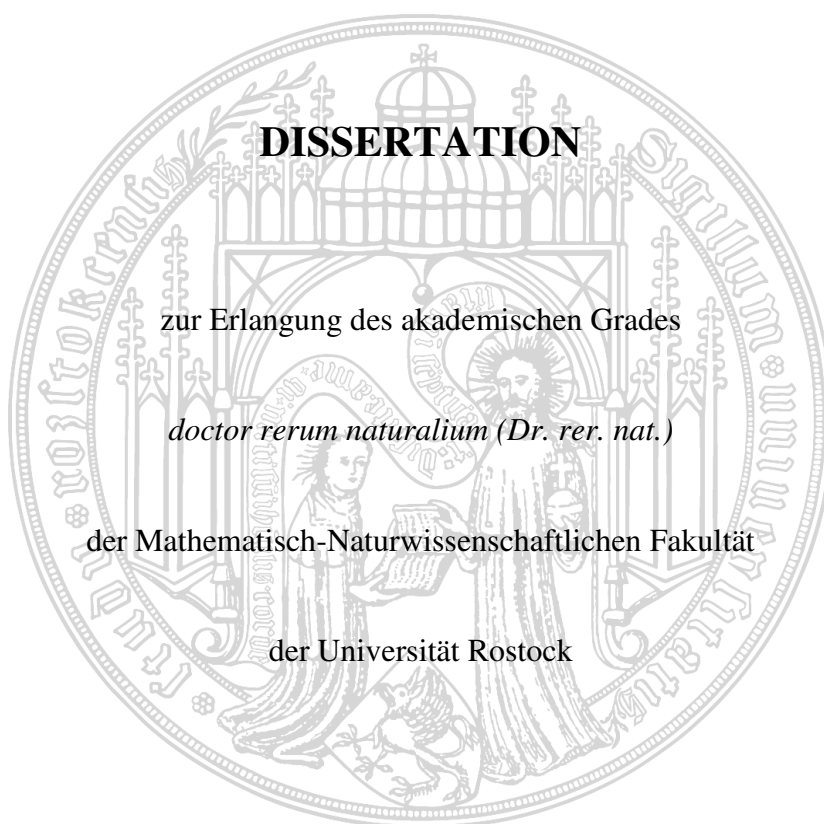


**Neue Konzepte zum Einsatz von 1,3-Di-, 1,3,5-Tri- und
1,3,5,7-Tetracarboxylverbindungen in der organischen Synthese.
Selektive Darstellung von Carba- und Heterocyclen und
cyclopropylsubstituierten und permethylierten Triketiden**



DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Luise Marita Sonja Franziska Bendrath

geboren am 08.08.1984

in Dresden

Rostock, 02. September 2011

urn:nbn:de:gbv:28-diss2012-0010-1

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Chemie der Universität Rostock von November 2008 bis August 2011 angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Langer, Institut für Chemie
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Braun, Institut für Organische Chemie und
Makromolekulare Chemie
Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Tag der Verteidigung: 13.12.2011

*„In der Wissenschaft gleichen wir alle nur den Kindern,
die am Rande des Wissens hie und da einen Kiesel aufheben,
während sich der weite Ozean des Unbekannten vor unseren Augen erstreckt.“*

Sir Isaac Newton (1643 - 1727)

Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neue Einsatzmöglichkeiten von 1,3-Di-, 1,3,5-Tri- und 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen untersucht. Auf diesem Weg konnten ausgehend von neuartigen, dielektrophilen 1-(Silyloxy)alk-1-en-3-onen und 1- η^5 -Ferrocenyl-3,3-bis(methylthio)prop-2-en-1-onen funktionalisierte Biphenyle und Ferrocenylphenole durch Umsetzung mit 1,3-Bis(silylenolethern) dargestellt werden. Fluoralkylsubstituierte Butenolide und 4*H*-Chromen-4-one sowie perfluoralkylierte Pyrazole, Dihydroisoxazole, Naphtho-1,5-diazepine und Benzo-1,4-thiazine konnten basierend auf fluorierten Diketonen und 3,5-Dioxoestern realisiert werden. Weiterhin ist es gelungen, neue permethylierte 3,5-Dioxoester sowie dicyclopropylsubstituierte 3,5-Dioxoester mittels Kettenverlängerungs-Cyclopropanierungs-Strategie und Pyrazole und Isoxazole mit cyclopropylsubstituierter Seitenkette gezielt darzustellen. 3,5-Dioxopimelate konnten erfolgreich zu Pyrazolen, Benzo-1,5-diazepinen und einem Pyrimidin-2-on umgesetzt werden. Im abschließenden Kapitel wird eine neue Methode zur selektiven Synthese von Indolizinen vorgestellt.

In the present dissertation new applications of 1,3-di-, 1,3,5-tri- and 1,3,5,7-tetracarbonyl compounds were examined. By means of reacting novel, dielectrophilic 1-(silyloxy)alk-1-en-3-ones and 1- η^5 -ferrocenyl-3,3-bis(methylthio)prop-2-en-1-ones with 1,3-bis(silyl enol ethers) functionalized biphenyls and ferrocenyl phenols can be formed. Fluoroalkyl substituted butenolides and 4*H*-chromen-4-ones and perfluoroalkylated pyrazoles, dihydroisoxazoles, naphtho-1,5-diazepines and benzo-1,4-thiazines could be realized basing on fluorinated diketones and 3,5-dioxoesters. Furthermore, the synthesis of new permethylated 3,5-dioxoester and dicyclopropyl substituted 3,5-dioxoester by a chain extension-cyclopropanation-strategy and of pyrazoles and isoxazoles with cyclopropyl substituted side chain succeeded. 3,5-Dioxopimelates were converted successfully into pyrazoles, benzo-1,5-diazepines and a pyrimidin-2-one. In the final chapter a novel method for selective synthesis of indolizines is presented.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
2	Theoretischer Teil.....	14
2.1	[3+3]-Cyclokondensationen neuartiger Dielektrophile.....	14
2.1.1	Synthese von 5- η^5 -Ferrocenyl-3-(methylthio)phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensation	14
2.1.1.1	Eigenschaften, Verwendung und bekannte Synthesen	14
2.1.1.2	Synthese der 1- η^5 -Ferrocenyl-3,3-bis(methylthio)prop-2-en-1-one	15
2.1.1.3	Synthese der 5- η^5 -Ferrocenyl-3-(methylthio)phenole.....	16
2.1.1.4	Strukturaufklärung.....	19
2.1.1.5	Pharmakologische Aktivität	21
2.1.1.6	Zusammenfassung	21
2.1.2	Synthese von 5-(2-Methoxyethyl)biphenylen durch formale [3+3]-Cyclokondensation	22
2.1.2.1	Eigenschaften, Vorkommen und bekannte Synthesen	22
2.1.2.2	Synthese des 5-Methoxy-1-phenylpentan-1,3-dions	23
2.1.2.3	Synthese der 3-Hydroxy-5-(2-methoxyethyl)biphenyle.....	23
2.1.2.4	Strukturaufklärung.....	25
2.1.2.5	Zusammenfassung	26
2.1.3	Synthese der 5-(2-Cyanoethyl)biphenyle durch formale [3+3]-Cyclokondensation	27
2.1.3.1	Eigenschaften und Verwendung.....	27
2.1.3.2	Synthese von 4,6-Dioxo-6-phenylhexannitril	28
2.1.3.3	Synthese der 5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxybiphenyle	28
2.1.3.4	Strukturaufklärung.....	30
2.1.3.5	Pharmakologische Aktivität	31
2.1.3.6	Zusammenfassung	32
2.2	Fluoralkylierte 1,3-Dicarbonyle und 1,3,5-Tricarbonyle als Building Blocks	33
2.2.1	Eigenschaften, Verwendung und bekannte Synthesen	33
2.2.2	Synthese von trifluormethyl- und chlordifluormethyl-substituierten 1,3-Bis(trimethylsilylenoethern)	34

2.2.3	Synthese fluoralkylierter Butenolide	35
2.2.3.1	Strukturaufklärung	37
2.2.4	Aldol-Kondensation mit Formylchromonen	38
2.2.5	Reaktionen mit weiteren Dielektrophilen	40
2.2.6	Reaktionen perfluoralkylsubstituierter 3,5-Diketoester	40
2.2.6.1	Synthese der perfluoralkylierten 3,5-Diketoester	40
2.2.6.2	Synthese von <i>p</i> -Tolylpyrazolen	41
2.2.6.2.1	Strukturaufklärung	42
2.2.6.3	Reaktionen perfluoralkylierter 3,5-Diketoester mit Hydroxylamin	44
2.2.6.3.1	Strukturaufklärung	45
2.2.6.4	Reaktionen perfluoralkylierter 3,5-Diketoester mit 2,3-Diaminonaphthalin	47
2.2.6.4.1	Strukturaufklärung	48
2.2.6.5	Reaktionen perfluoralkylierter 3,5-Diketoester mit 2-Aminothiophenol	50
2.2.6.5.1	Strukturaufklärung	52
2.2.6.6	Zusammenfassung	53
2.3	Cyclopropanierte und permethylierte 1,3,5-Tricarbonylverbindungen	54
2.3.1	Einleitung	54
2.3.2	Synthese monocyclopropanierter Tricarbonyle	55
2.3.2.1	Strukturaufklärung	57
2.3.3	Synthese dicyclopropanierter Tricarbonyle	58
2.3.3.1	Strukturaufklärung	58
2.3.4	Synthese von Pyrazolen mit monocyclopropanierter Seitenkette	60
2.3.4.1	Strukturaufklärung	64
2.3.5	Synthese von Isoxazolen mit monocyclopropanierter Seitenkette	67
2.3.6	Synthese permethylierter Tricarbonyle	68
2.3.6.1	Strukturaufklärung	71
2.3.7	Zusammenfassung	72
2.4	Chemie der 3,5-Dioxopimelate	73
2.4.1	Einleitung	73
2.4.2	Synthese der 3,5-Dioxopimelate	74
2.4.3	Synthese der Pyrazole	75
2.4.3.1	Eigenschaften und bekannte Synthesen	75
2.4.3.2	Synthese der Pyrazole und Produktübersicht	75

2.4.3.3	Strukturaufklärung.....	76
2.4.4	Synthese von 1 <i>H</i> -Benzo[<i>b</i>][1,4]diazepinen.....	77
2.4.4.1	Eigenschaften und bekannte Synthesen.....	77
2.4.4.2	Synthese der 1 <i>H</i> -Benzo[<i>b</i>][1,4]diazepine und Produktübersicht	78
2.4.4.3	Strukturaufklärung.....	80
2.4.5	Synthese von Pyrimidinonen.....	82
2.4.5.1	Eigenschaften und Verwendung.....	82
2.4.5.2	Synthese des 2,2'-(2-Oxo-1,2-dihydropyrimidin-4,6-diyl)- diessigsäuredimethylesters	83
2.4.5.3	Strukturaufklärung.....	83
2.4.6	Zusammenfassung	84
2.5	Synthese von Indolizinen	86
2.5.1	Einleitung	86
2.5.2	Synthese der 2-Pyridinylacetylene	88
2.5.3	Optimierung.....	89
2.5.4	Produktübersicht.....	90
2.5.5	Strukturaufklärung.....	93
2.5.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	94
3	Zusammenfassung	95
4	Anhang.....	100
4.1	Experimenteller Teil.....	100
4.1.1	Allgemeines	100
4.1.2	Spezielle Synthesemethoden	103
4.1.2.1	Synthese von 5- η^5 -Ferrocenyl-3-(methylthio)phenolen.....	103
4.1.2.2	Synthese der 5-(2-Methoxyethyl)biphenyle	108
4.1.2.3	Synthese der 5-(2-Cyanoethyl)biphenyle	112
4.1.2.4	Synthese fluoralkylierter Butenolide, 4 <i>H</i> -Chromen-4-one, Pyrazole, Dihydroisoxazole, 1 <i>H</i> -Benzo[<i>b</i>][1,4]diazepine und 2 <i>H</i> -Benzo[<i>b</i>][1,4]thiazine ...	119
4.1.2.5	Synthese cyclopropanierter und permethylierter Triketide und deren Folgechemie	149
4.1.2.6	Reaktionen von 3,5-Dioxopimelaten mit <i>N</i> -Dinucleophilen.....	175
4.1.2.7	Synthese von Indolizinen	184
4.2	Kristallstrukturen.....	190
4.2.1	Kristallographische Daten von 3e	190

4.2.2	Kristallographische Daten von 3h	191
4.2.3	Kristallographische Daten von 9f	192
4.2.4	Kristallographische Daten von 26e	193
4.2.5	Kristallographische Daten von 27d	194
4.2.6	Kristallographische Daten von 29d	195
4.3	Abkürzungsverzeichnis	196
4.4	Literaturverzeichnis	198

1 Einleitung

Mit der Gewinnung von Oxalsäure aus Dicyan im Jahre 1824 und der Darstellung von Harnstoff aus Ammoniumcyanat vier Jahre später gelangen dem deutschen Chemiker FRIEDRICH WÖHLER erstmals die Synthesen organischer Verbindungen und er widerlegte die Theorie, dass nur lebende Zellen organische Stoffe aufbauen könnten¹. Seitdem gibt es einen unaufhörlichen Zuwachs an neuen synthetischen Methoden und Verfahren zur Herstellung aller nur denkbaren organischen Strukturen. Das Interesse der Menschen an Naturstoffen und deren Analoga geht noch viel weiter zurück, handelt es sich doch oftmals um Substanzen hoher biologischer Wirksamkeit. So brachten irische Benediktinermönche zahlreiche Heil- und Gewürzpflanzen in ihre Klostergärten nach Mitteleuropa basierend auf den Erfahrungen keltischer Druiden. *Papaver somniferum*, besser bekannt als Schlafmohn, wurde zur damaligen Zeit erfolgreich zu Narkosezwecken und als Analgetikum eingesetzt².

Mithilfe unseres derzeitigen Wissenstandes ist es möglich, gezielt Syntheserouten zu entwickeln, um definierte Strukturen zu generieren und sogar in einem gewissen Rahmen Vorhersagen über Anwendungsgebiete bis hin zu Wirkungsweisen in biologischen Umgebungen zu treffen. Der Modifizierung und Funktionalisierung bestimmter Kernstrukturen, denen bereits pharmakologische Aktivität nachgewiesen werden konnte, kommt in der heutigen Zeit eine Schlüsselrolle zu. In diesem Zusammenhang rücken zunehmend heterocyclische Verbindungen in den Fokus der Forschung. Von dem natürlichen Isochinolin-Alkaloid Papaverin (I, Abb. 1) beispielsweise, welches über krampflösende und gefäßerweiternde Wirkung verfügt, lässt sich sein Derivat Moxaverin (II) ableiten, welches ebenfalls als Spasmolytikum und als Vasodilatator im Handel ist. Dieses weist eine zweieinhalbmal höhere Wirksamkeit verbunden mit einer deutlich geringeren Toxizität im Vergleich zur Stammverbindung auf³.

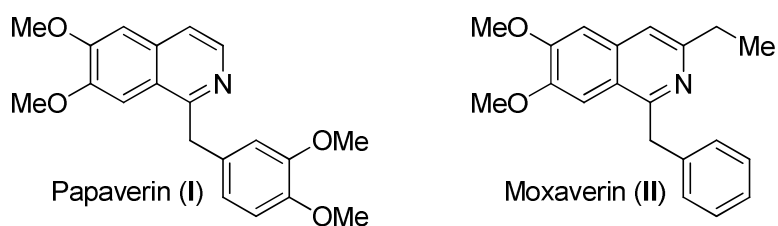


Abb. 1 Pharmakologisch interessante Isochinolin-Alkaloide.

Ebenfalls in den Blickpunkt geraten sind fluorhaltige organische Verbindungen seit den frühen 1950er Jahren, in denen die Antitumoraktivität von Fluoruracil entdeckt sowie verschiedene fluorhaltige Anästhetika entwickelt wurden⁴. 10-Trifluormethylartemisinin (**IV**, Abb. 2) weist im Gegensatz zu seinem fluorfreien Derivat Artemisinin (**III**) eine um ein Vielfaches erhöhte metabolische Stabilität auf und findet Einsatz als Antimalariamittel gegen multiresistente Stämme von *Plasmodium falciparum*⁵.

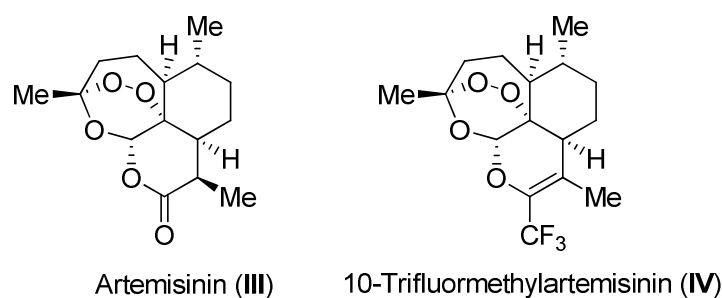


Abb. 2 Funktionalisierung eines Sesquiterpens am Beispiel von Artemisinin.

Ein wichtiger Aspekt bei der Synthese neuer Stoffe ist die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- bzw. Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen (Abb. 3). Zu diesem Zweck können zum einen lineare Produkte durch die Reaktion zweier Moleküle mit je einem Reaktionszentrum, als auch cyclischer Produkte durch intramolekulare Cyclisierung eines Eduktes mit zwei entgegengesetzt reaktiven Zentren gebildet werden. Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau von Ringstrukturen besteht in der Umsetzung von zwei bifunktionalisierten Ausgangsstoffen, wobei mithilfe von Cyclisierungsreaktionen die Ausbildung zweier neuer Bindungen realisiert werden kann. Die Regioselektivität einer Cyclisierung kann dabei durch Reaktivitätsunterschiede der beiden Reaktionszentren gesteuert werden.

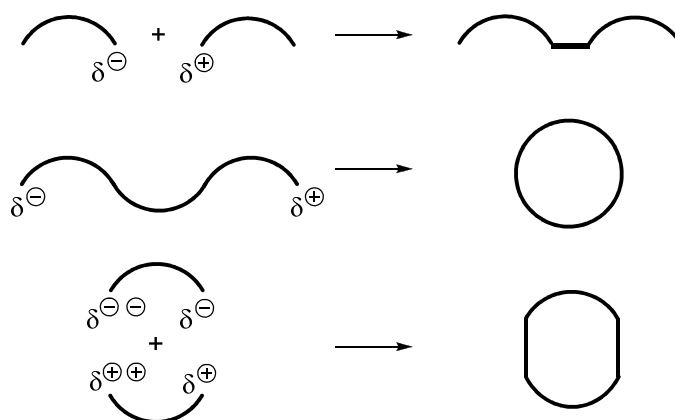


Abb. 3 Methoden der Bindungsknüpfung.

Die Reaktion von Dielektrophilen mit Dinucleophilen steht im Arbeitskreis PROF. LANGER seit Jahren im Zentrum der Forschungstätigkeit⁶. Dabei ist es gelungen, basierend auf den Ergebnissen von CHAN und BROWNBIDGE⁷ zur Cyclisierung von 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) mit Dielektrophilen, wie 4-Silyloxy-pent-3-en-2-onen, eine Vielzahl an Carba- und Heterocyclen regioselektiv darzustellen.

Die Synthese der 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **1** kann auf zweierlei Wegen realisiert werden: einerseits durch ein einstufiges Verfahren nach SIMCHEN und KRÄGELOH⁸, bei der das 1,3-Diketon bzw. der β -Ketoaldehyd mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und Triethylamin direkt zum entsprechenden bissilylierten Produkt umgesetzt wird und andererseits gemäß einer zweistufigen Methode nach MOLANDER⁹, wobei beliebige 1,3-Dicarbonylverbindungen in einem ersten Schritt mittels Triethylamin und Chlortrimethylsilan in ein monosilyliertes Produkt überführt werden und nachfolgend die Generierung des 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) durch die Reaktion mit Lithium-diisopropylamid und einem weiteren Äquivalent Chlortrimethylsilan vonstatten geht (Abb. 4).

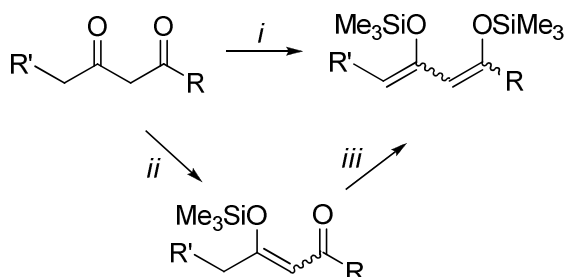


Abb. 4 Synthese von 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern); *i*: 1) NEt_3 , Et_2O , 0°C , 15 min; 2) Me_3SiOTf , 20°C , 72 h; *ii*: NEt_3 , TMSCl , *n*-Pentan, 20°C , 72 h; *iii*: LDA , TMSCl , THF , $-78 \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 16 h.

In der vorliegenden Arbeit werden nun unter Ausnutzung einer Building Block-Strategie, ausgehend von den 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) durch Reaktion mit neuartigen Dielektrophilen, gezielt hochfunktionalisierte Salicylsäurederivate und Biphenyle regioselektiv und unter milden Bedingungen in Gegenwart einer Lewis-Säure hergestellt.

In diesem Kontext steht auch die Erkundung des präparativen Potentials von fluoralkylierten und chlordifluoralkylierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern), welche aufgrund des größeren pharmakologischen Potentials möglicher Cyclisierungsprodukte als besonders interessant erscheinen. Daran anknüpfend werden im Rahmen der Dissertation zudem neue Syntheserouten zum Aufbau perfluoralkylsubstituierter Stickstoffheterocyclen ausgehend von perfluoralkylierten 3,5-Dioxoestern entwickelt.

Derartige 1,3,5-Tricarbonylverbindungen gehören zur Klasse der Polyketide, welche von großer Bedeutung in der Biosynthese vieler komplexer Naturstoffe sind, wie beispielsweise Polyalkohole, Polyphenole, Polyether, Polyene, Makrolide und Polyine¹⁰. Aufgrund der Neigung zur intramolekularen Aldolkondensation bei höheren Homologen der Polyketide wurden im Arbeitskreis PROF. LANGER bereits Methoden entwickelt, welche die Methylenbrücken derartiger Verbindungen durch Funktionalisierung schützen und eine Cyclisierung verhindern. In Anlehnung an diese Strategien liegt ein Schwerpunkt der Arbeit in der Entwicklung von Darstellungswegen von neuen dicyclopropylsubstituierten und permethylierten 1,3,5-Tricarbonylverbindungen und möglichen Folgereaktionen cyclopropanierter Polyketide zur regioselektiven Synthese von Stickstoffheterocyclen. Ferner wird der Einsatz der ebenfalls offenkettig vorliegenden 3,5-Dioxopimelate, welche aufgrund zweier terminaler Estergruppen nicht zu intramolekularer Aldolkondensation fähig sind, in diversen Kondensationsreaktionen mit Stickstoffdinucleophilen untersucht und die erhaltenen Produkte werden aufgrund ihrer äußerst interessanten Struktur umfassend NMR-spektroskopisch analysiert.

Im letzten Abschnitt der Arbeit wird eine innovative Methode zur selektiven Synthese neuartiger Indolizinderivate vorgestellt, wobei vor allem die Optimierung der Reaktionsbedingungen dieser pharmakologisch relevanten Substanzklasse im Fokus steht.

2 Theoretischer Teil

2.1 [3+3]-Cyclokondensationen neuartiger Dielektrophile

Gegenstand des ersten Kapitels stellt die Synthese neuer funktionalisierter Dielektrophile und deren Einsatz in formalen [3+3]-Cyclokondensationen zur regioselektiven Darstellung hochfunktionalisierter Phenole und Biphenyle dar.

2.1.1 Synthese von 5- η^5 -Ferrocenyl-3-(methylthio)phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensation

2.1.1.1 Eigenschaften, Verwendung und bekannte Synthesen

Arylsubstituierte Ferrocenverbindungen haben ein breites Wirkungs- und Anwendungsspektrum. Sie sind sowohl in der Medizin als auch in der Katalyse und den Materialwissenschaften von Bedeutung. So wurde beispielsweise Ferrocifen (**V**, Abb. 5) eine antiproliferative Wirkung auf maligne Pleuramesotheliome nachgewiesen¹¹ und einige glycosylierte Ferrocenylphenole wirken antianämisch¹². Ausgehend von *p*-substituierten Arylferrocenen gelang die Herstellung von Kohlenstoffnanoröhren (CNTs), amorphem Kohlenstoff, Kohlenstofffasern (CFs) und Kohlenstoffschichten (CSs)¹³. In der Katalyse konnten Ferrocenylphenole erfolgreich als Walphos-Liganden (**VI**, Abb. 5) in der Ru-, Rh- und Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Alkenen, Ketonen und Iminen eingesetzt werden.

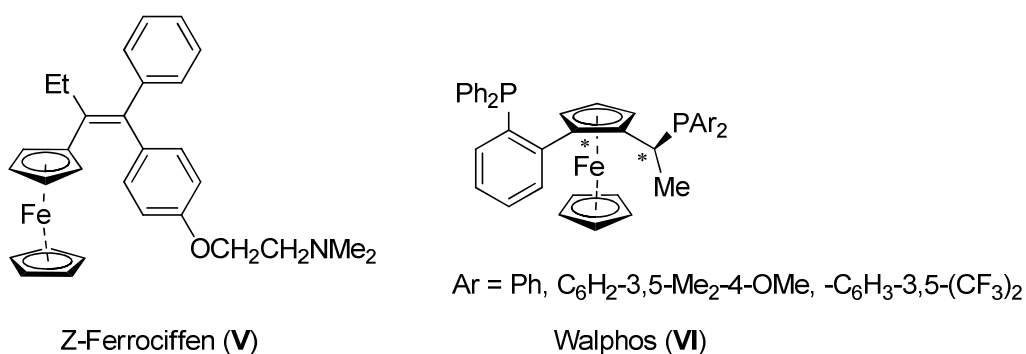


Abb. 5 Arylsubstituierte Ferrocene in der Medizin und der Katalyse.

In der Literatur sind mehrere Strategien zur Darstellung von arylsubstituierten Ferrocenylphenolen beschrieben. Üblich sind die Reaktionen von Ferrocen mit Aryldiazoniumsalzen¹⁴, bzw. eine zweistufige Methode, bei welcher Ferrocen im ersten Schritt mit *n*BuLi metalliert und anschließend mit Arylhalogeniden umgesetzt wird¹⁵. NAGARKAR *et al.* entwickelten 2008 eine Synthesemethode zur Darstellung von Monoarylferrocenen durch Kreuzkupplungsreaktion von Bis(ferrocenyl)quecksilber mit Arylhalogeniden unter Einsatz von Palladium-Diketonat-Komplexen als Katalysator¹⁶. Vorteilhaft sind dabei vor allem die Stabilität der eingesetzten Katalysatorkomplexe gegenüber Luft sowie deren geringe Kosten.

Viele der bekannten Synthesen basieren auf Kupplungsreaktionen von substituierten Ferrocenen. Versucht man mithilfe dieser Strategien hochfunktionalisierte Zielmoleküle zu generieren, ergeben sich vielfach Probleme hinsichtlich geringer Regioselektivität oder niedrigen Umsatzgraden für sterisch anspruchsvolle Ausgangsstoffe. Die [3+3]-Cyclokondensation von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen stellt eine Methode dar, die Zugang zu einer Vielzahl an funktionalisierten Aromaten bietet. LUBBE *et al.* entwickelten im AK LANGER die Synthese von 3-(Methylthio)phenolen durch [3+3]-Cyclokondensation von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 1,1-Bis(methylthio)-1-en-3-onen^{17,18}. Diese Strategie wurde aufgegriffen, um erstmalig metallorganische Verbindungen mithilfe der [3+3]-Cyclokondensation herzustellen.

2.1.1.2 Synthese der 1- η^5 -Ferrocenyl-3,3-bis(methylthio)prop-2-en-1-one

Im Rahmen meiner Diplomarbeit 2008 habe ich erstmals die Darstellung eines ferrocenylsubstituierten 3,3-Bis(methylthio)-prop-2-en-1-ons als 1,3-Dielektrophil und die folgende Umsetzung zu den entsprechenden 4- η^5 -Ferrocenyl-2-hydroxy-6-(methylthio)-benzoesäureestern durchgeführt¹⁹.

Anknüpfend an diese Ergebnisse wurden nun weitere, in 2-Position-substituierte Alkanoylferrocene mittels Friedel-Crafts-Acylierung nach literaturbekannten Methoden synthetisiert²⁰. Setzt man das erhaltene 2-Chloracetetylferrocen, Propanoylferrocen oder Butanoylferrocen anschließend mit KOtBu, Kohlenstoffdisulfid und Methyljodid bzw. Dimethylsulfat um, fallen die 1- η^5 -Ferrocenyl-3,3-bis(methylthio)prop-2-en-1-one **2a-d** in moderaten bis guten Ausbeuten an (Abb. 6, Tab. 1)²¹.

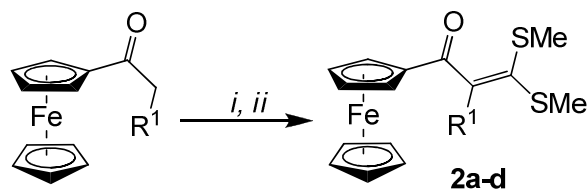


Abb. 6 Synthese von **2**; *i*: KOtBu, CS₂, THF, 15 min, 0-20 °C; *ii*: MeI oder Me₂SO₄, 1.5-10 h, 0-20 °C.

Tab. 1 Produktübersicht **2a-d**.

2	R ¹	% (2) ^a
a	H	51 ^b
b	Me	57
c	Et	50
d	Cl	40

^a Isolierte Ausbeuten

^b Synthese während Diplomarbeit

2.1.1.3 Synthese der 5-η⁵-Ferrocenyl-3-(methylthio)phenole

Die Ferrocenyldithioketenacetale **2a-d** werden in einer TiCl₄-vermittelten [3+3]-Cyclo-kondensationsreaktion mit den 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) **1a-f** in CH₂Cl₂, analog den von CHAN entwickelten Bedingungen ⁷, zu den 4-η⁵-Ferrocenyl-2-hydroxy-6-(methylthio)benzoesäureestern **3a-h** umgesetzt (Abb. 7, Tab. 2).

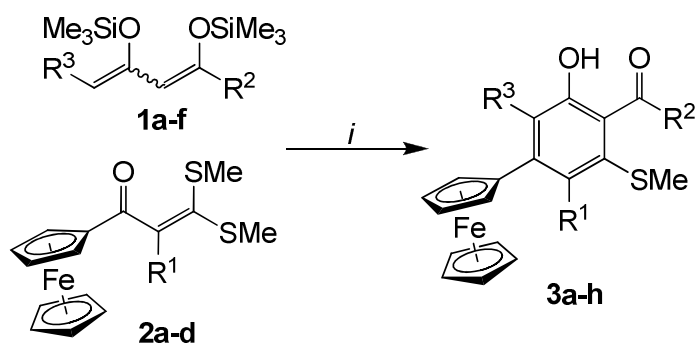


Abb. 7 Synthese der 5-Ferrocenyl-3-(methylthio)phenole **3a-h**; *i*: 1) TiCl₄, CH₂Cl₂, -78→20 °C, 16 h; 2) 10% HCl

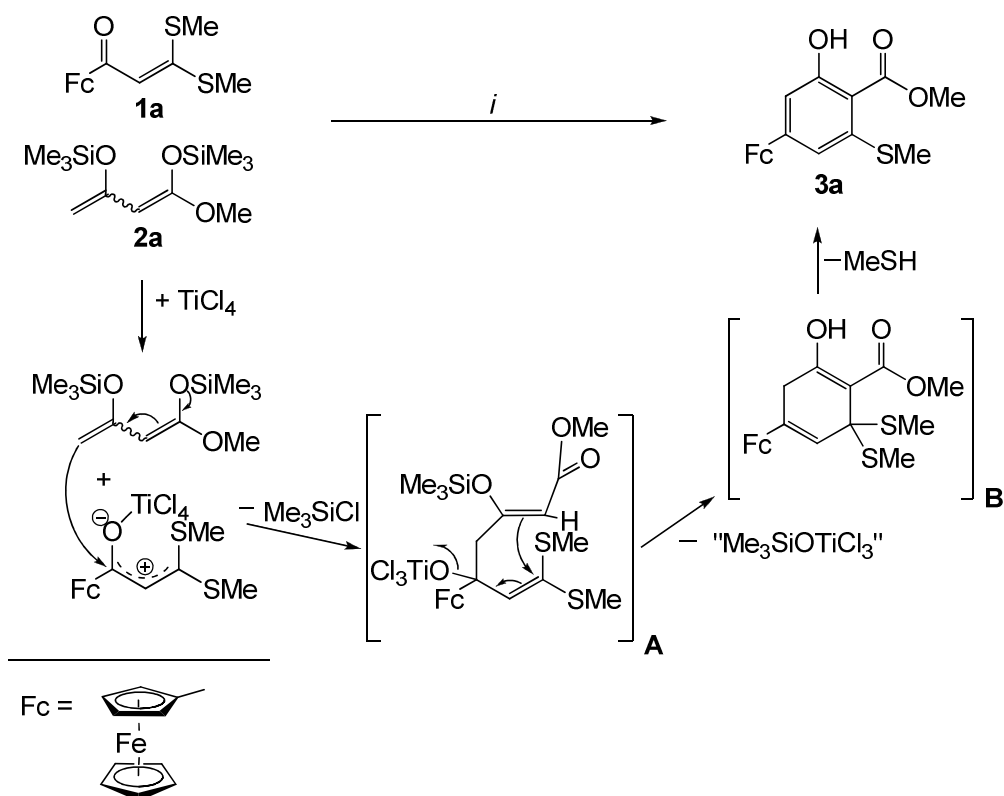
Tab. 2 Ausbeuten der 5-Ferrocenyl-3-(methylthio)phenole 3a-h.

2	1	3	R¹	R²	R³	% (3)^a
a	a	a	H	OMe	H	40 ^b
a	b	b	H	OMe	Et	44 ^b
a	c	c	H	OMe	OMe	31 ^b
a	d	d	H	OiPr	H	35
a	e	e	H	OMe	-(CH ₂) ₃ Cl	55
b	f	f	Me	OEt	H	60
c	a	g	Et	OMe	H	52
d	a	h	Cl	OMe	H	50

^a Isolierte Ausbeuten^b Synthese während Diplomarbeit

Bei der Optimierung der Reaktion zeigte sich, dass die höchsten Ausbeuten an **3** beim Einsatz einer konzentrierten CH₂Cl₂-Lösung (4 mL/mmol), bei Verwendung von 2 Äquivalenten von **1**, sowie durch Nutzung von frisch-hergestellten Ferrocenverbindungen **2** erzielt werden konnten. Es war zu beobachten, dass die Verbindungen **2b-d** bei Raumtemperatur nicht lange stabil waren und sich in die entsprechenden Alkanoylferrocene zersetzten. Trotz der Optimierung wurden für die Cyclokondensationsreaktionen keine vollständigen Umsatzgrade erreicht und nicht umgesetztes Ferrocenyldithioketenacetal **2** konnte zurückgewonnen werden. Zudem waren die [3+3]-Cyclisierungen der mit einem Alkyl- oder Chlorsubstituenten ausgestatteten Ferrocenyldithioketenacetale **2b-d** mit terminal substituierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) nicht erfolgreich, was vermutlich auf sterische Ursachen zurückzuführen ist.

Mechanistisch wird vermutet, dass die regioselektive Bildung von **3a** durch den TiCl₄-vermittelten Angriff des reaktiveren, terminalen Kohlenstoffatoms von **1a** an die Carbonylgruppe von **2a** eingeleitet wird. Das gebildete Intermediat **A** cyclisiert im Anschluss weiter durch Angriff des zentralen Kohlenstoffatoms des ehemaligen 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) **2a** in einer S_N-Reaktion an die Bis(methylthio)-Funktion des Ketenacetals unter Ausbildung von **B**. Aromatisierung unter Freisetzung von Thiomethanol führt zur Bildung des Produktes **3a** (Schema 1).



Schema 1 Möglicher Reaktionsmechanismus zur Bildung von **3a**; i: 1) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 16 h; 2) 10% HCl

Es ist hervorzuheben, dass die eingangs stattfindende 1,2-Addition die entgegengesetzte Regioselektivität in Bezug auf die beobachteten Regioselektivitäten bei den Cyclokondensationsreaktionen von 1,3-Bis(trimethylsilylenoethern) mit z.B. 3-Alkoxy- und 3-Silyloxy-2-en-1-onen, bei denen eine anfängliche 1,4-Addition stattfindet, hervorruft²².

2.1.1.4 Strukturaufklärung

Die Strukturen von **3** konnten bereits für analoge Substanzen durch Herrn LUBBE, sowie anhand der Verbindungen aus meiner Diplomarbeit mithilfe von 2D-NMR-Experimenten (^1H , ^1H -NOESY, ^1H , ^{13}C -HMBC) zweifelsohne bestätigt werden. Von den möglichen Regioisomeren **A** und **B** (Abb. 8) ließ sich aus den Rohprodukten jeweils nur eine Verbindung isolieren, welche Isomer **A** eindeutig zugeordnet werden konnte.

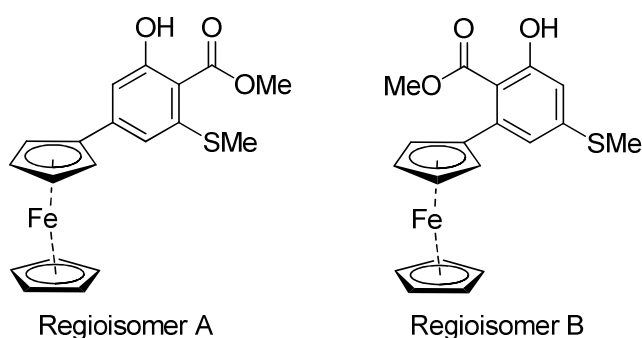


Abb. 8 Mögliche Regioisomere für **3a**.

Es ist mir zudem gelungen, von den Verbindungen **3e** und **3h** mittels Verdampfungskristallisation Einkristalle zu erhalten, welche röntgenographisch untersucht und die Molekülstrukturen bestimmt werden konnten (Abb. 9, 10). Beide Substanzen kristallisieren in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$.

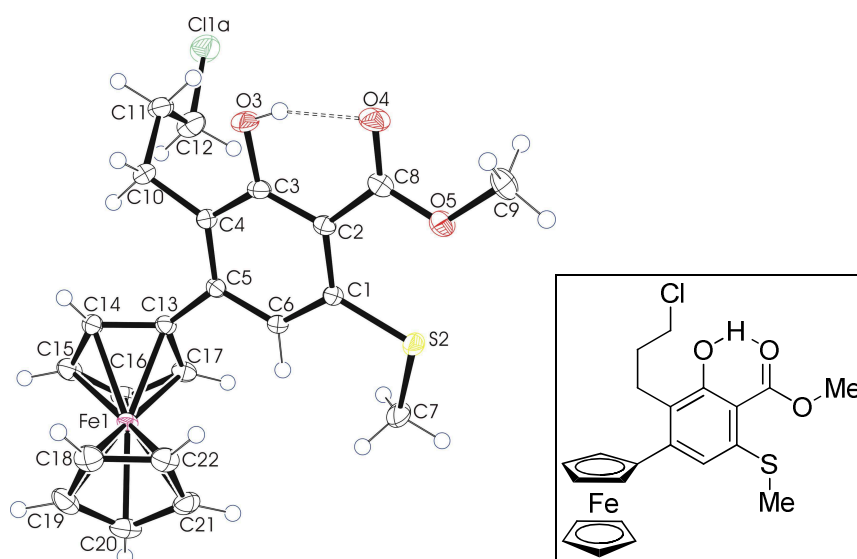


Abb. 9 ORTEP-Darstellung von **3e** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

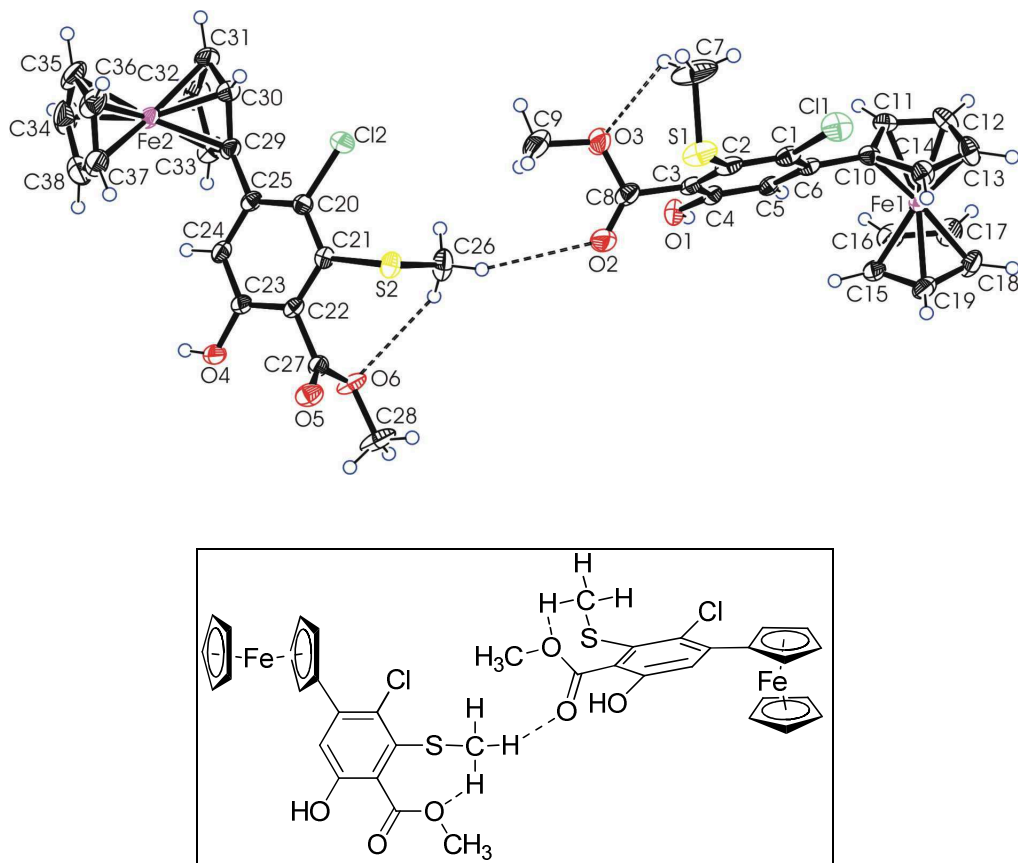


Abb. 10 ORTEP-Darstellung von **3h** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Charakteristisch für **3a-e** sind im $^1\text{H-NMR}$ -Experiment Signale für die Hydroxylgruppen bei chemischen Verschiebungen von 11.40-11.87 ppm zu finden. Daraus lassen sich Wasserstoffbrücken, die sich zwischen der Hydroxylgruppe und der benachbarten Estergruppe ausbilden können, ableiten. Für die 4-alkyl- bzw. chloresubstituierten Ferrocenylphenole **3f-h** liegen die Signale der Hydroxylgruppen im $^1\text{H-NMR}$ hochfeldverschoben vor – bei chemischen Verschiebungen von 8.98-9.18 ppm. Hier werden keine intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Hydroxyl- und Esterfunktion eingegangen. Ursachen könnten zum einen in Packungseffekten und andererseits im sterischen Einfluss der zusätzlichen Alkyl- bzw. Chlorfunktion zu sehen sein, welche ein Herausdrehen der *S*-Methylgruppe aus der Ebene des Phenolringes bewirken. Deutlich wird dies insbesondere anhand der Molekülstruktur von **3h** (Abb. 10): es wird jeweils eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen einem Proton der Methylthiogruppe und einem Sauerstoff der in *ortho*-Position befindlichen Estergruppe ausgebildet und zusätzlich eine intermolekulare Wasserstoffbrücke zwischen einem zweiten Proton der Methylthiogruppe mit dem Carbonylsauerstoff der Esterfunktion eines zweiten Moleküls von **3h**.

2.1.1.5 Pharmakologische Aktivität

Aufgrund der pharmakologischen Relevanz einiger Ferrocenverbindungen wurden die Arylferrocene **3a**, **3e** und **3h** einem antimikrobiellen Screening unter Verwendung einer modifizierten Papierscheibendiffusionsmethode (Agardiffusionstest) unterzogen. Die Durchführung der Testungen oblag DR. HABIL. MICHAEL LALK am Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. Es konnten gegen die getesteten Mikroorganismen (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida maltosa*, *Escherichia coli*) keine Wachstumsinhibitionen beobachtet werden. Zusätzlich werden Untersuchungen auf Zytotoxizität vorgenommen, deren Ergebnisse für die Testsubstanzen noch ausstehen.

2.1.1.6 Zusammenfassung

Ausgehend von ferrocenylsubstituierten 3,3-Bis(methylthio)prop-2-enonen und 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) gelang, in Anknüpfung an die Ergebnisse meiner Diplomarbeit, die Optimierung und Synthese neuer ferrocenylsubstituierter Phenole in moderaten bis guten Ausbeuten. Die dargestellten Verbindungen sind zum gegenwärtigen Kenntnisstand nicht auf anderen Wegen herstellbar.

Hervorzuheben ist, dass erstmalig ein metallorganischer Baustein im Zuge der TiCl_4 -vermittelten [3+3]-Cyclokondensation mit 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) eingesetzt werden konnte.

Aufgrund der vielfältigen Eigenschaften bekannter Ferrocenverbindungen wären auf analytischem Gebiet weitere Untersuchungen, beispielsweise UV-Vis-spektroskopische oder cyclovoltammetrische Messungen²³, denkbar, um ein eventuelles Anwendungsgebiet zu erschließen. Von möglichem Interesse wäre in Zukunft auch eine nachfolgende Überführung der synthetisierten Phenole in die Triflate, woraus sich interessante, ferrocenylsubstituierte Ausgangsverbindungen für SUZUKI-Kupplungs-Reaktionen ergeben.

Die in diesem Kapitel vorgestellten Produkte sind bereits in einer Publikation veröffentlicht²⁴.

2.1.2 Synthese von 5-(2-Methoxyethyl)biphenylen durch formale [3+3]-Cyclokondensation

2.1.2.1 Eigenschaften, Vorkommen und bekannte Synthesen

Die Struktureinheit des 2-Phenylethanol kommt als Baustein in einer Fülle von Naturstoffen vor. 2-Phenylethanol (**VII**, Abb. 11) selbst, ist Bestandteil einer Vielzahl natürlicher ätherischer Öle, wie sie zum Beispiel aus Rosen, Nelken und Geranien extraktiv gewonnen werden. Gemeinsam mit seinen Ethern und Estern findet er wegen seines rosenartigen Geruchs häufig Anwendung in Form von Riech- und Aromastoffen und wird in der Lebensmittel-, der Kosmetik- und der Duftmittelindustrie bevorzugt eingesetzt²⁵.

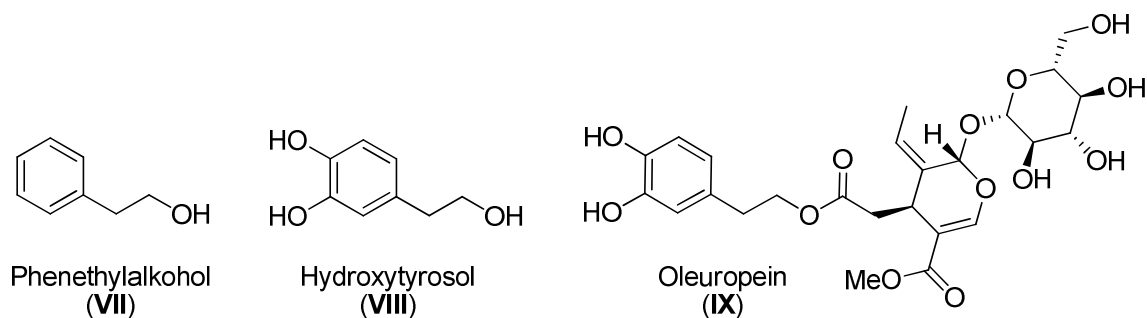


Abb. 11 Natürlich vorkommende 2-Phenylethanole.

Verwandte hydroxylierte Verbindungen, wie z.B. Hydroxytyrosol (**VIII**) oder das Secoiridoidglykosid Oleuropein (**IX**, Abb. 11) können u.a. aus den Blättern und Früchten des Olivenbaumes gewonnen werden und zeigen antioxidative, antivirale, antimikrobielle, anti-inflammatorische, antiproliferative und pro-apoptotische Wirkungen. Entsprechend finden sich vielfältige Anwendungen in der Lebensmittel-, Kosmetik- und Pharmabranche²⁶. Nach neueren Erkenntnissen lässt sich Hydroxytyrosol mittels fermentativer Verfahren durch genetisch veränderte Mikroorganismen industriell gewinnen²⁷.

Synthetisch zugänglich sind alkylierte Phenole durch intramolekulare Cyclisierung von 2-Alkanoyl-2,5-dimethoxytetrahydrofuranen in siedender HCl-Lösung²⁸, sowie durch Cyclokondensation von 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) mit alkylierten 1,1,3,3-Tetraethoxypropanen²⁹ oder Monosilylenolethern³⁰. BÜTTNER *et al.* entwickelten im AK LANGER die Synthese von 5-Alkyl-3-(perfluoralkyl)phenolen³¹.

Anknüpfend an diese vorangegangenen Ergebnisse im Arbeitskreis wurde nun im Rahmen der Arbeit und in Kooperation mit DIPL.-CHEM. VERENA SPECOWIUS die Darstellung eines (methoxyethyl)substituierten Monosilylenolethers und dessen Anwendung in der TiCl_4 -vermittelten Cyclokondensation mit 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) untersucht.

2.1.2.2 Synthese des 5-Methoxy-1-phenylpentan-1,3-dions

Zur Synthese von 5-Methoxy-1-phenylpentan-1,3-dion (**4**) wird ein Äquivalent Benzoylacetone nach gängiger Methode mit 1.2 Äquivalenten Brommethoxymethan, unter Einsatz von 2.5 Äquivalenten LDA als Base, in THF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhält man das gewünschte 5-Methoxy-1-phenylpentan-1,3-dion (**4**) in guter Ausbeute. Um daraus die entsprechende monosilylierte Verbindung **5** zu generieren, setzt man **4** mit Triethylamin und Chlortrimethylsilan, gemäß den Reaktionsbedingungen von CHAN und MOLANDER⁹, um und erhält 5-Methoxy-1-phenyl-3-(trimethylsilyloxy)pent-2-en-1-on (**5**) in guter Ausbeute (Abb. 12).

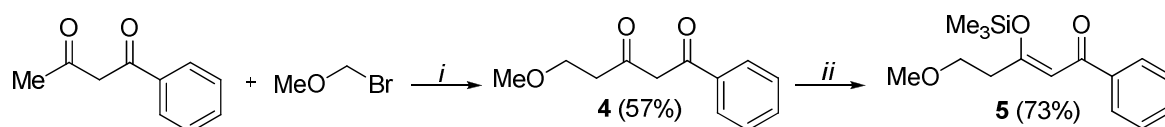


Abb. 12 Synthese von 5-Methoxy-1-phenylpentan-1,3-dion **4** und des korrespondierenden Monosilylenolethers **5**; *i*: 1) LDA, THF, 0 °C, 1 h; 2) -78 °C → 20 °C, 16 h; 3) 10% HCl; *ii*: NEt₃, TMSCl, *n*-Pentan, 20 °C, 72 h.

2.1.2.3 Synthese der 3-Hydroxy-5-(2-methoxyethyl)biphenyle

Die Synthese der Biphenyle **6** erfolgt, analog zu den von CHAN beschriebenen Bedingungen⁷, durch Umsetzung eines Äquivalents des Monosilylenolethers **5** mit 1.1 Äquivalenten der 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **1a-h** in einer TiCl_4 -vermittelten [3+3]-Cyclokondensationsreaktion, durchgeführt in konzentrierter CH_2Cl_2 -Lösung (2 mL/mmol) bei anfänglich -78 °C. Nach saurer wässriger Aufarbeitung und anschließender Säulenchromatographie sind die Produkte **6a-h** erhältlich (Abb. 13). Eine Übersicht über die dargestellten Verbindungen zeigt Tabelle 3.

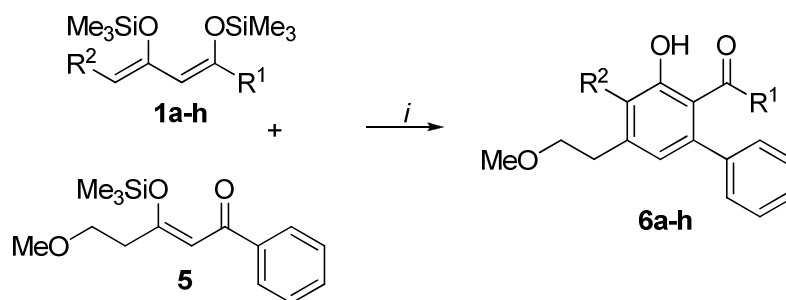


Abb. 13 Synthese der 3-Hydroxy-5-(2-methoxyethyl)biphenyle **6a-h**; *i*: 1) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20$ °C, 16 h; 2) 10% HCl

Tab. 3 Produktübersicht über **6a-h**.

1	6	R^1	R^2	% (6) ^a
a	a	O <i>i</i> Pr	H	32
b	b	OCH ₂ Ph	H	44
c	c	OEt	<i>n</i> Oct	40
d	d	OMe	<i>n</i> Dec	44
e	e	OMe	<i>n</i> Pr	79 ^b
f	f	OMe	Et	41 ^b
g	g	OMe	Me	43 ^b
h	h	OMe	H	52 ^b

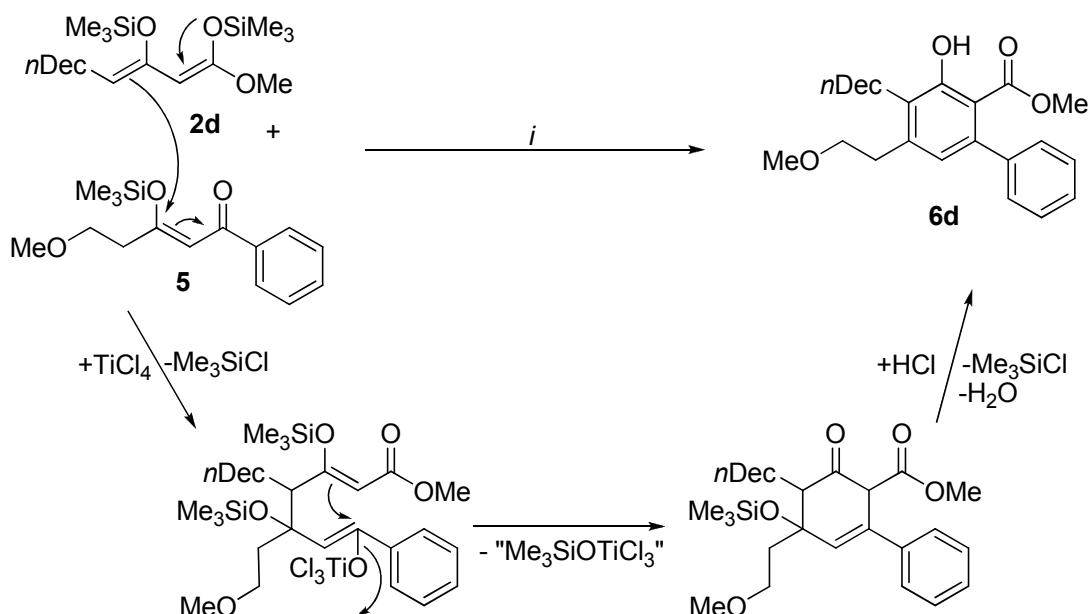
^a Isolierte Ausbeute.

^b Synthetisiert von V. SPECOWIUS.

Anders als bei der in Kapitel 2.1.1.3 vorgestellten Cyclisierung konnten durch Einsatz von 1.1 Äquivalenten an 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) im Gegensatz zu 2.0 Äquivalenten die besseren Ausbeuten realisiert werden. So konnte **6h** unter Verwendung von 2.0 Äquivalenten an **1h** mit einer Ausbeute geringer als 10% isoliert werden, hingegen gelang es durch Umsetzung mit nur 1.1 Äquivalenten an **1h** die Ausbeute auf 52% zu erhöhen.

Am Beispiel von **6d** soll ein möglicher Mechanismus zur Bildung der Produkte **6**, in Analogie zu literaturbekannten Reaktionen von 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern)^{7a,c;22}, veranschaulicht werden (Schema 2). Nach Aktivierung des Monosilylenolethers **5** durch TiCl_4 kann im ersten Schritt ein Angriff des terminalen Kohlenstoffatoms der 1,3-Bis(trimethylsilylenolether)gruppe von **1d** auf die silylierte Carbonylfunktion des Monosilylenolethers unter Ausschluss von Trimethylchlorsilan stattfinden. Anschließend erfolgt die Cyclisierung durch Angriff des terminalen Kohlenstoffatoms des

ursprünglichen 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) auf die aktivierte Carbonylfunktion des ehemaligen Monosilylenolethers gemäß einer MUKAIYAMA-Aldol-Kondensation. Im letzten Schritt findet unter sauren Bedingungen schlussendlich die Aromatisierung zu **6d** statt.



Schema 2 Möglicher Reaktionsmechanismus zur Bildung von **6d**; *i*: 1) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20$ °C, 16 h; 2) 10% HCl.

2.1.2.4 Strukturaufklärung

Bei der Cyclisierungsreaktion können generell zwei isomere Produkte **A** und **B** entstehen. Abbildung 14 zeigt am Beispiel von Verbindung **6a** die beiden möglichen Regioisomere.

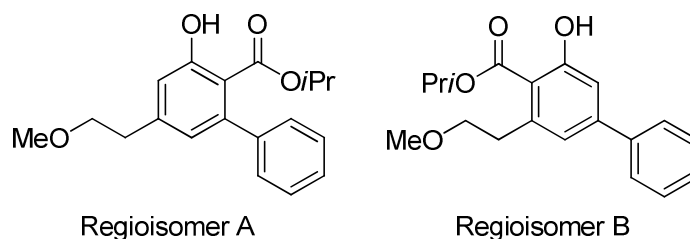


Abb. 14 Mögliche Regioisomere von **6a**.

Gemäß den zuvor beschriebenen Bedingungen kann man feststellen, dass die Cyclokondensation mit TiCl_4 regioselektiv abläuft und nur ein Produkt aus dem Rohmaterial isolierbar ist. Mittels ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Experimenten wurde

exemplarisch die Konstitution des gebildeten Biphenyls **6a** aufgeklärt. Im Folgenden sind die zur Auswertung herangezogenen $^1\text{H},^1\text{H}$ -Korrelationen schematisch dargestellt (Abb. 15).

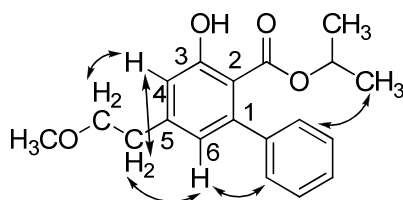


Abb. 15 $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Korrelationen für **6a**.

Im $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-NMR-Spektrum finden sich Korrelationen zwischen den Protonen der Methylgruppen des Isopropylrestes mit Protonen am *ortho*-lokalisierten Phenylsubstituenten, weiterhin zwischen *H-6* und den Protonen des Phenylsubstituenten, sowie zwischen *H-4* und *H-6* mit den Protonen der Methylengruppen. Aufgrund dieser Kopplungen kann vermutet werden, dass Regioisomer **A** selektiv gebildet wurde. Aufgrund von Analogien in den NMR-Spektren von **6b-d** und der Anwendung gleicher Reaktionsbedingungen wie für **6a** wird geschlussfolgert, dass die anderen Produkte die gleiche Konstitution aufweisen.

Für die Verbindungen **6a-d** kann man anhand der chemischen Verschiebungen der Hydroxylsignale im ^1H -NMR Experiment, welche im Bereich von 10.87 bis 11.14 ppm liegen, das Vorliegen von Wasserstoffbrücken zwischen der Hydroxylgruppe und der benachbarten Esterfunktion annehmen. Zudem treten bei **6a,b** $^1\text{H},^1\text{H}$ -long-range-Kopplungen mit Beträgen der Kopplungskonstanten von 1.9 Hz (**6a**) bzw. 1.7 Hz (**6b**) für die Protonen *H-4* und *H-6* des Biphenyls auf.

In den IR-Spektren fallen die für Salicylate charakteristischen C=O-Valenzschwingungen bei Wellenzahlen um 1556 cm^{-1} auf.

2.1.2.5 Zusammenfassung

Die regioselektive Umsetzung von 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)pent-1-en-3-on (**5**) mit verschiedenen 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) **1a-d** zu den neuen 3-Hydroxy-5-(2-methoxyethyl)biphenylen **6a-d** konnte erfolgreich durchgeführt werden. Die erhaltenen Produkte sind bislang nicht auf anderem Wege darstellbar.

Interessant wäre eine Überführung der Biphenyle durch schwefelsäurevermittelte intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung in die entsprechenden 1-Hydroxy-3-(2-methoxyethyl)fluoren-9-one, da Fluorenone bekanntermaßen vielfältige Anwendung im biomedizinischen Sektor finden³².

Vorteilhaft wären auch eine Reaktion zur Etherspaltung der Methoxygruppe unter Bildung der freien Hydroxylgruppe³³ oder eine Eliminierung der Methoxyfunktionalität zur Generierung einer Vinylfunktion³⁴. Aufgrund der zeitlichen Begrenzung zur Fertigstellung der Arbeit war es mir leider nicht möglich, diese Folgechemie umzusetzen, sodass hier noch Potential für zukünftige Reaktionen besteht.

2.1.3 Synthese der 5-(2-Cyanoethyl)biphenyle durch formale [3+3]-Cyclokondensation

2.1.3.1 Eigenschaften und Verwendung

Organische Nitrile haben weitreichende Bedeutung als Bestandteile von Naturstoffen, Agrochemikalien, Pharmazeutika und Farbstoffen³⁵. Das Benzenacetonitril Diclazuril (**X**, Abb. 16) beispielsweise wird wegen seiner kokzidioziden Wirkung als Antiparasitikum und Futtermittelzusatzstoff in der Masthähnchen- und Schafzucht eingesetzt³⁶. Fenpropathrin (**XI**, Abb. 16) wird als Pestizid in der Landwirtschaft verwendet³⁷ und Amygdalin (**XII**, Abb. 16), ein cyanogenes Glycosid, enthalten u.a. in den Samen von Steinfrüchten wie Äpfeln und Aprikosen, wird in der alternativen Krebstherapie genutzt³⁸ und hat schmerzstillende Wirkung³⁹.

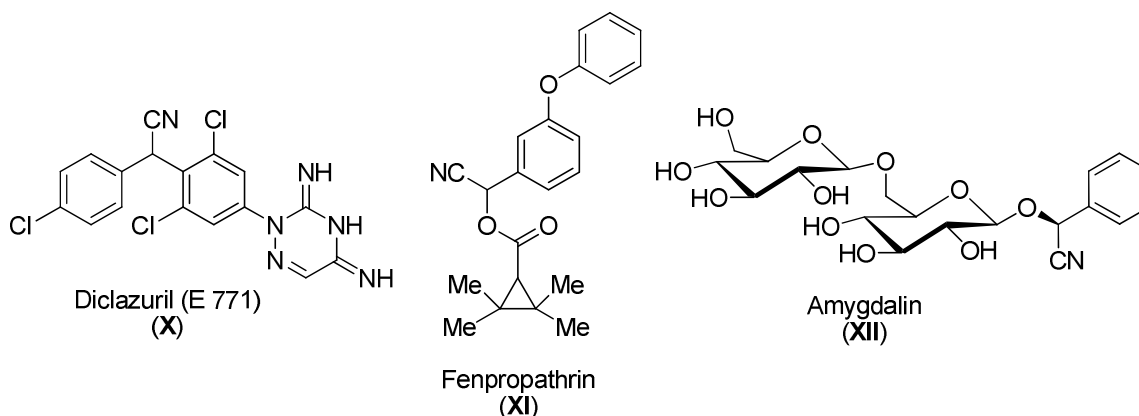


Abb. 16 Pharmakologisch interessante organische Nitrile.

2.1.3.2 Synthese von 4,6-Dioxo-6-phenylhexannitril

Durch die Reaktion von 1.1 Äquivalenten Benzoylacetone mit 2.5 Äquivalenten LDA und anschließend mit einem Äquivalent Bromacetonitril nach literaturbekannter, im AK LANGER entwickelter Methode⁴⁰, liefert nach Aufreinigung das gewünschte 4,6-Dioxo-6-phenylhexannitril (**7**) in guter Ausbeute. Die Umsetzung zur monosilylierten Verbindung **8** erfolgt analog zu den von CHAN und MOLANDER entwickelten Bedingungen mit Triethylamin und Chlortrimethylsilan (Abb. 17). 6-Oxo-6-phenyl-4-(trimethylsilyloxy)-hex-4-enitril **8** geht mit guter Ausbeute hervor.

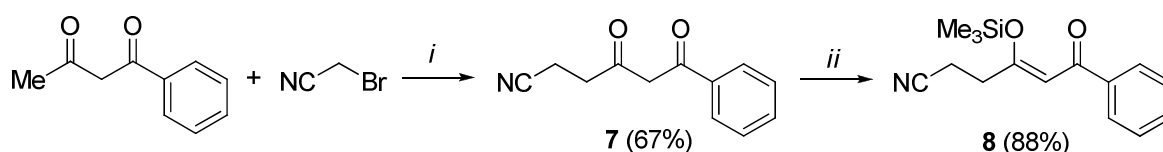


Abb. 17 Synthese von 4,6-Dioxo-6-phenylhexannitril **7** und des korrespondierenden Monosilylenolethers **8**; *i*: 1) LDA, THF, 0 °C, 1 h; 2) -78 °C→20 °C, 16 h; 3) 10% HCl; *ii*: NEt₃, TMSCl, *n*-Pentan, 20 °C, 72 h.

2.1.3.3 Synthese der 5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxybiphenyle

Der Monosilylenolether **8** wird in einer TiCl₄-vermittelten [3+3]-Cyclo-kondensationsreaktion mit 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) **1a-i** umgesetzt, woraus die Biphenyle **9a-i** hervorgehen (Abb. 18).

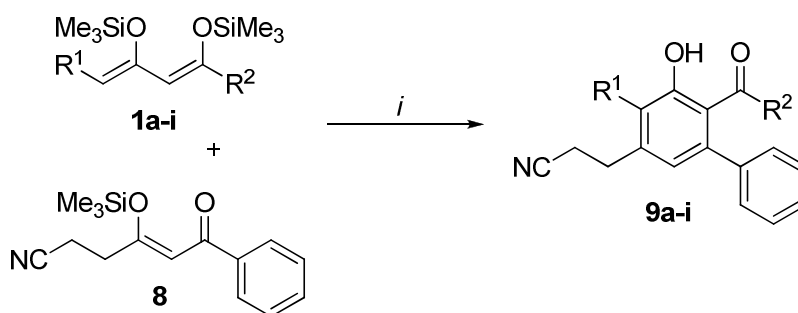


Abb. 18 Synthese von **9a-i**; *i*: 1) TiCl₄, CH₂Cl₂, -78→20 °C, 12-14 h; 2) 10% HCl.

Analog zu der von CHAN entwickelten Methode wird ein Äquivalent von **8** mit 1.5-2.0 Äquivalenten von **1a-i** in konzentrierter CH₂Cl₂-Lösung (2 mL/mmol) bei -78 °C mit 1.1

Äquivalenten TiCl_4 umgesetzt. Nach saurer, wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung erhält man die Produkte **9a-i** - eine Übersicht bietet Tabelle 4.

Tab. 4 Produktübersicht über 9a-i

2	9	R^1	R^2	% (9) ^a
a	a	H	OMe	75
b	b	H	OEt	69
c	c	H	O <i>i</i> Pr	58
d	d	Me	OMe	54
e	e	Et	OMe	36
f	f	<i>n</i> Pr	OMe	41
g	g	OMe	OMe	30
h	h	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3$	OMe	50
i	i	Allyl	OMe	35

^a Isolierte Ausbeuten.

Eine Variation des Substitutionsmusters der synthetisierten Biphenyle ließ sich durch Einsatz verschiedener 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) bewirken und gibt Aufschluss über die Einflüsse der jeweiligen Substituenten auf die Produktausbeute. Terminal unsubstituierte 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) liefern bei den Umsetzungen die Zielverbindungen **9a-c** in guten Ausbeuten (58-75%). Führt man eine zusätzliche Alkylfunktion in 4-Position des Biphenyls ein, sinken die Produktausbeuten auf 35 bis 54% (**9d-f,h,i**). Möglicherweise spielen hierbei sterische Faktoren eine Rolle. Die geringste Ausbeute liefert der mit einer elektronenziehenden Methoxygruppe ausgestattete 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **1g**, wobei vermutet wird, dass durch den Substituenten der nucleophile Charakter des Dinucleophils vermindert und somit die Cyclisierung benachteiligt wird.

Für die Darstellung der Biphenyle **9a-i** kann aufgrund der Analogie des verwendeten Monosilylenolethers **8** mit Verbindung **5** ein vergleichbarer Reaktionsmechanismus, wie im Kapitel 2.1.2.3 beschrieben, angenommen werden.

2.1.3.4 Strukturaufklärung

Es besteht auch bei dieser Reaktion die Möglichkeit, zwei regioisomere Produkte **A** und **B** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ist jedoch erneut nur eine Verbindung isolierbar. Mittels 2D-NMR-Experimenten konnte die Konstitution am Beispiel von **9h** aufgeklärt werden (Abb. 19).

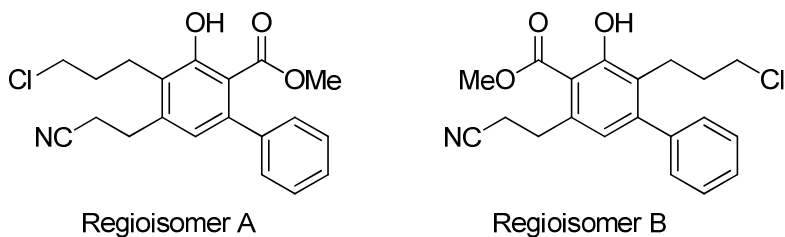


Abb. 19 Mögliche Regioisomere von **9h**.

Anhand der $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Korrelationen (Abb. 20) zwischen den Protonen am Phenylsubstituenten mit den Protonen der Methoxygruppe einerseits, und Kopplungen der Protonen der Methylengruppen des 3-Chlorpropylrestes mit den Protonen der Methylengruppen des 2-Cyanoethylrestes andererseits, kann auf das Vorliegen von Isomer **A** geschlossen werden.

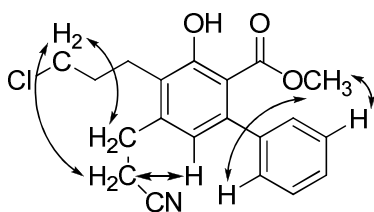


Abb. 20 $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Korrelationen von **9h**.

Zudem ist es gelungen von Verbindung **9f** mittels Verdampfungskristallisation einen Einkristall zu erhalten und röntgenographisch zu untersuchen. **9f** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$. Abbildung 21 zeigt die Molekülstruktur von **9f**, wobei sich bestätigt, dass die Esterfunktion in *ortho*-Position zum Phenylsubstituenten des Salicylatrings angeordnet ist.

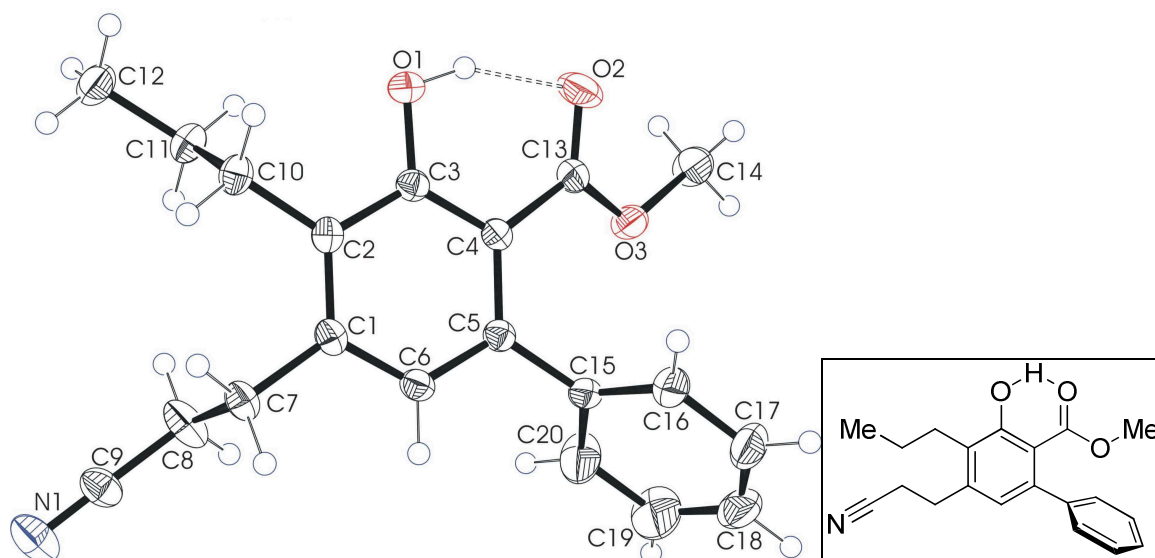


Abb. 21 ORTEP-Darstellung von **9f** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Analogien hinsichtlich der NMR-Spektren und die Anwendung gleicher Reaktionsbedingungen zur Synthese von **9a-i** lassen den Schluss zu, dass alle Produktverbindungen in der gleichen Konstitution vorliegen.

Vergleicht man die Signale für die Hydroxylgruppen im ^1H -NMR-Spektrum von **9a-i**, welche bei chemischen Verschiebungen im Bereich von 10.76-11.12 ppm liegen, so kann auch hier das Vorliegen von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxyl- und den benachbarten Esterfunktionen angenommen werden. Für **9a-c** finden sich ^1H , ^1H -long range-Kopplungen der beiden am Salicylatring befindlichen Protonen *H*-3 und *H*-5 mit einer Kopplungskonstanten vom Betrag von 1.9 Hz (**9a,c**) bzw. 1.7 Hz (**9b**).

Charakteristisch für die Produkte **9a-i** liegen im IR-Spektrum die Banden für die CN-Valenzschwingung im Bereich von 2242 bis 2247 cm^{-1} , was kennzeichnend für Alkylnitrile ist ⁴¹.

2.1.3.5 Pharmakologische Aktivität

Viele organische Nitrile weisen beachtliche pharmakologische Aktivitäten auf. Aus diesem Grund wurden die beiden Verbindungen **9a** und **9f** einem antimikrobiellen Screening unter Verwendung einer modifizierten Papierscheibendiffusionsmethode (Agardiffusionstest) unterzogen. Die pharmakologischen Testungen wurden von DR. HABIL. MICHAEL LALK am Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt.

Für beide Verbindungen konnte jedoch gegen alle getesteten Mikroorganismen (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida maltosa*, *Escherichia coli*) keine Wachstumsinhibition festgestellt werden.

2.1.3.6 Zusammenfassung

Es gelang die Darstellung des cyanoethylsubstituierten Monosilylenolethers **8** und dessen erfolgreicher Einsatz in TiCl₄-vermittelten [3+3]-Cyclokondensationen. Dadurch konnten 9 neue, hochfunktionalisierte 5-(2-Cyanoethyl)biphenyle **9a-i** gewonnen werden, die nach bisherigem Kenntnisstand nicht auf anderen Wegen hergestellt wurden. Eine mögliche interessante Folgereaktion besteht in der Hydrolyse der Nitrilfunktion zur Generierung einer Carboxylgruppe.

2.2 Fluoralkylierte 1,3-Dicarbonyle und 1,3,5-Tricarbonyle als Building Blocks

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Erkundung des synthetischen Potentials von fluoralkylierten 1,3-Dicarbonyl- und 1,3,5-Tricarbonylverbindungen in [3+3]- und [3+2]-Cyclokondensationen, sowie in Additions-Eliminations-Reaktionen mit diversen stickstoffhaltigen Dielektrophilen.

2.2.1 Eigenschaften, Verwendung und bekannte Synthesen

Fluororganische Verbindungen sind von hoher Relevanz in Medizin und Landwirtschaft⁴². Die hohe Elektronegativität des Fluoratoms und die damit verbundene Stabilität der Kohlenstoff-Fluor-Bindung (mittlere mol. Bindungsenthalpien⁴³: C-H: 413 kJ mol⁻¹, C-F: 441 kJ mol⁻¹) sind Ursache für die ausgezeichnete Beständigkeit gegenüber Metabolisierungsprozessen und ermöglichen, im Zuge der gesteigerten Lipophilie derartiger Verbindungen, einen verbesserten *in vivo* Transport durch Biomembranen. Hinzu kommt, vergleicht man mit unfluorierten Molekülen und unter Beachtung des Van-der-Waals-Radius von Fluor, der vergleichbar mit demjenigen von Wasserstoff ist (H: 120 pm, F: 135 pm⁴⁴), dass aufgrund des ähnlichen sterischen Einflusses jedoch eine stark unterschiedliche elektronische Situation vorherrscht, wodurch spezifische Interaktionen beispielsweise mit Enzymen und Rezeptoren bewirkt werden können. Bedeutende fluorhaltige Pharmaka sind u. a. Fluoxetin (**XIV**), wirksam als Antidepressivum, und Efavirenz (**XIII**), ein Antivirostatikum (Abb. 22). Trifluormethylsubstituierte Moleküle finden auch Verwendung als Liganden in der Katalyse⁴⁵ und als Flüssigkristalle⁴⁶. Für Chlordifluormethylaromaten konnte nachgewiesen werden, dass sie als Tyrokinaseinhibitoren wirken⁴⁷.

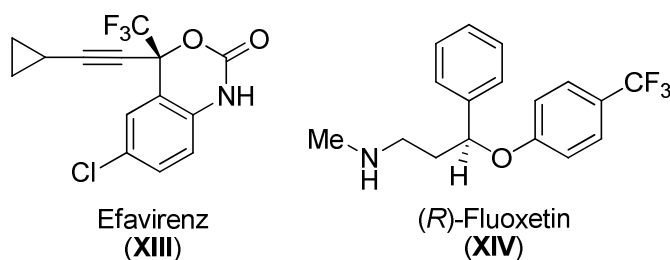


Abb. 22 Pharmakologisch bedeutsame Organofluorverbindungen.

Synthetischen Zugang zu trifluormethylsubstituierten Aromaten bzw. Heteroaromaten bieten die Umsetzung von Halogenaromaten mit Trifluormethylkupfer⁴⁸ oder alternativ die Reaktion mit Rupperts Reagens (Trifluormethyl(trimethyl)silan)⁴⁹ als nucleophile Trifluormethylierungsmittel. Chlordifluorsubstituierte Benzole sind erhältlich aus der Umsetzung von Aromaten mit Bis(chlordifluoracetyl)peroxid⁵⁰ oder durch UV-Licht-vermittelte Reaktion von Difluormethylaromaten mit Chlorgas⁵¹. Diesen Methoden gemein sind oftmals schwierige Reaktionsbedingungen und geringe Regio- oder Chemoselektivitäten. Eine andere Möglichkeit bietet der Einsatz von fluorhaltigen Synthesebausteinen, wodurch Cyclokondensationen^{52, 53}, Diels-Alder-Reaktionen⁵⁴, Umsetzungen an metallierten Trifluormethylaromaten⁵⁵ sowie [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilylenol-ethern) mit einer Vielzahl an fluorierten Elektrophilen zur Synthese von Salicylaten realisiert werden können⁵⁶.

Mit dem Ziel trifluormethyl- und chlordifluormethyl-substituierte 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) hinsichtlich ihres präparativen Potentials als Building Blocks und ihrer Reaktivität in Cyclokondensationsreaktionen zu untersuchen, wurden diese im Rahmen der Arbeit, in Anlehnung an die Methode von CHAN und MOLANDER, erfolgreich synthetisiert und mit verschiedenen Dielektrophilen umgesetzt.

Weiterhin wurde die Reaktivität perfluoralkylierter 3,5-Dioxoester in Additions-Eliminierungs-Reaktionen mit stickstoffhaltigen Dielektrophilen untersucht.

2.2.2 Synthese von trifluormethyl- und chlordifluormethyl-substituierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern)

Die Reaktion von kommerziell erhältlichem 1,1,1-Trifluoracetylaceton (**10a**) bzw. 1-Chlor-1,1-trifluoracetylaceton (**10b**) mit LDA und die folgende Umsetzung mit Alkyljodiden liefert, gemäß literaturbekannter Methoden⁵⁷, die alkylsubstituierten Dicarbonylverbindungen **10c,d**.

Um die silylierten Verbindungen zu generieren, wird, analog des Verfahrens nach SIMCHEN⁸, mit 3.0 Äquivalenten Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und 3.0 Äquivalenten Triethylamin in Diethylether umgesetzt. Man erhält die fluoralkylierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **11a-d** (Abb. 23) in sehr guten Ausbeuten.

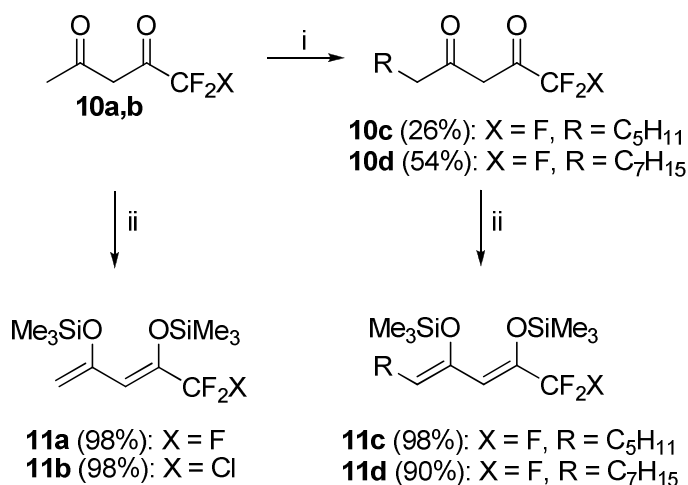


Abb. 23 Synthese der fluoralkylierten Diketone und der korrespondierenden 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) 11; *i*: 1) LDA, THF, 0 °C, 1 h; 2) RI, -78→20 °C, 16 h; *ii*: NEt₃, TMSOTf, Et₂O, 20 °C, 16 h.

2.2.3 Synthese fluoralkylierter Butenolide

Butenolide gehören zu einer wichtigen Klasse von Naturstoffen von hohem medizinischen und biologischen Interesse⁵⁸. Peridinin (**XV**, Abb. 24) beispielsweise, das mengenmäßig am meisten biosynthetisierte Carotinoid, kommt hauptsächlich als Pigment in marinem Phytoplankton vor und bildet in den Organismen in Kombination mit Chlorophyll a einen „Lichtsammelkomplex“ als wesentlichen Bestandteil für die Photosyntheseprozesse⁵⁹. Die erste Totalsynthese gelang ITO *et al*⁶⁰. Die Goniobutenolide A (**XVI**, Abb. 24) und B, von FANG *et al.* aus der Rinde von *Goniothalamus giganteus* HOOK. F., THOMAS (Annonaceae) isoliert⁶¹ und totalsynthetisch erstmals von SHING *et al.* dargestellt⁶², wirken cytotoxisch.

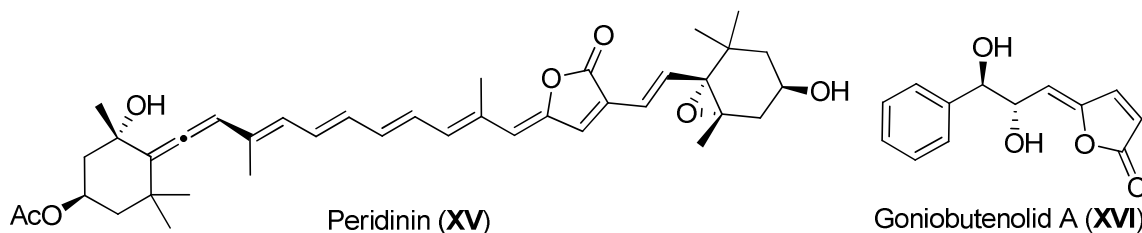


Abb. 24 Biologisch und pharmakologisch relevante Butenolide.

Ebenfalls von Bedeutung ist der Einsatz von Butenolid-Bausteinen bei der Synthese verschiedener Naturstoffe, wie beispielsweise der Pulvinsäure⁶³. LANGER und STOLL entwickelten eine Methode zur Synthese von Butenoliden basierend auf der Umsetzung

von 1,3-Dicarbonyldianionen mit Oxalsäurederivaten⁶⁴. Eine zweite Methode, ausgehend von 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) als maskierte Dianionen und Oxalylchlorid, wurde von LANGER, STOLL und SCHNEIDER⁶⁵ eröffnet.

Unter Verwendung letztgenannter Methode können die fluoralkylierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **11** in trifluormethyl- und chlordifluormethyl-substituierte α -Hydroxy- γ -alkylidenbutenolide **12** überführt werden (Abb. 25).

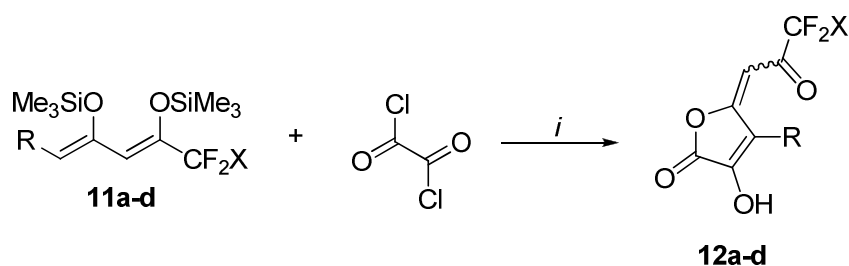


Abb. 25 Synthese der fluoralkylierten Butenolide **12**; *i*: TMSOTf, CH₂Cl₂, -78→20 °C, 16 h.

Es werden 2.0 Äquivalente des 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) **11a-d**, ein Äquivalent Oxalylchlorid und 0.5 Äquivalente Trimethylsilyltrifluormethansulfonat in CH₂Cl₂ bei -78 °C zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhält man die Butenolide **12a-d** in moderaten Ausbeuten. Einen Überblick über die dargestellten Produkte bietet Tabelle 5.

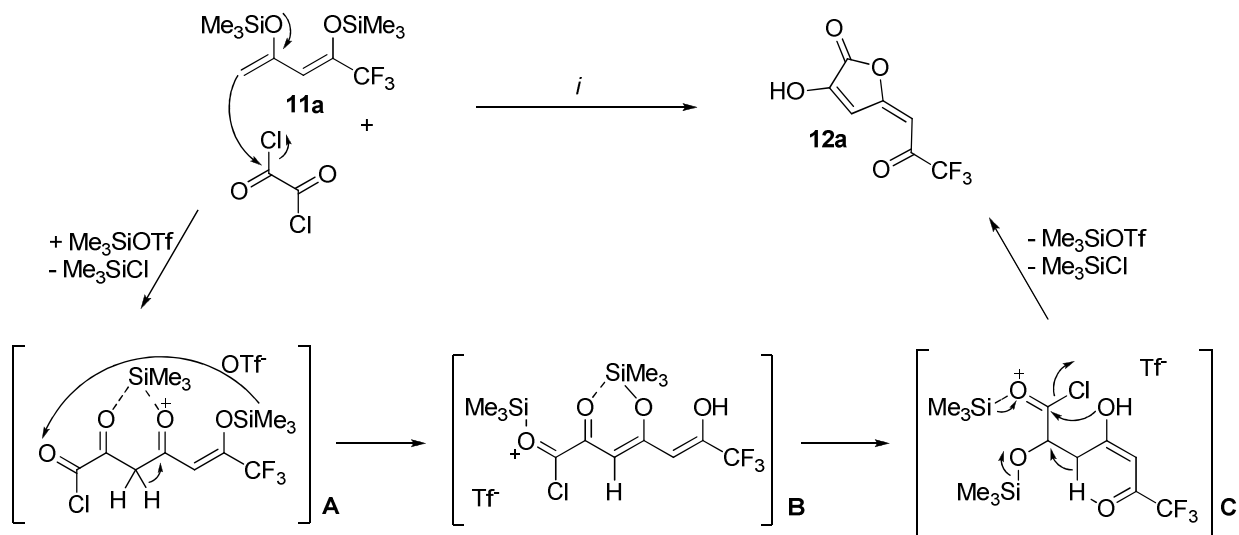
Tab. 5 Produktübersicht über **12a-d**

11	12	R	X	% (12) ^a
a	a	H	F	54
b	b	H	Cl	41
c	c	C ₅ H ₁₁	F	35
c	d	C ₇ H ₁₅	F	45

^a Isolierte Ausbeuten.

Mechanistisch erfolgt vermutlich im ersten Schritt - nach Aktivierung des Oxalylchlorids durch Trimethylsilyltrifluormethansulfonat - der Angriff des terminalen Kohlenstoffatoms des 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) auf das aktivierte Kohlenstoffatom der Carbonylfunktion von Oxalylchlorid unter Abspaltung von Chlortrimethylsilan zu

Intermediat **A**. Intramolekulare Verschiebung der Trimethylsilylgruppe aktiviert die zweite Säurechloridfunktion (**B**) und führt schließlich zur Cyclisierung durch Angriff des Hydroxylsauerstoffatoms auf den aktivierten Carbonylkohlenstoff (**C**) unter Bildung des Fünfringes (Schema 3).



Schema 3 Möglicher Reaktionsmechanismus zur Synthese von 12a; *i*: TMSOTf, CH₂Cl₂, -78→20 °C, 16 h.

2.2.3.1 Strukturaufklärung

Die synthetisierten Butenolide **12** können generell als *E*- und *Z*-Isomere vorliegen. Für **12a,b**, welche keinen Alkylsubstituenten am 2-(5*H*)-Furanon-Ring besitzen, liegen die Verbindungen als *E*-Isomere vor, wohingegen **12c,d**, welche alkylsubstituiert sind, als *Z*-Isomere anfallen. Zum Nachweis der Konfiguration wurden ¹H,¹H-NOESY-Korrelationen ausgewertet. In Abbildung 26 sind die beobachteten Kopplungen am Beispiel von Verbindung **12c** dargestellt.

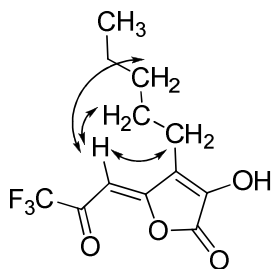


Abb. 26 ¹H,¹H-NOESY-Korrelationen von 12c.

Das olefinische Proton korreliert im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experiment mit den Protonen der Methylengruppen des *n*-Pentylsubstituenten.

In den $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektren von **12a,b** hingegen sind keine Korrelationen zwischen dem olefinischen Proton und dem Proton in 4-Position des 2-(5*H*)-Furanon-Rings ersichtlich, was auf das Vorliegen der Verbindungen in *E*-Konfiguration hindeutet. Die beobachteten Selektivitäten entsprechen den Ergebnissen der bereits im AK LANGER durchgeführten Butenolidsynthesen basierend auf 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern)^{65,66}.

2.2.4 Aldol-Kondensation mit Formylchromonen

Weiterhin wurden der fluoralkylierte 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **11a**, in Anlehnung an die Arbeiten von APPEL *et al.*⁶⁷, mit 6-Brom-4-oxo-4*H*-chromen-3-carbaldehyd (**14a**) umgesetzt, mit dem Ziel, das fluoracetylierte 2,4'-Dihydroxybenzophenon **15a** zu erhalten (Abb. 27).

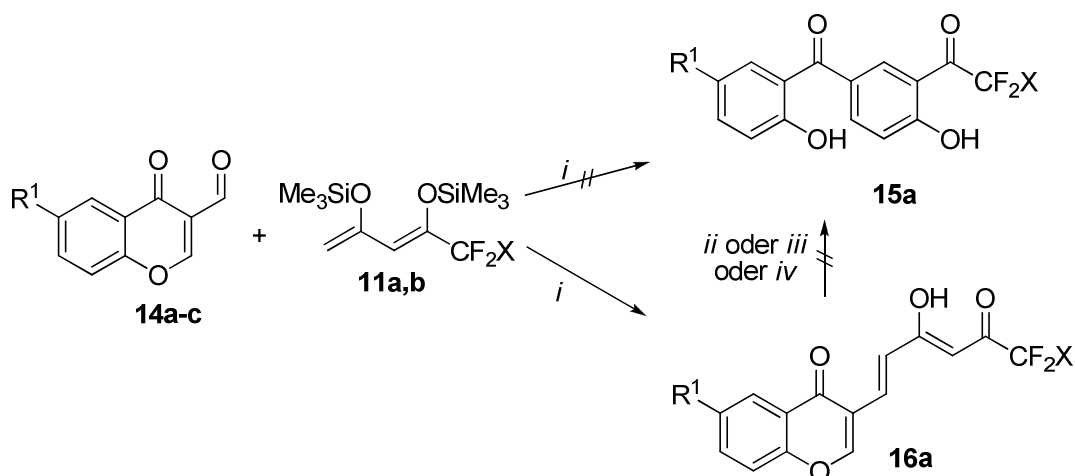


Abb. 27 Synthese von **15a**; *i*: 1) **14a**, TMSOTf, 20 °C, 20 min; 2) CH₂Cl₂, **11**, 0→20 °C, 14 h; 3) 10% HCl; *ii*: 5 eq. TMSOTf, 20 °C, 12 h; *iii*: TMSCl, DMF, 153 °C, 2 h; *iv*: Ac₂O, TMSCl, 140 °C, 2 h.

Die Umsetzung brachte jedoch nicht das gewünschte Ergebnis, stattdessen ließ sich das offenkettige Aldol-Kondensationsprodukt **16a** isolieren.

Es wurde versucht, die Cyclisierung in einem zweiten Reaktionsschritt herbeizuführen. Dazu wurde **16a** zum einen mit 5.0 Äquivalenten Trimethylsilyltrifluormethansulfonat behandelt. Zum anderen wurde versucht **15a** zu erhalten, indem 2 h in DMF unter Zusatz von Chlortrimethylsilan unter Rückfluss erhitzt wurde, und als dritte Methode wurde das

Refluxieren in Acetanhydrid mit Chlortrimethylsilan für 2 h angewendet. Es gelang jedoch nicht, das gewünschte Benzophenon zu generieren.

Um Einflüsse der Substituenten auf die Reaktion zu prüfen, wurde die Umsetzung analog mit dem chlordifluorsubstituierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **11b** durchgeführt. Des Weiteren sind verschieden substituierte Formylchromone eingesetzt worden. Einen Überblick bietet Tabelle 6.

Tab. 6 Produktübersicht über 16a-e.

11	14	16	R¹	X	% (16)^a
a	a	a	Br	F	38
a	b	b	Cl	F	44
a	c	c	H	F	0
b	a	d	Br	Cl	50
b	b	e	Cl	Cl	65

^a Isolierte Ausbeuten.

Trotz Substituentenvariation ist es nicht gelungen, die Benzophenone darzustellen. Die Formylchromone weisen im Vergleich zu Oxalylchlorid, welches für die Butenolidsynthese verwendet wurde (Kap. 2.2.3.), eine deutlich geringere Reaktivität auf. Weiterhin ist anzunehmen, dass die Trifluor- bzw. Chlordifluor-Substituenten die Reaktivität der eingesetzten 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) stark verringern – vergleicht man sie mit der Reaktivität von 1,3-Dicarbonyl- und β -Ketoester- abgeleiteten 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern). Zudem liegen die offenkettigen Aldol-Kondensationsprodukte **16** mit großer Wahrscheinlichkeit *E*-konfiguriert vor, sodass eine Cyclisierung erst nach erfolgreicher Isomerisierung zum *Z*-konfigurierten Produkt möglich scheint. Hinweise auf die *E*-Konfiguration liefern die Beträge der ³*J*-Kopplungskonstanten der Protonen an der Doppelbindung in Höhe von 15.5 Hz bis 15.7 Hz. Dies ist charakteristisch für *trans*-ständige Protonen und somit größer als vergleichbare Werte für *cis*-ständige Protonen (ca. 12.3 Hz) ⁴¹.

2.2.5 Reaktionen mit weiteren Dielektrophilen

Reaktionen der fluoralkylierten 1,3-Bis(trimethylsilylenoether) mit weiteren Dielektrophilen, wie 1,1-Bis(methylthio)-1-en-3-one, 3-(Silyloxy)-alk-2-en-1-one, Epibromhydrin, 1,1-Diacetylcyclopropan, Diacetyl and Phtalaldehyd, waren, vermutlich aufgrund der geringeren Reaktivität der Dinucleophile, nicht erfolgreich. In diesem Sinne wurden weitere Reaktionen mit **11** in Absprache mit PROF. P. LANGER eingestellt.

2.2.6 Reaktionen perfluoralkylsubstituierter 3,5-Diketoester

Neben fluoralkylierten 1,3-Diketonen können auch fluoralkylierte 1,3,5-Tricarbonylverbindungen wertvolle Bausteine zur Synthese fluorierter Naturstoffanaloga sein. Erste Methoden zur Synthese von fluoralkylierten 4-Pyranonen, 4-Hydroxypyridinen, Pyrimidinen, Pyrazolen und 1*H*-Benzo-1,5-diazepinen wurden im AK LANGER bereits von S. BÜTTNER^{66b} und W. DESENS⁶⁸ erfolgreich entwickelt.

In Zusammenarbeit mit MARLEEN WINTERBERG wurde im Rahmen ihrer Diplomarbeit das präparative Potential der fluoralkylierten 3,5-Dioxoester anknüpfend an die Ergebnisse von S. BÜTTNER und W. DESENS weiter untersucht.

2.2.6.1 Synthese der perfluoralkylierten 3,5-Diketoester

Die verwendeten 3,5-Diketoester **19a-f** wurden von MARLEEN WINTERBERG im Rahmen ihrer Diplomarbeit nach einer Vorschrift von S. BÜTTNER^{66b} hergestellt (Abb. 28). Dabei setzt man 1,3-Dianionen von **18** mit perfluoralkylierten Estern **17** bei -78 °C in THF um und erhält nach saurer, wässriger Aufarbeitung und Destillation die gewünschten perfluoralkylierten 3,5-Diketoester **19** in guten Ausbeuten (Tab. 7).

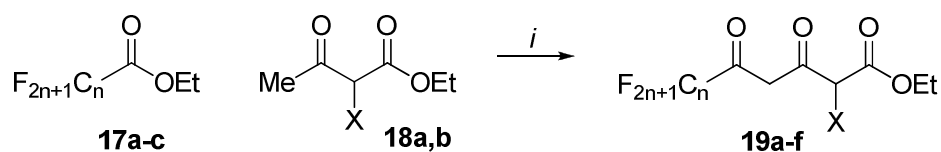


Abb. 28 Synthese der fluorierten 3,5-Diketoester; *i*: 1) LDA, THF, 0 °C, 1 h; 2) **17**, -78 → 20 °C, 16 h.

Tab. 7 Produktübersicht von 19a-f.

17	18	19	F _{2n+1} C _n	X	% (19) ^a
a	a	a	F ₃ C	H	70
b	a	b	F ₅ C ₂	H	65
c	a	c	F ₇ C ₃	H	81
a	b	d	F ₃ C	Cl	60
b	b	e	F ₅ C ₂	Cl	72
c	b	f	F ₇ C ₃	Cl	69

^a Isolierte Ausbeuten.

2.2.6.2 Synthese von *p*-Tolylpyrazolen

Im Rahmen ihrer Diplomarbeit hat M. WINTERBERG die perfluoralkylierten 3,5-Ketoester **19** äquimolar mit *p*-Tolylhydrazin in Essigsäure bei 20 °C umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Aufreinigung erhält man als Produkt eine Mischung der Regioisomere **20** und **21**. Die Isomere konnten (mit Ausnahme von **20/21c,f**) mittels präparativer Dünnschichtchromatographie erfolgreich voneinander separiert werden (Abb. 29).

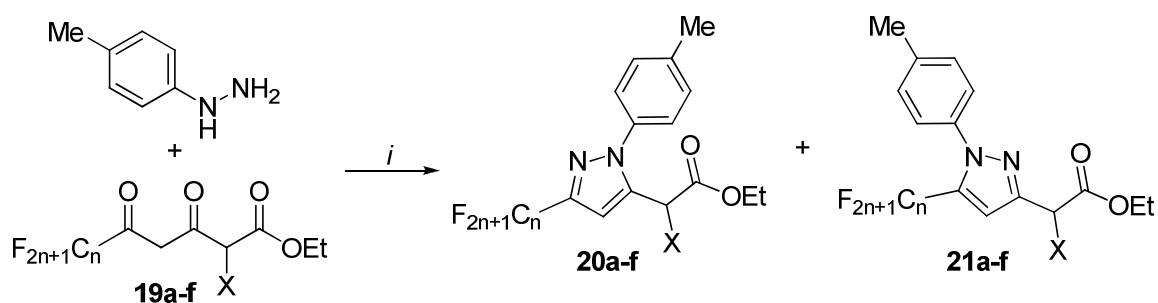
Abb. 29 Synthese der fluorierten *p*-Tolylpyrazole; *i*: AcOH, 20 °C, 2 h.

Tabelle 8 bietet einen Überblick über das Produktspektrum.

Tab. 8 Produktübersicht der *p*-Tolylpyrazole **20** und **21**.

19	20,21	$F_{2n+1}C_n$	X	% (20) ^a	% (21) ^a
a	a	CF ₃	H	67 ^b	/
b	b	C ₂ F ₅	H	25 ^b	4
c	c	C ₃ F ₇	H		20 ^{b,c}
d	d	CF ₃	Cl	75 ^b	/
e	e	C ₂ F ₅	Cl	70 ^b	15
f	f	C ₃ F ₇	Cl		20 ^{b,c}

^a Isolierte Ausbeuten.^b Synthetisiert von M. WINTERBERG.^c Regioisomere aufgrund niedriger Gesamtausbeute nicht separiert.

Durch gezielte Variation des Substitutionsmusters lassen sich Trends beim Einfluss der Substituenten auf die Produktausbeute und die Regioselektivität feststellen. Es wird deutlich, dass mit zunehmender Länge der Perfluoralkylseitenkette die Gesamtausbeuten der Pyrazolsynthese sinken. Setzt man die chlorierten 3,5-Ketoester **19d,e,f** ein, so sind, im Vergleich zu den jeweiligen unchlorierten 3,5-Ketoestern **19a,b,c**, höhere Ausbeuten zu verzeichnen. Ab einer Kettenlänge von zwei Kohlenstoffatomen für den Perfluoralkylrest sind im Produkt beide möglichen Konstitutionsisomere **20** und **21** enthalten und können in einem zusätzlichen Trennungsschritt einzeln isoliert werden. Für die Verbindungen **20c** und **21c** sowie **20f** und **21f** wurde wegen der geringen Gesamtausbeute der Umsetzung auf eine Isomerentrennung verzichtet. Im experimentellen Teil sind deshalb die NMR-Daten der Mischungen angegeben.

Mechanistisch kann die Bildung der fluoralkylierten Pyrazole **20** und **21** in Analogie zu dem in Kapitel 2.3.4 dargestellten, postulierten Reaktionsmechanismus erklärt werden.

2.2.6.2.1 Strukturaufklärung

Bei der Umsetzung der perfluoralkylierten 3,5-Dioxoester **19b,c,e,f** mit *p*-Tolylhydrazin kommt es zur Bildung von regioisomeren Produkten **20** und **21**. Mittels 2D-NMR-spektroskopischer Untersuchungen ist es gelungen, die Konstitution der Pyrazole zu bestimmen. Abbildung 30 zeigt die Verbindungen **20,21b**.

Im Fall von **20b** konnten mittels $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experimenten intensitätsstarke Korrelationen der Methylenprotonen mit den Protonen am *p*-Tolylsubstituenten nachgewiesen werden, was für eine *ortho*-Anordnung der beiden Reste zueinander spricht. Analoge Kopplungen fehlen bei **21b**, stattdessen konnten mittels $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Experimenten Korrelationen des perfluoralkylsubstituierten, quartären Kohlenstoffatoms über vier Bindungen mit den Protonen am *p*-Tolylrest identifiziert werden. Für **21b** kann somit eine *ortho*-Anordnung des *p*-Tolylsubstituenten zum Perfluoralkylrest angenommen werden.

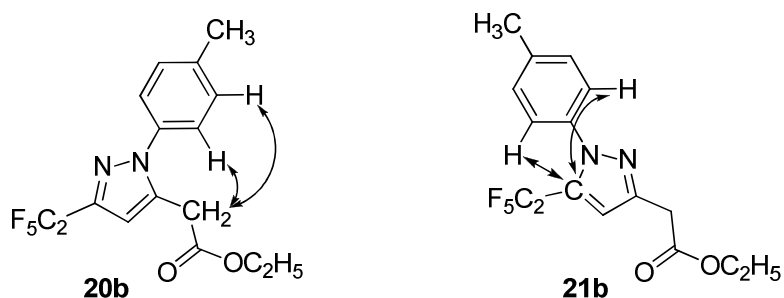


Abb. 30 Relevante $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY- und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Korrelationen von **20,21b**.

Hinsichtlich der NMR-Spektren der Verbindungen **20** und **21** lassen sich ebenfalls Unterschiede in den Signallagen feststellen. Die chloresubstituierten Pyrazole **20d-f** zeigen im ^1H -NMR-Experiment für das Proton der CHCl-Gruppe ein Signal bei einer chemischen Verschiebung von 5.30 ppm, für **21d-f** liegt das analoge Protonensignal tieffeldverschoben bei einer chemischen Verschiebung von 5.51 ppm. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist das Kohlenstoffsignal der CHCl-Gruppe für **20d-f** bei einer chemischen Verschiebung von 48.8 ppm lokalisiert, **21d-f** weisen dieses Signal tieffeldverschoben bei 51.8 ppm auf. Charakteristisch sowohl für **20** als auch für **21** sind die Signale der perfluoralkylsubstituierten, quartären Kohlenstoffatome, welche Quartette im Bereich chemischer Verschiebungen von 141.3-142.8 ppm liefern. Typisch sind zudem im ^1H -NMR die Singulett-Signale der Protonen der Pyrazolringe bei chemischen Verschiebungen von 6.65 ppm bis 7.01 ppm.

2.2.6.3 Reaktionen perfluoralkylierter 3,5-Diketoester mit Hydroxylamin

Die Reaktion von einem Äquivalent des perfluoralkylierten 3,5-Diketoesters **19a-f** mit einem Äquivalent Hydroxylamin in konzentrierter Essigsäurelösung (98%ig, 2 mL/mmol) liefert nach zweistündiger Umsetzung bei 20 °C, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel die 5-Hydroxy-5-perfluoralkyl-4,5-dihydroisoxazole **22a-f** in mäßigen bis guten Ausbeuten (Abb. 31, Tab. 9).

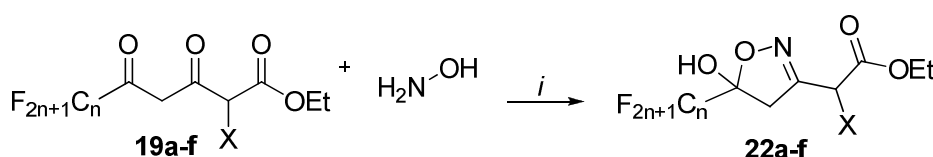


Abb. 31 Synthese von **22a-f**; *i*: AcOH, 20 °C, 2 h.

Tab. 9 Produktübersicht über **22a-f**.

19	22	C _n F _{2n+1}	X	% (22) ^a
a	a	CF ₃	H	87
b	b	C ₂ F ₅	H	46 ^b
c	c	C ₃ F ₇	H	51 ^b
d	d	CF ₃	Cl	45 ^b
e	e	C ₂ F ₅	Cl	31 ^b
f	f	C ₃ F ₇	Cl	26 ^b

^a Isolierte Ausbeute.

^b Synthetisiert von M. WINTERBERG.

Es wurde versucht, die entstandenen Verbindungen **22** zu dehydratisieren um Isoxazole zu generieren (Abb. 32). Dazu wurde **22a** zunächst mit Methansulfonsäure auf 80 °C für 2 h erhitzt. Weiterhin unternahm M. WINTERBERG Versuche mittels Reaktion in Trifluoressigsäureanhydrid direkt zu den dehydratisieren Isoxazolen zu gelangen sowie durch Zusatz von Chlortrimethylsilan als wasserziehendes Reagens die gewünschten Produkte zu realisieren. Es ist jedoch nicht gelungen, die wasserfreien Isoxazole darzustellen.

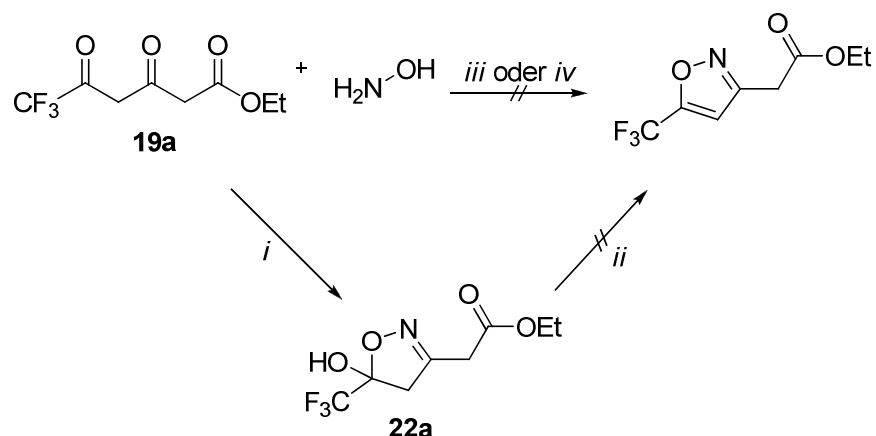


Abb. 32 Dehydratisierung von **22a**; *i*: AcOH, 20 °C, 2 h; *ii*: MeSO₃H, 80 °C, 2 h; *iii*: TFA, 20 °C, 2 h; *iv*: AcOH, TMSCl, 50 °C, 2 h.

Die Bildung der 5-Hydroxy-5-perfluoralkyl-4,5-dihydroisoxazole **22** läuft vermutlich nach einem analogen Additions-Eliminierungs-Mechanismus wie dem der Pyrazolsynthese, welcher in Kapitel 2.3.4 detailliert dargestellt ist, ab. Es ist anzunehmen, dass im ersten Schritt durch Angriff des Hydroxylamins auf den 3,5-Dioxoester das korrespondierende Oxim gebildet wird. Durch Protonentransfer kann es zur Generierung des Isoxazolrings kommen. Der finale Schritt der Eliminierung von Wasser bleibt aus, sodass die hydroxylsubstituierten Dihydroisoxazole als stabile Produkte resultieren.

2.2.6.3.1 Strukturaufklärung

Die Dihydroisoxazole **22a-c** besitzen aufgrund der Hydroxylgruppe in 5-Position des Isoxazolrings ein stereogenes Zentrum, sodass die Verbindungen vermutlich als Racemate vorliegen. Die chlosubstituierten Vertreter **22d-f** besitzen zusätzlich ein zweites stereogenes Zentrum innerhalb der CHCl-Gruppe und liegen somit als Diastereomere vor (Abb. 33).

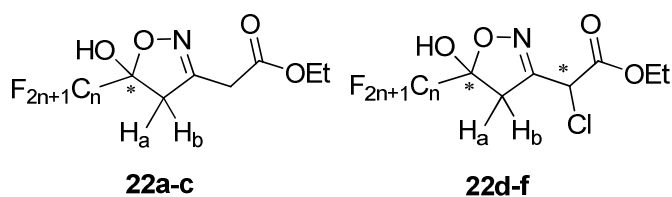


Abb. 33 Dihydroisoxazole **22a-f**.

In den ^1H -NMR-Spektren äußert sich das Vorliegen eines Stereozentrums für **22a-c** im Auftreten je zweier Dubletts für die Protonen H_a und H_b im Bereich chemischer Verschiebungen von 3.24-3.27 ppm und 3.50-3.60 ppm. Dies wird bedingt durch die Nicht-Äquivalenz der beiden Protonen der Methylengruppe aufgrund der direkten Nachbarschaft des Stereozentrums und der damit ermöglichten geminalen Kopplung ($|^2J_{H_a,H_b}| = 18.5 \text{ Hz}$) dieser beiden Protonen. Im Fall der Diastereomere **22d-f**, welche in einem Verhältnis von 1 zu 1 vorliegen, kommt es zu einer Verdopplung des gesamten Signalsatzes in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren. Für die beiden nicht-äquivalenten Protonen der Methylengruppe im Isoxazolring sind im ^1H -NMR deshalb jeweils ein Multiplett im Bereich chemischer Verschiebungen von 3.37-3.39 ppm für H_a , sowie zwei Dubletts bei chemischen Verschiebungen von 3.57-3.67 ppm und 3.61-3.69 ppm für H_b zu finden. Auch hier ergeben sich aufgrund geminaler Kopplungen der beiden Protonen miteinander Kopplungskonstanten vom Betrag von 18.5 Hz.

Die Signale für die Hydroxylgruppen der Dihydroisoxazole sind im ^1H -NMR-Spektrum über einen breiten Verschiebungsbereich, reichend von 3.81 ppm bis hin zu 7.30 ppm, verteilt, sodass anzunehmen ist, dass sie als freie Hydroxylgruppen vorliegen.

Charakteristisch sind in den ^{13}C -NMR-Spektren von **22a-f** die Quartette bzw. Triplets der perfluoralkylsubstituierten, quartären Kohlenstoffatome im Bereich chemischer Verschiebungen zwischen 103.5 ppm und 105.9 ppm und den dazugehörigen Kopplungskonstanten mit Beträgen in Höhe von 25.6 Hz bis 34.7 Hz für die Kohlenstoff-Fluor-Kopplung über zwei Bindungen.

Vergleicht man die ^{19}F -NMR-Spektren von **22a-c** mit denen von **22d-f**, so lässt sich gut erkennen, dass die erstgenannten Verbindungen als Racemat nur einen einfachen Signalsatz liefern, da die Enantiomere mittels NMR-spektroskopischer Methoden nicht unterscheidbar sind. Das Signal der Trifluormethylgruppe ist bei chemischen Verschiebungen zwischen -80.0 ppm bis -83.0 ppm lokalisiert, die der Difluormethylengruppen liegen im Verschiebungsbereich von -120.8 ppm bis -123.8 ppm. Die diastereomeren Verbindungen hingegen sind bekanntermaßen mittels spektroskopischer Verfahren unterscheidbar und somit ergeben sich für **22d-f** auch im ^{19}F -NMR-Spektrum doppelte Signalsätze. Die chemischen Verschiebungen der Fluorsignale entsprechen denen von **22a-c**.

2.2.6.4 Reaktionen perfluoralkylierter 3,5-Diketoester mit 2,3-Diaminonaphthalin

Bringt man ein Äquivalent der perfluoralkylierten 3,5-Diketoester **19a-f** mit 1.5 Äquivalenten 2,3-Diaminonaphthalin in konzentrierter Essigsäure (98%ig, 3 mL/mmol **19**) bei 80 °C für 4 h zur Reaktion, so erhält man nach basischer, wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel schließlich die 4-Perfluoralkyl-1*H*-naphtho[2,3-*b*][1,4]diazepine **23a-f** (Abb. 34, Tab. 10).

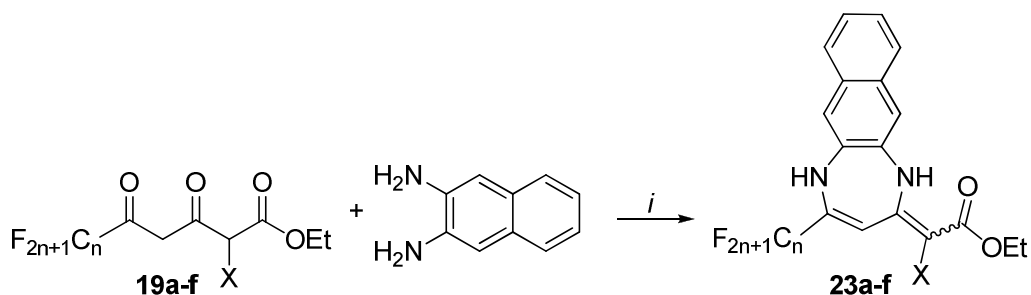


Abb. 34 Synthese von **23a-f**; *i*:AcOH, 80 °C, 4 h.

Es wurde festgestellt, dass die Produkte **23a-f** von geringer Stabilität sind. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten Zerfallsprodukte bereits nach wenigen Tagen nachgewiesen werden, deren genaue Identifizierung bisher allerdings nicht erfolgreich war. Die Lagerung der Verbindungen muss daher bei -18 °C erfolgen.

Tab. 10 Produktübersicht über **23a-f**.

19	23	C_nF_{2n+1}	X	% (23) ^a
a	a	CF ₃	H	46 ^b
b	b	C ₂ F ₅	H	36
c	c	C ₃ F ₇	H	36 ^b
d	d	CF ₃	Cl	58 ^b
e	e	C ₂ F ₅	Cl	34 ^b
f	f	C ₃ F ₇	Cl	85 ^b

^a Isolierte Ausbeute.

^b Synthetisiert von M. WINTERBERG.

Die Bildung der 1*H*-Naphtho[2,3-*b*][1,4]diazepine **23** erfolgt aller Wahrscheinlichkeit nach einem Additions-Eliminations-Mechanismus (Abb. 35): Nach nucleophilem Angriff der Aminofunktion auf das perfluoralkylsubstituierte Carbonylkohlenstoffatom von **19** unter

Generierung eines Halbaminals (**A**) folgt der Ausschluss eines Moleküls Wasser (**B**). Ein zweiter nucleophiler Angriff der verbliebenen Aminogruppe auf den zentralen Carbonylkohlenstoff (**C**) und Protonenverschiebung führen erneut zur Freisetzung von Wasser und das gewünschte Produkt **23** entsteht regioselektiv.

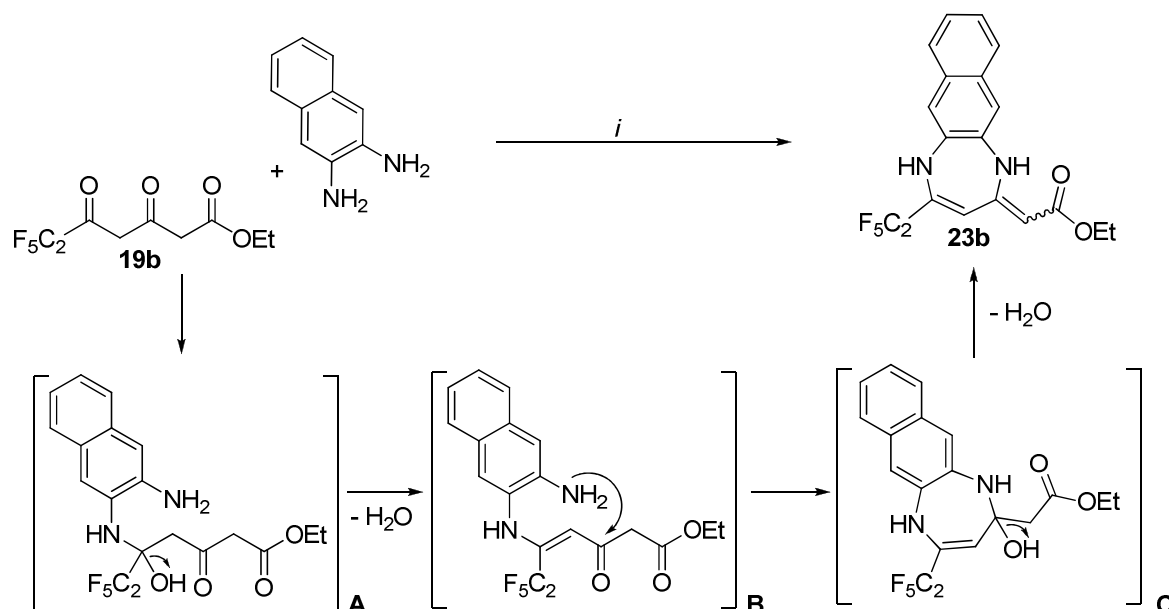


Abb. 35 Möglicher Reaktionsmechanismus am Beispiel von **23b**; *i*: AcOH, 80 °C, 4 h.

2.2.6.4.1 Strukturaufklärung

¹H-NMR-spektroskopische Analysen von **23a-f** zeigen charakteristische Signale für das olefinische Proton innerhalb des Diazepinringes im Bereich chemischer Verschiebungen von 5.38-5.92 ppm. Das Signal erscheint aufgrund von Fernkopplungen mit den beiden Protonen der Aminogruppen mit Kopplungskonstanten vom Betrag von 1.7-1.9 Hz als Pseudo-Triplett. Die Aminogruppen liefern im ¹H-Spektrum jeweils zwei Signale im Bereich chemischer Verschiebungen von 8.70-11.14 ppm und 10.51-11.23 ppm die zumeist als Dubletts vorliegen und deren Kopplungskonstanten dem Betrag nach denen der Signale des olefinischen Protons entsprechen.

Ferner finden sich für **23a-c** Singulett-Signale für die olefinischen Protonen an den exocyclischen Doppelbindungen bei chemischen Verschiebungen von 5.06-5.11 ppm. Im ¹³C-NMR-Spektrum ist das entsprechende Signal für das olefinisch Kohlenstoffatom bei 86.8-93.4 ppm lokalisiert. Markant ist zudem das Triplett- bzw. Quartett-Signal des

quartären, perfluoralkylsubstituierten Kohlenstoffatoms bei chemischen Verschiebungen von 134.1-137.6 ppm.

Die charakteristischen Signale der Perfluoralkylreste sind im ^{13}C -NMR-Spektrum nur für die CF_3 -substituierten Produkte **23a,d** eindeutig zu identifizieren. Das durch die Kohlenstoff-Fluor-Kopplungen entstehende Quartett liegt bei chemischen Verschiebungen von 120.8 ppm bzw. bei 121.1 ppm und weist ^1J -Kopplungskonstanten vom Betrag von 276 Hz auf. Für die höher perfluoralkylsubstituierten Verbindungen können diese Signale nicht mehr eindeutig zugeordnet werden. Die angefertigten ^{19}F -NMR-Spektren belegen jedoch das Vorhandensein des perfluorierten Restes: bei chemischen Verschiebungen von -68.7 bis -79.7 ppm findet man das Signal für den CF_3 -Rest, bei -115.3 bis -125.9 ppm die Signale für die CF_2 -Gruppen.

Von Verbindung **23b** war es möglich, mittels Verdampfungskristallisation aus CHCl_3 Einkristalle zu gewinnen und diese röntgenographisch zu untersuchen. Abbildung 36 zeigt die ermittelte Molekülstruktur. Aufgrund von Fehlordnungen der CHCl_3 -Moleküle sowie des Perfluoralkylrestes war es leider nicht möglich, die gewonnen kristallographischen Daten umfassend auszuwerten. Die erhaltene Molekülstruktur bestätigt jedoch zweifelsfrei die angenommene Struktur von **23b** in Einklang mit den anderen analytischen Daten.

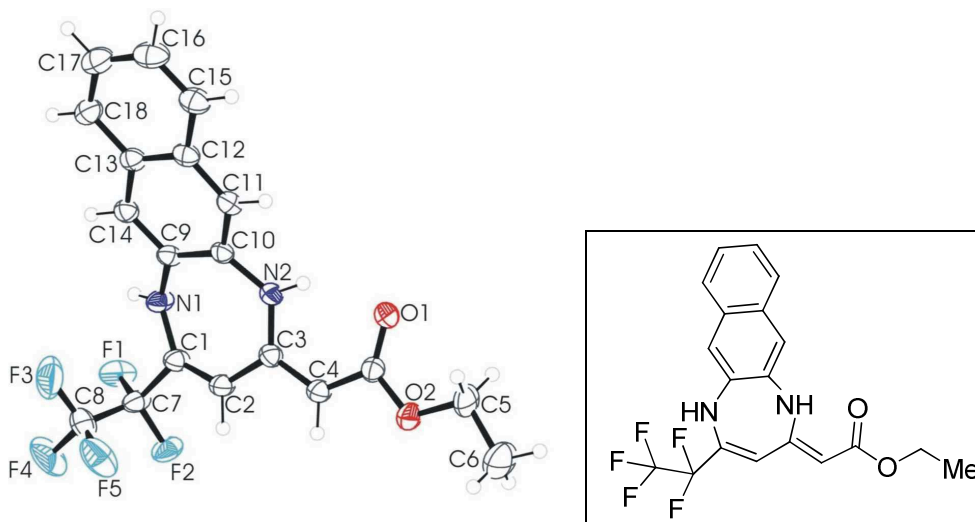


Abb. 36 ORTEP-Darstellung von **23b** mit 50% Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Weiterhin wurde anhand NMR-Analysen der Verbindungen **23** festgestellt, dass neben der bisher diskutierten Struktur **A** weitere Signale möglicher Tautomere in den Spektren auftreten (Abb. 37). Deren Verhältnis kann durch die Wahl unterschiedlicher Lösemittel beeinflusst werden. So liegt in deuteriertem DMSO überwiegend das bisher diskutierte Tautomer **A** vor, während in deuteriertem Chloroform ein zweites Tautomer im Verhältnis von 1:1 anfällt. Dessen Struktur konnte bisher nicht exakt geklärt werden. Für die Identifizierung wären zusätzliche zweidimensionale NMR-Messungen notwendig.

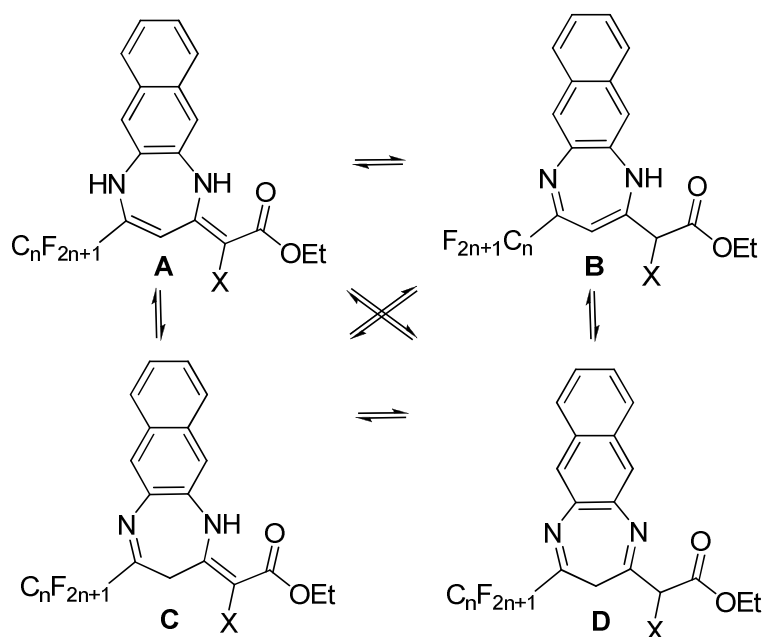


Abb. 37 Mögliche Tautomerie der perfluoralkylierten Naphthodiazepine **23**.

2.2.6.5 Reaktionen perfluoralkylierter 3,5-Diketoester mit 2-Aminothiophenol

Die Reaktion von einem Äquivalent der chloresubstituierten 3,5-Diketoester **19d-f** mit 1.5 Äquivalenten 2-Aminothiophenol in konzentrierter Essigsäurelösung (98%ig, 2 mL/mmol **19**) bei 80 °C für 4 h liefert nach basischer, wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel die perfluoralkylsubstituierten Benzo-1,4-thiazine **24** bzw. **iso-24** (Abb.38).

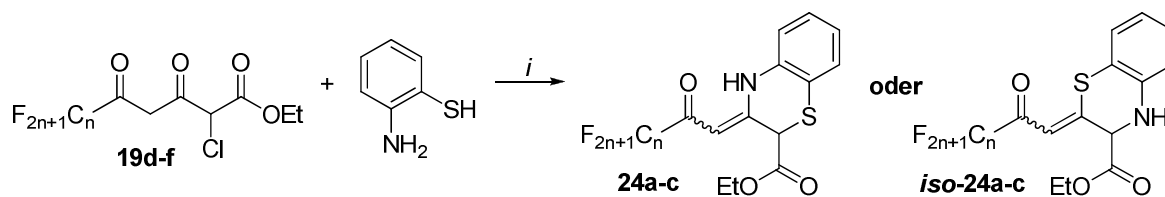


Abb. 38 Synthese der Benzo-1,4-thiazine **24**; *i*: AcOH, 80 °C, 4 h.

Grundsätzlich können die zwei dargestellten regioisomeren Produkte gebildet werden, jedoch ist aus dem Rohprodukt nur ein Isomer isolierbar. Aus zeitlichen Gründen ist es bislang leider noch nicht gelungen vollständig aufzuklären, welches der beiden Benzothiazine selektiv gebildet wurde. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann vermutet werden, dass **24** aufgrund der chemischen Situation bevorzugt gegenüber *iso*-**24** gebildet wird. Nimmt man an, dass der Stickstoff aufgrund seiner höheren Basizität protoniert wird und somit weniger nucleophil ist, so kann ein erster nucleophiler Angriff vom Schwefelatom ausgehen, welcher an dem durch Chlor aktivierten Kohlenstoffatom erfolgt. Als Triebkraft dieser Bindungsknüpfung dient die Eliminierung von Chlorwasserstoff. Die schlussendliche Cyclisierung erfolgt dann durch nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms auf die zentrale, gegenüber der Estergruppe reaktivere Carbonylfunktion des ehemaligen 3,5-Dioxoesters **19** unter Ausschluss von Wasser.

Einen möglichen Erklärungsansatz liefert auch die HSAB-Theorie⁶⁹. Im 2-Aminothiophenol besitzt der Stickstoff, verglichen mit dem Schwefel, eine höhere Elektronegativität und eine geringere Polarisierbarkeit. Stickstoff ist somit die härtere Base und reagiert bevorzugt mit dem härteren Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe. Entsprechend erfolgt die Reaktion der weicheren Thiofunktion mit dem weicheren, chloresubstituierten Kohlenstoffatom.

Die Umsetzung der unchlorierten 3,5-Dioxoester **19a-c** mit 2-Aminothiophenol konnte nicht realisiert werden. Offenbar ist der Chloresubstituent aufgrund seines stark elektronenziehenden Charakters notwendig, um die Methylengruppe hinreichend zu aktivieren und so den nucleophilen Angriff ausgehend von der Amino- oder Thiolgruppe zu ermöglichen. Obwohl die Umsetzung von Diketonen mit 2-Aminothiophenol zu Benzothiazepin-Derivaten literaturbekannt ist⁷⁰, haben die analytischen Untersuchungen der erhaltenen Produktverbindungen eindeutig bestätigt, dass in diesem Fall aus der Reaktion mit **19** die dargestellte 6-Ring-Struktur der 2*H*-Benzo-1,4-thiazine hervorgegangen ist.

Einen Überblick über die synthetisierten Benzothiazine gibt Tabelle 11.

Tab. 11 Produktübersicht über **24a-c**.

19	24	C_nF_{2n+1}	% (24) ^a
d	a	CF ₃	53 ^b
e	b	C ₂ F ₅	26 ^b
f	c	C ₃ F ₇	31 ^b

^a Isolierte Ausbeute.

^b Synthetisiert von M. WINTERBERG.

Auf einen möglichen Reaktionsmechanismus zur Synthese der Benzo-1,4-thiazine **24** bzw. *iso-24* wird mangels Gewissheit über die Regioselektivität der entstandenen Produkte an dieser Stelle verzichtet. Es wird jedoch vermutet, dass der Umsetzung ein der Diazepinsynthese ähnlicher Additions-Eliminations-Mechanismus zugrunde liegt.

2.2.6.5.1 Strukturaufklärung

NMR-spektroskopische Vergleiche von **24** bzw. *iso-24* liefern charakteristische Singulett-Signale für das exocyclische, olefinische Proton bei chemischen Verschiebungen von 5.49-5.63 ppm im ¹H-NMR, sowie für das entsprechende olefinische Kohlenstoffatom im Bereich chemischer Verschiebungen von 90.0-91.6 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum. Das Methinproton am Stereozentrum des Benzo-1,4-thiazinringes ist im ¹H-NMR als Singulett bei chemischen Verschiebungen zwischen 4.08-4.16 ppm zu finden. Im ¹³C-NMR ergibt dieser tertiäre Kohlenstoff ein Signal bei 43.1-43.4 ppm.

Bemerkenswert sind die Singulett-Signale der Protonen der Aminogruppen, welche im ¹H-NMR-Spektrum bei chemischen Verschiebungen zwischen 12.57-12.77 ppm liegen. Aufgrund der Tieffeldverschiebung gegenüber herkömmlichen NH-Signalen kann angenommen werden, dass es zur Ausbildung einer starken Wasserstoffbrückenbindung mit der benachbarten Carbonylfunktion kommt (Abb. 39).

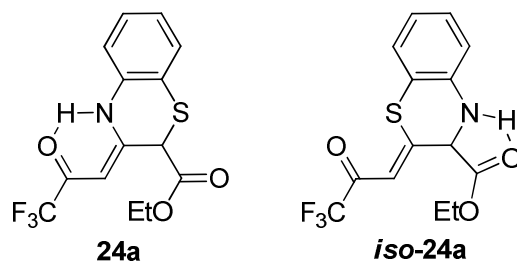


Abb. 39 Wasserstoffbrückenbindung am Beispiel von 24a bzw. *iso*-24a.

Einen Hinweis auf das Vorliegen von **24** gegenüber *iso*-**24** liefern die Multiplizitäten und Peakformen der Signale des Protons am stereogenen Zentrum und des Protons am Ringstickstoff. Im Fall von *iso*-**24** wäre eine vicinale Kopplung im Bereich von 5-6 Hz⁴¹ für diese beiden Protonen zu erwarten, welche zu einer Aufspaltung der Signale zu Dubletts führt bzw. wäre eine Aufspaltung am CH-Signal aufgetreten, während das NH-Proton eine stark verbreiterte Absorption zeigen könnte.

2.2.7 Zusammenfassung

Durch die Umsetzung von fluoralkylierten und chlordifluoralkylierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) mit Oxalylchlorid und Formylchromonen konnten neuartige γ -Alkylidenbutenolide **12** und 3-(Hexa-1,3-dienyl)-4*H*-chromen-4-one **16** realisiert werden. Aufgrund der verminderten Reaktivität der 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) war eine weitere Ausweitung der Produktpalette hinsichtlich Cyclisierungsreaktionen mit weiteren Dielektrophilen nicht möglich.

Mit Erfolg konnten hingegen perfluoralkylsubstituierte 3,5-Dioxoester **19** in Kondensationsreaktionen mit *p*-Tolylhydrazin, 2,3-Diaminonaphthalin, *p*-Aminothiophenol und Hydroxylamin regioselektiv zur Reaktion gebracht werden. Es resultierten zehn neue *p*-Tolylpyrazole **20a-f**, **21b,c,e,f**, sechs 1*H*-Naphtho[2,3-*b*][1,4]diazepine **23a-f**, sechs 4,5-Dihydroisoxazole **22a-f** sowie drei 2*H*-Benzo-1,4-thiazine **24a-c** bzw. *iso*-**24a-c**.

Einige der hier vorgestellten fluoralkylierten Verbindungen sind bereits publiziert⁷¹ und weitere Veröffentlichungen sind in Vorbereitung.

2.3 Cyclopropanierte und permethylierte 1,3,5-Tricarbonylverbindungen

Im folgenden Kapitel wird die Synthese cyclopropanierter und permethylierter 1,3,5-Tricarbonylverbindungen sowie deren Einsatz in Additions-Eliminations-Reaktionen zur Synthese von stickstoffheterocyclischen Verbindungen beschrieben.

2.3.1 Einleitung

1,3,5-Tricarbonylverbindungen gehören zur Klasse der so genannten Polyketide, welche in der Natur eines der häufigsten und vielfältigsten Struktur motive darstellen. Höhere Homologe der Polyketide neigen zur Ausbildung von aromatischen bzw. heteroaromatischen Systemen durch intramolekulare Aldol-Kondensation, wobei 3,5-Dioxopimelinsäureester eine Ausnahme darstellen, da sie aufgrund der terminalen Estergruppen keine intramolekulare Ringschlussreaktion eingehen können. Ebenfalls eine Sonderposition nehmen Polyketide ein, die keine CH-aziden Methylenbrücken besitzen, wie beispielsweise Oligocyclopropane und peralkylierte Polyketide (Abb. 40).

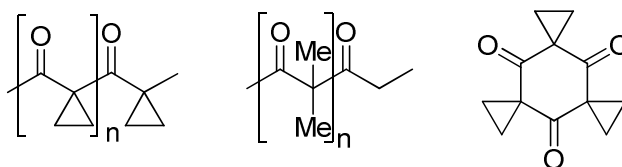


Abb. 40 Oligocyclopropane und peralkylierte Polyketide.

Cyclopropane sind aufgrund ihrer ungewöhnlichen Struktur und der hohen Ringspannung einzigartige Verbindungen mit außergewöhnlicher Reaktivität ⁷². Eine Vielzahl an biologisch aktiven Substanzen, sowohl synthetischen als auch natürlichen Ursprungs, beinhalten einen Cyclopropansubstituenten. Vielfältige Reaktionen nutzen Cyclopropane als Building Blocks in organischen Synthesen und zum Aufbau von kombinatorischen Substanzbibliotheken ⁷³. Zunehmend von Interesse für die molekulare Architektur sind jedoch auch theoretische und strukturelle Untersuchungen von derartigen Cyclopropanssystemen ⁷⁴. Literaturbekannt sind beispielsweise die Synthese von σ -[n]Helicänen ⁷⁵ und einigen offenkettigen Oligocyclopropanen ⁷⁶. HOFFMANN *et al.* gelang 1985 die Synthese des cyclischen Cyclopropyltriketids,

Trispiro[2.1.2.1.2.1]dodecan-4,8,12-trion (Abb. 39), durch Zn/Cu-vermittelte Umsetzung von 1-Bromcyclopropan-carbonsäurechlorid ⁷⁷.

THOMAS RAHN entwickelte im AK LANGER eine neue Synthesestrategie zum sequentiellen Aufbau von Cyclopropylpolyketiden mittels Kettenverlängerung und anschließender Cyclopropanierung der gebildeten Methylenbrücken ⁷⁸. Weiterhin gelang T. RAHN in Zusammenarbeit mit S. ERFLE die Synthese von strukturanalogen permethylierten Polyketiden ^{78b,79}.

Zur Erforschung des synthetischen Potentials dieser Methoden wurden nun im Rahmen dieser Arbeit weitere cyclopropanierte und permethylierte Triketide hergestellt. Weiterhin wurde der Einsatz von cyclopropanierten 3,5-Dioxoestern in Kondensationsreaktionen mit Hydrazinen und Hydroxylamin zur Generierung von Pyrazolen und Isoxazolen mit cyclopropanierter Seitenkette untersucht.

2.3.2 Synthese monocyclopropanierter Tricarbonyle

Zur Synthese der monocyclopropanierten 3,5-Diketoester **26** setzt man, in Anlehnung an die Methode von T. RAHN, ein Äquivalent Dimethylcyclopropandicarboxylat mit einem Äquivalent Keton bzw. Ester **25** in Gegenwart von 2.0 Äquivalenten Natriummethylat in konzentrierter *MtBE*-Lösung (0.75 mL/mmol **25**) bei anfänglich 50 °C um. Anschließende wässrige Aufarbeitung und Säulenchromatographie liefern die gewünschten Produkte **26a-g** als Gemisch der Keto- und Enol-Tautomere in moderaten bis guten Ausbeuten (Abb. 41, Tab. 12).

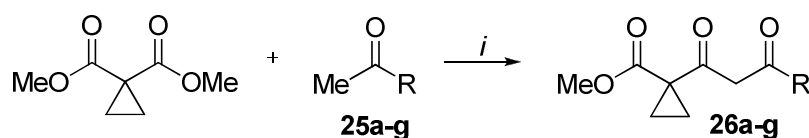


Abb. 41 Synthese der monocyclopropanierten 3,5-Ketoester **26**; *i*: 1) NaOMe, *MtBE*, 50 °C, 5 h; 2) 20 °C, 12 h.

Tab. 12 Produktübersicht über 26a-g.

25	26	R	% (26) ^a
a	a	Me	58
b	b	<i>c</i> Hex	40
c	c	Ph	51
d	d	4-MeO-C ₆ H ₄	48
e	e	1-Naphthyl	32
f	f	η^5 -Ferrocenyl	52
g	g	OMe	44

^a Isolierte Ausbeute.

Im Rahmen der Optimierung der Reaktionsbedingungen am Beispiel der Synthese von **26a** wurde festgestellt, dass die besten Ausbeuten unter Verwendung von Natriummethylat und *Mt*BE realisiert werden konnten. Der Einsatz von Kalium-*tert*-butylat oder LDA resultierte in einer Retro-Claisen-Reaktion. Weiterhin zeigte sich, dass die Reaktionstemperatur und -dauer einen wesentlichen Einfluss auf die Produktausbeuten ausüben (Tab. 13).

Tab. 13 Optimierung der Synthese von 26a.

□ [°C]	Reaktionsdauer (□ [°C]) + Reaktionsdauer (20 °C) [h] ^b	% (26a) ^a
30	3 + 0	24
30	5 + 12	28
45	5 + 12	58

^a Isolierte Ausbeuten.^b Reaktionszeit: Heizdauer bei angegebener Temperatur *plus* Rührzeit bei 20 °C.

Als optimale Bedingungen stellten sich Temperaturen von 45-50 °C über einen Zeitraum von mindestens 5 h und anschließendes Rühren bei 20 °C für 12 h heraus. Geringere Temperaturen und eine verkürzte Reaktionszeit führten zu niedrigeren Ausbeuten. Höhere Temperaturen konnten aufgrund der Siedetemperatur von *Mt*BE bei 55 °C nicht realisiert werden.

2.3.2.1 Strukturaufklärung

Abbildung 42 zeigt die Molekülstruktur von **26e**, welche durch röntgenographische Untersuchung eines Einkristalls, gewonnen durch Verdampfungskristallisation aus CH_2Cl_2 , bestimmt werden konnte. **26e** kristallisiert im monoklinen Kristallgitter mit der Punktgruppe $P2_1/c$. Gut erkennbar ist die intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen den beiden benachbarten Carbonylgruppen und das alleinige Auftreten der Enolform im Festkörper.

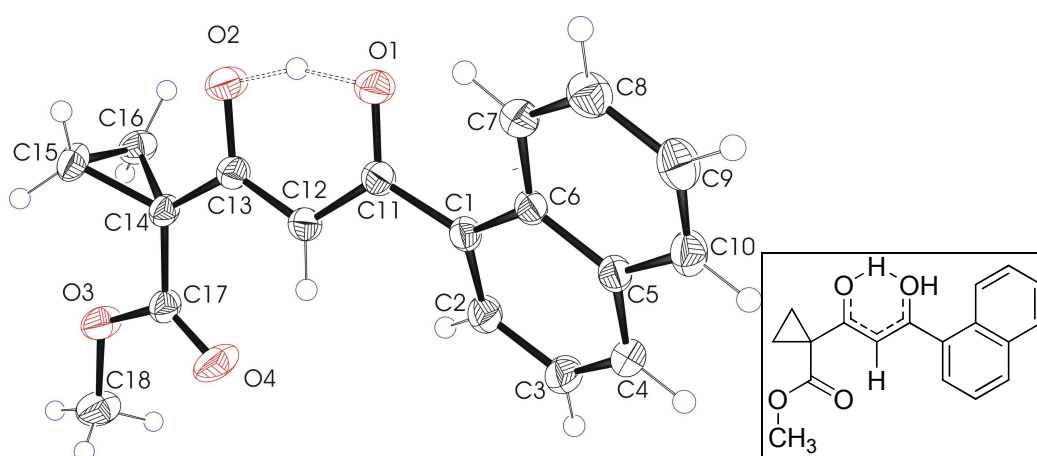


Abb. 42 ORTEP-Darstellung von **26e** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Anders verhalten sich die Verbindungen in Lösung, dort herrscht ein Gleichgewicht von Keto- und Enol-Tautomer vor, was sich bei den NMR-spektroskopischen Analysen in Form eines doppelten Signalsatzes - einer für jedes Tautomer - äußert. Das Enol ist dabei das generell bevorzugte Tautomer. Eine Ausnahme stellt hier der Diester **26g** dar, welcher laut NMR-Untersuchungen in deuteriertem Chloroform ausschließlich als Keton vorliegt. Die genauen Tautomerenverhältnisse können den experimentellen Daten der jeweiligen Verbindung entnommen werden.

Dass es für **26a-f** auch in Lösung zur Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen kommt, belegen die Protonensignale der Hydroxylgruppen im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum, welche tieffeldverschoben im Bereich von chemischen Verschiebungen zwischen 15.42 ppm und 16.27 ppm liegen.

2.3.3 Synthese dicyclopropanierter Tricarbonyle

Die Darstellung der dicyclopropanierten 3,5-Ketoester **27** wird nach einer Vorschrift von ZEFIROV *et al.*⁸⁰ durch Umsetzung von einem Äquivalent von **26** mit 4.0 Äquivalenten Kaliumcarbonat und 2.0 Äquivalenten Dibrommethan in konzentrierter DMSO-Lösung (1.2 mL/mmol **26**) bei 0 °C realisiert (Abb. 43). Die gewünschten dicyclopropanierten 1,3,5-Tricarbonylverbindungen **27a-g** fallen nach Säulenchromatographie in moderaten bis guten Ausbeuten an (Tab. 14).

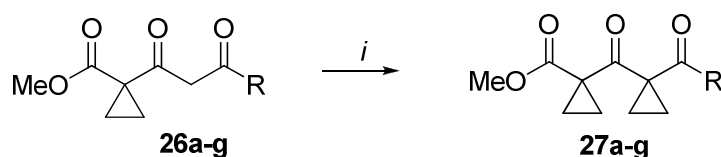


Abb. 43 Synthese der dicyclopropanierten 3,5-Ketoester **27**; *i*: Dibrommethan, K₂CO₃, DMSO, 0→20 °C, 13 h.

Tab. 14 Produktübersicht über **27a-g**.

27	R	% (27) ^a
a	Me	37
b	<i>c</i> Hex	34
c	Ph	37
d	4-MeO-C ₆ H ₄	61
e	1-Naphthyl	44
f	η ⁵ -Ferrocenyl	48
g	OMe	67

^a Isolierte Ausbeuten.

2.3.3.1 Strukturaufklärung

Abbildung 44 zeigt die Molekülstruktur von **27d**, welche durch röntgenographische Untersuchung eines Einkristalls, gewonnen durch Verdampfungskristallisation aus CH₂Cl₂, bestimmt werden konnte. **27d** kristallisiert, analog zu **26e**, im monoklinen Kristallgitter mit der Punktgruppe P2₁/c. Im Feststoff tritt **27d** in einer *syn/syn;syn/syn*-Konformation auf. Das bedeutet, dass die beiden Cyclopropylringe in einer *syn*-Konformation zur zentralen Carbonylgruppe vorliegen und gleichzeitig auch die beiden Carbonylgruppen, die der

Esterfunktion und der *p*-Methoxybenzoylgruppe, in einer *syn*-Konformation zu den beiden Cyclopropylringen angeordnet sind.

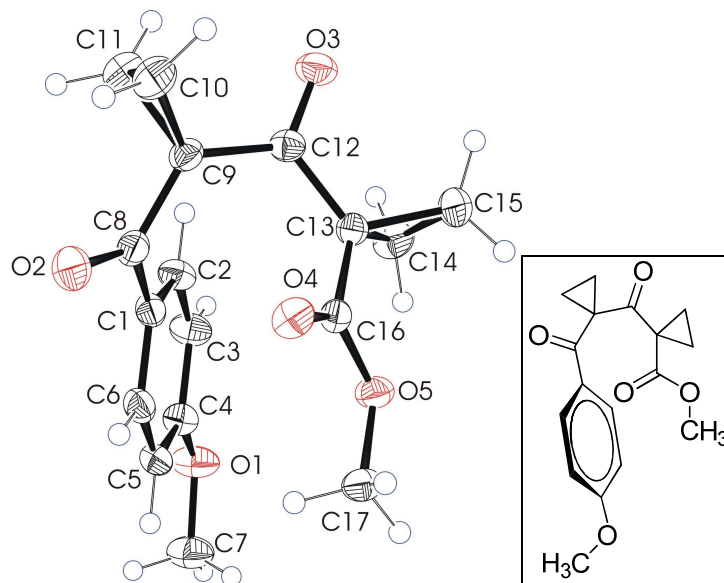


Abb. 44 ORTEP-Darstellung von **27d** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

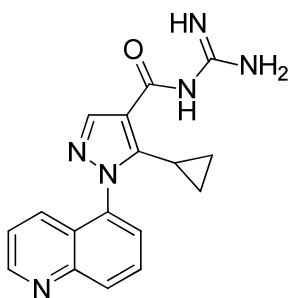
Trotz dieser Beobachtungen für die Konformation im Festkörper lässt sich für das Verhalten in Lösung nicht ausschließen, dass dort auch weitere Konformere beispielsweise mit *syn,syn;anti,anti*-Anordnung existieren können. Es ist möglich, dass die im Feststoff aufgetretene Konformation Packungseffekten im Kristall geschuldet ist. NMR-spektroskopische Analysen hinsichtlich der Konformation in Lösung waren aufgrund von Signalüberlappungen nicht aussagekräftig.

Als charakteristische Signale für **27a-g** sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei Multipletts für die Methylenprotonen der Cyclopropanringe im Bereich chemischer Verschiebungen von 0.96-1.50 ppm und 1.55-1.92 ppm zu finden. Die zwei Signale der quartären Kohlenstoffatome der Cyclopropanringe sind im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei chemischen Verschiebungen im Bereich von 34.2-35.2 ppm sowie bei 41.8-44.0 ppm lokalisiert.

Die IR-spektroskopische Untersuchung der dicyclopropylsubstituierten Triketide zeigt jeweils zwei starke Banden für die C=O-Valenzschwingungen: zum einen die der Carbonylgruppe innerhalb der Esterfunktion bei Wellenzahlen von 1711-1724 cm^{-1} und zum anderen die der mittelständigen Carbonylgruppe bei Wellenzahlen von 1652-1681 cm^{-1} . Die Lage der Schwingungsbande der dritten Carbonylfunktion des 3,5-Dioxoesters wird durch den benachbarten Substituenten beeinflusst und ist für jede Verbindung unterschiedlich, sodass hier kein definierter Bandenbereich für diese Gruppe angegeben werden kann.

2.3.4 Synthese von Pyrazolen mit monocyclopropanierter Seitenkette

Das Pyrazolgerüst ist eines der häufigsten Motive einer Vielzahl von Biomolekülen und diverser synthetischer Wirkstoffe, die Anwendung als Pharmazeutika und als Agrochemikalien gefunden haben⁸¹. In Kombination mit Cyclopropylgruppen gibt es eine Reihe von interessanten Verbindungen, die bereits Einsatzmöglichkeiten in diesen Bereichen bieten. So zeigen einige 1-(4-Methoxybenzyl)-3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-amine vielversprechende antimikrobielle Eigenschaften⁸². 3-Amino-5-cyclopropylpyrazole werden zur Krebstherapie und zur Behandlung von Alzheimer eingesetzt⁸³. 3-Cyclopropyl-4-(3-amino-2-methylbenzoyl)pyrazole⁸⁴, *N*-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-carboamid-Derivate⁸⁵ und pyrazolsubstituierte *O*-Cyclopropylcarboxyanilide⁸⁶ besitzen herbizide und fungizide Eigenschaften.



Zoniporide (XVII)

Abb. 45 Zoniporide.

Zoniporide(XVII, Abb. 45)⁸⁷, ein 5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-carboxamid, ist ein höchst selektiver Inhibitor des Natrium-Wasserstoff-Austauschers (NHE-1) in Membranen und wird erfolgreich im Bereich der Chirurgie zur Verringerung des perioperativen Herzinfarkttrisikos eingesetzt.

Ausgehend von dem monocyclopropanierten 3,5-Ketoester **26a** lässt sich durch Umsetzung mit 1.1 Äquivalenten Hydrazinhydrat (**28a**) in Ethanol bei 50 °C der 1-(3-Methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester **29a** generieren (Abb. 46).

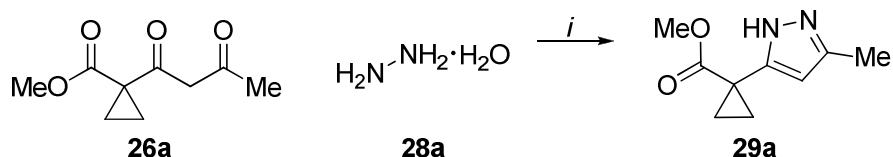


Abb. 46 Synthese von **29a**; *i*: EtOH, 50 °C, 4 h.

Durch Einsatz substituierter Hydrazinderivate, wie Phenylhydrazin (**28b**), Methylhydrazin (**28c**), *p*-Nitrophenylhydrazin (**28d**) und *p*-Tolylhydrazin (**28e**) ist es gelungen, auch alkyl- bzw. arylsubstituierte Pyrazole darzustellen (Abb. 47). Hierbei können die beiden regioisomeren Produkte **29** und **30** entstehen. Mittels präparativer Dünnschichtchromatographie sind die gebildeten Konstitutionsisomere separierbar.

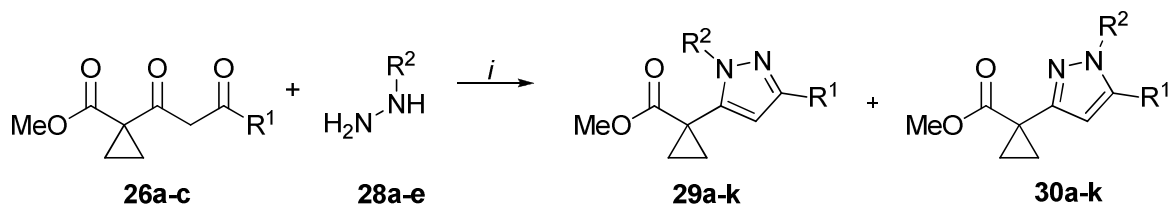


Abb. 47 Synthese von Pyrazolen **29** und **30**; *i*: EtOH oder AcOH, 50 °C, 4 h.

Bekanntermaßen ist es möglich, durch Verwendung verschiedener Lösungsmittel die Regioselektivität einer solchen Reaktion zu steuern^{88,66b}. Aus diesem Grund wurde Verbindung **26a** mit *p*-Nitrophenylhydrazin (**28d**) einerseits in Ethanol und andererseits in konzentrierter Essigsäure umgesetzt. In Essigsäure kam es zur selektiven Bildung des Pyrazols **29d**, während bei der Reaktion in Ethanol in geringem Anteil auch Verbindung **30d** entstanden ist. Alle weiteren Umsetzungen mit substituierten Hydrazinen sind deshalb in konzentrierter Essigsäure durchgeführt worden, um den Anteil an **30** zu reduzieren.

Einen Überblick über die synthetisierten Pyrazole bietet Tabelle 15.

Tab. 15 Produktübersicht über 29,30.

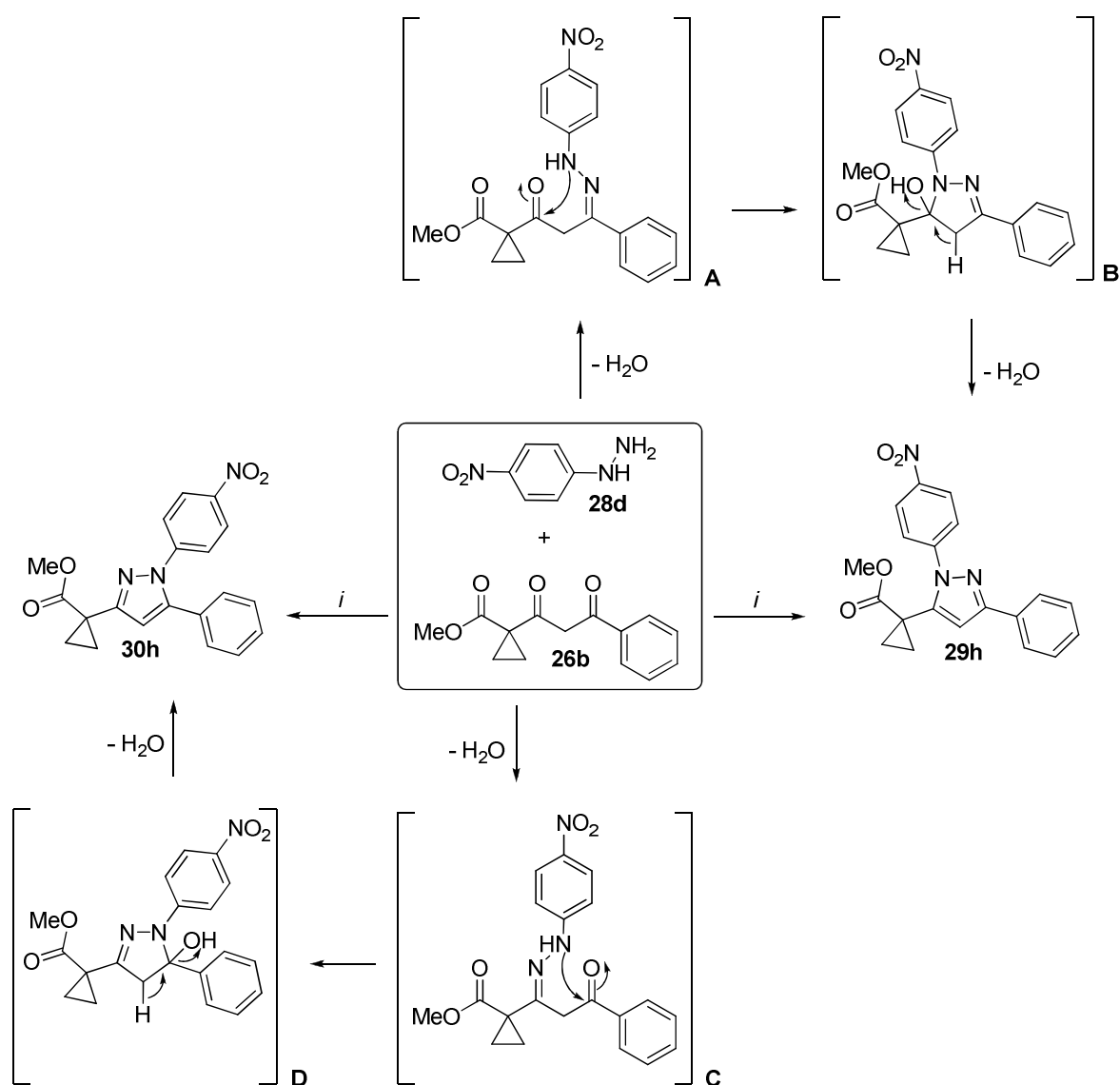
26	28	29, 30	R ¹	R ²	Methode ^b	% (29) ^a	% (30) ^a
a	a	a	Me	H	A	61	/
a	b	b	Me	Ph	B	79	/
a	c	c	Me	Me	B	83	/
a	d	d	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	A	57 ^c	
a	d	d	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	B	84	/
a	e	e	Me	4-MeC ₆ H ₄	B	62	/
b	a	f	Ph	H	A	76	/
b	c	g	Ph	Me	B	14 ^d	70 ^d
b	d	h	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	B	56	10
c	a	i	4-(MeO)C ₆ H ₄	H	A	54	/
c	c	j	4-(MeO)C ₆ H ₄	Me	B	8 ^d	67 ^d
c	d	k	4-(MeO)C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	B	22	/

^a Isolierte Ausbeuten.^b Methode A: Reaktion in EtOH; Methode B: Reaktion in konz.AcOH.^c Regioisomerenverhältnis **29d** : **30d** = 5 : 1.^d Verhältnis laut GC-Analyse.

Für Verbindung **26a**, welche in 5-Position des 3,5-Oxoesters eine Methylgruppe trägt, verlaufen sämtliche Umsetzungen mit substituierten Hydrazinen **28b-e** unter Verwendung von Essigsäure regiospezifisch und es kommt ausschließlich zur Bildung der 1-alkyl- und 1-arylsubstituierten Pyrazole **29b-e**. Anders verhält es sich für die beiden phenyl- bzw. *p*-nitrophenylsubstituierten 3,5-Oxoester **26b,c**: Reaktionen mit substituierten Hydrazinen liefern sowohl die 1-alkyl- bzw. 1-arylsubstituierten Pyrazole **29g,h,j** als auch die regioisomeren 2-alkyl- bzw. 2-arylsubstituierten Verbindungen **30g,h,j**. Im Fall von **30g,j** erfolgt die Entstehung der 2-arylsubstituierten Produkte bevorzugt gegenüber der Bildung von **29g,j**.

Mechanistisch kann die Bildung der Produkte **29** und **30**, in Schema 4 am Beispiel von **29,30h** dargestellt, in Anlehnung an die Paal-Knorr-Pyrrol-Synthese erklärt werden. Bei Umsetzungen mit Arylhydrazinen kann angenommen werden, dass aufgrund des M-Effektes des Arylrestes keine vollständige Protonierung des Hydrazins durch die Essigsäure stattfindet und das unprotonierte Hydrazin als reaktivere Komponente die Reaktion bestimmt. Somit kann es in einem ersten Schritt zum Angriff der NH₂-Gruppe

von **29d** auf die sterisch am geringsten beanspruchte 5-Position des 3,5-Dioxoesters **26b** unter Ausbildung des Hydrazons **A** kommen. Anschließend greift im zweiten Schritt das zweite Stickstoffatom das mittelständige Carbonylkohlenstoffatom unter Vorbildung des Fünfringes (**B**) an. Wasserabspaltung liefert schlussendlich Pyrazol **29h** als Hauptprodukt. Die Entstehung der regioisomeren Verbindung **30h** hat vermutlich elektronische Ursachen, da angenommen werden kann, dass im Falle von terminalen Arylsubstituenten an den 3,5-Dioxoestern, wie bei **26b,d**, die mittelständige Carbonylfunktion eine höhere Reaktivität aufweist als die Carbonylgruppe in 5-Position. Somit führt ein Erstangriff der NH_2 -Gruppe des Hydrazins in der reaktiveren 3-Position von **26b** über die Intermediate **C** und **D** schließlich zur Bildung des Nebenproduktes **30h**.



Schema 4 Möglicher Mechanismus zur Bildung von **29h** und **30h**; i : AcOH, 50 °C, 4 h.

Anders verhält es sich bei Verwendung von Methylhydrazin (**28c**). Aufgrund des +I-Effektes des *N*-Methylsubstituenten kann in konzentrierter Essigsäure eine vollständige Protonierung des basischeren, substituierten Stickstoffatoms vermutet werden. Dies bedingt einen Erstangriff der weniger nucleophilen NH₂-Gruppe. Für die Reaktion mit **26a**, wo die beiden Carbonylgruppen in 3- und 5-Position ähnlich reaktiv sind, finden der Angriff und die Bildung des Hydrazons aus sterischen Gründen und in Analogie zu den restlichen Resultaten in 5-Position statt. Die Bevorzugung der Pyrazole **30g,j** gegenüber **29g,j** kann damit erklärt werden, dass wie bereits diskutiert, im Falle von terminalen Arylsubstituenten an den 3,5-Dioxoestern die Reaktivität der Carbonylgruppe in 5-Position durch Resonanzeffekte verringert und somit der erste Angriff der NH₂-Gruppe in 3-Position begünstigt wird, wodurch die entsprechenden Pyrazole **30g,j** mit umgekehrter Reaktivität als Hauptprodukte hervorgehen.

Mögliche Einflüsse des Lösungsmittels Essigsäure könnten ebenfalls durch Protonierungen der Carbonylfunktionen der 3,5-Dioxoester und damit verbundenen Reaktivitätsunterschieden der Carbonylgruppen eine Rolle bei der Regioselektivität spielen.

2.3.4.1 Strukturaufklärung

Aus der Umsetzung der substituierten Hydrazine **28** mit 3-Oxo-3-alkanoylcyclopropancarbonsäuremethylestern **26** resultieren die regioisomeren Pyrazole **29** und **30** (Abb. 48).

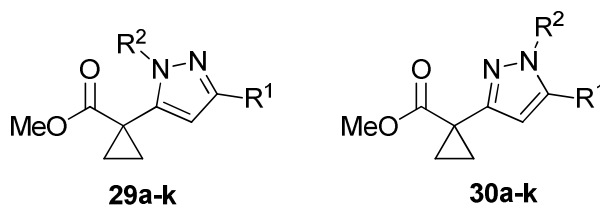


Abb. 48 Regioisomere **29** und **30**.

Mittels NMR-spektroskopischer Analysen konnten die Strukturen voneinander unterschieden und die Isomere identifiziert werden. Es wurden exemplarisch ¹H,¹H-NOESY-Experimente mit **29b,h,k** durchgeführt und anhand der dort nachgewiesenen Korrelationen konnten eindeutige Zuordnungen vorgenommen werden (Abb. 49).

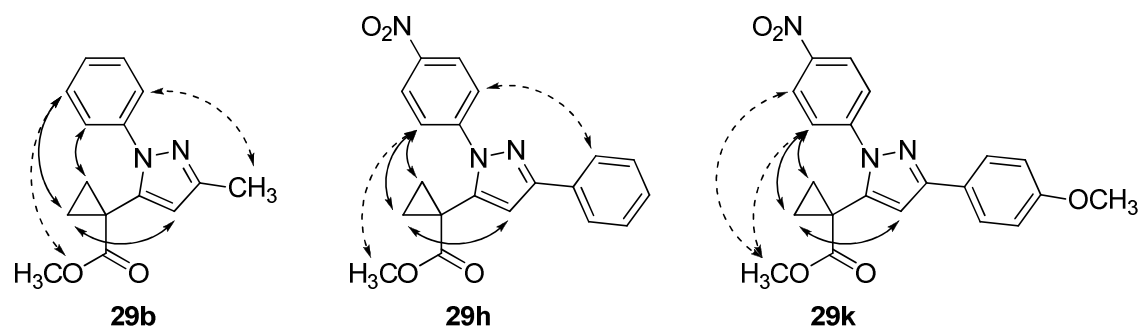


Abb. 49 Relevante ^1H , ^1H -NOESY-Korrelationen für **29b,h,k**.

Intensitätsstark sind vor allem Korrelationen der Methylenprotonen des Cyclopropanrings mit den Protonen des benachbarten *N*-Arylsubstituenten sowie mit dem olefinischen Proton an den Pyrazolringen. Schwache Korrelationen finden sich zwischen den Protonen des Methyl-carboxylatrestes und den Protonen der *N*-Aryl-Gruppe. Für **29b,h** konnten zudem intensitätsschwache Kopplungen der Protonen des *N*-Arylrestes mit den 3-Methylprotonen bzw. den Protonen des 3-Phenylsubstituenten beobachtet werden.

Charakteristisch für **29** mit *N*-Alkyl- bzw. *N*-Arylsubstituent sind im ^1H -NMR Spektrum zwei Multiplettsignale für die Methylenprotonen der Cyclopropanringe bei chemischen Verschiebungen von 1.27-1.40 ppm und 1.70-1.82 ppm für 3-Arylpyrazole bzw. 1.15-1.22 ppm und 1.55-1.73 ppm für 3-Methylpyrazole. Die von unsubstituierten Hydrazinen abgeleiteten Verbindungen **29a,f,i** zeigen analog zwei Multipletts bei chemischen Verschiebungen von 1.28-1.39 ppm sowie bei 1.61-1.72 ppm.

Untersucht man nun die regioisomeren Pyrazole **30** auf ebendiese Methylenprotonensignale, so kann man feststellen, dass die beiden Multipletts deutlich verschoben im ^1H -NMR Spektrum vorliegen. Bei *N*-Methylpyrazolen liegt ein Multiplett im Bereich von 1.38-1.43 ppm, das zweite bei 1.59-1.63 ppm und für *N*-Arylpyrazole sind sie bei 1.54-1.58 ppm sowie bei 1.67-1.71 ppm zu finden.

30j wurde zudem mithilfe von ^1H , ^1H -NOESY-NMR Experimenten untersucht und dabei konnten, neben den charakteristischen Kopplungen zwischen Methylenprotonen mit dem olefinischen Proton, intensitätsstarke Korrelationen der *N*-Methylprotonen mit den Protonen am benachbarten *p*-Methoxyphenylrest sowie zusätzlich schwache Kopplungen des olefinischen Protons am Pyrazolring mit den *N*-Methylprotonen nachgewiesen werden (Abb. 50).

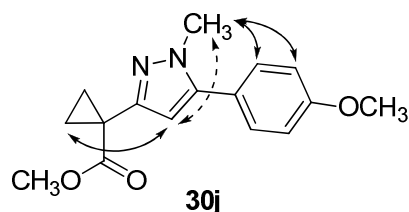


Abb. 50 Relevante $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Korrelationen für **30j**.

Rückschlüsse auf die Konstitutionen der nicht mittels 2D-NMR-spektroskopischer Methoden untersuchten Verbindungen **29,30** wurden aufgrund von Analogien in den NMR-Spektren mit denen der Verbindungen **29b,h,k** und **30j** gezogen.

Es ist gelungen von **29d** mittels Verdampfungskristallisation aus Heptan/Dichlormethan Einkristalle zu erhalten und diese röntgenographisch zu untersuchen. Abbildung 51 zeigt die Molekülstruktur der im triklinen Kristallsystem vorliegenden Verbindung. Daraus ist ersichtlich, dass die Seitenkette mit dem Cyclopropansubstituenten in *ortho*-Position des *N*-Arylsubstituenten lokalisiert ist.

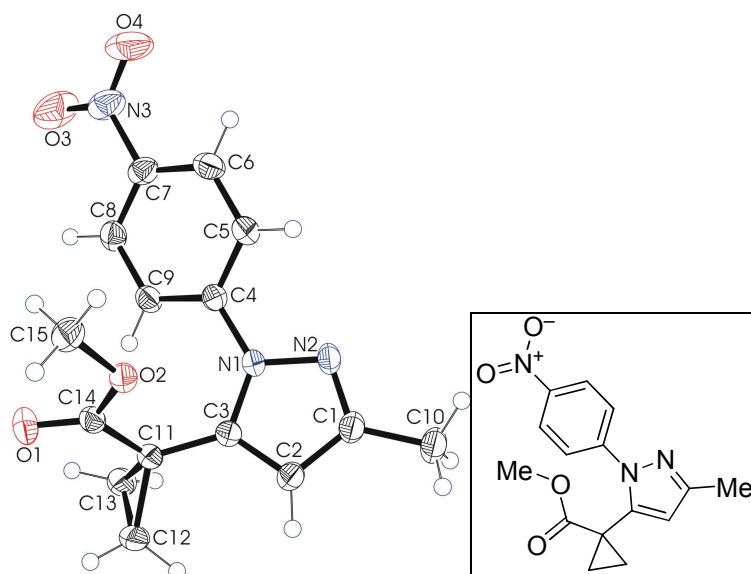


Abb. 51 ORTEP-Darstellung von **29d** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Die anhand NMR-spektroskopischer Analysen getroffenen Strukturannahmen können durch die Röntgeneinkristallstrukturbestimmung nochmals bestätigt werden.

2.3.5 Synthese von Isoxazolen mit monocyclopropanierter Seitenkette

Neben Pyrazolen spielen auch die gemischt-heterocyclischen Isoxazole eine wichtige Rolle als biologisch aktive Substanzen und zunehmend geraten sie als wesentliche Zwischenprodukte zur Darstellung von Naturstoffen und deren Analoga in den Fokus der Forschung. Isoxazole werden häufig als Antibiotika ⁸⁹, Antivirostatika ⁹⁰ sowie als Herbizide ⁹¹ im Pflanzenschutz eingesetzt. Eine Reihe von Isoxazolympenicillinen, wie das Dicloxacillin (**XVIII**, Abb. 52), werden zur Behandlung von Penicillin G resistenten Staphylokokken-Infektionen verwendet ⁹².

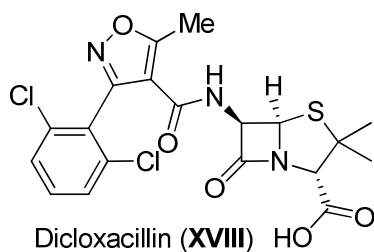


Abb. 52 Dicloxacillin.

Gängige Syntheseverfahren ⁹³ basieren auf der Umsetzung von Hydroxylamin mit 1,3-Dicarbonylverbindungen, α,β -ungesättigten Nitrilen bzw. Carbonylverbindungen oder Ynonen. Auch [3+2]-Cycloadditionen zwischen Alkinen und Nitriloxiden sowie die Reaktion eines Oxim-abgeleiteten Dianions mit Estern und Amiden bietet Zugang zur Stoffklasse der Isoxazole.

Die Reaktion von einem Äquivalent des 3-Oxo-3-alkanoylcyclopropan-carbonsäuremethylesters **26a,b** mit 1.1 Äquivalenten Hydroxylaminhydrochlorid in konzentrierter Pyridinlösung (2 mL/mmol **26**) liefert nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Aufreinigung die Oxazole **31a,b** in guten Ausbeuten (Abb. 53, Tab. 16).

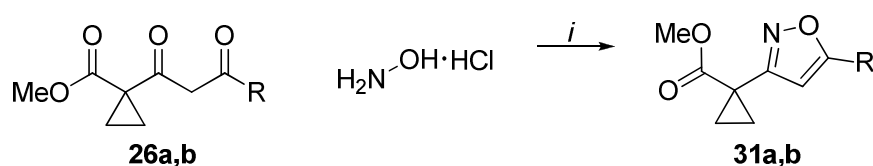


Abb. 53 Synthese von Oxazolen **30a,b**; *i*: 1) Pyridin, 20 °C, 20 min; 2) 115 °C, 1 h; 3) Et₂O, 10% HCl.

Tab. 16 Produktübersicht über 30a,b.

26	30	R ¹	% (31) ^a
a	a	Me	63
b	b	Ph	62

^a Isolierte Ausbeuten.

Mechanistisch läuft die Bildung des Isoxazols vermutlich ähnlich zu dem in Kapitel 2.3.4. für *p*-Nitrophenylhydrazin diskutierten alternativen Reaktionsweg ab, der auf einem Erstangriff in 3-Position des 3,5-Dioxoesters basiert. So ist anzunehmen, dass im ersten Schritt durch Angriff des Hydroxylamins auf den 3,5-Dioxoester das korrespondierende Oxim gebildet wird. Durch Protonentransfer kann es zur Generierung des Isoxazolrings kommen, welcher unter Ausschluss von Wasser schließlich in das Isoxazol übergeht.

2.3.6 Synthese permethylierter Tricarbonyl

Neben Cyclopropanen sind auch permethylierte Polyketide von strukturellem und theoretischem Interesse. Anknüpfend an bereits literaturbekannte⁹⁴ sowie die im AK LANGER erzielten Ergebnisse auf diesem Forschungsgebiet wurden im Rahmen dieser Arbeit weitere neue permethylierte Triketide dargestellt und umfassend charakterisiert.

Zunächst werden nach Standardmethode die 3,5-Dioxoestern **33a-f** durch Reaktion von einem Äquivalent des Säurechlorids **32a-c** mit 2.0 Äquivalenten 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **1a-d** in konzentrierter CH₂Cl₂-Lösung (2 mL/mmol Säurechlorid) hergestellt (Abb. 54).

Die erhaltenen Tricarbonylverbindungen **33a-f** liegen in Lösung tautomerisiert als Keton und Enol vor. In den NMR-experimentellen Datensätzen der Substanzen wurden nur die Enolformen angegeben. **33a-f** sind luft- und feuchtigkeitsempfindlich. Eine kurzzeitige Lagerung bei -18 °C ist möglich, allerdings wurde aufgrund der geringen Stabilität bei Raumtemperatur auf eine vollständige Charakterisierung verzichtet. Im experimentellen Teil sind daher gegebenenfalls nur die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten aufgeführt. Die Verbindungen sind nach Möglichkeit sofort in die entsprechenden methylierten Verbindungen überführt worden.

Die Methylierungsreaktion wurde nach einer von S. ERFLE optimierten Vorschrift durchgeführt. Dabei wird ein Äquivalent 3,5-Dioxoester **34** mit je 7.0 Äquivalenten Cs_2CO_3 und Methyljodid in konzentrierter DMSO-Lösung (1 mL/mmol Ester) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt und nach 12 h rühren, wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhält man die gewünschten permethylierten Tricarbonyle **34** mit moderaten bis guten Ausbeuten (Abb. 54, Tab. 17).

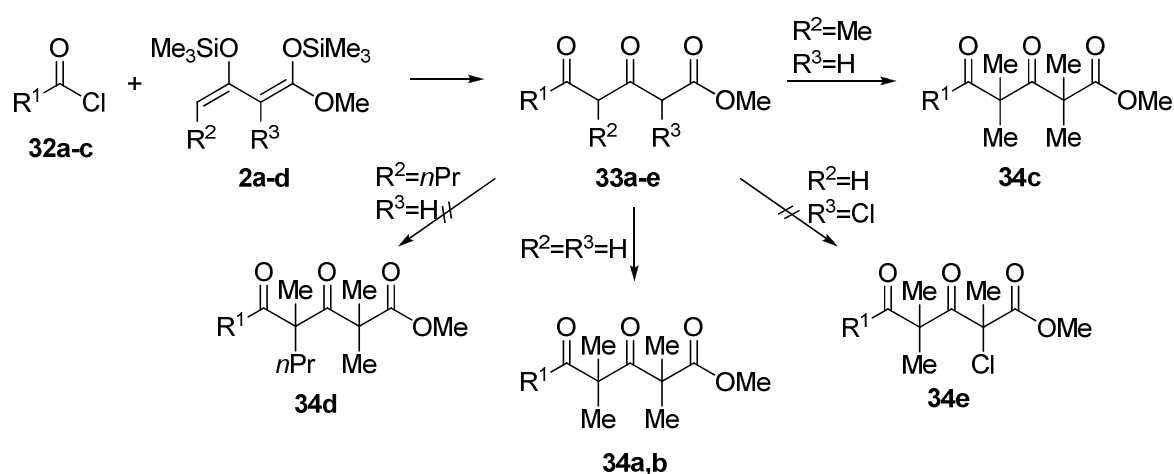
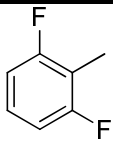
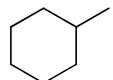
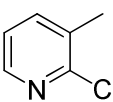
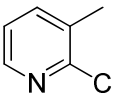
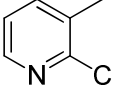
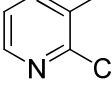


Abb. 54 Synthese permethylierter 3,5-Dioxoester.

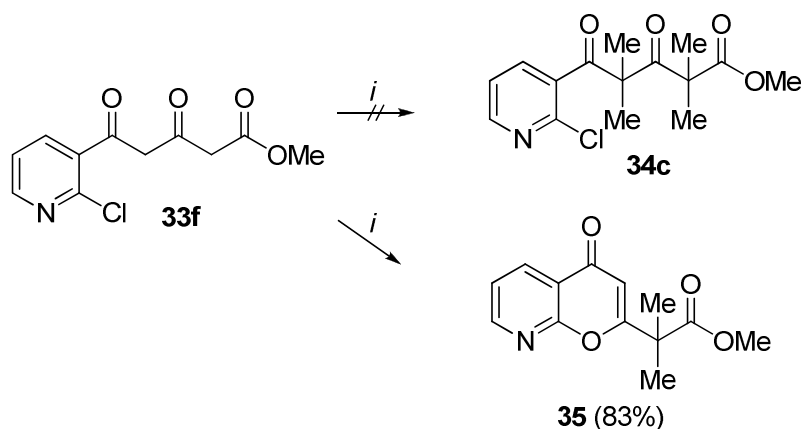
Geplant war, den Einfluss von verschiedenen Substituenten in 2- oder 4-Position des 3,5-Dioxoesters **33** auf die Permethylierung zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde ausgehend von dem *n*-propylsubstituierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **1c** der 4-*n*-Propyl-3,5-dioxoester **33d** generiert und dieser sollte anschließend zum 4-*n*-Propyl-2,2,4-trimethyl-3,5-dioxoester **34d** reagieren. Es konnte jedoch keine Produktbildung realisiert werden. Analog wurde die Reaktion unter Einführung einer Ethylgruppe in 4-Position von V. SPECOWIUS durchgeführt, wobei auch hier kein methyliertes Produkt **34** erhältlich war. Ebenso war es nicht möglich, mittels Methylierung des 2-Chlor-3,5-dioxoester **33e** das gewünschte trimethylierte 2-chlorsubstituierte Triketid **34e** darzustellen. Eine Ausnahme stellt die Umsetzung des 4-Methyl-3,5-dioxoesters **33c** dar, welcher mit einer Ausbeute von 45% in die permethylierte Tricarbonylverbindung **34c** überführt werden konnte.

Tab. 17 Produktübersicht über 33 und 34.

1	32	33	34	R ¹	R ²	R ³	% (33) ^a	% (34) ^a
a	a	a	a		H	H	48	31
a	b	b	b		H	H	62	82
b	c	c	c		Me	H	47	45
c	c	d	d		<i>n</i> Pr	H	42	/
d	c	e	e		H	Cl	37	/
a	c	f	c		H	H	51	/

^a Isolierte Ausbeute.

Die Methylierung des unsubstituierten 3,5-Dioxoesters **33f** liefert nicht das erwartete permethylierte Produkt **34c**. Stattdessen konnte die Bildung des 2-Methyl-2-(4-oxo-4*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-2-yl)propionsäuremethylesters (**35**) mit guter Ausbeute nachgewiesen werden (Abb. 55).

Abb. 55 Synthese von **35**; *i*: 1) Cs₂CO₃, MeI, DMSO, 0 °C, 30 min; 2) 20 °C, 12 h.

Die Entstehung von **35** ist dennoch nicht überraschend, da analoge Chromone und Chinoline bereits ausgehend von 5-(2-Methoxyphenyl)-3,5-dioxopentansäureestern und 5-(2-Nitrophenyl)-3,5-dioxopentansäureestern durch Umsetzung mit BBr_3 im AK LANGER hergestellt worden sind^{78b,95}.

Dennoch ist die hier realisierte Umsetzung bemerkenswert, da mithilfe der Kombination von $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeI}$ die basenvermittelte Cyclokondensation und anschließende Methylierung der verbliebenen Methylengruppe in einer einstufigen Reaktion durchgeführt werden können. Versuche, **33f** unter Anwendung alternativer Reaktionsbedingungen (NaH , DBU, NaOMe , K_2CO_3) in das entsprechende nicht-methylierte cyclische Produkt zu überführen, waren nicht erfolgreich und resultierten in einer Decarboxylierung des Ausgangsstoffes.

2.3.6.1 Strukturaufklärung

Charakteristisch für die permethylierten 3,5-Dioxoester **34a-c** sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale für die Methylprotonen, welche jeweils als zwei Singulets bei chemischen Verschiebungen von 1.37-1.46 ppm und 1.37-1.52 ppm erscheinen. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ergeben sich Signale im Bereich chemischer Verschiebungen von 22.6-23.3 ppm sowie 23.3-23.9 ppm für die Methylprotonen.

Für Verbindung **35** liegt im $^1\text{H-NMR}$ nur noch ein Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 1.65 ppm und im $^{13}\text{C-NMR}$ bei einer chemischen Verschiebung von 23.6 ppm für die Methylgruppen vor. Zusätzlich ergeben sich Signale für das olefinische Proton bei 6.37 ppm im $^1\text{H-NMR}$ bzw. für das entsprechende tertiäre Kohlenstoffatom bei 108.6 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$. Mittels massenspektrometrischer Untersuchung von **35** konnten diagnostische Fragment-Ionen-Signale identifiziert und zugeordnet werden (Abb. 55). Das decarboxylierte Fragmention konnte mit einer Massenzahl von $m/z = 188$ als Basispeak nachgewiesen werden. Das Vorliegen eines offenkettigen dimethylierten 3,5-Dioxoesters kann ausgeschlossen werden, da in diesem Fall ein Molekülpeak mit einer Massenzahl von $m/z = 283$ und dem für chlorierte Verbindungen typischen Isotopenmuster im Massenspektrum beobachtbar gewesen wäre. Stattdessen konnte anhand des Molpeaks eine Molekülmasse von 247g/mol für **35** ermittelt werden.

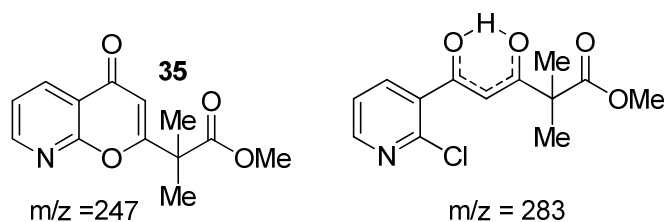


Abb. 56 Massenzahl von Verbindung 35.

2.3.7 Zusammenfassung

Es ist gelungen, mittels einer Strategie basierend auf initialer Kettenverlängerung und anschließender Cyclopropanierung der neu entstanden Methylengruppe 6 neuartige dicyclopropanierte 3,5-Dioxoester **27a-f** sowie einen dicyclopropanierten Oxodiester **27g** darzustellen. Basierend auf den kettenverlängerten monocyclopropanierten 1,3,5-Tricarbonylverbindungen konnten mit verschiedenen Hydrazinderivaten 13 neue Pyrazole **29a-k**, **30g,h,j,k** mit cyclopropylsubstituierter Seitenkette regioselektiv dargestellt werden. Auftretende Regioisomere konnten mittels präparativer Dünnschichtchromatographie isoliert werden. Ebenfalls erfolgreich war die regioselektive Synthese von zwei Isoxazolen **31a,b** mit cyclopropylsubstituierter Seitenkette. Zum Ausbau des präparativen Potentials der Methylierung von Triketiden konnten 3 neue permethylierte 3,5-Dioxoester **34a-c** gewonnen werden. Zudem gelang die Synthese des neuartigen 2-Methyl-2-(4-oxo-4*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-2-yl)propionsäuremethylesters (**35**) mittels Eintopf-Synthese. Die dargestellten Verbindungen sind nach aktuellem Stand der Literatur bisher nicht auf anderen Wegen hergestellt worden. Einige der hier vorgestellten Ergebnisse sind bereits publiziert ⁹⁶.

2.4 Chemie der 3,5-Dioxopimelate

Im folgenden Kapitel soll es um die Untersuchung des synthetischen Potentials von 3,5-Dioxopimelaten in Additions-Eliminations-Reaktionen mit verschiedenen Stickstoff-Dielektrophilen gehen. Zudem stehen NMR-spektroskopische Strukturanalysen der synthetisierten heterocyclischen Produkte im Vordergrund.

2.4.1 Einleitung

1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen gehören zur Substanzklasse der Polyketide, einer in der Natur weit verbreiteten Substanzgruppe. Deren Vorkommen erstreckt sich über Mikroorganismen, Pilze, Pflanzen und das Tierreich. Diese Vielfalt äußert sich auch in ihren mannigfaltigen Eigenschaften, wobei insbesondere solche Verbindungen von Interesse sind, die eine pharmazeutische Anwendung ermöglichen. Amphotericin B (**XIX**, Abelcet[®], Abb. 57) beispielsweise wird als Antimykotikum zur Behandlung von Pilzinfektionen genutzt⁹⁷.

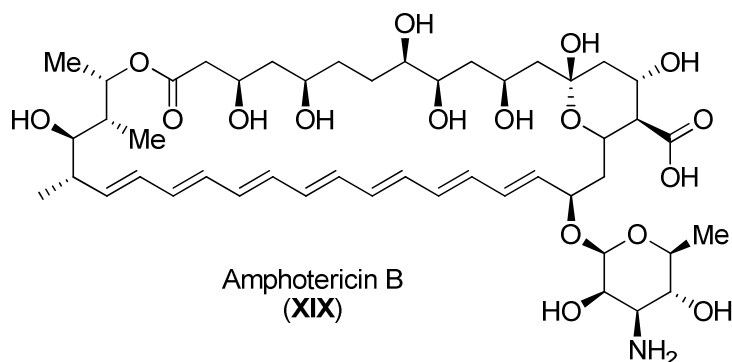


Abb. 57 Amphotericin B.

In der Literatur sind zahlreiche Synthesemethoden zur Darstellung von Polyketiden beschrieben. Gängige Reaktionen basieren auf der Reaktion von 1,3-Dicarbonyldianionen mit Carbonsäurederivaten. So ist die Kondensation von β -Ketoestern-Dianionen mit Estern, Nitrilen, *N*-Acyl-2-methylaziridinen und Weinreb-Amiden bekannt⁹⁸. HARRIS *et al.* synthetisierten 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen durch Umsetzung von 1,3,5-Tri-carbonyltrianionen und 1,3-Dicarbonyldianionen mit Diestern, Weinreb-Amiden und Salzen von β -Ketoestern⁹⁹.

Weiterhin bekannt ist die Darstellung des 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylesters nach einer Vorschrift von KIEGEL *et al.*¹⁰⁰ ausgehend von Malonylchlorid, Keten und Aceton. S. REIM^{98, 101, 102} entwickelte 2004 eine neue Synthesemethode zur Darstellung von substituierten 3,5-Dioxopimelinsäurediestern basierend auf der Reaktion von 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) mit Methyl-2-chlorformylacetat. S. ERFLE gelang die Überführung dieser Verbindungen in die entsprechenden permethylierten 2,2,4,4,6,6-Hexamethyl-3,5-dioxopimelate⁷⁹.

Anlehnend an die Arbeiten von S. REIM und S. ERFLE wurden in Zusammenarbeit mit DIPL. CHEM. VERENA SPECOWIUS nun neue Methoden entwickelt, das präparative Potential von 3,5-Dioxopimelaten in Kondensationsreaktionen mit zahlreichen Stickstoffverbindungen zu untersuchen, um neuartige Pyrazole, Benzodiazepine und Pyrimidinderivate darzustellen.

2.4.2 Synthese der 3,5-Dioxopimelate

Die Synthese der 3,5-Dioxopimelate, analog zu der von S. REIM entwickelten Vorschrift^{66a}, basiert auf der Umsetzung von einem Äquivalent Methyl-2-chlorformylacetat mit 3.0 Äquivalenten des 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) **1a,b** und 0.2 Äquivalenten Trimethylsilyltrifluormethansulfonat bei -78 °C in CH₂Cl₂ (12 mL/mmol Methyl-2-chlorformylacetat). Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie fallen die 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen **31a,b** mit guten Ausbeuten an (Abb. 58).

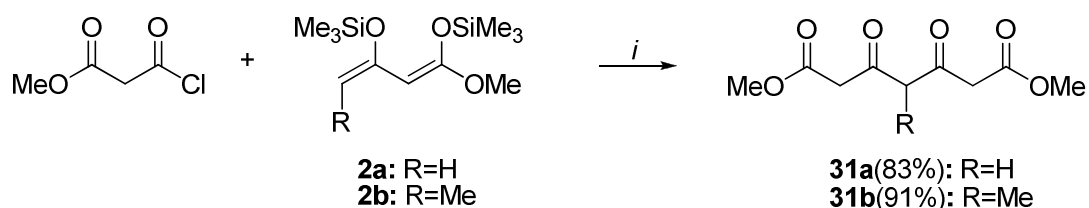


Abb. 58 Synthese der 3,5-Dioxopimelate **31a,b**; *i*: CH₂Cl₂, TMSOTf, -78 °C, 14 h.

2.4.3 Synthese der Pyrazole

2.4.3.1 Eigenschaften und bekannte Synthesen

Die Substanzklasse der Pyrazole ist aus Medizin und Landwirtschaft nicht mehr wegzudenken. Die prominente Verbindung Fipronil (**XXI**, Abb. 59) gehört zu den Phenylpyrazolderivaten und wird als Wirkstoff in Insektiziden und Akariziden im Pflanzenschutz und zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt^{37a,103}. 2-Methylpyrazol, bekannt unter dem Namen Fomepizol (**XX**), stellt ein wirksames Gegengift zur Behandlung von akuten Vergiftungen mit Ethylenglykol, dem Hauptbestandteil von Frostschutzmitteln, dar¹⁰⁴. Es hemmt die Alkoholdehydrogenase und verhindert somit den Abbau zu giftigem Glycoaldehyd.

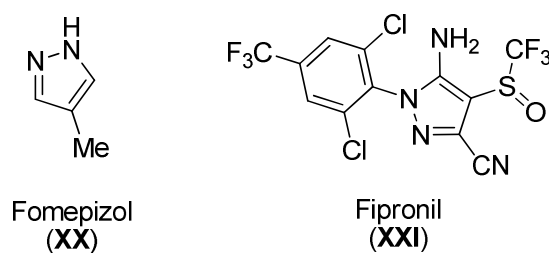


Abb. 59 Pharmakologisch relevante Pyrazole.

Die wohl bekannteste Synthesemethode für Pyrazole ist die nach KNORR benannte Umsetzung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Hydrazinen¹⁰⁵. Alternativ lässt sich der Heterocyclus durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Diazoalkanen an aktivierte Acetylene aufbauen¹⁰⁶.

In Zusammenarbeit mit DIPL. CHEM. VERENA SPECOWIUS wurde eine neue Methode erschlossen, mit der erstmalig auch 1,3,5,7-Tetracarboxylverbindungen mit Hydrazinen in die entsprechenden Pyrazole überführt werden können.

2.4.3.2 Synthese der Pyrazole und Produktübersicht

Die Reaktion der 3,5-Dioxopimelate **31a,b** mit verschiedenen Hydrazinderivaten **32a-d** liefert, in Anlehnung an die Synthese von KNORR, die Pyrazole **33a-g** (Abb 60).

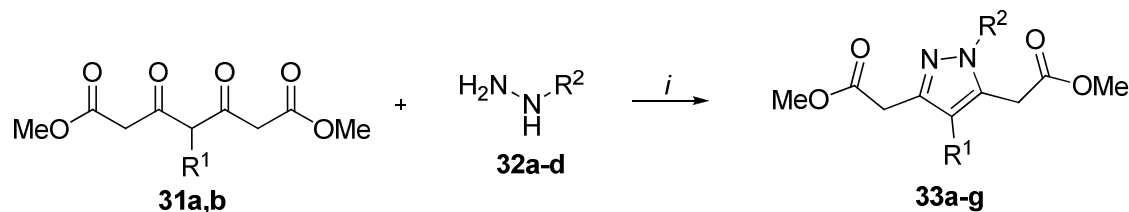


Abb. 60 Synthese der Pyrazole **33**; *i*: EtOH, 20 °C, 16 h.

Dabei wird ein Äquivalent der 1,3,5,7-Tetracarboxylverbindung **31** mit 1.1 Äquivalenten des Hydrazinderivates **32** in Ethanol (15 mL/mmol) bei 20 °C zur Reaktion gebracht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie erhält man die gewünschten Pyrazole **33** in guten bis exzellenten Ausbeuten (Tab. 18).

Tab. 18 Produktübersicht über **33a-h**.

33	R¹	R²	% (33)^a
a	H	Me	59
b	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	99
c	Me	Ph	83
d	H	H	80 ^b
e	H	Ph	90 ^b
f	Me	Me	50 ^b
g	Me	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	90 ^b

^a Isolierte Ausbeuten. ^b Synthetisiert von V. SPECOWIUS.

Die Bildung der Pyrazole kann in Analogie zum in Kapitel 2.3.4 vorgestellten Additions-Eliminations-Mechanismus angenommen werden. Aufgrund der Symmetrie der eingesetzten Ausgangsverbindungen kann es jedoch nicht zur Entstehung von regioisomeren Produkten kommen.

2.4.3.3 Strukturaufklärung

Betrachtet man die Verbindungen **33a** und **33b**, so sind im ¹H-NMR-Experiment für das Proton des heteroaromatischen Rings charakteristische Signale bei chemischen Verschiebungen von 6.12 ppm bzw 6.39 ppm zu finden. Diese Werte für die chemische

Verschiebung stimmen mit dem literaturbekannten Wert von 6.23 ppm, gemessen für Pyrazol⁴¹, gut überein. Gleiches lässt sich auch im ¹³C-NMR-Experiment feststellen: das aromatische, wasserstoffsubstituierte Kohlenstoffatom zeigt Signale bei chemischen Verschiebungen von 106.4 ppm bzw. 107.5 ppm für **33a** und **33b**, für Pyrazol liegt das entsprechende Signal des aromatischen Kohlenstoffatoms bei 104.7 ppm. Typisch sind auch die Banden für die C=O-Valenzschwingungen im IR-Spektrum, welche im Bereich von 1732 bis 1735 cm⁻¹ auftreten.

2.4.4 Synthese von 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepinen

2.4.4.1 Eigenschaften und bekannte Synthesen

Eine Vielzahl an Benzodiazepinen finden in der Medizin aufgrund ihrer antikonvulsiven Eigenschaften Anwendung als Antiepileptika. Einige Vertreter werden als Tranquilizer eingesetzt, da sie sedierend, muskelrelaxierend und angstlösend wirken¹⁰⁷.

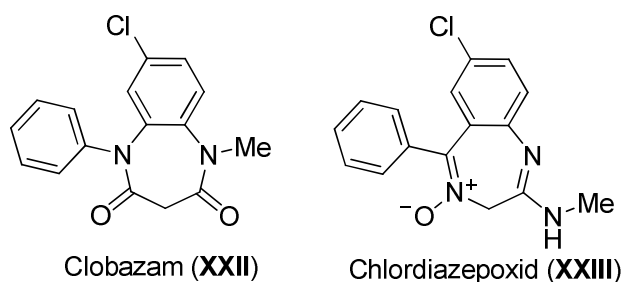


Abb. 61 Benzodiazepine als Psychopharmaka.

Chlordiazepoxid (**XXIII**, Librium ®, Abb. 61), von LEO STERNBACH entdeckt, war das erste Benzodiazepin, welches 1960 von Hoffmann-La Roche auf den Markt gebracht wurde. 1963 folgte Diazepam (Valium ®), das bis heute zu den am häufigsten verordneten Psychopharmaka in Deutschland gehört¹⁰⁸.

Die bisher genannten Verbindungen stellen allesamt 1*H*-Benzo-1,4-diazepine dar. Clobazam (**XXII**, Frisium ®) hingegen ist ein 1*H*-Benzo-1,5-diazepin und wird als einziger Vertreter dieser Strukturklasse medizinisch als Antikonvulsivum zur Behandlung von Epilepsie sowie als Beruhigungsmittel genutzt¹⁰⁹.

Die Synthese von Benzodiazepinen geht häufig von *o*-Phenylendiaminen aus, welche in einer Kondensationsreaktion mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, β -Halogenketonen oder Ketonen umgesetzt werden. Als gebräuchliche Katalysatoren¹¹⁰

finden BF_3 -Etherat, Polyphosphorsäure, NaBH_4 , SiO_2 , MgO/POCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ und Essigsäure unter Mikrowellenbestrahlung Verwendung. Von Nachteil sind bei diesen Methoden u. U. lange Reaktionszeiten, extreme Reaktionsbedingungen, niedrige Ausbeuten, geringe Chemoselektivitäten und Probleme bei der Rückgewinnung der Katalysatoren¹¹¹.

In Kooperation mit DIPL. CHEM. VERENA SPECOWIUS ist es gelungen, eine neue Methode zu entwickeln, die ausgehend von 3,5-Dioxopimelaten Zugang zur Klasse der 1*H*-Benzo-1,5-diazepine bietet.

2.4.4.2 Synthese der 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine und Produktübersicht

Die Reaktion von 3,5-Dioxopimelat **31a** mit 3,4-Diaminobenzonitril (**34a**) wurde analog zur Synthese der Pyrazole **33** durchgeführt und ergab das 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepin **35a** (Abb. 62).

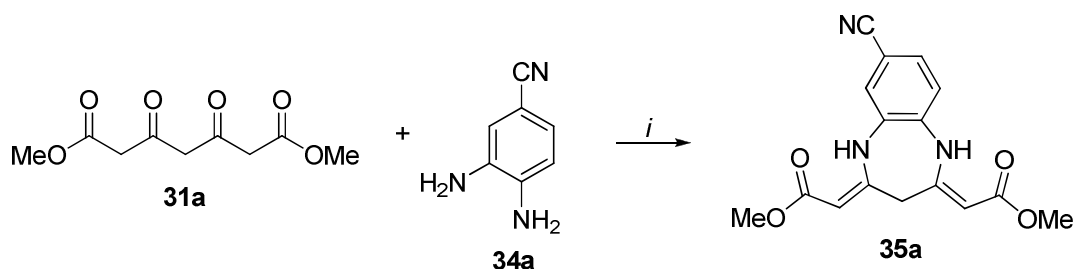


Abb. 62 Synthese von **35a**; *i*: EtOH, 20 °C, 12 h.

Zur Untersuchung des möglichen Produktspektrums wurde **31a** mit weiteren 1,2-Diaminen **34a-j** zur Reaktion gebracht. Zudem wurde auch 4-Methyl-3,5-dioxoheptandicarbonsäuredimethylester (**31b**) mit diesen Diaminen umgesetzt (Abb. 63). Einen Überblick über die synthetisierten 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine **35a-t** bietet Tabelle 19.

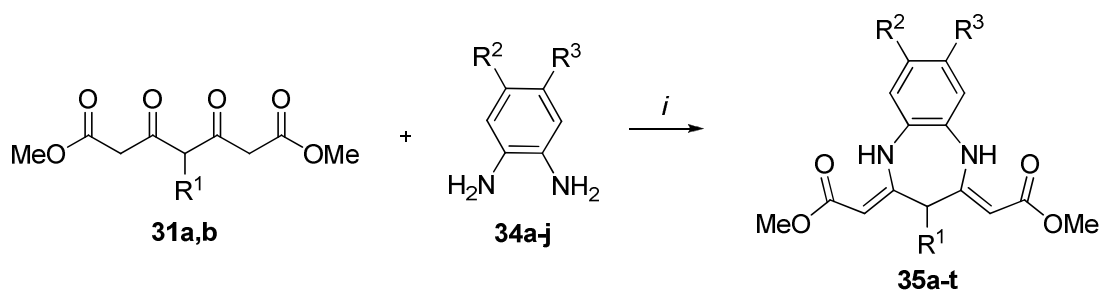
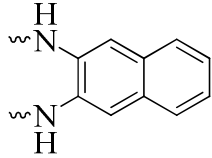
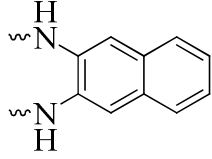


Abb. 63 Synthese der 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine **35a-t**; *i*: EtOH, 20 °C, 12 h.

Tab. 19 Produktübersicht über 35a-t.

31	34	35	R ¹	R ²	R ³	% (35) ^a
a	a	a	H	CN	H	62
a	b	b	H		H	62
a	c	c	H	Br	H	62
a	d	d	H	COOMe	H	65
a	e	e	H	Cl	Cl	89 ^b
a	f	f	H	H	H	59 ^b
a	g	g	H	Me	Me	85 ^b
a	h	h	H	Cl	H	75 ^b
a	i	i	H	C(O)Ph	H	87 ^b
a	j	j	H	Me	H	85 ^b
b	f	k	Me	H	H	99
b	g	l	Me	Me	Me	70
b	e	m	Me	Cl	Cl	62
b	h	n	Me	Cl	H	65
b	i	o	Me	C(O)Ph	H	30
b	j	p	Me	Me	H	20
b	b	q	Me		H	51 ^b
b	c	r	Me	Br	H	82 ^b
b	d	s	Me	COOMe	H	59 ^b
b	a	t	Me	CN	H	65 ^b

^a Isolierte Ausbeuten.^b Synthetisiert von V. SPECOWIUS.

Die Bildung der 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine erfolgt vermutlich nach einem Additions-Eliminations-Mechanismus: Nach nucleophilem Angriff der Aminofunktion auf das Carbonylkohlenstoffatom von **31** unter Generierung eines Halbaminals folgt der Ausschluss eines Moleküls Wasser. Ein zweiter nucleophiler Angriff der verbliebenen Aminogruppe auf den Carbonylkohlenstoff und Protonenverschiebung führen erneut zur Freisetzung von Wasser und das gewünschte Produkt **35** entsteht.

2.4.4.3 Strukturaufklärung

Charakteristisch für **35a-d, k-p** sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stark verbreiterte Signale der NH-Gruppen bei chemischen Verschiebungen im Bereich von 10.36 ppm bis 11.18 ppm. Aufgrund der Werte der chemischen Verschiebungen ist anzunehmen, dass zwischen den NH-Gruppen und den Sauerstoffatomen der benachbarten Carboxylgruppen starke Wasserstoffbrückenbindungen lokalisiert sind. Signale der beiden Protonen der Methylengruppen von **35a-d** liegen bei chemischen Verschiebungen von 2.95 ppm bis 3.04 ppm und geben aufgrund ihrer chemischen und magnetischen Äquivalenz jeweils ein scharfes Singulett.

Anders verhält es sich bei den methylsubstituierten Verbindungen **35k-p**. Für die Protonen des Methylsubstituenten wären infolge der Kopplung mit dem benachbarten Methin-Proton ein Dublett sowie für das Methin-Proton selbst ein Quartett zu erwarten gewesen. Es treten jedoch einige bei Raumtemperatur deutlich verbreiterte Signale auf, was auf einen dynamischen Prozess hindeutet. Zur Klärung dieses Phänomens wurden von Herrn DR. MICHALIK anhand der symmetrischen Verbindung **35m** ^1H - und ^{13}C -NMR-Experimente (300 MHz bzw. 75 MHz) bei verschiedenen Temperaturen im Bereich von $-50\text{ }^\circ\text{C}$ bis $+50\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt (Abb. 64, Tab. 20, 21).

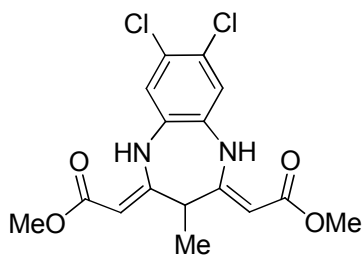


Abb. 64 Struktur von **35m**.

Tab. 20 Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung von 35m im $^1\text{H-NMR}$.

\square [°C]	δ [ppm] <i>CHMe</i>	δ [ppm] <i>CHMe</i>	δ [ppm] <i>OMe</i>	δ [ppm] <i>CH</i>	δ [ppm] <i>CH_{Ph}</i>	δ [ppm] <i>NH</i>
+25	1.18-1.35 (br, 3H)	2.97 (br, 1H) 3.15 (br, 1H)	3.79 (s, 6H)	4.76 (s, 2H)	7.13 (s, 2H)	10.63 (s, 2H)
-50	1.18 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 3H) 1.27 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H)	2.97 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 1H) 3.14 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 3H)	3.68 (s, 6H)	4.74 (s, 2H) 4.75 (s, 2H)	7.08 (s, 2H) 7.13 (s, 2H)	10.57 (s, 2H) 10.59 (s, 2H)

Bei 25 °C finden man im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum für die *CHMe*-Gruppe zwei breite Signale und für *CHMe* ein breites Signal. Bei Temperaturniedrigung (-50 °C) treten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum Signalverdopplungen auf. Zudem erscheinen die Signale als deutliche Multipletts mit korrelierenden Kopplungskonstanten. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass zwei voneinander verschiedene Spezies in Lösung nebeneinander vorliegen, deren Verhältnis anhand der Signalintensitäten mit 1 : 0.6 bestimmt werden konnte.

Tab. 21 Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung von 35m im $^{13}\text{C-NMR}$.

\square [°C]	δ [ppm] <i>CHMe</i>	δ [ppm] <i>CHMe</i>	δ [ppm] <i>OMe</i>	δ [ppm] <i>CH</i>	δ [ppm] <i>CH_{Ph}</i>	δ [ppm] <i>CCl</i>	δ [ppm] <i>C_{q,Ph}N</i>	δ [ppm] <i>CHCN</i>	δ [ppm] <i>COOMe</i>
+25	12.5 15.2	36.4 46.7	50.8	82.7 86.0	122.5 123.5	127.0 127.8	130.4 130.6	159.1 160.2	171.0
+50	-	-	50.7	-	123.0 (br)	127.6 (br)	130.6	160.0 (br)	170.9

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum tritt bei 25 °C ein doppelter Signalsatz mit oftmals stark verbreiterten Peaks auf. Messungen bei erhöhter Temperatur von +50 °C liefern einen einfachen Signalsatz für die in der Tabelle 21 dargestellten Kohlenstoffatome. Signale für die *CHMe*, *CHMe* und *CH*-Gruppen werden nicht beobachtet, da sie in den Koaleszenzbereich fallen.

Bemerkenswert ist, dass das Signal der NH-Gruppe im gesamten Temperaturbereich nahezu lage- (im Mittel bei $\delta = 10.6$ ppm) und intensitätskonstant (2H) bleibt. Das Auftreten zweier Spezies kann somit nicht durch eine Tautomerisierung erklärt werden, sondern nur durch eine Ringinversion der Methylgruppe am 7-Ring.

2.4.5 Synthese von Pyrimidinonen

2.4.5.1 Eigenschaften und Verwendung

Die Pyrimidinbasen Cytosin (**XXIV**, Abb. 65), Uracil und Thymin, Bausteine der Nucleinsäuren, zählen zu den in der Natur am weitesten verbreiteten Diazinen¹¹². Pyrimidin ist auch Stammheterocyclus einer noch kleinen Gruppe von Alkaloiden, welche aus *Euphorbiaceae* isoliert wurden. Das Nervengift Tetrodotoxin (**XXVI**)¹¹³ beispielsweise, ein heterocyclisches Guanidin, enthalten u. a. in den Ovarien und der Leber des Kugelfisches (*Tetraodontidae*), wirkt in kleinsten Dosen als Natriumkanalblocker und wird in der Schmerztherapie eingesetzt¹¹⁴. Von medizinischem Interesse ist auch das als Antibiotikum verwendete Trimethoprim (**XXV**), dessen bevorzugtes Anwendungsgebiet Harnwegsinfektionen sind¹¹⁵.

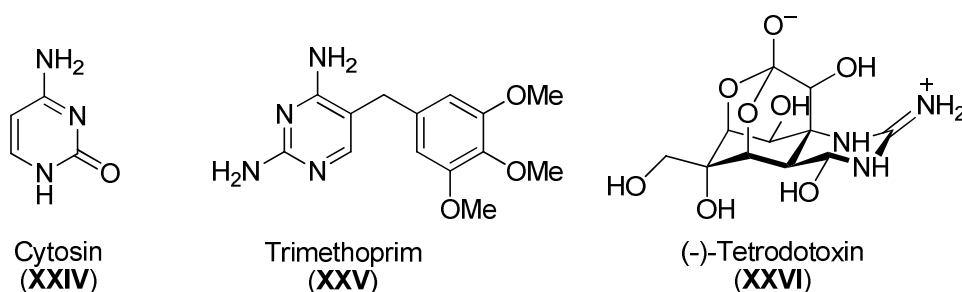


Abb. 65 Interessante Pyrimidine.

Synthetischen Zugang zu Pyrimidinen ermöglicht die Umsetzung von 1,3-Dicarbonylen und äquivalenten Verbindungen mit Amidinen, Harnstoff oder Guanidin¹¹⁶. MULLER *et al.* entwickelten eine Methode zur Darstellung 2,4,6-tri(hetero)aryl-substituierter Pyrimidine durch eine 3-Komponenten-Umsetzung von elektronenarmen (Hetero)arylhalogenen, terminalen Propargylalkoholen und Amidiniumsalzen mittels Domino-Kupplungs-Isomerisierungs-Reaktion und nachfolgender Cyclokondensation¹¹⁷.

Ausgehend von dem 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester ist es nun gelungen, ein neuartiges Pyrimidin-2-on-Derivat zu generieren, wobei erstmalig eine 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindung umgesetzt wurde.

2.4.5.2 Synthese des 2,2'-(2-Oxo-1,2-dihydropyrimidin-4,6-diyl)-diessigsäuredimethylesters

Ein Äquivalent des 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**31a**) konnte mit 1.1 Äquivalenten Harnstoff bei 20 °C in ethanolischer Lösung (15 mL/mmol **31**) rührend zum 2,2'-(2-Oxo-1,2-dihydropyrimidin-4,6-diyl)diessigsäuredimethylester **36** umgesetzt werden (Abb. 66). Verbindung **36** wurde nach Waschen mit Ethanol in sehr guter Ausbeute erhalten.

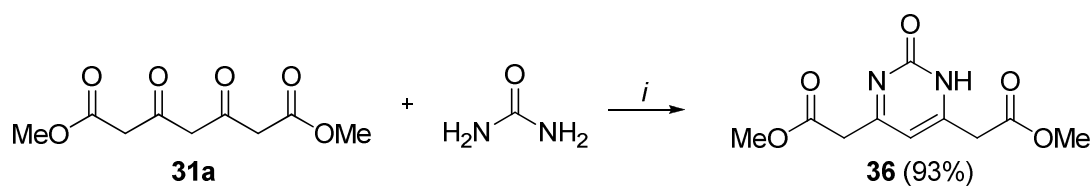


Abb. 66 Synthese des Pyrimidinons **36**; *i*: EtOH, 22°C, 12 h.

VERENA SPECOWIUS gelang analog zu dieser Reaktion die Umsetzung mit Thioharnstoff zum entsprechenden Pyrimidin-2(1*H*)-thion mit 92% Ausbeute. Umsetzungen mit Amidinen und Guanidin waren, vermutlich aufgrund der verringerten Reaktivität der Substrate, nicht erfolgreich.

2.4.5.3 Strukturaufklärung

NMR-experimentelle Untersuchungen von Verbindung **36** zeigen sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR Spektrum einen halben Signalsatz. Somit kann angenommen werden, dass die Struktur in Lösung symmetrisch vorliegt. Es findet ein im Sinn der NMR-Zeitskala schnell ablaufender Protonenaustausch zwischen den beiden Stickstoffatomen des Pyrimidinon-Rings statt, was sich auch in einem deutlich verbreiterten Peak der NH-Gruppe bei einer chemischen Verschiebung von 14.74 ppm äußert. Charakteristisch sind die Signale der beiden einander symmetrischen Methylengruppen, welche im ¹H-NMR bei

chemischen Verschiebungen von 3.34 ppm ein Singulett und im ^{13}C -NMR bei 44.2 ppm ebenfalls ein Singulett ergeben.

2.4.6 Zusammenfassung

Die Umsetzung der 3,5-Dioxopimelate **31a,b** mit diversen Hydrazinen **32a-d** sowie mit zahlreichen aromatischen 1,2-Diaminen **34a-j** lieferte eine Bandbreite an funktionalisierten Pyrazolen **33** und 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepinen **35**. Die Ausbeuten dieser Umsetzungen, mit Ausnahme von **35o,p**, lagen im guten bis sehr guten Bereich. Weiterhin konnte **31a** erfolgreich mit Harnstoff zur Reaktion gebracht werden und das korrespondierende Pyrimidin-2-on **36** war mit exzellenter Ausbeute isolierbar.

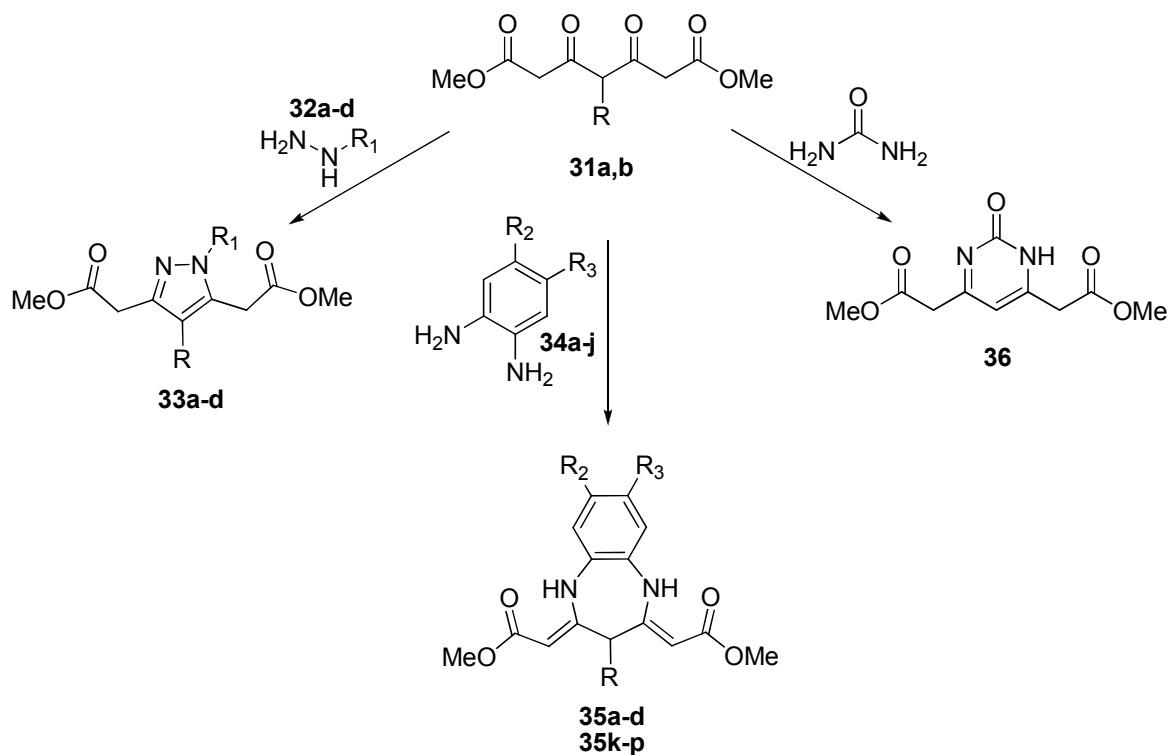


Abb. 67 Produktvielfalt aus der Umsetzung der 3,4-Dioxopimelate.

Die synthetisierten 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine wurden umfangreich NMR-spektroskopisch analysiert, wobei exemplarisch an **35m** NMR-Untersuchungen im Temperaturbereich von -50 °C bis +50 °C durchgeführt worden sind. Es wurde festgestellt, dass für die 7-methyl-substituierten Diazepine **35k-p** durch Ringinversion dieser Methylgruppe zwei konformere Spezies in Deuterioform-Lösung nebeneinander vorliegen. Bei den methylsubstituierten Pyrazolen konnte dergleichen nicht beobachtet werden.

Aus analytischer Sicht könnten zukünftig noch lösungsmittelabhängige NMR-spektroskopische Untersuchungen erfolgen. Weiterhin wäre es interessant zu klären, ob das Phänomen der Ringinversion durch geeignete, möglichst sterisch anspruchsvolle Reste wie beispielsweise eine *tert*-Butylgruppe oder einen Tritylrest gehindert werden kann.

Aufgrund der hohen pharmakologischen Relevanz von Pyrazolen, Diazepinen und Pyrimidinen wäre es in jedem Fall sinnvoll, die dargestellten Zielverbindungen hinsichtlich ihrer pharmakologischen Aktivität untersuchen zu lassen.

2.5 Synthese von Indolizinen

Gegenstand des abschließenden Kapitels ist die Synthese neuer funktionalisierter Indolizinderivate aus 2-Pyridinylacetylenen.

2.5.1 Einleitung

Ein in Alkaloiden weit verbreitetes Strukturelement ist das Indolizin-Gerüst. Tabersonin (XXVII, Abb. 68)¹¹⁸ beispielsweise, erstmals aus Amerikanischem Blaustern (*Amsonia Tabernaemontana*) isoliert¹¹⁹, ist ein *in vivo* Vorläufermolekül zur Biosynthese weiterer bedeutsamer Alkaloide, wie des als Mitosehemmer zur Chemotherapie eingesetzten Vinblastins (XXVIII, Velbe®)¹²⁰. Indolizidine der tropischen Giffrösche *Dendrobatida*, wie Gephyrotoxine (XXIX)¹²¹, enthalten in den Hautdrüsensekreten der Tiere, werden von verschiedenen Indianerstämmen mittel- und südamerikanischer Länder als „Pfeilgifte“ für die Jagd- bzw. für Kriegszwecke verwendet. Sie wirken als Hemmer der neuromuskulären Reizleitung und sind aufgrund ihrer kardiotonischen Wirkung von hohem pharmakologischem Interesse.

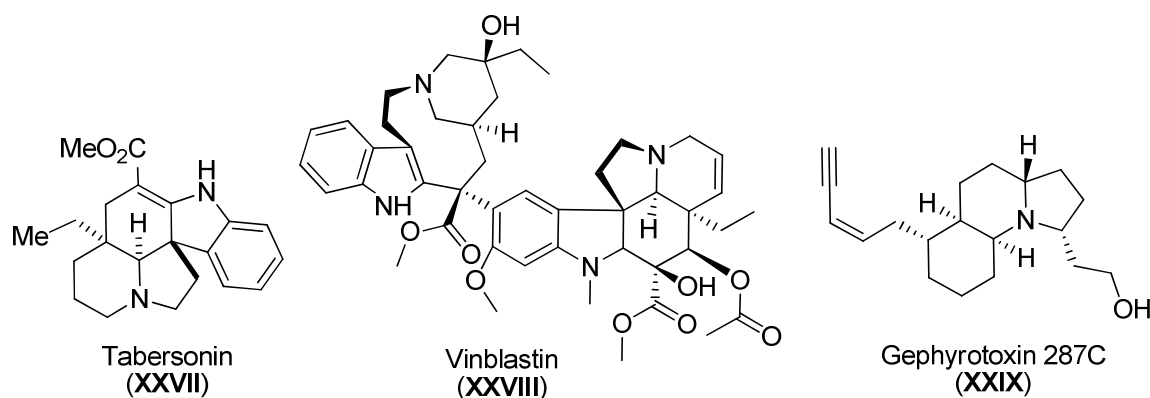


Abb. 68 Natürlich vorkommende Alkaloide mit Indolizin-Gerüst.

Synthetische Indolizine werden unter anderem als industrielle Sensibilisatoren und Farbstoffe¹²² eingesetzt und sind wegen ihrer pharmakologischen Effekte¹²³ Gegenstand der medizinischen Forschung. Zur Darstellung von Indolizinen sind eine Reihe von Reaktionen bekannt¹²⁴. TSCHITSCHIBABIN veröffentlichte 1929 eine Methode bei der ausgehend von α -Picolin und Chloraceton und nach Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat 2-Methylindolizin erhalten werden konnte¹²⁵. Daran anlehnend

wurden zahlreiche weitere Synthesemethoden entwickelt, bei denen 2-Alkylpyridine als Edukte verwendet und mit Säureanhydriden (Scholtz Reaktion)¹²⁶ bzw. α -Halogenketonen (Tschitschibabin Reaktion)^{127,125} kondensiert wurden. Als zweite Methode ist die Umsetzung von α -unsubstituierten Pyridinen mit C-3-Bausteinen, wie acyl- und aryl-substituierten Allylhalogenen oder -estern^{128,129} oder Methylpropiolat¹³⁰, gebräuchlich. Weit verbreitet ist auch die Reaktion von Pyridinium-*N*-methyliden mit Acetylenen bzw., bei Gegenwart geeigneter Oxidationsmittel, mit Ethylenen¹³¹ oder Iminiumkomplexen¹³². BODE *et al.* publizierten 1990 die Synthese von 2-substituierten Indolizinen ausgehend von Pyridin-2-carbaldehyd mittels Baylis-Hillman-Reaktion und anschließender thermischer Cyclisierung¹³³. BASAVIAH *et al.*¹³⁴ gelang es schließlich 2003 entsprechende Indolizine in einer Eintopfsynthese aus Pyridin-2-carbaldehyd und aktivierten Alkenen, wie Methylvinylketon, in einer elektrophil-induzierten Baylis-Hillman-Reaktion direkt herzustellen.

Bemerkenswert ist, dass sich bei Verwendung von strukturell anlogen Verbindungen, wie 2-Ethynylpyridinen oder *o*-Nitrophenylacetylenen, und elektronenreichen Dienen bekanntermaßen durch Domino-[4+2]/Retro [4+2]-Cycloaddition die entsprechenden Biarylen generieren lassen¹³⁵. Versuche, aus 2-Pyridinylpropiolaten mittels Diels-Alder-Reaktion Biaryle darzustellen (Abb. 69), waren nicht erfolgreich. Daraufhin wurde untersucht, ob möglicherweise der Einsatz von AlCl_3 als Lewis-Säure die Biarylbildung katalysiert¹³⁶, was jedoch nicht der Fall war. Stattdessen wurde das abgebildete Indolizin **41a** mit guter Ausbeute isoliert.

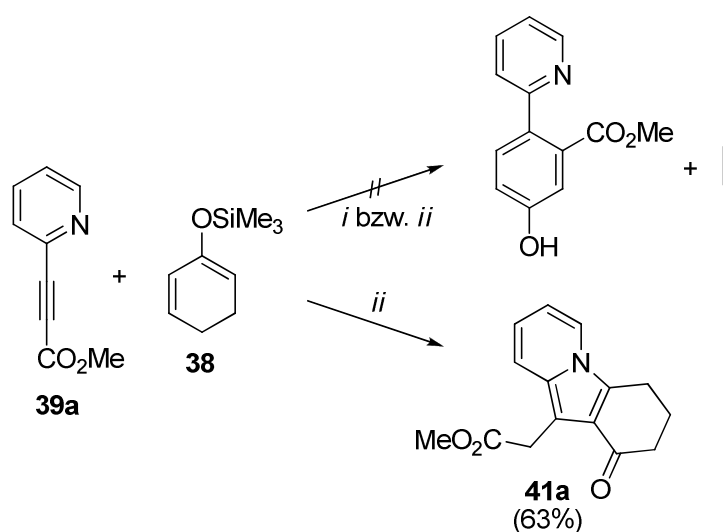


Abb. 69 Synthese von Indolizinen; *i*: 140 °C, 4 h; 2) K_2CO_3 , MeOH, 15 min; *ii*: 1) AlCl_3 , Dioxan, 20 °C, 4 h; 2) K_2CO_3 , MeOH, 20 °C, 15 min; 3) $(\text{SiO}_2)_x$, 6 h.

Darauf aufbauend konnte nun in Zusammenarbeit mit DIPL.-CHEM. VERENA SPECOWIUS eine neue Methode zur Synthese von 1,2-disubstituierten bzw. 1,2,3-trisubstituierten Indolizinderivaten, in Anlehnung an die Arbeiten BASAVAIAHS, entwickelt werden. Dazu wurden 2-Pyridinylpropiolate in einer einstufigen Synthese mit Alkenonen unter Zuhilfenahme einer Lewis-Säure zu den entsprechenden Indolizinen umgesetzt.

2.5.2 Synthese der 2-Pyridinylacetylene

Ausgehend von 2-Ethynylpyridin wurden in Zusammenarbeit mit V. SPECOWIUS¹³⁷ nach bekannter Methode^{135c} die entsprechenden terminal substituierten Pyridylalkine **39a-e** durch Reaktion von einem Äquivalent des Pyridins mit 1.2 Äquivalenten LDA in THF und anschließender Umsetzung mit 2.0 Äquivalenten des Säurechlorids **37a-e** generiert (Abb. 70, Tab. 22). Die Darstellung von **39b** wurde von DIPL.-CHEM. MARLEEN WINTERBERG im Rahmen ihrer Diplomarbeit¹³⁸ durchgeführt.

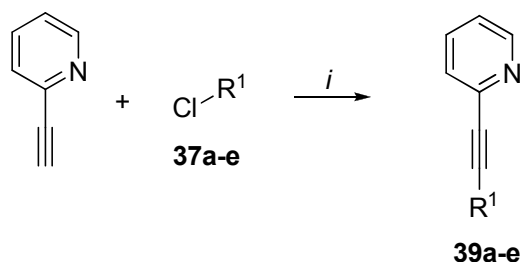


Abb. 70 Synthese der 2-Pyridinylacetylene **39a-e**; *i*: 1) LDA, -78 °C, 10 min; 2) **37**, -78 °C, 30 min; 3) 20 °C, 1 h.

Tab. 22 Produktübersicht über **39a-e**.

37	39	R ¹	% (39) ^a
a	a	COOMe	85
b	b	COOEt	56 ^c
c	c	COOiBu	76 ^b
d	d	COOBn	47
e	e	PO(OEt) ₂	66

^a Isolierte Ausbeuten.

^b Synthetisiert von V. SPECOWIUS.

^c Synthetisiert von M. WINTERBERG.

2.5.3 Optimierung

Wie in Abbildung 68 bereits dargestellt, konnte das Indolizin **41a** durch Reaktion eines Äquivalents Pyridin-2-ylpropionsäuremethylester (**39a**) mit 1.1 Äquivalenten 2-(Trimethylsilyloxy)cyclohexa-1,3-dien (**38**) unter Einsatz von 1.1 Äquivalenten AlCl_3 in Dioxan während 4 h rühren bei 20 °C, anschließender Aufarbeitung mit 5.0 Äquivalenten K_2CO_3 in Methanol und Säulenchromatographie an Kieselgel mit 63% Ausbeute isoliert werden.

Im Zuge der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde zunächst untersucht, ob eine analoge Reaktion auch mit dem nicht-silylierten und preisgünstigen, analogen 2-Cyclohexenon (**40a**) realisierbar ist (Abb. 71). Hierbei ist es gelungen, Verbindung **41a** mit 17% Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung zu erhalten (Tab. 23, Versuch 1).

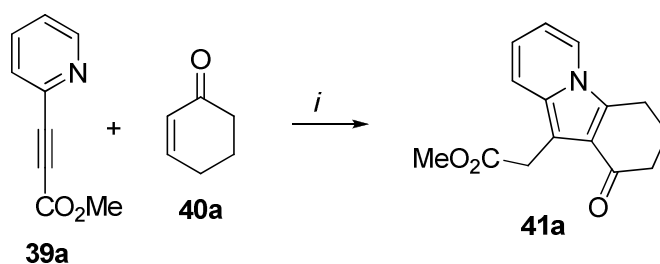


Abb. 71 Synthese von Indolizin **39a**; *i*: 1) Lewis-Katalysator, 20 °C, 4 h; 2) K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , 15 min, 20 °C; 3) $(\text{SiO}_2)_x$, 6 h.

Tab. 23 Optimierung der Indolizinsynthese.

Versuch	Lewis-Säure	Lösungsmittel	% (41a) ^a
1	AlCl_3	Dioxan	17 ^b
2	AlEtCl_2	Acetonitril	42
3	TMSOTf	Acetonitril	41
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	THF	0
5	TiCl_4	CH_2Cl_2	61 ^b

^a Isolierte Ausbeuten.

^b Reaktion von V. SPECOWIUS durchgeführt.

Nachdem eine Cyclisierung auch mit **40a** möglich war, wurden im nächsten Schritt Versuche unter Verwendung verschiedener Lewis-Säure-Katalysatoren unter den zuvor ermittelten Bedingungen (Reaktion bei 20 °C, Reaktionsdauer von 4 h, Aufarbeitung mit

K₂CO₃/MeOH, Säulenchromatographie) durchgeführt (Tab. 23, Versuche 2-5). Bei Einsatz eines Bortrifluorid-Etherat-Komplexes blieb die Reaktion aus. Mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat sowie Ethylaluminiumdichlorid - Lewis-Säuren geringerer Reaktivität aber höherer Selektivität - konnte eine erste Ausbeutesteigerung auf 41% bzw. 42 % erreicht werden. Mit Titan-tetrachlorid konnte schließlich mit 61% die bestmögliche Ausbeute für die Indolizinsynthese unter Verwendung des preiswerten und stabilen 2-Cyclohexenons (**40a**) erzielt werden.

Als nächstes war es von Interesse zu prüfen, ob mit den Ausgangsverbindungen Pyridin-2-ylpropiolsäuremethylester und 2-Cyclohexenon eine Reaktion auch unter den klassischen Baylis-Hillman-Bedingungen, d. h. unter Einsatz der nicht-nucleophilen Base DABCO, möglich ist. Zu diesem Zweck wurde ein Äquivalent des 2-Pyridinylpropiolates **39a** mit 1.1 Äquivalenten 2-Cyclohexenon und 5 mol% DABCO in konzentrierter CH₂Cl₂-Lösung (2 mL/mmol) 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wenig Acetanhydrid aufgenommen und 30 min bei 100 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonatlösung sollte das Indolizin erhältlich sein¹³³. Mithilfe NMR-spektroskopischer Untersuchungen des erhaltenen Produktes konnte nachgewiesen werden, dass es sich um das unumgesetzte 2-Pyridinylpropiolat **39a** handelt. Es ist somit anzunehmen, dass die dargestellten Indolizine nicht auf klassischem Wege synthetisierbar sind.

2.5.4 Produktübersicht

Zur Ermittlung des präparativen Potentials dieser Synthese wurden die 2-Pyridinylacetylene **39a-d** sowohl mit 2-Cyclohexenon (**40a**) und 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**40b**) als auch mit den offenkettigen Alkylvinylketonen **42a-d** unter den optimierten Bedingungen mit TiCl₄ zur Reaktion gebracht. Die korrespondierenden Indolizine **41a-f** und **43a-g** konnten in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Abb. 72, Tab. 24, 25). Sie sind bislang nicht auf anderem Wege zugänglich.

Zudem gelang die Darstellung eines Indolizins mit Phosphorsäureestergruppe **41f**, ausgehend von der literaturbekannten¹³⁹ Verbindung Diethyl-pyridin-2-ylphosphonat (**39e**), mit 54% Ausbeute.

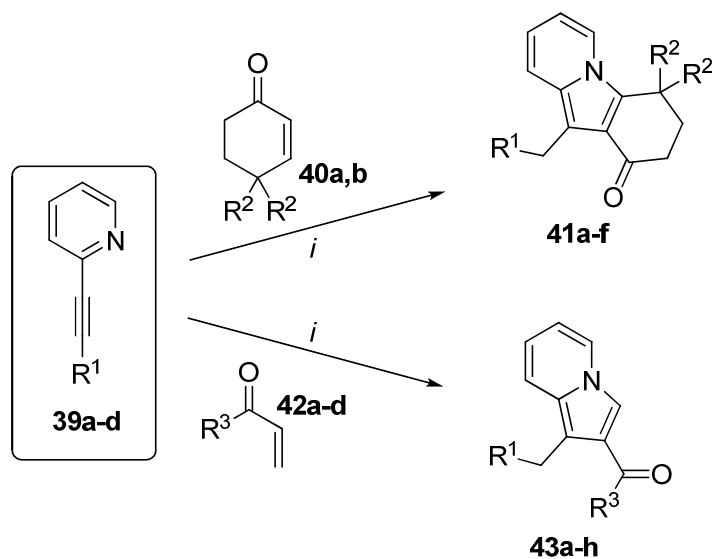


Abb. 72 Synthese der Indolizine 41 und 43; *i*: 1) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $20\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; 2) K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , 15 min, $20\text{ }^\circ\text{C}$; 3) $(\text{SiO}_2)_x$, 6 h.

Tab. 24 Produktübersicht über 41a-f.

39	40	41	R^1	R^2	$\%(\text{41})^a$
a	a	a	COOMe	H	63 ^b
a	b	b	COOMe	Me	47
b	a	c	COOEt	H	36 ^c
b	b	d	COOEt	Me	34 ^c
e	a	f	PO(OEt) ₂	H	54

^aIsolierte Ausbeuten. ^bSynthetisiert von V. SPECOWIUS.

^cSynthetisiert von M. WINTERBERG.

Tab. 25 Produktübersicht über 43a-h.

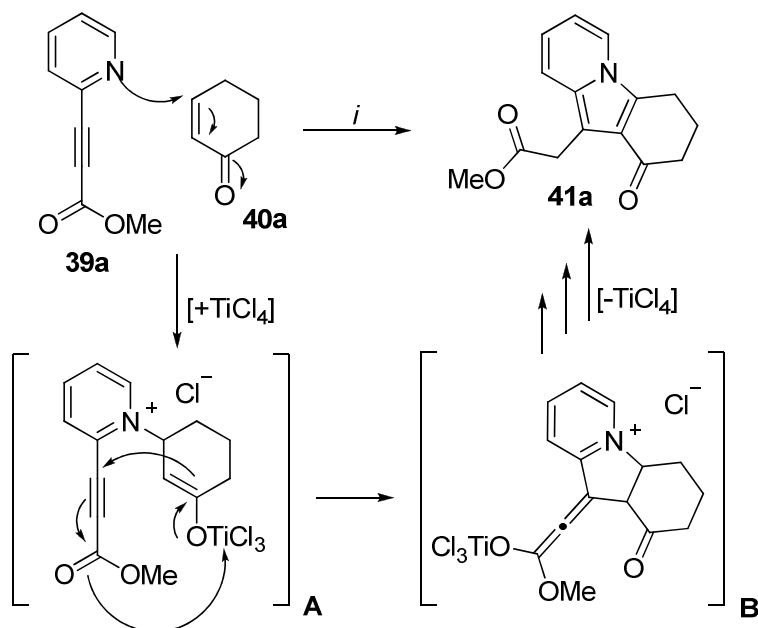
39	42	43	R ¹	R ³	% (43) ^a
a	a	a	COOMe	Me	63 ^b
a	b	b	COOMe	Et	44
a	c	c	COOMe	<i>n</i> Pr	36 ^b
a	d	d	COOMe	<i>n</i> Pent	77
b	b	e	COOEt	Et	40 ^c
c	d	f	COO <i>i</i> Bu	<i>n</i> Pent	52 ^b
c	b	g	COO <i>i</i> Bu	Et	63 ^b

^aIsolierte Ausbeuten. ^bSynthetisiert von V. SPECOWIUS.

^cSynthetisiert von M. WINTERBERG.

Die Bildung der Produkte **41** und **43** lässt sich mittels dünnschichtchromatographischer Methoden verfolgen. Dabei wurde festgestellt, dass die schlussendliche Bildung des Indolizins erst im letzten Schritt durch Kontakt mit Kieselgel stattfindet. Im Dünnschichtchromatogramm wird dies durch das allmähliche Entstehen eines intensiv hellblau fluoreszierenden Spots, der den entsprechenden Indolizinen zugeordnet werden kann, angezeigt.

Einen möglichen Reaktionsmechanismus zur Synthese der Indolizine zeigt Schema 5. Es wird vermutet, dass nach Aktivierung des Enons **40a** durch TiCl₄ zunächst der nucleophile Angriff des Pyridinstickstoffatoms auf das Enon erfolgt (**A**). Anschließend kommt es, unter Wanderung der TiCl₃-Gruppe, zum Angriff der Doppelbindung des Enons auf die Dreifachbindung unter Ausbildung einer Allen-Struktur (**B**). Die Bildung des Indolizins erfolgt durch Freisetzung des Katalysators und Umlagerung der Wasserstoffe. Es ist anzunehmen, dass dies in mehreren Schritten über weitere Intermediate geschieht, wobei hier ein genauere Mechanismus noch der Klärung bedarf.



Schema 5 Möglicher Mechanismus zur Bildung der Indoline; *i*: 1) TiCl₄, CH₂Cl₂, 20 °C, 4 h; 2) K₂CO₃, MeOH, 15 min; 3) (SiO₂)_x, 6 h.

2.5.5 Strukturaufklärung

Der Nachweis der Indolizinstruktur gelang mittels 2D-NMR-spektroskopischer Untersuchungen. Dazu wurde **41a** exemplarisch mittels ¹H,¹H-NOESY-Experimente ausgewertet. Abbildung 73 zeigt die relevanten ¹H-¹H-Korrelationen.

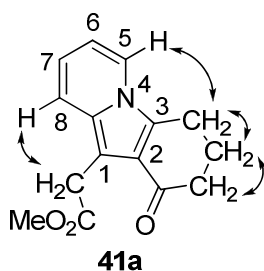


Abb. 73 ¹H,¹H-NOESY-Korrelationen von **41a**.

Zum einen werden anhand des NOESY-NMR-Spektrums Korrelationen zwischen den benachbarten Methylenprotonen des Cyclohexenon-Ringes, sowie die Korrelationen der Protonen der Methylengruppe des Acetatrestes mit *H*-8 deutlich. Weiterhin korreliert *H*-5 mit Protonen der Methylengruppe des Cyclohexenon-Ringes.

In den IR-Spektren der Verbindungen sind jeweils zwei charakteristische Banden für die C=O-Valenzschwingungen bei 1732-1739 cm⁻¹ und 1657-1661 cm⁻¹ zu finden.

2.5.6 Zusammenfassung und Ausblick

In Zusammenarbeit mit V. SPECOWIUS ist es gelungen, eine neue Synthesemethode zur Darstellung von 1,2 -di- und 1,2,3-trisubstituierten Indolizinen zu entwickeln. Durch Variation der verwendeten Lewis-Säure als Katalysator und Vergleich mit den „klassischen“ Bedingungen für Baylis-Hillman-Reaktionen konnten die Umsetzungen hinsichtlich der Produktausbeuten erfolgreich optimiert werden. Es konnten auf diesem Wege 8 neue Indolizinderivate hergestellt werden, wobei hervorzuheben ist, dass diese Verbindungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mithilfe anderer Methoden zugänglich sind.

Zukünftig wäre die Anwendung der Synthesemethode auf weitere Edukte, wie beispielsweise Pyrimidin-2-ylacetylene, oder in Analogie zum eingesetzten Phospon **39e**, auf sulfonyl- oder nitrilsubstituierte Pyridinylacetylene denkbar.

3 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation konnte erfolgreich das präparative Potential von 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern) in [3+3]-Cyclokondensationen mit neuartig funktionalisierten Dielektrophilen weiter ausgebaut werden (Abb. 74). So wurden ausgehend von 3,3-Bis(methylthio)-1- η^5 -ferrocenylprop-2-en-1-onen **2** erstmalig auch metallorganisch-substituierte Dielektrophile umgesetzt, um daraus regioselektiv die entsprechenden hochfunktionalisierten 5- η^5 -Ferrocenyl-3-(methylthio)phenole **3** zu generieren. Weiterhin konnte eine Bandbreite neuer 5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxybiphenyle **9** und 5-(2-Methoxyethyl)-3-hydroxybiphenyle **6**, letztere in Zusammenarbeit mit V. SPECOWIUS, regioselektiv synthetisiert werden.

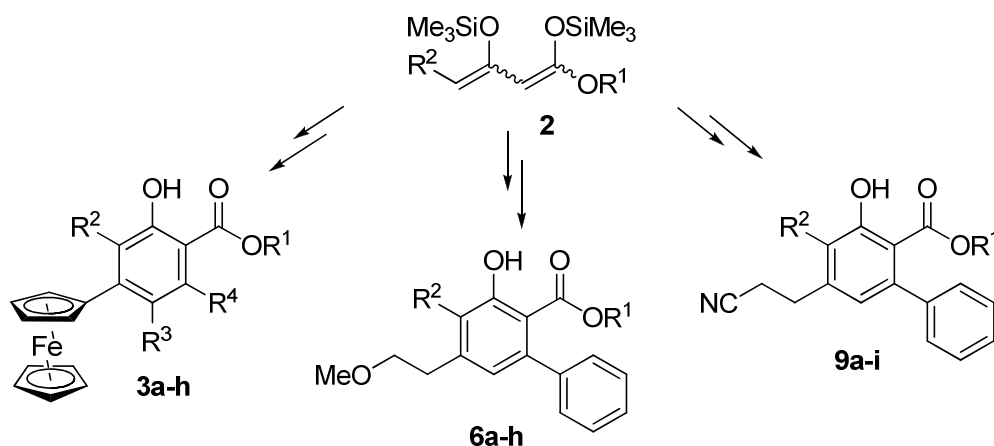


Abb. 74 Produktpalette ausgehend von 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern).

Im weiteren Verlauf der Arbeit konnte basierend auf fluoralkylsubstituierten 1,3-Dicarbonyl- **10** und 1,3,5-Tricarbonylverbindungen **19** ein breites Spektrum an neuen fluorsubstituierten Heterocyclen dargestellt werden (Abb. 75, 76).

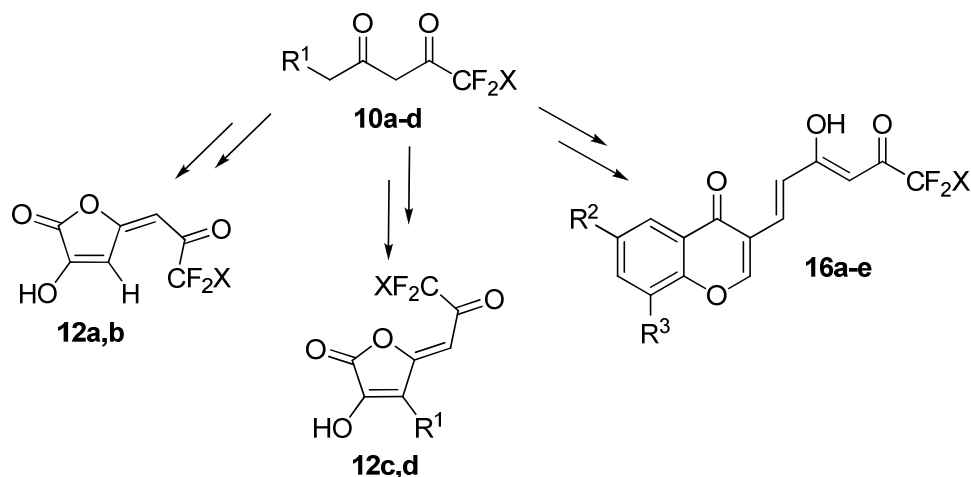


Abb. 75 Produktpalette ausgehend von fluoralkylierten 1,3-Dicarbonylverbindungen.

Es konnten γ -Alkylidenbutenolide **12**, 3-(Hexa-1,3-dienyl)-4*H*-chromen-4-one **16**, Pyrazole **20**, **21**, Dihydroisoxazole **22**, Naphtho-1,5-diazepine **23** und Benzo-1,4-thiazine **24** bzw. *iso*-**24** erfolgreich synthetisiert werden. Die Umsetzungen der perfluoralkylierten 3,5-Dioxoester wurden zum Teil im Rahmen der Diplomarbeit von M. WINTERBERG durchgeführt.

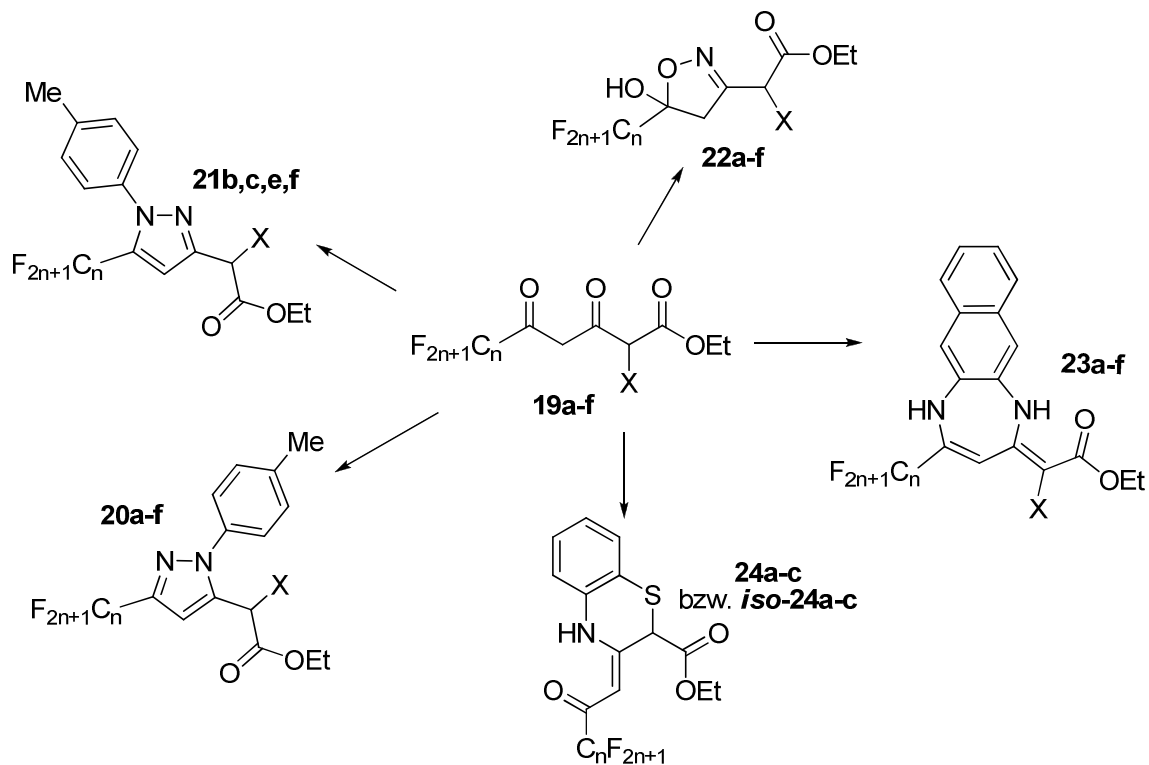


Abb. 76 Produktpalette ausgehend von perfluorierten 3,5-Dioxoestern.

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Synthese neuer cyclopropylsubstituierter Triketide. Mittels einer sequentiellen Kettenverlängerungs-Cyclopropanierungs-Strategie ist es gelungen, strukturell interessante dicyclopropylsubstituierte 1,3,5-Tricarbonylverbindungen **27** zu generieren. Zudem konnten ausgehend von den monocyclopropylsubstituierten Intermediaten **26** neuartige Pyrazole **29**, **30** und Isoxazole **31** regioselektiv dargestellt werden (Abb. 77).

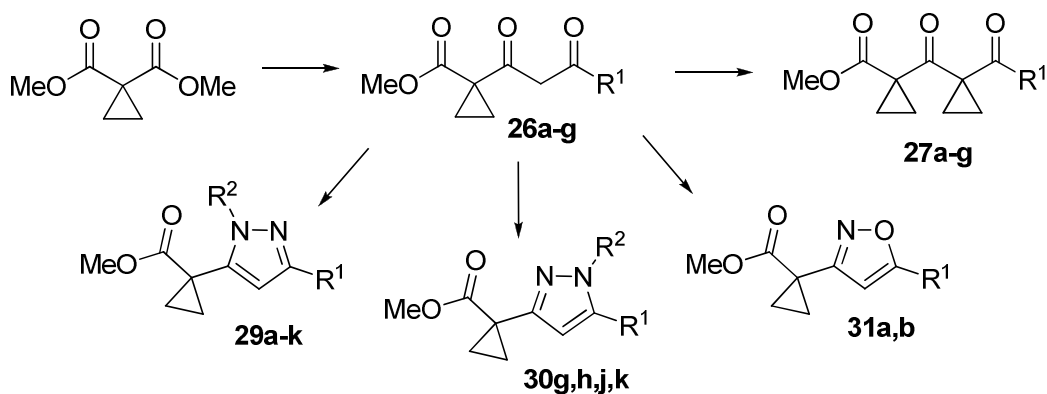


Abb. 77 Produktpalette ausgehend von cyclopropylsubstituierten 1,3,5-Tricarbonylverbindungen.

In diesem Zusammenhang gelang die Erweiterung des synthetischen Potentials der strukturverwandten, permethylierten 1,3,5-Tricarbonylverbindungen **34** (Abb. 78). Es wurden Untersuchungen hinsichtlich der Toleranz von Substituenten in 2- bzw. 4-Position des 1,3,5-Tricarbonyl auf die Permethylierungsreaktion durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass die gewünschten trimethylierten Triketide nicht realisierbar waren und stattdessen Retro-Claisen-Reaktionen zur Fragmentierung der instabilen Eduktverbindungen führten.

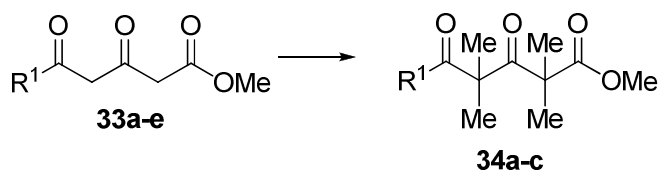


Abb. 78 Permethylierte 3,5-Dioxoester.

Hervorzuheben ist die Darstellung des neuartigen 2-Methyl-2-(4-oxo-4*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridine-2-yl)propionsäuremethylesters (**35**), welcher durch basenvermittelte Cyclokondensation und anschließende Methylierung in einer einstufigen Reaktion realisiert werden konnte (Abb. 79).

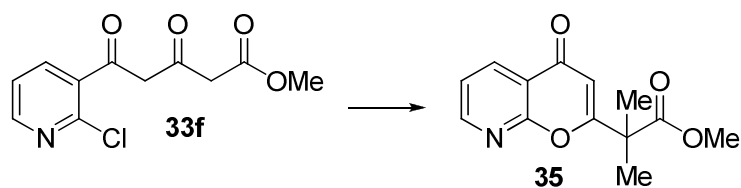


Abb. 79 Synthese von Verbindung 35.

Ein weiterer Fokus wurde in Kooperation mit V. SPECOWIUS auf die Erschließung des Synthesepotentials von 3,5-Dioxopimelaten **31** zur regioselektiven Darstellung neuartiger Pyrazole **33** und 1*H*-Benzo-1,5-diazepine **35**, sowie eines Pyrimidin-2-ons **36** gesetzt (Abb. 80).

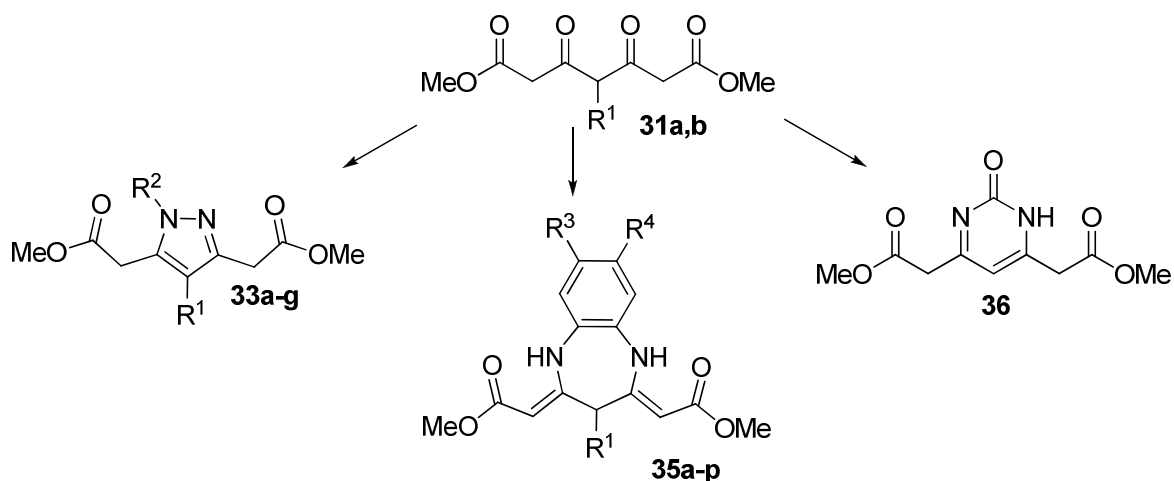


Abb. 80 Produktpalette ausgehend von 3,5-Dioxopimelaten.

Das letzte Kapitel dieser Dissertation befasst sich mit einer neuen Methode zur Synthese von Indolizinen **41**, **43** durch Lewisäure-vermittelte Umsetzung von 2-Pyridinylacetylen **39** mit Enonen (Abb. 81). Dabei wurden umfangreiche Bedingungen zur Optimierung des Verfahrens getestet, mit dem Ergebnis, dass TiCl_4 als der am besten geeignete Katalysator identifiziert wurde.

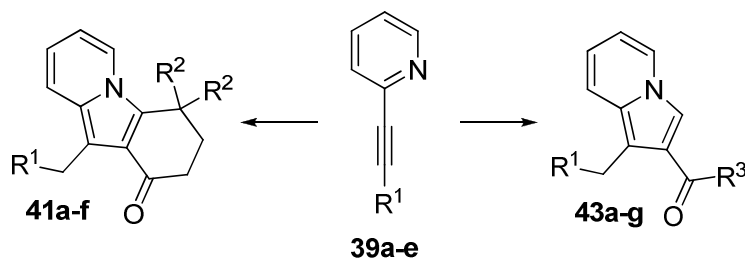


Abb. 81 Synthese der Indolizine.

Alle erhaltenen Produkte wurden umfassend mittels 1D- und 2D-NMR-spektroskopischer Methoden, IR-Spektroskopie, Massenanalyse und Elementaranalyse charakterisiert. Von sechs Verbindungen konnten zudem Röntgeneinkristallstrukturanalysen durchgeführt werden. Die erhaltenen Verbindungen sind nach aktuellem Stand der Literatur bislang unbekannt und nicht vollständig auf anderem Wege darstellbar. Teilergebnisse dieser Dissertation wurden bereits publiziert und auf mehreren Konferenzen in Form von Posterbeiträgen präsentiert. Weitere Publikationen sind in Vorbereitung.

4 Anhang

4.1 Experimenteller Teil

4.1.1 Allgemeines

¹H-NMR-Spektroskopie:

Die Spektren wurden mit einem Bruker AC 250, Bruker ARX 300 bzw. Bruker ARX 500 aufgenommen. Als Referenzsignal wurden die Lösungsmittelpeaks von Deuteriochloroform ($\delta = 7.26$ ppm), Aceton-d₆ ($\delta = 2.05$ ppm) oder DMSO-d₆ ($\delta = 2.50$ ppm) genutzt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Für die Charakterisierung der Signalaufspaltung gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, quint = Quintett, sept = Septett, sext = Sextett, m = Multiplett, dd = Dublett eines Dublett. Alle Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet. Die jeweiligen Kopplungskonstanten sind als Betrag in Hz angegeben. Bei nicht eindeutiger Zuordnung werden alle möglichen Wasserstoffatome angegeben.

¹³C-NMR-Spektroskopie:

Die Spektren wurden mit einem Bruker AC 250, ARX 300 bzw. ARX 500 aufgenommen. Die Lösungsmittelsignale von Deuteriochloroform ($\delta = 77.0$ ppm), Aceton-d₆ ($\delta = 30.8$ ppm) oder DMSO-d₆ ($\delta = 39.4$ ppm) wurde als Referenzpeaks verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT-Spektroskopie (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer) bestimmt. Bei nicht eindeutiger Zuordnung werden jeweils alle möglichen Kohlenstoffatome angegeben.

¹⁹F-NMR-Spektroskopie:

Die ¹⁹F-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker AC 250 bzw. Bruker ARX 300 aufgenommen. Als externer Standard diente Trichlorfluormethan. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben.

Massenspektrometrie (MS):

Die Anfertigung der Massenspektren erfolgte an den Geräten AMD 402 (AMD Intectra) AMD MS40, Varian MAT CH 7, MAT 731. Als Ionisierungsmethoden wurden Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV), Elektrospray-Ionisation (ESI, 70 eV) oder Chemische Ionisation (CI) genutzt.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS):

Die Anfertigung der hochauflösenden Massenspektren erfolgte an Finnigan MAT 95, Bruker FT CIR, AMD 402 (AMD Intectra), oder Varian MAT 311. Bei einer korrekten HRMS stimmt der vorgewählte Ionenpeak mit einer Genauigkeit von ± 2 mDa mit der exakten Masse überein. Als Ionisierungsmethoden wurden Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV) bzw. Elektrospray-Ionisation (ESI, 70 eV) genutzt.

Infrarotspektroskopie (IR):

Die Infrarotspektren wurden mit einem Nicolet 360 Smart Orbit Spektrometer angefertigt. Die Wellenzahlen sind in cm^{-1} angegeben und die Signalzuordnungen wurden wie folgt abgekürzt: w (weak) = schwach, m (medium) = mittel, s (strong) = stark.

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heiztischmikroskop HMK 67/1825 Küstner bzw. Leitz Laborlux 12 POL S mit Heiztisch Mettler FP 90 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen:

Die Analysen wurden mit einem C/H/N/S-Analysator (LECO CHNS-932, Thermoquest Flash EA 1112) angefertigt.

Röntgenkristallstrukturanalysen:

Die Röntgenkristallstrukturanalysen wurden mit einem X8Apex-Diffraktometersystem mit CCD-Kamera (Graphit monochromatische MoK_α -Strahlung, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) durchgeführt.

Chromatographiematerialien:

Dünnschichtchromatographie (DC): Merck DC-Alurolle, Kieselgel 60 F₂₅₄

Die Detektion erfolgte über UV-Absorption bei 254 nm bzw. 365 nm und durch Entwicklung mit Vanillin-Anfärbereagenz (1/100 Vanillin, 10/100 konz. Essigsäure, 5/100 konz. Schwefelsäure, 84/100 Methanol).

Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm, 70 - 230 mesh

Durchführung als Normalchromatographie. Alle Laufmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

Trockenes Dichlormethan, Ethanol, Methanol, Dimethylsulfoxid, Acetonitril und THF sind kommerziell erhältlich. Alle anderen wasserfreien Lösungsmittel wurden nach üblichen Labormethoden gewonnen. Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss in einer Argonatmosphäre durchgeführt.

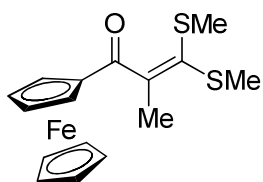
4.1.2 Spezielle Synthesemethoden

4.1.2.1 Synthese von 5- η^5 -Ferrocenyl-3-(methylthio)phenolen

AAV 1) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3,3-Bis(methylthio)-1- η^5 -ferrocenylprop-2-en-1-one **2b-d**:

Eine Suspension von KO t Bu (18 mmol) in 8 mL THF versetzt man bei 0 °C mit einer Lösung des Ferrocenylalkylketons (5 mmol) in 8 mL THF. Nach 15 min gibt man CS₂ (6 mmol) unter heftigem Rühren hinzu und hält die Temperatur für 90 min bei 0 °C. Anschließend fügt man als Methylierungsreagenz DMS (6 mmol) oder MeI (10 mmol) langsam hinzu und kühlt für weitere 90 min auf 0 °C. Nach Zugabe von Wasser (50 mL) extrahiert man die Mischung mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

3,3-Bis(methylthio)-1- η^5 -ferrocenyl-2-methylprop-2-en-1-on (**2b**)

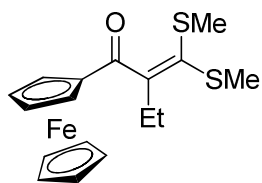


Beginnend mit 1- η^5 -Ferrocenylpropan-1-on (4.07 mmol, 980 mg), KO t Bu (8.14 mmol, 913 mg), CS₂ (4.07 mmol, 0.25 mL), MeI (8.14 mmol, 0.51 mL) in 13 mL THF, konnte **2b** (803 mg, 57%) gemäß **AAV 1** nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x,

Heptan/EtOAc = 40/1 \rightarrow 5/1) als rotes Öl isoliert werden.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 3H, SCH₃), 2.35 (s, 3H, SCH₃), 4.22 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.53 (m, 2H, CH_{Cp}), 4.73 (m, 2H, CH_{Cp}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 16.0, 17.0 (SCH₃), 20.6 (CH₃), 69.4 (CH_{Cp}), 69.8 (CH_{Cp}), 72.0 (CH_{Cp}), 78.7 (C_{q,Cp}), 132.7 (CCH₃), 144.2 (C(SCH₃)₂), 201.9 (CO).

3,3-Bis(methylthio)-2-ethyl-1- η^5 -ferrocenylprop-2-en-1-on (**2c**)

Beginnend mit 1- η^5 -Ferrocenylbutan-1-on (25.00 mmol, 6.403 g), KO t Bu (90 mmol, 10.100 g), CS₂ (30 mmol, 3.50 mL), DMS (30 mmol, 3.70 mL) in 90 mL THF, konnte **2c** (4.434 mg, 50%) gemäß **AAV 1** nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/EtOAc = 40/1 \rightarrow 7/1) als rotes Öl isoliert werden.

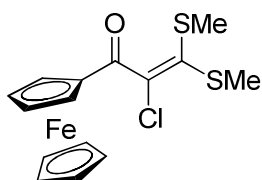
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, SCH₃), 2.31 (s, 3H, SCH₃), 2.74 (q, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.22 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.51 (s, 2H, CH_{Cp}), 4.71 (s, 2H, CH_{Cp}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 13.5 (CH₃), 16.3, 17.1 (SCH₃), 27.9 (CH₂), 69.7 (CH_{Cp}), 69.9 (CH_{Cp}), 71.7 (CH_{Cp}), 80.1 (C_{q,Cp}), 133.4 (CCH₂CH₃), 150.7 (C(SCH₃)₂), 202.1 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3094 (w), 2964 (w), 2919 (w), 2872 (w), 1639 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 360 (M⁺, 100), 213 (18), 185 (9), 129 (13), 121 (13).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₂₀FeOS₂: 360.02995. Gefunden 360.02964.

3,3-Bis(methylthio)-2-chlor-1- η^5 -ferrocenylprop-2-en-1-on (**2d**)

Beginnend mit 2-Chloracetylferrocen (1.74 mmol, 458 mg), KO t Bu (3.44 mmol, 386 mg), CS₂ (1.74 mmol, 0.11 mL), MeI (3.44 mmol, 0.22 mL) in 26 mL THF, konnte **2d** (250 mg, 40%) gemäß **AAV 1** nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/EtOAc = 50/1 \rightarrow 5/1) als rotes Öl isoliert werden.

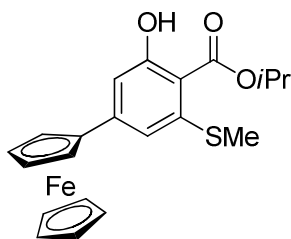
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (s, 3H, SCH₃), 2.45 (s, 3H, SCH₃), 4.29 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.60 (s, 2H, CH_{Cp}), 4.79 (s, 2H, CH_{Cp}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.0, 18.6 (SCH₃), 70.1 (CH_{Cp}), 70.8 (CH_{Cp}), 73.0 (CH_{Cp}), 77.5 (C_{q,Cp}), 128.1, 136.1 (C_q), 194.2 (CO).

AAV 2) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur TiCl_4 -vermittelten [3+3]-Cyclokondensation der 3,3-Bis(methylthio)-1- η^5 -ferrocenylprop-2-en-1-one mit 1,3-Bis(trimethylsilylenol-ethern):

Zu einer Lösung des 3,3-Bis(methylthio)-1- η^5 -ferrocenylprop-2-en-1-ons **2** (1.0 mmol) und des 1,3-Bis(trimethylsilylenol-ethers) **1** (2.0 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) gibt man bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ TiCl_4 (1.1 mmol). Die Reaktionslösung wird innerhalb von 6 h auf $20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für weitere 6-8 h bei $20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von 10%-iger HCl-Lösung (10 mL/mmol) und Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) werden die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der anfallende Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhält die Verbindungen **3a-h**.

4- η^5 -Ferrocenyl-2-hydroxy-6-(methylthio)benzoesäureisopropylester (3d**)**



Die Umsetzung von **2a** (0.5 mmol, 116 mg), **1d** (1.0 mmol, 289 mg) und TiCl_4 (0.55 mmol, 0.06 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 2** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 17/1) **3d** (72 mg, 35%) als roten Feststoff. mp $79\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.47$ (s, 3H, $\text{CH}[\text{CH}_3]_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{CH}[\text{CH}_3]_2$), 2.48 (s, 3H, SCH_3), 4.06 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.38 (m, 2H, CH_{Cp}), 4.67 (m, 2H, CH_{Cp}), 5.36 (m, 1H, $\text{CH}[\text{CH}_3]_2$), 6.76 (d, 1H, H-5), 6.85 (d, 1H, H-3), 11.64 (s, 1H, OH).

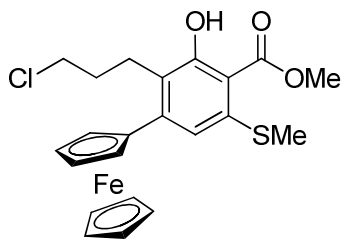
^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 16.6$ (SCH_3), 22.0 ($\text{CH}[\text{CH}_3]_2$), 67.1 (CH_{Cp}), 69.8 ($\text{CH}[\text{CH}_3]_2$), 69.9 (CH_{Cp}), 70.6 (CH_{Cp}), 83.0 ($\text{C}_{\text{q,Cp}}$), 108.3 (C_{q}), 110.6 (C-3), 113.1 (C-5), 143.6 , 146.3 (C_{q}), 163.4 (COH), 170.0 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3083$ (w), 2983 (m), 2918 (m), 1729 (w), 1639 (s), 1598 (s), 1556 (s), 1514 (w).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FeO}_3\text{S}$ (410.0634, M^+): 410.0636.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FeO}_3\text{S}$ (410.31): C, 61.47; H, 5.40; S, 7.81. Gefunden: C, 61.364; H, 5.546; S, 8.022.

3-(3'-Chlor-*n*-propyl)-4- η^5 -ferrocenyl-2-hydroxy-6-(methylthio)benzoesäuremethylester
(3e)



Die Umsetzung von **2a** (1.0 mmol, 332 mg), **1e** (2.0 mmol, 642 mg) und TiCl_4 (1.0 mmol, 0.11 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 2** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 50/1) **3e** (252 mg, 55%) als roten Feststoff. mp 132-133 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.93-2.03 (m, 2H, CH_2), 2.54 (s, 3H, SCH_3), 2.88-2.93 (m, 2H, CH_2), 3.53-3.55 (m, 2H, CH_2), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.17 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.36-4.37 (m, 2H, CH_{Cp}), 4.50-4.51 (m, 2H, CH_{Cp}), 7.13 (s, 1H, Ar), 11.86 (s, 1H, OH).

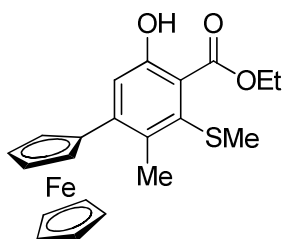
^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 16.3 (SCH_3), 24.5, 32.3 (CH_2), 45.4 (CH_2Cl), 52.0 (OCH_3), 68.7 (CH_{Cp}), 69.7 (CH_{Cp}), 70.2 (CH_{Cp}), 86.5 ($\text{C}_{\text{q,Cp}}$), 107.6 (C_{q}), 118.0 (CH_{Ar}), 123.8, 139.3, 144.5 (C_{q}), 162.0 (COH), 171.3 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3079 (w), 2997 (w), 2951 (m), 2912 (m), 2873 (w), 1731 (m), 1645 (s), 1592 (s), 1542 (s), 1505 (w).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}^{35}\text{ClFeO}_3\text{S}$ (458.0401, M^+): 458.0400.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClFeO}_3\text{S}$ (458.78): C, 57.60; H, 5.05; S, 6.99. Gefunden: C, 57.63; H, 4.88; S, 7.33.

4- η^5 -Ferrocenyl-2-hydroxy-5-methyl-6-(methylthio)benzoesäureethylester (**3f**)



Die Umsetzung von **2b** (0.9 mmol, 310 mg), **1f** (1.8 mmol, 494 mg) und TiCl_4 (0.9 mmol, 0.1 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 2** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 100/1 \rightarrow 7/1) **3f** (219 mg, 60%) als dunkelroten Feststoff. mp 148-150 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.34 (s, 3H, SCH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3), 4.23 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.40 (s, 2H, CH_{Cp}), 4.46 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.55 (s, 2H, CH_{Cp}), 7.21 (s, 1H, Ar), 8.98 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.0, 18.8, 19.8 (CH_3), 61.9 (OCH_2CH_3), 68.4 (CH_{Cp}), 69.9 (CH_{Cp}), 70.7 (CH_{Cp}), 87.2 ($\text{C}_{\text{q,Cp}}$), 117.9 ($\text{CC}[\text{O}]\text{OCH}_2$), 119.3 (CH_{Ar}), 132.7, 136.8, 144.6 (C_{q}), 155.8 (COH), 170.0 (CO).

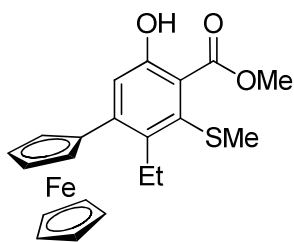
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3331 (m), 3082 (w), 2988 (w), 2918 (w), 1694 (s), 1590 (m), 1446 (m), 1298 (m), 1235 (s), 1206 (m), 1189 (m), 1120 (m), 1102 (m), 1016 (m).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FeO}_3\text{S}$ (410.0634, M^+): 410.0632.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FeO}_3\text{S}$ (410.06): C, 61.47; H, 5.40; S, 7.81.

Gefunden: C, 61.25; H, 5.56; S, 7.91.

5-Ethyl-4- η^5 -ferrocenyl-2-hydroxy-6-(methylthio)benzoesäuremethylester (**3g**)



Die Umsetzung von **2c** (1.0 mmol, 360 mg), **1a** (2 mmol, 520 mg) und TiCl_4 (1 mmol, 0.11 mL) in 3 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 2** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 100/1 \rightarrow 15/1) **3g** (213 mg, 52%) als braunen Feststoff. mp 147-149 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.34 (s, 3H, SCH_3), 3.00 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.33 (s, 2H, CH_{Cp}), 4.47 (s, 2H, CH_{Cp}), 7.44 (s, 1H, Ar), 9.14 (s, 1H, OH).

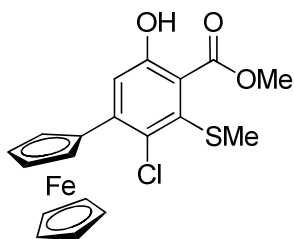
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.1 (SCH_3), 21.0 (CH_2CH_3), 24.3 (CH_2CH_3), 52.5 (OCH_3), 68.3 (CH_{Cp}), 69.7 (CH_{Cp}), 70.5 (CH_{Cp}), 87.3 (C_q), 117.1 ($\text{CC}[\text{O}]\text{OCH}_3$), 120.1 (CH_{Ar}), 136.7, 139.1, 144.2 (C_q), 156.4 (COH), 170.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3239 (br, m), 2959 (w), 2924 (w), 2866 (w), 1694 (s), 1589 (s), 1402 (m), 1302 (m), 1264 (s), 1227 (s), 1123 (m), 1107 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 410 (M^+ , 60), 379 (22), 378 (100), 360 (28), 213 (17).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FeO}_3\text{S}$ (410.06): C, 61.47; H, 5.40; S, 7.81.

Gefunden: C, 61.46; H, 5.58; S, 7.57.

5-Chlor-4- η^5 -ferrocenyl-2-hydroxy-6-(methylthio)benzoesäuremethylester (**3h**)

Die Umsetzung von **2d** (0.6 mmol, 216 mg), **1a** (1.2 mmol, 313 mg) und TiCl_4 (0.65 mmol, 0.07 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 2** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 100/1 \rightarrow 7/1) **3h** (125 mg, 50%) als roten Feststoff. mp 161-162 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.44 (s, 3H, SCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.47 (s, 2H, CH_{Cp}), 4.86 (s, 2H, CH_{Cp}), 7.23 (s, 1H, Ar), 9.18 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.66 (SCH_3), 53.67 (OCH_3), 69.8 (CH_{Cp}), 70.7 (CH_{Cp}), 71.3 (CH_{Cp}), 84.4 ($\text{C}_{\text{q,Cp}}$), 118.0 ($\text{CC}[\text{O}]\text{OCH}_3$), 119.6 (CH_{Ar}), 129.6, 137.2, 144.3 (C_{q}), 156.5 (COH), 169.7 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3359 (w), 3081 (w), 2925 (w), 1726 (s), 1699 (s), 1588 (s), 1488 (w), 1429 (m), 1368 (s), 1323 (m), 1270 (m), 1228 (s), 1098 (s).

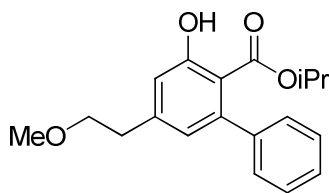
HRMS (ESI-TOF, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{35}\text{ClFeO}_3\text{S}$ (414.98641, $[\text{M}-\text{H}]^-$): 414.98661; berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{37}\text{ClFeO}_3\text{S}$ (416.98401, $[\text{M}-\text{H}]^-$): 416.98459

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClFeO}_3\text{S}$ (416.699): C, 54.76; H, 4.11. Gefunden: C, 54.64; H, 4.18.

4.1.2.2 Synthese der 5-(2-Methoxyethyl)biphenyle

AAV 3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur TiCl_4 -vermittelten [3+3]-Cyclokondensation von 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)pent-1-en-3-on mit 1,3-Bis(trimethylsilylenolethern)

Zu einer Lösung von 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)pent-1-en-3-on (**5**) (2.0 mmol) und des 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) **1** (2.2 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) gibt man bei -78 °C TiCl_4 (2.2 mmol). Die Reaktionslösung wird innerhalb von 6 h auf 20 °C erwärmt und für weitere 6-8 h bei 20 °C gerührt. Nach Zugabe von 10%-iger HCl-Lösung (10 mL/mmol) und Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) werden die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der anfallende Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhält die Verbindungen **6a-h**.

3-Hydroxy-5-(2-methoxyethyl)biphenyl-2-carbonsäureisopropylester (6a)

Die Reaktion von **5** (2.00 mmol, 557 mg), Bissilyl **1a** (2.20 mmol, 600 mg), TiCl_4 (2.20 mmol, 0.24 mL) in 4 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 3** liefert nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 100/1 \rightarrow 20/1) Verbindung **6a** (198 mg, 32%) als hellgelbe Flüssigkeit.

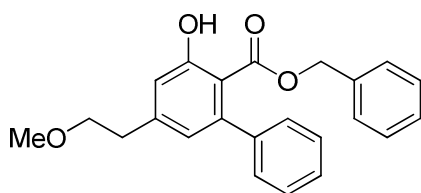
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.83 (d, 6H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.23$ Hz, $\text{CH}[\text{CH}_3]_2$), 2.86 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.99$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.99$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 4.92 (sept, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.23$ Hz, $\text{CH}[\text{CH}_3]_2$), 6.64 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.89$ Hz, Ar), 6.88 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.89$ Hz, Ar), 7.19-7.23 (m, 2H, Ph), 7.31-7.34 (m, 3H, Ph), 11.02 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 20.9 ($\text{OCH}[\text{CH}_3]$), 36.1 (OCH_2CH_2), 58.7 (OCH_3), 68.9 ($\text{OCH}[\text{CH}_3]$), 72.6 (OCH_2CH_2), 110.6 (C_q), 116.6, 123.4 (CH_{Ar}), 126.6, 127.5, 128.3 (CH_{Ph}), 143.3, 145.0, 145.4 (C_q), 161.8 (COH), 170.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 3027 (w), 2980 (m), 2926 (w), 2871 (w), 2825 (w), 2808 (w), 2735 (w), 1727 (w), 1653 (s), 1616 (s), 1568 (m), 1501 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 314 (M^+ , 37), 254 (100), 224 (31), 181 (16), 152 (18), 45 (11).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (314.15126, M^+): 314.15140.

3-Hydroxy-5-(2-methoxyethyl)biphenyl-2-carbonsäurebenzylester (6b)

Die Reaktion von **5** (0.87 mmol, 242 mg), Bissilyl **1b** (1.00 mmol, 340 mg), TiCl_4 (1.00 mmol, 0.12 mL) in 3 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 3** liefert nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 100/1 \rightarrow 20/1) Verbindung **6b** (139 mg, 44%) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.94 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.80$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.80$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 5.06 (s, 2H, CH_2), 6.72 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.70$ Hz, 1H, Ar), 6.86 (dd, 2H, Ph), 6.96 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.70$ Hz, 1H, Ar), 7.27-7.33 (m, 8H, Ph), 10.87 (s, 1H, OH).

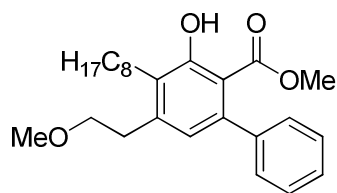
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 36.7 (OCH_2CH_2), 58.7 (OCH_3), 66.9 (OCH_2CH_2), 72.5 (CH_2Ph), 110.0 (C_q), 116.7, 123.7 (CH_{Ar}), 126.8, 127.7, 128.0, 128.1, 128.2, 128.2 (CH_{Ph}), 134.4, 142.8, 144.9, 145.8 (C_q), 161.8 (COH), 170.8 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 3032 (w), 2924 (m), 2871 (w), 2825 (w), 2808 (w), 2736 (w), 1722 (w), 1656 (s), 1610 (s), 1568 (s), 1497 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 362 (M^+ , 18), 254 (47), 152 (11), 91 (10), 65 (11), 45 (19).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (362.15126, M^+): 362.15051.

3-Hydroxy-5-(2-methoxyethyl)-4-*n*-octylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (6c)



Die Reaktion von **5** (1.50 mmol, 418 mg), Bissilyl **1c** (1.70 mmol, 634 mg), TiCl_4 (1.70 mmol, 0.19 mL) in 3 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 3** liefert nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 100/1 \rightarrow 20/1) Verbindung **6c**

(238 mg, 40%) als farblose Flüssigkeit.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.87-0.91 (m, 3H, CH_3), 1.26-1.59 (m, 12H, CH_2), 2.69-2.74 (m, 2H, $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_6\text{CH}_2$), 2.94 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.37$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.37$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 6.65 (s, 1H, Ar), 7.20-7.23 (m, 2H, Ph), 7.29-7.38 (m, 3H, Ph), 10.99 (s, 1H, OH).

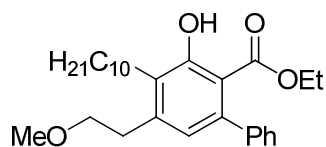
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 14.1 (CH_3), 22.7, 26.2, 29.3, 29.5, 29.7, 30.1, 31.9, 33.3 (CH_2), 51.5, 58.7 (OCH_3), 72.8 (CH_2), 109.6 (C_q), 123.6 (CH_{Ar}), 126.5, 127.5, 128.2 (CH_{Ph}), 129.0, 141.6, 142.6, 143.1 (C_q), 159.8 (COH), 171.9 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 3026 (w), 2952 (w), 2922 (s), 2853 (m), 1743 (w), 1660 (s), 1601 (m), 1560 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 398 (M^+ , 51), 349 (17), 307 (100), 253 (35), 237 (19), 45 (23).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$ (421.23493, $[\text{M}+\text{Na}]^+$): 421.23544.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (398.535): C, 75.34; H, 8.60. Gefunden: C, 75.10; H, 8.77.

4-*n*-Decyl-3-hydroxy-5-(2-methoxyethyl)biphenyl-2-carbonsäureethylester (**6d**)

Die Reaktion von **5** (1.50 mmol, 418 mg), Bissilyl **1d** (1.70 mmol, 634 mg), TiCl₄ (1.70 mmol, 0.19 mL) in 3 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 3** liefert nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 100/1→20/1) Verbindung **6d** (291 mg, 44%) als farblose Flüssigkeit.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.73 (t, 3H, ³J_{H,H} = 7.25 Hz, OCH₂CH₃), 0.86-0.91 (m, 3H, CH₃), 1.25-1.56 (m, 16H, CH₂), 2.68-2.74 (m, 2H, CH₃[CH₂]₈CH₂), 2.93 (t, 2H, ³J_{H,H} = 7.57 Hz, CH₂CH₂OCH₃), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.58 (t, 2H, ³J_{H,H} = 7.57 Hz, CH₂CH₂OCH₃), 3.96 (q, 2H, ³J_{H,H} = 7.25 Hz, OCH₂CH₃), 6.63 (s, 1H, Ar), 7.7.19-7.23 (m, 2H, Ph), 7.31-7.34 (m, 3H, Ph), 1.14 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 12.9, 14.1 (CH₃), 22.7, 26.1, 26.3, 29.6, 29.6, 29.7, 30.1, 31.9, 33.3 (CH₂), 58.7 (OCH₃), 60.8 (OCH₂), 72.8 (CH₂), 109.8 (C_q), 123.4 (CH_{Ar}), 126.4, 127.5, 128.2 (CH_{Ph}), 129.0, 141.7, 142.4, 143.4 (C_q), 159.9 (COH), 171.4 (CO).

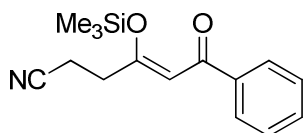
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 3025 (w), 2954 (s), 2922 (s), 2852 (m), 2734 (w), 1745 (w), 1714 (w), 1656 (s), 1698 (w), 1691 (m), 1561 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 440 (M⁺, 33), 377 (13), 336 (30), 335 (100), 268 (13), 237 (14), 45 (19).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₂₈H₄₁NaO₄ (463.28188, [M+Na]⁺): 463.28249.

4.1.2.3 Synthese der 5-(2-Cyanoethyl)biphenyle

AAV 4) Synthese von 6-Oxo-6-phenyl-4-(trimethylsilyloxy)hex-4-enitril (8):

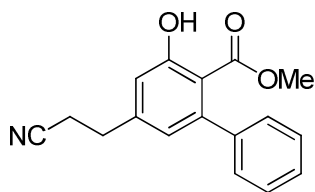


Zu einer Lösung von 4,6-Dioxo-6-phenylhexannitril (**7**) (4.100 g, 20.29 mmol) in Pentan (1 mL/mmol) und CH₂Cl₂ (1 mL/mmol) gibt man bei 20 °C Triethylamin (3.80 mL, 27.00 mmol) und rührt für 30 min. Dann versetzt man mit Chlortrimethylsilan (4.15 mL, 30.50 mmol) und lässt weitere 74 h bei 20 °C rühren. Es folgte die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum. Das Rohprodukt wird in Pentan (50 mL) aufgenommen und unter Argonatmosphäre filtriert. Anschließend wäscht man den Rückstand erneut mit Pentan (50 mL) und engt schließlich das erhaltene Filtrat im Vakuum ein. Es resultierte die monosilylierte Verbindung **8** (4.872 g, 88%) als rote Flüssigkeit.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃,) δ = 0.06-0.44 (m, 9H, SiMe₃), 2.62-3.19 (m, 4H, CH₂), 5.96-6.30 (m, 1H, CH), 7.36-7.92 (m, 5H, Ph).

AAV 5) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 5-(2-Cyanoethyl)-2-hydroxybiphenyl carboxylate 9a-i:

Zu einer Lösung des 6-Oxo-6-phenyl-4-(trimethylsilyloxy)hex-4-enitril (**8**) (1.0 mmol) und des 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) **1a-i** (1.5-2.0 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (2 mL/mmol **8**) gibt man bei -78 °C TiCl₄ (1.1 mmol). Die Reaktionslösung wird innerhalb von 6 h auf 20 °C erwärmt und für weitere 6-8 h bei 20 °C gerührt. Nach Zugabe von 10%-iger HCl-Lösung (10 mL/mmol) und Extraktion mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) werden die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der anfallende Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhält die Verbindungen **9a-i**.

5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxybiphenyl-2-carbonsäuremethylester (9a)

Die Reaktion von **8** (0.50 mmol, 137 mg), Bissilyl **1a** (1.00 mmol, 260 mg), TiCl_4 (0.55 mmol, 0.06 mL) in 1 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 13/1) **9a** (105 mg, 75 %) als farblosen Feststoff. mp 84-86 °C.

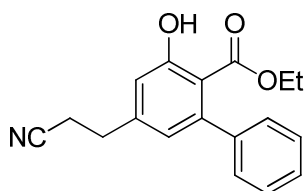
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.66 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2), 2.95 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 6.67 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.89$ Hz, H-5), 6.87 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.88$ Hz, H-3), 7.19-7.23 (m, 2H, Ph), 7.32-7.40 (m, 3H, Ph), 10.76 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 18.4, 31.3 (CH_2), 51.7 (OCH_3), 111.0 (C_q), 116.1 (C-3), 118.6 (C_q), 122.7 (C-5), 127.0, 127.6, 128.0 (CH_{Ph}), 142.3, 144.1, 145.6 (C_q), 161.8 (COH), 171.0 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3237 (s), 3036 (w), 3023 (w), 2953 (w), 2921 (w), 2849 (w), 2247 (m), 1668 (s), 1608 (s), 1573 (s), 1504 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 281 (M^+ , 30), 250 (20), 249 (100), 181 (43), 152 (26).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ (282.1125, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 282.1126.

5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxybiphenyl-2-carbonsäureethylester (9b)

Die Reaktion von **8** (1.00 mmol, 273 mg), Bissilyl **1b** (2.00 mmol, 550 mg), TiCl_4 (1.10 mmol, 0.12 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1) **9b** (201 mg, 69 %) als farblosen Feststoff. mp 69-70 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.75 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, OCH_2CH_3), 2.65 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2), 2.94 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2), 3.98 (q, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, OCH_2CH_3), 6.66 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.70$ Hz, H-5), 6.87 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.70$ Hz, H-3), 7.20-7.23 (m, 2H, Ph), 7.32-7.37 (m, 3H, Ph), 10.92 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 12.9 (OCH_2CH_3), 18.5, 31.4 (CH_2), 61.0 (OCH_2CH_3), 111.1 (C_q), 116.1 (C-3), 118.6 (C_q), 122.5 (C-5), 126.9, 127.6, 128.1 (CH_{Ph}), 142.6, 143.9, 145.7 (C_q), 161.9 (COH), 170.6 (CO).

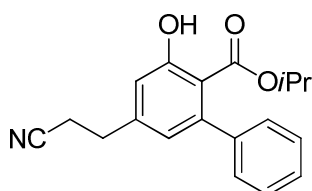
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 3031 (w), 2983 (w), 2936 (m), 2873 (w), 2242 (m), 1665 (s), 1612 (s), 1569 (s).

MS (EI, 70 eV): $m/z = 295$ (M^+ , 26), 250 (20), 249 (100), 181 (39), 152 (24).

Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{17}NO_3$ (295.332): C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74.

Gefunden: C, 72.74; H, 5.95; N, 4.56.

5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxybiphenyl-2-carbonsäureisopropylester (9c)



Die Reaktion von **8** (1.00 mmol, 273 mg), Bissilyl **1c** (2.00 mmol, 578 mg), $TiCl_4$ (1.10 mmol, 0.12 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[SiO_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 13/1) **9c** (178 mg, 58 %) als

farbloses Öl.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.85$ (d, 6H, $^3J_{H,H} = 6.31$ Hz, $CH[CH_3]_2$), 2.65 (t, 2H, $^3J_{H,H} = 7.25$ Hz, CH_2), 2.94 (t, 2H, $^3J_{H,H} = 7.25$ Hz, CH_2), 4.93 (sept, 1H, $^3J_{H,H} = 6.31$ Hz, $CH[CH_3]_2$), 6.63 (d, 1H, $^4J_{H,H} = 1.89$ Hz, H-5), 6.86 (d, 1H, $^4J_{H,H} = 1.89$ Hz, H-3), 7.18-7.22 (m, 2H, Ph), 7.33-7.37 (m, 3H, Ph), 11.06 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 18.5$ (CH_2), 20.9 ($CH[CH_3]_2$), 31.5 (CH_2), 69.2 ($CH[CH_3]_2$), 111.5 (C_q), 116.1 (C-3), 118.6 (C_q), 122.5 (C-5), 126.8, 127.6, 128.2 (CH_{Ph}), 142.8, 143.7, 145.7 (C_q), 162.0 (COH), 170.1 (CO).

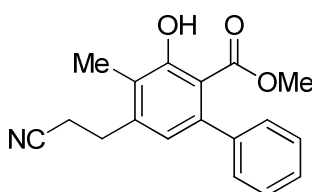
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3057$ (w), 3027 (w), 2981 (m), 2936 (w), 2873 (w), 2247 (m), 1724 (w), 1654 (s), 1612 (s), 1570 (s).

MS (EI, 70 eV): $m/z = 309$ (M^+ , 20), 250 (21), 249 (100), 181 (26), 152 (16).

Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{19}NO_3$ (309.359): C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53.

Gefunden: 73.75; H, 6.35; N, 4.18.

5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxy-4-methylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (9d)



Die Reaktion von **8** (1.00 mmol, 273 mg), Bissilyl **1d** (1.50 mmol, 412 mg), $TiCl_4$ (1.10 mmol, 0.12 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[SiO_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1) **9d** (159 mg, 54 %) als

hellgelben Feststoff. mp 86-87 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.28$ (s, 3H, CH_3), 2.61 (t, 2H, $^3J_{H,H} = 7.55$ Hz, CH_2), 3.00 (t, 2H, $^3J_{H,H} = 7.55$ Hz, CH_2), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 6.65 (s, 1H, Ar), 7.20-7.23 (m, 2H, Ph), 7.31-7.39 (m, 3H, Ph), 11.10 (s, 1H, OH).

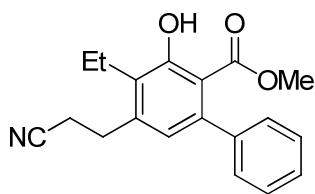
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 11.2 (CH_3), 17.7, 29.4 (CH_2), 51.7 (OCH_3), 110.3, 118.7 (C_q), 122.7 (CH_{Ar}), 123.6 (C_q), 126.8, 127.6, 128.1 (CH_{Ph}), 141.9, 142.2, 142.5 (C_q), 159.9 (COH), 171.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3069 (w), 3036 (w), 3002 (w), 2976 (w), 2949 (m), 2244 (m), 1651 (s), 1611 (s), 1601 (s), 1564 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 295 (M^+ , 31), 264 (21), 263 (100), 209 (30), 165 (20), 152 (15).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (295.12029, M^+): 295.12062.

5-(2-Cyanoethyl)-4-ethyl-3-hydroxybiphenyl-2-carbonsäuremethylester (9e)



Die Reaktion von **8** (0.95 mmol, 260 mg), Bissilyl **1e** (1.90 mmol, 548 mg), TiCl_4 (1.00 mmol, 0.11 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 70/1) **9e** (105 mg, 36%) als

hellgelben Feststoff. mp 111-112 °C.

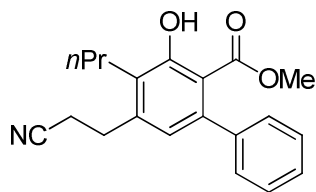
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.21 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2CH_3), 2.62 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.74$ Hz, CH_2), 2.74 (q, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2CH_3), 3.02 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.74$ Hz, CH_2), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 6.65 (s, 1H, Ar), 7.12-7.26 (m, 2H, Ph), 7.31-7.39 (m, 3H, Ph), 11.04 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 13.9 (CH_2CH_3), 18.4 (CH_2), 19.3 (CH_2CH_3), 28.6 (CH_2), 51.7 (OCH_3), 110.5, 118.7 (C_q), 122.8 (CH_{Ar}), 126.8, 127.6, 128.1 (CH_{Ph}), 129.7, 141.3, 142.3, 142.5 (C_q), 159.8 (COH), 171.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3028 (w), 2979 (w), 2964 (w), 2953 (w), 2932 (w), 2873 (m), 2243 (m), 1651 (s), 1611 (m), 1600 (m), 1564 (m), 1538 (w), 1500 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 309 (M^+ , 58), 277 (76), 223 (100), 219 (55), 165 (49).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (309.359): C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53; Gefunden: C, 73.54; H, 6.04; N, 4.67.

5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxy-4-*n*-propylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (9f)

Die Reaktion von **8** (1.00 mmol, 273 mg), Bissilyl **1f** (1.50 mmol, 605 mg), TiCl_4 (1.10 mmol, 0.12 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1) **9f** (132 mg, 41 %) als gelben Feststoff. mp 106-107 °C.

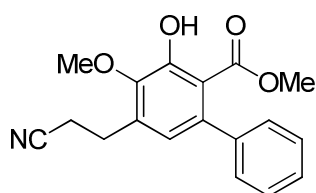
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.05 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.37$ Hz, CH_3), 1.61 (m, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.37$ Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 7.93$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.61 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2), 2.69 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.93$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.01 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 6.64 (s, 1H, Ar), 7.20-7.23 (m, 2H, Ph), 7.31-7.36 (m, 3H, Ph), 11.04 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 14.4 (CH_3), 18.4 ($\text{NC-CH}_2\text{CH}_2$), 22.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.7 ($\text{NC-CH}_2\text{CH}_2$), 51.7 (OCH_3), 110.5, 118.7 (C_q), 122.7 (CH_{Ar}), 126.8, 127.6, 128.0 (CH_{Ph}), 128.4, 141.6, 142.3, 142.5 (C_q), 159.9 (COH), 171.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3033 (w), 2958 (m), 2867 (m), 2245 (m), 1660 (s), 1627 (w), 1598 (m), 1557 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 323 (M^+ , 61), 273 (22), 262 (56), 237 (100), 165 (49).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (323.15160, M^+): 323.15176.

5-(2-Cyanoethyl)-3-hydroxy-4-methoxybiphenyl-2-carbonsäuremethylester (9g)

Die Reaktion von **8** (1.00 mmol, 273 mg), Bissilyl **1g** (1.50 mmol, 436 mg), TiCl_4 (1.10 mmol, 0.12 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 10/1) **9g** (91 mg, 30 %) als braunes Öl.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.66 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2), 2.98 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2), 3.49 (s, 3H, COOCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.65 (s, 1H, Ar), 7.19-7.22 (m, 2H, Ph), 7.30-7.37 (m, 3H, Ph), 10.85 (s, 1H, OH).

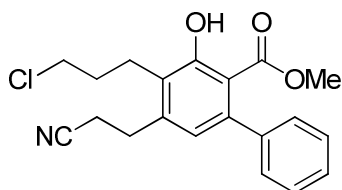
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 17.7, 26.8 (CH_2), 51.8 (COOCH_3), 60.6 (OCH_3), 112.5 (C_q), 122.8 (CH_{Ar}), 126.8, 127.6, 128.1 (CH_{Ph}), 135.8, 139.7, 142.0, 145.6 (C_q), 154.6 (COH), 171.2 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3055 (w), 3025 (w), 2999 (w), 2949 (m), 2836 (w), 2246 (m), 1731 (m), 1661 (s), 1601 (m), 1564 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 311 (M^+ , 36), 280 (21), 279 (100), 225 (26), 139 (22).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $C_{18}H_{17}NO_4$ (311.11521, M^+): 311.11467.

4-(3-Chlorpropyl)-5-(2-cyanoethyl)-3-hydroxybiphenyl-2-carbonsäuremethylester (**9h**)



Die Reaktion von **8** (1.00 mmol, 273 mg), Bissilyl **1h** (1.50 mmol, 503 mg), $TiCl_4$ (1.10 mmol, 0.12 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[SiO_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 10/1) **9h** (181 mg, 50 %) als

farbloses Öl.

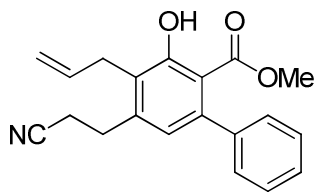
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.04-2.14 (m, 2H, $^3J_{H,H}$ = 7.74 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.23 Hz, $ClCH_2CH_2CH_2$), 2.64 (t, 2H, $^3J_{H,H}$ = 7.55 Hz, $NC-CH_2CH_2$), 2.86-2.91 (m, 2H, $^3J_{H,H}$ = 7.74 Hz, $ClCH_2CH_2CH_2$), 3.05 (t, 2H, $^3J_{H,H}$ = 7.55 Hz, $NC-CH_2CH_2$), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (t, 2H, $^3J_{H,H}$ = 6.23 Hz, $ClCH_2CH_2CH_2$), 6.67 (s, 1H, Ar), 7.20-7.26 (m, 2H, Ph), 7.33-7.39 (m, 3H, Ph), 11.12 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.4 ($NC-CH_2CH_2$), 23.4 ($ClCH_2CH_2CH_2$), 28.6 ($NC-CH_2CH_2$), 32.0 ($ClCH_2CH_2CH_2$), 45.1 ($ClCH_2$), 51.7 (OCH_3), 110.6, 118.6 (C_q), 123.0 (CH_{Ar}), 126.6 (C_q), 126.9, 127.6, 128.0 (CH_{Ph}), 141.9, 142.3, 142.9 (C_q), 160.0 (COH), 171.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3036 (w), 3008 (w), 2954 (m), 2918 (w), 2244 (m), 1745 (m), 1716 (m), 1653 (s), 1600 (s), 1556 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 359 (M^+ , ^{37}Cl , 8), 357 (M^+ , ^{35}Cl , 15), 321 (17), 290 (100), 271 (20), 165 (21).

Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{20}ClNO_3$ (358.831): C, 67.13; H, 5.63; N, 3.91. Gefunden: C, 66.83; H, 5.82; N, 3.87.

4-Allyl-5-(2-cyanoethyl)-3-hydroxybiphenyl-2-carbonsäuremethylester (9i)

Die Reaktion von **8** (1.00 mmol, 273 mg), Bissilyl **1i** (1.50 mmol, 412 mg), TiCl_4 (1.10 mmol, 0.12 mL) in 2 mL CH_2Cl_2 gemäß **AAV 5** ergibt nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1) **9i** (110 mg, 35 %) als

farblosen Feststoff. mp 95-96 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.62 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2CH_2), 3.00 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.55$ Hz, CH_2CH_2), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.52-3.54 (m, 2H, ArCH_2), 4.96-5.09 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.96-6.09 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.68 (s, 1H, Ar), 7.21-7.24 (m, 2H, Ph), 7.32-7.29 (m, 3H, Ph), 11.09 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 18.2 (CH_2CH_2), 28.8 (CH_2CH_2), 30.0 (ArCH_2), 51.7 (OCH_3), 110.7 (C_q), 115.3 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 118.7 (C_q), 123.0 (CH_{Ar}), 125.1 (C_q), 126.9, 127.7, 128.1 (CH_{Ph}), 135.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 142.4, 142.4, 143.1 (C_q), 159.8 (COH), 171.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3083 (w), 3062 (w), 3030 (w), 2956 (w), 2897 (w), 2848 (w), 2243 (m), 1651 (s), 1633 (m), 1600 (s), 1564 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 321 (M^+ , 82), 289 (73), 274 (35), 235 (100), 221 (57).

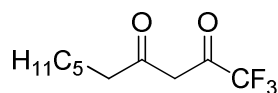
Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (321.370): C, 74.75; H, 5.96; N, 4.36; Gefunden: C, 74.39; H, 6.20; N, 4.06.

4.1.2.4 Synthese fluoralkylierter Butenolide, 4*H*-Chromen-4-one, Pyrazole, Dihydroisoxazole, 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine und 2*H*-Benzo[*b*][1,4]thiazine

AAV 6) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kettenverlängerung von 1,1,1-Trifluoracetylaceton:

Zu einer Lösung von LDA, welche ausgehend von Diisopropylamin (92.00 mmol) und *n*-Butyllithium (92.00 mmol) in THF (200 mL) unter Argonatmosphäre bei 0 °C während 30 min generiert wurde, erfolgt die Zugabe von 1,1,1-Trifluoracetylaceton (**10a**) (40.00 mmol) bei 0 °C. Nach 60 min rühren kühlt man auf -78 °C und versetzt dann langsam mit dem Alkylhalogenid (44.00 mmol). Man lässt die Mischung über einen Zeitraum von 6-8 h auf 20 °C erwärmen und rührt im Anschluss weitere 8 h. Nach Aufarbeitung mit 10%iger HCl-Lösung (50 mL) extrahiert man die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (je 60 ml), trocknet die vereinigten organischen Extrakte schließlich über Na₂SO₄ und entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Es resultieren die Produkte **10c,d**.

1,1,1-Trifluordecan-2,4-dion (**10c**)



Die Reaktion von 1,1,1-Trifluoracetylaceton (**10a**) (40.00 mmol, 6.164 g) mit Brompentan (44.00 mmol, 6.645 g) nach **AAV6** liefert **10c** (1.875 g, 26%) als rote Flüssigkeit.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.84-0.92 (m, 3H, CH₃), 1.26-1.40 (m, 6H, CH₂), 1.60-1.70 (m, 2H, CH₂), 2.41-2.46 (m, 2H, CH₂), 5.91 (s, 1H, CH), 14.48 (br s, 1H, OH).

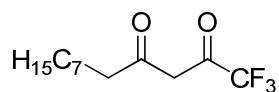
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -76.69 (CF₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 13.9 (CH₃), 22.4, 25.5, 28.7, 31.4, 38.4 (CH₂), 95.64 (q, ³J_{C,F} = 2.2 Hz, CH), 117.1 (q, ¹J_{C,F} = 282.8 Hz, CF₃), 175.2 (q, ²J_{C,F} = 36.3 Hz, COCF₃), 197.6 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2931 (m), 2860 (m), 1594 (s), 1460 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 224 (M⁺, 10), 167 (32), 154 (100), 139 (90), 85 (87), 69 (90).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₁₀H₁₄F₃O₂ (223.0951, [M-H]⁻): 223.0951.

1,1,1-Trifluordodecan-2,4-dion (**10d**)

Die Reaktion von 1,1,1-Trifluoracetylaceton (**10a**) (40.00 mmol, 6.164 g) mit Bromheptan (44.00 mmol, 7.880 g) nach **AAV6** liefert **10d** (5.447 g, 54%) als orange Flüssigkeit.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.86-0.90 (m, 3H, CH_3), 1.27-1.37 (m, 10H, CH_2), 1.60-1.70 (m, 2H, CH_2), 2.40-2.45 (m, 2H, CH_2), 5.91 (s, 1H, CH), 14.41 (br s, 1H, OH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = -76.74 (CF_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 14.0 (CH_3), 22.6, 25.5, 29.0, 29.1, 29.2, 31.8, 38.4 (CH_2), 95.6 (q, $^3J_{\text{C,F}}$ = 2.2 Hz, CH), 117.1 (q, $^1J_{\text{C,F}}$ = 282.8 Hz, CF_3), 175.7 (q, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.3 Hz, COCF_3), 197.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2957 (w), 2927 (s), 2857 (m), 1595 (s), 1459 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 252 (M^+ , 6), 183 (48), 154 (100), 139 (83), 85 (67), 69 (67).

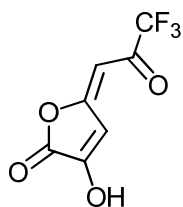
HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_2$ (252.13317, M^+): 252.13356.

AAV 7) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der fluoralkylierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolether):

Zu einer Lösung der 1,3-Dicarbonylverbindung **10** (4.76 mmol) in Diethylether (12 mL) gibt man bei 0 °C Triethylamin (14.28 mmol) hinzu und rührt für 15 min. Dann versetzt man mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (14.28 mmol) und lässt weitere 30 min bei 0 °C rühren. Nach zusätzlichen 72 h rühren bei 20 °C wird das Rührwerk ausgeschaltet und es kommt zur Abscheidung zweier Phasen. Die obere Phase wird mithilfe einer Spritze in einen argonbelüfteten Schlenkkolben überführt. Die verbliebene Phase wird nochmals in Diethylether (12 mL) aufgenommen und für 1 h gerührt. Nach erneuter Phasentrennung überführt man die etherische Phase ebenfalls in den Schlenkkolben. Schließlich entfernt man den Diethylether im Vakuum und es resultiert der fluoralkylierte 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **11a-d**, welcher ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

AAV 8) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der fluoralkylierten Butenolide **12a-d:**

Eine Lösung des fluoralkylierten 1,3-Bis(trimethylsilylenoethers) **11** (2.0 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL/mmol) versetzt man bei -78 °C mit Oxalylchlorid (1.0 mmol) und TMSOTf (0.5 mmol) und hält die Temperatur eine Stunde konstant bei -78 °C. Über einen Zeitraum von 6 h lässt man die Lösung unter Rühren auf 20 °C erwärmen und dann für weitere 6 h rühren. Nach Zugabe von 100 mL gesätt. NH₄Cl-Lösung, Extraktion mit Diethylether (3 x 50 mL) und Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄, entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum. Der resultierende Rückstand wird durch Umkristallisieren bzw. säulenchromatographisch aufgereinigt.

(E)-3-Hydroxy-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropyliden)furan-2(5H)-on (12a**)**

Die Reaktion von **11a** (4.00 mmol, 1.194 g), Oxalylchlorid (2.00 mmol, 0.17 mL), TMSOTf (1.00 mmol, 0.18 mL), in 2 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 8** ergibt nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Ethylacetat) **12a** (222 mg, 54%) als gelben Feststoff. mp 146-148 °C.

(E): ¹H NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃,) δ = 6.12 (s, 1H, CHC[O]CF₃), 6.63 (s, 1H, CHCOH).

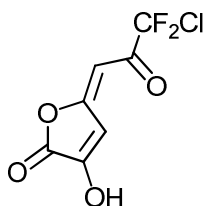
¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃SOCD₃) δ = -77.12 (CF₃).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃) δ = 97.8 (CHC[O]CF₃), 109.3 (CHCOH), 117.9 (q, ¹J_{C,F} = 290.5 Hz, CF₃), 155.6, 164.2, 168.0 (CO), 181.5 (q, ²J_{C,F} = 35.2 Hz, COCF₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3213 (m), 3153 (w), 3076 (w), 1771 (s), 1714 (m), 1623 (w), 1595 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 208 (M⁺, 4), 181 (100), 139 (36), 111 (12), 69 (84), 43 (15).

Elementaranalyse berechnet für C₇H₃F₃O₄ (208.092): C, 40.40; H, 1.45. Gefunden: C, 40.66; H, 1.30.

(E)-3-Hydroxy-5-(3-chlor-3,3-difluor-2-oxopropyliden)furan-2(5H)-on (**12b**)

Die Reaktion von **11b** (4.00 mmol, 1.260 g), Oxalylchlorid (2.00 mmol, 0.17 mL), TMSOTf (1.00 mmol, 0.18 mL), in 2 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 8** ergibt nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Ethylacetat) **12b** (180 mg, 41%) als gelben Feststoff. mp 180-182 °C.

(E): ¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ = 6.82 (s, 1H, CHC[O]CF₂Cl), 7.60 (s, 1H, CHCOH).

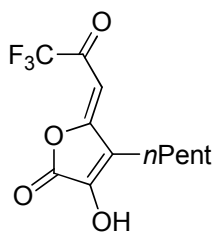
¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃COCD₃) δ = 108.89 (CF₂Cl).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃) δ = 97.1 (CHC[O]CF₂Cl), 109.2 (CHCOH), 121.8 (t, ¹J_{C,F} = 304.8 Hz, CF₂Cl), 155.3, 164.2, 167.9 (CO), 182.3 (t, ²J_{C,F} = 29.7 Hz, COCF₂Cl).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3213 (m), 3150 (m), 3101 (w), 3075 (w), 3064 (w), 2919 (w), 2850 (w), 1776 (s), 1742 (m), 1704 (m), 1653 (m), 1626 (m), 1604 (s), 1592 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 226 (M⁺, ³⁷Cl, 1), 224 (M⁺, ³⁵Cl, 2), 199 (³⁷Cl, 27), 197 (³⁵Cl, 99), 157 (³⁷Cl, 16), 155 (³⁵Cl, 38), 111 (26), 69 (100), 43 (33).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für C₇H₃³⁵ClF₂O₄ (223.96824): 223.96876; berechnet für C₇H₃³⁷ClF₂O₄ (225.96529): 225.96579.

(Z)-3-Hydroxy-4-*n*-pentyl-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropyliden)furan-2(5H)-on (**12c**)

Die Reaktion von **11c** (2.00 mmol, 737 mg), Oxalylchlorid (1.00 mmol, 0.09 mL), TMSOTf (0.50 mmol, 0.09 mL), in 10 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 8** ergibt nach Umkristallisation aus Heptan/Ethylacetat = 10/1 **12c** (97 mg, 35%) als gelben Feststoff. mp 118 °C.

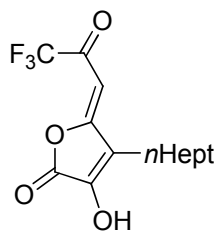
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.89-0.91 (m, 3H, CH₃), 1.25-1.50 (m, 6H, CH₂), 2.83-2.88 (m, 2H, C(OH)CCH₂), 6.85 (s, 1H, CH).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -71.46 (CF₃).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃) δ = 14.2 (CH₃), 23.0, 24.6, 29.0, 32.6 (CH₂), 114.3 (d, ³J_{C,F} = 2.2 Hz, CH), 120.0 (q, ¹J_{C,F} = 272.4 Hz, CF₃), 135.4, 150.6 (C_q), 152.1 (COCF₃), 161.7, 178.5 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3084 (w), 2959 (w), 2932 (m), 2864 (m), 1726 (m), 1660 (s), 1633 (w), 1601 (s), 1556 (w), 1538 (w).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₁₂H₁₂F₃O₄ (277.06932, [M-H]⁻): 277.06989.

(Z)-4-n-Heptyl-3-hydroxy-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropyliden)furan-2(5H)-on (**12d**)

Die Reaktion von **11d** (2.00 mmol, 788 g), Oxalylchlorid (1.00 mmol, 0.09 mL), TMSOTf (0.50 mmol, 0.09 mL), in 10 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 8** ergibt nach Umkristallisation mit Heptan/Ethylacetat = 10/1 **12d** (136 mg, 45%) als weißen Feststoff. mp 154 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.85-0.90 (m, 3H, CH₃), 1.28-1.50 (m, 10H, CH₂), 2.84-2.89 (m, 2H, C(OH)CCH₂), 6.85 (s, 1H, CH).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -71.48 (CF₃).

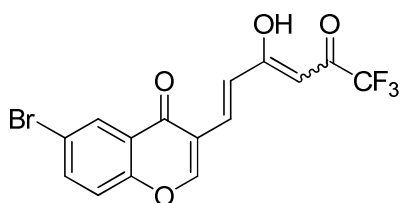
¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃) δ = 15.3 (CH₃), 24.3, 25.8, 30.3, 30.7, 31.4, 33.5 (CH₂), 115.2 (q, ³J_{C,F} = 2.2 Hz, CH), 120.5 (q, ¹J_{C,F} = 272.9 Hz, CF₃), 136.6, 151.4 (C_q), 153.6 (q, ²J_{C,F} = 39.6 Hz, COCF₃), 162.5, 179.5 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3084 (m), 2957 (w), 2924 (m), 2857 (m), 2755 (w), 2638 (w), 1727 (s), 1662 (s), 1599 (s).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₁₄H₁₇F₃O₄ (305.10062, [M-H]⁻): 305.10085.

AAV 9) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aldolkondensation der fluoralkylierten 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) mit Formylchromonen:

Man versetzt das Formylchromon **14** (1.00 Äquiv.) mit TMSOTf (0.33-1.00 Äquiv.) und lässt für 20 min bei 20 °C rühren. Dann gibt man 10 mL CH₂Cl₂ hinzu und kühlt die Lösung auf 0 °C. Anschließend versetzt man mit dem 1,3-Bis(trimethylsilylenolether) **11** (1.50 Äquiv.) und lässt die Lösung über einen Zeitraum von 4 h auf 20 °C erwärmen. Nach weiteren 8 h rühren versetzt man mit 80 mL 10%iger HCl-Lösung, extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL), trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel liefert die Produkte **16**.

6-Brom-3-(3-hydroxy-5-oxo-6,6,6-trifluorhexa-1,3-dienyl)-4H-chromen-4-on (16a)

Die Umsetzung von **14a** (1.00 mmol, 253 mg), **11a** (1.50 mmol, 448 mg), TMSOTf (0.33 mmol, 0.06 mL) in 10 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 9** ergibt nach säulenchromatographischer Aufreinigung ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 30/1 → 1/1) **16a** (146 mg, 38%) als gelben Feststoff. mp 126 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.05 (s, 1H, CH), 7.39 (d, 1H, ³J_{H,H} = 15.49 Hz, CH=CH), 7.41 (d, 1H, ³J_{H,H} = 8.88 Hz, H-8), 7.63 (d, 1H, ³J_{H,H} = 15.49 Hz, CH=CH), 7.80 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.88 Hz, ⁴J = 2.46 Hz, H-7), 8.16 (s, 1H, CHC[O]CF₃), 8.39 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 2.46 Hz, H-5), 14.10 (br, 1H, OH).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -77.17 (CF₃).

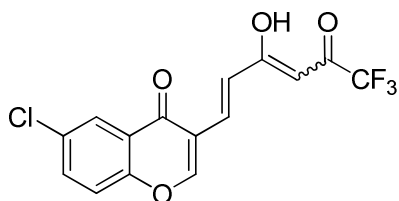
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 96.3 (q, ³J_{C,F} = 1.65 Hz, CHC[O]CF₃), 116.6 (q, ¹J_{C,F} = 286.10 Hz, CF₃), 119.2, 119.7 (C_q), 120.1 (CH), 125.4 (C_q), 125.4, 128.9, 133.8, 137.2 (CH), 154.1 (C_qBr), 158.7 (CH), 174.6, 180.4 (CO), 181.1 (q, ²J_{C,F} = 35.76 Hz, C[O]CF₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3092 (w), 3058 (w), 2921 (w), 2854 (w), 1650 (s), 1646 (s), 1602 (s), 1575 (s), 1544 (s), 1539 (s), 1505 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 390 ([M+H]⁺, ⁸¹BrF₃, 21), 388 ([M+H]⁺, ⁷⁹BrF₃, 21), 279 (⁸¹Br, 12), 277 (⁷⁹Br, 12), 251 (⁸¹Br, 100), 249 (⁷⁹Br, 97), 170 (35), 69 (22).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₁₅H₈⁷⁹BrF₃O₄ (387.95526, M⁺): 387.95504 und berechnet für C₁₅H₈⁸¹BrF₃O₄ (389.95321, M⁺): 389.95351.

Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₈BrF₃O₄ (389.121): C, 46.30; H, 2.07. Gefunden: C, 46.12; H, 2.22.

6-Chlor-3-(3-hydroxy-5-oxo-6,6,6-trifluorhexa-1,3-dienyl)-4H-chromen-4-on (16b)

Die Umsetzung von **14b** (1.00 mmol, 209 mg), **11a** (1.50 mmol, 448 mg), TMSOTf (1.00 mmol, 0.19 mL) in 10 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 9** ergibt nach säulenchromatographischer Aufreinigung ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 10/1→2/1) **16b** (149 mg, 44%) als braunen Feststoff. mp 134 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.05 (s, 1H, CH), 7.39 (d, 1H, ³J_{H,H} = 15.5 Hz, CH=CH), 7.47 (d, 1H, ³J_{H,H} = 8.88 Hz, H-8), 7.63 (d, 1H, ³J_{H,H} = 15.5 Hz, CH=CH), 7.66 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.88 Hz, ⁴J = 2.46 Hz, H-7), 8.16 (s, 1H, CH), 8.22 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 2.46 Hz, H-5), 14.07 (br s, 1H, OH).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -77.17 (CF₃).

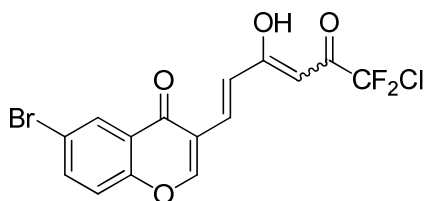
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 96.3 (³J_{C,F} = 1.65 Hz, CHC[O]CF₃), 116.5 (¹J_{C,F} = 285.55 Hz, CF₃), 119.1 (C_q), 119.9 (CH), 125.0 (C_q), 125.4, 125.7 (CH), 132.2 (C_q), 133.8, 134.5 (CH), 153.6 (C_q), 158.7 (CH), 174.7, 180.5 (CO), 181.2 (²J_{C,F} = 36.31 Hz, C[O]CF₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3095 (w), 3062 (w), 1641 (s), 1607 (m), 1602 (m), 1574 (m), 1548 (s), 1539 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 346 ([M]⁺, ³⁷ClF₃, 6), 344 ([M]⁺, ³⁵ClF₃, 18), 235 (³⁷ClF₃, 3), 233 (³⁵ClF₃, 8), 207 (³⁷ClF₃, 30), 205 (³⁵ClF₃, 100), 154 (5), 69 (9). ©

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₁₅H₉³⁵ClF₃O₄ (345.0136, [M+H]⁺): 345.0136.

Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₈ ClF₃O₄·H₂O (362.685): C, 49.67; H, 2.78. Gefunden: C, 49.80; H, 2.47.

6-Brom-3-(6-chlor-6,6-difluor-3-hydroxy-5-oxohexa-1,3-dienyl)-4H-chromen-4-on (16d)

Die Umsetzung von **14a** (1.00 mmol, 253 mg), **11b** (1.50 mmol, 472 mg), TMSOTf (0.33 mmol, 0.06 mL) in 10 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 9** ergibt nach säulenchromatographischer Aufreinigung ([SiO₂]_x,

Heptan/Ethylacetat = 30/1 → 2/1) **16d** (199 mg, 50%) als orangen Feststoff. mp 135-137 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.04 (s, 1H, CH), 7.37 (d, 1H, ³J_{H,H} = 15.48 Hz, CH=CH), 7.41 (d, 1H, ³J_{H,H} = 8.88 Hz, H-8), 7.64 (d, 1H, ³J_{H,H} = 15.48 Hz, CH=CH), 7.80 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.88 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.46 Hz, H-7), 8.16 (s, 1H, CH), 8.40 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 2.46 Hz, H-5), 13.83 (br s, 1H, OH).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -66.69 (CF₂Cl).

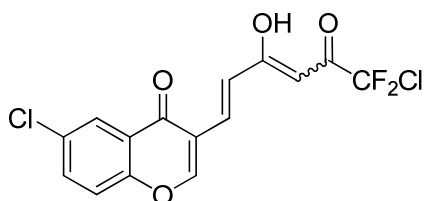
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 95.1 (CH), 119.3, 119.6 (C_q), 120.0 (t, ¹J_{C,F} = 301.51 Hz, CF₂Cl), 120.1 (CH), 125.4 (C_q), 125.5, 128.9, 133.2, 137.2 (CH), 154.1 (C_qBr), 158.6 (CH), 174.6, 179.2 (CO), 184.1 (t, ²J_{C,F} = 30.26 Hz, C[O]CF₂Cl).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3091 (w), 3058 (w), 2962 (w), 2916 (w), 1658 (s), 1651 (m), 1603 (s), 1573 (s), 1545 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 408 ([M]⁺, ⁸¹Br³⁷ClF₂, 7), 406 ([M]⁺, ⁸¹Br³⁵ClF₂, ⁷⁹Br³⁷ClF₂, 34), 404 ([M]⁺, ⁷⁹Br³⁵ClF₂, 24), 400 (⁸¹Br³⁵ClF₂, ⁷⁹Br³⁷ClF₂, 40), 368 (⁷⁹Br³⁵ClF₂, 38), 321 (⁸¹Br³⁵ClF₂, ⁷⁹Br³⁷ClF₂, 23), 319 (⁷⁹Br³⁵ClF₂, 24), 279 (⁸¹Br³⁵ClF₂, ⁷⁹Br³⁷ClF₂, 39), 277 (⁷⁹Br³⁵ClF₂, 40), 251 (⁸¹Br³⁵ClF₂, ⁷⁹Br³⁷ClF₂, 100), 249 (⁷⁹Br³⁵ClF₂, 98), 170 (23).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für C₁₅H₈⁸¹Br³⁵ClF₂O₄ (405.92366, M⁺): 405.92511.

Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₈BrClF₂O₄ (405.575): C, 44.42; H, 1.99. Gefunden: C, 44.53; H, 2.08.

6-Chlor-3-(6-chlor-6,6-difluor-3-hydroxy-5-oxohexa-1,3-dienyl)-4H-chromen-4-on (16e)

Die Umsetzung von **14b** (1.00 mmol, 209 mg), **11b** (1.50 mmol, 473 mg), TMSOTf (1.00 mmol, 0.19 mL) in 10 mL CH₂Cl₂ gemäß **AAV 9** ergibt nach säulenchromatographischer Aufreinigung ([SiO₂]_x,

Heptan/Ethylacetat = 25/1 → 1/1) **16e** (146 mg, 38%) als gelben Feststoff. mp 184 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.01 (s, 1H, CH), 7.35 (d, 1H, ³J_{H,H} = 15.67 Hz, CH=CH), 7.46 (d, 1H, ³J_{H,H} = 8.88 Hz, H-8), 7.60 (d, 1H, ³J_{H,H} = 15.67 Hz, CH=CH), 7.64 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.88 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.46 Hz, H-7), 8.16 (s, 1H, CH), 8.20 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 2.46 Hz, H-5), 13.80 (br s, 1H, OH).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -66.04 (CF₂Cl).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 95.0 (CHC[O]CF₂Cl), 119.2 (C_q), 119.9 (CH), 120.0 (t, ¹J_{C,F} = 301.21 Hz, CF₂Cl), 125.0 (C_q), 125.4, 125.7 (CH), 132.2 (C_q), 133.3, 134.4 (CH), 153.7 (C_q), 158.6 (CH), 174.7, 179.2 (CO), 184.0 (t, ²J_{C,F} = 30.2, COCF₂Cl).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3095 (w), 1737 (m), 1658 (w), 1651 (w), 1633 (s), 1606 (s), 1566 (m), 1549 (w).

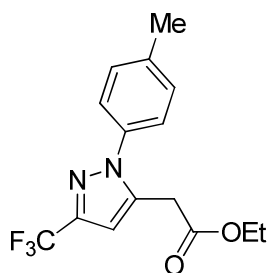
MS (EI, 70 eV): *m/z* = 362 ([M]⁺, ³⁵Cl³⁷ClF₂, 11), 360 [M]⁺, ³⁵Cl³⁵ClF₂, 17), 326 (³⁵Cl³⁷ClF₂, 10), 324 (³⁵Cl³⁵ClF₂, 23), 207 (³⁵Cl³⁷ClF₂, 67), 205 (³⁵Cl³⁵ClF₂, 100), 182 (³⁵Cl³⁷ClF₂, 18), 180 (³⁵Cl³⁵ClF₂, 55), 156 (³⁵Cl³⁷ClF₂, 13), 154 (³⁵Cl³⁷ClF₂, 38).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für C₁₅H₈³⁵Cl₂F₂O₄ (359.97718, M⁺): 359.97622 und berechnet für C₁₅H₈³⁵Cl³⁷ClF₂O₄ (361.97381, M⁺): 361.97327.

AAV 10) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der fluoralkylierten Pyrazole **20,21 und Dihydroisoxazole **21**:**

Die 1,3,5-Tricarbonylverbindung **19** (1.00 Äquiv.) wird in Essigsäure (2 mL/mmol **19**) vorgelegt und mit einer Lösung von *p*-Tolylhydrazin (1.10 Äquiv.) bzw. Hydroxylamin (1.10 Äquiv.) in Essigsäure (2 mL/mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für zwei Stunden bei 20 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wird säulenchromatografisch an Kieselgel aufgereinigt (Heptan/Ethylacetat = 100/1 → 2/1). Im Fall von regioisomeren Produkten werden diese mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/Ethylacetat = 50/1 → 10/1) isoliert.

(2-*p*-Tolyl-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-yl)essigsäureethylester (29a**)**



Nach Umsetzung von **19a** (234 mg, 1.035 mmol) mit *p*-Tolylhydrazin (184 mg, 1.163 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **20a** nach Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit (201 mg, 67%) isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.61 (s, 2H, CH_2), 4.13 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.65 (s, 1H, CH), 7.29-7.33 (m, 4H, Ar).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ = -62.5 (CF_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (CH_3), 21.1 (OCH_2CH_3), 32.1 (CH_2), 61.5 (OCH_2CH_3), 105.6 (CH), 121.2 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 268.7$ Hz, CF_3), 125.6, 126.6, 129.8, 129.9 (CH_{Ar}), 135.9, 137.4, 139.5 (C_q), 142.8 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 38.3$ Hz, F_3CC), 168.2 (CO).

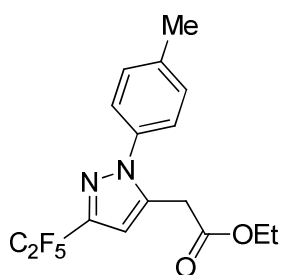
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3139 (w), 3041 (w), 2984 (w), 2932 (w), 2874 (w), 1736 (m), 1518 (m), 1485 (m), 1245 (s), 1169 (s), 1124 (s), 1093 (s), 1026 (m), 1014 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (M^+ , 100), 293 (12), 267 (10), 240 (23), 239 (99), 219 (34), 155 (12).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (13.11584, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 313.11537.

(5-Pentafluorethyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl)essigsäureethylester (20b)

Nach Umsetzung von **19b** (281 mg, 1.02 mmol) mit *p*-Tolylhydrazin (174 mg, 1.10 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurden die Verbindungen **20b**, **21b** nach Säulenchromatographie als farblose Flüssigkeit erhalten (80 mg, 29%). Verbindung **20b** konnte aus dem Isomerengemisch durch präparative Dünnschichtchromatographie isoliert werden. (68 mg, 25%)



20b, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.61 (s, 2H, CH_2), 4.14 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.68 (s, 1H, CH), 7.30-7.33 (m, 4H, Ar).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -84.4$ (CF_3), -113.0 (CF_2).

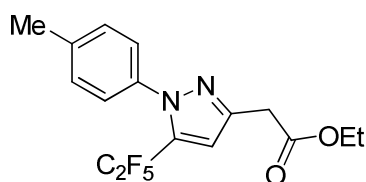
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (CH_3), 21.1 (OCH_2CH_3), 32.1 (CH_2), 61.6 (OCH_2CH_3), 106.8 (CH), 115.1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 264.1$ Hz, CF_3), 125.6, 125.7, 129.7, 129.9 (CH_{Ar}), 135.9, 137.6, 139.5 (C_q), 141.3 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 28.6$ Hz, F_2CC), 168.5 (CO).
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3140$ (w), 3041 (w), 2985 (w), 2930 (w), 2874 (w), 1738 (m), 1518 (w), 1454 (w), 1389 (w), 1370 (w), 1335 (m), 1194 (s), 1101 (s), 1030 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 362 (M^+ , 84), 343 (8), 317 (9), 290 (25), 289 (100), 219 (9), 205 (11).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ (363.11272, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 363.11272.

(3-Pentafluorethyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-5-yl)essigsäureethylester (21b)

Verbindung **30b** konnte aus dem Isomerengemisch durch präparative Dünnschichtchromatographie isoliert werden. (10 mg, 4%)



30b, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 2H, CH_2), 4.26 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.81 (s, 1H, CH), 7.29-7.32 (m, 4H, Ar).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.44$ (CF_3), -106.31 (CF_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (CH_3), 21.2 (OCH_2CH_3), 33.9 (CH_2), 61.6 (OCH_2CH_3), 109.1 (CH), 115.1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 264.1$ Hz, CF_3), 126.4, 126.5, 128.9, 129.4 (CH_{Ar}), 135.9, 137.6, 139.6 (C_q), 141.3 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 28.1$ Hz, F_2CC), 170.0 (CO).

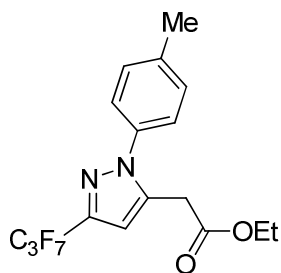
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3140 (w), 3041 (w), 2985 (w), 2930 (w), 2874 (w), 1738 (m), 1518 (w), 1454 (w), 1389 (w), 1370 (w), 1335 (m), 1194 (s), 1101 (s), 1030 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 362 (M^+ , 84), 317 (9), 290 (25), 289 (100), 205 (11).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ (363.11272, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 363.11272.

(5-Heptafluorpropyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl)essigsäureethylester (**20c**)

Nach Umsetzung von **19c** (315 mg, 0.97 mmol) mit *p*-Tolylhydrazin (174 mg, 1.00 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurden die Verbindungen **20c**, **21c** nach Säulenchromatographie als farblose Flüssigkeit (79 mg, 20%) erhalten. Das Verhältnis der Isomere **20c:21c** beträgt 3:2 und wurde aus den Intensitäten der Signale der angefertigten NMR-Spektren entnommen.



20c, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.68 (s, 2H, CH_2), 4.14 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.67 (s, 1H, CH), 7.25-7.33 (m, 4H, Ar).

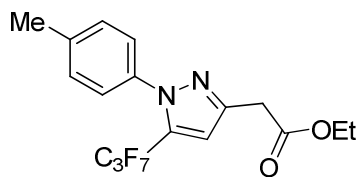
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -80.17 (CF_3), -110.07, -125.91 (CF_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (CH_3), 21.1 (OCH_2CH_3), 32.1 (CH_2), 61.6 (OCH_2CH_3), 107.1 (CH), 125.6, 126.6, 129.3, 129.9 (CH_{Ar}), 135.5, 137.1, 139.9 (C_q), 142.7 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 38.3$ Hz, F_2CC), 168.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3140 (w), 3041 (w), 2985 (w), 2932 (w), 2876 (w), 1738 (m), 1518 (w), 1454 (w), 1389 (w), 1370 (w), 1335 (m), 1194 (s), 1101 (s), 1030 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 412 (M^+ , 81), 367 (8), 339 (100), 340 (24), 205 (15).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (413.10945, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 413.11002.

(3-Heptafluorpropyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-5-yl)essigsäureethylester (21c)

21c, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 2H, CH_2), 4.23 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.82 (s, 1H, CH), 7.25-7.33 (m, 4H, Ar).

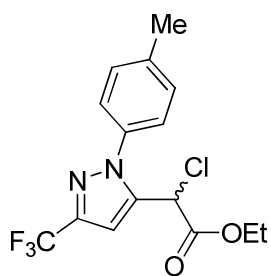
$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.09$ (CF_3), -104.10 , -125.05 (CF_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (CH_3), 21.2 (OCH_2CH_3), 34.0 (CH_2), 61.6 (OCH_2CH_3), 110.2 (CH), 125.6, 126.4, 129.2, 129.9 (CH_{Ar}), 135.6, 137.6, 139.9 (C_q), 142.7 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 38.3$ Hz, F_2CC), 170.0 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3140$ (w), 3041 (w), 2985 (w), 2932 (w), 2876 (w), 1738 (m), 1518 (w), 1454 (w), 1389 (w), 1370 (w), 1335 (m), 1194 (s), 1101 (s), 1030 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 412 (M^+ , 81), 367 (8), 339 (100), 340 (24), 205 (15).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (413.10945, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 413.11002.

2-Chlor-2-(2-*p*-tolyl-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-yl)essigsäureethylester (20d)

Nach Umsetzung von **19d** (280 mg, 1.08 mmol) mit *p*-Tolylhydrazin (174 mg, 1.10 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **19d** nach Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit (263 mg, 75%) isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 4.28 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.30 (s, 1H, CHCl), 6.93 (s, 1H, CH), 7.31-7.42 (m, 4H, Ar).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.17$ (CF_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (CH_3), 21.1 (OCH_2CH_3), 48.8 (CHCl), 62.56 (OCH_2CH_3), 105.9 (CH), 121.3 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 268.6$ Hz, CF_3), 125.7, 125.8, 129.9, 130.2 (CH_{Ar}), 135.9, 137.4, 139.5 (C_q), 142.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 38.3$ Hz, F_3CC), 168.5 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3143$ (w), 3040 (w), 2985 (w), 2930 (w), 2874 (w), 1751 (m), 1517 (m), 1484 (m), 1386 (w), 1269 (m), 1247 (m), 1216 (m), 1172 (s), 1129 (s), 1095 (m), 1014 (m).

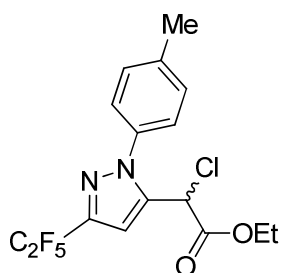
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (M^+ , ^{37}Cl , 17), 346 (M^+ , ^{35}Cl , 50), 275 (^{37}Cl , 12), 273 (^{35}Cl , 34), 239 (15), 238 (18), 237 (100).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{15}H_{15}^{37}ClF_3N_2O_2$ (349.07438, $[M+H]^+$): 349.07466.
 Berechnet für $C_{15}H_{15}^{35}ClF_3N_2O_2$ (347.07687, $[M+H]^+$): 347.07731.

Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{14}ClF_3N_2O_2$ (346.07): C, 51.96; H, 4.07; N, 8.08;
 Gefunden: C, 51.47; H, 3.77; N, 8.01.

2-Chlor-2-(5-pentafluorethyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl)essigsäureethylester (20e)

Nach Umsetzung von **19e** (300 mg, 0.97 mmol) mit *p*-Tolylhydrazin (977 mg, 1.10 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurden die Verbindungen **20e**, **21e** nach Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit erhalten. (163 mg, 42%) Verbindung **29e** konnte aus dem Isomerenmisch durch präparative Dünnschichtchromatographie isoliert werden. (127 mg, 33%)



20e, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 4.27 (m, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.31 (s, 1H, $CHCl$) 6.96 (s, 1H, CH), 7.32-7.42 (m, 4H, Ar).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ = -84.3 (CF_3), -113.0 (CF_2).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.8 (CH_3), 21.2 (OCH_2CH_3), 48.7 ($CHCl$), 63.3 (OCH_2CH_3), 107.2 (CH), 115.4 (q, $^1J_{C,F}$ = 286.3 Hz, CF_3), 125.6, 125.7, 130.2, 130.3 (CH_{Ar}), 135.1, 139.6, 140.3 (C_q), 141.8 (t, $^2J_{C,F}$ = 29.1 Hz, F_2CC), 165.9 (CO).

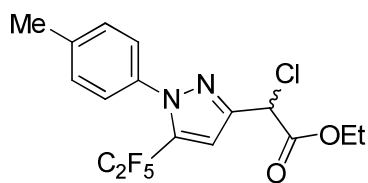
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3144 (w), 3041 (w), 2986 (w), 2931(w), 2874 (w), 1750 (m), 1517 (m), 1475 (w), 1447 (w), 1385 (w), 1335 (m), 1269 (w), 1191 (s), 1127 (s), 1103 (m), 1031 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 398 (M^+ , ^{37}Cl , 16), 396 (M^+ , ^{35}Cl , 46), 377 (6), 362 (7), 326 (4), 324 (13), 325 (13), 323 (35), 288 (19), 287 (100), 169 (9).

Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{14}ClF_5N_2O_2$ (396.07): C, 48.44; H, 3.56; N, 7.06.
 Gefunden: C, 47.77; H, 3.15; N, 6.53.

2-Chlor-2-(3-pentafluorethyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-5-yl)essigsäureethylester (**21e**)

Verbindung **21e** konnte aus dem Isomerengemisch durch präparative Dünnschichtchromatographie isoliert werden. (25 mg, 6%)



21e, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 4.26 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.51 (s, 1H, CHCl), 7.01 (s, 1H, CH), 7.29-7.33 (m, 4H, Ar).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.36$ (CF_3), -106.46 (CF_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (CH_3), 21.2 (OCH_2CH_3), 51.8 (CHCl), 62.8 (OCH_2CH_3), 107.2 (CH), 126.4, 126.4, 129.4, 129.5 (CH_{Ar}), 135.1, 139.6, 140.3 (C_q), 168.9 (CO).

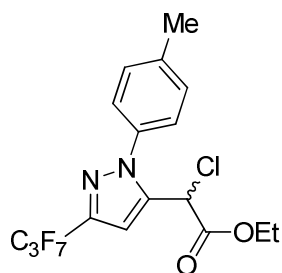
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3144$ (w), 3041 (w), 2986 (w), 2931(w), 2874 (w), 1750 (m), 1517 (m), 1475 (w), 1447 (w), 1385 (w), 1335 (m), 1269 (w), 1191 (s), 1127 (s), 1103 (m), 1031 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 398 (M^+ , ^{37}Cl , 16), 396 (M^+ , ^{35}Cl , 46), 377 (6), 362 (7), 326 (4), 324 (13), 325 (13), 323 (35), 288 (19), 287 (100), 169 (9).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_2$ (396.07): C, 48.44; H, 3.56; N, 7.06; Gefunden: C, 47.65; H, 3.17; N, 6.43.

2-Chlor-2-(5-heptafluorpropyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl)essigsäureethylester (**20f**)

Nach Umsetzung von **19f** (373 mg, 1.03 mmol) mit *p*-Tolylhydrazin (185 mg, 1.17 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurden die Verbindungen **20f**, **21f** nach Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit erhalten. (89 mg, 20%) Das Verhältnis der Isomere **20f:21f** beträgt 4:1 und wurde aus den Intensitäten der Signale der angefertigten NMR-Spektren entnommen.



20f, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 4.17 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.31 (s, 1H, CHCl), 6.95 (s, 1H, CH), 7.24-7.41 (m, 4H, Ar).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.2$ (CF_3), -110.9 , -126.8 (CF_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (CH_3), 21.2 (OCH_2CH_3), 48.8 (CHCl), 62.8 (OCH_2CH_3), 107.4 (CH), 113.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 255.6$ Hz, CF_3), 125.7, 125.8, 130.2 130.2 (CH_{Ar}), 135.1, 139.7, 140.3 (C_q), 141.8 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 29.1$ Hz, F_2CC), 165.9 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3141$ (w), 2952 (w), 2926 (w), 2854(w), 1755 (m), 1658 (w), 1537 (w), 1516 (m), 1469 (w), 1345 (m), 1267 (m), 1216 (s), 1178 (s), 1117 (s), 1070 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 448 (M^+ , ^{37}Cl , 17), 446 (M^+ , ^{35}Cl , 50), 412 (17), 374 (16), 375 (^{37}Cl , 14), 373 (^{35}Cl , 40), 367 (7), 339 (^{37}Cl , 29), 337 (^{35}Cl , 100), 338 (19), 219 (12), 218 (16).

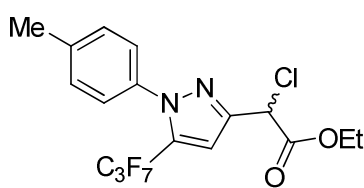
HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{37}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (449.06753, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 449.06761.

Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{35}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (447.07048, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 447.06990.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (446.07): C, 45.70; H, 3.16; N, 6.27;

Gefunden: C, 45.09; H, 2.65; N, 5.81.

2-Chlor-2-(3-heptafluorpropyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-5-yl)essigsäureethylester (**21f**)



21f, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 4.28 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.51 (s, 1H, CHCl), 7.03 (s, 1H, CH), 7.24-7.41 (m, 4H, Ar).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.15$ (CF_3), -104.20 , -124.85 (CF_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (CH_3), 21.2 (OCH_2CH_3), 51.8 (CHCl), 63.3 (OCH_2CH_3), 109.6 (CH), 113.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 255.6$ Hz, CF_3), 126.5, 126.5 129.4, 129.4 (CH_{Ar}), 135.9, 137.4, 140.3 (C_q), 141.8 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 29.1$ Hz, F_2CC), 167.1 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3141$ (w), 2952 (w), 2926 (w), 2854(w), 1755 (m), 1658 (w), 1537 (w), 1516 (m), 1469 (w), 1345 (m), 1267 (m), 1216 (s), 1178 (s), 1117 (s), 1070 (m).

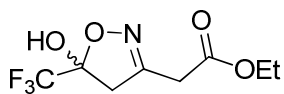
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 448 (M^+ , ^{37}Cl , 17), 446 (M^+ , ^{35}Cl , 50), 412 (17), 374 (16), 375 (^{37}Cl , 14), 373 (^{35}Cl , 40), 367 (7), 339 (^{37}Cl , 29), 337 (^{35}Cl , 100), 338 (19), 219 (12), 218 (16).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{37}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (449.06753, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 449.06761.

Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{35}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (447.07048, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 447.06990.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (446.07): C, 45.70; H, 3.16; N, 6.27;

Gefunden: C, 45.09; H, 2.65; N, 5.81.

(4,5-Dihydro-5-hydroxy-5-trifluormethylisoxazol-3-yl)essigsäureethylester (22a)

Nach Umsetzung von **19a** (230 mg, 1.02 mmol) mit Hydroxylamin (40 mg, 1.20 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **22a** nach Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit erhalten. (137 mg, 57%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.20 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.49 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.48 (s, 2H, CH_2COO), 4.19 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.60 (s, 1H, OH).

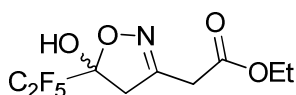
$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.0$ (CF_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.5$ (OCH_2CH_3), 32.7 (CH_2COO), 44.3 (CH_2), 62.0 (OCH_2CH_3), 103.5 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 34.3$ Hz, CCF_3), 121.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 283.7$ Hz, CF_3), 154.0 (CN), 168.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3368$ (w), 2989 (w), 2945 (w), 2914 (w), 1721 (m), 1633 (w), 1469 (w), 1448 (w), 1410 (w), 1375 (m), 1330 (m), 1171 (s), 1116 (m), 1061 (m), 1010 (m).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_4$ (242.06347, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 242.06369.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4$ (241.157): C, 39.84; H, 4.18; N, 5.81; Gefunden: C, 39.88; H, 4.38; N, 5.70.

(4,5-Dihydro-5-hydroxy-5-pentafluorethylisoxazol-3-yl)essigsäureethylester (22b)

Nach Umsetzung von **19b** (283 mg, 1.03 mmol) mit Hydroxylamin (50 mg, 1.53 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **22b** nach Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit erhalten. (161 mg, 46%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.24 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.58 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.50 (s, 2H, CH_2COO), 4.21 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.27 (s, 1H, OH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.0$ (CF_3), -123.8 (CF_2).

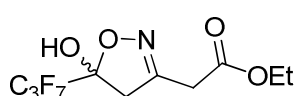
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (OCH_2CH_3), 32.8 (CH_2COO), 45.1 (CH_2), 62.0 (OCH_2CH_3), 104.7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 26.4$ Hz, CCF_2), 118.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 286.8$ Hz, CF_3), 154.0 (CN), 168.5 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3207 (w), 2989 (w), 2945 (w), 2913 (w), 1721 (m), 1633 (w), 1412 (m), 1376 (m), 1345 (m), 1345 (m), 1215 (s), 1186 (s), 1155 (s), 1117 (m), 1083 (m), 1023 (m).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_5\text{NO}_4$ (292.06028, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 292.06101.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_4$ (291.163): C, 37.12; H, 3.46; N, 4.81; Gefunden: C, 36.75; H, 4.01; N, 5.21.

(4,5-Dihydro-5-heptafluorpropyl-5-hydroxyisoxazol-3-yl)essigsäureethylester (22c)



Nach Umsetzung von **19c** (326 mg, 1.00 mmol) mit Hydroxylamin (42 mg, 1.28 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **22c** nach Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit erhalten. (175 mg, 51%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.27 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.51 (s, 2H, CH_2COO), 3.60 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.81 (s, 1H, OH), 4.22 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -81.0 (CF_3), -120.8, -123.6 (CF_2).

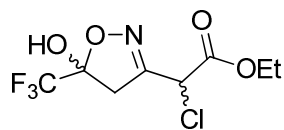
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.8 (OCH_2CH_3), 32.9 (CH_2COO), 45.4 (CH_2), 62.1 (OCH_2CH_3), 105.2 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 26.7$ Hz, CCF_2), 117.6. (q, $^1J_{\text{C,F}} = 288.2$ Hz, CF_3), 154.0 (CN), 168.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3191 (w), 2990 (w), 2947 (w), 1742 (s), 1646 (w), 1479 (w), 1450 (w), 1423 (w), 1412 (w), 1365 (w), 1343 (m), 1292 (w), 1260 (m), 1215 (s), 1194 (s), 1182 (s), 1156 (m), 1141 (m), 1118 (s), 1060 (m), 1028 (m), 1015 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 (M^+ , 2), 296 (19), 295 (40), 268 (64), 250 (16), 248 (23), 237 (15), 172 (100), 169 (16), 126 (54), 98 (27).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{NO}_4$ (342.05708, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 342.05782.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_7\text{NO}_4$ (341.169): C, 35.20; H, 3.17; N, 4.11; Gefunden: C, 35.70; H, 3.87; N, 3.97.

2-Chlor-(4,5-dihydro-5-hydroxy-5-trifluormethylisoxazol-3-yl)essigsäureethylester (22d)

Nach Umsetzung von **19d** (255 mg, 0.98 mmol) mit Hydroxylamin (45 mg, 1.38 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **22d** nach Säulenchromatographie als gelbliche

Flüssigkeit erhalten. (124 mg, 45%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.34 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.37 (dm, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.57 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.61 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 4.31 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.32 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.20 (br, 2H, OH), 5.28 (s, 1H, CHCl), 5.29 (s, 1H, CHCl).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.2, -83.0$ (CF_3).

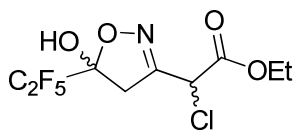
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.47, 13.49$ (OCH_2CH_3), 40.8, 40.8 (CH_2), 50.2, 50.3 (CH), 63.7, 63.8 (OCH_2CH_3), 104.2, 104.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 34.7$ Hz, CCF_3), 121.5 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 284.0$ Hz, CF_3), 154.8, 155.0 (CN), 165.6, 165.8 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3409$ (w), 2989 (w), 2947 (w), 2912 (w), 1739 (m), 1622 (w), 1470 (w), 1448 (w), 1426 (w), 1396 (w), 1339 (w), 1275 (w), 1175 (s), 1116 (m), 1062 (m), 1061 (m), 1005 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 275 (M^+ , ^{35}Cl , 3), 218 (^{37}Cl , 4), 216 (^{35}Cl , 15), 208 (^{37}Cl , 10), 206 (^{35}Cl , 31), 205 (^{37}Cl , 23), 203 (^{35}Cl , 70), 202 (79), 187 (10), 185 (30), 184 (14), 182 (18), 138 (6), 136 (18), 134 (28), 121 (25).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}^{37}\text{ClF}_3\text{NO}_4$ (278.02183, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 278.02138. Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}^{35}\text{ClF}_3\text{NO}_4$ (276.02450, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 276.02494.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_4$ (275.599): C, 34.86; H, 3.29; N, 5.08; Gefunden: C, 35.41; H, 3.30; N, 4.99.

2-Chlor-(4,5-dihydro-5-hydroxy-5-pentafluorethylisoxazol-3-yl)essigsäureethylester (**22e**)

Nach Umsetzung von **19e** (318 mg, 1.03 mmol) mit Hydroxylamin (35 mg, 1.07 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **22e** nach

Säulenchromatographie als farblose Flüssigkeit erhalten. (101 mg, 31%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.34 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.37 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.64 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.69 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 4.31 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.32 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.29 (s, 1H, CHCl), 5.30 (s, 1H, CHCl), 7.30 (br, 2H, OH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -79.9, -80.0$ (CF_3), -123.2 (CF_2).

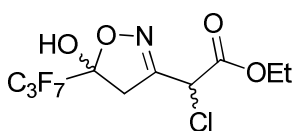
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.5, 13.6$ (OCH_2CH_3), 41.6, 41.7 (CH_2), 50.2, 50.2 (CHCl), 63.8, 63.9 (OCH_2CH_3), 105.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 25.6$ Hz, CCF_2), 121.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 286.8$ Hz, CF_3), 155.0, 155.3 (CN), 165.5, 165.9 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3340$ (w), 2990 (w), 2912 (w), 2880 (w), 1739 (m), 1625 (w), 1470 (w), 1448 (w), 1424 (w), 1397 (w), 1374 (w), 1345 (m), 1219 (s), 1183 (s), 1159 (s), 1115 (m), 1085 (s), 1058 (m), 1017 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 325 (M^+ , ^{35}Cl , 3), 266 (14), 264 (16), 255 (^{37}Cl , 24), 253 (^{35}Cl , 74), 252 (78), 236 (^{37}Cl , 6), 234 (^{35}Cl , 19), 232 (29), 208 (16), 206 (45), 178 (15), 171 (18), 134 (25), 119 (48), 88 (63).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}^{37}\text{ClF}_5\text{NO}_4$ (328.01867, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 328.01879.
Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}^{35}\text{ClF}_5\text{NO}_4$ (326.02130, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 326.02217.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClF}_5\text{NO}_4$ (325.605): C, 33.20; H, 2.79; N, 4.30; Gefunden: C, 33.27; H, 3.00; N, 4.29.

2-Chlor-(5-hydroxy-5-heptafluorpropyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)essigsäureethylester (22f)

Nach Umsetzung von **19f** (350 mg, 0.97 mmol) mit Hydroxylamin (30 mg, 0.92 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **22f** nach

Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit erhalten. (92 mg, 26%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.35 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.39 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.67 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 3.68 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta$), 4.32 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.44 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.29 (s, 1H, CHCl), 5.30 (s, 1H, CHCl), 5.55 (br, 2H, OH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.5$, -80.9 (CF_3), -119.8 , -121.0 , -124.3 , -124.6 (CF_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$, 13.6 (OCH_2CH_3), 41.8 , 41.9 (CH_2), 50.2 (CHCl), 63.8 , 63.9 (OCH_2CH_3), 105.9 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 26.7$ Hz, CCF_2), 117.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 287.9$ Hz, CF_3), 155.0 , 155.3 (CN), 165.5 , 165.9 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3406$ (w), 2990 (w), 2947 (w), 2913 (w), 1740 (m), 1620 (w), 1469 (w), 1449 (w), 1424 (w), 1397 (w), 1374 (m), 1348 (m), 1215 (s), 1180 (s), 1121 (s), 1061 (m), 1014 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 375 (M^+ , ^{35}Cl , 4), 314 (22), 305 (^{37}Cl , 30), 303 (^{35}Cl , 95), 302 (93), 287 (^{37}Cl , 11), 285 (^{35}Cl , 35), 282 (52), 250 (20); 208 (^{37}Cl , 21), 206 (^{35}Cl , 60), 169 (40), 132 (25).

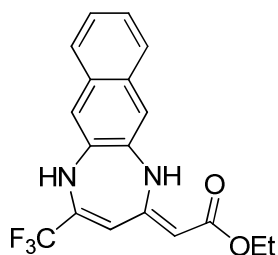
HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9^{37}\text{ClF}_7\text{NO}_4$ (377.00733, M^+): 377.00629. Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{35}\text{ClF}_7\text{NO}_4$ (375.01028, M^+): 375.009297.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClF}_7\text{NO}_4$ (375.611): C, 31.97; H, 2.66; N, 3.73; Gefunden: C, 32.33; H, 2.30; N, 3.48.

AAV 11) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Perfluoralkyl-1*H*-naphtho[2,3-*b*][1,4]diazepine **23 und der 2*H*-Benzo[*b*][1,4]thiazine **24**:**

Eine Lösung des 3,5-Dioxoesters **19** (1.00 Äquiv.) in Essigsäure (3 mL/mmol **19**) versetzt man dem 2,3-Diaminonaphthalin (1.10 Äquiv.) bzw. 2-Aminothiophenol (1.10 Äquiv.). Nach Erhitzen der Lösung auf 80 °C für 4 h wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und die Lösung mit Natriumcarbonat neutralisiert. Die wässrige Phase extrahiert man dreimal mit je 30 mL Ethylacetat. Anschließend trocknet man die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat und entfernt nach Filtration das Lösungsmittel im Vakuum. Der verbleibende Rückstand wird mittels Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 100/1 → 25/1) aufgereinigt.

(4-Trifluormethyl-1*H*-naphtho[2,3-*b*][1,5]diazepin-2-yliden)essigsäureethylester (23a**)**



Nach Umsetzung von **19a** (232 mg, 1.03 mmol) mit 2,3-Diaminonaphthalin (238 mg, 1.49 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 11** wurde Verbindung **23a** nach Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten (161 mg, 46%). mp 124-126 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.23 (m, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4.14 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.06 (s, 1H, CHCOO) 5.38 (t, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, CH), 7.23–7.69 (m, 6H, Ar), 9.02 (br d, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, NH), 10.53 (br d, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, NH).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ = -70.7 (CF₃).

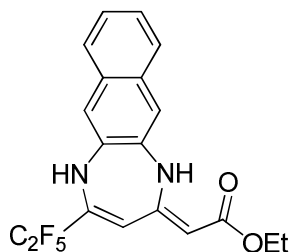
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.5 (OCH₂CH₃), 59.3 (OCH₂CH₃), 92.1 (CHCOO), 97.3 (q, ³J = 5.0 Hz, CH), 116.9, 117.5 (CH_{Ar}), 121.1 (q, ¹J_{C,F} = 276 Hz, CF₃), 125.4, 125.5, 126.5, 126.5 (CH_{Ar}), 129.8, 130.7, 131.2, 133.0 (C_q), 134.6 (q, ²J_{C,F} = 31.4 Hz, CCF₃), 153.1 (CN), 170 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3432 (w), 3241 (w), 3181 (w), 3055 (w), 3005 (w), 2983 (w), 2962 (w), 2940 (w), 2898 (w), 1738 (w), 1656 (m), 1613 (s), 1505 (m), 1484 (m), 1460 (m), 1444 (m), 1422 (m), 1366 (m), 1321 (m), 1299 (m), 1210 (m), 1194 (m), 1165 (s), 1153 (s), 1111 (s), 1054 (m), 1034 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 348 (M⁺, 52), 303 (22), 302 (100), 274 (14), 236 (7), 206 (10), 205 (41), 179 (8), 152 (7), 151 (6).

Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$ (348.11): C, 62.07; H, 4.34; N, 8.04; Gefunden: C, 61.55; H, 3.94; N, 7.63.

(4-Pentafluorethyl-1*H*-naphtho-[2,3-*b*][1,5]diazepin-2-yliden)essigsäureethylester (**23b**)



Nach Umsetzung von **19b** (368 mg, 1.02 mmol) mit 2,3-Diaminonaphthalin (230 mg, 1.46 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 11** wurde Verbindung **23b** nach Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten (68 mg, 34%). mp 136-138 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHCl_3): δ = 1.32 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.22 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.87 (s, 1H, CHCOO), 5.14 (s, 1H, CH), 5.92 (s, 1H, NH), 7.00 (s, 1H, Ar), 7.19 (s, 1H, Ar), 7.26–7.32 (m, 2H, Ar), 7.51–7.57 (m, 2H, Ar), 10.64 (s, 1H, NH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ = –83.9 (CF_3), –121.3 (CF_2).

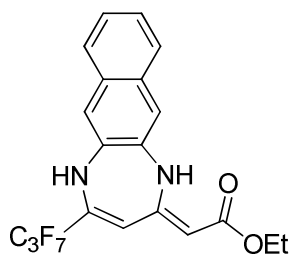
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.4 (OCH_2CH_3), 59.5 (br, OCH_2CH_3), 93.1 (CHCOO), 102.0 (t, $^3J_{\text{C,F}} = 6.0$ Hz, CH), 116.6, 117.7, 125.4, 125.6, 126.1, 126.4 (CH_{Ar}), 129.9, 131.1, 131.2, 132.4 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 133.1 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 23.0$ Hz, CCF_2), 152.1 (CN), 170.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3301 (w), 3201 (w), 3054 (w), 2978 (w), 2937 (w), 1659 (m), 1614 (s), 1506 (m), 1485 (m), 1415 (m), 1366 (m), 1347 (w), 1326 (m), 1288 (s), 1254 (m), 1240 (m), 1189 (s), 1157 (s), 1084 (s), 1043 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 398 (M^+ , 56), 353 (24), 352 (100), 286 (8), 255 (7), 216 (5), 206 (13), 205 (53).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{19}H_{16}F_5N_2O_2$ (399.11265, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 399.11294.

Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{15}F_5N_2O_2$ (398.312): C, 57.29; H, 3.79; N, 7.03; Gefunden: C, 56.84; H, 3.39; N, 6.54.

(4-Heptafluorpropyl-1H-naphtho[2,3-b][1,5]diazepin-2-yliden)essigsäureethylester (23c)

Nach Umsetzung von **19c** (340 mg, 1.04 mmol) mit 2,3-Diaminonaphthalin (240 mg, 1.51 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 10** wurde Verbindung **23c** nach Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten (159 mg, 36%). mp 143-146 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.23 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.15 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.11 (s, 1H, CHCOO), 5.38 (t, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, CH), 7.27–7.63 (m, 6H, Ar), 8.70 (br s, 1H, NH), 10.52 (br d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, NH),

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6): δ = -79.4, -79.8 (CF_3), -115.0, -115.3, -125.0, -125.8 (CF_2).

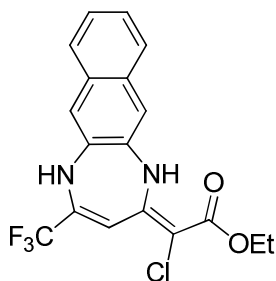
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.2 (OCH_2CH_3), 59.0 (OCH_2CH_3), 92.3 (CHCOO), 100.9 (m, CH), 116.8, 118.0, 125.4, 125.6, 126.6, 126.7 (CH_{Ar}), 129.6, 130.5, 131.6, 133.4 (C_q), 153.0 (CN), 169.7 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3430 (w), 3195 (w), 3116 (w), 3053 (w), 2982 (w), 2929 (w), 2903 (w), 1659 (m), 1614 (s), 1504 (m), 1484 (w), 1471 (w), 1434 (w), 1409 (w), 1342 (m), 1323 (w), 1288 (m), 1276 (m), 1261 (m), 1227 (s), 1202 (s), 1158 (s), 1145 (s), 1105 (s), 1067 (m), 1043 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 448 (M^+ , 68), 403 (27), 402 (100), 376 (8), 255 (7), 206 (11), 205 (55).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$: (448.10163, M^+): 448.10163.

Chlor-(4-trifluormethyl-1*H*-naphtho[2,3-*b*][1,5]diazepin-2-yliden)essigsäureethylester
(23d)



Nach Umsetzung von **19d** (265 mg, 1.02 mmol) mit 2,3-Diaminonaphthalin (240 mg, 1.52 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 11** wurde Verbindung **23d** nach Säulenchromatographie als gelbliche Flüssigkeit erhalten (85 mg, 22%). mp 129-130 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-*d*6): δ = 1.29 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.26 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.92 (t, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, CH), 7.23-7.71 (m, 6H, Ar), 9.43 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, NH), 10.54 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, NH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO-*d*6): δ = -68.5, -68.7 (CF_3).

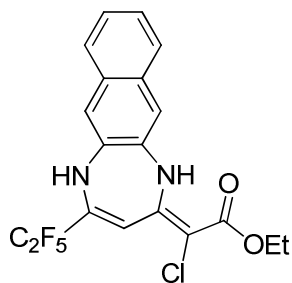
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*6): δ = 14.1 (OCH_2CH_3), 61.2 (OCH_2CH_3), 92.5 (CH), 95.8 (CCl), 116.6, 117.8, 117.9 (CH_{Ar}), 120.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277$ Hz, CF_3), 125.5, 125.6, 126.4 (CH_{Ar}), 129.8, 130.8, 131.6, 133.5 (C_q), 137.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 31.4$ Hz, CCF_3), 150.8 (CN), 166.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3218 (w), 3153 (w), 2985 (w), 2960 (w), 2905 (w), 1647 (m), 1628 (w), 1601 (s), 1565 (w), 1500 (w), 1474 (w), 1457 (w), 1423 (w), 1365 (m), 1329 (w), 1315 (w), 1295 (m), 1254 (s), 1240 (s), 1207 (m), 1176 (s), 1159 (s), 1125 (s), 1059 (s), 1020 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 384 (M^+ , ^{37}Cl , 26), 382 (M^+ , ^{35}Cl , 82), 348 (47), 339 (^{37}Cl , 6), 337 (^{35}Cl , 17), 338 (^{37}Cl , 24), 336 (^{35}Cl , 74), 303 (28), 302 (100), 276 (12), 274 (31), 273 (71), 239 (15), 236 (15), 205 (47), 152 (19).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (382.06904, M^+): 382.06881.

Chlor-(4-pentafluorethyl-1*H*-naphtho-[2,3-*b*][1,5]diazepin-2-yliden)essigsäureethylester (**23e**)



Nach Umsetzung von **19e** (370 mg, 1.03 mmol) mit 2,3-Diaminonaphthalin (237 mg, 1.50 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 11** wurde Verbindung **23e** nach Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten (170 mg, 85%). mp 133-135 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.32 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.97 (s, 1H, NH), 6.18 (t, $^4J_{\text{CH,NH}} = 2.0$ Hz, 1H, CH), 7.01 (s, 1H, Ar), 7.20 (s, 1H, Ar), 7.31 (m, 2H, Ar), 7.51-7.61 (m, 2H, Ar), 11.14 (s, 1H, NH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.7$ (CF_3), -121.0 (CF_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (OCH_2CH_3), 61.6 (OCH_2CH_3), 97.9 (C(Cl)), 99.4 (m, CH), 116.7, 118.7, 125.5, 125.9, 126.1, 126.5 (CH_{Ar}), 130.2, 131.4, 131.9, 133.8 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}$) 135.8 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 26.2$ Hz, CCF_2), 149.7 (CN), 167.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3429$ (w), 3151 (w), 3048 (w), 3003 (w), 2984 (w), 2939 (w), 1645 (m), 1603 (s), 1565 (m), 1498 (m), 1460 (m), 1443 (m), 1427 (m), 1388 (w), 1368 (m), 1329 (m), 1254 (s), 1237 (m), 1190 (s), 1162 (s), 1136 (s), 1084 (s), 1055 (s), 1018 (s).

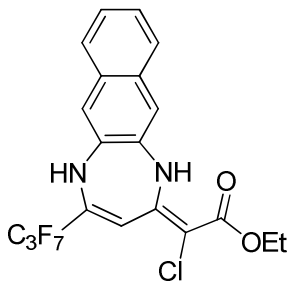
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 434 (M^+ , ^{37}Cl , 26), 432 (M^+ , ^{35}Cl , 72), 398 (7), 389 (9), 387 (27), 388 (36), 386 (100), 362 (5), 360 (15), 353 (16), 352 (25), 324 (22), 323 (74), 311 (18), 286 (20), 255 (27), 254 (54), 241 (29), 240 (19), 239 (64), 219(5), 217 (12).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{13}^{37}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_2$ (433.05684, $[\text{M-H}]^+$): 433.05672.

Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{13}^{35}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_2$ (431.05912, $[\text{M-H}]^+$): 431.05951.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_2$ (432.770): C, 52.73; H, 3.26; N, 6.47; Gefunden: C, 53.08; H, 3.08; N, 6.26.

Chlor-(4-heptafluorpropyl-1H-naphtho[2,3-b][1,5]diazepin-2-yliden)essigsäureethylester (**23f**)



Nach Umsetzung von **19f** (354 mg, 1.02 mmol) mit 2,3-Diaminonaphthalin (245 mg, 1.55 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 11** wurde Verbindung **23f** nach Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten (282 mg, 58%). mp 148-151 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.29 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.27 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.87 (t, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1H, CH), 7.28–7.74 (m, 6H, Ar), 8.82 (br s, 1H, NH), 10.94 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, NH)

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6): δ = -79.7 (CF_3), -115.4, -125.9 (CF_2).

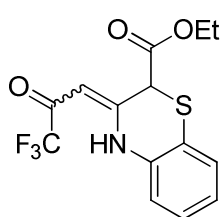
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.1 (OCH_2CH_3), 61.3 (OCH_2CH_3), 96.0 (CH), 96.3 (CCl), 118.1, 118.5, 125.6, 125.7, 126.5, 126.6 (CH_{Ar}), 129.9, 130.9, 132.1, 134.2 (C_q), 150.8 (CN), 166.6 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3427 (w), 3152 (w), 3053 (w), 2984 (w), 2963 (w), 2931 (w), 2905 (w), 1644 (m), 1603 (s), 1566(w), 1515 (m), 1504 (m), 1474 (w), 1461 (m), 1427 (w), 1398 (w), 1360 (m), 1342 (m), 1319 (w), 1257 (s), 1224 (s), 1180 (s), 1152 (s), 1108 (s), 1056 (m), 1023 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 484 (M^+ , ^{37}Cl , 20), 482 (M^+ , ^{35}Cl , 60), 483 (13), 449 (11), 448 (53), 438 (^{37}Cl , 15), 436 (^{35}Cl , 46), 437 (12), 403 (27), 402 (100), 373 (18), 255 (13), 254 (19), 239 (16), 206 (12), 205 (50).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{15}^{35}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_2$ (482.06265, M^+): 482.06274.

3,4-Dihydro-3-(2-oxo-3,3,3-trifluorpropyliden)-2H-benzo[*b*][1,4]thiazin-2-carbonsäure-ethylester (**24a**)



Nach Umsetzung von **19d** (268 mg, 1.03 mmol) mit 2-Aminothiophenol (190 mg, 1.52 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 11** wurde Verbindung **24a** nach Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten (184 mg, 53%). mp 96-99 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.03 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.08 (s, 1H, CHCOO), 5.49 (s, 1H, CH), 6.97–7.20 (m, 4H, Ar), 12.57 (s, 1H, NH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -76.9$ (CF_3).

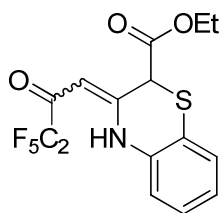
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.5$ (OCH_2CH_3), 43.1 (CHCOO), 62.6 (OCH_2CH_3), 90.0 (CH), 116.7 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 288.2$ Hz, CF_3), 118.6 (C_q), 118.7, 125.4, 127.8, 128.2 (CH_{Ar}), 133.9, 153.6 (C_q), 166.4 (COO), 178.9 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 34.2$ Hz, CCF_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2993$ (w), 2968 (w), 2910 (w), 1736 (s), 1697 (w), 1627 (m), 1595 (s), 1563 (s), 1477 (m), 1453 (w), 1443 (w), 1390 (w), 1364 (m), 1337 (m), 1288 (m), 1240 (s), 1185 (s), 1138 (s), 1103 (s), 1077 (s), 1036 (m), 1020 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 331 (M^+ , 100), 285 (10), 258 (42), 189 (22), 161 (40), 160 (18), 206 (31), 205 (23), 203 (70), 202 (79), 185 (30), 134 (28), 121 (25).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ (332.05628, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 332.05673.

3,4-Dihydro-3-(2-oxo-3,3,4,4,4-pentafluorbutyliden)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-carbonsäureethylester (**24b**)



Nach Umsetzung von **19e** (260 g, 1.00 mmol) mit 2-Aminothiophenol (190 mg, 1.52 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 11** wurde Verbindung **24b** nach Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten (97 mg,

26%). mp 103-105 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.13 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.16 (s, 1H, CHCOO), 5.63 (s, 1H, CH), 6.98-7.27 (m, 4H, Ar), 12.77 (s, 1H, NH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ = -82.3 (CF_3), -123.2 (CF_2).

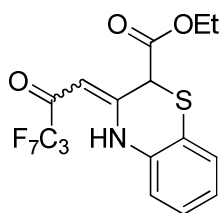
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.7 (OCH_2CH_3), 43.4 (CHCOO), 62.8 (OCH_2CH_3), 91.6 (CH), 118.8 (C_q), 119.0, 125.7, 126.0, 126.3 (CH_{Ar}), 134.0, 153.3 (C_q), 166.4 (COO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2961 (w), 1731 (m), 1623 (m), 1591 (m), 1557 (s), 1476 (m), 1445 (w), 1366 (w), 1337 (m), 1260 (m), 1214 (s), 1174 (s), 1121 (s), 1066 (s), 1023 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 381 (M^+ , 100), 335 (11), 309 (8), 308 (36), 189 (35), 188 (19), 162 (14), 161 (52), 160 (18), 117 (12).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{NO}_3\text{S}$ (382.05308, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 382.05318.

3,4-dihydro-3-(3,3,4,4,5,5,5-heptafluor-2-oxopentyliden)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-carbonsäureethylester (**24c**)



Nach Umsetzung von **19f** (264 mg, 1.01 mmol) mit 2-Aminothiophenol (182 mg, 1.45 mmol) in Essigsäure (4 mL) nach Vorschrift **AAV 11** wurde Verbindung **24c** nach Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten (127 mg, 31%). mp 114-116 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.10 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.16 (s, 1H, CHCOO), 5.61 (s, 1H, CH), 6.97–7.27 (m, 4H, Ar), 12.77 (s, 1H, NH).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.5$ (CF_3), -121.0 , -126.7 (CF_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (OCH_2CH_3), 43.3 (CHCOO), 62.8 (OCH_2CH_3), 91.2 (CH), 118.4 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 286.4$ Hz, CF_3), 118.8 (C_q), 119.0, 125.7, 128.0, 128.3 (CH_{Ar}), 134.0, 153.4 (C_q), 166.4 (COO), 180.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 24.9$ Hz, CCF_2).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2987$ (w), 2970 (w), 1734 (m), 1625 (m), 1591 (m), 1557 (s), 1516 (w), 1475 (m), 1446 (w), 1393 (w), 1338 (m), 1277 (m), 1260 (m), 1213 (s), 1172 (s), 1121 (s), 1065 (m), 1022 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 431 (M^+ , 100), 385 (11), 358 (32), 189 (36), 188 (21), 162 (13), 161 (50), 160 (16), 117 (10).

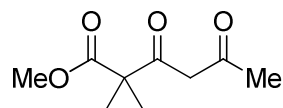
HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{NO}_3\text{S}$ (432.04989, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 432.04962.

4.1.2.5 Synthese cyclopropanierter und permethylierter Triketide und deren Folgechemie

AAV 12) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der monocyclopropylsubstituierten 1,3,5-Tricarbonylverbindungen 26:

Eine Suspension von NaOMe (2.0 Äquiv.) in *MtBE* (0.75 mL/mmol **25**) versetzt man mit Dimethylcyclopropandicarboxylat (1.0 Äquiv.) und erhitzt auf 50 °C. Nach 10 min gibt man unter heftigem Rühren über einen Zeitraum von 30 min langsam das Keton **25a-f** (1.0 Äquiv.) oder den Ester **25g** (1.0 Äquiv.) hinzu. Nach 5 h bei 50 °C rührt man weitere 12 h bei 20 °C. Nach Neutralisation mit 10%iger HCl-Lösung bei 0 °C und Zugabe von gesätt. NaCl-Lösung trennt man die organische Phase ab und wäscht sie mit destilliertem Wasser. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat = 100/1 → 20/1) aufgereinigt. Man erhält die Produkte **26a-g**.

1-(3-Oxobutanoyl)cyclopropancarbonsäuremethylester (26a)



Aus der Reaktion von Dimethylcyclopropandicarboxylat (50.00 mmol, 6.90 mL), Aceton (**25a**) (60.00 mmol, 4.40 mL), NaOMe (100.00 mmol, 5.402 g) in 37 mL *MtBE* gemäß **AAV 12** geht Verbindung **26a** (5.416 g, 58 %) nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 100/1 → 15/1) als hellgelbes Öl hervor. keto : enol = 1 : 2.

Enol: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.52 (s, 4H, CH₂CH₂), 2.04 (s, 3H, CH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 6.10 (s, 1H, CH), 15.42 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 18.8 (CH₂CH₂), 23.5 (CH₃), 31.2 (C_q), 52.2 (OCH₃), 99.8 (CH), 171.1 (COOCH₃), 186.2 (COH), 192.5 (CO).

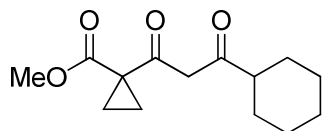
Keto: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.59 (s, 4H, CH₂CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.4 (CH₂CH₂), 30.4 (CH₃), 34.4 (C_q), 52.1 (OCH₃), 57.2 (CH₂), 171.1 (COOCH₃), 199.6 (CO), 202.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3116 (w), 3011 (w), 2956 (m), 2848 (w), 1723 (s), 1692 (w), 1605 (s).
MS (EI, 70 eV): m/z = 184 (M^+ , 30), 156 (57), 127 (88), 85 (71), 43 (100).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184.189): C, 58.69; H, 6.57. Gefunden: C, 58.32; H, 6.34.

1-(3-Cyclohexyl-3-oxopropanoyl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**26b**)



Aus der Reaktion von Dimethylcyclopropanedicarboxylat (10.00 mmol, 1.40 mL), Cyclohexylmethylketon (**25b**) (10.00 mmol, 1.262 g), NaOMe (20.00 mmol, 1.080 g) in 8 mL MtBE gemäß **AAV 12** geht Verbindung **26b** (1.008 g, 40 %) nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 30/1 \rightarrow 15/1) als farblose Flüssigkeit hervor.
keto : enol = 1 : 3.

Enol: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.23-1.89 (m, 14H, CH_2), 2.14-2.21 (m, 1H, CHCH_2), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 6.13 (s, 1H, $\text{C}[\text{O}]\text{CH}$), 15.56 (s, 1H, OH).

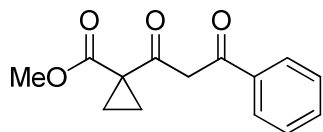
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 18.9, 25.7, 29.7 (CH_2), 31.3 (C_q), 45.4 (CH), 52.2 (OCH_3), 97.4 (CH), 171.3 (COOCH_3), 192.8, 193.1 (CO).

Keto: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.23-1.89 (m, 14H, CH_2), 2.45-2.71 (m, 1H, CHCH_2), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 2H, $\text{C}[\text{O}]\text{CH}_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 21.5, 25.5, 28.2 (CH_2), 34.5 (C_q), 51.0 (CH), 52.1 (OCH_3), 54.5 (CH_2), 171.4 (COOCH_3), 200.4, 208.0 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3013 (w), 2929 (s), 2854 (m), 2668 (w), 1717 (s), 1693 (w), 1592 (s).
MS (EI, 70 eV): m/z = 252 (M^+ , 6), 169 (93), 127 (100), 83 (36), 69 (24).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (252.306): C, 66.65; H, 7.99. Gefunden: C, 66.76; H, 8.06.

1-(3-Oxo-3-phenylpropanoyl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**26c**)

Aus der Reaktion von Dimethylcyclopropanedicarboxylat (20.00 mmol, 2.76 mL), Acetophenon (**25c**) (20.00 mmol, 2.30 mL), NaOMe (40.00 mmol, 2.161 g) in 15 mL *MtBE* gemäß **AAV 12** geht Verbindung **26c** (2.488 g, 51 %) nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 100/1 → 25/1) als gelbe Flüssigkeit hervor. keto : enol = 1 : 5.

Enol: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.59-1.69 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.90 (s, 1H, C[O]CH), 7.42-7.59 (m, 3H, Ph), 7.88-7.96 (m, 2H, Ph), 16.04 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 19.4 (CH₂CH₂), 31.8 (C_q), 52.3 (OCH₃), 96.6 (C[O]CH), 126.9, 128.6, 132.1 (CH_{Ph}), 134.2 (C_{q,Ar}), 171.3 (COOCH₃), 179.4 (COH), 194.1 (CO).

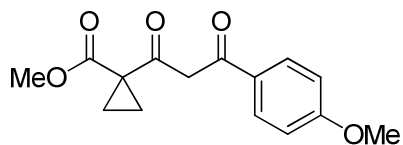
Keto: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.59-1.69 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.62 (s, 4H, OCH₃), 4.62 (s, 2H, C[O]CH₂), 7.42-7.59 (m, 3H, Ph), 7.88-7.96 (m, 2H, Ph).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.7 (CH₂CH₂), 34.6 (C_q), 52.2 (OCH₃), 52.8 (C[O]CH₂), 128.3, 128.7, 133.5 (CH_{Ph}), 136.4 (C_{q,Ar}), 171.3 (COOCH₃), 194.7, 200.2 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3151 (w), 3062 (w), 3021 (w), 2953 (m), 2845 (w), 1724 (s), 1683 (w), 1598 (s), 1565 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 246 (M⁺, 29), 147 (42), 105 (100), 77 (45), 69 (33).

Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₁₄O₄ (246.259): C, 68.28; H, 5.73. Gefunden: C, 68.29; H, 5.68.

1-(3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxopropanoyl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**26d**)

Aus der Reaktion von Dimethylcyclopropanedicarboxylat (25.00 mmol, 3.45 mL), (*p*-Methoxyphenyl)methylketon (**25d**) (25.00 mmol, 3.754 g), NaOMe (50.00 mmol, 2.701 g) in 19 mL MfBE gemäß **AAV 12** geht Verbindung **26d** (3.307 g, 48 %) nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 50/1 → 5/1) sowie präparativer DC ((SiO₂)_x, Heptan/Ethylacetat = 100/1 → 8/1) als hellgelbes Öl hervor. keto : enol = 1 : 5.

Enol: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.59-1.66 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.75 (s, 3H, ArOCH₃), 3.87 (s, 3H, COOCH₃), 6.81 (s, 1H, C[O]CH), 6.93-6.96 (m, 2H, Ph), 7.86-7.94 (m, 2H, Ph), 16.27 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 19.0 (CH₂CH₂), 31.4 (C_q), 52.2, 55.3 (OCH₃), 95.5 (C[O]CH), 113.9 (CH_{Ph}), 126.7 (C_{q,Ar}), 129.0 (CH_{Ph}), 163.0 (C_q-OCH₃), 171.4 (COOCH₃), 180.4, 192.2 (CO).

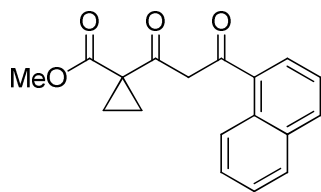
Keto: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.59-1.66 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.63 (s, 3H, ArOCH₃), 3.87 (s, 3H, COOCH₃), 4.57 (s, 2H, C[O]CH₂), 6.93-6.96 (m, 2H, Ph), 7.86-7.94 (m, 2H, Ph).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.4 (CH₂CH₂), 34.6 (C_q), 52.1 (OCH₃), 52.5 (C[O]CH₂), 55.4 (OCH₃), 113.8 (CH_{Ph}), 129.4 (C_{q,Ar}), 130.6 (CH_{Ph}), 163.8 (C_q-OCH₃), 171.3 (COOCH₃), 193.1, 200.3 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3005 (w), 2953 (m), 2840 (m), 1723 (s), 1672 (m), 1599 (s), 1563 (m), 1507 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 276 (M⁺, 15), 248 (11), 177 (12), 135 (100), 77 (11).

Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₆O₅ (276.285): C, 65.21; H, 5.84. Gefunden: C, 65.53; H, 6.01.

1-(3-(1-Naphthyl)-3-oxopropanoyl)cyclopropancarbonsäuremethylester (26e)

Aus der Reaktion von Dimethylcyclopropanedicarboxylat (20.00 mmol, 2.76 mL), 1-Naphthylmethylketon (**25e**) (20.00 mmol, 3.404 g), NaOMe (40.00 mmol, 2.161 g) in 15 mL MfBE gemäß **AAV 12** geht Verbindung **26e** (1.667 g,

32 %) nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 100/1 \rightarrow 25/1) als hellgelber Feststoff hervor. mp 67-69 °C. keto : enol = 1 : 5.

Enol: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.62-1.73 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 6.68 (s, 1H, $\text{C}[\text{O}]\text{CH}$), 7.48-7.60 (m, 3H, Ar), 7.75-7.97 (m, 3H, Ar), 8.46-8.49 (m, 1H, Ar), 16.07 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 19.4 (CH_2CH_2), 31.8 (C_q), 52.4 (OCH_3), 101.8 ($\text{C}[\text{O}]\text{CH}$), 124.8, 125.5, 126.3, 127.1, 127.2, 128.6 (CH_{Ar}), 130.2 (C_q), 131.6 (CH_{Ar}), 133.4 (C_q), 133.8 (C_q), 171.1 (COOCH_3), 183.1 (COH), 193.6 (CO).

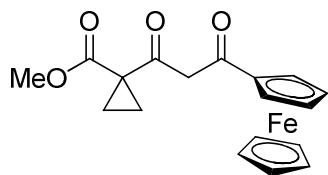
Keto: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.62-1.73 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.74 (s, 2H, $\text{C}[\text{O}]\text{CH}_2$), 7.48-7.60 (m, 3H, Ar), 7.75-7.97 (m, 3H, Ar), 8.46-8.49 (m, 1H, Ar).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 21.8 (CH_2CH_2), 34.6 (C_q), 52.2 (OCH_3), 55.9 ($\text{C}[\text{O}]\text{CH}_2$), 124.3, 125.8, 126.5, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6 (CH_{Ar}), 130.2, 134.0, 134.6 (C_q), 171.4 (COOCH_3), 197.8, 200.2 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3048 (w), 3012 (w), 2951 (w), 2844 (w), 1723 (s), 1675 (w), 1598 (w), 1567 (s), 1508 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 296 (M^+ , 21), 197 (20), 168 (22), 155 (100), 127 (64).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (296.317): C, 72.96; H, 5.44. Gefunden: C, 73.01; H, 5.44.

1-(3- η^5 -Ferrocenyl-3-oxopropanoyl)cyclopropanocarbonsäuremethylester (**26f**)

Aus der Reaktion von Dimethylcyclopropanedicarboxylat (10.00 mmol, 1.38 mL), Acetylferrocen (**25f**) (10.00 mmol, 2.281 g), NaOMe (20.00 mmol, 1.081 g) in 8 mL MtBE gemäß **AAV 12** geht Verbindung **26f** (1.824 g, 52 %) nach

Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 100/1 → 25/1) als dunkelrotes Öl hervor. keto : enol = 3 : 5.

Enol: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.58-1.64 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.19 (s, 5H, CH), 4.49-4.50 (m, 2H, CH_{Cp}), 4.79-4.80 (m, 2H, CH_{Cp}), 6.39 (s, 1H, C[O]CH), 16.06 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 18.6 (CH₂), 30.5 (C_q), 52.2 (OCH₃), 68.5, 70.0, 70.3 (CH_{Cp}), 78.6 (C_q), 96.8 (C[O]CH), 171.4 (COOCH₃), 187.6, 200.1 (CO).

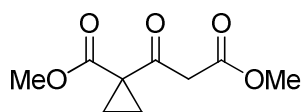
Keto: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.58-1.64 (m, 4H, CH₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (s, 5H, CH), 4.40 (s, 2H, C[O]CH₂), 4.52-4.53 (m, 2H, CH_{Cp}), 4.76-4.78 (m, 2H, CH_{Cp}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.0 (CH₂), 34.9 (C_q), 52.1 (OCH₃), 53.4 (C[O]CH₂), 69.5, 71.9, 72.6 (CH_{Cp}), 77.2 (C_q), 170.1 (COOCH₃), 188.8, 198.1 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3100 (w), 3014 (w), 2953 (w), 1725 (s), 1661 (m), 1651 (m), 1520 (s), 1504 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 253 ([M-H]⁺, 3), 228 (100), 185 (56), 129 (28), 56 (17).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₁₈H₁₉FeO₄ (355.0627, [M+H]⁺): 355.0627.

1-(3-Methoxy-3-oxopropanoyl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**26g**)

Aus der Reaktion von Dimethylcyclopropandicarboxylat (25.00 mmol, 3.45 mL), Methylacetat (**25g**) (25.00 mmol, 2.203 g), NaOMe (50.00 mmol, 2.700 g) in 17 mL *MtBE* gemäß **AAV 12** geht Verbindung **26g** (2.339 g, 44 %) nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 100/1 → 25/1) als farblose Flüssigkeit hervor. Nur Keton.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.61 (s, 4H, CH₂CH₂), 3.71, 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.4 (CH₂), 34.3 (C_q), 48.7 (C[O]CH₂), 52.2, 52.2 (OCH₃), 168.1, 171.0 (COOCH₃), 198.1 (CO).

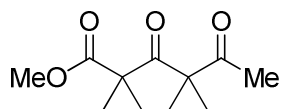
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3111 (w), 3006 (w), 2956 (m), 2848 (w), 1725 (s), 1694 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 200 (M⁺, 2), 172 (24), 127 (100), 101 (24), 59 (43).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₉H₁₂NaO₅ (223.05769, [M+Na]⁺): 223.05771.

AAV 13) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der dicyclopropylsubstituierten 1,3,5-Tricarbonylverbindungen 27:

Man versetzt eine Suspension von K₂CO₃ (4.0 Äquiv.) in DMSO (1.2 mL/mmol Tricarbonylverbindung) mit **26** (1.0 Äquiv.) und kühlt auf 0 °C. Dann gibt man tropfenweise Dibromethan (2.0 Äquiv.) unter heftigem Rühren hinzu und hält die Temperatur für weitere 30 min. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung für 12 h bei 20 °C rühren. Zum Abtrennen überschüssiger Base wird filtriert und der Feststoff gründlich mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wäscht man zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der resultierende Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat = 30:1 → 5:1) aufgereinigt und man erhält die Produkte **27a-g**.

1-(1-(Acetyl)cyclopropanecarbonyl)cyclopropanecarbonsäuremethylester (27a)

Die Reaktion von **26a** (1.90 mmol, 350 mg), Dibromethan (3.80 mmol, 0.38 mL), K_2CO_3 (7.60 mmol, 1.050 g) in 3 mL DMSO ergibt gemäß **AAV 13** die Verbindung **27a** (388 mg, 37 %) als hellgelbes Öl.

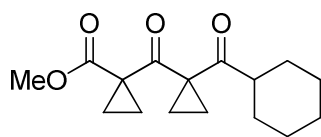
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.46-1.50 (m, 4H, CH_2), 1.55-1.60 (m, 4H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.0, 20.6 (CH_2), 26.0 (CH_3), 34.2, 42.9 (C_q), 52.0 (OCH_3), 171.4 ($COOCH_3$), 200.8, 203.9 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3099 (w), 3013 (w), 2954 (m), 2848 (w), 1724 (s), 1681 (s), 1582 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 210 (M^+ , 6), 182 (100), 127 (32), 69 (36), 43 (60).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{11}H_{15}O_4$ (211.0965, $[M+H]^+$): 211.0966.

1-(1-(Cyclohexylcarbonyl)cyclopropanecarbonyl)cyclopropanecarbonsäuremethylester (27b)

Die Reaktion von **26b** (3.00 mmol, 757 mg), Dibromethan (6.00 mmol, 0.6 mL), K_2CO_3 (12.00 mmol, 1.658 g) in 4 mL DMSO ergibt gemäß **AAV 13** die Verbindung **27b** (279 mg, 34 %) als farblose Flüssigkeit.

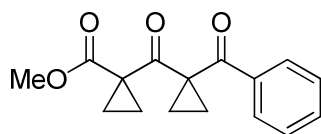
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.18-1.79 (m, 18H, CH_2), 2.38-2.48 (m, 1H, CH), 3.65 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ = 17.7, 20.9, 25.7, 29.2 (CH_2), 34.7, 41.8 (C_q), 47.5 (CH), 52.2 (OCH_3), 171.1 ($COOCH_3$), 201.1, 208.5 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3096 (w), 3013 (w), 2931 (s), 2854 (m), 1728 (s), 1677 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 278 (M^+ , 1), 195 (100), 127 (38), 83 (18), 55 (17).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{16}H_{23}O_4$ (279.1591, $[M+H]^+$): 279.1593.

1-(1-(Benzoyl)cyclopropancarbonyl)cyclopropancarbonsäuremethylester (27c)

Die Reaktion von **26c** (6.00 mmol, 1.500 g), Dibromethan (12.00 mmol, 1.20 mL), K_2CO_3 (24.00 mmol, 3.320 g) in 5 mL DMSO ergibt gemäß **AAV 13** die Verbindung **27c** (593 mg,

37 %) als farbloses Öl.

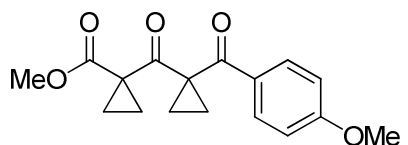
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.15-1.40 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.70-1.71 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 7.39-7.44 (m, 2H, Ph), 7.50-7.56 (m, 1H, Ph), 7.67-7.70 (m, 2H, Ph).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.5, 22.2 (CH_2), 35.1, 42.2 (C_q), 52.1 (OCH_3), 128.4, 128.4, 132.8 (CH_{Ph}), 138.2 ($C_{q,Ph}$), 170.5 ($COOCH_3$), 196.9, 201.0 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 3011(w), 2952 (w), 2846 (w), 1728 (s), 1663 (s), 1598 (m), 1579 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 271 ($[M-H]^+$), 244 (29), 181 (42), 105 (100), 77 (59).

Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{16}O_4$ (272.296): C, 70.57; H, 5.92; Gefunden: C, 70.72; H, 5.92.

1-(1-(*p*-Methoxybenzoyl)cyclopropancarbonyl)cyclopropancarbonsäuremethylester (27d)

Die Reaktion von **26d** (5.00 mmol, 1.381 g), Dibromethan (7.50 mmol, 1.20 mL), K_2CO_3 (20.00 mmol, 2.764 g) in 5 mL DMSO ergibt gemäß **AAV 13** die

Verbindung **27d** (909 mg, 61 %) als hellgelben Feststoff. mp 52-53 °C.

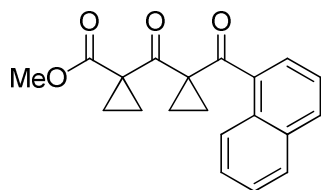
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.18-1.41 (m, 4H, CH_2), 1.63-1.67 (m, 4H, CH_2), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.87-6.90 (m, 2H, Ar), 7.68-7.71 (m, 2H, Ar).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.0, 21.7 (CH_2), 35.2, 41.8 (C_q), 52.1, 55.4 (OCH_3), 113.6 (CH_{Ar}), 130.7 ($C_{q,Ar}$), 130.8 (CH_{Ar}), 163.4 ($C_{q,Ar}$), 170.5 ($COOCH_3$), 194.9, 201.3 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3054 (w), 3020 (w), 2968 (w), 2935 (w), 2843 (w), 1711 (s), 1677 (m), 1656 (s), 1596 (s), 1506 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 302 (M^+), 8), 274 (31), 172 (11), 135 (100), 77 (13).

Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{18}O_5$ (302.322): C, 67.54; H, 6.00. Gefunden: C, 67.21; H, 5.99.

1-(1-(1-Naphthoyl)cyclopropancarbonyl)cyclopropancarbonylmethylester (27e)

Die Reaktion von **26e** (0.67 mmol, 200 mg), Dibromethan (2.00 mmol, 0.20 mL), K_2CO_3 (8.00 mmol, 1.106 g) in 2 mL DMSO ergibt gemäß **AAV 13** die Verbindung **27e** (96 mg, 44 %) als farblosen Feststoff. mp 98-100 °C.

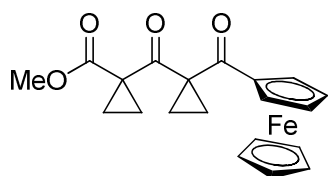
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.96-1.22 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.78-1.92 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 7.41-7.71 (m, 4H, Ar), 7.85-7.88 (m, 1H, Ar), 7.95-7.97 (m, 1H, Ar), 8.39-8.42 (m, 1H, Ar).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.3, 22.1 (CH_2), 34.6, 44.0 (C_q), 51.7 (OCH_3), 124.0, 125.7, 126.5, 127.6, 128.1, 128.3 (CH_{Ar}), 130.1 ($C_{q,Ar}$), 132.4 (CH_{Ar}), 133.8, 135.8 ($C_{q,Ar}$), 170.6 ($COOCH_3$), 199.0, 201.1 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3089 (w), 3048 (w), 3011 (w), 2952 (w), 2848 (w), 1723 (s), 1661 (s), 1592 (w), 1574 (w), 1508 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 322 (M^+ , 33), 181 (14), 179 (10), 155 (100), 127 (78).

Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{18}O_4$ (322.355): C, 74.52; H, 5.63. Gefunden: C, 74.25; H, 5.47.

1-(1-(η^5 -Ferrocenoyl)cyclopropancarbonyl)cyclopropancarbonylmethylester (27f)

Die Reaktion von **26f** (2.00 mmol, 708 mg), Dibromethan (4.00 mmol, 0.40 mL), K_2CO_3 (8.00 mmol, 1.106 g) in 5 mL DMSO ergibt gemäß **AAV 13** die Verbindung **27f** (361 mg, 48 %) als roten Feststoff. mp 128-130 °C.

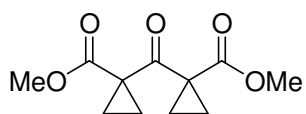
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.32-1.69 (m, 8H, CH_2), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (s, 5H, CH_{Cp}), 4.46-4.47 (m, 2H, CH_{Cp}), 4.72-4.73 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.3, 22.0 (CH_2), 35.1, 42.6 (C_q), 52.0 (OCH_3), 70.1, 70.3, 71.7 (CH_{Cp}), 79.6 (C_q), 170.4 ($COOCH_3$), 200.1, 201.1 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3097 (w), 3009 (w), 2956 (w), 1723 (s), 1673 (w), 1652 (s), 1569 (w), 1553 (w), 1537 (w), 1504 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 381 (24), 380 (M^+ , 100), 283 (6), 257 (8), 247 (7), 121 (13).

Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{20}FeO_4$ (380.215): C, 63.18; H, 5.30. Gefunden: C, 62.81; H, 5.45.

1,1'-Carbonyldicyclopropancarbonsäuredimethylester (27g)

Die Reaktion von **26g** (4.00 mmol, 800 mg), Dibromethan (8.00 mmol, 0.80 mL), K_2CO_3 (16.00 mmol, 2.211 g) in 3 mL DMSO ergibt gemäß **AAV 13** die Verbindung **27g** (597 mg, 67 %) als farblose Flüssigkeit.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.56 (s, 8H, CH_2), 3.67 (s, 6H, OCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 20.2 (CH_2), 34.8 (C_q), 52.0 (OCH_3), 171.6 ($COOCH_3$), 199.4 (CO).

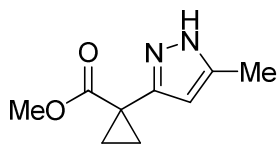
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3111 (w), 3012 (w), 2958 (m), 2847 (w), 1723 (s), 1677 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 226 (M^+ , 7), 198 (90), 127 (100), 95 (32), 59 (41).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{11}H_{14}O_5$ (226.08358, M^+): 226.08302.

AAV 14) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Pyrazole mit cyclopropanierter Seitenkette 29,30:

Zu einer Lösung von **26** (1.0 Äquiv.) in Ethanol (2.50 mL/mmol) gibt man bei 20 °C das Hydrazinderivat **28** (1.10 Äquiv. 80%ig in Wasser) und lässt das Reaktionsgemisch für 4 h bei 50 °C rühren. Anschließend wird ein eventuell anfallender Feststoff abfiltriert und vom verbleibenden Rückstand wird unter Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel fallen die Verbindungen **29** und ggf. **30** als Regioisomerengemisch an. Mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat = 30/1) können **29** und **30** einzeln isoliert werden.

1-(5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (29a)

Beginnend mit **26a** (1.00 mmol, 184 mg), Hydrazinhydratlösung (**28a**) (80% in Wasser, 1.10 mmol, 0.07 mL) in 2.5 mL Ethanol gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ($[SiO_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1 \rightarrow 1/1) Produkt **29a** (109 mg, 61 %) als gelbes Öl.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.30-1.33 (m, 2H, $J_{H,H}$ = 3.40 Hz, CH_2), 1.65-1.69 (m, 2H, $J_{H,H}$ = 3.40 Hz, CH_2), 2.27 (s, 3H, CH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 5.89 (1H, CH), 6.18 (br, 1H, NH).

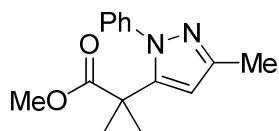
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.7 (CH_3), 18.0 (CH_2), 21.6 (C_q), 52.2 (OCH_2), 104.0 (CH), 143.0, 147.4 (CN), 173.8 ($COOCH_3$).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3195 (m), 3138 (m), 3107 (m), 2952 (m), 2871 (w), 1720 (s), 1578 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 180 (M^+ , 100), 148 (52), 120 (98), 91 (25), 79 (26).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (180.08933, M^+): 180.08933.

1-(5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**29b**)



Beginnend mit **26a** (1.00 mmol, 184 mg), Phenylhydrazin (**28b**) (1.10 mmol, 120 mg) in 2.5 mL Ethanol gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 30/1 \rightarrow 10/1) Produkt **29b** (202 mg, 79 %) als rote Flüssigkeit.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.18-1.22 (m, 2H, CH_2), 1.59-1.62 (m, 2H, CH_2), 2.32 (s, 3H, CH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 6.08 (s, 1H, CH), 7.29-7.34 (m, 1H, Ph), 7.38-7.45 (m, 4H, Ph).

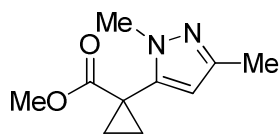
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 13.5 (CH_3), 18.9 (CH_2), 20.8 (C_q), 52.2 (OCH_3), 107.8 (CH), 124.3, 127.2, 128.8 (CH_{Ph}), 140.4, 142.0 (CN), 146.7 ($\text{C}_{q,\text{Ph}}$), 173.0 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3015 (w), 2950 (w), 2926 (w), 2871 (w), 2844 (w), 1720 (s), 1578 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 256 (M^+ , 100), 241 (24), 197 (78), 182 (21), 154 (18), 77 (27).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.12063, M^+): 256.12066.

1-(2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**29c**)



Beginnend mit **26a** (1.00 mmol, 184 mg), Methylhydrazin (**28c**) (1.10 mmol, 51 mg) in 2.5 mL Ethanol gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 25/1 \rightarrow 3/1) Produkt **29c** (160 mg, 83 %) als farbloses Öl.

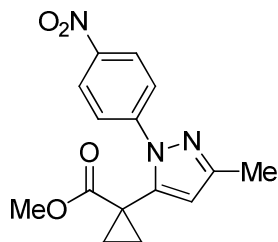
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.18-1.22 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.69 (m, 2H, CH_2), 2.21 (s, 3H, CH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, NCH_3), 5.86 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 13.4 (CH_3), 17.2 (CH_2), 19.8 (C_q), 36.3 (NCH_3), 52.6 (OCH_3), 105.9 (CH), 141.4, 146.9 (CN), 173.0 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3097 (w), 3014 (w), 2951 (m), 2847 (w), 1722 (s), 1558 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 194 (M^+ , 100), 179 (23), 162 (22), 135 (42), 133 (41), 94 (23).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (194.10498, M^+): 194.10473.

1-(5-Methyl-2-(*p*-nitrophenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**29d**)

Beginnend mit **26a** (1.00 mmol, 184 mg), *p*-Nitrophenylhydrazin (**28d**) (1.10 mmol, 168 mg) in 2.5 mL Ethanol gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 50/1→7/1) Produkt **29d** (254 mg, 84 %) als farblosen Feststoff. mp 139-141 °C.

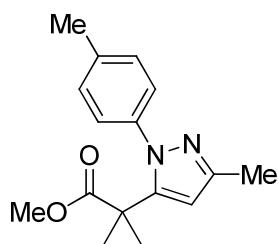
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.24-1.28 (m, 2H, CH_2), 1.69-1.73 (m, 2H, CH_2), 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 6.13 (s, 1H, CH), 7.71-7.74 (dd, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 9.25$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08$ Hz), 8.24-8.27 (dd, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 9.25$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 13.4 (CH_3), 19.3 (CH_2), 21.1 (C_q), 52.4 (OCH_3), 110.1 (CH), 122.9, 124.4 (CH_{Ph}), 142.5 (CN), 145.4 ($\text{C}_{q,\text{Ph}}$), 145.4 (CN), 150.3 ($\text{C}_{q,\text{Ph}}$), 172.3 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3141 (w), 3111 (w), 2997 (w), 2949 (w), 2926 (m), 2853 (w), 1721 (s), 1681 (w), 1595 (s), 1568 (m), 1502 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 301 (M^+ , 100), 242 (25), 196 (50), 195 (34), 154 (16).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (301.297): C, 59.79; H, 5.02; N, 13.95. Gefunden: C, 59.74; H, 5.18; N, 13.85.

1-(5-Methyl-2-(*p*-tolyl)-2*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**29e**)

Beginnend mit **26a** (1.00 mmol, 184 mg), *p*-Tolylhydrazin (**28e**) (1.10 mmol, 135 mL) in 2.0 mL Essigsäure gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 16/1→3/1) Produkt **29e** (165 mg, 62 %) als braunen Feststoff. mp 89-90 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.15-1.19 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.55-1.59 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.26 (s, 3H, CH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 6.06 (s, 1H, CH), 7.19 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.12$ Hz, Ph), 7.31 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.12$ Hz, Ph).

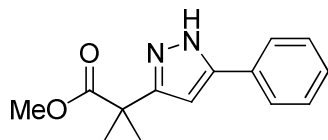
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 13.6 (CH_3), 18.9 (CH_2), 20.8 ($\text{C}_q[\text{CH}_2]_2$), 21.0 (CH_3), 52.3 (OCH_3), 107.6 (CH), 124.3, 129.4 (CH_{Ph}), 137.2, 138.0, 142.0, 148.5 (C_q), 173.2 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3092 (w), 3045 (w), 2992 (w), 2951 (w), 2922 (m), 2851 (w), 1716 (s), 1612 (w), 1586 (w), 1556 (m), 1517 (s).

MS (EI, 70 eV): $m/z = 270$ (M^+ , 100), 255 (21), 211 (79), 195 (25), 154 (12), 91 (14).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{16}H_{19}N_2NaO_2$ (293.0126, $[M+Na]^+$): 293.1259.

1-(5-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (29f)



Beginnend mit **26b** (1.00 mmol, 246 mg),
Hydrazinhydratlösung (**28a**) (80% in Wasser, 1.10 mmol,
0.07 mL) in 2.5 mL Ethanol gemäß **AAV 14** erhält man nach

Säulenchromatographie ($[SiO_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1 \rightarrow 1/1) Produkt **29f** (182 mg, 70 %) als hellgelben Feststoff. mp 86-88 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.28$ -1.31 (m, 2H, $J_{H,H} = 3.40$ Hz, CH_2), 1.61-1.65 (m, 2H, $J_{H,H} = 3.40$ Hz, CH_2), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 6.28 (s, 1H, CH), 7.17-7.31 (m, 3H, Ph), 7.61-7.64 (m, 2H, Ph), 9.61 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 19.1$ (CH_2), 21.2 (C_q), 52.4 (OCH_3), 100.9 (CH), 125.5, 127.8, 128.6 (CH_{Ph}), 132.0 ($C_{q,Ph}$), 146.3, 128.9 (CN), 173.4 ($COOCH_3$).

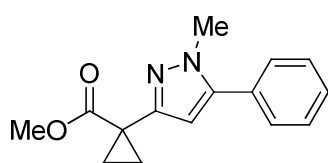
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3322$ (s), 3088 (w), 3066 (w), 3041 (w), 3006 (w), 2955 (w), 2918 (w), 2848 (w), 1713 (s), 1605 (w), 1586 (w), 1560 (s), 1515 (m).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242.10498, M^+): 242.10487.

Elementaranalyse berechnet für $C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242.273): C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56.
Gefunden: C, 69.01; H, 6.09; N, 11.42.

1-(1-Methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropan-carbonsäuremethylester (**30g**)

Beginnend mit **26b** (0.50 mmol, 124 mg), Methylhydrazin (**28c**) (0.55 mmol, 26 mg) in 1.0 mL Essigsäure gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1→5/1) die Produkt **29g,30g** im Gemisch als farblose Flüssigkeit (107 mg). GC-Analyse liefert ein Isomerenverhältnis von 5:1. **30g** liegt somit als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 70% (90 mg) und **29g** als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 14% (17 mg) vor.



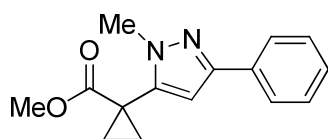
30g: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.39-1.43 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.60-1.63 (m, 2H, CH_2CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, NCH_3), 6.39 (s, 1H, CH), 7.27-7.48 (m, 5H, Ph).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 17.6 (CH_2), 22.5 (C_q), 37.3 (NCH_3), 52.2 (OCH_3), 106.7 (CH), 128.3, 128.6, 128.7 (CH_{Ph}), 130.6, 144.1, 149.4 (C_q), 174.2 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 3017 (w), 2950 (m), 2847 (w), 1721 (s), 1642 (w), 1605 (w), 1549 (m), 1500 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 256 (M^+ , 100), 255 (48), 197 (46), 196 (70), 195 (58), 181 (14).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.12063, M^+): 256.12087.

1-(2-Methyl-5-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropan-carbonsäuremethylester (**29g**)

29g: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.27-1.31 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.72-1.75 (m, 2H, CH_2CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, NCH_3), 6.39 (s, 1H, CH), 7.27-7.48 (m, 3H, Ph),

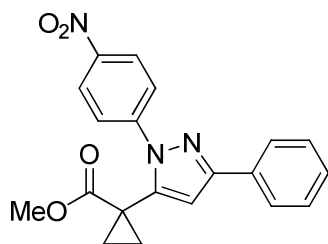
7.74-7.77 (m, 2H, Ph).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 17.3 (CH_2), 19.9 (C_q), 36.7 (NCH_3), 52.7 (OCH_3), 103.7 (CH), 125.3, 127.5, 128.5 (CH_{Ph}), 133.2, 142.3, 149.4 (C_q), 172.8 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 3017 (w), 2950 (m), 2847 (w), 1721 (s), 1642 (w), 1605 (w), 1549 (m), 1500 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 256 (M^+ , 100), 255 (48), 197 (46), 196 (70), 195 (58), 181 (14).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.12063, M^+): 256.12087.

1-(2-(*p*-Nitrophenyl)-5-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**29h**)

Beginnend mit **26b** (0.50 mmol, 124 mg), *p*-Nitrophenylhydrazin (**28d**) (0.55 mmol, 84 mg) in 1 mL Essigsäure gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 30/1→5/1) Produkt **29b** (100 mg, 56%) als gelben Feststoff.

mp = 125-127 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.36-1.40 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.79-1.82 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 6.69 (s, 1H, CH), 7.36-7.46 (m, 3H, Ar), 7.84-7.89 (m, 4H, Ar), 8.33-8.36 (m, 2H, Ar).

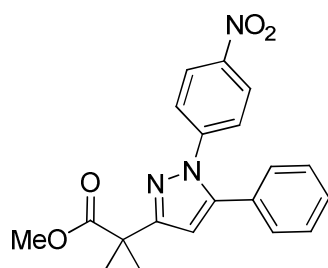
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 19.6 (CH₂), 21.4 (C_q), 52.7 (OCH₃), 107.6 (CH), 123.5, 124.7, 125.8, 128.6, 128.7 (CH_{Ph}), 132.2, 143.4, 145.6, 145.9, 152.7 (C_q), 172.4 (COOCH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3142 (w), 3088 (w), 2951 (w), 2920 (w), 2849 (w), 1725 (s), 1606 (w), 1592 (s), 1564 (m), 1505 (w), 1496 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 363 (M⁺, 100), 304 (18), 258 (31), 257 (20), 154 (11).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₂₀H₁₈N₃O₄ (364.12918, [M+H]⁺): 364.12948.

Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₁₇N₃O₄ (363.367): C, 66.11; H, 4.72; N, 11.56. Gefunden: C, 66.12; H, 4.96; N, 11.50.

1-(1-(*p*-Nitrophenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**30h**)

Beginnend mit **26b** (0.50 mmol, 124 mg), *p*-Nitrophenylhydrazin (**28d**) (0.55 mmol, 84 mg) in 2.5 mL Ethanol gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 15/1→1/1) Produkt **30i** (17 mg, 10 %) als gelben Feststoff.

mp = 122-124 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.54-1.58 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.68-1.71 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.72 (s, 1H, CH), 7.24-7.28 (m, 2H, Ar), 7.34-7.46 (m, 5H, Ar), 8.13-8.16 (m, 2H, Ph).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 18.2 (CH_2), 22.7 (C_q), 52.3 (OCH_3), 110.9 (CH), 124.3, 124.3, 128.5, 128.8, 128.9 (CH_{Ar}), 130.1, 144.8, 145.7, 145.9, 152.9 (C_q), 173.6 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3142 (w), 3116 (w), 3087 (w), 2952 (w), 2922 (w), 2849 (w), 1725 (s), 1607 (w), 1592 (s), 1565 (m), 1552 (w), 1497 (s).

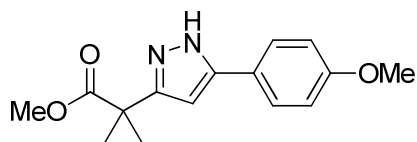
MS (EI, 70 eV): m/z = 363 (M^+ , 100), 304 (15), 258 (28), 257 (20), 154 (10).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ (364.12918, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 364.12914.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (363.367): C, 66.11; H, 4.72; N, 11.56.

Gefunden: C, 66.24; H, 5.18; N, 11.07.

1-(5-(*p*-Methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**29i**)



Beginnend mit **26c** (1.00 mmol, 276 mg), Hydrazinhydratlösung (**28a**) (80% in Wasser, 1.10 mmol, 0.07 mL) in 2.5 mL Ethanol gemäß **AAV 14** erhält man

nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1 \rightarrow 1/1) Produkt **29i** (147 mg, 54 %) als farbloses Öl.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.35-1.39 (m, 2H, CH_2), 1.69-1.72 (m, 2H, CH_2), 3.70, 3.81 (OCH_3), 6.29 (s, 1H, CH), 6.87-6.92 (dd, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.88$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.02$ Hz, Ph), 7.59-7.64 (dd, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.88$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.02$ Hz, Ph), 10.05 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 19.0 (CH_2), 21.3 (C_q), 52.4, 55.2 (OCH_3), 100.4 (CH), 114.0 (CH_{Ph}), 124.7 (C_q), 126.8 (CH_{Ph}), 146.4, 148.5 (CN), 159.4 (C_q), 173.4 (COOCH_3).

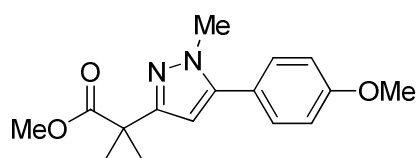
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3312 (s), 3106 (w), 3092 (w), 3017 (w), 2957 (w), 2938 (w), 2916 (w), 2832 (w), 1721 (s), 1615 (m), 1562 (m), 1527 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 272 (M^+ , 100), 213 (20), 212 (30), 211 (27), 184 (17), 169 (17).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (272.11554, M^+): 272.11544.

1-(1-Methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester
(30j)

Beginnend mit **26c** (0.50 mmol, 138 mg), Methylhydrazin (**28c**) (0.55 mmol, 26 mg) in 1.0 mL Essigsäure gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 20/1→5/1) die Produkte **29j,30j** im Gemisch als hellgelbe Flüssigkeit (107 mg, 75%). GC-Analyse liefert ein Isomerenverhältnis von 11:1. **30j** liegt somit als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 67% (96 mg) und **29j** als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 8% (11 mg) vor.



30j: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.38-1.42 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.59-1.62 (m, 2H, CH_2CH_2), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (s, 1H, CH), 6.95-6.99 (m, 2H, Ph), 7.32-7.37 (m, 2H, Ph).

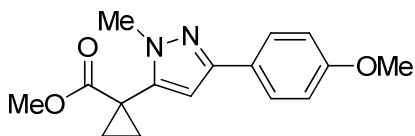
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 17.6 (CH_2), 22.5 (C_q), 37.2 (NCH_3), 52.3, 55.3 (OCH_3), 106.5 (CH), 114.0 (CH_{Ph}), 126.7 ($\text{C}_{q,\text{Ph}}$), 130.0 (CH_{Ph}), 143.3, 149.3, 159.7 (C_q), 174.3 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3002 (w), 2950 (m), 2840 (w), 1720 (s), 1612 (m), 1576 (w), 1508 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 286 (M^+ , 100), 285 (50), 227 (38), 226 (55), 225 (46), 211 (13).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (286.13119, M^+): 286.13129.

1-(2-Methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropan-carbonsäuremethylester
(29j)



29j: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.27-1.30 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.70-1.74 (m, 2H, CH_2CH_2) 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.32 (s, 1H, CH), 6.90-6.91 (m, 2H, Ar), 7.66-7.69 (m, 2H, Ar).

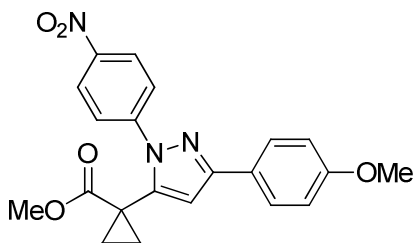
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 17.3 (CH_2), 19.9 (C_q), 36.6 (NCH_3), 52.7, 55.2 (OCH_3), 103.3 (CH), 114.0 (CH_{Ph}), 122.9 ($\text{C}_{q,\text{Ph}}$), 126.7 (CH_{Ph}), 142.3, 149.5, 159.3 (C_q), 172.8 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3002 (w), 2950 (m), 2840 (w), 1720 (s), 1612 (m), 1576 (w), 1508 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 286 (M^+ , 100), 285 (50), 227 (38), 226 (55), 225 (46), 211 (13).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (286.13119, M^+): 286.13129.

1-(5-(*p*-Methoxyphenyl)-2-(*p*-nitrophenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl)cyclopropan-carbonsäuremethylester
(29k)



Beginnend mit **26c** (0.50 mmol, 138 mg), *p*-Nitrophenylhydrazin (**28d**) (0.55 mmol, 84 mg) in 1.0 mL Essigsäure gemäß **AAV 14** erhält man nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$, Heptan/Ethylacetat = 40/1 \rightarrow 8/1) Produkt **29k** (43 mg, 22 %) als gelben Feststoff. mp = 136-138 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.35-1.39 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.77-1.82 (m, 2H, CH_2CH_2), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.61 (s, 1H, CH), 6.92-6.98 (m, 2H, Ar), 7.76-7.88 (m, 4H, Ar), 8.29-8.35 (m, 2H, Ar).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 19.6 (CH_2), 21.4 (C_q), 52.7, 55.3 (OCH_3), 107.3 (CH), 114.1, 123.3, 124.7 (CH_{Ar}), 124.9 (C_q), 127.1 (CH_{Ar}), 143.3, 145.7, 145.7, 152.5, 160.0 (C_q), 172.5 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3115 (w), 3090 (w), 3020 (w), 2996 (w), 2947 (w), 2918 (m), 2848 (m), 1725 (s), 1683 (w), 1611 (w), 1594 (s), 1564 (w), 1511 (s).

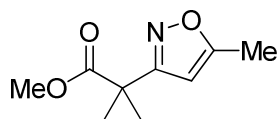
MS (EI, 70 eV): m/z = 394 (M^+ , ^{15}N , 24), 393 (M^+ , ^{14}N , 100), 378 (5), 334 (6), 332 (5), 288 (10).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (393.13192, M^+): 393.13246.

AAV 15) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Isoxazole mit cyclopropanierter Seitenkette (31):

Zu einer Lösung von Pyridin (2 mL/mmol **26**) gibt man das Hydroxylaminhydrochlorid (1.10 Äquiv.) und **26** (1.00 Äquiv.). Nach 20 min Rühren bei 20 °C refluxiert man die Mischung für 1 h. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Diethylether und 10%iger HCl-Lösung aufgenommen und die wässrige Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄, Filtration und Entfernen der Lösemittel im Vakuum wird der resultierende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt und man erhält die Produkte **31a,b**.

1-(5-Methylisoxazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (31a)



Beginnend mit **26a** (1.00 mmol, 184 mg), Hydroxylaminhydrochlorid (1.10 mmol, 77 mg) in 2.0 mL Pyridin gemäß **AAV 15** erhält man nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 15/1) Produkt **31a** (113 mg, 63%) als farblose Flüssigkeit.

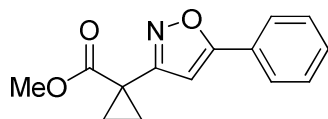
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.49-1.53 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.69-1.73 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.26 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 6.25 (s, 1H, CH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 11.2 (CH₃), 18.3 (CH₂), 21.5 (C_q), 52.4 (OCH₃), 103.9 (CH), 159.8 (CN), 169.0, 171.2 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3129 (w), 3003 (w), 2956 (w), 2849 (w), 1728 (s), 1604 (s), 1500 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 181 (M⁺, 100), 149 (17), 82 (44), 59 (30), 53 (42), 39 (21).

Elementaranalyse berechnet für C₉H₁₁NO₃ (181.189): C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73. Gefunden: C, 59.57; H, 6.38; N, 7.52.

1-(5-Phenylisoxazol-3-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester (**31b**)

Beginnend mit **26b** (0.50 mmol, 123 mg), Hydroxylaminhydrochlorid (0.55 mmol, 39 mg) in 2.0 mL Pyridin gemäß **AAV 15** erhält man nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat = 30/1→15/1) Produkt **31b** (74 mg, 62%) als farbloses Öl.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.61-1.65 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.77-1.81 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.77 (s, 1H, CH), 7.44-7.46 (m, 3H, Ph), 7.79-7.82 (m, 2H, Ph).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 18.8 (CH₂), 21.9 (C_q), 52.6 (OCH₃), 101.5 (CH), 126.7, 128.8 (CH_{Ph}), 129.1 (C_{q,Ph}), 129.9 (CH_{Ph}), 162.6 (CN), 169.9, 171.3 (CO).

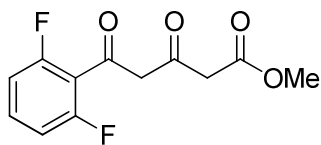
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3125 (s), 3053 (w), 3022 (w), 2953 (m), 2916 (m), 2847 (m), 1724 (s), 1611 (s), 1581 (m), 1504 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 244 (M⁺, ¹⁵N, 16), 243 (M⁺, ¹⁴N, 100), 144 (57), 127 (12), 117 (36), 77 (35).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für C₁₄H₁₃NO₃ (243.08899, M⁺): 243.08968.

AAV 16 Synthese von 3,5-Dioxoestern **33**:

Zu einer Lösung des 1,3-Bis(trimethylsilylenolethers) **1a-d** (2.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (2.0 mL/mmol) werden bei -78 °C die entsprechenden Säurechloride **32a-c** (1.00 Äquiv.) gegeben. Die Lösung wird über 6 h auf 20 °C erwärmt und 6-8 h bei dieser Temperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden 50 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Nach Phasentrennung extrahiert man die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL CH₂Cl₂. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat = 10:1) aufgereinigt und ergibt die entsprechenden Produkte **33a-f**.

5-(2,6-Difluorphenyl)-3,5-dioxovaleriansäuremethylester (33a)

Aus **1a** (3.000 g, 11.52 mmol), **32a** (1.022 g, 5.76 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) kann **33a** nach säulenchromatographischer Aufreinigung gemäß **AAV 16** als farblose Flüssigkeit (790 mg,

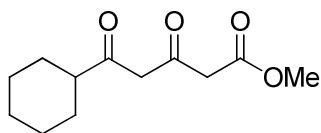
48%) erhalten werden.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.47 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.02 (t, 1H, $^5J_{\text{H,F}} = 1.51$ Hz, CH), 6.94-6.99 (m, 2H, Ph), 7.36-7.45 (m, 1H, Ph), 15.13 (s, 1H, OH).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -110.29.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 45.0 ($\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 52.5 (OCH_3), 103.7 (t, $^4J_{\text{C,F}} = 3.30$ Hz, CH), 112.2 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 23.11$ Hz, $^4J_{\text{C,F}} = 3.30$ Hz, CH_{Ph}), 114.1 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 17.06$ Hz, C_q), 132.6 (t, $^3J_{\text{C,F}} = 11.00$ Hz, CH_{Ph}), 160.3 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 256.39$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 6.33$ Hz, CF), 167.6 (COH), 177.7 (COOCH_3), 187.7 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z = 241 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 4), 224 (30), 196 (24), 183 (86), 141 (100), 113 (19).

5-Cyclohexyl-3,5-dioxovaleriansäuremethylester (33b)

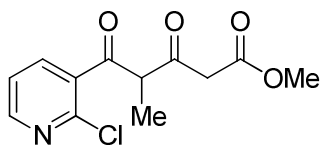
Aus **1a** (3.000 g, 11.52 mmol), **32b** (844 mg, 5.56 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) kann **33b** nach säulenchromatographischer Aufreinigung gemäß **AAV 16** als farblose Flüssigkeit (807 mg,

62%) erhalten werden.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.26-1.43 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.96 (m, 6H, CH_2), 2.13-2.22 (m, 1H, $\text{CH}[\text{CH}_2]_2$), 3.35 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.59 (s, 1H, CH), 15.22 (br s, 1H, OH).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2929 (s), 2854 (s), 1744 (s), 1597 (s).

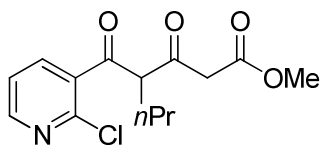
HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NaO}_4$ (249.10973, $[\text{M}+\text{Na}]^+$): 249.10989.

5-(2-Chlorpyridin-3-yl)-3,5-dioxo-4-methylvaleriansäuremethylester (33c)

Aus **1b** (1.100 g, 4.00 mmol), **32c** (352 mg, 2.00 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) kann **33c** nach säulenchromatographischer Aufreinigung gemäß **AAV 16** als farblose Flüssigkeit (252 mg, 47%) erhalten werden.

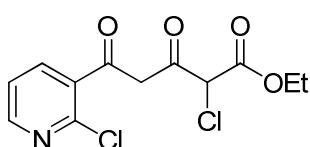
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.70 (s, 3H, CH_3), 3.61 (s, 2H, CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 7.32-7.36 (m, 1H, Hetar), 7.66-7.69 (m, 1H, Hetar), 8.45-8.47 (m, 1H, Hetar), 15.57 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ = 13.0 (CH_3), 44.4 (CH_2), 52.5 (OCH_3), 107.0 (C_q), 122.4 (CH_{Hetar}), 131.5 (C_q), 138.1, 150.4 (CH_{Hetar}), 157.6 (C_q), 167.4 (COH), 177.9 (COOCH_3), 192.9 (CO).

5-(2-Chlorpyridin-3-yl)-3,5-dioxo-4-n-propylvaleriansäuremethylester (33d)

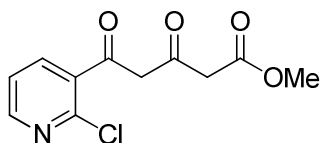
Aus **1c** (1.815 g, 6.00 mmol), **32c** (528 mg, 3.00 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) kann **33d** nach säulenchromatographischer Aufreinigung gemäß **AAV 16** als weißer Feststoff (371 mg, 42%) erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CD_3COCD_3) δ = 0.95 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.72$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.53 (sext, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.72$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.05 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.72$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7.54-7.59 (m, 1H, Ar), 8.50-8.54 (m, 1H, Hetar), 8.71-8.73 (m, 1H, Hetar).

2-Chlor-5-(2-chlorpyridin-3-yl)-3,5-dioxovaleriansäuremethylester (33e)

Aus **1d** (800 mg, 2.70 mmol), **32c** (238 mg, 1.35 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) kann **33e** nach säulenchromatographischer Aufreinigung gemäß **AAV 16** als farbloses Öl (142 mg, 37%) erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.29 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.45 (s, 2H, CH_2), 4.30-4.38 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.31 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.91$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.74$ Hz, 1H, Hetar), 7.75 (dd, $^4J_{\text{H,H}} = 1.89$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.74$ Hz, 1H, Hetar), 8.48 (dd, $^4J_{\text{H,H}} = 1.89$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.91$ Hz, 1H, Hetar), 12.39 (s, 1H, OH).

5-(2-Chlorpyridin-3-yl)-3,5-dioxovaleriansäuremethylester (**33f**)

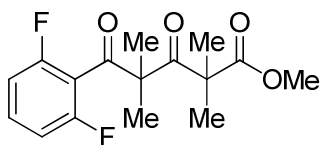
Aus **1a** (1.563 g, 6.00 mmol), **32c** (528 mg, 3.00 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) kann **33f** nach säulenchromatographischer Aufreinigung gemäß **AAV 16** als farbloses Öl (393 mg, 51%)

erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CD_3COCD_3) δ = 3.63 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 6.37 (s, 1H, CH), 7.54-7.59 (m, 1H, Ar), 8.08-8.12 (m, 1H, Ar), 8.53-8.55 (m, 1H, Ar).

AAV 17) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese permethylierter 3,5-Dioxoester **34, **35**:**

Unter Argonatmosphäre befüllt man einen Rundkolben mit trockenem, feinpulvrigen Cs_2CO_3 (7.00 Äquiv.) und versetzt mit DMSO (1 mL/mmol **32**) und der 1,3,5-Tricarbonylverbindung **32** (1.00 Äquiv.). Nach Kühlen auf 0 °C gibt man portionsweise Methyljodid (7.00 Äquiv.) hinzu und hält die Temperatur für 30 min konstant. Anschließend wird die Mischung für 10-12 h bei 20 °C gerührt. Dann versetzt man mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung und 20 mL Diethylether. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase nochmals mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat = 50/1 → 5/1) aufgereinigt und man erhält die Produkte **34**, **35**.

5-(2,6-Difluorphenyl)-3,5-dioxo-2,2,4,4-tetramethylvaleriansäuremethylester (34a)

Die Reaktion von **33a** (256 mg, 1.00 mmol) mit MeI (994 mg, 7.00 mmol) und Cs₂CO₃ (2.281 g, 7.00 mmol) in DMSO (1 mL) gemäß **AAV 17** und Säulenchromatographie liefert **34a** (95 mg, 31%) als farblose Flüssigkeit.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.44 (s, 6H, CH₃), 1.49 (s, 6H, CH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 6.90-6.95 (m, 2H, Ar), 7.36-7.41 (m, 1H, Ar).

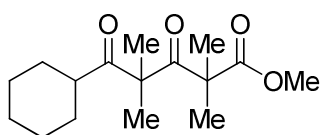
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -109.74 (s, 2F, C_{Ar}F).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 22.7, 23.3 (CH₃), 52.3 (OCH₃), 55.4, 64.0 (C_q), 111.5-111.9 (m, ²J_{C,F} = 23.11 Hz, CH_{Ar}), 116.8 (t, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, C_{q,Ar}), 131.3 (t, ³J_{C,F} = 9.90 Hz, CH_{Ar}), 158.3 (dd, ¹J_{C,F} = 249.24 Hz, ³J_{C,F} = 8.25 Hz, CF), 174.0 (COOCH₃), 199.1, 204.6 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3102 (w), 3065 (w), 2989 (m), 2952 (m), 2845 (w), 1745 (m), 1716 (s), 1693 (s), 1622 (s), 1588 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 312 (M⁺, 1), 211 (9), 141 (100), 129 (16), 101 (17), 73 (21).

Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₈F₂O₄ (312.309): C, 61.53; H, 5.81. Gefunden: C, 61.52; H, 5.70.

5-Cyclohexyl-3,5-dioxo-2,2,4,4-tetramethylvaleriansäuremethylester (34b)

Die Reaktion von **33a** (226 mg, 1.00 mmol) mit MeI (994 mg, 7.00 mmol) und Cs₂CO₃ (2.281 g, 7.00 mol) in DMSO (1 mL) gemäß **AAV 17** und Säulenchromatographie liefert **34b**

(231 mg, 82%) als farbloses Öl.

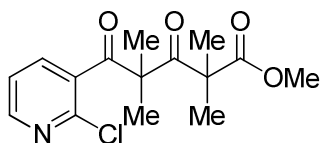
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.20-1.26 (m, 4H, CH₂), 1.37 (s, 6H, CH₃), 1.37 (s, 6H, CH₃), 1.61-1.77 (m, 6H, CH₂), 2.74-2.84 (m, 1H, CH), 3.69 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 22.6, 23.8 (CH₃), 25.6, 25.6, 30.3 (CH₂), 45.9 (CH), 52.1 (OCH₃), 55.0, 63.4 (C_q), 174.1 (COOCH₃), 207.4, 211.9 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2984 (w), 2930 (s), 2854 (m), 1746 (s), 1715 (s), 1687 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 282 (M⁺, 1), 172 (11), 140 (10), 111 (35), 83 (100), 55 (21), 41 (16).

Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₆O₄ (282.375): C, 68.06; H, 9.28. Gefunden: C, 67.59; H, 9.25.

5-(2-Chlorpyridin-3-yl)-3,5-dioxo-2,2,4,4-tetramethylvaleriansäuremethylester (34c)

Die Reaktion von **33c** (100 mg, 0.37 mmol) mit MeI (480 mg, 3.50 mmol) und Cs₂CO₃ (in DMSO (0.5 mL) gemäß **AAV 17** und Säulenchromatographie liefert **34c** (52 mg, 45%) als farbloses Öl.

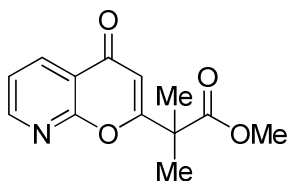
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.46 (s, 6H, CH₃), 1.52 (s, 6H, CH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 7.27 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 4.89 Hz, ³J_{H,H} = 7.72 Hz, Hetar), 7.70 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 1.89 Hz, ³J_{H,H} = 7.72 Hz, Hetar), 8.43 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 1.89 Hz, ³J_{H,H} = 4.89 Hz, Hetar).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 23.2, 23.9 (CH₃), 52.2 (OCH₃), 55.2, 63.5 (C_q), 121.5 (CH_{Hetar}), 135.1 (C_{Hetar}), 136.5 (CH_{Hetar}), 146.8 (C_{Hetar}), 150.0 (CH_{Hetar}), 173.8 (COOCH₃), 201.6, 207.7 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2986 (m), 2951 (m), 1745 (s), 1714 (s), 1687 (s), 1575 (s), 1559 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 311 (M⁺, 1), 210 (4), 171 (6), 142 (33), 140 (100), 112 (17), 73 (18).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₁₅H₁₉ClNO₄ (312.09971, [M+H]⁺): 312.09955.

2-Methyl-2-(4-oxo-4H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)propionsäuremethylester (35)

Die Reaktion von **33f** (256 mg, 1.00 mmol) mit MeI (994 mg, 7.00 mmol) und Cs₂CO₃ (2.281 g, 7.00 mmol) in DMSO (1 mL) gemäß **AAV 17** und Säulenchromatographie liefert **35** (204 mg, 83%) als farbloses Öl.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.65 (s, 6H, CH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.37 (s, 1H, CH), 7.43-7.47 (m, 1H, Hetar), 8.55-8.58 (m, 1H, Hetar), 8.67-8.70 (m, 1H, Hetar).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 23.5 (CH₃), 47.7 (C[CH₃]₂), 52.7 (OCH₃), 108.6 (CH), 118.1 (C_q), 122.0, 136.1, 153.1 (CH_{Hetar}), 160.5 (C_q), 170.6, 173.1, 178.5 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3079 (w), 2988 (m), 2952 (m), 2882 (w), 2846 (w), 1737 (s), 1652 (s), 1622 (m), 1596 (s), 1568 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 247 (M⁺, 93), 188 (100), 160 (26), 136 (40), 122 (91).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für C₁₃H₁₄NNaO₄ (270.0737, [M+Na]⁺): 270.0742.

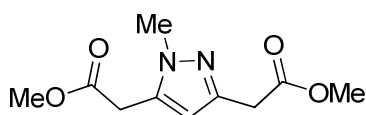
Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₃N₂O₂ (247.247): C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67; Gefunden: C, 62.81; H, 5.66; N, 5.35.

4.1.2.6 Reaktionen von 3,5-Dioxopimelaten mit *N*-Dinucleophilen

AAV 18) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Pyrazole 33 und des Pyrimidinons 36:

Zu einer Lösung des Dimethyl-3,5-dioxopimelats **31a,b** (1.00 Äquiv.) in Ethanol (15 mL/mmol) gibt man bei 20 °C das Hydrazinderivat **32** (1.10 Äquiv.) bzw. Harnstoff (1.10 Äquiv.). Nach 4-12 h Rühren entfernt man unter Vakuum das Lösungsmittel und reinigt anschließend den verbliebenen Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel auf.

2,2'-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)diessigsäuredimethylester (33a)



Setzt man **31a** (0.50 mmol, 108 mg) gemäß **AAV 18** mit Methylhydrazin (0.55 mmol, 25 mg) in 8 mL Ethanol um, so erhält man nach Säulenchromatographie ($[\text{SiO}_2]_x$,

Ethylacetat) Verbindung **33a** (66 mg, 59%) als farbloses Öl.

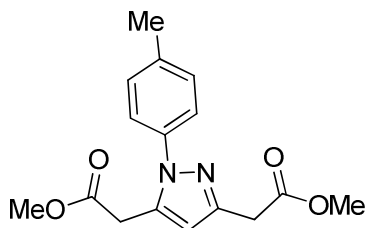
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 3.61 (s, 2H, CH_2), 3.63 (s, 2H, CH_2), 3.67 (s, 3H, CH_3), 3.69 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, CH_3), 6.12 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 31.5, 34.0 (CH_2), 36.3 (NCH_3), 51.9, 52.3 (OCH_3), 106.4 (CH), 135.6, 143.9 (CN), 169.2, 171.2 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3129 (w), 2998 (w), 2953 (m), 2846 (w), 1732 (s), 1616 (w), 1549 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 226 (M^+ , 24), 225 (38), 193 (4), 168 (17), 167 (100), 108 (12).

Elementaranalyse berechnet für. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (226.229): C, 53.09; H, 6.24; N, 12.38. Gefunden: C, 53.08; H, 6.15; N, 12.19.

2,2'-(1-*p*-Tolyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)diessigsäuredimethylester (**33b**)

Setzt man **31a** (0.50 mmol, 108 mg) gemäß **AAV 18** mit *p*-Tolylhydrazinhydrochlorid (0.55 mmol, 87 mg) in 8 mL Ethanol um, so erhält man nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat=2/1) Verbindung **33b** (145 mg, 99%) als farblose Flüssigkeit.

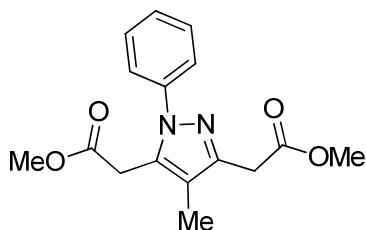
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 5H, OCH₃, CH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 2H, CH₂), 6.39 (s, 1H, CH), 7.28-7.3 (m, 4H, Ar).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.1 (CH₃), 32.1, 34.1 (CH₂), 52.1, 52.4 (OCH₃), 107.5 (CH), 125.5, 129.8 (CH_{Ar}), 136.5, 136.5, 138.4, 145.6 (C_q), 169.6, 171.2 (COOCH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3131 (w), 2927 (w), 2952 (m), 2925 (w), 2846 (w), 1735 (s), 1613 (w), 1587 (w), 1549 (m), 1518 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 302 (M⁺, 88); 243 (100), 183 (34), 169 (23), 91 (11).

HRMS (ESI-TOF, 70 eV) berechnet für C₁₆H₁₉N₂O₄ (303.13393, [M+H]⁺): 303.13429.

2,2'-(3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)diessigsäuredimethylester (**33c**)

Setzt man **31b** (0.50 mmol, 116 mg) gemäß **AAV 18** mit Phenylhydrazinhydrochlorid (0.55 mmol, 60 mg) in 8 mL Ethanol um, so erhält man nach Säulenchromatographie ([SiO₂]_x, Heptan/Ethylacetat=5/1→1/1) Verbindung **33c** (125 mg, 83%) als gelbe Flüssigkeit.

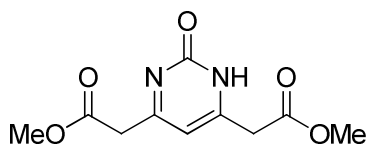
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.03 (s, 3H, CH₃), 3.64 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 5H, CH₂, OCH₃), 7.40-7.45 (m, 5H, Ar).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 8.1 (CH₃), 30.8, 32.8 (CH₂), 52.0, 52.2 (OCH₃), 115.4 (C_q), 125.4, 127.9, 129.1 (CH_{Ar}), 133.4, 139.3, 144.8 (C_q), 169.6, 170.9 (COOCH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2996 (w), 2952 (m), 2923 (w), 2846 (w), 1733 (s), 1597 (m), 1502 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 302 (M⁺, 100), 301 (36), 243 (98), 211 (13), 183 (61), 77 (21).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für C₁₆H₁₈N₂O₄ (302.12611, M⁺): 302.12589.

2,2'-(1,2-dihydro-2-oxopyrimidin-4,6-diyl)diessigsäuredimethylester (36)

Setzt man **31a** (0.50 mmol, 108 mg) gemäß **AAV 18** mit Harnstoff (0.55 mmol, 33 mg) in 7.5 mL Ethanol um, so erhält man nach Umkristallisation aus Ethanol Verbindung **36** (111 mg, 93%) als hellgrauen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 3.34 (s, 4H, CH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 5.71 (s, 1H, CH), 14.74 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ = 44.2 (CH_2), 52.4 (OCH_3), 100.9 (CH), 149.7 (C_q), 167.6 (COOCH_3), 185.8 (CO).

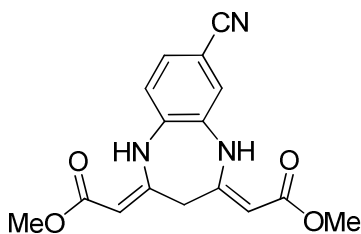
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3428 (m), 3328 (m), 3251 (w), 3224 (w), 3108 (w), 2956 (w), 2849 (w), 1709 (m), 1673 (m), 1623 (w), 1591 (s), 1504 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 240 (M^+ , 100), 209 (60), 182 (64), 177 (51), 150 (40), 44 (88).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (240.07407, M^+): 240.07477.

AAV 19) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Benzo-1,5-diazepine 35:

Zu einer Lösung des Dimethyl-3,5-dioxopimelats **31a,b** (1.00 Äquiv.) in Ethanol (15 mL/mmol) gibt man bei 20 °C das 1,2-Diamin **34** (1.10 Äquiv.). Nach 4-12 h Rühren trennt man den entstandenen Feststoff ab, wäscht mit Ethanol und trocknet anschließend das Produkt unter Vakuum. Gegebenenfalls reinigt man den Feststoff mittels Säulenchromatographie an Kieselgel auf.

(2Z,2'Z)-2,2'-(7-Cyano-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diyliden)diessigsäuredimethylester (35a)

Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31a** (108 mg, 0.50 mmol), **34a** (73 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Säulenchromatographie ($(\text{SiO}_2)_x$, Heptan/Ethylacetat = 15/1 \rightarrow 5/1) **35a** (97 mg, 62%). mp 209-210 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.99 (s, 2H, CH_2), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.81 (s, 1H, CH), 4.85 (s, 1H, CH), 7.05-7.08 (m, 1H, Ar), 7.31-7.34 (m, 2H, Ar), 10.44 (s, 1H, NH), 10.55 (s, 1H, NH).

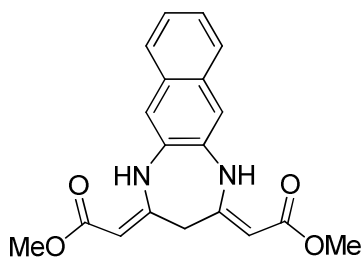
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 38.7 (CH_2), 50.8, 50.9 (OCH_3), 86.3, 87.2 (CH), 107.6 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}\text{CN}$), 118.0 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}\text{CN}$), 122.9, 126.2, 128.0 (CH_{Ar}), 131.3, 135.0 (C_{q}), 155.3, 155.7 (CH_2CN), 170.5. (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3260 (s), 3204 (w), 3018 (w), 2951 (w), 2922 (w), 2851 (w), 2226 (m), 1738 (w), 1659 (m), 1614 (s), 1574 (s), 1514 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 313 (M^+ , 57), 281 (100), 249 (89), 194 (27), 193 (50), 67 (6).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (313.10571, M^+): 313.10571.

(2Z,2'Z)-2,2'-(1H-Naphtho[2,3-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diyliden)diessigsäure-dimethylester (35b)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31a** (160 mg, 0.74 mmol), **34b** (128 mg, 0.81 mmol) in Ethanol (11.0 mL) nach Umkristallisieren **35a** (198 mg, 80%). mp 245 °C.

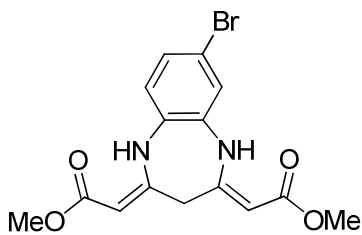
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.04 (s, 2H, CH_2), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 4.80 (s, 2H, CH), 7.38-7.42 (m, 2H, Ar), 7.49 (s, 2H, Ar), 7.69-7.72 (m, 2H, Ar), 10.58 (s, 2H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 38.7 (CH_2), 50.7 (OCH_3), 85.2 (CH), 119.3, 125.6, 126.7 (CH_{Ar}), 130.9, 131.0 (C_{q}), 157.1 (CH_2CN), 170.6 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3274 (m), 3205 (w), 3047 (w), 3013 (w), 2950 (m), 2836 (w), 1660 (m), 1653 (w), 1606 (s), 1518 (m).

HRMS (ESI-TOF, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ (339.13393, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 339.13346.

(2Z,2'Z)-2,2'-(7-Brom-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diyliden)diessigsäure-dimethylester (35c)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31a** (108 mg, 0.50 mmol), **34c** (103 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Umkristallisieren **35c** (112 mg, 62%). mp 221-222 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.95 (s, 2H, CH_2), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 4.76 (br s, 2H, CH), 6.89 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, Ar), 7.18 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, Ar), 7.20 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, Ar), 10.36 (br s, 2H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 38.7 (CH_2), 50.7, 50.7 (OCH_3), 85.0, 85.5 (CH), 117.0 (CBr), 123.8, 125.2, 127.6 (CH_{Ar}), 130.3, 132.3 (C_q), 156.4, 156.5 (CH_2CN), 170.6, 170.7 (COOCH_3).

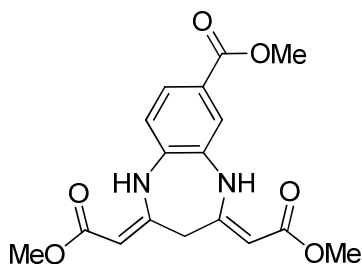
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3260 (w), 3203 (w), 3089 (w), 2999 (w), 2947 (m), 2842 (w), 1672 (m), 1650 (m), 1614 (s), 1594 (w), 1579 (w), 1504 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 368 (M^+ , ^{81}Br , 58), 366 (M^+ , ^{79}Br , 58), 336 (^{81}Br , 100), 334 (^{79}Br , 99), 304 (^{81}Br , 71), 302 (^{79}Br , 71), 248 (^{81}Br , 31), 246 (^{79}Br , 30), 168 (20).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (366.02097, M^+): 366.02144. Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (368.01892, M^+): 368.01927.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (367.195): C, 49.06; H, 4.12; N, 7.63. Gefunden: C, 48.58; H, 4.18; N, 7.74.

(2Z,2'Z)-2,2'-(7-(Methoxycarbonyl)-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diyliden)-diessigsäuredimethylester (35d)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31a** (108 mg, 0.50 mmol), **34d** (91 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Umkristallisieren **35d** (112 mg, 65%); mp 261 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.99 (s, 2H, CH_2), 3.70 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, ArCOOCH_3), 4.77 (s, 1H, CH), 4.82 (s, 1H, CH), 7.06 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, Ar), 7.73 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, Ar), 7.76 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, Ar), 10.45 (br s, 1H, NH), 10.52 (br s, 1H, NH).

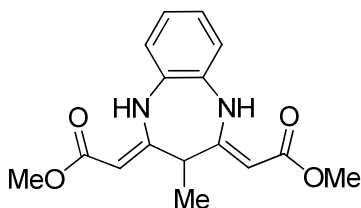
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 38.9 (CH_2), 50.7, 50.8, 52.2 (OCH_3), 85.2, 86.3 (CH), 122.2, 124.2, 125.9 (CH_{Ar}), 126.3, 130.6, 135.0 (C_q), 155.9, 156.4 (CH_2CN), 165.9, 170.6, 170.6 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3407 (w), 3259 (w), 3204 (w), 3086 (w), 2988 (w), 2949 (m), 2904 (w), 2845 (w), 1715 (s), 1662 (s), 1634 (m), 1613 (s), 1607 (w), 1579 (m), 1519 (m), 1511 (m), 1505 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 346 (M^+ , 85), 314 (100), 282 (81), 226 (20), 128 (25), 69 (28).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (346.11594, M^+): 346.11586.

(2*Z*,2'*Z*)-2,2'-(3-Methyl-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diyliden)diessigsäure-dimethylester (35k)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31b** (116 mg, 0.50 mmol), **34f** (60 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Umkristallisieren **35k** (151 mg, 99%). mp 156-158 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.16-1.32 (br m, 3H, CH_3CH), 2.96-3.19 (br m, 1H, CH_3CH), 3.69 (s, 6H, OCH_3), 4.72 (s, 2H, CH), 6.99-7.09 (br m, 4H, Ar), 10.26 (br s, 2H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 12.6, 14.8 (CH_3CH), 36.4, 47.0 (CH_3CH), 50.6 (OCH_3), 81.0, 84.4 (CH), 116.8, 120.3, 122.5, 124.8 (CH_{Ph}), 130.6, 131.0 (C_q), 160.0, 161.2 (CHCN), 171.1 (COOCH_3).

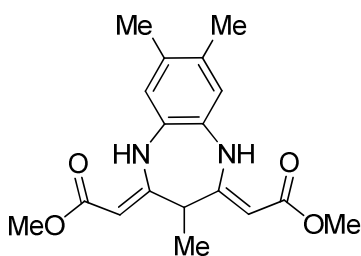
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3383 (w), 3361 (w), 3248 (m), 3192 (m), 2983 (w), 2947 (m), 2834 (w), 1738 (w), 1659 (s), 1618 (w), 1591 (s), 1581 (s), 1501 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = 302 (M^+ , 94), 270 (100), 238 (58), 211 (40), 183 (43), 182 (45).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (302.12611, M^+): 302.12552.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (302.325): C, 6.56; H, 6.00. Gefunden: C, 63.28; H, 6.16.

(2*Z*,2'*Z*)-2,2'-(3,7,8-Trimethyl-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diyliden)diessigsäuredimethylester (35l)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31b** (116 mg, 0.50 mmol), **34g** (75 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Umkristallisieren **35l** (115 mg, 70%). mp 224 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.18-1.28 (br m, 3H, CH_3CH), 2.21 (s, 6H, CH_3), 2.95-3.18 (br m, 1H, CH_3CH), 3.69 (s, 6H, OCH_3), 4.68 (s, 2H, CH), 6.83 (s, 2H, Ar), 10.58 (br s, 2H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 12.6, 14.6 (CHCH_3), 19.0 (CH_3), 36.5, 47.0 (CHCH_3), 50.5 (OCH_3), 80.3, 83.7 (CH), 122.4, 123.3 (CH_{Ar}), 128.1, 128.6, 132.8, 133.6 ($\text{C}_{q,\text{Ar}}$), 160.2, 161.3 (CHCN), 171.2 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3245 (m), 3187 (m), 3015 (w), 2986 (w), 2949 (m), 2916 (w), 2882 (w), 2859 (w), 1659 (s), 1622 (m), 1597 (s), 1591 (w), 1514 (m).

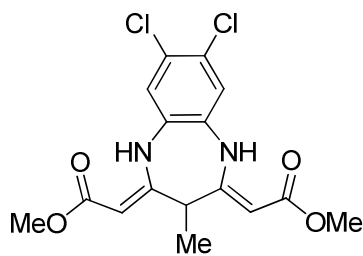
MS (EI, 70 eV): m/z = 330 (M^+ , 93), 298 (100), 266 (66), 251 (10), 239 (27), 210 (36).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{18}H_{23}N_2O_4$ (331.16523, $[M+H]^+$): 331.16529.

Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{22}N_2O_4$ (330.378): C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48.

Gefunden: C, 65.48; H, 6.92; N, 8.49.

(2Z,2'Z)-2,2'-(7,8-Dichlor-3-methyl-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diyliden)diessig-säuredimethylester (35m)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31b** (116 mg, 0.50 mmol), **34e** (98 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Umkristallisieren **35m** (114 mg, 62%). mp 228-229 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.27 (br m, 3H, CH_3CH), 3.05 (br m, 1H, CH_3CH), 3.69 (s, 6H, OCH_3), 4.76 (s, 2H, CH), 7.12 (s, 2H, Ar), 10.63 (br s, 2H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.5, 15.2 (CH_3CH), 36.4, 46.7 (CH_3CH), 50.8 (OCH_3), 82.7, 86.0 (CH), 122.5, 123.5 (CH_{Ph}), 127.0, 127.8 (CCl), 130.4, 130.6 (C_q), 159.1, 160.2 (CHCN), 171.0 ($COOCH_3$).

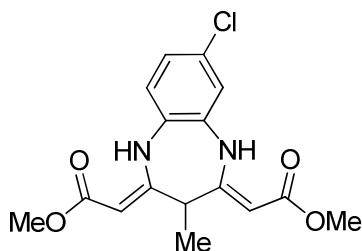
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3246 (w), 3189 (w), 3116 (w), 2991 (w), 2949 (m), 2837 (w), 1660 (s), 1621 (w), 1598 (s), 1569 (m), 1503 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 374 (M^+ , $^{37}Cl^{37}Cl$, 9), 372 (M^+ , $^{35}Cl^{37}Cl$, 50), 370 (M^+ , $^{35}Cl^{35}Cl$, 79), 342 ($^{37}Cl^{37}Cl$, 12), 340 ($^{35}Cl^{37}Cl$, 66), 338 ($^{35}Cl^{35}Cl$, 100), 310 ($^{37}Cl^{37}Cl$, 10), 308 ($^{35}Cl^{37}Cl$, 44), 306 ($^{35}Cl^{35}Cl$, 66), 250 (37), 231 (25).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{16}H_{16}^{35}Cl_2N_2O_4$ (371.05599, $[M+H]^+$): 371.05652; berechnet für $C_{16}H_{16}^{37}Cl^{35}ClN_2O_4$ (373.05335, $[M+H]^+$): 373.05362.

Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_4$ (371.215): C, 51.77; H, 4.34; N, 7.55. Gefunden: C, 51.59; H, 4.53; N, 7.53.

(2Z,2'Z)-2,2'-(7-Chlor-3-methyl-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diyliden)diessig-säuredimethylester (**35n**)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31b** (116 mg, 0.50 mmol), **34h** (79 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Umkristallisieren **35n** (108 mg, 65%). mp 195-196 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.18-1.31 (br m, 3H, CH_3CH), 2.96 (br s, 1H, CH_3CH), 3.15 (br s, 1H, CH_3CH),

3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (br s, 1H, CH), 4.75 (br s, 2H, CH), 6.92-7.07 (m, 3H, Ar), 10.62 (br s, 2H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 12.6, 14.9 (CHCH_3), 36.4, 46.8 (CHCH_3), 50.7, 50.7 (OCH_3), 81.7, 82.2, 84.9, 85.5 (CH), 121.1, 122.2, 122.4, 123.5, 124.0, 124.5 (CH_{Ar}), 128.9, 129.4, 129.6 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}$, CCl), 131.6, 132.0 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 159.5, 160.5, 160.7 (CHCN), 170.9, 171 (COOCH_3).

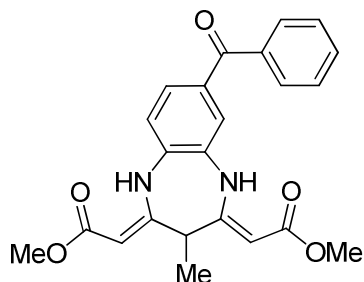
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3246 (w), 3191 (w), 3119 (w), 3015 (w), 2983 (w), 2949 (m), 2842 (w), 1661 (s), 1622 (w), 1598 (s), 1576 (w), 1501 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 338 (M^+ , ^{37}Cl , 31), 336 (M^+ , ^{35}Cl , 93), 306 (^{37}Cl , 35), 304 (^{35}Cl , 100), 274 (22), 272 (76), 245 (23), 216 (39), 136 (14).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (336.08714, M^+): 336.08708. Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (338.08419, M^+): 333.08498.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (336.770): C, 57.06; H, 5.09; N, 8.32. Gefunden: C, 57.12; H, 5.33; N, 8.05.

(2Z,2'Z)-2,2'-(7-Benzoyl-3-methyl-1H-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diyliden)-diessigsäuredimethylester (**35o**)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31b** (116 mg, 0.50 mmol), **34i** (117 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Säulenchromatographie ((SiO₂)_x, Heptan/Ethylacetat = 30/1 → 10/1) **35o** (58 mg, 30%) als weißer Feststoff. mp 187 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.22-1.35 (br m, 3H, CH₃CH), 3.01 (br s, 2H, CH₃CH), 3.22 (br s, 1H, CH₃CH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.76 (s, 1H, CH), 4.83 (s, 1H, CH), 7.10 (br s, 1H, Ar), 7.46-7.62 (m, 5H, Ph), 7.75-7.79 (m, 2H, Ar), 10.68 (br s, 1H, NH), 10.81 (br s, 1H, NH).

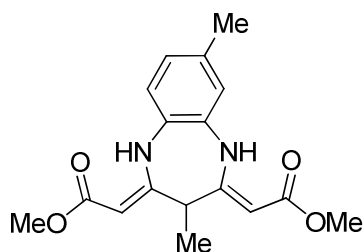
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 12.7, 15.2 (CHCH₃), 36.5, 47.0 (CHCH₃), 50.7, 50.8 (OCH₃), 82.0, 83.3, 85.3, 86.6 (CH), 121.0, 122.0, 123.6, 124.7, 126.2, 126.8 (CH_{Ar}), 128.4, 129.7 (CH_{Ph}), 130.1, 130.4 (C_{q,Ar}), 132.3 (CH_{Ph}), 133.0, 133.7 (C_{Ar}C[O]), 134.4, 134.7 (C_{q,Ar}), 137.5 (C_{Ph}C[O]), 159.0, 159.3, 160.1, 160.5 (CHCN), 171.0 (COOCH₃), 194.8 (PhC[O]),

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3247 (w), 3191 (w), 3119 (w), 2991 (w), 2948 (w), 2844 (w), 1652 (s), 1622 (m), 1593 (s), 1572 (w), 1514 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 406 (M⁺, 100), 374 (88), 242 (45), 287 (17), 105 (59), 77 (17).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für C₂₃H₂₂N₂O₅ (406.15232, M⁺): 406.15238.

(2Z,2'Z)-2,2'-(3,7-Dimethyl-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diyliden)diessigsäure-dimethylester (**35p**)



Gemäß **AAV 19** erhält man aus **31b** (116 mg, 0.50 mmol), **34j** (67 mg, 0.55 mmol) in Ethanol (7.5 mL) nach Umkristallisieren **35p** (31 mg, 20%) als weißer Feststoff. mp 178 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.20-1.37 (br m, 3H, CH_3CH), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.93-3.20 (br m, 1H, CH_3CH), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 4.70 (br m, 2H, CH), 6.87-6.93 (m, 3H, Ar), 10.58 (br s, 2H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 12.6, 14.7 (CHCH_3), 20.6, 20.6 (CH_3), 36.5, 47.1 (CHCH_3), 50.6, 50.6 (OCH_3), 80.4, 80.9, 83.8, 84.3 (CH), 121.4, 121.9, 122.4, 122.8, 125.0, 125.7 (CH_{Ar}), 128.2, 128.5 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 130.4, 130.5 ($\text{C}_{\text{q,Ar}}$), 134.1, 132.9 (CCH_3), 160.1, 161.2 (CHCN), 171.1 (COOCH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3248 (m), 3192 (m), 3017 (w), 2986 (w), 2946 (m), 2917 (w), 2838 (w), 1660 (s), 1626 (m), 1596 (s), 1582 (w), 1515 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 316 (M^+ , 100), 284 (98), 252 (79), 225 (42), 196 (45), 126 (14).

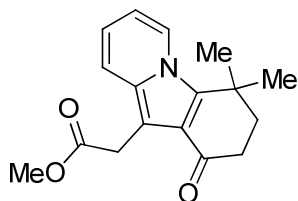
HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 316.14176, M^+): 316.14163.

4.1.2.7 Synthese von Indolizinen

AAV 20 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indolizine **41**, **43**:

Eine Lösung des Alkins **39** (1.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (8 mL/mmol) versetzt man bei 0 °C mit dem Alkylvinylketon (1.10 Äquiv.) und TiCl_4 (1.10 Äquiv.). Nach 8 h Rühren gibt man K_2CO_3 (5.00 Äquiv.) hinzu und lässt weitere 15 min rühren. Anschließend extrahiert man die Lösung mit Ethylacetat und CH_2Cl_2 , wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit destilliertem Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und entfernt die Lösemittel im Vakuum. Der resultierende Rückstand wird mit Kieselgel und CH_2Cl_2 aufgenommen und für 6 h gerührt bzw die Säule für 24 h ruhen gelassen, danach erfolgt die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat = 20/1 → 0/1).

2-(4,4-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-10-yl)essigsäuremethylester
(41b)



Aus **39a** (82 mg, 0.50 mmol), **40b** (69 mg, 0.55 mmol), TiCl₄ (0.06 mL, 0.55 mmol) in CH₂Cl₂ (4.0 mL) erhält man gemäß **AAV 20** die Verbindung **41a** (66 mg, 47%) als grünes Öl.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.54 (s, 6H, CH₃), 2.08-2.13 (m, 2H, ³J_{H,H} = 6.42 Hz, CH₂CH₂), 2.57-2.61 (m, 2H, ³J_{H,H} = 6.42 Hz, CH₂CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 2H, CH₂COOCH₃), 6.49-6.54 (m, 1H, ³J_{H,H} = 7.37 Hz, H_{etar}), 6.62-6.67 (m, 1H, ³J_{H,H} = 9.25 Hz, H_{etar}), 7.32-7.35 (m, ³J_{H,H} = 9.25 Hz, H_{etar}), 7.95-7.97 (m, 1H, ³J_{H,H} = 7.37 Hz, H_{etar}).

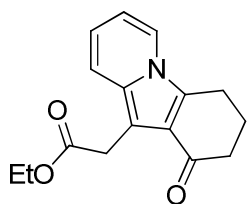
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 25.4 (CH₃), 29.7 (CH₂), 32.4 (C_q), 35.9, 40.7 (CH₂), 51.8 (OCH₃), 104.0 (C_q), 112.1, 117.1, 119.0 (CH_{H_{etar}}), 119.7 (C_q), 124.0 (CH_{H_{etar}}), 131.6, 137.0 (C_q), 172.5 (COOCH₃), 196.9 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3131 (w), 3083 (w), 2952 (m), 2925 (w), 2871 (w), 2247 (w), 1733 (s), 1661 (s), 1551 (w), 1530 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 285 (M⁺, 50), 270 (32), 253 (77), 238 (100), 226 (80), 211 (24).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für C₁₇H₁₉NO₃ (285.13594, M⁺): 285.13607.

2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-10-yl)essigsäureethylester (**41c**)



Aus **39b** (155 mg, 1.047 mmol), **40a** (110 mg, 1.142 mmol), TiCl₄ (0.12 mL, 1.100 mmol) in CH₂Cl₂ (8.0 mL) erhält man gemäß **AAV 20** die Verbindung **41c** (90 mg, 36%) als grünes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.27 (m, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 2H, C[O]CH₂CH₂CH₂), 2.59 (t, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 2H, C[O]CH₂CH₂CH₂), 2.93 (t, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 2H, C[O]CH₂CH₂CH₂), 4.07 (s, 2H, CH₂), 4.16 (q, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.54 (t, 1H, H_{etar}), 6.65 (t, 1H, H_{etar}), 7.30 (d, 1H, H_{etar}), 7.58 (d, 1H, H_{etar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (OCH₂CH₃), 21.1, 23.3, 29.9, 39.0 (CH₂), 60.5 (OCH₂CH₃), 103.5 (C_q), 112.2, 117.5, 118.6 (CH_{H_{etar}}), 120.7 (C_q), 122.0 (CH_{H_{etar}}), 130.9, 131.4 (C_q), 172.0 (COO), 196.6 (CO).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3033 (w), 2982 (w), 2939 (w), 2915 (w), 1728 (s), 1654 (s), 1527 (w), 1452 (m), 1406 (m), 1388 (w), 1380 (w), 1362 (m), 1331 (m), 1318 (m), 1268 (m), 1256

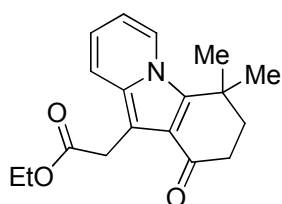
(m), 1239 (m), 1175 (s), 1159 (m), 1145 (m), 1119 (m), 1082 (m), 1050 (m), 1028 (m), 1015 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 271 (M^+ , 25), 225 (38), 199 (15), 198 (100), 197 (10), 170 (9), 142 (7), 141 (9).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{16}H_{18}NO_3$ (272.12812, $[M+H]^+$): 272.12808.

2-(4,4-Dimethyl-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-10-yl))essigsäureethylester

(41d)



Aus **39b** (150 mg, 0.986 mmol), **40b** (138 mg, 1.108 mmol), $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.100 mmol) in CH_2Cl_2 (8.0 mL) erhält man gemäß **AAV 20** die Verbindung **41d** (100 mg, 34%) als grünes Öl.

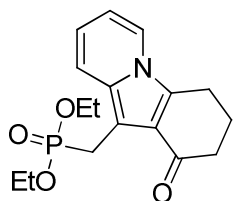
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28 (t, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.53 (s, 6H, CH_3), 2.10 (t, 2H, $C[O]CH_2CH_2$), 2.59 (t, 2H, $C[O]CH_2CH_2$), 4.05 (s, 2H, CH_2), 4.17 (q, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.54 (t, 1H, H_{etar}), 6.65 (t, 1H, H_{etar}), 7.30 (d, 1H, H_{etar}), 7.58 (d, 1H, H_{etar}).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (OCH_2CH_3), 25.3 (CH_3), 29.9, 35.8, 40.7 (CH_2), 32.3 ($C(CH_3)_2$), 60.5 (OCH_2CH_3), 104.2 (C_q), 112.0, 117.0, 119.0, 123.9 ($CH_{H_{etar}}$), 119.7, 137.0, 131.5 (C_q), 172.0 (COO), 196.8 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2959 (w), 2927 (w), 2870 (w), 1731 (s), 1663 (s), 1526 (w), 1498 (w), 1466 (m), 1442 (s), 1414 (m), 1387 (m), 1365 (m), 1322 (m), 1249 (s), 1208 (m), 1174 (s), 1158 (s), 1127 (m), 1095 (m), 1071 (m), 1029 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (M^+ , 48), 284 (28), 253 (78), 239 (14), 238 (77), 227 (17), 226 (100), 211 (27), 210 (16).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $C_{18}H_{22}NO_3$ (300.15942, $[M+H]^+$): 300.15973.

Diethyl (1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridol[1,2-a]indol-10-yl)methanphosphonat (**41f**)

Aus **39e** (190 mg, 0.80 mmol), **40a** (87 mg, 0.90 mmol), TiCl_4 (0.10 mL, 0.90 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) erhält man gemäß **AAV 20** die Verbindung **41f** (146 mg, 54%) als grünes Öl.

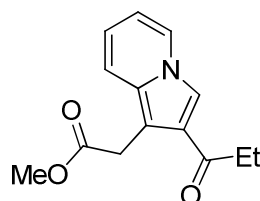
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.17-1.22 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 2.21-2.29 (m, 2H, CH_2), 2.56-2.60 (m, 2H, CH_2), 2.86-2.94 (m, 2H, CH_2), 3.78 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.15$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{P}[\text{O}](\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.97-4.08 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, 4H, OCH_2CH_3), 6.51-6.66 (m, 2H, Hetar), 7.47-7.58 (m, 2H, Hetar).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 16.3 (OCH_2CH_3), 22.2 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 168.36$ Hz, CH_2P), 29.6, 29.7, 39.2 (CH_2), 61.9 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.95$ Hz, OCH_2CH_3), 112.5, 117.3, 119.9, 121.9 (CH_{Hetar}), 124.0, 131.2, 137.1, 148.8 (C_q), 196.8 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2976 (w), 2925 (m), 2854 (w), 1715 (w), 1657 (s), 1528 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z = 335 (M^+ , 26), 199 (16), 198 (100), 170 (6), 141 (6).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{P}$ (336.13592, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 336.13662.

2-(2-Propanoylindolizin-1-yl)essigsäuremethylester (**43b**)

Aus **39a** (119 mg, 0.50 mmol), **42b** (58 mg, 0.60 mmol), TiCl_4 (0.06 mL, 0.60 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) erhält man gemäß **AAV 20** die Verbindung **43f** (68 mg, 41%) als grünes Öl.

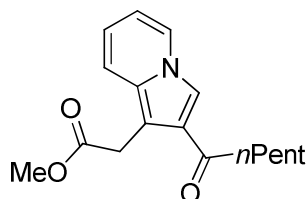
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.20 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.37$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.87 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.37$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 6.49-6.54 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, 1H, Hetar), 6.65-6.70 (m, $^3J_{\text{H,H}} = 9.25$ Hz, 1H, Hetar), 7.32 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.25$ Hz, 1H, Hetar), 7.75 (s, 1H, Hetar), 7.80 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.18$ Hz, 1H, Hetar).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 8.3 (CH_3), 29.6, 30.1 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 106.1 (C_q), 112.5, 115.8, 118.2, 118.2 (CH_{Hetar}), 125.1 (C_q), 125.4 (CH_{Hetar}), 131.9 (C_q), 172.6 (COOCH_3), 198.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3126 (w), 3051 (w), 2964 (w), 2951 (w), 2927 (m), 2872 (w), 2853 (w), 1734 (s), 1658 (s), 1639 (w), 1536 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 245 (M^+ , 32), 213 (48), 186 (100), 170 (11), 130 (15), 129 (16).

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (245.10464, M^+): 245.10515.

2-(2-Hexanoylindolizin-1-yl)essigsäuremethylester (43d)

Aus **39a** (82 mg, 0.50 mmol), **42d** (70 mg, 0.55 mmol), TiCl_4 (0.06 mL, 0.55 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) erhält man gemäß **AAV 20** die Verbindung **43d** (110 mg, 77%) als grünes Öl.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.84-0.92 (m, 3H, CH_3), 1.25-1.38 (m, 6H, CH_2), 1.71-1.76 (m, 2H, CH_2), 2.82-2.87 (m,

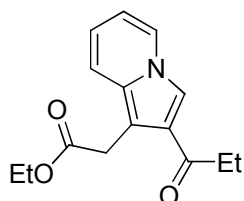
2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 6.49-6.54 (m, 1H, H_{Hetar}), 6.65-6.70 (m, 1H, H_{Hetar}), 7.30-7.33 (m, 1H, H_{Hetar}), 7.75 (s, 1H, H_{Hetar}), 7.80-7.82 (m, 1H, H_{Hetar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 13.9 (CH_3), 22.5, 24.3, 30.1, 31.6, 40.5 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 106.1 (C_q), 112.5, 115.9, 118.2, 118.3, 125.4 (CH_{Hetar}), 125.4, 132.0 (C_q), 172.5 (COOCH_3), 198.2 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3118 (w), 2952 (w), 2926 (s), 2856 (m), 2232 (w), 1732 (s), 1660 (s), 1534 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z = 287 (M^+ , 28), 255 (35), 228 (58), 158 (39), 69 (100), 57 (91), 43 (67).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (287.354): C, 71.06; H, 7.37; N, 4.87.
Gefunden: C, 71.28; H, 7.44; N, 5.15.

2-(2-Propanoylindolizin-1-yl)essigsäureethylester (43e)

Aus **39b** (155 mg, 1.047 mmol), **42b** (100 mg, 1.183 mmol), TiCl_4 (0.12 mL, 1.100 mmol) in CH_2Cl_2 (8.0 mL) erhält man gemäß **AAV 20** die Verbindung **43e** (100 mg, 40%) als grünes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.27 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.90 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.06 (s, 2H, CH_2), 4.17 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.52 (t, 1H, Hetar), 6.68 (t, 1H, Hetar), 7.33 (d, 1H, Hetar), 7.83 (d, 1H, Hetar), 7.76 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 8.3 (OCH_2CH_3), 14.2 (CH_3), 30.3, 30.4 (CH_2), 60.5 (OCH_2CH_3), 103.5, 106.3 (C_q), 112.4, 115.8, 118.1, 118.2 (CH_{Hetar}), 125.2 (C_q), 125.4 (CH_{Hetar}), 131.9 (C_q), 172.0 (COO), 196.4 (CO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3462 (w), 3131 (w), 3054 (w), 2975 (w), 2938 (w), 2915 (w), 1738 (s), 1699 (w), 1651 (s), 1635 (m), 1536 (m), 1491 (m), 1459 (m), 1441 (m), 1365 (m), 1332 (m), 1315 (m), 1264 (w), 1224 (m), 1188 (s), 1173 (m), 1149 (s), 1091 (m), 1032 (m), 1017 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 259 [M^+ , (23)], 213 (38), 187 (14), 186 (100), 170 (7), 158 (10), 130 (14), 129 (19).

HRMS (ESI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ (260.12812, [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): 260.12803.

4.2 Kristallstrukturen

4.2.1 Kristallographische Daten von 3e

Empirical formula	C ₂₂ H ₂₃ ClFeO ₃ S
Formula weight	458.76
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group (H.-M.)	P2 ₁ /c
Space group (Hall)	-P 2ybc
Unit cell dimensions	$a = 9.1882 (2) \text{ \AA}$ $b = 28.8111 (7) \text{ \AA}$, $\beta = 102.221 (1)^\circ$ $c = 7.6232 (2) \text{ \AA}$
Volume	1972.30 (8) Å ³
Z =	4
Density (calculated)	1.545 mg m ⁻³
Absorption coefficient	1.03 mm ⁻¹
F(000)	952
Θ range for data collection	2.7° to 30.0°
Index ranges	$h = -12 \rightarrow 12$, $k = -40 \rightarrow 38$, $l = -10 \rightarrow 9$
Reflections collected	22496
Independent reflections	5715 [R(int) = 0.025]
Completeness to Θ = 30.00°	99.4%
Absorption correction	multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2004)
Max. and min. transmission	0.845 and 0.559
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5715 / 1 / 269
Goodness-of-fit S	1.12
Final R indices [F ² > 2σ(F ²)]	R1 = 0.030, wR2 = 0.075
R indices (all data)	R1 = 0.035, wR2 = 0.076
Largest diff. peak and hole	0.46 e Å ⁻³ and -0.29 e Å ⁻³

4.2.2 Kristallographische Daten von 3h

Empirical formula	C ₁₉ H ₁₇ ClFeO ₃ S
Formula weight	416.69
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group (H.-M.)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Space group (Hall)	- <i>P</i> 2yn
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 11.6535 (8) Å <i>b</i> = 11.8652 (7) Å, β = 102.631 (3)° <i>c</i> = 26.6291 (18) Å
Volume	3592.9 (4) Å ³
Z =	8
Density (calculated)	1.541 mg m ⁻³
Absorption coefficient	1.12 mm ⁻¹
F(000)	712
Θ range for data collection	4.3° to 29.0°
Index ranges	<i>h</i> = -15→14, <i>k</i> = -16→16, <i>l</i> = -36→36
Reflections collected	36928
Independent reflections	9505 [R(int) = 0.042]
Completeness to $\Theta = 29.00^\circ$	99.4%
Absorption correction	multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2004)
Max. and min. transmission	0.957 and 0.588
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9505 / 0 / 461
Goodness-of-fit S	1.02
Final R indices [F ² > 2σ(F ²)]	R1 = 0.036, wR2 = 0.080
R indices (all data)	R1 = 0.072, wR2 = 0.087
Largest diff. peak and hole	0.44 e Å ⁻³ and -0.55 e Å ⁻³

4.2.3 Kristallographische Daten von 9f

Empirical formula	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	
Formula weight	323.38	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	triclinic	
Space group (H.-M.)	<i>P</i> $\bar{1}$	
Space group (Hall)	-P 1	
Unit cell dimensions	$a = 7.714 (2) \text{ \AA}$	$\alpha = 91.161 (13)^\circ$
	$b = 9.225 (3) \text{ \AA}$,	$\beta = 97.430 (13)^\circ$
	$c = 12.336 (4) \text{ \AA}$	$\gamma = 91.233 (13)^\circ$
Volume	870.0 (5) Å ³	
Z =	2	
Density (calculated)	1.234 mg m ⁻³	
Absorption coefficient	0.08 mm ⁻¹	
F(000)	344	
Θ range for data collection	2.7° to 30.0°	
Index ranges	$h = -10 \rightarrow 0$,	
	$k = -12 \rightarrow 12$,	
	$l = -17 \rightarrow 7$	
Reflections collected	16182	
Independent reflections	5006 [R(int) = 0.019]	
Completeness to Θ = 30.00°	99.1%	
Absorption correction	multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2004)	
Max. and min. transmission	0.978 and 0.968	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5006/ 1 / 223	
Goodness-of-fit S	1.07	
Final R indices [F ² > 2σ(F ²)]	R1 = 0.043, wR2 = 0.126	
R indices (all data)	R1 = 0.050, wR2 = 0.131	
Largest diff. peak and hole	0.36 e Å ⁻³ and -0.20 e Å ⁻³	

4.2.4 Kristallographische Daten von 26e

Empirical formula	$C_{18}H_{16}O_4$
Formula weight	296.31
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group (H.-M.)	$P2_1/c$
Space group (Hall)	-P 2ybc
Unit cell dimensions	$a = 11.6786 (3) \text{ \AA}$ $b = 14.5262 (4) \text{ \AA}$, $\beta = 103.820 (1)^\circ$ $c = 8.7114 (2) \text{ \AA}$
Volume	$1435.07 (6) \text{ \AA}^3$
Z =	4
Density (calculated)	1.371 mg m^{-3}
Absorption coefficient	0.10 mm^{-1}
F(000)	624
Θ range for data collection	2.3° to 30.5°
Index ranges	$h = -14 \rightarrow 16$, $k = -20 \rightarrow 20$, $l = -12 \rightarrow 12$
Reflections collected	17162
Independent reflections	4371 [R(int) = 0.016]
Completeness to $\Theta = 30.5^\circ$	99.6%
Absorption correction	multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2004)
Max. and min. transmission	0.968 and 0.959
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4371 / 0 / 204
Goodness-of-fit S	1.06
Final R indices [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	R1 = 0.043, wR2 = 0.127
R indices (all data)	R1 = 0.051, wR2 = 0.132
Largest diff. peak and hole	0.46 e \AA^{-3} and -0.26 e \AA^{-3}

4.2.5 Kristallographische Daten von 27d

Empirical formula	$C_{17}H_{18}O_5$
Formula weight	302.31
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group (H.-M.)	$P2_1/c$
Space group (Hall)	-P 2ybc
Unit cell dimensions	$a = 9.4464 (3) \text{ \AA}$ $b = 8.3079 (3) \text{ \AA}$, $\beta = 94.272 (2)^\circ$ $c = 19.3443 (7) \text{ \AA}$
Volume	$1513.92 (9) \text{ \AA}^3$
Z =	4
Density (calculated)	1.326 mg m^{-3}
Absorption coefficient	0.10 mm^{-1}
F(000)	640
Θ range for data collection	2.7° to 29.9°
Index ranges	$h = -13 \rightarrow 10$, $k = -11 \rightarrow 11$, $l = -22 \rightarrow 27$
Reflections collected	16474
Independent reflections	4364 [R(int) = 0.027]
Completeness to $\Theta = 29.9^\circ$	99.4%
Absorption correction	multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2004)
Max. and min. transmission	0.988 and 0.938
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4364 / 0 / 201
Goodness-of-fit S	1.03
Final R indices [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	R1 = 0.042, wR2 = 0.106
R indices (all data)	R1 = 0.056, wR2 = 0.113
Largest diff. peak and hole	0.27 e \AA^{-3} and -0.26 e \AA^{-3}

4.2.6 Kristallographische Daten von 29d

Empirical formula	$C_{15}H_{15}N_3O_4$
Formula weight	301.30
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	triclinic
Space group (H.-M.)	$P\bar{1}$
Space group (Hall)	-P 1
Unit cell dimensions	$a = 8.5148 (8) \text{ \AA}$ $\alpha = 112.023 (2)^\circ$ $b = 9.4180 (4) \text{ \AA}$, $\beta = 103.897 (3)^\circ$ $c = 10.3767 (5) \text{ \AA}$ $\gamma = 98.846 (3)^\circ$
Volume	$720.82 (8) \text{ \AA}^3$
Z =	2
Density (calculated)	1.388 mg m^{-3}
Absorption coefficient	0.10 mm^{-1}
F(000)	316
Θ range for data collection	3.0° to 29.0°
Index ranges	$h = -11 \rightarrow 11$, $k = -12 \rightarrow 12$, $l = -14 \rightarrow 11$
Reflections collected	14347
Independent reflections	3819 [R(int) = 0.020]
Completeness to $\Theta = 29.00^\circ$	99.7%
Absorption correction	multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2004)
Max. and min. transmission	0.983 and 0.963
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3819 / 1 / 201
Goodness-of-fit S	1.09
Final R indices [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	R1 = 0.041, wR2 = 0.109
R indices (all data)	R1 = 0.051, wR2 = 0.115
Largest diff. peak and hole	0.24 e \AA^{-3} and -0.23 e \AA^{-3}

4.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AcOH	Essigsäure
AK	Arbeitskreis
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
ATR	attenuated total reflection
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
CI	Chemische Ionisation
COSY	Correlation Spectroskopie
Cp	Cyclopentadienyl
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
dd	Doppeldublett
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMSO	N,N-Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
h	Stunde(n)
HMBC	
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid

m	Multiplett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
mp	Schmelzpunkt
NaH	Natriumhydrid
NaOMe	Natriummethylat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NEt ₃	Triethylamin
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Effect Spectroscopy
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
q	Quartett
quint	Quintett
s	Singulett
sept	Septett
sext	Sextett
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TiCl ₄	Titantetrachlorid
TMS	Trimethylsilyl
Me ₃ SiCl	Chlortrimethylsilan
Me ₃ SiOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat

4.4 Literaturverzeichnis

- ¹ A. Hädener, H. Kaufmann, *Grundlagen der organischen Chemie*, 11. Aufl. **2006**, Birkhäuser Verlag Basel, 1.
- ² G. G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie: Eine Einführung*, 3. Aufl. **2008**, Springer Verlag Berlin, 1.
- ³ R. Eckert, *EP1458389 B1*, **2008**.
- ⁴ J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, **2008**, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 13.
- ⁵ V. A. Petrov, *Fluorinated heterocyclic compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*, **2009**, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 481.
- ⁶ a) P. Langer, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3858; b) P. Langer, *Synthesis*, **2002**, *4*, 441; c) P. Langer, *Synlett*, **2006**, *20*, 3369; d) H. Feist, P. Langer, *Synthesis*, **2007**, *3*, 327.
- ⁷ a) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3534; b) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 578; c) P. Brownbridge, T.-H. Chan, M. A. Brook, G. J. Kang, *Can. J. Chem.*, **1983**, *66*, 688.
- ⁸ G. Simchen, K. Krägeloh, *Synthesis*, **1981**, 30.
- ⁹ G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 830.
- ¹⁰ a) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, *18*, 380; b) A. M. P. Koskinen, K. Karisalmi, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 677; c) Mahrwald, R.; Schetter, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7506; d) Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4688.
- ¹¹ I. Zanellato, J.-M. Heldt, A. Vessières, G. Jaouen, D. Osella, *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, *362*, 4037.
- ¹² L. Huiying, C. Yong, Z. Hongxing, L. Xinhong, L. Baorui, *Wuhan Univ. J. Nat. Sci.*, **1998**, *3*, 81.
- ¹³ V.O. Nyamoria, E.N. Nxumalob, N.J. Coville, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 2222.
- ¹⁴ a) P. Fu, K. Zhao, L. Zhang, *J. Sichuan Normal Univ. Nat. Science Edition*, **1998**, *21*, 433; b) W. F. Little, A. K. Clark, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 1979; c) M. Rosenblum, W. G. Howells, A. K. Banerjee, C. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2726; d) W. F. Little, B. Nielsen, R. Williams, *Chem. Ind.*, **1964**, 195; e) A. L. J. Beckwith, R. A. Jackson, R. W. Longmore, *Aust. J. Chem.*, **1992**, *45*, 857.
- ¹⁵ a) D. Guillaneux, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2502; b) M. Iyoda, T. Okabe, M. Katada, Y. Kuwatani, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, *569*, 225; c) B. M. Foxman, M. Rosenblum, *Organometallics*, **1993**, *12*, 4805.

- ¹⁶ V.H. Purecha, N.S. Nandurkar, B.M. Bhanage, J.M. Nagarkar, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5252.
- ¹⁷ M. Lubbe, R. Klassen, T. Trabhard, A. Villinger, P. Langer, *Synlett*, **2008**, *15*, 2331.
- ¹⁸ M. Lubbe, *Dissertation*, **2009**, Universität Rostock.
- ¹⁹ F. Bendrath, *Diplomarbeit*, **2008**, TU Bergakademie Freiberg.
- ²⁰ a) D. Enders, R. Peters, R. Lochtmann, G. Raabe, J. Runsink, J.W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *20*, 3399; b) S. Top, B. Dauer, J. Vaissermann, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *541*, 355; c) Ö Dogan, V. Senol, S. Zeytinci, H. Koyuncu, A. Bulut, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *90*, 430.
- ²¹ a) K. T. Potts, P. A. Winslow, *Synthesis*, **1987**, 839; b) H. S. P. Rao, S. Sivakumar, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8715.
- ²² a) R. Dede, P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9177; b) G. Mross, P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8519.
- ²³ a) I. R. Butler, M. Kalaji, L. Nehrlich, D. J. Williams, *Polyhedron*, **1993**, *12*, 1003; b) H. Schumann, A. Lentz, R. Weimann, J. Pickard, *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 1827; c) G. Vives, A. Gonzales, J. Jaud, J.-P. Launay, G. Rapenne, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5622; d) V. Lafitte, N. Lawrence, Schlumberger Holdings Limited, *GB2461555*, **2008**.
- ²⁴ F. Bendrath, A. Villinger, P. Langer, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 1388.
- ²⁵ a) S. Hayashi, L. Yagi, T. Ishikawa, M. Kawasaki, T. Asai, J. Picone, C. Turnbull, J. Hiratake, K. Sakata, M. Takada, K. Ogawa, N. Watanabe, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7005; b) N. Oka, H. Ohishi, T. Hatano, M. Hornberger, K. Sakata, N. Watanabe, *Z. Naturforsch.*, **1999**, *54c*, 889; c) J.-P. Savina, D. Kohler, P. Brunerie, *USP 5965780*, **1999**; d) M. Etschmann, W. Bluemke, D. Sell, J. Schrader, *Appl Microbiol Biotechnol*, **2002**, *59*, 1; e) K. D. Pering, J. M. Behan, J. N. Ness; J. H. Duprey, D. C. Hooper, D. A. McNulty, *PCT Int. Appl. WO2005103214 (A2)*, **2005**.
- ²⁶ a) N. Vasallo, *Polyphenols and Health: New and Recent Advances*, 1. Aufl. **2008**, Nova Science Publishers, Inc., 31ff; b) S. Gomez-Alonso, MD Salvador, G. Fregpane, *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50*, 6812; c) B. Le Tutour, D. Guedon, *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 1173; d) M. del Carmen Recio, R. M. Giner, S. Manez, J. L. Rios, *Planta Med*, **1994**, *60*, 232; e) G. Bisignana, A. Tomaino, R. Lo Cascio, G. Crisafi, N. Uccella; A. Saija; *J. Pharm. Pharmacol.*, **1999**, *51*, 971; f) S. K. Gupta, Bioderm Research, *US20050048008 (A1)*, **2005**; g) M. Rouanet, J. J. Potherat, H. Cousse, Fabre Piere Sante, *FR2772235 (A1)*, **1999**.
- ²⁷ J. Achkar, A. Ferrandez, *DE112007002823T5*, **2009**.

- ²⁸ T. Miyakoshi, H. Togashi, *Synthesis*, **1990**, 5, 407.
- ²⁹ C. Mamat, S. Büttner, T. Trabhardt, C. Fischer, P. Langer, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6273.
- ³⁰ V. T. H. Nguyen, E. Bellur, B. Appel, P. Langer, *Synthesis*, **2006**, 7, 1103.
- ³¹ S. Büttner, M. Lubbe, H. Reinke, C. Fischer, P. Langer, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7968.
- ³² a) M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5616; b) M. A. Campo, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3675; c) D. Still, W. L. Albrecht, E. R. Andrews, R. W. Fleming, S. W. Horgan, E. M. C. Roberts, F. W. Sweet, *J. Med. Chem.*, **1973**, 16, 240.
- ³³ a) M. Node, K. Keiichiro, T. Kajimoto, K. Nishide, E. Fujita, K. Fuji, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 4178; b) A. Steinig, D. M. Spero, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2406.
- ³⁴ J. M. Gerdes, C. A. Mathis, A. T. Shulgin, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6537.
- ³⁵ A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*; 4. Aufl. **2001**, Georg Thieme, Stuttgart.
- ³⁶ a) W. Löscher, F. R. Ungemach, R. Kroker, *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, 7. Aufl. **2006**, Parey Stuttgart, 433f; b) B. Platzer, H. Prosl, M. Cieslicki, A. Joachim, *Vet. Parasitol.*, **2005**, 129, 1.
- ³⁷ a) R. I. Krieger, *Handbook of Pesticide Toxicology: Principles*, **2001**, Academic Press, San Diego (CA, USA); b) R. Fischer, E. Salmon, H. Hungenberg, J. Guo, Bayer CropScience AG, *US20100216738 A1*, **2010**.
- ³⁸ a) K. N. Syrigos, G. Fowlingson-Busza, A. Epenetos, *Int. J. Cancer*, **1998**, 78, 712; b) Z. Feng, X. Liu, Chifcon Medicine R&D Suzhou Co. Ltd., *WO 2011026401 (A1)*, **2001**; c) S. Milazzo, S. Lejeune, E. Ernst, *Support Care Cancer*, **2006**, 15, 583.
- ³⁹ H.-J. Hwang, P. Kim, C.-J. Kim, H.-J. Lee, I. Shim, C. S. Yin, Y. Yang, D.-H. Hahm, *Biol. Pharm. Bull.*, **2008**, 31, 1559.
- ⁴⁰ P. Langer, E. Holtz, *Synth. Commun.*, **2007**, 2959.
- ⁴¹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7. Aufl. **2005**, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- ⁴² a) N. Kamigata, K. Udodaira, T. Shimizu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 783; b) R. Filler, Y. Kobayasi, L. M. Yagupolskii, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; **1993**, Elsevier, Amsterdam; c) R. Filler, *Fluorine Containing Drugs in Organofluorine Chemicals and their Industrial Application*; **1979**, Pergamon: New York, , Kapitel 6; d) M. Hudlicky, *Chemistry of Organic Compounds*; **1992**, Ellis Horwood Chichester.

- ⁴³ W. J. Moore, *Grundlagen der Physikalischen Chemie*, **1990**, Walter de Gruyter & Co., Berlin, 129.
- ⁴⁴ A. Gossauer, *Struktur und Reaktivität der Biomoleküle*, **2006**, Verlag Helvetica Chimica Acta AG., Zürich, 18.
- ⁴⁵ a) H. Schmidbaur, O. Kumberger, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 3; b) M. B. Dinger, W. Henderson, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 560, 233; c) J. Liedtke, S. Loss, C. Widauer, H. Grützmacher, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 143; d) D. Clarke, M. A. Ali, A. A. Clifford, A. Parratt, P. Rose, D. Schwinn, W. Bannwarth, C. M. Rayner, *Top. Med. Chem.*, **2004**, 7, 729.
- ⁴⁶ a) H. Stegemeyer, K. Steinkopff, *Liquid Crystals*; **1994**, Springer: New York; b) R. Miethchen, M. Hein, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 327, 169; c) M. Hein, R. Miethchen, D. Schwäbisch, C. Schick, *Liq. Cryst.*, **2000**, 27, 163; d) D. Schwäbisch, S. Wille, M. Hein, R. Miethchen, *Liq. Cryst.*, **2004**, 31, 1143; e) M. Nicoletti, M. Bremer, P. Kirsch, D. O'Hagan, *Chem. Commun.*, **2007**, 5075; f) P. Kirsch, A. Hahn, R. Fröhlich, G. Haufe, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4819.
- ⁴⁷ E. L. Piatnitski, M. A. J. Duncton, A. S. Kiselyov, R. Katoch-Rouse, D. Sherman, D. L. Milligan, C. Balagtas, W. C. Wong, J. Kawakami, J. F. Doody, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4696.
- ⁴⁸ a) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6555; b) J. M. Paratian, S. Sibille, J. Périchon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 53; c) M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2293.
- ⁴⁹ a) I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2195; b) G. K. S. Prakash, A. Yudin, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 757.
- ⁵⁰ M. Yoshida, Y. Morinaga, M. Iyoda, *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 68, 33.
- ⁵¹ a) G. A. Olah, M. B. Comisarow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 2955; b) W. A. Sheppard, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 945; c) J. He, C. U. Pittman, *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 855.
- ⁵² a) H.-P. Guan, C.-M. Hu, *Synthesis*, **1996**, 1363; b) H.-P. Guan, C.-M. Hu, *J. Fluorine Chem.*, **1996**, 78, 101; c) M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, *Chem. Lett.*, **1976**, 499; d) M. Hojo, R. Masuda, S. Sakaguchi, M. Takagawa, *Synthesis*, **1986**, 1016; e) A. Colla, M. A. P. Martins, G. Clar, S. Krimmer, P. Fischer, *Synthesis*, **1991**, 483; f) M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Synthesis*, **1989**, 215; g) N. Zanatta, R. Barichello, H. G. Bonaccorso, M. A. P. Martins, *Synthesis*, **1999**, 765.

- ⁵³ a) V. G. Nenaidenko, A. V. Sanin, E. S. Balenkova, *Russ. Chem. Rev.*, **1999**, *68*, 437; b) T. Billard, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 974; c) S. V. Druzhinin, E. S. Balenkova, V. G. Nenaidenko, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
- ⁵⁴ a) A. B. Abubakar, B. L. Booth, N. N. E. Suliman, A. E. Tipping, *J. Fluorine Chem.*, **1992**, *56*, 359; b) M. G. Barlow, N. N. E. Suliman, A. E. Tipping, *J. Fluorine Chem.*, **1995**, *70*, 59.
- ⁵⁵ a) E. Marzi, F. Mongin, A. Spitaleri, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2911; b) W. Dmowski, K. Piasecka-Maciejewska, *J. Fluorine Chem.*, **1996**, *78*, 59.
- ⁵⁶ a) C. Mamat, T. Pundt, A. Schmidt, P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 2183; b) C. Mamat, T. Pundt, T. H. T. Dang, R. Klassen, H. Reinke, M. Köckerling, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 492.
- ⁵⁷ S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *94*, 1082.
- ⁵⁸ a) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 625; b) G. Pattenden, *Prog. Chem. Nat. Prod.*, **1979**, *35*, 133; c) M. Gill, W. Steglich, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1987**, *51*, 1; d) D. W. Knight, *Contemp. Org. Synth.*, **1994**, *1*, 287; e) E.-i. Negishi, M. Kotora, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6707; f) R. Brückner, *Chem. Commun.*, **2002**, 141; g) R. Brückner, *Curr. Org. Chem.*, **2001**, *5*, 679.
- ⁵⁹ a) E. Hofmann, P. M. Wrench, F. P. Sharples, R. G. Hiller, W. Welte, K. Diederichs, *Science*, **1996**, *272*, 1788; b) P.-S. Song, P. Koka, B. B. Prézelin, F. T. Haxo, *Biochemistry*, **1976**, *15*, 4422; c) B. B. Prézelin, *Planta (Berl.)*, **1976**, *130*, 225; d) F. T. Haxo, J. H. Kycia, G. F. Somers, A. Bennett, H. W. Siegelman, *Plant Physiol.*, **1976**, *57*, 297.
- ⁶⁰ a) Y. Yamano, M. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1599; b) M. Ito, Y. Hirata, Y. Shibata and K. Tsukida, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 987; c) M. Ito, *Pure Appl. Chem*, **1991**, *63*, 13.
- ⁶¹ X.-p. Fang, J. E. Anderson, C.-j. Chang, J. L. Mc Laughlin, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9751.
- ⁶² T. K. M. Shing, V. W.-F. Tai, H.-C. Tsui, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1293.
- ⁶³ A. Bunescu, R. Reimann, M. Lubbe, A. Spannenberg, P. Langer, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5002.
- ⁶⁴ P. Langer, M. Stoll, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 1919; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1803.
- ⁶⁵ P. Langer, T. Schneider, M. Stoll, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3204.
- ⁶⁶ a) S. Reim, *Dissertation*, **2008**, Universität Rostock; b) S. Büttner, *Dissertation*, **2010**, Universität Rostock.

- ⁶⁷ B. Appel, S. Rotzoll, H. Reinke, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3638.
- ⁶⁸ W. Desens, *Diplomarbeit*, **2010**, Universität Rostock.
- ⁶⁹ R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85.
- ⁷⁰ Q. Xing, S. Jin, *Phosphorus and sulfur*, **1998**, 141, 57.
- ⁷¹ S. Büttner, F. Bendrath, P. Langer, *Tetrahedron*, **2010**, 51, 5106.
- ⁷² a) S. R. Goudreau, A. B. Charrette, *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 496; b) A. De Meijere, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 931.
- ⁷³ a) J. Salaün, *Top. Curr. Chem.*, **2000**, 207, 1; b) J. Salaün, M. S. Baird, *Curr. Med. Chem.*, **1995**, 2, 511; c) W. A. Donaldson, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8589; d) M. Brandl, S. I. Kozhushkov, B. D. Zlatopolskiy, P. Alvermann, B. Geers, A. Zeeck, A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 123; e) M. Limbach, S. Dalai, A. Janssen, M. Es-Sayed, J. Magull, A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 610; f) C. Liu, M. Tamm, M. W. Nötzel, A. De Meijere, J. K. Schilling, D. G. I. Kingston, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2049; g) M. Brandl, S. I. Kozhushkov, K. Loscha, O. V. Kokoreva, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, A. De Meijere, *Synlett*, **2000**, 1741.
- ⁷⁴ A. De Meijere, S. I. Kozhushkov, H. Schill, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4926.
- ⁷⁵ a) A. De Meijere, A. F. Khlebnikov, S. I. Kozhushkov, K. Miyazawa, D. Frank, P. R. Schreiner, C. Rinderspacher, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 6715; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6553; b) A. De Meijere, A. F. Khlebnikov, S. I. Kozhushkov, D. S. Yufit, O. V. Chetina, J. A. K. Howard, T. Kurahashi, K. Miyazawa, D. Frank, P. R. Schreiner, B. C. Rinderspacher, M. Fujisawa, C. Yamamoto, Y. Okamoto, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 5697.
- ⁷⁶ M. von Seebach, S. I. Kozhushkov, D. Frank, R. Boese, J. Benet-Buchholz, D. S. Yufit, H. Schill, A. De Meijere, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 167.
- ⁷⁷ a) J.-M. Wulff, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **1985**, 97, 597; b) H. M. R. Hoffmann, U. Eggert, A. Walenta, E. Weineck, D. Schomburg, R. Wartchow, F. H. Allen, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 6096; c) A. Wulferding, J. H. Jankowski, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Ber.*, **1994**, 127, 1275.
- ⁷⁸ a) T. Rahn, H. Jiao, W. Baumann, A. Spannenberg, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 971; b) T. Rahn, *Dissertation*, **2009**, Universität Rostock.
- ⁷⁹ S. Erfle, *Dissertation*, **2011**, Universität Rostock.
- ⁸⁰ N. S. Zefirov, T. S. Kuznetsova, S. I. Kozhushkov, L. S. Surmina, Z. A. Rashchupkina, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **1983**, 19, 474; *Zh. Org. Khim.*, **1983**, 19, 541.

- ⁸¹ a) J. Elguero, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 3. Aufl. **1996**, Elsevier Oxford, U.K., 3; b) J. Elguero, P. Goya, N. Jagerovic, A. M. S. Silva, *Targets Heterocycl. Syst.*, **2002**, 6, 52; c) K. Wang, D. Xiang, J. Liu, W. Pan, D. Dong, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1691.
- ⁸² H. Raju, T. S. Nagamani, S. Chandrappa, H. Ananda, K. Vinaia, N. R. Thimmegowda, S. Bm. Byregowda, K. S. Rangappa, *J Enzyme Inhib Med Chem*, **2010**, 25, 537.
- ⁸³ a) P. Pevarello, P. Orsini, G. Traquandi, M. Varasi, E. L. Fritzen, M. A. Warpehoski, B. S. Pierce, M. G. Brasca *WO0112189 A1*, **2001**; b) H. Raju, S. Chandrappa, D. S. Prasanna, H. Ananda, T. S. Nagamani, S. M. Byregowda, K. S. Rangappa, *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **2011**, 6, 186.
- ⁸⁴ M. Schmitt, L. Willms, I. Heinemann, A. van Almsick, T. Auler, M. Hills, H. Kehne. D. Feucht, Bayer Cropscience GmbH, *WO2006061074*, **2006**.
- ⁸⁵ G. Bartels, A. Becker, J. Benting, C.-A. Brain, P. Dahmen, P. Desbordes, C. Dubost, S. Gary, U. Görgens, H. Hadano, B. Hartmann, T. Knobloch, M. Kosten, N. Lui, R. Meissner, S. Pazenok, R. Rama, A. Voerste, U. Wachendorff-Neumann, Bayer Cropscience AG, *WO2010130767A2*, **2010**.
- ⁸⁶ J. Ehrenfreund, H. Tobler, H. Walter, Syngenta Participations AG, *WO03074491*, **2003**.
- ⁸⁷ a) D. Dalvie, C. Zhang, W. Chen, T. Smolarek, R. S. Obach, C.-M. Loi, *Drug Metab. Dispos.*, **2010**, 38, 641; b) J. C. Pettersen, L. Chouinard, R. L. Kerlin, S. N. Groom, S. Botts, J. C. Arezzo, M. A. Boucher, D. E. Frazier, A. R. Buchholz, *J Toxicol Pathol*, **2008**, 36, 608.
- ⁸⁸ E. Kranz, J. Kurz, W. Donner, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 388.
- ⁸⁹ C. Farreron Gallemi, C. Lagunas Arnal, A. Fernandez Serrat, J. L. Catena Ruiz, I. J. Miquel Bono, D. Balsa Lopez, C. Salcedo Roca, N. Toledo Mesa, A. Fernandez Garcia, *WO 03008395 A1*, **2003**.
- ⁹⁰ a) G. D. Diana, *US 4843087 (A)*, **1997**; b) G. D. Diana, T. J. Nitz, *EP 0566199 A1*, **1993**.
- ⁹¹ P. A. Cain, S. M. Cramp, D. A. Roberts, *EP 0487357 A1*, **1991**.
- ⁹² H.-R. Brodt, W. Stille, A. H. Groll, G. Just-Nübling, *Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*, 11. Aufl. **2005**, Schattauer Verlag Stuttgart, 47f.
- ⁹³ K. Wang, D. Xiang, J. Liu, W. Pan, D. Dong, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1691.
- ⁹⁴ B. Murin, W. Riedl, K. H. Risse, M. Scheublein, *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 2033.
- ⁹⁵ a) E. Bellur, P. Langer, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3819; b) E. Bellur, P. Langer, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7686.

- ⁹⁶ T. Rahn, F. Bendrath, M. Hein, W. Baumann, H. Jiao, A. Börner, A. Villinger, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5172.
- ⁹⁷ a) G. Lopez-Berestein, G. P. Bodey, V. Fainstein, M. Keatings, L. S. Frankel, b. Zeluff, L. Gentry, K. Mehta, *Arch. Intern. Med.*, **1989**, *149*, 2533; b) A. J. Coukell, R. N. Brogden, *Drugs*, **1998**, *55*, 585.
- ⁹⁸ S. Reim, D. Michalik, K. Weisz, Z. Xiao, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3079.
- ⁹⁹ a) T. M. Harris, C. M. Harris, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2159; b) T. P. Murray, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8253; c) C. M. Harris, J. S. Roberson, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5380; d) T. M. Harris, J. V. Hay, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1631; e) J. S. Hubbard, T. M. Harris, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *47*, 4601; f) R. M. Sandifer, A. K. Bhattacharya, T. M. Harris, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2260; g) S. G. Gilbreath, C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6172.
- ¹⁰⁰ J. Kiegiel, J. Jozwik, K. Wozniak, J. Jurczak, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 4959.
- ¹⁰¹ S. Reim, V. T. H. Nguyen, U. Albrecht, P. Langer, Peter, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 8423.
- ¹⁰² S. Reim, *Diplomarbeit*, **2004**, Universität Greifswald.
- ¹⁰³ T. A. Ebert, R. AJ Taylor, R. A. Downer, F. R. Hall, *Pestic Sci*, **1999**, *55*, 793.
- ¹⁰⁴ a) M. Bestic, M. Blackford, M. Reed, *J Clin Pharmacol*, **2009**, *49*, 130; b) F. Martens, *Pharmakotherapie*, **2010**, Springer Verlag, 507.
- ¹⁰⁵ a) J. J. Li, *Name Reactions*, 3. Aufl. **2006**, Springer-Verlag Berlin, 331; b) L. Knorr, *Ber Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2597.
- ¹⁰⁶ E. Buchner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1893**, *273*, 214.
- ¹⁰⁷ M. Schmitz, *1x1 der Psychopharmaka*, 4. Aufl. **2004**, Steinkopff Verlag Darmstadt.
- ¹⁰⁸ W. E. Müller, *The benzodiazepine receptor*, **1987**, Cambridge University Press.
- ¹⁰⁹ a) C. Remy, *Epilepsia*, **1994**, *35*, 88; b) M. M. Robertson, *Human Psychopharmacol.*, **1995**, *10*, 43; c) C. Baumgartner, *Handbuch der Epilepsien*, **2001**, Springer Verlag Wien, 310.
- ¹¹⁰ a) J. A. Herbert, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 2657; b) D. I. Jung, D. W. Choi, Y. Y. Kim, I. S. Kim, Y. M. Park, Y. G. Lee, D. H. Jung, *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 1941; c) H. R. Morales, A. Bulbarela, R. Contreras, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 135; d) M. S. Balakrishna, B. Kaboudin, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1127; e) M. Curini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3193.
- ¹¹¹ B. M. Reddy, P. M. Sreekanth, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4447.

- ¹¹² J. A. Joules, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5. Aufl. **2010**, John Wiley & Sons Ltd. Chichester (UK), 253.
- ¹¹³ E. Breitmaier, *Alkaloide*, 3. Aufl. **2008**, Vieweg+Teubner Wiesbaden, 78.
- ¹¹⁴ H. Buschmann, *EP 1702627 A1*, **2005**.
- ¹¹⁵ a) E. Oberdisse, E. Hackenthal, K. Kuschinsky, *Pharmakologie und Toxikologie*, 3. Aufl. **2002**, Springer Verlag Berlin, 642ff; b) J. H. Darrell, L. P. Garrod, P. M. Waterworth, *J. Clin. Path.*, **1968**, *21*, 202.
- ¹¹⁶ a) T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*; **1994**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 398; b) T. L. Gilchrist, *Heterocyclenchemie*, **1995**, Wiley-VCH New York, 270.
- ¹¹⁷ T. J. J. Muller, R. Braun, M. Ansorge, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1967.
- ¹¹⁸ a) A. I. Scott, *Accounts Chem. Res.*, **1970**, *3*, 151; b) B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, R. Riva, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 155; c) Atta-Ur-Rahman, A. Basha, *Biosynthesis of Indole Alkaloids*, **1983**, Clarendon Press Oxford,
- ¹¹⁹ a) M.-M. Janot, H. Pourrat, J. LeMen, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1954**, 707; b) F. E. Ziegler, G. B. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7458.
- ¹²⁰ a) R. Hänsel, R. Hölzl, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie*, **1996**, Springer-Verlag Berlin, 317ff; b) G. Klement, S. Baruchel, J. Rak, S. Man, K. Clark, D. J. Hicklin, P. Bohlen, R. S. Kerbel, *J. Clin. Invest.*, **2000**, *105*, 15; c) G. Bonadonna, R. Zucali, S. Monfardini, M. de Lena, C. Uslenghi, *Cancer*, **1975**, *36*, 252.
- ¹²¹ a) S. W. Pelletier, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, Volume 13*, 1. Aufl. **1999**, Elsevier Science Ltd. Oxford, 77ff; b) L.-L. Wei, R. P. Hsung, H. M. Sklenicka, A. I. Gerasyuto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**; *40*, 1516; c) C. Souccar, W. A. Varanda, J. W. Daly, E. X. Albuquerque, *Mol. Pharmacol.*, **1984**, *25*, 384; d) M. Diederich, *Dissertation*, **2000**, Freie Universität Berlin
- ¹²² C. H. Weidner, D. H. Wordsworth, S. L. Bender, D. J. Beltman, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3660.
- ¹²³ a) W. B. Harrell, R. F. Doerge, *J. Pharm. Sci.*, **1967**, *56*, 227; b) J. Gubin, H. Vogelaer, H. Inion, C. Houben, J. Lucchetti, J. Mahaux, G. Rosseels, M. Peiren, M. Clinet, P. Polster, P. Chatelain, *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 1425; c) J. Gubin, M. Descamps, P. Chatelain, D. Nisato, *EP 235111*, **1987**; d) S. Okada, K. Sawada, A. Kuroda, S. Watanabe, H. Tanaka, *EP 519353*, **1992**.
- ¹²⁴ F. J. Swinbourne, J. H. Hunt, G. Klinkert, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *23*, 103.
- ¹²⁵ A. E. Tschitschibabin, F. N. Stepanow, *Chem. Ber.*, **1929**, *62*, 1068.

- ¹²⁶ a) M. Scholz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1912**, 45, 734; b) V. Boekelheide, R. J. Windgassen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4156.
- ¹²⁷ J. Hurst, T. Melton, D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2948.
- ¹²⁸ a) A. Kakehi, S. Ito, T. Maeda, R. Takeda, M. Nishimura, M. Tamshima, T. Yamaguchi, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4837; b) H. Sliwa, D. Blondeau, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 12, 933.
- ¹²⁹ E. Pohjala, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2585.
- ¹³⁰ R. M. Acheson, D. A. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1968**, 1633.
- ¹³¹ a) X. Wie, Y. Hu, T. Li, H. Hu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 2487; b) T. Uchida, K. Matsumoto, *Synthesis*, **1976**, 209; c) G. de Bue, J. Nasielski, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1997**, 106, 97; d) A. Padwa, D. J. Austin, L. Precedo, L. Zhi, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1144; e) A. R. Katritzky, G. Qiu, B. Yang, H.-Y. He, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7618.
- ¹³² T. Przewloka, S. Chen, Z. Xia, H. Li, S. Zhang, D. Chimmanamada, E. Kostik, D. James, K. Koya, L. Sun, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5739.
- ¹³³ a) M. L. Bode, P. T. Kaye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2612; b) M. L. Bode, P. T. Kaye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1809.
- ¹³⁴ D. Basavaiah, A. J. Rao, *Chem. Commun.*, **2003**, 604.
- ¹³⁵ a) R. G. Carter, B. O. Ashburn, M. R. Naffiger, J. P. Schwartz, *WO 2008/156656 A2*, **2008**; b) B. O. Ashburn, R. G. Carter, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 255; c) B. O. Ashburn, R. G. Carter, L. N. Zakharov, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 9109; d) O.-R. Abid, M. F. Ibad, M. Nawaz, R. A. Khera, V. Iaroshenko, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 2185.
- ¹³⁶ a) P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4436; b) J. Sauer, D. Lang, H. Wiest, *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 3208.
- ¹³⁷ V. Specowius, *Dissertation*, **2011**, Universität Rostock.
- ¹³⁸ M. Winterberg, *Diplomarbeit*, **2011**, Universität Rostock.
- ¹³⁹ R. Dizière, P. Savignac, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1783.

Lebenslauf und wissenschaftlicher Werdegang

Persönliche Daten

Name: Franziska Bendrath
Geburtsdatum: 08. August 1984
Geburtsort: Dresden

Ausbildung und beruflicher Werdegang

August 1991 – Juli 1995	Grundschule Spitzgrund in Coswig
August 1995 – Juni 2003	Gymnasium Coswig, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Oktober 2003 – September 2008	Diplomstudium Chemie an der TU Bergakademie Freiberg Hochschulabschluss: 30.09.2008
November 2008 – März 2009	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Rostock, Math.-Nat. Fakultät, Institut für Chemie, Abt. Organische Chemie Beginn der Promotionsarbeit unter Prof. Dr. P. Langer
Seit April 2009	Stipendiatin der Landesgraduierföderung des Landes Mecklenburg-Vorpommern zur Föderung der Promotion

Publikationsliste

1) U. Böhme, F. Bendrath, B. Günther, *Acta Cryst. C*, **2007**, C63, o631-o632.

„2,2-Dichloro-1,3-bis(trimethylsilyl)-1,3-diaza-2-silacyclopentane“.

2) E. Weber, W. Seichter, C. Fischer, L. M. S. F. Bendrath, B. T. Ibragimov, *Acta Cryst. E*, **2008**, E64, o1288.

“Ethyl anthracene-9-carboxylate”.

3) F. Bendrath, P. Langer, *Curr. Org. Chem.*, **2009**, 13, 955-964.

“2-Isocyanatobenzonitrile and 2-Isothiocyantobenzonitrile – Versatile Building Blocks in Organic Synthesis”.

4) S. Büttner, F. Bendrath, P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 5106-5108.

“Synthesis and Reactions of the First Fluoroalkylated 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes”.

5) F. Bendrath, A. Villinger, P. Langer, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 1388-1393.

“Regioselective Synthesis of Functionalized Ferrocenylphenols based on Cyclocondensation Reactions of Free and Masked 1,3-Dicarbonyl Dianions”.

6) T. Rahn, F. Bendrath, M. Hein, W. Baumann, H. Jiao, A. Börner, A. Villinger, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 5172-5184.

“Synthesis and characterization of bis-cyclopropanated 1,3,5-tricarbonyl compounds. A combined synthetic, spectroscopic and theoretical study”.

Posterbeiträge bei Fachtagungen

GDCH-Wissenschaftsforum Chemie, Frankfurt/Main, 30.08. – 02.09.2009

„Regioselective Synthesis of Functionalized 3-(Methylthio)phenols and 5-(Methylthio)-phenols by Formal [3+3] Cyclocondensation of α -Oxoketene Dithioacetals“

ORCHEM, Weimar, 13.09. - 15.09.2010

„Synthesis of Cyclopropanated Polyketides“

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Peter Langer für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und insbesondere für die interessante Themenstellung und seine Unterstützung.

Herrn Dr. Dirk Michalik für die zeitintensive Aufnahme und Auswertung der 2D-NMR-Spektren sowie Herrn Dr. Alexander Villinger für die Anfertigung der Röntgeneinkristallstrukturanalysen.

Herrn Dr. Martin Hein für seine Hilfsbereitschaft, bei fachlichen Fragen sein Wissen stets zu teilen.

den Mitarbeitern des Servicebereichs des Instituts für Chemie und des Leibniz-Instituts für Katalyse eV., insbesondere Frau Goronzi, Frau Borgwaldt, Frau Weihs, Frau Rossmesl, Frau Schicht, Frau Dr. Fischer, Frau Pries und Herrn Mamerow für die hilfsbereite und freundliche Zusammenarbeit.

Frau Anne Hallman, Frau Claudia Vinke und Frau Jana Unger für ihre Hilfe im und ums Labor.

allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für das angenehme Arbeitsklima, sowie stete Diskussionsbereitschaft und Unterstützung. Besonders Friedrich, Verena, Ingo, Anne, Dennis und Marcello danke ich für die heiteren Stunden im Labor und während der Freizeit.

Marleen Winterberg für ihren Fleiß und ihren Forscherdrang während ihrer Praktikums- und Diplomandenzeit.

Herrn Dr. Stefan Büttner, Frau Verena Specowius und Herrn Dennis Kleeblatt für ihre aufgewandte Zeit zum Korrekturlesen dieser Arbeit.

dem Land Mecklenburg-Vorpommern für die finanzielle Unterstützung.

meiner Familie und meinem Freund Steffen, die mich stets motiviert, gefördert und gefordert und mir andauernden Rückhalt und Liebe gegeben haben.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit bisher von mir weder an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Rostock noch an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung zum Zwecke der Promotion eingereicht worden ist. Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen dazu verwendet habe und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

.....

Rostock, den 02. September 2011

Franziska Bendrath