



**Neue Reaktionen von 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen und elektronenreichen
Heterocyclen. Darstellung CF₂Cl-substituierter Arene und Heteroarene,
funktionalisierter N-Heterocyclen ausgehend von 3,5-Dioxopimelaten und substituierter
Indolizine.**

DISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.- Chem. Verena Specowius (geb. Wolf)

geboren am 08.02.1985

in Güstrow / Mecklenburg-Vorpommern

Rostock, Juni 2011

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Chemie der Universität Rostock von Juli 2009 bis Juni 2011 unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Langer angefertigt.

Tag der Abgabe: 28. Juni 2011

Tag der Verteidigung 1. November 2011

Erstgutachter: Prof. Dr. Peter Langer

Universität Rostock
Institut für Chemie
Abteilung Organische Chemie
Albert-Einstein-Straße 3a
18059 Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. Klaus Banert

Technische Universität Chemnitz
Professur Organische Chemie
Straße der Nationen 62
09111 Chemnitz

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn PROF. DR. PETER LANGER für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für die interessante Themenstellung und sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich STEFFI, FRIEDRICH, DR. MARTIN HEIN und FRANZI für ihre kostbare Zeit beim nicht selbstverständlichen Korrekturlesen meiner Arbeit.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitgliedern des Arbeitskreises für das freundliche Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft – besonders bei Frau KATHARINA VLACH für die Beisteuerung wertvoller Ergebnisse im Rahmen ihrer Diplomarbeit, bei Frau FRANZiska BENDRATH für die Zusammenarbeit bei einigen Projekten, bei Frau ANNE HALLMANN und Frau CLAUDIA VINKE für die Unterstützung bei der präparativen Arbeit, sowie bei Herrn DR. MARTIN HEIN für die Hilfe bei fachlichen Problemen. Weiterhin geht mein Dank an Herrn FRIEDRICH ERBEN, der stets ein offenes Ohr für meine Probleme hatte.

Den technischen Mitarbeitern des Servicebereichs des Instituts für Chemie danke ich für die Aufnahme aller Analysen. Bei Herrn DR. DIRK MICHALIK möchte ich mich für die Aufnahme und Auswertung der 2D-NMR-Spektren bedanken. Mein besonderer Dank geht an Herrn DR. ALEXANDER VILLINGER, der die Röntgenkristallstrukturanalysen durchführte.

Bei meiner Familie und meinen Freunden möchte ich mich für die immerwährende Unterstützung während meines Studiums bedanken.

Mein spezieller Dank geht an meinen Mann CARSTEN, für alles...

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Eidesstattliche Erklärung

Ich, VERENA SPECOWIUS (geb. WOLF), erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Neue Reaktionen von 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen und elektronenreichen Heterocyclen. Darstellung CF₂Cl-substituierter Arene und Heteroarene, funktionalisierter N-Heterocyclen ausgehend von 3,5-Dioxopimelaten und substituierter Indolizine

selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Informationen sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde zudem bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und weder im In- noch im Ausland veröffentlicht.

Rostock, Juni 2011

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassung

In dieser Dissertation ist eine Erweiterung des Synthesepotentials von neuartigen Reaktionen von Dielektronophilen mit 1,3-Bis(silyloxyenolethern) angestrebt worden. Dabei wurden funktionalisierte Phenole mit Methoxyethyl-Seitenkette, 6-Chlordifluormethylsalicylate und chlorierte γ -Alkylidenbutenolide erhalten.

Weiterhin konnten mittels regioselektiver Cyclisierung diverse heteroannulierte CF_2Cl -substituierte Pyridin-, Pyrazol- und Pyrimidin-Derivate ausgehend von elektronenreichen Aminoheterocyclen, Hydrazinen und Benzamidin realisiert werden. In Folgereaktionen gelang die radikalische Reduktion dieser Verbindungen.

Die Isolierung von neuartigen funktionalisierten *N*-Heterocyclen durch Umsetzung von 3,5-Dioxopimelaten und neuen substituierten Indolizine konnten synthetisiert werden.

Alle Produkte wurden bisher nicht auf anderem Weg hergestellt und sind umfangreich durch verschiedene analytische Methoden charakterisiert worden.

In the present thesis an extension of the synthetic potential of new reactions of dielectrophiles and 1,3-bis(silyl enol ethers) is described. Thus, a variety of functionalized phenols with methoxyethyl side chains, 6-chlorodifluoromethylsalicylates and chlorinated γ -alkylidenebutenolides was prepared.

Following, the synthesis of first difluoromethyl-containing heteroannulated pyridines, pyrimidines and pyrazoles based on regioselective cyclizations of electron-rich aminoheterocycles, hydrazines and benzamidine is described. In consecutive reactions the radical reduction of the prepared compounds was successful.

Furthermore, functionalized *N*-heterocycles were synthesized by conversion of 3,5-dioxopimelates. At last, new functionalized indolizine derivates were prepared in an innovative synthetic way.

All products were thoroughly characterized by various analytical methods and the products reported herein are not readily available by other methods.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

AiBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Bn	Benzyl
br	breit
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl-
<i>t</i> Bu	tertiär-Butyl-
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dublett
dd	Doppeltes Dublett
dq	Doppeltes Quartett
<i>n</i> Dec	<i>n</i> -Decyl-
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl-
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
h	Stunde(n)
<i>n</i> Hex	<i>n</i> -Hexyl-
<i>n</i> Hept	<i>n</i> -Heptyl-
HRMS	hochauflösende Massenspektroskopie
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithium-Diisopropylamid
m	Multiplett
Me	Methyl-
MeOH	Methanol
mp	Schmelzpunkt
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Effect Spectroscopy
<i>n</i> Oct	<i>n</i> -Octyl-

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot
<i>n</i> Pent	<i>n</i> -Pentyl-
Ph	Phenyl-
ppm	parts per million
Pos	Position
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl-
q	Quartett
R	Rest
s	Singulett
sext	Sextett
t	Triplet
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Me ₃ SiCl	Trimethylchlorsilan
Me ₃ SiOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat

INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	11
II	Theoretischer Teil	14
1.	Neuartige Cyclisierungreaktionen von Dielektrophilen und Dinucleophilen	14
1.1	Das Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-pent-1-en-3-on als elektrophiler Baustein	14
1.1.1	Einleitung	14
1.1.2	Synthese des Eduktes	15
1.1.3	Synthese der funktionalisierten Salicylate mit Methoxyethyl-Seitenkette	16
1.1.4	Strukturbeweis	18
1.1.5	Zusammenfassung und Ausblick	19
1.2	Die 3-Aryl-1-chlordifluormethyl-3-silyloxy-2-en-1-one als elektrophile Bausteine	20
1.2.1	Einleitung	20
1.2.2	Synthese der Edukte	21
1.2.3	Synthese der 6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-phenylbenzoësäureester	21
1.2.4	Strukturbeweis	23
1.2.5	Folgereaktion	24
1.2.6	Zusammenfassung	26
1.3	Das 3-Ethoxy-1-chlor-1,1-difluormethyl-prop-2-en-1-on als elektrophiler Baustein	27
1.3.1	Einleitung	27
1.3.2	Synthese des Eduktes	27
1.3.3	Synthese der 6-Chlordifluormethylaromataten	28
1.3.4	Strukturbeweis	30
1.3.5	Zusammenfassung und Ausblick	32
1.4	Spezielle halogenierte 1,3-Bis(silylenolether) als dinucleophile Bausteine	33
1.4.1	Einleitung	33
1.4.2	Synthese der Edukte	34

INHALTSVERZEICHNIS

1.4.3	Synthese der chlorierten γ -Alkyldienbutenolide	36
1.4.4	Strukturbeweis	37
1.4.5	Zusammenfassung	38
2.	Synthese von CF₂Cl-substituierten Pyridinen, Pyrazolen und Pyrimidinen und anschließende Radikalreaktionen	39
2.1	Synthese der chlordifluormethylierten Pyridine und anschließender Radikalreaktion	39
2.1.1	Einleitung	39
2.1.2	Darstellung der Pyridine und Folgereaktion	41
2.1.3	Strukturbeweis	46
2.1.4	Zusammenfassung	50
2.2	Synthese von chlordifluormethylierten Pyrazolen und Folgechemie	51
2.2.1	Einleitung	51
2.2.2	Synthese der 3-(Chlordifluormethyl)-pyrazole	51
2.2.3	Synthese der 3-(Chlordifluormethyl)-5-methylpyrazole	53
2.2.4	Folgechemie	55
2.2.5	Strukturbeweis	56
2.2.5	Zusammenfassung	58
2.3	Synthese der chlordifluormethylierten Pyrimidine und anschließende Radikalreaktion	59
2.3.1	Einleitung	59
2.3.2	Synthese des 4-(Chlordifluormethyl)-2-phenylpyrimidins	59
2.3.3	Synthese des 4-(Chlordifluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidins	60
2.3.4	Folgechemie	61
2.3.5	Strukturbeweis	62
2.3.6	Zusammenfassung	65
3.	Neuartige Pyrazole, Pyrimidine und Diazepine durch Umsetzung von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester	66
3.1	Einleitung	66
3.1.1	Synthese der Edukte	66
3.2	Synthese neuartiger Pyrazole	67
3.2.1	Einleitung	67

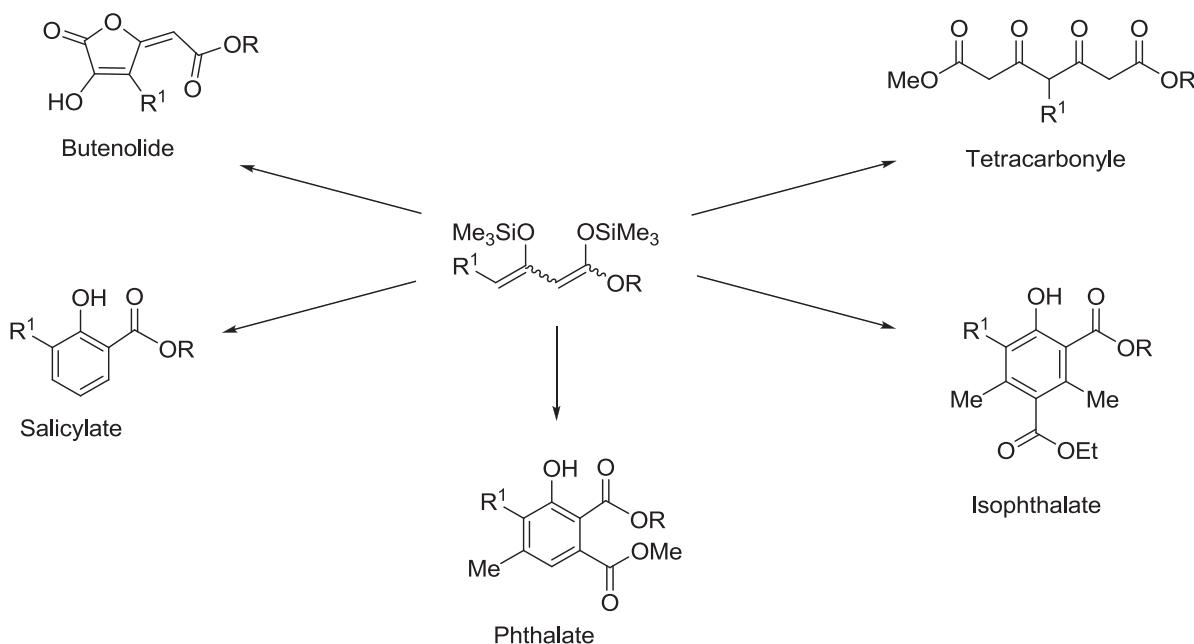
INHALTSVERZEICHNIS

3.2.2 Synthese der 2,2'-(1H-Pyrazol-3,5-diyl)-bis(essigsäuremethylester)	68
3.2.3 Strukturbeweis	70
3.3 Synthese neuartiger Pyrimidine	71
3.3.1 Einleitung	71
3.3.2 Synthese des 2,2'-(2-Thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4,6-diyl)- bis(essigsäuremethylesters)	71
3.3.3 Strukturbeweis	72
3.4 Synthese neuartiger 1H-Benzo[<i>b</i>][1,4]diazepine	73
3.4.1 Einleitung	73
3.4.2 Synthese der 2,2'-(1H-Benzo[<i>b</i>][1,4]diazepin-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-diyliden)- bis(essigsäuremethylester)	74
3.4.3 Strukturbeweis	74
3.5 Zusammenfassung	78
4. Darstellung neuer funktionalisierter Indolizine durch Titanetetrachlorid-vermittelte Cyclisierungsreaktion	79
4.1 Einleitung	79
4.2 Synthese der Edukte	80
4.3 Synthese der Indolizine	81
4.4 Strukturbeweis	85
4.5 Zusammenfassung	86
III Zusammenfassung	87
IV Anhang	92
1 Experimenteller Teil	92
1.1 Allgemeines	92
1.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften und Charakterisierung der isolierten Verbindungen	94
1.3 Übersicht der eingesetzten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene	218
1.4 Kristallstrukturen	219
Literaturangaben	224
Lebenslauf	229
Publikationsliste	230

I EINLEITUNG

Heutzutage steht die Chemie als Wissenschaft vor einer Reihe von Herausforderungen in der Erschließung neuer, effizienter Wirkstoffe. Dabei legt man großen Wert auf die schnelle und preiswerte Erforschung neuer Synthesewege, um beachtenswerte Pharmaka zu gewinnen^[1].

Im Arbeitskreis LANGER kann in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren auf ein sehr breites Spektrum von chemischen Reaktionen hingewiesen werden^[2]. Besonders die Tatsache, dass Reaktionen unter milden Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart von Lewis-Säuren, durchgeführt worden sind, bildet ein großes Potential um effizient darstellbare und pharmakologisch relevante Bausteine isolieren zu können. Eine kleine Auswahl verschiedener Moleküle, die im Arbeitskreis LANGER hergestellt wurden, sind in **Schema 1** dargestellt.

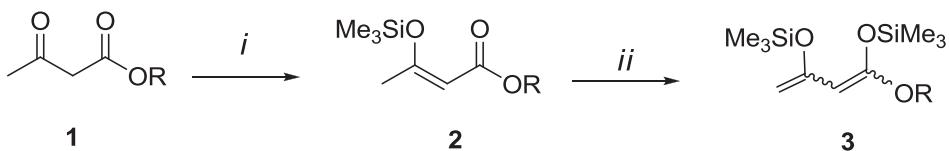


Schema 1: Kleiner Überblick über die Arbeiten im Arbeitskreis LANGER.

Auffällig in diesem Schema ist das Schlüsselmolekül, der 1,3-Bis(silylenolether), welcher sich in der Reaktion, häufig auch als Ein-Topf-Synthese beschrieben, durch seine hohe Regioselektivität, da selten Nebenreaktionen beobachtet wurden, auszeichnet. Dieses Molekül wurde in unserem Arbeitskreis ausführlich erforscht^[1d].

Doch die Synthesen von 1,3-Bis(silylenolethern), bei denen es sich um elektroneutrale 1,3-Dicarbonyl-Dianionen-Äquivalente (maskierte Dianionen) handelt, gehen bis in das Jahr 1980 zurück. Nach der Methode von CHAN und BROWNBRIDGE^[3] konnten die ersten aromatisierten 6-Ringe über eine [3+3]-Cyclokondensation synthetisiert werden. Dabei stellen die 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadiene wichtige Bausteine zur regioselektiven Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen mit Elektrophilen dar. Bei [3+3]-Cyclokondensationen von Dinucleophilen mit Dielektronophilen muss zunächst eine Aktivierung des Elektronophils durch Lewis-Säuren stattfinden, weil sich das Nucleophil meist durch seine verringerte Reaktivität auszeichnet. Als Lewis-Säure wird meistens das kommerziell erhältliche Titanetrachlorid ($TiCl_4$) eingesetzt. Das maskierte Dianion kann dann regio- und chemoselektiv mit Elektronophilen reagieren, wobei zunächst das terminale Kohlenstoffatom angegriffen wird^[4].

In der Literatur sind für diese interessanten Substrate zwei verschiedene Darstellungsmöglichkeiten zu finden. Erstens durch ein einstufiges Verfahren nach KRÄGELOH^[5], welches vorwiegend für die Synthese der von β -Diketonen abgeleiteten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene angewendet wird, und zweitens, wie in Kapitel 1 dieser vorliegenden Dissertation durchgeführt, zweistufig über das monosilylierte Derivat nach CHAN und MOLANDER^[6] (**Schema 2**).

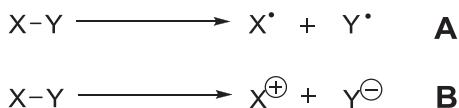


Schema 2: Synthese der Verbindungen vom Typ 3; *i*: 1.3 eq. NEt_3 , 1.5 eq. $TMSCl$, Benzen, 20 °C, 12 - 48 h. *ii*: 1.3 eq. LDA, THF, 0 °C, 2 h; 1.5 eq. $TMSCl$, -78 → 20 °C, 6 - 12 h.

Trotz der hervorragenden Resultate, die bereits mit diesem Baustein erreicht worden sind, stellte sich mir zusätzlich die Aufgabe, nach neuartigen Syntheserouten zu suchen, um neue funktionalisierte Derivate isolieren zu können.

Dabei bildet die regioselektive Cyclisierung diverser funktionalisierter, heteroannulierter Verbindungen ausgehend von elektronreichen Ausgangsmaterialien das Fundament dieser Dissertation. Besonders in der Medizin besitzt die Substitution von Fluoratomen eine große Bedeutung, die sich direkt aus den Eigenschaften des Fluors im Vergleich zu Wasserstoff ergeben^[7]. Auch die biologische Aktivität nimmt zu. Die Syntheserouten solcher pharmakologisch relevanten Verbindungen sind im Arbeitskreis von PROF. DR. LANGER zu einem viel untersuchten Forschungsgebiet geworden^[8].

Ein wichtiger Teil dieser Arbeit bestand auch darin, die isolierten chlordifluormethylierten Produkte durch Radikalreaktionen erfolgreich in CF₂H-bzw. in CF₂Allyl-Folgeprodukte zu überführen. Der Begriff „Radikal“ wurde schon im 18. Jahrhundert von ANTOINE LAURENT DE LAVOISIER und einige Zeit später von FRIEDRICH WÖHLER zur Definition chemischer Reaktionen genutzt. Aufgrund ihrer zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten in der organischen Chemie kommen diese Radikalreaktionen häufig zum Einsatz, da die Möglichkeit besteht funktionelle Gruppen zu transferieren, aber auch transformieren (z.B. reduzieren) zu können, wobei letzteres einen weiteren, wesentlichen Bestandteil dieser Arbeit ausmacht. Grundlegend existieren zwei Arten der Bindungsspaltung, einerseits die homolytische (**A**) und andererseits die heterolytische (**B**) Spaltung (**Schema 3**)^{[9][10]}.



Schema 3: Homo- und heterolytische Bindungsspaltung.

Nur bei der homolytischen Bindungsspaltung werden Radikale gebildet, wobei meistens Initiatoren wie z.B. Azo-bis-(isobutyronitril) verwendet werden, die dann den Kettenstart hervorrufen (siehe **Kap. 2.2.1**). Die sogenannte Bindungsdissoziationsenergie dient dabei als Maß für die benötigte Energie für das Aufbrechen einer Bindung^[11].

II THEORETISCHER TEIL

1 Neuartige Cyclisierungsreaktionen von Dielektrophilen und Dinucleophilen

Das erste Kapitel beschäftigt sich mit der Synthese neuartiger Dielektrophile und Dinucleophile, die in diversen Cyclisierungsreaktionen zu elektronenreichen Arenen und Heterocyclen umgesetzt werden. Es konnten funktionalisierte Phenole mit Methoxyethyl-Seitenkette, 6-Chlordinfluormethylsalicylate und chlorierte γ -Alkylidenbutenolide erhalten werden.

1.1 Das 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-pent-1-en-3-on als elektrophiler Baustein

Im folgenden Abschnitt wird die Synthese funktionalisierter Phenole mit Methoxyethyl-Seitenkette durch formale [3+3]-Cyclisierung beschrieben. Dabei kommt das neuartige Elektrophil 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-pent-1-en-3-on (7) als Edukt zum Einsatz.

1.1.1 Einleitung

In der modernen organischen Chemie sind funktionalisierte Phenole von sehr großem Interesse, da sie pharmakologisch und medizinisch wichtige Biomoleküle darstellen, weshalb auch ein fundamentales Bestreben in der effizienten Entwicklung neuer regio- und chemoselektiver Synthesevarianten vorherrscht^[12]. Auch kommen die sogenannten Benzenderivate in sehr vielen Naturstoffen vor. Abgesehen von der wohl bekanntesten Benzenverbindung, der Acetylsalicylsäure (Aspirin®), kommt das Allyl-2-methoxyphenol, besser bekannt als Eugenol in Honig und einigen Pflanzen (z.B. Nelken) vor und wird mitunter in der Parfümbranche als natürlicher Geruchsverstärker verwendet (**Abbildung 1**)^[13]. Neuesten Forschungsberichten nach wird es in verschiedenen medizinischen Applikationen verwendet, meist als Wirkstoff gegen Krebszellen^[14].

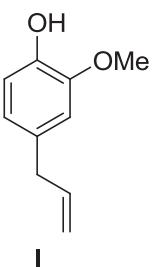


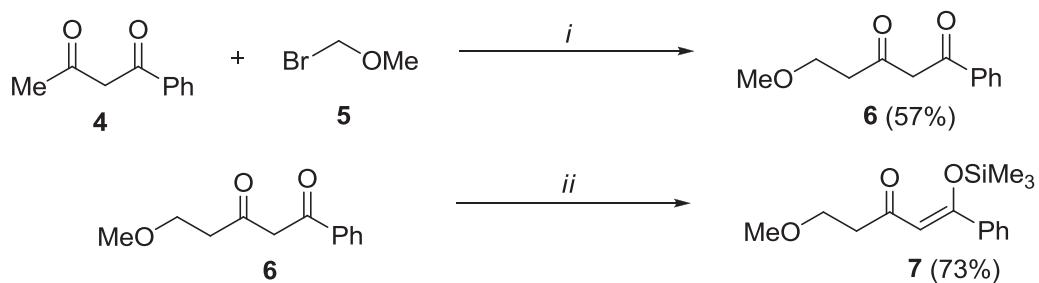
Abbildung 1: Eugenol I.

Wie bereits in der vorhergehenden Einleitung erwähnt, machten sich CHAN und BROWNBRIDGE erstmalig 1980 bei der Umsetzung mit maskierten 1,3-Dicarbonylmonoanionen zu sechsgliedrigen aromatischen Ringen in einer Lewissäure-vermittelten Reaktion einen Namen^[3]. Diese Synthesevariante machte sich die Arbeitsgruppe LANGER in den letzten Jahren zunutze, indem neuartige Elektrophile mittels [3+3]-Cyclokkondensation ausführlich und reichhaltig untersucht worden sind. Dabei wurden die ersten 4-Hydroxyisophthalate durch Cyclisierungen mit dem Elektrophil 3-Ethoxycarbonyl-4-trimethylsilyloxy-3-penten-2-on synthetisiert^[15]. Ferner wurden auch Salicylate aus dem Methyl-4-oxo-2-(silyloxy)pent-2-enoat^[16] und 2-Acetyl-3-silyloxyalk-2-en-1-on^[17] gewonnen, um nur einmal eine geringe Auswahl von neuartigen Elektrophilen zu nennen.

1.1.2 Synthese des Eduktes

Zunächst wurde die 1,3-Dicarbonylverbindung^[18], das 5-Methoxy-1-phenylpentan-1,3-dion (**6**) aus 1-Phenyl-butan-1,3-dion (**4**) und Brommethoxymethan (**5**) in 57%-iger Ausbeute hergestellt. Das 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-pent-1-en-3-on (**7**) wurde anschließend unter Standardbedingungen^[6] mittels Triethylamin und Chlortrimethylsilan aus dem 1,3-Dion **6** nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur erhalten (**Schema 4**).

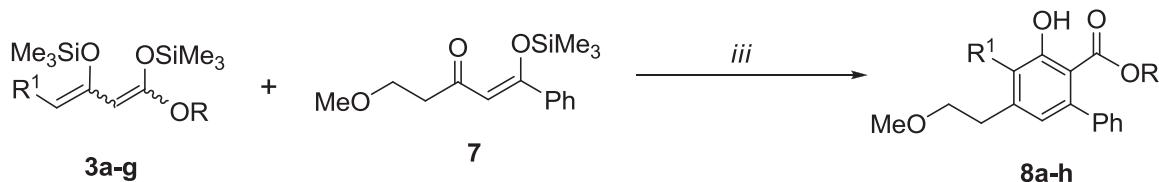
THEORETISCHER TEIL



Schema 4: *i*: THF, 2.3 eq. LDA, -78 → 20 °C, 12 h. *ii*: 1.3 eq. NEt₃
1.5 eq. TMSCl, Pentan, 20 °C, 48 h.

1.1.3 Synthese der funktionalisierten Salicylate mit Methoxyethyl-Seitenkette

Die neuen 4-Methoxyethylsalicylate **8** wurden regioselektiv durch Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktionen des 5-Methoxy-1-phenyl-3-(trimethylsilyloxy)-pen-2-en-1-on (**7**) mit verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **3** erhalten (**Schema 5**).

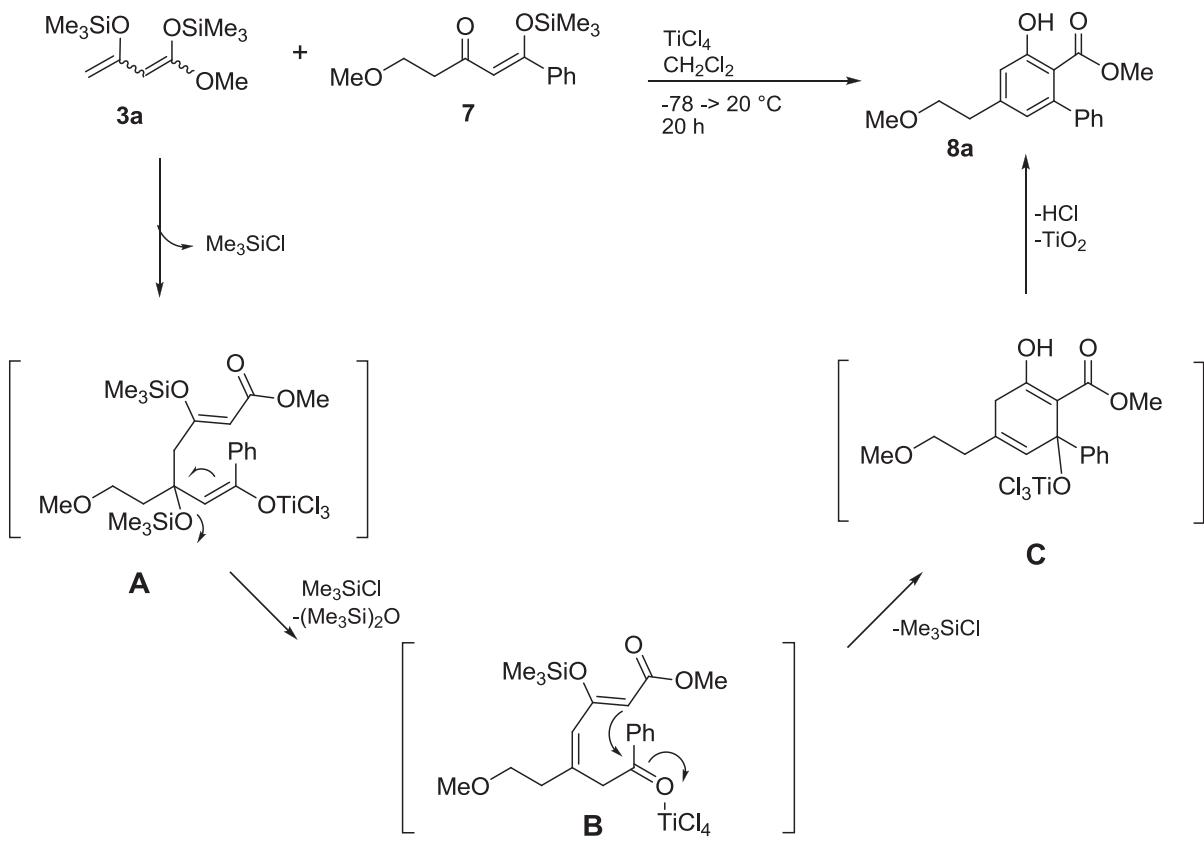


Schema 5: *iii*: CH₂Cl₂, 1.0 eq. TiCl₄, -78 → 20 °C, 12 h.

Es bewährte sich, die Reaktionen mit einer quantitativen Verdopplung der Ansatzgrößen von 1 mmol auf 2 mmol umzusetzen, da dadurch die besten Ausbeuten bewerkstelligt werden konnten. Bei einfacher Umsetzung liegt die Ausbeute für **8a** unter 10%.

Ein möglicher postulierter Reaktionsmechanismus^[4] ist anhand der Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktion von **7** mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3a**), dargestellt und hat den 2-Hydroxy-4-(methoxyethyl)-6-(phenyl)benzoic acid ester (**8a**) in 52% Ausbeute ergeben. Die regioselektive Bildung von **8a** kann man erklären durch die Reaktion von **7** mit TiCl₄ und anschließendem Angriff des terminalen Kohlenstoffatoms von **3a** zum Intermediat **A**. Durch Eliminierung von TMS-siloxan erhält man die Zwischenstufe **B**, die dann zu **C** cyclisiert und anschließend das Produkt **8a** durch Aromatisierung bildet (**Schema 6**).

THEORETISCHER TEIL



Schema 6: Möglicher Reaktionsmechanismus zur Bildung von **8a**.

Durch die Reaktion von 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-pent-1-en-3-on (**7**) mit 8 verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **3** konnten in Zusammenarbeit mit Frau FRANZISKA BENDRATH acht funktionalisierte Salicylate mit Methoxyethylseitenkette **8** erhalten werden (Tabelle 1). Bei Umsetzung von 1,3-Bis(silylenolthern) mit elektronenziehenden Substituenten in terminaler Stellung konnten keine Produkte isoliert werden.

THEORETISCHER TEIL

Tabelle 1: Übersicht von **8a-h**

8	3	R	R¹	% (8)^a
a	a	Me	H	52
b	b	Me	Me	43
c	c	Me	Et	41
d	d	Me	<i>n</i> Pr	79
e	o	<i>i</i> Pr	H	32 ^b
f	n	Bn	H	44 ^b
g	g	Me	<i>n</i> Oct	40 ^b
h	h	Me	<i>n</i> Dec	44 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

^b synthetisiert von FRANZiska BENDRATH

1.1.4 Strukturbeweis

Alle Strukturen sind mit gängigen spektroskopischen Methoden aufgeklärt worden. Die Bildung von zwei möglichen Regioisomeren ist denkbar bei der Synthese von **8** und abhängig vom Ort des Angriffes des Bis(silylenolethers) **3** auf die Monosilylverbindung **7** (**Abbildung 2**).

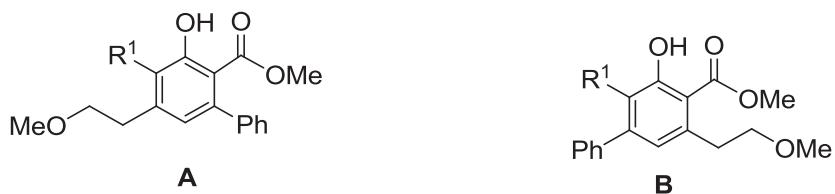


Abbildung 2: Isomer **A** und Isomer **B**

Nur mittels ¹H-NMR-Spektroskopie eine Aussage zum vorliegenden Isomer zu treffen, erweist sich ohne Vergleichsspektren als sehr schwierig. Aus diesem Grund wurden für die Verbindungen **8a,b** 2D-NMR-Spektren angefertigt, um eindeutig die Anordnung der Substituenten am Aromaten belegen zu können.

Bei beiden Salicylaten **8a,b** konnte durch $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experimente die Stellung der Methoxyethylgruppe in Position 4 am Aromaten nachgewiesen werden, und somit ist das Isomer **A** bei der Reaktion bevorzugt (**Abbildung 2**). Für die anderen Derivate wurde durch die gleichen vorliegenden Reaktionsbedingungen eine ähnliche Stellung der Substituenten angenommen. Beim möglichen Isomer **B** sollten Korrelationen zwischen den Protonen des Phenylrestes mit der Postion 3 am Aromaten ($\text{R}^1=\text{H, Me}$) zusehen sein. Dies ist aber nicht der Fall, stattdessen findet man Korrelationen in **8a** zwischen dem aromatischen Proton (6.88 ppm) und den CH_2 -Gruppen (2.86 ppm und 3.62 ppm) am Methoxyethylrest, was sich auch in Verbindung **8b** wiederfinden lässt, da dort Korrelationen zwischen der Methylgruppe (2.27 ppm) und den Methylengruppierungen (2.93 ppm und 3.57 ppm) wahrzunehmen sind (**Abbildung 3**). Damit hat sich die Erwartung zur Bildung von Isomer **A** bestätigt.



Abbildung 3: NOE-Korrelationen der Verbindungen **8a** und **8b**.

1.1.5 Zusammenfassung und Ausblick

Ausgehend von der Verbindung 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-pent-1-en-3-on (**7**) konnten mit verschiedenen 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen **3** acht neue Aromaten **8a-h** mit Methoxyethylseitenkette in der vierten Postion erfolgreich in Zusammenarbeit mit FRANZISKA BENDRATH in mäßigen bis guten Ausbeuten von 32-79% isoliert werden. Die Synthese erfolgte regioselektiv über eine Titanetetrachlorid-vermittelte [3+3]-Cyclisierungsreaktion und die gewonnenen Produkte wurden bisher nicht auf anderem Wege hergestellt. Das synthetische Potential dieser Reaktion kann durch Variationen von weiteren 1,3-Bis(silyloxyenolethern) noch ausgeweitet werden. Es bieten sich auch Folgereaktionen der isolierten Produkte an, wie zum Beispiel die Spaltung der Methoxygruppierung zur OH-Gruppe. Beispielsweise kann auch der Einfluss von elektronenziehenden Substituenten an Bis(silyloxyenolethern) in terminaler Stellung genauer untersucht werden.

1.2 Die 3-Aryl-1-chlordifluormethyl-3-silyloxy-2-en-1-one als elektrophile Bausteine

1.2.1 Einleitung

Fluorierte Verbindungen spielen eine signifikante Rolle in der Entwicklung von neuen Wirkstoffen. Aufgrund ihrer Größe sind Fluoratome sehr nützlich für die Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung und ihre hohe Elektronegativität unterstützt die Stabilität von Kohlenstoff-Fluorbindungen ungemein. Außerdem unterstützt die hohe Lipophilie von fluororganischen Verbindungen die Wirkung der Medikamente, da sie den Transport innerhalb des Organismus begünstigt^[19]. Speziell chlordifluormethylierte Aromaten fungieren als Tyrosinkinasenhibitoren^[20]. Ein handelsübliches fluoriertes Medikament stellt das Haloperidol, was unter dem ursprünglichen Handelsnamen Haldol® bekannt geworden ist, dar (**Abbildung 4**). Es ist ein Neuroleptikum und wird zur Unterdrückung von Halluzinationen eingesetzt. Auch übernimmt es eine Funktion bei Anti-Stress Mitteln, die schon an Ratten getestet worden sind^[21].

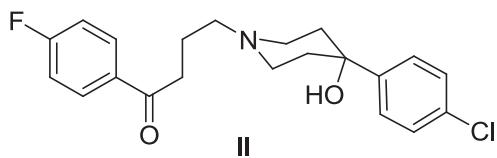


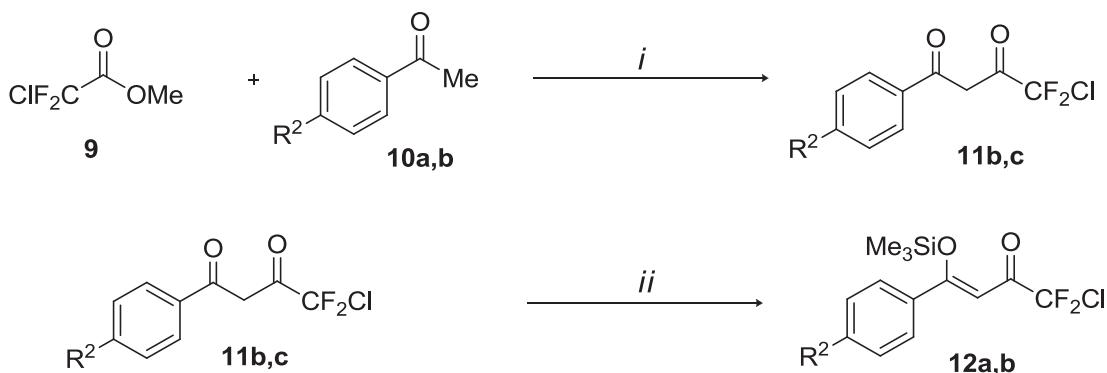
Abbildung 4: Haloperidol II.

Einige Strategien zur Darstellung funktionalisierter Fluorverbindungen basieren auf Arbeiten aus dem Arbeitskreis LANGER^{[7][19][22]}. Erste fluorierte Aromaten, die das Fluoratom direkt am Aromaten gebunden haben, synthetisierte Herr THOMAS PUNDT ausgehend von 2-Fluor-3-silyloxy-2-en-1-on mittels [3+3]-Cyclokondensation^[23]. So gelang es Herrn STEFAN BÜTTNER beispielsweise, die ersten funktionalisierten 5-Aryl-3-(trifluormethyl)phenole ausgehend von 3-Aryl-3-trimethylsilyloxy-1-trifluormethyl-2-en-1-onen mittels dieser $TiCl_4$ -vermittelten Methode darzustellen^[8e].

In Anlehnung an diese Arbeit sollte die Anwendbarkeit der Synthesestrategie auf die Darstellung chlordifluormethyl-substituierter Salicylate mittels gleicher Methodik überprüft werden.

1.2.2 Synthese der Edukte

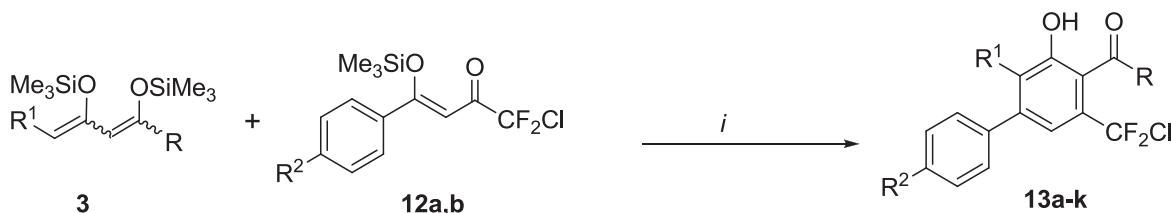
Die eingesetzten 4-Chlor-4,4-difluor-1-phenyl-butan-1,3-dione **11b,c** welche sich durch die Umsetzung von Methyl-2-chlor-2,2-difluoracetat (**9**) mit substituierten Acetophenon-Derivaten **10a,b** erhalten lassen, wurden nach der Standardmethode^[6] wie schon in **Kapitel 1.1.3** beschrieben, in die monosilylierten Verbindungen **12a,b** überführt (**Schema 7**).



Schema 7: *i*: THF, 2.3 eq. LDA, -78 → 20 °C, 12 h. *ii*: 1.3 eq. NEt₃, 1.5 eq. TMSCl, Pentan, 20 °C, 48 h.

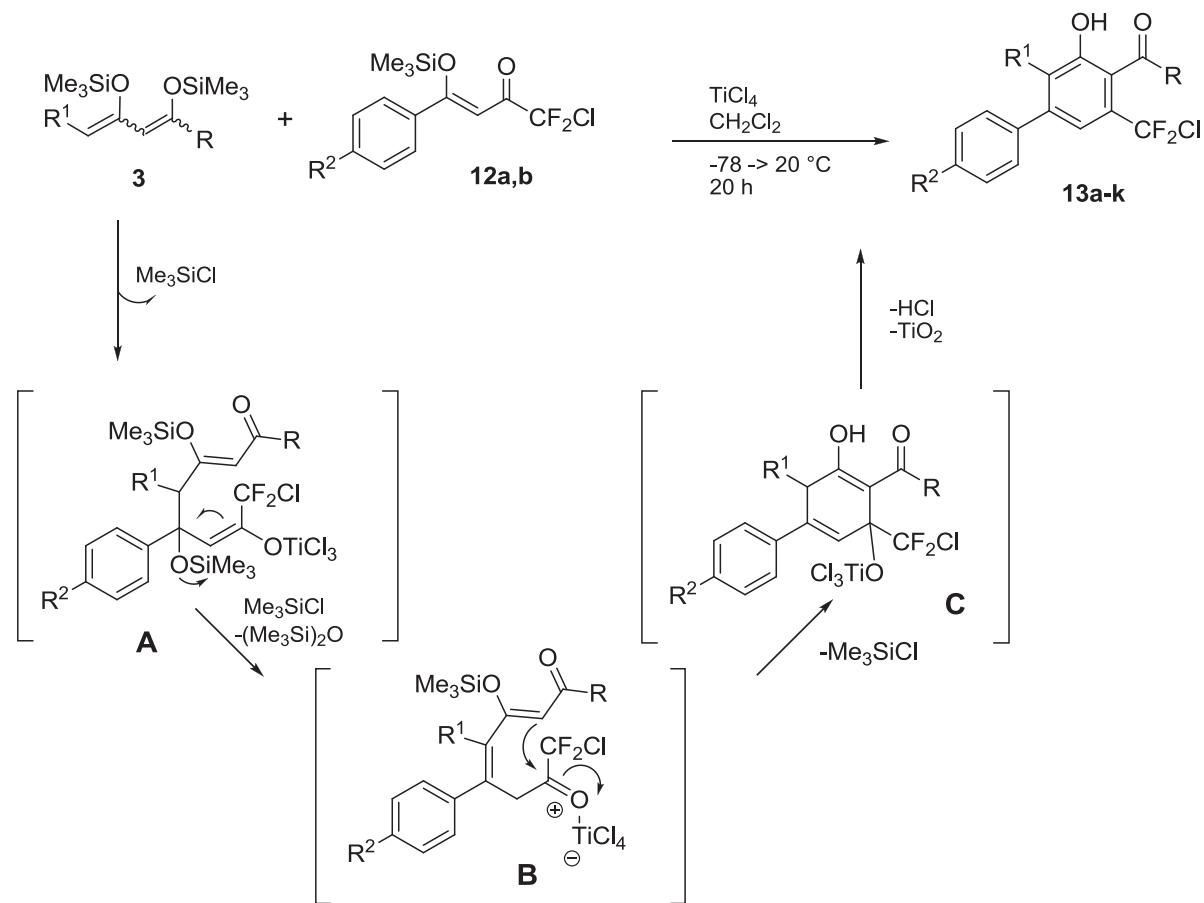
1.2.3 Synthese der 6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-phenylbenzoësäureester

Die erzielten 3-Aryl-1-chlordifluormethyl-3-siloxy-2-en-1-one **12a,b** werden im Anschluss durch eine formale [3+3]-Cyclisierung mit den Dinucleophilen **3** in die neuen chlordifluormethylierten Aromaten **13a-k** umgewandelt (**Schema 8**).



Schema 8: Synthese der chlordifluormethylierten Aromaten **13a-k** *i*: CH₂Cl₂, 1.0 eq. TiCl₄, -78 → 20 °C, 12 h.

Die Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktionen von **12a,b** mit verschiedenen 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3** haben die 6-(Chlordifluormethyl)-salicylsäuremethylester **13a-k** in moderaten bis guten Ausbeuten von 29-62% erreicht (**Schema 9**). Es hat sich gezeigt, dass die Synthesen in konzentrierter Lösung durchzuführen sind, da sonst auffällig schlechte Ausbeuten vorliegen. Die regioselektive Bildung von **13** lässt sich erklären durch die Addition des reaktiveren terminalen Kohlenstoffatoms des 1,3-Bis(silylenolethers) **3** an die monosilylierten Verbindungen **12** (Zwischenstufe **A**) und folgende Reaktion über das zentrale Kohlenstoffatom an die Carbonylgruppe zum offenkettigen Intermediat (Zwischenstufe **B**). Dieses Zwischenprodukt cyclisiert durch die weitere Attacke zur Zwischenstufe **C**, danach schließt sich die Aromatisierung zu den Produkten **13a-k** an.



Schema 9: Reaktionsmechanismus zu den isolierten Produkten **13a-k**.

THEORETISCHER TEIL

Durch die Reaktion von **12a,b** mit sieben verschiedenen 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3** konnten elf neuartige Aromaten mit dem CF₂Cl-Substituent **13** isoliert werden (**Tabelle 2**).

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 9**.

Tabelle 2: Übersicht der Produkte **13a-k**

13	3	R	R¹	R²	% (13)^a
a	a	OMe	H	Cl	51
b	b	OMe	Me	Cl	35
c	c	OMe	Et	Cl	48
d	d	OMe	<i>n</i> Pr	Cl	45
e	n	OCH ₂ Ph	H	Cl	40
f	a	OMe	H	OMe	49
g	b	OMe	Me	OMe	62
h	c	OMe	Et	OMe	41
i	d	OMe	<i>n</i> Pr	OMe	41
j	j	OEt	Cl	OMe	46
k	m	Et	Me	OMe	29

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

1.2.4 Strukturbeweis

Um die regioselektive Bildung von **13a** nachvollziehen zu können, kann man zur Strukturaufklärung die Kohlenstoff-Fluor-Kopplung aus dem ¹³C-NMR-Spektrum verwenden. Es besteht wieder die Möglichkeit von zwei Regiosomeren (**Abbildung 5**), welche aber anhand der Kopplungskonstanten von 2.8 Hz für das quartäre Kohlenstoffatom (Position 1) und die Kopplungskonstante von 6.0 Hz für das tertiäre Kohlenstoffatom (Position 5), zu unterscheiden sind. Beide Kohlenstoffatome spalten sich jeweils zu einem Triplett-Signal auf. Würde das andere Isomer **13a'** entstanden sein, gäbe das quartäre Kohlenstoffatom nur ein Singulett (Position 1), da man die Fluorkopplung nicht über 5 Bindungen eindeutig erkennen würde. Das tertiäre Kohlenstoffatom an Position 3 ergäbe in

diesem Falle ein zusätzliches Triplet mit einer Kopplungskonstanten von etwa 6 - 10 Hz (**Abbildung 5**)^[24].

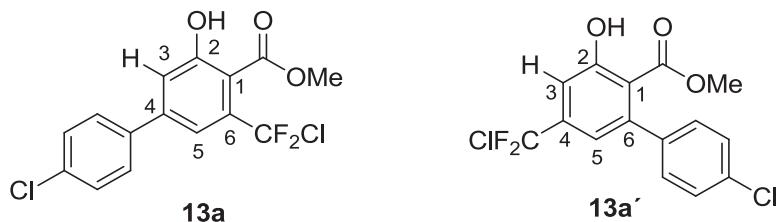


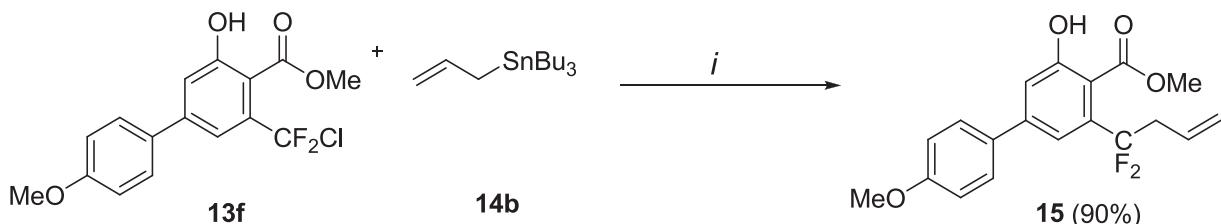
Abbildung 5: Beide möglichen Regiosomere **13a** und **13a'**

Auch die NMR-Daten von den anderen isolierten Produkten **13a-k** weisen untereinander deutliche Übereinstimmungen auf. So liegt die chemische Verschiebung des Protons der Hydroxylgruppe immer zwischen 10.26-10.74 ppm im ¹H-Spektrum. Diese Tieffeldverschiebung deutet auf eine vorliegende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der benachbarten Carbonylgruppe des Esters und der OH-Gruppierung hin. Das zugehörige Kohlenstoffatom mit dem Hydroxysubstituent liegt im ¹³C-Spektrum im Bereich von 155.7 ppm bis 161.4 ppm. Typischerweise ist für die Verbindungen mit einer Chlordifluormethylgruppe **13a-k** ein Triplet mit einer Verschiebung von etwa 125-128 ppm und einer Kohlenstoff-Fluor-Kopplungskonstanten von 290 - 291 Hz im ¹³C-NMR, und einer Verschiebung von etwa -44.72 ppm bis -46.62 ppm im ¹⁹F-NMR zu erwarten^[24].

1.2.5 Folgereaktion

Mittels der Reaktion von 6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethylester (**13f**) mit Allyltributylzinn (**14b**) ist es gelungen, erstmalig den 6-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethyl-ester (**15**) nach der literaturbekannten Vorschrift von YOSHIDA et al.^[25] zu realisieren.

Die Reaktion lief fast quantitativ mit 90% Ausbeute ab.



Schema 10: Reaktion zur Verbindung **15** *i*: Benzen, AiBN, 2.5 eq. Bu₃Sn-Allyl, 80 °C, 16 h.

Bei dieser Art von Folgechemie handelt es sich um eine radikalische Reduktion, bei der ein Äquivalent **13f** mit 2.5 Äquivalenten Allyltributylzinn (**14b**) und 0.12 Äquivalenten AiBN in Benzene 16 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung und anschließender präparativer Dünnschichtchromatographie konnte letztlich **15** mit der o.g. Ausbeute (**Schema 10**) erhalten werden.

Vergleicht man das ¹H-NMR-Spektrum des Eduktes **13f** mit dem des Produktes **15** wird deutlich, dass nach der Umsetzung zusätzliche Signale der eingeführten Allylgruppe auftreten. Das sind einerseits das Multiplett der endständigen CH₂-Gruppe bei einer chemischen Verschiebung zwischen 5.18-5.98 ppm und andererseits sowohl das Multiplett der CH₂-Wasserstoffatome nahe der CF₂-Gruppe zwischen 3.10-3.23 ppm, als auch das Multiplettsignal des dazu benachbarten CH-Protons bei einer chemischen Verschiebung zwischen 5.84-5.98 ppm. Die beschriebenden Zuordnungen lassen sich dabei auch anhand der Kopplungskostanten im ¹³C-NMR-Spektrum manifestieren. Die endständige CH₂-Gruppe bestätigt sich dabei durch eine chemische Verschiebung bei 120.4 ppm. Das Kohlenstoffatom der CH₂-Gruppe in der Nähe zur CF₂-Gruppe verdeutlicht sich durch ein zusätzliches Triplettsignal bei 43.4 ppm mit einer charakteristischen Kopplungskonstante von 27.0 Hz und das benachbarte CH-Kohlenstoffatom durch ein weiteres Triplett bei einer Verschiebung von 129.3 ppm mit einer Kopplungskonstante von 4.4 Hz. Betrachtet man das quartäre Kohlenstoffatom der CF₂-Gruppe fällt das Triplettsignal mit einer Kopplungskonstante von 290.5 Hz bei **13f** auf, welches sich im Produkt **15** durch ein hochfeldverschobenes Signal mit einer Kopplungskonstanten von 244.8 Hz bemerkbar macht. Der Unterschied zwischen Edukt

(-45.23 ppm) und Produkt (-88.99 ppm) macht sich auch im ^{19}F -NMR-Spektrum sehr deutlich bemerkbar. Für beide Fluorspektren ergibt sich jeweils ein Singulett-Signal.

1.2.6 Zusammenfassung

Durch formale [3+3]-Cyclisierung konnte das synthetische Potential der Salicylate mit chlordifluormethylierten Substituenten in 6. Position um elf neuartige 6-(Chlordifluormethyl)-4-phenyl-Derivate **13a-k** ergänzt werden. Es ist zudem eine Folgereaktion von der Verbindung **13f** gelungen, die durch radikalische Reduktion zu der Verbindung 6-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethylester (**15**) in sehr guter Ausbeute von 90% realisiert werden konnte. Die Verbindungen **13a-k** konnten in moderaten bis guten Ausbeuten von 29% und 62% erhalten werden. Trotz des erheblichen Zeitaufwandes bei der Produktreinigung würde sich der Aufwand lohnen noch weitere Derivate mittels Radikalreaktion zu synthetisieren, um die möglichen (1,1-Difluorbut-3-enyl)-benzoësäureester über die OH-Gruppe zu cyclisieren. Ein einziger Versuch, das Derivat **15** mittels Iodlactonisierung zum Cycloprodukt umzusetzen, scheiterte jedoch. Eventuell wäre es vorteilhafter, **15** zunächst in das Carbonsäure-Derivat zu überführen und anschließend die Iodlactonisierung durchzuführen.

1.3 Das 3-Ethoxy-1-chlor-1,1-difluormethyl-prop-2-en-1-on als elektrophiler Baustein

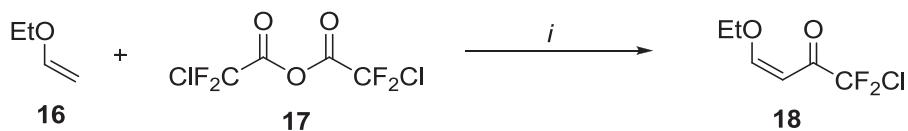
1.3.1 Einleitung

Gemischte trihalogenierte Arene bilden zwar eine geringe, aber sehr wichtige Stoffklasse in der medizinischen Chemie^[26]. Chlordinfluormethylierte Aromaten lassen sich einerseits durch die Reaktion von (Ethylthio)difluormethylierten Arenen mittels BrF₃^[27] oder andererseits durch UV-Reaktionen aus difluormethylierten Verbindungen mit Chlor^[28] darstellen.

So ist es erstmalig Herrn MATHIAS LUBBE und Herrn CONSTANTIN MAMAT gelungen, mit der formalen [3+3]-Cyclokondensation als Synthesebausteinprinzip neuartige Chlordinfluormethyl-, Bromdifluormethyl- und Dichlormethyl-substituierte Aromaten selektiv darzustellen^[29]. Basierend auf dieser hervorragenden Arbeit sollten die präparativen Möglichkeiten der chlordinfluormethylierten Aromaten weiterhin untersucht werden.

1.3.2 Synthese des Eduktes

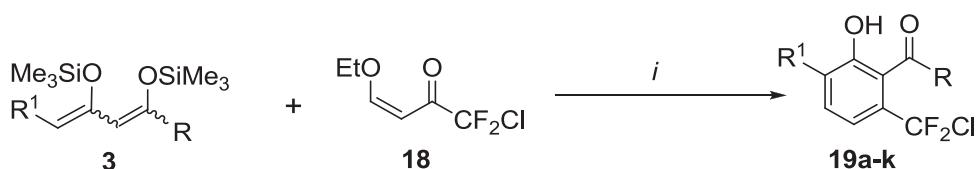
Die Reaktion von Chlordinfluoresigsäureanhydrid (17) mit Ethylvinylether (16) hat das literaturbekannte Enon **18** ergeben (**Schema 11**)^[30].



Schema 11: Synthese von **18**: *i*: Pyridin, CH₂Cl₂, 0 → 20 °C, 12 h.

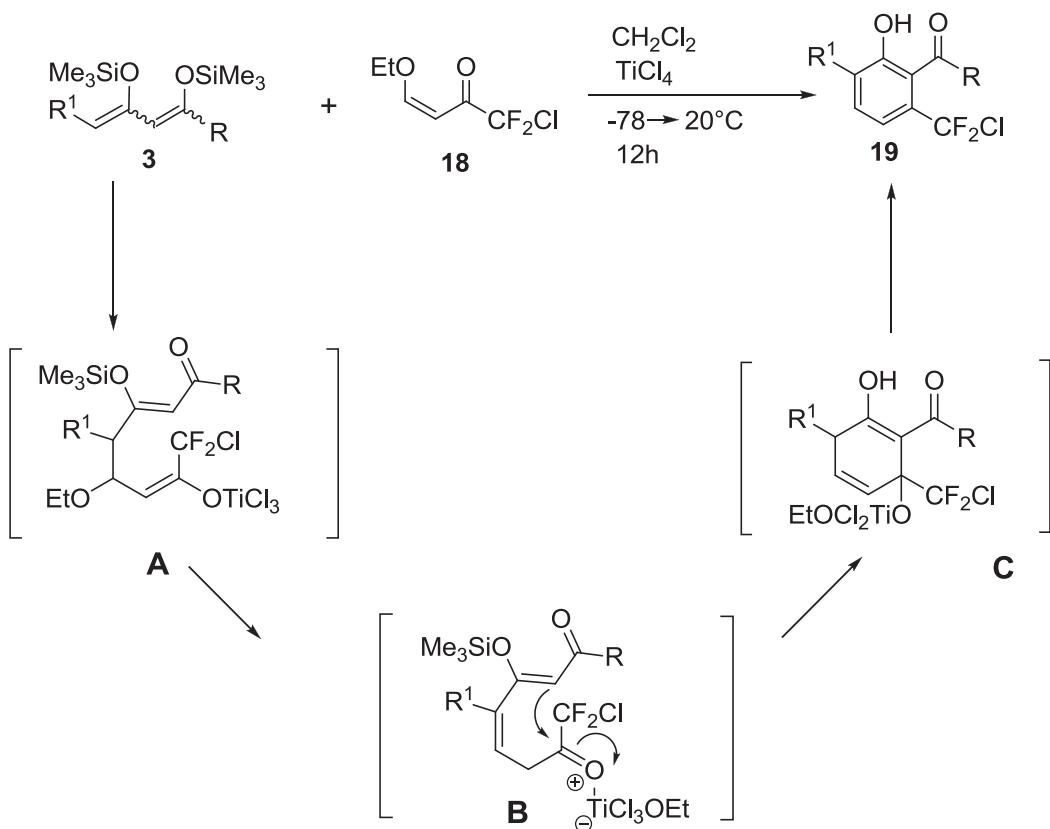
1.3.3 Synthese der 6-Chlordinfluormethylaromaten

Die Synthese der chlordinfluormethylierten Aromaten **19** gelang ausgehend von dem 3-Ethoxy-1-chlor-1,1-difluormethyl-prop-2-en-1-on (**18**) mit verschiedenen substituierten 1,3-Bis(silyloxyenolethern) **3** in einer einstufigen Lewissäure-vermittelten Reaktion (**Schema 12**).



Schema 12: Synthese von **19**: *i*: CH_2Cl_2 , 1.0 eq. TiCl_4 , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 12 h.

Bei der Titan-tetrachlorid-vermittelten Umsetzung von **18** mit **3**, ergaben sich die 6-(Chlordinfluormethyl)-aromaten **19a-k** in moderaten bis guten Ausbeuten von 31-84%. Dabei ist **19b** mit einer Ausbeute von 84% besonders auffällig und fällt bei der [3+3]-Cyclisierung aus dem Rahmen. Es ist zu erwähnen, dass **3b** „frisch hergestellt“ worden ist, was bei den sehr instabilen 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen sofort ins Gewicht fällt. Es hat sich erneut gezeigt, dass die Reaktionen in konzentrierter Lösung durchzuführen sind. Die regioselektive Bildung von **19** (**Schema 13**) lässt sich wiederum durch die Addition des reaktiveren terminalen Kohlenstoffatoms des 1,3-Bis(silylenolethers) **3** an die Verbindungen **18** (Zwischenstufe **A**) und folgende Angriff über das zentrale Kohlenstoffatom an die Carbonylgruppe zum offenkettige Intermediat (Zwischenstufe **B**) erklären. Das Zwischenprodukt cyclisiert durch eine weitere Attacke zur Zwischenstufe **C**, abschließend folgt die Aromatisierung zu den Produkten **19a-k**. Der postulierte Reaktionmechanismus läuft analog, wie schon in **Kapitel 1.1.4** und **Kapitel 1.2.3** ab.



Schema 13: Postulierter Mechanismus für die Bildung von **19a-k**.

Mit der Erkenntnis, dass sich 1-Methoxy-but-1-en-2-on mit 1,3-Bis(silylenolethern) nach CHAN et al. zu Salicylsäureesterderivaten umsetzen lässt^[3] und dass 3-Ethoxy-1-chlor-1,1-difluormethyl-prop-2-en-1-on (**18**) dem strukturell sehr ähnlich ist, konnten mit der formalen [3+3]-Cyclokondensation, die TiCl_4 -vermittelt abläuft, elf zusätzliche Derivate **19a-k** realisiert werden.

Die chlordinfluormethyl-funktionalisierten Verbindungen **19** sind in **Tabelle 3** zusammenfassend aufgeführt.

THEORETISCHER TEIL

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 13**.

Tabelle 3: Synthese von **19a-k**

3	19	R	R ¹	% (19) ^a
a	a	OMe	H	33
b	b	OMe	Me	84
d	c	OMe	nPr	46
e	d	OEt	nBu	31
f	e	OEt	nPen	46
g	f	OMe	nOct	34
h	g	OEt	nDec	43
i	h	OMe	C ₃ H ₆ Cl	57
k	i	OMe	Ph	31
l	j	OEt	PhC ₃ H ₆	31
m	k	Et	Me	35

^aAusbeuten der isolierten Verbindungen

1.3.4 Strukturbeweis

Für diese Substanzklasse ist typisch, dass in den Verbindungen **19a-k** die Hydroxyl-Gruppen zur benachbarten Carbonylgruppe als intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung vorliegen. Dies lässt sich auf der einen Seite anhand der ¹H-NMR-Spektren belegen, wobei die Hydroxyl-Signale bei chemischen Verschiebungen zwischen 9.82 und 10.42 ppm liegen, und auf der anderen Seite befinden sich in den IR-Spektren die charakteristischen Banden zwischen 2901 und 3306 cm⁻¹ (**Abbildung 6**).

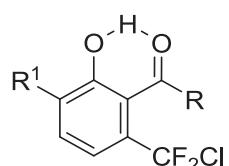


Abbildung 6: Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung der Produkte **19a-k**.

THEORETISCHER TEIL

Die Signale für die Carbonylbanden sind erwartungsgemäß zwischen 1668 und 1683 cm⁻¹ anzutreffen. Es wird jeweils ein Triplet mit einer Verschiebung von etwa 25 ppm - 26 ppm und einer Kohlenstoff-Fluor-Kopplungskonstanten von 290 Hz für die CF₂Cl-Gruppe im ¹³C-NMR ersichtlich. Eine Verschiebung von etwa -45 ppm bis -44 ppm tritt für diese Fluorgruppe im ¹⁹F-NMR-NMR auf. Durch identische Reaktionsbedingungen werden gleiche Anordnungen der Substituenten am Aromaten angenommen. Auch lässt sich die regioselektive Bildung von **19a** mit Hilfe von ¹H-NMR nachvollziehen, da man für die zwei Protonen am Aromaten (H-3, H-4) Doppel-Dubletts mit Kopplungskonstanten von 8.0 Hz und 8.3 Hz, für das Dritte (H-5) ein Dublett mit ebenfalls einer Kopplungskonstanten von 8.3 Hz erkennen kann. Wäre dabei aber das entsprechende andere Regioisomer **19a'** entstanden, würde man im ¹H-NMR zwei Dubletts (H-5, H-6) und ein Singulett (H-3) für die aromatischen Protonen erwarten. Die Unterscheidung der Regioisomere ist im ¹³C-NMR-Spektrum noch besser nachzuvollziehen, da man hier wieder die Kohlenstoff-Fluor-Kopplung zur Strukturaufklärung mit heranziehen kann. Im vorliegenden Regioisomer **19a** bilden sowohl das quartäre Kohlenstoffatom, an dem die Methoxygruppe sitzt (C-1) mit einer Kopplungskonstanten von 2.2 Hz als auch das tertiäre Kohlenstoffatom C-5 mit einer Kopplungskonstanten von 8.8 Hz im ¹³C-NMR Triplets. Im möglichen Isomer **19a'** würde C-1 ein Singulett ergeben und zwei tertiäre Kohlenstoffatome (C-3, C-5) ein zusätzliches Triplet mit einer Kopplungskonstanten von etwa 6 - 10 Hz zeigen (**Abbildung 7**)^[24].

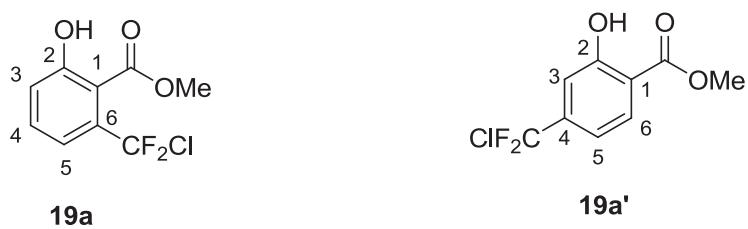


Abbildung 7: Beide möglichen Regioisomere **19a** und **19a'**.

1.3.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die äußerst aufwändige säulen- sowie präparative dünnsschichtchromatographische Aufreinigung der Verbindungen **19a-k** erweisen sich als sehr zeitintensiv, dennoch ist durch formale [3+3]-Cyclisierung das synthetische Potential der Aromaten mit chlordifluormethylierten Substituenten, aufbauend auf bereits isolierte Derivate im Arbeitskreis LANGER, um elf neuartige 6-(Chlordifluormethyl)-aromatene gesteigert worden. Herr ROBERT LITSCHKO^[31] hat sich weiterhin im Rahmen seiner Diplomarbeit mit der Folgechemie dieser Verbindungen beschäftigt.

1.4 Spezielle halogenierte 1,3-Bis(silylenolether) als dinucleophile Bausteine

1.4.1 Einleitung

Die Pulvinsäure (**Abbildung 8**) und ihr Methylester-Derivat, die Vulpinsäure, gehören zu der Gruppe der γ -Alkylidenbutenolide und sind Bestandteil in einer Vielzahl von Naturstoffen. Diese Pulvinsäuren können aus diversen Flechten und höheren Pilzen isoliert werden, wobei es sich um gelbe und orange Pigmente handelt. Sie sind von großem pharmazeutischem und biologischem Interesse, da der Vulpinsäure antimikrobielle, als auch antientzündliche Aktivität nachgewiesen wird^[32]. Die Synthese von Butenoliden durch Cyclisierung von 1,3-Bis(silylenolethern) mit dem Synthesebaustein Oxalylchlorid und dessen Folgechemie konnte schon im Arbeitskreis LANGER erfolgreich realisiert werden^{[2][33]}. Erste fluoralkylierte γ -Alkylidenbutenolide können Herrn STEFAN BÜTTNER^[34] gutgeschrieben werden, doch Frau STEFANIE REIM^[35] stellte die ersten beiden unsubstituierten, aber halogenierten Butenolide in ihrer Dissertation vor. Als Ausgangsstoffe werden das 2-Fluor-1,3-bis(trimethylsilyloxy)- sowie das 2-Chlor-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien mit dem hoch reaktiven Dielektrophil Oxalylchlorid zur Reaktion gebracht.

Basierend auf dieser Arbeit sollten weitere Reaktionen mit kettenverlängerten 2-Fluor- bzw. 2-Chlor-1,3-bis(silylenolethern) mit Oxalylchlorid untersucht werden. Dabei war es wichtig, das präparative Potential der Synthese und den Substituenteneinfluss auf die Diastereoselektivität der Produkte zu erforschen.

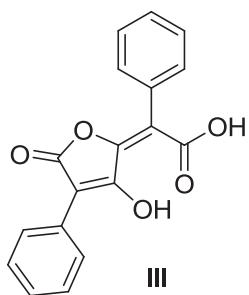
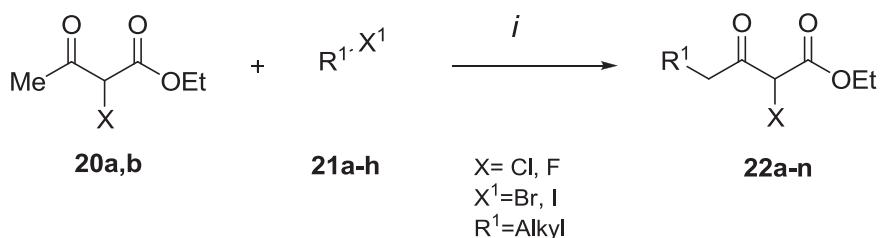


Abbildung 8: Pulvinsäure III.

1.4.2 Synthese der Edukte

Für den vorliegenden Abschnitt wurden zunächst ausgehend von den kommerziell erhältlichen Ethyl-2-chloracetoacetat (**20a**) und Ethyl-2-fluoracetoacetat (**20b**), die entsprechenden halogenierten 1,3-Dicarbonylverbindungen **22a-n** synthetisiert (**Schema 14, Tabelle 4**). Die Kettenverlängerung erfolgte nach der Vorschrift von Frau ESEN BELLUR^[18] in der das Dianion der eingesetzten 2-Chlor- bzw. 2-Fluor-Ester mit entsprechenden Iod- oder Bromalkanen zur Reaktion gebracht wird.



Schema 14: Kettenverlängerung: *i*: THF, 2.3 eq. LDA, -78 → 20 °C, 12 h.

Durch die Umsetzung von **20a,b** mit acht Halogenalkanen, die unterschiedliche Kettenlängen aufweisen, konnten vierzehn kettenverlängerte halogenierte 1,3-Dicarbonylester **22a-n** gewonnen werden.

THEORETISCHER TEIL

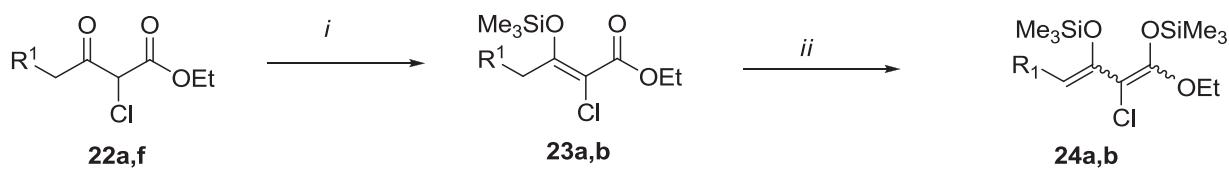
Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 14**.

Tabelle 4: Übersicht von **22a-n**

22	R ¹	X	% (22) ^a
a	Me	Cl	57
b	Me	F	59
c	Et	Cl	68
d	nPr	Cl	85
e	nPr	F	53
f	nBu	Cl	70
g	nBu	F	52
h	nPen	Cl	60
i	nPen	F	74
j	nHex	F	64
k	nHep	Cl	64
l	nHep	F	46
m	PhCH ₂ CH ₂	Cl	59
n	PhCH ₂ CH ₂	F	60

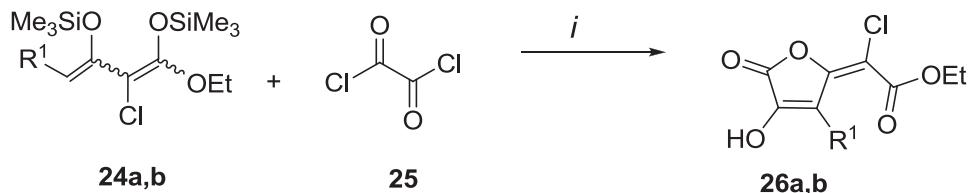
^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Anschließend wurden nach der Standardmethode von CHAN^[3] die chlorierten 1,3-Dicarbonylverbindungen **22a,f** zweistufig zu den entsprechenden 1,3-Bis(silylenolethern) umgesetzt (**Schema 15**).



Schema 15: Synthese der 1,3-Bis(silylenolether) **24a,b**: *i*: Pentan, 1.3 eq. NEt₃, 1.5 eq. TMSCl, 20 °C, 2-4 d. *ii*: THF, 1.3 eq. LDA, 1.5 eq. TMSCl, -78 → 20 °C, 12 h.

1.4.3 Synthese der chlorierten γ -Alkylidenbutenolide



Scheme 16: Synthese der Butenolide **26a,b**: *i*: 0.3 eq. Me_3SiOTf , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 14 h.

Die auf dem vorherig beschriebenen Weg leicht zugänglichen 1,3-Bis(silylenolether) wurden mit Oxalylchlorid umgesetzt. Die dabei in moderaten Ausbeuten synthetisierten Verbindungen **26a,b** sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 16**.

Tabelle 5: Verbindungen **26**

26	R¹	% (26)^a
a	Me	46 ^b
b	<i>n</i> Bu	41 ^c

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

^b Verbindung liegt als Isomerengemisch im Verhältnis 5:1 vor

^c Verbindung liegt als Isomerengemisch im Verhältnis 5:7 vor

Die Verbindungen **26a** und **26b** konnten nur als Isomerengemische isoliert werden. Leider ist es auch mittels präparativer Dünnschichtchromatographie nicht möglich gewesen eine zufriedenstellende Trennung zu realisieren. Somit ist es nicht gelungen, eindeutig eine Aussage über die E/Z-Gemische zu treffen. In beiden Fällen ist ein doppelter Signalsatz bei den NMR-spektroskopischen Untersuchungen aufgetreten, bei dem immer ein Isomer im Überschuss vorliegt. Bei der Verbindung **26a** liegt ein Verhältnis von 5:1 vor, was sich bei Verbindung **26b** mit einem Verhältnis von 5:7 nicht wiederholt. So konnten keine Prognosen zu dem Substituenteneinfluss der Butenolide aufgestellt werden. Alle NMR-Messungen wurden in

THEORETISCHER TEIL

deuteriertem Chloroform durchgeführt, was sich später als ungeeignetes Lösungsmittel herausstellte, da die Hydroxy-Signale nicht eindeutig erkennbar sind.

1.4.4 Strukturbeweis

Bei den NMR-spektroskopischen Untersuchungen von **22a-n** ist auffällig, dass die fluorierten als auch die chlorierten Verbindungen untereinander deutliche Übereinstimmungen aufweisen. So ergibt sich im ¹H-Spektrum für die kettenverlängerten fluorierten 1,3-Dicarbonylverbindungen immer ein Dublett mit einer ähnlichen Fluor-Wasserstoff-Kopplungskonstanten des CH-Signals von 49.3 bis 49.5 Hz. Auch liegen die chemischen Verschiebungen im ¹⁹F-Spektrum immer zwischen -194 und -195 ppm. Die Ethoxygruppe in allen Verbindungen **22a-n**, sowohl im chlorierten als auch im fluorierten Derivat, ergibt bei rund 1.3 ppm ein Triplet und bei 4.3 ppm ein Quartett-Signal. Im ¹³C-Spektrum liegen alle Signale für **22a-n** in dem für die Gruppe charakteristischen Bereich der chemischen Verschiebung, nur führt das gebundene Fluor wieder zu Kopplungseffekten bei den fluorierten Substanzen. Es erscheint für das CH-Signal immer ein Dublett mit einer Kopplung von rund 198 Hz und die beiden CO-Signale geben jeweils zwei weitere Dublett-Signale mit Kopplungskonstanten von 23 bis 24 Hz^[24].

Die 1,3-Diketonethylester **22** konnten in moderaten bis guten Ausbeuten von 46-85% als Flüssigkeiten isoliert werden, die bei Raumtemperatur stabil sind. Anders als bei den umgesetzten Mono- bzw. Bis(silylenolethern) **23** und **24**, die nur unter Argonatmosphäre bei tiefen Temperaturen aufbewahrt werden können. So erweist sich die vollständige Charakterisierung der Verbindungen **23a,b** und **24a,b** als sehr schwierig, deshalb konnten im experimentellen Teil nur für **23a,b** und **24a** die ¹H- bzw. ¹³C-Spektren aufgenommen werden. Für **24b** ist nur das ¹H-Spektrum aufgenommen worden.

Bei den beiden Butenoliden **26a,b** treten auf Grund der Isomere doppelte Signalsätze in den ¹H- und ¹³C-Spektren auf. Die Signale für die Ethoxygruppe zeigen sich als Triplet mit einer chemischen Verschiebung 1.36 ppm und als Quartett mit 4.34 ppm in **26a**, aber auch die dazugehörigen ¹³C-Signale von 14.0 und 62.9 ppm sind deutlich erkennbar. Das andere Isomer weicht mit denselben Signalen nur sehr geringfügig ab. In **26b** sind für beide Isomere nur deutlich die Quartetts bei 4.43 und 4.44 ppm zusehen. Die Triplets liegen mit in einem

Multiplett-Signal bei 2.23-2.41 ppm, welches durch die CH₂-Gruppierungen der Butylkette hervorgerufen wird.

1.4.5 Zusammenfassung

Zwar konnte gezeigt werden, dass mit der Synthesemethode ausgehend von mittelständig Chlor-substituierten β -Ketoestern zwei chlorierte Butenolide **26a,b** zugänglich waren, doch aufgrund von auftretenden unterschiedlichen Isomerenverhältnissen, welche abhängig vom Substituenten vorliegen, und den Schwierigkeiten bei der Aufklärung der Diastereoselektivität wurde dieses Projekt nicht weiter verfolgt. Es konnten außerdem keine Fluor-funktionalisierten Derivate erhalten werden. Die sechs isolierten fluorhaltigen 1,3-Diketonethylester **22b,e,g,i,j,n** wurden dann für ein anderes Projekt in die bisilylierten Verbindungen überführt und weiter umgesetzt. So konnte Herr MUHAMMAD FAROOQ IBAD die ersten 3-Cyano-2-(4-ethoxy-3-fluor-2,4-dioxobutyl)-chroman-4-one mittels einer Me₃SiOTf-vermittelten Kondensation darstellen^[36].

2 Synthese von CF₂Cl-substituierten Pyridinen, Pyrazolen und Pyrimidinen und anschließende Radikalreaktionen

Gegenstand des zweiten Kapitels bildet die regioselektive Cyclisierung diverser heteroannulierter CF₂Cl-substituierter Pyridin-, Pyrazol- und Pyrimidin-Derivate ausgehend von elektronenreichen Aminoheterocyclen, Hydrazinen und dem Benzamidin mit chlordifluormethyl-substituierten Ausgangsmaterialien. Für die isolierten Derivate ergab sich im Anschluss die Möglichkeit, durch eine Radikalreaktion die Chlordifluormethyl-Gruppe erfolgreich in CF₂H-bzw. in CF₂Allyl-Gruppen zu überführen.

2.1 Synthese der chlordifluormethylierten Pyridine und anschließender Radikalreaktion

2.1.1 Einleitung

Mit Fluor funktionalisierte Heterocyclen repräsentieren wichtige Biomoleküle in der organischen und medizinischen Chemie^[19]. Dabei stellt das Roflumilast (**Abbildung 9**) einen sehr wichtigen Baustein gegen die Bekämpfung von Atemwegserkrankungen, wie zum Beispiel COPD (chronic obstructive pulmonary disease) und Asthma dar. Aufgrund seiner dafür geeigneten Struktur kommt es als sogenannter Phosphodiesterase-4-Hemmer zum Einsatz. Phosphodiesterasen, kurz auch PDEs genannt, dienen mitunter für die Aufrechterhaltung des zellulären Gehaltes von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) und cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat). Diese sind Second Messenger, die für die Weiterleitung von Signalen innerhalb der Zelle verantwortlich sind. Die Difluormethoxygruppe übernimmt hier nun eine entscheidene Rolle bei der Inhibitor-Bindung, da das Wasserstoff-Atom, wie auch die Fluoratome sehr wenig Raum beanspruchen, und in die speziell dafür vorgesehenden Enzymtaschen anbinden können^[38]. Auch das Eflornithin stellt mit seiner Difluormethyl-Gruppe ein weiteres Arzneimittel dar, welches bei Human African Trypanosomiasis (HAT), der sogenannten Schlafkrankheit, verabreicht wird. Sein pharmakologischer Effekt wird durch die irreversible Blockierung der Ornithindecarboxylase hervorgerufen^[39].

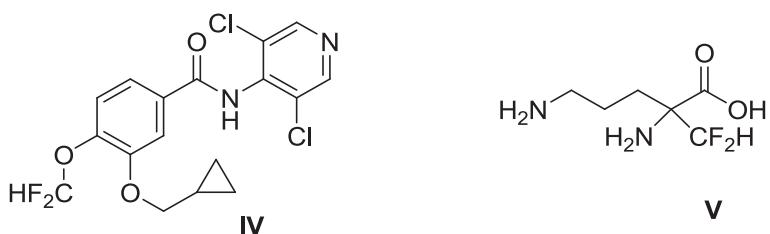
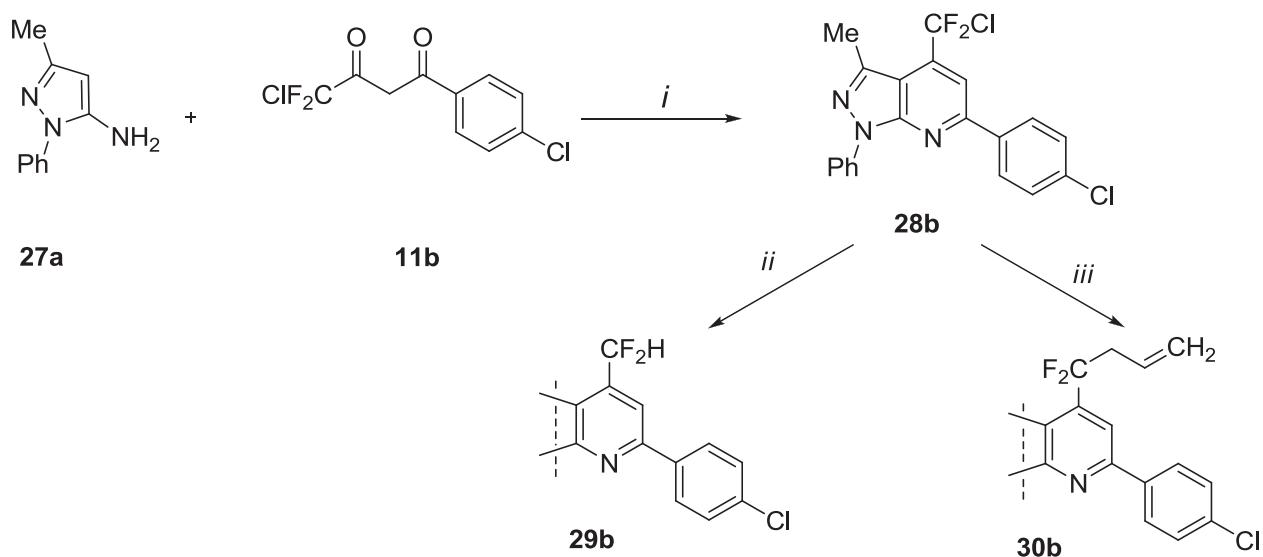


Abbildung 9: Roflumilast **IV** und Eflornithin **V**.

Grundlage für die Ergebnisse im folgenden Abschnitt bildet die Arbeit von Herrn DR.V. IAROSCHENKO^[40], in der ausgehend von 5-Amino-1-*t*butyl-1*H*-pyrrol-3-carbonitril mit 4-Chlor-4,4-difluor-1-phenylbutan-1,3-dion über eine Cyclisierungreaktion erfolgreich das erste difluorierte Pyridin-Derivat 1-*t*Butyl-4-(chlordifluormethyl)-6-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril synthetisiert werden konnte.

Analog zu den bereits publizierten Ergebnissen von Herrn DR. V. IAROSCHENKO^[41] ist es gelungen, weitere Derivate zu isolieren. In einem ersten Experiment ergab die Cyclisierungsreaktion von 4-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4,4-difluorbutan-1,3-dion (**11b**) mit 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amin (**27a**) das gewünschte chlordinfluormethyl-substituierte Pyridin-Derivat **28b**, welches anschließend durch *AiBN*-vermittelte Radikalreaktionen mit Tributylzinnhydrid bzw. Allyltributylzinn in die entsprechenden Verbindungen **29b** und **30b** überführt wurden (**Schema 17**).

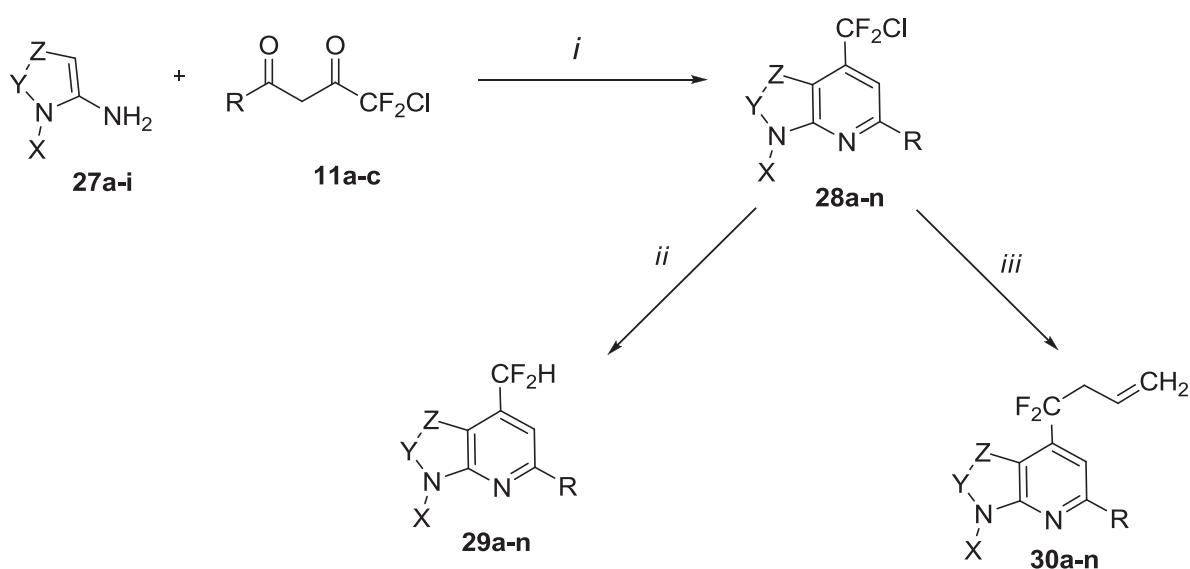


Schema 17: *i*: AcOH, 3 h, Rückfluss. *ii*: Benzen, AiBN, Bu₃Sn-H, 80 °C, 16 h. *iii*: Benzen, AiBN, Bu₃Sn-Allyl, 80 °C, 16 h.

2.1.2 Darstellung der Pyridine und Folgereaktion

Um die präparativen Möglichkeiten der CF₂Cl-Heterocyclen zu bestimmen, wurden zunächst weitere Enamine, die aus einem 5-Ring bestehen, dargestellt (**Schema 18**). Die dabei eingesetzten Edukte **27a-d** wurden nach der 3-Stufen-Methode von M. ALLEGRETTI^[42] synthetisiert, die literaturbekannten substituierten 4-Amino-1*H*-imidazol-2(3*H*)-thione **27e,f** sind in einer 2-stufigen Synthese nach T.KINOSHITA^[43] hergestellt worden und die Verbindung **27g** nach der Vorschrift von FLAIG^[44]. Beide Enamine **27h,i** sind von Herrn D. OSTROVSKYI^[45] *in situ* generiert und gleich weiter zu den entsprechenden Heterocyclen umgesetzt worden. Anschließend wurden die isolierten Verbindungen **27a-i** durch eine AiBN-vermittelte Radikalreaktion nach M. YOSHIDA^[25] in die Derivate **29a-n** und **30a-n** umgewandelt. Die präparativen Möglichkeiten dieser Syntheseroute wurden durch systematische Variation der Substituenten an dem CF₂Cl-substituierten Diketon, sowie an den elektronenreichen Enamin-Derivaten genauer untersucht.

THEORETISCHER TEIL



Schema 18: *i*: AcOH oder CH₃CN, 3 h, Rückfluss. *ii*: Benzen, AIBN, 1.25 eq. Bu₃Sn-H, 80 °C, 16 h. *iii*: Benzen, AIBN, 1.25 eq. Bu₃Sn-Allyl, 80 °C, 16 h.

Tabelle 6: Synthese von 28, 29, 30

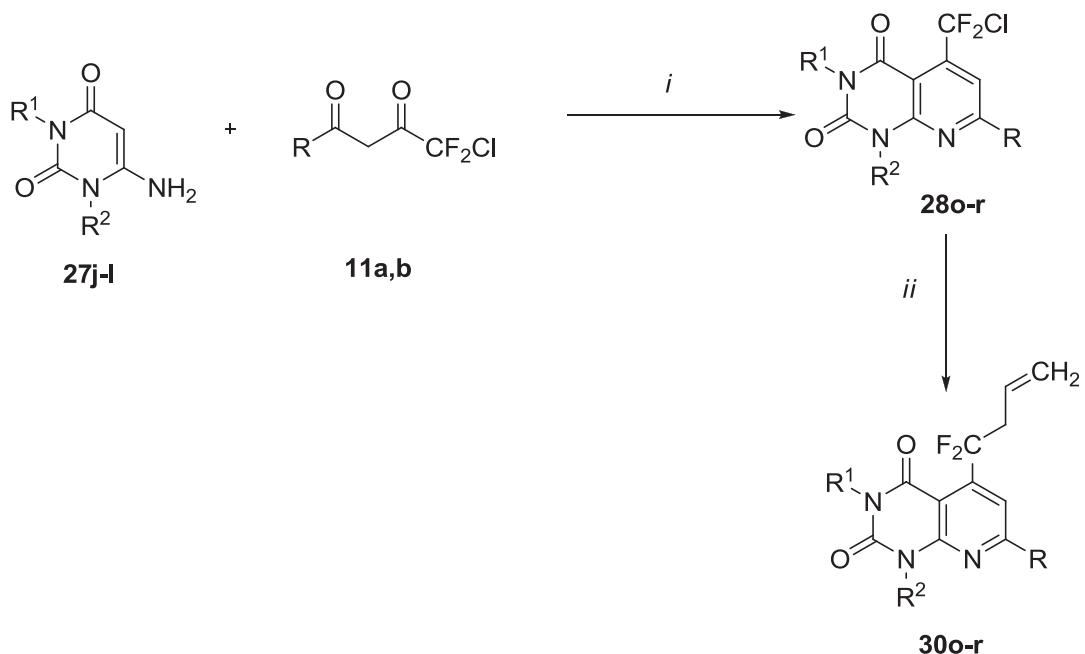
28	11	27	X	Y	Z	R	% (28) ^a	% (29) ^a	% (30) ^a
a	a	a	Ph	N	C-Me	Me	84	86	95
b	b	a	Ph	N	C-Me	p-Cl-Ph	65	87	72
c	c	a	Ph	N	C-Me	p-OMe-Ph	60	-	65
d	a	b	tBu	C	C-CN	Me	67	-	68
e	b	b	tBu	C	C-CN	p-Cl-Ph	72	51	68
f	c	b	tBu	C	C-CN	p-OMe-Ph	82	84	-
g	a	c	cHex	C	C-CN	Me	87	73	-
h	a	d	p-OMe-Bn	C	C-CN	Me	85	78	61
i	b	d	p-OMe-Bn	C	C-CN	p-Cl-Ph	70	58	68
j	a	e	Me	C=S	N-Me	Me	59	-	69
k	a	f	Ph	C=S	N-Me	Me	75	60	55
l	b	g	-	C-NMe ₂	S	p-Cl-Ph	55	56	-
m	a	h	p-OMe-Bn	C	N	Me	76 ^b	74	98
n	a	i	p-Cl-Bn	C	N	Me	70 ^b	90	59

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

^b hergestellt von DMYTRO OSTROVSKYI

Mittels dieser Syntheseroute ist es gelungen, 14 neue chlordifluormethylierte Pyridin-Derivate **28a-n**, 11 neue CF₂-H- und 11 neue CF₂-Allyl-Folgeprodukte **29/30a-n** zu isolieren.

In Bezug auf die sehr erfolgreiche Verwendung von 5-gliedrigen Enaminen als Ausgangsstoffe, ist außerdem auch das chemische Verhalten von 6-Ringen untersucht worden. Dabei sind die kommerziell erhältlichen Uracil-Derivate **27j-l** bei gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt worden. Im Folgenden sind die Ergebnisse der 2-stufigen Synthese aufgezeigt (**Schema 19, Tabelle 6**).



Schema 19: *i*: AcOH, Rückfluss, 6 h. *ii*: Benzen, AIBN, 2.5 eq. Bu₃Sn-Allyl, 80 °C, 16 h.

Tabelle 7: Synthese von **28, 30**

28	11	27	R	R ¹	R ²	% (28) ^a	% (30) ^a
o	a	j	Me	Me	Me	87	43
p	b	j	<i>p</i> -Cl-Ph	Me	Me	75	-
q	a	k	Me	H	H	^b	29
r	a	l	Me	H	Me	^b	60

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

^b in situ umgesetzt

THEORETISCHER TEIL

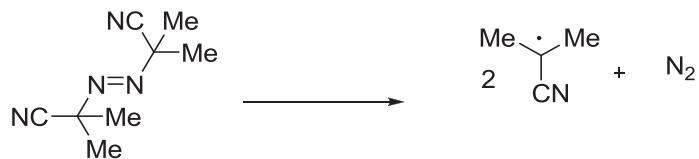
Die Bezeichnung der Reste in den **Tabellen 6, 7** bezieht sich auf die **Schemata 18, 19**.

Es konnten **28q,r** leider nicht isoliert werden, da sie in organischen Lösungsmitteln extrem schlecht löslich sind, was die säulenchromatographische Aufreinigung dieser Verbindungen unmöglich machte. Sie wurden in einer Stufe gleich in die jeweiligen Produkte **30q** und **30r** überführt. Die schlechte Löslichkeit der Uracil-Derivate erschwerte die Umsetzung zu den Produkten. So mussten die Reaktionszeiten bei diesen Verbindungen durchweg verdoppelt werden. Auch die NMR-spektroskopischen Auswertungen erwiesen sich als schwierig, da sich die isolierten Produkte und deren Folgeverbindungen in den gängigen deuterierten Lösungsmitteln, die unserer Arbeitsgruppe zur Verfügung stehen, nur teilweise lösen lassen. Die Isolierung der Folgeprodukte **29a-n** und **30a-r** erweist sich als äußerst schwierig, da die Umsetzung der Heterocyclen mit den Stannanverbindungen mit enormem Zeitaufwand verbunden ist. Dies drückt sich auf der einen Seite in den langen Reaktionszeiten des Erhitzen unter Rückfluss, andererseits in der äußerst aufwändigen säulen- sowie präparativen dünnenschichtchromatographischen Aufreinigung zur Entfernung der überschüssigen Stannanverbindung aus.

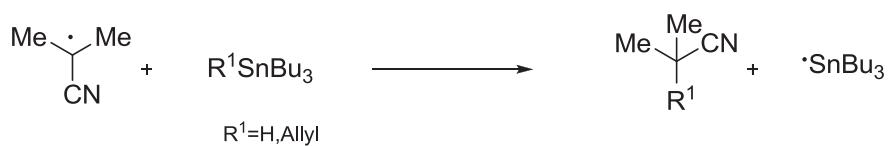
Im nachfolgenden dargestellten postulierten Reaktionsmechanismus (**Schema 20**) ist ersichtlich, dass dieser dem typischen Verlauf einer radikalischen Reduktion folgt. Es werden dabei zunächst aus dem AiBN durch Wärmezufuhr sogenannte Initiatorradikale gebildet, wobei Stickstoff abgespalten wird. Der dabei entstehende molekulare Stickstoff liefert die benötigte Triebkraft für die Zerfallsreaktion. In der dargestellten Startreaktion reagiert dann das Isobutyronitrilradikal, welches als ein Initiatorradikal fungiert, mit der entsprechenden Stannanverbindung. Der Rest R¹ wird anschließend an das Isobutyronitril addiert und das Radikal geht auf die Zinnspezies über. Jene reagiert dann in der ersten Wachstumsreaktion mit dem jeweiligen, halogensubstituierten Heteroaromaten, wodurch das Chloratom abgespalten wird und Tributylzinnchlorid entsteht. Der radikalische Charakter geht dabei auf das fluorierte Kohlenstoffatom über und reagiert dann im weiteren Verlauf mit dem in der Startreaktion entstandenen R¹-substituierten Isobutyronitril zu dem gewünschten Produkt. Als Nebenprodukt entsteht ein weiteres Isobutyronitrilradikal, welches in der Kettenabbruchsreaktion bei Aufeinandertreffen mit einem zweiten Radikal rekombiniert^[46].

THEORETISCHER TEIL

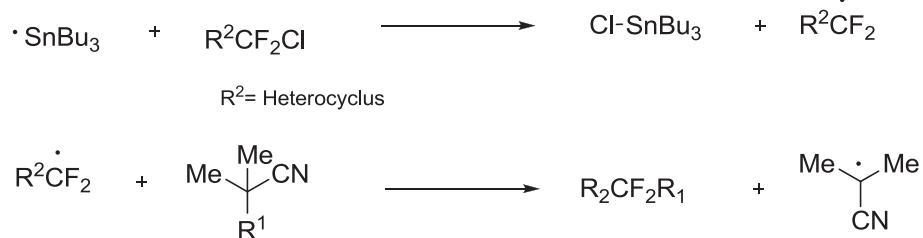
Initiatorbildung durch Thermolyse:



Startreaktion:



Kettenwachstum:



Abbruchsreaktion:



Schema 20: Möglicher Reaktionsmechanismus der Radikalreaktion von **29** und **30**

2.1.3 Strukturbeweis

Mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen sind für die chlordinfluorierten Pyridinderivate untereinander deutliche Übereinstimmungen nachweisbar. So ergibt sich im ^{19}F -Spektrum (CDCl_3), außer für die drei Verbindungen **28l,o,p** einheitlich ein Fluor-Signal mit einer chemischen Verschiebung um die -49 ppm. Das Produkt **28l** hat ein Signal bei -52.58 ppm und die beiden 6-gliedrigen Pyridin-Derivate **28o** und **28p** ähneln sich mit -50.19 ppm sehr. Die CF_2Cl -Gruppierung ist auch deutlich im ^{13}C -Spektrum zu sehen, wo sich ein Triplet bei einer chemischen Verschiebung von rund 124 ppm und einer Kopplungskonstanten zwischen 290-291 Hz für das Kohlenstoffatom liegt. Auch das Kohlenstoffatom, welches die CF_2Cl -Gruppe trägt, spaltet als Triplet zwischen 135.7 - 138.3 ppm mit Kopplungskonstanten von rund 29 Hertz auf. Die Fluoratome nehmen direkt Einfluss auf das CH-Kohlenstoffatom im Pyridinring, indem ein weiteres Triplet mit einer Kopplung von 5.5 - 6.6 Hz bei einer chemischen Verschiebung zwischen 108 - 113 ppm auftritt. Das quartäre Kohlenstoffatom, welches über 3 Bindungen von dem chlordinfluormethylierten Substituenten entfernt ist, ergibt ein vierter Triplet mit einer Kopplungskonstanten von 2.2 Hertz. Alle vier Triplets, die auf Grund der Fluoratome hervorgerufen werden, sind in allen Derivaten anzutreffen. Für die beiden 6-gliedrigen Verbindungen **28o,p** tritt nur für das C- CF_2Cl -Kohlenstoffatom Tieffeldverschiebung von 145.0 ppm und 146.2 ppm auf, was möglicherweise auf die Uracilgrundstruktur zurückzuführen ist.

Zusätzlich ist für die Verbindungen **28d-i** im ^{13}C -Spektrum ein deutliches Sigulett-Signal um die 115 ppm zu sehen, was charakteristisch für die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe ist. Sie ist auch deutlich für diese Produkte im IR-Spektrum ersichtlich, da die Banden zwischen 2224 und 2226 cm^{-1} liegen.

Um die Regioselektivität der Cyclisierungsreaktion neben den NMR-spektroskopischen Standardmethoden zusätzlich zu belegen, ist es gelungen von der Verbindung **28c** eine Einkristallstrukturanalyse anzufertigen. Derivat **28c** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $C2/m$ aus und ist im Folgenden (**Abbildung 10**) dargestellt.

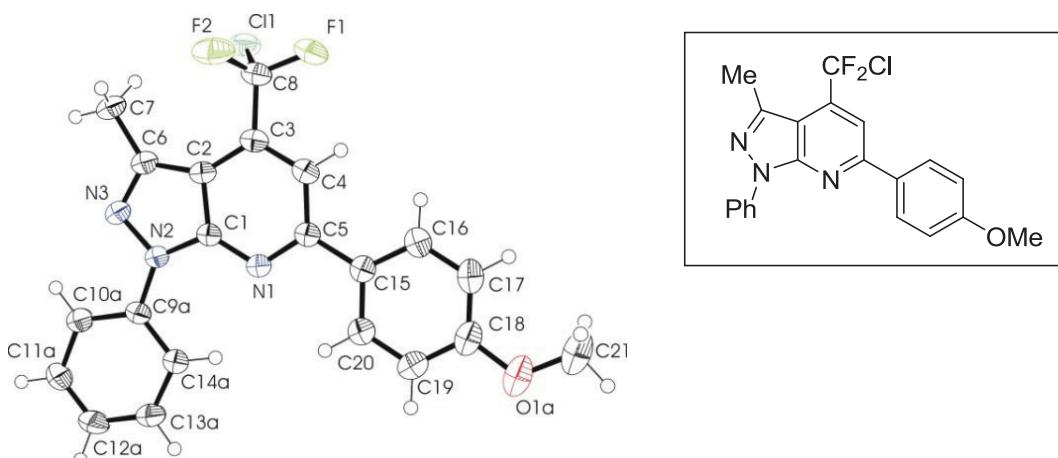


Abbildung 10: Röntgenstruktur von Verbindung **28c**.

Durch erfolgreiche Kristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Heptan}/\text{Essigsäureethylester}$ konnten Einkristalle gewonnen werden, die mit der Röntgenstrukturanalyse eindeutig die Position der Substituenten am Pyridin-Ring bestimmen. Für die Verbindungen **28** wird aufgrund gleicher Reaktionsbedingungen die gleiche Regioselektivität angenommen.

Für die elf CF_2H -Folgeprodukte ist ein Triplet im ^1H -Spektrum mit einer Kopplungskonstanten zwischen 54 und 56 Hz bei einer chemischen Verschiebung von 6.78 und 7.29 ppm deutlich ersichtlich, das durch die Fluor-Wasserstoff-Kopplung zustande kommt. Im Gegensatz zu den Vorstufen ändert sich das Fluor-Signal im ^{19}F -Spektrum von rund -49 ppm und liegt nun mit einer chemischen Verschiebung von -106 bis -116.2 ppm vor. Genau wie bei den Verbindungen **28** treten im ^{13}C - und seinem DEPT-Spektrum aufgrund der Fluor-Kohlenstoff-Kopplung wieder 4 Triplets in jeder Verbindung auf. Die chemischen Verschiebungen haben sich nur geringfügig für alle 4 Triplets verschoben, nur die Kopplungskonstanten der neuen CF_2H -Gruppierung haben sich mit rund 239-242 Hz deutlich gegenüber der CF_2Cl -Gruppe mit rund 290 Hz verändert. Um den regioselektiven Angriff des Tributylstannans an dem chlordifluormethylierten Substituenten belegen zu können, wurden von dem chlorierten Derivat **29b** zusätzlich 2D-NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt (**Abbildung 11**). Bei diesem CF_2H -Derivat konnte durch $^1\text{H}^1\text{H}$ -NOESY-Experimente auf der einen Seite eindeutig die Stellung der Substituenten am Pyridin-Ring nachgewiesen werden und auf der anderen Seite auch den radikalischen Angriff auf die chlordifluormethylierte Gruppe, da deutlich Korrelationen zwischen den Protonen der Methylgruppe und dem Proton an der CF_2H -Gruppierung zu erkennen sind.

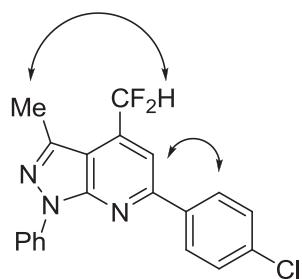


Abbildung 11: NOE-Korrelationen von **29b**.

Außerdem treten weitere Wechselwirkungen zwischen dem Proton im Pyridinring und den aromatischen Protonen des *p*-Chlorphenylrestes auf. Weiterhin konnte durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Heptan/Essigsäureethylester Einkristalle von Verbindung **29i** gewonnen werden, die mittels Röntgenstrukturanalyse die Position der Substituenten am Pyridin-Ring beweisen (**Abbildung 12**). Sie kristallisiert in der triklinen Raumgruppe *P*̄₁ aus. Für Verbindungen **29** wird aufgrund unveränderter Reaktionsbedingungen die gleiche Regioselektivität angenommen.

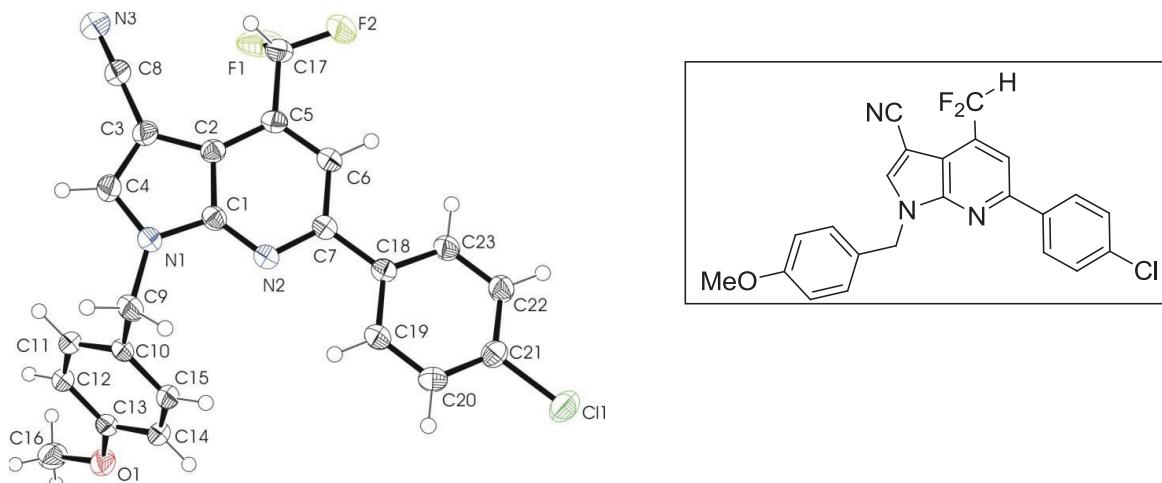


Abbildung 12: Röntgenstruktur von Verbindung **29i**.

Die durch die Radikalreaktion mit Allylstannan umgesetzten Derivate **30** weisen untereinander enorme Ähnlichkeiten bei den gängigen NMR-spektroskopischen Untersuchungen auf. So liegt für das Fluor-Signal im ¹⁹F-Spektrum ein Singulett mit einer chemischen Verschiebung von -86 ppm bis -113 ppm vor. Im ¹H- bzw. auch im ¹³C-Spektrum ist deutlich die neu eingeführte Allylgruppierung zu erkennen. So ergeben sich 3 Multiplett-Signale, die durch die Kopplung der Protonen an der Allylgruppe untereinander

dieses Signalmuster ergeben. Das erste Multiplett liegt im Bereich von 2.96-3.44 ppm und das Zweite im Bereich von 5.12-5.91 ppm, welches den beiden CH₂-Gruppen der Allylgruppierung entspricht. Die CH-Gruppe verursacht das dritte Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von 5.67 bis 5.92 ppm. Bei den ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen sind zusätzlich zu den 4 bereits auftretenden Triplets, die durch die Fluor-Kohlenstoff-Kopplung zustande kommen, weitere zwei Triplets und ein Singulett, die für die Kohlenstoffatome der Allylgruppe stehen, ersichtlich geworden. Das Singulett (CH₂) tritt für alle Verbindungen **30** bei einer Verschiebung von 120.3-121.6 ppm, die beiden zusätzlichen Triplets (CH₂ und CH) im Bereich von 41.2-43.6 ppm (ca. 27 Hz) und 127.6-128.7 ppm (5.0 Hz) auf. Die durch die Fluor-Kohlenstoff-Kopplung verursachten Signale weichen nur geringfügig von den Signalen der Verbindungen **29** ab. Wieder ist es gelungen von der Verbindung **30d** eine Einkristallstrukturanalyse anzufertigen. Dieses Derivat kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe *P2₁/n* aus und ist in folgender **Abbildung 13** dargestellt.

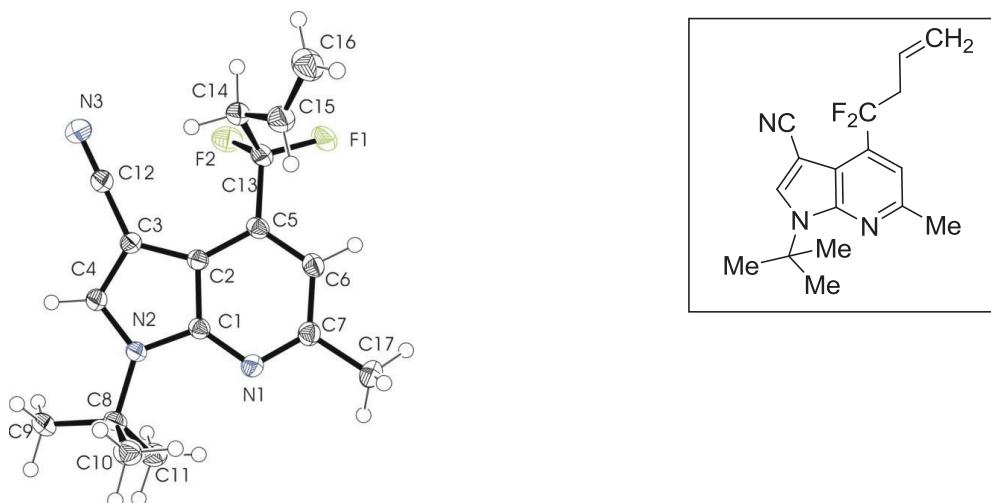


Abbildung 13: Röntgenstruktur von Verbindung **30d**.

Für die anderen Derivate **30** wurde durch die vorliegenden Reaktionbedingungen eine gleiche Anordnung der Substituenten angenommen

2.1.4 Zusammenfassung

Ausgehend von 12 bekannten elektronenreichen Aminoheterocyclen **27** konnten durch Reaktionen mit 3 verschiedenen chlordifluormethylierten Diketonen **11** erfolgreich 16 neue funktionalisierte Heterocyclen **28a-p** in Zusammenarbeit mit Herrn D. OSTROVSKYI in mäßigen bis guten Ausbeuten zwischen 55% und 87% synthetisiert werden. Durch anschließende radikalische Reduktion ist es gelungen die Verbindungen **28** erfolgreich mit Tributylstannan bzw. Allyltributylstannan in 25 neue Folgederivate **29** und **30** umzusetzen^[47]. Die Isolierung von **29a-n** und **30a-r** erwies sich als zeitintensiv, da die Produkte mittels aufwändiger Säulen- sowie präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt werden mussten, um die Entfernung der Stannanverbindung zu gewährleisten.

Der Umfang dieser Reaktionen kann durch Variation der chlordifluormethylierten Ausgangsmaterialien mit weiteren Aminoheterocyclen erweitert werden. Die erhaltenen Produkte wurden bislang auf noch keinem anderen Wege hergestellt.

2.2 Synthese von chlordinfluormethylierten Pyrazolen und Folgechemie

2.2.1 Einleitung

In der Pharmaindustrie stellt Fipronil® eines der wichtigsten fluorierten Phenylpyrazolderivate dar, welches als Insektizid durch seine favorisierte selektive Toxizität gegenüber anderen Pflanzenschutzmitteln relativ häufig Anwendung findet (**Abbildung 14**). Entwickelt wurde der fünfgliedrige Heterocyclus von RHÔNE-POULENC AGRO, welcher als Schädlingsbekämpfungsmittel gegen Heuschrecken, Larven und Blattläuse zum Einsatz kommt. Außerdem erschien es als eines der effektivsten synthetisch hergestellten Insektizide gegen Moskito-Larven^[48].

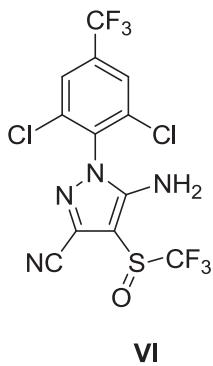
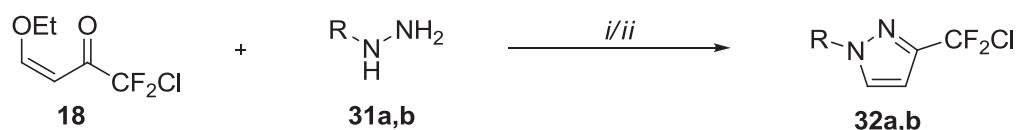


Abbildung 14: Fipronil VI.

2.2.2 Synthese der 3-(Chlordinfluormethyl)-pyrazole

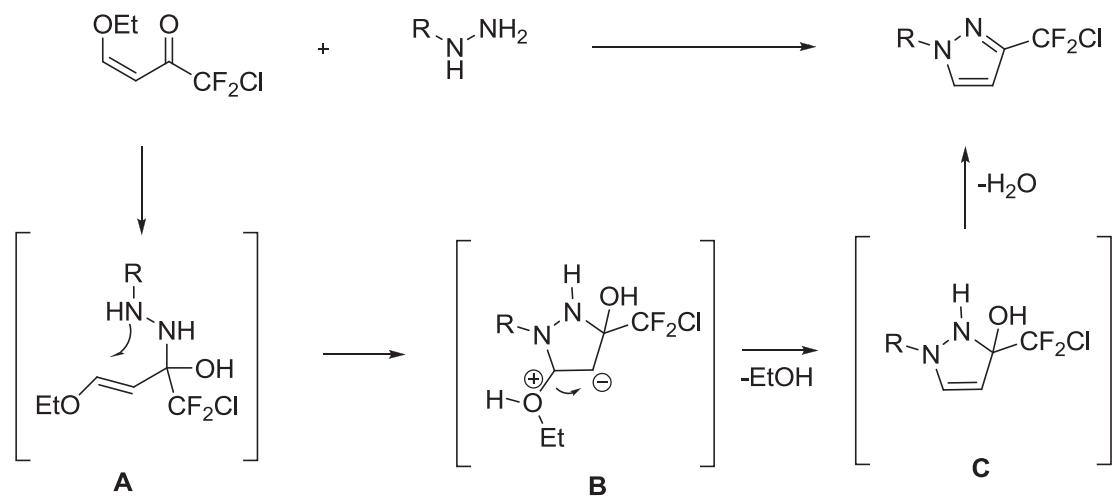
Im nachfolgenden Abschnitt wird das 3-Ethoxy-1-chlor-1,1-difluormethyl-prop-2-en-1-on (**18**), wie bereits im Kapitel 1.3 erwähnt, wieder als chlordinfluormethyl-substituierter Ausgangsstoff eingesetzt und für die Pyrazolsynthese genutzt. Die Umsetzung erfolgt nach der literaturbekannten Methode von SONG et al.^[49], bei der das Dinucleophil mit dem Elektrophil im polar-protischen Lösungsmittel Ethanol bei 78 °C umgesetzt worden ist. Frau KATHARINA VLACH beschäftigte sich mit der Optimierung dieser Reaktion ausführlich in ihrer Diplomarbeit. Dabei untersuchte sie das Reaktionsverhalten von unterschiedlichen Hydrazinderivaten mit dem literaturbekannten Enon^[30] (**Schema 21**) und identifizierte Essigsäure als das für die Umsetzung am besten geeignete Lösungsmittel.

THEORETISCHER TEIL



Schema 21: *i*: EtOH, 78 °C, 5 h. *ii*: AcOH, 2 h.

Es handelt sich bei dem dargestellten möglichen Mechanismus um eine Additions-Eliminierungs-Reaktion (**Schema 22**). Dabei addiert zunächst das jeweilige Hydrazinderivat **31a,b** nucleophil an das Carbonyl-Kohlenstoffatom und es findet ein Protonentransfer statt, was die Bildung eines intermediären Hydroxyderivates zur Folge hat (**A**). Durch den nucleophilen Angriff des zweiten Stickstoffatoms auf das Vinylkohlenstoffatom sowie einem weiteren Protonentransfer (**B**), kommt es danach zu der Eliminierung von Ethanol. Dann schließt sich unter erneutem Protonentransfer eine Wasserabspaltung an (**C**), woraufhin das System letztendlich aromatisiert und das entsprechende Pyrazol vorliegt^[50].



Schema 22: Möglicher postulierter Reaktionsmechanismus der 3-(Chlordifluormethyl)-pyrazolbildung.

Anhand der **Tabelle 9** ist festzuhalten, dass die Umsetzung mit 2 substituierten Hydrazinen erfolgreich durchgeführt werden konnte.

THEORETISCHER TEIL

In der **Tabelle 9** sind die moderaten bis sehr guten Ausbeuten der isolierten Produkte dargestellt. Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 22**.

Tabelle 9: Übersicht der Produkte **32**

32	R	% (32) ^a	% (32) ^b
a	H	46 ^c	79 ^c
b	Ph	94	74 ^c

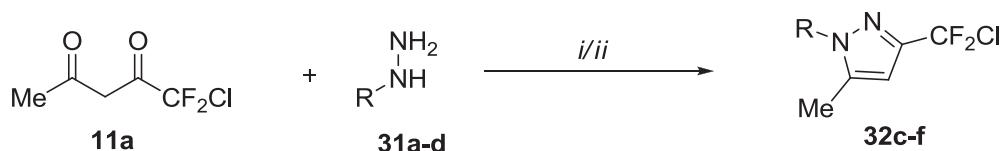
^a Ausbeuten der isolierten Produkte nach der Methode von SONG *et al.*

^b Ausbeuten der isolierten Produkte bei Reaktionen in HOAc

^c synthetisiert von KATHARINA VLACH

2.2.3 Synthese der 3-(Chlordifluormethyl)-5-methylpyrazole

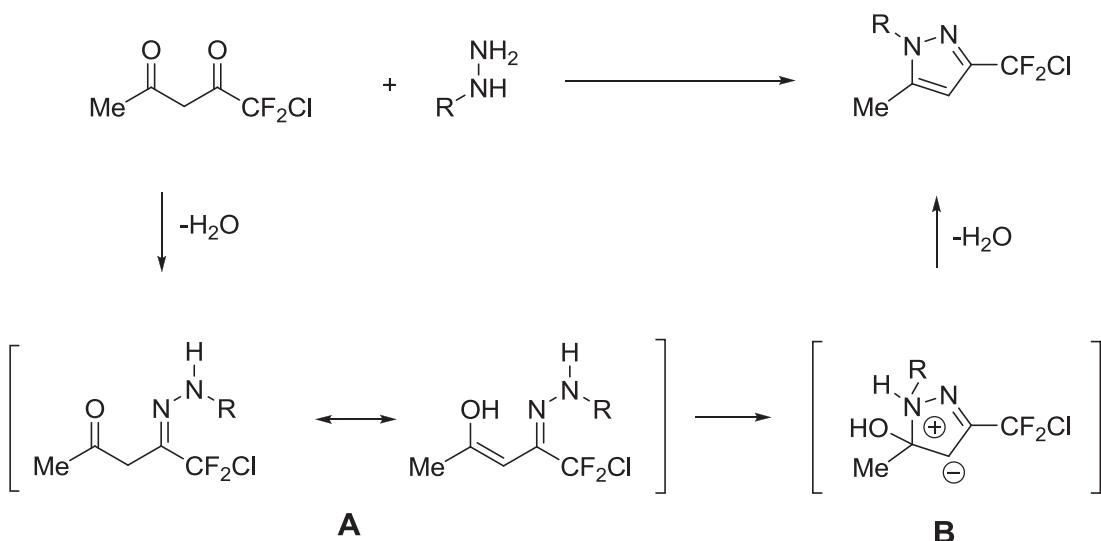
Im Rahmen ihrer Diplomarbeit ist es Frau KATHARINA VLACH weiterhin gelungen, methylierte Pyrazolderivate zu generieren. Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**), wurden unterschiedliche Hydrazinderivate **31a-d** in verschiedenen Lösungsmitteln (**Schema 23**) erfolgreich zu den 5-Methylpyrazolen **32c-f** umgesetzt.



Schema 23: *i*: EtOH. *ii*: AcOH.

Es handelt sich bei dem dargestellten postulierten Mechanismus der 3-(Chlordifluormethyl)-5-methylpyrazole (**32c-f**) um eine KNORR-PYRAZOL-Synthese^[51] (**Schema 24**). Im ersten Schritt addiert das jeweilige Hydrazinderivat (**31a-d**) nucleophil an das enolierte Carbonyl-Kohlenstoffatom und es findet ein Protonentransfer statt, was die Eliminierung von Wasser zur Folge hat. Dabei kommt es zur Ausbildung einer Hydrazonestruktur, die in einem Keto-Enol-Tautomerengleichgewicht vorliegt (**A**). Unter erneutem nucleophilen Angriff des zweiten Stickstoffatoms auf das Hydroxy-Kohlenstoffatom findet der Ringschluss statt (**B**). Durch erneute Wasserabspaltung aromatisiert das System letztendlich zu den entsprechenden 5-Methylpyrazolen **32c-f**.

THEORETISCHER TEIL



Schema 24: Möglicher postulierter Reaktionsmechanismus der 3-(Chlordifluormethyl)-5-methylpyrazolbildung.

Ausgehend von kommerziell erhältlichen 1-Chlor-1,1-difluoropentan-2,4-dion (**11a**) und verschiedenen substituierten Hydrazinen **31a-d** ist es gelungen vier neue 3-(Chlordifluormethyl)-5-methylpyrazole **32c-f** zu synthetisieren.

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 24**.

Tabelle 10: Übersicht über **32c-f**

32	R	% (32) ^a	% (32) ^b
c	H	41 ^c	73 ^c
d	Me	34 ^c	47 ^c
e	Ph	65 ^c	88 ^c
f	p-NO ₂ -Ph	73 ^c	25 ^c

^a Ausbeuten der isolierten Produkte nach der Methode von SONG et al.

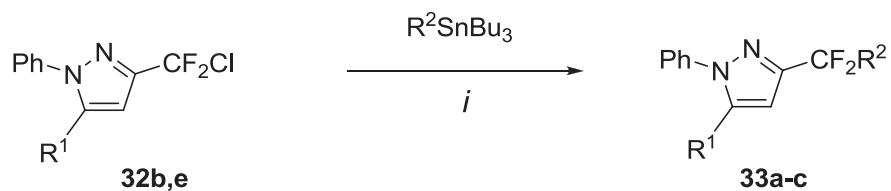
^b Ausbeuten der isolierten Produkte bei Reaktionen in HOAc

^c synthetisiert von KATHARINA VLACH

Anhand der **Tabelle 10** ist festzuhalten, dass die Umsetzung mit 4 unterschiedlich substituierten Hydrazinen erfolgreich durchgeführt werden konnte. Dies ist auf den elektronenschiebenden Charakter der Methylgruppe zurückzuführen, wodurch die Reaktivität verbessert wird. Durch Verwendung der HOAc bei 20 °C im Vergleich zu EtOH bei 78 °C konnten die Ausbeuten von 41% auf 73% (**32c**), von 34% auf 47% (**32d**), sowie von 65% auf 88% (**32e**) gesteigert werden. Bei **32f** konnte hingegen keine Optimierung der Ausbeute erzielt werden.

2.2.4 Folgechemie

Aufbauend auf die synthetisierten Pyrazole **32b,e** wurden diese nach der literaturbekannten Vorschrift von YOSHIDA et al.^[25] weiter umgesetzt. Sie wurden mit dem käuflich erwerbbaren Tributylzinnhydrid bzw. Allyltributylzinnhydrid erfolgreich zur Reaktion gebracht und dabei **33a-c** erhalten (**Schema 25**).



Schema 25: *i*: Benzen, AiBN, 2.5 eq. Bu₃Sn-H/Bu₃Sn-Allyl, 80 °C, 16 h.

In der **Tabelle 11** sind die drei Folgeprodukte **33a-c** durch Radikalreaktion in moderaten Ausbeuten (28-40%) aufgezeigt.

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 25**.

Tabelle 11: Übersicht der Produkte **33**

33	R ¹	R ²	% (33) ^a
a	H	H	28 ^b
b	H	Allyl	38 ^b
c	Me	Allyl	40 ^b

^a Ausbeute der isolierten Verbindungen

^b hergestellt von KATHARINA VLACH

Die Bildung der Verbindungen **33** läuft identisch zu dem im **Kapitel 2.1.2** dargestellten Mechanismus ab.

2.2.5 Strukturbeweis

Bei den Verbindungen **32a-f** zeigt sich im ^{13}C -NMR-Spektrum jeweils ein Triplet mit einer Kopplungskonstante zwischen 284 – 286 Hz bei einer chemischen Verschiebung von 120.8 – 123.1 ppm, welches für das Kohlenstoffatom der CF_2Cl -Gruppe charakteristisch ist. Auch tritt für diese Verbindungen ein weiteres Triplet mit einer Kopplungskonstanten von 31.4 – 33.4 Hz auf, was für das Kohlenstoffatom, welches unmittelbar an die CF_2Cl -Gruppierung gebunden ist, spricht. Das CH-Signal nahe der CF_2Cl -Gruppierung ergibt ein zusätzliches Triplet bei einer chemischen Verschiebung zwischen 102.5 – 104.4 ppm (rund 2 Hz). Diese Aufspaltungen zu den Triplets sind auf den Kopplungspartner Fluor zurückzuführen. Das auftretende Singulett im ^{19}F -Spektrum weist eine Verschiebung von -43 bis -47 ppm auf. Mittels der NMR-spektroskopischen Untersuchungen und zusätzlich aufgenommenen NOESY-Spektren konnte **32e** als Isomerengemisch im Verhältnis 8:1 belegt werden. Die sehr geringen Mengen konnten mittels dieser Messmethode zwar als Isomer II identifiziert werden, doch für eine vollständige Charakterisierung war die Masse nicht ausreichend, deshalb wurde im experimentellen Teil nur das Hauptisomer ausgewertet. Das 2D-Spektrum zeigt Korrelationen zwischen dem *ortho*-Proton des Phenylringes und denen der Methylgruppe am Pyrazol, welche nachfolgend in **Abbildung 15** dargestellt sind. Demzufolge ist aus sterischen Gründen eine Lokalisation der Phenylgruppe an dem Stickstoffatom nahe der CF_2Cl -Gruppe ungünstig (Isomer II) und somit wird Isomer I bevorzugt gebildet.

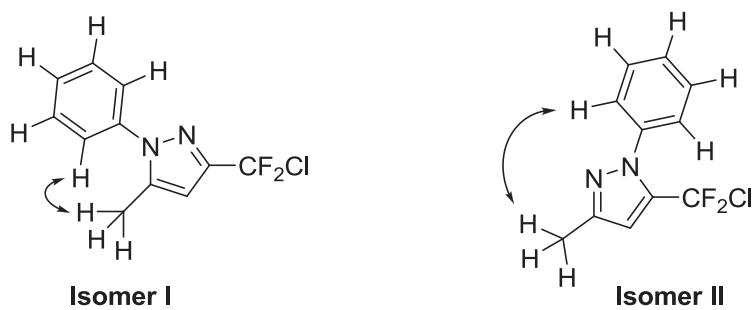


Abbildung 15: Darstellung der Korrelationen der beiden auftretenden Isomere **I** und **II**.

THEORETISCHER TEIL

Es wurde auch mit Hilfe von zusätzlich aufgenommenen 2-dimensionalen Spektren belegt, dass **32f** als Isomer II vorliegt, welches nachfolgend in **Abbildung 16** dargestellt ist. Anders als bei **32e** kann hier Isomer I vollkommen ausgeschlossen werden, da die Korrelationen der Wasserstoffatome über den Raum zwischen dem *ortho*-Proton des Phenylringes und denen der Methylgruppe am Pyrazol im NOESY-Spektrum nicht nachgewiesen werden konnten.

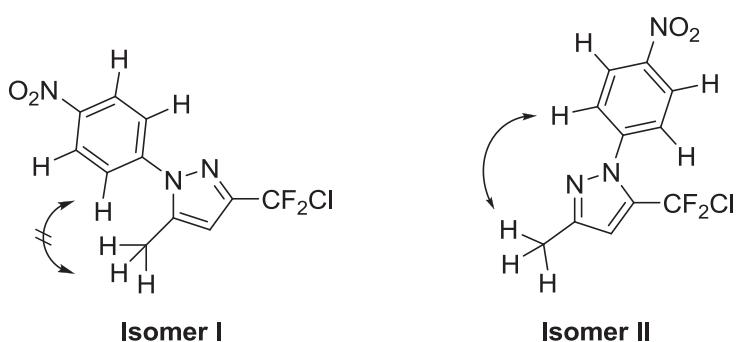


Abbildung 16: NOE-Korrelationen von **32f**.

Für das CF_2H -Folgeprodukt **33a** ist ein Triplet im ^1H -Spektrum mit einer Kopplungskonstanten von 53.6 Hertz mit einer chemischen Verschiebung von 6.63 ppm aufgetreten, welches durch die Fluor-Wasserstoff-Kopplung zustande kommt. Im Gegensatz zur Vorstufe ändert sich das Fluor-Signal im ^{19}F -Spektrum und liegt mit einer chemischen Verschiebung von -109.77 ppm vor. Genau wie bei den Verbindungen **32** treten im ^{13}C - und seinem DEPT-Spektrum auf Grund der Fluor-Kohlenstoff-Kopplung wieder 3 Triplets in jeder Verbindung auf, zwar haben sich die chemischen Verschiebungen nur gefüngfügig für die 3 Triplets verschoben, doch hat sich die Kopplungskonstante der neuen CF_2 -Gruppierung um 235-237 Hertz verändert. Für die Derivate **33b,c** sind zusätzlich 1 Singulett und 2 Triplets aufgetreten, die charakteristisch sind für die neu eingeführte Allylgruppe. Das erste Triplet für die CH_2 -Gruppe liegt bei 41.3 ppm (26.4 Hz) und 41.4 ppm (26.3 Hz), das zweite Triplet ist typisch für das CH-Signal und tritt mit jeweils 5.0 Hertz bei einer chemischen Verschiebung von 129.2 und 129.3 ppm auf. Das neu entstandene Singulett bei 120 ppm belegt die zweite CH_2 -Gruppe.

2.2.6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Kapitels konnte gezeigt werden, dass sich sowohl mit dem CF₂Cl-substituierten Enon (**18**) als auch mit dem CF₂Cl-substituierten Acetylaceton (**11a**) neue funktionalisierte Pyrazole regioselektiv erschließen lassen. Nach erfolgreicher Optimierung konnten zwei 3-(Chlordifluormethyl)-pyrazole mit 79% und 94%, und vier 3-(Chlordifluormethyl)-5-methyl-pyrazole mit 47-88% Ausbeute realisiert werden. Die anschließende Radikalreaktion mit Stannanen hat gezeigt, dass diese Umsetzung zu drei Folgeprodukten mit moderaten Ausbeuten von 20 – 40% abläuft.

Zudem ist es bemerkenswert, dass bei der Umsetzung von **11a** mit Methylhydrazin nachweislich keine Regiosomere entstehen. Anders verhält sich das wiederum bei den Reaktionen von fluorierten Tricarbonylverbindungen mit Methylhydrazin, welche im Rahmen der Diplomarbeit von WILLI DESENS eingehend untersucht wurden und jeweils beide Isomere lieferten^[52].

Um die Produktvielfalt generell zu erweitern, könnte man noch höher substituierter Enone bzw. Diketone verwenden.

2.3 Synthese der chlordinfluormethylierten Pyrimidine und anschließende Radikalreaktion

2.3.1 Einleitung

Das Trimethoprim ist in der Medizin ein wichtiges Antibiotikum, das besonders bei Harnwegsentzündungen seinen Einsatz findet (**Abbildung 17**)^[53].

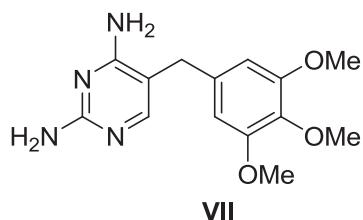
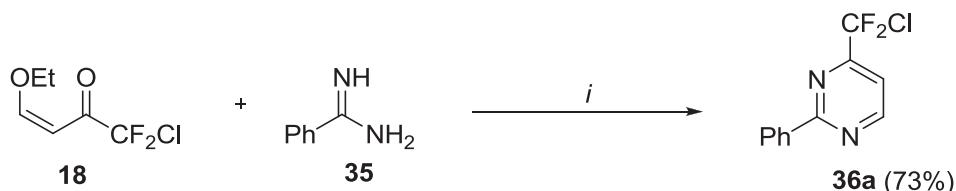


Abbildung 17: Trimethoprim **VII**.

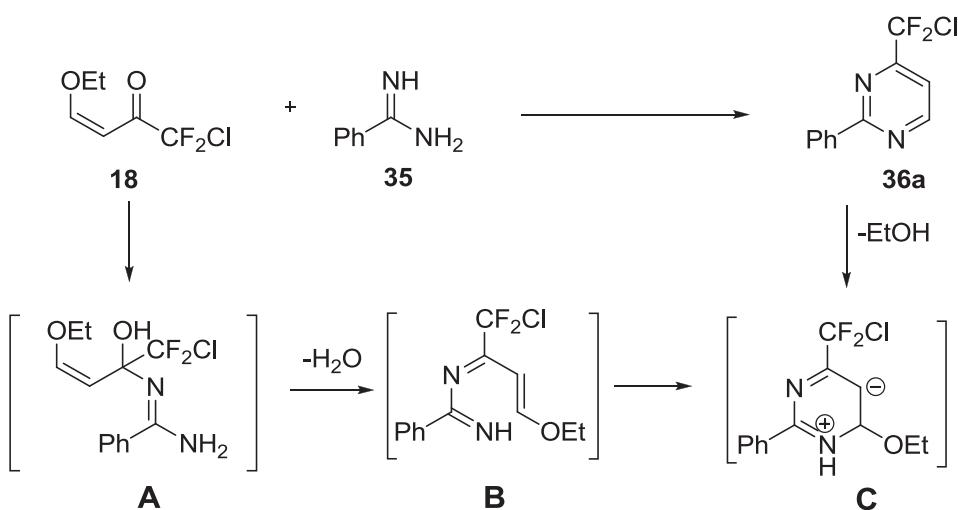
2.3.2 Synthese des 4-(Chlordinfluormethyl)-2-phenylpyrimidins

Ausgehend von dem erzeugten 3-Ethoxy-1-chlor-1,1-difluormethyl-prop-2-en-1-on (**18**) als chlordinfluormethyl-substituiertes Edukt kam das käuflich erwerbbare Benzamidin (**35**) nach literaturbekannter Methode von *TICE*^[54] zum Einsatz (**Schema 26**).



Schema 26: Syntheseweg des 4-(Chlordinfluormethyl)-2-phenylpyrimidins; *i*: NaOAc, Xylool, 7.5 h, 139 °C.

In dem nachfolgend in **Schema 27** dargelegten möglichen Mechanismus addiert sich das Benzamidin (**35**) zunächst nucleophil an das Carbonyl-Kohlenstoffatom und es schließt sich ein ladungsausgleichender Protonentransfer an (**A**), woraufhin eine Eliminierung von Wasser erfolgt (**B**). Durch den zweiten nucleophilen Angriff des anderen Stickstoffatoms auf das Vinylkohlenstoffatom (**C**) kann im weiteren Verlauf Ethanol abgespalten werden und das System letztlich zum vorliegenden Pyrimidin aromatisieren.

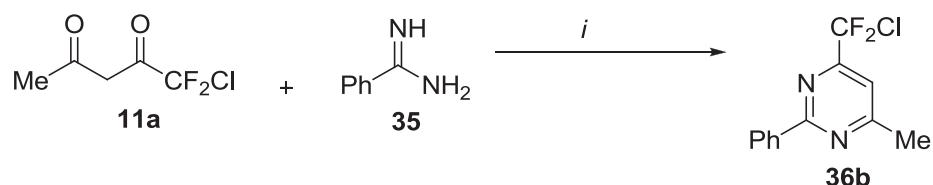


Schema 27: Postulierter Reaktionsmechanismus von **36a**.

Das 4-(Chlordifluormethyl)-2-phenylpyrimidin (**36a**) konnte in einer guten Ausbeute von 73% isoliert werden.

2.3.3 Synthese des 4-(Chlordifluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidins

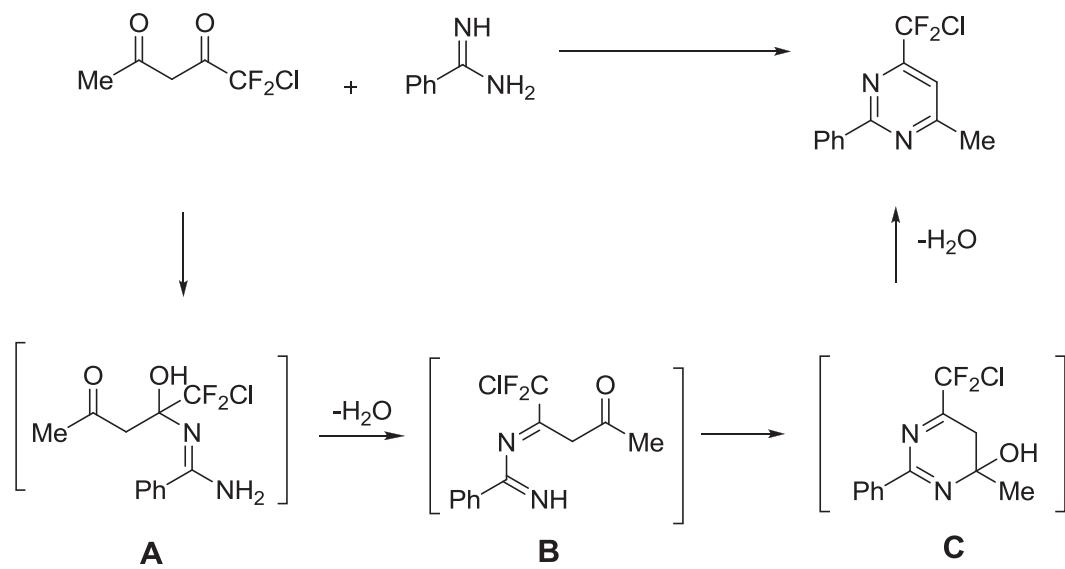
Auch bei dieser Synthese wurde wieder das kommerziell erhältliche 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) und das ebenfalls erwerbbare Benzimidin (**35**) unter gleichen Bedingungen (Vgl. **36a**) umgesetzt und **36b** als orangebrauner Feststoff mit einer Ausbeute von 71% erhalten.



Schema 28: Syntheseweg des 4-(Chlordifluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidins; *i*: NaOAc, Xylool, 139 °C, 7.5 h.

Der mögliche Ablauf zur Darstellung von 4-(Chlordifluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidin zeigt, wie das Benzimidin (**35**) zunächst nucleophil an das reaktivere Carbonyl-Kohlenstoffatom addiert und es zu einem ladungsausgleichenden Protonentransfer kommt (**A**). Daraufhin erfolgt die Eliminierung von Wasser (**B**) und die Iminogruppe addiert sich nucleophil an das Carbonyl-Kohlenstoffatom. Durch einen abermaligen

ladungsausgleichenden Protonentransfer, entsteht ein Hydroxypyrimidon als Intermediat (**C**). Die Hydroxygruppe greift im nächsten Schritt das benachbarte Proton an, was im weiteren Verlauf eine Eliminierung von Wasser hervorruft, wodurch das System letztlich zum vorliegenden Pyrimidin **36b** aromatisiert.

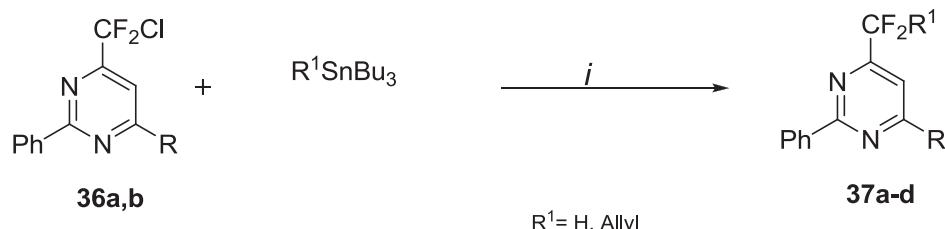


Schema 29: Postulierter Reaktionsmechanismus der Bildung des 4-(Chlordifluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidins.

2.3.4 Folgechemie

Aufbauend auf die synthetisierten Pyrimidine **36a,b** werden diese auch nach der bereits erwähnten Methodik von YOSHIDA et al.^[25] weiter umgesetzt.

Sie sind mit dem käuflich erwerbbaren Tributylzinnhydrid bzw. Allyltributylzinnhydrid erfolgreich zur Reaktion gebracht worden und dabei sind **37a-d** realisiert worden (**Schema 30**).



Schema 30: *i*: Benzen, AiBN, 1.25 eq. $\text{Bu}_3\text{Sn-H/Bu}_3\text{Sn-Allyl}$, 80 °C, 16 h.

In der **Tabelle 12** (R , R^1 bezogen auf **Schema 30**) sind die vier Folgeprodukte **37a-d** durch Radikalreaktion in moderaten bis guten Ausbeuten (29-56%) dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht der Produkte **37**

37	R	R^1	% (37) ^a
a	H	H	56 ^b
b	H	Allyl	29 ^b
c	Me	H	50 ^b
d	Me	Allyl	45 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

^b hergestellt von Frau KATHARINA VLACH

Die Bildung der Verbindungen **37** läuft nach dem identischen Mechanismus aus **Kapitel 2.1.2** ab.

2.3.5 Strukturbeweis

Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **36a** zeigt je ein Dublett bei einer chemischen Verschiebung von 7.46 und 9.00 ppm mit identischen Kopplungskonstanten von 5.1 Hz, welche den Protonen der CH-Gruppen im Pyrimidin zuzuordnen sind. In Verbindung **36b** hingegen zeigt sich je ein Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 2.69 und 7.32 ppm, wobei ersteres den Protonen der CH_3 -Gruppe und das zweite Signal charakteristisch der CH-Gruppe im Pyrimidin zugeordnet wird. Das ^{13}C -NMR- in Kombination mit seinem DEPT-Spektrum weist zunächst für **36a** ein Triplettsignal bei einer chemischen Verschiebung von 113.0 ppm auf, welches dem CH-Kohlenstoffatom zuzuordnen wäre, das sich in der Nähe zu der CF_2Cl -Gruppe befindet. Ein weiteres Triplettsignal findet sich bei 123.6 ppm, was einen charakteristischen Wert für das CF_2Cl -Kohlenstoffatom darstellt. Ferner findet man in dem Spektrum ein weiteres Triplettsignal bei 160.2 ppm, welches das quartäre Kohlenstoffatom in der unmittelbaren Nähe der CF_2Cl -Gruppe charakterisiert, da die Aufspaltung durch den Kopplungspartner Fluor resultiert. Bei **36b** befindet sich ein Singulettsignal bei einer chemischen Verschiebung von 24.8 ppm, welches dem CH_3 -Kohlenstoffatom zugewiesen werden kann. Weiterhin findet man ein Triplettsignal bei 112.5 ppm

mit einer Kopplungskonstante von 3.3 Hz, was einen typischen Wert für das Kohlenstoffatom der CH-Gruppe im Pyrimidin beschreibt. Das Signal bei 123.9 ppm weist wiederum auf einen charakteristischen Wert für das CF₂Cl-Kohlenstoffatom hin.

Zur weiteren Aufklärung der Struktur **36b** wurden durch Verdampfungskristallisation aus Heptan/Essigsäureethylester Einkristalle gewonnen, welche mittels Röntgenkristallstrukturanalyse untersucht wurden (**Abbildung 18**).

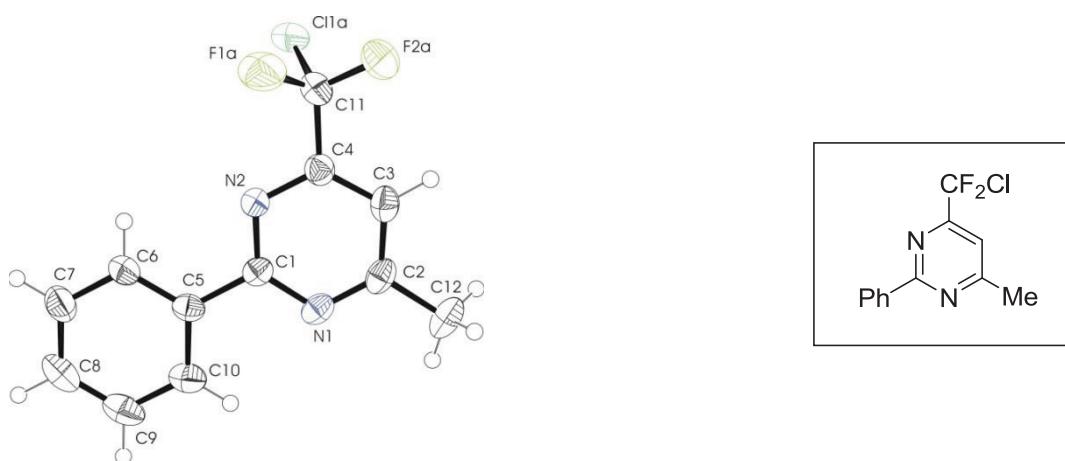


Abbildung 18: Molekülstruktur von Verbindung **36b**.

Die ORTEP-Darstellung zeigt die Atome als Ellipsoide mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse konnte festgestellt werden, dass die Verbindung in der Raumgruppe P2₁/c vorliegt.

Betrachtet man das ¹H-NMR-Spektrum von dem Ausgangsstoff **36a** und dem Produkt **37a**, ist zu erkennen, dass das Dublett nahe 9.00 ppm erhalten bleibt, welches dem CH-Wasserstoffatom in der Nähe der CF₂-Gruppe zuzuordnen ist. Lediglich die Kopplungskonstante ändert sich von 291.1 auf 242.1 Hertz, was auf die chemische Umgebung nach der Reaktion zurückzuführen ist. Das Signal der anderen CH-Gruppe des Pyrimidins transferiert sich von einem Duplett- zu einem Multiplettsignal. Hinzu kommt auch hier ein typisches Triplettsignal bei 6.61 ppm mit einer Kopplungskonstante von 54.9 Hz, welches das Wasserstoffatom der CF₂H-Gruppe repräsentiert. Stellt man die ¹³C-NMR- und DEPT-Spektren des Eduktes und des Produktes gegenüber, fällt auf, dass das Signal bei 112.9 ppm das CF₂H-Kohlenstoffatom zeigt. Das CH-Kohlenstoffatom, welches im Edukt **36a** ein Dublettsignal bei 113.0 ppm aufweist, stellt sich im Produkt **37a** geringfügig im gleichen Bereich bei 114.3 ppm dar.

THEORETISCHER TEIL

Im ^1H -NMR-Spektrum von **36a** und **37b**, ist zu erkennen, dass sich die charakteristischen Signale deutlich widerspiegeln. Außerdem kommen im Spektrum von **37b** die charakteristischen Signale der eingeführten Allylgruppe zum Ausdruck. Das sind einerseits das Multiplett der endständigen CH_2 -Gruppe bei einer chemischen Verschiebung um 5.22 ppm und andererseits sowohl das Multiplett der CH_2 -Wasserstoffatome nahe der CF_2 -Gruppe um 3.19 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7.2 Hz, als auch das Multiplettsignal des benachbarten CH-Protons um 5.80 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7.0 Hz. Ferner lassen sich auch im ^{13}C -NMR-Spektrum die Signale der Allylgruppe erkennen. Die endständige CH_2 -Gruppe bestätigt sich dabei durch eine chemische Verschiebung bei 121.2 ppm. Das Kohlenstoffatom der CH_2 -Gruppe in der Nähe zur CF_2 -Gruppe verdeutlicht sich durch ein Triplettsignal bei 40.1 ppm mit einer Kopplungskonstante von 25.3 Hz und das benachbarte CH-Kohlenstoffatom durch ein weiteres Triplet bei einer Verschiebung bei 128.2 ppm mit einer Kopplungskonstante von 5.5 Hz. Prüft man die ^1H -NMR-Spektren von dem Edukt **36b** und dem Reaktionsprodukt **37c**, ist ersichtlich, dass die Signale sowohl im Edukt als auch im Produkt nahezu identisch sind. Das zusätzliche Wasserstoffatom an der CF_2 -Gruppe bei **37c** weist sich durch das charakteristische Triplet bei einer chemischen Verschiebung um 6.58 ppm mit einer Kopplungskonstante von 55.0 Hz aus. Auch hier bemerkt man bei dem Vergleich der ^{13}C -NMR- und DEPT-Spektren von **36b** und **37c**, dass das Signal des CF_2H -Kohlenstoffatoms bei einer chemischen Verschiebung von 113.1 ppm und das des CH-Kohlenstoffatom bei 113.8 ppm zu sehen ist. Vergleicht man das ^1H -NMR-Spektrum von dem Edukt **36b** und dem Produkt **37d**, ist zu sehen, dass sich die Signale des Ausgangsstoffes und die des Reaktionsproduktes sehr ähnlich sind. Zusätzlich sieht man sowohl im ^1H -NMR-Spektrum als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum von **37d** die charakteristischen Signale der Allylgruppe^[24].

2.3.6 Zusammenfassung

Bei den Umsetzungen von **18** bzw. **11a** zu den beiden neuartig funktionalisierten Pyrimidinen **36a,b** konnten gute Ausbeuten von 73% und 71% erzielt werden.

Die radikalische Folgechemie der Heterocyclen erweist sich wiederum als schwierig, da die Optimierung der Ausbeuten mit einem enormen Zeitaufwand verbunden ist. Dies drückt sich einerseits wieder in den langen Reaktionszeiten unter Rückfluss, andererseits in der äußerst aufwändigen säulen- sowie präparativen dünnenschichtchromatographischen Aufreinigung zur Entfernung der Stannanverbindung aus. Es konnten dennoch vier reduzierte Heteroaromaten mit moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden^[47].

Um das synthetische Potential noch weiter auszubauen, könnte einerseits das Reaktionsverhalten von **18** bzw. **11a** mit Harnstoffderivaten untersucht werden, wobei Pyrimidonderivate entstehen müssten. Andererseits besteht auch die Möglichkeit höher substituierte Enone bzw. Diketone einzusetzen.

3 Neuartige Pyrazole, Pyrimidine und Diazepine durch Umsetzung von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylestern

Das dritte Kapitel beschreibt Reaktionen von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester und der 4-Methyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester mit elektronenreichen Heterocyclen. Dabei fungieren Hydrazine, Thioharnstoff sowie diverse 1,2-Phenyldiamine als elektronenreiche Ausgangsstoffe, die zu neuen Pyrazolen, Pyrimidinen und Diazepinen cyclisieren.

3.1 Einleitung

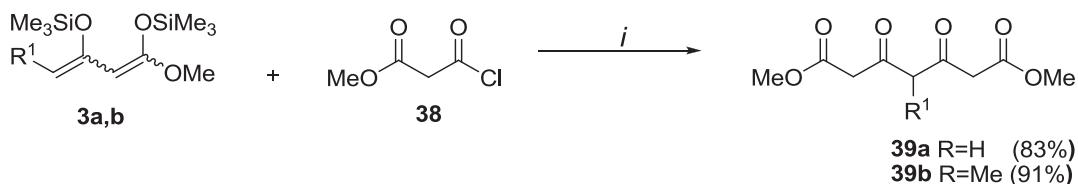
1,3,5,7-Tetracarbonyle stellen eine interessante Verbindungsklasse in der organischen Chemie dar, die bislang noch relativ wenig erforscht worden ist. Der 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester gehört zu den wichtigsten unsubstituierten Vertretern, die bereits in der Arbeitsgruppe LANGER erfolgreich untersucht worden sind^[55]. Auch andere Arbeitskreise, wie zum Beispiel von ROBERTSON und SANDROCK nahmen sich dieser 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen schon 1933 an, und stellten erstmals mit der Synthese von 3-Chlor-3-oxo-2,2-dimethyl-propionsäure mit Aceton-1,3-dicarbonsäureethylester den 2,2-Diethyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester her^[56].

Das Kapitel handelt von der Aufgabe unsubstituierte bzw. methylierte 1,3,5,7-Tetracarbonyle mit verschiedenartigen Hydrazinen, Harnstoffderivaten und 1,2-Phenyldiaminen umzusetzen.

3.1.1 Synthese der Edukte

Die Umsetzungen der 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadiene **3a,b** mit Methylmalonylchlorid (**38**) lieferte die gewünschten Produkte **39a,b** unter Lewissäure-vermittelter Reaktion (**Schema 31**).

THEORETISCHER TEIL



Schema 31: Synthese von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester **39a,b** *i*: Me_3SiOTf , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$.

Die beiden literaturbekannten 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester konnten nach der von S. REIM entwickelten Methode in guten bis sehr guten Ausbeuten von 83% und 91% erneut realisiert werden^[55a].

3.2 Synthese neuartiger Pyrazole

3.2.1 Einleitung

Neben dem Fipronil®, welches im **Kapitel 2.2.1** schon erwähnt worden ist, zählen sowohl das Fomepizol als auch das Metamizol zu weiteren Pyrazolderivaten. Sie spielen in der Medizin als wichtige Wirkstoffe eine entscheidene Rolle in den letzten Jahren. So wird das 4-Methylpyrazol, besser bekannt als Fomepizol (**Abbildung 19**), als Gegengift von akuten Vergiftungen mit Ethylenglycol, welches Bestandteil von Frostschutzmitteln ist, eingesetzt. Dabei hemmt es die Alkoholdehydrogenase und verhindert den Abbau von Ethylenglycol zum toxischen Glycoaldehyden^[57].

Das Metamizol (**Abbildung 19**) gehört zu den schmerzlindernden und fiebersenkenden Mitteln, die in der Humanmedizin Patienten als Nichtopiat-Analgetika verabreicht wird^[58].

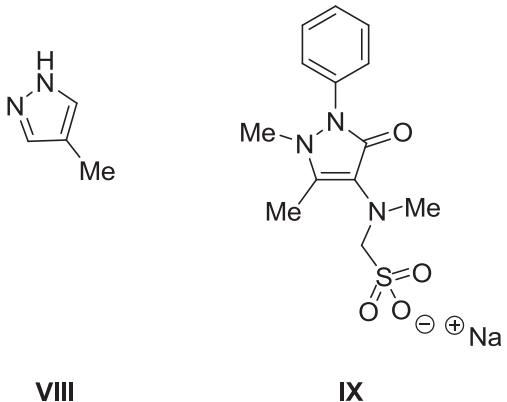
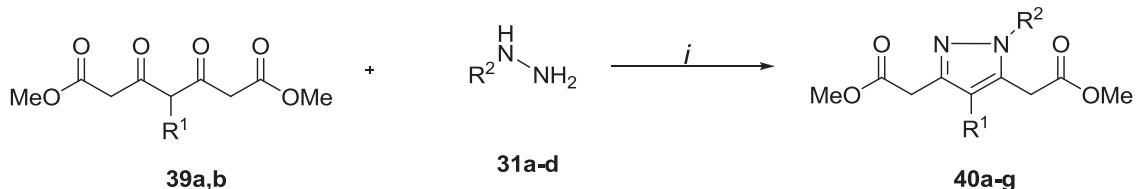


Abbildung 19: Fomepizol **VIII** und Metamizol **IX**.

3.2.2 Synthese der 2,2'-(1H-Pyrazol-3,5-diyl)bis(essigsäuremethylester)

Die neuen funktionalisierten Pyrazole **40** werden regioselektiv durch Kondensationsreaktionen in Ethanol mit verschiedenen Hydrazinen **31** erhalten (**Schema 32**).



Schema 32: Synthese von Pyrazol-Derivate **40** *i*:EtOH, 20 °C, 16 h.

Dabei bewährten sich die folgenden Reaktionsbedingungen: die besten Ausbeuten konnten bei der Reaktion von 1.0 mmol **39** mit 1.0 mmol **31** in 4 ml Lösungsmittel erzielt werden.

Ein möglicher postulierter Mechanismus kann analog zur KNORR-PYRAZOL-Synthese^[51], wie bereits im **Kapitel 2.2.3** ausführlich erklärt, beschrieben werden. Es addiert sich das jeweilige Hydazinderivat **31a-d** nucleophil an das Carbonyl-Kohlenstoffatom mit Protonentransfer,

THEORETISCHER TEIL

dies hat die Eliminierung von Wasser zur Folge. Es bildet sich eine Hydrazonstruktur aus, die wiederum in einem Keto-Enol-Tautomerengleichgewicht vorliegt. Nach einem erneuten nucleophilen Angriff des zweiten Stickstoffatoms auf das Hydroxy-Kohlenstoffatom erfolgt ein Ringschluss mit Protonentransfer, wodurch das Pyrazol **40** nach anschließender Wasserabspaltung aromatisiert (Vgl. **Schema 24**).

In Zusammenarbeit mit Frau FRANZiska BENDRATH konnten sieben Pyrazol-Derivate in guten bis hervorragenden Ausbeuten zwischen 50% und 99% isoliert werden, die in folgender **Tabelle 13** zusammenfassend dargestellt sind.

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 32**.

Tabelle 13: Synthese von **40**

40	R¹	R²	% (40)^a
a	H	H	80
b	H	Ph	90
c	H	Me	59 ^b
d	H	4-MePh	99 ^b
e	Me	Me	50
f	Me	4-MePh	90
g	Me	Ph	90 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

^b synthetisiert von FRANZiska BENDRATH

3.2.3 Strukturbeweis

Auffällig im ^1H -und ^{13}C -Spektrum von Verbindung **40a** ist, dass das jeweils nur ein Signalsatz für die einzelnen Gruppierungen zu sehen ist. Das bedeutet, dass das isolierte Derivat symmetrisch vorliegt und der Austausch des Protons von einem zum anderem Stickstoff in deuteriertem Chloroform zu schnell statt findet um es NMR-spektroskopisch wahrzunehmen. Dies trifft in Verbindung **40b** nicht mehr auf, da alle Gruppen jeweils ein Signal ergeben. Die Methoxygruppen liegen bei 3.65 ppm und 3.72 ppm im ^1H -Spektrum, die sich im ^{13}C -Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 52.1 ppm und 52.3 ppm wiederfinden lassen. Anders ist es bei **40a**, dort ergeben sie nur jeweils ein Singulett bei 3.72 ppm (^1H -Spektrum) und 52.1 ppm (^{13}C -Spektrum). Alle Derivate **40** sind unsymmetrische Verbindungen, was durch die Substituenten am Hydrazin hervorgerufen wird. Die Produkte **40e,f** liegen auch als unsymmetrische Derivate vor, welche leicht durch die einzelnen Gruppen belegt werden können. Im ^1H -Spektrum treten jeweils für die Methoxygruppe zwei Singuletts bei einer chemischen Verschiebung zwischen 3.65 – 3.70 ppm auf. Die CH_2 -Gruppen liegen bei den charakteristischen Werten von 3.57 – 3.60 ppm. Die Signale im ^{13}C -Spektrum liegen wie auch schon bei den Verbindungen **40a,b** im zu erwartenden Bereichen^[24].

3.3 Synthese neuartiger Pyrimidine

3.3.1 Einleitung

In der Medizin findet auch das Propylthiouracil (**Abbildung 20**) eine wichtige Anwendung als Thyreostatikum. Dieses Pyrimidinthion-Derivat hemmt somit die Aktivität der Schilddrüse^[59].

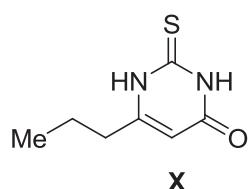
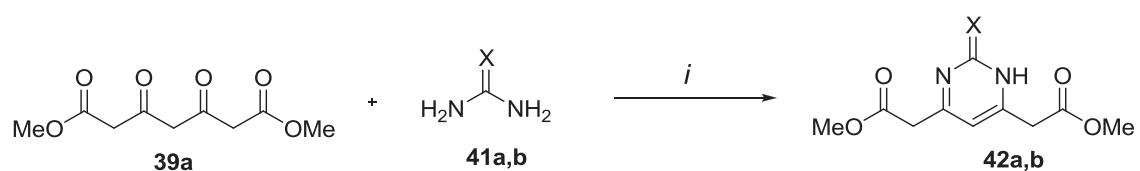


Abbildung 20: Propylthiouracil X.

3.3.2 Synthese des 2,2'-(2-Thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4,6-diyl)-bis(essigsäuremethylester)

In Kooperation mit Frau FRANZISKA BENDRATH ist es gelungen, die ersten beiden neuartigen Pyrimidine **42a,b** durch die Reaktion von dem 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) mit den beiden Harnstoff-Derivaten **41a,b** darzustellen (**Schema 33**).



Schema 33: Synthese von **42a,b** *i*: EtOH, 20 °C, 16 h.

In der nachfolgenden **Tabelle 14** sind die beiden isolierten Derivate **42** in sehr guten Ausbeuten von 92% und 93% aufgezeigt.

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 33**.

Tabelle 14: Synthese von **42**

42	X	% (42) ^a
a	S	92
b	O	93 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

^b synthetisiert von FRANZiska BENDRATH

3.3.3 Strukturbeweis

Durch die angefertigten spektroskopischen Untersuchungen von **42a** kann der regioselektive Angriff und die damit verbundene Bindung über die beiden Aminogruppen im Molekül bestätigt (Isomer I) und das mögliche Isomer II ausgeschlossen werden (**Abbildung 21**).

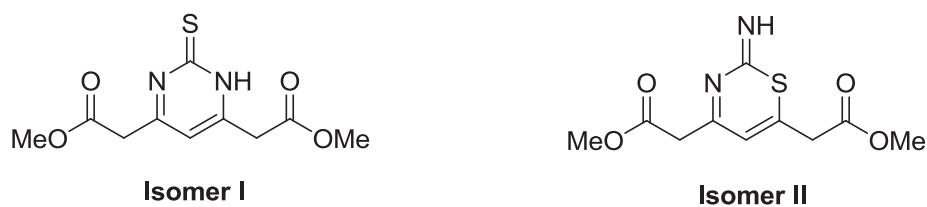


Abbildung 21: Mögliche Isomere I und II

Bei den NMR-spektroskopischen Auswertungen ist auffällig, dass im ¹H- sowie im ¹³C-Spektrum nur ein Signalsatz für die einzelnen Gruppierungen auftreten. Wäre das unsymmetrische Isomer II entstanden, würde jede Gruppe ihren charakteristischen Signalsatz ergeben. Für das symmetrische Molekül ist in Lösung der Protonenwechsel zwischen den beiden Stickstoffatomen wieder so schnell, dass man für die Methoxygruppen und die CH₂-Gruppen nur 2 Singulets erkennt, die bei einer chemischen Verschiebung von 3.73 ppm und 3.36 ppm liegen. Die beiden weiteren Singulets bei 5.73 ppm und 14.79 ppm sind charakteristisch für das CH-Signal und die NH-Gruppe. Auch im ¹³C-Spektrum liegt für die Methoxygruppen (52.5 ppm) und die CH₂-Gruppen (44.3 ppm) ein reduzierter Signalsatz vor.

Bei einer chemischen Verschiebung von 101.0 ppm erscheint das Kohlenstoffsignal für die CH-Gruppe.

3.4 Synthese neuartiger 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine

3.4.1 Einleitung

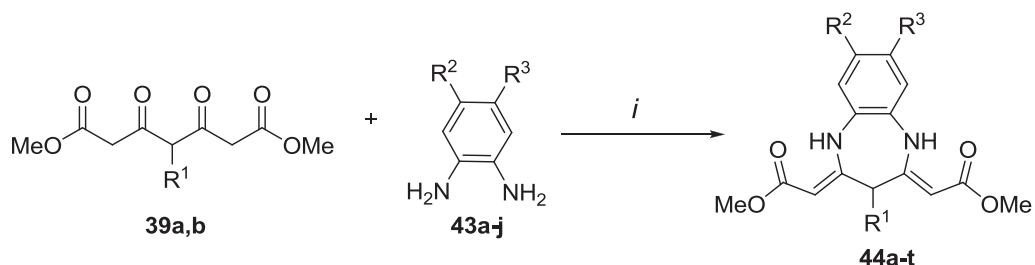
Eine große medizinische Herausforderung ist die Entwicklung neuer, effizienter Antiepileptika zur Behandlung von chronischer Epilepsie. Die Benzodiazepine sind für eine schnelle und effiziente Wirkungsweise bei epileptischen Beschwerden bekannt. Aus der Gruppe der Benzodiazepine kam schon 1960 das Diazepam, besser bekannt als Valium (**Abbildung 22**), auf den Markt. Es wird insbesondere als Psychopharmakon zur Behandlung von Angstzuständen eingesetzt^[60]. Einen weiteren wichtigen Vertreter der Benzodiazepine stellt das Clobazam (**Abbildung 22**) dar, welches als Arneimittel zur Bekämpfung des LENNOX-GASTAUT-Syndroms eingesetzt wird. Es findet auch Anwendung als Mittel zur Behandlung von unterschiedlichen Arten epileptischer Krämpfe, wie beispielsweise bei myoklonischen Anfällen. Ferner kann es auch bei epileptisch-bedingten Denkpausen verabreicht werden. Bei Schizophrenie oder anderen psychotischen Beschwerden wird es als zusätzliches Mittel verschrieben^[61].



Abbildung 22: Valium **XI** und Clobazam **XII**.

3.4.2 Synthese der 2,2'-(1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-bis(essig-säuremethylester)

Die neuen funktionalisierten Diazepin-Derivate **44** werden durch eine Cyclisierungsreaktion der beiden 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester **39** mit verschiedenen Phenyldiaminen **43** (**Schema 34**) erhalten.



Schema 34: Bildung von **44**, *i*: EtOH, 20 °C, 16 h.

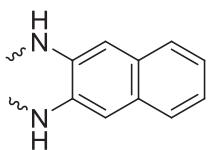
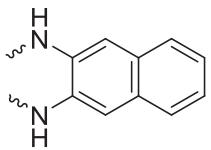
Ein möglicher Reaktionsmechanismus könnte nach einer Additions-Eliminierungs-Reaktion ablaufen. Im ersten Schritt addiert das jeweilige Phenyldiamin **43a-j** nucleophil an das Carbonyl-Kohlenstoffatom mit folgendem Protonentransfer, die Eliminierung von Wasser schließt sich dann an. Es folgt ein erneuter nucleophiler Angriff der zweiten Aminogruppe auf das zweite Carbonyl-Kohlenstoffatom und es findet unter wiederholter Abspaltung von Wasser der Ringschluss zu den Derivaten **44** statt^[52].

Durch die Reaktion von den beiden 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylestern **39a,b** mit zehn unterschiedlich substituierten Phenyldiaminen **43** konnten in Zusammenarbeit mit Frau FRANZISKA BENDRATH im Rahmen der Dissertation zwanzig neue 1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepine **44** realisiert werden.

THEORETISCHER TEIL

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 34**.

Tabelle 15: Synthese von **44**

44	43	R ¹	R ²	R ³	% (44) ^a
a	a	H	H	H	65
b	b	H	H	Me	85
c	c	H	H	Cl	75
d	d	H	H	C(O)Ph	87
e	e	H	Me	Me	85
f	f	H	Cl	Cl	89
g	g	H	H	Br	62 ^b
h	h	H	H	COOMe	65 ^b
i	i	H	H	CN	50 ^b
j	j	H			80 ^b
k	g	Me	H	Br	82
l	h	Me	H	COOMe	59
m	i	Me	H	CN	65
n	j	Me			51
o	a	Me	H	H	99 ^b
p	b	Me	H	Me	20 ^b
q	c	Me	H	Cl	65 ^b
r	d	Me	H	C(O)Ph	30 ^b
s	e	Me	Me	Me	70 ^b
t	f	Me	Cl	Cl	62 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

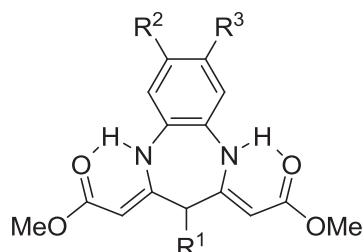
^b synthetisiert von FRANZISKA BENDRATH

3.4.3 Strukturbeweis

Bei der Synthese der Dimethyl-2,2'-(1H-benzo[*b*][1,4]-diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-diacetat-Derivaten **44a-t** konnten moderate bis sehr gute Ausbeuten, die zwischen 20 und 99% liegen, isoliert werden. Auffällig ist es, dass die unsubstituierten 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester bei der Umsetzung eindeutig die Produkte mit höheren Ausbeuten lieferten. Das kann einmal anhand des verringerten Raumanspruches der beiden Wasserstoffatome erklärt werden, sowie an dem unterschiedlichen Tautomerenverhältnis der Ausgangsstoffe. Frau STEFANIE REIM^[35] in Zusammenarbeit mit Herrn DR. DIRK MICHALIK ist es gelungen von mehreren 3,5-Dioxopimelaten bis zu 5 wesentliche tautomere Formen mit Hilfe von spektroskopischen Untersuchungen aufzuklären. Zu den angesprochenen tautomeren Formen gehören vier Enol Formen (Enol-I bis Enol-IV), sowie die Keto Form. Diese Formen spielen bei der Bildung von **44** eine entscheidende Rolle, da die unsubstituierten und substituierten 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester in unterschiedlichen Tautomerengleichgewichten vorliegen. Besonders die Stellung der Methylgruppe wirkt sich bei den methylierten Derivaten aus. Der Substituent ist nicht nur größer und benötigt mehr Raum als die Wasserstoffatome, sondern ist auch für eine Verbreiterung der Signale bei Raumtemperatur verantwortlich, was auf einen dynamischen Prozess hindeutet. Bei den NMR-spektroskopischen Untersuchungen von **44k-f** bei 25 °C sind im ¹H- als auch im ¹³C-Spektrum sehr breite Signale auffallend gewesen, deshalb ist die Verbindung **42t** mittels Tief- und Hochtemperaturmessungen weiter untersucht worden. Bei der Tieftemperaturmessung bei -50 °C ist auch ein doppelter, verbreiteter Signalsatz wegen der äquatorialen bzw. axialen Anordnung der Methylgruppe im ¹H-Spektrum ersichtlich und im ¹³C-Spektrum erscheinen alle Signale (außer C=O und OMe) verdoppelt. Bei der Hochtemperaturmessung bei 50 °C ist nur noch ein Signalsatz erkennbar, die anderen Signale werden nicht beobachtet. Im gesamten Temperaturbereich bleibt aber das NH-Signal nahezu lage- und intensitätskonstant mit 2 Protonen, sodass das Phänomen nur durch eine Ringinversion, nicht aber durch eine Tautomerisierung gedeutet werden kann. FRANZISKA BENDRATH wird innerhalb ihrer Doktorarbeit genauer auf die Verbindung **42t** und die damit verbundenen Spezialmessungen eingehen. Die Methylgruppe kann, wie schon erwähnt, einmal äquatorial oder im anderen Fall axial stehen. Alle anderen Derivate sind bei Raumtemperatur vermessen worden; da diese Temperaturmessungen sehr zeitintensiv sind, wurde für die restlichen Verbindungen auf

weitere Untersuchungen verzichtet. Das Auftreten der beiden Spezies ist bei den unsubstituierten Derivaten nicht ersichtlich gewesen, da an der Position zwei chemisch äquivalente Wasserstoffatome gebunden sind.

Außergewöhnlich für die Verbindungen **44a-f,k-j** ist einerseits das Vorliegen der Doppelbindungen, die außerhalb des 7-Ringes liegen, und andererseits die starken intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen der NH-Gruppen zu den benachbarten Esterfunktionen (**Abbildung 23**).



Schema 23: Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen von **44**.

Dies lässt sich auf der einen Seite anhand der ¹H NMR-Spektren belegen, wobei die NH-Signale bei chemischen Verschiebungen zwischen 10.27 und 10.83 ppm liegen, und auf der anderen Seite befinden sich in den IR-Spektren die charakteristischen Banden zwischen 2900 und 3270 cm⁻¹. Die Signale für die Carbonylbanden sind erwartungsgemäß zwischen 1594 und 1662 cm⁻¹ zu finden.

Bei den unsubstituierten Derivaten **44a-f** ergeben sich für die Wasserstoffatome der CH₂-Gruppe chemische Verschiebungen zwischen 2.89 – 3.00 ppm und das zugehörige Kohlenstoffatom liegt zwischen 38.6 ppm und 39.0 ppm. Im ¹H-Spektrum erscheinen die charakteristischen Signale von Methoxygruppierung zwischen 3.62 – 3.70 ppm und die CH-Gruppe der exocyclischen Doppelbindung zwischen 4.67 – 4.83 ppm als Singulets. Die methylierten Derivate **44k-j** weisen ähnliche chemische Verschiebungen für die Methoxy- und CH-Gruppierungen auf. Es kommen dann nur noch die Protonen der Methylgruppe, die bei 1.20 -2.28 ppm liegen und die der CH-Gruppe, die unmittelbar die Methylgruppe trägt, bei 2.95 -3.31 ppm hinzu. Anhand der ¹³C-Spektren konnten die Kohlenstoffatome der jeweiligen Gruppe für die Derivate **44** bei chemischen Verschiebungen mit geringfügigen Abweichungen zugeordnet werden. So liegen die Kohlenstoffatome für die Methoxygruppen zwischen

50.5 ppm und 50.9 ppm, die der CH-Gruppe der Doppelbindung zwischen 4.67 -4.83 ppm.

3.5 Zusammenfassung

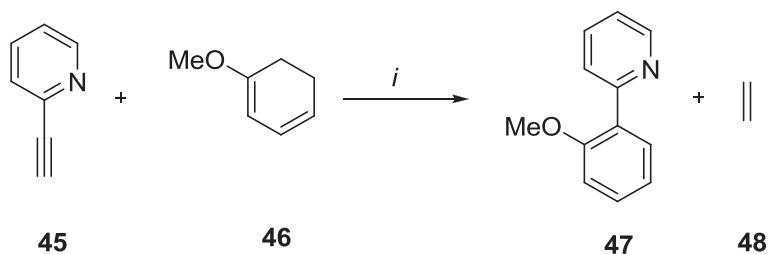
In den ersten erfolgreichen Umsetzungen mit den beiden 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylestern **39a,b** konnten mit verschiedenen elektronenreichen Ausgangsstoffen sieben funktionalisierte Pyrazole **40**, zwei funktionalisierte Pyrimidine **42** und zwanzig Diazepinderivate **44** realisiert werden. Die Ausbeuten der neuen Produkte liegen zwischen moderaten 20% und exzelenten 99%, wobei die Synthese der Pyrimidine mit 92% und 93% die besten Ausbeuten für die Substanzklassen ergab. Es konnte gezeigt werden, dass durch sehr einfache Reaktionsbedingungen (Ethanol, Raumtemperatur, 16 Stunden) sehr interessante Syntheseprodukte isoliert werden konnten. Bei den methylierten Diazepin-Derivaten kommt dann die Ringinversion hinzu, die die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zwar sehr interessant, aber relativ zeitaufwenig gemacht haben. Um die genaue Stellung des Methylsubstituenten in axialer bzw. äquatorialer Position graphisch darzustellen zu können, würde sich eine Berechnung der geringsten Energiezustände der Verbindungen anbieten, worauf aber aus Zeitmangel verzichtet worden ist.

4 Darstellung neuer funktionalisierter Indolizine durch Titantetrachlorid-vermittelte Cyclisierungsreaktion

Der Gegenstand vom vierten und somit letzten Kapitel ist die TiCl_4 -vermittelte Cyclisierungsreaktion zu funktionalisierter Indolizin-Derivate durch Einsatz von Alkyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolaten.

4.1 Einleitung

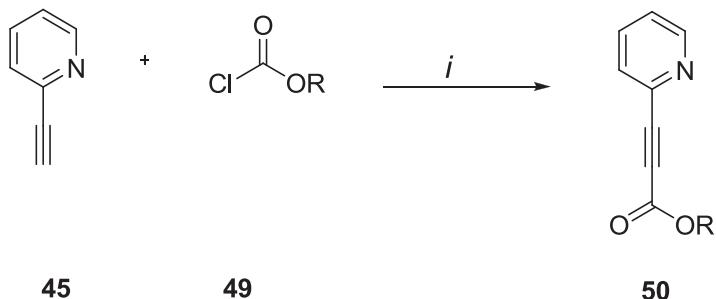
Der Grundgedanke des nachfolgenden Abschnittes ist ursprünglich die Reaktion eines substituierten Alkinylpyridins mit cyclischen Dienen zu funktionalisierten Arylpyridinen mittels Diels-Alder-Reaktionen gewesen. Basierend auf der Arbeit von Herrn ABID^[62] sollten die präparativen Möglichkeiten von elektronenreichen Alkinylpyridinen weiter erforscht werden. Herr ABID entwickelte die Umsetzung von 2-Ethynylpyridin (**45**) mit dem kommerziell erhältlichen 1-Methoxycyclohexa-1,3-dien (**46**) zum 2-(2-Methoxyphenyl)pyridin (**47**) (**Schema 35**).



Schema 35: *i*: ohne Lösungsmittel, 140 °C, 4 h.

4.2 Synthese der Edukte

Als Ausgangsstoff zur Herstellung von Alkyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolat-Derivaten **50** nutzt man das kommerziell erhältliche 2-Ethynylpyridin (**45**), welches nach der Standardmethode von ASHBURN und CARTER^[63] mit Chlorformiaten **49** zur Reaktion gebracht wird (**Schema 36**). Es konnten vier Derivate erhalten werden, das Methyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolat (**50a**), das Ethyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolat (**50b**), das *i*-Butyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolat (**50c**) und das Benzyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolat (**50d**) (**Tabelle 16**). FRANZISKA BENDRATH ist es zudem gelungen im Rahmen ihrer Dissertation mittels gleicher Methodik das Diethylpyridin-2-yl-ethinylphosphat darzustellen und erfolgreich umzusetzen.



Schema 36: *i*: 1.3 eq. LDA, THF, 0 °C, 14 h.

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 36**.

Tabelle 16: Synthese von **50**

50	R	% (42)^a
a	Me	85
b	Et	56 ^b
c	<i>i</i> Bu	76
d	Bn	47 ^c

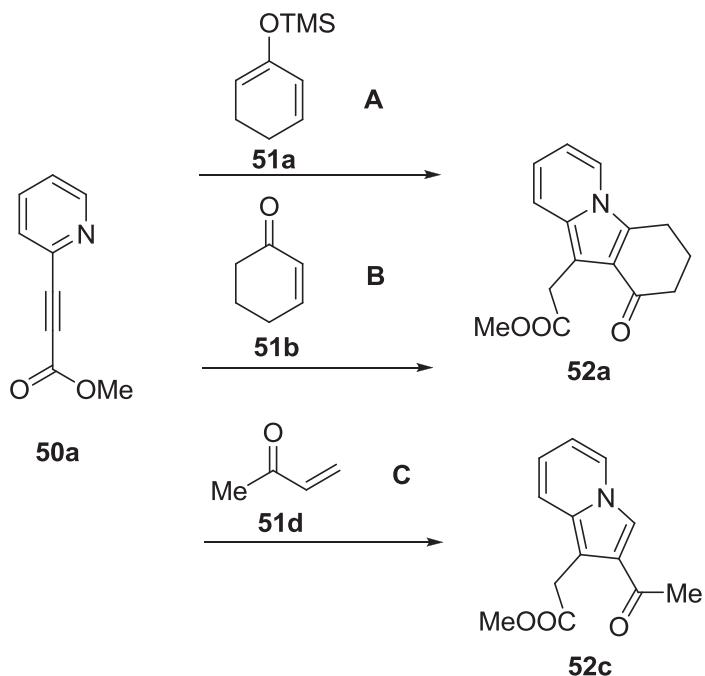
^a isolierte Verbindungen

^b hergestellt von MARLEEN WINTERBERG

^c hergestellt von FRANZISKA BENDRATH

4.3 Synthese der Indolizine

Es trat keine Produktbildung beim erstmaligen Umsatz von Methyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolat (**50a**) mit dem cyclischen Dien (Cyclohexa-1,5-dienyloxy)trimethylsilan (**51a**) nach Standardbedingungen^[62] bei 140 °C auf. Erst die Zugabe der Lewis-Säure Aluminiumchlorid ergab sich Produkt Methyl-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl)acetat (**52a**) nach 6 h bei Raumtemperatur (**Schema 37, Weg A**). Der Umsatz des kommerziell erhältlichen Cyclohex-2-enon (**51b**) ergab unter simultanen Bedingungen ebenfalls die Verbindung (**52a**), nur in einer deutlich schlechteren Ausbeute von 17% (**Schema 37, Weg B**). Nach mehreren Optimierungen der Lösungsmittel und der einzusetzenden Lewis-Säuren stellten sich Dichlormethan und Titanetrachlorid anhand der verbesserten Ausbeuten als geeignetes Lösungsmittel und Katalysator heraus.



Schema 37: Optimierungen für **52**.

THEORETISCHER TEIL

Tabelle 17: Optimierungsversuche von **52**

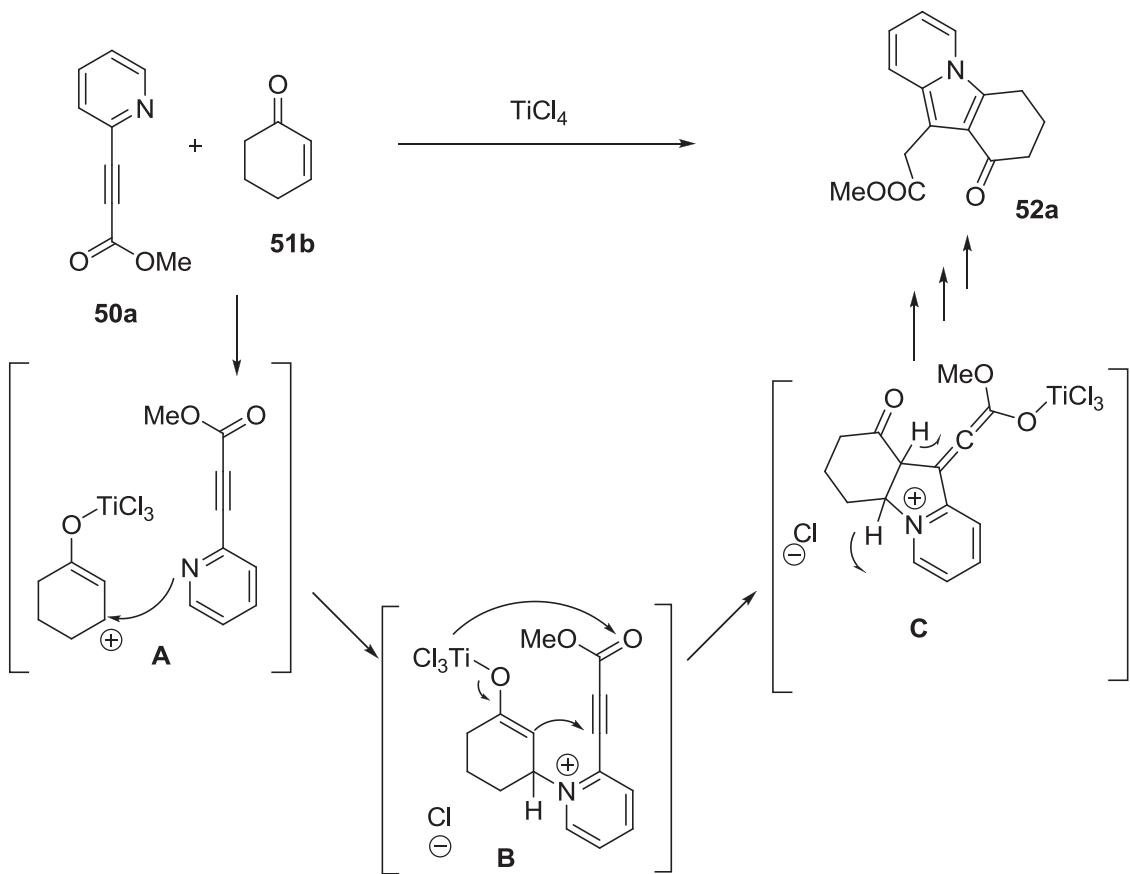
52	Weg	Katalysator	Lösungsmittel	%(52) ^a
a	A	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	63
a	B	AlCl ₃	Dioxan	17
a	B	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	61
a	B	AlEtCl ₂	CH ₃ CN	42 ^b
a	B	TMSOTf	CH ₃ CN	41 ^b
c	C	AlCl ₃	Dioxan	17
c	C	TMSOTf	CH ₃ CN	19
c	C	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	63

^a Ausbeuten der isolierte Verbindungen

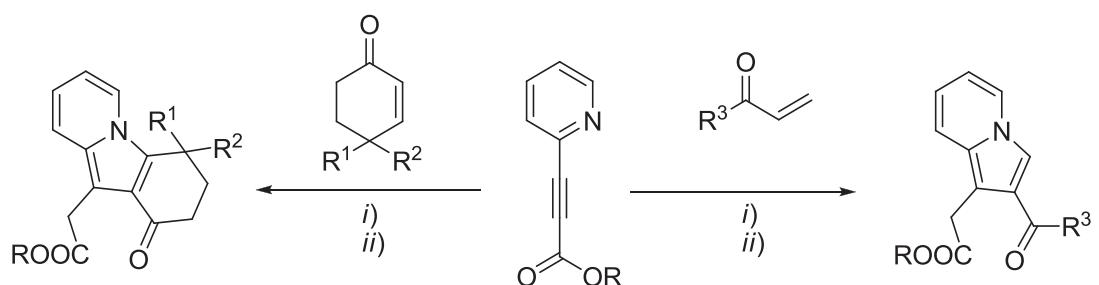
^b hergestellt von FRANZiska BENDRATH

Faszinierend ist, dass sich der eigentliche Produktspot erst nach mehreren Stunden auf der Säule bildet. Es liegt die Vermutung nahe, dass sich im Kolben unter Einfluss von TiCl₄ eine Zwischenstufe bildet, die durch das Kieselgel zum Endprodukt umgewandelt wird. Für die Ausbeuten der Verbindungen **52** erweist sich eine lange Reaktionszeit von 24 Stunden auf der Kieselgelsäule als optimal.

Ein möglicher postulierter Mechanismus für Verbindung **52a** könnte nach einer Baylis-Hillman-ähnlichen-Reaktion^[64] ablaufen (**Schema 38**), wobei die letzten Schritte in diesem Fall nicht trivial erklärt werden können. Im ersten Schritt aktiviert die Lewissäure TiCl₄ die Ketogruppe des Cyclohex-2-enons (**51b**) und es findet ein nucleophiler Angriff des Stickstoffes auf die Doppelbindung statt (**A**). Anschließend cyclisiert das Intermediat durch Attacke der Doppelbindung auf die Dreifachbindung und es bildet sich die Ketofunktion zurück (**B**). Weiter entsteht ein Intermediat mit Allencharakter (**C**), die Schritte zur Aromatisierung durch Wasserstoffumlagerung zur Verbindung Methyl-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl)acetat (**52a**) sind noch unklar.



Schema 38: Postulierter Mechanismus für **52**.



Schema 39: Synthese von Indolizin-Derivaten *i*: $\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{TiCl}_4$ (1 eq), 20°C , 6-12 h, *ii*: $\text{MeOH}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{NH}_4\text{Cl}$, 20°C , 15 min.

THEORETISCHER TEIL

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf das **Schema 39**.

Tabelle 18: Synthese von **52**

52	R	R¹	R²	% (52)^a	52	R	R³	% (52)^a
a	Me	H	H	63	c	Me	Me	63
b	Me	Me	Me	47 ^b	d	Me	Et	44 ^b
g	Et	H	H	36 ^c	e	Me	<i>n</i> Pr	36
h	Et	Me	Me	34 ^c	f	Me	<i>n</i> Pen	76 ^b
j	<i>i</i> Bu	H	H	-	i	Et	Et	40 ^c
k	<i>i</i> Bu	Me	Me	-	l	<i>i</i> Bu	Et	63
o	Bn	H	H	41 ^b	m	<i>i</i> Bu	<i>n</i> Pr	36 ^b
					n	<i>i</i> Bu	<i>n</i> Pen	52

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

^b hergestellt von FRANZiska BENDRATH

^c hergestellt von MARLEEN WINTERBERG

4.4 Strukturbeweis

Durch die Reaktion von **50a** mit **51b** ergibt sich das Produkt **52a**, deshalb sind zur Aufklärung des Substitutionsmusters ^1H , ^1H -NOESY-Experimente notwendig gewesen (**Abbildung 24**). Bei den ^1H , ^1H -Korrelationen über den Raum zeigen sich Korrelationen der Protonen des Aromaten zu den beiden Protonen der CH_2 -Gruppe im Cyclohexenonringes, außerdem ist eine weitere Korrelation für die beiden Protonen der Methylengruppe zu dem Proton des Pyridinringes ersichtlich. Die drei Methylengruppen des Cyclohexenons, die sich in direkter Nachbarschaft befinden, ergeben auch Korrelationen untereinander.

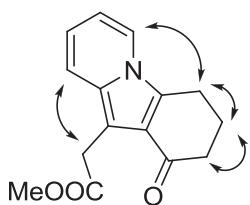


Abbildung 24: ^1H , ^1H -NOESY-Experiment für **52a**.

Bei den Indolizinen **52a,c,e,l,n** zeigen sich im ^1H -NMR-Spektrum je vier Multipletts bei einer chemischen Verschiebung von 6.45-7.82 ppm, welche den Protonen des Pyridinrings zuzuordnen sind. Die Verbindungen hingegen zeigen alle ein Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 4.05 bis 4.08 ppm, welches den Protonen der CH_2 -Gruppe zugeordnet wird. Für die Derivate außer **52a** ergibt noch ein weiteres Singulett für das Proton im 5-Ring bei 7.72 ppm bis 7.75 ppm, welches auch im ^{13}C -NMR- in Kombination mit seinem DEPT-Spektrum nachzuweisen ist. Dort ergibt das Kohlenstoffatom ein Singulett zwischen 115-116 ppm. **52a,c,e** weisen sowohl im ^1H -, als auch im ^{13}C -Spektrum die charakteristischen Signale für die Methoxygruppe auf. Ein weiteres Singulett findet sich bei rund 30 ppm wieder, was einen Wert für das CH_2 -Kohlenstoffatom darstellt. Ferner findet man in dem Spektrum für die Verbindungen **52l,n** ein Singulett bei 18.9 ppm und 19.0 ppm, welches die Methyl-Kohlenstoffatome der *iBu*-Gruppe darstellen. Im ^1H -Spektrum ergibt sich jeweils ein Dublett bei einer chemischen Verschiebung von 0.87 ppm bis 0.88 ppm, welches den CH_3 -Kohlenstoffatomen zugewiesen wird (mit einer Kopplungskonstante von 6.6 Hz bis 6.8 Hz).

4.5 Zusammenfassung

Bei den Umsetzungen von **50a-d** zu den dreizehn neuartigen funktionalisierten Indolizinen **52a-n** ist es gelungen in Kooperation mit Frau FRANZiska BENDRATH und Frau MARLEEN WINTERBERG moderate Ausbeuten von 34% bis 76% zu erzielen.

Dieser Reaktionstyp erwies sich als zeitaufwendig, da das Rohprodukt mindestens für 24 Stunden auf der Säule, die aus Kieselgel besteht, bleiben musste. Es bildet sich der Produktspot erst nach mehreren Stunden, was mit der Dünnschichtchromatographie nachgewiesen konnte.

Um die präparativen Synthesemöglichkeiten weiter auszubauen, ergaben sich einige Versuche, andere elektronenziehende Substituenten, wie zum Beispiel eine Nitril- und eine Sulfonfunktion, in das Alkin einzuführen. Doch diese Reaktionen kamen zu keinem nennenswerten Ergebnis. Lediglich Frau FRANZiska BENDRATH hat es im Rahmen ihrer Doktorarbeit geschafft, das Diethylpyridin-2ylethynylphosphat zu realisieren und erfolgreich mit Cyclohex-2-en-on (**51b**) umzusetzen.

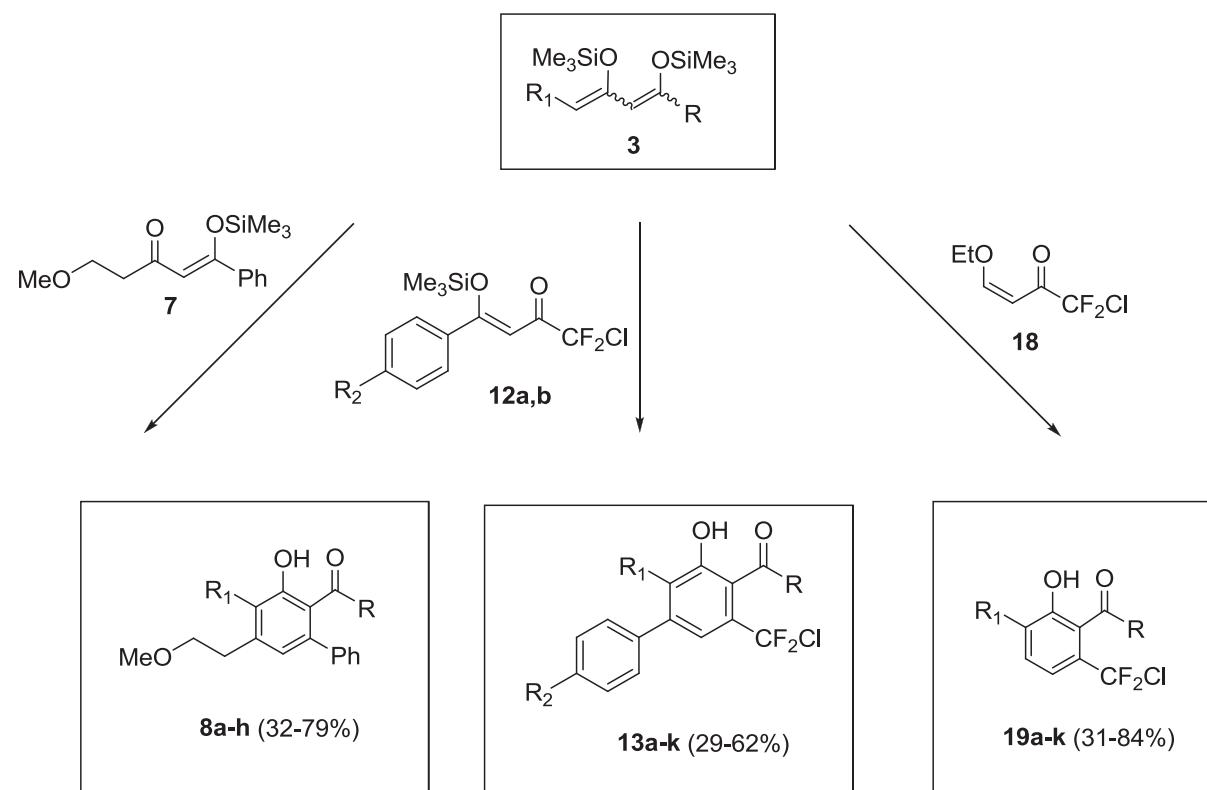
III Zusammenfassung

Im 1. Kapitel der vorliegenden Arbeit wurde das synthetische Potenzial von Dielektrophilien mit 1,3-Bis(silylenolethern) in formalen [3+3]-Cyclisierungen weiter untersucht.

Zu diesem Zweck wurden verschiedene 1,3-Bis(silylenolether) **3**

- mit dem neuartigen Elektrophil 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-pent-1-en-3-on (**7**) zu 8 funktionalisierten Salicylaten mit Methoxyethyl-Seitenkette **8**,
- mit den beiden Elektrophilen 3-Aryl-1-chlordifluormethyl-3-siloxy-2-en-1-on **12a,b** zu elf funktionalisierten 6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-phenylbenzoësäureestern **13**
- und mit dem literaturbekannten Enon **18** zu elf funktionalisierten 6-Chlordifluormethylaromataten **19**

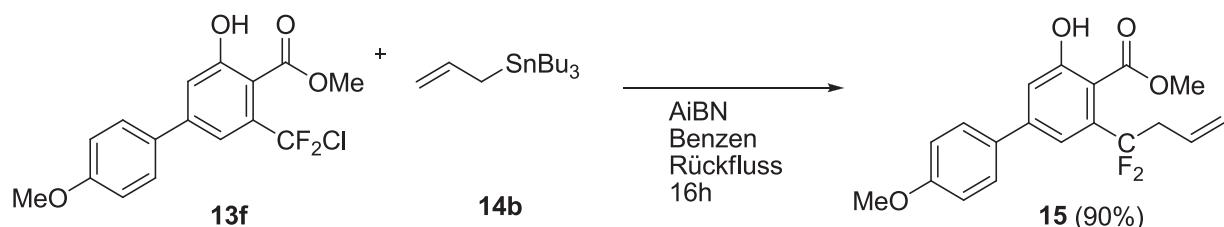
umgesetzt. **Schema 40** zeigt einen Überblick der beschriebenen Synthesen.



Schema 40: Überblick der aus **3** durch [3+3]-Cyclisierung erhaltenen Produkte.

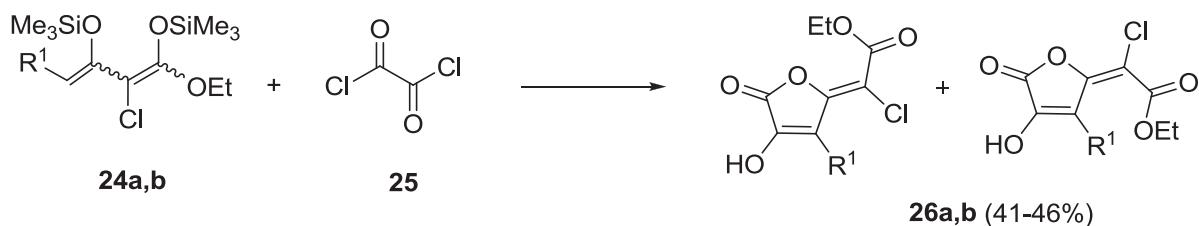
ZUSAMMENFASSUNG

Weiterhin konnte die radikalische Folgereaktion von **13f** mittels AIBN und Allyltributylzinn (**14b**) zu der Verbindung 6-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-2-hydroxy-4,4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethylester (**15**) realisiert werden.



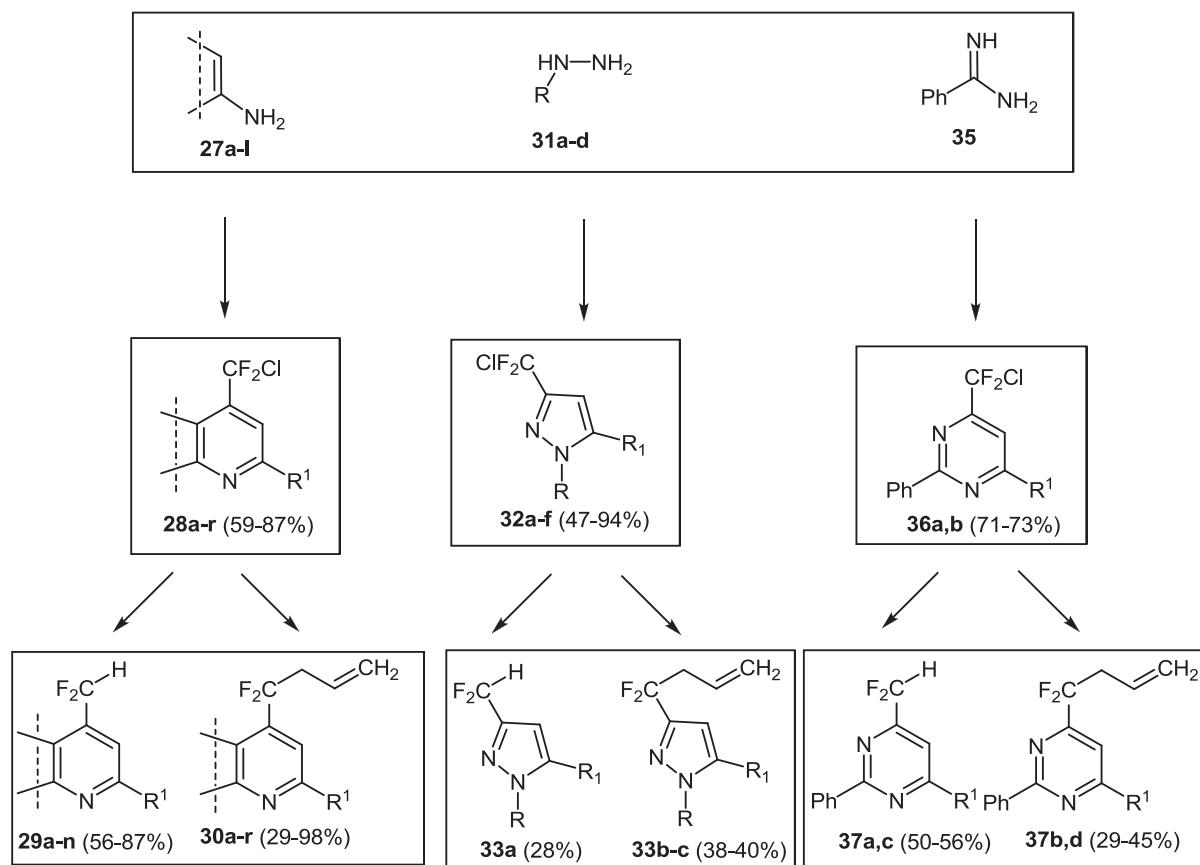
Schema 41: Synthese von **15**.

Es konnten desweiteren 14 neue halogenierte 1,3-Dicarbonylverbindungen **22a-n** in mäßigen bis guten Ausbeuten generiert werden (45-85%). Zwei der chlorierten Dicarbonylverbindungen **22a,f** konnten erfolgreich zu den entsprechenden 1,3-Bis(silylenolethern) **24a,b** umgesetzt werden, die anschließend mit Oxalylchlorid (**25**) zu den chlorierten γ -Alkylidenbutenoliden **26a,b** umgewandelt wurden (**Schema 42**). Leider traten bei den Butenoliden E/Z-Gemische auf, die durch keine präparative Methode getrennt werden konnten.



Schema 42: Synthese von **26**.

Im 2. Kapitel der vorliegenden Arbeit wurde die regioselektive Cyclisierung diverser heteroannulierter CF₂Cl-substituierter Pyridin-, Pyrazol- und Pyrimidin-Derivate ausgehend von elektronenreichen Aminocyclen, Hyrazinen und Benzamidin mit chlordifluormethylierten Ausgangsstoffen und anschließender radikalischen Reduktion zu CF₂H- bzw. CF₂Allyl-Gruppen untersucht. **Schema 43** zeigt einen Überblick der beschriebenen Synthesen.

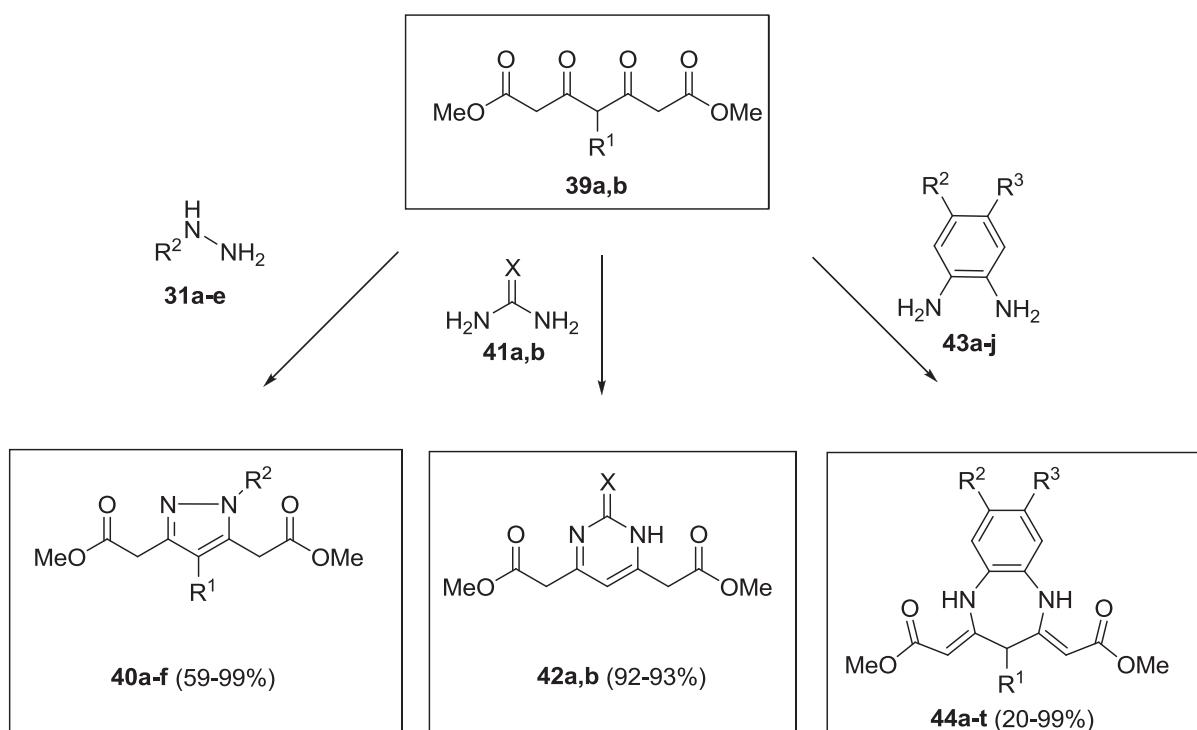


Schema 43: Überblick der aus der regioselektiven Cyclisierung erhaltenen Produkte.

Durch regioselektive Cyclisierungsreaktionen ist es in Zusammenarbeit mit Frau KATHARINA VLACH gelungen insgesamt 24 neue chlordinfluormethylierte Heterocyclen **28**, **32**, **36** darzustellen. Die anschließende radikalische Reduktion dieser Verbindungen erbrachte 34 neue difluormethylierte Heterocyclen **29**, **30**, **33**, **37**.

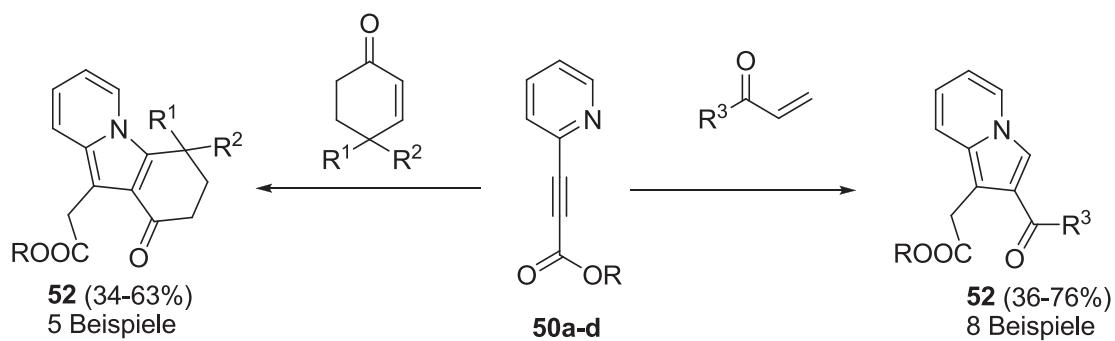
Im 3. Kapitel der vorliegenden Arbeit wurden neuartige Pyrazole, Pyrimidine und Diazepine durch Umsetzung von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylestern mit elektronenreichen Heterocyclen hergestellt. **Schema 44** zeigt einen Überblick der beschriebenen Synthesen. Es konnten in Kooperation mit Frau FRANZISKA BENDRATH insgesamt 29 neuartige Folgeprodukte **40**, **42**, **44** aus dem unsubstituierten bzw. methylierten 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester dargestellt werden.

ZUSAMMENFASSUNG



Schema 44: Überblick über die erhaltenen Produkte.

Im 4. Kapitel der vorliegenden Arbeit wurden durch Titan-tetrachlorid-vermittelten Cyclisierungsreaktionen funktionalisierte Indolizin-Derivate durch Umsetzung von Alkyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolaten synthetisiert. **Schema 45** zeigt einen Überblick der beschriebenen Synthesen.



Schema 45: Synthese der Indolizin-Derivate.

ZUSAMMENFASSUNG

In Zusammenarbeit mit Frau FRANZISKA BENDRATH und Frau MARLEEN WINTERBERG konnten insgesamt 13 neuartige Indolizine **52** isoliert werden.

Teilergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden bereits publiziert. Weitere Publikationen sind in Arbeit.

IV Anhang

1 Experimenteller Teil

1.1 Allgemeines

¹H NMR-Spektroskopie: Geräte der Firma Bruker: AM 250, Avance 250, AC 250 (250 MHz); ARX 300, Avance 300 (300 MHz); Varian VXR 500 S, Avance 500 (500 MHz). Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. Kalibrierung der Spektren: $\delta = 0.00$ ppm für Tetramethylsilan, $\delta = 7.250$ ppm für Deuterochloroform, 2.50 ppm für d₆-DMSO. Charakterisierung der Signalaufspaltungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

¹³C NMR-Spektroskopie: Geräte der Firma Bruker: AM 250, Avance 250, AC 250 (250 MHz); ARX 300, Avance 300 (300 MHz); Varian VXR 500 S, Avance 500 (500 MHz). Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. Kalibrierung der Spektren: $\delta = 77.00$ ppm für Deuterochloroform, 39.70 ppm für d₆-DMSO. Charakterisierung der Signalaufspaltungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

¹⁹F-NMR-Spektroskopie: Bruker AC 250; Referenz: Trichlorfluormethan.

Massenspektrometrie: AMD MS40, AMD 402 (AMD Intectra), Varian MAT CH 7, MAT 731.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS): Finngan MAT 95 oder Varian MAT 311; Bruker FT CIR, AMD 402 (AMD Intectra).

Infrarot-Spektroskopie: Bruker IFS 66 (FT IR), Nicolet 205 FT IR; Nicolet Protege 460, Nicolet 360 Smart Orbit (ATR); KBr, Nujol, kapillar und ATR; Abkürzungen für Signalzuordnungen: w (weak) = schwach, m (middle) = mittel, s (strong) = stark, br (broad) = breit.

EXPERIMENTELLER TEIL

Elementaranalysen: LECO CHNS-932, Thermoquest Flash EA 1112.

Röntgenkristallstrukturanalyse: Bruker X8Apex Diffraktometer mit CCD-Kamera (Mo-K_a und Graphit Monochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Die Bestimmung der Raumzelle erfolgt mit Hilfe des Bruker Programms XPREP und die Lösung der Struktur erfolgte über die Routine des SHELX-97 Programm Paketes. Verfeinerungen von Strukturen erfolgten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate des Bruker SHELX Programms (Vers. 5.10, Bruker analytical X-ray systems, 1997).

Schmelzpunkte: Mikroheiztisch HMK 67/1825 Küstner; Leitz Laborlux 12 POL S mit Heiztisch Mettler FP 90, Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Säulenchromatographie: Chromatographische Trennung erfolgte an Merck Kieselgel 60 (0.063 - 0.200 mm, 70 – 230 mesh) als Normal- bzw. Flash-Chromatographie. Alle Laufmittel wurden destilliert verwendet.

Dünnschichtchromatographie: Merck DC-Fertigfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ auf Aluminiumfolie und Macherey-Nagel Fertigfolien Alugram® Sil G/UV₂₅₄. Detektion unter UV-Licht bei 254 nm und/oder 366 nm ohne Tauchreagenz, sowie mit Anisaldehyd-Schwefelsäure-Tauchreagenz (1 ml Anisaldehyd in 100 ml Stammlösung bestehend aus 85% Methanol, 14% Essigsäure und 1% Schwefelsäure) bzw. mit Vanillin-Schwefelsäure-Tauchreagenz (1 g Vanillin in 100 ml Stammlösung bestehend aus 85% Methanol, 14% Essigsäure und 1% Schwefelsäure) und anschließender Wärmebehandlung.

Chemikalien und Arbeitstechniken: Wasserfreie Lösungsmittel wurden, soweit nicht kommerziell erworben, nach üblichen Laboratoriumsmethoden gewonnen. Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss (Argonatmosphäre) in Schlenk-Kolben durchgeführt, die vorher evakuiert, ausgeheizt und mit trockenem Argon gespült wurden.

Die Reihenfolge der charakterisierten Verbindungen entspricht der Reihenfolge im Hauptteil.

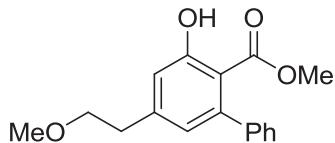
1.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften und Charakterisierung der isolierten Verbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1) zur Synthese der 2-Hydroxy-4-(methoxyethyl)-6-phenylbenzoësäuremethylester

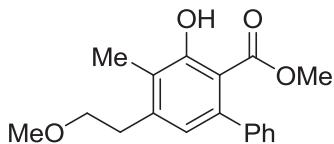
Zu einer Lösung des 5-Methoxy-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-pent-1-en-3-on (**7**) (1.0 eq.) und 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien **3a-d** (1.0 eq.) in Dichlormethan (2.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titantetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und röhrt dann für 12 h. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10% ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 50:1).

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Hydroxy-4-(methoxyethyl)-6-phenylbenzoësäuremethylester (**8a**)



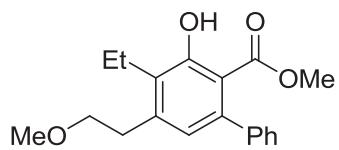
Die Ausgangmaterialien **7** (557 mg, 2.0 mmol), **3a** (521 g, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 50:1 → 10:1) gereinigt wurde, **8a** (296 mg) als gelbes Öl in 52% Ausbeute.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.86 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 6.66 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, C_{Ar}H), 6.88 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.20-7.23 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.30-7.38 (m, 3H, C_{Ar}H), 10.72 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 36.1 (CH₂), 51.6 (OCH₃), 58.7 (OCH₃), 72.5 (CH₂OCH₃), 110.6 (C), 116.6 (C_{Ar}H), 123.6 (C_{Ar}H), 126.8 (C_{Ar}H), 127.5 (C_{Ar}H), 128.1 (C_{Ar}H), 142.8 (C), 144.8 (C), 145.8 (C), 161.6 (C-OH), 171.3 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3056 (w), 3027 (w), 2982 (w), 2950 (w), 2925 (w), 2871 (w), 2825 (w), 2808 (w), 2736 (w), 1735 (w), 1660 (s), 1611 (m), 1567 (m), 1501 (w), 1482 (w), 1437 (m), 1417 (m), 1358 (w), 1318 (w), 1266 (s), 1209 (s), 1162 (w), 1141 (w), 1111 (w), 1097 (w), 1020 (w), 1003 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 286 ([M⁺], 47), 255 (20), 254 (100), 225 (10), 224 (41), 181 (30), 165 (17), 152 (40). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₁₈O₄ ([M⁺]) 286.11996, gefunden 286.119768. Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₁₈O₄ (286.32): C, 71.31; H, 6.34. Gefunden: C, 71.390; H, 6.397.

2-Hydroxy-4-(methoxyethyl)-3-methyl-6-phenylbenzoësäuremethylester (8b)

Die Ausgangmaterialien **7** (557 mg, 2.0 mmol), **3b** (549 g, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 50:1 → 10:1) gereinigt wurde, **8b** (256 mg) als farbloses Öl in 43% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.93 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 6.65 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.19-7.22 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.29-7.37 (m, 3H, C_{Ar}H), 11.06 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 11.3 (CH₃), 34.1 (CH₂), 51.5 (OCH₃), 58.7 (OCH₃), 72.1 (CH₂OCH₃), 109.5 (C), 123.6 (C_{Ar}H), 124.0 (C), 126.6 (C_{Ar}H), 127.5 (C_{Ar}H), 128.2 (C_{Ar}H), 141.6 (C), 143.0 (C), 143.1 (C), 159.8 (C-OH), 171.9 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ̄ = 3056 (w), 3025 (w), 2980 (w), 2950 (w), 2926 (w), 2873 (w), 2825 (w), 2808 (w), 2738 (w), 1737 (w), 1657 (s), 1608 (w), 1601 (w), 1563 (w), 1499 (w), 1480 (w), 1436 (s), 1396 (m), 1381 (w), 1355 (w), 1314 (w), 1298 (w), 1266 (s), 1236 (w), 1211 (w), 1196 (w), 1171 (s), 1140 (w), 1111 (w), 1095 (w), 1049 (w), 1030 (w), 1010 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 300 ([M⁺], 52), 269 (21), 268 (100), 254 (14), 253 (77), 237 (26), 235 (11), 209 (17), 195 (19), 152 (27). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₂₀O₄ ([M⁺]) 300.13561, gefunden 300.136154. Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₂₀O₄ (300.35): C, 71.98; H, 6.71. Gefunden: C, 71.965; H, 6.741.

EXPERIMENTELLER TEIL

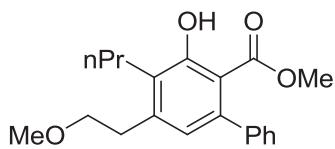
3-Ethyl-2-hydroxy-4-(methoxyethyl)-6-phenylbenzoësäuremethylester (**8c**)



Die Ausgangmaterialien **7** (557 mg, 2.0 mmol), **6c** (577 g, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 50:1 → 10:1) gereinigt wurde, **8c** (256 mg) als farbloses Öl in 41% Ausbeute.
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.19 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 2.76 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.93 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.58 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 6.65 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.19-7.23 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.28-7.38 (m, 3H, C_{Ar}H), 10.99 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 19.3 (CH₂), 33.3 (CH₂), 51.5 (OCH₃), 58.7 (OCH₃), 72.8 (CH₂OCH₃), 109.7 (C), 123.7 (C_{Ar}H), 126.5 (C_{Ar}H), 127.5 (C_{Ar}H), 128.2 (C_{Ar}H), 130.1 (C), 141.6 (C), 142.5 (C), 143.0 (C), 159.7 (C-OH), 171.9 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 3025 (w), 2952 (w), 2931 (w), 2873 (w), 2825 (w), 2808 (w), 2736 (w), 1737 (w), 1658 (s), 1601 (m), 1559 (m), 1502 (w), 1482 (w), 1436 (m), 1396 (m), 1358 (w), 1318 (w), 1280 (s), 1242 (w), 1211 (w), 1171 (m), 1140 (m), 1112 (w), 1102 (w), 1074 (w), 1063 (w), 1032 (w), 1000 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 314 ([M⁺], 85), 283 (23), 282 (100), 267 (72), 251 (91), 235 (28), 232 (34), 223 (41), 178 (26), 165 (61). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₉H₂₂O₄ ([M⁺]) 314.15126, gefunden 314.151550.

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Hydroxy-4-(methoxyethyl)-6-(phenyl)-3-propylbenzoësäuremethylester (**8d**)

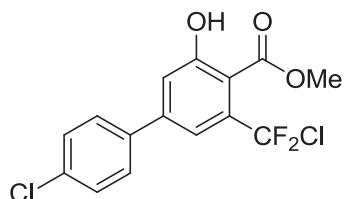


Die Ausgangmaterialien **7** (557 mg, 2.0 mmol), **3d** (604 g, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 50:1 → 10:1) gereinigt wurde, **8d** (516 mg) als gelbes Öl in 79% Ausbeute.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.03 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.54-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.73 (m, 2H, CH₂), 2.93 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 6.65 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.19-7.23 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.39-7.37 (m, 3H, C_{Ar}H), 10.99 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 14.5 (CH₃), 22.8 (CH₂), 28.1 (CH₂), 33.4 (CH₂), 51.5 (OCH₃), 58.7 (OCH₃), 72.8 (CH₂OCH₃), 109.6 (C), 123.6 (C_{Ar}H), 126.5 (C_{Ar}H), 127.5 (C_{Ar}H), 128.2 (C_{Ar}H), 128.8 (C), 141.6 (C), 142.8 (C), 143.0 (C), 159.8 (C-OH), 171.9 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 3026 (w), 2956 (w), 2929 (w), 2870 (w), 2826 (w), 2808 (w), 2735 (w), 1658 (s), 1601 (m), 1559 (m), 1501 (w), 1483 (w), 1437 (s), 1396 (m), 1358 (w), 1318 (w), 1296 (w), 1269 (s), 1211 (w), 1196 (w), 1171 (m), 1140 (w), 1107 (br, s), 1075 (w), 1039 (w), 1030 (w), 1000 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 328 ([M⁺], 98), 297 (23), 296 (97), 281 (57), 265 (100), 246 (36), 237 (75), 236 (23) HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₀H₂₄O₄ ([M⁺] 328.16691, gefunden 328.167053. Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₂₄O₄ (328.40): C, 73.15; H, 7.37. Gefunden: C, 73.015; H, 7.330.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2) zur Synthese der 6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-phenylbenzoësäurealkylester

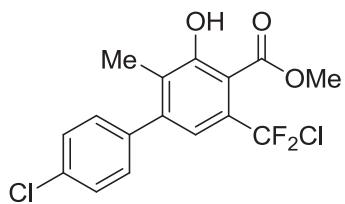
Zu einer Lösung der 3-Aryl-1-chlordifluormethyl-3-siloxy-2-en-1-one **12a,b** (1.0 eq.) und 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene **3** (1.0 eq.) in Dichlormethan (2.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titanetetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und röhrt dann für 12 h nach. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10% ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-(4'-chlorphenyl)benzoësäuremethylester (13a**)**



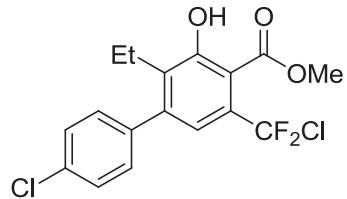
Die Ausgangmaterialien **12a** (678 mg, 2.0 mmol), **3a** (521 g, 2.0 mmol) und Titanetetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 30:1) **13a** als rötlichen Feststoff (356 mg, 51%). Mp.: 86-87 °C. ¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ = 3.44 (s, 3H, OCH₃), 6.97 (s, 1H, C_{Ar}H), 6.99 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.16 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.30 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, C_{Ar}H), 10.50 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (DMSO, 75 MHz): δ = 52.7 (OCH₃), 114.0 (t, J_{C,F} = 6.0 Hz, C_{Ar}H), 117.4 (C_{Ar}H), 118.1 (t, J_{C,F} = 2.8 Hz, C), 128.4 (t, ¹J_{C,F} = 249.0 Hz, CF₂Cl), 128.9 (C_{Ar}H), 129.3 (C_{Ar}H), 133.6 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 133.8 (C), 137.2 (C), 142.0 (C), 155.7 (C-O), 166.1 (C=O). ¹⁹F NMR (DMSO, 282 MHz): δ = -46.62 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3070 (w), 2961 (w), 2856 (w), 1905 (w), 1678 (br, s), 1615 (m), 1595 (w), 1578 (w), 1556 (m), 1485 (s), 1438 (s), 1354 (w), 1332 (m), 1305 (w), 1278 (s), 1231 (w), 1208 (s), 1184 (w), 1148 (s), 1121 (w), 1107 (w), 1092 (w), 1051 (s), 1014 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 350 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 5), 348 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 27), 246 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 46), 316 (66), 315 (28), 314 (100), 188 (31), 157 (10), 126 (22). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₀Cl₂F₂O₃ ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl]]) 345.99696, gefunden 345.996551. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₀Cl₂F₂O₃ (247.14): C, 51.90; H, 2.90. Gefunden: C, 51.72; H, 2.88.

**6-(Chlordifluormethyl)-4-(4'-chlorphenyl)-3-methyl-2-hydroxybenzoësäuremethylester
(13b)**



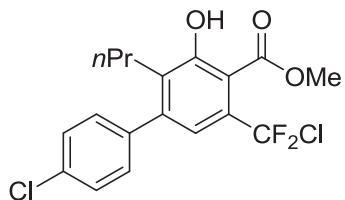
Die Ausgangmaterialien **12a** (678 mg, 2.0 mmol), **3b** (577 g, 2.0 mmol) und Titanetetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 30:1) **13b** als weißen Feststoff (252 mg, 35%). Mp.: 84-86 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.19 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 7.16 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.23-7.26 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.41-7.49 (m, 2H, C_{Ar}H), 10.69 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.6 (CH₃), 52.6 (OCH₃), 109.1 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 118.9 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.2 (t, ¹J_{C,F} = 290.0 Hz, CF₂Cl), 128.6 (C_{Ar}H), 128.7 (C), 130.2 (C_{Ar}H), 133.0 (t, ²J_{C,F} = 26.4 Hz, C-CF₂Cl), 134.1 (C), 138.2 (C), 145.4 (C), 159.7 (C-O), 170.1 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.90 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3401 (w), 3095 (w), 3063 (w), 3040 (w), 3011 (w), 2970 (w), 2958 (w), 2924 (w), 2855 (w), 2637 (w), 1694 (s), 1604 (w), 1574 (w), 1553 (w), 1503 (w), 1483 (m), 1440 (m), 1411 (m), 1387 (w), 1345 (w), 1315 (m), 1297 (w), 1272 (w), 1260 (w), 1226 (w), 1201 (w), 1186 (m), 1138 (s), 1110 (s), 1090 (m), 1020 (w), 1011 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 364 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 7), 362 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 41), 360 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 59), 331 (21), 330 (46), 329 (50), 328 (66), 327 (44), 295 (34), 293 (100), 273 (60), 257 (36), 201 (39). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₆H₁₂Cl₂F₂O₃ ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl]) 360.01261, gefunden 360.011788. Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₂Cl₂F₂O₃ (361.17): C, 53.21; H, 3.35. Gefunden: C, 53.029; H, 3.328.

**6-(Chlordifluormethyl)-3-ethyl-2-hydroxy-4-(4'-chlorphenyl)benzoësäuremethylester
(13c)**

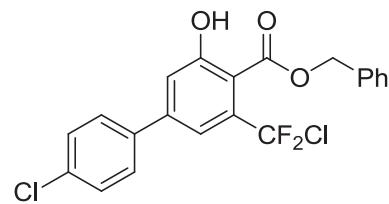


Die Ausgangmaterialien **12a** (678 mg, 2.0 mmol), **3c** (605 g, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 30:1) **13c** als weißen Feststoff (361 mg, 48%). Mp.: 84-86 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.08 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.60 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.20-7.24 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.40-7.43 (m, 2H, C_{Ar}H), 10.59 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.7 (CH₂CH₃), 20.8 (CH₂CH₃), 52.7 (OCH₃), 109.6 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 119.2 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.2 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 128.6 (C_{Ar}H), 129.9 (C_{Ar}H), 133.0 (t, ²J_{C,F} = 26.4 Hz, C-CF₂Cl), 134.1 (C), 134.7 (C), 138.3 (C), 145.3 (C), 159.4 (C-O), 170.1 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.89 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ˜ = 3401 (w), 2981 (w), 2957 (w), 2875 (w), 1906 (w), 1690 (br, s), 1605 (w), 1557 (w), 1496 (w), 1479 (w), 1460 (w), 1440 (s), 1402 (w), 1392 (w), 1373 (w), 1353 (w), 1327 (w), 1312 (w), 1277 (w), 1247 (s), 1219 (w), 1198 (w), 1182 (m), 1135 (s), 1110 (s), 1088 (m), 1058 (s), 1014 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 378 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 4), 376 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 27), 374 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 42), 344 (14), 343 (25), 342 (21), 341 (25), 307 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₁₄Cl₂F₂O₃ ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl]]) 374.02826, gefunden 374.027536. HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₁₄Cl₂F₂O₃ ([M⁺] [³⁵Cl] [³⁷Cl]]) 376.02531, gefunden 376.025071. Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₁₄Cl₂F₂O₃ (375.19): C, 54.42; H, 3.76. Gefunden: C, 54.401; H, 3.626.

**6-(Chlordinfluormethyl)-3-propyl-2-hydroxy-4-(4'-chlorphenyl)benzoësäuremethylester
(13d)**



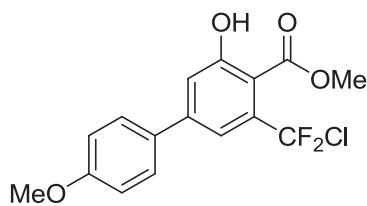
Die Ausgangmaterialien **12a** (678 mg, 2.0 mmol), **3d** (605 g, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 30:1) **13d** als orange Flüssigkeit (348 mg, 45%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.82 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.43-1.56 (m, 2H, CH₂), 2.53-2.59 (m, 2H, CH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.19-7.22 (m, ³J = 8.5 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.39-7.42 (m, ³J = 8.5 Hz, 2H, C_{Ar}H), 10.50 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.0 (CH₂CH₃), 22.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 52.7 (OCH₃), 109.5 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 119.2 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.2 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 128.6 (C_{Ar}H), 130.0 (C_{Ar}H), 132.9 (t, ²J_{C,F} = 26.0 Hz, C-CF₂Cl), 133.5 (C), 134.0 (C), 138.5 (C), 145.7 (C), 159.5 (C-O), 170.1 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.91 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2959 (w), 2932 (w), 2872 (w), 1904 (w), 1749 (w), 1672 (br, s), 1605 (m), 1564 (w), 1489 (m), 1464 (w), 1438 (s), 1402 (w), 1380 (w), 1329 (w), 1300 (w), 1272 (s), 1345 (w), 1218 (m), 1181 (w), 1153 (w), 1139 (w), 1102 (w), 1090 (s), 1071 (w), 1015 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 5), 390 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 25), 388 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 39), 358 (15), 357 (23), 356 (22), 355 (24), 323 (36), 322 (23), 321 (100), 305 (10), 293 (14), 201 (21). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₁₆Cl₂F₂O₃ ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl]]) 388.04391, gefunden 388.044006. HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₁₆Cl₂F₂O₃ ([M⁺] [³⁵Cl] [³⁷Cl]]) 390.04096, gefunden 390.041345.

6-(Chlordinfluormethyl)-4-(4'-chlorphenyl)-2-hydroxybenzoësäurebenzylester (13e)

Die Ausgangmaterialien **12a** (678 mg, 2.0 mmol), **3n** (673 g, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 30:1) **13e** als orangen Feststoff (339 mg, 40%). Mp.: 92-94 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.44 (s, 2H, CH₂), 7.32-7.53 (m, 11H, C_{Ar}H), 10.34 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 68.5 (CH₂), 110.1 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 116.7 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 119.0 (C_{Ar}H), 124.9 (t, ¹J_{C,F} = 290.0 Hz, CF₂Cl), 125.3 (C), 126.3 (C), 128.5 (C_{Ar}H), 128.6 (C_{Ar}H), 128.8 (C_{Ar}H), 129.3 (C_{Ar}H), 134.1 (C), 135.3 (C), 136.8 (t, ²J_{C,F} = 26.0 Hz, C-CF₂Cl), 145.1 (C), 161.4 (C-O), 168.8 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.94 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3090 (w), 3067 (w), 3032 (w), 2958 (w), 2927 (w), 2896 (w), 2856 (w), 1722 (w), 1660 (s), 1614 (m), 1594 (w), 1461 (w), 1454 (w), 1422 (w), 1385 (s), 1353 (m), 1316 (w), 1304 (w), 1272 (w), 1265 (w), 1202 (s), 1185 (w), 1151 (m), 1106 (s), 1091 (w), 1054 (m), 1030 (w), 1011 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 426 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 6), 424 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 39), 422 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 61), 188 (17), 92 (55), 91 (100), 65 (20). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₁H₁₄Cl₂F₂O₃ ([M⁺] [³⁵Cl] [³⁵Cl]) 422.02826, gefunden 422.027865. HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₁H₁₄Cl₂F₂O₃ ([M⁺] [³⁵Cl] [³⁷Cl]) 424.02531, gefunden 424.025393. HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₁H₁₄Cl₂F₂O₃ ([M⁺] [³⁷Cl] [³⁷Cl]) 426.02236, gefunden 426.023495. Elementaranalyse berechnet für C₂₁H₁₄Cl₂F₂O₃ (423.24): C, 59.59; H, 3.33. Gefunden: C, 59.828; H, 3.479.

EXPERIMENTELLER TEIL

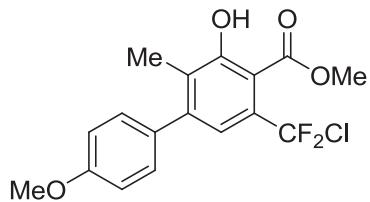
6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethylester (**13f**)



Die Ausgangmaterialien **12b** (670 mg, 2.0 mmol), **3a** (521 mg, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 30:1) **13f** als orangen Feststoff (335 mg, 49%). Mp.: 98-100 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.96-7.01 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.32 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.47 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.53-7.58 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 10.41 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 52.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 108.9 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 114.5 (C_{Ar}H), 116.5 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 118.3 (C_{Ar}H), 125.4 (t, ¹J_{C,F} = 290.5 Hz, CF₂Cl), 128.3 (C_{Ar}H), 130.6 (C), 136.5 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 146.0 (C), 160.5 (C), 161.4 (C-O), 169.6 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -45.23 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3038 (w), 3013 (w), 2954 (w), 2930 (w), 2839 (w), 2054 (w), 1897 (w), 1666 (s), 1605 (m), 1583 (w), 1562 (w), 1513 (s), 1454 (w), 1437 (s), 1365 (w), 1333 (m), 1307 (w), 1271 (w), 1252 (w), 1235 (w), 1211 (m), 1174 (m), 1146 (m), 1109 (m), 1056 (w), 1029 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 344 ([M⁺] [³⁷Cl] 27), 342 ([M⁺] [³⁵Cl] 74), 312 (33), 311 (27), 310 (100), 247 (47), 124 (26). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₆H₁₃ClF₂O₄ ([M⁺] [³⁵Cl]) 342.04649, gefunden 342.046469. Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₃ClF₂O₄ (342.72): C, 56.07; H, 3.82. Gefunden: C, 55.675; H, 3.950.

EXPERIMENTELLER TEIL

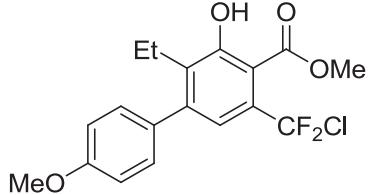
6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-3-methyl-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethylester (**13g**)



Die Ausgangmaterialien **12b** (670 mg, 2.0 mmol), **3b** (549 mg, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 30:1) **13g** als weißen Feststoff (446 mg, 62%). Mp.: 56-58 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.22 (s, 3H, CH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.94-7.00 (m, ³J = 8.8 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.18 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.21-7.27 (m, ³J = 8.8 Hz, 2H, C_{Ar}H), 10.70 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.7 (CH₃), 52.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 108.4 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 113.8 (C_{Ar}H), 119.3 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.3 (t, ¹J_{C,F} = 290.5 Hz, CF₂Cl), 128.6 (C), 130.1 (C_{Ar}H), 132.1 (C), 132.7 (t, ²J_{C,F} = 26.0 Hz, C-CF₂Cl), 146.4 (C), 159.4 (C), 159.7 (C-O), 170.2 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.73 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3005 (w), 2972 (w), 2960 (w), 2940 (w), 2844 (w), 1661 (br, s), 1606 (br, s), 1562 (w), 1513 (s), 1457 (w), 1439 (m), 1418 (w), 1384 (w), 1337 (m), 1306 (w), 1290 (w), 1270 (m), 1245 (m), 1207 (w), 1176 (w), 1164 (w), 1132 (m), 1094 (m), 1022 (m), 1011 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 358 ([M⁺], [³⁷Cl], 36), 356 ([M⁺], [³⁵Cl], 100), 325 (27), 324 (33), 323 (28), 293 (61), 261 (30). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₁₅ClF₂O₄ ([M⁺] [³⁵Cl]) 356.06214, gefunden 356.062022. Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₁₅ClF₂O₄ (356.77): C, 57.23; H, 4.24. Gefunden: C, 56.951; H, 4.235.

EXPERIMENTELLER TEIL

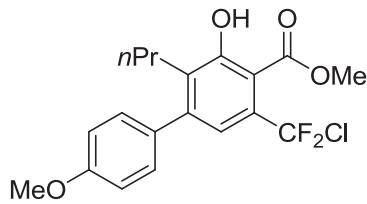
6-(Chlordifluormethyl)-3-ethyl-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethylester (**13h**)



Die Ausgangmaterialien **12b** (670 mg, 2.0 mmol), **3c** (577 g, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) **13h** als weißen Feststoff (306 mg, 41%). Mp.: 64-66 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.08 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 2.65 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.94-6.99 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.14 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.20-7.23 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 10.60 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.7 (CH₃), 20.8 (CH₂), 52.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 108.9 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 113.7 (C_{Ar}H), 119.7 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.3 (t, ¹J_{C,F} = 290.0 Hz, CF₂Cl), 129.8 (C_{Ar}H), 132.3 (C), 132.7 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 134.7 (C), 136.4 (C), 159.3 (C), 159.9 (C-O), 170.2 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.72 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3437 (w), 3041 (w), 3009 (w), 2968 (w), 2940 (w), 2879 (w), 2842 (w), 1668 (br, s), 1608 (m), 1579 (w), 1555 (w), 1513 (s), 1486 (w), 1466 (w), 1440 (m), 1414 (w), 1384 (w), 1355 (w), 1336 (w), 1315 (w), 1284 (s), 1243 (s), 1199 (w), 1176 (m), 1149 (w), 1139 (m), 1103 (s), 1059 (m), 1030 (s), 1013 (w), 1000 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 372 ([M⁺], [³⁷Cl], 36), 370 ([M⁺], [³⁵Cl], 100), 337 (20), 335 (12), 312 (28), 310 (84), 307 (75), 302 (40), 287 (16). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₁₇ClF₂O₄ ([M⁺] [³⁵Cl]) 370.07779, gefunden 370.077603. Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₁₇ClF₂O₄ (370.77): C, 58.31; H, 4.62. Gefunden: C, 58.283; H, 4.682.

EXPERIMENTELLER TEIL

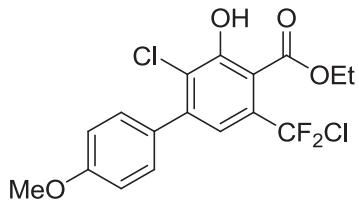
6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)-3-propylbenzoësäuremethylester (13i)



Die Ausgangmaterialien **12b** (670 mg, 2.0 mmol), **6k** (605 mg, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) **13i** als orangen Feststoff (312 mg, 41%). Mp.: 38-40 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.83 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.48-1.58 (m, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.57-2.62 (m, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.94-6.98 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.14 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.19-7.22 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 10.59 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.3 (CH₃), 22.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 52.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 108.9 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 113.7 (C_{Ar}H), 119.7 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.3 (t, J_{C,F} = 290.0 Hz, CF₂Cl), 129.8 (C_{Ar}H), 132.4 (C), 132.6 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 133.5 (C), 146.6 (C), 159.3 (C), 159.5 (C-O), 170.2 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.70 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3037 (w), 3003 (w), 2958 (w), 2936 (w), 2873 (w), 2839 (w), 1671 (br, s), 1608 (br, s), 1578 (w), 1557 (w), 1513 (s), 1464 (w), 1438 (m), 1414 (w), 1382 (w), 1328 (m), 1300 (w), 1288 (w), 1272 (m), 1243 (m), 1218 (w), 1175 (m), 1153 (w), 1137 (w), 1103 (s), 1072 (w), 1034 (s), 1013 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 386 ([M⁺], [³⁷Cl], 34), 384 ([M⁺], [³⁵Cl], 95), 326 (34), 324 (100), 323 (39), 221 (69), 295 (30), 287 (13). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₉H₁₉ClF₂O₄ ([M⁺] [³⁵Cl]) 384.09344, gefunden 384.093282.

EXPERIMENTELLER TEIL

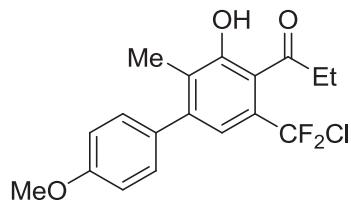
6-(Chlordifluormethyl)-3-chlor-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäureethylester (13j)



Die Ausgangmaterialien **12b** (670 mg, 2.0 mmol), **6j** (618 g, 2.0 mmol) und Titanetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) **13j** als gelbes Öl (358 mg, 46%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.45 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.49 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 6.98-7.02 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.27 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.39-7.43 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 10.26 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.6 (CH₃), 55.3 (OCH₃), 63.0 (CH₂), 111.8 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 113.8 (C_{Ar}H), 119.6 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 124.3 (C), 124.9 (t, ¹J_{C,F} = 290.0 Hz, CF₂Cl), 129.8 (C), 130.4 (C_{Ar}H), 136.4 (t, ²J_{C,F} = 26.0 Hz, C-CF₂Cl), 144.6 (C), 156.0 (C), 160.0 (C-OH), 168.2 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -45.45 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ̄ = 2983 (w), 2962 (w), 2937 (w), 2907 (w), 2838 (w), 1738 (m), 1667 (br, s), 1608 (s), 1579 (w), 1562 (w), 1542 (w), 1515 (s), 1465 (m), 1443 (w), 1419 (w), 1394 (w), 1374 (m), 1304 (w), 1287 (w), 1248 (m), 1228 (w), 1177 (m), 1153 (w), 1137 (w), 1099 (s), 1031 (w), 1014 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394 ([M⁺], [³⁷Cl]₁ [³⁷Cl]₁, 5), 392 ([M⁺], [³⁷Cl]₁, [³⁵Cl]₁, 31), 390 ([M⁺], [³⁵Cl]₁ [³⁵Cl]₁, 45), 348 (13), 347 (18), 346 (68), 344 (100), 281 (43). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₁₄Cl₂F₂O₄ ([M⁺], [³⁵Cl]₁ [³⁵Cl]₁) 390.02317, gefunden 390.023407.

EXPERIMENTELLER TEIL

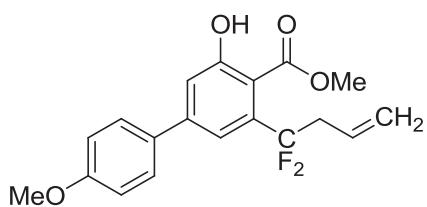
1-(6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)-3-methylphenyl)propan-1-on (**13k**)



Die Ausgangsmaterialien **12b** (670 mg, 2.0 mmol), **3m** (512 g, 2.0 mmol) und Titanetetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 30:1) **13k** als orangen Feststoff (200 mg, 29%). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.24 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 3.01 (q, ³J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.00-7.31 (m, 5H, C_{Ar}H), 7.70 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 8.3 (CH₃), 13.5 (CH₃), 37.9 (t, J_{C,F} = 3.8 Hz, CH₂), 55.3 (OCH₃), 113.8 (C_{Ar}H), 119.6 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, CH), 122.4 (t, J_{C,F} = 1.7 Hz, C), 125.9 (t, ¹J_{C,F} = 290.5 Hz, CF₂Cl), 129.7 (C), 130.1 (C_{Ar}H), 130.6 (t, ²J_{C,F} = 26.4 Hz, C-CF₂Cl), 132.1 (C), 144.7 (C), 152.6 (C), 159.2 (C-OH), 208.5 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -42.48 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3391 (br, w), 2962 (w), 2937 (w), 2912 (w), 2837 (w), 1693 (s), 1608 (m), 1678 (w), 1564 (w), 1515 (s), 1456 (w), 1443 (w), 1419 (w), 1399 (w), 1379 (w), 1346 (s), 1308 (w), 1298 (w), 1289 (w), 1248 (m), 1225 (w), 1175 (m), 1144 (w), 1118 (w), 1109 (w), 1095 (w), 1069 (w), 1033 (w), 1017 (w), 1008 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 356 ([M⁺], [³⁷Cl], 12), 354 ([M⁺], [³⁵Cl], 37), 327 (31), 325 (100), 305 (12), 277 (28). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₈H₁₆F₂O₃ ([M-H]⁺ [³⁵Cl]) 353.07615, gefunden 353.07685.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3) zur Radikalreaktion mit Allylstannan

Zu einer Lösung von **13f** (1.0 Äquivalente) in Benzen (10 mL/mmol) wird unter Argonatmosphäre das Stannan **14b** (2.5 Äquivalente) hinzugegeben. Im Anschluss wird dem Reaktionsgemisch der Kettenstarter AiBN (0.12 Äquivalente) zugefügt und unter Rückfluss für 16°h erhitzt. Es wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (*n*-Heptan/EtOAc = 50:1).

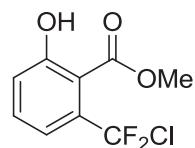
6-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethylester (15)

Zu 6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)benzoësäuremethylester (**13f**) (171 mg, 0.5 mmol) in Benzen (5 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 50:1) gereinigt wird, ergibt sich **15** (156 mg) als weißen Feststoff in 90% Ausbeute. Mp: 150-151 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.10-3.23 (m, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.18-5.26 (m, 2H, CH₂), 5.84-5.98 (m, 1H, CH), 6.97-6.99 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.24-7.26 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.53-7.57 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 9.61 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 43.4 (t, *J* = 27.0 Hz, CH₂), 52.6 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 111.5 (t, *J*_{C,F} = 2.8 Hz, C), 114.4 (C_{Ar}H), 116.5 (C_{Ar}H), 117.6 (t, *J*_{C,F} = 9.4 Hz, C_{Ar}H), 120.4 (CH₂), 122.0 (t, ¹J_{C,F} = 244.8 Hz, CF₂), 128.3 (C_{Ar}H), 129.3 (t, *J*_{C,F} = 4.4 Hz, CH), 131.2 (C), 138.2 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂), 145.4 (C), 159.9 (C-O), 160.2 (C-O), 170.0 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -88.99 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3402 (s), 3088 (w), 3057 (w), 3022 (w), 2958 (w), 2840 (w), 1719 (s), 1643 (w), 1607 (w), 1590 (w), 1573 (w), 1520 (m), 1498 (w), 1467 (w), 1433 (s), 1415 (w), 1400 (m), 1366 (m), 1334 (w), 1318 (w), 1293 (w), 1274 (m), 1250 (m), 1226 (m), 1179 (m), 1161 (w), 1140 (w), 1126 (w), 1114 (w), 1059 (w), 1015 (s). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₉H₁₈F₂NaO₄ ([M+Na]⁺) 371.1065, gefunden 371.1063. Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₁₈F₂O₄ (348.34): C, 65.51; H, 5.21. Gefunden: C, 65.299; H, 5.319.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4) zur Synthese der 6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxybenzoësäureester

Zu einer Lösung des 1-Ethoxy-but-1-en-3-ons **18** (1.0 eq.) und 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiens **3a-m** (1.3 eq.) in Dichlormethan (2.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titantetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und röhrt dann für 12 h nach. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10% ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 100:1). Anschließend folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan).

6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-benzoësäuremethylester (**19a**)

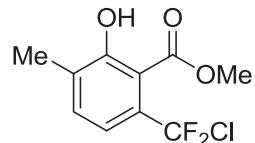


Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3a** (338 g, 1.3 mmol) und Titantetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan)

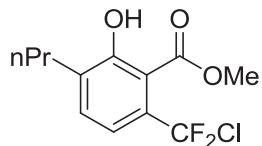
19a als farblose Flüssigkeit (78 mg, 33%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.97 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.08 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.29 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, C_{Ar}H), 9.82 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 52.6 (OCH₃), 111.4 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.9 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 121.3 (C_{Ar}H), 125.1 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 133.3 (C_{Ar}H), 136.1 (t, ²J_{C,F} = 26.4 Hz, C-CF₂Cl), 160.4 (C=O), 169.4 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -45.31 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3369 (br, w), 2956 (w), 2854 (w), 1739 (w), 1712 (w), 1679 (br, m), 1605 (w), 1469 (w), 1451 (w), 1438 (m), 1297 (w), 1266 (s), 1221 (w), 1196 (w), 1177 (s), 1129 (s), 1094 (s), 1064 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 238 ([M⁺], [³⁷Cl], 12), 236 ([M⁺], [³⁵Cl], 36), 206 (35), 205 (25), 204 (100), 181 (26), 141 (89). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₉H₆ClF₂O₃ ([M-H]⁻, [³⁵Cl]) 234.9979, gefunden 234.99808.

EXPERIMENTELLER TEIL

6-(Chlordinfluormethyl)-3-methyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (**19b**)



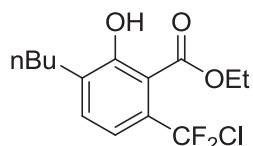
Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3b** (357 g, 1.3 mmol) und Titanpentachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19b** als gelbliche Flüssigkeit (211 mg, 84%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.16 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.31 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, C_{Ar}H), 10.29 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 16.2 (CH₃), 55.5 (OCH₃), 110.4 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.2 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.3 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 133.2 (C_{Ar}H), 133.6 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 133.8 (C), 158.9 (C-O), 170.0 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.7 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2929 (w), 2903 (w), 2856 (w), 1743 (w), 1677 (br, s), 1593 (w), 1493 (w), 1439 (m), 1412 (m), 1381 (w), 1328 (w), 1300 (w), 1270 (s), 1242 (s), 1191 (m), 1155 (s), 1099 (s), 1023 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 ([M]⁺ [³⁷Cl], 14), 250 ([M]⁺ [³⁵Cl], 42), 220 (23), 219 (22), 218 (66), 215 (12), 200 (33), 199 (16), 198 (100), 195 (28), 182 (32), 171 (11), 160 (11), 155 (30), 127 (19), 77 (15). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₀H₉ClF₂O₃ ([M]⁺ [³⁵Cl]) 250.02028, gefunden 250.020702. Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₉ClF₂O₃ (250.63): C, 47.92; H, 3.62. Gefunden: C, 47.94; H, 4.02.

6-(Chlordinfluormethyl)-2-hydroxy-3-propyl-benzoesäuremethylester (19c)

Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3d** (393 g, 1.3 mmol) und Titanpentachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19c** als gelbliche Flüssigkeit (160 mg, 46%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.96 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.63 (sext, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.65 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.18 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.30 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, C_{Ar}H), 10.23 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 22.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 52.5 (OCH₃), 110.7 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.3 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.4 (t, ¹J_{C,F} = 290.0 Hz, CF₂Cl), 133.1 (C_{Ar}H), 133.6 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 135.3 (C), 158.6 (C-O), 170.1 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.7 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956 (m), 2901 (w), 2873 (w), 1678 (br, s), 1606 (w), 1588 (w), 1439 (m), 1417 (m), 1305 (w), 1271 (w), 1251 (m), 1190 (w), 1155 (m), 1105 (s), 1042 (w), 1009 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 280 ([M]⁺, [³⁷Cl], 9), 278 ([M]⁺ [³⁵Cl], 27), 246 (11), 218 (12), 217 (12), 211 (22), 210 (100), 198 (22), 183 (11), 182 (21), 161 (12). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₂H₁₃ClF₂O₃ ([M]⁺ [³⁵Cl]) 278.05158, gefunden 278.051963.

EXPERIMENTELLER TEIL

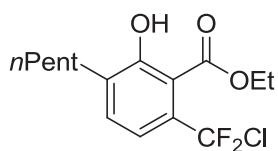
3-Butyl-6-(chlordifluormethyl)-2-hydroxy-benzoesäureethylester (**19d**)



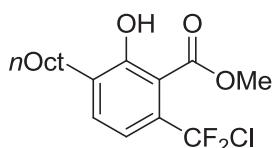
Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3e** (430 g, 1.3 mmol) und Titanpentachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19d** als gelbliche Flüssigkeit (95 mg, 31%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.93 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.36-1.45 (m, 5H, CH₂, OCH₂CH₃), 1.54-1.64 (m, 2H, CH₂), 2.67 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.45 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.17 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.30 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, C_{Ar}H), 10.37 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.6 (CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃), 22.5 (CH₂), 29.8 (CH₂), 31.1 (CH₂), 62.6 (OCH₂CH₃), 110.8 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.3 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.4 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 132.9 (C_{Ar}H), 133.5 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 135.5 (C), 158.6 (C-O), 169.7 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.1 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2931 (w), 2862 (w), 1670 (s), 1605 (w), 1588 (w), 1466 (w), 1442 (w), 1417 (s), 1398 (w), 1374 (s), 1297 (w), 1269 (s), 1236 (m), 1236 (m), 1190 (w), 1167 (w), 1154 (w), 1104 (s), 1084 (w), 1019 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 308 ([M⁺] [³⁷Cl], 10), 306 ([M⁺] [³⁵Cl], 30), 225 (21), 224 (100), 218 (33), 200 (23), 198 (68), 182 (17), 161 (12). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₁₇ClF₂O₃ ([M⁺] [³⁵Cl]) 306.08288, gefunden 306.083369. Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₁₇ClF₂O₃ (306.73): C, 54.82; H, 5.59. Gefunden: C, 54.97; H, 5.68.

EXPERIMENTELLER TEIL

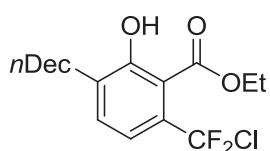
6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-3-pentylbenzoësäureethylester (**19e**)



Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3f** (448 g, 1.3 mmol) und Titanetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19e** als gelbliche Flüssigkeit (149 mg, 46%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.89 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.36 (m, 4H, 2x CH₂), 1.43 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.56-1.66 (m, 2H, CH₂), 2.66 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.45 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.18 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.30 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, C_{Ar}H), 10.37 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.6 (CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 22.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 31.6 (CH₂), 62.6 (OCH₂CH₃), 110.8 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.3 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.4 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 132.9 (C_{Ar}H), 133.5 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 135.6 (C), 158.6 (C-O), 169.7 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.1 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2957 (w), 2929 (w), 2871 (w), 2860 (w), 1670 (br, s), 1605 (w), 1588 (w), 1467 (w), 1443 (w), 1417 (m), 1398 (w), 1374 (m), 1308 (w), 1270 (br, s), 1240 (m), 1153 (w), 1105 (s), 1019 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 322 ([M⁺] [³⁷Cl], 6), 320 ([M⁺] [³⁵Cl], 18), 239 (21), 238 (100), 237 (13), 218 (26), 217 (21), 200 (21), 198 (59), 182 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₉ClF₂O₃ ([M]⁺ [³⁵Cl]]) 320.09853, gefunden 320.098134.

6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-3-octylbenzoësäuremethylester (19f)

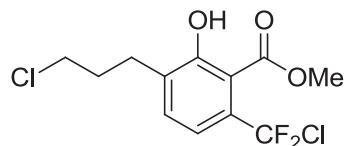
Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3g** (484 g, 1.3 mmol) und Titanetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19f** als farblose Flüssigkeit (120 mg, 34%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.87 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.37 (m, 10H, 5x CH₂), 1.55-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.66 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.18 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.30 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, C_{Ar}H), 10.24 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 52.5 (OCH₃), 110.6 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.3 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.4 (t, J_{C,F} = 289.4 Hz, CF₂Cl), 133.0 (C_{Ar}H), 133.5 (t, J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 133.6 (C), 158.5 (C-O), 170.1 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.7 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2925 (m), 2855 (w), 1676 (s), 1605 (w), 1588 (w), 1439 (m), 1416 (s), 1335 (w), 1303 (w), 1271 (s), 1237 (m), 1190 (w), 1152 (s), 1109 (w), 1094 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 350 ([M⁺], [³⁷Cl], 7), 348 ([M⁺], [³⁵Cl], 21), 316 (15), 281 (24), 280 (100), 218 (31), 217 (18), 200 (21), 198 (61), 182 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₂₃ClF₂O₃ ([M]⁺ [³⁵Cl]]) 348.12983, gefunden 348.130159. Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₃ClF₂O₃ (348.81): C, 58.54; H, 6.65. Gefunden: C, 58.27; H, 6.61.

6-(Chlordifluormethyl)-3-decyl-2-hydroxy-benzoësäureethylester (19g)

Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3h** (539 g, 1.3 mmol) und Titanetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19g** als farblose Flüssigkeit (169 mg, 43%). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.87 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.37 (m, 14H, 7x CH₂), 1.43 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.55-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.66 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 4.45 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.17 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.30 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, C_{Ar}H), 10.37 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.6 (CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃), 22.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 62.6 (OCH₂CH₃), 110.8 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.3 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.4 (t, ¹J_{C,F} = 290.0 Hz, CF₂Cl), 132.9 (C_{Ar}H), 133.5 (t, ²J_{C,F} = 26.4 Hz, C-CF₂Cl), 135.6 (C), 158.6 (C-O), 169.7 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.08 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2924 (s), 2854 (m), 1670 (br, s), 1605 (w), 1588 (w), 1466 (w), 1443 (w), 1417 (s), 1398 (w), 1374 (s), 1303 (w), 1270 (s), 1238 (s), 1171 (w), 1154 (w), 1109 (w), 1096 (w), 1019 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392 ([M⁺], [³⁷Cl], 6), 390 ([M⁺] [³⁵Cl], 18), 345 (13), 344 (15), 309 (30), 308 (100), 307 (12), 220 (16), 219 (16), 218 (48), 217 (25), 200 (28), 199 (16), 198 (83), 182 (22), 161 (14), 160 (10), 55 (12), 43 (22), 41 (20), 32 (37). 29 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₀H₂₉ClF₂O₃ ([M⁺], [³⁵Cl]]) 390.17678, gefunden 390.176927.

EXPERIMENTELLER TEIL

6-(Chlordifluormethyl)-3-chlorpropyl-2-hydroxy-benzoësäuremethylester (**19h**)



Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3i** (438 g, 1.3 mmol) und Titanetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19h** als gelbliche Flüssigkeit (179 mg, 57%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.09 (sext, ³J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 2.85 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.54 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 7.20 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.35 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, C_{Ar}H), 10.33 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 27.6 (CH₂), 31.4 (CH₂), 44.3 (CH₂), 52.6 (OCH₃), 110.9 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.4 (t, J_{C,F} = 8.8 Hz, C_{Ar}H), 125.2 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 133.4 (C), 133.6 (C_{Ar}H), 134.2 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 158.7 (C-O), 169.9 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.9 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2999 (w), 2956 (w), 2855 (w), 1742 (w), 1676 (br, s), 1606 (w), 1589 (w), 1438 (s), 1417 (s), 1306 (w), 1271 (s), 1238 (s), 1191 (m), 1156 (m), 1116 (w), 1098 (s), 1041 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 316 ([M]⁺ [³⁷Cl] [³⁷Cl], 2), 314 ([M]⁺, [³⁷Cl] [³⁵Cl], 11), 312 ([M]⁺, [³⁵Cl] [³⁵Cl], 18), 280 (14), 247 (33), 245 (100), 225 (12), 218 (19), 198 (31). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₂H₁₂Cl₂F₂O₃ ([M]⁺, [³⁵Cl] [³⁵Cl]) 312.01261, gefunden 312.011867.

EXPERIMENTELLER TEIL

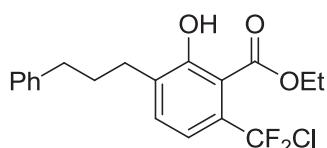
6-(Chlordinfluormethyl)-2-hydroxy-3-phenylbenzoësäureethylester (**19i**)



Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3k** (438 g, 1.3 mmol) und Titanetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19i** als gelbliche Flüssigkeit (97 mg, 31%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.00 (s, 3H, OCH₃), 7.33 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.40-7.55 (m, 6H, 6x C_{Ar}H), 9.83 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 52.8 (OCH₃), 112.6 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.7 (t, J_{C,F} = 8.3 Hz, C_{Ar}H), 125.2 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 128.3 (C_{Ar}H), 128.5 (C_{Ar}H), 129.2 (C_{Ar}H), 133.7 (C_{Ar}H), 133.8 (C), 134.8 (t, ²J_{C,F} = 26.4 Hz, C-CF₂Cl), 136.0 (C), 156.6 (C-O), 169.5 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -45.45 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3306 (w), 3068 (w), 3034 (w), 2956 (w), 2929 (w), 2855 (w), 1829 (w), 1745 (w), 1683 (s), 1608 (w), 1583 (w), 1503 (w), 1440 (s), 1403 (w), 1324 (w), 1313 (w), 1275 (w), 1258 (m), 1196 (s), 1153 (m), 1126 (m), 1100 (s), 1065 (s), 1029 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 314 ([M⁺] [³⁷Cl], 16), 312 ([M⁺] [³⁵Cl], 46), 282 (36), 281 (34), 280 (100), 252 (18), 245 (30), 217 (83), 188 (33), 139 (14). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₁ClF₂O₃ ([M⁺], [³⁵Cl]) 312.03593, gefunden 312.036014.

EXPERIMENTELLER TEIL

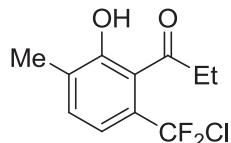
6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-3-(3-phenylpropyl)benzoësäureethylester (**19j**)



Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3I** (510 g, 1.3 mmol) und Titanetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19j** als gelbliche Flüssigkeit (112 mg, 31%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.44 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.92-2.02 (m, 2H, CH₂), 2.67-2.74 (m, 4H, 2x CH₂), 4.46 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.16-7.21 (m, 4H, 4x C_{Ar}H), 7.26-7.31 (m, 3H, 3x C_{Ar}H), 10.42 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 13.6 (OCH₂CH₃), 29.8 (CH₂), 30.4 (CH₂), 35.6 (CH₂), 62.6 (OCH₂CH₃), 110.9 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.3 (t, J_{C,F} = 8.7 Hz, C_{Ar}H), 125.3 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 125.8 (C_{Ar}H), 128.3 (C_{Ar}H), 128.4 (C_{Ar}H), 133.0 (C_{Ar}H), 133.7 (t, ²J_{C,F} = 26.1 Hz, C-CF₂Cl), 135.0 (C), 142.0 (C), 158.7 (C-O), 169.6 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -44.13 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 3062 (w), 3026 (w), 2981 (w), 2927 (m), 2858 (w), 1668 (br, s), 1604 (w), 1587 (w), 1496 (m), 1453 (w), 1444 (w), 1417 (s), 1398 (w), 1374 (s), 1304 (w), 1270 (s), 1240 (m), 1173 (w), 1118 (w), 1098 (s), 1050 (w), 1016 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370 ([M⁺], [³⁷Cl], 10), 368 ([M⁺], [³⁵Cl], 29), 323 (13), 322 (15), 285 (11), 220 (34), 219 (13), 218 (96), 208 (10), 200 (32), 198 (100), 182 (23), 180 (14), 160 (12), 105 (32), 104 (23), 92 (10), 91 (48), 79 (14), 77 (12), 32 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₉H₁₉ClF₂O₃ ([M⁺], [³⁵Cl]) 368.09853, gefunden 368.098460.

EXPERIMENTELLER TEIL

1-(6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-3-methyl-phenyl)propan-1-on (**19k**)



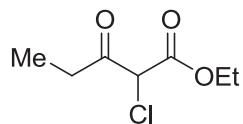
Die Ausgangmaterialien **18** (185 mg, 1.0 mmol), **3m** (273 g, 1.3 mmol) und Titanetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 50:1) und einer anschließenden präparativen Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) **19k** als gelbliche Flüssigkeit (86 mg, 35%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.19 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 4.46 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.14 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.23-7.26 (m, 1H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 8.3 (CH₃), 16.1 (CH₂CH₃), 38.1 (t, J_{C,F} = 3.9 Hz, CH₂CH₃), 118.1 (t, J_{C,F} = 6.6 Hz, C_{Ar}H), 123.9 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 125.9 (t, ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₂Cl), 128.8 (C), 131.6 (t, ²J_{C,F} = 25.9 Hz, C-CF₂Cl), 132.1 (C_{Ar}H), 151.9 (C-O), 208.3 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -42.55 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3400 (w), 3979 (w), 2940 (w), 2880 (w), 2158 (w), 2142 (w), 1974 (w), 1946 (w), 1698 (s), 1652 (w), 1606 (w), 1583 (m), 1487 (m), 1461 (m), 1425 (w), 1407 (w), 1380 (w), 1350 (w), 1291 (s), 1271 (w), 1235 (s), 1190 (w), 1134 (w), 1092 (s), 1041 (m), 1010 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 250 ([M⁺], [³⁷Cl], 8), 248 ([M⁺], [³⁵Cl], 24), 221 (33), 219 (100), 213 (41), 201 (22), 199 (66), 173 (26), 171 (53), 155 (27), 127 (23). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₁ClF₂O₂ ([M⁺], [³⁵Cl]) 248.04102, gefunden 248.040793.

EXPERIMENTELLER TEIL

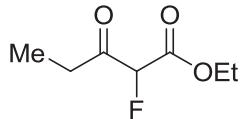
Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5) zur Synthese der 2-Chlor/Fluor-3-oxoalkylsäureethylester 22a-n

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (2.5 Äquivalente) in Tetrahydrofuran (2.5 mL/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei 0 °C das Butyllithium (2.5 Äquivalente) hinzugegeben. Nach 30 min wird bei ebenfalls 0 °C Ethyl-2-chlor-acetoacetat (**20a**) oder Ethyl-2-fluor-acetoacetat (**20b**) zum Reaktionsgemisch gegeben und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss wird bei -78 °C das Alkanhalogenid (1.2 Äquivalente) hinzugespritzt. Die Reaktionsmischung lässt man langsam und innerhalb von 14 h auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wird mit wässriger Salzsäure (10% ig) aufgearbeitet und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (*n*-Heptan/EtOAc = 10:1).

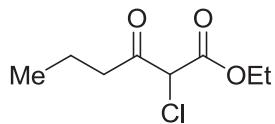
2-Chlor-3-oxopentansäure-ethylester (**22a**)



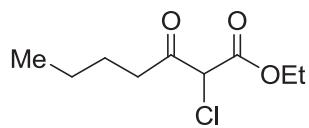
Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-chlor-acetoacetat (**20a**) (1.4 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Iodmethan (**21a**) (0.75 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22a** (1025 mg) als gelbliche Flüssigkeit in 57% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.11 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.73 (dq, ³J = 7.2 Hz, ³J = 1.5 Hz, 2H, CH₂), 4.27 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.78 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 7.6 (CH₂CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃), 32.4 (CH₂CH₃), 60.7 (OCH₂CH₃), 63.1 (CH), 165.1 (COOCH₂CH₃), 199.7 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 2983 (w), 2943 (w), 2909 (w), 2883 (w), 1724 (s), 1643 (w), 1608 (w), 1461 (w), 1405 (w), 1369 (w), 1348 (w), 1299 (w), 1258 (m), 1176 (m), 1098 (w), 1067 (w), 1020 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 ([M]⁺, [³⁷Cl], 1), 178 ([M]⁺, [³⁵Cl], 3), 94 (11), 57 (100), 29 (31). HRMS (EI): berechnet für C₇H₁₁ClO₃ ([M]⁺, [³⁵Cl]) = 178.03912, gefunden 178.039043.

2-Fluor-3-oxopentansäure-ethylester (22b)

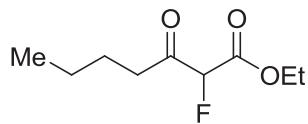
Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-fluor-acetoacetat (**20b**) (1.3 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Iodmethan (**21a**) (0.75 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22b** (950 mg) als farblose Flüssigkeit in 59% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.09 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.54-2.80 (m, 2H, CH₂), 4.29 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.20 (d, ²J_{F,H} = 49.3 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 6.7 (CH₂CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 31.9 (CH₂CH₃), 62.6 (OCH₂CH₃), 91.3 (d, ¹J_{C,F} = 197.5 Hz, CH), 164.2 (d, ¹J_{C,F} = 24.2 Hz, COOCH₂CH₃), 201.8 (d, ¹J_{C,F} = 23.1 Hz, C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -195.16 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 2984 (w), 2944 (w), 2911 (w), 2885 (w), 1758 (s), 1731 (s), 1461 (w), 1408 (w), 1371 (w), 1330 (w), 1272 (w), 1238 (w), 1210 (w), 1136 (m), 1098 (m), 1020 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 162 ([M]⁺, 1), 78 (15), 57 (100), 29 (37). HRMS (EI): berechnet für C₇H₁₁FO₃ ([M]⁺) = 162.06867, gefunden 162.069142.

2-Chlor-3-oxohexansäure-ethylester (22c)

Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-chlor-acetoacetat (**20a**) (1.4 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Bromethan (**21b**) (1.17 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22c** (1116 mg) als gelbliche Flüssigkeit in 68% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.92 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.65 (m, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.64-2.76 (m, 2H, CH₂), 4.27 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.76 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.4 (CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃), 17.0 (CH₂), 40.7 (CH₂), 60.9 (CH), 63.1 (OCH₂CH₃), 165.1 (COOCH₂CH₃), 198.9 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 2967 (w), 2938 (w), 2908 (w), 2877 (w), 1725 (s), 1642 (w), 1606 (w), 1465 (w), 1447 (w), 1403 (w), 1369 (m), 1299 (w), 1278 (w), 1250 (s), 1176 (m), 1095 (w), 1061 (w), 1020 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 194 ([M]⁺, [³⁷Cl], 1), 192 ([M]⁺, [³⁵Cl], 3), 94 (10), 71 (100), 43 (63), 41 (18), 29 (13). HRMS (EI): berechnet für C₈H₁₃ClO₃ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 192.05477, gefunden 192.054692.

2-Chlor-3-oxoheptansäure-ethylester (22d)

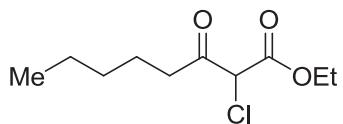
Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-chlor-acetoacetat (**20a**) (1.4 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlte man auf -78 °C runter, fügt Iodpropan (**21c**) (1.17 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22d** (1753 mg) als farblose Flüssigkeit in 85% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.89 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.36 (m, 5H, CH₂, OCH₂CH₃), 1.54-1.64 (m, 2H, CH₂), 2.65-2.71 (m, 2H, CH₂), 4.26 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.76 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.7 (CH₂CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃), 22.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 38.6 (CH₂), 60.9 (CH), 63.0 (OCH₂CH₃), 165.0 (COOCH₂CH₃), 199.0 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 2960 (w), 2935 (w), 2874 (w), 1725 (s), 1642 (w), 1606 (w), 1666 (m), 1403 (w), 1378 (w), 1367 (w), 1299 (w), 1246 (s), 1176 (w), 1094 (m), 1061 (w), 1022 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 208 ([M]⁺, [³⁷Cl], 1), 206 ([M]⁺, [³⁵Cl], 2), 85 (100), 57 (76), 41 (28), 29 (26). HRMS (EI): berechnet für C₉H₁₅ClO₃ ([M]⁺, [³⁵Cl]) = 206.07042, gefunden 206.070769.

2-Fluor-3-oxoheptansäure-ethylester (22e)

Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-fluor-acetoacetat (**20b**) (1.3 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Iodpropan (**21c**) (1.17 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22e** (998 mg) als farblose Flüssigkeit in 53% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.89 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.28-1.37 (m, 5H, CH₂, OCH₂CH₃), 1.53-1.63 (m, 2H, CH₂), 2.61-2.68 (m, 2H, CH₂), 4.28 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.18 (d, ²J_{H,F} = 49.5 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.7 (CH₂CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 22.0 (CH₂), 24.7 (CH₂), 38.1 (CH₂), 62.6 (OCH₂CH₃), 91.3 (d, ¹J_{C,F} = 197.5 Hz, CH), 164.2 (d, ¹J_{C,F} = 24.2 Hz, COOCH₂CH₃), 201.3 (d, ¹J_{C,F} = 23.1 Hz, C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -194.71 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2961 (w), 2937 (w), 2875 (m), 1758 (m), 1731 (s), 1467 (w), 1403 (w), 1371 (m), 1329 (w), 1260 (m), 1211 (m), 1136 (m), 1098 (m), 1020 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 190 ([M]⁺, 1), 85 (100), 57 (77), 41 (29), 29 (26). HRMS (EI): berechnet für C₉H₁₅FO₃ ([M]⁺) 190.09997, gefunden 190.100499.

EXPERIMENTELLER TEIL

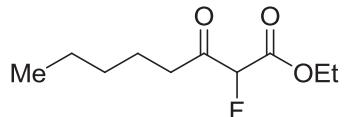
2-Chlor-3-oxooctansäure-ethylester (22f)



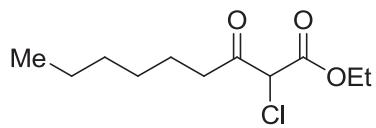
Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-chlor-acetoacetat (**20a**) (1.4 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Iodbutan (**21d**) (1.37 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22f** (1528 mg) als gelbliche Flüssigkeit in 70% Ausbeute.¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.85-0.91 (m, 3H, CH₃), 1.27-1.36 (m, 7H, CH₂, OCH₂CH₃), 1.56-1.66 (m, 2H, CH₂), 2.65-2.71 (m, 2H, CH₂), 4.27 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.76 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.8 (CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃), 22.3 (CH₂), 23.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 38.8 (CH₂), 60.9 (CH), 63.0 (OCH₂CH₃), 165.1 (COOCH₂CH₃), 199.0 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 2968 (w), 2933 (w), 2872 (w), 1726 (s), 1643 (w), 1606 (w), 1466 (m), 1402 (w), 1377 (w), 1369 (w), 1299 (w), 1247 (s), 1176 (w), 1095 (w), 1061 (w), 1021 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 ([M]⁺, [³⁷Cl], 1), 220 ([M]⁺, [³⁵Cl], 2), 99 (100), 71 (46), 55 (11), 43 (48), 41 (13), 29 (15). HRMS (EI): berechnet für C₁₀H₁₇O₃Cl ([M]⁺, [³⁵Cl]) = 220.08607, gefunden 220.085675. Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₁₇ClO₃ (220.69): C, 54.42; H, 7.76. Gefunden: C, 54.25; H, 7.59.

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Fluor-3-oxooctansäure-ethylester (**22g**)



Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-fluor-acetoacetat (**20b**) (1.3 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Iodbutan (**21d**) (1.37 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22g** (1056 mg) als farblose Flüssigkeit in 52% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.85-0.89 (m, 3H, CH₃), 1.23-1.33 (m, 7H, CH₂CH₂, OCH₂CH₃), 1.55-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.61-2.67 (m, 2H, CH₂), 4.29 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.18 (d, ²J_{H,F} = 49.5 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.8 (CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 22.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 31.0 (CH₂), 38.4 (CH₂), 62.6 (OCH₂CH₃), 91.3 (d, ¹J_{C,F} = 198.1 Hz, CH), 164.2 (d, *J*_{C,F} = 24.2 Hz, COOCH₂CH₃), 201.4 (d, *J*_{C,F} = 23.1 Hz, C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -195.74 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2934 (w), 2873 (w), 1758 (m), 1732 (s), 1467 (w), 1403 (w), 1371 (m), 1328 (w), 1270 (w), 1257 (w), 1206 (m), 1136 (m), 1095 (m), 1019 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 204 ([M]⁺, 1), 99 (100), 71 (42), 55 (10), 43 (48), 41 (13), 29 (13). HRMS (EI): berechnet C₁₀H₁₇FO₃ ([M]⁺) = 204.11562, berechnet 204.115740.

2-Chlor-3-oxononansäure-ethylester (22h)

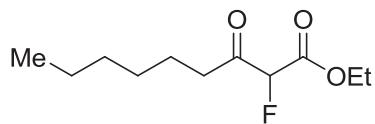
Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-chlor-acetoacetat (**20a**) (1.4 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlte man auf -78 °C runter, fügt Iodpentan (**21e**) (1.57 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22h** (1417 mg) als gelbliche Flüssigkeit in 60% Ausbeute. Das Produkt liegt als Keto/Enol-Tautomeriegleichgewicht im Verhältnis 10:8 vor.

Keto: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.84-0.90 (m, 3H, CH₃), 1.27-1.37 (m, 9H, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃, CH₂), 1.57-1.63 (m, 2H, CH₂), 2.65-2.71 (m, 2H, CH₂), 4.27 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.76 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃), 22.4 (CH₂), 23.5 (CH₂), 28.5 (CH₂), 31.4 (CH₂), 38.9 (CH₂), 61.0 (CH), 63.1 (OCH₂CH₃), 165.1 (COOCH₂CH₃), 199.1 (C=O).

Enol: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.84-0.90 (m, 3H, CH₃), 1.27-1.37 (m, 9H, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃, CH₂), 1.57-1.63 (m, 2H, CH₂), 2.47-2.53 (m, 2H, CH₂), 4.28 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 12.40 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.0 (CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 22.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 32.9 (CH₂), 61.9 (OCH₂CH₃), 96.4 (C), 169.0 (C-O), 176.0 (COOCH₂CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 2956 (w), 2930 (m), 2859 (m), 1726 (s), 1642 (w), 1605 (m), 1466 (m), 1402 (w), 1377 (w), 1369 (w), 1300 (w), 1248 (s), 1176 (w), 1095 (m), 1063 (m), 1023 (s).

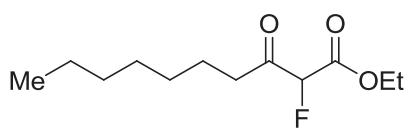
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 236 ([M]⁺, [³⁷Cl], 1), 234 ([M]⁺, [³⁵Cl], 1), 129 (10), 113 (100), 85 (30), 57 (12), 55 (12), 43 (52), 41 (17), 29 (13). HRMS (EI): berechnet für C₁₁H₁₉ClO₃ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 234.10172, gefunden 234.102027.

2-Fluor-3-oxononansäure-ethylester (22i)

Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-fluor-acetoacetat (**20b**) (1.3 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlte man auf -78 °C runter, fügt Iodpentan (**21e**) (1.6 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22i** (1612 mg) als gelbliche Flüssigkeit in 74% Ausbeute. Keto/Enol: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.83-0.90 (m, 12H, CH₃, CH₃), 1.22-1.33 (m, 12H, CH₂, CH₂, OCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 1.55-1.62 (m, 6H, CH₂, CH₂), 2.61-2.68 (m, 2H, CH₂), 4.29 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.18 (d, ²J_{H,F} = 49.5 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 22.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 28.6 (CH₂), 31.4 (CH₂), 38.4 (CH₂), 62.6 (OCH₂CH₃), 91.3 (d, ¹J_{C,F} = 198.5 Hz, CH), 164.2 (d, ¹J_{C,F} = 24.1 Hz COOCH₂CH₃), 201.4 (d, ¹J_{C,F} = 23.5 Hz, C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -194.71 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2957 (w), 2931 (w), 2859 (w), 1759 (m), 1732 (s), 1467 (m), 1402 (w), 1371 (m), 1328 (w), 1266 (m), 1204 (m), 1136 (m), 1095 (m), 1019 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 218 ([M]⁺, 1), 113 (100), 85 (28), 57 (12), 55 (11), 43 (50), 41 (16), 29 (12). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₁H₁₉FNaO₃ ([M+Na])⁺ 241.12104, gefunden 241.12084.

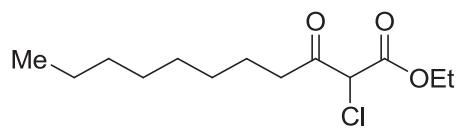
EXPERIMENTELLER TEIL

2-Fluor-3-oxodecansäure-ethylester (22j)



Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-fluor-acetoacetat (**20b**) (1.3 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlte man auf -78 °C runter, fügt Iodhexan (**21f**) (1.8 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22j** (1478 mg) als gelbliche Flüssigkeit in 64% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.85 (t, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.24-1.32 (m, 11H, OCH₂CH₃, CH₂), 1.54-1.63 (m, 2H, CH₂), 2.60-2.67 (m, 2H, CH₂), 4.28 (q, ³J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.17 (d, ²J_{H,F} = 49.5 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 22.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 62.5 (OCH₂CH₃), 91.3 (d, ¹J_{C,F} = 198.1 Hz, CH), 164.2 (d, $J_{C,F}$ = 24.2 Hz COOCH₂CH₃), 201.3 (d, $J_{C,F}$ = 22.6 Hz, C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -194.75 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2928 (m), 2857 (m), 1759 (m), 1732 (s), 1466 (m), 1403 (w), 1371 (m), 1328 (w), 1264 (m), 1206 (w), 1136 (m), 1095 (m), 1019 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 232 ([M]⁺, 1), 127 (99), 57 (100), 55 (20), 43 (26), 41 (25), 29 (19). HRMS (ESI/TOF): berechnet für C₁₂H₂₁FNaO₃ ([M+Na]⁺) 255.13669, gefunden 255.1367.

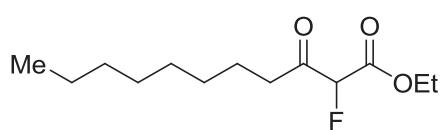
2-Chlor-3-oxoundecansäure-ethylester (22k)



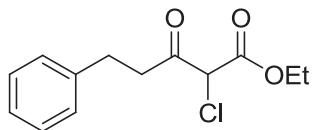
Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-chlor-acetoacetat (**20a**) (1.4 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Iodheptan (**21g**) (2.0 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22k** (1690 mg) als rötliche Flüssigkeit in 64% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.86 (t, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.38 (m, 13H, OCH₂CH₃, CH₂), 1.58-1.64 (m, 2H, CH₂), 2.64-2.74 (m, 2H, CH₂), 4.28 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.76 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63MHz): δ = 13.9 (CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 22.6 (CH₂), 23.5 (CH₂), 28.9, (CH₂) 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 31.7 (CH₂), 38.9 (CH₂), 60.9 (CH), 63.1 (OCH₂CH₃), 165.1 (COOCH₂CH₃), 199.1 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 2925 (s), 2855 (s), 1726 (s), 1642 (w), 1605 (m), 1465 (m), 1402 (w), 1377 (w), 1300 (w), 1248 (s), 1176 (w), 1095 (m), 1064 (m), 1022 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 264 ([M]⁺, [³⁷Cl], 1), 262 ([M]⁺, [³⁵Cl], 1), 142 (10), 141 (100), 129 (11), 81 (12), 71 (54), 69 (13), 57 (59), 55 (25), 43 (34), 41 (29), 29 (23). HRMS (EI): berechnet für C₁₃H₂₃ClO₅ ([M]⁺, [³⁵Cl]) = 262.13302, gefunden 262.132970.

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Fluor-3-oxoundecansäure-ethylester (22l)



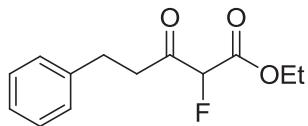
Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-fluor-acetoacetat (**20b**) (1.3 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Iodheptan (**21g**) (2.0 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22l** (1122 mg) als gelbliche Flüssigkeit in 46% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.86 (t, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.34 (m, 13H, OCH₂CH₃, CH₂), 1.56-1.62 (m, 2H, CH₂), 2.60-2.68 (m, 2H, CH₂), 4.29 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.18 (d, ²J_{H,F} = 49.5 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ = 14.0 (CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 22.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 31.7 (CH₂), 38.4 (CH₂), 62.6 (OCH₂CH₃), 91.3 (d, ¹J_{C,F} = 198.1 Hz, CH), 164.2 (d, *J*_{C,F} = 23.7 Hz, COOCH₂CH₃), 201.4 (d, *J*_{C,F} = 23.7 Hz, C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -194.75 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2925 (s), 2855 (s), 1759 (s), 1732 (s), 1466 (m), 1402 (w), 1371 (m), 1328 (w), 1261 (m), 1207 (w), 1136 (m), 1096 (m), 1019 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 246 ([M]⁺, 1), 141 (100), 81 (12), 71 (48), 57 (53), 55 (24), 43 (32), 41 (27), 29 (21). HRMS (EI): berechnet für C₁₃H₂₃FO₅ ([M]⁺) = 246.16257, gefunden 246.161883.

2-Chlor-3-oxo-5-phenylpentansäure-ethylester (22m)

Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-chlor-acetoacetat (**20a**) (1.4 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Benzylbromid (**21h**) (1.44 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22m** (1503 mg) als braune Flüssigkeit in 59% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.26 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.90-3.08 (m, 4H, CH₂), 4.23 (q, ³J = 7.3 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.75 (s, 1H, CH), 7.16-7.32 (m, 5H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 29.5 (CH₂), 40.5 (CH₂), 61.0 (CH), 63.1 (OCH₂CH₃), 126.3 (C_{Ar}H), 128.3 (C_{Ar}H), 128.5 (C_{Ar}H), 140.0 (C), 164.8 (COOCH₂CH₃), 198.1 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3086 (w), 3063 (w), 3028 (w), 2982 (w), 2939 (w), 2907 (w), 2872 (w), 1725 (s), 1642 (w), 1603 (m), 1497 (m), 1454 (m), 1401 (w), 1368 (m), 1299 (w), 1249 (w), 1176 (w), 1112 (w), 1094 (w), 1066 (w), 1020 (s). MS (EI 70 eV): *m/z* (%) = 254 ([M⁺], [³⁵Cl], 3), 219 (16), 145 (11), 133 (24), 105 (92), 91 (100). HRMS (EI): berechnet für C₁₃H₁₅ClO₃ ([M⁺], [³⁵Cl]]) 254.070262, gefunden 254.07042.

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Fluor-3-oxo-5-phenylpentansäure-ethylester (**22n**)

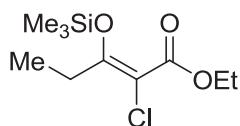


Zu Diisopropylamin (3.5 mL, 25.0 mmol) in Tetrahydrofuran (25.0 mL) wird bei 0 °C Butyllithium (9.8 mL, 25.0 mmol) zugegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Ethyl-2-fluor-acetoacetat (**20b**) (1.3 mL, 10.0 mmol) zugeführt und für 1 h weitergerührt. Im Anschluss kühlt man auf -78 °C runter, fügt Benzylbromid (**21h**) (1.44 mL, 12.0 mmol) hinzu. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **22n** (1431 mg) als braune Flüssigkeit in 60% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.27 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.90-3.04 (m, 4H, CH₂), 4.25 (dq, ³J_{H,F} = 7.2 Hz, ³J_{H,F} = 1.9 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.18 (d, ²J_{H,F} = 49.3 Hz, 1H, CH), 7.16-7.30 (m, 5H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 28.6 (d, ³J_{C,F} = 2.2 Hz, CH₂), 40.0 (CH₂), 62.7 (OCH₂CH₃), 91.4 (d, ¹J_{C,F} = 198.1 Hz, CH), 126.3 (C_{Ar}H), 128.3 (C_{Ar}H), 128.5 (C_{Ar}H), 140.1 (C), 163.9 (d, $J_{C,F}$ = 23.7 Hz, COOCH₂CH₃), 200.3 (d, $J_{C,F}$ = 23.1 Hz, C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -194.94 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3028 (w), 2983 (w), 2939 (w), 2872 (w), 1757 (m), 1731 (s), 1604 (w), 1497 (m), 1454 (m), 1399 (w), 1370 (m), 1329 (w), 1263 (m), 1208 (m), 1129 (w), 1095 (w), 1018 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 238 ([M]⁺, 1), 200 (21), 145 (21), 144 (18), 133 (45), 105 (95), 104 (10), 103 (12), 91 (100), 78 (10), 77 (15). HRMS (EI): berechnet für C₁₃H₁₅FO₃ ([M]⁺) 238.09997, gefunden 238.100389.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6) zur Synthese der chlorierten Monosilylenolether

In einer Argonatmosphäre legt man Benzen (2 mL/mmol) vor und gibt 1.0 Äquivalent des Diketonesters hinzu. Anschließend versetzt man mit 1.3 Äquivalenten Triethylamin und röhrt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nach der Zugabe von 1.5 Äquivalenten Trimethylsilylchlorid röhrt man die Mischung weitere 4 Tage. Der entstandene Niederschlag von Triethylammoniumchlorid wird unter Zuhilfenahme einer Argonfritte abfiltriert und dann mit *n*-Pantan gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter Argon im Vakuum entfernt. Die Produkte sind bei -18 °C unter Argon aufzubewahren und alsbald zu den entsprechenden chlorierten Bis(silylenolethern) umzusetzen.

2-Chlor-3-(trimethylsilyloxy)pent-2-en-ethylester (23a)

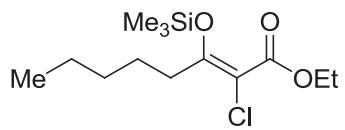


Zu Benzen (11 mL) wird bei Raumtemperatur 2-Chlor-3-oxooctanethylester (**22a**) (1000 mg, 5.6 mmol) und Triethylamin (1.0 mL, 7.3 mmol) gegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Trimethylsilylchlorid (1.06 mL, 8.4 mmol) zugeführt und für 4 Tage weitergerührt. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Vakuum abfiltriert und mit *n*-Pantan gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter Argon im Vakuum, ergibt sich **23a** (927 mg) als gelbe Flüssigkeit in 66% Ausbeute.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.29 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.10 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.72 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 4.23 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 0.8 (OSi(CH₃)₃), 11.6 (CH₂CH₃), 14.2 (OCH₂CH₃), 28.4 (CH₂CH₃), 61.3 (OCH₂CH₃), 106.7 (C), 164.4 (COSi(CH₃)₃), 167.0 (C=O).

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Chlor-3-(trimethylsilyloxy)oct-2-en-ethylester (**23b**)



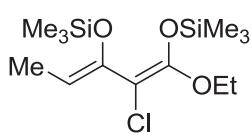
Zu Benzen (6.78 mL, 2.0 ml/mmol) wird bei Raumtemperatur 2-Chlor-3-oxooctan-ethylester (**22f**) (748 mg, 3.4 mmol) und Triethylamin (0.61 mL, 4.4 mmol) gegeben. Nach 30 min unter Rühren wird dem Reaktionsgemisch Trimethylsilylchlorid (0.64 mL, 5.1 mmol) zugeführt und für 4 Tage weitergerührt. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Vakuum abfiltriert und mit *n*-Pentan gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter Argon im Vakuum, ergibt sich **23b** (603 mg) als braune Flüssigkeit in 71% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.28 (s, 9H, OSi(CH₃)₃), 0.88 (t, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.28-1.32 (m, 7H, 2x CH₂, OCH₂CH₃), 1.32-1.34 (m, 2H, CH₂), 2.67-2.72 (m, 2H, CH₂), 4.22 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 0.8 (OSi(CH₃)₃), 13.9 (CH₂CH₃), 14.2 (OCH₂CH₃), 22.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 34.9 (CH₂), 61.3 (OCH₂CH₃), 107.1 (C), 164.5 (COSi(CH₃)₃), 166.0 (COOCH₂CH₃).

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV 7) zur Synthese der chlorierten Bis(silylenolether)

Zunächst legt man 1.3 Äquivalente Diisopropylamin und 1.3 Äquivalente n-Butyllithium (2.5 M in Hexan) in trockenem THF in einer Argonatmosphäre vor, kühlt auf 0 °C und röhrt die Reaktionsmischung 30 Minuten. Dann wird die Temperatur auf -78 °C verringert, 1.0 Äquivalent Monosilylether zugegeben und die Temperatur für 1 Stunde gehalten. Nach der Zugabe von 1.5 Äquivalenten Trimethylsilylchlorid röhrt man die Mischung weitere 14 Stunden. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Argon im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in *n*-Pantan aufgenommen und unter Argon abfiltriert. Der gewünschte 1,3-Bis(silylenolether) **24** wird nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhalten.

2-Chlor-1,3-bis(trimethylsilyloxy)pent-2,4-dien-ethylester (**24a**)

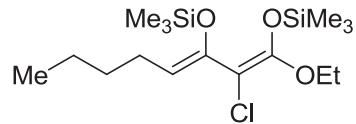


Zunächst legt man Diisopropylamin (4.67 mmol, 0.67 mL) und n-Butyllithium (4.67 mmol, 1.84 mL) in trockenem THF vor, kühlt auf 0 °C und röhrt die Reaktionsmischung für 30 Minuten. Dann wird die Temperatur auf -78 °C verringert, 2-Chlor-3-(trimethylsilyloxy)pent-2-en-ethylester (**23a**) (3.59 mmol, 900 mg) zugegeben und die Temperatur für 1 Stunde gehalten. Nach der Zugabe von Trimethylsilylchlorid (5.39 mmol, 0.68 mL) röhrt man die Mischung weitere 14 Stunden. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Argon im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in *n*-Pantan aufgenommen und unter Argon abfiltriert. Das Produkt **24a** wird nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum als gelbe Flüssigkeit (927 mg) in 80% Ausbeute erhalten.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.19 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.22 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.29 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.58, 1.58 (dd, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 3.94 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 4.95 (q, ³J = 7.1 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 0.2 (OSi(CH₃)₃), 0.4 (OSi(CH₃)₃), 11.2 (CH₃), 15.0 (OCH₂CH₃), 64.9 (OCH₂CH₃), 96.9 (CH), 109.6 (CH), 143.9 (C-O), 167.1 (C-O).

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Chlor-1,3-bis(trimethylsilyloxy)oct-2,4-dien-ethylester (**24b**)



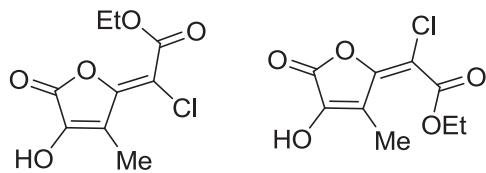
Zunächst legt man Diisopropylamin (4.41 mmol, 0.62 mL) und n-Butyllithium (4.41 mmol, 1.74 mL) in trockenem THF vor, kühlt auf 0 °C und röhrt die Reaktionsmischung für 30 Minuten. Dann wird die Temperatur auf -78 °C verringert, 2-Chlor-3-(trimethylsilyloxy)oct-2-en-ethylester (**23b**) (3.39 mmol, 993 mg) zugegeben und die Temperatur für 1 Stunde gehalten. Nach der Zugabe von Trimethylsilylchlorid (5.09 mmol, 0.64 mL) röhrt man die Mischung weitere 14 Stunden. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Argon im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in *n*-Pantan aufgenommen und unter Argon abfiltriert. Das Produkt **24b** wird nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum als braune Flüssigkeit (556 mg) in 45% Ausbeute erhalten. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.18$ (s, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.22 (s, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (t, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.27-1.32 (m, 9H, 3x $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.94 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.09 (t, $^3J = 7.2$ Hz, CH).

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV 8) für die Synthese der γ -Alkylidenbutenolide

Eine Lösung von den chlorierten 1,3-Bis(silylenolether) **24a,b** (1.0 Äquivalente) und Oxalylchlorid (**25**) (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (10 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C tropfenweise mit Trimethylsilyltriflat (0.3 Äquivalente) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und röhrt weitere 12 h. Im Anschluss wird zur Reaktionsmischung eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgt eine Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Umkristallisation mit CH₂Cl₂ gereinigt.

1-Chlor-3-methyl-[4-hydroxy-5-oxo-5H-furanylidene]-essigsäuremethylester (26a)



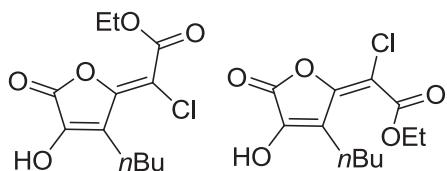
Die Ausgangsmaterialien **24a** (0.383 g, 1.53 mmol), Oxalylchlorid (**25**) (0.13 mL, 1.53 mmol) und Me_3SiOTf (0.08 mL, 0.46 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 mL), ergeben **26a** als weißen Feststoff (163 mg, 46%). Mp. 111-113 °C. Diese

Verbindung liegt als Isomerengemisch im Verhältnis 5:1 vor.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): Isomer 1: $\delta = 1.36$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 4.34 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3). Isomer 2: $\delta = 1.37$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 4.33 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): Isomer 1: $\delta = 11.3$ (CH_3), 14.0 (OCH_2CH_3), 62.9 (OCH_2CH_3), 108.7 (C), 122.7 (C), 144.5 (C), 151.5 (C-OH), 161.7 (C=O), 163.6 (C=O). Isomer 2: $\delta = 10.1$ (CH_3), 13.9 (OCH_2CH_3), 62.9 (OCH_2CH_3), 107.2 (C), 121.7 (C), 144.1 (C), 152.1 (C-OH), 162.3 (C=O), 163.4 (C=O).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3139$ (w), 2977 (w), 2935 (w), 1794 (br, s), 1681 (m), 1668 (w), 1594 (w), 1467 (w), 1441 (w), 1400 (m), 1361 (m), 1280 (w), 1257 (w), 1157 (w), 1104 (w), 1033 (w), 1022 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 ([M $^+$], [^{37}Cl], 14), 232 ([M $^+$], [^{35}Cl], 45), 197 (11), 187 (27), 186 (34), 159 (13), 159 (18), 121 (38), 113 (23), 83 (100), 55 (15). HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_5$ ([M] $^+$ [^{35}Cl]) = 232.01330, gefunden 232.013028. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_5$ (232.62): C, 46.47; H, 3.90. Gefunden: C, 46.856; H, 3.895.

3-Butyl-1-chlor-[4-hydroxy-5-oxo-5H-furanylidene]-essigsäuremethylester (26b)

Die Ausgangsmaterialien **24b** (0.445 g, 1.62 mmol), Oxalylchlorid (**25**) (0.14 mL, 1.62 mmol) und Me_3SiOTf (0.07 mL, 0.4 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (16 mL), ergeben **26b** als oranges Öl (182 mg, 41%). Diese Verbindung liegt als Isomerengemisch im

Verhältnis 5:7 vor.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): Isomer 1: $\delta = 0.92$ (t , $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.23-2.41 (m, 7H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2 , OCH_2CH_3), 2.71 (t , $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.34 (q , $^3J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3). Isomer 2: $\delta = 0.89$ (t , $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.23-2.41 (m, 7H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2 , OCH_2CH_3), 2.55 (t , $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.33 (q , $^3J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): Isomer 1: $\delta = 13.7$ (CH_3), 14.0 (OCH_2CH_3), 22.4 (CH_2), 24.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 62.9 (OCH_2CH_3), 108.1 (C), 126.7 (C), 144.6 (C), 151.1 (C-OH), 161.8 (C=O), 163.7 (C=O). Isomer 2: $\delta = 13.7$ (CH_3), 13.9 (OCH_2CH_3), 22.5 (CH_2), 23.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 62.8 (OCH_2CH_3), 107.1 (C), 126.0 (C), 143.9 (C), 151.1 (C-OH), 161.7 (C=O), 162.4 (C=O).

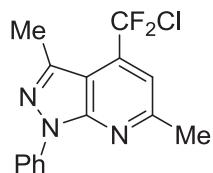
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3271$ (w), 2959 (w), 2932 (w), 2873 (w), 1784 (br, s), 1719 (br, s), 1665 (w), 1598 (w), 1457 (w), 1394 (m), 1368 (w), 1244 (m), 1211 (w), 1158 (w), 1045 (w), 1022 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 ($[\text{M}^+]$, [^{37}Cl], 6), 274 ($[\text{M}^+]$, [^{35}Cl], 20), 239 (71), 229 (17), 211 (27), 194 (21), 193 (100), 186 (22), 168 (17), 151 (28), 125 (78), 57 (40), 55 (26). HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_5$ ($[\text{M}]^+$, [^{35}Cl]) = 274.06025, gefunden 274.060658.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsvorschrift 9 (AAV 9) zur Synthese von chlordifluormethylierten Pyridin-Derivaten

Zu einer Lösung von dem Enamin **27** (1.0 Äquivalente) in Essigsäure oder Acetonitril (5 mL/mmol) wird unter Argonatmosphäre das chlordifluormethylierte 1,3-Diketon **11a-c** (1.0 Äquivalente) hinzugegeben. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch unter Rückfluss für 3-6^oh erhitzt. Das Produkt fällt beim Abkühlen aus und wird dann mit Essigsäure gewaschen. Anschließend wird das Filtrat getrocknet.

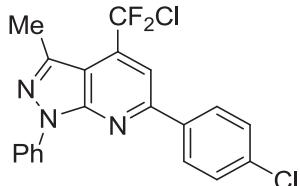
4-(Chlorodifluoromethyl)-3,6-dimethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (28a)



Zu **27a** (346 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (341 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Röhren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28a** (516 mg) als gelb-braunen Feststoff in 83% Ausbeute. Mp: 67-69 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.74-2.75 (m, 6H, CH₃), 7.27-7.33 (m, 1H, CH), 7.44-7.53 (m, 3H, C_{Ar}H), 8.19-8.22 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.5 (t, J_{C,F} = 4.5 Hz, CH₃), 25.1 (CH₃), 108.3 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 112.4 (t, J_{C,F} = 6.6 Hz, CH), 121.6 (C_{Ar}H), 124.3 (t, ¹J_{C,F} = 290.0 Hz, CF₂Cl), 126.1 (C_{Ar}H), 129.0 (C_{Ar}H), 137.4 (t, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-CF₂Cl), 139.0 (C), 140.9 (C), 152.0 (C), 159.1 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -49.54 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3082 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1681 (w), 1595 (m), 1573 (w), 1502 (s), 1438 (m), 1412 (s), 1391 (w), 1378 (w), 1343 (s), 1305 (w), 1295 (w), 1271 (w), 1219 (s), 1162 (s), 1122 (s), 1071 (m), 1034 (m), 1009 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 309 ([M⁺], [³⁷Cl], 51), 308 (34), 307 ([M⁺], [³⁵Cl], 100), 292 (16), 272 (52), 266 (22), 257 (11), 77 (16). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₂ClF₂N₃ ([M⁺], [³⁵Cl]) 307.06823, gefunden 307.067620. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₂ClF₂N₃ (307.73): C, 58.55; H, 3.93, N, 13.66. Gefunden: C, 58.29; H, 3.96, N, 12.91.

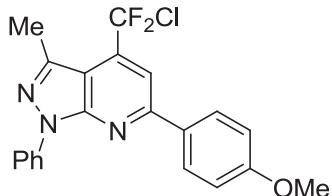
EXPERIMENTELLER TEIL

4-(Chlordifluormethyl)-6-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (28b)



Zu **27a** (346 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 4-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4,4-difluorbutan-1,3-dion (**11b**) (532 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28b** (528 mg) als gelblichen Feststoff in 65% Ausbeute. Mp: 158-159 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.79 (s, 3H, CH₃), 7.34 (t, ³J_{H,F} = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.47-7.57 (m, 4H, C_{Ar}H), 7.80 (s, 1H, C_{Ar}H), 8.08 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, C_{Ar}H), 8.27 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.5 (t, J_{C,F} = 4.4 Hz, CH₃), 109.0 (t, J_{C,F} = 6.6 Hz, CH), 109.3 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 121.5 (C_{Ar}H), 124.1 (t, ¹J_{C,F} = 290.5 Hz, CF₂Cl), 126.2 (C_{Ar}H), 127.5 (C), 128.7 (C_{Ar}H), 129.0 (C_{Ar}H), 129.2 (C_{Ar}H), 136.4 (d, J_{C,F} = 4.4 Hz, C), 138.3 (t, ²J_{C,F} = 29.2 Hz, C-CF₂Cl), 139.0 (C), 141.2 (C), 152.1 (C), 155.5 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -49.62 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2979 (w), 2937 (w), 2861 (w), 2355 (w), 2138 (w), 1592 (w), 1581 (w), 1562 (w), 1503 (s), 1489 (w), 1476 (w), 1456 (w), 1438 (w), 1418 (m), 1403 (m), 1388 (w), 1345 (s), 1312 (w), 1298 (w), 1268 (w), 1242 (s), 1176 (m), 1152 (m), 1026 (m). 1094 (w), 1084 (w), 1051 (m), 1031 (w), 1013 (w), 1002 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 407 ([M⁺], [³⁷Cl]³⁷Cl], 12), 405 ([M⁺], [³⁵Cl]³⁷Cl], 67), 404 (28), 403 ([M⁺], [³⁵Cl]³⁵Cl], 100), 402 (9), 368 (23). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₃ ([M⁺], [³⁵Cl]³⁵Cl]) 403.04491, gefunden 403.043839. Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₃ (404.24): C, 59.42; H, 3.24, N, 10.39. Gefunden: C, 58.996; H, 3.187, N, 10.144.

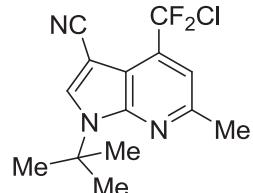
4-(Chlorodifluoromethyl)-6-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (28c)



Zu **27a** (346 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 4-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4,4-difluorbutan-1,3-dion (**11c**) (524 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28c** (477 mg) als gelblichen Feststoff in 60% Ausbeute. Mp: 158-159 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.77 (t, $J_{\text{H,F}} = 1.9$ Hz, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.01-7.04 (m, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.32 (t, $^3J_{\text{H,F}} = 7.4$ Hz, 1H, CH), 7.51-7.57 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.79 (s, 1H, C_{Ar}H), 8.10-8.13 (m, 2H, C_{Ar}H), 8.30-8.32 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.5 (t, $J_{\text{C,F}} = 4.4$ Hz, CH₃), 55.4 (OCH₃), 108.6 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C), 108.8 (t, $J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz, CH), 114.3 (C_{Ar}H), 121.4 (C_{Ar}H), 124.4 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 290.5$ Hz, CF₂Cl), 125.9 (C_{Ar}H), 128.9 (C_{Ar}H), 129.0 (C_{Ar}H), 130.5 (C), 137.9 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 29.2$ Hz, C-CF₂Cl), 139.2 (C), 141.1 (C), 152.2 (C), 156.5 (C), 161.4 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -49.55 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3107 (w), 3076 (w), 3040 (w), 3007 (w), 2938 (w), 2842 (w), 1593 (w), 1582 (w), 1568 (w), 1504 (w), 1493 (w), 1478 (w), 1458 (m), 1435 (w), 1417 (s), 1386 (w), 1347 (s), 1311 (w), 1297 (w), 1255 (w), 1236 (s), 1167 (w), 1157 (w), 1118 (m), 1084 (m), 1050 (w), 1042 (w), 1028 (m), 1002 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 401 ([M⁺], [³⁷Cl], 35), 400 (25), 399 ([M⁺], [³⁵Cl], 100), 398 (8), 364 (14). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₁H₁₆ClF₂N₃O ([M⁺], [³⁵Cl]) 399.09445, gefunden 399.094692. Elementaranalyse berechnet für C₂₁H₁₆ClF₂N₃O (399.82): C, 63.08; H, 4.03, N, 10.51. Gefunden: C, 62.60; H, 3.62, N, 9.92.

EXPERIMENTELLER TEIL

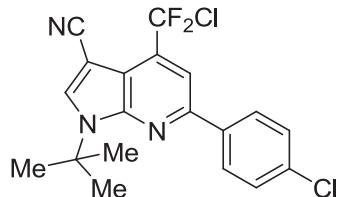
1-*t*Butyl-4-(chlordifluormethyl)-6-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (28d)



Zu **27b** (326 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (341 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28d** (412 mg) als weißen Feststoff in 67% Ausbeute. Mp: 161-162 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.82 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.69 (s, 3H, CH_3), 7.29 (s, 1H, CH), 7.95 (s, 1H, CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 24.7 (CH_3), 29.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 59.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.8 (C), 112.4 (t, $J_{\text{C},\text{F}} = 6.1$ Hz, CH), 115.4 (C≡N), 121.6 (C), 124.3 (t, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 290.5$ Hz, CF_2Cl), 135.7 (t, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 29.2$ Hz, C-CF₂Cl), 135.4 (CH), 148.0, 153.4 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -49.76 (CF₂Cl). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3141 (w), 2988 (w), 2975 (w), 2929 (w), 2225 (s), 1597 (w), 1579 (w), 1515 (m), 1483 (w), 1444 (w), 1395 (w), 1367 (w), 1356 (w), 1367 (w), 1314 (m), 1303 (w), 1217 (w), 1199 (w), 1055 (m), 1026 (s), 1036 (m), 1022 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 ([M⁺], [³⁷Cl], 12), 297 ([M⁺], [³⁵Cl], 37), 262 (10), 243 (49), 242 (22), 241 (100), 207 (21), 206 (100). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_3$ ([M+H]⁺, [³⁵Cl]) 298.0918, gefunden 298.0917. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3$ (297.73): C, 56.48; H, 4.74, N, 14.11. Gefunden: C, 55.35; H, 4.38, N, 13.81.

EXPERIMENTELLER TEIL

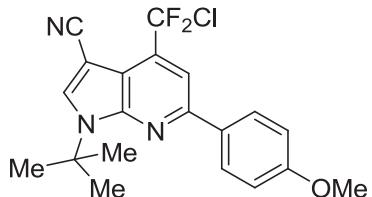
1-*t*Butyl-4-(chlordifluormethyl)-6-(4-chlorphenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (28e)



Zu **27b** (326 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 4-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4,4-difluorbutan-1,3-dion (**11b**) (532 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28e** (566 mg) als weißen Feststoff in 72% Ausbeute. Mp: 244-245 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.46-7.51 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.88 (s, 1H, CH), 8.01-8.06 (m, 3H, CH, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 29.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 59.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.4 (C), 109.4 (t, $J_{\text{C},\text{F}} = 6.6$ Hz, CH), 113.6 (t, $J_{\text{C},\text{F}} = 2.2$ Hz, C), 115.0 (C≡N), 124.2 (t, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 291.0$ Hz, CF_2Cl), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 135.7 (C), 136.6 (t, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 29.2$ Hz, C-CF₂Cl), 136.7 (C), 136.8 (CH), 148.2 (C), 150.9 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -49.90 (CF_2Cl). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3136 (w), 3094 (w), 2993 (w), 2945 (w), 2224 (s), 1756 (w), 1591 (w), 1514 (m), 1494 (m), 1471 (m), 1398 (s), 1370 (w), 1359 (w), 1320 (s), 1294 (w), 1275 (w), 1239 (m), 1203 (s), 1177 (w), 1163 (m), 1136 (s), 1116 (w), 1103 (w), 1090 (s), 1064 (m), 1038 (w), 1010 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 397 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 16), 395 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 16), 393 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 25), 339 (66), 337 (100), 303 (13) 302 (56). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3$ ([M+H]⁺, [³⁵Cl] [³⁵Cl]) 394.0684, gefunden 394.0689. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3$ (394.25): C, 57.88; H, 3.83, N, 10.66. Gefunden: C, 57.900; H, 3.420, N, 9.980.

EXPERIMENTELLER TEIL

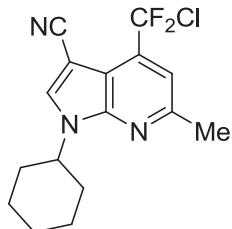
1-*t*Butyl-4-(chlordifluormethyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (28f)



Zu **27b** (326 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 4-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4,4-difluorbutan-1,3-dion (**11c**) (525 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28f** (642 mg) als weißen Feststoff in 82% Ausbeute. Mp: 178-179 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.01-7.06 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.85 (s, 1H, CH), 8.00 (s, 1H, CH), 8.03-8.08 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 29.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.4 (OCH_3), 59.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.2 (C), 109.0 (t, $J_{\text{C},\text{F}} = 6.1$ Hz, CH), 112.8 (t, $J_{\text{C},\text{F}} = 2.2$ Hz, C), 114.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 115.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 124.4 (t, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 290.5$ Hz, CF_2Cl), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.9 (C), 136.0 (CH), 136.4 (t, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 29.0$ Hz, C- CF_2Cl), 143.3 (C), 151.9 (C), 160.9 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -49.83 (CF_2Cl). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3140 (w), 3089 (w), 2986 (w), 2931 (w), 2836 (w), 2632 (w), 2271 (w), 2225 (s), 1750 (w), 1643 (w), 1606 (w), 1592 (m), 1575 (w), 1515 (s), 1465 (w), 1450 (w), 1440 (w), 1396 (s), 1365 (s), 1320 (s), 1297 (s), 1240 (w), 1204 (m), 1172 (m), 1061 (w), 1134 (s), 1117 (w), 1068 (w), 1033 (s), 1015 (w), 1007 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 391 ([M $^+$], [^{37}Cl], 11), 390 (8), 389 ([M $^+$], [^{35}Cl], 32), 335 (35), 334 (19), 333 (100). 298 (29). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$ ([M $^+$], [^{35}Cl]) 389.11010, gefunden 389.110212.

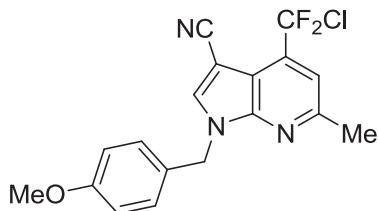
EXPERIMENTELLER TEIL

4-(Chlordifluormethyl)-1-cyclohexyl-6-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitrile (28g)



Zu **27c** (379 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (341 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28g** (562 mg) als braunen Feststoff in 87% Ausbeute. Mp: 173-174 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.24-2.15 (m, 10H, CH₂), 2.70 (s, 3H, CH₃), 4.81-4.90 (m, 1H, CHCH₂), 7.31 (s, 1H, CH), 7.90 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.5 (CH₃), 25.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 33.4 (CH₂), 54.2 (CH), 83.9 (C), 111.0 (t, $J_{C,F}$ = 2.2 Hz, C), 113.2 (t, $J_{C,F}$ = 6.0 Hz, CH), 115.2 (C≡N), 124.3 (t, $^1J_{C,F}$ = 290.7 Hz, CF₂Cl), 134.6 (CH), 135.9 (t, $^2J_{C,F}$ = 29.3 Hz, C-CF₂Cl), 147.3 (C), 154.5 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -49.78 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3126 (w), 2934 (m), 2857 (w), 2225 (s), 1693 (w), 1598 (w), 1581 (w), 1581 (w), 1537 (w), 1520 (s), 1494 (w), 1464 (w), 1451 (w), 1416 (w), 1394 (w), 1361 (w), 1348 (w), 1332 (m), 1306 (w), 1291 (m), 1272 (w), 1250 (w), 1223 (m), 1210 (w), 1191 (w), 1172 (w), 1146 (w), 1123 (s), 1028 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 325 ([M⁺], [³⁷Cl], 9), 323 ([M⁺], [³⁵Cl], 28), 288 (17), 243 (35), 242 (19), 241 (100), 206 (57). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₆H₁₆ClF₂N₃Na ([M+Na]⁺, [³⁵Cl]) 346.0893, gefunden 346.089.

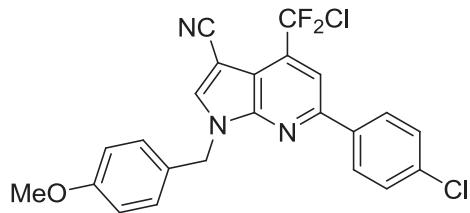
4-(Chlordifluormethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (28h)



Zu **27d** (454 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (341 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28h** (616 mg) als braunen Feststoff in 85% Ausbeute. Mp: 104-106 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 2.73 (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.44 (s, 2H, CH_2), 6.87-6.90 (m, 3J = 8.7 Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.23-7.26 (m, 3J = 8.7 Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.34 (s, 1H, CH), 7.73 (s, 1H, CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 24.5 (CH_3), 48.4 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 84.4 (C), 110.9 (t, $J_{\text{C},\text{F}}$ = 2.2 Hz, C), 113.3 (t, $J_{\text{C},\text{F}}$ = 5.5 Hz, CH), 114.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 114.9 (C≡N), 124.2 (t, $^1J_{\text{C},\text{F}}$ = 290.5 Hz, CF_2Cl), 127.2 (C), 129.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 136.1 (t, $^2J_{\text{C},\text{F}}$ = 29.2 Hz, C- CF_2Cl), 136.7 (CH), 147.7 (C), 155.0 (C), 159.8 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -49.76 (CF_2Cl). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3099 (w), 3034 (w), 3001 (w), 2935 (w), 2838 (w), 2226 (s), 1753 (w), 1710 (m), 1612 (w), 1601 (w), 1578 (w), 1524 (w), 1513 (s), 1463 (w), 1441 (w), 1415 (m), 1385 (m), 1350 (m), 1328 (w), 1298 (m), 1245 (s), 1217 (m), 1175 (m), 1122 (br, m), 1031 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 363 ([M $^+$], [^{37}Cl], 6), 361 ([M $^+$] [^{35}Cl], 17), 122 (9), 121 (100), 78 (6), 77 (5). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{NaO}$ ([M+Na] $^+$, [^{35}Cl]) 384.0686, gefunden 384.0680.

EXPERIMENTELLER TEIL

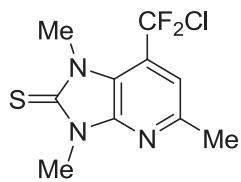
4-(Chlordifluormethyl)-6-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]-pyridin-3-carbonitril (28i)



Zu **27d** (454 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) 4-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4,4-difluorbutan-1,3-dion (**11b**) (532 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28i** (642 mg) als gelblichen Feststoff in 70% Ausbeute. Mp: 218-219 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.53 (s, 2H, CH₂), 6.88-6.93 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.28-7.31 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.47-7.52 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.85 (s, 1H, CH), 7.90 (s, 1H, CH), 8.06-8.10 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 48.8 (CH₂), 55.3 (CH₃), 84.9 (C), 111.2 (t, J_{C,F} = 6.1 Hz, CH), 112.3 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 114.5 (C≡N), 114.6 (C_{Ar}H), 124.1 (t, ¹J_{C,F} = 291.0 Hz, CF₂Cl), 127.0 (C), 128.3 (C_{Ar}H), 129.2 (C_{Ar}H), 129.8 (C_{Ar}H), 136.0 (C), 136.4 (C), 137.0 (t, ²J_{C,F} = 29.2 Hz, C-CF₂Cl), 138.0 (CH), 147.9 (C), 152.2 (C), 159.9 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -49.93 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3091 (w), 3047 (w), 3004 (w), 2961 (w), 2936 (w), 2906 (w), 2837 (w), 2226 (s), 1682 (w), 1612 (w), 1588 (w), 1516 (m), 1496 (w), 1477 (w), 1467 (w), 1456 (w), 1440 (w), 1425 (w), 1413 (w), 1406 (w), 1382 (m), 1347 (w), 1336 (w), 1317 (w), 1306 (w), 1295 (w), 1280 (w), 1234 (m), 1208 (w), 1177 (m), 1159 (m), 1142 (m), 1129 (w), 1118 (w), 1105 (w), 1095 (m), 1072 (w), 1025 (s), 1010 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 461 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 1), 459 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 6), 458 (2), 457 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 9), 122 (10), 121 (100), 78 (8), 77 (5). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₂₃H₁₅Cl₂F₂N₃NaO ([M+Na]⁺, [³⁵Cl] [³⁵Cl]]) 480.0452, gefunden 480.0451. Elementaranalyse berechnet für C₂₃H₁₅Cl₂F₂N₃O (458.29): C, 60.28; H, 3.30, N, 9.17. Gefunden: C, 59.896; H, 3.254, N, 8.86.

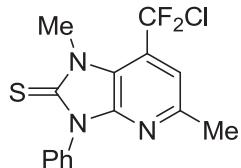
EXPERIMENTELLER TEIL

7-(Chlordifluormethyl)-1,3,5-trimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-thion (28j)



Zu **27e** (286 mg, 2.0 mmol) in Acetonitril (10 mL) wird 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (341 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28j** (555 mg) als gelben Feststoff in 59% Ausbeute. Mp: 90-92 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.62$ (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3), 4.05 (t, $J_{\text{H,F}} = 2.4$ Hz, 3H, CH_3), 7.17 (s, 1H, CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 23.9$ (CH_3), 30.8 (CH_3), 34.6 (t, $J_{\text{C,F}} = 6.1$ Hz, CH_3), 112.4 (t, $J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz, CH), 118.9 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C), 123.5 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 289.4$ Hz, CF_2Cl), 124.9 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 29.0$ Hz, C- CF_2Cl), 146.7 (C), 152.3 (C), 172.9 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -49.71$ (CF_2Cl). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3043$ (w), 3010 (w), 2958 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1825 (w), 1718 (w), 1610 (s), 1588 (w), 1472 (s), 1435 (s), 1409 (s), 1389 (s), 1359 (s), 1325 (w), 1312 (w), 1283 (w), 1225 (s), 1211 (w), 1172 (m), 1117 (s), 1082 (s), 1027 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 ([M $^+$], [^{37}Cl], 37), 278 (18), 277 ([M $^+$], [^{35}Cl], 100), 244 (23), 242 (34), 222 (9). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{S}$ ([M+H] $^+$, [^{35}Cl]) 278.0325, gefunden 278.0325.

7-(Chlordifluormethyl)-1,5-dimethyl-3-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-thion (28k)

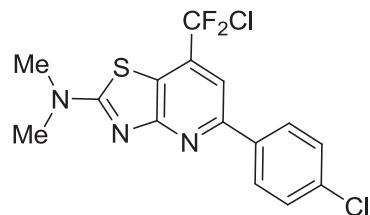


Zu **27f** (410 mg, 2.0 mmol) in Acetonitril (20 mL) wird 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (341 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28k** (508 mg) als gelben Feststoff in 75% Ausbeute. Mp: 173-174 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 2.53 (s, 3H, CH_3), 4.14 (t, $J_{\text{H,F}} = 2.3$ Hz, 3H, CH_3), 7.22 (s, 1H, CH), 7.48-7.61 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 23.9 (CH_3), 34.9 (t, $^3J_{\text{C,F}} = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 113.1 (t, $J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz, CH), 119.0 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C), 123.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 124.5 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 290.0$ Hz, CF_2Cl), 125.1 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 29.2$ Hz, C- CF_2Cl), 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 134.7 (C), 147.2 (C), 152.9 (C), 173.4 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -45.50 (CF_2Cl). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3047 (w), 2962 (w), 1811 (w), 1722 (w), 1607 (w), 1504 (s), 1442 (m), 1425 (m), 1387 (s), 1377 (w), 1355 (m), 1325 (s), 1294 (w), 1283 (w), 1219 (s), 1167 (w), 1147 (w), 1103 (m), 1073 (m), 1042 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 ([M $^+$], [^{37}Cl], 31), 340 (83), 339 ([M $^+$], [^{35}Cl], 83), 338 (100), 304 (18), 302 (11), 288 (9). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{S}$ ([M $^+$], [^{35}Cl]) 339.04030, gefunden 339.039725. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{S}$ (339.79): C, 53.02; H, 3.56, N, 12.37. Gefunden: C, 53.277; H, 3.693, N, 12.150.

.

EXPERIMENTELLER TEIL

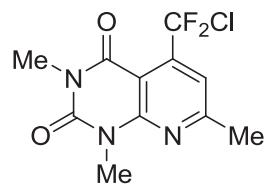
7-(Chlordifluormethyl)-5-(4-chlorphenyl)-N,N-dimethylthiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (28l)



Zu **27g** (360 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wird 4-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4,4-difluorbutan-1,3-dion (**11b**) (532 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Heptan/EtOAc = 20:1) gereinigt und ergibt **28l** (412 mg) als braunen Feststoff in 55% Ausbeute. Mp: 194-196 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.31 (s, 6H, CH₃), 7.14 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.55 (s, 1H, CH), 8.06 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 40.3 (CH₃), 107.5 (t, ¹J_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 118.8 (C), 124.7 (t, ¹J_{C,F} = 290.5 Hz, CF₂Cl), 128.4 (C_{Ar}H), 128.8 (C_{Ar}H), 131.5 (C), 136.7 (C), 137.7 (t, ²J_{C,F} = 29.2 Hz, C-CF₂Cl), 154.4 (C), 166.6 (C), 171.1 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -52.58 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2928 (w), 1681 (m), 1600 (s), 1539 (s), 1492 (s), 1414 (w), 1394 (w), 1365 (w), 1349 (w), 1272 (w), 1248 (w), 1229 (m), 1167 (w), 1130 (m), 1105 (w), 1088 (s), 1043 (w), 1012 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 377 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 14), 375 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 72), 373 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 97), 360 (31), 358 (44), 348 (14), 346 (72), 344 (100), 323 (15). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₅H₁₁Cl₂F₂N₃NaS ([M+Na]⁺, [³⁵Cl] [³⁵Cl]) 395.9911, gefunden 395.9911. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₁Cl₂F₂N₃S (374.24): C, 48.14; H, 2.96. Gefunden: C, 48.283; H, 2.951.

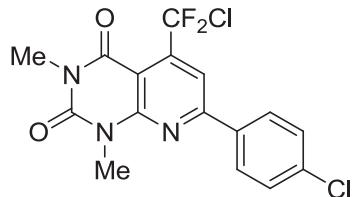
EXPERIMENTELLER TEIL

5-(Chlordifluormethyl)-1,3,7-trimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**28o**)



Zu **27j** (326 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (20 mL) wird 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (341 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28o** (502 mg) als gelben Feststoff in 87% Ausbeute. Mp: 126-128 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.67 (s, 3H, CH₃), 3.46 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, CH₃), 7.30 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 25.4 (CH₃), 28.7 (CH₃), 30.5 (CH₃), 103.5 (t, ³J_{C,F} = 1.7 Hz, C), 114.9 (t, ¹J_{C,F} = 9.0 Hz, CH), 123.3 (t, ¹J_{C,F} = 290.5 Hz, CF₂Cl), 145.0 (t, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-CF₂Cl), 150.9 (C), 152.4 (C), 158.3 (C), 161.2 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -50.19 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3393 (w), 3360 (w), 3230 (w), 3084 (w), 2997 (w), 2954 (w), 2917 (w), 2851 (w), 1711 (s), 1661 (br, s), 1592 (w), 1567 (m), 1503 (w), 1454 (w), 1417 (m), 1381 (w), 1368 (w), 13432 (m), 1286 (m), 1263 (m), 1235 (w), 1213 (m), 1179 (m), 1118 (s), 1093 (w), 1065 (w), 1031 (w), 1001 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 291 ([M⁺], [³⁷Cl], 28), 289 ([M⁺], [³⁵Cl], 86), 269 (18), 254 (45), 204 (25), 179 (33), 177 (100), 169 (13), 142 (12). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₁H₁₁ClF₂N₃O₂ ([M+H]⁺, [³⁷Cl]) 292.0476, gefunden 292.0476.

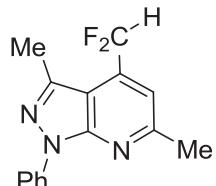
5-(Chlordifluormethyl)-1,3-dimethyl-7-(4-chlorophenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (28p)



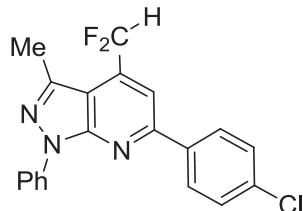
Zu **27j** (465 mg, 2.0 mmol) in Essigsäure (20 mL) wird 4-Chlor-1-(4-chlorophenyl)-4,4-difluorbutan-1,3-dion (**11b**) (532 mg, 2.0 mmol) zugegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt aus und ergibt **28p** (875 mg) als weißen Feststoff in 75% Ausbeute. Mp: 293 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.51 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3), 7.49-7.54 (m, 3J = 8.9 Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.86 (s, 1H, CH), 8.06-8.11 (m, 3J = 8.9 Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 28.9 (CH_3), 30.7 (CH_3), 104.5 (t, $^3J_{\text{C},\text{F}}$ = 2.2 Hz, C), 111.3 (t, $J_{\text{C},\text{F}}$ = 9.4 Hz, CH), 123.3 (t, $^1J_{\text{C},\text{F}}$ = 290.5 Hz, CF_2Cl), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 134.9 (C), 138.1 (C), 146.2 (t, $^2J_{\text{C},\text{F}}$ = 28.6 Hz, C- CF_2Cl), 150.9 (C), 152.7 (C), 158.0 (C), 160.1 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -50.19 (CF_2Cl). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3092 (w), 3065 (w), 3042 (w), 2953 (w), 1716 (m), 1663 (br, s), 1579 (m), 1556 (m), 1516 (w), 1503 (w), 1384 (w), 1452 (w), 1417 (w), 1404 (w), 1387 (w), 1367 (w), 1349 (w), 1306 (w), 1289 (w), 1282 (w), 1254 (w), 1199 (m), 1119 (s), 1085 (w), 1072 (w), 1009 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 389 ([M $^+$], [^{37}Cl] [^{37}Cl], 13), 387 ([M $^+$], [^{37}Cl] [^{35}Cl], 67), 385 ([M $^+$], [^{35}Cl] [^{35}Cl], 100), 365 (15), 350 (50), 300 (24), 275 (39), 273 (60). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ([M $^+$], [^{35}Cl] [^{35}Cl]) 385.01909, gefunden 385.019348.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 (AAV 10) zur Radikalreaktion mit Stannen

Zu einer Lösung von den chlordifluorierten Heterocyclen **28** (1.0 Äquivalente) in Benzen (10 mL/mmol) wird unter Argonatmosphäre das Stannan **14a,b** (2.5 Äquivalente) hinzugegeben. Im Anschluss wird dem Reaktionsgemisch der Kettenstarter AiBN (0.12 Äquivalente) zugefügt und unter Rückfluss für 16^oh erhitzt. Es wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1). Es schließt sich eine préparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan) an.

4-(Difluormethyl)-3,6-dimethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]-pyridin (29a)

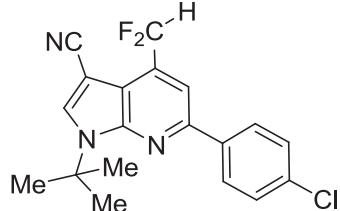
Zu **28a** (153 mg, 0.5 mmol) in Benzen (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine préparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29a** (98 mg) als weißen Feststoff in 68% Ausbeute. Mp: 75-76 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.63 (t, *J*_{H,F} = 1.1 Hz, 3H, CH₃), 2.66 (s, 3H, CH₃), 6.89 (t, ²*J*_{H,F} = 55.0 Hz, 1H, CF₂H), 7.09 (s, 1H, CH), 7.19-7.24 (m, 1H, C_{Ar}H), 7.40-7.45 (m, 2H, C_{Ar}H), 8.15-8.18 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.9 (t, *J*_{C,F} = 3.3 Hz, CH₃), 25.1 (CH₃), 110.4 (t, *J*_{C,F} = 3.3 Hz, C), 112.9 (t, ¹*J*_{C,F} = 240.0 Hz, CF₂H), 114.2 (t, *J*_{C,F} = 7.7 Hz, CH), 121.3 (C_{Ar}H), 125.8 (C_{Ar}H), 129.0 (C_{Ar}H), 135.8 (t, ²*J*_{C,F} = 23.7 Hz, C-CF₂H), 139.2 (C), 141.1 (C), 151.7 (C), 159.2 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -111.78 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3088 (w), 3065 (w), 2959 (w), 2920 (w), 2857 (w), 1589 (w), 1504 (s), 1482 (w), 1458 (w), 1444 (w), 1415 (m), 1398 (w), 1375 (w), 1347 (w), 1331 (w), 1302 (w), 1271 (w), 1199 (w), 1141 (w), 1127 (w), 1080 (s), 1043 (w), 1028 (w), 1009 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 273 ([M⁺], 100), 272 (29), 258 (23), 232 (15), 77 (15). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₅H₁₄F₂N₃ [(M+H)⁺] 274.115, gefunden 274.1153. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₃F₂N₃ (273.28): C, 65.93; H, 4.79, N, 15.38. Gefunden: C, 66.062; H, 4.832, N, 14.783.

6-(4-Chlorphenyl)-4-(difluormethyl)-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (29b)

Zu **28b** (202 mg, 0.5 mmol) in Benzen (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29b** (160 mg) als weißen Feststoff in 87% Ausbeute. Mp: 152-154 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.73 (s, 3H, CH₃), 7.04 (t, ²J_{H,F} = 55.0 Hz, 1H, CF₂H), 7.32 (t, ²J_{H,F} = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.45-7.56 (m, 4H, C_{Ar}H), 7.71 (s, 1H, C_{Ar}H), 8.04-8.08 (m, 2H, C_{Ar}H), 8.28-8.31 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.9 (t, ²J_{C,F} = 3.0 Hz, CH₃), 110.7 (t, ²J_{C,F} = 8.0 Hz, CH), 111.5 (t, ²J_{C,F} = 3.3 Hz, C), 112.8 (t, ¹J_{C,F} = 240.0 Hz, CF₂), 121.1 (C_{Ar}H), 125.9 (C_{Ar}H), 128.7 (C_{Ar}H), 129.0 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 136.2 (C), 136.7 (C), 137.7 (t, ²J_{C,F} = 24.0 Hz, C-CF₂), 139.2 (C), 141.3 (C), 151.7 (C), 155.6 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -112.03 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3107 (w), 3084 (w), 3063 (w), 2960 (w), 2921 (w), 2856 (w), 1593 (w), 1584 (w), 1569 (w), 1505 (s), 1490 (w), 1477 (m), 1459 (w), 1438 (w), 1417 (m), 1404 (w), 1393 (w), 1369 (w), 1359 (w), 1346 (m), 1331 (w), 1311 (w), 1295 (w), 1269 (m), 1223 (s), 1184 (w), 1174 (w), 1150 (s), 1129 (s), 1110 (w), 1093 (s), 1043 (w), 1032 (w), 1007 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 371 ([M⁺], [³⁷Cl], 34), 370 (28), 369 ([M⁺], [³⁵Cl], 100), 368 (18), 354 (15), 328 (10). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₂₀H₁₅ClF₂N₃ ([M+H]⁺, [³⁵Cl]) 370.0917, gefunden 370.0924. Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₁₄ClF₂N₃ (369.80): C, 64.96; H, 3.82, N, 11.36. Gefunden: C, 64.825; H, 3.939, N, 11.033.

EXPERIMENTELLER TEIL

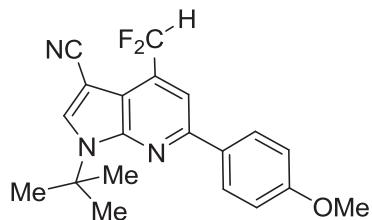
**1-tButyl-6-(4-chlorophenyl)-4-(difluormethyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril
(29e)**



Zu **28e** (197 mg, 0.58 mmol) in Benzene (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AIBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29e** (91 mg) als weißen Feststoff in 51% Ausbeute. Mp: 210-211 °C.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.29 (t, ²J_{H,F} = 54.8 Hz, 1H, CF₂H), 7.46-7.49 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.87 (s, 1H, CH), 7.98 (s, 1H, CH), 8.03-8.05 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 29.2 (C(CH₃)₃), 59.2 (C(CH₃)₃), 82.2 (C-C≡N), 110.6 (t, ¹J_{C,F} = 7.0 Hz, CH), 111.6 (t, ¹J_{C,F} = 240.4 Hz, CF₂), 115.5 (C≡N), 116.2 (t, ¹J_{C,F} = 4.4 Hz, C), 127.0 (C), 128.2 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 135.2 (t, ²J_{C,F} = 23.7 Hz, C-CF₂), 135.5 (CH), 137.1 (C), 147.7 (C), 151.2 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -113.92 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3139 (w), 3103 (w), 2980 (w), 2955 (w), 2918 (m), 2871 (w), 2849 (w), 2224 (s), 1976 (w), 1905 (w), 1748 (w), 1705 (w), 1653 (w), 1642 (w), 1593 (m), 1547 (w), 1517 (s), 1494 (w), 1470 (s), 1415 (w), 1401 (w), 1392 (w), 1370 (m), 1318 (s), 1292 (w), 1232 (w), 1202 (br, s), 1178 (w), 1141 (w), 1129 (w), 1118 (s), 1105 (w), 1088 (m), 1063 (w), 1044 (w), 1027 (s), 1010 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 361 ([M⁺], [³⁷Cl], 6), 359 ([M⁺], [³⁵Cl], 18), 305 (34), 304 (20), 303 (100), 248 (4). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₉H₁₇ClF₂N₃ ([M+H]⁺) 360.1074, gefunden 360.1075.

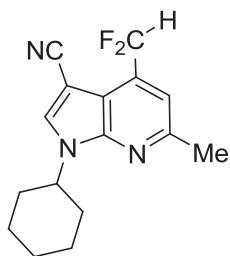
EXPERIMENTELLER TEIL

1-*t*Butyl-4-(difluormethyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (29f)



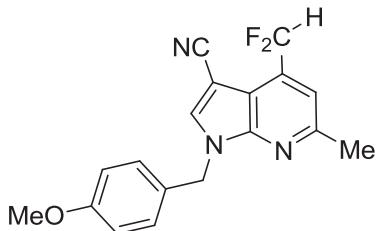
Zu **28f** (46 mg, 0.20 mmol) in Benzen (5 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (146 mg, 0.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AIBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt.

Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine préparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29f** (45 mg) als gelben Feststoff in 84% Ausbeute. Mp: 180-182 °C.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.00-7.05 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.26 (t, ²J_{H,F} = 55.0 Hz, 1H, CF₂H), 7.84 (s, 1H, CH), 7.93 (s, 1H, CH), 8.04-8.08 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 29.2 (C(CH₃)₃), 55.4 (OCH₃), 59.0 (C(CH₃)₃), 81.9 (C-C≡N), 110.2 (t, J_{C,F} = 6.6 Hz, CH), 111.8 (t, ¹J_{C,F} = 240.4 Hz, CF₂), 114.3 (C_{Ar}H), 115.2 (t, J_{C,F} = 4.4 Hz, C), 115.7 (C≡N), 128.2 (C_{Ar}H), 131.2 (C), 134.8 (t, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, C-CF₂), 134.8 (CH), 147.7 (C), 152.2 (C), 160.8 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -113.81 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3137 (w), 2978 (w), 2961 (w), 2934 (w), 2840 (w), 2220 (s), 1595 (m), 1579 (w), 1515 (s), 1472 (m), 1456 (w), 1417 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1320 (s), 1305 (w), 1297 (m), 1246 (s), 1210 (w), 1198 (w), 1176 (s), 1135 (w), 1121 (w), 1110 (w), 1066 (w), 1024 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 355 ([M⁺], 31), 300 (18), 299 (100), 284 (10), 256 (12). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₂₀H₁₉F₂N₃NaO ([M⁺Na]⁺) 378.1388, gefunden 378.1389.

1-Cyclohexyl-4-(difluormethyl)-6-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (29g)

Zu **28g** (162 mg, 0.50 mmol) in Benzen (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29g** (106 mg) als weißen Feststoff in 73% Ausbeute. Mp: 157-158 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.23-2.14 (m, 10H, CH₂), 2.68 (s, 3H, CH₃), 4.79-4.90 (m, 1H, CH), 7.18 (t, $^2J_{H,F}$ = 54.8 Hz, 1H, CF₂H), 7.29 (s, 1H, CH), 7.84 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.6 (CH₃), 25.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 33.5 (CH₂), 54.1 (CH), 82.7 (C≡N), 111.8 (t, $^1J_{C,F}$ = 240.0 Hz, CF₂H), 113.5 (t, $J_{C,F}$ = 4.4 Hz, C), 114.5 (t, $J_{C,F}$ = 6.6 Hz, CH), 115.7 (C≡N), 133.3 (CH), 134.5 (t, $^2J_{C,F}$ = 23.7 Hz, C-CF₂), 146.7 (C), 154.8 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -113.70 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3123 (w), 3106 (w), 2941 (m), 2859 (w), 2217 (s), 1714 (w), 1596 (w), 1588 (w), 1523 (s), 1485 (w), 1468 (w), 1448 (w), 1416 (w), 1399 (w), 1386 (w), 1356 (m), 1324 (s), 1288 (s), 1272 (w), 1250 (w), 1197 (s), 1135 (s), 1111 (s), 1036 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 289 ([M⁺], 21), 288 (5), 208 (17), 207 (100), 188 (5). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₆H₁₈F₂N₃ ([M+H]⁺) 290.1463, gefunden 290.1464.

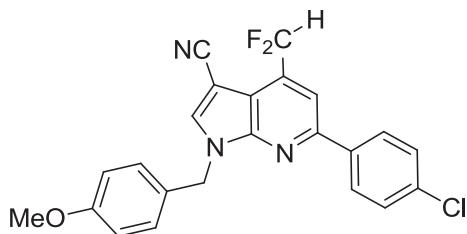
**4-(Difluormethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril
(29h)**



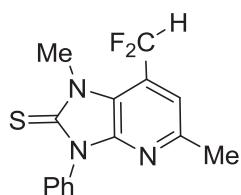
Zu **28h** (181 mg, 0.50 mmol) in Benzene (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt.

Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29h** (128 mg) als gelben Feststoff in 78% Ausbeute. Mp: 116-118 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.72 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.43 (s, 2H, CH₂), 6.85-6.90 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.18 (t, ²J_{H,F} = 54.8 Hz, 1H, CF₂H), 7.21-7.24 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.32 (s, 1H, CH), 7.65 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.6 (CH₃), 48.2 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 83.3 (C-C≡N), 111.7 (t, ¹J_{C,F} = 240.0 Hz, CF₂H), 113.4 (t, ¹J_{C,F} = 4.4 Hz, C), 114.4 (C_{Ar}H), 114.6 (t, ¹J_{C,F} = 6.6 Hz, CH), 115.4 (C≡N), 127.4 (C), 129.7 (C_{Ar}H), 134.7 (t, ²J_{C,F} = 24.0 Hz, C-CF₂), 135.6 (CH), 147.1 (C), 155.3 (C), 159.7 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -113.66 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3131 (w), 3115 (w), 3067 (w), 3031 (w), 3006 (w), 2967 (w), 2929 (w), 2835 (w), 2229 (s), 1711 (w), 1610 (w), 1584 (w), 1528 (m), 1509 (s), 1454 (w), 1439 (s), 1415 (s), 1381 (s), 1358 (w), 1324 (s), 1304 (w), 1291 (s), 1242 (s), 1196 (w), 1171 (w), 1161 (w), 1118 (w), 1107 (w), 1032 (s), 1005 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 327 ([M⁺], 27), 122 (9), 123 (100), 91 (5), 78 (6), 77 (6). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₈H₁₆F₂N₃O ([M+H]⁺) 328.1256, gefunden 328.1255. Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₁₅F₂N₃O (327.33): C, 66.05; H, 4.62, N, 12.84. Gefunden: C, 65.731; H, 4.638, N, 12.426.

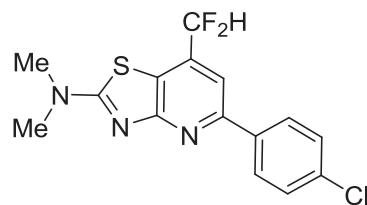
6-(4-Chlorphenyl)-4-(difluormethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (29i)



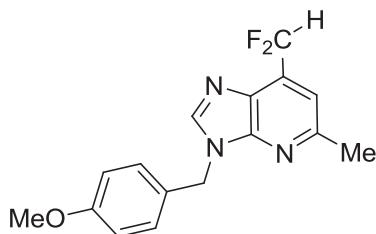
Zu **28i** (229 mg, 0.50 mmol) in Benzen (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AIBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29i** (123 mg) als gelben Feststoff in 58% Ausbeute. Mp: 184-185 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.51 (s, 2H, CH₂), 6.87-6.90 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.26 (t, ²J_{H,F} = 54.7 Hz, 1H, CF₂H), 7.26-7.29 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.46-7.49 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.77 (s, 1H, CH), 7.89 (s, 1H, CH), 8.06-8.09 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 48.6 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 83.8 (C-C≡N), 111.4 (t, J_{C,F} = 7.2 Hz, CH), 111.6 (t, ¹J_{C,F} = 240.6 Hz, CF₂H), 114.5 (C_{Ar}H), 114.8 (t, J_{C,F} = 4.3 Hz, C), 115.0 (C≡N), 127.2 (C), 128.3 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 129.7 (C_{Ar}H), 135.5 (t, ²J_{C,F} = 23.6 Hz, C-CF₂), 135.7 (C), 136.8 (C), 136.9 (CH), 147.4 (C), 152.5 (C), 159.9 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -113.77 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3105 (w), 2955 (w), 2919 (w), 2848 (w), 2221 (s), 1611 (m), 1585 (w), 1574 (w), 1556 (w), 1520 (w), 1512 (s), 1477 (w), 1455 (w), 1445 (w), 1417 (w), 1406 (w), 1384 (m), 1354 (w), 1328 (w), 1315 (w), 1302 (w), 1292 (w), 1246 (s), 1217 (m), 1175 (s), 1150 (m), 1116 (w), 1104 (w), 1093 (s), 1078 (w), 1046 (m), 1026 (m), 1009 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 425 ([M⁺], [³⁷Cl], 6), 423 ([M⁺], [³⁵Cl], 17), 302 (2), 122 (9), 121 (100), 78 (5), 77 (5). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₂₃H₁₆ClF₂N₃NaO ([M+Na]⁺, [³⁵Cl]) 446.0842, gefunden 446.0842.

7-(Difluormethyl)-1,5-dimethyl-3-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-thion (29k)

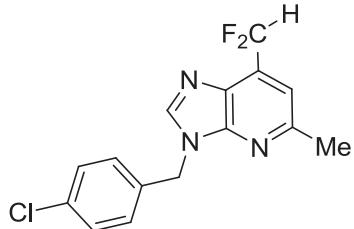
Zu **28k** (169 mg, 0.5 mmol) in Benzene (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Röhren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29k** (93 mg) als weißen Feststoff in 60% Ausbeute. Mp: 199-200 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.52 (s, 3H, CH₃), 4.06 (t, $J_{\text{H,F}} = 1.7$ Hz, 3H, CH₃), 6.93 (t, $^2J = 54.4$ Hz, 1H, CF₂H), 7.11 (s, 1H, CH), 7.48-7.61 (m, 5H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 23.9 (CH₃), 34.0 (t, $J_{\text{C,F}} = 4.4$ Hz, CH₃), 112.9 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 240.0$ Hz, CF₂H), 115.7 (t, $J_{\text{C,F}} = 7.7$ Hz, CH), 120.7 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.8$ Hz, C), 122.8 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 24.0$ Hz, C-CF₂), 128.4 (C_{Ar}H), 129.2 (C_{Ar}H), 129.2 (C_{Ar}H), 134.8 (C), 146.6 (C), 153.0 (C), 172.8 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -106.07 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3109 (w), 3053 (w), 3015 (w), 2953 (w), 2918 (w), 1621 (w), 1589 (w), 1504 (s), 1470 (w), 1438 (w), 1425 (m), 1405 (m), 1385 (m), 1357 (s), 1325 (s), 1295 (m), 1277 (w), 1230 (s), 1197 (s), 1158 (w), 1134 (s), 1004 (w), 1082 (s), 1038 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 305 ([M⁺], 80), 304 (100), 290 (7), 289 (10), 77 (4). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₅H₁₄F₂SN₃ ([M+H]⁺) 306.0871, gefunden 306.0871. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₃F₂N₃S (305.35): C, 59.00; H, 4.29, N, 13.76. Gefunden: C, 58.914; H, 4.351, N, 13.313.

5-(4-Chlorphenyl)-7-(difluormethyl)-N,N-dimethylthiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (29I)

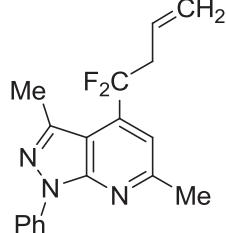
Zu **28I** (187 mg, 0.50 mmol) in Benzen (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29I** (96 mg) als gelben Feststoff in 56% Ausbeute. Mp. 186-188 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.30 (s, 6H, CH_3), 6.78 (t, $^2J_{\text{H,F}} = 55.5$ Hz, 1H, CF_2H), 7.40-7.43 (m, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.44 (s, 1H, CH), 8.04-8.08 (m, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 40.1 (CH_3), 109.3 (t, $J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz, CH), 113.1 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 242.0$ Hz, CF_2), 119.9 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 135.2 (C), 135.7 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 24.2$ Hz, C- CF_2), 137.0 (C), 154.2 (C), 166.3 (C), 171.2 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -116.17 (CF_2). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2927 (w), 2859 (w), 2792 (w), 1600 (s), 1538 (s), 1492 (m), 1415 (w), 1403 (w), 1392 (w), 1369 (w), 1348 (w), 1322 (w), 1302 (w), 1270 (w), 1246 (w), 1215 (w), 1182 (w), 1133 (w), 1110 (w), 1091 (w), 1066 (w), 1034 (w), 1011 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 ([M $^+$], [^{37}Cl], 38), 339 ([M $^+$], [^{35}Cl], 97), 326 (20), 324 (53), 312 (39), 310 (100), 297 (8). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{ClN}_3\text{O}_2$ ([M $^+$ H] $^+$, [^{35}Cl]) 340.0481, gefunden 340.0485.

7-(Difluormethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (29m**)**

Zu **28m** (159 mg, 0.50 mmol) in Benzen (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29m** (113 mg) als weißen Feststoff in 74% Ausbeute. Mp: 102-103 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.71 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.38 (s, 2H, CH₂), 6.83-6.88 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.24 (t, ²J_{H,F} = 55.0 Hz, 1H, CF₂H), 7.23-7.30 (m, 3H, CH, C_{Ar}H), 7.96 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.6 (CH₃), 46.6 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 111.4 (t, ¹J_{C,F} = 239.0 Hz, CF₂), 113.9 (t, *J*_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 114.3 (C_{Ar}H), 127.6 (C), 129.4 (C_{Ar}H), 130.2 (t, *J*_{C,F} = 5.0 Hz, C), 132.5 (t, ²J_{C,F} = 24.0 Hz, C-CF₂), 143.9 (CH), 147.4 (C), 154.4 (C), 159.6 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -116.01 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3070 (w), 3029 (w), 2967 (w), 2939 (w), 2841 (w), 1611 (w), 1596 (w), 1584 (w), 1510 (s), 1465 (w), 1442 (w), 1432 (w), 1418 (w), 1399 (w), 1385 (w), 1366 (w), 1355 (w), 1285 (s), 1241 (s), 1213 (m), 1183 (w), 1173 (w), 1161 (w), 1096 (m), 1028 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 303 ([M⁺], 50), 302 (11), 122 (9), 121 (100), 91 (4), 78 (8). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₆H₁₆F₂N₃O ([M+H]⁺) 304.1251, gefunden 304.1256. Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₅F₂N₃O (303.31): C, 63.36; H, 4.98, N, 13.85. Gefunden: C, 63.439; H, 5.212, N, 13.501.

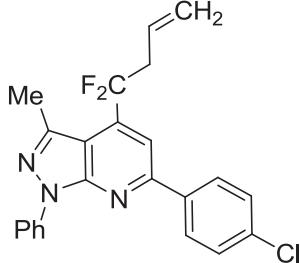
3-(4-Chlorbenzyl)-7-(difluormethyl)-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (29n)

Zu **29n** (171 mg, 0.50 mmol) in Benzene (10 mL) wird Tributylstannan (**14a**) (364 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **29n** (138 mg) als weißen Feststoff in 90% Ausbeute. Mp: 92-93 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.70 (s, 3H, CH₃), 5.43 (s, 2H, CH₂), 7.21-7.32 (m, 5H, CH, C_{Ar}H), 7.24 (t, ²J_{H,F} = 55.0 Hz, 1H, CF₂H), 7.99 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.6 (CH₃), 46.4 (CH₂), 111.4 (t, ¹J_{C,F} = 239.0 Hz, CF₂H), 114.1 (t, J_{C,F} = 5.5 Hz, CH), 114.6 (C_{Ar}H), 129.2 (C_{Ar}H), 130.1 (t, J_{C,F} = 5.0 Hz, C), 132.7 (t, ²J_{C,F} = 23.7 Hz, C-CF₂), 134.2 (C), 134.3 (C), 143.8 (CH), 147.3 (C), 154.7 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -116.05 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): ̄ = 3063 (w), 2972 (w), 2926 (w), 2857 (w), 1805 (w), 1756 (w), 1593 (m), 1494 (s), 1444 (w), 1426 (w), 1413 (w), 1394 (w), 1384 (w), 1375 (w), 1367 (w), 1344 (w), 1332 (w), 1306 (w), 1286 (m), 1277 (w), 1234 (w), 1214 (s), 1197 (w), 1178 (s), 1153 (m), 1109 (w), 1089 (s), 1051 (s), 1017 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 309 ([M⁺], [³⁷Cl], 35), 308 (50), 307 ([M⁺], [³⁵Cl], 94), 306 (100), 287 (13), 256 (15), 196 (23), 127 (32), 125 (96), 89 (22). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₅H₁₂ClF₂N₃Na ([M+Na]⁺, [³⁵Cl]) 330.058, gefunden 330.0581. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₂ClF₂N₃ (307.73): C, 58.55; H, 3.93, N, 13.66. Gefunden: C, 58.667; H, 3.983, N, 13.398.

4-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-3,6-dimethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (30a)

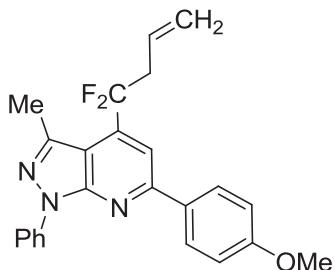
Zu **28a** (307 mg, 1.0 mmol) in Benzen (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (828 mg, 2.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AIBN (Spatelspitze, 0.12 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30a** (292 mg) als gelben Feststoff in 95% Ausbeute. Mp: 51-52 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.70 (t, $J_{\text{H,F}} = 2.5$ Hz, 3H, CH₃), 2.72 (s, 3H, CH₃), 2.96-3.10 (m, 2H, CH₂), 5.18-5.26 (m, 2H, CH₂), 5.74-5.88 (m, 1H, CH), 7.11 (s, 1H, CH), 7.26-7.31 (m, 1H, C_{Ar}H), 7.47-7.53 (m, 2H, C_{Ar}H), 8.22-8.25 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.8 (t, $J_{\text{C,F}} = 6.0$ Hz, CH₃), 25.1 (CH₃), 43.6 (t, $J_{\text{C,F}} = 27.0$ Hz, CH₂), 109.9 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.8$ Hz, C), 114.1 (t, $J_{\text{C,F}} = 7.7$ Hz, CH), 120.6 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 243.7$ Hz, CF₂), 121.3 (CH₂), 121.5 (C_{Ar}H), 125.8 (C_{Ar}H), 128.0 (t, $J_{\text{C,F}} = 5.0$ Hz, CH), 128.9 (C_{Ar}H), 139.0 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 28.5$ Hz, C-CF₂), 139.2 (C), 141.1 (C), 151.9 (C), 158.6 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -93.05(CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3065 (w), 3014 (w), 2985 (w), 2940 (w), 2921 (w), 2853 (w), 1643 (w), 1596 (s), 1584 (w), 1572 (w), 1504 (s), 1486 (w), 1456 (w), 1439 (w), 1429 (w), 1418 (m), 1383 (w), 1373 (w), 1343 (m), 1320 (w), 1306 (w), 1295 (w), 1284 (w), 1258 (s), 1201 (m), 1168 (w), 1152 (s), 1094 (s), 1068 (m), 1028 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 313 ([M⁺], 100), 273 (10), 272 (57), 77 (8). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₁₇F₂N₃ ([M⁺]) 313.13851, gefunden 313.138641. Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₁₇F₂N₃ (313.14): C, 69.00; H, 5.47, N, 13.41. Gefunden: C, 68.88; H, 5.47, N, 12.62.

6-(4-Chlorphenyl)-4-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]-pyridin (30b**)**



Zu **28b** (202 mg, 0.5 mmol) in Benzen (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AIBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30b** (147 mg) als weißen Feststoff in 72% Ausbeute. Mp: 124-126 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.74 (t, $J_{H,F}$ = 2.3 Hz, 3H, CH₃), 3.02-3.15 (m, 2H, CH₂), 5.21-5.28 (m, 2H, CH₂), 5.77-5.91 (m, 1H, CH), 7.32 (t, 3J = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.46-7.57 (m, 4H, C_{Ar}H), 7.68 (s, 1H, C_{Ar}H), 8.07-8.11 (m, 3J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 8.29-8.32 (m, 3J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.9 (t, $J_{C,F}$ = 6.0 Hz, CH₃), 43.3 (t, $J_{C,F}$ = 27.0 Hz, CH₂), 110.8 (t, $J_{C,F}$ = 8.3 Hz, CH), 110.8 (t, $J_{C,F}$ = 2.3 Hz, C), 120.7 (t, $^1J_{C,F}$ = 243.7 Hz, CF₂), 121.4 (C_{Ar}H), 121.6 (CH₂), 126.0 (C_{Ar}H), 128.2 (t, $J_{C,F}$ = 5.0 Hz, CH), 128.8 (C_{Ar}H), 129.0 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 136.1 (C), 136.9 (C), 139.2 (C), 140.3 (t, $^2J_{C,F}$ = 28.1 Hz, C-CF₂), 141.3 (C), 151.9 (C), 155.2 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -93.64 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3115 (w), 3083 (w), 3020 (w), 2969 (w), 2929 (w), 2859 (w), 1644 (w), 1592 (m), 1578 (m), 1564 (w), 1503 (s), 1489 (w), 1477 (w), 1456 (w), 1437 (w), 1412 (m), 1400 (m), 1387 (m), 1348 (m), 1324 (w), 1309 (w), 1294 (w), 1267 (w), 1249 (w), 1231 (w), 1166 (s), 1141 (w), 1129 (m), 1107 (w), 1095 (m), 1052 (s), 1021 (w), 1011 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 411 ([M⁺], [³⁷Cl], 36), 410 (29), 409 ([M⁺], [³⁵Cl], 100), 370 (12), 369 (9), 368 (35). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₂₃H₁₉ClF₂N₃ ([M+H]⁺, [³⁵Cl]) 410.123, gefunden 410.1234. Elementaranalyse berechnet für C₂₃H₁₈ClF₂N₃ (409.86): C, 67.40; H, 4.43. Gefunden: C, 67.463; H, 4.616.

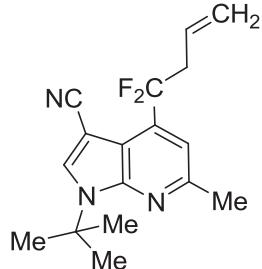
4-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-6-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]-pyridin (30c**)**



Zu **28c** (200 mg, 0.5 mmol) in Benzene (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AIBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 50:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30c** (132 mg) als weißen Feststoff in 65% Ausbeute. Mp: 94-96 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.73 (t, J_{H,F} = 2.3 Hz, 3H, CH₃), 3.02-3.15 (m, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, CH₃), 5.21-5.28 (m, 2H, CH₂), 5.76-5.91 (m, 1H, CH), 7.02-7.05 (m, ³J = 9.1 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.31 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, C_{Ar}H), 7.54 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.67 (s, 1H, CH), 8.11-8.14 (m, 2H, C_{Ar}H), 8.32-8.36 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.9 (t, J_{C,F} = 6.1 Hz, CH₃), 43.6 (t, J_{C,F} = 27.0 Hz, CH₂), 55.4 (OCH₃), 110.2 (t, J_{C,F} = 2.8 Hz, C), 110.5 (t, J_{C,F} = 8.3 Hz, CH), 114.3 (C_{Ar}H), 120.7 (t, ¹J_{C,F} = 243.7 Hz, CF₂), 121.3 (C_{Ar}H), 121.4 (CH₂), 125.7 (C_{Ar}H), 128.0 (t, J_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 128.9 (C_{Ar}H), 128.9 (C_{Ar}H), 131.0 (C), 139.4 (C), 139.9 (t, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-CF₂), 141.2 (C), 152.1 (C), 156.1 (C), 161.2 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -93.02 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3116 (w), 3081 (w), 3011 (w), 2957 (w), 2929 (w), 2840 (w), 1645 (w), 1610 (w), 1593 (w), 1584 (w), 1566 (s), 1504 (s), 1481 (m), 1456 (w), 1441 (w), 1412 (s), 1388 (m), 1348 (m), 1325 (w), 1311 (w), 1295 (w), 1247 (w), 1230 (w), 1175 (w), 1167 (w), 1142 (w), 1130 (w), 1110 (w), 1088 (w), 1053 (m), 1027 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 405 ([M⁺], 100), 364 (27), 321 (7). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₂₄H₂₂F₂N₃O [(M+H)⁺] 406.1725, gefunden 406.1732.

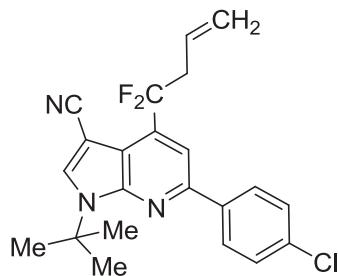
EXPERIMENTELLER TEIL

1-*t*Butyl-4-(1,1-difluorbut-3-enyl)-6-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (30d)

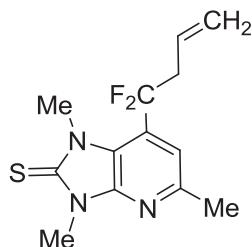


Zu **28d** (172 mg, 0.58 mmol) in Benzen (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (478 mg, 1.44 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30d** (119 mg) als gelben Feststoff in 68% Ausbeute. Mp: 80-81 °C.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.81 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.66 (s, 3H, CH₃), 3.03-3.17 (m, 2H, CH₂), 5.18-5.24 (m, 2H, CH₂), 5.72-5.86 (m, 1H, CH), 7.16 (s, 1H, CH), 7.89 (s, 1H, CH).
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.7 (CH₃), 29.0 (CH₃), 43.2 (t, ³J = 27.0 Hz, CH₂), 58.8 (C(CH₃)₃), 82.4 (C-C≡N), 113.3 (t, J_{C,F} = 3.3 Hz, C), 114.1 (t, J_{C,F} = 7.3 Hz, CH), 116.2 (C≡N), 120.7 (CH₂), 120.7 (t, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, CF₂), 128.1 (t, J_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 134.7 (CH), 137.5 (t, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-CF₂), 147.8 (C), 153.2 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -93.87 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3156 (w), 3093 (w), 2980 (w), 2924 (w), 2220 (s), 1859 (w), 1784 (w), 1679 (w), 1649 (s), 1593 (w), 1580 (w), 1522 (s), 1473 (w), 1435 (w), 1425 (m), 1399 (w), 1290 (m), 1368 (s), 1356 (w), 1350 (w), 1320 (s), 1300 (w), 1266 (s), 1245 (m), 1232 (w), 1199 (s), 1164 (w), 1150 (s), 1111 (m), 1061 (s), 1034 (m), 1014 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 303 ([M⁺], 32), 247 (58), 246 (30), 207 (19), 206 (100), 194 (23). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₇H₂₀F₃N₃ [(M+H)⁺] 304.162, gefunden 304.1617. Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₁₉F₂N₃ (303.35): C, 67.31; H, 6.31, N, 13.85. Gefunden: C, 67.309; H, 6.396, N, 13.500.

1-*t*Butyl-6-(4-chlorophenyl)-4-(1,1-difluorbut-3-enyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (30e)

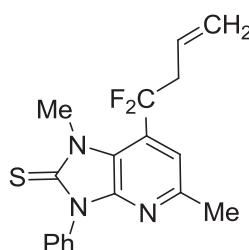


Zu **28e** (395 mg, 1.0 mmol) in Benzene (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (828 mg, 2.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.12 mmol) zugesetzt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30e** (273 mg) als weißen Feststoff in 68% Ausbeute. Mp: 190-191 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.10-3.23 (m, 2H, CH₂), 5.21-5.27 (m, 2H, CH₂), 5.76-5.90 (m, 1H, CH), 7.45-7.48 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.76 (s, 1H, CH), 8.01 (s, 1H, CH), 8.03-8.05 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 29.3 (C(CH₃)₃), 43.3 (t, ³J = 27.0 Hz, CH₂), 59.1 (C(CH₃)₃), 83.1 (C-C≡N), 111.0 (t, J_{C,F} = 7.7 Hz, CH), 114.9 (t, J_{C,F} = 3.3 Hz, C), 115.9 (C≡N), 120.8 (t, ¹J_{C,F} = 244.8 Hz, CF₂), 121.5 (CH), 128.0 (t, J_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 128.2 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 135.4 (C), 136.2 (CH), 137.2 (C), 138.5 (t, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-CF₂), 149.0 (C), 150.6 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -93.80 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3137 (w), 3086 (w), 2987 (w), 2921 (w), 2223 (s), 1747 (w), 1645 (w), 1583 (w), 1568 (w), 1518 (s), 1495 (w), 1470 (w), 1396 (s), 1366 (s), 1316 (s), 1293 (w), 1279 (w), 1268 (w), 1235 (w), 1207 (s), 1152 (w), 1124 (w), 1103 (w), 1089 (m), 1054 (w), 1040 (w), 1012 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 401 ([M⁺], [³⁷Cl], 14), 399 ([M⁺], [³⁵Cl], 42), 345 (34), 344 (28), 343 (100), 342 (21), 304 (32), 302 (87), 290 (16). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₂₂H₂₀ClF₂N₃Na ([M+Na]⁺, [³⁵Cl]) 422.1206, gefunden 422.1202. Elementaranalyse berechnet für C₂₂H₂₀ClF₂N₃ (399.86): C, 66.08; H, 5.04, N, 10.51. Gefunden: C, 65.825; H, 5.206, N, 10.321.

7-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-1,3,5-trimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-thion (30h)

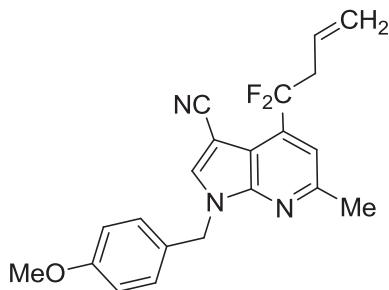
Zu **28h** (138 mg, 0.5 mmol) in Benzen (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30h** (98 mg) als weißen Feststoff in 69% Ausbeute. Mp: 100-101 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.59 (s, 3H, CH₃), 2.98-3.12 (m, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.98 (t, $J_{\text{H,F}} = 2.6$ Hz, 3H, CH₃), 5.22-5.29 (m, 2H, CH₂), 5.73-5.87 (m, 1H, CH), 7.03 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 23.9 (CH₃), 30.7 (CH₃), 34.8 (t, $J_{\text{C,F}} = 8.3$ Hz, CH₃), 43.2 (t, $J = 27.0$ Hz, CH₂), 114.6 (t, $J_{\text{C,F}} = 7.7$ Hz, CH), 120.0 (t, $J_{\text{C,F}} = 243.0$ Hz, CF₂), 120.3 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C), 121.7 (CH), 126.7 (t, $J_{\text{C,F}} = 29.0$ Hz, C-CF₂), 127.6 (t, $J_{\text{C,F}} = 5.0$ Hz, CH), 146.4 (C), 152.0 (C), 172.5 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -86.55 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3093 (w), 3051 (w), 2941 (w), 2916 (w), 1643 (m), 1615 (m), 1469 (s), 1435 (w), 1408 (br, m), 1390 (w), 1361 (s), 1322 (s), 1309 (w), 1282 (m), 1260 (w), 1223 (w), 1215 (w), 1174 (w), 1157 (m), 1108 (m), 1077 (m), 1022 (w), 1003 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 283 ([M⁺], 100), 282 (16), 268 (22), 232 (11), 220 (11), 219 (44), 218 (63), 142 (5). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₃H₁₅F₂N₃NaS ([M+Na]⁺) 306.0847, gefunden 306.0849. Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₅F₂N₃S (283.34): C, 55.11; H, 5.34, N, 14.83. Gefunden: C, 55.268; H, 5.522, N, 14.619.

**7-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-1,5-dimethyl-3-phenyl-1*H*-imidazo[4,6-*b*]pyridin-2(3*H*)-thion
(30i)**



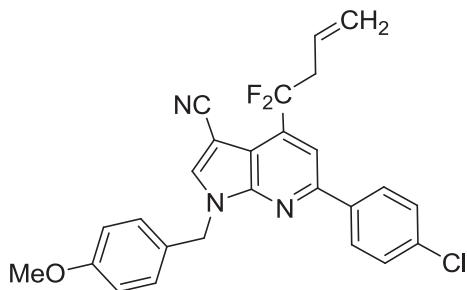
Zu **28i** (169 mg, 0.5 mmol) in Benzene (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30i** (93 mg) als weißen Feststoff in 55% Ausbeute Mp: 184-185 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.50 (s, 3H, CH₃), 3.05-3.18 (m, 2H, CH₂), 4.07 (t, $J_{\text{H,F}} = 2.6$ Hz, 3H, CH₃), 5.27-5.35 (m, 2H, CH₂), 5.79-5.92 (m, 1H, CH), 7.08 (s, 1H, CH), 7.49-7.68 (m, 5H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.0 (CH₃), 35.1 (t, $J_{\text{C,F}} = 8.3$ Hz, CH₃), 43.2 (t, $^3J = 26.4$ Hz, CH₂), 115.2 (t, $J_{\text{C,F}} = 7.7$ Hz, CH), 120.1 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 243.0$ Hz, CF₂), 120.4 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C), 121.8 (CH₂), 126.4 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 29.0$ Hz, C-CF₂), 127.6 (t, $J_{\text{C,F}} = 5.0$ Hz, CH), 128.6 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 129.2 (C_{Ar}H), 135.0 (C), 146.9 (C), 152.6 (C), 173.1 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -86.18 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3049 (w), 2956 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1713 (w), 1614 (m), 1503 (s), 1483 (w), 1470 (w), 1442 (w), 1425 (s), 1394 (s), 1381 (w), 1358 (m), 1320 (w), 1294 (w), 1286 (w), 1255 (w), 1229 (w), 1219 (w), 1171 (w), 1143 (w), 1128 (w), 1108 (w), 1075 (s), 1028 (s), 1007 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 345 ([M⁺], 100), 344 (47), 330 (18), 281 (50), 280 (67), 254 (12). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₁₇F₂N₃S ([M⁺]) 345.11058, gefunden 345.110147.

4-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (30h**)**



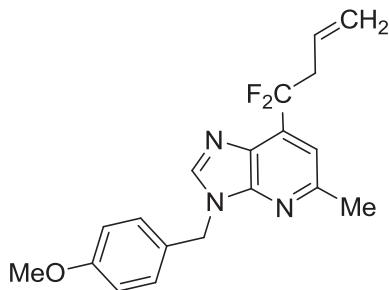
Zu **28h** (181 mg, 0.50 mmol) in Benzene (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AIBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30h** (113 mg) als gelben Feststoff in 61% Ausbeute. Mp: 86-87 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.74 (s, 3H, CH₃) 3.07-3.21 (m, 2H, CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 5.21-5.26 (m, 2H, CH₂), 5.47 (s, 2H, CH₂), 5.76-5.89 (m, 1H, CH), 6.90-6.95 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.27-7.30 (m, ³J = 8.7 Hz, 3H, C_{Ar}H), 7.71 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.5 (CH₃), 43.2 (t, ³J = 27.0 Hz, CH₂), 48.2 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 84.2 (C-C≡N), 112.1 (t, J_{C,F} = 3.3 Hz, C), 114.4 (C_{Ar}H), 114.9 (t, J_{C,F} = 7.2 Hz, CH), 115.7 (C≡N), 120.7 (t, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, CF₂), 121.3 (CH₂), 127.4 (C), 128.0 (t, J_{C,F} = 4.8 Hz, CH), 129.7 (C_{Ar}H), 136.1 (CH), 138.0 (t, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-CF₂), 147.4 (C), 154.8 (C), 159.7 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -93.80 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3097 (w), 3076 (w), 3029 (w), 2937 (w), 2844 (w), 2222 (s), 1722 (w), 1644 (w), 1614 (w), 1595 (w), 1575 (m), 1530 (m), 1511 (s), 1493 (w), 1455 (w), 1442 (m), 1416 (s), 1388 (s), 1356 (m), 1326 (m), 1295 (s), 1246 (s), 1211 (w), 1198 (w), 1182 (w), 1173 (s), 1154 (m), 1007 (s), 1025 (s), 1011 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 367 ([M⁺], 28), 122 (8), 121 (100), 91 (4), 78 (5), 77 (6). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₂₁H₂₀F₂N₃O ([M+H]⁺) 368.1569, gefunden 368.1563.

6-(4-Chlorphenyl)-4-(1,1-difluorbut-3-enyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonitril (30i)

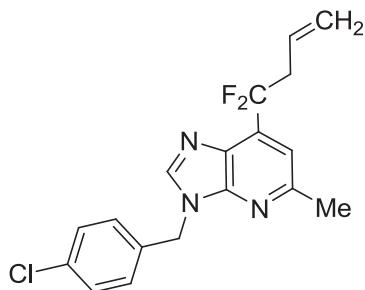


Zu **28i** (229 mg, 0.50 mmol) in Benzene (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30k** (158 mg) als weißen Feststoff in 68% Ausbeute. Mp: 158-159 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.08-3.22 (m, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.19-5.24 (m, 2H, CH₂), 5.52 (s, 2H, CH₂), 5.74-5.88 (m, 1H, CH), 6.88-6.91 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.28-7.31 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.46-7.49 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.78 (s, 1H, CH), 7.79 (s, 1H, CH), 8.07-8.09 (m, ³J = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 43.3 (t, ³J = 27.0 Hz, CH₂), 48.6 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 84.6 (C-C≡N), 111.8 (t, J_{C,F} = 7.1 Hz, CH), 113.6 (t, J_{C,F} = 2.4 Hz, C), 114.5 (C_{Ar}H), 115.4 (C≡N), 120.8 (t, ¹J_{C,F} = 244.6 Hz, CF₂), 121.6 (CH₂), 127.3 (C), 127.9 (t, J_{C,F} = 4.8 Hz, CH), 128.4 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 129.8 (C_{Ar}H), 135.6 (C), 136.9 (C), 137.4 (CH), 138.9 (t, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-CF₂), 147.7 (C), 152.0 (C). 159.9 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -113.76 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3098 (w), 3076 (w), 2952 (w), 2920 (w), 2837 (w), 2217 (s), 1739 (w), 1722 (w), 1704 (w), 1642 (w), 1611 (w), 1594 (w), 1584 (m), 1513 (s), 1478 (w), 1464 (w), 1455 (w), 1442 (w), 1415 (s), 1405 (w), 1387 (m), 1365 (w), 1347 (w), 1332 (w), 1305 (w), 1294 (w), 1275 (w), 1247 (s), 1227 (m), 1212 (w), 1172 (s), 1147 (w), 1137 (w), 1122 (w), 1112 (w), 1092 (s), 1033 (s), 1012 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 465 ([M⁺], [³⁷Cl], 6), 463 ([M⁺], [³⁵Cl], 17), 122 (8), 121 (100), 78 (4), 77 (4). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₂₆H₂₁ClF₂N₃O ([M+H]⁺, [³⁵Cl]) 464.1336, gefunden 464.1335. Elementaranalyse berechnet für C₂₆H₂₀ClF₂N₃O (463.91): C, 67.31; H, 4.35, N, 9.06. Gefunden: C, 67.389; H, 4.452, N, 8.517.

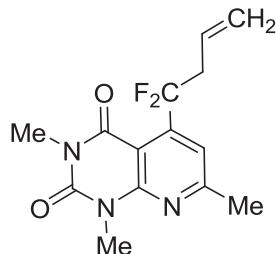
**7-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-3-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin
(30m)**



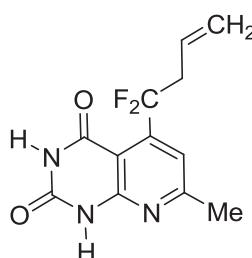
Zu **28m** (169 mg, 0.50 mmol) in Benzene (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AIBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30m** (168 mg) als gelbliches Öl in 98% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.71 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.41 (m, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.11-5.19 (m, 2H, CH₂), 5.40 (s, 2H, CH₂), 5.68-5.82 (m, 1H, CH), 6.68-6.91 (m, ³J = 8.9 Hz, 2H, C_{Ar}H), 7.27-7.31 (m, ³J = 8.9 Hz, 3H, CH, C_{Ar}H), 7.97 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.6 (CH₃), 42.3 (t, ³J = 26.0 Hz, CH₂), 46.6 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 114.3 (t, J_{C,F} = 6.1 Hz, CH), 120.5 (t, ¹J_{C,F} = 243.7 Hz, CF₂), 120.5 (C_{Ar}H), 120.6 (CH₂), 127.7 (C), 128.7 (t, J_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 129.3 (t, J_{C,F} = 4.4 Hz, C), 129.5 (C_{Ar}H), 135.4 (t, ²J_{C,F} = 27.5 Hz, C-CF₂), 143.3 (CH), 147.5 (C), 154.1 (C), 159.6 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -95.75 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3078 (w), 2954 (w), 2930 (w), 2837 (w), 1717 (w), 1675 (w), 1644 (w), 1612 (w), 1588 (m), 1513 (s), 1492 (w), 1463 (w), 1435 (w), 1396 (w), 1381 (m), 1357 (m), 1300 (w), 1284 (m), 1246 (s), 1194 (w), 1176 (w), 1156 (w), 1109 (w), 1071 (m), 1029 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 343 ([M⁺], 21), 122 (10), 121 (100), 78 (5), 77 (5). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₉H₁₉F₂N₃NaO ([M+Na]⁺) 366.1388, gefunden 366.1393.

3-(4-Chlorbenzyl)-7-(1,1-difluorbut-3-enyl)-5-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (30n)

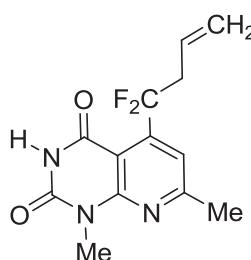
Zu **28n** (171 mg, 0.50 mmol) in Benzene (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (414 mg, 1.25 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.06 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30n** (103 mg) als farbloses Öl in 59% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.67 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.40 (m, 2H, CH₂), 5.10-5.18 (m, 2H, CH₂), 5.42 (s, 2H, CH₂), 5.67-5.81 (m, 1H, CH), 7.22-7.31 (m, 5H, CH, C_{Ar}H), 7.99 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 24.5 (CH₃), 42.2 (t, ³J = 27.9 Hz, CH₂), 46.3 (CH₂), 114.4 (t, J_{C,F} = 6.7 Hz, CH), 120.4 (t, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, CF₂), 120.5 (CH₂), 128.6 (t, J_{C,F} = 5.3 Hz, CH), 129.0 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 129.3 (t, J_{C,F} = 3.6 Hz, C), 134.2 (C), 134.3 (C), 135.5 (t, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-CF₂), 143.1 (CH), 147.4 (C), 154.3 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -95.68 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 3019 (w), 2954 (w), 2923 (w), 2854 (w), 1730 (w), 1714 (w), 1697 (w), 1681 (w), 1644 (w), 1591 (s), 1539 (w), 1491 (s), 1463 (w), 1431 (w), 1410 (w), 1396 (w), 1381 (m), 1358 (m), 1288 (s), 1233 (w), 1194 (s), 1155 (s), 1072 (w), 1029 (w), 1015 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 349 ([M⁺], [³⁷Cl], 8), 347 ([M⁺], [³⁵Cl], 32), 222 (60), 127 (31), 125 (100), 89 (18). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₈H₁₆ClF₂N₃Na ([M+Na]⁺) 370.0893, gefunden 370.089.

5-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-1,3,7-trimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (30o**)**

Zu **28o** (290 mg, 1.0 mmol) in Benzen (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (828 mg, 2.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.12 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30o** (126 mg) als weißen Feststoff in 43% Ausbeute. Mp. 88-90 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.30-3.43 (m, 2H, CH₂), 3.45 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, CH₃), 5.13-5.19 (m, 2H, CH₂), 5.69-5.83 (m, 1H, CH), 7.23 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 25.2 (CH₃), 28.7 (CH₃), 30.4 (CH₃), 41.3 (t, ³J = 24.8 Hz, CH₂), 104.7 (t, J_{C,F} = 2.2 Hz, C), 117.1 (t, J_{C,F} = 11.0 Hz, CH), 120.7 (CH₂), 121.2 (t, ¹J_{C,F} = 245.4 Hz, CF₂), 129.0 (t, J_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 147.4 (t, ²J_{C,F} = 27.5 Hz, C-CF₂), 151.0 (C), 152.1 (C), 159.5 (C=O), 164.3 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -91.50 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3366 (w), 3120 (w), 3080 (w), 2957 (w), 1713 (s), 1666 (m), 1641 (w), 1614 (w), 1593 (s), 1565 (s), 1500 (m), 1451 (w), 1416 (s), 1382 (w), 1355 (s), 1329 (w), 1284 (w), 1263 (w), 1254 (w), 1234 (w), 1196 (w), 1171 (w), 1154 (w), 1140 (w), 1078 (s), 1025 (w), 1009 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 295 ([M⁺], 24), 275 (35), 274 (32), 254 (34), 231 (21), 230 (100), 190 (26), 189 (38), 162 (49), 161 (31). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₄H₁₆F₂N₃O₂ ([M+H]⁺) 296.1205, gefunden 296.1206. Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₁₅F₂N₃O₂ (295.28): C, 56.94; H, 5.12, N, 14.23. Gefunden: C, 57.082; H, 5.411, N, 13.797.

5-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-7-methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (30q**)**

Zu **28q** (262 mg, 1.0 mmol) in Benzen (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (828 mg, 2.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.12 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30q** (78 mg) als weißen Feststoff in 29% Ausbeute. Mp. 208-209 °C. ¹H NMR ((CD₃)₂CO, 300 MHz): δ = 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.30-3.44 (m, 2H, CH₂), 5.12-5.21 (m, 2H, CH₂), 5.71-5.85 (m, 1H, CH), 7.27 (s, 1H, CH), 10.29 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH). ¹³C NMR ((CD₃)₂CO, 75 MHz): δ = 24.4 (CH₃), 41.2 (t, ³J = 24.8 Hz, CH₂), 104.4 (t, J_{C,F} = 2.8 Hz, C), 117.1 (t, J_{C,F} = 11.0 Hz, CH), 121.5 (t, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, CF₂), 120.3 (CH₂), 129.7 (t, J_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 147.2 (t, ²J_{C,F} = 27.5 Hz, C-CF₂), 149.7 (C), 154.5 (C), 160.8 (C=O), 165.7 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -92.38 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3207 (w), 3078 (w), 3023 (w), 2873 (w), 1693 (br, s), 1601 (m), 1566 (s), 1467 (w), 1440 (w), 1394 (s), 1372 (w), 1352 (m), 1316 (w), 1263 (s), 1211 (w), 1182 (w), 1157 (w), 1131 (w), 1114 (w), 1101 (w), 1084 (w), 1062 (w), 1033 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 267 ([M⁺], 26), 247 (45), 246 (64), 232 (27), 227 (26), 226 (66), 203 (70), 202 (100), 176 (70). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₂H₁₀F₂N₃O₂ ([M-H]⁻) 266.0747, gefunden 266.0753.

5-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-1,7-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (30r**)**

Zu (**28r**) (276 mg, 1.00 mmol) in Benzen (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (828 mg, 2.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.12 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt wird, folgt eine präparative Dünnschichtchromatographie (*n*-Heptan), diese ergibt **30r** (168 mg) als weißen Feststoff in 60% Ausbeute. Mp. 208-210 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.64 (s, 3H, CH₃), 3.28-3.41 (m, 2H, CH₂), 3.68 (s, 3H, CH₃), 5.14-5.20 (m, 2H, CH₂), 5.68-5.82 (m, 1H, CH), 7.25 (s, 1H, CH), 9.28 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 25.3 (CH₃), 29.7 (CH₃), 41.2 (t, ³J = 24.8 Hz, CH₂), 104.4 (t, J_{C,F} = 2.8 Hz, C), 117.1 (t, J_{C,F} = 11.0 Hz, CH), 121.5 (t, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, CF₂), 120.9 (CH₂), 128.8 (t, J_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 147.8 (t, ²J_{C,F} = 28.0 Hz, C-CF₂), 150.0 (C), 153.5 (C), 159.0 (C=O), 165.0 (C=O). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -91.75 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3171 (w), 3119 (w), 3042 (w), 2952 (w), 2924 (w), 2839 (w), 1712 (w), 1688 (m), 1651 (w), 1643 (w), 1633 (w), 1614 (w), 1594 (m), 1566 (m), 1557 (w), 1537 (w), 1504 (w), 1462 (w), 1454 (w), 1427 (w), 1413 (w), 1385 (s), 1356 (w), 1330 (w), 1267 (w), 1226 (m), 1203 (w), 1185 (w), 1162 (m), 1144 (w), 1057 (w), 1025 (w), 1010 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 281 ([M⁺], 32), 261 (30), 260 (20), 246 (23), 241 (20), 240 (47), 234 (19), 217 (27), 216 (100), 190 (40), 189 (48), 143 (24). HRMS (ESI/TOF, MS): berechnet für C₁₃H₁₄F₂N₃O₂ ([M+H]⁺) 282.1049, gefunden 282.1053.

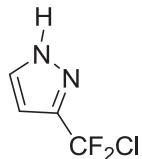
EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 3-(Chlordifluormethyl)-1*H*-pyrazole (AAV 11)

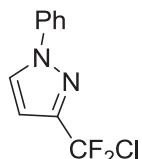
Es werden 8 mL Essigsäure vorgelegt und 1.0 Äquivalent 1-Chlor-4-ethoxy-1,1-difluorbut-3-en-2-on (**18**) bzw. 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) sowie 1.0 Äquivalent des jeweiligen Hydrazinderivates **31** hinzugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei 20 °C röhren und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird dann säulenchromatographisch aufgereinigt (Heptan/EtOAc = 10:1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 3-(Chlordifluormethyl)-1*H*-pyrazole (AAV 12)

Ein Äquivalent 1-Chlor-4-ethoxy-1,1-difluorbut-3-en-2-on (**18**) bzw. 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) wird unter Rühren zu 8 mL Ethanol gegeben. Hinzugefügt wird dann 1.0 Äquivalent des jeweiligen Hydrazinderivates **31** und das Reaktionsgemisch wird für 5 Stunden bei 78 °C erhitzt, anschließend 12 h bei 20 °C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Heptan/EtOAc = 10:1).

3-(Chlordinfluormethyl)-1*H*-pyrazol (32a)

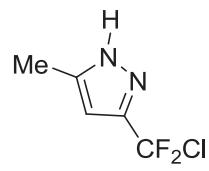
1-Chlor-4-ethoxy-1,1-difluorbut-3-en-2-on (**18**) (0.370 g, 2.0 mmol) und Hydrazin (**31a**) (0.2 mL, 2.0 mmol) werden in Essigsäure (8 mL) gemäß AAV **11** bei 20 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 5:1) gereinigt und ergibt **32a** als farblose Flüssigkeit (120 mg, 79%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.63 (d, $J_{\text{H,F}} = 2.5$ Hz, 1H, CH), 7.69-7.70 (m, 1H, CH), 11.99 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 103.5 (CH), 123.1 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 284.7$ Hz, CF₂Cl), 130.3 (CH), 147.6 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 31.6$ Hz, C-CF₂Cl). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -47.05 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3167 (m), 3065 (w), 2979 (m), 2933 (m), 2848 (w), 2774 (w), 2703 (w), 2533 (w), 2342 (w), 2141 (w), 1635 (w), 1553 (w), 1481 (w), 1372 (m), 1304 (s), 1242 (w), 1226 (m), 1117 (s), 1079 (s), 1053 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 154 ([M]⁺, [³⁷Cl], 5), 152 ([M]⁺, [³⁵Cl], 15), 118 (5), 117 (100), 40 (5), 39 (13). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₄H₃ClF₂N₂ ([M+H]⁺, [³⁵Cl]) 153.0026, gefunden 153.0025. Elementaranalyse berechnet für C₄H₃ClF₂N₂ (152.53): C, 31.50, H, 1.98, N, 18.37. Gefunden: C, 31.556, H, 1.934, N, 17.438.

3-(Chlordinfluormethyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol (32b)

Die Ausgangmaterialien (**18**) (554 mg, 3.0 mmol), **31c** (315 g, 3.0 mmol) gelöst in EtOH (24 mL) gemäß AAV **12** ergaben nach Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 10:1) **32b** als gelbliche Flüssigkeit (648 mg, 94%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.77 (d, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, CH), 7.48 (s, 5H, C_{Ar}H), 7.66 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 108.3 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.7$ Hz, CH), 119.9 (C), 120.8 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 286$ Hz, CF₂Cl), 126.5 (C_{Ar}H), 128.9 (C_{Ar}H), 129.4 (C_{Ar}H), 137.5 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 33.4$ Hz, C-CF₂Cl), 139.2 (CH). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -43.19 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3144 (w), 3112 (w), 3066 (w), 1598 (m), 1533 (m), 1502 (s), 1459 (m), 1397 (s), 1331 (s), 1272 (m), 1228 (s), 1147 (w), 1133 (w), 1097 (w), 1083 (w), 1072 (w), 1027 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 ([M]⁺, [³⁷Cl], 20), 228 ([M]⁺, [³⁵Cl], 57), 194 (12), 193 (100), 173 (43), 77 (18), 51 (12). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₀H₇ClF₂N₂ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 228.02603, gefunden 248.025981. Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₇ClF₂N₂ (228.63): C, 52.53; H, 3.09; N, 12.25. Gefunden: C, 52.790; H, 2.890; N, 12.210.

EXPERIMENTELLER TEIL

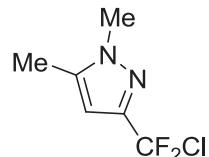
3-(Chlordinfluormethyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol (32c)



1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (0.171 g, 1.0 mmol) und Hydrazin (**31a**) (0.24 mL, 5.0 mmol) werden in Essigsäure (12 mL) wie in **AAV 11** beschrieben bei 20 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 10:1 → 5:1) gereinigt und ergibt **32c** (600 mg, 72%) als weißgelben Feststoff. Mp. 83-84 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.32 (d, *J*_{H,F} = 0.6 Hz, 3H, CH₃), 6.28 (s, 1H, CH), 12.41 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 10.6 (CH₃), 102.5 (t, *J*_{C,F} = 2.1 Hz, CH), 123.1 (t, ¹*J*_{C,F} = 284.7 Hz, CF₂Cl), 142.2 (C), 147.8 (t, ²*J* = 31.4 Hz, C-CF₂Cl). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -46.91 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3182 (w), 3140 (w), 3098 (w), 3030 (w), 2980 (w), 2937 (w), 2876 (w), 2781 (w), 1582 (w), 1477 (w), 1423 (m), 1382 (w), 1306 (w), 1221 (s), 1162 (m), 1112 (m), 1072 (s), 1031 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 168 ([M]⁺, [³⁷Cl], 6), 166 ([M]⁺, [³⁵Cl], 19), 132 (6), 131 (100), 101 (5), 77 (6), 75 (7). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₅H₅ClF₂N₂ ([M]⁺ [³⁵Cl]) 166.01038, gefunden 166.010385. Elementaranalyse berechnet für C₅H₅ClF₂N₂ (166.56): C, 36.06, H, 3.03, N, 16.82. Gefunden: C, 36.354, H, 2.992, N, 15.639.

EXPERIMENTELLER TEIL

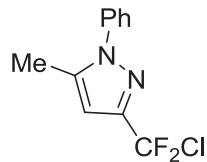
3-(Chlordinfluormethyl)-1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol (32d)



Wie in **AAV 11** beschrieben, werden 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (0.853 g, 5.0 mmol) und Methylhydrazin (**31b**) (0.263 mL, 5.0 mmol) in Essigsäure (4 mL) bei 20 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **32d** (423 mg, 47%) als hellgelbe Flüssigkeit.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃), 6.25 (s, 1H, CH).
¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 11.1 (CH₃), 36.6 (CH₃), 103.2 (CH), 123.1 (t, ¹J_{C,F} = 284.5 Hz, CF₂Cl), 140.1 (C), 145.9 (t, ²J_{C,F} = 31.6 Hz, C-CF₂Cl). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -46.82 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3138 (w), 2952 (w), 1553 (w), 1463 (w), 1433 (w), 1426 (w), 1407 (w), 1381 (w), 1298 (w), 1201 (s), 1173 (m), 1116 (m), 1090 (m), 1036 (m), 1000 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 182 ([M]⁺, [³⁷Cl], 14), 180 ([M]⁺, [³⁵Cl], 42), 146 (19), 145 (100), 101 (7), 75 (8), 43 (9). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₆H₇ClF₂N₂ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 180.02603, gefunden 180.026362.

EXPERIMENTELLER TEIL

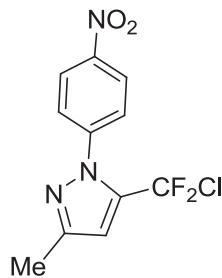
3-(Chlordifluormethyl)-5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol (32e)



Gemäß AAV **11** werden 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (0.512 g, 3.0 mmol) und Phenylhydrazin (**31c**) (0.342 g, 3.0 mmol,) in Essigsäure (12 mL) bei 20 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulen- sowie präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **32e** (637 mg, 88%) als gelbe Flüssigkeit. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.33 (d, J_{H,F} = 0.6 Hz, 3H, CH₃), 6.44 (s, 1H, CH), 7.42-7.49 (m, 5H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.3 (CH₃), 104.4 (t, J_{C,F} = 1.9 Hz, CH), 123.1 (t, ¹J_{C,F} = 285.0 Hz, CF₂Cl), 125.3 (C_{Ar}H), 128.6 (C_{Ar}H), 129.2 (C_{Ar}H), 138.9 (C), 140.7 (C), 147.5 (t, ²J_{C,F} = 31.6 Hz, C-CF₂Cl). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -47.23 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3136 (w), 3066 (w), 2966 (w), 2928 (w), 1598(w), 1549 (w), 1503 (m), 1449 (m), 1317 (w), 1295 (w), 1277 (w), 1210 (s), 1149 (m), 1087 (s), 1073 (s), 1041 (w), 1017 (m), 1001 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 244 ([M]⁺, [³⁷Cl], 8), 242 ([M]⁺, [³⁵Cl], 26), 208 (12), 207 (100), 103 (5), 77 (27), 51 (16). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₁H₁₀ClF₂N₂ ([M+H]⁺, [³⁵Cl]) 243.0495, gefunden 243.0495. Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₉ClF₂N₂ (242.65): C, 54.45, H, 3.74, N, 11.54. Gefunden: C, 54.846, H, 3.759, N, 11.332.

EXPERIMENTELLER TEIL

3-(Chlordifluormethyl)-5-methyl-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol (32h)



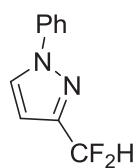
Die Ausgangsmaterialien 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (0.171 g, 1.0 mmol) und 4-Nitrophenylhydrazin (**31d**) (0.153 g, 1.0 mmol) werden in Ethanol (8 mL) nach **AAV 12** bei 78 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt und ergibt **32h** (211 mg, 73%) als orangebraunen Feststoff. Mp. 52-53 °C.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.36 (s, 3H, CH₃), 6.65 (s, 1H, CH), 7.68-7.73 (m, 2H, C_{Ar}H), 8.31-8.36 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 13.3 (CH₃), 109.9 (t, J_{C,F} = 2.7 Hz, CH), 120.5 (t, ¹J_{C,F} = 285.6 Hz, CF₂Cl), 124.4 (C_{Ar}H), 126.5 (t, J_{C,F} = 1.8 Hz, C_{Ar}H), 138.0 (t, ²J_{C,F} = 33.4 Hz, C-CF₂Cl), 144.2 (C), 147.4 (C), 150.1 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -42.93 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3122(w), 3091 (w), 2932 (w), 2863 (w), 1612 (w), 1597 (m), 1555 (w), 1523 (s), 1503 (s), 1454 (m), 1438 (m), 1382 (w), 1343 (s), 1314 (m), 1275 (m), 1193 (m), 1154 (m), 1099 (m), 1075 (s), 1017 (s), 1002 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 289 ([M]⁺, [³⁷Cl], 33), 287 ([M]⁺, [³⁵Cl], 90), 252 (63), 206 (100), 205 (25), 165 (17), 75 (16). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₈ClF₂N₃O₂ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 287.02676, gefunden 287.025954. Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₈ClF₂N₃O₂ (287.65): C, 45.93, H, 2.80. Gefunden: C, 45.528, H, 2.509.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsvorschrift 13 (AAV 13) zur Radikalreaktion der Pyrazole mit Stannen

In einer Argonatmosphäre wird unter Rühren zu 10 mL Benzen je ein Äquivalent des entsprechenden Pyrazols **32c,g** gegeben. Anschließend wird das Stannan (2.5 eq.) sowie AIBN (0.12 eq.) hinzugefügt und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulen- und präparativer Dünnschichtchromatographie aufgereinigt (Heptan/EtOAc = 100:1).

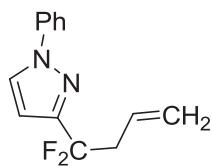
3-(Difluormethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol (33a)



Es werden **32c** (0.144 g, 0.63 mmol), **14a** (0.25 mL, 0.95 mmol) und AIBN (0.020 g, 0.12 mmol) werden in Benzen (10 mL) unter Rückfluss zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulen- und präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1) gereinigt und ergibt **33a** (35 mg, 28%) als farblose Flüssigkeit. ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.63 (t, $^2J_{\text{H,F}} = 53.6$ Hz, 1H, CF_2H), 6.74-6.75 (m, 1H, CH), 7.44-7.51 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.71 (m, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 107.3 (t, $J_{\text{C,F}} = 2.3$ Hz, CH), 108.5 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 235.5$ Hz, CF_2H), 124.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 136.2 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 30.0$ Hz, C- CF_2H), 138.9 (C), 140.1 (t, $J_{\text{C,F}} = 1.6$ Hz, CH). ¹⁹F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -109.77 (CF_2). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3142 (w), 3111 (w), 3066 (w), 2957 (w), 2925 (w), 2854 (w), 1620 (w), 1597 (w), 1545 (w), 1503 (s), 1465 (w), 1458 (w), 1401 (m), 1370 (m), 1344 (w), 1329 (m), 1296 (w), 1275 (w), 1208 (m), 1177 (w), 1159 (w), 1132 (m), 1081 (s), 1072 (s), 1035 (s), 1025 (s), 1006 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 194 ([M]⁺, 100), 193 (34), 173 (12), 116 (12), 77 (23), 51 (16). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_2$ ([M+H]⁺) 195.0728, gefunden 195.0728.

EXPERIMENTELLER TEIL

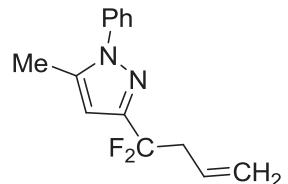
3-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol (33b)



Es werden **32b** (0.229 g, 1.0 mmol), **14b** (0.77 mL, 2.5 mmol) und AiBN (Spatelspitze, 0.12 mmol) in Benzen (10 mL) bei 80 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulensowie präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1 → 50:1) gereinigt und ergibt **33b** (89 mg, 38%) als farblose Flüssigkeit. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.07-3.21 (m, 2H, CH₂), 5.20-5.29 (m, 2H, CH₂), 5.83-5.97 (m, 1H, CH), 6.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH), 7.29-7.49 (m, 3H, C_{Ar}H), 7.66-7.71 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 41.5 (t, *J*_{C,F} = 26.4 Hz, CH₂), 105.5 (t, *J*_{C,F} = 2.2 Hz, CH), 118.9 (t, ¹*J*_{C,F} = 237.1 Hz, CF₂), 119.5 (CH), 120.4 (CH₂), 127.1 (C_{Ar}H), 127.8 (C_{Ar}H), 129.2 (t, *J*_{C,F} = 5.0 Hz, CH), 129.5 (C_{Ar}H), 139.8 (C), 150.0 (t, ²*J*_{C,F} = 33.6 Hz, C-CF₂). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -92.05 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3150 (w), 3081 (w), 3050 (w), 3022 (w), 2957 (w), 2923 (w), 2872 (w), 2854 (w), 1645 (w), 1601 (m), 1529 (w), 1497 (s), 1473 (w), 1463 (w), 1429 (w), 1416 (w), 1382 (m), 1327 (w), 1281 (s), 1244 (m), 1171 (m), 1153 (m), 1086 (m), 1072 (m), 1045 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 ([M]⁺, 38), 233 (34), 213 (18), 194 (13), 193 (100), 77 (19). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₁₂F₂N₂ ([M]⁺) 234.09631, gefunden 234.096137.

EXPERIMENTELLER TEIL

3-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol (33c)

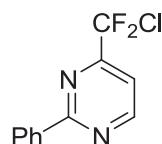


Es werden **32g** (0.243 g, 1.00 mmol), **14b** (0.77 mL, 2.5 mmol) und AiBN (0.020 g, 0.12 mmol) in Benzen (10 mL) bei 80 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulen- sowie präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1→50:1) gereinigt und ergibt schließlich **33c** (100 mg, 40%) als farblose Flüssigkeit. ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 2.33 (d, J = 0.6 Hz, 3H, CH₃), 3.03-3.17 (m, 2H, CH₂), 5.22-5.28 (m, 2H, CH₂), 5.83-5.96 (m, 1H, CH), 6.37 (s, 1H, CH), 7.40-7.50 (m, 5H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 12.4 (CH₃), 41.4 (t, $J_{\text{C},\text{F}} = 26.3$ Hz, CH₂), 104.5 (t, $J_{\text{C},\text{F}} = 2.3$ Hz, CH), 119.0 (t, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 236.9$ Hz, CF₂), 120.2 (CH₂), 125.1 (C_{Ar}H), 128.2 (C_{Ar}H), 129.1 (C_{Ar}H), 129.3 (t, $J_{\text{C},\text{F}} = 5.0$ Hz, CH), 139.3 (C), 140.0 (C), 148.7 (t, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 33.6$ Hz, C-CF₂). ¹⁹F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -92.05 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3137 (w), 3079 (w), 3021 (w), 2985 (w), 2958 (w), 2925 (w), 2872 (w), 2856 (w), 1645 (w), 1598 (w), 1552 (w), 1503 (s), 1481 (w), 1465 (w), 1450 (m), 1429 (w), 1378 (m), 1327 (w), 1318 (w), 1295 (w), 1270 (m), 1247 (w), 1198 (m), 1171 (m), 1138 (m), 1114 (w), 1063 (m), 1016 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 ([M]⁺, 51), 247 (57), 228 (18), 227 (42), 207 (100), 157 (30). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₄H₁₄F₂N₂Na ([M+Na]⁺) 271.1017, gefunden 271.1020.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 14 (AAV 14) für die Synthese der 4-(Chlordifluormethyl)-2-phenylpyrimidine

Es werden unter Röhren 1.0 Äquivalent 1-Chlor-4-ethoxy-1,1-difluorbut-3-en-2-on (**18**) bzw. 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**), 1.0 Äquivalent Benzamidin (**35**) sowie 1.1 Äquivalente Natriumacetat in einem ausgeheizten, mit Argon belüfteten Kolben in 5 mL Xylool gelöst. Das Reaktionsgemisch wird für 7.5 h bei 139 °C erhitzt, anschließend auf Eis gegeben und über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wird nach 14 h filtriert, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und der erhaltene Feststoff an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

4-(Chlordifluormethyl)-2-phenylpyrimidin (**36a**)

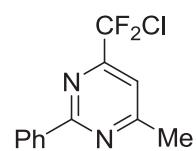


Es werden 1-Chlor-4-ethoxy-1,1-difluorbut-3-en-2-on (**18**) (0.992 g, 5.0 mmol), Benzamidin (**35**) (0.601 g, 5.0 mmol) und Natriumacetat (0.451 g, 5.5 mmol) in Xylool (5 mL) bei 139 °C zur Reaktion gebracht.

Das Rohprodukt wird anschließend auf Eis gegeben und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wird die Lösung filtriert, gewaschen und getrocknet. Es wird **36a** (1.882 g, 71%) als orangegelben Feststoff erhalten. Mp. 49-50 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.46 (d, ³J = 5.1 Hz, 1H, CH), 7.51-7.53 (m, 3H, C_{Ar}H), 8.50-8.53 (m, 2H, C_{Ar}H), 9.00 (d, ³J = 5.1 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 113.0 (t, J_{C,F} = 3.3 Hz, CH), 123.6 (t, ¹J_{C,F} = 291.1 Hz, CF₂Cl), 128.6 (C_{Ar}H), 128.7 (C_{Ar}H), 131.6 (C_{Ar}H), 136.2 (C), 159.6 (CH), 160.2 (t, ²J_{C,F} = 30.8 Hz, C-CF₂Cl), 165.4 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -58.25 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3201 (w), 3134 (w), 3066 (w), 3045 (w), 2962 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1965 (w), 1909 (w), 1621 (w), 1601 (w), 1588 (w), 1559 (m), 1520 (m), 1458 (w), 1430 (m), 1390 (s), 1368 (m), 1322 (m), 1308 (m), 1298 (m), 1276 (m), 1185 (w), 1172 (w), 1144 (s), 1114 (s), 1093 (s), 1067 (s), 1025 (m), 1002 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 242 ([M]⁺, [³⁷Cl], 32), 240 ([M]⁺, [³⁵Cl], 100), 241 (12), 205 (15), 155 (91), 104 (12), 103 (22), 77 (13). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₇ClF₂N₂ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 240.02603, gefunden 240.025859.

EXPERIMENTELLER TEIL

4-(Chlordifluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidin (36b)

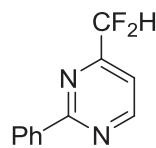


Es werden 1-Chlor-1,1-difluorpentan-2,4-dion (**11a**) (1.666 g, 10.0 mmol), Benzamidin (**35**) (1.202 g, 10.0 mmol) und Natriumacetat (0.902 g, 11.0 mmol) in Xylol (5 mL) bei 139 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend auf Eis gegeben und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wird die Lösung filtriert, gewaschen und getrocknet. Es wird **36b** (1.882 g, 73%) als orangebrauner Feststoff erhalten. Mp. 58-59 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.69 (s, 3H, CH₃), 7.32 (s, 1H, CH), 7.49-7.51 (m, 3H, C_{Ar}H), 8.50-8.53 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.8 (CH₃), 112.5 (t, J_{C,F} = 3.3 Hz, CH), 123.9 (t, J_{C,F} = 291.1 Hz, CF₂Cl), 127.3 (C_{Ar}H), 128.6 (C_{Ar}H), 131.3 (C_{Ar}H), 136.5 (C), 160.0 (t, J_{C,F} = 30.0 Hz, C-CF₂Cl), 165.0 (C), 170.1 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -58.17 (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3365 (w), 3168 (w), 3067 (w), 2964 (w), 1660 (w), 1623 (w), 1590 (w), 1576 (m), 1546 (m), 1460 (w), 1448 (w), 1405 (w), 1370 (s), 1289 (w), 1260 (w), 1213 (m), 1202 (m), 1175 (w), 1148 (m), 1120 (s), 1091 (s), 1071 (m), 1027 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 ([M]⁺, [³⁷Cl], 34), 254 ([M]⁺, [³⁵Cl], 100), 255 (15), 219 (17), 169 (62), 104 (28), 103 (22). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₂H₉ClF₂N₂ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 254.04168, gefunden 254.041507. Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₉ClF₂N₂ (254.66): C, 56.60, H, 3.56, N, 11.00. Gefunden: C, 56.610, H, 3.143, N, 10.834.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 15 (AAV 15) zur Radikalreaktion der Pyrimidine mit Stannen

Unter Argon gibt man unter Rühren zu 10 mL Benzen ein Äquivalent des entsprechenden Pyrimidins **36a, b.** Anschließend wird das Stannan **14** (2.5 eq.) sowie AIBN (0.12 eq.) hinzugefügt und 16 h bei 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulen- und präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (Heptan/EtOAc = 100:1).

4-(Difluormethyl)-2-phenylpyrimidin (37a)

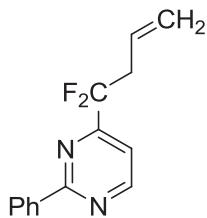


Es werden 4-(Chlordifluormethyl)-2-phenylpyrimidin (**36a**) (0.105 g, 0.44 mmol), Tributylzinnhydrid (**14a**) (0.17 mL, 0.65 mmol) und AIBN (0.020 g, 0.12 mmol) in Benzen (5 mL) bei 80 °C zur Reaktion gebracht.

Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulen- sowie präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1→50:1) gereinigt und ergibt **37a** (50 mg, 56%) als weißgelben Feststoff. Mp. 55-57 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.61 (t, ²J_{H,F} = 54.9 Hz, 1H, CF₂H), 7.46-7.48 (m, 1H, CH), 7.49-7.51 (m, 3H, C_{Ar}H), 8.46-8.49 (m, 2H, C_{Ar}H), 8.97 (d, ³J = 4.9 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 112.9 (t, ¹J_{C,F} = 242.1 Hz, CF₂H), 114.3 (t, ¹J_{C,F} = 3.0 Hz, CH), 128.4 (C_{Ar}H), 128.7 (C_{Ar}H), 131.3 (C_{Ar}H), 136.6 (C), 159.0 (CH), 160.5 (t, ²J_{C,F} = 26.7 Hz, C-CF₂H), 164.9 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -119.11 (CF₂H). IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3139 (w), 3092 (w), 3070 (w), 3046 (w), 2956 (w), 2922 (w), 2871 (w), 2853 (w), 1587 (w), 1566 (s), 1531 (w), 1520 (w), 1462 (w), 1435 (w), 1396 (s), 1353 (m), 1335 (m), 1307 (w), 1294 (w), 1252 (w), 1178 (w), 1155 (w), 1120 (m), 1090 (m), 1045 (s), 1025 (s), 1002 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206 ([M]⁺, 100), 207 (13), 155 (77), 104 (12), 103 (22), 77 (13). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₈F₂N₂ ([M]⁺) 206.06501, gefunden 206.064908.

EXPERIMENTELLER TEIL

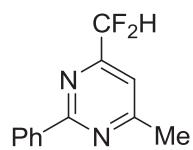
4-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-2-phenylpyrimidin (37b)



Es werden 4-(Chlordifluormethyl)-2-phenylpyrimidin (**36a**) (0.105 g, 0.44 mmol), Allyltbutylzinn (**14b**) (0.33 mL, 1.09 mmol) und AiBN (0.020 g, 0.12 mmol) in Benzen (5 mL) bei 80 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulen- sowie präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1 → 50:1) gereinigt und ergibt **37b** (31 mg, 29%) als farblose Flüssigkeit. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.12-3.26 (m, 3J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 5.18-5.26 (m, 2H, CH_2), 5.73-5.87 (m, 1H, CH), 7.46 (d, 3J = 5.1 Hz, 1H, CH), 7.50-7.52 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 8.48-8.51 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 8.93 (d, 3J = 5.1 Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 40.1 (t, $J_{\text{C},\text{F}}$ = 25.3 Hz, CH_2), 114.5 (t, $J_{\text{C},\text{F}}$ = 4.1 Hz, CH), 119.7 (t, $^1J_{\text{C},\text{F}}$ = 243.2 Hz, CF_2), 121.2 (CH_2), 128.2 (t, $J_{\text{C},\text{F}}$ = 5.5 Hz, CH), 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 136.8 (C), 158.8 (CH), 162.3 (t, $^2J_{\text{C},\text{F}}$ = 30.5 Hz, C- CF_2), 164.7 (C). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -100.37 (CF_2). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3070 (w), 3045 (w), 2984 (w), 2925 (w), 1645 (w), 1588 (w), 1563 (s), 1460 (w), 1428 (m), 1386 (s), 1347 (m), 1333 (m), 1314 (m), 1286 (w), 1260 (w), 1243 (w), 1172 (m), 1143 (m), 1108 (w), 1090 (m), 1064 (m), 1044 (m), 1029 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 246 ([M] $^+$, 18), 245 (100), 225 (17), 104 (18), 103 (11), 77 (12). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 247.1041, gefunden 247.1042. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2$ (246.26): C, 68.28; H, 4.91, N, 11.38. Gefunden: C, 68.417; H, 4.952, N, 11.122.

EXPERIMENTELLER TEIL

4-(Difluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidin (37c)

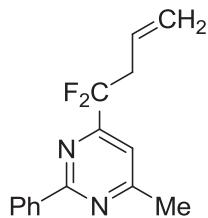


4-(Chlordifluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidin (**36b**) (0.255 g, 1.0 mmol), Tributylzinnhydrid (**14a**) (0.66 mL, 2.5 mmol) und AiBN (0.020 g, 0.12 mmol) werden in Benzen (10 mL) bei 80 °C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulen- sowie präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc = 100:1→10:1) gereinigt und ergibt **37c** (111 mg, 50%) als farblose Flüssigkeit.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.66 (s, 3H, CH₃), 6.58 (t, ²J_{H,F} = 55.0 Hz, 1H, CF₂H), 7.33 (s, 1H, CH), 7.47-7.51 (m, 3H, C_{Ar}H), 8.46-8.49 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.7 (CH₃), 113.1 (t, ¹J_{C,F} = 241.8 Hz, CF₂H), 113.8 (t, J_{C,F} = 3.3 Hz, CH), 128.4 (C_{Ar}H), 128.6 (C_{Ar}H), 131.1 (C_{Ar}H), 136.9 (C), 160.2 (t, ²J_{C,F} = 26.4 Hz, C-CF₂H), 164.5 (C), 169.4 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -119.20 (CF₂H). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3068 (w), 3043 (w), 2959 (w), 2925 (w), 2872 (w), 2855 (w), 1593 (m), 1578 (m), 1556 (m), 1497 (w), 1459 (w), 1445 (w), 1409 (s), 1395 (s), 1373 (s), 1331 (m), 1287 (w), 1201 (w), 1174 (m), 1157 (w), 1137 (m), 1092 (s), 1049 (s), 1028 (s), 1002 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 220 ([M]⁺, 100), 221 (14), 169 (44), 104 (21), 103 (16), 77 (9). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₂H₁₀F₂N₂ ([M]⁺) 220.08066, gefunden 220.080431.

EXPERIMENTELLER TEIL

4-(1,1-Difluorbut-3-enyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidin (37d)



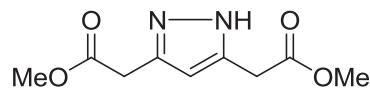
Zu 4-(Chlordifluormethyl)-6-methyl-2-phenylpyrimidin (**36b**) (255 mg, 1.0 mmol) in Benzen (10 mL) wird Allyltributylstannan (**14b**) (828 mg, 2.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird der Kettenstarter AiBN (Spatelspitze, 0.12 mmol) zugefügt und unter Rühren das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (*n*-Heptan/EtOAc = 50:1) gereinigt wird, ergibt **37d** (190 mg) als farblose Flüssigkeit in 73% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.10-3.24 (m, 2H, CH₂), 5.17-5.26 (m, 2H, CH₂), 5.72-5.86 (m, 1H, CH), 7.33 (s, 1H, C_{Ar}H), 7.45-7.50 (m, 3H, C_{Ar}H), 8.47-8.51 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.7 (CH₃), 40.2 (t, $J_{C,F}$ = 24.8 Hz, CH₂), 114.0 (t, $J_{C,F}$ = 4.4 Hz, CH), 119.9 (t, $^1J_{C,F}$ = 243.2 Hz, CF₂), 121.1 (CH₂), 128.4 (C_{Ar}H), 128.5 (t, $J_{C,F}$ = 5.5 Hz, CH), 128.5 (C_{Ar}H), 131.0 (C_{Ar}H), 137.1 (C), 161.0 (t, $^2J_{C,F}$ = 30.3 Hz, C-CF₂), 164.4 (C), 169.2 (C). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -100.48 (CF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3069 (w), 2985 (w), 2959 (w), 2925 (w), 2855 (w), 1645 (w), 1592 (m), 1577 (m), 1548 (m), 1558 (w), 1429 (w), 1372 (s), 1318 (w), 1268 (s), 1197 (w), 1175 (w), 1140 (w), 1071 (w), 1060 (w), 1028 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 260 ([M]⁺, 68), 259 (100), 239 (36), 136 (11), 104 (31), 103 (14), 77 (12). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₄N₂F₂ ([M]⁺) 259.10413, gefunden 259.104744. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₄F₂N₂ (260.28): C, 69.22; H, 5.42. Gefunden: C, 68.87; H, 5.44.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsvorschrift 16 (AAV 16) zur Synthese der 2,2'-(1H-pyrazol-3,5-diyl)-bis(essigsäuremethylester)

Die Lösung von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester **39** (1.0 eq.) und dem Hydrazin-Derivat **31** (1.0 eq.) in Ethanol (16 ml/mmol) wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Heptan/EtOAc = 10:1).

2,2'-(1H-Pyrazol-3,5-diyl)-bis(essigsäuremethylester) (**40a**)

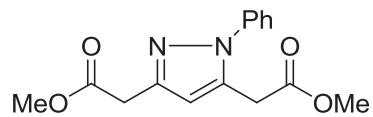


3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (216 mg, 1.0 mmol) in Ethanol (10 mL) wird Hydrazin-Hydrat-Lösung (**31a**) (50 mg, 1.0 mmol) zugegeben.

Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wird, ergibt sich **40a** (102 mg) als gelben Feststoff in 80% Ausbeute. Mp. 138-140 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.71 (s, 4H, CH₂), 3.72 (s, 6H, OCH₃), 6.13 (s, 1H, CH), 6.90 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 32.6 (CH₂), 52.1 (OCH₃), 104.8 (CH), 140.6 (C), 170.7 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3289 (w), 3188 (w), 3131 (w), 3104 (w), 3031 (w), 2992 (w), 2952 (w), 2877 (w), 2794 (w), 1734 (br, s), 1642 (s), 1586 (w), 1533 (m), 1463 (w), 1435 (w), 1417 (w), 1402 (w), 1369 (w), 1336 (w), 1316 (w), 1265 (w), 1198 (w), 1170 (w), 1030 (w), 1012 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 212 ([M⁺], 29), 180 (15), 154 (39), 153 (100), 152 (6), 121 (18), 93 (14), 84 (14). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₉H₁₂N₂O₄ ([M⁺]) 212.07916, gefunden 212.079032.

EXPERIMENTELLER TEIL

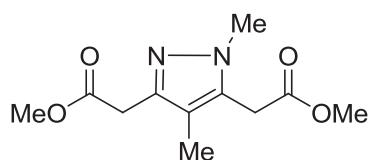
2,2'-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)-bis(essigsäuremethylester) (**40b**)



3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (130 mg, 0.60 mmol) in Ethanol (9 mL) wird (**31c**) Phenylhydrazin (**31c**) (65 mg, 0.60 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 3:1) gereinigt wird, ergibt sich **40b** (156 mg) als braune Flüssigkeit in 90% Ausbeute. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 2H, CH_2), 6.39 (s, 1H, CH), 7.34-7.50 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 32.1 (CH_2), 34.1 (CH_2), 52.1 (OCH_3), 52.3 (OCH_3), 107.7 (CH), 125.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 136.3 (C), 139.1 (C), 145.9 (C), 169.6 (C=O), 171.6 (C=O). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 2998 (w), 2952 (w), 2844 (w), 1734 (br, s), 1597 (m), 1551 (m), 1502 (s), 1453 (w), 1435 (m), 1408 (w), 1387 (w), 1336 (w), 1256 (w), 1199 (w), 1161 (w), 1073 (w), 1040 (w), 1009 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 ([M^+], 64), 230 (38), 229 (100), 170 (11), 142 (4), 169 (57), 141 (10). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ ([M^+]) 288.11046, gefunden 288.110474.

EXPERIMENTELLER TEIL

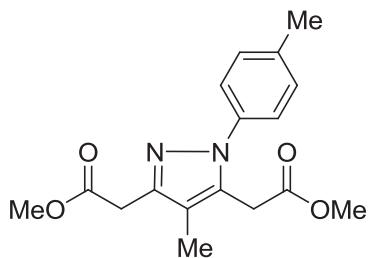
2,2'-(1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)bis(essigsäuremethylester) (**40e**)



4-Methyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester **(39b)**

(115 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird Methylhydrazin (**31b**) (23 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei

Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 3:1) gereinigt wird, ergibt sich **40e** (60 mg) als gelben Feststoff in 50% Ausbeute. Mp.: 63–65 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.93 (s, 3H, CH₃), 3.57 (s, 2H, CH₂), 3.59 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 8.0 (CH₃), 30.3 (CH₂), 32.7 (CH₂), 36.5 (CH₃), 52.0 (OCH₃), 52.3 (OCH₃), 113.9 (C), 132.9 (C), 142.6 (C), 169.3 (C=O), 171.0 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ˜ = 3442 (w), 3003 (w), 2955 (w), 2867 (w), 2753 (w), 1721 (s), 1650 (w), 1622 (w), 1591 (w), 1576 (w), 1502 (w), 1470 (w), 1450 (w), 1435 (w), 1427 (w), 1408 (w), 1387 (m), 1340 (w), 1327 (m), 1307 (w), 1203 (br, s), 1173 (w), 1147 (m), 1027 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 240 ([M⁺], 59), 182 (17), 181 (100), 180 (45), 122 (15), 121 (44). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₁H₁₇N₂O₄ ([M+H]⁺) 241.11828, gefunden 241.11841.

2,2'-(4-Methyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)-bis(essigsäuremethylester) (40f**)**

4-Methyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester **(39b)**

(115 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird *p*-Methylphenylhydrazin Hydrochlorid **(31e)** (78 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie

an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 3:1) gereinigt wird, ergibt sich **40f** (142 mg) als gelbliche Flüssigkeit in 90% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.60 (s, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 5H, CH₂, OCH₃), 7.20-7.23 (m, 2H, C_{Ar}H), 7.26-7.29 (m, 2H, C_{Ar}H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 8.1 (CH₃), 21.3 (CH₃), 30.8 (CH₂), 32.8 (CH₂), 52.0 (OCH₃), 52.2 (OCH₃), 115.1 (C), 125.3 (C_{Ar}H), 129.6 (C_{Ar}H), 133.4 (C), 136.8 (C), 138.0 (C), 144.5 (C), 169.3 (C=O), 171.0 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3029 (w), 2996 (w), 2952 (w), 2923 (w), 2864 (w), 2746 (w), 1734 (s), 1659 (w), 1651 (w), 1640 (w), 1612 (w), 1589 (w), 1574 (w), 1518 (s), 1493 (w), 1434 (m), 1414 (w), 1382 (m), 1333 (w), 1316 (w), 1295 (w), 1257 (m), 1196 (w), 1159 (br, s), 1121 (w), 1109 (w), 1084 (w), 1040 (w), 1005 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 316 ([M⁺], 100), 315 (44), 257 (98), 225 (15), 197 (36), 183 (34), 91 (13). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₂₀N₂O₄ ([M⁺]) 316.14176, gefunden 316.141499.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 17 (AAV 17) zur Synthese von 2,2'-(2-Thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4,6-diyl)-bis(essigsäuremethylester)

Die Lösung von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (1.0 eq.) und Thioharnstoff (1.0 eq.) in Ethanol (16 ml/mmol) wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Heptan/EtOAc = 10:1).

2,2'-(2-Thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4,6-diyl)bis(essigsäuremethylester) (42a)



3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (130 mg, 0.60 mmol) in Ethanol (9 mL) wird Thioharnstoff (**41a**) (65 mg, 0.60 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

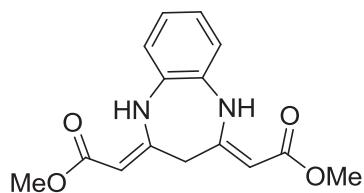
Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wird, ergibt sich nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/EtOAc = 10:1) **42a** (140 mg) als gelbes Öl in 92% Ausbeute. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.36 (s, 4H, CH_2), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 5.73 (s, 1H, CH), 14.79 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 44.3 (CH_2), 52.5 (OCH_3), 101.0 (CH), 167.6 (C), 185.8 (C). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3366 (w), 3268 (w), 3154 (w), 3091 (w), 3008 (w), 2956 (w), 2850 (w), 2682 (w), 2352 (w), 2108 (w), 1736 (br, s), 1602 (br, s), 1456 (w), 1436 (w), 1405 (w), 1328 (w), 1256 (w), 1200 (w), 1151 (w), 1081 (w), 1012 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 ([M^+], 50), 241 (29), 240 (100), 225 (22), 224 (45), 212 (32), 198 (26), 184 (17), 171 (72), 153 (39), 143 (32), 111 (31), 69 (57). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 255.04445, gefunden 255.04448.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsvorschrift 18 (AAV 18) für die Synthese der 2,2'-(1H-Benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden-bis(essigsäuremethylester)

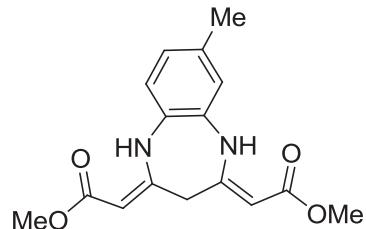
Einer Lösung von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester **39** (1.0 eq.) und Phenylendiamin **43** (1.0 eq.) in Ethanol (16 ml/mmol) wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend fällt das Produkt im Lösungsmittel aus, der Niederschlag wird mit wenig Ethanol gewaschen und das Produkt an der Hochvakuumpumpe getrocknet bzw. mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Heptan/EtOAc = 10:1).

2,2'-(1*H*-Benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden-bis(essigsäuremethylester) (**44a**)



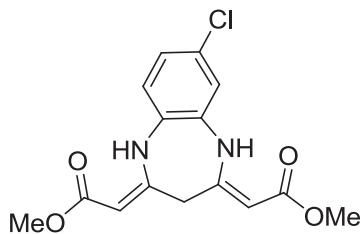
3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (130 mg, 0.60 mmol) in Ethanol (9 mL) wird 1,2-Phenylendiamin (**43a**) (65 mg, 0.60 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt fällt im Lösungsmittel aus und ergibt **44a** (113 mg) als weißen Feststoff in 65% Ausbeute. Mp. 200-202 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.89 (s, 2H, CH_2), 3.62 (s, 6H, OCH_3), 4.67 (s, 2H, CH), 6.95-7.19 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 10.30 (s, 2H, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 38.9 (CH_2), 50.6 (OCH_3), 84.3 (CH), 122.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 124.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.1 (C), 157.1 (C), 170.7 (C=O). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3257 (w), 3201 (w), 3037 (w), 3011 (w), 2995 (w), 2948 (w), 2912 (w), 2831 (w), 1660 (w), 1645 (w), 1608 (br, s), 1582 (w), 1502 (m), 1439 (m), 1372 (w), 1317 (m), 1271 (m), 1256 (w), 1234 (w), 1211 (w), 1186 (w), 1167 (m), 1145 (m), 1128 (w), 1040 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 ([M^+], 80), 257 (19), 256 (100), 225 (19), 224 (86), 169 (22), 168 (33), 112 (13). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ ([M^+]) 288.11046, gefunden 288.111233. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (288.11): C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72. Gefunden: C, 62.434; H, 5.884; N, 9.533.

2,2'-(7-Methyl-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-bis(essigsäure-methylester) (44b**)**



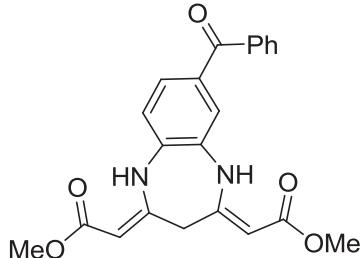
3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (108 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird 4-Methyl-*o*-phenylenediamin (**43b**) (61 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt fällt im Lösungsmittel aus und ergibt **44b** (128 mg) als gelblichen Feststoff in 85% Ausbeute. Mp.: 185 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.94 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.71 (s, 2H, CH), 6.85-6.94 (m, 3H, C_{Ar}H), 10.32 (s, 2H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 20.6 (CH₃), 38.9 (CH₂), 50.6 (OCH₃), 50.6 (OCH₃), 83.6 (CH), 84.1 (CH), 122.5 (C_{Ar}H), 122.9 (C_{Ar}H), 125.7 (C_{Ar}H), 128.6 (C), 130.9 (C), 134.9 (C), 157.2 (C), 157.3 (C), 170.7 (C=O), 170.8 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3270 (w), 3205 (w), 3006 (w), 2947 (w), 2914 (w), 2855 (w), 1742 (w), 1660 (w), 1652 (w), 1604 (br, s), 1582 (w), 1515 (m), 1493 (m), 1428 (m), 1365 (w), 1319 (m), 1271 (m), 1239 (m), 1218 (m), 1189 (w), 1168 (w), 1150 (w), 1139 (w), 1042 (s), 1014 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 302 ([M⁺], 74), 271 (18), 270 (100), 238 (89), 183 (19), 182 (30), 119 (12). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₆H₁₈N₂O₄ ([M⁺]) 302.12611, gefunden 302.126202.

**2,2'-(7-Chlor-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-bis(essigsäuremethylester)
(44c)**



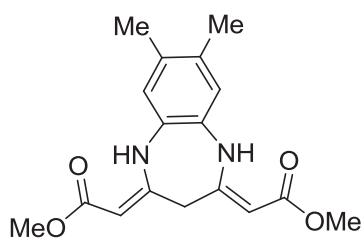
3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (108 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird 4-Chlor-*o*-phenylenediamin (**43c**) (71 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt fällt im Lösungsmittel aus und ergibt **44c** (121 mg) als grau-weißen Feststoff in 75% Ausbeute. Mp.: 204 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.94 (s, 2H, CH₂), 3.68 (s, 6H, OCH₃), 4.75 (s, 2H, CH), 6.93-7.04 (m, 3H, C_{Ar}H), 10.35 (s, 2H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 38.7 (CH₂), 50.7 (OCH₃), 50.7 (OCH₃), 84.9 (CH), 85.4 (CH), 122.3 (C_{Ar}H), 123.6 (C_{Ar}H), 124.7 (C_{Ar}H), 129.7 (C), 129.8 (C), 132.1 (C), 156.4 (C), 156.6 (C), 170.6 (C=O), 170.7 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ˜ = 3269 (w), 3210 (w), 3086 (w), 3056 (w), 3018 (w), 3002 (w), 2950 (w), 2904 (w), 2840 (w), 1672 (m), 1651 (w), 1620 (br, s), 1615 (br, s), 1579 (w), 1503 (m), 1485 (m), 1428 (s), 1359 (w), 1314 (m), 1282 (w), 1263 (w), 1239 (w), 1212 (m), 1174 (m), 1153 (m), 1133 (w), 1095 (m), 1041 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 324 ([M⁺], [³⁷Cl], 17), 322 ([M⁺], [³⁵Cl], 56), 292 (30), 291 (18), 290 (100), 260 (26), 258 (88), 202 (34), 129 (18). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₅ClN₂O₄ ([M⁺], [³⁵Cl]]) 322.07149, gefunden 322.07149.

2,2'-(7-Benzoyl-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4-(3H,5H)-diyliden)-bis(essigsäuremethyl-ester) (44d)



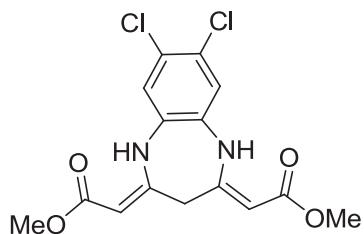
3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (108 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird 3,4-Diaminobenzophenon (**43d**) (106 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 10:1) gereinigt wird, ergibt sich **44d** (170 mg) als orangen Feststoff in 87% Ausbeute. Mp.: 169-172 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.00 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.77 (s, 1H, CH), 4.83 (s, 1H, CH), 7.09 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, C_{A1}H), 7.45-7.61 (m, 5H, C_{A1}H), 7.74-7.77 (m, 2H, ³J = 8.1 Hz, C_{Ar}H), 10.41 (s, 1H, NH), 10.55 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 38.9 (CH₂), 50.8 (OCH₃), 50.9 (OCH₃), 85.3 (CH), 86.5 (CH), 122.2 (C_{A1}H), 124.8 (C_{Ar}H), 126.8 (C_{Ar}H), 128.4 (C_{A1}H), 129.8 (C_{Ar}H), 130.6 (C), 132.4 (C_{Ar}H), 133.7 (C), 134.8 (C), 137.5 (C), 156.0 (C), 156.4 (C), 170.6 (C=O), 194.8 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3248 (w), 3201 (w), 3076 (w), 3063 (w), 3030 (w), 2998 (w), 2949 (w), 2847 (w), 1742 (w), 1672 (w), 1650 (m), 1603 (w), 1574 (w), 1510 (w), 1495 (w), 1447 (w), 1432 (m), 1403 (w), 1323 (m), 1276 (w), 1269 (w), 1253 (w), 1233 (w), 1214 (m), 1189 (w), 1169 (m), 1153 (m), 1132 (w), 1075 (w), 1036 (s), 1010 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392 ([M⁺], 90), 361 (25), 360 (100), 328 (69), 195 (13), 105 (43). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₂₂H₂₁N₂O₅ ([M+H]⁺) 393.1445, gefunden 393.1441.

2,2'-(7,8-Dimethyl-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-bis(essigsäure-methylester) (44e**)**



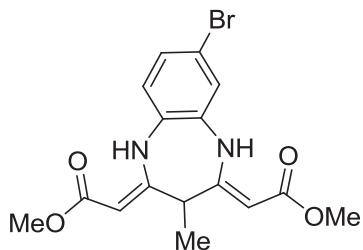
3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (108 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird 4,5-Dimethylphenylenediamin Hydrochlorid (**43e**) (87 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt fällt im Lösungsmittel aus und ergibt **44e** (134 mg) als weißen Feststoff in 85% Ausbeute. Mp. 224-226 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.19$ (s, 6H, CH_3), 2.91 (s, 2H, CH_2), 3.67 (s, 6H, OCH_3), 4.68 (s, 2H, CH), 6.81 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 10.27 (s, 2H, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 19.0$ (CH_3), 39.0 (CH_2), 50.5 (OCH_3), 83.7 (CH), 123.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.6 (C), 133.5 (C), 157.3 (C), 170.8 (C=O). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3268$ (w), 3203 (w), 2998 (w), 2951 (w), 2918 (w), 2863 (w), 1660 (s), 1621 (w), 1604 (s), 1581 (w), 1515 (w), 1500 (w), 1449 (w), 1430 (w), 1375 (w), 1328 (w), 1315 (w), 1286 (w), 1237 (s), 1237 (s), 1203 (w), 1187 (w), 1168 (w), 1150 (s), 1115 (m), 1036 (s), 1010 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 316 ([M^+], 73), 285 (20), 284 (100), 253 (19), 252 (93), 237 (11), 197 (21), 196 (34). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ ([M^+]) 316.14176, gefunden 316.142317. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (316.35): C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86. Gefunden: C, 63.995; H, 6.279; N, 8.758.

2,2'-(7,8-Dichlor-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-bis(essigsäure-methylester) (44f)



3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**39a**) (108 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird 4,5-Dichlorphenyldiamin (**43f**) (89 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt fällt im Lösungsmittel aus und ergibt **44f** (158 mg) als weißen Feststoff in 89% Ausbeute. Mp. 236-238 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.95 (s, 2H, CH₂), 3.68 (s, 6H, OCH₃), 4.77 (s, 2H, CH), 7.13 (s, 2H, C_{Ar}H), 10.36 (s, 2H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 38.6 (CH₂), 50.8 (OCH₃), 85.9 (CH), 123.6 (C_{Ar}H), 127.8 (C), 130.7 (C), 156.0 (C), 170.6 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ˜ = 3253 (w), 3197 (w), 3115 (w), 3031 (w), 3001 (w), 2952 (w), 2907 (w), 2839 (w), 1661 (s), 1629 (w), 1608 (br, s), 1570 (w), 1502 (m), 1472 (w), 1430 (m), 1309 (m), 1283 (m), 1243 (m), 1217 (m), 1185 (w), 1168 (m), 1149 (w), 1140 (w), 1037 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 360 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁷Cl], 6), 358 ([M⁺], [³⁷Cl] [³⁵Cl], 36), 356 ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl], 57), 326 (62), 324 (100), 294 (48), 292 (74), 236 (33), 69 (34). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₄ ([M⁺], [³⁵Cl] [³⁵Cl]]) 256.03251, gefunden 256.031827. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₄ (357.19): C, 50.44; H, 3.95; N, 7.84. Gefunden: C, 49.985; H, 4.112; N, 7.986.

2,2'-(7-Brom-3-methyl-1H-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-bis(essigsäure-methylester) (44k**)**

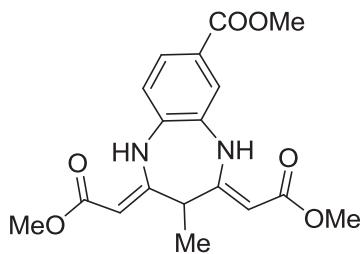


4-Methyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester **(39b)**

(115 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird 4-Brom-1,2-phenylenediamin **(43g)** (94 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Rohprodukt mittels

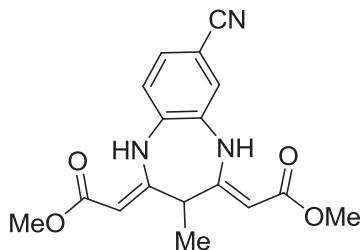
Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 20:1) gereinigt wird, ergibt sich **44k** (157 mg) als gelben Feststoff in 82% Ausbeute. Mp.: 195-198 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.22-2.28 (m [br], 3H, CH₃), 2.95-3.15 (m [br], 1H, CHCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.74 (s [br], 2H, CH), 6.88 (s [br], 1H, C_{Ar}H), 7.19 (s [br], 2H, C_{Ar}H), 10.62 (s [br], 2H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.6, 15.0 (CH₃), 36.4, 46.9 (CHCH₃), 50.7, 50.8 (OCH₃), 81.7, 82.3, 85.1, 85.5 (CH), 116.2, 117.0 (C), 122.7, 123.7, 124.0, 125.1, 126.9, 127.7 (C_{Ar}H), 129.9, 130.1 (C), 132.0, 132.3 (C), 159.5, 160.6 (C), 171.0, 170.1 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3247 (w), 3188 (w), 3120 (w), 3014 (w), 2986 (w), 2948 (w), 2885 (w), 2841 (w), 1661 (s), 1624 (w), 1599 (br, s), 1575 (w), 1503 (w), 1482 (w), 1451 (w), 1432 (m), 1377 (m), 1320 (w), 1273 (s), 1258 (w), 1214 (s), 1187 (w), 1162 (s), 1131 (w), 1083 (w), 1060 (w), 1015 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 382 ([M⁺], [⁸¹Br]), 380 ([M⁺], [⁷⁹Br], 34), 350 (43), 348 (43), 318 (24), 316 (25), 262 (17), 231 (100), 69 (22), 57 (50). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₆H₁₇BrN₂NaO₄ ([M+Na]⁺, [⁷⁹Br]) 403.02639, gefunden 403.02656. Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₇BrN₂O₄ (381.22): C, 50.41; H, 4.49; N, 7.35. Gefunden: C, 49.982; H, 4.824; N, 7.169.

2,2'-(7-Methoxycarbonyl)-3-methyl-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4-(3H,5H)-diyliden)-bis(essigsäuremethylester) (44l**)**



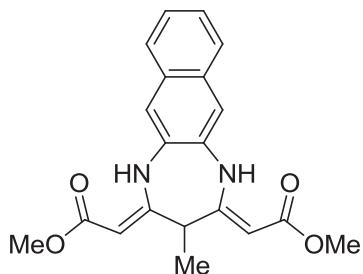
4-Methyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester (**39b**) (115 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird Methyl-3,4-diaminobenzoat (**43d**) (83 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 20:1) gereinigt wird, ergibt sich **44l** (107 mg) als gelben Feststoff in 59% Ausbeute. Mp.: 208-209 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.20-1.24 (m [br], 3H, CH₃), 2.99-3.16 (m [br], 1H, CHCH₃), 3.69 (s [br], 6H, OCH₃), 3.89 (s [br], 3H, CH₃), 4.74 (s [br], 1H, CH), 4.79 (s [br], 1H, CH), 7.04 (s [br], 1H, C_{Ar}H), 7.74 (s [br], 2H, C_{Ar}H), 10.70 (s [br], 1H, NH), 10.76 (s, [br], 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.7, 15.2 (CH₃), 36.5, 46.9 (CHCH₃), 50.7, 50.8 (OCH₃), 52.1 (COOCH₃), 81.8, 83.2, 85.1, 86.4 (CH), 121.2, 122.0, 123.2, 124.1, 125.5 (C_{Ar}H), 125.6 (C), 126.0 (C_{Ar}H), 126.2 (C), 130.2, 130.5 (C), 134.5, 134.8 (C), 159.0, 159.5, 160.1, 160.6 (C), 166.0 (COOCH₃), 171.0, 171.0 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3242 (w), 3186 (w), 3120 (w), 3072 (w), 2992 (w), 2948 (w), 2842 (w), 1720 (s), 1660 (m), 1625 (w), 1599 (br, s), 1579 (w), 1514 (w), 1490 (w), 1455 (w), 1433 (s), 1393 (m), 1340 (m), 1276 (s), 1249 (w), 1209 (s), 1187 (w), 1161 (m), 1104 (w), 1062 (w), 1016 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 360 ([M⁺], 100), 329 (27), 228 (97), 301 (15), 296 (51), 269 (24), 241 (30), 240 (30), 148 (11). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₈H₂₀N₂NaO₆ ([M+Na]⁺] 383.12136, gefunden 383.12204. Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₆ (360.36): C, 59.99; H, 5.59; N, 7.77. Gefunden: C, 59.772; H, 5.998; N, 7.401.

2,2'-(7-Cyano-3-methyl-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-bis(essigsäure-methylester) (44m)



4-Methyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester (39b) (115 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird *p*-3,4-Diaminobenzonitril (43i) (67 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 20:1) gereinigt wird, ergibt sich **44m** (106 mg) als weißen Feststoff in 65% Ausbeute. Mp.: 197-199 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.24-2.27 (m [br], 3H, CH₃), 3.08 (s [br], 1H, CHCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (s [br], 1H, CH), 4.83 (s [br], 1H, CH), 7.04-7.07 (m [br], 1H, C_{Ar}H), 7.30 (s [br], 2H, C_{Ar}H), 10.69 (s [br], 1H, NH), 10.79 (s [br], 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.7, 15.3 (CHCH₃), 36.4, 46.9 (CHCH₃), 50.9, 50.9 (OCH₃), 83.1, 84.2, 86.2, 87.2 (CH), 107.3 (C), 118.1 (CN), 121.9, 122.7, 125.2, 126.1, 127.5, 128.5 (C_{Ar}H), 131.5 (C), 134.8 (C), 158.6, 159.6 (C), 170.9 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): ˜ = 3246 (w), 3190 (w), 3120 (w), 3082 (w), 3013 (w), 2983 (w), 2955 (w), 2923 (w), 2850 (w), 2232 (w), 2223 (m), 1745 (br, m), 1680 (w), 1657 (br, m), 1623 (w), 1596 (br, s), 1570 (w), 1513 (w), 1496 (w), 1485 (w), 1448 (w), 1433 (w), 1428 (w), 1388 (w), 1376 (w), 1330 (w), 1273 (br, s), 1219 (br, s), 1184 (w), 1171 (w), 1157 (w), 1142 (w), 1116 (w), 1063 (w), 1013 (br, s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 327 (M⁺, 83), 295 (100), 268 (13), 264 (17), 263 (63), 236 (29), 208 (37), 207 (42), 84 (47). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₁₇N₂O₄ ([M⁺]) 327.12136, gefunden 327.121290. Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₁₇N₃O₄ (327.33): C, 62.38; H, 5.23; N, 12.84. Gefunden: C, 62.228; H, 6.060.

2,2'-(3-Methyl-7-naphtho-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2,4-(3*H*,5*H*)-diyliden)-bis(essigsäure methylester) (44n**)**



4-Methyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester (**39b**) (115 mg, 0.50 mmol) in Ethanol (8 mL) wird Naphthalen-2,3-diamin (**43j**) (79 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an

Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 20:1) gereinigt wird, ergibt sich **44n** (90 mg) als gelben Feststoff in 51% Ausbeute. Mp.: 227-228 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.23-1.31 (m [br], 3H, CH_3), 3.00-3.31 (m [br], 1H, CHCH_3), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 4.78 (s [br], 2H, CH), 7.38-7.47 (m [br], 4H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.68 (s [br], 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 10.83 (s [br], 2H, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 12.7, 15.4 (CH_3), 36.1, 46.9 (CHCH_3), 50.7 (OCH_3), 81.8, 85.2 (CH), 117.9, 119.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 125.7, 126.6 ([br] $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.5 ([br], C), 131.0 (C), 160.1, 161.3 (C), 171.0 (C=O). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3255 (w), 3189 (w), 3120 (w), 3050 (w), 3019 (w), 2987 (w), 2948 (w), 2833 (w), 1662 (br, s), 1605 (m), 1591 (w), 1537 (w), 1518 (w), 1490 (m), 1468 (w), 1436 (w), 1422 (w), 1380 (s), 1315 (w), 1291 (s), 1248 (w), 1233 (w), 1188 (m), 1158 (s), 1120 (w), 1091 (w), 1063 (w), 1016 (br, s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 352 ([M^+], 100), 321 (21), 320 (89), 288 (51), 261 (22), 232 (37), 219 (17), 208 (11), 180 (10), 78 (30), 63 (35). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ ([M^+]) 352.14176, gefunden 352.141511.

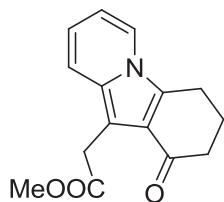
EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitsvorschrift 19 (AAV 19) zur Synthese der Indolizine

Zu einer Lösung der Alkyl-3-(pyridin-2-yl)-propiolat-Derivate **50** (1.0 eq.) und der Alkylvinylketone bzw. cyclische Enone **51** (1.1 eq.) in Dichlormethan (8.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei 0 °C Titanetetrachlorid (1.0 eq.) zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und röhrt dann für 12 h. Anschließend wird Kaliumcarbonat (345 mg/mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt, dann die gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird für mindestens 12 Stunden auf die Säule gegeben und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 50:1 → 10:1).

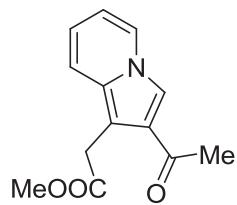
EXPERIMENTELLER TEIL

Methyl-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-10-yl)acetat (**52a**)

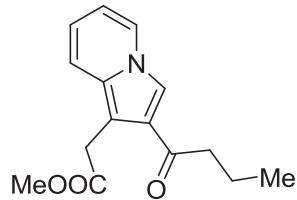


Die Ausgangmaterialien **50a** (81 mg, 0.5 mmol), **51a** (58 g, 0.6 mmol) und Titanetrachlorid (0.06 mL, 0.5 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergeben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 10:1 → 1:1) gereinigt wurde, **52a** (81 mg) als grünen Feststoff in 63% Ausbeute.

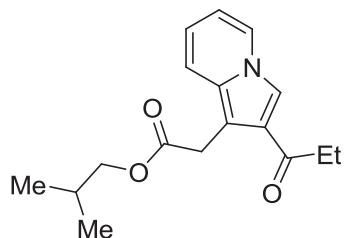
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.22-2.32 (m, 2H, CH₂), 2.56-2.61 (m, ³J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.93 (t, ³J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 2H, CH₂OCH₃), 6.51-6.72, 6.62-6.84 (m, 2H, CH), 7.33, 7.39 (dt, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CH), 7.58, 7.61 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 21.0 (CH₂), 23.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 39.0 (CH₂), 51.8 (OCH₃), 103.4 (C), 112.2 (CH), 117.6 (CH), 118.6 (CH), 120.7 (C), 122.1 (CH), 130.9 (C), 131.4 (C), 172.5 (C=O), 196.7 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3103 (w), 3027 (w), 2998 (w), 2949 (w), 2903 (w), 2837 (w), 1776 (w), 1738 (s), 1653 (s), 1529 (w), 1462 (w), 1432 (w), 1416 (w), 1404 (s), 1375 (w), 1332 (m), 1317 (w), 1266 (w), 1251 (w), 1238 (w), 1205 (w), 1171 (w), 1165 (m), 1130 (w), 1083 (w), 1051 (w), 1043 (w), 1017 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 257 ([M⁺], 26), 225 (39), 199 (14), 198 (100), 168 (10), 141 (11). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₅H₁₅NNaO₃ ([M+Na]⁺) 280.0944, gefunden 280.0943.

Methyl-2-(2-acetylindolin-1-yl)acetat (52c)

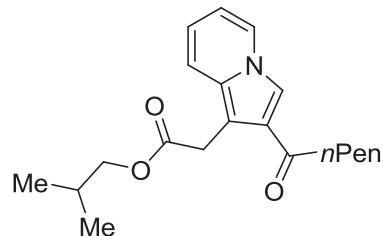
Die Ausgangmaterialien **50a** (81 mg, 0.5 mmol), **51c** (42 g, 0.6 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.06 mL, 0.5 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergeben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 10:1 → 1:1) gereinigt wurde, **52c** (73 mg) als grünes Öl in 63% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.51 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 2H, CH₂OCH₃), 6.50-6.54 (m, 1H, CH), 6.65-6.70 (m, 1H, CH), 7.31 (d, ³J = 9.3 Hz, 1H, CH), 7.74 (s, 1H, CH), 7.80 (d, ³J = 7.1 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 28.2 (CH₃), 30.1 (CH₂), 51.9 (OCH₃), 106.1 (C), 112.6 (CH), 116.6 (CH), 118.3 (CH), 118.4 (CH), 125.4 (CH), 125.6 (C), 132.0 (C), 172.6 (C-O), 195.3 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3121 (w), 2951 (w), 2925 (w), 2853 (w), 1730 (s), 1712 (w), 1661 (s), 1588 (w), 1534 (w), 1490 (m), 1434 (s), 1402 (w), 1357 (w), 1334 (w), 1311 (w), 1237 (w), 1203 (w), 1164 (w), 1119 (w), 1081 (w), 1043 (w), 1018 (w), 1006 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 231 ([M⁺], 25), 199 (35), 173 (12), 172 (100), 130 (11), 129 (11). HRMS (EI): berechnet für C₁₃H₁₃NO₃ ([M⁺]) = 231.08899, gefunden 231.089154.

Methyl-2-(2-butylrylindolin-1-yl)acetat (52e)

Die Ausgangmaterialien **50a** (81 mg, 0.5 mmol), **51e** (59 g, 0.6 mmol) und Titanpentachlorid (0.06 mL, 0.5 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergeben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 10:1 → 1:1) gereinigt wurde, **52e** (94 mg) als grünes Öl in 36% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.97 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.69-1.79 (m, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.82 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 2H, CH₂OCH₃), 6.49-6.54 (m, 1H, CH), 6.65-6.70 (m, 1H, CH), 7.30-7.33 (m, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH), 7.79-7.82 (m, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 18.1 (CH₂), 30.2 (CH₂), 42.4 (CH₂), 51.9 (OCH₃), 106.2 (C), 112.5 (CH), 115.9 (CH), 118.2 (CH), 118.3 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (C), 132.0 (C), 172.5 (C=O), 198.1 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3468 (w), 3117 (w), 2958 (w), 2931 (w), 2872 (w), 1733 (s), 1708 (w), 1661 (s), 1534 (m), 1491 (m), 1455 (w), 1434 (m), 1404 (w), 1377 (w), 1338 (w), 1314 (w), 1260 (w), 1247 (w), 1192 (s), 1162 (s), 1028 (w), 1000 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 259 ([M⁺], 44), 228 (10), 277 (65), 200 (100), 158 (32), 130 (30). HRMS (EI): berechnet für C₁₅H₁₇NO₃ ([M⁺]) = 259.12029, gefunden 259.120178.

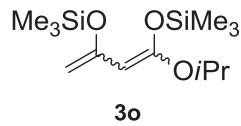
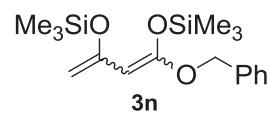
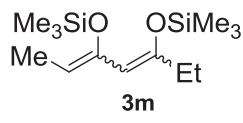
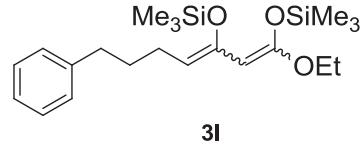
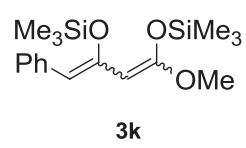
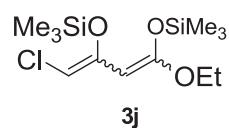
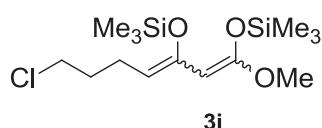
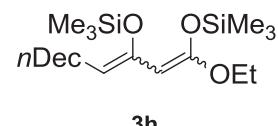
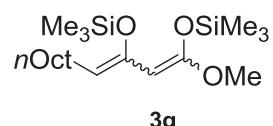
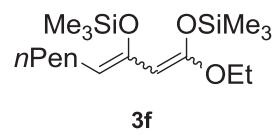
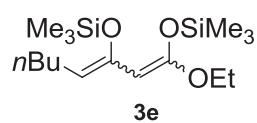
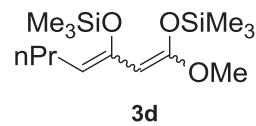
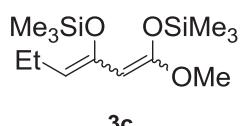
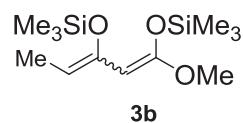
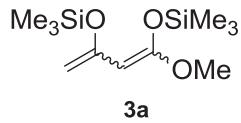
Isobutyl-2-(2-propionylindolin-1-yl)acetat (52l)

Die Ausgangmaterialien **50c** (101 mg, 0.5 mmol), **51d** (50 g, 0.6 mmol) und Titanetetrachlorid (0.06 mL, 0.5 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergeben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 30:1 → 10:1) gereinigt wurde, **52l** (90 mg) als grünes Öl in 63% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.88 (d, ³J = 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.18 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.86-1.95 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.87 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.86 (d, ³J = 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH), 4.07 (s, 2H, CH₂), 6.46-6.51 (m, 1H, CH), 6.62-6.68 (m, 1H, CH), 7.29-7.32 (m, 1H, CH), 7.73 (s, 1H, CH), 7.77-7.80 (m, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 8.3 (CH₃), 19.0 (CH(CH₃)₂), 27.6 (CH(CH₃)₂), 30.2 (CH₂), 33.4 (CH₂), 70.7 (CH₂), 106.2 (C), 112.4 (CH), 115.7 (CH), 118.0 (CH), 118.3 (CH), 125.2 (C), 125.4 (CH), 131.9 (C), 172.1 (C=O), 198.3 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3117 (w), 3079 (w), 2961 (w), 2936 (w), 2874 (w), 1727 (br, s), 1664 (br, s), 1634 (w), 1573 (w), 1535 (w), 1490 (w), 1460 (w), 1436 (w), 1405 (w), 1394 (w), 1375 (w), 1330 (w), 1314 (w), 1260 (w), 1247 (w), 1219 (w), 1190 (m), 1148 (m), 1080 (w), 1028 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 287 ([M⁺], 21), 213 (45), 187 (14), 186 (100), 187 (14), 130 (15), 129 (18). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₁₇H₂₂NO₃ ([M+H]⁺) 288.15942, gefunden 288.15886.

Isobutyl-2-(2-hexanoylindolin-1-yl)acetat (52n)

Die Ausgangmaterialien **50c** (101 mg, 0.5 mmol), **51e** (76 g, 0.6 mmol) und Titanetetrachlorid (0.06 mL, 0.5 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergeben, nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/EtOAc = 30:1 → 10:1) gereinigt wurde, **52n** (86 mg) als grünes Öl in 52% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.87 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.88 (t, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.29-1.34 (m, 4H, CH₂), 1.70 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.85-1.92 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.81 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.85 (d, ³J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂CH), 4.06 (s, 2H, CH₂), 6.45-6.50 (m, 1H, CH), 6.61-6.67 (m, 1H, CH), 7.28-7.31 (m, 1H, CH), 7.72 (s, 1H, CH), 7.76-7.79 (m, 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.8 (CH₃), 18.9 (CH(CH₃)₂), 22.4 (CH₂), 24.3 (CH₂), 27.6 (CH(CH₃)₂), 30.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 40.4 (CH₂), 70.6 (CH₂), 106.2 (C), 112.3 (CH), 115.8 (CH), 118.0 (CH), 118.1 (CH), 118.2 (C), 125.4 (CH), 131.8 (C), 172.0 (C=O), 198.0 (C=O). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3118 (w), 3956 (w), 2930 (w), 2872 (w), 1728 (br, s), 1664 (m), 1632 (w), 1620 (w), 1572 (w), 1535 (w), 1492 (w), 1467 (w), 1439 (w), 1403 (w), 1377 (w), 1369 (w), 1330 (w), 1331 (w), 1314 (w), 1242 (w), 1187 (w), 1158 (m), 1070 (w), 1041 (w). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 329 ([M⁺], 38), 273 (13), 255 (56), 229 (22), 228 (100), 158 (32), 130 (37). HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₂₀H₂₈NO₃ ([M+H]⁺) 330.20637, gefunden 330.20574.

1.3 Übersicht der eingesetzten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene



1.4 Kristallstrukturen

Crystal data and structure refinement for **28c**

Empirical formula	<chem>C21H17ClF2N3O</chem>	
Formula weight	400.83	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group (H.-M.)	<i>C2/m</i>	
Space group (Hall)	-C 2y	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 23.8136 (7) Å	<i>b</i> = 6.8585 (2) Å β = 120.684 (1)°
	<i>c</i> = 12.9608 (4) Å	
Volume	1820.46 (9) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.462 Mg m ⁻³	
Absorption coefficient	25 mm ⁻¹	
F (000)	828	
Crystal size	0.57 × 0.54 × 0.14 mm	
Θ range for data collection	6.3–59.7°	
Index ranges	<i>h</i> = -31 → 19 <i>k</i> = -9 → 9 <i>l</i> = -16 → 17	
Reflections collected	9404	
Independent reflections	2343 [R (int) = 0.017]	
Completeness to Θ = 27.99°	98.4%	
Absorption correction	multi-scan (<i>SADABS</i> ; Sheldrick, 2004)	
Max. and min. transmission	0.966 and 0.872	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2343 / 0 / 186	
Goodness-of-fit on F ²	1.10	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1456	

ANHANG

R indices (all data)	$R_1 = 0.0584$, $wR_2 = 0.1475$
Largest diff. peak and hole	0.39 and $-0.44 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Crystal data and structure refinement for **29i**

Empirical formula	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$		
Formula weight	423.84		
Temperature	173(2) K		
Wavelength	1.469 Mg m^{-3}		
Crystal system	Triclinic		
Space group (H.-M.)	$P\bar{1}$		
Space group (Hall)	-P 1		
Unit cell dimensions	$a = 7.6957 (3) \text{ \AA}$	$\alpha = 84.395 (2)^\circ$	
	$b = 10.1308 (4) \text{ \AA}$	$\beta = 82.488 (2)^\circ$	
	$c = 12.4599 (5) \text{ \AA}$	$\gamma = 89.558 (2)^\circ$	
Volume	$958.46 (7) \text{ \AA}^3$		
Z	2		
Density (calculated)	1.469 Mg m^{-3}		
Absorption coefficient	0.24 mm^{-1}		
F (000)	436		
Crystal size	$0.42 \times 0.21 \times 0.12 \text{ mm}$		
Θ range for data collection	$5.5\text{--}64.7^\circ$		
Index ranges	$h = -11 \rightarrow 10$ $k = -14 \rightarrow 13$ $l = -18 \rightarrow 17$		
Reflections collected	23548		
Independent reflections	6051 [R (int) = 0.025]		
Completeness to $\Theta = 31.00^\circ$	98.9%		
Absorption correction	multi-scan (<i>SADABS</i> ; Sheldrick, 2004)		
Max. and min. transmission	0.972 and 0.906		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2		
Data / restraints / parameters	6051 / 0 / 272		
Goodness-of-fit on F^2	1.09		

ANHANG

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0425, wR2 = 0.1132$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0600, wR2 = 0.1213$
Largest diff. peak and hole	0.34 and $-0.34 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Crystal data and structure refinement for **30d**

Empirical formula	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3$
Formula weight	303.35
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group (H.-M.)	$P2_1/n$
Space group (Hall)	-P 2yn
Unit cell dimensions	$a = 11.3329 (3) \text{ \AA}$ $b = 11.4858 (3) \text{ \AA}$ $\beta = 96.472 (2)^\circ$ $c = 12.1163 (4) \text{ \AA}$
Volume	1567.10 (8) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.286 Mg m ⁻³
Absorption coefficient	0.09 mm ⁻¹
F (000)	640
Crystal size	0.49 × 0.25 × 0.18 mm
Θ range for data collection	4.9–64.6°
Index ranges	$h = -16 \rightarrow 16$ $k = -16 \rightarrow 15$ $l = -17 \rightarrow 17$
Reflections collected	20945
Independent reflections	4995 [R (int) = 0.027]
Completeness to $\Theta = 31.00^\circ$	99.9%
Absorption correction	multi-scan (<i>SADABS</i> ; Sheldrick, 2004)
Max. and min. transmission	0.983 and 0.955
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4995 / 0 / 203

ANHANG

Goodness-of-fit on F^2	1.07
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0420$, $wR_2 = 0.1128$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0567$, $wR_2 = 0.1195$
Largest diff. peak and hole	0.33 and $-0.30 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Crystal data and structure refinement for **36b**

Empirical formula	<chem>C12H9ClF2N2</chem>	
Formula weight	254.66	
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	$a = 7.6648 (3) \text{ \AA}$	$\beta = 96.741 (2)^\circ$
	$b = 8.1716 (4) \text{ \AA}$	
	$c = 18.7047 (7) \text{ \AA}$	
Volume	1163.45 (8) \AA^3	
Z	4	
Density (calculated)	1.454 Mg m^{-3}	
Absorption coefficient	0.33 mm^{-1}	
F (000)	520	
Crystal size	0.37 \times 0.35 \times 0.29 mm	
Θ range for data collection	5.4–59.6°	
Index ranges	$h = -10 \rightarrow 10$	
	$k = -11 \rightarrow 10$	
	$l = -25 \rightarrow 25$	
Reflections collected	11906	
Independent reflections	3099 [$R(\text{int}) = 0.024$]	
Completeness to $\Theta = 29.00^\circ$	100%	
Absorption correction	multi-scan (<i>SADABS</i> ; Sheldrick, 2004)	
Max. and min. transmission	0.910 and 0.887	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	

ANHANG

Data / restraints / parameters	3099 / 0 / 183
Goodness-of-fit on F^2	1.07
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0469$, $wR_2 = 0.1334$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0697$, $wR_2 = 0.1443$
Largest diff. peak and hole	0.36 and $-0.22 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

- [1] (a) Shen, Y. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 584-592. (b) Kodama, K.; Fukuzawa, S.; Nakayama, H; Kigawa, T.; Sakamoto, K.; Yabuki, T.; Matsuda, N.; Shirouzu, M; Takio, K.; Tachibana, K.; Yokoyama, S. *Chem. Bio. Chem.* **2006**, *7*, 134-139.
- [2] (a) Langer, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3858-3866. (b) Langer, P. *Synthesis* **2002**, *4*, 441-459. (c) Langer, P. *Synlett* **2006**, 3369-3381. (d) Feist, H.; Langer, P. *Synthesis* **2007**, *3*, 327-347.
- [3] (a) Chan, T.-H.; Brownbridge, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3534-3538. (b) Chan, T.-H.; Brownbridge, P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 20-21.
- [4] Mroß, G.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8519-8521.
- [5] Krägeloh, K.; Simchen, G.; *Synthesis* **1981**, 30-32.
- [6] Molander, G. A.; Cameron, K. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830-846.
- [7] Langer, P.; *Synlett* **2009**, *14*, 2205-2216.
- [8] (a) Sharif, M.; Reimann, S.; Villinger, A.; Langer, P.; *Synlett*, **2010**, 913-916. (b) Malik, I.; Hussain, M.; Ali, A.; Tengho Toguem, S.; Basha, F. Z.; Fischer, C.; Langer, P., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1637-1642. (c) Karapetyan, V.; Mkrtchyan, S.; Ghazaryan, G.; Villinger, A.; Fischer, C.; Langer, P.; *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9271-9279. (d) Bunescu, A.; Reimann, S.; Lubbe, M.; Spannenberg, A.; Langer, P.; *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5002-5010. (e) Büttner, S.; Riahi, A.; Hussain, I.; Yawer, M. A.; Lubbe, M.; Langer, P.; *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2124-2135.
- [9] Vollhardt, K.P.C.; Schore, N.E. *Organische Chemie*, 4.Aufl.; *103ff*.
- [10] Walter, W.; Francke, W. *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24.Aufl., *131ff*.
- [11] Riedel, E.; *Anorganische Chemie*; **2004**, 6. Aufl.
- [12] (a) Langer, P. Bose, G. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4165-4168. (b) Langer, P. Bose, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4033-4036.
- [13] Jaganathan, S.K.; Mazumdar, A.; Mondhe, D.; Mandal, M. *From Cell Biology International* **2011**, *35*, 6, 607-615.
- [14] Garabadu, D.; Shah, A.; Ahmad, A.; Joshi, V.B.; Saxena, B.; Palit, G.; Krishnamurthy, S. *From Stress* **2011**, *14*, 2, 145-155.
- [15] Shkoor, M.; Riahi, A.; Fatunsin, O.; Hussain, I.; Yawer, M.A.; Lubbe, M.; Reim, S.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 2182–2186.
- [16] Reim, S.; Lubbe, M.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6751-6752.
- [17] Dede, R.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9177-9179.
- [18] Nguyen, V.T.H.; Bellur, E.; Appel, B.; Langer, P. *Synthesis* **2006**, *7*, 1103-1110.

- [19] Adeel, M.; Reim, S.; Wolf, V.; Yawer, M.A.; Hussain, I.; Villinger, A.; Langer, P. *Synlett* **2008**, *17*, 2629-2632.
- [20] (a) Piatnitski, E. L.; Duncton, M. A. J.; Kiselyov, A. S.; Katoch-Rouse, R.; Sherman, D.; Milligan, D. L.; Balagtas, C.; Wong, W. C.; Kawakami, J.; Doody, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4696-4698. (b) Lubbe, M. *Dissertation* **2009**, Universität Rostock. (c) Erfle, S.; Reimann, S.; Bunescu, A.; Spannenberg, A.; Fischer, C.; Langer, P. *unveröffentliche Ergebnisse*.
- [21] (a) Inoue, T.; Izu, T.; Li, X.B.; Kitaichi, Y.; Nakagawa, S.; Koyama, T. *European Journal of Pharmacology* **2005**, *519*, *3*, 253-258. (b) Amato, D.; Natesan, S.; Kapur, S.; Muller, C.P. *From Behavioural Brain Research* **2011**, *221*, *1*, 311-313. (c) Perera, J.; Tan, J.H.; Jeevathayaparan, S.; Chakravarthi, S.; Haleagrahara, N. *Cell & Bioscience* **2011**, *1*, 12-18. (d) Atif, A.R. Jawed, M.; Shahid, S.M.; Ul Qader, S.A.; Aman, A. *Clinical Reviews and Opinions* **2010**, *2*, *2*, 17-22.
- [22] Lubbe, M.; Bunescu, A.; Sher, M.; Villinger, A.; Langer, P. *Synlett* **2008**, *12*, 1862-1864.
- [23] Pundt, T.; Lau, M.; Hussain, I.; Yawer, M.A.; Reinke, H.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2745-2747.
- [24] Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.; *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, **2005**, 7. überarb. Auflage.
- [25] Yoshida, M.; Moringa, Y.; Iyoda, M. *J. Fluorine Chem.*, **1994**, *68*, 33-38.
- [26] (a) Kamigata, N.; Uddaira, K.; Shimizu, T.J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 783-786. (b) Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Compounds*; Ellis Horwood: Chichester, **1992**.
- [27] Rozen, S.; Mishani, E. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1994**, *18*, 2081.
- [28] Olah, G.A., Comisarow, M.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2955-2961. (b) Sheppard, W.A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 945-951. (c) He, J.; Pittman, C.U. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 855-862.
- [29] Lubbe, M.; Mamat, C.; Langer, P. *Synlett* **2008**, *11*, 1684-1686.
- [30] Tietze, L.F.; Hartfiel, U.; Huebsch, T.; Voss, E.; Wichmann, J. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 881-888.
- [31] Litschko, R.; *Diplomarbeit* **2011**, Universität Rostock.
- [32] Bourdreux, Y., Bodio, E.; Willis, C.; Billaud, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8930-8937.

- [33] Ahmed, Z., Langer, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3753-3757.
- [34] Büttner, S.; Bendrath, F.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5106-5108.
- [35] Reim, S.; *Dissertationsarbeit* **2008**, Universität Rostock.
- [36] Ibad, M.F.; Abid, O., Adeel, M.; Nawaz, M.; Wolf, V. Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8315-8318.
- [37] Card et. al. *Structure* **2004**, *12*, 2233-2247.
- [38] (a) Hatzelmann, A.; Schudt, C. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2001**, *297*, 267-279. (b) Campillos, M.; Kuhn, M.; Gavin, A.-C.; Jensen, L.J.; Bork; P. *Science* **2008**, *321*, 263-266.
- [39] (a) Jansson, R.; Malm, M.; Roth, C.; Ashton, M. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2008**, *52*, 2842-2848. (b) Ning Qu et. al. *Biochem. J.* **2003**, *375*, 465-470.
- [40] Iaroshenko, V.O.; Wang, Y.; Sevenard, D.V.; Volochnyuk, D.M. *Synthesis* **2009**, *11*, 1851-1857.
- [41] (a) Iaroshenko, V.O. *Synthesis* **2009**, *23*, 3967-3974. (b) Groth, U.; Iaroshenko, V.O.; Wamg, Y.; Wesch, T. *Synlett* **2009**, *3*, 456-460. (c) Wesch, T.; Iaroshenko, V.O.; Groth, U. *Synlett* **2008**, *10*, 1459-1462.
- [42] Allegretti, M.; Anacardio, R.; Cesta, M.C.; Curti, R.; Mantovanini, M.; Nano, G.; Topai, A.; Zampella, A. *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 209-213.
- [43] Kinoshita, T.; Watanabe, H.; Sato, S.; Tamura, C. *Bull. Chem. Soc. Jnp.* **1980**, *53*, 442-445.
- [44] (a) Flaig, R.; Hartmann, H. *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 1051-1060. (b) Flaig, R.; Hartmann, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1291-1295. (c) Iaroshenko, V.O.; Volochnyuk, D.M.; Wang, Y.; Boiko, V.J.; Rusanov, E.B.; Groth, U.; Tolmachev, A.A. *Synthesis* **2007**, *21*, 3309-3318.
- [45] Ostrovskyi, D.; Iaroshenko, V.O.; Petrosyan, A.; Dudkin, S.; Ali, I.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Langer, P. *Synlett* **2010**, 2299-2303.
- [46] (a) Vollhardt, K.P.C., Schore, N.E. *Organische Chemie*, 3.Aufl., 654ff. (b) Brückner, R. *Reaktionsmechanismen* 3. Aufl., 1ff.
- [47] Iaroshenko, V.O.; Specowius, V.; Vlach, K.; Vilches-Herrera, M.; Ostrovskyi, D.; Mkrtchyan, S.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron* **2011**, accepted.

- [48] (a) Bobé, A.; Meallier, P.; Copper, J.; Coste, C.M., *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 7, 2834-2840. (b) Hainzl, D.; Cole, L.M.; Casida, J.E., *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529-1535. (c) Beeler, A.B.; Schlenk, D.K.; Rimoldi, J.M. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5371–5372. (d) Chaton, P.F.; Ravanel, P.; Tissut, M.; Meyran, J.C. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2002**, *52*, 8-12. (e) Ebert, T.A.; Taylor, R. AJ.; Downer, R.A.; Hall, F. R. *Pestic Sci.* **1999**, *55*, 793-798. (f) I. Krieger, *Handbook of Pesticide Toxicology: Principles*, 2. Aufl. **2001**; Academic Press, San Diego (CA), 344ff.
- [49] Song, L.; Chu, Q.; Zhu, S.; *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *111*, 201-205.
- [50] Vlach, K.; *Diplomarbeit 2010*, Universität Rostock.
- [51] Vollhardt, K.P.C.; Schore, N.E. *Organische Chemie*, 3.Aufl., 1248ff.
- [52] Desens, W. *Diplomarbeit 2010*, Universität Rostock.
- [53] (a) Oberdisse, E.; Hackenthal, E.; Kuschinsky, K.; *Pharmakologie und Toxikologie*, 3. Aufl. **2002**, Springer Verlag Berlin, 642ff. (b) Darrell, J.H.; Garrod, L.P.; Waterworth, P.M. *J. Clin. Path.* **1968**, *21*, 202-209.
- [54] Tice, C. M.; Bryman, L. M.; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2698-2700.
- [55] (a) Reim, S.; Michalik, D.; Weisz, K.; Xiao, Z.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3079-3084. (b) Erfle, S.; Reim, S.; Michalik, D.; Jiao, H.; Langer, P., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, accepted.
- [56] Robertson, A.; Sandrock, W. F. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1617-1618.
- [57] (a) Bestic, M.; Blackford, M.; Reed, M. *J. Clin. Pharmacol* **2009**, *49*, 130-137. (b) F. Martens, *Pharmakotherapie*, Springer Verlag **2010**, 507.
- [58] (a) Ortega-Varela, L.F.; Herrera, J.E.; Caram-Salas, N.L.; Rocha-González, H.I.; Granados-Soto, V. *Pharmacology* **2007**, *79*, 214–222. (b) Ibáñez, L.; Vidal, X.; Ballarín, E.; Laporte, J.-R. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *60*, 821–829. (c) Graciá-Martínez, J.M.; Vara, J.A.F.; Lastres, P.; Bernabéu, C.; Betés, P.O.; Martín-Peréz, J. *Biochem. Pharma.* **2003**, *65*, 209-217. (d) Genc, O.; Turgut, S.; Turgut, G.; Kortunay, S. *Pharmacology* **2003**, *69*, 123-126.
- [59] (a) Oppenheimer, J.H.; Schwartz, H.L.; Surks, M.I.; *J. Clin. Invest.* **1972**, 2493-2497. (b) A. Staudenherz, A. Gessl, A. Becherer, *Das kleine 1x1 der Thyreologie*, 2.Aufl. **2004**, Sandoz GmbH Wien, 27f.
- [60] (a) Baulitz, I.R.; Nogueira, R.F.P. *Catalysis Today* **2010**, *151*, 94-99. (b) Zayed, M.A.; Fahmey, M.A.; Hawash, M.F. *Spectrochimica Acta Part A* **2005**, *61*, 799-805.

LITERATURANGABEN

- [61] (a) Poupaert, J.H.; Guiot, P.; Jacqmin, P.; Dumont, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *23*, 417-420. (b) Florence, K.; Manisha, L.; Kumar, B.A.; Ankur, K.; Kumar, M.A.; Ambikanandan, M. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2011**, *100*, *2*, 692-703. (c) Meldrum, B.S. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 644. (d) Gastaut, H. *Epilepsia* **1981**, *22*, 237-238.
- [62] Abid, O.; Ibad, M. F.; Nawaz, M.; Khera, R.A.; Iaroshenko, V.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2185-2192.
- [63] (a) Ashburn, B.O.; Carter, R.G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 255-257. (b) Ashburn, B.O.; Carter, R.G.; Zakharov, L.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9109-9116.
- [64] Basavaiah, D.; Rao, A. *J. Chem. Commun.* **2003**, 604-605.

Persönliche Daten

Name: Verena Specowius (geb. Wolf)
Geburtsdatum: 08. Februar 1985
Geburtsort Güstrow
Familienstand: verheiratet

Schulausbildung

09/1991-08/1995 Richard-Wossidlo-Schule in Güstrow
09/1995-07/2004 John-Brinckman Gymnasium in Güstrow
07/2004 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/2004-06/2009 Chemiestudium
10/2008-05/2009 Anfertigung der Diplomarbeit
06/2009 Erlangung des Diplom-Grades
07/2009 Beginn der vorliegenden Dissertation im Arbeitskreis von
Prof. Dr. P. Langer

PUBLIKATIONSLISTE

Publikationsliste während der Promotion von Juli 2009 bis Juni 2011

- 1 Ibad, M. F.; Abid, O., Adeel, M.; Nawaz, M.; Wolf, V. Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8315-8318.
Synthesis of Highly Functionalized Biaryls by Condensation of 2-Fluoro-1,3-bis(silyloxy)-1,3-Dienes with 3-Cyanochromones und Subsequent Domino “Retro-Michael/Adol/Fragmentation”
- 2 Iaroshenko, V. O.; Specowius, V.; Vlach, K.; Vilches-Herrera, M.; Ostrovskyi, D.; Mkrtchyan, S.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron* **2011**, accepted.
A General Strategy for the Synthesis of Difluoromethyl-Containing Pyrazoles, Pyridines and Pyrimidines