



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Synthese von
3-Trifluoromethylpyrazolo[4,3-c]pyridinen“

verfasst von / submitted by

Barbara Palka

angestrebter akademischer Grad /
in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

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

Gewidmet meinem Vater, der immer an mich geglaubt hat.

Danksagung

Diese Diplomarbeit entstand am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien unter Anleitung von Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer. Ihm gilt mein ganz besonderer Dank, für die großartige Betreuung, die unendliche Geduld und sein Verständnis, für die Motivation und für die große Hilfestellung beim Verfassen dieser Arbeit und nicht zuletzt für die vielen Stunden Arbeit, die er der Aufnahme der NMR-Spektren und seiner Interpretation gewidmet hat.

Ebenfalls meinen herzlichen Dank möchte ich Dr. Gyte Vilkauskaitė aussprechen, die mich bei den Experimenten angeleitet und sehr unterstützt hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Sie hat die Zeit am Institut zu einer sehr angenehmen gemacht.

Ich danke meinen StudienkollegInnen, von denen über die Jahre einige gute Freunde geworden sind, für ihre Unterstützung und Hilfe und für viele Stunden guter Gespräche. Drei besondere Menschen möchte ich namentlich erwähnen: Theresa Balber, Stefanie Koberger und Britta Steiner. Ohne sie hätte ich das Studium nicht geschafft.

Ich danke meiner Familie, allen voran meinen Eltern, ohne deren Unterstützung es mir nicht möglich gewesen wäre, zu studieren. Meiner Schwester Teresa Palka, meinen Freundinnen Barbara und Tanja Czerny und meiner Cousine Franziska Küller danke ich für ihr stets offenes Ohr und für Ihren Zuspruch und für viele schöne Stunden abseits des Studiums.

Ein großer Dank gebührt meinem Freund Markus Fuchs, der mich in der schwierigsten Zeit nicht nur ertragen, sondern in jeder Hinsicht unterstützt, aufgebaut und den Rücken freigehalten hat. Seinetwegen war es trotz allem eine gute Zeit.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	1
1.1 Heterocyclen in der pharmazeutischen Chemie	1
1.1.1 Kondensierte Pyrazole in der pharmazeutischen Chemie	1
1.1.2 Pyrazolo[4,3-c]pyridine	3
1.2 Fluorverbindungen in der pharmazeutischen Chemie	4
1.3 Multikomponentenreaktionen	6
1.3.1 Definition und Einteilung	6
1.3.2 MCR mit Isocyaniden	8
1.3.3 Passerini-Dreikomponentenreaktion (P-3CR)	9
1.3.4 Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR)	9
1.3.5 MCR in der pharmazeutischen Chemie	10
1.4 Problemstellung	12
2. Eigene Untersuchungen	15
2.1 Synthese von 5-Chlor-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carbaldehyd (2)	15
2.2 Synthese der Alkynylaldehyde 4a-c	15
2.3 Synthese der Pyrazolo[4,3-c]pyridine 5a-c	17
2.4 Synthese der Oxide 7a-c	18
2.5 NMR spektroskopische Untersuchungen	19
3. Experimenteller Teil	21
3.1 Gerätedaten	21
3.2 Herstellung von 5-Chlor-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-carbaldehyd (2)	22
3.3 Herstellung der Alkynylaldehyde 4a-c	23

3.4 Herstellung der Pyrazolo[4,3-c]pyridine 5a-c	26
3.5 Herstellung der Oxime 6a-c	29
3.6 Herstellung der Pyrazolo[4,3-c]pyridin 5-Oxide 7a-c	31
4. Literaturverzeichnis	34
5. Anhang	37
5.1 Zusammenfassung	37

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Heterocyclen in der pharmazeutischen Chemie

Heterocyclen sind Ringe, die nicht ausschließlich aus Kohlenstoffatomen bestehen, sondern auch Heteroatome enthalten. Viele physiologisch wirksame Verbindungen enthalten einen heterocyclischen Ring, 8 von 10 der meistverkauften verschreibungspflichtigen Medikamente in den USA sind heterocyclische Verbindungen mit mindestens zwei Ringen. [1]

1.1.1 Kondensierte Pyrazole in der pharmazeutischen Chemie

Da sich die hier vorgelegte Diplomarbeit mit kondensierten Pyrazolsystemen befasst, soll kurz auf die Bedeutung dieses 5-Ring Heterocyclus eingegangen werden. Ein sehr bekanntes Beispiel für kondensierte Heterocyclen in der Pharmazie ist Sildenafil (Viagra®) (*Abbildung 1*), dessen Grundkörper ein Pyrazol[4,3-*d*]pyrimidin darstellt. Pharmakologisch ist Sildenafil ein Hemmstoff der Phosphodiesterase 5, die vorwiegend in den Schwellkörperarteriolen vorkommt. Anwendung findet Sildenafil daher in der Therapie der erektilen Dysfunktion, es wird aber auch zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie eingesetzt. [2]

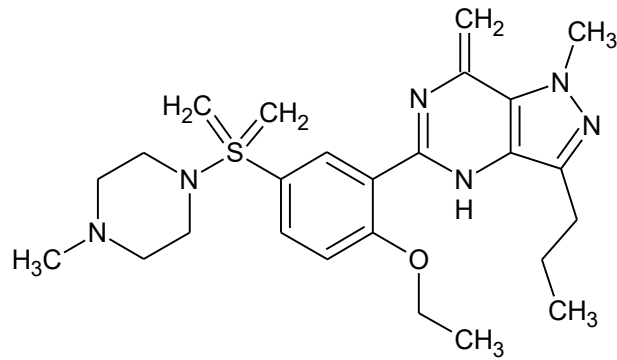


Abbildung 1: Sildenafil

Erst vor kurzem zugelassen wurde der Wirkstoff Riociguat (Adempas®) (Abbildung 2) zur Therapie der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH). Riociguat macht einerseits die lösliche Guanylatcyclase empfindlicher für Stickstoffmonoxid, andererseits wird das Enzym durch Riociguat direkt stimuliert. [3]

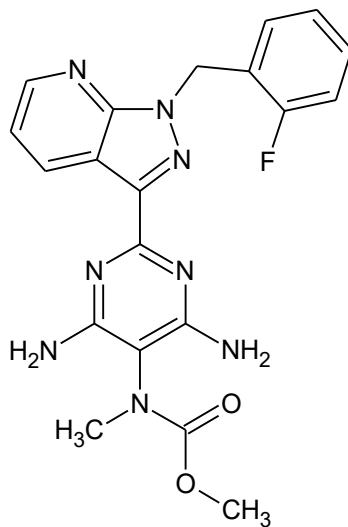


Abbildung 2: Riociguat

Ein weiteres, bedeutendes Beispiel ist Allopurinol (Zyloric®) (*Abbildung 3*), das am häufigsten eingesetzte Urikostatikum zur Behandlung der Gicht. Es handelt sich hierbei um einen Hemmstoff der Xanthinoxidase, wodurch vermehrt Hypoxanthin und Xanthin im Urin ausgeschieden werden und somit der Harnsäurespiegel fällt. [4]

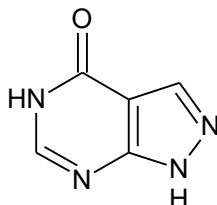


Abbildung 3: Allopurinol

Außerdem zu erwähnen sind das Hypnotikum Zaleplon (Sonata®) [5] mit einem Pyrazol[1,5-*a*]pyrimidin Grundkörper, das Glucocorticoid Cortivazol (Altim®) [6], dem ein Pyrazolo[4',3':2,3]pregnan zugrunde liegt und der 5HT₃-Antagonist Granisetron (Kytril®) [7] mit einem Indazol-System.

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

Aktuell gibt es Untersuchungen in verschiedenen pharmakologischen Bereichen zur Aktivität von Pyrazolo[4,3-*c*]pyridinen.

In der Arbeit von Zhmurenko et. al. beispielsweise wird die antidepressive und angstlösende Aktivität von Pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-Derivaten untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass 4,6-dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine-3-on Hydrochlorid sowohl antidepressive als auch angstlösende Eigenschaften besitzt, dabei geringe Toxizität aufweist und typische Nebenwirkungen von Benzodiazepinderivaten, wie Sedierung, ausbleiben. [8]

Auf dem Gebiet der Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine wurden in den letzten Jahren zahlreiche Patente angemeldet. Beispielsweise besitzen diverse Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine biologische Aktivität als c-Met Kinase Inhibitoren [9] oder Insulin-like growth factor

1 Rezeptor Inhibitoren [10], was bei der Behandlung von Tumoren von Interesse sein könnte. Diverse Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine erwiesen sich auch als JAK Inhibitoren [11], TYK2 Inhibitoren [12] und LRRK2 Inhibitoren [13]. Ebenfalls zeigten Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine Aktivität als Cathepsin S Inhibitoren zur Behandlung von Allergien [14]. Auch zur Wiederherstellung der Ansprechbarkeit auf PDE 5 Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion [15] wurden Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine zum Patent angemeldet.

1.2 Fluorverbindungen in der pharmazeutischen Chemie

In der pharmazeutischen Chemie ist es von großer Bedeutung, Verbindungen hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität zu modulieren. Ziele sind, die biologische Aktivität zu erhöhen oder überhaupt erst zu erreichen, die Bindungsaffinität zum Rezeptor zu erhöhen oder die Bindung zum Rezeptor zu stabilisieren, aber auch Nebenwirkungen zu reduzieren. Eine beliebte Methode hierfür ist es, ein oder mehrere Fluoratome in die Verbindung einzuführen.

Fluor ist zwar etwas größer als Wasserstoff, kann es aber trotzdem sehr gut ersetzen. Ein hohes Redox-Potential, die hohe Elektronegativität und die Veränderung von Azidität und Basizität nahe gelegener funktioneller Gruppen sind Eigenschaften bzw. Auswirkungen von Fluorsubstitution, die man sich zunutze macht, um Verbindungen in gewünschter Weise zu verändern. Fluoratome sind sehr lipophil, was die Membrandurchgängigkeit fluorierter Verbindungen verbessern kann. [29] Außerdem kann Fluor einen starken Effekt auf die Bindungsaffinität von Protein-Liganden-Komplexen haben: entweder direkt, durch Interaktion mit dem Protein oder indirekt, durch Einfluss auf die Polarität anderer funktioneller Gruppen der Verbindung.

Auch die metabolische Stabilität, ein Schlüsselfaktor betreffend der Bioverfügbarkeit einer Verbindung, lässt sich durch Fluor verändern. Es wird oft eingeführt, um metabolisch leicht angreifbare Stellen zu blockieren, wodurch der enzymatische Abbau erschwert wird. [30, 31] Als Beispiel kann hier die Entdeckung des Cholesterinsenkers Ezetimib (Ezetrol®) (*Abbildung 4*) genannt werden. Die Einführung von zwei Fluoratomen in eine wenig wirksame Vorläuferverbindung

führte zum Schutz vor Oxidation des Phenylrings zum Phenol und vor Dealkylierung der Methoxygruppe und dadurch zu der äußerst wirksamen Verbindung Ezetimib.

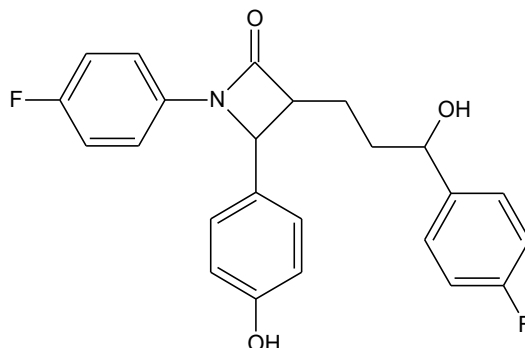


Abbildung 4: Ezetimib

Aber nicht nur eine Erhöhung der metabolischen Stabilität kann gewünscht sein. Im Fall des Cyclooxygenase 2 Inhibitors Celecoxib (Celebrex®) (Abbildung 5) sollte die metabolische Stabilität der Leitsubstanz gesenkt werden, da die hohe Stabilität zu einer extrem langen Halbwertszeit führte. Das gelang durch die Ersetzung eines Fluoratoms durch eine Methylgruppe am Phenylrest in para-Stellung zum Pyrazolring, die wesentlich leichter enzymatisch angegriffen werden kann. [30]

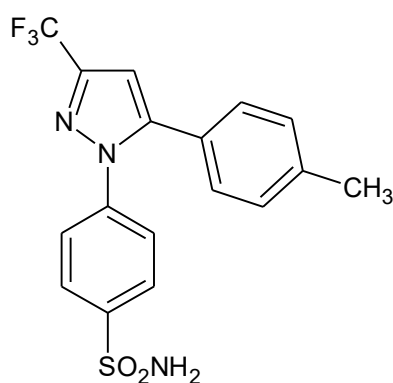


Abbildung 5: Celecoxib

Die Liste der derzeit am Markt verfügbaren Arzneistoffe, welche ein oder mehrere Fluoratome enthalten, ist lang. Ca. 20 % aller Arzneistoffe verschiedenster Klassen

enthalten Fluor. 5-Fluorouracil, als einer der ersten fluorhaltigen Arzneistoffe am Markt, Fluoxetin (Prozac®), eines der meistverkauften Antidepressiva, Mefloquin (Lariam®), eines der am öftesten verschriebenen Medikamente gegen Malaria und die Lipidsenker Atorvastatin (Lipitor®) und Rosuvastatin (Crestor®), die zu den weltweit am meisten verkauften Medikamenten überhaupt zählen, sind nur einige weitere Beispiele. [29] Als aktuelles Beispiel soll hier noch Cobimetinib (Cotellic®) (*Abbildung 6*) genannt werden, ein mitogen aktivierter Protein (MAP) Kinase Inhibitor. Dieser Wirkstoff kommt seit Jänner 2016 zur Behandlung des malignen Melanoms zur Anwendung. [32]

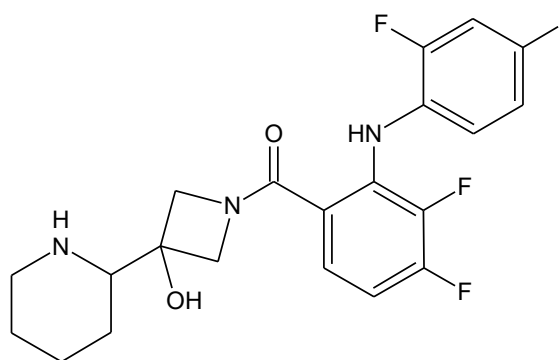


Abbildung 6: Cobimetinib

1.3 Multikomponentenreaktionen

1.3.1 Definition und Einteilung

Alle chemischen Reaktionen entsprechen Gleichgewichten zwischen ein oder zwei Edukten und den daraus entstehenden Produkten. Sollen mehr als zwei Edukte miteinander umgesetzt werden, ist eine Reihe von einzelnen Reaktionen nötig, denen üblicherweise jeweils ein Isolierungs- und Reinigungsschritt folgt. Diese Art von Reaktion wird als sequenzielle Reaktion bezeichnet. [16]

Im Unterschied zur sequenziellen Reaktion reagieren bei Multikomponentenreaktionen (MCR) mindestens 3 Edukte in einem Reaktionsgefäß

miteinander (Eintopfreaktionen). Das gebildete Produkt enthält wesentliche Bestandteile aus jedem Edukt. Die Reaktionen laufen nach dem „Reißverschlussprinzip“ ab, d. h. jeder Reaktionsschritt ist Voraussetzung für den nächsten. [17]

MCR bestehen aus Systemen von Gleichgewichtsreaktionen. Es werden 3 Typen unterschieden, wobei nicht jede Reaktion eindeutig einem Typ zuzuordnen ist, da die Übergänge meist fließend sind.

- Typ I: Edukte, Zwischenprodukte und Produkte stehen in einem mobilen Gleichgewicht zueinander. Die Reaktion besteht ausschließlich aus reversiblen Schritten. Die Produkte sind meist nur schwer von den Zwischenprodukten oder Edukten abtrennbar. Bei diesem Typ sind außerdem Nebenreaktionen möglich, da die Umsetzung meist nicht vollständig verläuft.
- Typ II: Der letzte Reaktionsschritt stellt eine irreversible Reaktion dar, durch den das Gesamtgleichgewicht auf die Produktseite verschoben wird, was vor allem in der präparativen Chemie von Vorteil ist.
- Typ III: Alle Reaktionsschritte sind irreversibel. Solche Reaktionen finden sich hauptsächlich in der belebten Natur. In der präparativen Chemie kommen sie nur selten vor. [18]

Die Vorteile solcher MCR können vielfältig sein. Sie sind einstufige Reaktionen, was die Durchführung sehr vereinfacht. Aufwendige Reinigungs- und Isolierungsschritte fallen weg. Das spart Zeit und Abfall. Die Atomökonomie von MCR gilt als sehr gut.

Im Unterschied zu Reaktionen, an denen nur 1 oder 2 Edukte beteiligt sind, sind MCR sehr variabel. Es benötigt z. B. nur wenige Ausgangsverbindungen um eine große Zahl an Produkten herstellen zu können. Dadurch ist es möglich rasch große Substanzbibliotheken anzulegen.

Des Weiteren greifen viele gängige MCR auf leicht zugängliche Ausgangssubstanzen zurück, was eine ressourcensparende Synthese ermöglicht. [18, 19]

Paul A. Wender beschreibt die „Ideale Synthese“ als einstufig, mit 100 % Ausbeute, einfach und sicher, ökonomisch (betreffend Zeit, Atomökonomie und Abfall) und umweltfreundlich. [20] MCR kommen dieser „idealen Synthese“ oft in mehreren

Punkten sehr nahe.

Die Geschichte von MCR reicht weit zurück. Bedeutende Synthesen, wie die Strecker-Aminosäuresynthese (1850), die Hantzsch-Dihydropyridinsynthese (1882), die Bignelli-Dihydropyrimidinsynthese (1891), die Isonitril-basierte Passerini-Reaktion (1921) und die Ugi-Vierkomponenten-Reaktion (1959) gehören zu den MCR. [19] Vor allem unter den Heterocyclensynthesen finden sich zahlreiche MCR. Die Bucherer-Bergs-Reaktion beispielsweise, eine Erweiterung der Strecker-Synthese, ist bis heute ein wichtiges Verfahren zur Herstellung von Hydantoinen und – weiterführend – zu α -Aminosäuren. [18]

1.3.2 MCR mit Isocyaniden

Isocyanide, mit ihrer außergewöhnlichen Valenzstruktur und Reaktivität, spielen bei vielen MCR eine zentrale Rolle. Isocyanide zeichnen sich durch drei charakteristische Eigenschaften aus: der α -Azidität, der α -Addition und der leichten Bildung von Radikalen. Die α -Addition von Nukleophilen und Elektrophilen am Isocyanidkohlenstoff, die zum α -Addukt führt, ist bezüglich der Multikomponentenchemie die wichtigste Eigenschaft. Die Reaktion an ein und demselben atomaren Zentrum ist nahezu einzigartig für Isocyanide, da die meisten funktionellen Gruppen an verschiedenen atomaren Zentren mit Nukleophilen und Elektrophilen reagieren. Nur Carbene und Kohlenmonoxide besitzen ebenfalls diese Eigenschaft. [18]

1.3.3 Passerini-Dreikomponentenreaktion (P-3CR)

Die erste MCR, die die Eigenschaften von Isocyaniden ausnutzte, wurde 1921 von Passerini entwickelt. Bei der klassischen P-3CR wird im Allgemeinen eine Oxoverbindung mit einer Carbonsäure und einem Isocyanid zu α -Acylcarboxamiden umgesetzt (*Abbildung 7*). Über den genauen Mechanismus herrscht noch keine Einigkeit. In aprotischen, unpolaren Lösungsmitteln läuft die Reaktion schneller ab als in polaren Lösungsmitteln. Dieser Umstand deutet auf einen nichtionischen Mechanismus hin. [18]

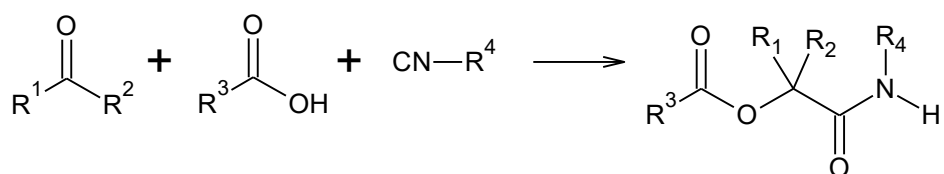


Abbildung 7: Passerini Dreikomponentenreaktion

1.3.4 Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR)

Die U-4CR ist die am besten untersuchte Variante unter den MCR. Mit ihrer Entwicklung konnte sich die MCR als leistungsfähige Methode in der Synthesechemie durchsetzen. [21]

Als klassische U-4CR wird eine Reaktion zwischen einem primären Amin, einer Oxokomponente (Aldehyd oder Keton), einer Carbonsäure und einem Isocyanid, die zu einem α -Aminoacylamid reagieren, beschrieben (*Abbildung 8*). Anders als die Passerini-Reaktion läuft sie in sehr polaren Lösungsmitteln ab, wodurch ein mehrstufiger Mechanismus mit polaren Zwischenprodukten angenommen werden kann. [18] Es wurde rasch entdeckt, dass die Edukte und Produkte dieser Reaktion wesentlich variabler sind als frühere MCR. Nicht nur die Substituenten lassen sich variieren, sondern auch die Grundgerüste können sehr unterschiedlich sein. Mittlerweile steht auch eine stereoselektive Variante der U-4CR zur Verfügung. [22]

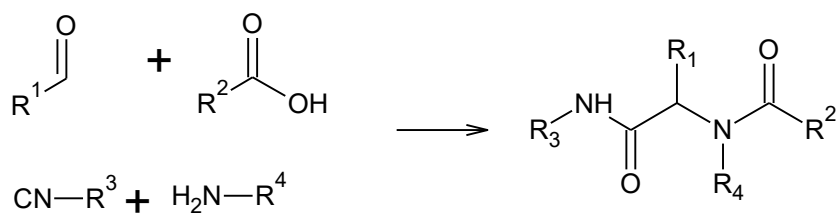


Abbildung 8: Ugi Vierkomponentenreaktion

1.3.5 MCR in der pharmazeutischen Chemie

MCR liefern einen unerlässlichen Beitrag zur Entwicklung und Produktion von neuen Arznei- und Naturstoffen. Sie erlauben die einfache, automatisierbare und leistungsstarke Generierung von Substanzbibliotheken kleinerer Moleküle. Dadurch eignen sie sich hervorragend, um neue, biologisch aktive Substanzen zu finden. [23] Ein einziger Chemiker kann mittels MCR mehr als 20.000 Substanzen an einem Tag herstellen. Wird eine Substanz von Interesse gefunden, liefert die MCR auch gleich eine einfache Methode, die interessante Substanz in großer Menge herzustellen. [22]

Eine der ersten Substanzbibliotheken unter Verwendung von MCR legte Hoffmann 1981 an. Es handelte sich um Nocardicin A-Analoga. [23] Ursprünglich waren diese Bibliotheken von keinem großen Interesse. Erst seit 1995 werden z. B. U-4CR-Bibliotheken industriell verwendet, um neue Leitstrukturen und Wirkstoffe zu finden. [22]

Ein klassisches Beispiel für die Anwendung von MCR ist Nifedipin. Mittels Hantzsch-Reaktion lassen sich der wichtige Calcium-Kanal-Blocker und seine Analoga in nur einem Reaktionsschritt herstellen (Abbildung 9). [18]

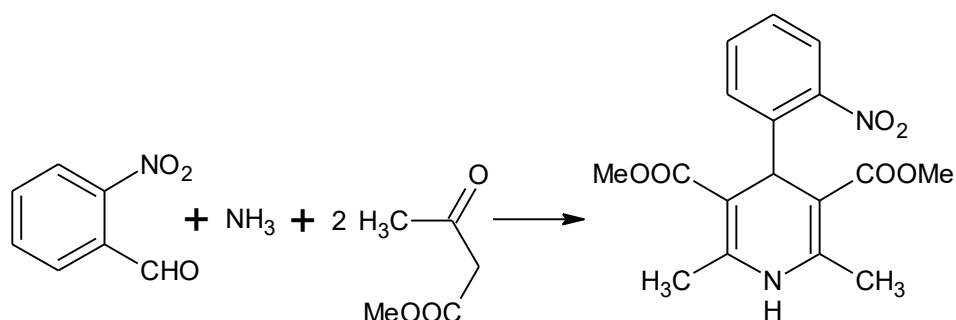


Abbildung 9: Herstellung von Nifedipin mittels Hantzsch-Reaktion

Für einige Arzneistoffe steht mit der U-4CR und ihren zahlreichen Abwandlungen ein einfacher Herstellungsweg zur Verfügung. Ein Beispiel ist der HIV-Protease-Inhibitor Crixivan®, dessen Grundstruktur (Piperazin-2-carboxamid) mittels U-4CR hergestellt werden kann. [23] Davor war eine Synthese von Crixivan® zu teuer und zu ineffizient. Auch das bedeutende Lokalanästhetikum Lidocain und zahlreiche Derivate davon können mittels U-4CR in nur einem Schritt in guter Ausbeute synthetisiert werden (Abbildung 10). [18]

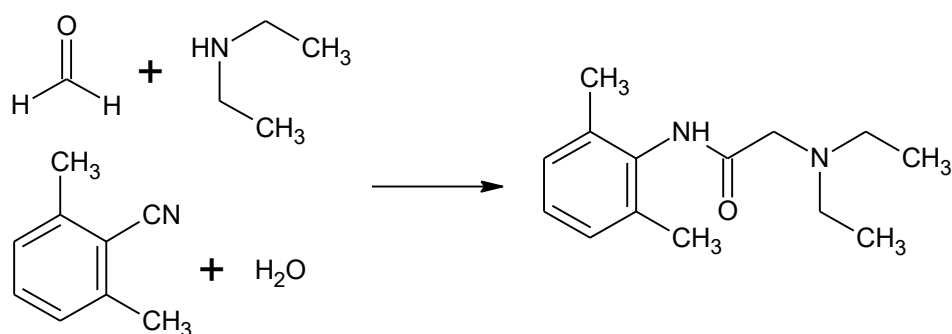


Abbildung 10: Herstellung von Lidocain mittels Ugi-Vierkomponentenreaktion

Eine weitere bedeutende Arzneistoffgruppe, bei der die U-4CR zur Anwendung kommen kann, stellen β -Lactamantibiotika dar (Abbildung 11). Ausgehend von β -Aminosäuren in Kombination mit Oxoverbindungen und Isonitrilen erfolgt die β -Lactamringbildung. Somit sind Penicillin-Derivate auf einfachem Weg zugänglich. [24, 25]

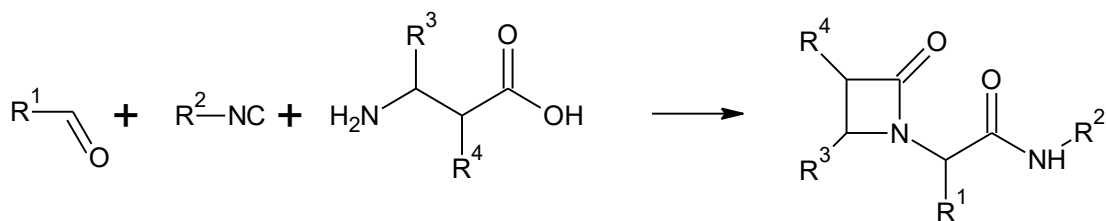


Abbildung 11: MCR-Herstellung von β -Lactamen

Ebenfalls im Zusammenhang mit der U-4CR zu erwähnen sind pharmazeutisch interessante Benzodiazepinderivate wie 1,4-Benzodiazepin-2,5-dione. Durch den Umsatz von Anthranilsäuren mit Aminen, Oxoverbindungen und Cyclohexenylisocyaniden können sie mittels U-4CR gewonnen werden. [26]

Ein weiteres, bemerkenswertes Beispiel liefert Weber et. al., der durch die Verwendung einer U-4CR basierten Substanzbibliothek innerhalb weniger Monate einen Thrombin-Inhibitor entdeckte, nachdem die Suche davor ein ganzes Jahrzehnt lang erfolglos blieb. [22, 23]

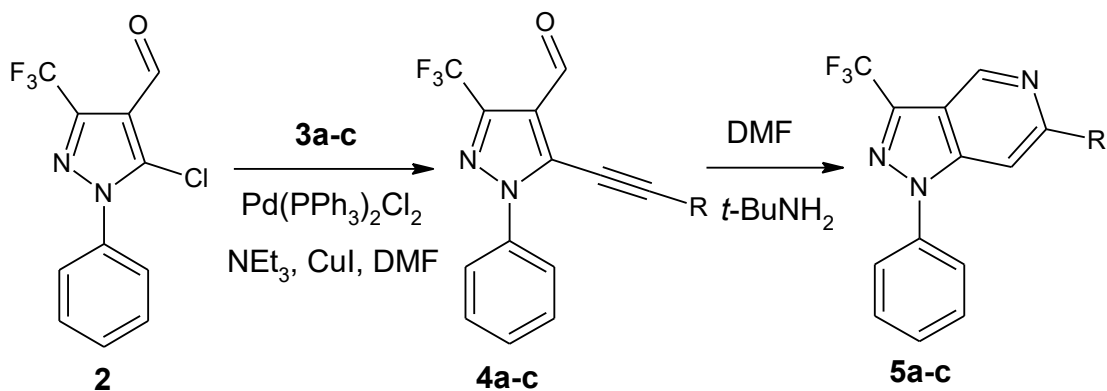
Noch zu erwähnen bleiben das Antitumormittel Monastrol, das über die Bignielli-Dreikomponentenreaktion zugänglich gemacht werden konnte [27] und Azinomycin, ein Produkt der Passerini-Dreikomponentenreaktion. [28]

1.4 Problemstellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Herstellung der 6-substituierten 1-Phenyl-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine **5a-c**. Dabei sollten zwei verschiedene Synthesewege miteinander verglichen werden.

Zum einen sollte eine sequentielle Methode zur Anwendung kommen. Dabei sollten, ausgehend von 5-Chlor-1-phenyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazolo-4-carbaldehyd **2**, über die Sonogashira-Kupplung die Aldehyde **4a-c** hergestellt werden. Anschließend sollte eine mikrowellenunterstützte Cyclisierung der Alkynylaldehyde vom Typ **4** mit

tert-Butylamin (*t*-BuNH₂) erfolgen, um die Zielverbindungen **5a-c** zu erhalten (Abbildung 12).



3a-c: R—≡CH

a: R = Ph

b: R = 3-thienyl

c: R = *n*-butyl

Abbildung 12: Sequenzielle Herstellung der Zielverbindungen (5)

Zum anderen sollte untersucht werden, ob die Zielverbindungen **5a-c** auch über eine Mikrowellen-unterstützte Multikomponentenreaktion – ausgehend von 5-Chlor-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo-4-carbaldehyd **2** und einem Alkin vom Typ **3** in Anwesenheit von *tert*-butylamin (*t*-BuNH₂) – in nur einem Reaktionsschritt – erhalten werden können (Abbildung 13).

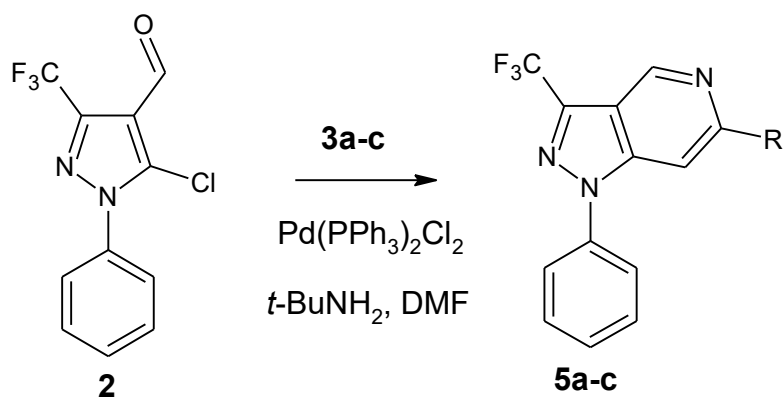


Abbildung 13: Multikomponentenreaktion zur Herstellung der Zielverbindungen (5)

Des Weiteren sollten die den 6-substituierten 1-phenyl-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridinen zugehörigen 5-Oxide **7a-c** aus den zuvor gebildeten Oximen **6a-c** hergestellt werden (Abbildung 14).

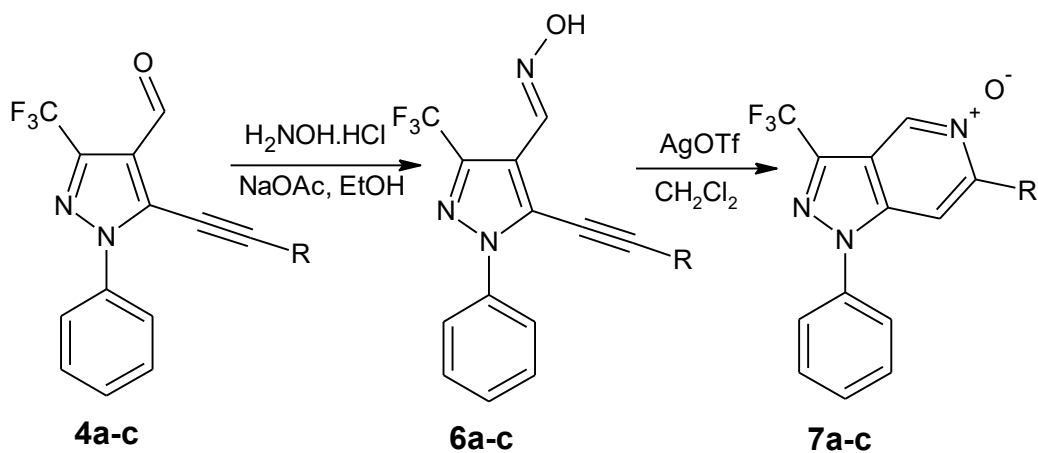


Abbildung 14: Herstellung der Oxime (7)

Als Ausgangssubstanz sollte das kommerziell erhältliche 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-ol **1** dienen.

Alle neu gewonnen Verbindungen sollten mittels spektroskopischer Methoden identifiziert und charakterisiert werden.

2. Eigene Untersuchungen

2.1 Synthese von 5-Chlor-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (**2**)

Die Ausgangsverbindung 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-ol (**1**) wurde mittels der Vilsmaier-Haack-Reaktion zu 5-Chlor-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (**2**) umgesetzt. Dazu wurde **1** mit Phosphoroxychlorid (POCl_3) und Dimethylformamid (DMF) erhitzt und schließlich das gewünschte Produkt **2** in guter Ausbeute erhalten (Abbildung 15).

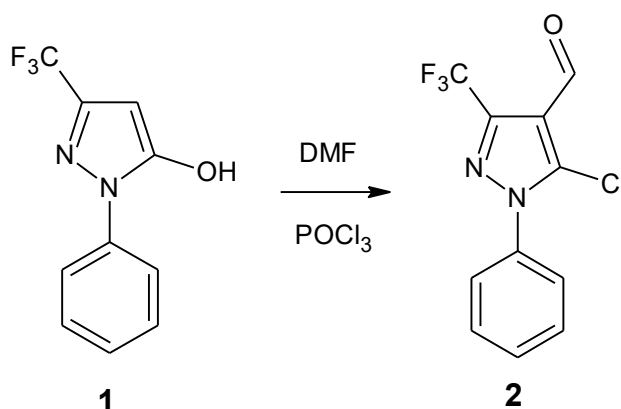


Abbildung 15: Synthese von 5-Chlor-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (**2**)

2.2 Synthese der Alkinylaldehyde (**4a-c**)

Das 5-Chlorpyrazol-Derivat **2** wurde mit den Alkinen **3a-c** im Rahmen einer Sonogashira-Kupplung in Anwesenheit von Kupferiodid (CuI), Triethylamin (NEt_3), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und DMF umgesetzt. Die Kupplungsprodukte **4a-c** wurden in guter Ausbeute erhalten (Abbildung 13). Als Nebenprodukte entstanden bei der Reaktion mit **3a** und **3c** die Verbindungen **8a** und **8c** in unterschiedlicher Ausbeute, jeweils aber

unter 10 %, offenbar durch die Addition von Wasser an die Dreifachbindung von **4** und anschließender Tautomerisierung der entstandenen Enole in die jeweiligen Ketone (*Abbildung 16*).

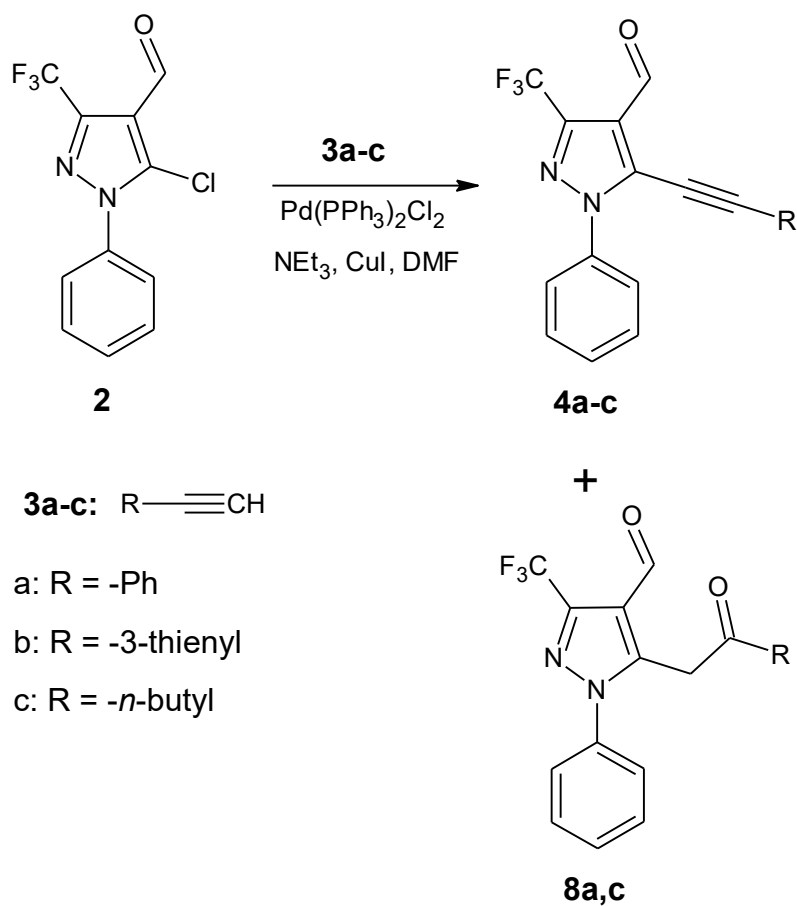
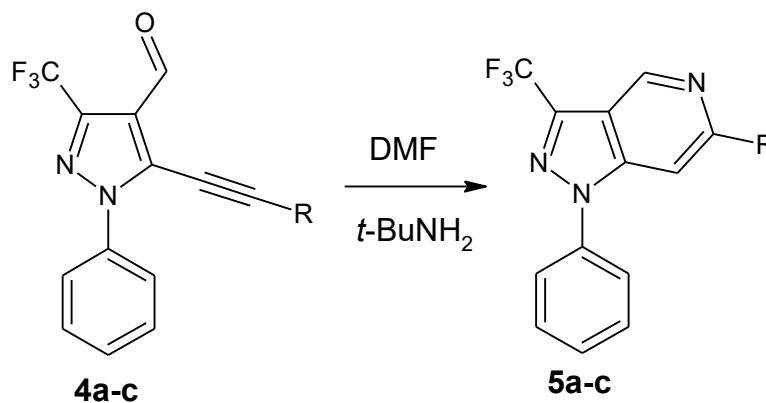


Abbildung 16: Synthese der Alkinaldehyde (4) mit fallweise gebildetem Nebenprodukt (8)

2.3 Synthese der Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine (5a-c)

Methode A: Sequenzielle Reaktion in zwei Schritten **2** → **4** → **5** (*Abbildung 17*)

Mittels mikrowellenunterstützter Reaktion der Alkynylaldehyde **4a,b** mit *tert*-butylamin und DMF wurden die Zielsubstanzen **5a,b** in akzeptabler Ausbeute hergestellt. Es konnte mit dieser Methode jedoch keine zufriedenstellende Ausbeute von **5c** erzielt werden. Die nicht besonders hohen Ausbeuten von **5a,b** gaben Anlass dazu, die zwei Reaktionsschritte in einer MCR zu vereinen.



*Abbildung 17: Synthese der Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine (5) nach Methode A*

Methode B: Multikomponentenreaktion in einem Schritt **2** → **5** (*Abbildung 18*)

Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Die folgende führte zu den Zielverbindungen **5a-c** in guter bzw. akzeptabler Ausbeute: Chloraldehyd **2** wurde in einer mikrowellenunterstützten Eintopfreaktion mit den Alkinen **3a-c** und *tert*-butylamin in Anwesenheit von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und DMF umgesetzt.

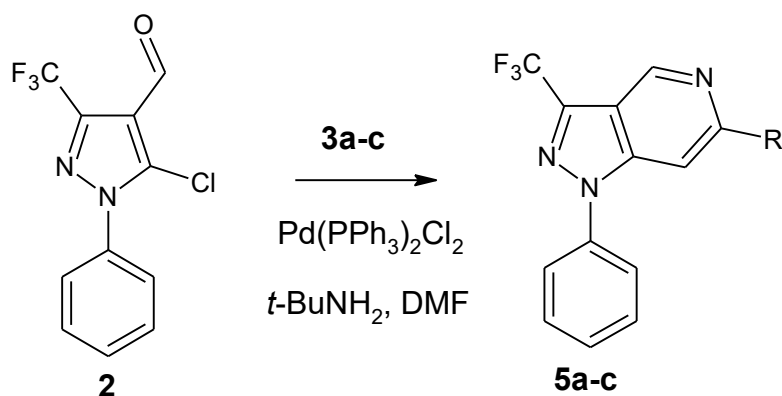


Abbildung 18: Synthese der Pyrazolo[4,3-c]pyridine (5) nach Methode B

Ein Vergleich der beiden Methoden hinsichtlich der Ausbeuten lieferte folgendes Ergebnis: Mit Methode A (**2** → **4** → **5**) konnten Ausbeuten von 59 % der Verbindung **5a** und 43 % der Verbindung **5b** erzielt werden. Methode B (**2** → **5**) hingegen lieferte Ausbeuten von 89 % der Verbindung **5a** und 51 % der Verbindung **5b**. Verbindung **5c** ließ sich ausschließlich mit Methode B herstellen, die eine hohe Ausbeute von 92 % lieferte.

Alle Zielverbindungen lassen sich also mit Methode B in höheren Ausbeuten herstellen. Im Fall von **5c** stellte sich heraus, dass die Herstellung nur mit Methode B möglich ist.

2.4 Synthese der Oxide (7a-c)

Aus den Alkynylaldehyden **4a-c** wurden zuerst die entsprechenden Oxime **6a-c** mittels Reaktion mit Hydroxylamin Hydrochlorid ($\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$) in Anwesenheit von Natriumacetat (NaOAc) und Ethanol (EtOH) als Lösungsmittel hergestellt. Anschließend konnten in einem zweiten Reaktionsschritt aus den Oximen **6a-c** mit AgOTf in Dichlormethan (CH_2Cl_2) als Lösungsmittel die entsprechenden Oxide **7a-c**, alle in hohen Ausbeuten, durch regioselektive 6-endo-dig Cyclisierung hergestellt werden (Abbildung 19).

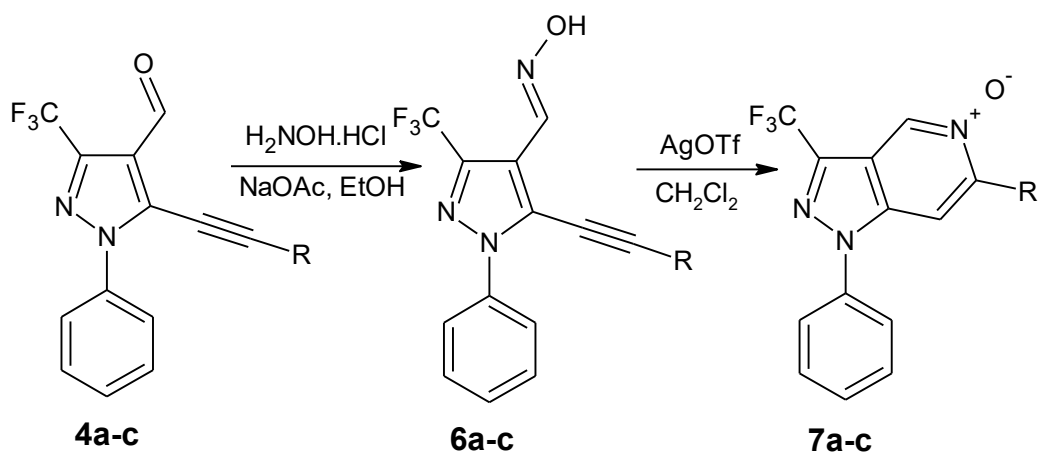


Abbildung 19: Synthese der Oxide (7)

2.5 NMR spektroskopische Untersuchungen

Die Trifluoromethylgruppe der Verbindungen **4–7** weist eine einheitliche chemische Verschiebung im Bereich von $\delta(\text{F})$ -60.8 bis -61.9 ppm auf. Das Fluor-Signal tritt als Duplett auf, was durch eine Kopplung (0.5–0.9 Hz) infolge einer Interaktion mit nahegelegenen Protonen (**4**: CHO; **6**: CH=N; **5** und **7**: H-4) zu erklären ist. Die Signale dieser Protonen wiederum sind in Quartetts aufgespalten. Das Kohlenstoffsignal von CF₃ liegt zwischen 120.2 und 121.2 ppm mit einer $^1J(\text{C},\text{F})$ Kopplungskonstante bei ungefähr 270 Hz (269.6–270.6 Hz). Außerdem ist das C-3-Signal infolge einer $^2J(\text{C},\text{F}_3)$ -Kopplung immer in ein Quartett aufgespalten ($J \sim 40$ Hz).

N-2 wurde mittels ^{15}N , ^1H HMBC nicht gefunden, was an der fehlenden Kopplung des Stickstoffatoms zu naheliegenden Protonen liegt. Für N-1 wurden bei den Pyrazolverbindungen **4** und **6** wesentlich größere chemische Verschiebungen festgestellt (-158.8 bis -160.2 ppm) als bei den Pyrazolpyridinen **5** und **7** (-182.2 bis -185.9). N-5 weist eine für die Umwandlung eines Pyridins in ein Pyridin *N*-Oxid (**5** → **7**) typische Hochfeldverschiebung (15.6–18.3 ppm) der Resonanz auf.

Die Stereochemie der Oxime **6** konnte ebenfalls bestimmt werden. Die Größe von $^1J(\text{N}=\text{C}-\text{H})$, die stark davon abhängt, ob sich das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom in ‚cis‘- bzw. ‚trans‘-Position zum Iminyl-H befindet, und der Vergleich der chemischen Verschiebungen von verwandten, bereits eindeutig

zugeordneten Oximen lassen den Schluss zu, dass es sich jeweils um *E*-konfigurierte Aldoxime handelt.

Die Position der Carbonylgruppe des entstandenen Nebenprodukts **8a** ergibt sich aus den Korrelationen (HMBC) zwischen den Phenylprotonen und dem Carbonyl-C und umgekehrt aus den Korrelationen des Pyrazol C-4 und des Pyrazol C-5 mit den Methylenprotonen. (Abbildung 20)

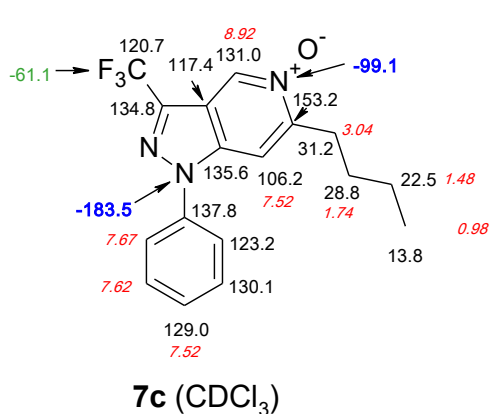
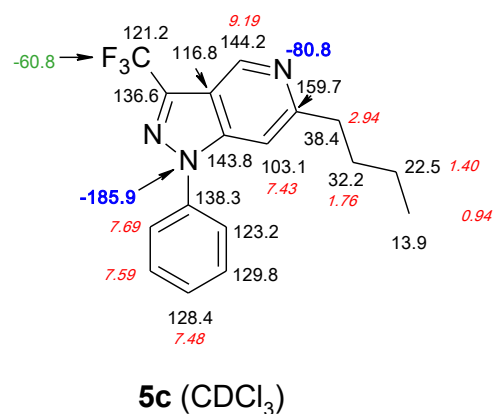
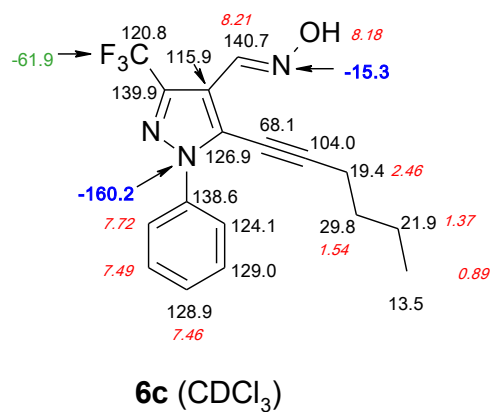
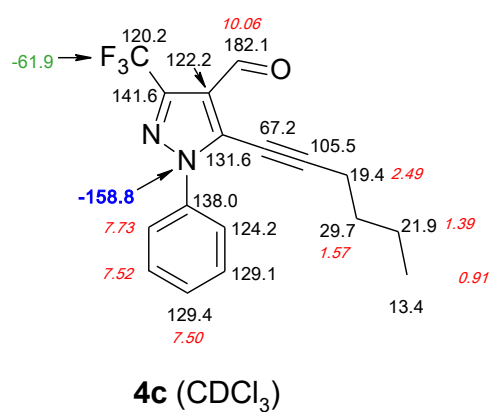


Abbildung 20: Chemische Verschiebungen von **4c**, **5c**, **6c**, **7c**

¹H (kursiv, rot), ¹³C (schwarz), ¹⁵N (blau), ¹⁹F NMR

3. Experimenteller Teil

3.1 Gerätedaten

Die Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Massenspektren: Shimadzu QP 1000 (EI, 70 eV)

Hochaufgelöste Massenspektren, ESI-TOF: Bruker maXis 4G

Infrarotspektren: Perkin-Elmer FTIR 1605 Spectrophotometer

^1H , ^{13}C , ^{15}N und ^{19}F NMR-Spektren: Bruker Avance III 400 Spektrometer (400 MHz für ^1H , 100 MHz für ^{13}C , 40 MHz für ^{15}N , 376 MHz für ^{19}F) oder Bruker Avance 500 Spektrometer (500 MHz für ^1H , 125 MHz für ^{13}C , 50 MHz für ^{15}N , 470 MHz für ^{19}F) bei 297 K unter Verwendung eines direkt detektierenden Breitband-Probenkopfes (BBFO). Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten angegeben, wobei das Lösungsmittel(rest)signal als interner Standard verwendet wurde, der mit δ 7.26 ppm (^1H in CDCl_3) und δ 77.0 ppm (^{13}C in CDCl_3) auf TMS bezogen wurden. ^{15}N NMR Spektren (gs-HMBC, gs-HSQC) wurden auf externes Nitromethan (koaxiale Kapillare) referenziert. Die Referenzierung der ^{19}F NMR Spektren erfolgte über die Absolutfrequenz (ϖ Verhältnis).

Mikrowellenunterstützte Reaktionen: Anton Paar Synthos 3000

Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60 (70–230 Korngröße)

Schmelzpunkte: Reichert-Kofler Heizmikroskop

3.2 Herstellung von 5-Chlor-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (2)

Phosphoroxychlorid (21.47 g, 140.0 mmol) wurde unter Rühren bei 0 °C langsam zu DMF (2.56 g, 35.0 mmol) zugefügt, dann wurde 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-ol (**1**) (8.00 g, 35.0 mmol) zugefügt und unter Rückflussskühlung für 4.5 h auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur (RT) wurde die Mischung unter starkem Rühren langsam in Eiswasser (200 ml) geleert, wobei sich ein oranges Öl bildete. Danach wurde mit EtOAc (3×50 ml) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter NaCl-Lösung, 5%iger NaHCO₃-Lösung und wieder gesättigter NaCl-Lösung (je 30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ sicc. getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Mit dem Rückstand wurde eine Säulenchromatographie durchgeführt (SiO₂, EtOAc/Petrolether 1:10).

Ausbeute: 8.650 g (90 %); farbloses Öl, welches sich nach einiger Zeit verfestigte, mp 34–36°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (m, 5H, Ph H), 10.06 (s, 1H, CHO), ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 116.6 (²J_{C4,CHO} = 28.9 Hz, C-4), 120.1 (q, ¹J_{CF3} = 270.7 Hz, CF₃), 125.5 (Ph C-2,6), 129.5 (Ph C-3,5), 130.3 (Ph C-4), 133.7 (³J_{C5,CHO} = 3.3 Hz, C-5), 136.1 (Ph C-1), 142.9 (²J_{C3,CF3} = 40.0 Hz, ³J_{C3,CHO} = 2.0 Hz, C-3), 181.1 (¹J = 183.9 Hz, CHO) ppm.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ -61.9 (CF₃) ppm.

IR (KBr): ν = 1700 (C=O) cm⁻¹.

EIMS, *m/z* (rel. int.): 276 (28), 275 (44), 274 (80) [M]⁺, 273 (100), 255 (4), 245 (6), 209 (5), 136 (6), 77 (51), 51 (22).

3.3 Herstellung der Alkinylaldehyde (4a-c)

Triethylamin (5.06 g, 6.95 ml, 50 mmol), das entsprechende Arylalkin **3** (**3a**: Phenylacetylen, **3b**: 3-Ethynylthiophen, **3c**: 1-Hexin) (15 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (701 mg, 1 mmol) und CuI (380 mg, 2 mmol) wurden unter Argonatmosphäre zu einer Lösung des Pyrazols **2** (2.746 g, 10 mmol) in trockenem DMF (30 ml) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren für 2 h auf 80 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst, Wasser (40 ml) zugefügt und die Mischung mit CH₂Cl₂ (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Na₂SO₄ sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, EtOAc/Petrolether 1:7). Es wurden die Verbindungen **4** (erste Fraktion) und fallweise kleine Mengen der Verbindungen **8** (zweite Fraktion) erhalten. Für die Synthese von **4c** wurde die Reaktionsmischung unter Rühren für 1.5 h auf 50 °C erhitzt und für die Säulenchromatographie als Elutionsmittel Aceton/*n*-Hexan 1:10 verwendet.

1-Phenyl-5-(phenylethynyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd (**4a**)

Ausbeute: 2.824 g (83 %); hellbraune Kristalle, mp 77–78 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (m, 2H, CPh H-3,5), 7.45 (m, 1H, CPh H-4), 7.51 (m, 2H, CPh H-2,6), 7.52 (m, 1H, NPh H-4), 7.57 (m, 2H, NPh H-3,5), 7.82 (m, 2H, NPh H-2,6), 10.2 (q, *J* = 0.7 Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.4 (C≡CPh), 102.3 (³*J* = 5.5 Hz, C≡CPh), 120.2 (q, ¹*J*_{CF₃} = 270.6 Hz, CF₃), 120.4 (CPh C-1), 122.3 (²*J*_{C-4,CHO} = 27.6 Hz, ³*J*_{C-4,CF₃} = 0.8 Hz, C-4), 124.1 (NPh C-2,6), 128.7 (CPh C-3,5), 129.3 (NPh C-3,5), 129.6 (NPh C-4), 130.4 (CPh C-4), 130.6 (³*J*_{C-5,CHO} = 2.8 Hz, C-5), 132.0 (CPh C-2,6), 138.0 (NPh C-1), 142.0 (q, ²*J*_{C-3,CF₃} = 39.9 Hz, ³*J*_{C-3,CHO} = 2.9 Hz, C-3), 181.9 (¹*J*_{CHO} = 181.8 Hz, CHO) ppm.

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃): δ –159.0 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ –61.6 (CF₃) ppm.

IR (KBr): $\nu = 2220$ (C $\equiv$ C), 1682 (C=O) cm^{-1} .

EIMS, m/z (rel. int.): 340 (33) $[\text{M}]^+$, 339 (100) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 263 (34), 253 (20), 77 (60), 51 (31).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OH}^+$ 341.0896 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 341.0895 .

1-Phenyl-5-(3-thienylethynyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazolo-4-carbaldehyd (4b)

Ausbeute: 2.875 g (83 %); hellbraune Kristalle; mp $100\text{--}102$ °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.17 (dd, $^3J_{\text{Th H-4, Th H-5}} = 5.0$, $^4J_{\text{Th H-2, Th H-4}} = 1.2$ Hz, 1H, Th H-4), 7.35 (dd, $^3J_{\text{Th H-4, Th H-5}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{Th H-2, Th H-5}} = 3.0$ Hz, 1H, Th H-5), 7.51 (m, 1H, Ph H-4), 7.56 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.65 (dd, $^4J_{\text{Th H-2, Th H-5}} = 3.0$ Hz, $^4J_{\text{Th H-2, Th H-4}} = 1.2$ Hz, 1H, Th H-2), 7.80 (m, 2H, Ph H-2,6), 10.15 (q, $J = 0.8$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 75.2 (s, C $\equiv$ CTh), 97.7 (m, C $\equiv$ CTh), 119.6 ($^2J_{\text{Th C-3, Th H-2}} = 3.2$ Hz, $^2J_{\text{Th C-3, Th H-4}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{Th C-3, Th H-5}} = 11.2$ Hz, Th C-3), 120.2 (q, $^1J_{\text{CF}_3} = 270.5$ Hz, CF_3), 122.3 ($^2J_{\text{C-4, CHO}} = 27.6$ Hz, $^3J_{\text{C-4, CF}_3} = 0.8$ Hz, C-4), 124.1 (Ph C-2,6), 126.3 ($^1J_{\text{Th C-5, Th H-5}}$, $^2J_{\text{Th C-5, Th H-4}}$, $^3J_{\text{Th C-5, Th H-2}} =$ nicht gefunden, Th C-5), 129.2 (Ph C-3,5), 129.46 ($^1J_{\text{Th C-4, Th H-4}} = 171.7$ Hz, $^2J_{\text{Th C-4, Th H-5}} = 5.5$ Hz, $^3J_{\text{Th C-4, Th H-2}} = 8.2$ Hz, Th C-4), 129.54 (Ph C-4), 130.6 (C-5), 132.1 ($^1J_{\text{Th C-2, Th H-2}} = 188.9$ Hz, $^3J_{\text{Th C-2, Th H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{Th C-2, Th H-5}} = 4.8$ Hz, Th C-2), 138.0 (Ph C-1), 142.0 (q, $^2J_{\text{C-3, CF}_3} = 39.7$ Hz, $^3J_{\text{C-3, CHO}} = 2.9$ Hz, C-3), 181.9 ($^1J_{\text{CHO}} = 181.9$ Hz, CHO) ppm.

^{15}N NMR (50 MHz, CDCl_3): δ -159.1 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -61.5 (CF_3) ppm.

EIMS, m/z (rel. int.): 346 (48) $[\text{M}]^+$, 345 (100) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 77 (20), 51 (30).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OSH}^+$ 347.0460 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 347.0462 .

5-(1-Hexin-1-yl)-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (4c)

Ausbeute: 1.890 g (59 %); bräunliches Öl.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.39 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.57 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 7.50 (m, 1H, Ph H-4), 7.52 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.73 (m, 2H, Ph H-2,6), 10.6 (q, $J = 0.7$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.4 (CH_3CH_2), 19.4 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 21.9 (CH_2CH_3), 29.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 67.2 ($^3J_{\text{C}\equiv\text{CCH}_2} = 4.4$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 105.5 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 120.2 (q, $^1J_{\text{CF}_3} = 270.4$ Hz, CF_3), 122.2 ($^2J_{\text{C-4,CHO}} = 27.3$ Hz, $^3J_{\text{C-4,CF}_3} = 0.9$ Hz, C-4), 124.2 (Ph C-2,6), 129.1 (Ph C-3,5), 129.4 (Ph C-4), 131.6 (C-5), 138.0 (Ph C-1), 141.6 (q, $^2J_{\text{C-3,CF}_3} = 39.8$ Hz, $^3J_{\text{C-3,CHO}} = 3.4$ Hz, C-3), 182.1 ($^1J_{\text{CHO}} = 181.4$ Hz, CHO) ppm.

^{15}N NMR (40 MHz, CDCl_3): δ -158.8 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -61.9 (CF_3) ppm.

EIMS, m/z (rel. int.): 320 (0.4) $[\text{M}]^+$, 278 (20), 277 (53), 162 (36), 105 (54), 92 (22), 91 (100), 79 (42), 78 (45), 77 (58), 65 (20), 63 (21), 51 (20), 41 (37).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{H}^+$ 321.1209 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 321.1210.

5-(2-Oxo-2-phenylethyl)-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (8a)

Ausbeute: 0.286 g (8 %), bräunliches Öl.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.68 (s, 2H, CH_2CO), 7.46 (m, 2H, NPh H-2,6), 7.48 (m, 3H, NPh H-3,4,5), 7.49 (m, 2H, CPh H-3,5), 7.62 (m, 1H, CPh H-4), 7.96 (m, 2H, CPh H-2,6), 10.09 (q, $J = 0.9$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 36.4 (CH_2CO), 118.5 ($^2J_{\text{C-4,CHO}} = 26.2$ Hz, C-4), 120.9 (q, $^1J_{\text{CF}_3} = 270.4$ Hz, CF_3), 125.8 (NPh C-2,6), 128.3 (CPh C-2,6), 128.8 (CPh C-3,5), 129.7 (NPh C-3,5), 130.2 (NPh C-4), 133.9 (CPh C-4), 135.8 (CPh C-1), 137.0 (NPh C-1), 142.8 (C-5), 143.6 (q, $^2J_{\text{C-3,CF}_3} = 38.9$ Hz, C-3), 184.3 ($^1J_{\text{CHO}} = 181.6$ Hz, $^4J_{\text{CHO,CF}_3} = 1.7$ Hz, CHO), 193.5 (CO) ppm.

^{15}N NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = -157.2 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -59.5$ (CF_3) ppm.

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{H}^+$ 359.1002 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 359.1000.

5-(2-Oxohexyl)-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (8c)

Ausbeute: 0.338 g (10 %), gelbliches Öl.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.28 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.58 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.60 (m, 2H, COCH_2CH_2), 4.06 (s, 2H, CH_2CO), 7.41 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.52 (m, 3H, Ph H-3,4,5), 10.07 (q, $J = 0.9$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.7 (CH_3CH_2), 22.1 (CH_2CH_3), 25.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.8 (CH_2CO), 42.9 (COCH_2CH_2), 118.2 (C-4), 120.8 (q, $^1J_{\text{CF}_3} = 270.4$ Hz, CF_3) 125.9 (Ph C-2,6), 129.6 (Ph C-3,5), 130.2 (Ph C-4), 138.1 (Ph C-1), 142.6 (C-5), 143.5 (q, $^2J_{\text{C}_3,\text{CF}_3} = 38.9$ Hz, C-3), 184.3 (CHO), 204.2 (CO).

^{15}N NMR (40 MHz, CDCl_3): $\delta = -157.6$ (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -59.6$ (d, $J = 0.9$ Hz, CF_3) ppm.

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{H}^+$ 339.1315 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 339.1313.

3.4 Herstellung der Pyrazolo[4,3-c]pyridine (5a-c)

Methode A: Der entsprechende Pyrazolaldehyd **4a-c** (1 mmol) wurde in DMF (12 ml) gelöst und *tert*-Butylamin (730 mg, 10 mmol) zugefügt. Die Reaktion wurde unter Mikrowellenbestrahlung (Anton Paar Synthos 3000 Reaktor und P-Programm, 800 W, p-Rate 2.0 bar s^{-1} , IR: 150 °C, p: 80 bar, 2 h) durchgeführt. Anschließend wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Petrolether 1:10).

Methode B: Chloraldehyd **2** (275 mg, 1 mmol) wurde in DMF (12 ml) gelöst. Das

entsprechende Arylacetylen **3a-c** (2 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0.06 mmol) und *tert*-Butylamin (730 mg, 10 mmol) wurden unter Argonatmosphäre zugefügt. Die Reaktion wurde unter Mikrowellenbestrahlung (Anton Paar Synthos 3000 Reaktor und P-Programm, 800 W, p-Rate 2.0 bar s⁻¹, IR: 150 °C, p: 80 bar, 2 h) durchgeführt. Anschließend wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, EtOAc/Petrolether 1:10).

1,6-Diphenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (**5a**)

Ausbeute Methode A: 0.240 g (71 %), Methode B: 0.300 g (89 %); gelbe Kristalle; mp 121–123 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (m, 1H, CPh H-4), 7.51 (m, 2H, CPh H-3,5), 7.52 (m, 1H, NPh H-4), 7.63 (m, 2H, NPh H-3,5), 7.74 (m, 2H, NPh H-2,6), 7.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-7), 8.04 (m, 2H, CPh H-2,6), 9.34 (s, 1H, H-4).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 101.4 (¹*J*_{C-7,H-7} = 166.7 Hz, ⁴*J*_{C-7,H-4} = 1.8 Hz, C-7), 117.4 (C-3a), 121.2 (q, ¹*J*_{CF₃} = 269.6 Hz, CF₃), 123.4 (NPh C-2,6), 127.4 (CPh C-2,6), 128.6 (NPh C-4), 128.9 (CPh C-3,5), 129.3 (CPh C-4), 129.9 (NPh C-3,5), 136.7 (q, ²*J*_{C-3,CF₃} = 39.7 Hz, ³*J*_{C-3,H-4} = 0.9 Hz, C-3), 138.2 (NPh C-1), 138.9 (CPh C-1), 144.1 (²*J*_{C-7a,H-7} = 1.1 Hz, ³*J*_{C-7a,H-4} = 6.2 Hz, C-7a), 144.5 (¹*J*_{C-4,H-4} = 185.8 Hz, C-4), 154.9 (C-6).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃): δ –184.5 (N-1), –84.1 (N-5) ppm, N-2 nicht gefunden.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ –60.8 (d, *J* = 0.9 Hz, CF₃).

EIMS, *m/z* (rel. int.): 340 (21), 339 (100) [M]⁺, 338 (81) [M-H]⁺, 270 (23).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₉H₁₂F₃N₃H⁺ 340.1056 [M+H]⁺; gefunden 340.1059.

1-Phenyl-6-(3-thienyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine (5b)

Ausbeute: Methode A: 0.180 g (52 %), Methode B: 0.175 g (51 %); hellbraune Kristalle; mp 118–121 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (dd, ³*J*_{Th H-4, Th H-5} = 5.1 Hz, ⁴*J*_{Th H-2, Th H-5} = 3.1 Hz, 1H, Th H-5), 7.52 (m, 1H, Ph H-4), 7.63 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.67 (dd, ³*J*_{Th H-4, Th H-5} = 5.1, ⁴*J*_{Th H-2, Th H-4} = 1.3 Hz, 1H, Th H-4), 7.73 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-7), 8.04 (dd, ⁴*J*_{Th H-2, Th H-5} = 3.1 Hz, ⁴*J*_{Th H-2, Th H-4} = 1.3 Hz, 1H, Th H-2), 9.26 (qd, *J* = 1.2, 0.9 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 100.6 (¹*J*_{C-7, H-7} = 166.6 Hz, ⁴*J*_{C-7, H-4} = 1.8 Hz, C-7), 117.2 (C-3a), 121.2 (q, ¹*J*_{CF₃} = 269.7 Hz, CF₃), 123.4 (Ph C-2,6), 124.7 (¹*J*_{Th C-2, Th H-2} = 185.8 Hz, ³*J*_{Th C-2, Th H-4} = 8.6 Hz, ³*J*_{Th C-2, Th H-5} = 4.6 Hz, Th C-2), 126.1 (¹*J*_{Th C-4, Th H-4} = 167.2 Hz, ²*J*_{Th C-4, Th H-5} = 5.1 Hz, ³*J*_{Th C-4, Th H-2} = 8.5 Hz, Th C-4), 126.7 (¹*J*_{Th C-5, Th H-5} = 185.7 Hz, ²*J*_{Th C-5, Th H-4} = 7.7 Hz, ³*J*_{Th C-5, Th H-2} = 6.0 Hz, Th C-5), 128.6 (Ph C-4), 129.9 (Ph C-3,5), 136.8 (q, ²*J*_{C-3, CF₃} = 39.8 Hz, C-3), 138.3 (Ph C-1), 141.5 (Th C-3), 144.0 (C-7a), 144.6 (¹*J*_{C-4, H-4} = 185.6 Hz, ⁴*J*_{C-4, H-7} = 1.3 Hz, ⁴*J*_{C-4, CF₃} = 0.9 Hz, C-4), 150.7 (C-6).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃): δ −184.6 (N-1), −85.1 (N-5) ppm, N-2 nicht gefunden.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ −60.8 (d, *J* = 0.9 Hz, CF₃).

EIMS, *m/z* (rel. int.): 346 (23), 345 (100) [M]⁺, 344 (33) [M-H]⁺, 339 (21), 77 (20).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₇H₁₀F₃N₃SH⁺ 346.0620 [M+H]⁺; gefunden 346.0621.

6-Butyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (5c)

Ausbeute: Methode B: 0.294 g (92 %); bräunliches Öl.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.40 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.76 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.94 (m, 2H, CCH₂), 7.43 (s, 1H, H-7), 7.48 (m, 1H, Ph H-4), 7.59 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.69 (m, 2H, Ph H-2,6), 9.19 (s, 1H, H-4).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.9 (CH₃CH₂), 22.5 (CH₂CH₃), 32.2 (CH₂CH₂CH₃), 38.4 (CCH₂), 103.1 (¹*J*_{C-7, H-7} = 166.6 Hz, C-7), 116.8 (C-3a), 121.2 (q, ¹*J*_{CF₃} = 269.6 Hz, CF₃), 123.2 (Ph C-2,6), 128.4 (Ph C-4), 129.8 (Ph C-3,5), 136.6 (q, ²*J*_{C-3, CF₃} = 39.7

Hz, C-3), 138.3 (Ph C-1), 143.8 ($^3J_{C-7a,H-4} = 6.3$ Hz, C-7a), 144.2 ($^1J_{C-4,H-4} = 184.8$ Hz, C-4), 159.7 (C-6).

^{15}N NMR (50 MHz, CDCl_3): δ -185.9 (N-1), -80.8 (N-5) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -60.8 (d, $J = 0.8$ Hz, CF_3).

EIMS, m/z (rel. int.): 319 (1.4) $[\text{M}]^+$, 278 (16), 277 (100), 77 (23).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{H}^+$ 320.1369 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 320.1371.

3.5 Herstellung der Oxime (6a-c)

Der entsprechende Pyrazolaldehyd **4a-c** (1 mmol) wurde in EtOH (5 ml) gelöst. Hydroxylaminhydrochlorid (70 mg, 1 mmol) und Natriumacetat (136 mg, 1 mmol) wurden zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt und anschließend in Eiswasser geleert. Das entstandene feste Produkt wurde abfiltriert und mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Petrolether 1:5).

(*E*)-1-Phenyl-5-(phenylethynyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd Oxim (**6a**)

Ausbeute: 0.282 g (79 %); hellgelbe Kristalle; mp 128–130 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (m, 2H, CPh H-3,5), 7.40 (m, 1H, CPh H-4), 7.46 (m, 2H, CPh H-2,6), 7.48 (m, 1H, NPh H-4), 7.54 (m, 2H, NPh H-3,5), 7.81 (m, 2H, NPh H-2,6), 8.29 (s, 1H, NCH), 8.92 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 76.4 (s, $\text{C}\equiv\text{CPh}$), 101.3 (m, $\text{C}\equiv\text{CPh}$), 116.3 ($^2J_{C-4,NCH} = 7.3$ Hz, $^3J_{C-4,\text{CF}_3} = 1.1$ Hz, C-4), 120.7 (q, $^1J_{\text{CF}_3} = 269.8$ Hz, CF_3), 121.0 (CPh C-1), 124.1 (NPh C-2,6), 126.1 ($^3J_{C-5,NCH} = 4.7$ Hz, C-5), 128.5 (CPh C-3,5), 129.07 (NPh C-4), 129.1 (NPh C-3,5), 129.8 (CPh C-4), 131.7 (CPh C-2,6), 138.5 (NPh C-1), 140.1 (q, $^2J_{C-3,\text{CF}_3} = 38.5$ Hz, $^3J_{C-3,NCH} = 3.5$ Hz, C-3), 140.4 (NCH).

^{15}N NMR (50 MHz, CDCl_3): δ -160.0 (N-1), -15.6 (NOH) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -61.7 (CF_3).

EIMS, m/z (rel. int.): 355 (12) $[M]^+$, 354 (23) $[M-H]^+$, 339 (27), 338 (50), 269 (27), 268 (23), 77 (100), 69 (59), 51 (44).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $C_{19}H_{12}F_3N_3OH^+$ 356.1005 $[M+H]^+$; gefunden 356.1003.

(E)-1-Phenyl-5-(3-thienylethynyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd Oxim (6b)

Ausbeute: 0.221 g (61 %); hellbraune Kristalle; mp 115–117 °C.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (m, $^3J_{Th\ H-4,Th\ H-5} = 5.0$, $^4J_{Th\ H-2,Th\ H-4} = 1.2$ Hz, 1H, Th H-4), 7.31 (m, $^3J_{Th\ H-4,Th\ H-5} = 5.0$ Hz, $^4J_{Th\ H-2,Th\ H-5} = 3.0$ Hz, 1H, Th H-5), 7.48 (m, 1H, Ph H-4), 7.53 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.59 (m, $^4J_{Th\ H-2,Th\ H-5} = 3.0$ Hz, $^4J_{Th\ H-2,Th\ H-4} = 1.2$ Hz, 1H, Th H-2), 7.78 (m, 2H, Ph H-2,6), 8.28 (s, 1H, NCH), 9.20 (br s, NOH).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 76.1 (s, $C\equiv CTh$), 96.8 (m, $C\equiv CTh$), 116.1 ($^2J_{C-4,NCH} = 7.4$ Hz, $^3J_{C-4,CF_3} = 1.1$ Hz, C-4), 120.1 ($^2J_{Th\ C-3,Th\ H-2} = 3.2$ Hz, $^2J_{Th\ C-3,Th\ H-4} = 4.9$ Hz, $^3J_{Th\ C-3,Th\ H-5} = 11.1$ Hz, Th C-3), 120.7 (q, $^1J_{CF_3} = 269.8$ Hz, CF_3), 124.1 (Ph C-2,6), 125.9 ($^1J_{Th\ C-5,Th\ H-5} = 189.2$ Hz, $^2J_{Th\ C-5,Th\ H-4} = 5.9$ Hz, $^3J_{Th\ C-5,Th\ H-2} = 5.9$ Hz, Th C-5), 126.0 ($^3J_{C-5,NCH} = 4.8$ Hz, C-5), 129.1 (Ph C-3,4,5), 129.5 ($^1J_{Th\ C-4,Th\ H-4} = 171.1$ Hz, $^2J_{Th\ C-4,Th\ H-5} = 6.0$ Hz, $^3J_{Th\ C-4,Th\ H-2} = 8.3$ Hz, Th C-4), 131.2 ($^1J_{Th\ C-2,Th\ H-2} = 188.9$ Hz, $^3J_{Th\ C-2,Th\ H-4} = 8.4$ Hz, $^3J_{Th\ C-2,Th\ H-5} = 4.8$ Hz, Th C-2), 138.5 (Ph C-1), 140.2 (q, $^2J_{C-3,CF_3} = 38.3$ Hz, $^3J_{C-3,NCH} = 3.3$ Hz, C-3), 140.3 (NCH).

^{15}N NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ -159.9 (N-1), -16.9 (NOH) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$): δ -61.6 (CF_3).

EIMS, m/z (rel. int.): 361 (17) $[M]^+$, 345 (30), 344 (100), 275 (47), 274 (32), 77 (49).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $C_{17}H_{10}F_3N_3OSH^+$ 362.0569 $[M+H]^+$; gefunden 362.0569.

(E)-1-[5-(1-Hexin-1-yl)-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazolo-4-carbaldehyd Oxim (6c)

Ausbeute: 0.209 g (64 %); hellbraune Kristalle; mp 70–71 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.37 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.54 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, C≡CCH₂), 7.46 (m, 1H, Ph H-4), 7.49 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.72 (m, 2H, Ph H-2,6), 8.18 (s, 1H, NOH), 8.21 (q, *J* = 0.5 Hz, 1H, NCH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (CH₃CH₂), 19.4 (C≡CCH₂), 21.9 (CH₂CH₃), 29.8 (CH₂CH₂CH₃), 68.1 (C≡CCH₂), 104.0 (C≡CCH₂), 115.9 (C-4), 120.8 (q, ¹*J*_{CF₃} = 296.9 Hz, CF₃), 124.1 (Ph C-2,6), 126.9 (C-5), 128.9 (Ph C-4), 129.0 (Ph C-3,5), 138.6 (Ph C-1), 139.9 (q, ²*J*_{C-3,CF₃} = 38.5 Hz, C-3), 140.7 (¹*J*_{NCH} = 168.8 Hz, NCH).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃): δ –160.2 (N-1), –15.3 (NOH) ppm, N-2 nicht gefunden.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ –61.9 (d, *J* = 0.5 Hz, CF₃).

EIMS, *m/z* (rel. int.): 335 (11) [M]⁺, 293 (74), 277 (32), 276 (100), 77 (25).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₇H₁₆F₃N₃OH⁺ 336.1318 [M+H]⁺; gefunden 336.1323.

3.6 Herstellung der Pyrazolo[4,3-*c*]pyridin 5-Oxide (7a-c)

AgOTf (13 mg, 0.05 mmol) wurde zu einer Lösung des entsprechenden Pyrazoloxims **6a-c** (1 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 1.5 h gerührt. Die Mischung wurde direkt auf eine Säule (SiO₂) aufgetragen und mit CH₂Cl₂/Methanol 9:1 eluiert.

1,6-Diphenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin 5-Oxid (7a)

Ausbeute: 0.336 g (94 %); farblose Kristalle; mp 126–128 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (m, 3H, CPh H-3,4,5), 7.51 (m, 1H, NPh H-4), 7.60 (m, 2H, NPh H-3,5), 7.69 (m, 2H, NPh H-2,6), 7.70 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-7), 7.75 (m, 2H, CPh H-2,6), 8.99 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 108.8 (¹*J*_{C-7,H-7} = 170.9 Hz, ⁴*J*_{C-7,H-4} = 1.2 Hz, C-7), 118.2 (C-3a), 120.7 (q, ¹*J*_{CF₃} = 269.6 Hz, CF₃), 123.2 (NPh C-2,6), 128.4 (CPh C-3,5), 129.1 (NPh C-4), 129.6 (CPh C-2,6), 130.0 (CPh C-4), 130.1 (NPh C-3,5), 131.5 (C-4), 132.6 (CPh C-1), 134.8 (q, ²*J*_{C-3,CF₃} = 40.3 Hz, ³*J*_{C-3,H-4} = 1.7 Hz, C-3), 135.6 (²*J*_{C-7a,H-7} = 1.8 Hz, ³*J*_{C-7a,H-4} = 7.1 Hz, C-7a), 149.9 (C-6).

¹⁵N NMR (50 MHz, CDCl₃): δ –182.2 (N-1), –99.7 (N-5) ppm, N-2 nicht gefunden.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ –61.0 (d, *J* = 0.8 Hz, CF₃).

EIMS, *m/z* (rel. int.): 355 (73), 354 (100), 327 (22), 326 (29), 301 (39), 77 (25).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₉H₁₂F₃N₃OH⁺ 356.1005 [M+H]⁺; gefunden 356.1009.

1-Phenyl-6-(3-thienyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin 5-Oxid (7b)

Ausbeute: 0.306 g (85 %); hellbraune Kristalle; mp 179–181 °C .

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (dd, ³*J*_{Th H-4,Th H-5} = 5.1, ⁴*J*_{Th H-2,Th H-5} = 3.1 Hz, 1H, Th H-5), 7.53 (m, 1H, Ph H-4), 7.62 (dd, ³*J*_{Th H-4,Th H-5} = 5.1, ⁴*J*_{Th H-2,Th H-4} = 1.3 Hz, 1H, Th H-4), 7.63 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.69 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.86 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-7), 8.48 (dd, ⁴*J*_{Th H-2,Th H-5} = 3.1, ⁴*J*_{Th H-2,Th H-4} = 1.3 Hz, 1H, Th H-2), 8.98 (quint, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 106.8 (¹*J*_{C-7,H-7} = 170.0 Hz, ⁴*J*_{C-7,H-4} = 1.2 Hz, C-7), 117.5 (C-3a), 120.7 (q, ¹*J*_{CF₃} = 269.5 Hz, ⁴*J*_{CF₃,H-4} = 0.7 Hz, CF₃), 123.2 (Ph C-2,6), 125.5 (¹*J*_{Th C-5,Th H-5} = 186.8 Hz, ²*J*_{Th C-5,Th H-4} = 7.4 Hz, ³*J*_{Th C-5,Th H-2} = 6.0 Hz, Th C-5), 127.8 (¹*J*_{Th C-4,Th H-4} = 169.6 Hz, ²*J*_{Th C-4,Th H-5} = 5.4 Hz, ³*J*_{Th C-4,Th H-2} = 8.5 Hz, Th C-4), 129.1 (Ph C-4), 129.5 (¹*J*_{Th C-2,Th H-2} = 190.2 Hz, ³*J*_{Th C-2,Th H-4} = 8.4 Hz, ³*J*_{Th C-2,Th H-5} = 4.5 Hz, Th C-2), 130.1 (Ph C-3,5), 131.8 (¹*J*_{C-4,H-4} = 192.2 Hz, C-4), 132.0 (Th C-3), 134.7 (q, ²*J*_{C-3,CF₃} = 40.3 Hz, ³*J*_{C-3,H-4} = 1.9 Hz, C-3), 135.6 (²*J*_{C-7a,H-7} = 2.1 Hz, ³*J*_{C-7a,H-}

$J_{4,7} = 7.2$ Hz, C-7a), 137.8 (Ph C-1), 144.9 (C-6).

^{15}N NMR (50 MHz, CDCl_3): δ -183.0 (N-1), -101.0 (N-5) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -61.0 (d, $J = 0.85$ Hz, CF_3).

EIMS, m/z (rel. int.): 362 (20), 361 (100) $[\text{M}]^+$, 333 (23), 332 (85), 328 (31), 288 (97), 77 (38).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{OSH}^+$ 362.0569 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 362.0574.

6-Butyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin 5-Oxid (7c)

Ausbeute: 0.284 g (85 %); bräunliches Öl.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.48 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.74 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.04 (m, 2H, CCH_2), 7.52 (m, 2H, H-7, Ph H-4), 7.62 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.67 (m, 2H, Ph H-2,6), 8.92 (s, 1H, H-4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.8 (CH_3CH_2), 22.5 (CH_2CH_3), 28.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.2 (CCH_2), 106.2 ($^1J_{\text{C-7,H-7}} = 169.3$ Hz, C-7), 117.4 (C-3a), 120.7 (q, $^1J_{\text{CF}_3} = 269.6$ Hz, CF_3), 123.2 (Ph C-2,6), 129.0 (Ph C-4), 131.0 ($^1J_{\text{C-4,H-4}} = 191.3$ Hz, C-4), 130.1 (Ph C-3,5), 134.8 (q, $^2J_{\text{C-3,CF}_3} = 40.2$ Hz, C-3), 135.6 ($^2J_{\text{C-7a,H-7}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{C-7a,H-4}} = 7.2$ Hz, C-7a), 137.8 (Ph C-1), 153.2 (C-6).

^{15}N NMR (40 MHz, CDCl_3): δ -183.5 (N-1), -99.1 (N-5) ppm, N-2 nicht gefunden.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -61.1 (d, $J = 0.9$ Hz, CF_3).

EIMS, m/z (rel. int.): 335 (12) $[\text{M}]^+$, 318 (23), 293 (100), 277 (71), 276 (95), 77 (31), 43 (20).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 336.1318 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 336.1321.

4. Literaturverzeichnis

1. Peter, K.; Vollhardt, C.; Schore, N. E. *Organische Chemie*, 4. Auflage, Wiley-VHC Verlag, Weinheim, 2005; S. 1315
2. Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Ruth, P.; Schäfer-Korting, M. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2012 S. 517,525
3. Bayer AG, Pressemitteilung: Bayer erhält US-Zulassung für Adempas®(Riociguat), den ersten Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, zur Behandlung zweier Formen des Lungenhochdrucks, Berlin, 2013
4. Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Ruth, P.; Schäfer-Korting, M. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2012 S. 256 f
5. Otto, H.H.; Nieber, K. *Arzneimittel – Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker*, 11. Auflage, 6. Aktualisierungsauslieferung, Band 2, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015, S. 37–15
6. Kleemann, A.; Engel, J. *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Tieme Verlag, Stuttgart–New York, 1999, S. 512
7. Otto, H.H.; Nieber, K. *Arzneimittel – Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker*, 11. Auflage, 5. Aktualisierungslieferung, Band 1, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2014, S. 8–12, 13
8. Zhmurenko, L. A.; Molodaykin, G. M.; Voronina, T. A.; Lezina, V. P. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2012, 46, 15–19
9. Shihe, H.; Yadong, C.; Tao, L.; Qiaomei, J.; Haoliang, Y.; Jin, Z.; Yaning, H.; Li, Z.; Bingyang, W.; Shuang, Z. "Preparation of tetrahydro-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines as c-Met kinase inhibitor for treating cancer", Faming Zhuanli Shenqing, CN 104530045 A, 2015
10. Bandiera, T.; Perrone, E.; Borgia, A. L.; Varasi, M. "Preparation of pyrazolo[4,3-*c*]pyridine derivatives as IGF 1R inhibitors", PCT Int. Appl, WO 2007099166 A1 20070907, 2007

11. Oxenford, S.; Hobson, A.; Oliver, K.; Ratcliffe, A.; Ramsden, "N. Preparation of Pyrazolo[4,3-*c*] derivatives as JAK inhibitors", PCT Int. Appl., WO 2013017480 A1 20130207, 2013
12. Blench, T.; Goodacre, S.; Lai, Y.; Liang, Y.; MacLeod, C.; Magnuson, S.; Tsui, V.; Williams, K.; Zhang, B. "Pyrazolopyridines and their use as TYK2 inhibitors", WO Pat. Appl. WO2012/066061 A1, 2012
13. Chan, B.; Chen, H.; Estrada, A.; Shore, D.; Sweeny, Z.; McIver, E. "Pyrazolopyridines as inhibitors of the kinase LRRK2", WO Pat. Appl. WO2012/038743 A1, 2012
14. Breitenbuchner, J. G.; Cai, H.; Edwards, J. P.; Grice, C. A.; Gu, Y.; Gustin, D.; Karlsson, L.; Kathuya, H.; Meduna, S.P.; Pio, B. A.; et. 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., US20030069240 A1 20030410 2003
15. Meldrum, E.; Page, P.; Szyndralewicz, C. "Compounds useful to restore responsiveness to PDE5 inhibitors for poorly responsive erectile dysfunction", PCT Int. Appl., WO 2015049655 A1 20150409, 2015
16. Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules*, 2002, 8, 53–66
17. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1993, 32, 563–564
18. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3168–3210
19. Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds. *Multikomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005
20. Wender, P. A. *Nat. Prod. Rep.*, 2014, 31, 433–440
21. Ramòn, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem.*, 2005, 117, 1628–1661
22. Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules*, 2002, 8, 53–66
23. Weber, L. *Curr. Med. Chem.*, 2002, 9, 1241–1253
24. Ugi, I.; Wischöfer, E.; *Chem. Ber.*, 1962, 95, 131–140
25. Hatanaka, M.; Yamamoto, H.; Nitta, H.; Ishimaru, T. *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 3883–3886
26. Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 8935–8939
27. Bose, S.; Sudharshan, M.; Chavhan, S. W. *Arkivoc*, 2005, 228–236
28. Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29, 123–131
29. Swinson, J. *Pharma. Chem*, 2005, 26–30

30. Böhm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem*, 2004, 5, 637–643
31. Hagmann, W. K. *J. Med. Chem*, 2008, 51, 4359–4369
32. Klement, A. *Österreichische Apothekerzeitung*, 2016, 10, 11–12

5. Anhang

5.1 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit konnten folgende neue 3-Trifluoromethylpyrazolo[4,3-*c*]pyridine (**5**) unter Verwendung der Sonogashira-Kupplung und die entsprechenden Oxime (**7**) hergestellt werden:

1,6-Diphenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (**5a**)

1-Phenyl-6-(3-thienyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (**5b**)

6-Butyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (**5c**)

1,6-Diphenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin 5-Oxid (**7a**)

1-Phenyl-6-(3-thienyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin 5-Oxid (**7b**)

6-Butyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin 5-Oxid (**7c**)

Die Verbindungen **5a** und **5b** konnten dabei sowohl über die sequenzielle Reaktion (Methode A) als auch in einer Multikomponentenreaktion (Methode B) gewonnen werden. Der Vergleich dieser beiden Methoden hat gezeigt, dass die Multikomponentenreaktion einfacher und schneller durchführbar ist und gleichzeitig bessere Ausbeuten liefert. Bei der Herstellung der Verbindung **5c** konnte kein Vergleich der beiden Synthesewege angestellt werden, da sie nur in der Multikomponentenreaktion in akzeptabler Ausbeute herstellbar war.

Alle hergestellten Verbindungen konnten mittels spektroskopischer Methoden (¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁵N NMR, IR, MS und hochauflösender MS) eindeutig identifiziert und charakterisiert werden.