



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Pd-katalysierte cross coupling Reaktionen
mit 4-substituierten Cinnolinen“

Verfasser

Helmut Julian Heiter

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuer:

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

Tous pour un, un pour tous!

Danksagung

Allen voran möchte ich Ao. Univ. Prof. Dr.techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer sowohl für die Führung durch das Thema als auch für das Anfertigen und die Interpretation der NMR-Spektren danken.

Mein Wissen über Palladiumchemie verdanke ich vorrangig M.Sc. Gyte Vilkauskaitė. Sie hat mich stets bei auftretenden Schwierigkeiten fachkundig und zielorientiert unterstützt.

Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich Herrn Dr. Leo Jirovetz, für die Durchführung der Elementaranalysen Herrn Mag. Johannes Theiner (Mikroanalytisches Labor der Universität Wien), für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren Herrn Ing. Peter Unteregger (Fakultät für Chemie der Universität Wien).

Besonderen Dank gilt meiner Familie, die immer unterstützt hat. Als geduldigen Finanzier des Studiums möchte ich meinem Vater herzlich danken.

Meiner langjährigen Lebensgefährtin Ulrike Kaniak danke ich von Herzen. Sie hat mein Interesse für die Pharmazie geweckt, mich über alle Hürden des Studiums begleitet und mein Leben immer mit ihrem Lachen bereichert.

INHALTSVERZEICHNIS:

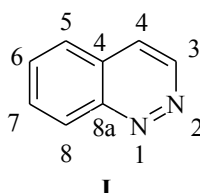
1	Einleitung und Problemstellung.....	1
1.1	Cinnoline in der pharmazeutischen Chemie.....	1
1.2	Ausgewählte Synthesen von Cinnolinen.....	3
1.3	Pd katalysierte Kreuzkupplungen.....	7
1.4	Problemstellung.....	10
2	Eigene Untersuchungen zur Synthese.....	11
2.1	Herstellung von 4-Chlorcinnolin (1).....	11
2.2	Anleitung für Sonogashira-Kupplungen mit 4-Chlorcinnolin (1).....	12
2.2.1	Sonogashira-Kupplungsprodukt 4-(Phenylethynyl)cinnolin (3a).....	12
2.2.2	Sonogashira-Kupplungsprodukte (3b-e).....	13
2.3	Anleitung für Suzuki-Kupplungen mit 4-Chlorcinnolin (1).....	14
2.3.1	Suzuki-Kupplungsprodukte (5a-c).....	15
3	Spektroskopische Untersuchungen.....	16
4	Experimenteller Teil.....	18
4.1	Material und Methoden.....	18
4.2	Sonogashira-Kupplungen.....	19
4.3	Suzuki-Kupplungen.....	26
5	Literaturverzeichnis.....	31
6	Anhang.....	35
6.1	Spektren.....	35
6.2	Zusammenfassung.....	99
6.3	Lebenslauf.....	101

1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1 Cinnoline in der pharmazeutischen Chemie

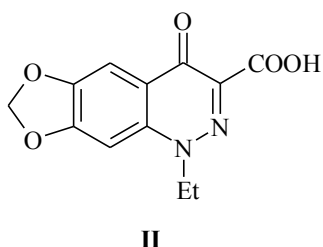
Das Cinnolin ist ein bicyclisches Ringsystem, das durch die Anellierung eines Benzolringes an Pyridazin gebildet wird, präzise handelt es sich um Benzo[*c*]pyridazin **I** (Schema 1). In älterer Literatur werden gelegentlich auch die weniger gebräuchlichen Namen wie 1,2-Benzodiazin, 1,2-Diazanaphthalen, 1,2-Naphthyridin, 3,4-Benzopyridazin und α -Phenodiazin verwendet.^[1]

Schema 1.



Während das Pyridazin die Grundstruktur einiger Arzneistoffe und etlicher biologisch aktiver Verbindungen bildet,^[2] so trifft dies nicht gänzlich auf das Cinnolin-System zu.^[3] Die einzig arzneilich verwendete Substanz, welche auf dem Cinnolingerüst aufbaut, ist Cinoxacin **II** (Schema 2).^[4]

Schema 2.



Dabei handelt sich um ein Antibiotikum vom Typ der Gyrasehemmer. Diese Arzneistoffgruppe wurde im Gegensatz zu den meisten älteren Antibiotika nicht aus

natürlichen Quellen isoliert, sondern von Chemikern vollständig synthetisiert. Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet haben dazu geführt, dass Vertreter der ersten Generation wie Nalidixinsäure und Cinoxacin in der Therapie von pharmakologisch überlegenen Verbindungen abgelöst wurden.^[5]

Dennoch ist das Cinnolinringsystem hinsichtlich der biologischen Aktivität von nennenswertem Interesse. Zahlreiche Publikationen und Patentanmeldungen zeigen ein breites Spektrum möglicher Einsatzgebiete.

Neben dem Antibiotikum Cinoxacin gibt es eine Reihe weiterer Verbindungen, welche bioaktive Eigenschaften aufweisen. Es wurde über antimykotische, antibakterielle und antivirale Cinnolinstrukturen berichtet.^[6-9] Auch antitumorale Verbindungen, mit Wirkung auf verschiedene Zielstrukturen wie Topoisomerasen, Polo-like-kinase-1 und VEGF-Rezeptoren sind bekannt.^[10-14]

In den letzten zehn Jahren wurden einige bemerkenswerte Substanzen hergestellt. Beispielsweise können Cinnolin-Derivate als liver-x-receptor Modulatoren fungieren und somit auf Lipidstoffwechsel und Atheroskleroserisiko Einfluss nehmen.^[15] Der Vanilloid-1-Rezeptor (TRPV1) ist als neues pharmakologisches Ziel in der Schmerztherapie identifiziert worden. Für Aufklärung der Struktur-Wirkungsbeziehung wurden verschiedene Harnstoffderivate mit bicyclischen Heteroaromaten wie Cinnolin getestet.^[16] Das Potential verschiedener Cinnolinderivate als atypische Neuroleptika wurde untersucht.^[17] Ebenso wurden neue Verbindungen als GABA-A-Rezeptormodulatoren synthetisiert und geprüft.^[18] Im Zuge der Entwicklung von PDE-4-Hemmern wurde eine Reihe von Cinnolinstrukturen synthetisiert und zum Patent angemeldet. PDE-4 Inhibitoren können therapeutisch bei entzündlichen oder allergischen Erkrankungen wie COPD, Asthma bronchiale und rheumatoider Arthritis eingesetzt werden.^[19] Einer Reihe von Cinnolinderivaten konnte eine antithrombotische Wirkung nachgewiesen werden. Dabei wurden sowohl ADP-, PAF-Antagonisten als auch Hemmer der Kollagen induzierten Thrombozytenaggregation festgestellt.^[20]

Das Anwendungsgebiet von Cinnolinen beschränkt sich nicht allein auf das Feld der pharmazeutische Chemie. Für den Einsatz in der Agrarindustrie wurden zahlreiche

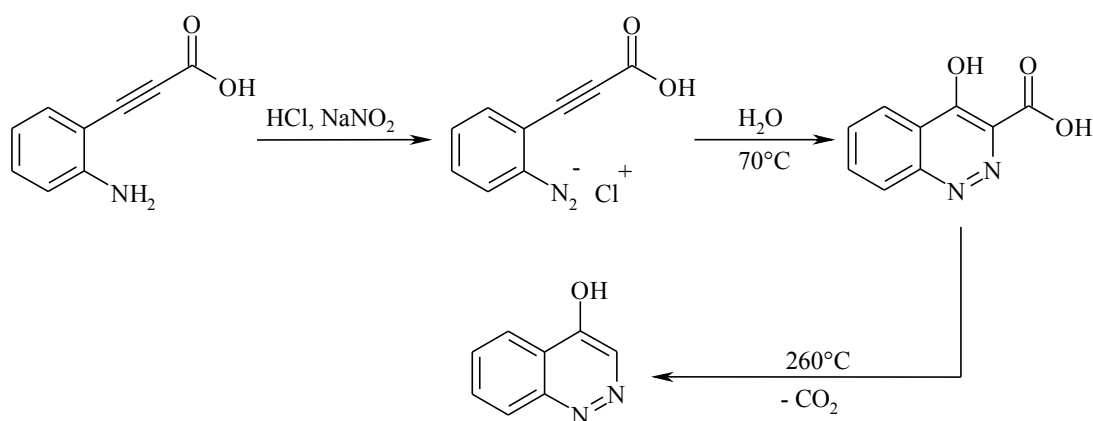
Derivate patentiert, welche vornehmlich als Pestizide^[21-26] und zur Kontrolle des Pflanzenwachstums zum Einsatz kommen.^[27-29]

1.2 Ausgewählte Synthesen von Cinnolinen

1.2.1 Zyklisierung über Aryldiazoniumsalze

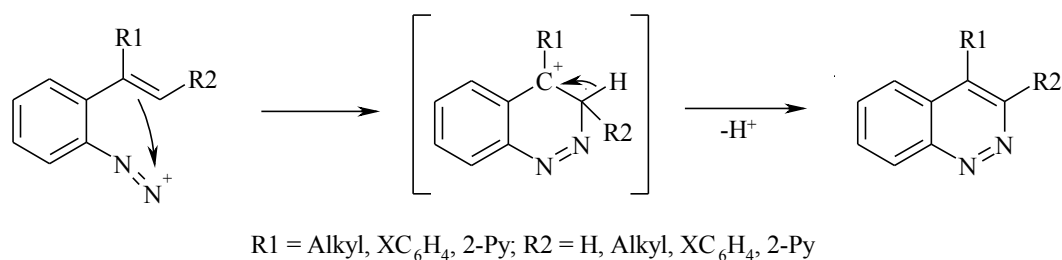
Über die Synthese des Cinnolins berichtete erstmals der deutsche Chemiker Victor von Richter 1883. Durch Diazotierung der ortho-Aminopropiolsäure und anschließender Zyklisierung des so hergestellten Aryldiazoniumsalzes wurde das Cinnolinringsystem zugänglich (Schema 3). In Rücksichtnahme auf die nahe Beziehung zum Chinolin benannte er die zyklische Stickstoffkohlenstoffverbindung Cinnolin.^[30] Allerdings konnte damals das Produkt nicht in ausreichender Reinheit für die Bestimmung der physikalischen Eigenschaften oder für die Elementaranalyse gewonnen werden.^[31] Weitere Ausführungen über Herstellung und Eigenschaften des Cinnolins wurden 1897 in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft veröffentlicht.^[32]

Schema 3. Richter Synthese



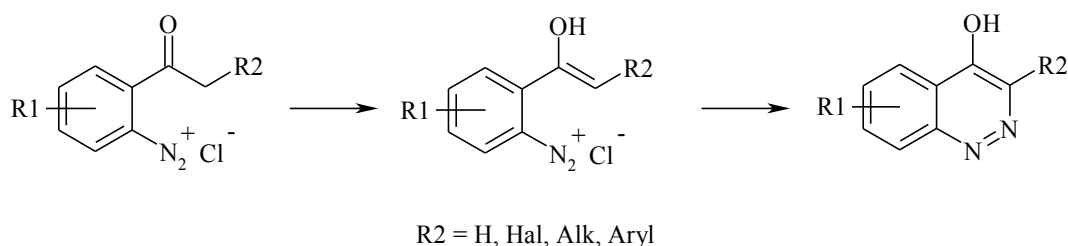
Die Widman-Stoermer Reaktion ist ein Syntheseweg für Cinnoline, welche in Position 4 mit Alkyl-, Aryl oder Heteroarylresten substituiert sind. Dabei wird der Pyridazinring nach Diazotierung von Vinylanilinen und anschließender Zyklisierung über Diazoniumkation und Doppelbindung geschlossen (Schema 4).^[33]

Schema 4. Widman-Stoermer



In der Mitte des letzten Jahrhunderts war die Herstellung von 4-Hydroxycinnolin über die Borsche-Herbert Reaktion ein gängiger Weg. Als Ausgangsmaterial können unterschiedlich substituierte ortho-Aminoacetophenone verwendet werden. Zuerst wird die Diazotierung durchgeführt. Im Anschluss daran kommt es zum Ringschluss, wobei vermutet wird, dass dieser über die Enolform des Ketons erfolgt (Schema 5).^[33, 34]

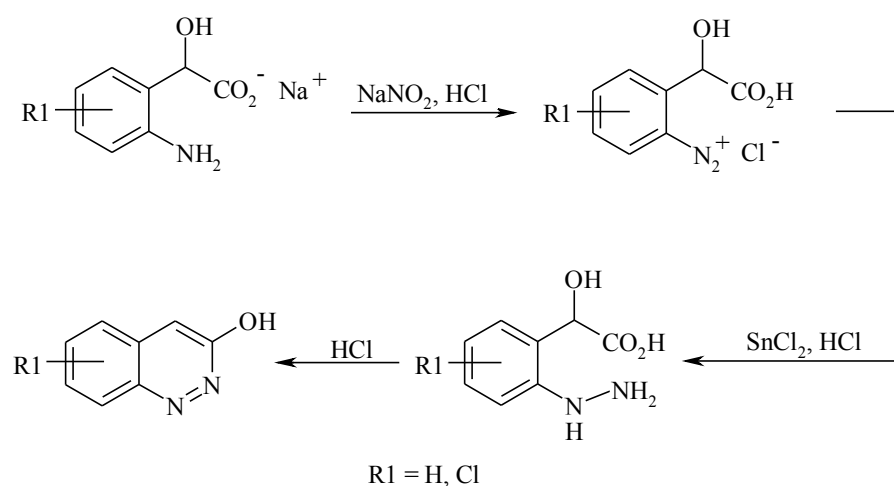
Schema 5. Borsche Synthese



1.2.2 Zyklisierung über Arylhydrazine und Arylhydrazone

Eine weitere Methode über den Ringschluss zwischen N(2) und C(3) ist die Synthese von 3-Hydroxycinnolinen nach der Methode von Neber-Bossel (Schema 6). Ausgehend von (2-Aminophenyl)-hydroxyacetaten werden wiederum Diazoniumsalze hergestellt. Allerdings im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Varianten erfolgt diesmal die Reduktion zum entsprechenden Hydrazin. Die Verknüpfung von N(2) und C(3) wird durch Kochen mit Salzsäure erreicht. Bemerkenswert dabei ist der große Einfluss der Substituenten am Benzolring. So wird mit dem unsubstituierten Benzol noch Ausbeute von 60 % erzielt, während beispielsweise mit dem 4-Chlorbenzol nur mehr 7 % Ausbeute erreicht wird.^[35]

Schema 6. Neber-Bossel Synthese

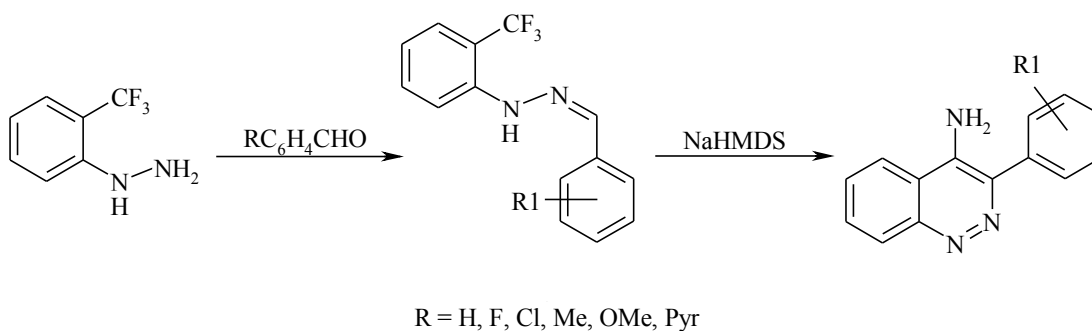


Die Bildung des Cinnolinringsystems über die Verknüpfung von C(3) mit C(4) wurde von Pfannstiel und Janecke 1942 beschrieben.^[36] Allerdings fällt bei der Umsetzung von 6-Chlor-2-hydrazinyl-benzoesäure mit Benzaldehyd deutlich mehr 4-Chlorindazolol als 5-Chlor-4-hydroxy-3-phenylcinnolin an.^[37]

Henry E. Baumgarten und Charles H. Anderson konnten zwar ebenfalls über verschiedene Hydrazone zu 3-Acetyl- bzw. 3-Ethoxycarbonylcinnolinen gelangen, doch auch hier waren die erzielten Ausbeuten bescheiden.^[38]

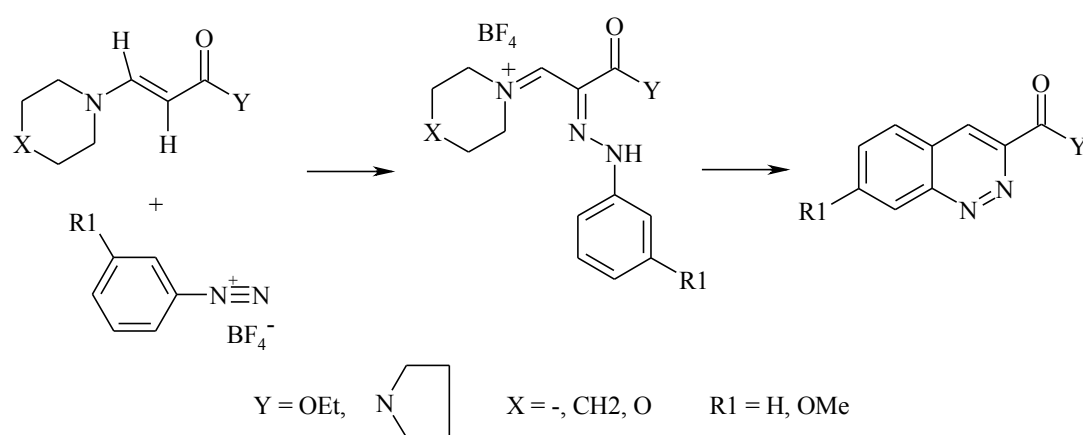
Ein zufriedenstellender Weg zur Synthese mit deutlich höheren Ausbeuten wurde gefunden, indem Hydrazone, die sich von Trifluormethylarylhydrazin und Benzaldehyden ableiten, eingesetzt wurden. Mit dieser Methode sind 4-Amino-3-aryl-cinnoline zugänglich (Schema 7).^[39]

Schema 7.



Die letzte noch ausständige Zyklisierungsmöglichkeit ist die Verbindung von C(4) mit C(4a). Für diesen Zweck können beispielsweise die Ester oder Amide der 3-Aminopropensäure mit Aryldiazoniumtetrafluorboraten umgesetzt werden (Schema 8). Bei einer solchen Reaktion haben die Substituenten am Benzolring einen großen Einfluss auf die Geschwindigkeit, mit welcher sich die Zyklisierung einstellt. Im Fall des unsubstituierten Benzols muss das entsprechende Hydrazone für die Reaktion mehrere Tage in Acetonitril gekocht werden. Wurde jedoch ein Methoxyrest eingeführt, so erfolgt die Ringbildung spontan.^[40]

Schema 8.

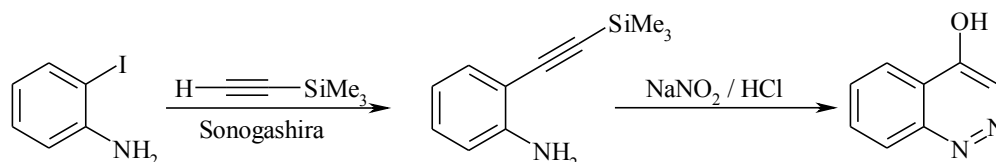


In einer Arbeit, welche sich mit Palladium katalysierten cross coupling Reaktionen auseinandersetzt, darf selbstverständlich nicht unterschlagen werden, dass es auch einen Reaktionsweg zur Cinnolinsynthese gibt, der sich selbst einer solchen Reaktion bedient. Die im Folgenden vorgestellte Synthese gibt einerseits einen kleinen Einblick über die Verwendung der Methode zur Präparation von Heterozyklen und andererseits einen Ausblick auf das nächste Kapitel „Pd katalysierte Kreuzkupplungen“.

Als Ausgangsmaterial wird 2-Iodanilin verwendet. Die noch fehlenden Kohlenstoffatome (3) und (4) des entstehenden Cinnolins werden durch die Sonogashira-Kupplung zwischen dem iodierten Kohlenstoff des Anilins mit dem terminalen Kohlenstoff des Trimethylsilylacetylen (Schema 9) eingefügt. Es erfolgt also eine Kupplung zweier Kohlenstoffatome miteinander. Möglich wird dies durch

die Verwendung eines Palladium-Katalysators, sowie eines Kupfer-Katalysators in Gegenwart einer Base. Im nächsten Schritt wird die Aminogruppe wie schon mehrfach erwähnt in ein Diazoniumsalz umgewandelt, wonach es zur Zyklokondensation kommt. Als Produkt erhält man 4-Hydroxycinnolin.^[41]

Schema 9.



1.3 Pd katalysierte Kreuzkupplungen

Die Bildung einer chemischen Bindung zwischen Kohlenstoffatomen stellt eine wesentliches Instrument für die Synthese von Naturstoffen und Abwandlungen dergleichen dar. Für die Entwicklung neuer Methoden zur Erstellung von C-C Bindungen von hoher Selektivität bei relativ milden Bedingungen, wurden die ehrenwerten Herren Richard Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki im Jahr 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie prämiert.^[42]

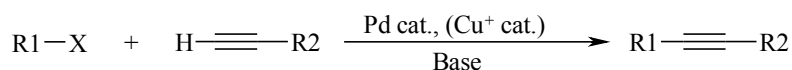
In den nach ihnen benannten Reaktionen nimmt dabei Palladium als Katalysator für die Ausbildung der C-C Bindung eine wesentliche Stellung ein. Im Folgenden wird eine weitere verwandte Kreuzkupplung, die Sonogashira-Reaktion, vorgestellt.

Sonogashira-Kupplung

Diese Reaktion ermöglicht die Kupplung von Aryl-, Heteroaryl und Vinyl-halogeniden bzw. -triflaten mit endständigen Acetylenen (Schema 10). Gewöhnlicherweise werden CuI und Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd⁰(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ oder PdCl₂ als Katalysatoren verwendet. Als Basen werden Alkylamine wie Diisopropylamin oder Triethylamin eingesetzt. Vorteilhaft sind die milden Reaktionsbedingungen und die hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl an Substituenten wie Hydroxy-, Amino-, Carbonyl-, Ester- und Amidgruppen in beiden Kupplungspartnern.

Die eigentliche Besonderheit der Sonogashira-Reaktion liegt in der Verwendung des CuI als Cokatalysator. Durch ihn kommt es in situ zur Bildung von Kupferacetylenen aus den endständigen Acetylenen in Gegenwart einer Base (Schema 11).^[43,44]

Schema 10.



R1 = Aryl, Heteroaryl, Vinyl

R2 = Aryl, Heteroaryl, Alkenyl, Alkyl, SiR₃

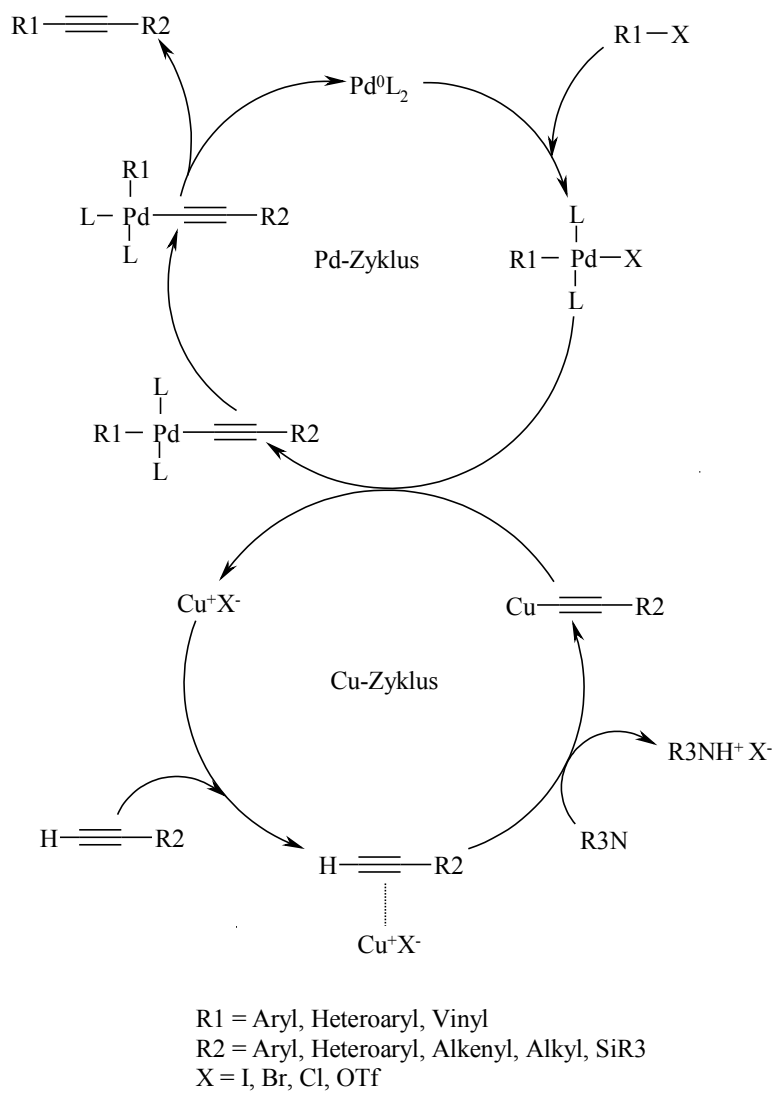
X = I, Br, Cl, OTf

Der exakte Mechanismus der Kupfer/Palladium katalysierten Reaktion ist noch nicht vollständig geklärt. Dennoch wird angenommen, dass sie über zwei unabhängige katalytische Wege abläuft (Schema 11). Der Palladiumzyklus startet mit der aktiven Form [Pd⁰L₂]. Pd^{II}-Komplexe werden vorher durch Bildung von [Pd^{II}L₂(C≡C-R₂)₂] und anschließender reduktiver Eliminierung, bei welcher sich gleichzeitig ein Diin bildet, in [Pd⁰L₂] umgewandelt. Auch Amine können zweiwertiges Palladium unter Bildung von Iminiumkationen reduzieren.

Liegt die aktive Form vor, ist der nächste Schritt die oxidative Addition des Aryl- bzw. Vinylhalids. Dieser Part stellt den limitierenden Faktor dar. Die Schwelle zur oxidativen Addition von ArX (X = Cl, Br, I) steigt in dieser Folge ArI < ArBr < ArCl. Ist die Addition erfolgreich, so entsteht ein [Pd^{II}R1L₂X] Komplex. Die im Kupfer-Zyklus durch Transmetallierung gebildeten Kupfer-Acetylide bilden nun mit [Pd^{II}R1L₂X] den [Pd^{II}R1L₂R₂] Komplex. Dies führt nach cis/trans Isomerisierung über reduktive Eliminierung zum entsprechenden Alkin und zurück zum regenerierten Katalysator [Pd⁰L₂].^[45] Obwohl die Zugabe von Kupfer die Reaktivität verbessert, birgt sie auch Nachteile. So muss die Reaktion unter Sauerstoffausschluss stattfinden, um die unerwünschte Bildung von Alkinen über Homokupplung zu vermeiden. Solche Nebenprodukte sind insbesondere dann ungünstig, wenn das verwendete Acetylen entweder schwer zugänglich oder teuer ist. Des Weiteren ist Kupferiodid umweltgiftig und schwer zurück zu gewinnen. Es gibt auch eine

kupferfreie Variante der Sonogashira-Reaktion, die aber streng genommen Heck und/oder Cassir-Kupplung heißen müsste.^[46, 47]

Schema 11. Mechanismus der Sonogashira-Reaktion



1.4 Problemstellung

Unterschiedlichste heterocyclische Moleküle sind herausragend hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung und ihrer Anwendung auf diversen Gebieten. Sowohl unzählige natürlich vorkommende Substanzen wie beispielsweise Vitamine, Alkaloide, Antibiotika und Hormone als auch zahlreiche synthetisch hergestellte Arzneistoffe basieren auf solchen Bausteinen.^[48]

4-Chlorcinnolin stellt insofern einen Präkursor für die Synthese neuer potentiell biologisch aktiver Komponenten dar. Im Zuge dieser Diplomarbeit soll untersucht werden, inwieweit es sich zur Durchführung von Palladium katalysierten cross coupling Reaktionen nach Sonogashira-Hagihara eignet, um 4-Alkinylcinnoline zu erzeugen. Im Speziellen sollen entsprechende terminale Acetylene für die Präparation von 4-(Phenylethynyl)cinnolin, 4-(3-Thienylethynyl)cinnolin, 4-(1-Hexynyl)cinnolin, 4-(4-Cinnoliny)-3-butin-1-ol und 4-[(Trimethylsilyl)ethynyl]cinnolin verwendet werden.

Des Weiteren soll gezeigt werden, dass sich die Verwendung von 4-Chlorcinnolin als Startmaterial für cross coupling Reaktionen des Suzuki-Typs anbietet. Für die Durchführung nach dem Suzuki-Protokoll werden Arylboronsäuren eingesetzt, um dadurch zu 4-Phenylcinnolin, 2-(4-Cinnoliny)benzaldehyd und 4-(3-Thienyl)-cinnolin zu gelangen.

2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE

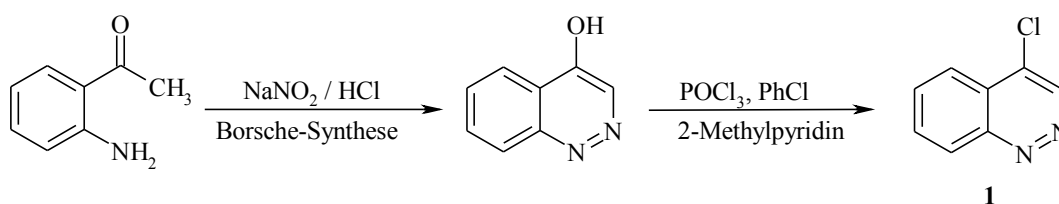
2.1 Herstellung von 4-Chlorcinnolin (1)

Das verwendete Startmaterial 4-Chlorcinnolin **1** wurde schon im Vorfeld dieser Arbeit hergestellt und stand somit schon zur Verfügung. Auf welche Weise man zu **1** gelangt, wird im Folgenden erörtert.

Zuerst wird das Ringsystem mittels der Borsche-Herbert-Reaktion aufgebaut. Ausgehend von ortho-Aminoacetophenon erhält man nach Umsetzung mit NaNO_2 in salzsaurer Lösung das entsprechende Diazoniumsalz. Durch die eintretende Zyklisierung bildet sich 4-Hydroxycinnolin. Hiernach wird das Zwischenprodukt mit Phosphoroxychlorid in einer Lösung aus 2-Methylpyridin und Chlorbenzol am Rückfluss erhitzt, um **1** zu erhalten (Schema 12.).^[49]

Die in der Literatur beschriebenen Methoden für die Umwandlung der Hydroxy- in eine Chlorgruppe am Cinnolin, welche den alleinigen Einsatz von Phosphoroxychlorid oder den Einsatz von Mischungen aus Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid^[50] vorschlagen, geben weniger saubere Reaktionen.^[51]

Schema 12.



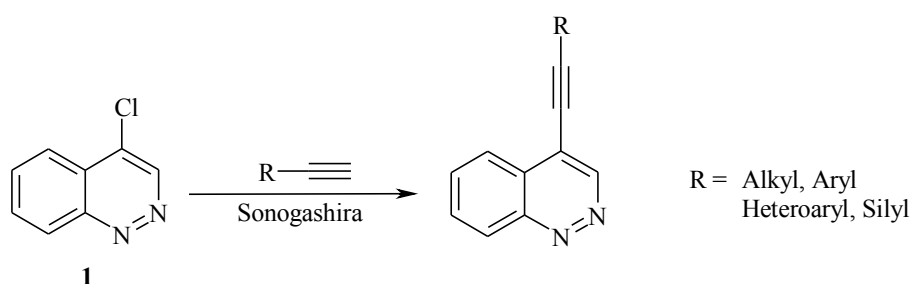
Die Verwendung 2-Methylpyridins an Stelle des Pyridins scheint günstiger zu sein. Des Weiteren ist die Aufreinigung des Rückstands durch Umkristallisation aus kochendem Petrolether günstiger als der Weg über die Säulenchromatographie.^[52,53]

2.2 Anleitung für Sonogashira-Kupplungen mit 4-Chlorcinnolin (1)

Detaillierte Erläuterungen rund um die Möglichkeiten, welche sich mit dieser Technik auftun, und über den Mechanismus der Reaktion selbst sind im Kapitel „Pd katalysierte Kreuzkupplungen“ ausgeführt.

Im Folgenden wird ein praktikables, allgemein anwendbares Prozedere für die Kupplung von **1** mit geeigneten Acetylen vorgestellt (Schema 13). Dafür werden Triethylamin, das entsprechende Acetylen, der Palladiumkatalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und CuI einer Lösung von **1** in trockenem Dimethylformamid hinzugefügt. Wobei zu beachten ist, dass schon während der Vorbereitungen der Kontakt zum Luftsauerstoff vermieden wird. Sowohl die Reagenzienzugabe als auch die Reaktion selbst müssen unter einer Argon-Schutzatmosphäre erfolgen. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Silikonölbad auf 55 °C erhitzt und für zwei Stunden gerührt. Danach gießt man es in Wasser und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organischen Fraktionen werden vereint und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand entsprechend der synthetisierten Verbindung individuell aufgereinigt.^[54, 55]

Schema 13.



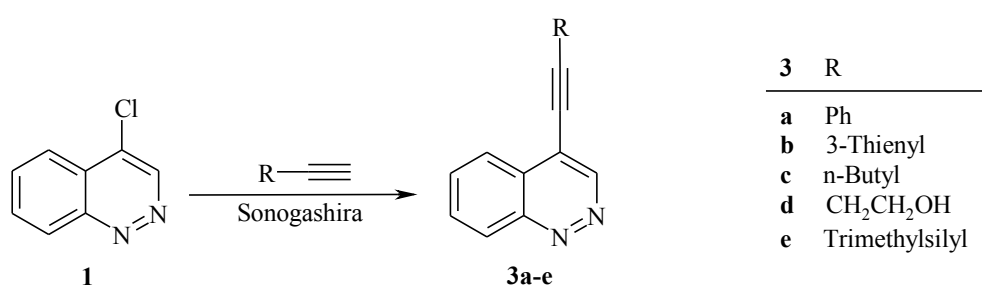
2.2.1 Sonogashira-Kupplungsprodukt 4-(Phenylethynyl)cinnolin (3a)

Als erster Schritt zur Untersuchung der Tauglichkeit von **1** für Sonogashira-Kupplungen wurde ein Versuch mit Phenylacetylen durchgeführt. Es konnte dabei das gewünschte Produkt **3a** gebildet werden (Schema 14). Die Reaktivität des

Chloratoms erwies sich demnach als ausreichend, sodass eine Ausbeute von 56 % erreicht werden konnte. Diese Feststellung ist insofern relevant, da für solche Reaktionen gewöhnlicherweise Iod-(hetero)arene aufgrund der generellen Reaktivität $I > OTf \sim Br > Cl$ als Startmaterial bevorzugt werden.^[56]

Aus der Serie der Sonogashira-Kupplungen ist 4-(Phenylethynyl)cinnolin die einzige bekannte Substanz. Sie wurde früher durch die Reaktion des 4-Methylsulfonylcinnolins mit Phenylacetylen in Gegenwart einer Base hergestellt.^[57]

Schema 14.



2.2.2 Sonogashira-Kupplungsprodukte (3b-e)

Da sich die Aktivität von **1** als ausreichend herausgestellt hat, wurde eine Serie weiterer Acetylene getestet. Alle Reaktionen wurden nach der schon vorgestellten Anleitung für Sonogashira-Reaktionen hergestellt (Schema 14). Setzt man 3-Ethynylthiophen ein, erhält man 4-(3-Thienylethynyl)cinnolin (**3b**). Für 4-(1-Hexin-1-yl)cinnolin (**3c**) wird 1-Hexin eingesetzt. Unter Verwendung von 3-Butin-1-ol gelangt man zu 4-(4-Cinnoliny)-3-butin-1-ol (**3d**). Die Reaktion mit Trimethylsilylacetylen führt zu 4-[(Trimethylsilyl)ethynyl]cinnolin (**3e**).

Die angewandte Technik liefert in dreierlei Hinsicht bemerkenswerte Ergebnisse. Die Verknüpfung zweier Kohlenstoffatome findet bei einer Temperatur von nur 55 °C statt. Die Umsetzung zum gewünschten Produkt erfolgt oft deutlich rascher als innerhalb der postulierten zwei Stunden. Schließlich liefert die Reaktion trotz der geringeren Reaktivität des Chloratoms moderate bis gute Ausbeuten. Reaktionszeiten und Ausbeuten selbst können Tabelle 1 entnommen werden. Wobei angemerkt sei, dass keinerlei Optimierungsschritte unternommen worden sind.

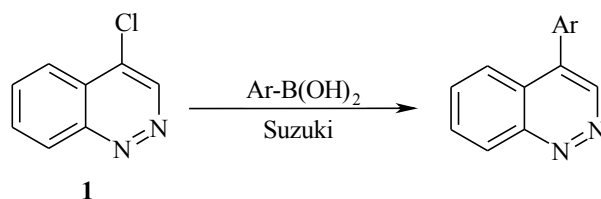
Tabelle 1.

	Verbindung	Reaktionsdauer	Ausbeute
3a	4-(Phenylethynyl)cinnolin	1 h	56 %
3b	4-(3-Thienylethynyl)cinnolin	1 h	77 %
3c	4-(1-Hexin-1-yl)cinnolin	2 h	56 %
3d	4-(4-Cinnoliny)-3-butin-1-ol	30 min	50 %
3e	4-[(Trimethylsilyl)ethynyl]cinnolin	30 min	57 %

2.3 Anleitung für Suzuki-Kupplungen mit 4-Chlorcinnolin (1)

Mittels dieser Technik können unsymmetrisch substituierte Biaryle dargestellt werden. Dabei katalysieren Palladiumkomplexe (Palladium-Phosphin-Komplexe, Palladium(II)salze) die Kupplung von Aryl-, Alkenylhalogeniden und -triflaten mit Organoboronverbindungen (Organoboranen, -boronsäuren und -boronsäureestern) in Gegenwart einer Base.^[58]

Um die Arylierung beziehungsweise Heteroarylierung in Position 4 von **1** zu bewerkstelligen, werden zuerst wasserfreies K_3PO_4 , KBr und $Pd(PPh_3)_4$ zu einer Lösung von **1** in 1,4-Dioxan zugefügt (Schema 15). Als Schutz vor Luftsauerstoff wird die Zugabe als auch die Reaktion selbst unter einer Argonatmosphäre durchgeführt. Das Gemisch wird für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird es mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint und unter verminderten Druck wird das Lösungsmittel abgedampft. Für die Aufreinigung des Rückstands werden gemäß der synthetisierten Verbindung individuelle Maßnahmen ergriffen.^[59, 60]

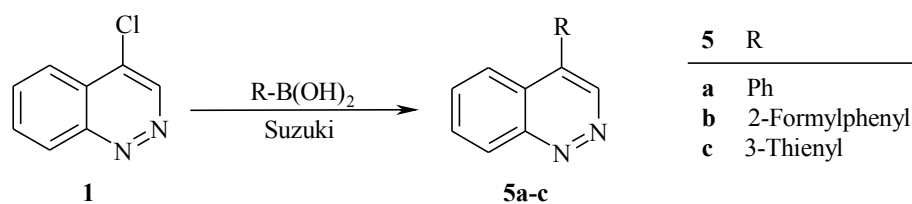
Schema 15.

2.3.1 Suzuki-Kupplungsprodukte (5a-c)

Während über Sonogashira-Reaktionen mit **1** noch nicht berichtet wurde, sind Suzuki-Kupplungen zwischen **1** und substituierten Phenylboronsäuren bekannt.^[61] Aus der Serie **5a-c** ist **5a** die einzig bereits bekannte Substanz. Sie wurde wie in Kapitel „Ausgewählte Synthesen von Cinnolinen“ beschrieben von Stoermer und Fincke schon 1909 erstmals synthetisiert.^[62]

Die Herstellung der Cinnolinderivate **5a-c** erfolgte nach der allgemeinen Anleitung zur Durchführung von Suzuki-Kupplungen (Schema 16). Es wurden die Organoboronsäuren Phenylboronsäure für die Synthese von **5a**, 2-Formylphenylboronsäure für **5b** und 3-Thienylboronsäure für **5c** eingesetzt.

Schema 16.



Im Gegensatz zu den erhaltenen Sonogashira-Kupplungsprodukten wird für die Reaktion deutlich mehr Zeit bei einer höheren Temperatur benötigt. Auch die Ausbeuten sind nur mittelmäßig (Tabelle 2).

Tabelle 2.

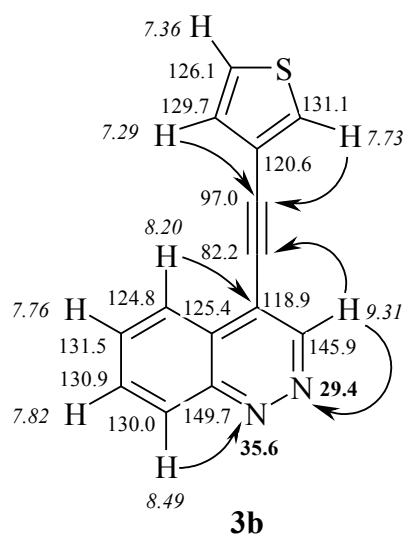
	Verbindung	Reaktionsdauer	Ausbeute
5a	4-Phenylcinnolin	3 h	40 %
5b	2-(4-Cinnolinyl)benzaldehyd	4 h	49 %
5c	4-(3-Thienyl)cinnolin	4 h	65 %

3 SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Alle erhaltenen 4-substituierten Cinnoline vom Typ **3** und **5** wurden einer detaillierten spektroskopischen Untersuchung unterzogen. Die Konzentration der eingesetzten Lösungen betrug ~ 0.15 M. Die vollständige und eindeutige Zuordnung für alle Proton-, Kohlenstoff- und Stickstoff-Resonanzen wurde mittels der kombinierten Anwendung von Standard-NMR-Techniken^[63] wie ¹H gekoppelte ¹³C NMR Spektren, APT, COSY, HMQC, HSQC und HMBC erreicht. In speziellen Fällen wurde für die eindeutige Bestimmung der „long range“ ¹³C,¹H Kopplungskonstanten 2D(δ , J) INEPT Spektren mit selektiver Anregung angewandt.^[64] ¹⁵N NMR Spektren wurden hauptsächlich über „gradient selected, sensitivity enhanced“ HMBC-Sequenzen aufgezeichnet.^[65] Die ermittelten Daten zeigen einen hohen Grad an Konsistenz. ¹H, ¹³C und ¹⁵N NMR-Daten sind für die Verbindungen **3a-e** und **5a-c** im Kapitel „Experimenteller Teil“ angegeben.

Als repräsentatives Beispiel werden hier die chemischen Verschiebungen (¹H, ¹³C und ¹⁵N) von **3b** in Schema 17 vorgestellt. Ausgewählte ¹H,¹³C Korrelationen, die aus dem HMBC Spektrum ausgelesen wurden, werden durch gebogene Pfeile dargestellt.

Schema 17. ¹H (in kursiv), ¹³C und ¹⁵N (in fett) NMR chemische Verschiebungen und HMBC Korrelationen (gebogene Pfeile) für **3b** (in Deuterochloroform)



Es ist anzumerken, dass die ^1H NMR chemischen Verschiebungen der Cinnolin H-Atome häufig eine bemerkenswerte Abhängigkeit von der Konzentration, bei welcher die Messung durchgeführt wurde, aufweisen. So zeigt beispielsweise das ^1H NMR Spektrum der Verbindung **3d** bei der Aufnahme aus einer geringeren Konzentration (0,05 M) eine um 0,11 – 0,16 ppm geringere chemische Verschiebung der Cinnolinringprotonen verglichen mit denjenigen Lösungen, welche in einer Konzentration von 0,15 M vermessen wurden (Tabelle 3). Im Gegensatz dazu sind in den entsprechenden ^{13}C NMR Spektren keine derartigen Unterschiede zu beobachten.

Tabelle 3. ^1H NMR Daten von **3a-e** in Deuteriochloroform (δ in ppm, J in Hz)

Nucleus	3a	3b	3c	3d	3e
H-3 ^a	9,36	9,31	9,27	9,13	9,29
H-5	8,26	8,2	8,16	8,02	8,17
H-6	7,8	7,76	7,77	7,65	7,79
H-7	7,86	7,82	7,84	7,75	7,85
H-8	8,52	8,49	8,53	8,41	8,51
H von R	7,67 (H2',6')	7,73 (H2') ^b	2,60 ($\equiv\text{C}\text{--}\text{CH}_2$)	2,88 (CH_2)	0,34
	7,42 (H3',5')	7,29 (H4') ^b	1,69 (CH_2)	3,99 (CH_2OH)	(Si(CH ₃) ₃)
	7,43 (H4')	7,36 (H5') ^b	1,54 (CH_2Me)	3,91 (OH)	
			0,98 (CH_3)		

^a H-3 gibt immer ein Singulett-Signal, H-5–H-8 & die meisten H von R sind Multiplett-Signale

^b Thiophen-System: $^4J(\text{H}2',\text{H}4') = 1,1$ Hz, $^4J(\text{H}2',\text{H}5') = 3,0$ Hz, $^3J(\text{H}4',\text{H}5') = 5,0$ Hz

4 EXPERIMENTELLER TEIL

4.1 Material und Methoden

Aufnahme der Spektren

Die Massenspektren wurden entweder mit einem Shimadzu QP 1000 (EI, 70 eV) oder mit einem Finnigan MAT 8230 (ESI, hrms) aufgenommen. Infrarotspektren wurden mit Hilfe eines Perkin-Elmer FTIR spectrum 1000 Spektrophotometer erstellt (KBr-Pressling). ^1H und ^{13}C NMR Spektren auf einem Varian UnityPlus 300 Spektrometer bei 25 °C (299,95 MHz für ^1H , 75,43 MHz für ^{13}C) oder auf einem Bruker Avance 500 Spektrometer bei 298 K (500,13 MHz für ^1H , 125,77 MHz für ^{13}C) aus Deuteriochloroformlösungen aufgenommen. Das Zentrum des Lösungsmittelsignals wurde dabei als interner Standard bezogen. Er bezieht sich mit δ 7,26 ppm (^1H) und δ 77,0 ppm (^{13}C) auf TMS. Für die Aufnahme der ^{15}N NMR Spektren wurde ein Bruker Avance 500 (50,69 MHz für ^{15}N -NMR) eingesetzt. Referenziert wurde gegenüber externem Nitromethan.

Chromatographische Methoden

Für Dünnschichtchromatogramme wurden Merck DC-Metallfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄ Schichtdicke 0,2 mm) verwendet. Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Silikagel 60 (mesh) als stationäre Phase durchgeführt.

Weitere Analysen

Die Elementaranalyse wurde am Microanalytischen Laboratorium der Universität Wien mittels eines Perkin-Elmer 2400 CHN Elemental Analyzer durchgeführt. Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit einem Reichert-Kofler Heiztischmikroskop. Die Schmelzpunkte selbst sind unkorrigiert.

4.2 Sonogashira-Kupplungen

Zunächst wird die grundsätzliche Vorgangsweise erläutert. Die Reaktionsgleichungen sind übersichtlich in Schema 18 angeführt (siehe S. 20). Im Anschluss folgen genaue Angaben zu den einzelnen Cinnolinen wie eingesetzte Mengen, Schritte zur Aufreinigung, Schmelzpunkte, Ausbeuten, Aussehen, spektroskopische und weitere analytische Daten.

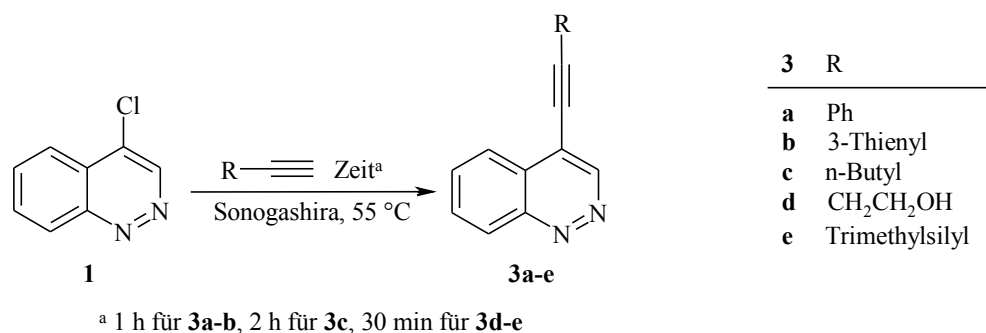
Für die Sonogashira-Reaktion wurden 2 mmol 4-Chlorcinnolin (330 mg) **1** und 0,4 mmol Kupferiodid (76 mg) eingewogen und in einen Zweihalskolben mit Rührer gegeben. Der Zweihalskolben wurde anschließend mit Argon für mehrere Minuten geflutet. Das Lösungsmittel Dimethylformamid (3 mL) wurde mittels Spritze aufgenommen und seitlich in den Kolben eingespritzt. Mit 10 mmol Triethylamin (1,4 mL) (TEA) wurde ebenso verfahren. Daraufhin wurde der Kolben mittels Septa verschlossen. Die Zu- und Ableitung des Argons wurde danach mittels zweier Injektionsnadeln, die durch ein Septum getrieben wurden, bewerkstelligt. Der Argoneinstrom wurde durch die Kontrolle des vorgeschalteten Blasen Zählers überwacht.

Für die Einwaage von 0,2 mmol des Palladiumkatalysators Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid ($\text{Pd}[\text{PPh}_3]_2\text{Cl}_2$) (140 mg) wurde eine Glasphiole auf der Waage austariert und daraufhin mit Argon geflutet. In das Gefäß wurde möglichst rasch der Katalysator eingewogen. Um ihn zur Reaktionslösung hinzuzufügen, wurde das Septum des senkrechten Halses am Kolben kurzfristig abgenommen und der Katalysator eingefüllt.

Von den eingesetzten Acetylenen wurden 3 mmol entweder auf der Waage eingewogen oder sie wurden mit Hilfe einer Injektionsspritze aufgenommen. Die entnommene Menge wurde über den senkrechten Hals in den Kolben eingebracht. Das so bereitete Reaktionsgemisch wurde im Silikonölbad auf 55 °C erhitzt. Die benötigte Zeit zur Umsetzung mit dem entsprechenden Acetylen kann Schema 18 entnommen werden (siehe S. 20).

Nach Abschluss der Reaktion wurde das Gemisch extrahiert, indem es in einen Scheidetrichter gefüllt, mit 20 mL Wasser verdünnt und dann dreimal mit 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt wurde. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und daraufhin über Natriumsulfat getrocknet. Um das Natriumsulfat wieder abzutrennen, wurde die Lösung filtriert. Das Filtrat wurde portionsweise unter verminderten Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde entsprechend der vorliegenden Verbindung individuell aufgearbeitet. Angaben dazu sind bei den einzelnen Produkten angeführt.

Schema 18.



4-(Phenylethynyl)cinnolin (3a)

Die Reinigung des Rückstands erfolgte säulenchromatographisch (SiO₂, Eluent Ethylacetat/Petrolether, 1:3 v/v). Zur Umkristallisation wurde Ethanol verwendet.

Tabelle 4.

Substanz	MW	Menge	mmol	Äquivalente
4-Chlorcinnolin	165	330 mg	2	1
Phenylacetylen	102	306 mg	3	1,5
Pd[PPh ₃] ₂ Cl ₂	701	140 mg	0,2	0,1
CuI	190	76 mg	0,4	0,2
TEA	101	1,4 mL	10	5
DMF		3 mL		

Ausbeute: 257 mg (56 %) bräunliche Kristalle, Fp: 106–107 °C (Lit. Fp: 107.5–108 °C).^[66]

¹H-NMR: δ (ppm) 9,36 (s, 1H, H-3), 8,52 (d, 1H, H-8), 8,26 (d, 1H, H-5), 7,86 (m, 1H, H-7), 7,80 (m, 1H, H-6), 7,67 (m, 1H, H-2',6'), 7,43 (m, 1H, H-4'), 7,42 (m, 1H, H-3',5').

¹³C-NMR: δ (ppm) 149,7 (C-8a), 146,0 (C-3, ¹J = 186,3 Hz), 132,0 (C-2',6'), 131,5 (C-6), 131,0 (C-7), 130,1 (C-8), 129,8 (C-4'), 128,6 (C-3',5'), 125,7 (C-4a), 124,8 (C-5), 121,6 (C-1'), 119,2 (C-4), 82,5 (Cinn-C≡, ³J(H-3) = 4,1 Hz), 102,2 (Cinn-C≡C).

¹⁵N-NMR: δ (ppm) 36,1 (N-1), 29,6 (N-2).

IR (KBr): 2203 (C≡C) cm⁻¹.

MS (m/z, %): 231 (M⁺+1, 18), 230 (M⁺, 61), 202 (30), 201 (30), 200 (48), 149 (24), 75 (21), 74 (29), 73 (29), 71 (43), 70 (25), 69 (80), 67 (27), 57 (100), 56 (35), 55 (85), 51 (21), 50 (26), 43 (94).

4-(3-Thienylethynyl)cinnolin (3b)

Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Eluent Ethylacetat/Petrolether, 1:3 v/v). Aus Ethanol wurde umkristallisiert.

Tabelle 5.

Substanz	MW	Menge	mmol	Äquivalente
4-Chlorcinnolin	165	660 mg	4	1
3-Ethynylthiophen	108	648 mg	6	1,5
Pd[PPh ₃] ₂ Cl ₂	701	280 mg	0,4	0,1
CuI	190	152 mg	0,8	0,2
TEA	101	2,8 mL	20	5
DMF		3 mL		

Ausbeute: 730 mg (77 %) bräunliche Kristalle, Fp: 87,5–89 °C.

¹H-NMR: δ (ppm) 9,31 (s, 1H, H-3), 8,49 (d, 1H, H-8), 8,20 (d, 1H, H-5), 7,82 (m, 1H, H-7), 7,76 (m, 1H, H-6), 7,73 (dd, 1H, H-2', ⁴J(H-2',H-4') = 1,1 Hz, ⁴J(H-2',H-5') = 3,0 Hz), 7,36 (dd, 1H, H-5', ³J(H-4',H-5') = 5,0 Hz), 7,29 (dd, 1H, H-5').

¹³C-NMR: δ (ppm) 149,7 (C-8a, ⁴J(H-3) = 1,0 Hz), 145,9 (C-3, ¹J = 186,3 Hz), 131,5 (C-6), 131,1 (C-2', ¹J = 188,4 Hz, ³J(H-4') = 8,4 Hz, ³J(H-5') = 4,7 Hz), 130,9 (C-7), 130,0 (C-8), 129,7 (C-4', ¹J(H-4') = 174,6 Hz, ²J(H-5') = 4,6 Hz, ³J(H-2') = 8,3 Hz), 126,1 (C-5', ¹J = 187,9 Hz, ²J(H-4') = 7,1 Hz, ³J(H-2') = 5,8 Hz), 125,4 (C-4a), 124,8 (C-5), 120,6 (C-3', ²J(H-2') = 3,2 Hz, ²J(H-4') = 4,9 Hz, ³J(H-5') = 11,1 Hz), 118,9 (C-4, ²J(H-3) = 5,5 Hz, ³J(H-5) = 4,9 Hz), 97,0 (Cinn-C≡C, ³J(H-2') = 3,8 Hz, ³J(H-4') = 2,2 Hz), 82,2 (Cinn-C≡C, ³J(H-3) = 4,1 Hz).

¹⁵N-NMR: δ (ppm) 35,6 (N-1), 29,4 (N-2).

IR (KBr): 2198 (C≡C) cm⁻¹.

MS (m/z, %): 236 (M⁺, 30), 163 (22), 85 (33), 83 (24), 73 (30), 71 (41), 69 (37), 57 (100), 56 (60), 55 (90), 43 (94).

Elementaranalyse für C₁₄H₈N₂S•0.1 H₂O

berechnet:	C 70,62	H 3,47	N 11,77
gefunden:	C 70,65	H 3,26	N 11,56

4-(1-Hexin-1-yl)cinnolin (3c)

Die Aufarbeitung des Rückstands erfolgte mittels Säulenchromatographie. Als Eluent wurde anfänglich Dichlormethan verwendet, das später durch eine Mischung aus Dichlormethan/Methanol (100:1, v/v) ersetzt wurde. Anschließend wurde eine Startflecksfiltration durchgeführt (SiO₂, Eluent Ethylacetat). Nach Abdampfen des Lösungsmittel erhält man ein braunes Öl.

Tabelle 6.

Substanz	MW	Menge	mmol	Äquivalente
4-Chlorcinnolin	165	330 mg	2	1
1-Hexin	82	247 mg	3	1,5
Pd[PPh ₃] ₂ Cl ₂	701	140 mg	0,2	0,1
CuI	190	76 mg	0,4	0,2
TEA	101	1,4 mL	10	5
DMF		4 mL		

Ausbeute: 235mg (56 %) braunes Öl.

¹H-NMR: δ (ppm) 9,27 (s, broad, 1H, H-3), 8,53 (broad, 1H, H-8), 8,16 (d, 1H, H-5), 7,84 (m, 1H, H-7), 7,77 (m, 1H, H-6), 2,60 (t, 2H, ≡CCH₂), 1,69 (m, 2H, CH₂), 1,54 (m, 2H, CH₂Me), 0,98 (t, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: δ (ppm) 149,7 (C-8a), 146,6 (C-3, ¹J = 186,1 Hz), 131,3 (C-6), 130,9 (C-7), 130,0 (C-8), 126,3 (C-4a), 124,9 (C-5), 119,9 (C-4), 104,6 (Cinn-C≡C), 74,2 (Cinn-C≡, ³J(H-3) = 4,3 Hz, ³J(CH₂) = 4,3 Hz), 30,4 (≡CCH₂CH₂), 22,1 (CH₂CH₃), 19,6 (≡CCH₂), 13,6 (CH₃).

¹⁵N-NMR: nicht gefunden via ¹⁵N, ¹H-HMBC.

IR (KBr): 2223 (C≡C) cm⁻¹.

MS (m/z, %): 210 (M⁺, 71), 167 (28), 166 (23), 165 (41), 154 (30), 153 (27), 152 (58), 140 (27), 139 (100), 126 (21), 75 (25), 74 (25), 63 (60), 51 (31), 50 (30), 43 (36).

Elementaranalyse für C₁₄H₁₄N₂•0.2 H₂O

berechnet:	C 78,62	H 6,79	N 13,10
gefunden:	C 78,33	H 6,39	N 12,81

4-(4-Cinnoliny)-3-butin-1-ol (3d)

Die Reinigung des Rückstands wurde mittels Säulenchromatographie erreicht (SiO₂, Eluent Ethylacetat/Petrolether, 1:1 v/v → Ethylacetat). Die Umkristallisation wurde aus Toluol durchgeführt.

Tabelle 7.

Substanz	MW	Menge	mmol	Äquivalente
4-Chlorcinnolin	165	165 mg	1	1
3-Butin-1-ol	70	105 mg	1,5	1,5
Pd[PPh ₃] ₂ Cl ₂	701	70 mg	0,1	0,1
CuI	190	38 mg	0,2	0,2
TEA	101	0,7 mL	5	5
DMF		3 mL		

Ausbeute: 100 mg (50 %) hellgelbe Kristalle, Fp: 92,5–93,5 °C.

¹H-NMR: δ (ppm) 9,13 (s, 1H, H-3), 8,41 (d, 1H, H-8), 8,02 (d, 1H, H-5), 7,75 (m, 1H, H-7), 7,65 (m, 1H, H-6), 3,99 (m, 2H, CH₂OH), 3,91 (s, 1H, OH), 2,88 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR: δ (ppm) 149,5 (C-8a), 146,3 (C-3, ¹J = 186,2 Hz), 131,4 (C-6), 131,0 (C-7), 129,6 (C-8), 126,0 (C-4a), 124,8 (C-5), 119,6 (C-4), 101,8 (Cinn-C≡C), 75,1 (Cinn-C≡C, ³J(H-3) = 4,3 Hz, ³J(CH₂) = 4,3 Hz), 60,6(CH₂OH, ¹J = 144,1 Hz), 24,4 (≡CCH₂, ¹J = 132,1 Hz).

¹⁵N-NMR: δ (ppm) 30,9 (N-1), 25,6 (N-2).

IR (KBr): 3353 (OH), 2225 (C≡C) cm⁻¹.

MS (m/z, %): 198 (M⁺, 62), 140 (25), 139 (100), 77 (21), 74 (21), 69 (79), 67 (21), 63 (56), 62 (28), 57 (44), 51 (39), 50 (25), 43 (42).

Elementaranalyse für C₁₂H₁₀N₂O

berechnet:	C 72,71	H 5,08	N 14,13
gefunden:	C 72,47	H 4,91	N 14,00

4-[(Trimethylsilyl)ethynyl]cinnolin (3e)

Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie isoliert (SiO₂, Eluent Ethylacetat/Petrolether, 1:2 v/v).

Tabelle 8.

Substanz	MW	Menge	mmol	Äquivalente
4-Chlorcinnolin	165	165 mg	1	1
Trimethylsilylacetylen	98	147 mg	1,5	1,5
Pd[PPh ₃] ₂ Cl ₂	701	70 mg	0,1	0,1
CuI	190	38 mg	0,2	0,2
TEA	101	0,7 mL	5	5
DMF		3 mL		

Ausbeute: 128 mg (57 %) braunes Öl, das sich beim Stehen langsam verfestigt.

¹H-NMR: δ (ppm) 9,29 (s, 1H, H-3), 8,51 (d, 1H, H-8), 8,17 (d, 1H, H-5), 7,85 (m, 1H, H-7), 7,79 (m, 1H, H-6), 0,34 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: δ (ppm) 149,7 (C-8a), 146,3 (C-3, ¹J = 186,4 Hz), 131,7 (C-6), 131,0 (C-7), 130,1 (C-8), 125,7 (C-4a), 124,9 (C-5), 118,5 (C-4), 109,2 (Cinn-C $\equiv$ C), 97,3 (Cinn-C $\equiv$ C, ³J(H-3) = 4,0 Hz), -0,4 (SiCH₃, ¹J = 120,4 Hz ³J(SiCH₃, SiCH₃) = 2,0 Hz).

¹⁵N-NMR: δ (ppm) 37,8 (N-1), 29,8 (N-2).

IR (KBr): 2155 (C $\equiv$ C) cm⁻¹.

MS (m/z, %): 226 (M⁺, 10), 211 (26), 154 (100), 126 (71), 87 (25), 76 (56), 75 (52), 74 (84), 73 (24), 69 (32), 63 (58), 62 (36), 61 (34), 51 (26), 50 (84), 43 (23).

HRMS (ESI) für C₁₃H₁₄N₂NaSi:

berechnet: 249,0824

gefunden: 249,0819

4.3 Suzuki-Kupplungen

Eingangs wird die allgemeine Vorschrift zur praktischen Umsetzung von Suzuki-Kupplungen vorgestellt. Die Reaktionsgleichungen der Verbindungen **5a-c** sind gemeinsam im Schema 19 (siehe S. 27) abgebildet. Darauf folgen detaillierte Angaben zu **5a-c** wie eingesetzte Mengen, Aufreinigung des Rohprodukts, Ausbeuten, Aussehen und analytische Daten.

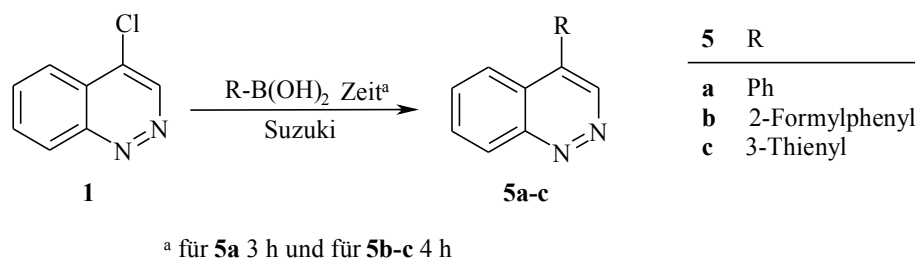
Für die Arylierung von **1** über die Suzuki-Reaktion wurden 2 mmol des Startmaterials **1** (330 mg) eingewogen und in einen Zweihalskolben mit Rührer übergeführt. Der Kolben wurde daraufhin für ein paar Minuten mit Argon geflutet. Als Lösungsmittel wurden 10 mL 1,4-Dioxan verwendet. Es wurde seitlich in den Kolben gespritzt. Auf den senkrechten Hals wurde ein Dimroth-Kühler aufgesetzt. Das Inertgas wurde von nun an durch den Kühler geleitet. Nach ein paar Minuten wurden die Öffnungen mittels Septa verschlossen. Die Ab- und Zuleitung des Gases wurde über zwei Injektionsnadeln, welche durch das Septum getrieben wurden, bewerkstelligt. Der Argoneinstrom wurde durch die Kontrolle des vorgeschalteten Blasenzählers überwacht.

Die Einwaage von 2,2 mmol Kaliumbromid (262 mg), 4 mmol wasserfreiem Kaliumphosphat (849 mg) und 0,16 mmol des Katalysators Tetrakis(triphenylphosphin)palladium ($\text{Pd(PPh}_3)_4$) (185 mg) erfolgte jeweils in ein zuvor mit Argon geflutetes Glasröhrchen. Für die Zugabe zur Reaktionslösung wurde der seitlichen Hals verwendet. Schließlich wurde auf dieselbe Weise die entsprechende Arylboronsäure (4 mmol) eingewogen und zugesetzt. Substanzreste im seitlichen Hals wurden durch ein wenig 1,4-Dioxan zur übrigen Reaktionslösung hinunter gespült. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend im Silikonölbad auf 110 °C erhitzt.

War die Reaktion beendet, so folgte die Extraktion, indem das Gemisch mit 20 mL Wasser verdünnt und dann dreimal mit 30 mL Ethylacetat ausgeschüttelt wurde. Mit gesättigter Natriumchloridlösung wurden die vereinigten organischen Phasen gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Zur Entfernung von letzterem wurde filtriert. Das Filtrat wurde portionsweise am Rotavapor eingedampft.

Der Rückstand wurde durch geeignete Maßnahmen aufgereinigt. Genaue Angaben darüber sind bei der einzelnen Verbindungen im Folgenden vermerkt.

Schema 19.



4-Phenylcinnolin (5a)

Um ein Nebenprodukt zu entfernen, wurde der Rückstand in 6N HCl (20 mL) gelöst und dreimal mit 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die saure Phase wurde mit 2N NaOH neutralisiert und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Anschluss eingedampft. Dieser Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Eluent Ethylacetat/Petrolether, 1:2 v/v) aufgereinigt.

Tabelle 9.

Substanz	MW	Menge	mmol	Äquivalente
4-Chlorcinnolin	165	330 mg	2	1
Phenylboronsäure	122	488 mg	4	2
Pd(PPh ₃) ₄	1156	185 mg	0,16	0,08
KBr	119	262 mg	2,2	1,1
K ₃ PO ₄	212	849 mg	4	2
1,4-Dioxan		10 mL		

Ausbeute: 165 mg (40 %) gelbliches Öl (Lit. Fp: 65.5–66 °C).^[67]

¹H-NMR: δ (ppm) 9,28 (s, 1H, H-3), 8,61 (m, 1H, H-8), 8,01 (m, 1H, H-5), 7,88 (m, 1H, H-7), 7,74 (m, 1H, H-6), 7,52–7,62 (m, 5H, Ph-H).

¹³C-NMR: δ (ppm) 150,6 (C-8a), 144,5 (C-3, ¹J = 183,4 Hz), 135,2 (C-4), 134,2 (Ph C-1), 131,2 (C-6), 130,4 (C-7), 130,2 (C-8), 129,8 (Ph C-2,6), 129,2 (Ph C-4), 129,0 (Ph C-3,5), 124,6 (C-5), 124,5 (C-4a).

¹⁵N-NMR: δ (ppm) 25,1 (N-1), 16,8 (N-2).

MS (m/z, %): 206 (M⁺, 100), 178 (62), 177 (42), 176 (22), 152 (65), 151 (42), 150 (22), 78 (24), 77 (25), 76 (54), 75 (40), 74 (35), 63 (56), 62 (27), 57 (22), 52 (23), 51 (72), 50 (65).

HRMS (ESI) für C₁₄H₁₀N₂Na:

berechnet: 229,0742

gefunden: 229,0747

2-(4-Cinnoliny)benzaldehyd (5b)

Die Aufreinigung des Rückstands wurde mittels Säulenchromatographie erreicht (SiO₂, Eluent Ethylacetat/Petrolether, 1:2 v/v). Toluol wurde zur Umkristallisation verwendet.

Tabelle 10.

Substanz	MW	Menge	mmol	Äquivalente
4-Chlorcinnolin	165	330 mg	2	1
2-Formylphenylboronsäure	150	600 mg	4	2
Pd(PPh ₃) ₄	1156	185 mg	0,16	0,08
KBr	119	262 mg	2,2	1,1
K ₃ PO ₄	212	849 mg	4	2
1,4-Dioxan		10 mL		

Ausbeute: 240 mg (49 %) braune Kristalle, Fp: 90–91 °C.

¹H-NMR: δ (ppm) 9,66 (s, 1H, CHO), 9,24 (s, 1H, H-3), 8,62 (m, 1H, H-8), 8,13 (m, 1H, Ph H-6), 7,88 (m, 1H, H-7), 7,78 (m, 1H, Ph H-4), 7,71 (m, 2H, H-6 und Ph H-5), 7,53 (m, 1H, H-5), 7,44 (m, 1H, Ph H-3).

¹³C-NMR: δ (ppm) 190,1 (CHO, ¹J = 177,5 Hz), 149,9 (C-8a), 144,4 (C-3, ¹J = 183,4 Hz), 136,3 (Ph C-2), 134,5 (Ph C-1), 134,1 (Ph C-4), 132,5 (C-4), 132,1 (C-6), 131,3 (Ph C-3), 130,9 (C-7), 130,2 (C-8), 129,9 (Ph C-5), 129,4 (Ph C-6), 125,5 (C-4a), 124,2 (C-5).

¹⁵N-NMR: δ (ppm) 37,0 (N-1), 29,8 (N-2).

IR (KBr): 1688 (C=O) cm⁻¹.

MS (m/z, %): 234 (M⁺, 3), 206 (21), 205 (71), 176 (33), 152 (23), 151 (22), 149 (27), 77 (21), 76 (29), 75 (22), 74(21), 71 (47), 67 (22), 63 (26), 57 (100), 51 (29), 43 (87).

Elementaranalyse für C₁₅H₁₀N₂O•0.1 H₂O

berechnet:	C 76,32	H 4,36	N 11,87
gefunden:	C 76,30	H 4,06	N 11,63

4-(3-Thienyl)cinnolin (5c)

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent Ethylacetat/Petrolether, 1:2 v/v). Zur Umkristallisation wurde Ethanol eingesetzt.

Tabelle 11.

Substanz	MW	Menge	mmol	Äquivalente
4-Chlorcinnolin	165	330 mg	2	1
3-Thienylboronsäure	128	512 mg	4	2
Pd(PPh ₃) ₄	1156	185 mg	0,16	0,08
KBr	119	262 mg	2,2	1,1
K ₃ PO ₄	212	849 mg	4	2
1,4-Dioxan		10 mL		

Ausbeute: 278 mg (65 %) braune Kristalle, Fp: 109–110,5 °C.

¹H-NMR: δ (ppm) 9,30 (s, 1H, H-3), 8,56 (m, 1H, H-8), 8,14 (m, 1H, H-5), 7,86 (m, 1H, H-7), 7,76 (m, 1H, H-6), 7,65 (dd, 1H, $J = 1,3, 3,0$ Hz, Th H-2), 7,58 (dd, 1H, $J = 3,0, 5,0$ Hz, Th H-5), 7,40 (dd, 1H, $J = 1,3, 5,0$ Hz, Th H-4).

¹³C-NMR: δ (ppm) 150,3 (C-8a), 143,7 (C-3, $^1J = 182,8$ Hz), 134,4 (Th C-3), 131,6 (C-6), 130,9 (C-4), 130,7 (C-7), 130,1 (C-8), 128,4 (Th C-4, $^1J = 168,4$ Hz, $^2J(\text{C4,H5}) = 5,3$ Hz, $^3J(\text{C4,H2}) = 8,7$ Hz), 127,3 (Th C-5, $^1J = 185,5$ Hz, $^2J(\text{C5,H4}) = 5,3$ Hz, $^3J(\text{C5,H2}) = 8,7$ Hz), 126,6 (Th C-2, $^1J = 185,6$ Hz, $^3J(\text{C2,H4}) = 8,7$ Hz, $^3J(\text{C2,H5}) = 4,8$ Hz), 124,5 (C-5 and C-4a).

¹⁵N-NMR: δ (ppm) 27,7 (N-1), 22,0 (N-2).

MS (m/z, %): 213 ($M^{+}+1$, 17), 212 (M^{+} , 93), 184 (59), 183 (27), 152 (59), 140 (20), 139 (100), 79 (24), 75 (30), 74 (39), 69 (46), 63 (53), 62 (31), 58 (30), 57 (36), 51 (31), 50 (43), 45 (65).

Elementaranalyse für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{S} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$

berechnet:	C 66,77	H 3,92	N 12,98
gefunden:	C 66,79	H 3,70	N 12,62

5 LITERATURVERZEICHNIS

- [¹] Haider, N.; Holzer, W. Product Class 9: Cinnolines. *Science of Synthesis* **2003**, 16, 251.
- [²] Haider, N.; Holzer, W. Product Class 8: Pyridazines. *Science of Synthesis* **2003**, 16, 125.
- [³] siehe [¹]
- [⁴] Kleemann, A.; Engel, J.; Kutscher, B.; Reichert, D. *Pharmaceutical Substances*. 3rd Edition. Thieme: Stuttgart – New York, **1999**, 1613f.
- [⁵] Andriole, V. *Clinical Infectious Diseases* **2005**, 41, 113.
- [⁶] Barraja, P.; Diana, P.; Lauria, A.; Passananti, A.; Almerico, A.; Minnei, C.; Longu, S.; Congiu, D.; Musiu, C.; LaColla, P. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **1999**, 7, 1591.
- [⁷] Gavini, E.; Juliano, C.; Mulè, A.; Pirisino, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. *Archiv der Pharmazie* **2000**, 333, 10, 341.
- [⁸] Vaillancourt, V.; Larsen, S.; Nair, S. WO 2001081318 **2001**, (*Chemical Abstracts*, **2001**, 135, 331435).
- [⁹] Vaillancourt, V.; Larsen, S.; Nair, S. WO 2001070706 **2001**, (*Chemical Abstracts*, **2001**, 135, 2577250).
- [¹⁰] Ruchelman, A.; Singh, S.; Ray, A.; Wu, X.; Yang, J.-M.; Zhou, N.; Liu, A.; Liu, A.; La Voie, E. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2004**, 12, 795.
- [¹¹] Yu, Y.; Singh, S.; Liu, A.; Li, T.-K.; Liu, L.; La Voie, E. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2003**, 11, 1475.
- [¹²] Bearss, D.; Vankayalapati, H.; Grand, C. WO 2006124996 **2006**, (*Chemical Abstracts*, **2006**, 145, 505465).
- [¹³] Sato, Y.; Suzuki, Y.; Yamamoto, K.; Kuroiwa, S.; Maruyama, S. EP 1757592 **2005**, (*Chemical Abstracts*, **2005**, 144, 69841).
- [¹⁴] Hennequin, L.; Thomas, A.; Johnstone, C.; Stokes, E.; Plé, P.; Lohmann J.-J.; Ogilvie, D.; Dukes, M.; Wedge, S.; Curwen, J.; Kendrew, J.; Lambert van der Brempt, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 42, 5369.

- [15] Hu, B.; Wrobel, J.; Collini, M.; Unwalla, R. WO 2006094034 **2006**, (*Chemical Abstracts*, **2006**, 145, 293077).
- [16] Gomtsyan, A.; Bayburt, E.; Schmidt, R.; Zheng, G.; Perner, R.; Didomenico, S.; Koenig, J.; Turner, S.; Jinkerson, T.; Drizin, I.; Hannick, S.; Macri, B.; McDonald, H.; Honore, P.; Wismer, C.; Marsh, K.; Wetter, J.; Stewart, K.; Oie, T.; Jarvis, M.; Surowy, C.; Faltynek, C.; Lee, C.-H. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48, 744.
- [17] Alvarado, M.; Barceló, M.; Carro, L.; Masaguer, C.; Raviña, E. *Chemistry and Biodiversity* **2006**, 1, 106.
- [18] Chapdelaine, M.; Ohnmacht, C.; Becker, C.; Chang, H.-F.; Dembofsky, B. WO 2007073283 **2007**, (*Chemical Abstracts*, **2007**, 147, 95686).
- [19] Aston, N.; Robinson, J.; Trivedi, N.; WO 2007045861 **2007**, (*Chemical Abstracts*, **2007**, 146, 462274).
- [20] Rehse, K.; Gonska, H. *Archiv der Pharmazie*. **2005**, 338, 590.
- [21] Estreicher, H. US 4564383 **1986**, (*Chemical Abstracts*, **1986**, 104, 181749).
- [22] Denes, L.; John, W.; Soloway, S.; Estreicher, H.; Zupan, M. EP 0212726 **1987**, (*Chemical Abstracts*, **1987**, 106, 176414).
- [23] Ponte, J.; Steffens, J.; Estreicher, H. US 4666499 **1987**, (*Chemical Abstracts*, **1987**, 107, 78082).
- [24] Badmin, J.; Jones, R. BR 7800098 **1978**, (*Chemical Abstracts*, **1978**, 90, 49667).
- [25] Dreikorn, B.; Jourdan, G.; Suhr, R. EP 0326331 **1989**, (*Chemical Abstracts*, **1989**, 112, 55630).
- [26] Arnold, W.; Coghlan, M.; Krumkalns, E.; Jourdan, G.; Suhr, G. EP 0326330 **1989**, (*Chemical Abstracts*, **1989**, 112, 35883).
- [27] Labovitz, J.; Fang, L. EP 0138661 **1985**, (*Chemical Abstracts*, **1985**, 103, 49769).
- [28] Labovitz, J.; Fang, L. EP 0197226 **1986**, (*Chemical Abstracts*, **1986**, 106, 80404).
- [29] Mizutani, M.; Shiroshita, M.; Mito, N.; Okuda, H.; Sakaki, M. EP 0274717 **1988**, (*Chemical Abstracts*, **1988**, 109, 165731).
- [30] Richter, V. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1883**, 16, 677.

- [31] Leonard, N. *Chemical reviews* **1945**, 37, 269.
- [32] Busch, M.; Rast, A. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1897**, 30, 521.
- [33] Vinogradova, O.; Balova, I. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2008**, 44, 5, 501.
- [34] Borsche, W.; Herbert, A. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1941**, 546, 293.
- [35] Alford, E.; Schofield, K. *Journal of the Chemical Society* **1952**, 2102.
- [36] Pfannstiel, K.; Janecke, J. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1942**, 75, 1096.
- [37] siehe [34]
- [38] Baumgarten, H.; Anderson, C. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, 80, 1981.
- [39] Kiselyov A.; Domingues, C. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 5111.
- [40] Kanner, C.; Pandit, U. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3513.
- [41] Gautheron Chapoulaud, V.; Plé, N.; Turck, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5499.
- [42] "The Nobel Prize in Chemistry 2010", *Nobelprize.org*, abgerufen am 25 Aug **2011**
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/
- [43] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Letters* **1975**, 50, 4467.
- [44] Becker H.; et al. *Organikum*. 23. Auflage. Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, 410.
- [45] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chemical Society reviews* **2011**, 40, 5084.
- [46] siehe [44]
- [47] siehe [45]
- [48] Majumdar, K.; Chattopadhyay, S. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*. 1. Auflage, Wiley-VCH: Weinheim, **2011**, XV.
- [49] Holzer, W.; Eller, G.; Schönberger, S. *Heterocycles* **2008**, 75, 77.
- [50] Leonard, N.; Boyd, S. *The Journal of Organic Chemistry* **1946**, 11, 419.
- [51] Turck, A.; Pié, N.; Tallon, V.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13045.

[52] siehe [49]

[53] siehe [51]

[54] Arbačiauskienė, E.; Vilkauskaitė, G.; Šačkus A.; Holzer, W. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 10, 1880.

[55] siehe [43]

[56] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 874.

[57] Hayashi, B.; Watanabe, T. *Yakugaku Zasshi* **1968**, 88, 94.

[58] siehe [44]

[59] siehe [54]

[60] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chemical Reviews* **1995**, 95, 2457.

[61] siehe [41]

[62] Stoermer, R.; Fincke, H. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1909**, 42, 3115.

[63] Braun, S.; Kalinowski, H.-O.; Berger, S. *Basis NMR Experiments: Practical Course*. 2nd expanded edition, Wiley-VCH: Weinheim – New York, **1998**, S. 150ff.

[64] Jippo, T.; Kamo, O.; Nagayama, K. *Journal of Magnetic Resonance* **1986**, 66, 344.

[65] Willker, W.; Leibfritz, D.; Kerssebaum, R.; Bermel, W. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1993**, 31, 287.

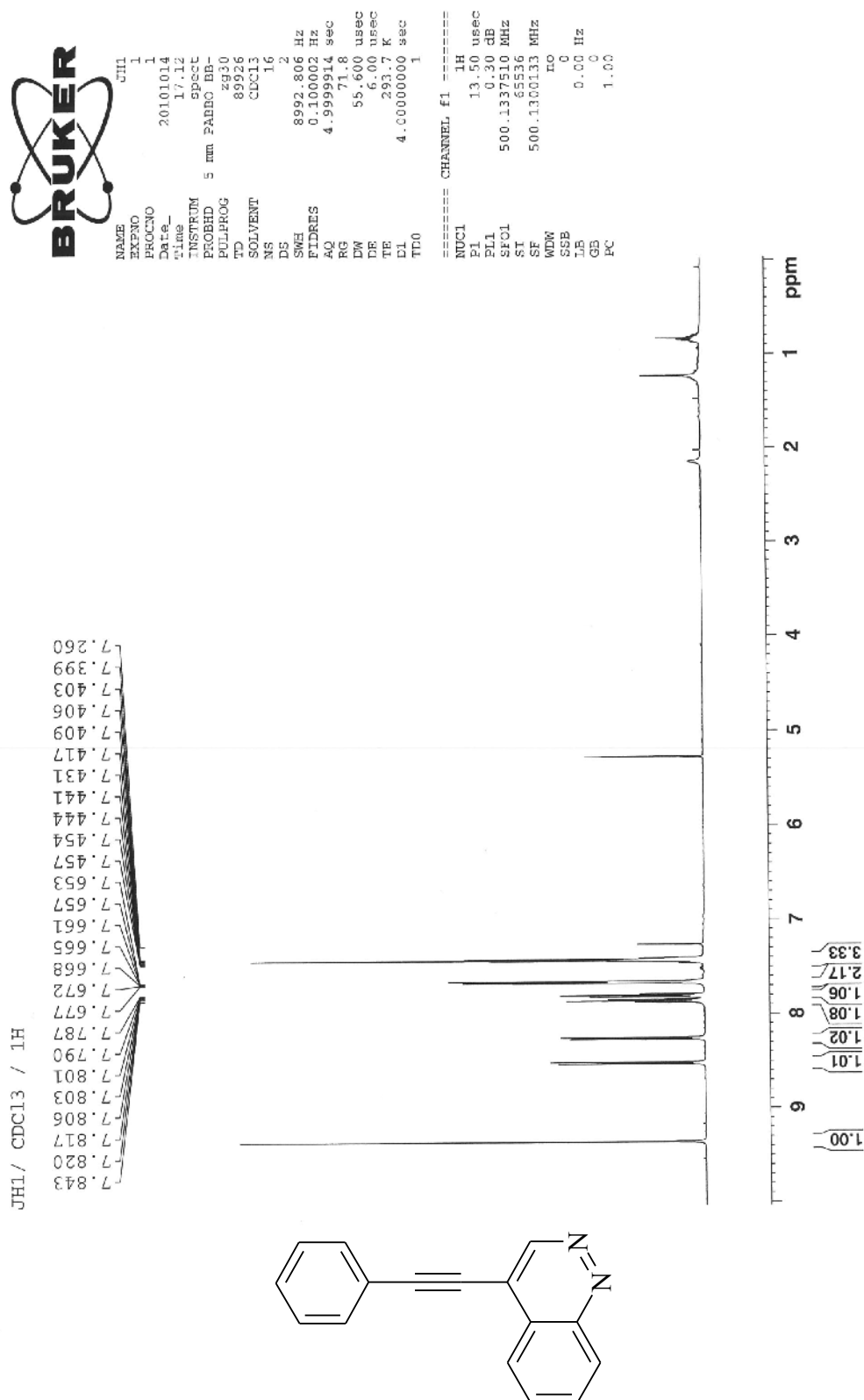
[66] siehe [57]

[67] Bruce, J. *Journal of the Chemical Society* **1959**, 2366.

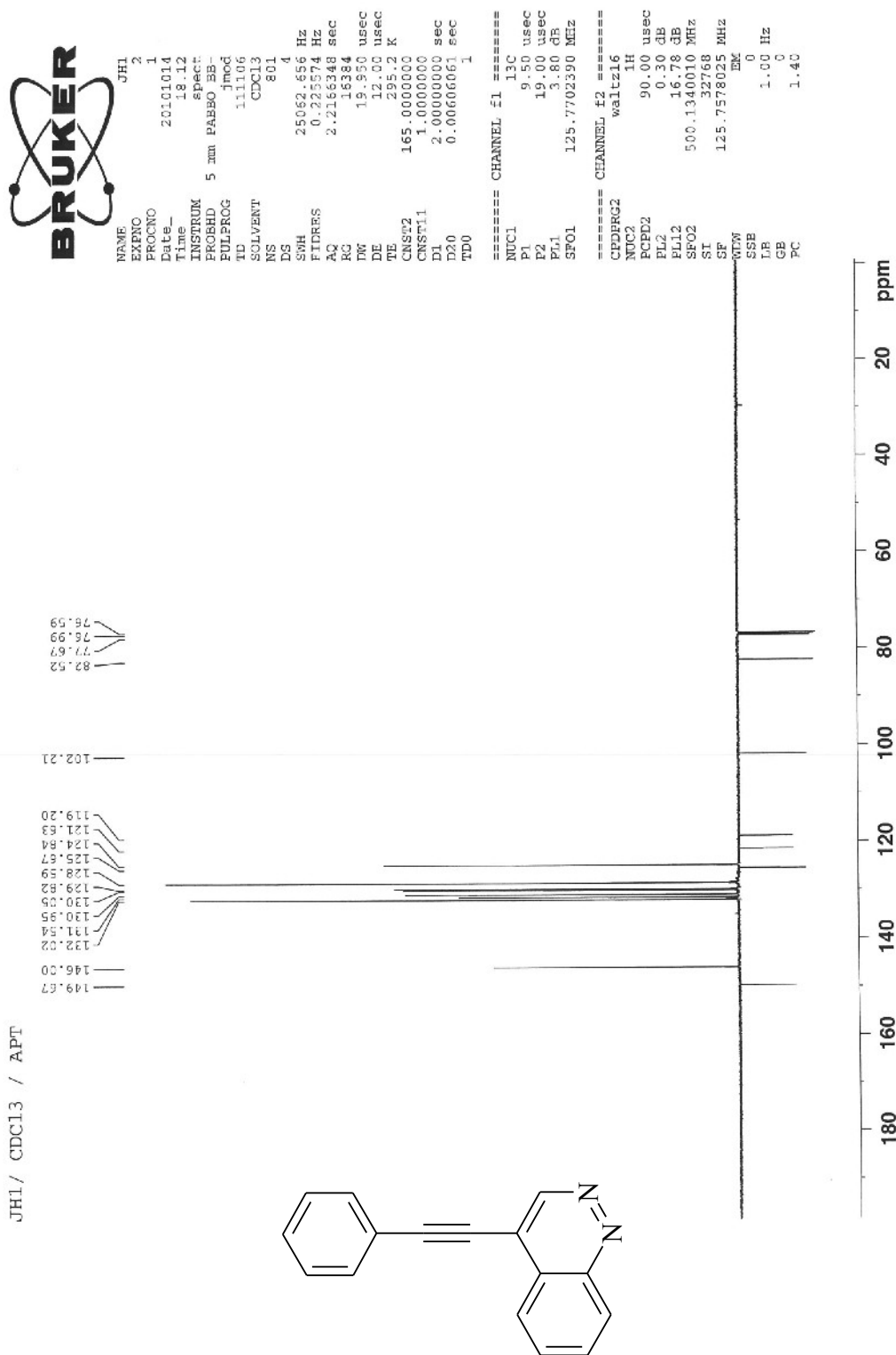
6 ANHANG

6.1 Spektren

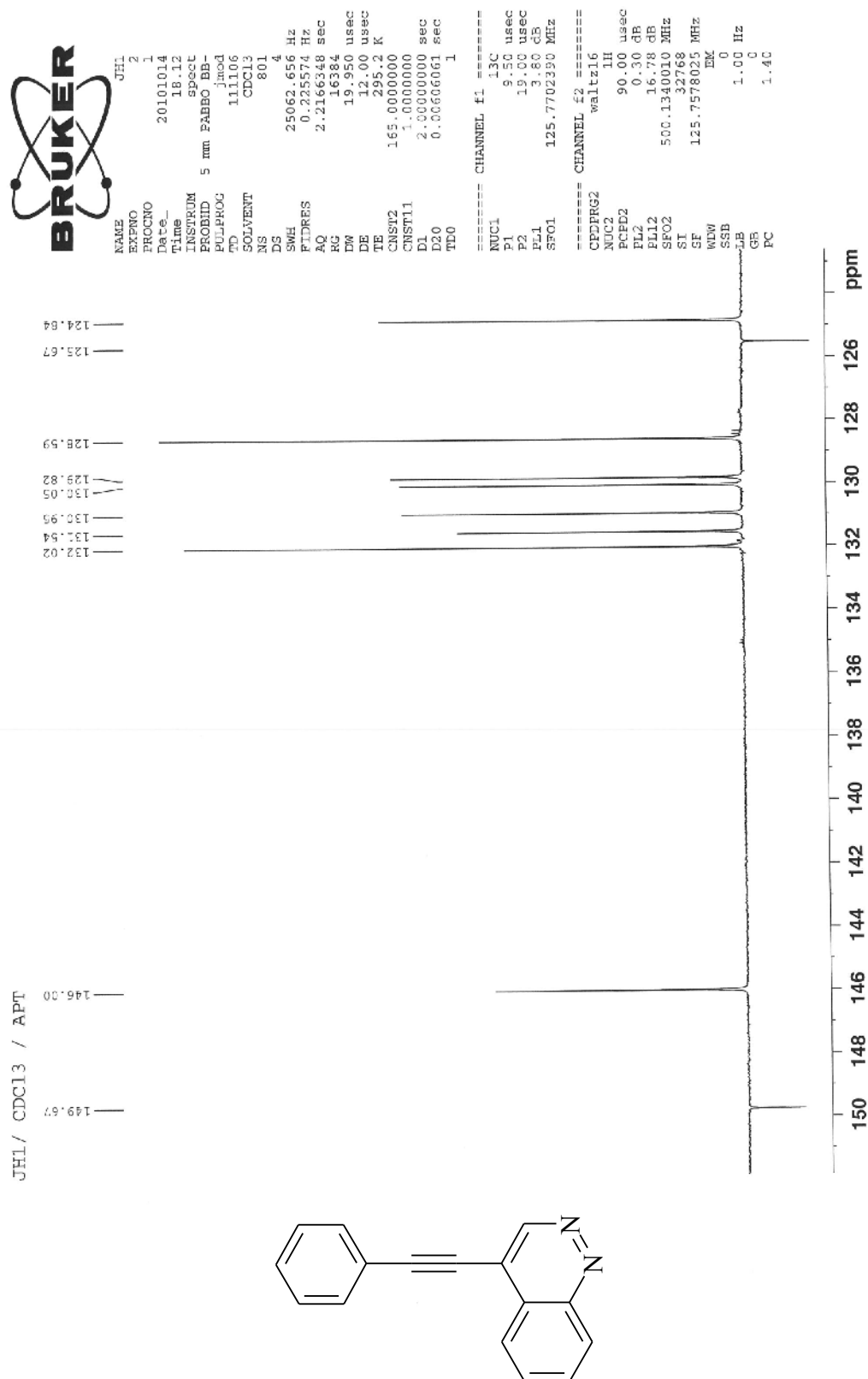
Tafel 1 (3a).



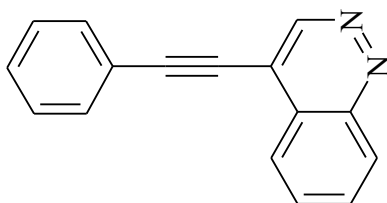
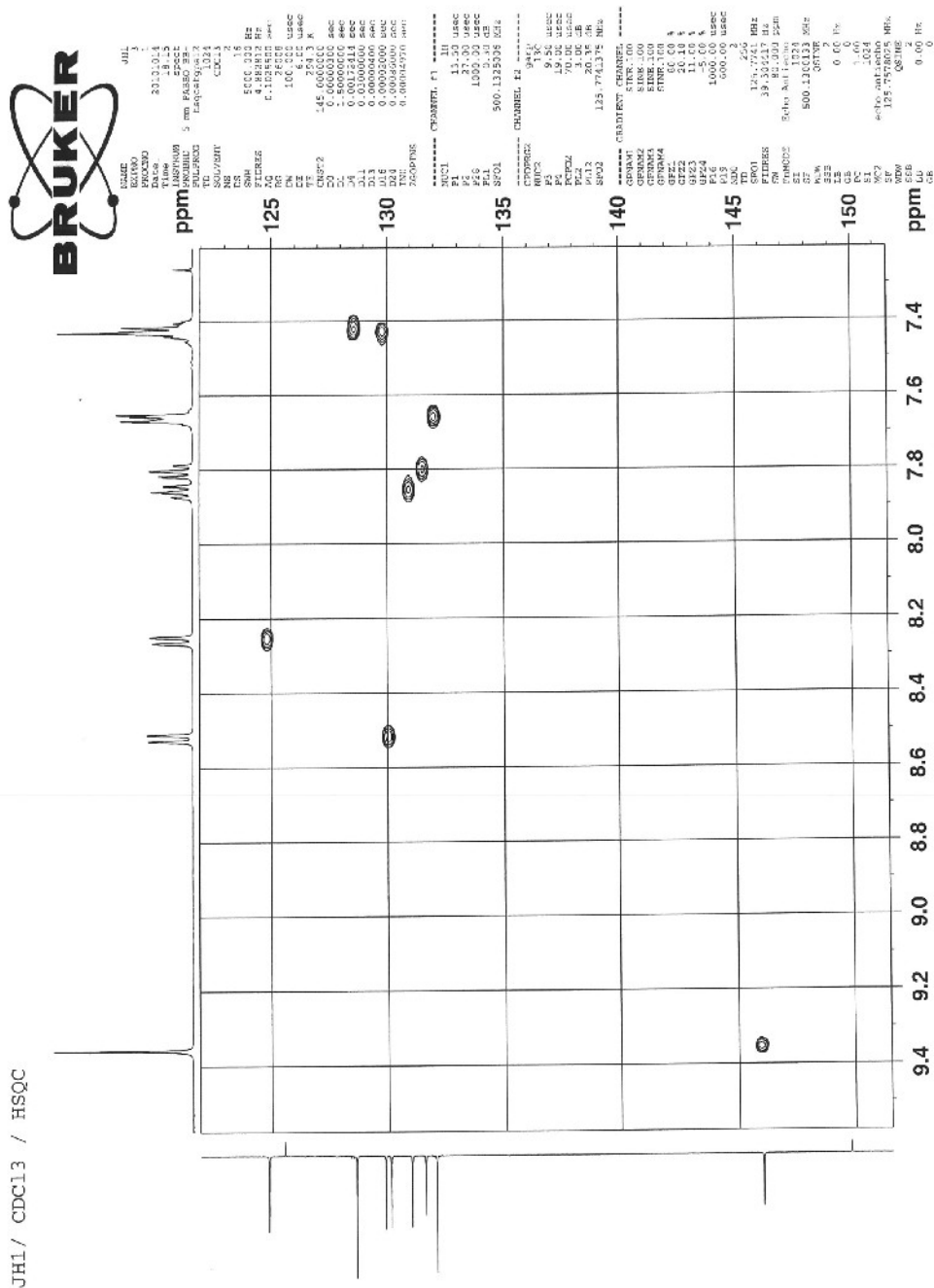
Tafel 2 (3a).



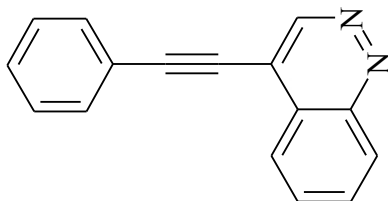
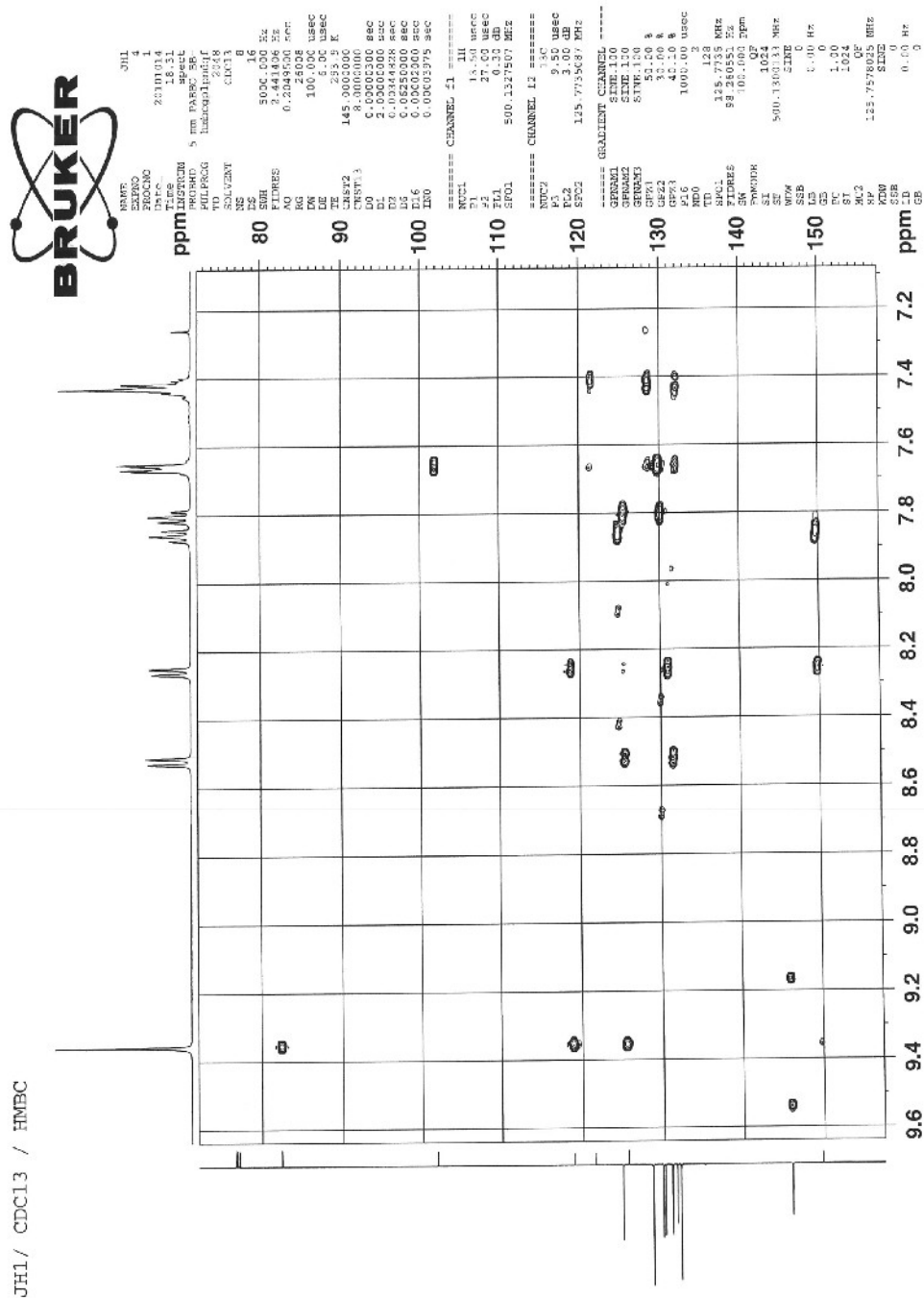
Tafel 3 (3a).



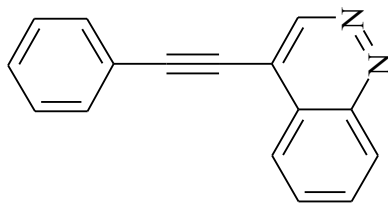
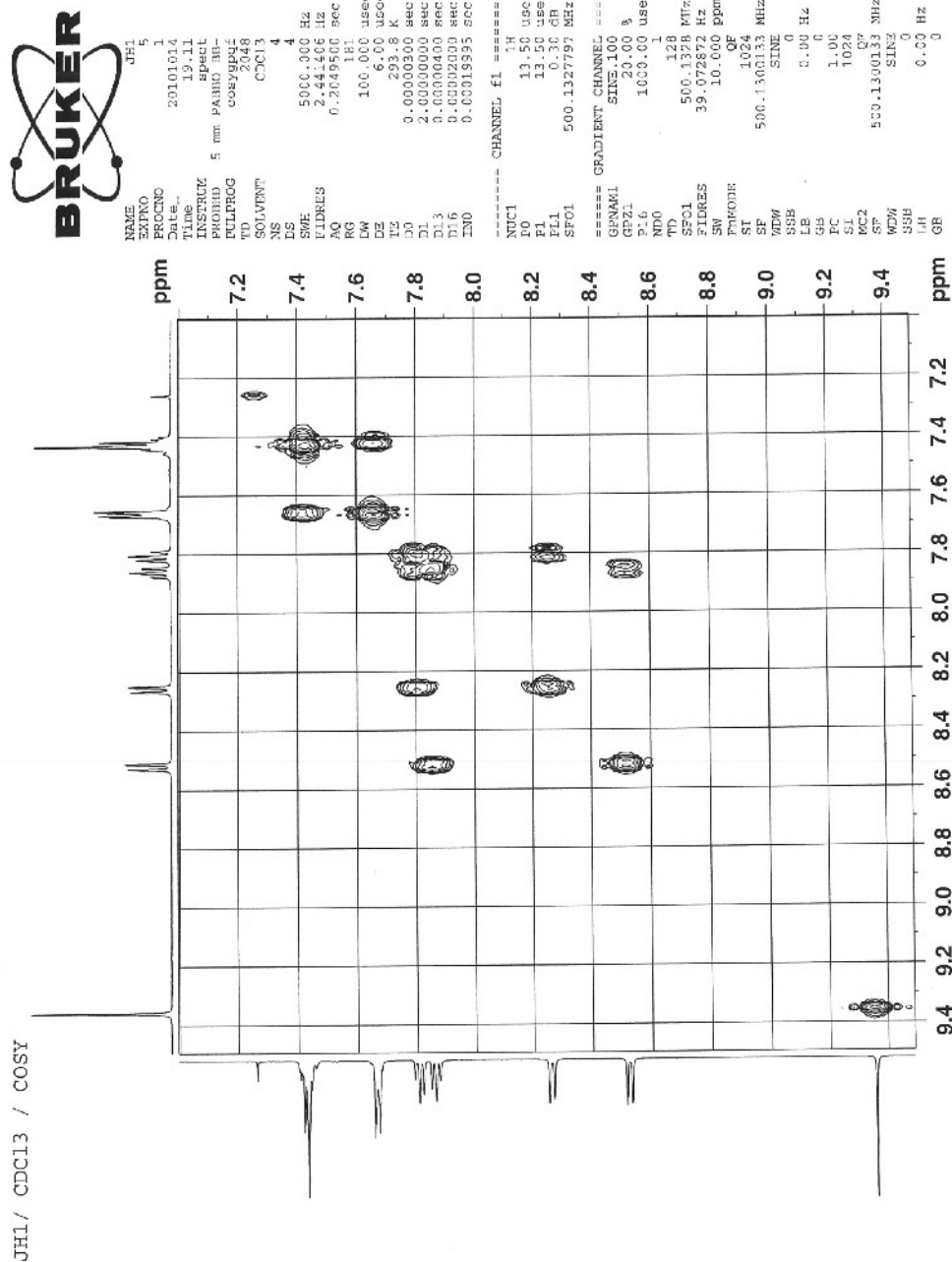
Tafel 4 (3a).



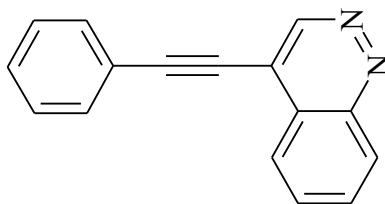
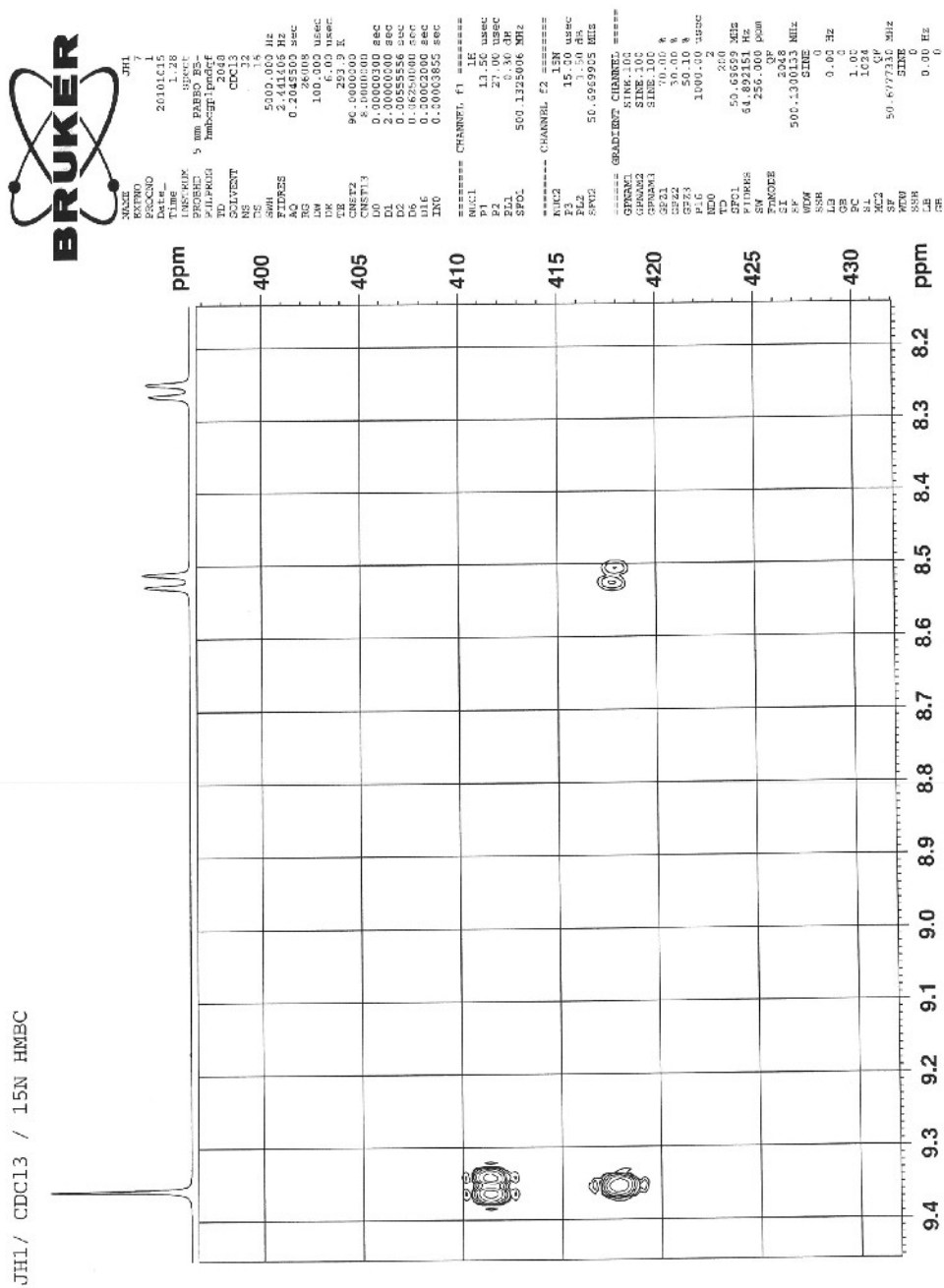
Tafel 5 (3a).



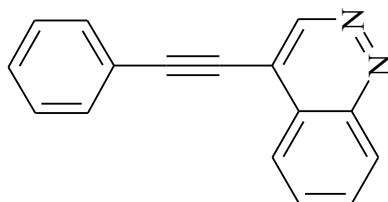
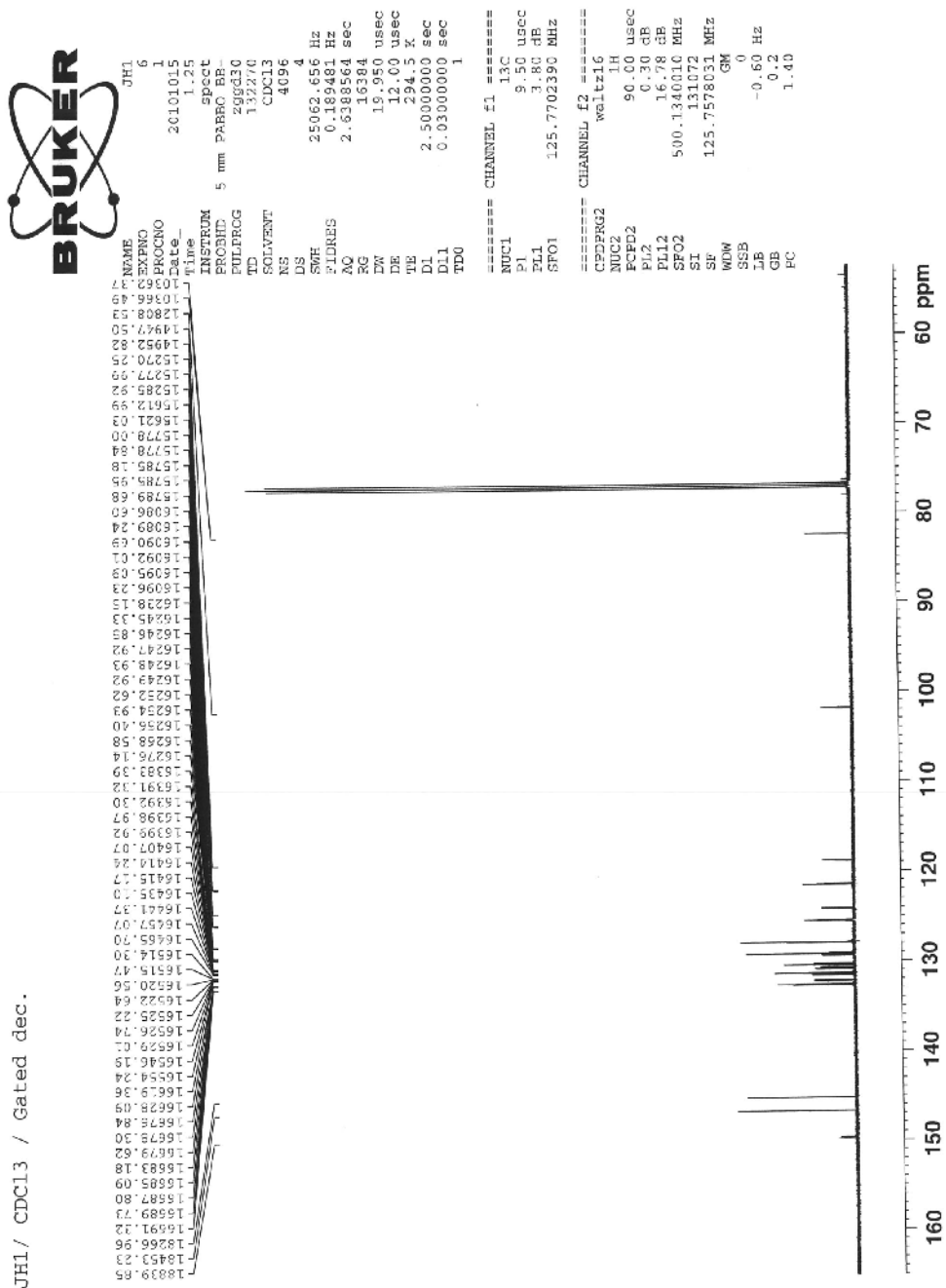
Tafel 6 (3a).



Tafel 7 (3a).

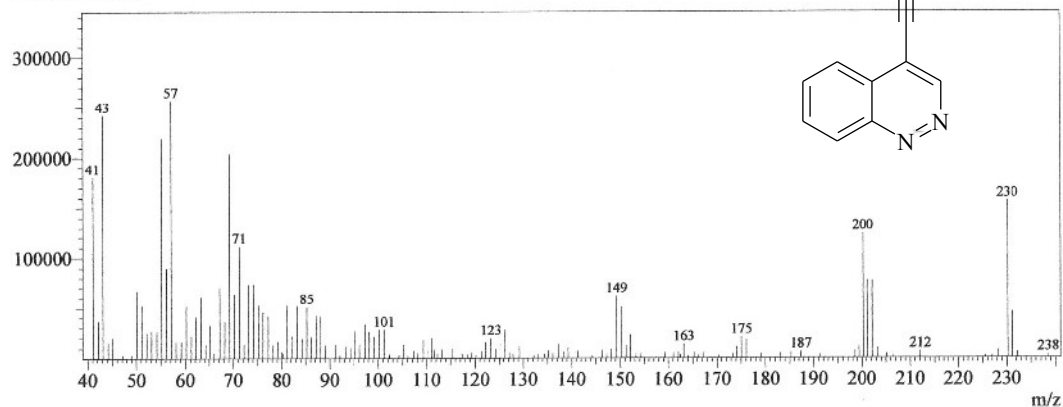


Tafel 8 (3a).

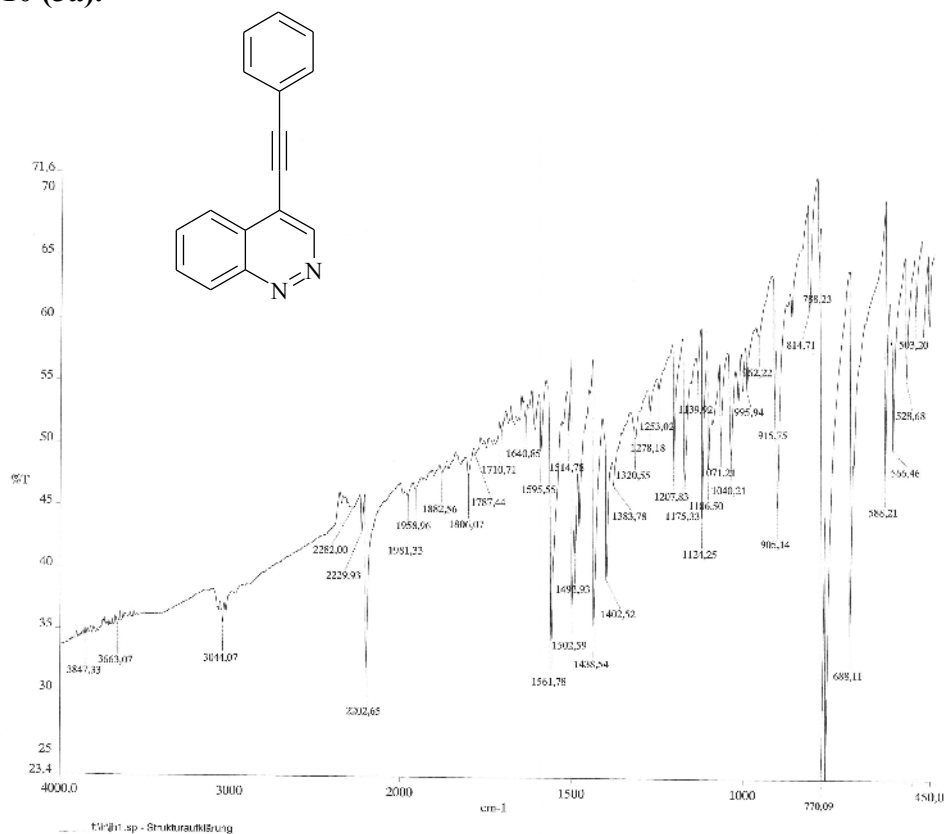


Tafel 9 (3a).

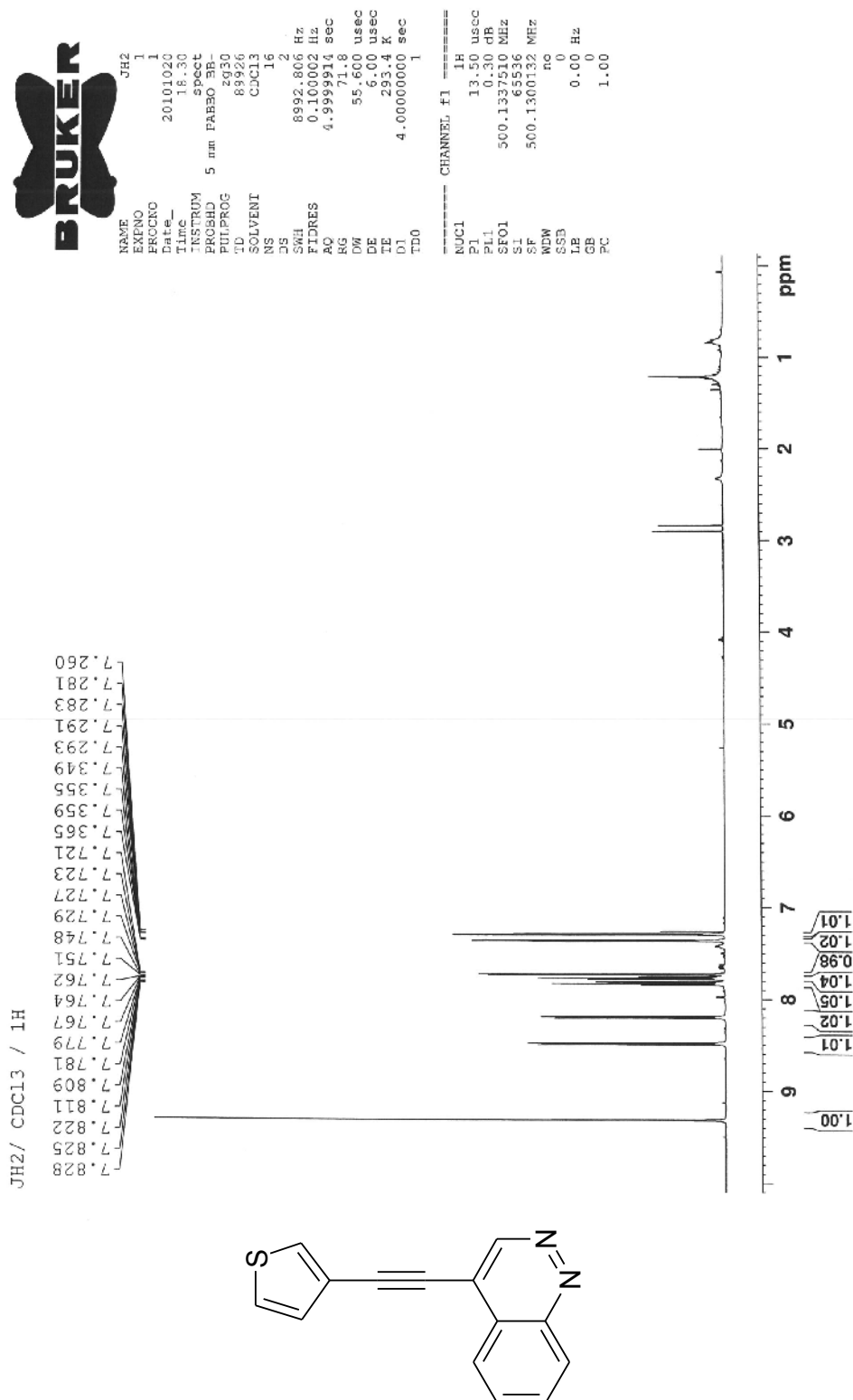
Line#:1 R.Time:2.800(Scan#:313)
 MassPeaks:139
 RawMode:Single 2.800(313) BasePeak:57.15(256910)
 BG Mode:None



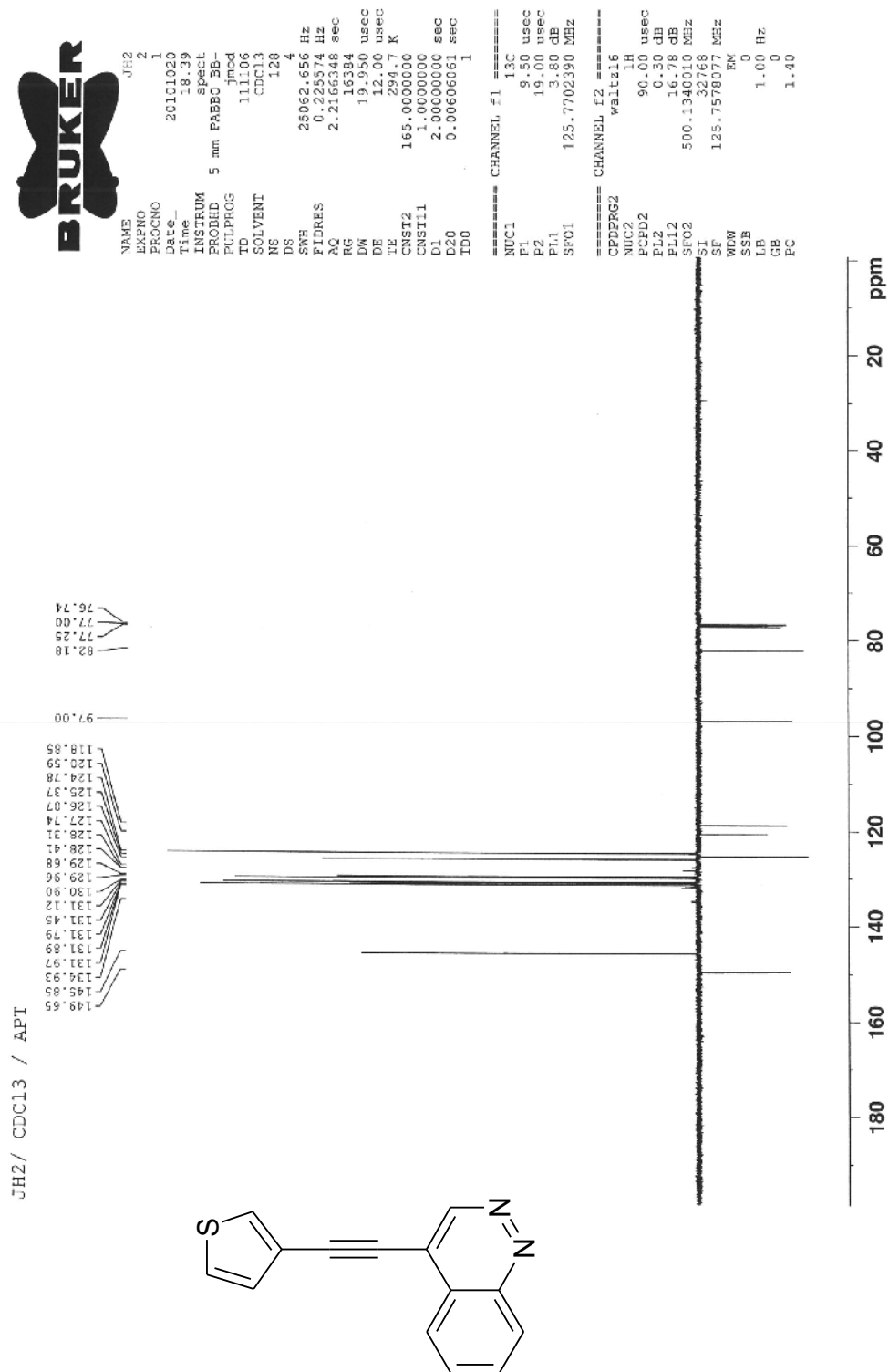
Tafel 10 (3a).



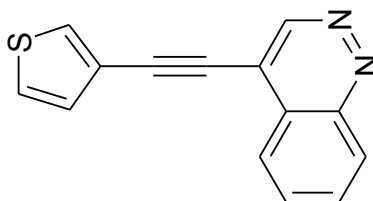
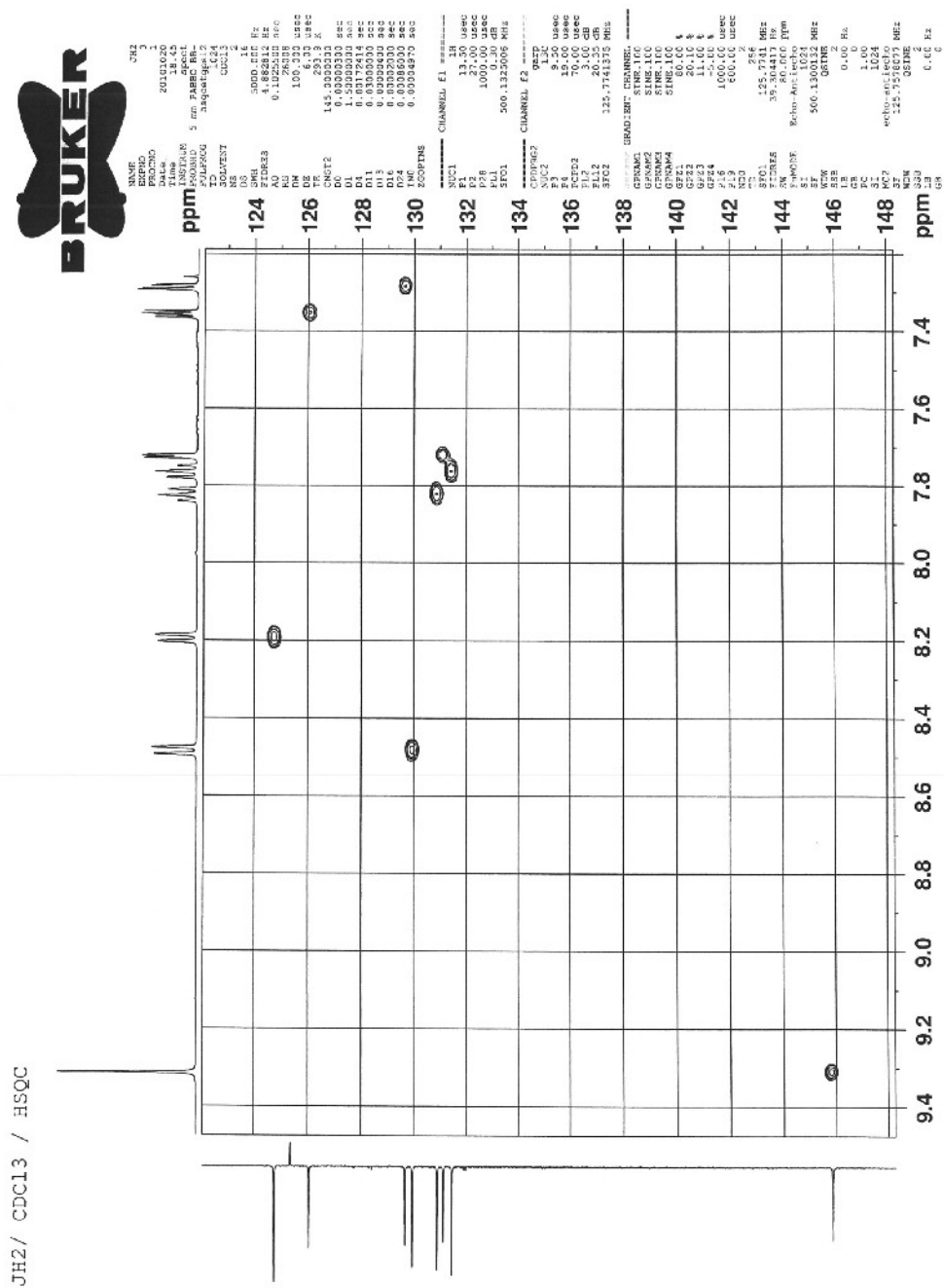
Tafel 11 (3b).



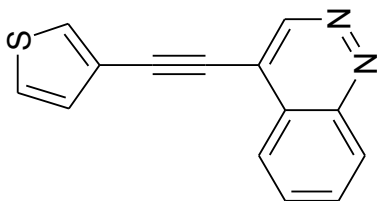
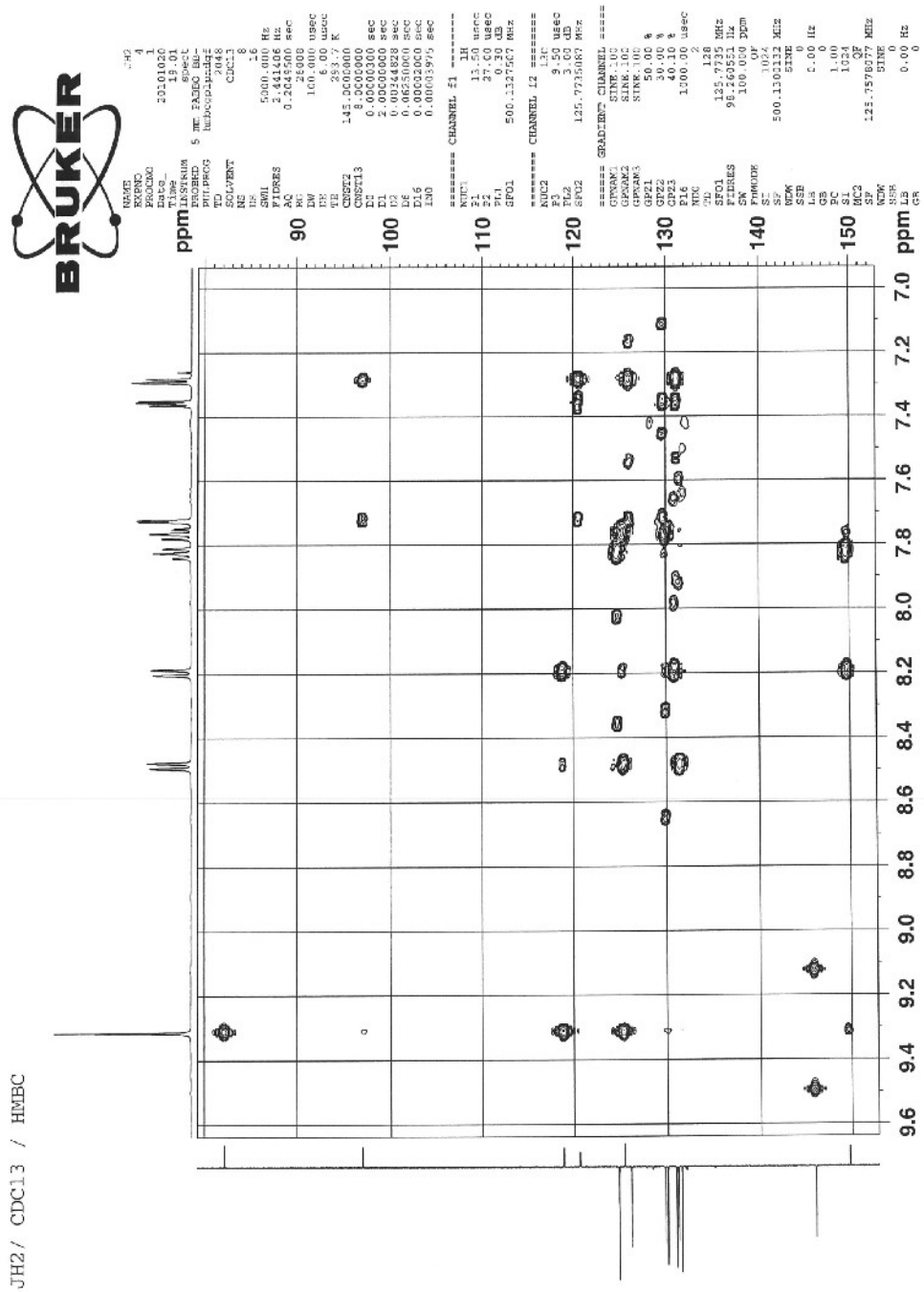
Tafel 12 (3b).



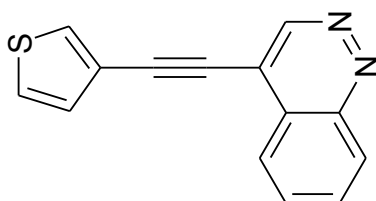
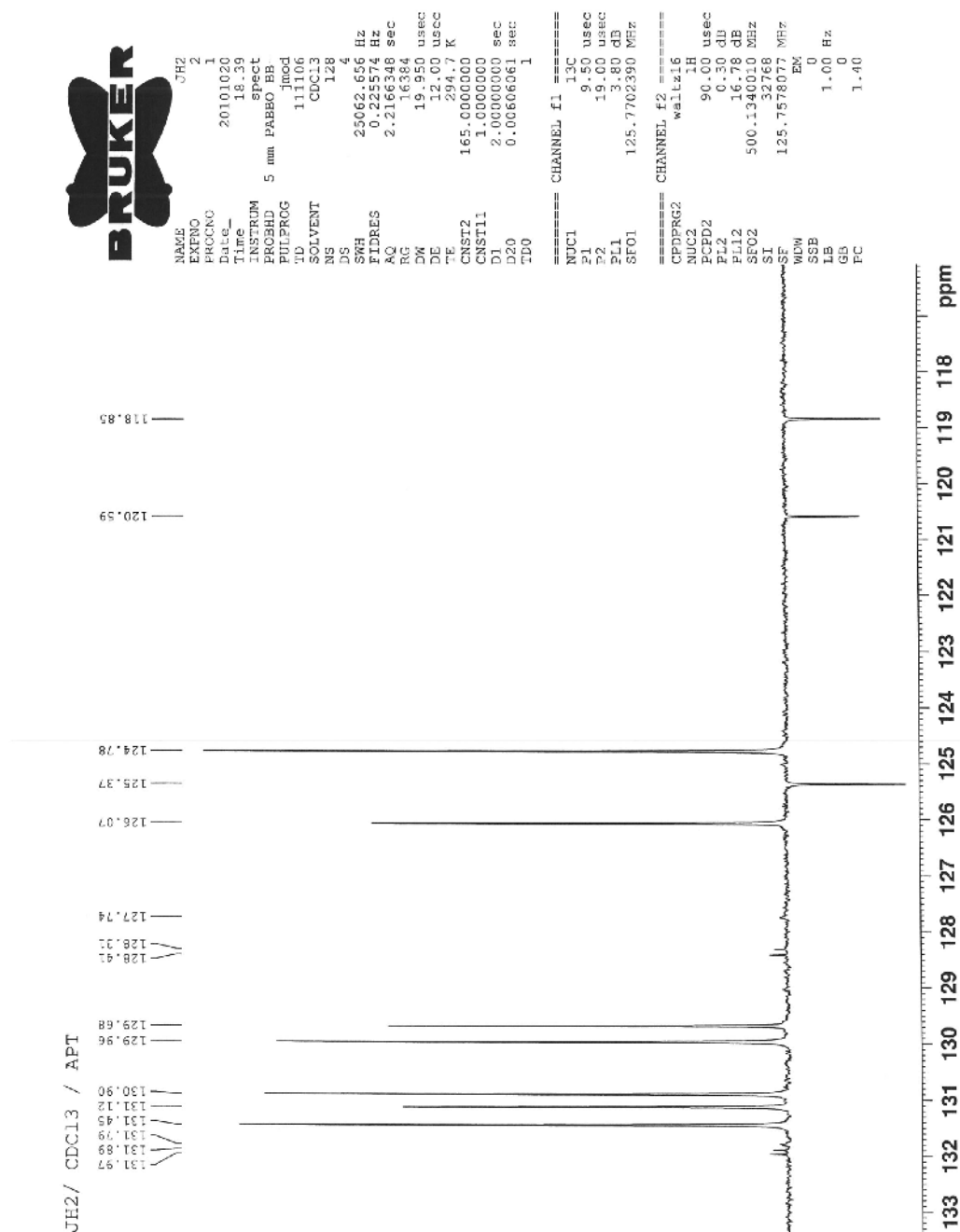
Tafel 13 (3b).



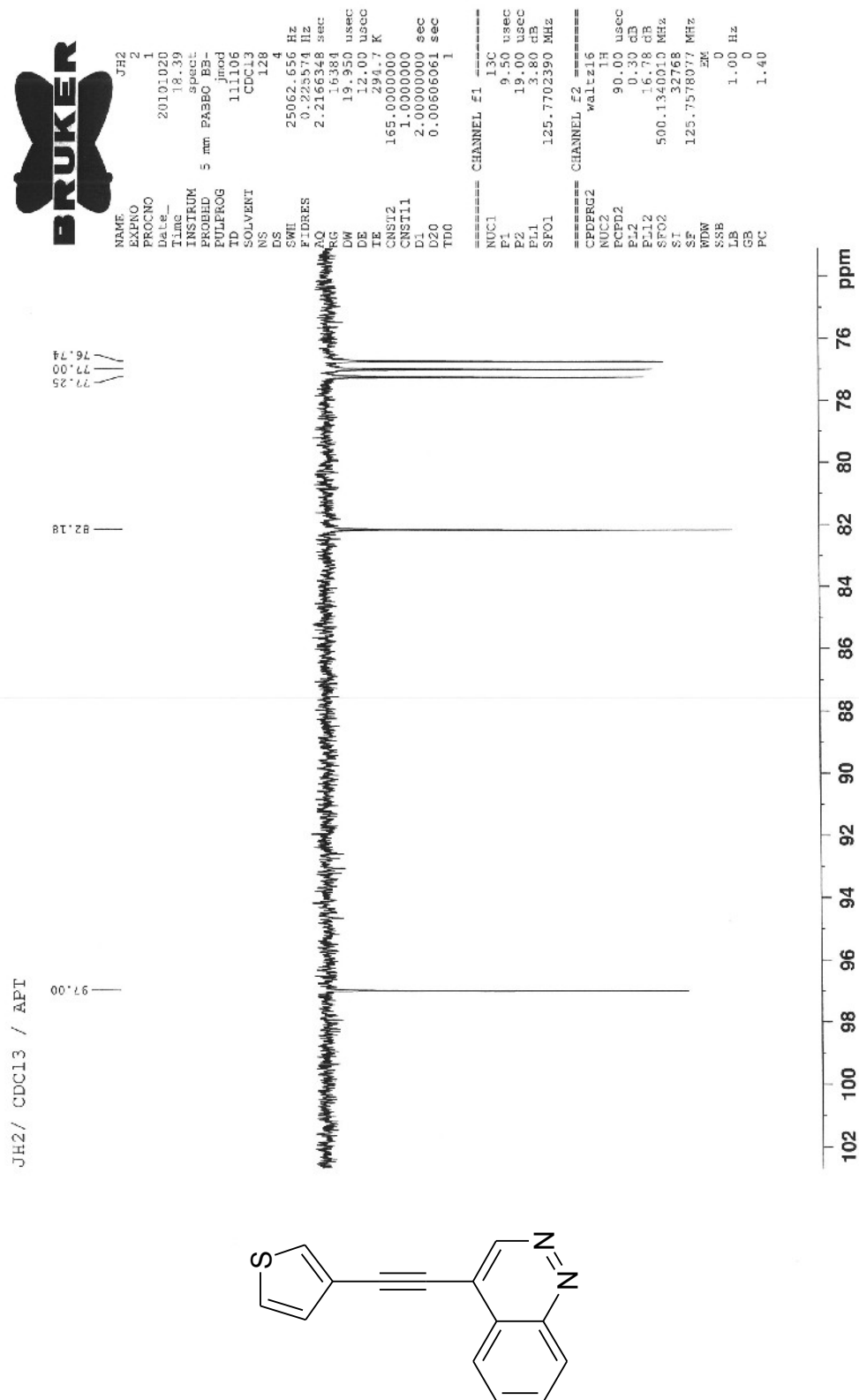
Tafel 14 (3b).



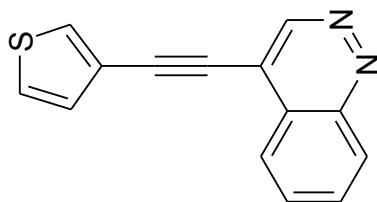
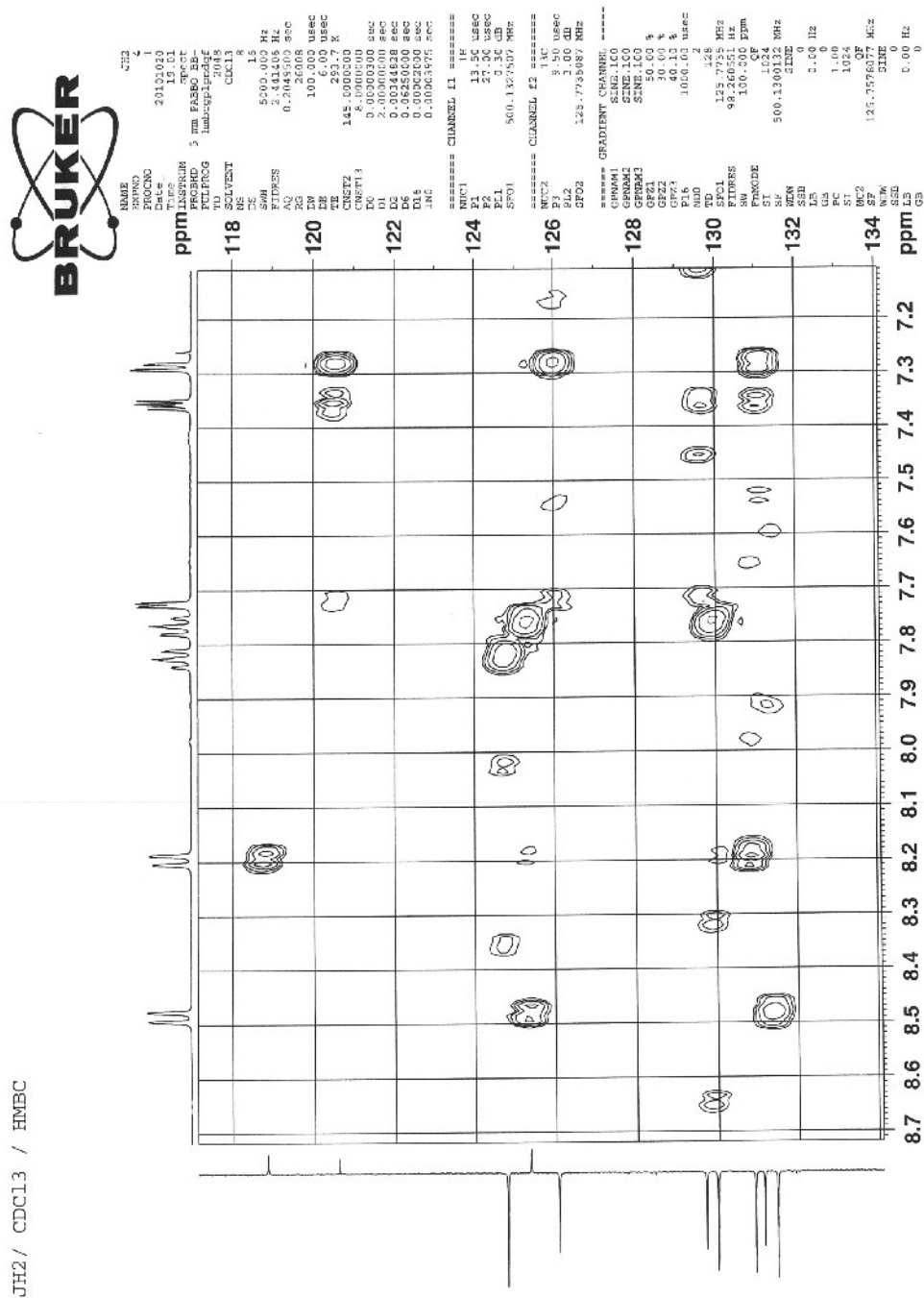
Tafel 15 (3b).



Tafel 16 (3b).



Tafel 17 (3b).

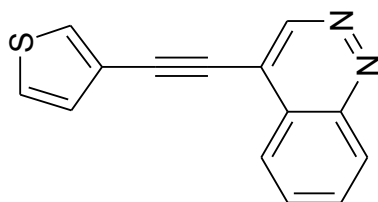
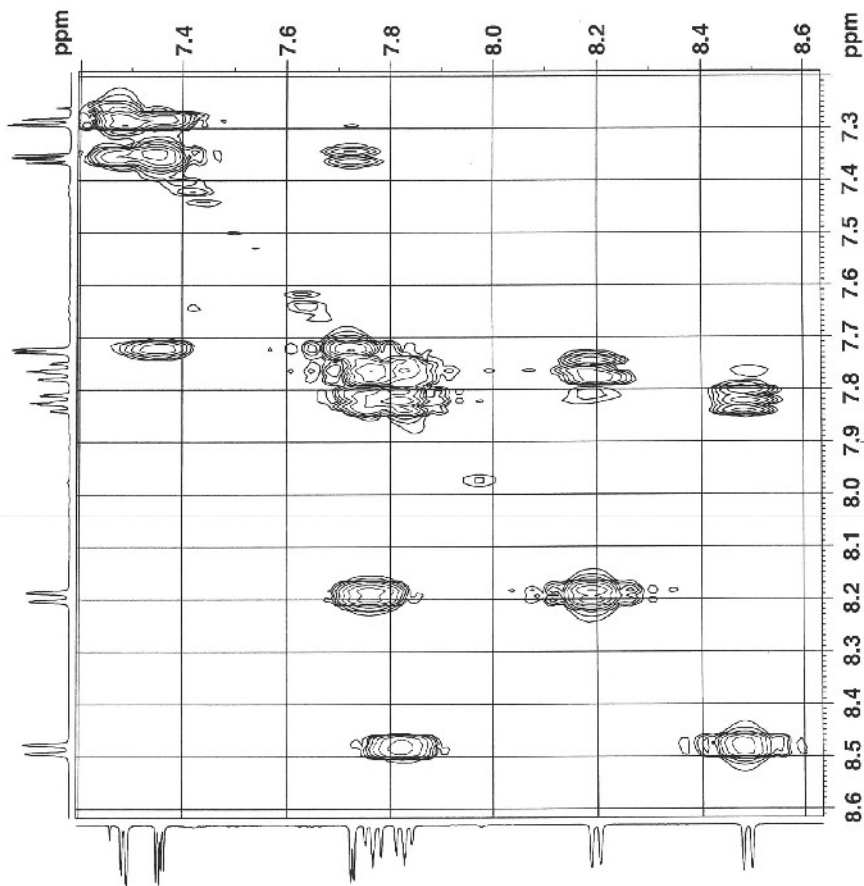


Tafel 18 (3b).

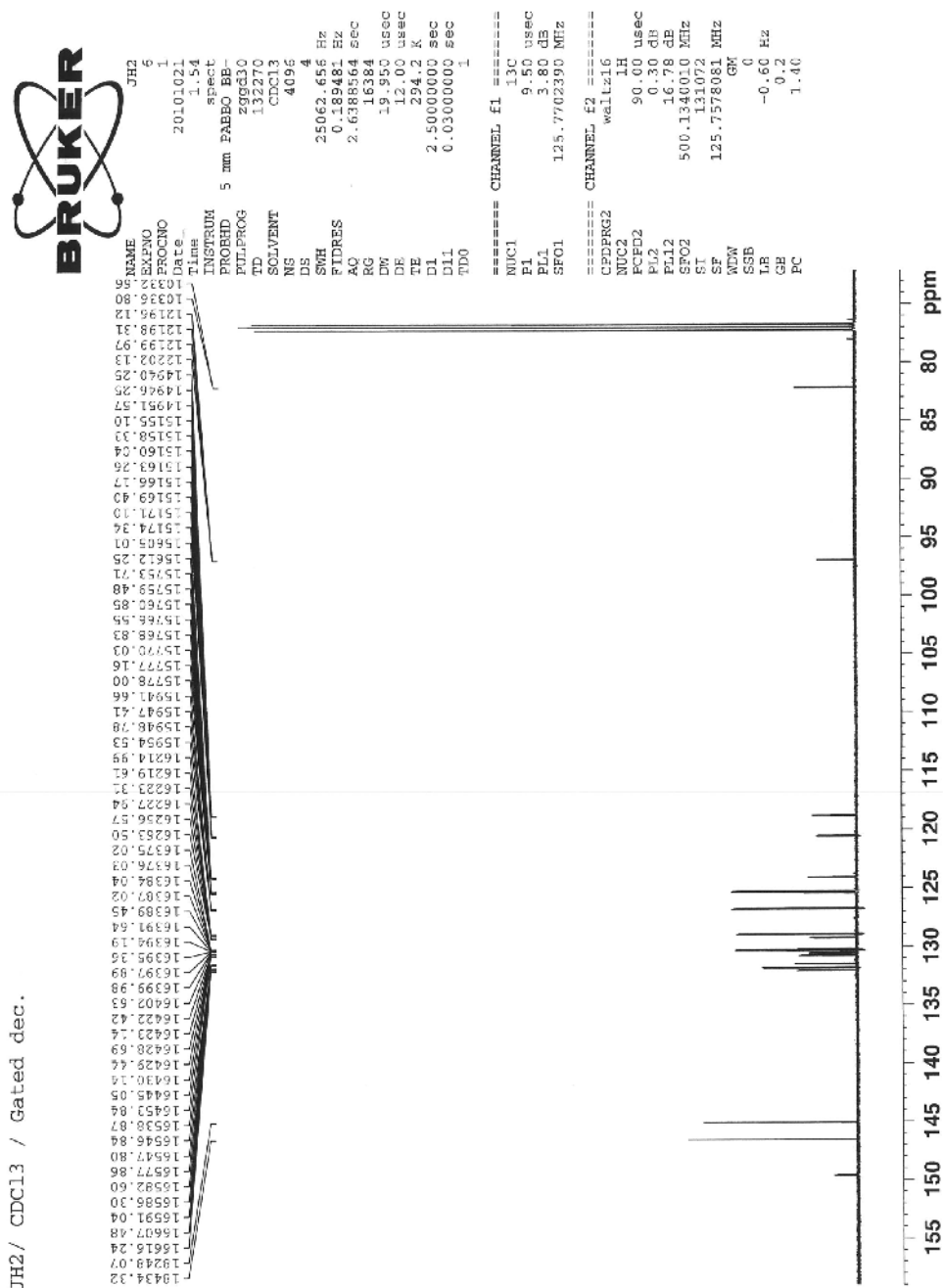


NAME JH2
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 Date_ 20101020
 Time_ 19.40
 INSTRUM spect
 PROBED 5 mm PABBO B3-
 PULPROG ccsyprqc
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 4
 SWH 5000.000 Hz
 FIDRES 2.444406 Hz
 AQ 0.249500 sec
 RG 16.3
 TM 100.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.5 K
 D0 0.00000300 sec
 D1 2.00000000 sec
 D1.3 0.00000400 sec
 D1.6 0.00002000 sec
 TNO 0.00019895 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P0 13.50 usec
 PL 13.50 usec
 PU 0.30 dB
 SF01 500.1327797 MHz
 ===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPZ1 20.00 %
 PL6 1000.00 usec
 ND0 1
 TD 128
 SF01 500.1328 MHz
 FIDRES 19.072872 Hz
 SW 10.000 ppm
 F0CODE QF
 SI 1024
 SF 500.1300132 MHz
 SINE SINE
 WDM 0
 SSF 0.00 Hz
 LB 0
 SC 1.00
 ST 1024
 WC2 QF
 SF 500.1300132 MHz
 SINE SINE
 WDM 0
 SSF 0.00 Hz
 LB 0
 GB 0

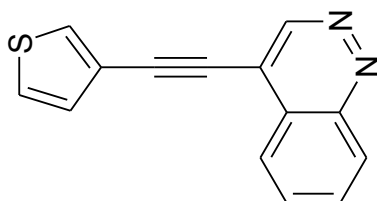
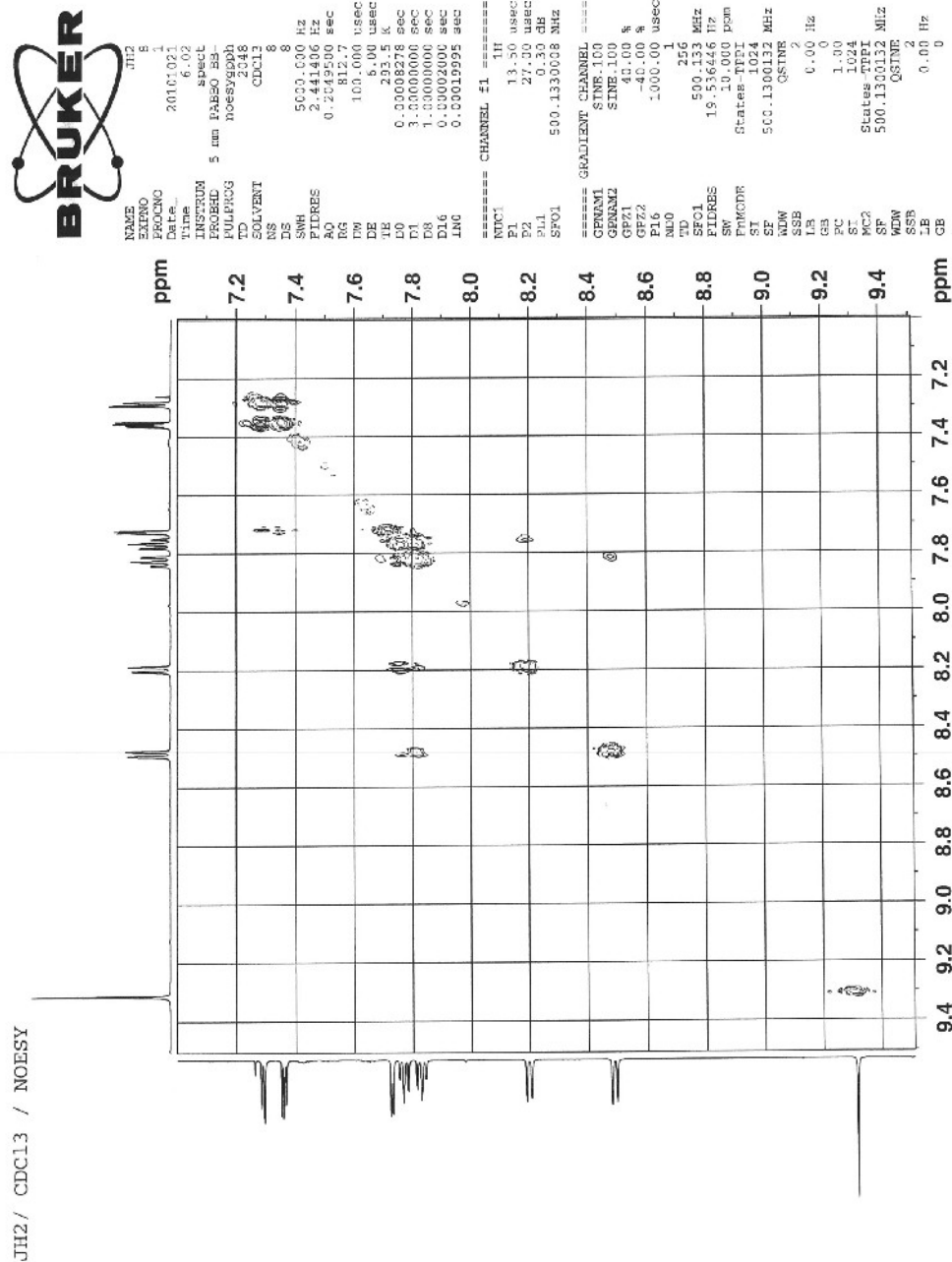
JH2 / CDCl3 / COSY



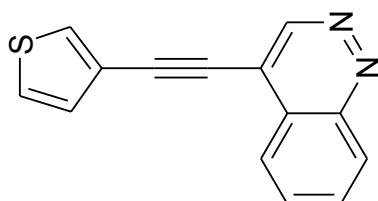
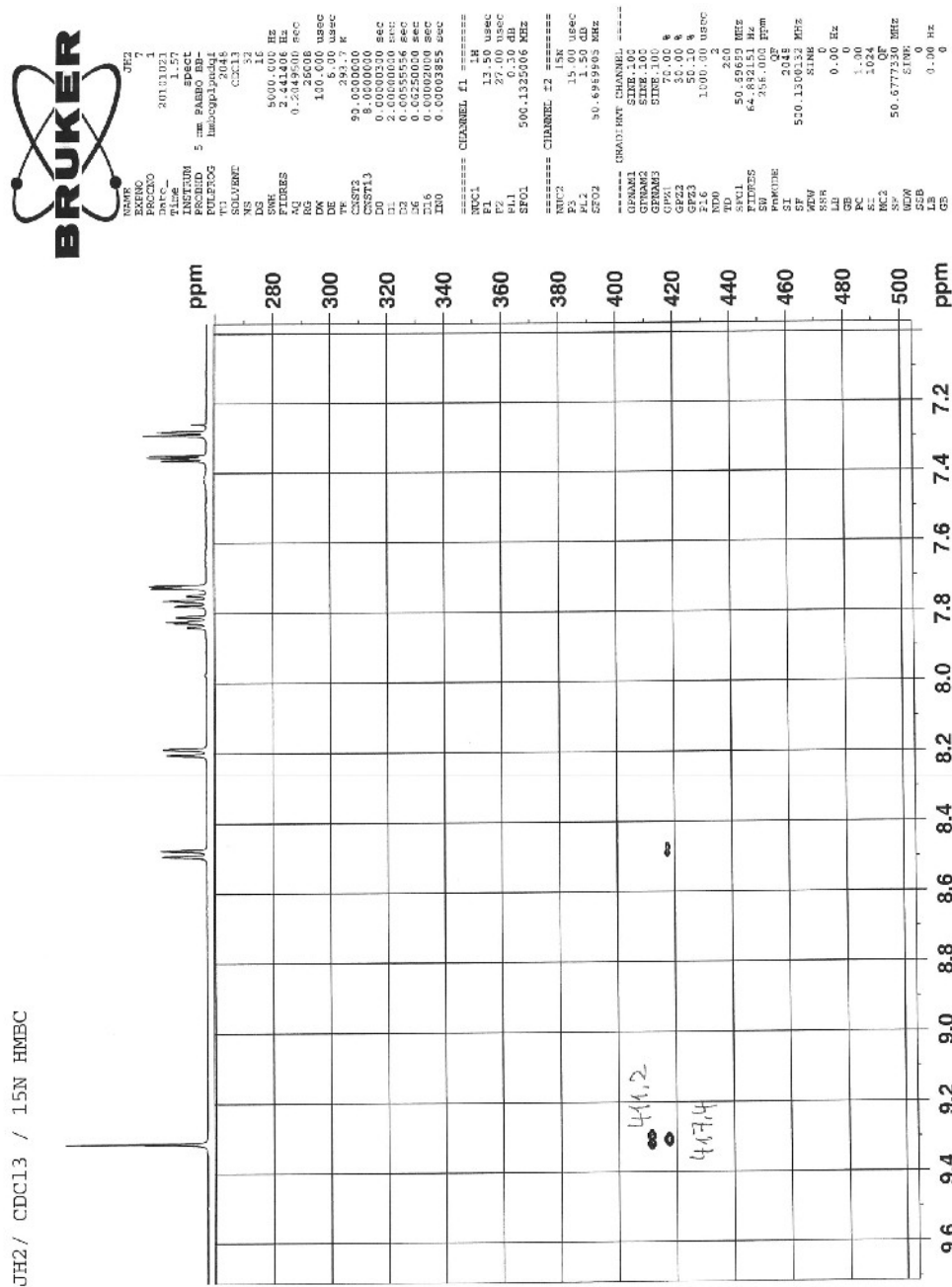
Tafel 19 (3b).



Tafel 20 (3b).



Tafel 21 (3b).



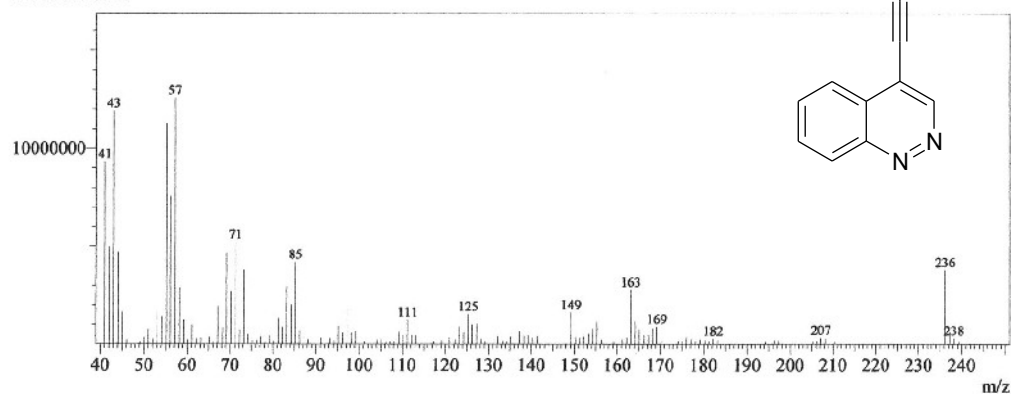
Tafel 22 (3b).

Line#:1 R.Time:4.392(Scan#:504)

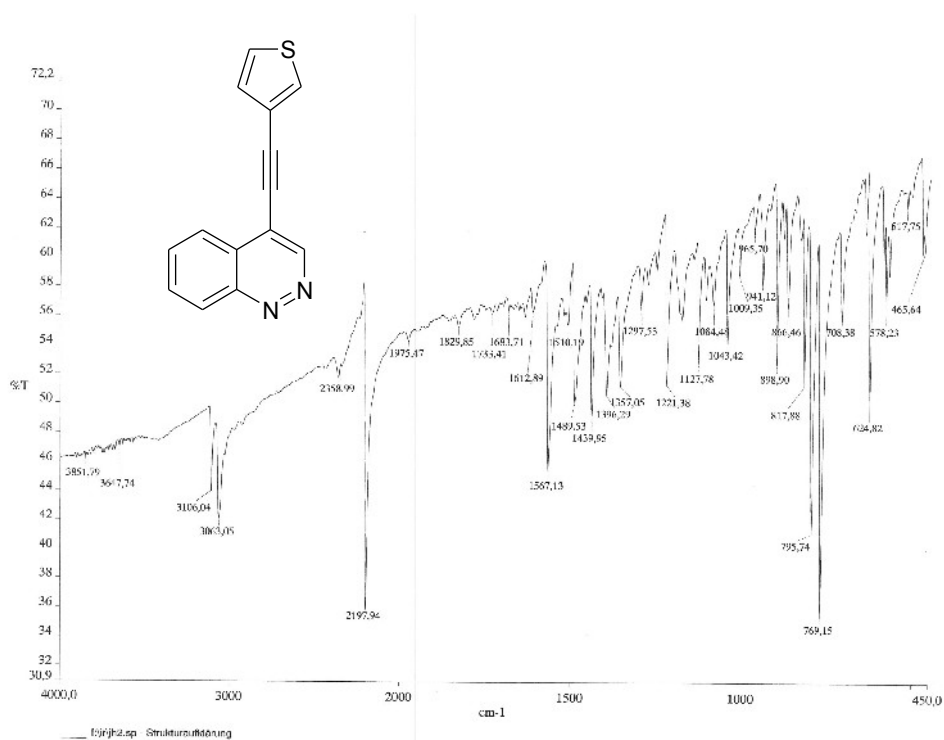
MassPeaks:127

RawMode:Single 4.392(504) BasePeak:57.15(12565126)

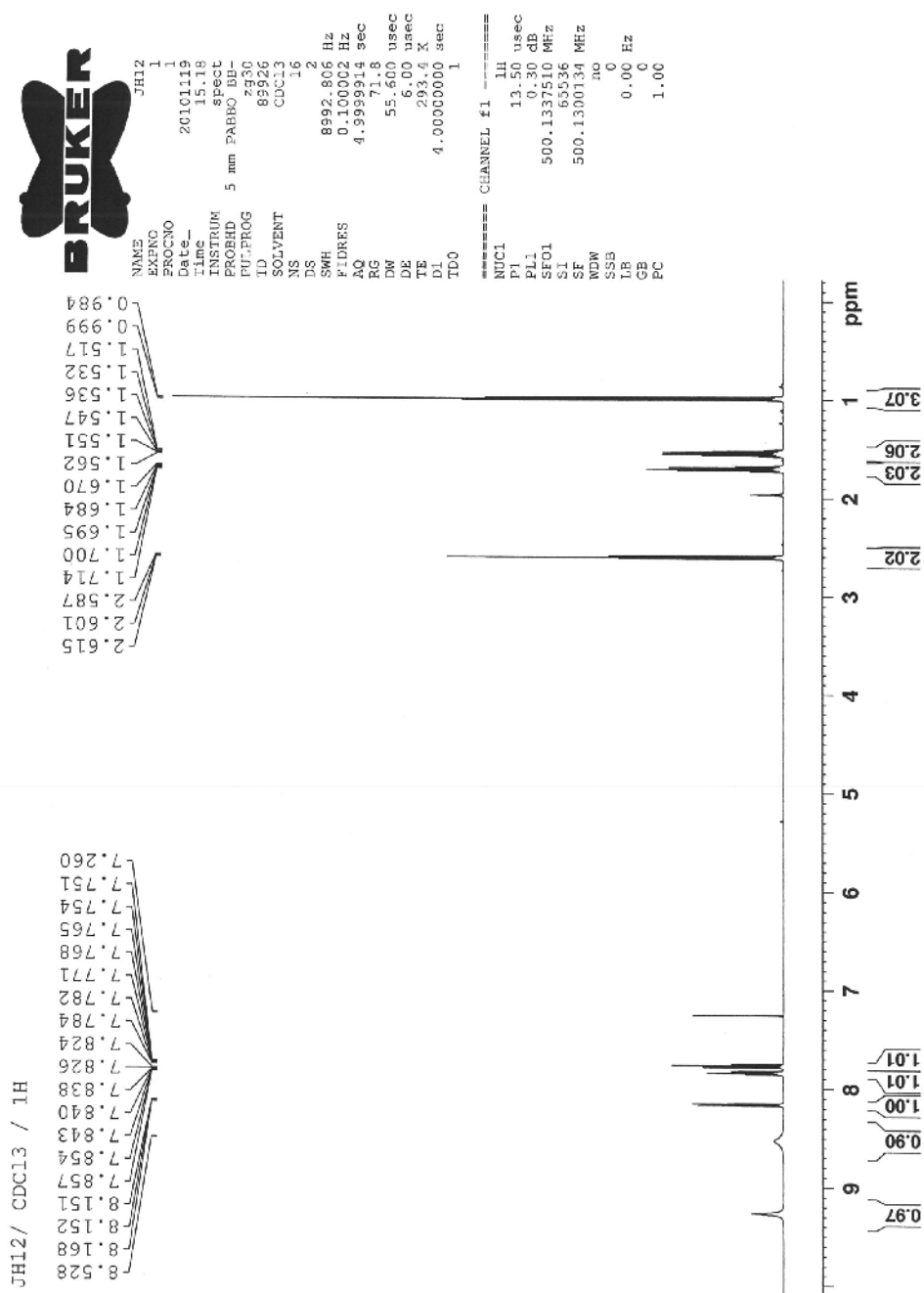
BG Mode:None



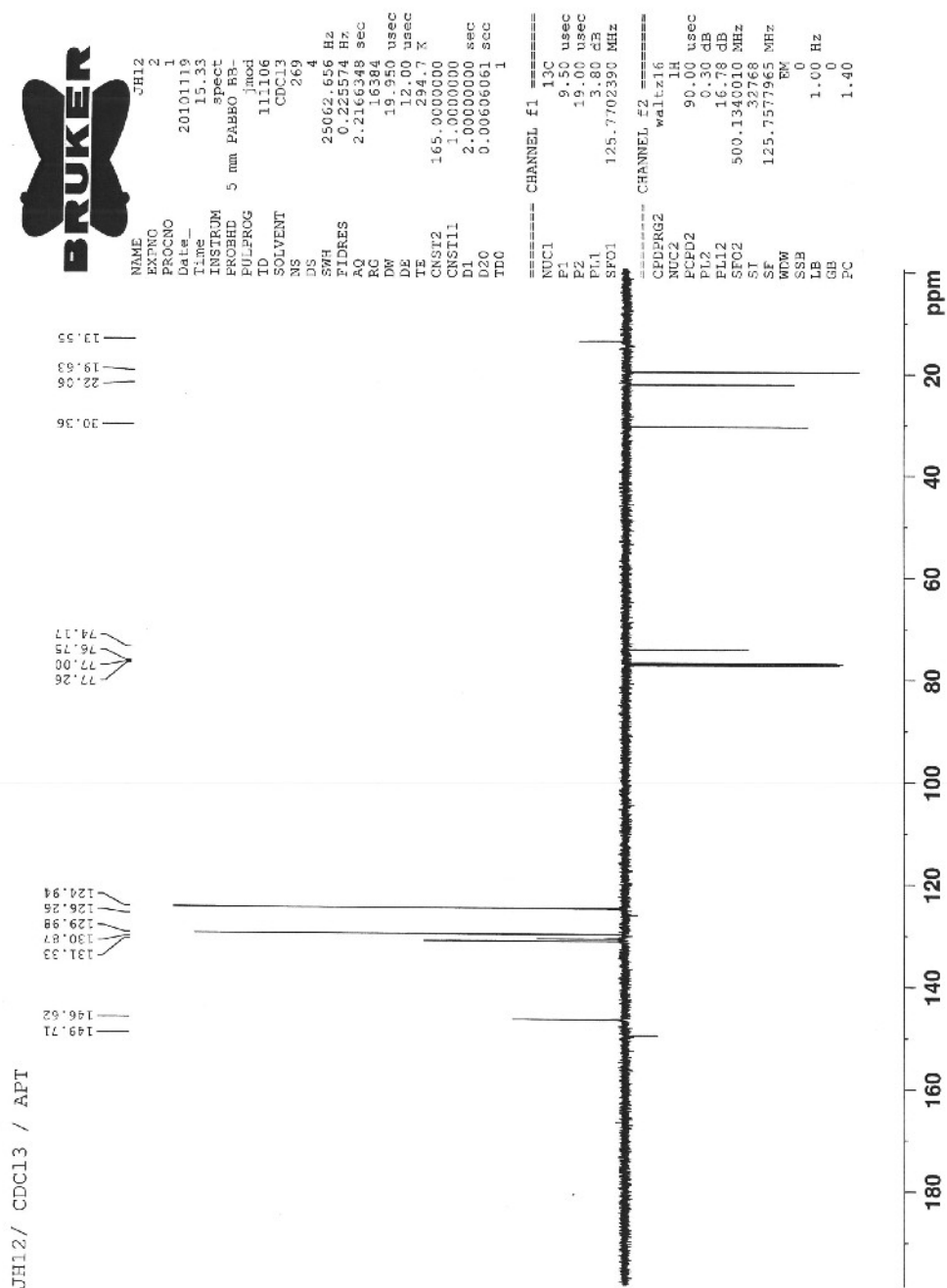
Tafel 23 (3b).

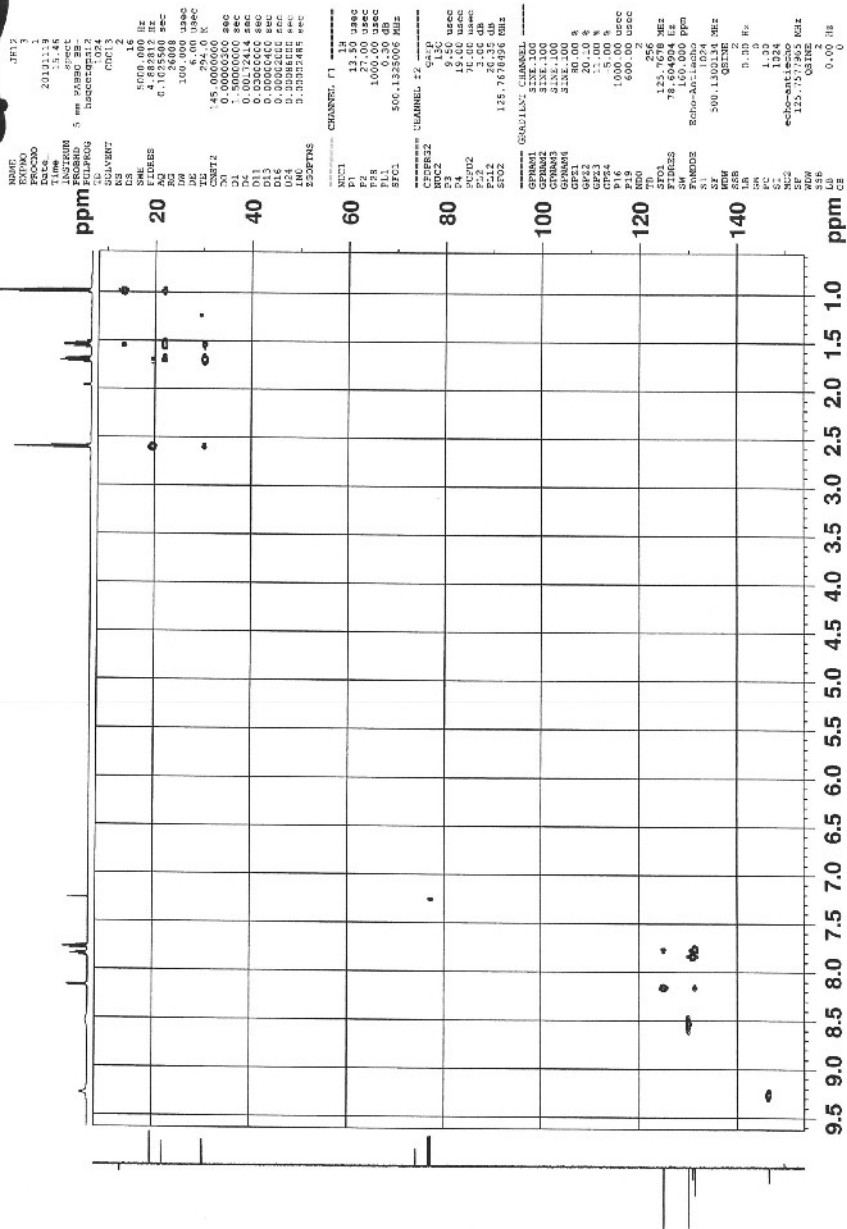


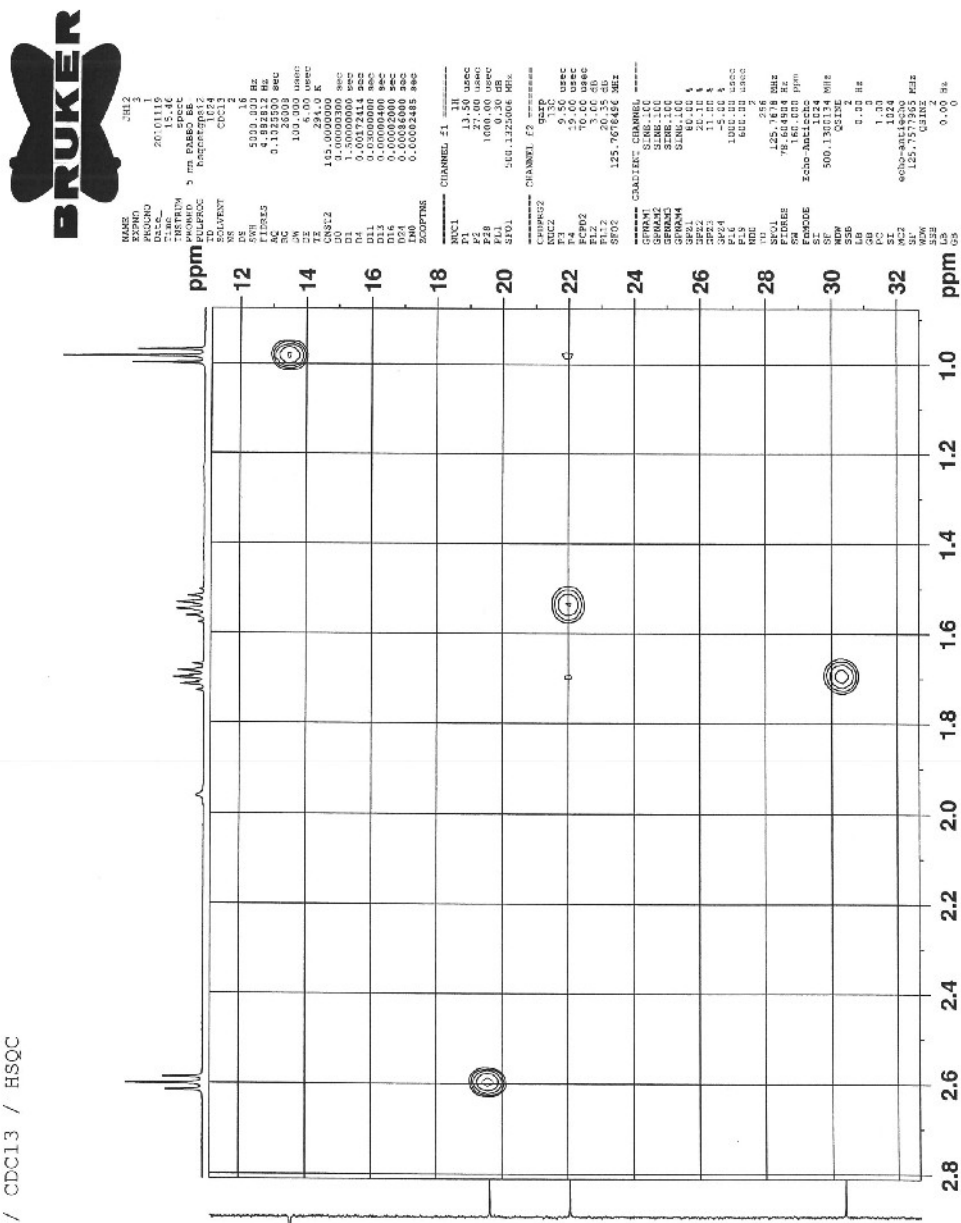
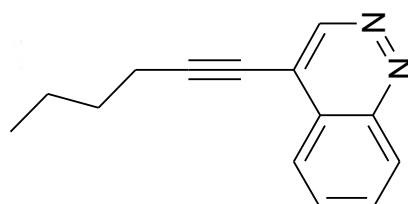
Tafel 24 (3c).



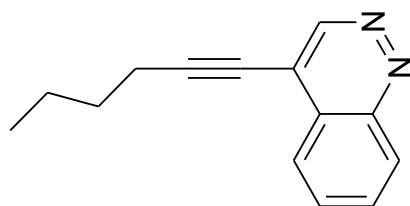
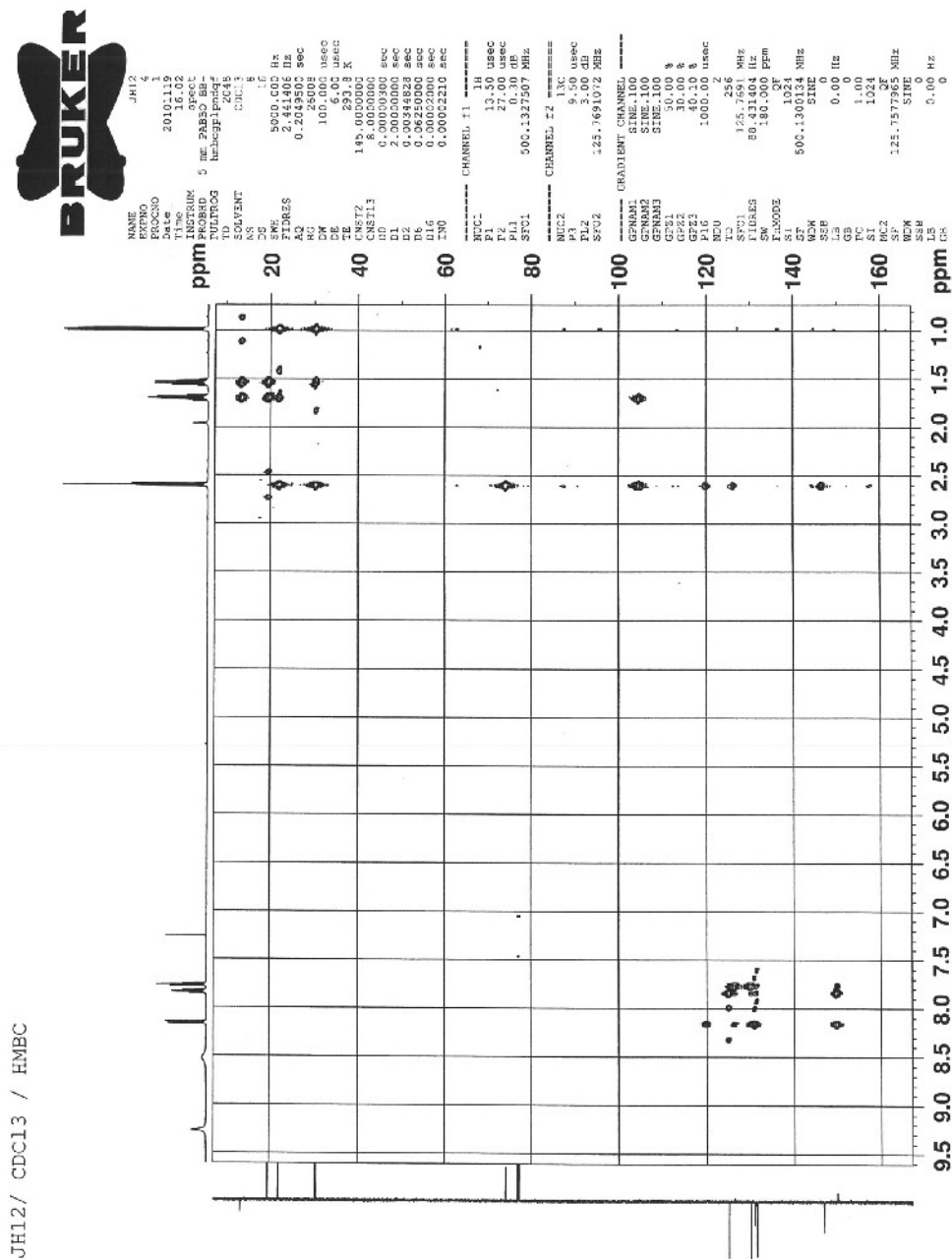
Tafel 25 (3c).



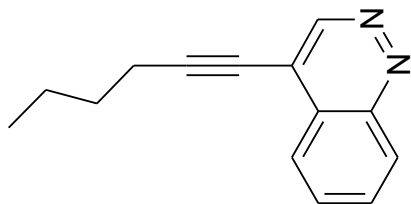
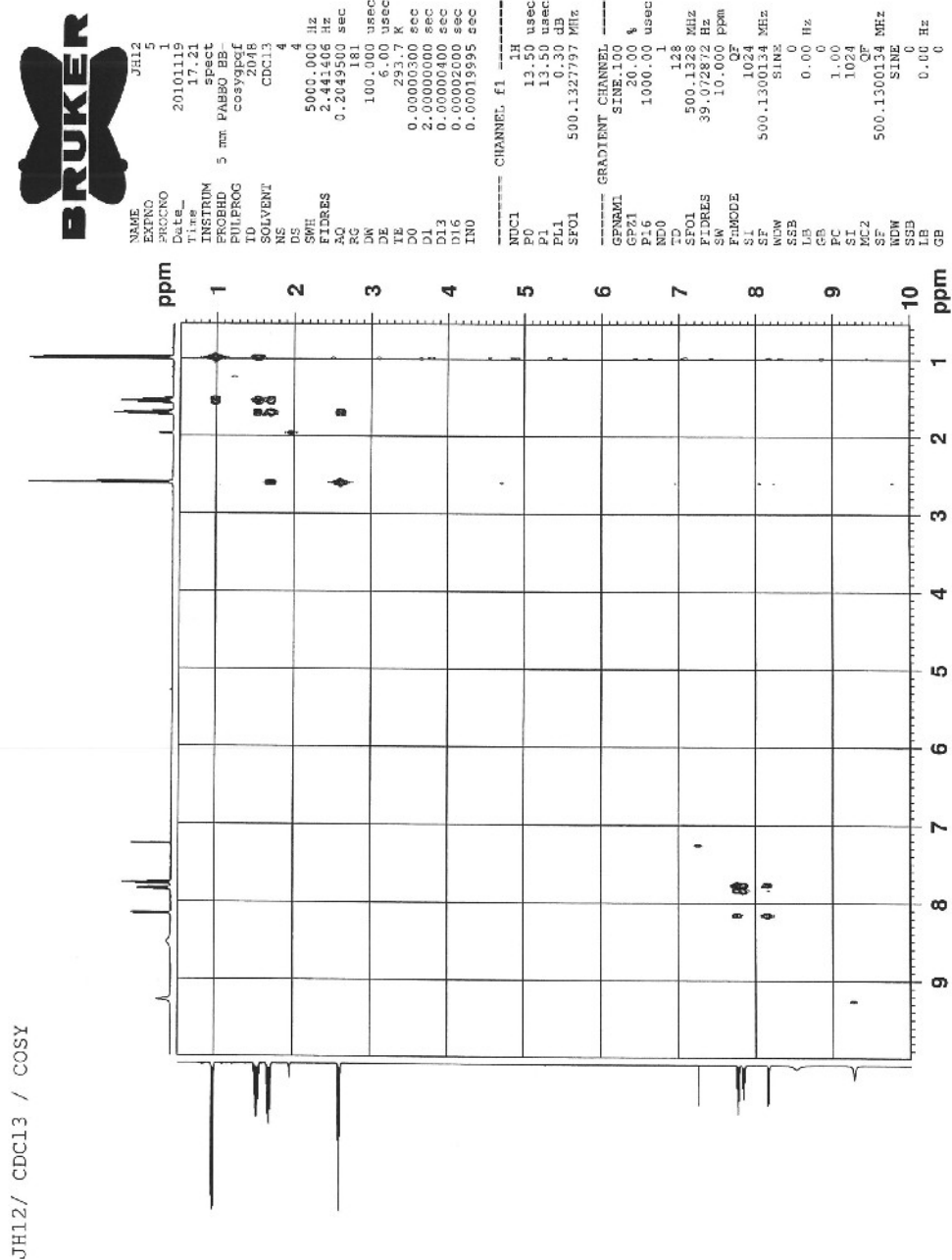
CCCC#Cc1ccc2ccccc2c1



Tafel 28 (3c).

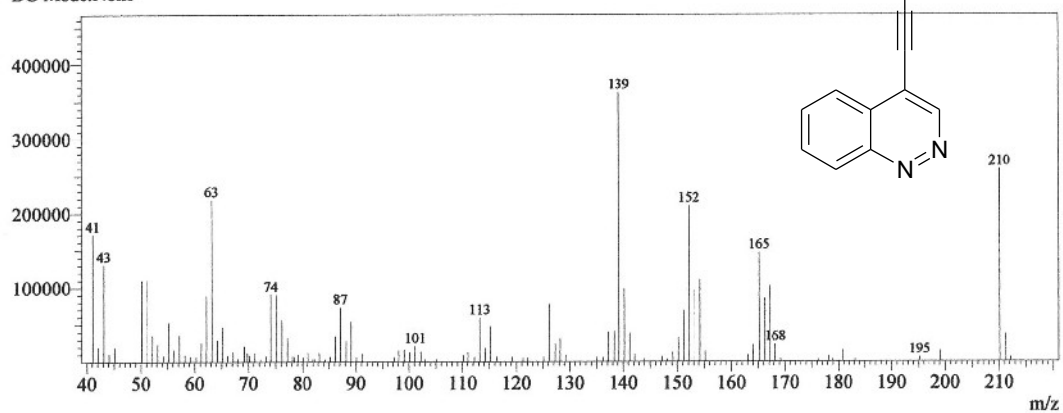


Tafel 29 (3c).

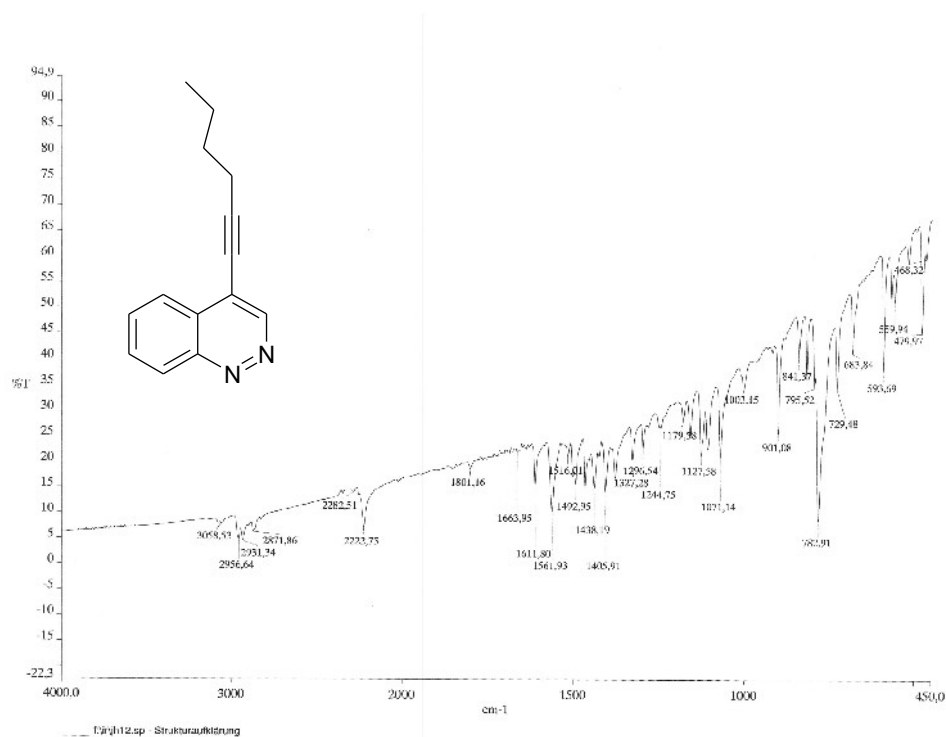


Tafel 30 (3c).

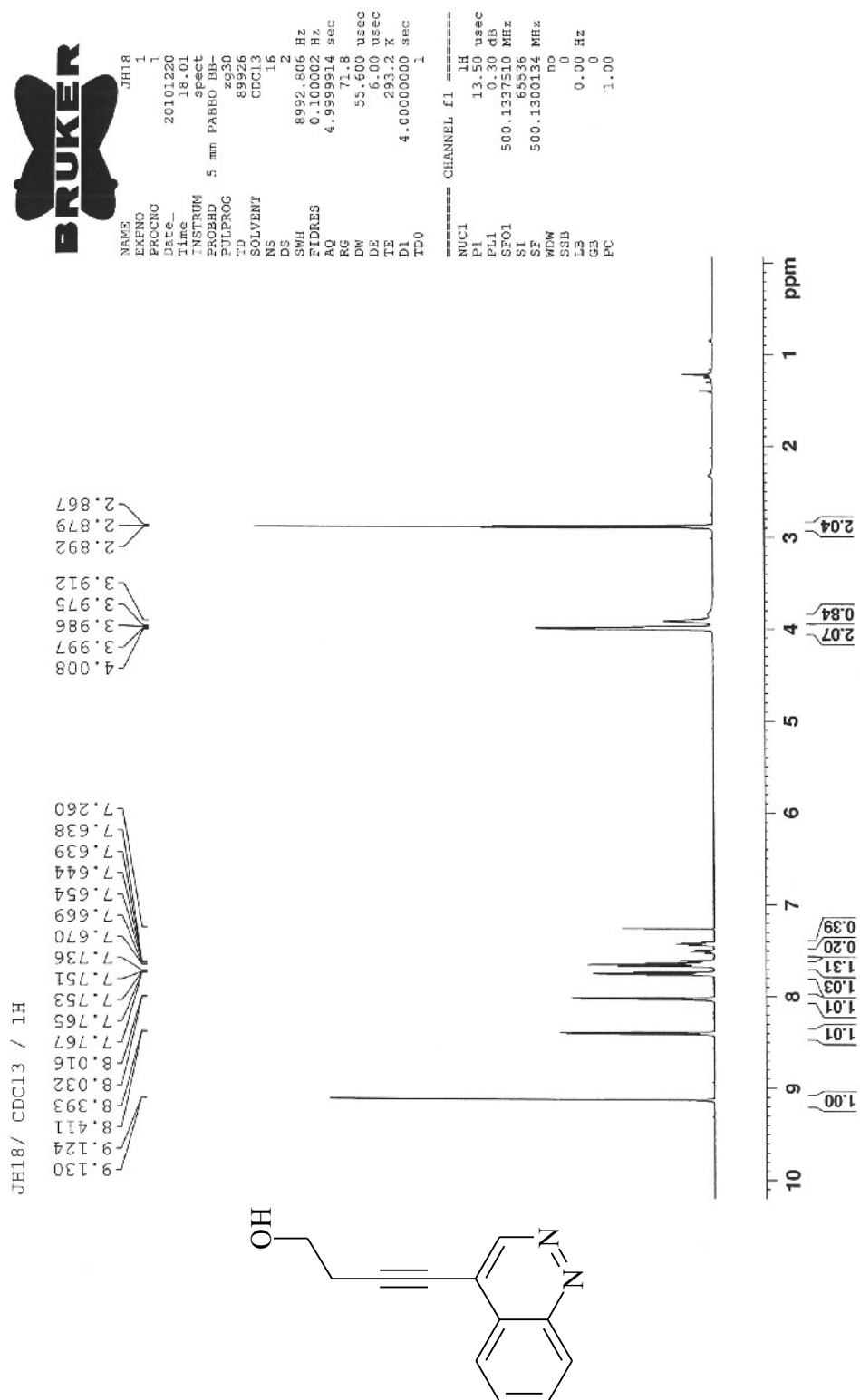
Line#:1 R.Time:0.875(Scan#:82)
 MassPeaks:108
 RawMode:Single 0.875(82) BasePeak:139.20(362078)
 BG Mode:None



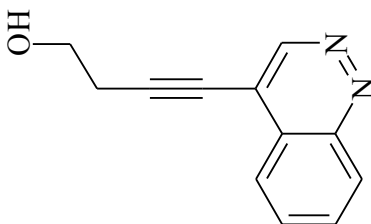
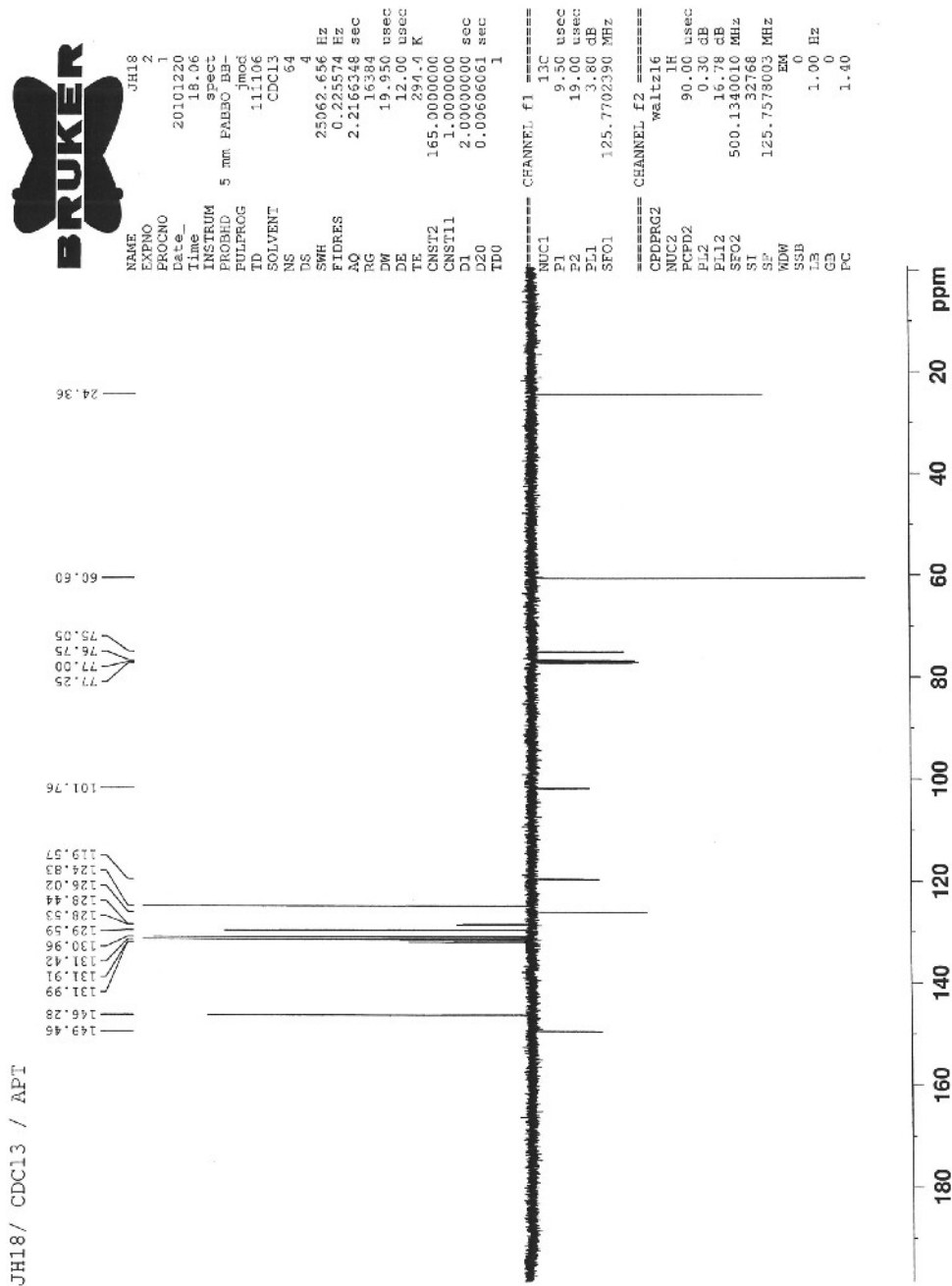
Tafel 31 (3c).

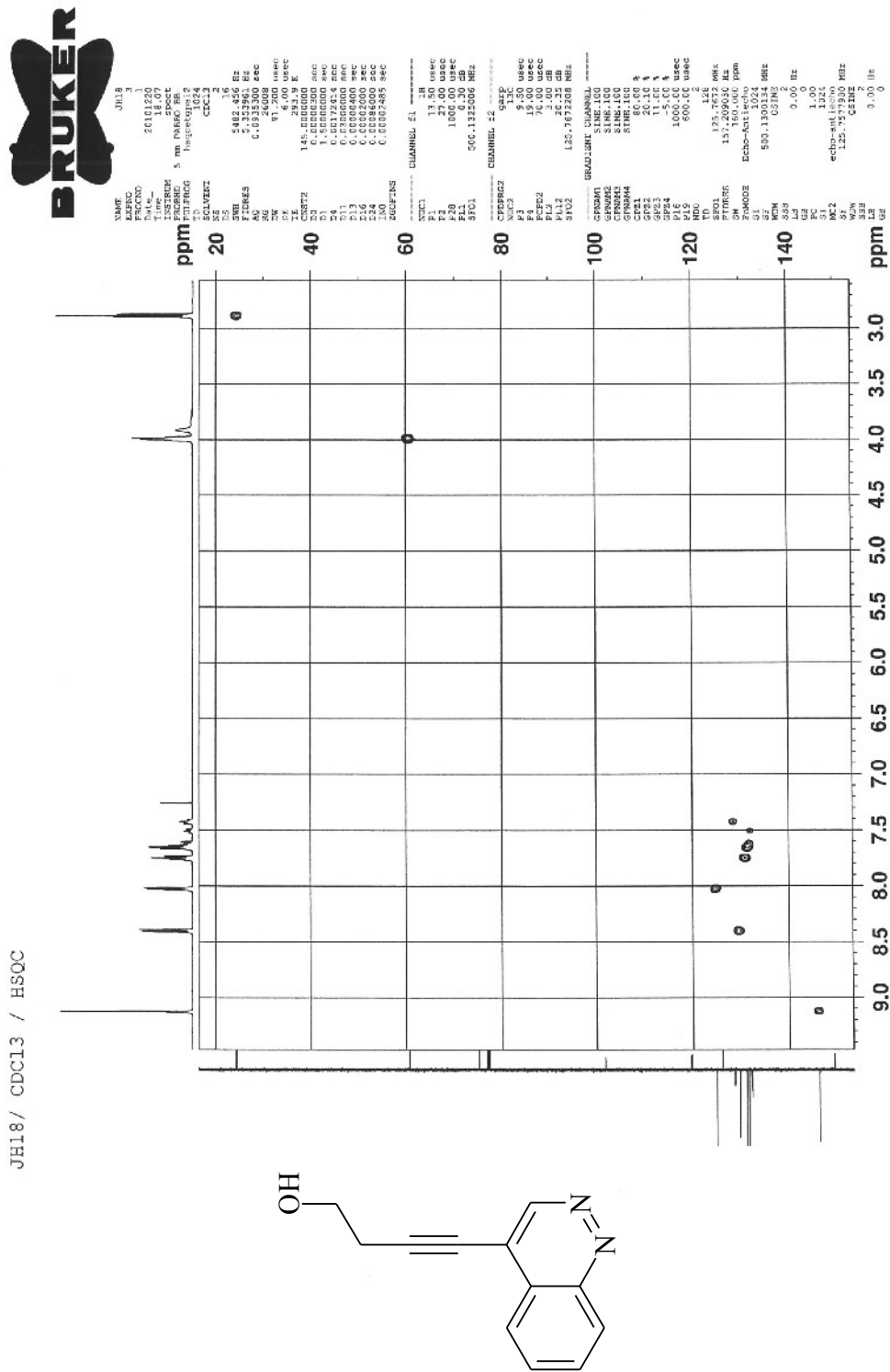


Tafel 32 (3d).

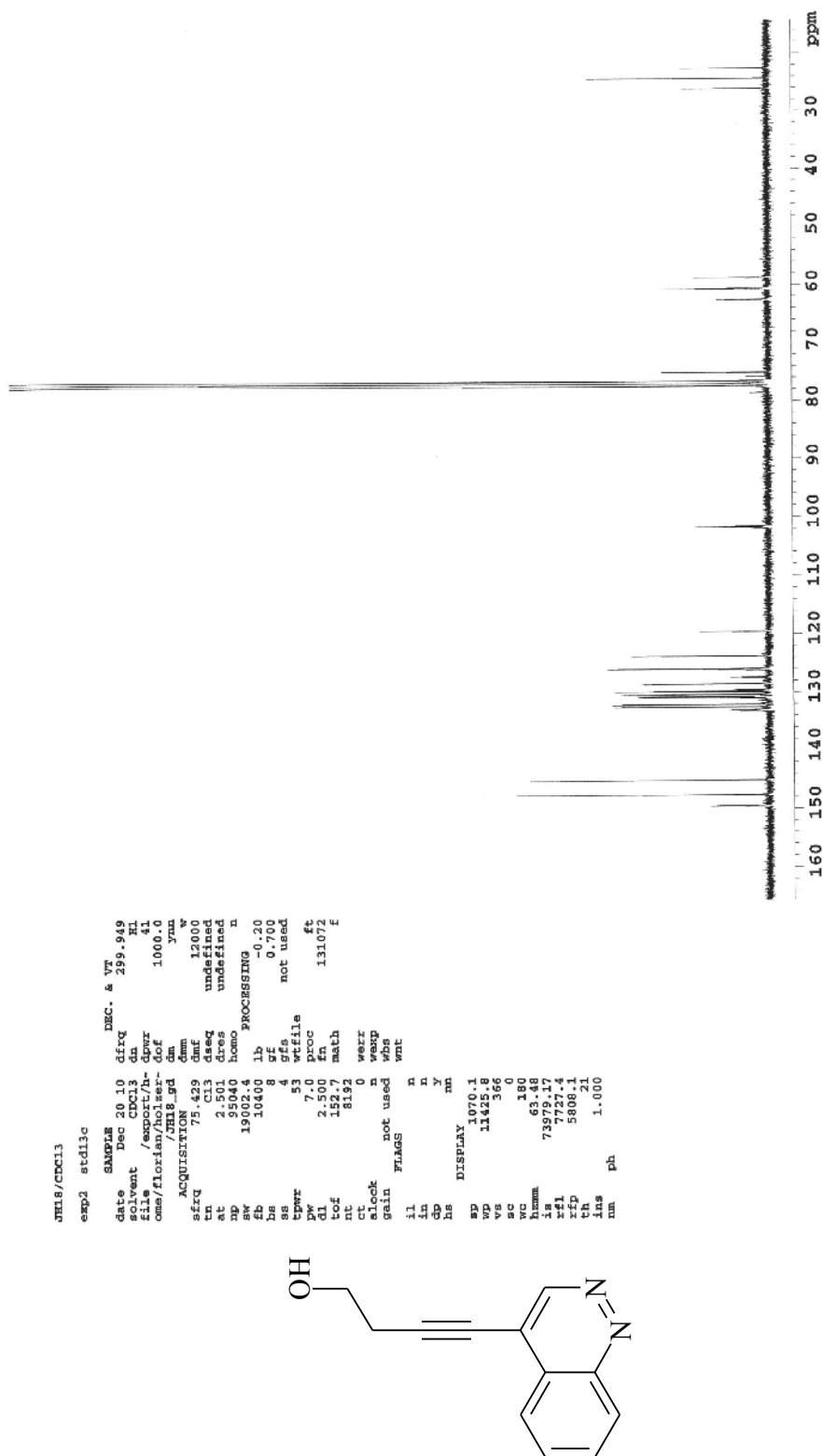


Tafel 33 (3d).

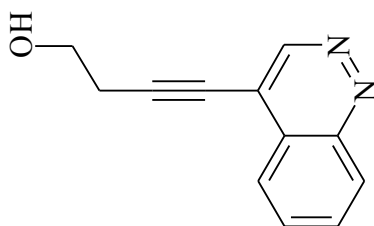
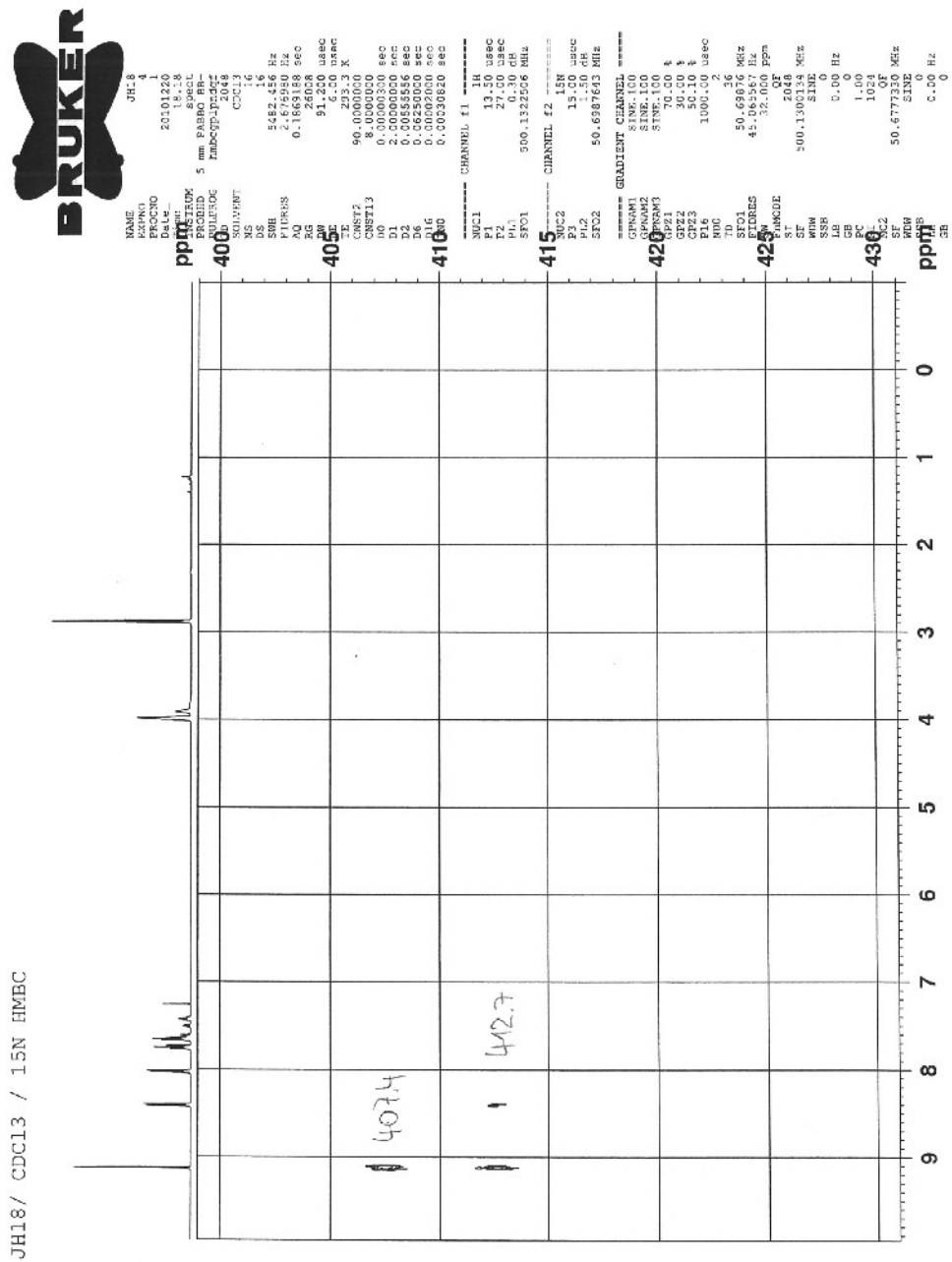




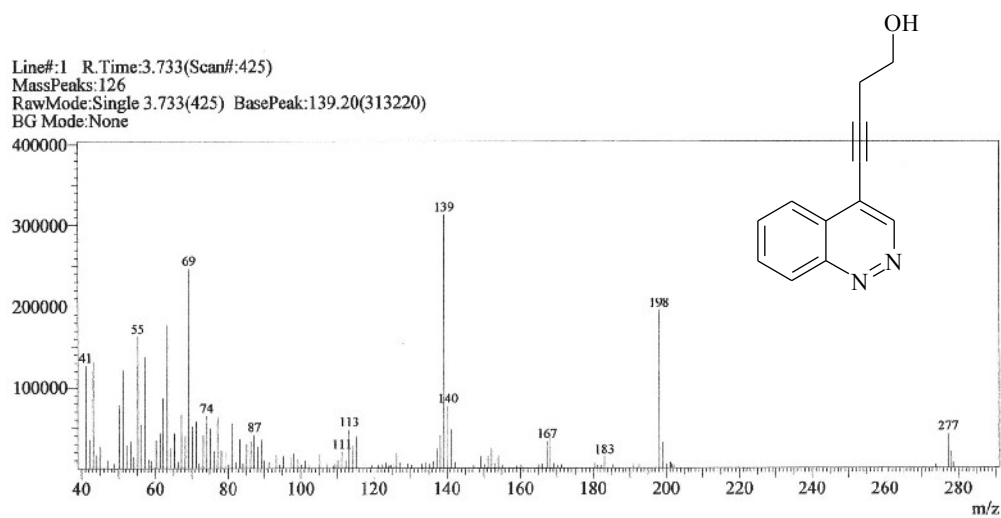
Tafel 35 (3d).



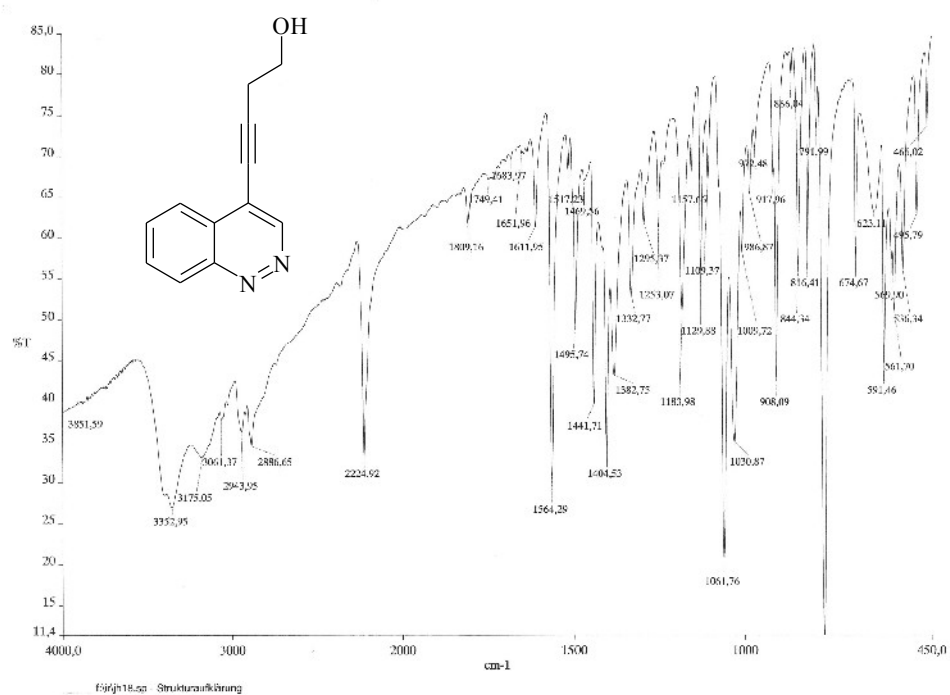
Tafel 36 (3d).



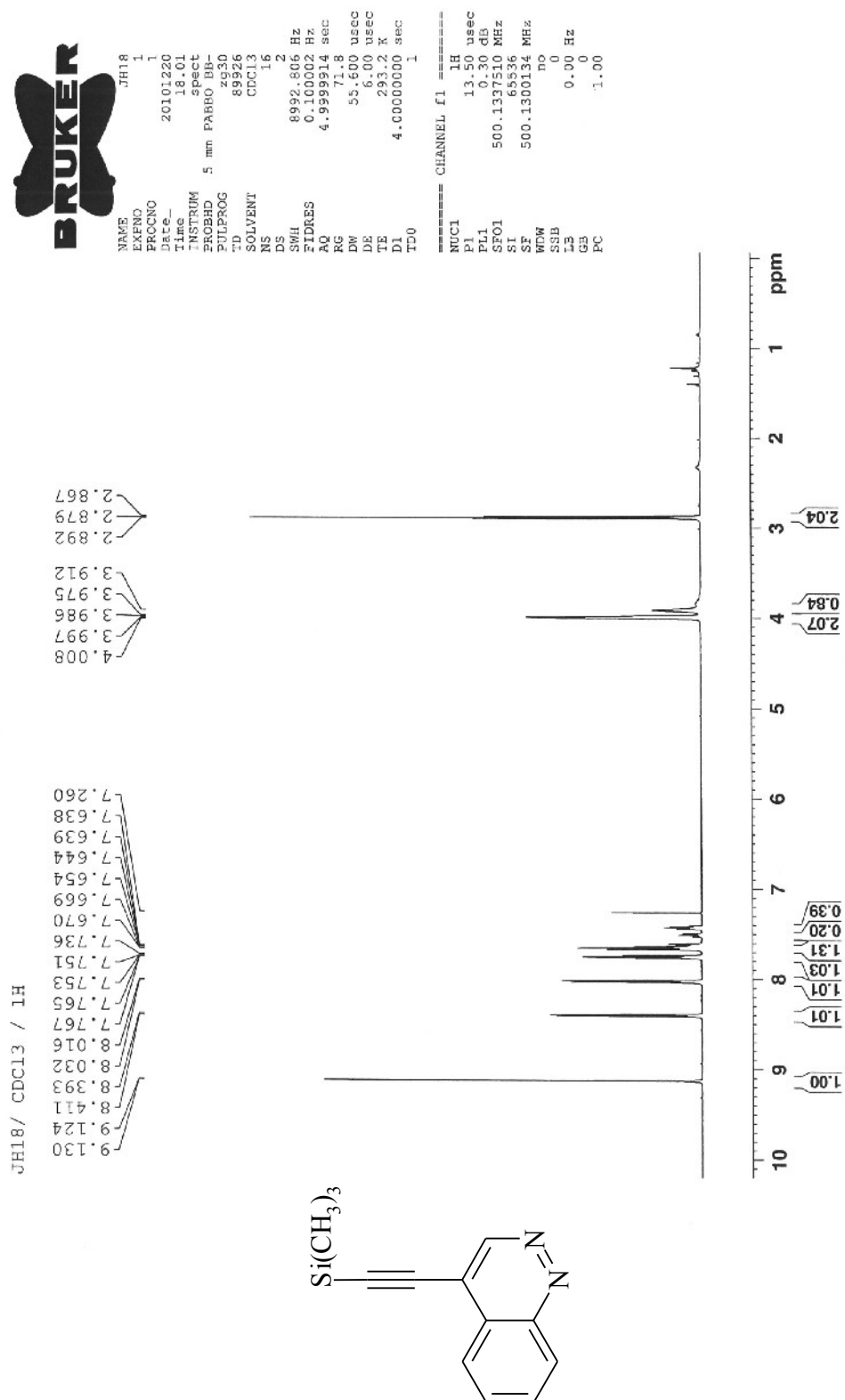
Tafel 37 (3d).



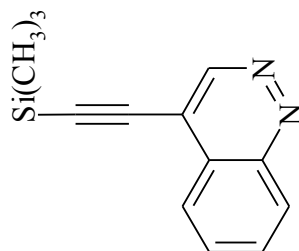
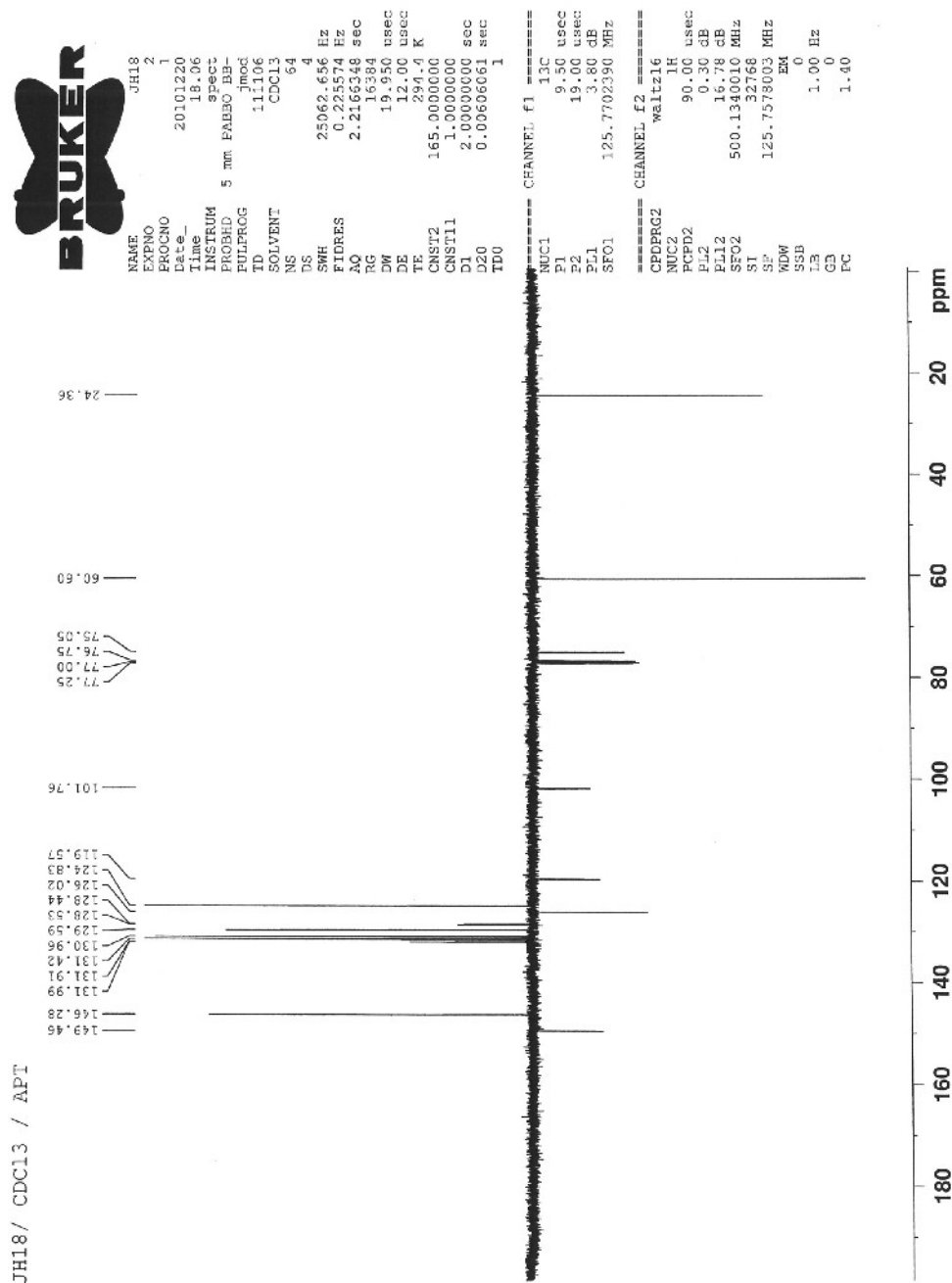
Tafel 38 (3d).



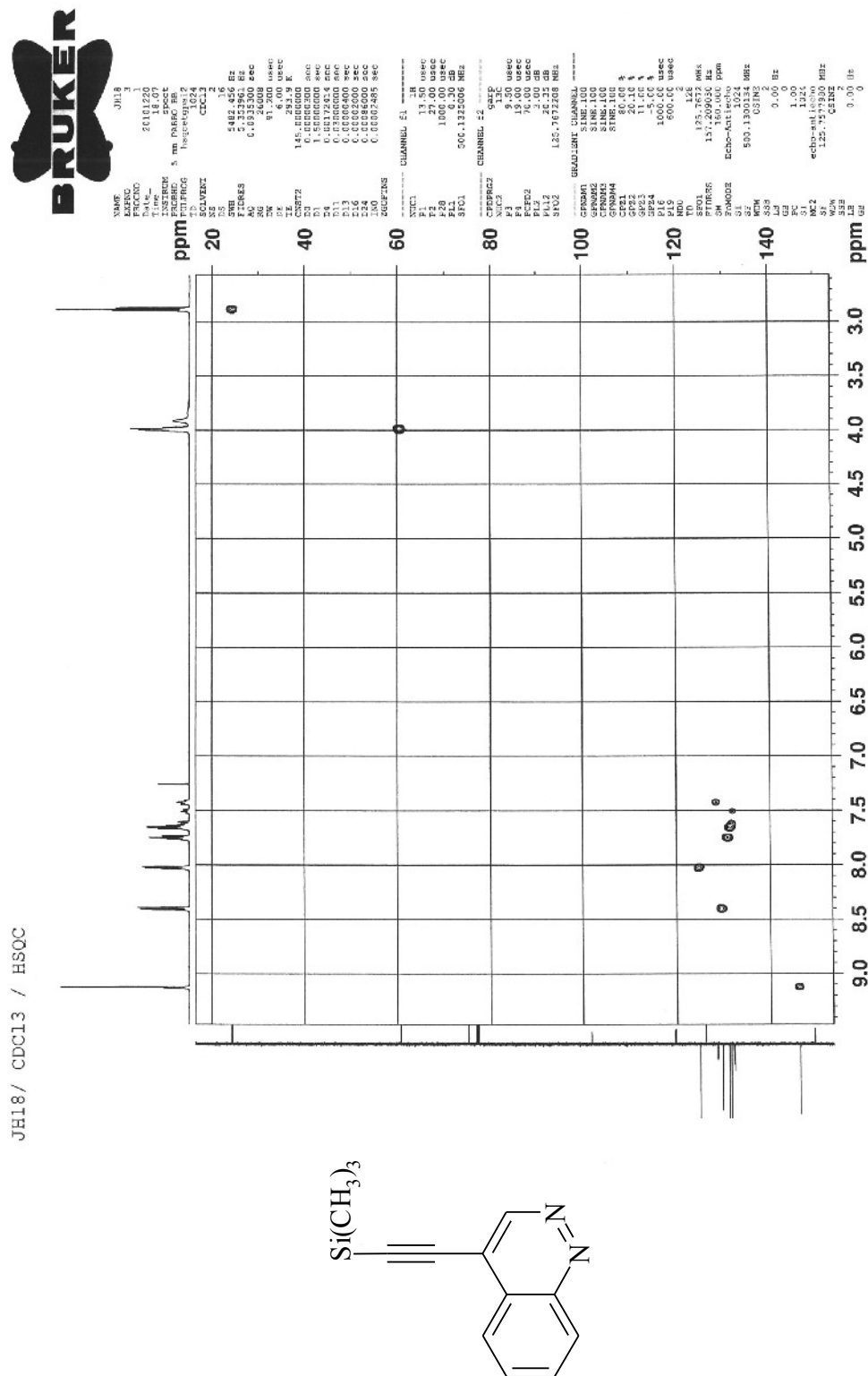
Tafel 39 (3e).



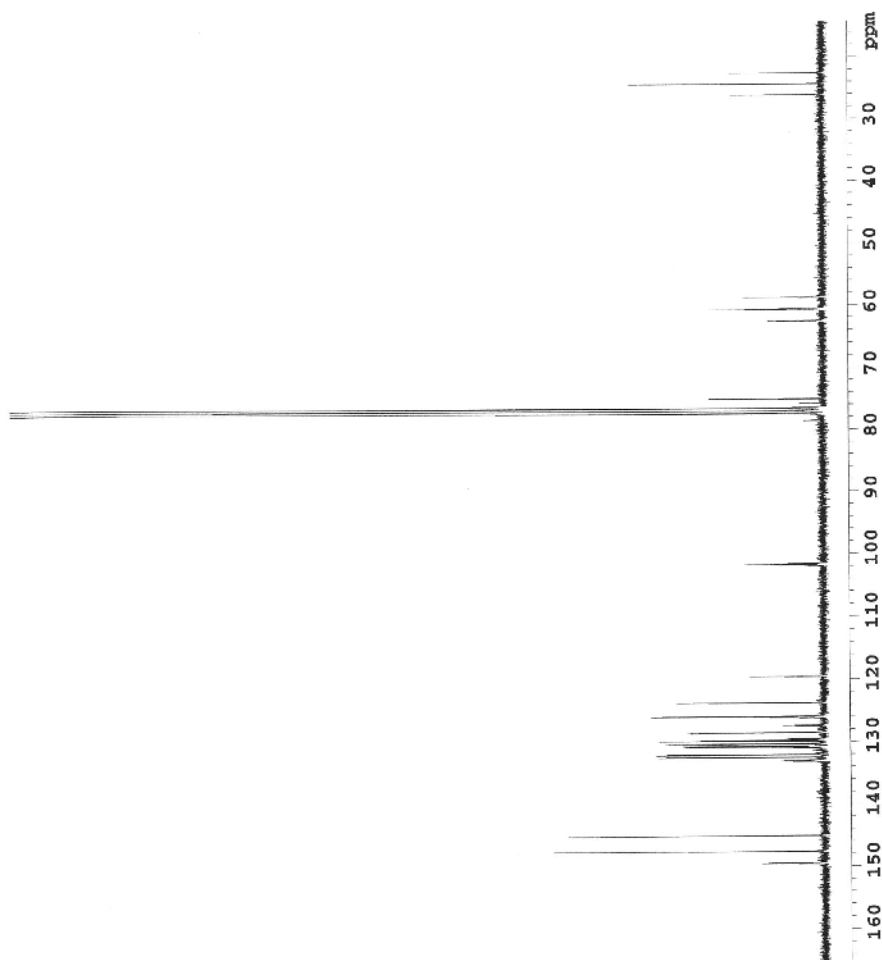
Tafel 40 (3e).



Tafel 41 (3e).



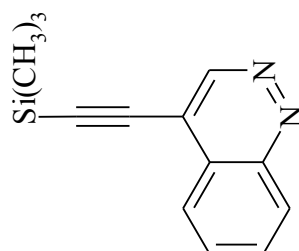
Tafel 42 (3e).

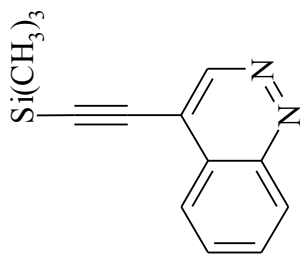
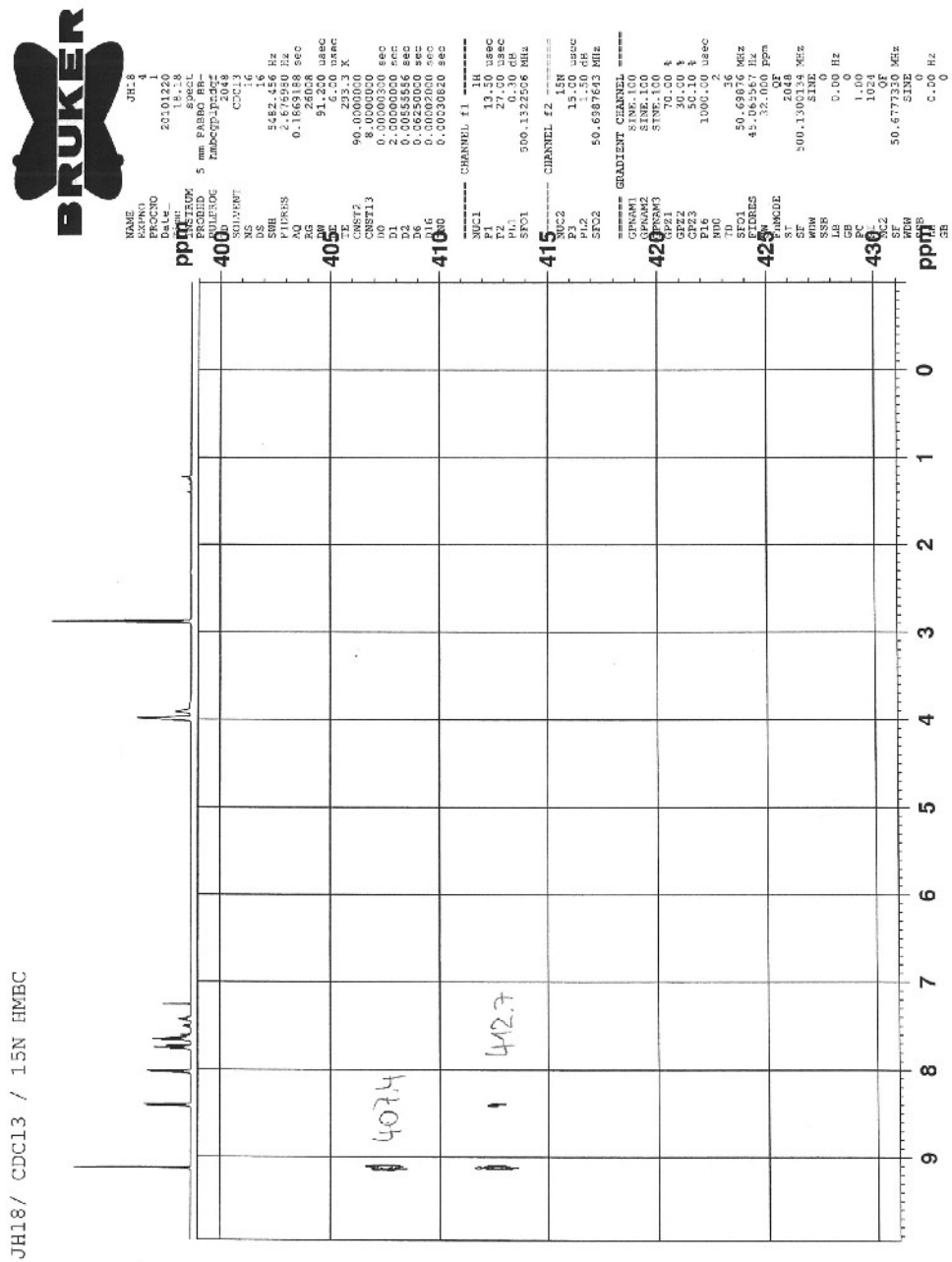


```

JH18/CDCl3
exp2 std13c
SAMPLE 20.10 dfrq DEC. & VT
date Dec CDCl3 dfrq 299.949
solvent /export/h- dfrq 41
file oms/florian/holzer- dof 1000.0
/JH18_gd dm ynu w
ACQUISITION 429 dnm 12000 w
fz 75.429 dnm 12000 w
at 2.501 dresq undefined
np 95040 homo n
sw 19002.4 lb PROCESSING n
fb 10400 lb -0.20
bs 8 sf 0.700
ns 53 sf not used
pw 7.0 proc vfile
dl 2.500 fn ft
tof 152.7 math 131072
nt 812 wezz f
ct 0 wezz f
clock n wezz f
gain not used whp
il il n
in in n
cp cp y
hs hs nm
DISPLAY
sp 1070.1
wp 11425.8
vs 366
sc 0
vc 100
vnm 63.188
is 73979.17
xfl 7737.4
xfl 5808.1
th 21
ins 1.000
nm ph

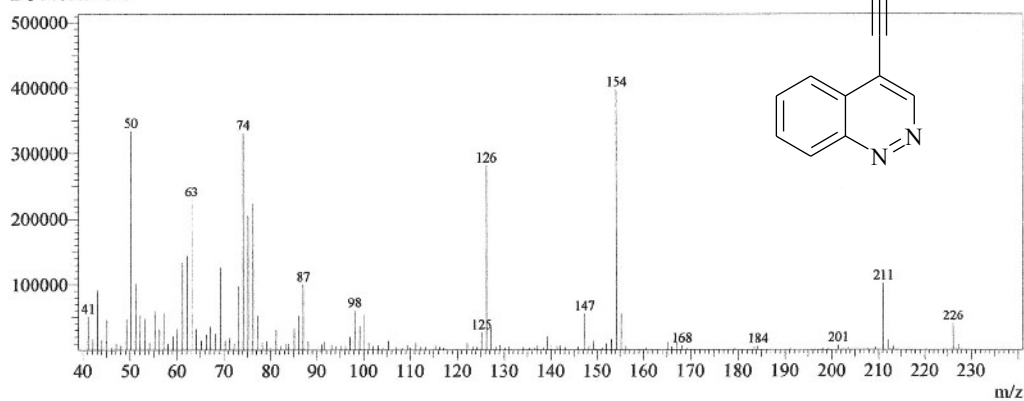
```



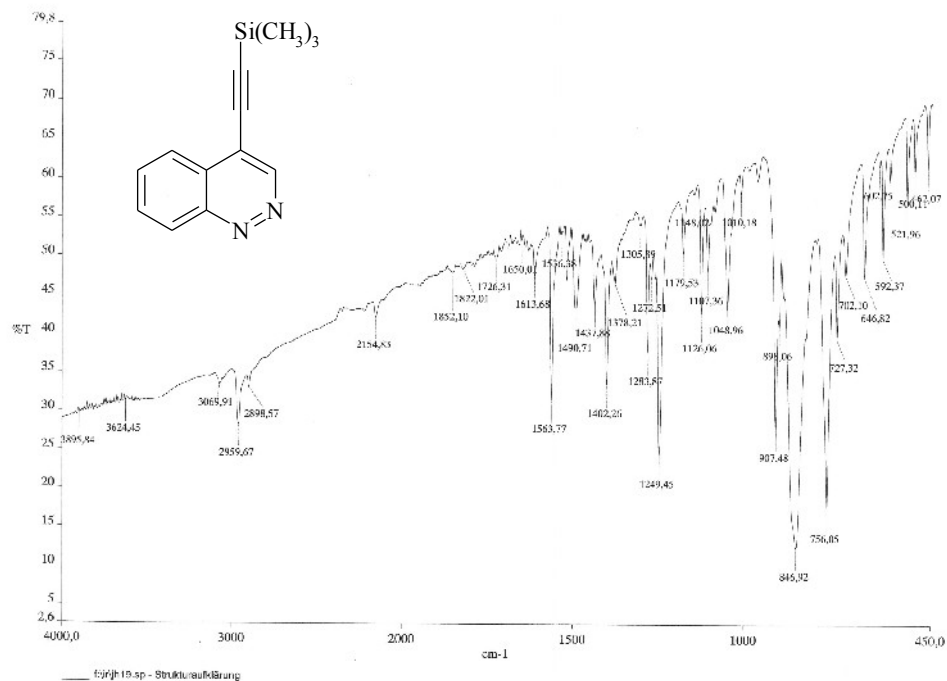


Tafel 44 (3e).

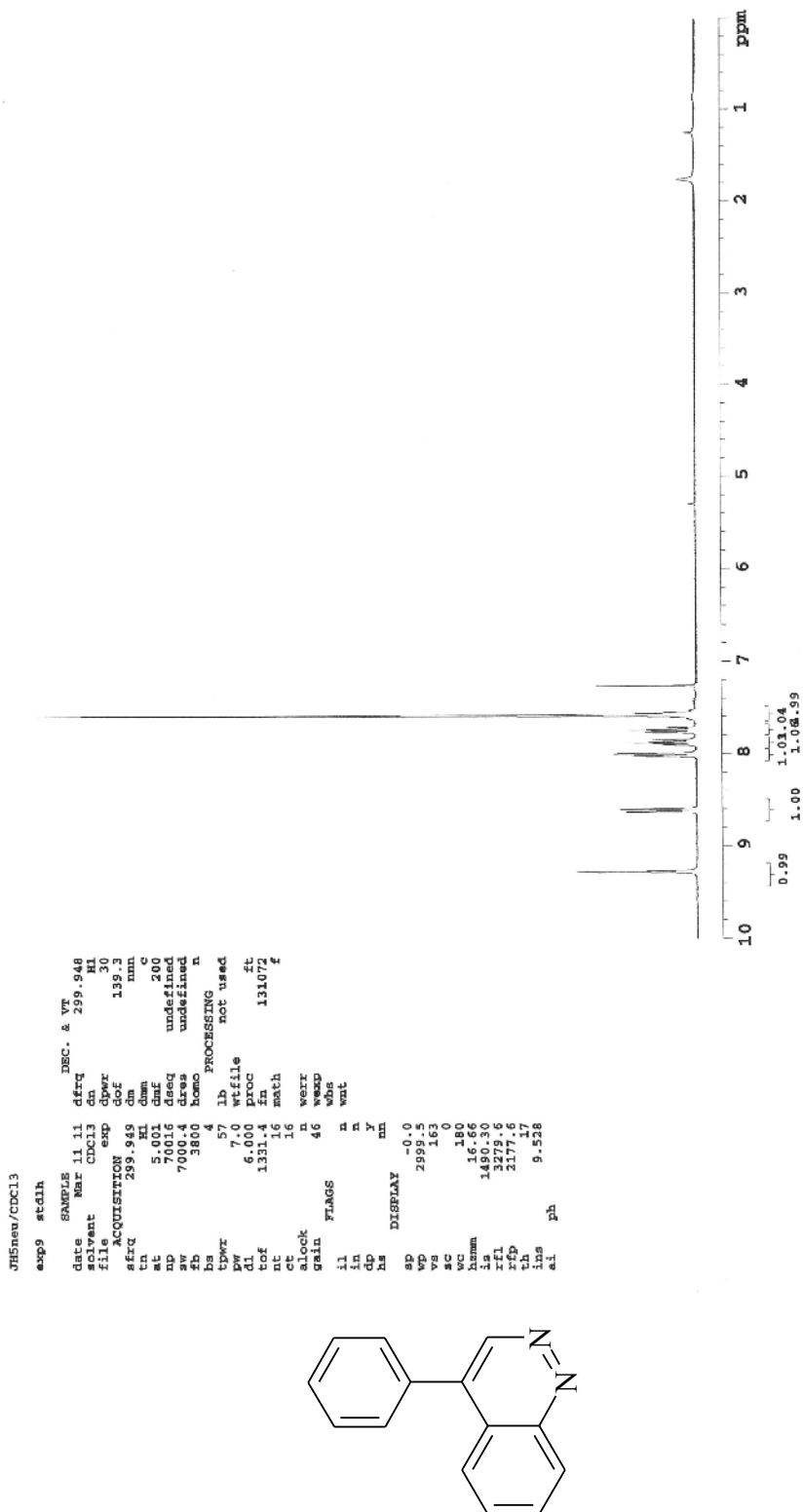
Line#:1 R.Time:3.250(Scan#:367)
 MassPeaks:124
 RawMode:Single 3.250(367) BasePeak:154.20(397235)
 BG Mode:None



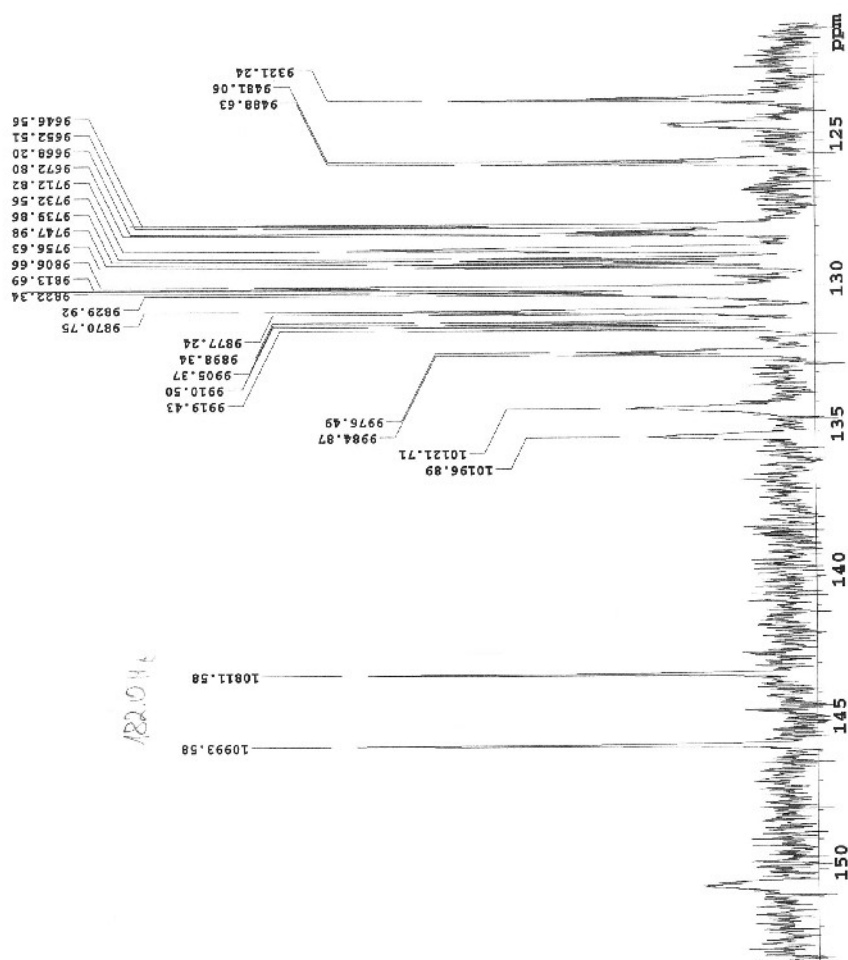
Tafel 45 (3e).



Tafel 46 (5a).

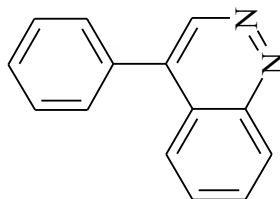


Tafel 47 (5a).

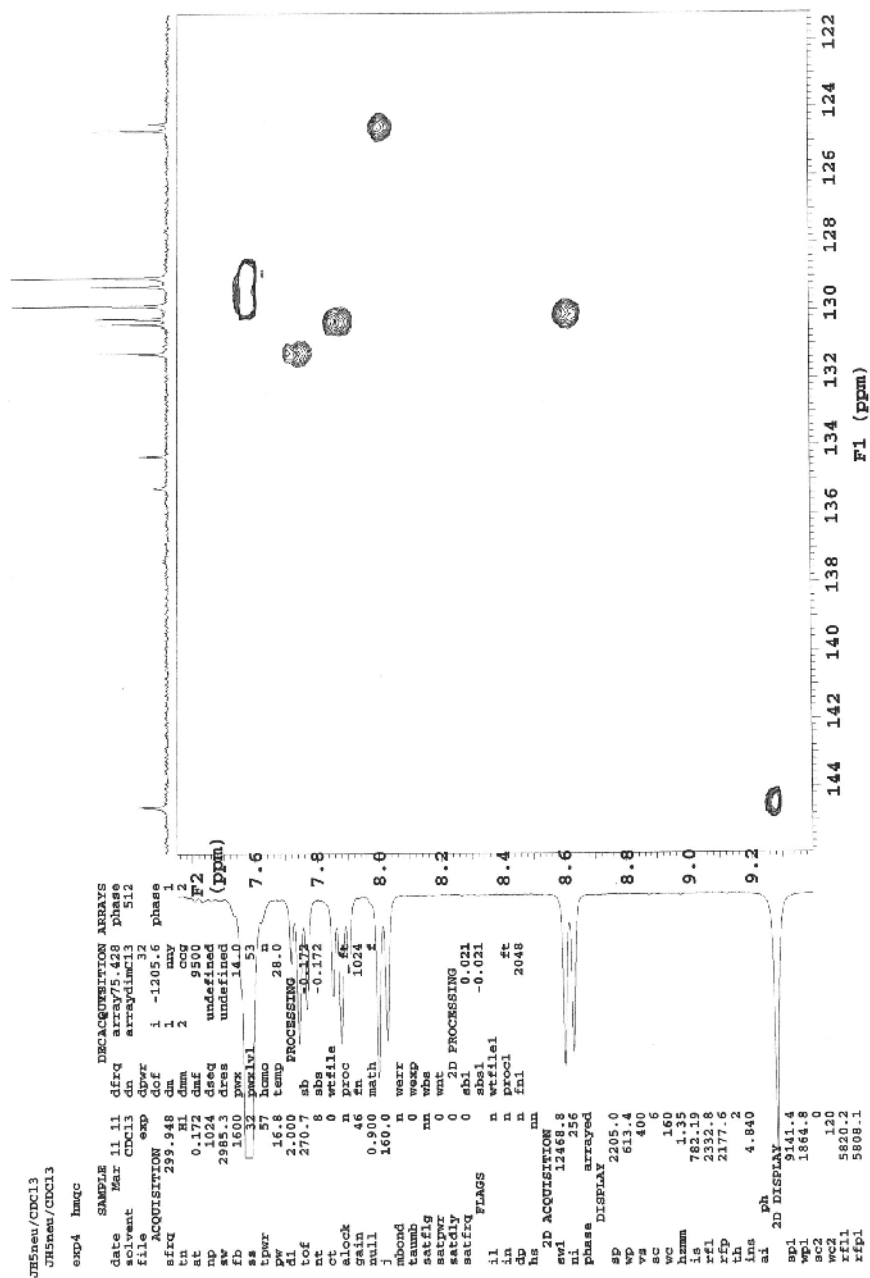


JH5nmr/CDCl3
exp5 std13c

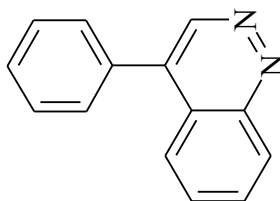
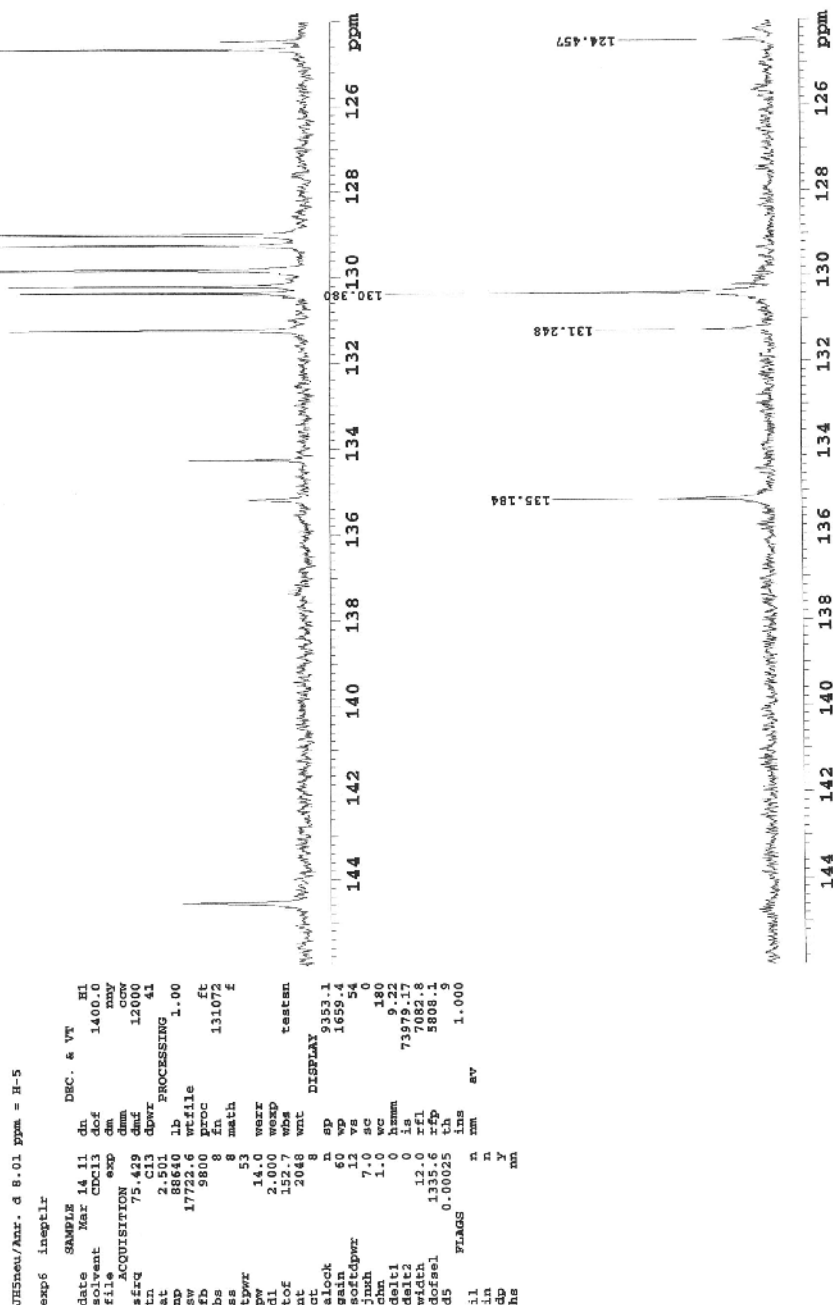
date	Mar 11 11	dfreq	DEC. & VT
solvent	DMSO	dn	299.951
file	exp	dpr	41
acq	exp	dof	1400.0
afreq	75.430	dm	Yan
tn	Cl3	dmm	W
at	2.501	dmc	12000
ap	8846	dms	undefined
aw	17722.6	dms	undefined
fb	9800	homo	n
bs	8	temp	28.0
ss	4	PROCESSING	
tpwr	53	lb	1.00
dw	2.500	sf	0.700
tof	107.8	wf	not used
nt	4096	proc	ft
ct	0	fn	131072
alook	n	math	f
gain	not used	vear	
il	FLAGS	vear	
in	n	whs	
dp	y	wnt	
hs	na		
DISPLAY			
sp	9121.1		
wp	2442.4		
vc	2807		
sc	0		
vc	180		
hmm	13.58		
is	500.00		
fr	9777.5		
xpo	5808.1		
th	27		
ins	1.000		
nm			ph



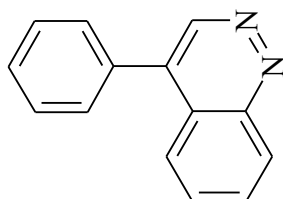
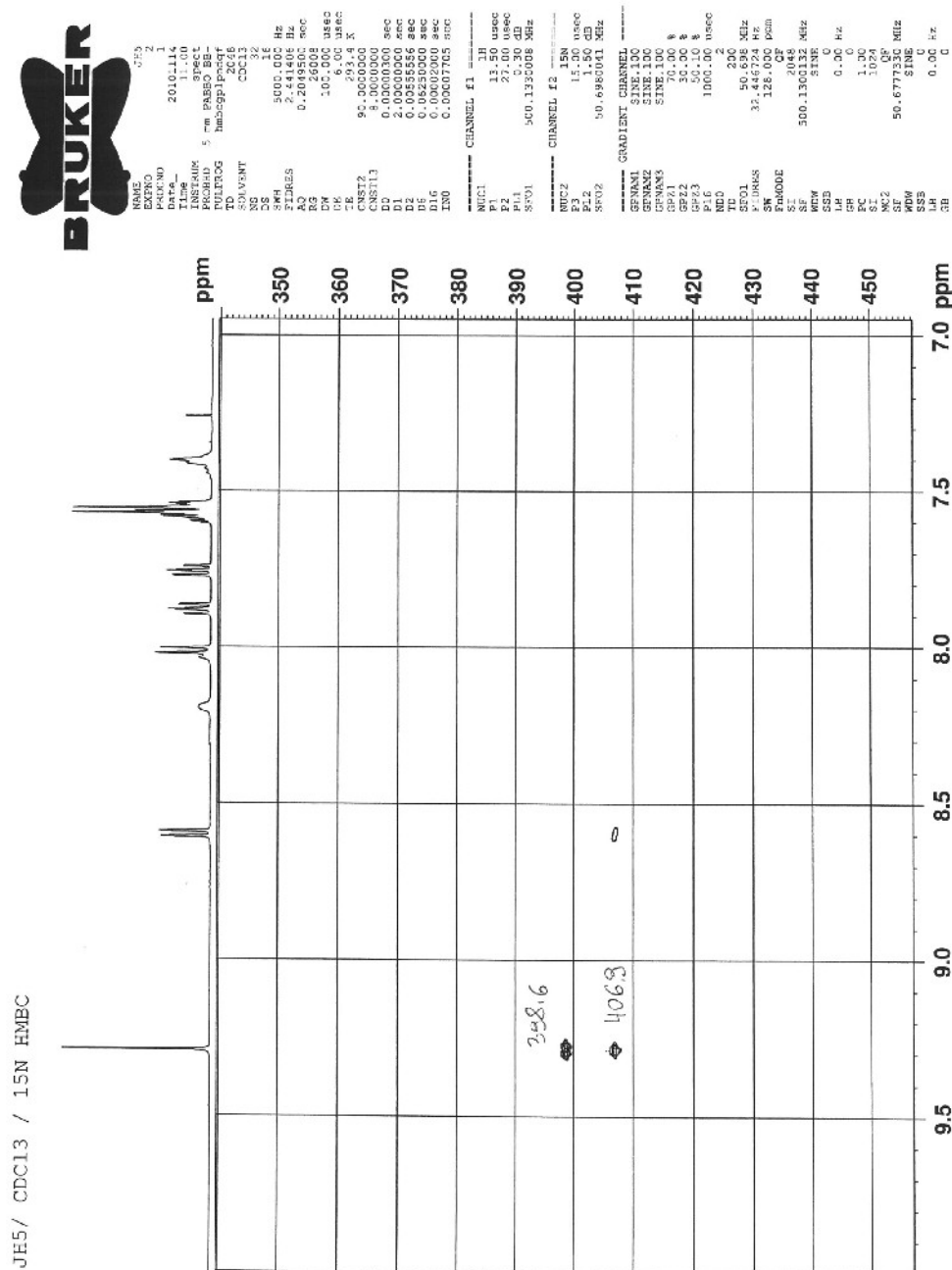
Tafel 48 (5a).



Tafel 49 (5a).

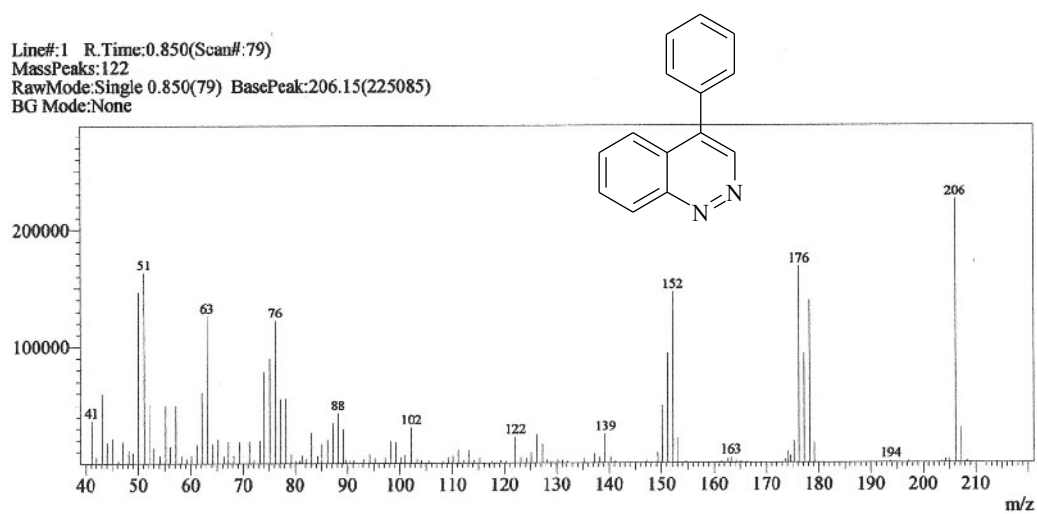


Tafel 50 (5a).

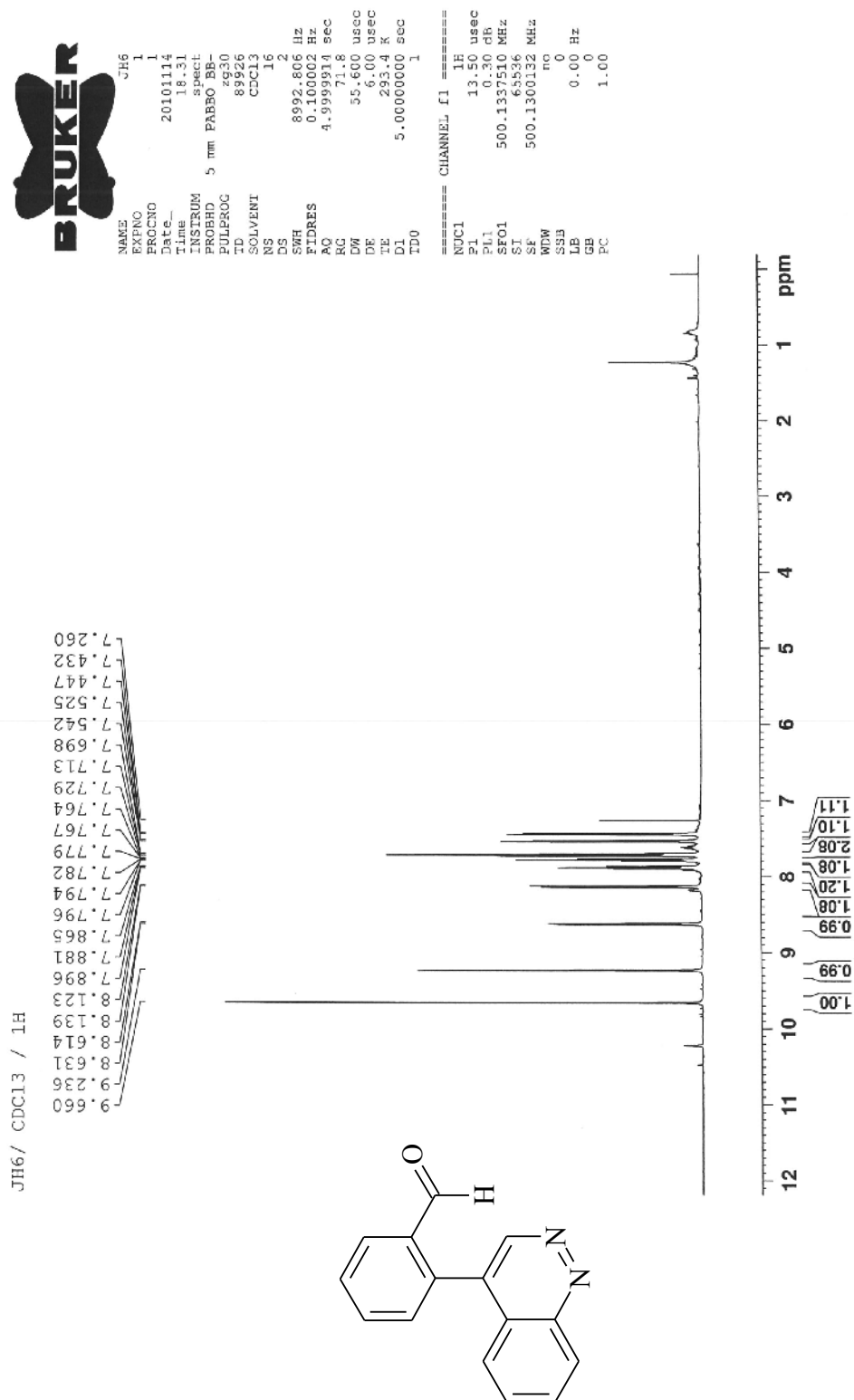


Tafel 51 (5a).

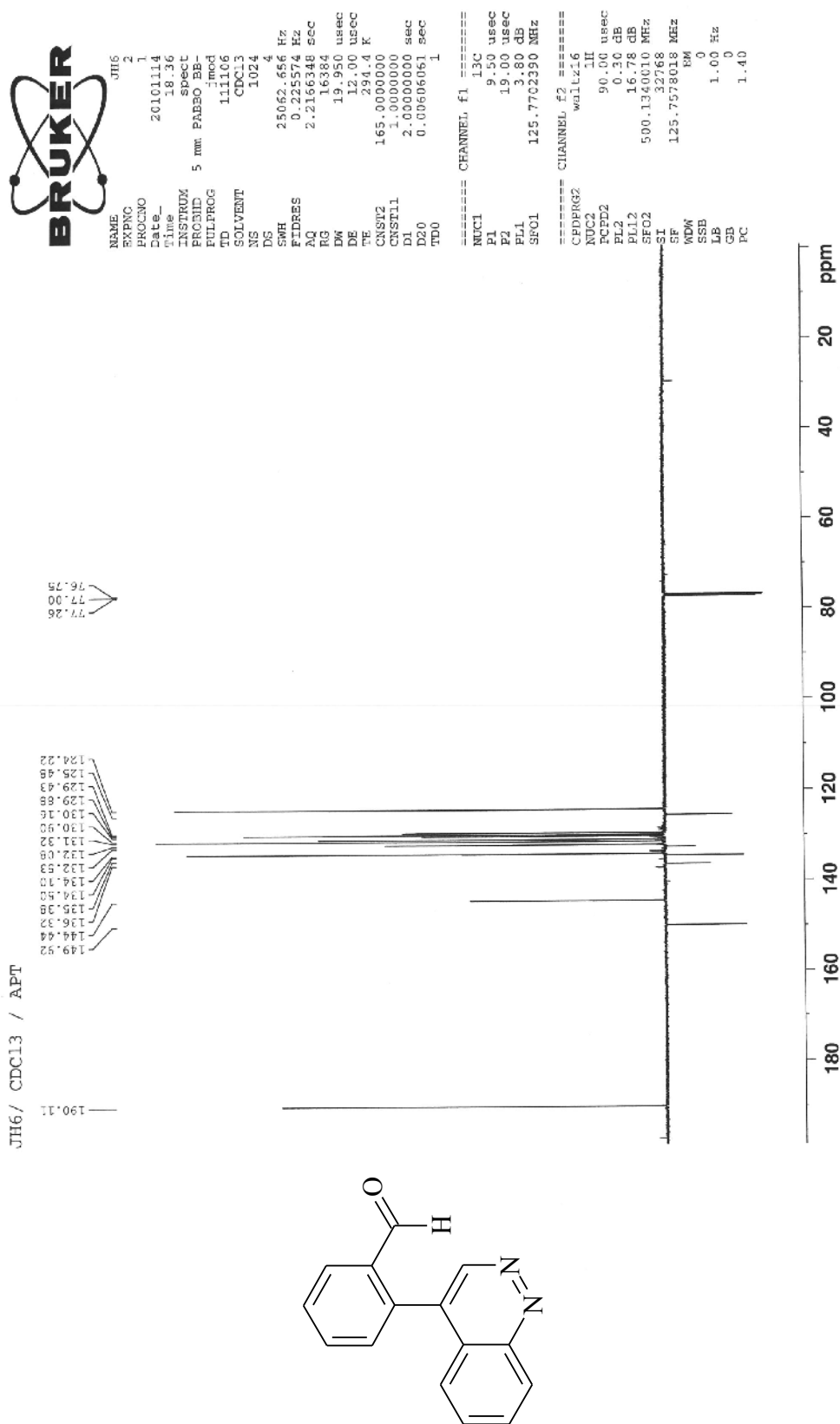
Line#:1 R.Time:0.850(Scan#:79)
MassPeaks:122
RawMode:Single 0.850(79) BasePeak:206.15(225085)
BG Mode:None

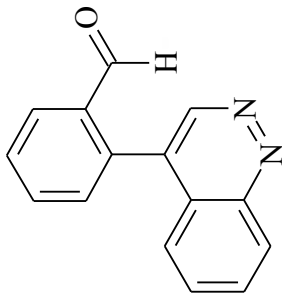
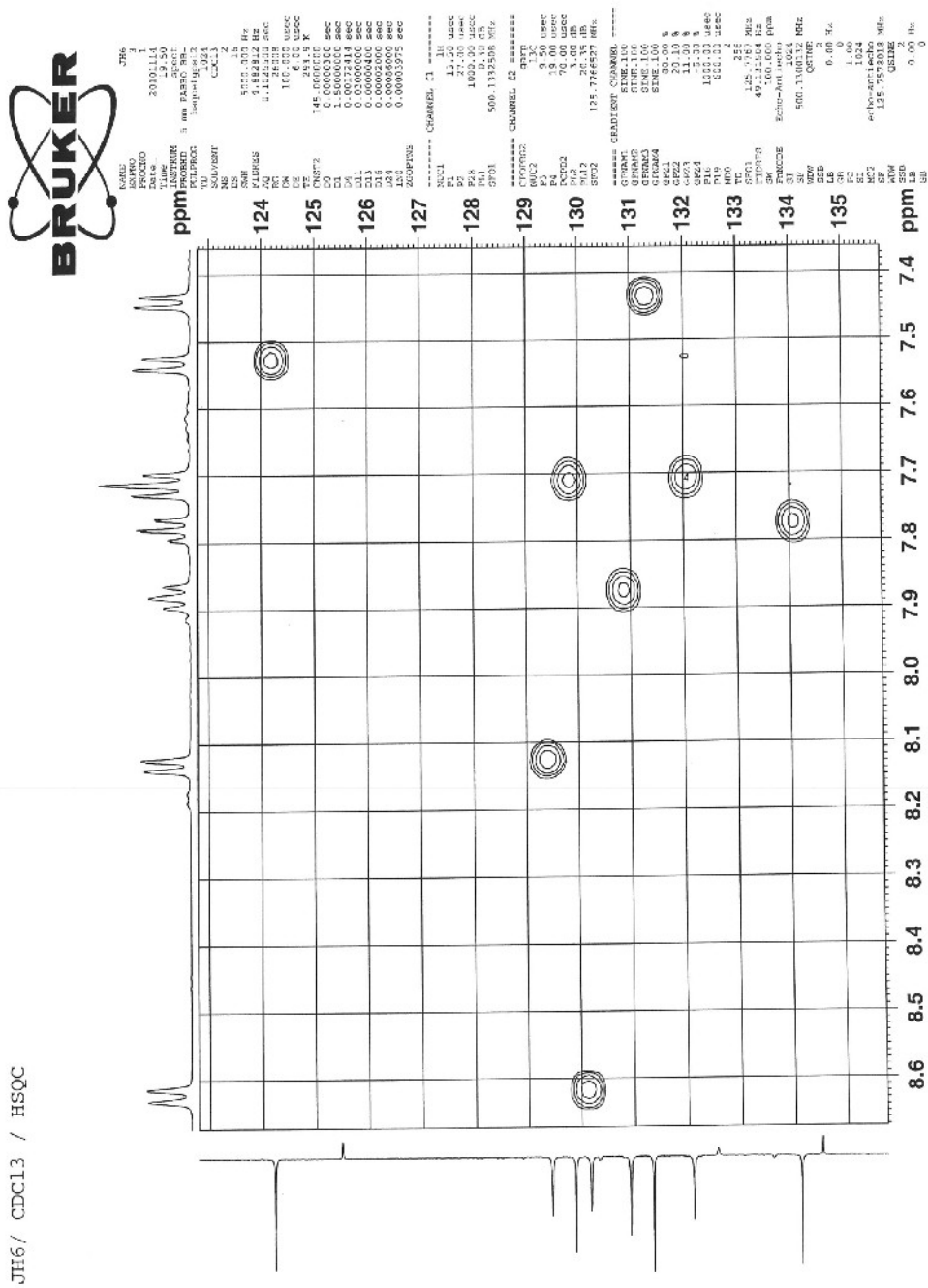


Tafel 52 (5b).

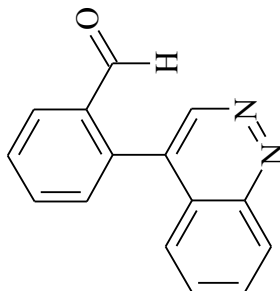
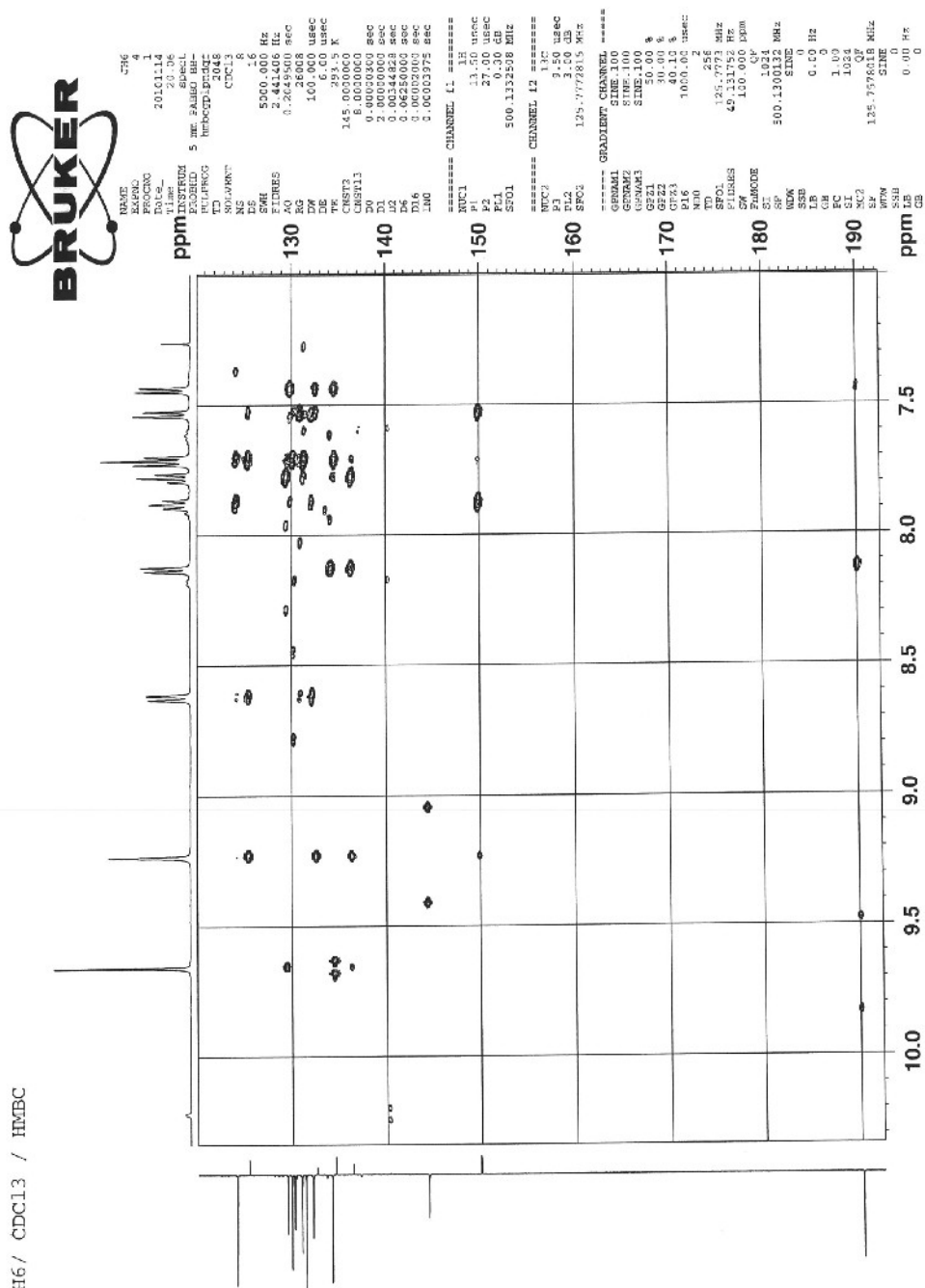


Tafel 53 (5b).





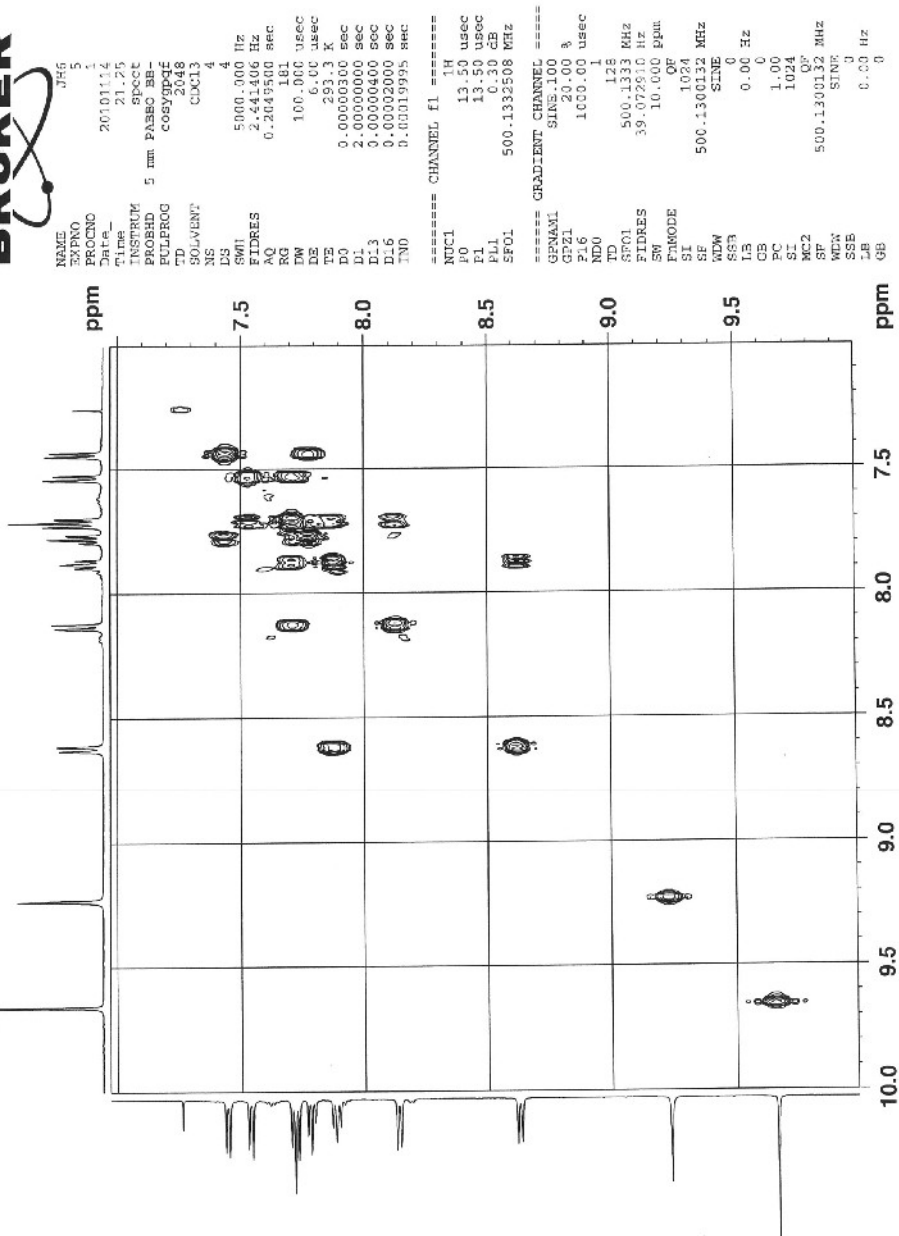
JH6/ CDC13 / HMBC



Tafel 56 (5b).

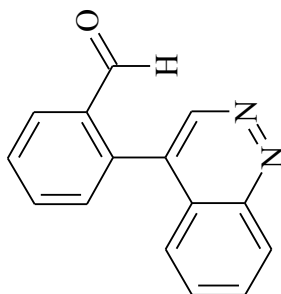


JH6/ CDCl3 / COSY



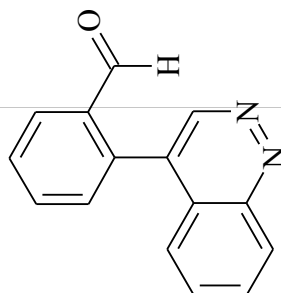
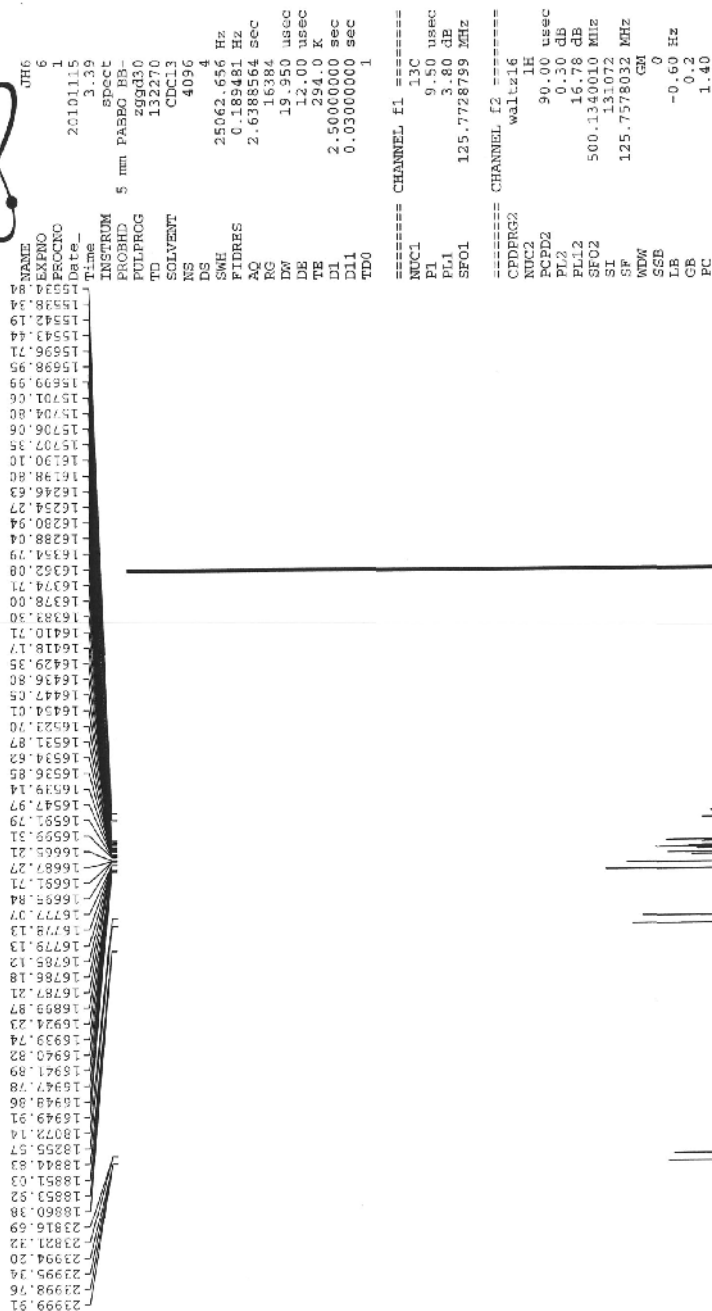
```

NAME JH6
EXPNO 5
PROCNO 1
Date_ 20101114
Time 21:25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PASCO BE
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 4
DS 4
SWH 5000.000 Hz
FIDRES 2.441406 Hz
AQ 0.2049500 sec
RG 181
DE 100.000 usec
TE 293.3 K
DO 0.00000300 sec
D1 2.00000000 sec
D1.3 0.00000400 sec
D1.6 0.00002000 sec
TNO 0.00019995 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL 0.30 dB
SF01 500.1332508 MHz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPMAX1 SINE.100
GPZ1 20.00 %
P16 1000.00 usec
ND0 1
TD 128
SF01 500.1333 MHz
FIDRES 39.072000 Hz
SWH 10.000 MHz
FWDW 0
SF 1024
SSB 0
WDW SINE
GB 0
PC 1.00
SI 1024
MC2 0
SP 500.1300132 MHz
SFR 0
GB 0
  
```

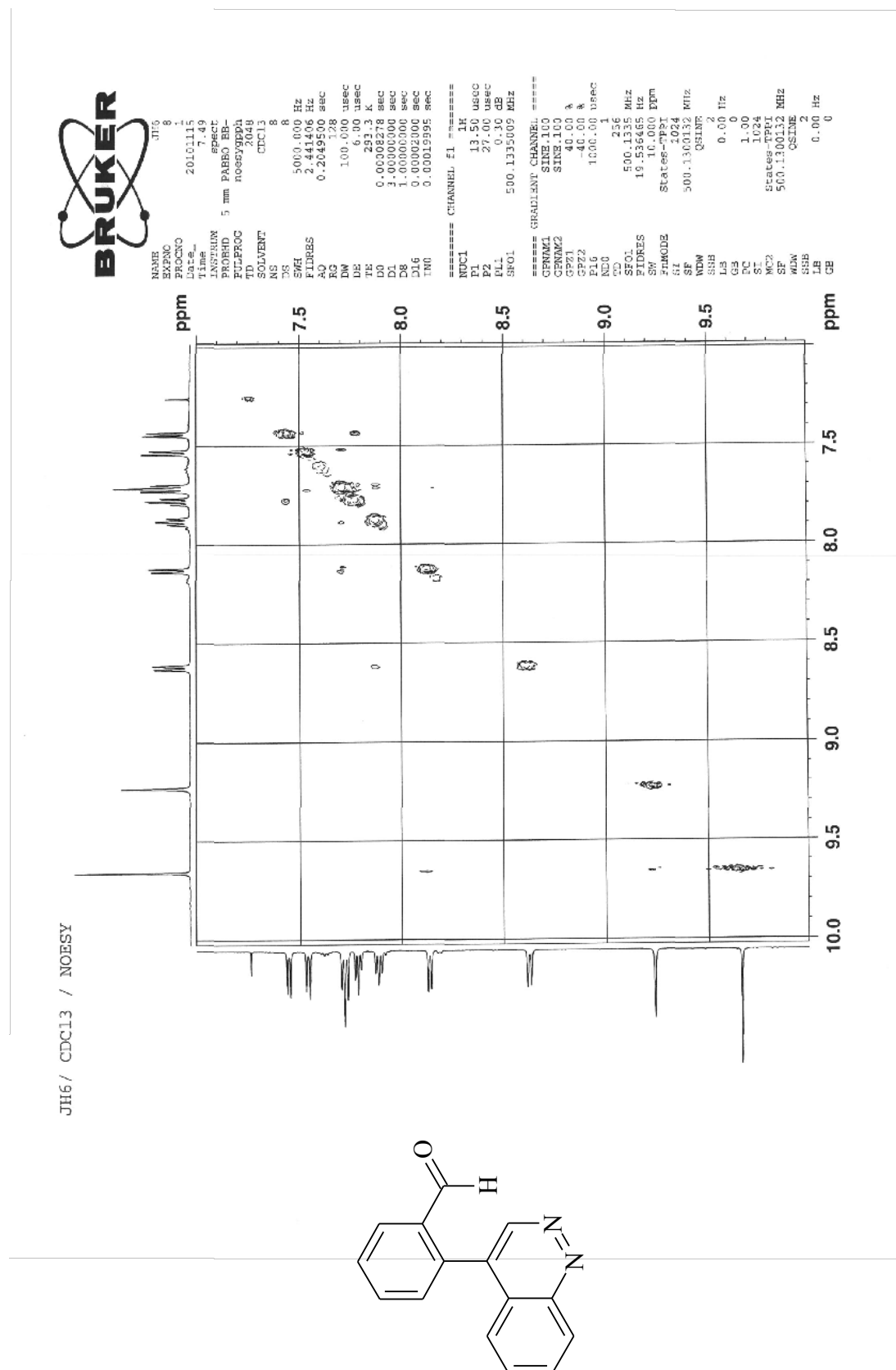


Tafel 57 (5b).

JH6 / CDCl3 / Gated dec.

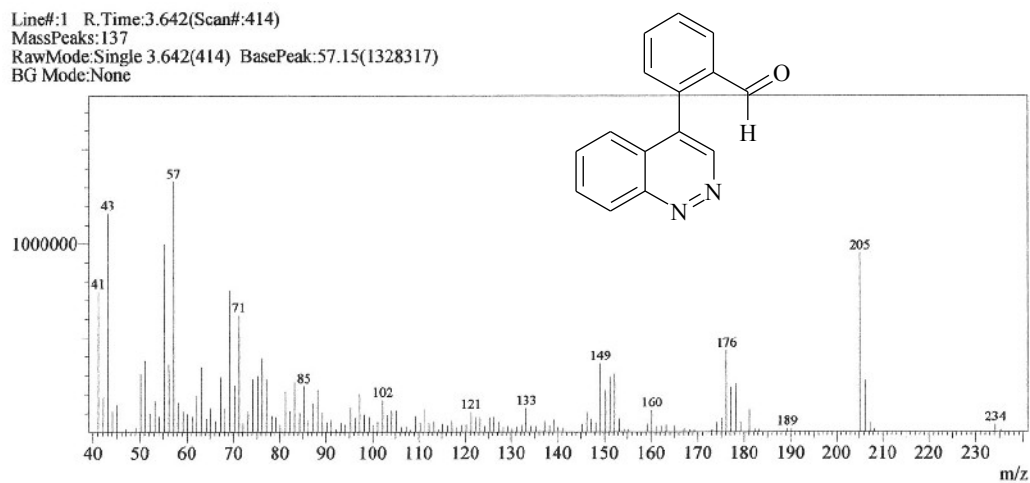


Tafel 58 (5b).

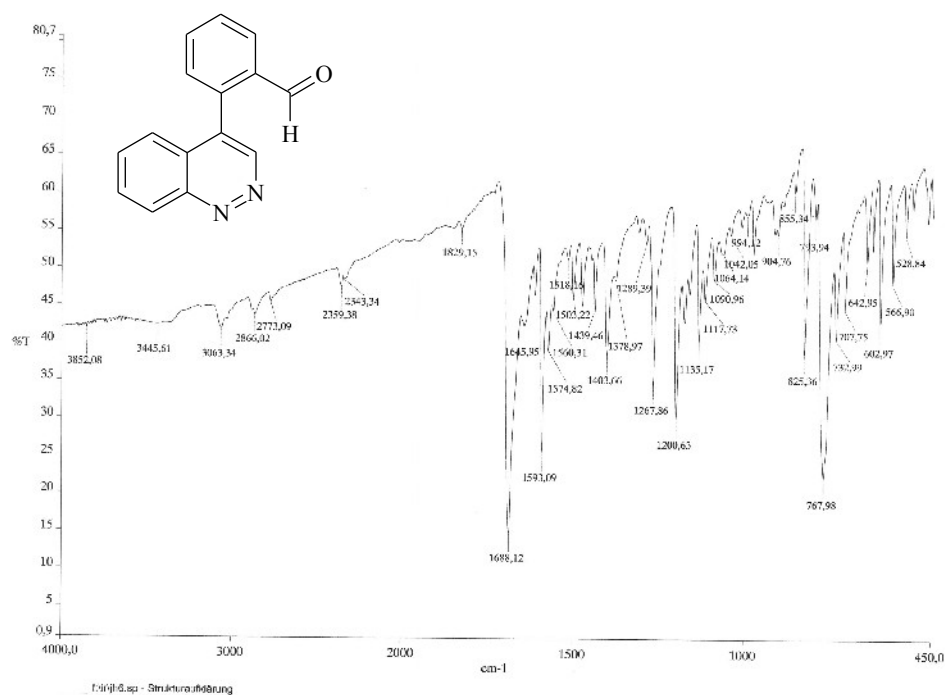


Tafel 59 (5b).

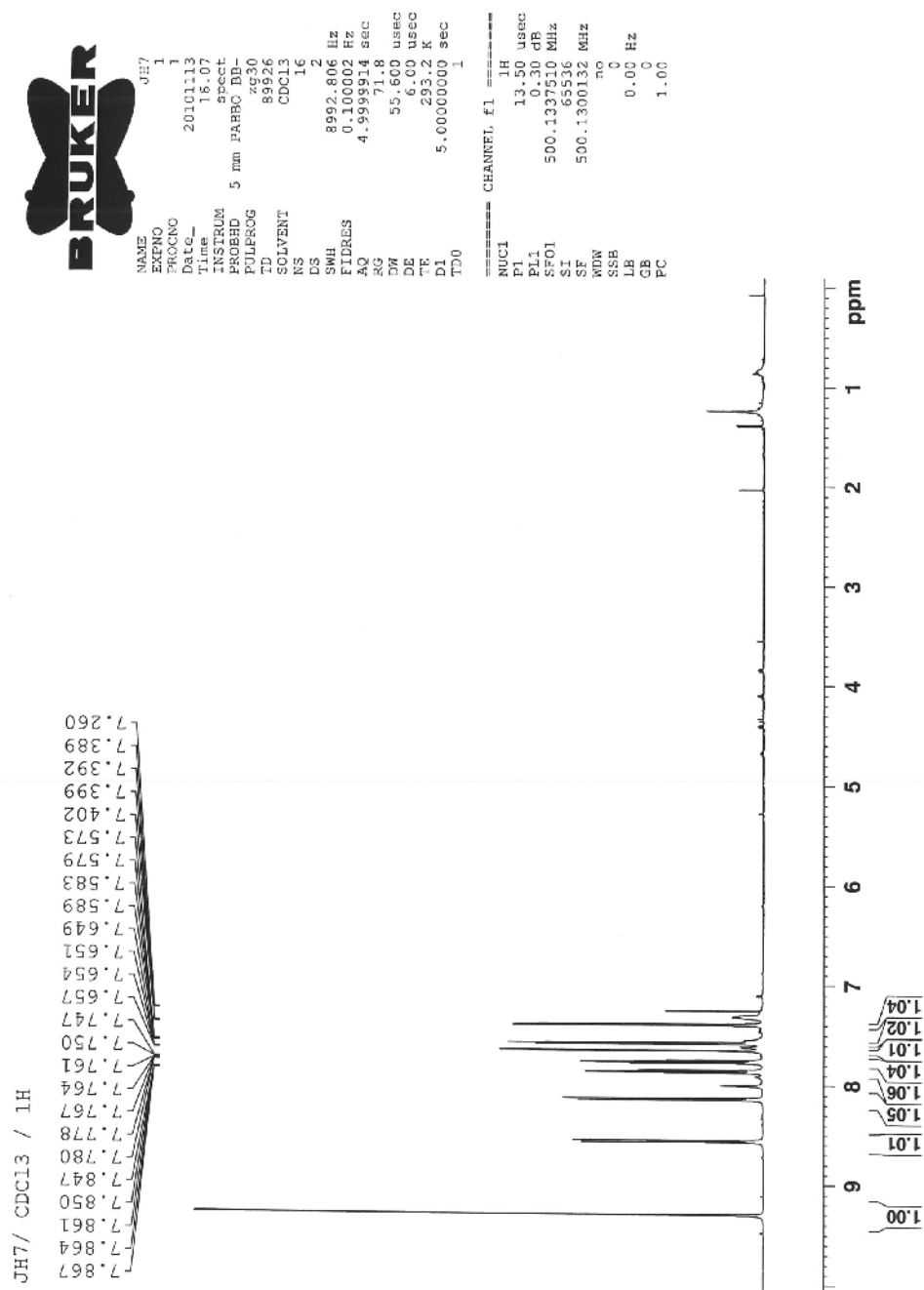
Line#:1 R.Time:3.642(Scan#:414)
 MassPeaks:137
 RawMode:Single 3.642(414) BasePeak:57.15(1328317)
 BG Mode:None



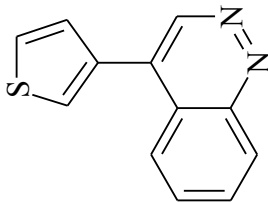
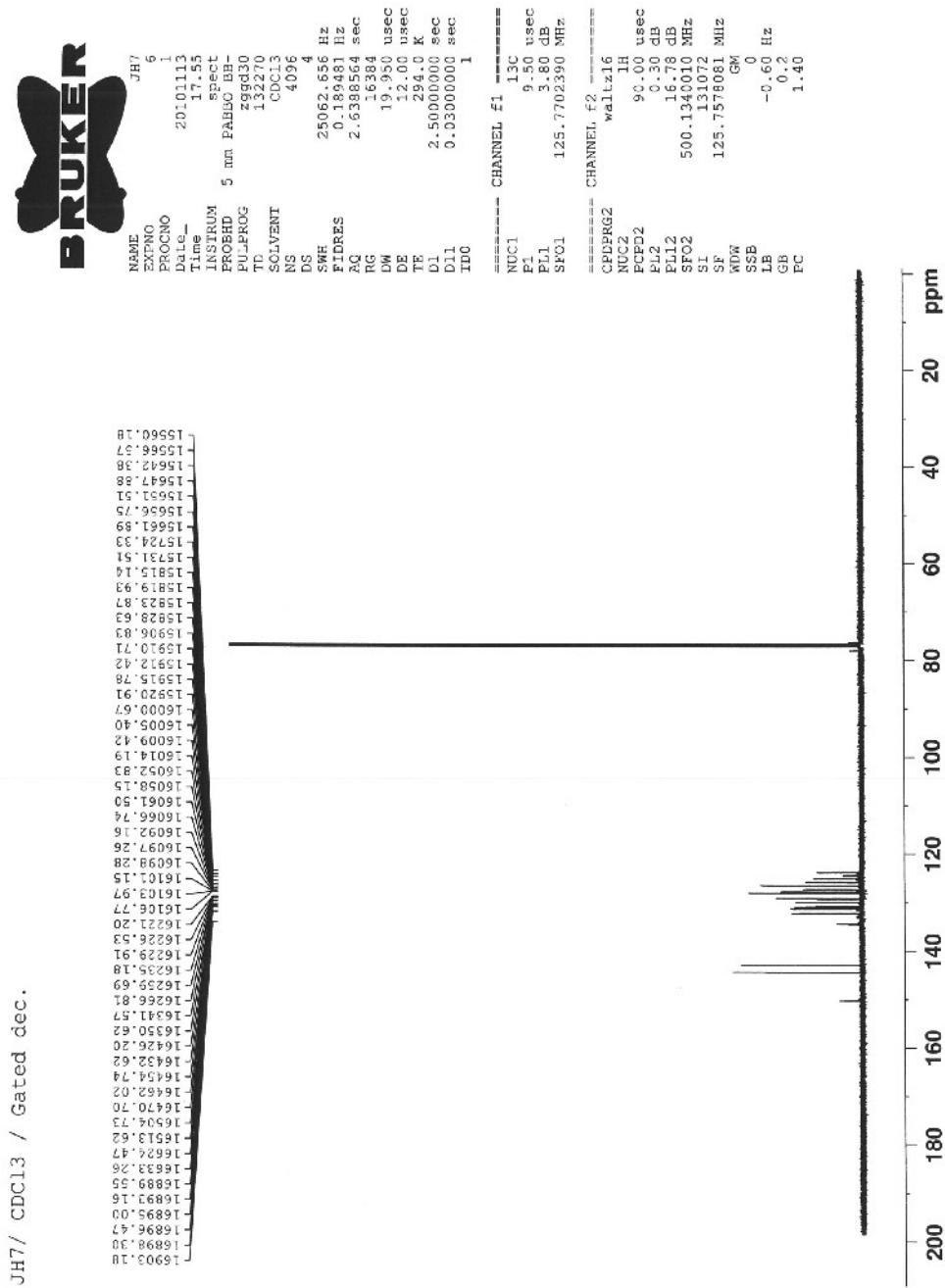
Tafel 60 (5b).



Tafel 61 (5c).



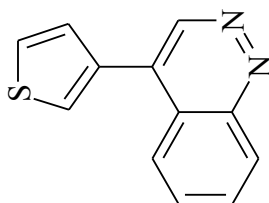
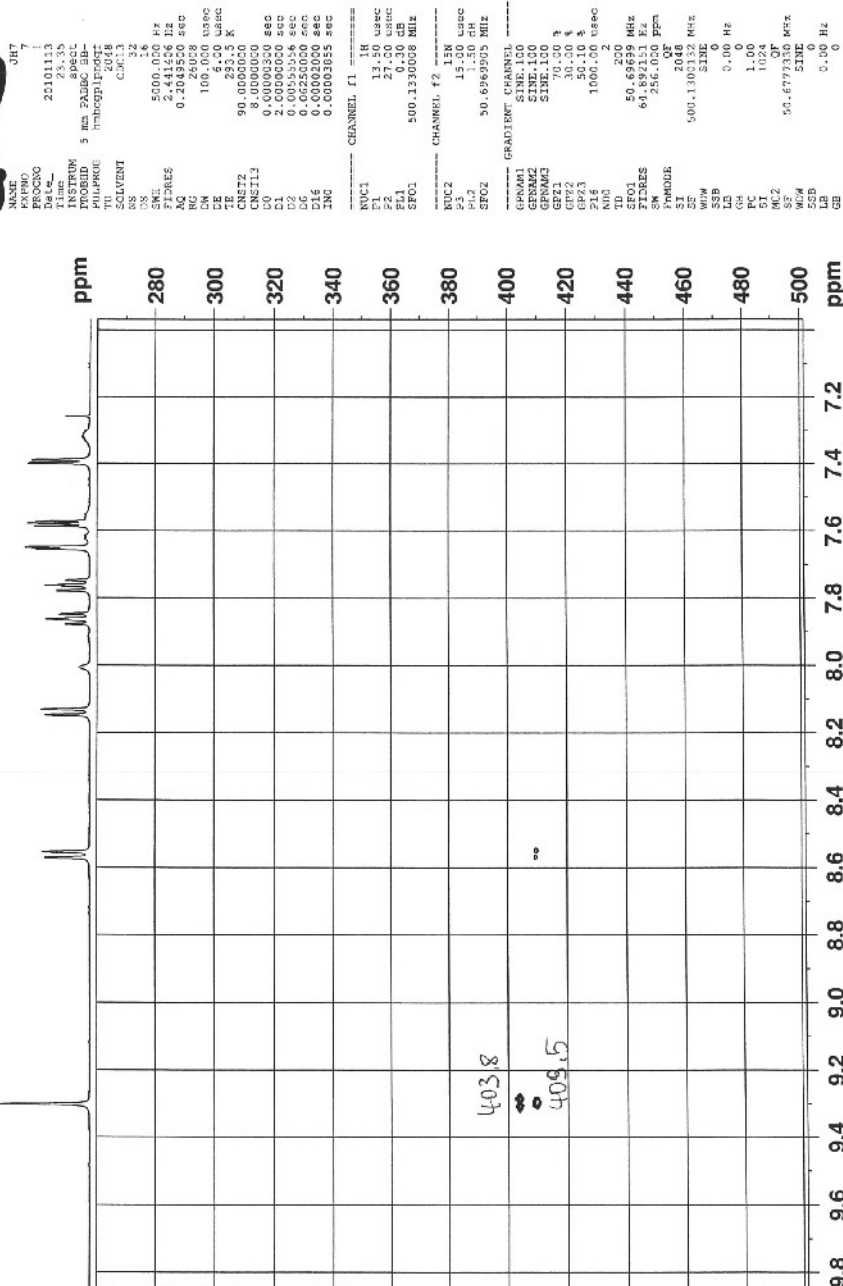
Tafel 62 (5c).



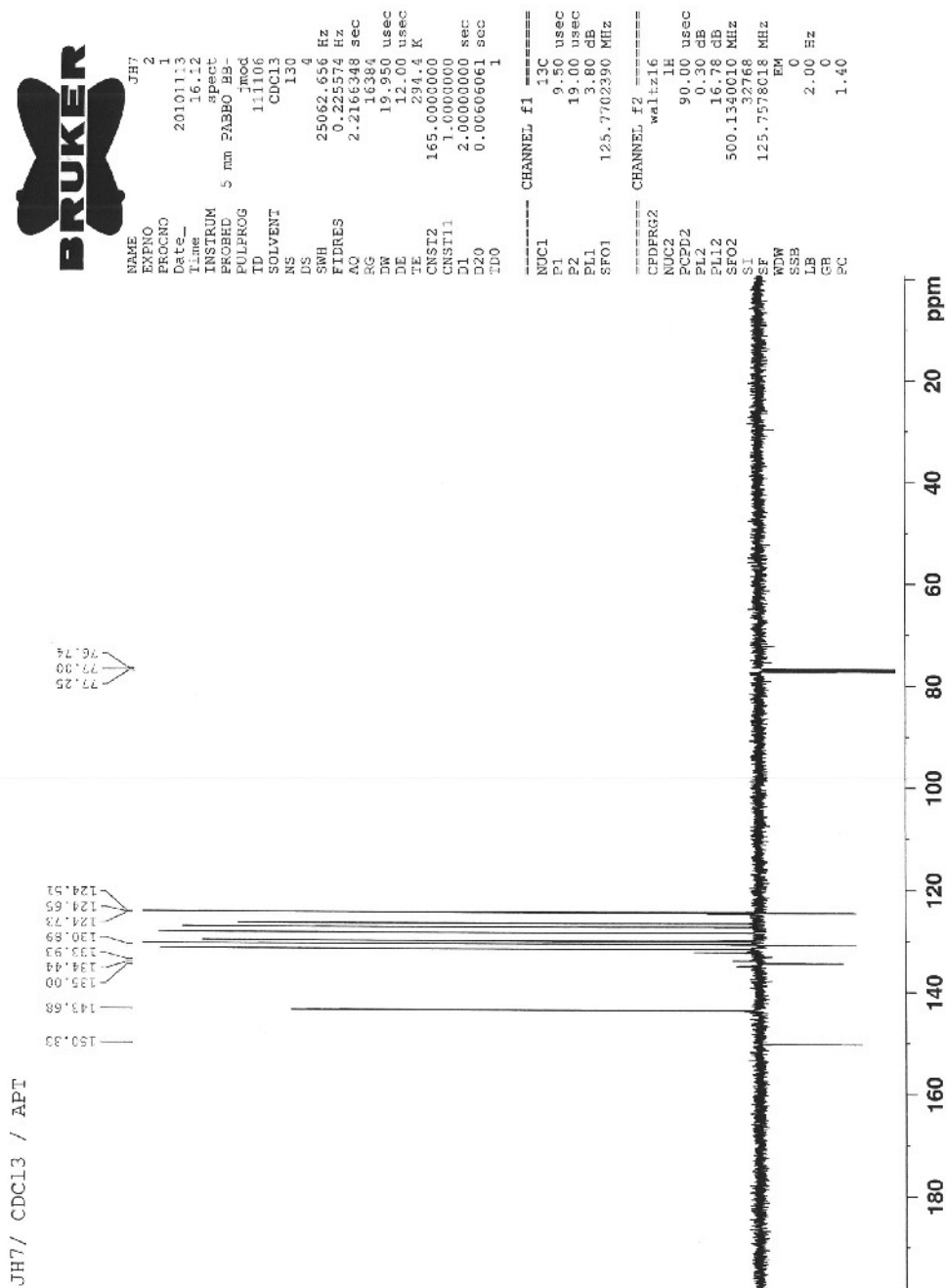
Tafel 63 (5c).

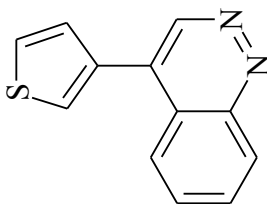
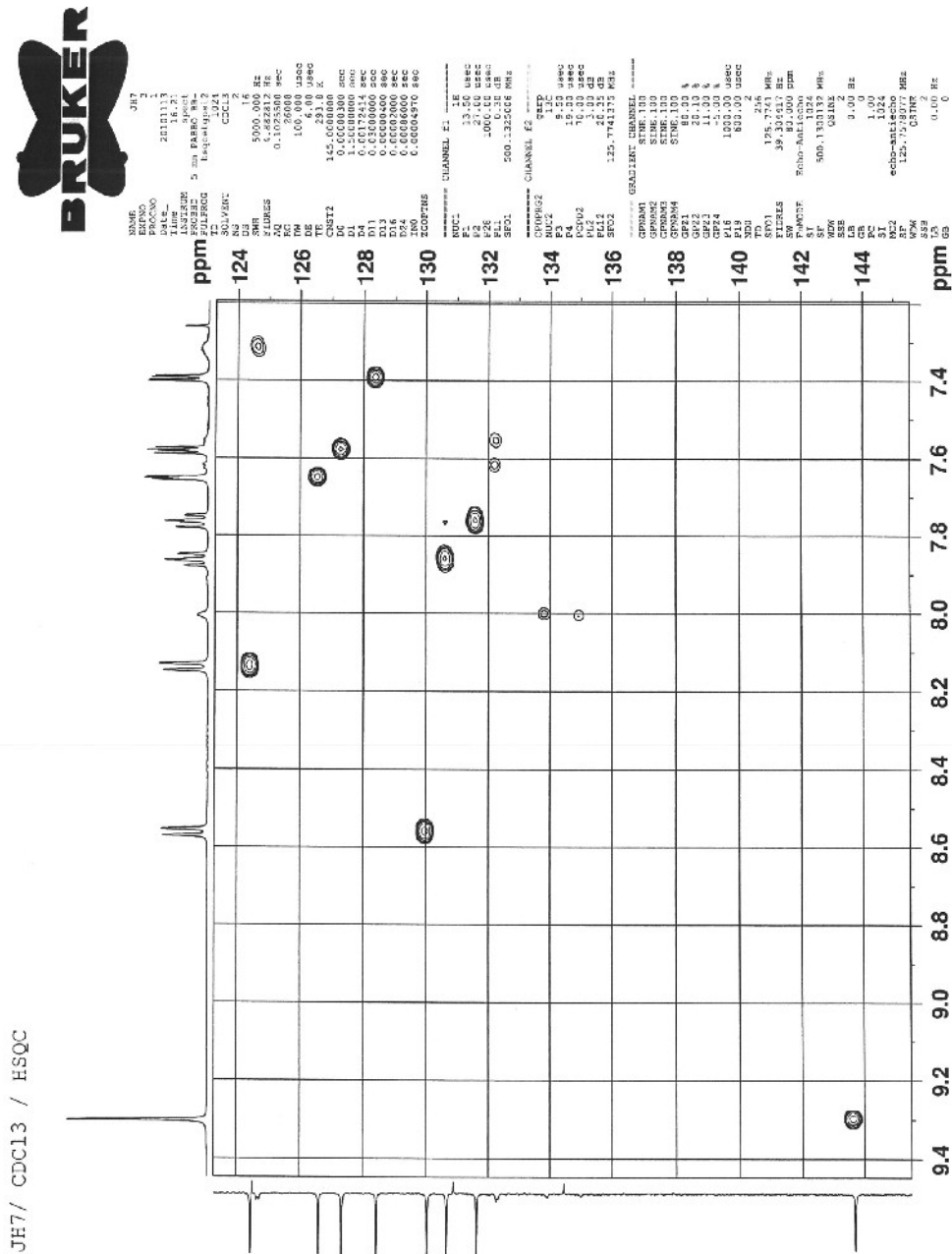


JH7/ CDC13 / 15N HMBC

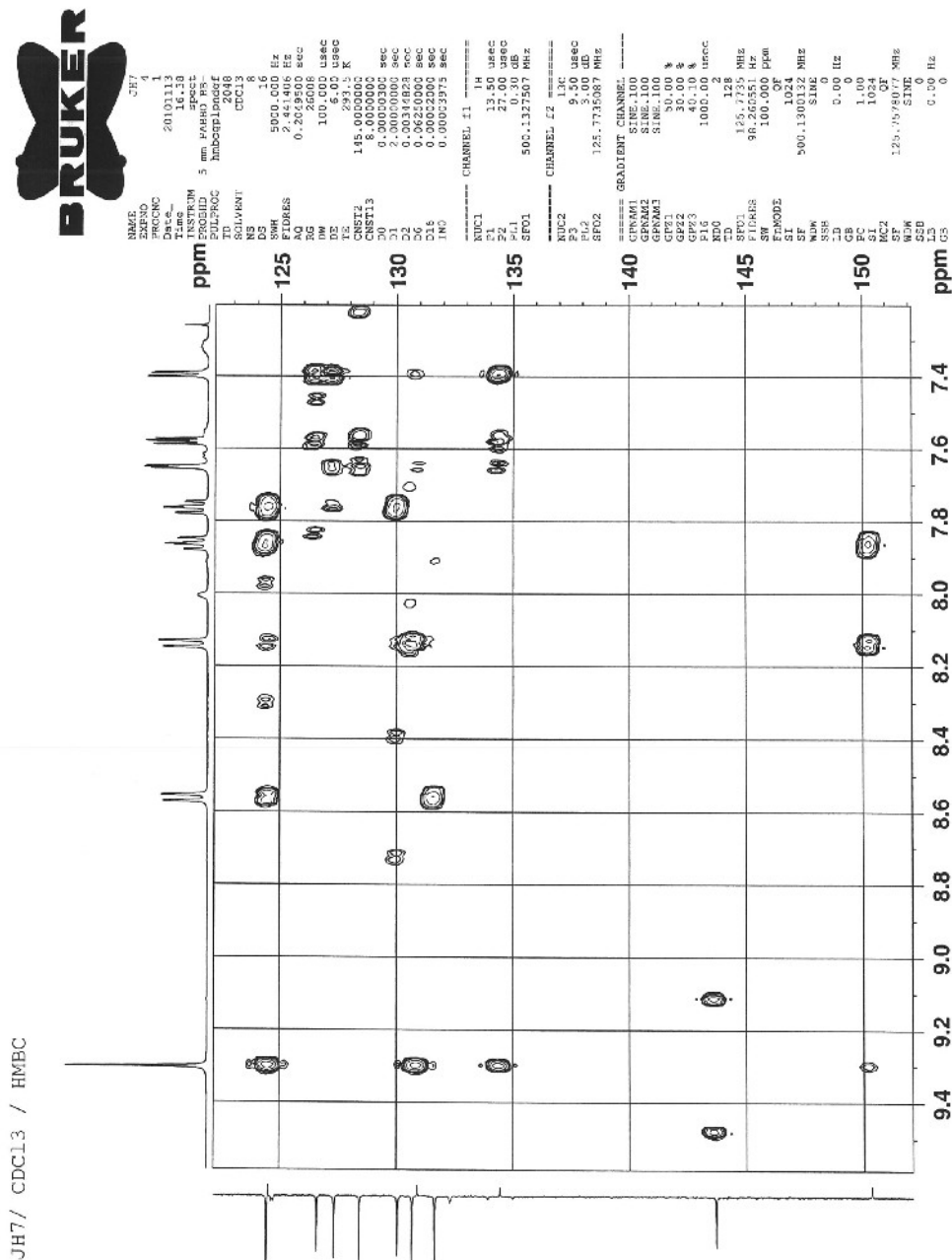


Tafel 64 (5c).





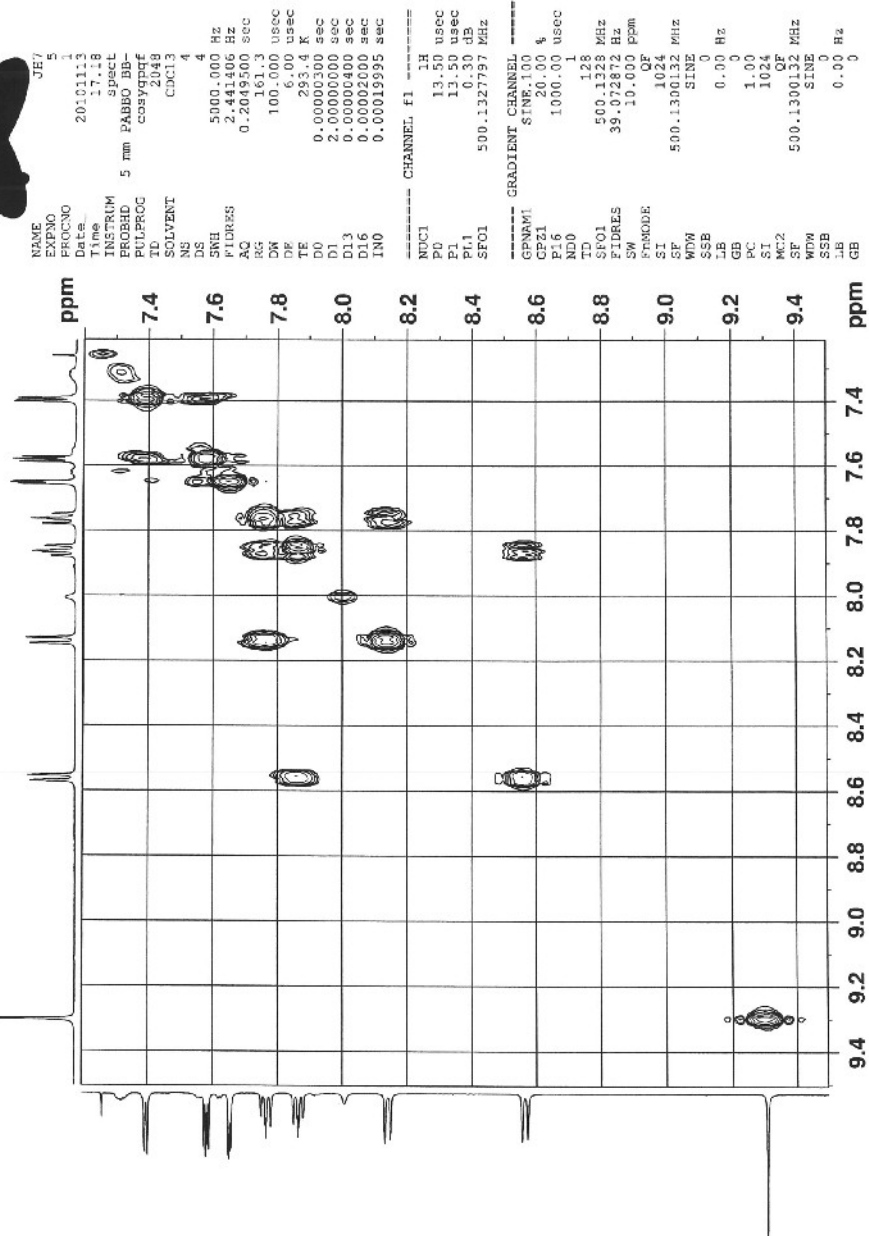
Tafel 66 (5c).



Tafel 67 (5c).

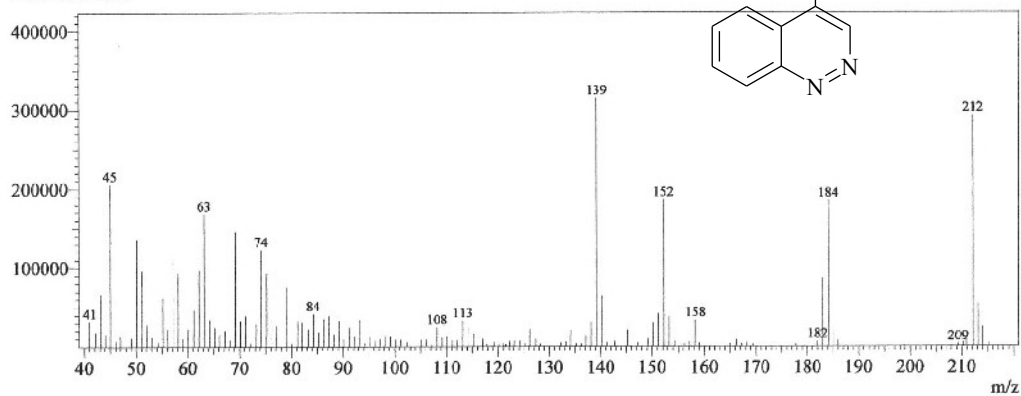


JH7/ CDCl3 / COSY

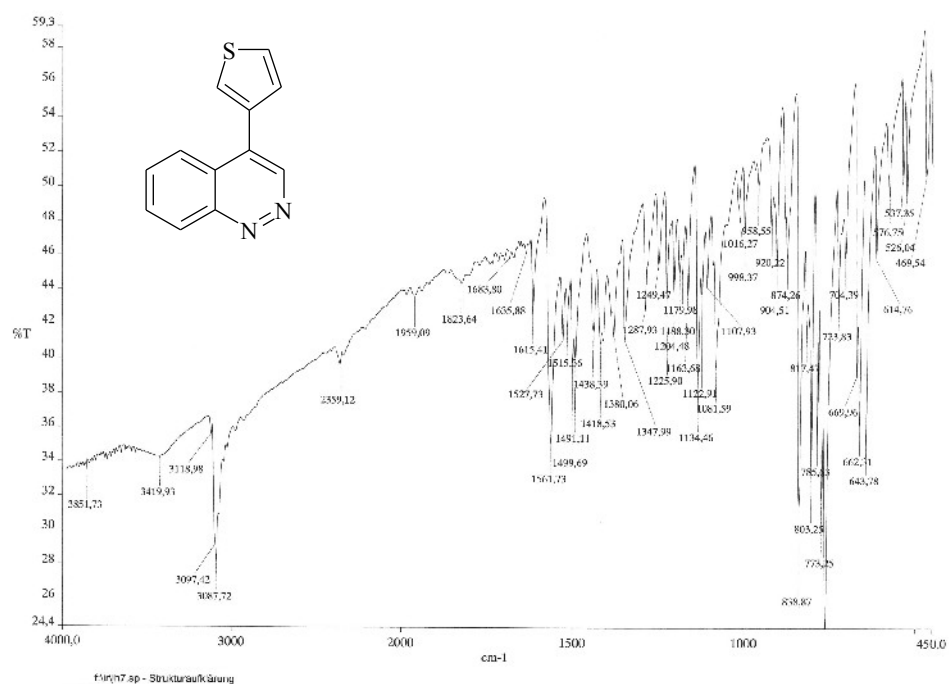


Tafel 68 (5c).

Line#:1 R.Time:2.517(Scan#:279)
 MassPeaks:125
 RawMode:Single 2.517(279) BasePeak:139.20(314870)
 BG Mode:None



Tafel 69 (5c).



6.2 Zusammenfassung

Im Zuge dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sich 4-Chlorcinnolin **1** als Startmaterial für Palladium katalysierte cross coupling Reaktionen vom Sonogashira- und Suzukityp eignet. So war es möglich die folgenden bis jetzt noch nicht in der Literatur beschriebenen 4-Alkinylcinnoline zu synthetisieren: 4-(3-Thienylethynyl)-cinnolin **3b**, 4-(1-Hexinyl)cinnolin **3c**, 4-(4-Cinnolinyl)-3-buten-1-ol **3d**, 4-[(Trimethylsilyl)-ethynyl]cinnolin **3e** beziehungsweise die noch nicht beschriebenen 4-Arylcinnoline 2-(4-Cinnolinyl)benzaldehyd **5b** und 4-(3-Thienyl)-cinnolin **5c** herzustellen. Die Strukturen aller synthetisierter Verbindungen wurden durch kombinierte Anwendung verschiedener spektroskopischer Methoden (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹⁵N-NMR, IR, MS) bestätigt. Die Elementarzusammensetzung wurde entweder über CHN-Analyse oder HRMS nachgewiesen.

6.3 Lebenslauf

persönliche Daten

Name: Helmut Julian Heiter

Geburtsdatum & -ort: 16.6.1981, Graz

Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

2001 Matura am Bundesgymnasium Vöcklabruck

2001-2003 Technische Informatik (kein Abschluss)

2001-2003 Ur- und Frühgeschichte (kein Abschluss)

seit 2002 Pharmazie, Universität Wien

studienbezogene berufliche Tätigkeiten

Adler-Apotheke, 1160 Wien

See-Apotheke, 4861 Kammer am Attersee

Helios Apotheke, 4663 Laakirchen