



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Synthese neuer heterocyclischer Verbindungen mit  
3-Trifluoromethylpyrazol-Partialstruktur“

verfasst von / submitted by

Eva Reif

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of  
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2017 / Vienna, 2017

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. Dipl.-Ing. Dr. Wolfgang Holzer



# Danksagung

Diese Diplomarbeit entstand am Department für Arzneistoffsynthese der Universität Wien unter Anleitung von Herrn ao. Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. Wolfgang Holzer. Bei ihm möchte ich mich ganz besonders für die großartige Betreuung, den zahlreichen Erklärungen, die große Hilfestellung und die Aufnahme und Auswertung der NMR-Spektren bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich ganz herzlich bei Laura Castoldi, MSc bedanken. Sie hat mich bei der Umsetzung der Synthesen in meiner Diplomarbeit fachlich unterstützt und hat durch ihren offenen und freundlichen Charakter eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor geschaffen.

Weiters möchte ich mich bei Dr. Vittorio Pace bedanken, der durch seine fachliche Unterstützung einen großen Beitrag zum Erfolg dieser Diplomarbeit geleistet hat.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit möchte ich auch Herrn ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer danken, der zwar nicht unmittelbar mit dieser Diplomarbeit zu tun hatte, der mir aber mehrere Semester lang die Möglichkeit gab, im Arzneistoffsynthese-Praktikum als Tutorin mitzuarbeiten und wertvolle Erfahrungen zu sammeln.

Außerdem möchte ich mich bei Maxine Krauss, Mag. Regina Schoba, Mag. Markus Tarnai, MSc., sowie meinen italienischen Kollegen bedanken, mit denen ich einige lustige Stunden im Labor verbracht habe und die diese Diplomarbeit für mich zu etwas ganz Besonderem gemacht haben.

Abschließend möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium ermöglicht haben, die mir immer alle Türen offen gelassen, mich in schwierigen Phasen motiviert, und nie an meinem Erfolg gezweifelt haben.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Heterocyclen in der pharmazeutischen Chemie	1
1.2	Fluorverbindungen in der pharmazeutischen Chemie	2
1.2.1	Veränderung des Metabolismus durch Fluor	2
1.2.2	Physikochemische Eigenschaften	4
1.2.3	Bindungsaffinität steigt durch Fluor	5
1.3	Problemstellung der Diplomarbeit	7
1.4	Bedeutung der Xanthone in der pharmazeutischen Chemie	7
<b>2</b>	<b>EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZU DEN SYNTHESSEN</b>	<b>9</b>
2.1	Ausarbeitung der Modell-Reaktionen:	13
2.1.1	Synthese von (5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol (11)	13
2.1.2	Theoretische Grundlagen zur Grignard-Reaktion	14
2.1.3	Synthese von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](phenyl)methanon (5)	16
2.2	Synthese der kondensierten heterocyclischen Zielstrukturen 9a und 9b.	18
2.3	Resümee	20
<b>3</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>21</b>
3.1	Gerätedaten	21
3.2	Herstellung von (5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol (11)	22
3.3	Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](phenyl)methanol (4)	23
3.4	Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](phenyl)methanon (5)	25
3.5	Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanol (6a)	26
3.6	Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanon (7a)	28

<b>3.7</b>	<b>Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl](2-hydroxyphenyl)methanon (8a)</b>	<b>29</b>
<b>3.8</b>	<b>Herstellung von 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-<i>c</i>]pyrazol-4(1<i>H</i>)-on (9a)</b>	<b>31</b>
	3.8.1 Methode a)	31
	3.8.2 Methode b)	31
<b>3.9</b>	<b>Herstellung von (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl]methanol (6b)</b>	<b>33</b>
	3.9.1 Herstellung des Grignard-Reagenz: 4-Chloro-2-methoxyphenylmagnesiumbromid <sup>38</sup>	33
	3.9.2 Reaktion	33
<b>3.10</b>	<b>Herstellung von (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl]methanon (7b)</b>	<b>35</b>
<b>3.11</b>	<b>Herstellung von (5-Chloro-2-hydroxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl]methanon (8b)</b>	<b>36</b>
<b>3.12</b>	<b>Herstellung von 6-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl) chromeno[2,3-<i>c</i>]pyrazol-4(1<i>H</i>)-on (9b)</b>	<b>38</b>
	3.12.1 Methode a)	38
	3.12.2 Methode b)	38
<b>3.13</b>	<b>Übersicht über die hergestellten Substanzen</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>ANHANG</b>	<b>45</b>
<b>5.1</b>	<b>Spektren</b>	<b>45</b>
<b>5.2</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
<b>5.3</b>	<b>Summary</b>	<b>58</b>





# 1 Einleitung und Problemstellung

Die Synthese *kondensierter Tricyclen mit einer 3-Trifluoromethyl-Pyrazol-Teilstruktur* ist das Thema der vorliegenden Diplomarbeit. Die Grundstruktur der hergestellten Verbindungen ähnelt der eines Xanthons, bei dem einer der Benzolringe durch einen Pyrazolring ersetzt wurde. Bisher sind bereits einige solcher Verbindungen mit dieser Grundstruktur bekannt. Da das Interesse an fluorierten Verbindungen in der pharmazeutischen Chemie in den letzten Jahren aber stark gestiegen ist, befasst sich diese Diplomarbeit mit trifluoromethyl-substituierten Derivaten der obigen Grundstruktur.

Im Folgenden wird darauf eingegangen, welche Bedeutung Heterocyclen in der Pharmazie haben und welche chemischen Veränderungen durch eine Fluorierung von Molekülen entstehen.

## 1.1 Heterocyclen in der pharmazeutischen Chemie

Ein erheblicher Teil der pharmazeutischen Wirkstoffe beinhaltet eine heterocyclische Partialstruktur, manche sogar mehrere. Dies ist auf die besonderen Eigenschaften solcher Systeme zurückzuführen, die beispielsweise zur Erhöhung der Bindungsaffinität zum Rezeptor und somit zur Wirksamkeit des Arzneistoffes beitragen können. Alle Atome in einem Molekül, die keinen Kohlenstoff (C) oder Wasserstoff (H) darstellen, werden als Heteroatome bezeichnet. Die größte Bedeutung haben die Heteroatome Sauerstoff (O), Stickstoff (N) sowie Schwefel (S). Sind diese in ein Ringsystem eingebaut, sprechen wir von Heterocyclen. Diese Heterocyclen können in aromatische und nichtaromatische Ringsysteme eingeteilt werden.<sup>1</sup>

Der räumliche Aufbau eines Ringsystems spielt eine große Rolle in der pharmazeutischen Chemie, da beispielsweise die Planarität eines aromatischen Ringsystems essentiell sein kann, um den sterischen Anforderungen des Rezeptors gerecht zu werden. Beinhaltet die

chemische Struktur mehrere Heterocyclen, können diese direkt anelliert oder über einen aliphatischen Rest miteinander verbunden sein.

## 1.2 Fluorverbindungen in der pharmazeutischen Chemie

Die pharmazeutische Chemie macht sich die Insertion von Fluoratomen in Molekülstrukturen bei der Entwicklung von Arzneistoffen bereits seit einigen Jahren erfolgreich zu Nutze. Da sich gezeigt hat, dass durch eine Fluorierung pharmakokinetische sowie pharmakodynamische Eigenschaften von bioaktiven Verbindungen hervorragend moduliert werden können, befinden sich bereits zahlreiche fluorhaltige Verbindungen am Markt.<sup>2,3</sup>

Fluor ist das elektronegativste Element im Periodensystem und weist einen van der Waals-Radius von 1.47 Å auf. Es ist somit nur ein wenig größer als ein Wasserstoffatom (1.2 Å), aber viel kleiner als Methyl-, Amino- oder Hydroxygruppen. Durch das Einbringen eines Fluoratoms in einen Wirkstoff verändern sich die physikochemischen Eigenschaften und infolgedessen auch der Metabolismus, die Halbwertszeit, die Bindungsaffinität, die Lipophilie sowie der  $pK_a$ -Wert.<sup>2,4,5</sup>

### 1.2.1 Veränderung des Metabolismus durch Fluor

Eine zu niedrige Bioverfügbarkeit ist ein häufig auftretendes Problem bei der Entwicklung von Arzneistoffen. Sehr lipophile Substanzen unterliegen einem hohen First-Pass-Metabolismus in der Leber und gelangen dadurch nur in geringem Ausmaß zum Targetprotein im Körper. Mit dem Einbau von polaren Gruppen oder durch die Substitution von leicht oxidierbaren C-H-Gruppen durch C-F-Gruppen wird der hohe First-Pass-Effekt verringert. Beide Varianten können aber durch die Veränderung in der Molekülstruktur zu einer unerwünschten Abnahme der Bindungsaffinität am Rezeptor führen.<sup>2</sup>

### 1.2.1.1 Beispiele:

Als Beispiel für die erfolgreiche Modifikation mit Hilfe von Fluor ist der Cholesterinsenker Ezetimib (Abbildung 1) zu nennen. Der Einbau von 2 Fluoratomen verhindert den schnellen Abbau und führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit.<sup>6</sup>

Der Wirkmechanismus von Ezetimib ist die kompetitive Hemmung der Resorption von Cholesterin im Darm.<sup>7</sup>

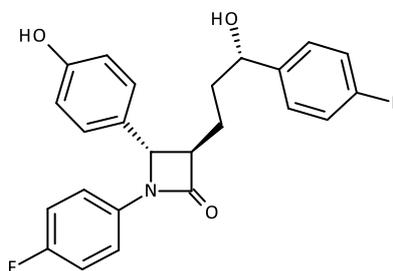


Abbildung 1: Ezetimib

Die Entwicklung des selektiven COX-2-Hemmers Celecoxib (Abbildung 2) stellt ein weiteres interessantes Beispiel dar. Durch die selektive COX-2-Hemmung wird eine anti-inflammatorische Wirkung, ohne das Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen der unselektiven NSAIDs, erzielt. Im Gegensatz zu Ezetimib wurde bei der Entwicklung von Celecoxib ein Fluoratom aus der Leitsubstanz entfernt und durch eine leicht abbaubare Methylgruppe ersetzt. Durch diese Modifikation konnte die Halbwertszeit im Tierversuch an Ratten von 220 h auf einen akzeptablen Wert von 3.5 h gesenkt werden.<sup>6</sup>

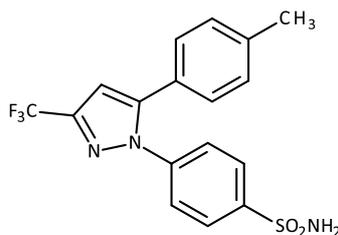


Abbildung 2: Celecoxib

### 1.2.2 Physikochemische Eigenschaften

Der  $pK_a$ -Wert und die Lipophilie sind beides wichtige Kenngrößen in Bezug auf die Wirksamkeit eines Arzneistoffes. Grundsätzlich können Moleküle die Phospholipid-doppelschicht nur mittels passiver Diffusion durchdringen, wenn sie in ungeladener Form vorliegen. Stark basische oder saure Gruppen führen bei physiologischem pH von 7.4 dadurch zu einer geringen Resorption und niedrigen Bioverfügbarkeit. Wie Tabelle 1 zeigt, kann die Positionierung von Fluor unmittelbar neben funktionellen Gruppen, deren Basizität, aber auch Azidität beeinflussen.<sup>2,8,9</sup>

Tabelle 1: Einfluss von Fluor auf Basizität und Azidität von Molekülen<sup>2</sup>

Säuren	$pK_a$ -Wert	Basen	$pK_a$ -Wert
CH <sub>3</sub> COOH	4.76	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	10.70
CH <sub>2</sub> FCOOH	2.59	CH <sub>2</sub> FCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	8.97
CHF <sub>2</sub> COOH	1.24	CHF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	7.52
CF <sub>3</sub> COOH	0.23	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5.70

Des Weiteren muss ein Arzneistoff einen gewissen Grad an Lipophilie aufweisen, damit dieser die Zellmembranen durchdringen und zum Rezeptor gelangen kann. Darüber hinaus tragen unspezifische hydrophobe Wechselwirkungen am Rezeptor einen Großteil zur Bindungsaffinität bei.

Mit steigender Lipophilie sinkt aber die Fähigkeit der Verbindung, in wässrigem Milieu in Lösung zu gehen. Dies ist aber Grundvoraussetzung dafür, dass der Arzneistoff seine Wirkung entfalten kann.<sup>2,8</sup>

### 1.2.3 Bindungsaffinität steigt durch Fluor

Durch den Einbau eines Fluoratoms wird die Bindungsaffinität zum Rezeptor und somit die Wirkstärke eines Arzneistoffes in vielen Fällen erhöht. Der Grund dafür ist auf der einen Seite die leicht erhöhte Lipophilie durch das Fluoratom. Diese führt zu einer Erhöhung der unspezifischen hydrophoben Wechselwirkungen mit dem Targetprotein. Auf der anderen Seite kann die veränderte Basizität bzw. Azidität der funktionellen Gruppen zu einer gesteigerten Bindungsaffinität führen.<sup>2,8</sup>

#### 1.2.3.1 Beispiele:

Sitagliptin ist der erste zugelassene Arzneistoff in der Gruppe der DPP-IV-Hemmer (Dipeptidylpeptidase-IV), der bei Diabetes Mellitus Typ II in Kombination mit anderen Antidiabetika wie Metformin eingesetzt wird.<sup>10</sup> DPP-IV führt zum Abbau des körpereigenen GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1), welches im Insulinstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt. Durch die Hemmung der Peptidase wird der GLP-1-Spiegel erhöht und infolgedessen kommt es zur vermehrten Insulinsekretion.<sup>7</sup>

In Untersuchungen wurden unterschiedliche Fluorierungsmuster auf ihre Bindungsaffinität getestet, wobei Sitagliptin das potenteste Substitutionsmuster aufwies (Abbildung 3).<sup>4</sup>

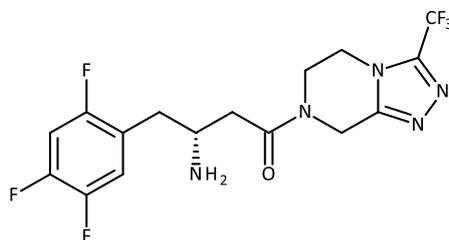


Abbildung 3: Sitagliptin

Aprepitant (Abbildung 4) wird als starkes Antiemetikum bei antitumoralen Chemotherapien eingesetzt.<sup>11</sup> Es blockiert den NK1-Rezeptor im ZNS.

Durch Fluorierung an Position 4 des Phenyl-Restes am Morpholin-System wird die Bindungsaffinität im Vergleich zur unfluorierten Verbindung deutlich erhöht.

Zudem ergaben die Experimente der NK-1-Rezeptorantagonisten, dass die bis-Trifluoromethylphenyl-Gruppe die ZNS-Gängigkeit der Verbindungen erhöht.<sup>4</sup>

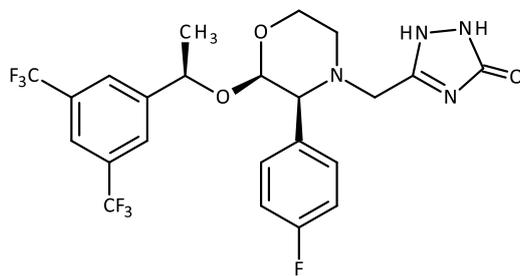


Abbildung 4: Aprepitant

### 1.3 Problemstellung der Diplomarbeit

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war die Herstellung von Verbindungen des Typs **A**. Diese Verbindungen stellen heterocyclische Analoga des Xanthon dar, bei denen einer der beiden Benzolringe durch ein substituiertes Pyrazolsystem ersetzt worden ist. Weiters befindet sich am C-3 des Pyrazolringes eine Trifluormethyl-Funktion (Abbildung 5).

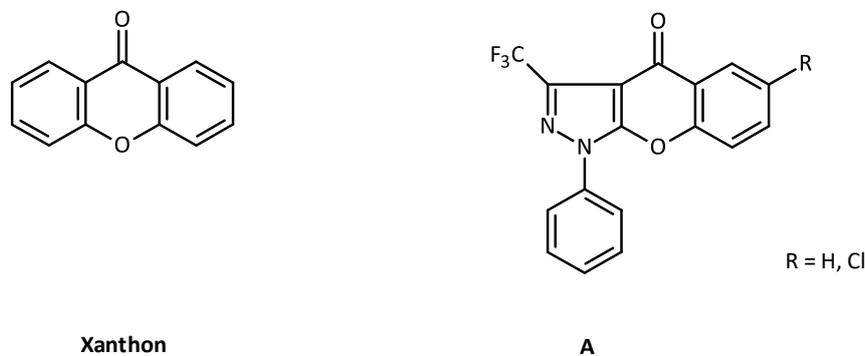


Abbildung 5: Xanthon und Zielverbindungen **A**

### 1.4 Bedeutung der Xanthere in der pharmazeutischen Chemie

Es gibt nur wenige Beispiele von Arzneistoffen, die ein (modifiziertes) Xanthon-System in ihrer chemischen Struktur beinhalten, nichtsdestotrotz sind solche Verbindungen für die pharmazeutische Chemie sehr interessant.<sup>12</sup> Der Grund dafür ist, dass sie in Zellversuchen diverse biologische Aktivitäten zeigen wie unter anderem MAO-Hemmung, Hepatoprotektivität, antimikrobielle, antimykotische, vaskuläre, antidiabetische sowie antitumorale Aktivitäten.<sup>13,14</sup> Derzeit sind auf dem europäischen und amerikanischen Markt keine Arzneimittel erhältlich, die einen Arzneistoff mit Xanthonstruktur beinhalten (Stand 2015).<sup>12</sup>

Amlexanox (Aptasol®) ist einer der wenigen Arzneistoffe, die eine Xanthon-ähnliche Struktur besitzen (Abbildung 6). Es handelt sich um einen antiinflammatorisch und

antiallergisch wirksamen Arzneistoff, der gegen Aphten im Mundbereich als 5 %ige Paste eingesetzt wurde. Die Zulassung für Aphthasol® wurde allerdings im Jahr 2014 im wichtigsten Arzneimittelmarkt, den USA, zurückgezogen.<sup>15</sup> Auch in Deutschland gibt es derzeit keine Zulassung dafür.<sup>16</sup>

Dennoch befindet sich die Verbindung in vielversprechenden Untersuchungen, die bisher antidiabetische sowie antitumorale Wirkungen gezeigt haben.<sup>17,18</sup>

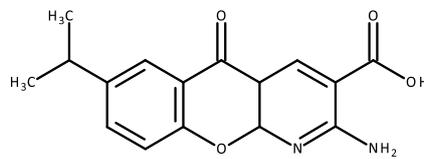


Abbildung 6: Amlexanox

Darüber hinaus gibt es noch zahlreiche weitere chemische Verbindungen mit Xanthon-Struktur, die derzeit auf ihre antitumorale Aktivität und Wirksamkeit untersucht werden. Das bedeutendste ist Vadimezan (DMXAA, ASA404, Abbildung 7)<sup>17</sup>. Dieses zeigte in präklinischen Studien potente, antitumorale Aktivität und befindet sich bereits in unterschiedlichen klinischen Studien von Phase I-III. Getestet wird dieser Arzneistoff in der Bekämpfung von unterschiedlichen Tumoren wie etwa der Lunge oder der Prostata.<sup>19</sup>

Der Erfolg der Therapie konnte bisher in keiner der abgeschlossenen Phase III-Studien aufgezeigt werden.<sup>17,20</sup> Weitere Studien laufen aber noch und lassen auf große Erfolge hoffen.

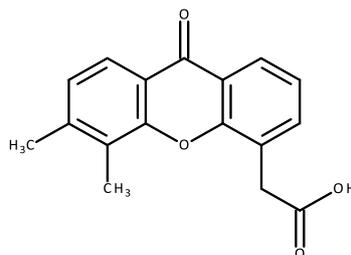


Abbildung 7: Vadimezan/DMXAA

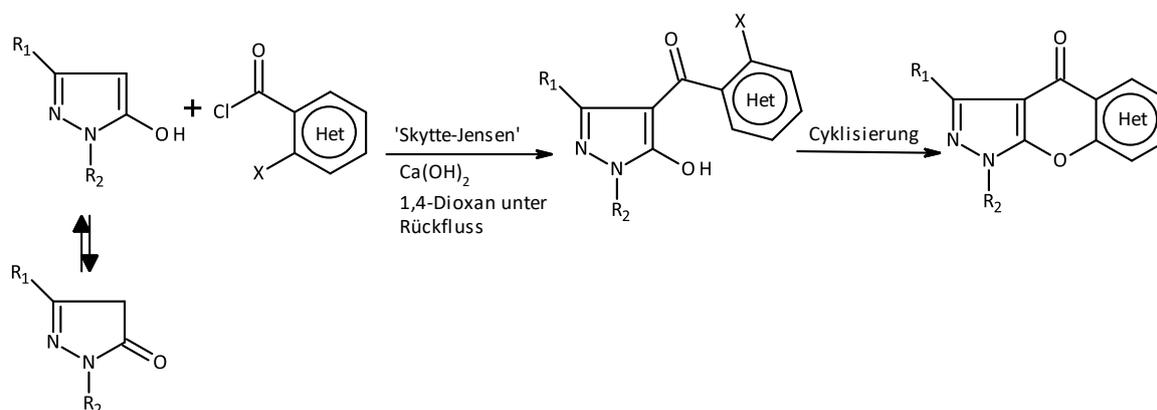
## 2 Eigene Untersuchungen zu den Synthesen

Im Verlauf der letzten Jahre wurden in der Arbeitsgruppe Holzer am Department für Arzneistoffsynthese der Universität Wien eine Vielzahl von ähnlichen Verbindungen hergestellt, wobei nicht nur die Substituenten am Pyrazolsystem variierten, sondern auch verschiedene Substitutionsmuster am Benzolring realisiert wurden beziehungsweise der Benzolring durch verschiedene heteroaromatische Systeme ersetzt wurde (Schema 1).<sup>21-25</sup>

Die Synthese dieser kondensierten Systeme erfolgte bisher immer nach folgender Strategie:

1) C-4 Aroylierung eines geeigneten 2-Pyrazolin-5-ones (tautomer zum entsprechenden Pyrazol-5-ol) mit einem ortho-Halogen substituierten (hetero)aromatischen Säurechlorid unter Skytte-Jensen Bedingungen<sup>26</sup> und

2) anschließendem Pyranringschluss unter basischen bzw. sauren Bedingungen. Bei sehr reaktiven Säurechloriden (z.B. 2-Chlornicotinoylchlorid) verlief der Pyranringschluss spontan unter den Bedingungen der Acylierungsreaktion.<sup>21</sup>



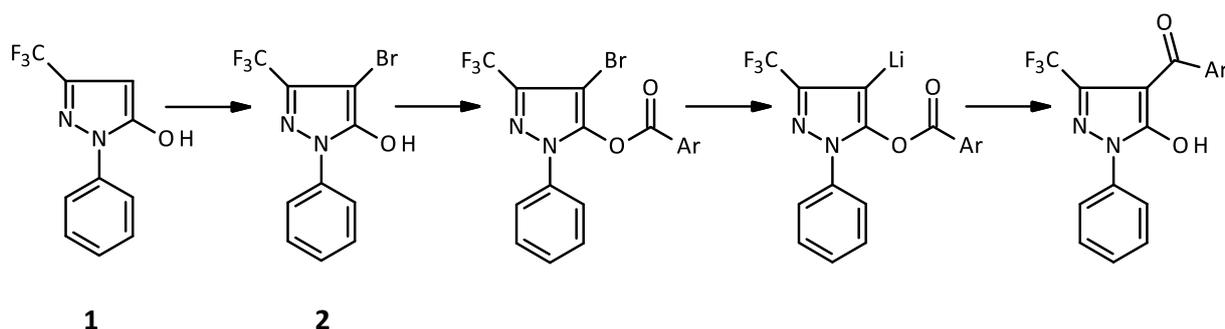
Schema 1: Synthese heteroaromatischer Pyrazol-Analoga des Xanthons

Der in Schema 1 vorgestellte Syntheseweg ist jedoch für die Herstellung der Zielverbindungen vom Typ **A** (Abbildung 5) nicht geeignet. Grund dafür ist, wie sich im Verlauf von zahlreichen Vorversuchen herausstellte, dass die Aroylierung nach Skytte-Jensen mit Trifluormethyl-substituierten 2-pyrazolin-5-onen ( $R_1 = CF_3$ ) nicht funktioniert. Es findet

unter diesen Bedingungen entweder keine Umsetzung statt und/oder es werden die entsprechenden O-acylierten Verbindungen erhalten. Ein möglicher Grund für dieses Verhalten stellt der ausgeprägte elektronenabziehende Effekt der Trifluormethylgruppe dar, welcher zu einer Deaktivierung der C-4 Position des Pyrazolsystems führt und eine elektrophile Substitutionsreaktion infolgedessen nicht realisierbar ist.

Ein möglicher alternativer Zugang zu den benötigten 4-Aroyl-3-trifluormethylpyrazolonen ist in Schema 2 angeführt: Bromierung des Pyrazolons zu 4-Brompyrazolonen, welche anschließend O-aryliert werden. Das durch Halogen-Metall Austausch generierte 4-Lithio-Derivat sollte schließlich in das entsprechende 4-Aroylpyrazolon umgelagert werden.

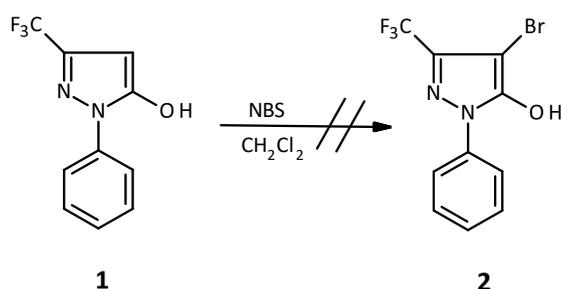
Diese Strategie konnte bereits erfolgreich bei der C-4 Benzoylierung von 1-Methyl-3-trifluormethylpyrazol-5-ol angewendet werden.<sup>27</sup>



Schema 2: Mögliche Synthesestrategie zur Herstellung von 4-Aroyl-3-trifluormethylpyrazolonen

Dieser mögliche Zugang zu den gewünschten 4-Aroylpyrazolonen konnte im Verlauf dieser Diplomarbeit jedoch nicht realisiert werden, da schon der erste Reaktionsschritt, die Bromierung von 1-Phenyl-3-trifluormethylpyrazol-5-ol **1** zum 4-Bromderivat **2** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (NBS/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NBS/CHCl<sub>3</sub><sup>27</sup>, NBS/AcOH, NBS + Katalysator/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>28</sup>, Br<sub>2</sub>/AcOH, Br<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>), nicht gelang (Schema 3).

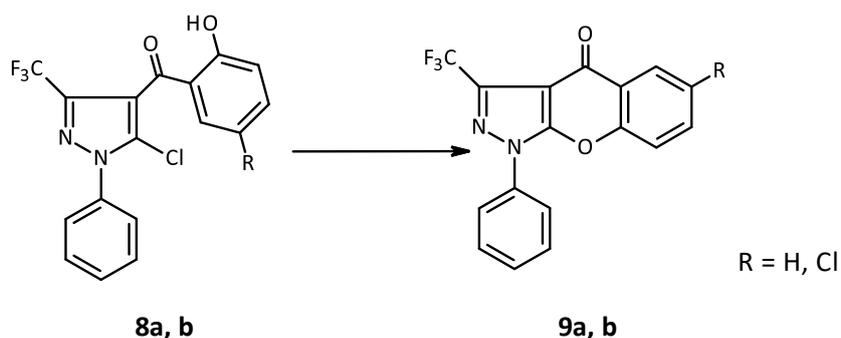
Eine Iodierung in Position 4 des Pyrazolringes konnte ebenfalls nicht realisiert werden (I<sub>2</sub>/HIO<sub>3</sub>/AcOH<sup>29</sup>).



Schema 3: Versuchte Bromierung von Verbindung **1**

Dieses Reaktionsverhalten ist auch deshalb interessant, da die Bromierung des entsprechenden 1-Methyl-3-trifluoromethylpyrazol-5-ols unter den gleichen Reaktionsbedingungen glatt von statten geht.<sup>27</sup> Infolgedessen musste für die Herstellung der Zielverbindungen eine neue Synthesestrategie entwickelt werden.

Eine alternative Art des Zugangs zu den Zielverbindungen stellt die umgekehrte Art des in Schema 1 dargestellten Pyranringschlusses dar. Anstelle der OH-Funktion am Pyrazolring und der Halogenfunktion am Aroylsystem sollte nun die Cyclisierung durch Reaktion eines 5-Chlorpyrazoles mit einer phenolischen OH-Gruppe am Aroylrest erfolgen (Schema 4).

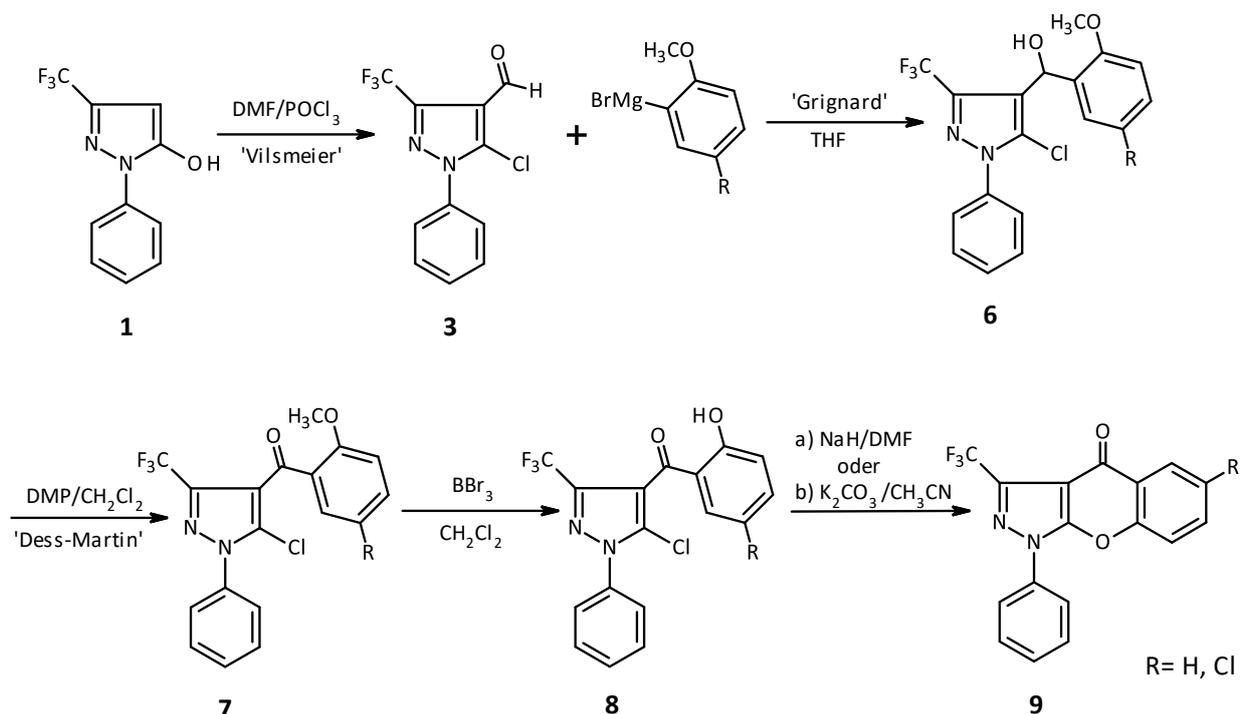


Schema 4: Inverser Zugang zu den Zielverbindungen

Zur Herstellung der benötigten Precursoren für den Pyranringschluss wurde die unten angeführte Reaktionsfolge anvisiert:

Überführung der kommerziell erhältlichen Ausgangssubstanz **1** in den entsprechenden Pyrazol-4-carbaldehyd **3** im Zuge einer Vilsmeier-Formylierung<sup>30</sup> mit gleichzeitiger Trans-

formation der OH in eine Cl-Funktion. Im Anschluss daran sollte der Aldehyd **3** mit einem 2-Methoxybenzolmagnesiumbromid zum sekundären Alkohol **6** umgesetzt werden und letzterer zum korrespondierenden Keton **7** oxidiert werden. Durch Etherspaltung von **7** sollte das Phenol **8** erhalten werden, welches schließlich durch eine Ringschlussreaktion in die Zielverbindung **9** übergeführt wird (Schema 5).

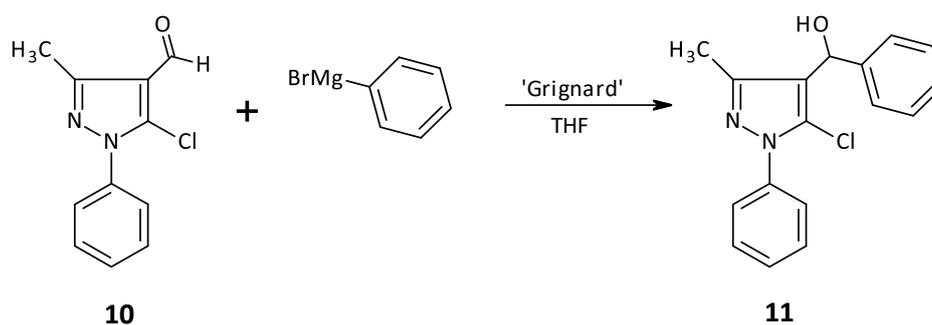


Schema 5: Synthesestrategie zur Herstellung der Zielverbindungen **9**

## 2.1 Ausarbeitung der Modell-Reaktionen:

### 2.1.1 Synthese von (5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol (**11**)

Während die Umwandlung **1** → **3** bereits in der Literatur beschrieben ist<sup>31</sup>, ist über Grignard-Reaktionen mit Aldehyd **3** nichts bekannt. Daher wurden zunächst einige orientierende Vorversuche durchgeführt. Zunächst wurde der zu Aldehyd **3** strukturverwandte (und leicht zugängliche) Aldehyd **10** (CH<sub>3</sub> statt CF<sub>3</sub>) mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt und dabei direkt der bislang noch nicht in der Literatur beschriebene sekundäre Alkohol **11** (5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol) erhalten (Schema 6).



Schema 6: Synthese von (5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol (**11**)

## 2.1.2 Theoretische Grundlagen zur Grignard-Reaktion

### 2.1.2.1 Allgemeines

In der organischen Synthese stellt die Grignard-Reaktion eine wichtige Möglichkeit dar, C-C Verknüpfungen mit einfachen Ausgangsverbindungen zu bewerkstelligen und damit zu neuen, komplexeren Moleküle zu gelangen.

Das Grundprinzip ist, dass durch das Einfügen eines Magnesiumatoms in ein Alkyl- bzw. Arylhalogenid die Polarität des C-Atomes in unmittelbarer Nähe zum Metallatom verändert wird. Diese metallorganischen Verbindungen heißen Grignard-Reagenzien und stellen Kohlenstoffnucleophile dar, welche beispielsweise an das Carbonyl-C-Atom eines Ketones oder Aldehydes angreifen und somit einerseits eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung generieren sowie andererseits – nach Hydrolyse - einen entsprechenden Alkohol bilden.<sup>32</sup>

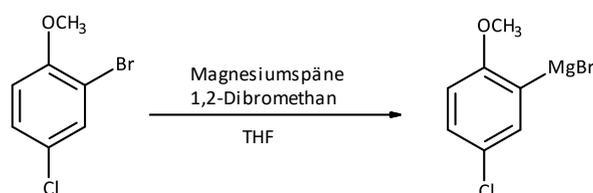
### 2.1.2.2 Herstellung von Grignard-Reagenzien

Die Herstellung von Organomagnesium-Verbindungen (RMgX) erfolgt normalerweise in aprotischen Lösungsmitteln wie Diethylether (Et<sub>2</sub>O) oder Tetrahydrofuran (THF). Dabei werden Magnesiumspäne im Lösungsmittel suspendiert und anschließend das Aryl- oder Alkylhalogenid zugesetzt. Diese Halogenidverbindungen dürfen keine funktionellen Gruppen aufweisen, die später mit dem gebildeten Grignard-Reagenz reagieren können.

Die Reaktivität der Ausgangsverbindung ist abhängig vom Halogenid und nimmt in folgender Reihenfolge zu: Cl < Br < I.<sup>32</sup>

Die Reaktion selbst findet an der Oberfläche der Magnesiumspäne statt. Da diese üblicherweise von einer dünnen Schicht Magnesiumoxid bedeckt sind, werden fallweise geringe Mengen von Iod, Brom, 1,2-Diiodethan oder 1,2-Dibromethan zur Aktivierung der Metallspäne verwendet. Mit Hilfe dieser Reagenzien wird der direkte Kontakt zwischen dem Aryl- oder Alkylhalogenid und der Oberfläche der Magnesiumspäne ermöglicht und die Reaktion somit gestartet.<sup>33</sup>

Normalerweise werden Grignard-Verbindungen unmittelbar vor ihrer weiteren Umsetzung hergestellt und direkt mit dem Substrat versetzt. Einige einfache Grignard-Reagenzien sind aber auch kommerziell erhältlich.



Schema 7: Herstellung von 4-Chloro-2-methoxyphenylmagnesiumbromid

### 2.1.2.3 Polarität der Grignard-Reagenzien und Addition an Aldehyde und Ketone

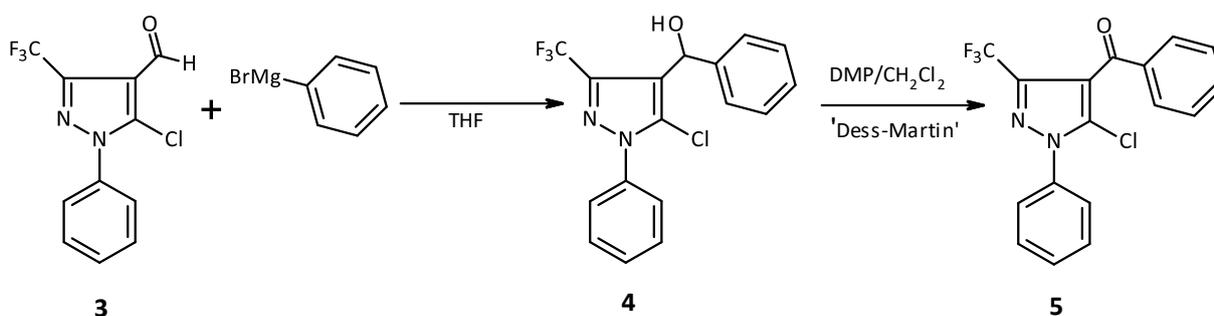
In einem Aryl- oder Alkylhalogenid zieht das stark elektronegative Halogenid die Elektronen von dem benachbarten Kohlenstoffatom ab, wodurch dieses zu einem elektrophilen Zentrum wird. Durch das Einbringen eines Magnesiumatoms zwischen dem Kohlenstoffatom und dem Halogenatom kommt es zu einer Umpolung, was die entscheidende Veränderung und Grundlage für die Verknüpfung von zwei Kohlenstoff-Atomen darstellt. Dabei ändert sich die Polarität der Verbindung, weil das Kohlenstoffatom in diesem Fall Elektronen vom stark elektropositiven Metallatom abzieht und dabei selber zu einem nucleophilen Zentrum wird, welches etwa mit einem  $\delta^+$  polarisierten Carbonyl-Kohlenstoff reagieren kann.<sup>32</sup>

Die gesamte Reaktion muss unter Ausschluss von H<sub>2</sub>O stattfinden, da die Grignard-Reagenzien heftig damit reagieren. Am Ende der Grignard-Reaktion macht man sich dies allerdings zu Nutze. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird mit Hilfe von Wasser oder wässrigem Ammoniumchlorid (NH<sub>4</sub>Cl) der gewünschte Alkohol freigesetzt.<sup>33</sup> Welche Art von Alkohol entsteht, hängt von der Art der Carbonyl-Verbindung ab. Eine Reaktion mit Formaldehyd führt zu primären Alkoholen, mit Aldehyden zu sekundären und mit Ketonen zu tertiären Alkoholen.<sup>1</sup>

### 2.1.3 Synthese von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](phenyl)methanon (5)

Die in Schema 6 (**10** → **11**) verwendeten Reaktionsbedingungen wurden nun auf die Transformation **3** → **4** übertragen und somit Aldehyd **3** mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung konnte der bislang noch nicht literaturbekannte sekundäre Alkohol **4** in guter Ausbeute erhalten werden.

Letzterer sollte nun mittels Oxidation in das korrespondierende Keton **5** (ebenfalls bislang noch nicht in der Literatur beschrieben) übergeführt werden (Schema 8).



Schema 8: Transformation **3** → **4** → **5** zur Erarbeitung von Modell-Reaktionsbedingungen

In der Literatur finden sich zahlreiche Oxidationsmethoden, wie etwa die Dess-Martin-<sup>34,35,36</sup>, Swern-<sup>37</sup>, Jones-<sup>38</sup> oder Corey-Kim-Oxidation<sup>39,40</sup>.

Die Dess-Martin-Oxidation (Dess-Martin-Periodinan, Abbildung 8) stellt im Vergleich zu den anderen Methoden eine sehr milde Form der Oxidation von Alkoholen dar und führte bereits im ersten Versuch auf sehr schnelle und effiziente Weise zum korrespondierenden Keton **5**. Aus diesem Grund wurde diese Methode auch bei den später durchgeführten Oxidationsschritten angewendet.

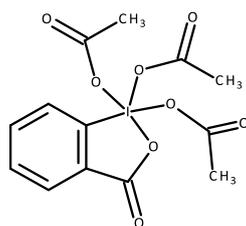
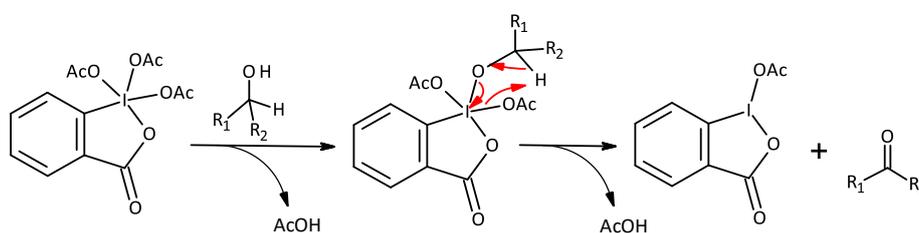


Abbildung 8: Dess-Martin Periodinan (DMP)

Wichtig bei dieser Oxidation war, das Reagenz nur langsam zum Reaktionsgemisch zuzufügen, um eine zu starke Wärmeentwicklung zu vermeiden. Die Zugabe von DMP bei 0 °C führte zu einer Verlängerung der Reaktionszeit um mehrere Stunden, wobei keine größere Reinheit oder bessere Ausbeute an **5** erzielt werden konnte. Nach Beendigung der Reaktion wurde das überschüssige DMP mit 1 M NaOH-Lösung hydrolysiert. Nach der Hydrolyse konnte das Reaktionsgemisch sehr einfach aufgearbeitet werden.<sup>34</sup>

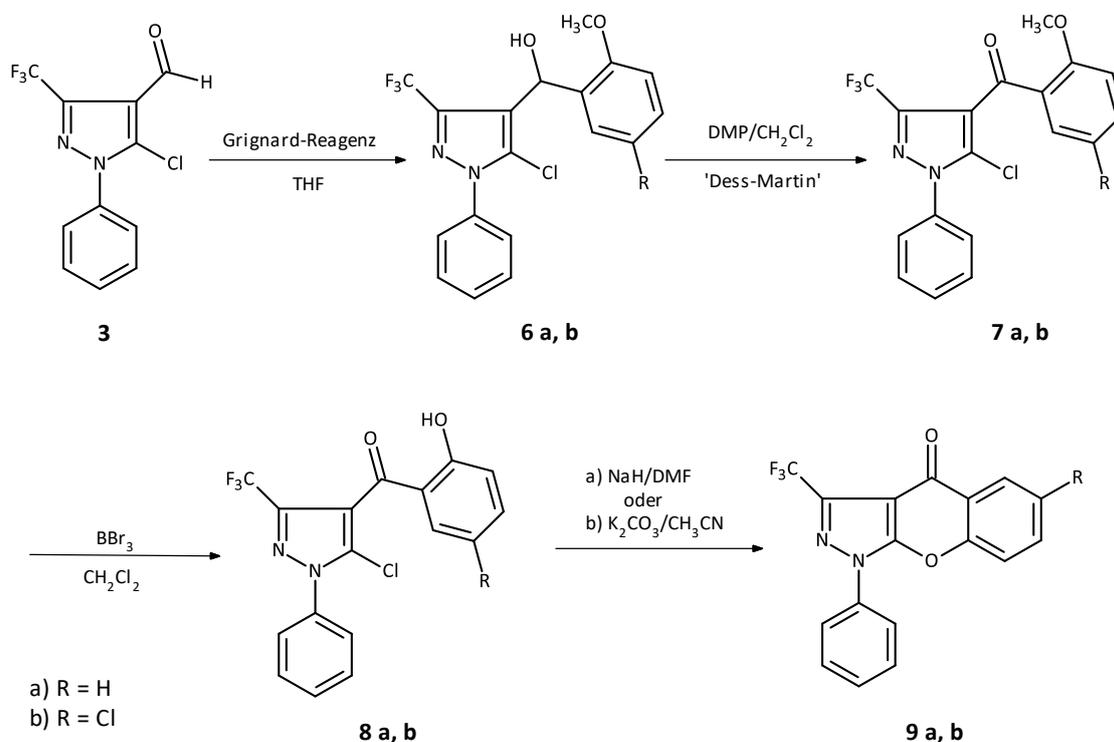


Schema 9: Reaktionsmechanismus Dess-Martin-Oxidation

Mit diesen zwei Reaktionen, der Grignard-Reaktion und der Dess-Martin-Oxidation, waren für zwei wichtige Syntheseschritte zur Herstellung der Zielverbindungen **9** (**3** → **6** → **7**, Schema 5) Modell-Reaktionsbedingungen ausgearbeitet.

## 2.2 Synthese der kondensierten heterocyclischen Zielstrukturen

### 9a und 9b.



Schema 10: Syntheseschritte zur Herstellung der kondensierten Heterocyclen **9a, b**

Schema 10 zeigt die Reaktionsschritte zur Herstellung der Zielverbindungen **9a** und **9b**. Die Durchführung erfolgte so, wie in den Modellreaktionen (Schema 6 und 8) ausgearbeitet.

Vor der Durchführung dieser Reaktionsschritte wurde die literaturbekannte Verbindung **3** aus dem kommerziell erhältlichen 1-Phenyl-3-trifluoromethyl-2-pyrazol-5-ol **1** via Vilsmeier-Formylierung<sup>30</sup> mit gleichzeitiger Transformation der OH in eine Cl-Funktion selbstständig hergestellt<sup>31</sup>.

Im ersten Reaktionsschritt (**3** → **6**) wurde das kommerziell erhältliche 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid verwendet, um [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanol **6a** zu erhalten.

Zur Synthese von (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methanol **6b** wurde das Grignard-Reagenz 4-Chloro-2-methoxyphenyl-

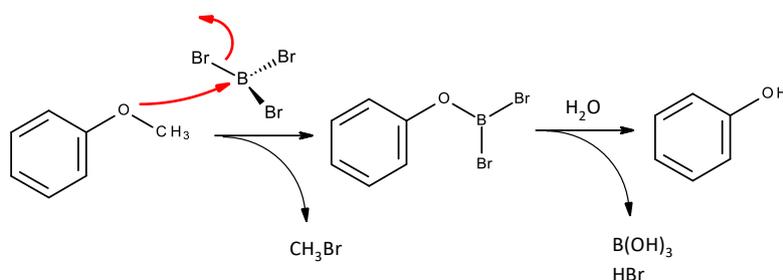
magnesiumbromid aus 2-Bromo-4-chloranisol und Magnesiumspänen unter Zugabe von 1,2-Dibromethan als Katalysator unmittelbar vor der Reaktion selbst hergestellt.<sup>41</sup>

Schließlich konnten die Alkohole **6a** und **6b** durch Umkristallisation gereinigt und in guter Ausbeute erhalten werden.

Die anschließende Oxidation (**6** → **7**) erfolgte wieder mittels Dess-Martin-Oxidation unter den in den Modellreaktionen (Schema 8) ausgearbeiteten Bedingungen.

Der darauf folgende Reaktionsschritt (**7** → **8**) stellt eine Etherspaltung dar. Dazu gibt es wiederum einige verschiedene Reagenzien wie etwa  $\text{BBr}_3$ <sup>42-44</sup>,  $\text{HBr}$ <sup>44</sup>,  $\text{HI}$ <sup>44-46</sup> oder Pyridiniumhydrochlorid<sup>44,47</sup>, um dies zu realisieren.

Die Etherspaltung mittels Bortribromid ( $\text{BBr}_3$ ) ist eine sehr bekannte und weit verbreitete Methode. Dabei wird der Ether unter milden Bedingungen gespalten, ohne dabei andere funktionelle Gruppen anzugreifen. Darüber hinaus ist die Durchführung sowie Aufarbeitung der Reaktion schnell und einfach durchführbar.<sup>42</sup>



Schema 11: Reaktionsmechanismus Etherspaltung mit  $\text{BBr}_3$

Aus diesem Grund wurde die Abspaltung der Methoxy-Gruppe mit Bortribromid ( $\text{BBr}_3$ ) in trockenem Dichlormethan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) unter Argonatmosphäre durchgeführt und führte bereits im ersten Versuch zu einem sehr guten Resultat.

Die Zugabe des Bortribromids erfolgte durch langsames Zutropfen im Eisbad und auch hier war darauf zu achten, dass die Temperatur im Rundkolben durch die Wärmetönung der Reaktion nicht zu hoch wurde, um die Bildung von Nebenprodukten so gering wie möglich zu

halten. Darüber hinaus war es wichtig, die Reaktion frühestmöglich nach vollständiger Umsetzung des Edukts **7** zum Produkt **8** zu beenden und aufzuarbeiten, da sich mit der Zeit viele unerwünschte Nebenprodukte bildeten. Das aufgereinigte Produkt **8** konnte durch Umkristallisation in guter Ausbeute gewonnen werden.

Den letzten Syntheseschritt stellt die Kondensation zum Tricyclus (**8** → **9**) dar. Wie in Schema 10 dargestellt, wurde die Kondensation zum Tricyclus **9** auf zwei unterschiedliche Arten ausprobiert. Beide angewandten Methoden haben gemeinsam, dass sie in wasserfreiem Milieu unter Argonatmosphäre durchgeführt wurden.

**Methode a)** Hier wurde als Reagenz die starke Base Natriumhydrid (NaH) in DMF eingesetzt. Im Vergleich zu dem in b) verwendeten Verfahren ist dies die deutlich aggressivere Methode. Einerseits war die Reaktion innerhalb weniger Minuten abgeschlossen. Andererseits entstanden dabei viele Nebenprodukte.

**Methode b)** verwendete als Reagenz Kaliumcarbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) in Acetonitril und stellt die deutlich mildere Methode zum Ringschluss dar. Die Reaktion dauerte wesentlich länger als bei a). Das dabei entstandene Gemisch war jedoch leichter aufzuarbeiten und es wurde damit eine deutlich bessere Ausbeute als bei a) erzielt.

## 2.3 Resümee

Nach Ausarbeitung der Modell-Reaktionen konnten die Syntheseschritte zur Erstellung der fluorierten tricyclischen Zielverbindungen **9** einfach und rasch umgesetzt werden.

## 3 Experimenteller Teil

### 3.1 Gerätedaten

Die erhaltenen Substanzen wurden mit folgenden Geräten charakterisiert:

**Massenspektren:**

Shimadzu QP 1000 (EI, 70 eV)

**Hochaufgelöste Massenspektren:**

Bruker maXis 4G (ESI-TOF)

**$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  und  $^{19}\text{F}$  NMR-Spektren:**

Bruker Avance III 400 Spektrometer (400 MHz für  $^1\text{H}$ , 100 MHz für  $^{13}\text{C}$ , 40 MHz für  $^{15}\text{N}$ , 376 MHz für  $^{19}\text{F}$ ) bei 297 K unter Verwendung eines direkt detektierenden Breitband-Probenkopfes (BBFO). Die chemischen Verschiebungen werden in  $\delta$ -Werten angegeben, wobei das Lösungsmittel(rest)signal als interner Standard verwendet wurde, der mit  $\delta$  7.26 ppm ( $^1\text{H}$  in  $\text{CDCl}_3$ ) und  $\delta$  77.0 ppm ( $^{13}\text{C}$  in  $\text{CDCl}_3$ ) auf TMS bezogen wurden.  $^{15}\text{N}$  NMR Spektren (gs-HMBC, gs-HSQC) wurden auf externes Nitromethan (koaxiale Kapillare) referenziert. Die Referenzierung der  $^{19}\text{F}$  NMR Spektren erfolgte über die Absolutfrequenz ( $\neq$  Verhältnis).

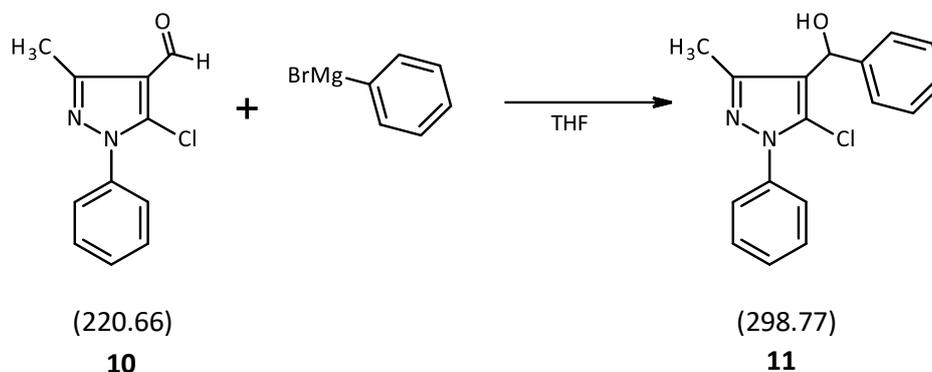
**Säulenchromatographie:**

Merck Kieselgel 60 (70–230 Korngröße)

**Schmelzpunkte:**

Reichert-Kofler Heizmikroskop

### 3.2 Herstellung von (5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol (**11**)



Schema 12: Herstellung von (5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol (**11**)

Das Ausgangsmaterial **10** (500 mg, 2.67 mmol) wird in trockenem THF (5 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Danach wird 1 M Phenylmagnesiumbromid-Lösung (725 mg, 3.4 ml, 3.4 mmol) bei 0 °C langsam zugetropft. Danach wird das Eisbad entfernt und das Gemisch noch weitere 1.5 h gerührt.

Im Anschluss daran wird so lange gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (ca. 3 ml) zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (10 ml) wird das Reaktionsgemisch weitere 10 min gerührt und anschließend wird die abgetrennte Wasserphase mit DCM (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gesammelt, mit H<sub>2</sub>O (10 ml) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 549 mg (81 %), farblose Kristalle, mp 94-96 °C (Diisopropylether).

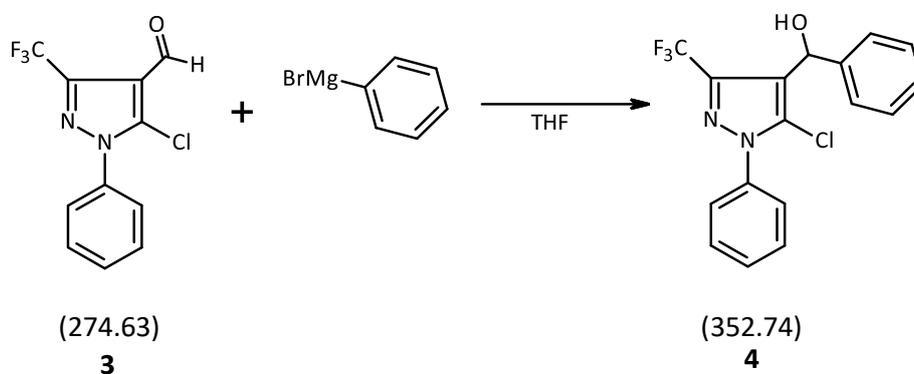
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.47 (m, 2 H, NPh H-3,5), 7.45 (m, 2 H, CPh H-2,6), 7.39 (m, 1 H, NPh H-4), 7.37 (m, 2 H, CPh H-3,5), 7.29 (m, 1 H, CPh H-4), 5.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, CH), 2.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, COH), 2.17 (s, 3 H, C-CH<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.5 (C-3) 142.0 (CPh C-1), 138.1 (NPh C-1), 130.0 (NPh C-3,5), 128.3 (CPh C-3,5), 128.0 (NPh C-4), 127.3 (CPh C-4), 125.7 (CPh C-2,6), 125.5 (CCl), 124.9 (NPh C-2,6), 119.4 (C-4), 67.6 (HCOH), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{15}\text{N}$  NMR (40 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -173.7 (N-1), -79.0 (N-2) ppm.

HRMS (ESI), m/z: berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OH}^+$  299.0946  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; gefunden 299.0944.

### 3.3 Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](phenyl)methanol (**4**)



Schema 13: Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](phenyl)methanol (**4**)

Das Ausgangsmaterial **3**<sup>31</sup> (150 mg, 0.55 mmol) wird in trockenem THF (5 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Danach wird 1 M Phenylmagnesiumbromid (148 mg, 0.82 ml, 0.82 mmol) bei 0 °C langsam zugetropft.

Nach Entfernen des Eisbades wird das Reaktionsgemisch noch weitere 1.5 h gerührt. Im Anschluss daran wird so lange gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (ca. 3 ml) zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Nach Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) wird das Reaktionsgemisch weitere 10 min

gerührt und anschließend die abgetrennte Wasserphase mit Diethylether (3 x 15 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit H<sub>2</sub>O (15 ml) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan 1:5).

Ausbeute: 145 mg (75 %), gelbe öartige Substanz, die sich innerhalb mehrerer Tage verfestigt, mp 85-87 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.51 (m, 2 H, NPh H-3,5), 7.50 (m, 1 H, NPh H-4), 7.46 (m, 2 H, CPh H-2,6), 7.38 (m, 2 H, CPh H-3,5), 7.31 (m, 1 H, CPh H-4), 6.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, CH), 2.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, COH) ppm.

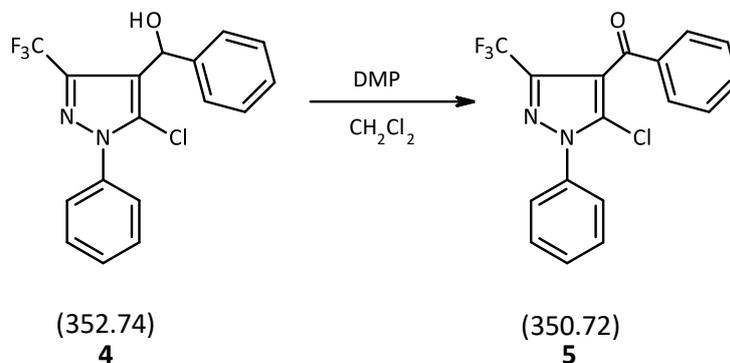
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.0 (CPh C-1), 140.5 (q, *J* = 37.9 Hz, C-3), 137.2 (NPh C-1), 129.4 (NPh C-4), 129.2 (NPh C-3,5), 128.4 (CPh C-3,5), 127.9 (CCl), 127.8 (CPh C-4), 125.9 (CPh C-2,6), 125.5 (NPh C-2,6), 120.9 (q, <sup>1</sup>*J* = 270.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.9 (C-4), 67.1 (HCOH) ppm.

<sup>15</sup>N NMR (40 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -165.8 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -60.5 (CF<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sup>+</sup> 375.0482 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden 375.0482.

### 3.4 Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](phenyl)methanon (5)



Schema 14: [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](phenyl)methanon (5)

Die Verbindung **4** (80 mg, 0.23 mmol) wird in DCM (25 ml) gelöst und langsam bei Raumtemperatur mit DMP (125 mg, 0.27 mmol) versetzt. Das DMP wird dabei nicht vollständig gelöst, sondern liegt als Suspension vor.

Nach 0.5 h wird Diethylether (10 ml) und danach 1 M NaOH-Lösung so lange unter Rühren zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Die organische Phase wird abgetrennt und erneut mit 1 M NaOH-Lösung (10 ml) gewaschen.

Anschließend wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 15 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit H<sub>2</sub>O (15 ml) sowie gesättigter NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus EtOH/H<sub>2</sub>O (5:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 69 mg (87 %), farblose Kristalle, mp 107-109 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90 (m, 2 H, CPh H-2,6), 7.65 (m, 1 H, CPh H-4), 7.60 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.56 (m, 2 H, NPh H-3,5), 7.54 (m, 1 H, NPh H-4), 7.52 (m, 2 H, CPh H-3,5) ppm.

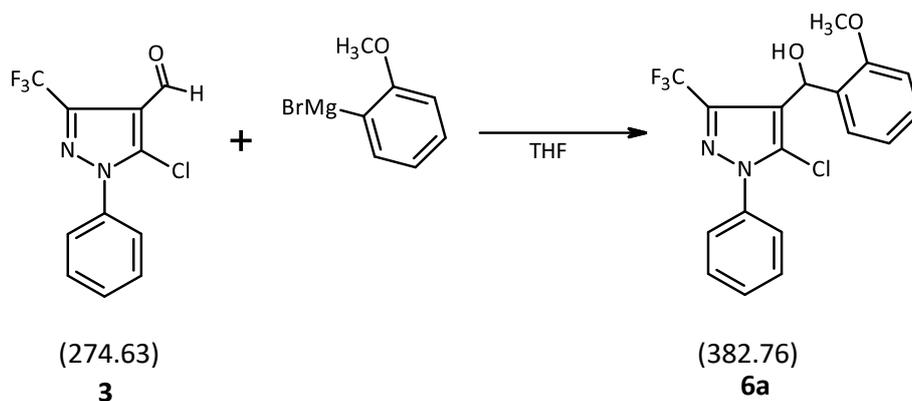
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  187.5 (CO), 142.0 (q,  $^2J = 39.2$  Hz, C-3), 136.73 (CPh C-1), 136.70 (NPh C-1), 134.1 (CPh C-4), 129.9 (NPh C-4), 129.8 (CPh C-2,6), 129.4 (NPh C-3,5 und C-5), 128.7 (CPh C-3,5), 125.5 (NPh C-2,6), 120.1 (q,  $^1J = 270.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.1 (q,  $^3J = 1.2$  Hz, C-4) ppm.

$^{15}\text{N}$  NMR (40 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -164.3 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -61.1 ( $\text{CF}_3$ ) ppm.

HRMS (ESI), m/z: berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{NaO}^+$  373.0326  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; gefunden 373.0333.

### 3.5 Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanol (6a)



Schema 15: Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanol (6a)

Das Ausgangsmaterial **3** (1500 mg, 5.45 mmol) wird in trockenem THF (10 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Danach wird 1 M 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid-Lösung (1731 mg, 8.2 ml, 8.2 mmol) bei 0 °C langsam zugetropft. Es kommt zu einem Farbumschlag

der Reaktionslösung von hellgelb-klar zu weißlich-trüb, sobald die Reaktion angesprungen ist. Danach wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch noch weitere 1.5 h gerührt. Im Anschluss daran wird so lange gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (ca. 5 ml) zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Nach Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) wird das Reaktionsgemisch weitere 10 min gerührt und anschließend die abgetrennte Wasserphase mit Diethylether (3 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) sowie mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 ml) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert, wobei zum weitgehenden Ausfallen der Kristalle die Lösung auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt wird.

Ausbeute: 1.491 g (71 %), farblose Kristalle, mp  $33\text{-}34\text{ }^\circ\text{C}$  (Diisopropylether).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.51 (m, 2 H, NPh H-3,5), 7.50 (m, 1 H, NPh H-4), 7.36 (m, 1 H, CPh H-6), 7.31 (m, 1 H, CPh H-4), 6.98 (m, 1 H, CPh H-5), 6.91 (dd,  $J = 8.1\text{ Hz}, 0.9\text{ Hz}$ , 1H, CPh H-3), 6.32 (d,  $J = 4.5\text{ Hz}$ , 1 H, CH), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.08 (m, 1 H, COH) ppm.

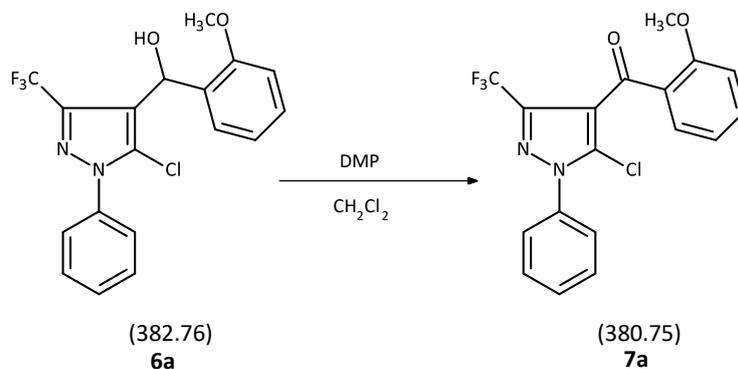
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.5 (CPh C-2), 140.9 (q,  $^2J = 37.9\text{ Hz}$ , C-3), 137.2 (NPh C-1), 129.3 (NPh C-4), 129.1 (NPh C-3,5, CPh C-4), 128.7 (CPh C-1), 128.1 (CCl), 127.2 (CPh C-6), 125.5 (NPh C-2,6), 120.9 (q,  $^1J = 270.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 120.3 (CPh C-5), 118.6 (C-4), 110.3 (CPh C-3), 63.8 (HCOH) ppm.

$^{15}\text{N}$  NMR (40 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -165.9 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -60.9 ( $\text{CF}_3$ ) ppm.

HRMS (ESI), m/z: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  405.0588  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; gefunden 405.0588.

### 3.6 Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanon (**7a**)



Schema 16: Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanon (**7a**)

Die Verbindung **6a** (1126 mg, 2.94 mmol) wird in DCM (40 ml) gelöst und langsam bei Raumtemperatur mit DMP (1497 mg, 3.53 mmol) versetzt. Das DMP wird dabei nicht vollständig gelöst, sondern liegt als Suspension vor.

Nach 0.5 h wird Diethylether (10 ml) und danach 1 M NaOH-Lösung so lange unter Rühren zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Die organische Phase wird abgetrennt und nochmal mit 1 M NaOH-Lösung (10 ml) gewaschen. Anschließend wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit H<sub>2</sub>O (20 ml) sowie gesättigter NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 858 mg (77 %), farblose Kristalle, mp 93-95 °C (Diisopropylether).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (m, 4 H, NPh H-2,3,5,6), 7.61 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.8 Hz, 1 H, CPh H-6), 7.52 (m, 1 H, CPh H-4), 7.06 (m, 1 H, CPh H-5), 6.95 (dd, *J* = 8.4 Hz, 0.7 Hz, 1H, CPh H-3), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

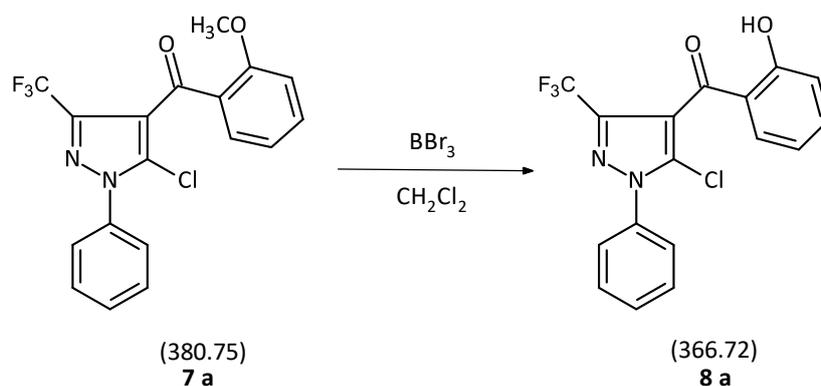
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.3 (CO), 158.6 (CPh C-2), 141.8 (q,  $^2J = 39.2$  Hz, C-3), 136.8 (NPh C-1), 134.2 (CPh C-4), 130.8 (CPh C-6), 130.2 (CCl), 129.8 (NPh C-4), 129.3 (NPh C-3,5), 127.7 (CPh C-1), 125.6 (NPh C-2,6), 120.8 (CPh C-5), 120.2 (q,  $^1J = 270.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ , C-4), 111.4 (CPh C-3),

$^{15}\text{N}$  NMR (40 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -165.5 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -61.9 ( $\text{CF}_3$ ) ppm.

HRMS (ESI), m/z: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  403.0432  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; gefunden 403.0438.

### 3.7 Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](2-hydroxyphenyl)methanon (**8a**)



Schema 17: Herstellung von [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](2-hydroxyphenyl)methanon (**8a**)

Die Verbindung **7a** (200 mg, 0.53 mmol) wird in trockenem DCM (10 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Während sich der Rundkolben mit dem Reaktionsgemisch im Eisbad befindet, wird sehr langsam 1 M Bortribromid-Lösung (0.8 ml, 0.8 mmol) zugetropft.

Dabei sollte die Temperatur im Kolben so niedrig wie möglich gehalten werden. Nach vollständiger Zugabe der Bortribromid-Lösung wird das Eisbad entfernt und das Gemisch noch 2 h gerührt.

Anschließend wird vorsichtig (entstehender Druck!) H<sub>2</sub>O (10 ml) zugetropft und weitere 10 min gerührt. Danach wird die Wasserphase abgetrennt und mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit H<sub>2</sub>O (10 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 193 mg (79 %), farblose Kristalle, mp 131-132 °C (Diisopropylether).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.72 (s, 1 H, OH), 7.61 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.57 (m, 1 H, CPh H-4), 7.56 (m, 3 H, NPh H-3,4,5), 7.52 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1 H, CPh H-6), 7.09 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, CPh H-3), 6.94 (m, 1 H, CPh H-5) ppm.

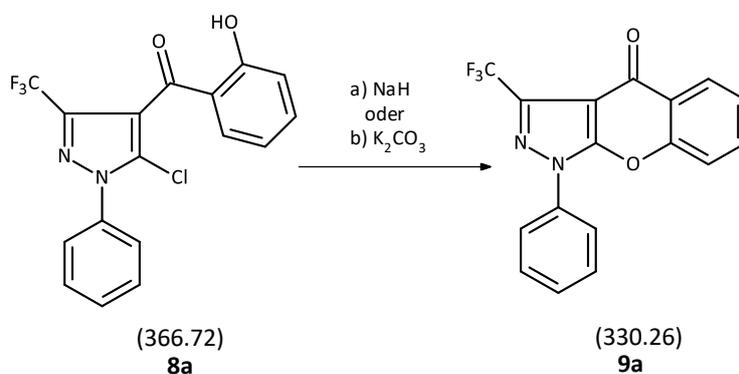
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 192.2 (CO), 163.1 (CPh C-2), 141.5 (q, <sup>2</sup>*J* = 39.3 Hz, C-3), 137.8 (CPh C-4), 136.6 (NPh C-1), 133.0 (CPh C-6), 130.0 (NPh C-4), 129.5 (NPh C-3,5), 128.6 (CCl), 125.5 (NPh C-2,6), 120.0 (q, <sup>1</sup>*J* = 270.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.6 (CPh C-1), 119.3 (CPh C-5), 118.5 (CPh C-3), 117.1 (C-4) ppm.

<sup>15</sup>N NMR (40 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -163.9 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -61.1 (CF<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> 389.0275 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden 389.0282.

### 3.8 Herstellung von 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-c]pyrazol-4(1H)-on (9a)



Schema 18: Herstellung von 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-c]pyrazol-4(1H)-on (9a)

#### 3.8.1 Methode a)

Die Verbindung **8a** (120 mg, 0.33 mmol) wird in trockenem DMF (2 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wird 95 %iges NaH (120 mg, 0.33 mmol) unter Rühren zugegeben. Nach 2.5 h rühren wird das DMF unter vermindertem Druck entfernt, zum Rückstand H<sub>2</sub>O (5 ml) zugegeben und bei Raumtemperatur eine weitere Stunde gerührt. Die ungelöste Festsubstanz wird abgenutscht, mit H<sub>2</sub>O und Petrolether gewaschen und aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 13 mg (12 %), farblose Kristalle, mp 175-177 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1).

#### 3.8.2 Methode b)

Die Verbindung **8a** (40 mg, 0.11 mmol) wird in einem Rundkolben in trockenem Acetonitril (20 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wird K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mg, 0.11 mmol) zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Am nächsten Tag wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und Acetonitril unter vermindertem

Druck entfernt. Nachdem der erhaltene Rückstand in einer Diethylether/H<sub>2</sub>O-Mischung (2:1, 40 ml) gelöst wurde, wird die Wasserphase abgetrennt und mit Diethylether (3 x 15 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O (15 ml) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 23 mg (65 %), farblose Kristalle, mp 175-177 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1).

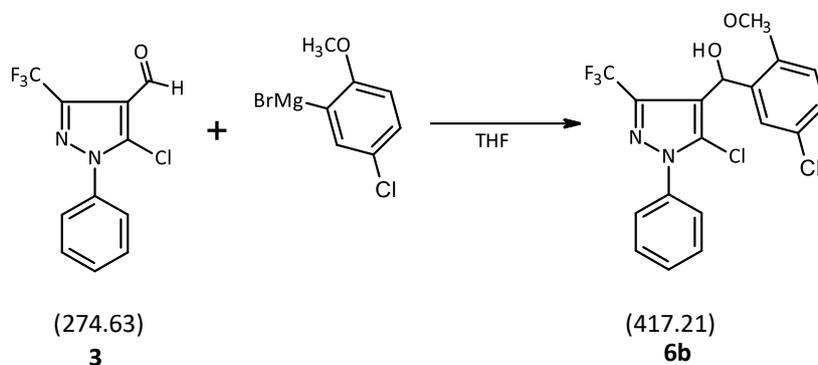
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-5), δ 7.90 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.76 (m, 1 H, H-7), 7.61 (m, 2 H, NPh H-3,5), 7.57 (m, 1 H, H-8), 7.51 (m, 2 H, NPh H-4, H-6) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9 (CO), 154.2 (C-8a), 153.2 (C-9a), 138.8 (q, <sup>2</sup>*J* = 41.0 Hz, C-3), 136.2 (NPh C-1), 134.6 (C-7), 129.7 (NPh C-3,5), 128.8 (NPh C-4), 127.4 (C-5), 125.9 (C-6), 122.9 (C-4a), 122.2 (NPh C-2,6), 120.0 (q, <sup>1</sup>*J* = 270.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 117.7 (C-8), 103.6 (C-3a) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -63.4 (CF<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> 353.0508 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden 353.0513.

### 3.9 Herstellung von (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanol (**6b**)



Schema 19: Herstellung von (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanol (**6b**)

#### 3.9.1 Herstellung des Grignard-Reagenz: 4-Chloro-2-methoxyphenyl-magnesiumbromid<sup>41</sup>

Magnesiumspäne (159 mg, 6.56 mmol) werden in trockenem THF (5 ml) in einem Zweihalsrundkolben unter Argonatmosphäre suspendiert und 1,2-Dibromethan (41 mg; 0.22 mmol) mittels Hamilton-Spritze zugegeben. Nach 10 min wird in trockenem THF gelöstes 2-Bromo-4-chloroanisole (968 mg, 4.4 mmol) langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es entsteht eine weißlich-trübe Lösung, mit der direkt weitergearbeitet wird.

#### 3.9.2 Reaktion

Das Ausgangsmaterial **3** (1000 mg, 3.64 mmol) wird in trockenem THF (10 ml) unter Argonatmosphäre in einem Rundkolben gelöst. Die entstandene Lösung wird langsam in den Zweihalsrundkolben mit dem unter **3.9.1.** hergestellten Grignard-Reagenz übergeführt. Die

Zugabe erfolgt bei 0 °C. Nach 1.5 h rühren bei Raumtemperatur wird so lange gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (ca. 5 ml) zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (20 ml) wird das Reaktionsgemisch weitere 10 min gerührt und anschließend die abgetrennte Wasserphase mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit H<sub>2</sub>O (20 ml) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus EtOH/H<sub>2</sub>O (5:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 1.268 g (83 %), farblose Kristalle, mp 136-138 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.51 (m, 2 H, NPh H-3,5), 7.49 (m, 1 H, NPh H-4), 7.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, CPh H-6), 7.25 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.6 Hz, 1 H, CPh H-4), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CPh H-3), 6.25 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, CH), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) 2.83 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, COH) ppm.

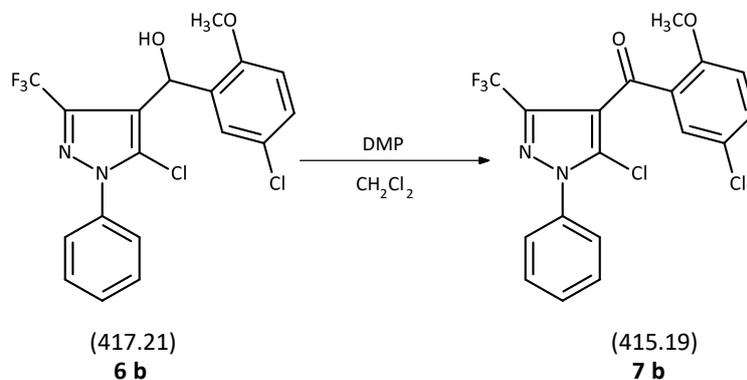
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.9 (CPh C-2), 140.8 (q, <sup>2</sup>*J* = 37.9 Hz, C-3), 137.2 (NPh C-1), 130.4 (CPh C-1), 129.4 (NPh C-4), 129.2 (NPh C-3,5), 128.6 (CPh C-4), 128.1 (CCl), 127.3 (CPh C-6), 125.5 (NPh C-2,6; CPh C-5, mittels HMBC), 120.9 (q, <sup>1</sup>*J* = 270.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 118.2 (q, *J* = 1.0 Hz, C-4, nach Gauss-Multipl.), 111.5 (CPh C-3), 62.9 (HCOH) ppm.

<sup>15</sup>N NMR (40 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -165.9 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -60.9 (CF<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> 439.0198 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden 439.0204.

### 3.10 Herstellung von (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanon (**7b**)



Schema 20: Herstellung von (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanon (**7b**)

Die Verbindung **6b** (1012 mg, 2.43 mmol) wird in DCM (50 ml) gelöst und langsam bei Raumtemperatur mit DMP (1238 mg, 2.92 mmol) versetzt. Das DMP wird dabei nicht vollständig gelöst, sondern liegt als Suspension vor.

Nach 1 h wird Diethylether (20 ml) und danach 1 M NaOH-Lösung so lange unter Rühren zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Die organische Phase wird abgetrennt und erneut mit 1 M NaOH-Lösung (10 ml) gewaschen.

Anschließend wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit H<sub>2</sub>O (20 ml) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus EtOH/H<sub>2</sub>O (5:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 820 mg (81 %), farblose Kristalle, mp 120-122 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, CPh H-6), 7.53 (m, 5 H, NPh H), 7.46 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.7 Hz, 1 H, CPh H-4), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CPh H-3), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

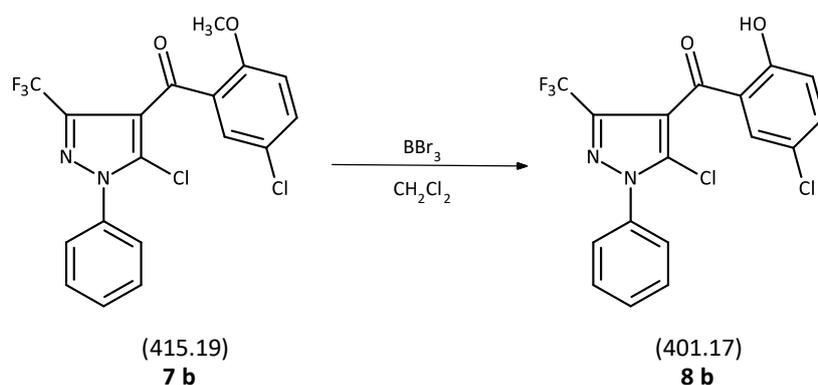
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184.9 (CO), 157.0 (CPh C-2), 141.9 (q,  $^2J = 39.1$  Hz, C-3), 136.7 (NPh C-1), 133.5 (CPh C-4), 130.6 (q,  $^4J = 0,8$  Hz, CCl), 130.1 (CPh C-6), 129.9 (NPh C-4), 129.4 (NPh C-3,5), 128.9 (CPh C-1), 126.1 (CPh C-5), 125.6 (NPh C-2,6), 120.1 (q,  $^1J = 270.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.5 (q,  $^3J = 1.1$  Hz, C-4), 112.9 (CPh C-3) ppm.

$^{15}\text{N}$  NMR (40 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -165.2 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.0 ( $\text{CF}_3$ ) ppm.

HRMS (ESI), m/z: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  437.0042  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; gefunden 437.0048.

### 3.11 Herstellung von (5-Chloro-2-hydroxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanon (**8b**)



Schema 21: Herstellung von (5-Chloro-2-hydroxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanon (**8b**)

Die Verbindung **7b** (750 mg, 1.81 mmol) wird in trockenem DCM (10 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Während sich der Rundkolben mit dem Reaktionsgemisch im Eisbad befindet, wird sehr langsam eine 1 M Bortribromid-Lösung (2.7 ml, 2.7 mmol)

zugetropft. Dabei sollte die Temperatur im Kolben so niedrig wie möglich gehalten werden. Nach vollständiger Zugabe der Bortribromid-Lösung wird das Eisbad entfernt und noch weitere 1.5 h gerührt.

Anschließend wird vorsichtig (entstehender Druck!) H<sub>2</sub>O (20 ml) zugetropft und weitere 10 min gerührt. Danach wird die Wasserphase abgetrennt und mit Diethylether (3 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit H<sub>2</sub>O (20 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand wird aus EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 607 mg (84 %), gelbe Kristalle, mp 104-106 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.61 (s, 1 H, OH), 7.63 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.57 (m, 2 H, NPh H-3,5), 7.56 (m, 1 H, NPh H-4), 7.51 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.6 Hz, 1 H, CPh H-4), 7.48 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>Ph H-4, Ph H-6</sub> = 2.6 Hz, 1 H, CPh H-6), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CPh H-3) ppm.

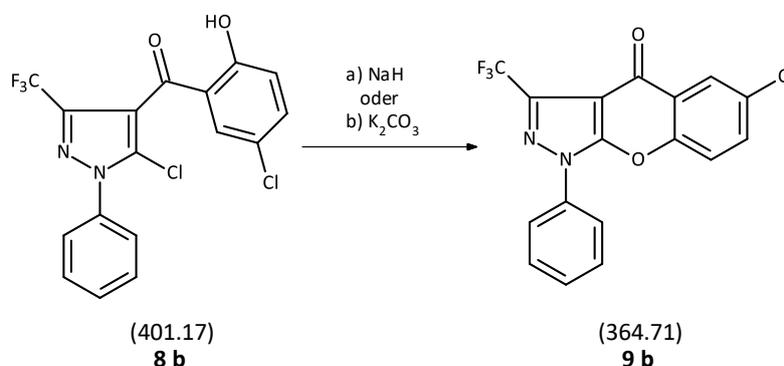
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.3 (CO), 161.5 (CPh C-2), 141.6 (q, <sup>2</sup>*J* = 39.4 Hz, C-3), 137.6 (CPh C-4), 136.5 (NPh C-1), 131.7 (CPh C-6), 130.1 (NPh C-4), 129.5 (NPh C-3,5), 128.9 (CCI), 125.5 (NPh C-2,6), 124.1 (CPh C-5), 120.3 (CPh C-3), 120.1 (CPh C-1), 119.9 (q, <sup>1</sup>*J* = 270.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 116.5 (q, <sup>3</sup>*J* = 1.4 Hz, C-4) ppm.

<sup>15</sup>N NMR (40 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -163.3 (N-1) ppm, N-2 nicht gefunden.

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -61.0 (CF<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> 401.0066 [M+H]<sup>+</sup>; gefunden 401.0071.

### 3.12 Herstellung von 6-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-c]pyrazol-4(1H)-on (**9b**)



Schema 22: Herstellung von 6-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-c]pyrazol-4(1H)-on (**9b**)

#### 3.12.1 Methode a)

Die Verbindung **8b** (250 mg, 0.62 mmol) wird in trockenem DMF (2 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Danach wird 95 %iges NaH (16 mg, 0.62 mmol) zugegeben. Nach 10 min wird das DMF unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird der erhaltene Rückstand in einer Diethylether/H<sub>2</sub>O-Mischung (2:1, 30 ml) gelöst und danach die Wasserphase abgetrennt und mit Diethylether (3 x 15 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O (15 ml) sowie gesättigter NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 91 mg (38 %), farblos Kristalle, mp 200-201 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1)

#### 3.12.2 Methode b)

Die Verbindung **8b** (40 mg, 0.11 mmol) wird in einem Rundkolben in trockenem Acetonitril (20 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Danach wird K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mg, 0.11 mmol) zugegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raum-

temperatur abgekühlt und Acetonitril unter vermindertem Druck entfernt. Nachdem der erhaltene Rückstand in einer Diethylether/H<sub>2</sub>O-Mischung (2:1, 40 ml) gelöst wurde, wird die Wasserphase abgetrennt und mit Diethylether (3 x 15 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O (15 ml) sowie gesättigter NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 53 mg (59 %), farblose Kristalle, mp 200-201 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5), 7.87 (m, 2 H, NPh H-2,6), 7.70 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H-7), 7.61 (m, 2 H, NPh H-3,5), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, H-8), 7.51 (m, 1 H, NPh H-4) ppm.

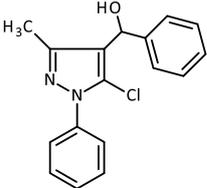
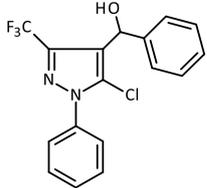
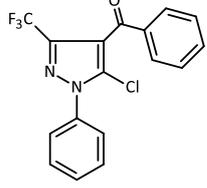
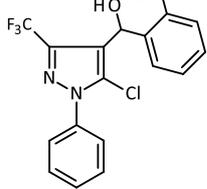
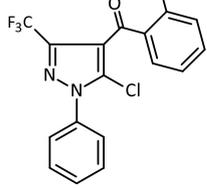
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.5 (CO), 153.0 (C-9a), 152.4 (C-8a), 138.8 (q, <sup>2</sup>*J* = 41.3 Hz, C-3), 136.0 (NPh C-1), 134.7 (C-7), 132.0 (C-6), 129.7 (NPh C-3,5), 129.0 (NPh C-4), 126.8 (C-5), 124.0 (C-4a), 122.2 (NPh C-2,6), 119.9 (q, <sup>1</sup>*J* = 270.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.3 (C-8), 103.3 (C-3a) ppm.

<sup>15</sup>N NMR (40 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -188.0 (N-1), N-2 nicht gefunden.

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -63.4 (CF<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> 387.0119 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden 387.0122.

### 3.13 Übersicht über die hergestellten Substanzen

Struktur	MW g/mol	Name	Ausbeute %
 <p><b>11</b></p>	298.77	(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol ( <b>11</b> )	81
 <p><b>4</b></p>	352.74	[5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](phenyl)methanol ( <b>4</b> )	75
 <p><b>5</b></p>	350.72	[5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](phenyl)methanon ( <b>5</b> )	87
 <p><b>6a</b></p>	382.76	[5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanol ( <b>6a</b> )	71
 <p><b>7a</b></p>	380.75	[5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanon ( <b>7a</b> )	77

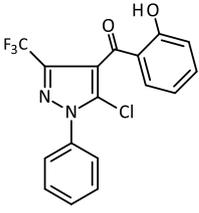
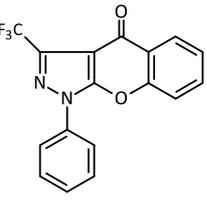
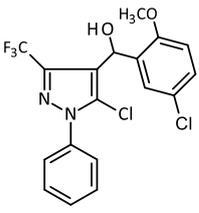
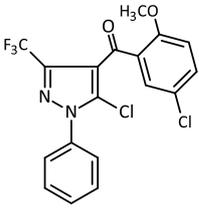
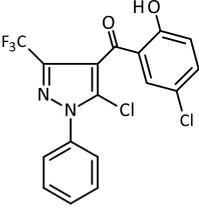
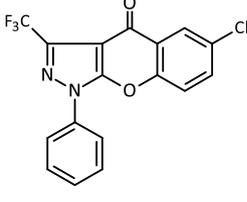
Struktur	MW g/mol	Name	Ausbeute %
 <p><b>8a</b></p>	366.72	[5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl](2-hydroxyphenyl)methanon ( <b>8a</b> )	79
 <p><b>9a</b></p>	330.26	1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-c]pyrazol-4(1H)-on ( <b>9a</b> )	a) 12 b) 65
 <p><b>6b</b></p>	417.21	(5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanol ( <b>6b</b> )	83
 <p><b>7b</b></p>	415.19	(5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanon ( <b>7b</b> )	81
 <p><b>8b</b></p>	401.17	(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanon ( <b>8b</b> )	84
 <p><b>9b</b></p>	364.71	6-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-c]pyrazol-4(1H)-on ( <b>9b</b> )	a) 38 b) 59

Tabelle 2: Übersicht über die hergestellten Substanzen

## 4 Literaturverzeichnis

- [1] Harold, H.; Craine, L. E.; Hart, D. J. *Organische Chemie*; 2. Auflage Auflage; Wiley-VHC Verlag: Weinheim, **2002**; 469, 319.
- [2] Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643.
- [3] O'Hagan, D. J. *Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081.
- [4] Hagmann, W. K. *J. Med.Chem.* **2008**, *51*, 4359-4368.
- [5] Berkowitz, D. B.; Karukurichi, K. R.; de la Salud-Bea, R.; Nelson, D. L.; McCune, C. D. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 731-742.
- [6] Shah, P.; Westwell, A. D. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 527-540.
- [7] Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 11. Auflage; Urban & Fischer: München, **2013**; 575, 602.
- [8] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- [9] Manallack, D. T.; Prankerd, R. J.; Yuriev, E.; Oprea, T. I.; Chalmers, D. K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 485-496.
- [10] Ballav, C.; Gough, S. C. L. *Clinical Medicine Insights. Endocrinology and Diabetes* **2013**, *6*, 25-37.
- [11] Langford, P.; Chrisp, P. *Core Evidence* **2010**, *5*, 77-90.
- [12] Jakubczyk, D.; Pfau, R.; Martinez, A.; Encinas, A.; Thurston, D.; Rösch, E.; Gil, C.; Masters, K.; Gläser, F.; Kramer, C. S. *Privileged scaffolds in medicinal chemistry: design, synthesis, evaluation*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2015**; 312-347.
- [13] Fotie, J.; Bohle, D. S. *Antiinfect. Agents Med. Chem.* **2006**, *5*, 15-31.
- [14] Na, Y. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, 707-712.
- [15] Medscape:  
<http://reference.medscape.com/drug/apthasol-amlexanox-topical-343540>  
(aufgerufen am 11.08.2017)

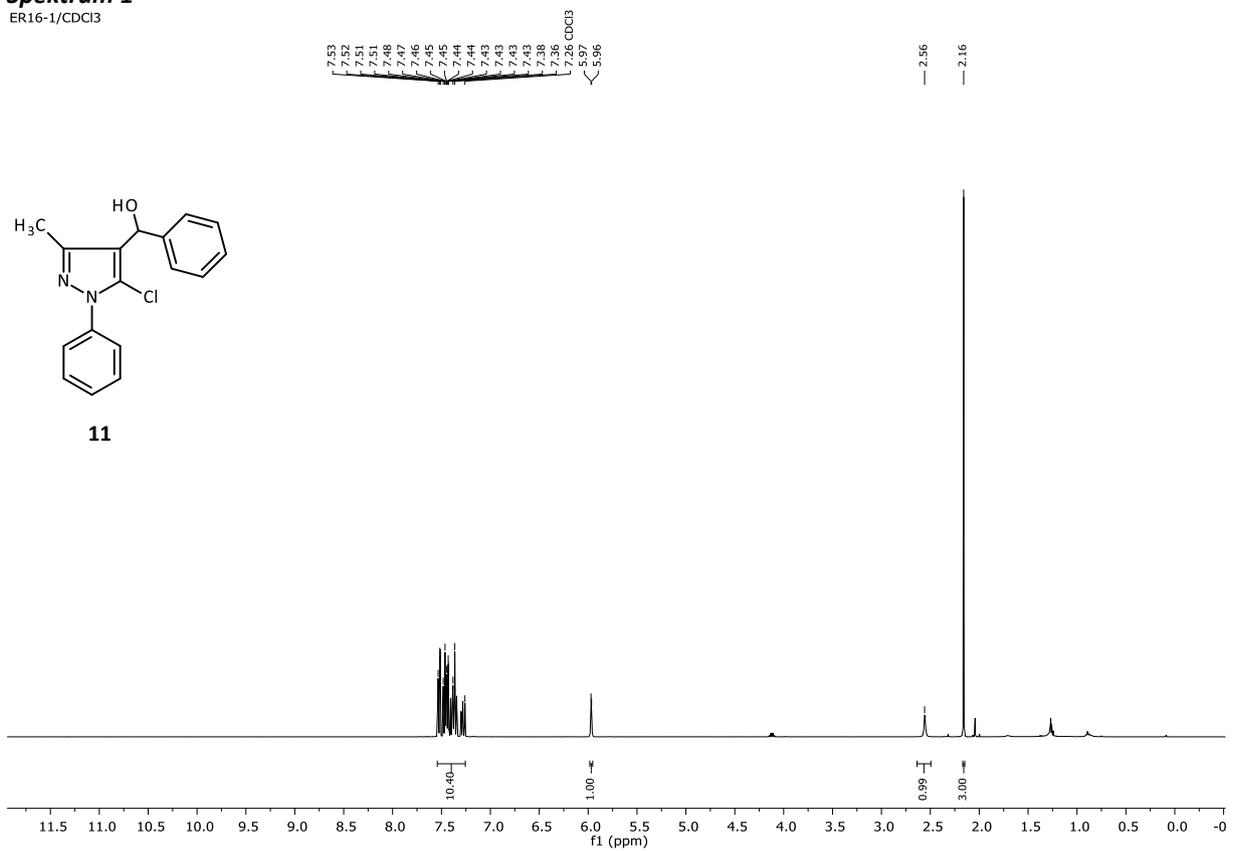
- [16] DocCheck:  
<http://flexikon.doccheck.com/de/Amlexanox>  
(aufgerufen am 11.08.2017)
- [17] ClinicalTrials.gov:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842282>  
(aufgerufen am 11.08.2017)
- [18] Tamai, H.; Yamaguchi, H.; Miyake, K.; Takatori, M.; Kitano, T.; Yamanaka, S.; Yui, S.; Fukunaga, K.; Nakayama, K.; Inokuchi, K. *Cancer Res.* **2017**, *77*, 4426-4433.
- [19] Drug Development Technology:  
<http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/antisomas/>  
(aufgerufen am 11.08.2017)
- [20] Genetic Engineering & Biotechnology News:  
<http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/antisoma-and-novartis-ditch-asa404-after-second-phase-iii-nscl-trial-bombs/81244220>  
(aufgerufen am 11.08.2017)
- [21] Eller, G. A.; Wimmer, V.; Haring, A. W.; Holzer, W. *Synthesis* **2006**, 4219-4229.
- [22] Eller, G. A.; Haring, A. W.; Datterl, B.; Zwettler, M.; Holzer, W. *Heterocycles* **2007**, *71*, 87-104.
- [23] Eller, G. A.; Holzer, W. *Molecules* **2007**, *12*, 60-73.
- [24] Eller, G. A.; Datterl, B.; Holzer, W. *J Heterocycl Chem.* **2007**, *44*, 1139-1143.
- [25] Eller, G. A.; Wimmer, V.; Holzer, W. *Khim Geterotskil Soedin* **2007**, 1251-1255; *Chem Heterocycl Compd* **2007**, *43*, 1060-1064.
- [26] Skytte Jensen, B. *Acta Chem. Scand.* **1959**, *13*, 1668-1670.
- [27] Jeon, D. J.; Yu, D. W.; Yun, K. Y.; Ryu, E. K. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2159-2166.
- [28] Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 11976-11979.
- [29] Jansa, J.; Schmidt, R.; Mamuye, A. D.; Castoldi, L.; Roller, A.; Pace, V.; Holzer, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 895-902.
- [30] Meth-Cohn, A.; Stanforth, S. P. *Comp. Org. Syn.* **1991**, *2*, 777-794.
- [31] Palka, B.; Di Capua, A.; Anzini, M.; Vilkauskaitė, G.; Šačkus, A.; Holzer, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1759-1764.

- [32] Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Organische Chemie*; 5. Auflage; Wiley-VHC Verlag: Weinheim, **2005**; 333-335.
- [33] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic Chemistry*; 2. Auflage; Oxford University Press: Oxford, E-Book, **2012**; 185, 132-133.
- [34] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [35] Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
- [36] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [37] Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [38] Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39-45.
- [39] Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452-7454.
- [40] Corey, E. J.; Kim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586-7587.
- [41] Dischino, D. D.; Gribkoff, V. K.; Hewawasam, P.; Luke, G. M.; Rinehart, J. K.; Spears, T. L.; Starrett, J. E. *J. Label. Compd. Rad.* **2003**, *46*, 139-149.
- [42] Benton, F.; Dillon, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1128-1129.
- [43] McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289-2292.
- [44] Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. *Synthesis* **1983**, *4*, 249-282.
- [45] Zeisel, S. *Monatsh. Chem.* **1885**, *6*, 989-997.
- [46] Zeisel, S. *Monatsh. Chem.* **1886**, *7*, 406-409.
- [47] Schmid, C. R.; Beck, C. A.; Cronin, J. S.; Staszak, M. A. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 670-673.

## 5 Anhang

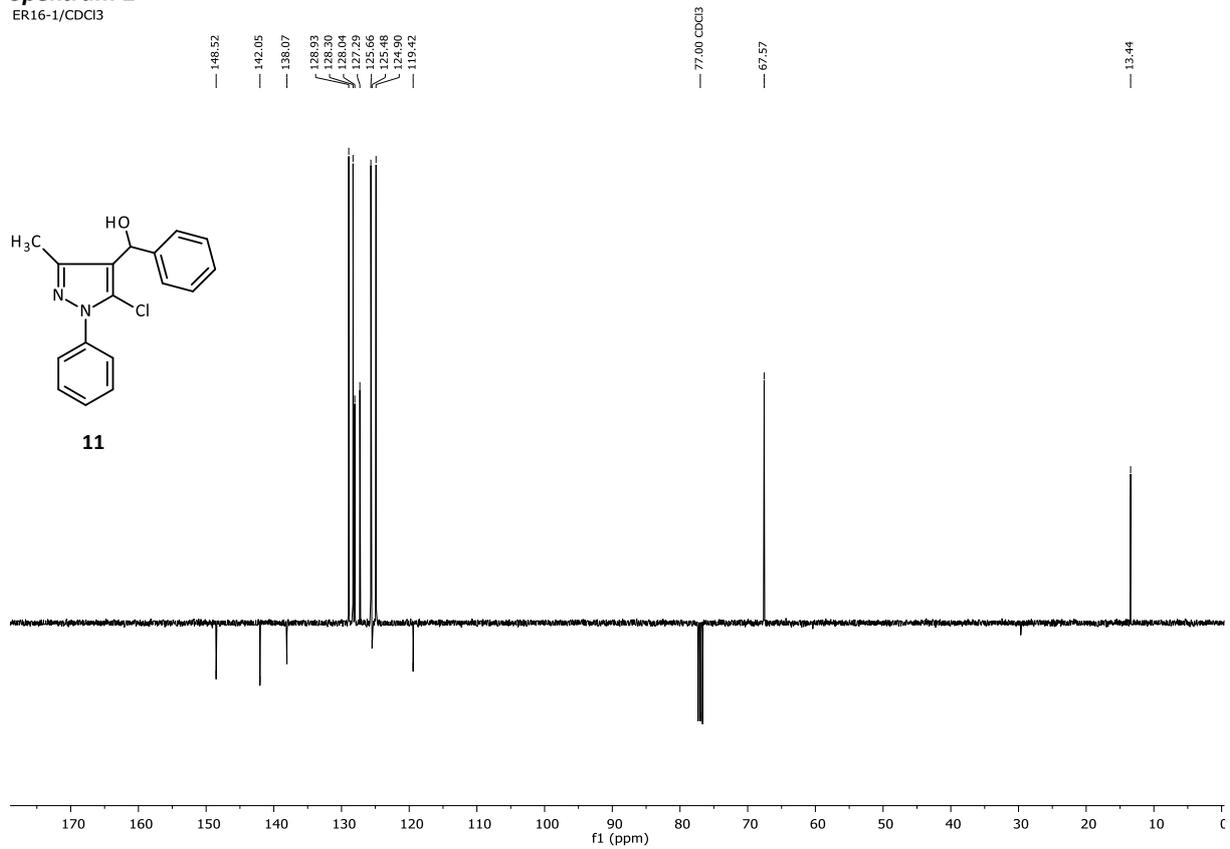
### 5.1 Spektren

#### Spektrum 1

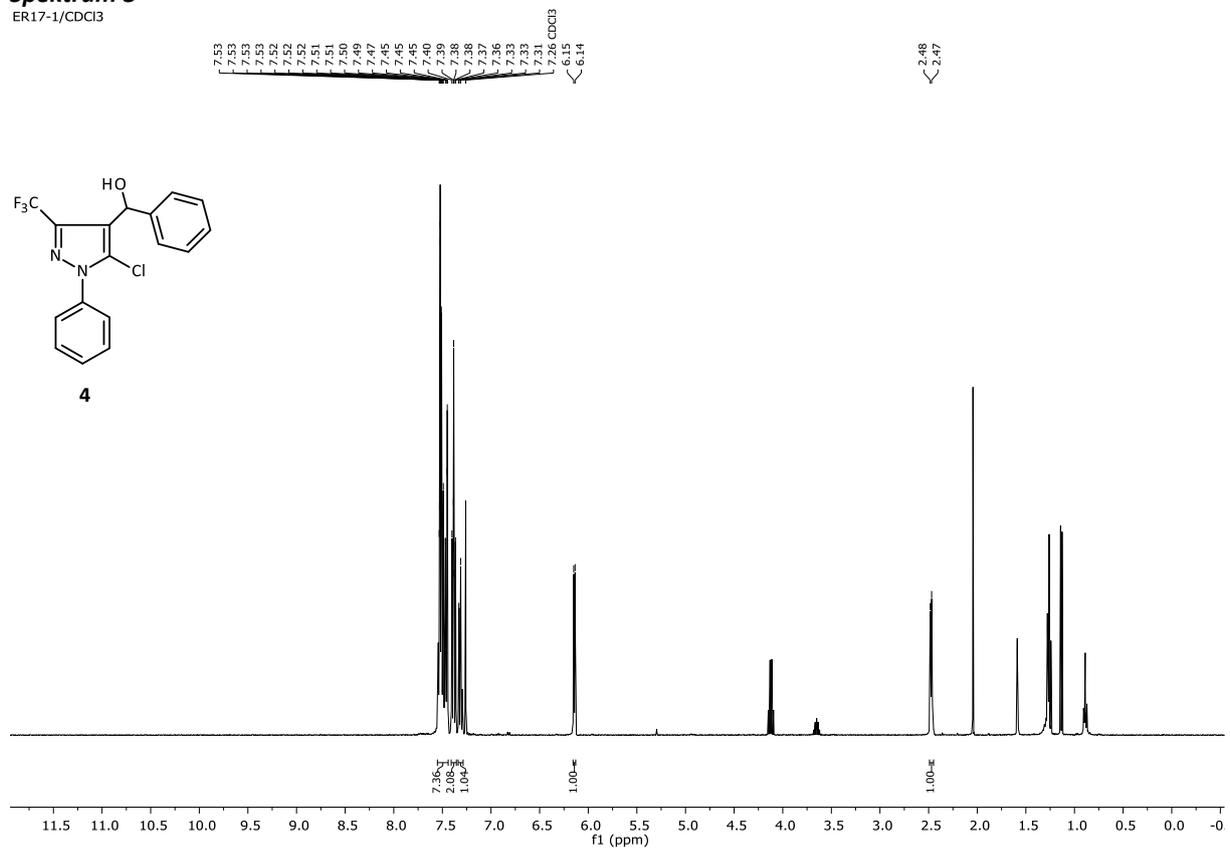
ER16-1/CDCl<sub>3</sub>

**Spektrum 2**

ER16-1/CDCI3

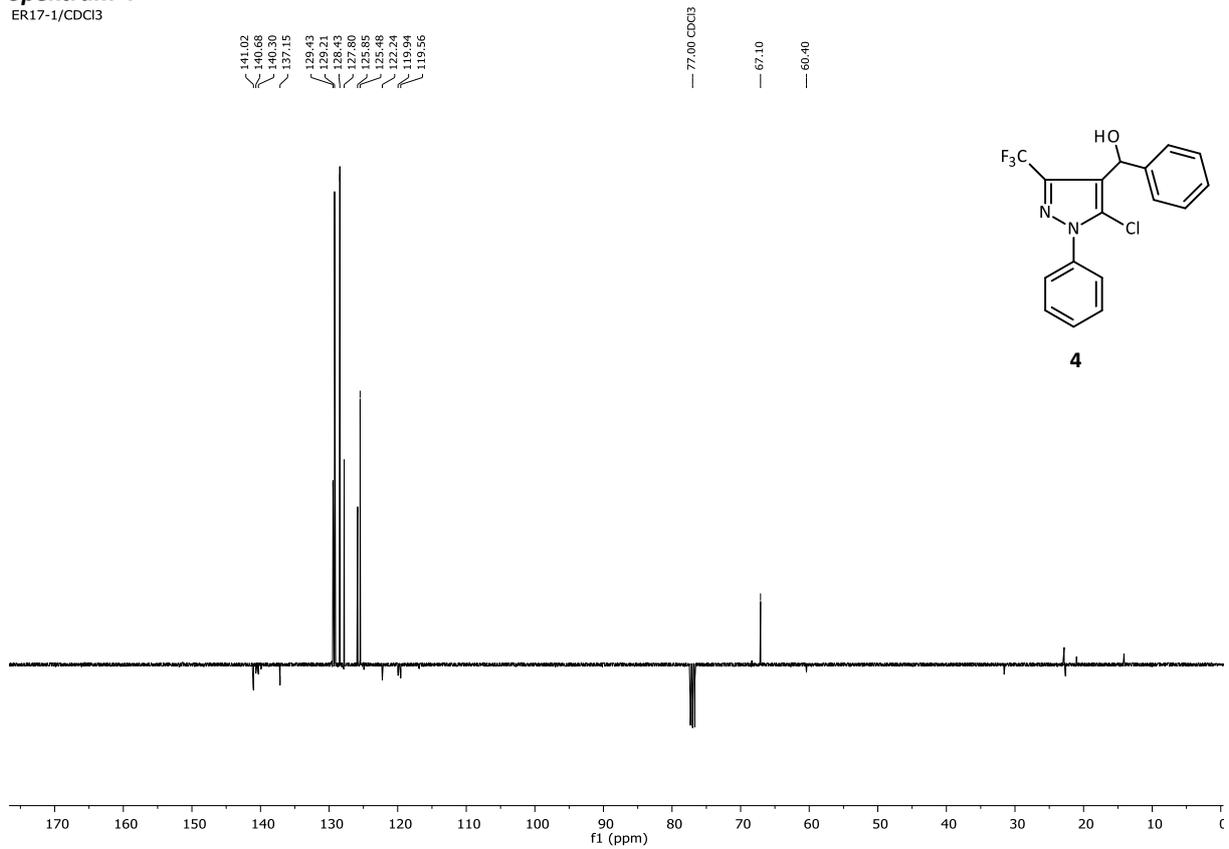
**Spektrum 3**

ER17-1/CDCI3

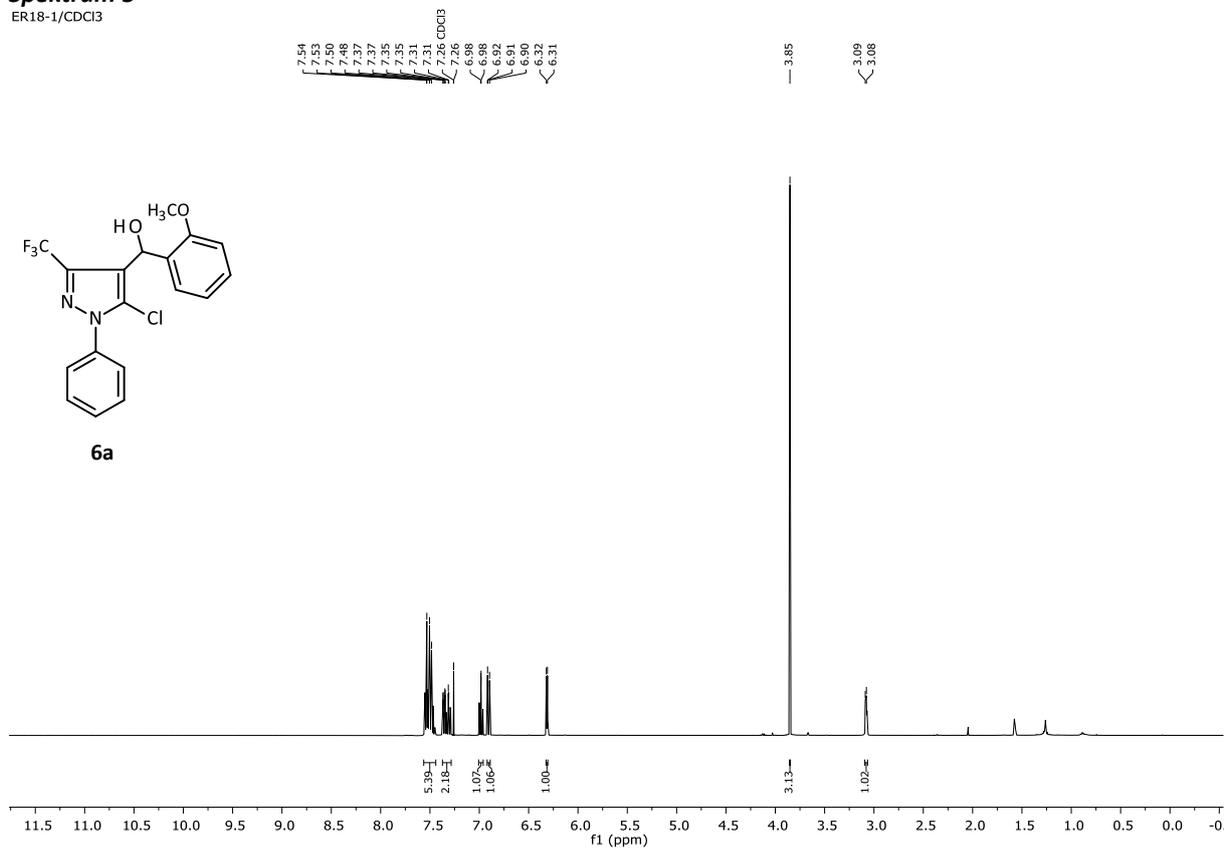


**Spektrum 4**

ER17-1/CDCI3

**Spektrum 5**

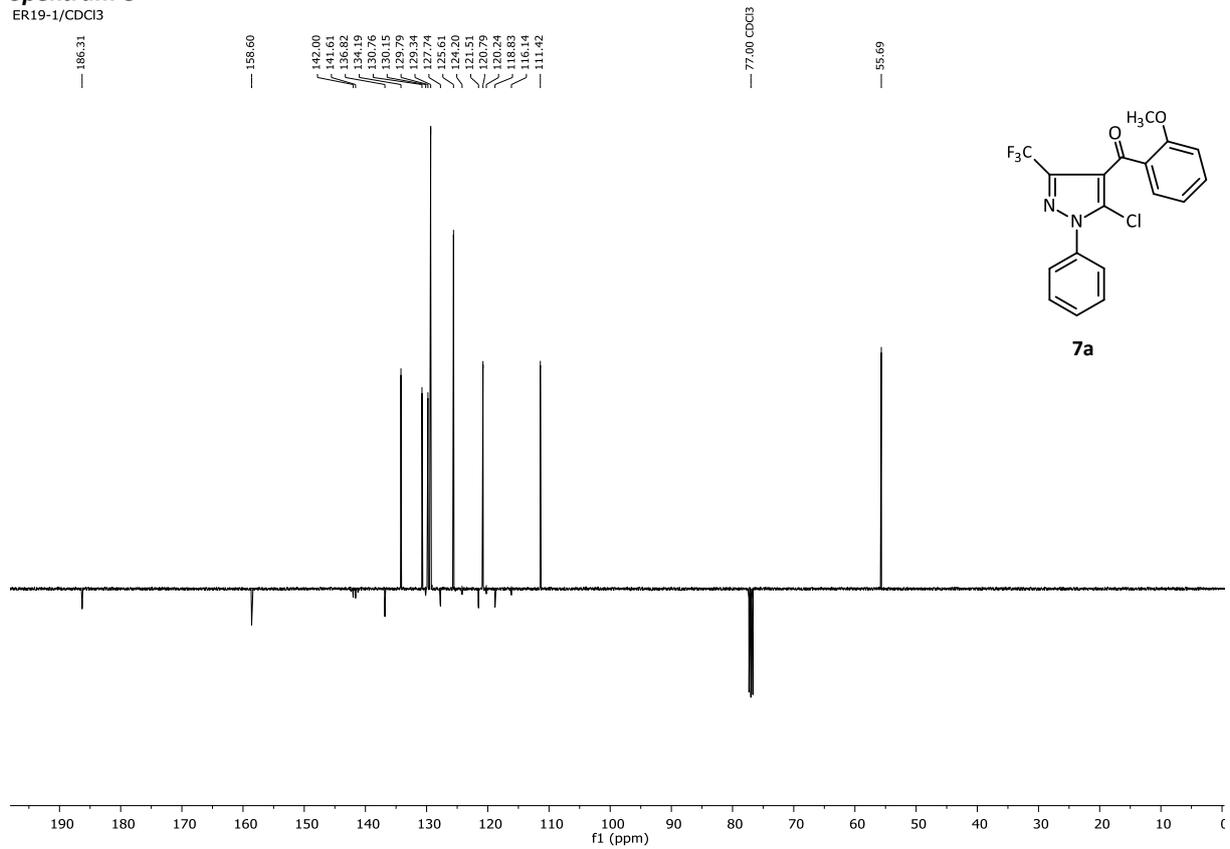
ER18-1/CDCI3





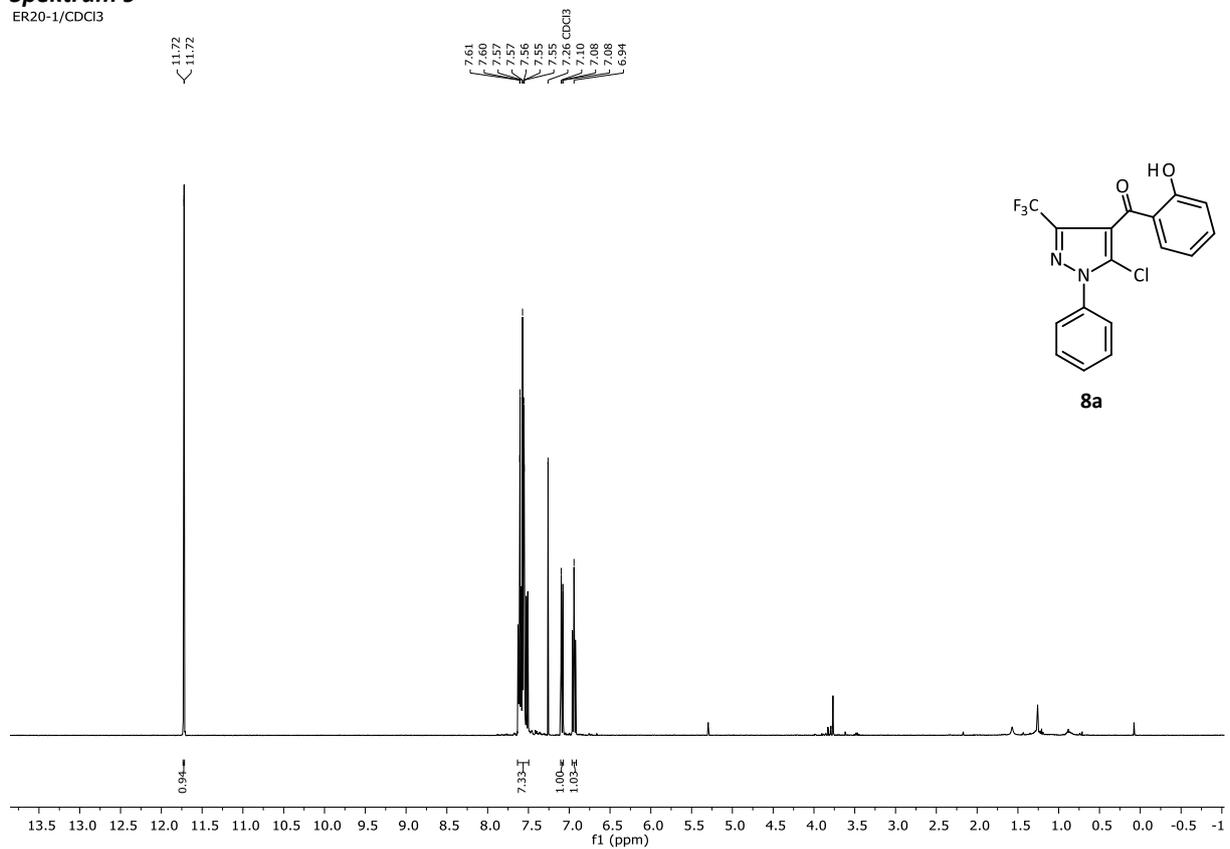
## Spektrum 8

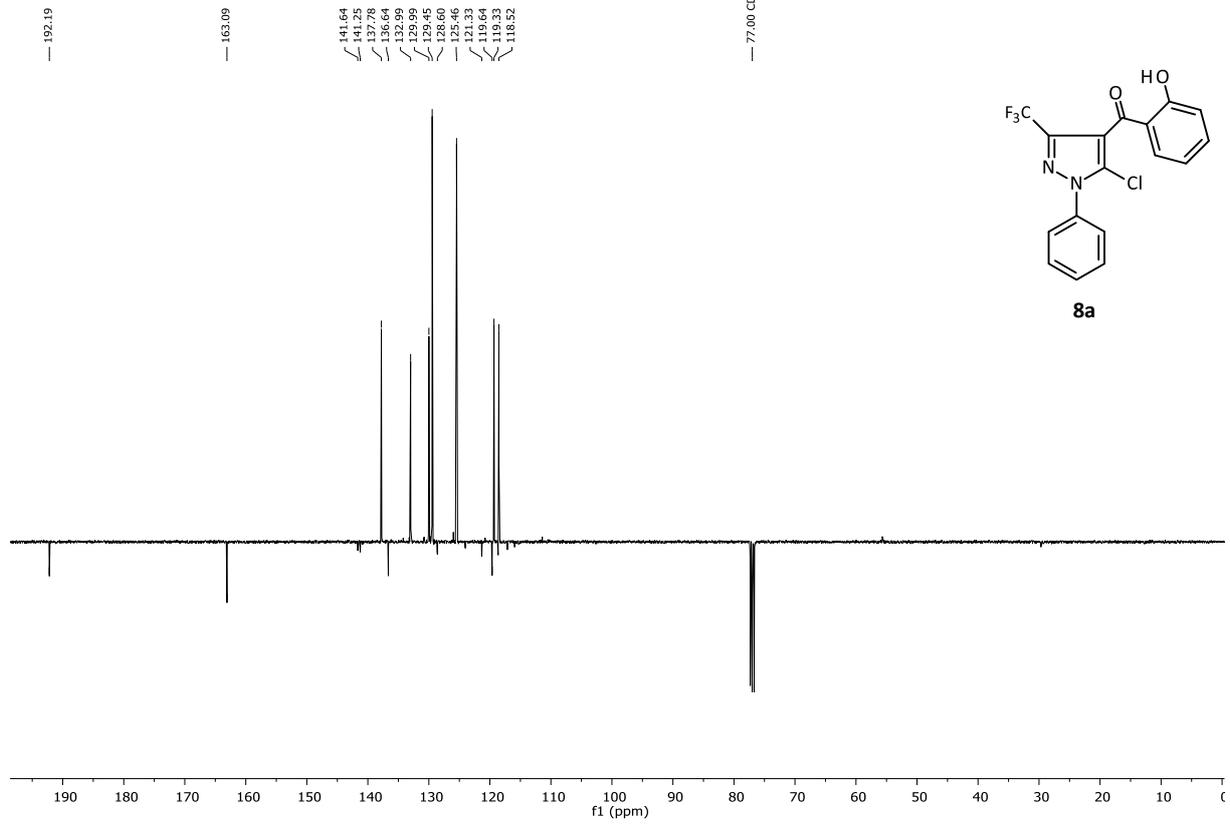
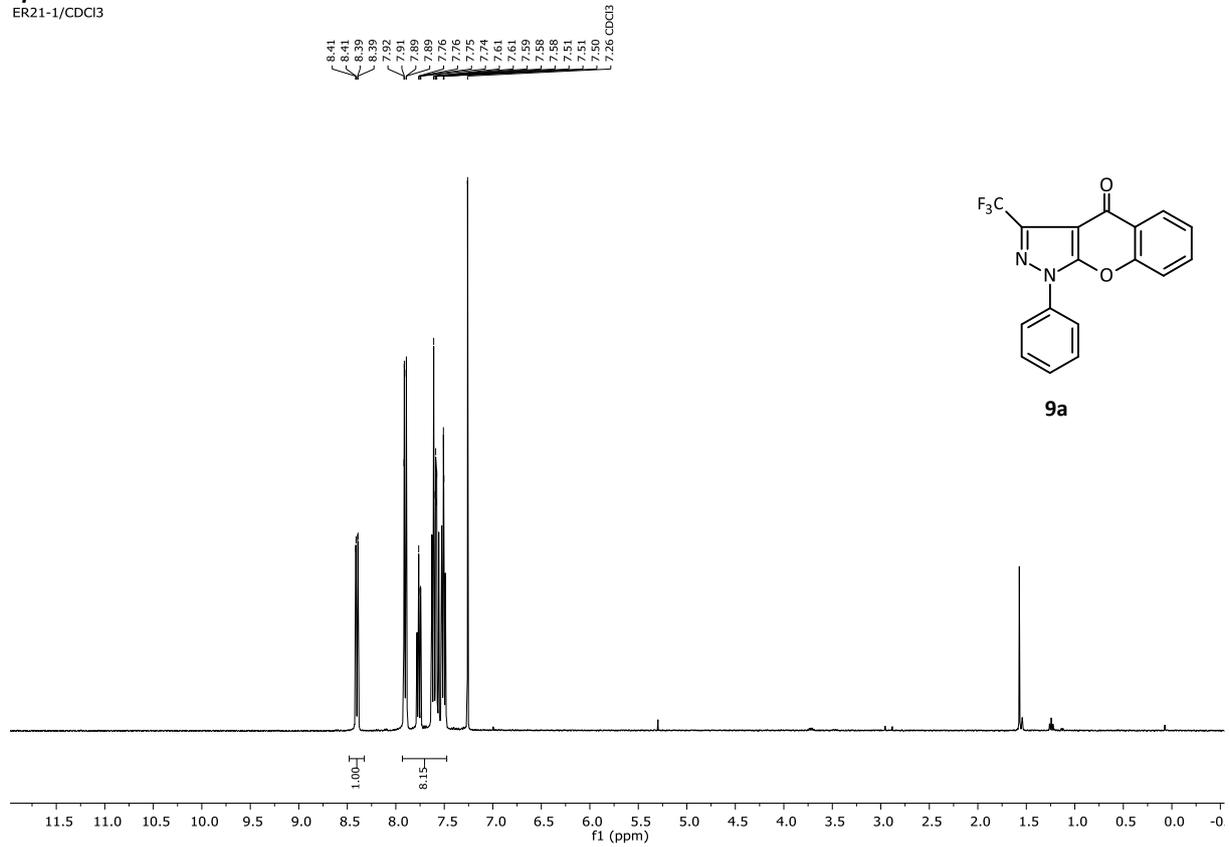
ER19-1/CDCI3



## Spektrum 9

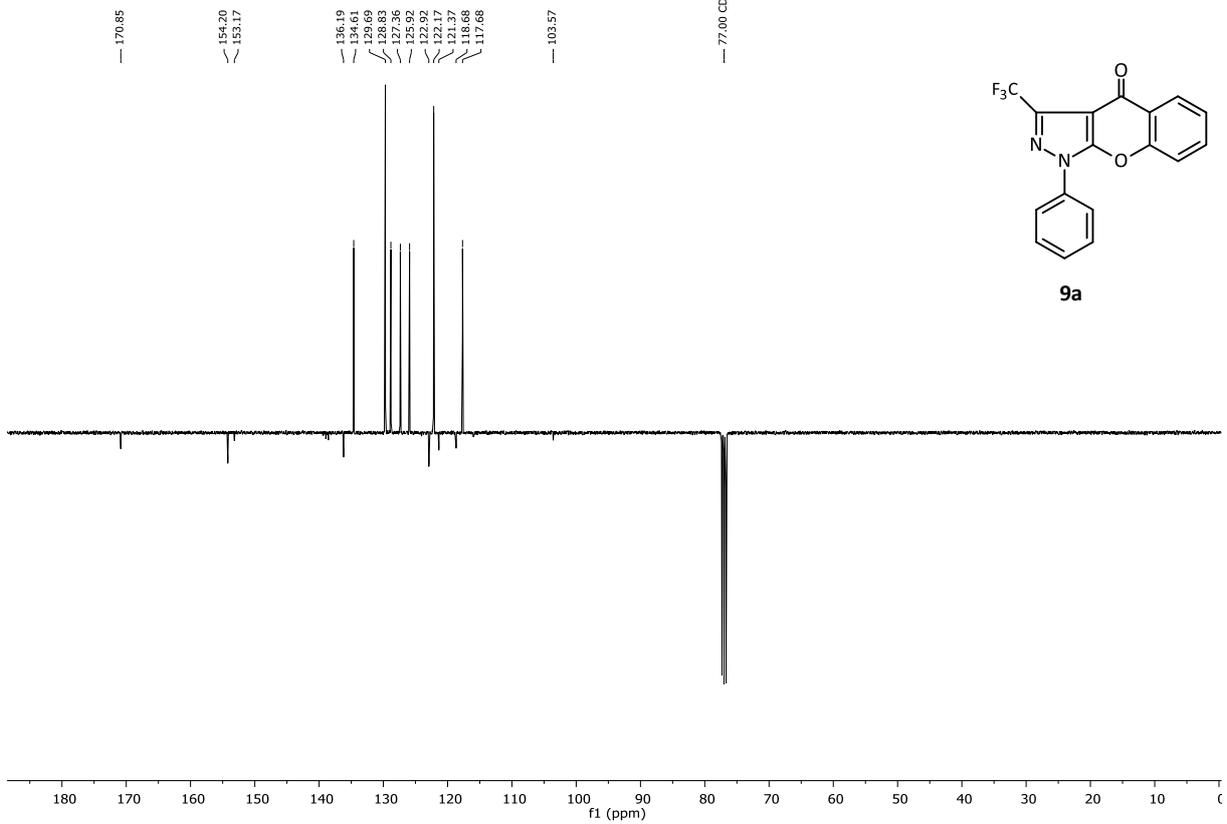
ER20-1/CDCI3



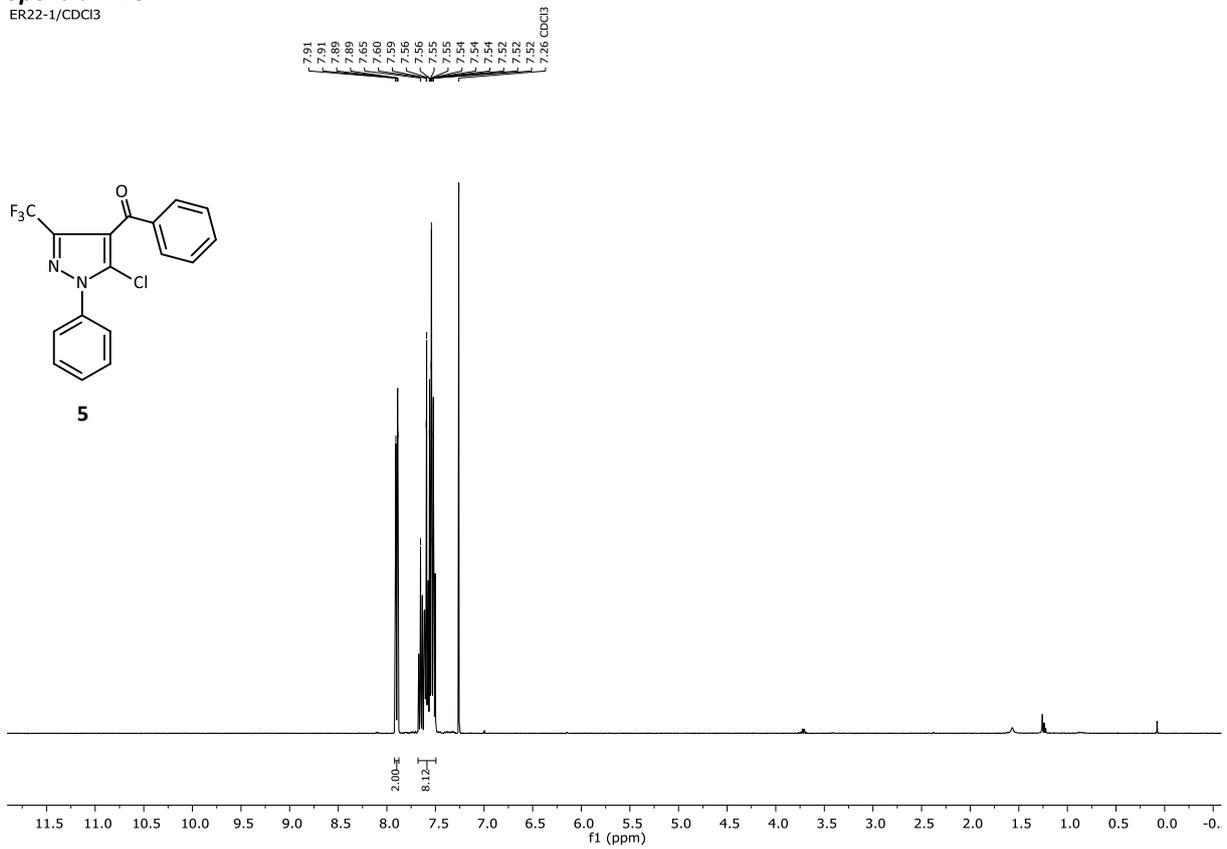
**Spektrum 10**ER20-1/ $\text{CDCl}_3$ **Spektrum 11**ER21-1/ $\text{CDCl}_3$ 

**Spektrum 12**

ER21-1/CDCI3

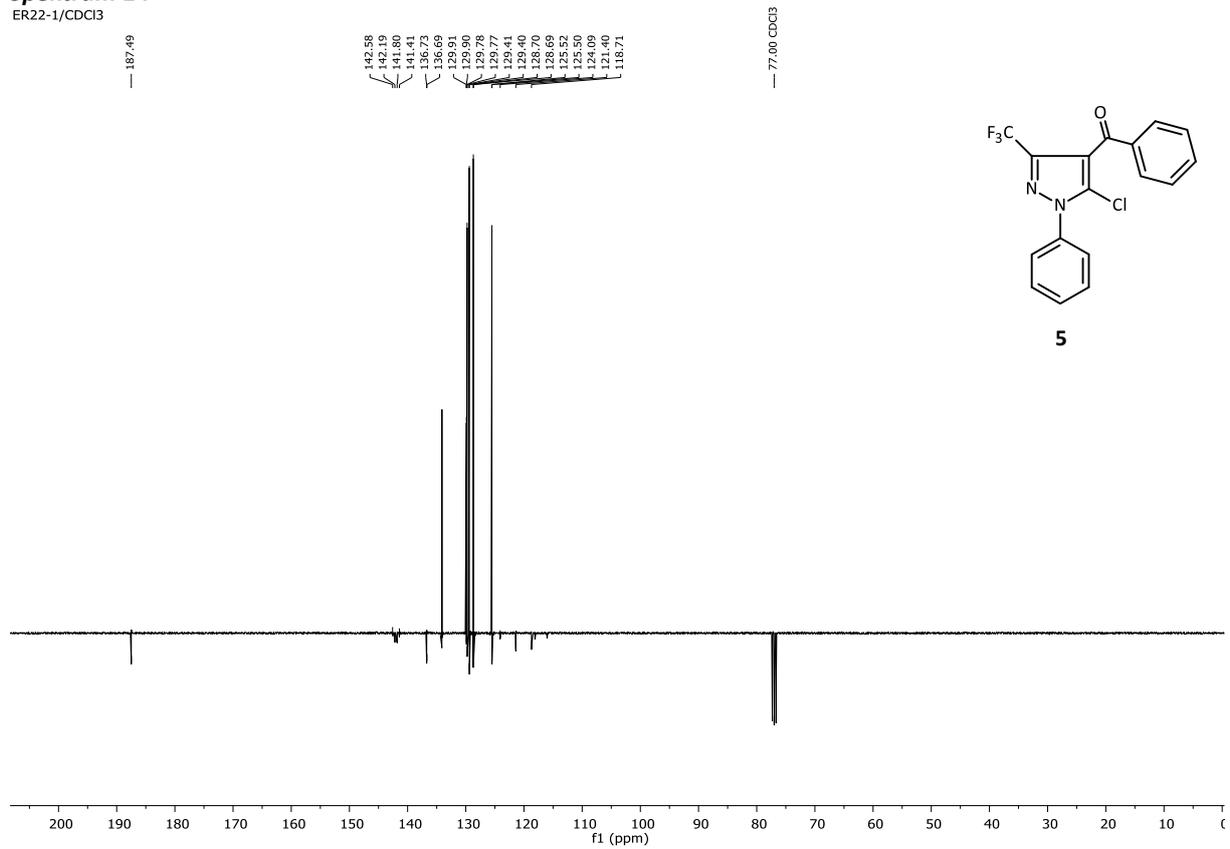
**Spektrum 13**

ER22-1/CDCI3

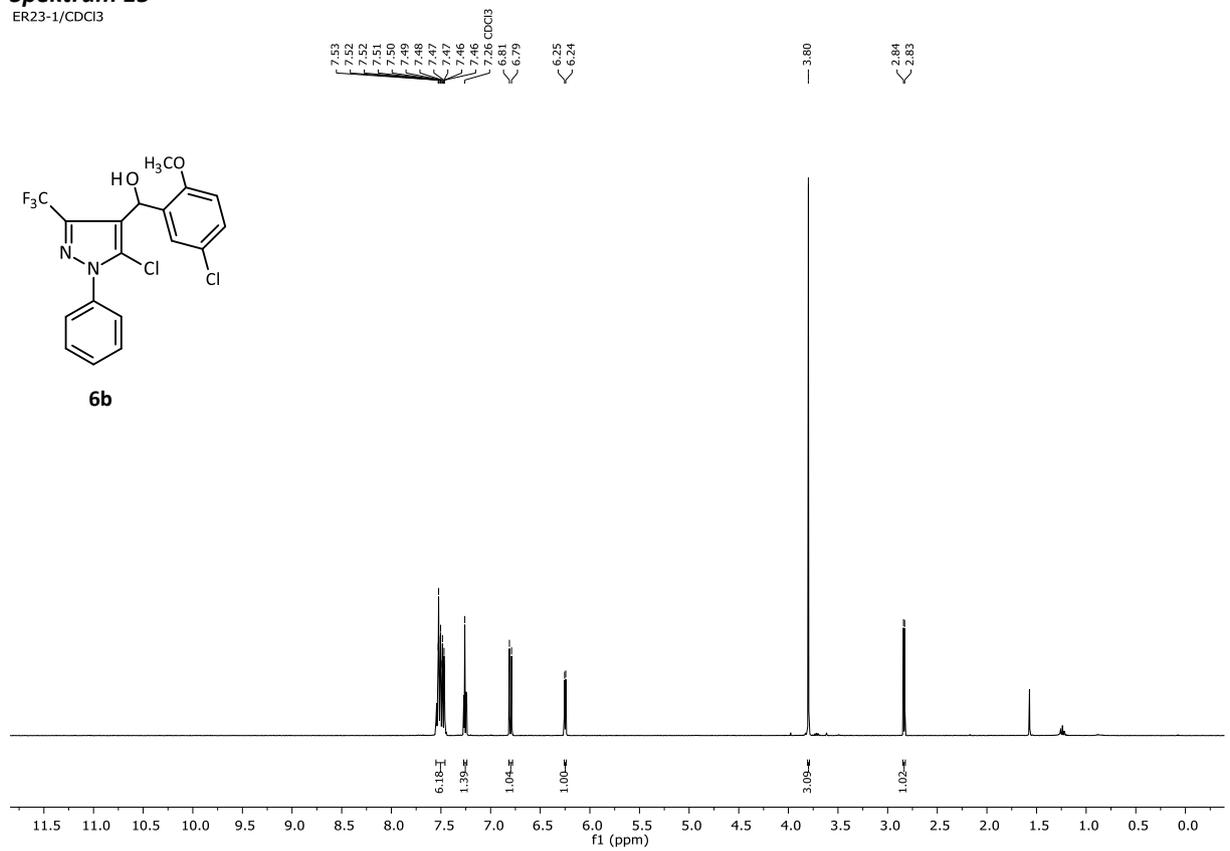


**Spektrum 14**

ER22-1/CDCI3

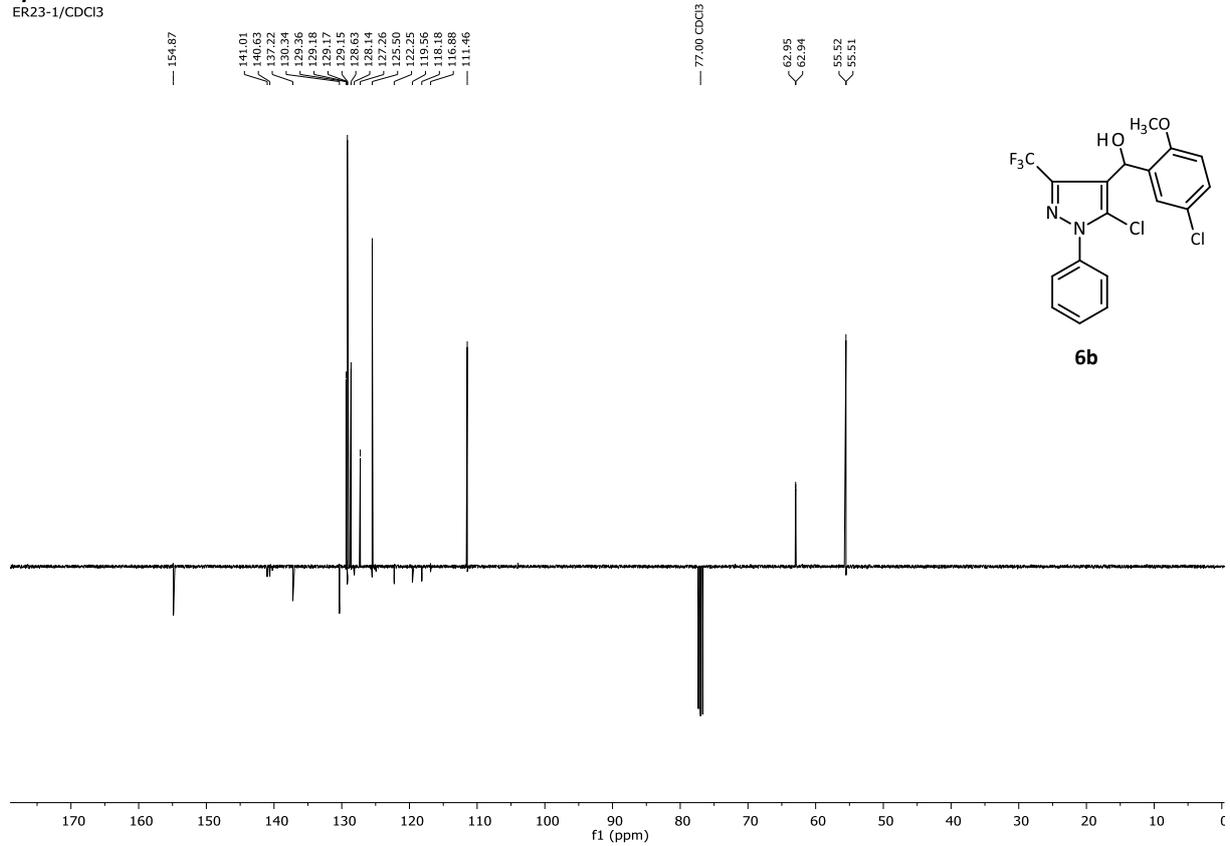
**Spektrum 15**

ER23-1/CDCI3

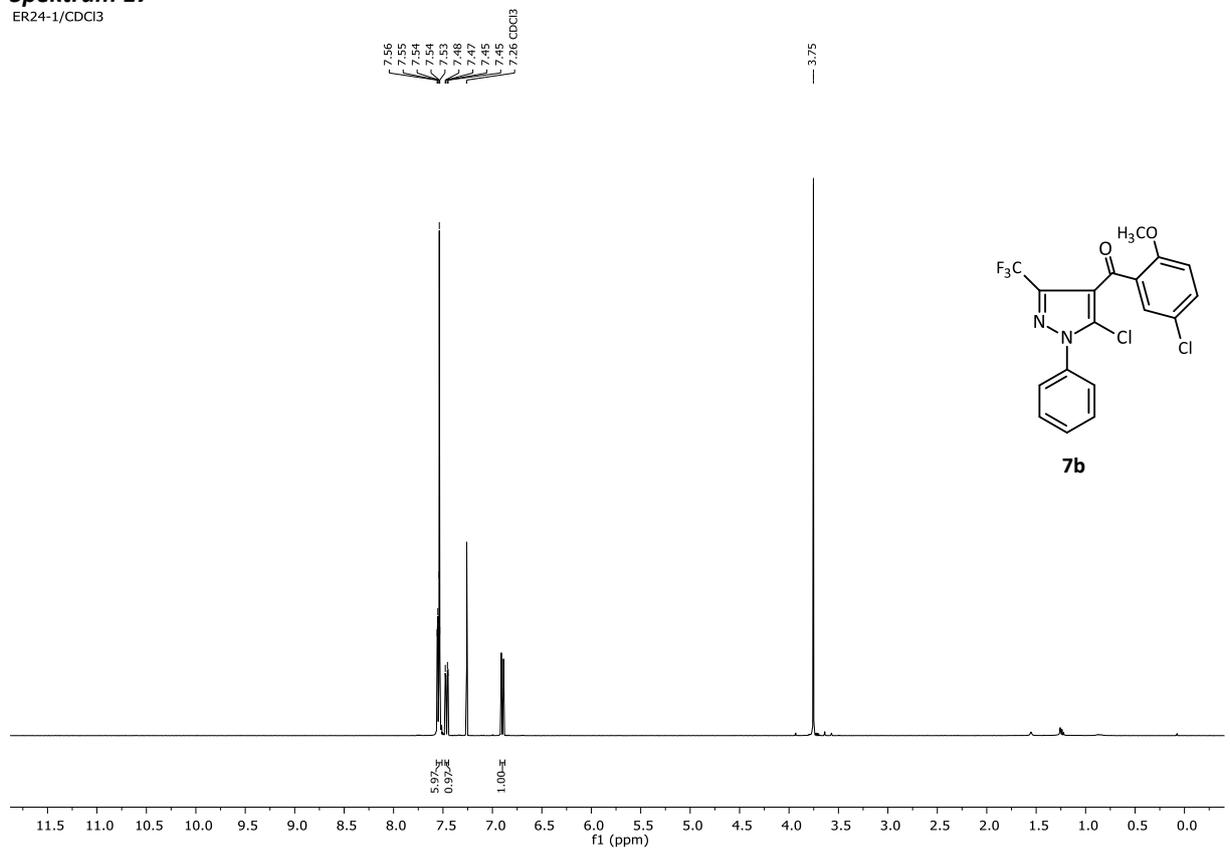


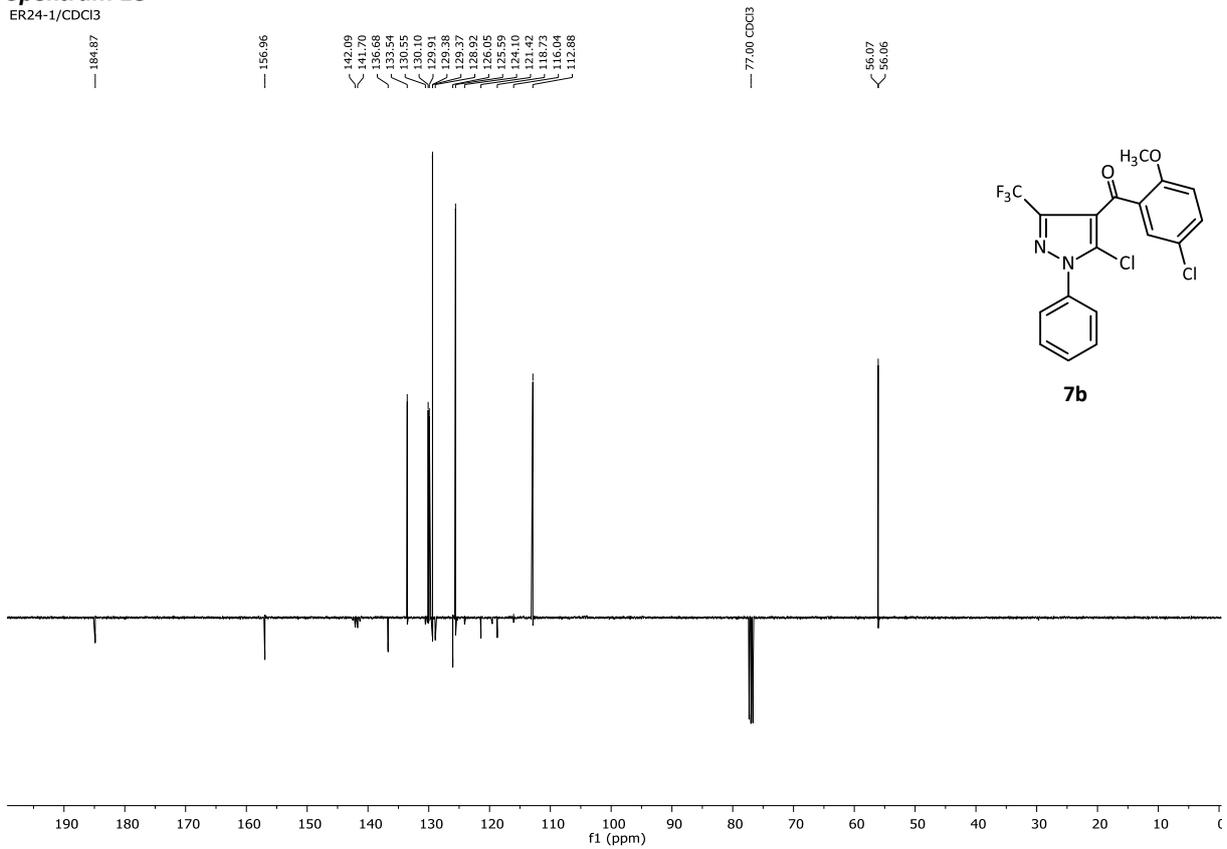
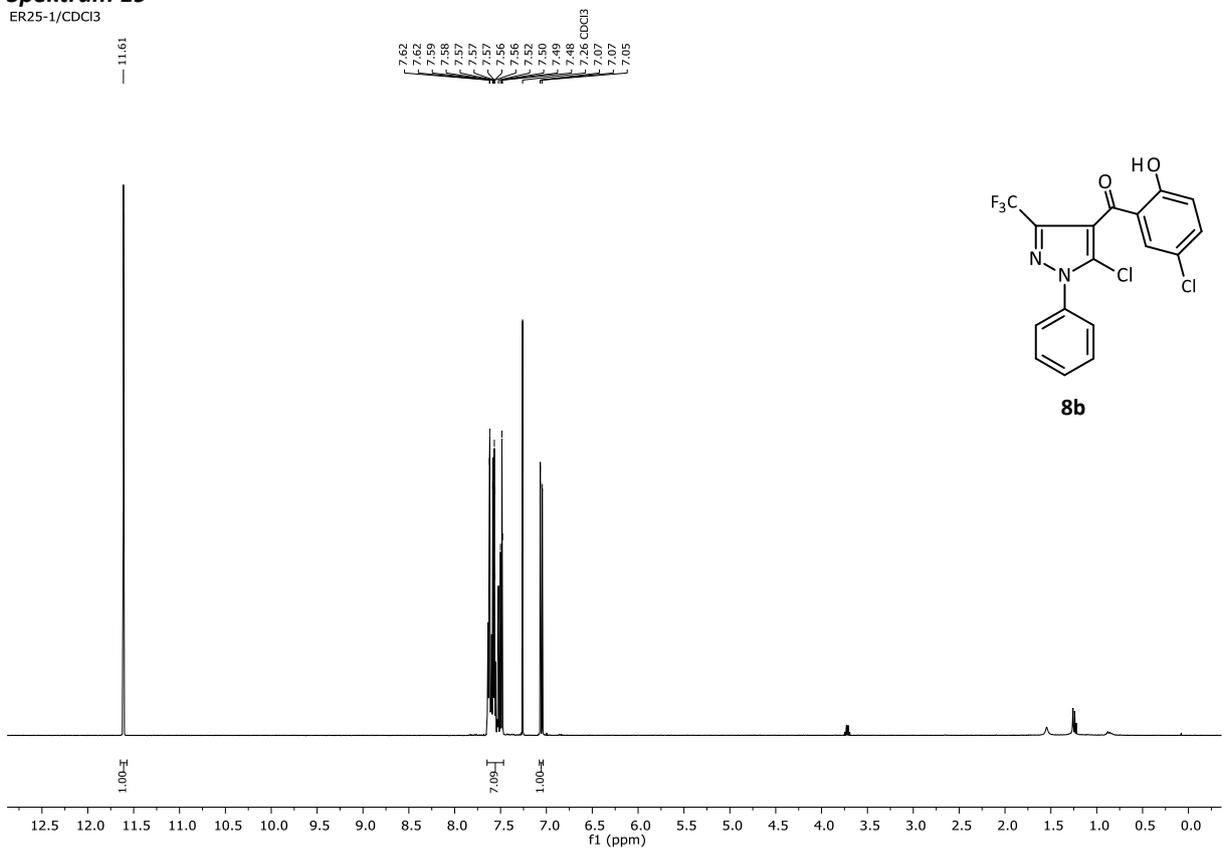
**Spektrum 16**

ER23-1/CDCI3

**Spektrum 17**

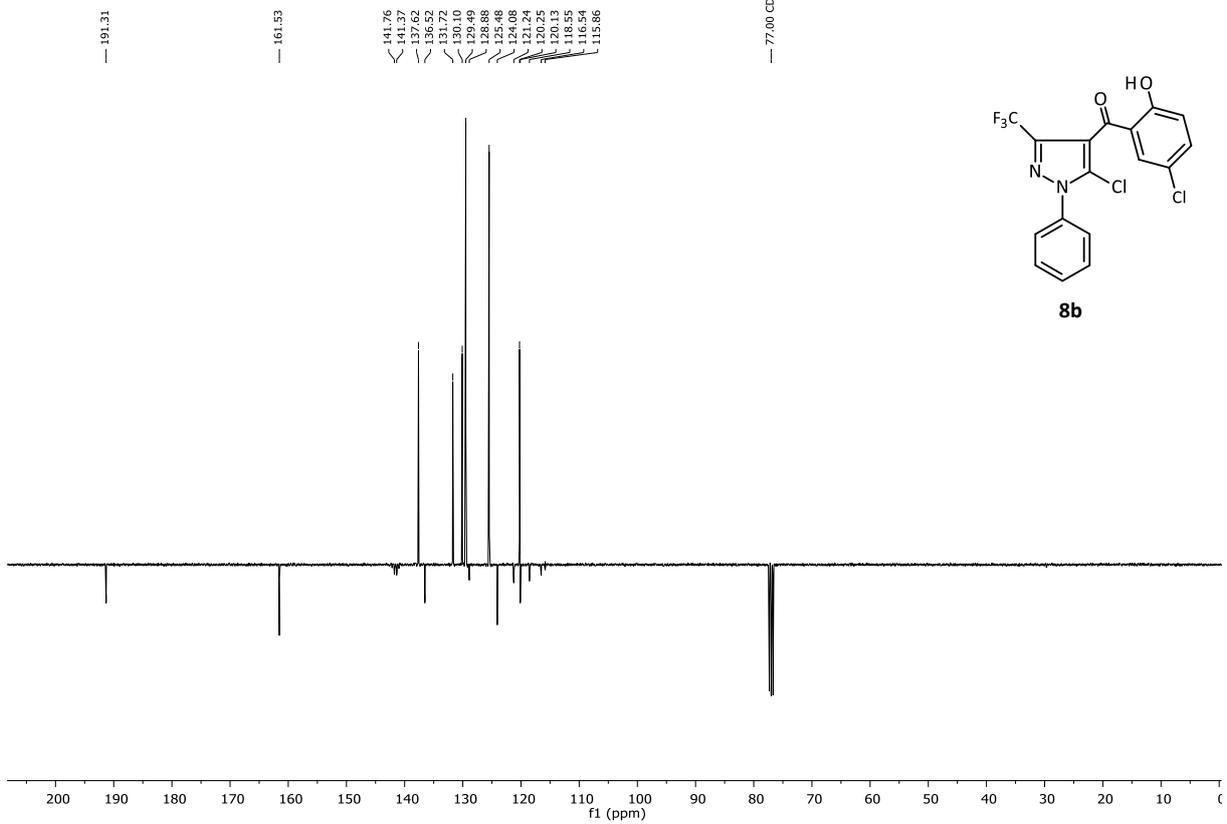
ER24-1/CDCI3



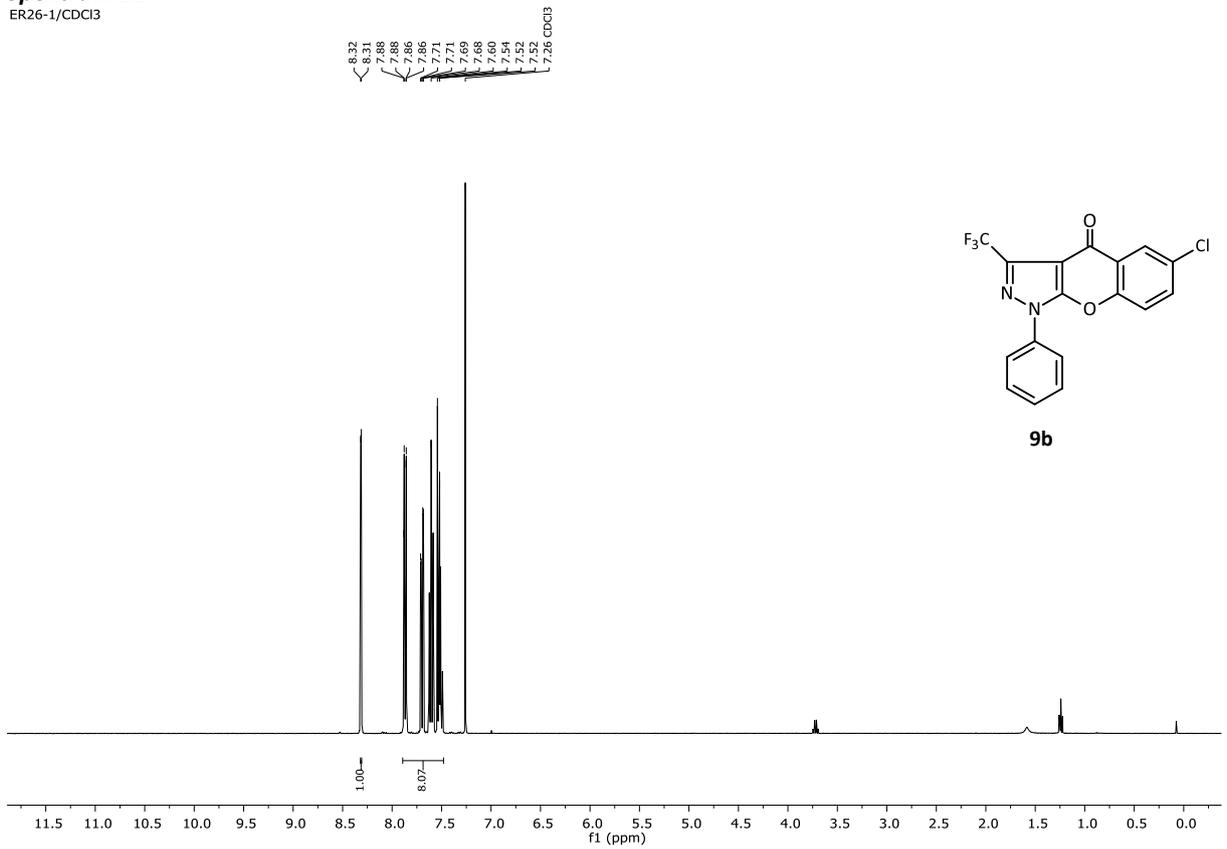
**Spektrum 18**ER24-1/ $\text{CDCl}_3$ **Spektrum 19**ER25-1/ $\text{CDCl}_3$ 

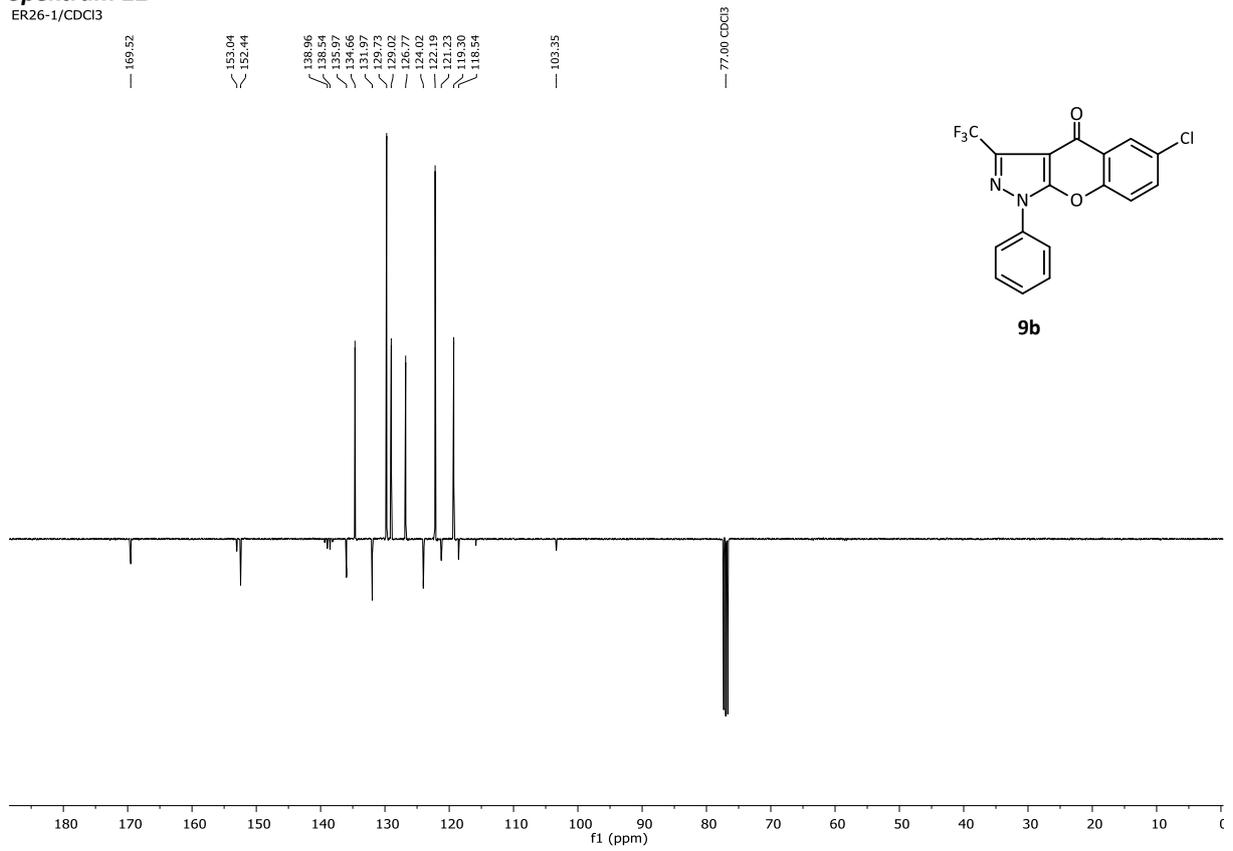
**Spektrum 20**

ER25-1/CDCI3

**Spektrum 21**

ER26-1/CDCI3



**Spektrum 22**ER26-1/CDCl<sub>3</sub>

## 5.2 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden folgende neue-Verbindungen hergestellt:

- (5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol (**11**)
- [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](phenyl)methanol (**4**)
- [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](phenyl)methanon (**5**)
- [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanol (**6a**)
- [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanon (**7a**)
- [5-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](2-hydroxyphenyl)methanon (**8a**)
- [1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-on (**9a**)
- (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methanol (**6b**)
- (5-Chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methanon (**7b**)
- (5-Chloro-2-hydroxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methanon (**8b**)
- 6-Chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-on (**9b**)

Alle hergestellten Verbindungen konnten eindeutig mittels  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ,  $^{15}\text{N-NMR}$  und  $^{19}\text{F-NMR}$  Spektroskopie, hochauflösender Masse, Massenspektrometrie sowie Schmelzpunkten charakterisiert werden.

Durch den Einsatz von **1000 mg** Ausgangsmaterial **3** kann unter Berücksichtigung der Ausbeuten aller Zwischenprodukte die Endverbindung **9a** mit einer Ausbeute von **337 mg (34 %)** und die Endverbindung **9b** mit einer Ausbeute von **444 mg (44 %)** erhalten werden.

### 5.3 Summary

In the context of this diploma thesis, the following substances were synthesized:

- (5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(phenyl)methanol (**11**)
- [5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](phenyl)methanol (**4**)
- [5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](phenyl)methanone (**5**)
- [5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanol (**6a**)
- [5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](2-methoxyphenyl)methanone (**7a**)
- [5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](2-hydroxyphenyl)methanone (**8a**)
- 1-phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)one (**9a**)
- (5-chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methanol (**6b**)
- (5-chloro-2-methoxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methanone (**7b**)
- (5-chloro-2-hydroxyphenyl)[5-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methanone (**8b**)
- 6-chloro-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)chromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one (**9b**)

All synthesized compounds were unambiguously characterized by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>15</sup>N-NMR and <sup>19</sup>F-NMR spectroscopy, high-resolution mass, mass spectrometry as well as by melting points.

With an amount of **1000 mg** of starting material **3**, considering the yields of all intermediates, **337 mg (34 %)** of the final product **9a** and **444 mg (44 %)** of **9b** has been obtained.