

# DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

## „Synthese von Pyridinyl-substituierten Pyrazolen“

verfasst von / submitted by

Ramona Schmidt

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

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien 2015 / Vienna 2015

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



Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von Oktober 2014 – Jänner 2015 durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer für die Ermöglichung dieser Arbeit und die fachliche Betreuung bedanken. Vielen Dank auch für Zeit und Mühen, die Sie in die Aufnahme und Auswertung der NMR-Spektren investiert haben.

Herzlicher Dank gilt auch Ashenafi Damtev Mamuye, PhD und Laura Castoldi, MSc für die ausgezeichnete Betreuung im Labor und für die Schaffung eines sehr angenehmen Arbeitsklimas.

Ebenfalls bedanke ich mich bei:

Mag. Dr. Leopold Jirovetz für die Aufnahme der Massenspektren,  
Dr. Martin Zehl für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren und  
Olga Shyyka für die Mitarbeit an einigen Synthesen.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern für die Unterstützung und Ermöglichung meines Studiums bedanken.

Last but not least bedanke ich mich bei meinem Freund Sebastian Heider für seine unendliche Unterstützung, Geduld und Motivation während meines Studiums.

# INHALTSVERZEICHNIS:

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Die Bedeutung der Pyrazole in der Pharmazie	1
1.2	Palladium-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen	7
1.3	Problemstellung	10
<b>2</b>	<b>EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE</b>	<b>11</b>
2.1	Geplante Synthesewege	11
2.2	Darstellung von (2 <i>Z</i> )-3-Hydroxy-1,3-di(3-pyridinyl)-2-propen-1-on (2a) bzw. (2 <i>Z</i> )-3-Hydroxy-1,3-di(2-pyridinyl)-2-propen-1-on (2b)	15
2.3	Darstellung von 2-[3,5-Di(3-pyridinyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]pyridin (3a)	16
2.4	Darstellung von 3,3'-(1-Phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (3b) bzw. 2,2'-(1-Phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (3c)	18
2.5	Darstellung von 2-[4-Iod-3,5-di(3-pyridinyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]pyridin (4a), 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4b) und 2,2'-(4-Iod-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4c)	19
2.6	Versuch zur Negishi-Kupplung von 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4b) mit 2-Thienylzinkchlorid	21
2.7	Versuch zur Sonogashira-Reaktion von 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4b) mit Phenylacetylen	22
2.8	Negishi-Reaktion von 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4b) und 2,2'-(4-Iod-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4c) mit 2-Pyridinylzinkbromid	23
<b>3</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>25</b>
3.1	Gerätedaten	25
3.2	Synthese von (2 <i>Z</i> )-3-Hydroxy-1,3-di(3-pyridinyl)-2-propen-1-on Tautomer: 1,3-Di(3-pyridinyl)-1,3-propandion (2a)	26
3.3	Synthese von 2-[3,5-Di(3-pyridinyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]pyridin (3a)	27
3.4	Synthese von 2-[4-Iod-3,5-di(3-pyridinyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]pyridin (4a)	29
3.5	Synthese von 3,3'-(1-Phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (3b)	31
3.6	Synthese von 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4b)	32

3.7	Synthese von (2 <i>Z</i> )-3-Hydroxy-1,3-di(2-pyridinyl)-2-propen-1-on Tautomer: 1,3-Di(2-pyridinyl)-1,3-propandion (2b)	34
3.8	Synthese von 2,2 <sup>′</sup> -(1-Phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (3c)	35
3.9	Synthese von 2,2 <sup>′</sup> -(4-Iod-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4c)	36
3.10	Synthese von 2,2 <sup>′</sup> ,2 <sup>′′</sup> -(1-Phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3,4,5-triyl)tripyridin (5)	38
<b>4</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>ANHANG</b>	<b>44</b>
5.1	Abkürzungsverzeichnis	44
5.2	Spektren	46
5.3	Zusammenfassung	90
5.4	Lebenslauf	91

# 1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die vorliegende Arbeit möchte einen Beitrag zur Untersuchung der Synthese von Pyridinyl-substituierten Pyrazolen leisten.

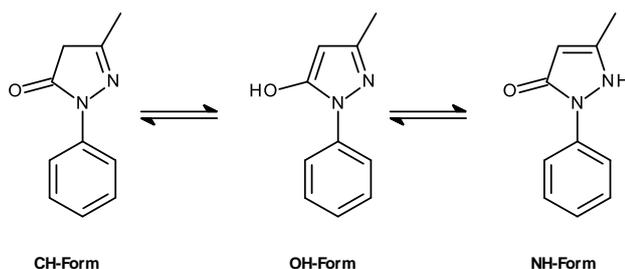
Pyrazole sind für die pharmazeutische Chemie von Interesse, da sie sowohl als eigene Wirkstoffklasse, als auch als Teilstruktur wichtiger Arzneistoffe gegen eine Vielzahl von Krankheiten eingesetzt werden. Daher möchte ich zuerst einen kurzen Überblick über deren pharmazeutische Bedeutung geben und einige Vertreter nennen.

## 1.1 Die Bedeutung der Pyrazole in der Pharmazie

Pyrazole werden zu den Azolen gezählt und besitzen zwei benachbarte Stickstoffatome, daher sind sie 1,2-Diazole. Die Endung „ol“ steht dabei für einen fünfgliedrigen Heterozyklus<sup>[1]</sup>. Pyrazole verfügen über ein  $\pi$ -elektronenreiches Ringsystem<sup>[2]</sup>.

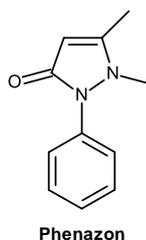
Pyrazolverbindungen können durch Cyclisierung von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen mit Hydrazinderivaten hergestellt werden<sup>[2,3]</sup>. Mit dem Ziel, chininähnliche Chinolinverbindungen zu erhalten, brachte der Chemiker Ludwig Knorr Acetessigester mit Phenylhydrazin zur Reaktion<sup>[4]</sup>. Dabei erhielt er im Jahr 1883 als Produkt 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on, welches in drei tautomeren Formen vorliegen kann, wobei die Lage des Tautomeriegleichgewichts vom Lösungsmittel, von der Temperatur sowie der Konzentration abhängig ist (**Abb. 1**). So befinden sich in einer wässrigen Lösung ca. 90 % der NH-Form mit 10 % der OH-Form im Gleichgewicht, während in Chloroform und anderen unpolaren Lösungsmitteln vorwiegend die CH-Form vorliegt<sup>[3,4]</sup>.

**Abb. 1:**



3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on ergab nach anschließender N-Methylierung durch Schmelzen in Dimethylsulfat Phenazon (**Abb. 2**). Dieser Wirkstoff zeigte antipyretische und analgetische Eigenschaften und kam 1888 unter dem Namen Antipyrin<sup>®</sup> auf den Markt<sup>[3,4]</sup>. Von diesem Zeitpunkt an bis zur Zulassung von Aspirin im Jahr 1899 war Phenazon der meistverkaufte Arzneistoff weltweit<sup>[5]</sup>.

**Abb. 2:**



Phenazon diente als Vorlage für weitere fiebersenkende, schmerzstillende bzw. spasmolytisch wirksame Pyrazolderivate, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen: Zuerst wäre die Gruppe der Pyrazolin-5-one zu erwähnen, zu denen die ältesten synthetischen Arzneimittel zählen. Neben Phenazon gehören Aminophenazon, Metamizol und Propyphenazon zu dieser Gruppe. Die fiebersenkende Wirkung der Pyrazolon-Abkömmlinge ist stärker als die von Paracetamol und Acetylsalicylsäure<sup>[3,4,6,7,8]</sup>.

Die zweite Gruppe – die Pyrazolidin-3,5-dione – wird bei rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen eingesetzt. Zu dieser Gruppe gehören Phenylbutazon und Oxyphenbutazon<sup>[4,9]</sup>.

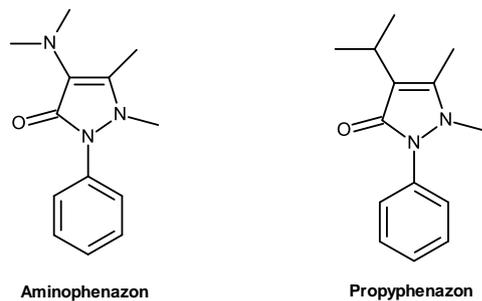
Alle Vertreter zählen, da sie nicht an Opioidrezeptoren angreifen, zu den Nicht-Opioidanalgetika. Man geht davon aus, dass die analgetische und antipyretische Wirkung auf einer COX-Hemmung beruht, wodurch es zu keiner Bildung von Prostaglandinen kommt. Die entzündungshemmende Wirkung der Pyrazolidin-3,5-dione lässt sich dadurch erklären, dass der pH-Wert im entzündeten Gewebe niedriger als der physiologische pH-Wert ist. Dadurch dissoziieren die Wirkstoffe von den Plasmaproteinen und können sich gut im entzündeten Gewebe anreichern<sup>[9,10]</sup>.

1896 wurde Aminophenazon (Pyramidon<sup>®</sup>) (**Abb. 3**) aus Phenazon abgeleitet, indem man zuerst an Position 4 eine Nitrosogruppe eingeführt hat, welche anschließend zu einer Aminogruppe reduziert und mit Formaldehyd/Ameisensäure methyliert wurde.

Dieses Arzneimittel wurde jedoch 1978 wieder vom Markt genommen, da es aufgrund der Bildung von N-Nitrosodimethylamin ein karzinogenes Risiko aufwies<sup>[3,4]</sup>.

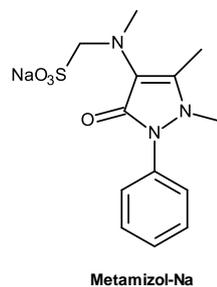
Bei dem Wirkstoff Propyphenazon (4-Isopropylphenazon) (**Abb. 3**) konnte diese Nebenwirkung nicht nachgewiesen werden<sup>[3,4]</sup>. Propyphenazon hat mit nur 2 Stunden die kürzeste Halbwertszeit der Pyrazolinone und wird hauptsächlich in Kombinationspräparaten eingesetzt<sup>[7,10]</sup>.

**Abb. 3:**



Metamizol (Novalgin<sup>®</sup>) (**Abb. 4**) leitet sich vom wasserunlöslichen Aminophenazon ab, ist aber als wasserlösliches Natriumsalz zur intravenösen Injektion geeignet. Es ist das stärkste Analgetikum der Pyrazolgruppe, dessen Wirkung nach oraler Einnahme schnell einsetzt. Wegen seiner spasmolytischen Wirkung wird es – streng indiziert – bei Koliken und hohem Fieber eingesetzt. Als Nebenwirkungen können Agranulocytose (wahrscheinlich wegen dem ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten 4-Aminophenazon oder einem darauffolgenden Metaboliten) und Schockreaktionen (bei parenteraler Anwendung) auftreten<sup>[6,7,8,11]</sup>.

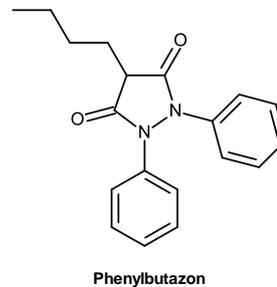
**Abb. 4:**



Das Antirheumatikum Phenylbutazon (Ambene<sup>®</sup>) (**Abb. 5**) weist aufgrund seines sauren Charakters eine starke entzündungshemmende Wirkung auf, hat aber die gleichen Nebenwirkungen wie Metamizol. Es wird unter strenger Indikationsstellung vorwiegend bei akuten Gichtanfällen, Osteoarthritis, Thrombophlebitis und akuter

rheumatischer Arthritis eingesetzt. Phenylbutazon wird im Körper durch Hydroxylierung zum ebenfalls wirksamen Metaboliten Oxyphenbutazon metabolisiert, der auch als Wirkstoff erhältlich ist<sup>[6,8,10,12]</sup>.

**Abb. 5:**

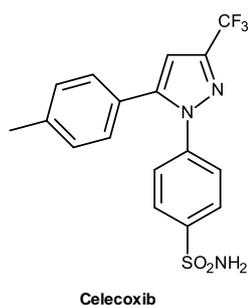


Wegen des Nebenwirkungsprofils der Pyrazolderivate werden heute eher Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie z. B. Ibuprofen eingesetzt<sup>[11]</sup>. Auch bei den NSAR lassen sich Pyrazole als Teilstrukturen erkennen.

Als ein Beispiel wäre der COX-2 Hemmer Celecoxib (**Abb. 6**) zu nennen, der vorwiegend bei rheumatoider Arthritis eingesetzt wird und gleichzeitig auch das Wachstum von verschiedenen Tumoren hemmt. Somit ist Celecoxib auch als Chemotherapeutikum von Bedeutung. Durch seine Sulfonamid-Gruppe in para-Stellung des Phenylrings zeigt Celecoxib eine höhere Affinität zu COX-2 als zu COX-1.

Der Vorteil der COX-2 Hemmstoffe gegenüber nicht selektiven COX-Inhibitoren ist die bessere Magenverträglichkeit. Jedoch weisen die COX-2-Inhibitoren ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf. Man vermutet, dass die Ursache ein Ungleichgewicht zwischen Prostacyclin und Thromboxan A<sub>2</sub> ist. Prostacyclin ist ein Vasodilatator und wirkt thrombozytenaggregationshemmend, Thromboxan A<sub>2</sub> ist ein Vasokonstriktor und fördert die Thrombozytenaggregation. Normalerweise befinden sich diese Wirkungen im Gleichgewicht. Bei einer Hemmung der COX-2 werden jedoch keine Prostaglandine mehr gebildet, während die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> eher gefördert wird. Dadurch können als Nebenwirkung vermehrt thromboembolische Ereignisse auftreten<sup>[10,13,14]</sup>.

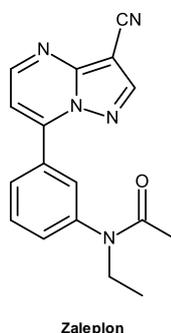
**Abb. 6:**



Bisher wurden nur Pyrazolderivate besprochen, die als Analgetika und Antipyretika zur Anwendung kommen. Aber Pyrazole können auch, um nur ein paar Beispiele zu nennen, zur Behandlung von Schlafstörungen, Gicht oder erektiler Dysfunktion als Teilstruktur in kondensierten Systemen eingesetzt werden. Bedeutende Vertreter sind Zaleplon, Allopurinol und Sildenafil.

Das Benzodiazepin-Derivat Zaleplon (Sonata<sup>®</sup>) (**Abb. 7**) ist ein Pyrazolopyrimidin und greift ebenso wie Benzodiazepine am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor an, jedoch an einer anderen Bindungsstelle. Es wirkt wie Benzodiazepine sedierend/hypnotisch, antikonvulsiv, muskelrelaxierend und anxiolytisch. Wegen seiner kurzen Halbwertszeit von nur 1 Stunde wird es als gut verträgliches Einschlafmittel eingesetzt. Zaleplon zählt gemeinsam mit den Benzodiazepinen und anderen Benzodiazepin-Derivaten zu den derzeit am häufigsten eingesetzten Schlafmitteln. Die Wirkung kann durch Flumazenil (Benzodiazepinantagonist) aufgehoben werden<sup>[15,16,17]</sup>.

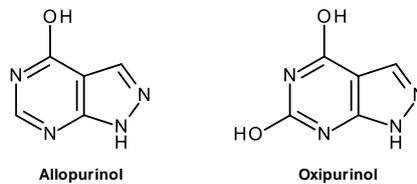
**Abb. 7:**



Zur Therapie der Gicht werden Arzneistoffe eingesetzt, welche die Harnsäurebildung hemmen (Urikostatika), oder die eine vermehrte Ausscheidung der Harnsäure bewirken (Urikosurika). Das Urikostatikum Allopurinol (**Abb. 8**) ist ein Isomer des Hypoxanthins und wirkt wie sein Oxidationsprodukt Oxipurinol (**Abb. 8**) als Hemmstoff der Xanthinoxidase. Durch die Hemmung dieses Enzyms kommt es zu einer verminderten Harnsäurebildung. Stattdessen werden Xanthin und Hypoxanthin vermehrt über den Harn ausgeschieden.

Allopurinol kann auch mit dem Urikosurikum Benzbromaron kombiniert werden<sup>[18,19]</sup>.

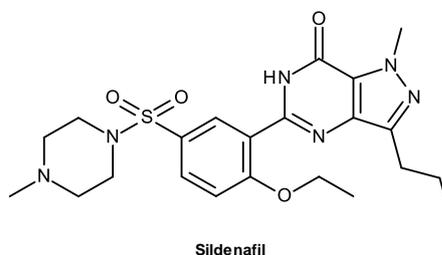
**Abb. 8:**



Sildenafil (Viagra<sup>®</sup>) (**Abb. 9**) wird als PDE5-Inhibitor zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Durch die Hemmung der Phosphodiesterase wird cGMP nicht mehr zu GMP abgebaut. Dies führt zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum und über einen vermehrten Bluteinstrom somit zur Erektion. Sildenafil verstärkt die Wirkung von NO-Donatoren, wodurch es zu einem starken Blutdruckabfall kommen kann. Daraus resultiert eine Kontraindikation für die gemeinsame Anwendung<sup>[20]</sup>.

Sildenafil wurde auch zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie zugelassen<sup>[21]</sup>.

**Abb. 9:**



## 1.2 Palladium-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen

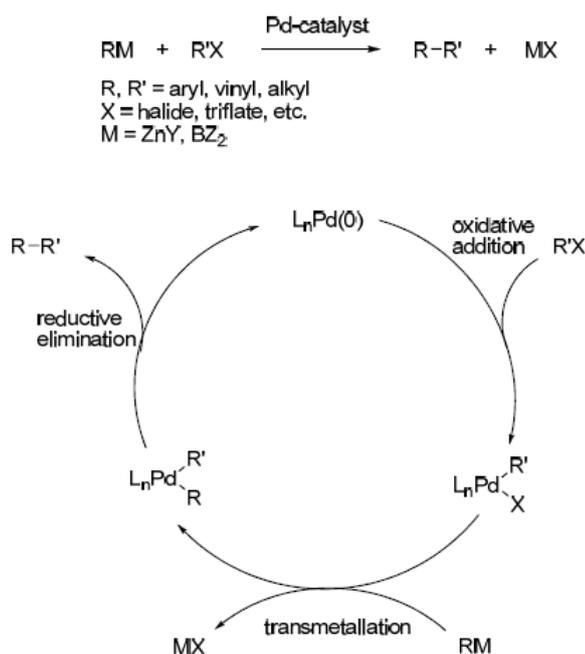
Synthesen zur Bildung chemischer Bindungen zwischen zwei Kohlenstoff-Atomen sind ein wichtiger Bestandteil der organischen Chemie, vor allem im pharmazeutisch/medizinischen Bereich. Folglich wurden einige dieser Reaktionen mit dem Nobelpreis ausgezeichnet, wie zum Beispiel im Jahr 1912 die Grignard-Reaktion, Die Alder-Reaktion (1950) oder die Wittig-Reaktion (1979).

Eine der wichtigsten Methoden für die Bildung von C-C Bindungen sind Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen, wofür die drei Chemiker Richard F. Heck, Akira Suzuki und Ei-ichi Negishi im Jahr 2010 den Nobelpreis erhalten haben<sup>[22,23]</sup>. Als geeignete Katalysatoren haben sich vor allem Palladium(0)- und Nickel(0)-Komplexe erwiesen<sup>[24]</sup>.

### Negishi-Kupplung

1977 entwickelte Ei-ichi Negishi eine milde Kreuzkupplungsmethode unter Verwendung einer Organozinkverbindung als nukleophilen Reaktionspartner und eines Palladium(0)-Komplexes als Katalysator. Der Reaktionsmechanismus besteht aus drei Schritten und wird in **Abb. 10** dargestellt<sup>[22,24]</sup>.

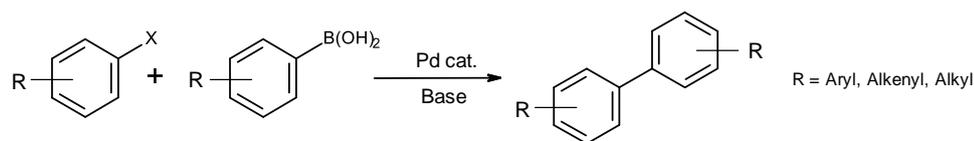
**Abb. 10:** Mechanismus der Negishi-Reaktion<sup>[22]</sup>



Im ersten Schritt, der oxidativen Addition, reagiert das Arylhalogenid  $R'X$  mit  $Pd(0)$  und bildet daraufhin einen  $R'-Pd(II)-X$ -Komplex. Anschließend reagiert im Rahmen einer Transmetallierung der organische Rest  $R$  der Organozinkverbindung mit Palladium. Im letzten Schritt, der reduktiven Eliminierung, erfolgt schließlich die Bildung der C-C Bindung, wobei das gewünschte Kupplungsprodukt  $R'-R$  gebildet wird und der  $Pd(0)$ -Katalysator regeneriert wird. Die drei Schritte dieses Zyklus können je nach Lösungsmittel, Art der Reaktanden und Liganden selbst wieder nach komplexen Mechanismen ablaufen<sup>[24]</sup>.

Akira Suzuki dagegen verwendete Organoborverbindungen als Reaktionspartner, um Palladium-katalysiert eine C-C Bindung aufzubauen (**Abb. 11**). Die Suzuki-Kupplung läuft unter einem ähnlichen Mechanismus ab wie die Negishi-Kupplung<sup>[22,24]</sup>.

**Abb. 11:**



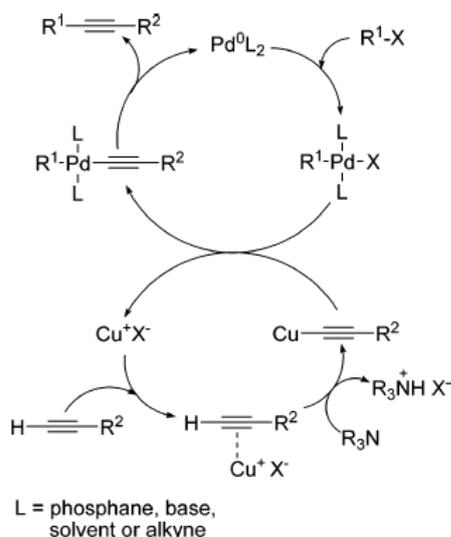
### Sonogashira-Hagihara-Kupplung

Eine weitere wichtige Reaktion, welche viele verschiedene Substituenten toleriert, ist die Sonogashira Reaktion (**Abb. 12**), jedoch ist der genaue Reaktionsmechanismus noch nicht bekannt.

Bei dieser Kreuzkupplungsreaktion werden terminale Acetylene mit Arylhalogeniden oder -triflaten zur Reaktion gebracht, wobei als Katalysator neben Palladium zusätzlich  $CuI$  eingesetzt wird. Um aus dem terminalen Acetylen ein Kupferacetylid zu bilden, verwendet man häufig Triethylamin als Base<sup>[25,26,27]</sup>.

Das Kupferacetylid ist ein wesentlich besseres Nucleophil als das freie Acetylen. Ohne Zusatz von  $CuI$  als Katalysator wäre der Gehalt an Acetylid im Reaktionsgemisch so gering, dass die Reaktion erst bei höheren Temperaturen zum Erfolg führen würde<sup>[28]</sup>.

**Abb. 12:** Mechanismus der Sonogashira Reaktion<sup>[25]</sup>



Die Reaktion beginnt, wie bereits bei der Negishi-Kupplung beschrieben, mit einer oxidativen Addition, welche als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Sonogashira-Reaktion betrachtet wird. Somit wird wieder ein Pd(II)-Komplex gebildet. Anschließend wird während des Kupfer-Zyklus mithilfe der Base ein Kupferacetylid erzeugt, das mit dem Pd(II)-Komplex reagieren kann (Transmetallierung). Zuletzt erfolgt eine cis/trans-Isomerisierung und die Bildung des gewünschten Alkyls, wobei der Palladium-Katalysator wieder regeneriert wird (reduktive Eliminierung)<sup>[25,26]</sup>.

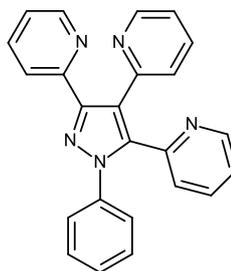
Ein Problem bei dieser Reaktion ist jedoch, dass es in situ zu einer Dimerisierung von Phenylacetylen kommen kann (Glaser-Kupplung)<sup>[25]</sup>.

### 1.3 Problemstellung

Während des praktischen Teils meiner Diplomarbeit sollten Untersuchungen zur Synthese von Pyrazol-Derivaten durchgeführt werden, die vollständig mit Aryl- oder Alkylresten substituiert sind.

Dabei galt es zuerst, 1,3,5-trisubstituierte Verbindungen über eine Ringschlussreaktion mit 1,3-Dielektrophilen und substituierten Hydrazinderivaten herzustellen. Nach anschließender Iodierung am C-4 sollte an dieser Position noch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindung hergestellt werden. Dafür haben sich, wie bereits oben beschrieben, verschiedene Methoden bewährt. Im Rahmen dieser Arbeit sollten Palladium-katalysierte Cross-Coupling Reaktionen, wie die Negishi- und Sonogashira-Kupplung, durchgeführt werden, um letztendlich 1,3,4,5-Tetra(hetero)aryl-Pyrazole – wie zum Beispiel die unten angeführte Verbindung (**Abb. 13**) – zu erhalten.

**Abb. 13:**



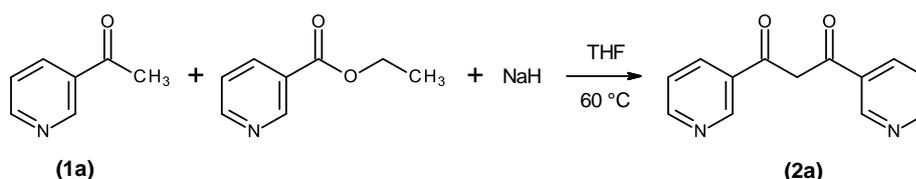
2,2',2''-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3,4,5-triyl)tripyridin

## 2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE

### 2.1 Geplante Synthesewege

**Schema 1** zeigt den ins Auge gefassten Syntheseweg zur Herstellung von (2*Z*)-3-Hydroxy-1,3-di(3-pyridinyl)-2-propen-1-on (**2a**). Dabei werden als Ausgangsverbindungen 3-Acetylpyridin (**1a**) und Nicotinsäureethylester verwendet.

#### Schema 1

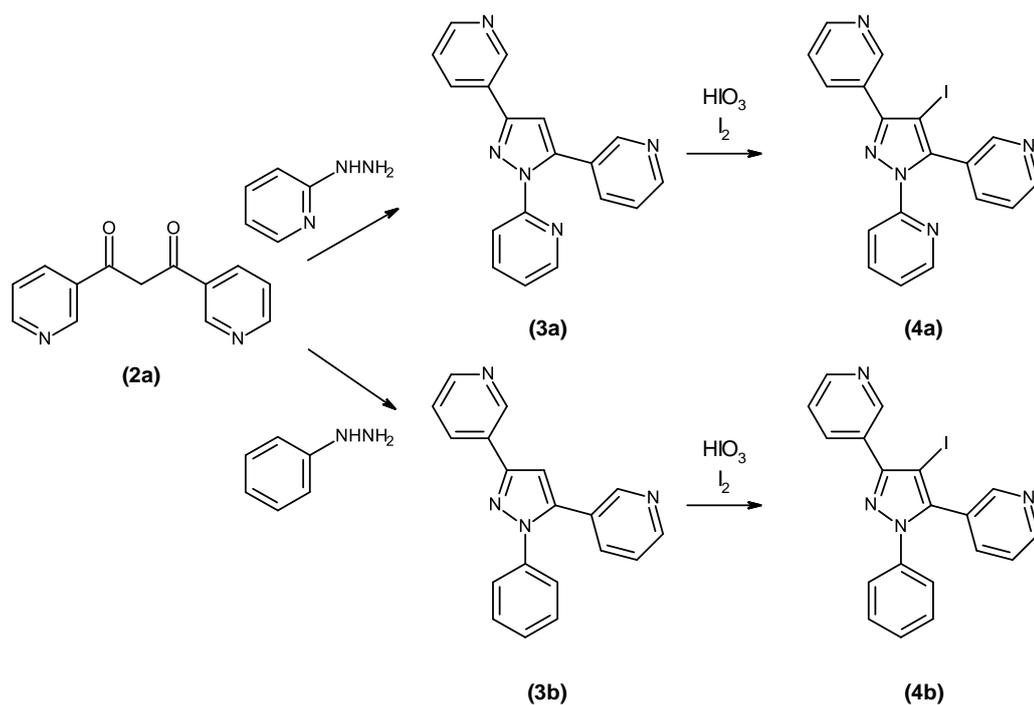


Davon ausgehend zeigt **Schema 2** die Synthese der Ausgangsverbindungen für die folgenden cross-coupling Reaktionen, nämlich 2-[4-Iod-3,5-di(3-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin (**4a**) und 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4b**).

Hierbei sollte das β-Diketon **2a** mit 2-Hydrazinopyridin zu einer 1,3,5-trisubstituierten Pyrazolverbindung **3a** umgesetzt werden und letzteres anschließend in 4-Position am Pyrazolring iodiert werden, um somit zum 4-Iodpyrazol **4a** zu gelangen.

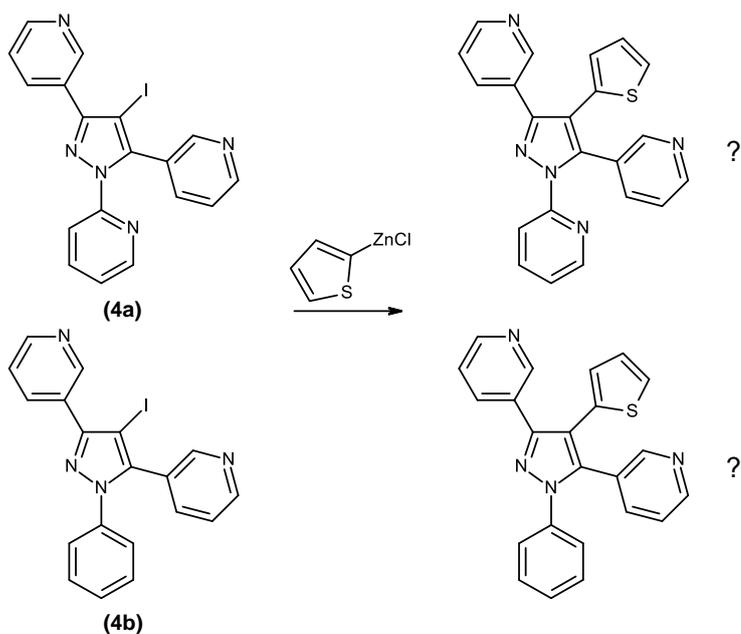
Die Synthese von **4b** sollte analog zur Herstellung von **4a** erfolgen, wobei das β-Diketon **2a** nun aber durch Reaktion mit Phenylhydrazin zum entsprechenden 1-Phenylpyrazol **3b** cyclisiert werden sollte, welches wiederum in das entsprechende 4-Iod-Derivat **4b** überzuführen war.

## Schema 2

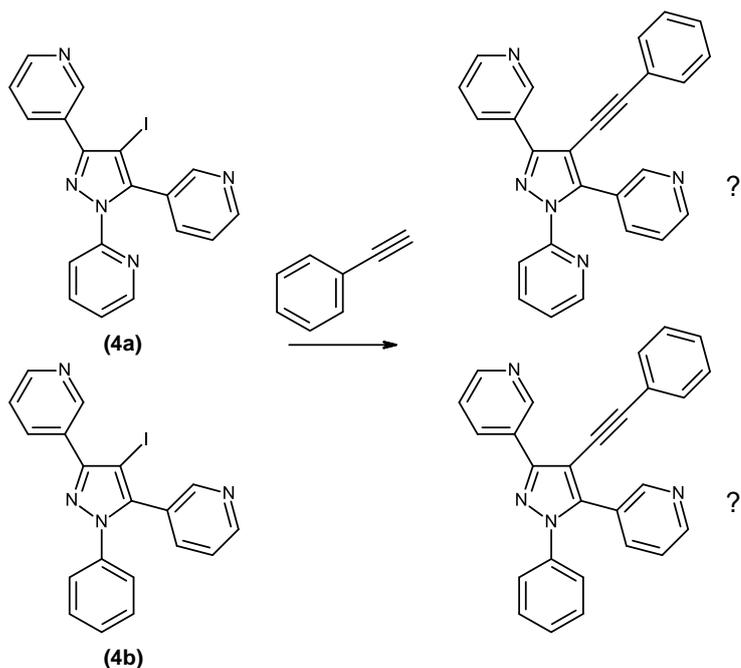


Anschließend sollte untersucht werden, ob sich die Schlüsselprodukte **4a** bzw. **4b** im Rahmen einer Negishi-Reaktion (**Schema 3a**) bzw. Sonogashira-Kupplung (**Schema 3b**) zu den entsprechenden Kupplungsprodukten umsetzen lassen.

## Schema 3a

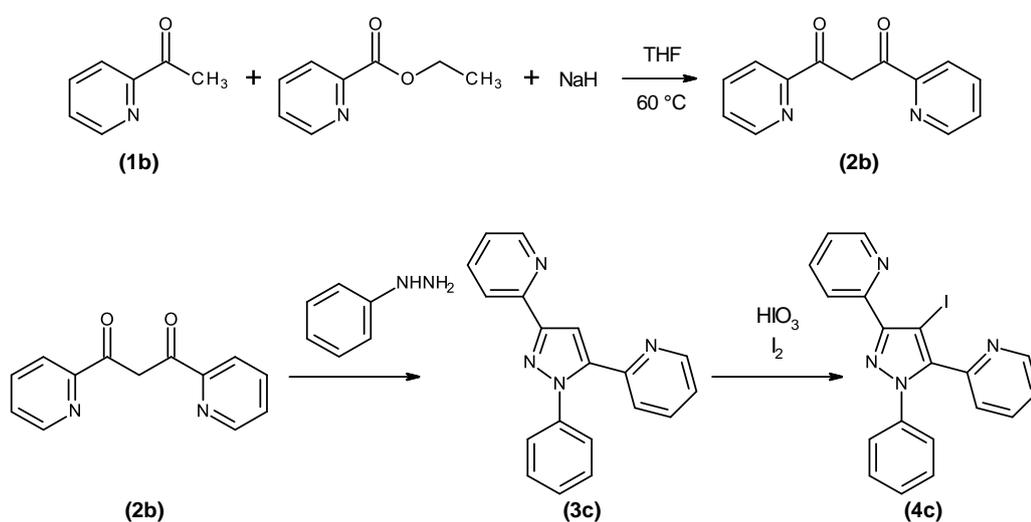


### Schema 3b



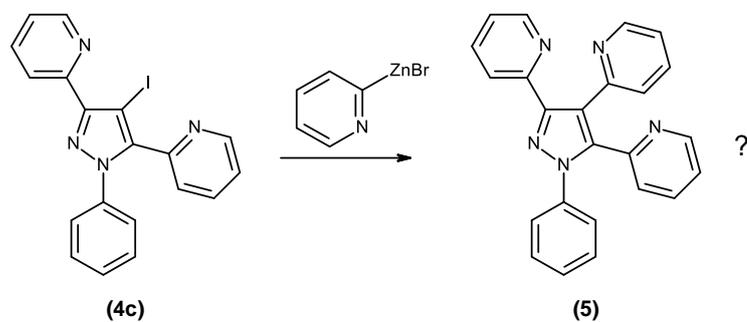
Die Herstellung eines weiteren potentiellen Precursors für cross-coupling Reaktionen, nämlich von 2,2'-(4-Iod-1-phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4c**), sollte ähnlich jener für **4a** und **4b** erfolgen (**Schema 4**): Kondensation von 2-Acetylpyridin (**1b**) und Ethylpicolinat zum  $\beta$ -Diketon **2b**, darauffolgende Reaktionen mit Phenylhydrazin zum Pyrazol **3c** und anschließende Iodierung zum 4-Iodpyrazol **4c**.

### Schema 4



Letztlich sollte die Eignung von **4c** als Ausgangsmaterial für Negishi-Reaktionen – zum Beispiel zur Synthese des in **Schema 5** angeführten 3,4,5-Tripyridinylpyrazol **5** – untersucht werden.

**Schema 5**



## 2.2 Darstellung von (2Z)-3-Hydroxy-1,3-di(3-pyridinyl)-2-propen-1-on (2a) bzw. (2Z)-3-Hydroxy-1,3-di(2-pyridinyl)-2-propen-1-on (2b)

3-Acetylpyridin (**1a**) und Nicotinsäureethylester wurden nach einer literaturbekannten Methode<sup>[29]</sup> mit der starken Base NaH in wasserfreiem THF gelöst und erhitzt, woraufhin über eine Kondensationsreaktion das  $\beta$ -Diketon **2a** entstand. Nach Umkristallisieren in EtOH konnte **2a** in sehr guter Ausbeute (75 %) und Reinheit erhalten werden.

Die Synthese von **2b** erfolgte analog, ausgehend von 2-Acetylpyridin (**1b**) und Ethylpicolinat<sup>[29]</sup>.

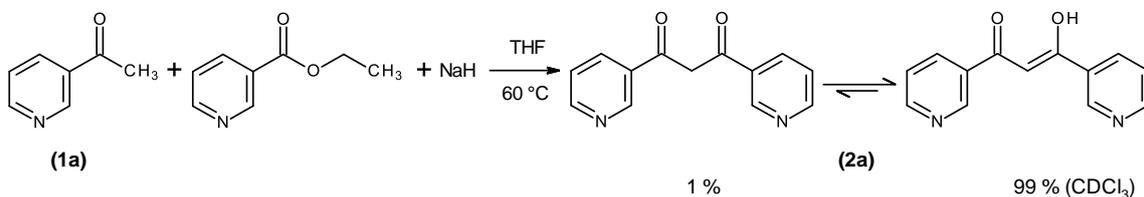
Die erhaltenen 1,3-Diketone besitzen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe zwischen ihren zwei Carbonylgruppen und zeigen eine Keto-Enol-Tautomerie<sup>[30]</sup>.

Unter Tautomerie versteht man das Gleichgewicht zwischen zwei Isomeren, deren Strukturen sich durch die Stellung eines Atoms und die Lage der Doppelbindung unterscheiden<sup>[31]</sup>. Wenn sie sich in der Stellung des H-Atoms unterscheiden, spricht man von Protonentautomerie<sup>[32]</sup>. Generell können Aldehyde, Ketone, Ester und andere Carbonylverbindungen mit einem H-Atom in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe im Gleichgewicht zum jeweiligen Enol stehen. Die Verbindungen, welche miteinander im Gleichgewicht stehen, werden Tautomere genannt<sup>[31]</sup>. Die Lage des Gleichgewichts ist vom Lösungsmittel, der Temperatur und von den Substituenten im Molekül abhängig<sup>[30,31]</sup>.

Beim Aceton weist die Ketoform eine höhere Stabilität als die Enolform auf. Wenn das Molekül jedoch eine weitere Carbonylgruppe in  $\beta$ -Stellung zur anderen Carbonylgruppe besitzt, dann dominiert das Enol. Zum Beispiel kommt es beim Acetylaceton durch Konjugation und durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zu einer Stabilisierung der Enolform. Beide tautomeren Formen haben unterschiedliche chemische bzw. physikalische Eigenschaften und können sich bezüglich ihrer Reaktivität unterscheiden, was bei manchen Reaktionen eine bedeutende Rolle spielen kann<sup>[31,33]</sup>. Die Lage des Tautomeriegleichgewichts kann bei  $\beta$ -Diketonen leicht mittels <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie bestimmt werden<sup>[31]</sup>.

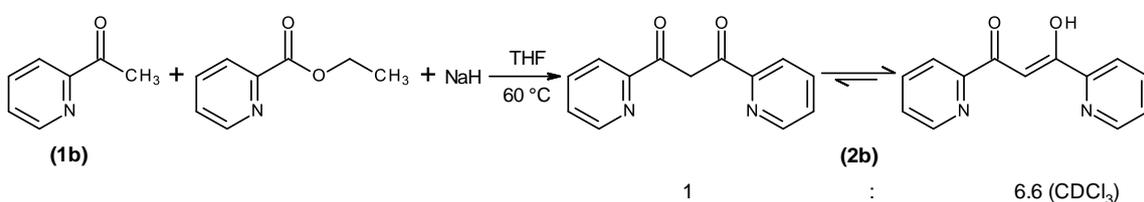
Somit konnte gezeigt werden, dass beim  $\beta$ -Diketon **2a**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$ , ein Gemisch aus 99 % Enol-Form und 1 % Oxo-Form vorliegt.

### Schema 6



Bei **2b**, ebenfalls in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen, ergibt sich ein Verhältnis von Keto : Enol gleich 1 : 6.6.

### Schema 7



## 2.3 Darstellung von 2-[3,5-Di(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin

### (3a)

Wie bereits erwähnt, kommt es mit 1,3-Dielektrophilen und substituierten Hydrazinderivaten zu einer Ringschlussreaktion. Da es sich bei den Ausgangsverbindungen **2a** und **2b** um symmetrische Verbindungen handelt, kann bei dieser Reaktion nur ein einziges Produkt entstehen. Dagegen kommt es bei unsymmetrischen  $\beta$ -Diketonen zu einem Gemisch zweier Konstitutionsisomere<sup>[34]</sup>.

In einem ersten Versuch wurde das  $\beta$ -Diketon **2a** in mit HCl angesäuertem EtOH gelöst und mit der äquimolaren Menge an 2-Hydrazinopyridin erhitzt. Hier konnte jedoch kein Ringschluss zum Heterozyklus beobachtet werden. Auch beim Verwenden von Essigsäure als Lösungsmittel konnte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen werden, dass praktisch kein Ringschluss erfolgte.

In einem anderen Versuch wurde das Ausgangsmaterial **2a** in Isopropanol gelöst und mit Essigsäure versetzt. 2-Hydrazinopyridin wurde in 1.2facher Menge hinzugegeben<sup>[35]</sup>. Unter diesen Bedingungen erfolgte zwar der Ringschluss, aber es fand keine

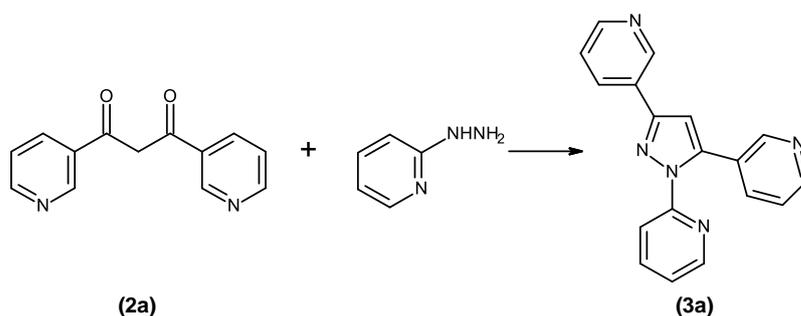
vollständige Umsetzung des  $\beta$ -Diketons **2a** statt. Ein Parallelversuch ohne Essigsäure zeigte, dass sich beim Vorhandensein von Essigsäure mehr vom Ausgangsmaterial **2a** umgesetzt hat als ohne.

Auch war **2a** in Isopropanol und EtOH bei der Reaktionstemperatur von 80 °C schwer löslich, daher wurde die Löslichkeit mit einer EtOH/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1) Mischung<sup>[36]</sup> verbessert.

Als die Reaktionsmischung zusätzlich mit ZnCl<sub>2</sub> versetzt wurde, konnte die Umsetzung der Ausgangsverbindung **2a** erhöht werden. Eine <sup>1</sup>H-NMR-Kontrolle zeigte nur mehr geringe Mengen davon an.

Durch Zusatz von ZnCl<sub>2</sub> konnte die Menge des Hydrazins reduziert werden. Somit wurde das  $\beta$ -Diketon mit der äquimolaren Menge an 2-Hydrazinopyridin und ZnCl<sub>2</sub> versetzt und das Gemisch erhitzt. Die gewünschte Pyrazolverbindung **3a** konnte schließlich in 64%iger Ausbeute erhalten werden.

#### Schema 8

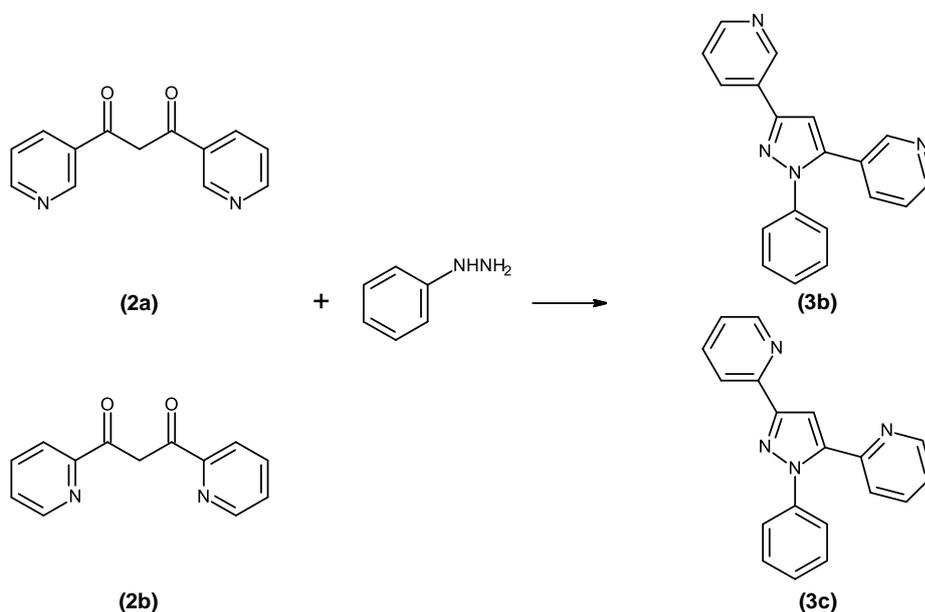


## 2.4 Darstellung von 3,3'-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**3b**) bzw. 2,2'-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**3c**)

Als das Ausgangsmaterial **2a** in angesäuertem Ethanol mit der äquimolaren Menge an Phenylhydrazin versetzt wurde, konnte ein Ringschluss festgestellt werden, jedoch war die Ausbeute gering.

Diese wurde jedoch im Fall von **3c** auf 53 % verbessert, indem das Ausgangsmaterial **2a** bzw. **2b** in mit Essigsäure angesäuertem Isopropanol gelöst und mit der 1.2fachen Menge an Phenylhydrazin erhitzt wurde<sup>[35]</sup>.

Schema 9



## 2.5 Darstellung von 2-[4-Iod-3,5-di(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin (4a), 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4b) und 2,2'-(4-Iod-1-phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4c)

Beim Pyrazol-System handelt es sich formal um einen  $\pi$ -Elektronenüberschuss Heteroaromaten, welcher ein Pyrrol-artiges N-Atom (N-1) sowie ein Pyridin-artiges N-Atom (N-2) enthält. Der  $\pi$ -Elektronenüberschuss manifestiert sich vor allem am Pyrazol C-Atom in Position 4<sup>[3]</sup>. Dies zeigt sich auch an den kleinen <sup>13</sup>C-chemischen Verschiebungswerten des C-4 Kernes. Zum Beispiel beträgt diese bei Verbindung **3a**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub>, 107.3 ppm. Somit lassen sich Pyrazole leicht mittels elektrophiler Reagenzien an Position 4 substituieren.

Für Sonogashira Reaktionen werden gewöhnlicherweise Iod-Atome wegen ihrer höheren Reaktivität bevorzugt<sup>[25]</sup>. Für die Iodierung von Pyrazolverbindungen gibt es verschiedene Methoden.

Als ein Beispiel wäre die Iodierung mit elementarem Iod zu nennen. Jedoch ist die Reaktion langsam, da Iod im Vergleich zu Chlor oder Brom ein schwaches Elektrophil ist. Deswegen benötigt man zusätzlich Oxidationsmittel zur Aktivierung von I<sub>2</sub>. Dafür eignen sich zum Beispiel HIO<sub>3</sub>, HIO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, AgSO<sub>4</sub>, HgO und CH<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H<sup>[37,38]</sup>. Auch Kupfersalze können gemeinsam mit elementarem Iod eingesetzt werden<sup>[39]</sup>.

Weiters hat sich die Verwendung von ICl bewährt. Es ist ein besseres Iodierungsmittel als I<sub>2</sub>, jedoch benötigt man große Mengen an Reaktanden<sup>[37,40,41]</sup>. Den gleichen Nachteil weist auch die Verwendung von I<sub>2</sub>/KI auf. Die Verwendung von I<sub>2</sub>-CAN (Ammoniumcer(IV)-nitrat) hat sich auch als sehr milde Methode erwiesen, um Pyrazolverbindungen selektiv am C-4 in guter Ausbeute zu iodieren<sup>[40,42]</sup>.

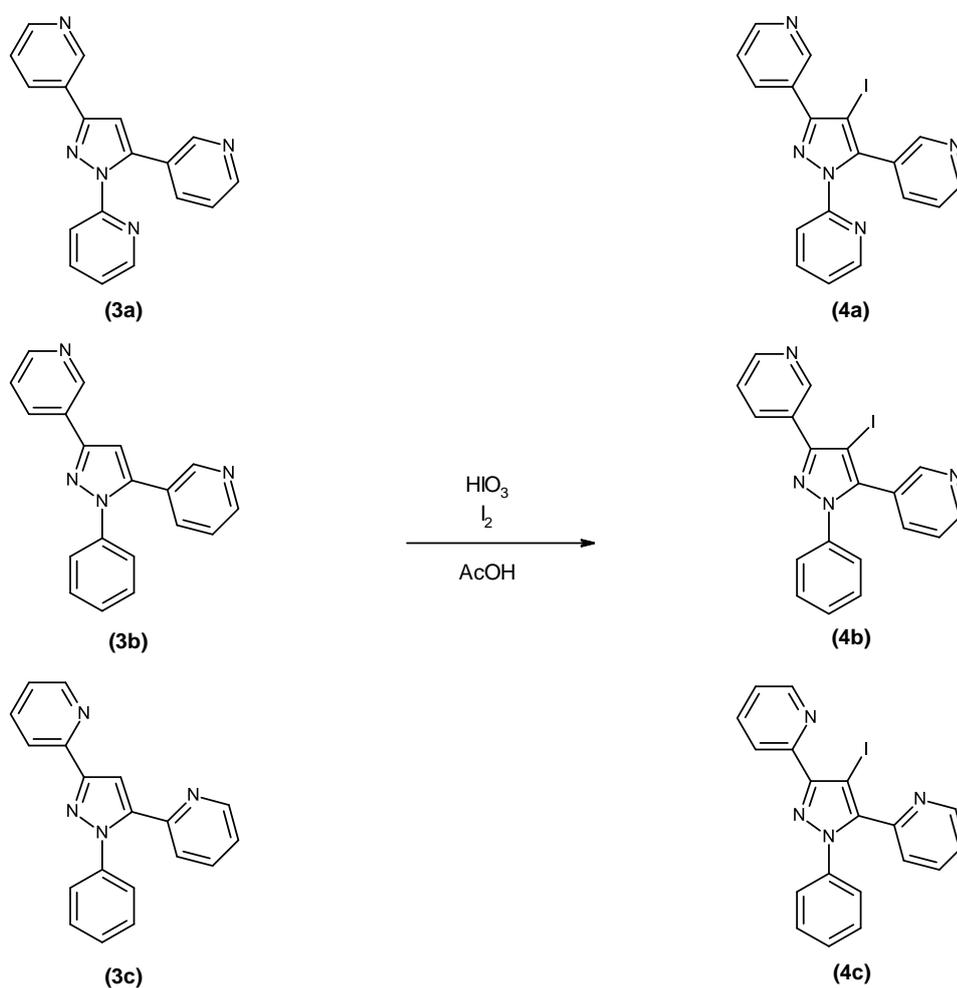
Ein weiteres reaktiveres Iodierungsreagenz als I<sub>2</sub> stellt N-Iodsuccinimid (NIS) dar, z. B. in 50%iger wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oder anderen Medien wie CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H oder CF<sub>3</sub>COOH. Diese Methode kann für Pyrazole mit unterschiedlichen Substituenten eingesetzt werden, jedoch ist das Reagenz sehr teuer<sup>[37,42]</sup>.

In diesem Fall hat sich eine Iodierung mit I<sub>2</sub>/HIO<sub>3</sub> in AcOH als am geeignetsten erwiesen. Man vermutet bei dieser Methode, dass I<sub>3</sub><sup>+</sup> als Elektrophil entsteht<sup>[41]</sup>.

Jedoch war es bei den durchgeführten Reaktionen wichtig, dass in den Ausgangsmaterialien **3a**, **3b** und **3c** kein Diketon oder keine Hydrazin-Verbindung mehr von den vorangegangenen Synthesen vorhanden war. Erst dann konnte, nachdem nur 2 Stunden bei 110 °C erhitzt wurde, eine vollständige Umsetzung der Ausgangsverbindung erzielt werden, während bei Verunreinigungen selbst nach mehreren Stunden Reaktionszeit die Ausgangsverbindung noch vorhanden war. Nach Rühren mit EtOAc/Hexan (1 + 1) konnten die Produkte in zufriedenstellender Ausbeute und Reinheit erhalten werden.

Eine Iodierung an den Pyridin- oder Phenylringen konnte nicht beobachtet werden.

### Schema 10

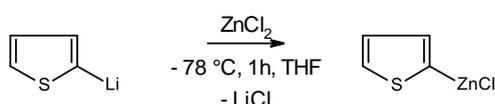


## 2.6 Versuch zur Negishi-Kupplung von 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4b**) mit 2-Thienylzinkchlorid

Auf den genauen Reaktionsmechanismus zur Negishi-Kupplung wurde bereits im Kapitel 1.2 eingegangen.

Zuerst wurde die benötigte Organozink-Verbindung unter Schutzgasatmosphäre hergestellt, indem 2-Thienyllithium (1 M in THF, bezogen von der Firma Sigma-Aldrich) mit 1.3 Äquivalenten getrocknetem  $\text{ZnCl}_2$  versetzt und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in wasserfreiem THF gerührt wurde<sup>[43]</sup>. Eine DC-Kontrolle zeigte nach 1 Stunde eine vollständige Umsetzung an.

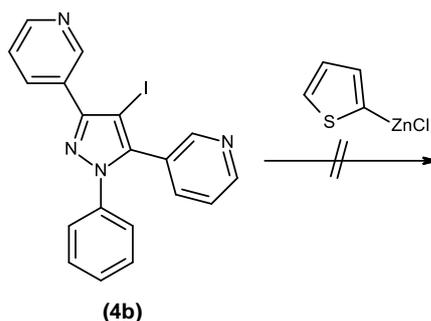
### Schema 11



Anschließend wurde das 4-Iodpyrazol **4b** mit der Organozink-Verbindung (3 Äquivalente) und den Katalysatoren  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2 mol%) und  $\text{CuI}$  (4 mol%) bei  $70\text{ }^\circ\text{C}$  Ölbadtemperatur erhitzt.

Im DC konnte festgestellt werden, dass unter den durchgeführten Bedingungen keine Umsetzung erfolgte. Die Ausgangsverbindung **4b** blieb unverändert.

### Schema 12



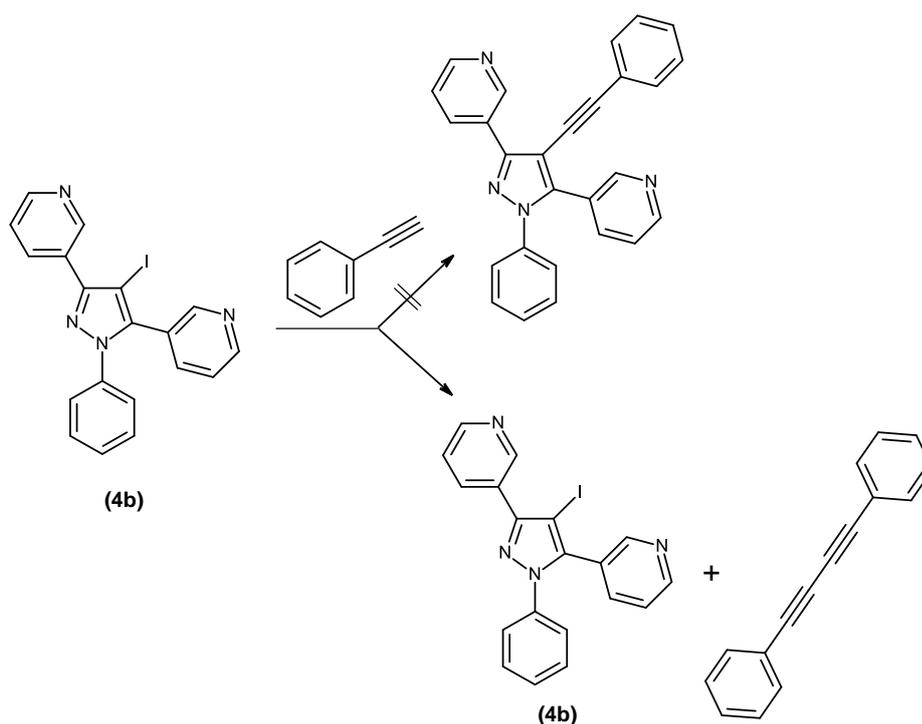
## 2.7 Versuch zur Sonogashira-Reaktion von 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4b**) mit Phenylacetylen

Detailliertere Erläuterungen rund um den Mechanismus der Sonogashira-Hagihara-Reaktion wurden bereits im Kapitel 1.2 aufgeführt.

Unter Inertgasbedingungen wurden  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (3 mol%) und  $\text{CuI}$  (1 mol%) als Katalysatoren und Triethylamin als Base verwendet, um nach einer literaturbekannten Methode<sup>[44]</sup> das 4-Iodpyrazol **4b** mit Phenylacetylen unter Einsatz von trockenem DMF als Lösungsmittel an Position 4 zu koppeln.

Nach dreistündiger Reaktionszeit und Extraktion des Reaktionsgemisches mit Ethylacetat konnte mittels NMR-Analyse nachgewiesen werden, dass noch immer die nicht umgesetzte Ausgangsverbindung **4b** enthalten war. Jedoch konnte eine Dimerisierung des Phenylacetylens festgestellt werden.

Schema 13



## 2.8 Negishi-Reaktion von 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4b**) und 2,2'-(4-Iod-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4c**) mit 2-Pyridinylzinkbromid

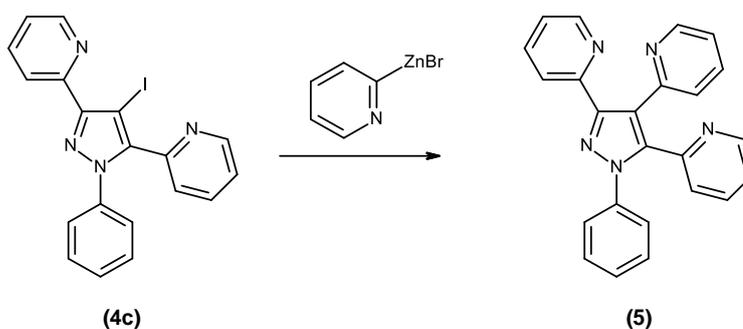
Die Ausgangsverbindung **4c** wurde unter Argon-Schutzatmosphäre in THF (wasserfrei) gelöst und mit 1.5 Äquivalenten 2-Pyridinylzinkbromid (0.55 M in THF, von der Firma Sigma-Aldrich bezogen), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2 mol%) und CuI (4 mol%) zur Reaktion gebracht.

Nachdem das Reaktionsgemisch mit DCM extrahiert und mittels Säulenchromatographie gereinigt wurde, konnte die gewünschte Zielverbindung **5** mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

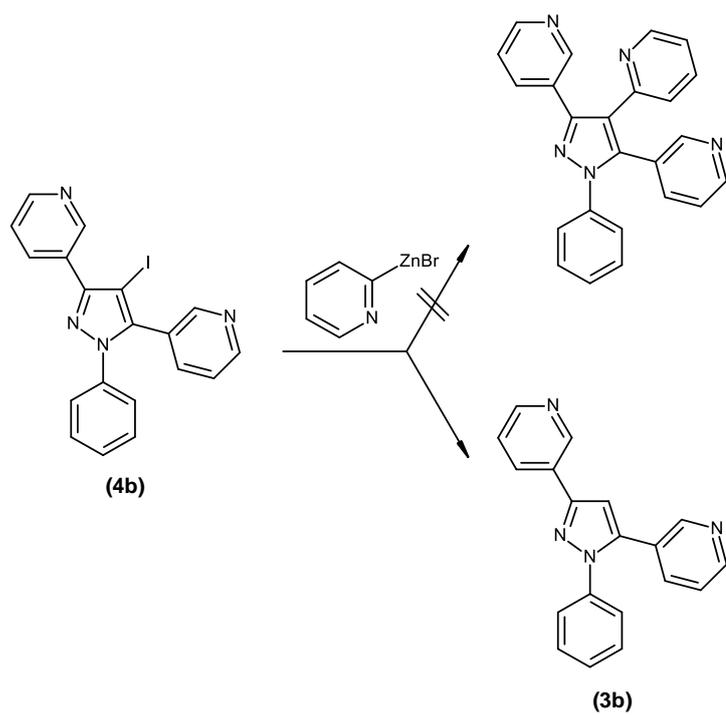
Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde aus **4b** nur das deiodierte Ausgangsmaterial erhalten.

Aufgrund dessen und der Tatsache, dass auch die anderen Kreuzkupplungsreaktionen mit **4b** als Ausgangsmaterial nicht funktioniert haben, lässt dies vermuten, dass die Position der N-Atome in den Pyridinringen wahrscheinlich eine maßgebliche Rolle spielt.

### Schema 14



# Schema 15



## 3 EXPERIMENTELLER TEIL

### 3.1 Gerätedaten

**Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit folgenden Geräten:**

Massenspektren:

Shimadzu QP 1000 instrument (EI, 70 eV), Direkteinlass.

Hochaufgelöste Massenspektren:

Bruker maXis 4G instrument (ESI-TOF, HRMS).

<sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Spektren:

Bruker Avance 400 (400 MHz für <sup>1</sup>H, 100 MHz für <sup>13</sup>C).

Die chemische Verschiebung wird in  $\delta$ -Werten angegeben und das Lösungsmittelsignal wurde als interner Standard genommen, der mit  $\delta$  7.26 ppm (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) und  $\delta$  77.0 ppm (<sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>) auf TMS bezogen wurde.

<sup>15</sup>N-NMR-Spektren:

Bruker Avance 400 (40 MHz für <sup>15</sup>N).

Referenz erfolgte gegenüber: externes Nitromethan.

**Für die chromatographischen Trennungen wurden verwendet:**

Dünnschichtchromatographie:

DC-Fertigfolien ALUGRAM<sup>®</sup> Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Schichtdicke: 0,2 mm.

Säulenchromatographie:

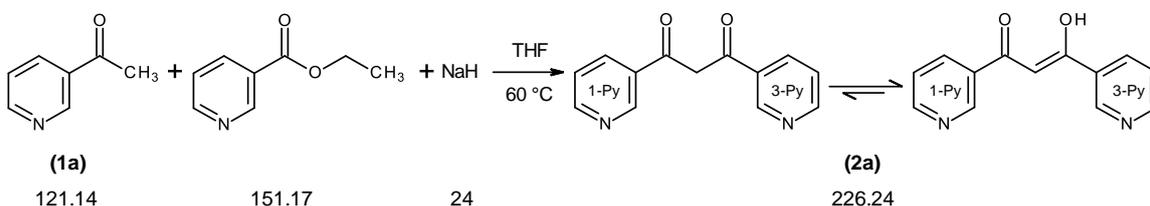
Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>.

**Durchführung der Schmelzpunkte:**

Reichert-Kofler Heiztischmikroskop (unkorrigiert).

Die Ausbeuten der durchgeführten Synthesen wurden nicht optimiert.

### 3.2 Synthese von (2Z)-3-Hydroxy-1,3-di(3-pyridinyl)-2-propen-1-on Tautomer: 1,3-Di(3-pyridinyl)-1,3-propandion (2a)



Unter Inertgasbedingungen wurden in einem 250 ml Dreihalskolben 2.4 g (60.5 mmol) NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) in 75 ml THF (wasserfrei) gelöst und mit 5.5 ml bzw. 6.1 g (50.0 mmol) 3-Acetylpyridin (**1a**) und 6.9 ml bzw. 7.6 g (50.0 mmol) Nicotinsäureethylester versetzt. Anschließend wurde 3 Stunden bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Kolben in ein Eisbad gestellt und mit 100 ml einer Mischung aus Essigsäure und Wasser (1:4) versetzt. Danach wurde das Lösungsmittelgemisch am Rotavapor entfernt und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 8.5 g (75 %) hellgelber Feststoff, Fp 192 – 193 °C (Lit.<sup>[36]</sup> 199 – 201 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 16.52 (br s, 1H, OH), 9.19 (dd, <sup>4</sup>J<sub>Py H-2,Py H-4</sub> = 2.3 Hz, <sup>5</sup>J<sub>Py H-2,Py H-5</sub> = 0.8 Hz, 2H, Py H-2), 8.78 (dd, <sup>3</sup>J<sub>Py H-6,Py H-5</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Py H-6,Py H-4</sub> = 1.7 Hz, 2H, Py H-6), 8.26 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>Py H-4,Py H-5</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Py H-4,Py H-2</sub> = 2.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Py H-4,Py H-6</sub> = 1.7 Hz, 2H, Py H-4), 7.45 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>Py H-5,Py H-4</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Py H-5,Py H-6</sub> = 4.8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>Py H-5,Py H-2</sub> = 0.8 Hz, 2H, Py H-5), 6.86 (s, 1H, =CH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 184.1 (C-1, C-3), 153.2 (1-Py C-6, 3-Py C-6), 148.5 (1-Py C-2, 3-Py C-2), 134.6 (1-Py C-4, 3-Py C-4), 130.8 (1-Py C-3, 3-Py C-3), 123.6 (1-Py C-5, 3-Py C-5), 93.7 (C-2).

<sup>15</sup>N-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 40 MHz): δ (ppm) – 68.9 (1-Py N-1, 3-Py N-1).

MS m/z (%): 227 (M<sup>+</sup> + 1, 6), 226 (M<sup>+</sup>, 48), 225 (M<sup>+</sup> – 1, 100), 197 (23), 148 (79), 106 (54), 79 (49), 78 (86), 69 (45), 65 (23), 52 (20), 51 (63), 50 (21).

hrMS m/z berechnet für [M + H]<sup>+</sup> [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 277.0815. Gefunden: 227.0814.



1H, 5-Py H-5), 7.25 (ddd,  $^3J_{1\text{-Py H-5},1\text{-Py H-4}} = 7.0$  Hz,  $^3J_{1\text{-Py H-5},1\text{-Py H-6}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{1\text{-Py H-5},1\text{-Py H-3}} = 1.5$  Hz, 1H, 1-Py H-5), 6.91 (s, 1H, H-4).

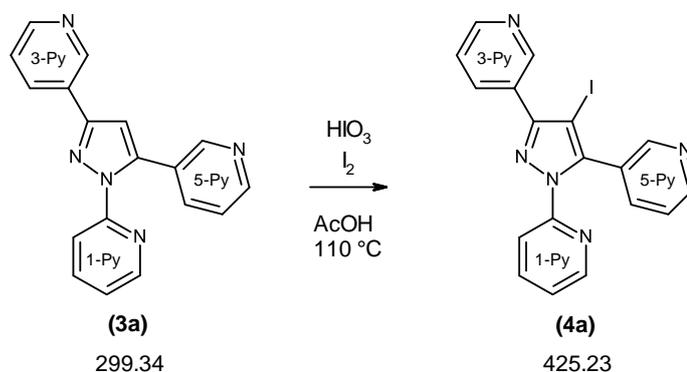
**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 152.2 (1-Py C-2), 149.8 (C-3), 149.5 (3-Py C-6), 149.4 (5-Py C-2), 149.3 (5-Py C-6), 148.1 (1-Py C-6), 147.4 (3-Py C-2), 142.1 (C-5), 138.7 (1-Py C-4), 136.1 (5-Py C-4), 133.1 (3-Py C-4), 128.4 (3-Py C-3), 127.4 (5-Py C-3), 123.6 (3-Py C-5), 122.9 (5-Py C-5), 122.7 (1-Py C-5), 117.9 (1-Py C-3), 107.3 (C-4).

**$^{15}\text{N-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 40 MHz):  $\delta$  (ppm)  $-70.2$  (3-Py N-1),  $-70.8$  (5-Py N-1),  $-80.3$  (N-2),  $-87.3$  (1-Py N-1),  $-163.8$  (N-1).

**MS**  $m/z$  (%): 300 ( $\text{M}^+ + 1$ , 4), 299 ( $\text{M}^+$ , 30), 298 ( $\text{M}^+ - 1$ , 100), 97 (21), 78 (28), 71 (28), 59 (33), 57 (38), 55 (25), 51 (25), 43 (54), 41 (22).

**hrMS**  $m/z$  berechnet für  $[\text{M} + \text{H}]^+ [\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_5]^+$ : 300.1244.      Gefunden: 300.1246.

### 3.4 Synthese von 2-[4-Iod-3,5-di(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin (4a)



300 mg (1.0 mmol) 2-[3,5-Di(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin (**3a**) wurden in 10 ml Essigsäure unter Erhitzen gelöst. Anschließend wurden 176 mg (1.0 mmol)  $\text{HIO}_3$  und 254 mg (1.0 mmol)  $\text{I}_2$  hinzugefügt. Die Lösung wurde 2 Stunden bei 110 °C Ölbadtemperatur erhitzt (Trockenrohr). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden zur Lösung unter Rühren 10 ml DCM und 6 ml 10%ige wässrige  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung hinzugefügt (bis sich die Lösung gelb färbte). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde 3 x mit 10 ml DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter Rühren mit 15 ml einer 10%igen  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt, bis die Lösung basisch reagierte. Danach wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige 3 x mit 10 ml DCM gewaschen. Schließlich wurden die vereinigten organischen Phasen noch 1 x mit 10 ml Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Abfiltrieren von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der verbliebene Rückstand wurde über Nacht mit 20 ml einer 1:1 Mischung aus Hexan und EtOAc gerührt. Nach dem Abnutschen wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 240 mg (56 %), hellbrauner Feststoff, Fp 112 – 113 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 9.22 (br s, 1H, 3-Py H-2), 8.67 (br s, 1H, 3-Py H-6), 8.63 (br, 1H, 5-Py H-6), 8.57 (br, 1H, 5-Py H-2), 8.27 (m,  $^3J_{3\text{-Py H-4},3\text{-Py H-5}} = 7.9$  Hz, 1H, 3-Py H-4), 8.16 (ddd,  $^3J_{1\text{-Py H-6},1\text{-Py H-5}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{1\text{-Py H-6},1\text{-Py H-4}} = 1.9$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, 1H, 1-Py H-6), 7.80 (ddd,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^3J_{1\text{-Py H-4},1\text{-Py H-5}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{1\text{-Py H-4},1\text{-Py H-6}} = 1.9$  Hz, 1H, 1-Py H-4), 7.77 (m, 1H, 1-Py H-3), 7.76 (m, 1H, 5-Py H-4), 7.42 (dd,  $^3J_{3\text{-Py}}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.37 (dd,  $^3J = 7.8$  Hz und  $4.8$  Hz, 1H, 5-Py H-5), 7.18 (ddd,  $^3J_{1\text{-Py H-5}, 1\text{-Py H-4}} = 7.0$  Hz,  $^3J_{1\text{-Py H-5}, 1\text{-Py H-6}} = 4.9$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, 1-Py H-5).

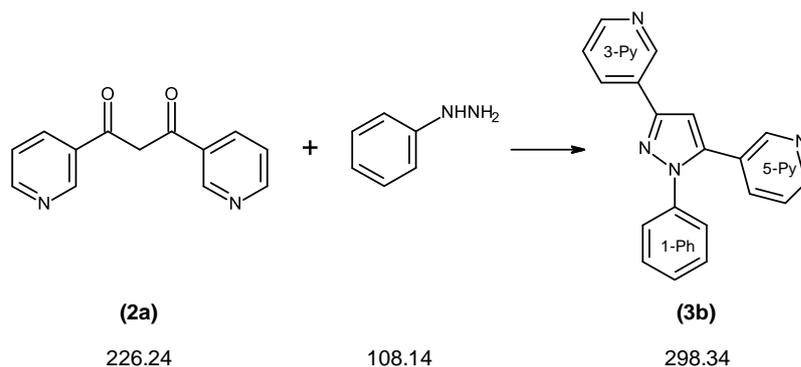
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 151.6 (1-Py C-2), 150.9 (C-3), 150.7 (5-Py C-2), 149.6 (5-Py C-6), 149.5 (3-Py C-6), 149.3 (3-Py C-2), 147.9 (1-Py C-6), 143.2 (C-5), 138.6 (1-Py C-4), 137.8 (5-Py C-4), 135.8 (3-Py C-4), 128.4 (3-Py C-3), 127.4 (5-Py C-3), 123.1 (broad, 3-Py C-5), 122.9 (1-Py C-5, 5-Py C-5), 117.2 (1-Py C-3), 66.5 (C-4).

$^{15}\text{N-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 40 MHz):  $\delta$  (ppm) – 87.3 (1-Py N-1), nicht gefunden wurden N-1, N-2, 3-Py N-1 und 5-Py N-1.

**MS**  $m/z$  (%): 426 ( $M^+ + 1$ , 2), 425 ( $M^+$ , 11), 424 ( $M^+ - 1$ , 28), 121 (100), 69 (23), 57 (21), 43 (22).

**hrMS**  $m/z$  berechnet für  $[\text{M} + \text{H}]^+ [\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{IN}_5]^+$ : 426.0210.      Gefunden: 426.0213.

### 3.5 Synthese von 3,3'-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (3b)



In einem 100 ml Dreihalskolben wurden 500 mg (2.2 mmol) des Diketons **2a** in 40 ml Isopropanol gelöst, 0.3 ml bzw. 287 mg (2.7 mmol) Phenylhydrazin und 0.5 ml Essigsäure hinzugefügt und das Gemisch für 17 Stunden bei 80 °C erhitzt (Trockenrohr). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Lösungsmittel am Rotavapor entfernt, der erhaltene Feststoff in DCM gelöst und mit 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase 3 x mit 20 ml DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abfiltrieren von Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel) gereinigt (Aceton/EtOAc 1 + 1).

Ausbeute: 350 mg (53 %), hellgelber Feststoff, Fp 111 °C (Lit.<sup>[36]</sup> 121.5 – 122.5 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 9.13 (br s, 1H, 3-Py H-2), 8.60 (m, 2H, 3-Py H-6, 5-Py H-2), 8.57 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5-Py H-6,5-Py H-5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5-Py H-6,5-Py H-4</sub> = 1.7 Hz, 1H, 5-Py H-6), 8.24 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz und 1.7 Hz, 1H, 3-Py H-4), 7.51 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5-Py H-4,5-Py H-5</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5-Py H-4,5-Py H-6</sub> = 1.7 Hz, 1H, 5-Py H-4), 7.38 (m, 4H, 1-Ph H-3,4,5, 3-Py H-5), 7.36 (m, 2H, 1-Ph H-2,6), 7.25 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5-Py H-5,5-Py H-4</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5-Py H-5,5-Py H-6</sub> = 4.9 Hz, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz, 1H, 5-Py H-5), 6.93 (s, 1H, H-4).

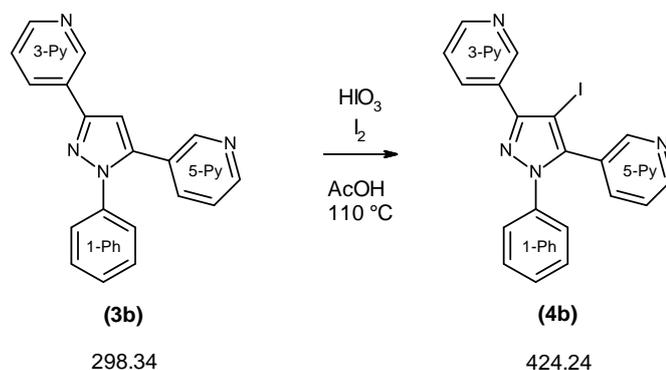
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 149.5 (5-Py C-6), 149.24 (5-Py C-2), 149.21 (C-3), 148.9 (3-Py C-6), 147.0 (3-Py C-2), 141.4 (C-5), 139.3 (1-Ph C-1), 135.8 (5-Py C-4), 133.2 (3-Py C-4), 129.3 (1-Ph C-3,5), 128.8 (3-Py C-3), 128.3 (1-Ph C-4), 126.3 (5-Py C-3), 125.3 (1-Ph C-2,6), 123.7 (3-Py C-5), 123.2 (5-Py C-5), 105.5 (C-4).

$^{15}\text{N-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 40 MHz):  $\delta$  (ppm) – 75.7 (N-2), – 167.0 (N-1), nicht gefunden wurden 3-Py N-1 und 5-Py N-1.

**MS**  $m/z$  (%): 299 ( $\text{M}^+ + 1$ , 20), 298 ( $\text{M}^+$ , 100), 297 ( $\text{M}^+ - 1$ , 86), 78 (20), 77 (49), 51 (35).

**hrMS**  $m/z$  berechnet für  $[\text{M} + \text{H}]^+ [\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4]^+$ : 299.1291. Gefunden: 299.1294.

### 3.6 Synthese von 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4b)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr wurden 300 mg (1.0 mmol) 3,3'-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**3b**) in 10 ml Essigsäure gelöst und 177 mg (1.0 mmol)  $\text{HIO}_3$  und 255 mg (1.0 mmol)  $\text{I}_2$  hinzugefügt. Danach wurde 2 Stunden bei  $110\text{ }^\circ\text{C}$  Ölbadtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden zur Lösung 10 ml DCM und 15 ml 10%ige wässrige  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung langsam hinzugefügt (Lösung wurde gelb). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige wurde 3 x mit 10 ml DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter Rühren mit 20 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt (die wässrige Phase wurde 3 x mit 10 ml DCM gewaschen) und 1 x mit 10 ml Wasser gewaschen. Nachdem die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet wurde, wurde  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wurde über Nacht mit 20 ml einer 1:1 Mischung aus Hexan + EtOAc gerührt. Nach dem Abnutschen wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 232 mg (54 %), hellbraune Kristalle, Fp 145 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 9.22 (dd, <sup>4</sup>J<sub>3-Py H-2,3-Py H-4</sub> = 2.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>3-Py H-2,3-Py H-5</sub> = 0.7 Hz, 1H, 3-Py H-2), 8.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3-Py H-6,3-Py H-5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3-Py H-6,3-Py H-4</sub> = 1.6 Hz, 1H, 3-Py H-6), 8.64 (dd, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5-Py H-6,5-Py H-4</sub> = 1.7 Hz, 1H, 5-Py H-6), 8.60 (dd, <sup>4</sup>J<sub>5-Py H-2,5-Py H-4</sub> = 2.2 Hz, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H, 5-Py H-2), 8.29 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3-Py H-4,3-Py H-5</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3-Py H-4,3-Py H-2</sub> = 2.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3-Py H-4,3-Py H-6</sub> = 1.6 Hz, 1H, 3-Py H-4), 7.65 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5-Py H-4,5-Py H-2</sub> = 2.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5-Py H-4,5-Py H-6</sub> = 1.7 Hz, 1H, 5-Py H-4), 7.43 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3-Py H-5,3-Py H-4</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-Py H-5,3-Py H-6</sub> = 4.9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>3-Py H-5,3-Py H-2</sub> = 0.8 Hz, 1H, 3-Py H-5), 7.34 (m, 1H, 5-Py H-5), 7.32 (m, 3H, 1-Ph H-3,4,5), 7.25 (m, 2H, 1-Ph H-2,6).

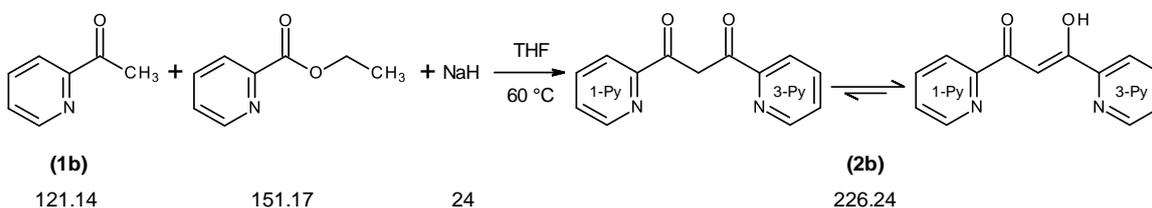
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 150.9 (5-Py C-2), 150.5 (C-3), 150.1 (5-Py C-6), 149.2 (3-Py C-6), 149.0 (3-Py C-2), 142.7 (C-5), 139.2 (1-Ph C-1), 137.7 (5-Py C-4), 136.0 (3-Py C-4), 129.2 (1-Ph C-3,5), 128.7 (3-Py C-3), 128.4 (1-Ph C-4), 126.1 (5-Py C-3), 125.0 (1-Ph C-6), 123.2 (3-Py C-5, 5-Py C-5), 64.0 (C-4).

**<sup>15</sup>N-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 40 MHz): δ (ppm) – 68.5 (5-Py N-1), – 74.6 (3-Py N-1), – 161.9 (N-1).

**MS** m/z (%): 425 (M<sup>+</sup> + 1, 21), 424 (M<sup>+</sup>, 100), 423 (M<sup>+</sup> – 1, 46), 295 (21), 148 (21) 77 (69), 51 (27).

**hrMS** m/z berechnet für [M + H]<sup>+</sup> [C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 425.0258. Gefunden: 425.0259.

### 3.7 Synthese von (2Z)-3-Hydroxy-1,3-di(2-pyridinyl)-2-propen-1-on Tautomer: 1,3-Di(2-pyridinyl)-1,3-propandion (2b)



Die Synthese wurde laut der Literatur<sup>[29]</sup> durchgeführt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 15.94 (br s, 1H, OH), 8.73 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>Py H-6,Py H-5</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Py H-6,Py H-4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>Py H-6,Py H-3</sub> = 0.9 Hz, 2H, Py H-6), 8.13 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>Py H-3,Py H-4</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Py H-3,Py H-5</sub> = 1.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>Py H-3,Py H-6</sub> = 0.9 Hz, 2H, Py H-3), 8.12 (s, 1H, =CH), 7.84 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>Py H-4,Py H-3</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Py H-4,Py H-5</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Py H-4,Py H-6</sub> = 1.8 Hz, 2H, Py H-4), 7.42 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>Py H-5,Py H-4</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Py H-5,Py H-6</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Py H-5,Py H-3</sub> = 1.2 Hz, 2H, Py H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 184.4 (C-1, C-3), 152.3 (1-Py C-2, 3-Py C-2), 149.4 (1-Py C-6, 3-Py C-6), 136.80 (1-Py C-4, 3-Py C-4), 126.3 (1-Py C-5, 3-Py C-5), 122.0 (1-Py C-3, 3-Py C-3), 94.5 (C-2).

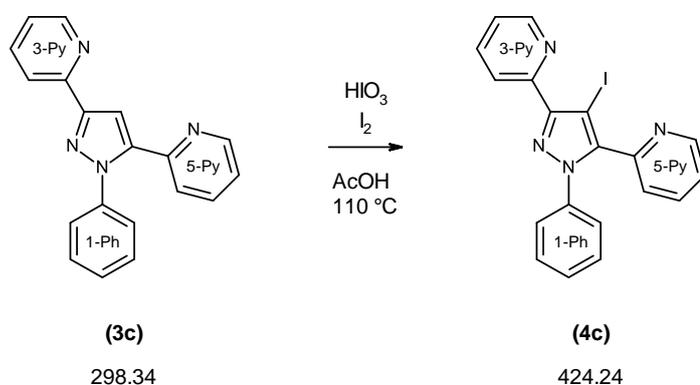
**<sup>15</sup>N-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 40 MHz): δ (ppm) – 70.1 (1-Py N-1, 3-Py N-1).



**MS** m/z (%): 299 ( $M^+ + 1$ , 6), 298 ( $M^+$ , 38), 297 ( $M^+ - 1$ , 100), 78 (15), 77 (11), 51 (18).

**hrMS** m/z berechnet für  $[M + H]^+ [C_{19}H_{15}N_4]^+$ : 299.1291. Gefunden: 299.1291.

### 3.9 Synthese von 2,2'-(4-Iod-1-phenyl-1H-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (4c)



Verbindung **4c** wurde durch Iodierung von **3c** – unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Synthese von **4b** – erhalten.

Fp 147 – 148 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.78 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>3-Py H-6,3-Py H-4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>3-Py H-6,3-Py H-3</sub> = 0.9 Hz, 1H, 3-Py H-6), 8.65 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>5-Py H-6,5-Py H-4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>5-Py H-6,5-Py H-3</sub> = 1.0 Hz, 1H, 5-Py H-6), 8.04 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>3-Py H-3,3-Py H-4</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>3-Py H-3,3-Py H-6</sub> = 0.9 Hz, 1H, 3-Py H-3), 7.79 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>3-Py H-4,3-Py H-3</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>3-Py H-4,3-Py H-6</sub> = 1.8 Hz, 1H, 3-Py H-4), 7.74 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>5-Py H-4,5-Py H-3</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>5-Py H-4,5-Py H-6</sub> = 1.8 Hz, 1H, 5-Py H-4), 7.47 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>5-Py H-3,5-Py H-4</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>5-Py H-3,5-Py H-6</sub> = 1.0 Hz, 1H, 5-Py H-3), 7.31 (m, 3-Py H-5), 7.30 (m, 1-Ph H-2,6), 7.29 (m, 5-Py H-5), 7.28 (m, 1-Ph H-3,5), 7.27 (m, 1-Ph H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 151.5 (3-Py C-2), 151.3 (C-3), 149.9 (5-Py C-6), 149.3 (5-Py C-2), 149.2 (3-Py C-6), 144.8 (C-5), 139.9 (1-Ph C-1), 136.4 (3-Py C-

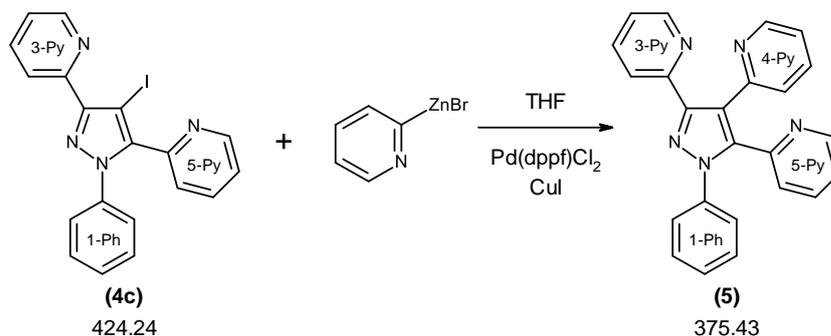
4), 136.3 (5-Py C-4), 128.7 (1-Ph C-3,5), 127.8 (1-Ph C-4), 126.2 (5-Py C-3), 124.7 (1-Ph C-2,6), 123.5 (5-Py C-5), 123.0 (3-Py C-3,5), 62.6 (C-4).

**<sup>15</sup>N-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 40 MHz): δ (ppm) – 63.6 (5-Py N-1), – 73.0 (3-Py N-1), – 162.1 (N-1), N-2 wurde nicht gefunden.

**MS** m/z (%): 425 (M<sup>+</sup> + 1, 10), 424 (M<sup>+</sup>, 48), 423 (M<sup>+</sup> – 1, 66), 296 (26), 121 (22), 111 (21), 97 (31), 86 (48), 85 (40), 84 (81), 83 (31), 81 (23), 78 (45), 77 (63), 71 (67), 69 (48), 57 (100), 55 (51), 51 (47), 43 (79), 41 (58).

**hrMS** m/z berechnet für [M + H]<sup>+</sup> [C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 425.0258      Gefunden: 425.0258.

### 3.10 Synthese von 2,2',2''-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-3,4,5-triyl)tripyridin (5)



Unter Inertgasbedingungen wurden 250 mg (0.6 mmol) **4c** in 10 ml THF (wasserfrei) gelöst. Anschließend wurden 8.5 mg (2 mol%) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, 4.5 mg (4 mol%) CuI und 1.6 ml einer 0.55 M Lösung von 2-Pyridinylzinkbromid in THF hinzugefügt und das Gemisch 21 Stunden bei 80 °C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 5 ml NH<sub>4</sub>Cl und 10 ml DCM versetzt. Danach wurde die organische Phase entfernt und die wässrige Phase wurde 3 x mit 10 ml 10%iger Ammoniaklösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Abfiltrieren von Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde per Säulenchromatographie (Kieselgel) gereinigt (Eluent: Ligroin/EtOAc 1 + 9).

Ausbeute: 67 mg (30 %), farblose Kristalle, Fp 183 – 184 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.56 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3-Py H-6,3-Py H-5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3-Py H-6,3-Py H-4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>3-Py H-6,3-Py H-3</sub> = 1.0 Hz, 1H, 3-Py H-6), 8.56 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4-Py H-6,4-Py H-5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4-Py H-6,4-Py H-4</sub> = 1.9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>4-Py H-6,4-Py H-3</sub> = 1.0 Hz, 1H, 4-Py H-6), 8.49 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5-Py H-6,5-Py H-5</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5-Py H-6,5-Py H-4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>5-Py H-6,5-Py H-3</sub> = 1.0 Hz, 1H, 5-Py H-6), 7.69 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3-Py H-3,3-Py H-4</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3-Py H-3,3-Py H-5</sub> = 1.4 Hz, <sup>5</sup>J<sub>3-Py H-3,3-Py H-6</sub> = 1.0 Hz, 1H, 3-Py H-3), 7.63 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3-Py H-4,3-Py H-3</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-Py H-4,3-Py H-5</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3-Py H-4,3-Py H-6</sub> = 1.8 Hz, 1H, 3-Py H-4), 7.55 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4-Py H-4,4-Py H-3</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-Py H-4,4-Py H-5</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4-Py H-4,4-Py H-6</sub> = 1.9 Hz, 1H, 4-Py H-4), 7.36 (m, 2H, 1-Ph H-2,6), 7.31 (m, 2H, 1-Ph H-3,5), 7.28 (m, 1H, 1-Ph H-4), 7.28 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4-Py H-3,4-Py H-4</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4-Py H-3,4-Py H-5</sub> = 1.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>4-Py H-3,4-Py H-6</sub> = 1.0 Hz, 1H, 4-Py H-3), 7.26 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5-Py H-3,5-Py H-4</sub> = 7.8 Hz,

$^4J_{5\text{-Py H-3},5\text{-Py H-5}} = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{5\text{-Py H-3},5\text{-Py H-6}} = 1.0 \text{ Hz}$ , 1H, 5-Py H-3), 7.18 (ddd,  $^3J_{3\text{-Py H-5},3\text{-Py H-4}} = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3\text{-Py H-5},3\text{-Py H-6}} = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{3\text{-Py H-5},3\text{-Py H-3}} = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H, 3-Py H-5), 7.15 (ddd,  $^3J_{5\text{-Py H-5},5\text{-Py H-4}} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5\text{-Py H-5},5\text{-Py H-6}} = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{5\text{-Py H-5},5\text{-Py H-3}} = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H, 5-Py H-5), 7.14 (ddd,  $^3J_{4\text{-Py H-5},4\text{-Py H-4}} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4\text{-Py H-5},4\text{-Py H-6}} = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{4\text{-Py H-5},4\text{-Py H-3}} = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H, 4-Py H-5).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 152.5 (4-Py C-2), 152.0 (3-Py C-2), 149.8 (C-3), 149.5 (5-Py C-6), 149.4 (5-Py C-2), 149.3 (3-Py C-6), 148.9(4-Py C-6), 141.9 (C-5), 140.0 (1-Ph C-1), 136.2 (3-Py C-4), 136.0 (5-Py C-4), 135.9 (4-Py C-4), 128.7 (1-Ph C-3,5), 127.6 (1-Ph C-4), 126.0 (5-Py C-3), 125.9 (4-Py C-3), 125.3 (1-Ph C-2,6), 123.1 (3-Py C-3), 122.9 (5-Py C-5), 122.5 (3-Py C-5), 122.1 (C-4), 121.7 (4-Py C-5).

**$^{15}\text{N-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 40 MHz):  $\delta$  (ppm) – 63.9 (5-Py N-1), – 65.8 (4-Py N-1), – 70.9 (3-Py N-1), – 166.1 (N-1), N-2 wurde nicht gefunden.

**MS**  $m/z$  (%): 376 ( $M^+ + 1$ , 17), 375 ( $M^+$ , 70), 374 ( $M^+ - 1$ , 100), 298 (11), 297 (10), 270 (15), 187 (11), 78 (15), 77 (17), 57 (11), 51 (16), 43 (20), 41 (29).

**hrMS**  $m/z$  berechnet für  $[\text{M} + \text{H}]^+ [\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_5]^+$ : 376.1557.      Gefunden: 376.1558.

## 4 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**, 2nd edition, S. 239.
- [2] Ehlers, E. *Chemie 2: Kurzlehrbuch organische Chemie*, Dt. Apothekerverlag Stuttgart, **1999**, 6. Auflage, S. 516–521.
- [3] Beyer, H.; Walter, W.; Francke, W. *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart, Leipzig, **2004**, 24. Auflage, 787–791.
- [4] Auterhoff, H.; Höltje, H.-D.; Knabe, J. *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, **1999**, 14. Auflage, 359–361.
- [5] Landau, R.; Achilladelis, B.; Scriabine, A. *Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health*, Chemical Heritage Press, **1999**, 1st edition, S. 39.
- [6] Goldfien, A.; Jawetz, E.; Meyers, F. H. *Lehrbuch der Pharmakologie: für Studenten der Medizin aller Studienabschnitte und für Ärzte*, Springer-Verlag Berlin–Heidelberg, **1975**, 333–334.
- [7] Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, **2009**, 10. Auflage, S. 229.
- [8] Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L. *Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme Verlag, **2010**, 17. Auflage, S. 309–310.
- [9] Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, **2009**, 10. Auflage, 221–223.
- [10] Steinhilber, D.; Schubert-Zsilavec, M.; Roth, H. J. *Medizinische Chemie. Targets und Arzneistoffe*, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, **2005**, 1. Auflage, 352–355.
- [11] Fenner, H.; Roth, H. J.; *Arzneistoffe. Struktur – Bioreaktivität – Wirkungsbezogene Eigenschaften*, Dt. Apothekerverlag Stuttgart, **2000**, 3. Auflage, S. 333.

- [12] Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, **2009**, 10. Auflage, S. 384.
- [13] Bekhit, A. A.; Hymete, A.; Bekhit, A. E. A.; Damtew, A.; Aboul-Enein, H. Y. "Pyrazoles as Promising Scaffold for the Synthesis of Anti-Inflammatory and/or Antimicrobial Agent: A Review", *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2010**, *10*, 1014–1033.
- [14] Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L. *Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme Verlag, **2010**, 17. Auflage, S. 319.
- [15] Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **2011**, 8. Auflage, S. 201.
- [16] Estler, C.-J.; Schmidt, H. *Pharmakologie und Toxikologie: Für Studium und Praxis*, Schattauer GmbH, **2006**, 6. Auflage, S. 207–209.
- [17] Oberdisse, E.; Hackenthal, E.; Kuschinsky, K. *Pharmakologie und Toxikologie*, Springer Verlag, **2011**, 3. Auflage, S. 129.
- [18] Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, **2009**, 10. Auflage, S. 591.
- [19] Schunack, W.; Mayer, K.; Haake, M. *Arzneistoffe: Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, Springer-Verlag, **2013**, 217–218.
- [20] Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, **2009**, 10. Auflage, S. 465–466.
- [21] Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L. *Taschenatlas Pharmakologie*, Georg Thieme Verlag, **2014**, 7. Auflage, S. 136.
- [22] Bäckvall, J. E. „Palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis – Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2010“ *The Royal Swedish Academy of Sciences*, **2010**.

- [23] Zhou, J.; Fu, G. C. „Palladium-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reactions of Unactivated Alkyl Iodides, Bromides, Chlorides, and Tosylates“ *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12527–12530.
- [24] Schwetlick, K. *Organikum*, Wiley-VCH Verlag, **2004**, 22. Auflage, S. 405–406.
- [25] Chinchilla, R.; Nájera, C. „The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry“ *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 874–922.
- [26] Chinchilla, R.; Nájera, C. „Recent advances in Sonogashira reactions“ *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5084–5121.
- [27] Beller, M.; Blaser, H.-U. *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2012**, S. 25.
- [28] Brückner, R. *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akademischer Verlag, **2002**, 2. Auflage, S. 715.
- [29] Andrews, P. C.; Deacon, G. B.; Frank, R.; Fraser, B. H.; Junk, P. C.; MacLellan, J. G.; Massi, M.; Moubaraki, B.; Murray, K. S.; Silberstein, M. "Formation of Ho<sup>III</sup> Trinuclear Clusters and Gd<sup>III</sup> Monodimensional Polymers Induced by ortho and para Regioisomers of Pyridyl-Functionalised  $\beta$ -Diketones: Synthesis, Structure, and Magnetic Properties" *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, *6*, 744–751.
- [30] Mortimer, C. E.; Müller, U. *Chemie: Das Basiswissen der Chemie*, Thieme Verlag, **2010**, 8. Auflage, S. 557.
- [31] Buddrus, J. *Grundlagen der organischen Chemie*, de Gruyter Verlag, **2011**, 4. Auflage, S. 598–599.
- [32] Breitmaier, E.; Jung, G. *Organische Chemie: Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur, Naturstoffe*, Thieme Verlag, **2009**, 6. Auflage, S. 306.
- [33] Hauptmann, S. *Reaktion und Mechanismus in der Organischen Chemie*, Teubner Verlag, **1991**, S. 134–136.
- [34] Arbačiauskienė, E.; Vilkauskaitė, G.; Eller, G. A.; Holzer, W.; Šačkus A. „Pd-catalyzed cross-coupling reactions of halogenated 1-phenylpyrazol-3-ols and related triflates“ *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 7817–7824.

- [35] Singer, R. A.; Caron, S.; McDermott, R. E.; Arpin, P.; Do, Nga M. "Alternative biarylphosphines for use in the palladium-catalyzed amination of aryl halides" *Synthesis*, **2003**, *11*, 1727–1731.
- [36] Ferles, M.; Kafka, S.; Silhánková, A. "Reaction of 1-pyridyl-1,3-butanediones and 1,3-dipyridyl-1,3-propanediones" *Collection Czechoslovak Chem. Commun.*, **1981**, *46*, 1167–1172.
- [37] Kaiho, T. *Iodine Chemistry and Application*, Wiley, **2014**, 1st edition, S. 251.
- [38] Ogata, Y.; Aoki, K. „Iodination of aromatic compounds with a mixture of iodine and peracetic acid. III. Autocatalysis and relative rates“ *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6187–6191.
- [39] Schäfer, H. J.; Hoppe, D.; Erker, G. *Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch*, Wiley-VCH Verlag, **1995**, S.1329.
- [40] Rodríguez-Franco, M. I.; Dorronsoro, I.; Hernández-Higueras, A. I.; Antequera, G. „A mild and efficient method for the regioselective iodination of pyrazoles“ *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 863–865.
- [41] March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, **1992**, 4th edition, S. 533–534.
- [42] Lyalin, B. V.; Petrosyan, V. A. „Efficient iodination of structurally varying pyrazoles in heterophase medium“ *Russian chemical bulletin*, **2013**, *62*, 1044–1051.
- [43] Knochel, P.; Singer, R. D. „Preparation and Reactions of Polyfunctional Organozinc Reagents in Organic Synthesis“ *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2117–2188.
- [44] Eller, G. A.; Vilkauskaitė, G.; Arbačiauskienė, E.; Šačkus, A.; Holzer, W. "Sonogashira Coupling Offers a New Synthetic Route to Thieno[2,3-*c*]pyrazoles" *Synthetic Communications*, **2011**, *41*, 541–547.
- [45] Ferles, M.; Liboska, R.; Trška, P. "Synthesis and reactions of novel 1,3-dipyridinyl-1,3-propanediones" *Collection Czechoslovak Chem. Commun.*, **1990**, *55*, 1228–1233.

## 5 ANHANG

### 5.1 Abkürzungsverzeichnis

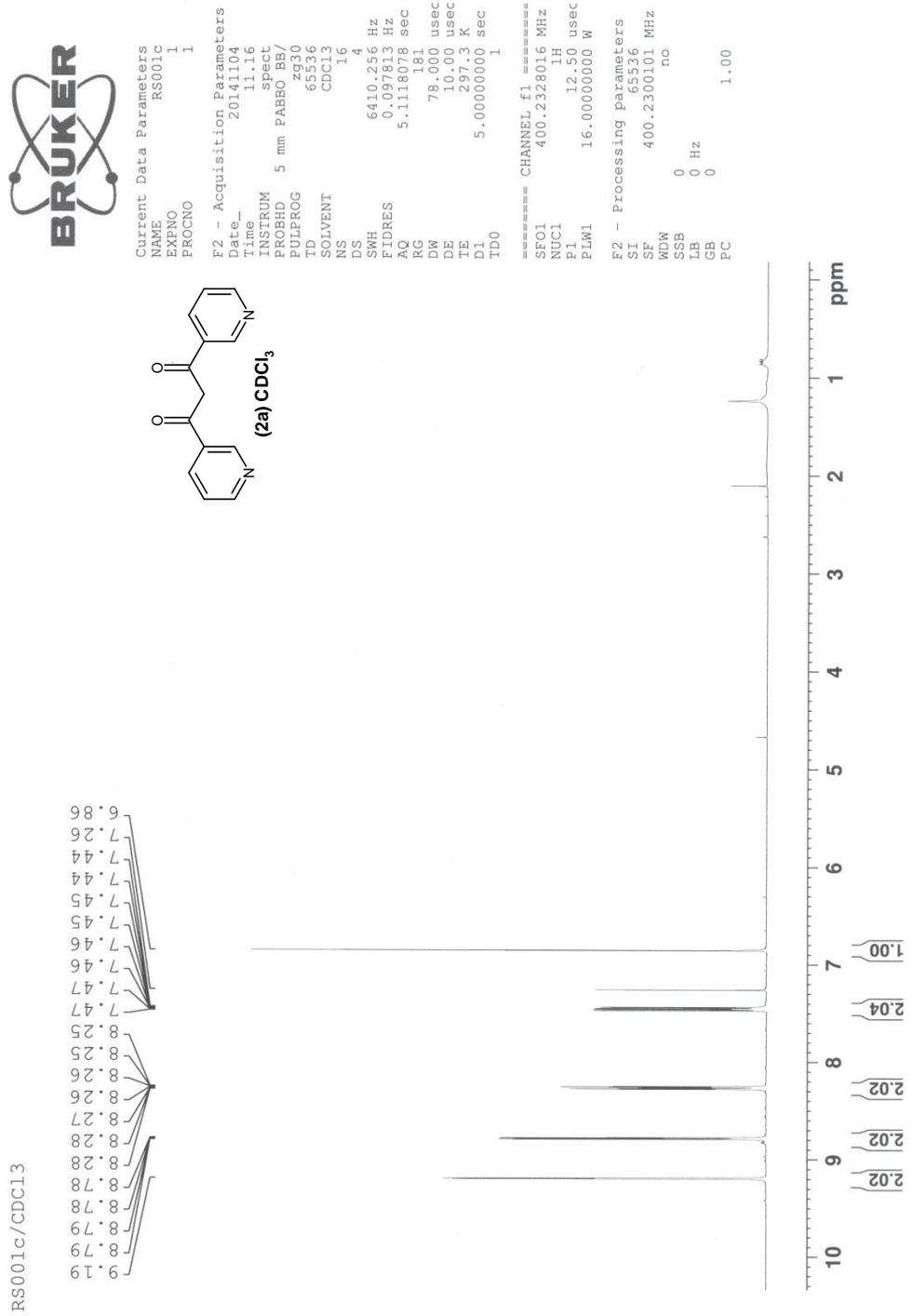
Die nachfolgende Auflistung beinhaltet alle Abkürzungen, die in dieser Arbeit verwendet wurden:

AcOH	Essigsäure
AgSO <sub>4</sub>	Silber(II)sulfat
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform
CH <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H	Peressigsäure
CF <sub>3</sub> COOH	Trifluoressigsäure
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Trifluormethansulfonsäure
COX	Cyclooxygenase
CuI	Kupfer(I)iodid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Fp	Schmelzpunkt
GMP	Guanosinmonophosphat
HCl	Salzsäure
HgO	Quecksilber(II)oxid
HIO <sub>3</sub>	Iodsäure
HIO <sub>4</sub>	Periodsäure
HNO <sub>3</sub>	Salpetersäure
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
hrMS	hochauflösende Massenspektrometrie
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Schwefelsäure
I <sub>2</sub>	Iod

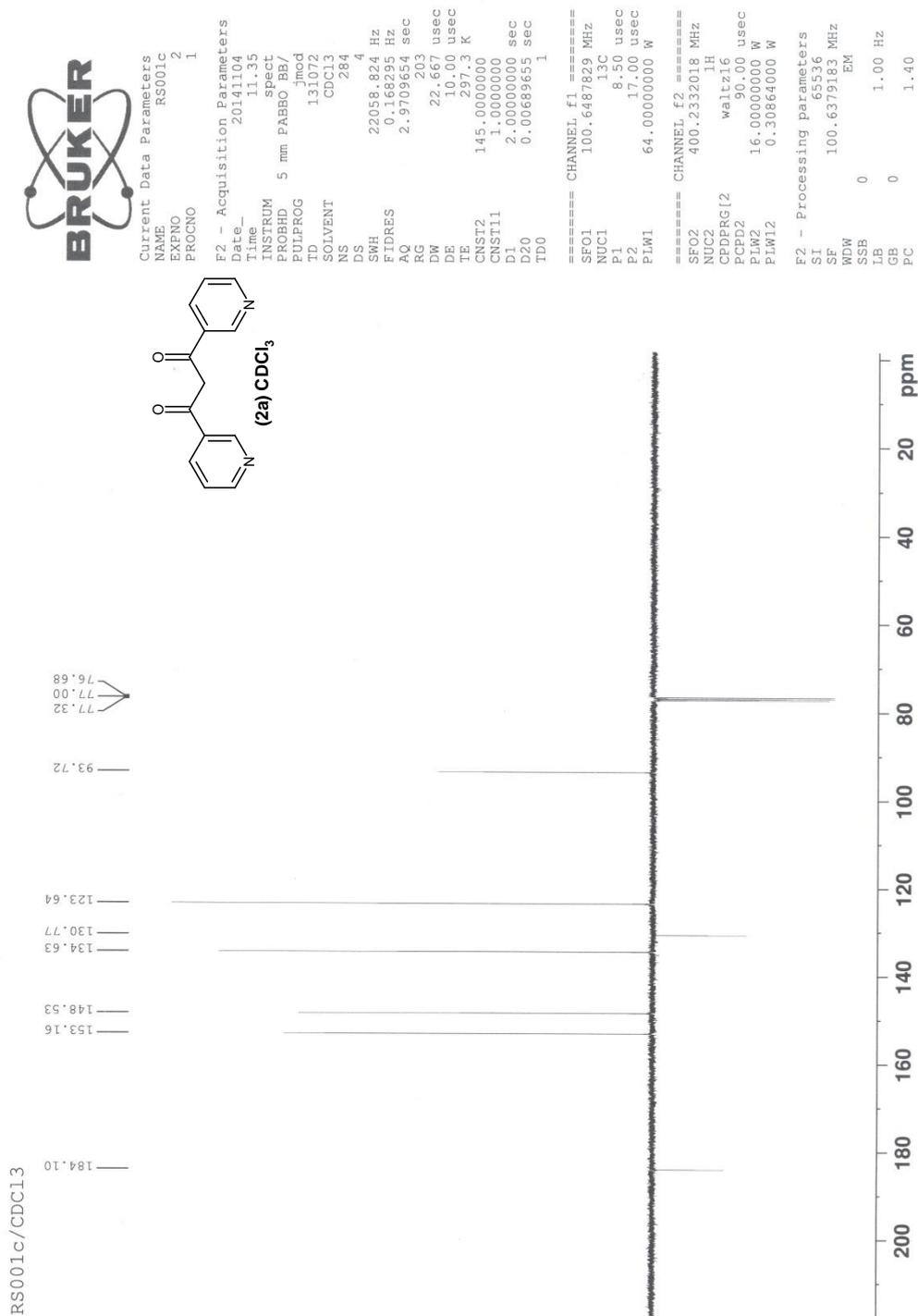
ICl	Iodmonochlorid
KI	Kaliumiodid
$K_2S_2O_3$	Kaliumthiosulfat
m/z	Masse-Ladungsverhältnis
MS	Massenspektrum
$Na_2CO_3$	Natriumcarbonat
$Na_2SO_3$	Natriumsulfit
$Na_2SO_4$	Natriumsulfat
NaH	Natriumhydrid
$NaHCO_3$	Natriumhydrogencarbonat
$NH_4Cl$	Ammoniumchlorid
NIS	N-Iodsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocene]dichloropalladium(II)
PDE5	Phosphodiesterase 5
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Bis(triphenylphosphine)palladium(II)dichloride
$SO_3$	Schwefeltrioxid
TMS	Tetramethylsilan
THF	Tetrahydrofuran
$ZnCl_2$	Zinkchlorid

## 5.2 Spektren

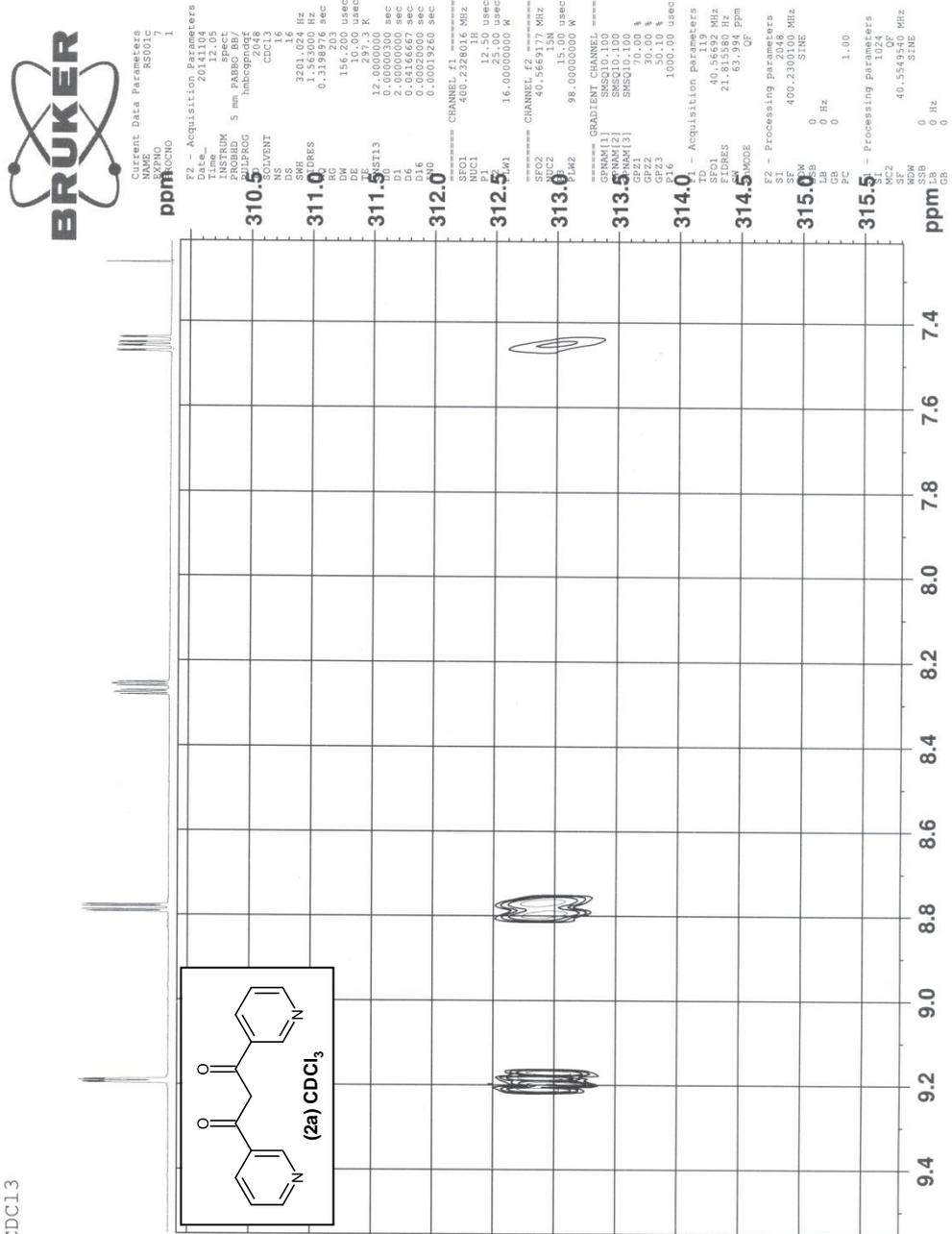
Tafel 2a.1



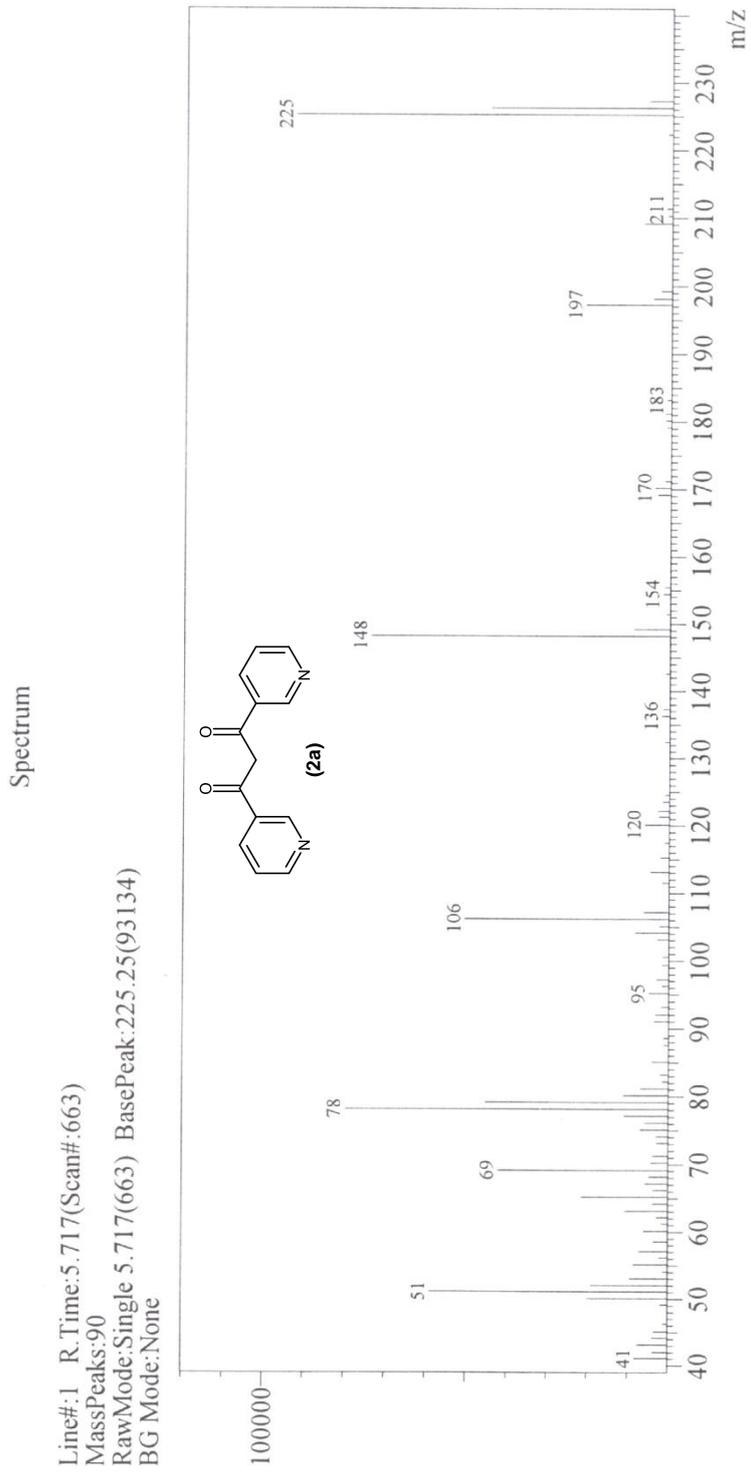
Tafel 2a.2



RS001c/CDCl3



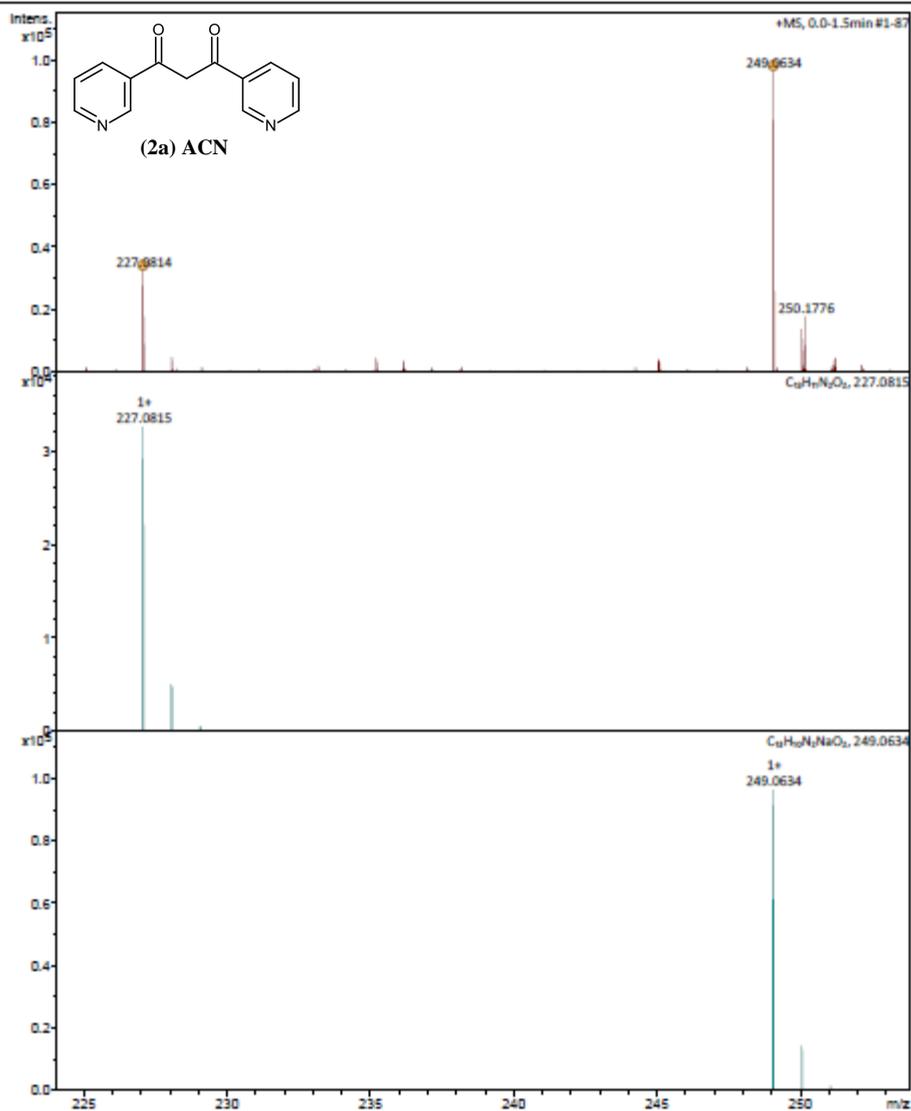
Tafel 2a.4



# Tafel 2a.5

## Generic Display Report

<b>Analysis Info</b>	Acquisition Date	12/3/2014 2:28:48 PM	
Analysis Name	D:\Data\MZ_data\Holzer_W\141203\RS001c_DI_ESI_HRMS.d		
Method	DI_mz_50-1550.m	Operator	MZ
Sample Name	100 ug/mL in ACN	Instrument	maXis HD
Comment			





Tafel 3a.2



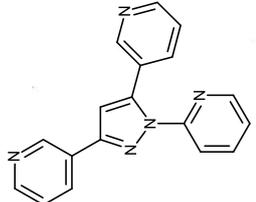
Current Data Parameters  
 NAME RS002a3-1  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141113  
 Time\_ 12.34  
 INSTRUM spect  
 PROHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG jmcid  
 TD 131072  
 SOLVENT CDC13  
 NS 1567  
 DS 4  
 SMH 22058.824 Hz  
 FIDRES 0.168295 Hz  
 AQ 2.9709653 sec  
 RG 203  
 DW 22.667 usec  
 DE 10.00 usec  
 TE 297.3 K  
 CNST2 145.000000  
 CNST11 1.000000  
 D1 2.0000000 sec  
 D20 0.00689655 sec  
 TD0 1

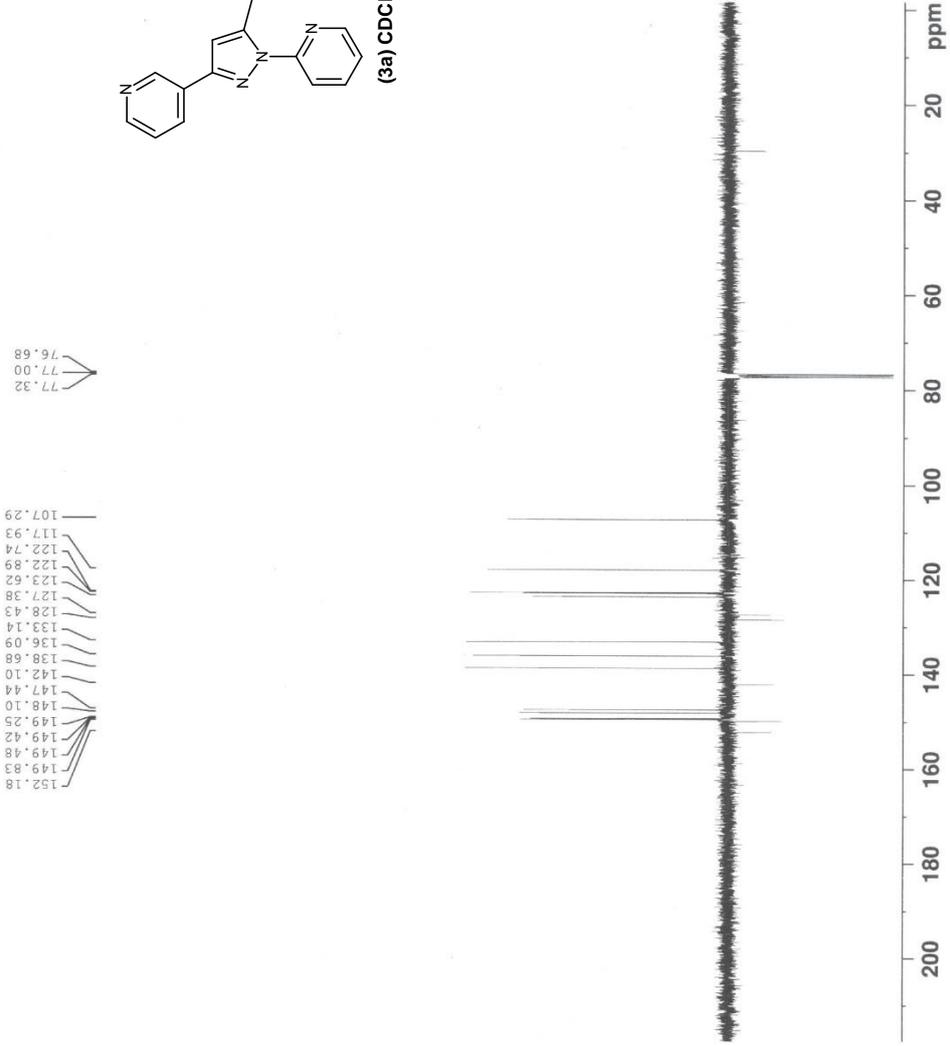
==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6487829 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 P2 17.00 usec  
 PLW1 64.00000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.2332018 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 16.00000000 W  
 PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 100.6379164 MHz  
 KDA EM  
 SSB 0  
 LB 0 1.00 Hz  
 GB 0  
 FC 1.40

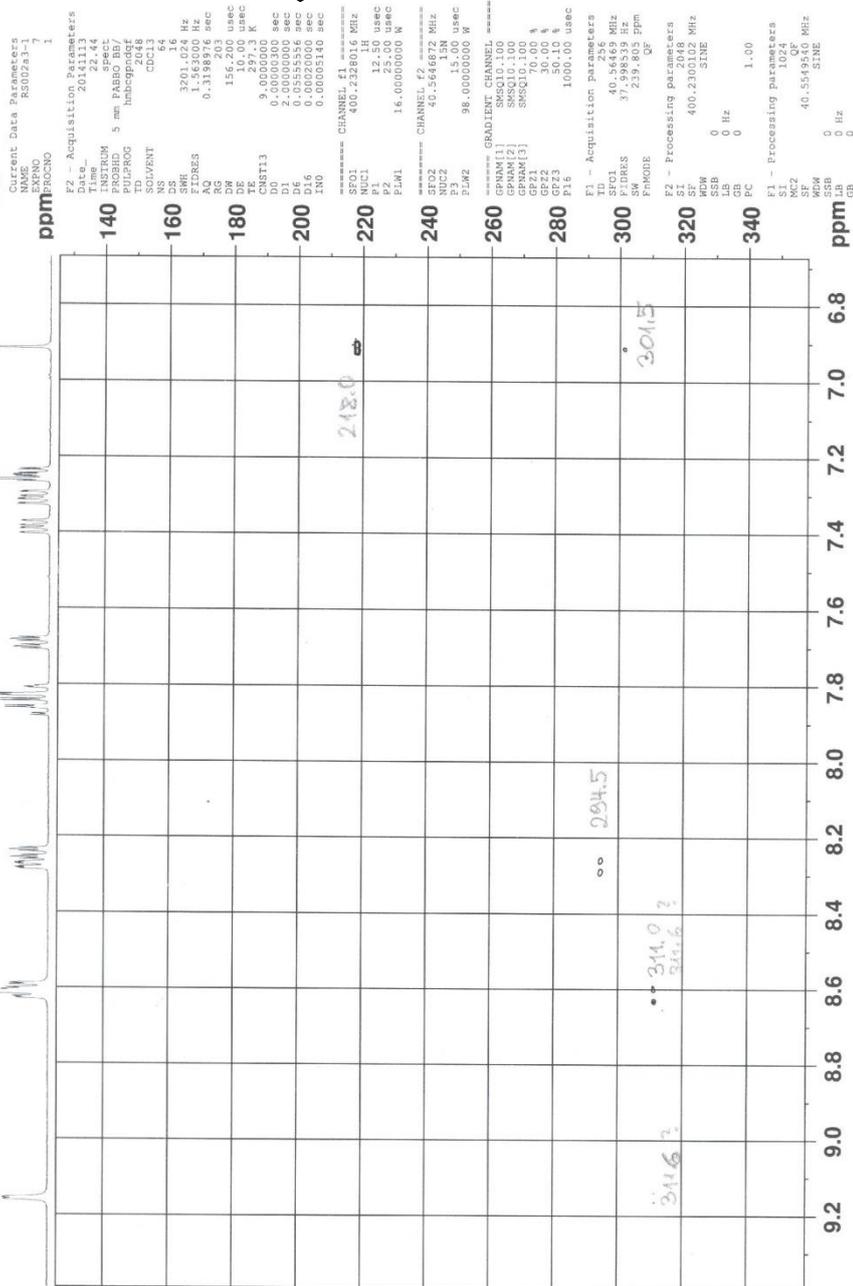


RS002a3-1/CDC13

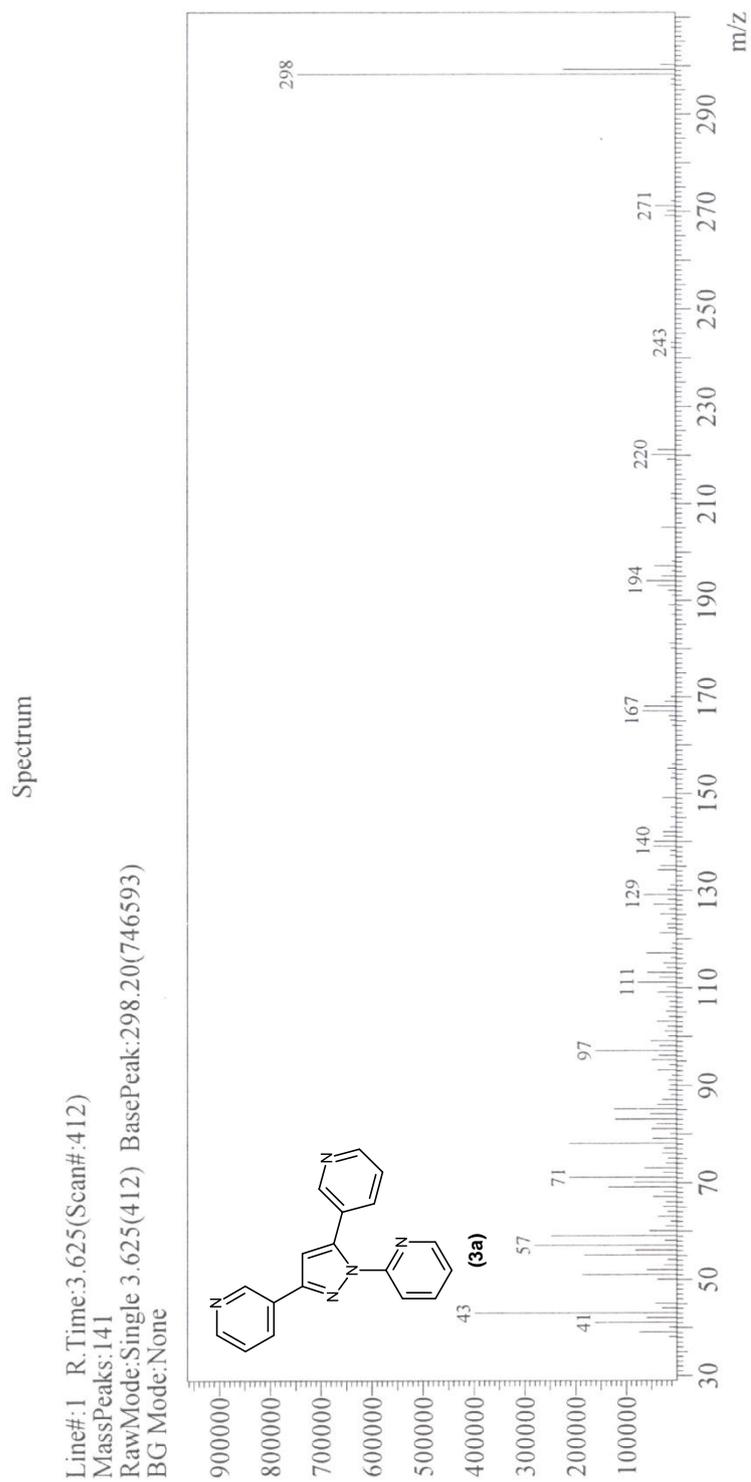


Tafel 3a.3

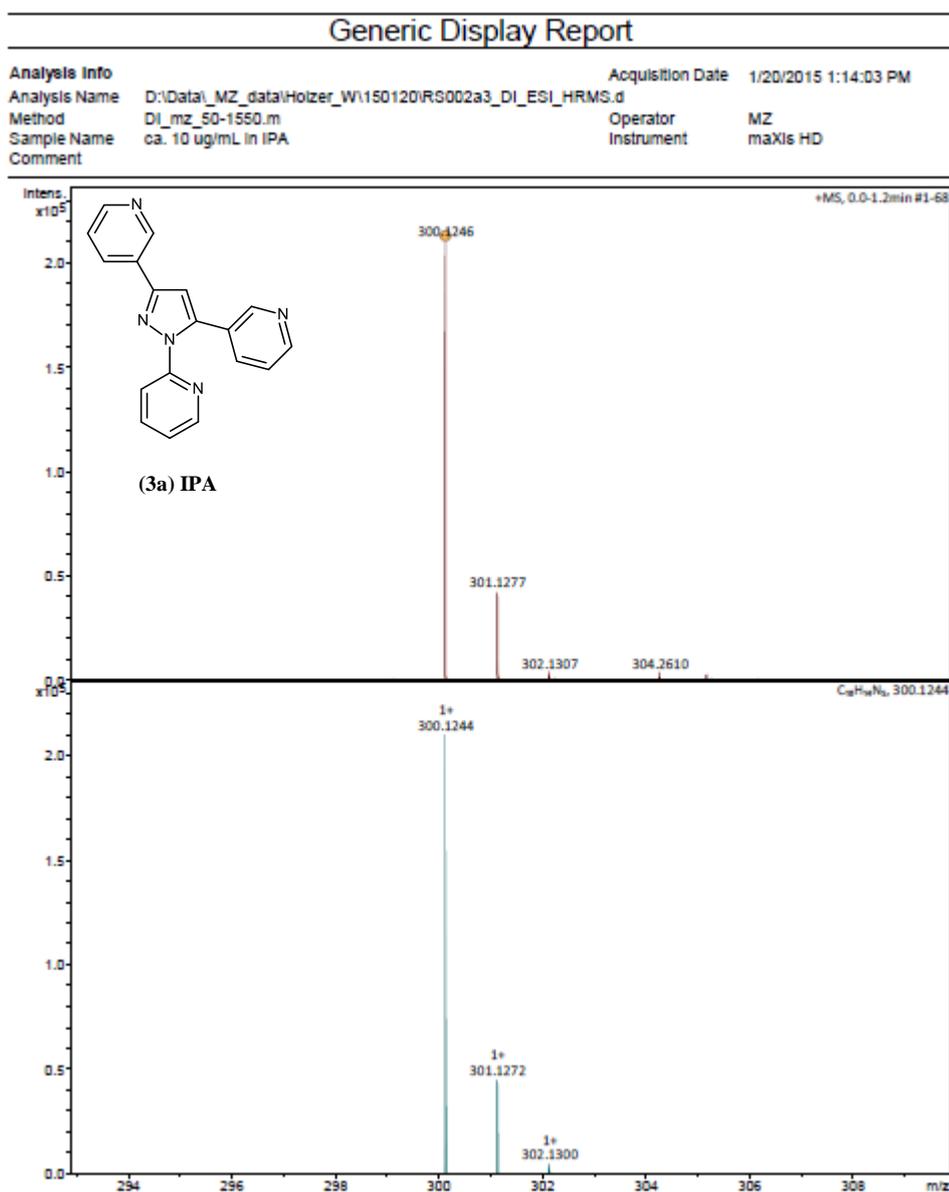
RS002a3-1/CDC13



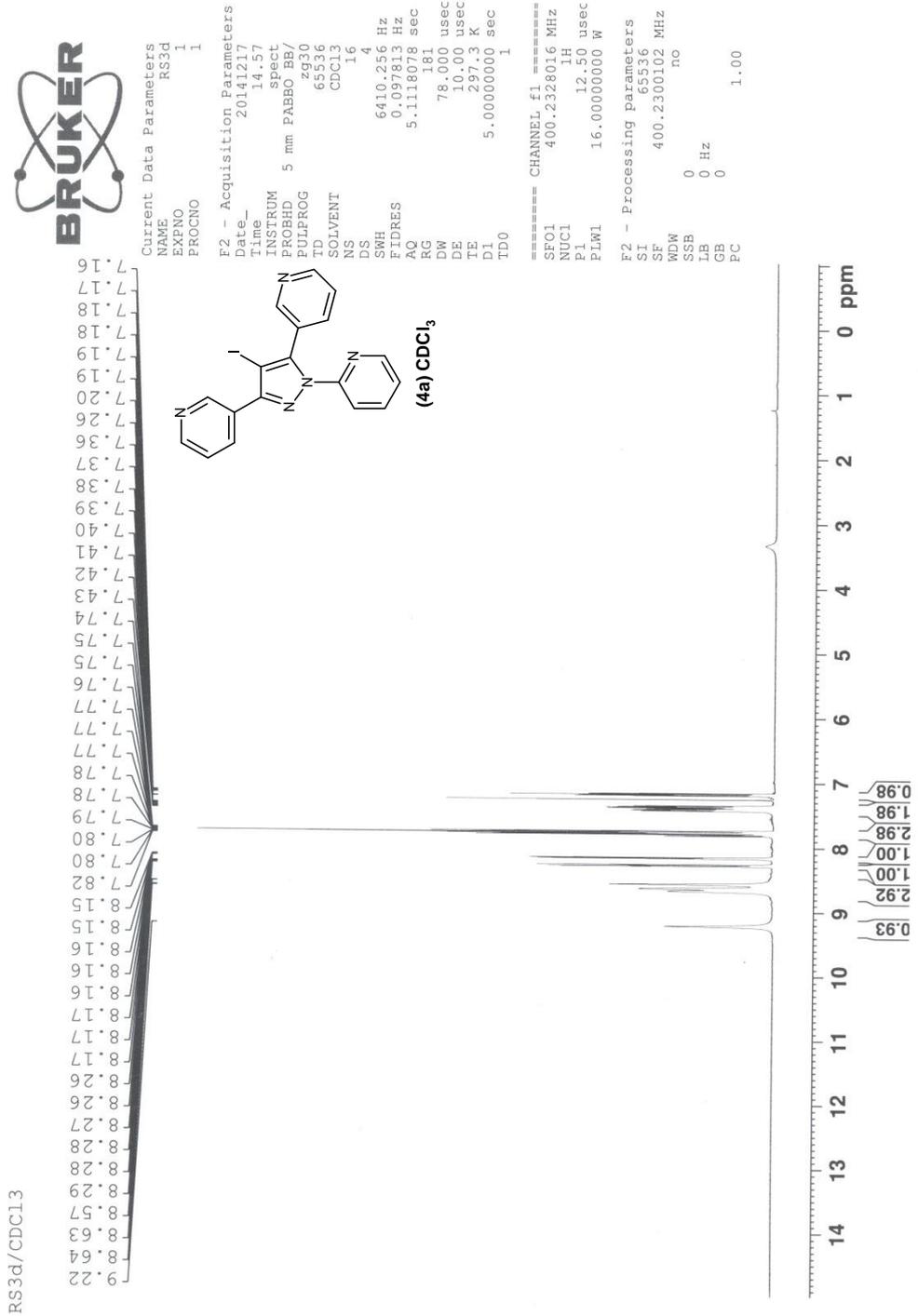
Tafel 3a.4



Tafel 3a.5

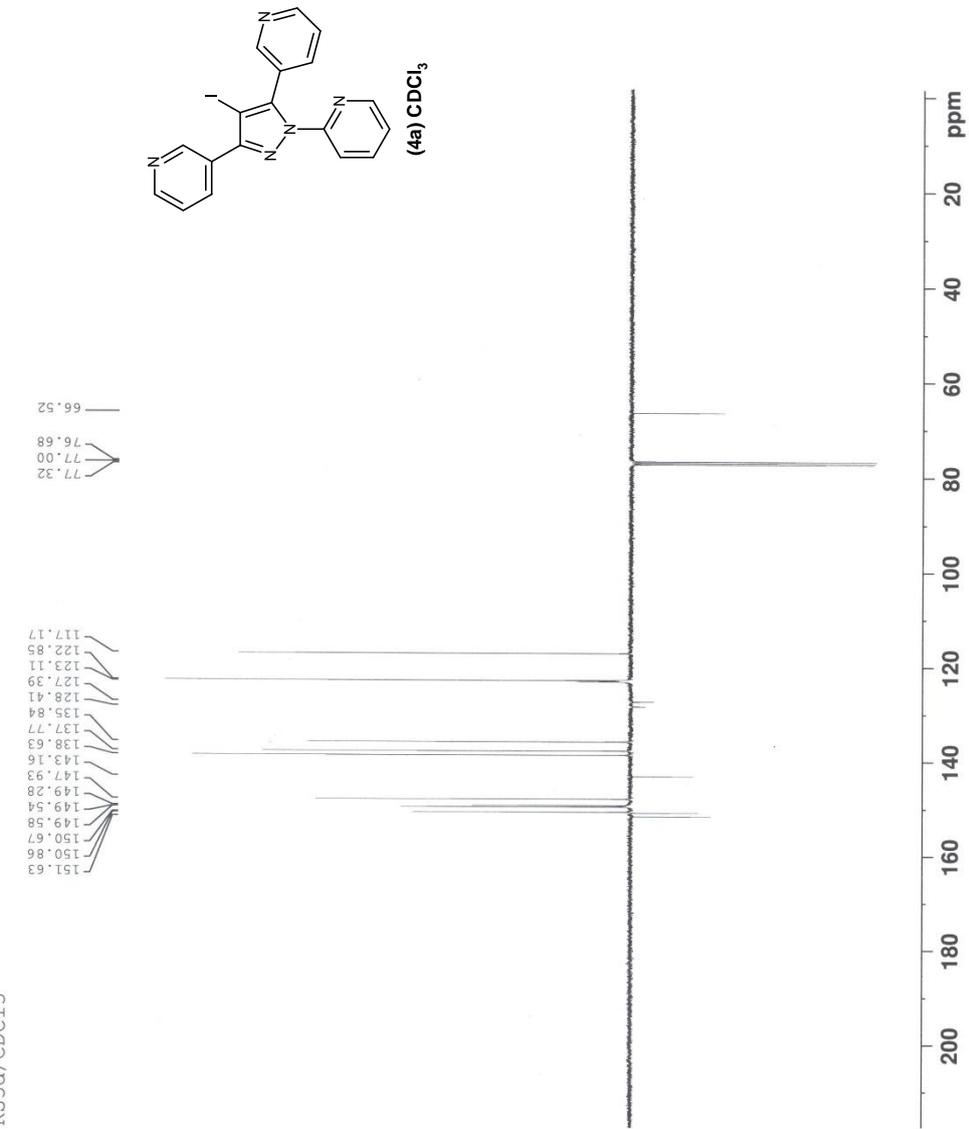


Tafel 4a.1



Tafel 4a.2

RS3d/CDC13



Current Data Parameters  
 NAME RS3d  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141217  
 Time\_ 15.15  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG jmod  
 TD 131072  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1024  
 DS 4  
 SWH 22058.824 Hz  
 FIDRES 0.168295 Hz  
 AQ 2.9709654 sec  
 RG 203  
 DW 22.667 usec  
 DE 10.00 usec  
 TE 297.3 K  
 CNST2 145.000000  
 CNST1 1.000000  
 D1 2.0000000 sec  
 D20 0.00689655 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 100.6487829 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 P2 17.00 usec  
 PLW1 64.0000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SF02 400.2332018 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLM2 16.0000000 W  
 PLW2 0.3086400 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65836  
 SF 100.6379217 MHz  
 EM  
 WDW 0  
 SSB 0 1.00 Hz  
 LB 0 1.40  
 GB 0  
 PC

RS3d/CDC13



Current Data Parameters  
 NAME RS3d  
 EXNO 7  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20141217  
 Time\_ 12.50  
 INSTRUM spect  
 PROCBD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG hmcprogdf  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 48  
 SHR 3201.024 Hz  
 FIDRES 1.563000 Hz  
 AQ 0.3198276 sec  
 RG 327.500  
 DM 156.200 usec  
 DE 10.00 usec  
 CNSF13 10.000000  
 DU 0.0000300 sec  
 D1 0.0000000 sec  
 D6 0.0500000 sec  
 D16 0.0002000 sec  
 INO 0.00003140 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 SFO1 400.228016 MHz  
 H1 12.50 usec  
 P2 25.00 usec  
 PLW1 16.00000000 W

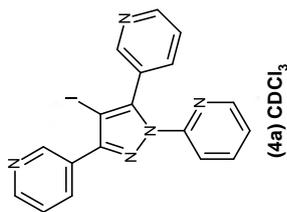
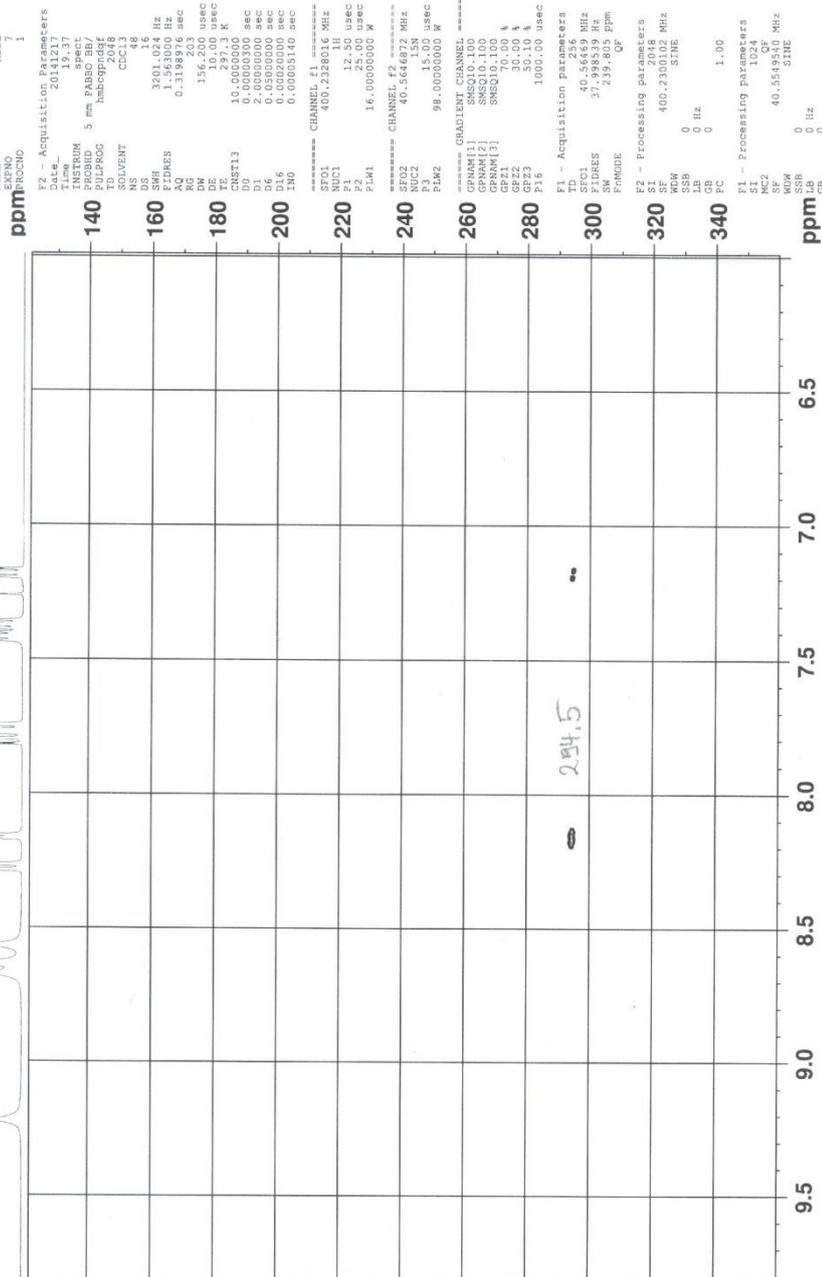
\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*  
 SFO2 40.5646972 MHz  
 H2 15.00 usec  
 PLW2 98.00000000 W

\*\*\*\*\* GRADIENT CHANNEL \*\*\*\*\*  
 GPM1[1] SMSQ10.100  
 GPM1[2] SMSQ10.100  
 GPM1[3] SMSQ10.100  
 GPZ1 70.00 A  
 GPZ2 30.00 A  
 P13 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters  
 TD 32768  
 SFO1 40.56469 MHz  
 FIDRES 37.998539 Hz  
 FWHM 2.931000  
 FPMODE QF

F2 - Processing Parameters  
 SI 2048  
 SF 400.2300102 MHz  
 SGB 0  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 FC 1.00

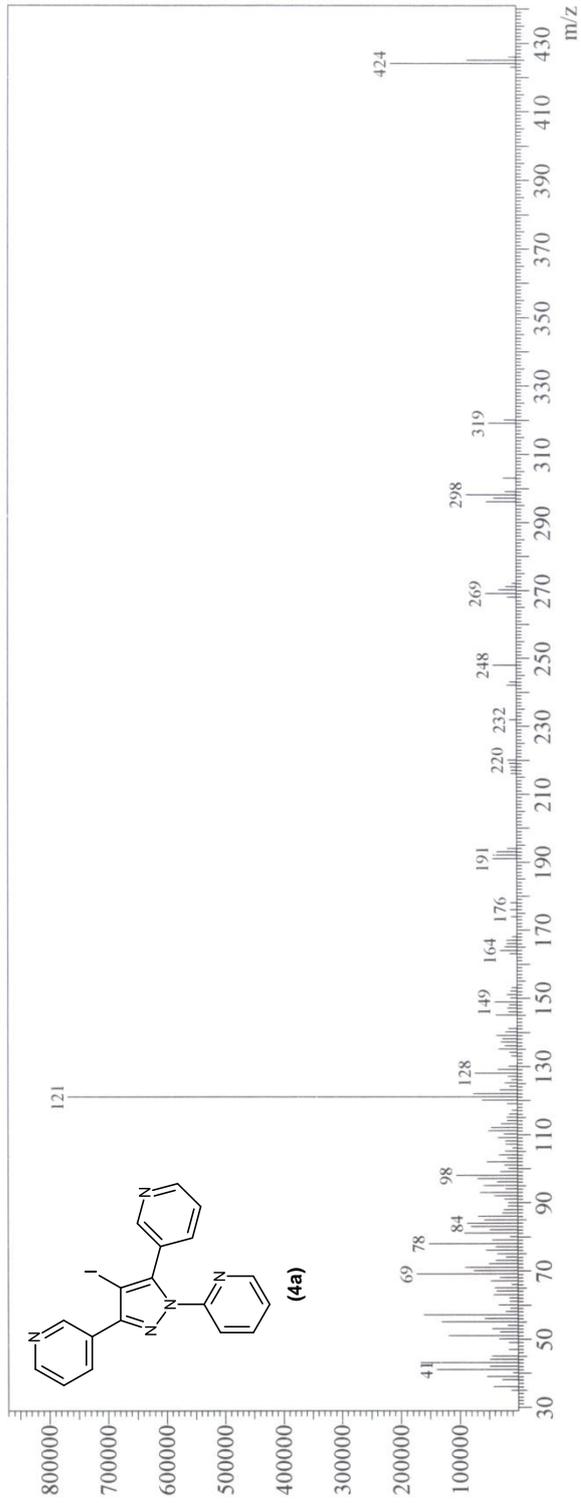
F1 - Processing Parameters  
 KY 1024  
 MCF 40.55496340 MHz  
 NDM 0 Hz  
 SF 0 Hz  
 LB 0 Hz  
 GB 0



Tafel 4a.4

Spectrum

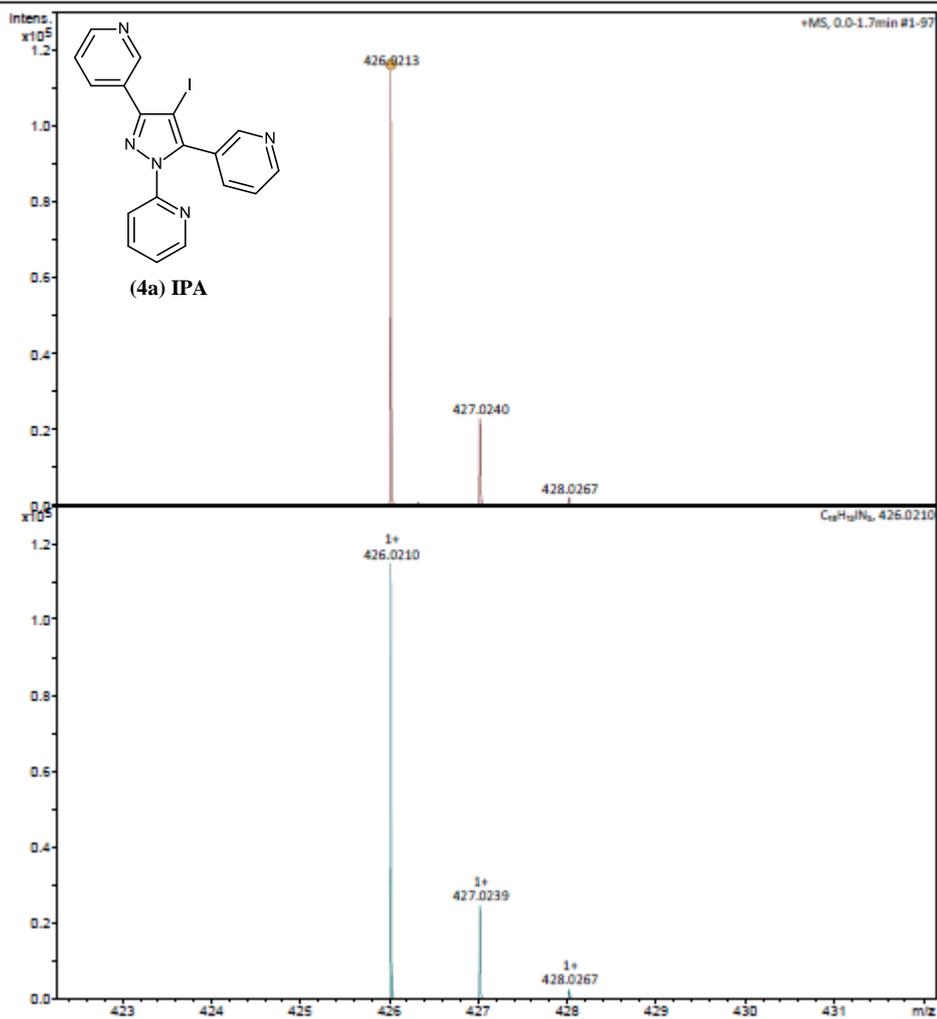
Line#: 1 R. Time: 2.925 (Scan#: 328)  
Mass Peaks: 148  
Raw Mode: Single 2.925 (328) Base Peak: 121.10 (768532)  
BG Mode: None Group 1 - Event 1



Tafel 4a.5

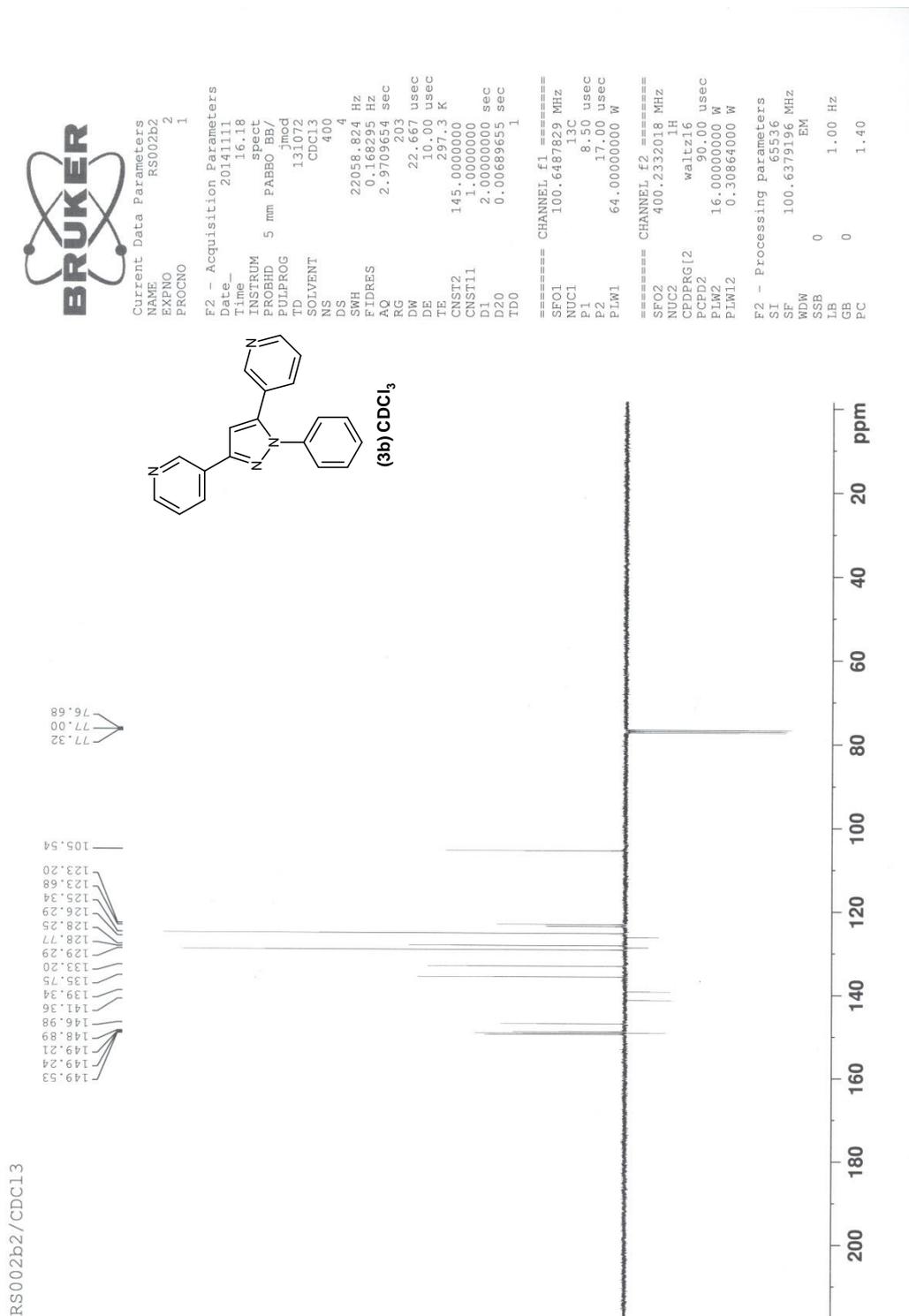
Generic Display Report

Analysis Info Acquisition Date 1/20/2015 1:44:10 PM  
Analysis Name D:\Data\MZ\_data\Holzer\_W\150120\IR3d\_DI\_ESI\_HRMS.d Operator MZ  
Method DI\_mz\_50-1550.m Instrument maXis HD  
Sample Name ca. 10 ug/mL in IPA  
Comment



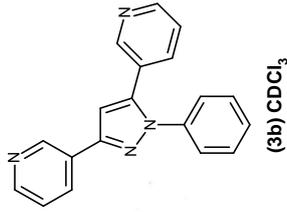
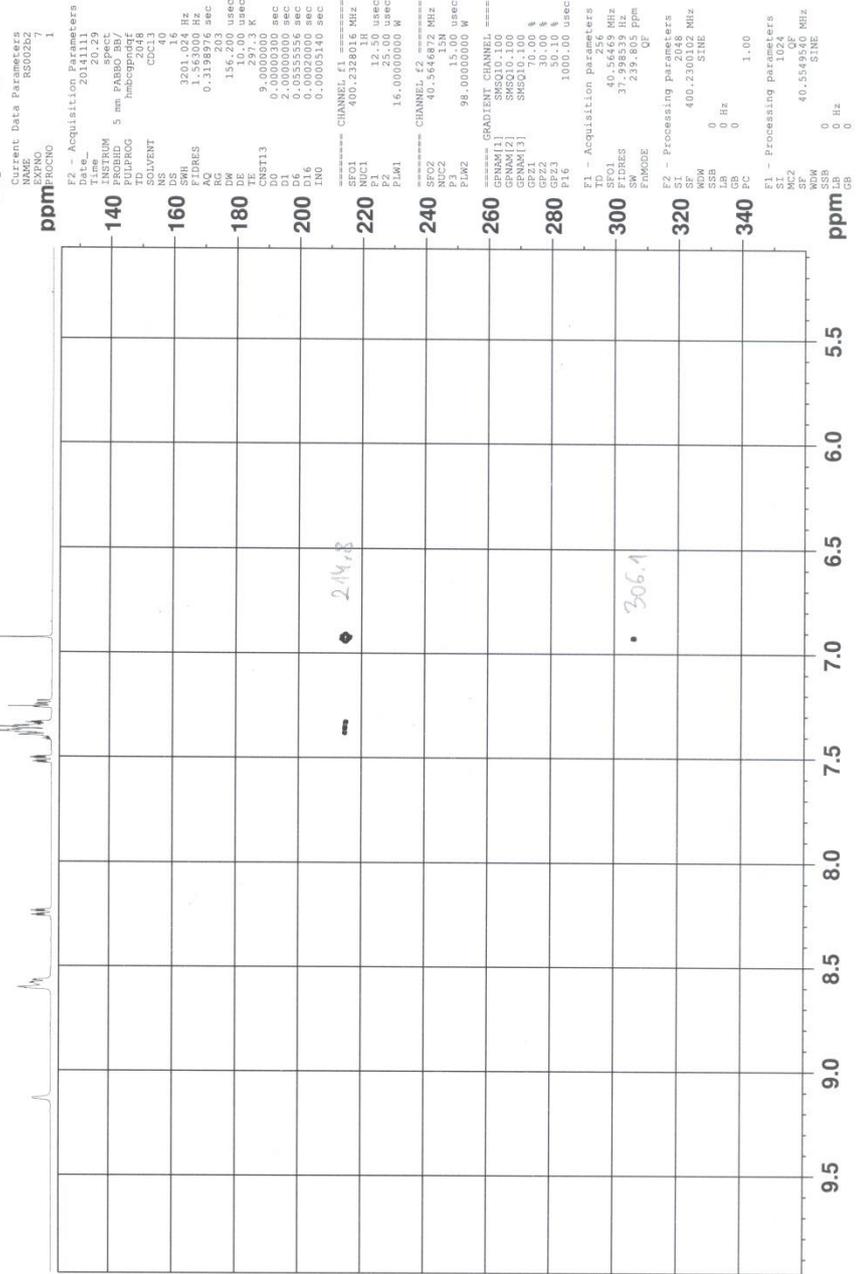


Tafel 3b.2

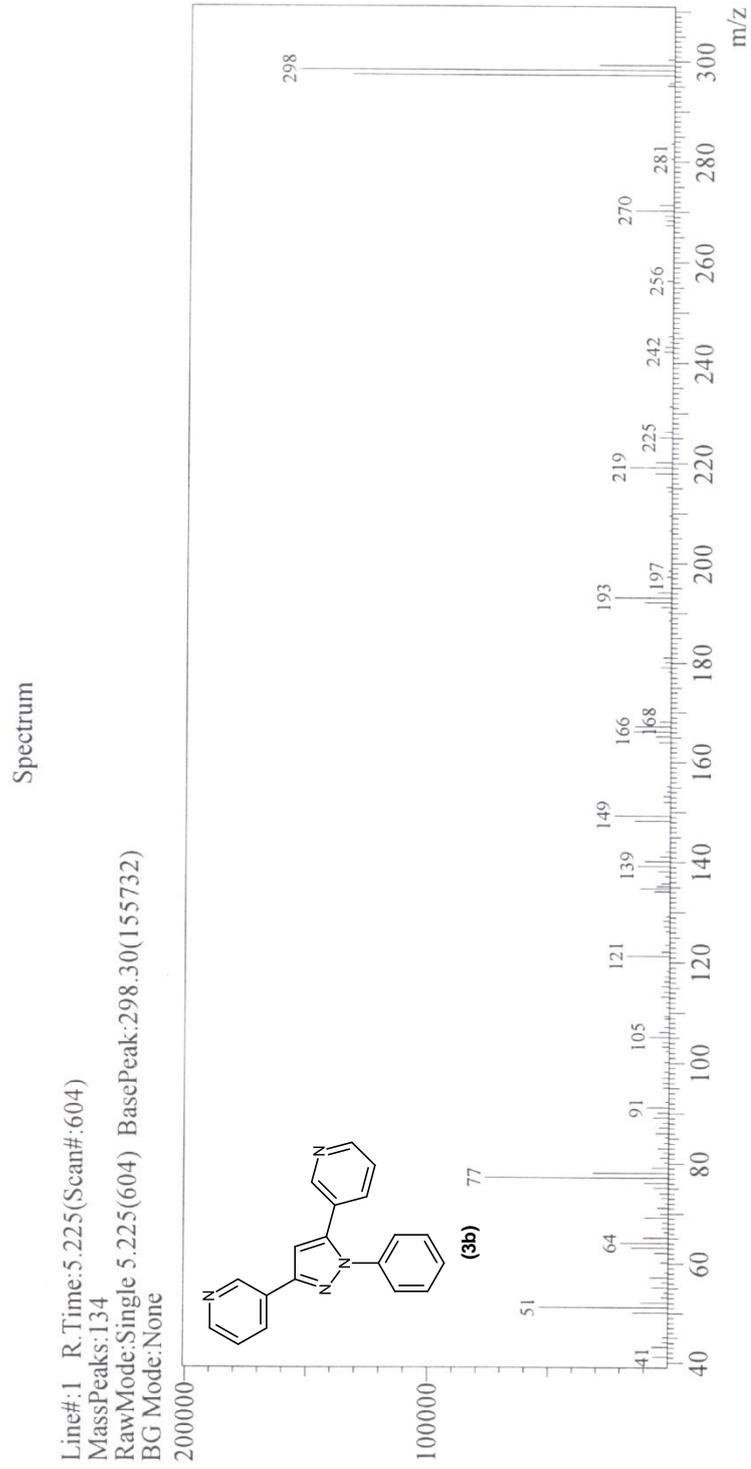


Tafel 3b.3

RS002b2/CDCl3



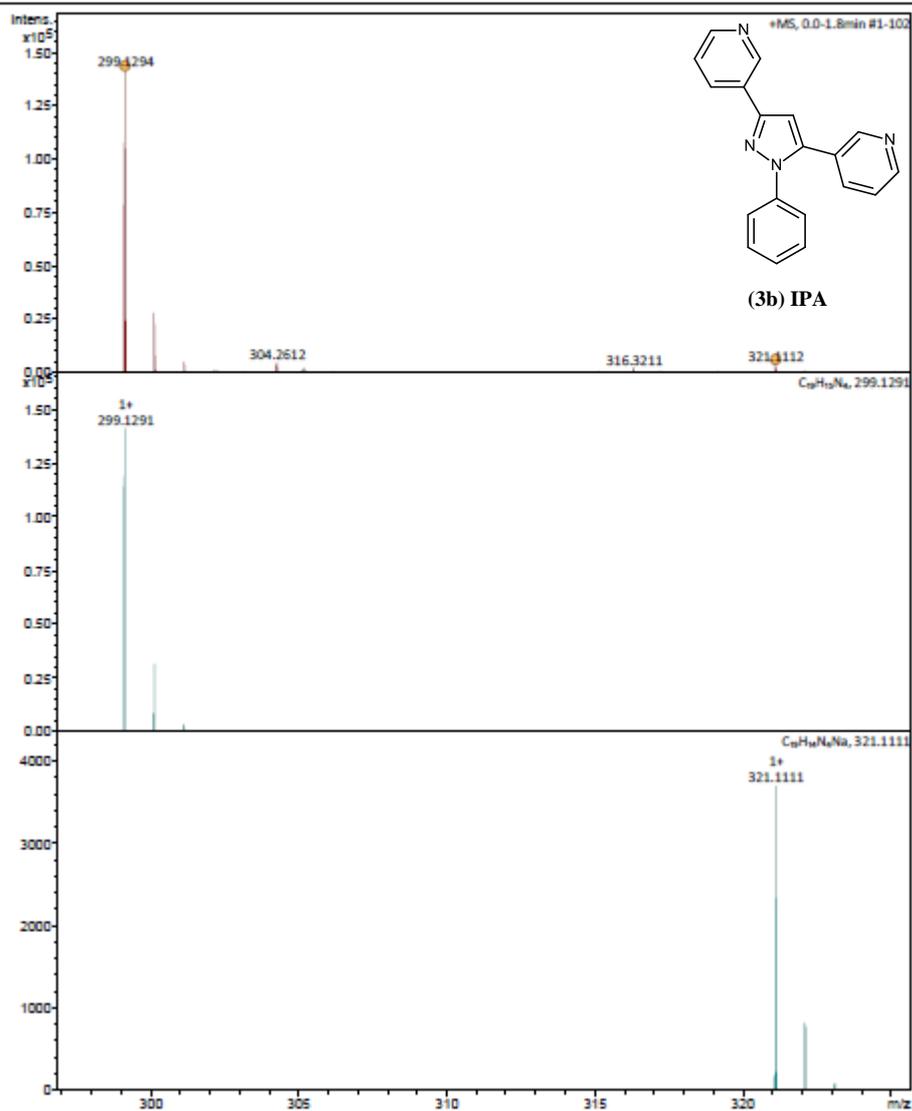
Tafel 3b.4



Tafel 3b.5

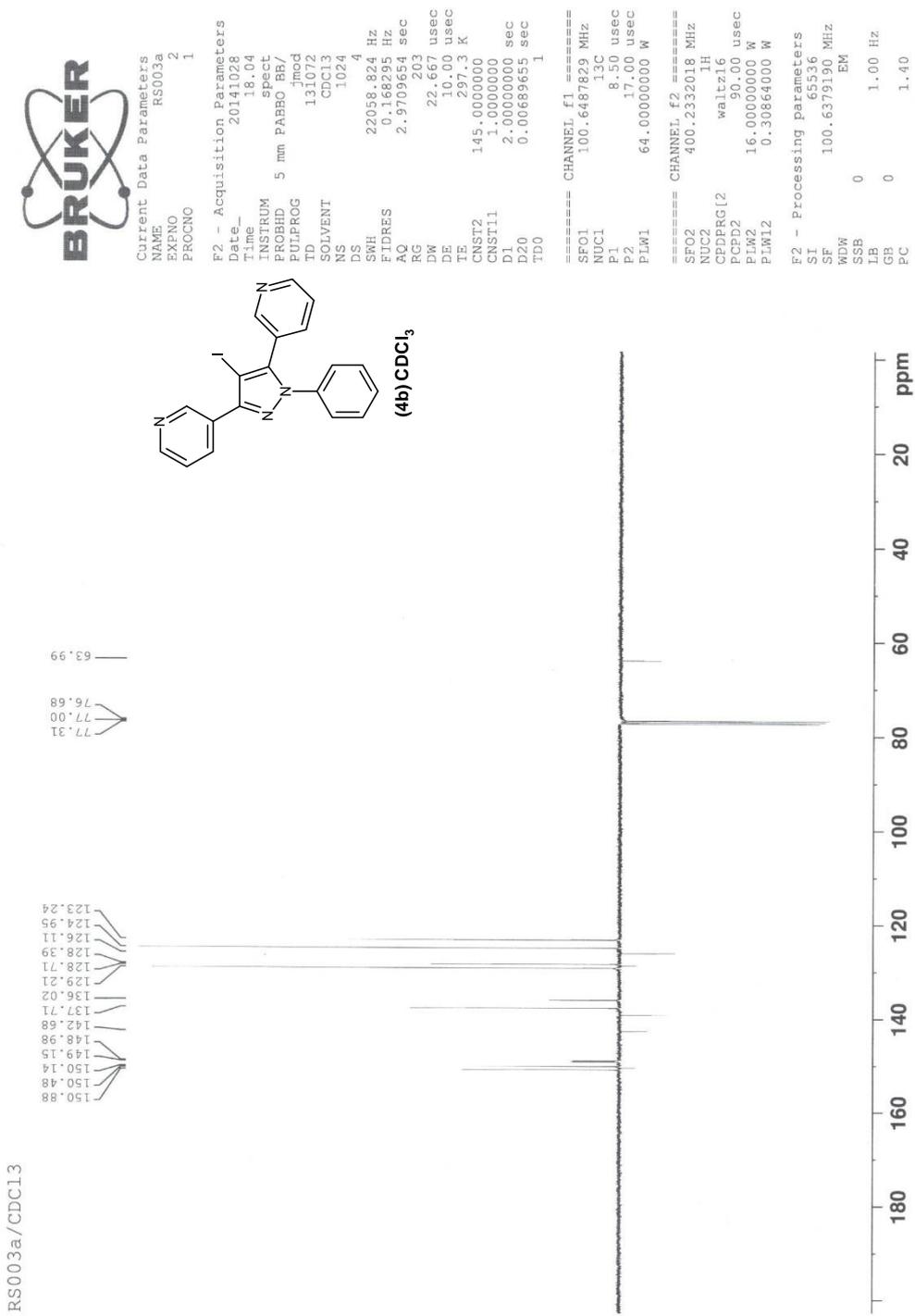
### Generic Display Report

<b>Analysis Info</b>	Acquisition Date	12/3/2014 2:55:34 PM	
Analysis Name	D:\Data\MZ_data\Holzer_W\141203\RS002b2_DI_ESI_HRMS.d		
Method	DI_mz_50-1550.m	Operator	MZ
Sample Name	~1 ug/mL in IPA	Instrument	maxis HD
Comment			

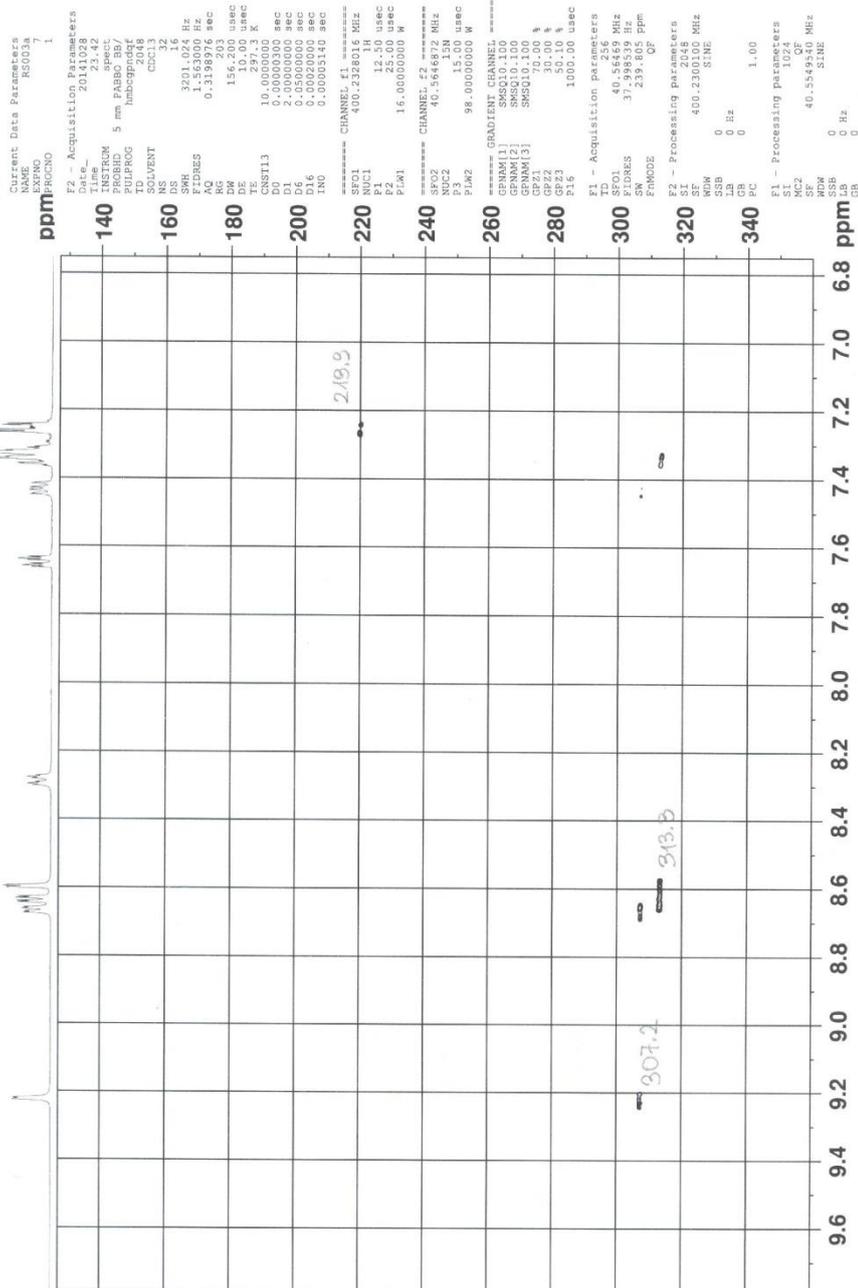




Tafel 4b.2



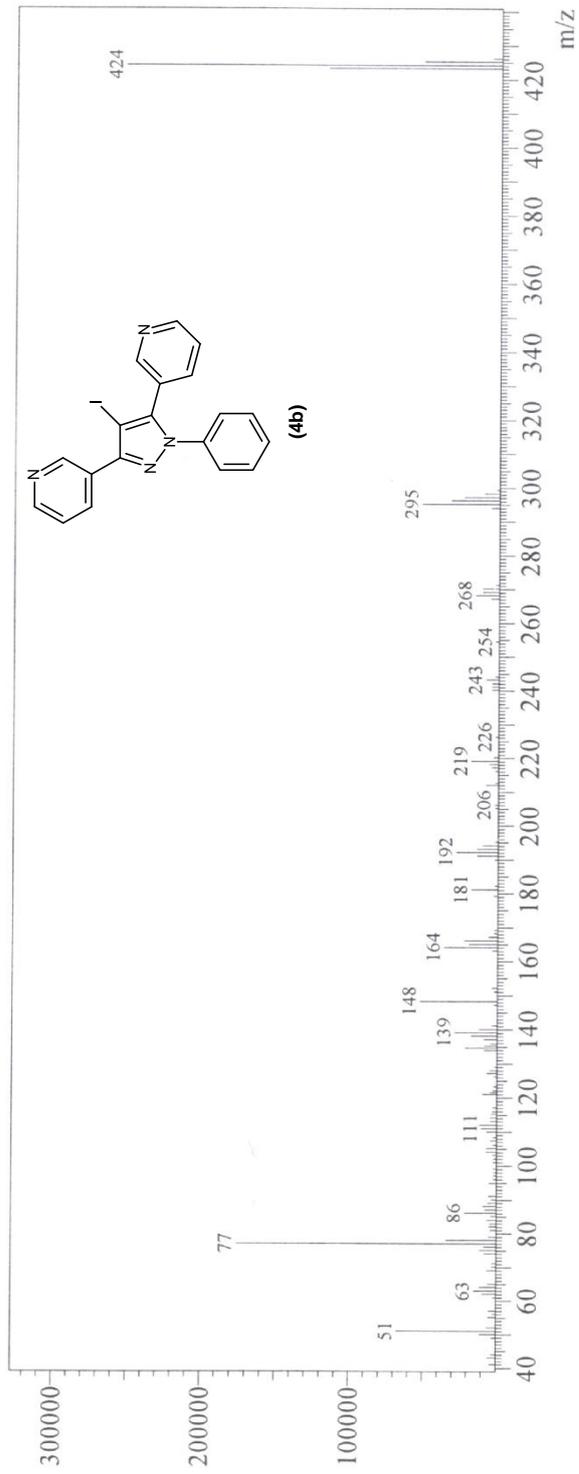
RS003a/CDCl3



Tafel 4b.4

Spectrum

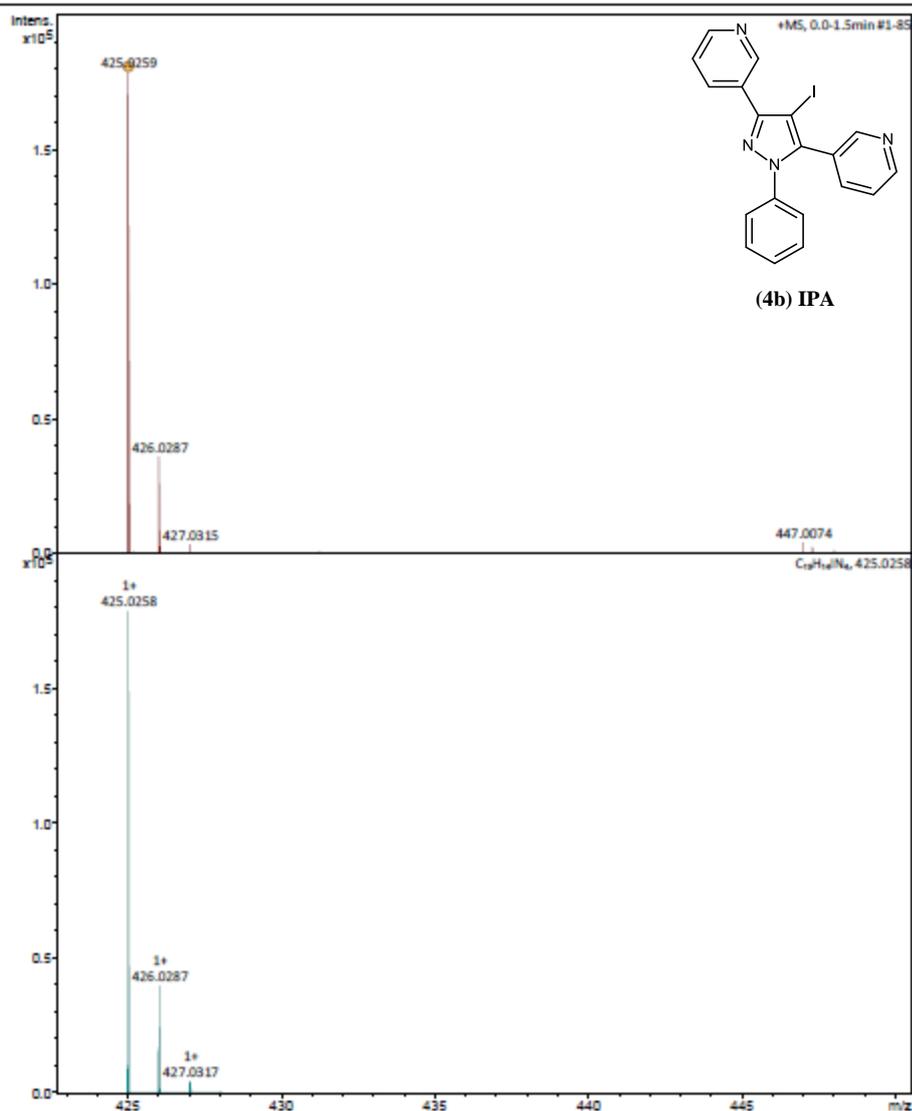
Line#:1 R.Time:8.683(Scan#:1019)  
MassPeaks:124  
RawMode:Single 8.683(1019) BasePeak:424.25(254064)  
BG Mode:None



Tafel 4b.5

### Generic Display Report

<b>Analysis Info</b>	Acquisition Date	12/3/2014 2:51:01 PM	
Analysis Name	D:\Data\MZ_data\Holzer_W\141203\RS003a_DI_ESI_HRMS.d		
Method	DI_mz_50-1550.m	Operator	MZ
Sample Name	~1 ug/mL In IPA	Instrument	maXis HD
Comment			



Tafel 2b.1



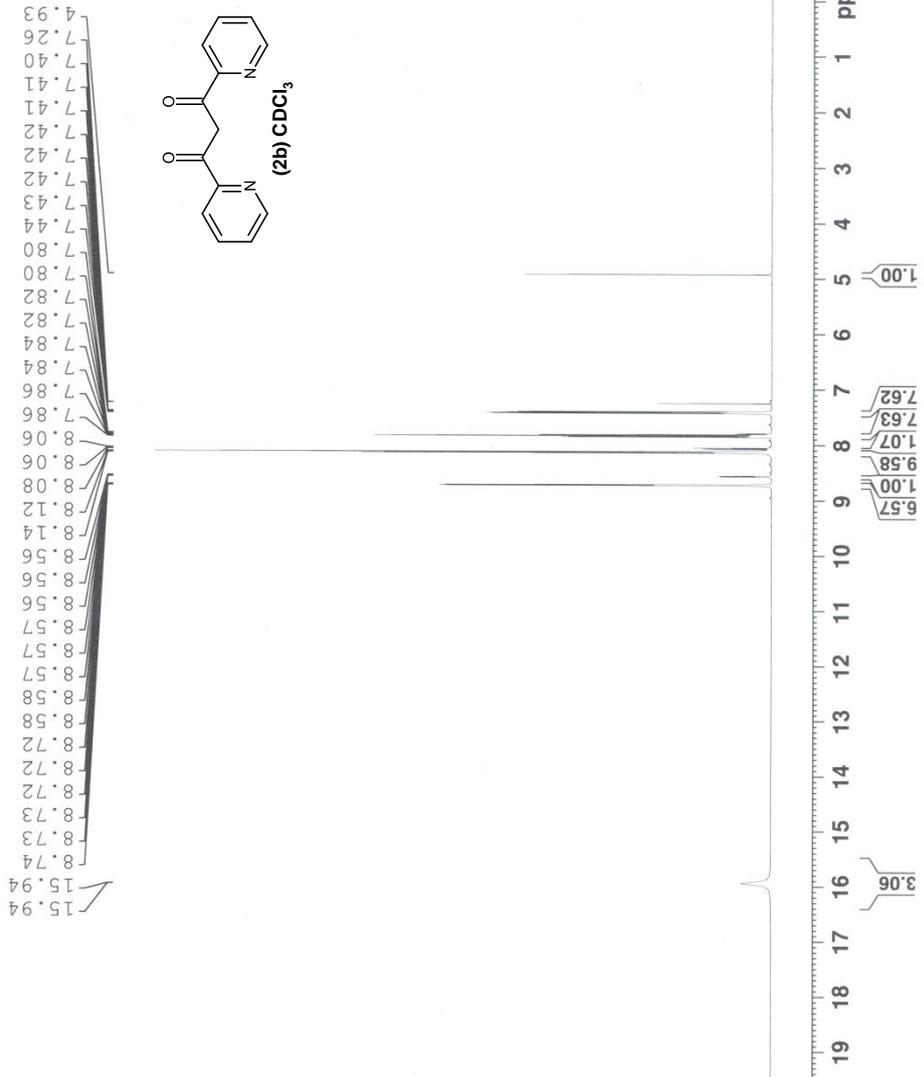
Current Data Parameters  
 NAME JJ25  
 EXNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150416  
 Time 9.28  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 ID 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 2  
 SWH 8012.820 Hz  
 FIDRES 0.122266 Hz  
 AQ 4.089465 sec  
 RG 128  
 DW 62.400 usec  
 DE 10.00 usec  
 TE 297.3 K  
 D1 5.0000000 sec  
 TD0 1

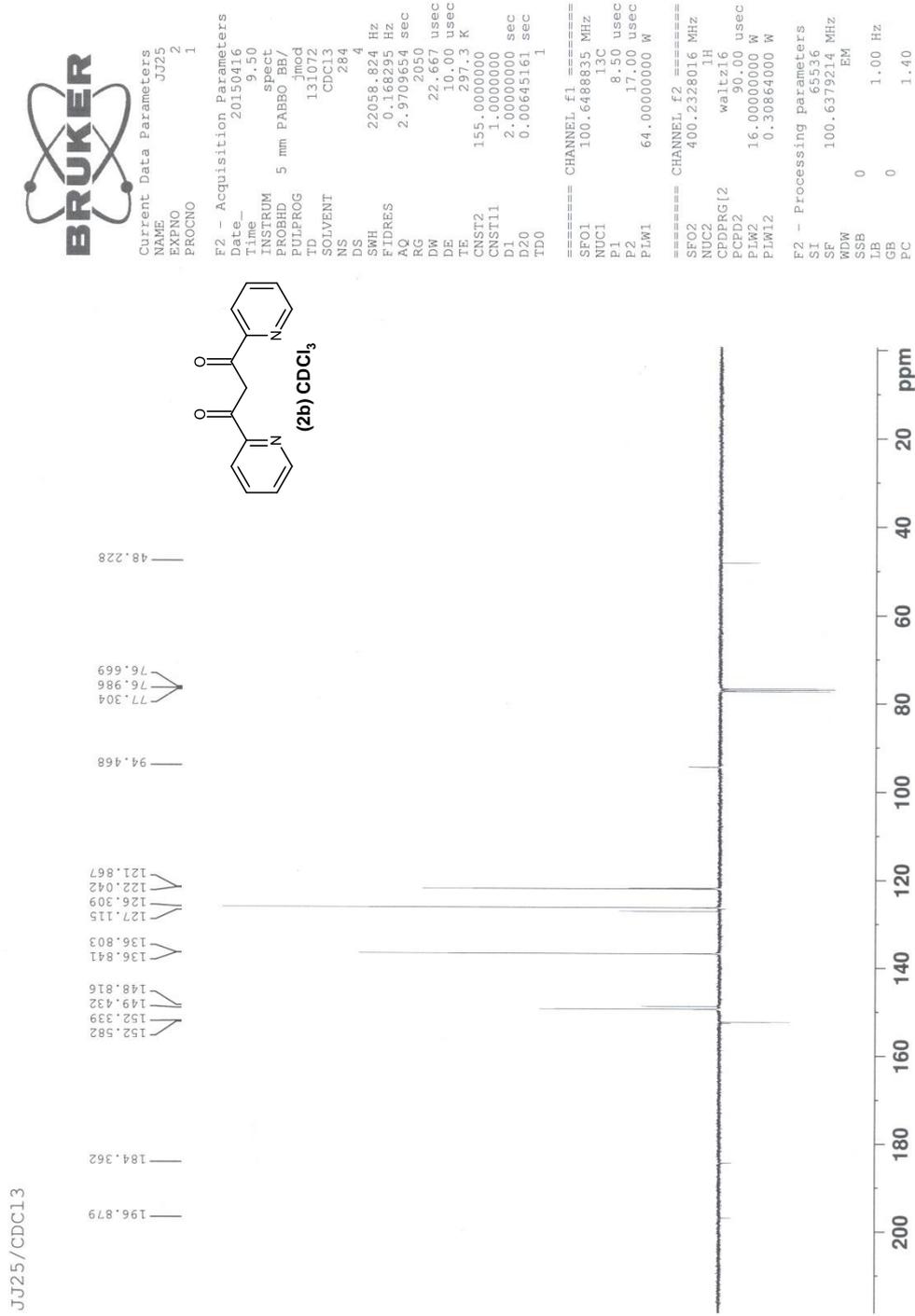
===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.2338022 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 12.50 usec  
 PLW1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 400.2300100 MHz  
 WDW no  
 SSB 0  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

JJ25/CDCl3

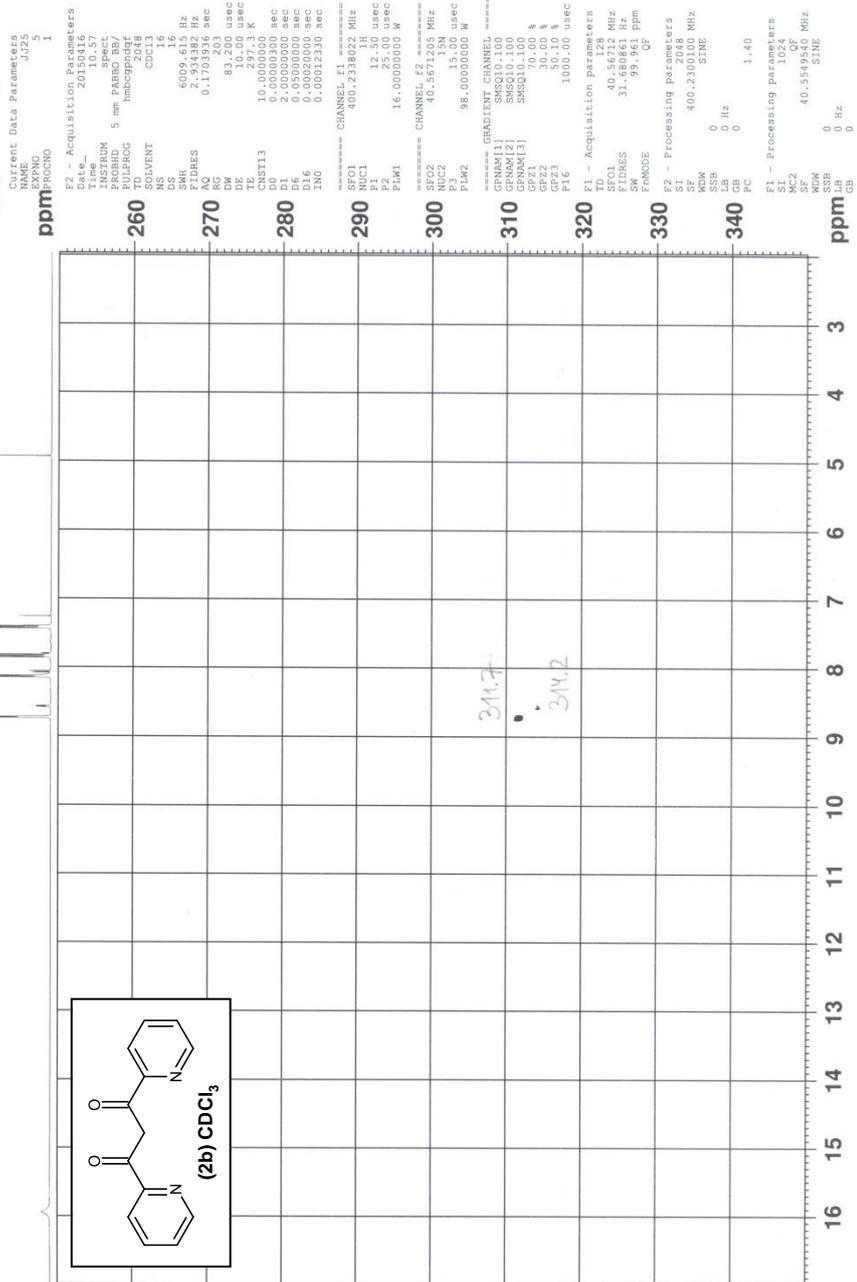


Tafel 2b.2

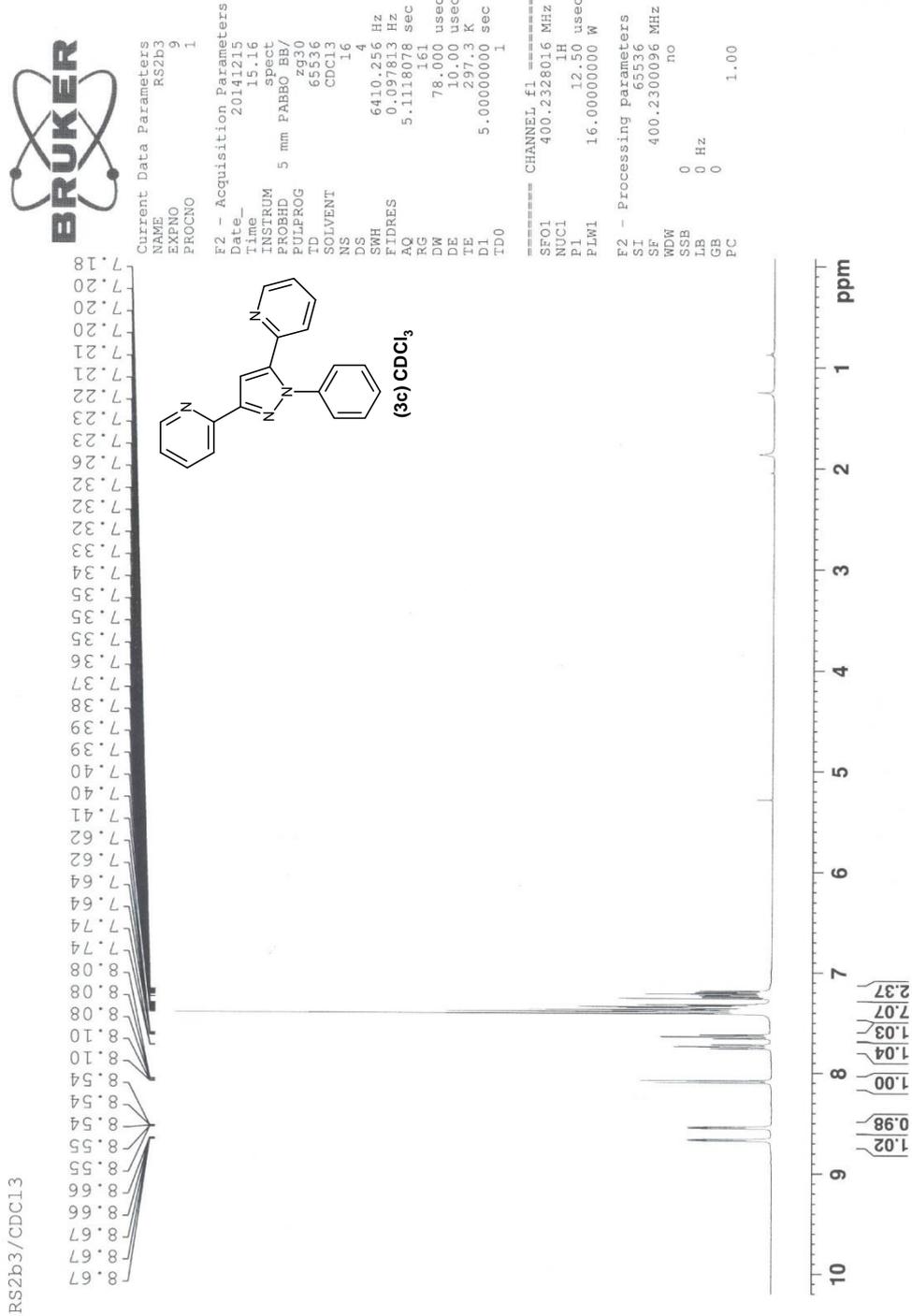


Tafel 2b.3

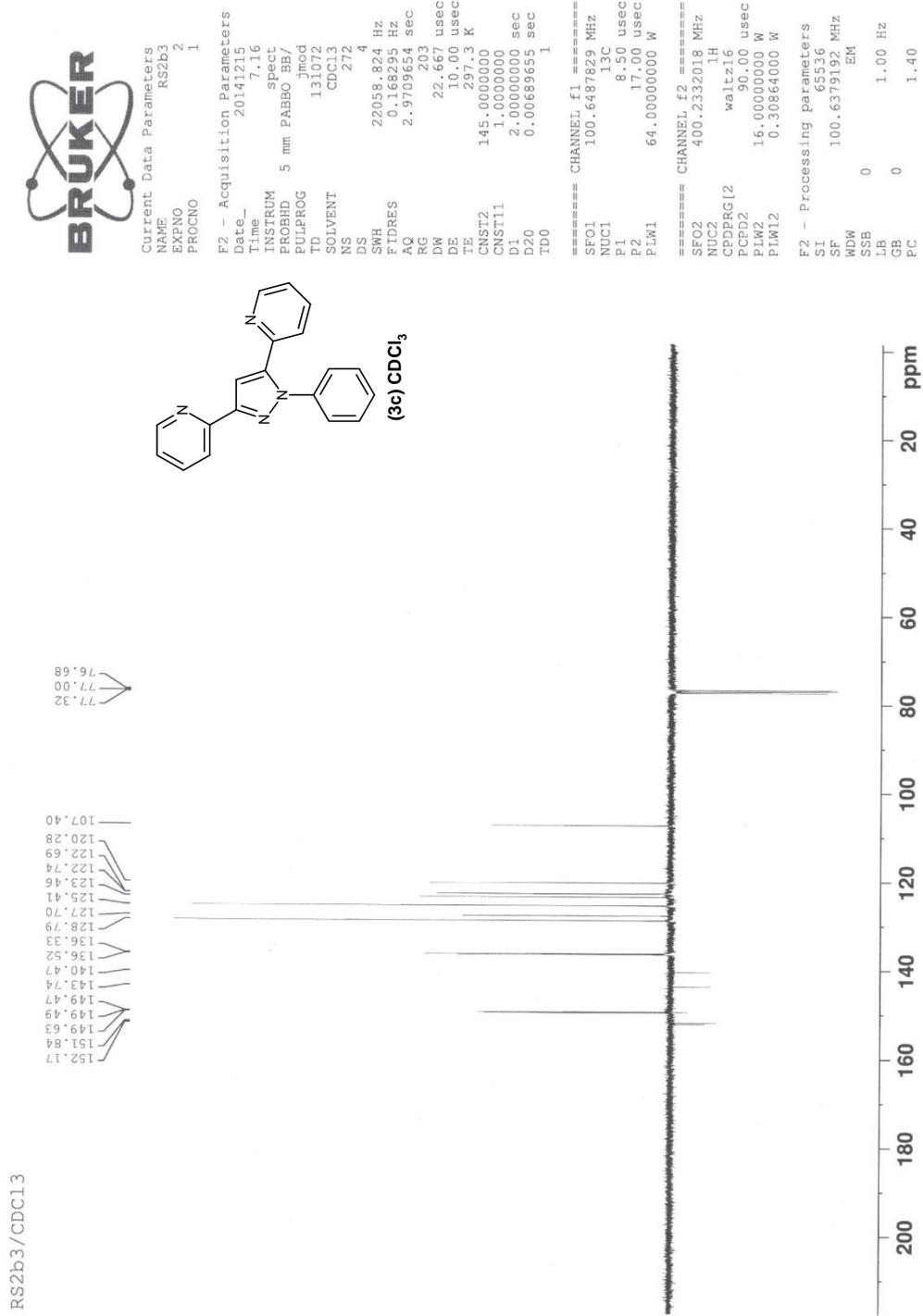
JJ25 / CDCl3



Tafel 3c.1

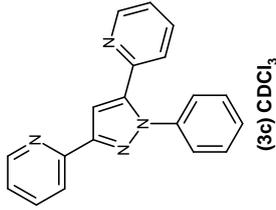
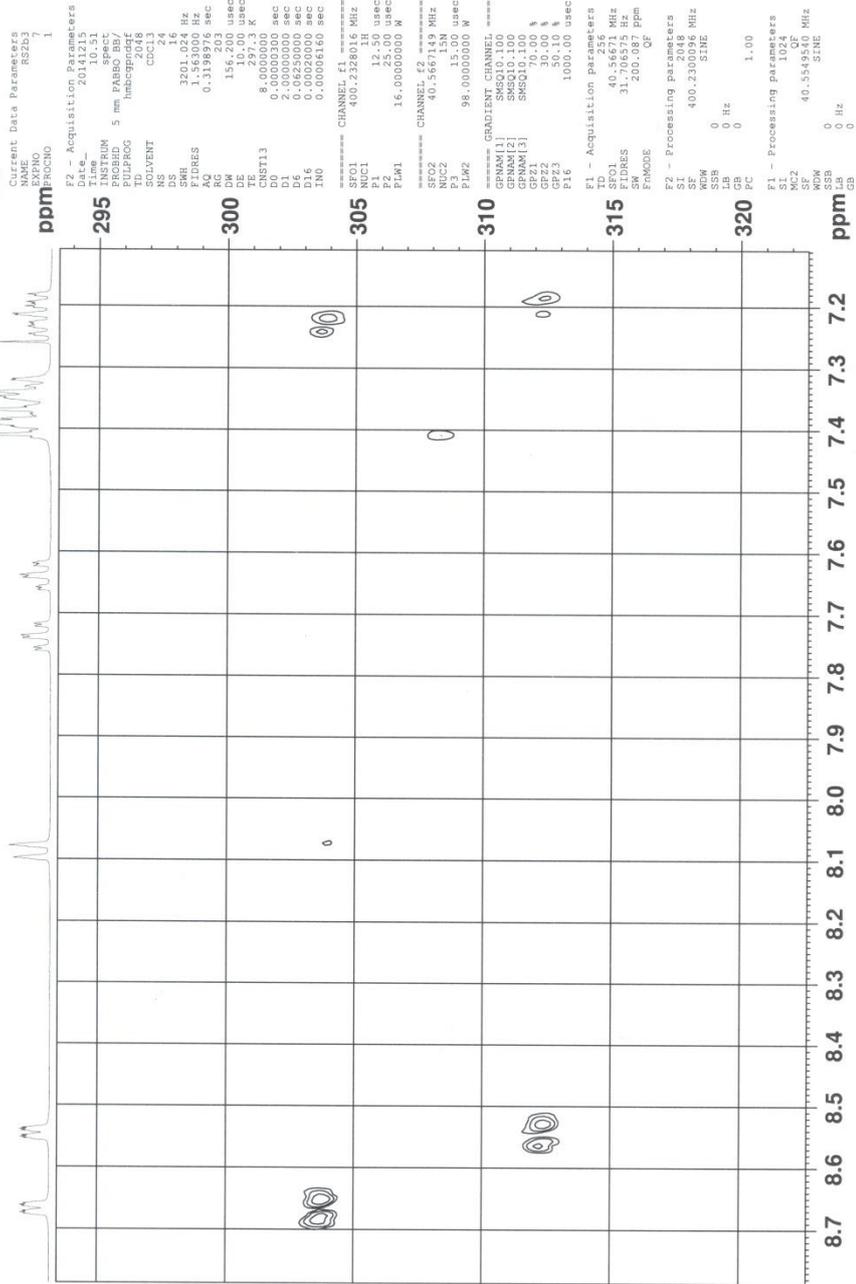


Tafel 3c.2



Tafel 3c.3

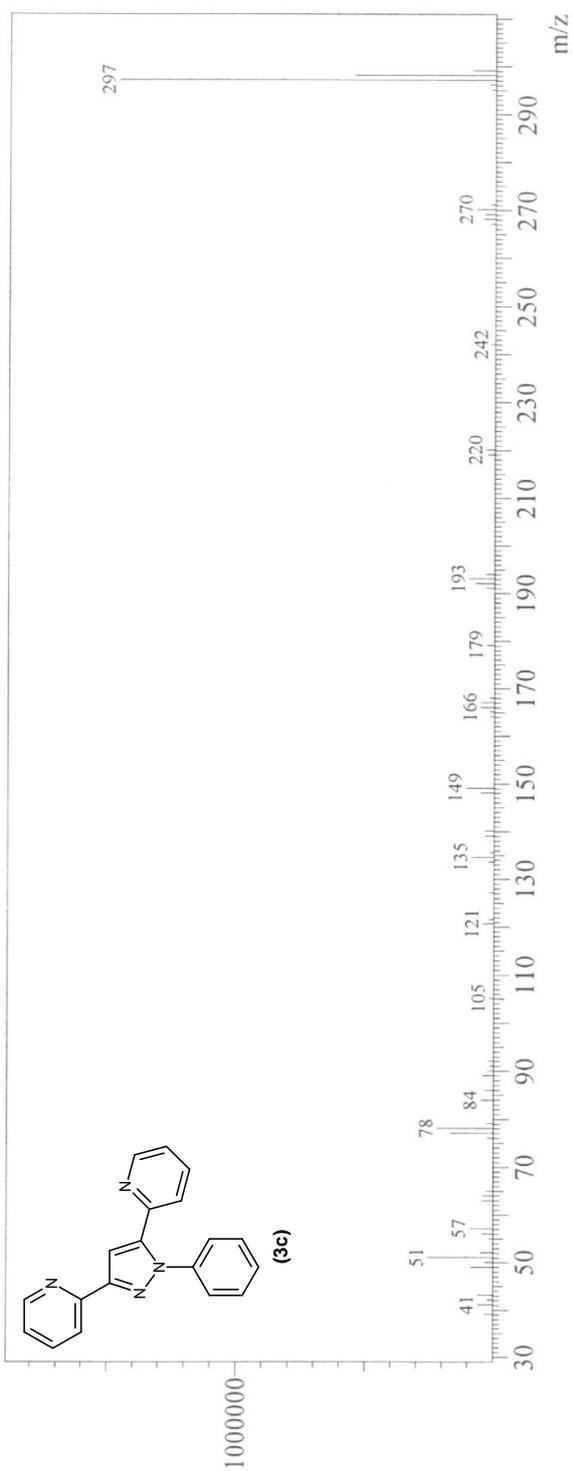
RS2b3/CDCl3



# Tafel 3c.4

## Spectrum

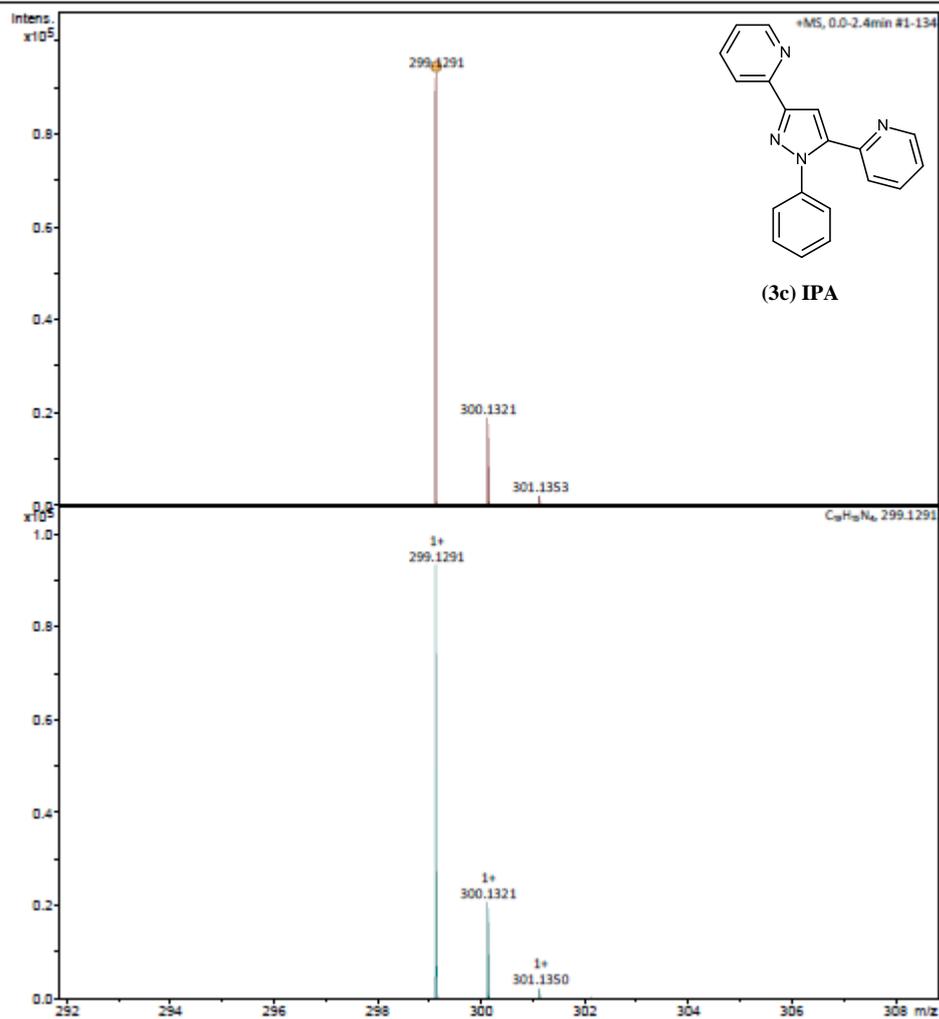
Line#:1 R. Time:2.792(Scan#:312)  
MassPeaks:58  
RawMode:Single 2.792(312) BasePeak:297.20(1467343)  
BG Mode:None



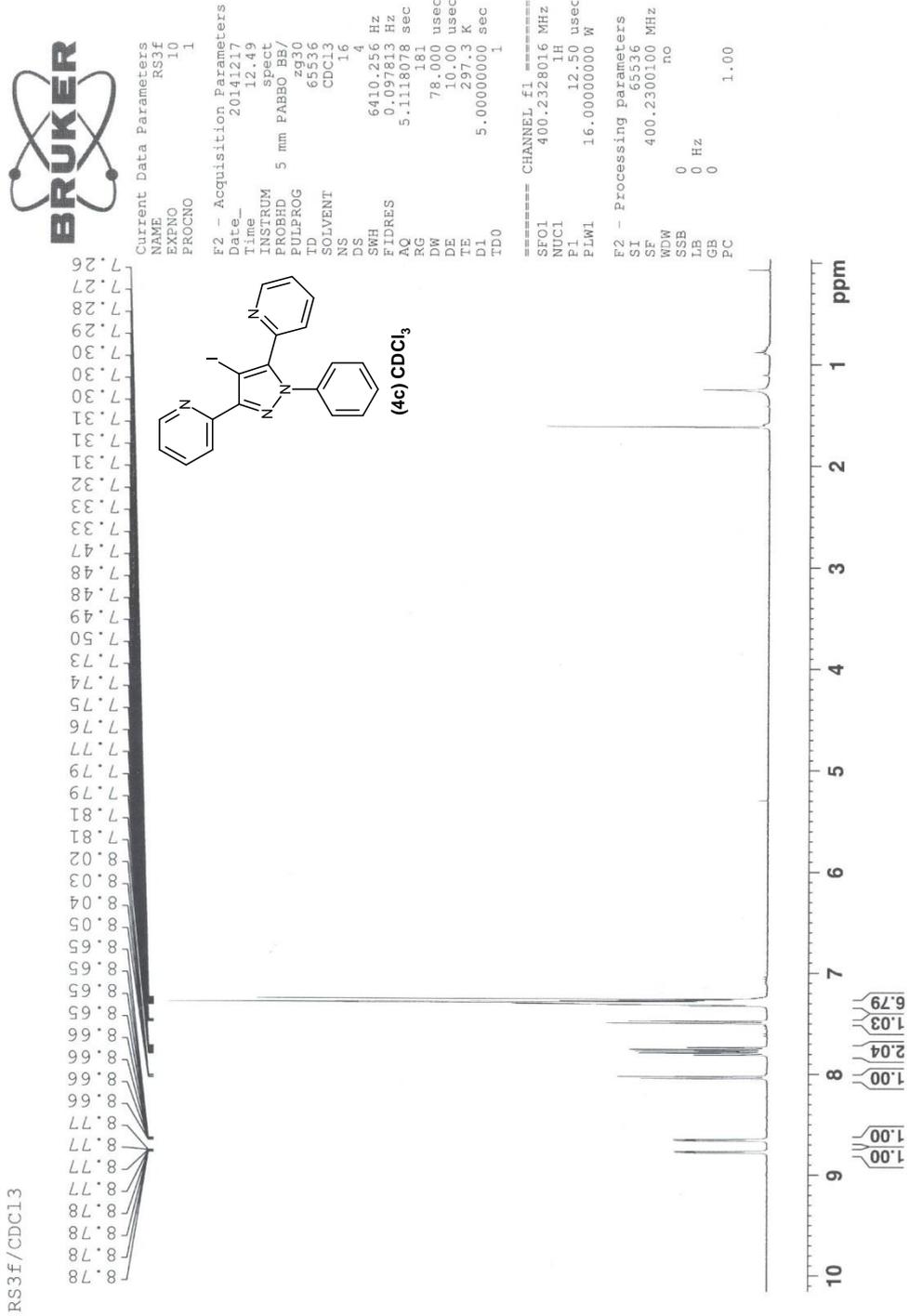
Tafel 3c.5

Generic Display Report

<b>Analysis Info</b>	Acquisition Date	1/20/2015 1:36:21 PM	
Analysis Name	D:\Data\MZ_data\Holzer_W\150120\RS2b3_DI_ESI_HRMS.d	Operator	MZ
Method	DI_mz_50-1550.m	Instrument	maXis HD
Sample Name	ca. 10 ug/mL in IPA		
Comment			



Tafel 4c.1



Tafel 4c.2

RS3f / CDCl3



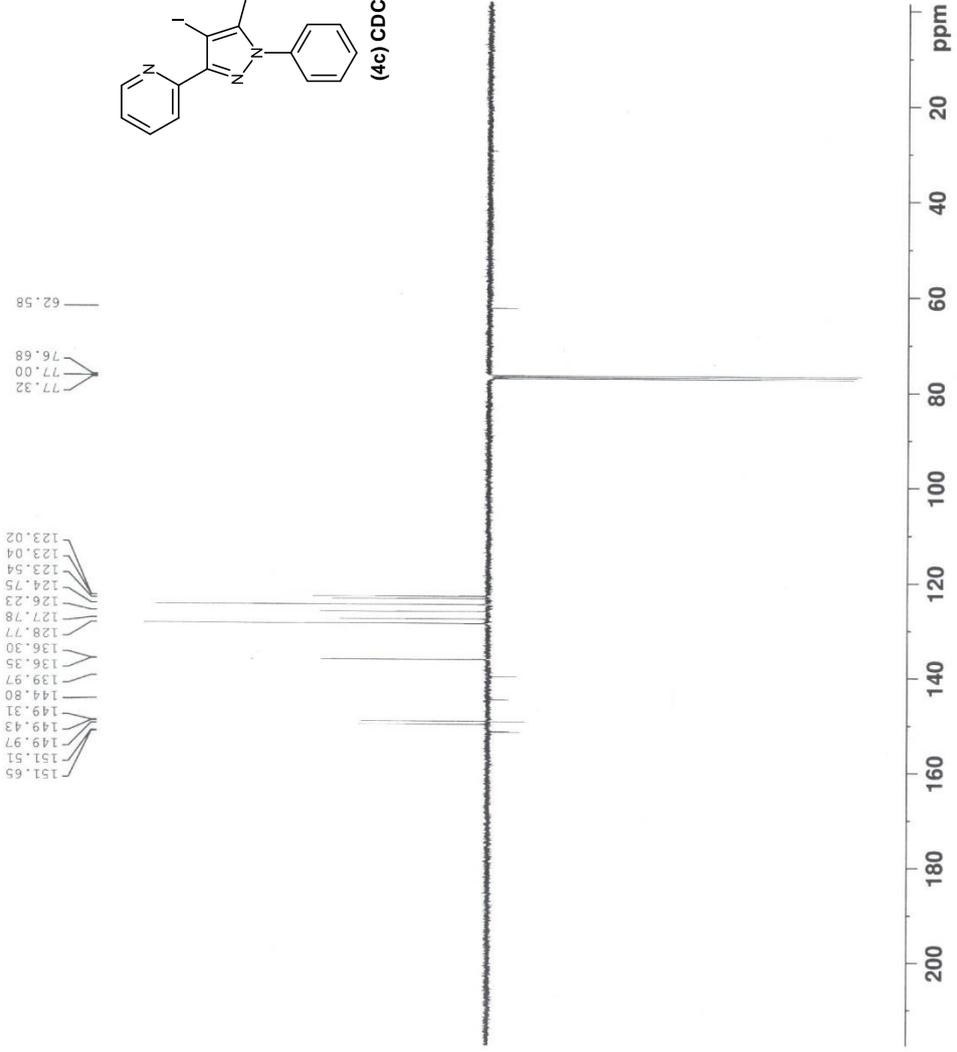
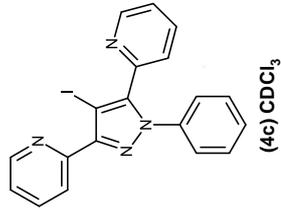
Current Data Parameters  
 NAME RS3f  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141217  
 Time 14.22  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG jmod  
 TD 131072  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1024  
 DS 4  
 SWH 22058.824 Hz  
 FIDRES 0.168295 Hz  
 AQ 2.9709654 sec  
 RG 203  
 DW 22.567 usec  
 DE 10.00 usec  
 TE 299.3 K  
 CNST2 145.0000000  
 CNST1 1.0000000  
 D1 2.0000000 sec  
 D20 0.00689655 sec  
 TD0 1

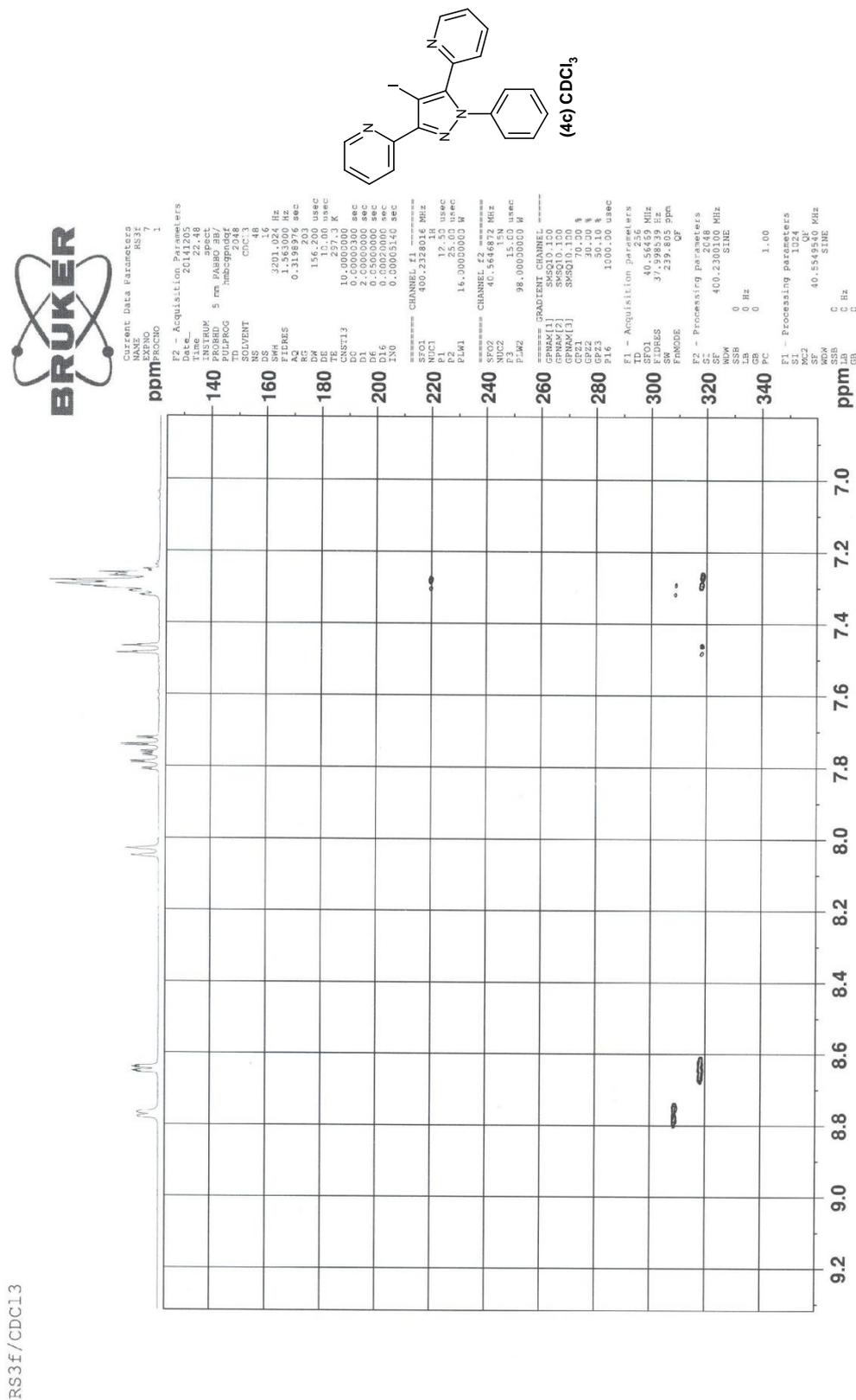
==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6487829 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 P2 17.00 usec  
 PLW1 64.00000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.2332018 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 16.00000000 W  
 PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 100.6379173 MHz  
 EM  
 WDW 0  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



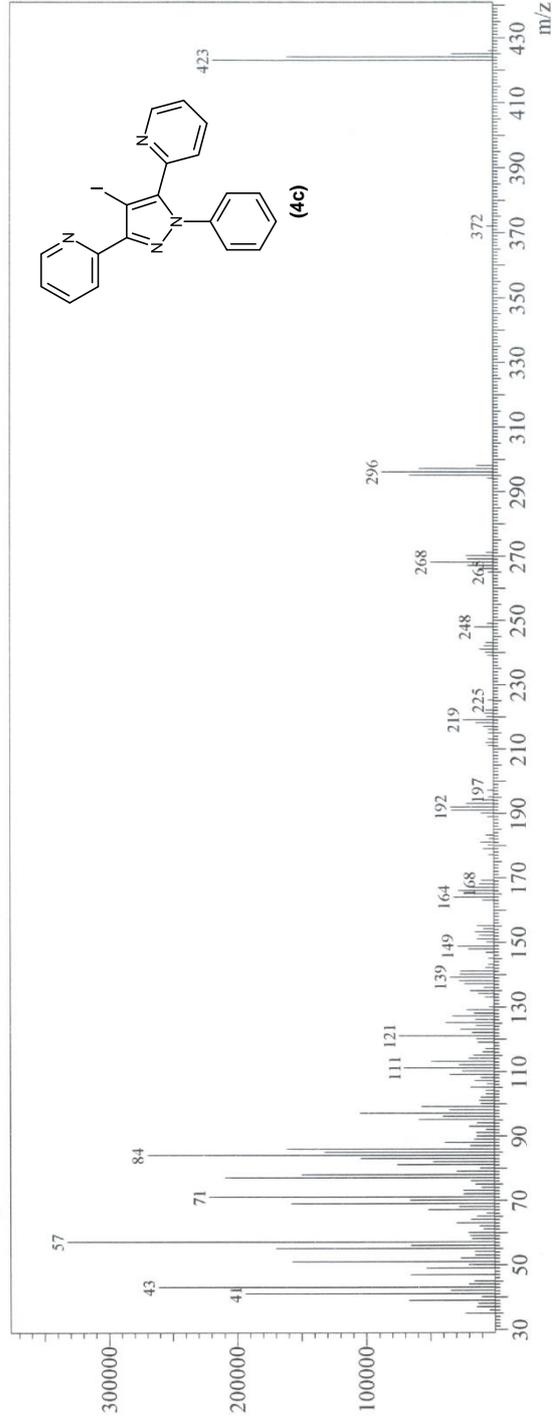
Tafel 4c.3



Tafel 4c.4

Spectrum

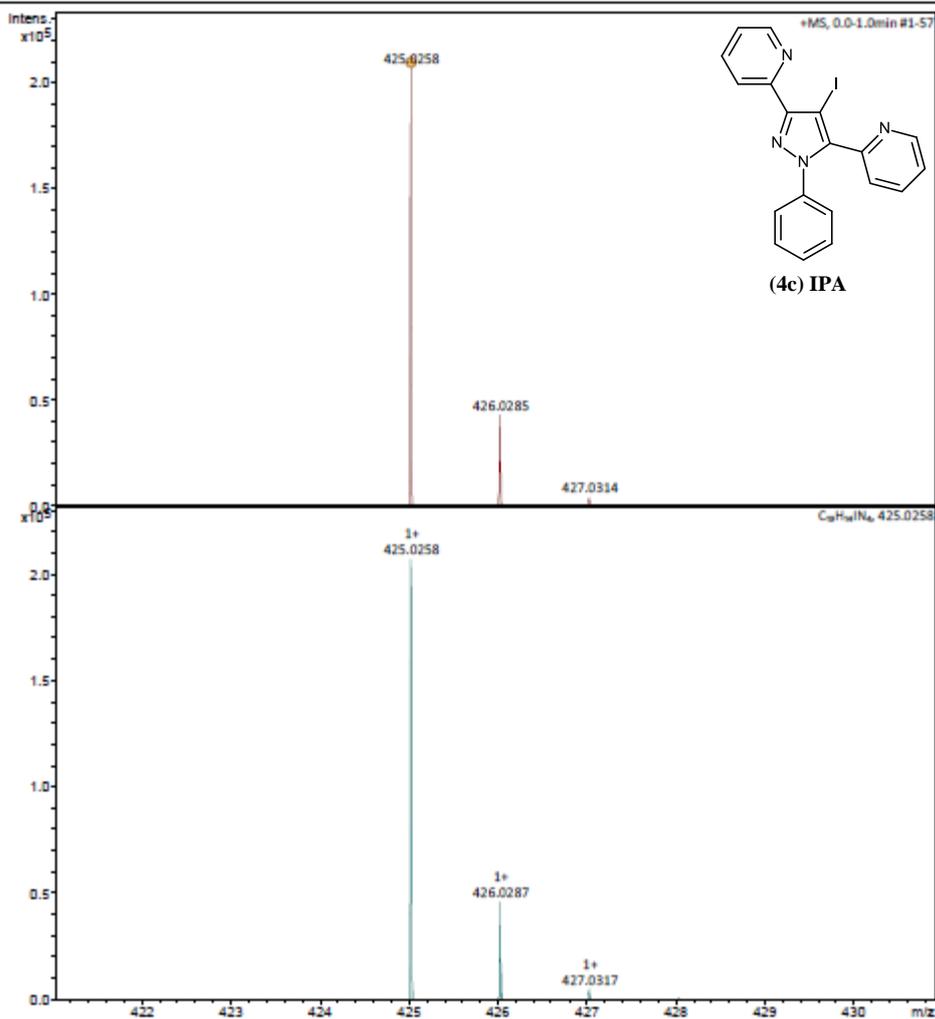
Line#: 1 R. Time: 3.158(Scan#: 356)  
MassPeaks: 171  
RawMode: Single 3.158(356) BasePeak: 57.15(332536)  
BG Mode: None Group 1 - Event 1



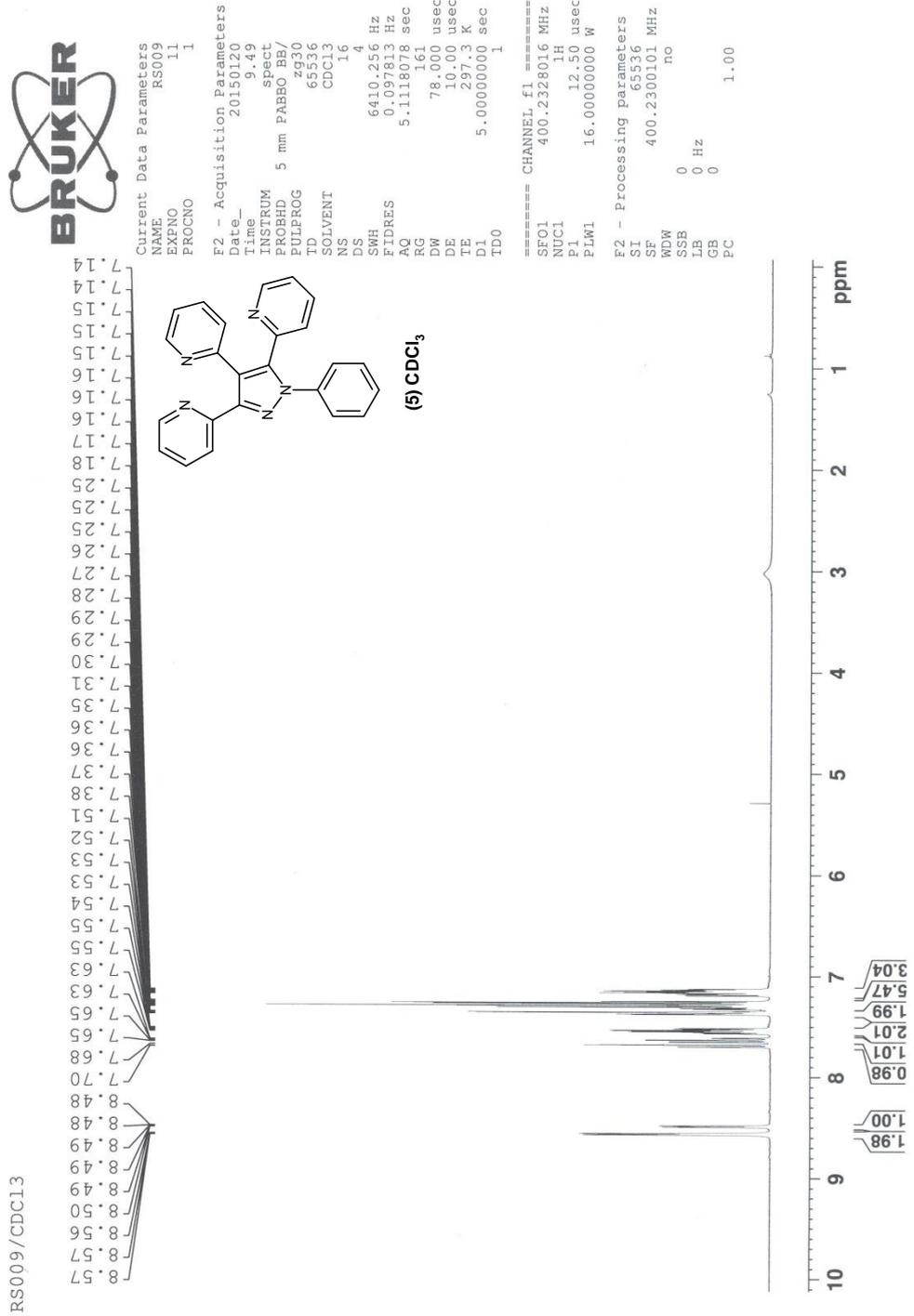
Tafel 4c.5

Generic Display Report

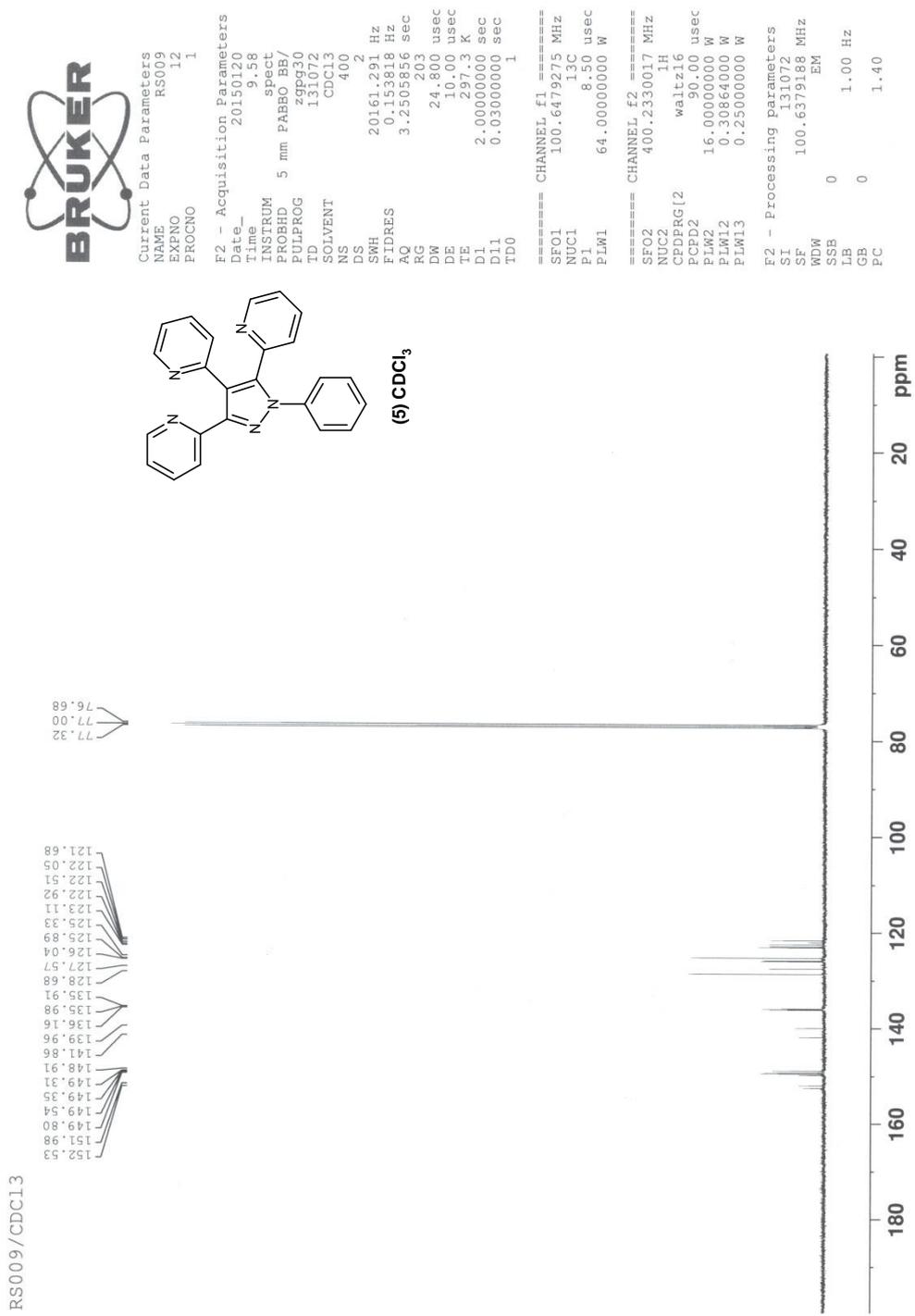
<b>Analysis Info</b>		<b>Acquisition Date</b>	1/20/2015 1:53:44 PM
<b>Analysis Name</b>	D:\Data\1_MZ_data\Holzer_W\150120\1R3f_DI_ESI_HRMS.d	<b>Operator</b>	MZ
<b>Method</b>	DI_mz_50-1550.m	<b>Instrument</b>	maxis HD
<b>Sample Name</b>	ca. 10 ug/mL in IPA		
<b>Comment</b>			



Tafel 5.1



Tafel 5.2

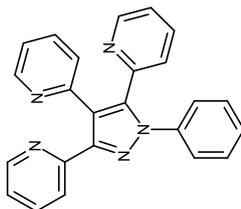
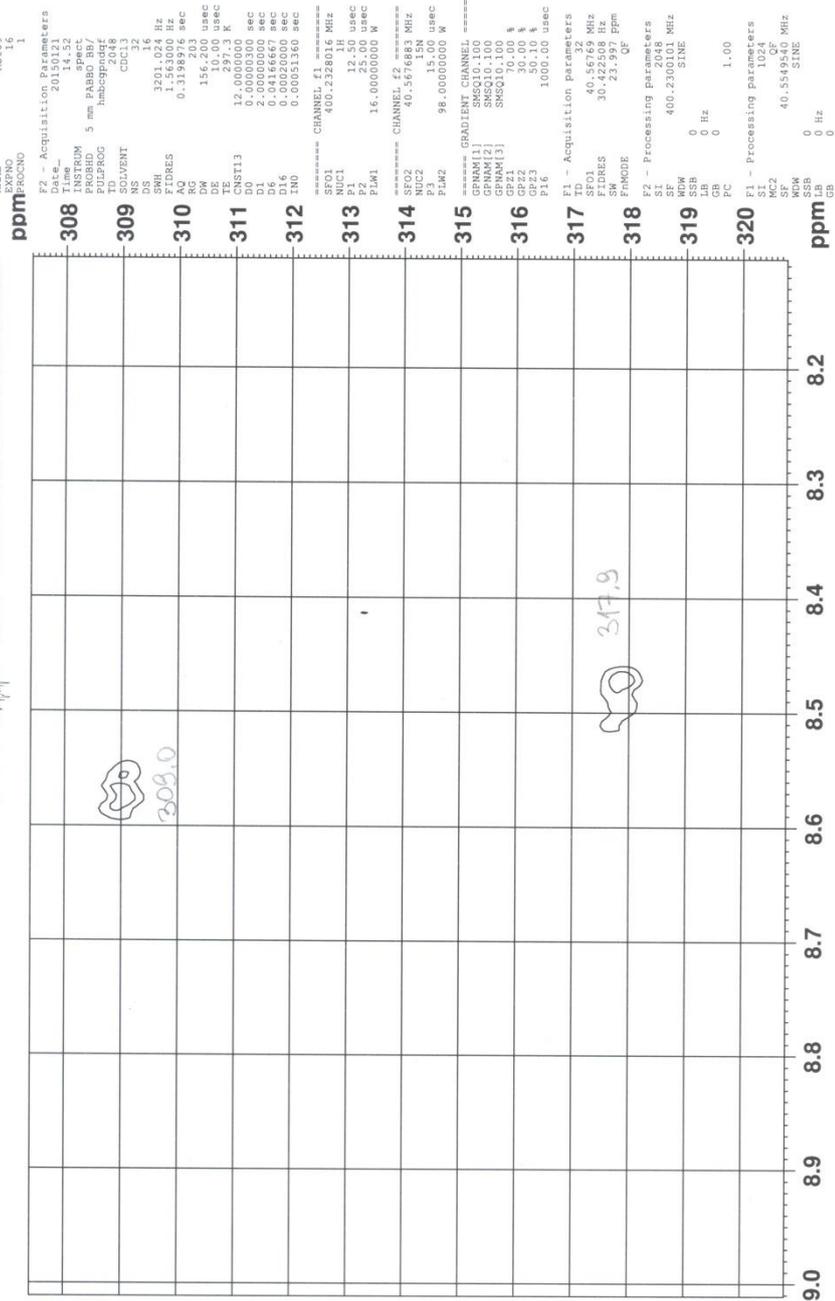


Tafel 5.3

RS009/CDCl3



Current Data Parameters  
NAME RS009  
EXPNO 1  
PROCNO 1

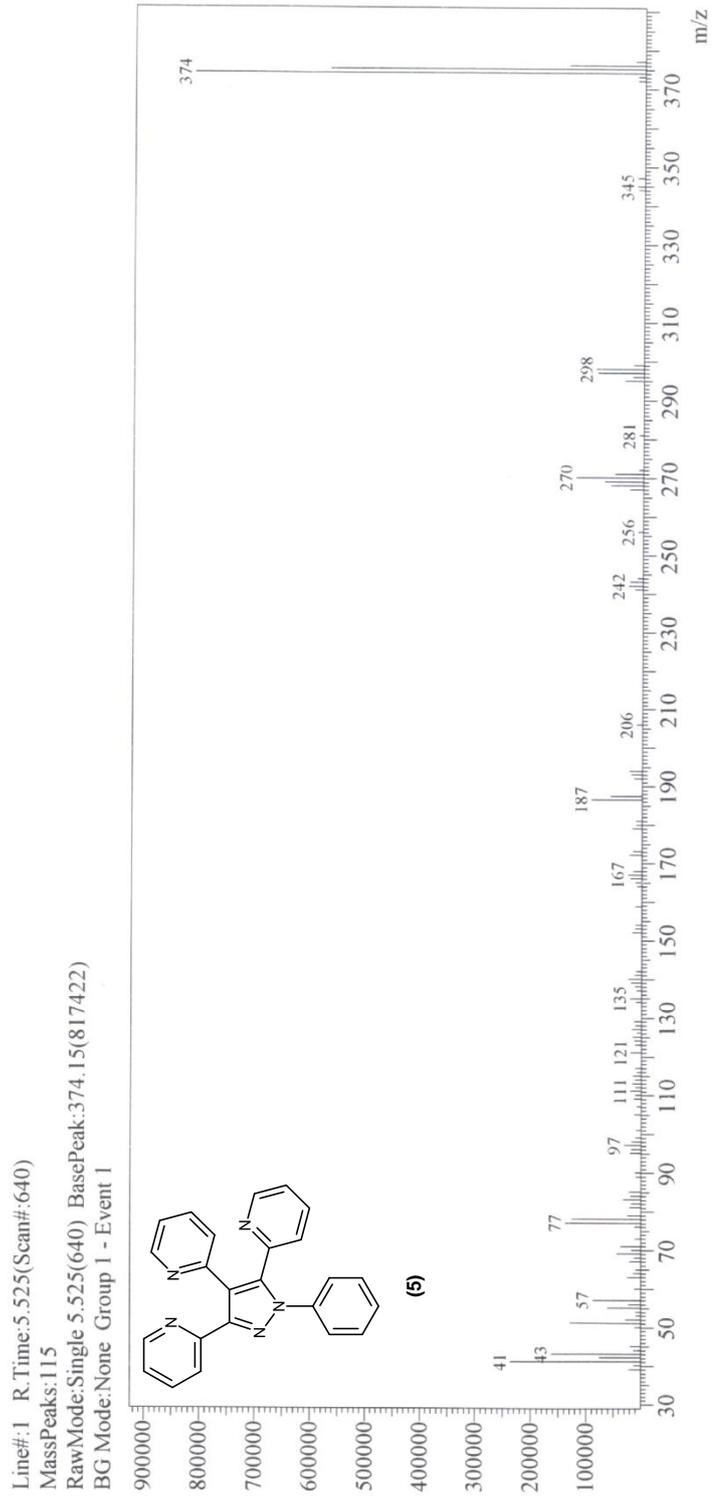


(5) CDCl<sub>3</sub>

===== Acquisition Parameters =====  
Date\_ Time 20130814 14.52  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
DS 4  
SS 16  
SWH 3201.024 Hz  
FIDRES 0.3198976 Hz  
AQ 0.3198976 sec  
RG 203  
DWC 156.200 usec  
DE 19.000 usec  
TE 297.3 K  
===== Processing parameters =====  
SI 32768  
SF 400.146400 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
GB 0  
PC 1.00  
===== Channel f1 =====  
NUC1 13C  
P1 12.50 usec  
PL1 0.00 dB  
PL12 16.0000000 dB  
===== Channel f2 =====  
NUC2 13C  
P2 15.00 usec  
PL2 0.00 dB  
===== Gradient Channel =====  
GPM1[1] SMCQ10.100  
GPM1[2] SMCQ10.100  
GPM1[3] SMCQ10.100  
GPM2[1] SMCQ10.100  
GPM2[2] SMCQ10.100  
GPM2[3] SMCQ10.100  
===== Acquisition parameters =====  
TD 32  
SFO1 40.56769 MHz  
SFO2 30.22299 MHz  
SFO3 25.99999 MHz  
FMODE QF  
SI 32768  
SF 400.2300101 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
GB 0  
PC 1.00  
===== Processing parameters =====  
SI 32768  
SF 40.5549440 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
GB 0  
PC 1.00

Tafel 5.4

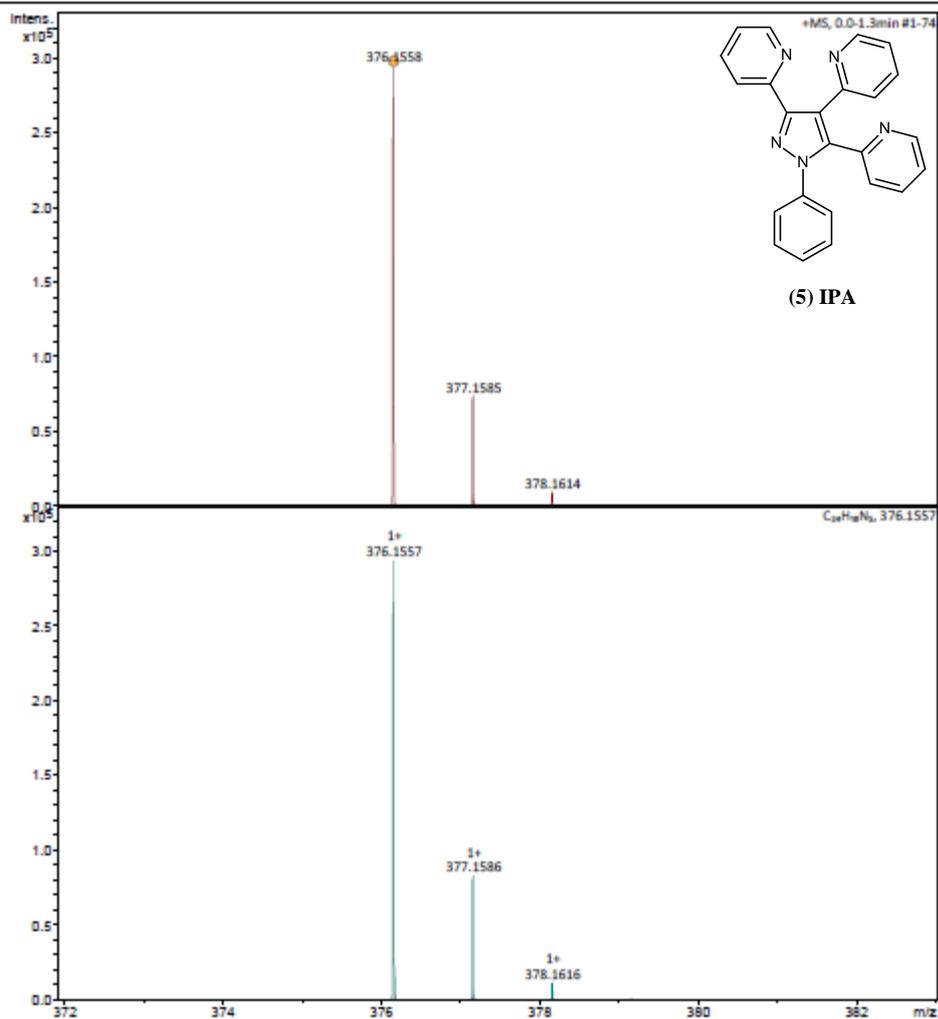
Spectrum



Tafel 5.5

### Generic Display Report

<b>Analysis Info</b>	Acquisition Date	1/20/2015 1:58:40 PM	
Analysis Name	D:\Data\MZ_data\Holzer_W\150120\R009b_DI_ESI_HRMS.d		
Method	DI_mz_50-1550.m	Operator	MZ
Sample Name	ca. 10 ug/mL in IPA	Instrument	maXis HD
Comment			



### 5.3 Zusammenfassung

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurden Untersuchungen zur Synthese von 1,3,4,5-tetra(hetero)aryl-Pyrazolen durchgeführt.

Zuerst wurden via Ringschlussreaktion aus 1,3-Dielektrophilen und substituierten Hydrazinverbindungen 1,3,5-trisubstituierte Pyrazolderivate hergestellt. Nach anschließender Iodierung am C-4 wurden folgende Verbindungen als Ausgangsmaterialien für verschiedene Palladium-katalysierte cross-coupling Reaktionen erhalten:

- 2-[4-Iod-3,5-di(3-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin (**4a**)
- 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4b**)
- 2,2'-(4-Iod-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4c**)

Zuerst wurde untersucht, ob sich das Schlüsselprodukt **4b** mit 2-Thienylzinkchlorid zu einem entsprechenden Negishi-Kupplungsprodukt umsetzen ließ. Die Ausgangsverbindung blieb jedoch unverändert.

Von **4b** und **4c** ausgehend wurden unter den jeweils gleichen Reaktionsbedingungen weitere Negishi-Reaktionen – diesmal jedoch mit 2-Pyridinylzinkbromid – durchgeführt, wobei von **4c** das gewünschte Produkt 2,2',2''-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-3,4,5-triyl)tripyridin (**5**) erhalten werden konnte. Von **4b** wurde nur die deiodierte Ausgangsverbindung erhalten.

Weiters wurde mit 3,3'-(4-Iod-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diyl)dipyridin (**4b**) eine Sonogashira-Reaktion mit Phenylacetylen durchgeführt, woraus jedoch nur eine Dimerisierung von Phenylacetylen und das unveränderte Ausgangsmaterial **4b** resultierten.

Daraus lässt sich schließen, dass die Position der Stickstoffe in den Pyridinringen eine Rolle spielen könnte.

Alle Verbindungen wurden mit Hilfe spektroskopischer Methoden (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>15</sup>N-NMR, MS und hrMS) charakterisiert und somit ihre Identität und Reinheit bestätigt.

## 5.4 Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: Ramona Schmidt  
Geburtsdatum: 19.02.1991  
Geburtsort: Wels  
Staatsbürgerschaft: Österreich

### **Ausbildung:**

seit Oktober 2010: Studium der Pharmazie,  
Universität Wien  
Juni 2010: Matura mit gutem Erfolg bestanden  
2005 – 2010: Bundeshandelsakademie II Wels  
Fachrichtung: Health Care Management  
2001 – 2005: Hauptschule Stadl-Paura  
1997 – 2001: Volksschule Roitham

### **Berufliche Tätigkeit:**

Juli 2014: Schutzengel Apotheke Wels  
Juli 2013: Helios Apotheke Laakirchen  
August 2012: Apotheke „Zum goldenen Engel“ Lambach  
August 2011: Stern-Apotheke Wels