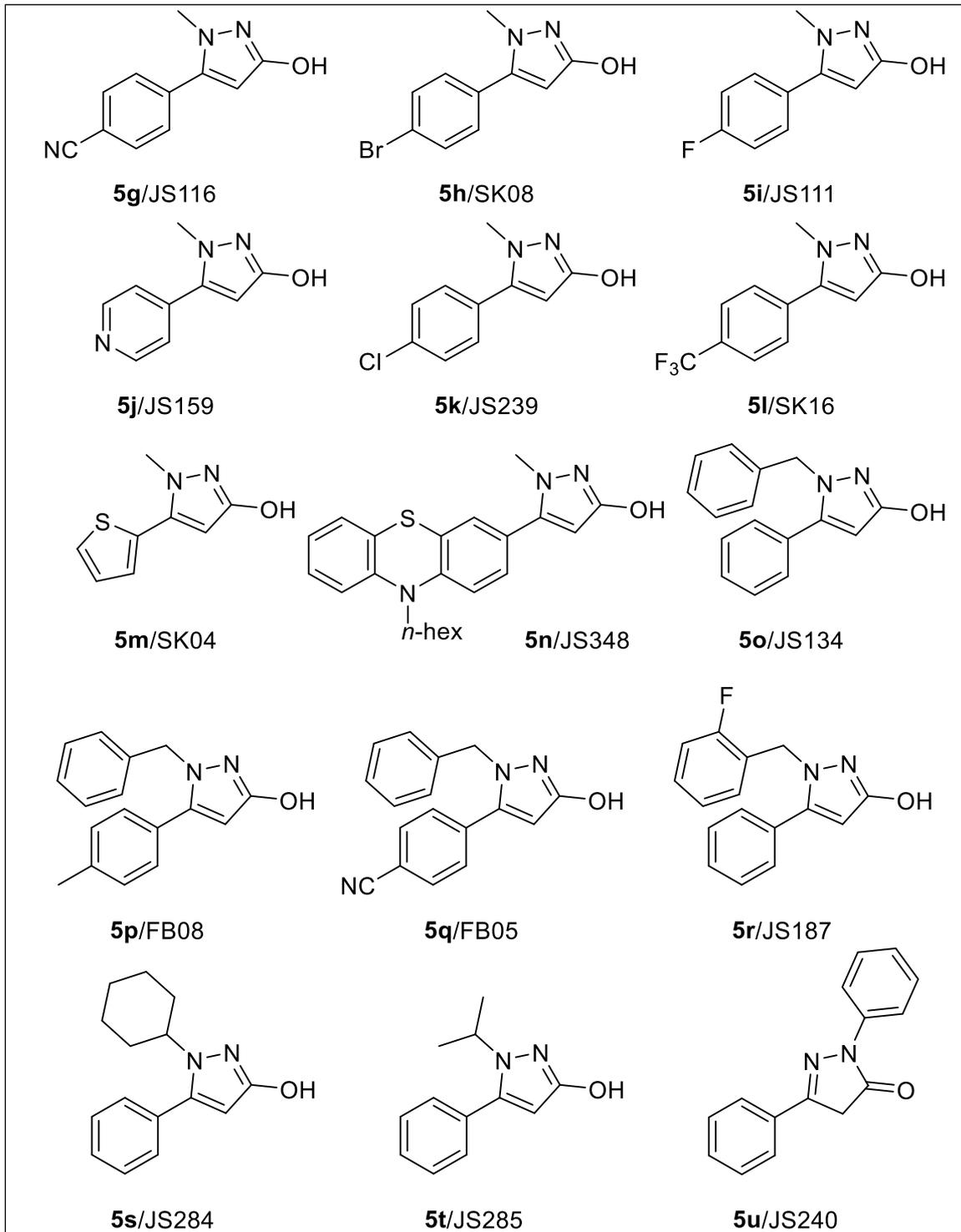


8 Molekülverzeichnis

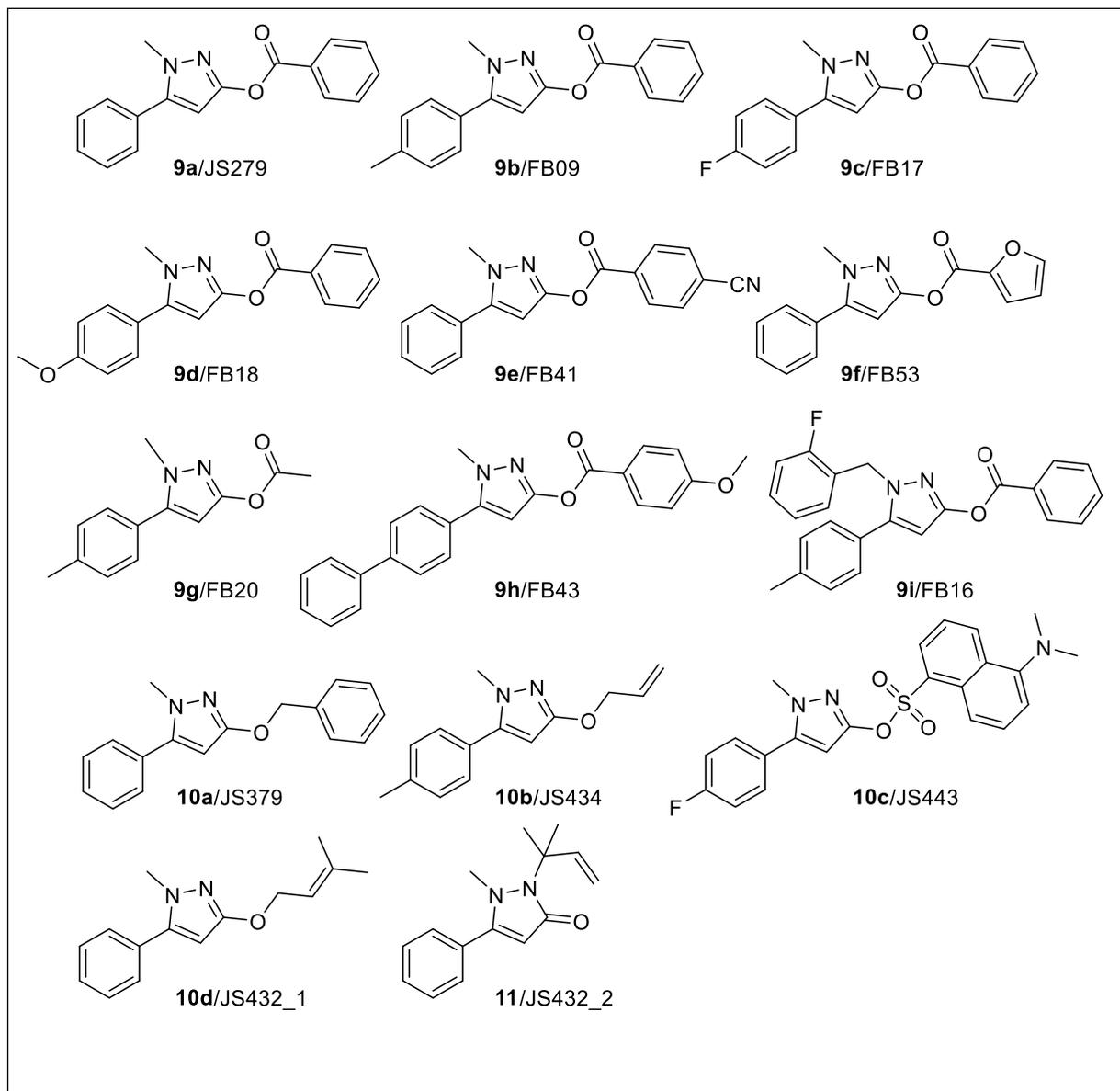
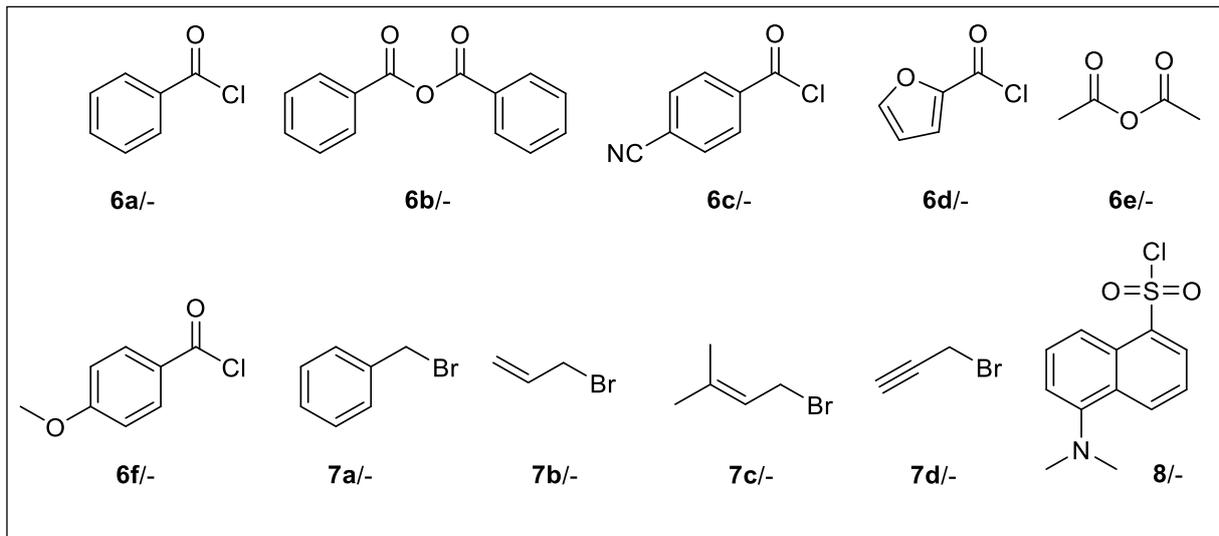
Die willkürlich gewählte Nummerierung von eingesetzten und hergestellten Verbindungen ist in der Dissertation fett dargestellt. Ferner werden von mir selbst synthetisierte Substanzen in diesem Verzeichnis mit der dazu passenden Labornummerierung nach dem Namenszeichen (JS) bezeichnet. Entsprechend werden die Moleküle, die im Rahmen einer Bachelorarbeit von *Saskia Klein* (SK) sowie *Franz Bommas* (FB) hergestellt worden sind, gekennzeichnet. Die gewählte Nummerierung der Arbeit korreliert dabei nicht mit den Labornummerierungen. Kommerziell erworbene und bereits vom Arbeitskreis *Müller* synthetisierte Verbindungen erhalten keine weitere Bezeichnung (-).

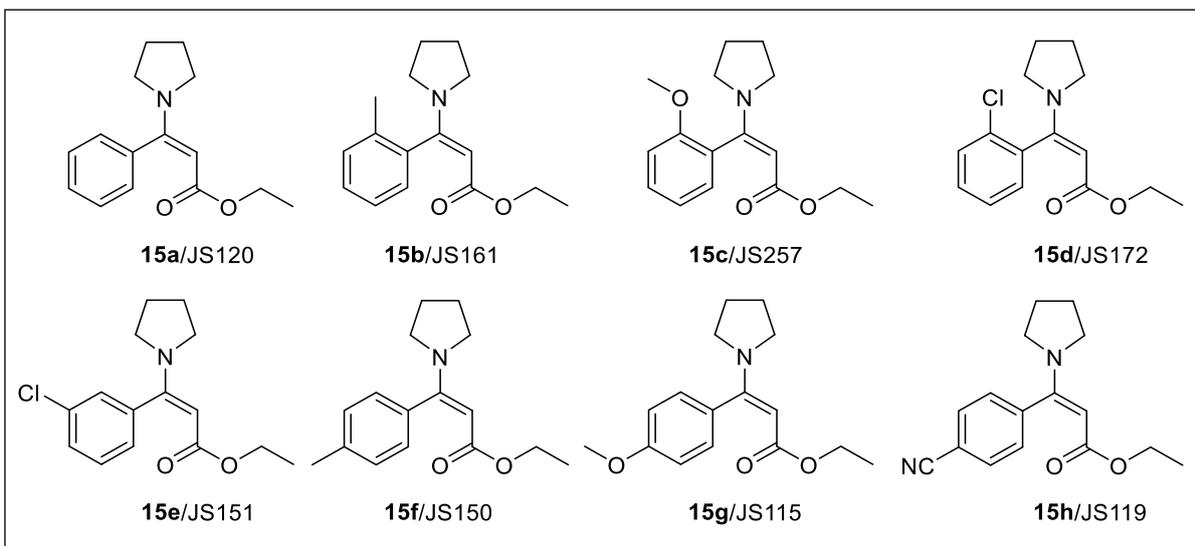
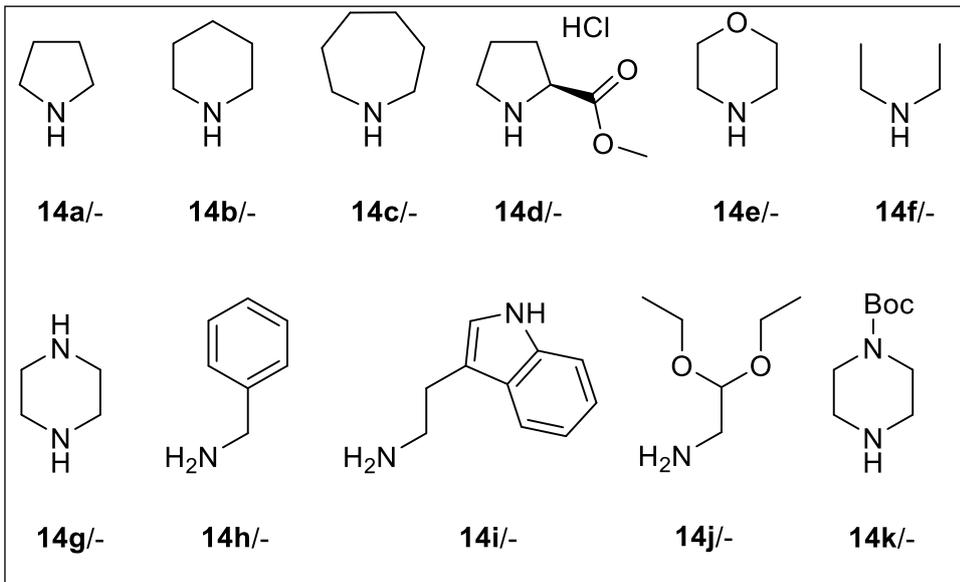
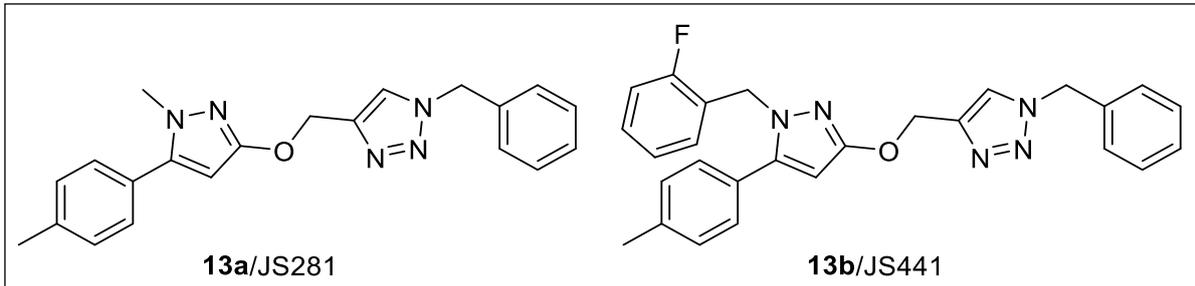
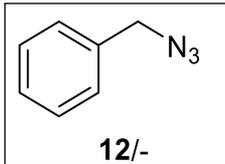




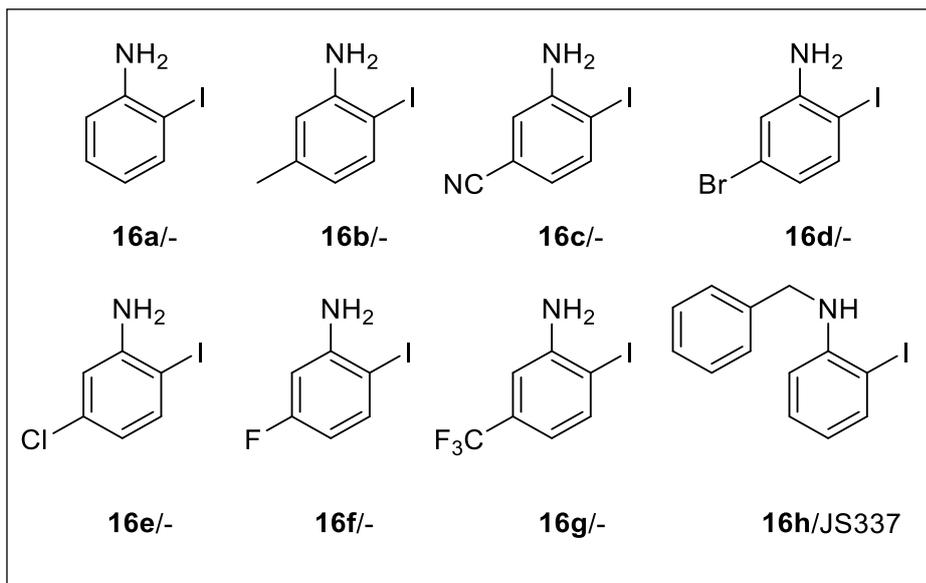
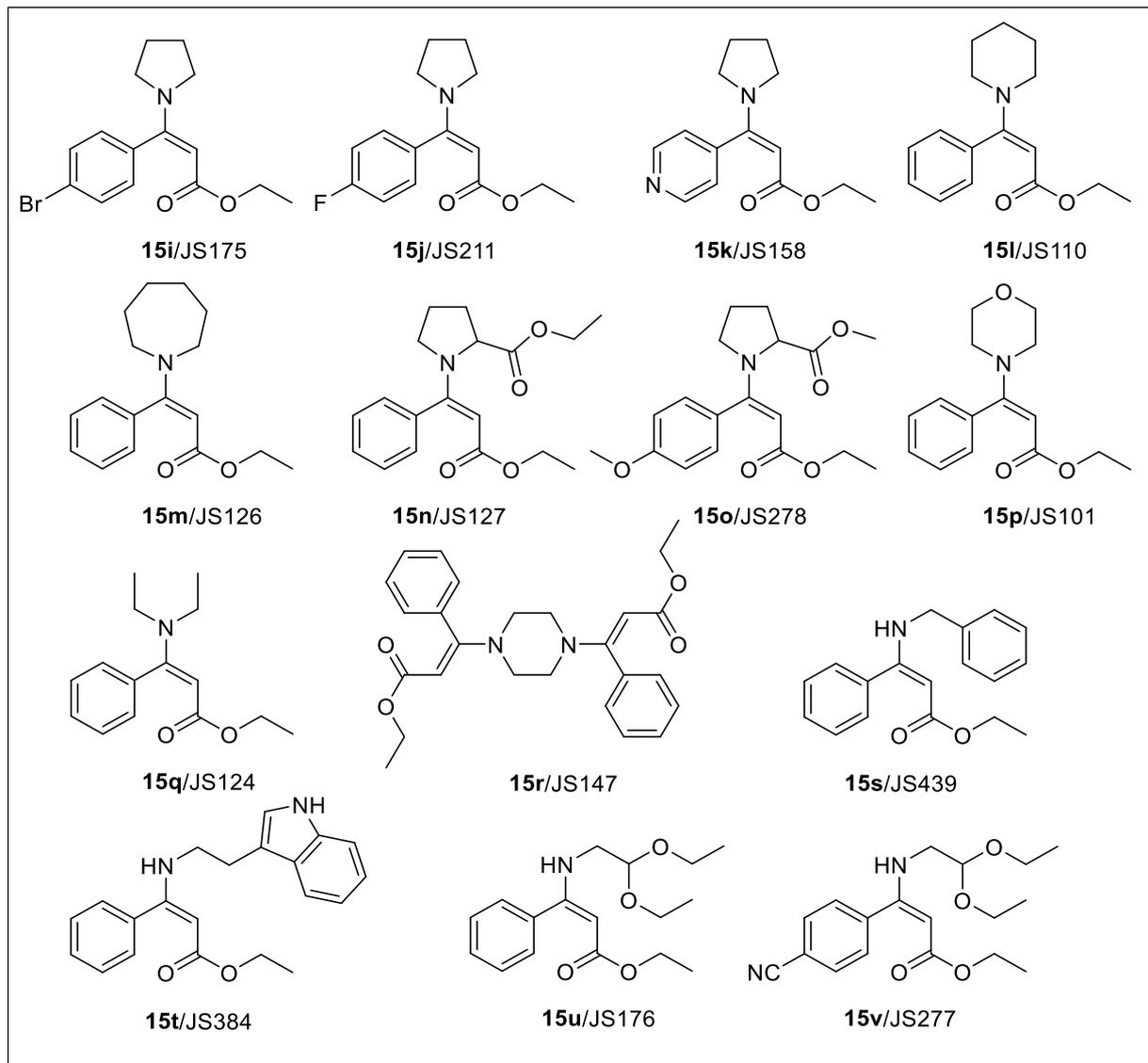


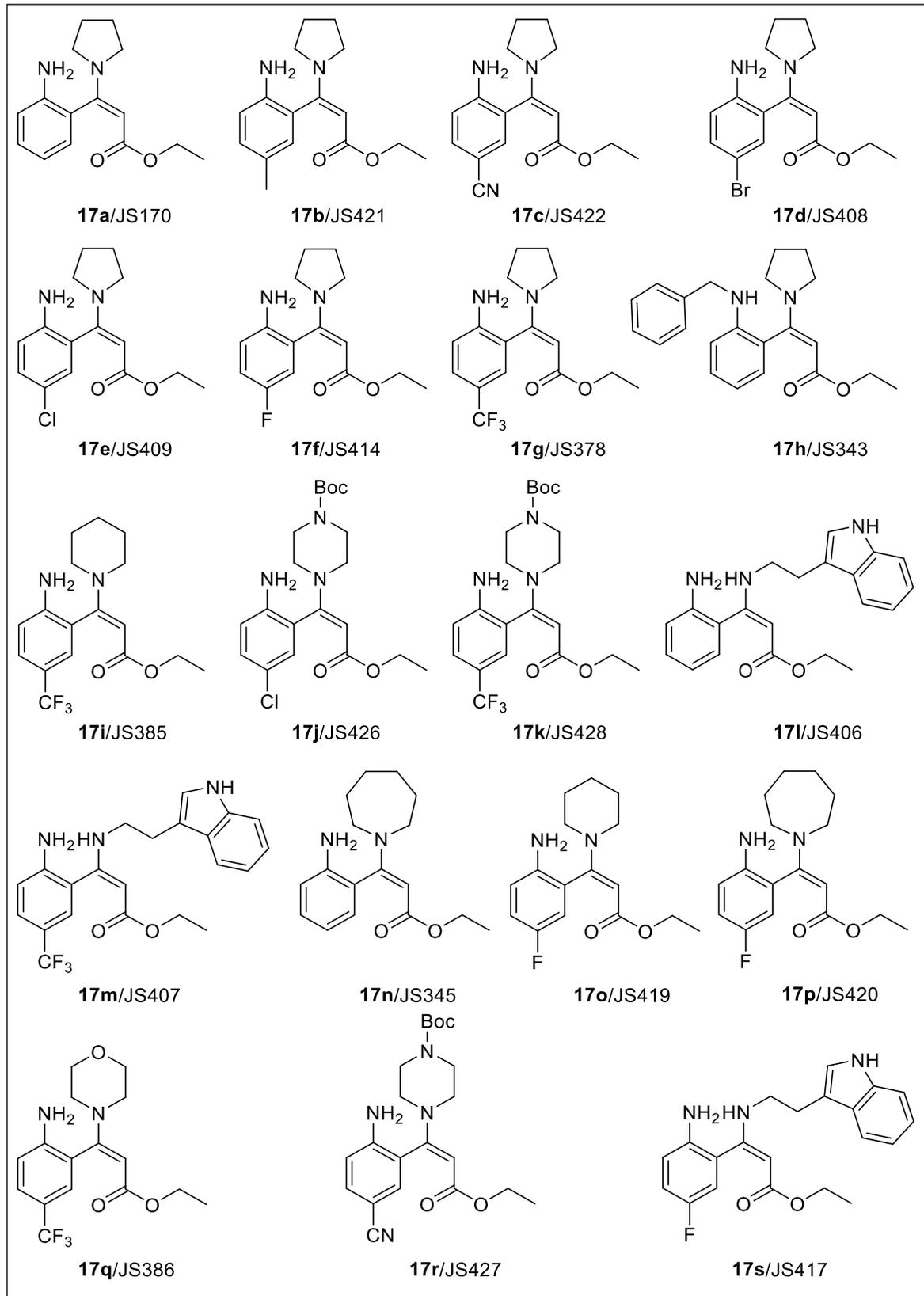
Molekülverzeichnis



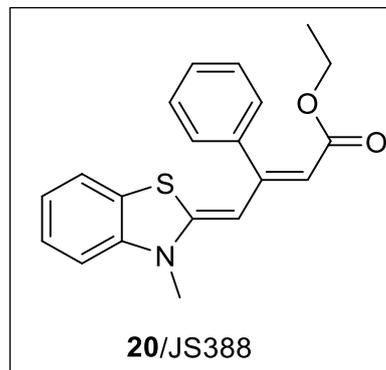
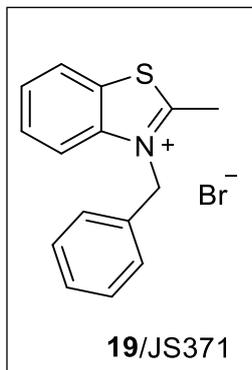
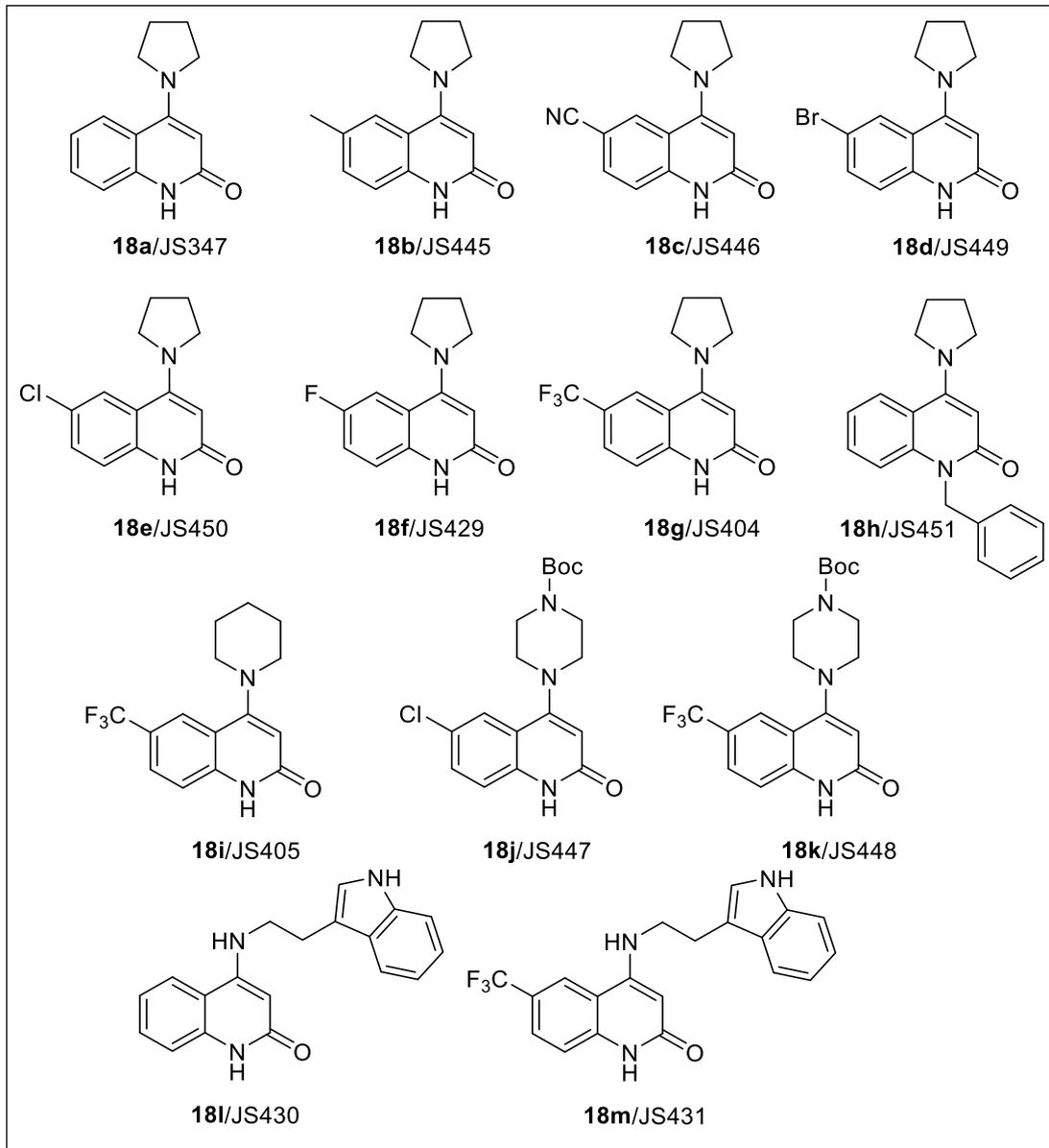


Molekülverzeichnis





Molekülverzeichnis



9 Literaturverzeichnis

1. Internetseite: <https://covid19.who.int/>. (Stand: 06.07.2021).
2. Internetseite: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>. (Stand: 10.06.2021).
3. P. Gautret, J. C. Lagier, P. Parola, V. T. Hoang, L. Maddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon, V. Giordanengo, V. E. Vieira, *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *56*, 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
4. J. Chen, L. Ping, L. Li, *A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. J. Zhejiang Univ. Sci.* **2020**, *49*, 215–219. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
5. R. Bright, *Letter of Authorization - chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate.* **2020**.
6. Internetseite: <https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/coronavirus/malaria-medikament-gegen-corona-usa-genehmigen-verschreibung-16703091.html>. (Stand: 10.06.2021).
7. Internetseite: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/06/23/who-stoppt-den-hydroxychloroquin-arm-von-covid-19-studie>. (Stand: 10.06.2021).
8. Internetseite: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>. (Stand: 10.06.2021).
9. G. Wess, M. Urmann, B. Sickenberger, *Medicinal Chemistry: Challenges and Opportunities Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3341-3350. DOI: 10.1002/1521-3773(20010917)40:18<3341::AID-ANIE3341>3.0.CO;2-D *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3443-3453. DOI: 10.1002/1521-3757(20010917)113:18<3443::AID-ANGE3443>3.0.CO;2-S.
10. M. I. Qureshi, A. M. Rasli, K. Zaman, *Energy crisis, greenhouse gas emissions and sectoral growth reforms: Repairing the fabricated mosaic. J. Clean. Prod.* **2016**, *112*, 3657-3666. DOI: 10.1016/j.jclepro.2015.08.017.
11. E. Kabir, P. Kumar, S. Kumar, A. A. Adelodun, K. H. Kim, *Solar energy: Potential and future prospects. Renew. Sustain. Energy Rev.* **2018**, *82*, 894-900. DOI: 10.1016/j.rser.2017.09.094.
12. Y. Kumar, J. Ringenberg, S. S. Depuru, V. K. Devabhaktuni, J. W. Lee, E. Nikolaidis, B. Andersen, A. Afjeh, *Wind energy: Trends and enabling technologies. Renew. Sustain. Energy Rev.* **2016**, *53*, 209-224. DOI: 10.1016/j.rser.2015.07.200.
13. S. T. Revankar, *Chapter Six - Chemical Energy Storage.* in *Stor. Hybr. Nucl. Energy* 1. Auflage, Elsevier, Amsterdam, **2018**, 177-227. DOI: 10.1016/B978-0-12-813975-2.00006-5.
14. F. Schüth, *Chemical Compounds for Energy Storage. Chem. Ing. Tech.* **2011**, *83*, 1984–1993. DOI: 10.1002/cite.201100147.
15. O. Inganäs, *Organic Photovoltaics over Three Decades. Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1800388. DOI: 10.1002/adma.201800388.
16. S. Günes, H. Neugebauer, N. S. Sariciftci, *Efficiency of bulk-heterojunction organic solar cells Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1324-1338. DOI: 10.1021/cr050149z.
17. M. Shakeel Ahmad, A. K. Pandey, N. Abd Rahim, *Advancements in the development of TiO₂ photoanodes and its fabrication methods for dye sensitized solar cell (DSSC) applications. A review. Renew. Sustain. Energy Rev.* **2017**, *77*, 89-108. DOI: 10.1016/j.rser.2017.03.129.
18. A. Misra, P. Kumar, M. N. Kamalasanan, S. Chandra, *White organic LEDs and their recent advancements. Semicond. Sci. Technol.* **2006**, *21*, R35. DOI: 10.1088/0268-1242/21/7/R01.

19. J. B. Hendrickson, *Systematic Synthesis Design. IV. Numerical Codification of Construction Reactions*. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800. DOI: 10.1021/ja00853a023.
20. 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.
21. T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *The economies of synthesis*. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021. DOI: 10.1039/b821200g.
22. T. Gaich, P. S. Baran, *Aiming for the ideal synthesis*. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673. DOI: 10.1021/jo1006812.
23. P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Function-oriented synthesis, step economy, and drug design*. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40-49. DOI: 10.1021/ar700155p.
24. P. Anastas, N. Eghbali, *Green Chemistry: Principles and Practice*. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312. DOI: 10.1039/B918763B.
25. I. Fecheté, Y. Wang, J. C. Védrine, *The past, present and future of heterogeneous catalysis*. *Catal. Today* **2012**, *189*, 2-27. DOI: 10.1016/j.cattod.2012.04.003.
26. I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, 3. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
27. Internetseite: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ (Stand: 10.06.2021)
28. K. 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.
29. A. O. King, E. Negishi, F. J. Villani, A. Silveira, *A General Synthesis of Terminal and Internal Arylalkynes by the Palladium-Catalyzed Reaction of Alkynylzinc Reagents with Aryl Halides*. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-360. DOI: 10.1021/jo00396a046.
30. N. Miyaoura, 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. DOI: 10.1039/c39790000866.
31. T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude, A. Dömling, *Multicomponent Reactions, Union of MCRs and Beyond*. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981-996. DOI: 10.1002/tcr.201500201.
32. 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.
33. T. J. J. Müller, *Sequentially palladium-catalyzed processes*. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *19*, 149-205. DOI: 10.1007/3418_012.
34. T. Lessing, T. Müller, *Sequentially Palladium-Catalyzed Processes in One-Pot Syntheses of Heterocycles*. *Appl. Sci.* **2015**, *5*, DOI: 10.3390/app5041803.
35. A. C. Götzinger, Inaugural-Dissertation, *Neuartige Synthesen funktioneller pi-Systeme auf Basis palladiumkatalysierter Alkinylierungsreaktionen*. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2016**.
36. M. Gupta, S. Patel, *Nature-derived Quinolines and Isoquinolines: A Medicinal Chemistry Perspective*. *Curr. Tradit. Med.* **2019**, *7*, 72-92. DOI: 10.2174/2215083805666190614115701.
37. *Arznei und Alchemie Paracelsus-Studien. Von Ernst Darmstaedter, München. Leipzig 1931, Verlag von Johann Ambrosius Barth. Arch. Pharm.* **1931**. DOI: 10.1002/ardp.19312691426.
38. F. Wöhler, *Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs*. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *88*, 253-256. DOI: 10.1002/andp.18280880206.

39. H. Zhang, B. A. Boghigian, J. Armando, B. A. Pfeifer, *Methods and options for the heterologous production of complex natural products*. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 125-151. DOI: 10.1039/c0np00037j.
40. D. Y. K. Chen, S. W. Youn, *C-H activation: A complementary tool in the total synthesis of complex natural products*. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452-9474. DOI: 10.1002/chem.201201329.
41. E. Yamuna, A. Yurcho, R. J. Sovesky, R. M. Smith, M. Zeller, K. J. R. Prasad, *Elegant one-pot synthesis of quinolino[2',3':7,6]-cyclohept[1,2-b]indole through friedländer and pfizinger annulation reaction*. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3351-3366. DOI: 10.1080/00397911.2010.518048.
42. E. Rajanarendar, M. Srinivas, K. Ramu, *An elegant one step synthesis of 5,6-disubstituted isoxazolo [4,5-b]pyridine-N-oxides*. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3077-3080. DOI: 10.1081/SCC-120022484.
43. L. F. Tietze, *Domino reactions in organic synthesis*. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. DOI: 10.1021/cr950027e.
44. L. F. Tietze, U. Beifuss, *Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131-163. DOI: 10.1002/anie.199301313. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170. DOI: 10.1002/ange.19931050204.
45. G. H. Posner, *Multicomponent One-Pot Annulations Forming Three to Six Bonds*. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831-844. DOI: 10.1021/cr00075a007.
46. T. J. J. Müller, *Multicomponent reactions III*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1974-1975. DOI: 10.3762/bjoc.15.192.
47. J. Zhu, Q. Wang, M. X. Wang, *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, DOI: 10.1002/9783527678174.
48. A. Strecker, *Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper*; *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27-45. DOI: 10.1002/jlac.18500750103.
49. A. Hantzsch, *Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen*. *Ber. Chem.* **1881**, *14*, 1637-1638. DOI: 10.1002/cber.18810140214.
50. P. Biginelli, *Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers*. *Ber. Chem.* **1891**, *24*, 1317-1319. DOI: 10.1002/cber.189102401228.
51. C. Mannich, W. Krösche, *Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin*. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667. DOI: 10.1002/ardp.19122500151.
52. M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129.
53. F. Asinger, *Über die gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone*. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 413-413. DOI: 10.1002/ange.19560681209.
54. I. Ugi, *The α -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-21. DOI: 10.1002/anie.196200081.
55. J. Lei, Y. Li, L.-J. He, Y.-F. Luo, D.-Y. Tang, W. Yan, H.-K. Lin, H.-y. Li, Z.-Z. Chen, Z.-G. Xu, *Expeditious access of chromone analogues via a Michael addition-driven multicomponent reaction*. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 987-992. DOI: 10.1039/D0QO00145G.
56. L. Wu, X. Wang, Y. Chen, Q. Huang, Q. Lin, M. Wu, *4-Aryl- NH -1,2,3-Triazoles via Multicomponent Reaction of Aldehydes, Nitroalkanes, and Sodium Azide*. *Synlett* **2016**, *27*, 437-441. DOI: 10.1055/s-0035-1560528.
57. C. P. Haas, U. Tallarek, *Kinetics Studies on a Multicomponent Knoevenagel-Michael Domino Reaction by an Automated Flow Reactor*. *ChemistryOpen* **2019**, *8*, 606-614. DOI: 10.1002/open.201900124.

58. Q. Zhu, Q. Yuan, M. Chen, M. Guo, H. Huang, *Multicomponent Reactions with Cyclic Tertiary Amines Enabled by Facile C–N Bond Cleavage*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5101-5105. DOI: 10.1002/anie.201612017. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 5183-5187. DOI: 10.1002/ange.201612017.
59. X.-Y. Yu, Q.-Q. Zhao, J. Chen, J.-R. Chen, W.-J. Xiao., *Copper-Catalyzed Radical Cross-Coupling Multicomponent Reaction* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15505-15509. DOI: 10.1002/anie.201809820
60. M. Gao, M. Zou, J. Wang, Q. Tan, B. Liu, B. Xu, *Palladium-Catalyzed Multicomponent Reaction of Alkynes, Carboxylic Acids, and Isocyanides: A Direct Approach to Captodative Olefins*. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1593-1597. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00137.
61. R. D. Stephens, C. E. Castro, *The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics*. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315. DOI: 10.1021/jo01047a008.
62. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines*. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
63. A. L. Casado, P. Espinet, *Mechanism of the Stille reaction. 1. The transmetalation step. Coupling of R¹I and R²SnBu₃ catalyzed by trans-[PdR¹IL₂] (R¹ = C₆Cl₂F₃; R² = vinyl, 4-methoxyphenyl; L = AsPh₃)*. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985. DOI: 10.1021/ja9742388.
64. A. Michael, *Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren*. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349-356. DOI: 10.1002/prac.18870350136.
65. A. Michael, J. E. Bucher, *Zur Constitution der Oxalessigsäure*. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 1792-1793. DOI: 10.1002/cber.189602902121.
66. N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Heterobimetallic Catalysis in Asymmetric 1,4-Addition of O-Alkylhydroxylamine to Enones*. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16178-16179. DOI: 10.1021/ja038688d.
67. K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *Researches on acetylenic compounds. Part II. (A) The addition of amines to ethynyl ketones. (B) Auxochromic properties and conjugating power of the amino group*. *J. Chem. Soc.* **1946**, 45-52. DOI: 10.1039/jr9460000045.
68. S. Kim, S. Kang, G. Kim, Y. Lee, *Copper-Catalyzed Aza-Michael Addition of Aromatic Amines or Aromatic Aza-Heterocycles to α,β -Unsaturated Olefins*. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4048-4057. DOI: 10.1021/acs.joc.6b00341.
69. N. Azizi, R. Baghi, H. Ghafuri, M. Bolourtchian, M. Hashemi, *Silicon tetrachloride catalyzed aza-michael addition of amines to conjugated alkenes under solvent-free conditions*. *Synlett* **2010**, *3*, 379-382. DOI: 10.1055/s-0029-1219195.
70. L. Wu, R. Jin, L. Li, X. Hu, T. Cheng, G. Liu, *A Michael Addition-Asymmetric Transfer Hydrogenation One-Pot Enantioselective Tandem Process for Syntheses of Chiral γ -Secondary Amino Alcohols*. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3047-3050. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00823.
71. X. T. Guo, J. Shen, F. Sha, X. Y. Wu, *Highly Enantioselective Michael Addition of Nitroalkanes to Enones and Its Application in Syntheses of (R)-Baclofen and (R)-Phenibut*. *Synthesis* **2015**, *47*, 2063-2072. DOI: 10.1055/s-0034-1380203.
72. M. Fernández, U. Uria, L. Orbe, J. L. Vicario, E. Reyes, L. Carrillo, *Ethyl glyoxylate N-tosylhydrazone as sulfonyl-transfer reagent in base-catalyzed sulfa-Michael reactions*. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 441-445. DOI: 10.1021/jo402518q.

73. W. S. Rapson, R. Robinson, 307. *Experiments on the synthesis of substances related to the sterols. Part II. A new general method for the synthesis of substituted cyclohexenones.* *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285-1288. DOI: 10.1039/JR9350001285.
74. L. Claisen, *Zur Kenntniss des Propargylaldehyds und des Phenylpropargylaldehyds.* *Ber. Chem.* **1903**, 36, 3664-3673. DOI: 10.1002/cber.190303603168.
75. B. Willy, T. J. J. Müller, *Regioselective three-component synthesis of highly fluorescent 1,3,5-trisubstituted pyrazoles.* *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4157-4168. DOI: 10.1002/ejoc.200800444.
76. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021. DOI: 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5. *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2056-2075. DOI: 10.1002/1521-3757(20010601)113:11<2056::aid-ange2056>3.0.co;2-w.
77. A. Michael, *Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsäuremethylester.* *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94-95. DOI: 10.1002/prac.18930480114.
78. R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565-598. DOI: 10.1002/anie.196305651. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604-637. DOI: 10.1002/ange.19630751304.
79. R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *1,3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen.* *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494-2507. DOI: 10.1002/cber.19671000806.
80. R. Huisgen, *Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633-645. DOI: 10.1002/anie.196306331. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 742-754. DOI: 10.1002/ange.19630751603.
81. R. Huisgen, *Centenary Lecture - 1,3-Dipolar Cycloadditions,* *R. Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357. DOI: 10.1039/ps9610000357.
82. C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides.* *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064. DOI: 10.1021/jo011148j.
83. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective 'ligation' of azides and terminal alkynes.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599. DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2708-2711. DOI: 10.1002/1521-3757(20020715)114:14<2708::AID-ANGE2708>3.0.CO;2-0.
84. F. Yang, W. Sun, H. Meng, M. Chen, C. Chen, B. Zhu, *Palladium-catalyzed synthesis of spirooxindoles and [3,4]-fused oxindoles from alkene-tethered carbamoyl chlorides.* *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 283-287. DOI: 10.1039/d0qo01166e.
85. B. Cheng, H. Li, S. Duan, X. Zhang, Y. He, Y. Li, T. Wang, H. Zhai, *Synthesis of indolizines from pyridinium 1,4-zwitterionic thiolates and propiolic acid derivatives via a formal [4 + 1] pathway.* *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 6253-6257. DOI: 10.1039/d0ob01398f.
86. D. Vuluga, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *Synthesis of pyrazoles through catalyst-free cycloaddition of diazo compounds to alkynes.* *Green Chem.* **2009**, 11, 156-159. DOI: 10.1039/b812242c.
87. A. J. Day, C. J. Sumbly, J. H. George, *Biomimetic Synthetic Studies on the Bruceol Family of Meroterpenoid Natural Products.* *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 2103-2117. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02862.
88. E. Melliou, P. Magiatis, S. Mitaku, A.-L. Skaltsounis, E. Chinou, I. Chinou, *Natural and synthetic 2,2-dimethylpyranocoumarins with antibacterial activity.* *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 78-82. DOI: 10.1021/np0497447.

89. A. E.-W. A. O. Sarhan, M. Murakami, T. Izumi, *Synthesis and electrochemical studies of tetrathiafulvalene derivatives (TTFs) as redox active ligands*. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 691-694. DOI: 10.1002/jhet.5570390413.
90. H. A. Stefani, R. Cella, F. A. Dörr, C. M. P. de Pereira, F. P. Gomes, G. Zeni, *Ultrasound-assisted synthesis of functionalized arylacetylenes*. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2001-2003. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.01.161.
91. U. Radhakrishnan, P. J. Stang, *Palladium-catalyzed arylation of enynes and electron-deficient alkynes using diaryliodonium salts*. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 859-860. DOI: 10.1021/ol01555t.
92. H. Rao, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Highly Efficient Copper-Catalyzed Synthesis of Internal Alkynes via Aerobic Oxidative Arylation of Terminal Alkynes*. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 458-462. DOI: 10.1002/adsc.200900723.
93. M. B. Zhou, W. T. Wei, Y. X. Xie, Y. Lei, J. H. Li, *Palladium-catalyzed cross-coupling of electron-poor terminal alkynes with arylboronic acids under ligand-free and aerobic conditions*. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5635-5642. DOI: 10.1021/jo101063p.
94. G. Zou, J. Zhu, J. Tang, *Cross-coupling of arylboronic acids with terminal alkynes in air*. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8709-8711. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.09.173.
95. L. Anastasia, E. Negishi, *Highly satisfactory procedures for the Pd-catalyzed cross coupling of aryl electrophiles with in situ generated alkynylzinc derivatives*. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111-3113. DOI: 10.1021/ol010145q.
96. B. Willy, T. J. J. Müller, *Multi-component Heterocycle Syntheses via Catalytic Generation of Alkynones*. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1777-1790. DOI: 10.2174/138527209789630479.
97. D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Catalytic alkynone generation by Sonogashira reaction and its application in three-component pyrimidine synthesis*. **2008**, *3*, 1660-1665. DOI: 10.1038/nprot.2008.152.
98. 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.
99. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines*. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
100. J. Nordmann, N. Breuer, T. J. J. Müller, *Efficient Consecutive Four-Component Synthesis of 5-Acylpyrid-2-ones Initiated by Copper-Free Alkynylation*. *European J. Org. Chem.* **2013**, 4303-4310. DOI: 10.1002/ejoc.201300235.
101. C. Boersch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Catalytic Syntheses of N-Heterocyclic Ynones and Ynediones by In Situ Activation of Carboxylic Acids with Oxalyl Chloride*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10448-10452. DOI: 10.1002/anie.201103296 *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10632-10636. DOI: 10.1002/ange.20110329.
102. E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Consecutive Three-Component Synthesis of Ynones by Decarbonylative Sonogashira Coupling*. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5006-5011. DOI: 10.1002/chem.200900119.
103. 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.
104. 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. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7112-7117. DOI: 10.1002/ange.200501703.

105. B. Willy, T. Dallos, F. Rominger, J. Schönhaber, T. J. J. Müller, *Three-Component Synthesis of Cryofluorescent 2,4-Disubstituted 3 H⁻1,5-Benzodiazepines - Conformational Control of -Emission Properties*. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 4796-4805. DOI: 10.1002/ejoc.200800619.
106. A. J. J. Wood, R. I. Shader, D. J. Greenblatt, *Use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders*. *N. Engl. J. Med.* **1993**, 328, 1398-1405. DOI: 10.1056/NEJM199305133281907.
107. N. S. Thirukovela, R. Balaboina, V. Botla, R. Vadde, S. B. Jonnalagadda, C. S. Vasam., *One-pot regioselective synthesis of substituted pyrazoles and isoxazoles in PEG-400/water medium by Cu-free nano-Pd catalyzed sequential acyl Sonogashira coupling-intramolecular cyclization*. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, 9, 6471-6481. DOI: 10.1039/c9cy01335k.
108. Q. Chen, F. Yao, L. Yin, M. Cai, *A highly efficient heterogeneous palladium-catalyzed cascade three-component reaction of acid chlorides, terminal alkynes and hydrazines leading to pyrazoles*. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 804, 108-113. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2015.12.037.
109. N. Breuer, T. J. J. Müller, *Consecutive Alkynylation-Michael Addition-Cyclocondensation (AMAC) Multicomponent Syntheses of α -Pyrones and α -Pyridones*. *Synthesis* **2018**, 50, 2741-2752. DOI: 10.1055/s-0037-1610129.
110. J. Dohe, T. J. J. Müller, *Consecutive three- and four-component coupling-Bagley-Bohlmann-Rahtz syntheses of tri- and tetrasubstituted pyridines*. *Z. Naturforsch.* **2016**, 71, 705-718. DOI: 10.1515/znb-2016-0046.
111. O. Bakulina, F. K. Merkt, T. O. Knedel, C. Janiak, T. J. J. Müller, *Synthesis of Water-Soluble Blue-Emissive Tricyclic 2-Aminopyridinium Salts by Three-Component Coupling-(3+3)-Anellation*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 17240-17244. DOI: 10.1002/anie.201808665. *Angew. Chem.* **2018**, 130, 17486-17490. DOI: 10.1002/ange.201808665.
112. Y. Du, J. Sun, Q. Gong, Y. Wang, P. Fu, W. Zhu, *New α -Pyridones with Quorum-Sensing Inhibitory Activity from Diversity-Enhanced Extracts of a *Streptomyces* sp. Derived from Marine Algae*. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, 66, 1807-1812. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b05330.
113. X. Hua, W. Liu, Y. Su, X. Liu, J. Liu, N. Liu, G. Wang, X. Jiao, X. Fan, C. Xue, M. Liu, *Studies on the novel pyridine sulfide containing SDH based heterocyclic amide fungicide*. *Pest Manag. Sci.* **2020**, 76, 2368-2378. DOI: 10.1002/ps.5773.
114. A. C. Götzinger, C. S. Michaelis, T. J. J. Müller, *3-Phenothiazinyl propiolates – Fluorescent electrophores by Sonogashira coupling of ethyl propiolate*. *Dyes Pigm.* **2017**, 143, 308-316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.04.049>.
115. J. Niedballa, *Masterarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2017**.
116. S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes, *From 2000 to mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles*. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6984-7034. DOI: 10.1021/cr2000459.
117. K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli, J. Taoufik, Y. N. Mabkhot, F. A. Al-aizari, M. Ansar, *Synthesis and pharmacological activities of Pyrazole derivatives: A review*. *Molecules* **2018**, 23, DOI: 10.3390/molecules23010134.
118. K. Sujatha, G. Shanthi, N. P. Selvam, S. Manoharan, P. T. Perumal, M. Rajendran, *Synthesis and antiviral activity of 4,4'-(arylmethylene)bis(1H-pyrazol-5-ols) against peste des petits ruminant virus (PPRV)*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4501-4503. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.02.113.
119. R. V. Ragavan, V. Vijayakumar, N. S. Kumari, *Synthesis and antimicrobial activities of novel 1,5-diaryl pyrazoles*. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1173-1180. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.12.042.
120. F. K. Keter, J. Darkwa, *Perspective: The potential of pyrazole-based compounds in medicine*. *BioMetals* **2012**, 25, 9-21. DOI: 10.1007/s10534-011-9496-4.

121. Y.-Y. Huang, H.-C. Lin, K.-M. Cheng, W.-N. Su, K.-C. Sung, T. P. Lin, J.-J. Huang, S.-K. Lin, F. Wong, *Efficient di-bromination of 5-pyrazolones and 5-hydroxypyrazoles by N-bromobenzamide. Tetrahedron* **2009**, *65*, 9592-9597. DOI: 10.1016/j.tet.2009.09.055.
122. B. C. Hamper, M. L. Kurtzweil, J. P. Beck, *Cyclocondensation of Alkylhydrazines and β -Substituted Acetylenic Esters: Synthesis of 3-Hydroxypyrazoles. J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5680-5686. DOI: 10.1021/jo00047a021.
123. M. Stephan, J. Panther, F. Wilbert, P. Ozog, T. J. J. Müller, *Heck Reactions of Acrolein or Enones and Aryl Bromides – Synthesis of 3-Aryl Propenals or Propenones and Consecutive Application in Multicomponent Pyrazole Syntheses. Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2086-2092. DOI: 10.1002/ejoc.202000066.
124. C. Görgen, K. Boden, G. J. Reiss, W. Frank, T. J. J. Müller, *One-pot activation–alkynylation–cyclization synthesis of 1,5-diacyl-5-hydroxypyrazolines in a consecutive three-component fashion. Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1360-1370. DOI: 10.3762/bjoc.15.136.
125. P. Niesobski, F. Klukas, H. Berens, G. Makhoulfi, C. Janiak, T. J. J. Müller, *De Novo Ring-Forming Consecutive Four-Component Syntheses of 4-Pyrazolyl-1,2,3-triazoles from (Triisopropylsilyl)butadiyne as a C4 Building Block. J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4851-4858. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00430.
126. C. B. Vicentini, C. Romagnoli, E. Andreotti, D. Mares, *Synthetic pyrazole derivatives as growth inhibitors of some phytopathogenic fungi. J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 10331-10338. DOI: 10.1021/jf072077d.
127. R. Nassini, C. Fusi, S. Materazzi, E. Coppi, T. Tuccinardi, I. M. Marone, F. De Logu, D. Preti, R. Tonello, A. Chiarugi, R. Patacchini, P. Geppetti, S. Benemei, *The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 3397-3411. DOI: 10.1111/bph.13129.
128. S. Maione, L. Radanova, D. De Gregorio, L. Luongo, L. De Petrocellis, V. Di Marco, P. Imming, *Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *748*, 115-122. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.12.022.
129. K. Reddersen, T. Heberer, U. Dünnbier, *Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. Chemosphere* **2002**, *49*, 539-544. DOI: 10.1016/S0045-6535(02)00387-9.
130. S. Klein, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2018**.
131. G. Cui, J. Jin, H. Chen, R. Cao, X. Chen, B. Xu, *Synthesis and biological evaluation of pyrimidine derivatives as novel human Pin1 inhibitors. Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2186-2197. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.03.024.
132. W. P. Jencks, J. Carriuolo, *General Base Catalysis of the Aminolysis of Phenyl Acetate. J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 675-681. DOI: 10.1021/ja01488a044.
133. W. P. Jencks, J. Carriuolo, *Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters. J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1778-1786. DOI: 10.1021/ja01492a058.
134. M. Sailer, R.-A. Gropeanu, T. J. J. Müller, *Practical Synthesis of Iodo Phenothiazines. A Facile Access to Electrophore Building Blocks*, **2003**, *68*, 7509-7512. DOI: 10.1021/jo034555z.
135. M. Aarabi, S. Gholami, S. J. Grabowski, *S–H...O and O–H...O Hydrogen Bonds-Comparison of Dimers of Thiocarboxylic and Carboxylic Acids. ChemPhysChem.* **2020**, *21*, 1653-1664. DOI: 10.1002/cphc.202000131.
136. G. Feng, L. B. Favero, A. Maris, A. Vigorito, W. Caminati, R. Meyer, *Proton transfer in homodimers of carboxylic acids: The rotational spectrum of the dimer of acrylic acid. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19281-19286. DOI: 10.1021/ja309627m.

137. J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni, N.-L. Chang, *Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1555-1573. DOI: 10.1002/anie.199515551. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1689-1708. DOI: 10.1002/ange.19951071505
138. J.-H. Zhou, L.-W. Zheng, M.-C. Yan, M.-J. Shi, J. Liu, G.-Q. Shangguan, *Synthesis, crystal structure, and DFT study of Ethyl 1-(2-(Hydroxyimino)-2-phenylethyl)-3-phenyl-1H-pyrazole-5-carboxylate*. *J. Chem.* **2017**, DOI: 10.1155/2017/6537402.
139. A. M. Gressner, O. A. Gressner, *Gram-Färbung*. in *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2019**. DOI: 10.1007/978-3-662-48986-4_1316.
140. J. Elguero, A. M. S. Silva, A. C. Tomé, *Five-Membered Heterocycles: 1, 2-Azoles. Part 1. Pyrazoles*. in *Modern Heterocycl. Chem.* **2011**, *2*, 635-725. DOI: 10.1002/9783527637737.ch8.
141. T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3(trifluoromethyl)-1h-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (sc-58635, celecoxib)*. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365. DOI: 10.1021/jm960803q.
142. B. I. Eriksson, D. J. Quinlan, *Oral anticoagulants in development: Focus on thromboprophylaxis in patients undergoing orthopaedic surgery*. *Drugs* **2006**, *66*, 1411-1429. DOI: 10.2165/00003495-200666110-00001.
143. W. C. Brown, R. W. Heidebrecht, J. Brubaker, C. Fischer, J. T. Hendrix, E. H. Kelley, R. N. Maccoss, J. L. Methot, T. Miller, K. M. Otte, P. Siliphaivanh, T. Reger, P. Williams, C. M. Wiscourt, *Diaryl ether derivatives as notch sparing gamma secretase inhibitors* Patent: WO2011046774, **2011**.
144. S. Beaudoin, M. C. Lauffersweiler, C. J. Markworth, B. E. Marron, D. S. Millan, D. J. Rawson, S. M. Reister, K. Sasaki, R. I. Storer, P. A. Stuppel, N. A. Swain, C. W. West, S. Zhou, *Sulfonamide Derivatives* Patent: WO2010079443, **2010**.
145. G. Holan, C. T. Virgona, K. G. Watson, B. L. Finkelstein, *Synthesis, insecticidal and anti-acetylcholinesterase activity of a new class of heterocyclic methanesulfonates*. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 77-80. DOI: 10.1016/0960-894X(95)00562-8.
146. Y. Endo, G. Uenaka, Y. Shirai, *N-Pyridylpiperidine Compound, Method For Producing The Same, And Pest Control Agent* Patent: EP2050745, **2009**.
147. P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, V. Rizzo, C. De Micheli, *A regioselective route to 5-substituted pyrazole- and pyrazoline-3-phosphonic acids and esters*. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5554-5560. DOI: 10.1016/j.tet.2007.04.027.
148. B. Insuasty, L. Chamizo, J. Muños, A. Tigreros, J. Quiroga, R. Abonía, M. Noguerras, J. Cobo, *Synthesis of 1-Substituted 3-Aryl-5-aryl(hetaryl)-2-pyrazolines and Study of Their Antitumor Activity*. *Arch. Pharm.* **2012**, *345*, 275-286. DOI: 10.1002/ardp.201100170.
149. L. W. Zheng, L. L. Wu, B. X. Zhao, W. L. Dong, J. Y. Miao, *Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives and discovery of a potent apoptosis inducer in A549 lung cancer cells*. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1957-1962. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.01.037.
150. N. Inceler, A. Yilmaz, S. N. Baytas, *Synthesis of ester and amide derivatives of 1-phenyl-3-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid and study of their anticancer activity*. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3109-3118. DOI: 10.1007/s00044-012-0317-2.

151. S. Sidique, S. A. Shiryaev, B. I. Ratnikov, A. Herath, Y. Su, A. Y. Strongin, N. D. P. Cosford, *Structure-activity relationship and improved hydrolytic stability of pyrazole derivatives that are allosteric inhibitors of West Nile Virus NS2B-NS3 proteinase*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5773-5777. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.07.150.
152. 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.
153. M. Berchel, J.-P. Haelters, D. Afonso, A. Maroto, L. Deschamps, P. Giamarchi, R.-A. Jaffrès, *Functionalized Phospholipid Molecular Platform: Use for Production of Cationic Fluorescent Lipids*. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1076-1083. DOI: 10.1002/ejoc.201301416.
154. M. Börgardts, Inaugural-Dissertation, *Farbstoff-funktionalisierte mesoporöse Silicahybride-Synthese, Charakterisierung und Konzeption neuer Funktionsmaterialien*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2016**.
155. F. Tang, Y. Wang, A. J. Hou, *Total syntheses of Nigrasin i and Kuwanon C*. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3963-3970. DOI: 10.1016/j.tet.2014.04.089.
156. S. D. Gabriel, A. Thomas, *Triazole Derivatives As Ligands For Gaba Receptors* Patent: WO2012062623, **2012**.
157. S. D. Gabriel, A. Thomas, *Novel Triazole Compounds II*, Patent: US201220115868A1 **2011**.
158. E. N. Brown, R. Lydic, N. D. Schiff, *General Anesthesia, Sleep, and Coma*. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 2638-2650. DOI: 10.1056/NEJMra0808281.
159. C. Paton, *Benzodiazepines and disinhibition: A review*. *Psychiatr. Bull.* **2002**, *26*, 460-462. DOI: 10.1192/pb.26.12.460.
160. H. P. Wu, G. Hoge, *Highly enantioselective asymmetric hydrogenation of β -acetamido dehydroamino acid derivatives using a three-hindered quadrant rhodium catalyst*. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3645-3647. DOI: 10.1021/ol048386w.
161. G. Hou, X. Zhang, W. Li, M. Ma, X. Zhang, *Highly efficient iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of unprotected β -enamine esters*. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12844-12846. DOI: 10.1021/ja105674y.
162. G. Cardillo, C. Tomasini, *Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids and α -Substituted P-Amino Acids*, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *2*, 117-128. DOI: 10.1039/CS9962500117.
163. C. Cabrele, T. A. Martinek, O. Reiser, Ł. Berlicki, *Peptides containing β -amino acid patterns: Challenges and successes in medicinal chemistry*. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 9718-9739. DOI: 10.1021/jm5010896.
164. N. Ikemoto, D. M. Tellers, S. D. Dreher, J. Liu, A. Huang, N. R. Rivera, E. Njolito, Y. Hsiao, J. C. McWilliams, J. M. Williams, J. D. Armstrong, Y. Sun, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, *Highly Diastereoselective Heterogeneously Catalyzed Hydrogenation of Enamines for the Synthesis of Chiral β -Amino Acid Derivatives*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3048-3049. DOI: 10.1021/ja038812t.
165. T. A. Gudasheva, K. N. Kolyasnikova, E. A. Kuznetsova, S. A. Litvinova, N. N. Zolotov, T. A. Voronina, R. U. Ostrovskaya, S. B. Seredenin, *N-Phenylacetylglucyl-L-Proline Ethyl Ester Converts into Cyclo-L-Prolylglycine Showing a Similar Spectrum of Neuropsychotropic Activity*. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *50*, 705-710. DOI: 10.1007/s11094-017-1516-4.
166. S. Hata, T. Iwasawa, M. Iguchi, K. I. Yamada, K. Tomioka, *Catalytic enhancement effect of a chiral ligand on the asymmetric mannich-type reactions of menthyl alkanoates with aldimines*. *Synthesis* **2004**, *9*, 1471-1475. DOI: 10.1055/s-2004-822365.

167. P. Benovsky, G. A. Stephenson, J. R. Stille, *Asymmetric formation of quaternary centers through aza-annulation of chiral β -enamino amides with acrylate derivatives*. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2493-2500. DOI: 10.1021/ja9729591.
168. R. K. Vohra, J. L. Renaud, C. Bruneau, *Tertiary 3-aminopropenones and 3-aminopropenoates: Their preparation, with and without Lewis acids, from secondary amines and 1,3-diketo compounds*. *Synthesis* **2007**, 731-738. DOI: 10.1055/s-2007-965916.
169. J. Tummatorn, G. B. Dudley, *Stereodefined homopropargyl amines by tandem nucleophilic addition/fragmentation of dihydropyridone triflates*. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 158-160. DOI: 10.1021/ol102760q.
170. C. Solé, E. Fernández, *Alkoxide Activation of Aminoboranes towards Selective Amination*. *Angew. Chem Int. Ed.* **2013**, *52*, 11351-11355. DOI: 10.1002/anie.201305098.
171. Z. B. Papanastassiou, R. J. Bruni, E. V. White V, *Potential Carcinolytic Agents. ^{1,2} V. Enamine Mustards*. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 701-706. DOI: 10.1021/jm00316a040.
172. A. S. Karpov, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Facile one-pot coupling - Aminovinylolation approach to push - Pull chromophores: Alkyne activation by sonogashira coupling*. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1503-1511. DOI: 10.1021/jo026470o.
173. J. E. Haky, J. E. Saavedra, B. D. Hilton, *Hindered rotation in five-membered cyclic nitrosamines: A ¹³C NMR study*. *Org. Magn. Reson.* **1983**, *21*, 79-82. DOI: 10.1002/omr.1270210202.
174. B. de Ancos, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. I. Mateo, *Reactions of pyrrolidine enamines of cyclic and acyclic 3,4-dioxobutanoic acid Derivatives with dimethyl acetylenedicarboxylate. A new case of atropoisomerism*. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13857-13864. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)85693-3.
175. M. Tafazzoli, A. Ziyaei-Halimjani, M. Ghiasi, M. Fattahi, M. R. Saidi, *Dynamic NMR studies of N-benzoyl pyrrolidine and N-benzoyl piperidine derivatives*. *J. Mol. Struct.* **2008**, *886*, 24-31. DOI: 10.1016/j.molstruc.2007.01.019.
176. 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.
177. E. Vessally, A. Hosseini, L. Edjlali, E. Ghorbani-Kalhor, R. Hosseinzadeh-Khanmiri, *Intramolecular cyclization of N-propargyl anilines: a new synthetic entry into highly substituted indoles*. *J. Iran. Chem. Soc.* **2017**, *14*, 2339-2353. DOI: 10.1007/s13738-017-1170-5.
178. T. Matsuda, H. Ito, *Synthesis of indole-fused heteroacenes by cascade cyclisation involving rhodium(II)-catalysed intramolecular C-H amination*. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6703-6707. DOI: 10.1039/c8ob01837e.
179. L. Strekowski, J. Zhang, J. Sączewski, E. Wolińska, *Synthesis of quinolines and acridines by the reaction of 2-(perfluoroalkyl)anilines with lithium and Grignard reagents*. *Heterocycl. Commun.* **2015**, *21*, 145-151. DOI: 10.1515/hc-2015-0074.
180. T. Shepherd, D. M. Smith, *o-Nitrobenzylidene Compounds. Part 4. The Cyanide-induced Cyclisation of o-Acetamido-N-(o-nitrobenzylidene)anilines: an Improved Route to Quinoxalino[2,3-c]cinnolines*. **1987**, *11*, 501-505. DOI: 10.1039/P19870000501.
181. L. Biesen, T. J. J. Müller, *Multicomponent and One-pot Syntheses of Quinoxalines*. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 980-1006. DOI: 10.1002/adsc.202001219.
182. N. D. Heindel, I. S. Bechara, P. D. Kennewell, J. Molnar, C. J. Ohnmacht, S. M. Lemke, T. F. Lemke, *Cyclization of Aniline-Acetylenedicarboxylate Adducts. A Modified Conrad-Limpach Method for the Synthesis of Potential Antimalarials*. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1218-1221. DOI: 10.1021/jm00312a025.

183. T. Wilcke, T. Glißmann, A. Lerch, M. Karg, T. J. J. Müller, *Acidochromic Turn-on 2,4-Diarylpyrano[2, 3-b]indole Luminophores with Solubilizing Groups for A Broad Range of Polarity. ChemistrySelect* **2018**, *3*, 10345-10351. DOI: 10.1002/slct.201802743.
184. S. Kustos, P. Niesobski, T. J. J. Müller, *Alkynylation-Desilylation-Alkynylation-Cycloisomerization (ADAC) Three-Component Synthesis of 2,2'-Biindolyls – Concise Synthesis of Tjipanazole I. ChemCatChem* **2021**, *13*, 217-220. DOI: 10.1002/cctc.202001607.
185. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26. DOI: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0.
186. A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55-68. DOI: 10.1021/cc9800071.
187. C. Gerhardt, *Untersuchungen über die organischen Basen. Ann. Chem. Pharm.* **1842**, *42*, 310-313. DOI: 10.1002/jlac.18420420310.
188. S. Heeb, M. P. Fletcher, S. R. Chhabra, S. P. Diggle, P. Williams, M. Cámara, *Quinolones: From antibiotics to autoinducers. FEMS Microbiol. Rev.* **2011**, *35*, 247-274. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2010.00247.
189. Internetseite: <https://web.archive.org/web/20170712150254/http://www.wido.de/aktuelles/aktuell/meldungakt/artikel/mehr-als-jede-sechste-antibiotikaverordnung-unter-beobachtung.html> (Stand: 14.06.2021).
190. Internetseite: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html (Stand: 14.06.2021).
191. B. Lemmer, K. Brune, *Pharmakotherapie*, 13. Auflage, Springer, Heidelberg, **2006**.
192. B. Holmes, R. N. Brogden, D. M. Richards, *Norfloxacin A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. Drugs* **1985**, *30*, 482-513. DOI: 10.2165/00003495-198530060-00003.
193. E. M. El-Sheref, A. A. Aly, M. A. Ameen, A. B. Brown, *Synthesis of new 4-(1,2,3-triazolo)quinolin-2(1H)-ones via Cu-catalyzed [3 + 2] cycloaddition. Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 747-756. DOI: 10.1007/s00706-018-2342-4.
194. A. A. Aly, S. M. Sayed, E.-S. M. N. Abdelhafez, S. M. N. Abdelhafez, W. Y. Abdelzaher, M. A. Raslan, A. E. Ahmed, K. Thabet, A. A. M. El-Reedy, A. B. Brown, S. Bräse, *New quinoline-2-one/pyrazole derivatives; design, synthesis, molecular docking, anti-apoptotic evaluation, and caspase-3 inhibition assay. Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, 103348. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103348.
195. M. A. I. Elbastawesy, A. A. Aly, M. Ramadan, Y. A. M. M. Elshaier, B. G. M. Youssif, A. B. Brown, G. E.-D. A. Abu-Rahma, *Novel Pyrazoloquinolin-2-ones: Design, synthesis, docking studies, and biological evaluation as antiproliferative EGFR-TK inhibitors. Bioorg. Chem.* **2019**, *90*, 103045. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103045.
196. S. Cacchi, A. Carangio, G. Fabrizi, L. Moro, P. Pace, *A Convenient Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles Bearing Amino Substituents from Heteroaryl Triflates. Synlett* **2000**, *12*, 1400-1402. DOI: 10.1055/s-1997-1041.
197. C. Luo, Z. Yao, M. Zheng, Y. Xie, Y. Zhang, J. Xing, G. Qiao, L. Mei, H. Jiang, H. Jiang, *A class of fused bicyclic heteroaryl or aryl compounds, and uses thereof, Patent: CN109111426* **2019**.

198. A. Singh, Md Kalamuddin, M. Maqbool, A. Mohmmmed, P. Malhotra, N. Hoda, *Quinoline carboxamide core moiety-based compounds inhibit P. falciparum falcipain-2: Design, synthesis and antimalarial efficacy studies*. *Bioorg. Chem.* **2021**, *108*, 104514. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104514.
199. M. Uchida, F. Tabusa, M. Komatsu, S. Morita, T. Kanbe, K. Nakagawa, *Studies on 2(1H)-Quinolinone Derivatives as Gastric Antiulcer Active Agents. Synthesis and Antiulcer Activities of Optically Active α -Amino Acid Derivatives of 2(1H)-Quinolinone and Oxindole*. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 853-856. DOI: 10.1248/cpb.35.853.
200. S. Rahman, N. Fukamiya, M. Okano, K. Tagahara, K.-H. Lee, *Anti-tuberculosis Activity of Quassinoids* *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *17*, 1460-1462. DOI: 10.1248/cpb.45.1527.
201. M. Tominaga, E. Yo, H. Ogawa, S. Yamashita, Y. Yabuuchi, K. Nakagawa, *Studies on Positive Inotropic Agents. I. Synthesis of 3,4-Dihydro-6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-l-piperazinyl]- 2(1H)-quinolinone and Related Compounds*. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2100-2110. DOI: 10.1248/cpb.32.2100.
202. P. J. Niesobski, Inaugural-Dissertation, *Ein-Topf-Synthesen ausgewählter Stickstoffheterocyclen über sequentiell katalysierte Multikomponentenreaktionen*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2019**.
203. L. Biesen, N. Nirmalanathan-Budau, K. Hoffmann, U. Resch-Genger, T. J. J. Müller, *Solid-State Emissive Aroyl-S,N-Ketene Acetals with Tunable Aggregation-Induced Emission Characteristics*. *Int. Angew. Chem. Ed.* **2020**, *59*, 10037-10041. DOI: 10.1002/anie.201916396. *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 10123-10127. DOI: 10.1002/ange.201916396.
204. D. I. Nilov, A. V. Vasilyev, *One-pot tandem hydrophenylation and ionic hydrogenation of 3-phenylpropynoic acid derivatives under superelectrophilic activation* *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 5714-5717. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.026.
205. R. A. Aitken, C. E. R. Horsburgh, J. G. McCreadie, S. Seth, *Flash vacuum pyrolysis of stabilised phosphorus ylides. Part 2. Two-step conversion of acid chlorides into acetylenic esters and terminal alkynes*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1727-1732. DOI: 10.1039/p19940001727.
206. J. Chenault, J. F. E. Dupin, *(Ethoxycarbonyliodomethyl)triphenylphosphonium Iodide: A Convenient Reagent for the Direct Synthesis of β -Substituted Propiolic Acids via the Corresponding Esters*. *Synthesis* **1987**, 498-499. DOI: 10.1055/s-1987-27983.
207. P. R. Andrews, R. I. Brinkworth, A. C. Partridge, J. A. Reiss, *Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Substituted 4, 5-Diphenylpyridine-2,6(1H, 5H)-diones*. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1717-1725. DOI: 10.1071/CH9881717.
208. A. Gioiello, F. Venturoni, M. Marinozzi, B. Natalini, R. Pellicciari, *Exploring the synthetic versatility of the lewis acid induced decomposition reaction of α -diazo- β -hydroxy esters. the case of ethyl diazo(3-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1 H-indol-3-yl)acetate*. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7431-7437. DOI: 10.1021/jo201205u.
209. W. Wu, C. Li, J. Li, H. Jiang, *Palladium-catalyzed cascade carboesterification of norbornene with alkynes*. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8495-8504. DOI: 10.1039/C8OB01799A.
210. C. Pan, F. Luo, W. Wang, Z. Ye, J. Cheng, *Ligand-free copper(I)-catalyzed Sonogashira-type coupling of arylboronic acids with terminal alkynes*. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5044-5046. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.06.093.
211. S. Walspurger A. V. Vasil'ev, J. Sommer, P. Pale, P. Yu. Savechenkov, A. P. Rudenko, *Protonation of 3-arylpropynoic acid derivatives in superacids*. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1485-1492. DOI: 10.1007/s11178-005-0371-z.
212. G. Butt, R. D. Topsom, *Transmission of substituent effects through extended systems-III. p-Substituted ethyl trans cinnamates and phenylpropiolates*. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Spectrosc.* **1982**, *38*, 649-654. DOI: 10.1016/0584-8539(82)80085-8.

213. M. Sailer, R. A. Gropeanu, T. J. J. Müller, *Practical synthesis of iodo phenothiazines. A facile access to electrophore building blocks*. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7509-7512. DOI: 10.1021/jo034555z.
214. W. Sucrow, M. Slopianka, *Enhydrazine, 19: Pyrazolium-Betaine aus 1,1-Dialkylhydrazinen und Acetylen-carbonsäureestern*. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 780-790. DOI: 10.1002/cber.19781110237.
215. S. Bourrain, M. Ridgill, I. Collins, *Regioselective Rapid Analogue Syntheses of 1-Methyl-3,5-diarylpyrazoles via Palladium-catalysed Coupling to 3(5)-Pyrazolyl Nonaflates*. *Synlett* **2004**, *2004*, 0795-0798. DOI: 10.1055/s-2004-820020.
216. H. Dorn, H. Graubaum, *3-Hydroxy-pyrazole aus carbonyl-stabilisierten Azomethiniminen*. *J. Prakt. Chem.* **1974**, *316*, 886-894. DOI: 10.1002/prac.19743160603.
217. N. Panda, S. Karmakar, A. K. Jena, *Synthesis and antibacterial activity of some novel pyrazolopyridine derivatives*. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46*, 1500-1508. DOI: 10.1007/s10593-011-0699-y.
218. V. V. Levin, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, A. A. Korlyukov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Pentafluorophenylation of β -aminoacrylates*. *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 105-107. DOI: 10.1016/j.mencom.2007.03.018.
219. I. Y. Postovskii, E. I. Grinblat, L. F. Trefilova, *Addition reactions of acetylene carboxylic acids and their esters. 3. Reactions with cyclic amines and beta, beta-dichlorodiethylamine*. *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, *31*, 400-407.
220. A. M. Lluch, M. Gibert, F. Sánchez-Baeza, A. Messeguer, *Studies on dioxirane chemoselectivity: The oxidation of an enamino moiety present in a Fischer carbene complex*. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3973-3982. DOI: 10.1016/S0040-4020(96)00051-8.
221. R. Prager, P. Razzino, *Heterocyclic Synthesis With Azides. III. Reactions of Triazolines Made From Arylmethylidenemalonates*. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1375-1385. DOI: 10.1071/ch9941375.
222. J. Sandström, *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, London **1982**, *86*, 873-873. DOI: 10.1002/bbpc.19820860926.