



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Synthese und spektroskopische Charakterisierung von N-Benzylazolen“

verfasst von / submitted by

Viktoria Stehlik

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

Wien, 2022 / Vienna, 2022

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

UA 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

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

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

an den mein besonderer Dank gilt für
die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit,
die hervorragende fachliche Betreuung,
die Aufnahme und Interpretation der Vielzahl von NMR-Spektren
und die Schaffung einer außerordentlich angenehmen Arbeitsatmosphäre.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Betreuerin

Dr. Laura Castoldi

für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Durchführung
des praktischen Teils dieser Diplomarbeit sowie
großartige moralische Unterstützung bedanken.

Bei dieser Gelegenheit muss ich **Dr. Sabina Rybka** und **Dr. Raffaele Senatore**
meinen Dank ausdrücken,
die meine Arbeit durch ihre Bemühungen beeinflusst haben.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie insbesondere meiner Mutter für ihre Geduld,
Ermutigungen und finanzielle Unterstützung während des gesamten Studiums und vor allem
in der Zeit während der Diplomarbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einteilung und Problemstellung	1
1.1 Bedeutung von Azolen	1
1.2 Bedeutung von Azolen in der Pharmazie	2
1.3 Problemstellung	7
2 Eigene Untersuchungen	9
2.1 Syntheseweg	9
2.2 Synthese von 1-Benzyl-1 <i>H</i> -imidazol (2)	10
2.3 Synthese von 1-Benzyl-1 <i>H</i> -pyrazol (3)	10
2.4 Synthese von 1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (4)	10
2.5 Synthese von 4-Benzyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol (5)	11
2.6 Synthese von 2-Benzyl-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol (7)	11
2.7 Synthese von 2-Benzyl-2 <i>H</i> -tetrazol (9)	11
2.8 Synthese von 1-Benzyl-1 <i>H</i> -indol (11)	12
2.9 Synthese von 1-Benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol (13)	12
2.10 Synthese von 1-Benzyl-1 <i>H</i> -indazol (14) und 2-Benzyl-2 <i>H</i> -indazol (15)	12
2.11 Synthese von 1-Benzyl-1 <i>H</i> -benzotriazol (16) und 2-Benzyl-2 <i>H</i> -benzotriazol (17)	13
2.12 Synthese von 9-Benzyl-9 <i>H</i> -carbazol (18)	13
3 Experimenteller Teil	14
4 Literaturverzeichnis	32
5 Anhang	35
5.1 Abkürzungsverzeichnis	35
5.2 Spektren	37
5.3 Zusammenfassung	92

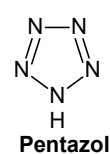
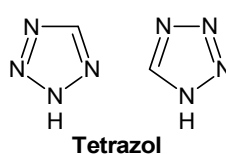
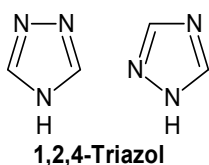
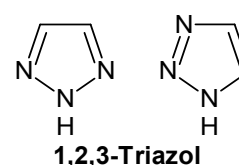
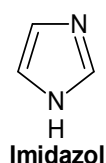
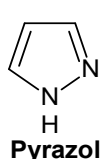
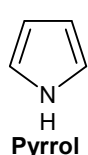
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Synthese und der NMR-spektroskopischen Charakterisierung von N-Benzylazolen. Zu Beginn soll eine Übersicht über die pharmazeutische Bedeutung von Azolen gegeben werden und einige Vertreter genannt werden.

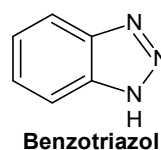
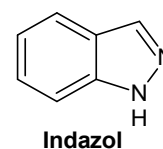
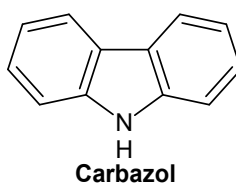
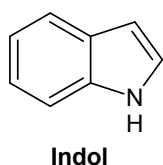
1.1 Bedeutung von Azolen

Azole sind aromatische Fünfring-Systeme mit mindestens einem Stickstoffatom.

Aufstellung Azole:



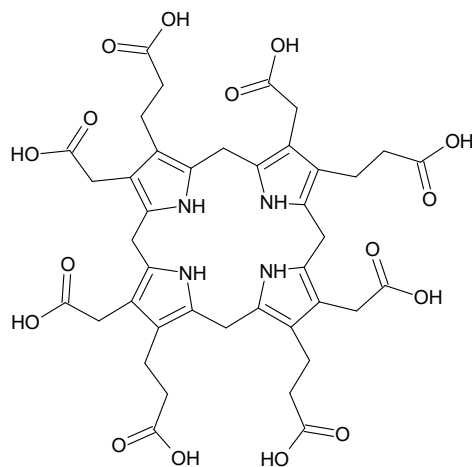
Beispiele für benzokondensierte Azolsysteme:



Der einfachste Vertreter dieser Substanzklasse ist das **Pyrrol**, welches 1834 von F. F. Runge im Steinkohleteer und später im Knochenöl, dem Destillationsprodukt des Knochenmehls, aufgefunden wurden. Einige Derivate des Pyrrols spielen als Bausteine in den Gallenfarbstoffen, im Eiweiß, in Alkaloiden, in Nukleinsäuren und Enzymen besondere Rolle¹. Vier Pyrrol-Ringe, die miteinander über CH₂-Gruppen verbunden sind, sowie mit Essigsäure- und Propionsäureketten substituiert sind, stellen einen wichtigen Baustein für die Biosynthese des Corrin-Gerüsts im Vitamin B₁₂ sowie des Porphyrin-Gerüsts im Häm des Hämoglobins

dar, sowie im Cytochrom der Atmungskette und im Chlorophyll, das sog. Uroporphyrinogen-III (Urogen-III) (Schema 1)².

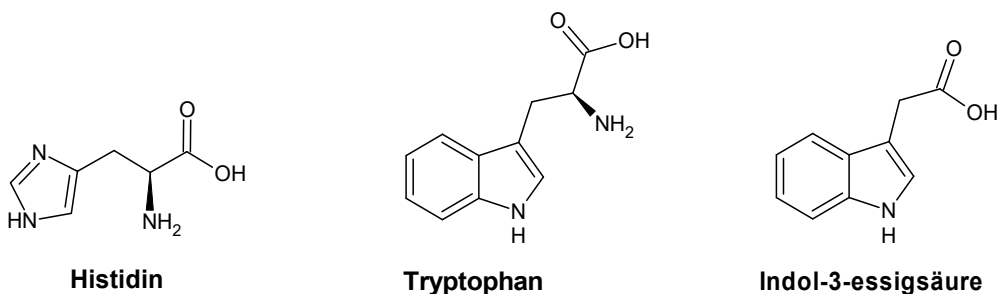
Schema 1



**Uroporphyrinogen-III
(Urogen-III)**

Azol-Partialstrukturen finden sich in den essenziellen, proteinogenen Aminosäuren Histidin und Tryptophan.³ Tryptophan, ein Benzopyrrol-Derivat, wird zur Aminosäuresubstitution und bei hypnotikaresistenten Schlafstörungen angewendet⁴. Weiters kommt die Indol-Teilstruktur im Phytohormon Indol-3-essigsäure vor (Schema 2)⁵.

Schema 2

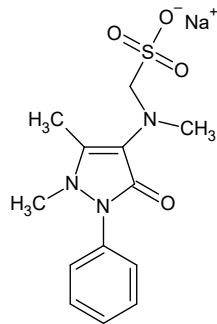


1.2 Bedeutung von Azolen in der Pharmazie

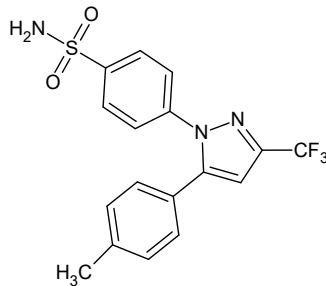
Zu den wichtigen **Pyrazol**-basierten Wirkstoffen in der Pharmazie zählen z.B. Metamizol, Celecoxib und Phenylbutazon (Schema 3). Das Pyrazolinon Metamizol gehört zu den nicht sauren antipyretischen Analgetika. Diese Pharmaka lagern sich nicht in entzündetem Gewebe ein und wirken deswegen nicht antiphlogistisch⁶. Metamizol hat eine besonders starke analgetische Wirkung. Durch die Hemmung ATP-abhängigen Kaliumkanäle und dadurch verursachter verringerter Calcium Einstrom in die glatten Muskelzellen, kann die spasmolytische Wirkung erklärt werden. Metamizol wird bei Kolikschmerz und bei postoperativem Schmerz aber auch bei Tumorschmerzen, chronischen Schmerzen und hohem Fieber eingesetzt⁷. Celecoxib ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSA). Dieser Wirkstoff hemmt über selektive Blockade der Cyclooxygenase-2 die Synthese von Prostaglandinen. Phenylbutazon ist ein Reservepräparat. Es hat im Vergleich zu Metamizol einen

antiphlogistischen Effekt und ist nur bei akuten Gichtanfällen, Morbus Bechterew und akuten Schüben der chronischen Polyarthrit indiziert⁸. Weiters soll der Wirkstoff Sildenafil, ein PDE-5-Hemmer, der bei erektiler Dysfunktion eingesetzt wird, erwähnt werden (Schema 3)⁹.

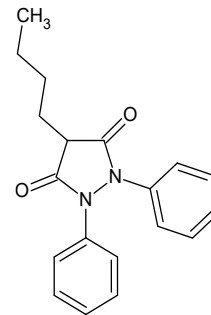
Schema 3



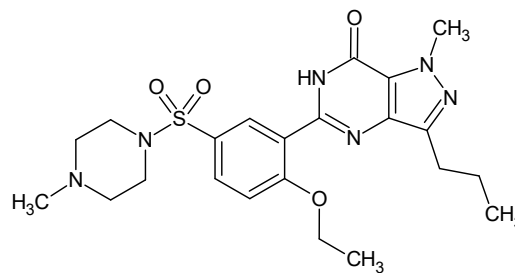
Metamizol



Celecoxib



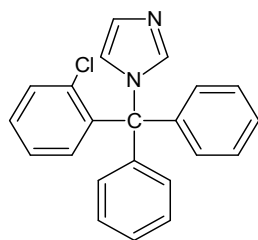
Phenylbutazon



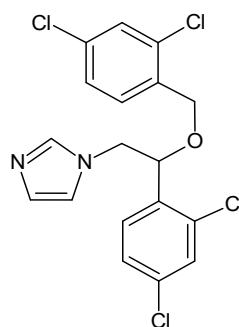
Sildenafil

Bestimmte **Imidazol**- und **Triazol**-Derivate nehmen wegen ihrer antimykotischen Wirkung eine besondere Stellung in der Pharmazie ein. Die dabei am längsten bekannten **Imidazol**-Derivate zur lokalen Anwendung sind Clotrimazol und Miconazol (Schema 4). Andere wichtige lokal-anwendbare Antimykotika sind z.B. Bifonazol, Econazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Tioconazol u. a. Sie werden in der Dermatologie zur Behandlung von oberflächlichen Mykosen angewendet, sowie in der Gynäkologie zur lokalen Behandlung von Pilzinfektionen, vor allem in der Therapie bei Vaginalcandidosen¹⁰. Ein weiteres Imidazolderivat ist Thyreostatikum Thiamazol (Schema 4). Thiamazol ist bei Schilddrüsenüberfunktion indiziert¹¹.

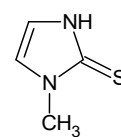
Schema 4



Clotrimazol



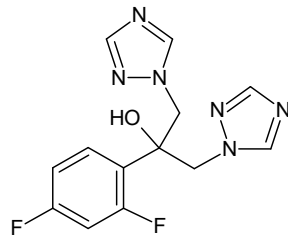
Miconazol



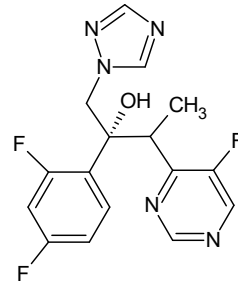
Thiamazol

Zu den systemisch wirksamen **Triazol-Derivaten** gehören z. B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol (Schema 5). Ihre antimykotische Wirkung ist auf die Hemmung der Ergosterolsynthese in Pilzen, die über Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme erfolgt, zurückzuführen¹².

Schema 5



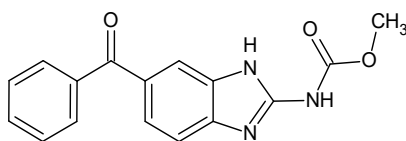
Fluconazol



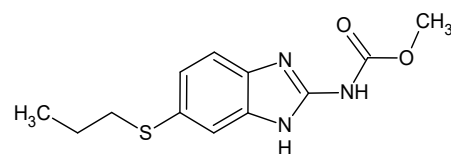
Voriconazol

Benzimidazol-Derivate wie z.B. Mebendazol und Albendazol (Schema 6) werden in der Therapie gegen Bandwürmer, Peitschenwürmer, Hakenwürmer, Madenwürmer, Spulwürmer und Trichinen angewendet. Durch die Bindung von Mebendazol und Albendazol an β -Tubulin, kann die Polymerisation zu Mikrotubuli gehemmt werden. Es kommt zur Störung des Zytoskeletts und dadurch zur Störung des Stoffwechsels der Wurmzellen. Zusätzlich wird die Glucoseaufnahme in den Zellen gehemmt, was zum Absterben des Wurms führt. Mebendazol muss bei der alveolären Echinokokkose oft lebenslang eingenommen werden, da es nur die Vermehrung von *E. multilocularis* hemmt, allerdings nicht alle Larven abtötet¹³. Das Ulkustherapeutikum Omeprazol (Schema 6), welches eine Benzimidazol-Grundstruktur besitzt, war ein früher Vertreter in der Gruppe der Protonen-Pumpen-Hemmer¹⁴.

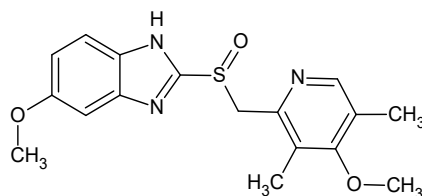
Schema 6



Mebendazol



Albendazol

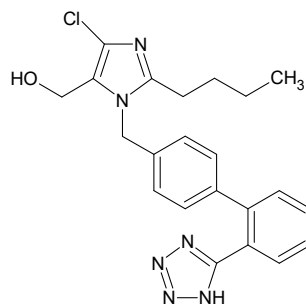


Omeprazol

Das **Tetrazol**-System (das Azol mit 4 Stickstoffatomen), das oft als Bioisoster für die Carboxylgruppe verwendet wird¹⁵, findet sich in einer wichtigen Wirkstoffgruppe, nämlich den

Sartanen. Losartan (Schema 7) ist ein AT₁-Antagonist, welcher in den USA 1995 zum ersten Mal eingeführt wurde. Später wurden mehrere andere Wirkstoffe aus Losartan entwickelt, die pharmakodynamisch gleich wirken, und sich nur in der Pharmakokinetik unterscheiden. Zu den Losartan Nachfolger gehören z.B. Irbesartan, Candesartancilexetil, Valsartan, und Olmesartanmedoxomil. Alle diese Sartane sind bei essenzieller Hypertonie indiziert. Zusätzlich wird Losartan, Candesartan und Valsartan bei der Herzinsuffizienz eingesetzt¹⁶.

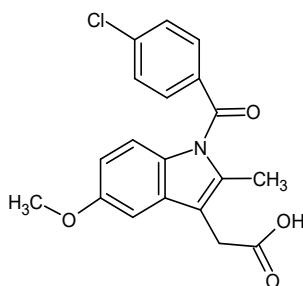
Schema 7



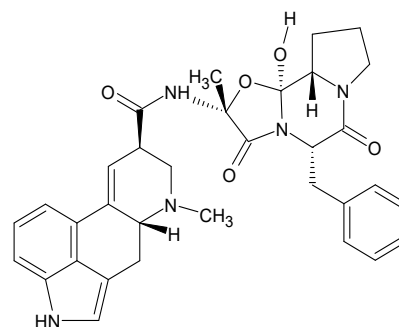
Losartan

Eine wichtige Rolle in der Pharmazie spielen Pharmazeutika mit **Indol**-Teilstruktur. Chemisch gesehen ist Indol ein anelliertes Ringsystem, in dem ein Pyrrolring und Benzol durch eine gemeinsame Seite miteinander verbunden sind¹⁷. Ein Pharmazeutikum mit Indol-Partialstruktur ist z.B. Indometacin, ein nichtsteroidales Antirheumatikum¹⁸, sowie Ergotamin - ein Alkaloid, welches aus dem Pilz *Claviceps purpurea* gewonnen wird. Seine komplexe Grundstruktur ist in Schema 8 angeführt¹⁹. Ergotamin ist ein partieller α -Adrenozeptor-Agonist und bewirkt eine Konstriktion von Arterien im Kopfbereich. Dadurch hat Ergotamin seine Anwendung bei Behandlung von akuten Migräneattacken gefunden²⁰.

Schema 8



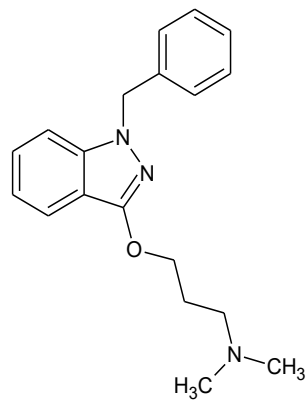
Indometacin



Ergotamin

Benzydamin ist ein Derivat des **Indazols**. Es wird aufgrund seiner entzündungshemmenden, antibakteriellen und schmerzlindernden Wirkung lokal als Spray oder Gurgellösung zur Behandlung von Reizungen und Schmerzen im Mund- und Rachenraum verwendet (Schema 9)²¹.

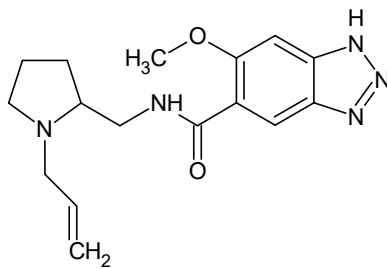
Schema 9



Benzydamin

Das **Benzotriazol**-Derivat Alizaprid blockiert die Dopaminrezeptoren in der Area postrema, wodurch es zur antiemetischen Wirkung kommt. Es wird bei Erbrechen, Übelkeit infolge einer Zytostatika Therapie, prä- und postoperativem Erbrechen und bei Strahlenkater angewandt (Schema 10)²².

Schema 10



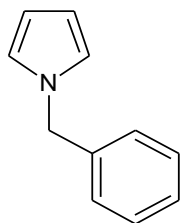
Alizaprid

1.3 Problemstellung

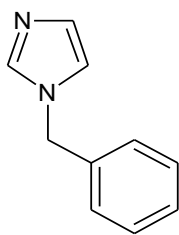
Ziel dieser Diplomarbeit war Synthese der unten (Schema 11) angeführten Reihe von N-Benzylazolen. Von allen diesen Verbindungen sollten – unter standardisierten Bedingungen - ^1H -, ^{13}C - und ^{15}N -NMR Spektren aufgenommen werden und anschließend alle Resonanzlinien eindeutige zugeordnet werden. Die in der Literatur diesbezüglich publizierten Daten sind teilweise unvollständig und von schlechter Qualität und ermöglichen aufgrund der Verwendung verschiedener Lösungsmittel, Konzentrationen, Aufnahmetemperaturen und Referenzierungen nur bedingte Vergleichbarkeit. Die ermittelten Daten sollten im Rahmen einer weiterführenden Studie mit den - durch verschiedene quantenchemische Verfahren - berechneten theoretischen Werten hinsichtlich der jeweiligen chemischen Verschiebungen verglichen werden.

Verbindung **1** ist kommerziell erhältlich (Sigma-Aldrich), die Substanzen **6** und **8** standen aus vorangegangenen Projekten bereits zur Verfügung. Alle synthetisierten Verbindungen sind bereits literaturbekannt.

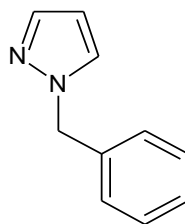
Schema 11



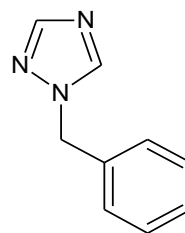
1



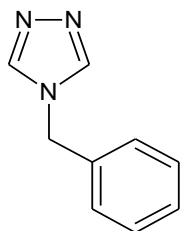
2



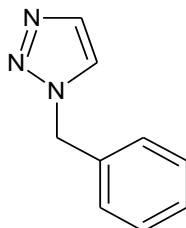
3



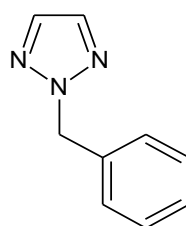
4



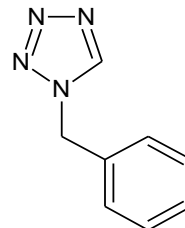
5



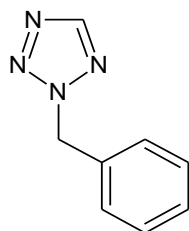
6



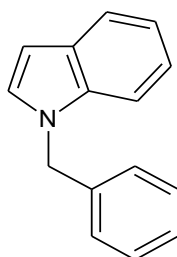
7



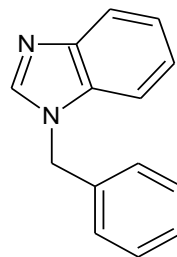
8



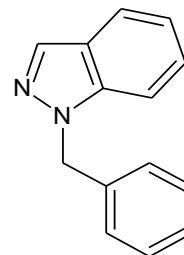
9



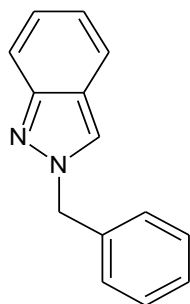
11



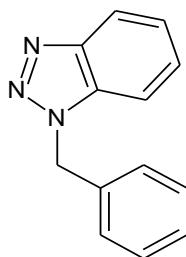
13



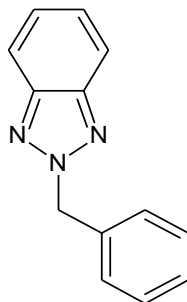
14



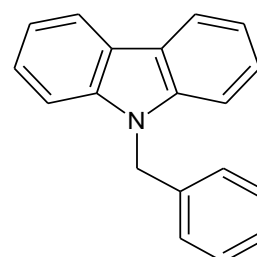
15



16



17



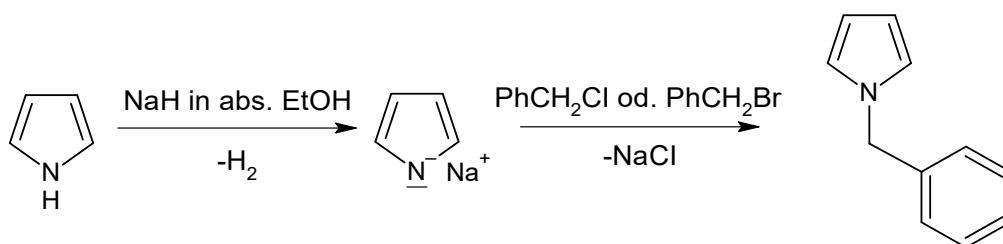
18

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Syntheseweg

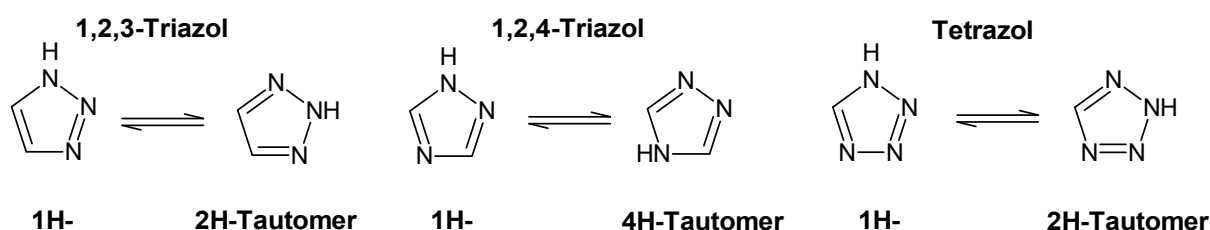
Das Ziel dieser Diplomarbeit war die Synthese einer ganzen Reihe von N-Benzylazolen (siehe Schema 11). Als die am einfachsten durchzuführende und allgemein anwendbare Methode erschien die N-Benzylierung der betreffenden Azole durch nukleophile Substitution. Es wurde zunächst davon ausgegangen, dass die Benzylierungsreaktionen jeweils unter ähnlichen Reaktionsbedingungen, nämlich durch Umsetzung des jeweiligen Azoles mit der starken Base NaH in absolutem Ethanol (Bildung von Natriumethanolat und anschließend Formierung des entsprechenden Natriumsalzes des Azols) und nachfolgendem Umsatz mit einem geeigneten Benzylhalogenid wie z.B. Benzylbromid oder Benzylchlorid erfolgt (Schema 12). Es stellte sich im Rahmen der nachfolgenden Untersuchungen allerdings heraus, dass diese Methode in einigen Fällen nicht zielführend war. In solchen Fällen wurde NaH durch eine andere starke Base ersetzt und damit unter geänderten Reaktionsbedingungen gearbeitet. Es sei noch erwähnt, dass bei allen Synthesen kommerziell erhältliche Azole als Ausgangsverbindungen herangezogen wurden und immer unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet wurde.

Schema 12: Benzylierung von Pyrrol



Azole sind aromatische Verbindungen, bei denen zum Aufbau eines 6 π -Systems (Hückel-Regel) auch das Elektronenpaar an einem N-Atom herangezogen werden muss. Damit besitzt dieses N-Atom kein freies Elektronenpaar und verliert damit weitgehend seine Basizität. Bei Reaktion mit starken Basen reagieren Azole als schwache Säuren – es erfolgt Deprotonierung und anschließende Salzbildung (Schema 12)²³. Die erwähnte Acidität erhöht sich noch mit der Anzahl weiterer N-Atome im Azolring, so reagiert die wässrige Lösung von 1*H*-Tetrazol schwach sauer und hat etwa die gleiche Acidität wie Essigsäure²⁴. Diese Alkalisalze können bei der Umsetzung mit Alkylhalogeniden sowie Arylhalogeniden zu N-Alkyl-Azolen bzw. N-Aryl-Azolen umgesetzt werden²⁵. Alle Azole mit mehreren N-Atomen wie z.B. 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol und Tetrazol besitzen die Fähigkeit zu prototropischer Tautomerie, das heißt dass das NH-Proton zwischen verschiedenen N-Atomen wandern und sich dadurch auch verschiedene tautomere Formen ergeben können (Schema 13)²⁶.

Schema 13



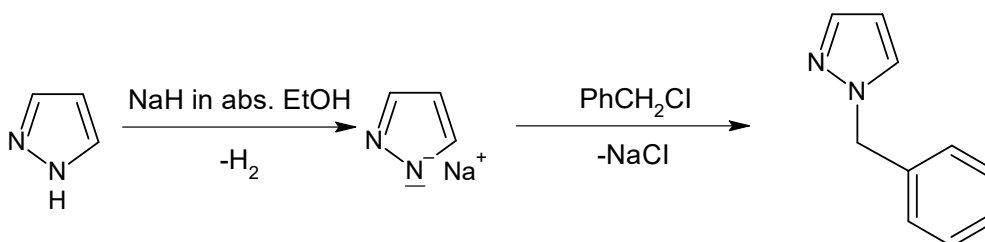
2.2 Synthese von 1-Benzyl-1*H*-imidazol (**2**)²⁷

1-Benzylimidazol wurde ähnlich wie in Schema 12 hergestellt. Die Synthese lief nach einer modifizierten, in Lit.²⁷ beschriebenen, Methode – unter Verwendung von Imidazol statt Pyrazol als Edukt. Durch Zugabe von Imidazol zu NaH/abs. EtOH-Lösung wurde ein Salz - Natriumimidazolid - gebildet, welches nach der Umsetzung mit Benzylchlorid das Rohprodukt lieferte. Das dabei gebildete NaCl wurde durch Filtrieren entfernt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 6 N HCl angesäuert. 1-Benzylimidazol wird dabei protoniert (**2** → **2•HCl**, das N-Atom 3 ist schwach basisch) und damit auch wasserlöslich. Überschüssiges Benzylchlorid wurde durch Schütteln mit Diethylether entfernt, die wässrige Phase alkalisiert (**2•HCl** → **2**) und das Zielprodukt **2** durch Extraktion mit Diethylether gewonnen.

2.3 Synthese von 1-Benzyl-1*H*-pyrazol (**3**)²⁷

Die Herstellung von 1-Benzyl-1*H*-pyrazol gelang ähnlich wie bei der Synthese von 1-Benzyl-1*H*-imidazol beschrieben, allerdings erfolgte hier noch eine zusätzliche Reinigung des Produktes **3** mittels einer Kugelrohrdestillation (Schema 14).

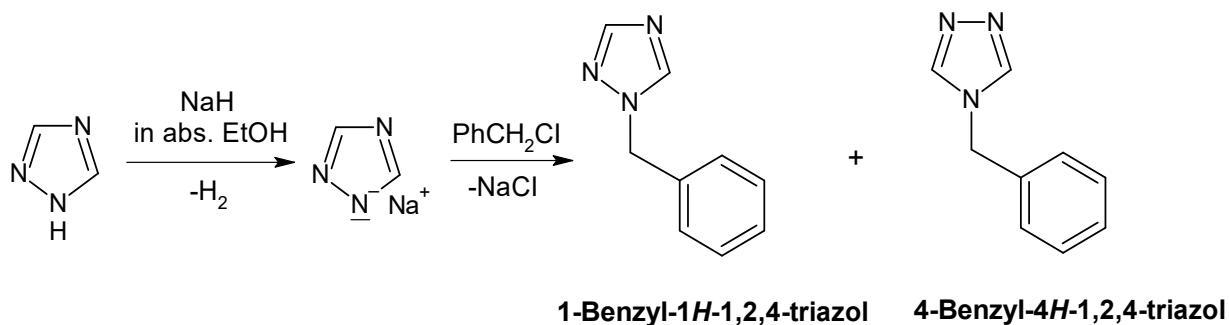
Schema 14



2.4 Synthese von 1-Benzyl-1*H*-1,2,4-triazol (**4**)²⁸

Die Synthese erfolgte, wie im Schema 15 dargestellt, durch Bildung des Na-Salzes und Umsetzung mit Benzylchlorid. Bei dieser Synthese bildete sich auch das isomere 4-Benzyl-4*H*-1,2,4-triazol (1-Benzyl-1*H*-1,2,4-triazol/4-Benzyl-4*H*-1,2,4-triazol ca. 10:3). Im ¹H-NMR-Spektrum war dieses Isomer eindeutig zu sehen, eine vollständige säulenchromatographische Auftrennung konnte jedoch nicht erzielt werden.

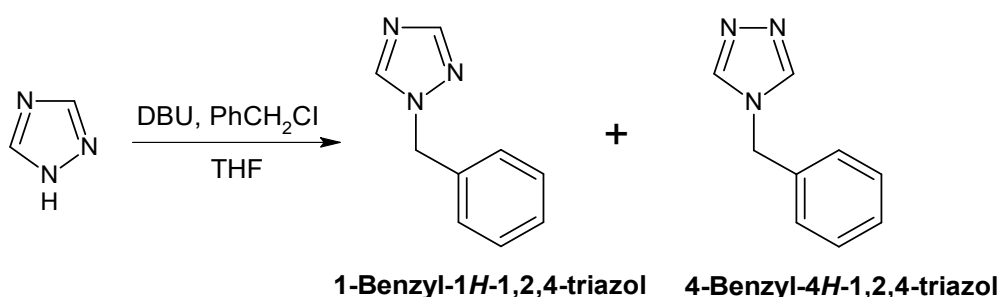
Schema 15



2.5 Synthese von 4-Benzyl-4*H*-1,2,4-triazol (**5**)²⁹

Diese Synthese erfolgte laut einem in der Lit.²⁹ beschriebenem Verfahren. In diesem Fall wurde DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) als Base sowie THF als Lösungsmittel verwendet (Schema 16). Auch hier entstand ein Gemisch der Isomeren **4** und **5**, allerdings nun mit einem höheren Anteil an **5** im Vergleich zu dem in Kapitel 2.4 beschriebenen Verfahren. Wichtig war daher die säulenchromatographische Auftrennung des Rohgemisches bestehend aus **4**, **5** und überschüssigem Benzylchlorid. Nach umfangreichen Versuchen konnte schließlich ein Fließmittelgemisch gefunden werden, welches die gewünschte Auftrennung ermöglichte.

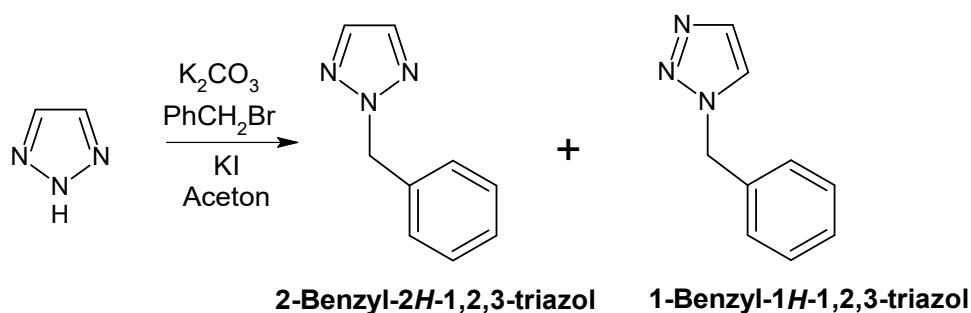
Schema 16



2.6 Synthese von 2-Benzyl-2*H*-1,2,3-triazol (**7**)³⁰

Die Herstellung von 2-Benzyl-2*H*-1,2,3-triazol erfolgte durch Umsetzung von 1,2,3-Triazol mit K₂CO₃, KI sowie Benzylbromid. Bei dieser Synthese entstand auch das isomere 1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol, das aber nicht die Zielverbindung dieser Synthese war (Schema 17).

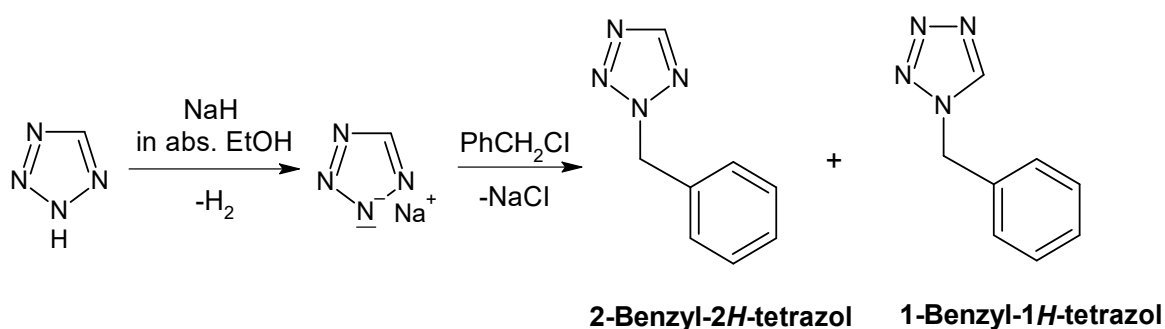
Schema 17



2.7 Synthese von 2-Benzyl-2*H*-tetrazol (**9**)³¹

2-Benzyltetrazol wurde nach einem modifizierten, in Lit.³¹ beschriebenen, Verfahren hergestellt. Durch Zugabe von Tetrazol zu NaH/abs. EtOH-Lösung wurden die entsprechenden Salze gebildet, welche nach der Umsetzung mit Benzylchlorid ein Gemisch aus 1- und 2-Benzyltetrazol lieferte (Schema 18).

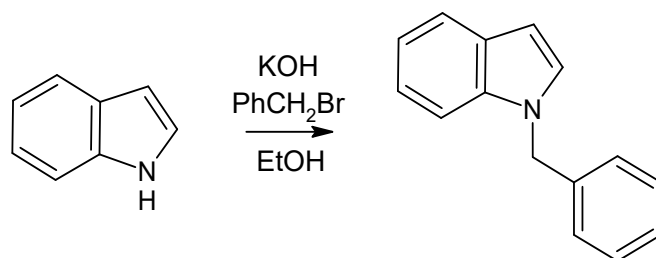
Schema 18



2.8 Synthese von 1-Benzyl-1H-indol (11)³²

Es wurde zunächst das Verfahren *via* NaH in abs. EtOH und Benzylchlorid versucht, jedoch erfolgte hier keine Bildung des Zielproduktes. Ebenso erfolglos blieb ein Versuch der Synthese mittels KF/Benzylchlorid in Acetonitril. Schließlich gelang die Herstellung von 1-Benzylindol nach der in Schema 19 dargestellter Methode.

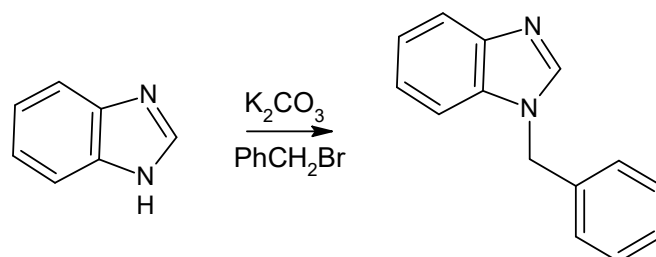
Schema 19



2.9 Synthese von 1-Benzyl-1H-benzimidazol (13)³³

Die Synthese von **13** erfolgte ohne Verwendung eines Lösungsmittels durch Umsetzung von Benzimidazol mit K₂CO₃ und Benzylbromid in einem Mikrowellenofen (45 min., 100 °C, 50 W) (Schema 20). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

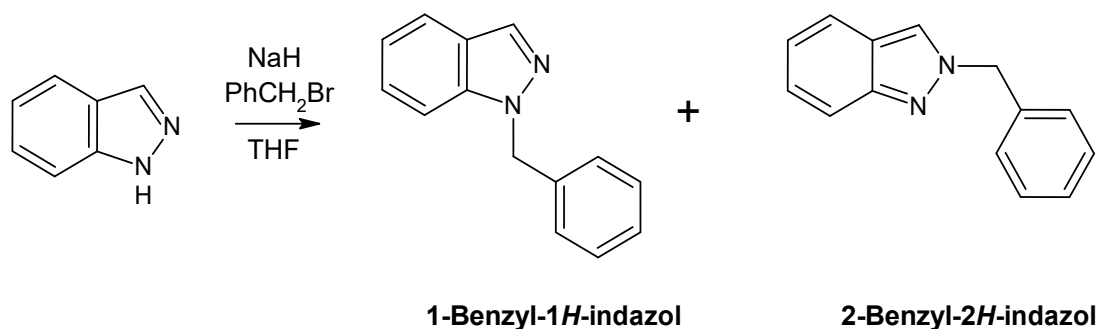
Schema 20



2.10 Synthese von 1-Benzyl-1H-indazol (14) und 2-Benzyl-2H-indazol (15)³⁴

1-Benzyl-1H-indazol und 2-Benzyl-2H-indazol entstanden im Verlauf einer Reaktion von Indazol mit NaH und Benzylbromid in THF (Schema 21).

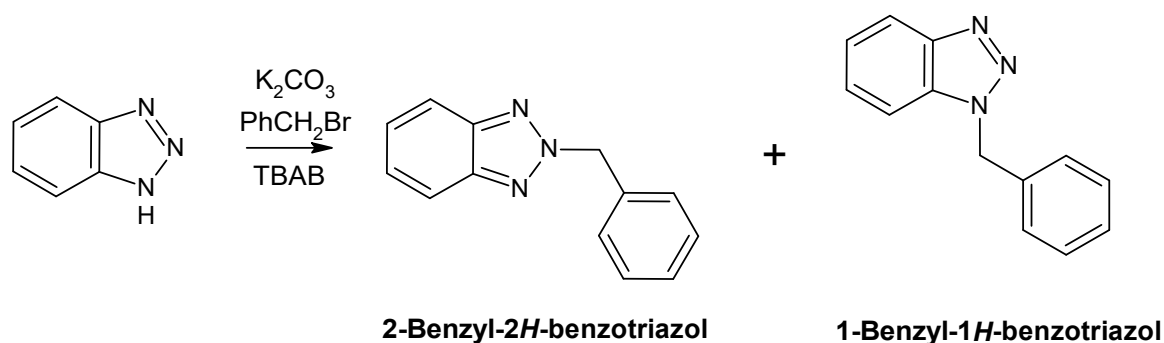
Schema 21



2.11 Synthese von 1-Benzyl-1*H*-benzotriazol (16) und 2-Benzyl-2*H*-benzotriazol (17)³⁵

Die Reaktion von Benzotriazol, K₂CO₃ und Benzylbromid mit TBAB (Tetrabutylammoniumbromid) als Phasentransferkatalysator führte unter lösungsmittelfreien Bedingungen zu 1-Benzyl-1*H*-benzotriazol und 2-Benzyl-2*H*-benzotriazol (Schema 22).

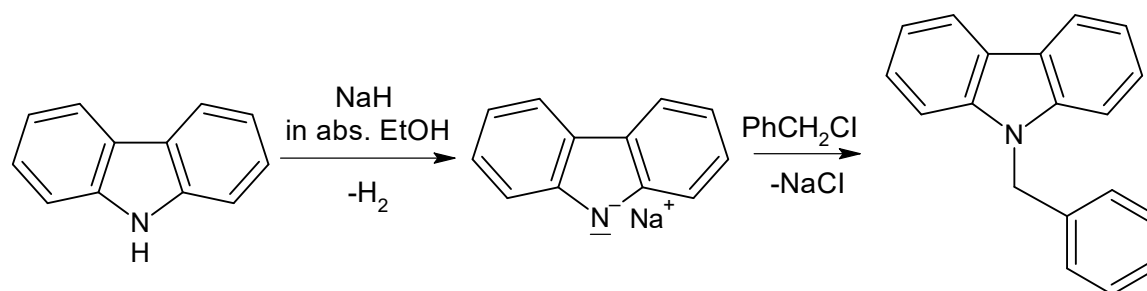
Schema 22



2.12 Synthese von 9-Benzyl-9*H*-Carbazol (18)³⁶

Die Herstellung erfolgte nach einem modifizierten in Lit.³⁶ beschriebenen Verfahren. Durch Zugabe von Carbazol zu NaH/abs. EtOH-Lösung wurde ein Salz (Natriumcarbazolid) gebildet, welches nach der Umsetzung mit Benzylchlorid das Rohprodukt **18** lieferte (Schema 23).

Schema 23



3 EXPERIMENTELLER TEIL

Gerätedaten

Die erhaltenen Substanzen wurden mit folgenden Geräten charakterisiert:

^1H , ^{13}C , und ^{15}N NMR-Spektren:

Bruker Avance III 400 Spektrometer (400 MHz für ^1H , 100 MHz für ^{13}C , 40 MHz für ^{15}N) bei 297 K unter Verwendung eines direkt detektierenden Breitband-Probenkopfes (BBFO). Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten angegeben, wobei das Lösungsmittel(rest)signal als interner Standard verwendet wurde, der mit δ 2.49 ppm (^1H in $\text{DMSO-}d_6$) und δ 39.50 ppm (^{13}C in $\text{DMSO-}d_6$) auf TMS bezogen wurden. ^{15}N -NMR-Spektren (gs-HMBC, gs-HSQC, inverse gated decoupling) wurden auf externes Nitromethan (koaxiale Kapillare) referenziert.

Säulenchromatographie:

Merck Kieselgel 60 (70–230 Korngröße)

Schmelzpunkte:

Reichert-Kofler-Heizmikroskop

1-Benzyl-1*H*-pyrrol (1)

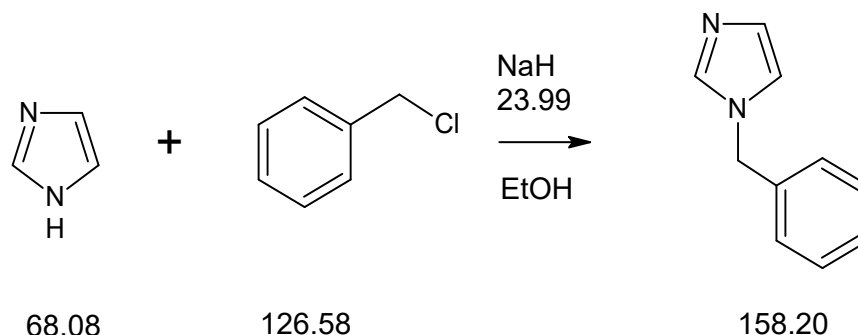
Für die Aufnahme der NMR Spektren wurde kommerziell erhältliches (Sigma-Aldrich) 1-Benzyl-1*H*-pyrrol herangezogen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.32 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.26 (m, 1H, Ph H-4), 7.17 (m, 2H, Ph H-2,6), 6.81 (m, 2H, Pyrrol H-2,5), 6.04 (m, 2H, Pyrrol H-3,4), 5.09 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 139.0 (Ph C-1), 128.4 (Ph C-3,5), 127.2 (Ph C-4), 127.0 (Ph C-2,6), 120.9 (Pyrrol C-2,5), 107.9 (Pyrrol C-3,4), 52.1 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -218.0 (Pyrrol N-1).

1-Benzyl-1*H*-imidazol (2)



NaH (264 mg, 11 mmol) wird in abs. EtOH (10 ml) gelöst und dann Imidazol (681 mg, 10 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird zum Rückfluss erhitzt, bei dieser Temperatur langsam Benzylchlorid (1519 mg, 12 mmol) zugetropft und nach Ende der Zugabe noch weitere 30 min rückflusserhitzt. Nach dem Abkühlen wird das gebildete NaCl abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende flüssige Rückstand wird mit 2 ml 6N HCl versetzt und das Gemisch 2× mit je 5 ml Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10 ml 2N NaOH alkalisiert und nach dem Abkühlen 2× mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, anschließend filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Eine weitere Aufreinigung des erhaltenen 1-Benzyl-1*H*-imidazols erwies sich hier als nicht notwendig.

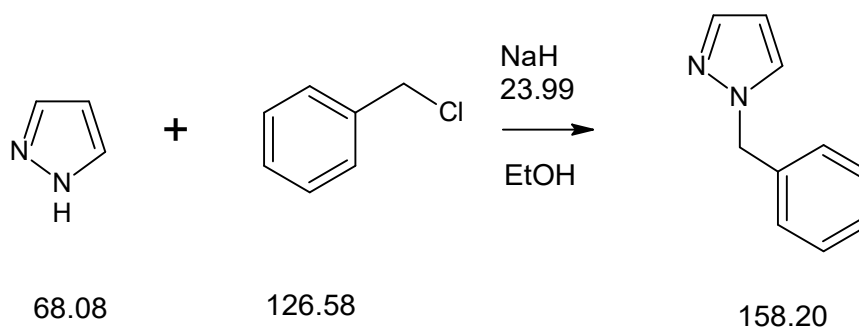
Ausbeute: 652 mg (41%) farbloser Feststoff, Fp 57-68 °C (Lit.³⁷: Fp 68-70 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.74 (s, 1H, Imidazol H-2), 7.34 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.28 (m, 1H, Ph H-4), 7.24 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.17 (m, 1H, Imidazol H-5), 6.91 (m, 1H, Imidazol H-4), 5.18 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 137.8 (Ph C-1), 137.4 (Imidazol C-2), 128.7 (Imidazol C-4), 128.6 (Ph C-3,5), 127.7 (Ph C-4), 127.4 (Ph C-2,6), 119.5 (Imidazol C-5), 49.4 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -118.8 (Imidazol N-3), -206.1 (Imidazol N-1).

1-Benzyl-1*H*-pyrazol (3)



Zunächst NaH 264 mg (11 mmol) und dann Pyrazol 681 mg (10 mmol) werden in 10 ml absolutem Ethanol gelöst. Nach der Erhitzung des Reaktionsgemisches zu 80 °C unter Rückfluss wird langsam Benzylchlorid 1519 mg (12 mmol) zugetropft. Daraufhin wird die Reaktionslösung weiterhin 30 min. unter Rückfluss gekocht. Dann wird die Lösung filtriert und Ethanol unter vermindertem Druck eingedampft. Der entstandene flüssige Rückstand wird zu 2 ml 6N HCl gegossen. Wässrige Phase wird abgetrennt, mit Ether (1 x 10 ml und 1 x 5 ml) gewaschen und mit 20 ml 2N NaOH alkalisiert. Nach dem Abkühlen wird die wässrige Phase 2 x mit je 10 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden eingedampft. Das resultierende 1-Benzyl-1*H*-pyrazol wird weiters mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt.

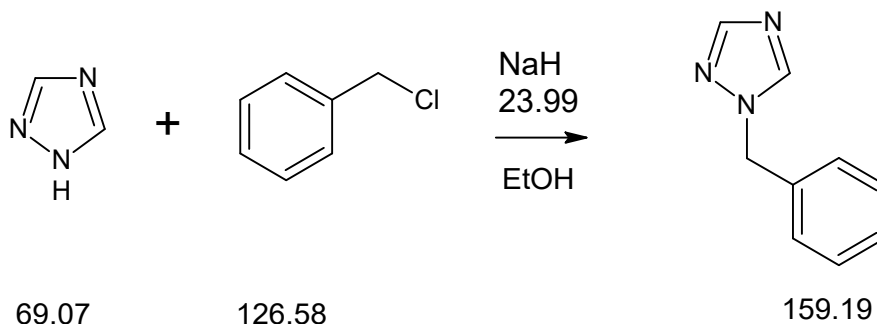
Ausbeute: 51 mg (3%) farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Pyrazol H-5), 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Pyrazol H-3), 7.32 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.26 (m, 1H, Ph H-4), 7.20 (m, 2H, Ph H-2,6), 6.26 (m, 1H, Pyrazol H-4), 5.33 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 138.9 (Pyrazol C-3), 137.7 (Ph C-1), 130.1 (Pyrazol C-5), 128.4 (Ph C-3,5), 127.5 (Ph C-4), 127.4 (Ph C-2,6), 105.4 (Pyrazol C-4), 54.6 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -72.6 (Pyrazol N-2), -167.3 (Pyrazol N-1).

1-Benzyl-1*H*-1,2,4-triazol (4)



Eine Menge von 132 mg (5.5 mmol) NaH wird in 10 ml absolutem Ethanol in einem Dreihalsrundkolben gelöst. Danach wird die Mischung mit 1,2,4-Triazol 346 mg (5 mmol) und Benzylchlorid 950 mg (7.5 mmol) versetzt. 1,2,4-Triazol wird vorher in einer kleinen Menge des absoluten Alkohols gelöst. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 min. lang gerührt und daraufhin 2h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird EtOH unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml H₂O aufgenommen. Die wässrige Lösung wird 4 x mit je 15 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Na₂SO₄ wird filtriert. Daraufhin wird EtOAc abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Fließmittel: EtOAc/DCM 3+2) aufgereinigt.

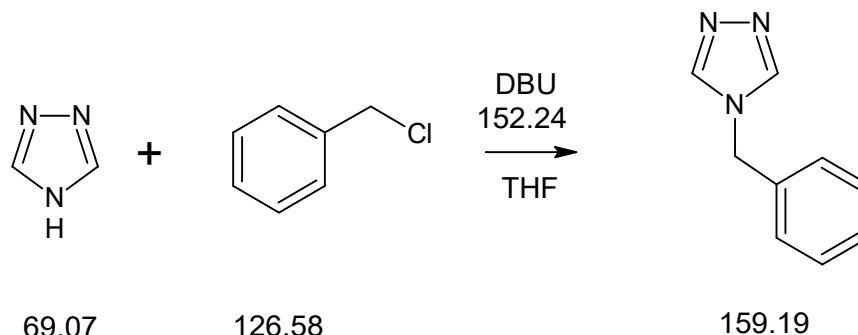
Ausbeute: 398 mg (50%) beiger Feststoff, Fp 53-55 °C (Lit.³⁸: Fp 54-55°C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.66 (s, 1H, Triazol H-5), 7.98 (s, 1H, Triazol H-3), 7.35 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.31 (m, 1H, Ph H-4), 7.27 (m, 2H, Ph H-2,6), 5.41 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 151.7 (Triazol C-3), 144.2 (Triazol C-5), 136.3 (Ph C-1), 128.6 (Ph C-3,5), 127.8 (Ph C-4), 127.7 (Ph C-2,6), 52.0 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -84.5 (Triazol N-2), -128.3 (Triazol N-4), -161.0 (Triazol N-1).

4-Benzyl-4H-1,2,4-triazol (5)



1,2,4-Triazol 829 mg (12 mmol) und Benzylchlorid 2127 mg (16.8 mmol) werden unter Rühren in 10 ml THF gelöst. Danach wird eine Lösung aus DBU 2192 mg (14.4 mmol) und THF 2 ml mit Hilfe von einer Spritzenpumpe 10 min. lang in die Reaktionsmischung zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 20 h lang unter Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird die Mischung filtriert und das Filtrat wird eingedampft. Nach Zugabe von 20 ml H₂O wird das Rohprodukt zunächst mit 40 ml, anschließend mit 10 ml EtOAc extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden unter vermindertem Druck eingedampft, mit Hilfe von der Säulenchromatographie (Kieselgel, Fließmittel: EtOAc/MeOH 8.5+1.5) aufgetrennt und aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 98 mg (5 %) farblose Kristalle, Fp 111-113°C (Lit.³⁹: Fp 110-111 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.60 (s, 2H, Triazol H-3,5), 7.36 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.31 (m, 1H, Ph H-4), 7.29 (m, 2H, Ph H-2,6), 5.27 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 143.2 (Triazol C-3,5), 136.7 (Ph C-1), 128.8 (Ph C-3,5), 128.0 (Ph C-4), 127.6 (Ph C-2,6), 47.5 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -60.0 (Triazol N-1,2), -204.9 (Triazol N-4).

1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol (6)

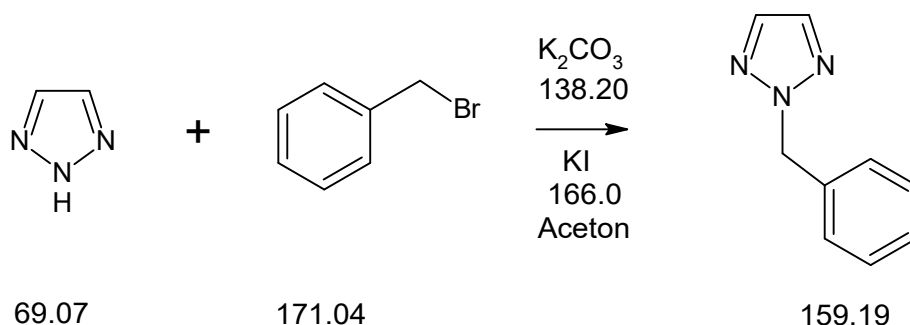
Die Substanzen **6** stand aus einem vorangegangenen Projekt⁴⁰ bereits zur Verfügung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, Triazol H-5), 7.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, Triazol H-4), 7.35 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.32 (m, 1H, Ph H-4), 7.30 (m, 2H, Ph H-2,6), 5.63 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 136.1 (Ph C-1), 133.5 (Triazol C-4), 128.7 (Ph C-3,5), 128.0 (Ph C-4), 127.8 (Ph C-2,6), 124.9 (Triazol C-5), 52.6 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -17.0 (Triazol N-2), -28.2 (Triazol N-3), -132.2 (Triazol N-1).

2-Benzyl-2H-1,2,3-triazol (7)



Zu einer Lösung aus, Benzylbromid 1540 mg (9 mmol) in 80 ml wasserfreiem Aceton unter Rühren und Argon Anschluss, wird zunächst 1,2,3-Triazol 933 mg (13.5 mmol), K_2CO_3 1866 mg (13.5 mmol) und anschließend KI 75 mg (0.45 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über die Nacht unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Rohprodukt mit 350 ml H_2O versetzt und 3 x mit je 100 ml EtOAc extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden 2 x mit je 100 ml 1M KOH und 2 x mit Sole gewaschen. Daraufhin werden organische Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, Ethylacetat wird abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Fließmittel: EtOAc/ Hexan 4+6) aufgetrennt.

Ausbeute: 103 mg (5%) brauner Feststoff, Fp 40-42 °C (Lit.⁴¹: Fp 39-41 °C).

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 7.80 (s, 2H, Triazol H-4,5), 7.34 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.30 (m, 1H, Ph H-4), 7.25 (m, 2H, Ph H-2,6), 5.65 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 134.7 (Triazol C-4,5), 135.9 (Ph C-1), 128.5 (Ph C-3,5), 127.9 (Ph C-4), 127.7 (Ph C-2,6), 57.5 (CH_2).

^{15}N -NMR (40 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) -51.2 (Triazol N-1,3), -122.3 (Triazol N-2).

1-Benzyl-1*H*-tetrazol (8**)**

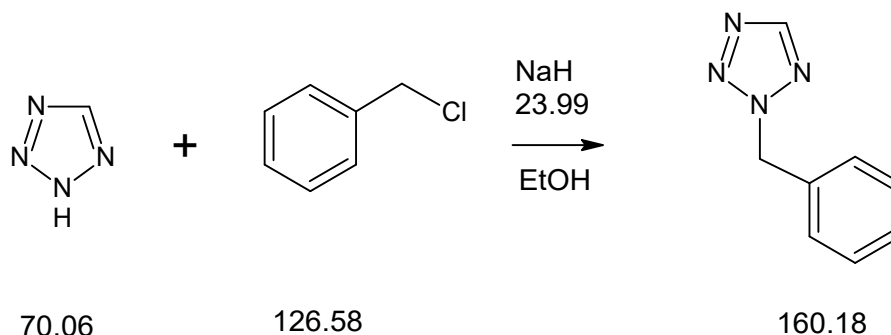
Die Substanz **8** stand aus einem vorangegangenen Projekt⁴² bereits zur Verfügung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.53 (s, 1H, Tetrazol H-5), 7.38 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.36 (m, 1H, Ph H-4), 7.35 (m, 2H, Ph H-2,6), 5.72 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 144.0 (Tetrazol C-5), 134.8 (Ph C-1), 128.8 (Ph C-3,5), 128.4 (Ph C-4), 128.1 (Ph C-2,6), 50.8 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 12.6 (Tetrazol N-3), -12.9 (Tetrazol N-2), -50.6 (Tetrazol N-4), -140.5 (Tetrazol N-1).

2-Benzyl-2H-tetrazol (9)



Zunächst NaH 264 mg (11 mmol) und dann Tetrazol 701 mg (10 mmol) werden in 15 ml absolutem Ethanol gelöst, danach 1h gerührt. Daraufhin wird Benzylchlorid 1519 mg (12 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird anschließend 20 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird NaCl filtriert und EtOH unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Fließmittel: EtOAc/ Hexan 2+8) aufgetrennt.

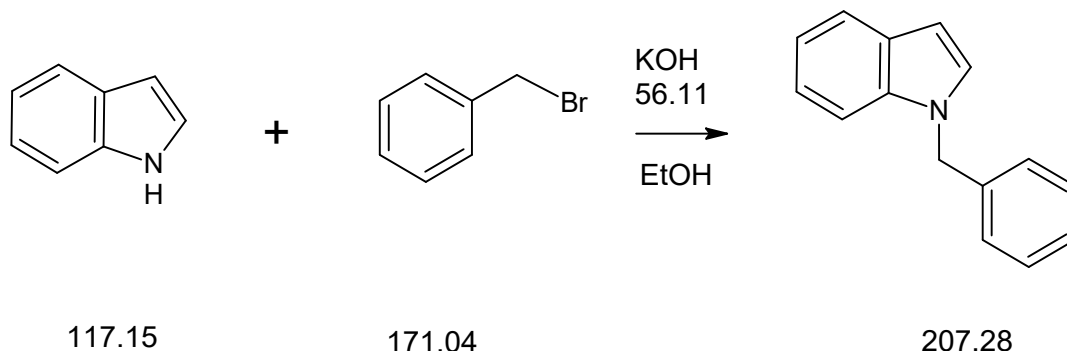
Ausbeute: 370 mg (23%) farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.98 (s, 1H, Tetrazol H-5), 7.37 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.36 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.34 (m, 1H, Ph H-4), 5.96 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 153.5 (Tetrazol C-5), 134.1 (Ph C-1), 128.8 (Ph C-3,5), 128.5 (Ph C-4), 128.3 (Ph C-2,6), 55.7 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -1.9 (Tetrazol N-3), -47.4 (Tetrazol N-4), -75.1 (Tetrazol N-1), -92.8 (Tetrazol N-2).

1-Benzyl-1*H*-indol (11)



Infolge wird eine Menge von 282 mg (2.4 mmol) Indol und dann 170 mg (3 mmol) KOH in 20 ml absolutem Ethanol bis zur vollständigen Löslichkeit unter Rühren gelöst. Danach wird Ethanol abgedampft. Zum Rückstand wird 20 ml Aceton und 0.32 ml Benzylbromid hinzugefügt. Der entstandene Niederschlag wird filtriert. Anschließend wird Aceton unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Fließmittel: EtOAc/Hexan 1+10) aufgetrennt.

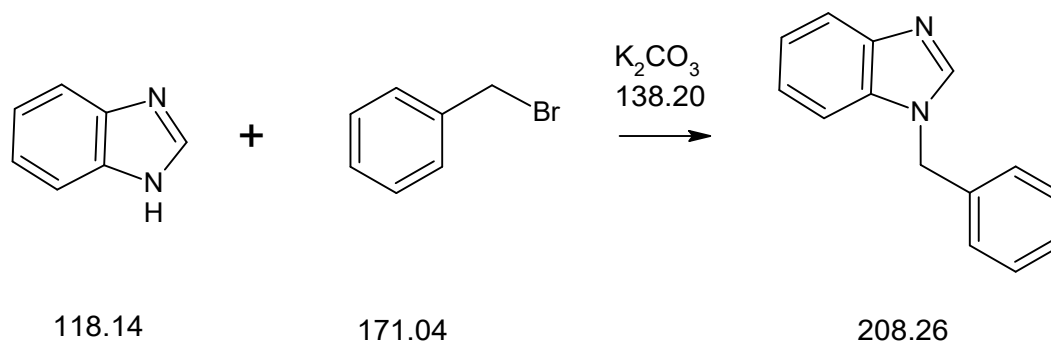
Ausbeute: 166 mg (33%), brauner Feststoff, Fp 38-39 °C (Lit.⁴³: Fp 41-43 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.57 (m, 1H, Indol H-4), 7.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, Indol H-2), 7.43 (m, 1H, Indol H-7), 7.29 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.22 (m, 1H, Ph H-4), 7.19 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.09 (m, 1H, Indol H-6), 7.02 (m, 1H, Indol H-5), 6.49 (dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, 1H, Indol H-3), 5.41 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 138.2 (Ph C-1), 135.7 (Indol C-7a), 129.0 (Indol C-2), 128.4 (Ph C-3,5), 128.3 (Indol C-3a), 127.2 (Ph C-4), 126.9 (Ph C-2,6), 121.1 (Indol C-6), 120.4 (Indol C-4), 119.0 (Indol C-5), 110.1 (Indol C-7), 100.9 (Indol C-3), 49.0 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -242.1 (Indol N-1).

1-Benzyl-1H-benzimidazol (13)



Benzimidazol 355 mg (3 mmol), K_2CO_3 498 mg (3.6 mmol) und Benzylbromid 565 mg (3.3 mmol) werden nach dem Mischen 45 min. lang in der Mikrowelle 100 °C 50 W erhitzt. Danach wird das Rohprodukt in DCM gelöst und filtriert. DCM wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird durch eine dünne Kieselgelschicht (3% MeOH in $CHCl_3$) abgenutscht. Die organische Lösung wird eingedampft und mit Hilfe von Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan 9+2) gereinigt.

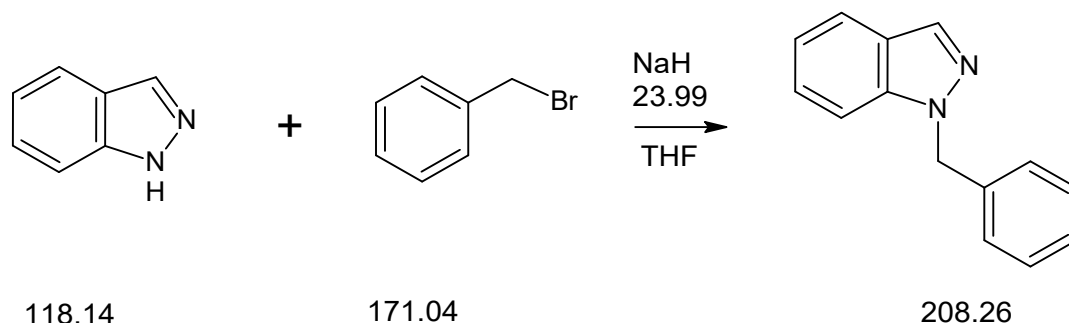
Ausbeute: 53 mg (9%) brauner Feststoff, Fp 108-111 °C (Lit.⁴⁴: Fp 116-117 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.40 (s, 1H, Benzimidazol H-2), 7.66 (m, 1H, Benzimidazol H-4), 7.50 (m, 1H, Benzimidazol H-7), 7.32 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.30 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.26 (m, 1H, Ph H-4), 7.19 (m, 1H, Benzimidazole H-6), 7.18 (m, 1H, Benzimidazole H-5), 5.49 (s, 2H, CH_2).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 144.2 (Benzimidazol C-2), 143.6 (Benzimidazol C-3a), 136.9 (Ph C-1), 133.6 (Benzimidazol C-7a), 128.6 (Ph C-3,5), 127.7 (Ph C-4), 127.3 (Ph C-2,6), 122.3 (Benzimidazol C-6), 121.5 (Benzimidazol C-5), 119.5 (Benzimidazol C-4), 110.6 (Benzimidazol C-7), 47.6 (CH_2).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) -136.0 (Benzimidazol N-3), -224.7 (Benzimidazol N-1).

1-Benzyl-1H-indazol (14)



Zu einer Lösung aus Indazol 591 mg (5 mmol) in THF 25 ml wird NaH 144 mg (6 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Die Suspension wird 1 h unter gleicher Temperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit einer Lösung aus Benzylbromid 1283 mg (7.5 mmol) in THF 15 ml versetzt und über die Nacht unter Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 100 ml Wasser wird es 2 x mit je 100 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden mit der Sole gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet sowie unter vermindertem Druck eingedampft. Dann wird der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Fließmittel: EtOAc/Hexan 1+9) gereinigt und aus Petroleum umkristallisiert.

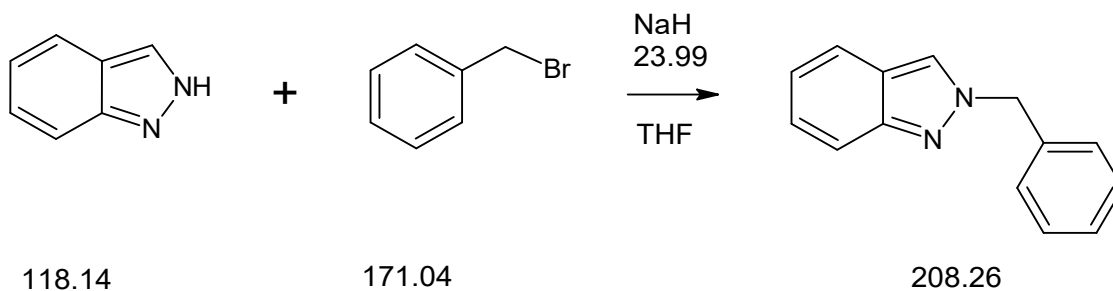
Ausbeute: 287 mg (28%) gelbe Kristalle, Fp 63-64 °C (Lit.⁴⁵: Fp 64-65 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, Indazol H-3), 7.76 (m, 1H, Indazol H-4), 7.68 (m, 1H, Indazol H-7), 7.36 (m, 1H, Indazol H-6), 7.28 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.22 (m, 1H, Ph H-4), 7.21 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.12 (m, 1H, Indazol H-5), 5.66 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 139.2 (Indazol C-7a), 137.5 (Ph C-1), 133.0 (Indazol C-3), 128.4 (Ph C-3,5), 127.4 (Ph C-4), 127.3 (Ph C-2,6), 126.1 (Indazol C-6), 123.7 (Indazol C-3a), 120.9 (Indazol C-4), 120.4 (Indazol C-5), 109.7 (Indazol C-7), 51.7 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -59.3 (Indazol N-2), -193.4 (Indazol N-1).

2-Benzyl-2*H*-indazol (15)



2-Benzyl-2*H*-indazol stammt aus der gleichen Reaktion wie 1-Benzyl-1*H*-indazol (14), da es sich im Laufe der Reaktion zwei Isomere bilden.

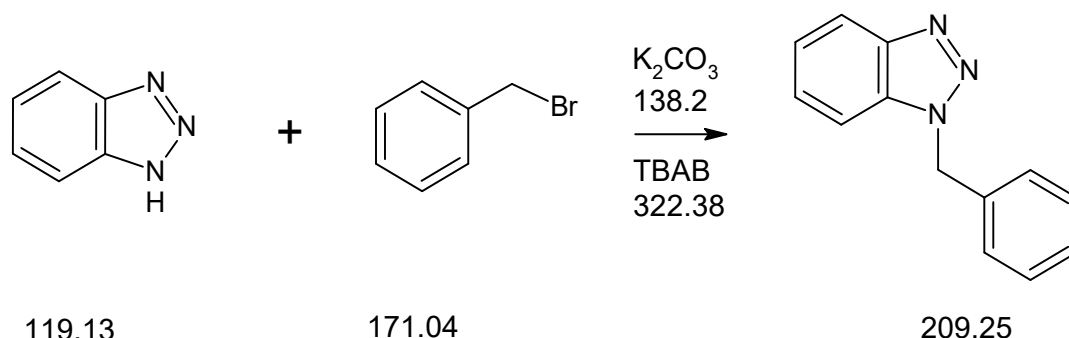
Ausbeute: 488 mg (47%) brauner Feststoff, Fp 47-48 °C (Lit.⁴⁵: Fp 69-70 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.46 (d, *J*= 1.1 Hz, 1H, Indazol H-3), 7.69 (m, 1H, Indazol H-4), 7.59 (m, 1H, Indazol H-7), 7.32 (m, 4H, Ph H-2,3,5,6), 7.28 (m, 1H, Ph H-4), 7.21 (m, 1H, Indazol H-6), 7.02 (m, 1H, Indazol H-5), 5.63 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 148.2 (Indazol C-7a), 136.9 (Ph C-1), 128.5 (Ph C-3,5), 127.9 (Ph C-2,6), 127.8 (Ph C-4), 125.4 (Indazol C-6), 123.9 (Indazol C-3), 121.5 (Indazol C-3a), 121.0 (Indazol C-5), 120.6 (Indazol C-4), 117.0 (Indazol C-7), 56.2 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -94.2 (Indazol N-1), -151.7 (Indazol N-2).

1-Benzyl-1H-benzotriazol (16)



Benzotriazol 596 mg (5mmol), K_2CO_3 1587 mg (11.5 mmol) und TBAB 323 mg (1 mmol) werden in einen Rundkolben hinzugefügt. Nach 15. Min langem Mischen im Ultraschalbad wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt. Danach wird Benzylbromid 941 mg (5.5 mmol) hinzugegeben und 21 h unter Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird in 15 ml Ethylacetat aufgenommen. Organische Phase wird 4 x mit je 15 ml H_2O gewaschen. Danach wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Daraufhin wird Ethylacetat abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Fließmittel: EtOAc/Hexan 2+5) aufgetrennt.

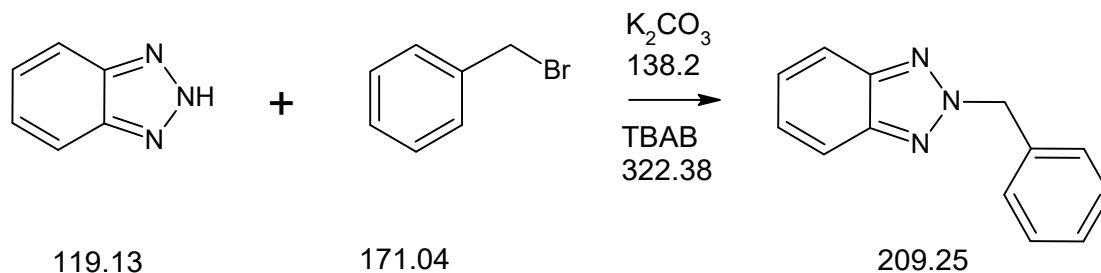
Ausbeute: 485 mg (46 %), rosa Kristale, Fp 111-115 °C (Lit.⁴⁶: Fp 114-117 °C).

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 8.05 (m, 1H, Benzotriazol H-4), 7.82 (m, 1H, Benzotriazol H-7), 7.50 (m, 1H, Benzotriazol H-6), 7.37 (m, 1H, Benzotriazol H-5), 7.33 (m, 4H, Ph H-2,3,5,6), 7.28 (m, 1H, Ph H-4), 5.98 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 145.3 (Benzotriazol C-3a), 135.8 (Ph C-1), 132.6 (Benzotriazol C-7a), 128.7 (Ph C-3,5), 128.0 (Ph C-4), 127.7 (Ph C-2,6), 127.3 (Benzotriazol C-6), 124.0 (Benzotriazol C-5), 119.2 (Benzotriazol C-4), 110.6 (Benzotriazol C-7), 50.9 (CH_2).

^{15}N -NMR (40 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) -2.3 (Benzotriazol N-2), -40.4 (Benzotriazol N-3), -151.4 (Benzotriazol N-1).

2-Benzyl-2*H*-benzotriazol (17)



2-Benzyl-2*H*-benzotriazol stammt aus der gleichen Reaktion wie 1-Benzyl-1*H*-benzotriazol (16), da es sich im Laufe der Reaktion zwei Isomere bilden.

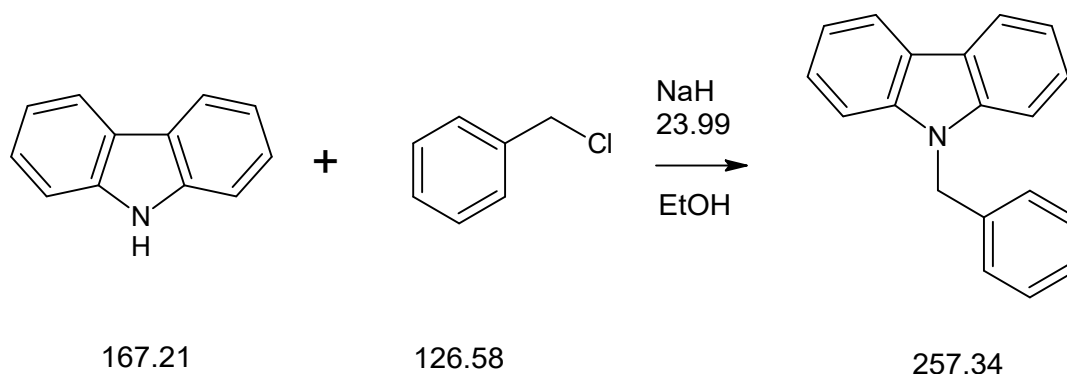
Ausbeute: 121 mg (12 %) hellbrauner Feststoff, Fp 32-35 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.91 (m, 2H, Benzotriazol H-4,7), 7.41 (m, 2H, Benzotriazol H-5,6), 7.38 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.35 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.32 (m, 1H, Ph H-4), 5.96 (s, 2H, CH₂).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 143.9 (Benzotriazol C-3a,7a), 135.2 (Ph C-1), 128.6 (Ph C-3,5), 128.2 (Ph C-2,4,6), 126.4 (Benzotriazol C-5,6), 117.8 (Benzotriazol C-4,7), 59.5 (CH₂).

^{15}N -NMR (40 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) -64.1 (Benzotriazol N- 1,3), -108.0 (Benzotriazol N-2).

9-Benzyl-9H-carbazol (18)



Eine Menge von 264 mg (11 mmol) NaH wird in 10 ml absolutem Ethanol in einem Dreihalsrundkolben gelöst. Danach wird die Mischung mit Carbazol 1672 mg (10 mmol) und Benzylchlorid 1519 mg (12 mmol) versetzt. Carbazol wird vorher in DMF wegen seiner Unlöslichkeit in absolutem EtOH gelöst. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 min. lang gerührt und daraufhin 3.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird EtOH unter vermindertem Druck eingedampft. DMF und NaCl werden durch Zusatz von 30 ml EtOAc und Extraktion mit 3 x je 15 ml Wasser entfernt. Die organische Phase wird unter vermindertem Druck abgedampft. Zum festen Rückstand wird 20 ml Et₂O gegossen und 10 min. gerührt. Anschließend wird Et₂O abdekantiert und am Rotavapor eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Hilfe von der Säulenchromatographie (Kieselgel, Fließmittel: Toluol/Hexan 1+1) aufgetrennt.

Ausbeute: 294 mg (11%) farbloser Feststoff, Fp 116-118 °C (Lit.⁴⁷: Fp 118-120 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.17 (m, 2H, Carbazol H-4,5), 7.61 (m, 2H, Carbazol H-1,8), 7.42 (m, 2H, Carbazol C-2,7), 7.24 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.21 (m, 2H, Carbazol C-3,6), 7.20 (m, 1H, Ph H-4), 7.16 (m, 2H, Ph H-2,6), 5.64 (s, 2H, CH₂).

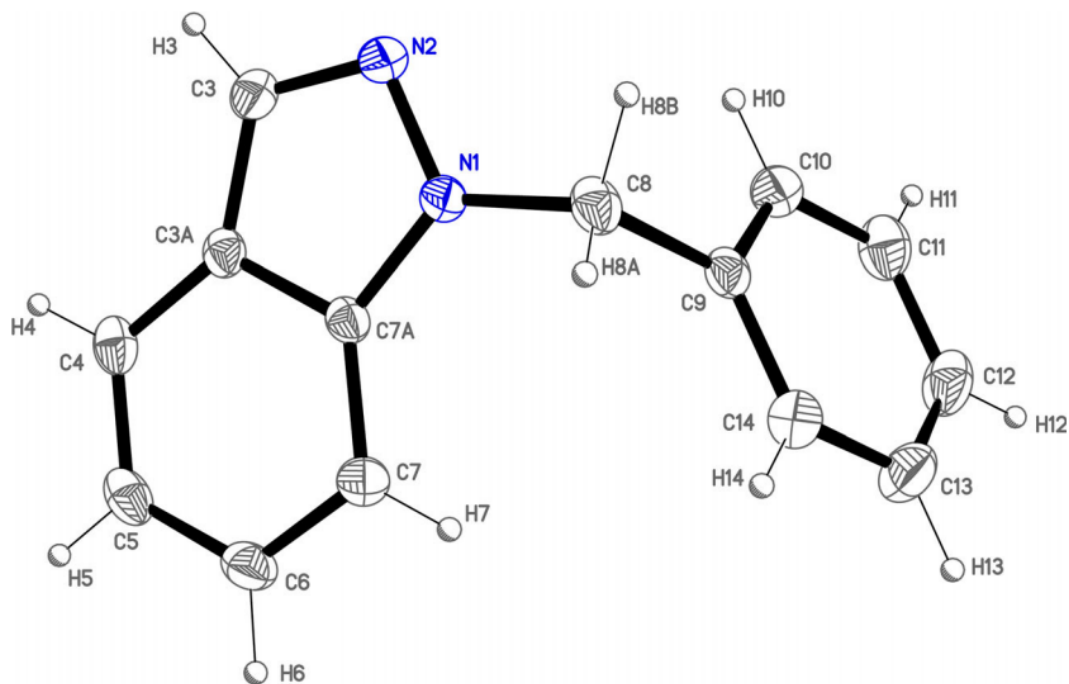
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 140.1 (Carbazol C-8a,9a), 137.8 (Ph C-1), 128.5 (Ph C-3,5), 127.2 (Ph C-4), 126.6 (Ph C-2,6), 125.8 (Carbazol C-2,7), 122.2 (Carbazol C-4a,4b), 120.3 (Carbazol C-4,5), 119.0 (Carbazol C-3,6), 109.4 (Carbazol C-1,8), 45.5 (CH₂).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) – 261.3 (Carbazol N-9).

Röntgenstrukturanalyse von 1-Benzyl-1*H*-indazol⁴⁸

In Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe aus Spanien wurde Röntgenstrukturanalyse von 1-Benzyl-1*H*-indazol durchgeführt (Schema 24).

Schema 24



4 Literaturverzeichnis

¹T. Schirmeister, C. Schmuck, P.R. Wich, Beyer/Walter Organische Chemie, 25. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 2016, 753-754.

²A. Zeeck, S. Grond, S.C. Zeeck, *Chemie für Mediziner*, 9. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 403-404.

³A. Zeeck, S. Grond, S.C. Zeeck, *Chemie für Mediziner*, 9. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 408-410.

⁴H.P.T. Ammon, M. Schubert-Zsilavecz, *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*, 11. Auflage, Walter De Gruyter, Berlin-Boston, **2014**, 1827-1828.

⁵A. Zeeck, S. Grond, S.C. Zeeck, *Chemie für Mediziner*, 9. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 408-410.

⁶K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 192-193.

⁷K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 197-199.

⁸K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 341-344.

⁹H.P.T. Ammon, M. Schubert-Zsilavecz, *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*, 11. Auflage, Walter De Gruyter, Berlin-Boston, **2014**, 1648-1649.

¹⁰K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 765-769.

¹¹A. Zeeck, S. Grond, S.C. Zeeck, *Chemie für Mediziner*, 9. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 407-408.

¹²K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 765-769.

¹³K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 816-817.

¹⁴H.P.T. Ammon, M. Schubert-Zsilavecz, *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*, 11. Auflage, Walter De Gruyter, Berlin-Boston, **2014**, 1301-1302.

¹⁵V.A. Ostrovskii, R.E. Trifonov, E.A. Popova, *Russ. Chem. Bull.*, **2012**, 61, 768-780

¹⁶E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth, *Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lernbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2012**, 510-511.

¹⁷A. Zeeck, S. Grond, S.C. Zeeck, *Chemie für Mediziner*, 9. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 409-410.

- ¹⁸K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 341-342.
- ¹⁹A. Wollrab, *Organische Chemie – Eine Einführung für Lehramts- und Nebenfachstudenten*, 4. Auflage, Springer Spektrum, Berlin Heidelberg, **2014**, 1047-1049.
- ²⁰K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage, Elsevier, München, **2017**, 154-156.
- ²¹R.S. Turnbull, *J. Can. Dent. Assoc.*, **1995**, *61*, 127-134.
- ²²H.P.T. Ammon, M. Schubert-Zsilavecz, *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*, 11. Auflage, Walter De Gruyter, Berlin-Boston, **2014**, 56-57.
- ²³E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie- Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur, Naturstoffe, Syntheseplanung, Nachhaltigkeit*, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **2012**, 668-670.
- ²⁴E. Lieber, S.H. Patinkin, H.H. Tao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 1792–1795.
- ²⁵T. Schirmeister, C. Schmuck, P.R. Wich, Beyer/Walter Organische Chemie, 25. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 2016, 756-757.
- ²⁶E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie- Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur, Naturstoffe, Syntheseplanung, Nachhaltigkeit*, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **2012**, 650-651.
- ²⁷R.G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 3994-4000.
- ²⁸R.G. Jones, C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *77*, 1538-1540.
- ²⁹P.G. Bulger, I.F. Cottrell, C.J. Cowden, A.J. Davies, U.-H. Dolling, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1297-1301.
- ³⁰J. Doiron, A.H. Soultan, R. Richard, M.M. Touré, N. Picot, R. Richard, M. Cuperlovic-Culf, G.A. Robichaud, M. Touaibia, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4010-4024.
- ³¹W. Holzer, B. Brandstätter, C. Jäger, M. Kaun, T. Langer, W.D. Bowen, *Sci. Pharm.*, **2004**, *72*, 197-211.
- ³²O. Ottoni, R. Cruz, R. Alves, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13915-13928.
- ³³M. Milen, A. Grün, E. Balint, A. Dancso, G. Keglevich, *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 2291-2301.
- ³⁴Q. Chen, Z. Mao, F. Guo, X. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 3735-3738.
- ³⁵D. Abenham, E. Diez-Barra, A. de la Hoz, A. Loupy, A. Sanchez-Migallon, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 793-802.
- ³⁶R.G. Jones, C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *77*, 1538-1540.
- ³⁷J. Doiron, A.H. Soultan, R. Richard, M.M. Touré, N. Picot, R. Richard, M. Cuperlovic-Culf, G.A. Robichaud, M. Touaibia, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4010-4024.

- ³⁸R.G. Jones, C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 77, 1538-1540.
- ³⁹M. Begtrup, P. Larsen, *Acta Chem. Scand.*, **1990**, 44, 1050-1057.
- ⁴⁰W. Holzer, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 9783-9792.
- ⁴¹J. Doiron, A.H. Saultan, R. Richard, M.M. Touré, N. Picot, R. Richard, M. Cuperlovic-Culf, G. A. Robichaud, M. Touaibia, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4010-4024.
- ⁴²W. Holzer, C. Jäger, *Monatsh. Chem.*, **1992**, 123, 1027-1036.
- ⁴³O. Ottoni, R. Cruz, R. Alves, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13915-13928.
- ⁴⁴K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 280-284.
- ⁴⁵A.M. Simonov, *Zh. Obsh. Khim.*, **1993**, 33, 1001-1005.
- ⁴⁶R.M. Claramunt, *Heterocycles*, **1985**, 23, 2895-2906
- ⁴⁷D. Bogdal, J. Pielichowski, K. Jaskot, *Synth. Commun.*, **1997**, 27:9, 1553-1560.
- ⁴⁸W. Holzer, L. Castoldi, V. Kyselova, D. Sanz, R.M. Claramunt, M.C Torralba, I. Alkorta, J. Elguero, *Struct. Chem.*, **2019**, 30, 1729-1735.

5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

abs. EtOH	absolutes Ethanol
AT1-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
ATP	Adenosintriphosphat
CHCl ₃	Chloroform
DBU	Diazabicycloundecen
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO-d ₆	deuteriertes Dimethylsulfoxid
Et ₂ O	Ether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
H ₂	Wasserstoff
H ₂ O	Wasser
HCl	Salzsäure
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
KF	Kaliumfluorid
KI	Kaliumiodid
KOH	Kaliumhydroxid
MeOH	Methanol
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NaCl	Natriumchlorid
NaH	Natriumhydrid
NaOH	Natriumhydroxid
NMR	nuclear magnetic resonance
NSA	Nichtsteroidales Abtiphlogistikum

PDE-5-Hemmer

PhCH₂Br

PhCH₂Cl

ppm

TBAB

THF

Phosphodiesterase-5-Hemmer

Benzylbromid

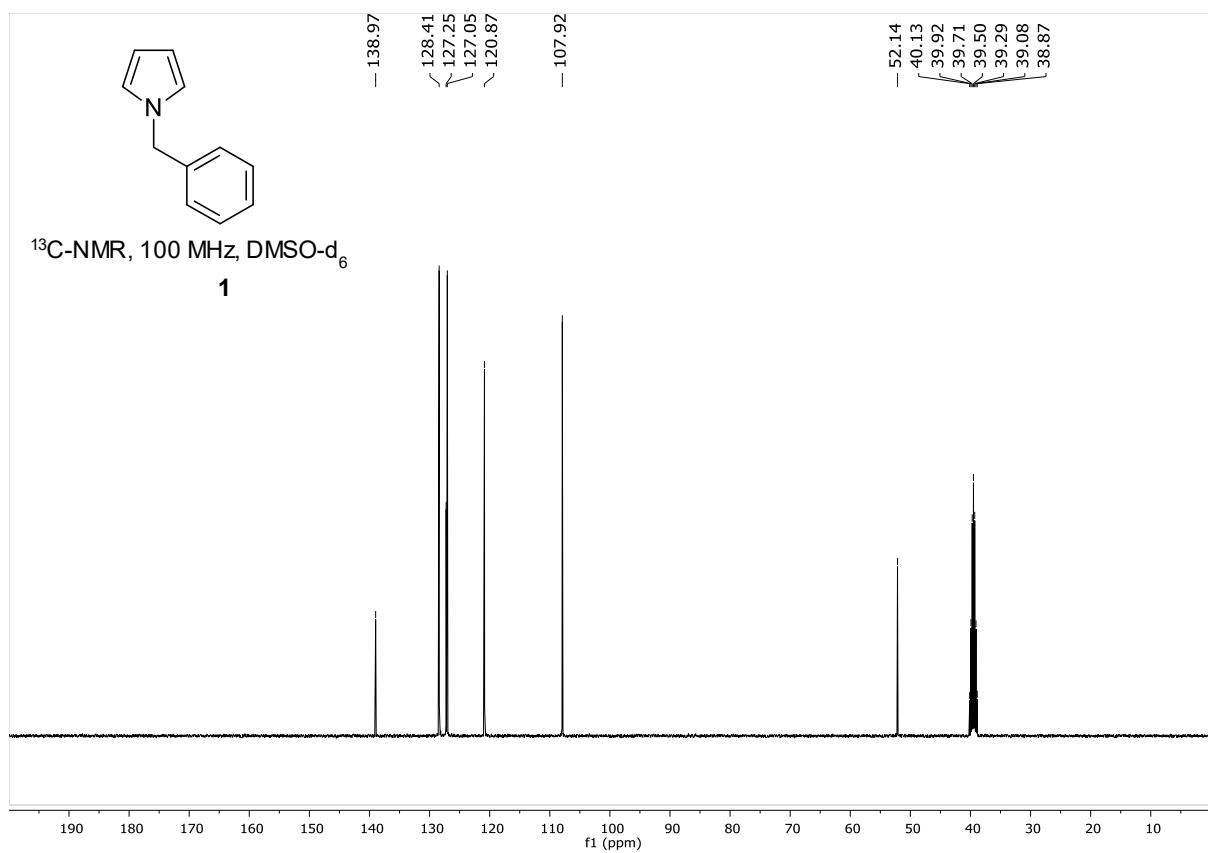
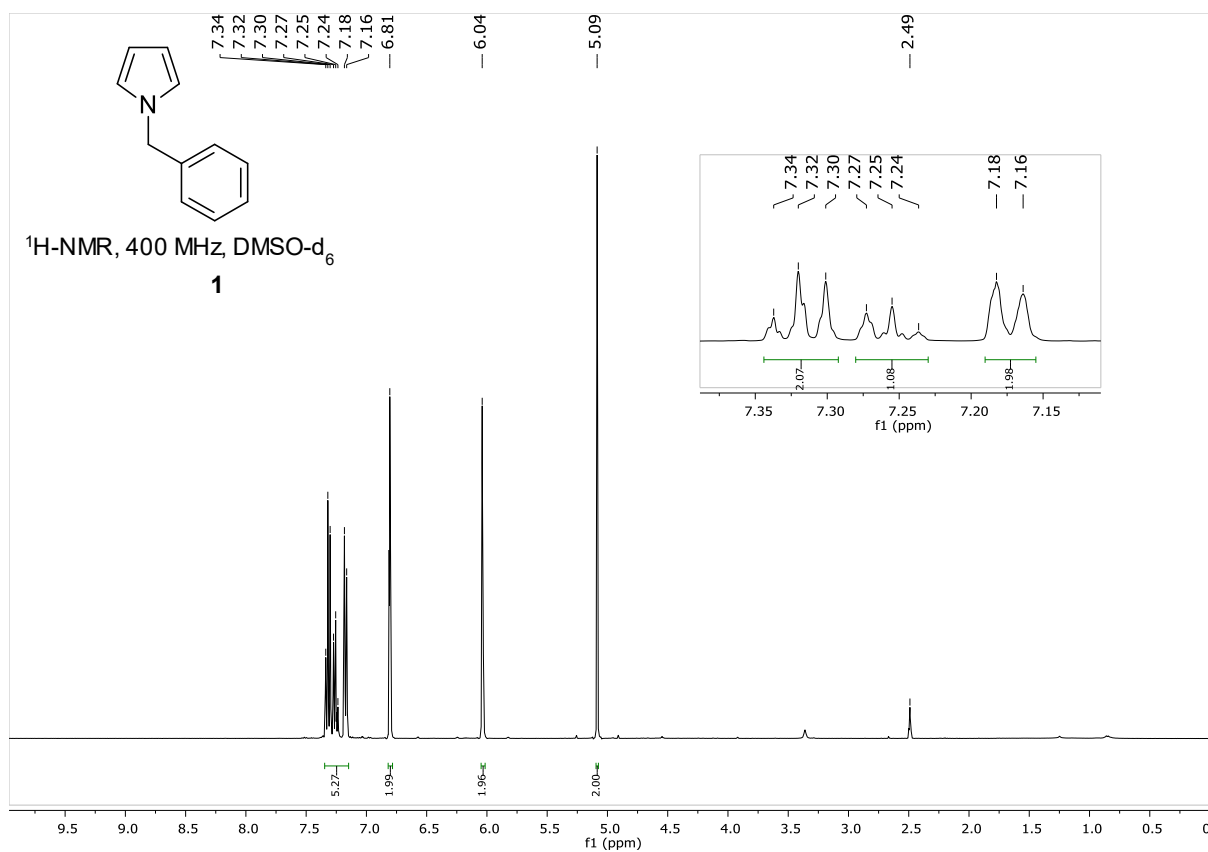
Benzylchlorid

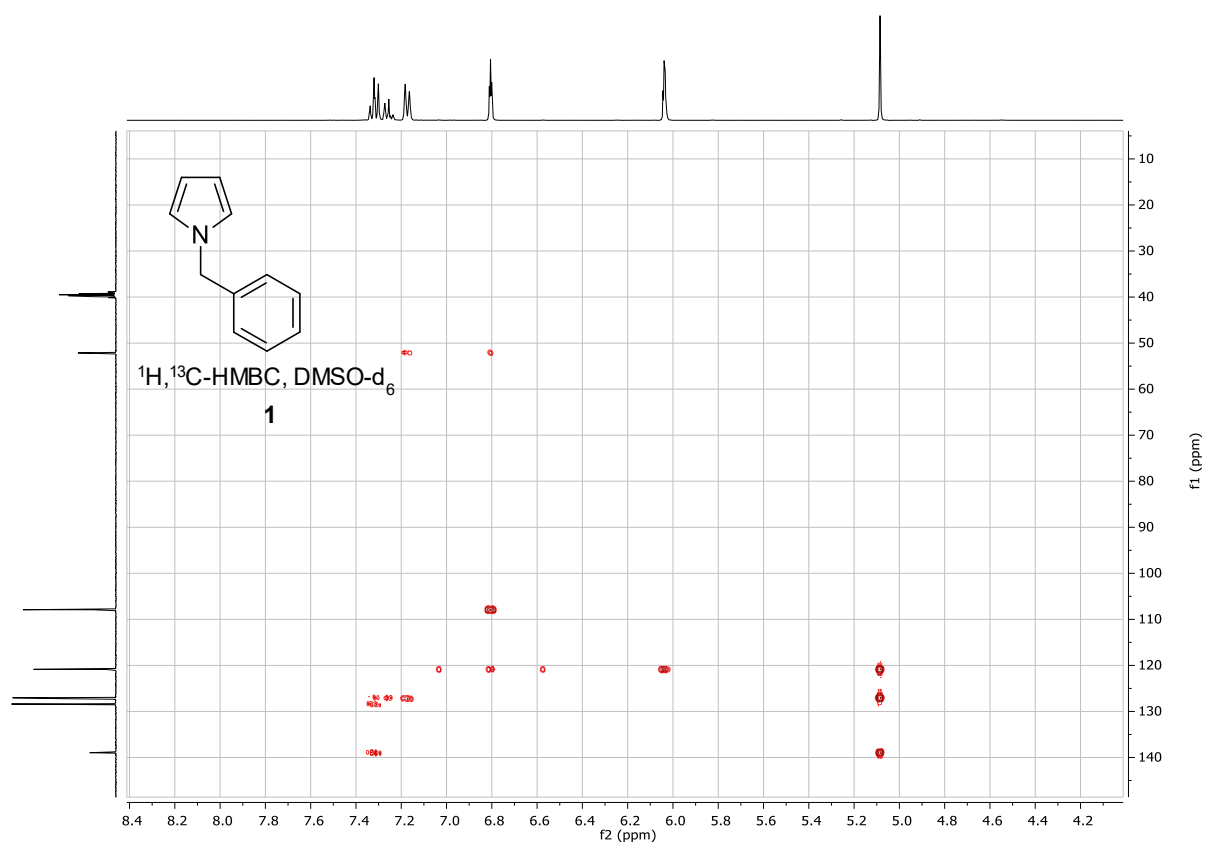
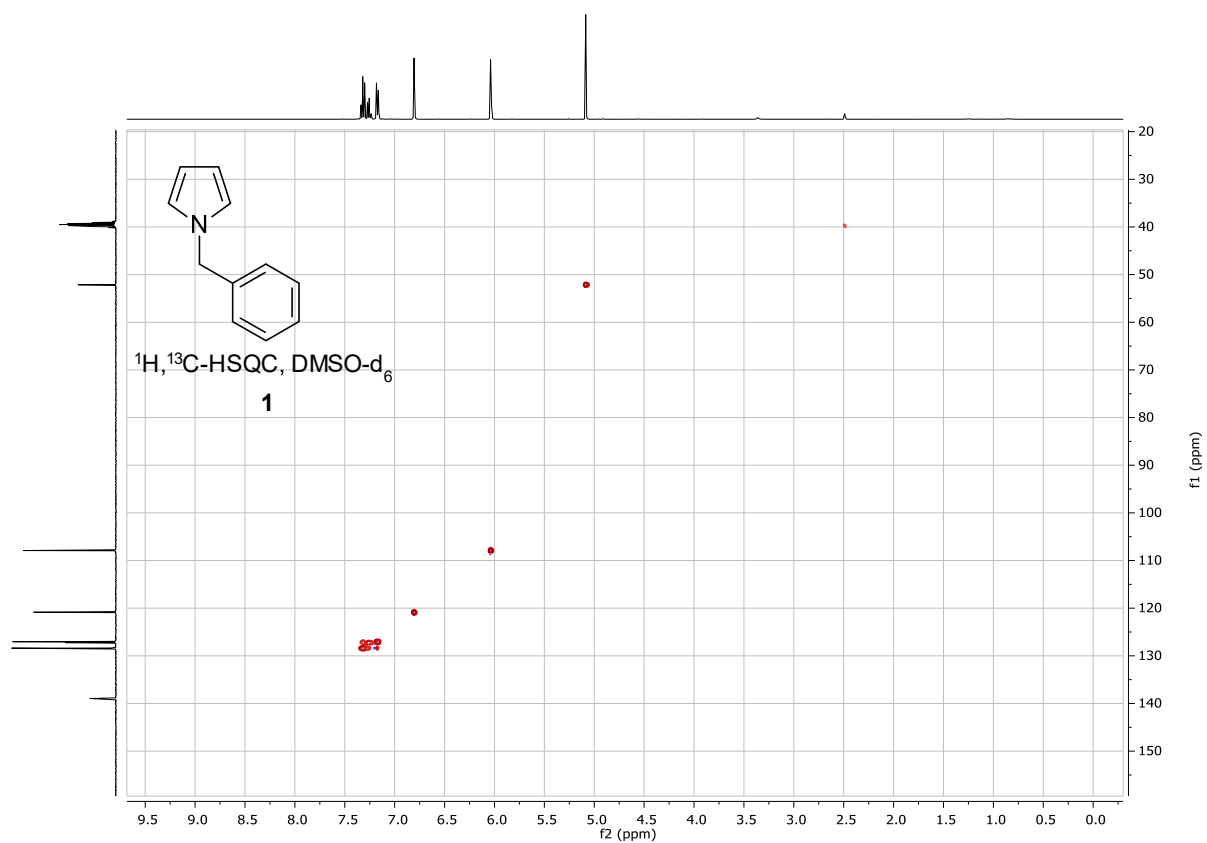
parts per million

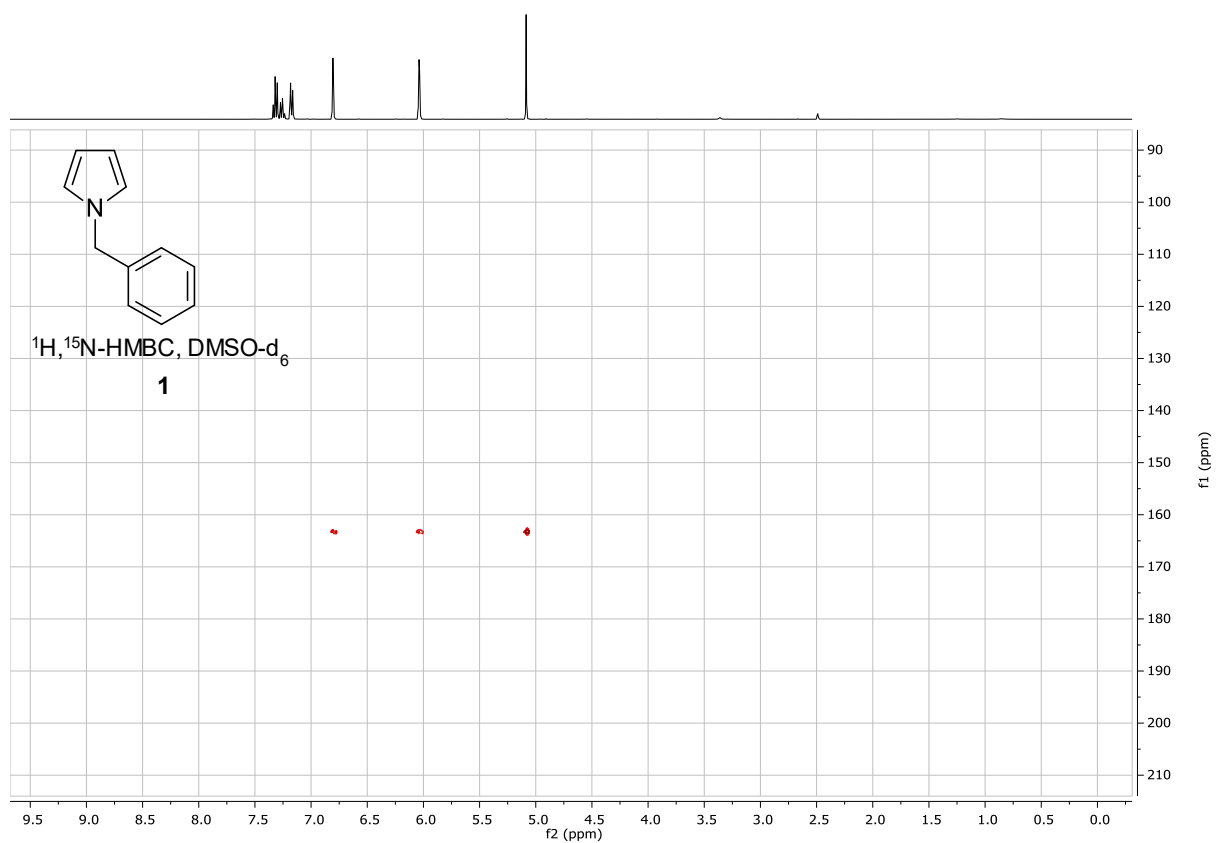
Tetrabutylammoniumbromid

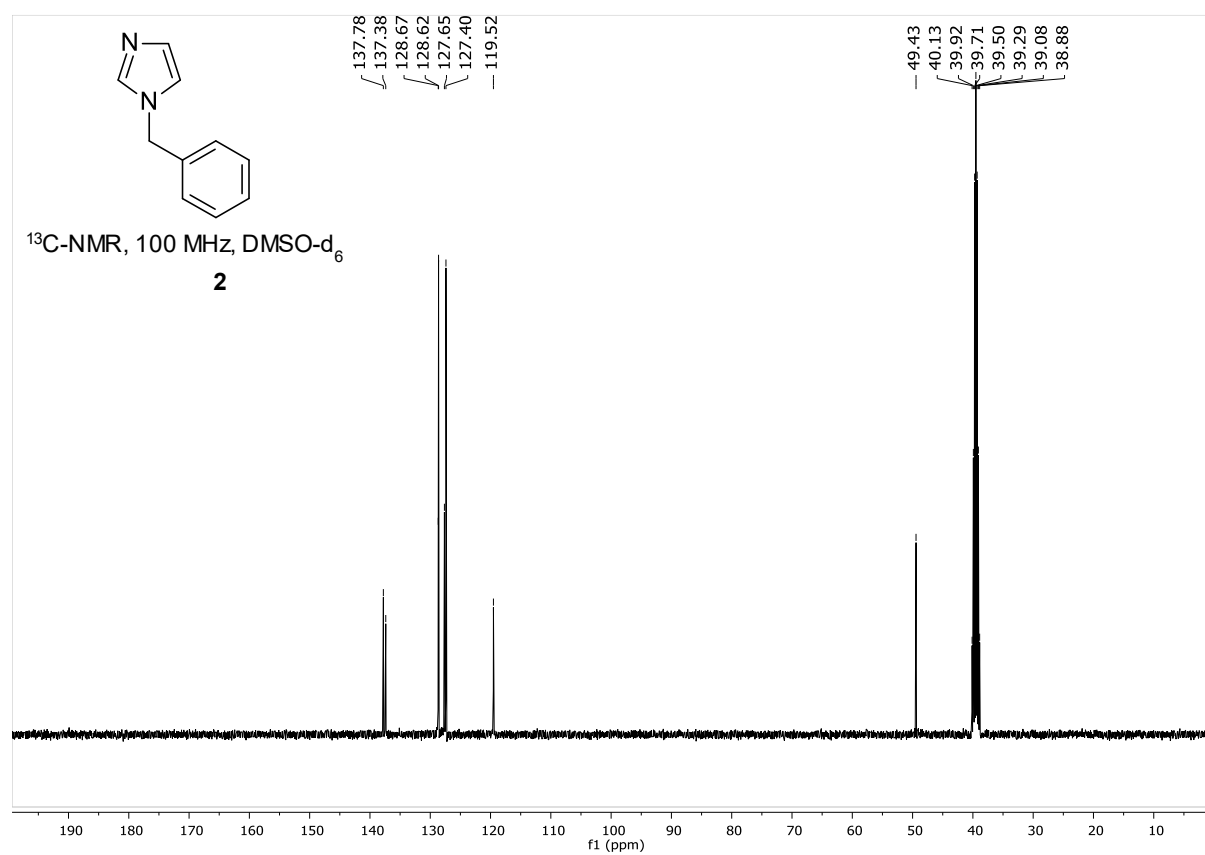
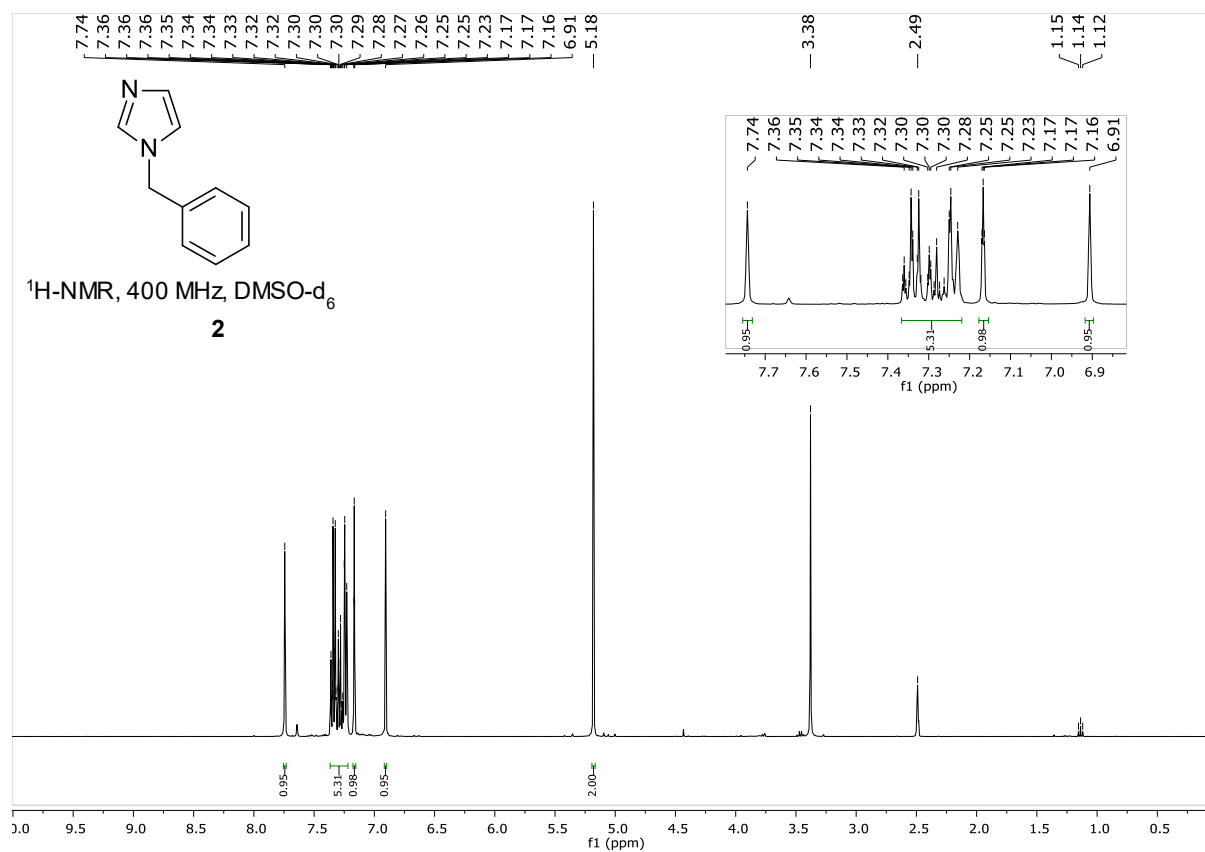
Tetrahydrofuran

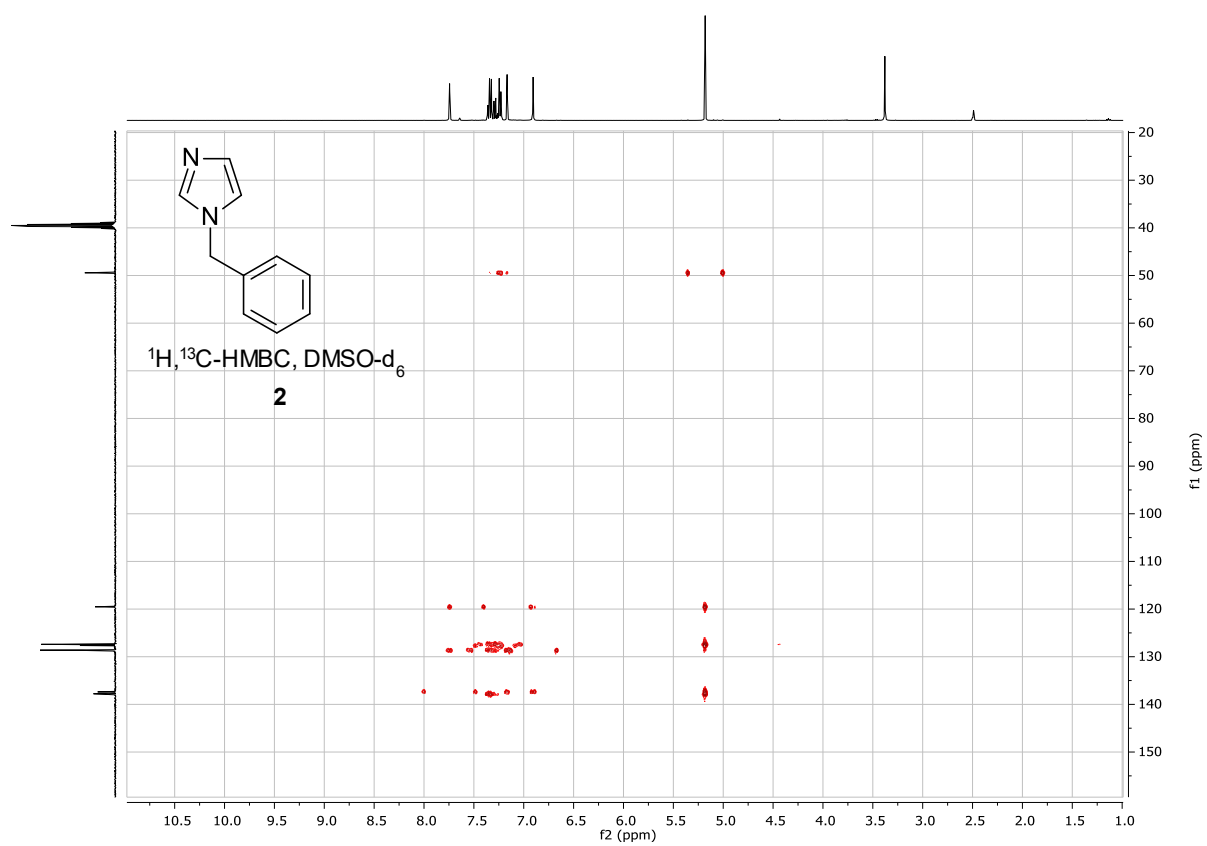
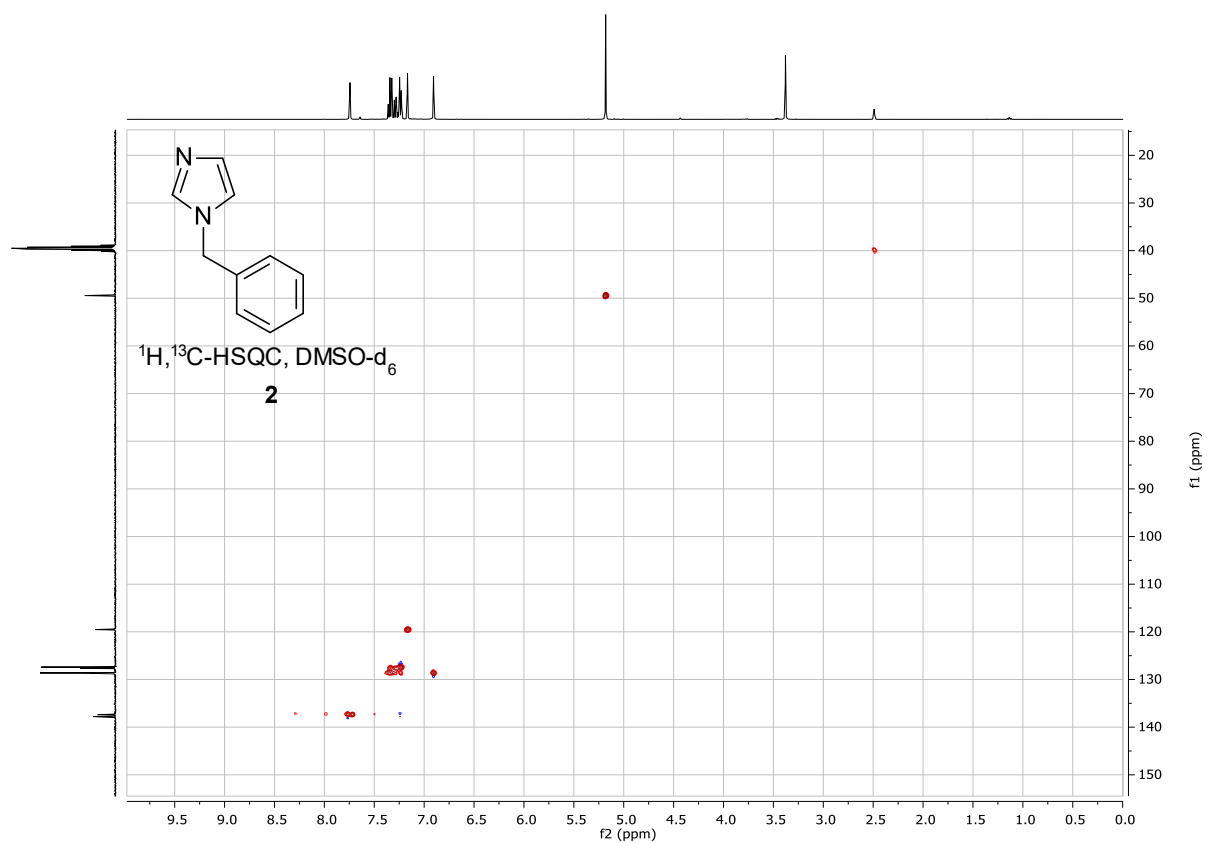
5.2 Spektren

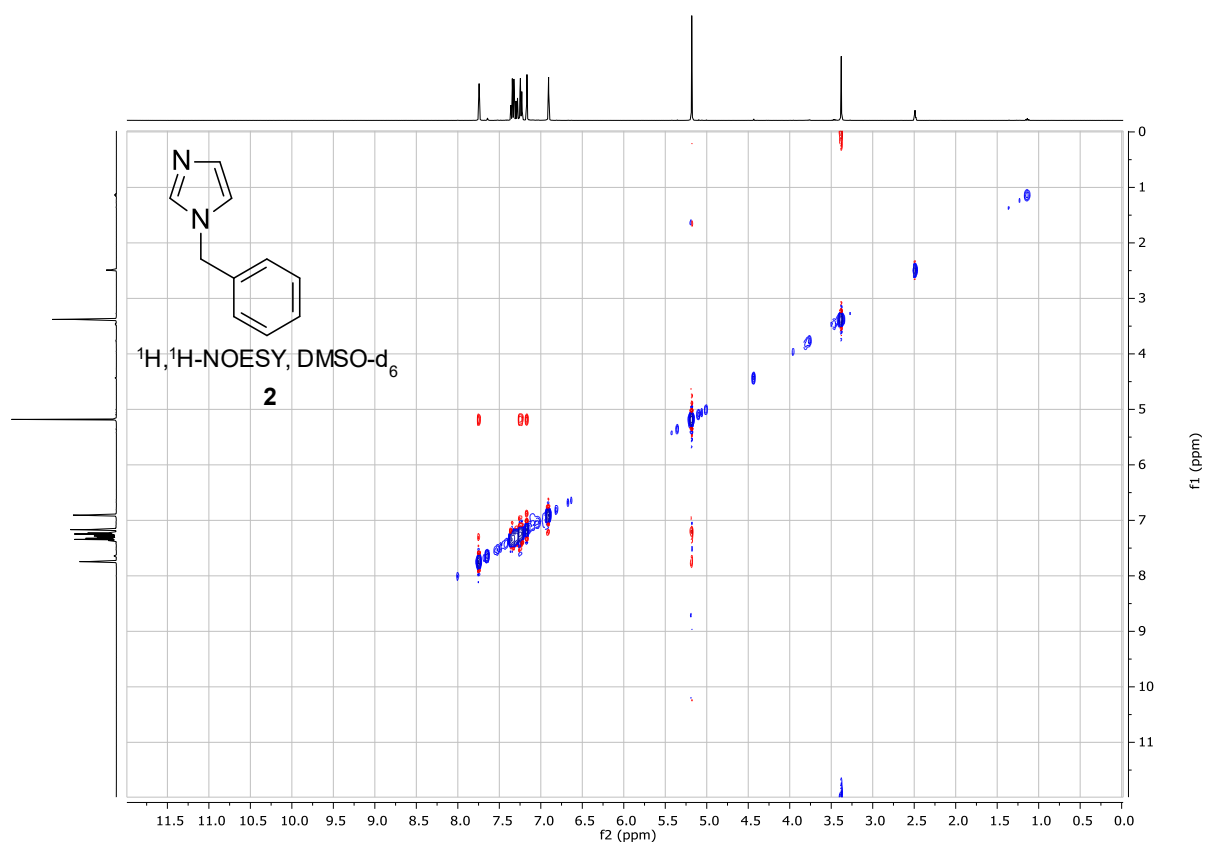
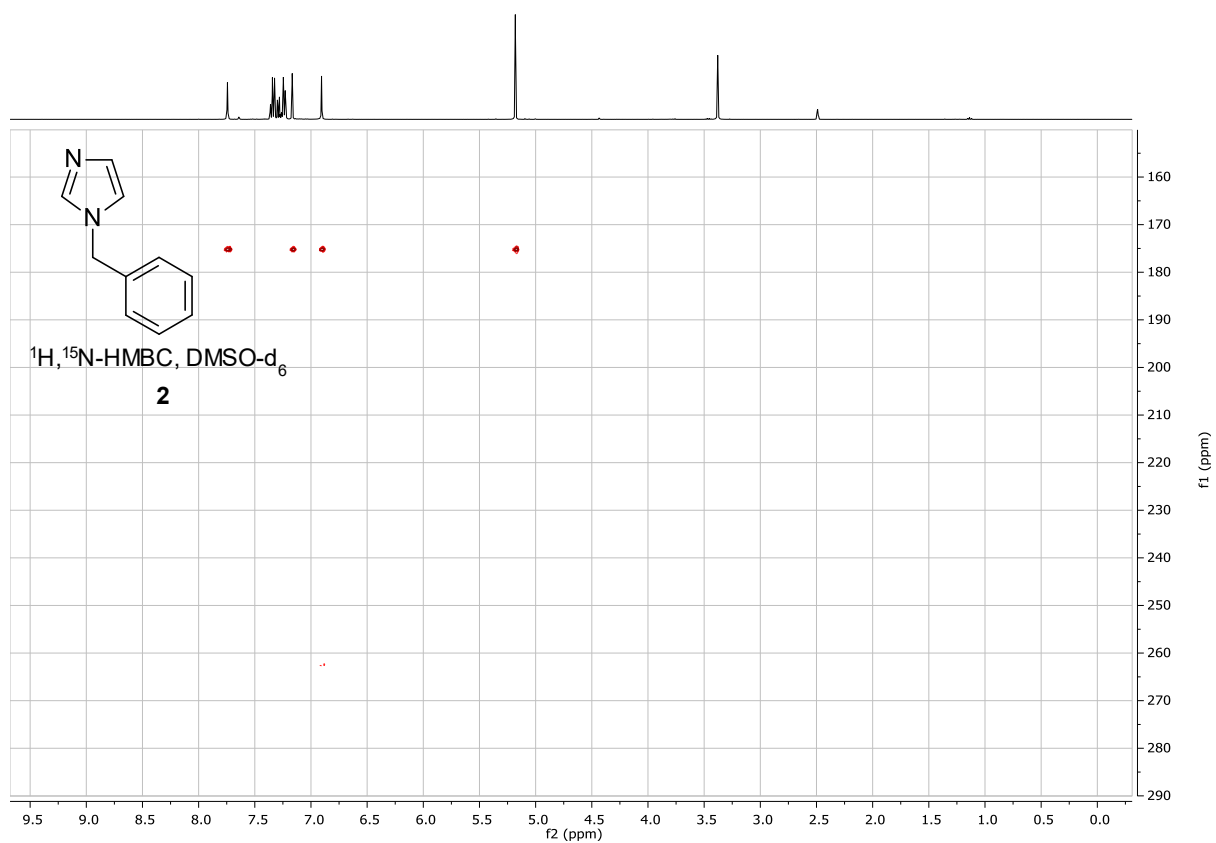


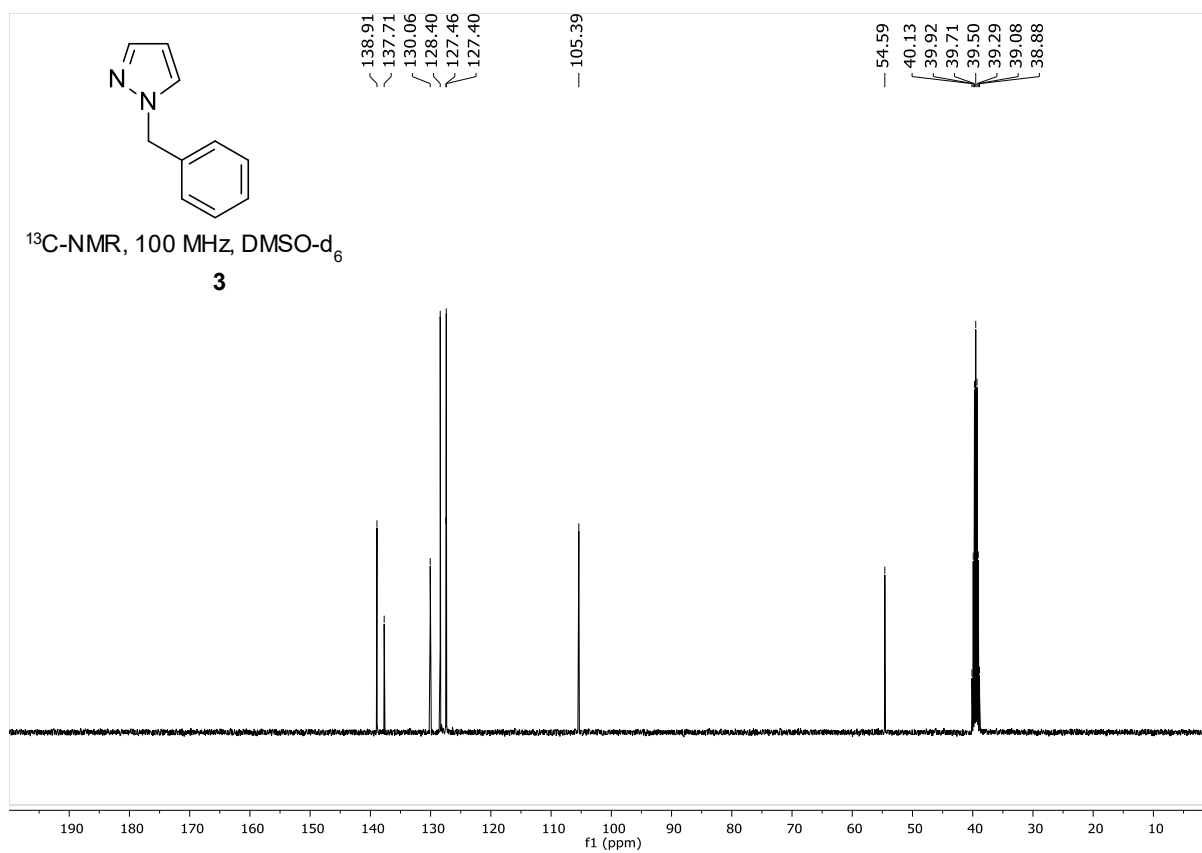
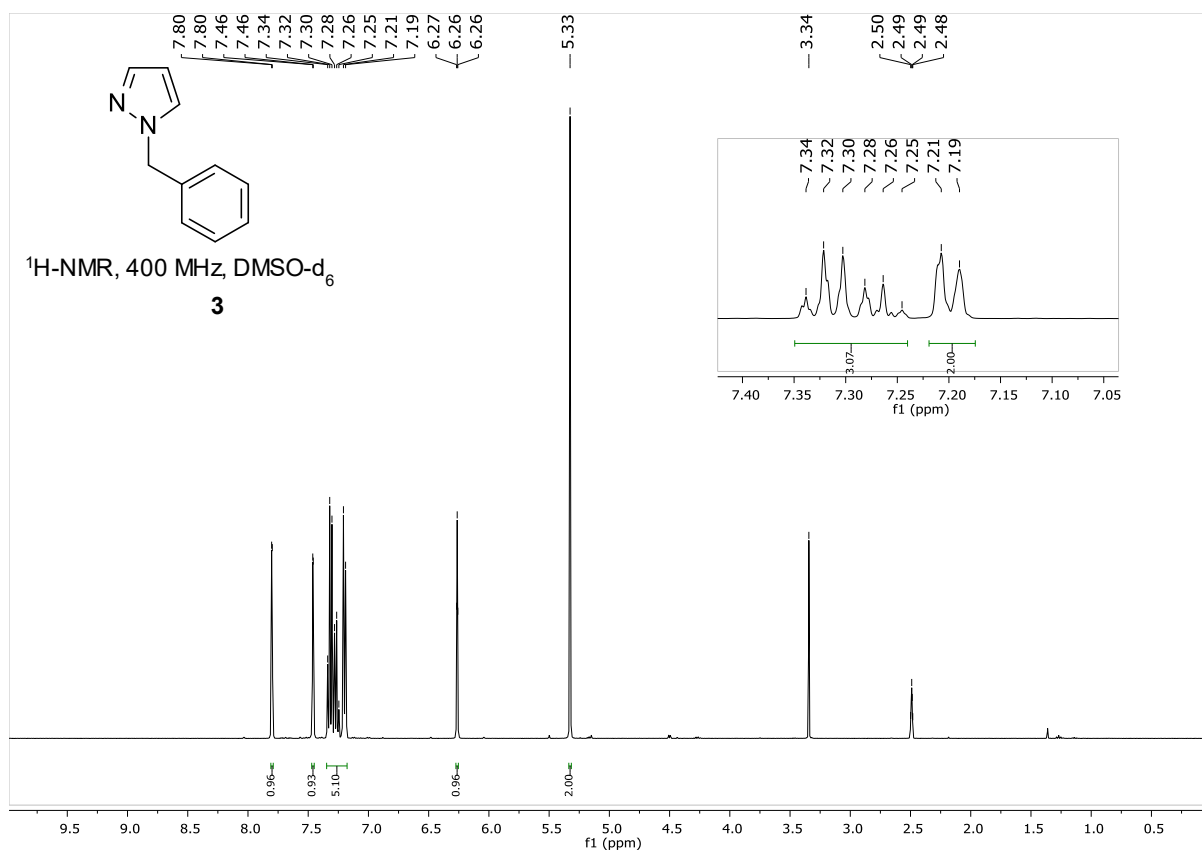


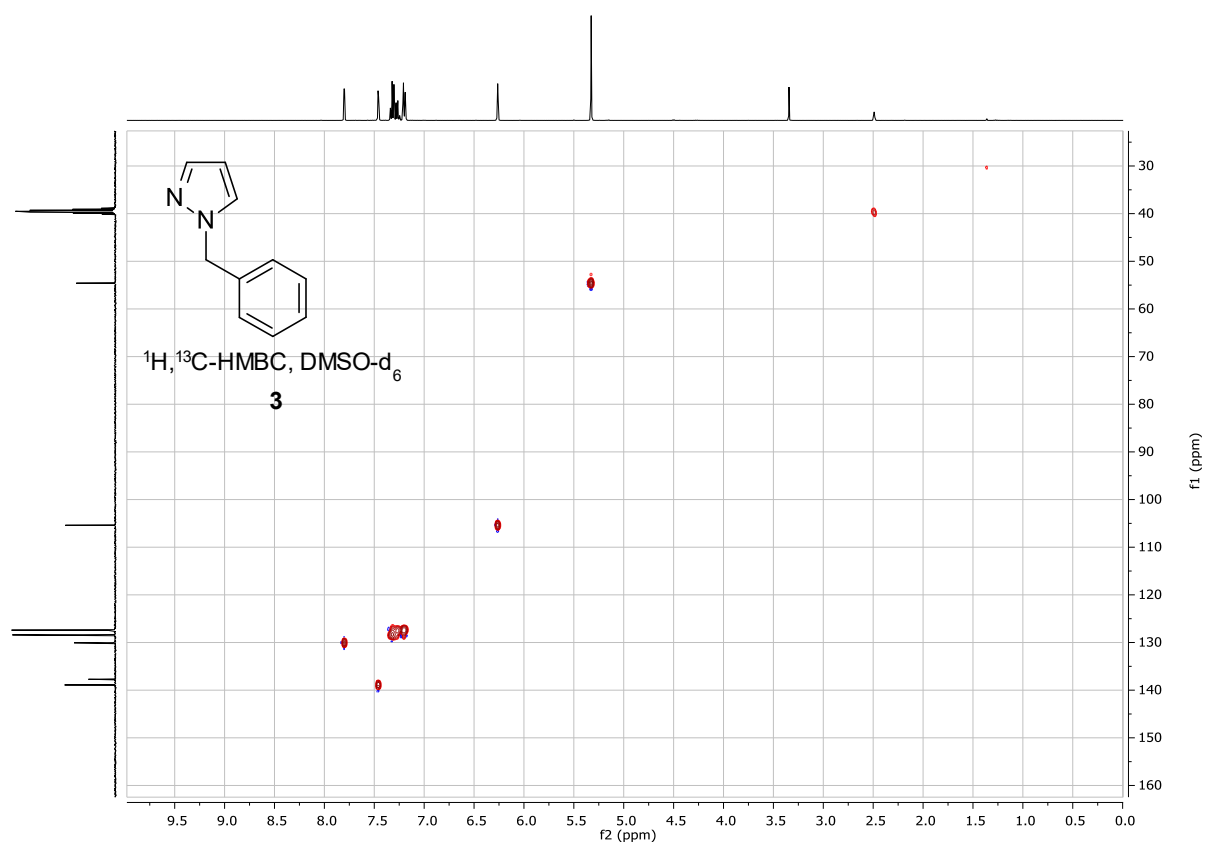
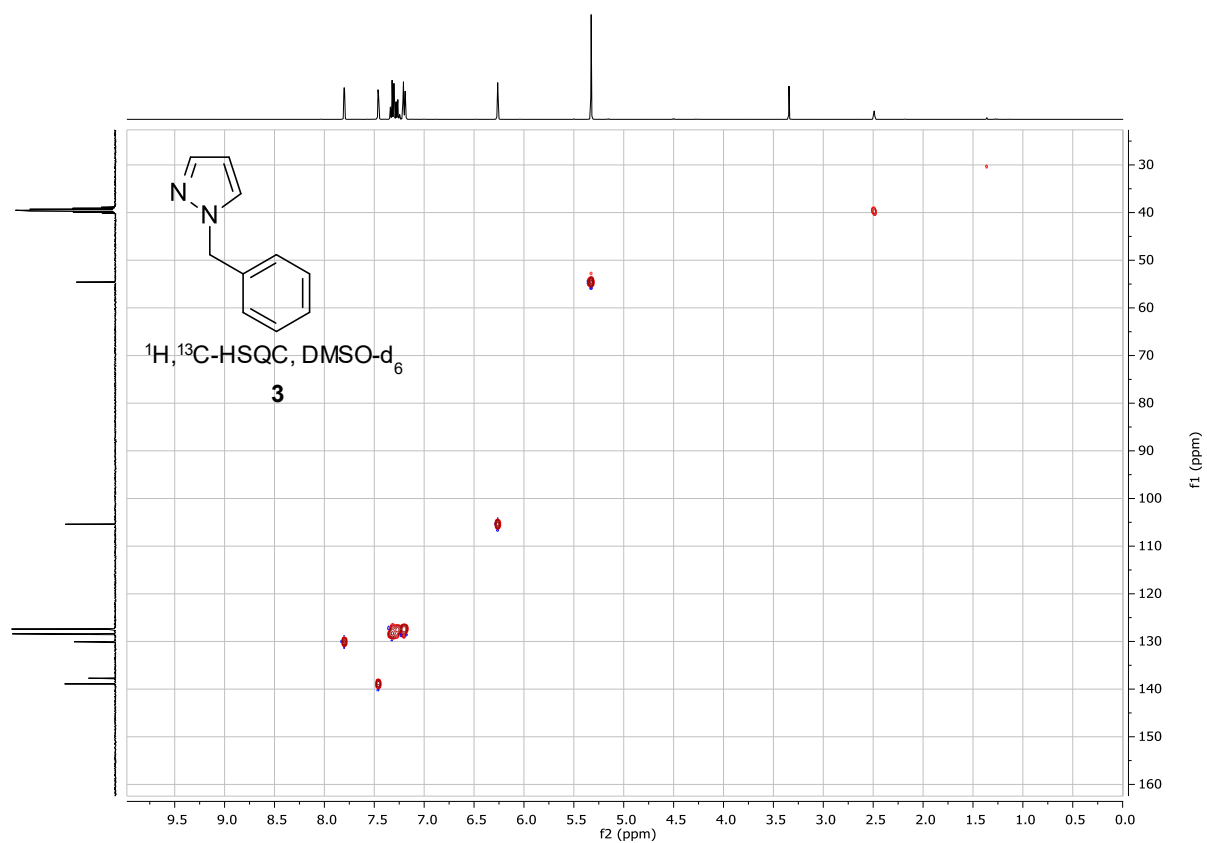


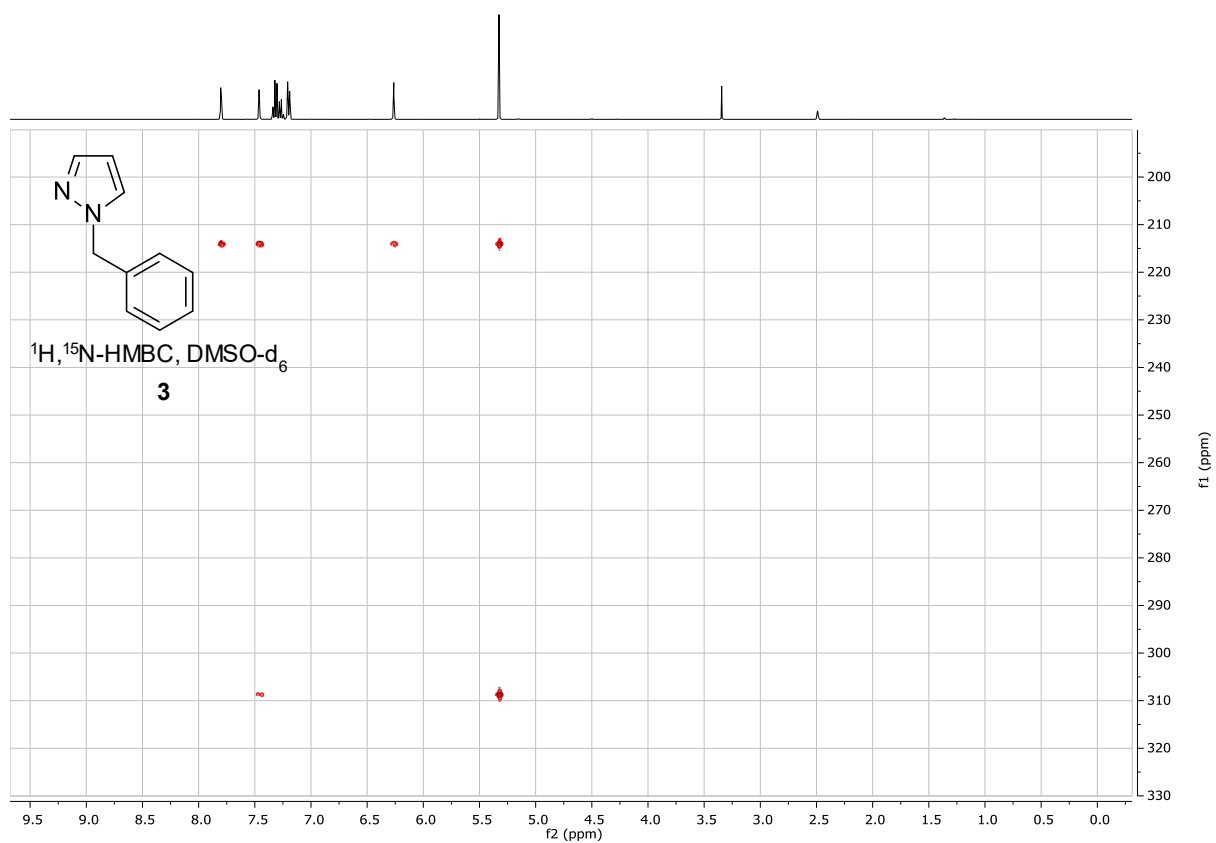


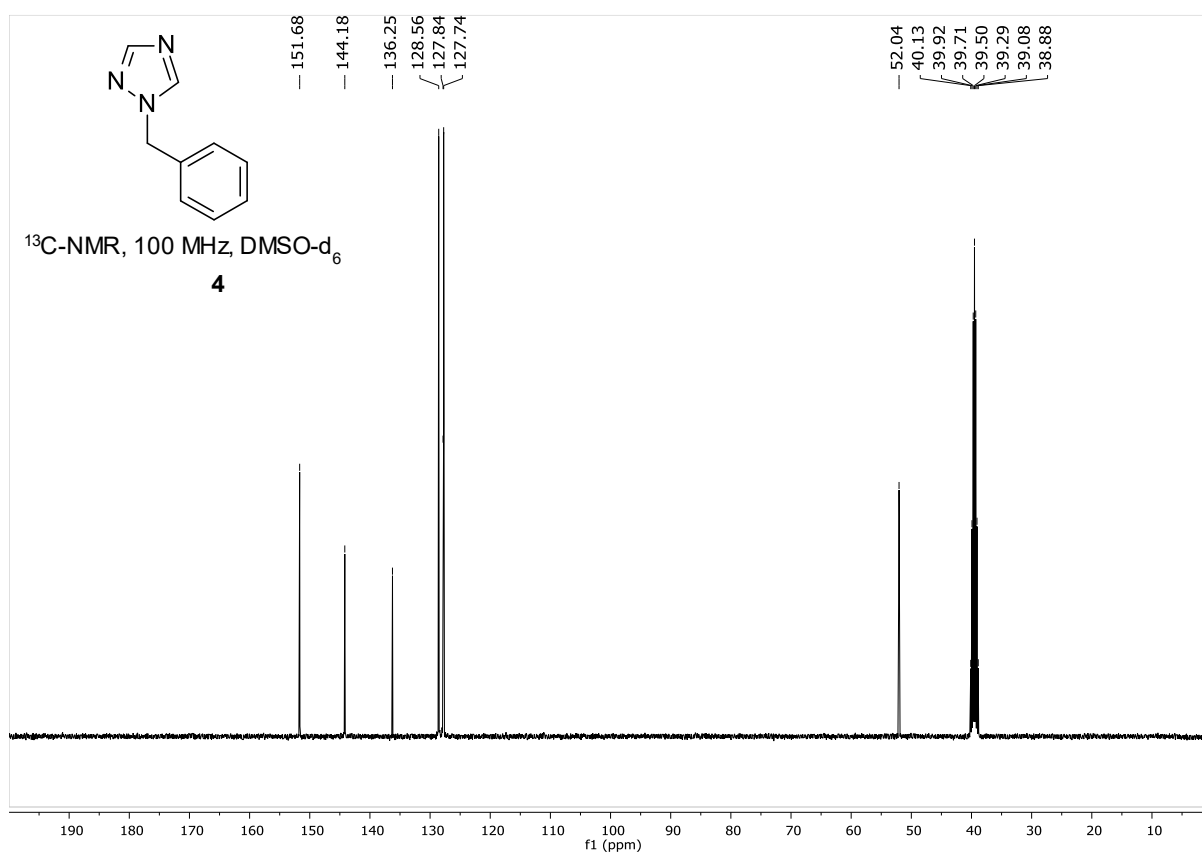
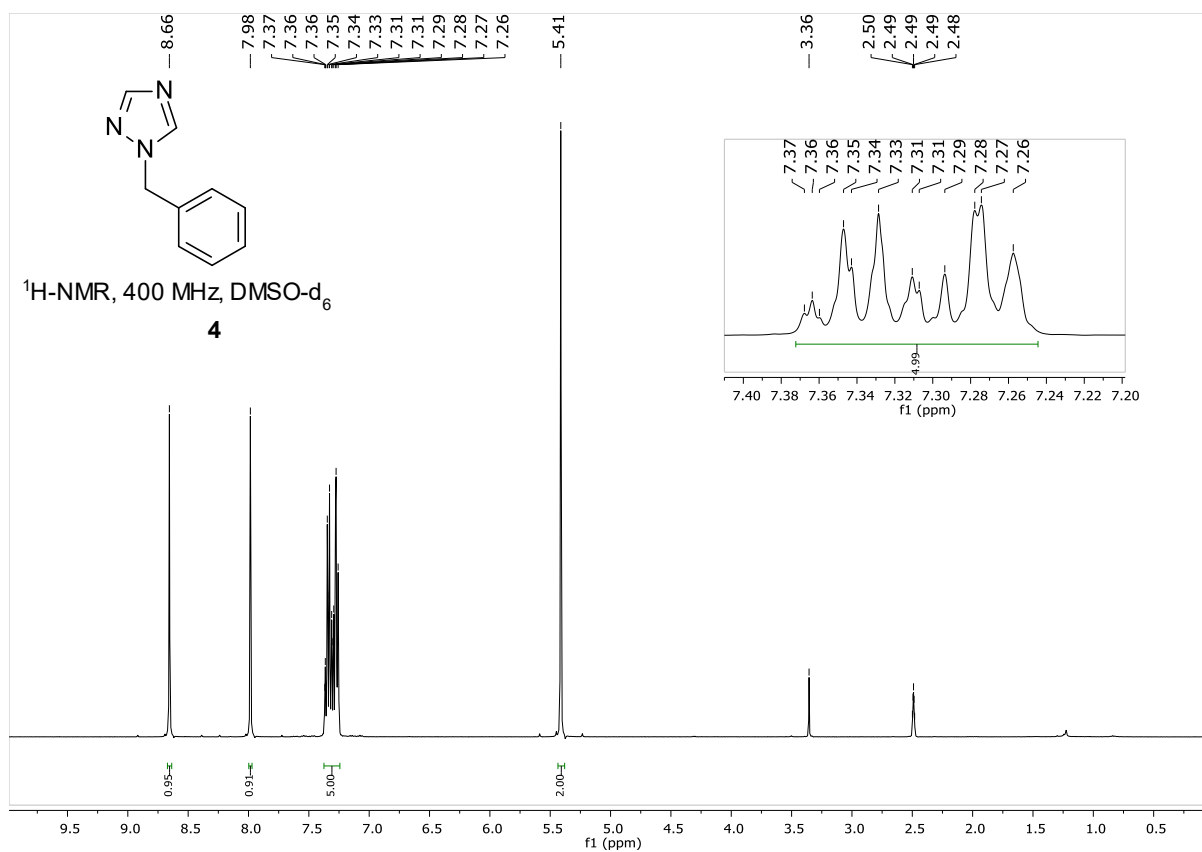


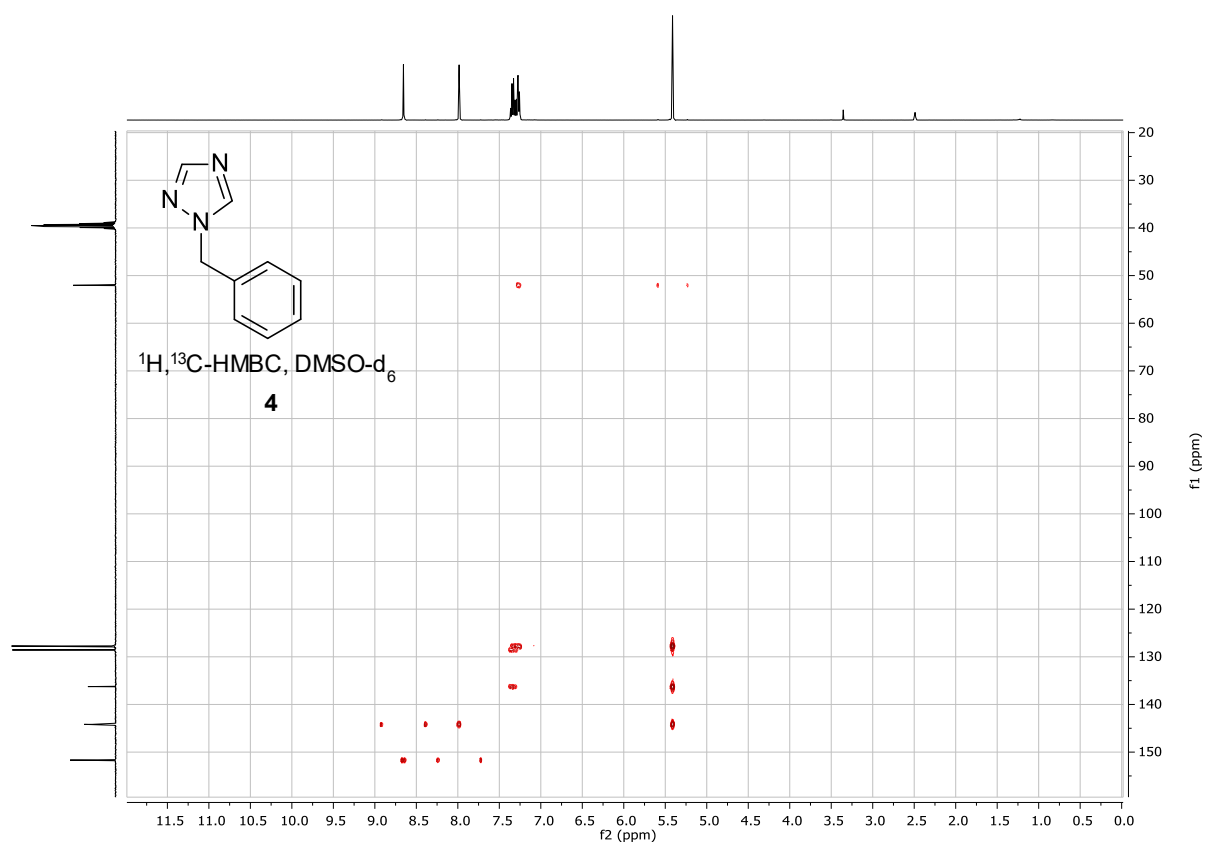
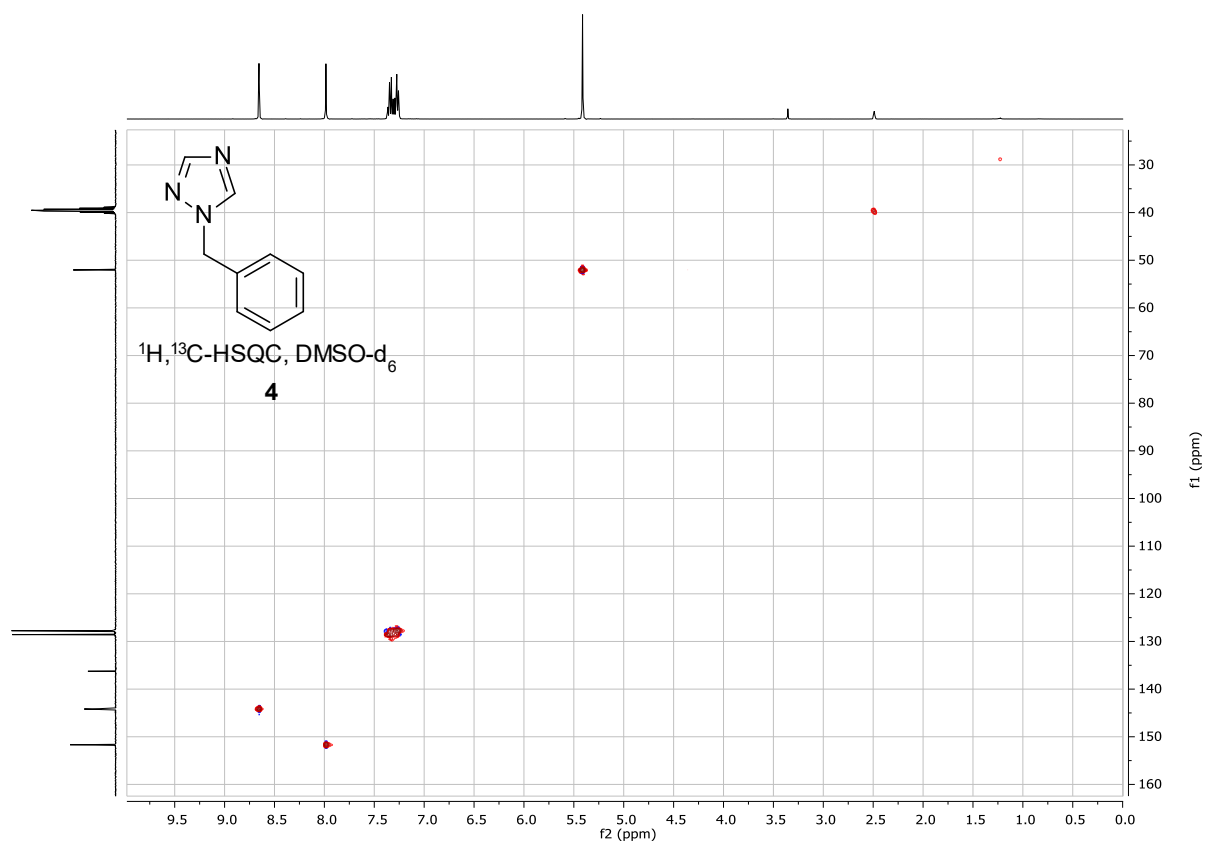


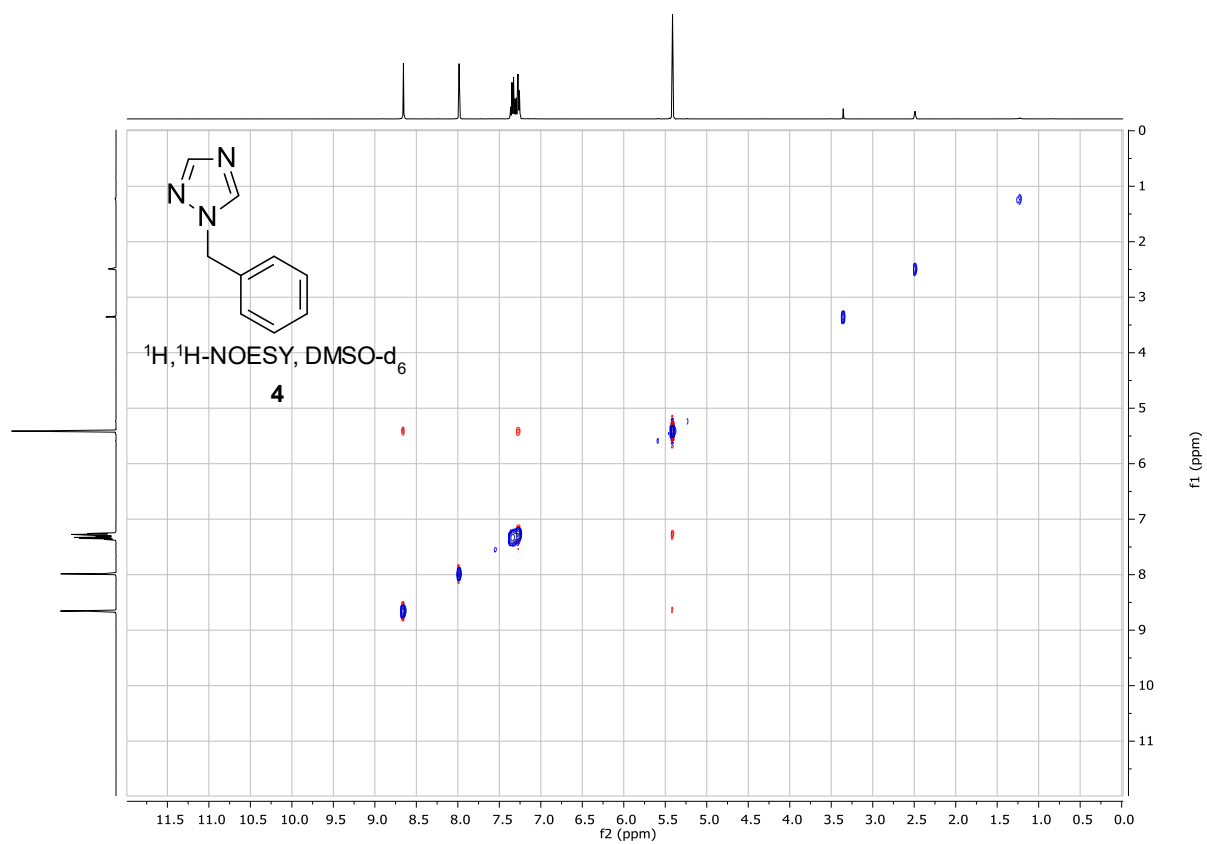
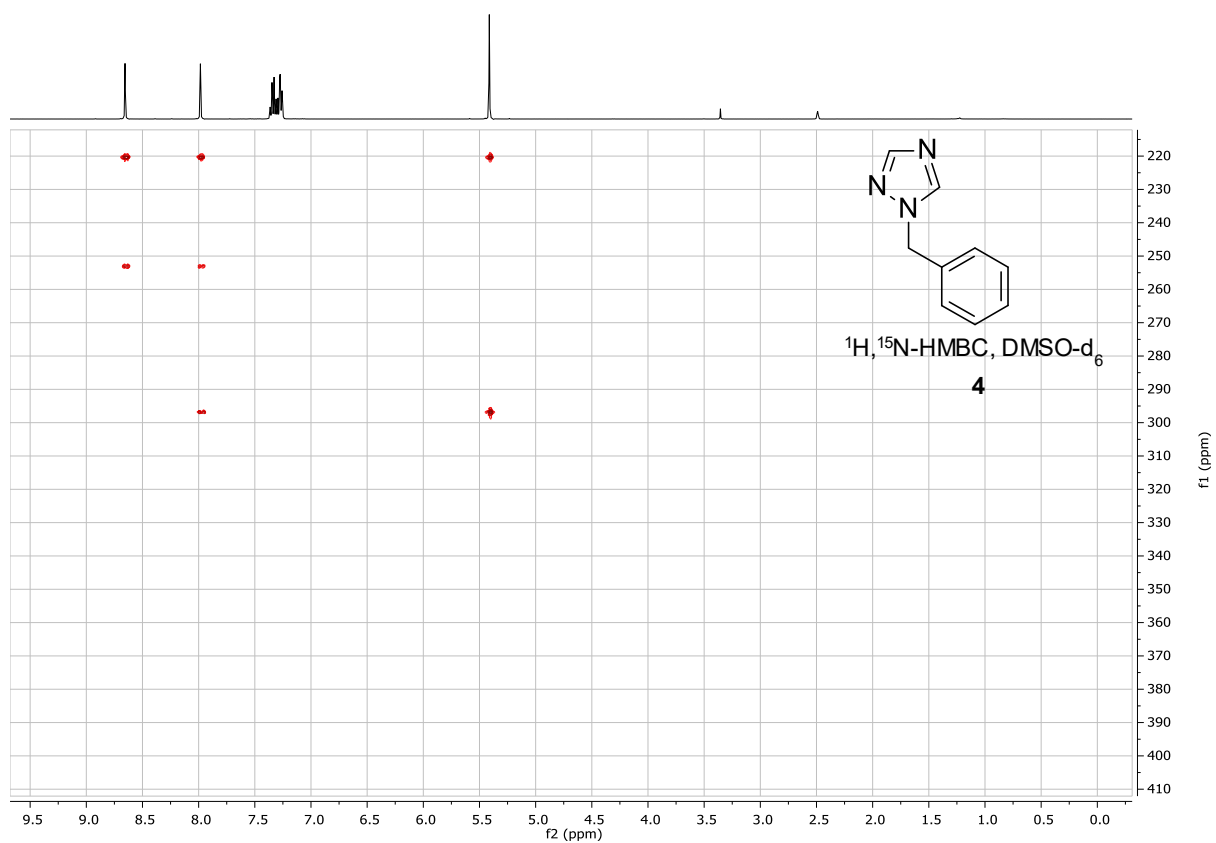


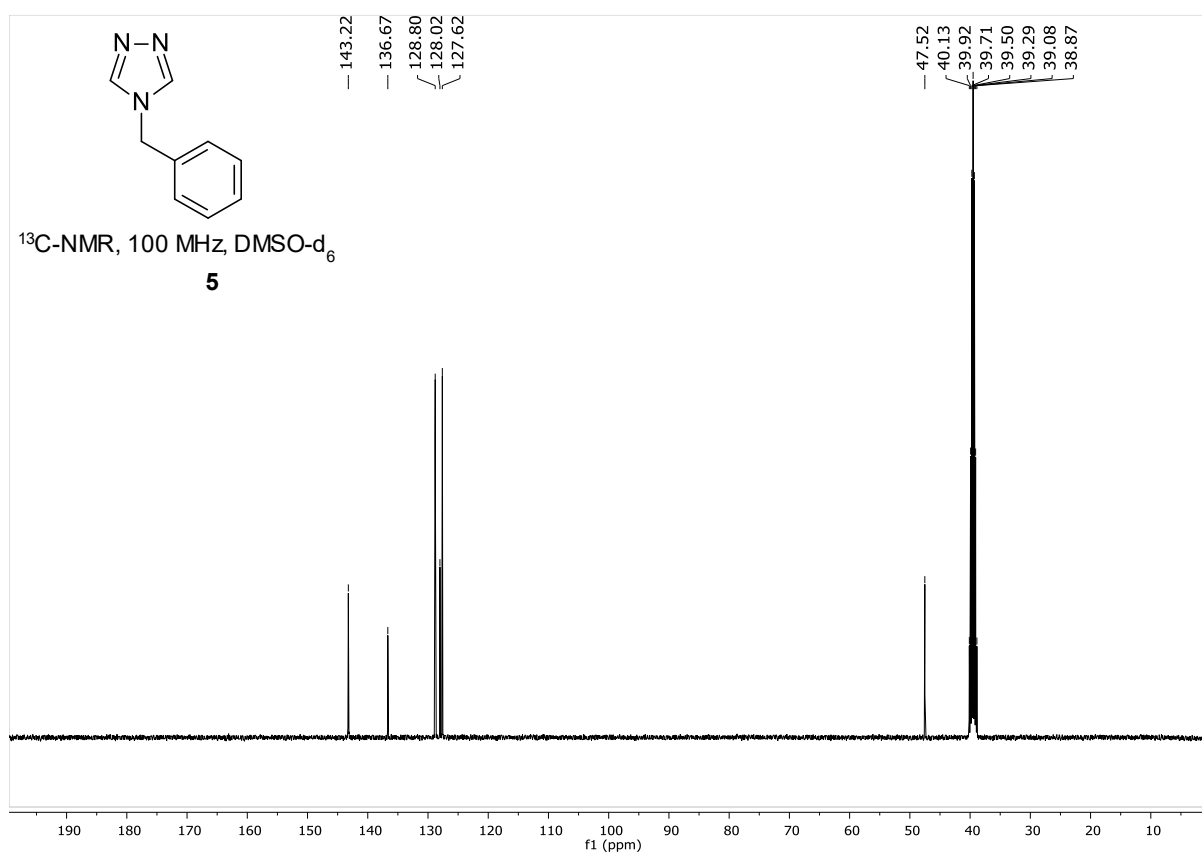
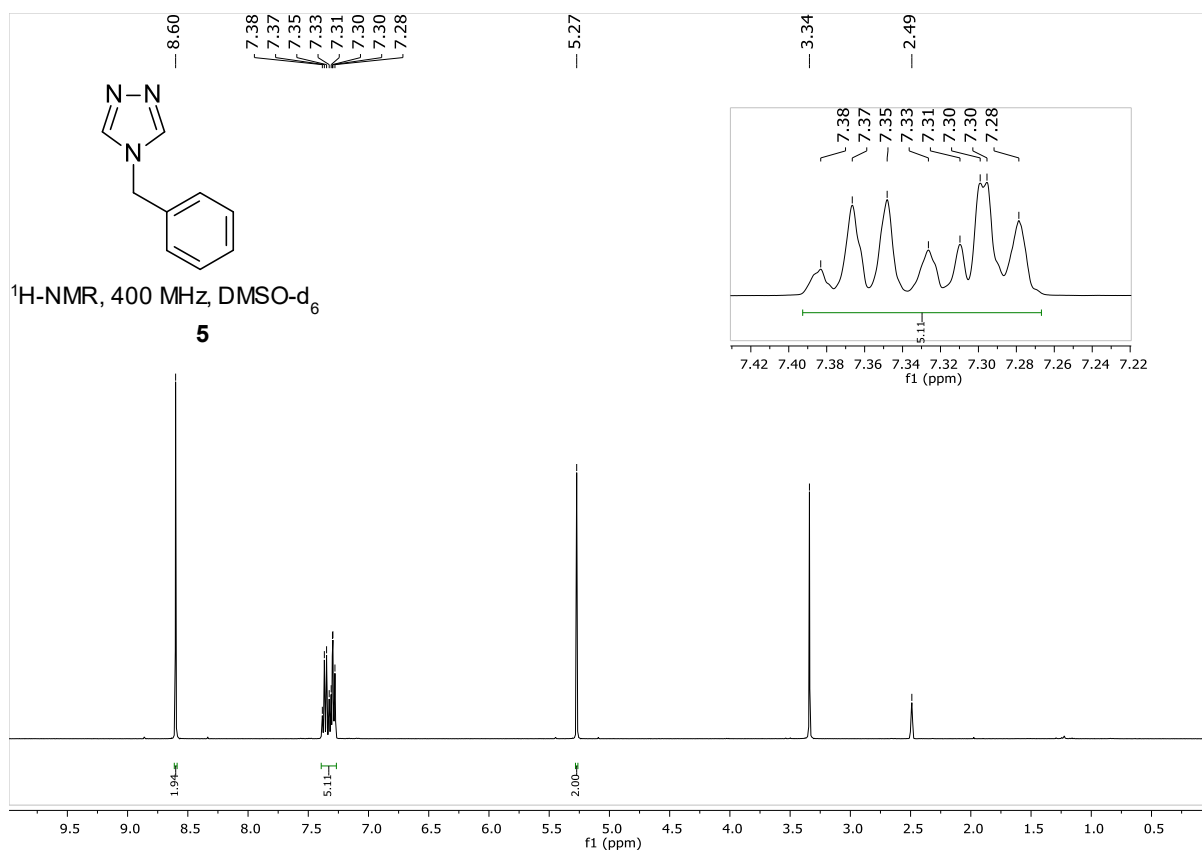


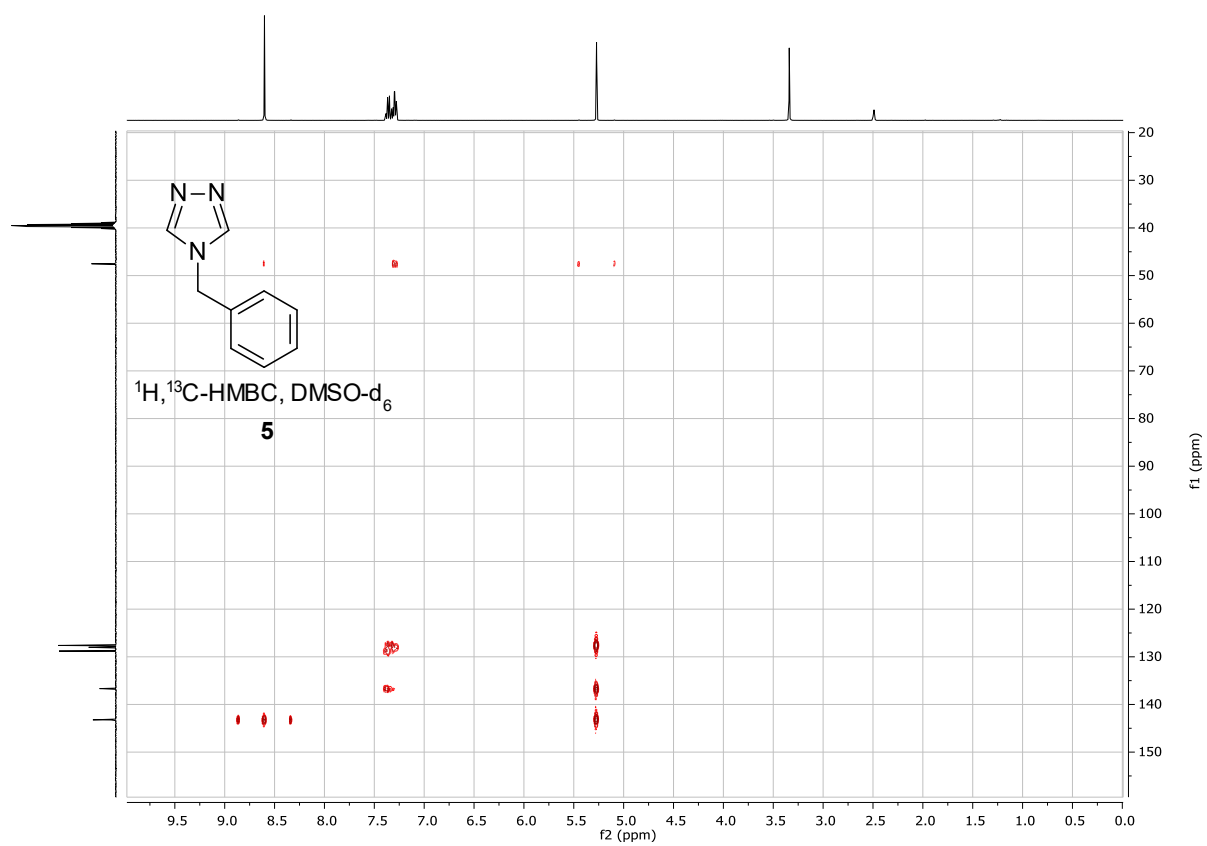
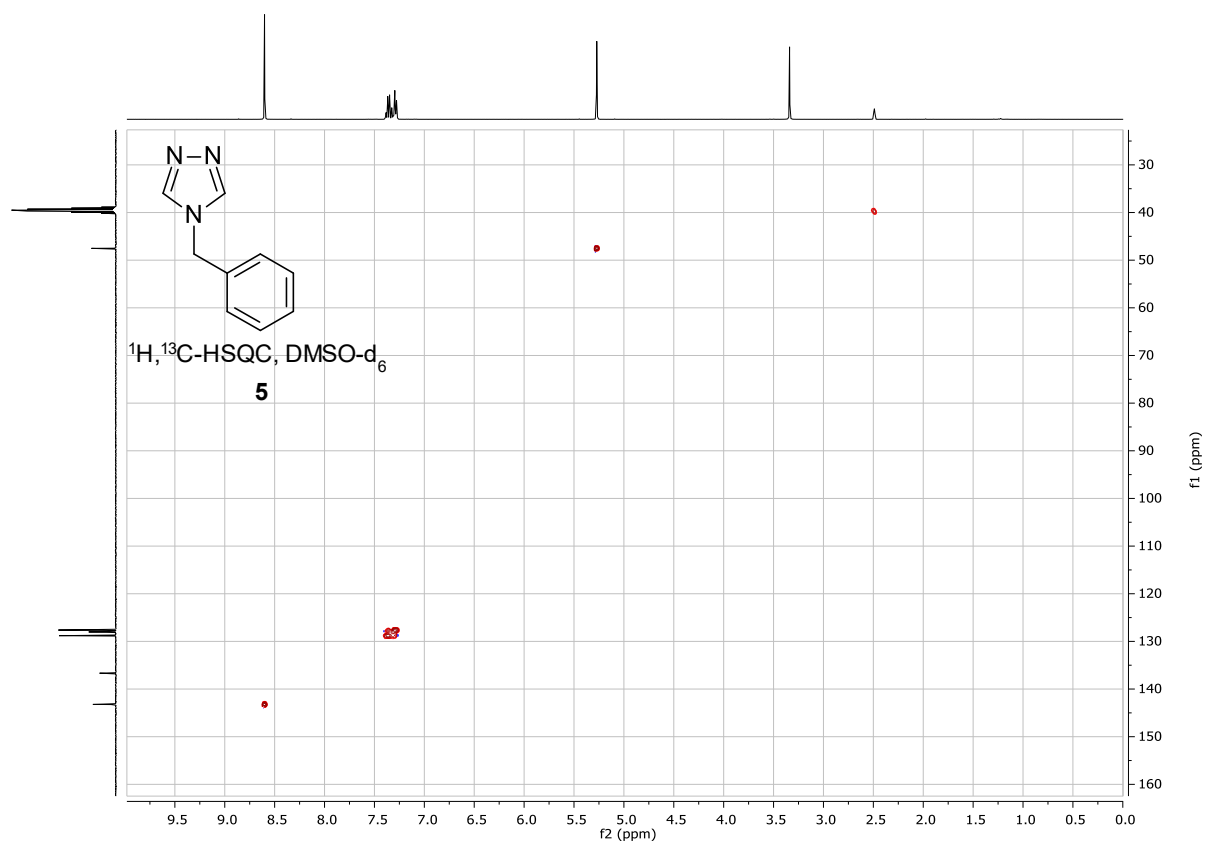


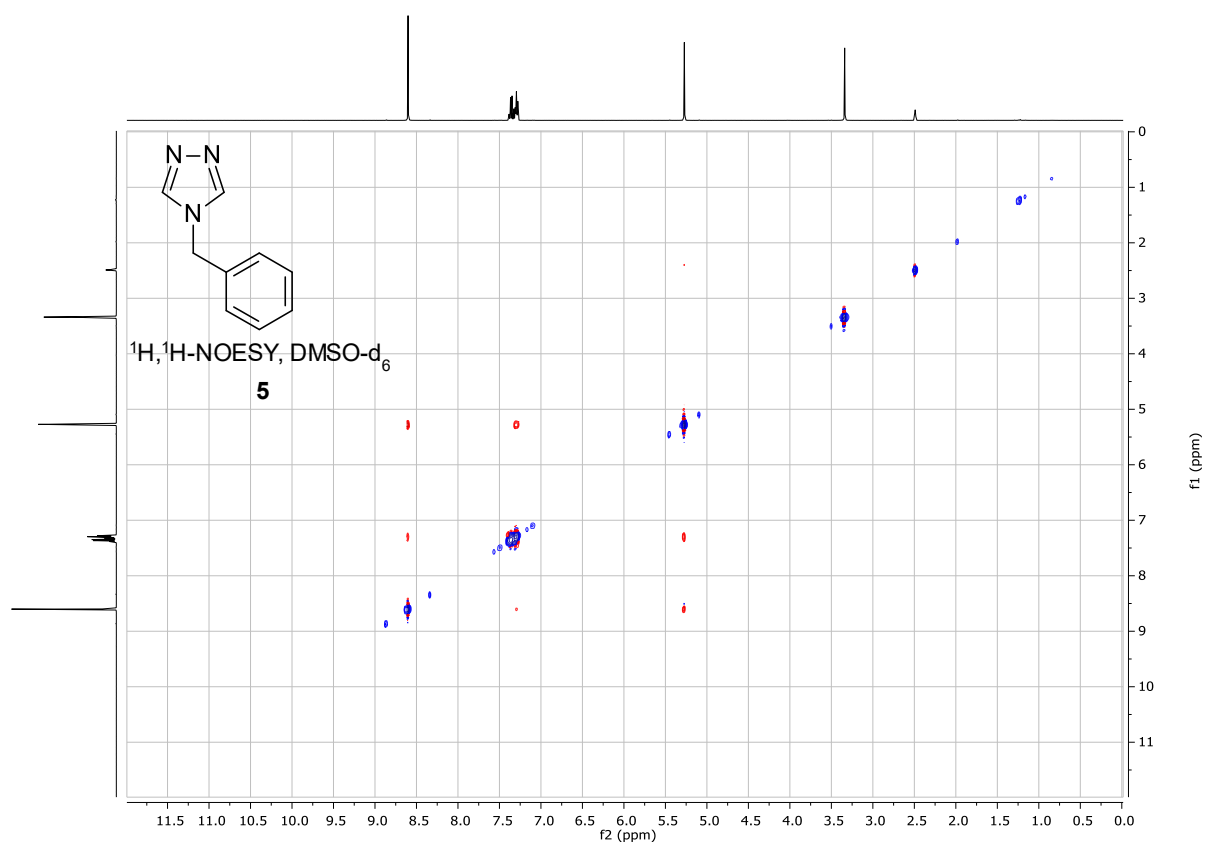
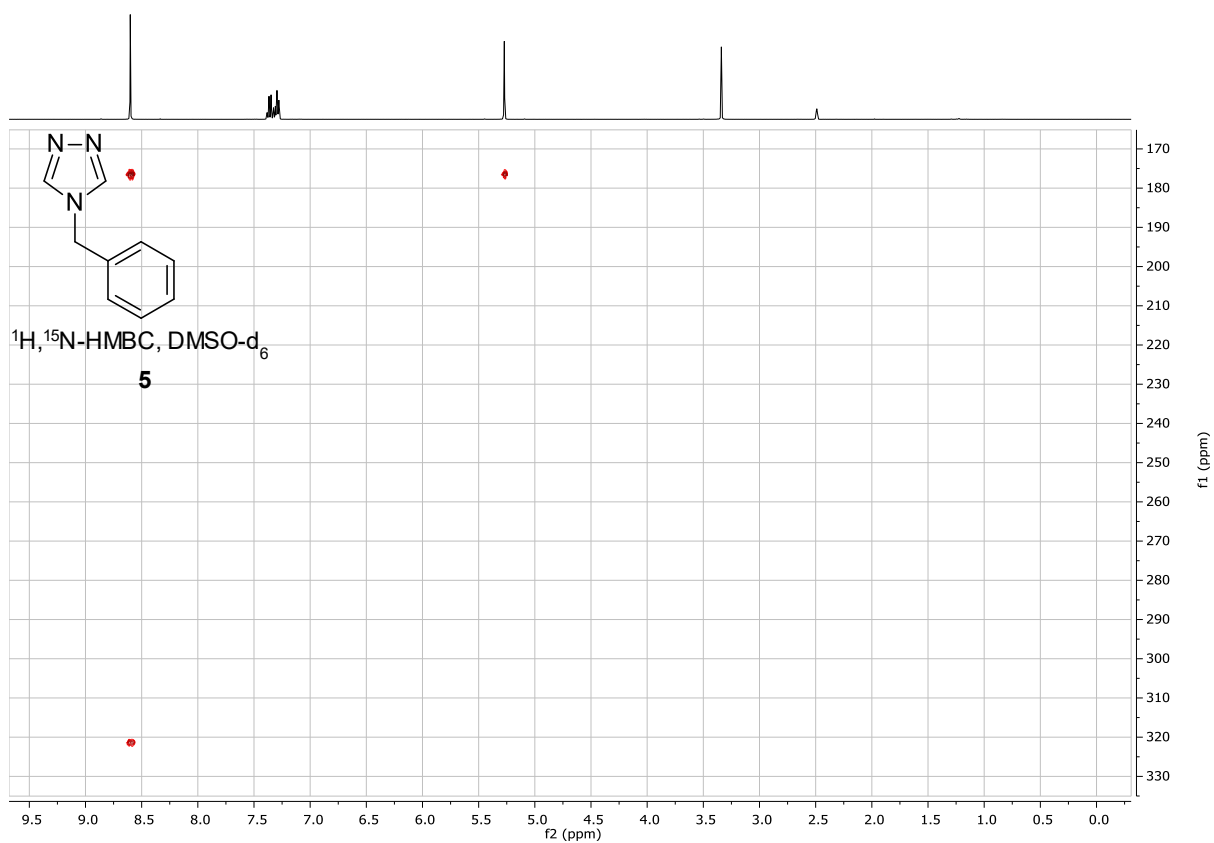


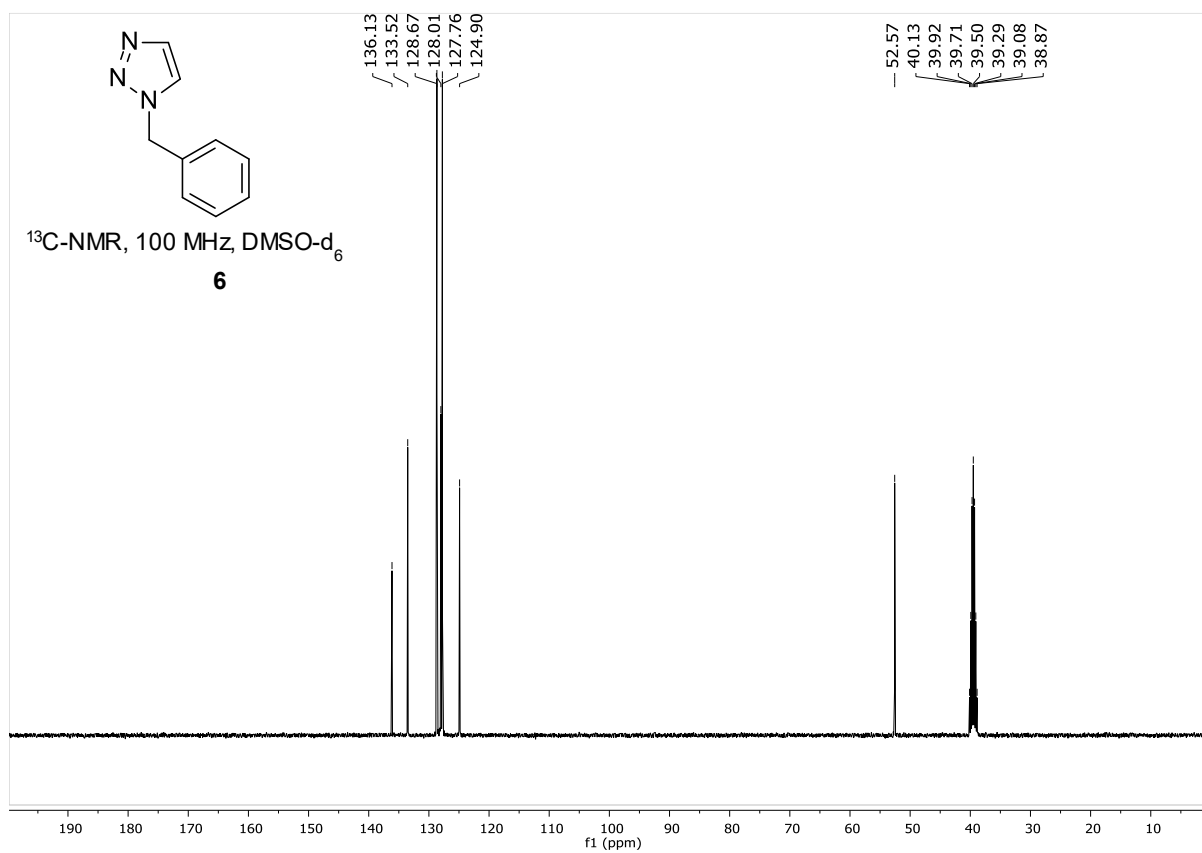
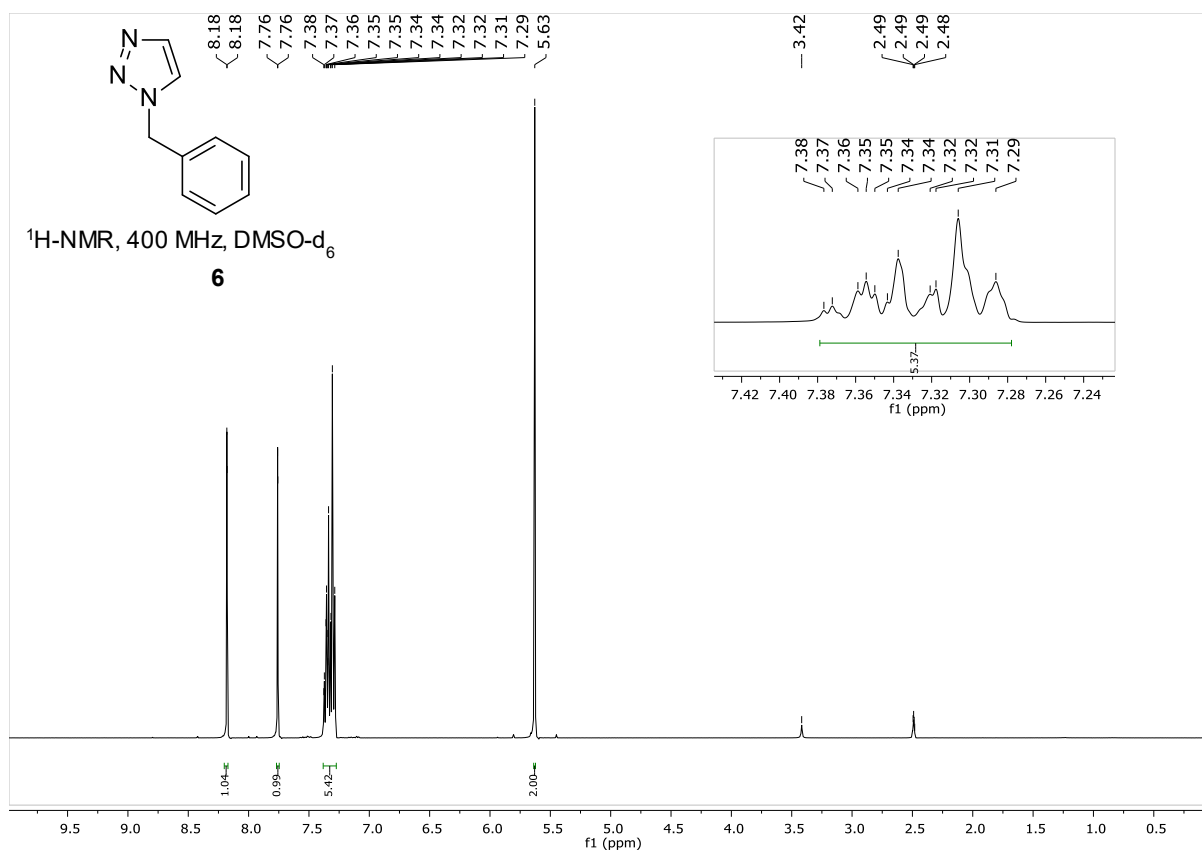


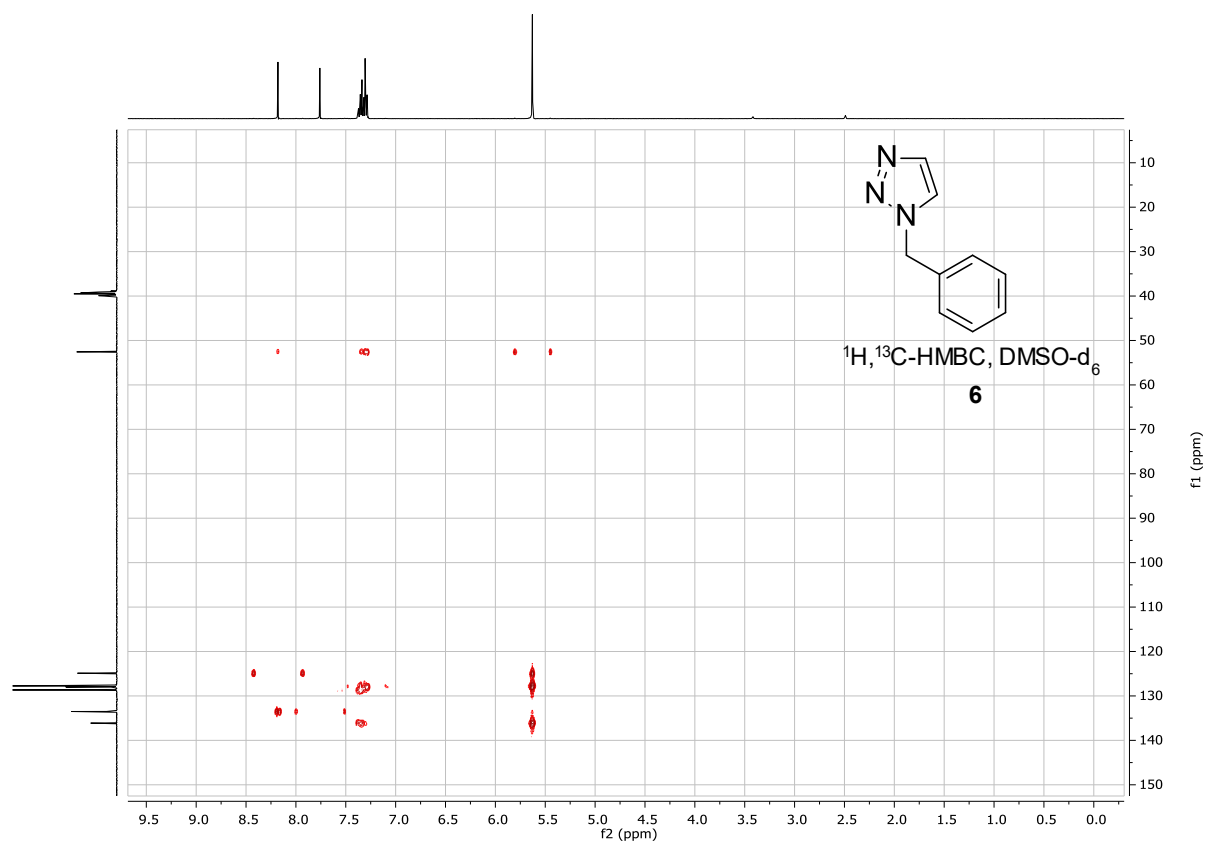
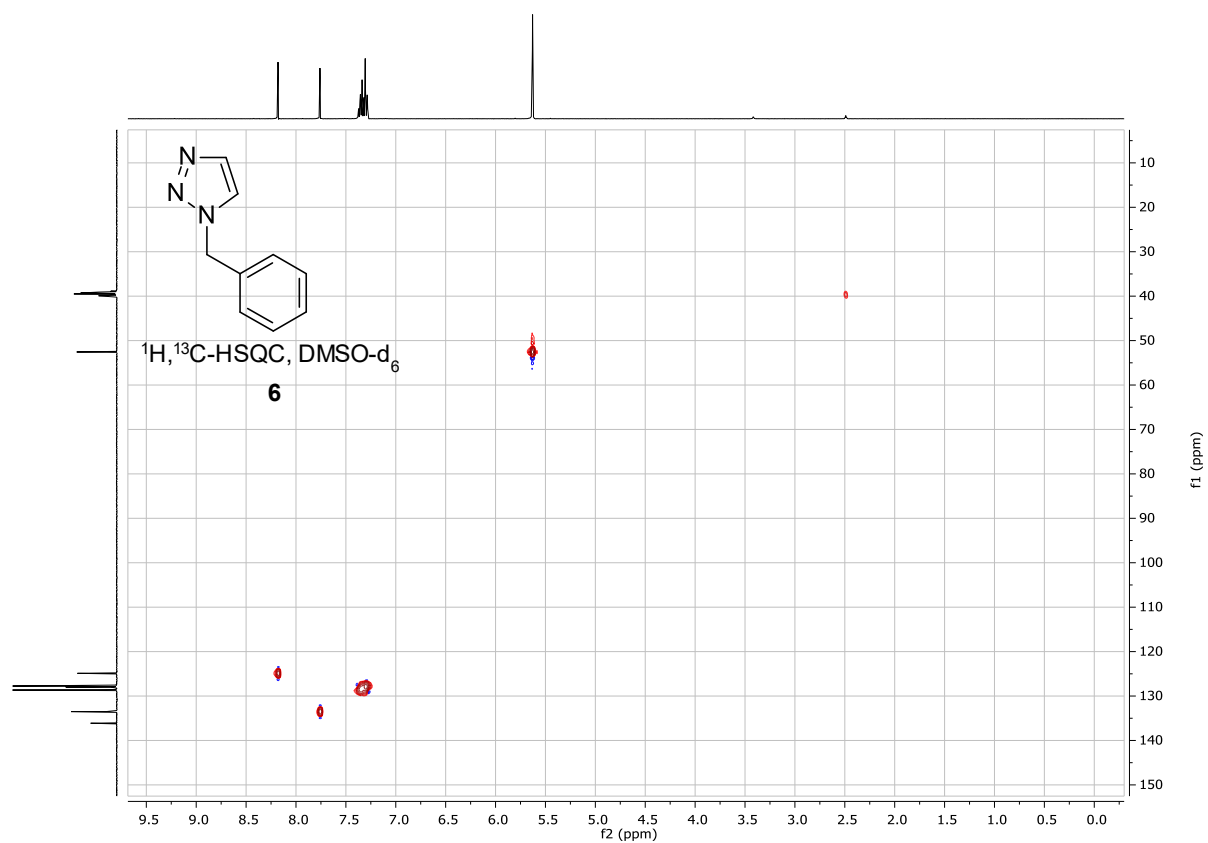


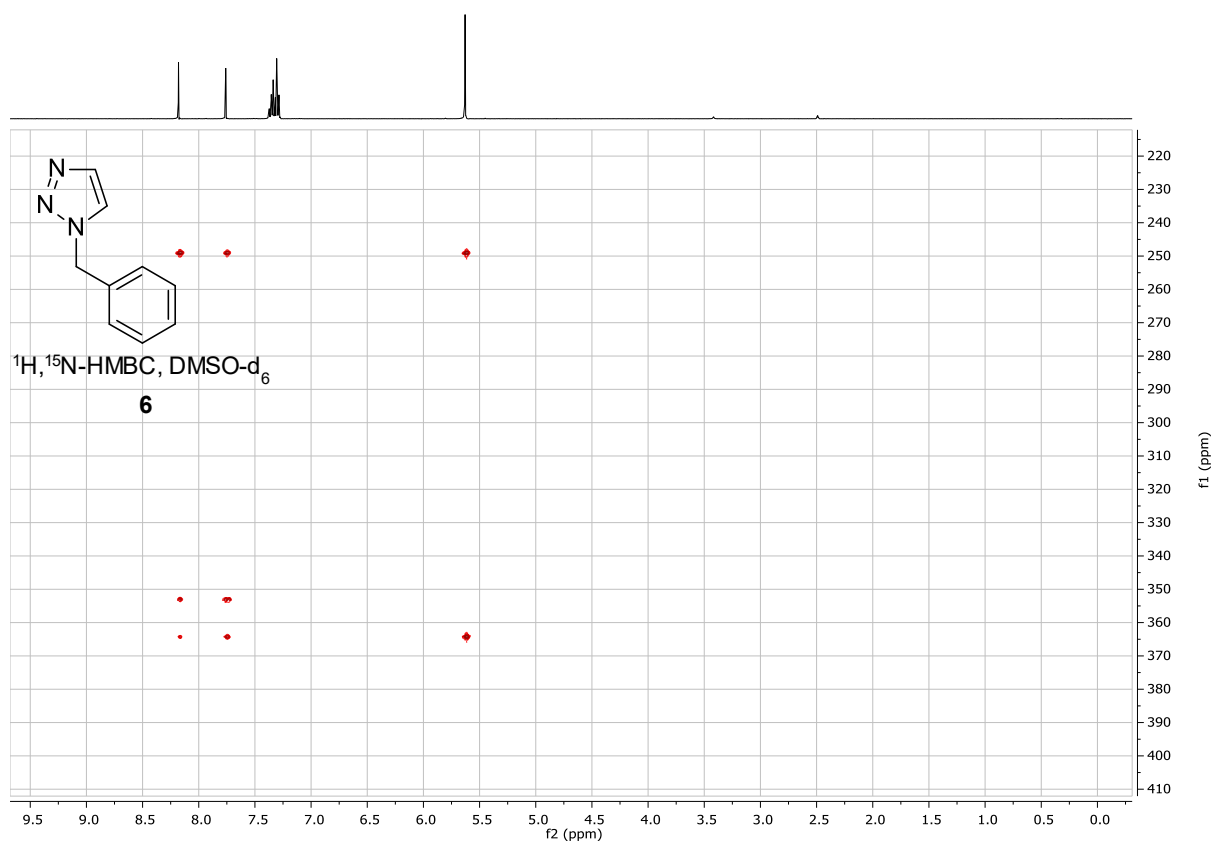


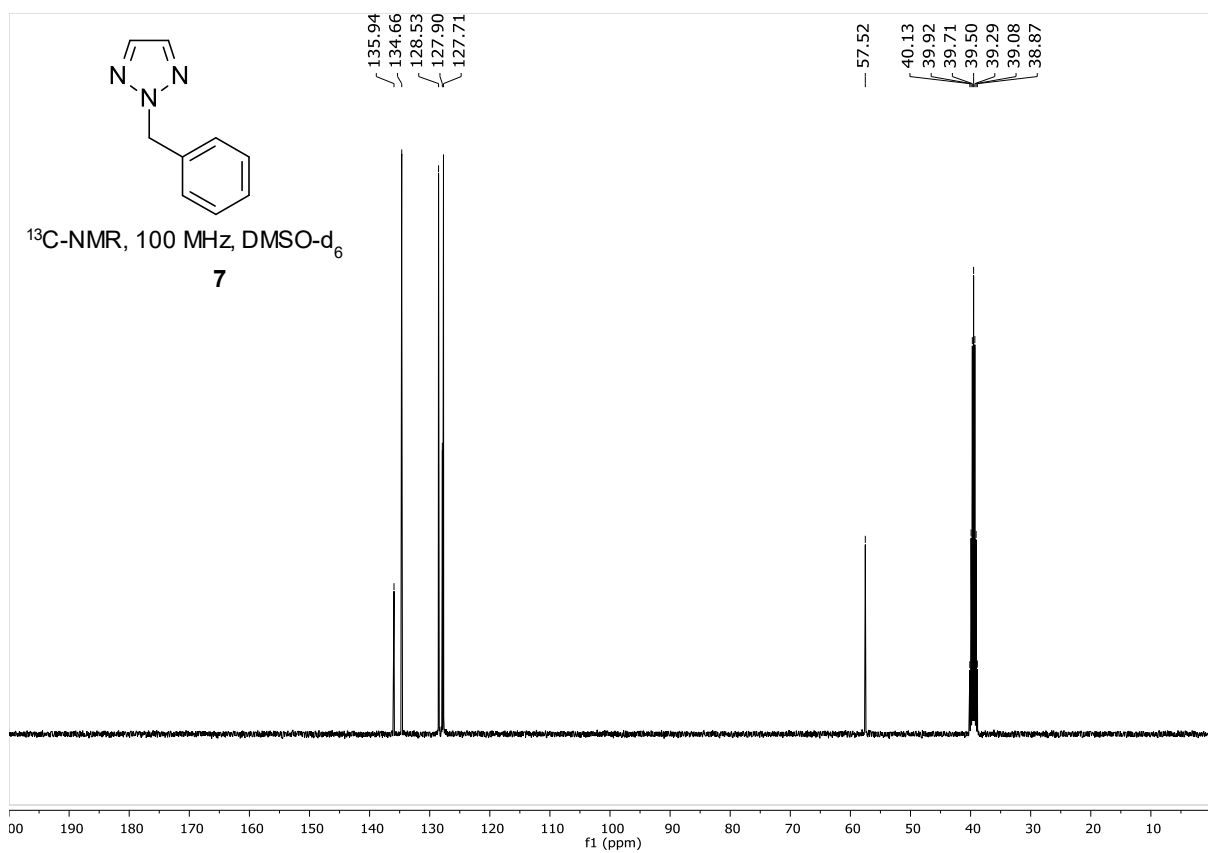
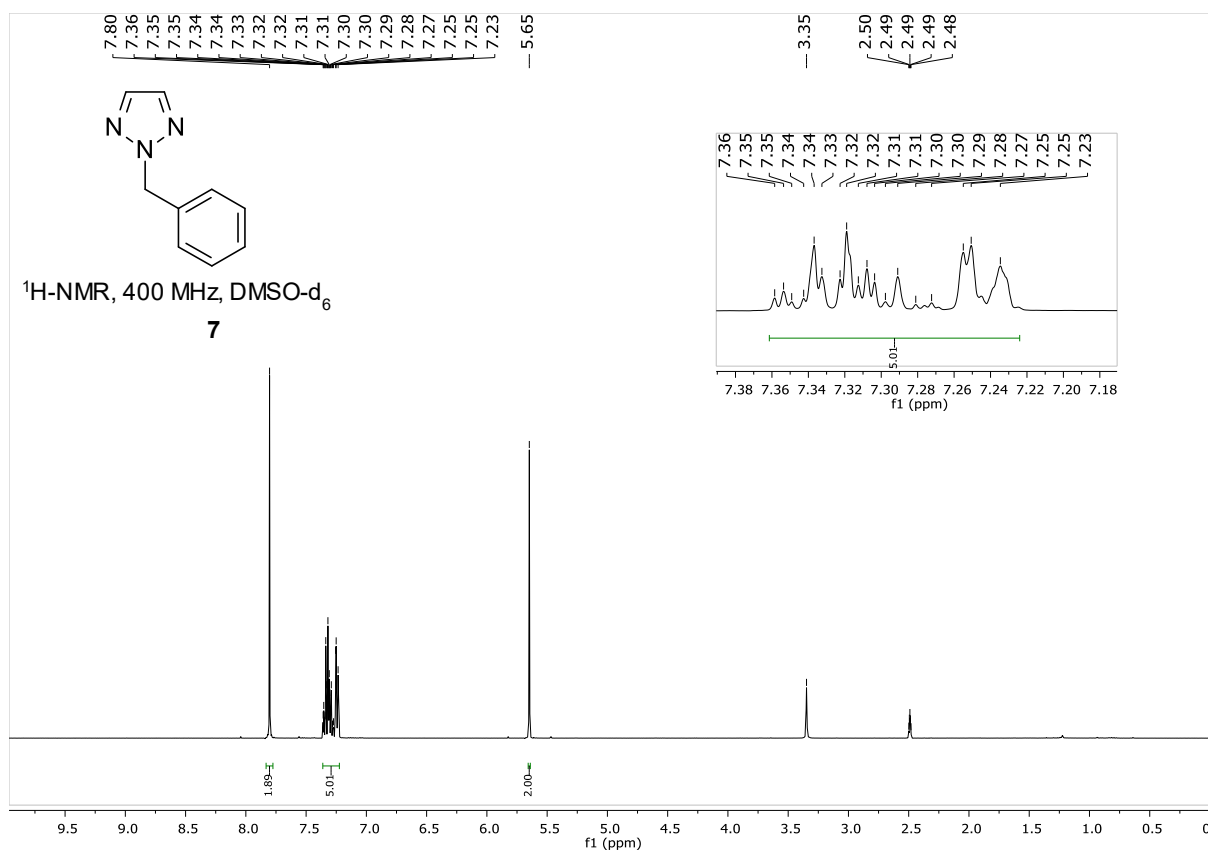


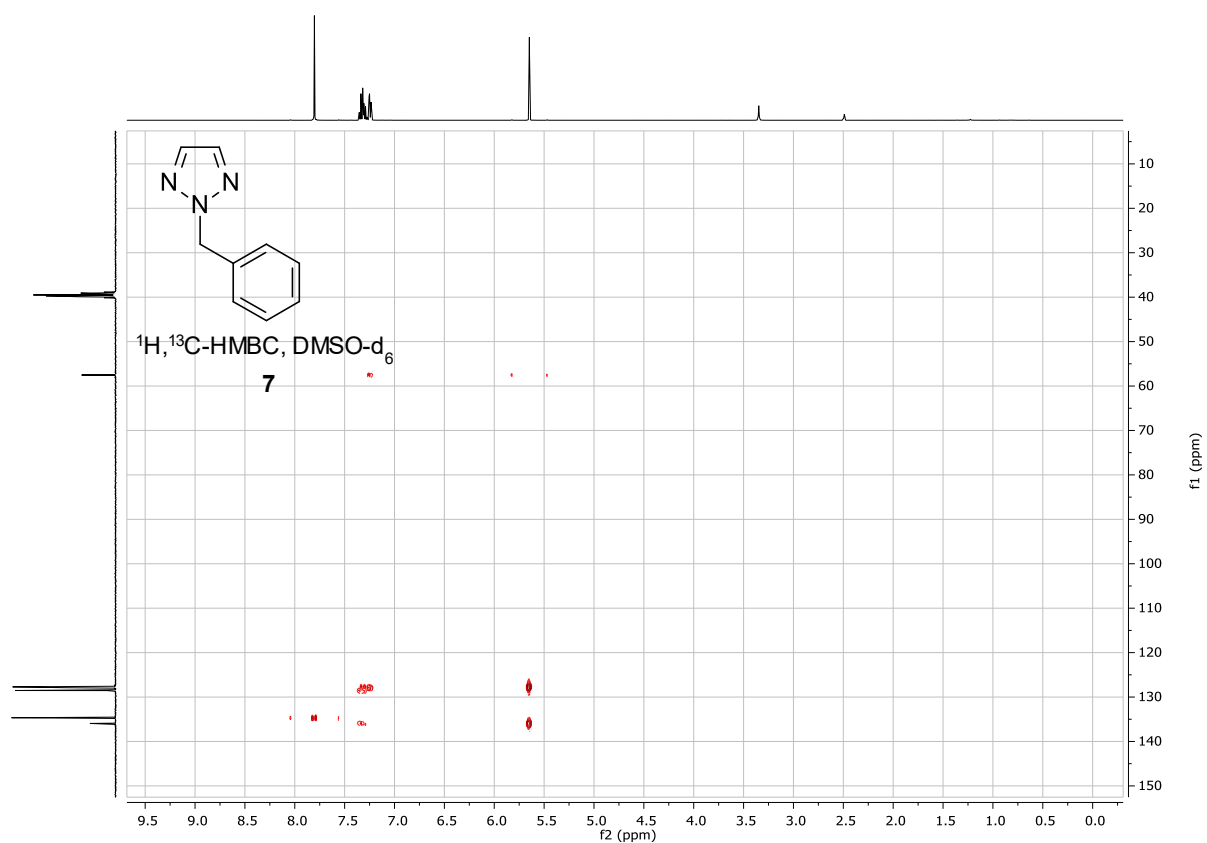
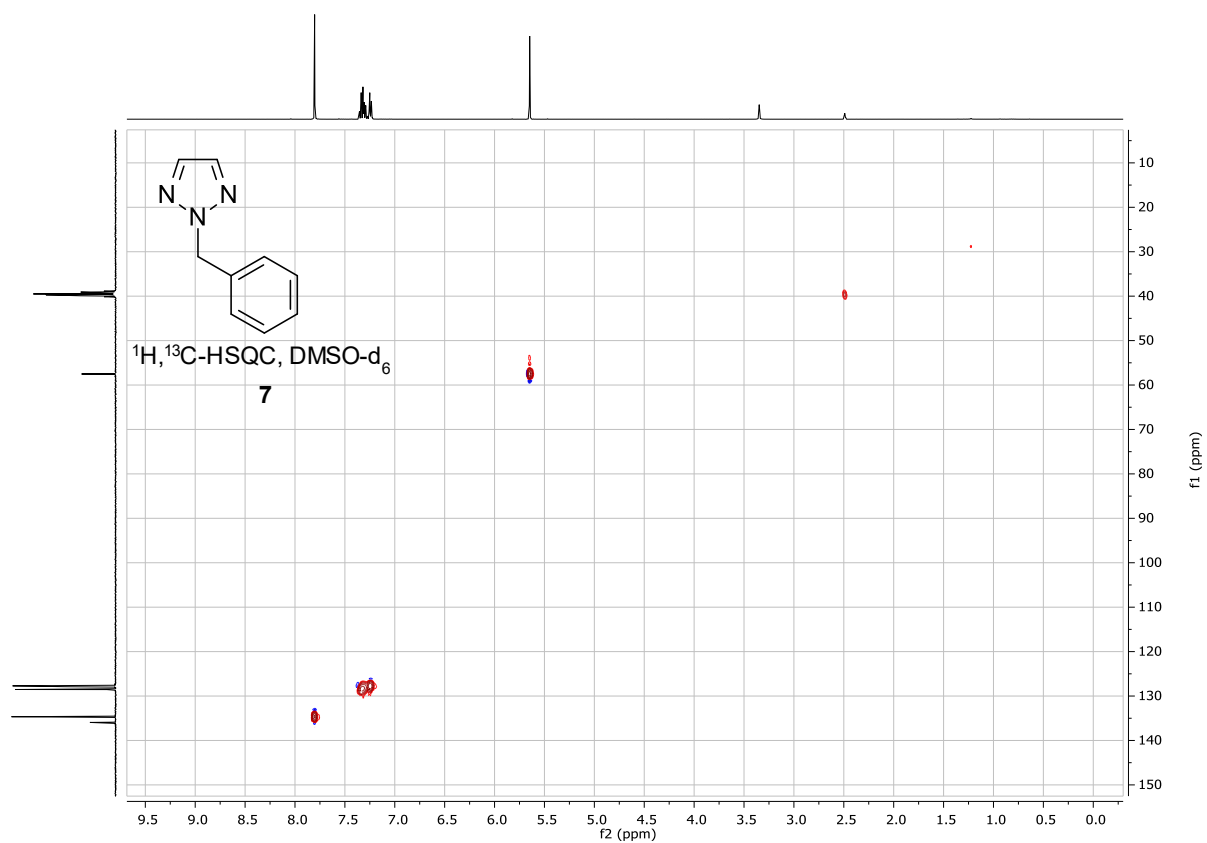


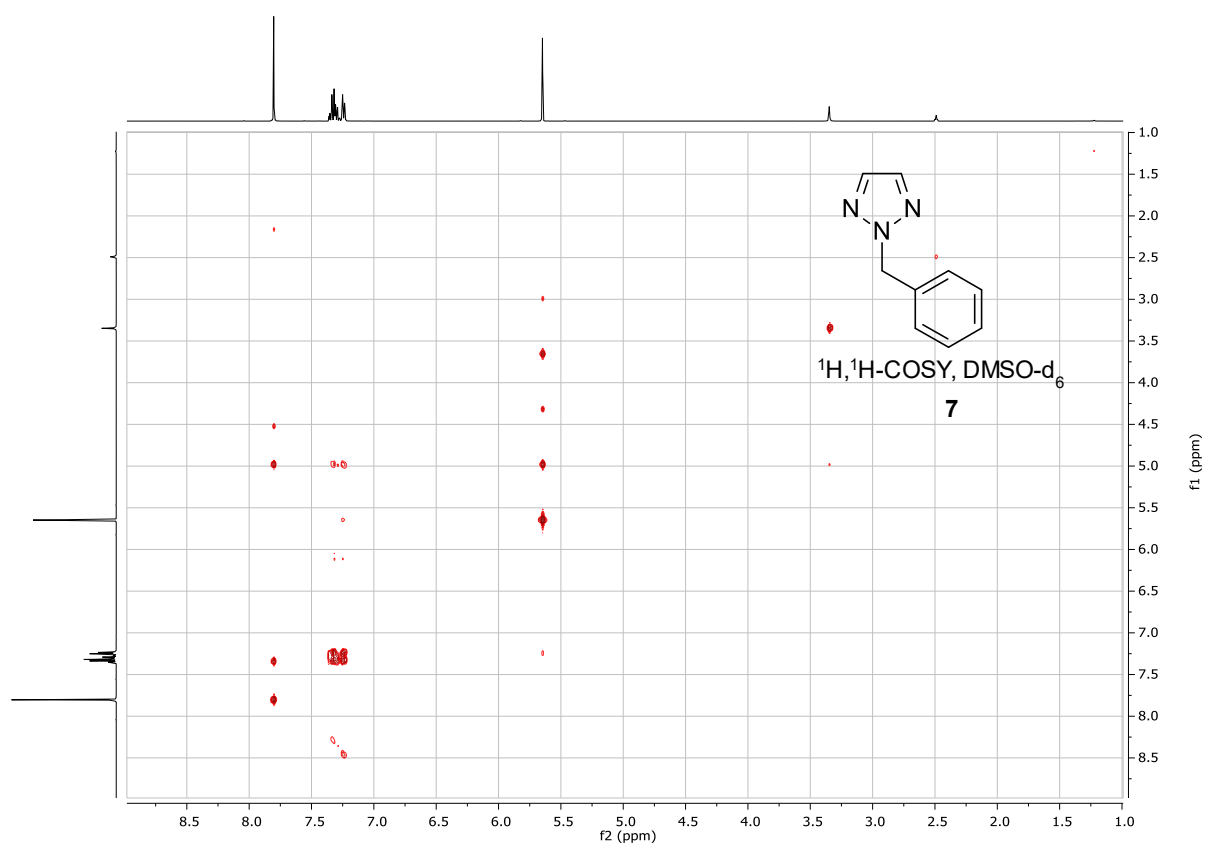
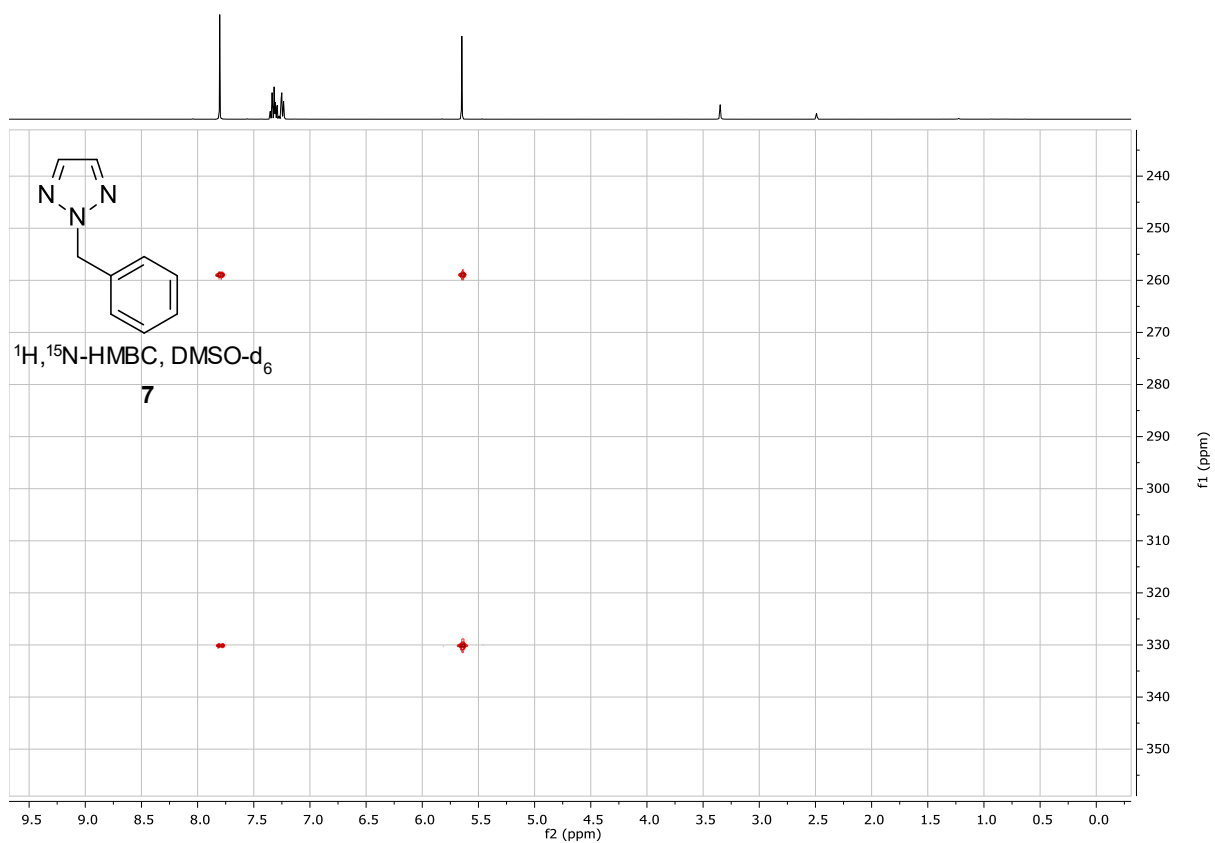


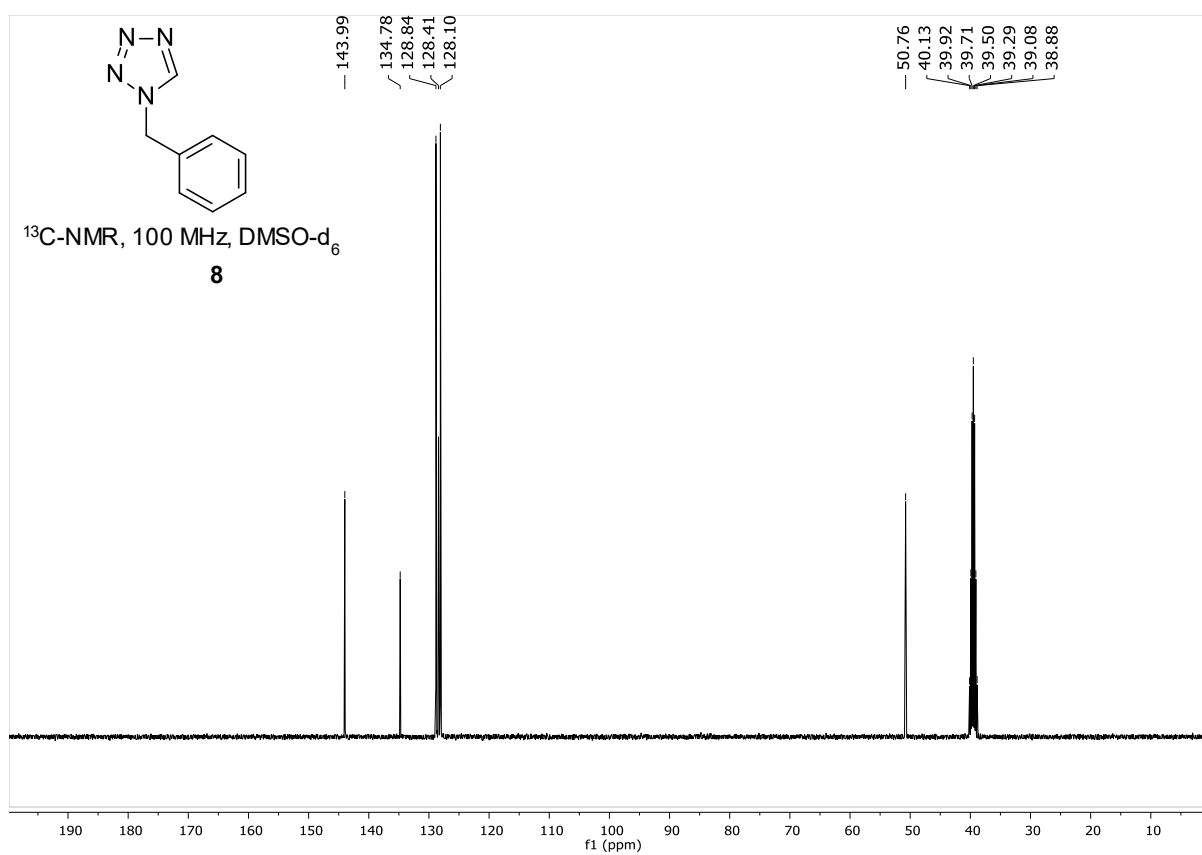
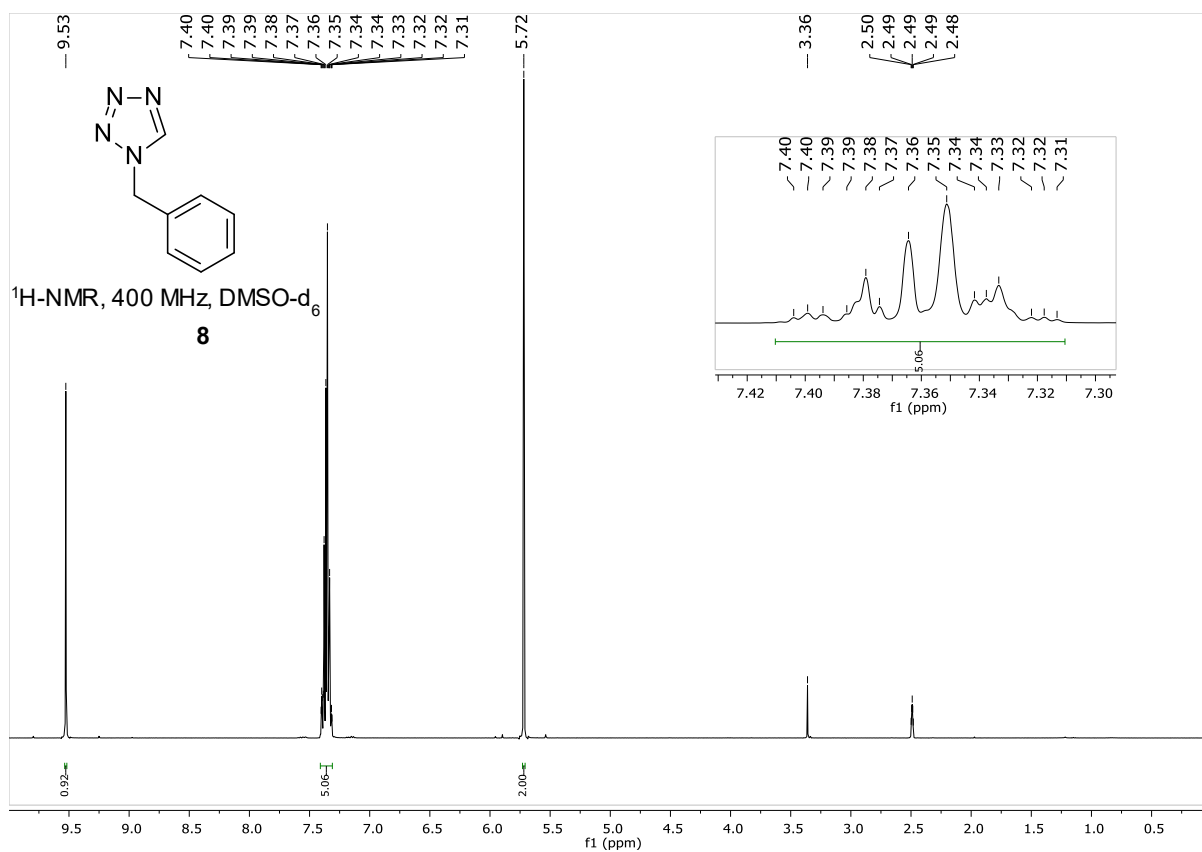


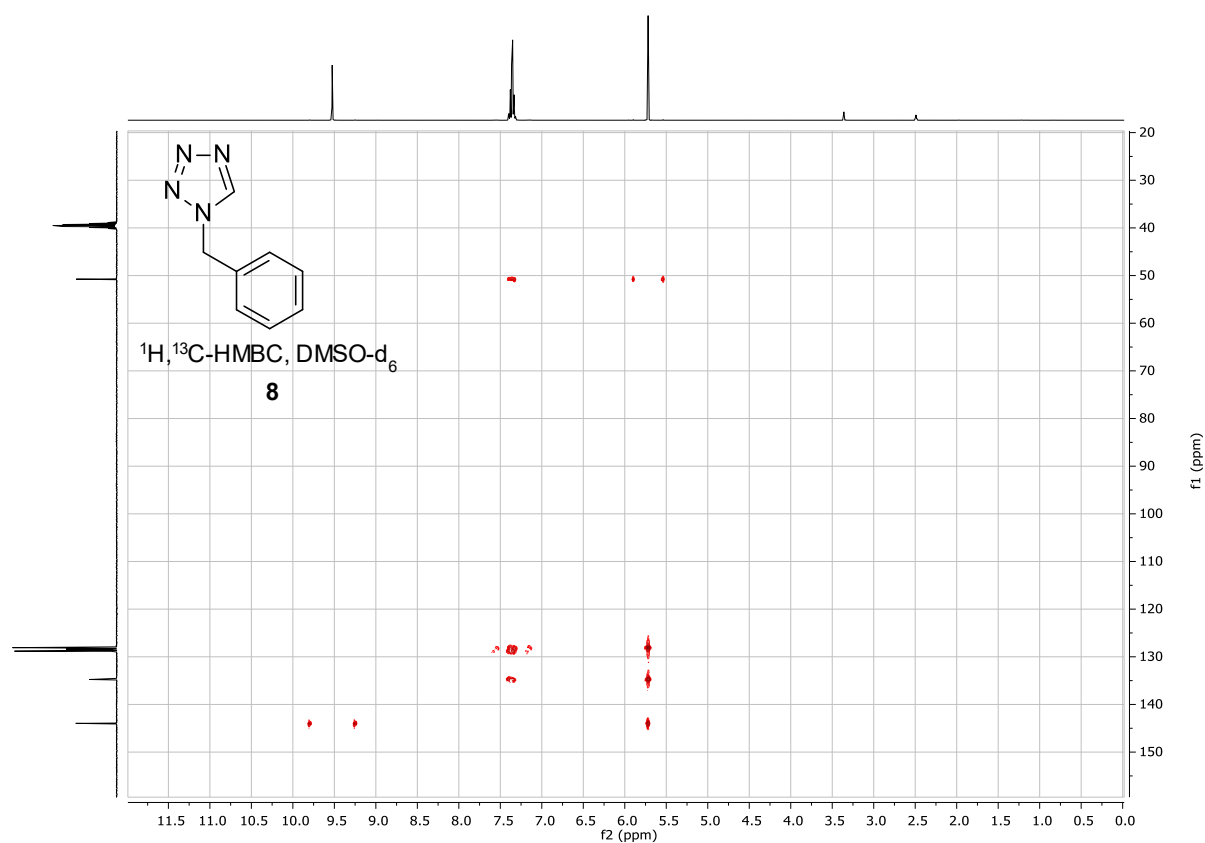
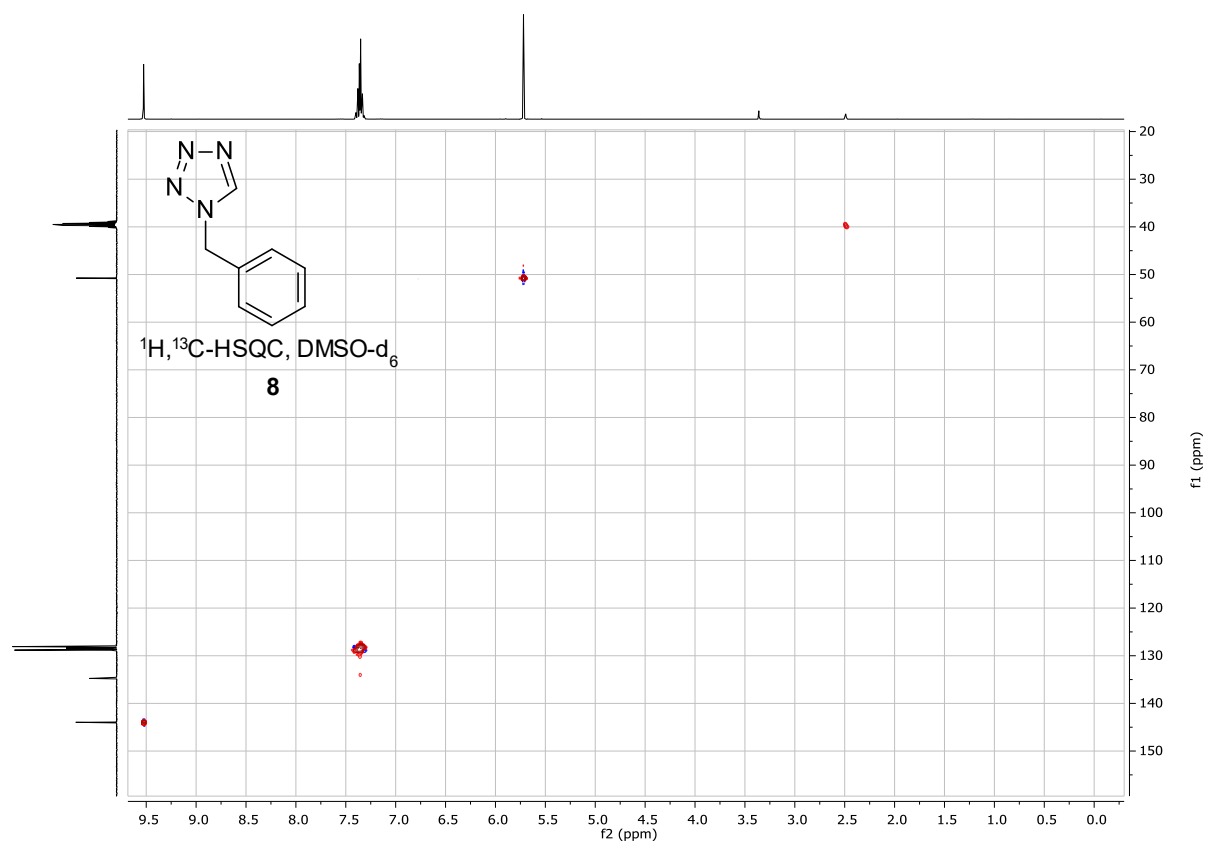


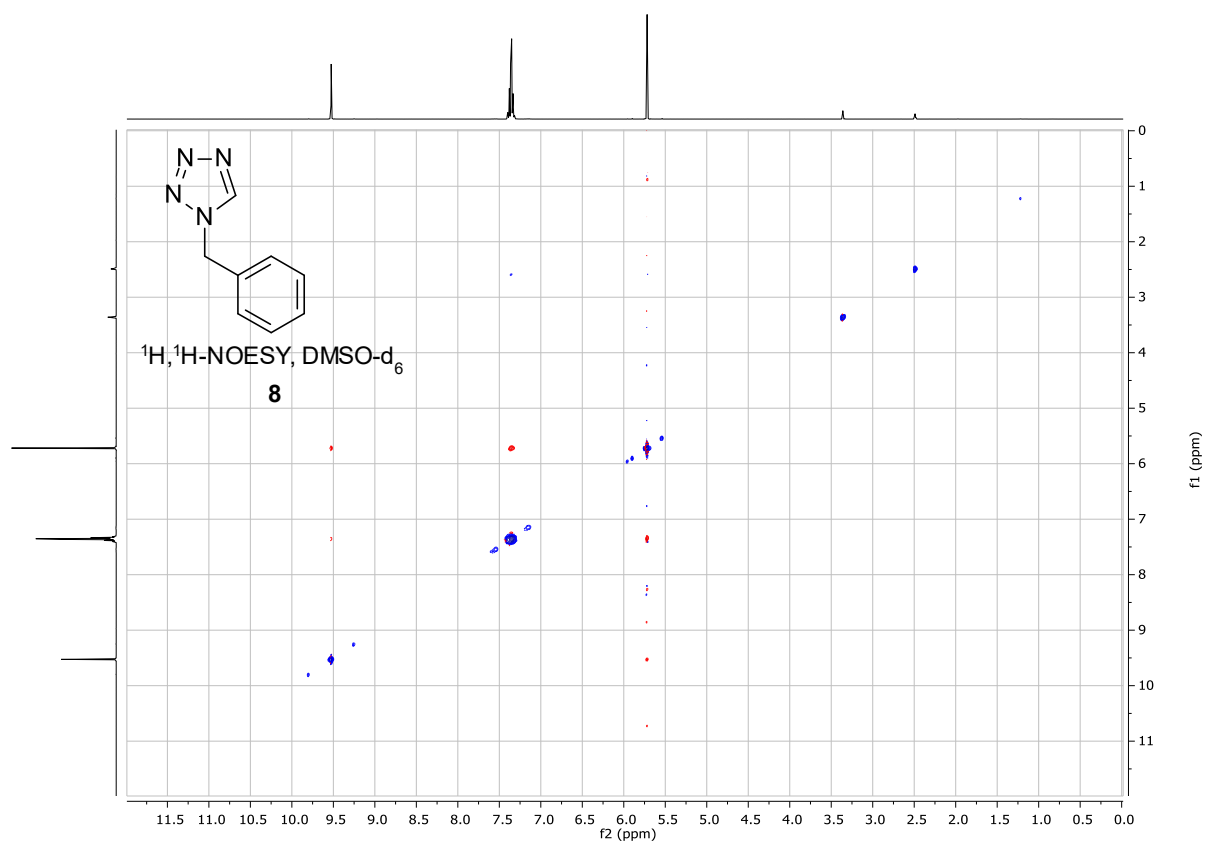
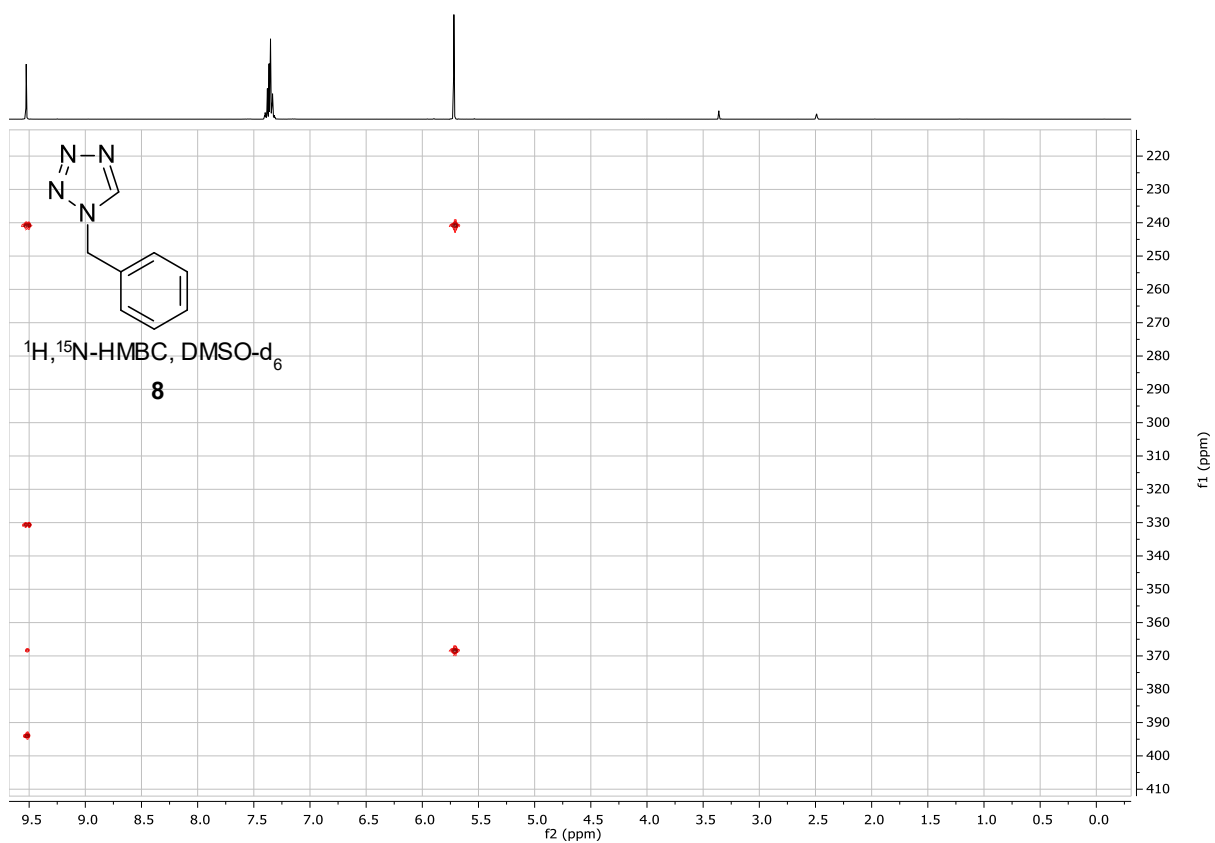


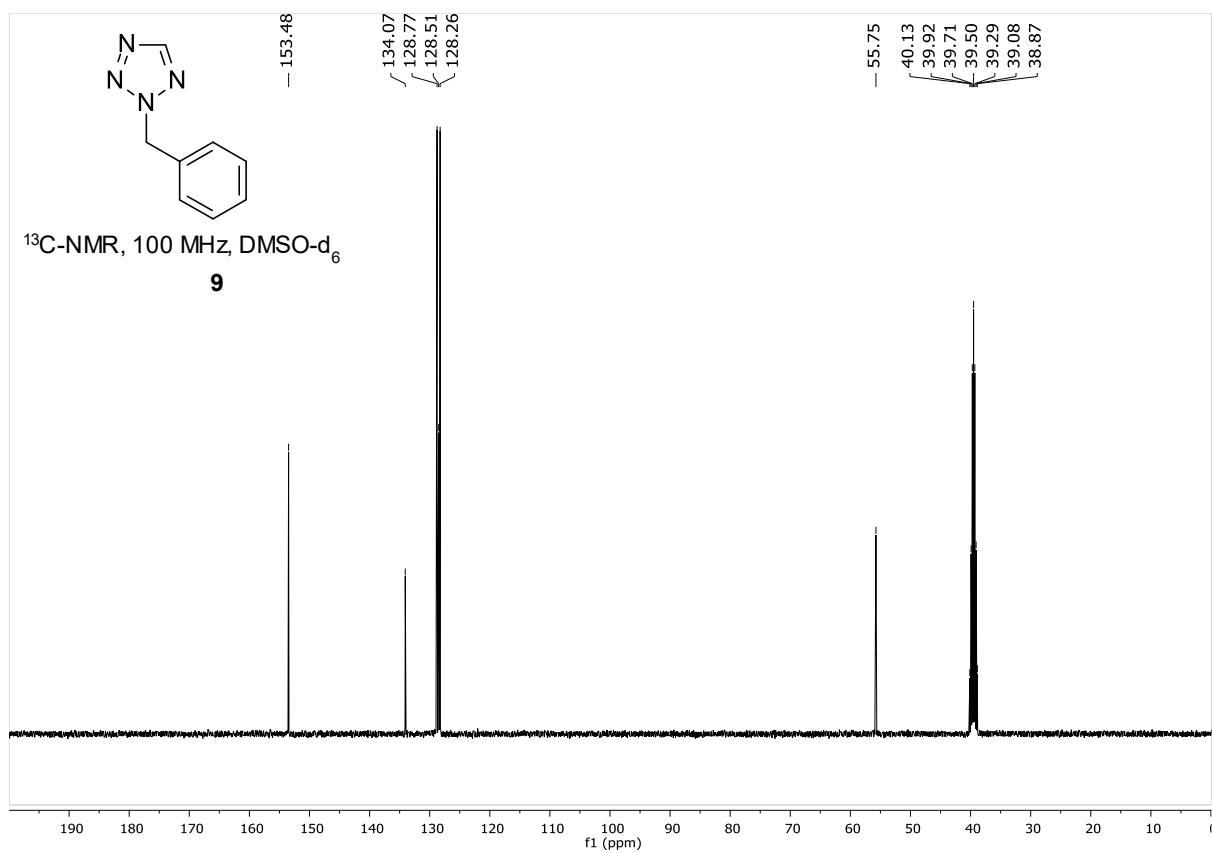
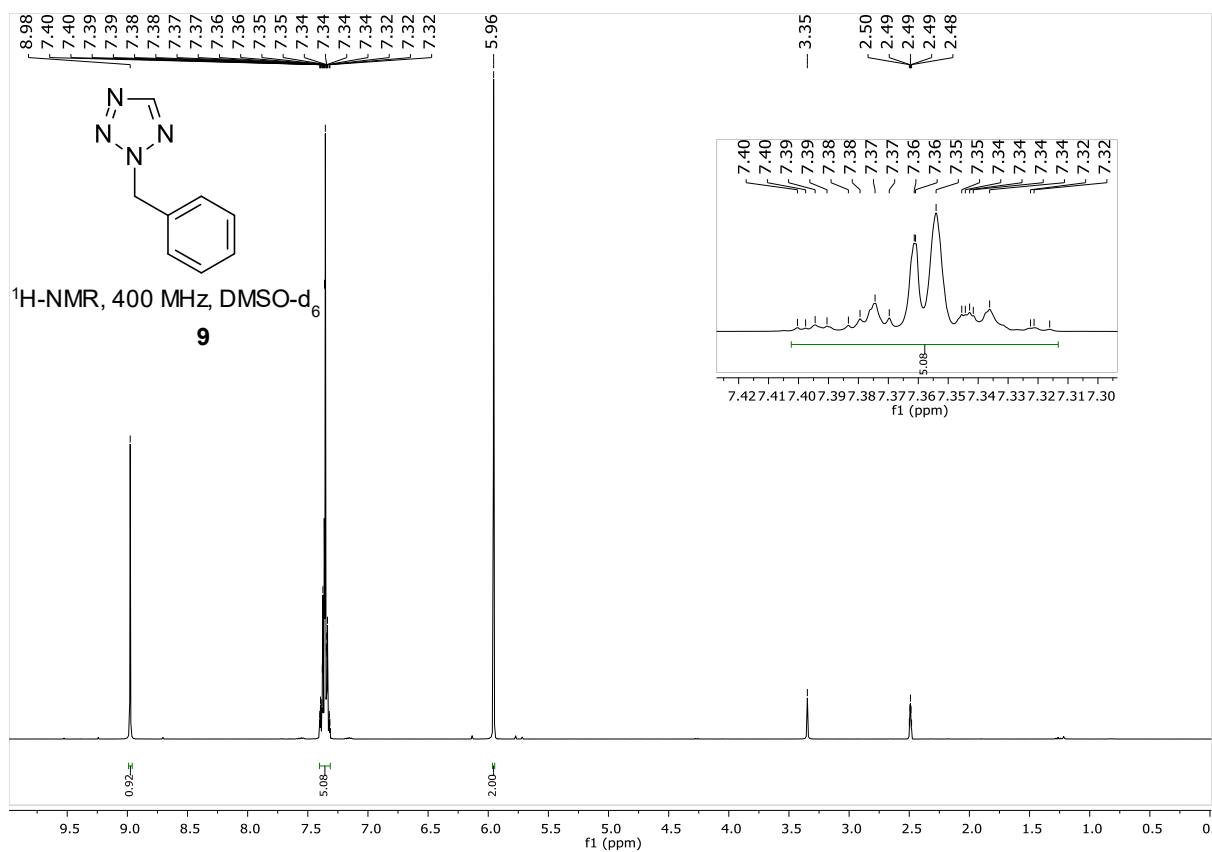


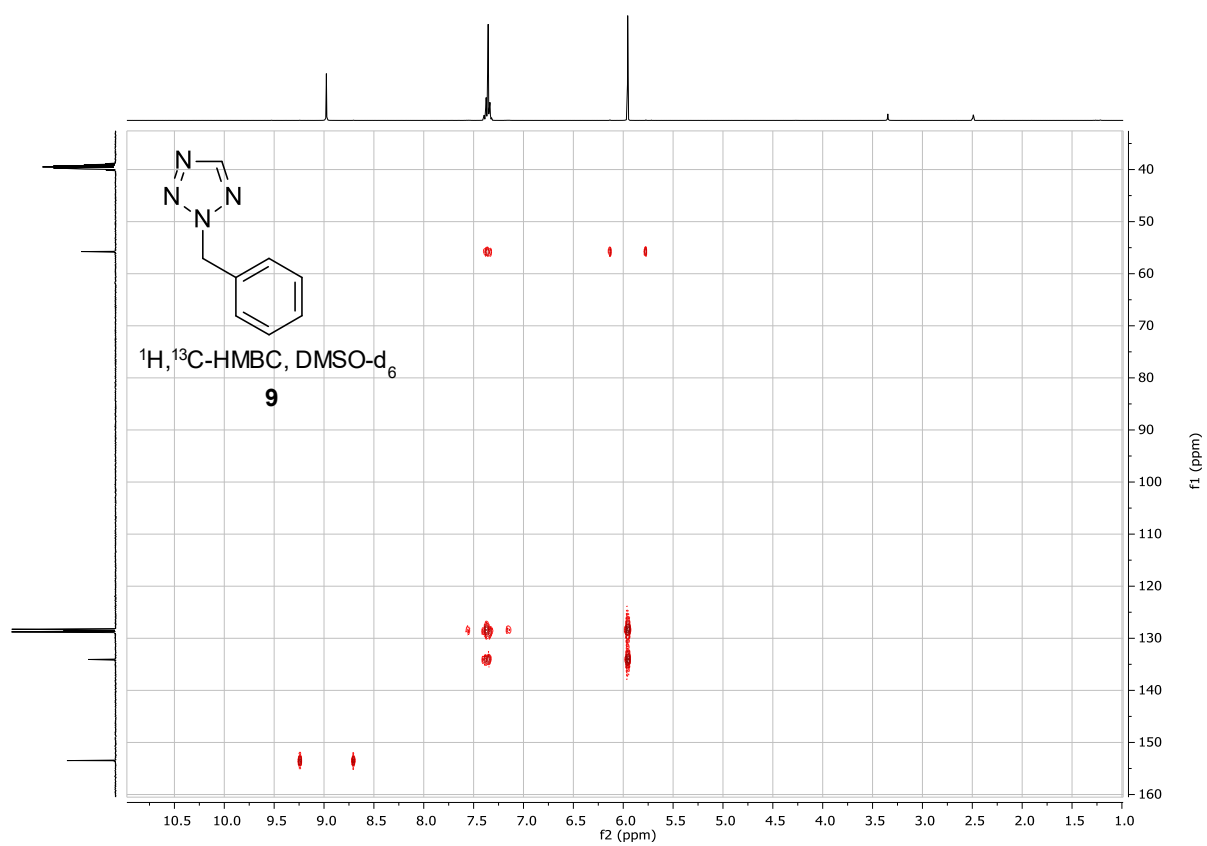
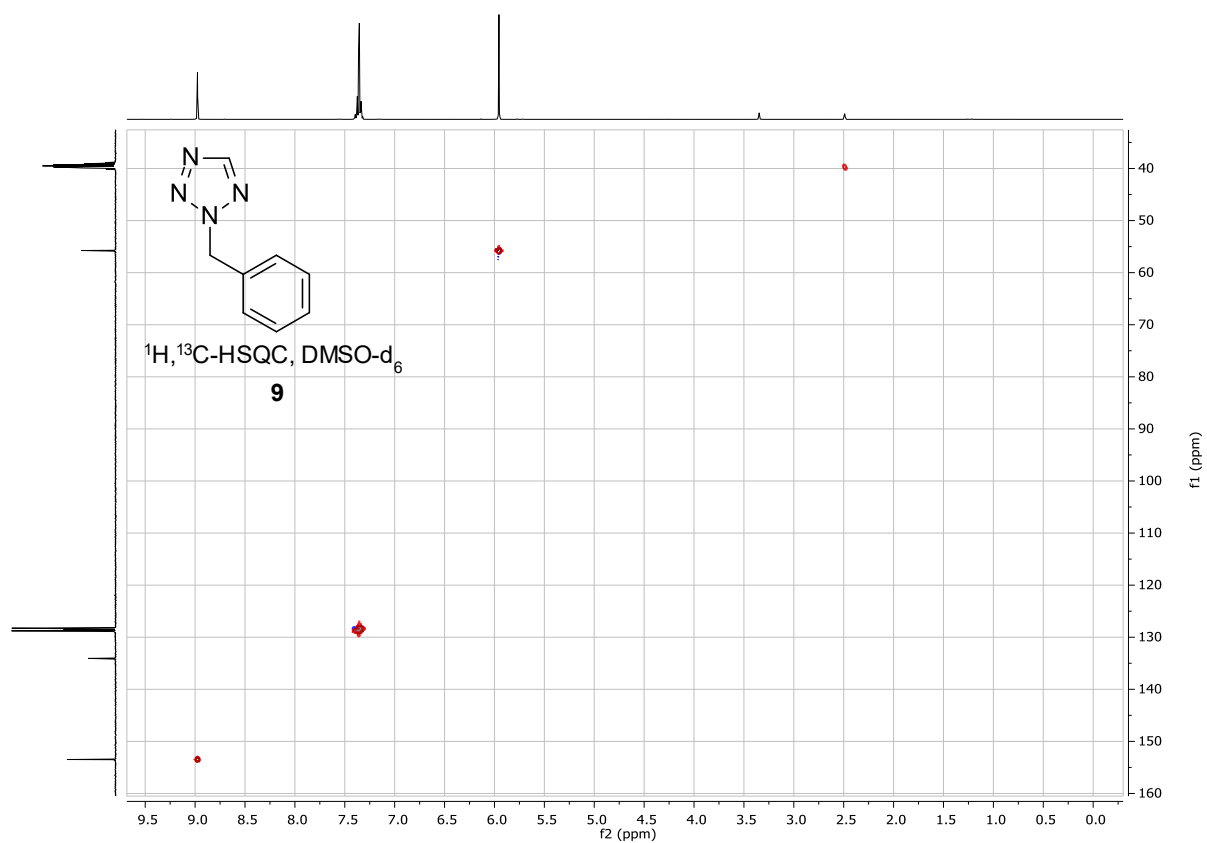


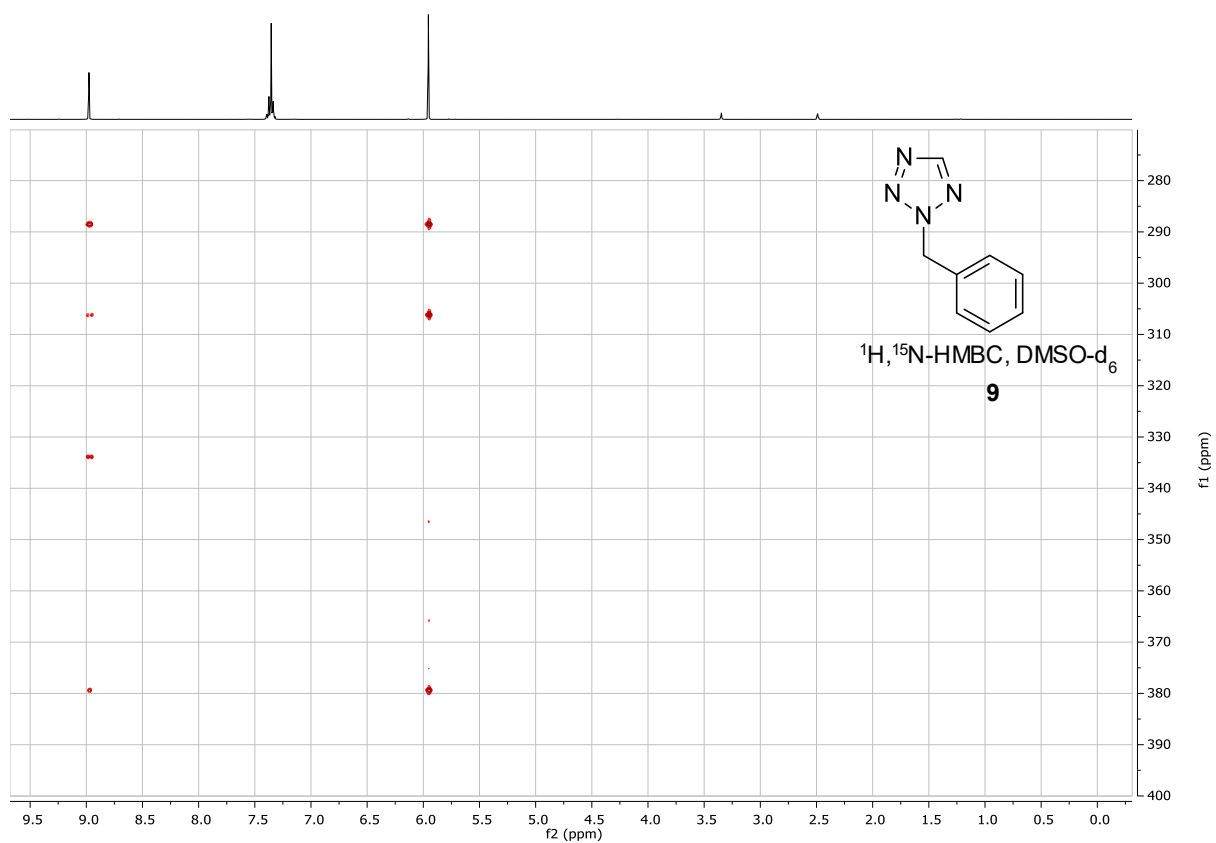


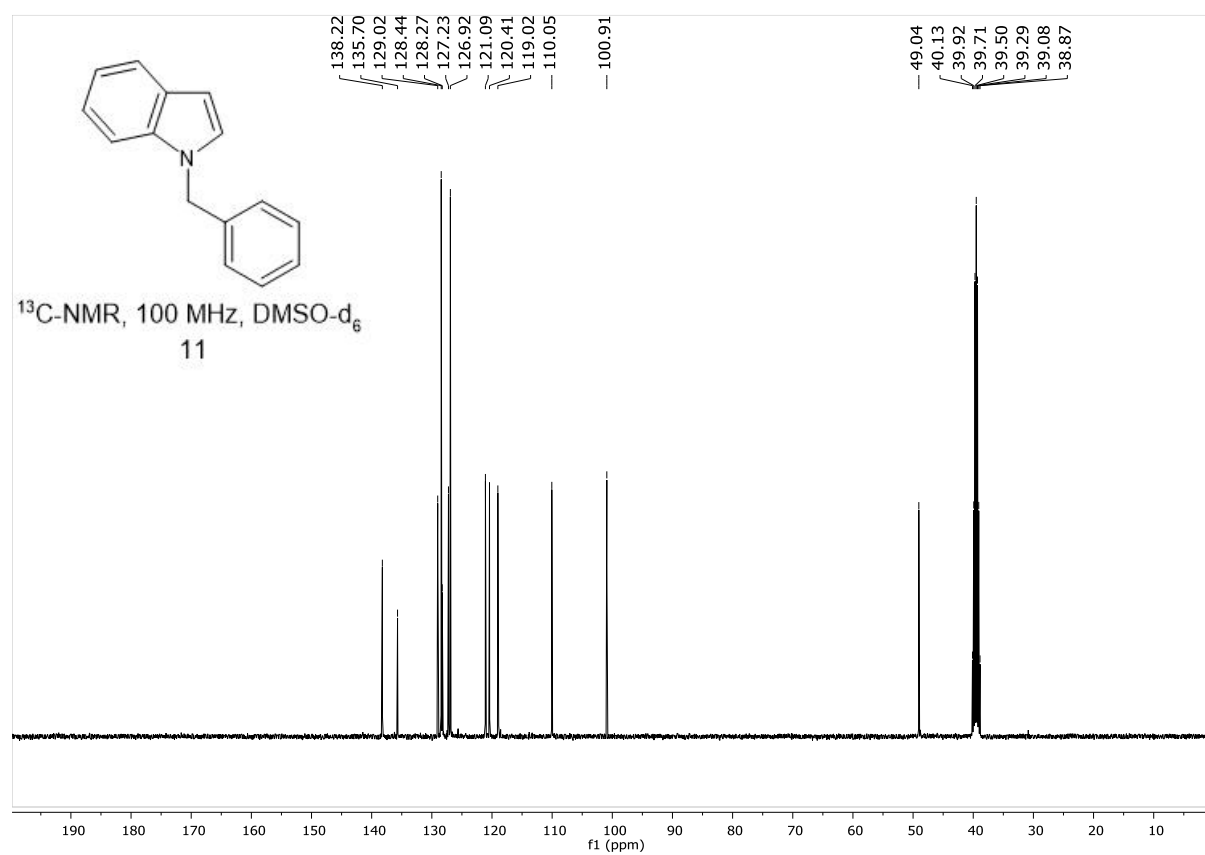
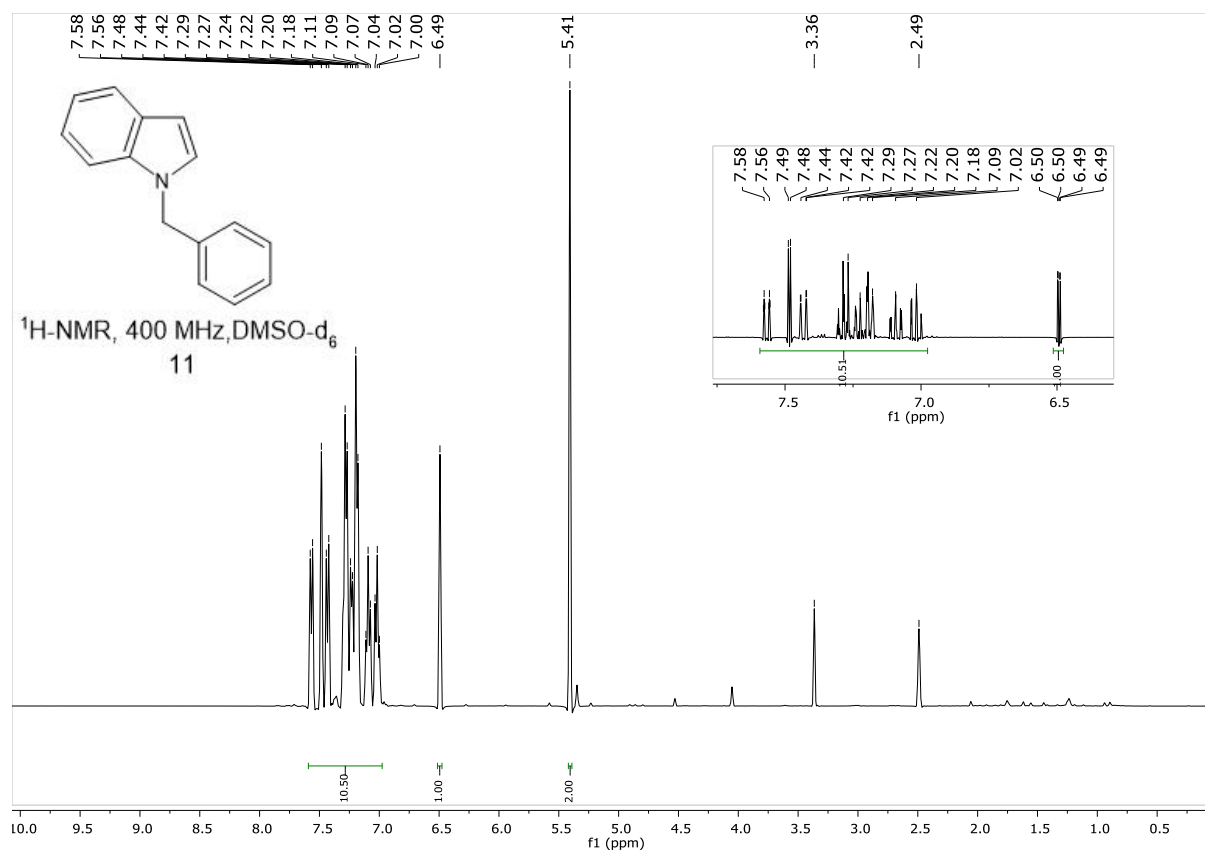


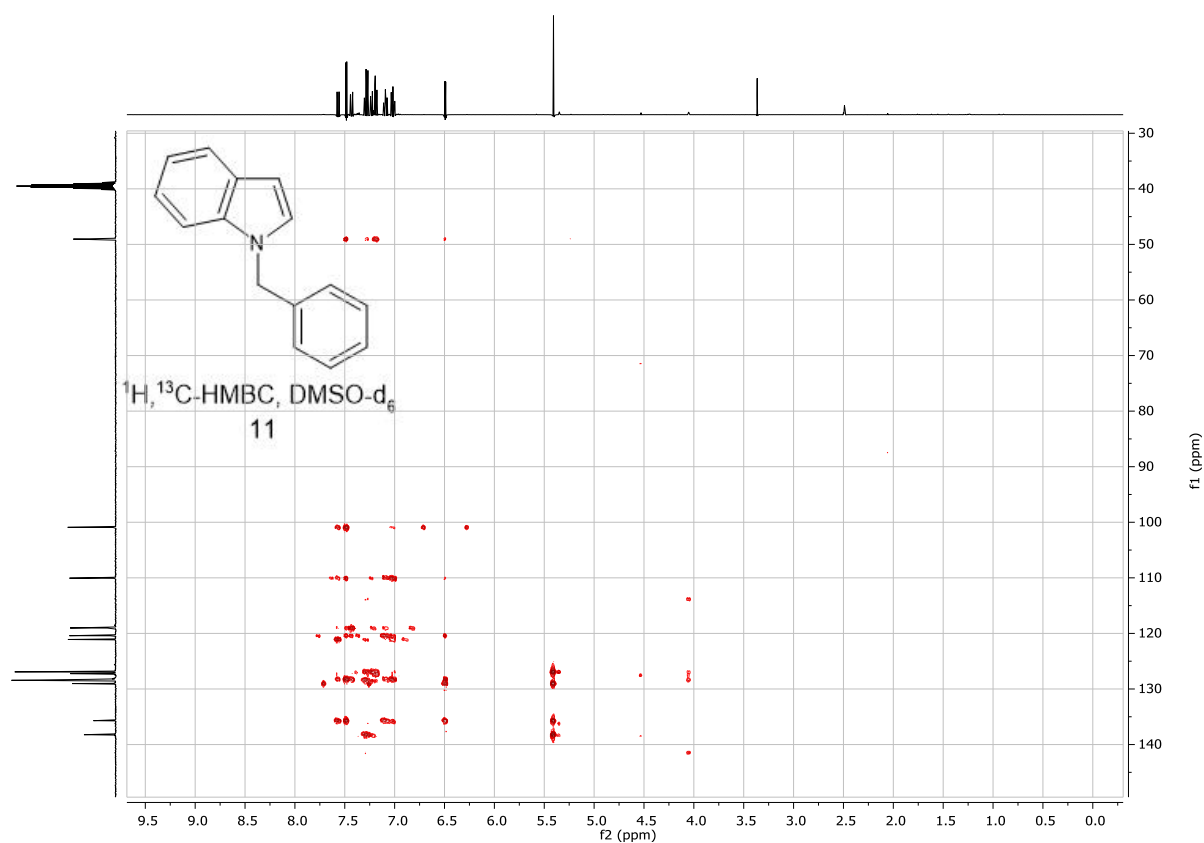
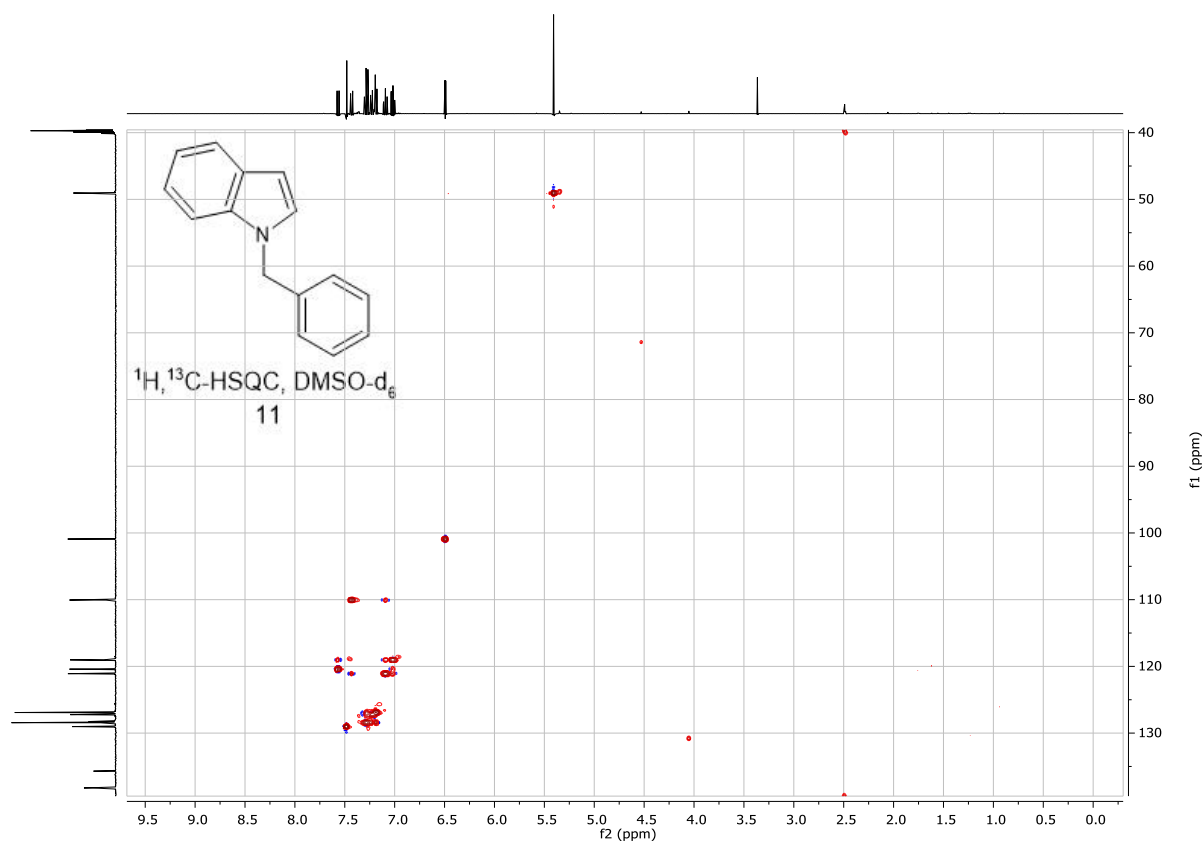


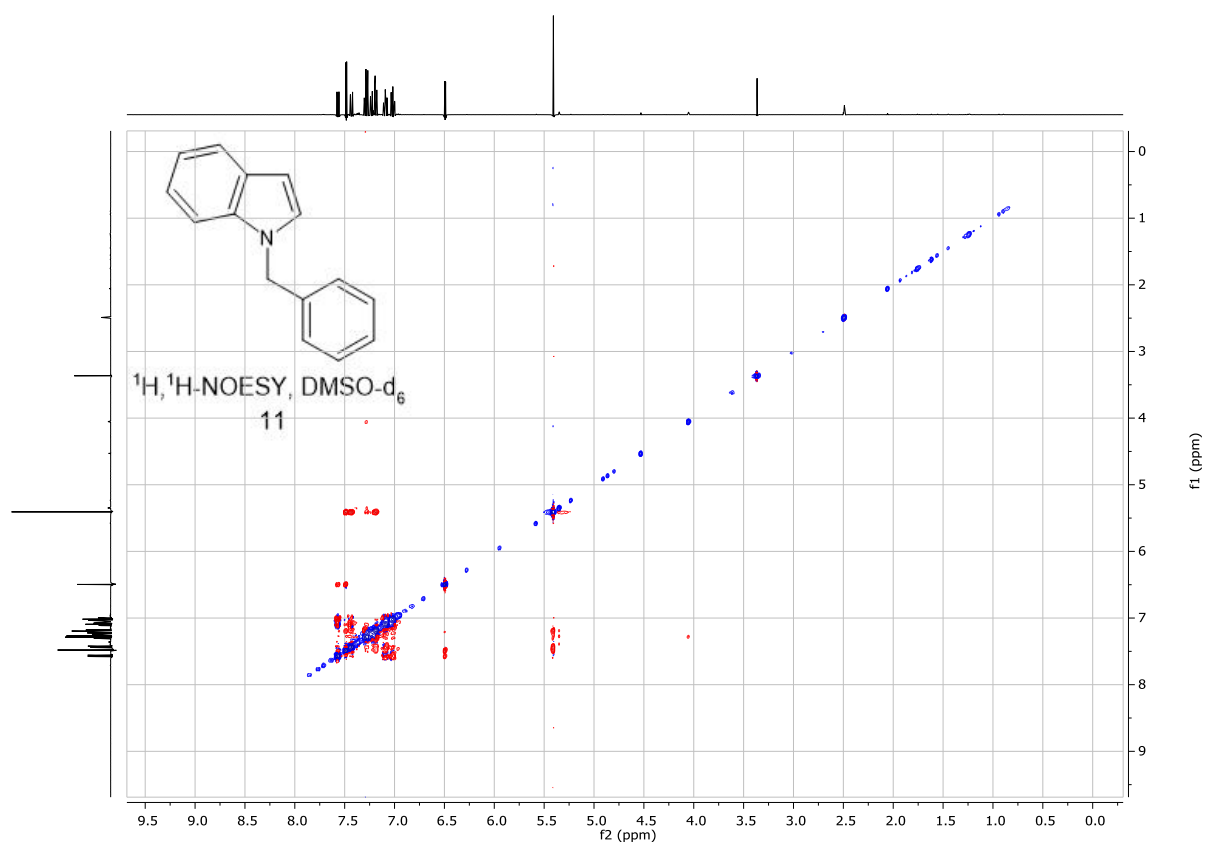
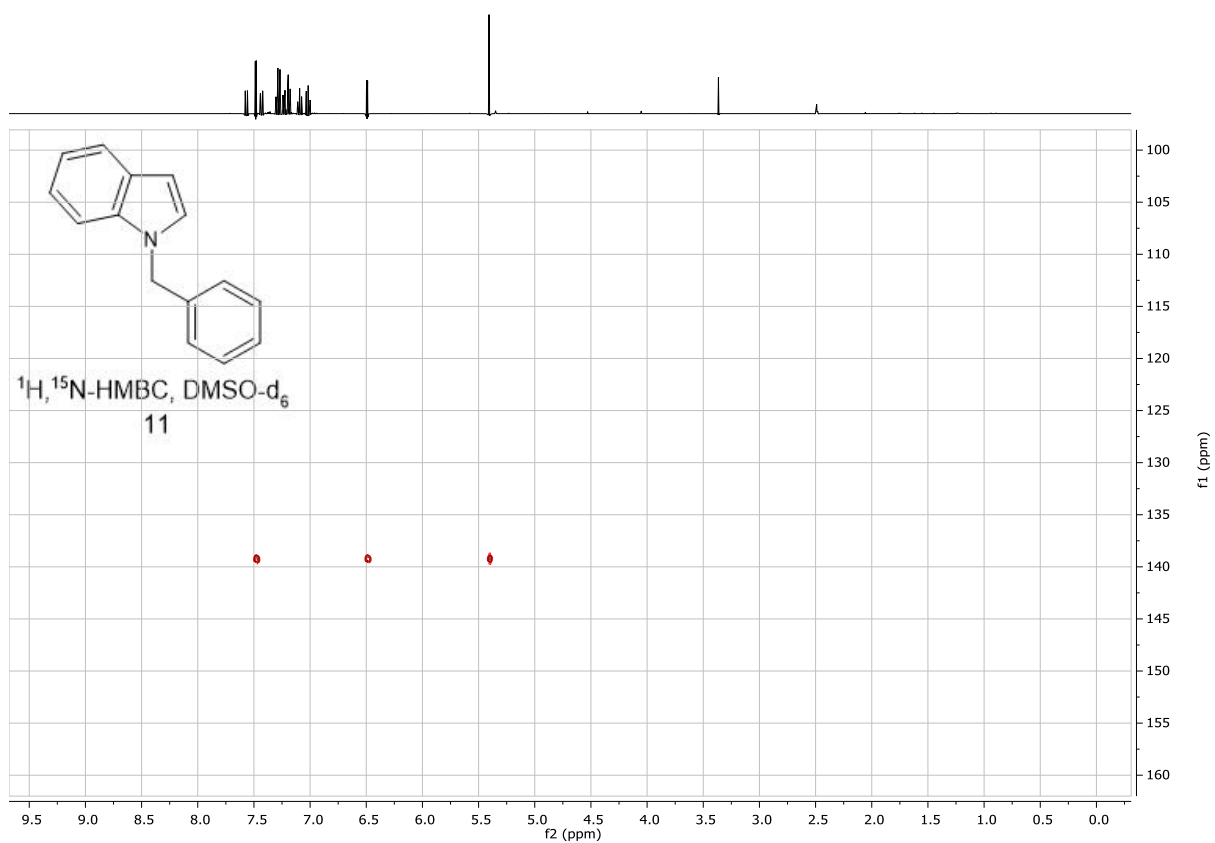


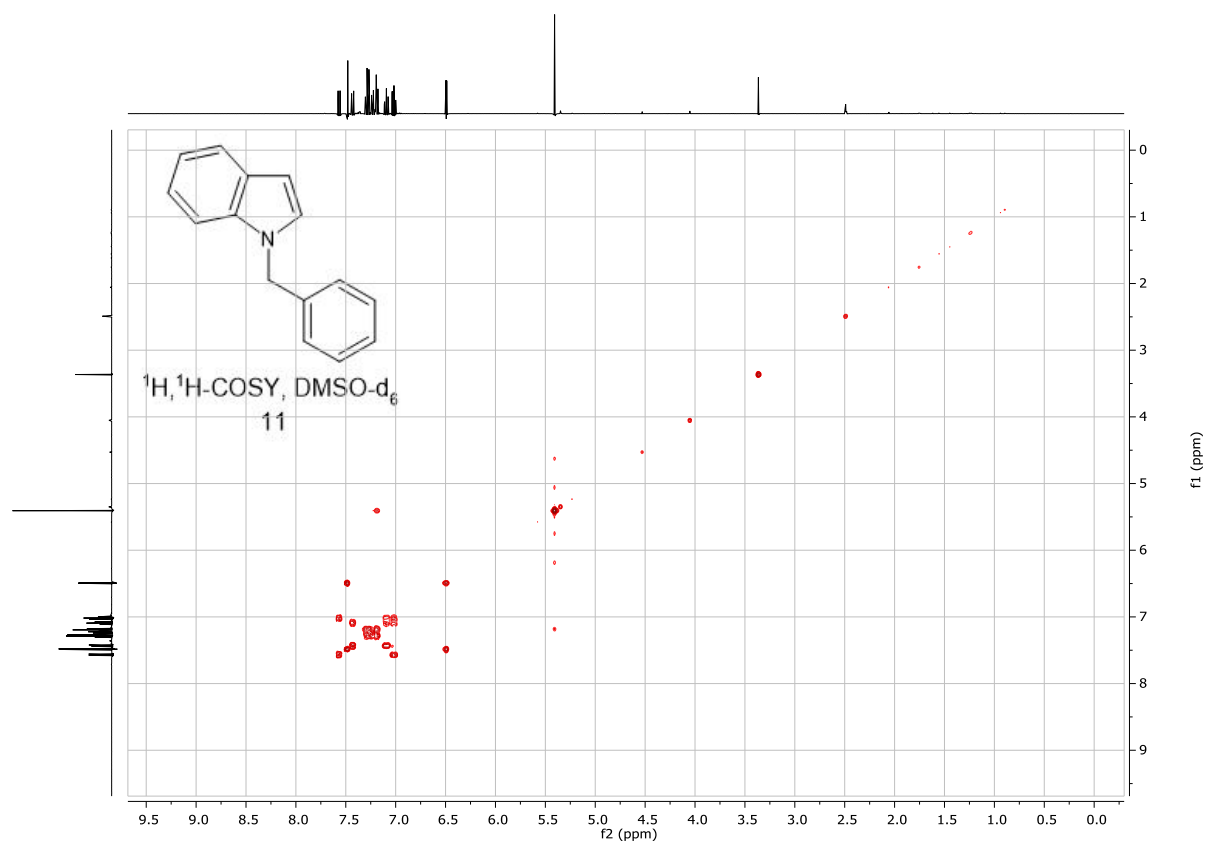


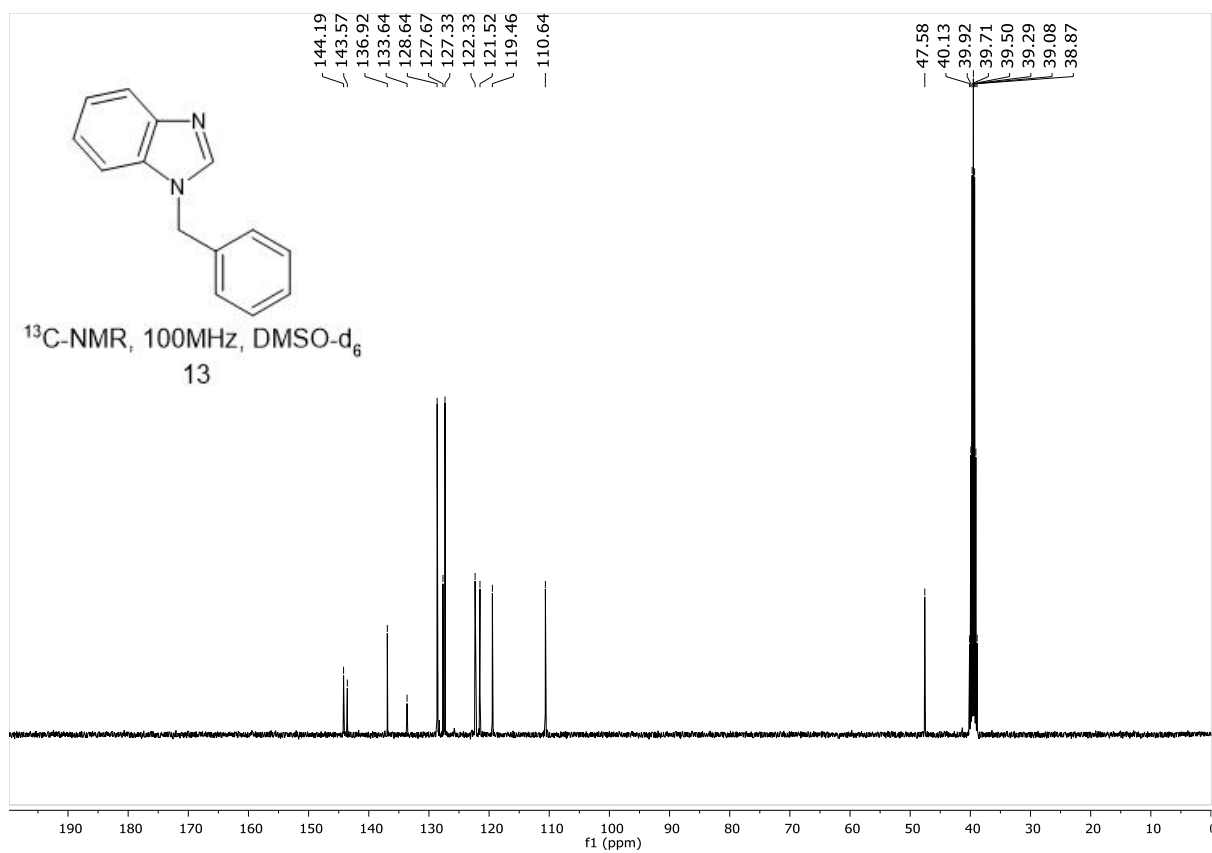
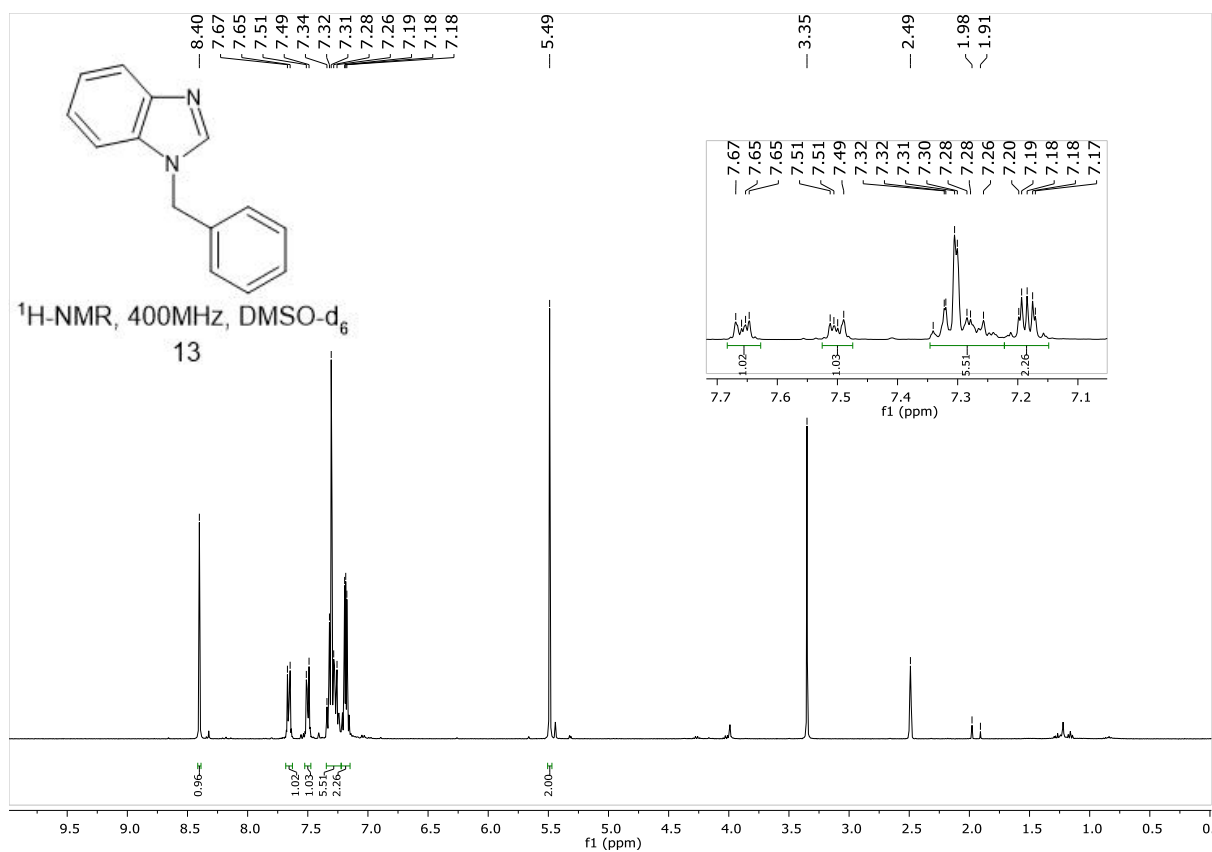


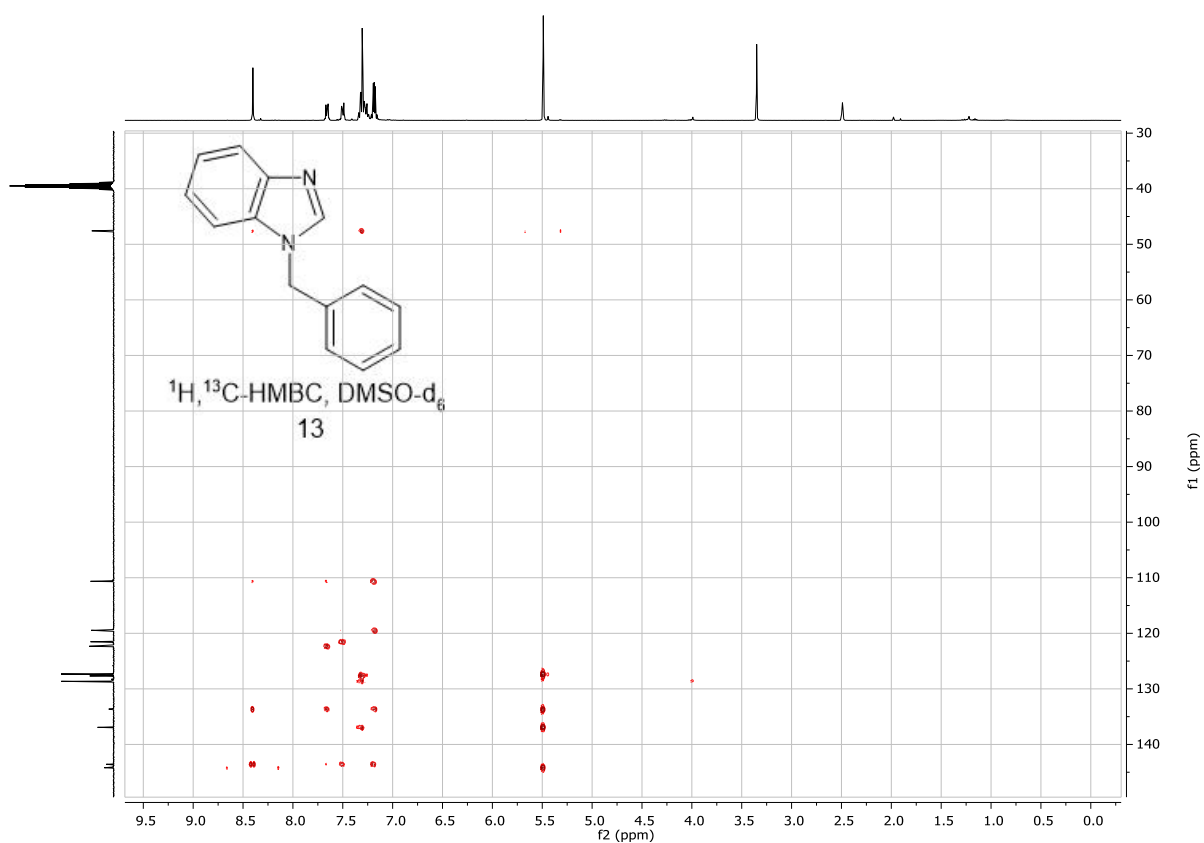
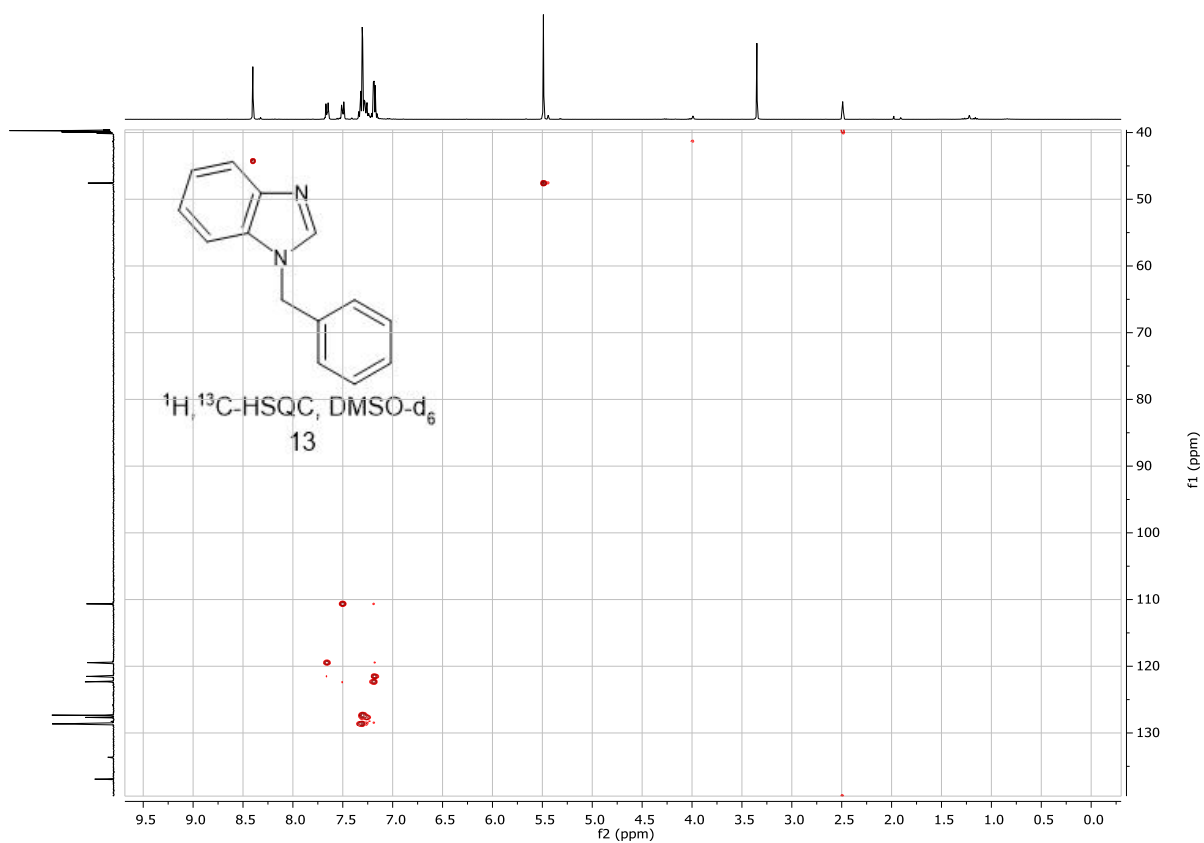


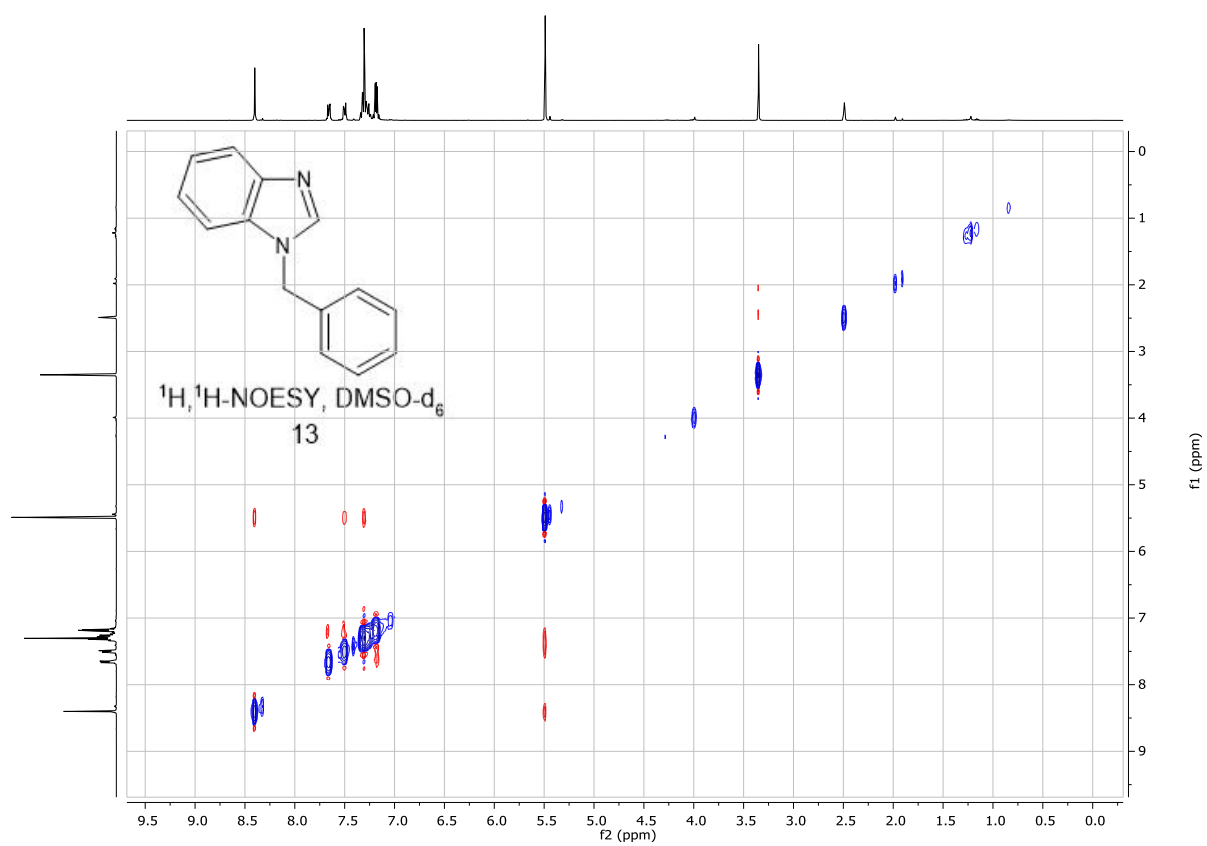
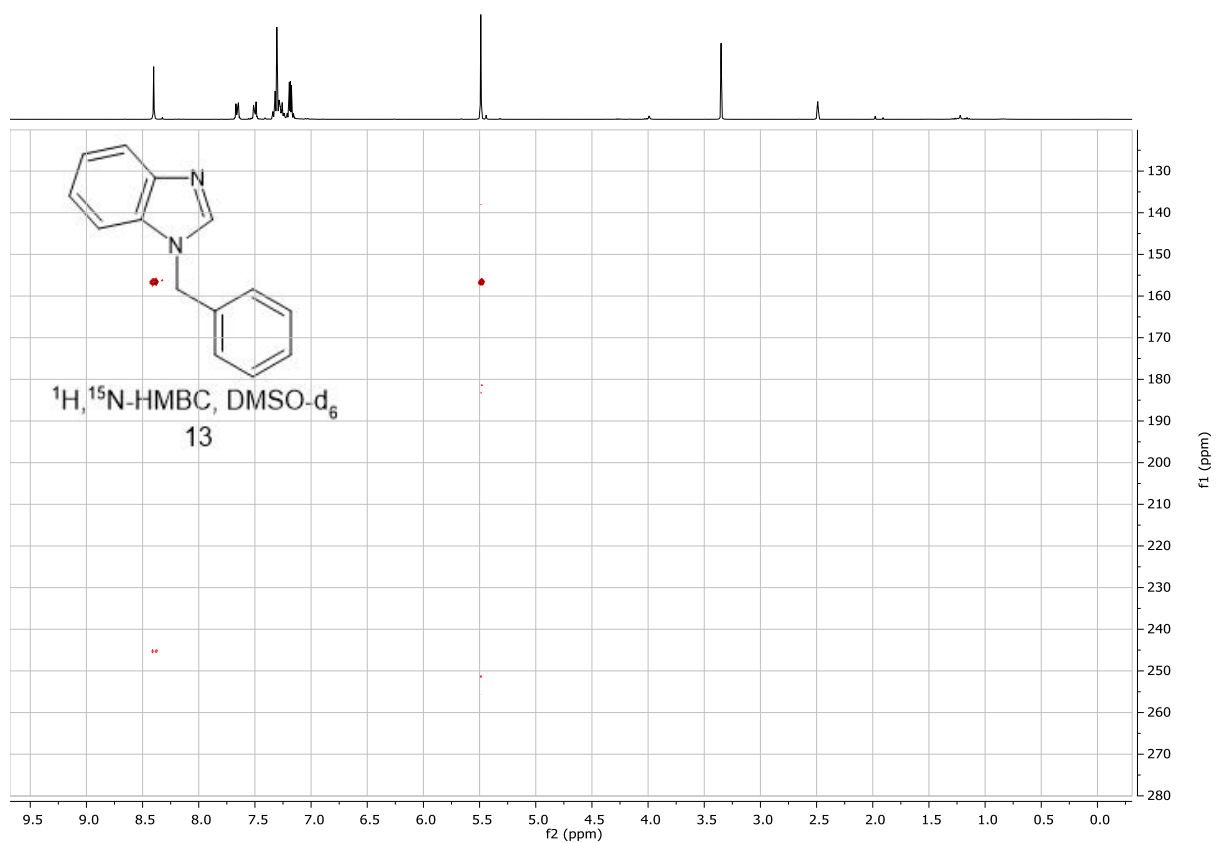


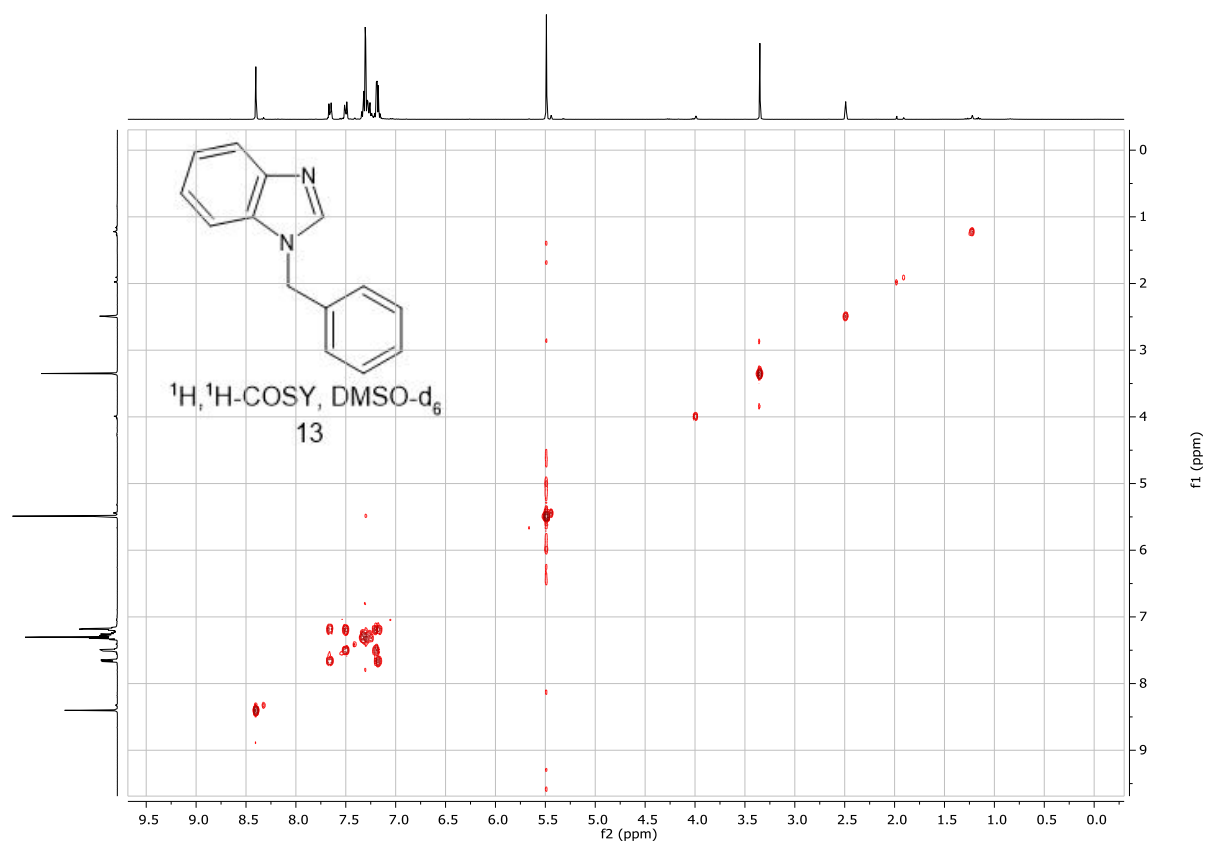


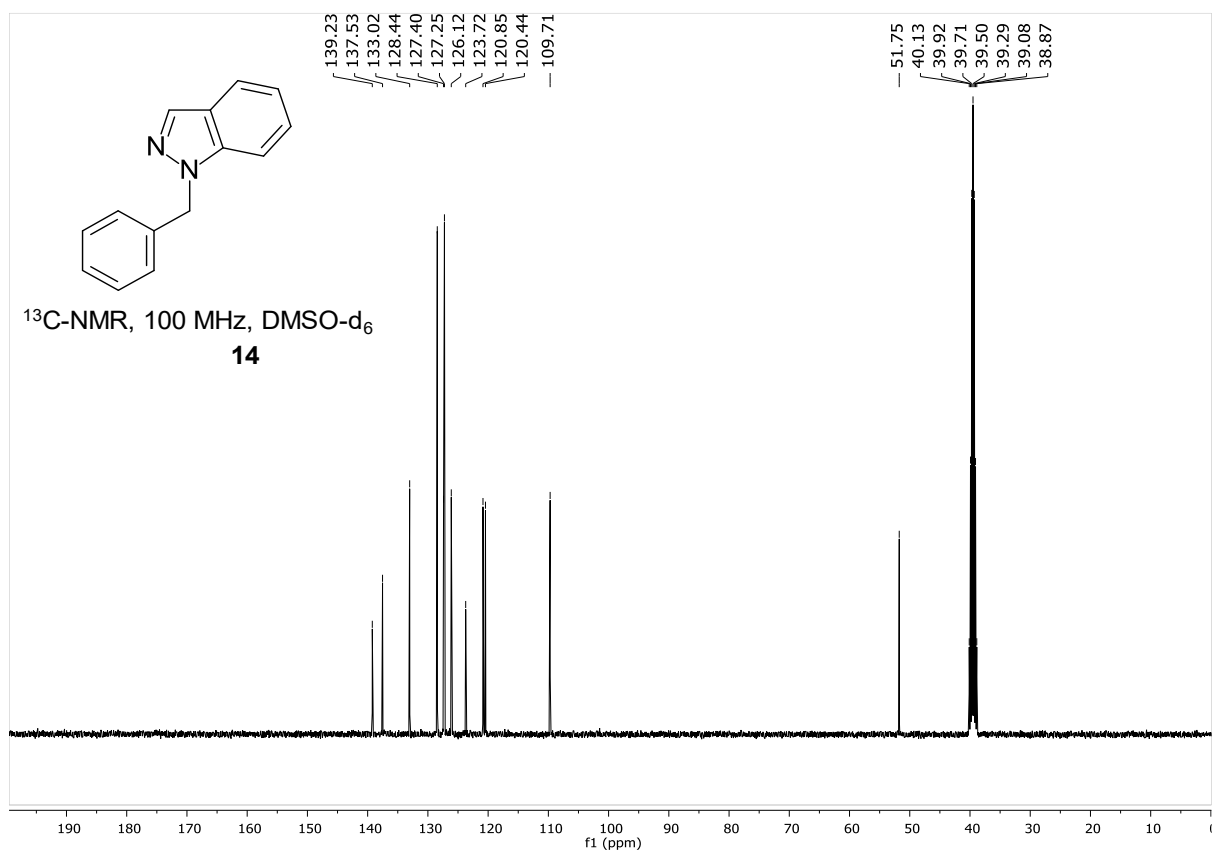
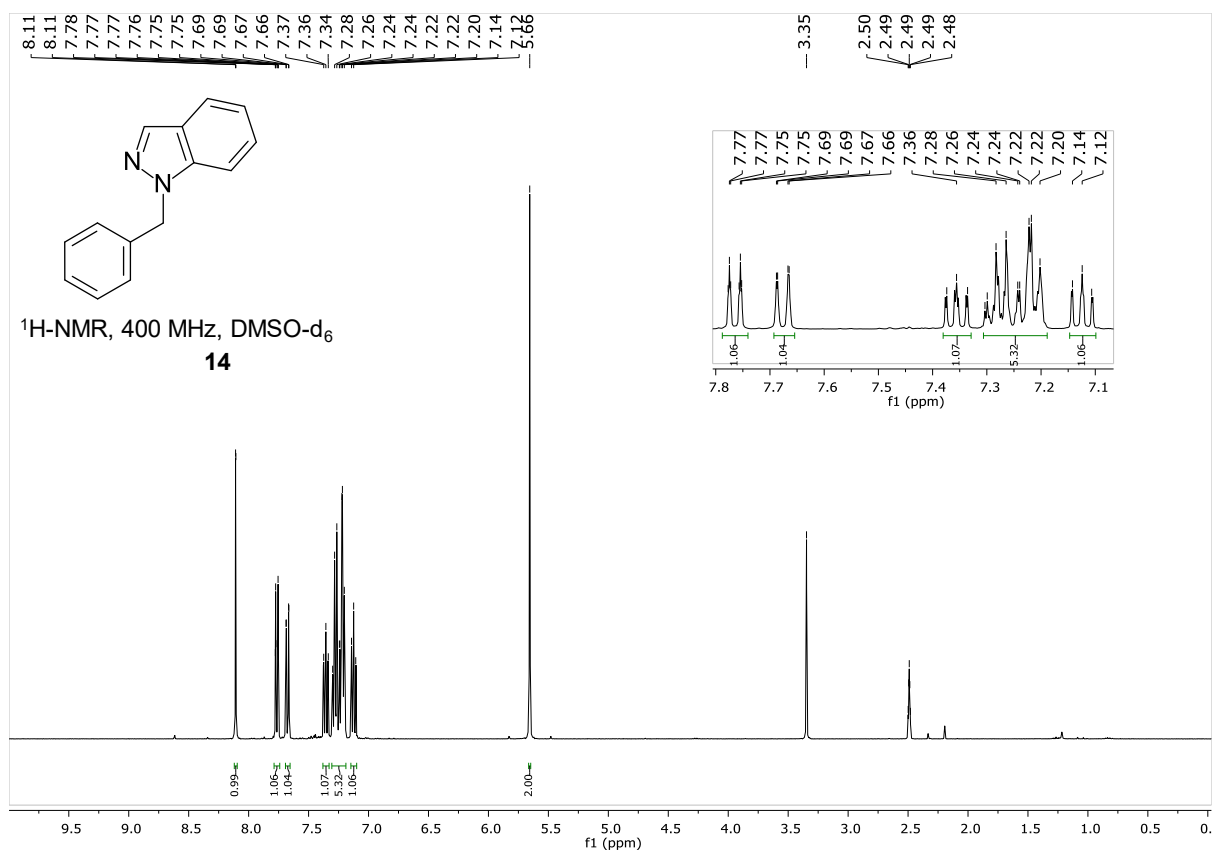


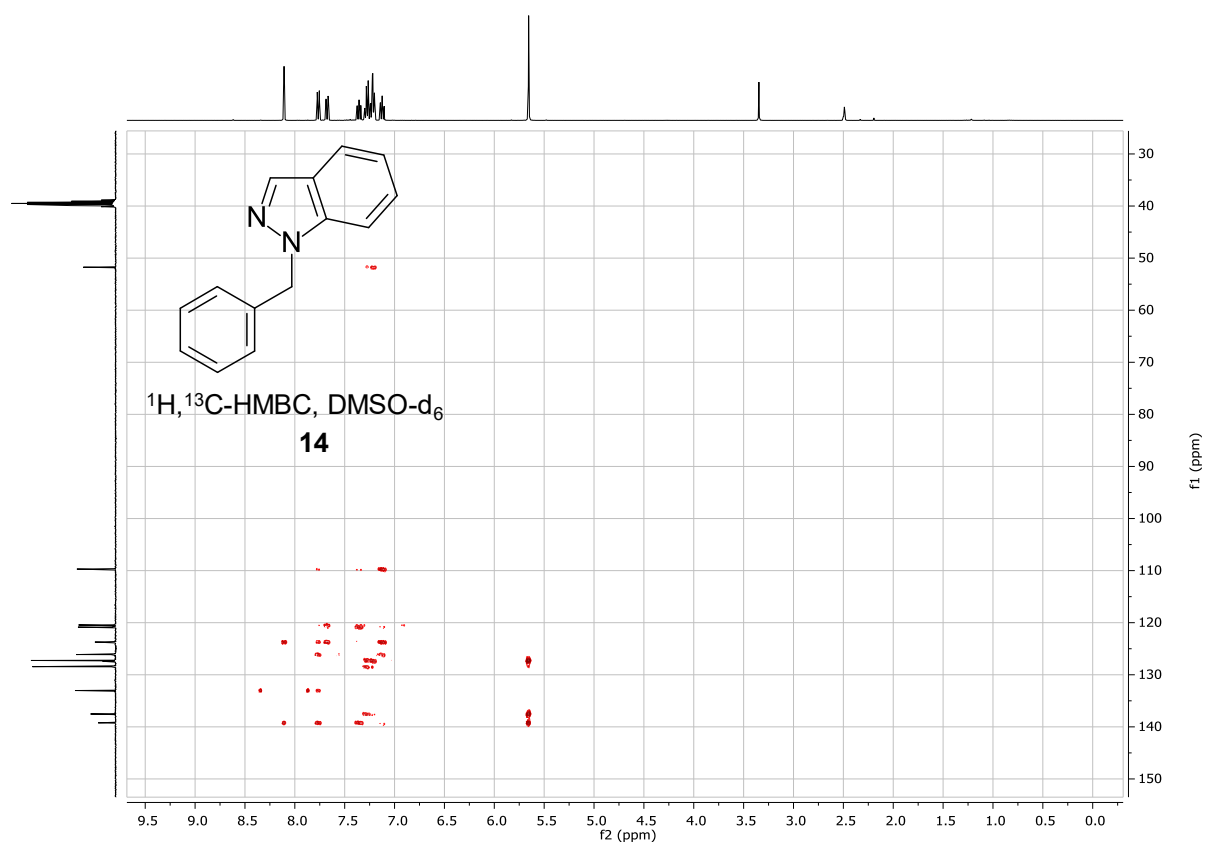
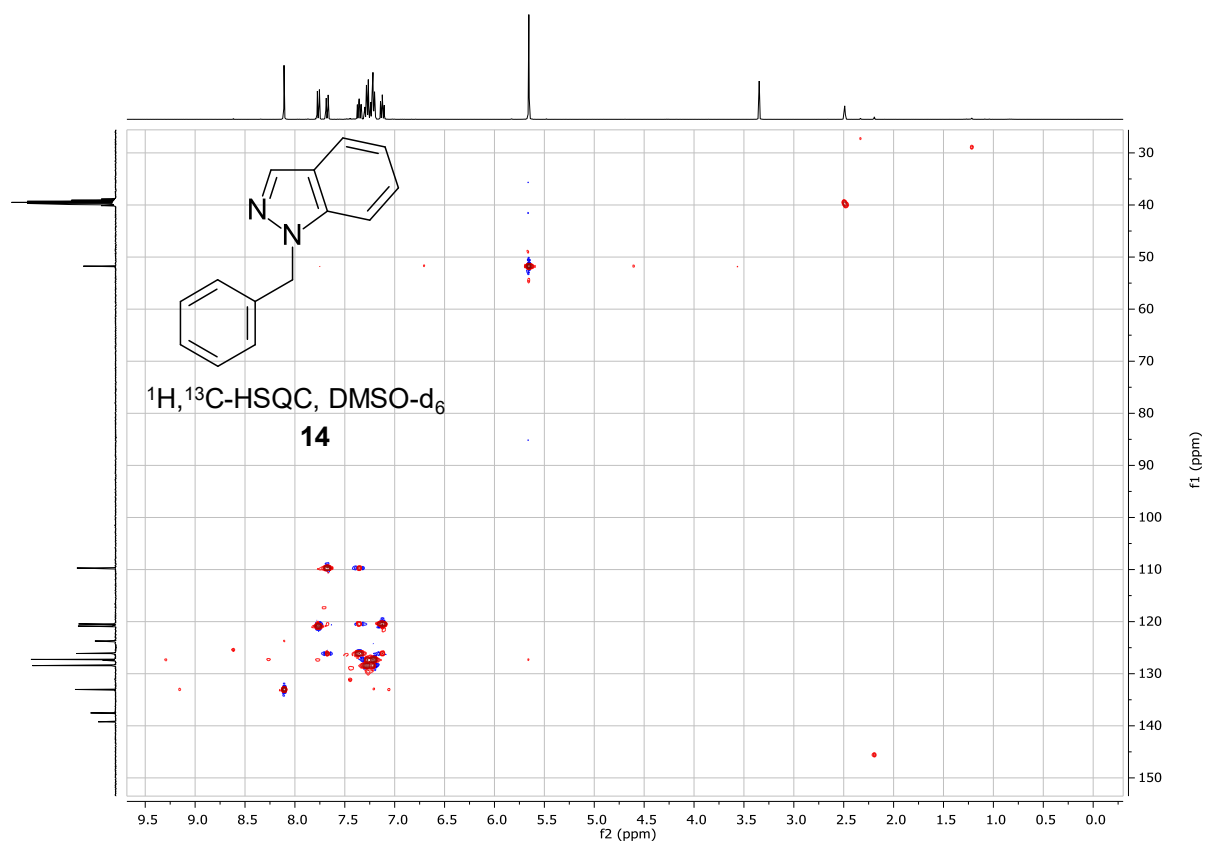


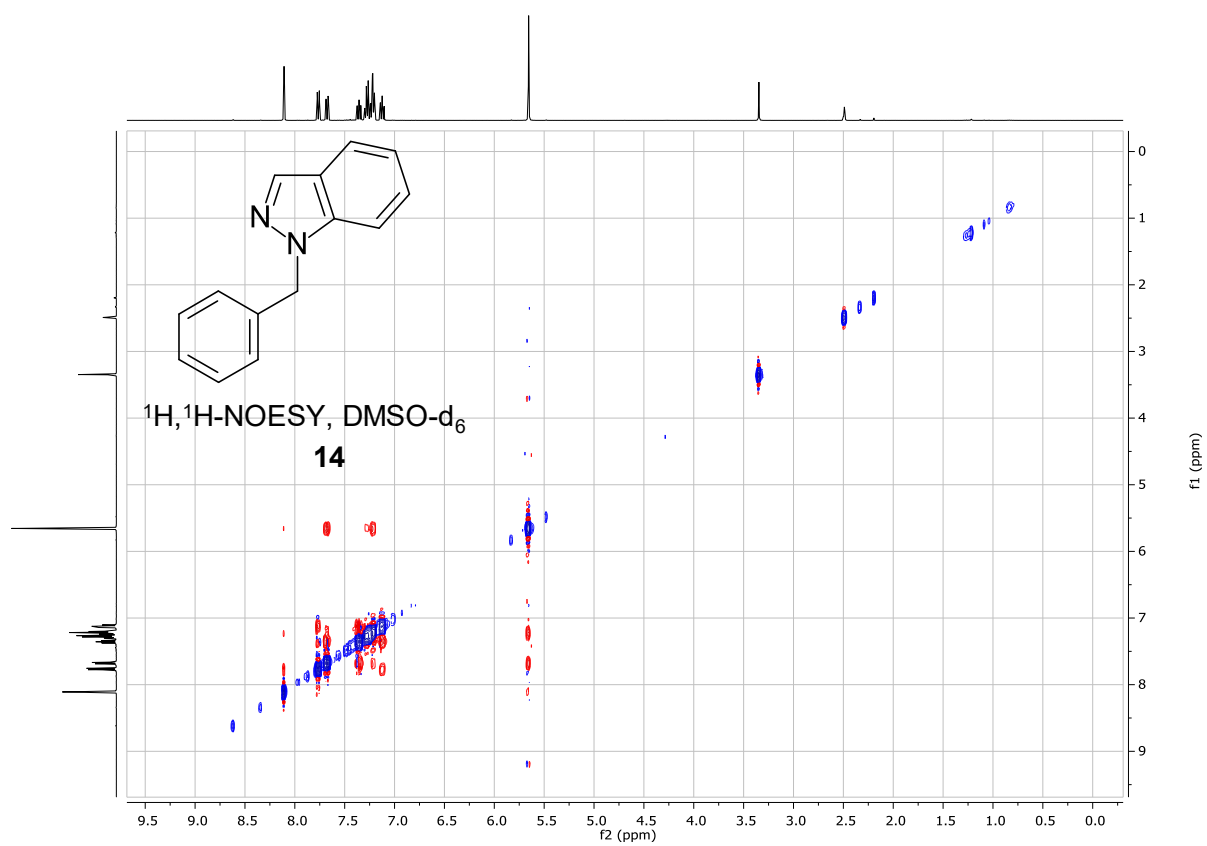
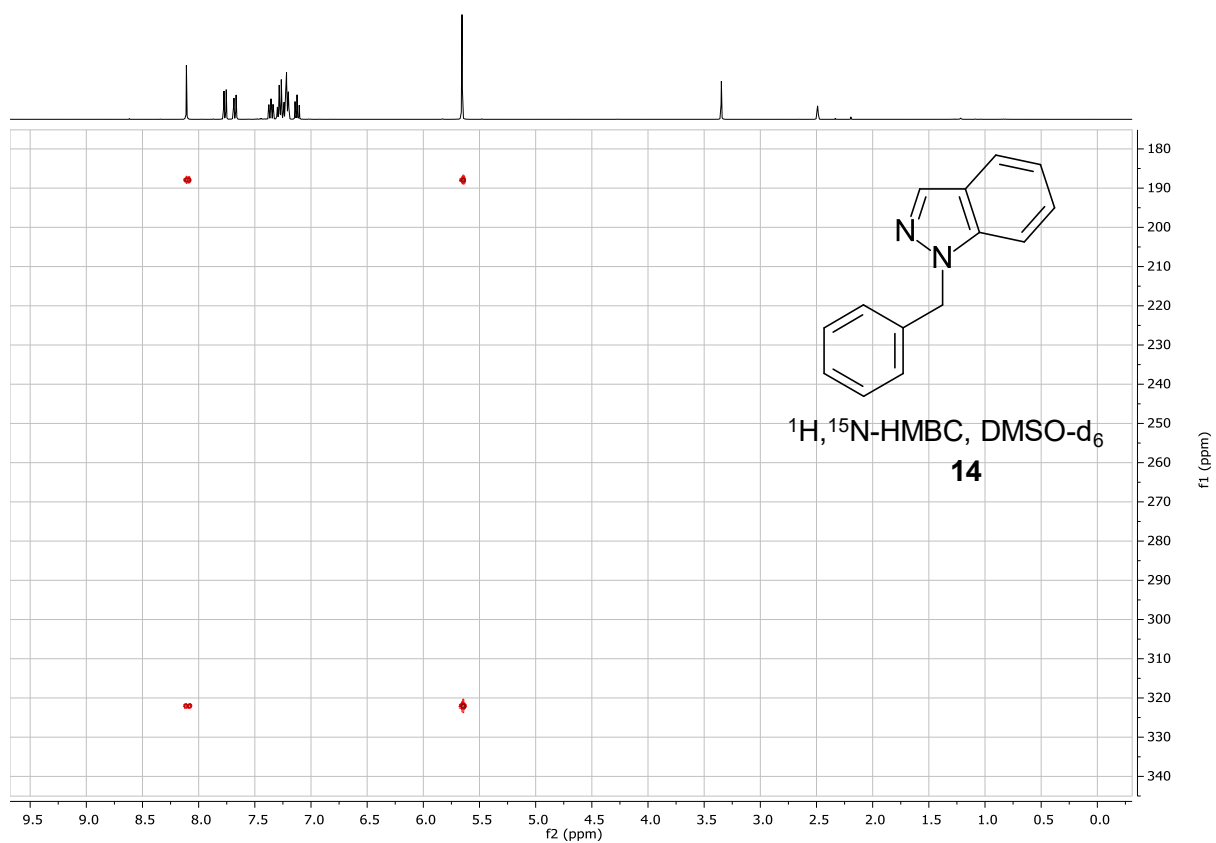


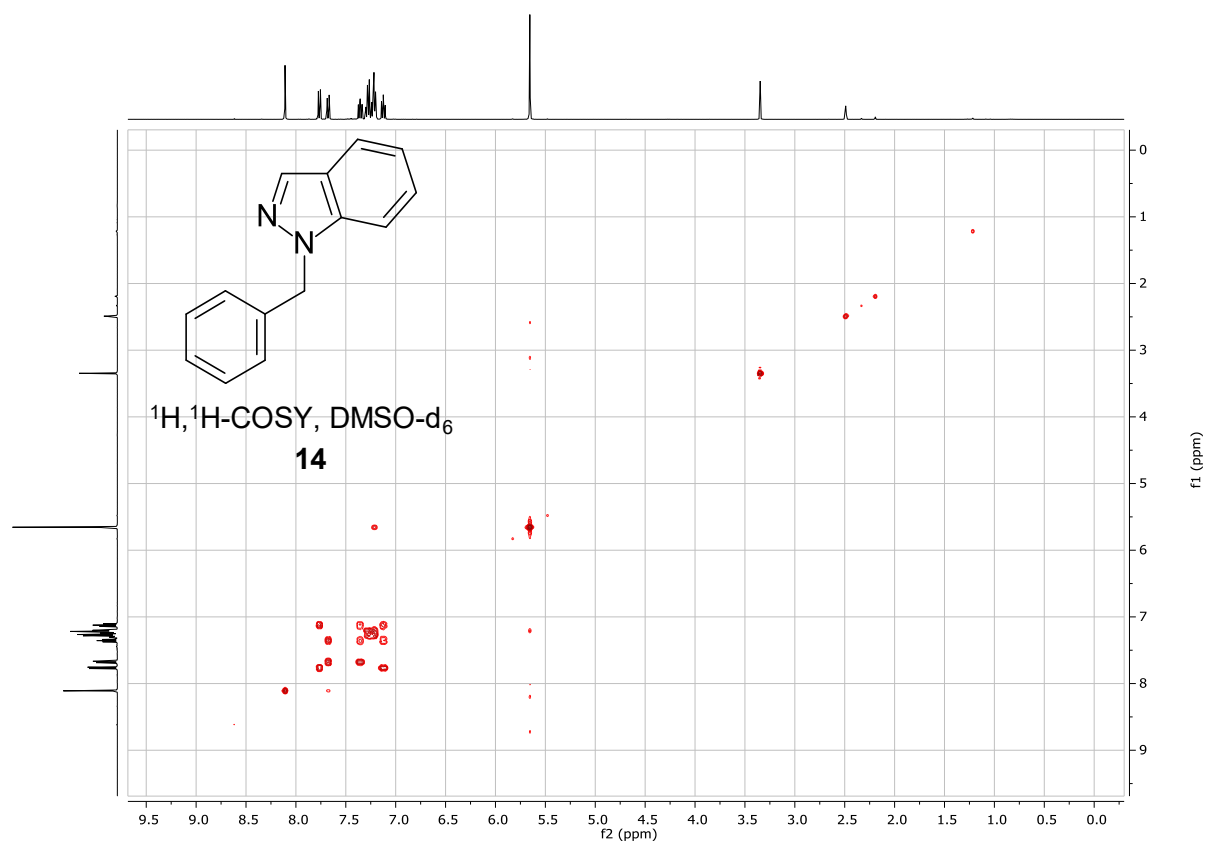


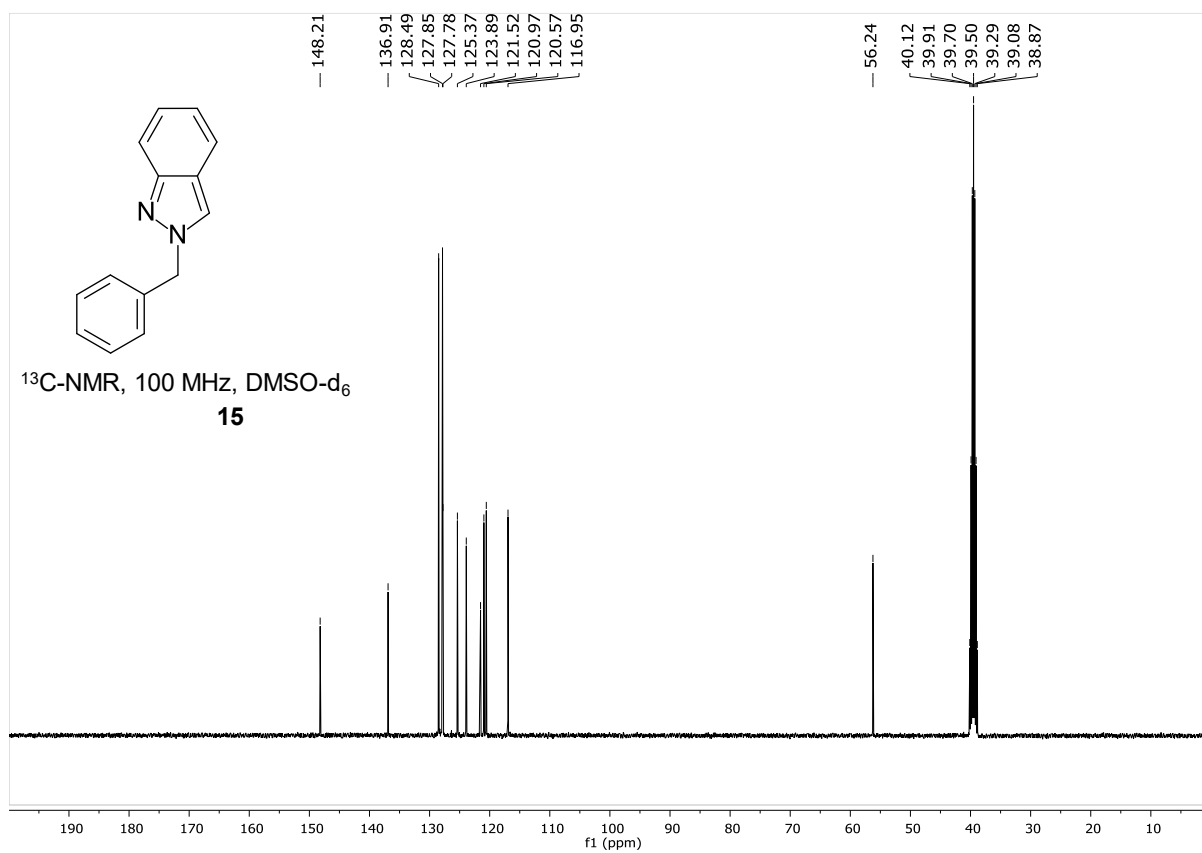
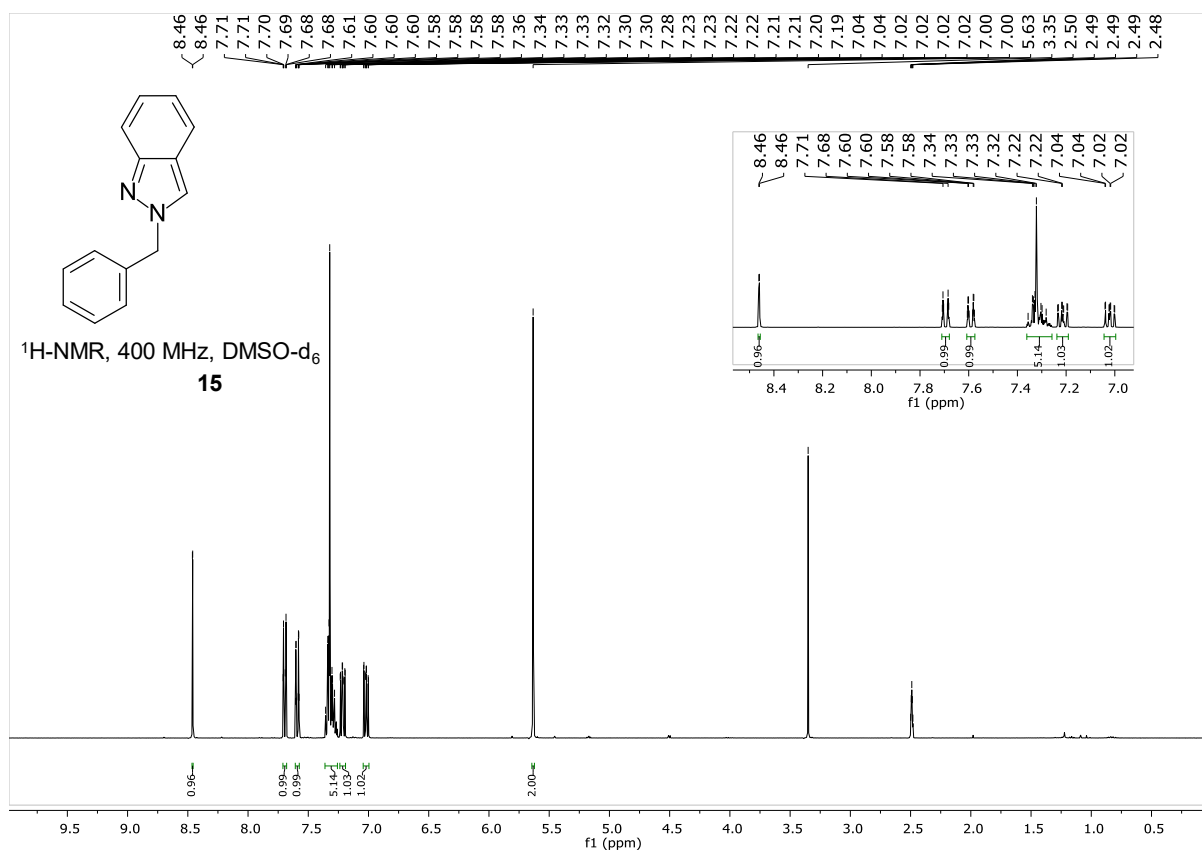


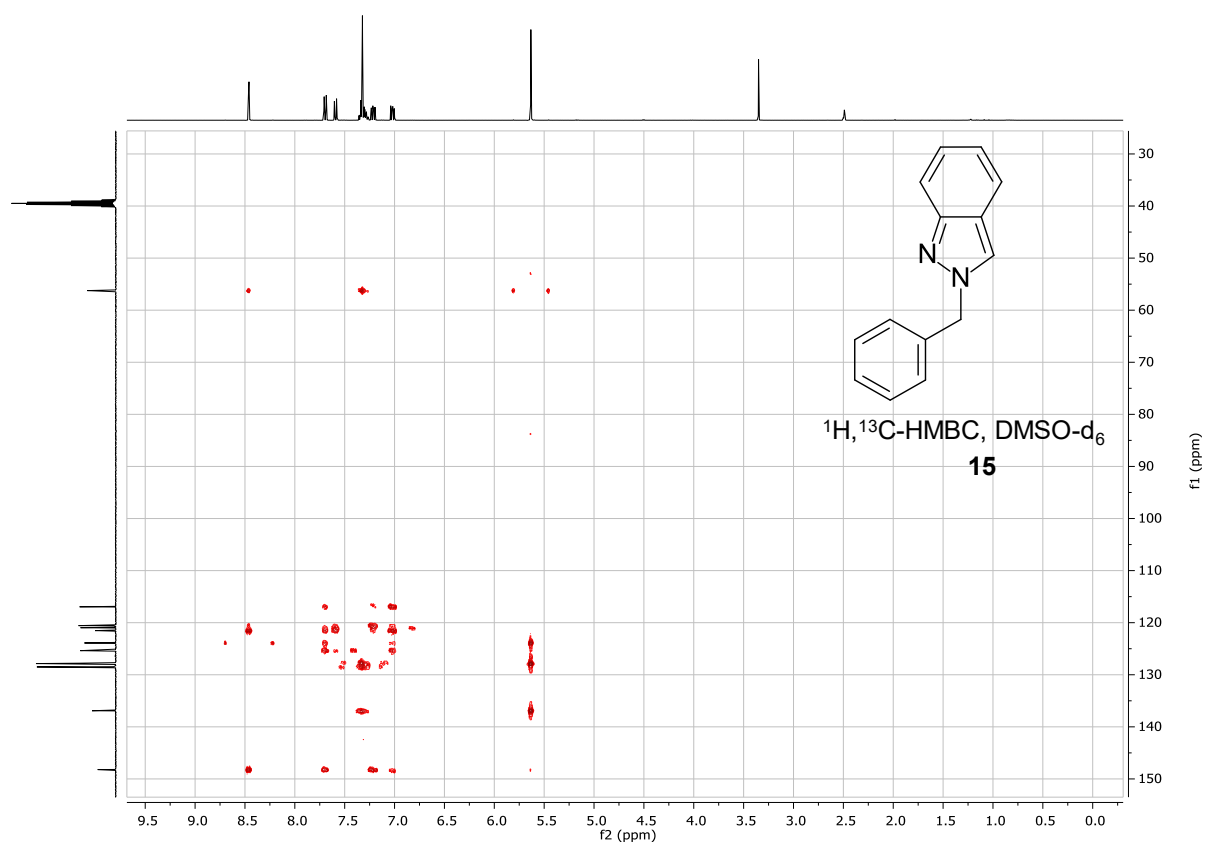
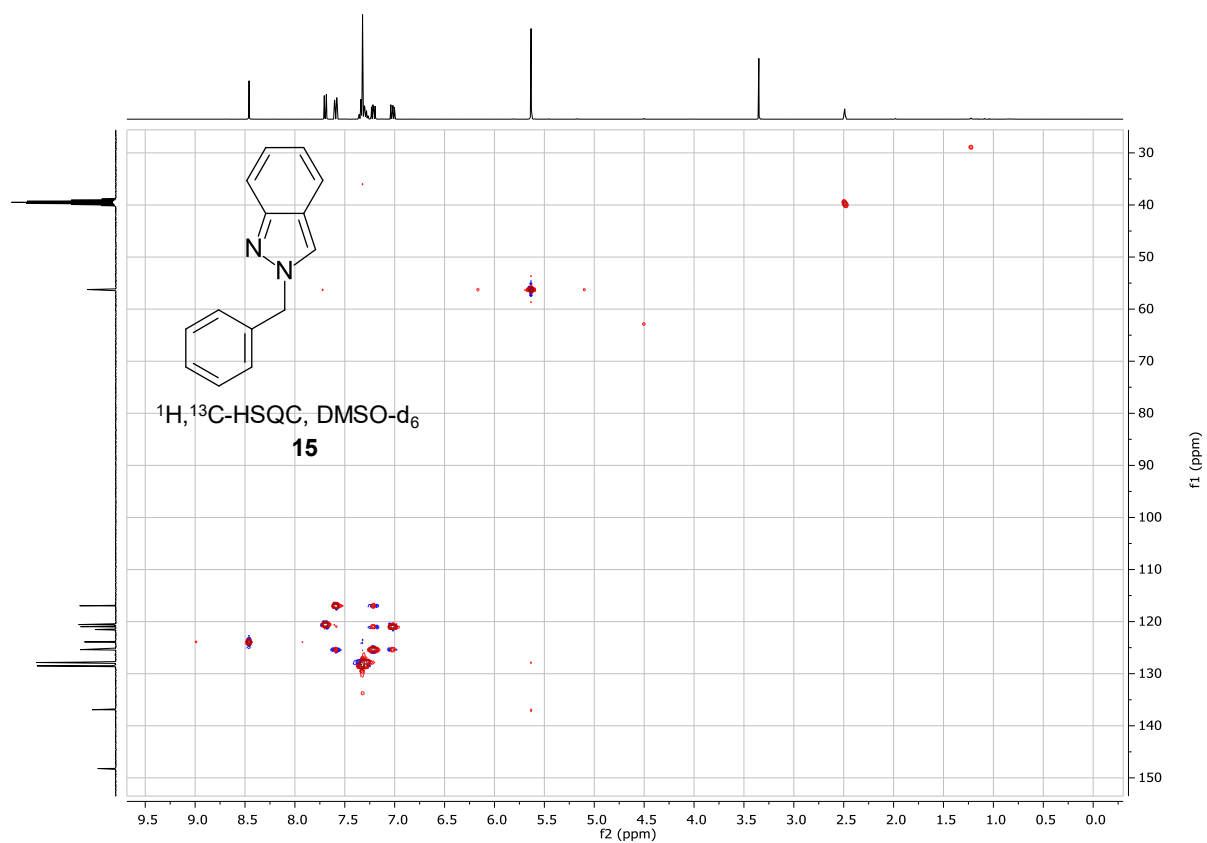


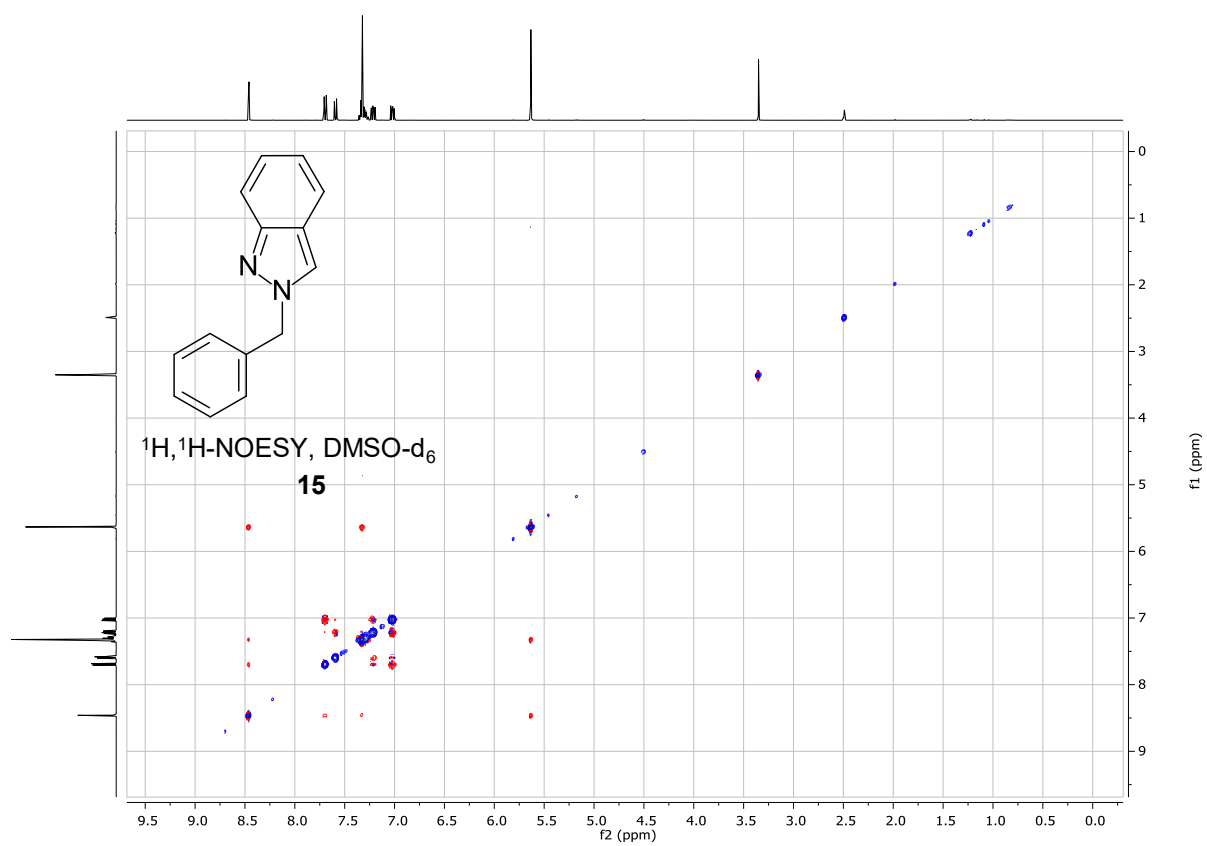
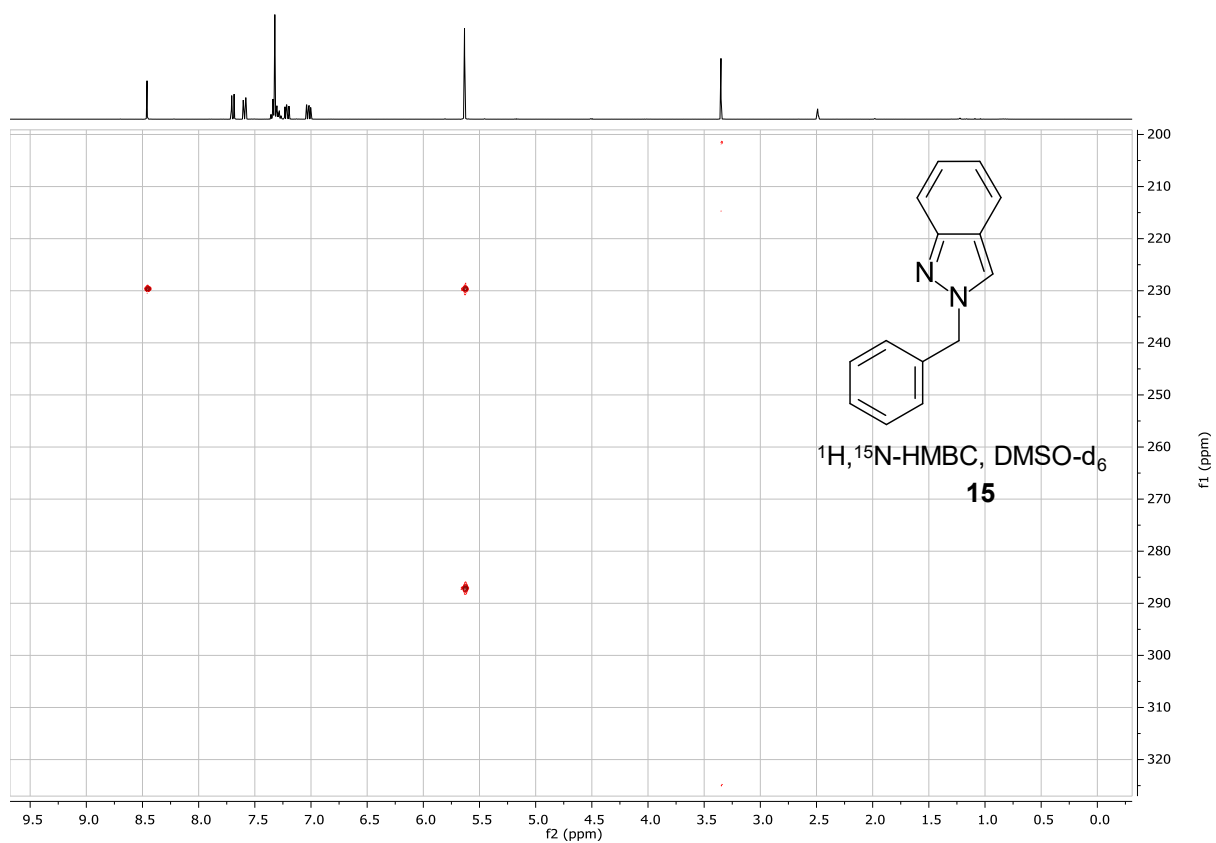


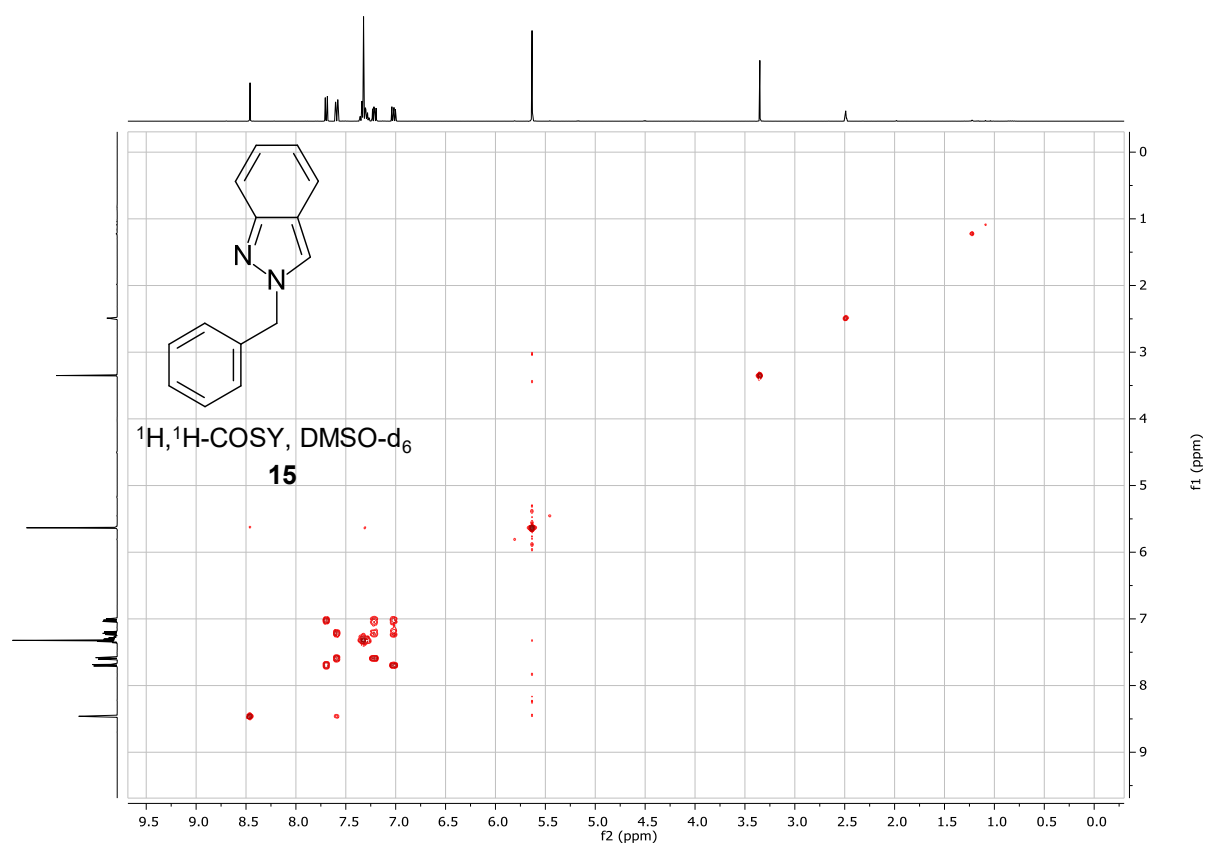


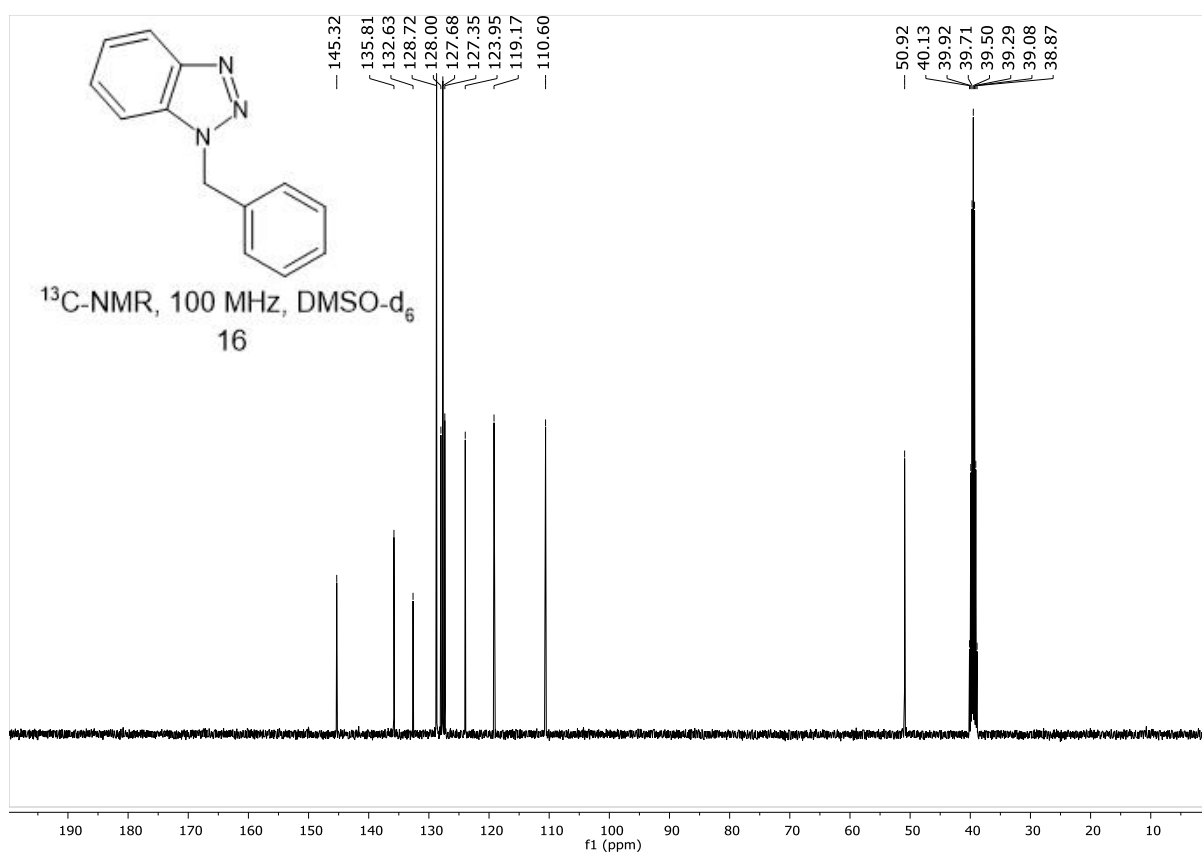
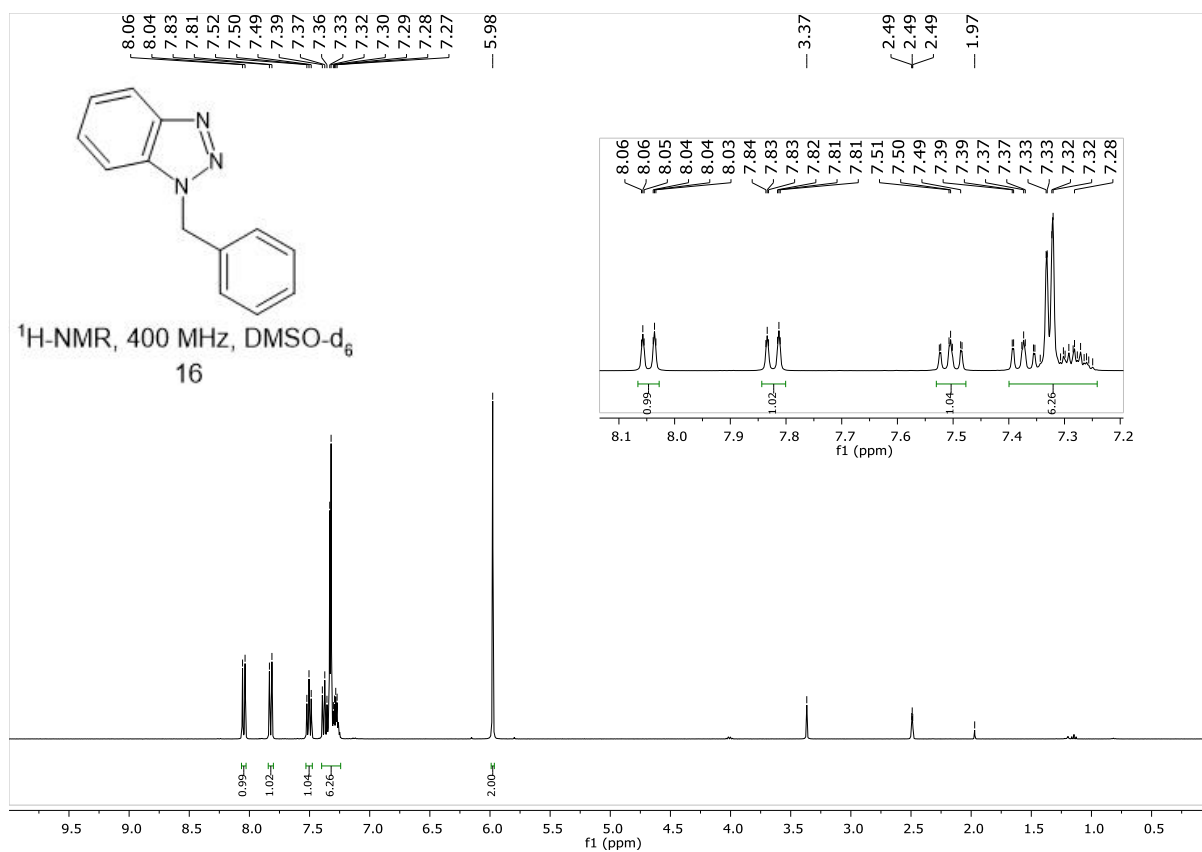


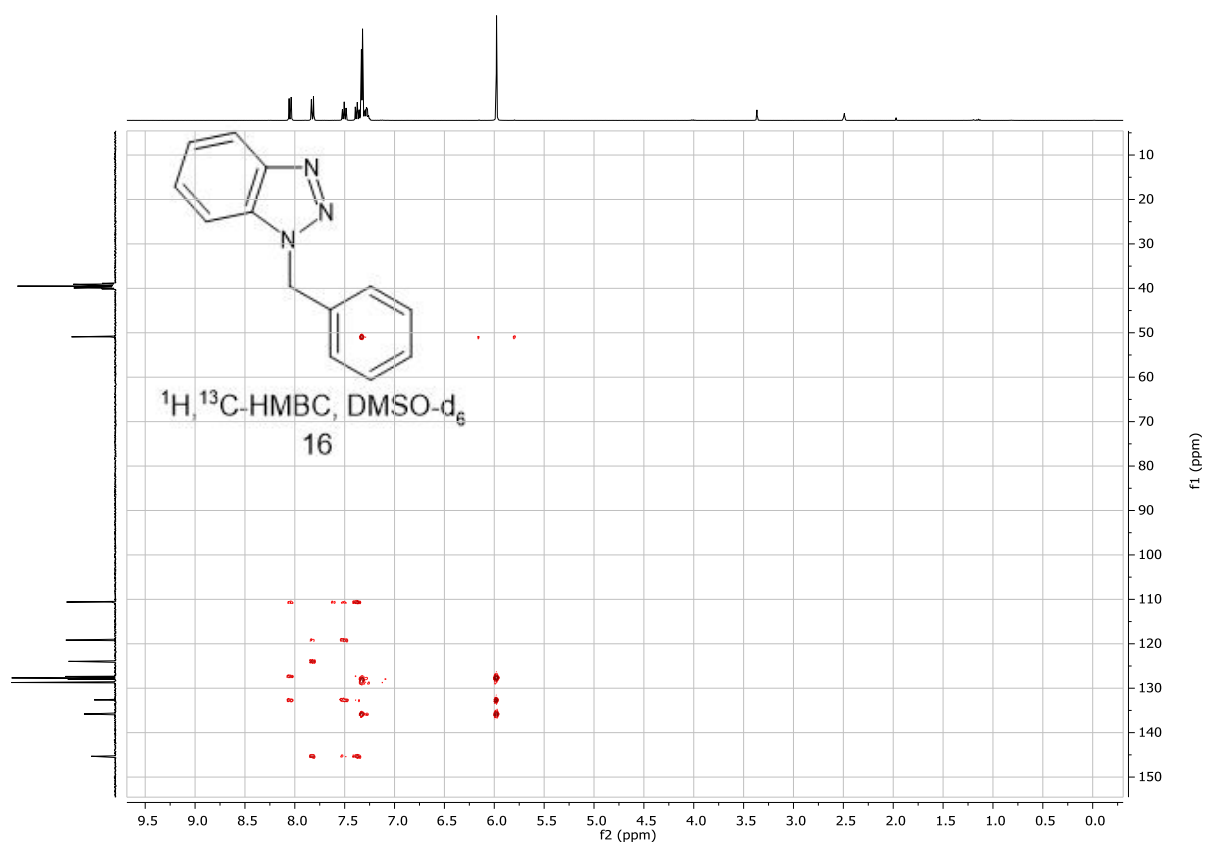
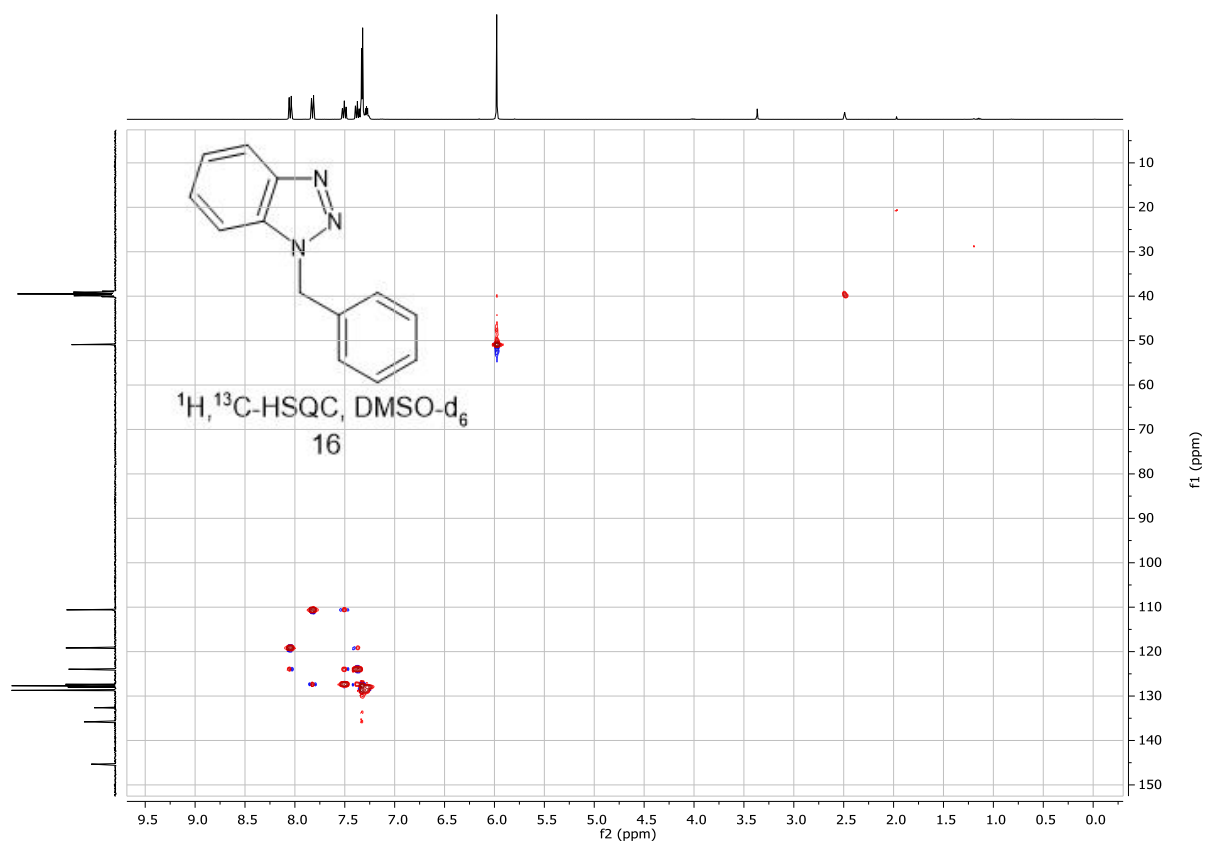


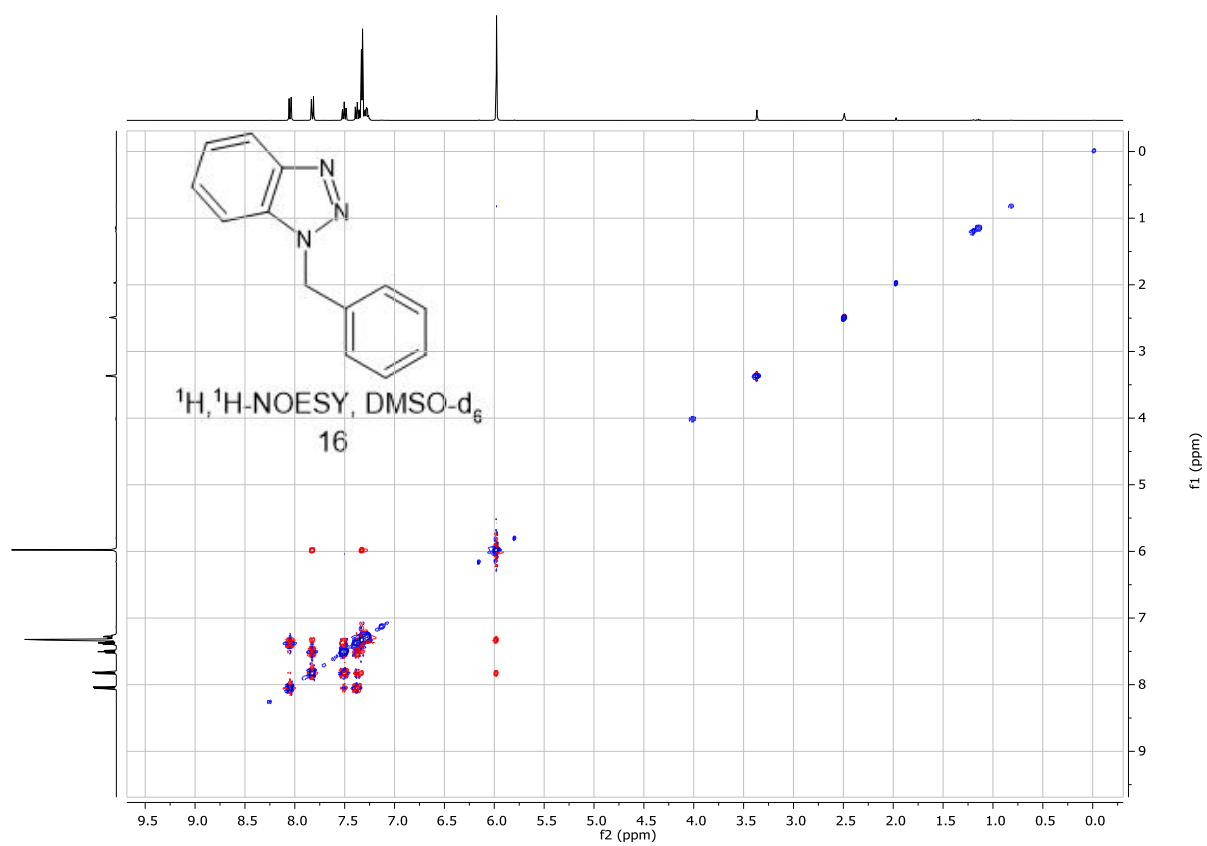
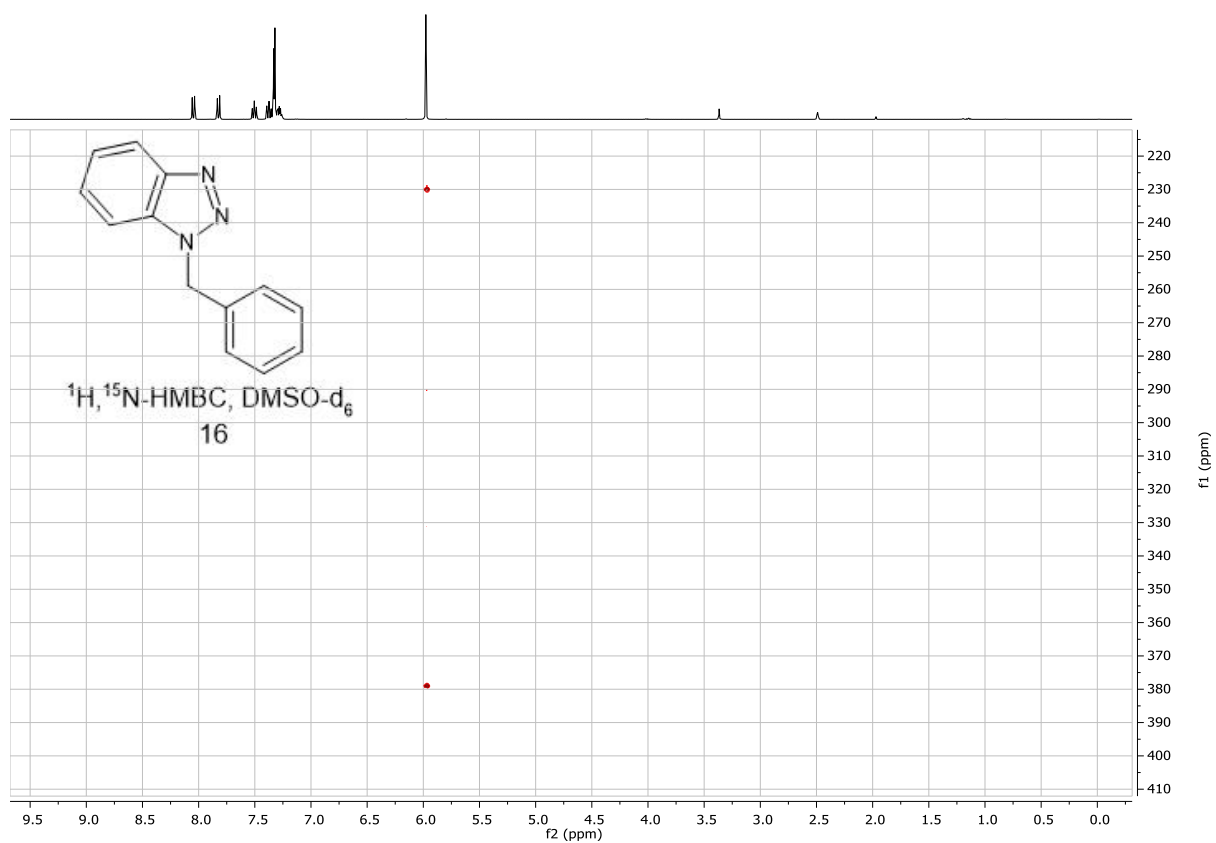


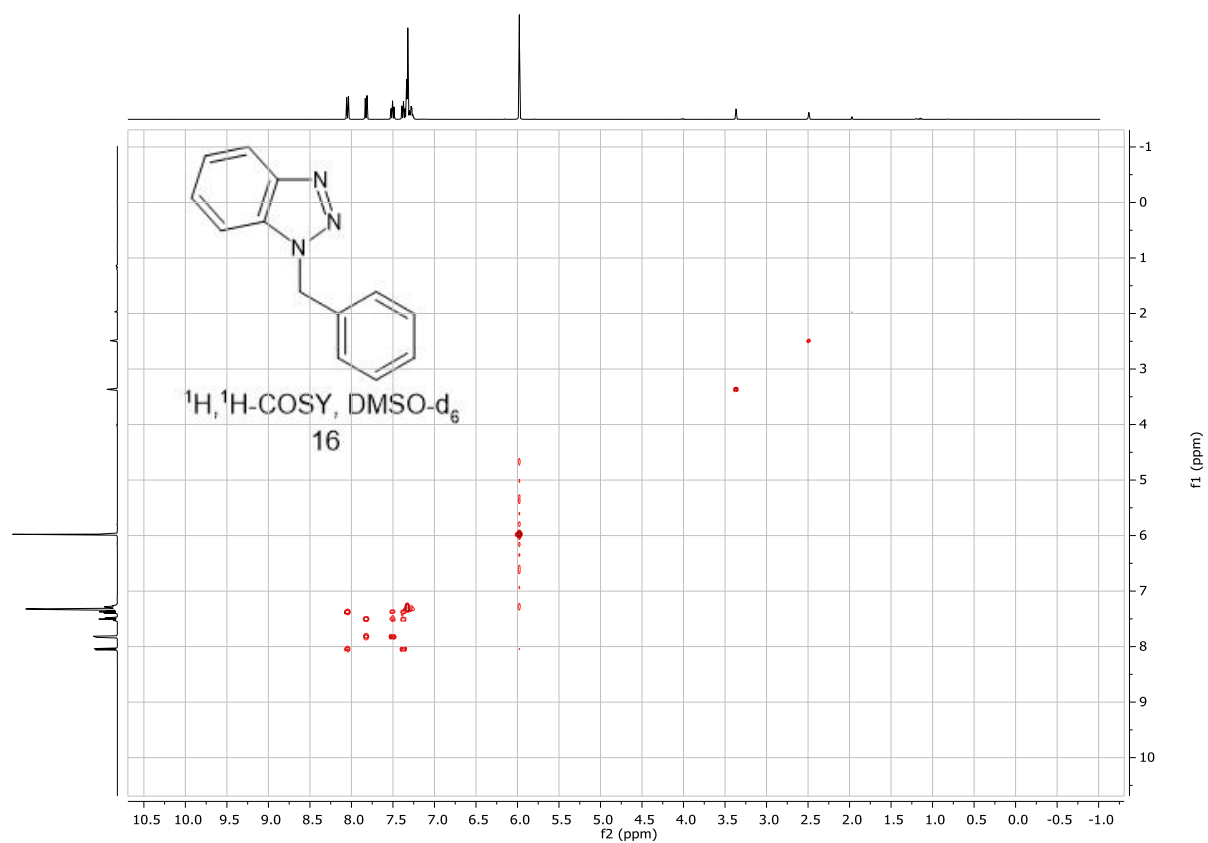


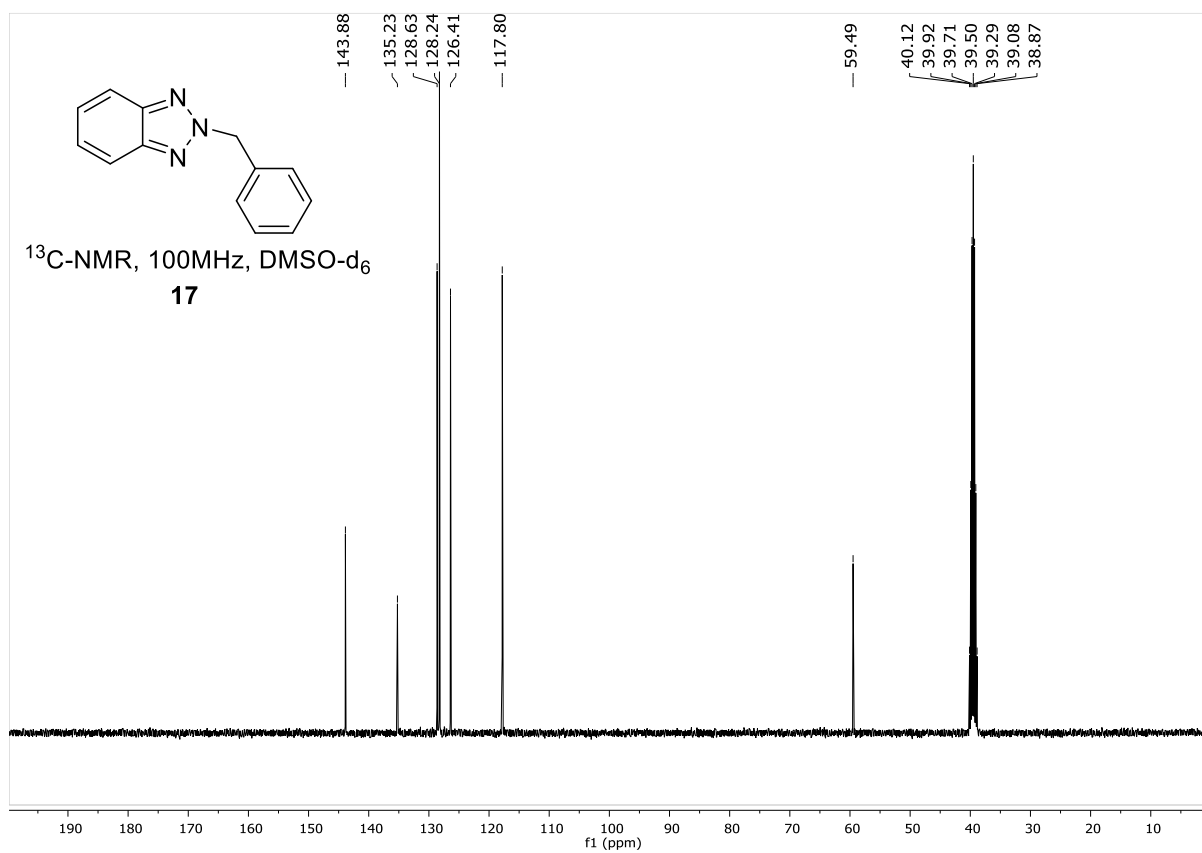
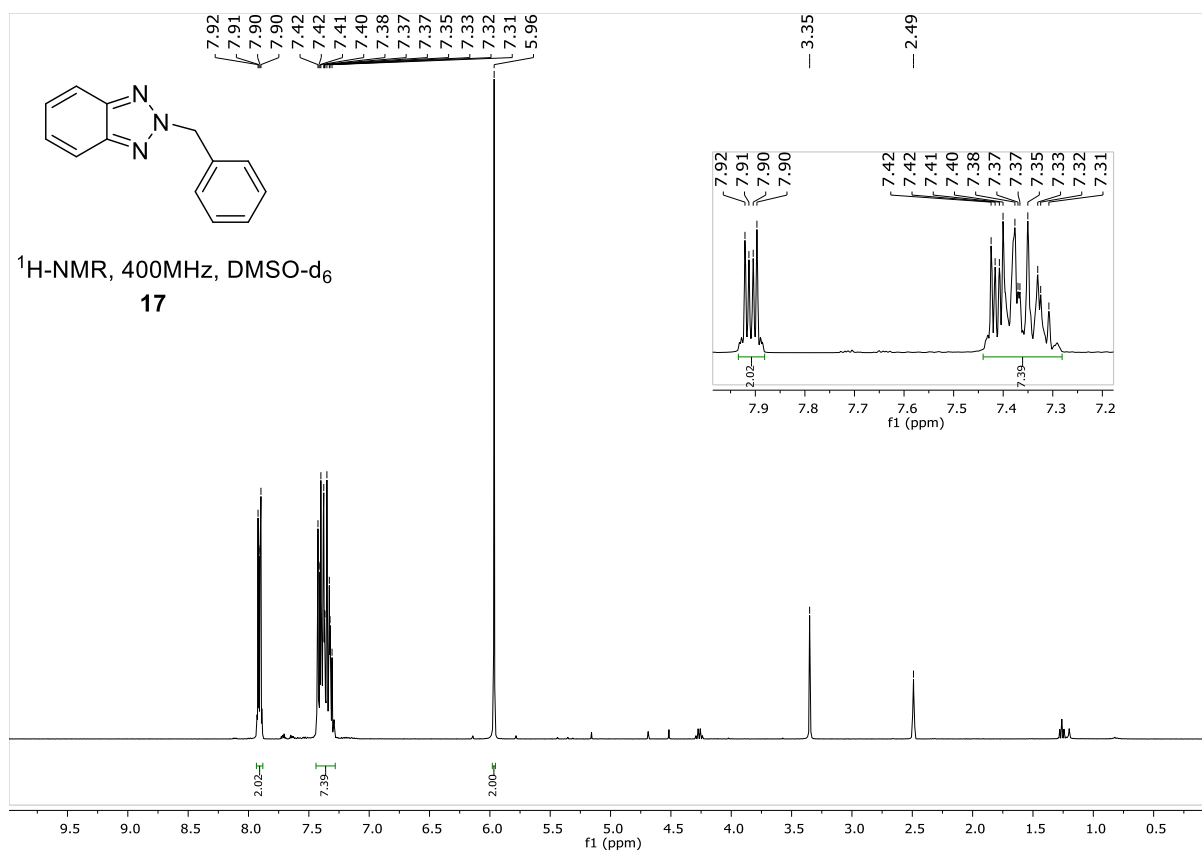


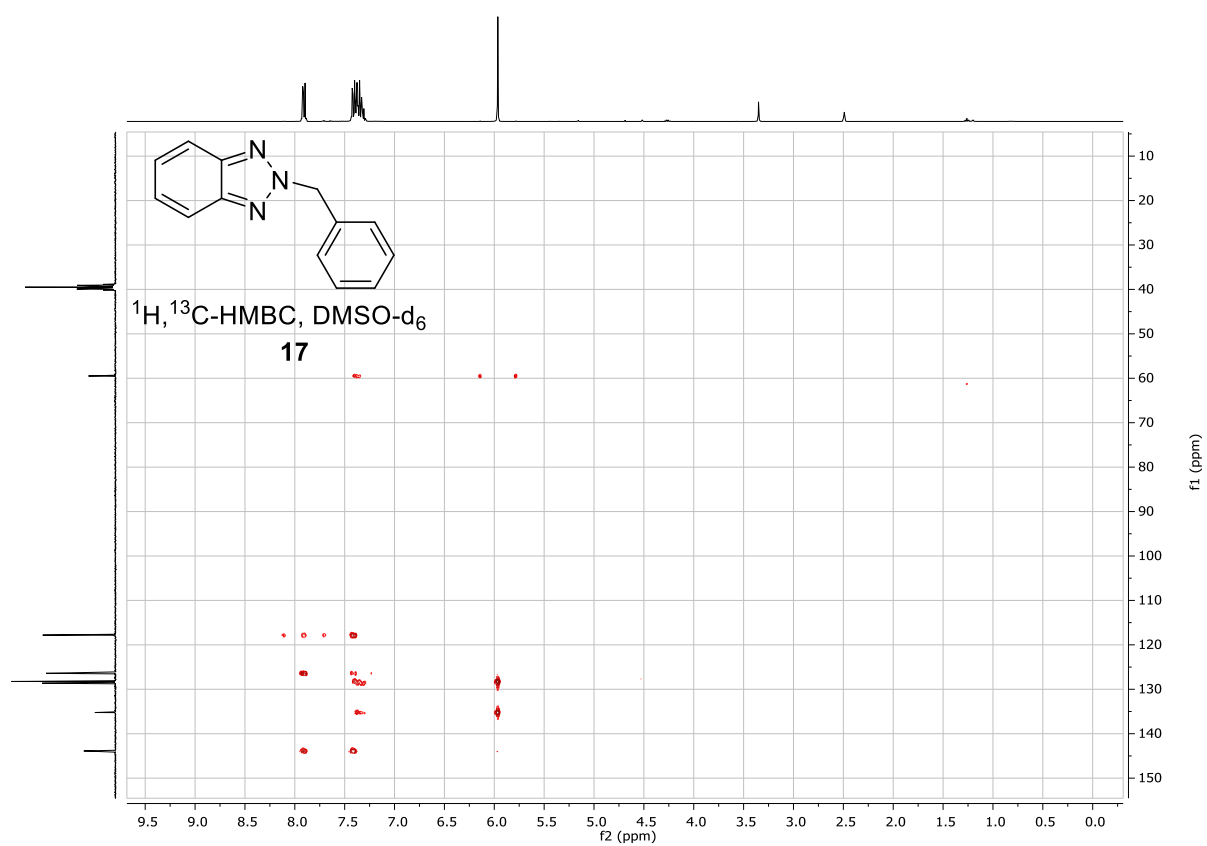
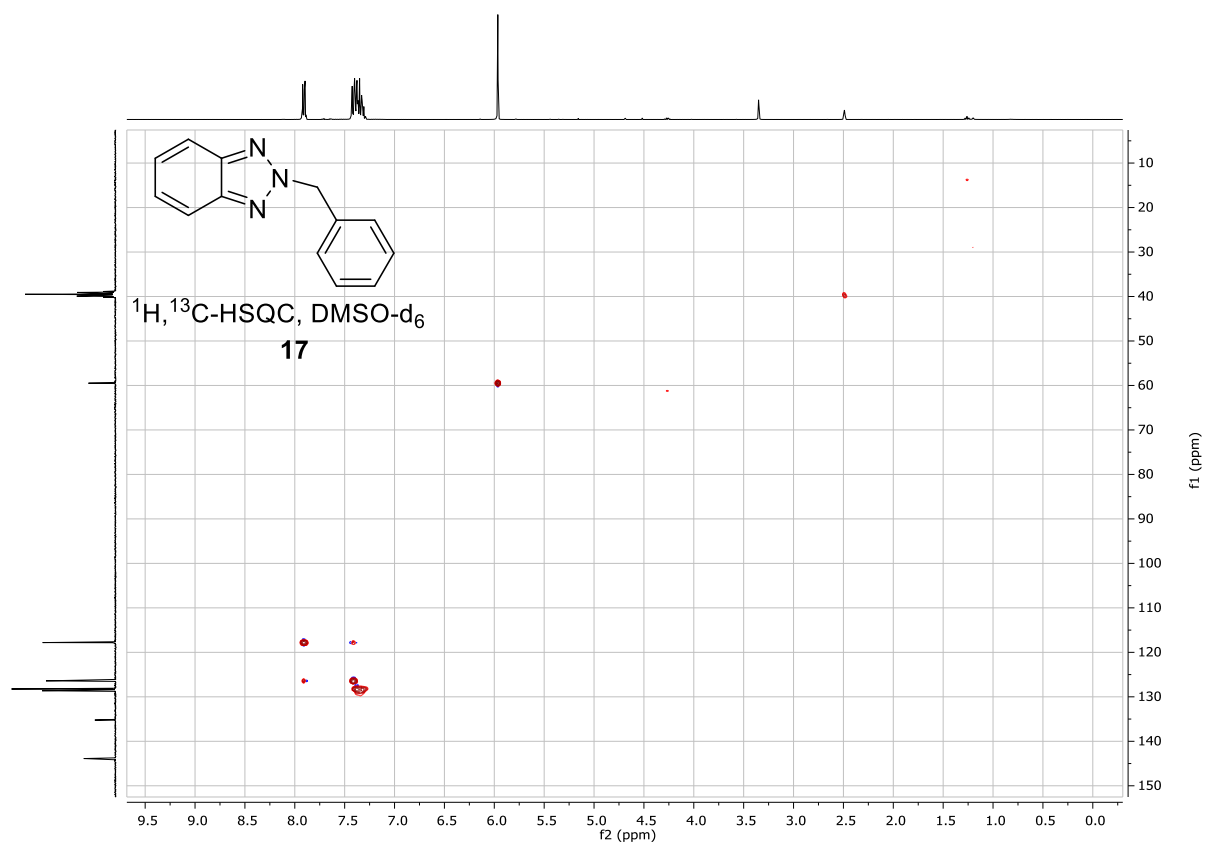


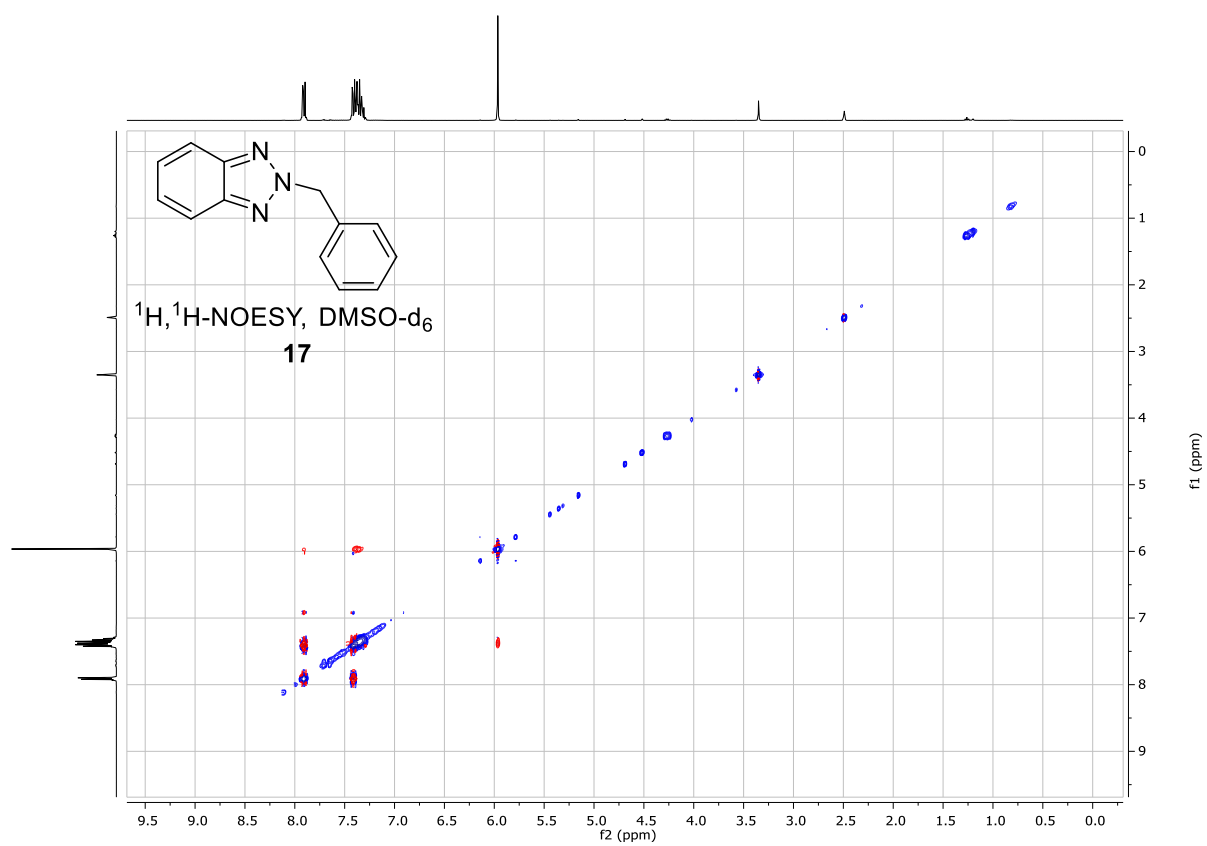
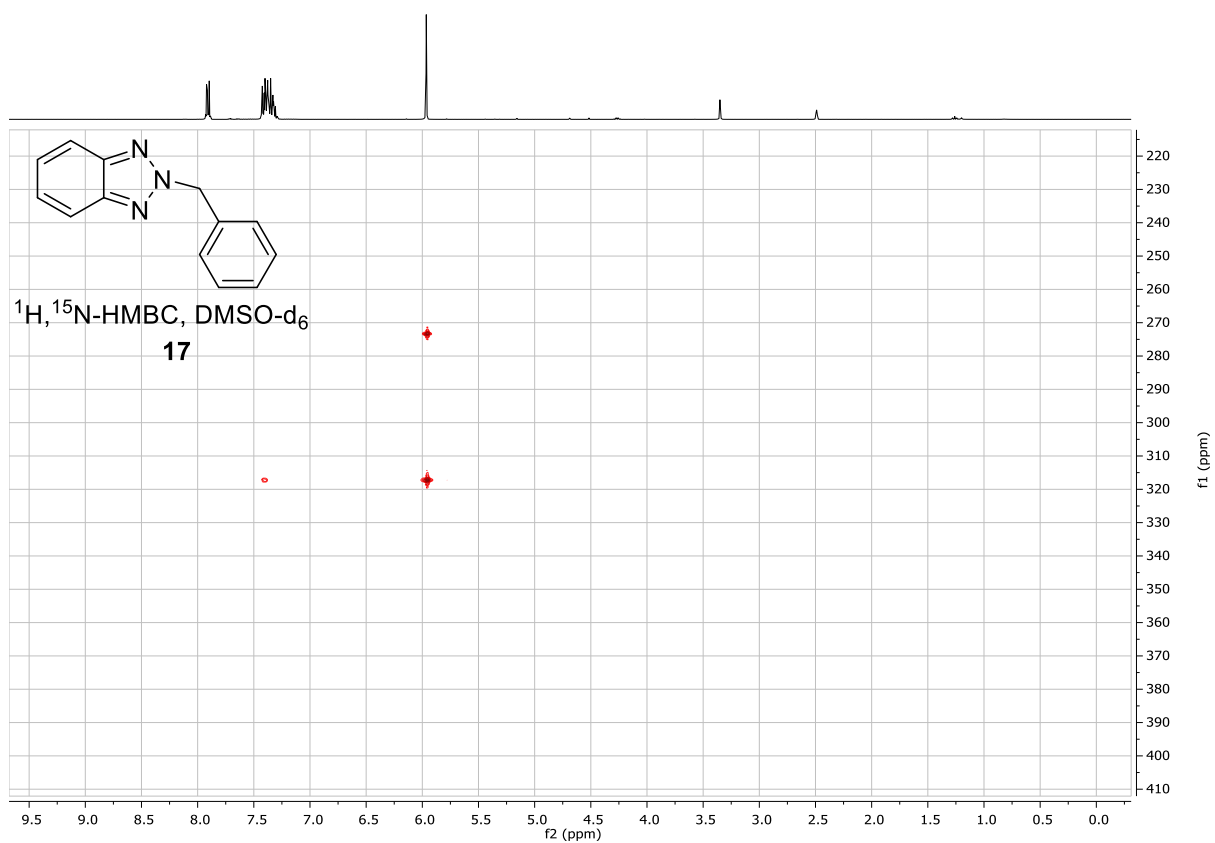


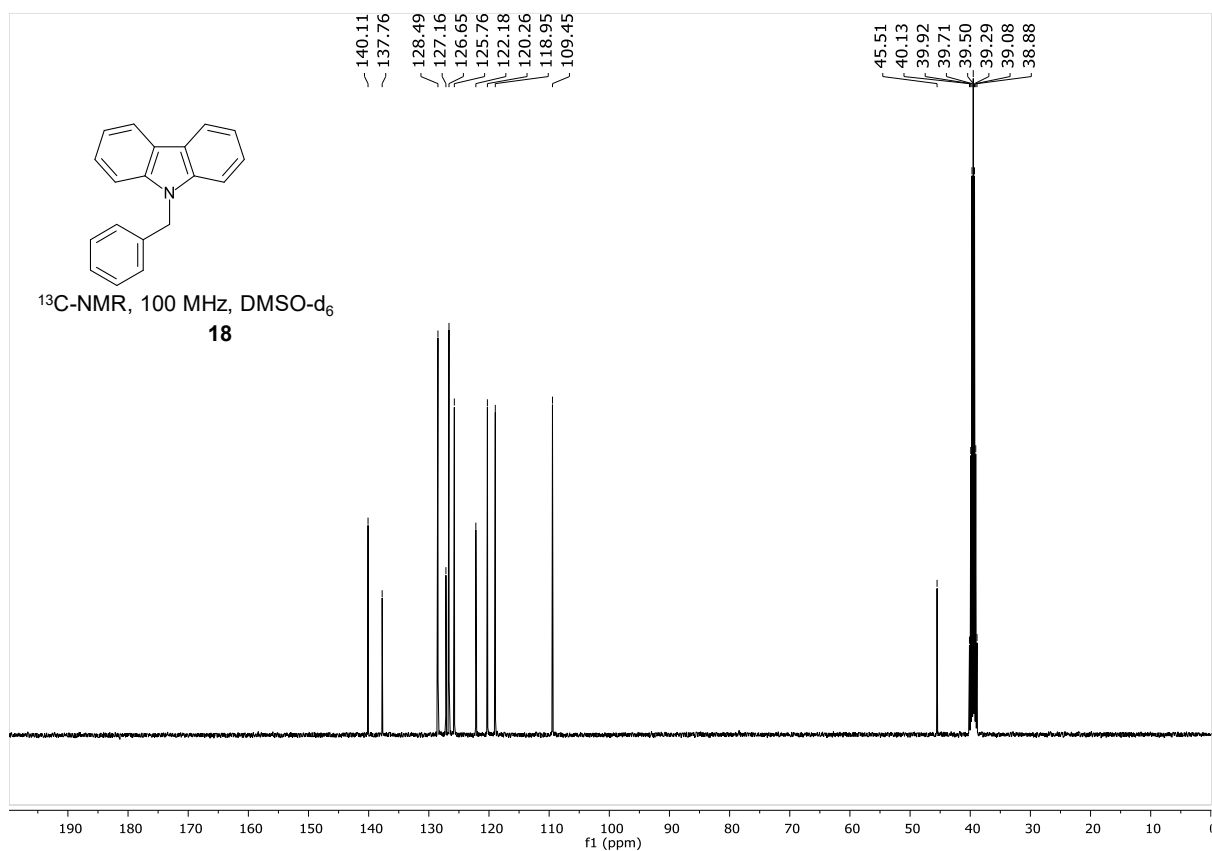
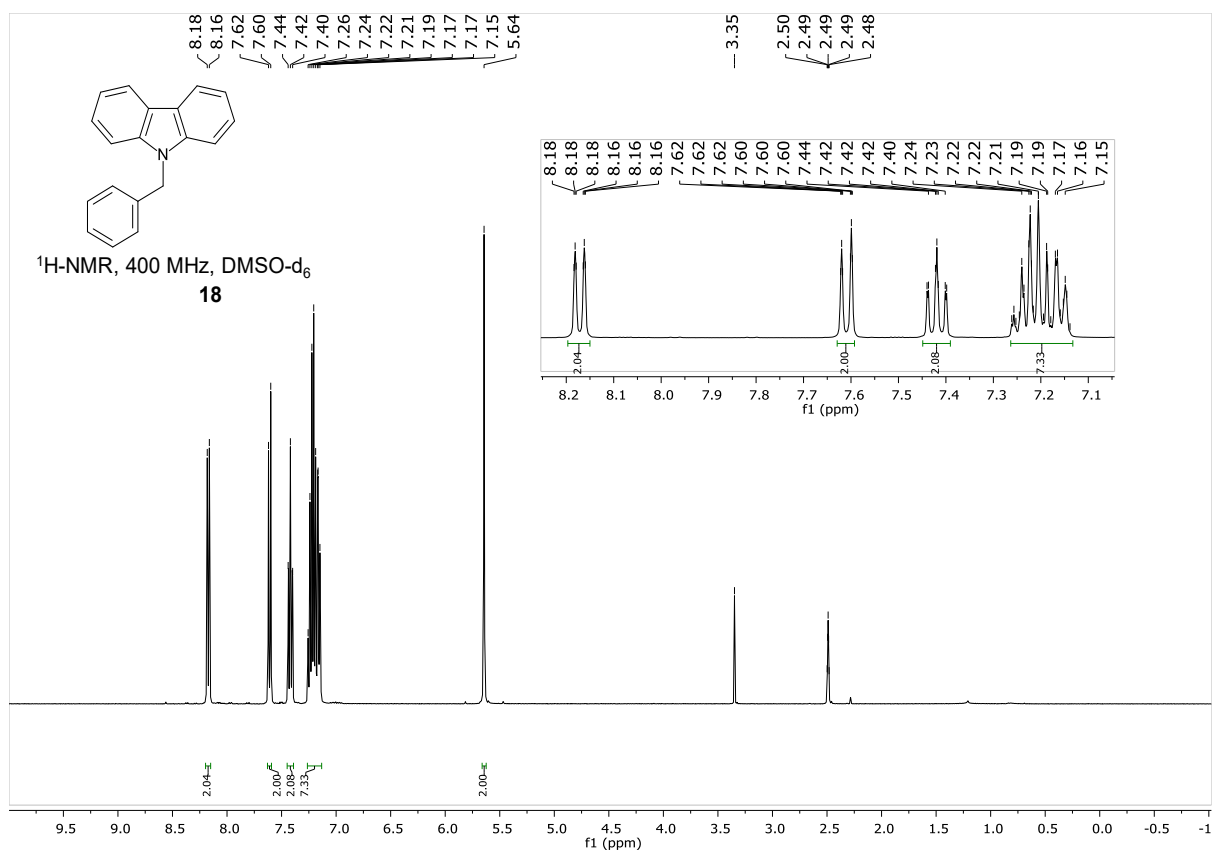


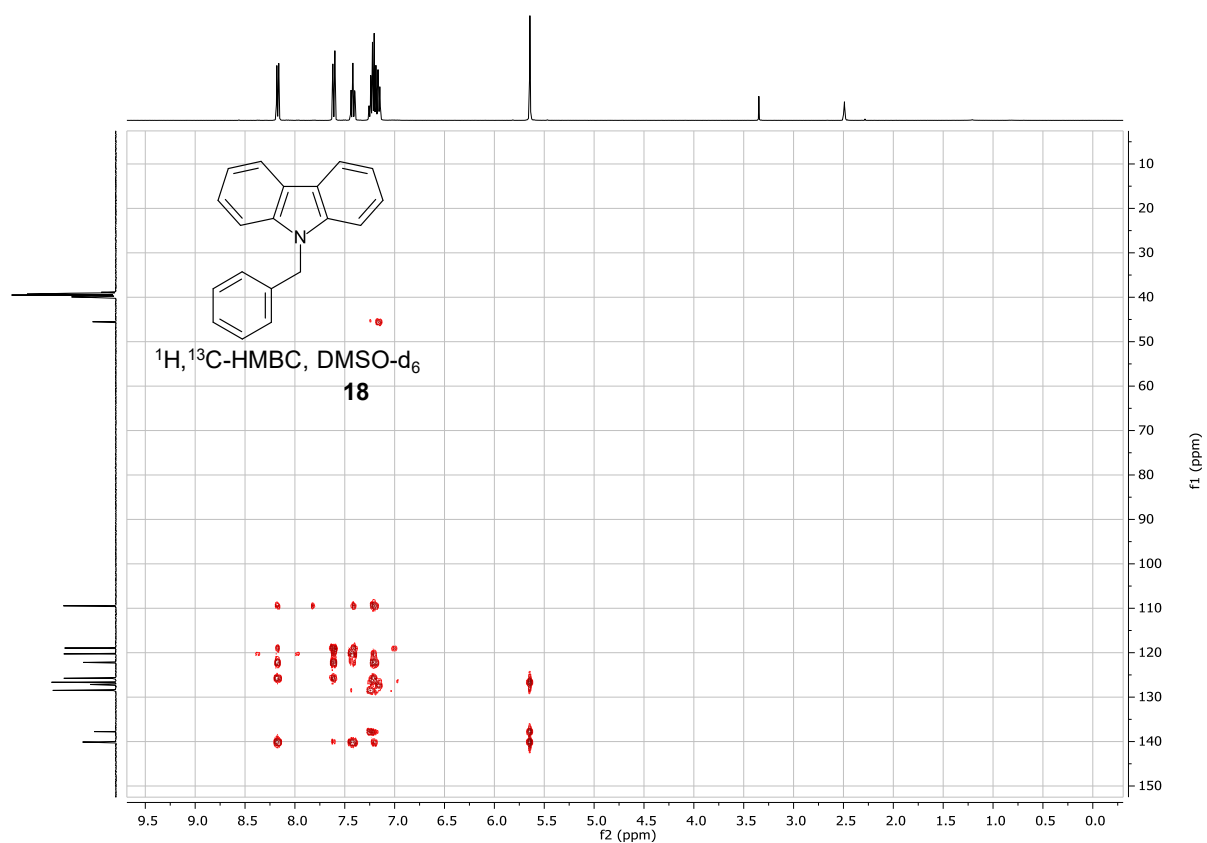
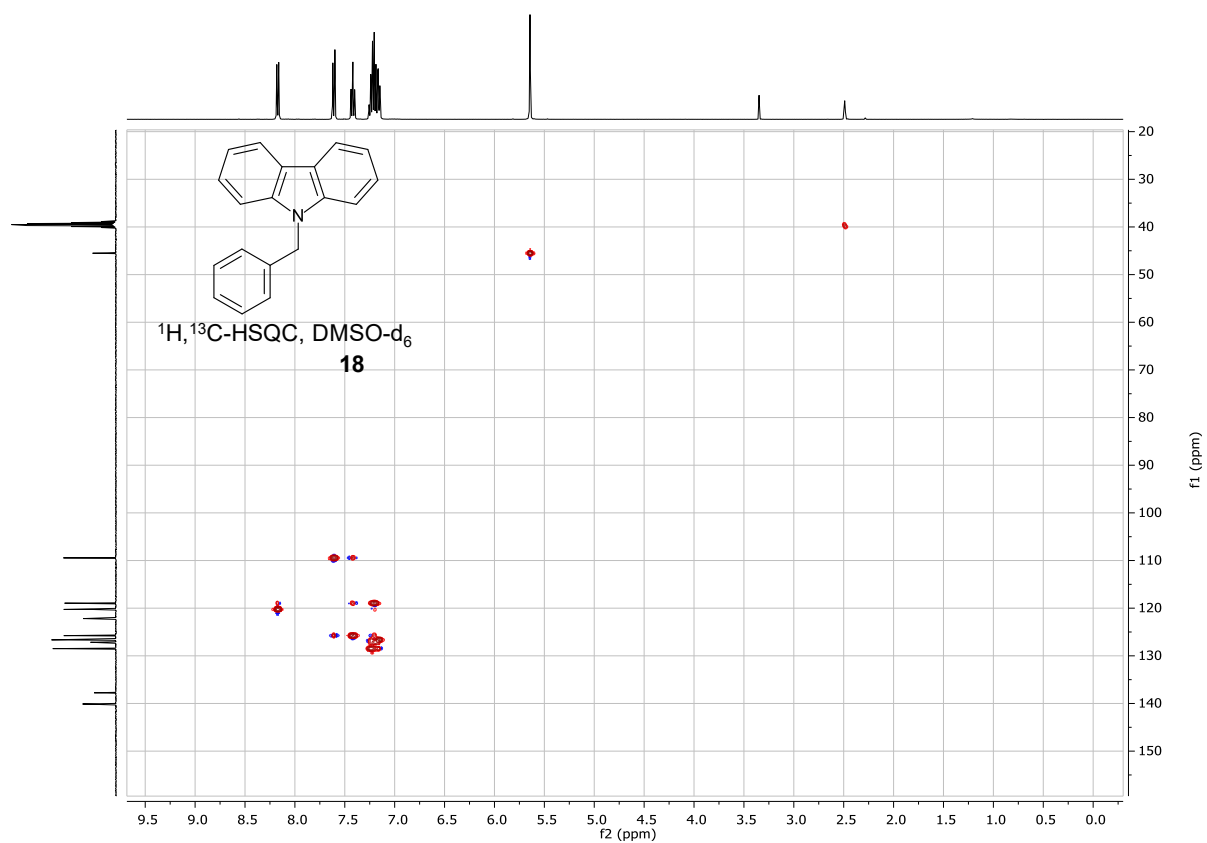


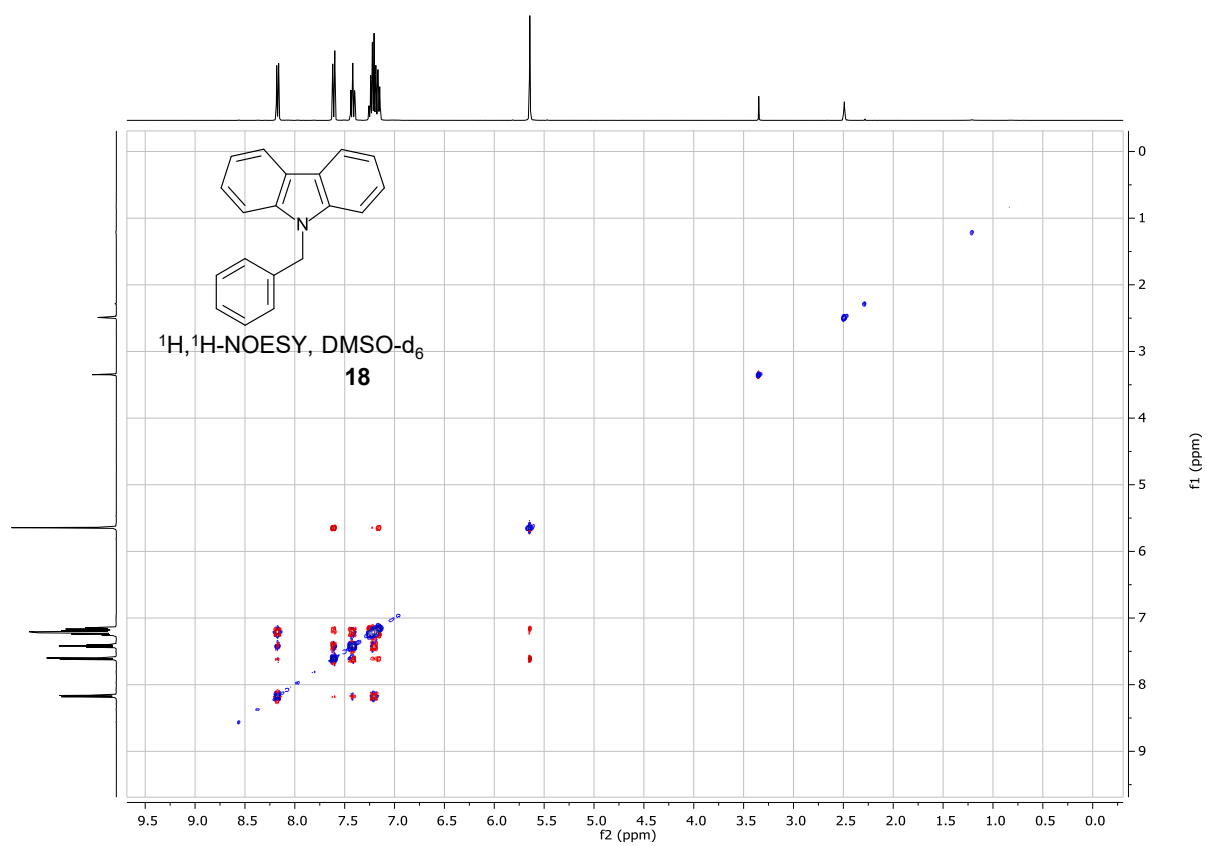
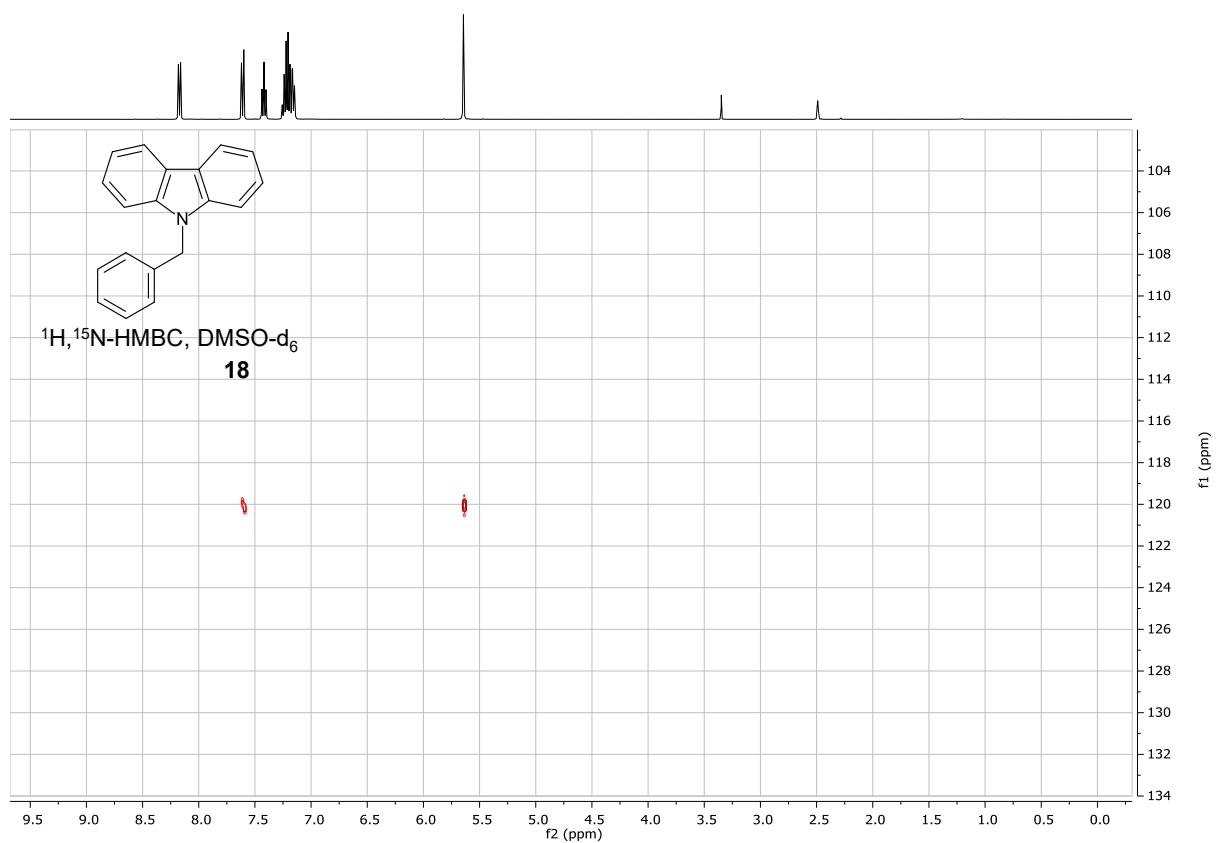


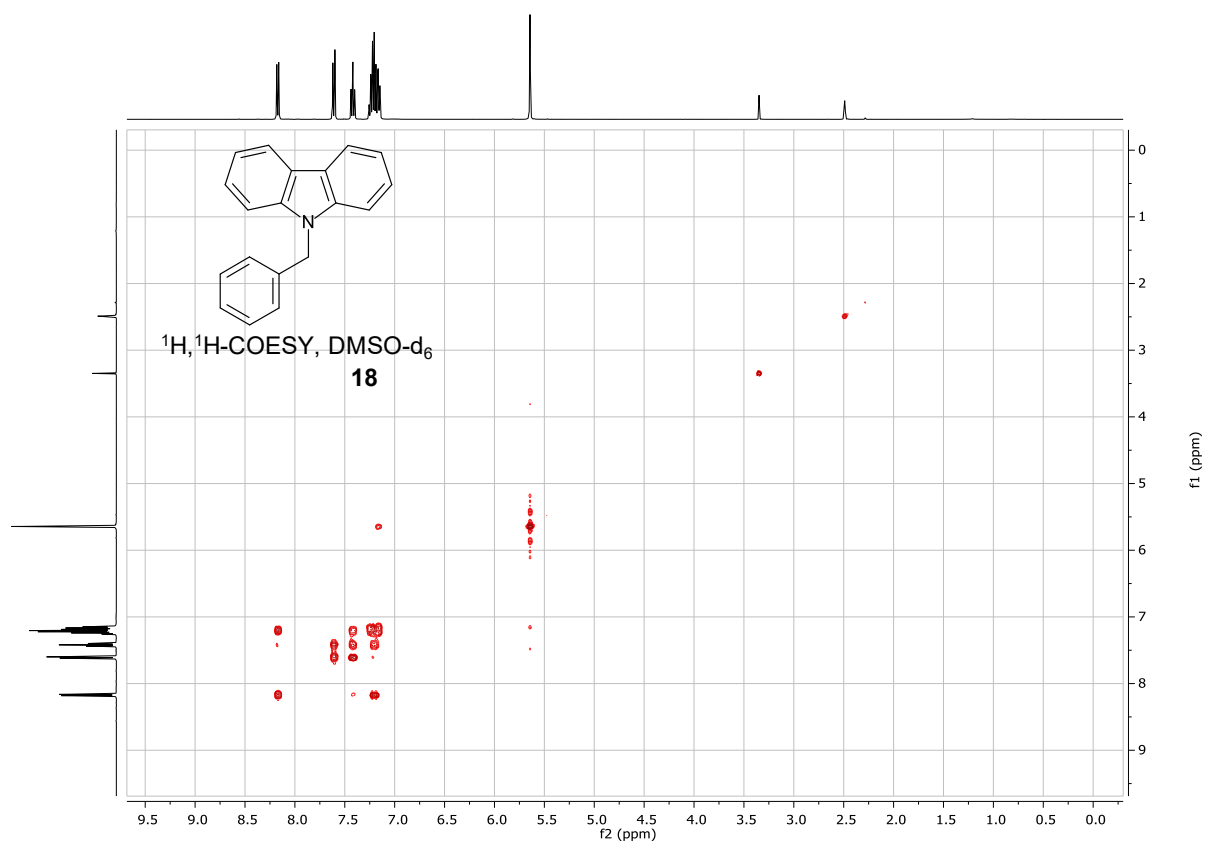












5.3 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurde eine Reihe von literaturbekannten N-Benzylazolen synthetisiert. Alle Synthesen liefen über die Benzylierung der kommerziell erhältlichen Grundkörper *via* nucleophile Substitution. In vielen Fällen wurde dabei mit einer starken Base das Na-Salz des entsprechenden Azols gebildet und dieses mit Benzylchlorid oder Benzylbromid zur gewünschten Zielverbindung umgesetzt.

Alle Verbindungen wurden unter standardisierten Bedingungen mittels NMR-spektroskopischer Methoden (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^{15}N -NMR) charakterisiert und die Resonanzlinien so weit als möglich eindeutig zugeordnet.

Die ermittelten Daten wurden hinsichtlich der jeweiligen chemischen Verschiebungen im Rahmen einer weiterführenden Studie mit den – durch verschiedene quantenchemische Verfahren – berechneten theoretischen Werten verglichen.