



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Palladium-katalysierte cross-coupling Reaktionen mit Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-Derivaten

Verfasserin

Alice Wittig

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, im Jänner 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuer:

ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer

Diese Diplomarbeit entstand am Department für Arzneistoffsynthese der Universität Wien auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer,

bei dem ich mich an dieser Stelle für die exzellente Betreuung, seine Geduld, die nötige Motivation und vor allem für sein persönliches Engagement herzlich bedanken möchte. Selbstverständlich sollen auch sein unermüdlicher Einsatz bei der Aufnahme der unzähligen NMR-Spektren und deren Interpretation nicht unerwähnt bleiben.

Besonders großer Dank gilt auch meiner Betreuerin

Mag. Barbara Datterl

für ihren Einsatz, der Schaffung eines perfekten Arbeitsklimas und der professionellen Unterstützung in allen Bereichen.

Bedanken möchte ich mich aber auch bei den hilfsbereiten Kolleginnen und Kollegen des Departments: MMag. Dr. Evi Schirmer, Mag. Thomas Nagel, Mag. Birgit Bornatowicz, Gyte Vilkauskaite, MSc., Katharina Tropper und Mag. Stephan Deibl.

Des Weiteren gilt mein Dank:

Herrn Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr. Norbert Haider im Rahmen der EDV,

Herrn Dr. Leo Jirovetz für die Aufnahme der Massenspektren,

Herrn Mag. Johannes Theiner (Mikroanalytisches Labor der Universität Wien) für die Durchführung der Elementaranalysen,

Herrn Ing. Peter Unteregger (Fakultät für Chemie der Universität Wien) für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren.

Last but not least möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die nicht nur während der Diplomarbeit sondern während des gesamten Studiums stets hinter mir gestanden ist und mich immer unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung und Problemstellung | 1 |
| 1.1 | Bedeutung von kondensierten Pyrazolen in der pharmazeutischen Chemie | 1 |
| 1.2 | Pyrazolopyridine: ihre Angriffspunkte und Wirkungen | 3 |
| 1.2.1 | Pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine | 3 |
| 1.2.2 | Pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine | 4 |
| 1.2.3 | Pyrazolo[4,3- <i>c</i>]pyridine | 5 |
| 1.3 | Pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridine und ihre pharmazeutische Bedeutung | 6 |
| 1.3.1 | Phosphodiesterase und GABA _A | 6 |
| 1.3.2 | Adenosin | 7 |
| 1.4 | Übergangsmetall-katalysierte Kupplungs-Reaktionen | 8 |
| 1.5 | Problemstellung | 12 |
| 2 | Eigene Untersuchungen zur Synthese | 13 |
| 2.1 | Synthesewege | 13 |
| 2.2 | Syntheseschritte zur Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy} 1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (2) | 16 |
| 2.2.1 | Darstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (1) | 16 |
| 2.2.2 | Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy} 1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (2) | 17 |
| 2.3 | Cross-coupling Reaktionen mit 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy} 1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (2) | 18 |
| 2.4 | Syntheseschritte zur Herstellung von 4,6-Dichlor-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (5) | 19 |
| 2.4.1 | 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (4) | 19 |
| 2.4.2 | 4,6-Dichlor-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (5) | 19 |
| 2.5 | Cross-coupling-Reaktionen mit 4,6-Dichlor-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (5) | 20 |
| 2.6 | Syntheseschritte zur Herstellung des 4-Chlor-6-methoxyesters (9) | 21 |
| 2.6.1 | 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (8) | 21 |
| 2.6.2 | 5-Chlor-6-methoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (9) | 21 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.6.3 | Sonogashira Kupplung mit 5-Chlor-6-methoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]-pyridin-5-carbonsäureethylester (9) | 22 |
| 2.7 | Suzuki Kupplung mit 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)-sulfonyl]oxy} 1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (2) | 22 |
| 3 | Experimenteller Teil | 23 |
| 3.1 | Gerätedaten | 23 |
| 3.2 | Darstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]-pyridin-5-carbonsäureethylester (1) | 25 |
| 3.3 | Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy} 1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (2) | 26 |
| 3.4 | Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis(phenylethynyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (3a) | 27 |
| 3.5 | Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis(3-thienylethynyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]-pyridin-5-carbonsäureethylester (3b) | 29 |
| 3.6 | Darstellung von 4,6-Di-1-hexyn-1-yl-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (3c) | 31 |
| 3.7 | Darstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (4) | 32 |
| 3.8 | Darstellung von 4,6-Dichlor-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (5) | 33 |
| 3.9 | Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis(phenylethynyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (6a) | 34 |
| 3.10 | Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis(3-thienylethynyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (6b) und 4-Chlor-1-phenyl-6-(3-thienylethynyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin (7b) | 35 |
| 3.11 | Darstellung von 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (8) | 38 |
| 3.12 | Darstellung von 4-Chlor-6-methoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-carbonsäureethylester (9) | 39 |
| 4 | Literaturverzeichnis | 40 |
| 5 | Anhang | 44 |
| 5.1 | Abkürzungsverzeichnis | 44 |
| 5.2 | Spektren | 45 |
| 5.3 | Zusammenfassung | 95 |
| 5.4 | CURRICULUM VITAE | 96 |

Kondensierte Pyrazole kommen auch bei der Therapie von Einschlafstörungen und Erregungszuständen zum Einsatz. Das Hypnotikum Zaleplon (Sonata ®) (**Abb. 3**) [5] besitzt den gleichen Wirkungsmechanismus wie Benzodiazepine, jedoch hat es eine präferentielle Affinität zum α_1 -GABA_A-Rezeptor, wodurch die muskelrelaxierende und die antikonvulsive Wirkung weniger stark ausgeprägt ist. Darüber hinaus ist die Gefahr einer Abhängigkeit geringer als bei Benzodiazepinen. [6]

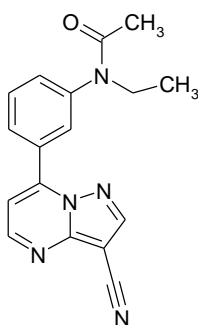


Abb. 3: Zaleplon

Erst in der klinischen Studienphase befindet sich der von Bayer Healthcare entwickelte Wirkstoff Riociguat (**Abb. 4**). [7] Laut der von Bayer auf dem CHEST-Kongress 2012 – dem jährlichen Treffen des American College of Chest Physicians (ACCP) in Atlanta, USA – vorgestellten Ergebnisse konnte bei pulmonaler Hypertonie eine signifikante Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtests erzielt werden. [7]

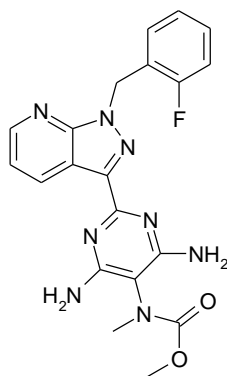


Abb.4: Riociguat

1.2 Pyrazolopyridine: ihre Angriffspunkte und Wirkungen

1.2.1 Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine

Bereits in der klinischen Phase befindet sich das Pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-Derivat E2508, ein 3-dialkylamino-7-phenylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin (**Abb. 5**) zur Behandlung von stressinduzierten Erkrankungen, Depressionen und Angstzuständen. Dabei handelt es sich um einen Antagonisten des Corticotropin releasing Faktor 1-Rezeptors. Der Corticotropin releasing Faktor (CRF) ist ein aus 41 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, das vom Hypothalamus sezerniert wird. Seine Wirkung entfaltet CRF über zwei Rezeptoruntereinheiten: CRF₁ und CRF₂. Diese G-Protein gekoppelten Rezeptoren sind im zentralen und peripheren Nervensystem ubiquitär verbreitet. Vor allem der CRF₁ wird mit stressinduzierten Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Ziel dieser neuen Verbindungen ist es, tricyclische Antidepressiva sowie Serotonin- bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zu ersetzen, um die Pharmakokinetik zu verbessern, und die Nebenwirkungen zu senken. [8]

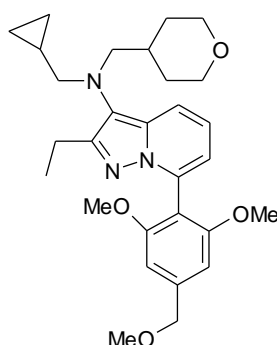


Abb. 5: E2508

Des Weiteren wurden Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine auch hinsichtlich ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Arachidonsäure-induzierte Plättchenaggregation getestet. Dabei hat sich gezeigt, dass beispielsweise 2-Methyl-3-(1,4,5,6-tetrahydronicotinoyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin höhere inhibitorische Aktivität aufweist als Aspirin®. [9]

Die Forschungs- und Entwicklungsabteilung von GalxoSmithKline untersuchte Pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-Derivate bezüglich ihrer potentiellen Aktivität gegen Herpesviren. Bei einigen der untersuchten Pyrazolo[1,5-*a*]pyridin Derivate – z.B. bei GW 3733 - konnte ein vergleichbarer Effekt mit dem derzeit als Standardtherapie eingesetzten Wirkstoff Aciclovir® gezeigt werden. (**Abb. 6**). [10]

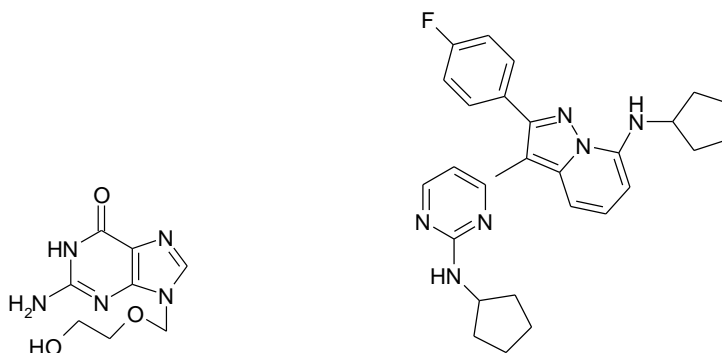


Abb. 6: antiviral wirksame Verbindungen Aciclovir (links) und GW 3733 (rechts)

1.2.2 Pyrazolo[3,4-*c*]pyridine

Die Phosphodiesterase 4 (PDE4) ist ein Schlüsselenzym bei der Hydrolyse von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten, deren Inhibierung zu einer Blockade der Mediatorfreisetzung dieser Zellen führt und somit antiinflammatorisches Potential aufweist. Die Central Research Division von Pfizer Inc. konnte mit 7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridinen die eosinophilen Granulozyten um 55 Prozent senken, was in Zukunft besonders in der Behandlung von Asthma eine Rolle spielen soll. [11]

Apixaban, ein 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-carboxamid (**Abb. 7**), konnte in präklinischen Untersuchungen als Inhibitor des aktivierten Faktor X der Gerinnungskaskade überzeugen. Auch aufgrund seines günstigen pharmakologischen Profils könnte der Wirkstoff in naher Zukunft bei thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden. [12]

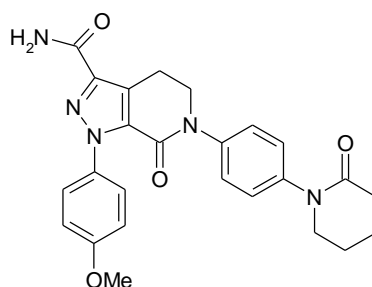


Abb. 7: Apixaban

1.2.3 Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine

Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine sind weniger bearbeitet. Dennoch gibt es bereits einige biologisch aktive Verbindungen, die beispielsweise als Insulin-like growth factor 1 Rezeptor Inhibitoren zur Behandlung von Tumoren [13] oder für die Behandlung von Allergien [14] zum Patent angemeldet sind. An weiteren Funktionalisierungen wird gearbeitet [15], unter anderem auch über Palladium-katalysierte Cross-Coupling Reaktionen [16].

1.3 Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine und ihre pharmazeutische Bedeutung

Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-Derivate ziehen seit geraumer Zeit die Aufmerksamkeit auf sich. Neben Einsatzgebieten als Phosphodiesterasehemmer gilt das Interesse der Erforschung der biologischen Aktivität ihrer Derivate als GABA-Modulatoren sowie ihrer Fähigkeit der Inhibierung der Adenosin-Rezeptoren. [17]

1.3.1 Phosphodiesterase und GABA_A

Die Europäische Kommission gibt an, dass etwa zwei bis zehn Prozent der europäischen Bevölkerung von Depressionen und depressionsbedingten Problemen betroffen sind. [18] Diese Zahl wird in den nächsten Jahren noch bedeutend steigen. Umso größer ist das Interesse an der Erforschung potenter Antidepressiva. Auch wenn die Anzahl der auf dem Markt befindlichen Produkte laufend zunimmt, sprechen noch immer etwa 40 Prozent der Patienten nicht auf die initiale medikamentöse Behandlung an. Zusätzlich bedarf es oft einer mehrwöchigen Anwendung, bis sich ein Erfolg einstellt, und auch die Nebenwirkungen sind beträchtlich. cAMP spielt eine wichtige Rolle in der Stimmungsmodulation und es konnte nachgewiesen werden, dass eine Inhibierung der Phosphodiesterase 4 (PDE4) zu einer Steigerung des second messenger cAMP Signalübertragungswegs führt. Das Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-Derivat Etazolate (**Abb. 8**) inhibiert PDE4. Nachgewiesen werden konnte nicht nur ein anxiolytischer Effekt bei Ratten sondern es wird auch als potentieller Wirkstoff zur Behandlung von Alzheimer gehandelt. [19] Mit etwa 60 Prozent ist Alzheimer die häufigste Form der Demenz bei älteren Menschen. Im Gehirn bilden sich Aggregate von β -Amyloid, das aus Amyloid-Präkursor-Protein (APP) entsteht. Es wird vermutet, dass dieses β -Amyloid zur Degeneration von Neuronen führt. [20] Etazolate vermittelt gegen β -Amyloid über den GABA_A-Rezeptor auch eine neuroprotektive Wirkung. [21]

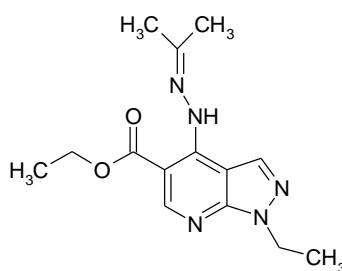


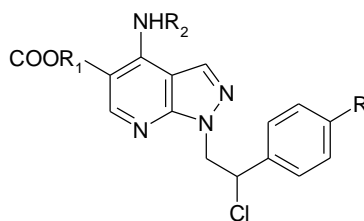
Abb.8: Etazolate

1.3.2 Adenosin

Adenosin ist ein endogenes Purinnukleosid, das eine Schlüsselrolle in zahlreichen physiologischen Prozessen einnimmt. Seine Wirkung entfaltet es über vier Rezeptor Subtypen – A_1 , A_{2A} , A_{2B} und A_3 , die zu den G Protein gekoppelten Rezeptoren gehören. [22] Adenosin spielt unter physiologischen Bedingungen, aber vor allem auch in Stresssituationen eine bedeutende Rolle sowohl im kardiovaskulären System, im zentralen Nervensystem, im Magen-Darm-Trakt als auch im Immunsystem. Ganz allgemein ist es aber auch von entscheidender Bedeutung in der Regulation des Zellzyklus und des Überlebens der Zellen. Die Vielfältigkeit der verschiedenen Effekte auf unterschiedliche Organsysteme beruht auf den vier Rezeptorsubtypen. Während der A_1 -Rezeptor und der A_3 -Rezeptor inhibitorische G-Proteine aktivieren, sind es bei den Rezeptoren A_{2A} und A_{2B} stimulatorische G_s -Proteine, die beeinflusst werden. Prinzipiell sind sie jedoch alle an der Regulation von cAMP beteiligt – im fördernden oder im hemmenden Sinn – und damit auch an den cAMP-abhängigen Signalwegen. [23]

A_1 -Rezeptorantagonisten besitzen therapeutischen Effekt in der Behandlung verschiedenster Form von Demenz wie etwa Alzheimer, von Depression und in der geriatrischen Therapie. Es konnte nachgewiesen werden, dass auch Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-Derivate (**Abb. 9**) potente Antagonisten des A_1 -Rezeptors sind. [22]

Einen Beitrag könnten Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-Derivate auch in der Hemmung des Tumorwachstums leisten. So führten Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass der A_3 -Rezeptor an der proliferationshemmenden Wirkung von Adenosin auf Tumorzellen beteiligt ist. Ebenso wurde festgestellt, dass der A_3 -Rezeptor in verschiedenen Tumorzellen in höherer Konzentration vorliegt als in gesundem Gewebe. Der Einsatz als potentiell Zytostatikum scheint also möglich. [24]



| | | |
|-------|--|---|
| R = H | R ₁ = CH(CH ₃) ₂ | R ₂ = CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ -4F |
| R = H | R ₁ = CH ₂ CF ₃ | R ₂ = CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ -4OCH ₃ |
| R = H | R ₁ = CH ₂ CF ₃ | R ₂ = CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ -4Cl |

Abb. 9: Adenosin A_1 -Rezeptor-Antagonisten mit Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin Grundgerüst [22]

1.4 Übergangsmetall-katalysierte Kupplungs-Reaktionen

Reaktionen zur Knüpfung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff (C-C)-Bindungen können als ein Grundstein der organischen Chemie bezeichnet werden. Ihre Bedeutung ist nicht zuletzt dadurch hervorgehoben, dass diverse Nobelpreise für Reaktionen dieser Art vergeben wurden, beginnend mit der Grignard-Reaktion im Jahr 1912, über die Diels-Alder-Reaktion im Jahr 1950 und der 1979 ausgezeichneten Wittig-Reaktion, um hier nur einige Beispiele zu nennen. Einen weiteren Meilenstein bilden Übergangsmetall-katalysierte Kupplungs-Reaktionen. Pionierarbeit in diesem Gebiet leistete der amerikanische Chemiker Richard F. Heck, dem über eine Palladium-katalysierte Reaktion bereits in den 60er Jahren die Alkylierung von Olefinen gelang (**Abb. 10**). [25] [26] [27] [28] [29] [30]

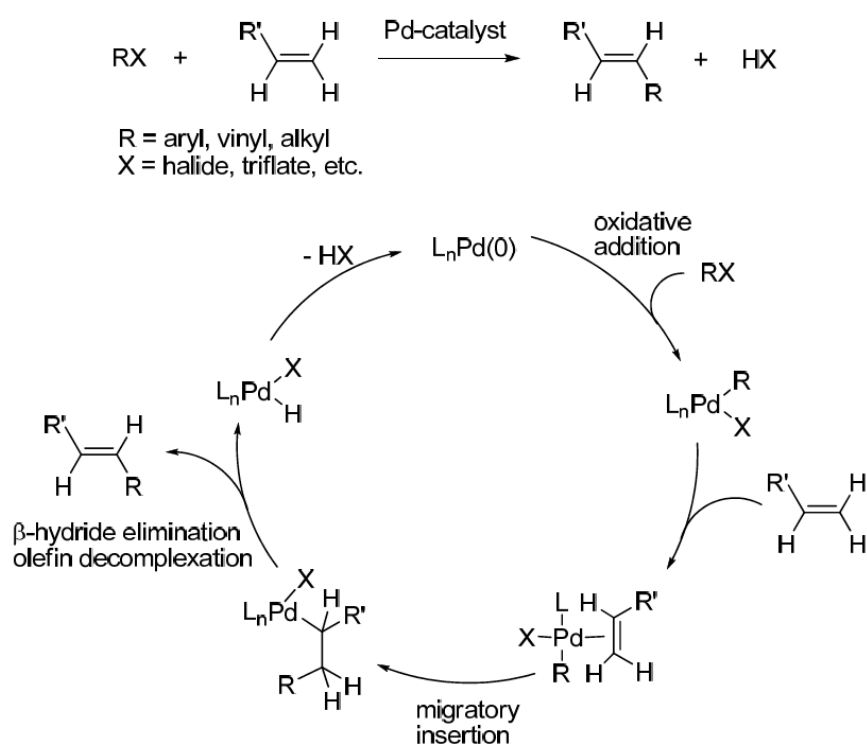


Abb. 10: Mechanismus der Heck-Reaktion [25]

Beginnend mit der oxidativen Addition des Halogenids an den aktivierten Pd(0)-Katalysator wird der Oxidationszustand des Palladiums im Pd(II)-Komplex geändert. Daraufhin bindet das Olefin an Palladium. Die R-Gruppe des Palladiums wandert zu einem C-Atom des Olefins, und Palladium wechselt seine Position zum anderen C-Atom des Olefins (migratory insertion). Dadurch wird die C-C-Bindung gebildet. Aus diesem Intermediarprodukt wird das Alken durch β -Hydrid-Eliminierung freigesetzt und durch reduktive Eliminierung von HX wieder Pd(0) gebildet. [25] [31]

Ei-ichi Negishi wiederum gelang im Jahr 1977 die Kreuzkupplung unter wesentlich milderen Bedingungen unter Zuhilfenahme von Organozink-Verbindungen. [32] [33] Akira Suzuki nutzte Arylboronsäuren als Reaktionspartner für Palladium-katalysierte cross-coupling Reaktionen. [34] Der Mechanismus der Reaktionen wird in Abbildung 11 beschrieben.

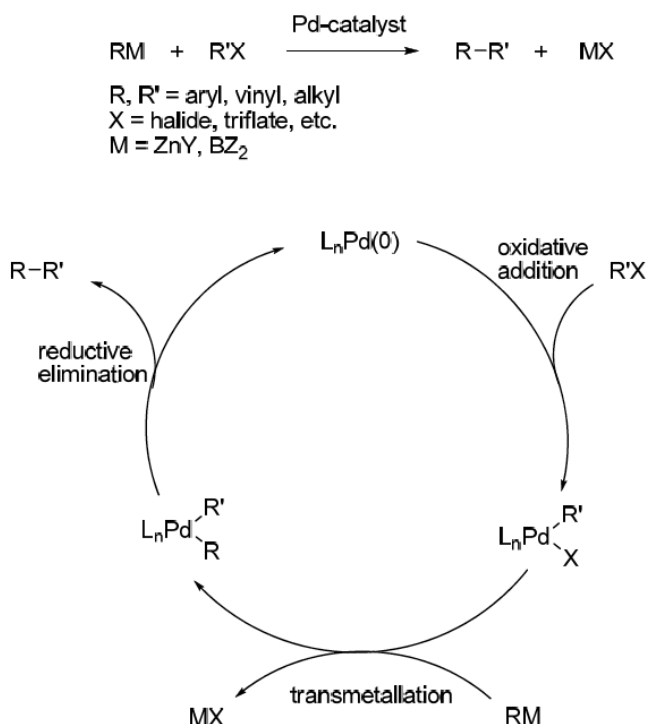


Abb. 11: Mechanismus der Suzuki-Reaktion [25]

Der erste Schritt der Negishi und Suzuki Reaktion ist mit der oxidativen Addition identisch zur Heck Reaktion. Im zweiten Schritt, der Transmetallierung, wird die organische Gruppe R gebunden an Zink oder Bor auf Palladium übertragen. Erst im letzten Schritt binden die Gruppen R' und R aneinander und die neue C-C-Bindung wird geschaffen. Zusätzlich wird Pd(II) wieder zu Pd(0) reduziert (reduktive Eliminierung) [25]

Eine weitere bekannte Kupplungsreaktion stellt die von Kenkichi Sonogashira und Nobue Hagihara entwickelte Sonogashira Reaktion dar (**Abb. 12**). Diese Reaktion ermöglicht die Umsetzung von Arylhalogeniden mit terminalen Acetylenen unter C-C-Verknüpfung, wobei die entsprechende alkynylsubstituierte Verbindung entsteht. Durch die Verwendung von katalytischen Mengen an CuI stellt die Sonogashira Reaktion eine wesentliche Verbesserung zur Stephens-Castro-Kupplung dar, bei der Kupfer (I) in molaren Mengen eingesetzt werden muss. [35] [36]

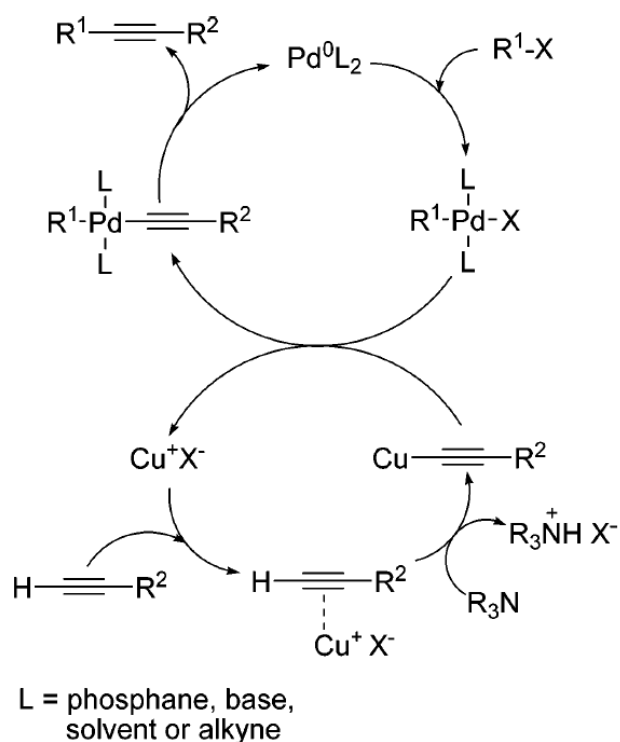


Abb. 12: Mechanismus der Sonogashira Reaktion [36]

Zusätzlich zum Palladium Katalysator wird bei der Sonogashira Reaktion ein zweiter Katalysator, ein Kupferhalogenid, eingesetzt. Beide Katalysatoren sind für die Reaktion geschwindigkeitsbestimmend. Als Base werden tertiäre Amine verwendet. Der $\text{Pd}(0)$ -Komplex reagiert mit dem Halogenid bzw. Triflat zu einem $\text{Pd}(\text{II})$ -Komplex (oxidative Addition). In weiterer Folge greift der Kupfer-Zyklus in die Reaktion ein, indem das gebildete Kupferacetylid mit dem $\text{Pd}(\text{II})$ -Komplex reagiert, nach trans/cis-Isomerisierung das finale Alkin gebildet und durch reduktive Elimination freigesetzt wird. Dabei wird der Palladium-Katalysator regeneriert. Als reaktive Gruppe für diese Reaktion eignen sich in absteigender Reihenfolge $\text{I} > \text{Br/OTf} > \text{Cl}$. [36]

Palladium katalysierte Cross-Couplings werden in zahlreichen Synthesen auch in der pharmazeutischen Chemie eingesetzt. So wird allein die Heck Reaktion in mehr als 100 verschiedenen Herstellungsverfahren verwendet. [25] Als Beispiel sei hier die Synthese des Zytostatikums Taxol genannt. (Abb. 13) [37]

Aber auch bei der Synthese des Morphin-Grundkörpers wird die Heck-Reaktion angewandt (Abb. 13). [38] Das Antiphlogistikum Naproxen (Albermarle, Hoechst AG, 1994) und das zur Behandlung von Asthma eingesetzte Singulair (Merck, 1993) sind ebenso Beispiele für die Anwendung der Heck-Reaktion in der industriellen Arzneimittelherstellung. [25]

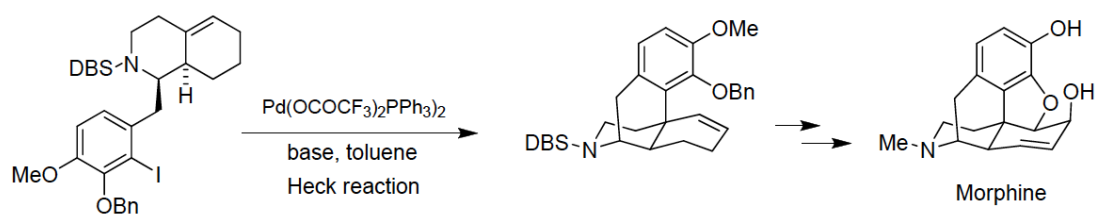
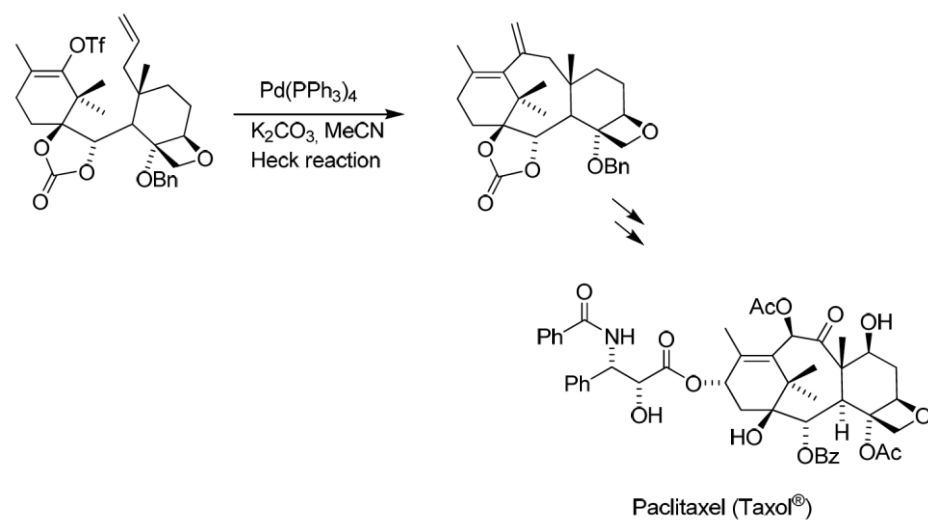


Abb. 13: Verwendung der Heck-Reaktion zur Synthese von Paclitaxel und Morphin [37] [38]

Suzuki-Reaktionen werden bei der Synthese des antitumoralen (+)-Dynemicin A (**Abb. 14**) [39] ebenso wie bei der Erzeugung des antiviralen Dragamacidin F [40] verwendet.

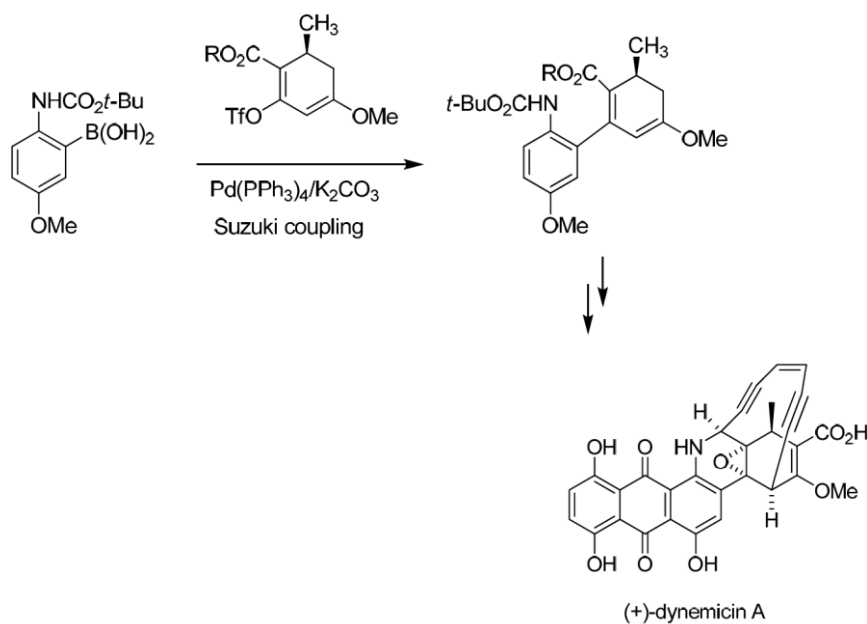


Abb. 14: Einsatz der Suzuki-Reaktion zur Synthese des antitumoralen (+)-Dynemicin A [25]

1.5 Problemstellung

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wolfgang Holzer (www.holzer-group.at) beschäftigt sich unter anderem mit der Synthese von Precursormolekülen für neue heterozyklische Ringsysteme, die durch weitere Funktionalisierungen zu Verbindungen mit potentieller biologischer Aktivität umgesetzt werden. Meine Aufgabe bestand darin, an der Ausgangsverbindung – 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester – die Positionen 4 bzw. 6, an der die Hydroxy- bzw. Oxo-Gruppe lokalisiert sind, durch Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen weiter zu funktionalisieren. Dies sollte sowohl über die 4,6-Ditriflat-Verbindung (**2**) mit Carbonsäureethylesterfunktion an Position 5 als auch mit einer 4,6-Dichlorverbindung (**5**) und einem 4-Chlor-6-methoxy-5-carbonsäureethylester (**9**) durchgeführt werden. Diese Funktionalisierungen sollten in weiterer Folge zu Ausgangsverbindungen für Ringschlussreaktionen zu höher kondensierten Ringsystemen mit potentieller biologischer Aktivität führen.

Für Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen gibt es eine Reihe von bewährten Reaktionen, die bereits in Kapitel 1.4 beschrieben wurden. Meine Aufgabe bestand darin, die Reaktivität der Ausgangsverbindungen mit verschiedenen Acetylenen im Rahmen von Sonogashira-Reaktionen zu untersuchen und herauszufinden, in wie weit sich die Ausgangsverbindungen auch als Edukte im Rahmen von Suzuki-Reaktionen eignen.

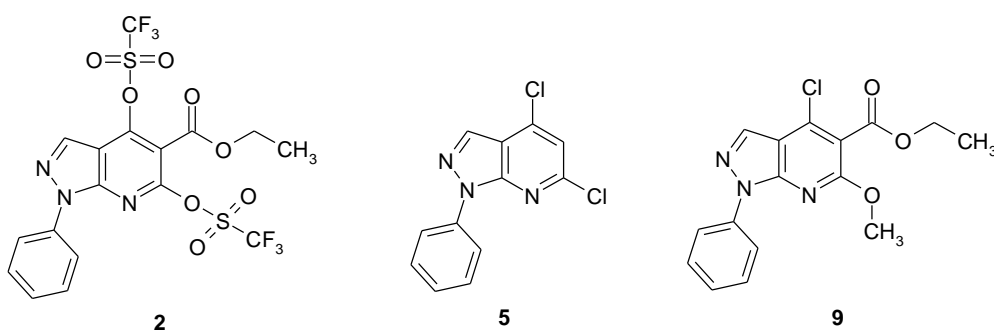
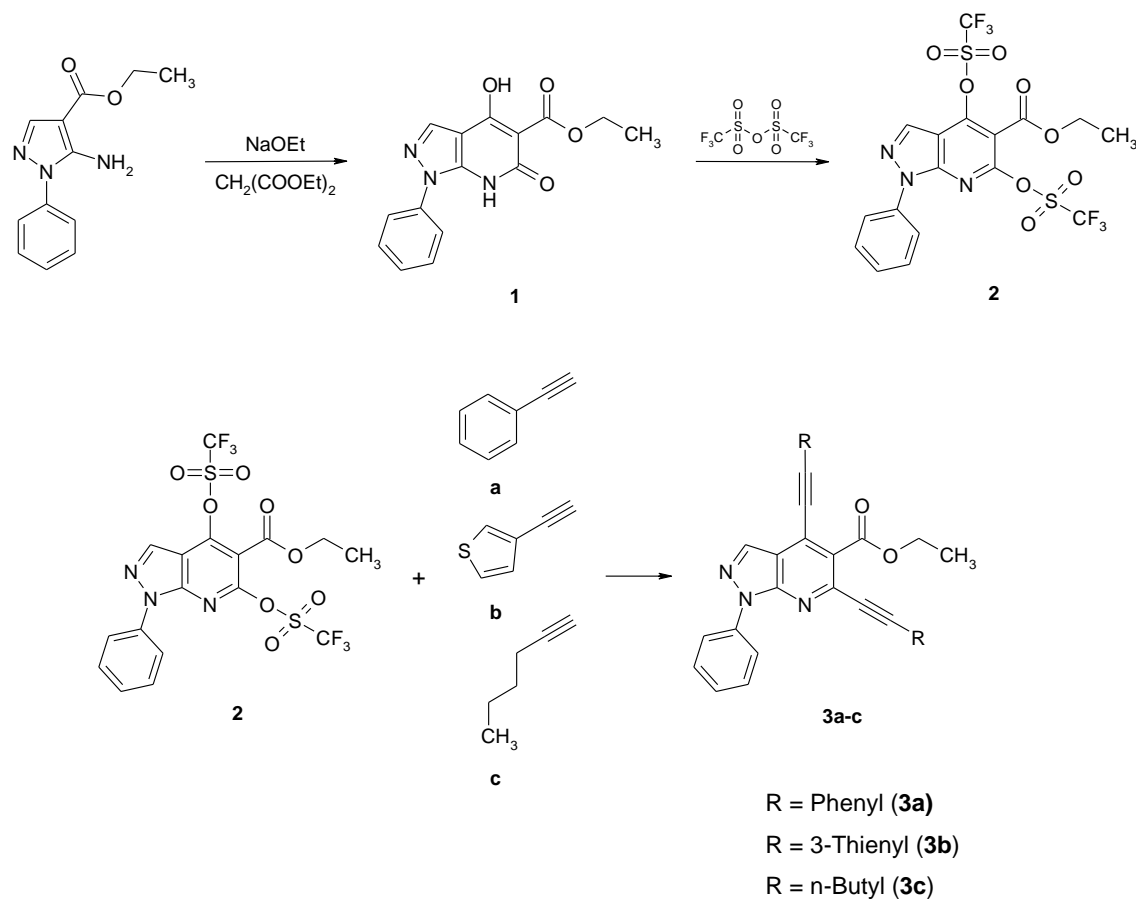


Abb. 15: Ausgangsverbindungen

2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE

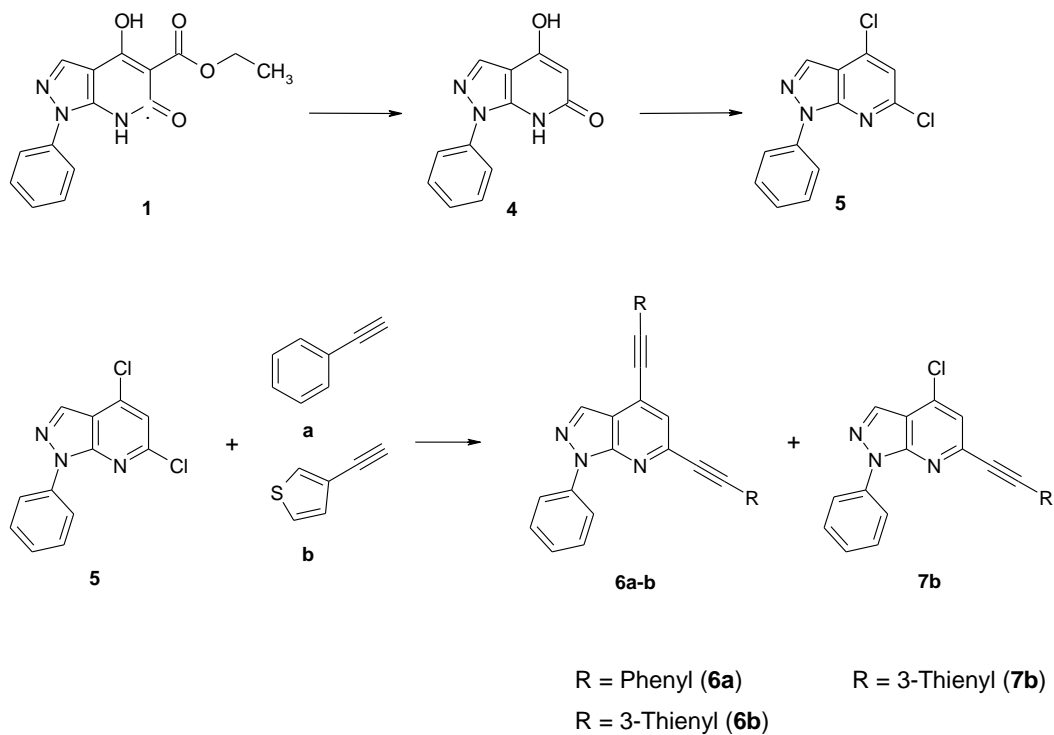
2.1 Synthesewege

In **Schema 1** wird der Syntheseweg zu Darstellung der Ditriflat-Ausgangsverbindung **2** gezeigt, mit welcher in Folge die Sonogashira Kupplungen mit Phenylacetylen (**3a**), 3-Ethynylthiophen (**3b**) und 1-Hexin (**3c**) durchgeführt wurden.



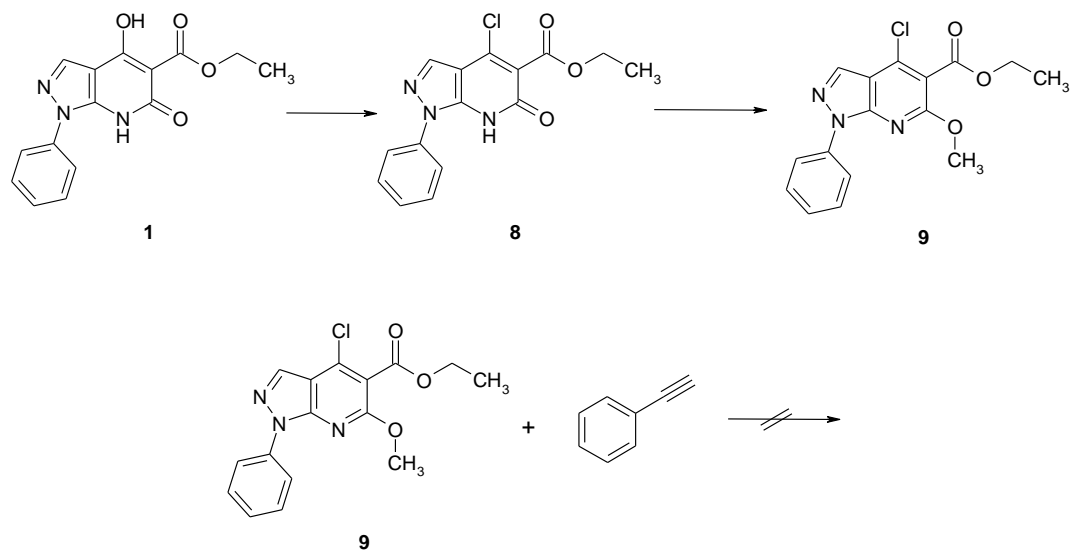
Schema 1

Schema 2 zeigt die Synthese der 4,6-Dichlorverbindung **5** ohne Rest an Position 5. Die Dichlorverbindung wurde mittels Sonogashira Reaktion mit Phenylacetylen **6a** sowie 3-Ethynylthiophen zu **6b**, sowie weiters zu **7b** funktionalisiert.



Schema 2

Schema 3 zeigt die Synthese des 4-Chlor-6-methoxy-5-carbonsäureethylesters **9**, über den gezielt eine Monosubstituierung versucht wurde, was aber unter den Bedingungen, unter denen auch die anderen Sonogashira-Reaktionen durchgeführt wurden, nicht gelang.

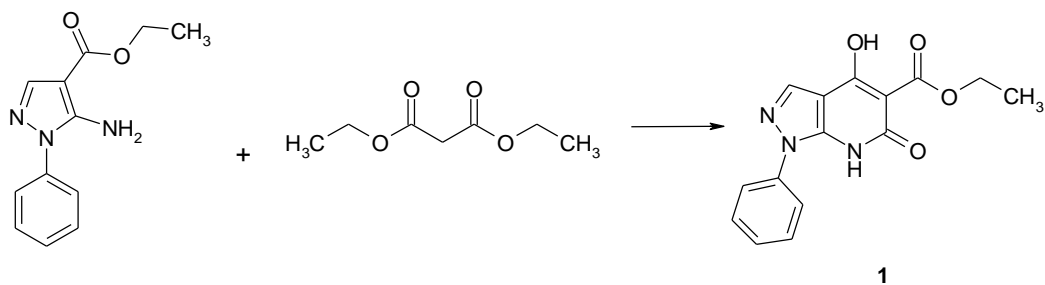


Schema 3

2.2 Syntheseschritte zur Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy}1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (2)

2.2.1 Darstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (1)

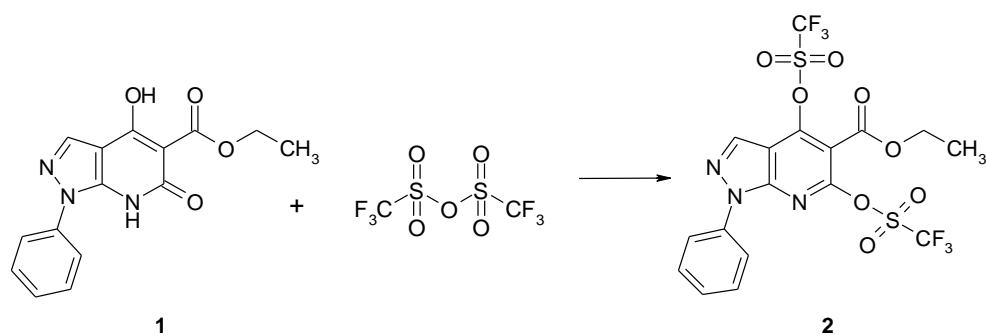
Zur Herstellung der Ausgangsverbindungen **2** und **7**, beides Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-Derivate, musste zunächst das bityklische System aufgebaut werden. Dazu wurde mittels Malonesterkondensation der Pyridinring des bityklischen Systems durch Reaktion des Malonsäurediethylesters an den Pyrazolring des 5-Aminopyrazolcarbonsäureethylesters im stark basischen Milieu (Natriumethanolat) ankondensiert (**Schema 4**).



Schema 4

2.2.2 Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy}1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (2)

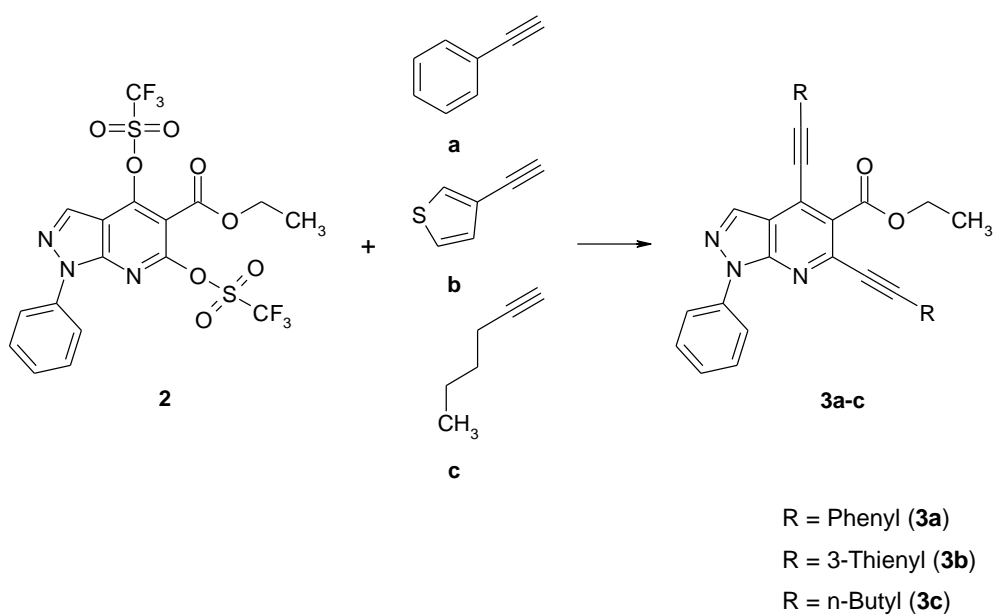
Um für die Sonogashira Kupplung an Position 4 und 6 günstige Abgangsgruppen [36] zu schaffen, wurde der 4-Hydroxyester (1) unter Verwendung von Triethylamin als Base mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid verestert (**Schema 5**).



Schema 5

2.3 Cross-coupling Reaktionen mit 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**2**)

Das Di-Triflat **2** wurde sowohl mit Phenylacetylen als auch mit 3-Ethynylthiophen und 1-Hexin (2.4 Äquivalente) gekoppelt. Unter Verwendung von Standard-Sonogashira-Bedingungen konnte mit Hilfe von Pd(PPh₃)₂Cl₂ und CuI als Katalysatoren und Triethylamin als Base die Triflatgruppe an der Ausgangsverbindung (**2**) abgespalten werden und durch die jeweiligen Alkynylreste substituiert werden.

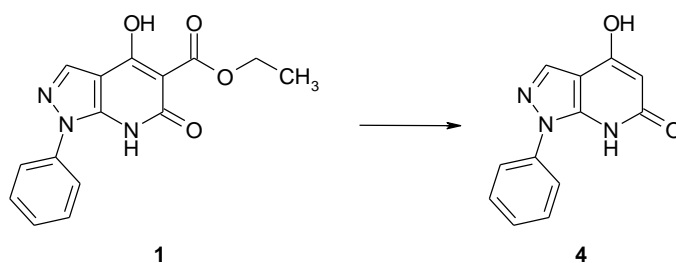


Schema 6

2.4 Syntheseschritte zur Herstellung von 4,6-Dichlor-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (5)

2.4.1 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (4)

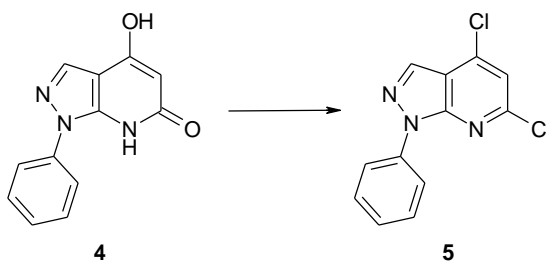
Zur Abspaltung des Carbonsäureethylesterrests in Position 5 der Verbindung **1** wurde diese zunächst durch Kochen in 20 %iger KOH verseift und unter Zusatz von Säure zu Verbindung **4** decarboxyliert. Das so gewonnene Produkt konnte ohne weitere Aufreinigung direkt für den nächsten Syntheseschritt weiterverwendet werden.



Schema 7

2.4.2 4,6-Dichlor-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (5)

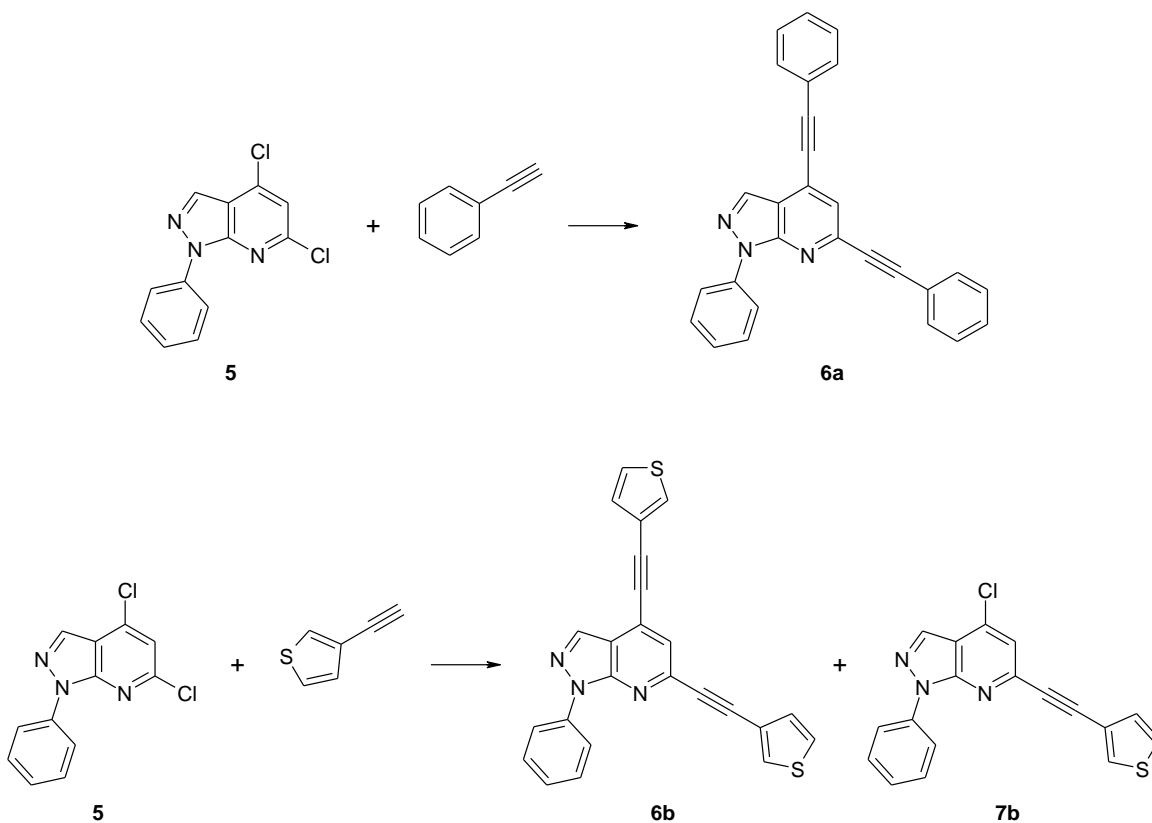
Die Halogenierung von Verbindung **4** an Position 4 und 6 wurde mit Phosphoroxychlorid durchgeführt, wobei wenige Tropfen DMF als Katalysator zugesetzt wurden. Das Reaktionsprodukt **5** fiel nach Zusatz von Wasser aus der schwach sauren Lösung (Einstellen des pH-Wertes auf 4-6 mittels wässriger NaOH) aus.



Schema 8

2.5 Cross-coupling-Reaktionen mit 4,6-Dichlor-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]-pyridin (**5**)

Unter Verwendung von Triethylamin als Base und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und Kupferiodid als Katalysatoren wurde die 4,6-Dichlorverbindung **5** mit Phenylacetylen bzw. mit 3-Ethynylthiophen (2.4 Äquivalente) umgesetzt, um durch eine Sonogashira Reaktion die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung zu erhalten. Nach der Extraktion des Reaktionsgemisches mit Ethylacetat wurden die Produkte säulenchromatographisch isoliert. Während unter den gleichen Reaktionsbedingungen aus **5** und Phenylacetylen ausschließlich das Disubstitutionsprodukt **6a** erhalten wurde, entstand bei der Umsetzung von **5** mit 3-Ethynylthiophen ein Gemisch aus Mono- (**7b**) und Disubstitutionsprodukt (**6b**), welche säulenchromatographisch unter Verwendung von Dichlormethan als Fließmittel getrennt wurden (**Schema 9**). Mittels NMR-Analyse konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die Monosubstitution an Position 6 und nicht an Position 4 stattfand. Offenbar ist diese Position bevorzugt.

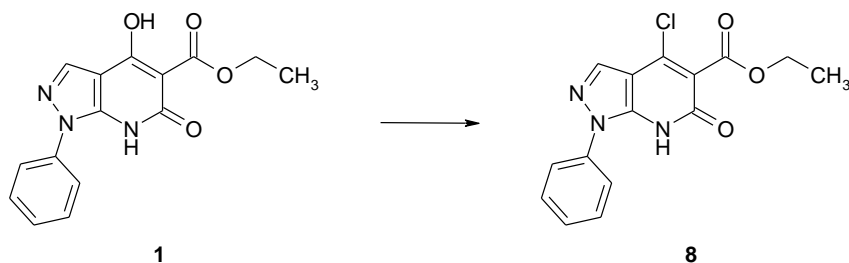


Schema 9

2.6 Syntheseschritte zur Herstellung des 4-Chlor-6-methoxyesters (9)

2.6.1 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureethylester (8)

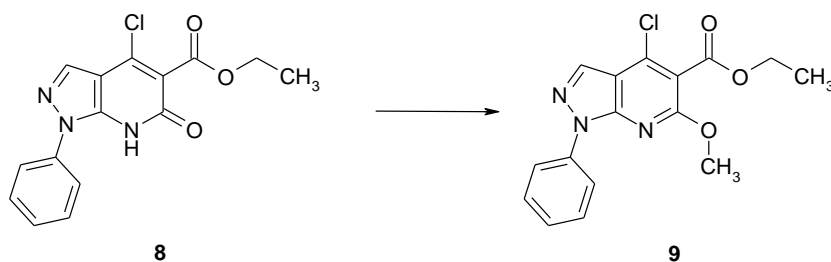
Um nun eine gezielte Monosubstitution mit Acetylenen an Position 4 des 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin Systems zu erreichen, sollte der Sauerstoff an Position 6 durch Methylierung geschützt werden. Dazu wurde zunächst die Hydroxygruppe an Position 4 durch eine für Sonogashira-Reaktionen geeignete Abgangsgruppe ersetzt. Die Verbindung **1** wurde daher mit Phosphoroxychlorid unter Verwendung von Benzyltriethylammoniumchlorid als Lösungsvermittler umgesetzt, wobei der 4-Chlorester **8** gebildet wurde.



Schema 10

2.6.2 5-Chlor-6-methoxy-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureethylester (9)

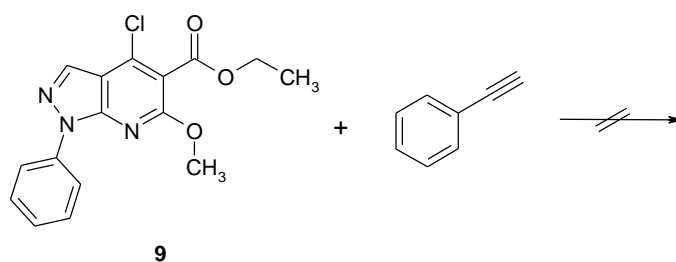
Zur Methylierung der Oxo-Gruppe an Position 6 wurde Verbindung **8** in einer Mischung aus Ethylacetat und Methanol aufgenommen und mit einer Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan als Methylierungsreagens umgesetzt. Die 6-Methoxyverbindung **9** konnte so in guter Ausbeute und zufriedenstellendem Reinheitsgrad gewonnen werden.



Schema 11

2.6.3 Sonogashira Kupplung mit 5-Chlor-6-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**9**)

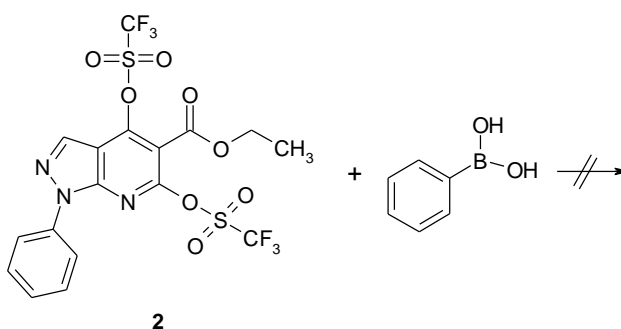
Die Ausgangsverbindung **9** sollte analog zu oben beschriebenen Reaktionen mit Phenylacetylen über eine Sonogashira Reaktion selektiv an Position 4 gekoppelt werden. Aufgrund des – offensichtlich – deaktivierenden Effekts des Methoxysubstituenten in Position 6 des Pyridinrings kam es hier allerdings zu keiner Umsetzung und das gewünschte Substitutionsprodukt konnte nicht erhalten werden.



Schema 12

2.7 Suzuki Kupplung mit 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)-sulfonyl]oxy}1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**2**)

Die Ausgangsverbindung **2** wurde unter Suzuki-Standardbedingungen (1,4-Dioxan als Lösungsmittel, wasserfreies K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, KBr) und unter Inertgasatmosphäre mit 2.4 Äquivalenten Phenylboronsäure zur Reaktion gebracht. Es zeigte sich jedoch, dass unter den verwendeten Reaktionsbedingungen keine Umsetzung erfolgte.



Schema 13

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Gerätedaten

Die Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Massenspektren: Shimadzu QP 5000 (EI, 70 eV), Direkteinlass.

Hochaufgelöste Massenspektren: Finnigan MAT 8230 (EI, 70 eV).

^1H und ^{13}C NMR-Spektren: Varian Unity*Plus* 300 (299.95 MHz für ^1H und 75.43 MHz für ^{13}C), Bruker Avance 500 (500.13 MHz für ^1H , 125.77 MHz für ^{13}C). Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgte in δ -Werten, wobei das Lösungsmittel(rest)signal als innerer Standard verwendet wurde, der mit δ 7.26 ppm (^1H , CDCl_3) und δ 77.0 (^{13}C , CDCl_3) auf TMS bezogen wurde. Die Spektren wurden bei 28 °C aufgenommen.

^{15}N NMR-Spektren: Bruker Avance 500 (50.69 MHz für ^{15}N). Die Referenzierung erfolgte gegenüber externem Nitromethan.

^{19}F NMR-Spektren: Bruker Avance 500 (470.56 MHz für ^{19}F), absolute Referenzierung über das Ξ Verhältnis.

Chromatographische Trennungen:

Dünnschichtchromatographie: Merck DC-Metallfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm.

Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60 F₂₅₄.

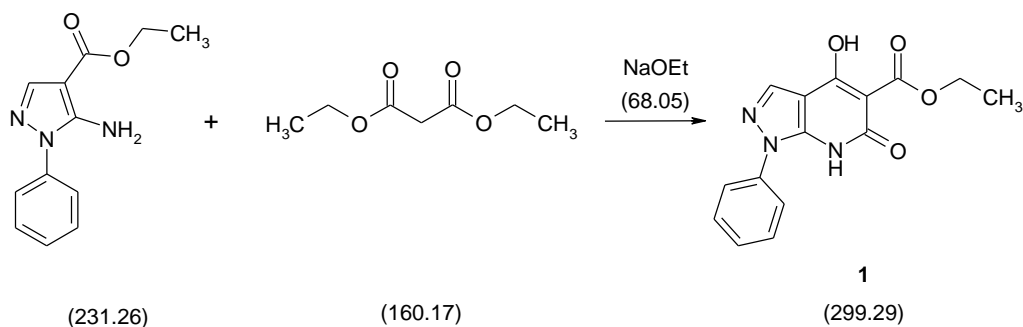
Sonstiges:

Schmelzpunkte: Reichert-Kofler Heiztischmikroskop (unkorrigiert).

CHN-Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium, Universität Wien.

Die Ausbeuten der durchgeführten Synthesen wurden nicht optimiert.

3.2 Darstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-5-carbonsäureethylester (**1**) [41]

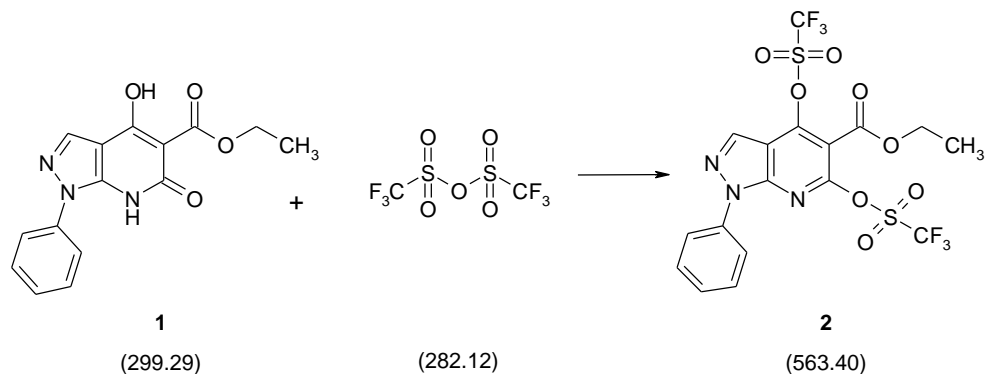


25.40 g (1.10 mol) metallisches Natrium werden bei Raumtemperatur unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit in 400 ml absolutem Ethanol gelöst. Zur Lösung des Natriumethanolats gibt man unter Rühren 68.45 g (296 mmol) 5-Amino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Daraufhin wird eine Mischung von 166.6 g bzw. 157 ml (1.04 mol) Malonsäurediethylester und 150 ml absolutem Ethanol tropfenweise über 30 min zugegeben. Daraufhin wird das Reaktionsgemisch 72 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 500 ml H₂O. Beim Ansäuern mit 6N HCl auf pH ~ 2 fällt das gewünschte Reaktionsprodukt **1** aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und aus EtOAc umkristallisiert.

Ausbeute: 48.70 g (55 %) farblose Kristalle, Fp 138 °C (Literatur Fp 137–138 °C).

3.3 Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy}1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (2)



10.18 g (34 mmol) 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**1**), 8.30 g bzw. 11.4 ml (82 mmol) Triethylamin und 20.31 g bzw. 11.9 ml (72 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid werden in 70 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach gießt man die Lösung auf H₂O (100 ml) und extrahiert mit je 3 × 70 ml CH₂Cl₂. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Fließmittel: CH₂Cl₂).

Ausbeute: 14.56 g (76 %) farblose Kristalle, Fp 69 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (Tafel 2.2): δ (ppm) 8.39 (s, 1H, H-3), 8.09 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.56 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.42 (m, 1H, Ph H-4), 4.52 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7.2 Hz), 1.46 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) (Tafel 2.3): δ (ppm) 160.0 (C=O, ³*J*(C=O,OCH₂) = 3.3 Hz), 152.3 (C-6), 149.3 (C-4), 147.3 (C-7a, ³*J*(C7a,H3) = 3.5 Hz), 137.5 (Ph C-1), 132.4 (C-3, ¹*J*(C3,H3) = 200.7 Hz, *J*(C3, CF₃) = 1.4 Hz (trough space)), 129.3 (Ph C-3,5), 127.9 (Ph C-4), 121.4 (Ph C-2,6), 118.52 (CF₃, ¹*J* = 321.1 Hz), 118.50 (CF₃, ¹*J* = 321.0 Hz), 110.4 (C-3a, ²*J*(C3a,H3) = 10.8 Hz), 109.2 (C-5), 63.7 (OCH₂, ¹*J*(OCH₂) = 149.4 Hz, ²*J*(OCH₂,CH₃) = 4.5 Hz), 13.7 (CH₃, ¹*J*(CH₃) = 127.7 Hz, ²*J*(CH₃,OCH₂) = 2.7 Hz).

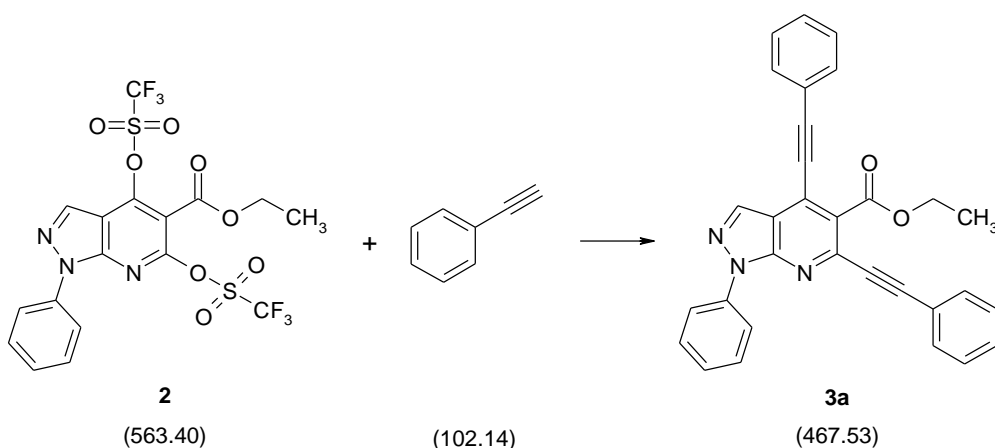
¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 2.7): δ (ppm) -179.4 (N-1), -137.6 (N-7), -55.2 (N-2).

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃) (Tafel 2.6): δ (ppm) –72.6, –72.2.

MS: m/z (%) (Tafel 2.1) = 563 (M⁺, 12), 183 (22), 77 (84), 69 (100), 51 (19).

Anal. berechnet für C₁₇H₁₁F₆N₃O₈S₂ (563.50): C, 36.24; H, 1.97; N, 7.46. Gefunden: C, 36.10; H, 1.82; N, 7.22.

3.4 Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis(phenylethynyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (3a)



2.35 g bzw. 3.22 ml (23 mmol) Triethylamin, 564 mg bzw. 0.61 ml (5.5 mmol) Phenylacetylen, 352 mg (0.5 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 190 mg (1 mmol) CuI werden unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 1.29 g (2.3 mmol) 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy} 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester **2** in trockenem DMF (20 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang bei 55 °C gerührt und danach auf H₂O (30 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird mit je 3 × 20 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Fließmittel: CH₂Cl₂/Petrolether 3:1).

Ausbeute: 575 mg (54 %) farblose Kristalle, Fp 134 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafel 3a.2): δ (ppm) 8.39 (s, 1H, H-3), 8.28 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.64 (m, 4H, nPh H-2,6, sPh H-2,6), 7.56 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.39–7.47 (m, 6H, nPh H-3,4,5, sPh H-3,4,5), 7.36 (m, 1H, Ph H-4), 4.57 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7.1 Hz), 1.46 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz).

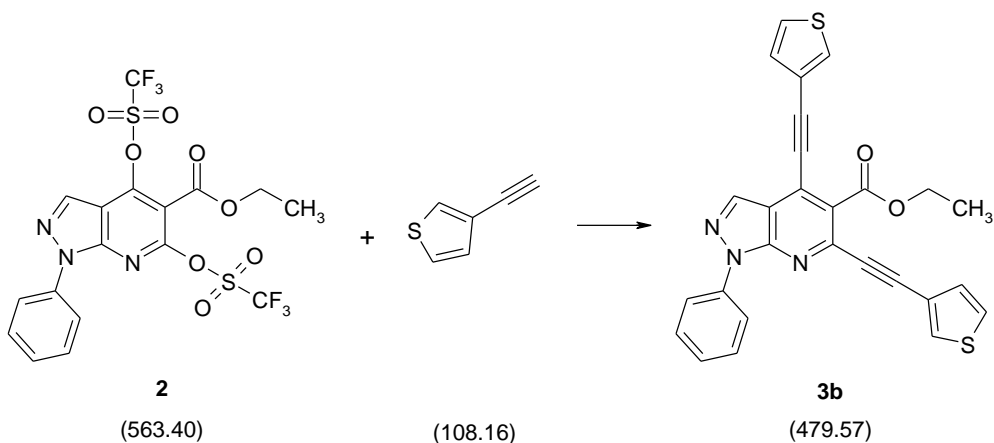
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 3a.3, Tafel 3a.4): δ (ppm) 166.4 (C=O, ³*J*(C=O,OCH₂) = 3.4 Hz), 149.2 (C-7a, ³*J*(C7a,H3) = 3.8 Hz), 140.0 (C-6), 138.9 (Ph C-1), 134.0 (C-3, ¹*J*(C3,H3) = 194.7 Hz), 132.1 (nPh C-2,6, sPh C-2,6), 129.9, 129.4, 129.1 (Ph C-3,5), 128.6, 128.5 (C-5), 128.4, 126.6 (Ph C-4), 124.3 (C-4), 121.8, 121.5 (Ph C-2,6,), 116.2 (C-3a, ²*J*(C3a,H3) = 10.3 Hz), 101.8 (nCCPh), 93.5 (sCCPh), 87.4 (sCCPh), 82.4 (nCCPh), 62.1 (OCH₂, ¹*J*(OCH₂) = 147.9 Hz, ²*J*(OCH₂,CH₃) = 4.5 Hz), 14.3 (CH₃, ¹*J*(CH₃) = 127.3 Hz, ²*J*(CH₃,OCH₂) = 2.6 Hz).

¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 3a.5): δ (ppm) –182.8 (N-1), –112.1 (N-7), –61.7 (N-2).

MS: m/z (%) (Tafel 3a.1) = 468 (M+1, 31), 467 (M⁺, 76), 452 (26), 439 (100), 438 (39), 424 (23), 77 (30), 69 (100), 51 (19).

Anal. berechnet für C₃₁H₂₁N₃O₂ (467.53)·0.2 H₂O: C, 79.03; H, 4.58; N, 8.92. Gefunden: C, 79.01; H, 4.35; N, 8.82.

3.5 Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis(3-thienylethynyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]-pyridin-5-carbonsäureethylester (**3b**)



2.35 g bzw. 3.22 ml (23 mmol) Triethylamin, 597 mg bzw. 0.54 ml (5.5 mmol) Ethinylthiophen, 352 mg (0.5 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 190 mg (1 mmol) CuI werden unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 1.29 g (2.3 mmol) 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy} 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester **2** in trockenem DMF (20 ml) hinzugefügt.

Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang bei 55 °C gerührt und danach auf H₂O (30 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird mit je 3 × 20 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Fließmittel: CH₂Cl₂/Petrolether 1:1).

Ausbeute: 310 mg (28 %) hellgelbe Kristalle, Fp 162 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (Tafel 3b.2): δ (ppm) 8.36 (s, 1H, H-3), 8.26 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.72 (dd, 1H, nTh H-2, 3.0, 1.2), 7.69 (dd, 1H, sTh H-2, 3.0, 1.2), 7.54 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.37 (dd, 1H, nTh H-5, 5.0, 3.0), 7.35 (m, 1H, Ph H-4), 7.33 (dd, 1H, sTh H-5, 5.0, 3.0), 7.273 (dd, 1H, nTh H-4, 5.0, 1.2), 7.268 (dd, 1H sTh H-4, 5.0, 1.2), 4.54 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7.1 Hz), 1.45 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz).

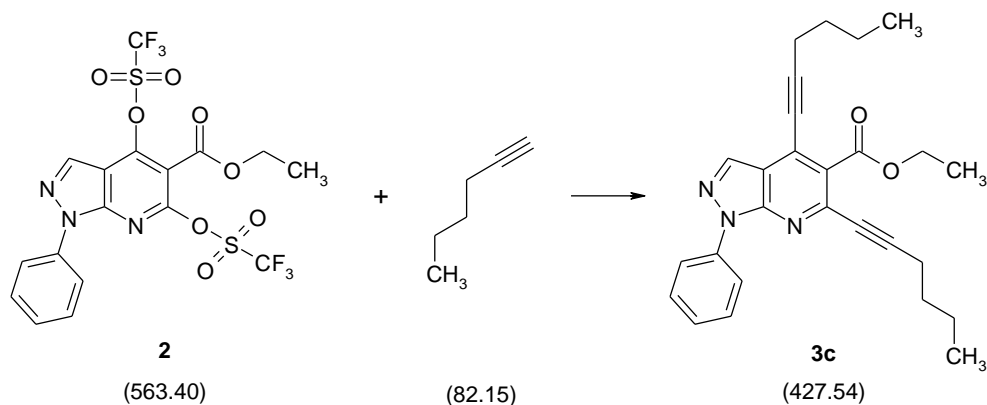
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) (Tafel 3b.3): δ (ppm) 166.4 (C=O, ³J(C=O,OCH₂) = 3.4 Hz), 149.2 (C-7a, ³J(C7a,H3) = 3.7 Hz), 140.0 (C-6), 138.8 (Ph C-1), 134.0 (C-3, ¹J(C3,H3) = 194.9 Hz), 131.5 (nTh C-2, ¹J(nThC2,nThH2) = 188.5 Hz, ³J(nThC2,nThH4) = 8.5 Hz, ³J(nThC2,nThH5) = 4.7 Hz), 131.0 (sTh C-2, ¹J(sThC2,sThH2) = 188.5 Hz, ³J(sThC2,sThH4) = 8.5 Hz, ³J(sThC2,sThH5) = 4.7 Hz), 129.9 (nTh C-4, ¹J(nThC4,nThH4) = 172.0 Hz, ²J(nThC4,nThH5) = 4.6 Hz, ³J(nThC4,nThH2) = 8.4 Hz), 129.8 (sTh C-4, ¹J(sThC4,sThH4) = 172.2 Hz, ²J(sThC4,sThH5) = 4.6 Hz, ³J(sThC4,sThH2) = 8.4 Hz), 129.1 (Ph C-3,5), 128.1 (C-5), 126.6 (Ph C-4), 126.1 (nTh C-5, ¹J(nThC5,nThH5) = 188.0 Hz, ²J(nThC5,nThH4) = 7.1 Hz, ³J(nThC5,nThH2) = 5.8 Hz), 125.7 (sTh C-5, ¹J(sThC5,sThH5) = 187.7 Hz, ²J(sThC5,sThH4) = 7.2 Hz, ³J(sThC5,sThH2) = 5.7 Hz), 124.4 (C-4), 121.5 (Ph C-2,6), 120.9 (sTh C-3, ²J(sThC3,sThH2) = 3.2 Hz, ²J(sThC3,sThH4) = 4.9 Hz, ³J(sThC3,sThH5) = 11.0 Hz), 120.6 (nTh C-3, ²J(nThC3,nThH2) = 3.2 Hz, ²J(nThC3,nThH4) = 4.9 Hz, ³J(nThC3,nThH5) = 11.1 Hz), 116.1 (C-3a, ²J(C3a,H3) = 10.2 Hz), 97.1 (nCCTh), 88.9 (sCCTh), 87.1 (sCCTh), 82.2 (nCCTh), 62.0 (OCH₂, ¹J(OCH₂) = 148.0 Hz, ²J(OCH₂,CH₃) = 4.5 Hz), 14.3 (CH₃, ¹J(CH₃) = 127.3 Hz, ²J(CH₃,OCH₂) = 2.6 Hz).

¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 3b.7): δ (ppm) -182.7 (N-1), -112.8 (N-7), -62.0 (N-2).

MS: m/z (%) (Tafel 3b.1) = M⁺ – Thiophen 371 (0.2), 73 (28), 70 (21), 69 (60), 67 (21), 57 (100), 56 (28), 55 (65), 43 (70), 41 (43).

Anal. berechnet für C₂₇H₁₇N₃O₂S₂ (479.57)·0.2 H₂O: C, 67.12; H, 3.63; N, 8.70. Gefunden: C, 67.08; H, 3.41; N, 8.55.

3.6 Darstellung von 4,6-Di-1-hexyn-1-yl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**3c**)



2.04 g bzw. 2.8 ml (20 mmol) Triethylamin, 394 mg bzw. 0.27 ml (4.8 mmol) 1-Hexin, 280 mg (0.4 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 152 mg (0.8 mmol) CuI werden unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 1.13 g (2 mmol) 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy}1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester **2** in trockenem DMF (20 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang bei 55 °C gerührt und danach auf H₂O (30 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird mit je 3 × 20 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Fließmittel: CH₂Cl₂/Petrolether 1:1).

Ausbeute: 92 mg (23 %) dunkelgelbes Öl.

(n = northern, s = southern)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (Tafel 3c.2): δ (ppm) 8.23 (s, 1H, H-3), 8.21 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.50 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.30 (m, 1H, Ph H-4), 4.45 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7.2 Hz), 2.55 (t, 2H, nCH₂, 7.1), 2.47 (t, 2H, sCH₂, 7.1), 1.65 (m, 2H, nCH₂), 1.62 (m, 2H, sCH₂), 1.52 (m, 2H, nCH₂), 1.49 (m, 2H, sCH₂), 1.43 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 0.97 (1, 3H, nCH₃, 7.4), 0.94 (t, 3H, sCH₃, 7.4).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) (Tafel 3c.3): δ (ppm) 166.8 (C=O, ³*J*(C=O,OCH₂) = 3.3 Hz), 149.1 (C-7a, ³*J*(C7a,H3) = 3.7 Hz), 140.0 (C-6, ⁴*J*(C6,sCH₂) = 1.8 Hz), 138.9 (Ph C-1), 133.9

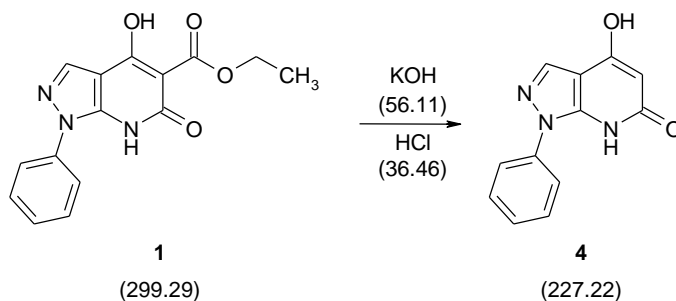
(C-3, $^1J(\text{C3},\text{H3}) = 194.5 \text{ Hz}$), 129.0 (Ph C-3,5), 129.0 (C-5), 126.4 (Ph C-4), 124.6 (C-4, $^4J(\text{C4},\text{nCH}_2) = 1.8 \text{ Hz}$), 121.4 (Ph C-2,6), 116.4 (C-3a, $^2J(\text{C3a},\text{H3}) = 10.1 \text{ Hz}$, $^5J(\text{C3a},\text{nCH}_2) = 1.4 \text{ Hz}$), 104.2 (nCCAlkyl), 95.5 (sCCAlkyl), 78.9 (sCCAlkyl, $^3J(\text{sCCAlkyl},\text{sCH}_2) = 4.4 \text{ Hz}$), 74.1 (nCCAlkyl, $^3J(\text{nCCAlkyl},\text{nCH}_2) = 4.4 \text{ Hz}$), 61.8 (OCH₂), 30.2 (nCH₂), 30.1 (sCH₂), 21.9 (sCH₂), 21.8 (nCH₂), 19.5 (nCH₂), 19.3 (sCH₂), 14.1 (CH₃).

^{15}N -NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 3c.4): δ (ppm) -183.5 (N-1), -113.7 (N-7), -63.7 (N-2).

MS: m/z (%) (Tafel 3c.1)= 427 (M⁺, 5), 398 (35), 85 (26), 83 (22), 77 (69), 71 (49), 69 (53), 57 (100), 56 (20), 55 (64), 51 (21), 43 (86), 41 (64).

HRMS: m/z berechnet für C₂₇H₂₉N₃O₂: 427.225977. Gefunden: 427.226035.

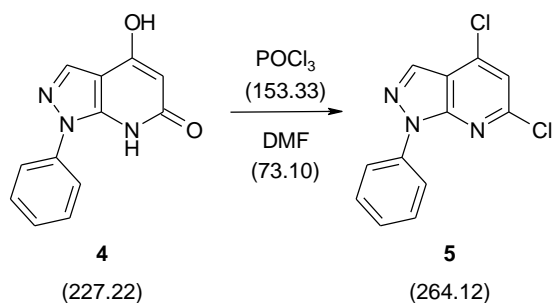
3.7 Darstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (4) [41]



Eine Lösung von 11.97 g (40 mmol) 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**1**) in 20 %iger wässriger KOH (100 ml) wird 2 h lang unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Beim Ansäuern mit 2N HCl auf pH ~ 2 fällt das gewünschte Reaktionsprodukt **4** aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, gründlich mit H₂O gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet.

Ausbeute: 7.09 g (78 %) farblose Kristalle, Fp 223 °C, (Literatur Fp 224–225 °C) .

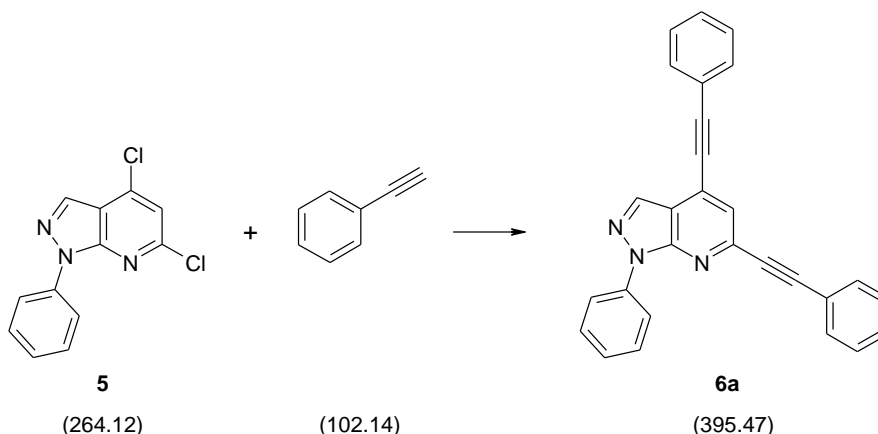
3.8 Darstellung von 4,6-Dichlor-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (5) [41]



6.82 g (30 mmol) 4-Hydroxy-1-phenyl-6-oxo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin **4** werden mit 50 ml Phosphoroxychlorid und 5 Tropfen DMF 8 h unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (Trockenrohr) zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gießt man die Lösung vorsichtig auf Eiswasser (300 ml) und stellt mit wässriger NaOH (5N) einen pH von 4–6 ein. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 5.78 g (73 %) farblose Kristalle, Fp 84 °C, Fp (Literatur Fp 85–86 °C).

3.9 Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis(phenylethynyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (6a)



3.07 g bzw. 4.2 ml (30 mmol) Triethylamin, 735 mg bzw. 0.79 ml (7.2 mmol) Phenylacetylen, 422 mg (0.6 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und 228 mg (1.2 mmol) CuI werden unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 792 mg (3 mmol) 4,6-Dichlor-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin **5** in trockenem DMF (20 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang bei 55 °C gerührt und danach auf H_2O (30 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird mit je 3×20 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Fließmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:10).

Ausbeute: 780 mg (65 %) farblose Kristalle, Fp 155 °C.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) (Tafel 6a.2): δ (ppm) 8.34 (s, 1H, H-3), 8.30 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.664 (m, 2H, sPh H-2,6), 7.658 (m, 2H, nPh H-2,6), 7.57 (s, 1H, H-5), 7.56 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.44 (m, 3H, nPh H-3,4,5), 7.41 (m, 3H, sPh H-3,4,5), 7.35 (m, 1H, Ph H-4).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) (Tafel 6a.3): δ (ppm) 150.0 (C-7a), 142.3 (C-6, $^2J(\text{C6},\text{H5}) = 3.2$ Hz), 139.2 (Ph C-1), 133.3 (C-3, $^1J(\text{C3},\text{H3}) = 193.7$ Hz, $^4J(\text{C3},\text{H5}) = 1.1$ Hz), 132.2 (sPh C-2,6), 132.1 (nPh C-2,6), 129.7 (nPh C-4), 129.3 (sPh C-4), 129.1 (Ph C-3,5), 128.6 (nPh C-3,5), 128.4 (sPh C-3,5), 126.3 (Ph C-4), 125.5 (C-4, $^2J(\text{C4},\text{H5}) = 0$ Hz), 123.8 (C-5, $^1J(\text{C5},\text{H5}) = 169.8$ Hz), 122.0 (sPh C-1), 121.7 (nPh C-1), 121.5 (Ph C-2,6), 116.3 (C-3a, $^2J(\text{C3a},\text{H3}) = 10.2$

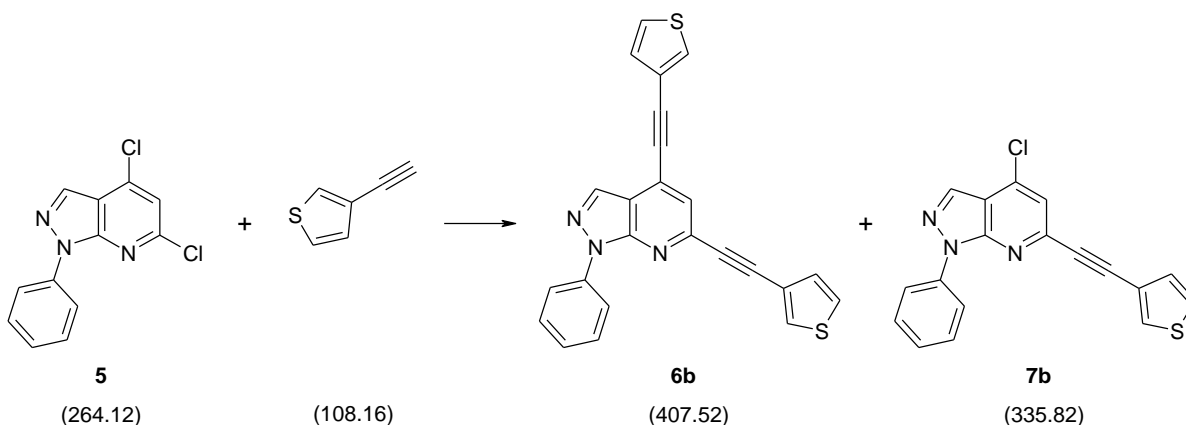
Hz, $^3J(\text{C3a},\text{H5}) = 6.7$ Hz), 98.1 (nCCPh), 90.6 (sCCPh), 89.1 (sCCPh, $^3J(\text{sCCPh},\text{H5}) = 3.0$ Hz), 84.2 (nCCPh, $^3J(\text{nCCPh},\text{H5}) = 5.8$ Hz).

^{15}N -NMR (50 MHz, CDCl_3) (Tafel 6a.7): δ (ppm) -183.5 (N-1), -113.0 (N-7), -64.9 (N-2).

MS: m/z (%) (Tafel 6a.1) = 395 (M^+ , 77), 77 (64), 69 (22), 58 (100), 57 (31), 51 (55), 43 (22).

Anal. berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{N}_3$ (395.47): C, 85.04; H, 4.33; N, 10.63. Gefunden: C, 84.91; H, 4.17; N, 10.43.

3.10 Darstellung von 1-Phenyl-4,6-bis(3-thienylethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (6b) und 4-Chlor-1-phenyl-6-(3-thienylethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (7b)



2.04 g bzw. 2.8 ml (20 mmol) Triethylamin, 520 mg bzw. 0.48 ml (4.8 mmol) Ethynylthiophen, 280 mg (0.4 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und 152 mg (0.8 mmol) CuI werden unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 528 mg (2 mmol) 4,6-Dichlor-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin **7** in trockenem DMF (20 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang bei 55 °C gerührt und danach auf H_2O (30 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird mit je 3×20 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel, Fließmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:20).

Ausbeute **6b**: 243 mg (30 %) hellbraune Kristalle, Fp 124 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafel 6b.2): δ (ppm) 8.32 (s, 1H, H-3), 8.23 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.73 (dd, 1H, nTh H-2, 3.0, 1.2), 7.70 (dd, 1H, sTh H-2, 3.0, 1.2), 7.54 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.52 (s, 1H, H-5), 7.39 (dd, 1H, nTh H-5, 5.0, 3.0), 7.34 (dd, 1H, sTh H5, 5.0, 3.0), 7.34 (m, 1H, Ph H-4), 7.31 (dd, 1H, nTh H-4, 5.0, 1.2), 7.30 (dd, 1H, sTh H-4, 5.0, 1.2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 6b.3. Tafel 10b.4): δ (ppm) 150.0 (C-7a, ³J(C7a,H3) = 3.8 Hz), 142.3 (C-6, ²J(C6,H5) = 3.0 Hz), 139.2 (Ph C-1), 133.3 (C-3, ¹J(C3,H3) = 193.8 Hz, ⁴J(C3,H4) = 1.1 Hz), 131.0 (nTh C-2, ¹J(nThC2,nThH2) = 188.3 Hz, ³J(nThC2,nThH4) = 8.5 Hz, ³J(nThC2,nThH5) = 4.7 Hz), 130.8 (sTh C-2, ¹J(sThC2,sThH2) = 188.4 Hz, ³J(sThC2,sThH4) = 8.4 Hz, ³J(sThC2,sThH5) = 4.7 Hz), 130.0 (sTh C-4, ¹J(sThC4,sThH4) = 171.9 Hz, ²J(sThC4,sThH5) = 4.6 Hz, ³J(sThC4,sThH2) = 8.4 Hz), 129.9 (nTh C-4, ¹J(nThC4,nThH4) = 172.0 Hz, ²J(nThC4,nThH5) = 4.6 Hz, ³J(nThC4,nThH2) = 8.4 Hz), 129.1 (Ph C-3,5), 126.4 (Ph C-4), 126.0 (nTh C-5, ¹J(nThC5,nThH5) = 187.8 Hz, ²J(nThC5,nThH4) = 7.1 Hz, ³J(nThC5,nThH2) = 57.8 Hz), 125.7 (sTh C-5, ¹J(sThC5,sThH5) = 187.5 Hz, ²J(sThC5,sThH4) = 7.2 Hz, ³J(sThC5,sThH2) = 5.7 Hz), 125.6 (C-4, ¹J(C4,H5) = 0 Hz), 123.5 (C-5, ¹J(C5,H5) = 169.9 Hz), 121.6 (Ph C-2,6), 121.1 (sTh C-3, ²J(sThC3,sThH2) = 3.2 Hz, ³J(sThC3,sThH4) = 4.9 Hz, ³J(sThC3,sThH5) = 11.0 Hz), 120.9 (nTh C-3, ²J(nThC3,nThH2) = 3.3 Hz, ³J(nThC3,nThH4) = 5.0 Hz, ³J(nThC3,nThH5) = 11.1 Hz), 116.5 (C-3a, ²J(C3a,H3) = 10.2 Hz, ³J(C3a,H5) = 6.8 Hz), 93.2 (nCCTh, ³J(nCCTh,nThH2) = 3.9 Hz, ³J(nCCTh,nThH4) = 2.2 Hz), 88.8 (sCCTh, ³J(sCCTh, H5) = 3.2 Hz), 85.9 (sCCTh, ³J(sCCTh,sThH2) = 3.8 Hz, ³J(sCCTh,sThH4) = 2.1 Hz), 84.0 (nCCTh, ³J(nCCTh,H5) = 5.7 Hz).

¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 6b.5): δ (ppm) -183.5 (N-1), -113.6 (N-7), -65.2 (N-2).

MS: m/z (%) (Tafel 6b.1) = 265 (41), M⁺ – Thiophen – Chlor 264 (20), 263 (68), 261 (30), 77 (100), 51 (83), 50 (25).

Anal. berechnet für C₂₄H₁₃N₃S₂ (407.52): C, 70.74; H, 3.22; N, 10.31. Gefunden: C, 70.43; H, 3.18; N, 10.22.

Ausbeute **7b**: 233 mg (35 %) hellgelbe Kristalle, Fp 174 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafel 7b.2): δ (ppm) 8.26 (s, 1H, H-3), 8.23 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.71 (dd, 1H, sTh H-2, 3.0, 1.2), 7.55 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.44 (s, 1H, H-5), 7.35 (m, 1H, Ph H-4), 7.35 (dd, 1H, sTh H-5, 5.0, 3.0), 7.29 (dd, 1H, sTh H-4, 5.0, 1.2).

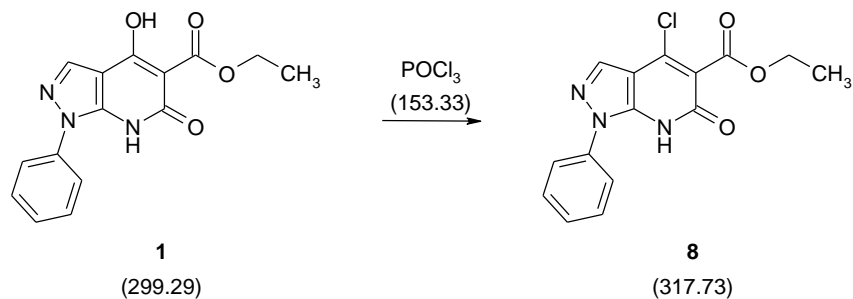
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 7b.3): δ (ppm) 150.4 (C-7a, ³J(C7a,H3) = 3.6 Hz), 142.9 (C-6, ²J(C6,H5) = 2.2 Hz), 139.0 (Ph C-1), 137.6 (C-4, ²J(C4,H5) = 3.8 Hz, ³J(C4,H3) = 0.7 Hz), 132.2 (C-3, ¹J(C3,H3) = 196.0 Hz, ⁴J(C3,H5) = 1.2 Hz), 131.0 (sTh C-2, ¹J(sThC2,sThH2) = 188.5 Hz, ³J(sThC2,sThH4) = 8.3 Hz, ³J(sThC2,sThH5) = 4.9 Hz), 130.0 (sTh C-4, ¹J(sThC4,sThH4) = 172.2 Hz, ²J(sThC4,sThH5) = 4.6 Hz, ³J(sThC4,sThH2) = 8.4 Hz), 129.2 (Ph C-3,5), 126.7 (Ph C-4), 125.7 (sTh C-5, ¹J(sThC5,sThH5) = 187.6 Hz, ²J(sThC5,sThH4) = 7.2 Hz, ³J(sThC5,sThH2) = 5.8 Hz), 121.7 (Ph C-2,6), 121.1 (C-5, ¹J(C5,H5) = 172.0 Hz), 120.9 (sTh C-3, ²J(sThC3,sThH2) = 3.1 Hz, ²J(sThC3,sThH4) = 5.0 Hz, ³J(sThC3,sThH5) = 11.2 Hz), 116.0 (C-3a, ²J(C3a,H3) = 10.0 Hz, ³J(C3a,H5) = 5.6 Hz), 88.3 (sCCTh, ³J(sCCTh,H5) = 3.0 Hz), 86.5 (sCCTh, ³J(sCCTh,sThH2) = 3.9 Hz, ³J(sCCTh,sThH4) = 2.2 Hz).

¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Tafel 7b.5): δ (ppm) -182.7 (N-1), -116.6 (N-7), -63.5 (N-2).

MS: m/z (%) (Tafel 7b.1) = 336 (M+1, 7), 335 (M⁺, 25), 81 (25), 77 (78), 69 (100), 68 (24), 67 (29), 63 (23), 57 (52), 55 (52), 51 (78), 50 (21), 45 (30), 43 (34), 41 (36).

Anal. berechnet für C₁₈H₁₀ClN₃S (335.82): C, 64.38; H, 3.00; N, 12.51. Gefunden: C, 64.54; H, 2.93; N, 12.33.

3.11 Darstellung von 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**8**) [41]

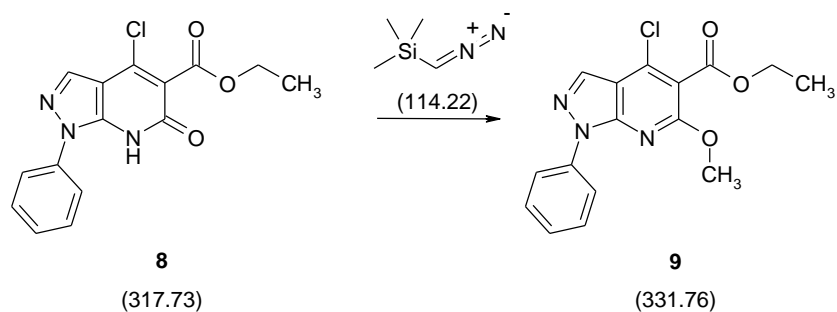


Zu einer Lösung von 12.57 g (42 mmol) 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**1**) in 165 ml Acetonitril werden zunächst 40.40 g (169 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und danach 58.27 g bzw. 34.7 ml (380 mmol) POCl₃ hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluss zunächst 30 min lang auf 40 °C erwärmt und im Anschluss daran 2.5 h lang zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gießt man das Reaktionsgemisch vorsichtig auf 300 ml Eiswasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, gründlich mit H₂O gewaschen und im Exsiccator unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 11.88 g (89 %) hellbeige Kristalle, Fp 148 °C (Literatur Fp 148 °C).

3.12 Darstellung von 4-Chlor-6-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (9) [41]



636 mg (2 mmol) 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**8**) werden in 7.5 ml EtOAc und 2.5 ml MeOH gelöst. Unter Rühren wird über 10 min Trimethylsilyldiazomethan (2.0 M Lösung in Hexan, 3.25 ml, 6.5 mmol) zugetropft. Danach rührt man weitere 15 min bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird am Rotavapor eingedampft, und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Fließmittel: CH₂Cl₂).

Ausbeute: 593 mg (87 %) farblose Kristalle; Fp 137 °C (Literatur Fp 138 °C).

4 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth und M. Schäfer-Korting, Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, **2008**, 9. Auflage, p. 558.
- [2] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth und M. Schäfer-Korting, Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, **2008**, p. 568.
- [3] K. Aktoris, U. Förstermann, F. B. Hofmann und K. Starke, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, München: Urban & Fischer/Elsevier GmbH, **2005**, 9. Auflage, p. 463.
- [4] K. Aktoris, U. Förstermann, F. B. Hofmann und K. Starke, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, **2005**, 9. Auflage, p. 593.
- [5] K. Aktoris, U. Förstermann, F. B. Hofmann und K. Starke, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, **2005**, 9. Auflage, p. 287.
- [6] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth und M. Schäfer-Korting, Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, **2008**, 9. Auflage, p. 208.
- [7] Bayer AG, „Riociguat von Bayer erstes wirksames Medikament bei Patienten mit chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie“, Atlanta, **2012**.
- [8] Y. Takahashi, S. Hibi, Y. Hoshino, K. Kikuchi, K. Shin, K. Murata-Tai, M. Fujisawa, M. Ino, H. Shibata und M. Yonaga, „Synthesis and Structure–Activity Relationships of Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine Derivatives: Potent and Orally Active Antagonists of Corticotropin-Releasing Factor 1 Receptor“, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 5255-5269.
- [9] K. Awano, S. Suzue und M. Segawa, „Synthesis of 3-Substituted Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine Derivatives with Inhibitory Activity on Platelet Aggregation“, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34 (7), 2828-2832.
- [10] S. H. Allen, B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, G. A. Freeman, F. L. Boyd, C. H. Sexton, D. W. Selleseth, K. L. Creech und K. R. Moniri, „Synthesis of C-6 substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyridines with potent activity against herpesviruses“, *Bioorganic & Medical Chemistry*, **2006**, 14, 944-954.

- [11] A. J. Duplantier, C. J. Andresen, J. B. Cheng, V. L. Cohan, C. Decker, F. M. DiCapua, K. G. Kraus, K. L. Johnson, C. R. Turner, J. P. UmLand, J. W. Watson, R. T. Wester, A. S. Williams und J. A. Williams, „7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridines as Novel Inhibitors of Human Eosinophil Phosphodiesterase“, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 2268-2277.
- [12] P. C. Wong, D. J. P. Pinto und D. Zhang, „Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor“, *J. Thromb. Thrombolysis*, **2011**, *31*, 478-492.
- [13] T. Bandiera, E. Perrone, A. L. Borgia und M. Varasi, „Preparation of pyrazolo[4,3-*c*]pyridine derivatives as IGF-1R inhibitors“, *PCT Int. Appl.*, **2007**, WO 2007099166 A1 20070907.
- [14] J. G. Breitenbuchner, H. Cai, J. P. Edwards, C. A. Grice, Y. Gu, D. Gustin, L. Karlsson, H. Kathuya, S. P. Meduna, B. A. Pio und e. al, „Preparation of 3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-*c*]pyridines as cathepsin S inhibitors for treating allergies“, *U.S. Pat. Appl. Publ.*, **2003**, US 20030069240 A1 20030410.
- [15] G. Vilkauskaitė, A. Sackus und W. Holzer, „Sonogashira-Type Reactions with 5-Chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehydes: A Straightforward Approach to Pyrazolo[4,3-*c*]pyridines“, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5123-5133.
- [16] E. Arbaciauskiene, G. Vilkauskaitė, A. Sackus und W. Holzer, „Ethyl 3- and 5-Triflyloxy-1*H*-pyrazole-4-carboxylates in the Synthesis of Condensed Pyrazoles by Pd-Catalysed Cross-Coupling Reactions“, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1880-1890.
- [17] S. Kushwah, K. Prajapati, N. Darji, P. Soni und P. Shah, „Synthesis and pharmacological Screening of Pyrazolopyridine Compounds as Anxiolytics“, *Int. J. Pharm. Research a. Bio-Science*, **2012**, *1* (2), 287-315.
- [18] Europäische Kommission, Generaldirektion Gesundheit & Verbraucherschutz, „Maßnahmen gegen Depressionen“, **2004**, ISBN 92-894-8253-2.
- [19] A. Jindal, R. Mahesh, B. Gautam, S. Bhatt und D. Pandey, „Antidepressant-like effect of etazolate, a cyclic nucleotide phosphodiesterase 4 inhibitor - an approach using rodent behavioral antidepressant tests battery“, *Eur. J. Pharmacology*, **2012**, *689*, 125-131.
- [20] K. Aktoris, U. Förstermann, F. B. Hofmann und K. Starke, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, München: Urban & Fischer/ Elsevier GmbH, **2005**, 9. Auflage, p. 170.

- [21] M. Marcade, J. Bourdin, N. Loiseau, H. Peillon, A. Rayer, D. Drouin, F. Schweighoffer und L. Desire, „Etazolate, a neuroprotective drug linking GABA_A receptor pharmacology to amyloid precursor protein processing“, *J. Neurochemistry*, **2008**, 106, 392-404.
- [22] T. Tuccinardi, S. Schenone, F. Bondavalli, C. Brullo, O. Bruno, L. Mosti, A. T. Zizzari, C. Tintori, F. Manetti, O. Ciampi, M. L. Trincavelli, C. Martini, A. Martinelli und M. Botta, „Substituted Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines as Potent A1 Adenosine Antagonists: Synthesis, Biological Evaluation, and Development of an A1 Bovine Receptor Model“, *ChemMedChem*, **2008**, 3, 898-913.
- [23] G. Schulte, „Adenosin, Adenosinrezeptoren und adenosinrezeptoraktivierte Signalwege“, *BIOspektrum*, **2004**, 2, 159-161.
- [24] N. Sturmair, „Synthese neuer tricyclischer Pyrazol-Derivate mit potentieller biologischer Aktivität“, Diplomarbeit, Universität Wien, **2011**.
- [25] J. E. Bäckvall, „Palladium-Catalyzed CrossCouplings in Organic Synthesis - Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2010“, The Royal Swedish Academy of Sciences, Stockholm, **2010**.
- [26] R. F. Heck, „Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5518-5526.
- [27] R. F. Heck, „The Arylation of Allylic Alcohols with Organopalladium Compounds. A New Synthesis of 3-Aryl Aldehydes and Ketones“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5526-5531.
- [28] R. F. Heck, „Allylation of Aromatic Compounds with Organopalladium Salts“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5531-5534.
- [29] R. F. Heck, „Aromatic Haloethylation with Palladium and Copper Halides“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5538-5542.
- [30] R. F. Heck, „The Addition of Alkyl- and Arylpalladium Chlorides to Conjugate Dienes“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5542-5546.
- [31] R. F. Heck und J. P. Nolley, „Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides“, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320-2322.
- [32] S. Baba und E.-I. Negishi, „A Novel Stereospecific Alkenyl-Alkenyl Cross-Coupling by a Palladium- or Nickel-Catalyzed Reaction of Alkenylalanes with Alkenyl Halides“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6729-6731.

- [33] E.-I. Negishi, A. O. King und N. Okukado, „Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. A Highly Selective Synthesis of Unsymmetrical Biaryls and Diarylmethanes by the Nickel- or Palladium-Catalyzed Reaction of Aryl- and Benzylzinc Derivatives with Aryl Halides“, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1821-1823.
- [34] N. Miyaura und A. Suzuki, „Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds“, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483.
- [35] R. D. Stephens und C. E. Castro, „The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics“, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3313 - 3315.
- [36] R. Chinchilla und C. Najera, „The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry“, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 874-922.
- [37] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, L. B. S. J. T. Link, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn und M. J. D. Grandi, „Total Synthesis of Baccatin III and Taxol“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2843-2859.
- [38] C. Y. Hong, N. Kado und L. E. Overman, „Asymmetric Synthesis of Either Enantiomer of Opium Alkaloids and Morphinans. Total Synthesis of (-)- and (+)-Dihydrocodeinone and (-)- and (+)-Morphine“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11028-11029.
- [39] G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen und D. J. Madar, „A Convergent Synthetic Route to (+)-Dynemicin A and Analogs of Wide Structural Variability“, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6072-6094.
- [40] N. K. Garg, D. D. Caspi und B. M. Stoltz, „The Total Synthesis of (+)-Dragmacidin F“, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9552-9553.
- [41] B. Datterl, Dissertation, Universität Wien, in Vorbereitung.

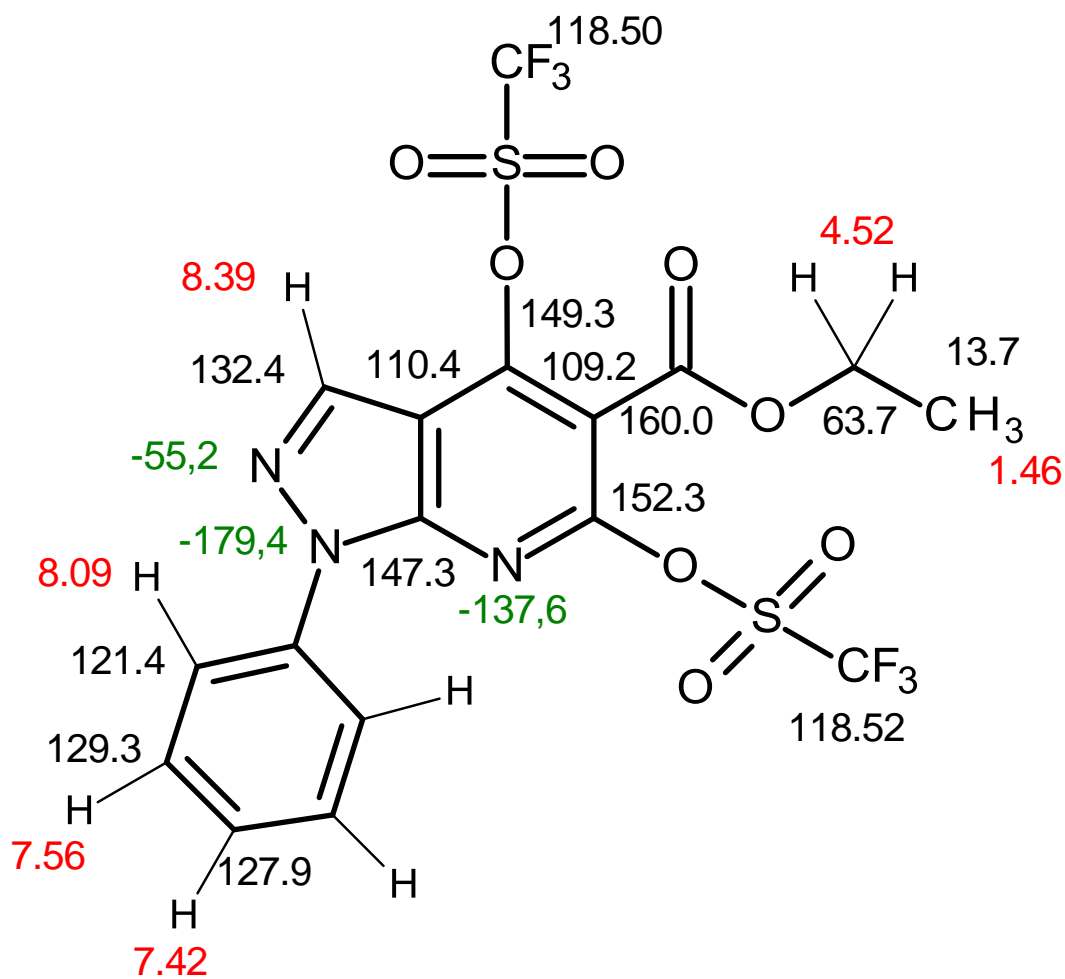
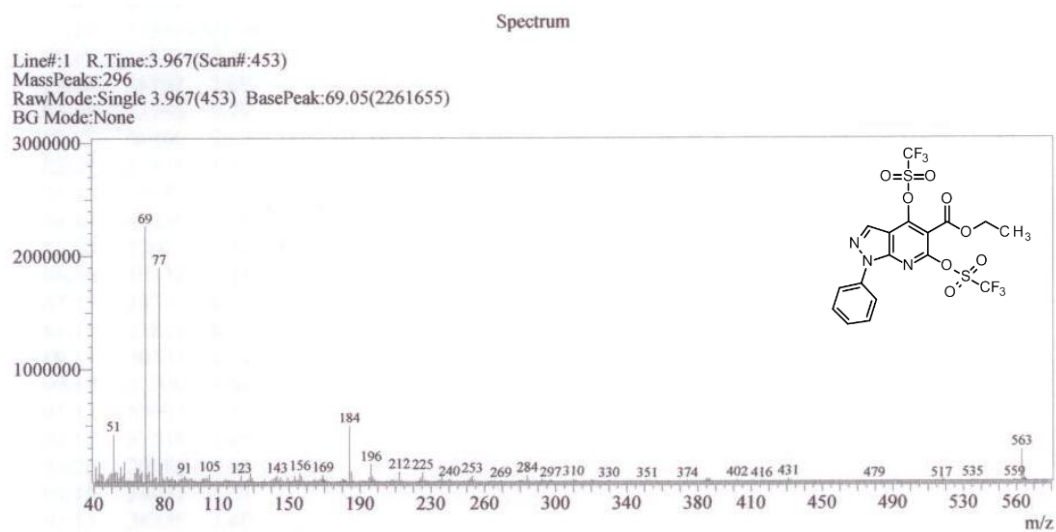
5 ANHANG

5.1 Abkürzungsverzeichnis

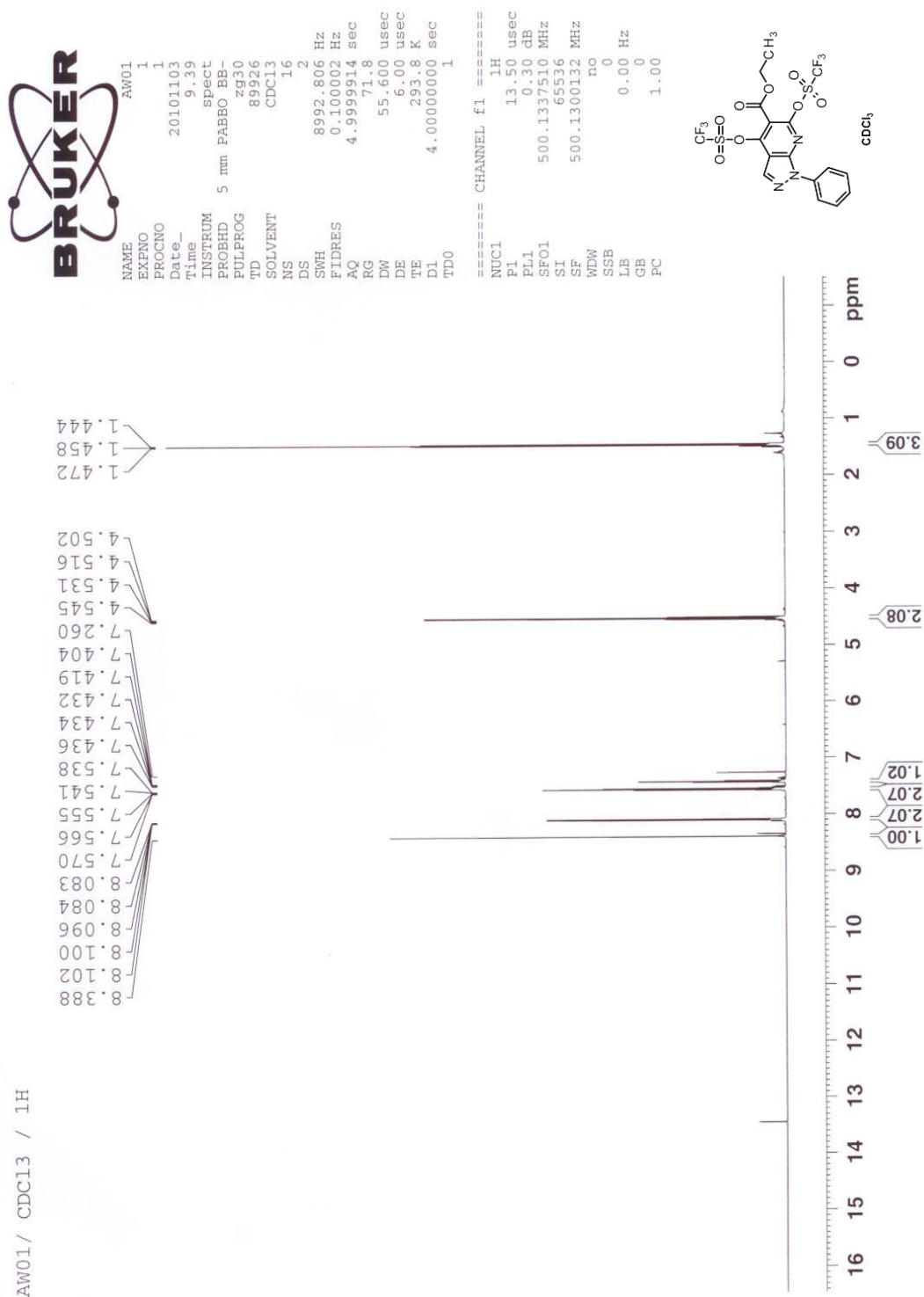
| | |
|--|---|
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| cGMP | cyclisches Guanosinmonophosphat |
| CH ₂ Cl ₂ | Dichlormethan |
| CuI | Kupferiodid |
| DMF | Dimethylformamid |
| EtOAc | Ethylacetat |
| GABA | Gammaaminobuttersäure |
| HCl | Salzsäure |
| H ₂ O | Wasser |
| HRMS | Hochaufgelöstes Massenspektrum |
| KBr | Kaliumbromid |
| K ₂ CO ₃ | Kaliumcarbonat |
| KOH | Kaliumhydroxid |
| K ₃ PO ₄ | Kaliumphosphat |
| MeCN | Acetonitril |
| MeOH | Methanol |
| MS | Massenspektrum |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NaOEt | Natriumethanolat |
| Na ₂ SO ₄ | Natriumsulfat |
| NMR | nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanz) |
| OTf | Triflatgruppe |
| PDE 4 | Phosphodiesterase 4 |
| Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ | Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid |
| Pd(PPh ₃) ₄ | Tetrakis(triphenylphosphin)palladium |
| POCl ₃ | Phosphoroxychlorid |

5.2 Spektren

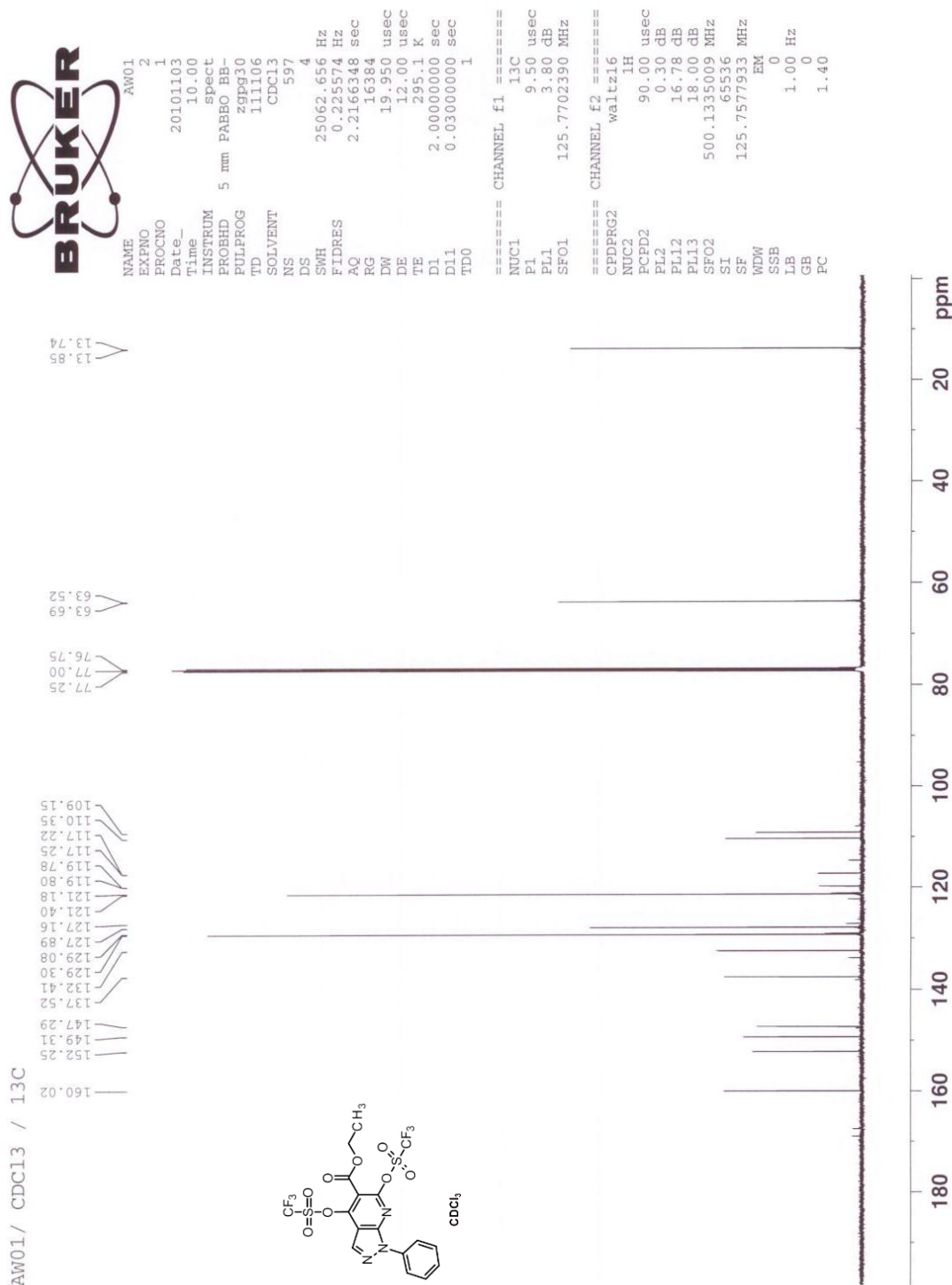
Tafel 2.1



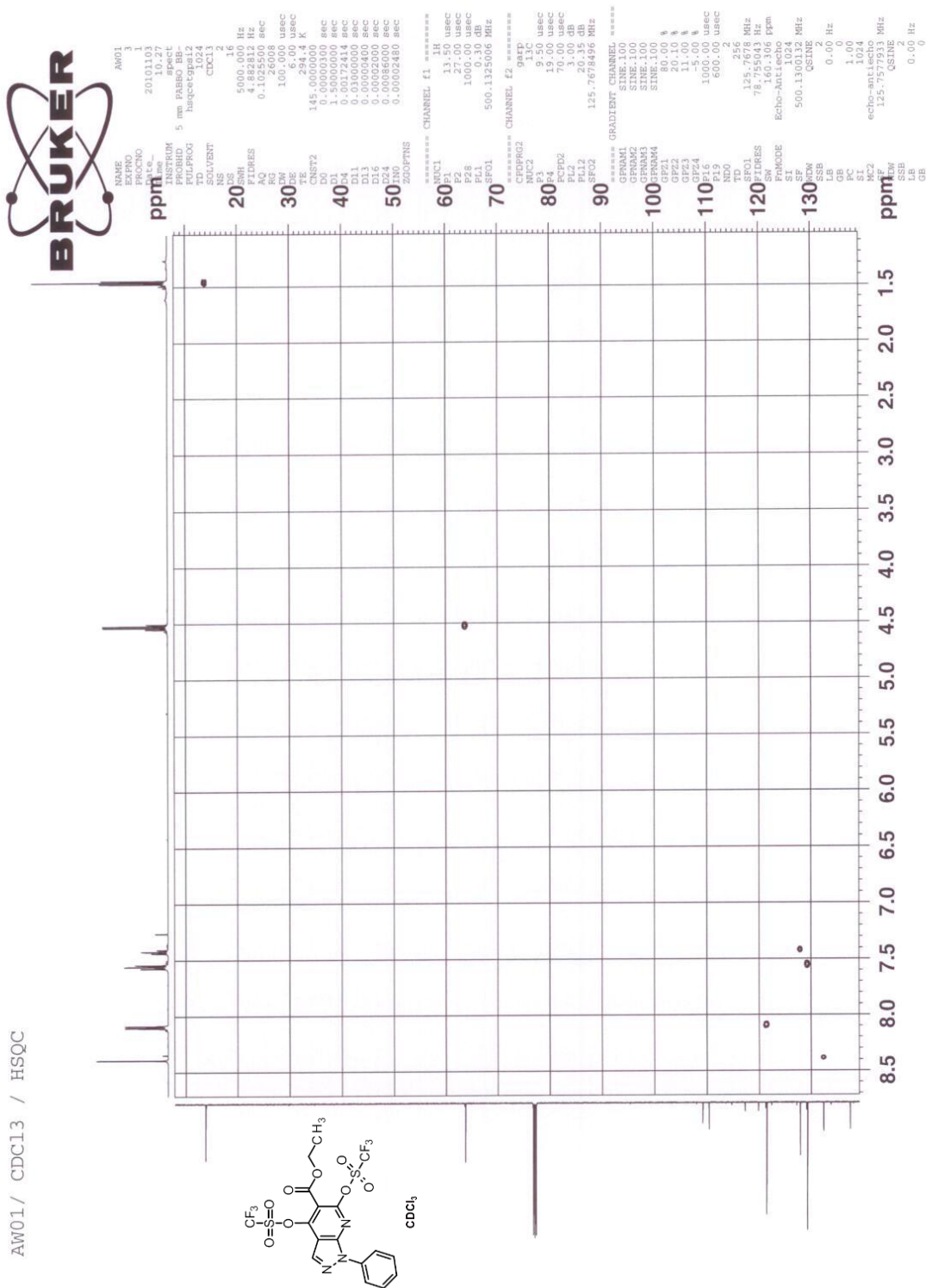
Tafel 2.2



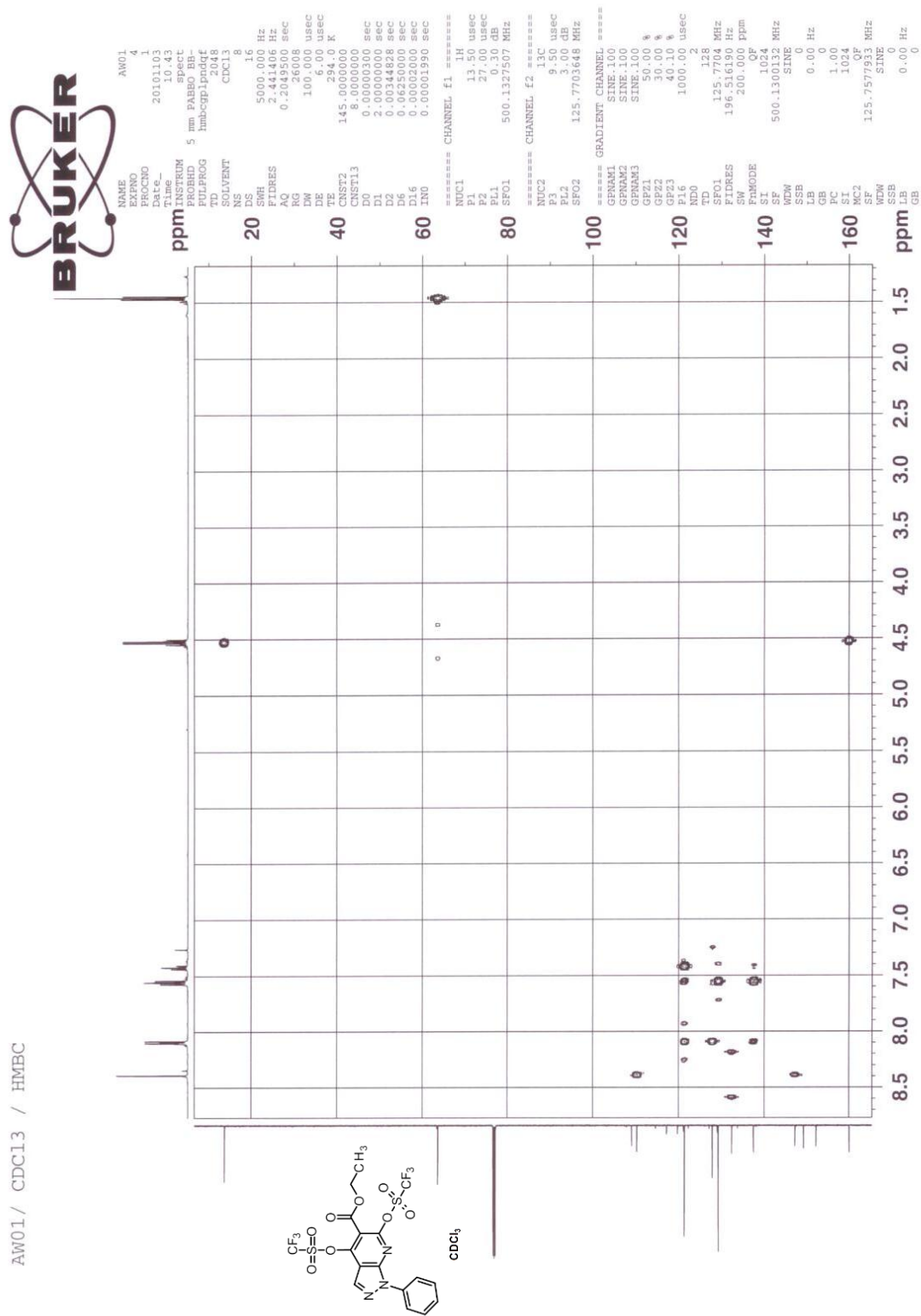
Tafel 2.3



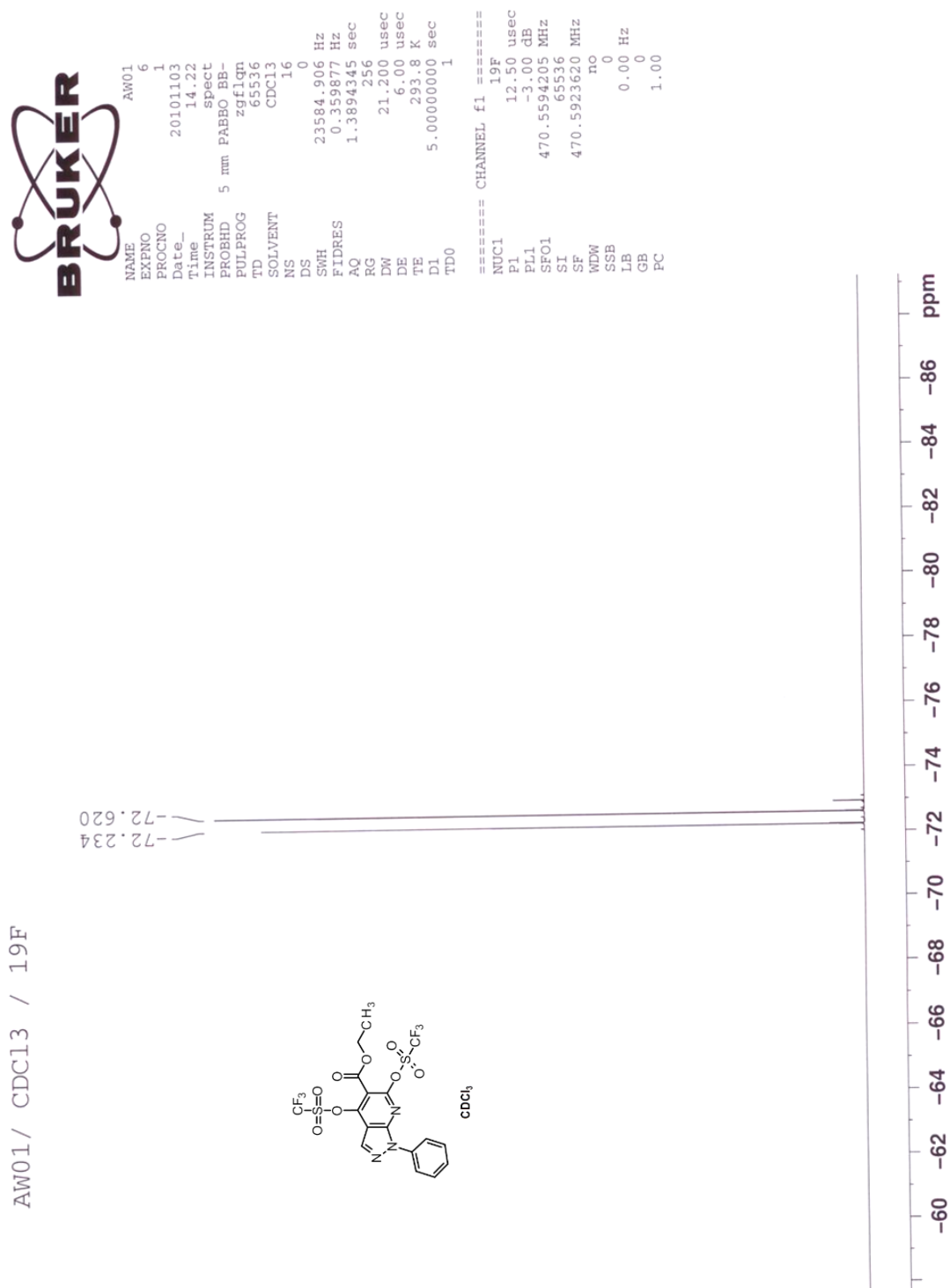
Tafel 2.4



Tafel 2.5



Tafel 2.6



Tafel 2.7

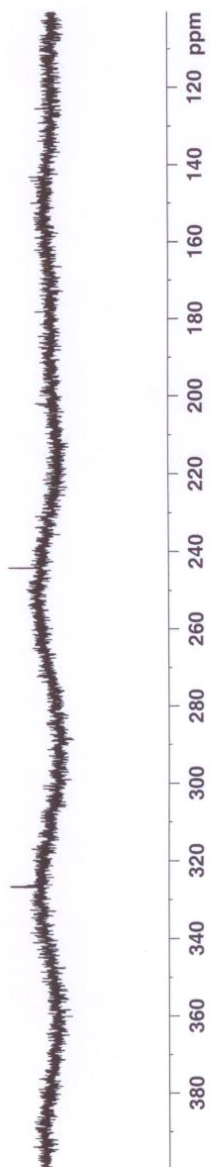
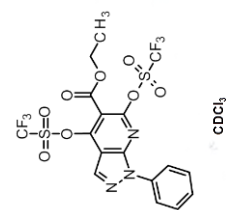
AW01/ CDCl3 / 15N

326.78
326.52
244.17

```

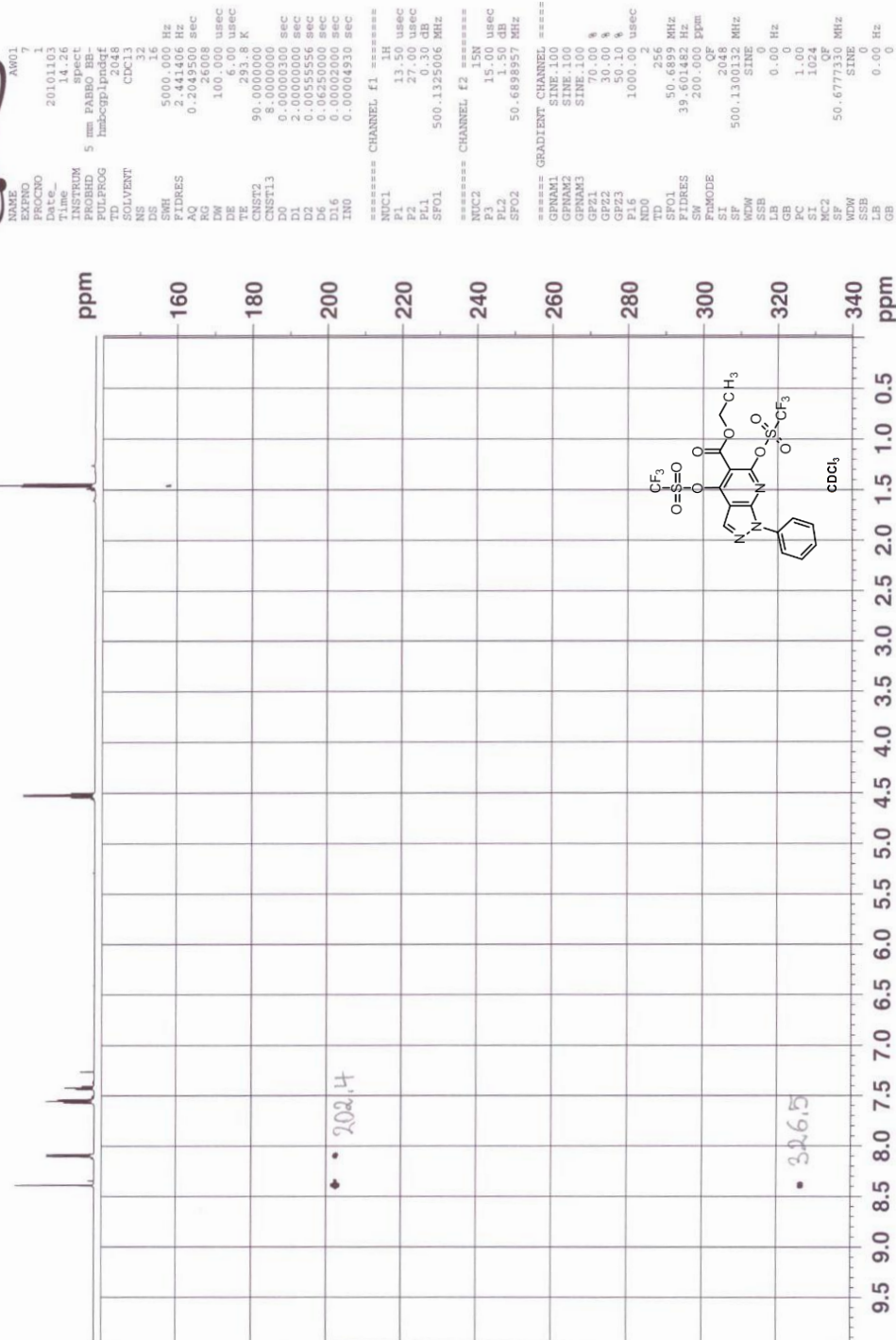
NAME      AW01
EXPNO     8
PROCNO    1
Date_     20101104
Time      10.46
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zg
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         4902
DS         4
SWH        15151.516 Hz
FIDRES     0.462388 Hz
AQ         1.0814270 sec
RG         46341
DW         33.000 use
DE         12.00 use
TE         293.4 K
D1         10.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       15N
P1         15.00 use
PL1        2.00 dB
SFO1       50.6904024 MHz
SI         16384
SF         50.6777330 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.50 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

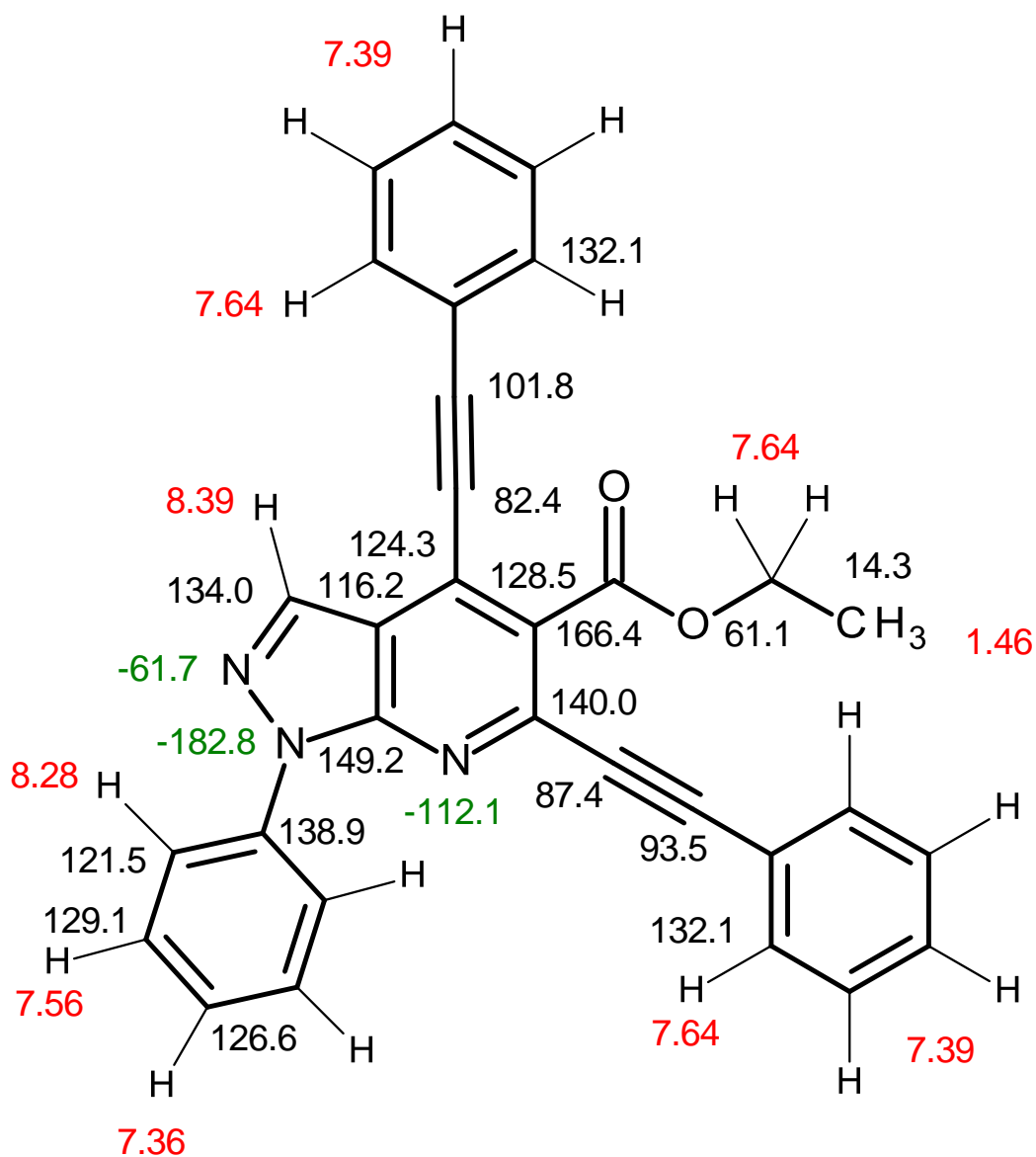
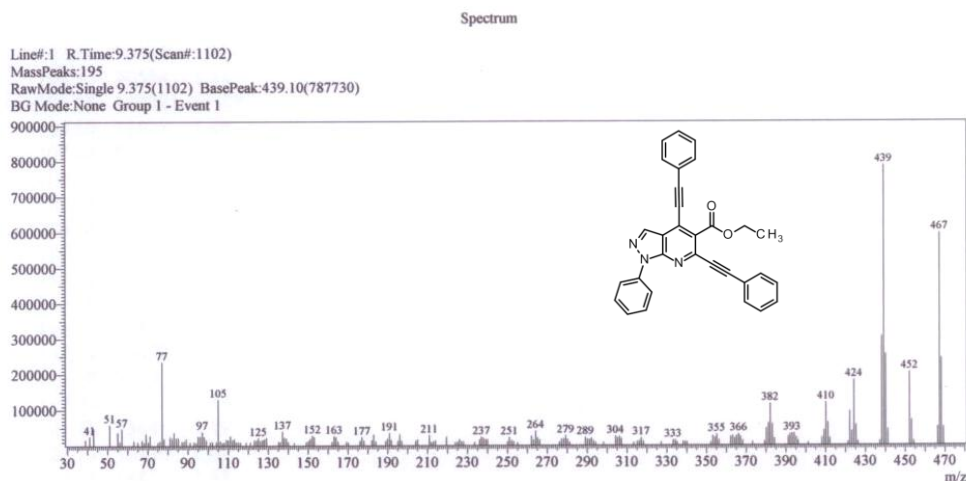


Tafel 2.8

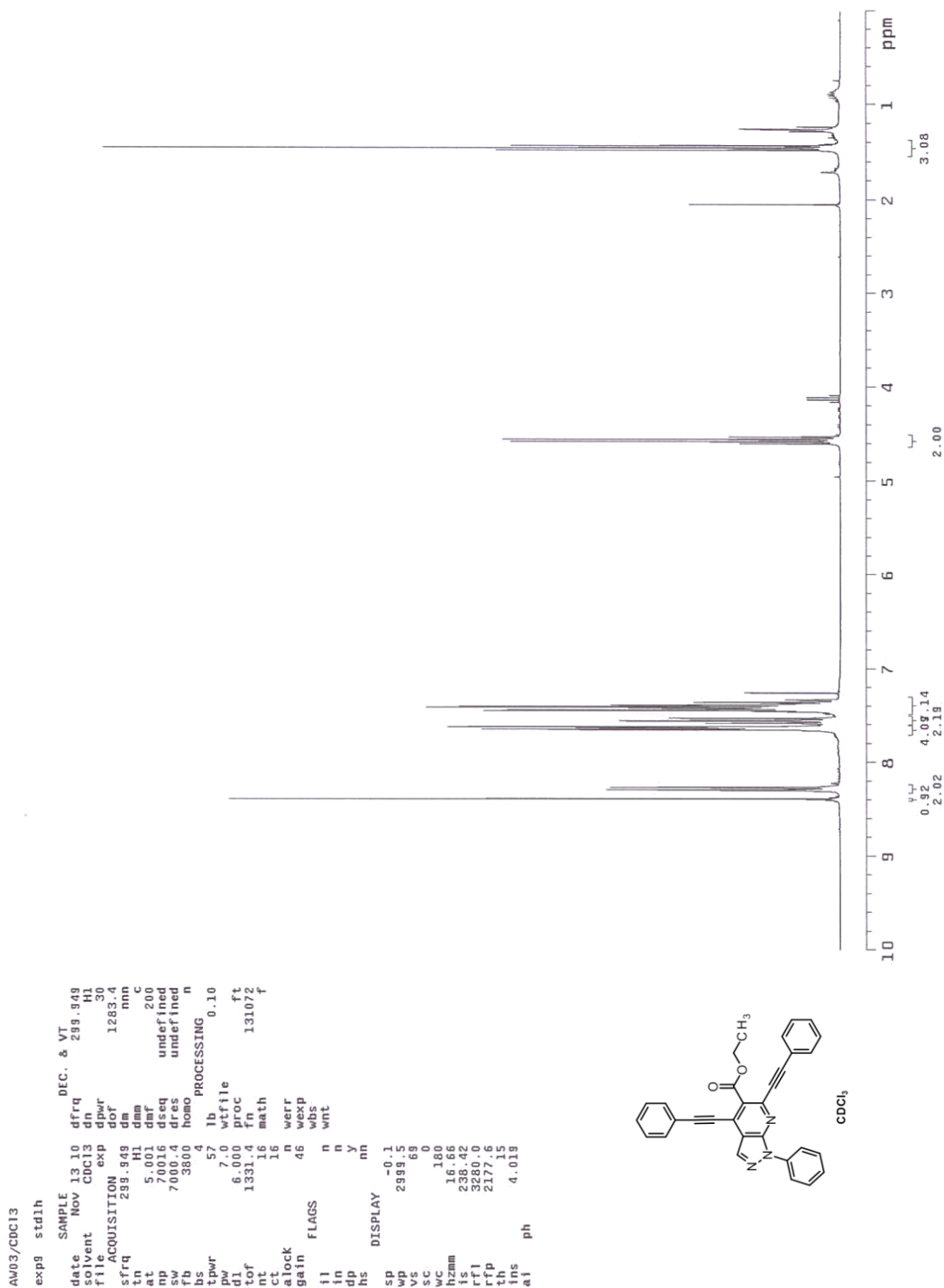
AW01/ CDCl3 / 15N HMBC



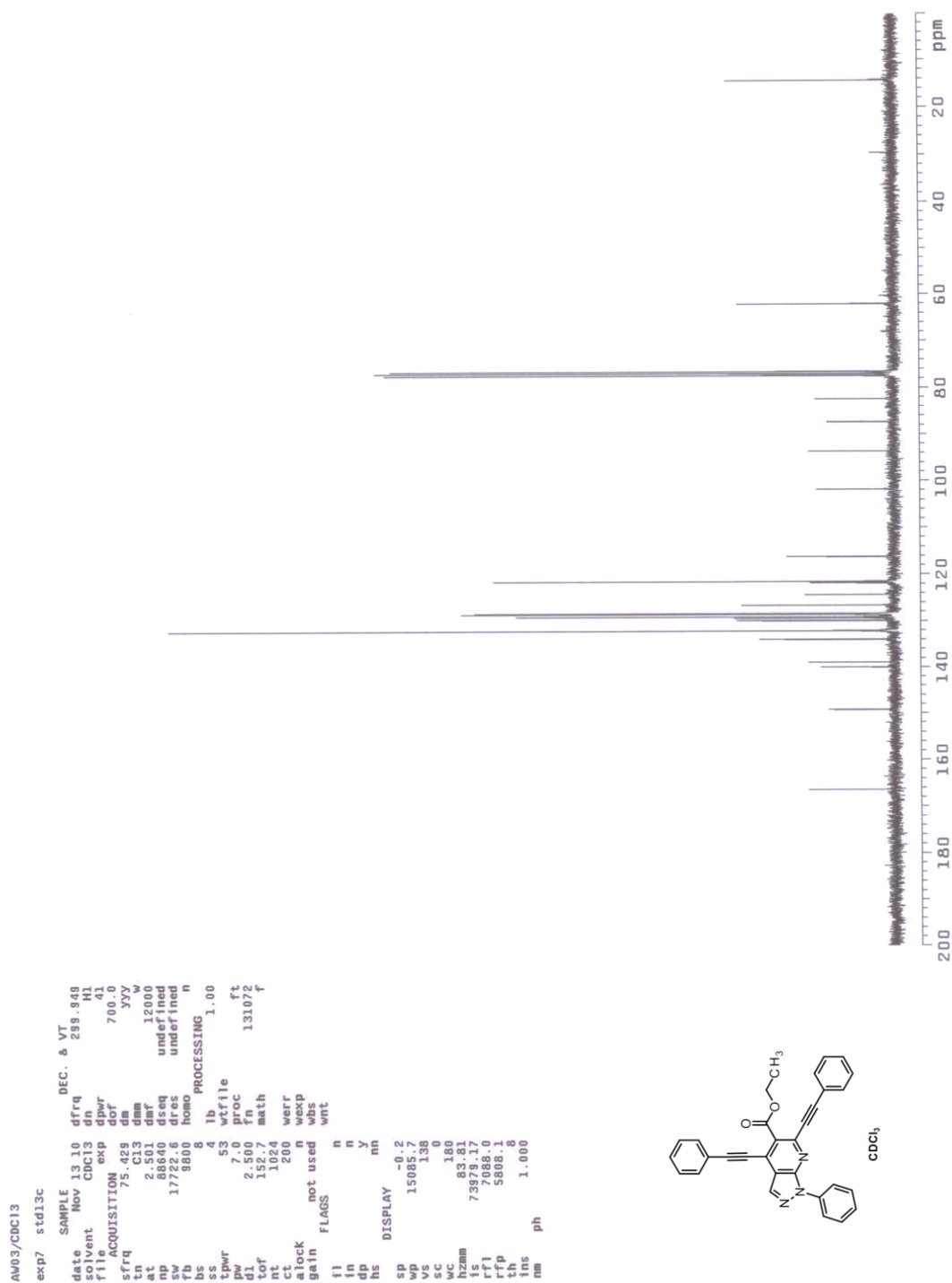
Tafel 3a.1



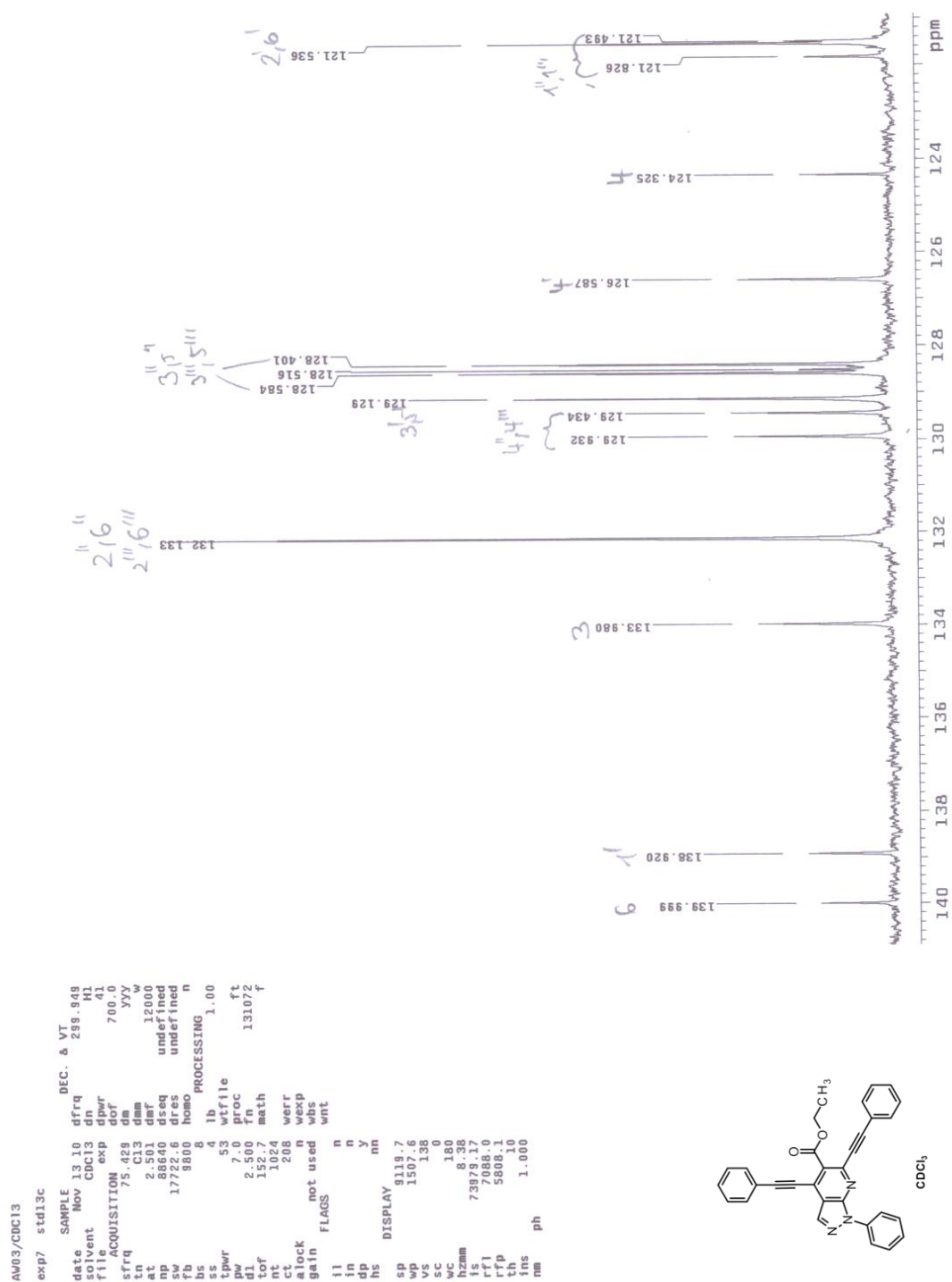
Tafel 3a.2



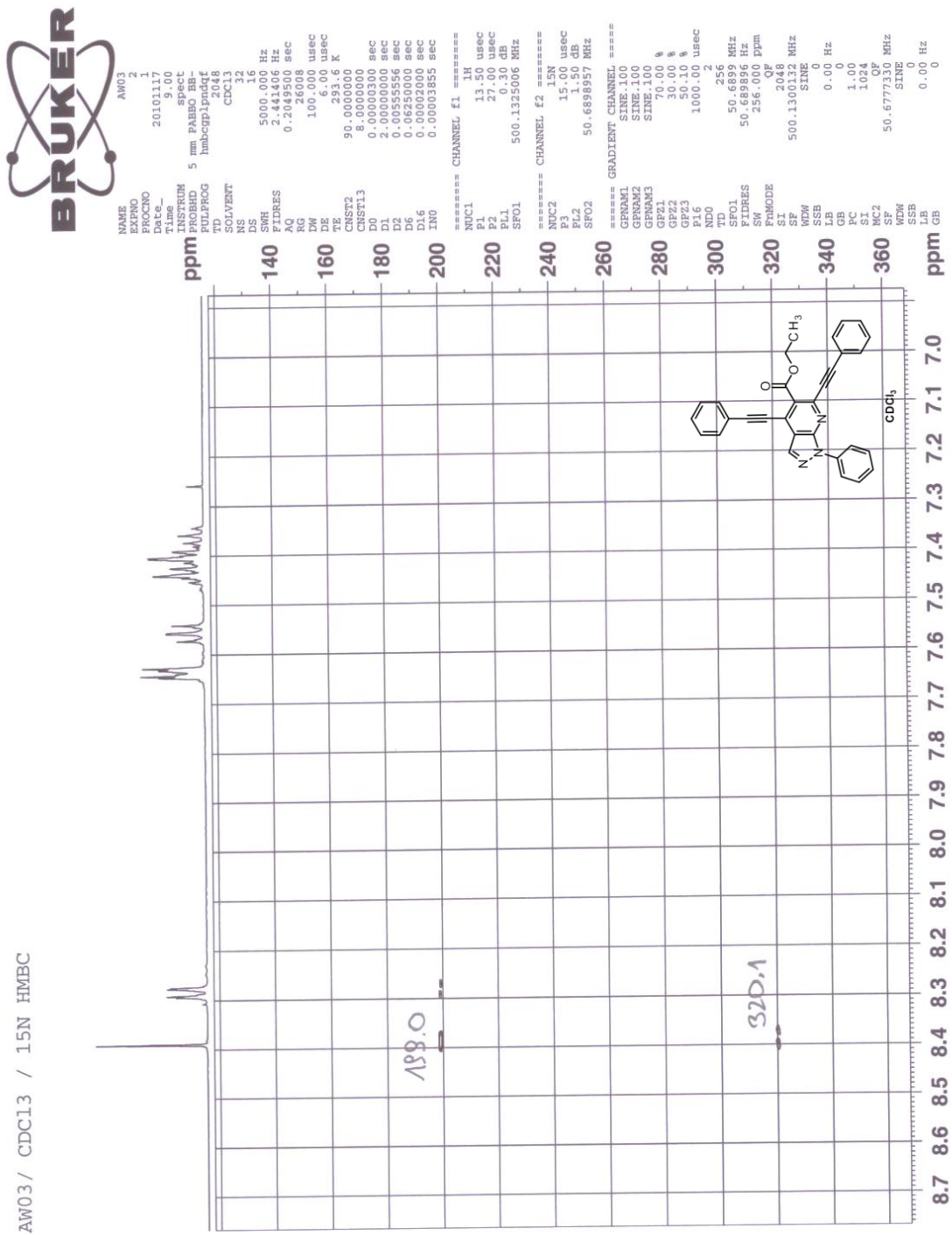
Tafel. 3a.3



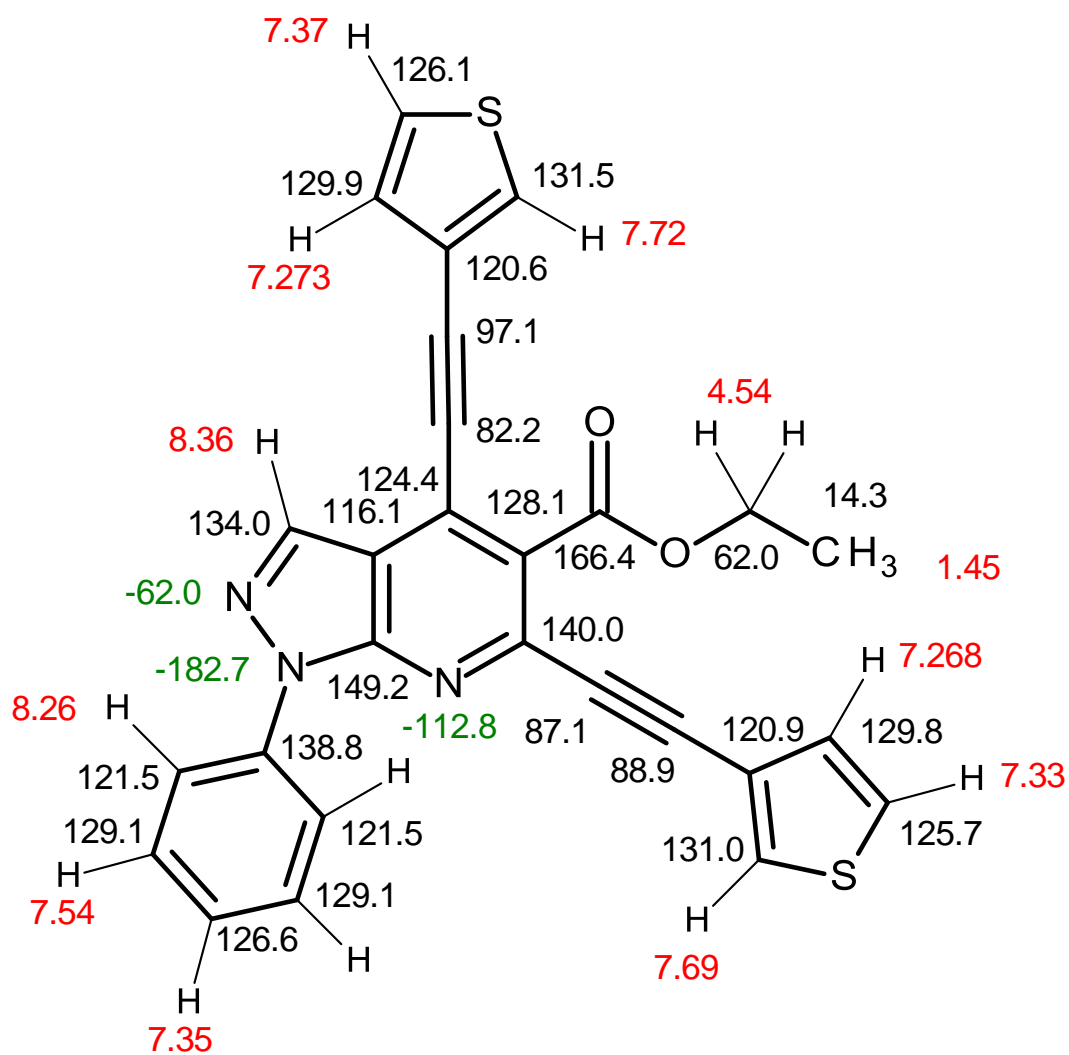
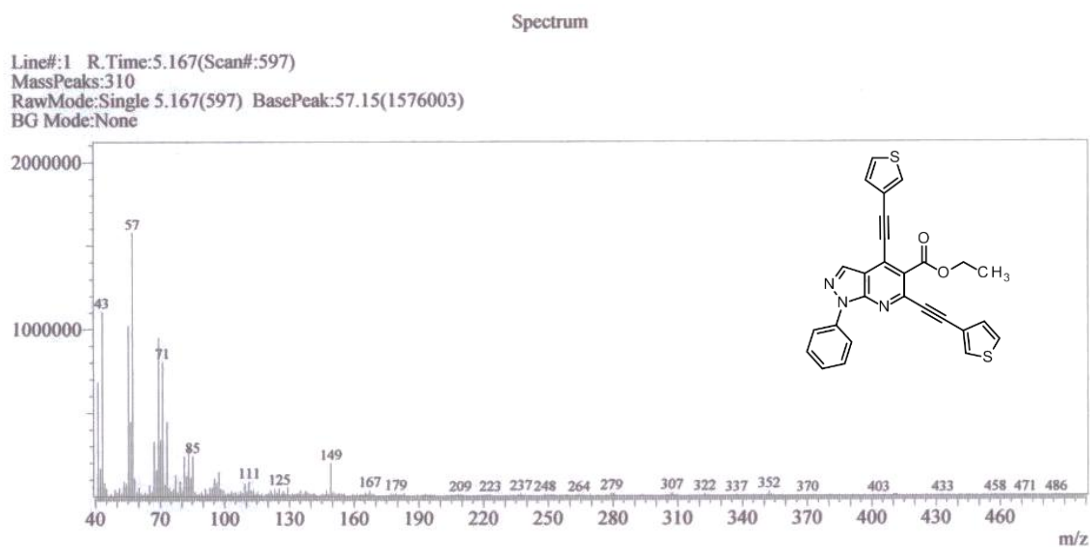
Tafel. 3a.4



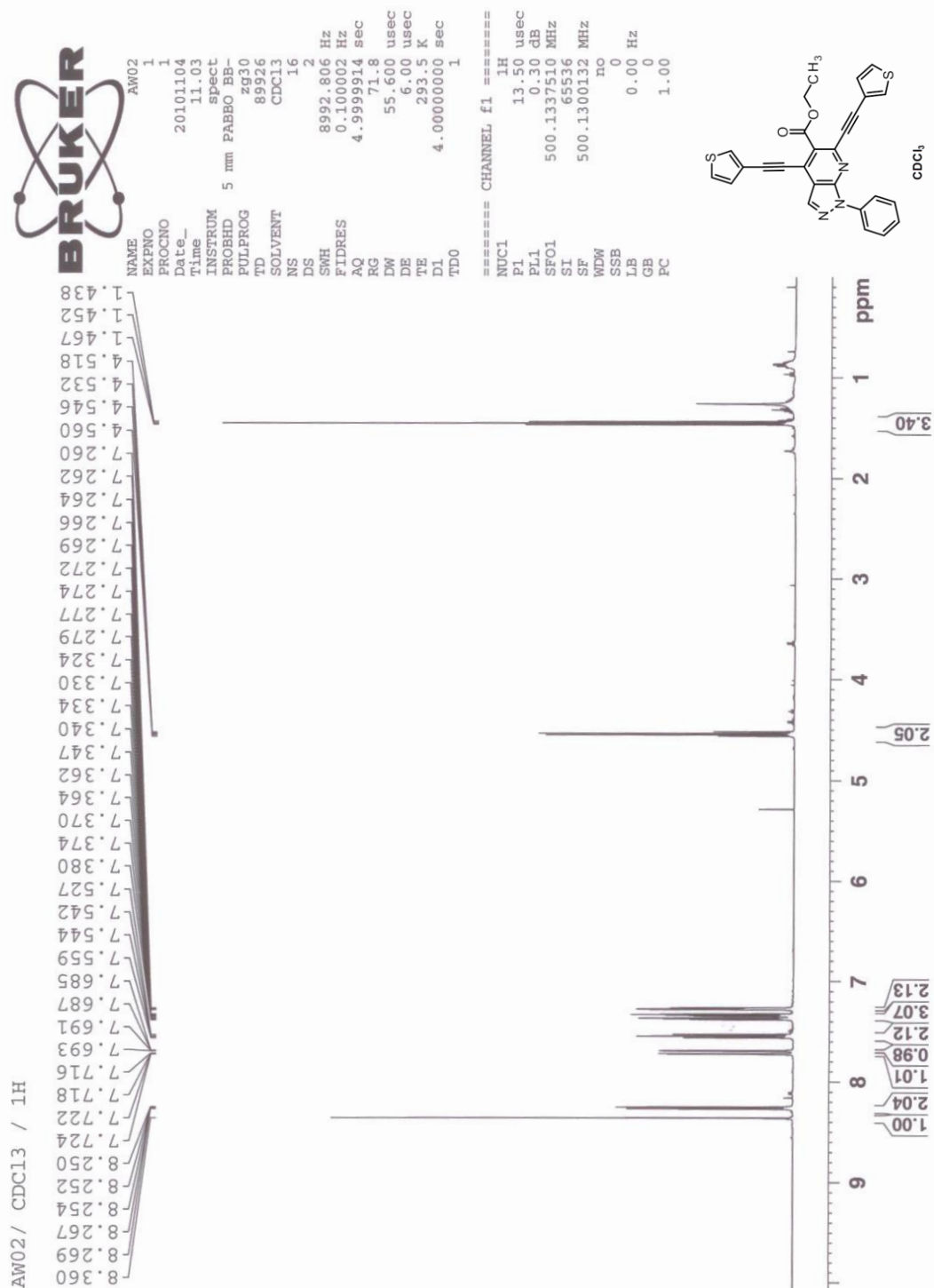
Tafel 3a.5



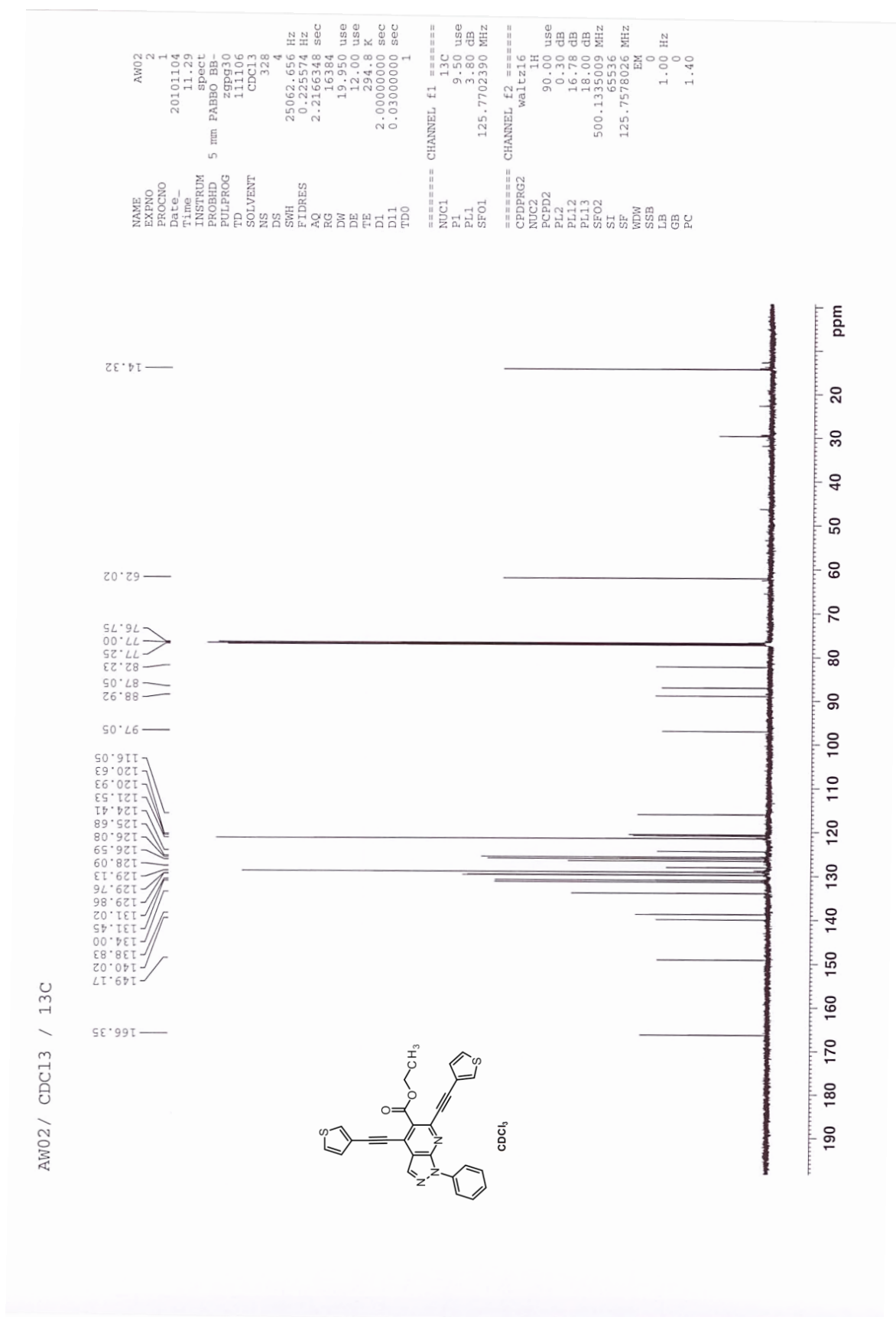
Tafel 3b.1



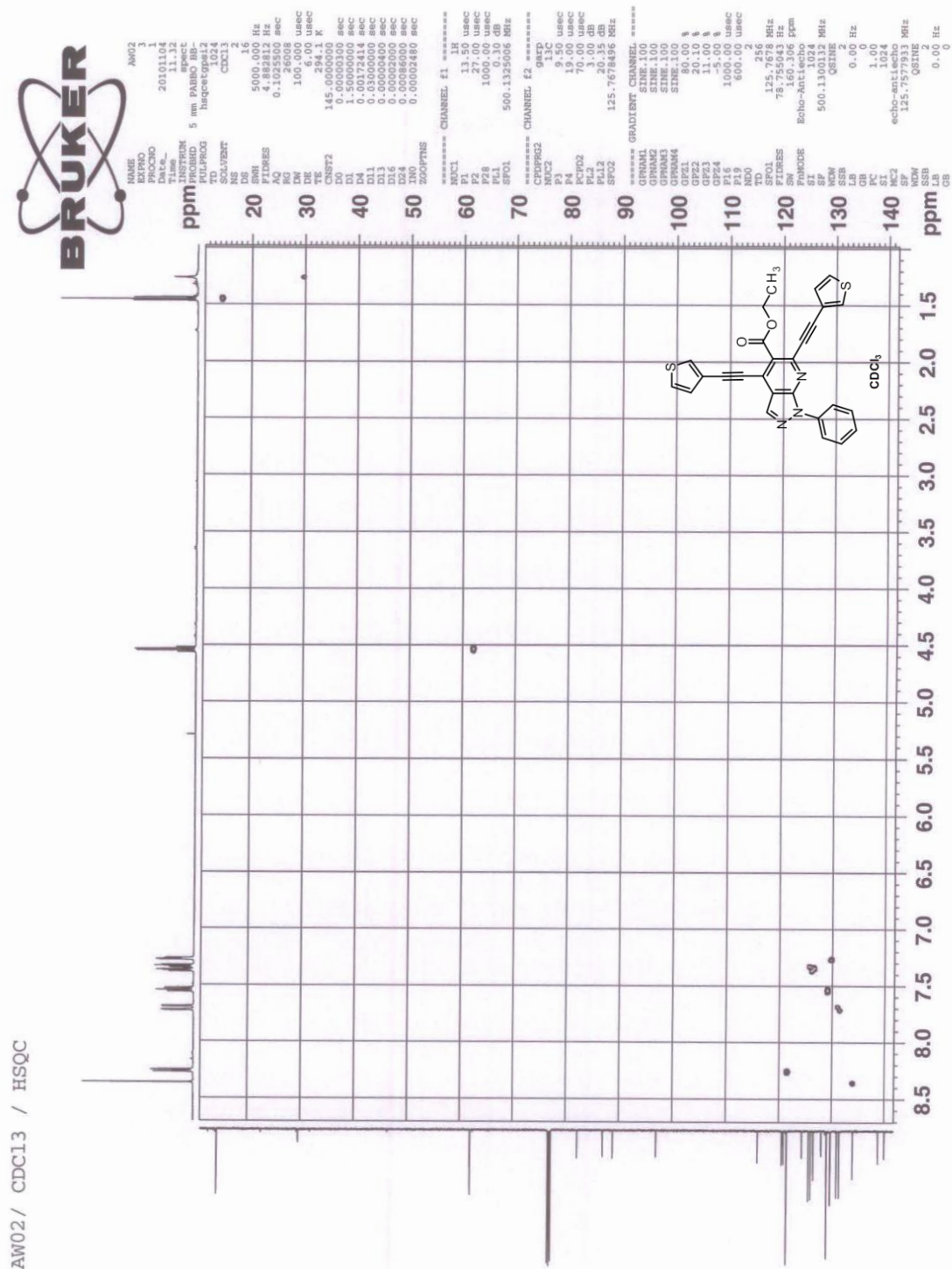
Tafel 3b.2



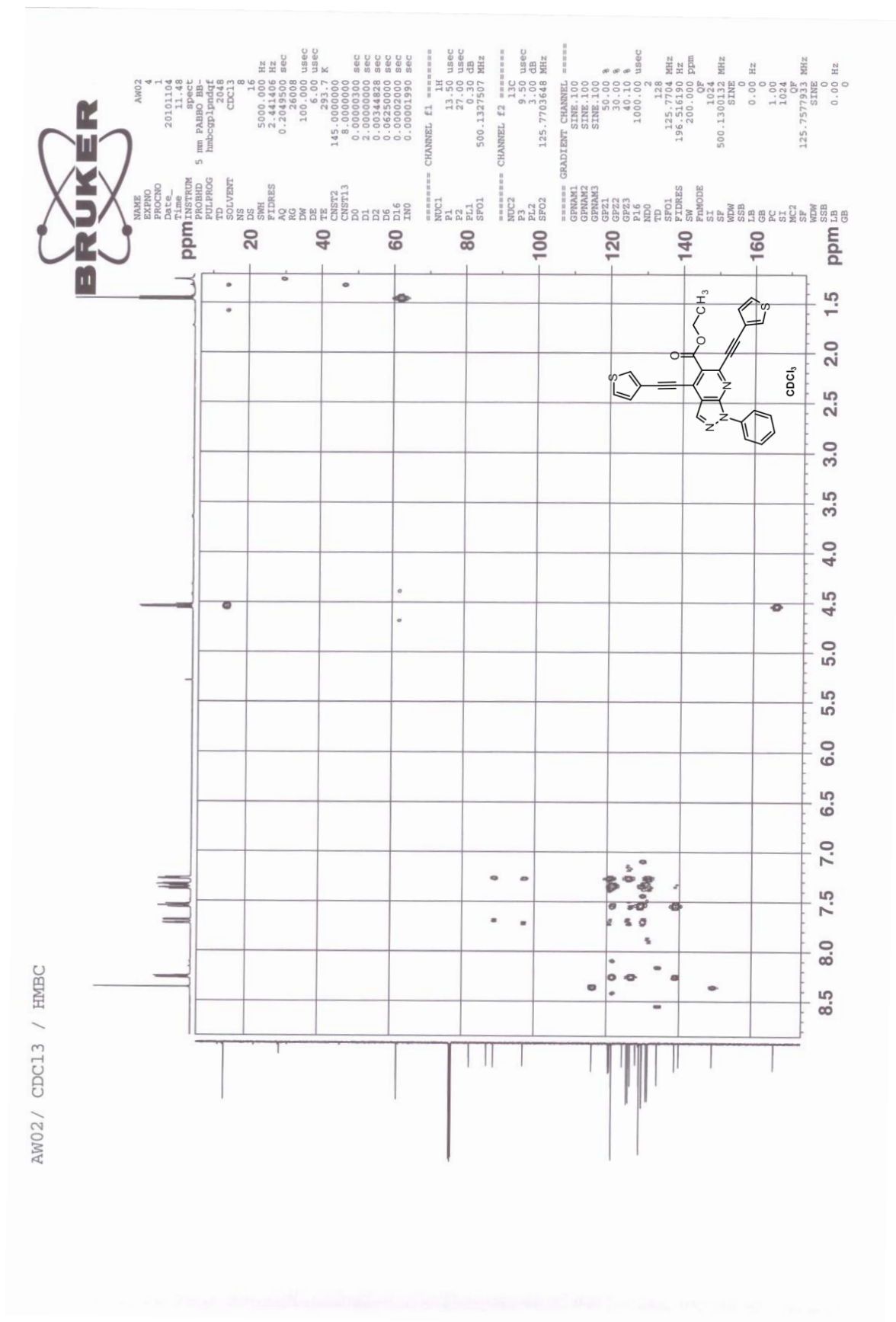
Tafel 3b.3



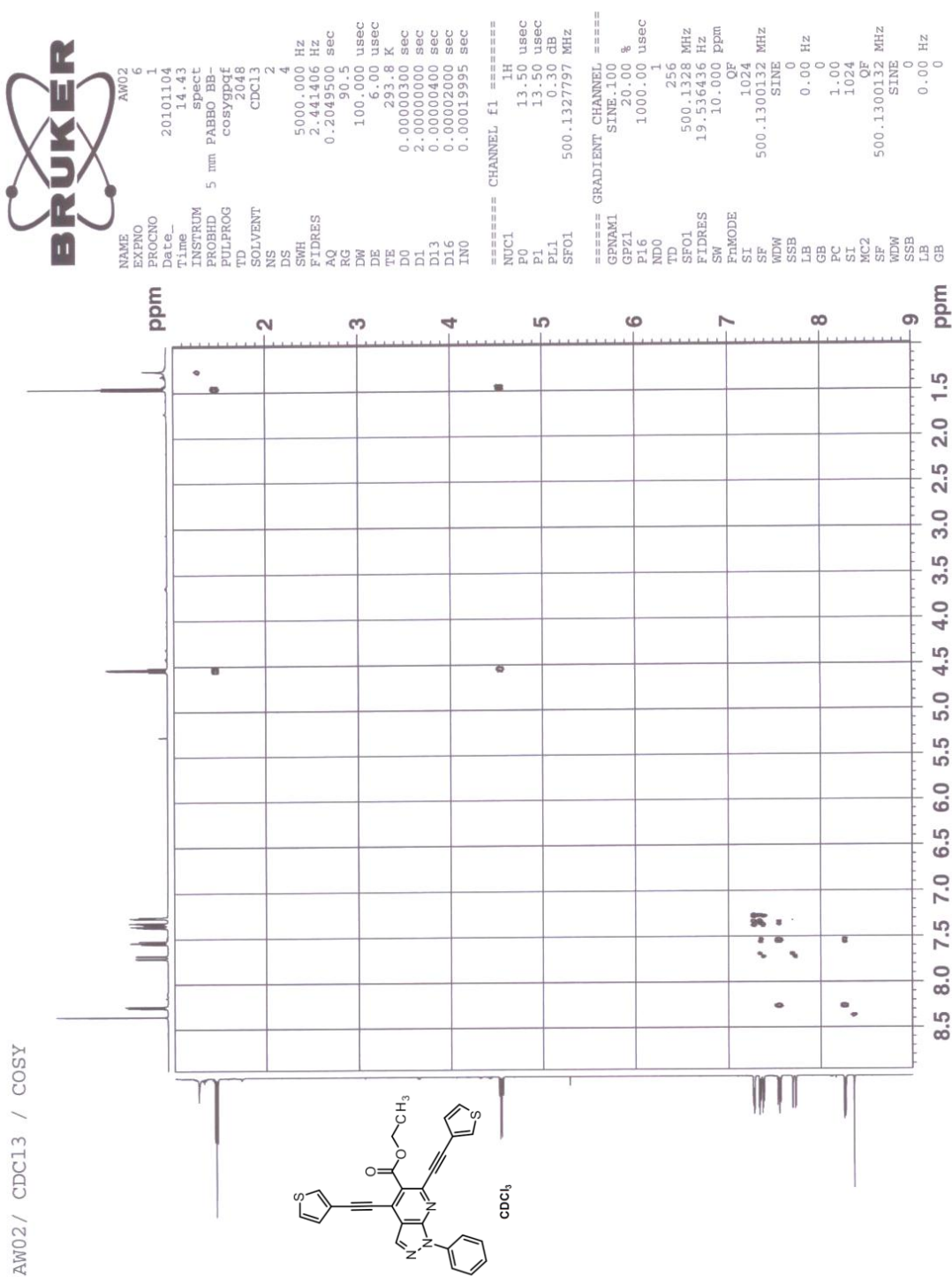
Tafel 3b.4



Tafel 3b.5



Tafel 3b.6

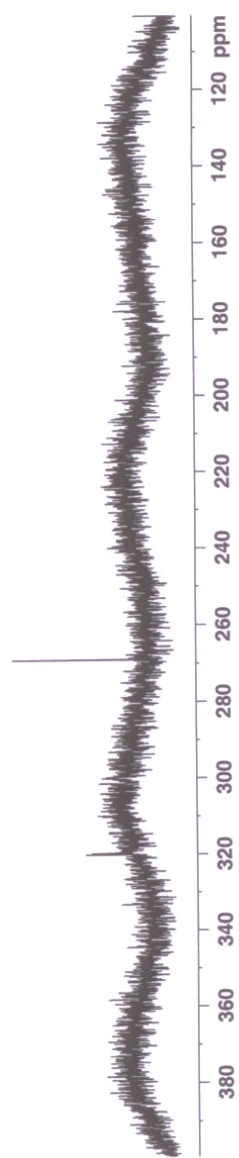
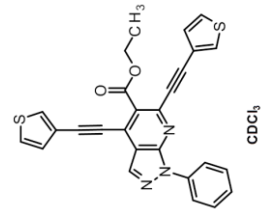


Tafel 3b.7

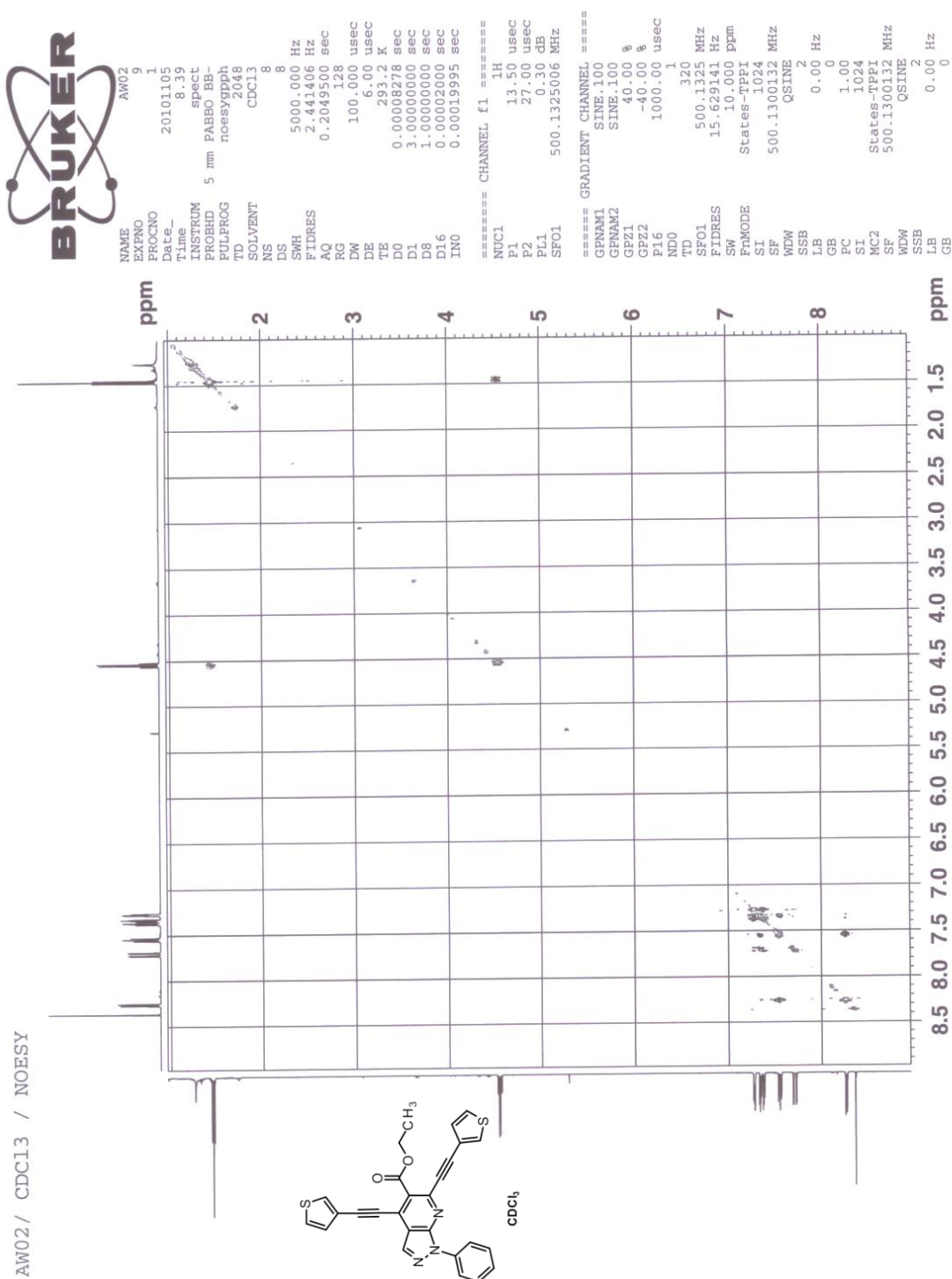
AW02/ CDC13 / 15N



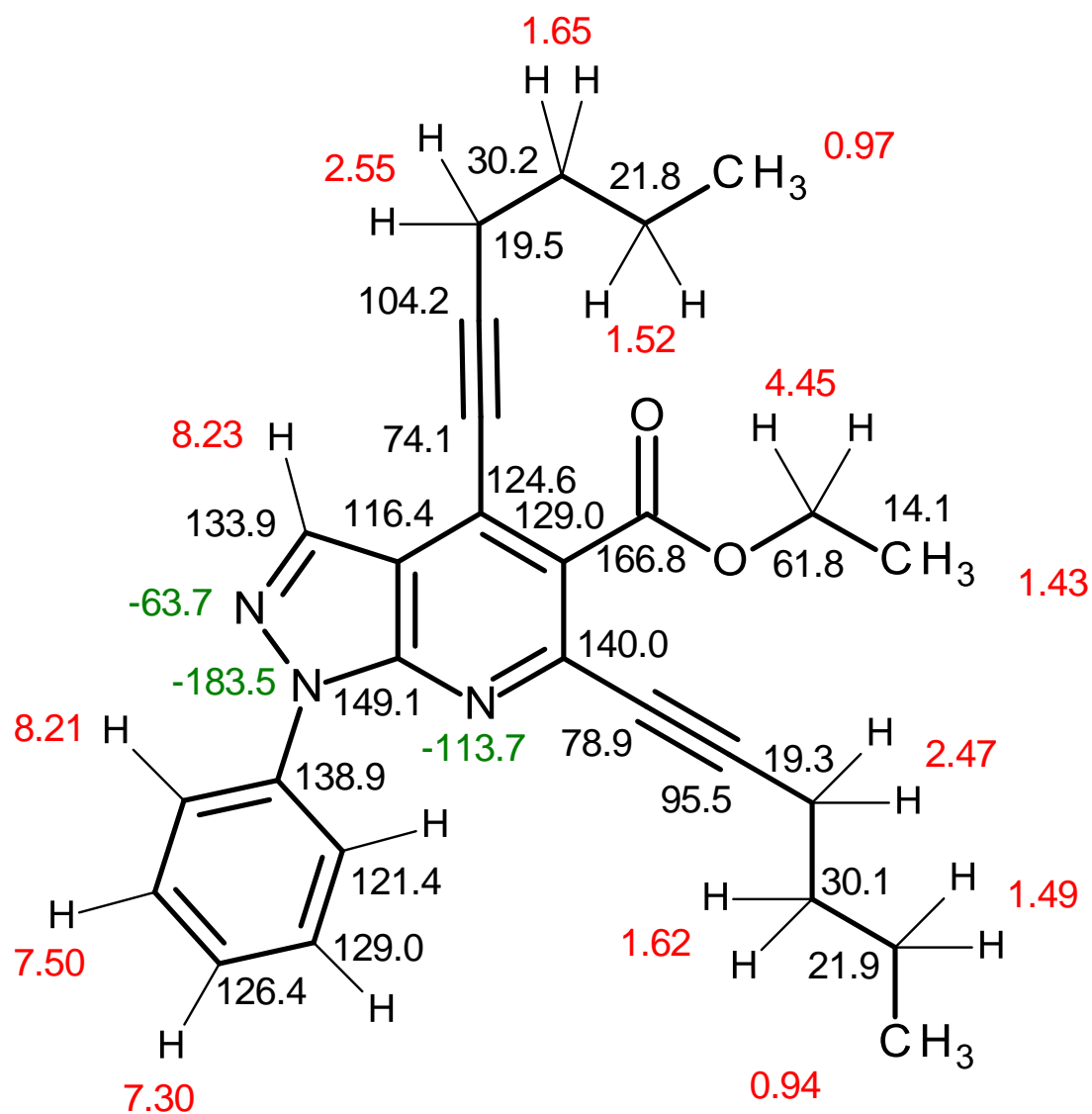
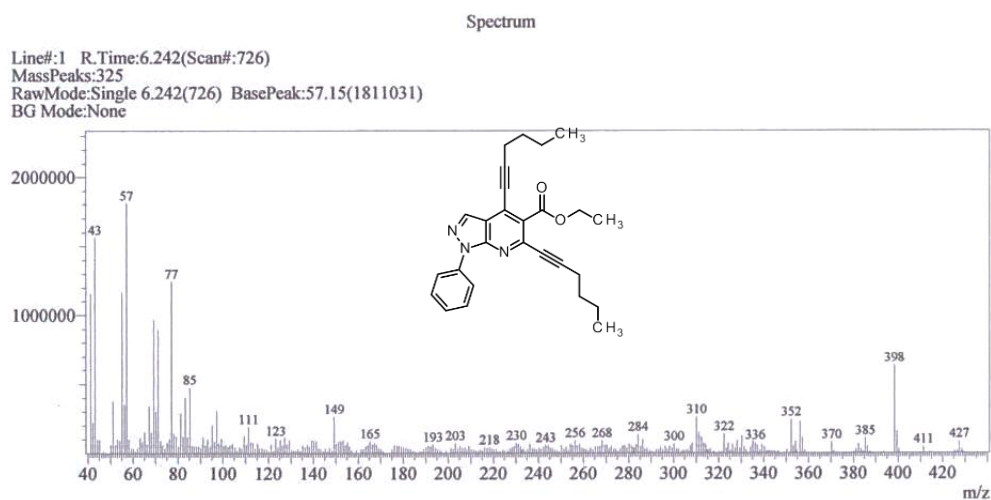
NAME AW02
EXPNO 8
PROCNO 1
Date_ 20101105
Time 8.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 3968
DS 4
SWH 15151.516 Hz
FIDRES 0.462388 Hz
AQ 1.0814270 sec
RG 46341
DW 33.000 use
DE 12.00 use
TE 293.1 K
D1 10.00000000 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 15N
P1 15.00 use
PL1 2.00 dB
SFO1 50.6904024 MHz
SI 16384
SF 50.6777330 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.50 Hz
GB 0
PC 1.00



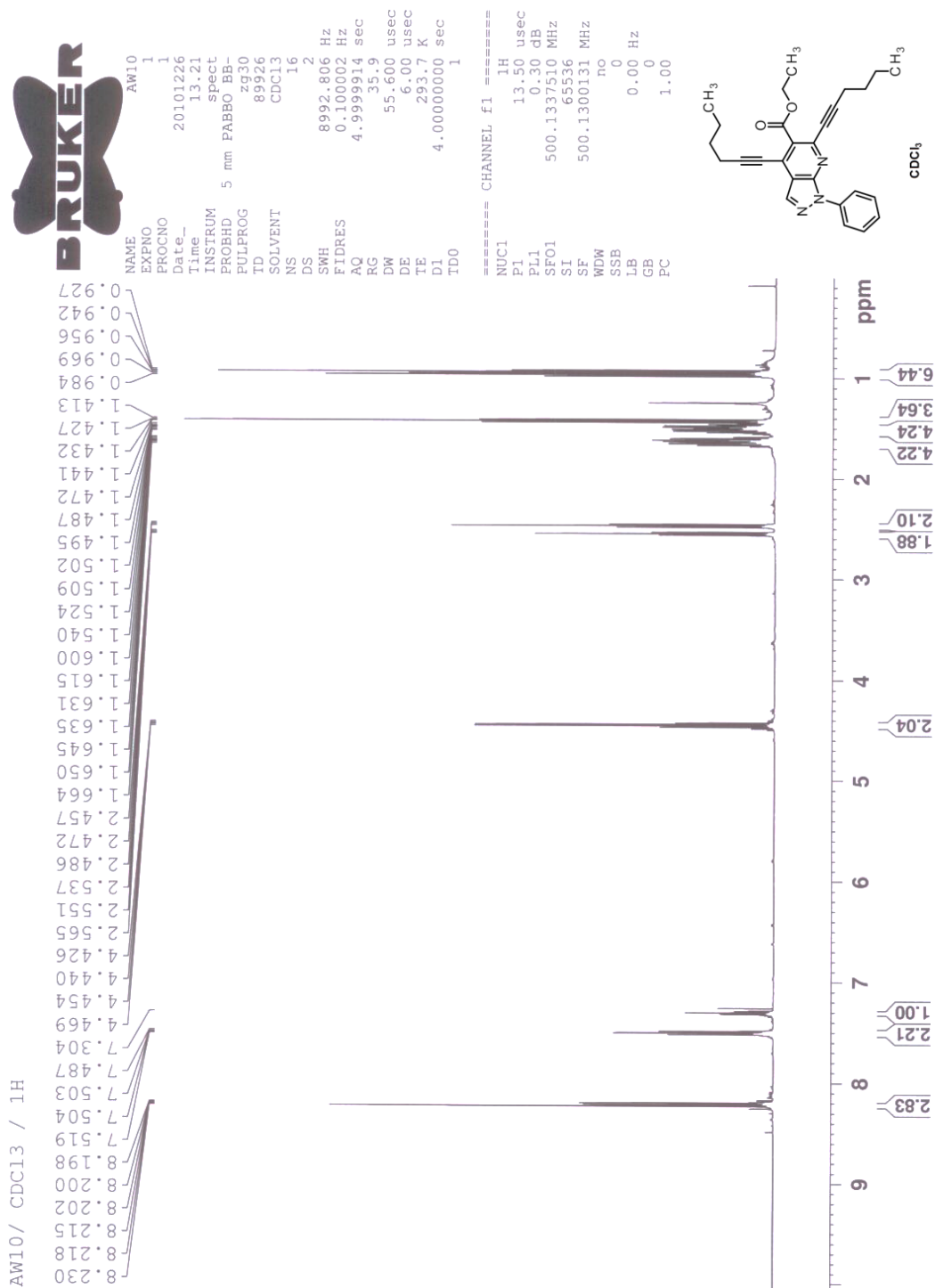
Tafel 3b.8



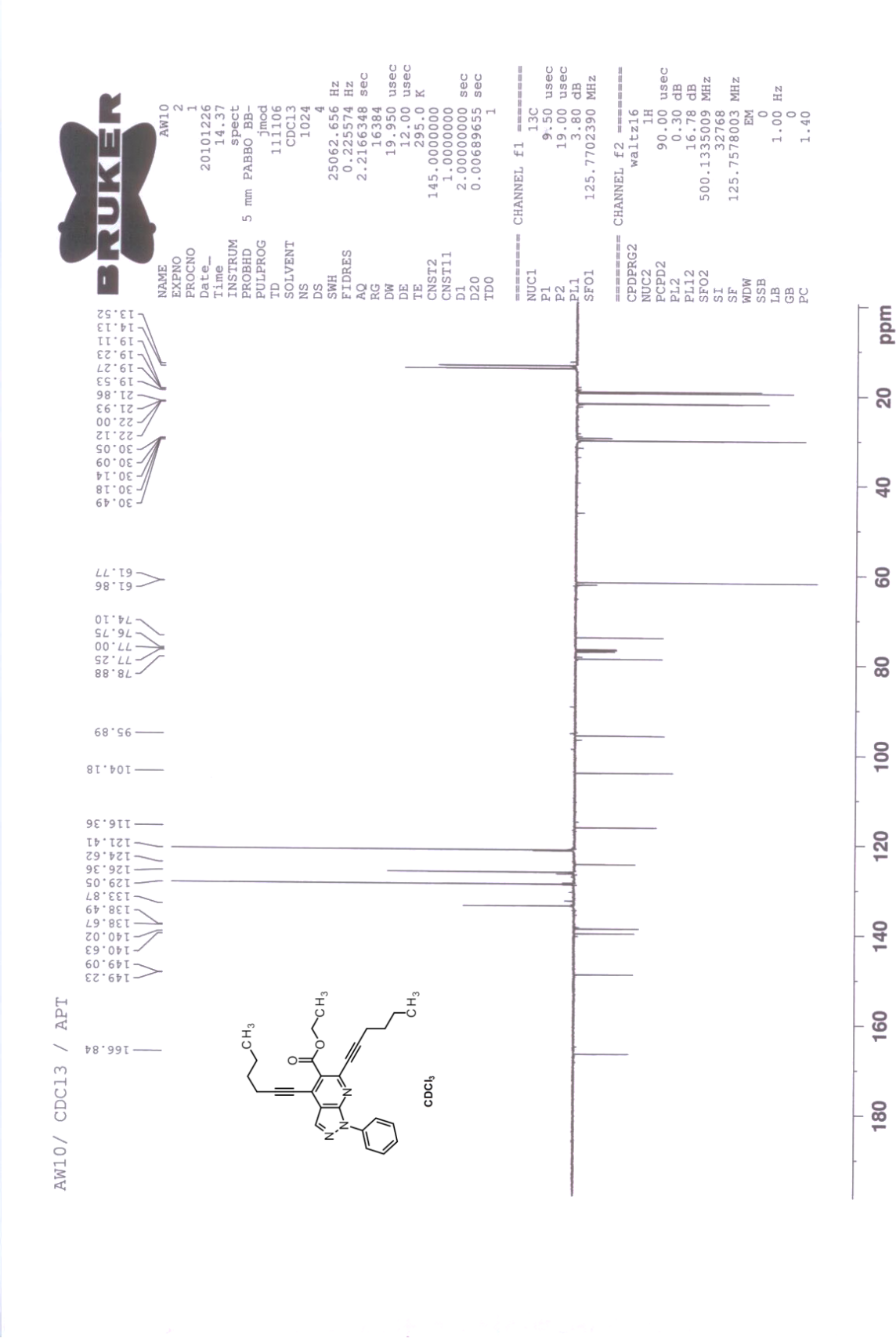
Tafel 3c.1

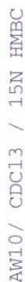


Tafel 3c.2

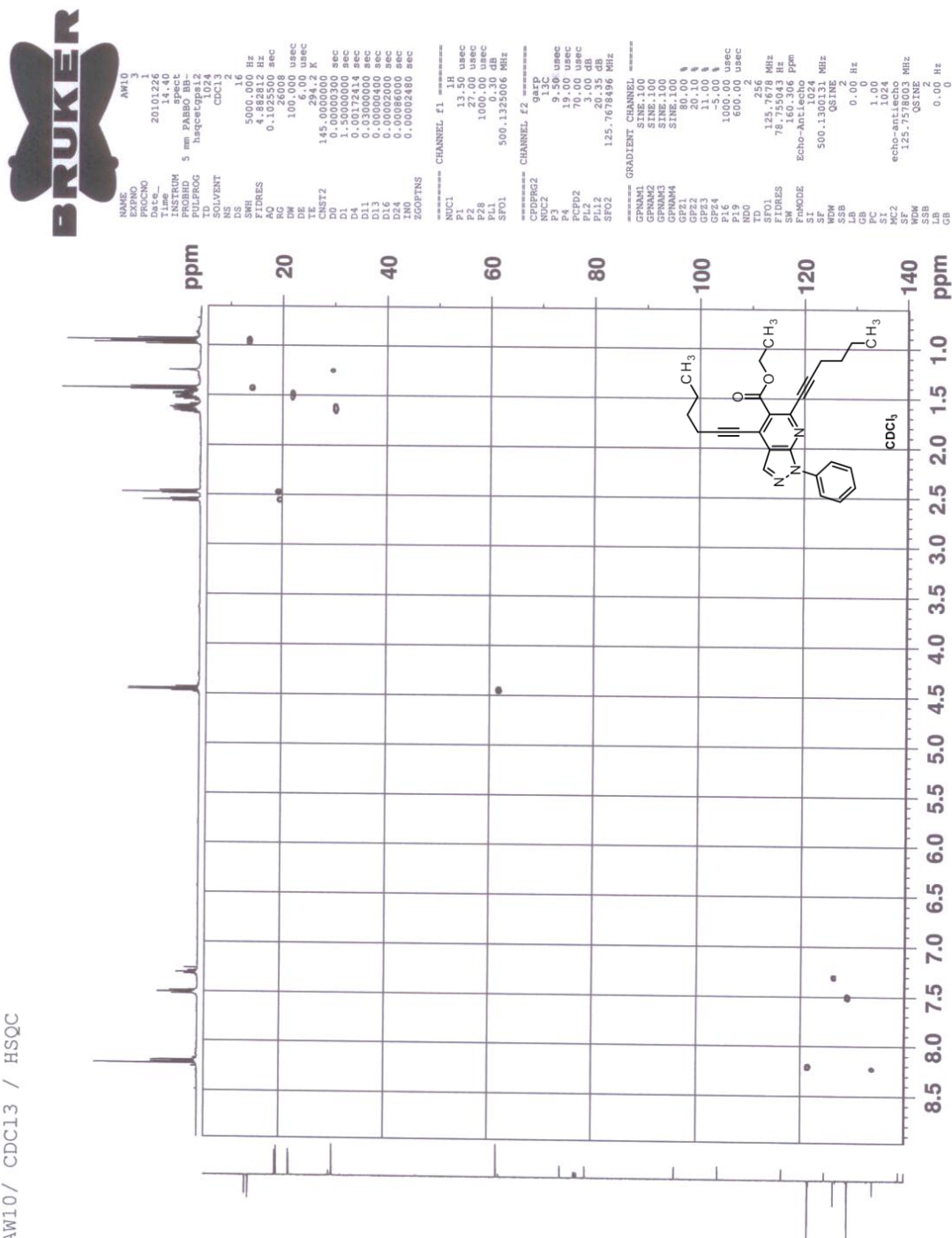


Tafel 3c.3

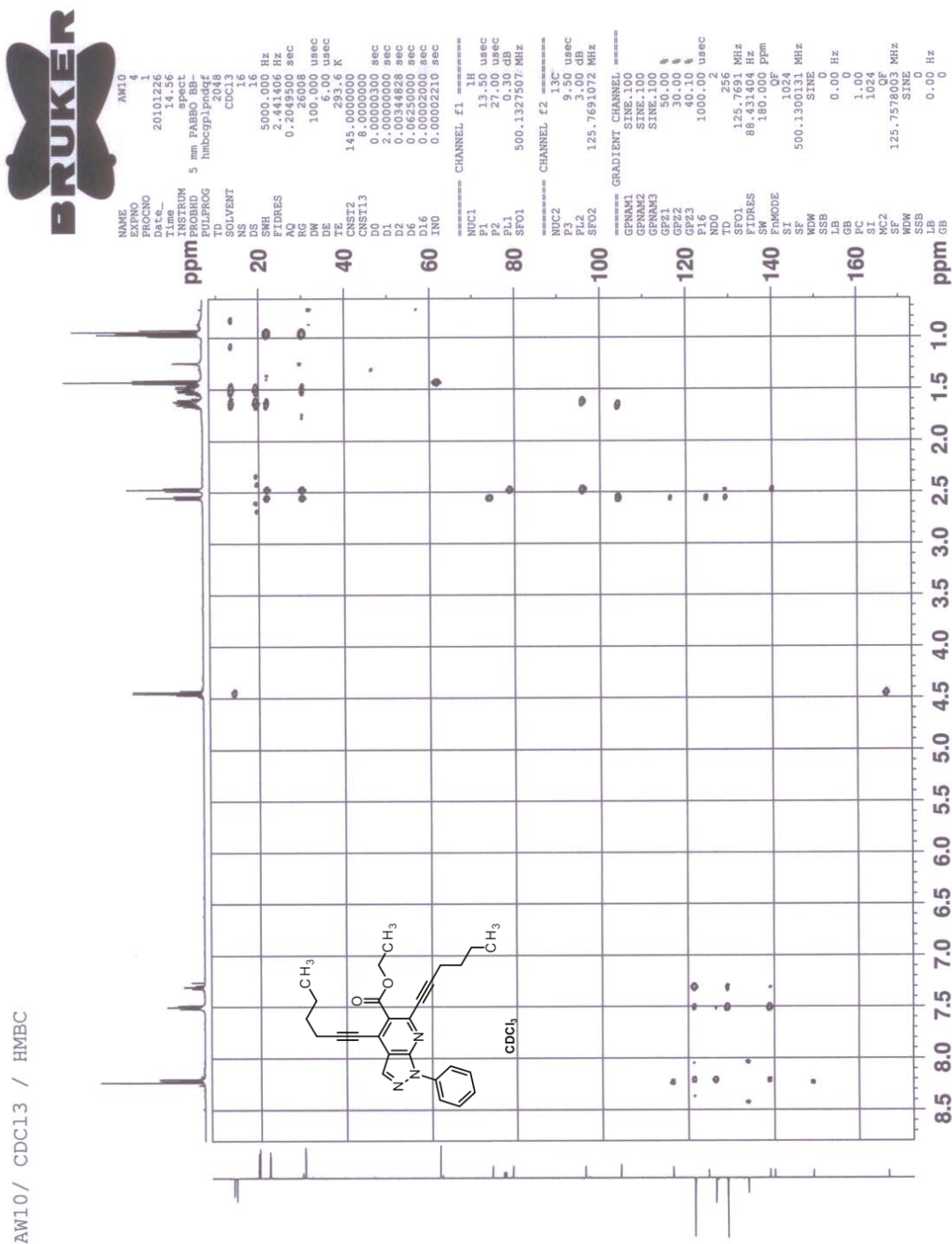




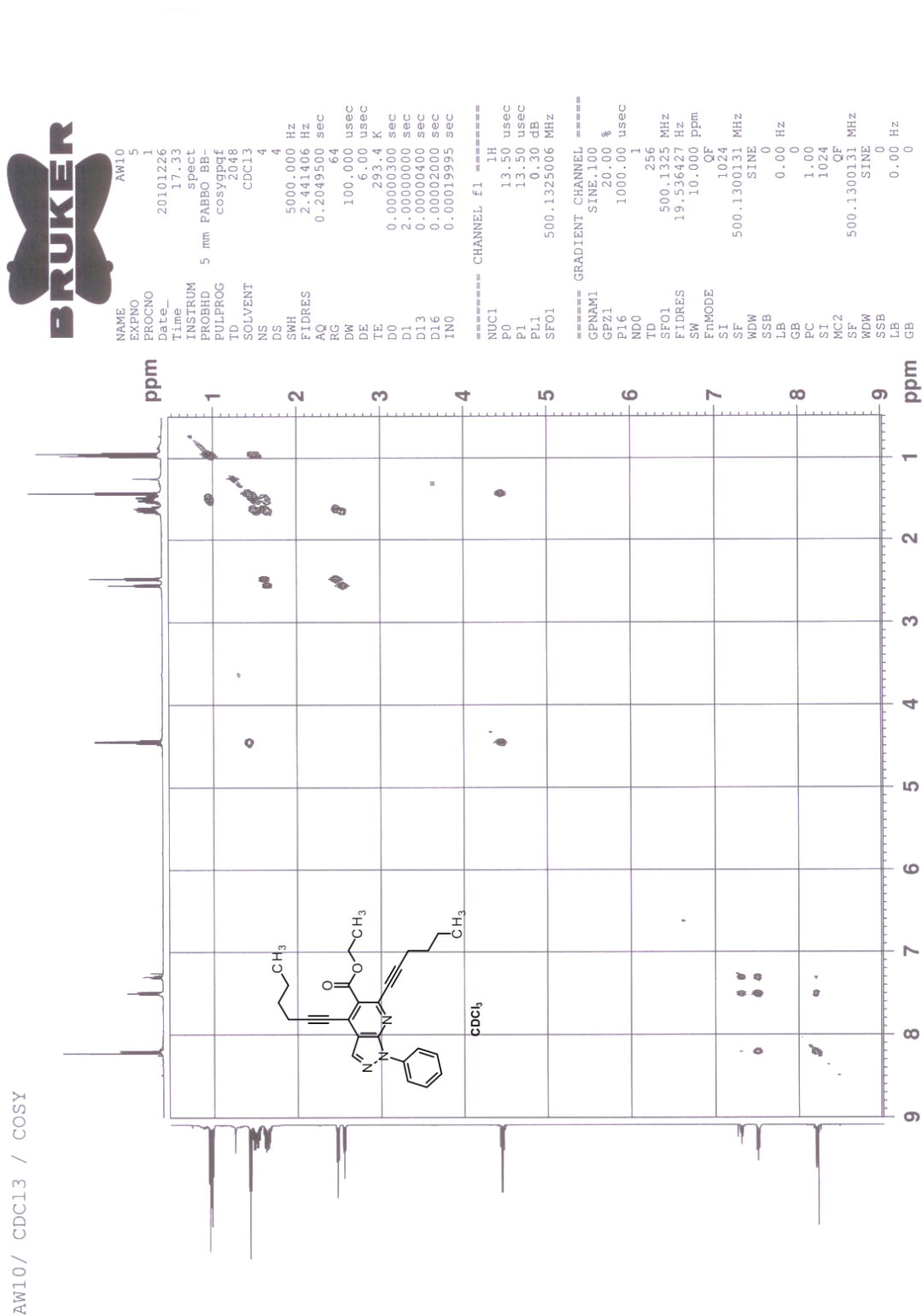
AW10/ CDC13 / HSQC



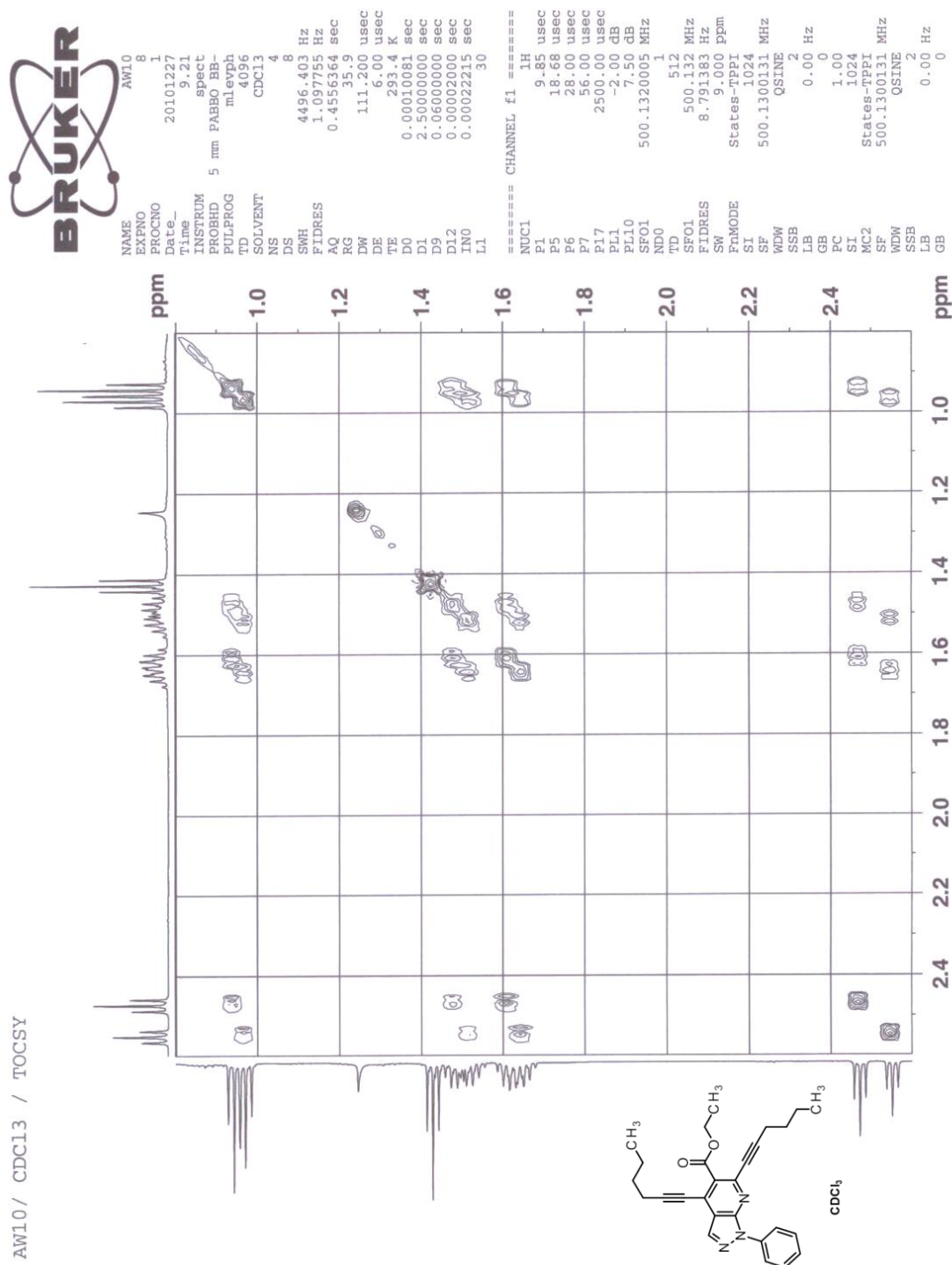
Tafel 3c.6



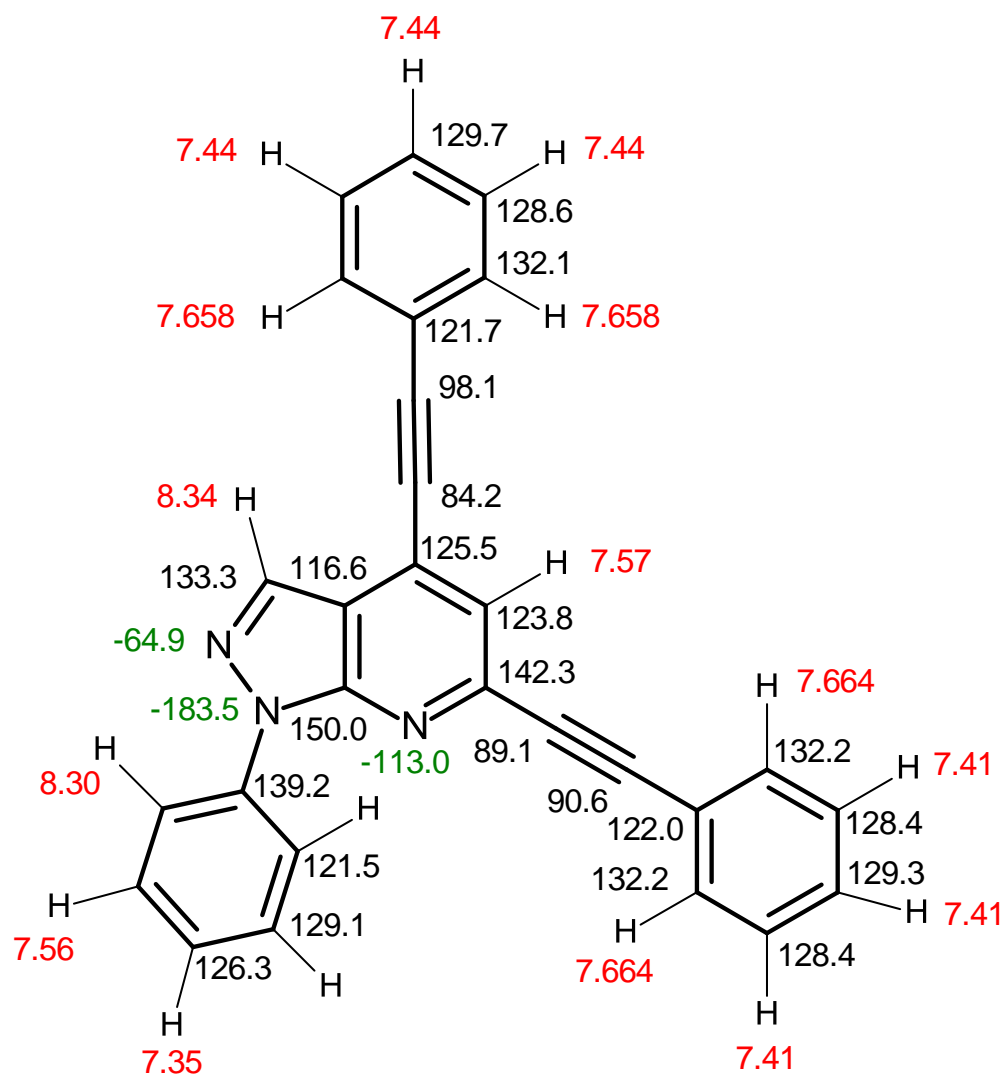
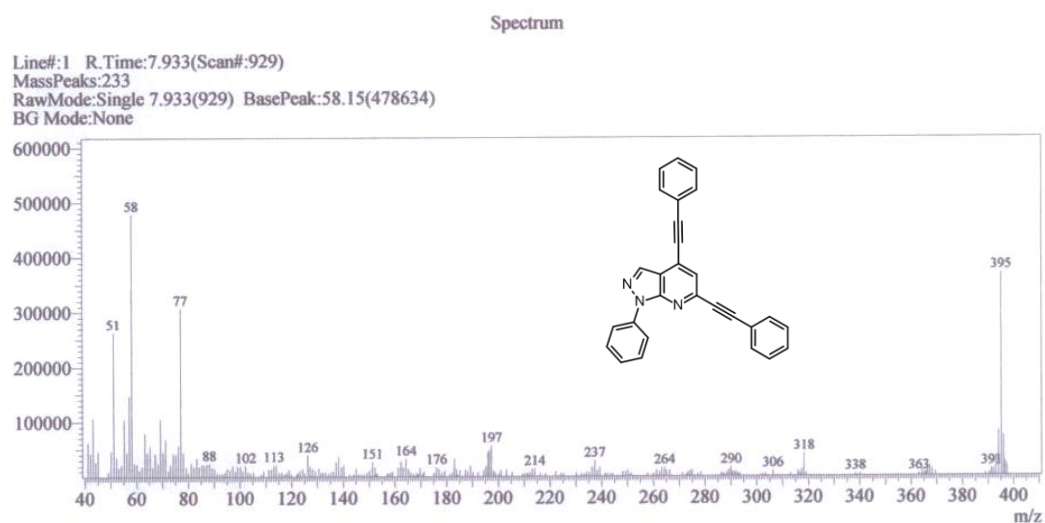
Tafel 3c.7



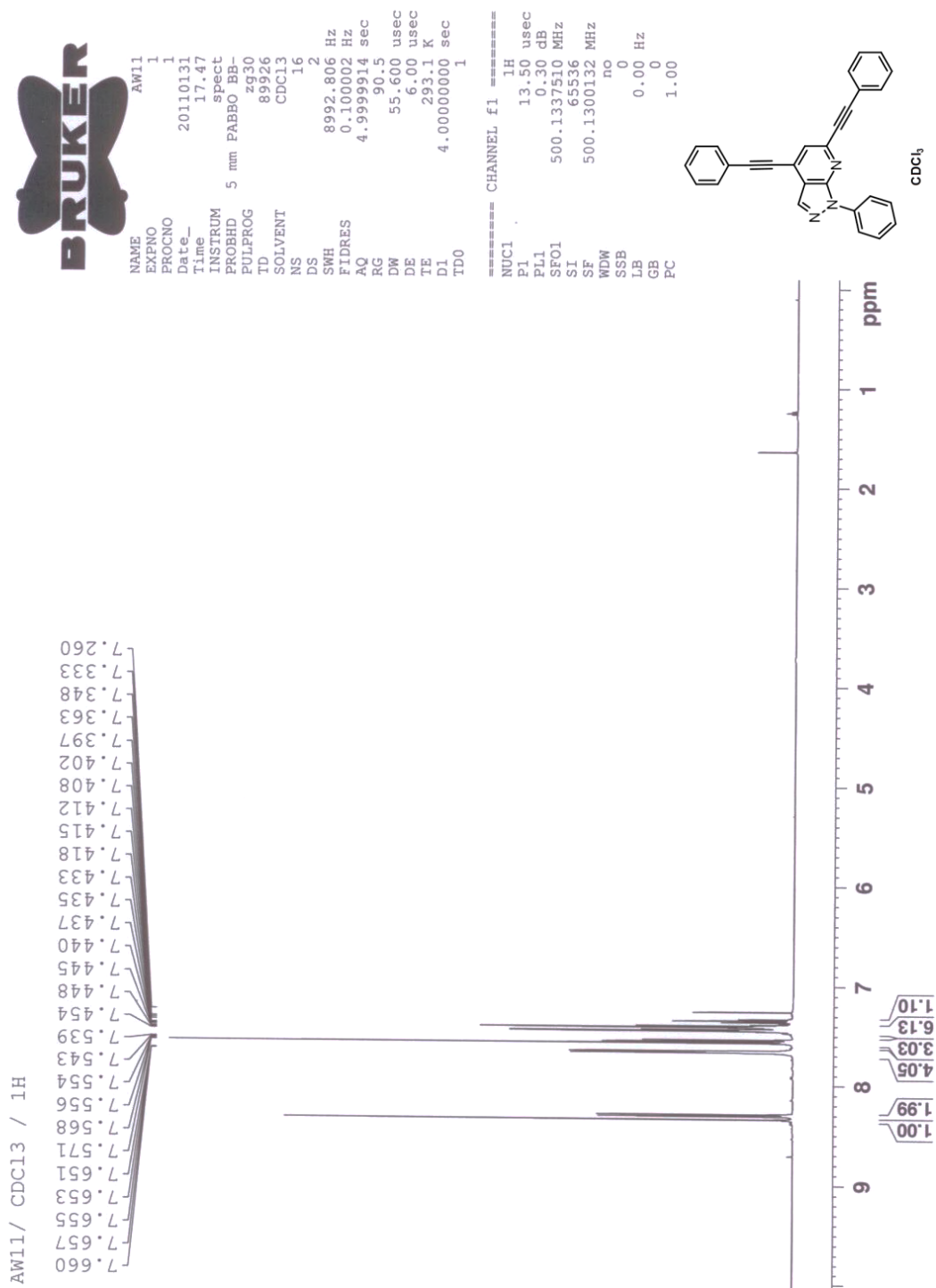
Tafel 3c.8



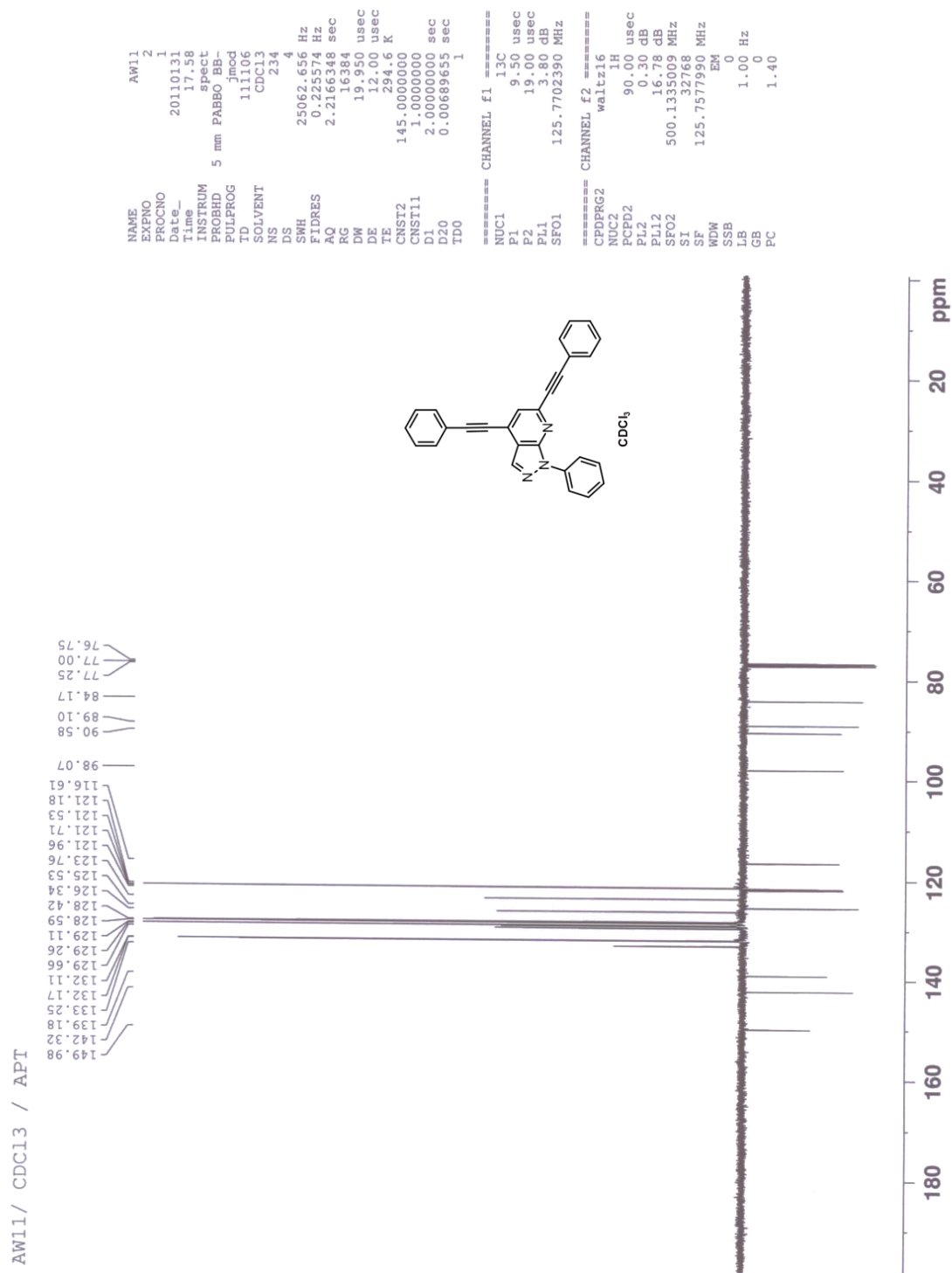
Tafel 6a.1



Tafel 6a.2

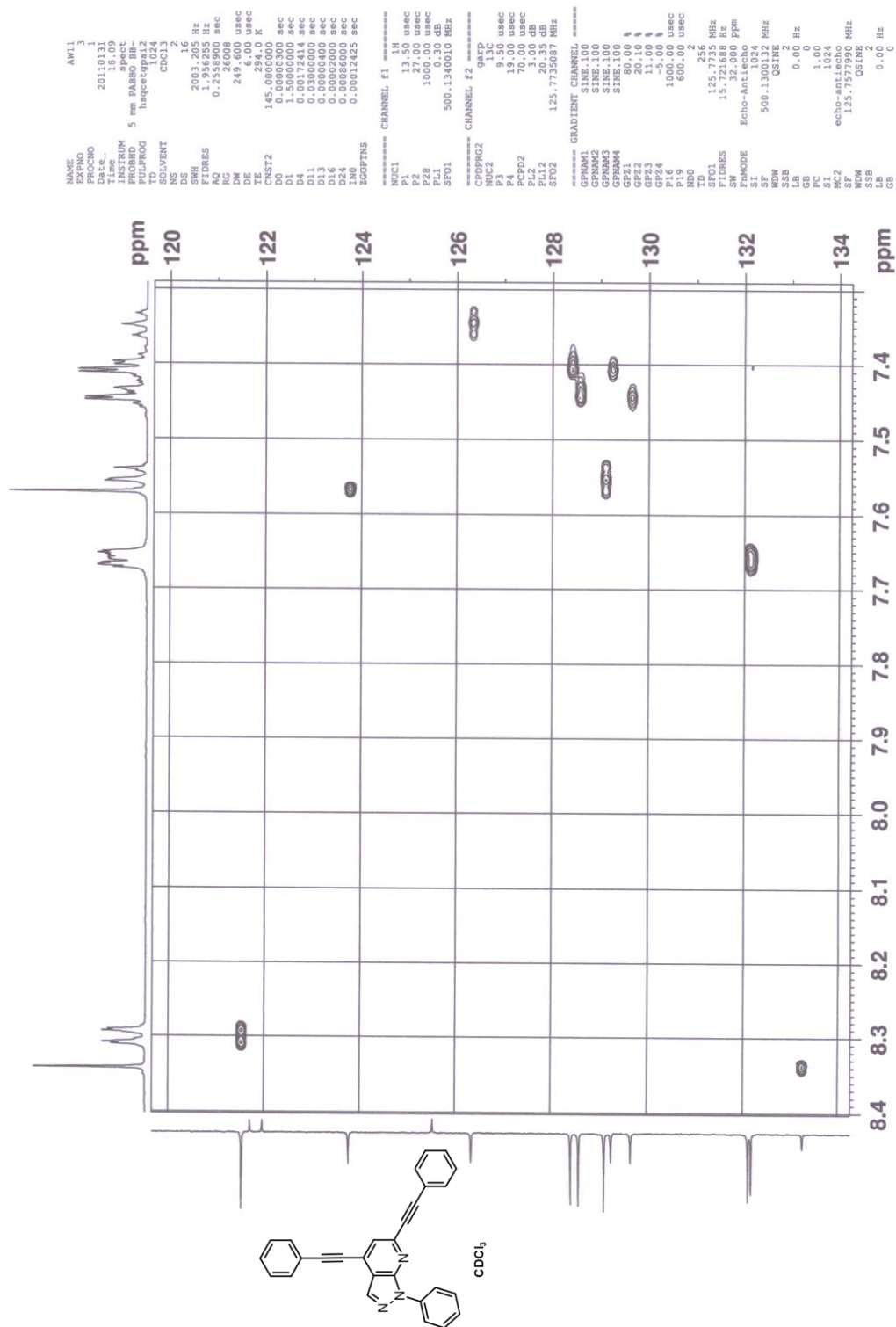


Tafel 6a.3

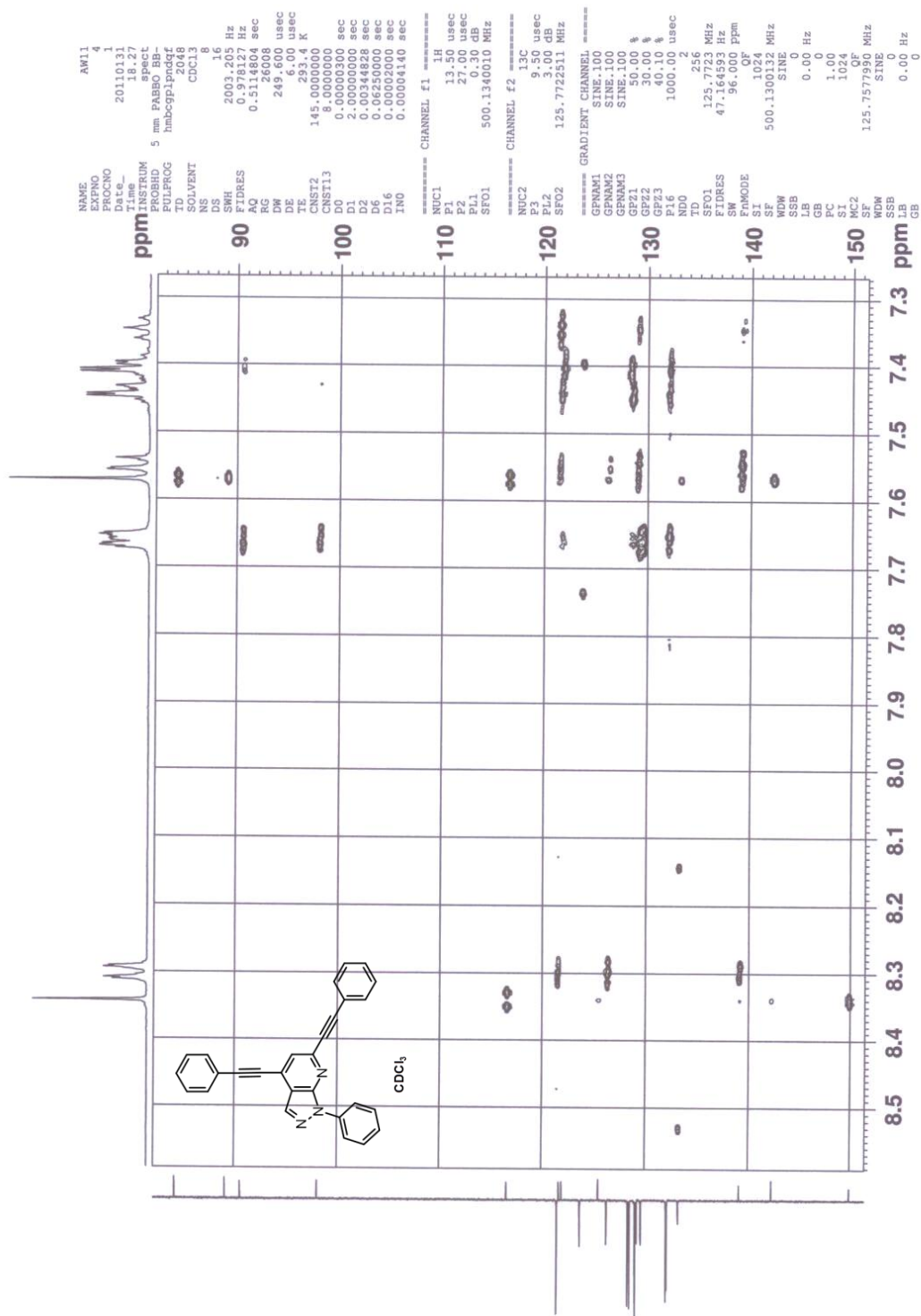


Tafel 6a.4

AW11/ CDCl₃ / HSQC

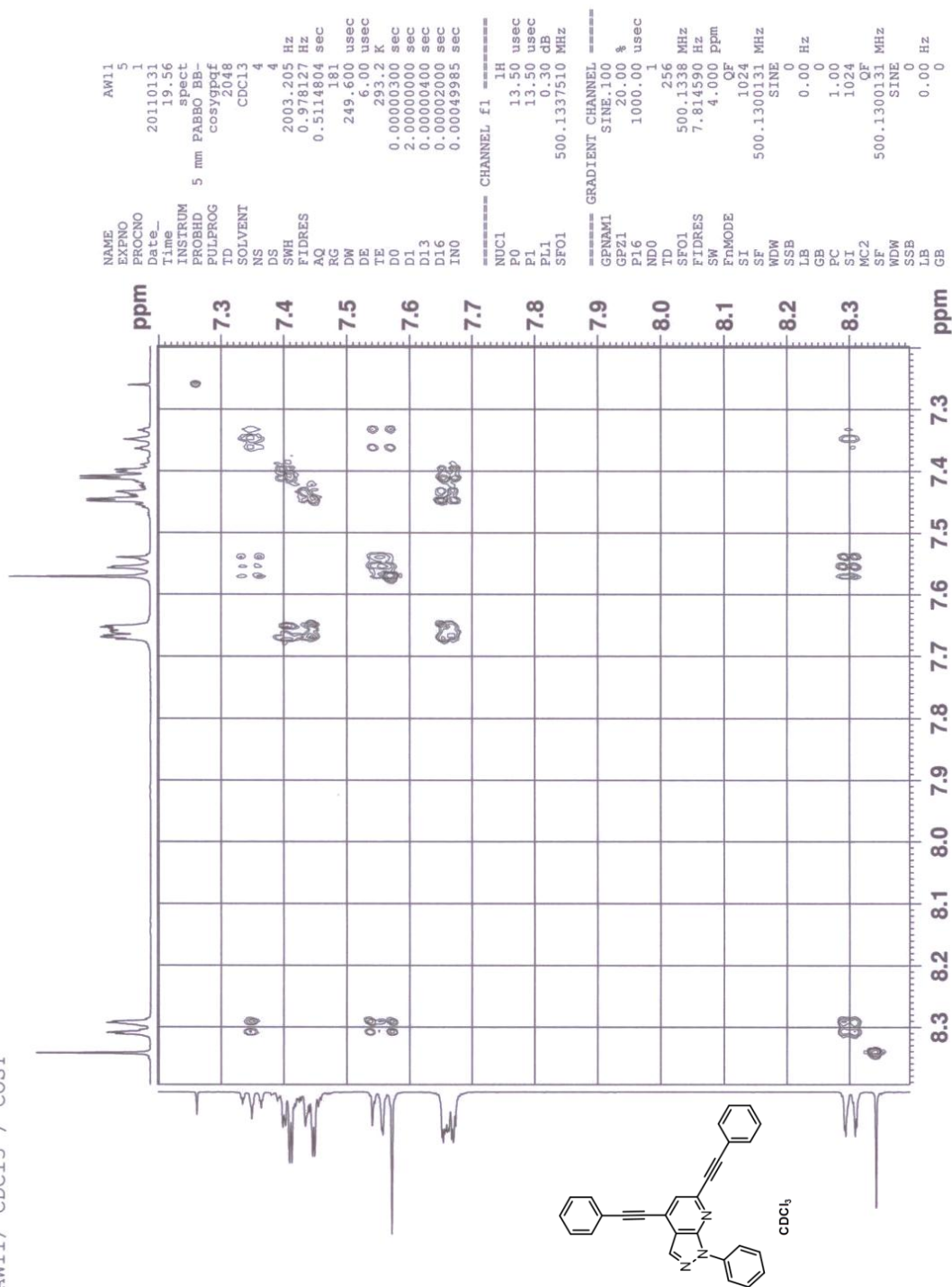


Tafel 6a.5

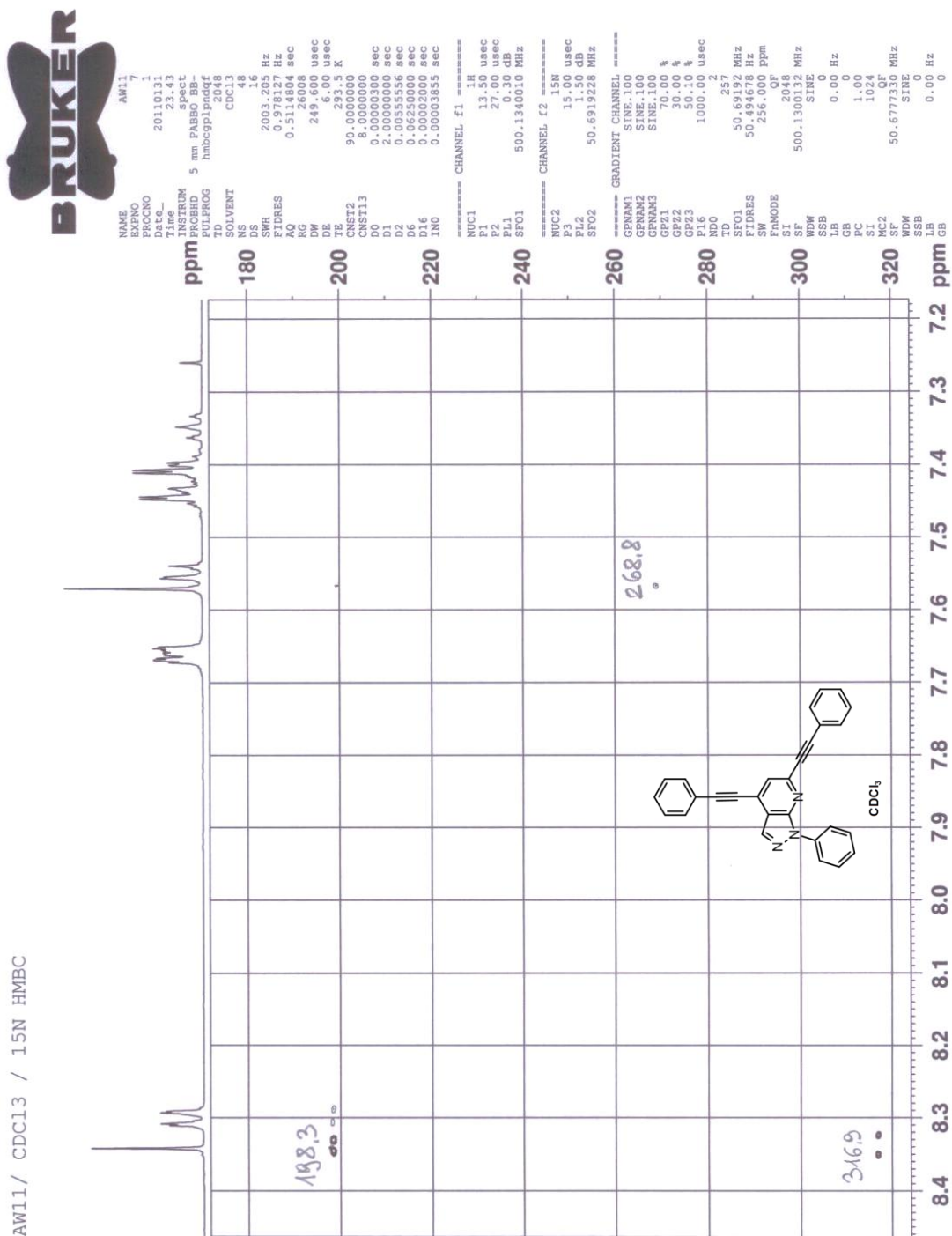


Tafel 6a.6

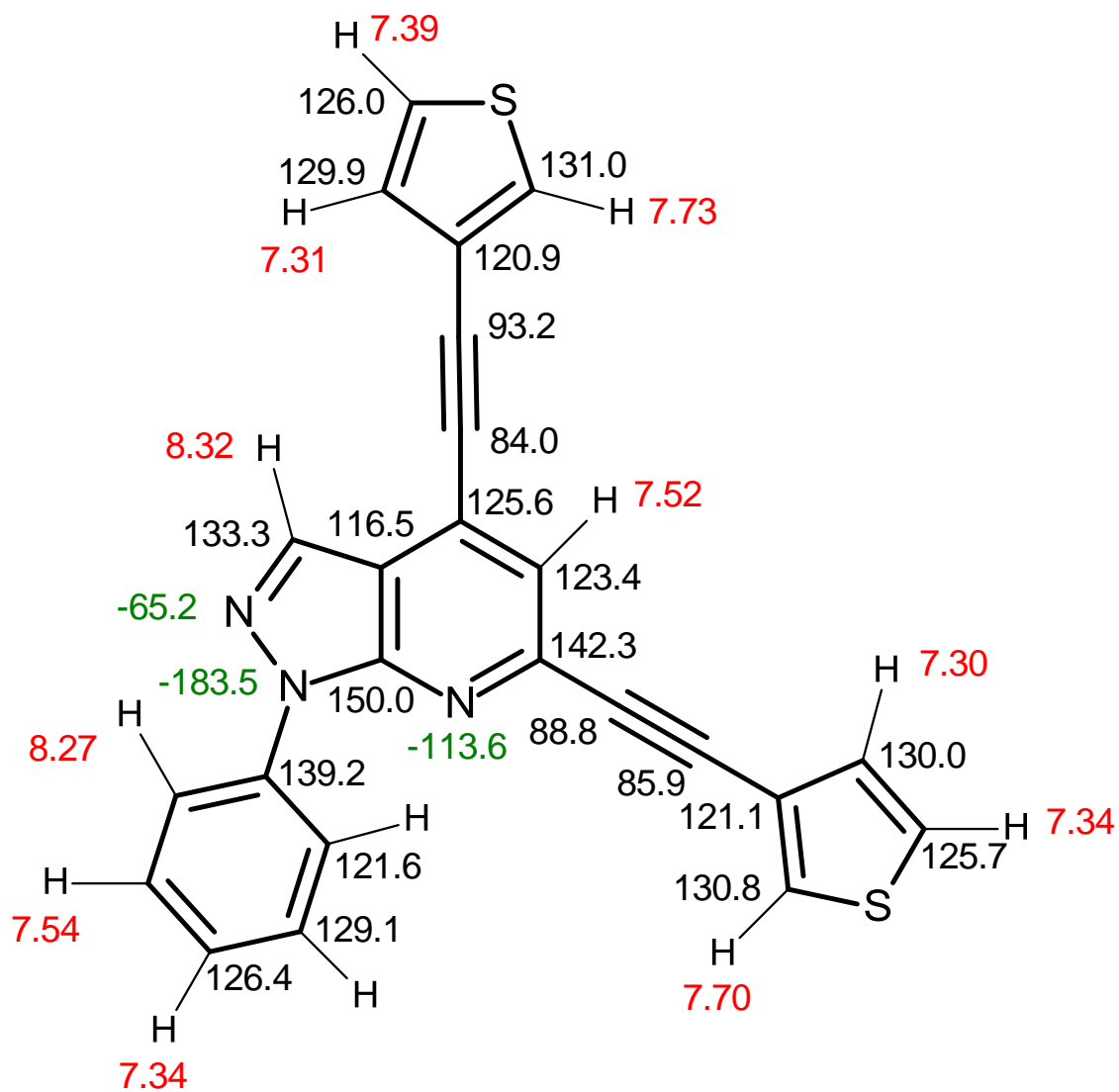
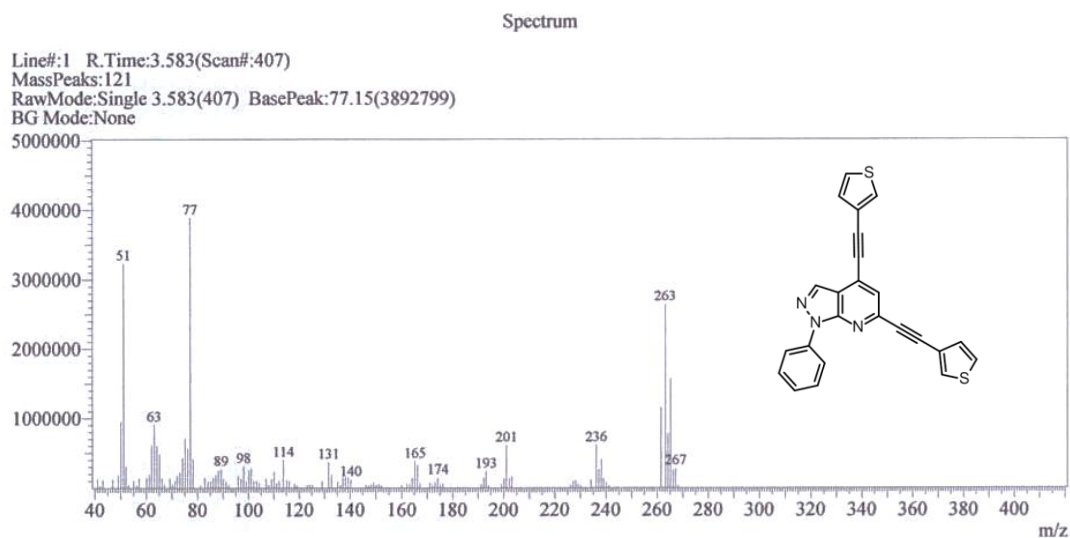
AW11/ CDCl₃ / COSY



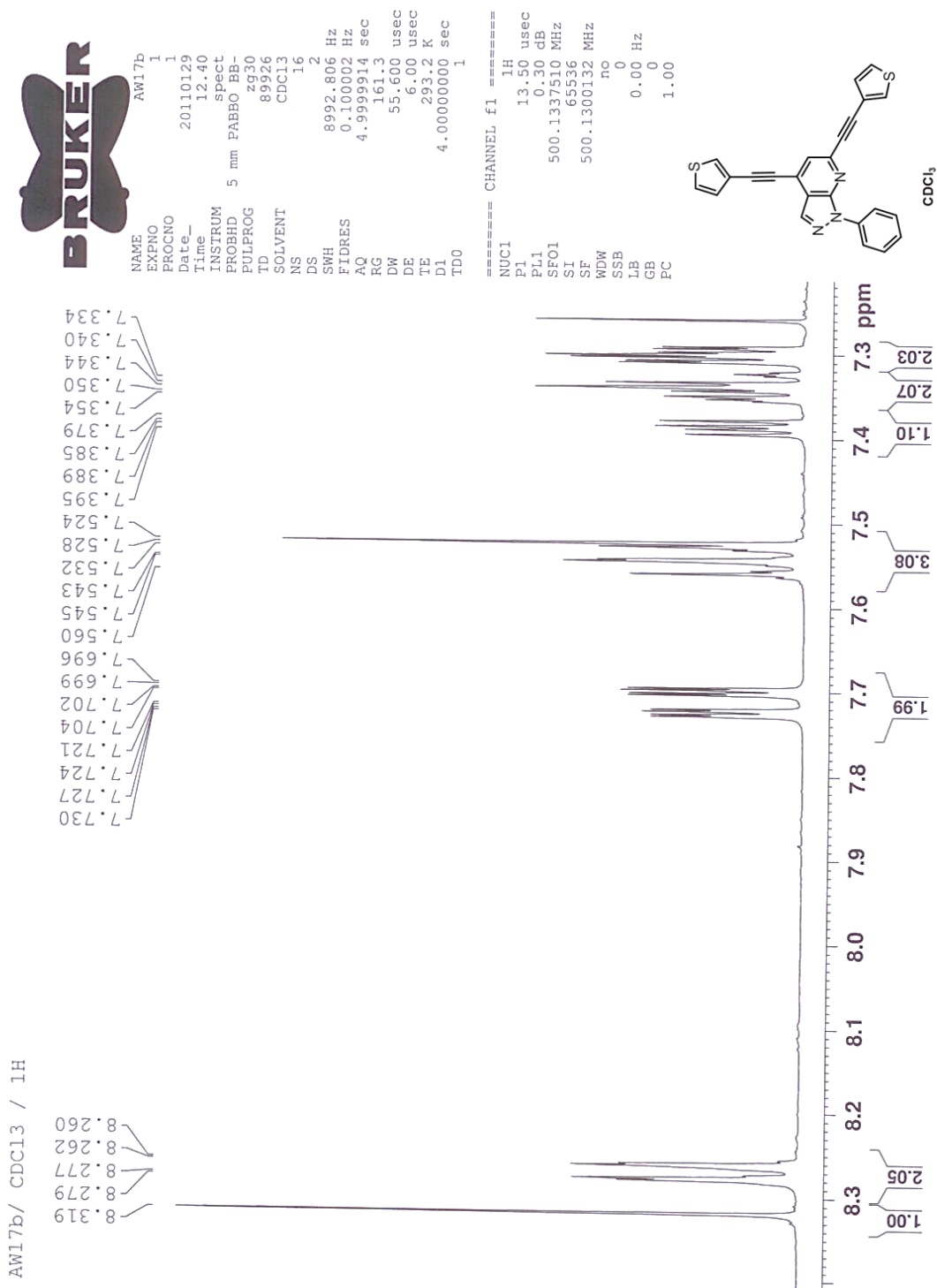
Tafel 6a.7



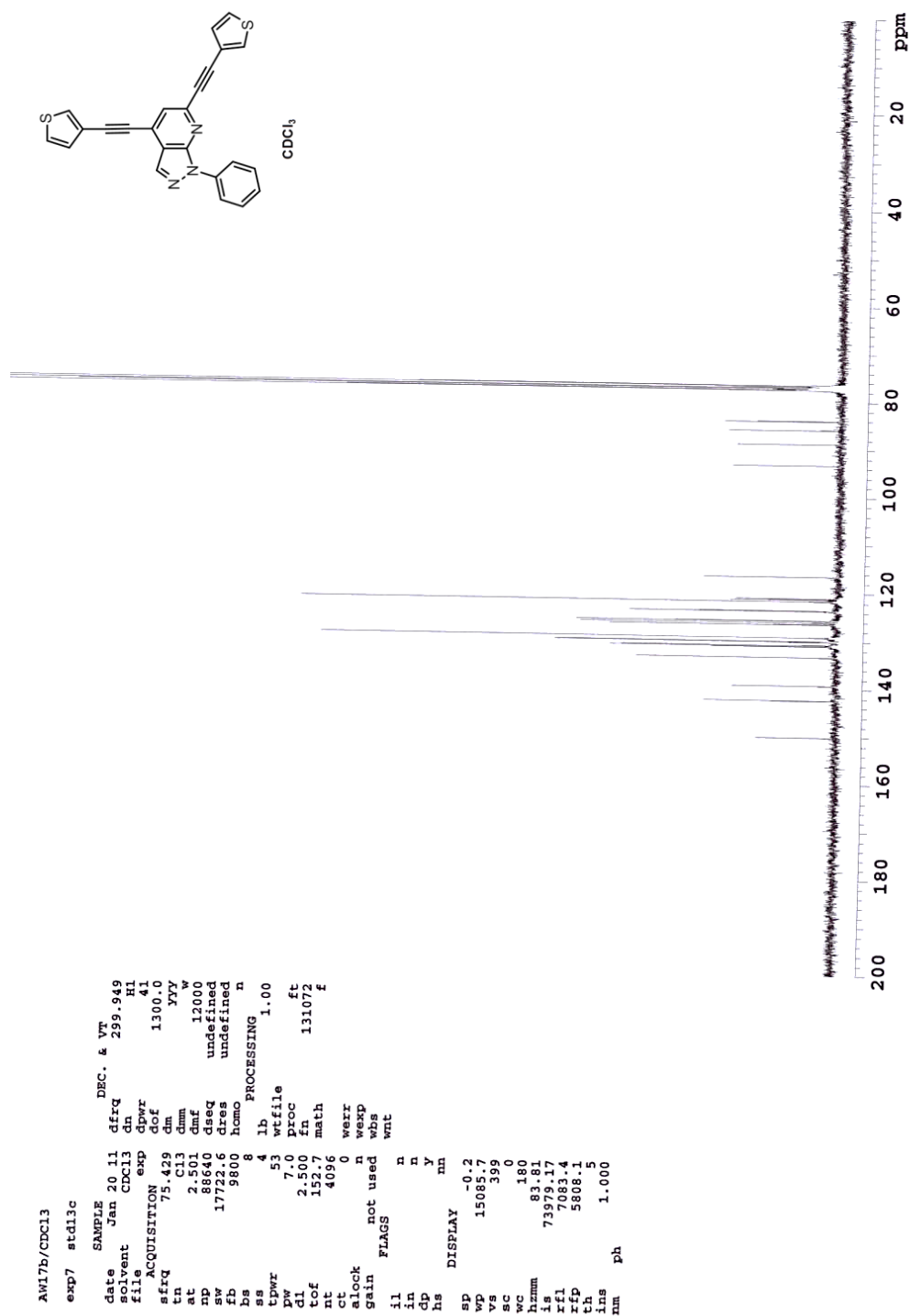
Tafel 6b.1



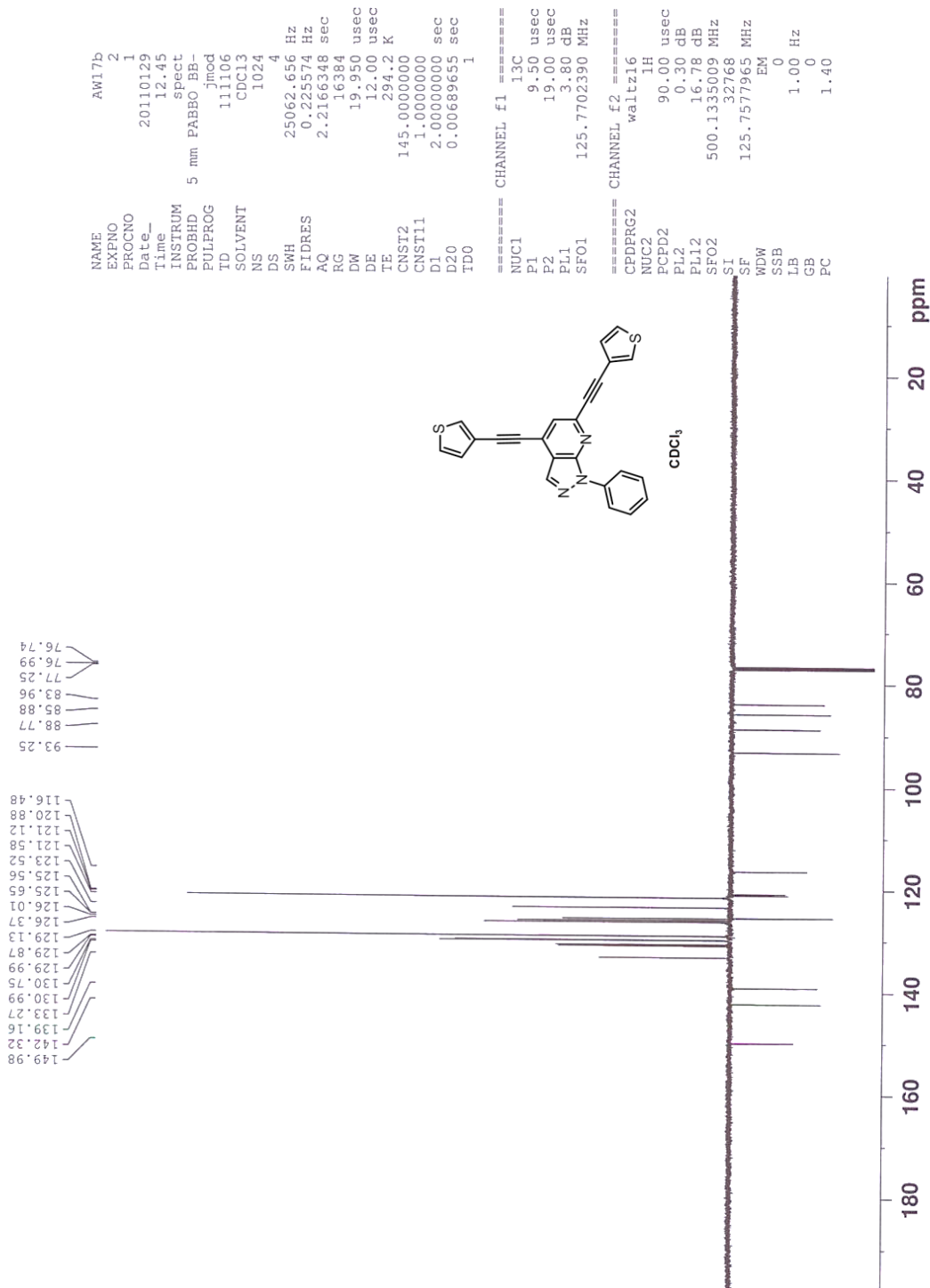
Tafel 6b.2



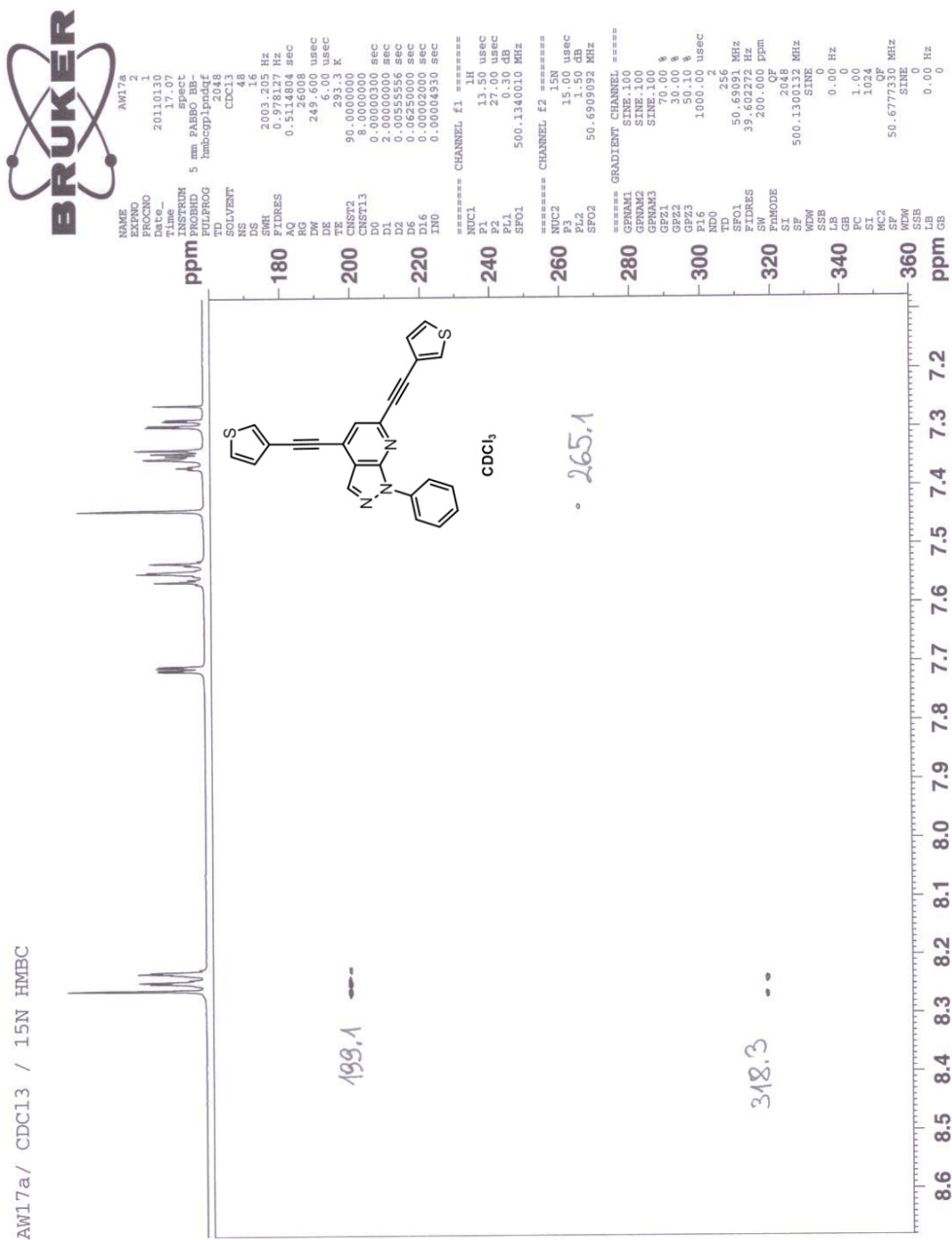
Tafel 6b.3



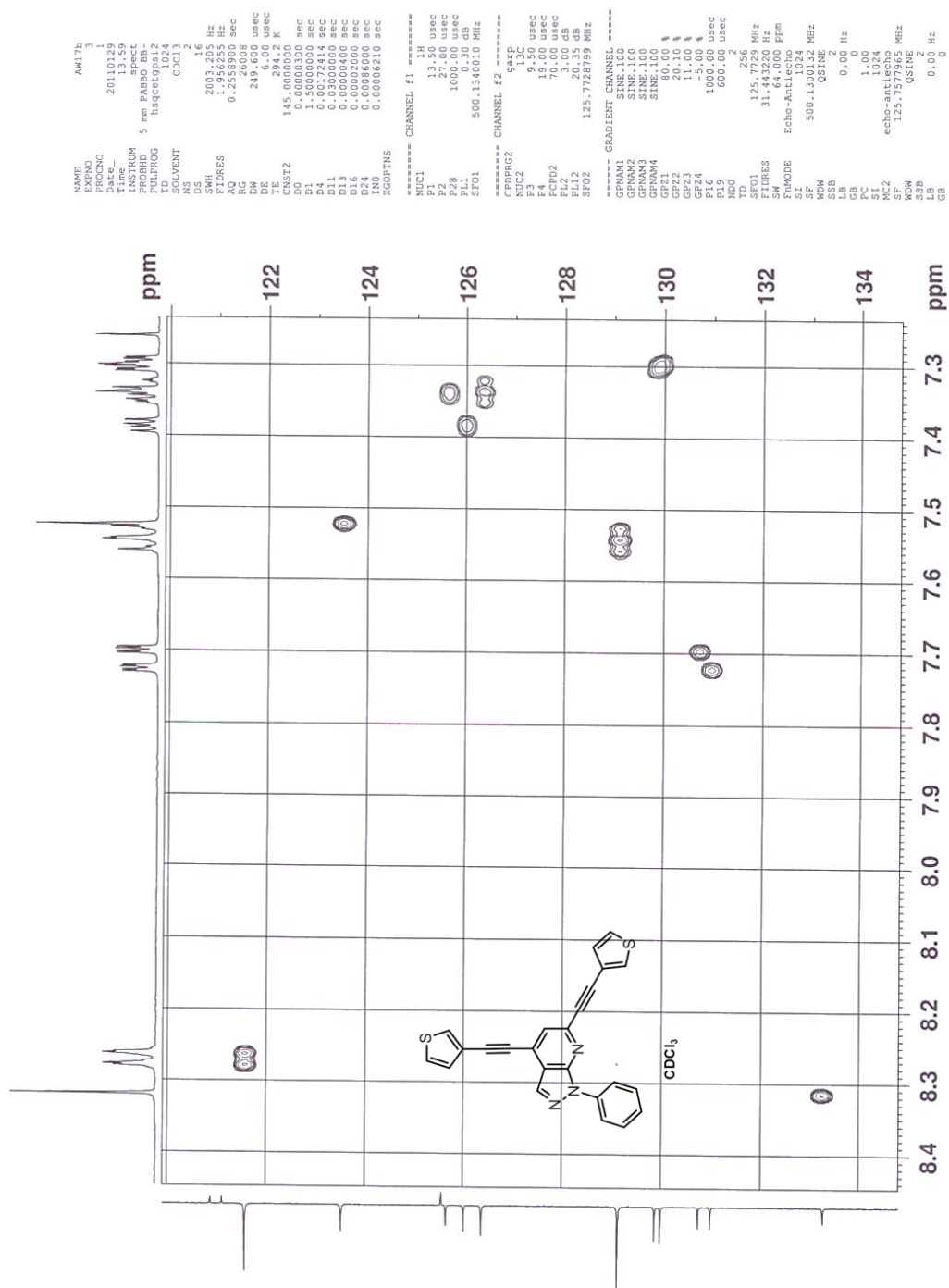
AW17b/ CDC13 / APT



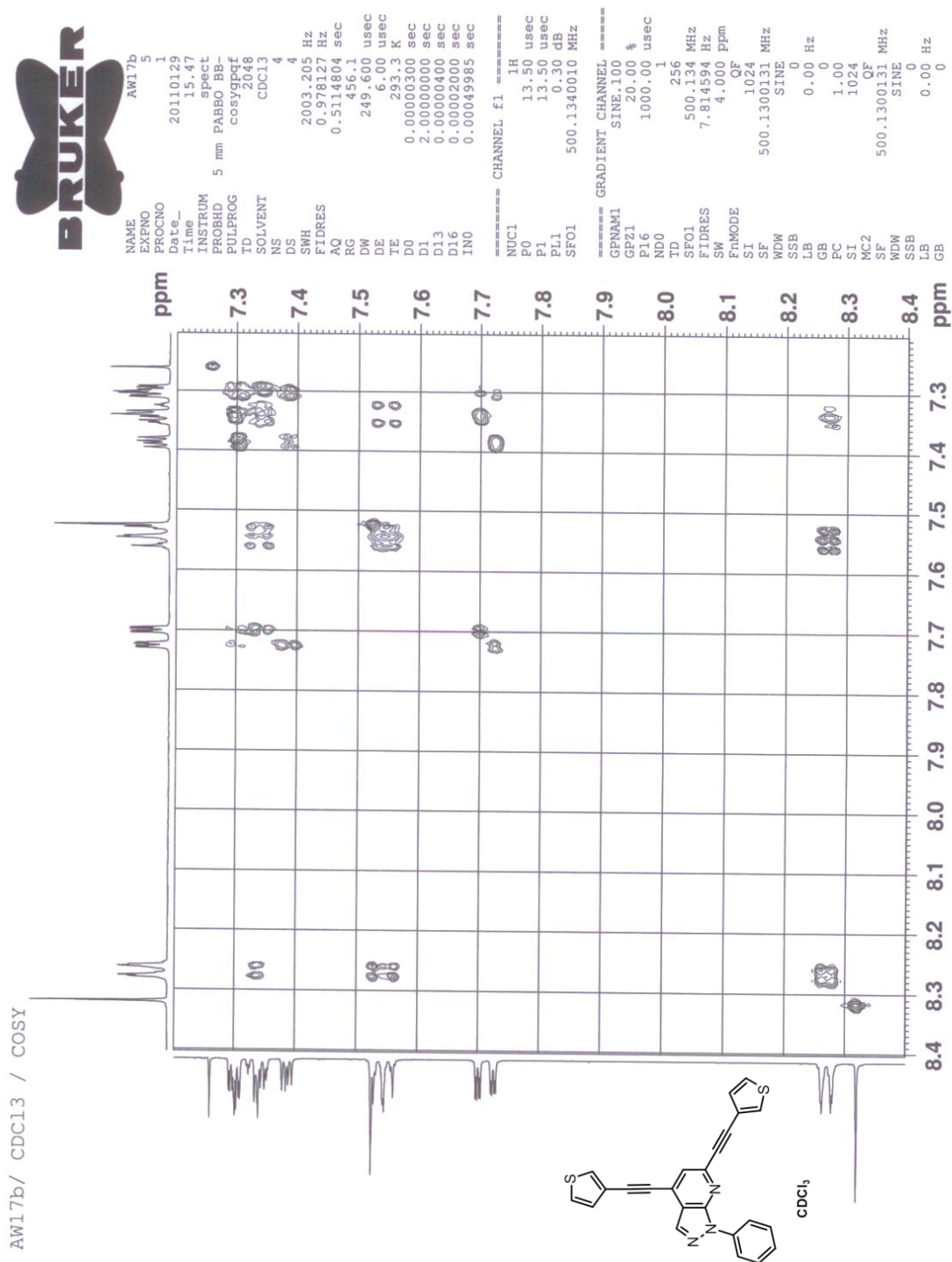
Tafel 6b.5



AW17b/ CDC13 / HSQC

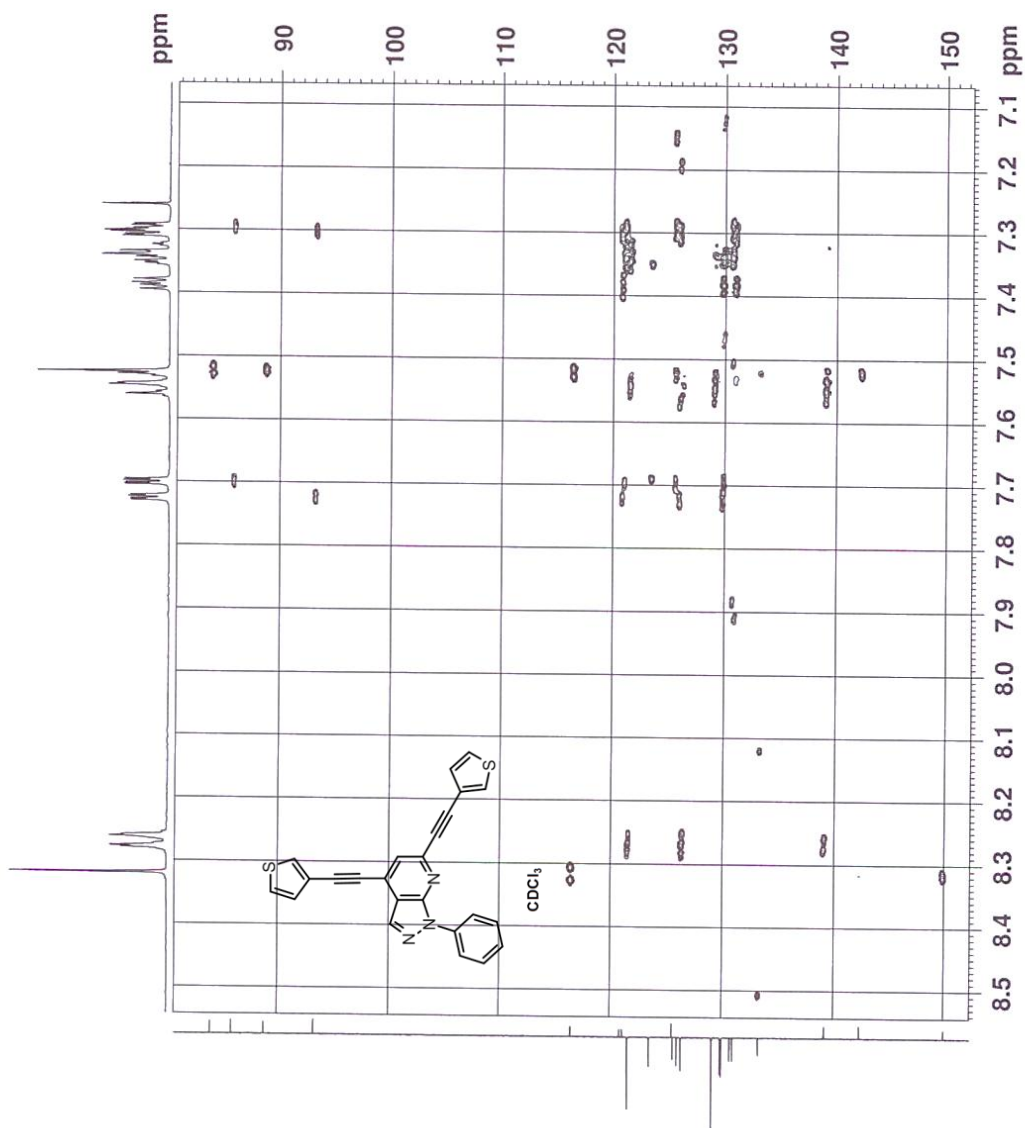


Tafel 6b.7



Tafel 6b.8

AW17b/ CDCl3 / HMB



```

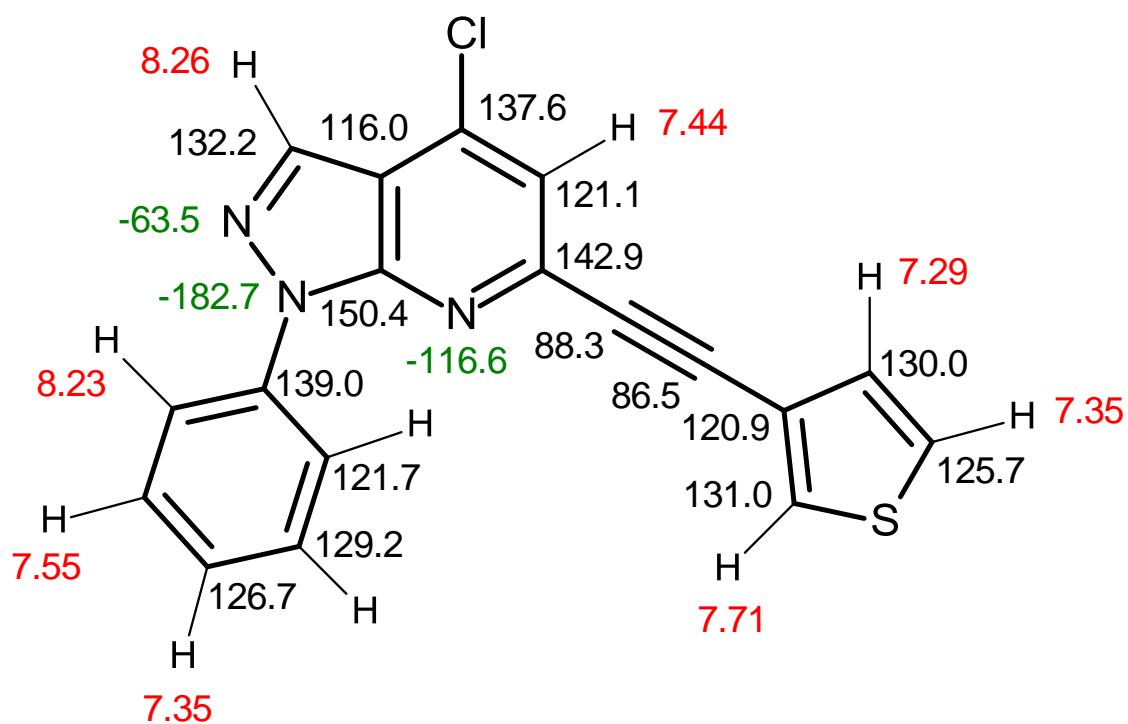
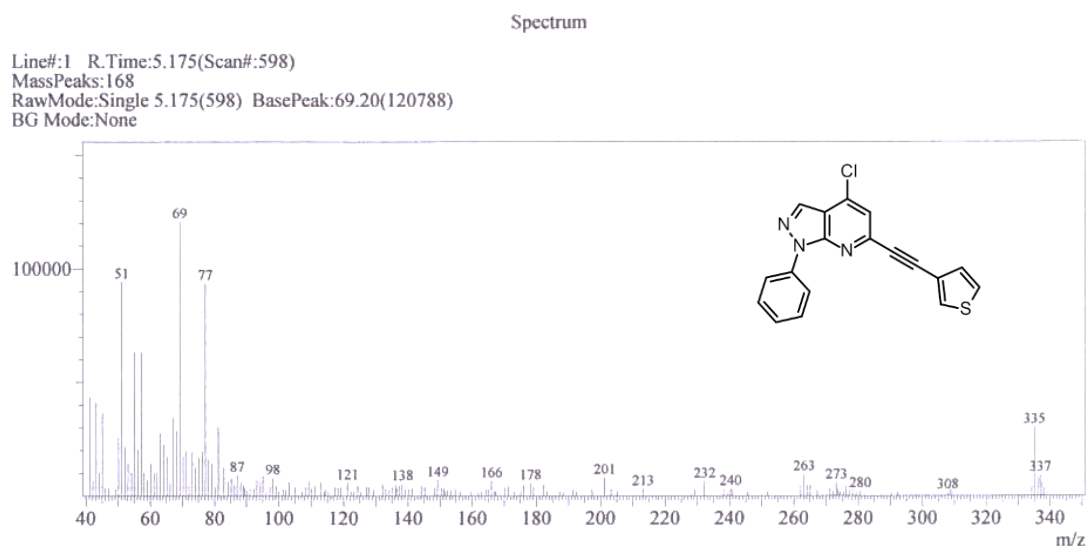
NAME          AW17b
EXPNO         4
PROCNO        1
Date_         20110129
Time          14.17
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       hmbcpg1pndg
TD            2048
SOLVENT       CDCl3
NS            18
DS            1
SWH           2003.205 Hz
FIDRES        0.978127 Hz
AQ            0.5114804 sec
RG            26008
DM            249.600 usec
DE            6.00 usec
TE            300.2 K
F2            145.000000 MHz
CNS12         8.0000000
CNS13         0.0000300 sec
D0            0.0000000 sec
D1            2.0000000 sec
D2            0.00344828 sec
D6            0.06250000 sec
D16           0.0002000 sec
IN0           0.00004140 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P1            13.50 usec
F2            27.00 usec
FL1           0.30 dB
SFO1          500.1340010 MHz

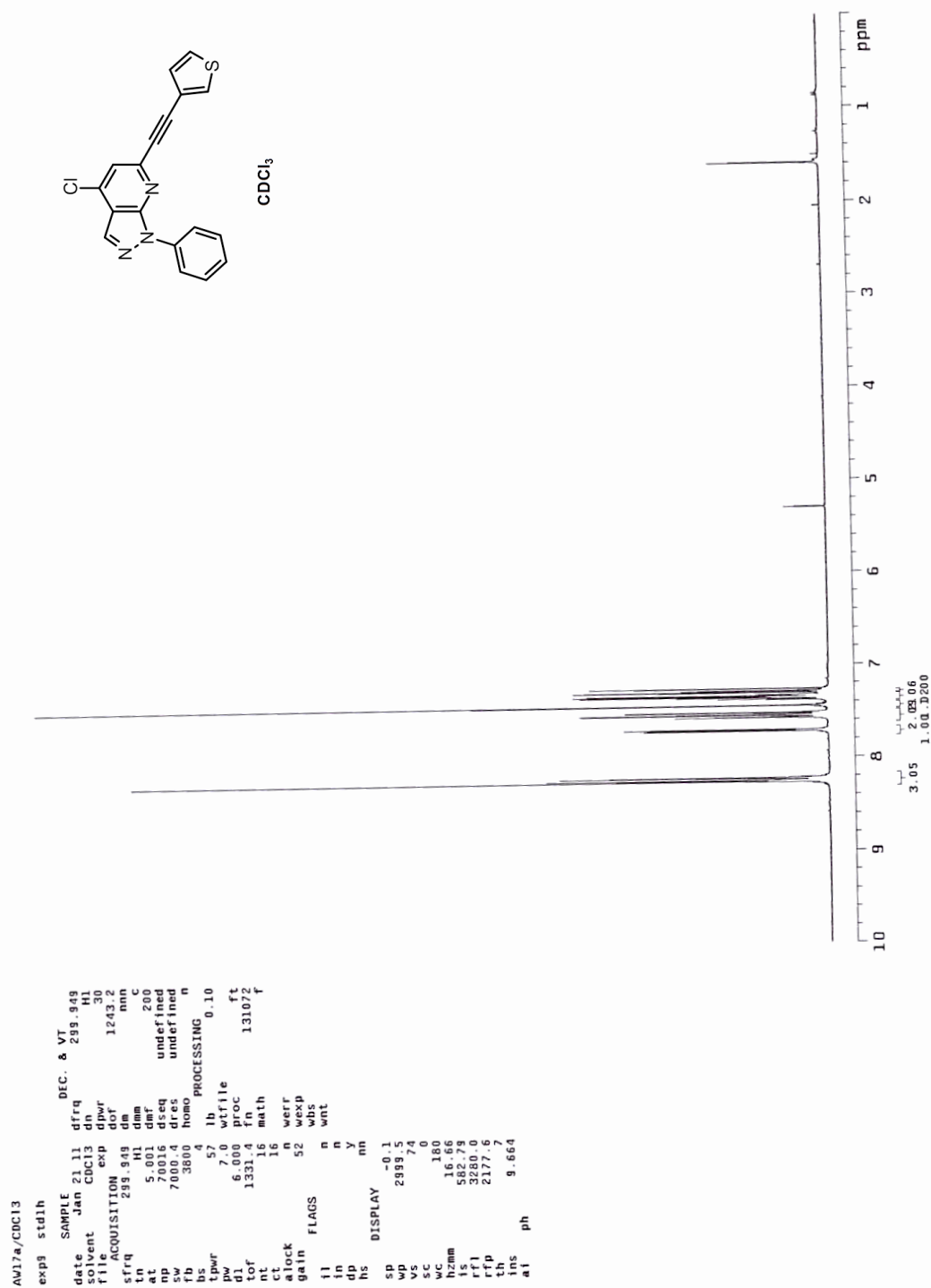
===== CHANNEL f2 =====
NUC2           13C
P2            9.50 usec
F2            3.00 dB
FL2           0.30 dB
SFO2          125.7716224 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1         SINE.100
GPNAM2         SINE.100
GPNAM3         SINE.100
GP21           50.00 %
GP22           30.00 %
GP23           40.10 %
PRG            1000.00 usec
ND0            256
TD            256
SFO1           125.7716 MHz
FIDRES         47.164360 Hz
SW             96.000 ppm
F2MODE         QF
SF             1024 MHz
SFO2           500.1300000 MHz
SSB            0
WDW            0
LB            0.00 Hz
GB            0
FC            1.00
SF2            1024 MHz
NUC2           13C
WDW            SINE
SF             125.7578041 MHz
SSB            0
LB            0.00 Hz
GB            0
  
```

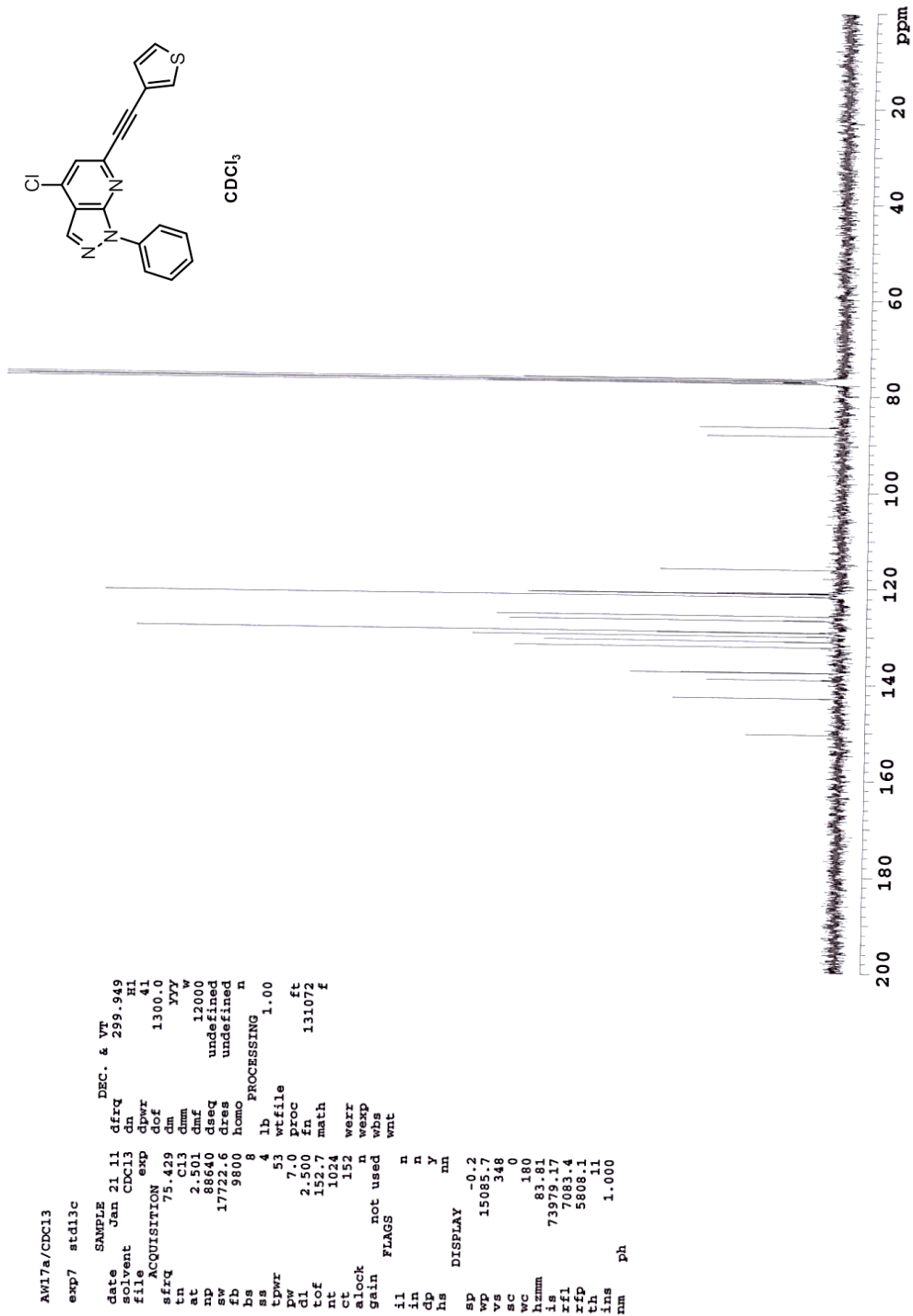
Tafel 7b.1



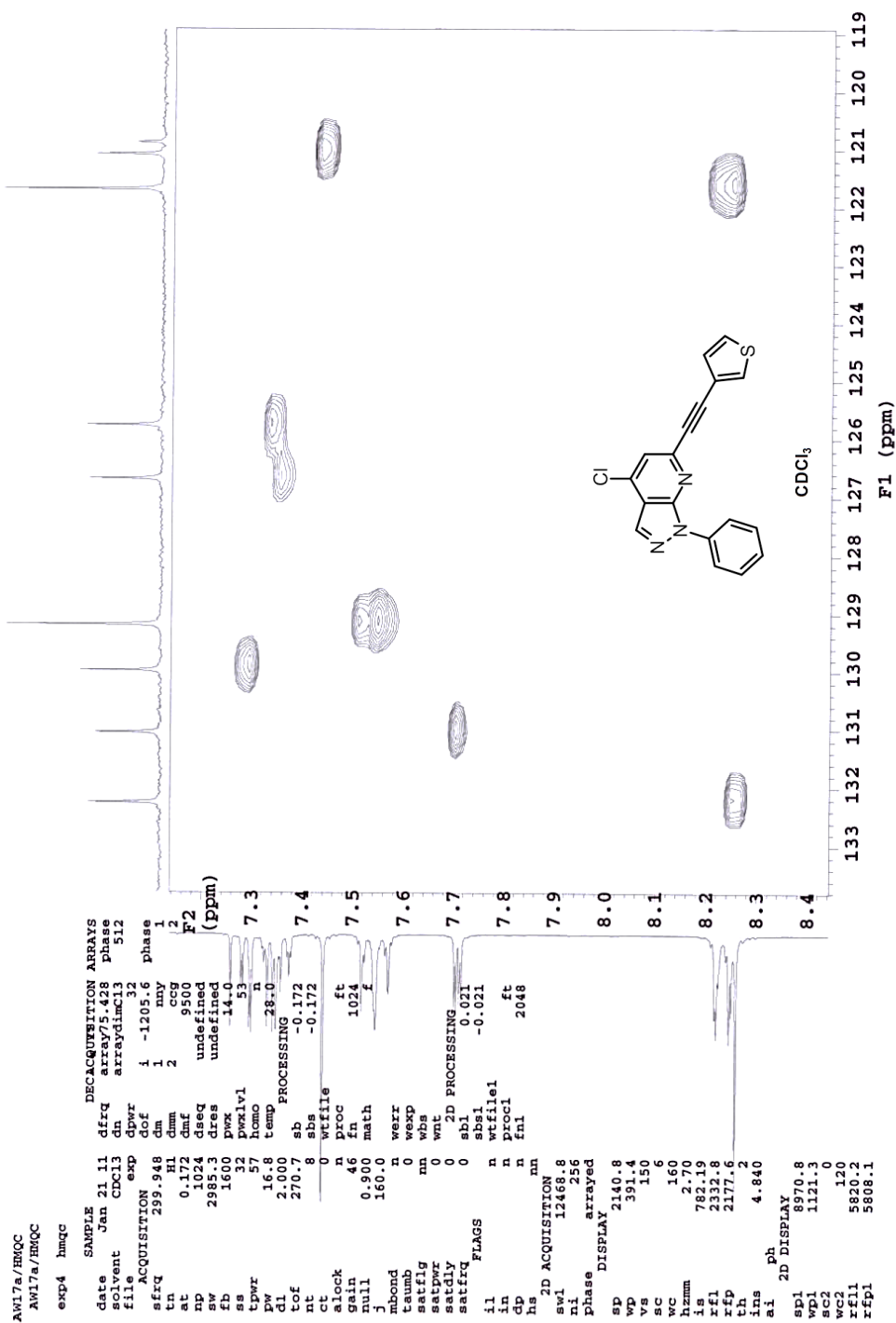
Tafel 7b.2



Tafel 7b.3



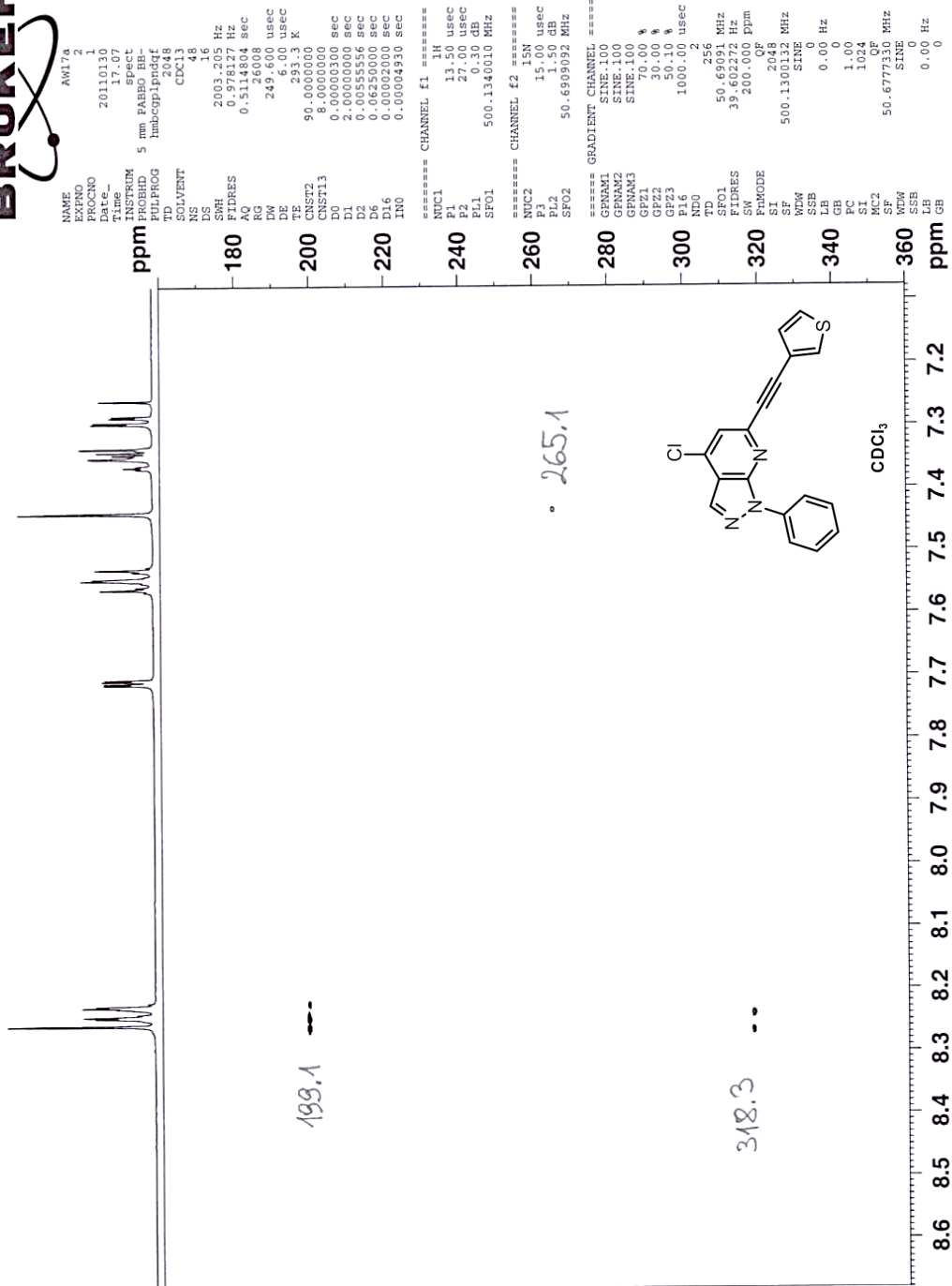
Tafel 7b.4



Tafel 7b.5



AW17a/ CDCl3 / 15N HMBC



5.3 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit konnte gezeigt werden, dass das aus medizinisch-chemischer Sicht sehr interessante 1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-System mittels Sonogashira-Reaktion in Position 4 bzw. Position 6 funktionalisiert werden kann. Als Ausgangsmaterial dafür diente einerseits der 1-Phenyl-4,6-bis{[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy} 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**2**), welcher durch Umsetzung von 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**1**) mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid erhalten wurde. Die Umsetzung der reaktiven Spezies **2** mit 2.4 Äquivalenten diverser Alkine (Phenylacetylen, 3-Thienylacetylen, 1-Hexin) führte dabei jeweils zum 4,6-Dialkynyl-Produkt.

Weiters wurden in analoger Weise Sonogashira-Kupplungen mit 4,6-Dichlor-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (**5**) durchgeführt, wobei wiederum hauptsächlich die entsprechenden 4,6-Bisalkynylprodukte resultierten. Mit 4-Chlor-6-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**9**) als Edukt konnte dagegen keine Umsetzung im Rahmen von Sonogashira-Kupplungen erzielt werden. Weiters erwies sich das Triflat **2** als Ausgangsmaterial für Suzuki-Kupplungen unter Standardbedingungen als zu wenig reaktiv.

Die Identität und Reinheit aller neu synthetisierten Verbindungen wurde durch spektroskopische (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹⁵N-NMR, MS, HRMS) Untersuchungen bzw. durch Mikroelementaranalyse (CHN) verifiziert.

5.4 CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name: Alice Wittig
Geburtsdatum: 5.10.1977
Geburtsort: Waidhofen/Thaya
Staatsangehörigkeit: Österreich

Ausbildung

1983-1987 Volksschule Heidenreichstein
1987-1991 Bundesrealgymnasium Waidhofen/Thaya
1991-1996 Höhere Lehranstalt für Fremdenverkehrsberufe, Salzburg-Klessheim
1996-1998 Studium der Handelswissenschaften/WU-Wien
seit 2006 Studium der Pharmazie an der Universität Wien

Berufliche Tätigkeit

1997-1999 Vereinigter Familiapress Zeitungsverlag, Redakteurin
1999-2000 Verlag Wiener Zeitschriften, Redakteurin
2000-2006 Referat für Öffentlichkeitsarbeit, Werbung, Marketing, ÖGB
seit 2006 Apotheke zur Heiligen Margaretha, 3860 Heidenreichstein
seit 2006 Pressearbeit für die Versicherungsanstalt für Eisenbahnen und Bergbau