

Kombinatorische Festphasensynthese

von

Pyrazolen, Pyrazolylheteroarylen, Pyrazoloarylen, Pyridinen und Pyridonen

Dissertation

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften**

2000

vorgelegt von

Philipp Grosche

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juli 2000

Dekan: Prof. Dr. U. Nagel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Jung

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. E. Maier

3. Berichterstatter: Prof. Dr. V. Austel

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Günther Jung

in der Zeit von April 1997 bis Mai 2000 am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Günther Jung danke ich sehr herzlich für seine intensive Förderung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und sein mir entgegengebrachtes Vertrauen.

Danksagung

Meinen Laborkollegen Dietmar Leipter, Jürgen Mack und Rolf Tünnemann danke ich für die freundschaftliche und amüsante Zusammenarbeit.

Herrn Axel Trautwein danke ich für die zahlreichen hilfreichen wie unterhaltsamen Diskussionen.

Herrn Dietmar Schmid und Herrn Tilman Walk danke ich für die Aufnahme von ES-FT-ICR-MS-Spektren.

Herrn Felix Reutter, Herrn Roderich Süßmuth und Herrn Bernd Thern danke ich für die Aufnahme von ES-Quadrupol-MS-Spektren.

Frau Alexandra Hölzel danke ich für die Durchführung NOE-Differenz-spektroskopischer Untersuchungen.

Frau Nguyen, Frau Lange und Herrn Maier danke ich für die Aufnahme von NMR-Spektren.

Frau Ursula Becker danke ich für die beständige Hilfsbereitschaft und freundliche Unterstützung in organisatorischen Fragen aller Art.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises danke ich für das gute Arbeitsklima.

Inhalt

1	Allgemeiner Teil.....	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Kombinatorische Chemie	2
1.2.1	Prinzipien der kombinatorischen Chemie.....	2
1.2.2	Festphasenchemie	3
1.2.3	Synthese in Lösung.....	4
1.2.4	Konzepte für die Bibliothekssynthese	5
1.2.4.1	Parallele Synthese von Einzelverbindungen.....	5
1.2.4.2	Synthese von Bibliotheken durch Kupplung von Mischungen	5
1.2.4.3	Split-Mix-Methode	6
1.2.4.4	Genetische Algorithmen	7
1.2.5	Bibliothekssassays.....	8
1.2.5.1	Rekursive Dekonvolutionsstrategie	8
1.2.5.2	Positional-Scanning	9
1.2.5.3	Tagging	10
1.3	Festphasenchemie	10
1.3.1	Trägermaterialien in der Festphasenchemie	10
1.3.2	Linker in der Festphasenchemie	14
1.3.3	Analytik in der Festphasensynthese und in der kombinatorischen Chemie	16
1.3.4	Synthesebeispiele.....	18
1.4	Biologische Bedeutung von Pyrazolderivaten.....	20
1.5	Biologische Bedeutung von Benzoxazinonderivaten	21
1.6	Biologische Bedeutung von Pyrazolochinolinen.....	21
2	Aufgabenstellung	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Synthese von Pyrazolen.....	23
3.1.1	Einleitung.....	23
3.1.2	Festphasensynthese von Pyrazolen.....	24
3.1.2.1	Synthese von immobilisiertem β -Ketoester	25

3.1.2.2	Synthese von polymergebundenen 2-Aryliden- β -ketoestern und 2-Alkyliden- β -ketoestern	27
3.1.2.3	Synthese von Regioisomer A	29
3.1.2.4	Synthese von Regioisomer B	33
3.1.2.5	Analytik der Pyrazolcarbonsäuren	39
3.1.2.5.1	NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Unterscheidung der Regioisomere...	39
3.1.2.6	Bestimmung der Elementzusammensetzung der Pyrazole mittels FT-ICR-MS	41
3.1.3	Synthese und Analytik einer Split-Mix-Pyrazol-Bibliothek	43
3.2	Synthese von N-Alkyl-pyrazol-3-yl-pyridiniumsalzen.....	50
3.3	Synthese von Sulfonamidophenyl- und Carboxamidophenylpyrazolen	53
3.4	Synthese von Pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-onen.....	57
3.4.1	Einleitung	57
3.4.2	Synthese von Pyrazolo[4,3-c]chinolinonen an fester Phase	57
3.5	Synthese von 5-Hydroxy-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-onen	63
3.6	Synthese von Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -pyridin-4-onen.....	66
3.7	Synthese von 7-(Pyrazol-3-yl)-1,4-benzoxazin-3-onen	70
3.7.1	Einleitung	70
3.7.2	Festphasensynthese von 7-(Pyrazol-3-yl)-1,4-benzoxazin-3-onen.....	70
3.8	Synthese von 7-(Pyrazol-3-yl)-1,4-benzoxazin-3-thionen.....	82
3.9	Synthese von 6-(Pyrazol-3-yl)-1,3-benzoxazolen.....	85
3.9.1	Einleitung	85
3.9.2	Festphasensynthese von 6-(Pyrazol-3-yl)-1,3-benzoxazolen.....	85
3.10	Kröhnke-Pyridin-Synthese an fester Phase	95
3.10.1	Einleitung	95
3.10.2	Pyridinsynthese ausgehend von polymergebundenen Acetophenonen (Weg A)	95
3.10.3	Pyridinsynthese ausgehend von immobilisierten Aldehyden (Weg B).....	101
3.10.4	Festphasensynthese von Bipyridinen und Terpyridinen	106
3.10.4.1	Synthese und Analytik eines Bis-terpyridin Eisen-(II)-Komplexes	107
3.10.4.2	Synthese modifizierter Aminosäuren mittels Kröhnke-Pyridin-Synthese	109
3.10.4.3	Synthese von tetraphenylsubstituierten Terpyridinen.....	109
3.11	Synthese von Pyrid-2-onen	111
3.12	Synthese von 1-(2-Aryl-4-aryl-4-oxobutyl)-pyridiniumsalzen.....	115
3.13	Festphasensynthese von Pyrazoldicarbonsäureestern	117

4	Experimenteller Teil.....	124
4.1	Chemikalien und Lösungsmittel.....	124
4.2	Analytik.....	124
4.2.1	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie.....	124
4.2.2	ES-Quadrupol-Massenspektrometrie.....	125
4.2.3	ES-FT-ICR-Massenspektrometrie.....	126
4.2.4	FT-ATR-IR-Spektroskopie.....	126
4.2.5	NMR-Spektroskopie.....	126
4.2.6	Kaiser Test - Qualitativer Nachweis primärer Aminogruppen mit Ninhydrin.....	127
4.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Synthese von immobilisierten β -Keto- estern.....	127
4.3.1	Acetoacetylierung mit 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (Diketen-Aceton- Addukt).....	127
4.3.2	Acetoacetylierung mit Diketen.....	127
4.3.3	Umesterung mit β -Ketoestern.....	128
4.3.4	Umsetzung mit 5-Acyl-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan.....	128
4.4	Synthese von Pyrazolcarbonsäuren.....	129
4.4.1	Synthese von 2-Aryliden- β -ketoestern.....	129
4.4.2	Synthese von 2-Alkyliden- β -ketoester.....	129
4.4.3	Festphasensynthese von Pyrazolcarbonsäuren (Regioisomer A).....	129
4.4.4	Festphasensynthese von Pyrazolcarbonsäuren (Regioisomer B).....	130
4.4.5	Synthese eine Pyrazolbibliothek nach der „Split-Mix“-Methode.....	131
4.5	Festphasensynthese von N-Alkyl-pyrazol-3-yl-pyridiniumsalzen.....	132
4.6	Festphasensynthese von Sulfonamidophenyl- und Carboxamido-phenyl- pyrazolen.....	133
4.7	Synthese von Pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-onen.....	134
4.8	Synthese von 5-Hydroxy-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-on.....	135
4.9	Synthese von Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-onen.....	135
4.10	Festphasensynthese von Pyrazolylbenzoxazinonen.....	136
4.11	Festphasensynthese von Pyrazolylbenzoxazinthionen.....	138
4.12	Festphasensynthese von Pyrazolylbenzoxazolen.....	138
4.13	Festphasensynthese von Pyridinen.....	140
4.13.1	Immobilisierung von Hydroxybenzaldehyden und Hydroxyacetophenonen.....	140
4.13.2	Kondensation polymergebundener Acetophenone mit Aldehyden.....	140

4.13.3	Immobilisierung von Carboxybenzaldehyden und Fmoc-Aminosäuren	140
4.13.4	Wittig-Reaktion an fester Phase.....	141
4.13.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Festphasensynthese von 2,4,6-tri-substituierten Pyridinen	141
4.14	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Festphasensynthese von 4,6-disubstituierten Pyrid-2-onen	142
4.15	Synthese von 1-(4-Aryl-2-arylmethyl-4-oxo-butyl)-pyridiniumsalzen	143
4.16	Festphasensynthese von Pyrazoldicarbonsäureestern	144
4.17	Synthese von Edukten in Lösung	146
4.17.1	Synthese von 5-(N-Boc-3-aminopropionyl)-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan .	146
4.17.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)triphenylphosphoniumbromid	146
4.17.3	Synthese von 1-(2-Oxo-2-(pyrid-2-yl)ethyl)-triphenylphosphoniumbromid	146
4.17.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)pyridiniumbromid	147
4.17.5	Synthese von 1-(2-Oxo-2-(pyrid-2yl)ethyl))-pyridiniumiodid	147
4.18	Synthese einer Pyrazolbibliothek aus 110 Einzelverbindungen (Regioisomer B)	147
5	Zusammenfassung.....	152
6	Literaturverzeichnis.....	156

Abkürzungsverzeichnis

ACN	Acetonitril
AcOH	Essigsäure
AS	Aminosäure
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl-
BTPP	<i>tert.</i> -Butylimino-tri-pyrrolidino-phosphoran
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimid
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DIEA	N-Ethyldiisopropylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DVB	Divinylbenzol
EDC	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid·HCl
EDDA	Ethylendiamindiacetat
eq.	Äquivalente
ES-MS	Electrospray-MS
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-
FT-ATR-IR	Fourier-Transform-Attenuated-Total-Reflection-IR
FT-ICR-MS	Fourier-Transform-Ionen-Cyclotron-Resonanz-MS
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IR	Infrarot
m	Molalität
MALDI-MS	Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ionisation-MS
MAS	Magic Angle Spinning
MS	Massenspektrometrie
NMP	N-Methylpyrrolidon

NMR	Kernresonanzspektroskopie
PEG	Polyethylenglykol
PS	Polystyrol
SPOS	Solid Phase Organic Synthesis
SPPS	Solid Phase Peptide Synthesis
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIC	Total-Ionen-Chromatogramm
TMOF	Trimethylorthoformiat
UV	Ultraviolett

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Die Entwicklung neuer Wirkstoffe beginnt mit der Suche nach einer Leitstruktur. Hierbei werden zum einen Naturstoffe und Verbindungspools der Pharmaunternehmen gescreent, zum anderen wird ein rationaler Ansatz verfolgt, der jedoch Kenntnisse über die Struktur-Wirkungs-Beziehung voraussetzt. Ist eine Leitstruktur bestimmt worden, so erfolgt in der nächsten Phase eine Optimierung der Aktivität, der Bioverfügbarkeit, der metabolischen Stabilität sowie der Selektivität zur Verringerung der Nebenwirkungen. Bei diesem Prozeß, der sogenannten Leitstrukturoptimierung, werden die Reste am Grundgerüst der Leitstruktur sukzessive variiert und die Derivate getestet.

Durch Fortschritte in der Molekularbiologie konnten neue Testsysteme entwickelt werden. Zusammen mit den Fortschritten in der Automatisierung wurden so effiziente vollautomatische Screeningsysteme entwickelt, die das sogenannte High-Throughput-Screening ermöglichen. Bis zu 100000 Verbindungen können so pro Woche auf ihre biologische Wirkung untersucht werden. Die Bereitstellung einer großen Anzahl von strukturell unterschiedlichen Substanzen wurde damit zum limitierenden Faktor beim Auffinden neuer Leitstrukturen. Mit der bis dahin üblichen klassischen Vorgehensweise, eine Verbindung nach der anderen zu synthetisieren, konnte der Bedarf an Verbindungen nicht gedeckt werden. Eine Methode zur High-Throughput-Synthese mußte entwickelt werden.

Diese wird durch die kombinatorische Chemie¹ ermöglicht. In der kombinatorischen Chemie werden entweder ganze Bibliotheken als Verbindungsgemische hergestellt oder in multiplen parallelen Synthesen Sets von Einzelverbindungen synthetisiert. Die Anzahl der von einem Chemiker synthetisierbaren Verbindungen wächst hierdurch um einen Faktor von 100-1000. Zunächst wurden kombinatorische Prinzipien bei der Synthese von Oligomeren^{2,3,4} - wie Peptiden, Oligosacchariden, Peptoiden - durch repetitive Reaktionsfolgen an fester Phase verwendet. Das hierbei eingesetzte Prinzip der Festphasensynthese wurde bereits 1963 von Merrifield⁵ vorgestellt. Die so gefundenen Leitstrukturen wiesen in der Regel eine Reihe von Nachteilen wie eine schlechte Bioverfügbarkeit aufgrund ihrer Größe, eine geringe Selektivität und schlechte metabolische Stabilität auf. Sie wurden in der anschließenden Leitstrukturoptimierung in einem zeitaufwendigen Prozeß mimetisiert.

In den letzten 10 Jahren wurden deshalb verstärkt auch kleine organische Moleküle mit kombinatorischen Methoden hergestellt. Diese verfügen generell über eine bessere Bioverfügbarkeit und größere metabolische Stabilität. Bevorzugt wurde bisher an der festen Phase gearbeitet, jedoch wird in zunehmenden Maße auch kombinatorische Chemie in Lösung betrieben.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuer Synthesen an fester Phase zur Erzeugung organischer Substanzbibliotheken.

1.2 Kombinatorische Chemie

1.2.1 Prinzipien der kombinatorischen Chemie

Die kombinatorische Chemie ist ein der Natur entlehntes Prinzip. Die Natur ist durch Kombination von 20 natürlichen Aminosäuren in der Lage, eine beliebige Anzahl von Peptiden hervorzubringen, die die unterschiedlichsten Funktionen im Körper wahrnehmen können. Allein bei der Synthese eines Pentapeptides sind $20^5 = 3.200.000$ unterschiedliche Substanzen herstellbar.

Anstatt wie bisher Edukte zu einem Produkt umzusetzen, werden Sets von Edukten kombinatorisch miteinander umgesetzt (Abb. 1.2-1). Durch Umsetzung von 100 Verbindungen des Typs A mit 100 Verbindungen vom Typ B sind so allein 10000 strukturell verschiedene Verbindungen zugänglich. Die Verbindungen können hierbei in Form von Mischungen oder als Array von Einzelverbindungen hergestellt werden.

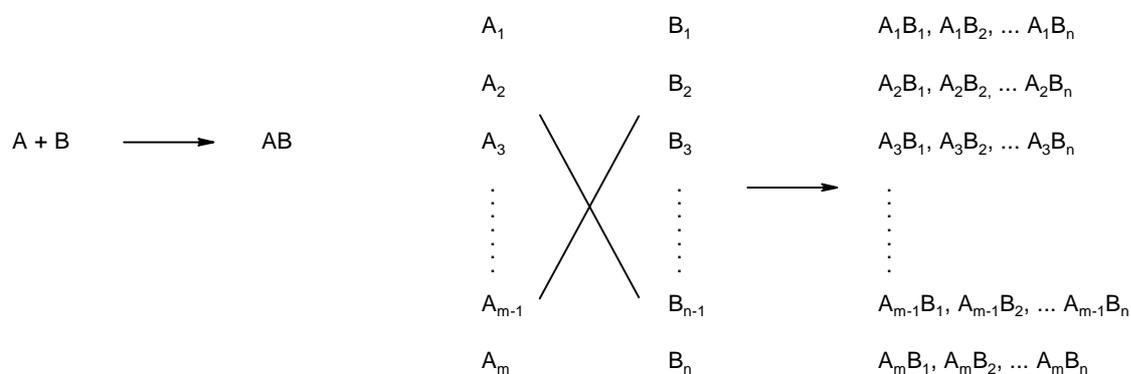


Abb. 1.2-1 Klassische und kombinatorische Synthese

Die kombinatorische Chemie wird nicht nur in der Wirkstoffforschung eingesetzt, sondern neuerdings auch in der Katalysatorforschung^{6,7} und in den Materialwissenschaften⁸.

1.2.2 Festphasenchemie

Das Prinzip der Festphasensynthese wurde bereits in den 60er Jahren von Merrifield eingeführt⁵. Sie stellt heute die wichtigste Methode zur Herstellung von kombinatorisch erzeugten Substanzbibliotheken dar^{9,10,11,12,13,14}. Anfangs wurde sie ausschließlich in der Peptid- und Oligopeptid-Synthese eingesetzt. Die 1992 von Bunin und Ellman¹⁵ vorgestellte Festphasensynthese von Benzodiazepin-Bibliotheken stellte den Beginn der kombinatorischen Festphasensynthese nichtoligomerer Verbindungen dar.

Bei der Festphasensynthese wird ein Substrat über einen Linker mit einem polymeren Trägermaterial verbunden. Bei dem Linker handelt es sich um ein meist bifunktionelles Molekül, das mit einer der funktionellen Gruppen an das Trägermaterial angebunden wird. Die zweite funktionelle Gruppe dient als Bindungsstelle für das Substrat und ermöglicht nach Abschluß der Reaktionssequenz die Abspaltung des Produkts vom Träger.

Die Festphasensynthese bietet im Vergleich zur klassischen Synthese in Lösung einige Vorteile: Durch hohe Überschüsse des gelösten Reaktionspartners werden die Reaktionen beschleunigt und vollständige Umsetzungen erzielt. Komplexe Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte werden durch einfaches Waschen des Trägers am Ende einer jeden Reaktion ersetzt. So ermöglicht die Festphasensynthese eine einfache, vollständige Automatisierung von Reaktionssequenzen. Durch Immobilisierung des Substrats an Bindungsstellen kommt das Verdünnungsprinzip zu tragen. Quervernetzungen oder andere Interaktionen der Substratmoleküle sind hierdurch nicht möglich bzw. werden erschwert.

Nachteile dieser Methode liegen darin, daß durch Verwendung eines Trägers und eines Linkers die einsetzbaren Reaktionsbedingungen und die verwendbaren Reagenzien eingeschränkt sind. Beispielsweise können keine heterogenkatalysierten Hydrierungen durchgeführt werden. Die Entwicklung einer Synthese an der festen Phase ist in der Regel zeitaufwendig, da Syntheseprotokolle der klassischen Chemie meist nicht unverändert übernommen werden können und die Festphasensynthese noch nicht den gleichen Entwicklungsstand wie die klassische Lösungschemie erreicht hat. Die Möglichkeiten zur Reaktionsverfolgung sind stark eingeschränkt, Routinemethoden der Lösungschemie wie Dünnschichtchromatographie und UV/VIS-Spektroskopie können nicht eingesetzt werden.

1.2.3 Synthese in Lösung

Ebenso wie an der festen Phase können kombinatorische Synthesen auch in Lösung durchgeführt werden¹⁶. Der Anteil der in Lösung durchgeführten kombinatorischen Synthesen ist derzeit noch vergleichsweise gering. Der Anteil wächst jedoch in zunehmenden Maße, da die Entwicklung polymergebundener Reagenzien und Scavenger als Hilfsmittel für die Lösungssynthese rasch fortschreitet.

Gegenüber der Festphasensynthese weist die Synthese in Lösung einige Vorteile auf. Es entfallen zwei Reaktionsschritte, da keine Immobilisierung des Substrats und keine Abspaltung des Produkts erforderlich sind. Darüber hinaus müssen bei der Wahl der Reaktionsbedingungen die Stabilität und die Reaktivität von Linkern und Harzen nicht berücksichtigt werden. Der weitaus größte Vorteil besteht darin, daß keine Anpassung der Reaktionsbedingungen an die Erfordernisse der festen Phase nötig ist. Gut ausgearbeitete Reaktionssequenzen der klassischen Synthese können direkt eingesetzt werden. Zudem liegt keine Beschränkung bei Verwendung von Reagenzien vor. Sowohl die Durchführung von heterogen katalysierten Hydrierungen als auch Reaktionen bei Temperaturen oberhalb von 150 °C sind möglich. Zudem werden teure, funktionalisierte Träger vermieden und ein einfacheres Scale-up ist möglich. Ein weiterer Vorteil besteht im Vorhandensein geeigneter analytischer Methoden zur Reaktionsverfolgung wie beispielsweise Dünnschichtchromatographie oder UV/VIS-Spektroskopie.

Die größten Nachteile dieser Methode sind unvollständige Umsetzungen einzelner Syntheseschritte, sowie die Aufarbeitung der Produkte nach jedem Syntheseschritt z. B. durch Flüssig-Flüssig-Extraktion. Ein Einsatz von Reagenzien im Überschuß, wie in der Festphasensynthese üblich, ist nicht ohne einen zusätzlichen Aufwand bei der Aufarbeitung möglich. Um dieses Problem zu lösen wurden in der letzten Zeit verstärkt Scavenger-Harze und polymergebundene Reagenzien entwickelt. Durch Scavenger-Harze können überschüssige Reagenzien oder nicht umgesetzte Edukte entfernt werden. So können z. B. überschüssige Aldehyde durch Umsetzung mit einem aminomethyl-funktionalisiertem Harz durch Iminbildung entfernt werden. Voraussetzung ist hierbei natürlich, daß das Produkt nicht mit dem Scavenger-Harz wechselwirkt oder reagiert. Die Verwendung polymergebundener Reagenzien ist eine weitere Möglichkeit zur Verringerung der Aufarbeitungsproblematik. Ein weiterer Nachteil der Synthese in Lösung besteht in der schwierigen Automatisierung der Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte.

1.2.4 Konzepte für die Bibliothekssynthese

1.2.4.1 Parallele Synthese von Einzelverbindungen

Bei der parallelen Synthese von Einzelverbindungen wird pro Reaktionsgefäß nur eine Verbindung synthetisiert. Die Synthese erfolgt im allgemeinen vollautomatisch mit einem Syntheseroboter oder im Labor unter Verwendung halbautomatisierter Arbeitsschritte. Die Anzahl der synthetisierbaren Verbindungen wird durch die apparativen Möglichkeiten beschränkt. Bei Durchführung von Bioassays sind Einzelverbindungen Substanzmischungen überlegen. Die Ergebnisse sind zuverlässiger und genauer. Man umgeht beispielsweise das mögliche Problem, in einer zu testenden Bibliothek sowohl Antagonisten als auch Agonisten eines Rezeptors vorliegen zu haben, wodurch ein negatives Ergebnis vorgetäuscht würde. Ebenso sind falsch-positive Ergebnisse aufgrund von synergistischen Effekten der Mischung auszuschließen.

Die Charakterisierung von Einzelverbindungen mit MS, HPLC und NMR ist wesentlich einfacher als im Fall von Verbindungsmischungen. Die parallele Synthese von Einzelverbindungen ist heute die am häufigsten angewendete Methode in der kombinatorischen Chemie. In zunehmenden Maße wird sie mit einer nachfolgenden parallelen Aufreinigung der Rohprodukte mit Säulenchromatographie, Festphasenextraktion und präparativer HPLC-MS eingesetzt.

1.2.4.2 Synthese von Bibliotheken durch Kupplung von Mischungen

Bei dieser Methode werden sämtliche Bausteine einer Stufe gleichzeitig mit dem immobilisierten Substrat umgesetzt. Zu große Reaktivitätsunterschiede der einzelnen Bausteine aufgrund von sterischen oder elektronischen Einflüssen können jedoch dazu führen, daß bestimmte Reaktionsprodukte nur in sehr untergeordnetem Maße oder überhaupt nicht gebildet werden. Um dieses Problem zu umgehen, können entweder äquimolare Mischungen der Bausteine, die in der Summe maximal dem Belegungsgrad entsprechen, oder der Reaktivität des einzelnen Bausteins angepaßte Überschüsse eingesetzt werden.

Das Verfahren ermöglicht die Darstellung einer Vielzahl von Verbindungen in nur wenigen Reaktionsschritten. Bei drei Reaktionsschritten, in denen je 20 Bausteine eingesetzt werden, würde man 8000 Verbindungen erwarten, wobei die theoretisch mögliche Zahl aus dem oben genannten Grund in der Praxis kaum erreicht wird. Erfolgreich wurde diese Methode in der

Peptidsynthese¹⁷ und Nukleotidsynthese¹⁸ eingesetzt, in der Synthese niedermolekularer organischer Moleküle spielt sie jedoch keine Rolle.

1.2.4.3 Split-Mix-Methode

Das Problem unterschiedlicher Reaktionsgeschwindigkeiten wird durch die Split-Mix-Methode nach Furka¹⁹ elegant umgegangen. Mit ihr läßt sich eine effiziente Synthese äquimolarer Substanzmischungen erreichen.

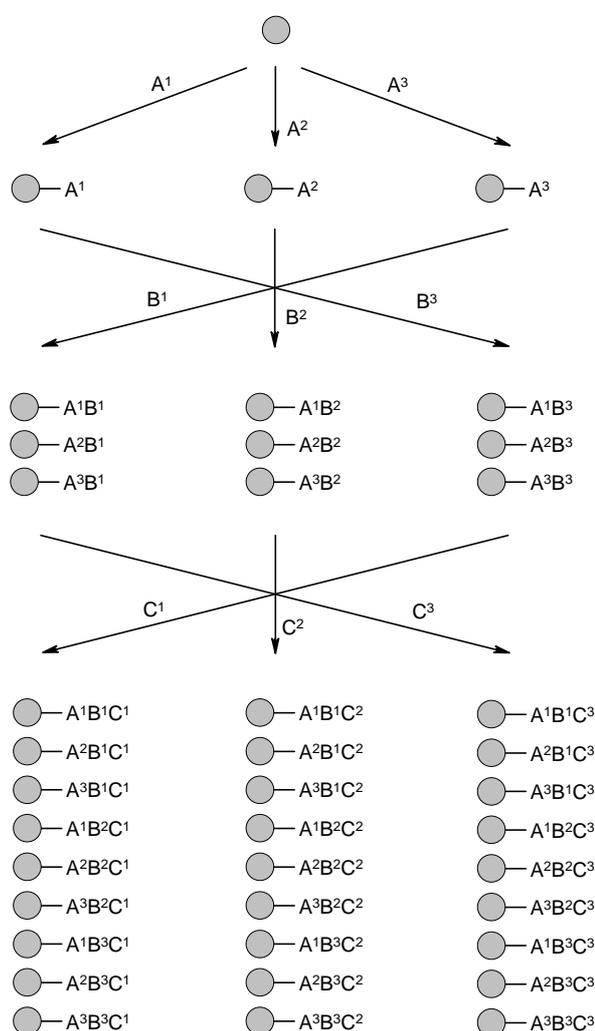


Abb. 1.2-2 Split-Mix-Synthese am Beispiel einer 3x3x3-Bibliothek

Wie in Abb. 1.2-2 gezeigt, wird das Harz in gleiche Teile geteilt und jedes der Aliquote mit je einem Synthesebaustein umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen können hier individuell an den jeweiligen Reaktanden angepaßt werden, wodurch ein vollständiger Umsatz erreicht werden

kann. Anschließend wird die gesamte Harzmenge in einem Reaktionsgefäß gewaschen, gegebenenfalls entschützt (bei Aminosäuren), vermischt und für den nächsten Reaktionsschritt erneut aufgeteilt. Die Wiederholung des Cyclus - Aufteilen, Reaktion und Vereinigen - führt in kurzer Zeit zu großen Substanzbibliotheken, in denen im Idealfall alle Verbindungen in äquimolaren Mengen vorliegen.

Wird, wie hier beschrieben, jedes Aliquot mit nur einem Reaktanden umgesetzt, so erhält man pro Harzkugel nur eine Verbindung („one bead - one compound“).

1.2.4.4 Genetische Algorithmen

Diese evolutionäre Strategie ist ein gängiger Weg zur rationellen Optimierung von Multiparametersystemen und führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer guten, wenn auch nicht optimalen Lösung. Dabei werden ausgehend von einem Startsatz von Lösungen unter Anwendung von Replikationen, Mutationen und Crossover neue Lösungssätze mit von Generation zu Generation verbesserten Eigenschaften erhalten. Dieses Prinzip läßt sich auf die kombinatorische Chemie anwenden, beispielsweise mit dem Ziel die biologische Aktivität von Verbindungen zu optimieren und dabei die Zahl der zu testenden und zu synthetisierenden Verbindungen gering zu halten.

Weber et al.²⁰ wendeten genetische Algorithmen zur Auswahl der zu synthetisierenden Produkte einer Vier-Komponenten-Reaktion an, um nach möglichst wenigen Synthesen Produkte mit maximaler Aktivität als Enzyminhibitoren zu erhalten. Rechnerisch erhielten sie durch Kombination von 100 Reaktionsbausteinen eine Bibliothek aus 160000 virtuellen Verbindungen, denen anhand ihrer Bausteine ein Bit-Muster zugeordnet wurde. Nach paralleler Synthese von 20 zufällig ausgewählten Reaktionsprodukten wurde deren Bit-Muster den genannten genetischen Operationen unterworfen. Die so erhaltenen neuen Bit-Muster kodierten ihrerseits 20 Verbindungen, die dann synthetisiert wurden. Nach Bestimmung der biologischen Aktivität dieser 40 Verbindungen wurden die 20 aktivsten Reaktionsprodukte als Elterngeneration für die Berechnung und Synthese weiterer Substanzen ausgewählt. Dieses Verfahren wurde über 20 Generationen fortgeführt, so daß insgesamt 400 von 160000 Verbindungen synthetisiert und getestet wurden. Die Reaktionsprodukte der zwanzigsten Generation waren durchschnittlich um den Faktor 2000 stärkere Enzyminhibitoren als die Verbindungen der ersten Generation.

1.2.5 Bibliotheksassays

Das Vorgehen bei der Bestimmung der Struktur aktiver Verbindungen hängt vom Format der Substanzbibliothek ab. Bei der Testung einer Bibliothek aus Einzelsubstanzen befindet sich jede Substanz an einem definierten Platz, so daß die Struktur der aktiven Verbindungen sich aus ihrer Position ergibt.

Wird die Substanzbibliothek in trägergebundener Form getestet, sortiert man die Trägerpartikel, die die aktiven Verbindungen tragen, aus und führt nach Abspaltung vom Träger eine massenspektrometrische Untersuchung durch. Bei kodierte Bibliotheken ergibt sich entsprechend die Struktur durch Auslesen des Codes. Komplizierter wird die Bestimmung der Struktur bei der Testung von Mischungen in Lösung. Die gängigsten Methoden zu Bestimmung sind Dekonvolution und Positional Scanning.

1.2.5.1 Rekursive Dekonvolutionsstrategie

Das von Janda et al.²¹ vorgestellte Verfahren ist eine Variante der Split-Mix-Methode. Dabei wird bei der Herstellung der Gesamtbibliothek nach jedem Cyclus der Split-Mix-Synthese ein Aliquot jeder Subbibliothek zurückbehalten. Durch iterative Resynthese der Bibliothek wird dann die aktive Verbindung bestimmt. Die Strategie soll an Beispiel einer 3x3x3-Bibliothek erläutert werden (Abb. 1.2-3).

Die Split-Mix-Synthese der Verbindungen $A^k B^m C^n$ ergibt n Subbibliotheken, bei denen C^n jeweils bekannt ist. Durch Screenen dieser Subbibliotheken wird der Baustein C^n , der in der aktiven Verbindung vorliegt, ermittelt (im Beispiel: C^3). Aus den zurückbehaltenen Subbibliotheken $A^k B^m$, bei denen das B^m jeweils bekannt ist, werden durch Umsetzung mit C^3 m neue Tochterbibliotheken erhalten. Durch Screenen dieser Bibliotheken wird das B^m , das in der aktiven Verbindung vorliegt, ermittelt (im Beispiel B^2). Das Verfahren wird mit den harzgebundenen Bausteinen A^k durch Kuppeln mit $B^3 C^2$ wiederholt. Nach einem letzten Screenen der k Verbindungen erhält man die Zusammensetzung der aktiven Verbindung. Hierfür war die Synthese von $k + m + n$ Tochterbibliotheken erforderlich.

Auf diese Weise lassen sich auch mehrere aktive Verbindungen ermitteln, da die einzelnen Dekonvolutionspfade parallel durchlaufen werden können. Das Verfahren ist jedoch zeit- und arbeitsaufwendig.

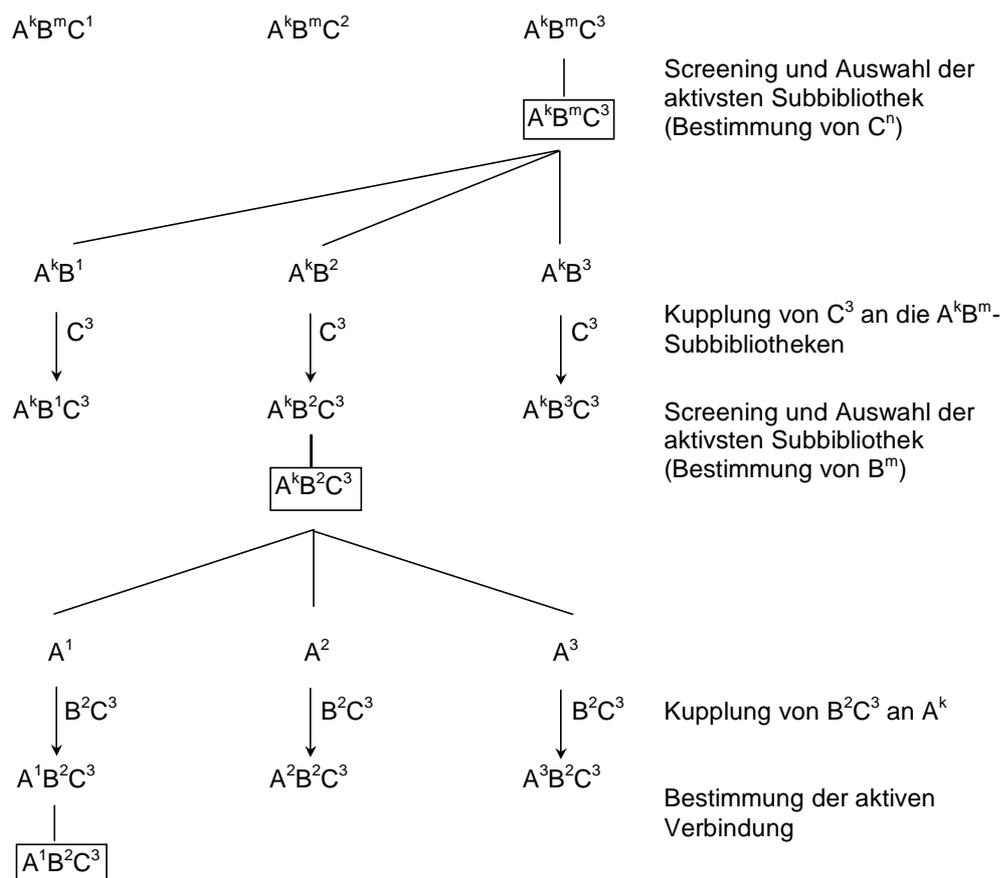


Abb. 1.2-3 Rekursive Dekonvolutionsstrategie am Beispiel einer 3x3x3-Bibliothek (A^k , B^m , C^n)

1.2.5.2 Positional-Scanning

Die nichtiterative Methode des Positional Scanning wurde von Houghten et al.²² eingeführt. Am Beispiel einer aus drei Synthesebausteinen aufgebauten Bibliothek $A^k B^m C^n$ ($k, m, n = 1-3$) soll das Verfahren veranschaulicht werden (Abb. 1.2-4). Zunächst werden 9 ($k+m+n$) Bibliotheken synthetisiert. Jede Subbibliothek enthält einen bekannten Baustein an definierter Position, während die beiden verbleibenden Positionen variabel besetzt sind. Durch Screenen der 9 Subbibliotheken kann der aktivste Baustein an jeder Position ermittelt werden. In der ersten Spalte zeigt A^2 die höchste Aktivität. B und C sind unbekannt, da randomisiert. In Spalte 2 zeigt die Subbibliothek mit B^1 und in Spalte 3 die Subbibliothek mit C^3 die höchste Aktivität. Hieraus ergibt sich Verbindung $A^2 B^1 C^3$ als aktivste Verbindung.

Liegt in einer Position keine klare Präferenz für einen bestimmten Substituenten vor, müssen alle Kombinationen der bevorzugten Substituenten synthetisiert werden, um die aktivste Verbindung zu finden.

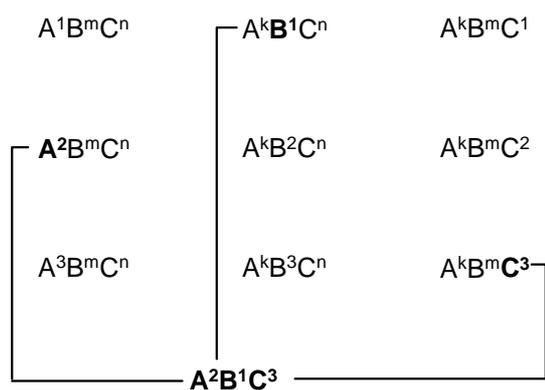


Abb. 1.2-4 Positional Scanning am Beispiel einer 3x3x3-Bibliothek

1.2.5.3 Tagging

Beim Tagging wird jede einzelne Verbindung während der Synthese einer Bibliothek kodiert. Es handelt sich hierbei um sequentiell oder nicht sequentiell²³ aufgebaute molekulare Codes. Bei der Testung wird nicht die Struktur der aktiven Verbindung, sondern die Struktur des Codes ermittelt. Als chemische Codes wurden beispielsweise Peptid²⁴- und Nukleotidsequenzen²⁵ verwendet, die parallel zum Aufbau der Bibliothek synthetisiert werden. Ein Auslesen des Codes erfolgt durch Sequenzierung. Nachteilig ist bei einem solchen Vorgehen die erhöhte Komplexität der Synthese.

1.3 Festphasenchemie

Nachdem im vorherigen Abschnitt das Grundprinzip der Festphasenchemie erläutert wurde, soll nun detaillierter auf Trägermaterialien und Linker eingegangen werden. Anschließend werden die Analytikmethoden in der Festphasenchemie und kombinatorischen Chemie vorgestellt. Abschließend sind zur Veranschaulichung zwei Beispielsynthesen gezeigt.

1.3.1 Trägermaterialien in der Festphasenchemie

Wird in einer Synthese mit einem unlöslichen polymeren Träger gearbeitet, so findet - anders als in der klassischen organischen Chemie - die Reaktion immer in einem Zwei-Phasen-System statt. Es müssen daher in der Syntheseplanung die physikalischen und chemischen

Eigenschaften des Trägermaterials berücksichtigt werden. Die hierbei zu berücksichtigenden Parameter sind:

- *Beladung*: Generell ist eine hohe Beladung, d.h. eine hohe Anzahl von Substrat-Bindungsstellen von Vorteil. Hierdurch erhält man einen großen Anteil an Produkt im Verhältnis zur eingesetzten Harzmenge, wodurch der Verbrauch an Lösungsmittel bezogen auf die Produktmenge gering wird. Insbesondere wird durch eine hohe Beladung ein sparsamer Einsatz hochkonzentrierter Reaktandlösungen möglich.
Träger mit einer geringeren Beladung und damit einem größeren Abstand zwischen den Reaktionszentren finden bei Reaktionen Verwendung, bei denen intermolekulare Wechselwirkungen oder Reaktionen zwischen den Substratmolekülen auftreten können.
- *Quelleigenschaften*: Um eine gute Zugänglichkeit der Reaktionszentren und damit eine hohe lokale Reaktandkonzentration zu gewährleisten, muß das Trägermaterial in den für die Reaktionssequenz erforderlichen Lösungsmitteln gut quellen.
- *Chemische Stabilität*: Das Trägermaterial darf durch die in der Reaktionssequenz verwendeten Reaktanden und Reagenzien nicht angegriffen werden.
- *Thermische Stabilität*: Das Trägermaterial sollte für eine breite Einsetzbarkeit über einen möglichst großen Temperaturbereich stabil sein.
- *Druckstabilität*: Diese Eigenschaft ist vor allem bei Anwendung des Durchflußverfahrens wichtig.
- *Mechanische Stabilität*: Das Trägermaterial sollte bei Verwendung eines Magnetkerns zum Rühren nicht zermahlen werden, da hierdurch die Filtrierbarkeit verringert wird.
- *Leichte Funktionalisierbarkeit*: Zur allgemeinen Einsetzbarkeit eines Trägermaterials sollte dieses mit möglichst vielen verschiedenen Linkern funktionalisierbar sein.

Trägermaterialien besitzen üblicherweise eine sphärische Form. Andere Formen von untergeordneter Bedeutung sind Blätter, kronenförmige Pins oder kleine Scheiben. Die Anzahl der Trägermaterialien für die Festphasenchemie ist in den letzten 20 Jahren enorm gestiegen. In der folgenden Aufstellung sollen daher nur einige der wichtigsten Trägermaterialien aufgeführt werden.

Styrol-Divinylbenzol-Copolymer

Mikroporöses Polystyrol, vernetzt mit 1-2 % Divinylbenzol mit einer Beladung von 0,5-4 mmol/g, ist das meistgenutzte Trägermaterial in der SPOS (Solid Phase Organic Synthesis). Es wurde bereits von Merrifield in der ersten Festphasensynthese von Peptiden verwendet²⁶. Die Quervernetzung des Harzes ist für eine gute mechanische Stabilität erforderlich, darf jedoch nicht dazu führen, das Quellen des Harzes zu stark zu beeinträchtigen. Als bester Kompromiß wird mit 1 % DVB quervernetztes PS eingesetzt. Es besitzt eine gute Quellbarkeit in DCM, Dioxan, DMF, DMSO, THF, NMP und Pyridin. In ACN, Diethylether, MeOH und H₂O erfolgt keine Quellung. Bei Verwendung von Lösungsmitteln in denen das Harz nicht quillt, muß ein Cosolvens mit gutem Quellverhalten hinzugefügt werden (bei H₂O beispielsweise THF oder Dioxan). Das Harz ist thermisch bis ca. 140 °C stabil. PS-Harze sind leicht zu funktionalisieren und mit einer Vielzahl von funktionellen Gruppen und Linker kommerziell erhältlich.

Polyethylenglykol-Polystyrol-Pfropfpolymer

Polyethylenglykol-Polystyrol-Pfropfpolymer wurden entwickelt, um Reaktionen auch in polaren protischen Lösungsmitteln (Wasser, Methanol) durchführen zu können. Tentagel²⁷ besteht zu 30 % aus einer Polystyrol-Matrix (1 % quervernetzt mit DVB) und zu 70 % aus PEG (M ~ 3000 g/mol), das durch Oligomerisation mit Oxiran an das Polystyrol angebunden wird. Die Beladung beträgt 0,15–0,40 mmol/g. Es besitzt eine gute Quellbarkeit in DCM, Dioxan, DMF, DMSO, H₂O, MeOH, THF, NMP und Pyridin. Keine Quellung erfolgt in Ethanol und Diethylether. Das Harz ist druckstabil und kann als Continuous-Flow-Träger eingesetzt werden. Von Nachteil ist, daß diese Trägermaterialien wegen des hohen PEG-Gehalts schwierig zu trocknen sind.

Polyethylenglykol

Quervernetztes unlösliches Polyethylenglykol kann durch Copolymerisation von PEG mit Epichlorhydrin (Polyoxyethylenpolyoxypropylen POEPOP) oder Vinylbenzylchlorid (Polyoxyethylenpolystyrol POEPS)^{28,29} hergestellt werden. Die so erhaltenen Harze zeichnen sich durch eine hohe chemische und mechanische Stabilität aus. Verwendung finden sie besonders bei enzymatischen Umsetzungen von polymergebundenen Substraten.

Methylacrylat-Vinylalkohol-Copolymer

Fractogel³⁰ ist ein Copolymer aus Methylacrylsäure und Vinylalkohol. Es ist thermisch bis 100 °C stabil und kann wegen seiner Druckstabilität bis 7 bar auch im Durchfluß-Verfahren eingesetzt werden. Es ist mit den meisten Lösungsmitteln kompatibel und im Bereich von pH = 1-14 stabil.

Polyacrylamide

Vernetzte Polyacrylamide wurden mit einer Beladung von bis zu 5 mmol/g synthetisiert³¹. Anders als Polystyrol quellen die Polyacrylamide sowohl in aprotischen (DMF, Pyridin, DCM) als auch in protischen Lösungsmitteln (MeOH, H₂O) gut. Die mechanische Stabilität reicht jedoch nicht für eine Verwendung im Durchflußverfahren. Durch Aufpolymerisation auf Kieselgur konnte dieses Problem jedoch behoben werden³². Das sogenannte Pepsyn K oder Macrosorb SPR wurde für die Synthese von Peptiden im Durchflußverfahren eingesetzt. Polyhipe (High Internal Phase Emulsion)³³ ist ein Polydimethylacrylamid mit einem makroporösen Polystyrol als mechanischem Träger.

Polyacrylamid-PEG Copolymer (PEGA)

Meldal et al.³⁴ entwickelten ein mit Polyethylenglykol vernetztes Polyacrylamid an dem sowohl SPOS, Enzym-katalysierte Reaktionen³⁵ als auch on-bead Enzym-Assays³⁶ durchgeführt werden können. PEGA besitzt eine Beladung von 0,2-0,8 mmol/g und quillt auch in polaren Lösungsmitteln.

Silica

Silica quillt nicht in organischen Lösungsmitteln und ist druckstabil. Verwendung findet Silica mit einer Porengröße von 25-300 nm, sogenanntes CPG (controlled pore glass), vor allem in der automatisierten Synthese von Oligonukleotiden³⁷. LCAA-CPG³⁸ (long chain alkylamine CPG) ist mit einer Beladung von 0,1 mmol/g kommerziell erhältlich. Die Nachteile von CPG bestehen im hohen Preis, der großen Hydrophilie und der damit schwierigen Trocknung sowie der geringen Beladung.

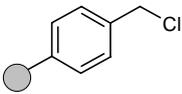
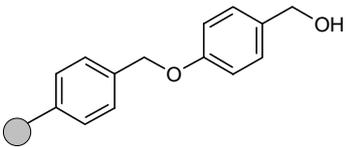
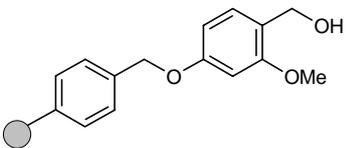
1.3.2 Linker in der Festphasenchemie

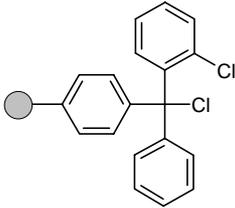
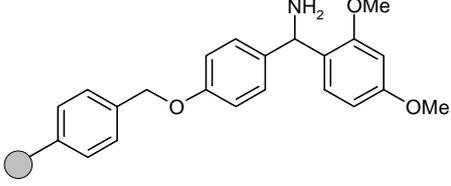
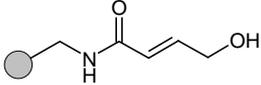
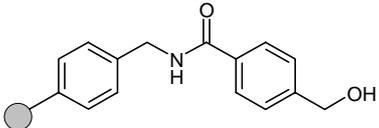
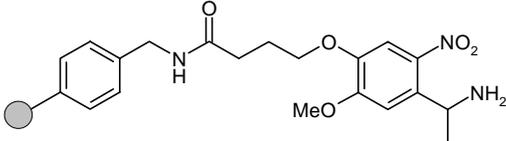
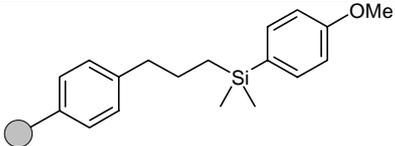
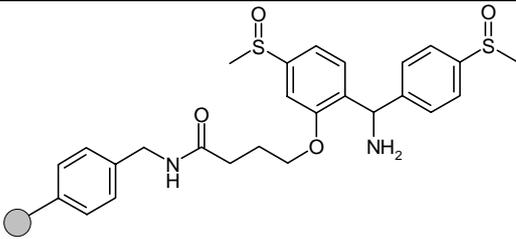
Linker stellen die Verknüpfung zwischen dem Substrat und dem polymeren Trägermaterial her. In der Regel handelt es sich hierbei um bifunktionelle Moleküle. Eine Bindungsstelle dient dabei der Anbindung an das Polymer, die andere zum Anknüpfen und Abspalten des Substrats. Linker müssen eine Reihe von Anforderungen erfüllen. Die Immobilisierung des Substrats muß einfach sein, der Linker muß unter einer breiten Palette von Reaktionsbedingungen stabil sein, d.h. es darf weder eine vorzeitige Abspaltung auftreten, noch darf der Linker chemisch so verändert werden, daß eine spätere Abspaltung nicht mehr möglich ist. Am Ende muß die Abspaltung des Produkts ohne dessen Zerstörung möglich sein. Die verschiedensten Anforderungen führten zur Entwicklung einer Vielzahl von Linkern. Diese lassen sich nach den Abspaltbedingungen in folgende Gruppen einteilen:

- basenlabile Linker
- säurelabile Linker
- photolabile Linker
- Allyl-Linker
- Silyl-Linker
- Safety-Catch-Linker

Tab. 1.3-1 zeigt neben fünf säurelabilen Linkern und einem basenlabilen Linker, einen Allyl-Linker, einen Safety-Catch-Linker sowie einen Photolinker samt der Abspaltbedingungen.

Tab. 1.3-1 Häufig verwendete Linker in der Festphasenchemie

Linker	Eigenschaften
	<ul style="list-style-type: none"> - Chlormethyl-Linker³⁹ - Immobilisierung von Carbonsäuren, Phenolen - Abspaltung mit HF, TFMSA, BF₃·Et₂O
	<ul style="list-style-type: none"> - Wang-Linker⁴⁰ - Immobilisierung von Carbonsäuren, Phenolen - Abspaltung mit 20-40 % TFA/DCM
	<ul style="list-style-type: none"> - Sasrin-Linker (Super Acid Sensitive Resin)⁴¹ - Immobilisierung von Carbonsäuren, Phenolen - Abspaltung mit 0,5 % TFA/DCM

Linker	Eigenschaften
	<ul style="list-style-type: none"> - 2-Chlotriptylchlorid-Linker⁴² - Immobilisierung von Aminen, Alkoholen, Carbonsäuren, Hydrazinen, Phenolen, Thiolen - Abspaltung mit 1-10 % TFA/DCM, Eisessig, Hexafluorisopropylalkohol
	<ul style="list-style-type: none"> - Rink-Amid-Linker⁴³ - Immobilisierung von Carbonsäuren, Sulfonen - Abspaltung mit 20-40 % TFA/DCM, Bildung des Carbonsäureamids bzw. Sulfonamids
	<ul style="list-style-type: none"> - HYCRAM (Hydroxycrotonylamidomethyl)-Linker⁴⁴ - Immobilisierung von Carbonsäuren - Abspaltung mit Pd(PPh₃)₄
	<ul style="list-style-type: none"> - HMBA-Linker⁴⁵ - Immobilisierung von Carbonsäuren - Abspaltung mit Nucleophilen: z.B. Aminen, Hydrazinen, Alkoholen unter Bildung der entsprechenden Carbonsäurederivate
	<ul style="list-style-type: none"> - Photolinker - Immobilisierung von Carbonsäuren⁴⁶ - Photolytische Spaltung ($\lambda = 354 \text{ nm}$) unter Bildung des Carboxamids
	<ul style="list-style-type: none"> - Silyl-Linker⁴⁷ - Aktivierung mit HCl zu R₃SiCl - Immobilisierung von Lithiumorganyleen - Abspaltung mit Bu₄NF, TFA
	<ul style="list-style-type: none"> - Safety-Catch-Linker⁴⁸ - Immobilisierung von Carbonsäuren - zweistufige Abspaltung: - 1. (EtO)₂P(S)SH, 2. TFA/DCM

Die C-Si-Bindung in Aryl-, Vinyl- und Allylsilanen kann unter milden Bedingungen durch Behandlung mit Säuren oder Fluoriden gespalten werden, und man erhält einen Kohlenwasserstoff und einen Silylester bzw. ein Silylfluorid. Diese Linker werden deshalb auch Traceless-Linker bezeichnet, da nach der Abspaltung im Endprodukt die Verknüpfungsstelle mit dem Linker nicht mehr erkennbar ist. Der in der Tab. 1.3-1 gezeigte Silyl-Linker von Woolard et al.⁴⁷ wird durch Behandlung mit HCl unter Abspaltung des Methoxyphenyl-Rests ins Silylchlorid überführt und kann dann mit Lithiumorganylen beladen werden.

In den letzten Jahren sind eine Vielzahl sogenannter Safety-Catch-Linkern entwickelt worden. Es handelt sich hierbei um Linker, die eine zweistufige Abspaltprozedur erfordern. Im nichtaktivierten Zustand sind sie sowohl unter sauren als auch basischen Reaktionsbedingungen stabil. Im Aktivierungsschritt der Abspaltung werden sie durch eine chemische Transformation in die abspaltbare Form überführt. Anschließend erfolgt der eigentliche Abspaltungsschritt. Im vorliegenden Beispiel werden zur Abspaltung die Sulfoxid-Gruppen mit $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{SH}$ zu den Sulfanen reduziert. Durch Umwandlung von -M zu +M-Substituenten wird die Abspaltung mit TFA/DCM möglich, da nun ein stabilisiertes Benzhydryl-Kation (analog Rink-Amid-Linker) entstehen kann.

1.3.3 Analytik in der Festphasensynthese und in der kombinatorischen Chemie

Normalerweise muß zur Bestimmung eines Zwischenprodukts eine Abspaltung vom polymeren Träger und die Charakterisierung in Lösung erfolgen. Alternativ hierzu wurden eine Reihe von Methoden entwickelt, die eine Analytik trägergebundener Verbindungen ermöglicht:

- *Elementaranalyse*

Die Elementaranalyse von Harzen wird überwiegend zur Bestimmung von Halogenen, Stickstoff und Schwefel eingesetzt⁴⁹. Sie kann zur Bestimmung der Beladung oder zum Nachweis der vollständigen Substitution eines Halogens herangezogen werden.

- *Farbreaktionen*

Besonders erwähnenswert ist der Kaiser-Test, eine Reaktion von Ninhydrin mit primären Aminen, die zu einem tiefblauen Farbstoff führt. Er wird besonders in der SPPS (Solid Phase Peptide Synthesis) zur Überprüfung der vollständigen Acylierung eingesetzt. Weitere Tests

auf sekundäre Amine, primäre und sekundäre Alkohole und Thiole finden selten Verwendung.

- IR-Spektroskopie

FT-IR- und FT-ATR-IR-Spektroskopie sind schnelle und einfache Methoden zur qualitativen Bestimmung einer Reihe funktioneller Gruppen mit charakteristischen Absorptionen am polymeren Träger. Durch FT-ATR-IR-Spektroskopie und FT-IR-Mikroskopie ist darüber hinaus die Vermessung einzelner Harzkugeln möglich⁵⁰.

- NMR

Beim Gelphasen-NMR wird das Harz in einem geeigneten Lösungsmittel suspendiert und wie eine flüssige Probe vermessen⁵¹. Diese Methode erlaubt die Untersuchung von Kernen mit großer chemischer Verschiebung wie ¹³C, ¹⁵N, ¹⁹F, ³¹P. ¹H-NMR-Spektren sind wegen der starken Linienverbreiterung nicht interpretierbar.

Bei Verwendung von ¹H- und ¹³C-MAS-NMR werden besser aufgelöste Spektren erhalten und unter optimalen Bedingungen sind ¹H-NMR-Spektren von guter Qualität erhältlich⁵².

- Maldi-TOF-MS / TOF-SIMS

Durch photolabile Linker wird die direkte Analyse von polymergebundenen Intermediaten mit MALDI-TOF-MS möglich⁵³. Verbindungen, die nicht über einen photolabilen Linker angebunden sind, können direkt mit TOF-SIMS analysiert werden⁵⁴.

- Gravimetrische Analysen

Diese können vor allem für Belegungsbestimmungen herangezogen werden. Bei niedriger Beladung sind die Ergebnisse jedoch oft ungenau.

- UV/VIS-Spektroskopie

Bei Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren läßt sich nach Abspaltung mittels UV/VIS über den Fmoc-Gehalt die Beladung bestimmen. Bei Verwendung von Harzen mit hoher optischer Transparenz im aromatischen Bereich (PEGA) ist auch ein direktes photometrisches Monitoring möglich.

Die abgespaltenen Verbindungen werden üblicherweise mit HPLC und ES-MS analysiert. Eine Analytik mit NMR ist aufgrund der großen Probenanzahl in der kombinatorischen Chemie nicht mehr praktikabel. Stattdessen wird nur von einigen wenigen repräsentativen Verbindungen eine NMR-Analytik durchgeführt. Anstelle der Elementaranalyse tritt in zunehmenden Maße hochaufgelöstes und massengenaues ES-FT-ICR-MS.

Bei der Analytik von Verbindungsmischungen (Bibliotheken oder Isomere) kommt zudem HPLC-MS-Kopplung zum Einsatz.

1.3.4 Synthesebeispiele

Im folgenden Abschnitt sollen einige Synthesebeispiele gezeigt werden. Hierbei wurden wegen des thematischen Zusammenhangs Synthesen von Pyrazolen und Pyridinen ausgewählt.

Die Cyclisierung von 1,3-Diketonen mit Hydrazinen oder Hydroxylamin zu Pyrazolen bzw. Isoxazolen wurde 1996 von Marzinik und Felder⁵⁵ auf die feste Phase übertragen (Abb. 1.3-1). Hierfür wurde Rink-Amid-PS-Harz mit acetylsubstituierten Carbonsäuren acyliert. Diese wurden dann in einer Claisenkondensation mit aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäureestern zu den entsprechenden 1,3-Diketonen umgesetzt. Zur Einführung eines weiteren Substituenten konnten diese dann an der Methylen- Einheit mit verschiedenen Alkylhalogeniden in Gegenwart von TBAF als Base alkyliert werden. Die Cyclisierung zu den Pyrazolen bzw. Isoxazolen erfolgte dann durch Umsetzung mit Hydrazinen bzw. Hydroxylamin in DMA bei 80 °C für 24 h.

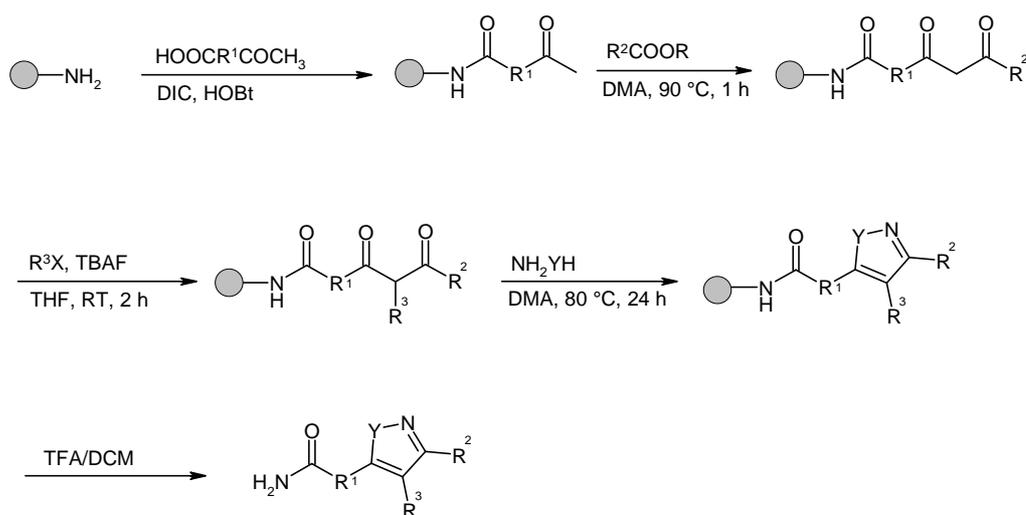


Abb. 1.3-1 Pyrazol- und Isoxazolsynthese an fester Phase nach Marzinik und Felder (Y= O, RNH)

Gordeev. et al.⁵⁶ verwendeten die Hantzsche Dihydropyridin-Synthese zur Darstellung von Pyridinen am polymeren Träger (Abb. 1.3-2). Hierfür wurde im ersten Schritt Wang-PS-Harz mit Diketen acetoacetyliert. Nach Knoevenagel-Kondensation mit aliphatischen oder aromatischen Aldehyden unter Piperidin-Katalyse und Umsetzung mit verschiedenen Enaminonen bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ in DMF wurden polymergebundene 1,4-Dihydropyridine erhalten.

Diese wurden anschließend mit Cerammoniumnitrat in DMA zu den entsprechenden Pyridinderivaten oxidiert. Die Abspaltung erfolgte mit TFA/DCM.

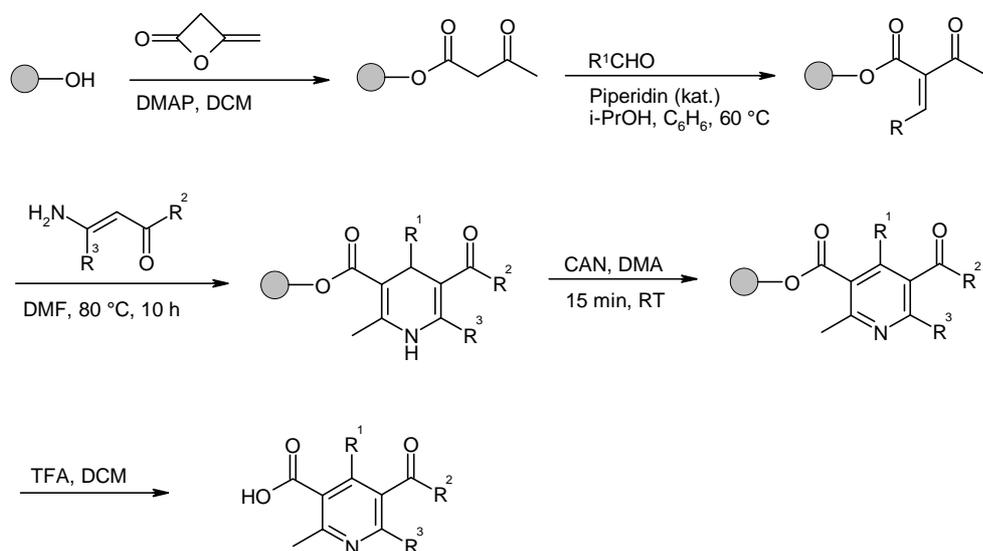


Abb. 1.3-2 Pyridinsynthese an fester Phase nach Gordeev et al.

1.4 Biologische Bedeutung von Pyrazolderivaten

Das Pyrazolgerüst ist Teil zahlreicher biologisch aktiver Verbindungen. In Abb. 1.4-1 sind einige Beispielstrukturen gezeigt. Bei den Verbindungen I und II handelt es sich um potente Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitoren (Verbindung II: $IC_{50} = 40 \text{ nM}$)⁵⁷. Lonatzolac (III) und Tepoxalin (IV) sind Verbindungen mit antipyretischer Wirkung⁵⁸.

Die Verbindungen AM 281 (V) und AM 251 (VI) sind Cannabinoid-Antagonisten⁵⁹. Sie wirken selektiv auf den Subtyp CB_1 der Cannabinoid-Rezeptoren. Verbindung SR 144528⁶⁰ (VII) zeigt eine sub-nanomolare Affinität, sowohl bei aus der Milz von Ratten stammenden, als auch geklonten menschlichen CB_2 -Rezeptoren ($K_i = 0,60 \pm 0,13 \text{ nM}$).

Untersuchungen von Cecchi et al.⁶¹ zeigten, daß Verbindungen vom Typ VIII eine antibakterielle Aktivität zeigen, die der von Pyrrolnitrin vergleichbar ist.

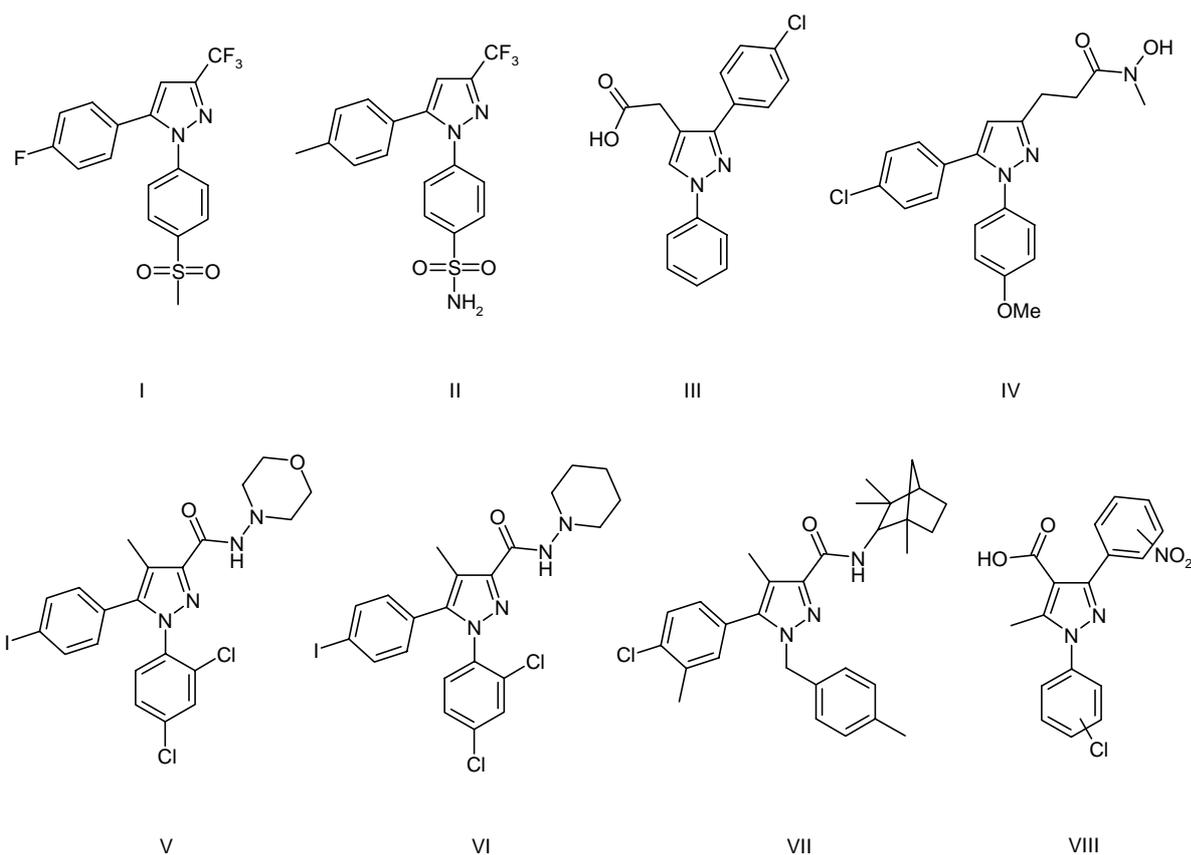


Abb. 1.4-1 Strukturen einiger biologisch aktiver Pyrazole

1.5 Biologische Bedeutung von Benzoxazinonderivaten

Das Benzoxazinongerüst ist ein häufig auftretender Bestandteil biologischer aktiver Verbindungen (Abb. 1.5-1). Verbindung I ist - ebenso wie die bekannten Diphenylether-Herbizide (Acifluorfenmethyl, Oxyfluorfen) - ein peroxidierend wirkendes Herbizid, dessen phytotoxischer Effekt lichtabhängig ist⁶². Das von Kajiono et al.⁶³ synthetisierte Benzoxazinonderivat II zeigte in vitro eine Calmodulin-antagonistische Aktivität ($IC_{50} = 50 \text{ nM}$), die die von Trifluoperazin ($IC_{50} = 4,1 \text{ }\mu\text{M}$) deutlich übersteigt.

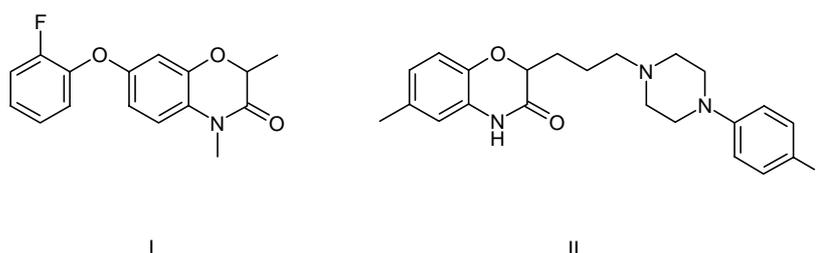


Abb. 1.5-1 Strukturen biologisch aktiver Benzoxazinone

1.6 Biologische Bedeutung von Pyrazolochinolinen

Seit der Entdeckung von 2-Arylpyrazolo[4,3-c]chinolin-3-on (CGS 8216) (I) (Abb. 1.6-1) als potenter Benzodiazepin-Rezeptor-Liganden ($K_i = 0,22 \text{ nM}$)⁶⁴ finden tricyclische Systeme, aufgebaut aus einem Chinolin- und einem Pyrazolring, verstärktes Interesse. Palazzino et al.⁶⁵ untersuchten eine Reihe von 1,3-Diarylpyrazolo[4,5-c]chinolinonen auf ihre Fähigkeit, die Bindung von ³H-Flunitrazepam zu inhibieren. Verbindung II zeigt hierbei eine höhere Aktivität als Chlordiazepoxid.

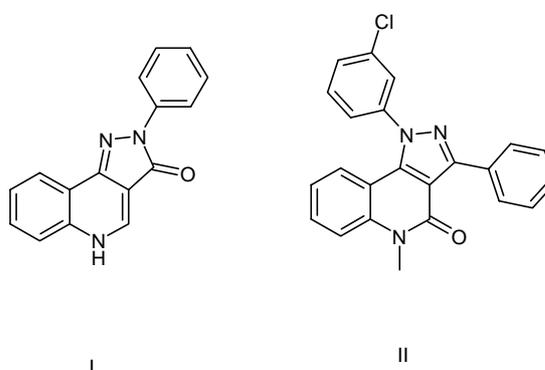


Abb. 1.6-1 Strukturen biologisch aktiver Pyrazolochinoline

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten verschiedene Heterocyclensynthesen an der festen Phase ausgearbeitet werden. Gemeinsamer Ausgangspunkt dieser Synthesen sollten α,β -ungesättigte Ketone sein.

Polymergebundene 2-Aryliden- bzw. 2-Alkyliden- β -ketoester sollten in einer Knoevenagel-Reaktion aus harzgebundenen β -Ketoestern und Aldehyden synthetisiert werden und als polymergebundene Edukte für die Pyrazolsynthese dienen. Ausgehend vom Pyrazol sollten folgende Verbindungen aufgebaut werden:

- N-Alkyl-pyrazolyl-pyridinium Salze
- Sulfonamidophenyl- und Carboxamidophenyl-pyrazole
- Pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-one
- Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5*H*-pyridin-4-one
- Pyrazolylbenzoxazinone
- Pyrazolylbenzoxazole

Polymergebundene 1,3-disubstituierte Enone sollten für die Synthese von Pyridinen und Pyridonen eingesetzt werden.

Darüberhinaus sollten polymergebundene Hydrazone für die Synthese von Pyrazolen verwendet werden.

Die Festphasensynthesen sollten optimiert werden und die Bandbreite der verwendbaren Bausteine für Bibliothekssynthesen ermittelt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Synthese von Pyrazolen

3.1.1 Einleitung

Der Aufbau des Pyrazolrings erfolgt üblicherweise durch Reaktion von C-N-N- mit C-C-Synthesekomponenten oder von C-C-C- mit N-N-Synthesekomponenten⁶⁶. Zur ersten Kategorie gehört die Umsetzung von Nitrilimininen und Azomethinimininen mit Dipolarophilen in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition. In Abhängigkeit von verwendetem Dipol und Dipolarophil sowie der Reaktionsbedingungen werden Pyrazole, Pyrazoline und Pyrazolidine erhalten. Durch Oxidation lassen sich Pyrazoline und Pyrazolidine zu Pyrazolen aromatisieren.

Zur zweiten Kategorie gehört die Umsetzung von 1,3-Diketoverbindungen und Enonen mit Hydrazinen. 1,3-Diketoverbindungen reagieren mit mono- und unsubstituierten Hydrazinen unter zweifacher Wasserabspaltung zum Pyrazol. Da der primäre Angriff monosubstituierter Hydrazine an beiden Carbonylgruppen erfolgen kann, ist die Bildung zweier Regioisomere möglich. Diese Synthese wurde erstmals von Marzinzik und Felder auf die feste Phase übertragen⁵⁵.

Bei der Umsetzung eines Enons mit Hydrazinen wird in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen das Pyrazolin oder das Pyrazol erhalten. Auch hier ist im Fall von monosubstituierten Hydrazinen die Bildung von Regioisomeren möglich, je nachdem ob zuerst die Hydrazonebildung oder die Michael-Addition erfolgt. Diese Synthese wurde ebenfalls von Marzinzik und Felder an der festen Phase durchgeführt⁶⁷.

Anders als 1,3-disubstituierte Enone wurden Aryliden- β -ketoester kaum verwendet. Die ersten Untersuchungen hierzu stammen von Knorr et al.^{68,69,70} und von v. Auwers et al.⁷¹. Aryliden- β -ketoester unterscheiden sich in ihrer Reaktivität deutlich von 1,3-disubstituierten Enonen. Durch den zweiten elektronenziehenden Substituenten ist die Doppelbindung für eine Michael-Addition besonders aktiviert. Auch hier sind zwei Regioisomere möglich. Für die Pyrazolsynthese an fester Phase ausgehend von 2-Aryliden- β -ketoestern sollte eine Synthesevorschrift entwickelt werden.

3.1.2 Festphasensynthese von Pyrazolen

Bei der Festphasensynthese wurde zunächst ein polymergebundener β -Ketoester synthetisiert, der anschließend in einer Knoevenagel-Reaktion mit Aldehyden zu den entsprechenden 2-Alkyliden- und 2-Aryliden- β -ketoestern umgesetzt wurden. Diese wurden im folgenden Schritt mit Hydrazinen zum Pyrazol cyclisiert. Hierbei sind zwei Cyclisierungswege möglich. Erfolgt zuerst der Angriff des Hydrazins unter Bildung des Hydrazons, gefolgt von einer Michael-Addition, so wird das Regioisomer A gebildet. Addiert hingegen das Hydrazin zuerst an die C-C-Doppelbindung, gefolgt von der Kondensation, so entsteht Regioisomer B. Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen wurde die selektive Synthese beider Regioisomere durchgeführt. Nach Abspaltung vom polymeren Träger mit 25 % TFA/DCM wurden Pyrazolcarbonsäuren erhalten (Abb. 3.1-1).

Alle in den folgenden Kapiteln angegebenen HPLC-Reinheiten wurden mittels UV-Detektion bei $\lambda = 214$ nm bestimmt.

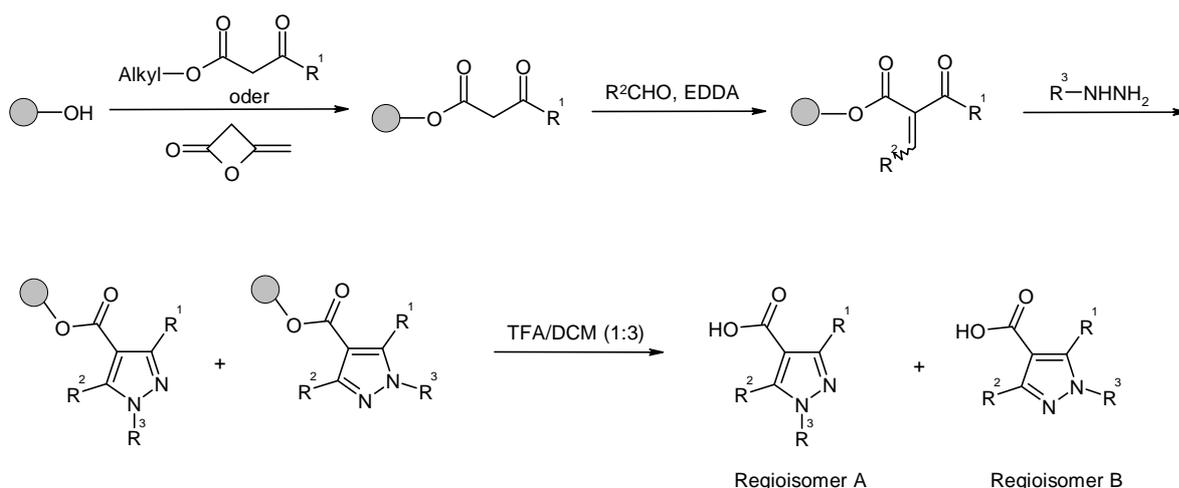


Abb. 3.1-1 Pyrazolsynthese an fester Phase

Als polymerer Träger wurde Wang-PS-Harz verwendet (Abb. 3.1-2). Der Wang-Linker besitzt eine gute Temperaturstabilität; Reaktionen bei 90 °C für mehrere Stunden führen zu keiner Abspaltung. Ferner ist der Linker stabil gegenüber Essigsäure und auch Lewis-Säuren wie SnCl₂·2 H₂O. Die Abspaltung erfolgt üblicherweise mit 25-100 % TFA/DCM.

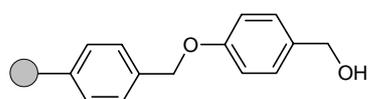


Abb. 3.1-2 Struktur des verwendeten Wang-Linkers

3.1.2.1 Synthese von immobilisiertem β -Ketoester

Im ersten Schritt der Synthese wird ein am Wang-PS-Harz immobilisierter β -Ketoester hergestellt (Abb. 3.1-3).

Für die Acetoacetylierung von Alkoholen stehen mehrere Methoden zur Verfügung: die Umsetzung mit 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (Diketen-Aceton-Addukt)⁷², Diketen⁷³ oder Acetessigester⁷⁴. Auf diese Methoden soll im folgenden eingegangen werden.

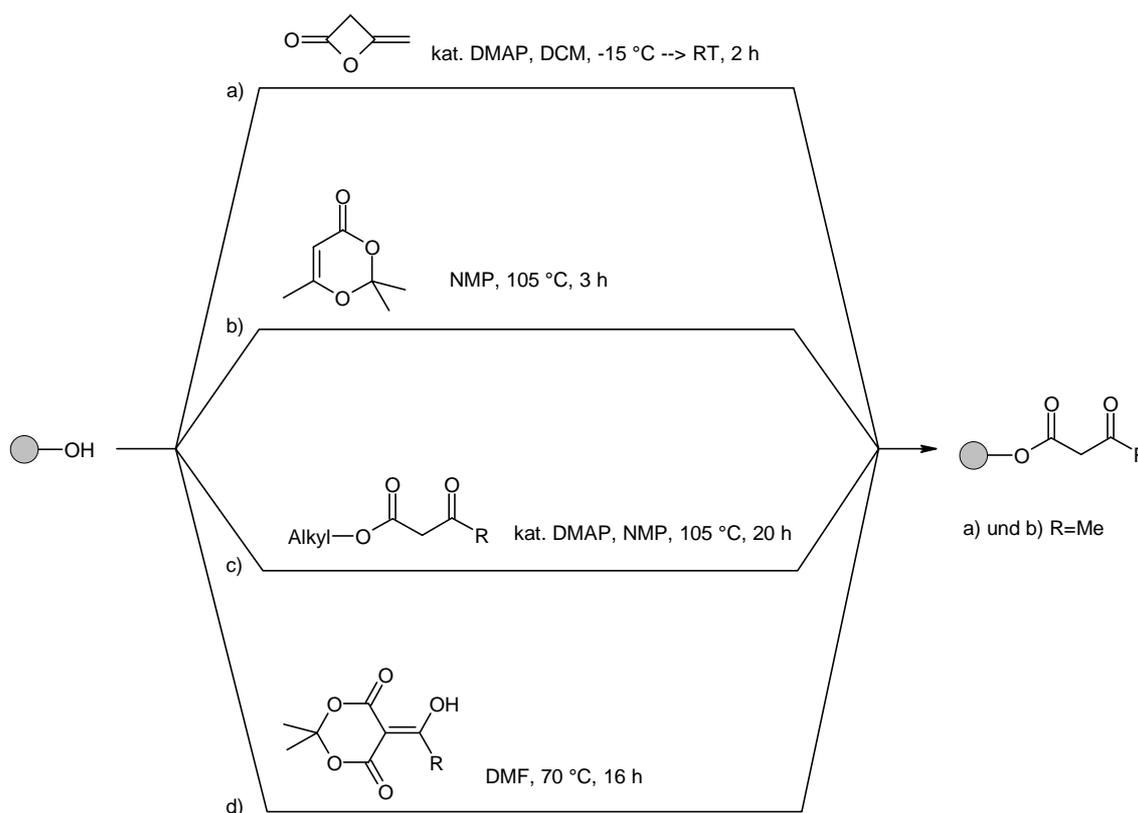


Abb. 3.1-3 Synthese von immobilisierten β -Ketoestern

2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on reagiert bei Temperaturen oberhalb von 100 °C in einer Retro-Diels-Alder-Reaktion zu Acetylketen und Aceton (Abb. 3.1-4.). Das Acetylketen ist ein starkes Elektrophil. Es wird leicht durch Nukleophile wie z.B. Amine oder Alkohole angegriffen und bildet dabei die entsprechenden acetoacetylierten Verbindungen. Die Acetoacetylierung von Wang-PS-Harz wurde durch Umsetzung mit einem 15-fachen Überschuss Diketen-Aceton-Addukt bei 105 °C in NMP für 3 h durchgeführt.

Als Alternative zu dieser Methode kann die Acetoacetylierung auch direkt mit Diketen durchgeführt werden. Diketen ist ein gespanntes β -Lacton, das sich leicht mit Nukleophilen unter Bildung der Acetessigsäurederivate umsetzt. Ein 7-facher Überschuss von Diketen in

DCM wurde bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Suspension von Wang-PS-Harz und katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in DCM gegeben, 0,5 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ belassen und anschließend noch 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt.

Eine dritte Möglichkeit der Acetoacetylierung besteht in einer Umesterung mit Acetessigestern. Die Acetoacetylierung des Wang-Linkers wurde durch Umsetzung mit einem 10-fachen Überschuß Acetessigsäureethylester und katalytischen Mengen DMAP bei $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ in NMP für 20 h durchgeführt.

Alle drei Methoden eignen sich zur Darstellung von immobilisiertem Acetessigester. Der Umsetzung mit Diketen wurde vor allem wegen des geringen Zeitbedarfs der Vorzug geben.

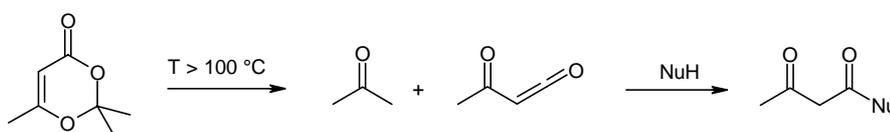


Abb. 3.1-4 Acetoacetylierung mit Diketen-Aceton-Addukt

Neben immobilisiertem Acetessigester sollten auch β -Ketoester mit unterschiedlichen Substituenten an der 3-Position synthetisiert werden. Eine Möglichkeit besteht in der bereits erwähnten Umesterung von β -Ketoestern mit Wang-PS-Harz. Die Zahl der kommerziell erhältlichen β -Ketoester ist jedoch relativ gering. Bei der Eduktauswahl muß zusätzlich berücksichtigt werden, daß die Substituenten bei den recht drastischen Reaktionsbedingungen stabil sein müssen.

Eine wesentlich mildere Methode geht von 5-Acyl-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-Derivaten (Acylmeldrumsäure-Derivaten) aus, welche mit dem Harz unter Abspaltung von Aceton und CO_2 β -Ketoester bilden. Die Acylmeldrumsäure-Derivate können leicht in einer einstufigen Synthese in Lösung aus den entsprechenden Carbonsäuren und Meldrumsäure unter Verwendung von Kupplungsreagenzien⁷⁵ (z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), DMAP) gewonnen werden (Abb. 3.1-5). Die Herstellung kann auch durch Umsetzung von Meldrumsäure mit Säurechloriden und Pyridin⁷⁶ erfolgen. Für die Synthese wurde Wang-PS-Harz mit einem 3-fachen Überschuß 5-Acylmeldrumsäure (Rohprodukt) in DMF für 16 h auf $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt (Abb. 3.1-3).

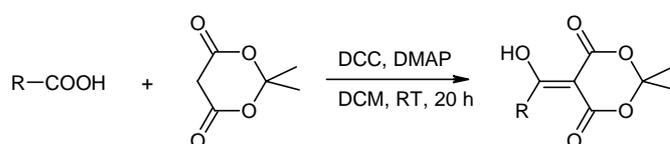


Abb. 3.1-5. Synthese von 5-Acyl-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan

Die Belegung des Wang-PS-Harzes wurde durch FT-ATR-IR-Spektroskopie verfolgt. Abb. 3.1-6 zeigt das IR-Spektrum von acetoacetyliertem Wang-PS-Harz. Als charakteristische Absorptionen treten die CO-Valenzschwingung des Esters (1743 cm^{-1}) und die CO-Valenzschwingung des Ketons (1718 cm^{-1}) auf. Das Fehlen der für die OH-Valenzschwingung des Wang-Linkers typischen Bande bei 3550 cm^{-1} zeigt eine erfolgreiche Umsetzung an.

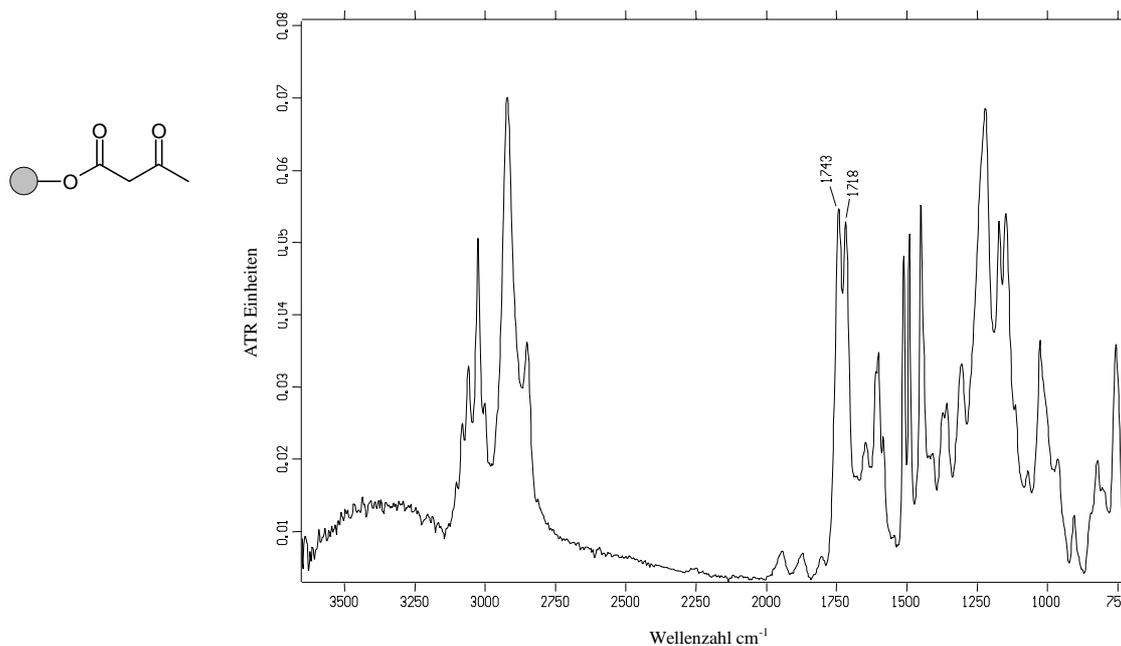


Abb. 3.1-6 FT-ATR-IR-Spektrum von polymergebundenen Acetessigester

3.1.2.2 Synthese von polymergebundenen 2-Aryliden- β -ketoestern und 2-Alkyliden- β -ketoestern

Aryliden- und Alkyliden- β -ketoester werden über eine Knoevenagel-Reaktion von β -Ketoestern mit Aldehyden aufgebaut. Diese, auch mehrfach an der festen Phase durchgeführte Reaktion⁹, liefert ein in der Heterocyclenchemie vielseitig verwendbares Edukt. Bei der Kondensation finden eine Reihe von Katalysatoren sowie wasserentziehende Mittel Anwendung: Piperidiniumacetat, Piperidin/Trimethylorthoformiat und Molsieb.

Synthese von polymergebundenen 2-Aryliden- β -ketoestern

Die Kondensation erfolgte unter Verwendung eines 2-fachen Überschusses Aldehyd und einer katalytischen Menge EDDA (Ethylendiamindiacetat) in DMF/Pyridin (4:1) bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ für

16 h. Eine Synthesekontrolle wurde mit FT-ATR-IR-Spektroskopie durchgeführt. Zum einen tritt durch die Kondensation eine Verschiebung der CO-Valenzschwingung des Ester zu niedrigeren Wellenzahlen auf. Zum anderen lassen sich Substituenten des Aldehyds wie beispielsweise CN-, NO₂- und CF₃-Gruppen durch ihre charakteristischen Absorptionen gut identifizieren. Die Abspaltung der Knoevenagel-Produkte und ihre anschließende Untersuchung mittels HPLC ist aus folgenden Gründen nur wenig zur Synthesekontrolle geeignet: Es kann eine Decarboxylierung der Aryliden- und Alkyliden- β -ketoester auftreten, wodurch mehrere Produkte gebildet werden. Zudem wird in der Regel nicht umgesetzter β -Ketoester nach der Abspaltung decarboxylieren und die entstandenen Ketone entweder als flüchtige Komponenten bei der Trocknung der Abspatlösung entfernt oder aufgrund ihres geringen Extinktionskoeffizienten nicht detektiert.

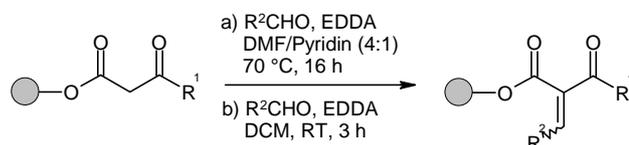


Abb. 3.1-7 Knoevenagel-Reaktion: a) für aromatische Aldehyde b) für aliphatische Aldehyde

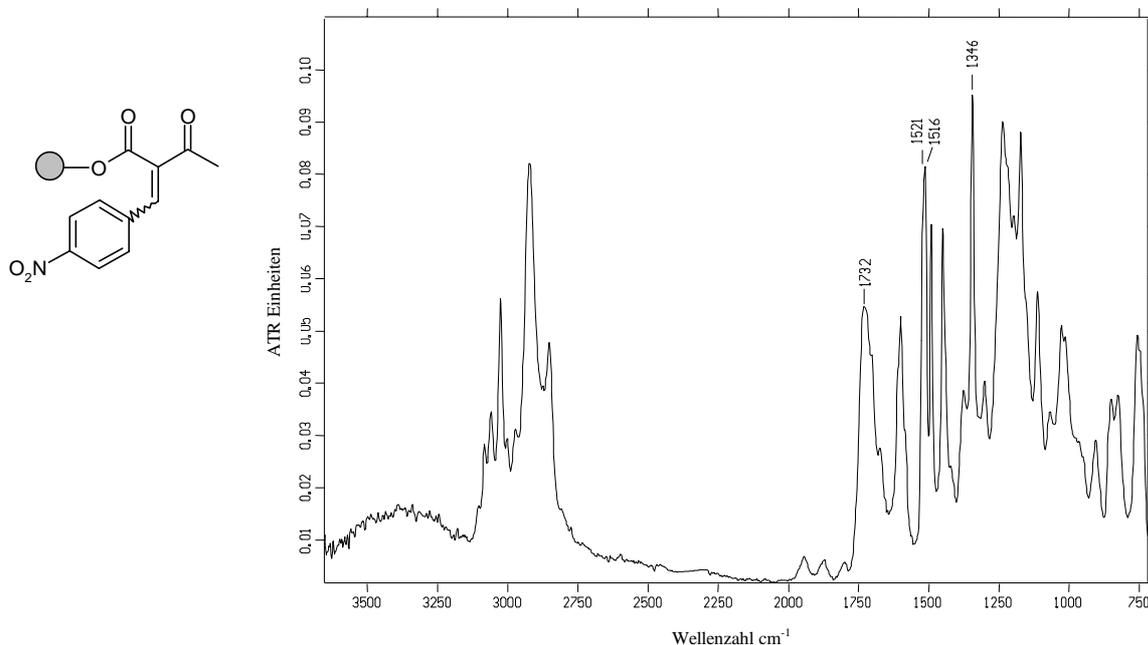


Abb. 3.1-8 FT-ATR-IR-Spektrum von polymergebundenem 2-(4-Nitrobenzyliden)-acetessigesters

Abb. 3.1-8 zeigt das IR-Spektrum von 2-(4-Nitrobenzyliden)acetessigester. Die für die Nitrogruppe charakteristischen NO-Valenzschwingungen liegen bei 1346 cm^{-1} und 1521 cm^{-1} . Die zweite Bande überlagert mit der Bande des polymeren Trägers bei 1507 cm^{-1} zur Bande bei 1516 cm^{-1} . Die CO-Valenzschwingung des Esters hat sich durch die Kondensation um 11 cm^{-1} zu kleineren Wellenzahlen verschoben.

Synthese von polymergebundenen 2-Alkyliden- β -ketoestern

Alkyliden- β -ketoester lassen sich nicht nach der oben aufgeführten Vorschrift aufbauen. Versuche mit Heptanal und Phenylpropionaldehyd ergaben nicht das gewünschte Produkt. Aliphatische Aldehyde wurden daher in Anlehnung an eine Vorschrift von Tietze et al.⁷⁷ mit einem 5-fachen Überschuß Aldehyd und einem 2-fachen Überschuß EDDA in DCM bei Raumtemperatur für 3 h umgesetzt.

3.1.2.3 Synthese von Regioisomer A

Um Regioisomer A zu erhalten, sollte aus dem Enon durch Umsetzung mit Phenylhydrazin zunächst das Hydrazon gebildet werden und anschließend unter Einwirkung einer Base die Cyclisierung erfolgen (Abb. 3.1-9). Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden polymergebundener 2-(4-Nitrobenzyliden)- und 2-(4-Methoxybenzyliden)-acetessigester verwendet.

Zur Hydrazonbildung wurden die Enone mit einem 3-fachen Überschuß an Phenylhydrazinen in DMF/Eisessig (1:1) für 4 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Durch das saure Medium wird die Michael-Addition unterdrückt. Eine Synthesekontrolle durch Abspaltung vom Träger und anschließende Analytik konnten nicht erfolgen, da die hierbei auftretende Zersetzung des Hydrazons zu einer Vielzahl von Produkten führte.

Im folgenden Schritt wurde das Hydrazon mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Base in DMF auf $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 4 h erhitzt. Unter diesen Bedingungen tritt Cyclisierung und Aromatisierung zum Pyrazol ein. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgte mit 25 % TFA/DCM. Die Produkte wurden mit analytischer HPLC ($\lambda = 214\text{ nm}$) und ES-MS charakterisiert.

Bei Versuchen mit der vergleichsweise schwächeren Base Diisopropylethylamin (DIEA) zeigte sich, daß zwar das aktivere 4-Nitrobenzyliden-Derivat sehr gut cyclisierte, jedoch das elektronenreichere 4-Methoxybenzyliden-Derivats nur unvollständig reagierte.

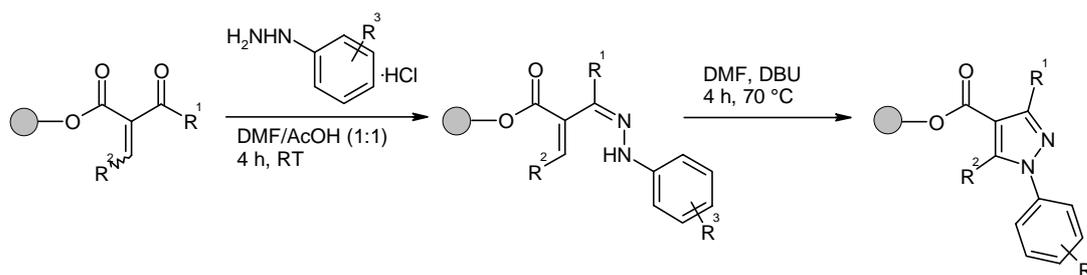


Abb. 3.1-9 Synthese von Regioisomer A

Im Anschluß an die Reaktionsoptimierung wurde die Einsatzbreite der Reaktion bezüglich der Eduktauswahl untersucht. Hierfür wurden die eingesetzten β -Ketoester-Komponenten, Aldehyde und Phenylhydrazine variiert.

Die Verwendung von anderen β -Ketoestern als Acetessigester führt in der Regel zu einer Verschlechterung der Regioselektivität und der Reinheit, da die sterische Hinderung bei der Hydrazonebildung zunimmt. Während mit Butyrylessigsäureester und 4-Methoxyacetessigsäureester in Abhängigkeit vom Aldehyd noch überwiegend Regioisomer A erhalten wird, führt die Verwendung von Benzoylessigsäureester und Isobutyrylacetessigsäureester vorwiegend zur Bildung von Regioisomer B. Verwendet man Trifluormethylbenzaldehyd und Phenylhydrazin als konstante Bausteine, so erhält man beispielsweise bei Einsatz von 4-Methoxyacetessigsäuremethylester 69 % Regioisomer A und 8 % Regioisomer B; bei Verwendung von Isobutyrylessigsäureethylester hingegen 14 % Regioisomer A und 31 % Regioisomer B.

Tab. 3.1-1 zeigt die Ergebnisse, die durch Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Diketen und 4-Nitrobenzaldehyd als konstante Bausteine erhalten wurden. In allen Fällen wurde das Regioisomer A bevorzugt gebildet.

Weitere Pyrazole, die durch Variation des Aldehyds und des Phenylhydrazins erhalten wurden, sind in Tab. 3.1-2 gezeigt. Auch hier werden alle Pyrazole in guter Regioselektivität erhalten, mit Ausnahme bei der Verwendung von Phenylpropionaldehyd (Pos. 8 in Tab. 3.1-2). Hier wird, aufgrund der wesentlich höheren Reaktivität der Doppelbindung, überwiegend Regioisomer B gebildet.

Tab. 3.1-1 Pyrazole (Regioisomer A): Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Diketen und 4-Nitrobenzaldehyd als konstante Bausteine.

Pos.	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC [%]	
			A	B
1	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	358	77	9
2	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	358	75	14
3	2-Chlorphenylhydrazin·HCl	358	60	28
4	4-Bromphenylhydrazin·HCl	402/404	79	13
5	2-Bromphenylhydrazin·HCl	402/404	60	27
6	3-Nitrophenylhydrazin·HCl	369	63	12
7	3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl	352	77	13
8	p-Tolylhydrazin·HCl	338	80	13
9	Phenylhydrazin·HCl	324	68	11

Tab. 3.1-2 Weitere Beispiele für die Synthese von Pyrazolen (Regioisomer A)

Pos.	Aldehyd	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC [%]	
				A	B
1	4-Trifluormethylbenzaldehyd	Phenylhydrazin·HCl	347	71	5
2	4-Trifluormethylbenzaldehyd	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	381	85	4
3	4-Trifluormethylbenzaldehyd	3-Nitrophenylhydrazin·HCl	392	75	-
4	4-Cyanobenzaldehyd	Tolylhydrazin·HCl	318	75	6
5	4-Methoxybenzaldehyd	Phenylhydrazin·HCl	309	65	2
6	4-Methoxybenzaldehyd	Tolylhydrazin·HCl	323	82	4
7	4-Methoxybenzaldehyd	3,4-Dimethylhydrazin·HCl	337	77	6
8	4-Methoxybenzaldehyd	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	343	84	2
9	Phenylpropionaldehyd	Phenylhydrazin·HCl	307	24	48

Abb. 3.1-10 zeigt die Strukturen von einigen der dargestellten Pyrazolcarbonsäuren. In Abb. 3.1-11 ist das ES-MS Spektrum einer Pyrazolcarbonsäure gezeigt.

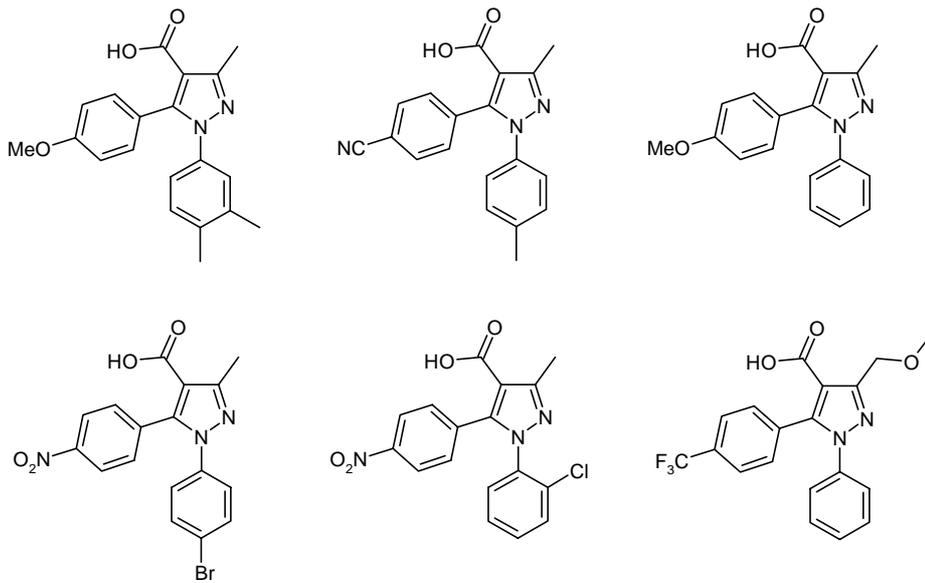


Abb. 3.1-10 Beispielstrukturen der Pyrazolcarbonsäuren (Regioisomer A)

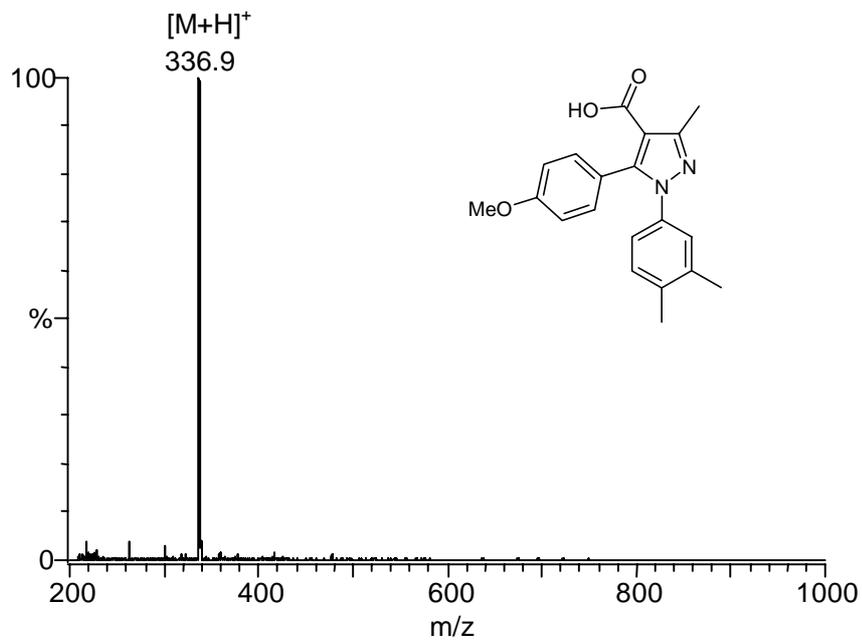


Abb. 3.1-11 ES-MS-Spektrum von 1-(3,4-Dimethylphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-3-methylpyrazol-4-carbonsäure

3.1.2.4 Synthese von Regioisomer B

Um Regioisomer B zu synthetisieren muß zunächst die Michael-Addition des Phenylhydrazins an das Enon erfolgen und erst anschließend die Cyclisierung und Aromatisierung. (Abb. 3.1-12). Die Michael-Addition wird durch Basenzusatz gegenüber der Hydrazonbildung begünstigt. Ein Verzicht auf Base kann zu einer Verringerung der Regioselektivität und zu einer unvollständigen Reaktion führen.

Die Umsetzung des Aryliden- oder Alkyliden- β -ketoesters erfolgte mit einem 2-fachen Überschuß Phenylhydrazin·HCl und einem 1,9-fachen Überschuß DIEA in NMP für 16 h bei Raumtemperatur. Bei Phenylhydrazinen, die nicht als Hydrochlorid vorlagen, wurde auf die Zugabe von Base verzichtet. Vor der Abspaltung vom polymeren Träger mit 25 % TFA/DCM wurde das Harz mit Eisessig/DMF (1:1) für 0,5 h geschüttelt. Die Produkte wurden mit analytischer HPLC ($\lambda = 214$ nm) und ES-MS charakterisiert.

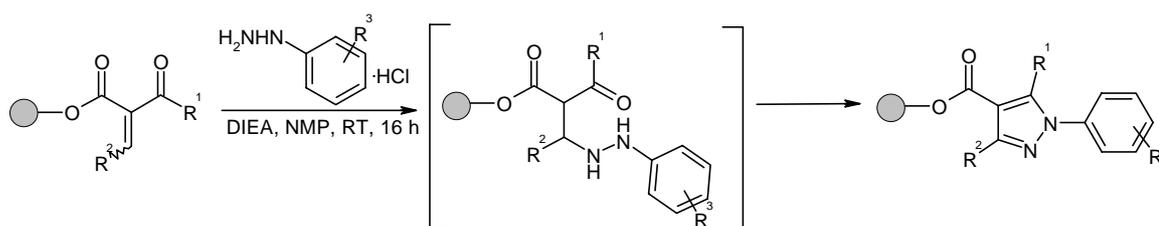


Abb. 3.1-12 Synthese von Pyrazolcarbonsäuren (Regioisomer B)

Die Regioselektivität und die Bildung von Nebenprodukten hängt in starkem Maße von der elektronischen und sterischen Natur des Phenylhydrazins, des Aldehyds und des β -Ketoesters sowie den Reaktionsbedingungen ab. Im folgenden sollen diese Faktoren näher besprochen werden.

Elektronenreiche Phenylhydrazine wie z. B. 4-Methoxy- und 3,4-Dimethylphenylhydrazin bilden generell mehr Regioisomer A als beispielsweise 4-Trifluormethylphenylhydrazin. Andererseits hängt die Zusammensetzung auch vom verwendeten Aldehyd ab. Ist dieser elektronenziehend substituiert, so begünstigt dies die Addition an die CC-Doppelbindung und es wird nahezu kein Regioisomer A gebildet.

In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und den Substituenten können verschiedene Nebenprodukte auftreten (Abb. 3.1-13). Eine mögliche Nebenreaktion besteht in der Spaltung des Michael-Addukts **1** unter Bildung des Hydrazons. Diese Reaktion konkurriert mit der

Cyclisierung. Der am polymeren Träger verbleibende β -Ketoester **2** reagiert mit überschüssigem Phenylhydrazin unter Bildung des entsprechenden Hydrazons **3**. Die Bildung dieses Hydrazons ist ebenfalls durch eine Spaltung des durch Reaktion mit zwei Phenylhydrazinen entstandenen Produkts **4** denkbar. Bei der Abspaltung mit 25 % TFA/DCM bildet sich aus dem Hydrazon das Pyrazolon **5**. Diese Nebenreaktion tritt besonders dann auf, wenn die Reaktion bei 70 °C durchgeführt wird. Zur Entfernung dieses Nebenprodukts wurde vor der eigentlichen Abspaltung das Harz für 0,5 h mit 50 % Eisessig/DCM geschüttelt. Unter diesen Bedingungen spaltet das Hydrazon als Pyrazolon ab, die Pyrazolcarbonsäure verbleibt jedoch am Harz.

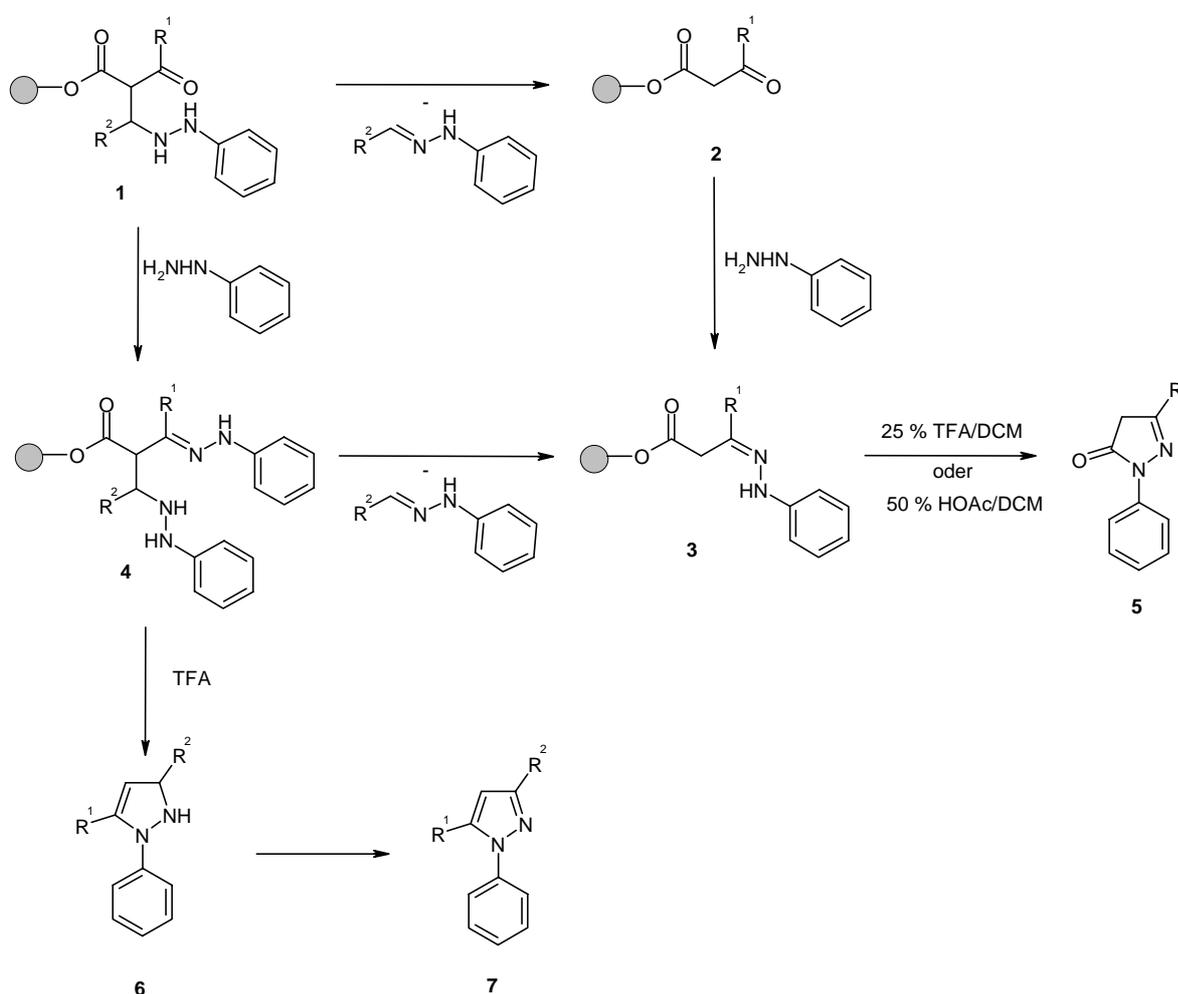


Abb. 3.1-13 Bildung der Nebenprodukte

Wird die Reaktion bei Raumtemperatur und ohne den sauren Waschschrift durchgeführt, so findet man neben dem Pyrazol das Pyrazolin **6**, dessen Anteil mit dem verwendeten Überschuß an Phenylhydrazin zunimmt. Es ist daher anzunehmen, daß mit wachsendem

Überschuß die Bildung von **4** begünstigt wird. Eine Cyclisierung durch Spaltung des Hydrazons ist unter den Reaktionsbedingungen nicht möglich. Bei der Abspaltung kommt es zur Bildung des Pyrazolins **6**, das nach einigen Tagen in Lösung zum Pyrazol **7** oxidiert. Durch den sauren Waschschrift läßt sich die Nebenproduktbildung unterbinden. Es wird von der Annahme ausgegangen, daß unter den sauren Bedingungen eine Cyclisierung zum Pyrazol (Regioisomer B) unter Spaltung des Hydrazons und Abspaltung eines Phenylhydrazins erfolgen kann. In Abb. 3.1-14 ist das HPLC-Chromatogramm der Umsetzung eines polymergebundenen 2-(2-Nitrobenzyliden)- β -acetessigesters mit einem 4-fachen Überschuß Phenylhydrazin und einem 3,8-fachen Überschuß DIEA gezeigt. Hierbei ist sowohl das Chromatogramm der Umsetzung vor dem saurem Waschschrift (gepunktete Linie) als auch nach dem Waschschrift (durchgezogene Linie) dargestellt.

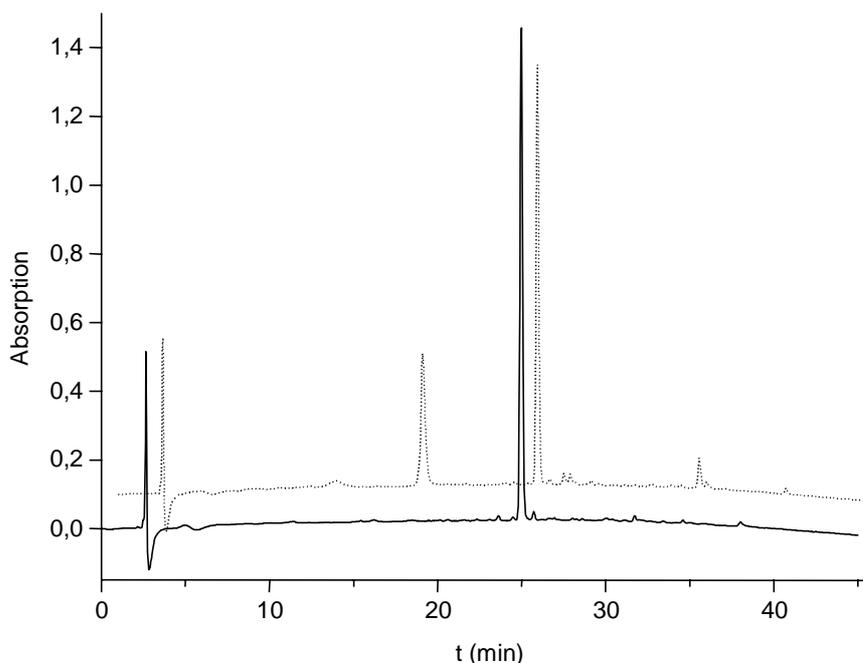


Abb. 3.1-14 HPLC-Chromatogramm der Umsetzung vor (gepunktete Linie) und nach dem sauren Waschschrift (durchgezogene Linie)

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden die verwendeten β -Ketoesterkomponenten, Aldehyde und Phenylhydrazine systematisch variiert. In Tab. 3.1-3 sind die Ergebnisse der Variation der β -Ketoester-Komponente unter Verwendung von 4-Trifluormethylbenzaldehyd und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine aufgeführt.

Tab. 3.1-3 Pyrazole (Regioisomer B): Variation der β -Ketoester-Komponente unter Verwendung 4-Trifluormethylbenzaldehyd und Phenylhydrazin-HCl als konstante Bausteine

Pos.	β -Ketoester-Komponente	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	Diketen	347	82
2	Propionyllessigsäuremethylester	361	96
3	Butyrylessigsäureethylester	375	95
4	iso-Butyrylessigsäureethylester	375	99
5	Benzoylessigsäureethylester	409	83
6	4-Methoxyacetessigsäuremethylester	377	60
7	4-(N-Boc-3-Aminopropionyl)-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan	322	88
8	2-(2-Nitrobenzoyl)-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan	454	5 69*

* Bei Verzicht auf Base und 4 h bei 70 °C

Bei der Verwendung des (2-Nitrobenzoyl)essigsäureesters wird nahezu kein Produkt, jedoch viel 2-Nitroacetophenon erhalten. Dies liegt wahrscheinlich an der durch die Nitrogruppe sterisch besonders stark gehinderten Kondensation des Michael-Addukts. Hierdurch wird die Abspaltung des Hydrazons begünstigt. Der am Harz verbleibende β -Ketoester reagiert aufgrund der geringen Reaktivität der Carbonylgruppe nicht mit überschüssigem Phenylhydrazin. Nach der Abspaltung des β -Ketoesters wird durch Decarboxylierung 2-Nitroacetophenon erhalten. Durch Verzicht auf die Base kann diese Nebenreaktion jedoch unterdrückt und damit eine Cyclisierung ermöglicht werden. An diesem Beispiel zeigt sich, daß die speziellen Eigenschaften einiger Edukte durch ein einfaches Nachjustieren der Reaktionsbedingungen berücksichtigt und so zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden können. Tab. 3.1-4 zeigt die Ergebnisse, die bei der Variation des Aldehyds erhalten wurden. Butyrylessigsäureethylester und Phenylhydrazin-HCl wurden als konstante Bausteine eingesetzt. In Tab. 3.1-5 sind die Ergebnisse der Variation des Phenylhydrazins, die unter Verwendung von Isobutyrylessigsäureethylester und Pyridin-3-carbaldehyd erhalten wurden, zusammengefaßt. Die geringere Reinheit, die bei Verwendung von 2,4,6-Trichlorphenylhydrazin erhalten wurde (Pos.4 in Tab. 3.1-5), ist auf die große sterische Hinderung der Kondensation durch die beiden ortho-ständigen Chloratome zurückzuführen.

Tab. 3.1-4 Pyrazole (Regioisomer B): Variation des Aldehyds unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine

Pos.	Aldehyd	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Nitrobenzaldehyd	352	85
2	3-Nitrobenzaldehyd	352	72
3	4-Trifluormethylbenzaldehyd	375	94
4	4-Cyanobenzaldehyd	332	91
5	3,4-Difluorbenzaldehyd	343	91
6	4-Fluorbenzaldehyd	325	96
7	4-Chlorbenzaldehyd	341	96
8	4-Brombenzaldehyd	385/387	92
9	3-Methoxybenzaldehyd	336	97
10	4-Methoxybenzaldehyd	336	95
11	Pyridin-3-carbaldehyd	308	93
12	Thiopen-2-carbaldehyd	313	93
13	Phenylpropionaldehyd	335	77
14	Heptanal	315	80

Tab. 3.1-5 Pyrazole (Regioisomer B): Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Isobutyrylessigsäureethylester und Pyridin-3-carbaldehyd als konstante Bausteine

Pos.	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Trifluormethylphenylhydrazin	376	92
2	3-Nitrophenylhydrazin·HCl	353	92
3	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	326	93
4	2,4,6-Trichlorphenylhydrazin	410	73
5	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	342	97
6	4-Bromphenylhydrazin·HCl	386/388	89
7	2-Bromphenylhydrazin·HCl	386/388	91
8	Phenylhydrazin·HCl	308	93
9	3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl	336	92

Einige Beispielstrukturen synthetisierter Pyrazole sind in Abb. 3.1-15 gezeigt. Das ES-MS-Spektrum einer Pyrazolcarbonsäure ist in Abb. 3.1-16 dargestellt.

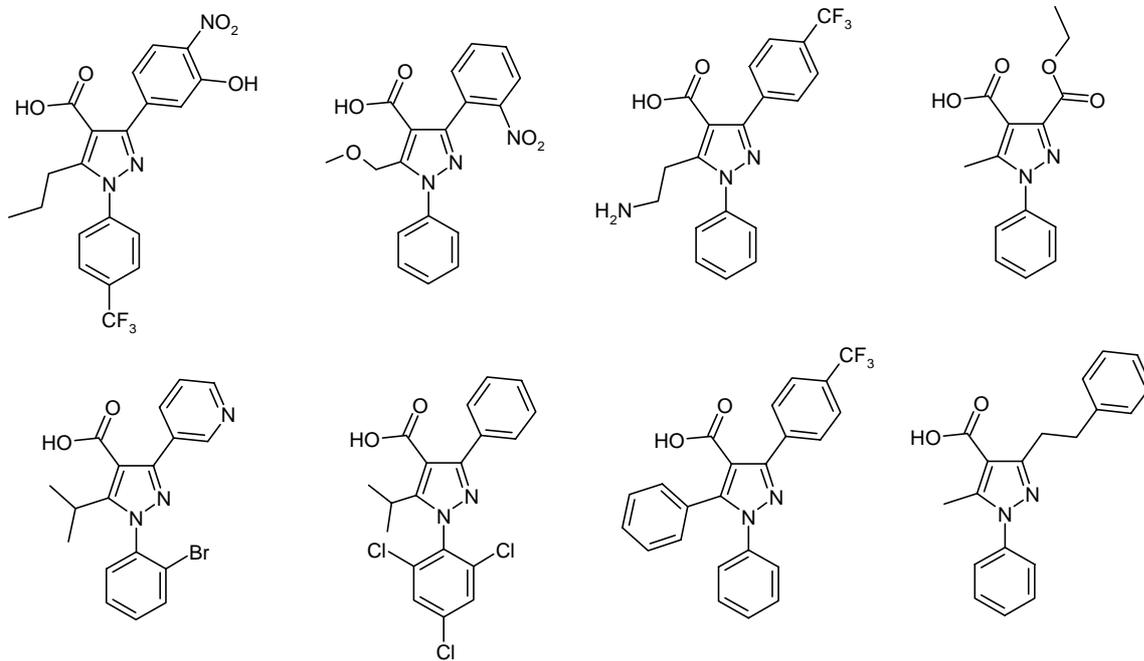


Abb. 3.1-15 Beispielstrukturen der Pyrazolsynthese an fester Phase

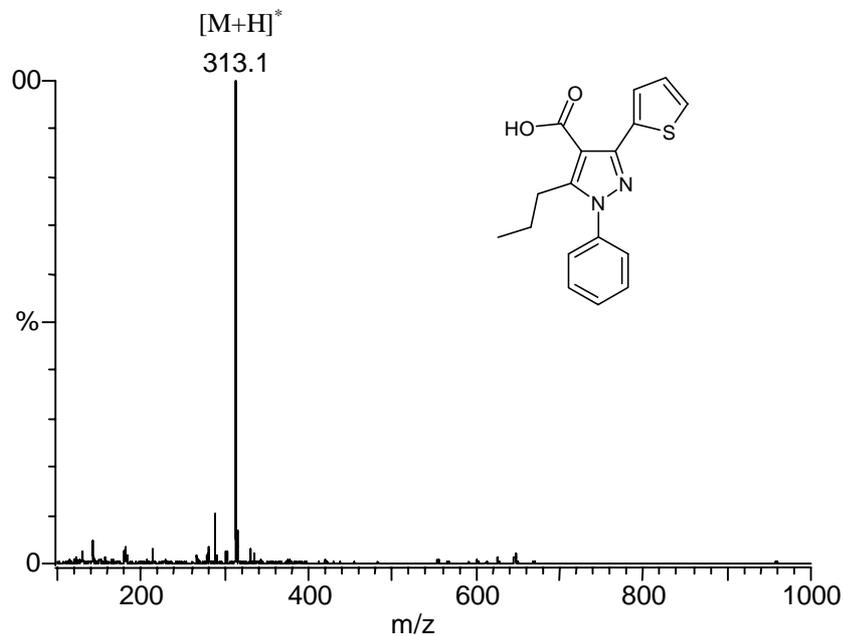


Abb. 3.1-16 ES-MS-Spektrum von 1-Phenyl-5-propyl-3-(thien-2-yl)-pyrazol-4-carbonsäure

Nach einer leicht abweichenden Synthesevorschrift, bei der die Umsetzung des Enons mit einem 2-fachen Überschuß Phenylhydrazin und einem 1,8-fachen Überschuß DIEA (bzw.

einem 1,2-fachen Überschuß Phenylhydrazin und einem 1,1-fachen Überschuß DIEA) bei 70 °C für 7 h erfolgt, wurden 110 Pyrazolcarbonsäuren synthetisiert. Die Ergebnisse sind im Experimentellen Teil aufgeführt.

3.1.2.5 Analytik der Pyrazolcarbonsäuren

3.1.2.5.1 NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Unterscheidung der Regioisomere

Zur Bestimmung der Struktur der jeweiligen Regioisomere wurden NOE-Differenzspektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Hierfür wurden jeweils beide Regioisomere der Verbindungen (3 bzw. 5)-Methyl-1-phenyl-(5 bzw. 3)-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-4-carbonsäure und (3 bzw. 5)-Methyl-1-phenyl-(5 bzw. 3)-(4-nitrophenyl)-pyrazol-4-carbonsäure nach den in Abschnitt 3.1.2.3 und 3.1.2.4 beschriebenen Methoden synthetisiert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt.

Der NOE-Effekt ist ein Relaxationsphänomen, das auf der dipolaren Kopplung zwischen zwei Kernen beruht. Die Intensität des NOE-Effekts ist eine Funktion der Larmor-Frequenzen der betreffenden Kerne, der Korrelationszeit des internuklearen Vektors und des Abstands zwischen den Kernen. Für die Beobachtung eines NOE-Effektes muß der Abstand zwischen den betreffenden Kernen kleiner als 5 Å sein. Hier sei angemerkt, daß die Abwesenheit eines NOE-Effektes zwischen zwei Kernen kein Beweis dafür ist, daß der Abstand der betreffenden Kerne größer als 5 Å ist. Die Beweisführung muß immer aufgrund von beobachteten NOE-Effekten erfolgen. Die Korrelationszeit des internuklearen Vektors ist abhängig von Eigenschaften des untersuchten Moleküls (z.B. Größe, räumliche Gestalt, konformative Flexibilität) und des Lösungsmittels (Viskosität). Die NOE-Differenz-Spektroskopie ist besonders geeignet, um sehr kleine NOEs, wie sie für niedermolekulare Verbindungen typisch sind, zu beobachten. Dabei werden nacheinander zwei NMR-Experimente ausgeführt, wobei im ersten Experiment vor dem Anregungspuls die Resonanzfrequenz eines ausgewählten Signals mit niedriger Leistung eingestrahlt wird (Sättigung eines Übergangs). Das zweite Experiment wird mit denselben Parametern wie das erste ausgeführt, jedoch ohne die selektive Sättigung eines Signals, es entspricht also einem konventionellen ¹H-NMR-Spektrum. Durch Subtraktion der beiden resultierenden NMR-Spektren erhält man ein

Differenz-Spektrum, in dem als reine Absorptionslinien nur die Signale der durch den NOE veränderten Kerne zu sehen sind.

Die vorliegenden Regioisomere unterscheiden sich durch die Stellung der Phenylgruppe. In Regioisomer A der Verbindung (3 bzw. 5)-Methyl-1-phenyl-(5 bzw. 3)-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-4-carbonsäure besteht eine räumliche Nähe der Phenylgruppe zu der Trifluormethylphenylgruppe, wohingegen die Phenylgruppe in Regioisomer B der Methylgruppe räumlich nahe ist. Abb. 3.1-17 zeigt das konventionelle $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Regioisomer A sowie das NOE-Differenzspektrum für eine Sättigung des Signals der Protonen H-2'. Neben den NOEs der Protonen H-3' und H-4' (trivial, da auch durch skalare Kopplung mit H-2' verbunden) ist ein NOE der Protonen H-2'' zu sehen, der die räumliche Nähe der Phenyl- und der Trifluormethylphenylgruppe reflektiert. Abb. 3.1-18 zeigt das konventionelle $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Regioisomer B sowie das NOE-Differenzspektrum für eine Sättigung der Signalgruppe der Protonen H-2', H-3', und H-4'. Hier ist kein NOE der Protonen H-2'' zu sehen, dafür ein großer NOE der Methylprotonen Me-5.

NOE-Differenz-Experimente mit den Verbindungen (3 bzw. 5)-Methyl-1-phenyl-(5 bzw. 3)-(4-nitrophenyl)-pyrazol-4-carbonsäure erbrachten analoge Ergebnisse.

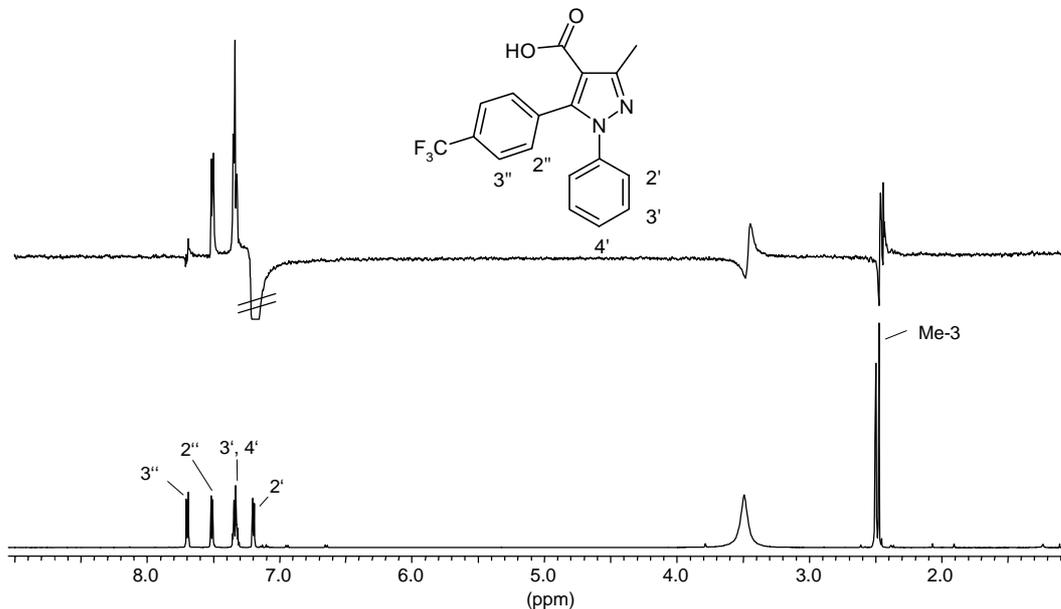


Abb. 3.1-17 NOE-Differenzspektrum (oben) und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (unten) von 3-Methyl-1-phenyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-4-carbonsäure (Regioisomer A)

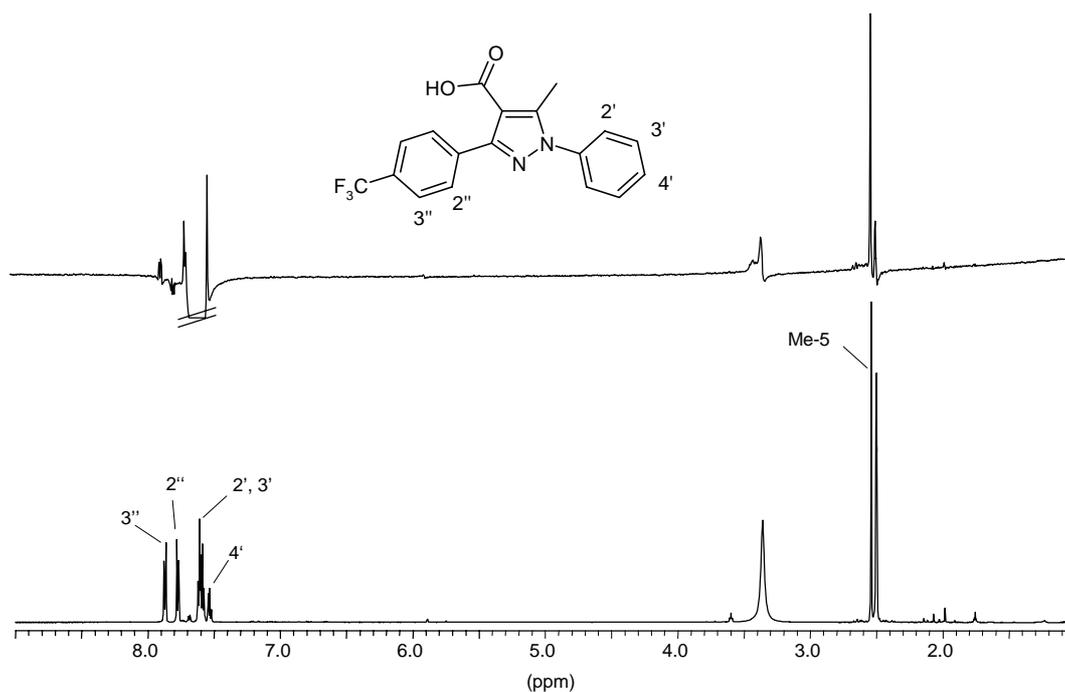


Abb. 3.1-18 NOE-Differenzspektrum (oben) und ^1H -NMR-Spektrum (unten) von 5-Methyl-1-phenyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-4-carbonsäure (Regioisomer B)

3.1.2.6 Bestimmung der Elementzusammensetzung der Pyrazole mittels FT-ICR-MS

ES-FT-ICR-MS bietet eine Reihe von Vorzügen: Es weist eine hohe Massengenauigkeit und –auflösung auf, wodurch die Bestimmung der Elementzusammensetzung einer Verbindung möglich wird. Die für eine solche Messung erforderliche Probenmenge ist äußerst gering, und anders als bei der Elementaranalyse sind Rohprodukte einsetzbar, so daß zeitaufwendige Aufreinigungsschritte entfallen. Ferner ist ES-FT-ICR-MS im Hochdurchsatzverfahren einsetzbar.

Der Beweis der Elementzusammensetzung wurde an einer Reihe von Pyrazolen (Regioisomer B) (Tab. 3.1-6) beispielhaft durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.1-7 zusammengefasst. Die Hits repräsentieren die Anzahl der möglichen Summenformeln unter Berücksichtigung der Ausschlußregeln (Stickstoff-Regel, Doppelbindungsregel, Valenzen).

Tab. 3.1-6 Pyrazolcarbonsäuren, deren Elementzusammensetzung mit ES-FT-ICR-MS bestimmt wurde (Tab. 3.1-7)

Pos.	R ¹	R ²	R ³ ^a	HPLC [%]
1	CH ₃ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	77
2	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	90
3	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	73 (16) ^b
4	CH ₃ -	3-OH-4-NO ₂ -C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₄ -	84
5	CH ₃ -	3-MeO-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₅ -	64 (9) ^b
6	CH ₃ -	EtOOC-	C ₆ H ₅ -	83
7	CH ₃ -	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	75
8	C ₂ H ₅ -	Pyrid-4-yl-	4-Cl-C ₆ H ₄ -	88
9	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	3-OH-4-NO ₂ -C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅ -	91
10	(CH ₃) ₂ CH-	4-Br-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	87
11	(CH ₃) ₂ CH-	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	91
12	C ₆ H ₅ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	89

^a hier: Substituent des Hydrazins^b Wert in Klammern: Regioisomer A**Tab. 3.1-7** Hochauflösende ES-FT-ICR-MS Analytik der Pyrazolcarbonsäuren (Tab. 3.1-6)

Pos.	Summenformel	[M+H] ⁺ _{ber}	[M+H] ⁺ _{gef}	Δm	ppm	Hits
1	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	347.100180	347.100934	0.000754	2.172	1
2	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅	324.097872	324.098406	0.000534	1.648	1
3	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₅	354.108435	354.108835	0.000400	1.130	1
4	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅	340.092786	340.093374	0.000588	1.729	1
5	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	339.133922	339.134232	0.000310	0.914	1
6	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄	275.102623	275.102657	0.000034	0.124	1
7	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	307.144093	307.144086	0.000007	0.023	2
8	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	328.084721	328.084668	0.000053	0.162	2
9	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅	368.124084	368.124820	0.000736	1.999	1
10	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	415.065168	415.064605	0.000563	1.356	9
11	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₂	403.162777	403.161771	0.001030	2.495	2
12	C ₂₃ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂	409.115829	409.115941	0.000112	0.274	2

3.1.3 Synthese und Analytik einer Split-Mix-Pyrazol-Bibliothek

Nach der Optimierung der Pyrazolsynthese (Regioisomer B) an fester Phase, wurde nach der „Split-Mix-Methode“ eine aus 144 Verbindungen bestehende Bibliothek synthetisiert und analysiert. Hierfür wurden je 75 mg Wang-PS-Harz mit drei verschiedenen β -Ketoestern und Diketen umgesetzt. Anschließend wurden die Harzportionen vermischt und in 6 Aliquote aufgeteilt. Jedes dieser Aliquote wurde daraufhin mit einem Aldehyd umgesetzt. Danach wurden die Harzportionen gemischt und erneut in 6 Aliquote aufgeteilt, die dann jeweils mit einem Phenylhydrazin umgesetzt wurden. Anschließend erfolgte die Abspaltung der Verbindungen vom Träger. Auf diese Weise wurden 6 Subbibliotheken mit je 24 Verbindungen erhalten.

Die in der Bibliothekssynthese eingesetzten β -Ketoester-Komponenten waren Diketen, Propionyllessigsäureethylester, Butyrylessigsäureethylester und Benzoylessigsäureethylester. Als Aldehyde wurden 3,4-Difluorbenzaldehyd, 4-Brombenzaldehyd, 4-Nitrobenzaldehyd, 4-Cyanobenzaldehyd, Pyridin-3-carbaldehyd und 3-Methoxybenzaldehyd verwendet. Als Phenylhydrazin-Komponente wurden 4-Trifluormethylphenylhydrazin, 4-Fluorphenylhydrazin·HCl, 3-Chlorphenylhydrazin·HCl, Phenylhydrazin·HCl, 3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl und 3-Nitrophenylhydrazin·HCl verwendet. Die Strukturen der eingesetzten Bausteine sind in Abb. 3.1-19 gezeigt.

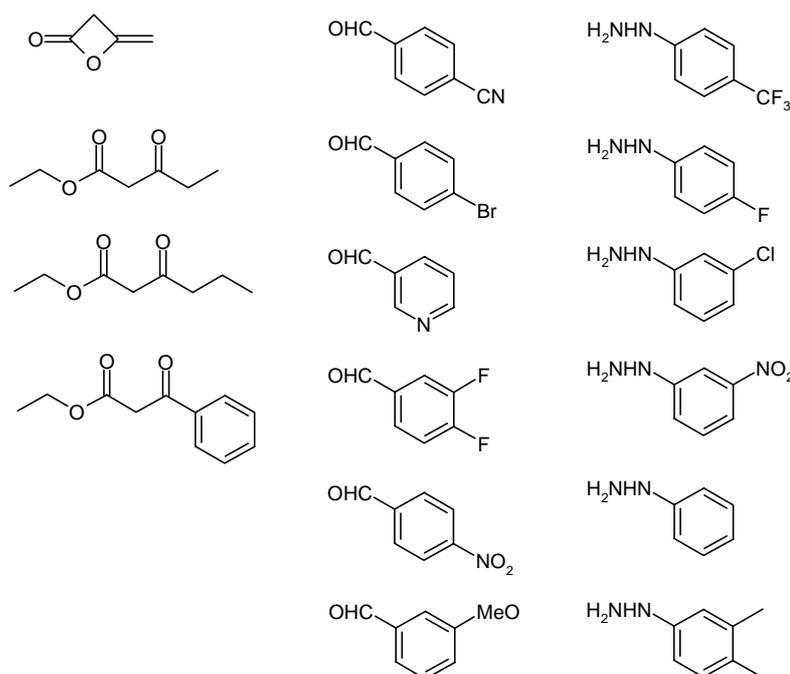


Abb. 3.1-19 Die in der Bibliothekssynthese verwendeten Bausteine

Sämtliche Subbibliotheken wurden mittels ES-FT-ICR-MS untersucht. Abb. 3.1-20 zeigt das ES-MS-Spektrum einer Subbibliothek, bei der 4-Fluorphenylhydrazin·HCl als Phenylhydrazin-Baustein verwendet wurde. Die berechneten und die gemessenen Massen der 24 Verbindungen sind Tab. 3.1-8 aufgelistet.

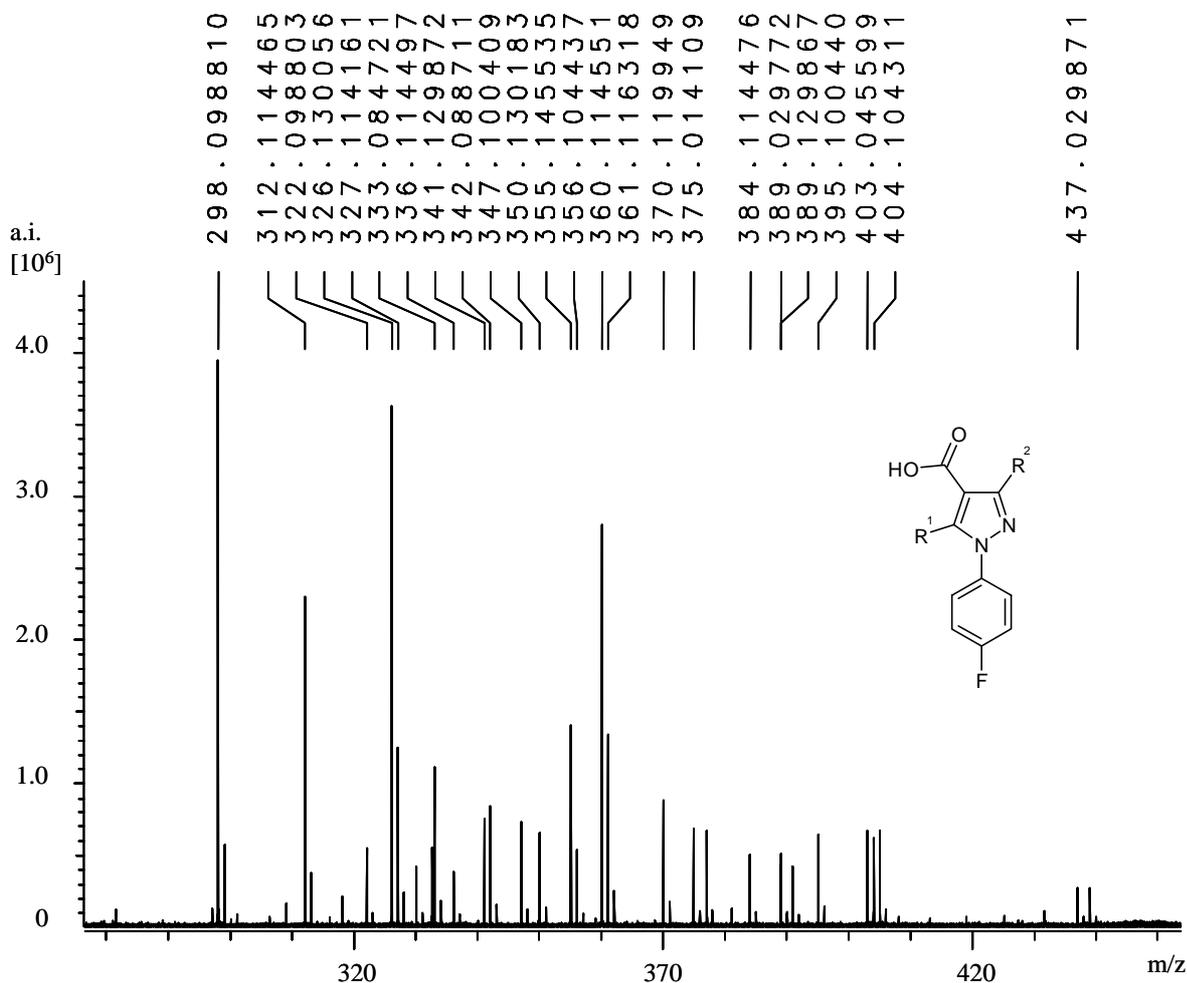


Abb. 3.1-20 ES-FT-ICR-MS-Spektrum einer Subbibliothek mit 24 Verbindungen

In Abb. 3.1-21 ist ein Ausschnitt aus dem Spektrum gezeigt. Man kann hier sehr schön die Trennung zweier Moleküle (Pos. 19 und Pos. 20 in Tab. 3.1-8) mit einer nur um 0,1 Masseneinheiten differierenden Masse erkennen. Die Peaks bei 389,03 (isotopenrein), 390,03 (¹³C-Isotopenpeak), 391,03 (⁸¹Br-Isotopenpeak), 392,03 (¹³C⁸¹Br-Isotopenpeak) gehören zur 3-(4-Bromphenyl)-5-ethyl-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-4-carbonsäure (Pos. 19). Die Peaks bei 389,13 (isotopenrein) und 390,13 (¹³C-Isotopenpeak) stammen von der 1-(4-Fluorphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-5-phenylpyrazol-4-carbonsäure (Pos. 20).

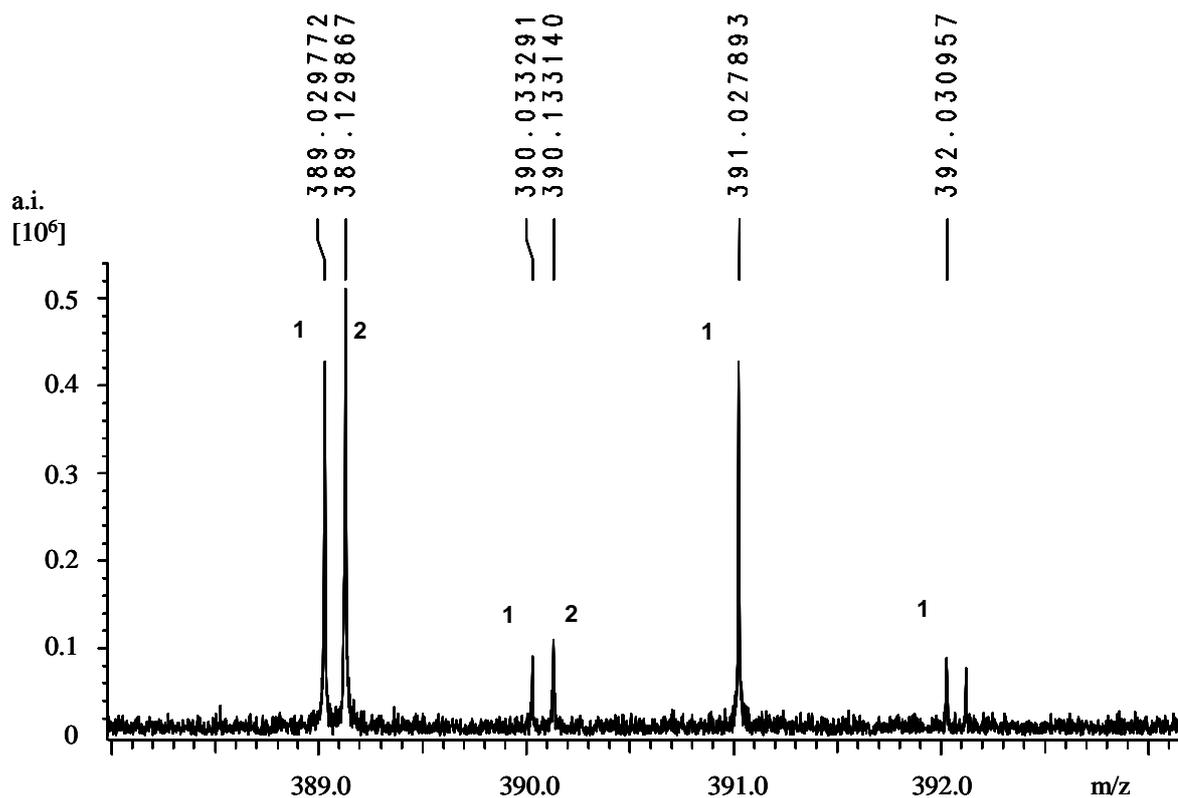


Abb. 3.1-21 Ausschnitt ($\Delta(m/z)=5$) aus dem in Abb. 3.1-20 gezeigten Spektrum. MS-Peaks zweier Verbindungen (Pos. 19 (**1**) und Pos. 20 (**2**)) in Tab. 3.1-8)

Tab. 3.1-8 Berechnete und gemessene Massen für die in Abb. 3.1-20 gezeigte Subbibliothek

Pos.	R ¹	R ²	[M+H] ⁺ _{gef}	[M+H] ⁺ _{ber}	Δ [ppm]
1	Methyl-	Pyrid-3-yl-	298,098810	298,098631	0,6
2	Ethyl-	Pyrid-3-yl-	312,114465	312,114281	0,59
3	Methyl-	4-Cyanophenyl-	322,098803	322,098631	0,53
4	Propyl-	Pyrid-3-yl-	326,130056	326,129931	0,38
5	Methyl-	3-Methoxyphenyl-	327,114161	327,113947	0,65
6	Methyl-	3,4-Difluorphenyl-	333,084721	333,084539	0,55
7	Ethyl-	4-Cyanophenyl-	336,114497	336,114281	0,64
8	Ethyl-	3-Methoxyphenyl-	341,129872	341,129597	0,81
9	Methyl-	4-Nitrophenyl-	342,088711	342,088461	0,73
10	Ethyl-	3,4-Difluorphenyl-	347,100409	347,100189	0,63
11	Propyl-	4-Cyanophenyl-	350,130183	350,129931	0,72
12	Propyl-	3-Methoxyphenyl-	355,145535	355,145247	0,81
13	Ethyl-	4-Nitrophenyl-	356,104437	356,104111	0,92

Pos.	R ¹	R ²	[M+H] ⁺ _{gef}	[M+H] ⁺ _{ber}	Δ [ppm]
14	Phenyl-	Pyrid-3-yl-	360,114551	360,114281	0,75
15	Propyl-	3,4-Difluorphenyl-	361,116318	361,115839	1,33
16	Propyl-	4-Nitrophenyl-	370,119949	370,119761	0,51
17	Methyl-	4-Bromphenyl-	375,014109	375,013895	0,57
18	Phenyl-	4-Cyanophenyl-	384,114476	384,114281	0,51
19	Ethyl-	4-Bromphenyl-	389,029772	389,029545	0,58
20	Phenyl-	3-Methoxyphenyl-	389,129867	389,129597	0,69
21	Phenyl-	3,4-Difluorphenyl-	395,100440	395,100189	0,64
22	Propyl-	4-Bromphenyl-	403,045599	403,045195	1,00
23	Phenyl-	4-Nitrophenyl-	404,104311	404,104111	0,49
24	Phenyl-	4-Bromphenyl-	437,029871	437,029545	0,75

Eine Subbibliothek wurde mit HPLC-ES-FT-ICR-MS-Kopplung untersucht. Die Verbindungen wurden über eine analytische HPLC-Säule getrennt und on-line massenspektrometrisch und UV-spektrometrisch ($\lambda = 214$ nm) über einen zwischen Säule und Quelle des MS-Spektrometers angebrachten UV-Detektor detektiert. In Abb. 3.1-22 ist das Resultat der HPLC-MS-Kopplung der durch Verwendung von Phenylhydrazin erhaltenen Subbibliothek gezeigt. Man erhält neben dem Chromatogramm der UV-Detektion ein Total-Ionen-Chromatogramm (TIC), das die Zahl der im Analysator des MS-Spektrometers eintreffenden Ionen in Abhängigkeit von der Zeit zeigt. Die deutlich erkennbar unterschiedlichen Peakintensitätsverhältnisse der Verbindungen in beiden Chromatogrammen kommen daher, daß im TIC die Ionisierungswahrscheinlichkeit, bei der UV-Detektion jedoch der Extinktionskoeffizient der Verbindung für die Intensität ausschlaggebend ist. In Tab. 3.1-9 erfolgt die Zuordnung der Peaks zu den einzelnen Verbindungen.

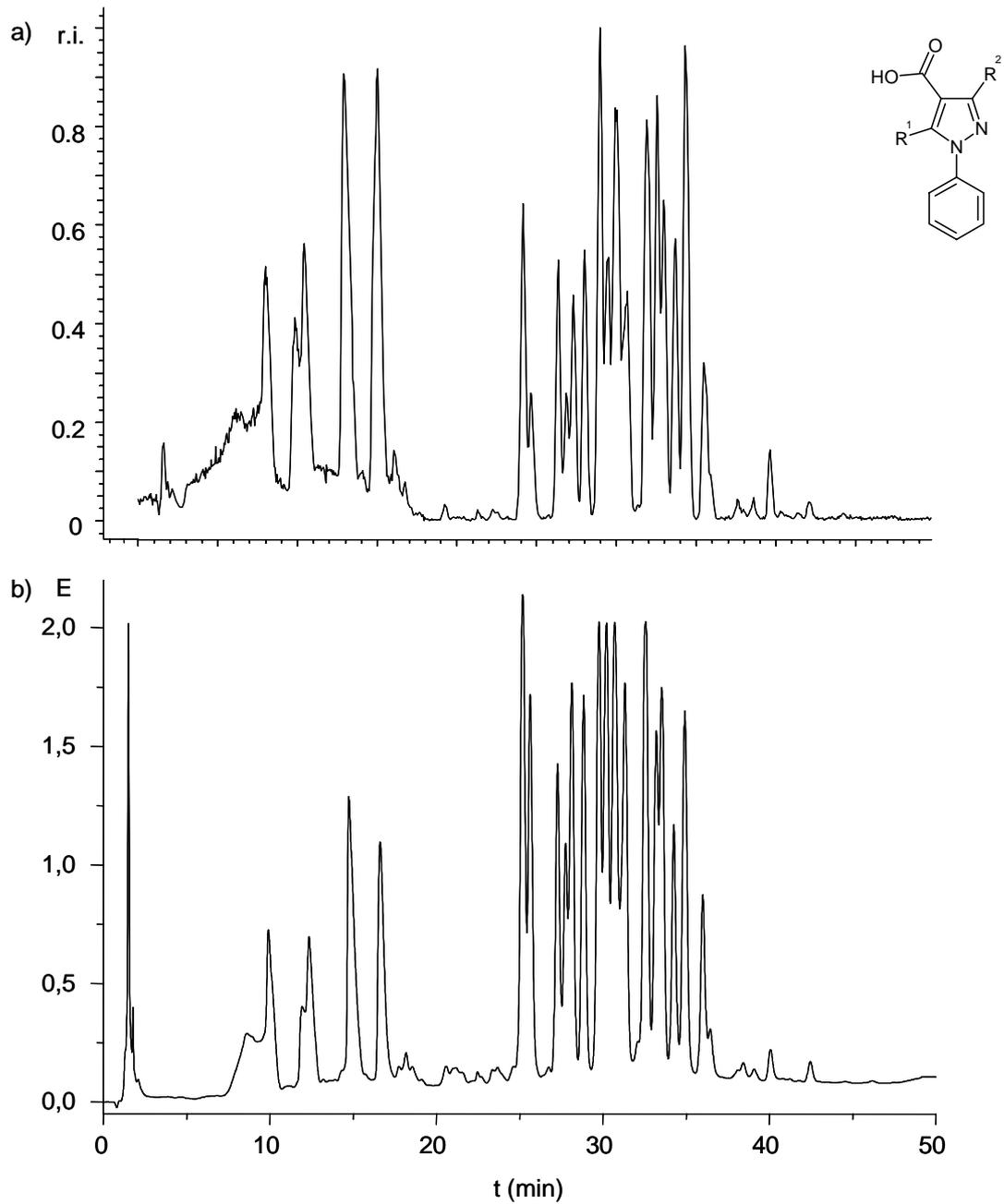


Abb. 3.1-22 Total-Ionen-Chromatogramm TIC (a) und UV-Spur (b) der HPLC-MS-Analyse einer Subbibliothek bestehend aus 24 Pyrazolen

Tab. 3.1-9 Zuordnung der Peaks der in Abb. 3.1-22 gezeigten HPLC-MS-Kopplung

Pos.	Retentionszeit [min]	R ¹	R ²	[M+H] ⁺
1	9,9	Methyl-	Pyrid-3-yl-	280
2	12,4	Ethyl-	Pyrid-3-yl-	294
3	14,7	Propyl-	Pyrid-3-yl-	308
4	16,6	Phenyl-	Pyrid-3-yl-	342
5	25,2	Methyl-	3-Methoxyphenyl-	309
6	25,7	Methyl-	4-Cyanophenyl-	304
7	27,3	Ethyl-	3-Methoxyphenyl-	323
8	27,8	Ethyl-	4-Cyanophenyl-	318
9	28,2	Methyl-	4-Nitrophenyl-	324
10	28,9	Methyl-	3,4-Difluorphenyl-	315
11	29,8	Propyl-	3-Methoxyphenyl-	337
12	30,2	Ethyl-	4-Nitrophenyl-	338
13	30,2	Propyl-	4-Cyanophenyl-	332
14	30,7	Methyl-	4-Bromphenyl-	357/359
15	30,7	Ethyl-	3,4-Difluorphenyl-	329
16	31,3	Phenyl-	3-Methoxyphenyl-	371
17	31,3	Phenyl-	4-Cyanophenyl-	366
18	32,6	Ethyl-	4-Bromphenyl-	371/373
19	32,6	Propyl-	4-Nitrophenyl-	352
20	33,2	Propyl-	3,4-Difluorphenyl-	343
21	33,5	Phenyl-	4-Nitrophenyl-	386
22	34,3	Phenyl-	3,4-Difluorphenyl-	377
23	34,9	Propyl-	4-Bromphenyl-	385/387
24	36,0	Phenyl-	4-Bromphenyl-	419/421

Die Ergebnisse einer HPLC-MS-Kopplung können auch in Form eines Konturplots dargestellt werden. Hierbei werden die auftretenden Massen gegen die Zeit aufgetragen. Die gegenüber dem UV-Chromatogramm leicht verschobenen Zeiten stammen von einer abweichenden Nullpunktsetzung. In Abb. 3.1-23 ist der Konturplot der Subbibliothek sowie ein vergrößerter Ausschnitt gezeigt. Das zu $t = 31,4$ min (grau unterlegt) gehörende einfache MS-Spektrum ist in Abb. 3.1-24 gezeigt.

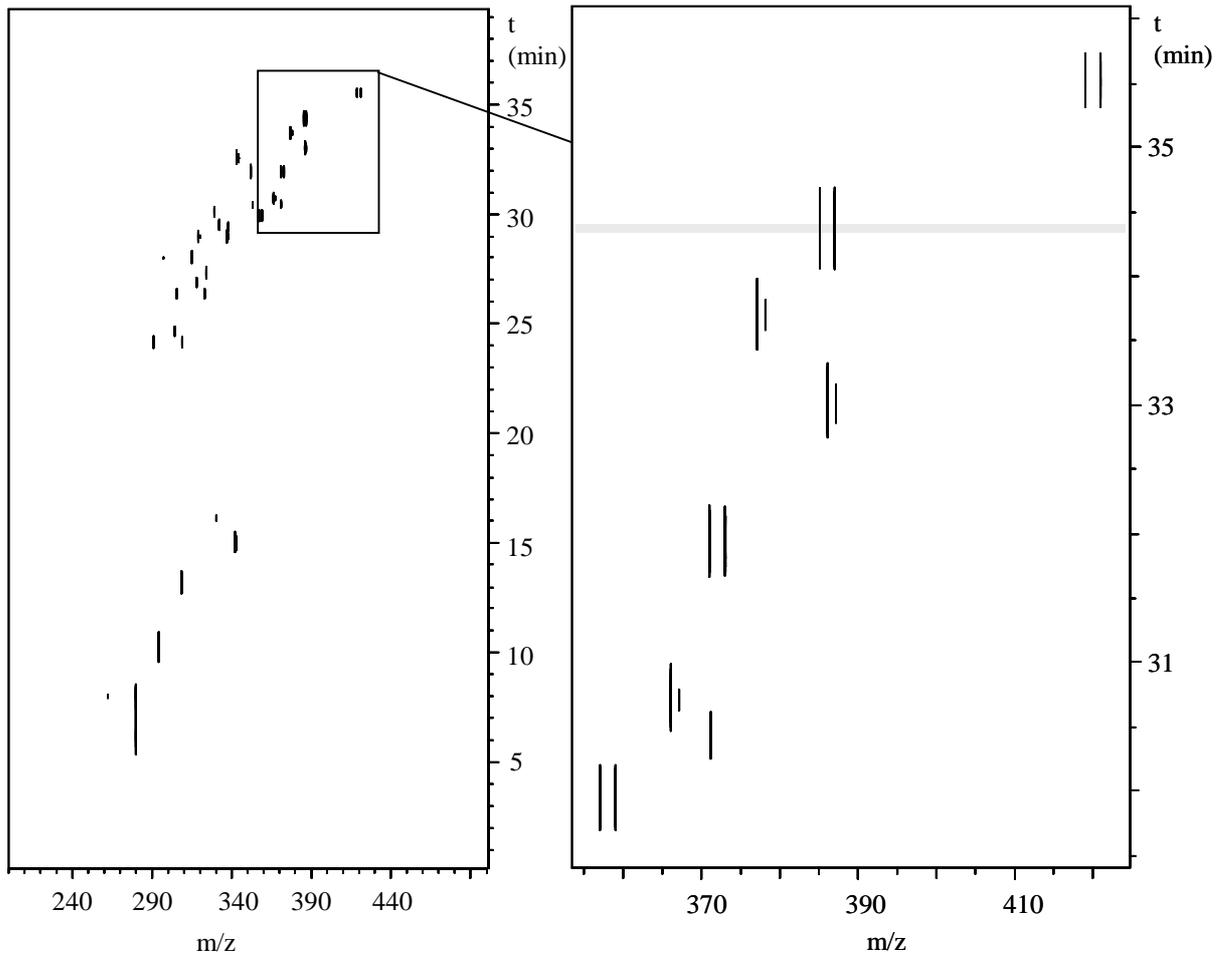


Abb. 3.1-23 Konturplot der Subbibliothek und Ausschnitt ($t = 29,5\text{-}36\text{ min}$, $m/z = 355\text{-}425$)

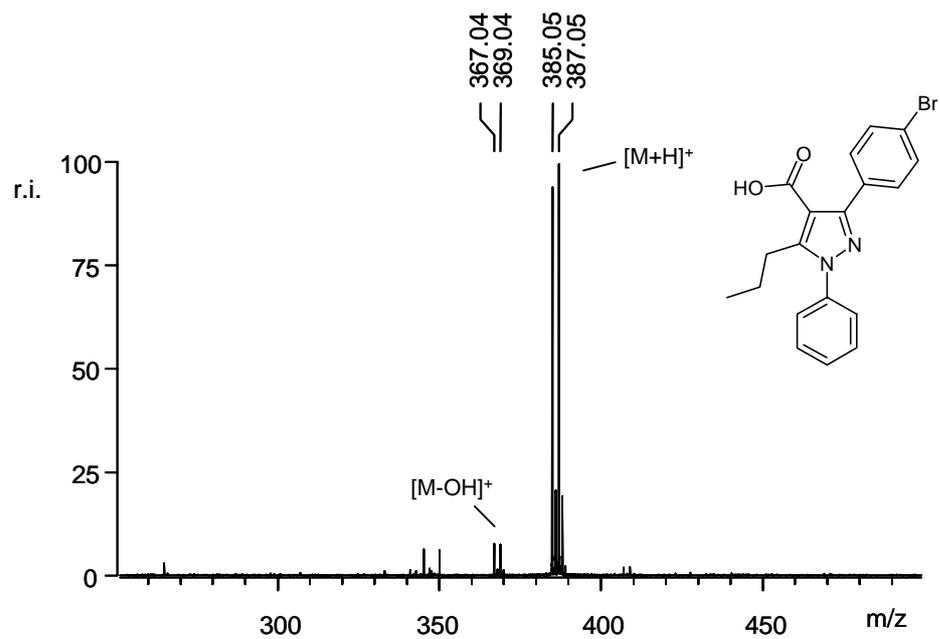


Abb. 3.1-24 ES-MS-Spektrum von 3-(4-Bromphenyl)-1-phenyl-5-propyl-pyrazol-4-carbon-säure

3.2 Synthese von N-Alkyl-pyrazol-3-yl-pyridiniumsalzen

Pyridine lassen sich leicht durch Umsetzung mit Alkylierungsmitteln in die entsprechenden Pyridiniumverbindungen umwandeln, die sowohl von ihrer pharmakologischen Wirkung her, als auch in ihrer Funktion als Synthesebausteine interessant sind. Ziel war hier die Synthese von N-Alkyl-pyrazol-3-yl-pyridiniumsalzen als Verbindungen, die das Strukturelement des Pyrazols und des Pyridiniumsalzes miteinander verbinden. Anhand der beschriebenen Pyrazolsynthese sollten Pyridyl-substituierte Pyrazole synthetisiert werden, die durch Alkylierung mit Alkylbromiden und Alkyljodiden zu N-Alkyl-pyrazol-3-yl-pyridiniumsalzen umgesetzt werden sollten (Abb. 3.2-1).

Hierfür wurden polymergebundene β -Ketoester mit Pyridincarbaldehyden in einer Knoevenagel-Reaktion umgesetzt und anschließend der entstandene Aryliden- β -ketoester mit Phenylhydrazin zum Pyrazol cyclisiert. Für die Alkylierung wurde das Harz zunächst mit DIEA/DMF gewaschen, um aus dem nach dem sauren Waschschrift der Pyrazolsynthese vorliegenden Pyridiniumacetat das freie Pyridin-Derivat freizusetzen. Die Alkylierung des polymergebundenen Pyridins wurde mit einem 4-fachen Überschuß Alkylierungsreagenz in DMF bei 70 °C für 4 h durchgeführt. Die Abspaltung vom Träger erfolgte mit 25 % TFA/DCM und die Produkte wurden mit analytischer HPLC ($\lambda = 214$ nm) und ES-MS charakterisiert.

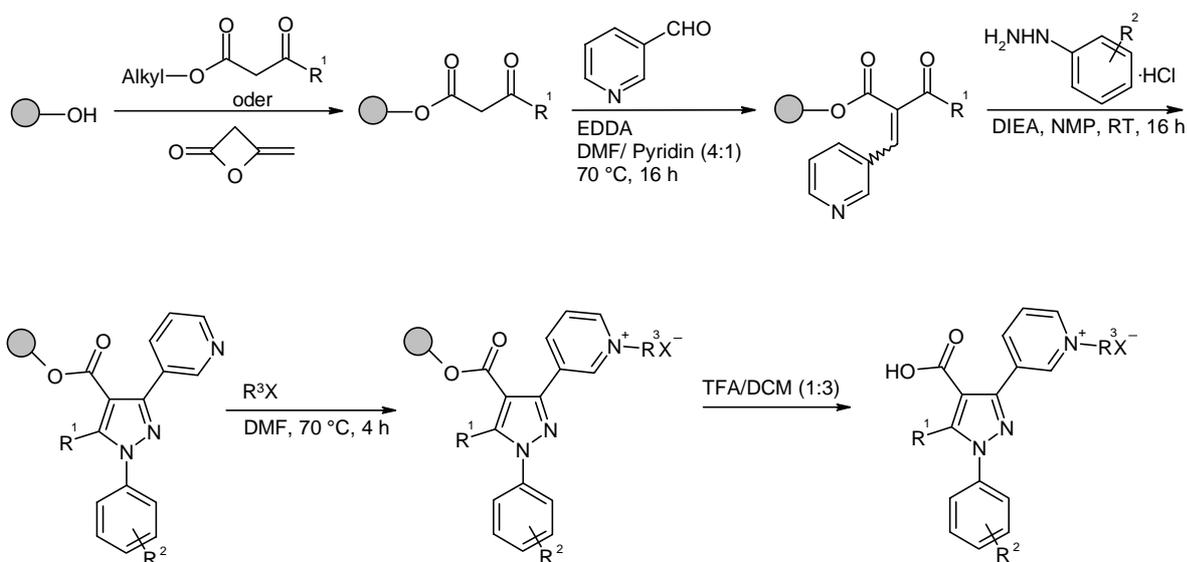


Abb. 3.2-1 Synthese von N-Alkyl-3-(pyrazol-3-yl)-pyridiniumsalzen unter Verwendung von Pyridin-3-carbaldehyd

Als Edukte wurden polymergebundener 5-Methyl-1-phenyl-3-(pyrid-3-yl)-pyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 1) und 1-Phenyl-5-propyl-3-(pyrid-4-yl)-pyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 2) verwendet. Die Ergebnisse, die durch Variation des Alkylierungsmittels erhalten wurden, sind in Tab. 3.2-1 zusammengefaßt.

Tab. 3.2-1 N-Alkyl-pyrazol-3-yl-pyridiniumsalze: Variation des Alkylierungsmittels unter Verwendung von 5-Methyl-1-phenyl-3-(pyrid-3-yl)-pyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 1) und 1-Phenyl-5-propyl-3-(pyrid-4-yl)-pyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 2)

Pos.	Edukt	Alkylierungsreagenz	[M] ⁺	HPLC ^a [%]
1	1	Ethyljodid	308	87 (9)
2	1	Phenacylbromid	398	82 (7)
3	1	4-Nitrobenzylbromid	415	83 (11)
4	1	N-(Brommethyl)phthalimid	439	72 (8)
5	1	Bromessigsäureethylester	366	85 (8)
6	1	4-Brombuttersäureethylester	394	17 (1) ^b
7	2	2-Brom-4'-methylacetophenon	440	90 (4)
8	2	2-Brom-3'-methoxyacetophenon	456	90 (4)
9	2	4-Cyanobenzylbromid	423	88 (10)
10	2	4-Brombenzylbromid	477	88 (9)
11	2	5-(Bromacetyl)-3-(2',4'-dichlorophenyl)isoxazol	561	97 ^c

^a Wert in Klammern: Regioisomer A

^b Bei einer Reaktionsdauer von 22 h wurde das Produkt in einer Reinheit von 53 % (5 %) erhalten.

^c Summe der beiden Regioisomere, es erfolgte keine Auftrennung in der HPLC

Alle Pyridiniumsalze entstanden in guter Reinheit mit Ausnahme bei der Verwendung von 4-Brombuttersäureethylester als Alkylierungsmittel (Pos. 6 in Tab. 3.2-1). Hier wurde neben 17 % Produkt überwiegend nicht umgesetztes Edukt gefunden. Dies läßt sich durch die geringe Aktivierung des 4-Brombuttersäureesters für eine Substitution erklären. Durch Verwendung drastischerer Alkylierungsbedingungen sollte sich die Reinheit deutlich verbessern lassen. So wurde schon durch Verlängerung der Kupplungsdauer von 4 h auf 22 h die Reinheit auf 53 % erhöht.

In Abb. 3.2-2 sind die Strukturen einiger synthetisierter Pyrazolylpyridiniumsalze gezeigt. Das ES-MS-Spektrum einer Verbindung ist in Abb. 3.2-3 gezeigt.

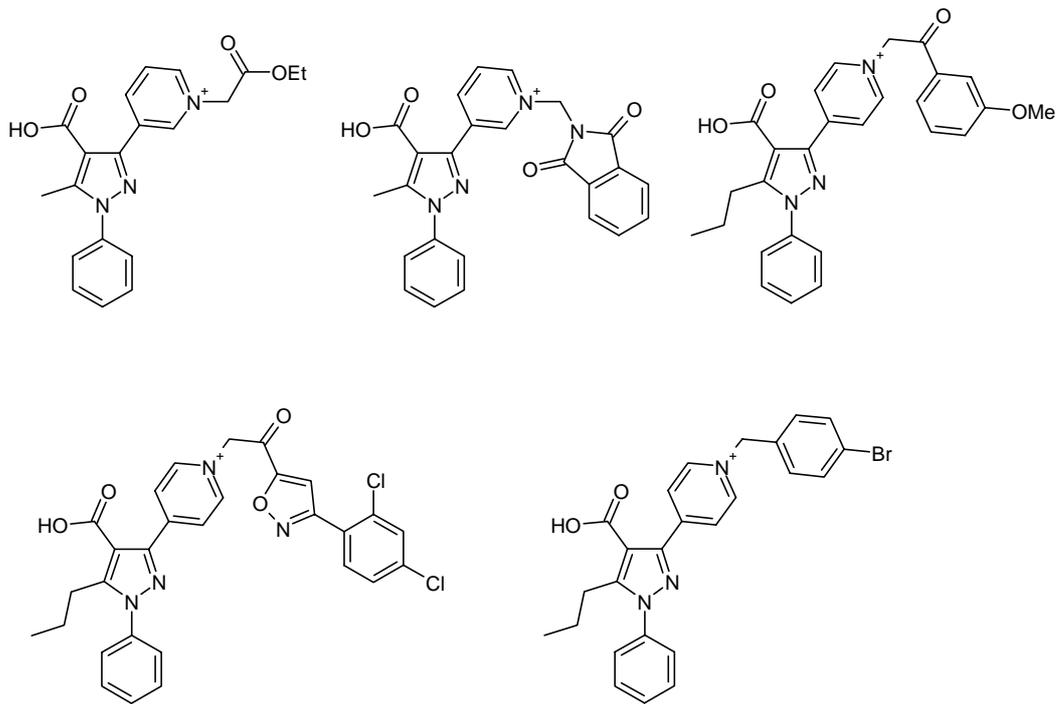


Abb. 3.2-2 Beispielstrukturen der Pyrazolylpyridiniumsynthese

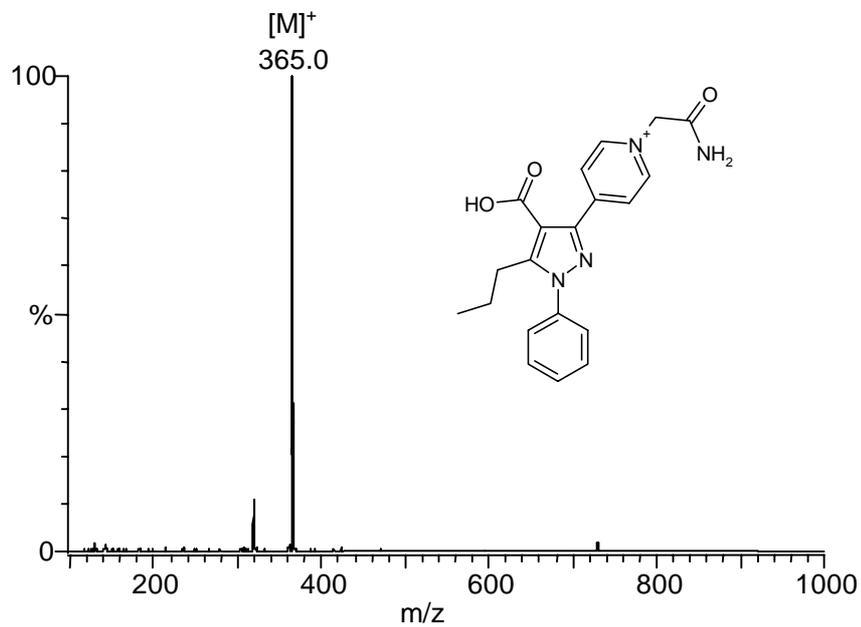


Abb. 3.2-3 ES-MS-Spektrum eines Pyrazolylpyridiniumsalzes

3.3 Synthese von Sulfonamidophenyl- und Carboxamidophenylpyrazolen

In einer weiteren Synthese sollten Sulfonamidophenyl- und Carboxamidophenylpyrazole synthetisiert werden. Da entsprechende Bausteine für die Pyrazolsynthese kommerziell nur in geringer Zahl verfügbar sind, wurde ein Syntheseweg gewählt, der den Aufbau entsprechender Substituenten an der festen Phase erlaubt (Abb. 3.3-1). Sulfonamidophenyl- und Carboxamidophenyl-Gruppen sind leicht durch Kupplung der entsprechenden Aniline mit Sulfonsäurechloriden und Carbonsäurederivaten synthetisierbar. Es wurden daher polymergebundene Aminophenylpyrazole synthetisiert, welche dann durch Acylierung die gewünschten Produkte ergeben sollten. Die trägergebundenen Aminophenylpyrazole können durch Reduktion entsprechender Nitrophenylderivate hergestellt werden. Die direkte Verwendung aminofunktionalisierter Bausteine ist nicht möglich.

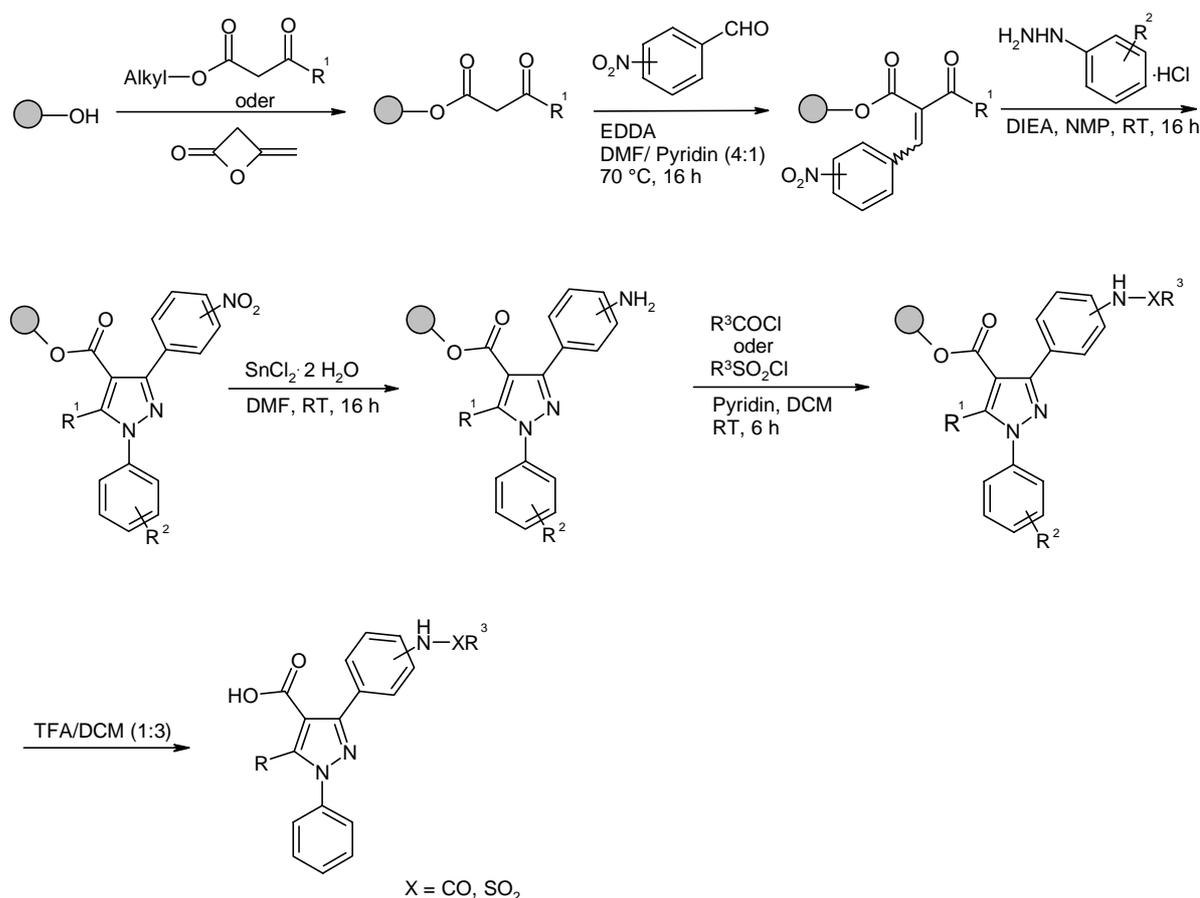


Abb. 3.3-1 Festphasensynthese von Sulfonamidophenyl- und Carboxamidophenyl-pyrazolen

Polymergebundene β -Ketoester wurden mit Nitrobenzaldehyden in einer Knoevenagel-Reaktion umgesetzt und anschließend der entstandene Aryliden- β -ketoester mit

Phenylhydrazin zum Pyrazol cyclisiert. Die nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (2 m in DMF^{78}) bei Raumtemperatur für 16 h liefert das polymergebundene Anilin. Die Sulfonylierung wird mit einem 7-fachen Überschuß Sulfonsäurechlorid und einem 10-fachen Überschuß Pyridin in DCM bei Raumtemperatur für 6 h durchgeführt und liefert die Sulfonamidophenylpyrazole. Die Acylierung mit Carbonsäurechloriden und Carbonsäureanhydriden wurde analog durchgeführt und führt zur Bildung der Carboxamidophenylpyrazole. Zur vollständigen Entfernung von überschüssigen Edukten wird das Harz zusätzlich zum normalen Waschprozeß mit Piperidin/DMF 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt mit 25 % TFA/DCM. Als polymergebundene Edukte wurden 3-(4-Aminophenyl)-5-ethyl-1-phenylpyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 1) und 3-(3-Aminophenyl)-5-methyl-1-phenylpyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 2) verwendet. Die Ergebnisse, die durch Variation des Acylierungsmittels erhalten wurden, sind in Tab. 3.3-1 zusammengefaßt.

Tab. 3.3-1 Sulfonamidophenyl- und Carboxamidophenylpyrazole: Variation des Acylierungsreagenzes unter Verwendung von polymergebundenem 3-(4-Aminophenyl)-5-ethyl-1-phenylpyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 1) und 3-(3-Aminophenyl)-5-methyl-1-phenylpyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 2) als Edukt

Pos.	Edukt	Acylierungsreagenz	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	1	Benzoylchlorid	412	83
2	1	n-Valeriansäureanhydrid	392	85
3	1	Nicotinsäure·HCl	413	83
4	1	Phenylmethansulfonylchlorid	462	81
5	1	Methansulfonylchlorid	386	91
6	1	Adamantyl-1-carbonsäurechlorid	470	89
7	1	4-Cyanobenzoylchlorid	437	87
8	2	Phenylsulfonylchlorid	434	77
9	2	p-Anissäurechlorid	428	70
10	2	Isobuttersäureanhydrid	364	71
11	2	Pivalinsäurechlorid	378	75
12	2	8-Chinolinsulfonylchlorid	485	67
13	2	Thiophen-2-carbonsäurechlorid	404	79
14	2	3-Phenylpropionylchlorid	426	72

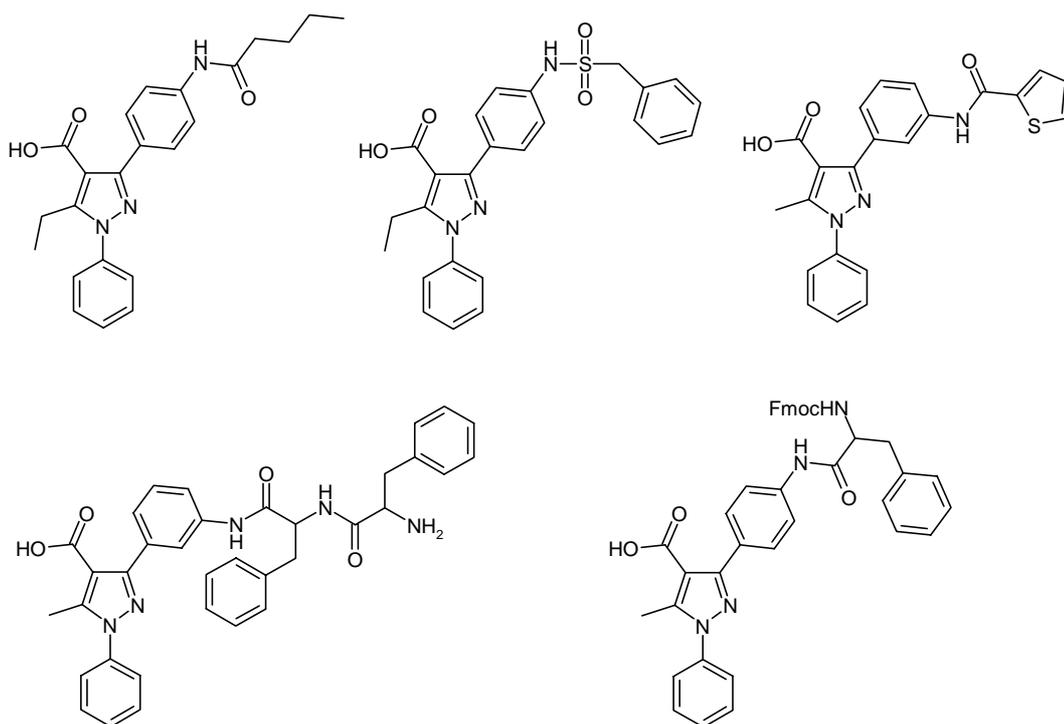


Abb. 3.3-2 Beispielstrukturen einiger Carboxamidophenyl- und Sulfonamidophenylpyrazole

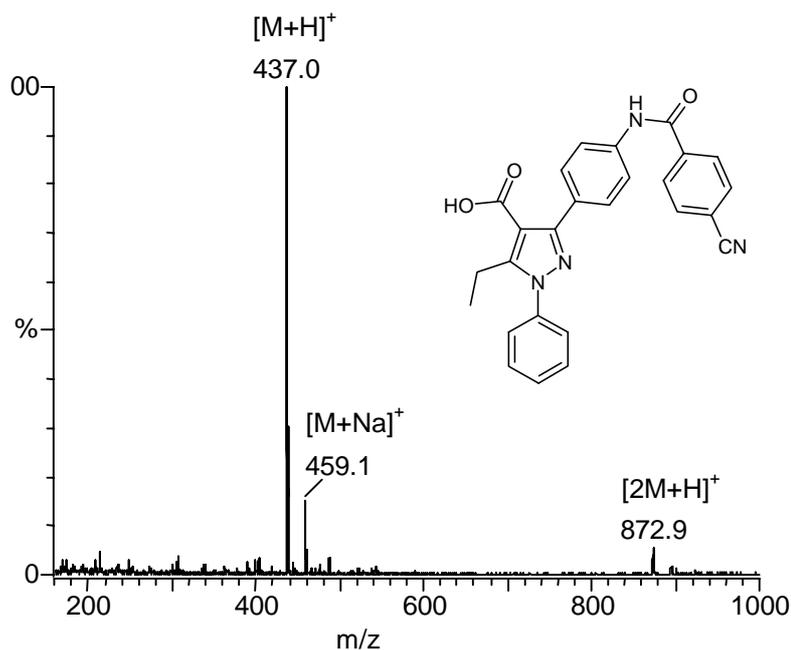


Abb. 3.3-3 ES-MS-Spektrum von 3-(4-(4-Cyanobenzoylamino)phenyl)-5-ethyl-1-phenylpyrazol-4-carbonsäure

Statt Säurechloriden und Anhydriden können auch Carbonsäuren zur Acylierung verwendet werden. Die Kupplung von Aminosäuren wurde mit einem 3-fachen Überschuß Säure, einem 3-fachen Überschuß O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluoro-

phosphat (HATU) und einem 6-fachen Überschuß DIEA in DMF bei Raumtemperatur 16 h durchgeführt. In Abb. 3.3-2 sind beispielhaft die Strukturen einiger Carboxamidophenyl- bzw. Sulfonamidophenylpyrazole gezeigt. Abb. 3.3-3 zeigt das ES-MS-Spektrum eines Acetamidophenylpyrazols.

3.4 Synthese von Pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-onen

3.4.1 Einleitung

Pyrazolochinolinone werden üblicherweise auf zwei Wegen erhalten. Die eine Methode geht von Chinolinonbausteinen aus, die unter Bildung des Pyrazolrings zum Produkt umgesetzt werden. So setzten Phadtare et al.⁷⁹ beispielsweise 3-Acetyl-4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-on mit Hydrazinen in einer Cyclokondensation zum 3-Methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[4,3-c]chinolin-2-on um. Beim zweiten Syntheseweg wird zunächst das Pyrazolsystem aufgebaut und anschließend der Chinolin-Ring geschlossen.

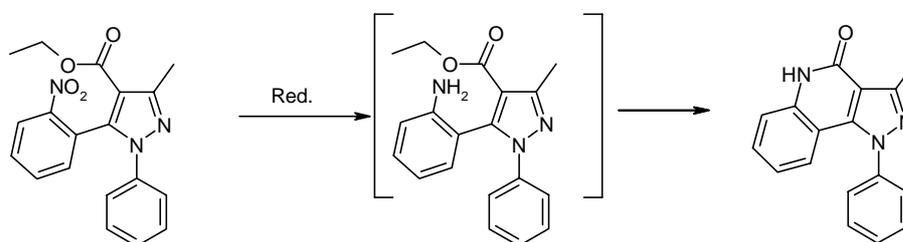


Abb. 3.4-1 Pyrazolochinolinonsynthese ausgehend von 5-(2-Nitrophenyl)-pyrazol-4-carbonsäureestern

Die hier am häufigsten eingesetzte Methode geht von 5-(2-Nitrophenyl)-pyrazol-4-carbonsäureestern aus, wesentlich seltener werden 3-(2-Nitrophenyl)-pyrazol-4-carbonsäureestern verwendet. Die Nitrogruppe wird reduziert und unter intramolekularer Aminolyse wird der Chinolinon-Ring gebildet (Abb. 3.4-1). Als Reduktionsmittel finden $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ⁸⁰ und $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ ⁸¹ Verwendung.

Anhand der beschriebenen Pyrazolsynthese sollten polymergebundene 3-(2-Nitrophenyl)-pyrazol-4-carbonsäureester synthetisiert und zu Pyrazolochinolinonen umgesetzt werden.

3.4.2 Synthese von Pyrazolo[4,3-c]chinolinonen an fester Phase

Hierfür wurde polymergebundener β -Ketoester mit 2-Nitrobenzaldehyden in einer Knoevenagel-Reaktion umgesetzt und anschließend der entstandene Aryliden- β -ketoester mit Phenylhydrazin zum Pyrazol cyclisiert. Die Reduktion wurde mit einer $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (2 m in DMF ⁷⁸) bei Raumtemperatur durchgeführt. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen fand

durch Aminolyse des Esters eine Abspaltung vom polymeren Träger statt. Eine Isolierung des Anilins ist bei Verwendung von Reduktionsmitteln mit starker Lewisacidität nicht möglich, da diese die Aminolyse katalysieren. Die basische Aufarbeitung der Reaktionslösung lieferte neben dem gewünschten Lactam auch ein N-Hydroxylactam. Letzteres bildet sich durch Cyclisierung des bei der Reduktion der Nitrogruppe als Zwischenprodukt auftretenden Hydroxylamins (Abb. 3.4-2).

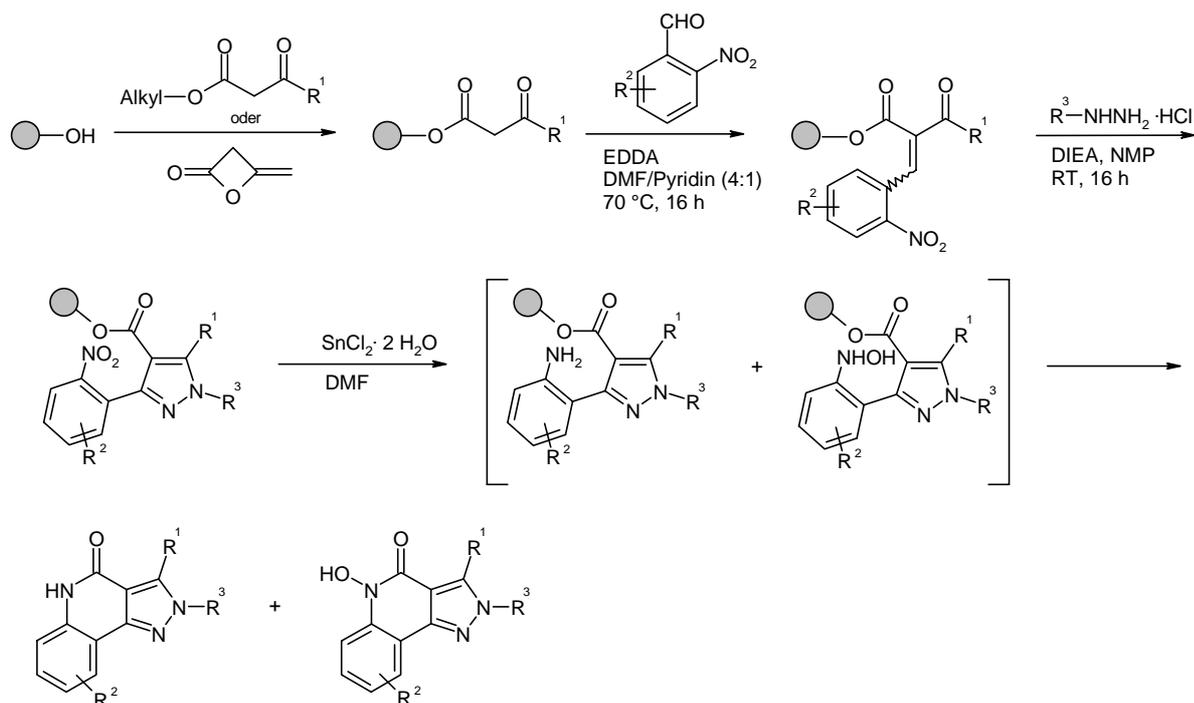


Abb. 3.4-2 Synthese von Pyrazolochinolinonen an fester Phase

Die Produktzusammensetzung kann über die Konzentration der SnCl₂·2 H₂O-Lösung gesteuert werden. Niedrig konzentrierte Lösungen begünstigen die Bildung des N-Hydroxylactams, während hochkonzentrierte Lösungen selektiv zur Lactambildung führen. Die Abhängigkeit der Produktzusammensetzung von der Konzentration der SnCl₂·2 H₂O-Lösung ist in Tab. 3.4-1 am Beispiel der Umsetzung von polymergebundenen 5-Methyl-3-(2-nitrophenyl)pyrazol-4-carbonsäureester gezeigt. Die Verwendung einer 3 m Lösung führt ausschließlich zur Lactambildung (Pos. 3 in Tab. 3.4-1). Durch Variation des Edukts zeigte sich, daß neben dem Einfluß der Konzentration bezüglich des Verhältnisses der beiden Produkte auch der Substituent R¹ eine Rolle spielt. Beispielsweise führt die Reduktion von 3-(2-Nitrophenyl)-5-phenylpyrazol-4-carbonsäureester mit einer 3 m Lösung führt zu 45 % N-Hydroxylactam (Pos. 9 in Tab. 3.4-1). Um in jedem Fall einen selektiven Reaktionsverlauf zu erzielen, wurde die Konzentration bis zu einer 6 m Lösung gesteigert. Hierbei wurde

beobachtet, daß sich schon bei der Verwendung einer 4 m Lösung die physikalischen Eigenschaften der Lösung soweit geändert hatten, daß bei Raumtemperatur und 16 h Reaktionsdauer nur ein geringer Umwandlungsgrad erzielt wird. Durch Erhöhung der Temperatur auf 70 °C kann dieser Effekt kompensiert und die Reaktionsdauer auf zwei Stunden verkürzt werden. Mit einer 6 m Lösung wurde zu 95 % das gewünschte Lactam erhalten (Pos. 11 in Tab. 3.4-1).

Tab. 3.4-1 Pyrazolochinolinone: Variation der Konzentration unter Verwendung von polymergebundenem 5-Methyl-3-(2-nitrophenyl)pyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 1) und 3-(2-Nitrophenyl)-5-phenylpyrazol-4-carbonsäureester (Edukt 2)

Pos.	Edukt	Molalität (SnCl ₂ ·2 H ₂ O in DMF)	T _R [°C]	t _R [h]	Verhältnis	
					Lactam	N-Hydroxylactam
1	1	6	70	2	100	-
2	1	4	70	2	100	-
3	1	3	RT	16	100	-
4	1	2	RT	16	92	8
5	1	1	RT	16	72	28
6	1	0,5	RT	16	55	45
7	1	0,25	RT	16	29	71
8	1	0,08	70	16	7	93
9	2	3	RT	16	55	45
10	2	4	70	2	77	23
11	2	6	70	2	95	5

Abb. 3.4-3 zeigt die Chromatogramme der Umsetzung mit einer 6 m (durchgezogene Linie) und einer 0,08 m SnCl₂·2 H₂O-Lösung (gepunktete Linie) (Pos. 1 und 8 in Tab. 3.4-1).

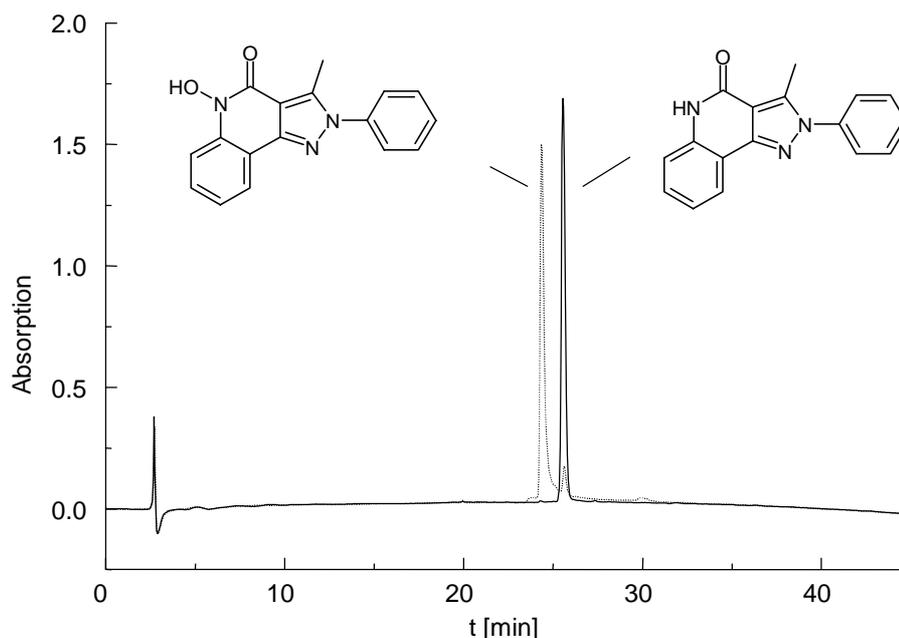


Abb. 3.4-3 HPLC-Chromatogramme der Umsetzung mit einer 6 m (durchgezogene Linie) und einer 0,08 m $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung (gepunktete Linie) (Pos. 1 und 8 in Tab. 3.4-1)

Im Anschluß an die Reaktionsoptimierung wurde die Einsatzbreite der Reaktion bezüglich der Eduktauswahl untersucht. Hierfür wurden die eingesetzten β -Ketoester, Aldehyde und Phenylhydrazine variiert. In Tab. 3.4-2 sind die Ergebnisse der Variation der β -Ketoester-Komponente unter Verwendung von 2-Nitrobenzaldehyd und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine aufgeführt.

Tab. 3.4-2 Pyrazolochinolinone: Variation der β -Ketoester-Komponente unter Verwendung von 2-Nitrobenzaldehyd und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine

Pos.	β -Ketoester-Komponente	$[\text{M}+\text{H}]^+$	HPLC [%]
1	Diketen	276	99
2	Propionyllessigsäuremethylester	290	98
3	Butyrylessigsäureethylester	304	98
4	Isobutyrylessigsäureethylester	304	99
5	Benzoylessigsäureethylester	338	91
6	4-Methoxyacetessigsäuremethylester	306	89

In Tab. 3.4-3 sind die Ergebnisse gezeigt, die bei Variation des Aldehyds erhalten wurden. Butyrylessigsäureethylester und Phenylhydrazin·HCl wurden als konstante Synthese-

komponenten verwendet. In Tab. 3.4-4 sind die durch Verwendung verschiedener Phenylhydrazine erhaltenen Reinheiten aufgelistet. Diketen und 2-Nitrobenzaldehyd wurden als konstante Bausteine eingesetzt. Sämtliche verwendeten Synthesebausteine zeigten sich als geeignet für die Pyrazolochinolinon-Synthese. Nur bei der Verwendung von 3-Nitrophenylhydrazin·HCl wurde neben dem gewünschten Produkt 2-(3-Aminophenyl)-3-methyl-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-on als Nebenprodukt 2-(N-Formyl-3-aminophenyl)-3-methyl-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-on erhalten (Pos. 11 in Tab. 3.4-4). Dieses entsteht durch eine Lewisäure-katalysierte Übertragung eines Formylrests vom DMF auf das Anilin.

Tab. 3.4-3 Pyrazolochinolinone: Variation des Aldehyds unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine

Pos.	Aldehyd	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	2-Nitrobenzaldehyd	304	98
2	5-Chlor-2-nitrobenzaldehyd	338	94
3	5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd	320	97
4	3,4-Methylenedioxy-2-nitrobenzaldehyd	348	96

Tab. 3.4-4 Pyrazolochinolinone: Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von 2-Nitrobenzaldehyd und Diketen als konstante Bausteine

Pos.	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	306	97
2	3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl	304	99
3	4-Bromphenylhydrazin·HCl	354/356	99
4	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	310	97
5	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	294	99
6	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	310	98
7	2-Chlorphenylhydrazin·HCl	310	89
8	2-Bromphenylhydrazin·HCl	354/356	97
9	4-Trifluormethylphenylhydrazin	344	99
10	2,4,6-Trichlorphenylhydrazin	378	90
11	3-Nitrophenylhydrazin·HCl *	291	58

*36 % 2-(N-Formyl-3-aminophenyl)-3-methyl-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-on

Abb. 3.4-4 zeigt das ES-MS-Spektrum von 3-Isopropyl-2-phenyl-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-on. Einige Beispielstrukturen der Pyrazolochinolinon-Synthese sind in Abb. 3.4-5 dargestellt.

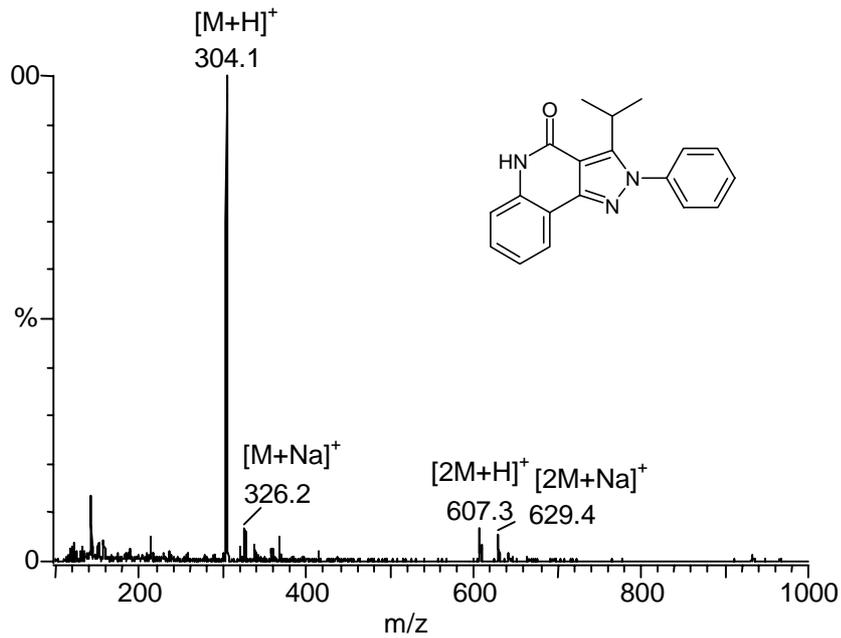


Abb. 3.4-4 ES-MS-Spektrum von 3-Isopropyl-2-phenyl-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-on

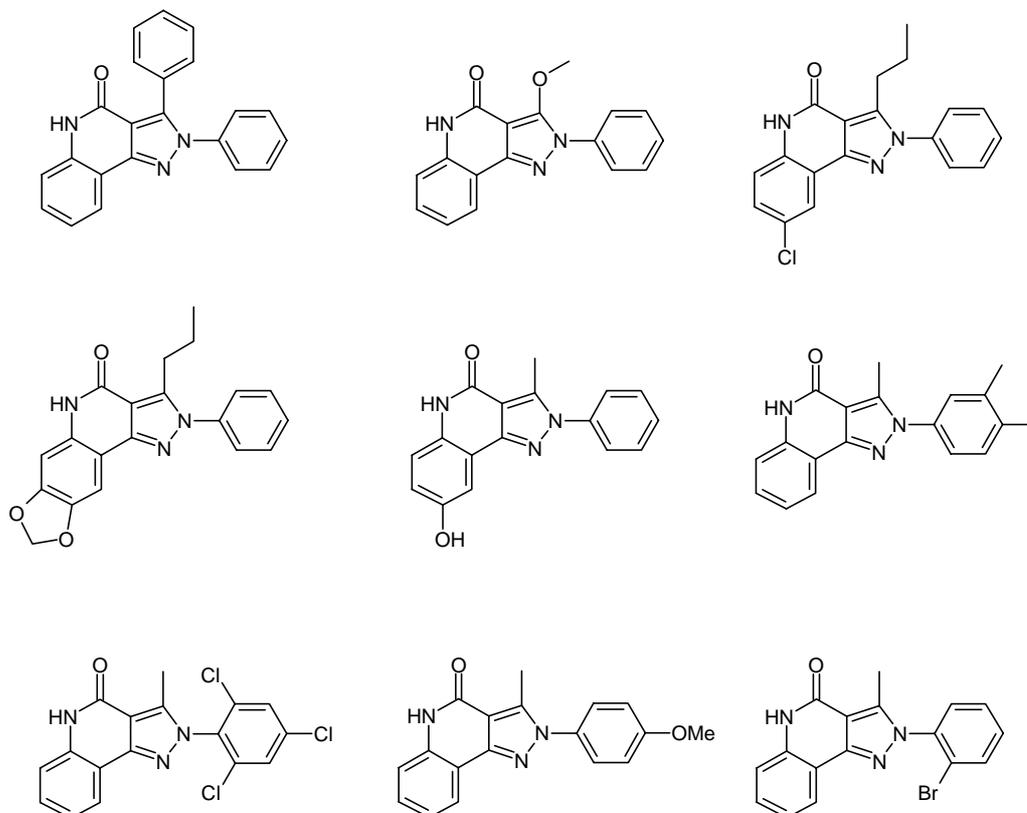


Abb. 3.4-5 Beispielverbindungen der Pyrazolochinolinon-Synthese

3.5 Synthese von 5-Hydroxy-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-onen

In Abschnitt 3.4 wurde gezeigt, daß bei der Reduktion eines polymergebundenen 3-(2-Nitrophenyl)pyrazol-4-carbonsäureesters mit einer 0,08 m $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung selektiv 5-Hydroxy-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-one gebildet werden. Die Umsetzung erfolgte bei 70 °C für 16 h um einen vollständigen Umsatz zu erhalten. Wesentlich schwieriger gestaltete sich bei dieser Synthese die Aufarbeitung der Reaktionslösung. N-Hydroxylactame sind zum einen hydrophiler als die entsprechenden Lactame und neigen vor allem im basischen dazu, in die Wasserphase zu wandern. Zum anderen sind N-Hydroxylactame als Chelatliganden gute Metallkomplexbildner, so daß immer auch geringe Mengen an Zinn-Verbindungen in der organischen Phase vorliegen können.

Im Anschluß an die Reaktionsoptimierung wurde die Einsatzbreite der Reaktion bezüglich der Eduktauswahl untersucht. Hierfür wurden die eingesetzten β -Ketoester, Aldehyde und Phenylhydrazine systematisch variiert. In Tab. 3.4-2 sind die Ergebnisse der Variation der β -Ketoester-Komponente unter Verwendung von 2-Nitrobenzaldehyd und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine aufgeführt.

Tab. 3.5-1 5-Hydroxypyrazolochinolinone: Variation der β -Ketoester-Komponente unter Verwendung von 2-Nitrobenzaldehyd und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine

Pos.	β -Ketoester-Komponente	$[\text{M}+\text{H}]^+$	HPLC [%]
1	Diketen	292	89
2	Propionyllessigsäuremethylester	306	86
3	Butyrylessigsäureethylester	320	87
4	iso-Butyrylessigsäureethylester	320	82
5	Benzoylessigsäureethylester	354	89
6	4-Methoxyacetessigsäuremethylester	322	84

Tab. 3.5-2 zeigt die Ergebnisse der Variation des Aldehyds unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester und Phenylhydrazin als konstante Bausteine. Der Einsatz von 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd und 3,4-Methylenedioxy-2-nitrobenzaldehyd führt ausschließlich zur Bildung des Lactams. In Tab. 3.4-4 sind die durch Verwendung verschiedener Phenylhydrazine erhaltenen Reinheiten aufgelistet. Diketen und 2-Nitrobenzaldehyd wurden

als konstante Bausteine eingesetzt. Sämtliche verwendeten Phenylhydrazine zeigten sich als geeignet für die Synthese von 5-Hydroxy-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-onen.

Tab. 3.5-2 5-Hydroxypyrazolochinolinone: Variation des Aldehyds unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine

Pos.	Aldehyd	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	2-Nitrobenzaldehyd	320	89
2	5-Chlor-2-nitrobenzaldehyd	354	90
3	5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd	-	0
4	3,4-Methylenedioxy-2-nitrobenzaldehyd	-	0

Tab. 3.5-3 5-Hydroxypyrazolochinolinone: Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von 2-Nitrobenzaldehyd und Diketen als konstante Bausteine

Pos.	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	322	70
2	3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl	320	90
3	4-Bromphenylhydrazin·HCl	370/372	76
4	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	326	75
5	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	310	86
6	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	326	81
7	2-Chlorphenylhydrazin·HCl	326	86
8	2-Bromphenylhydrazin·HCl	370/372	89
9	4-Trifluormethylphenylhydrazin	360	83
10	2,4,6-Trichlorphenylhydrazin	394	90

In Abb. 3.5-1 ist ES-MS-Spektrum eines 5-Hydroxy-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-ons gezeigt. Ein vergrößerter Ausschnitt (Abb. 3.5-2) zeigt die Isotopenaufspaltungen des [M]⁺-Peaks des oktaedrischen Zinnkomplexes (ML₃). Darüber ist die berechnete Isotopenaufspaltung abgebildet.

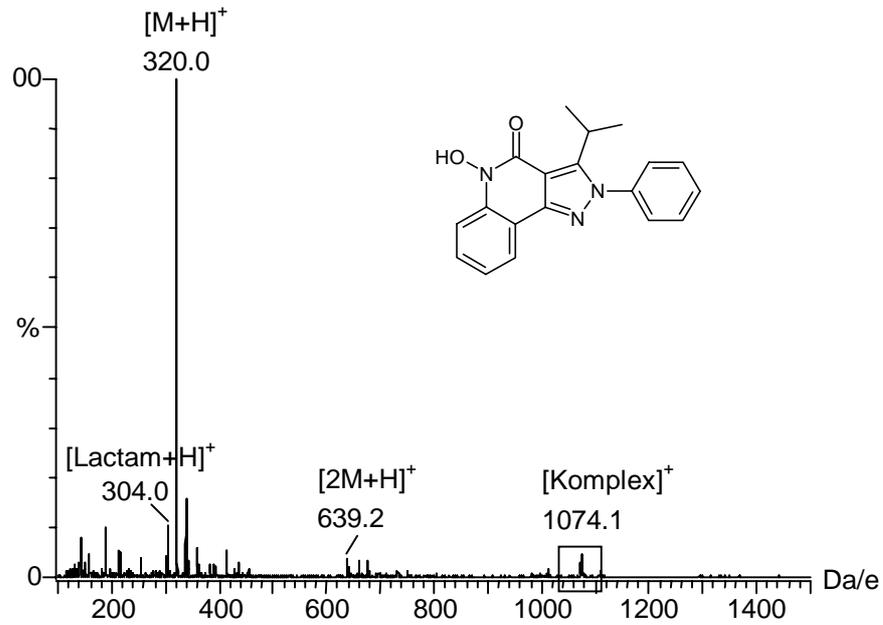


Abb. 3.5-1 ES-MS-Spektrum eines 5-Hydroxypyrazolochinolinons

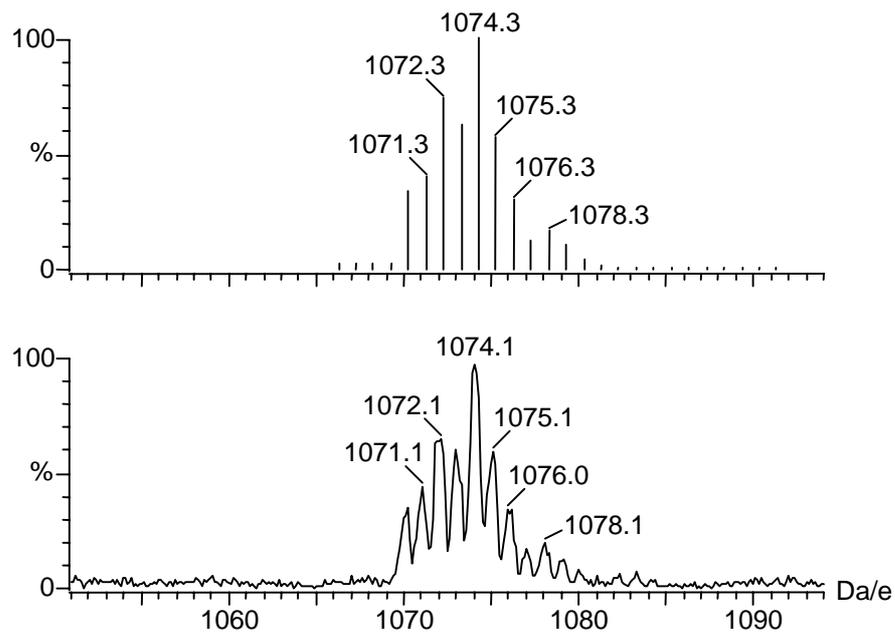


Abb. 3.5-2 Berechnetes und gemessenes MS-Spektrum eines Zinn(IV)-Komplexes

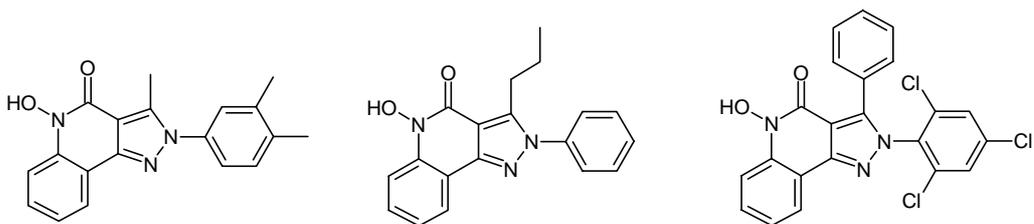


Abb. 3.5-3 Beispielstrukturen einiger 5-Hydroxy-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-one

3.6 Synthese von Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-onen

Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-one fanden in der organischen Chemie bisher nur wenig Beachtung. Von Shoichi et al.⁸² wurde eine Synthese entwickelt, bei der substituierte 3-Acetyl-4-hydroxy-5,6-dihydropyridin-2-one bzw. 3-Acetyl-4-amino-5,6-dihydropyridin-2-one mit Hydrazin in einer Ringschlußreaktion zu 1H-Pyrazolo[4,3-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-onen umgesetzt werden (Abb. 3.6-1).

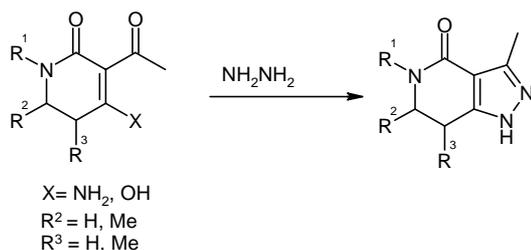


Abb. 3.6-1 1H-Pyrazolo[4,3-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-on-Synthese nach Soichi et al.⁸²

Ziel war es, ausgehend von der Pyrazolsynthese eine neue Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-on-Synthese an der festen Phase zu entwickeln. Anders als bei der Synthese von Soichi et al. sollte zuerst der Pyrazol-Ring und dann der Pyridin-Ring aufgebaut werden, indem zunächst am polymeren Träger eine 5-(2-Aminoethyl)-pyrazol-4-carbonsäure synthetisiert wird, die anschließend in Lösung zum Produkt cyclisiert wird (Abb. 3.6-2).

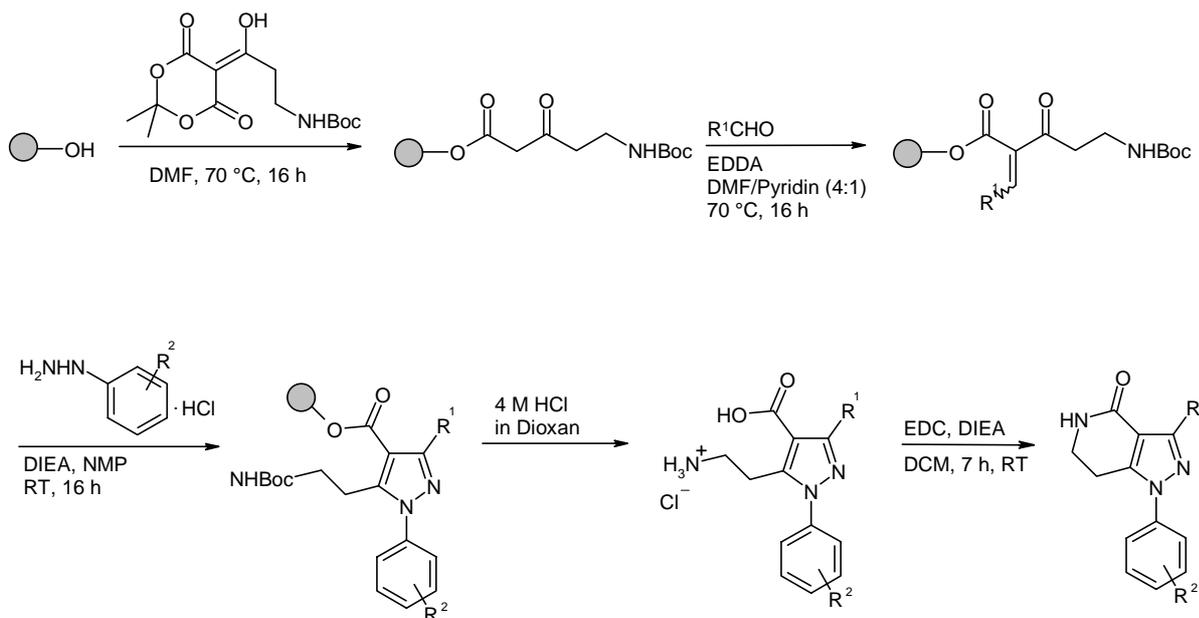


Abb. 3.6-2 Synthese von Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-onen

Wang-PS-Harz wurde mit 5-(N-Boc-3-Aminopropionyl)-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan umgesetzt. Der so erhaltene β -Ketoester wurde mit einer Reihe von Benzaldehyden zum entsprechenden 2-Aryliden- β -ketoester umgesetzt. Die anschließende Cyclisierung mit Phenylhydrazinen ergab N-Boc-2-Aminoethyl-substituierte Pyrazole. Die Abspaltung vom polymeren Trägermaterial erfolgte mit HCl (4M in Dioxan). Die Abspaltung mit TFA ist nicht geeignet, da TFA-Reste bei der folgenden Kupplung zur Trifluoracetylierung des Edukts führen können. Das so erhaltene 5-(2-Aminoethyl)-pyrazol-4-carbonsäure-Derivat wurde anschließend unter Verwendung von N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid·HCl (EDC) als Kupplungsreagenz und DIEA als Base cyclisiert. Überschüssige Reagenzien und der gebildete Harnstoff wurden durch Extraktion mit 5 %ige wäßrige KHSO₄-Lösung und Wasser entfernt.

Nach Ausarbeitung und Optimierung der Synthesevorschrift wurde eine Variation der in der Synthese verwendeten Bausteine durchgeführt und die Produkte mit analytischer HPLC ($\lambda = 214$ nm) und ES-MS charakterisiert. In Tab. 3.6-1 sind die Ergebnisse, die unter Einsatz verschiedener Benzaldehyde und Phenylhydrazin·HCl als konstantem Baustein erhalten wurden, zusammengefaßt. Es zeigt sich, daß unabhängig vom Substituenten am Aldehyd, ähnliche Resultate erhalten werden. Vergleichbare Ergebnisse gab auch die Verwendung verschiedener Phenylhydrazine mit 3,4-Difluorbenzaldehyd als konstantem Baustein (Tab. 3.6-2).

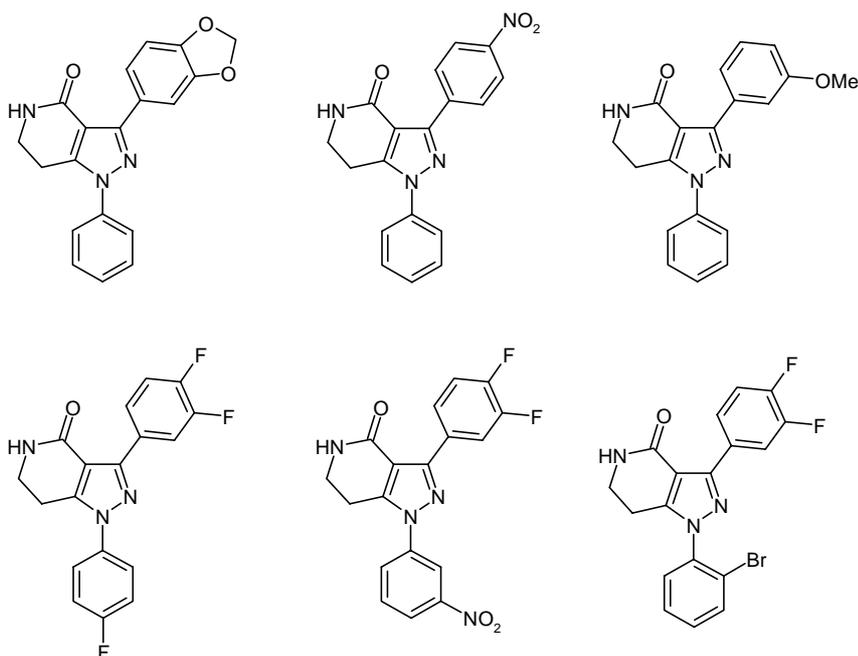
Tab. 3.6-1 Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-one: Variation des Aldehyds unter Verwendung von Phenylhydrazin·HCl als konstantem Baustein

Pos.	Aldehyd	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Nitrobenzaldehyd	335	90
2	4-Trifluormethylbenzaldehyd	358	87
3	Piperonal	334	87
4	3-Brombenzaldehyd	368/370	89
5	Thiophen-2-carbaldehyd	296	79
6	3-Methoxybenzaldehyd	320	91
7	4-Fluorbenzaldehyd	308	90

Tab. 3.6-2 Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5*H*-pyridin-4-one: Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von 3,4-Difluorbenzaldehyd als konstantem Baustein

Pos.	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	344	80
2	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	360	87
3	4-Methylphenylhydrazin·HCl	340	79
4	3-Nitrophenylhydrazin·HCl	371	91
5	4-Bromphenylhydrazin·HCl	404/406	88
6	2-Bromphenylhydrazin·HCl	404/406	90

Einige Beispielstrukturen der Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5*H*-pyridin-4-on-Synthese sind in Abb. 3.6-3 gezeigt. Abb. 3.6-4 zeigt das ES-MS-Spektrum eines Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5*H*-pyridin-4-ons.

**Abb. 3.6-3** Beispielstrukturen der Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5*H*-pyridin-4-on-Synthese

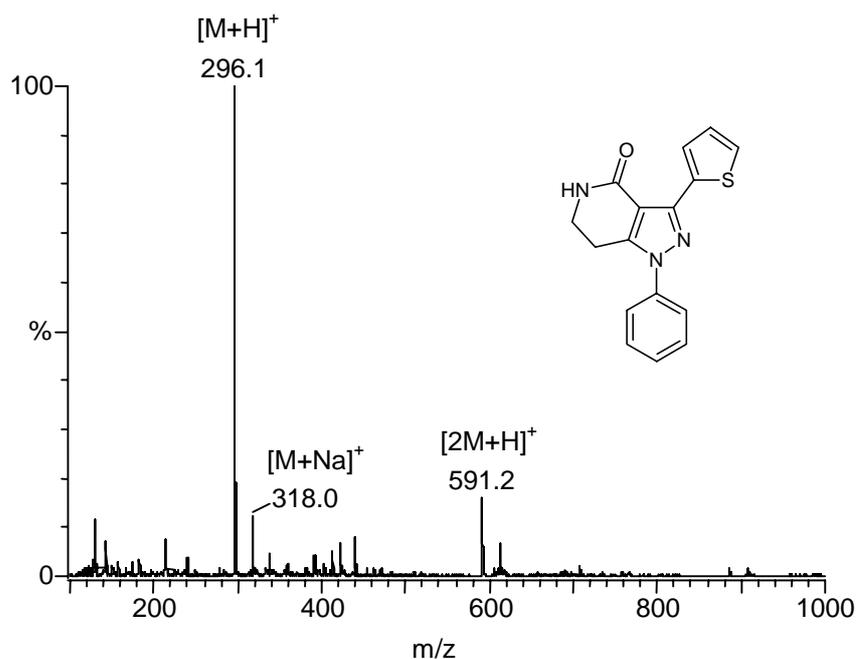


Abb. 3.6-4 ES-MS-Spektrum von 1-Phenyl-3-(thien-2-yl)-pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-on

Die Synthese wurde auch am Hydroxymethyl-PS-Harz durchgeführt. Hier ist die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe am Harz möglich. Die freie Aminogruppe konnte durch Kaiser-Test nachgewiesen werden. Ebenso wurde das Verschwinden der Urethan-Bande im IR beobachtet. Das auf diesem Weg erzeugte, als Hydrochlorid vorliegende, aminoethyl-substituierte Pyrazol wurde in Toluol unter Einwirkung von DIEA 20 h bei 100 °C erhitzt. Unter diesen Bedingungen findet eine cyclisierende Abspaltung des Produkts statt, jedoch erfolgte diese nur unvollständig. Der Umsetzungsgrad sollte durch Variation der Reaktionsparameter optimierbar sein.

3.7 Synthese von 7-(Pyrazol-3-yl)-1,4-benzoxazin-3-onen

3.7.1 Einleitung

Unter den zahlreichen beschriebenen Benzoxazinonsynthesen⁸³ ist die von Duparc⁸⁴ 1887 vorgestellte Methode die gängigste. Sie geht von 2-Nitrophenolen aus, die mit 2-Bromcarbonsäureestern alkyliert werden. Anschließend wird die Nitrogruppe zum Anilin reduziert, welches dann in einer intramolekularen Aminolyse unter Bildung des Benzoxazinons reagiert (Abb. 3.7-1). Die Cyclisierung erfolgt üblicherweise unter den Bedingungen der Reduktion, das Anilin-Derivat wird in der Regel nicht isoliert. Als Reduktionsmittel werden vor allem $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ ⁸⁵, $\text{H}_2/\text{Raney Nickel}$ ⁶², $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ ⁸⁶ und $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ⁸⁷ verwendet. Anstelle von 2-Bromcarbonsäureestern werden auch, wenn auch seltener, 2-Bromcarbonsäuren eingesetzt.

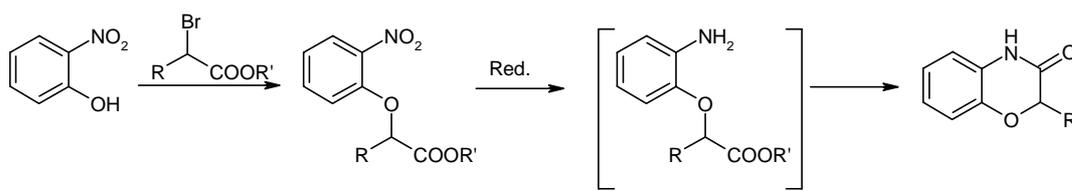


Abb. 3.7-1 Benzoxazinon-Synthese in Lösung

In einer weiteren Synthesestrategie werden 2-Aminophenole mit 2-Halogencarbonsäurederivaten wie zum Beispiel 2-Bromcarbonsäureestern⁸⁸ oder 2-Chlorcarbonsäurechloriden⁸⁹ in ein- oder zweistufiger Reaktionsführung zum Benzoxazinon umgesetzt. Hierbei kann sich die Konkurrenz der beiden Nucleophile jedoch als problematisch erweisen. In einer Variante wird Maleinsäureanhydrid⁹⁰ verwendet. Zunächst wird das Anilin unter Öffnung des Anhydrids acyliert und anschließend addiert die phenolische Hydroxygruppe an die Doppelbindung.

3.7.2 Festphasensynthese von 7-(Pyrazol-3-yl)-1,4-benzoxazin-3-onen

Ausgehend von immobilisierten Pyrazol-Derivaten sollten unter Verwendung des oben vorgestellten Synthesewegs Pyrazolylbenzoxazinone synthetisiert werden. Der hierfür erforderliche Hydroxynitrophenyl-Rest wurde durch Verwendung von 3-Hydroxy-4-

nitrobenzaldehyd in der Pyrazolsynthese eingeführt. Abb. 3.7-2 zeigt das Reaktionsschema dieser sechsstufigen Pyrazolybenzoxazinon-Synthese.

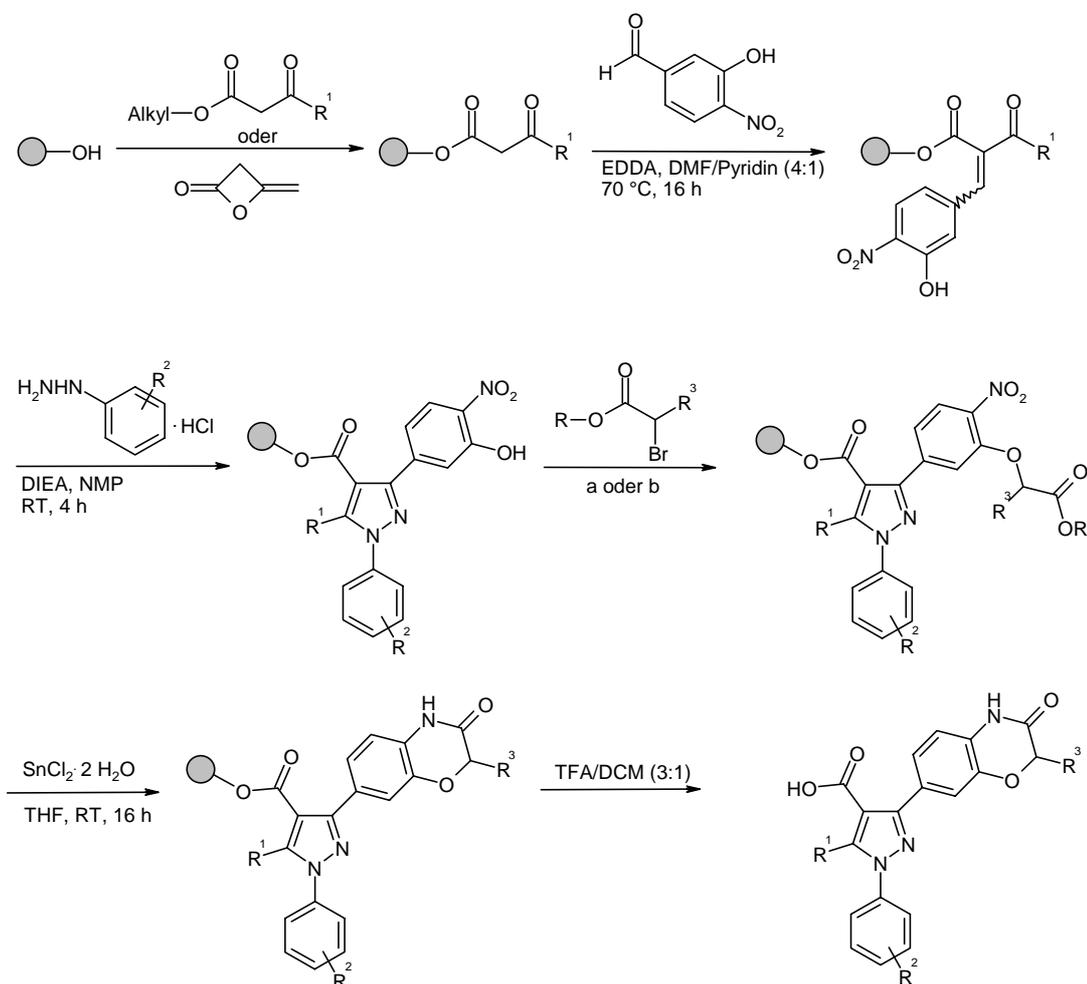


Abb. 3.7-2 Festphasensynthese von Pyrazolybenzoxazinonen: a) Phosphazenen-Base BTPP, DMF, RT, 20 h b) DIEA, DMF, 70 °C, 20 h

Pyrazolsynthese

Unter den Cyclisierungsbedingungen der Pyrazol-Synthese wurde eine teilweise Reduktion der Nitrogruppe zum Amin beobachtet. Die Menge des Nebenproduktes hängt hierbei von den elektronischen Eigenschaften des eingesetzten Phenylhydrazins ab. Je elektronenreicher das Phenylhydrazin ist, umso stärker ist das Anilin-Derivat in der Produktmischung vertreten (Tab. 3.7-1). Phenylhydrazin ist bekanntermaßen in der Lage aromatische Nitrogruppen zu reduzieren^{91,92}. Es kann jedoch nicht allein für die Reduktion verantwortlich sein, da das Arbeiten unter Luftausschluß zur vollständigen Unterdrückung der Nebenreaktion führt. Ferner konnte gezeigt werden, daß der Anilingehalt von der im Reaktionsgefäß eingeschlossenen Luftmenge abhängt (Tab. 3.7-2). Der Ansatz mit 50 mg Harz und 1000 µl

Lösung bei einem Reaktorvolumen von 2 ml (Pos. 3) führt zu einem wesentlich besseren Ergebnis als der Ansatz mit 20 mg Harz und nur 400 µl Lösung im gleichen Reaktionsgefäß (Pos. 2). Ein Arbeiten unter Schutzgas ist jedoch nicht erforderlich, es genügt bei der Synthese das Luftvolumen im Reaktionsgefäß möglichst gering zu halten.

Tab. 3.7-1 Pyrazole: Einfluß verschiedener Phenylhydrazine auf die Produktzusammensetzung (Verwendung von Butyrylessigsäureethylester und 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd als konstante Bausteine; Reaktionsbedingungen: Phenylhydrazin (1,25 eq) und DIEA (1,25 eq), 15 h, RT)

Pos.	Phenylhydrazin	HPLC [%]	
		Anilin	Nitro-Derivat
1	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	25 (2)*	58 (6)*
2	3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl	16	72
3	Phenylhydrazin·HCl	16	78
4	4-Trifluormethylphenylhydrazin	2	96
5	2,4,6-Trichlorphenylhydrazin	2	92

*Wert in Klammern: Regioisomer A

Tab. 3.7-2 Pyrazole: Variation der Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester, 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd und Phenylhydrazin·HCl (Reaktionsbedingungen: Phenylhydrazin·HCl (2 eq), DIEA (1,9 eq), 4 h, RT)

Pos.	Reaktionsbedingungen	HPLC [%]	
		Anilin	Nitro-Derivat
1	unter Luftausschluß (20 mg Harz, 400 µl Lösung)	-	99
2	im geschlossenen Gefäß (Reaktorvolumen: 2 ml, 20 mg Harz, 400 µl Lösung)	8	89
3	im geschlossenen Gefäß (Reaktorvolumen: 2 ml, 50 mg Harz, 1000 µl Lösung)	2	96
4	offenes Reaktionsgefäß (20 mg Harz, 400 µl Lösung)	12	80

Alkylierung

Die Alkylierung von 2-Nitrophenolen mit 2-Bromcarbonsäureestern erfolgt in Lösung üblicherweise unter Verwendung von K_2CO_3 ⁹³ oder KF ⁹⁴. Im Falle polymergebundener Phenole sind diese Basen aufgrund ihrer Unlöslichkeit in unpolaren Solventien ungeeignet. Eine starke, auch in unpolaren Lösungsmitteln gut lösliche Base ist die Phosphazenenbase *tert.*-Butylimino-tri-pyrrolidino-phosphoran (Abb. 3.7-3).

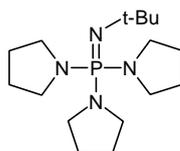


Abb. 3.7-3 *tert.*-Butylimino-tri-pyrrolidino-phosphoran (BTTP)

Zur Alkylierung wurde das immobilisierte Phenol in DMF zunächst mit einem 2-fachen Überschuß BTTP deprotoniert und anschließend mit einem 4-fachen Überschuß 2-Bromcarbonsäureester für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt (Methode A). Für die weniger aktiven Bromcarbonsäureester wie Brombuttersäureethylester, 2-Bromhexansäureethylester, 2,6-Dibromheptan-1,7-dicarbonsäuredimethylester wurden nahezu vollständige Umsetzung und gute Reinheiten erzielt. 2-Brommalonsäurediethylester und 2-Bromphenyllessigsäuremethylester ergaben wesentlich unsauberere Produkte.

Als Alternative wurde statt BTTP ein 8-facher Überschuß der wesentlich schwächeren Base DIEA eingesetzt. Die Reaktion wurde in DMF bei 70 °C für 24 h durchgeführt (Methode B). Im Falle des 2-Brommalonsäurediethylester und 2-Bromphenyllessigsäuremethylester wurden so bessere Ergebnisse erhalten, die weniger aktiven Bromcarbonsäureester wurden jedoch nur unvollständig umgesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 3.7-3 zusammengefaßt. Bei kombinatorischen Ansätzen sollten zwei den Reaktivitäten angepaßte Protokolle verwendet werden. Im Anschluß an die Variation des 2-Bromcarbonsäureesters wurde eine Reihe verschiedener Pyrazolderivaten eingesetzt. Sämtliche Alkylierungsprodukte wurden mit analytischer HPLC und ES-MS analysiert. Die Ergebnisse der Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester bzw. Benzoylessigsäureethylester und 2-Brombuttersäureethylester als konstante Bausteine sind in Tab. 3.7-4 gezeigt.

Tab. 3.7-3 Alkylierung der (3-Hydroxy-4-nitrophenyl)pyrazole: Variation des Alkylierungsreagenzes unter Verwendung von Diketen und Phenylhydrazin als konstante Bausteine

Pos.	Bromcarbonsäureester	Methode	[M+H] ⁺	HPLC [%]	
				Produkt [*]	Edukt
1	2-Bromhexansäureethylester	A	482	94 (5)	-
2	2-Bromhexansäureethylester	B	482	84 (6)	8
3	2-Brombuttersäureethylester	A	454	94 (5)	-
4	2-Brombuttersäureethylester	B	454	89 (6)	3
5	2-Bromessigsäure-tert-butylester	A	426	93 (5)	-
6	2-Bromessigsäuremethylester	A	426	88 (3)	-
7	2-Brombutyrlacton	A	470	83 (4)	9
8	2-Brombutyrlacton	B	470	87 (4)	-
9	2-Bromphenylessigsäuremethylester	A	488	72 (12)	4
10	2-Bromphenylessigsäuremethylester	B	488	86 (6)	-
11	2-Brommalonsäurediethylester	A	498	49 (3)	2
12	2-Brommalonsäurediethylester	B	498	76 (5)	2

*Wert in Klammern: Regioisomer A

Tab. 3.7-4 Alkylierung der (3-Hydroxy-4-nitrophenyl)pyrazole: Variation der Phenylhydrazine unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester bzw. Benzoylessigsäureethylester und 2-Brombuttersäureethylester als konstante Bausteine

Pos.	β -Ketoester	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC [*] [%]
1	Butyrylessigsäure-ethylester	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	500	92 (6)
2		3-Chlorphenylhydrazin·HCl	516	95 (2)
3		4-Trifluormethylphenylhydrazin	550	99
4		Phenylhydrazin·HCl	482	94 (5)
5		3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl	510	88 (12)
6	Benzoylessigsäure-ethylester	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	534	90 (8)
7		3-Chlorphenylhydrazin·HCl	550	95 (2)
8		4-Trifluormethylphenylhydrazin	584	92
9		Phenylhydrazin·HCl	516	87 (7)
10		4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	546	69 (28)

*Wert in Klammern: Regioisomer A

Abb. 3.7-4 zeigt die Strukturen einiger 3-(3-Alkoxy-4-nitrophenyl)pyrazol-4-carbonsäuren. In Abb. 3.7-5 ist das im Negativ-Modus gemessene ES-MS-Spektrum eines Alkylierungsprodukts gezeigt.

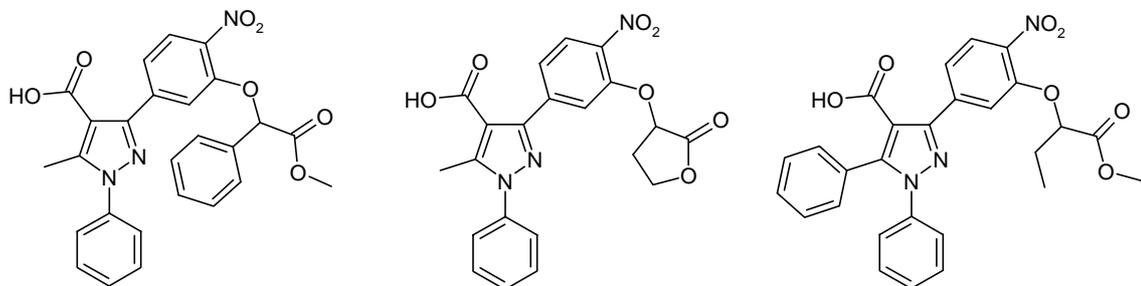


Abb. 3.7-4 Beispielstrukturen der Alkylierungsprodukte

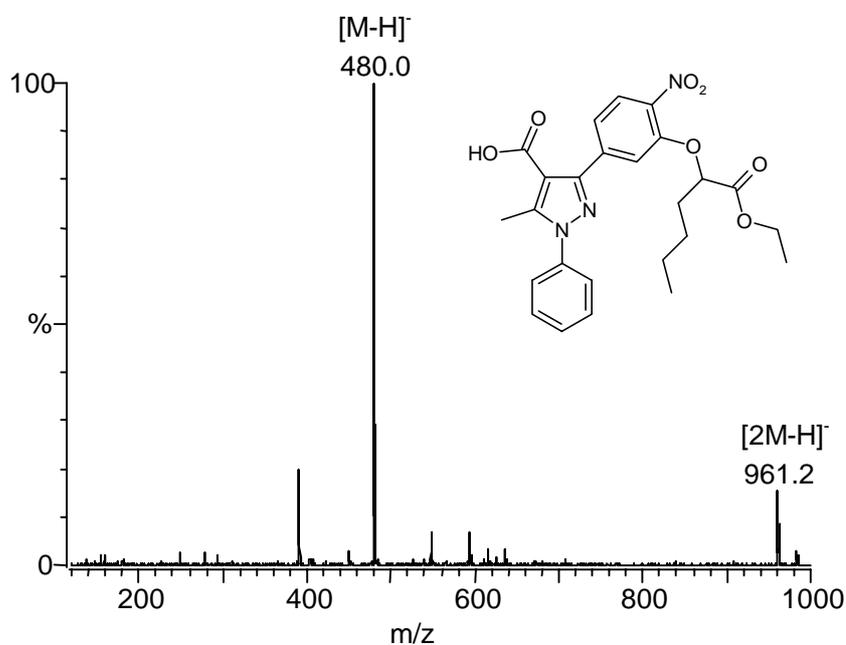


Abb. 3.7-5 ES-MS-Spektrum eines Alkylierungsprodukts

Bei der Alkylierung wurden im Falle elektronenreicher Phenylhydrazine zwei Produktpeaks in der HPLC gefunden und den zwei möglichen Regioisomeren zugeordnet. Zur Überprüfung wurde von einer Beispielverbindung eine HPLC-ES-FT-ICR-MS-Kopplung durchgeführt. In Abb. 3.7-6 ist das HPLC-Chromatogramm gezeigt. Die zu den Peaks gehörenden ES-FT-ICR-MS-Spektren sind in Abb. 3.7-7 zu sehen.

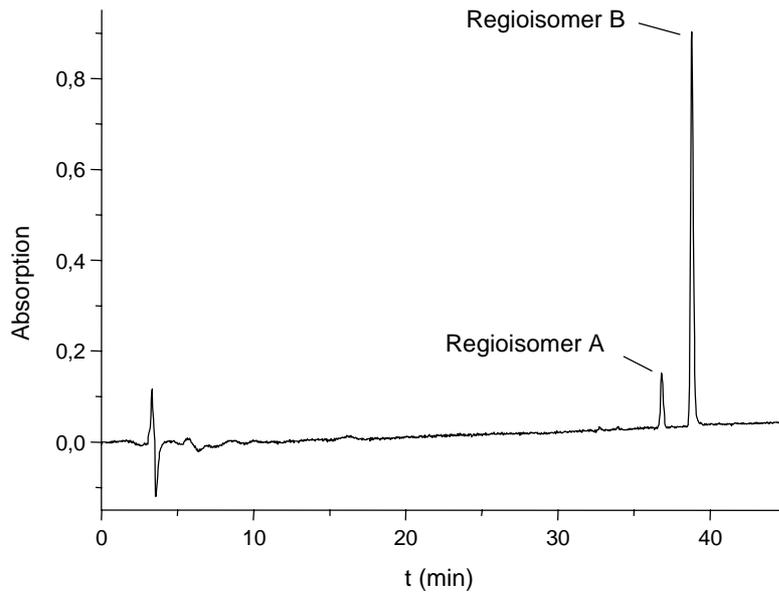


Abb. 3.7-6 HPLC-Chromatogramm eines Alkylierungsprodukts

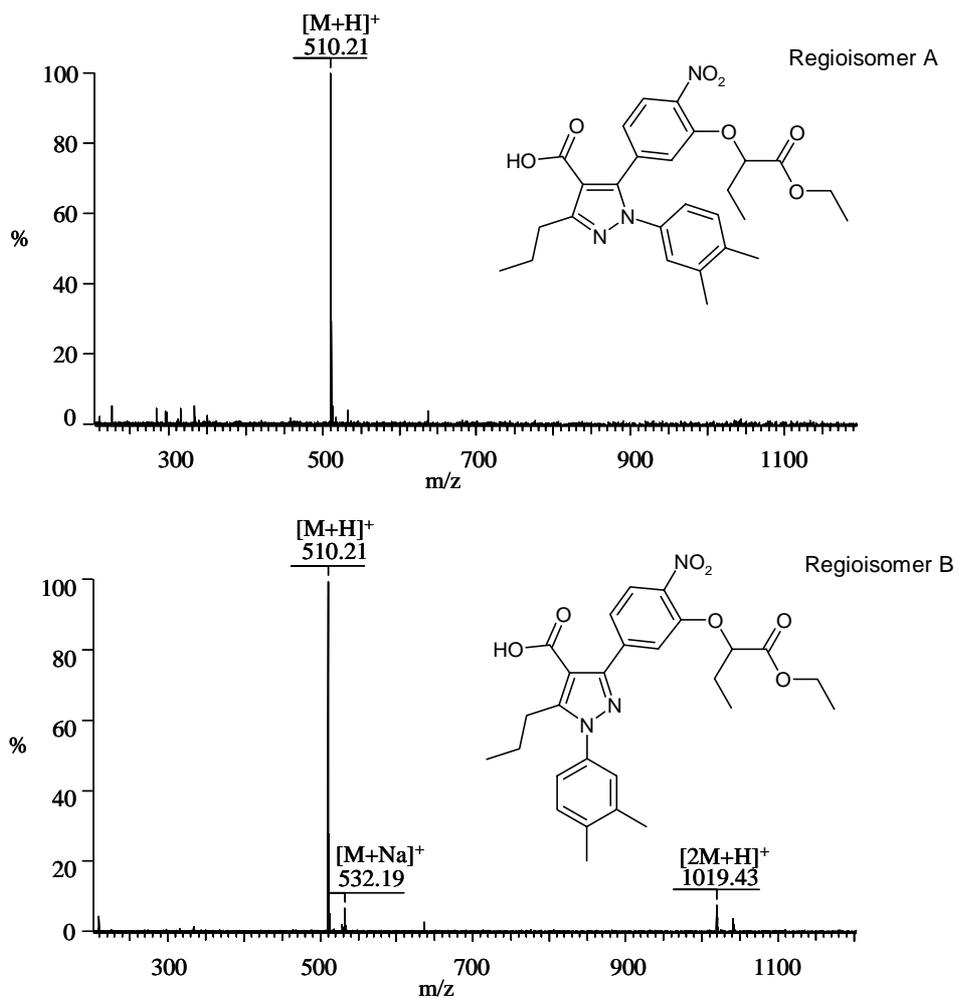


Abb. 3.7-7 ES-FT-ICR-MS-Spektren zu den zwei Peaks im HPLC-Chromatogramm (Abb. 3.7-6)

Reduktion:

Die Reduktion der Nitrogruppe wurde mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ durchgeführt. Unter den Reduktionsbedingungen erfolgt die Lewisäure-katalysierte Cyclisierung des intermediär entstehenden Anilins zum Benzoxazinon. Ebenso wie bei der Synthese von Pyrazolochinolinonen tritt auch hier als mögliches Nebenprodukt das N-Hydroxy-Derivat auf, das sich durch Cyclisierung des Hydroxylamins ergibt. Letzteres wird als Zwischenprodukt bei der Reduktion der Nitrogruppe gebildet. Die Reduktionsbedingungen wurden unter Verwendung von 5-Methyl-3-(3-methoxycarbonylmethoxy-4-nitrophenyl)-1-phenylpyrazol-4-carbonsäureester optimiert. Im Laufe der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden eine Reihe von Lösungsmitteln eingesetzt. Es zeigte sich, daß im Vergleich zu DMF bei Verwendung von THF die Bildung des Nebenprodukts in deutlich geringerem Maße erfolgt. Dies ist möglicherweise auf eine stärkere Koordinierung des Zinns in THF und eine damit verringerte Lewisacidität zurückzuführen. Tab. 3.7-5 zeigt die Abhängigkeit der Produktverteilung vom Lösungsmittel und der $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -Konzentration. Als optimal erwies sich die Verwendung einer 3 m $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung in THF⁷⁸ bei Raumtemperatur (Methode A).

Nach Ausarbeitung und Optimierung der Reaktionsvorschrift wurden systematisch die eingesetzten Bromcarbonsäureester variiert. Diketen und Phenylhydrazin·HCl wurden als konstante Bausteine verwendet. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.7-6 gezeigt.

Die Estergruppierung besitzt ebenfalls einen großen Einfluß auf die Produktzusammensetzung. Bei Verwendung eines *tert.*-Butylesters wird selbst beim Einsatz einer nur 2 m Reduktionslösung in DMF, die beim Methylester zu 47 % N-Hydroxylactam führt (Pos. 5 in Tab. 3.7-5), nur das Lactam erhalten (Pos. 6 in Tab. 3.7-5). Durch den sterisch gehinderten Angriff des Anilins wird die Cyclisierungsgeschwindigkeit gegenüber der Geschwindigkeit der Reduktion soweit gesenkt, daß eine vollständige Reduktion der Nitrogruppe vor der Cyclisierung erfolgt. Im Gegensatz hierzu cyclisiert das Butyrlacton sehr schnell und bildet selbst bei Verwendung einer 3 m Lösung in THF noch 29 % N-Hydroxylactam (Pos. 8 in Tab. 3.7-6).

Eine stärkere Unterdrückung des Nebenprodukts ist durch Verwendung einer Reduktionslösung mit noch höherer Konzentration möglich. Da sich mit steigender Konzentration die Eigenschaften der Lösung wie Viskosität und Quellvermögen verschlechtern, wurde nach einer Möglichkeit zur Umwandlung des entstandenen N-Hydroxy-Derivats gesucht. TiCl_3 ist bekanntermaßen in der Lage deoxygenierend zu wirken. Ruhland et al.⁹⁵ verwendeten eine TiCl_3 -Lösung in DCM zur Reduktion polymergebundener Chinolin-N-oxide zu den entsprechenden Chinolinen. In der Lösungsschemie wurde von Balicki et al.⁹⁶ in situ aus SnCl_2

und TiCl_4 erzeugtes TiCl_3 zur Deoxygenierung von Pyridin-N-oxiden und Chinolin-N-Oxiden eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit sollte TiCl_3 ebenfalls in situ aus SnCl_2 und TiCl_4 erzeugt werden. Hierzu wurde die Reduktionslösung nach Reduktion und Cyclisierung mit einer TiCl_4 -Lösung (1 M in DCM) unterschichtet und anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur umgesetzt (Methode B). Der direkte Kontakt der TiCl_4 -Lösung mit dem Harz sollte vermieden werden, da TiCl_4 als starke Lewisäure eine Abspaltung vom Harz bewirken kann. Besonders eindrucksvoll zeigt sich die Effektivität der Methode bei Verwendung von 2-Brombutyrlacton. Nach Methode A sind in der Produktmischung 29 % N-Hydroxylactam enthalten, nach Methode B erhält man ausschließlich Lactam (Pos. 8 in Tab. 3.7-6). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 3.7-6 zusammengefaßt.

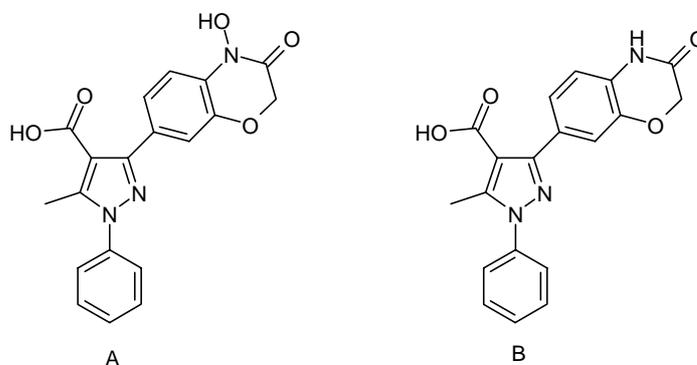


Abb. 3.7-8 Pyrazolylbenzoxazinon und das entsprechende 4-Hydroxy-Derivat

Tab. 3.7-5 Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Produktzusammensetzung

Pos.	$\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ - Lösung	t_R / T_R	Verhältnis A : B
1	6 m in DMF	2 h / 70 °C	9 : 91
2	5 m in DMF	2 h / 70 °C	11 : 89
3	4 m in DMF	2 h / 70 °C	16 : 84
4	3 m in DMF	2 h / 70 °C	22 : 78
5	2 m in DMF	16 h / RT	47 : 53
6*	2 m in DMF	16 h / RT	1 : 99
7	0,2 m in DMF	16 h / 70 °C	54 : 46
8	3 m in THF	16 h / RT	3 : 97
9	2 m in THF	16 h / RT	13 : 87
10	1 m in THF	16 h / RT	49 : 51

*Hier wurde statt des Methyl-ester der *tert.*-Butylester verwendet.

Tab. 3.7-6 Pyrazolylbenzoxazinone: Variation der Bromcarbonsäureester unter Verwendung von Diketen und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine (P = Produkt, NP = Nebenprodukt)

Pos.	Bromcarbonsäureester	[M+H] ⁺	HPLC* [%]		HPLC* [%]	
			Methode A		Methode B	
			P	NP	P	NP
1	2-Bromessigsäuremethylester	350	84 (8)	3	89 (8)	0
2	2-Bromessigsäure-tert.-butylester	350	77 (7)	0	-	-
3	2-Brombuttersäureethylester	378	93 (5)	0	-	-
4	2-Bromhexansäureethylester	406	91 (6)	0	-	-
5	2,6-Dibromheptandicarbonsäure-dimethylester	542	65	3	66	0
6	2-Brommalonsäurediethylester	422	80 (4)	3	79 (5)	0
7	2-Bromphenylessigsäuremethylester	426	85 (4)	3	86 (5)	0
8	2-Brombutyrlacton	494	66 (2)	29	88 (7)	0

*Wert in Klammern: Regioisomer A

Bei der Abspaltung des 3-Hydroxyethyl-substituierten Pyrazolylbenzoxazinons (Pos. 8 in Tab. 3.7-6) wird als Nebenprodukt die trifluoracetylierte Verbindung erhalten (Abb. 3.7-9). Dieser Ester wird jedoch schon in einer Lösung von *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) bei Raumtemperatur in 15 h hydrolysiert.

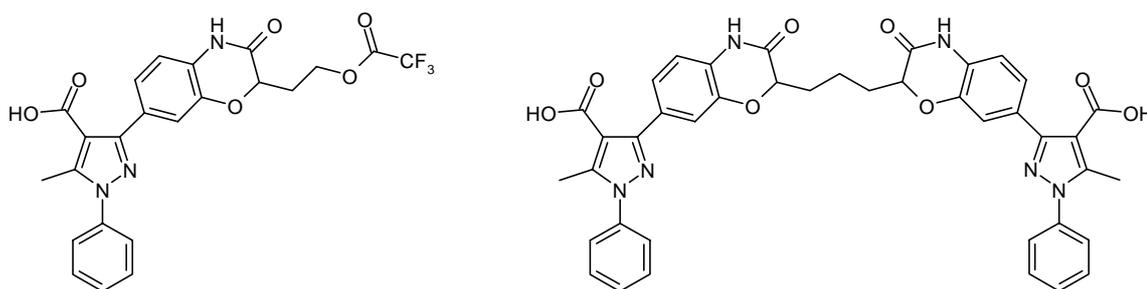


Abb. 3.7-9 Nebenprodukte bei der Benzoxazinon-Synthese

Bei Verwendung von 2,6-Dibromheptandicarbonsäuredimethylester wurde das Produkt nur in geringer Reinheit erhalten. Dies ist darauf zurückzuführen, daß 2,6-Dibromheptandicarbonsäureester teilweise mit zwei polymergebundenen Nitrophenolen unter Vernetzung reagiert.

Anschließende Reduktion liefert ein 1,3-Bis(pyrazolylbenzoxazinon-2-yl)propan (Abb. 3.7-9). Durch Verwendung eines 16-fachen Überschusses Carbonsäureester bei der Alkylierung konnte diese Vernetzung nahezu vollständig unterdrückt werden.

Im Anschluß an die Variation des 2-Bromcarbonsäureesters wurden unterschiedliche Phenylhydrazine und β -Ketoester eingesetzt. Sämtliche Produkte wurden mit analytischer HPLC ($\lambda = 214$ nm) und ES-MS analysiert. Die Ergebnisse der Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester bzw. Benzoylessigsäureethylester und 2-Brombuttersäureethylester als konstante Bausteine sind in Tab. 3.7-7 gezeigt. Die Umsetzung erfolgte nach Methode B. Alle verwendeten Synthesebausteine erwiesen sich als gleichermaßen für die Synthese geeignet und ergaben das gewünschte Produkt in guter bis sehr guter Reinheit.

Tab. 3.7-7 Pyrazolylbenzoxazinone: Variation der Phenylhydrazine unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester bzw. Benzoylessigsäureethylester und 2-Brombuttersäureethylester als konstante Bausteine

Pos.	β -Ketoester	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC* [%]
1	Butyrylessigsäure-ethylester	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	424	88 (10)
2		3-Chlorphenylhydrazin·HCl	440	96 (3)
3		4-Trifluormethylphenylhydrazin	474	98
4		Phenylhydrazin·HCl	406	90 (8)
5	Benzoylessigsäure-ethylester	3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl	434	82 (16)
6		4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	436	70 (27)
7		4-Fluorphenylhydrazin·HCl	458	86 (9)
8		3-Chlorphenylhydrazin·HCl	474	92
9		4-Trifluormethylphenylhydrazin	508	92
10		Phenylhydrazin·HCl	440	86 (8)
11		3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl	468	76 (19)
12		4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	470	66 (29)

*Wert in Klammern: Regioisomer A

Abb. 3.7-10 zeigt einige Beispielstrukturen der Benzoxazinonsynthese. In Abb. 3.7-11 ist das ES-MS-Spektrum von 2-Butyl-7-(4-carboxy-5-methyl-1-phenylpyrazol-3-yl)-1,4-benzoxazin-3-on gezeigt.

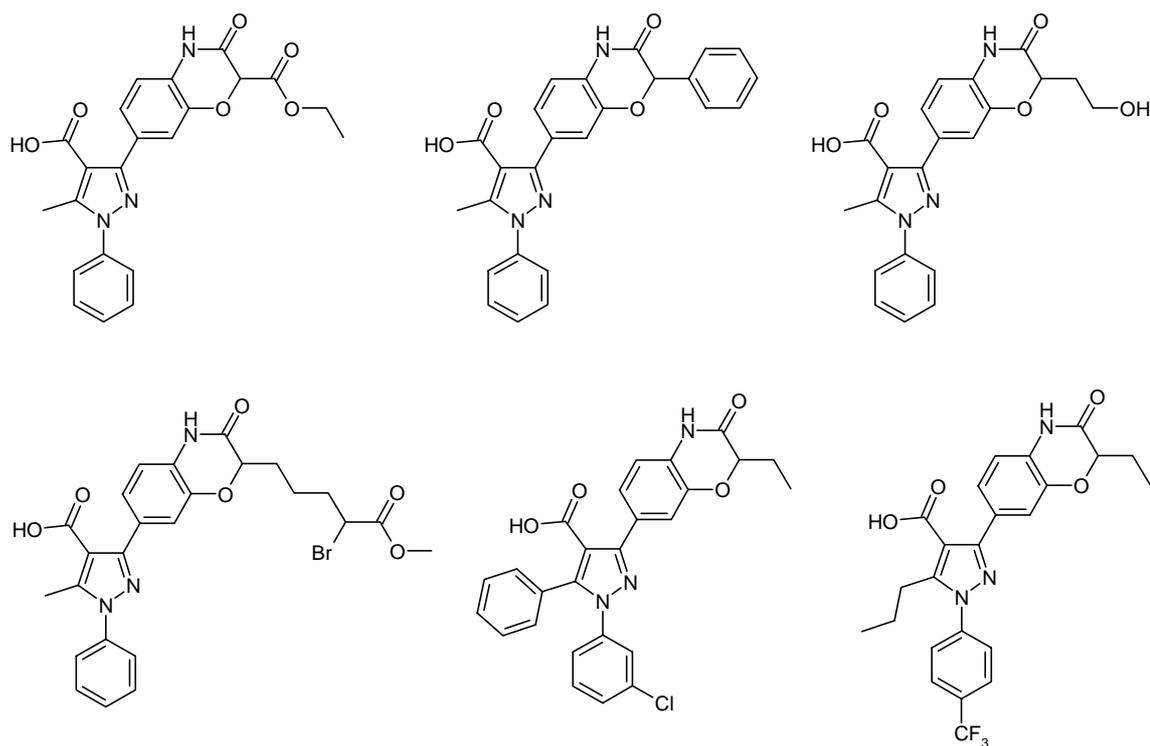


Abb. 3.7-10 Beispielstrukturen der Pyrazolylbenzoxazinon-Synthese

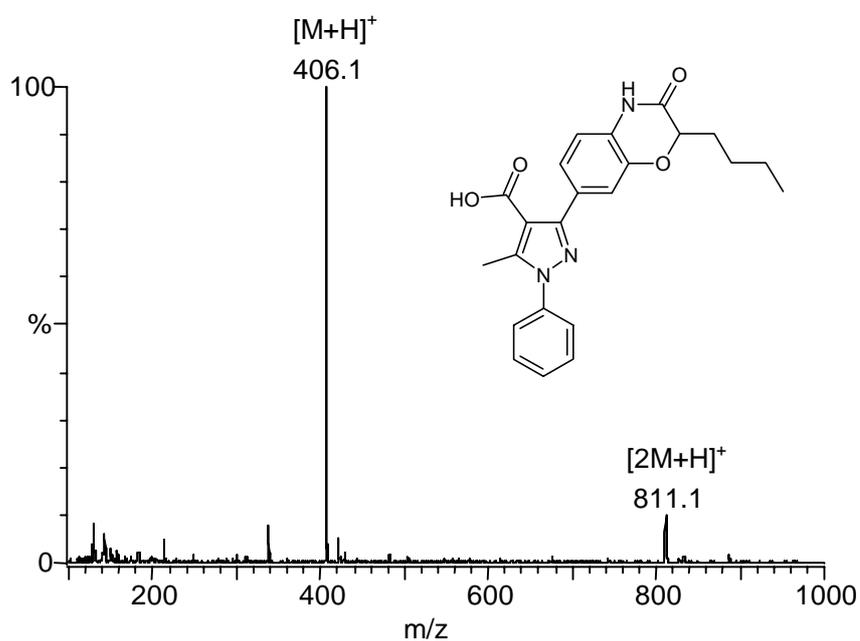


Abb. 3.7-11 ES-MS-Spektrum von 2-Butyl-7-(4-carboxy-5-methyl-1-phenylpyrazol-3-yl)-1,4-benzoxazin-3-on

3.8 Synthese von 7-(Pyrazol-3-yl)-1,4-benzoxazin-3-thionen

Benzoxazinthione werden durch Umsetzung mit Sauerstoff-Schwefel-austauschenden Reagenzien wie P_2S_5 ⁹⁷ oder Lawesson-Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid)⁶² aus den entsprechenden Benzoxazinonen hergestellt. Die Struktur von Lawesson-Reagenz ist in Abb. 3.8-2 gezeigt.

Durch Umsetzung polymergebundener Benzoxazinone mit Lawesson-Reagenz sollten Benzoxazinthione an fester Phase synthetisiert werden (Abb. 3.8-1).

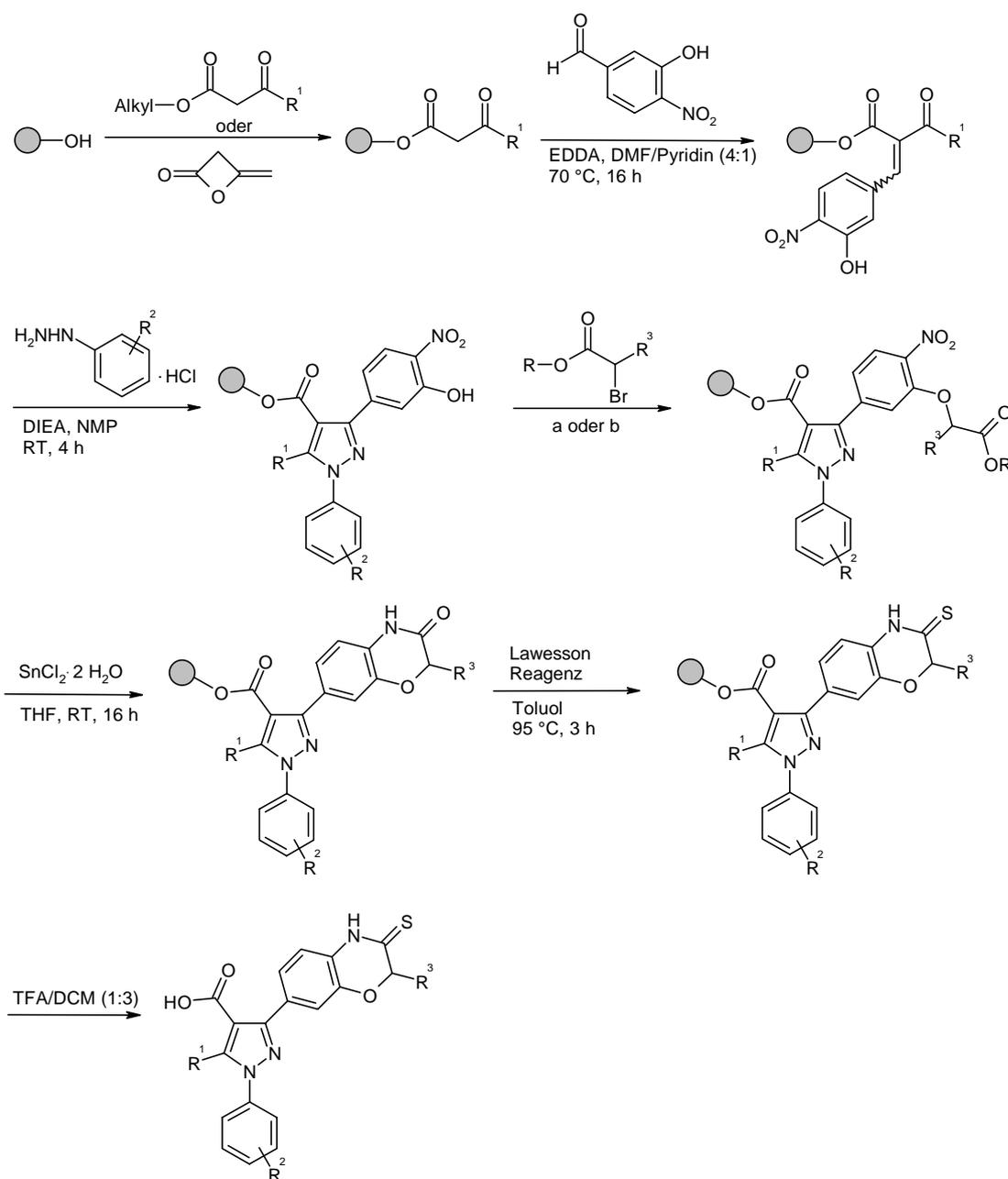


Abb. 3.8-1 Synthese von Benzoxazinthionen an fester Phase: a) Phosphazene-Basis BTPP, DMF, RT, 20 h b) DIEA, DMF, 70 °C, 20 h

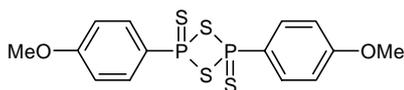


Abb. 3.8-2 Struktur des Lawesson-Reagenzes

Hierfür wurden polymergebundene Benzoxazinone nach dem im vorherigen Abschnitt beschriebenen Vorgehen synthetisiert und mit einem 3-fachen Überschuß Lawesson-Reagenz in Toluol 3 h auf 95 °C erhitzt. Die anschließende Abspaltung vom Polymer erfolgte mit 25 % TFA/DCM. Die so erhaltenen Produkte wurden mit analytischer HPLC und ES-MS analysiert. Es wurde eine nahezu vollständige Umsetzung des Edukts erreicht. Die Ergebnisse für eine Reihe von Benzoxazinonen sind in Tab. 3.8-1 angegeben.

Tab. 3.8-1 Umwandlung verschiedener Benzoxazinone in Benzoxazinthione

Pos.	R ¹	R ²	R ³	[M+H] ⁺	HPLC* [%]
1	Phenyl-	4-Trifluormethylphenyl-	Ethyl-	524	92
2	Phenyl-	4-Trifluormethylphenyl	H-	496	86
3	Phenyl-	Phenyl-	Butyl	484	73
4	Propyl-	4-Trifluormethylphenyl	Ethyl-	490	90
5	Propyl-	4-Trifluormethylphenyl	Butyl-	518	91
6	Methyl-	Phenyl-	Ethyl	394	87 (5)

*Wert in Klammern: Regioisomer A

Abb. 3.8-3 zeigt die Strukturen einiger Benzoxazinthione. Das ES-MS-Spektrum eines Benzoxazinthions ist in Abb. 3.8-4 gezeigt.

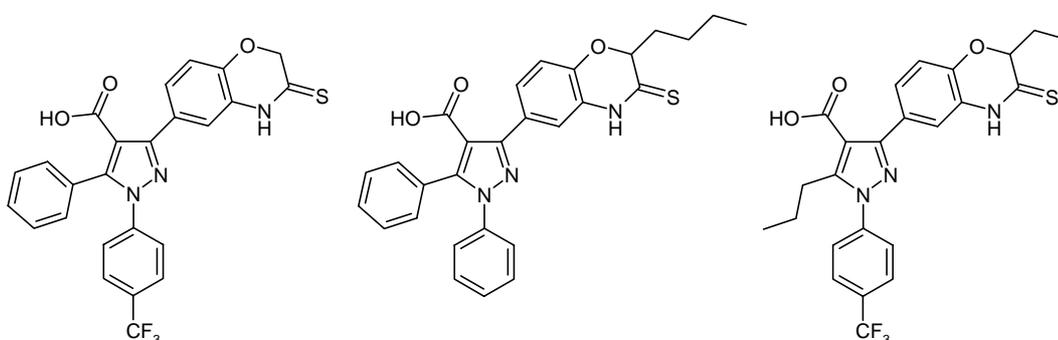


Abb. 3.8-3 Beispielstrukturen der Pyrazolylbenzoxazinthion-Synthese

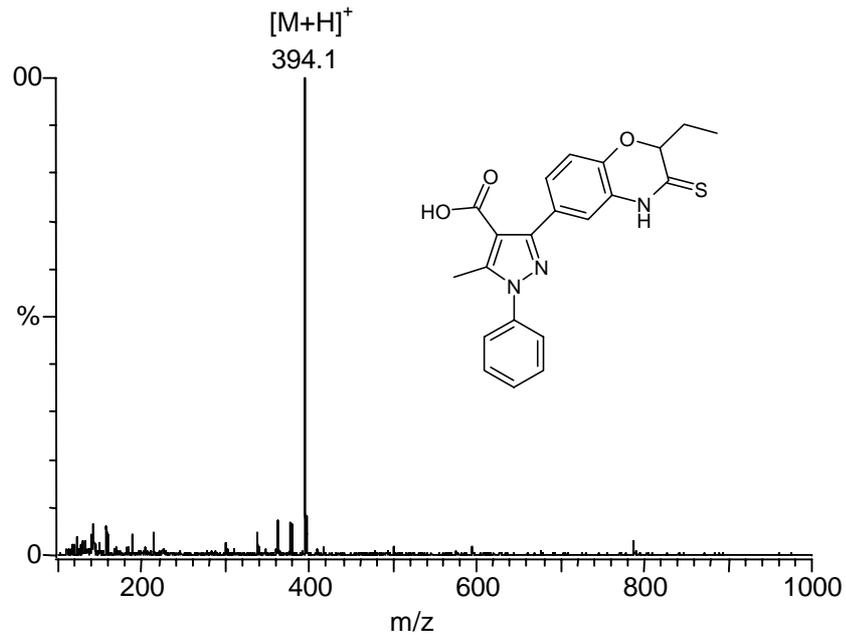


Abb. 3.8-4 ES-MS-Spektrum von 7-(4-Carboxy-5-methyl-1-phenylpyrazol-3-yl)-2-ethyl-1,4-benzoxazin-3-thion

3.9 Synthese von 6-(Pyrazol-3-yl)-1,3-benzoxazolen

3.9.1 Einleitung

Die Dehydratisierung von 2-Acylaminophenolen ist eine gängige Methode zur Synthese von 1,3-Benzoxazolen⁹⁸ (Abb. 3.9-1). Die Wasserabspaltung erfolgt durch Thermolyse oder in der Schmelze. Die Reaktionstemperatur kann durch Verwendung von Dehydratisierungsmitteln gesenkt werden. Anwendung finden hier u. a. POCl_3 ⁹⁹, P_2O_5 ¹⁰⁰ und Polyphosphorsäure¹⁰¹. Wang und Hauske¹⁰² stellten eine Benzoxazolsynthese an fester Phase vor, bei der die Cyclisierung über eine Mitsunobu-Reaktion^{103,104} erfolgt.

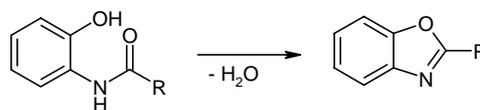


Abb. 3.9-1 Synthese von 1,3-Benzoxazolen

Ziel war die Synthese von Pyrazolylbenzoxazolen an der festen Phase. Als Edukte sollten die in Abschnitt 3.7 vorgestellten 3-(3-Hydroxy-4-nitrophenyl)pyrazole eingesetzt werden.

3.9.2 Festphasensynthese von 6-(Pyrazol-3-yl)-1,3-benzoxazolen

Zunächst sollte durch Reduktion des Nitrophenol-Derivats das entsprechende Aminophenol hergestellt werden. N- und O-Acylierung, gefolgt von einer selektiven Spaltung des Esters, sollten 2-Acylaminophenol-Derivate ergeben. Die Cyclisierung sollte in Anlehnung an die Vorschrift von Wang und Hauske durchgeführt werden. Das Reaktionsschema dieser Synthese ist in Abb. 3.9-2 gezeigt.

Reduktion

Die Reduktion polymergebundener 3-Hydroxy-4-nitrophenyl-substituierter Pyrazole wurde durch Umsetzung mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (2 m in DMF ⁷⁸) bei Raumtemperatur für 16 h durchgeführt.

Acylierung

Die folgende Acylierung des Aminophenols wurde unter Verwendung eines 6-fachen Überschusses Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid und einem 10-fachen Überschuß

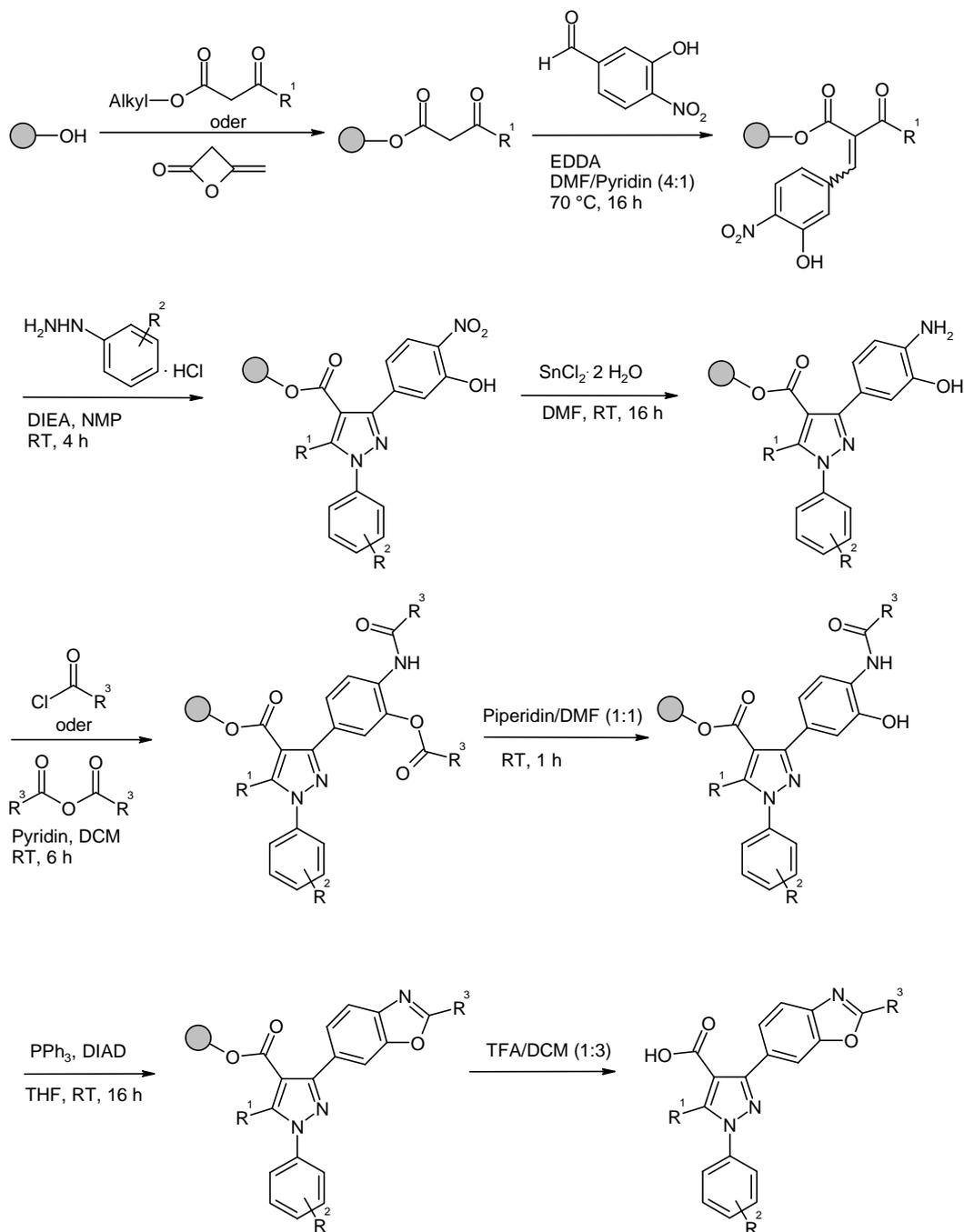


Abb. 3.9-2 Synthese von 6-(Pyrazol-3-yl)-1,3-benzoxazolen an fester Phase

Pyridin in DCM bei Raumtemperatur für 6 h durchgeführt. Unter den Reaktionsbedingungen wird sowohl die Aminogruppe als auch das Phenol acyliert. Die Abspaltung der diacylierten Verbindungen vom polymeren Träger erfolgte mit 25 % TFA/DCM. Sämtliche Produkte wurden mit analytischer HPLC ($\lambda = 214$ nm) und ES-MS analysiert.

Um die Einsatzbreite der Reaktion bezüglich der Eduktauswahl zu untersuchen, wurden die Acylierungsreagenzien sowie die eingesetzten Pyrazole variiert.

Die Ergebnisse der Variation des Acylierungsreagenzes unter Verwendung von Diketen und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine ist in Tab. 3.9-1 gezeigt. Beim Einsatz der meisten Acylierungsreagenzien wurden gute Reinheiten erzielt. Bei der Acylierung mit Phenylpropionsäurechlorid wurde neben der diacylierten Verbindung auch ein triacyliertes Produkt gefunden (Pos. 5 in Tab. 3.9-1), das möglicherweise durch Acylierung am Pyrazolring entsteht. Bei der Verwendung von Pivaloylchlorid und Adamantan-1-carbonsäurechlorid tritt, bedingt durch die sterische Hinderung, keine vollständige Acylierung des Phenols auf (Pos. 6 und 7 in Tab. 3.9-1). Eine Verlängerung der Reaktionsdauer sollte jedoch die Synthese des diacylierten Produkts in guter Reinheit erlauben.

Die Ergebnisse, die bei der Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester bzw. Benzoylessigsäureethylester als β -Ketoester und Propionsäureanhydrid als Acylierungskomponente erhalten wurden, sind in Tab. 3.9-2 gezeigt.

Tab. 3.9-1 Acylierung der (4-Amino-3-hydroxyphenyl)pyrazole: Variation der Acylierungskomponente unter Verwendung von Diketen und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine

Pos.	Acylierungsreagenz	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	Acetanhydrid	394	94
2	Propionsäureanhydrid	422	92
3	Isobuttersäureanhydrid	450	95
4	n-Valeriansäureanhydrid	478	96
5	3-Phenylpropionsäurechlorid	574	39 (54) [*]
6	Pivalinsäurechlorid	478	47 (47) ^{**}
7	Adamantan-1-carbonsäurechlorid	634	48 (49) ^{**}
8	Benzoylchlorid	518	92

* Triacylierte Verbindung

** Monoacylierte Verbindung

Tab. 3.9-2 Acylierung der (4-Amino-3-hydroxyphenyl)pyrazole: Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester (1) bzw. Benzoylessigsäureethylester (2) als β -Ketoester und Propionsäureanhydrid als Acylierungskomponente

Pos.	β -Ketoester	Phenylhydrazin	$[M+H]^+$	HPLC [%]
1	1	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	468	92
2	1	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	484	96
3	1	4-Trifluormethylphenylhydrazin	518	95
4	1	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	480	87 (9) *
5	1	3-Nitrophenylhydrazin·HCl	495	92
6	1	4-Bromphenylhydrazin·HCl	528/530	97
7	2	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	502	93
8	2	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	518	88
9	2	4-Trifluormethylphenylhydrazin	552	92
10	2	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	514	95
11	2	2-Bromphenylhydrazin·HCl	562/564	86

* Wert in Klammern: Regioisomer A

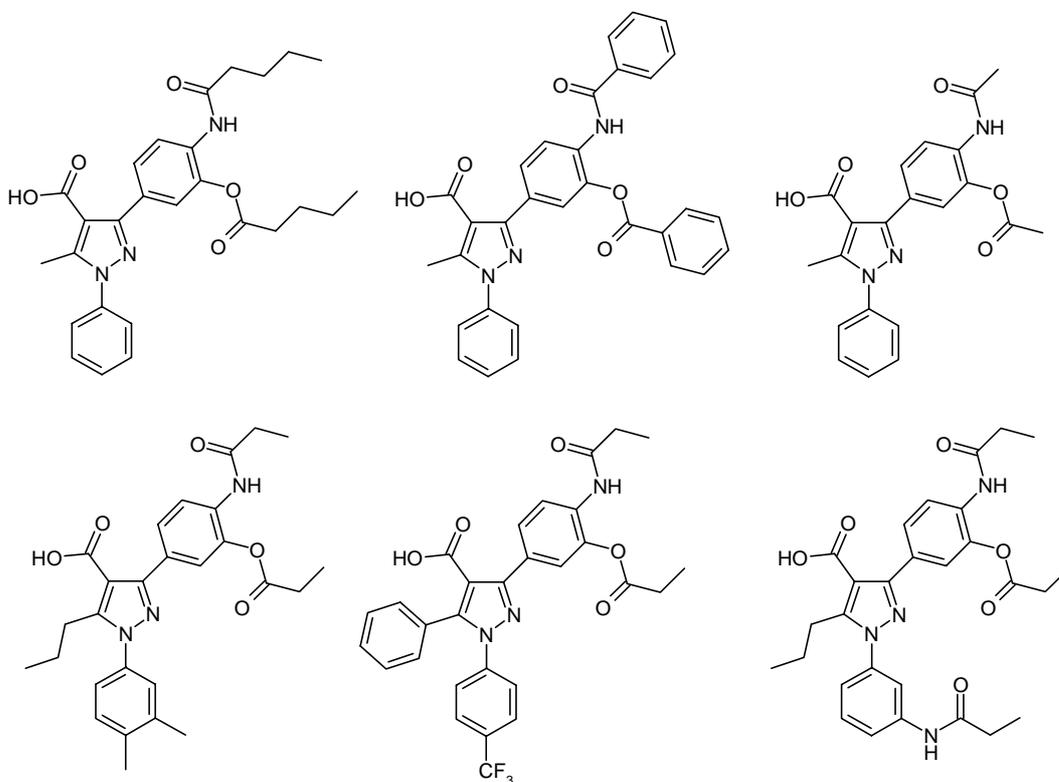


Abb. 3.9-3 Beispielstrukturen der Diacylierung

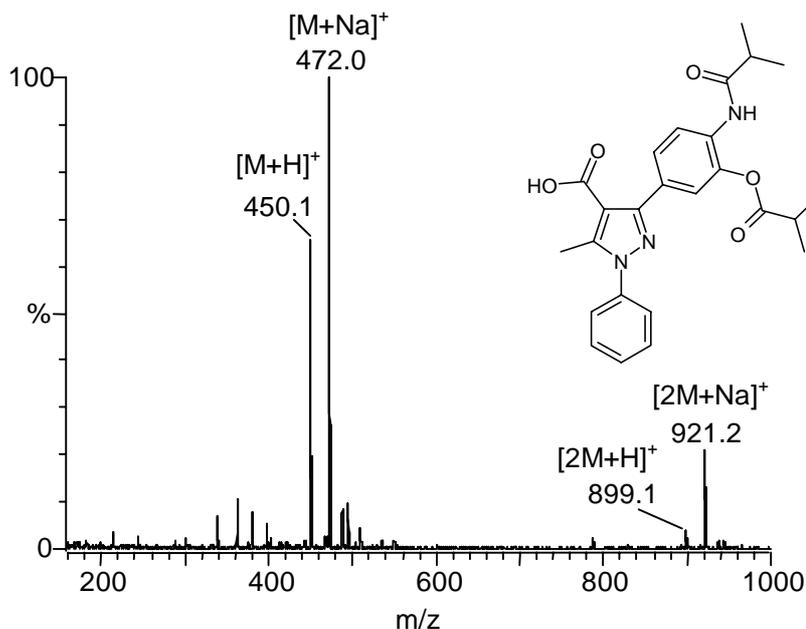


Abb. 3.9-4 ES-MS-Spektrum einer diacylierten Verbindung

In Abb. 3.9-3 sind die Strukturen einiger diacylierter Verbindungen dargestellt. Das ES-MS-Spektrum eines Produkts ist in Abb. 3.9-4 gezeigt. Der im Vergleich zum $[M+H]^+$ -Peak sehr hohe $[M+Na]^+$ -Peak zeigt die Komplexierungsneigung des Moleküls.

Aminolyse des phenolischen Esters

Phenolische Ester sind leicht durch Nucleophile zu spalten. Die selektive Spaltung am Harz in Gegenwart des Pyrazolcarbonsäurebenzylesters gelang durch Umsetzung mit Piperidin/ DMF (1:1) bei Raumtemperatur für 1 h (Abb. 3.9-2). Die anschließende Abspaltung vom Harz erfolgte mit 25 % TFA/DCM.

Die Ergebnisse, die durch Aminolyse der in Tab. 3.9-1 aufgeführten Verbindungen erhalten wurden, sind in Tab. 3.9-3 gezeigt. Bis auf die sterisch gehinderten Ester werden alle Ester vollständig gespalten. Auch die triacylierte Verbindung ergibt nach der Behandlung mit Piperidin/DMF die gewünschte monoacylierte Verbindung.

Die Aminolyse des Pivalinsäure- und des Adamantancarbonsäureesters gelingt durch Erhitzen der polymergebundenen Verbindung in Piperidin/DMF (1:1) auf 50 °C für 3 h.

Die Ergebnisse, die durch Aminolyse der in Tab. 3.9-2 gezeigten Verbindungen erhalten wurden, sind in Tab. 3.9-4 zusammengefasst.

Tab. 3.9-3 Aminolyse der phenolischen Ester: Variation des Acylrests unter Verwendung von Diketen und Phenylhydrazin·HCl als konstante Bausteine

Pos.	Acylierungsreagenz	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	Acetanhydrid	352	94
2	Propionsäureanhydrid	366	93
3	Isobuttersäureanhydrid	380	93
4	n-Valeriansäureanhydrid	394	94
5	3-Phenylpropionsäurechlorid	442	89
6*	Pivalinsäurechlorid	394	87
7*	Adamantan-1-carbonsäurechlorid	472	85
8	Benzoylchlorid	414	95

* Die Aminolyse wurde mit Piperidin/DMF (1:1) bei 50 °C für 3 h durchgeführt.

Tab. 3.9-4 Aminolyse der phenolischen Ester: Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester (1) bzw. Benzoylessigsäureethylester (2) als β -Ketoester und Propionsäureanhydrid als Acylierungskomponente

Pos.	β -Ketoester	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC* [%]
1	1	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	412	99
2	1	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	428	99
3	1	4-Trifluormethylphenylhydrazin	462	98
4	1	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	424	86 (13)
5	1	3-Nitrophenylhydrazin·HCl	439	94
6	1	4-Bromphenylhydrazin·HCl	472/474	98
7	2	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	446	90
8	2	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	462	94
9	2	4-Trifluormethylphenylhydrazin	496	93
10	2	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	458	87 (8)
11	2	2-Bromphenylhydrazin·HCl	506/508	92

* Wert in Klammern: Regioisomer A

Abb. 3.9-5 zeigt einige Beispielstrukturen. Das ES-MS Spektrum einer monoacylierten Verbindung ist in Abb. 3.9-6 gezeigt.

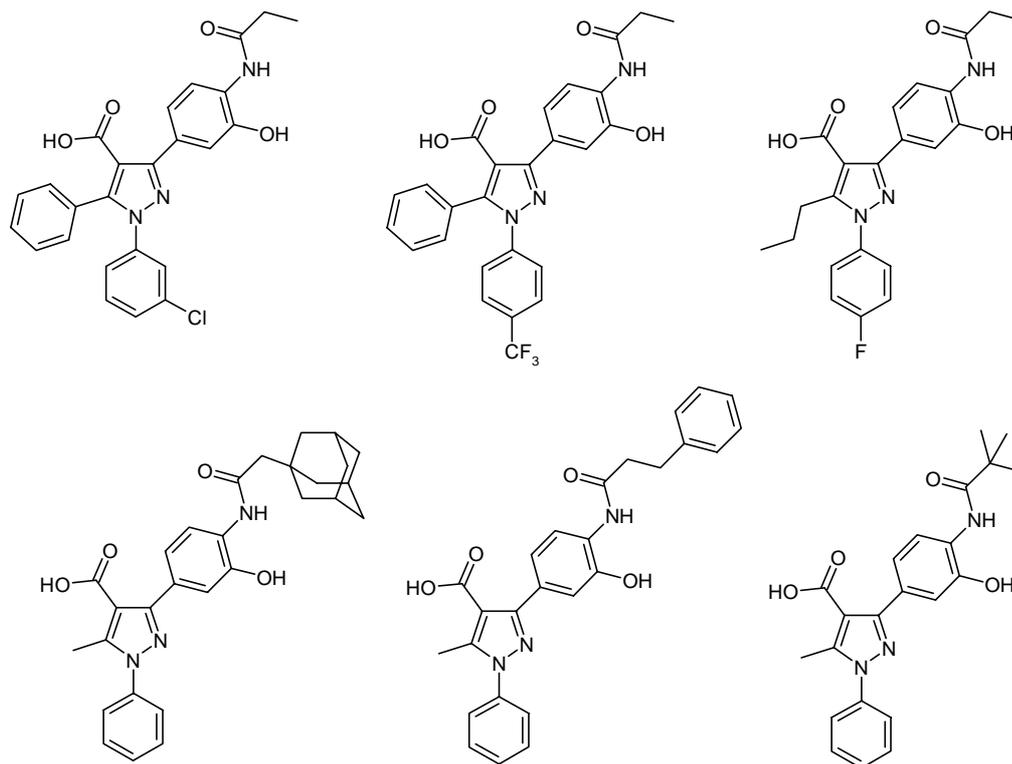


Abb. 3.9-5 Strukturen einiger 3-(4-Acylamino-3-hydroxyphenyl)pyrazole

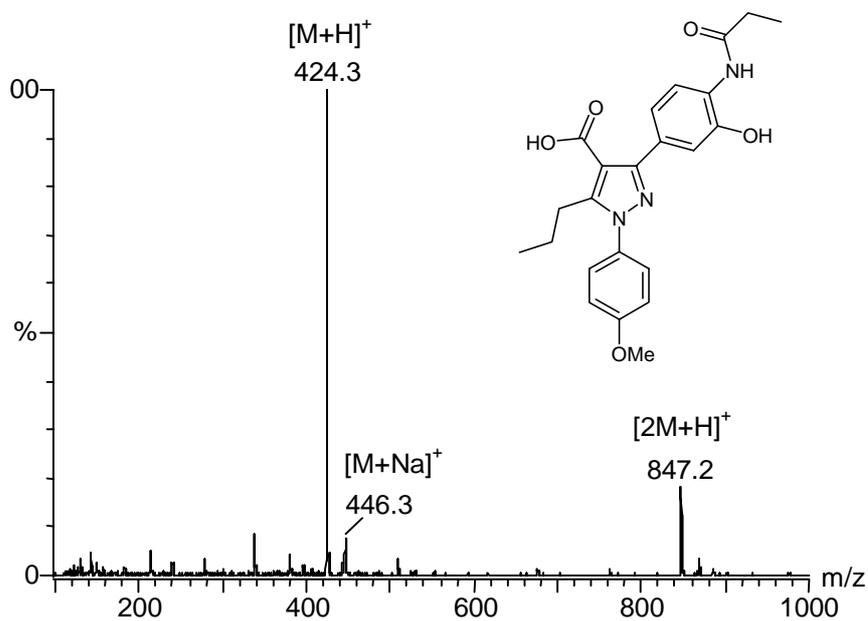


Abb. 3.9-6 ES-MS-Spektrum von 3-(3-Hydroxy-4-(propionylamino)phenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5-propylpyrazol-4-carbonsäure

Cyclisierung

Die Cyclisierung der polymergebundenen 2-Acylaminophenole wurde mit einem 5-fachen Überschuß Triphenylphosphin und einem 5-fachen Überschuß Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) in THF bei Raumtemperatur durchgeführt. Die anschließende Abspaltung vom polymeren Träger erfolgte mit 25 % TFA/DCM. Die Produkte wurden mit analytischer HPLC ($\lambda = 214 \text{ nm}$) und ES-MS charakterisiert.

Benzoxazole sind im sauren Medium sehr hydrolyseempfindlich. Nach Einengen der Abspaltung zur Trockne finden sich noch Reste von TFA im Rohprodukt. Diese reichen aus, um nach Zugabe von *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) eine Hydrolyse des Produkts zu bewirken. Zur Unterdrückung dieser Hydrolyse wurde das Rohprodukt mehrfach in DCM aufgenommen und am Vakuum zur Trockne eingengt, bevor es aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) lyophilisiert wurde. Alternativ hierzu kann das Rohprodukt vor der Zugabe von *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) mit wenig Base (DIEA oder Ammoniak) versehen werden. So wird zwar eine Hydrolyse unterbunden, man erhält jedoch die entsprechenden Ammoniumsalze.

Tab. 3.9-5 Pyrazolylbenzoxazole: Variation des Acylrests unter Verwendung von Diketen und Phenylhydrazin-HCl als konstante Bausteine

Pos.	Acylierungsreagenz	$[M+H]^+$	HPLC* [%]
1	Acetanhydrid	334	81 (5)
2	Propionsäureanhydrid	348	79 (5)
3	Isobuttersäureanhydrid	362	85 (6)
4	n-Valeriansäureanhydrid	376	84 (5)
5	3-Phenylpropionsäurechlorid	424	73 (9)
6	Pivalinsäurechlorid	376	81 (7)
7	Adamantan-1-carbonsäurechlorid	454	75 (11)
8**	Benzoylchlorid	396	88 (7)

* Wert in Klammern: Regioisomer A

** Die Umsetzung erfolgte bei 50 °C

In Tab. 3.9-5 sind die Ergebnisse aufgeführt, die bei der Cyclisierung der monoacylierten Verbindungen aus Tab. 3.9-3 erhalten wurden. 2-Acylaminophenole mit einem Alkylrest reagierten zu den Benzoxazolen in guten Reinheiten. Ein kleiner Teil Edukt blieb trotz

Verwendung eines größeren Überschusses an Kupplungsreagenzien oder Doppelkupplungen unumgesetzt. Auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C führte zu keiner vollständigen Umsetzung.

Bei der Cyclisierung von 2-Benzoylaminophenol wurde unter den gewählten Reaktionsbedingungen nur wenig Produkt erhalten. Neben dem Edukt wurde auch ein instabiles Nebenprodukt, wahrscheinlich ein Addukt mit Triphenylphosphin, gefunden. Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C wurde das Benzoxazol zu 95 % (davon 7 % Regioisomer A) gebildet.

Die Ergebnisse der Cyclisierung der Verbindungen aus Tab. 3.9-4 sind in Tab. 3.9-6 gezeigt.

Tab. 3.9-6 Pyrazolylbenzoxazole: Variation des Phenylhydrazins unter Verwendung von Butyrylessigsäureethylester (1) bzw. Benzoylessigsäureethylester (2) als β -Ketoester und Propionsäureanhydrid als Acylierungskomponente

Pos.	β -Ketoester	Phenylhydrazin	$[M+H]^+$	HPLC* [%]
1	1	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	412	77 (8)
2	1	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	428	83 (3)
3	1	4-Trifluormethylphenylhydrazin	462	87
4	1	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	424	63 (22)
5	1	3-Nitrophenylhydrazin·HCl	465	75 (3)
6	1	4-Bromphenylhydrazin·HCl	472/474	85 (2)
7	2	4-Fluorphenylhydrazin·HCl	446	69 (11)
8	2	3-Chlorphenylhydrazin·HCl	462	76 (2)
9	2	4-Trifluormethylphenylhydrazin	496	74
10	2	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	468	50 (20)
11	2	2-Bromphenylhydrazin·HCl	506/508	67

* Werte in Klammern: Regioisomer A

Die Strukturen einiger Pyrazolylbenzoxazole sind in Abb. 3.9-7 dargestellt. Abb. 3.9-8 zeigt das ES-MS-Spektrum von 6-(4-Carboxy-5-methyl-1-phenylpyrazol-3-yl)-2-methyl-1,3-benzoxazol.

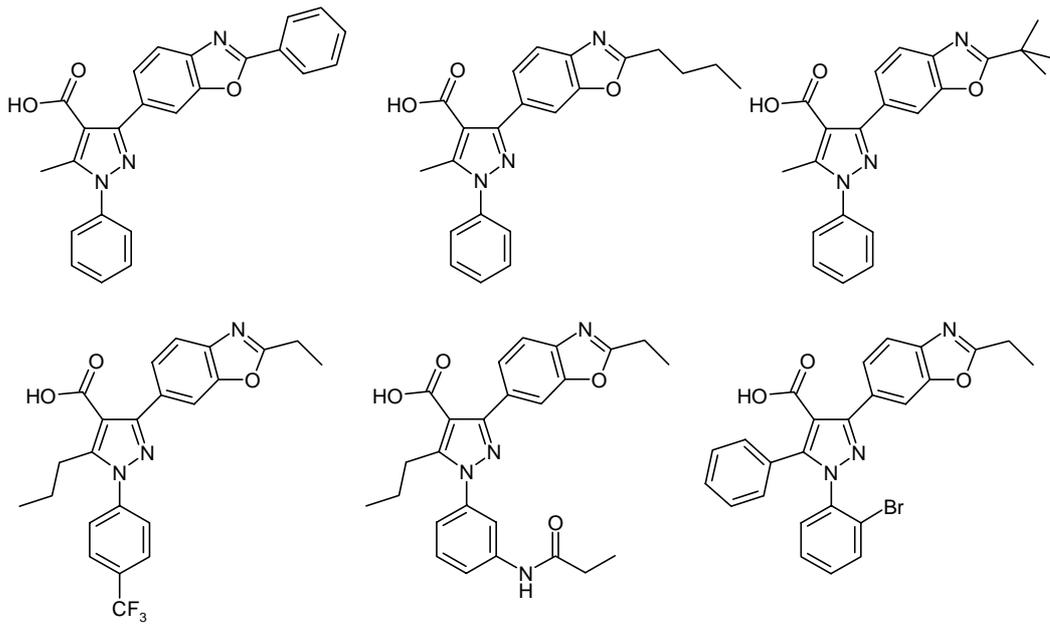


Abb. 3.9-7 Beispielstrukturen der Pyrazolylbenzoxazol-Synthese an fester Phase

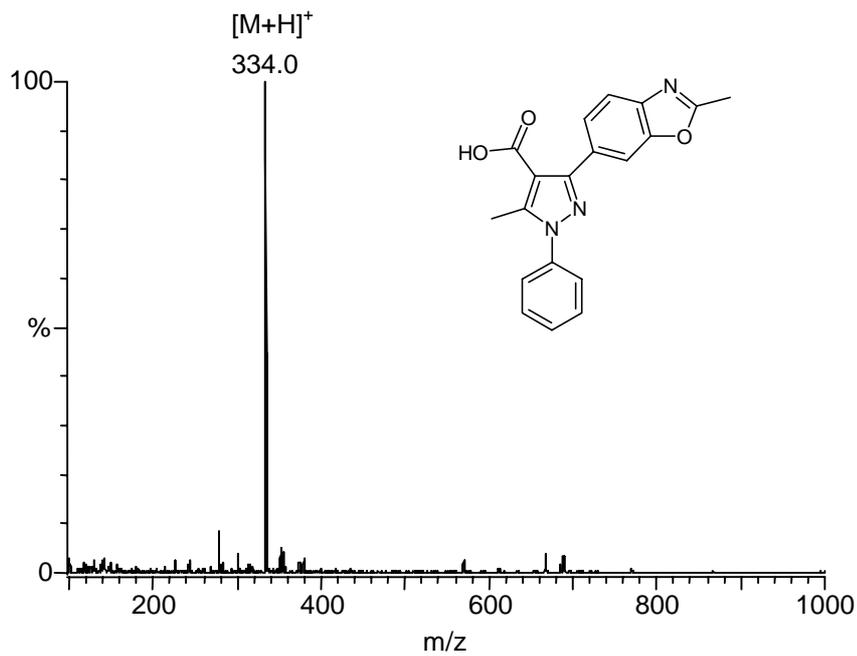


Abb. 3.9-8 ES-MS-Spektrum von 6-(4-Carboxy-5-methyl-1-phenylpyrazol-3-yl)-2-methyl-1,3-benzoxazol

3.10 Kröhnke-Pyridin-Synthese an fester Phase

3.10.1 Einleitung

Die Kröhnke-Pyridin-Synthese¹⁰⁵ gehört zu den häufig verwendeten Pyridinsynthesen und ist besonders für den Aufbau von Oligopyridinen geeignet. Die Synthese geht von einem Enon und einem 1-(2-Alkyl(bzw. 2-Aryl)-2-oxoethyl)-pyridiniumbromid aus. Letzteres kann deprotoniert werden und das resultierende Ylid reagiert mit dem α,β -ungesättigten Keton in einer Michael-Reaktion zur intermediären 1,5-Dioxoverbindung. In Gegenwart von Ammoniumacetat tritt die Cyclisierung zum Pyridin ein (Abb. 3.10-1). Die Reaktion wird üblicherweise in Eisessig oder Methanol durchgeführt.

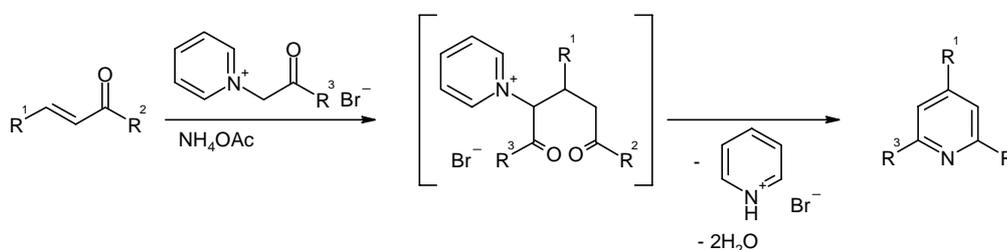


Abb. 3.10-1 Mechanismus der Kröhnke-Pyridin-Synthese

Enone werden üblicherweise durch Kondensation von Aldehyden mit Acetophenonen oder den entsprechenden Phosphoniumsalzen synthetisiert.

Der Aufbau des Enons an fester Phase kann generell auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Marzinzik und Felder⁶⁷ immobilisierten die Aldehydkomponente und setzten diese in einer Wittig- bzw. Claisen-Schmidt-Reaktion zu den Enonen um. Die von Hollinshead¹⁰⁶ durchgeführte Synthese geht von immobilisierten Acetophenonen aus, die mit Aldehyden kondensiert werden.

Ziel war die Entwicklung einer Festphasensynthese für Pyridine nach der Methode von Kröhnke.

3.10.2 Pyridinsynthese ausgehend von polymergebundenen Acetophenonen (Weg A)

Zunächst sollten Acetophenone immobilisiert und mit Aldehyden zu Enonen kondensiert werden. Anschließend sollte die Umsetzung zum Pyridin erfolgen (Abb. 3.10-2).

Immobilisierung von Acetophenonen

Zur Herstellung eines polymergebundenen Acetophenons muß dieses eine zweite funktionelle Gruppe aufweisen. Besonders geeignet sind Hydroxyacetophenone, von denen eine ganze Reihe kommerziell erhältlich sind.

Zur Herstellung immobilisierter Hydroxyacetophenone wurde Wang-Bromo-PS-Harz (4-Brommethylphenoxyethyl-PS) mit einem 5-fachen Überschuß Hydroxyacetophenon und einem 2,5-fachen Überschuß Cs_2CO_3 in DMF für 3 h auf 80 °C erhitzt. Die Harzbelegung wurde mit FT-ATR-IR-Spektroskopie anhand der CO-Valenzschwingung des Acetophenons überprüft.

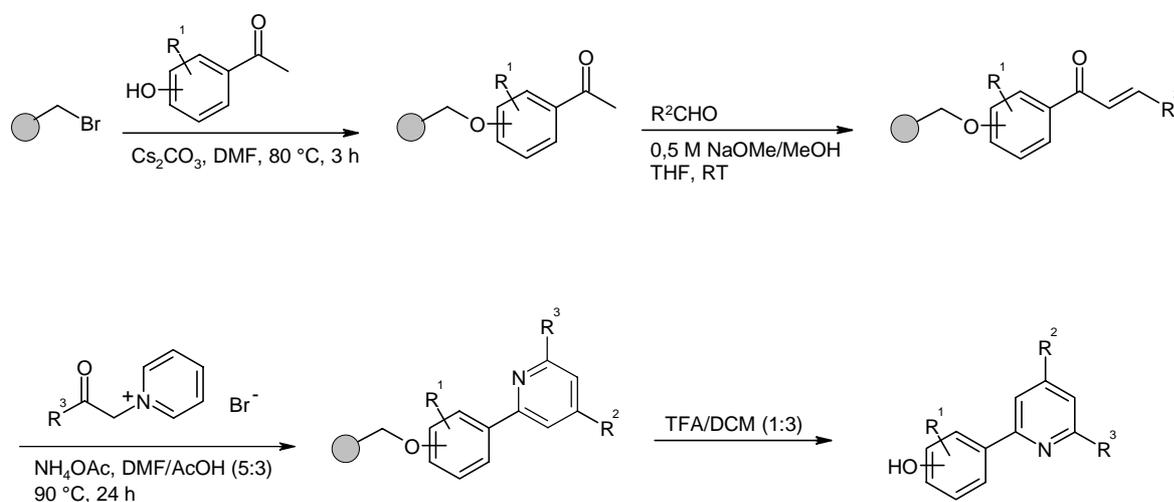


Abb. 3.10-2 Kröhnke-Pyridin-Synthese an fester Phase (Weg A)

Kondensation mit Aldehyden

Zur Synthese des Enons wurde das polymergebundene Acetophenon in Anlehnung an die Vorschrift von Hollinshead¹⁰⁶ mit einem 10-fachen Überschuß Aldehyd und einem 5-fachen Überschuß Natriummethanolat (0,5 M in MeOH) in THF für 72 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Diese Vorschrift ergab im Falle von Benzaldehyden ohne stark elektronenziehende Substituenten gute Ergebnisse. Mit beispielsweise 4-Nitrobenzaldehyd oder 4-Trifluormethylbenzaldehyd wurden jedoch wesentlich schlechtere Reinheiten erhalten. Stark elektronenziehend substituierte Benzaldehyde wurden daher mit einem Äquivalent Base für 24 h umgesetzt.

Kröhnke-Pyridin-Synthese

Die in der Kröhnke-Pyridin-Synthese eingesetzten 1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-pyridiniumbromide sind mit wenigen Ausnahmen kommerziell nicht erhältlich. Sie wurden in Lösung durch Umsetzung der entsprechenden Bromketone mit Pyridin in Diethylether synthetisiert. Ausgangspunkt für die Optimierung der Kröhnke-Pyridin-Synthese war immobilisiertes Benzyliden-(4-hydroxyacetophenon), das mit 1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-pyridiniumbromid (Phenacylpyridiniumbromid) und Ammoniumacetat umgesetzt wurde. Es zeigte sich, daß das Lösungsmittel einen signifikanten Einfluß besitzt. Bei Verwendung von reinem Eisessig konnte nahezu keine Umsetzung beobachtet werden. Der Verzicht auf Eisessig und die Verwendung von DMF führten zur Bildung eines Nebenprodukts, das entsteht, wenn das intermediäre Michael-Addukt debenzoyliert wird (Abb. 3.10-3). Durch Verwendung von Mischungen beider Lösungsmittel konnte das Pyridin synthetisiert werden. Die Ergebnisse dieser Optimierung sind in Tab. 3.10-1 zusammengefaßt. DMF/Eisessig (5:3) wurde als optimales Reaktionsmedium für die folgenden Reaktionen verwendet.

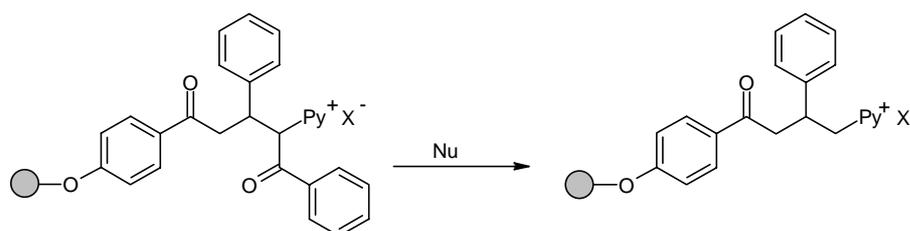


Abb. 3.10-3 Debenzoylierung des Michael-Addukts

Tab. 3.10-1 Einfluss des Lösungsmittels in der Kröhnke-Pyridin-Synthese an fester Phase ($T_R = 90\text{ }^\circ\text{C}$, $t_R = 24\text{ h}$)

Lösungsmittel	HPLC [%]		
	Enon	Pyridin	NP*
AcOH	79	9	-
AcOH/DMF 3:1	54	36	-
AcOH/DMF 5:3	38	54	-
AcOH/DMF 1:1	10	82	1
AcOH/DMF 3:5	2	91	1
AcOH/DMF 1:3	1	88	2
DMF	-	11	65

* NP = 1-(4-(4-Hydroxyphenyl)-4-oxo-2-phenylbutyl)-pyridiniumsalz

Außer Ammoniumacetat wurden auch Lösungen von Ammoniak in Ethanol oder Dioxan getestet. Hierbei zeigte sich jedoch eine stärkere Neigung zur Nebenproduktbildung.

Der Einfluß des verwendeten Überschusses an Phenacylpyridiniumbromid und der Reaktionstemperatur ist in Tab. 3.10-2 gezeigt. Alle weiteren Umsetzungen wurden bei 90 °C mit einem 4-fachen Überschuß Phenacylbromid durchgeführt.

Tab. 3.10-2 Einfluss der Äquivalente und der Temperatur in der Kröhnke-Pyridin-Synthese an fester Phase

Phenacylpyridiniumbromid (Überschuß)	T _R [°C]	HPLC [%]	
		Enon	Pyridin
8-fach	90	3	88
6-fach	90	5	87
4-fach	90	6	87
2-fach	90	8	86
2-fach	80	15	78
1-fach	90	21	72
1-fach	80	29	66

Nachdem die Bedingungen für die Kröhnke-Pyridin-Synthese optimiert waren, wurden die verwendeten Hydroxyacetophenone, Aldehyde und Pyridiniumsalze variiert. Die Ergebnisse der Variation des Aldehyds unter Verwendung von 3-Hydroxyacetophenon und Phenacylpyridiniumbromid als konstante Bausteine sind in Tab. 3.10-3 gezeigt.

Bei der Variation des Pyridinium-Bausteins wurde Benzyliden-(4-hydroxyacetophenon) als konstanter Baustein eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.10-4 zusammengefaßt. Weitere Pyridine sind in Tab. 3.10-5 aufgeführt.

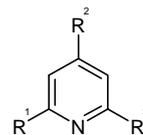
Tab. 3.10-3 Pyridine (Weg A): Variation des Aldehyds unter Verwendung von 3-Hydroxyacetophenon und Phenacylpyridiniumbromid als konstante Bausteine

Pos.	Aldehyd	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	Thiophen-2-carbaldehyd	330	85
2	Anisaldehyd	354	85
3	3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd	414	87
4	4-Nitrobenzaldehyd	369	88
5	4-Trifluormethylbenzaldehyd	392	86
6	3,4-Dichlorbenzaldehyd	392	75
7	Pyridin-4-carbaldehyd	325	82
8	Pyridin-3-carbaldehyd	325	77
9	6-Methylpyridin-2-carbaldehyd	339	96
10	3-Brombenzaldehyd	402/404	84
11	4-Nitropiperonal	413	81

Tab. 3.10-4 Pyridine (Weg A): Variation des 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)-pyridiniumbromids unter Verwendung von Benzyliden-(4-hydroxyacetophenon) als konstantem Baustein

Pos.	Arylrest des Pyridiniumbromids	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Nitrophenyl-	369	89
2	3-Nitrophenyl-	369	87
3	3,4-Dichlorphenyl-	392	84
4	4-Chlorphenyl-	358	94
5	4-Fluorphenyl-	342	91
6	4-Tolyl-	338	89
7	Phenyl-	324	87
8	3-Methoxyphenyl-	354	90
9	4-Methoxyphenyl-	354	88
10	2,5-Dimethoxyphenyl-	384	76
11	3-(2,4-Dichlorphenyl)isoxazol-5-yl-	459	79
12	5-Chloro-3-methylbenzothien-2-yl-	428	60

Tab. 3.10-5 Weitere Beispiele der Pyridinsynthese (Weg A)



Pos.	R ¹	R ²	R ³	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-OH-C ₆ H ₄ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	387	92
2	4-OH-C ₆ H ₄ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	383	93
3	4-OH-C ₆ H ₄ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	369	96
4	4-OH-C ₆ H ₄ -	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂ -	C ₆ H ₅ -	414	90
5	3-MeO-4-OH-C ₆ H ₃ -	Thien-2-yl-	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	428	77
6	2-OH-C ₆ H ₄ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	414	95
7	2-OH-C ₆ H ₄ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	392	93
8	2-OH-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	354	86

Sämtliche Pyridine wurden in guten bis sehr guten Reinheiten erhalten. Die Strukturen einiger der synthetisierten Pyridine sind in Abb. 3.10-4 gezeigt.

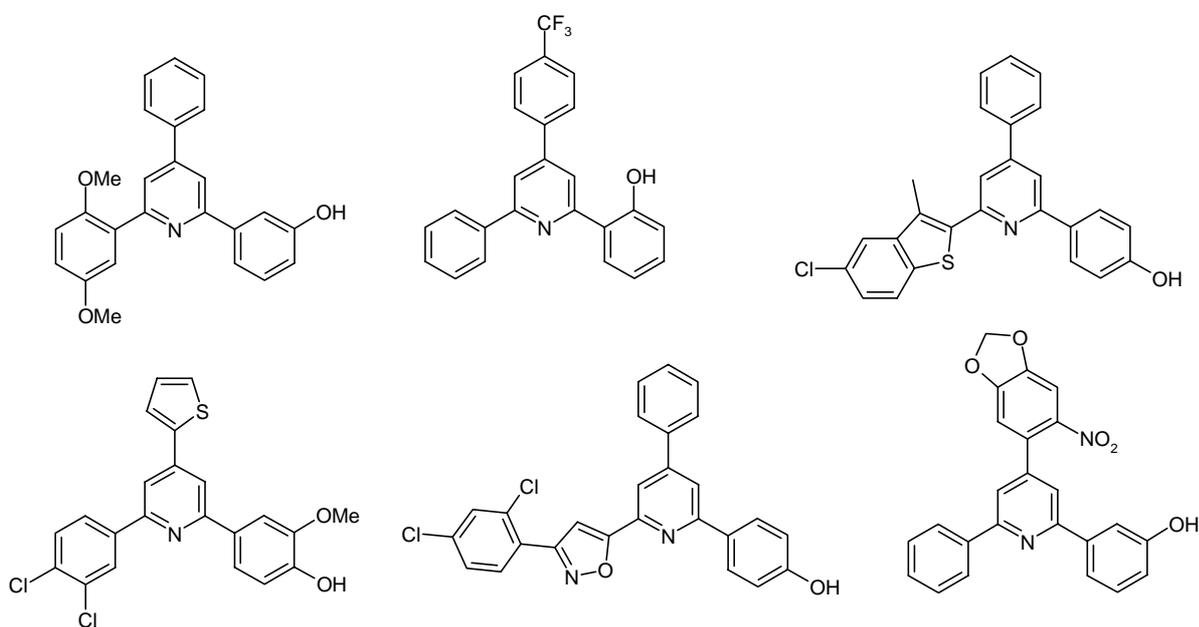


Abb. 3.10-4 Einige Beispielstrukturen der Pyridinsynthese (Weg A)

3.10.3 Pyridinsynthese ausgehend von immobilisierten Aldehyden (Weg B)

Zur Steigerung der Diversität der verwendeten Enone, wurden diese über einen zweiten Syntheseweg, ausgehend von polymergebundenen Aldehyden, über eine Wittig-Reaktion aufgebaut. In Abb. 3.10-5 ist das Syntheschema der Kröhnke-Pyridin-Synthese an fester Phase (Weg B) gezeigt.

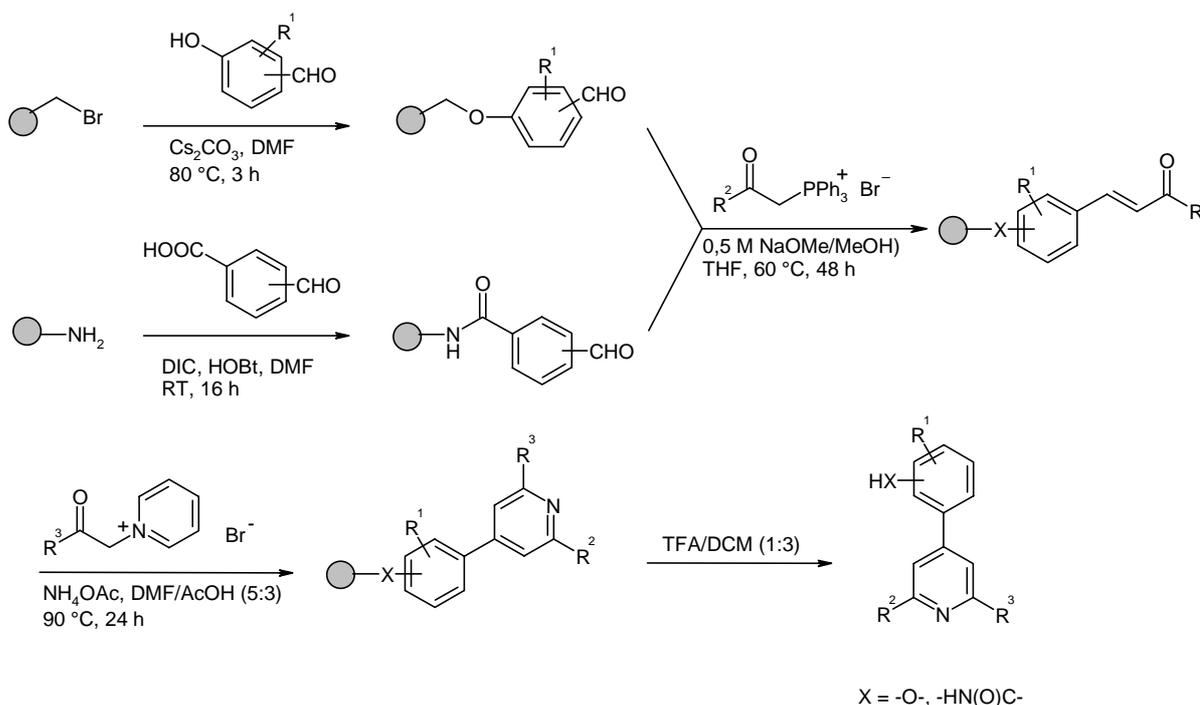


Abb. 3.10-5 Kröhnke-Pyridin-Synthese an fester Phase (Weg B)

Immobilisierung von Aldehyden

Zur Herstellung eines polymergebundenen Benzaldehyds muß dieser eine zweite funktionelle Gruppe aufweisen. Besonders geeignet sind Hydroxybenzaldehyde und Carboxybenzaldehyde.

Zur Immobilisierung wurde Wang-Bromo-PS-Harz mit einem 5-fachen Überschuß Hydroxyacetophenon und einem 2,5-fachen Überschuß Cs_2CO_3 in DMF für 3 h auf 80°C erhitzt. Die Harzbelegung wurde mit FT-ATR-IR-Spektroskopie anhand der CO-Valenzschwingung des Aldehyds überprüft.

Carboxybenzaldehyde wurden am Rink-Amid-AM-PS-Harz immobilisiert. Die Aminofunktion kommerziell erhältlicher Rink-Amid-Harze ist mit der Fmoc-Gruppe geschützt, die zu Beginn der Synthese durch Behandlung des Harzes für 2×30 min mit Piperidin/DMF (1:1) abgespalten wurde. Anschließend wurde der Carboxybenzaldehyd mit

1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) in DMF gekuppelt. Zur Vermeidung einer möglichen Iminbildung erfolgte eine Voraktivierung der Säuregruppe. Hierzu wurde ein 3-facher Überschuß Carboxybenzaldehyd mit einem 3-fachen Überschuß HOBt und einem 3,6-fachen Überschuß DIC in DMF für 45 min umgesetzt und anschließend wurde die Lösung zum Harz gegeben. Die Reaktion wurde für 16 h bei Raumtemperatur durchgeführt und die Vollständigkeit der Kupplung mit dem Kaiser-Test überprüft.

Wittig-Reaktion an fester Phase

Die polymergebundenen Aldehyde wurden im nächsten Schritt in einer Wittig-Reaktion mit einem 7-fachen Überschuß 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)-triphenylphosphoniumbromid und einem 6-fachen Überschuß NaOMe (0,5 M in MeOH) in THF bei 60 °C umgesetzt. Die 1-(2-Aryl-oxoethyl)-triphenylphosphoniumbromide sind bis auf wenige Ausnahmen kommerziell nicht erhältlich. Sie können jedoch leicht aus den entsprechenden α -Bromketonen durch Umsetzung mit Triphenylphosphin in Toluol für 3 h bei 80 °C hergestellt werden¹⁰⁷.

Tab. 3.10-6 Einfluß der Substituenten auf die Wittig-Reaktion

Pos.	Aldehyd	Arylrest des Phosphoniumsalzes	t_R	HPLC [%]	
				Aldehyd	Enon
1	4-Hydroxybenzaldehyd	Phenyl-	1 d	53	36
2	"	Phenyl-	2 d	22	68
3	"	Phenyl-	3 d	6	81
4	3,5-Dichlorsalicylaldehyd	Phenyl-	1 d	-	96
5	Syringaaldehyd	Phenyl-	1 d	6	81
6	"	3-Methoxyphenyl-	1 d	11	79
7	"	4-Chlorphenyl-	1 d	24	65
8	"	4-Nitrophenyl-	1 d	75	20

Die Reaktionsbedingungen wurden an einer Reihe von Aldehyden und Phosphoniumsalzen getestet. Hierbei zeigte sich, daß die erforderliche Kupplungsdauer in starkem Maße von der elektronischen Natur der Substituenten an Benzaldehyd und Phosphoniumsalz abhängt. Diese Abhängigkeit soll an einigen Beispielen in Tab. 3.10-6 demonstriert werden. Benzaldehyde mit elektronenschiebenden Substituenten zeigten sich desaktiviert (Pos. 1 in Tab. 3.10-6). Hier konnte durch Verlängerung der Reaktionsdauer eine Verbesserung des Ergebnisses

erreicht werden. Elektronenziehende Substituenten am Aldehyd bewirken hingegen eine vollständige Umsetzung (Pos. 4 in Tab. 3.10-6).

Elektronenziehende Substituenten am Arylrest des Phosphoniumsalzes führen zu einer Desaktivierung. Dies wird besonders bei der Verwendung von 1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-triphenylphosphoniumbromid deutlich (Pos. 8 in Tab. 3.10-6).

Die Ergebnisse, die unter Verwendung verschiedener Aldehyde und Phosphoniumsalze bei einer Kupplungsdauer von 48 h erhalten wurden, sind in Tab. 3.10-7 aufgeführt.

Tab. 3.10-7 Ergebnisse der Wittig-Reaktion

Pos.	Aldehyd	Arylrest des Phosphoniumsalzes	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1 [*]	4-Hydroxybenzaldehyd	Phenyl-	225	81
2	3-Hydroxybenzaldehyd	Phenyl-	225	92
3	"	3-Methoxyphenyl-	255	92
4	"	4-Chlorphenyl-	259	94
5	4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd	Phenyl-	255	90
6	"	3-Methoxyphenyl-	285	82
7	"	4-Chlorphenyl-	289	83
8	Syringaaldehyd	Phenyl-	285	87
9	"	3-Methoxyphenyl-	315	83
10	"	4-Chlorphenyl-	319	87
11	2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd	Phenyl-	255	93
12	"	3-Methoxyphenyl-	285	90
13	"	4-Chlorphenyl-	289	94
14	3,5-Dichlorsalicylaldehyd	Phenyl-	293	96
15	"	3-Methoxyphenyl-	323	96
16	"	4-Chlorphenyl-	327	95
17	3-Carboxybenzaldehyd	4-Chlorphenyl-	286	98
18	4-Carboxybenzaldehyd	4-Nitrophenyl-	297	98

*Reaktionsdauer 72 h

Sämtliche Enone entstanden in guten Reinheiten. In bestimmten Fällen ist es jedoch notwendig, der geringen Reaktivität der Bausteine mit einer verlängerten Reaktionsdauer Rechnung zu tragen.

Die von Marzinzik und Felder⁶⁷ publizierte Claisen-Schmidt-Reaktion harzgebundener Aldehyde mit Acetophenonen konnte nicht erfolgreich eingesetzt werden. Vor allem bei der Verwendung von Hydroxybenzaldehyden, wurde neben dem Produkt immer auch Edukt und Michael-Addukt (Addition von überschüssigen Acetophenon an das entstandene Enon) gefunden.

Pyridinsynthese

Die synthetisierten Enone wurden mit Pyridiniumbromiden nach der in Abschnitt 3.10.2 beschriebenen Vorschrift zu Pyridinen umgesetzt. Die Ergebnisse, die durch Variation des Aldehyds und des Phosphoniumsalzes unter Verwendung von Phenacylpyridiniumbromid als konstantem Baustein erhalten wurden, sind in Tab. 3.10-8 gezeigt. Sämtliche Pyridine wurden in guter bis sehr guter Reinheit gebildet.

Tab. 3.10-8 Pyridine (Weg B): Variation des Aldehyds und des 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)-triphenylphosphoniumbromids unter Verwendung von Phenacylpyridiniumbromid.

Pos.	Aldehyd	Arylrest des Phosphoniumsalzes	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Hydroxybenzaldehyd	Phenyl-	324	86
2	3-Hydroxybenzaldehyd	Phenyl-	324	89
3	"	3-Methoxyphenyl-	354	91
4	"	4-Chlorphenyl-	358	84
5	4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd	Phenyl-	354	86
6	"	3-Methoxyphenyl-	384	82
7	"	4-Chlorphenyl-	388	93
8	Syringaaldehyd	Phenyl-	384	89
9	"	3-Methoxyphenyl-	414	90
10	"	4-Chlorphenyl-	418	91
11	"	2-Naphthyl-	434	89
12	2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd	Phenyl-	354	86
13	"	3-Methoxyphenyl-	384	89

Pos.	Aldehyd	Arylrest des Phosphoniumsalzes	[M+H] ⁺	HPLC [%]
14	"	4-Chlorphenyl-	388	89
15	3,5-Dichlorsalicylaldehyd	Phenyl-	392	88
16	"	3-Methoxyphenyl-	422	83
17	"	4-Chlorphenyl-	426	87
18	3-Carboxybenzaldehyd	4-Chlorphenyl-	385	98
19	4-Carboxybenzaldehyd	4-Nitrophenyl-	396	92

Die Strukturen einiger nach diesem Syntheseweg hergestellten Pyridine sind in Abb. 3.10-6 dargestellt. Das ES-MS-Spektrum eines Pyridins ist in Abb. 3.10-7 gezeigt.

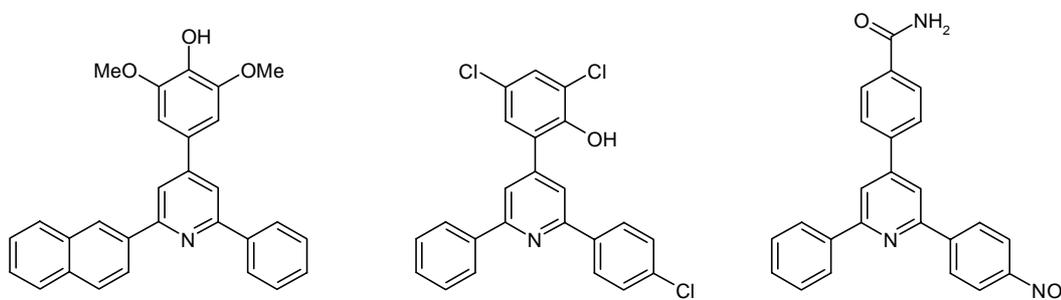


Abb. 3.10-6 Beispielstrukturen der Pyridinsynthese (Weg B)

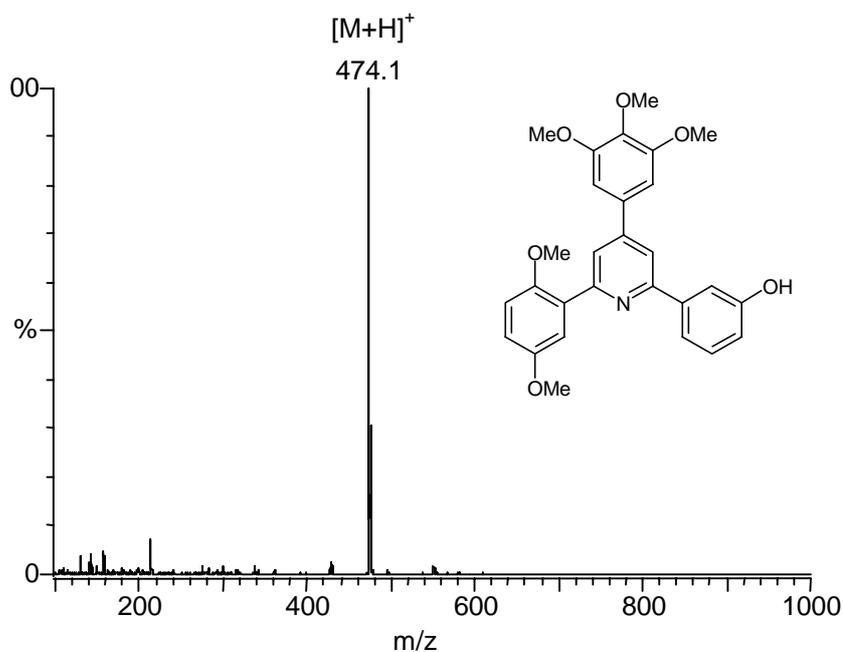


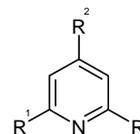
Abb. 3.10-7 ES-MS-Spektrum von 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin

3.10.4 Festphasensynthese von Bipyridinen und Terpyridinen

Bipyridine und Terpyridine sind bekannt für ihre metallkomplexierenden Eigenschaften¹⁰⁸. Beide Verbindungsklassen sollten mittels der in den Abschnitten 3.10.2 und 3.10.3 beschriebenen Pyridinsynthesen an fester Phase synthetisiert werden.

Bipyridine wurden auf zwei Wegen erhalten. Der erste geht von polymergebundenen Enonen aus, die durch Kondensation polymergebundener Acetophenone mit Aldehyden erhalten wurden. Durch Umsetzung mit 1-(2-Oxo-2-(pyrid-2-yl)ethyl)-pyridiniumiodid wurden Bipyridine gebildet. Das Pyridiniumiodid wurde in einer Ortoleva-King-Reaktion¹⁰⁹ aus 2-Acetylpyridin synthetisiert.

Der zweite Weg geht von polymergebundenen Aldehyden aus, die mit 1-(2-Oxo-2-(pyrid-2-yl)ethyl)-triphenylphosphoniumbromid in einer Wittig-Reaktion zu Pyridyl-substituierten Enonen umgesetzt wurden. Das Phosphoniumbromid wurde durch Bromierung von 2-Acetylpyridin¹¹⁰ und anschließender Substitution des Broms mit Triphenylphosphin hergestellt. Die folgende Kröhnke-Pyridin-Synthese ergab Bipyridine. Durch Verwendung von 1-(2-Oxo-2-(pyrid-2-yl)ethyl)-pyridiniumiodid als Pyridiniumbaustein wurden Terpyridine erhalten. Die Ergebnisse für einige Bipyridine und Terpyridine sind in Tab. 3.10-9 zusammengefasst. In Abb. 3.10-8 sind einige Strukturen gezeigt.



Tab. 3.10-9 Festphasensynthese von Bipyridinen und Terpyridinen

Pos.	R ¹	R ²	R ³	Weg	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	Pyrid-2-yl-	4-OH-3,5-(MeO) ₂ -C ₆ H ₂ -	Pyrid-2-yl-	B	386	85
2	Pyrid-2-yl-	2-OH-3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₂ -	Pyrid-2-yl-	B	394	95
3	Pyrid-2-yl-	3-CONH ₂ -C ₆ H ₄ -	Pyrid-2-yl-	B	353	95
4	Pyrid-2-yl-	4-OH-3-MeO-C ₆ H ₃ -	3-MeO-C ₆ H ₄ -	B	385	88
5	Pyrid-2-yl-	3-OH-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	B	325	94
6	Pyrid-2-yl-	2-OH-3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₂ -	C ₆ H ₅ -	B	393	98
7	2-OH-C ₆ H ₄ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	Pyrid-2-yl-	A	393	90
8	2-OH-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	Pyrid-2-yl-	A	355	91
9	4-OH-3-MeO-C ₆ H ₃ -	Thien-2-yl-	Pyrid-2-yl-	A	361	76

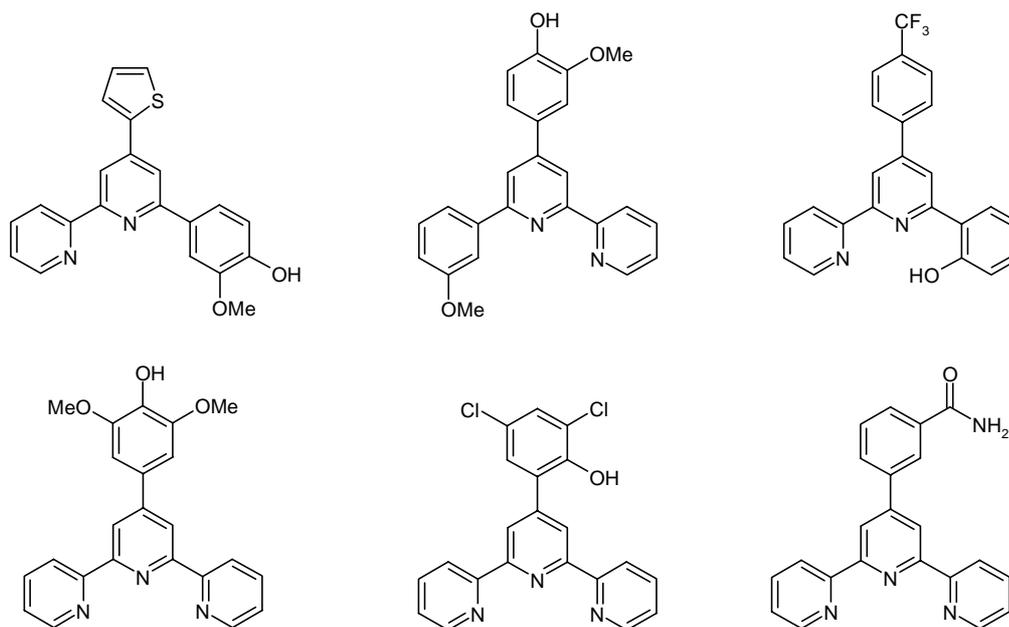


Abb. 3.10-8 Strukturen einiger Bi- und Terpyridine

3.10.4.1 Synthese und Analytik eines Bis-terpyridin Eisen-(II)-Komplexes

Bipyridine und besonders Terpyridine sind gute Metallkomplexbildner. Terpyridine bilden mit Eisen (II) tiefrot gefärbte Verbindungen¹⁰⁵. Ein synthetisiertes Terpyridin (Pos. 1 in Tab. 3.10-9) wurde beispielhaft zur Synthese eines Fe-Komplexes verwendet. Hierfür wurde eine FeSO₄-Lösung in Wasser mit einer Terpyridin-Lösung in MeOH bei Raumtemperatur umgesetzt. Hierbei bildete sich sofort der Komplex. Die Reaktionslösung wurde direkt mit analytischer HPLC und ES-FT-ICR-MS untersucht. Es zeigte sich, daß unabhängig von der eingesetzten Stöchiometrie nur der ML₂-Komplex und kein ML-Komplex erhalten wird. Das ES-MS-Spektrum ist in Abb. 3.10-9 gezeigt. Abb. 3.10-10 zeigt die Isotopenaufspaltung des M²⁺-Peaks.

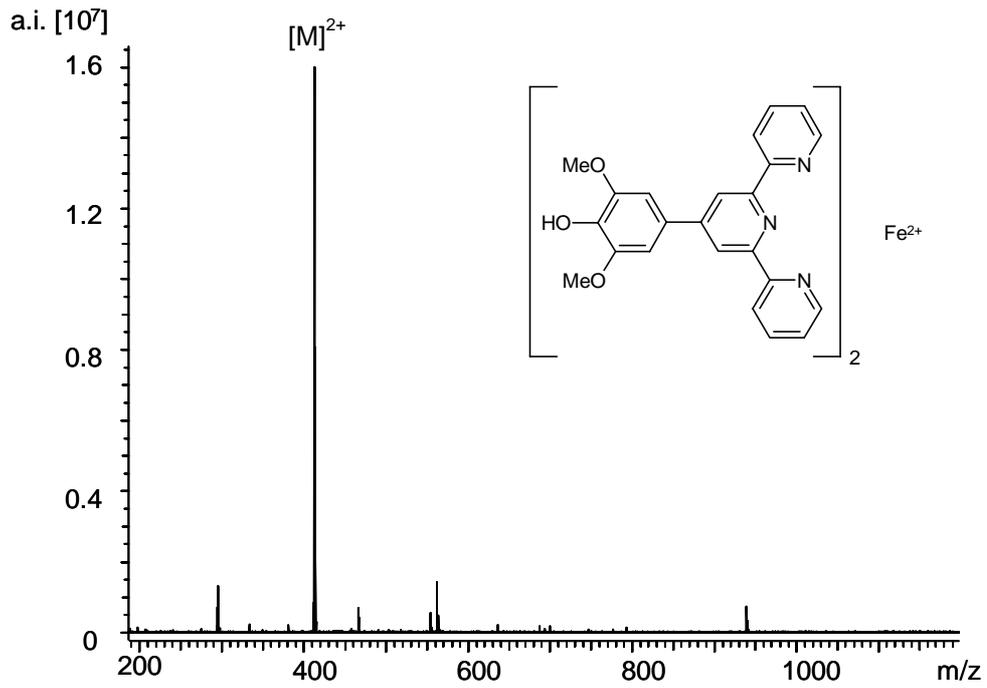


Abb. 3.10-9 ES-FT-ICR-MS des Eisen-(II)-Komplexes

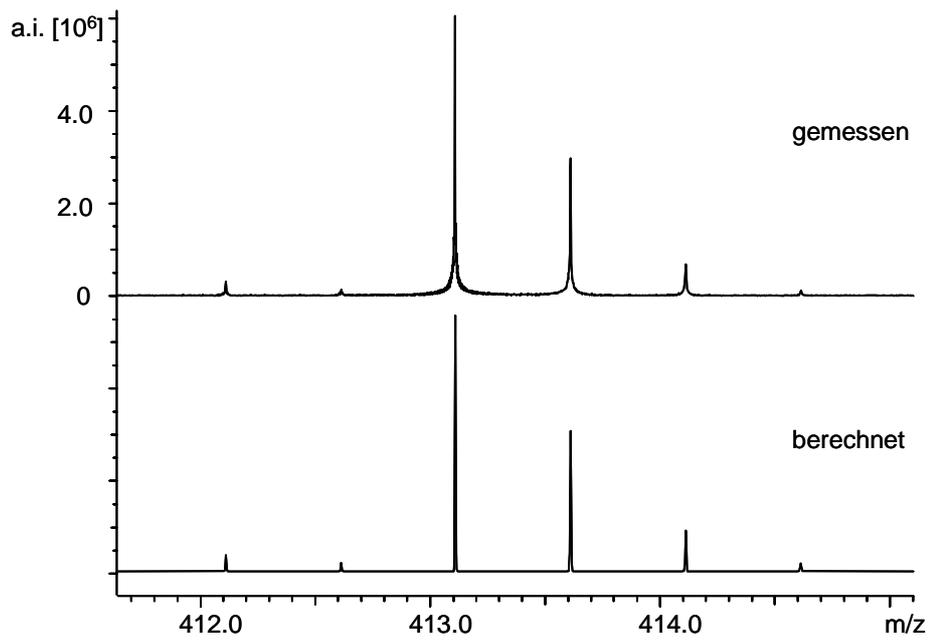
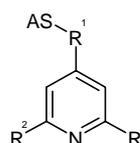


Abb. 3.10-10 Gemessenes und berechnetes Isotopenmuster des M^{2+} -Peaks

3.10.4.2 Synthese modifizierter Aminosäuren mittels Kröhnke-Pyridin-Synthese

Die Kröhnke-Pyridin-Synthese wurde auch zur Modifikation von polymergebundenen Aminosäuren verwendet. Hierfür wurden Fmoc-Aminosäuren am Rink-Amid-AM-PS-Harz unter Verwendung von DIC/HOBt in DMF immobilisiert. Nach Abspaltung der Fmoc-Gruppe wurde die Aminogruppe mit 3- oder 4-Carboxybenzaldehyd acyliert. Die folgenden Schritte erfolgten wie unter Abschnitt 3.10.3 beschrieben. Tab. 3.10-10 zeigt einige Ergebnisse. In Abb. 3.10-11 ist das auf Lysin basierende Bis-bipyridin gezeigt.

Tab. 3.10-10 Pyridin-modifizierte Aminosäuren



Pos.	AS	R ¹	R ²	R ³	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	Phe	3-OC-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	498	91
2	Ile	3-OC-C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	528	90
3	ε-Ahx	4-OC-C ₆ H ₄ -	3-MeO-C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	528	92
4	Lys	4-OC-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	Pyrid-2-yl- -	814	88

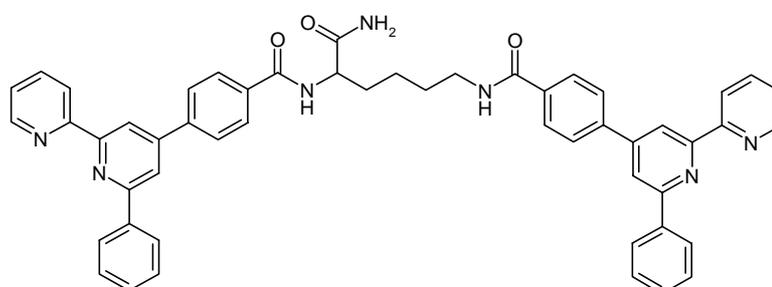


Abb. 3.10-11 Auf Lysin basierendes Bis-bipyridin

3.10.4.3 Synthese von tetraphenylsubstituierten Terpyridinen

Die Verwendung eines Bispyridinium-Bausteins in der Kröhnke-Synthese sollte den Zugang zu unsymmetrischen tetraphenylsubstituierten Terpyridinen eröffnen. Zuerst wurde versucht durch Umsetzung von polymergebundenem Benzyliden-(4-hydroxyacetophenon) mit einem 4-fachen Überschuß Bispyridiniumiodid nach der in Abschnitt 3.10.2 beschriebenen Methode

ein polymergebundenes Pyridiniumsalz zu erhalten (I in Abb. 3.10-13), das in der nächsten Stufe mit einem Enon in Lösung umgesetzt werden sollte. Bei diesem Versuch entstand jedoch neben 35 % Produkt durch Vernetzung zu 50 % das symmetrische Terpyridin (II in Abb. 3.10-13). Durch Umsetzung des Bispyridiniumiodids in Anwesenheit eines 4-fachen Überschusses 4-Hydroxy-benzylidenacetophenon als zweite Enonkomponente sollte das Terpyridin direkt hergestellt werden (Abb. 3.10-12). Hier wurde jedoch neben 34 % Produkt wieder das symmetrische Terpyridin zu 52 % gefunden.

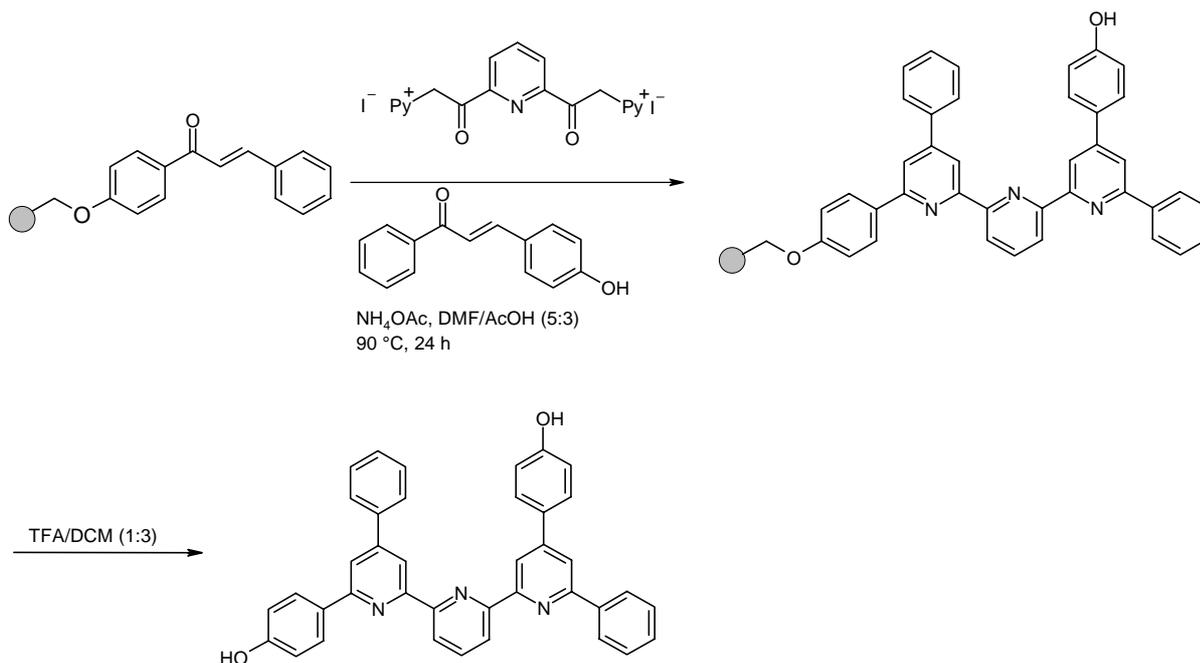


Abb. 3.10-12 Synthese von tetraphenylsubstituierten Terpyridinen

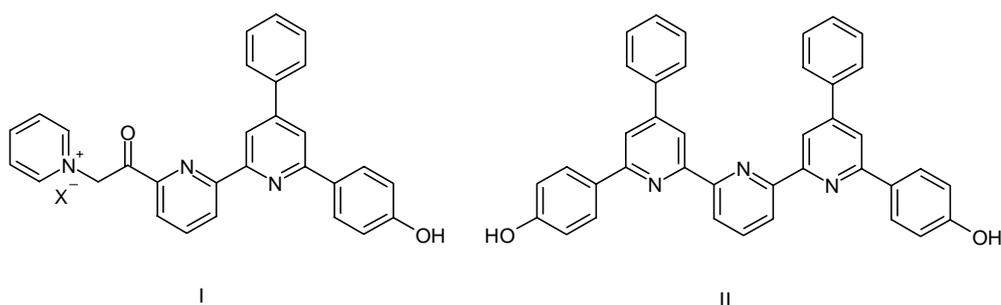


Abb. 3.10-13 Produkte bei der Synthese

3.11 Synthese von Pyridin-2-onen

Die Pyridonsynthese nach Thesing¹¹¹ beruht auf einer Michael-Addition von N-Carbamoylmethylpyridiniumbromid an Enone und einer anschließenden Cyclisierung. Die Reaktion wird normalerweise zweistufig durchgeführt: Dem Additionsschritt unter basischen Bedingungen folgt ein saurer Cyclisierungsschritt. In der von Kröhnke et al.¹¹² abgewandelten Synthese wird 1-(Methoxycarbonylmethyl)pyridiniumbromid und Ammoniumacetat statt Carbamoylmethylpyridiniumbromid verwendet. Aufgrund der höheren Reaktivität der Methylene-Gruppe ist eine einstufige Reaktionsführung unter sauren Bedingungen möglich.

Die in Abschnitt 3.10.3 vorgestellten polymergebundenen 1,3-disubstituierten Enone sollten zur Pyridonsynthese nach Kröhnke genutzt werden (Abb. 3.11-1). Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte am Beispiel von polymergebundenen Benzyliden-(4-hydroxyacetophenon) und 4-Hydroxybenzylidenacetophenon.

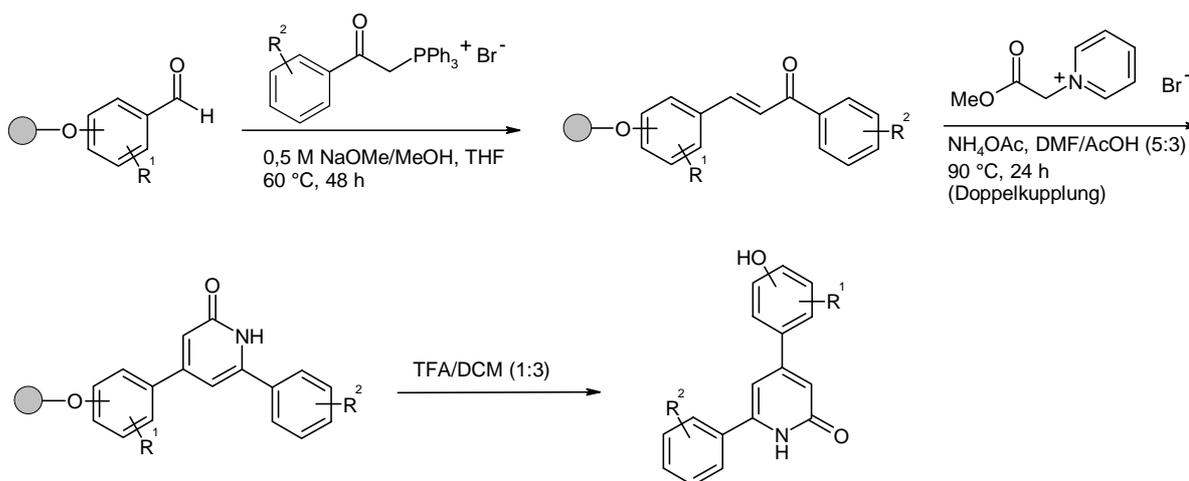


Abb. 3.11-1 Festphasensynthese von Pyridonen

Es zeigte sich, daß hier ebenso wie bei der Pyridinsynthese eine Mischung von DMF/Eisessig (5:3) geeignet ist. Ein höherer Essigsäureanteil verringert die Umsetzungsrate, während höhere DMF-Konzentrationen zu verstärkter Zersetzung des intermediär auftretenden Michael-Adduktes führen (s. Abschnitt 3.10.2). Bei einfacher Umsetzung mit 1-(Methoxycarbonylmethyl)-pyridiniumbromid konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Durch zwei- bzw. dreifache Umsetzung wurden wesentlich bessere Ergebnisse erzielt. Die Abhängigkeit vom Lösungsmittel und der Anzahl der Kupplungen ist in Tab. 3.11-1 gezeigt. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung eines 4-fachen Überschusses 1-(Methoxycarbonylmethyl)pyridiniumbromid bei 90 °C für 24 h erhalten.

Tab. 3.11-1 Variation der Reaktionsbedingungen bei der Pyridonsynthese

Edukt	Kupplungen (je 24 h)	Eisessig/DMF	HPLC [%]		
			Enon	NP*	Pyridon
Benzyliden-	1	1:0	97	-	-
(4-hydroxyacetophenon)	1	3:1	84	4	8
"	1	5:3	68	7	18
"	1	1:1	42	11	40
"	1	3:5	27	13	51
"	2	3:5	10	17	64
"	3	3:5	6	20	73
"					
4-Hydroxybenzyliden-	1	0:1	94	-	-
acetophenon	1	3:1	79	2	12
"	1	5:3	58	4	27
"	1	1:1	34	6	54
"	1	5:3	19	7	64
"	2	5:3	5	8	76
"	3	5:3	3	9	80

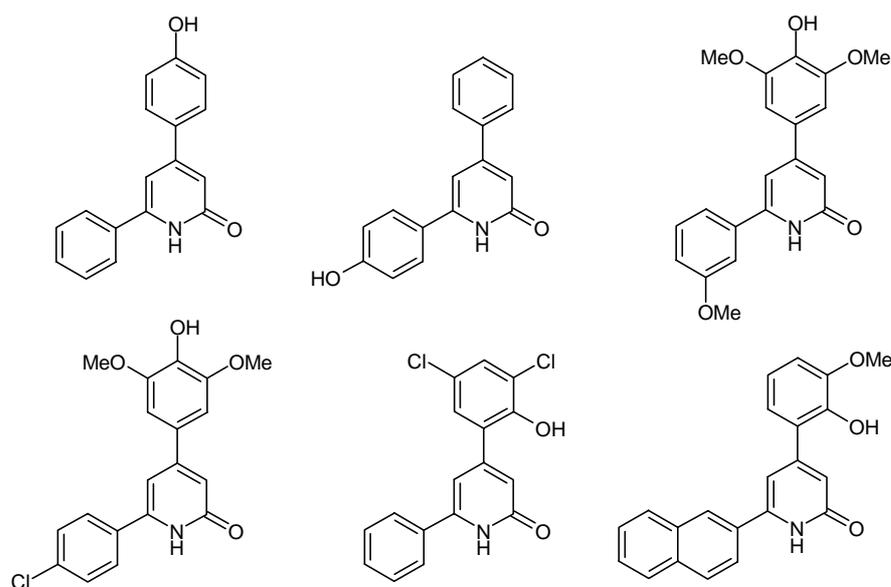
* NP = 1-(4-(4-Hydroxyphenyl)-4-oxo-2-phenylbutyl)-pyridiniumsalz bzw.

NP = 1-(2-(4-Hydroxyphenyl)-4-oxo-4-phenylbutyl)-pyridiniumsalz

Zur Evaluierung der Synthesevorschrift wurde eine Reihe von Enonen als Edukte eingesetzt und jeweils Doppelkupplungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.11-2 zusammengefaßt. Enone, die am Benzyliden-Rest stark elektronenziehende Substituenten tragen, sind für die Synthese weniger geeignet (Pos. 11-13 in Tab. 3.11-2). Die Strukturen einiger der synthetisierten Pyridone sind in Abb. 3.11-2 gezeigt. Das ES-MS-Spektrum von 4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-phenylpyrid-2-on ist in Abb. 3.11-3 gezeigt.

Tab. 3.11-2 Ergebnisse der Pyridonsynthese

Pos.	R ¹	R ²	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	4-Hydroxyphenyl-	Phenyl-	264	75
2	4-Hydroxy-3-methoxyphenyl-	Phenyl-	294	76
3	"	3-Methoxyphenyl-	324	75
4	"	4-Chlorphenyl-	328	67
5	4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl-	Phenyl-	324	80
6	"	3-Methoxyphenyl-	354	77
7	"	4-Chlorphenyl-	358	78
8	3-Hydroxyphenyl-	Phenyl-	264	80
9	"	3-Methoxyphenyl-	294	75
10	"	4-Chlorphenyl-	298	77
11	3,5-Dichlor-2-hydroxyphenyl-	Phenyl-	332	56
12	"	3-Methoxyphenyl-	362	56
13	"	4-Chlorphenyl-	366	55
14	2-Hydroxy-3-methoxyphenyl-	Phenyl-	294	70
15	"	Naphth-2-yl-	344	73
16	"	3-Methoxyphenyl-	324	70
17	"	4-Chlorphenyl-	328	71

**Abb. 3.11-2** Beispielstrukturen der Pyridonsynthese

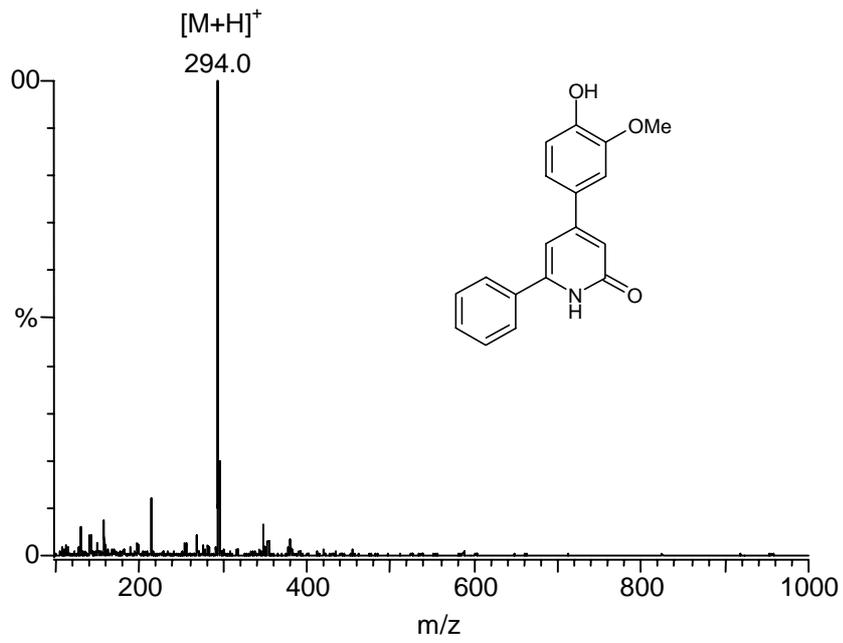


Abb. 3.11-3 ES-MS-Spektrum von 4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-phenylpyrid-2-on

3.12 Synthese von 1-(2-Aryl-4-aryl-4-oxobutyl)-pyridiniumsalzen

Phenacylpyridiniumbromid kann an Enone addieren. Unter basischen Bedingungen kann eine nachfolgende Debenzoylierung des Additionsprodukts erfolgen (s. Abschnitt 3.10.2). Diese Reaktion, die formal der Addition einer N-Methylpyridinium-Gruppe an eine Doppelbindung entspricht, sollte an fester Phase durchgeführt werden (Abb. 3.12-1). Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte auch hier am Beispiel von immobilisierten Benzyliden-(4-hydroxyacetophenon) und 4-Hydroxybenzylidenacetophenon. Als Reaktionsparameter wurden die verwendete Base, das Lösungsmittel und die Reaktionstemperatur variiert.

Die besten Ergebnisse wurden unter Verwendung eines 4-fachen Überschusses Phenacylpyridiniumbromid und eines 20-fachen Überschusses 2 M NH_3/EtOH in DMF bei 70 °C erhalten.

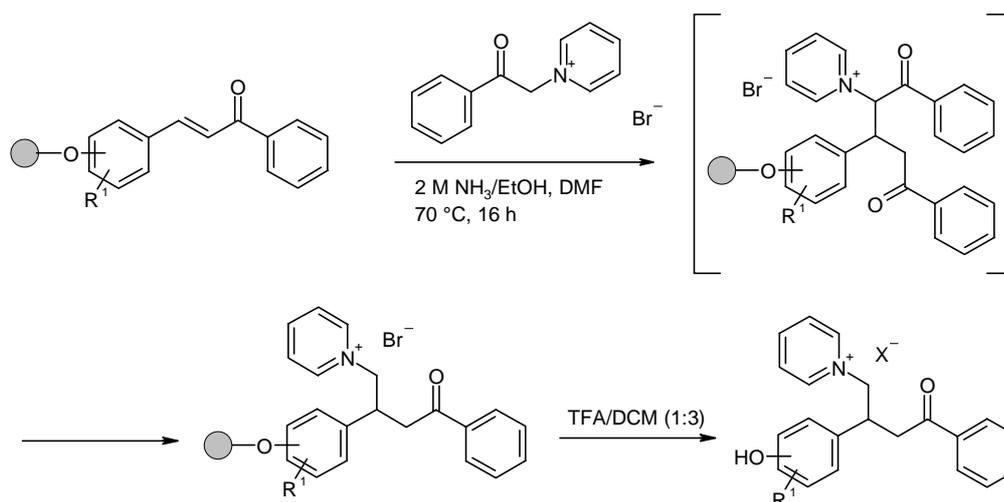
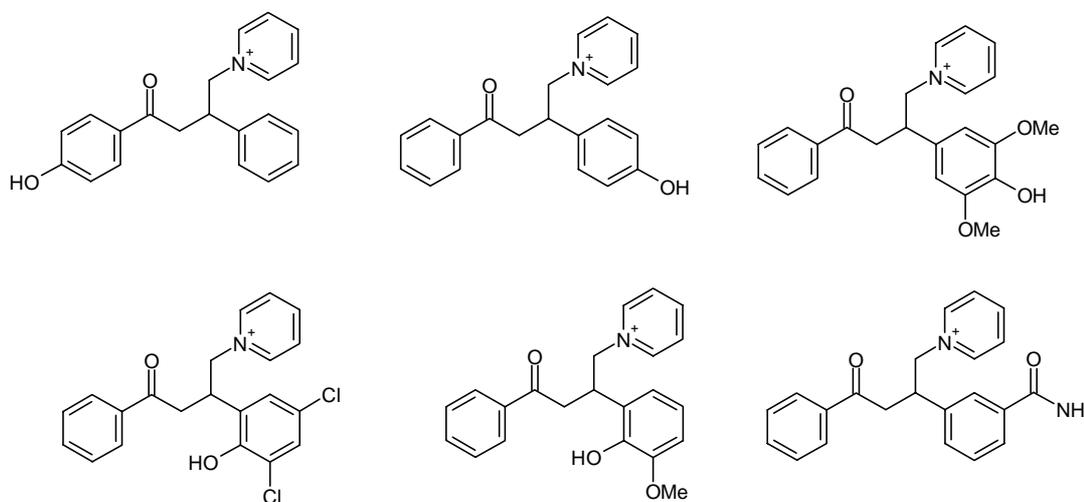
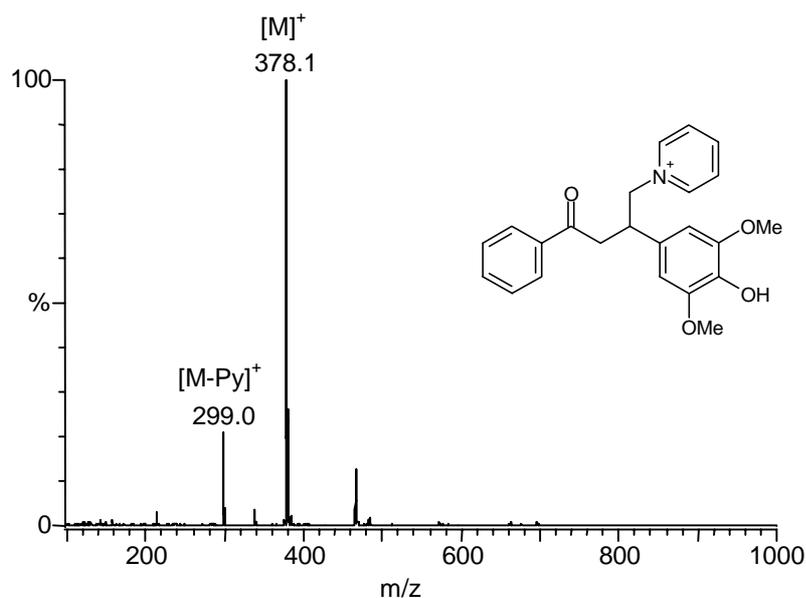


Abb. 3.12-1 Synthese von 1-(2-Aryl-4-aryl-4-oxobutyl)-pyridiniumsalzen an fester Phase

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden eine Reihe von Enonen in der Synthese eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.12-1 zusammengefaßt. Die Strukturen einiger Verbindungen sind in Abb. 3.12-2 dargestellt. Das ES-MS-Spektrum des 1-(2-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4-phenylbutyl)-pyridiniumsalzes ist in Abb. 3.12-3 gezeigt.

Tab. 3.12-1 1-(2-Aryl-4-aryl-4-oxobutyl)-pyridiniumsalze: Variation des eingesetzten Enons

Pos.	Enon	[M] ⁺	HPLC [%]
1	2-Hydroxy-3-methoxybenzylidenacetophenon	348	70
2	3,5-Dichlor-2-hydroxybenzylidenacetophenon	386	63
3	3,5-Dimethoxy-4-hydroxybenzylidenacetophenon	378	74
4	3-Carboxamidobenzylidenacetophenon	345	76
5	4-Hydroxybenzylidenacetophenon	318	80
6	Benzyliden-(4-hydroxyacetophenon)	318	79

**Abb. 3.12-2** Strukturen einiger 1-(2-Aryl-4-aryl-4-oxobutyl)-pyridiniumsalze**Abb. 3.12-3** ES-MS-Spektrum des 1-(2-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4-phenylbutyl)-pyridiniumsalzes

3.13 Festphasensynthese von Pyrazoldicarbonsäureestern

Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Hydrazonen mit Dipolarophilen ist eine gängige Methode zur Synthese von Pyrazolidinen und Pyrazolinen. Üblicherweise wird die Reaktion thermisch¹¹³ oder säurekatalysiert¹¹⁴ durchgeführt. Je nach Reaktionsbedingungen kann es hierbei durch Oxidation auch zur Bildung des Pyrazols kommen.

Ziel war die Entwicklung einer Festphasensynthese, bei der ein polymergebundenes Hydrazon mit Dipolarophilen in einer Cycloaddition reagiert. Die hierfür erforderlichen Hydrazone sollten aus polymergebundenen Aldehyden und Phenylhydrazinen aufgebaut werden. Als immobilisierbare Aldehyde wurden Hydroxybenzaldehyde und Carboxybenzaldehyde eingesetzt. Abb. 3.13-1 zeigt das Schema dieser Festphasensynthese.

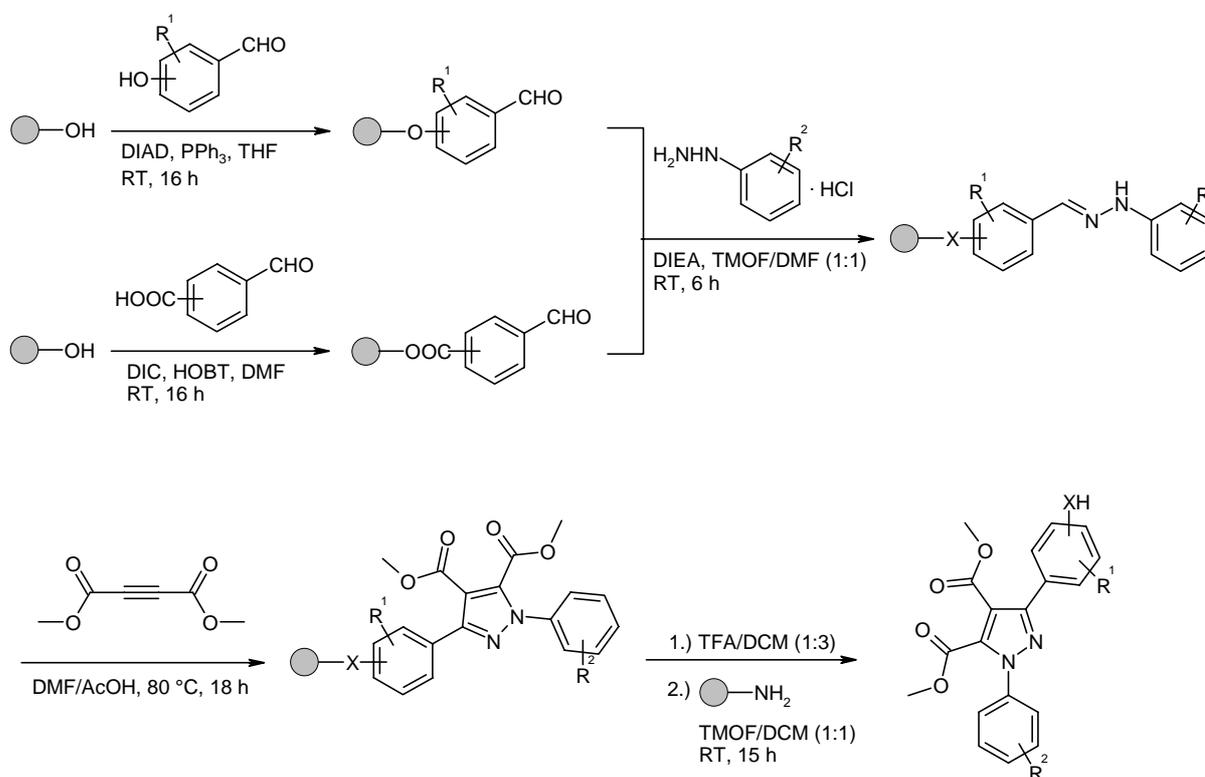


Abb. 3.13-1 Festphasensynthese von Pyrazoldicarbonsäuredimethylestern

Immobilisierung des Benzaldehyds

Die Immobilisierung der Hydroxybenzaldehyde erfolgte über eine Mitsunobu-Reaktion. Wang-PS-Harz wurde mit einem 3-fachen Überschuß Benzaldehyd, einem 1,5-fachen Überschuß PPh₃ und einem 1,5-fachen Überschuß DIAD in THF für 16 h bei

Raumtemperatur umgesetzt. Alternativ hierzu erfolgte die Immobilisierung am Wang-Bromo-PS-Harz wie in Abschnitt 3.10.3 beschrieben.

Die Immobilisierung von Carboxybenzaldehyden erfolgte durch Umsetzung von Wang-PS-Harz mit einem 3-fachen Überschuß Carboxybenzaldehyd, katalytischen Mengen DMAP und einem 3-fachen Überschuß DIC für 16 h bei Raumtemperatur.

Hydrazonbildung

Zur Bildung des Hydrazons wurde polymergebundener Aldehyd mit einem 5-fachen Überschuß Phenylhydrazin·HCl, einem 6-fachen Überschuß DIEA sowie TMOF als wasserentziehendem Mittel in DMF für 6 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels FT-ATR-IR-Spektroskopie überprüft. Das Fehlen der CO-Valenzschwingung sowie der CH-Valenzschwingung des Aldehyds zeigen eine vollständige Umsetzung an.

Cycloaddition

Die Cycloaddition wurde mit Acetylendicarbonsäuredimethylester bei 80 °C in NMP/Eisessig (1:1) für 18 h durchgeführt. Die Abspaltung erfolgte mit 25 % TFA/DCM. Als Hauptprodukt wurde das durch Oxidation des Cycloaddukts entstandene Pyrazol erhalten. Als Nebenprodukt wird unter anderem der Aldehyd gebildet. Dieser wurde durch ein Scavenger-Harz entfernt. Hierfür wurde das Produktgemisch mit Aminomethyl-PS-Harz in TMOF/DCM (1:1) bei Raumtemperatur für 15 h umgesetzt. Sämtliche Verbindungen wurden mit analytischer HPLC ($\lambda = 214$ nm) und ES-MS untersucht. Die Ergebnisse der so erhaltenen Verbindungen sind in Tab. 3.13-1 zusammengefaßt.

Bei Verwendung von Carboxybenzaldehyden wurde keine Aufreinigung mit Aminomethyl-PS-Harz durchgeführt, da durch Ionenpaarbildung das Produkt auf dem Harz zurückgehalten werden würde.

Es zeigte sich, daß die Substituenten sowohl am Benzaldehyd als auch am Phenylhydrazin einen signifikanten Einfluß auf den Reaktionsverlauf haben. Elektronenziehende Substituenten am Phenylhydrazin führen zu einer Deaktivierung (Pos. 3 in Tab. 3.13-1), elektronenschiebende Substituenten hingegen zu einer Aktivierung (Pos. 1 in Tab. 3.13-1). Beim Aldehyd sind die Verhältnisse umgekehrt. Hier werden mit elektronenziehenden Substituenten höhere Reinheiten erzielt. Sind beide Reste deaktivierend, so werden geringe Reinheiten erhalten (Pos. 9 in Tab. 3.13-1).

Tab. 3.13-1 Pyrazoldicarbonsäureester: Variation des Aldehyds und des Phenylhydrazins

Pos.	Benzaldehyd	Phenylhydrazin	[M+H] ⁺	HPLC [%]
1	3-Hydroxybenzaldehyd	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	383	85
2	"	Phenylhydrazin·HCl	353	75
3	"	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	387	50
4	Vanillin	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	413	83
5	"	Phenylhydrazin·HCl	383	81
6	"	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	417	52
7	Syringaaldehyd	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	443	75
8	"	Phenylhydrazin·HCl	413	62
9	"	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	447	43
10	Nitrovanillin	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	458	88
11	"	Phenylhydrazin·HCl	428	93
12	"	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	462	90
13	4-Hydroxy-3-nitrobenzaldehyd	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	428	75
14	"	Phenylhydrazin·HCl	398	88
15	"	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	432	83
16	4-Carboxybenzaldehyd	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	411	87
17	"	Phenylhydrazin·HCl	381	75
18	"	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	415	70

In Abb. 3.13-2 sind einige Beispielverbindungen der Pyrazolsynthese dargestellt. Das ES-MS-Spektrum von 3-(4-Hydroxyphenyl)-1-phenylpyrazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester ist in Abb. 3.13-3 gezeigt.

Die Verwendung von anderen Dipolarophilen wie beispielsweise Maleimiden ergab komplexe Produktgemische. Diese wurden daher nicht weiter eingesetzt.

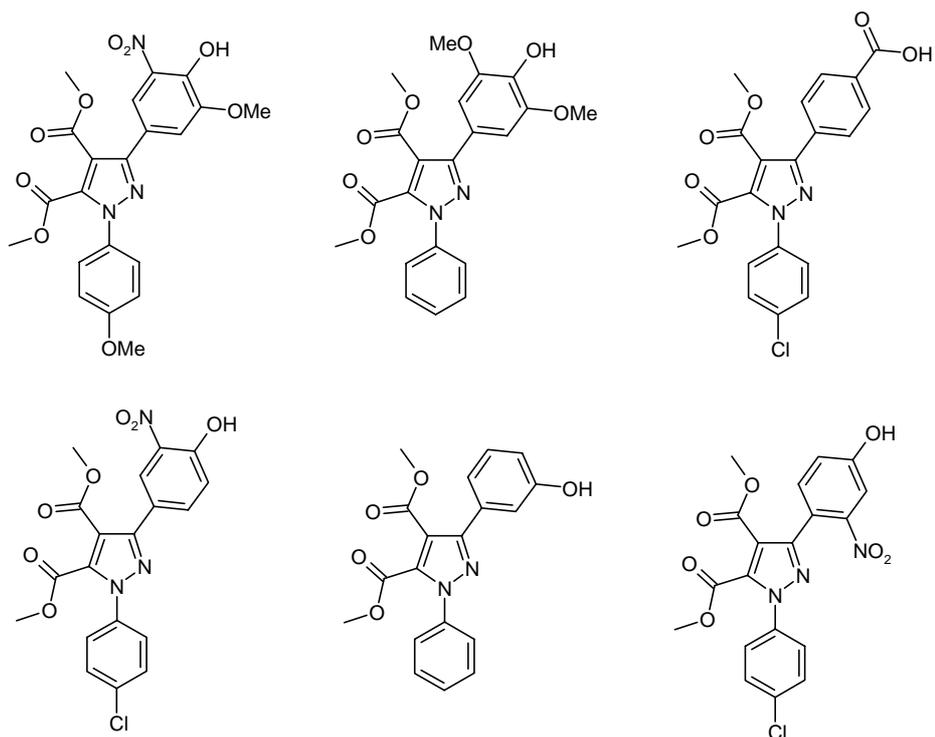


Abb. 3.13-2 Beispielstrukturen einiger Pyrazolidicarbonsäureester

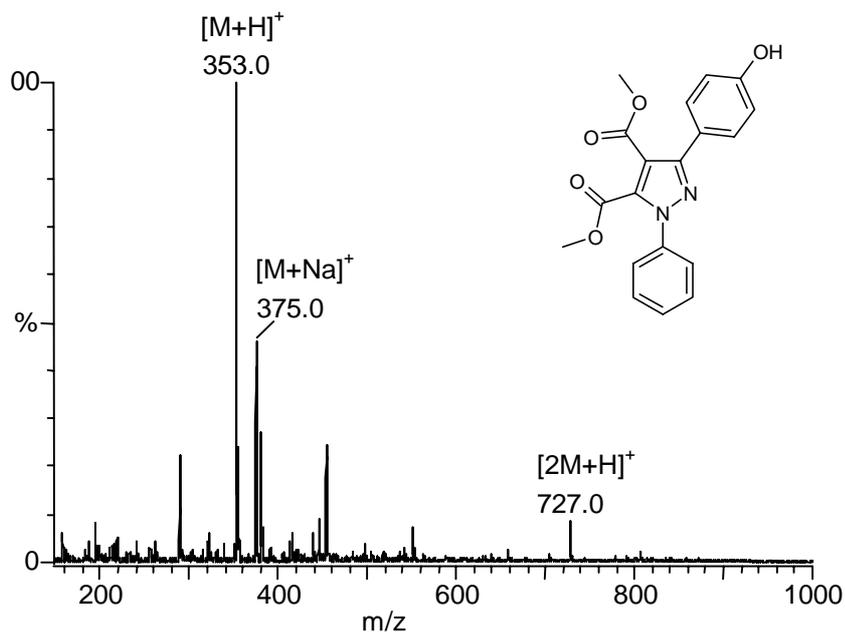


Abb. 3.13-3 ES-MS Spektrum von 3-(4-Hydroxyphenyl)-1-phenylpyrazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester

Weitere Ergebnisse der Pyrazolsynthese, die nach einer leicht abgewandelten Vorschrift erhalten wurden, sind in Tab. 3.13-2 aufgeführt. Die Hydrazone wurden hier mit einem 20-fachen Überschuß Acetylendicarbonsäuredimethylester in NMP/Eisessig (5:1) bei 90 °C

für 16 h umgesetzt. Es erfolgte keine Aufreinigung durch Umsetzung mit Aminomethyl-PS-Harz.

Tab. 3.13-2 Pyrazoldicarbonsäureester (nach der abgewandelten Vorschrift): Variation des Aldehyds und des Phenylhydrazins

Pos.	Benzaldehyd	Phenylhydrazin	HPLC* [%]
1	4-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	71
2	"	Phenylhydrazin·HCl	73
3	"	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	52
4	o-Vanillin	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	41 (11)
5	"	Phenylhydrazin·HCl	40 (13)
6	3,5-Dichlorsalicylaldehyd	4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	54 (36)
7	"	Phenylhydrazin·HCl	62 (29)
8	"	4-Chlorphenylhydrazin·HCl	57 (29)
9	4-Hydroxybenzaldehyd	Phenylhydrazin·HCl	70

* Wert in Klammern: 4-Oxobenzopyrano[4,3-c]pyrazol

Die Verwendung von Salicylaldehyden bietet einen interessanten Ausblick. Bei der Abspaltung mit TFA/DCM erfolgt eine teilweise Cyclisierung des Phenols zum 4-Oxobenzopyrano[4,3-c]pyrazol (Abb. 3.13-4). Der Anteil der tricyclischen Verbindung an der Produktmischung kann durch verlängerte Behandlung mit TFA vergrößert werden. Bei Verwendung von Dichlorsalicylaldehyd und Phenylhydrazin wurden Tricyclus und Phenol bei der Abspaltung im Verhältnis 32:68 erhalten. Durch Umsetzung in 100 % TFA bei Raumtemperatur für 4 h änderte sich das Verhältnis auf 91:9.

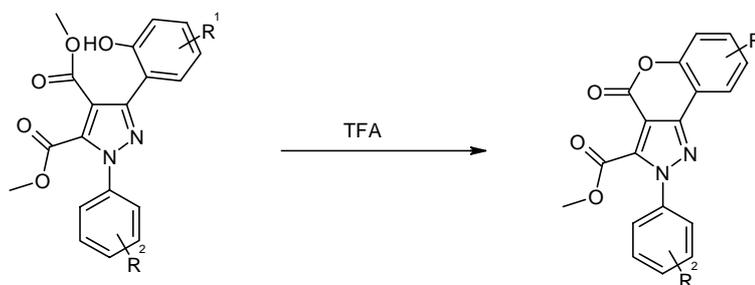


Abb. 3.13-4 Bildung des 4-Oxobenzopyrano[4,3-c]pyrazols durch intramolekulare Umesterung unter sauren Bedingungen

Um neben den elektronenziehend substituierten auch elektronenschiebend substituierte Salicylaldehyde erfolgreich einsetzen zu können, müssen die Reaktionsbedingungen noch weiter optimiert werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß eine Aufreinigung mit Aminomethyl-PS-Harz wegen einer möglichen Aminolyse der tricyclischen Verbindung problematisch ist.

Die 4-Oxobenzopyrano[4,3-c]pyrazole sind ihrerseits auch als Synthone interessant. Phenolische Ester werden leicht aminolysiert. Durch Umsetzung mit Aminen sollte das entsprechende Amid unter Ringöffnung erhalten werden. Exemplarisch wurde diese Reaktion mit polymergebundenem Phenylalanin und 6,7-Dichlor-4-oxo-2-phenylbenzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-carbonsäuremethylester in DMF bei 80 °C für 3 h durchgeführt (Abb. 3.13-5). Das Produkt wurde nach Abspaltung in einer Reinheit von 67 % erhalten.

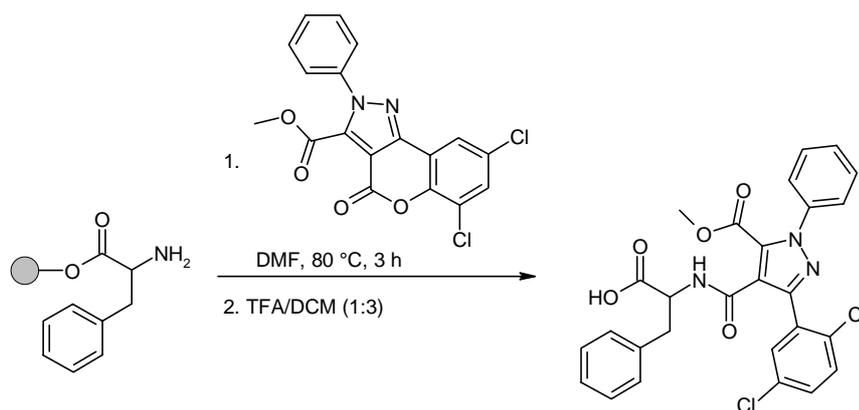


Abb. 3.13-5 Verwendung des 4-Oxobenzopyrano[4,3-c]pyrazols als Synthon

Die Anzahl der immobilisierbaren Aldehyde ist begrenzt. Der Aufbau des Hydrazons ausgehend von einem immobilisierten Hydrazin ist daher von besonderem Interesse. Erste Untersuchungsergebnisse werden im folgenden kurz dargestellt.

Das Phenylhydrazin wurde an der festen Phase aufgebaut. Hierfür wurde 4-Nitrophenol am Wang-Bromo-PS-Harz immobilisiert, mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ zum Anilin reduziert, anschließend mit $t\text{-BuONO}$ diazotiert und erneut mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ reduziert. Das so erhaltene Hydrazin wurde mit 4-Nitrobenzaldehyd zum Hydrazon umgesetzt und wie oben beschrieben mit Acetylendicarbonsäuredimethylester zum Pyrazol cyclisiert und abgespalten. Die Analytik erfolgte mit analytischer HPLC und EI-MS. 1-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester wurde mit einer Reinheit von 73 % erhalten. Weitere

Versuche zeigten, daß die Schlüsselstelle dieser Reaktion die Reproduzierbarkeit der Diazotierung und die nachfolgende Reduktion zum Hydrazin ist. Diese Schritte bedürfen einer weiteren Optimierung.

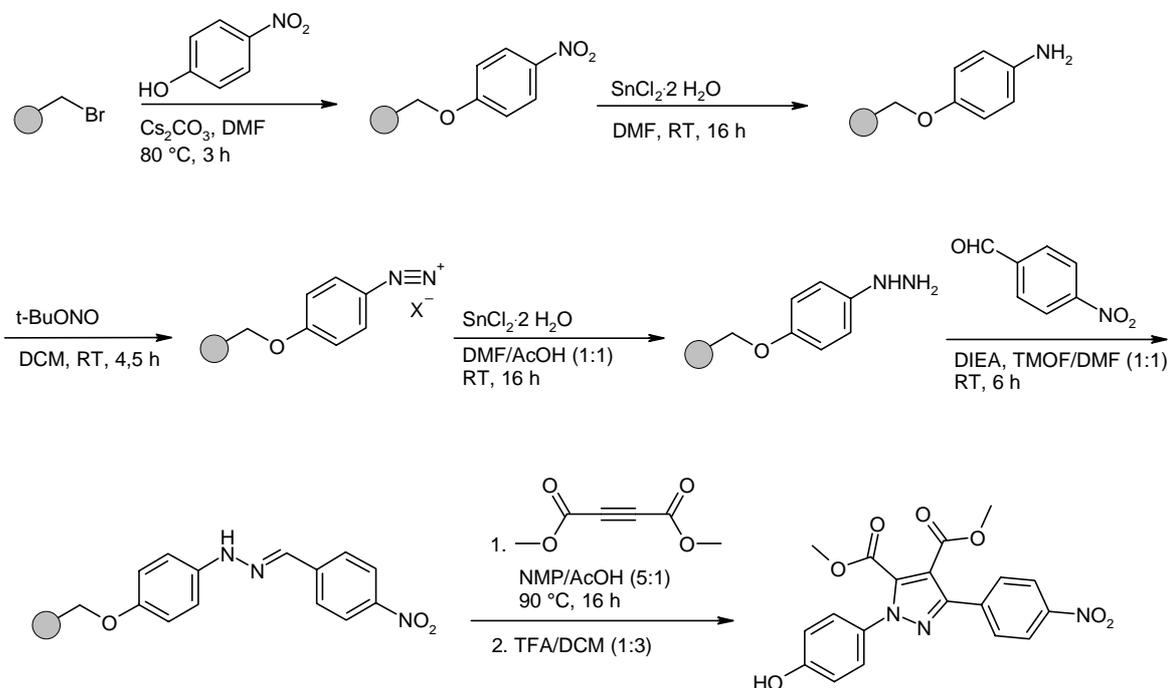


Abb. 3.13-6 Synthese von 1-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester

Mit den in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnissen wurde eine vielversprechende Grundlage für weitere Untersuchungen geschaffen.

4 Experimenteller Teil

4.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden von den Firmen Fluka (Neu-Ulm), Merck (Darmstadt) in p.a. Qualität bezogen. Die wasserfreien Lösungsmittel DCM, DMF, NMP und THF wurden von Fluka (Neu-Ulm) bezogen. Für die HPLC-Analytik wurden Acetonitril und Methanol der Reinheit LiChrosolv Gradient Grade der Firma Merck (Darmstadt) eingesetzt. Entionisiertes Wasser wurde über eine Filtrationsanlage von Millipore (Eschborn) aufgereinigt.

Alle Chemikalien und Reagenzien wurden von Aldrich (Steinheim), Fluka (Neu-Ulm), Lancaster (Mühlheim am Main), Maybridge (Trevillet/UK), Merck (Darmstadt) und NovaBiochem (Heidelberg) bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Rink-Amid-AM-PS-Harz und Wang-PS-Harz wurden von der Firma Rapp Polymere (Tübingen) und Wang-Bromo-PS-Harz von NovaBiochem (Heidelberg) bezogen.

4.2 Analytik

4.2.1 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Für analytische HPLC-Trennungen wurde eine System-Gold-Anlage der Firma Beckmann (Scan Ramon/USA) bestehend aus einer Pumpeneinheit 126, einem Diodenarraydetektor 168 und einem Autosampler 507 eingesetzt. Die Anlage ist mit einer analytischen Trennsäule Nucleosil C 18 (5 μm Korngröße, 250 x 2 mm, Grom, Herrenberg) ausgestattet. Für die Trennung wurde ein Gradient von Wasser/0,1 % TFA (v/v) (Laufmittel A) und Acetonitril/0,1 % TFA (v/v) (Laufmittel B) bei einer Flußrate von 0,3 ml/min gefahren. Es wurden, je nach Trennungsproblem, folgende Gradienten eingesetzt:

- 0 % B auf 100 % B innerhalb von 45 min
- 10 % B auf 100 % B innerhalb von 45 min
- 10 % B auf 100 % B innerhalb von 45 min, 100 % B für 5 min

Die UV-Detektion erfolgte bei $\lambda = 214 \text{ nm}$ und $\lambda = 280 \text{ nm}$, und die Reinheit der Produkte wurde anhand der Peakflächen bei $\lambda = 214 \text{ nm}$ errechnet. Eine absolute Gehaltsangabe ist

jedoch aufgrund der unterschiedlichen Extinktionskoeffizienten der Verbindungen nicht möglich.

Präparative HPLC-Trennungen wurden an einer Anlage der Firma Waters (Eschborn), bestehend aus Pumpeneinheit 600, UV-Detektor 481 und Data Module 740 durchgeführt. Als Trennsäule wurde eine Nucleosil C 18 (5 μm Korngröße, 250 x 20 mm, Grom, Herrenberg) bei einer Flußrate von 10 ml/min mit den oben beschriebenen Laufmitteln eingesetzt. Die UV-Detektion erfolgte bei $\lambda = 214$ nm. Die für die Trennung erforderlichen Gradienten wurden mittels analytischer Läufe bestimmt.

4.2.2 ES-Quadrupol-Massenspektrometrie

Quattro II Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer

ES-MS-Analysen wurden auf einem Quattro II Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma Micromass (Altrincham/UK) in Verbindung mit einer HPLC-Anlage INTEGRALTM der Firma Perseptive Biosystems (Weiterstadt) durchgeführt. Das HPLC-System wurde so eingestellt, daß während der gesamten Dauer der Analysenserie ein konstanter Fluß von 60 $\mu\text{l}/\text{min}$ Acetonitril/Wasser (1:1) (mit 0,1 % Ameisensäure) zum Injektor des GILSON 232X Probengebers der Firma Abimed (Langenfeld) geliefert wurde. Alle 2 min wurden jeweils 10 μl einer Probe (Konzentration ca. 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) injiziert, die durch den konstanten Lösungsmittelfluß zur Quelle des Quattro II ES-MS transportiert wurden. Die Messungen am MS wurden durch Kontaktschluß des Probengebers gestartet. Die Meßparameter jeder Probe (Massenbereich, Meßrate, Cone-Spannung (üblicherweise 30-40 V)) wurden zuvor in einer Probenliste der Steuersoftware (MassLynx, Version 2.2, Firma Micromass, Altrincham/UK) des MS editiert. Die Proben wurden in Methanol oder Acetonitril gelöst.

API III TAGA 6000E Triple-Quadrupol-Massenspektrometer

Desweiteren wurden Messungen auf einem API III TAGA 6000E Triple-Quadrupol-Massenspektrometer mit Ionenspray-Ionisationsquelle der Firma Sciex (Thornhill, Ontario/Kanada) durchgeführt. Die Verbindungen wurden in Acetonitril oder Methanol gelöst. Für Messungen größerer Probenzahlen wurde eine HPLC-Spritzenpumpe (140 A, Applied Biosystems, Weiterstadt) angeschlossen und ein kontinuierlicher Fluß (100 $\mu\text{l}/\text{min}$) eines Wasser/Acetonitril-Gemisches (1:1) (mit 0,1 % Ameisensäure) eingestellt. In Abständen von 5 min wurden über einen automatischen Probeninjektor (Model 231, Dilutor 401, Gilson,

Villiers le Bel) jeweils 5 μl der Probe (Konzentration ca. 1 mg/ml) in den Laufmittelstrom injiziert. Die Orifice-Spannungen des Massenspektrometers betragen +70 V bzw. -70 V.

Für HPLC-MS-Messungen wurde die obengenannte HPLC-Anlage, die mit einer Gromsil C 18-Säule (5 μm Korngröße, 100 x 2 mm, Grom, Herrenberg) verbunden war, eingesetzt. Als Flußrate wurden 200 $\mu\text{l}/\text{min}$ verwendet, wobei 40 $\mu\text{l}/\text{min}$ in die ES-Quelle des Massenspektrometers eingeleitet wurden. Die UV-Absorption wurde mittels eines Linear Uvis 204 Detektors (Reno, Nevada/USA) detektiert.

4.2.3 ES-FT-ICR-Massenspektrometrie

Für ES-FT-ICR-MS-Messungen wurde ein Daltonic APEXTM II Spektrometer der Firma Bruker (Karlsruhe) verwendet. Die Probenzufuhr erfolgte über eine HPLC-Anlage HP 1100 der Firma Hewlett-Packard. Dabei wurden 5 μl einer Probe (Konzentration 1-10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) injiziert. Die Meßzeit betrug jeweils 30 s bei 16 aufsummierten Scans. Als mobile Phase wurde ein Wasser/Acetonitril-Gemisch (40:60) (0,1 % Ameisensäure) verwendet.

Für HPLC-MS-Messungen wurde die obengenannte HPLC-Anlage, die mit einer Gromsil C 18-Säule (5 μm Korngröße, 100 x 2 mm, Grom, Herrenberg) verbunden war, eingesetzt. Als Flußrate wurden 50 $\mu\text{l}/\text{min}$ verwendet, wobei der Fluß direkt der ES-Quelle des Massenspektrometers zugeführt wurde.

4.2.4 FT-ATR-IR-Spektroskopie

FT-ATR-IR-Spektren der Harze bzw. polymergebundener Verbindungen wurden mit einem Bruker Vector 22 aufgenommen. Das Gerät ist mit einer SplitPea® ATR-Einheit der Firma Harrick versehen. Die Harze wurden direkt durch Aufpressen auf einen Si-Kristall vermessen. Die Spektren wurden mit 16-32 Scans aufgenommen, und es wurde jeweils eine automatische ATR-Korrektur durchgeführt.

4.2.5 NMR-Spektroskopie

Eindimensionale ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden an einem Bruker AC 250 MHz Spektrometer aufgenommen. Die NOE-Differenzspektren und die dazugehörigen ¹H-Spektren

wurden an einem Bruker AMX2-600 Spektrometer gemessen. Als Lösungsmittel wurde DMSO-d₆ verwendet.

4.2.6 Kaiser Test - Qualitativer Nachweis primärer Aminogruppen mit Ninhydrin

Die Überprüfung der Vollständigkeit der Kupplung von Carbonsäuren an harzgebundene Amine wurde mittels Kaiser-Test durchgeführt. Es wurden folgende Reagenzlösungen verwendet:

Kaiser I: Mischung von 0,01 M KCN/Wasser (50 µl) und Pyridin (25 ml)

Kaiser II: Lösung von Ninhydrin (5 g) in n-Butylalkohol (100 ml)

Kaiser III: Lösung von Phenol (80 g) in n-Butylalkohol (20 ml)

Zur Durchführung werden wenige Harzkugeln in einem Eppendorf-Cup nacheinander mit je einem Tropfen der drei Reagenzlösungen versetzt und die Suspension 5 min bei 110 °C erhitzt. Tritt dabei keine intensive Blaufärbung der Lösung auf, so liegen keine freien Aminogruppen vor.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Synthese von immobilisierten β -Ketoestern

4.3.1 Acetoacetylierung mit 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (Diketen-Aceton-Addukt)

Wang-PS-Harz (500 mg; Beladung 1,17 mmol/g) wird in NMP (4 ml) suspendiert und mit Diketen-Aceton-Addukt (1160 µl; 15 eq.; 8,78 mmol) versetzt. Anschließend wird die Suspension 3 h bei 105 °C gerührt (offenes Reaktionsgefäß; Überdruck durch Freisetzung von Aceton!). Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

4.3.2 Acetoacetylierung mit Diketen

Wang-PS-Harz (500 mg; Beladung 1,17 mmol/g) und DMAP (28,5 mg; 0,4 eq.; 0,234 mmol) werden in DCM (4,5 ml) suspendiert und bei -15 °C portionsweise mit einer Lösung von Diketen (313,9 µl; 7 eq.; 4,10 mmol) in DCM (1 ml) versetzt. Nach 0,5 h bei -15 °C wird die

Suspension noch 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird mehrmals mit DCM, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

4.3.3 Umesterung mit β -Ketoestern

Wang-PS-Harz (500 mg; Beladung 1,17 mmol/g) und DMAP (28,5 mg; 0,4 eq.; 0,234 mmol) werden in NMP (4 ml) suspendiert und mit β -Ketoester (10 eq.; 5,85 mmol) versetzt. Anschließend wird die Suspension 20 h bei 105 °C gerührt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

4.3.4 Umsetzung mit 5-Acyl-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan

Wang-PS-Harz (500 mg; Beladung 1,17 mmol/g) wird mit 5-Acyl-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan (3 eq.; 1,76 mmol) und DMF (4,5 ml) versetzt. Anschließend wird die Suspension 15 h bei 70 °C gerührt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

IR-Daten polymergebundener β -Ketoester

CO-Valenzschwingung [cm^{-1}]	Ester	Ketons
Benzoylessigsäureester	1742	1687
Butyrylessigsäureester	1743	1716
Isobutyrylessigsäureester	1744	1713
Propionylelessigsäureester	1743	1716
Acetessigsäureester	1742	1718
4-Methoxyacetessigester	1747	1725
N-Boc-5-Aminopropionylelessigsäureester	1743	1713*

*überlagert mit der CO-Valenzschwingung des Urethans

4.4 Synthese von Pyrazolcarbonsäuren

4.4.1 Synthese von 2-Aryliden- β -ketoestern

Der polymergebundene β -Ketoester (0,0234 mmol) wird mit EDDA (0,8 mg; 0,2 eq.; 0,0047 mmol), DMF/Pyridin (4:1) (400 μ l) und mit einem Benzaldehyd (2 eq.; 0,0468 mmol) versetzt und 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. (Glyoxylsäureethylester wurde nach dieser Vorschrift umgesetzt.)

4.4.2 Synthese von 2-Alkyliden- β -ketoester

Der polymergebundene β -Ketoester (0,0234 mmol) wird mit EDDA (8 mg; 2 eq.; 0,0468 mmol), DCM (4:1) (400 μ l) und mit einem Aldehyd (5 eq.; 0,117 mmol) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

4.4.3 Festphasensynthese von Pyrazolcarbonsäuren (Regioisomer A)

Der polymergebundene 2-Aryliden- bzw. 2-Alkyliden- β -ketoester (0,0234 mmol) wird mit einer Lösung von einem Phenylhydrazin (3 eq.; 0,0702 mmol) in DMF/Eisessig (1:1) (400 μ l) versetzt und 4 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird mit DMF, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wird das Harz in DBU/DMF (1:20) (400 μ l) suspendiert und 4 h bei 70 °C gerührt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM/Eisessig (3:1), DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

NMR-Daten für 3-Methyl-1-phenyl-5-(4-trifluorphenyl)-pyrazol-4-carbonsäure:

¹H-NMR (600.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.48 (s, 3H, Me-3), 7.20 (d, 2H, J_{ab} = 6.5 Hz, H-2'), 7.33 (m, 3H, H-3' und H-4'), 7.51 (d, 2H, J_{ab} = 8.3 Hz, H-2''), 7.70 (d, 2H, J_{ab} = 8.3 Hz, H-3''), 12.30 (breit, COOH).

NMR-Daten für 3-Methyl-5-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure:

¹H-NMR (600.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.48 (s, 3H, Me-3), 7.21 (d, 2H, J_{ab} = 6.5 Hz, H-2'), 7.34 (m, 3H, H-3' und H-4'), 7.59 (d, 2H, J_{ab} = 8.8 Hz, H-2''), 8.17 (d, 2H, J_{ab} = 8.8 Hz, H-3''), 12.39 (breit, COOH).

4.4.4 Festphasensynthese von Pyrazolcarbonsäuren (Regioisomer B)

Der polymergebundene 2-Aryliden- bzw. 2-Alkyliden-β-Ketoester (0,0234 mmol) wird mit einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (2 eq.; 0,0468 mmol) und DIEA (7,6 µl; 1,9 eq.; 0,0445 mmol) in NMP (400 µl) suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Bei Verwendung von freien Phenylhydrazinen wird auf die Zugabe von DIEA verzichtet. Nachdem mehrmaligem Waschen mit DMF, MeOH und DCM wird das Harz in DCM/Eisessig (1:1) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird mit DCM und Diethylether gewaschen.

Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 µl) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 µl) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltenen Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

NMR-Daten für 5-Methyl-1-phenyl-3-(4-trifluorphenyl)-pyrazol-4-carbonsäure:

¹H-NMR (600.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.54 (s, 3H, Me-5), 7.53 (t, 1H, J_{bc} = 7.2 Hz, H-4'), 7.59 (dd, 2H, J_{bc} = 7.2 Hz, J_{ab} = 8.3 Hz, H-3'), 7.62 (d, 2H, J_{ab} = 8.3 Hz, H-2'), 7.77 (d, 2H, J_{ab} = 8.3 Hz, H-2''), 7.87 (d, 2H, J_{ab} = 8.3 Hz, H-3''), 12.60 (breit, COOH).

NMR-Daten für 5-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure:

^1H NMR (600.13 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.54 (s, 3H, Me-5), 7.54 (t, 1H, J_{bc} = 7.2 Hz, H-4'), 7.59 (dd, 2H, J_{bc} = 7.2 Hz, J_{ab} = 8.3 Hz, H-3'), 7.62 (d, 2H, J_{ab} = 8.3 Hz, H-2'), 7.94 (d, 2H, J_{ab} = 8.8 Hz, H-2''), 8.27 (d, 2H, J_{ab} = 8.8 Hz, H-3''), 12.68 (breit, COOH).

4.4.5 Synthese eine Pyrazolbibliothek nach der „Split-Mix“-Methode

Wang-PS-Harz (300 mg; Beladung: 1,17 mmol/g; 0,351 mmol) wird in 4 Aliquote aufgeteilt. Ein Aliquot und DMAP (4,3 mg; 0,4 eq.; 0,0351 mmol) werden in DCM (800 μl) suspendiert und bei -15 °C portionsweise mit einer Lösung von Diketen (40,2 μl ; 7 eq.; 0,6143 mmol) in DCM (200 μl) versetzt. Nach 0,5 h bei -15 °C wird die Suspension noch 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die restlichen drei Aliquote werden in NMP suspendiert, mit DMAP (4,3 mg; 0,4 eq.; 0,0351 mmol) und einer der folgenden β -Ketoester-Komponenten versetzt: Propionyllessigsäuremethylester (109,4 μl ; 10 eq.; 0,8775 mmol), Butyrylessigsäureethylester (141,2 μl ; 10 eq.; 0,8775 mmol), Benzoylessigsäureethylester (151,8 μl ; 10 eq.; 0,8775 mmol). Nach 20 h Rühren bei 105 °C wird das Harz mehrfach mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Anschließend werden alle Aliquote vereinigt, in DCM suspendiert, 0,5 h bei Raumtemperatur geschüttelt und dann mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in 6 Aliquote aufgeteilt. Jedes der Aliquote wird mit EDDA (2,1 mg; 0,2 eq.; 0,0117 mmol) versetzt und in DMF/Pyridin (4:1) (600 μl) suspendiert. Anschließend wird zu jeder Suspension einer der folgenden Aldehyde gegeben: 4-Brombenzaldehyd (21,7 mg; 2 eq.; 0,117 mmol), 4-Cyanobenzaldehyd (15,4 mg; 2 eq.; 0,117 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (12,9 μl ; 2 eq.; 0,117 mmol), 3-Methoxybenzaldehyd (15,9 μl ; 2 eq.; 0,117 mmol), 4-Nitrobenzaldehyd (17,7 mg; 2 eq.; 0,117 mmol) und Pyridin-3-carbaldehyd (11 μl ; 2 eq.; 0,117 mmol). Die Suspensionen werden 16 h bei 70 °C gerührt und dann mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Aliquote werden wieder vereinigt, in DCM suspendiert, 0,5 h bei Raumtemperatur geschüttelt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in 6 Aliquote aufgeteilt. Jedes der Aliquote wird mit einer Lösung eines Phenylhydrazins (2 eq.; 0,117 mmol) und DIEA (19 μl ; 1,9 eq.; 0,1112) in NMP (1000 μl) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Folgende Phenylhydrazine werden eingesetzt: 3-Chlorphenylhydrazin·HCl (20,9 mg; 2 eq.; 0,117 mmol), 3,4-Dimethylphenylhydrazin·HCl (20,2 mg; 2 eq.; 0,117 mmol), 4-Fluorphenyl-

hydrazin·HCl (19 mg; 2 eq.; 0,117 mmol), 3-Nitrophenylhydrazin·HCl (22,2 mg; 2 eq.; 0,117 mmol), Phenylhydrazin·HCl (16,9 mg; 2 eq.; 0,117 mmol) und 4-Trifluorphenylhydrazin (20,6 mg; 2 eq.; 0,117 mmol). (Bei 4-Trifluormethylphenylhydrazin wird keine Base zugegeben.). Nach mehrmaligen Waschen mit DMF, MeOH und DCM wird das Harz in DCM/Eisessig (1:1) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird mit DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung der einzelnen Subbibliotheken vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (500 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (500 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Die so erhaltenen 6 Subbibliotheken werden aus *tert.*-Butylalkohol/ Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-FT-ICR-MS und HPLC-ES-FT-ICR-MS analysiert.

4.5 Festphasensynthese von N-Alkyl-pyrazol-3-yl-pyridiniumsalzen

Polymergebundener β -Ketoester (0,0234 mmol) wird mit EDDA (0,8 mg; 0,2 eq.; 0,0047 mmol), DMF/Pyridin (4:1) (400 μ l) und mit einem Pyridincarbaldehyd (2 eq.; 0,0468 mmol) versetzt und 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Das Harz wird dann in einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (2 eq.; 0,0468 mmol) und DIEA (7,6 μ l; 1,9 eq.; 0,0445 mmol) in NMP (400 μ l) suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach mehrmaligem Waschen mit DMF, MeOH und DCM wird das Harz in DCM/Eisessig (1:1) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird mit DCM und Diethylether gewaschen.

Das polymergebundene Pyrazol wird DMF (500 μ l) und DIEA (50 μ l) versetzt, 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt und mit DMF gewaschen. Dieser Schritt wird wiederholt. Das Harz wird nun erneut in DMF (400 μ l) suspendiert, mit Alkylierungsreagenz (0,0936 mmol) versetzt und 4 h bei 70 °C gerührt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt

wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

4.6 Festphasensynthese von Sulfonamidophenyl- und Carboxamidophenyl-pyrazolen

Polymergebundener β -Ketoester (0,0234 mmol) wird mit EDDA (0,8 mg; 0,2 eq.; 0,0047 mmol), DMF/Pyridin (4:1) (400 μ l) und mit einem Nitrobenzaldehyd (2 eq.; 0,0468 mmol) versetzt und 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird dann in einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (2 eq.; 0,0468 mmol) und DIEA (7,6 μ l; 1,9 eq.; 0,0445 mmol) in NMP (400 μ l) suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach mehrmaligem Waschen mit DMF, MeOH und DCM wird das Harz in DCM/Eisessig (1:1) suspendiert, 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt und danach mit DCM und Diethylether gewaschen. Das polymergebundene Pyrazol wird mit einer $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (2 m in DMF^{78}) (500 μ l) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Zur Acylierung wird das Harz in DCM (400 μ l) suspendiert, mit Pyridin (18,8 μ l; 10 eq.; 0,234 mmol) und Carbonsäurechlorid, Carbonsäureanhydrid oder Sulfonsäurechlorid (7 eq.; 0,1638 mmol) versetzt und 6 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit DCM und DMF gewaschen, in Piperidin/DMF (1:1) suspendiert und 0,5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

Kupplung von Fmoc-Phe-OH:

Polymergebundenes Anilin wird mit einer Lösung von Fmoc-Phe-OH (27,2 mg; 3 eq.; 0,0702 mmol), HATU (26,7 mmg; 3 eq.; 0,0702 mmol) und DIEA (24 μ l; 6 eq.;

0,1404 mmol), in DMF (400 μ l) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung erfolgt wie oben beschrieben.

4.7 Synthese von Pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-onen

Polymergebundener β -Ketoester (0,0234 mmol) wird mit EDDA (0,8 mg; 0,2 eq.; 0,0047 mmol), DMF/Pyridin (4:1) (400 μ l) und einem 2-Nitrobenzaldehyd (2 eq.; 0,0468 mmol) versetzt und 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird dann in einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (2 eq.; 0,0468 mmol) und DIEA (7,6 μ l; 1,9 eq.; 0,0445 mmol) in NMP (400 μ l) suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Bei Verwendung von freien Phenylhydrazinen wird auf die Zugabe von DIEA verzichtet. Nach mehrmaligem Waschen mit DMF, MeOH und DCM wird das Harz in DCM/Eisessig (1:1) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird mit DCM und Diethylether gewaschen und das Harz getrocknet. Das polymergebundene Pyrazol wird mit SnCl₂·2 H₂O (6 m in DMF) (300 μ l) versetzt und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird abfiltriert, das Harz mit DMF (500 μ l) versetzt, kurz geschüttelt und abfiltriert. Dieser Schritt wird mit MeOH und DCM wiederholt. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 3 M NaOH (2 ml) versetzt und dreimal mit Ethylacetat (2 ml) extrahiert. Hierbei wird die Mischung jeweils kurz mit Ultraschall behandelt und anschließend zur besseren Phasentrennung zentrifugiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit Wasser (1 ml) extrahiert und anschließend am Vakuum zur Trocken eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

NMR-Daten von 3-Methyl-2-phenyl-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-onen:

¹H-NMR (250.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.1 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 7.8), 7.55-7.73 (m, 5H), 7.44 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.09), 7.19 (m, 1H), 2.71 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.52, 110.38, 113.99, 116.09, 121.98, 122.08, 125.50, 128.87, 129.35, 138.09, 138.57, 141.36, 147.93, 159.96.

4.8 Synthese von 5-Hydroxy-pyrazolo[4,3-c]chinolin-4-on

Polymergebundenes 3-(2-Nitrophenyl)pyrazol (Abschnitt 4.7) wird mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (0,8 m in DMF) (1250 μl) versetzt und 16 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird abfiltriert, das Harz mit DMF (500 μl) versetzt, kurz geschüttelt und abfiltriert. Dieser Schritt wird mit MeOH und DCM wiederholt. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 1 M NaOH (2 ml) versetzt und dreimal mit Ethylacetat (je 2 ml) extrahiert. Hierbei wird die Mischung jeweils kurz mit Ultraschall behandelt und anschließend zentrifugiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit Wasser (1 ml) extrahiert und anschließend am Vakuum zur Trocken eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

4.9 Synthese von Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-onen

Wang-PS-Harz (20 mg; Beladung: 1,17 mmol/g; 0,0234 mmol) wird mit 5-(N-Boc-3-Aminopropionyl)-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan (18,4 mg; 2,5 eq.; 0,0585 mmol) und DMF (400 μl) versetzt und 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Der polymergebundene β -Ketoester wird mit EDDA (0,8 mg; 0,2 eq.; 0,0047 mmol), DMF/Pyridin (4:1) (400 μl) und mit einem Benzaldehyd (2 eq.; 0,0468 mmol) versetzt und 16 h bei 70 °C gerührt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Der so erhaltene 2-Aryliden- β -ketoester wird in einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (2 eq.; 0,0468 mmol) und DIEA (7,6 μl ; 1,9 eq.; 0,0445 mmol) in NMP (400 μl) suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Bei Verwendung von freien Phenylhydrazinen wird auf die Zugabe von DIEA verzichtet. Nachdem mehrmaligen Waschen mit DMF, MeOH und DCM wird das Harz in DCM/Eisessig (1:1) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird mit DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt mit HCl (4 M in Dioxan) (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit Methanol, DCM und Diethylether nachgewaschen und die vereinigten organischen Filtrate im Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet. Anschließend wird es in DCM (2 ml) unter Zugabe von DIEA (16 μl ; 4 eq.; 0,0936 mmol) gelöst und mit einer Lösung von

EDC (13,5 mg; 3 eq.; 0,0702 mmol), DIEA (16 μ l; 4 eq.; 0,0936 mmol) in DCM (1 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wird 7 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend die organische Phase je dreimal mit 5 %igen wäßrigen KHSO_4 und Wasser (je 1ml) extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und das Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

NMR-Daten von 1-Phenyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5H-pyridin-4-on:

$^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz): δ = 8.45 (d, 2 H, J = 8.1), 7.80 (d, 2H, J = 8.1), 7.45-7.75 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.09 (m, 2H).

4.10 Festphasensynthese von Pyrazolybenzoxazinonen

Pyrazolsynthese

Polymergebundener 2-(3-Hydroxy-4-nitrobenzyliden)- β -ketoester (0,0234 mmol) wird mit einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (2 eq.; 0,0468 mmol) und DIEA (7,6 μ l; 1,9 eq.; 0,0445 mmol) in NMP (400 μ l) versetzt und unter Luftausschluß 4 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit DMF, MeOH und DCM gewaschen, 30 min mit AcOH/DCM (1:1) geschüttelt, erneut mit DCM und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Bei Verwendung von freien Phenylhydrazinen wird auf die Zugabe von DIEA verzichtet.

(Die Produkte der Pyrazolsynthese sind nach der unter *Cyclisierung/Methode A* beschriebenen Vorschrift abzuspalten.)

Alkylierung

Methode A: Das polymergebundene Pyrazol wird mit einer Lösung von BTPP (14,3 μ l; 2 eq.; 0,0468 mmol) in DMF (300 μ l) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend erfolgt die Zugabe des 2-Bromcarbonsäureesters (4 eq.; 0,0936 mmol). Die Suspension wird für 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

(Die Produkte der Alkylierung sind nach der unter *Cyclisierung/Methode A* beschriebenen Vorschrift abzuspalten.)

Methode B: Das polymergebundene Pyrazol wird in DMF (300 μ l) suspendiert und mit DIEA (32 μ l; 8 eq.; 0,1872 mmol) und 2-Bromcarbonsäureester (4 eq.; 0,0936 mmol) versetzt. Die Suspension wird 24 h bei 70 °C gerührt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen.

(Die Produkte der Alkylierung sind nach der unter *Cyclisierung/Methode A* beschriebenen Vorschrift abzuspalten)

Cyclisierung

Methode A: Das polymergebundene O-Alkylnitrophenol wird mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (3 m in THF) (500 μ l) versetzt und 15 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird mehrmals mit THF, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

Methode B: Das polymergebundene O-Alkylnitrophenol wird mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (3 m in THF) (500 μ l) versetzt und 15 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die Lösung mit TiCl_4 (1 M in DCM) (50 μ l; 0,050 mmol) unterschichtet. Das Harz wird mehrmals mit THF, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung erfolgt wie unter Methode A beschrieben.

NMR-Daten von 7-(4-Carboxy-5-phenyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-3-yl)-2-ethyl-1,4-benzoxazin-3-on:

$^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.82 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, J = 8,7), 7.48 (d, 2H, J = 8.4), 7.32-7.44 (m, 7H), 6.9 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.01 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.90 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.12, 23.31, 77.19, 113.39, 115.05, 116.59, 121.60, 122.75, 125.88, 126.07, 126.11, 127.09, 127.64, 128.24, 128.87, 129.27, 130.23, 142.02, 145.59, 151.27, 164.52, 166.40.

4.11 Festphasensynthese von Pyrazolybenzoxazinthionen

Die Synthese der polymergebundenen Pyrazolybenzoxazinone erfolgt nach der in Abschnitt 4.10 beschriebenen Prozedur.

Polymergebundenes Pyrazolybenzoxazinon (0,0234 mmol) wird mit Lawesson-Reagenz (28,4 mg; 3 eq.; 0,0702 mmol) und Toluol (500 μ l) versetzt und 3 h bei 95 °C gerührt. Die Reaktion sollte in einem Glühröhrchen erfolgen, da PE-Spritzen unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil sind. Anschließend wird das Harz abfiltriert und ausgiebig mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

4.12 Festphasensynthese von Pyrazolybenzoxazolen

Pyrazolsynthese

Polymergebundener 2-(3-Hydroxy-4-nitrobenzyliden)- β -ketoester (0,0234 mmol) wird mit einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (2 eq.; 0,0468 mmol) und DIEA (7,6 μ l; 1,9 eq.; 0,0445 mmol) in NMP (400 μ l) versetzt und unter Luftausschluß 4 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit DMF, MeOH und DCM gewaschen, 30 min in AcOH/DCM (1:1) geschüttelt, erneut mit DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Bei Verwendung von freien Phenylhydrazinen wird auf die Zugabe von DIEA verzichtet.

(Die Produkte der Pyrazolsynthese sind nach der unter *Cyclisierung* beschriebenen Vorschrift abzuspalten.)

Reduktion

Polymergebundenes 3-Hydroxy-4-nitrophenylpyrazol wird mit einer SnCl₂·2 H₂O (2 m in DMF) (500 μ l) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Acylierung

Das polymergebundene Aminophenol (0,0234 mmol) wird in DCM (400 µl) suspendiert und mit Pyridin (18,8 µl; 10 eq.; 0,234 mmol) und Acylierungskomponente (6 eq.; 0,1404 mmol) versetzt. Die Suspension wird 6 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

(Die Produkte der Acylierung sind nach der unter *Cyclisierung* beschriebenen Vorschrift abzuspalten.)

Aminolyse

Immobilisiertes N,O-diacyliertes Aminophenol (0,0234 mmol) wird mit Piperidin/DMF (1:1) (1 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Bei Verwendung sterisch gehinderter Säurechloride wird die Suspension in Piperidin/DMF 3 h bei 50 °C gerührt.

(Die monoacylierten Produkte sind nach der unter *Cyclisierung* beschriebenen Vorschrift abzuspalten.)

Cyclisierung

Das polymergebundene Carboxamidophenol (0,0234 mmol) wird mit einer Lösung von PPh₃ (30,7 mg; 5 eq.; 0,117 mmol) in THF (500 µl) und mit DIAD (22,7 µl; 5 eq.; 0,117 mmol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. (Bei aromatischen Säureresten am Aminophenol wird die Reaktion bei 50 °C durchgeführt.) Das Harz wird mehrmals mit THF, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 µl) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 µl) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit DIEA (20 µl) und *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) versetzt und gefriergetrocknet. Anschließend werden die Produkte mit ES-MS und HPLC analysiert.

Alternativ hierzu kann zur Entfernung von TFA-Resten das Rohprodukt in DCM (1 ml) aufgenommen und erneut am Vakuum zur Trockne eingengt werden. Auf die Gefrier Trocknung wird dann verzichtet.

Anmerkung: Generell muß darauf geachtet werden, daß das Produkt in sauren wäßrigen Lösungen nicht stabil ist.

4.13 Festphasensynthese von Pyridinen

4.13.1 Immobilisierung von Hydroxybenzaldehyden und Hydroxyacetophenonen

Wang-Bromo-PS-Harz (20 mg; Beladung: 1,1 mmol/g) wird in DMF (400 μ l) suspendiert und mit Hydroxybenzaldehyd bzw. Hydroxyacetophenon (5 eq.; 0,11 mmol) und Cs_2CO_3 (14,3 mg; 2 eq.; 0,044 mmol) versetzt. Die Suspension wird 3 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mit AcOH, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Der Eisessig erleichtert das Auswaschen von überschüssigem Cs_2CO_3 .

4.13.2 Kondensation polymergebundener Acetophenone mit Aldehyden

Polymergebundenes Acetophenon (0,022 mmol) wird mit THF (250 μ l), NaOMe (220 μ l; 5 eq.; 0,11 mmol) und Aldehyd (10 eq.; 0,22 mmol) versetzt und 72 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser(4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

Vorschrift für Aldehyde mit stark elektronenziehenden Substituenten:

Polymergebundenes Acetophenon (0,022 mmol) wird mit THF (250 μ l), NaOMe (44 μ l; 1 eq.; 0,022 mmol) und Aldehyd (10 eq.; 0,22 mmol) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben angegeben.

4.13.3 Immobilisierung von Carboxybenzaldehyden und Fmoc-Aminosäuren

Fmoc-Rink-Amid-PS-Harz (20 mg; Beladung: 0,78 mmol/g) wird zum Entschützen mit Piperidin/DMF (1:1) bei Raumtemperatur zweimal für 30 min geschüttelt. Das Harz wird mehrmals mit DMF gewaschen. Anschließend wird eine Lösung von Fmoc-Aminosäure bzw. Carboxybenzaldehyd (3 eq.; 0,0468 mmol), HOBt (7,2 mg; 3 eq.; 0,0468 mmol) und DIC (11,7 μ l; 3 eq.; 0,0468 mmol) in DMF (400 μ l) zum Harz gegeben. Im Falle der Carboxy-

benzaldehyde wird die Reaktionslösung vor der Zugabe zum Harz zur Voraktivierung 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Umsetzung erfolgt bei Raumtemperatur für 16 h und ihre Vollständigkeit wird mittels Kaiser-Test überprüft. Das Harz wird mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

4.13.4 Wittig-Reaktion an fester Phase

Polymergebundener Aldehyd (0,022 mmol) wird mit 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)-triphenylphosphoniumbromid (7 eq.; 0,154 mmol), THF (260 μ l) und NaOMe (0,5 M in MeOH) (264 μ l; 6 eq.; 0,132 mmol) versetzt. Nachdem die Suspension 48 h bei 60 °C gerührt wurde, wird das Harz mehrmals mit THF, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser(4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

4.13.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Festphasensynthese von 2,4,6-trisubstituierten Pyridinen

Polymergebundenes Enon (0,022 mmol) wird mit 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)-pyridiniumbromid bzw. -iodid (4 eq.; 0,088 mmol) und einer Lösung von NH₄OAc (33,9 mg, 20 eq.; 0,44 mmol) in DMF/AcOH (5:3) (400 μ l) versetzt. Die Suspension wird 24 h bei 90 °C gerührt. Danach wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser(4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

NMR-Daten für 2-(3,4-Dichlorphenyl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-(thien-2-yl)-pyridin:

¹H-NMR (250.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.92 (s, 3H), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.28 (dd, 1H, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.7 Hz), 7.74 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.1 Hz), 7.77 - 7.84 (m, 3H), 8.04 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.11 (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.1 Hz), 8.14 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.31 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.1 Hz), 8.54 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 9.44 (breit).

¹³C-NMR (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.84, 110.95, 114.09, 114.56, 115.68, 120.15, 126.93, 127.29, 128.38, 128.47, 128.69, 129.52, 130.87, 131.66, 131.86, 139.16, 140.59, 143.07, 147.83, 148.38, 153.65, 156.91.

NMR-Daten für 2-(4-Fluorphenyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-pyridin:

¹H-NMR (250.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.37 (t, 2H, *J* = 8.9 Hz), 8.12 to 8.24 (m, 4H), 8.28 to 8.44 (m, 6H), 9.84 (breit).

¹³C-NMR (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ = 115.34, 115.50, 115.67, 123.93, 128.44, 128.73, 129.07, 129.19, 129.28, 135.10, 144.23, 147.12, 147.78, 155.40, 156.82, 158.91, 163.03.

NMR-Daten für 4-(3-Carboxamidophenyl)-2-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-pyridin:

¹H-NMR (250.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.45 to 7.72 (m, 7H), 8.02 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.23 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 8.30 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 8.34 (dd, 2H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz), 8.40 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.46 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz).

¹³C-NMR (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ = 116.62, 116.91, 125.93, 126.94, 128.59, 128.72, 129.14, 129.32, 130.11, 134.11, 135.07, 137.48, 138.56, 149.11, 155.27, 156.67, 167.47.

4.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Festphasensynthese von 4,6-disubstituierten Pyrid-2-onen

Polymergebundenes Enon (0,022 mmol) wird mit einer Lösung von 1-(Methoxycarbonylmethyl)-pyridiniumbromid (21,8 mg; 4 eq.; 0,088 mmol) und NH₄OAc (33,8 mg; 20 eq.; 0,44 mmol) in DMF/AcOH (5:3) (400 µl) versetzt und 24 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mit DMF gewaschen und die Kupplung wiederholt. Danach wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 µl) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 µl) versetzt und erneut

abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

NMR-Daten für 4-(3-Hydroxyphenyl)-6-(3-methoxyphenyl)-pyrid-2-on:

¹H-NMR (250.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.85 (s, 3H), 6.55 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 6.87 (ddd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, *J* = 1.1 Hz), 6.91 (s, breit, 1H), 7.03 (ddd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, *J* = 1.4 Hz), 7.12 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.20 (dt, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.4 Hz), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.35 - 7.49 (m, 3H), 9.66 (breit).

¹³C-NMR (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ = 56.22, 104.66, 105.38, 111.16, 127.29, 128.59, 128.86, 133.93, 134.17, 137.22, 147.43, 148.22, 152.05, 163.70.

NMR-Daten für 6-(4-Chlorphenyl)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-pyrid-2-on:

¹H-NMR (250.13 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.86 (s, 6H), 6.72 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.05 (s, 2H), 7.09 (s, breit, 1H), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.75 (breit).

¹³C-NMR (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.25, 104.59, 111.95, 112.61, 113.51, 115.72, 116.31, 117.58, 119.23, 129.79, 129.99, 135.82, 138.84, 148.03, 151.96, 157.78, 159.44, 163.55.

4.15 Synthese von 1-(4-Aryl-2-arylmethyl-4-oxo-butyl)-pyridiniumsalzen

Polymergebundenes Enon (0.022 mmol) wird mit Phenacylpyridiniumbromid (24,5 mg; 4 eq.; 0,088 mmol), DMF (300 µl) und NH₃ (2 M in EtOH) (240 µl) versetzt und 16 h bei 70 °C gerührt. Danach wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 µl) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 µl) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

4.16 Festphasensynthese von Pyrazoldicarbonsäureestern

Immobilisierung des Aldehyds

Hydroxybenzaldehyde: Wang-PS-Harz (20 mg; Beladung 1,17 mmol/g) wird in einer Lösung von Hydroxybenzaldehyd (3 eq.; 0,0702 mmol) und Triphenylphosphin (9,2 mg; 1,5 eq.; 0,0351 mmol) in THF (500 μ l) suspendiert, mit DIAD (6,8 μ l; 1,5 eq.; 0,0351 mmol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird mehrmals mit THF, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Carboxybenzaldehyde: Wang-PS-Harz (20 mg; Beladung 1,17 mmol/g) und DMAP (1,1 mg; 0,4 eq.; 0,0094 mmol) werden in einer Lösung von Carboxybenzaldehyd (3 eq.; 0,0702 mmol) in DMF (400 μ l) suspendiert, mit DIC (10,9 μ l; 3 eq.; 0,0702 mmol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird mehrmals mit THF, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Hydrazonbildung

Polymergebundener Aldehyd (0,0234 mmol) wird mit einer Lösung eines Phenylhydrazin-HCl (5 eq.; 0,117 mmol) und DIEA (24 μ l; 6 eq.; 0,1404 mmol) in DMF (300 μ l) suspendiert, mit TMOF (300 μ l) versetzt und 6 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird mehrmals mit DMF, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Cycloaddition

Polymergebundenes Hydrazon (0,0234 mmol) wird in NMP/AcOH (1:1) (300 μ l) suspendiert, mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (57,5 μ l; 20 eq.; 0,468 mmol) versetzt und 18 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (1 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt, und das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet.

Alternative Cyclisierungsvorschrift

Polymergebundenes Hydrazon (0,0234 mmol) wird in NMP/AcOH (5:1) (300 μ l) suspendiert, mit Acetylendicarbonsäuredimethylester versetzt und 16 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Abspaltung erfolgt wie unter *Cyclisierung* beschrieben.

Aufreinigung

Das Rohprodukt wird in DCM/TMOF (1:1) (600 μ l) aufgenommen, mit Aminomethyl-PS-Harz (20 mg; 0,026 mmol) versetzt und 15 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 μ l) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 μ l) versetzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

NMR-Daten für 3-(4-Carboxyphenyl)-1-phenylpyrazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester:

$^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.53-7.60 (m, 5H), 7.84 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 13.12 (breit).

Umsetzung von polymergebundenem Phenylalanin mit 6,7-Dichlor-4-oxo-2-phenylbenzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-carbonsäuremethylester

Polymergebundenes Phenylalanin (0,00584 mmol) wird mit 6,7-Dichlor-4-oxo-2-phenylbenzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-carbonsäuremethylester (Rohprodukt) (4,5 mg; 2 eq.; 0,017 mmol) und DMF (300 μ l) versetzt und 3 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Harz mehrmals mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Abspaltung erfolgt wie unter *Cyclisierung* beschrieben.

MS (EI): 397 $[\text{M}]^+$; 366 $[\text{M} - \text{OMe}]^+$

4.17 Synthese von Edukten in Lösung

4.17.1 Synthese von 5-(N-Boc-3-aminopropionyl)-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan

N-Boc- β -Alanin (3 g; 15,87 mmol), Meldrumsäure (2,29 g; 15,87 mmol) und DMAP (2,13 g; 17,46 mmol) werden in DCM (25 ml) gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe einer Lösung von DCC (3,6 g; 17,46 mmol) in DCM (10 ml). Die Lösung wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die organische Phase wird je dreimal mit 5 %iger wäßriger KHSO_4 -Lösung und Wasser und abschließend mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen. Die Lösung wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt und das Rohprodukt als schwach gelber Feststoff erhalten.

Die Synthese von 5-(2-Nitrobenzoyl)-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan wurde analog durchgeführt.

4.17.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 1-(2-Aryl-2-oxo-ethyl)triphenylphosphoniumbromid

Zu einer Lösung eines α -Bromketons (5 mmol) in wenig Toluol wird eine Lösung von Triphenylphosphin (5 mmol) in wenig Toluol gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 80 °C und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Toluol und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

4.17.3 Synthese von 1-(2-Oxo-2-(pyrid-2-yl)ethyl)-triphenylphosphoniumbromid

Synthese von 2-(Bromacetyl)pyridin

Brom (4,35 g; 27,3 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung von 2-Acetylpyridin (2,77 ml; 24,8 mmol) in 33% HBr in Eisessig (28 ml) bei 0 °C gegeben und die Reaktionslösung 1 h bei 40 °C und 1,5 h bei 75 °C gerührt. Nach Erkalten wird die Lösung mit Diethylether (100 ml) versetzt und das ausgefallene 2-Bromacetylpyridin·Hydrobromid abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung für die weitere Synthese eingesetzt.

Synthese von 1-(2-Oxo-2-(pyrid-2-yl)ethyl)-triphenylphosphoniumbromid

2-Bromacetylpyridin·Hydrobromid wird in wenig Toluol/DCM (1:3) gelöst und mit einer Lösung von Triphenylphosphin (6 g; 23 mmol) in DCM versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

4.17.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)-pyridiniumbromid

Eine Lösung eines α -Bromketons (5 mmol) in wenig Diethylether wird mit Pyridin (5,5 mmol) versetzt und 48 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Diethylether gewaschen und getrocknet.

4.17.5 Synthese von 1-(2-Oxo-2-(pyrid-2-yl)ethyl)-pyridiniumiodid

Zu einer Lösung von 2-Acetylpyridin (2,1 g; 17,4 mmol) in Pyridin (25 ml) wird eine Lösung von Iod (4,42 g; 17,4 mmol) in Pyridin (75 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei 90 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Pyridin und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Die Umsetzung des 2,6-Diacetylpyridins erfolgt analog mit 2 Äquivalenten Iod.

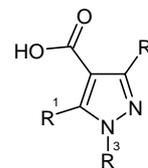
4.18 Synthese einer Pyrazolbibliothek aus 110 Einzelverbindungen (Regioisomer B)*Methode A*

Polymergebundener 2-Aryliden- bzw. 2-Alkyliden- β -ketoester (0,117 mmol) wird mit einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (2 eq.; 0,234 mmol) und DIEA (36 μ l; 1,8 eq.; 0,2106 mmol) in NMP (2 ml) suspendiert und 7 h bei 70 °C gerührt. Nach mehrmaligem Waschen mit DMF, MeOH und DCM wird das Harz in DCM/Eisessig (1:1) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird mit DCM und Diethylether gewaschen.

Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt bei Raumtemperatur mit 25 % TFA/DCM (2 ml). Nach 1 h wird die Lösung abfiltriert, das Harz mit DCM (400 µl) versetzt, abfiltriert, mit Diethylether (400 µl) versetzt und erneut abfiltriert. Der Abspaltungsschritt wird wiederholt. Die vereinigten organischen Filtrate werden am Vakuum zur Trockne eingengt. Das so erhaltenen Rohprodukt wird aus *tert.*-Butylalkohol/Wasser (4:1) (2 ml) gefriergetrocknet und anschließend mit ES-MS und HPLC analysiert.

Methode B

Polymergebundener 2-Aryliden- bzw. 2-Alkyliden-β-ketoester (0,117 mmol) wird mit einer Lösung von einem Phenylhydrazin·HCl (1,2 eq.; 0,1404 mmol) und DIEA (24 µl; 1,1 eq.; 0,1287 mmol) in NMP (2 ml) suspendiert und 7 h bei 70 °C gerührt. Die weiteren Schritte erfolgen wie unter Methode A angegeben.



Ergebnisse der Synthese einer Bibliothek aus 110 Einzelverbindungen

Pos.	R ¹	R ²	R ³	Methode	HPLC*
1	CH ₃ -	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	60
2	CH ₃ -	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	B	71
3	CH ₃ -	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	A	68
4	CH ₃ -	3-(4-MeO-C ₆ H ₄ -CONH)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	77
5	CH ₃ -	3-(C ₆ H ₅ -CH ₃ SO ₂ NH)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	69
6	CH ₃ -	3-(C ₆ H ₅ SO ₂ NH)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	83
7	CH ₃ -	3-(CH ₃ SO ₂ NH)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	86
8	CH ₃ -	3-(Me ₃ CCONH)-C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	A	82
9	CH ₃ -	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅ -	B	83
10	CH ₃ -	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	3-Cl-C ₆ H ₄ -	A	72
11	CH ₃ -	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	67
12	CH ₃ -	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	A	71
13	CH ₃ -	3-C ₅ H ₄ N-	C ₆ H ₅ -	A	90
14	CH ₃ -	3-C ₅ H ₄ N-	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	80
15	CH ₃ -	3-C ₅ H ₄ N-	3-Cl-C ₆ H ₄ -	A	85
16	CH ₃ -	3-C ₅ H ₄ N-	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	81
17	CH ₃ -	3-C ₅ H ₄ N-	4-F-C ₆ H ₄ -	A	78

Pos.	R ¹	R ²	R ³	Methode	HPLC*
18	CH ₃ -	3-C ₆ H ₅ CH ₂ SO ₂ NH-C ₆ H ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	A	60
19	CH ₃ -	3-CH ₃ CONH- C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	68
20	CH ₃ -	3-CH ₃ SO ₂ NH-C ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	66
21	CH ₃ -	3-MeO-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	B	77
22	CH ₃ -	3-MeO-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	B	67 (4)
23	CH ₃ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	77
24	CH ₃ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	A	86
25	CH ₃ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	80
26	CH ₃ -	3-OH-4-NO ₂ -C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅ -	A	89
27	CH ₃ -	4-(C ₆ H ₅ -CONH)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	81
28	CH ₃ -	4-(C ₆ H ₅ SO ₂ NH)- C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	63
29	CH ₃ -	4-(CH ₃ SO ₂ NH)- C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	82
30	CH ₃ -	4-(Me ₃ C CONH)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	80
31	CH ₃ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	80
32	CH ₃ -	4-C ₅ H ₄ N-	C ₆ H ₅ -	B	94
33	CH ₃ -	4-C ₅ H ₄ N-	2-Cl-C ₆ H ₄ -	B	92
34	CH ₃ -	4-C ₅ H ₄ N-	3-Cl-C ₆ H ₄ -	B	90
35	CH ₃ -	4-C ₅ H ₄ N-	4-Cl-C ₆ H ₄ -	B	92
36	CH ₃ -	4-C ₅ H ₄ N-	4-Br-C ₆ H ₄ -	B	90
37	CH ₃ -	4-C ₅ H ₄ N-	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	79
38	CH ₃ -	4-C ₅ H ₄ N-	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	90
39	CH ₃ -	4-C ₅ H ₄ N-	4-F-C ₆ H ₄ -	B	92
40	CH ₃ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	73
41	CH ₃ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	70
42	CH ₃ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	3-Cl-C ₆ H ₄ -	A	77
43	CH ₃ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	A	70
44	CH ₃ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	A	80
45	CH ₃ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	B	76
46	CH ₃ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	B	65 (11)
47	CH ₃ -	4-CH ₃ CONH- C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	66
48	CH ₃ -	4-CH ₃ SO ₂ NH-C ₆ H ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	A	68
49	CH ₃ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	3-Cl-C ₆ H ₄ -	A	63
50	CH ₃ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	49 (32)
51	CH ₃ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	A	60
52	CH ₃ -	4-CN -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	74

Pos.	R ¹	R ²	R ³	Methode	HPLC*
53	CH ₃ -	4-CN -C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	70
54	CH ₃ -	4-CN -C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	A	73
55	CH ₃ -	4-CN -C ₆ H ₄ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	A	68
56	CH ₃ -	4-CN -C ₆ H ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	A	70
57	CH ₃ -	4-F-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	B	85
58	CH ₃ -	4-F-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	B	71
59	CH ₃ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	65
60	CH ₃ -	4-MeOOC-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	70
61	CH ₃ -	4-MeOOC-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	58 (20)
62	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	72 (9)
63	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₄ -	A	76
64	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	2-Cl-C ₆ H ₄ -	A	72
65	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3-Cl-C ₆ H ₄ -	A	81
66	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	A	70
67	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	A	66
68	CH ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	85
69	CH ₃ -	EtOOC-	C ₆ H ₅ -	A	74
70	CH ₃ -	EtOOC-	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	51 (19)
71	CH ₃ -	EtOOC-	4-Cl-C ₆ H ₄ -	A	77
72	CH ₃ -	Phenylethyl-	C ₆ H ₅ -	2:1	70
73	C ₂ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	95
74	C ₂ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	A	94
75	C ₂ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	95
76	C ₂ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	3-Cl-C ₆ H ₄ -	A	97
77	C ₂ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	A	87
78	C ₃ H ₇ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	84
79	C ₃ H ₇ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	A	72
80	C ₃ H ₇ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	A	73
81	C ₃ H ₇ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	65 (12)
82	C ₃ H ₇ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	77
83	C ₃ H ₇ -	4-C ₅ H ₄ N-	C ₆ H ₅ -	A	98
84	C ₃ H ₇ -	4-C ₅ H ₄ N-	4-MeO-C ₆ H ₄ -	B	84
85	C ₃ H ₇ -	4-C ₅ H ₄ N-	4-Br-C ₆ H ₄ -	B	90
86	C ₃ H ₇ -	4-C ₅ H ₄ N-	4-Me-C ₆ H ₄ -	B	94
87	iso-C ₃ H ₇ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	93

Pos.	R ¹	R ²	R ³	Methode	HPLC*
88	iso-C ₃ H ₇ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₅ -	A	89
89	iso-C ₃ H ₇ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	95
90	iso-C ₃ H ₇ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	A	87
91	iso-C ₃ H ₇ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	87
92	iso-C ₃ H ₇ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	A	92
93	iso-C ₃ H ₇ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	A	95
94	iso-C ₃ H ₇ -	4-CN-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	92
95	iso-C ₃ H ₇ -	4-CN-C ₆ H ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	A	89
96	iso-C ₃ H ₇ -	4-CN-C ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	93
97	iso-C ₃ H ₇ -	4-CN-C ₆ H ₄ -	3-Cl-C ₆ H ₄ -	A	77
98	iso-C ₃ H ₇ -	4-CN-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	81
99	C ₆ H ₅ -	3-C ₅ H ₄ N-	C ₆ H ₅ -	A	82
100	C ₆ H ₅ -	3-C ₅ H ₄ N-	4-F-C ₆ H ₄ -	A	79
101	C ₆ H ₅ -	3-C ₅ H ₄ N-	4-MeO-C ₆ H ₄ -	A	79
102	C ₆ H ₅ -	3-C ₅ H ₄ N-	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	84
103	C ₆ H ₅ -	3-C ₅ H ₄ N-	4-Br-C ₆ H ₄ -	A	78
104	C ₆ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	95
105	C ₆ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄ -	A	88
106	C ₆ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	A	86
107	C ₆ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	3-Cl-C ₆ H ₄ -	A	88
108	C ₆ H ₅ -	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	A	89
109	C ₆ H ₅ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	94
110	C ₆ H ₅ -	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	A	84

* Wert in Klammern: Regioisomer A

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zahlreiche Festphasensynthesen entwickelt. Diesen Synthesen ist gemeinsam, daß sie von polymergebundenen Enone ausgehen.

Ausgehend von 2-Aryliden- β -ketoestern wurden durch Umsetzung mit Phenylhydrazinen Pyrazole hergestellt. Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen konnten die beiden möglichen Regioisomere selektiv synthetisiert werden. Bei der Synthese von Regioisomer B konnten vor allem durch die Einführung eines sauren Waschschriffs hohe Reinheiten erzielt werden.

Es wurde eine Pyrazolbibliothek mit 144 Verbindungen nach der Split-Mix-Methode synthetisiert. Die 6 Subbibliotheken zu je 24 Verbindungen wurden mit ES-FT-ICR-MS analysiert, und es konnten alle Syntheseprodukte nachgewiesen werden.

Die polymergebundenen Pyrazole (Regioisomer B) **1** ihrerseits waren Edukte für vielfältige Modifikationen (Abb. 4.18-1).

Pyrazolylpyridiniumsalze **2** wurden ausgehend von Pyridyl-substituierten Pyrazolen durch Alkylierung mit Alkylbromiden und -iodiden hergestellt.

Der Aufbau von Carboxamido- und Sulfonamidophenylpyrazolen **3** gelang durch eine zweistufige Postmodifikation. Nitrophenyl-substituierte Pyrazole wurden durch Reduktion zu den entsprechenden Anilinen umgesetzt. Diese ergaben durch anschließende Acylierung mit Sulfonsäurechloriden und Carbonsäurechloriden bzw. Carbonsäureanhydriden die gewünschten Anilide.

Durch intramolekulare Ringschlußreaktionen wurden kondensierte Pyrazolosysteme synthetisiert. Durch Verwendung von 2-Nitrobenzaldehyden in der Pyrazolsynthese wurden polymergebundene 2-Nitrophenylpyrazolcarbonsäureester aufgebaut. Diese cyclisierten bei der Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ zu den entsprechenden Pyrazolo[4,3-c]chinolinonen **4** und ihren 5-Hydroxyderivaten **5**. Durch Variation der Konzentration der Reduktionslösung konnten selektiv sowohl das Lactam als auch das N-Hydroxylactam synthetisiert werden.

Die Verwendung von 5-(N-Boc-3-aminopropionyl)-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan als β -Ketoester-Komponente führt in der Pyrazolsynthese zu 5-(N-Boc-2-aminoethyl)pyrazolcarbonsäureestern, die durch Abspaltung mit 4 M HCl/Dioxan 5-(2-Aminoethyl)pyrazol-4-carbonsäuren ergeben. Diese wurden mit EDC zu Pyrazolo[4,5-c]-6,7-dihydro-5*H*-pyridin-4-onen **6** umgesetzt. Bei der Synthese dieses Bicyclus wurde erstmals zuerst der Pyrazolring und dann der Pyridinring aufgebaut.

Desweiteren wurde in dieser Arbeit die Festphasensynthese dreier Biheteroarylverbindungen durchgeführt. Als Edukte für die Synthese von Pyrazolylbenzoxazinonen **7** wurden 3-Hydroxy-4-nitrophenylpyrazole verwendet. Diese wurden durch Einsatz von 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd in der Pyrazolsynthese hergestellt. Die Alkylierung des Phenols erfolgte mit 2-Bromcarbonsäureestern. Die Nitrogruppe wurde anschließend mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ reduziert. Unter den Bedingungen der Reduktion erfolgte die Cyclisierung zum Benzoxazinon. Das hierbei als Nebenprodukt auftretende N-Hydroxylactam konnte durch eine Deoxygenierung mit in situ erzeugtem TiCl_3 zum Produkt umgewandelt werden.

Die Benzoxazinone ihrerseits wurden durch Reaktion mit Lawesson Reagenz zu den Benzoxazinthionen **8** umgesetzt.

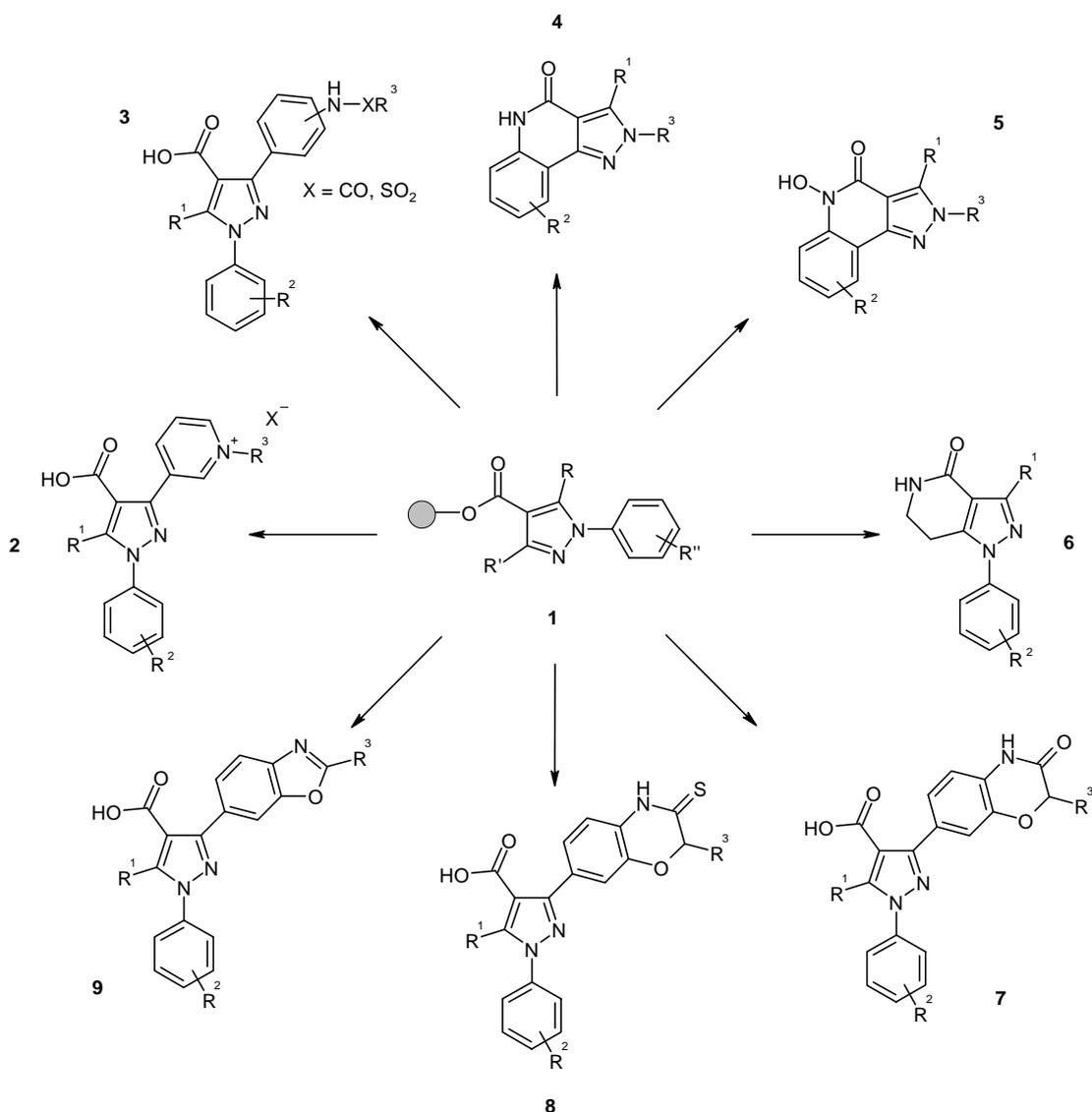


Abb. 4.18-1 Modifikation des polymergebundenen Pyrazols

Die polymergebundenen 3-Hydroxy-4-nitrophenylpyrazole wurden auch zum Aufbau von Pyrazolylbenzoxazolen **9** eingesetzt. Aus ihnen wurden durch Reduktion die entsprechenden Aniline gewonnen. Die folgende Acylierung führte zur Bildung von sowohl an der Amino- als auch an der Hydroxygruppe acylierten Verbindungen. Die selektive Spaltung des phenolischen Esters gelang durch Umsetzung mit Piperidin/DMF. Die so erhaltenen monoacylierten Verbindungen wurden unter Mitsunobu-Bedingungen zu den Benzoxazolen cyclisiert.

1,3-Disubstituierte polymergebundene Enone wurden zur Synthese von Pyridinen, Pyridonen und 1-(2-Aryl-4-aryl-4-oxobutyl)pyridiniumsalzen eingesetzt (Abb. 4.18-2). Ihr Aufbau erfolgte auf zwei Wegen. Zum einen durch Kondensation polymergebundener Acetophenone mit Aldehyden, zum anderen durch Wittig-Reaktion polymergebundener Aldehyde mit 1-(2-Aryl-2-oxo-ethyl)triphenylphosphoniumbromid.

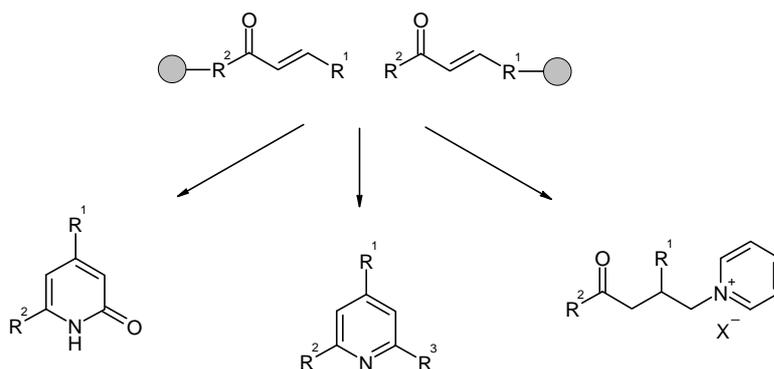


Abb. 4.18-2 Synthesen ausgehend von 1,3-disubstituierten Enonen

Durch Umsetzung der Enone mit 1-(2-Aryl-2-oxoethyl)pyridiniumbromiden wurden 2,4,6-trisubstituierte Pyridine erhalten. Durch Verwendung geeigneter Bausteine wurden darüberhinaus Bipyridine und Terpyridine dargestellt.

Die Reaktion der Enone mit 1-(Methoxycarbonylmethyl)pyridiniumbromid ergab Pyridone. Hier konnte durch Mehrfachkupplungen ein nahezu vollständiger Umsatz erreicht und zufriedenstellende Reinheiten erzielt werden.

Mit der Synthese von 1-(2-Aryl-4-aryl-4-oxobutyl)pyridiniumsalzen, bei der die Übertragung eines Methylpyridinium-Rests erfolgt, wurde eine bei der Pyridin- und Pyridon-Synthese auftretende Nebenreaktion zur Hauptreaktion gemacht.

Polymergebundene Hydrazone, die durch Umsetzung immobilisierter Aldehyde mit Phenylhydrazinen erhalten wurden, konnten erfolgreich in einer Cycloadditionsreaktion mit Acetylendicarbonsäuredimethylester zu Pyrazoldicarbonsäureestern umgesetzt werden.

Mit dieser Arbeit konnten neue Wege in der Festphasensynthese von Heterocyclen entwickelt und verfolgt werden. Die vorgestellten Methoden bieten einen Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Biheteroaryle und kondensierter Pyrazolo-Systeme.

6 Literaturverzeichnis

- [1] a) G. Jung (Ed.), „Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries”, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
b) G. Jung (Ed.), „Combinatorial Chemistry – Synthesis, Analysis, Screening”, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [2] G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375-391.
- [3] M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C. H.-Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1135-1138.
- [4] S. F. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2223-2311.
- [5] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [6] X.-D.Xiang, X. Sun, G. Briceno, Y. Lou, K.-A. Wang, H. Chang, W. G. Wallace-Freedman, S.-W. Chen, P. G. Schultz, *Science* **1995**, *268*, 1738-1742.
- [7] S. M. Senkan, S. Ozturk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 791-795.
- [8] K. Burgess, H.-J. Lim, A. M. Porte, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 192-194.
- [9] a) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527-4554.
a) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643-5678.
c) S. Booth, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385-15443.
- [10] J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19-46.
- [11] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600.
- [12] F. Balkenhohl, C. v. d. Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436-2488.
- [13] B. A. Bunin, „The Combinatorial Index”, Academic Press, San Diego, **1998**.
- [14] F. Z. Dörwald, „Organic Synthesis on Solid Phase“, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [15] B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997-10998.
- [16] V. Austel „Solution-Phase Combinatorial Chemistry“, in G. Jung (Ed.), „Combinatorial Chemistry – Synthesis, Analysis, Screening”, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 77-124.

- [17] J. M. Ostresh, J. H. Winkle, V. T. Hamashin, R. A. Houghten, *Biopolymers* **1994**, *34*, 1681-1689.
- [18] D. J. Ecker, T. A. Vickers, R. Hanecak, V. Driver, K. Anderson, *Nucleic Acids Rs.* **1993**, *37*, 1385-1401.
- [19] a) A: Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, Abstr. 14th Int. Congr. Biochem., Prague, Chechoslovakia **1988**, *5*, 47.
b) A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1991**, *37*, 487.
- [20] L. Weber, S. Wallbaum, C. Broger, K. Gubernator, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2280-2282.
- [21] E. Erb, K. D. Janda, S. Brenner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11422-11426.
- [22] R. A. Houghten, J. R. Appel, S. E. Blondelle, J. H. Cuervo, C. T. Dooley, C. Pinilla, *BioTechniques* **1992**, *13*, 412-421.
- [23] H. P. Nestler, P. A. Bartlett, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4723-4724.
- [24] J. M. Kerr, S.C. Banville, R. N. Zuckermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2529-2531.
- [25] J. Nielsen, S. Brenner, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9812-9813.
- [26] B. Gutte, R. B. Merrifield, *J. Biol. Chem.* **1971**, *246*, 1922-1941.
- [27] a) E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117-133.
b) E. Bayer, W. Rapp, *Chem. Pept. Prot.* **1986**, *3*, 3-8.
c) E. Bayer, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1985**, *25*, 178-186.
- [28] M. Renil, M. Meldal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6185-6188.
- [29] J. Rademann, M. Meldal, K. Bock, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1218-1225.
- [30] P. M. Reddy, M. A. Michael, F. Farooqui, S. Girgis, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5771-5774.
- [31] R. Epton, D. A. Wellings, A. Williams, *Reactive Polymers* **1987**, *6*, 143-157.
- [32] a) E. Atherton, R. C. Sheppard, A. J. Rosevar, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 1151-1152.
b) A. Dryland, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perk. Trans I* **1986**, 125-137.
- [33] P. W. Small, D. C. Sherrington, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, 1589-1591.
- [34] M. Meldal, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3077-3080.
- [35] M. Meldal, F. I. Auzanneau, O. Hindsgaul, M. M. Palcic, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 1849-1850.

- [36] P. M. S. Hilaire, T. L. Lowary, M. Meldal, K. J. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13312-13320.
- [37] H. Köster, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1527-1530.
- [38] J. Engels, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 716-734.
- [39] R. S. Feinberg, R. B. Merrifield, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3209-3212.
- [40] S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333
- [41] R. C. Sheppard, B. J. Williams, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1982**, *20*, 451-454.
- [42] a) K. Barlos, D. Gatos, J. Kallitsis, G. Papaphotiou, P. Sotiriou, Y. Wenqing, W. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3943-3946.
b) K. Barlos, D. Gatos, S. Kapolos, C. Poulos, G. Papaphothiou, W. Schäfer, Y. Wenqing, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3947-3950.
- [43] H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790.
- [44] H. Kunz, B. Dombo, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 711-713.
- [45] E. Atherton, C. J. Logan, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1981**, 538-546.
- [46] C. P. Holmes, D. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2318-2319.
- [47] F. X. Woolard, J. Paetsch, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6102-6103.
- [48] M. Patek, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3891-3894.
- [49] B. R. Stranix, J. P. Gao, R. Barghi, J. Salha, G. D. Darling, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8987-8993.
- [50] B. Yan, J. B. Fell, G. Kumaravel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7467-7472.
- [51] E. Bayer, K. Albert, H. Willisich, W. Rapp, B. Hemmasi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 1937-1940.
- [52] G. R. Matsueda, J. M. Stewart, *Peptides* **1981**, *2*, 45-50.
- [53] T. Ruhland, K. Anderson, H. Pederson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204-9211..
- [54] K. C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1998**, *63*, 1947-1948.
- [55] A. L. Marzinzik, E. R. Felder, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1003-1006.
- [56] M. F. Gordeev, D. V. Patel, J. Wu, E. M. Gordon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4643-4646.
- [57] T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W.

- E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365.
- [58] W. Murray, M. Wachter, D. Barton, Y. Forero-Kelly, *Synthesis* **1991**, 18-20.
- [59] B. F. Thomas, A. F. Gilliam, D. F. Burch, M. J. Roche, H. H. Seltzman, *J. Pharmacol. Expt. Ther.* **1998**, *285*, 285-292.
- [60] M. Rinaldi-Carmona, F. Barth, J. Millan, J.-M. Derocq, P. Casellas, C. Congy, D. Oustric, M. Sarran, M. Bouaboula, B. Calandra, M. Portier, D. Shire, J.-C. Brelière, G. le Fur, *J. Pharmacol. Expt. Ther.* **1998**, *284*, 644-650.
- [61] L. Cecchi; F. Melani, G. Palazzino, G. Filacchoni, *Il Farmaco, Ed. Sc.* **1984**, *39*, 953-962.
- [62] M. Sumida, S. Niwata, H. Fukami, T. Tanaka, K. Wakabayashi, P. Böger, *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 1929-1934.
- [63] M. Kajino, Y. Shibouta, K. Nishikawa, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2896-2905.
- [64] N. Yokoyama, B. Ritter, A. D. Neubert, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 337-339.
- [65] G. Palazzino, L. Cecchi, F. Melani, V. Colotta, G. Filacchioni, C. Martini, A. Lucacchini, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1737-1742.
- [66] K. Kirschke „1H-Pyrazole“, in E. Schaumann (Ed.), „Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl), Hetarene III“, Bd. E8b, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**, 399-763.
- [67] A. L. Marzinik, E. R. Felder, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 723-727.
- [68] L. Knorr, A. Blank, *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 931-935.
- [69] L. Knorr, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 1096-1106.
- [70] G. D. Rosengarten, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 239-245.
- [71] v. Auwers, Mauß, *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 611-624.
- [72] R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2431-2435.
- [73] S. R. Wilson, M. F. Price, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722-725.
- [74] D. F. Taber, J. C. Amedio, Y. K. Patel, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3618-3619.
- [75] B. Li, R. W. Franck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2629-2634.
- [76] Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087-2088.
- [77] L. F. Tietze, T. Hippe, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 1043-1044.
- [78] m steht für Molalität (Stoffmenge pro kg Lösungsmittel)
- [79] S. K. Phadtare, S. K. Kamat, G. T. Panse, *Indian J. Chem. Sect. B* **1983**, *22*, 496-498.

- [80] D. Sicker, D. Reifegerste, S. Hauptmann, H. Wilde, G. Mann, *Synthesis* **1985**, 3, 331-333.
- [81] L. Cecchi, F. Melani, G. Palazzino, G. Filacchioni, C. Martini, *Farmaco Ed. Sci.* **1985**, 40, 509-516.
- [82] Jap. Patent 57021388, **1982**; S. Shoichi (Nippon Nohyaku Co., Ltd.), *Chem. Abstr.* **1982**, 97, 55801.
- [83] J. Teller, „1,4-Benzoxazine“ in E. Schaumann (Ed.), „Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl), Heterene IV“, Bd. E9a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**, 134-177.
- [84] L. Duparc, *Chem. Ber.* **1887**, 20, 1942-1945.
- [85] I. Takemoto, K. Yamasaki, H. Kaminaka, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, 58, 788-789.
- [86] C. A. Escobar, M. Kluge, D. Sicker, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1407-1414.
- [87] R.T. Coutts, M. Wohllebe, *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 3432-3437.
- [88] T. Yamamoto, M. Hori, I. Watanabe, H. Tsutsui, K. Harada, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1716-1723.
- [89] D. R. Shridhar, M. Jogibhukta, V. S. H. Krishnan, P. P. Joshi, M. U. R. Naidu, *Indian J. Chem. Sect. B* **1984**, 23, 1279-1283.
- [90] S. R. Shridhar, B. Ram, K. S. Srinivasa, M. L. Jain, *Indian J. Chem. Sect. B* **1985**, 24, 992-994.
- [91] A. Barr, *Chem. Ber.* **1887**, 20, 1497-1500.
- [92] R. Walther, *J. Prakt. Chem.* **1896**, 53, 433-471.
- [93] R. F. Frechette, M. J. Beach, *Synthetic Communications* **1998**, 28, 3471-3478.
- [94] A. Rutar, D. Kikelj, *Synthetic Communications* **1998**, 28, 2737-2749.
- [95] T. Ruhland, H. Künzer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2757-2760.
- [96] R. Balicki, L. Kaczmarek, M. Malinowski, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 897-900.
- [97] H. Tawada, Y. Sugiyama, H. Ikeda, Y. Yamamoto, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1238-1245.
- [98] H. Döpp, D. Döpp, „1,3-Benzoxazole“ in E. Schaumann (Ed.), „Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl), Heterene III“, Bd. E8a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1993**, 1020-1194.
- [99] W. Gauß, H. Heitzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 733, 59-69.
- [100] N. Ishikawa, S. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2164-2167.

- [101] E. Ziegler, T. Kappe, G. Kollenz, *Monatsh. Chem.* **1968**, 99, 2024-2031.
- [102] F. Wang, J. R. Hauske, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6529-6532.
- [103] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [104] D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, 42, 335-395.
- [105] F. Kröhnke, *Synthesis* **1976**, 1-24.
- [106] S. P. Hollinshead, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9157-9160.
- [107] M. Kuchar, B. Kakac, O. Nemecek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 3950-3955.
- [108] a) V. M. Mukkala, M. Helenius, I. Hemmilä, J. Kankare, H. Takalo, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1361-1378.
b) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2229-2260.
- [109] L. C. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 894-895.
- [110] G. B. Barlin, L. P. Davies, S. J. Ireland, *Aust. J. Chem.* **1989**, 34, 1735-1748.
- [111] J. Thesing, A. Müller, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 711-723.
- [112] F. Kröhnke, K.-E. Schnalke, Wilfried Zecher, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 322-324.
- [113] G. le Fevre, J. Hamelin, *Tetrahedron* **1980**, 36, 887-891.
- [114] G. le Fevre, S. Sinbandhit, J. Hamelin, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1821-1824.

Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, E. Bayer, D. Christen, H. Eckstein, G. Gauglitz, W. Göpel, G. Häfelinger, H.-P. Hagenmaier, M. Hanack, V. Hoffmann, G. Jung, S. Kemmler-Sack, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, H. Mayer, U. Nagel, W. Nakel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, G. Pausewang, H. Pommer, B. Rieger, A. Rieker, V. Schurig, E. Schweda, F. F. Seelig, H.-U. Siehl, B. Speiser, H. Stegmann, J. Strähle, W. Voelter, H.-D. Wiemhöfer, K.-P. Zeller, C. Ziegler

Lebenslauf

Philipp Grosche

19. Mai 1970	geboren in Hamburg
1976 - 1980	Gorch-Fock-Grundschule
1980 - 1989	Gymnasium Blankenese
Mai 1989	Abitur
Okt. 1989 - Dez. 1990	Zivildienst
April 1991 - März 1997	Chemie-Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
April 1993	Vordiplom
Mai 1996	mündliche Diplomprüfung
Juli 1996 - März 1997	Diplomarbeit mit dem Titel „Indolsynthese an fester Phase“ am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen unter der Anleitung von Prof. Dr. G. Jung
April 1997 - Mai 2000	Anfertigung der Doktorarbeit mit dem Titel „Kombinatorische Festphasensynthese von Pyrazolen, Pyrazolylheteroarylen, Pyrazoloarylen, Pyridinen und Pyridonen“ am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen unter der Anleitung von Prof. Dr. G. Jung