

Halogenierte fluorhaltige Diazine: Synthese und chemische Eigenschaften

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

dem Fachbereich 2 (Chemie/Biologie)
der Universität Bremen
vorgelegt

von

Olesya Kazakova

aus

Sumy (Ukraine)

2009

Halogenierte fluorhaltige Diazine: Synthese und chemische Eigenschaften

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

dem Fachbereich 2 (Chemie/Biologie)
der Universität Bremen
vorgelegt

von

Olesya Kazakova

aus

Sumy (Ukraine)

2009

1. Gutachter: Prof. Dr. G.-V. Rösenthaler
2. Gutachter: Prof. Dr. H.J. Breunig

Eingereicht am 12.01.2009

Öffentliches Kolloquium am 13.02.2009

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2007 bis Oktober 2008 im Fachbereich 2 der Universität Bremen angefertigt.

Herrn Prof. G.-V. Rösenthaler danke ich für die Überlassung des Themas, sein stetes Interesse an meiner Arbeit sowie seine intensive und hilfreiche Betreuung.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt, keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt und die Stellen der Facharbeit, die im Wortlaut oder im wesentlichen Inhalt aus anderen Werken entnommen wurden, mit den genauen Quellenangaben kenntlich gemacht habe. Verwendete Informationen aus dem Internet oder elektronischen Datenträgern können auf Anfrage hin vorgelegt werden.

Verfasser: Olesya Kazakova
Nüstedt 13
27211 Bassum

Meiner Familie
Моим родителям

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
B	Aufgabenstellung	23
C	Diskussion der Ergebnisse	27
	1. Pyrimidine	27
	1.1. Synthese der Halogenderivate der 4-CF₃-Pyrimid-2-onen	27
	<i>1.1.1. Allgemeine Aspekte der Chemie von Pyrimidinen</i>	27
	<i>1.1.2. Darstellung der Halogenderivate</i>	28
	<i>1.1.3. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 3-10</i>	30
	1.2. Nukleophile Substitutionsreaktionen der Halogenderivate	34
	<i>1.2.1. Allgemeine Aspekte der nukleophilen Substitutionsreaktionen von Pyrimidinen</i>	34
	<i>1.2.2. Reaktionen mit sekundären N-Nukleophilen</i>	36
	<i>1.2.3. Reaktionen mit weiteren N-Nukleophilen</i>	37
	<i>1.2.4. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 11-18</i>	39
	<i>1.2.5. Weitere nukleophile Substitutionsreaktionen der Pyrimidine</i>	49

1.3. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	44
<i>1.3.1. Suzuki-Kupplung</i>	44
1.3.1.1. Allgemeine Aspekte der Suzuki-Kupplung an Heterocyclen	44
1.3.1.2. Darstellung 2-Aryl-4-CF ₃ -Pyrimidinderivate	45
1.3.1.3 NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 21-24	47
<i>1.3.2. Sonogashira-Kupplung</i>	49
1.3.2.1. Allgemeine Aspekte der Sonogashira-Kupplung an Heterocyclen	49
1.3.2.1. Darstellung 2-Alkynyl-4-CF ₃ -Pyrimidinderivate	49
<i>1.3.3. Heck-Kupplung</i>	53
1.3.3.1. Allgemeine Aspekte der Heck-Kupplung an Heterocyclen	53
1.3.3.2. Darstellung 2-Olefin-4-CF ₃ -Pyrimidinderivate	54
<i>1.3.4. Stille-Kupplung</i>	57
1.3.4.1. Allgemeine Aspekte der Stille-Kupplung an Heterocyclen	57
1.3.4.2. Darstellung 2-Allyl-4-CF ₃ -Pyrimidinen	57
1.4. Elektrophile Substitutionsreaktionen an lithiierten Pyrimidinen	59
<i>1.4.1. Allgemeine Aspekte der Metallierungsreaktionen an Heterocyclen</i>	59

1.4.2. Metallierung/Funktionalisierung-Sequenz an 2-Brom-4-Trifluormethyl-Pyrimidinderivaten	60
1.5. Synthese weiterer 2-funktionalisierten 4-trifluormethylierten Pyrimidine	63
1.5.1. Allgemeine Aspekte der Synthese der 2-Substituierten Pyrimidine	63
1.5.2. Darstellung der 2-Substituierten Pyrimidin-Derivaten	63
2. Pyridazine	67
2.1. Synthese der Halogenderivaten der 4-R ^f -Pyrimid-3-onen	67
2.2.1. Allgemeine Aspekte der Chemie von 4-Trifluormethyl-Pyridazine	67
2.2.2. Darstellung der Halogenderivate	68
2.2.3. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindung 52	70
2.2. Nukleophile Substitutionsreaktionen an Halogenderivaten	71
2.2.1. Allgemeine Aspekte von nukleophilen Substitutionsreaktionen an Pyridazinen	71
2.2.2. Reaktionen mit sekundären N-Nukleophilen	72
2.2.3. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 54-59	74

2.3.	Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	78
2.3.1.	<i>Suzuki-Kupplung</i>	78
2.3.1.1.	Allgemeine Aspekte der Suzuki-Kupplung an Pyridazinen	78
2.3.1.2.	Darstellung der 3-Aryl-4-Trifluormethyl-Pyridazine	78
2.3.1.3.	NMR-Spektroskopische Untersuchungen der	
Verbindungen 60-63		81
3.	Piperazine	83
3.1.	Synthese der Halogenderivate der 2-Trifluormethyl-Pyrazine	83
3.1.1.	Allgemeine Aspekte der Chemie von Pyrazine	83
3.1.2.	Darstellung der Halogenderivaten	84
D	Experimenteller Teil	85
1.	Allgemeine Methoden	85
2.	Physiko-chemische Messmethoden	85
3.	Darstellung und Reinigung der Ausgangsverbindungen	87
4.	Umsetzungen	88
G	Zusammenfassung und Ausblick	133
H	Literaturverzeichnis	141
I	Verzeichnis der nummerierten Verbindungen	155

J	Anhang	163
	1. Veröffentlichungen	163
	2. Vorträge und Tagungen	165
	3. Lebenslauf	167
	Danksagung	169

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
br. s.	breites Signal
BuLi	Buthyllithium
bzw.	beziehungsweise
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
d.h.	das heißt
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Et ₂ O	Diethylether
EI	Elektronenstoß
h	Stunde(n)
Hal	Halogen
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HRMS	Hochaufgelöstes Massenspektrum
ⁿ J _{x-y}	Kopplungskonstante durch <i>n</i> Bindungen zwischen Kernen X-Y
Lsg	Lösung
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
m	Masse (in Darstellungsmethoden)
m	Multiplett (in spektralen Daten)
M ⁺	Molekülion
MeTFP	Methyl-3,3,3-trifluorpyruvat
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie

mmu	1/1000 Mass Units
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Kernmagnetische Resonanz
org.	organische(n)
P.E.	Petrolether
ppm	Parts per million
q	Quartett
quant.	quantitativ
R ^F	Fluoralkylrest
RM	Reaktionsmasse
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
St.	Stunde
stöch.	stöchiometrisch
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TEA	Triethylamin
Tab.	Tabelle
TMS	Tetramethylsilan
u.a.F.	und andere Fragmente
WSV	Wasserstrahlvakuum

A Einleitung

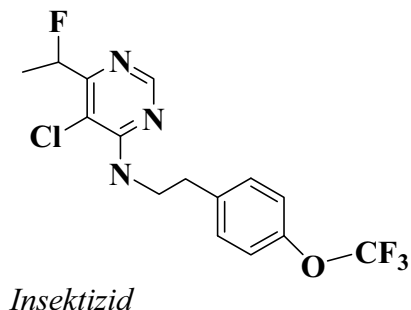
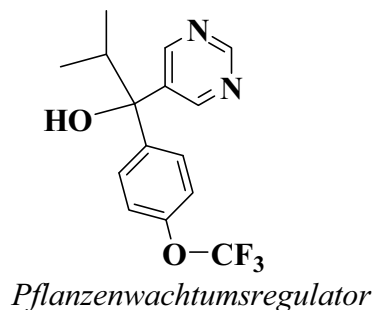
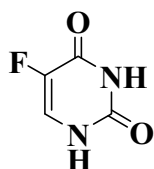
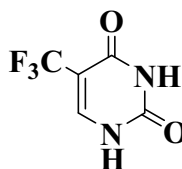
In den letzten Jahren ist das Interesse für die Synthese fluorhaltiger Heterocyclen angesichts ihrer vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten in der Materialwissenschaft, als Pharmazeutika und Agrochemikalien, stark gewachsen [1-3]. Deswegen ist die Entwicklung neuer Darstellungsmethoden fluorierter heterocyclischer Verbindungen ein wichtiger Aspekt der Forschung geworden. Außer den klassischen direkten Fluorierungs- oder Perfluorierungsreaktionen ist die Building-Block Methode ein wichtiger Weg, der den Zugang zu fluorhaltigen Heterocyclen aus acyclischen fluorierten Vorstufen ermöglicht [4-7]. Bei der Building-Block Methode werden leicht zugängliche oder kommerziell erhältliche Ausgangsverbindungen eingesetzt, die bereits die gewünschten C-F-Gruppierungen enthalten.

Die nachträgliche Fluorierung der Zielstruktur ist nicht unproblematisch, da zum einem das Molekül unter den angewendeten Reaktionsbedingungen und gegenüber dem Fluorierungsmittel seine Struktur verändern kann und zum anderem oftmals präparativ sehr aufwendige Arbeitstechniken notwendig sind, wie etwa Arbeiten mit elementarem Fluor. Aus diesen Gründen stellt die Building-Block Methode einen einfacheren Weg zur Synthese fluorhaltiger organischer Moleküle dar. Deshalb sind fluorierte Ketone, Diketone, β -Hydroxyketone, Epoxide sowie Alkanoylfluoride wertvolle und vielseitige Bausteine als Reaktionspartner.

1. Fluorhaltige Pyrimidinderivate

Polyfluorierte Pyrimidinderivate sind von besonderem Interesse, da sie als Herbizide [8-11], antivirale Agenzien [12-13], Fungizide [8, 14-16], Chemotherapeutika [17-21] oder Antibiotika [17, 22-23] Verwendung finden.

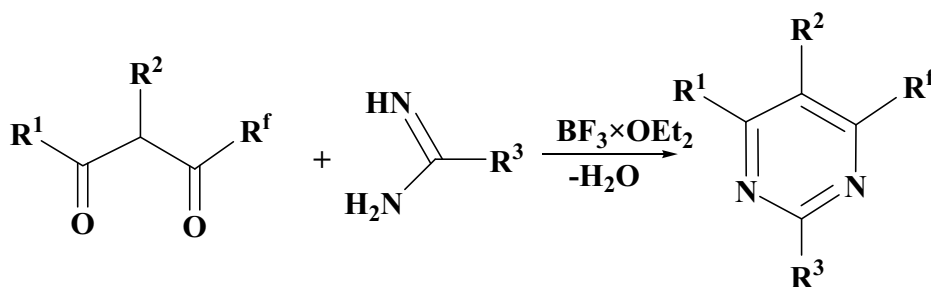
Flufenerim [36], Primsulfuronmethyl [37], Diflumentorim [38], Fluroprimidol [39], 5-Fluoruracil und 5-Trifluormethyluracil [40, 41] sind einige davon (Schema 1).

Flufenerim**Flurprimidol****5-Fluoruracil****5-Trifluormethyluracil**

Antikrebstherapeutika

Schema 1

Die Kondensation von Binukleophilen des Typs N-C-N (Harnstoff und seine Derivate, Guanidine, Amidine) mit perfluoralkyl-substituierten 1,3-Bi-Elektrophilen (1,3-Diketonen [12, 16, 22-28, 33, 35], 1,3-Ketoester [8, 26], 1,3-Ketoamide [26], α,β -Enole und ihre Derivate [29-30], β -Enamine [31], Enaminodiketone [32]) ist das wichtigste Verfahren zur Herstellung von fluorhaltigen Pyrimidin-Derivaten (Schema 2). Die Anwesenheit katalytischer Mengen einer Lewissäure bei der Kondensation erlauben die Umsetzung mit akzeptablen Ausbeuten unter relativ milden Reaktionsbedingungen [28].



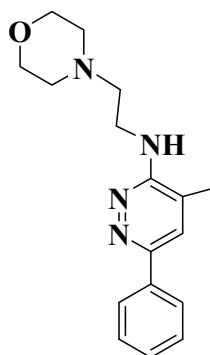
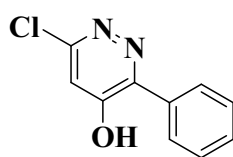
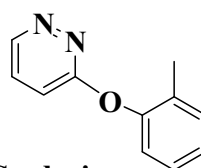
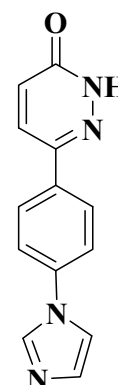
Schema 2

Einige 2-substituierte fluorhaltige Pyrimidinderivate sind synthetisiert und auf ihre bioaktive Wirkung untersucht worden [14, 34, 36]. Überraschenderweise sind nur einzelne mono-[42-44] und dichlorierte [45, 46], mono-, dibromierte, monoiodierte, chloriodierte [47] Derivate der 4-Trifluormethylpyrimiden in der Literatur beschrieben.

Halogenierten Pyrimidine sind wertvolle Bausteine für weitere Synthesen. Sie können als Substrate sowohl für die eine Vielfalt von nukleophilen heteroaromatischen Substitutionsreaktionen dienen [48] als auch für die Kreuz-Kupplungs-Reaktionen (wie die Suzuki-Kupplung [49-55]). Außerdem können sie zur Darstellung von reaktiven organometallischen Intermediaten durch Metallierung [56, 57] oder Halogen-Metall-Austausch [58, 59] verwendet werden.

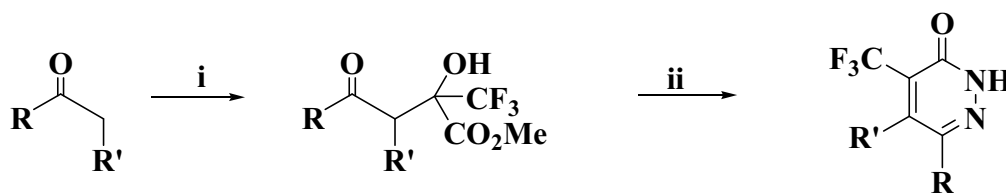
2. Fluorhaltige Pyridazinderivate

Die Heterocyclen der Pyridazin-Familie sind auch in der letzten Zeit im das Interessenfeld der Forschung vorgerückt wegen ihrer antihypertonische [60], antidepressive [61] und cardiotonische [62] Eigenschaften, unter anderem auch wegen des Einsatzes in der Agrochemie [63] (Schema 3).

Minaprin*Antidepressivum***Pyridafol***Herbizide***Credazine****Imazodan***Antihypertonikum***Schema 3**

Pyridazinhaltige Oligomere spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Darstellung von neuen Materialien, wie z.B. organischer Leiter [64], optoelektronischer Systeme [65], elektroluminiszierender Materialien [66], Flüssigkristallen [67] und nicht linearen optischen Materialien (NLOs) [68]. Sie dienen ebenfalls als Building-Blocks für supramolekulare Strukturen [69].

Pyridazin-3-one können auf verschiedenen Wegen synthetisiert werden, z.B. ausgehend von Hydrazin und β -acyl Lactinsäure [70], γ -Ketosäure-Derivaten [71], γ -Lactonen [72], Perfluorketene der Dithioacetalen über γ -Ketothiolester [73], β -Trifluormethylvinylketonen [74] oder durch nachträgliche Fluorierung von 3-Chlor-4-Iod-Pyridazin [75]. Alle diese Verfahren verlaufen über mehrere Stufen (mit niedrigen Gesamtausbeuten) und zudem sind die Ausgangsverbindungen nicht kommerziell zugänglich. Eine elegante Methode wurde vor kurzen vorgestellt, und zwar eine Synthese ausgehend von Methyl-Trifluorpyruvat (MeTFP) [76], die in zwei Schritten und mit hohen Gesamtausbeuten verläuft (Schema 4).



i: 1eq. MeTFP, 100 °C

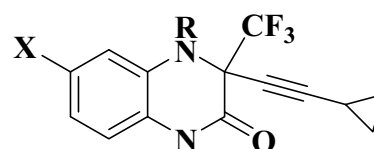
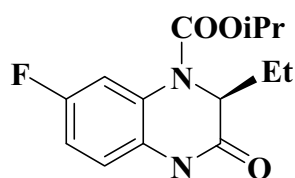
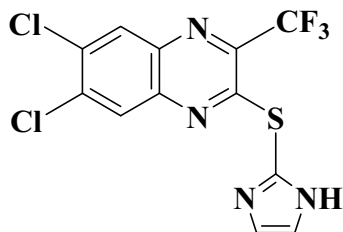
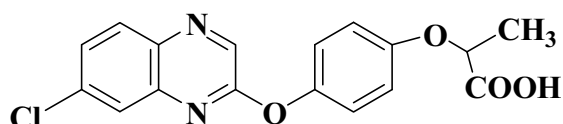
ii: 3eq. NH₂NH₂, AcOH, Rückfluss, 1h

Schema 4

Die 3-Chlor-Derivate von Pyridazinen sind in der Literatur umfassend beschrieben [61, 73, 77-79], aber keine 3-Bromide oder 3-Iodide. Auch Reaktionen von 3-Chlor-Pyridazinen mit N-Nucleophilen [61, 73, 77, 78] sind bekannt. Die Reaktivität der 3-Chlor-Pyridazinen in Suzuki-Kupplungen wurde ebenfalls untersucht [79].

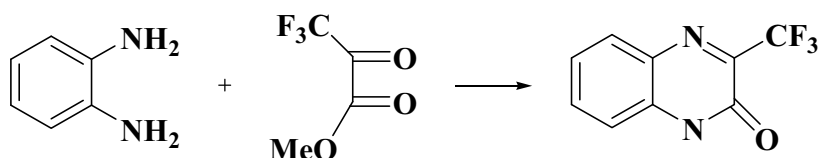
3. Fluorhaltige Pyrazinderivate

Pyrazinderivate sind sehr wichtige stickstoffhaltige Heterocyclen, die in biologischen Systemen vorkommen (Folinsäure [80] (Vitamin B₉) ist das Schlüsselvitamin für die zellulären Funktionen, Flavine [81] regulieren Wachstumsprozesse, Reproduktion, Produktion von Antikörpern und den roten Blutkörpern). Sie fungieren als Fungizide [82], Insektizide [83] und Herbizide [84]. Viele Pyrazinderivate finden breite Anwendung als Pharmazeutika, z.B. als anti-AIDS Therapeutika [85, 86], Antidiabetes Präparate [87] und Antikrebsmitteln [88] (Schema 5).

*Anti-AIDS Agente**Anti-Diabetes Präparat**Antikrebsmittel***Schema 5**

Die Kondensation von α -Aminoketonen zu 2,5-Dihydropyrazinen und weitere Oxidation ist ein gängiges Verfahren zur Synthese von Pyrazinderivaten [89]. Die α -Aminoketone werden *in situ* durch die Reduktion von Isonitrosoketonen erzeugt. Die katalytische Reduktion von α -Azidoketonen ergibt auch 2,5-Dihydropyrazine [90].

Pyrazine werden ebenso durch die Kondensation von α -Diketone mit 1,2-Diaminoalkanen oder durch oxidative Ringschluss von Bis(acylmethyl)amin mit Ammoniak synthetisiert [89]. Einige fluorhaltige Pyrazinderivate sind bekannt, die z.B. durch Reaktion von *ortho*-Phenylendiamin mit 3,3-Dicyano-2-trifluormethylacrylsäuremethylester [91], mit α -Ketoimidoyl-Verbindungen [92, 93], mit 2-oximin-substituierten 1,3-Dicarbonylverbindungen [94] oder mit Hexafluorpropilenoxid [86, 95] gewonnen werden. Ein nützliches CF_3 -haltiges Synthone für die Synthese von Pyrazinen ist Methyl-3,3,3-Trifluormethylpyruvat (MeTFP) [96], mit dem durch Kondensation mit *ortho*-Phenylendiamin werden 2-oxi-3-trifluormethylierte Pyrazine hergestellt [97, 98] können (Schema 6).

**Schema 6**

Der 2-Chlor-3-trifluorquinoxalin ist schon beschrieben und einige seiner chemischen Eigenschaften untersucht [87, 99, 100]. Weitere Halogenide sind nicht bekannt.

4. Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Mit steigender Zahl der Stickstoffatome im Ring sinkt die Energie der π -Molekülorbitale. Als Folge davon wird der elektrophile Angriff an den Ringkohlenstoffatomen immer schwieriger und der nucleophile Angriff immer leichter. Mit der einzigen Ausnahme von C-5 in Pyrimidin befinden sich alle Kohlenstoffatome in Diazinen in *ortho*- oder *para*-Stellung zu mindestens einem Stickstoffatom, was diese Positionen noch zusätzlich aktiviert [89]. Außer klassischen nukleophilen Substitutionsreaktionen können auch Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen für die Verknüpfungen C-C-, C-N-, C-P- und C-O-Bindung eingesetzt werden. Pd-Katalysierte Kreuzkupplungen gehören zu den wichtigsten Reaktionen dieser Klasse.

Übergangsmetallvermittelte Kreuzkupplungen haben die organische Synthese revolutioniert. Viele hoch effiziente und schonende Verfahren zur Bindungsknüpfung, besonders für polyfunktionalisierte Verbindungen haben sich aus solchen Reaktionen entwickelt [101-105]. Die vielleicht gebräuchlichsten Pd-katalysierte Kreuzkupplungen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind die Suzuki-Miyaura-, Sonogashira-, Heck-, Stille-, Nozaki-Hiyama- und Negishi-Reaktionen (Tabelle 1 [104]).

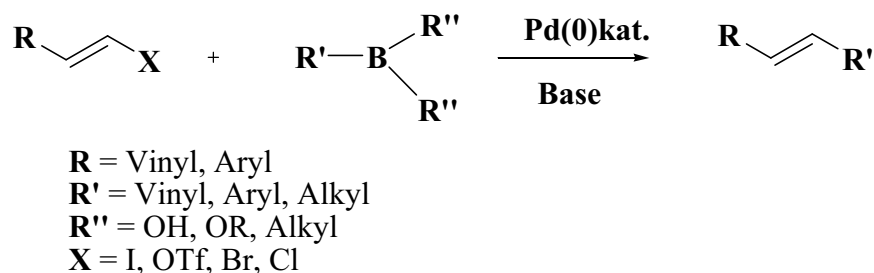
Tabelle 1. Ausgewählte Pd-katalysierte Kreuzkupplung-Reaktionen

Reaktion	Transformation	Reaktionsname
$\text{RPdX} + \text{C}\equiv\text{C} \longrightarrow \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{PdX}$	Insertion	Heck
$\text{RPdX} + \text{R}'-\text{M} \longrightarrow \text{R}-\text{R}'$	Transmetallierung und Kreuz- Kupplung	M = Sn Stille M = B Suzuki M = Zn Negishi M = Si Hiyama
$\text{RPdX} + \text{R}'-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow{\text{CuI}} \text{R}'-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$	Transmetallierung Cu -> Pd	Sonogashira

Diese Reaktionen haben in den letzten Jahren an Popularität gewonnen, weil sie relativ einfach auszuführen sind, mit geringen Katalysatormengen auskommen und unter Bedingungen ablaufen, die in den Reaktanden die unterschiedlichsten funktionellen Gruppen besitzen, damit ihr zwischenzeitliches schützen entfallen kann.

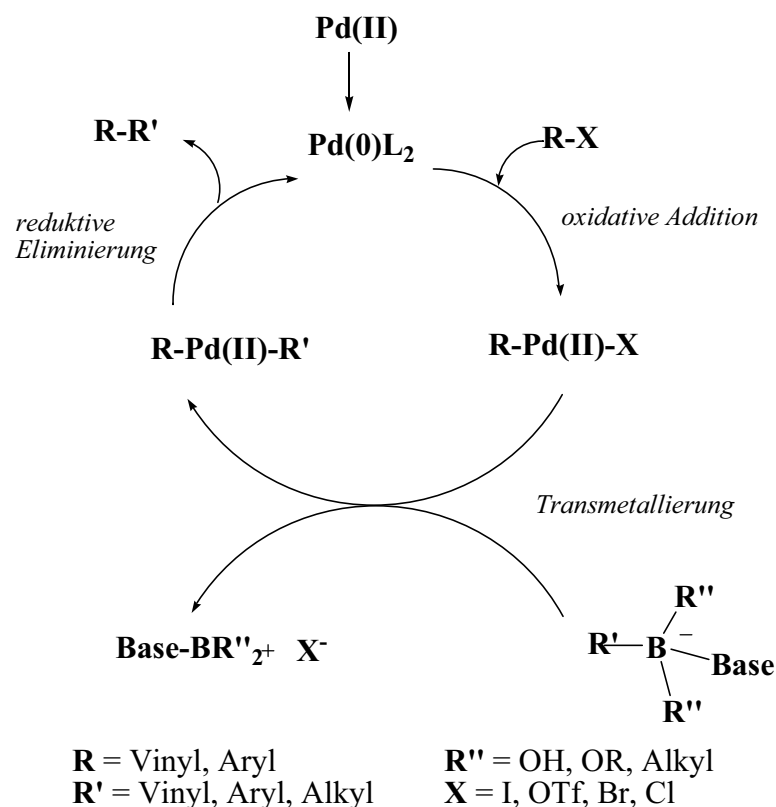
Suzuki-Miyaura-Reaktion

Suzuki-Miyaura-Reaktion [106-108] ist eine Kupplung zwischen Boronorganylen mit Aryl-, Alkenyl- und Alkynyl-Halogeniden (Schema 7). Die Reaktion erfolgt in Gegenwart einer Base und eines Pd(0)-Katalysators und wurde erstmals 1986 von Suzuki und Miyaura et al. vorgestellt [109].



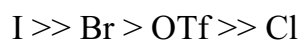
Schema 7

Wie bei anderen Kreuzkupplungen wird der Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Reaktion aus einer Abfolge von oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung bestehen [110] (Schema 8). Der Mechanismus [106-110] der Reaktion ist mit dem der Stille-Kupplung verwandt. Im ersten Schritt bildet der Pd(0)-Komplex Pd(0)L₂ einen π -Komplex mit dem Aryl-Halogenid R-X im Sinne einer oxidativen Addition: Pd inseriert in die Csp²-X-Bindung des Aryl-Halogenids, wobei sich die Oxidationszahl des Pd von 0 auf +2 erhöht. Bei der Transmetallierung wird der Rest R' von B auf Pd übertragen, wobei die Pd(II)-Spezies R-Pd(II)-R' generiert wird, die bereits die beiden zu verknüpfenden Reste enthält. Im nächsten Schritt treten die beiden organischen Reste zusammen, die bislang unabhängig von einander über je eine σ -Bindung an das Pd-Atom gebunden waren. Die Oxidationszahl des Pd erniedrigt sich durch eine reduktive Eliminierung dabei von +2 auf 0. Das Kupplungsprodukt spaltet sich schließlich vom Metall ab.



Schema 8

Die oxidative Addition ist oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Katalysezyklus einer Kreuzkupplung. Die Reaktionsgeschwindigkeit folgt der Reaktivität des elektrophilen Partners, wodurch sich folgende Reihenfolge ergibt [110]:



Eine Besonderheit der Suzuki-Reaktion zeigt sich in der wichtigen Rolle der Base bei der Umsetzung. Diese ist vermutlich an mehreren Stellen des Katalysezyklus beteiligt, besonderes im Transmetallierungsschritt. Daher ist die Wahl der richtigen Base ein wichtiger Schritt einer erfolgreichen Suzuki-Reaktion [104, 110]. Im Gegensatz zur Stille-Kupplung und zur Heck-Reaktion erfolgt keine Kupplung unter neutralen Bedingungen.

Die Suzuki-Reaktion ist in den vergangenen Jahren zu einer der meistgenutzten Kreuzkupplungsreaktionen in der organischen Synthesechemie geworden. Im

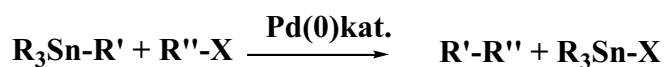
Gegensatz zu anderen Kreuzkupplungen, wie z. B. der Heck- und Stille-Reaktion, ermöglicht die Suzuki-Reaktion durch eine erfolgreiche Weiterentwicklung von Katalysatoren und Reaktionsbedingungen mittlerweile sogar Kupplungen von Csp^3 -Bindungen [111].

Ein großer Vorteil der Reaktion ist ihre Kompatibilität gegenüber diversen funktionellen Gruppen. So lassen sich problemlos Ester, Carbonsäuren, Aldehyde, geschützte Amine und Alkohole sowie Ether als Edukte in einer Suzuki-Reaktion einsetzen.

Suzuki-Kupplung wird öfter bei der Herstellung von Pharmaka eingesetzt, da Borsäure-Derivate leicht zugänglich, nicht toxisch und stabil sind [104].

Stille-Kupplung

Die Stille-Reaktion, oder Migita-Kosugi-Stille-Kupplung, ist eine Kreuzkupplung zwischen einer Organozinn-Verbindung und einem Kohlenstoff-Elektrophil [112-115, 119] (Schema 9). Aryl-, Alkenyl- und Alkylstannane werden zur Kupplung mit Aryl- und Alkenyl-Halogenaden, Pseudo-Halogenaden und Arendiazonium-Salzen gebraucht [104, 112-115].



R = Alkyl, Aryl

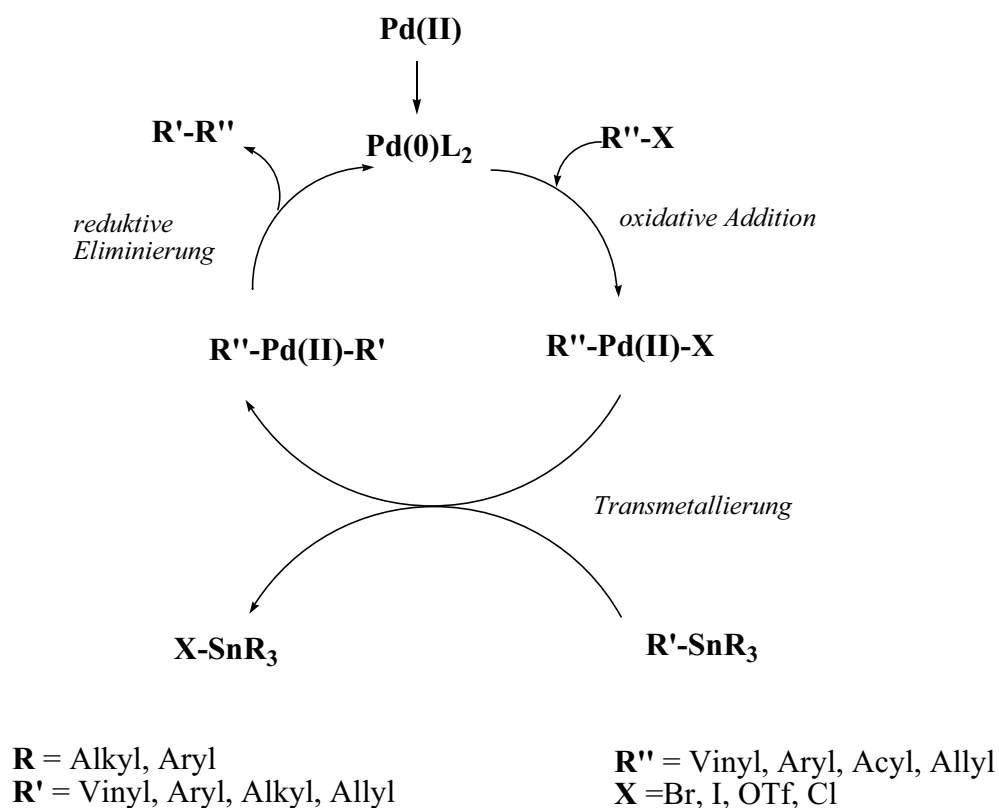
R' = Vinyl, Aryl, Alkyl, Allyl

R'' = Vinyl, Aryl, Acyl, Allyl

X = Br, I, OTf, Cl

Schema 9

Wie auch im Falle der anderen Pd-katalysierten Reaktionen, lässt sich der allgemeine Mechanismus der Stille-Kupplung als Katalysezyklus aus einer Abfolge von oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung beschreiben [104, 105] (Schema 10). Der Mechanismus [115, 116] dieser Reaktion ist mit dem der Suzuki-Kupplung (s. oben) verwandt.



Schema 10

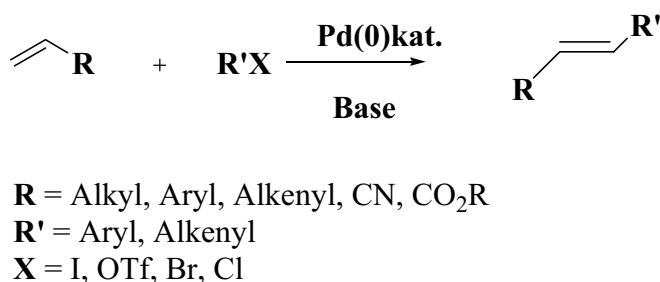
Die Abgangsgruppe X ist meistens ein Halogenid, vor allem Bromid oder Iodid. Es sind nur wenige Arbeiten mit Chloriden [117, 118].

Die Stille-Reaktion ist eine der vielseitigsten Methoden für Pd-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen, weil die Zinnorganyle relativ einfach auf verschiedenen Wegen zugänglich sind. Sie können unterschiedlichste funktionelle Gruppen enthalten und sind darüber hinaus nicht sonderlich empfindlich gegenüber Sauerstoff oder Feuchtigkeit [114]. Im Gegensatz zur Suzuki-, Heck- und Sonogashira-Reaktionen, die

unter basischen Bedingungen verlaufen, kann die Stille-Reaktion auch in neutralem Milieu erfolgen. Das grösste Problem dieser Reaktion ist die Toxizität der Stannane, die die Umsetzung in grösseren Maßstab oder die Synthese von Pharmazeutika nicht erlaubt.

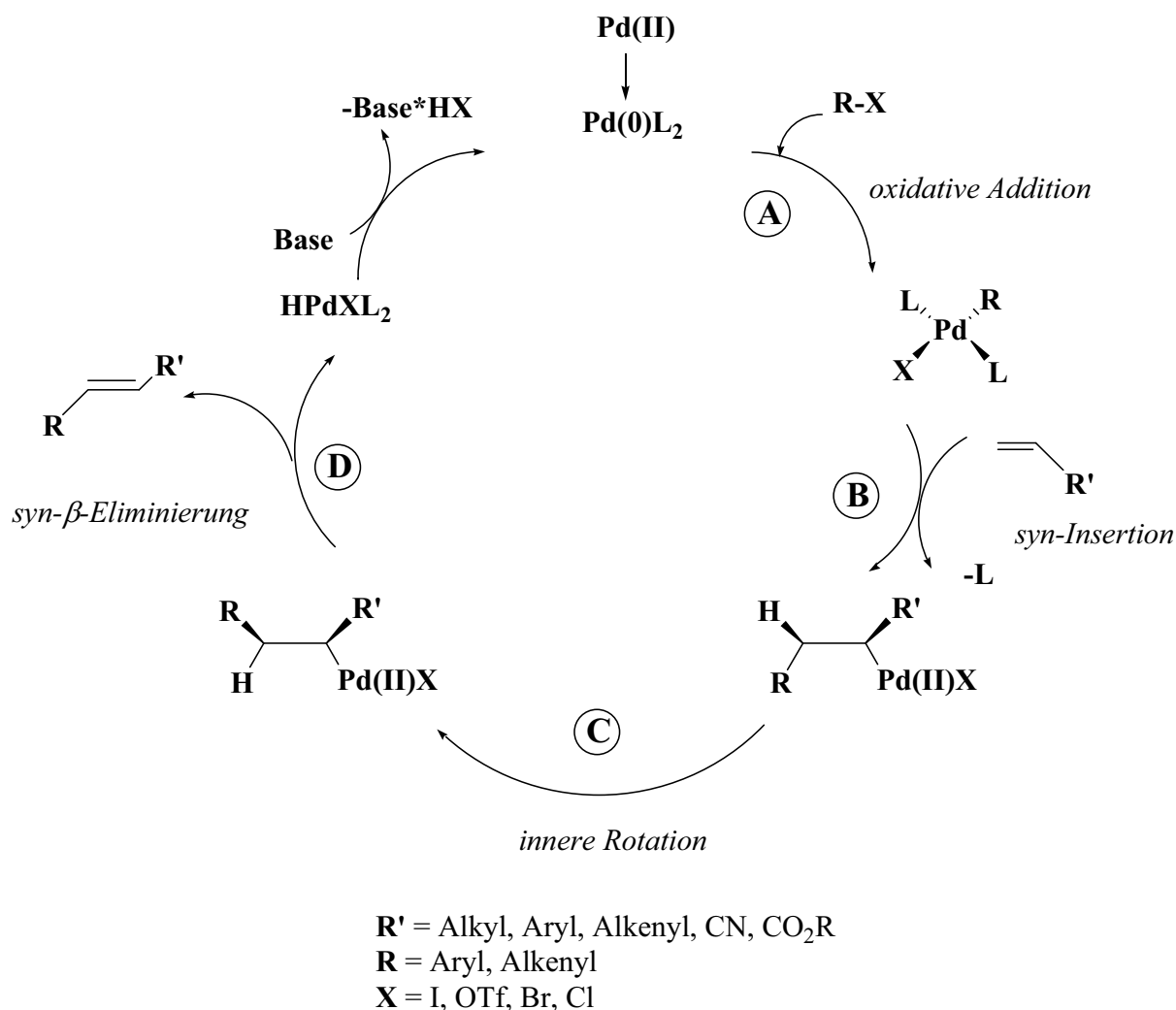
Heck-Reaktion

Die Heck-Reaktion [120, 121], die in den Siebzigern von den Arbeitsgruppen Mizoroki [122] und Julia und Duteil [123] gleichzeitig entdeckt wurde, ist eine C-C-Verknüpfung einer Aryl- bzw. Alkenylkomponente mit einem Olefin (Schema 11) [104].



Schema 11

Als katalytisch wirksamer Komplex wird heute eine koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Pd(0)-Spezies angenommen, die in der Regel von Liganden mit schwachen Donoreigenschaften (tertiäre Phosphane) koordiniert wird. Üblicherweise wird dieser Komplex *in situ* generiert (Schema 12) [124].



Schema 12

Im ersten Schritt (Schema 12, A) des Katalysezyklus wird ein Alkenyl- bzw. Arylhalogenid oxidativ Pd(0) unter Bildung eines σ -Alkenyl- bzw. σ -Aryl-Pd(II)Komplexes addiert. Diese Reaktion läuft zum thermodynamisch stabilen *trans*- σ -Alkenyl- bzw. -Aryl-Pd(II)-Komplex ab, vermutlich unter Bildung einer intermediären *cis*- σ -Alkenyl- bzw. -Aryl-Pd(II)-Spezies [123, 125, 126].

Im nächsten Schritt folgt die Koordination des Alkens an diesen Komplex, nachdem zunächst ein Phosphanligand abgespalten wird. Nach Einnahme der für die Insertion des Alkens in die σ -Alkenyl- bzw. Aryl-C-Pd-Bindung nötigen *cis*-Anordnung der beiden Liganden schließt sich eine Rotation des Alkens an, die zu einer

in-plane-Koordination des Alkens führt. Über einen Vierzentren-Übergangszustand schiebt sich das Alken dann unter Bildung eines σ -Alkyl-Pd-Komplexes in die Alkenyl- bzw. Aryl-C-Pd-Bindung ein (Schritt B) [123, 125, 126].

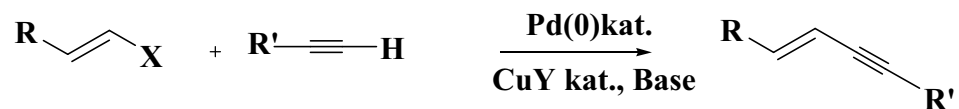
Die abschließende β -Hydrideliminierung kann in der Regel erst nach einer inneren Rotation (Schritt C), der nach der *cis*-Addition des Alkens erhaltenen Alkyl-Pd-Spezies erfolgen, wodurch die zur Eliminierung nötige *syn*-Stellung von β -ständigem Wasserstoffatom und Pd-Atom gegeben ist. Nach der *syn*-Eliminierung (Schritt D) wird der Katalysator durch die anwesende Base unter Abspaltung von HX regeneriert [123, 125, 126].

Da die oxidative Addition des Aryl- oder Alkenylhalogenids an Pd(0) in vielen Fällen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist [114], entscheidet die Art der Abgangsgruppe X über die Geschwindigkeit dieser Addition ($\text{ArI} > \text{ArBr} \gg \text{ArCl}$) [114, 126]. Übliche Reaktionstemperaturen liegen im Bereich 70-100 °C, wobei allerdings Chlorarene unter diesen Bedingungen praktisch überhaupt nicht reagieren [125, 126].

Die Heck-Reaktion gilt als das bekannteste Verfahren einer C-C-Verknüpfung unter Substitution eines olefinischen Protons. Die Ausbeuten sind im Allgemeinen gut bis sehr gut. Die Reaktion kann auch durch den Einsatz unterschiedlicher Liganden hoch regioselektiv verlaufen [127].

Sonogashira-Kupplung

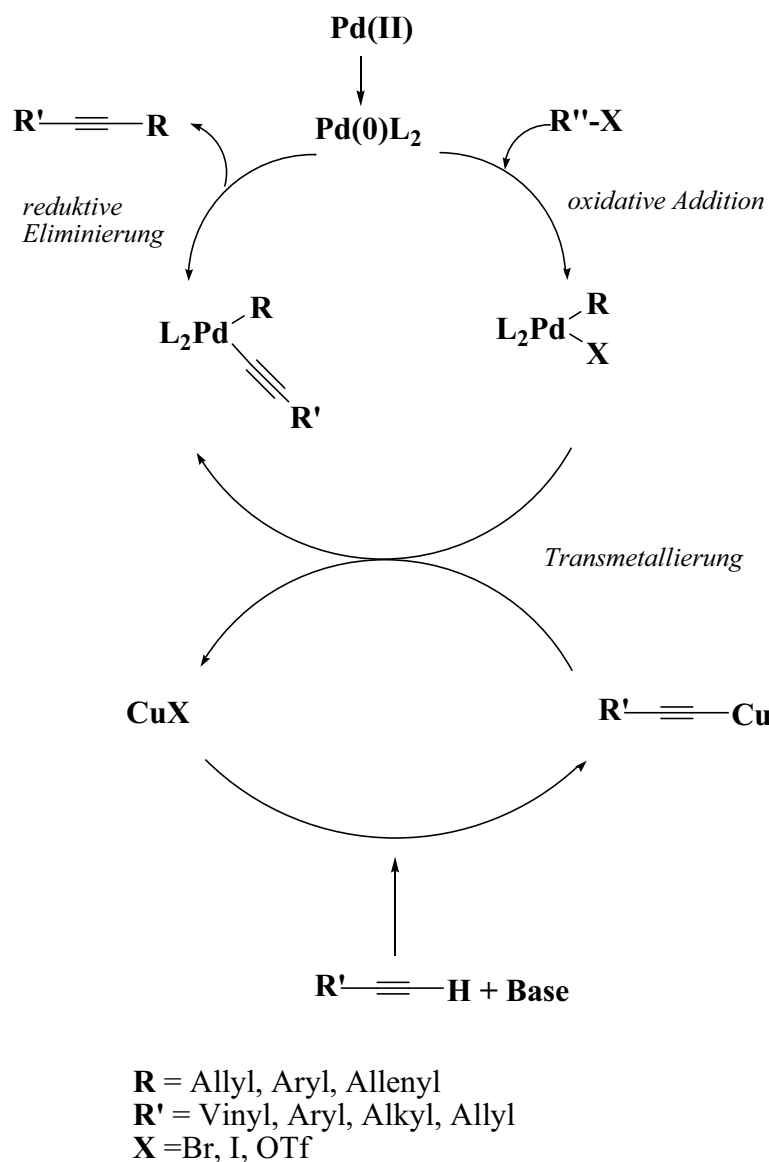
Eng verwandt mit der Heck- ist die Sonogashira-Reaktion [14, 128-131]. Darunter versteht man die Pd-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Alkenyl- oder Arylhalogeniden und terminalen Alkinen (Schema 13).



R = Allyl, Aryl, Allenyl
R' = Vinyl, Aryl, Alkyl, Allyl
X = Br, I, OTf
Y = I, Br

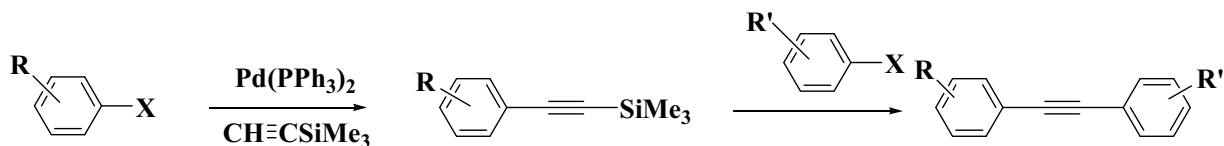
Schema 13

Bei der traditionellen Sonogashira-Reaktion wird Kupferiodid als Co-Katalysator zugesetzt, das *in situ* mit dem Alkin ein Kupferacetylid bildet. Durch eine Transmetallierung wird anschliessend das Kupfer gegen den Pd-Komplex ausgetauscht. Der Mechanismus hinsichtlich des katalytischen Cyclus (Schema 14) entspricht weitergehend der Heck-Reaktion [128]. Neben den Aryl- und Alkenylhalogeniden mit Brom und Iod können auch Triflate umgesetzt werden.



Schema 14

Gut geeignet ist die Sonogashira-Reaktion für die Synthese unsymmetrischer Bisarylethine (Schema 15), die in diesem Beispiel in einer Eintopfreaktion durch eine so genannte Sila-Sonogashira-Reaktion hergestellt werden [129].



Schema 15

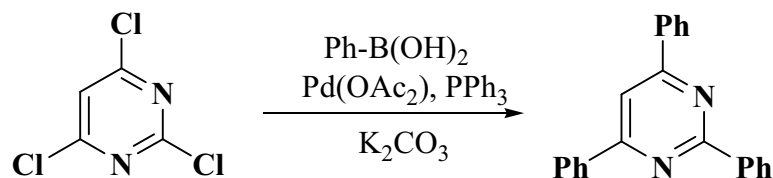
Palladium-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen von Heterocyclen

Der Gebrauch von Palladium-Verbindungen in der Synthese von Heterocyclen ist in den letzten Jahren exponentiell gewachsen. Mehrere Review-Artikel fassen die Entwicklung der Pd-Chemie in der Synthese der Heterocyclen zusammen [104, 105, 132, 133]. Der Wert dieser Reaktionen ist sehr hoch, weil eine große Zahl der Heterocyclen biologische Aktivität zeigt.

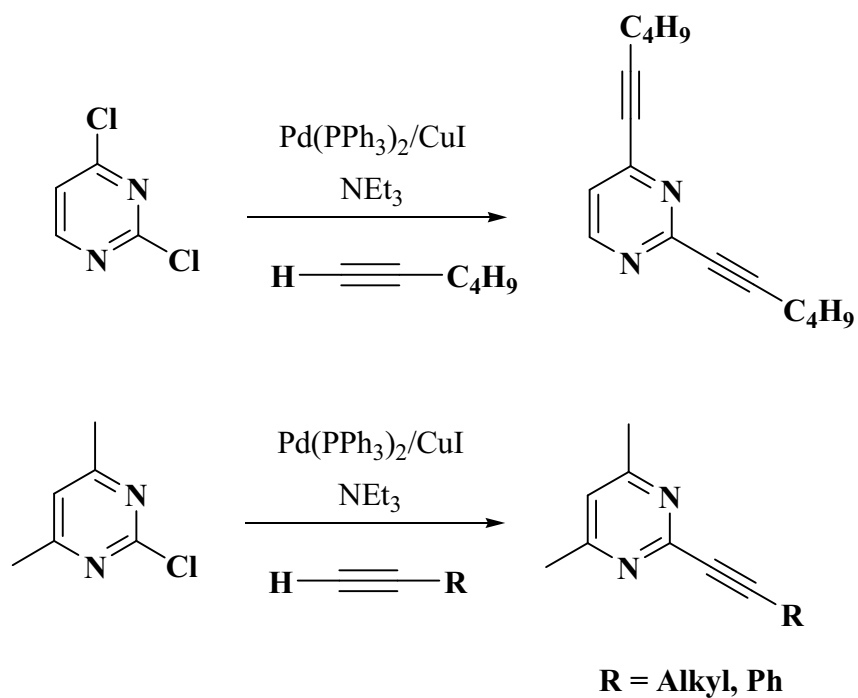
Die Heterocyclen dieser Arbeit haben jeweils nur eine Position (Position 2 für Pyrimidinderivate, Position 3 für Pyridazin- und Pyrazinderivate) an der Kreuzkupplungs-Reaktionen ablaufen können, weswegen in folgender Übersicht nur entsprechende Arbeiten zitiert werden.

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen von Pyrimidinen

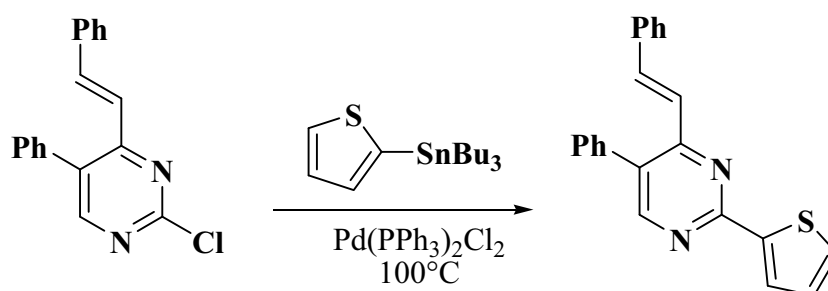
Halogenierte Pyrimidine reagieren in einer Reihe Pd-katalysierten Kreuzkupplungs-Reaktionen, wie die Suzuki- [134, 135], Sonogashira- [136, 137], Stille- [138] und Heck-Reaktion [139] (Schema 16):

Suzuki

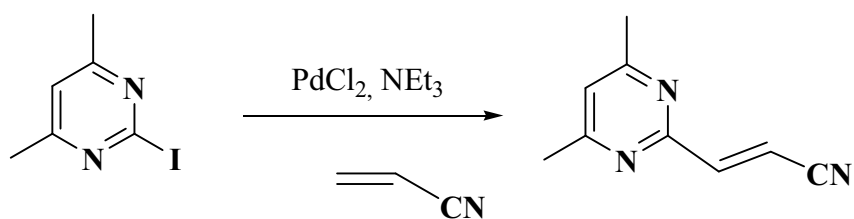
Sonogashira



Stille



Heck

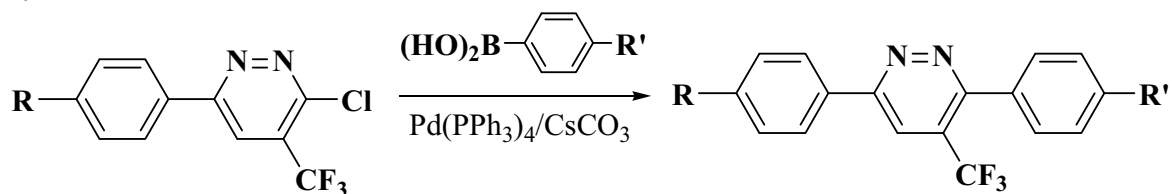


Schema 16

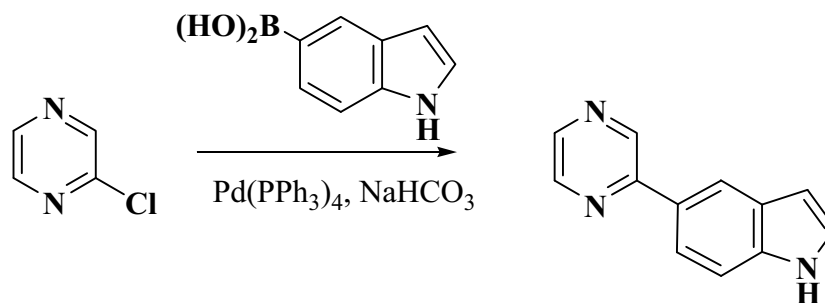
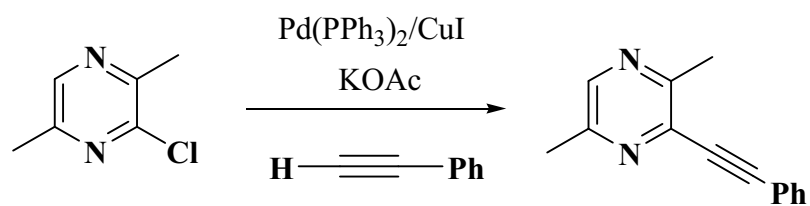
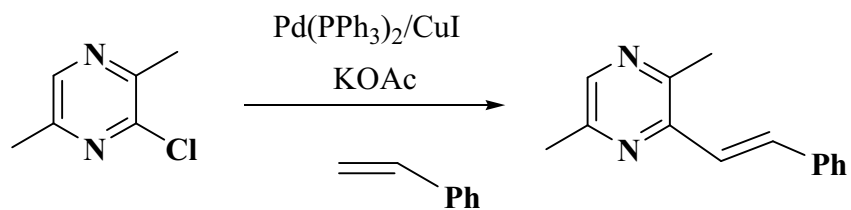
Pd-katalysierte Reaktionen mit fluorierten Heterocyclen sind nicht bekannt.

Palladium-katalysierte Kreuzkupplung-Reaktionen von Pyridazinen

Fluorhaltige Pyridazin-Derivate wurden auf ihre Reaktivität in Pd-katalysierten Kreuz-Kupplungen untersucht [79]. Allerdings wurde nur Suzuki-Kupplung durchgeführt, was auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass nur 3-Chlor-Derivate der 4-trifluormethylierten Pyrazine bekannt sind (Schema 17):

Suzuki**Schema 17***Palladium-katalysierte Kreuzkupplung-Reaktionen von Pyridazinen*

Halogenierte Pyrazine reagieren in einer Reihe Pd-katalysierter Kreuzkupplungs-Reaktionen, wie die Suzuki- [140], Sonogashira- [141] und Heck-Reaktion [142] (Schema 18):

Suzuki**Sonogashira****Heck****Schema 18**

Pd-katalysierte Reaktionen mit fluorierten Pyrazinen sind nicht bekannt.

B Aufgabenstellung

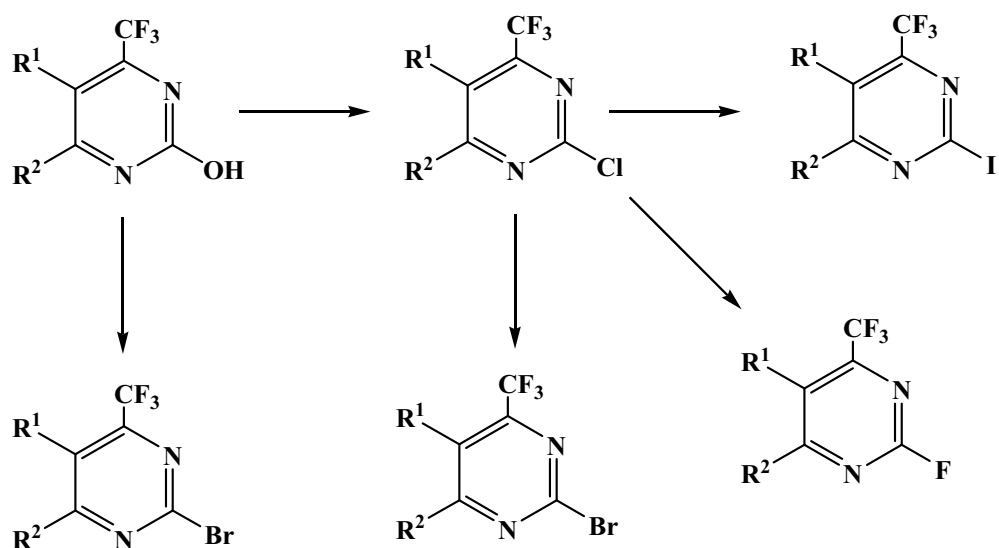
Aus der vielfältigen Verwendungsmöglichkeit fluorhaltiger Diazine folgt, dass man neue, effektive Methoden zur Synthese und Modifikation aus einfachen und preiswerten Ausgangsverbindungen suchen sollte.

Deshalb wurden Cyclohexyl- und Phenyl-substituierte Trifluormethyl-Diazine ausgewählt, wobei der Einfluss der aliphatischen und aromatischen Gruppen auf die Reaktionsfähigkeit am heterocyclischen Ring studiert werden soll.

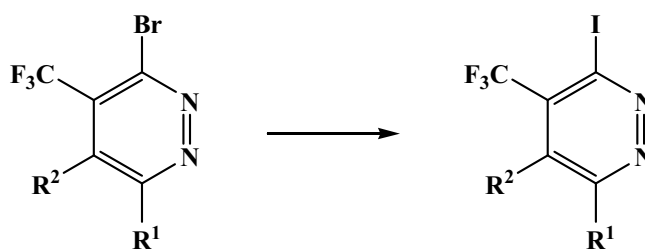
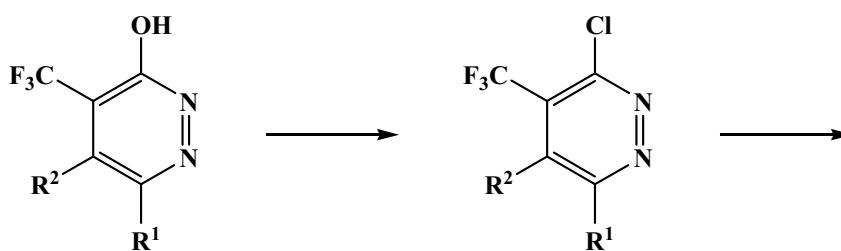
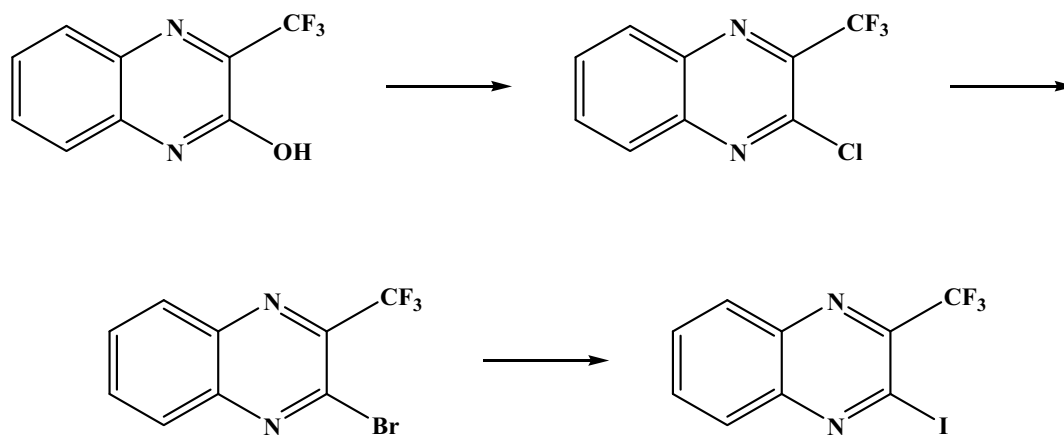
Die Modifizierung des heterocyclischen Ringes in der Position 2 (für Pyrimidin) und in der Position 3 (für Pyridazin und für Pyrazin) ist das Hauptthema dieser Arbeit.

In erster Linie sollen die neue Halogenide der jeweiligen fluorhaltigen Diazine hergestellt werden, um dann die Palette der möglichen Kreuzkupplungs-Reaktionen zu erweitern (Schema 19, 20, 21).

Pyrimidine

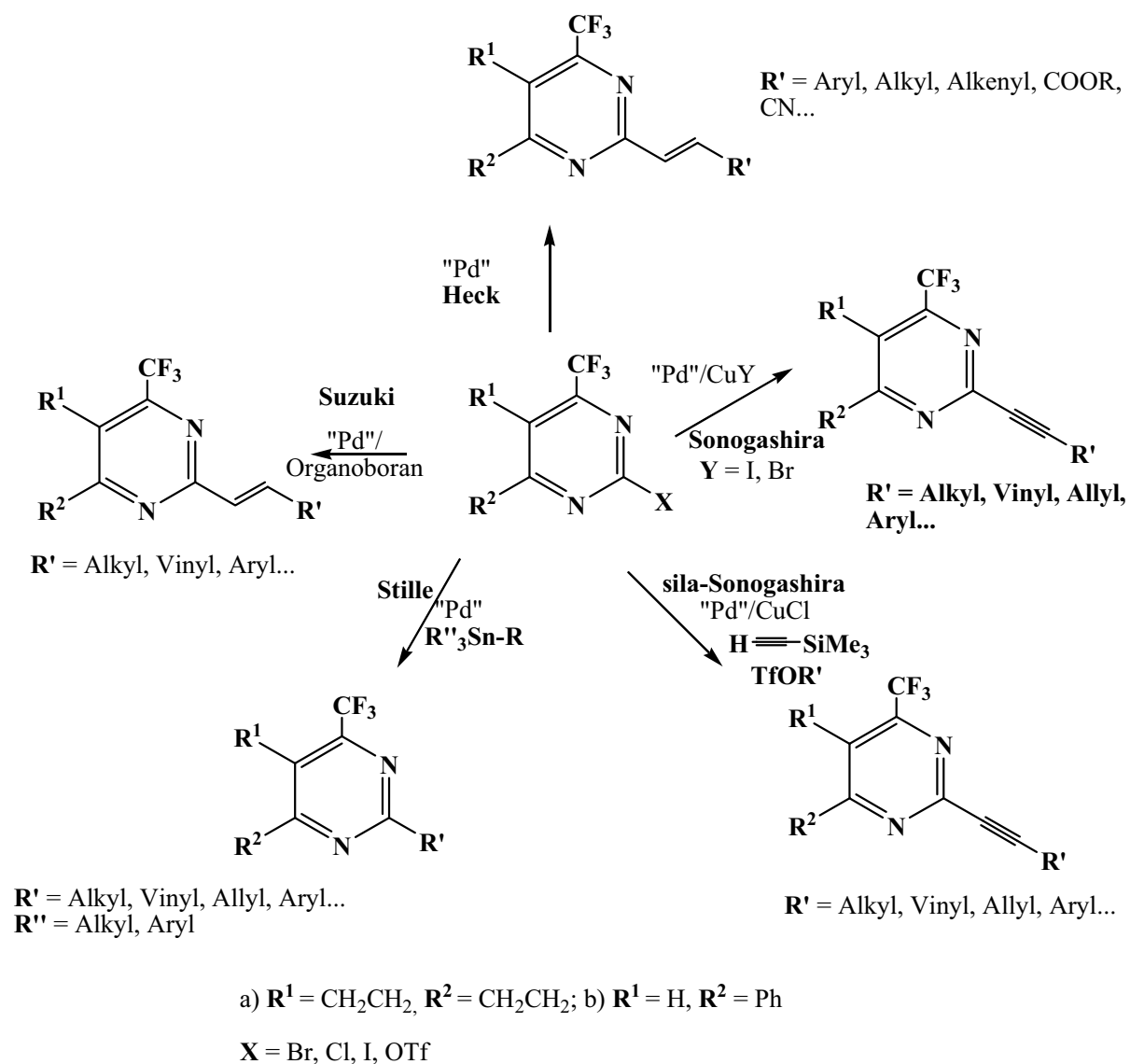


Schema 19

Pyridazine**Schema 20***Pyrazine***Schema 21**

Die Reaktivität der Halogenderivate gegenüber Stickstoff- und Phosphor-Nucleophilen soll untersucht werden.

Eine Reihe Pd-katalysierten Kreuzkupplung-Reaktionen soll durchgeführt werden (Schema 22).



Schema 22

Synthetische Möglichkeiten der dargestellten Verbindungen sollen untersucht werden.

C Diskussion der Ergebnisse

1. Pyrimidine

1.1. Synthese der Halogenderivate von 4-CF₃-Pyrimid-2-onen

1.1.1. Allgemeine Aspekte der Chemie von 4-CF₃-Pyrimidinen

Mit steigender Zahl der Stickstoffatome im Ring sinkt die Energie der π -Molekülorbitale [143]. Im Pyrimidin-Ring sind die Stickstoffatome in Position 1 und 3 platziert, was ein π -Elektronendefizit in Positionen 2, 4 und 6 verursacht [144]. Deswegen sind die Zwischenstufen, die durch einen nukleophilen Angriff oder durch Deprotonierung von Alkylsubstituenten an diesen Positionen gebildet werden, besonderes gut stabilisiert. Die Positionen sind unterschiedlich stark aktiviert, was durch die relativen Geschwindigkeitskonstanten für die nukleophile Substitution verdeutlicht wird [147]:

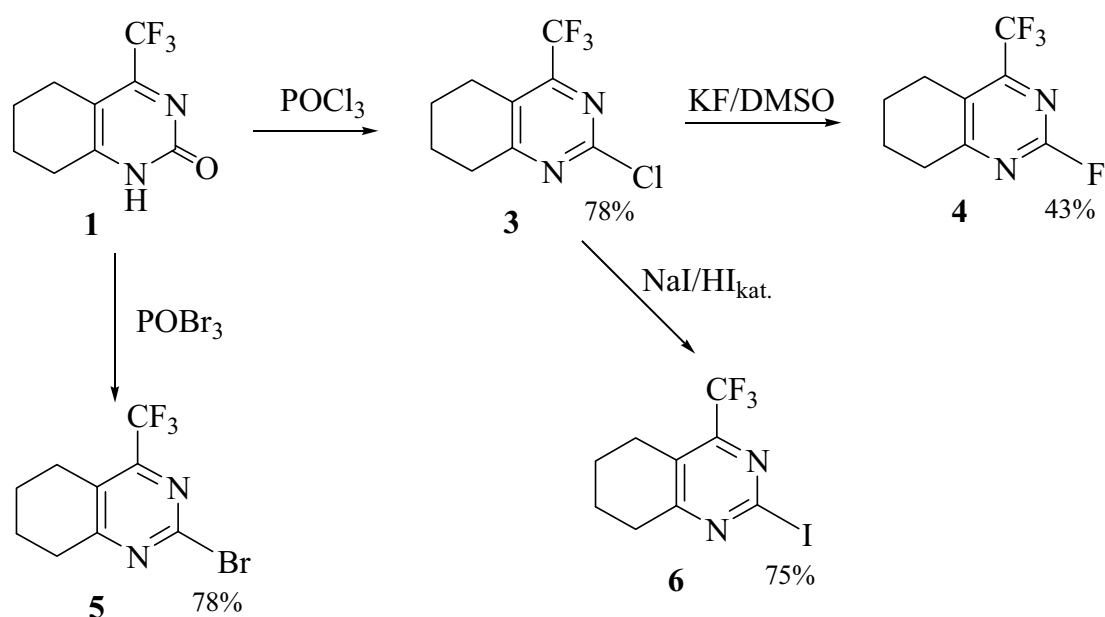


Der Einfluss der stark elektronenziehenden CF₃-Gruppe in Position 4 soll ausserdem berücksichtigt werden. Die Anwesenheit der CF₃-Gruppe in α -, β - und γ -Position erschwert den Verlauf von S_N1- und S_N2-Reaktionen [146]. Der induktive Effekt ist *a priori* von Nachteil für die S_N2-Reaktionen.

Kurz zusammengefasst: die Position 2 im Pyrimidin-Ring, dessen Reaktivität untersucht wird, ist sowohl durch die Lage im Ring als auch angesichts der benachbarten CF₃-Gruppe weniger aktiv.

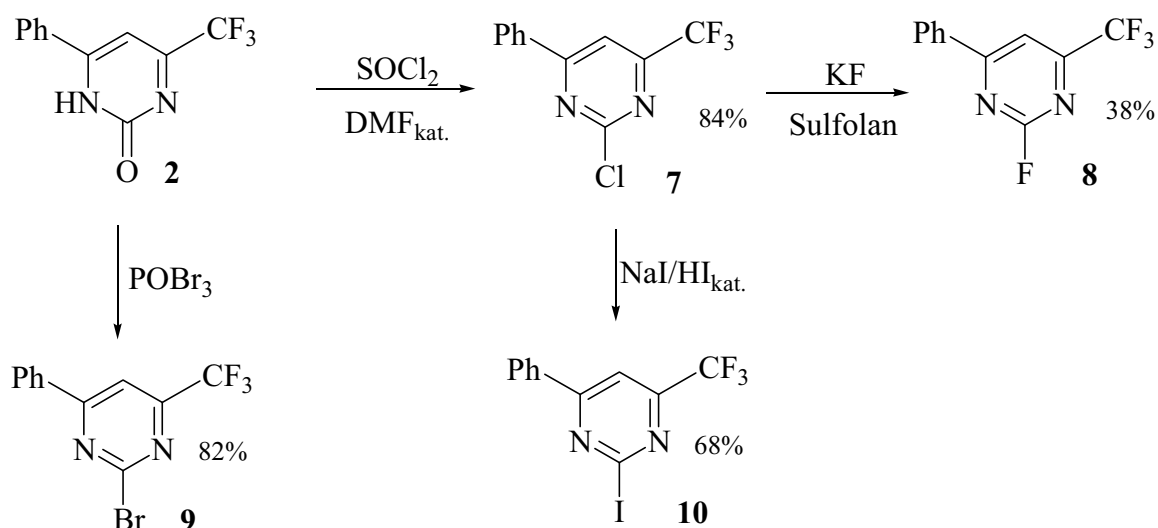
1.1.2. Darstellung der Halogenderivate

Die 2-Hydroxypyrimidine **1** [28] und **2** [34] dienen als Ausgangsverbindung für die Darstellung von 2-Chlorpyrimidinen und 2-Brompyrimidinen. Die Substanzen **1** und **2** wurden durch die Reaktion von 1,3-Diketonen mit Harnstoff in 2-Propanol in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ gewonnen. Die direkte Synthese von 2-Iodpyrimidinen und 2-Fluorpyrimidinen aus 2-Hydroxypyrimidinen ist nicht möglich. Es wird der Umweg über 2-Chlorpyrimidine genommen (Schema 23 und 24):



Schema 23

Die 2-Chlorsubstituierte Verbindung **3** konnte durch die Umsetzung von 2-Hydroxypyrimidin **1** mit POCl_3 synthetisiert werden, wie es bei nicht-fluorierten Analoga üblich ist [148]. Im Gegensatz dazu wird **2** nur durch $\text{SOCl}_2/\text{DMF}_{\text{kat.}}$ chloriert (s. Schema 24), d.h. Position 2 der Chinazolin-Derivaten ist aktivierter, als die der phenylsubstituierten Pyrimidin. In beiden Fällen wurden gute Ausbeuten erhalten.



Schema 24

Die Bromierungsreaktion ausgehend von 2-Hydroxypyrimidin durch Erhitzen mit POBr_3 ohne Lösungsmittel verläuft in beiden Versuchsreihen zufriedenstellend mit sehr guten Ausbeuten, wie auch bei nicht-fluorierten Heterocyclen [149].

Die Einführung von Iod ist über das 2-Chlorpyrimidinderivat möglich, und zwar mit NaI in Dioxan mit katalytischer Menge HI . Es ist ebenfalls möglich, diese Reaktion als Eintopf-Synthese durchzuführen ausgehend von 2-Hydroxypyrimidin, ohne das 2-Chlorderivat zu isolieren, wie im Falle mit nicht-fluorierten Analoga [150].

Fluorierung an Position 2 kann sowohl als Substitutionsreaktion als auch als Halex-Reaktion durchgeführt werden. Die Substitution verläuft ausgehend von 2-Chlorpyrimidin mit Hilfe von KF als Fluorierungsagent in $\text{DMSO}/\text{Sulfolan}$ bei 120°C , wie es bei den nicht-fluorierten Heterocyclen bekannt ist [151]. Die Halex-Reaktion [152, 153] mit dem HMG (Hexamethylguanidinchlorid) als Katalysator verläuft mit vergleichbaren Ausbeuten (Tab. 2).

Tab. 2. Darstellung der Verbindungen **4** und **8**

Edukt	Reaktionsbedingungen/ Produkt, Ausbeute	
	KF, DMSO, 110°C	KF, HMG, DMSO, 110°C
3	4 (43%)	4 (38%)
7	8 (38%)	8 (32%)

Alle neuen 2-Halogen-Pyrimidine sind stabil bei Raumtemperatur sowie Luft- und Lichtunempfindlich, was sie zu universalen molekularen Bausteinen macht, die in weiteren Synthesen verwendet werden.

1.1.3. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen **3-10**.

Die ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen entsprechen der vorgeschlagenen Struktur.

In ^{19}F -NMR-Spektren (Tab. 3) der Verbindungen **3-6** ist das CF_3 -Signal wegen $^5J_{\text{F-H}}$ Raumkopplung mit C^6H_2 aufgespaltet, aber ein sauberes Triplett ($^5J_{\text{F-H}} = 1.4 \text{ Hz}$) ist aufgrund der Auflösung nur bei **5** zu sehen.

Tabelle 3. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen **3-6**.

N	^1H -NMR (CDCl_3 , δ , J/Hz)	^{19}F -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, δ , J/Hz)
3 ^{a)}	1.80-1.92 (m, 4H, 2CH ₂), 2.89-3.00 (m, 4H, 2CH ₂)	-67.55 (s, 3F, CF ₃) ^{b)}
4	1.88-1.91 (m, 4H, 2CH ₂), 2.91-3.01 (m, 4H, 2CH ₂)	-67.71 (s, 3F, CF ₃) ^{b)} , -48.96 (s, 1F, CF)
5	1.80-1.95 (m, 4H, 2CH ₂), 2.83-3.00 (m, 4H, 2CH ₂)	-67.42 (t, CF ₃ , $^5J_{\text{F-H}}=1.4$)
6	1.84-1.88 (m, 4H, 2CH ₂), 2.86-2.97 (m, 4H, 2CH ₂)	-67.44 (s, 3F, CF ₃) ^{b)}

^{a)}Entspricht [28 b)]; ^{b)}Signal ist verbreitert, offensichtlich infolge nicht aufgelöster Kopplung mit dem Fluorkern.

In ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **3-6** (Tab. 4) sind durch Raumkopplung zwischen Kohlenstoff- und Fluorkern verursachte Signalspaltungen ebenso zu sehen, wie bei einem C^2 -Signal: es ist ein Quartett, mit $^2J_{\text{C-F}} \approx 34.5$ Hz und bei C^6H_2 ebenfalls ein Quartett durch $^5J_{\text{C-F}}$, welches nur bei **3** aufgelöst ist. Die Signale von C^2 -Hal liegen in erwarteten Bereich (Vergleich zu nicht-fluorierten Heterocyclen [89, 154]).

Tabelle 4. ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3 , δ , J/Hz) für Verbindungen **3-6**.

N	C^9H_2 , s	C^6H_2 , $(^5J_{\text{C-F}}=2.6)$	C^7H_2 , s C^8H_2 , s	C^5 , s	CF_3 , q ($^1J_{\text{C-F}}$)	C^4 , q ($^2J_{\text{C-F}}$)	C^2 , s	C^{10} , s
3	33.25	23.88, q	21.63, 21.83	127.70	121.04 (277.1)	155.30 (34.8)	158.07	174.00
4	40.38	27.30, s ^{a)}	19.91, 21.29	111.12	119.82 (278.3)	161.19 (34.1)	157.31	161.18
5	32.72	23.42, s ^{a)}	21.12, 21.26	127.60	120.44 (277.0)	154.51 (35.4)	148.77	173.34
6	32.61	23.48, s ^{a)}	21.12, 21.21	127.94	120.27 (277.0)	153.59 (34.5)	124.94	172.36

^{a)}Signal ist verbreitert offensichtlich infolge nicht aufgelöster Kopplung mit dem Fluorkern.

Die NMR-Signale der Verbindungen **7-10** wurden analog zu nicht-fluorierten Heterocyclen zugeordnet.

Tabelle 5. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen **7-10**.

N	^1H -NMR (CDCl_3 , δ , J/Hz)		^{19}F -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, δ , J/Hz)
	C^5H , s	Ph	
7	7.95	7.49-7.61 (m, 3H), 8.12-8.17 (m, 2H)	-70.27 (s, 3F, CF_3)
8	7.95	7.48-7.61 (m, 3H), 8.10-8.15 (m, 2H)	-70.32 (s, 3F, CF_3), - 42.88 (s, 1F, CF)
9	7.97	7.49-7.61 (m, 3H), 8.11-8.15 (m, 2H)	-70.26 (s, 3F, CF_3)
10	7.96	7.50-7.60 (m, 3H), 8.08-8.13 (m, 2H)	-70.32 (s, 3F, CF_3)

Tabelle 6. ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3 , δ , J/Hz) für Verbindungen **7-10**

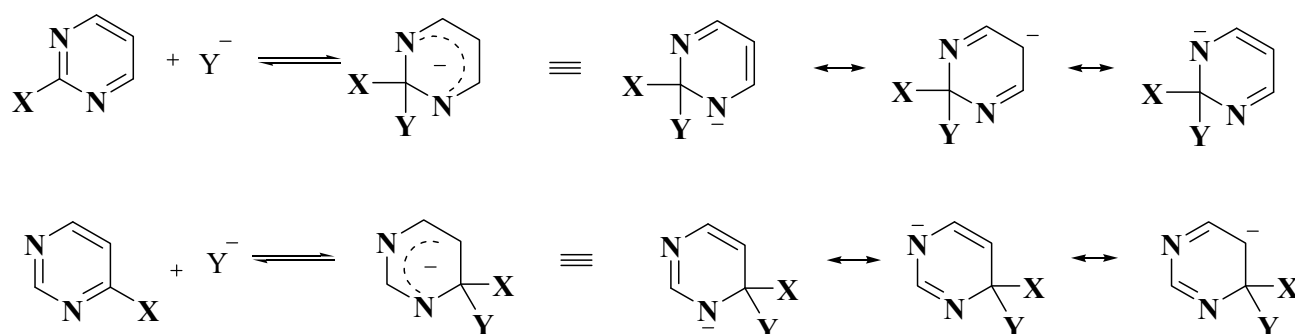
N	C^5 , s	CF_3 , q ($^1J_{\text{C-F}}$)	C^4 , q ($^2J_{\text{C-F}}$)	C^6 , s	Ph, C_q , s	Ph, CH, s
7	110.89	119.92 (275.5)	158.39 (38.2)	169.69	134.06	127.77, 129.40, 132.99
9	109.49	119.77 (274.1)	157.96 (36.8)	153.74	134.73	127.68, 129.31, 131.02
10	113.17	119.58 (272.8)	156.86 (36.8)	167.89	134.39	127.74, 129.42, 130.97

1.2. Nukleophile Substitutionsreaktionen der Halogenderivat

1.2.1. Allgemeine Aspekte von nukleophilen Substitutionen an Pyrimidinen

Die die Positionen 2, 4 und 6 in einem Pyrimidin-Ring sind „aktiviert“ gegenüber dem Angriff von Nukleophilen, was durch die Anwesenheit der elektronen-ziehenden Stickstoffatome verursacht ist. Deswegen sind mehrere Beispiele direkter nukleophiler Substitution von Halogenen oder anderen labilen Gruppen in diesen Positionen in der Literatur bekannt. Die Reaktion verläuft über Meisenheimer-komplex-analoge Zwischenstufen [180, 198].

Schema 25 [144] zeigt die Zwischenstufen von nukleophilen Angriffen an Positionen 2 und 4 des Pyrimidin-Ringes.

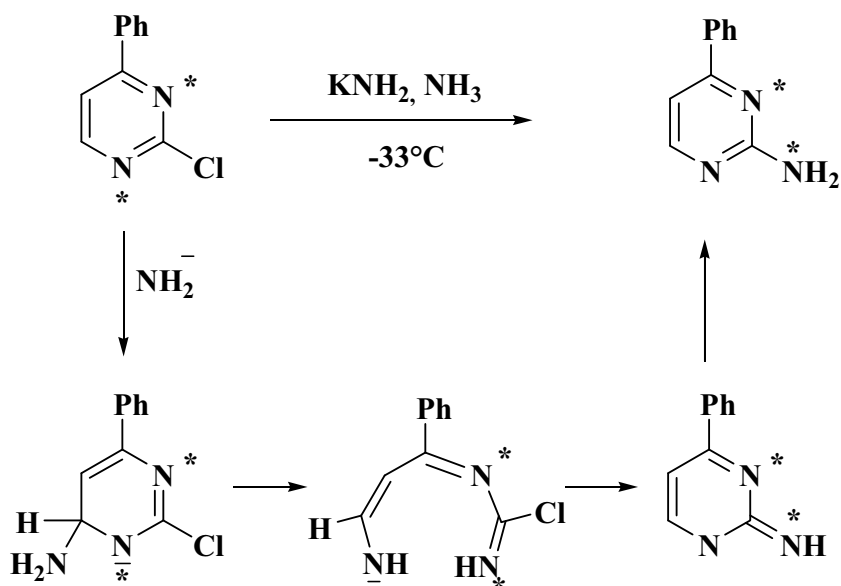


Schema 25

Die Symmetrie des Anions der Position 2 lässt vermuten, dass diese Intermediate stabiler sind im Vergleich zu denen mit dem Anion in Position 4. Dementsprechend sollte Position 2 bevorzugt von Nukleophilen angegriffen werden. Allerdings wird diese Annahme durch experimentelle Befunde nicht unterstützt. So zeigen zum Beispiel Aminierungsreaktionen durch Piperidin und Morpholin an einer Reihe 2- und 4-chlorsubstituierter Pyrimidine [155] zeigen, dass 4-chlorsubstituierte wesentlich reaktiver sind als die 2-chlorsubstituierten. Die Erklärung für die offensichtlich

niedrigere Aktivität in Position 2 sind größere elektrostatische Abstoßungskräfte durch freie Elektronenpaare an den benachbarten Stickstoffatomen, was dem nukleophilen Angriff entgegenwirkt.

Es wird angenommen, dass alle Reaktionen dieses Typs über einen normalen Additions-Eliminierungs-Mechanismus verlaufen, jedoch sind einige dieser Substitutionen keineswegs so eindeutig, wie dies erscheint. Ein gutes Beispiel ist die Reaktion von 2-Chlor-4-phenylpyrimidin mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak, die 2-Amino-4-phenylpyrimidin ergibt. Auch dies scheint nach ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus abzulaufen. Wenn die Reaktion mit zweifach ^{15}N -markiertem 2-Chlor-4-phenylpyrimidin durchgeführt wird, ist nur N-3 des Produktes markiert, und die andere Markierung wird in der exocyclischen Aminogruppe gefunden. Offensichtlich wurde der Ring während der Reaktion geöffnet. Der Mechanismus (Schema 26) der einen primären Angriff des Amid-Anions an C-6 einschließt, kann die Positionen der markierten Stickstoffatome erklären [143].



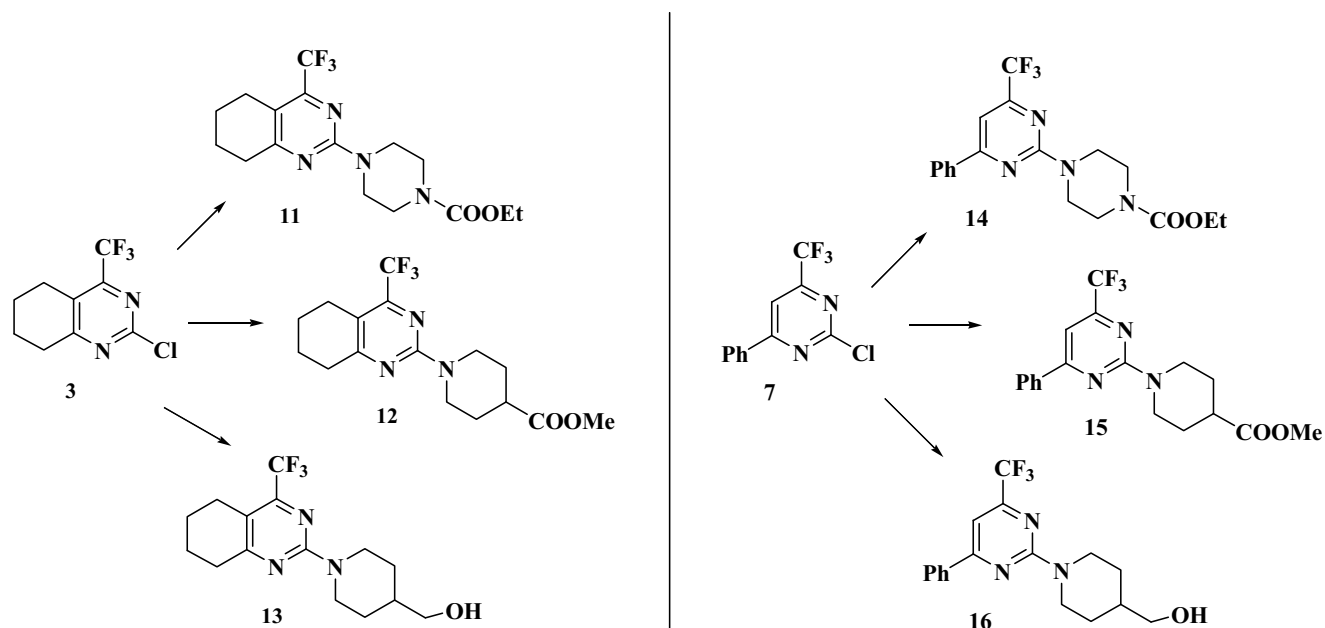
Schema 26

Dieser Typ von Mechanismus, der als $S_N(\text{ANRORC})$ -Mechanismus (Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure) bezeichnet wird, kommt recht häufig bei Substitutionsreaktionen von Diazinen und Triazinen vor [156].

1.2.2. Reaktionen mit sekundären N-Nukleophilen

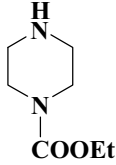
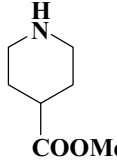
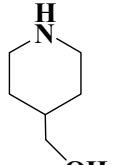
Die nukleophile Substitution guter Abgangsgruppen in 2-Position ist trotzdem eine gängige Reaktion. Der Austausch von 2-Chloriden durch Amine findet ziemlich leicht statt.

Cyclische sekundäre Amine wurden mit jeweiligen 2-Chlorpyrimidinen in Dioxan unter Rückfluss umgesetzt. Neue 2-amiinierte Pyrimidinderivate wurden in guten Ausbeuten erhalten (Schema 28, Tab. 7).



Schema 28

Tabelle 7. Produkte der nucleophilen Substitutionsreaktionen, Ausbeute (%).

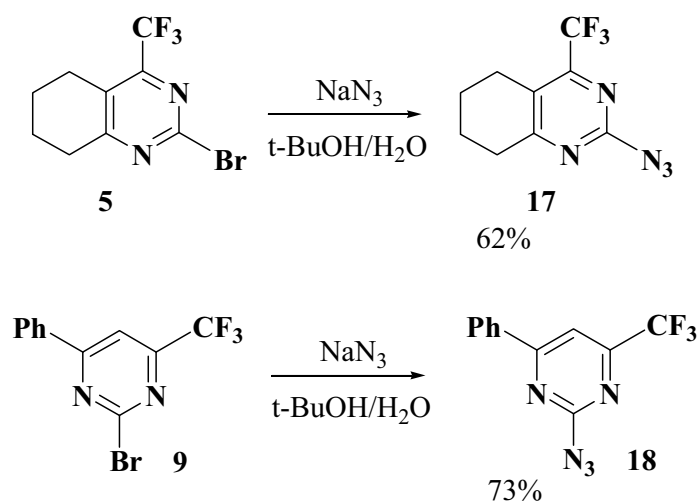
N-Nucleophil/ R-Chlorid			
3	11 (89%)	12 (79%)	13 (72%)
7	14 (93%)	15 (65%)	16 (78%)

1.2.3. Reaktionen mit weiteren N-Nukleophilen

Die 2-Halogenpyrimidine können zu weiteren Buildings-Blocks modifiziert werden. Ein Beispiel dafür ist folgende Azidierungsreaktion. Hierbei wird das Halogenid durch eine nucleophile Substitutionsreaktion aus dem Molekül entfernt und durch ein Azid ausgetauscht.

Auch nucleophile aromatische und heteroaromatische Substitutionen sind auf diese Weise durchführbar. Hierfür muss jedoch eine hinreichende Aktivierung der Substitutionsposition vorliegen, damit ein Austausch des Halogens gegen ein Azid, erfolgen kann. Die aktivierten aromatischen und heteroaromatischen Systeme können hierbei in Form von Halogenbenzol [158], Halogenpyridin [159], Halogenpyrimidin oder 1,3,5-Trazinen [160] vorliegen. Sie sind hinreichend aktiviert, um deren Azide in hoher Ausbeute produzieren zu können [161].

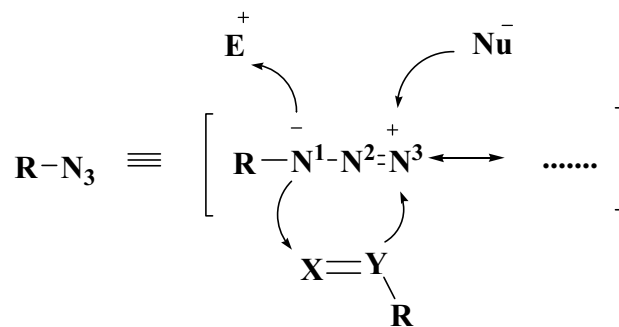
Die 4-trifluormethylierten 2-Chlorpyrimidinderivate sind nicht ausreichend aktiviert für die Reaktion bei RT und in *t*-BuOH unter Rückfluss, deswegen wurden folgende 2-Bromide für diese Reaktion ausgewählt (Schema 29).



Schema 29

Neue Azide können als Ausgangsverbindungen in mehreren Reaktionen verwendet werden (Schema 30).

Im Prinzip reagieren Azide mit elektronenarmen Verbindungen (Elektrophilen) an N^1 und mit elektronereichen Verbindungen (Nucleophilen) an N^3 . Im Fall einer Addition handelt es sich um eine Cycloadditionsreaktion [162].



Schema 30

1.2.4. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 11-18

Die ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Daten (Tab. 8-11) für die Verbindungen 11-18 bestätigen die angenommenen Strukturen.

Tabelle 8. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, (δ , J/Hz) 11-13

N	^1H -NMR			^{19}F -NMR, (s, 3F, CF_3)
	Cyclohexyl- Rest	Aliphatische Heterocyclus	C^{14} -Rest	
11	1.75-1.81 (m, 4H, 2 CH_2) 2.70-2.75 (m, 4H, 2 CH_2)	3.56-3.61 (m, 4H, 2 NCH_2), 3.93-3.99 (m, 4H, 2 NCH_2)	1.29 (t, $^3J_{\text{H}}$ - $\text{H}=7.3$, 3H, CH_3), 4.19 (q, $^3J_{\text{H}}$ - $\text{H}=6.9$, 2H, CH_2CH_3)	-67.85
12	1.74-1.80 (m, 4H, 2 CH_2) 2.70-2.75 (m, 4H, 2 CH_2)	1.53-1.70 (m, 2H, CH_2), 1.91-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.55 (tt, $^3J_{\text{H-H}}=11.2$, $^3J_{\text{H-H}}=3.5$, 1H, C^{14}H), 2.91-3.05 (m, 2H, 2 NCH_2), 4.60-4.69 (m, 2H, 2 NCH_2)	3.68 (s, OMe)	-67.79
13	1.72-1.79 (m, 4H, 2 CH_2) 2.69-2.74 (m, 4H, 2 CH_2)	1.24-1.36 (m, 3H, CH, CH_2), 1.84-1.90 (m, 2H, CH_2) 2.90-3.03 (m, 2H, 2 NCH_2), 4.96-5.02 (m, 2H, 2 NCH_2)	1.57, (s, 1H, OH) 3.55 (br.s, 2H, CH_2OH)	-67.81

Tabelle 9. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, (δ , J/Hz) **14-16**

N	^1H -NMR				^{19}F -NMR, (s, 3F, CF_3)
	C^5H , s	Phenyl-Rest	Aliphatische Heterocyclus	C^{16} -Rest	
14	7.23	7.49-7.51 (m, 3H), 8.03-8.08 (m, 2H)	3.56-3.61 (m, 4H, 2 NCH ₂), 3.93-3.99 (m, 4H, 2 NCH ₂)	1.29 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7.3$, 3H, CH ₃), 4.19 (q, $^3J_{\text{H-H}}=6.9$, 2H, CH ₂ CH ₃)	-71.19
15	7.18	7.47-7.51 (m, 3H), 8.03-8.08 (m, 2H)	1.67-1.79 (m, 2H, CH ₂), 1.89-2.06 (m, 2H, CH ₂), 2.57-2.70 (m, 1H, C^{16}H), 3.07-3.21 (m, 2H, 2 NCH ₂), 4.79-4.85 (m, 2H, 2 NCH ₂)	3.70 (s, OMe)	-71.22
16	7.16	7.45-7.50 (m, 3H), 8.05-8.07 (m, 2H)	1.24-1.36 (m, 3H, CH, CH ₂), 1.84-1.90 (m, 2H, CH ₂) 2.90-3.03 (m, 2H, 2 NCH ₂), 4.96-5.02 (m, 2H, 2 NCH ₂)	1.57, (s, 1H, OH) 3.55 (br.s, 2H, CH ₂ OH)	-71.23

Tabelle 10. ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3 δ , J/Hz) für Verbindungen **14-16**

N	C^5 , s	CF_3 , q ($^1J_{\text{C-F}}$)	C^4 , q ($^2J_{\text{C-F}}$)	C^6 , s	C^2 , s	Ph, C_q , s	Ph, CH, s	R
14	101.04	120.79 (272.7)		167.02	155.57	136.53	127.15, 128.83, 131.33	14.61, s (CH_3), 43.47, s (4 NCH_2), 61.56, s (OCH_2), 161.69, s (C=O)
15	100.47	120.86 (265.6)	157.11 (34.0)	166.88	161.66	136.78	127.15, 128.78, 131.16	27.89, s (CH_2) 41.31, s (C^{16}H) 43.25, s (NCH_2) 51.76, s (OCH_3) 175.08, s (C=O)
16	100.03	121.78 (279.7)		167.64	162.28	137.26	127.55, 129.15, 131.65	29.05, s (2 CH_2), 39.63, s (CH) 49.15, s (2 NCH_2), 67.12, s (CH_2OH)

^{a)} CD_3OD , ^{b)} CDCl_3

Tabelle 11. ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, (δ , J/Hz) **17**, **18**

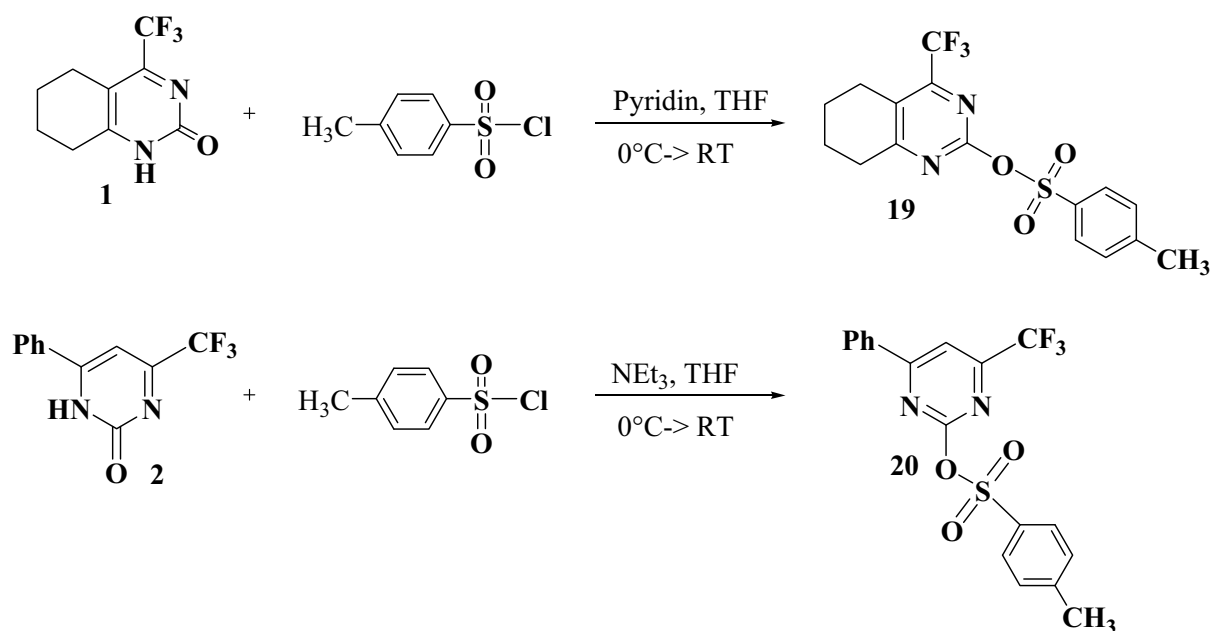
N	^1H -NMR	^{13}C -NMR	^{19}F -NMR, (s, 3F, CF_3)
17	1.74-1.80 (m, 4H, 2 CH_2) 2.70-2.75 (m, 4H, 2 CH_2)	21.09 (s, CH_2), 21.21 (s, CH_2), 23.48 (s, CH_2), 32.58 (s, CH_2), 108.01 (s, C_q) 120.27 (q, $^1J_{\text{C-F}}=277.0$, CF_3), 153.52 (q, $^2J_{\text{C-F}}=35.5$, C^4), 172.36 (s, C_q)	-67.79
18	7.51-7.60 (m, 3H, Ph), 7.74 (s, 1H, C^5H), 8.12-8.16 (m, 2H, Ph)	108.00 (s, C_q), 120.17 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.5$ Hz, CF_3), 127.51 (s, 2 CH, Ph), 129.20 (s, 2 CH, Ph), 132.57 (s, CH, Ph), 134.51 (s,), 157.77 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.3$ Hz, CCF_3), 163.09 (s, C_q), 168.79 (s, C_q)	-70.58

1.2.5. Weitere nukleophile Substitutionsreaktionen der Pyrimidine

Außer den Halogenid-Ionen sind weitere Gruppen als gute Abgangsgruppen sowohl für die nukleophile Substitutionsreaktionen als auch für Kreuz-Kupplungsreaktionen verwendbar, vor allem Triflate (Trifluormethansulfonate), die sehr teuer und somit für die Synthesen in grossen Mengen nicht geeignet sind, aber ebenfalls Tosylate (*p*-Toluolsulfonate) und Mesylate (Methansulfonate). Der Einsatz der Vinyl-Triflate in der Pd-katalysierten Heck-Kreuzkupplungsreaktion ist seit langem bekannt [177]. Vor kurzem wurden erstmalig Vinyl-Tosylate als Reaktionspartner an Stelle der Vinyl-Halogenide in Heck-Reaktionen verwendet [178].

2-Tosyl-4-trifluormethyl-Pyrimidine wurden nach folgender Methodik [179] hergestellt: zur Lösung von 2-Pyrimidon (1 eq) **1** bzw. **2** und Tosyl-Chlorid in trockenen THF unter N_2 -Atmosphäre bei 0°C wurde Pyrimidin bzw. Triethylamin (1.2

eq) langsam zugetropft. Reaktionsmasse wurde bei Raumtemperatur weitere 18 h gerührt. Das Rohrprodukt wurde aus Hexan/CH₂Cl₂ umkristallisiert (Schema 31).



Schema 31

Tabelle 12. ¹H-, ¹⁹F-NMR- und ¹³C-Daten für Verbindung CDCl₃/C₆F₆, (δ, J/Hz)

19 und 20

N	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR, (s, 3F, CF ₃)
19	1.84-1.86 (m, 4H, 2CH ₂), 2.44 (s, 3H, CH ₃), 2.86-2.96 (m, 4H, 2 CH ₂), 7.32-7.37 (d, ³ J _{H-H} =8.3, 2H, Ar), 8.00-8.04 (d, ³ J _{H-H} =8.3, 2H, Ar)	-67.40
20	2.44 (s, 3H, CH ₃), 7.18 (s, 1H, C5) 7.32-7.37 (d, ³ J _{H-H} =8.3, 2H, Ar), 7.49-7.51 (m, 3H), 8.00-8.04 (d, ³ J _{H-H} =8.3, 2H, Ar), 8.03-8.08 (m, 2H)	-70.60

1.3. Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

1.3.1. Suzuki-Kupplung

1.3.1.1. Allgemeine Aspekte der Suzuki-Kupplung an Heterocyclen

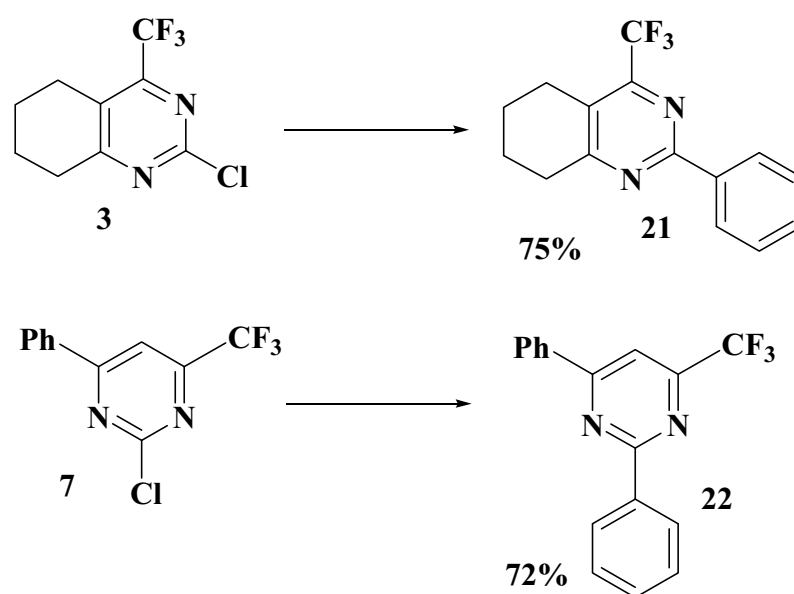
Zur Darstellung von C-Arylderivaten von Pyrimidine stehen einige Wege zur Verfügung. Die häufig angewandte Methode besteht in der Kombination eines N-C-N-Bausteines und einer C-C-C-Einheit, die eine Arylgruppe in der gewünschten Position beinhaltet [163].

Die direkte Arylierung von Pyrimidinen ist einfacher, da keine produktspezifischen Edukte involviert sind. Allerdings sind recht wenige Beispiele auf diesem Gebiet bekannt. Die Reaktion von Phenyl-Grignard-Reagenz mit geeignetem Pyrimidin ist einer der früheren Methoden [164]. Verwand mit dieser Reaktion ist die Negishi-Kupplung von 2,4-Pyrimidiltriflat mit *p*-Anisylzink-Bromid zum 2,4-Dianisylpyrimidin [165]. Direkte Orthometallierung ist eine weitere Alternative für die Einfügung der Arylsubstituenten [166].

Attraktiver ist die Arylierung über Suzuki-Kupplung ausgehend von entsprechenden Halogen-Pyrimidinen. Die Arylierung von 2,4,6-Trichlorpyrimidin mit Phenylboronsäure unter Suzuki-Bedingungen ist beschrieben [134, 135]. In diesen Arbeiten wurde die Arylierung schrittweise durchgeführt, wobei die Selektivität der Reaktion über das Substitutionsmuster klar festgestellt wurde. Erst reagierte die Position 4, dann Position 6 und letztendlich Position 2. Also, ist hier die Position 2 ebenso minder aktiviert.

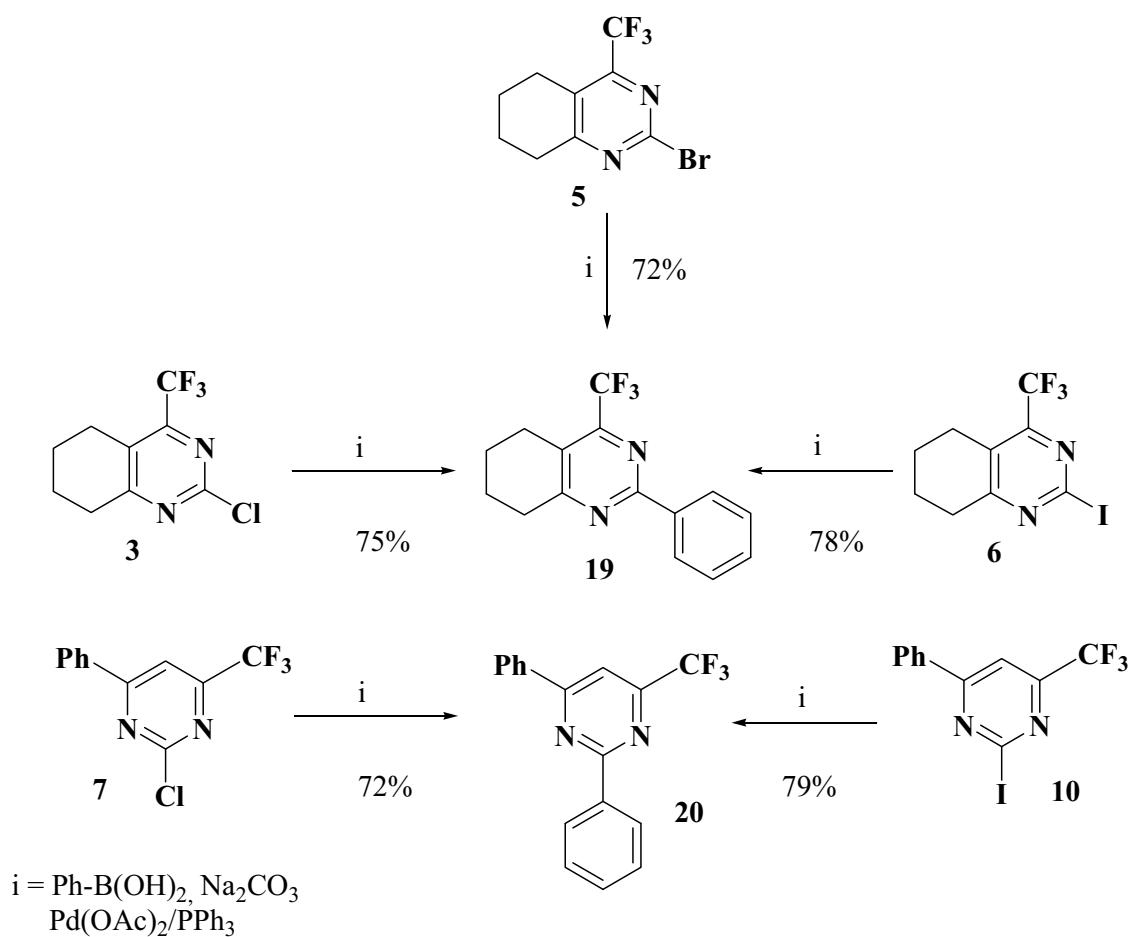
1.3.1.2. Darstellung 2-Aryl-4-CF₃-Pyrimidinderivate

Die Suzuki-Kupplung wurde unter Standardbedingungen durchgeführt. Das entsprechende 2-Chlorpyrimidin (1 eq.) wurde mit Phenyl-Boronsäurederivat (1.1 eq.) in Anwesenheit von katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ (2.5 mol%) und PPh₃ (5 mol%) und einem Überschuss NaCO₃^{aq} (3 eq) in Monoglym unter Rückfluss umgesetzt. Die jeweiligen 2-Aryl-Pyrimidinderivate wurden in sehr guten Ausbeuten isoliert (Schema 32).



Schema 32

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des gesamten Mechanismus hängt von der Natur des Halogenatoms ab. Es ist eine Transmetallierung, wenn Hal = Iod ist und oxidative Addition, wenn Hal = Brom oder Cl ist [104]. Dementsprechend wurde kein gravierender Unterschied in den Ausbeuten bei Vergleichsreaktionen ausgehend von 2-Chlor-Pyrimidin und 2-Iod-Pyrimidin festgestellt (Schema 33).

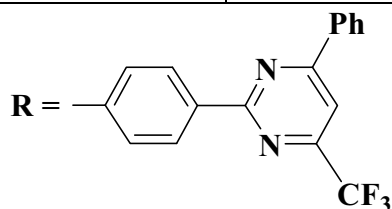


Schema 33

Ausserdem wurde 2-Chlor-6-Phenyl-Pyrimidin mit Phenyl-Boronsäurederivaten und mit unterschiedlichen Substituenten in *para*-Stellung zur Borongruppe umgesetzt, um den Einfluss von diesen Substituenten auf das Reaktionsgeschehen zu untersuchen (Tab. 13)

Tabelle 13. Suzuki-Kupplungsreaktionsprodukte **20-22**

Produkt, N	R-H, 20	R-CHO, 21	R-OMe, 22
Ausbeute, %	72	56	67

1.3.1.3. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen **19-22**

Die ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Daten (Tab. 14-13) für die Verbindungen **19-22** bestätigen die angenommenen Strukturen.

Tabelle 14. ^1H -, ^{19}F -NMR- und ^{13}C -Daten für Verbindung CDCl_3 , (δ , J/Hz) **19**

^1H -NMR	^{13}C -NMR	^{19}F -NMR, (s, 3F, CF_3)
7.51-7.60 (m, 3H, Ph), 7.74 (s, 1H, C^5H), 8.12-8.16 (m, 2H, Ph)	21.09 (s, CH_2), 21.21 (s, CH_2), 23.48 (s, CH_2), 32.58 (s, CH_2) 120.27 (q, $^1J_{\text{C-F}}=277.0$, CF_3), 153.52 (q, $^2J_{\text{C-F}}=35.5$, C^4), 127.94 (s, CH, Ph), 172.36 (s, C_q)	-67.47

Tabelle 15. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, (δ , J/Hz) **20-22**

N	^1H -NMR	^{19}F -NMR, s, CF_3
20	7.54-7.59 (m, 6H, Ph), 7.89 (s, 1H, C5H), 8.24-8.29 (m, 2H, Ph), 8.61-8.66 (m, 2H, Ph)	-70.53
21	7.54-7.61 (m, 5H, Ph), 7.82 (s, 1H, C5H), 8.24-8.29 (m, 2H, Ph), 8.61-8.70 (m, 2H, Ph), 9.87 (s, 1H, HCO)	-70.47
22	3.73 (s, 3H, OCH_3), 7.54-7.59 (m, 6H, Ph), 7.89 (s, 1H, C5H), 8.24-8.29 (m, 2H, Ph), 8.61-8.66 (m, 2H, Ph)	-70.52

1.3.2. Sonogashira-Kupplung

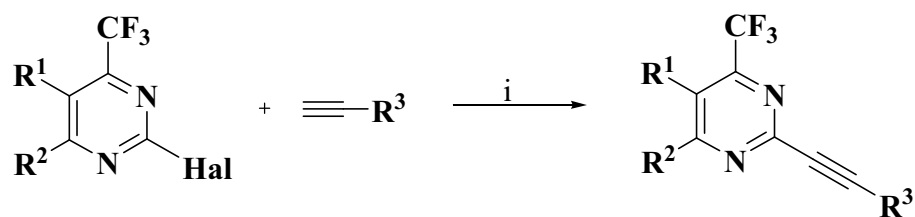
1.3.2.1. Allgemeine Aspekte der Sonogashira-Kupplung an Heterocyclen

Die Sonogashira-Kupplung ist die gängigste Methode zur Einführung von Ethynyl-Fragmenten in Aryl-Verbindung. Ein potenzielles Problem der Palladium-Katalysierten Kupplungsreaktionen von Alkynen ist das auftreten der Homokupplungen zwischen Alkynen, die bevorzugt ablaufen und somit die Kreuz-Kupplungen unterdrückt. Über eine signifikante Zahl von den homogekuppelten Alkynen wird berichtet [167], wenn die oxidative Addition des Aryl-Halogens langsam verläuft (falls es sich bei dem Elektrophil um ein Arylbromid oder Aryliodid handelt). Die besten Ergebnisse für die Kupplungsreaktionen der Alkyne mit minimaler Zahl an Nebenprodukten zeigten Synthesemethoden mit dem molaren Verhältnis 2:1 von Kupfer zu Palladium im Katalysator [104].

Der π -Elektronenmangel am Pyrimidin-Ring erleichtert die oxidative Addition von Palladium an die Chlor-Kohlenstoff-Bindung [168], was die Durchführung einer Sonogashira-Reaktion an den Chlor-Pyrimidinen erlaubt. Trotzdem bleiben die Ausbeuten sehr niedrig [169-173] und die Kupplungsreaktionen werden bevorzugt mit den entsprechenden Iod-Pyrimidinen durchgeführt. Die Reaktivität der 2,4,6-Triiodpyrimidin wurde unter Sonogashira-Bedingungen untersucht, wobei Trialkinylpyrimidine erhalten wurden [174].

1.3.2.2. Darstellung 2-Alkynyl-4-CF₃-Pyrimidinderivate

Die Sonogashira-Kupplungen wurden ausgehend von 2-Halogeniden mit diversen Katalysatorzusammensetzungen und unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt (Schema 34, Tab. 16).



Schema 34

Tabelle 16. Sonogashira-Reaktion der 2-Halogen-Pyrimidinderivate.

N	Pyrimidin			Alkin	i, Reaktionsbedingungen	Produkt, Ausbeute ^{a)} (%)
	R ¹	R ²	2- Hal	R ³		
1	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Cl	SiMe ₃	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /CuI (2mol%/0.5mol%), NEt ₃ , 100°C, 6h	25 (64)
2	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	SiMe ₃	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /CuI (2mol%/0.5mol%), NEt ₃ , 100°C, 6h	25 (87 ^{c)})
3	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	SiMe ₃	Pd(PPh ₃) ₄ /CuI (1mol%/6mol%), NEt ₃ , 80°C, 10h	25 (60)
4	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	SiMe ₃	Pd(PPh ₃) ₄ /CuI (1mol%/6mol%), NEt ₃ , RT, 24h	25 (56)
5	H	Ph	Cl	SiMe ₃	Pd(PPh ₃) ₄ /CuI (1mol%/6mol%), NEt ₃ , 80-90°C, 10h	27 (84)
6	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Cl	Ph	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /CuI (2mol%/4mol%), NEt ₃ /MeCN, Rückfluss, 3h	0 ^{b)}
7	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Cl	Ph	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /CuI (1mol%/2mol%), NBu ₃ /K ₂ CO ₃ ^{aq} , RT, 24h	0 ^{b)}
8	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	Ph	Pd(PPh ₃) ₄ /CuI (1mol%/6mol%), NEt ₃ , 80°C, 10h	Teer
9	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	Ph	Pd(PPh ₃) ₄ /CuI (1mol%/6mol%), NEt ₃ , 40°C, 30h	Teer
10	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Cl	Ph	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /CuI (2mol%/0.5mol%), NEt ₃ , RT, 20h	0 ^{b)}
11	H	Ph	Cl	Ph	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /CuI (2mol%/0.5mol%),	0 ^{a)}

					NEt ₃ , 100°C, 6h	
12	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	Ph	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /CuI (10mol%/5mol%), NEt ₃ , RT, 24h	29 (36) ^d
13	H	Ph	I	Ph	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /CuI (10mol%/5mol%), NEt ₃ , RT, 24h	30 (35) ^d

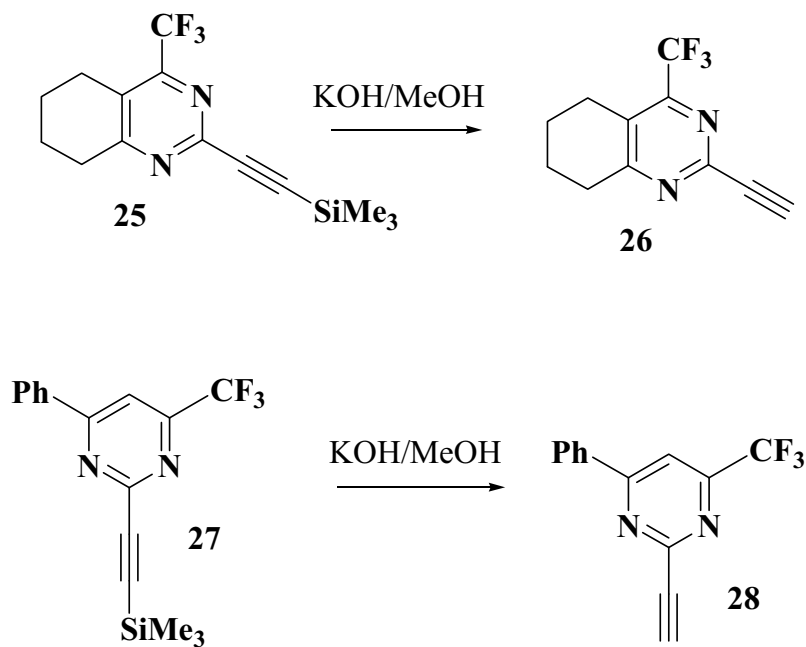
^a) Isolierte Ausbeute; ^b) Ausgangsverbindungsgemisch; ^c) in ¹⁹F-NMR, ohne zu Isolieren desilyliert.

Während der Durchführung der Versuchsreihen mit 2-Halogen-Pyrimidinen wurde festgestellt, dass 2-Chlorid nicht gut für die Sonogashira-Reaktion unter Standard-Bedingungen (PdCl₂(PPh₃)₂/CuI, NEt₃) geeignet ist. Die niedrige Reaktivität der Chloride wird gewöhnlich den starken C-Cl-Bindung (Bindungs-Dissoziationsenergie für Ph-X: Cl: 96 kcal/mol; Br: 81 kcal/mol; I: 65 kcal/mol [175]) zugeschrieben. Deswegen findet die oxidative Addition, also die kritische Initiierungsschritt in der Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen, von Aryl-Chlorid an Pd(0)-Zentrum nur schwer statt, wie auch bei nicht fluorierten Pyrimidinen [175, 176].

Bei der Kupplungsreaktionen mit 2-Iod-Pyrimidin ist das Produkt oft teerartig (s. Tab. 16, Zeile 8 und 9), was wahrscheinlich durch die Instabilität des Iodids verursacht wird.

Aber Pyrimidin-Chloride bleiben Forschungsgegenstand, weil sie preisgünstig und leicht zugänglich sind. Die Reaktionsbedingungen (Katalysatorzusammensetzung, Lösungsmittel, Reaktionstemperatur) sollen optimiert werden.

Tris(trimethylsilyl)-Acetylen-Verbindungen **25** und **27** wurden in KOH-Methanol-Lösung bei Raumtemperatur hydrolysiert (Schema 35).

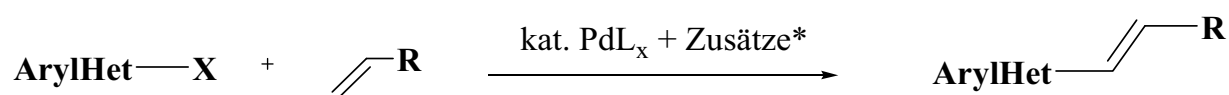


Schema 35

1.3.3. Heck-Kupplung

1.3.3.1. Allgemeine Aspekte der Heck-Kupplung an Heterocyclen

Die Heck-Kupplung ist eine gebräuchliche Methode, um ein Olefin in ein Molekül einzuführen. Damit eine Heck-Reaktion abläuft, muss man den Reaktionspartnern katalytische Mengen meist von Pd(II)-Acetat – aber auch von anderen Pd-Quellen – zusetzen sowie weitere Additive. Diese sind in Schema 36 [180] für drei typische Arbeitsweisen angegeben



-X	<ul style="list-style-type: none"> • Standard -Br, -I, -OSO₂CF₃; • wichtiger Forschungsgegenstand -Cl
-R	<ul style="list-style-type: none"> • -CO₂R, -C(=O)R, -C(=O)H, -CN
Reaktionsbedingungen	<ul style="list-style-type: none"> • “Klassisch”: kat Pd(OAc)₂ stöch. NEt₃, DMF (mit Wasserspuren) [120, 124]
	<ul style="list-style-type: none"> • Jeffery: kat. Pd(OAc)₂ stöch. Bu₄NCl stöch. NaHCO₃ DMF [181]
	<ul style="list-style-type: none"> • Herrmann/Beller: kat. Pd(OAc)₂ kat. P(<i>ortho</i>-Tolyl)₃ bis 20 mol% Bu₄NBr stöch. NaOAc N,N-Dimethylacetamid eine Spur Wasser [182-184]

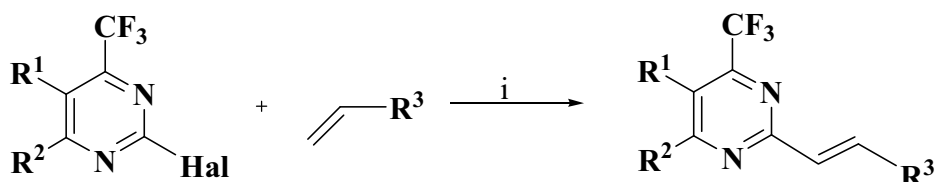
Schema 35

Zu den weiteren Additiven einer Heck-Reaktion gehört auch in stöchiometrischen Mengen zugesetztes Triethylamin, Natriumbicarbonat oder Natriumacetat. Diese Zusätze neutralisieren die jeweilige frei werdende starke Säure, also HBr, HI, TfOH oder HCl. Ein Triarylphosphan wird bei Heck-Reaktionen häufig als Additiv eingesetzt, ist aber unter Jeffery-Bedingungen abwesent.

Das geschwindigkeitsbestimmende dieser Reaktion ist, wie bei anderen Kreuz-Kupplungen auch, die oxidative Addition von Aryl-Hal, was von der Natur des Halogens abhängig ist ($\text{ArI} > \text{ArOTf} > \text{ArBr} \gg \text{ArCl}$) [104].

1.3.3.2. Darstellung 2-Olefin-4-CF₃-Pyrimidinderivate

Die Heck-Kupplungsreaktionen wurden ausgehend von 2-Halogeniden nach klassischer Heck-Methode und unter Jeffery-Bedingungen durchgeführt (Schema 36, Tab. 17).



Schema 36

Tabelle 17. Heck-Reaktion der 2-Halogen-Pyrimidinderivaten.

N	Pyrimidin			Olefin	i, Reaktionsbedingungen	Produkt, Ausbeute ^{a)} (%)
	R ¹	R ²	2-Hal	R ³		
1	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Cl	CO ₂ Et	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ NaOAc, DMF, 150°C, 12h	0 ^{b)}
2	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Cl	CO ₂ <i>t</i> Bu	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ NaOAc, DMF, 150°C, 6h	33 (32) ^{a),c)}
3	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Br	CO ₂ Et	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ NEt ₃ , CH ₃ CN, 80°C, 40h	31 (11) ^{a),c)}
4	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	CO ₂ <i>t</i> Bu	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ NaOAc, DMF, 24 h RT, 16h, 40°C	0 ^{c)}
5	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	CO ₂ Et	Pd(OAc) ₂ , K ₂ CO ₃ DMF, Aliquat ^{d)} , RT, 12h	0 ^{e)}
6	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	CO ₂ <i>t</i> Bu	Pd(OAc) ₂ , K ₂ CO ₃ DMF, NBu ₄ Cl, RT, 12h	0 ^{b)}
7	H	Ph	Br	CO ₂ Et	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ NEt ₃ , CH ₃ CN, 80°C, 40h	32 (7) ^{a),c)}
8	H	Ph	Cl	CO ₂ <i>t</i> Bu	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ NaOAc, DMF, 150°C, 6h	34 (10) ^{a),c)}

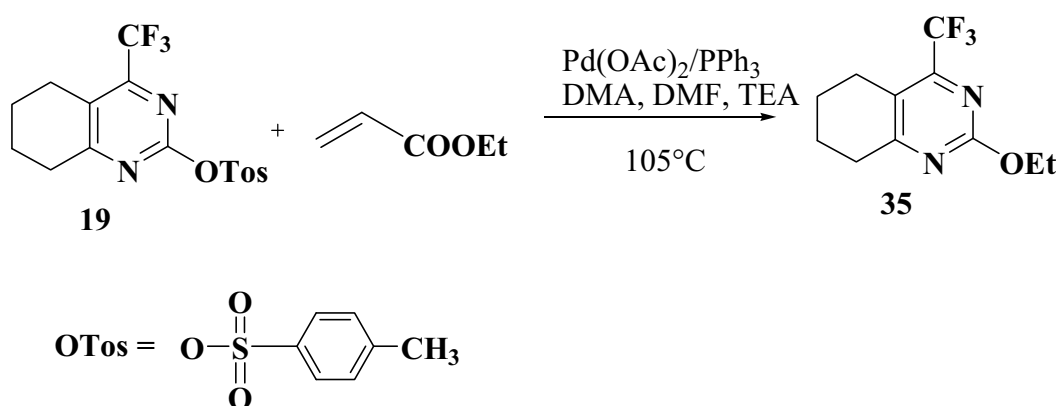
^{a)}Ausbeute nach ¹⁹F-NMR; ^{b)}Ausgangsgemisch; ^{c)}Produkt polymerisiert bei RT; ^{d)}Aliquat CH₃N[(CH₂)₇CH₃]₃Cl, Phasen-Transfer-Katalysator; ^{e)}RM polymerisiert bei RT während der Reaktion.

Die Reaktionen mit aktivierten Aryl-Chloriden sind bekannt und verlaufen mit niedrigen bis moderaten Ausbeuten [168, 185]. Im Falle von Reaktionen mit 2-Chlor-4-trifluormethyl-Pyrimidinderivaten (Tab. 19, Zeilen 1, 2) unter klassischen Heck-Bedingungen wurden keine Produkte isoliert.

Mit 2-Iod-4trifluormethyl-Pyrimidinen läuft die Reaktion offensichtlich ab (Tab. 19, Zeilen 4, 5), was über neue Signale in ¹⁹F-NMR-Spektren beim Reaktionsmasse-Monitoring festgestellt wurde. Aber es war nicht möglich, die Produkte zu isolieren,

da Sie bereits bei Raumtemperatur mit den nicht komplett abreagierten Edukten polymerisierten.

Vor kurzem wurde über eine neue Möglichkeit eine Verbindung unter Heck-Reaktionsbedingungen zu olifinieren berichtet, und zwar ausgehend von Aryl-Tosylat [178]. Demnach wurde 2-Tosylat-4-Trifluorpyrimidin mit Ethylacrylat unter klassischen Heck-Bedingungen umgesetzt (Schema 37).



Schema 37

Bei dieser Umsetzung wurde nur das Produkt der Umesterung **35** isoliert.

1.3.4. Stille-Kupplung

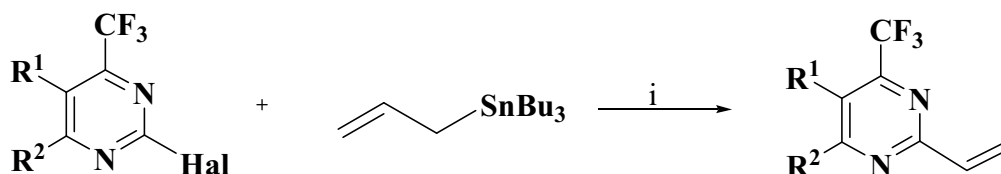
1.3.4.1. Allgemeine Aspekte der Stille-Kupplung an Heterocyclen

Die Palladium-katalysierte Kupplung organischer Elektrophile mit Organozinn-Verbindungen läuft unter milden Bedingungen in hohen Ausbeuten ab. Da Aryliodide und Arylbromide schon bei mässigen Temperaturen oxidativ an Pd(0)-Komplexen addieren, eignen sie sich für Kupplungsreaktionen mit Zinn-Reagentien, wohingegen Arylchloride durch elektronenziehende Substituenten am Ring aktiviert sein müssen [114].

Als Lösungsmittel nimmt man normalerweise Solvete mit schwachen Donor-Eigenschaften (HMPA, DMF, Aceton).

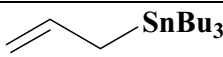
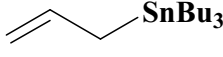
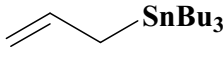
1.3.4.2. Darstellung von 2-Allyl-4-trifluormethyl-Pyrimidine

Die Stille-Kupplungen wurden ausgehend von Pyrimidin-Halogeniden in Benzol/DMF-Gemisch mit Pd(PPh₃)₄ als Katalysator durchgeführt (Schema 38, Tab. 18).



Schema 38

Tabelle 18. Stille-Reaktion der 2-Halogen-Pyrimidinderivate.

N	Pyrimidin			Org.-Sn-Verb.	i, Reaktionsbedingungen	Produkt, Ausbeute ^{a)} (%)
	R ¹	R ²	2- Hal			
1	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	Br	 SnBu₃	Pd(PPh ₄) Benzol/DMF, 150°C, 40h	36 (28) ^{a),b)}
2	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	I	 SnBu₃	Pd(PPh ₄) Benzol/DMF, 100°C, 20h	36 (67) ^{a),b)}
3	H	Ph	Cl	 SnBu₃	Pd(PPh ₄) Benzol/DMF, 120°C, 12h	37 (15) ^{a),b)}

^{a)}Ausbeute nach ¹⁹F-NMR; ^{b)}Reaktionsmasse polymerisiert während der Aufarbeitung.

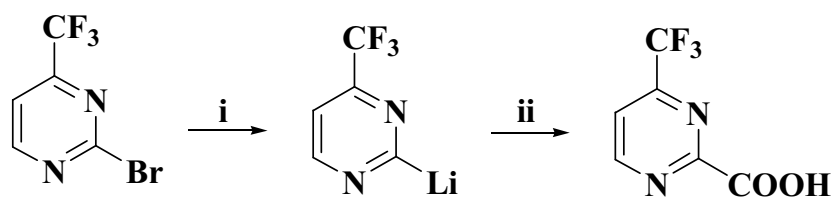
1.4. Elektrophile Substitutionsreaktionen an lithiierten Pyrimidinen

1.4.1. Allgemeine Aspekte der Metallierungsreaktionen an Heterocyclen

In diesem Kapitel wird weitere Modifizierung von trifluorierten Pyrimidinderivaten durch die Sequenz Metallierung/Funktionalisierung behandelt. Die Halogen/Lithium-Permutation in der Position 2 des Pyrimidin-Ringes steht im Mittelpunkt dieser Forschung.

Anhand von 3-Fluorpyridin und 2-Brom-3-Fluorchinolin wurden einige wichtige Möglichkeiten zur Funktionalisierung veranschaulicht [186, 187, 188]. Die Acidität an den Positionen des Pyridin-Rings wächst mit deren Abstand zum Stickstoff-Atom im Ring [89, 143, 189]. Lithiumdiisopropylamid (LDA) und andere gängige Basen deprotonieren deshalb 3-Fluorpyridin an der Position 4 und nicht an der Position 2. Nachfolgende Carboxylierung liefert die 3-Fluorpyridin-4-carbonsäure. Die Position 2 kommt zum Zug, wenn die Position 4 durch eine Trialkylsilyl-Gruppe abgeschirmt ist [188].

Da Pyrimidine anfällig für nukleophile Additionen einschließlich nachfolgender Dimerisierung oder Oligomerisierung sind [190, 191], müssen Metalle mit Vorsicht eingeführt werden. Recht saubere Halogen/Metall-Permutationen gelingen bei der Reaktion von 2-Brom-4-trifluormethyl-pyrimidin [47] mit Butyllithium als Austauschreagenz. Nach dem Carboxylieren und Neutralisieren erhält man 4-Trifluormethyl-Pyrimidin-2-Carbonsäure (Schema 39) [191].



i: BuLi in Toluol

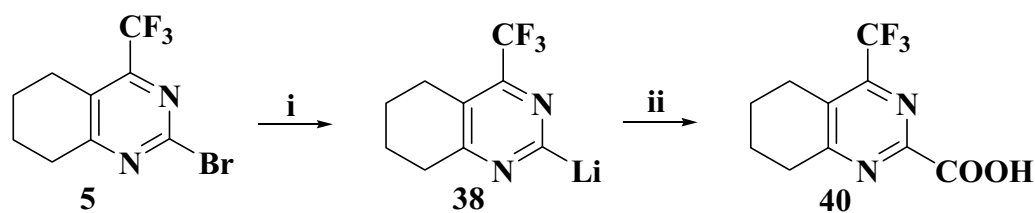
ii: a) Trockeneis im Überschuss; b) Salzsäure

Schema 39

1.4.2. Metallierung/Funktionalisierung-Sequenz an 2-Brom-4-Trifluormethyl-Pyrimidinderivaten

Brom/Lithium-Austausch ist der Schlüsselschritt zur Funktionalisierung von 2-Brom-4-Trifluormethyl-Pyrimidinderivaten. Im Gegensatz zum Chloratom, kann Brom leicht durch Lithium in mit Butyllithium vermittelten Halogen/Metall-Austauschprozess ausgewechselt werden. Die Reaktion kann in THF, Diethylether, oder in Toluol durchgeführt werden. Das generierte organometallische Intermediat kann mit beliebigen Elektrophilen umgesetzt werden.

In unseren Fall wurde Kohlendioxid als Abfangreagens benutzt (Schema 40). Das 2-Brom-4-Trifluormethyl-Pyrimidin **5** wurde in $\text{Et}_2\text{O}^{\text{dry}}$ unter Stickstoffatmosphäre bei -80°C mit BuLi-Lösung in Hexan umgesetzt und 45 min bei -70 -75°C gerührt. Danach wurde zur Reaktionsmasse frisch vorbereitetes Trockeneis gekippt und bei der Temperatur von Trockeneis gerührt. Zur Reaktionsmasse wurde 10 ml Wasser gegeben, die organische Phase wurde mit Et_2O extrahiert, dann mit HCl^{konz} auf $\text{pH} = 1$ gebracht und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, Lösungsmittel wurde abgezogen.

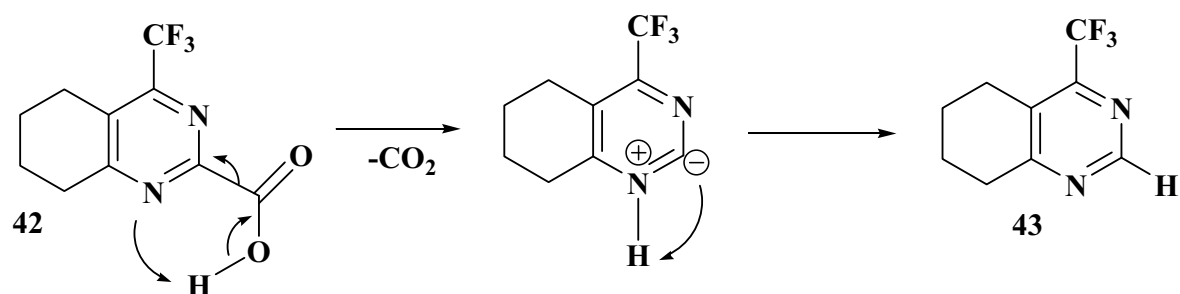


i: BuLi in Hexan

ii: a) Trockeneis im Überschuss; b) Salzsäure

Schema 40

2-Carbonsäure-4-trifluormethylpyrimidin **40** wurde isoliert, die allerdings wie auch andere π -defiziente Heterocyclen [192], zur spontanen Decarboxylierung neigt. Die Decarboxylierung wird vermutlich durch die Destabilisierung der C-C-Bindung zwischen 2-Kohlenstoff und den Kohlenstoff der Carboxy-Gruppe initiiert (Schema 41).

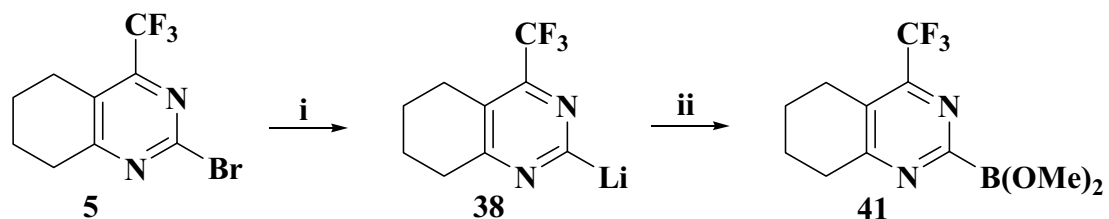


Schema 41

Da die negative Ladung an 2-Kohlenstoff im Übergangszustand durch die starken Akzeptor-Eigenschaften der Stickstoffatome stabilisiert wird, verläuft die Decarboxylierung wahrscheinlich nach dem vorgeschlagenen Mechanismus. Die Verbindung **40** decarboxyliert bei leichtem Erwärmen und beim Versuch der Umkristallisation aus Methanol zur Verbindung **41**.

Um Decarboxylierung zu umgehen und die angegebene Struktur zu bestätigen wurde das Lithium-Salz **39** der Verbindung **40** isoliert und untersucht.

Außerdem wurde der Versuch gemacht, die 2-Li-4-Trifluormethylpyrimidin **38** mit Boronsäure-Derivaten umzusetzen, damit das 2-Boronsäure-Pyrimidin-Derivat **41** entsteht (Schema 42).



i: BuLi in THF
ii: a) B(OMe)_3 ; b) MeOH

Schema 42

Dieses neue Produkt kann als Boronsäure-Komponente in Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen teilnehmen.

1.5. Synthese weiterer 2-funktionalisierter 4-trifluormethylierten Pyrimidine

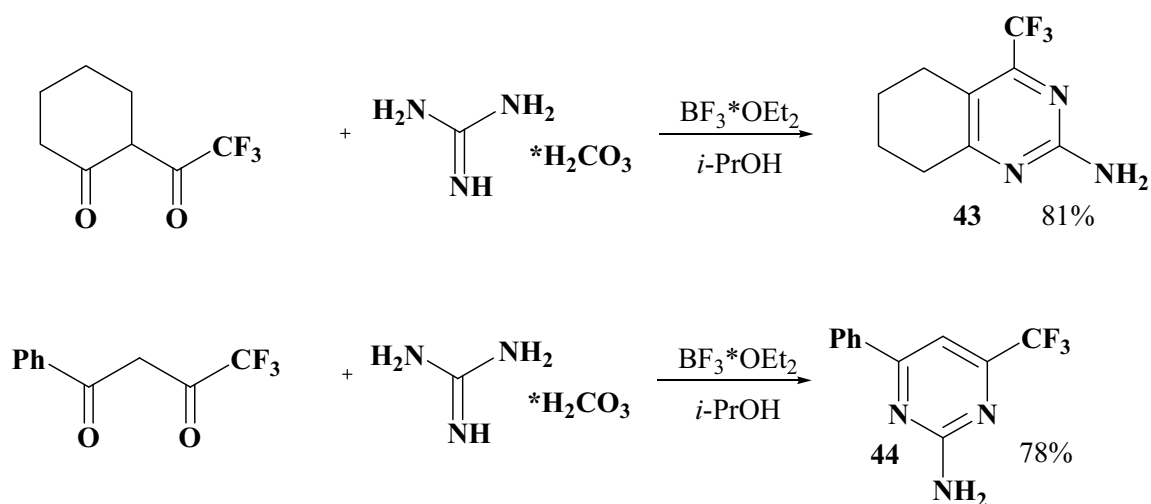
1.5.1. Allgemeine Aspekte der Synthese der 2-Substituierten Pyrimidine

Außer der oben beschriebenen Funktionalisierung des Pyrimidinrings durch nucleophile Substitution oder Kreuz-Kupplungsreaktion besteht eine weitere Möglichkeit, ein in 2-Position modifiziertes Pyrimidin herzustellen. Und zwar über die Kombination eines N-C-N-Bausteines, der schon die gewünschte funktionelle Gruppe an C-Atom trägt mit einem, der die C-C-C-Einheit enthält [22-28, 163], in unseren Fall einem 1,3-Diketon. Diese Synthese ist ein typisches Beispiel für die Bis-Nukleophil plus Bis-Elektrophil-Methode: beide Stickstoffatome des N-C-N-Eduktes reagieren als Nukleophile, wobei die beiden terminalen Kohlenstoffatome des C-C-C-Reagenzes elektrophil sind.

In der Praxis können diese Synthesen einfach durch Reaktion der angegebenen Komponenten durchgeführt werden. Die Anwesenheit einer katalytischen Menge einer Lewisäure erlaubt die Umsetzung mit akzeptablen Ausbeuten unter relativ milden Reaktionsbedingungen [28].

1.5.2. Darstellung der 2-Substituierten Pyrimidin-Derivaten

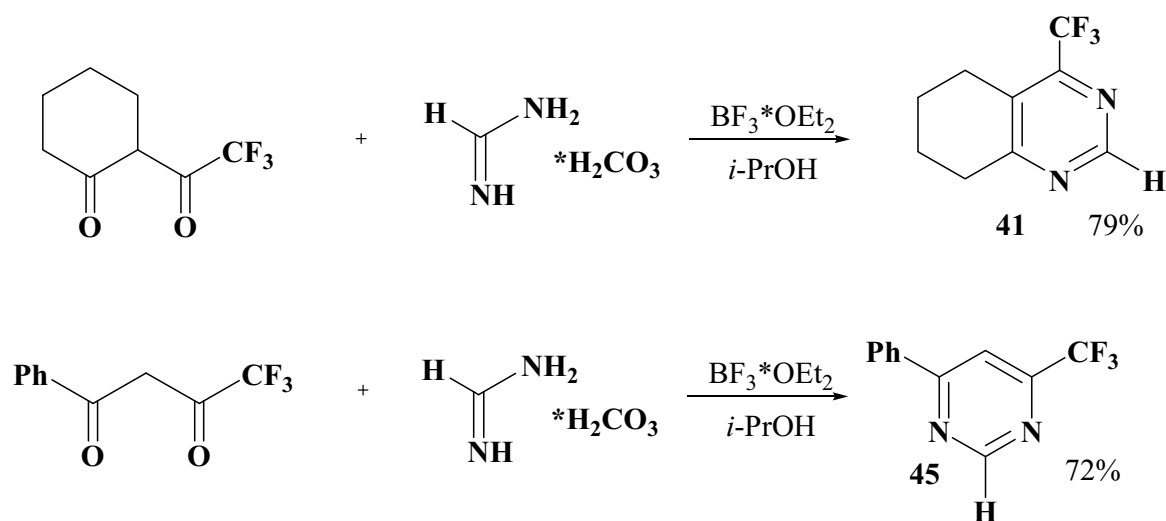
Es liegt nahe, nach der Darstellung der Harnstoff-Derivate auch Guanidin-Derivate herzustellen. Das Guanidin-Carbonat wurde in *iso*-Propanol mit entsprechendem 1,3-Diketon umgesetzt in der Anwesenheit von NEt_3 und katalytischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ unter Rückfluss gekocht (Schema 43).



Schema 43

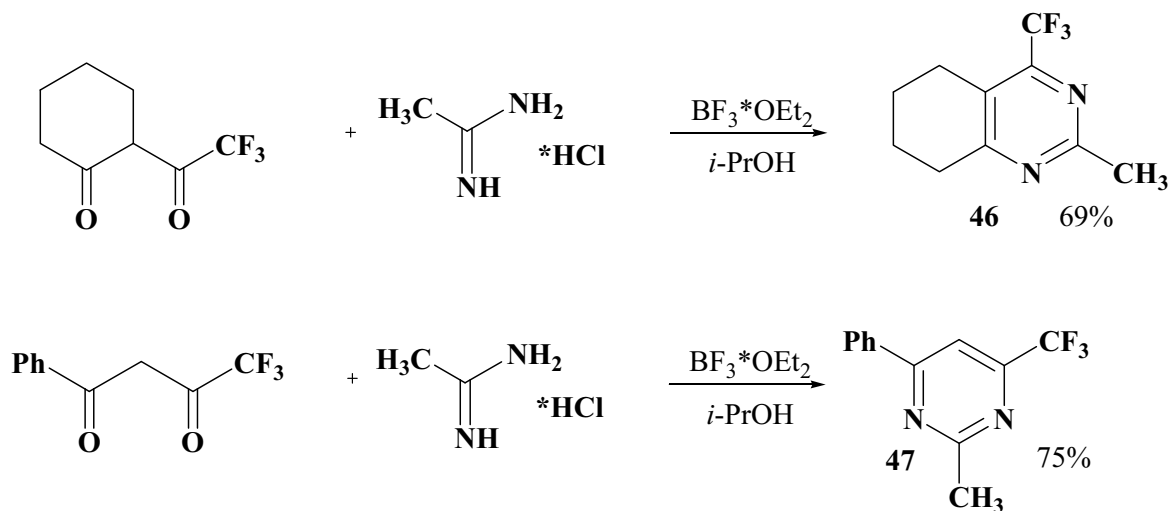
Die 2-Amin-Pyrimidine wurden in guten Ausbeuten isoliert. Verbindung **46** ist schon bekannt [193-195], aber die oben angegebene Methode erlaubt die Darstellung unter relativ milden Bedingungen in recht guten Ausbeuten.

Die Darstellung der Pyrimidin-Derivate, die in der Position 4 unsubstituiert sind, kann entweder über die Decarboxylierung der 2-Carbonsäure-Pyrimidin durchgeführt werden (s. Schema 41), was ziemlich umständlich und teuer ist, oder durch die Kondensation des Formamidins mit jeweiligem 1,3-Diketon in *iso*-Propanol in der Anwesenheit von NEt_3 und katalytischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ unter Rückfluss (Schema 44).



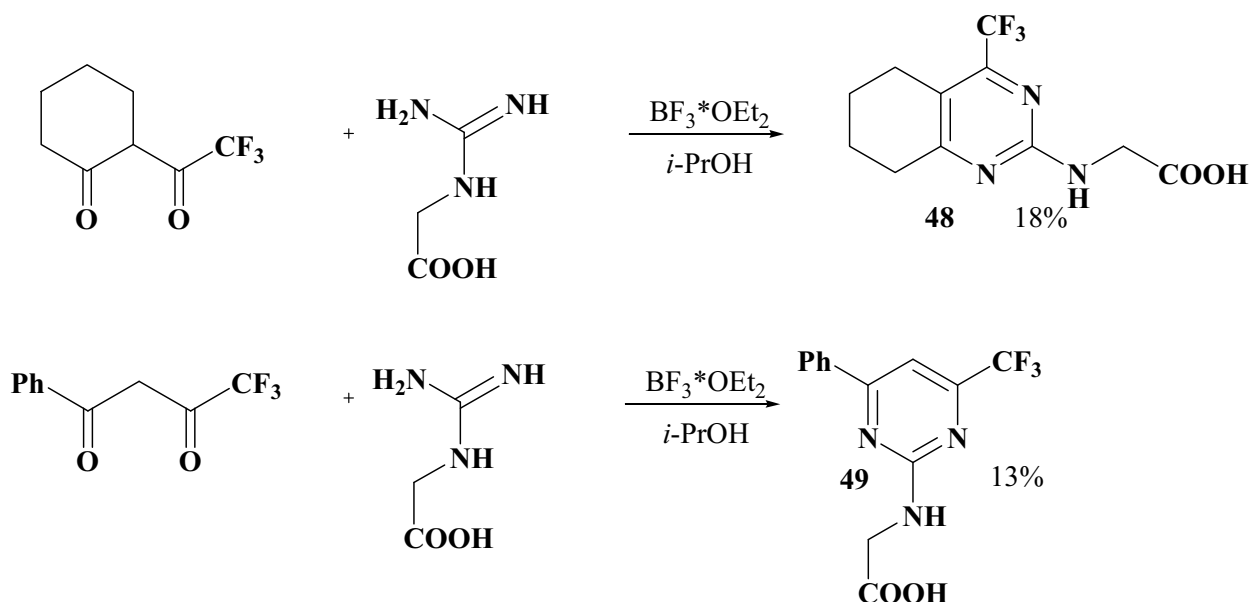
Schema 44

Ebenso wurde das Acetamidin-Hydrochlorid mit entsprechendem 1,3-Diketon in *iso*-Propanol und mit katalytischen Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ unter Rückfluss umgesetzt (Schema 45).



Schema 45

Ausserdem wurde die Kondensation zwischen einem Guanidin-Derivat, nämlich 2-Amidinamin-Essigsäure und dem jeweiligen 1,3-Diketon in *iso*-Propanol mit NEt_3 und katalytischen Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ unter Rückfluss durchgeführt (Schema 46).



Schema 46

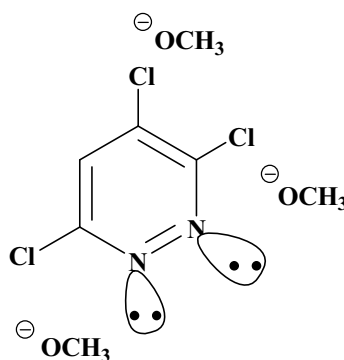
Niedrige Ausbeuten an Produkten dieser Reaktion sind sowohl durch die Nebenreaktionen als auch durch die Tatsache, das Edukt 2-Amidinamin-Essigsäure innere Salz bildet, das dementsprechend erst geöffnet werden muss, verursacht.

2. Pyridazine

2.1. Synthese der Halogenderivate der 4-Trifluormethylpyridazin-3-one

2.1.1. Allgemeine Aspekte der Chemie von 4-Trifluormethyl-Pyridazine

Wie es schon in Abschnitt 1.1 erwähnt wurde, sind bei Diazinen die α - und γ -Positionen zu den Stickstoffatomen besonders reaktiv gegenüber den Nucleophilen. Es müssen aber die Abstoßungskräfte des freien Elektronenpaares am Stickstoff-Atom berücksichtigt werden. Demnach, ist der nukleophile Angriff an jeder Position möglich, nur die Reaktionsgeschwindigkeiten an diversen Positionen unterscheiden sich stark voneinander [145]. Dies kann anhand der Reaktion von 3,4,6-Trichlorpyridazin mit einem Equivalent an Natrium-Methynolates gezeigt werden. Es wird nur das 4-Methoxy-Produkt in guten Ausbeuten erhalten. Der nukleophile Angriff in Position 3 und 6 ist durch die Abstoßung des freien Elektronenpaares am jeweiligen Stickstoffatom erschwert (Schema 47) [196].



Schema 47

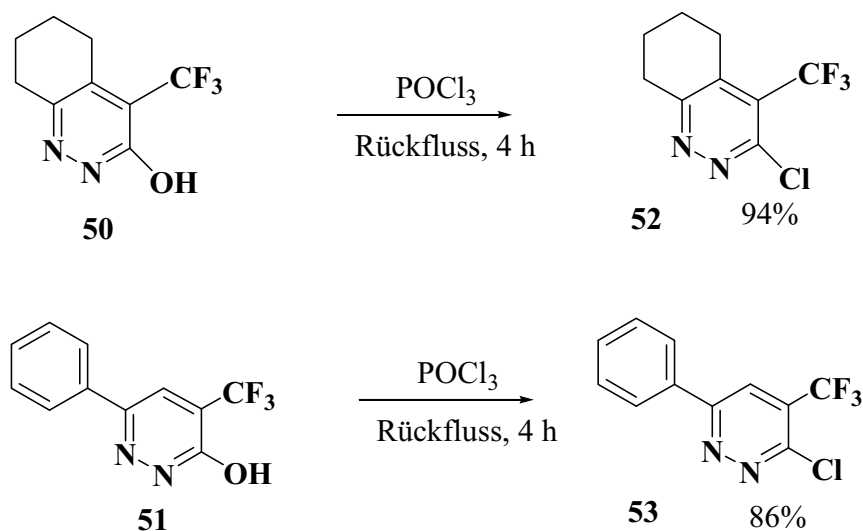
Folglich kann die Aktivierungsenergie-Barriere in Position 4, aufgrund der kleinen Energieunterschiede zwischen den Grundzustand und den Übergangszustand, leichter überwunden werden. Deswegen ist die Reaktionsgeschwindigkeit für den nukleophilen Angriff an dieser Position höher und dementsprechend wird bevorzugt das 4-Methoxylierte Produkt gebaut.

Die Position 3, deren Reaktivität untersucht wird, ist ausserdem durch die Trifluormethylgruppe abgeschirmt, was die Reaktionen an dieser Stellung zusätzlich erschwert.

2.1.2. Darstellung der Halogenderivate

Die Pyridazin-3-one **50** [76] und **51** [73-76] dienen als Ausgangsverbindungen für die Darstellung von 3-Chlorpyridazinen. Die **50** und **51** wurden durch die Kondensation von Methyl-Trifluorpyruvat mit dem jeweiligen Keton und anschliessender Cyclisierung mit Hydrazin-Hydrat hergestellt.

Die 3-Chlorsubstituierten Verbindungen wurde nach der Standardmethode hergestellt: die **50** bzw. **51** mit einem Überschuss an POCl_3 unter Rückfluss kochen (Schema 48).

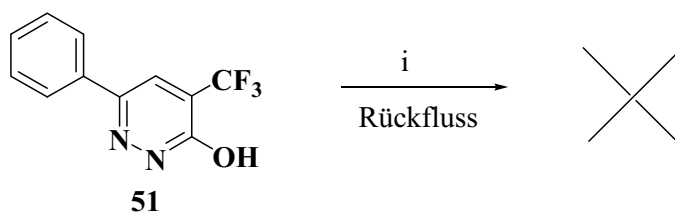
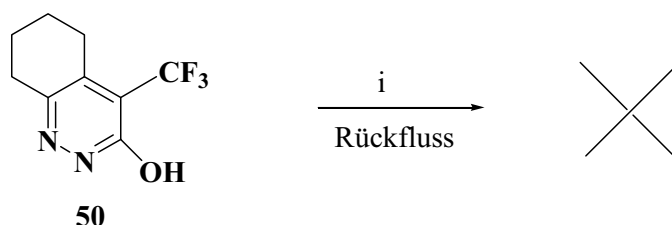


Schema 48

Die 3-chlorierte Substituenten wurden in sehr guten Ausbeuten isoliert.

Die direkte Bromierung der Pyridazin-3-one mit den Standardreagenzien wie PBr_3 oder $\text{POBr}_3/\text{PBr}_3$ misslang (Schema 49). Die Ursachen dafür sind vermutlich

sterische Effekte am Reaktionszentrum, die durch die CF_3 -Gruppe zustande kommen und auch elektronische Effekte, des freien Elektronpaares vom 2-N-Atom, was den Angriff auch erheblich erschwert. Nicht zuletzt spielt auch die Tatsache, dass die Hydroxygruppe keine gute Abgangsgruppe ist eine Rolle.



i: PBr_3
i: $\text{POBr}_3/\text{PBr}_3$

Schema 49

Eine Möglichkeit, diese Hindernisse zu umgehen, bietet folgende Reaktionssequenz: a) Synthese des 3-Tosylats aus dem Pyridazin-3-on; b) Reaktion von Tosylat mit LiBr in DMF, da LiBr in aprotischen Lösungsmittel ohne Solvatationshülle ist und Tosyl-Gruppe eine sehr gute Abgangsgruppe ist, wird die Umwandlung stattfinden.

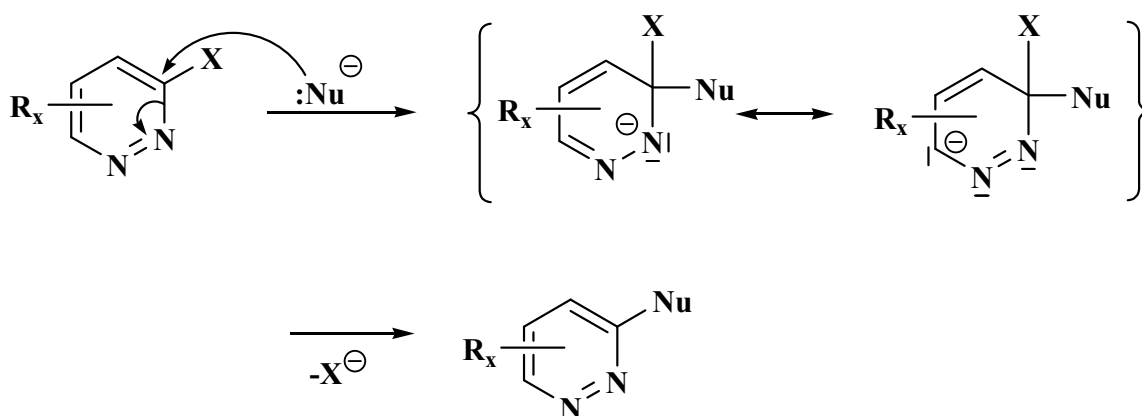
2.1.3. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen **52**Tabelle 19. ^1H -, ^{19}F - und ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3 , δ , J/Hz) für Verbindung **52**

^1H -NMR	^{13}C -NMR	^{19}F -NMR
1.80-2.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.06 (m, 2H, CH_2), 3.25 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, CH_2).	21.1 (s, CH_2), 21.6 (s, CH_2), 26.7 (s, CH_2), 30.7 (s, CH_2), 122.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.2$ Hz, CF_3), 126.1 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.4$ Hz, CCF_3), 138.9 (s, C_q , C5), 150.6 (s, C_q , C6), 161.3 (s, C_q , CCl).	-57.1 (t, $^5J_{\text{F,H}} = 3.1$ Hz).

2.2. Nucleophile Substitutionsreaktionen der Halogenderivate

2.2.1. Allgemeine Aspekte von nukleophilen Substitutionsreaktionen an Pyridazinen

Nukleophilen Substitutionsreaktionen an Pyridazinen sind $Ar-S_N$ -Reaktionen über Meisenheimer-Komplex-analoge Zwischenstufen. Das Nukleophil greift im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt am Aromat an. Es entsteht ein Carbanion, das dem Meisenheimer-Komplex ähnelt [197, 198]. Eine negative Ladung ist über die fünf Zentren (drei sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome und zwei sp^2 -hybridisierte Stickstoffatome) delokalisiert. Sie wird durch elektronenanziehende Substituenten ($-I$ - und $-M$ -Effekte) und durch die freien Elektronenpaare an den Stickstoffatomen zusätzlich stabilisiert. Nur beim Vorliegen einer derartigen Stabilisierung können entsprechende Zwischenstufen mit präparativ nützlicher Reaktionsgeschwindigkeit gebildet werden. Das C-Atom, das das ehemalige Nukleophil trägt, ist in derartigen Anion-Zwischenstufen sp^3 -hybridisiert und zugleich mit Substituenten X verknüpft, der im zweiten, raschen Teilschritt als X^- abgespalten wird (Schema 50).

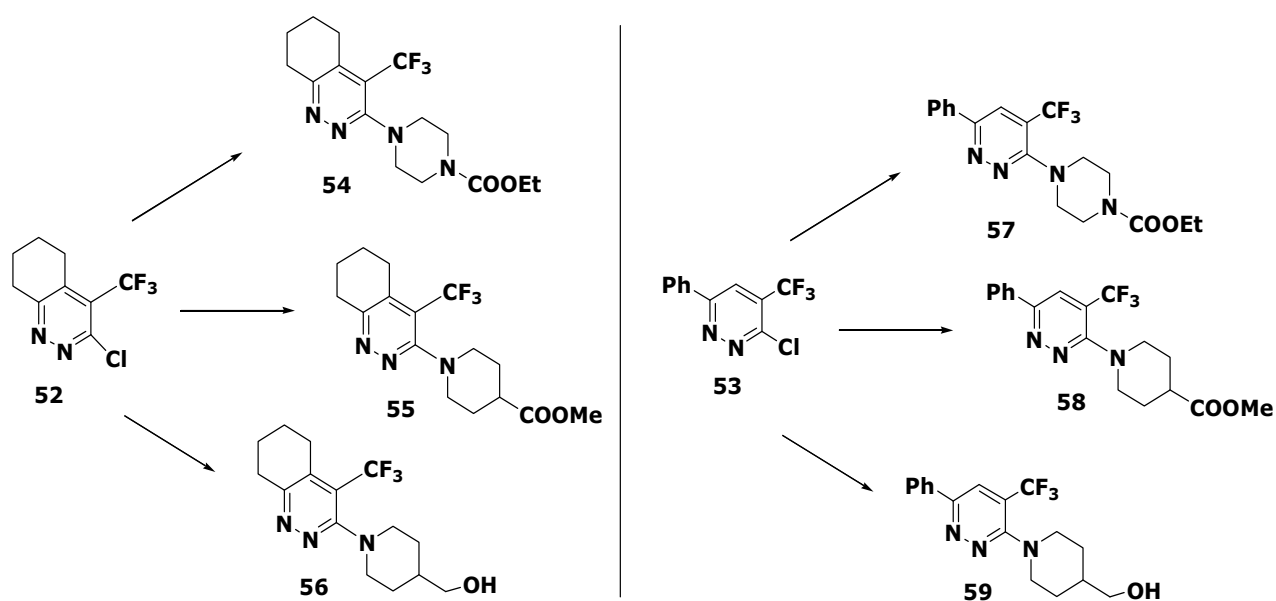


Schema 50

2.2.2. Reaktionen mit sekundären N-Nukleophilen

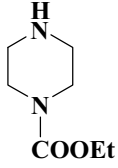
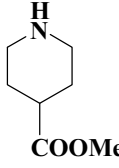
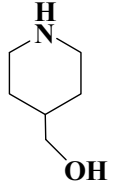
Nukleophile Substitutionsreaktionen der 3-Chlor-4-trifluormethylpyridazine mit primären [73] und sekundären [199] Aminen sind bekannt. Die verwandten Verbindungen zeigen biologische Aktivität, z.B. als Alzheimer-Therapeutika [61], deswegen wurden weitere Spezies synthetisiert, die als Bausteine für Bis(phosphonsäure)-Derivate dienen können.

Cyclische sekundäre Amine in fünffachen Überschuss wurden mit jeweiligen 3-Chlor-4-trifluormethylpyridazinen unter Rückfluss umgesetzt. Neue 3-amierte Pyridazinderivate wurden in guten Ausbeuten erhalten (Schema 51, Tab.20).



Schema 51

Tabelle 20. Produkte der nucleophilen Substitutionsreaktionen, Ausbeute (%).

N-Nucleophil/ R-Chlorid			
52	54 (59%)	55 (62%)	56 (63%)
53	57 (78%)	58 (79%)	59 (66%)

Die Ausbeuten der 3-Amin-4-trifluormethyl-Pyridazinderivate liegen deutlich niedriger als die der 2-Amin-4-trifluormethyl-Pyrimidinderivate (vergleiche Tabelle 7, Abschnitt 1.2.2), was vermutlich auf die höhere sterische Hinderungen in Position 3 der 4-Trifluorpyridazine zurückzuführen ist.

2.2.3. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 54-59

Die Strukturen der Verbindungen **54-59** wurden mittels ^1H -, ^{19}F - und ^{13}C -NMR-Daten bestätigt. Zur Zuordnung der Kohlenstoffatome wurden zusätzlich ^{13}C -DEPT-135-Spektren aufgenommen.

Tabelle 21. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, (δ , J/Hz) **54-56**

N	^1H -NMR			^{19}F -NMR, (s, 3F, CF ₃)
	Cyclohexyl-Rest	Aliphatischer Heterocyclus	C ¹⁴ -Rest	
54	1.75-1.95 (m, 4H, 2×CH ₂), 2.90 (m, 2H, CH ₂)	3.12 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, CH ₂), 3.28 (m, 4H, 2×CH ₂ N), 3.61 (m, 4H, 2×NCH ₂)	1.26 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CH ₃), 4.15 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, OCH ₂).	-58.0
55	1.75-1.80 (m, 2H, CH ₂), 2.89 (m, 2H, CH ₂)	1.85-2.01 (m, 6H, 3×CH ₂), 2.47 (tt, $^3J_{\text{H,H}} = 11.1$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz, 1H, CH), 3.01 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, 2H, NCH ₂), 3.09 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, CH ₂), 3.58 (dm, $^3J_{\text{H,H}} = 13.3$ Hz, 2H, NCH ₂)	3.67 (s, 3H, OCH ₃)	-58.2
56	1.6-1.9 (m, 7H, 3×CH ₂ , CH) 2.85-3.05 (m, 4H, 2×CH ₂)	1.3-1.5 (m, 2H, CH ₂), 3.11 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, CH ₂), 3.56 (m, 2H, CH ₂),	3.66 (dm, $^3J_{\text{H,H}} = 12.8$ Hz, 2H, CH ₂ OH)	-58.3

Tabelle 22. ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3 δ , J/Hz) für Verbindungen **54-56**

N	
54	14.7 (s, CH_3), 21.8 (s, CH_2), 26.4 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, CH_2) 30.1 (s, CH_2), 43.6 (s, CH_2), 51.2 (s, $2 \times \text{NCH}_2$) 61.6 (s, OCH_2), 118.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.2$ Hz, C_qCF_3), 123.7 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.2$ Hz, CF_3), 138.6 (s, C_q , C5), 155.7 (s, C_q), 158.0 (s, C_q), 175.3 (s, C_q , C=O)
55	21.9 (s, CH_2), 26.4 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, CH_2) 28.1 (s, CH_2), 30.1 (s, CH_2), 40.9 (s, CH), 51.1 (s, $2 \times \text{NCH}_2$) 51.8 (s, OCH_3), 118.1 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.7$ Hz, C_qCF_3), 123.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 275.5$ Hz, CF_3), 138.4 (s, C_q , C5), 155.6 (s, C_q), 158.5 (s, C_q), 175.3 (s, C_q , C=O)
56	22.0 (s, CH_2), 26.4 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, CH_2) 28.8 (s, CH_2), 30.1 (s, CH_2), 38.6 (s, CH), 51.6 (s, CH_2), 67.9 (s, CH_2), 117.8 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.7$ Hz, CCF_3), 123.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 275.5$ Hz, CF_3), 138.4 (s, C_q , C5), 155.6 (s, C_q), 158.5 (s, C_q)

Tabelle 23. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, (δ , J/Hz) **57-****59**

N	^1H -NMR				^{19}F -NMR, (s, 3F, CF_3)
	C^5H , s	Phenyl-Rest	Aliphatischer Heterocyclus	C^{16} -Rest	
57	7.93	7.5-7.6 (m, 3H), 8.03 (dm, $^3J_{\text{H,H}} =$ 6.8 Hz, 2H)	3.49 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 3.67 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$)	1.28 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.18 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2)	-62.5
58	7.90	7.4-7.6 (m, 3H, CH), 8.04 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ $= 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} =$ 1.5 Hz, 2H, CH).	1.9-2.1 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.59 (tt, $^3J_{\text{H,H}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} =$ 4.2 Hz, 1H, CH), 3.20 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.8$ Hz, 2H, NCH_2), 3.86 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} =$ 11.2 Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ $= 2.8$ Hz, 2H, NCH_2)	3.72 (s, 3H, OCH_3)	-62.7
59	7.89	7.5 (m, 3H, CH), 8.04 (dm, $^3J_{\text{H,H}} =$ 7.0 Hz, 2H, CH)	1.40-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.7- 1.9 (m, 3H, CH_2 , CH), 3.14 (ddm, $^2J_{\text{H,H}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} =$ 11.1 Hz, 2H, NCH_2), 3.94 (dm, $^3J_{\text{H,H}} = 13.0$ Hz, 2H, NCH_2)	3.59 (s, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, 2H, OCH_2)	-62.2

Tabelle 24. ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3 δ , J/Hz) für Verbindungen **57-59**

N	
57	14.8 (s, CH_3), 43.7 (s, $2\times\text{CH}_2$), 50.5 (s, $2\times\text{CH}_2$), 61.7 (s, OCH_2), 121.4 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 33.5$ Hz, CCF_3), 122.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 273.9$ Hz, CF_3), 123.5 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 4.9$ Hz, C_5H), 126.6 (s, $2\times\text{CH Ph}$), 129.3 (s, $2\times\text{CH Ph}$), 130.2 (s, CH Ph), 135.1 (s, C_q, Ph), 155.0 (s, C_q), 155.7 (s, C_q), 157.7 (s, C_q), 175.2 (s, C=O)
60	28.2 (s, $2\times\text{CH}_2$), 40.9 (s, C16), 50.4 (s, $2\times\text{CH}_2$), 52.0 (s, OCH_3), 121.1 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.9$ Hz, CCF_3), 123.0 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 274.4$ Hz, CF_3), 123.4 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 4.9$ Hz, C_5H), 126.5 (s, $2\times\text{CH Ph}$), 129.2 (s, $2\times\text{CH Ph}$), 130.0 (s, CH Ph), 135.3 (s, $\text{C}_q \text{ Ph}$), 154.4 (s, C_q), 158.5 (s, C_q), 175.2 (s, C=O)
61	28.8 (s, $2\times\text{CH}_2$), 38.6 (s, CH), 50.8 (s, $2\times\text{NCH}_2$), 67.8 (s, OCH_2), 120.7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.9$ Hz, CCF_3), 122.9 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 4.9$ Hz, C_5H), 123.5 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.4$ Hz, CF_3), 126.4 (s, $2\times\text{CH, Ph}$), 129.2 (s, $2\times\text{CH, Ph}$), 129.9 (s, CH, Ph), 135.3 (s, C_q, Ph), 153.9 (s, C_q), 158.0 (s, C_q)

2.3. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

2.3.1. Suzuki-Kupplung

2.3.1.1. Allgemeine Aspekte der Suzuki-Kupplung an Pyridazinen

Die Kreuzkupplungsreaktionen der Pyridazine sind gut untersucht, weil z.B., neue Wege zur Synthese des Antidepressivum Minaprin gesucht wurden [77]. Ebenso wurden neue Aryltrifluormethylpyridazine synthetisiert und als Bausteine für stäbchenförmige Moleküle (also möglicherweise für Moleküle in flüssigkristallinen Materialien) angewendet [79].

Die Kupplungsreaktion der 3-Chlor-4-trifluormethylpyridazine mit Arylboronsäuren findet unter wässrigen Standardbedingungen ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CsCO_3 , NaCO_3 , Toluol/Ethanol) der Suzuki-Reaktion statt. Die Produkte wurden in guten Ausbeuten erhalten [79].

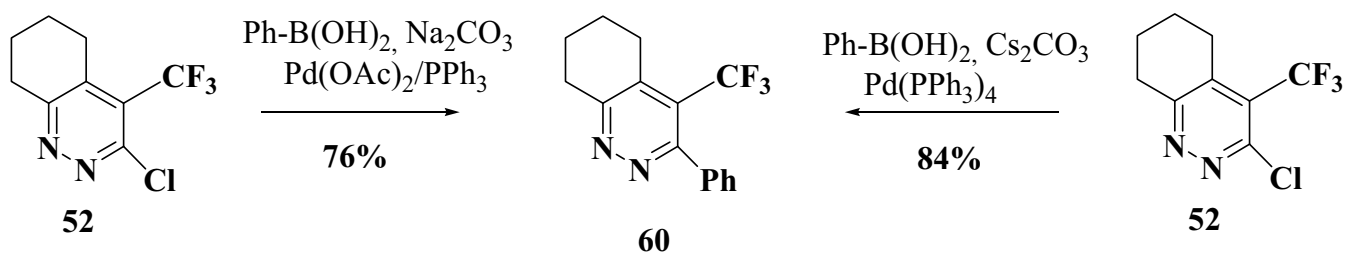
Das Chlor-Atom in Position 3 ist durch das π -Elektronen-Defizit des Pyridazinringes recht gut aktiviert. Die voluminöse und stark elektronenziehende CF_3 -Gruppe in der direkten Nachbarschaft stellt allerdings eine Hinderung des Reaktionsablaufes da. Deswegen verläuft die Reaktion länger und unter höheren Temperaturen (Lösungsmittel Toluol).

2.3.1.2. Darstellung der 3-Aryl-4-Trifluormethyl-Pyridazine

Die Kreuzkupplungsreaktion des 3-Phenyl-4-Trifluormethylpyridazin **60** wurde nach einer in der Literatur beschriebener Methode synthetisiert: 3-Chlor-4-Trifluormethylpyridazin **52** (1 eq.), Phenylboronsäure (1.1 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 eq), CsCO_3 (1 eq), $\text{NaCO}_3^{\text{aq}}$ -Lösung (1 eq) wurden in entgastem Toluol/Ethanol gelöst und

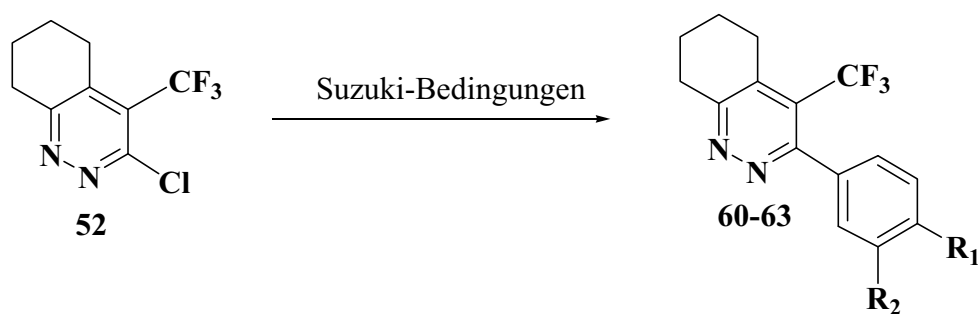
unter N₂-Atmosphäre 30 h refluxiert. Das Produkt **60** wurde mit einer Ausbeute von 84% isoliert.

Da die Reagenzien dieser Reaktion wie Cäsium-Carbonat und Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium ziemlich kostspielig sind, wurden die Reaktionsbedingungen optimiert und die Kupplungsreaktion nach der Standardmethode durchgeführt: 3-Chlor-4-Trifluormethylpyridazin **52** (1 eq.) wurde mit Phenyl-Boronsäurederivat (1.1 eq.) in Anwesenheit von katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ (2.5 mol%) und PPh₃ (5 mol%) und einem Überschuss NaCO₃^{aq} (3 eq) in Toluol/Wasser umgesetzt und unter Rückfluss gekocht. (Schema 52). Das Produkt **60** wurde mit einer Ausbeute von 76% isoliert.



Schema 52

Da der Ausbeuteunterschied zwischen dem beiden Methoden recht klein ist, wurden weitere Reaktionen nach günstigeren Verfahren durchgeführt, 3-Chlor-4-trifluormethylpyridazin **52** (1 eq.) wurde mit Phenyl-Boronsäurederivat (1.1 eq.) in Anwesenheit von katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ (2.5 mol%) und PPh₃ (5 mol%) und einem Überschuss NaCO₃^{aq} (3 eq) in Toluol/Wasser umgesetzt und unter Rückfluss gekocht (Schema 53).



N	R ₁	R ₂	Ausbeute, %
60	H	H	84
61	HCO	H	68
62	OMe	H	72
63	H	Br	70

Schema 53

Die Substitutionsprodukte **60-63** wurden in guten Ausbeuten erhalten.

2.3.1.3. NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen **60-63**

Die Strukturen der Verbindungen **60-63** wurden mittels ^1H -, ^{19}F - und ^{13}C -NMR-Daten bestätigt. Zur Zuordnung der Kohlenstoffatome wurden zusätzlich ^{13}C -DEPT-135-Spektren aufgenommen.

Tabelle 25. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten für Verbindungen $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, (δ , J/Hz) **60-63**

N	^1H -NMR		^{19}F -NMR, (s, 3F, CF_3)
	Cyclohexyl-Rest	Phenyl-Rest	
60	1.84-2.04 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.07 (m, 2H, CH_2), 3.33 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2)	7.47 (m, 5H)	-54.90 (t, $^5J_{\text{F,H}} = 2.1 \text{ Hz}$)
61	1.84-2.04 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.07 (m, 2H, CH_2), 3.33 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2)	7.47 (m, 4H), 9.87 (s, 1H, $\text{HC}=\text{O}$)	-54.76 (t, $^5J_{\text{F,H}} = 2.1 \text{ Hz}$)
62	1.86-2.06 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.09 (m, 2H, CH_2), 3.36 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2)	3.73 (s, 3H, OCH_3), 7.47 (m, 4H)	-54.88 (t, $^5J_{\text{F,H}} = 2.1 \text{ Hz}$)
63	1.86-2.06 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.09 (m, 2H, CH_2), 3.36 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2)	7.21-7.43 (m, 3H), 7.62 (s, 1H)	-54.88 (t, $^5J_{\text{F,H}} = 2.1 \text{ Hz}$)

Tabelle 26. ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3 δ , J/Hz) für Verbindungen **62-65**

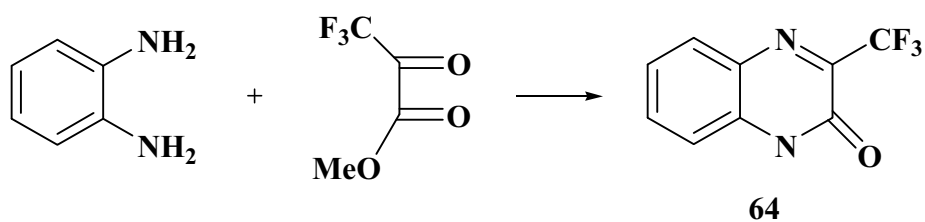
N	
60	21.6 (s, CH_2), 21.8 (s, CH_2), 26.3 (s, CH_2), 30.6 (s, CH_2), 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.7$ Hz, CF_3), 125.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.7$ Hz, CCF_3), 128.1 (s, $2\times\text{CH}$, Ph), 128.9 (q, $^5J_{\text{C,F}} = 1.6$ Hz, $2\times\text{CH}$, Ph), 129.0 (s, CH, Ph), 136.3 (s, C_q , C5 oder C12) 137.7 (s, C_q , C5 oder C12), 156.4 (s, C_q , C3 oder C6), 160.2 (s, C_q , C3 oder C6)
61	21.6 (s, CH_2), 21.7 (s, CH_2), 26.3 (s, CH_2), 30.5 (s, CH_2), 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.5$ Hz, CF_3), 125.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 31.0$ Hz, CCF_3), 128.1 (s, $2\times\text{CH}$, Ph), 128.9 (q, $^5J_{\text{C,F}} = 1.6$ Hz, $2\times\text{CH}$, Ph), 129.1 (s, CH, Ph), 136.3 (s, C_q , C5 oder C12), 136.9 (s, C_q , CCOH), 137.7 (s, C_q , C5 oder C12), 156.4 (s, C_q , C3 oder C6), 160.2 (s, C_q , C3 oder C6), 191.1 (s, HC=O)
62	21.6 (s, CH_2), 21.7 (s, CH_2), 26.3 (s, CH_2), 30.5 (s, CH_2), 55.9 (s, OCH_3), 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.5$ Hz, CF_3), 125.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 31.0$ Hz, CCF_3), 128.1 (s, $2\times\text{CH}$, Ph), 128.9 (q, $^5J_{\text{C,F}} = 1.6$ Hz, $2\times\text{CH}$, Ph), 129.1 (s, CH, Ph), 136.3 (s, C_q , C5 oder C12), 136.9 (s, C_q , CCOH), 137.7 (s, C_q , C5 oder C12), 156.4 (s, C_q , C3 oder C6), 160.2 (s, C_q , C3 oder C6), 161.7 (s, C_q)
63	21.6 (s, CH_2), 21.7 (s, CH_2), 26.3 (s, CH_2), 30.5 (s, CH_2), 55.9 (s, OCH_3), 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.5$ Hz, CF_3), 124.6 (s, C_q , C-Br), 125.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 31.0$ Hz, CCF_3), 128.9 (q, $^5J_{\text{C,F}} = 1.6$ Hz, $2\times\text{CH}$, Ph), 129.1 (s, CH, Ph), 131.5 (s, CH, Ph), 131.7 (s, CH, Ph), 136.3 (s, C_q , C5 oder C12), 136.9 (s, C_q , CCOH), 137.7 (s, C_q , C5 oder C12), 156.4 (s, C_q , C3 oder C6), 160.2 (s, C_q , C3 oder C6), 161.7 (s, C_q)

3. Pyrazine

3.1. Synthese der Halogenderivate der 2-Trifluormethyl-Pyrazine

3.1.1. Allgemeine Aspekte der Chemie von Pyrazine

Durch Kondensation der Methyl-3,3,3-trifluormethyl-Pyruvat mit *ortho*-Phenylendiamin wurde 2-oxi-3-trifluormethylierte Pyrazin hergestellt [97, 98] (Schema 54).

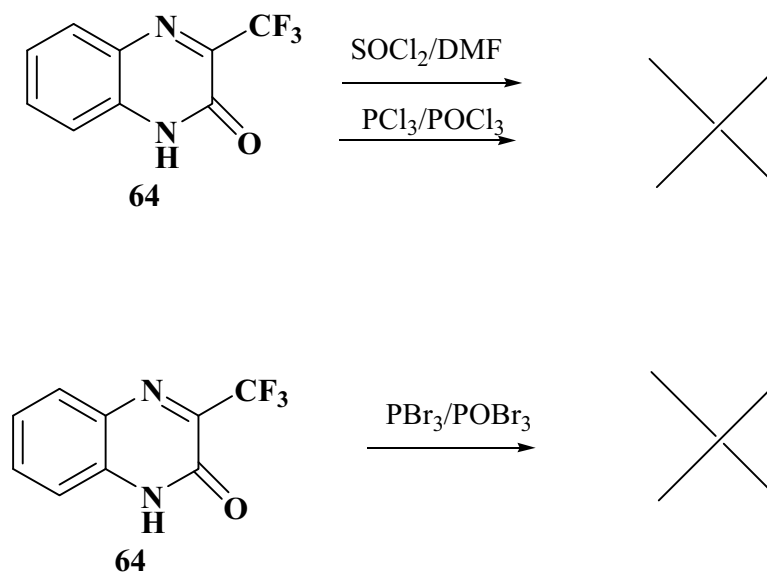


Schema 54

Bei Pyrazin befinden sich alle C-Atome in *ortho*- oder *para*-Stellung zu einem N-Atom. Zwischenstufen, die durch einen nucleophilen Angriff in diesen Positionen entstehen, werden besonders stabilisiert.

3.1.2. Darstellung der Halogenderivaten

Die Chlorierung und die Bromierung des Pyrazins **64** nach diversen Methoden sind ohne Erfolg geblieben.



Schema 55

D Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

Die Reaktionen wurden in handelsüblichen Glasapparaturen durchgeführt. Vor der Darstellung feuchtigkeitsempfindlicher Verbindungen wurden die Glasapparaturen heiß unter einer Atmosphäre trockenen Stickstoffs zusammengesetzt. Die Reinigung feuchtigkeitsempfindlicher Verbindungen wurde unter Inertgas Atmosphäre (Trockenbox mit Argon bzw. Stickstoff, Filtrierung mit Umkehrfritte) durchgeführt. Für wenig flüchtige Verbindungen wurden bei Reaktionen Standardrührkolben verwendet. Bei leichtflüchtigen Stoffen wurden dickwandige Glasgefäße mit Teflonspindelhahnverschlüssen benutzt. Abziehen und Einkondensieren flüchtiger Bestandteile erfolgte im Vakuum im mit flüssigem Stickstoff gekühlten Glasfallen.

2. Physiko-chemische Meßmethoden

Elementaranalysen wurden von der Firma Beller, Göttingen durchgeführt. Es wurden ausgewählte Elemente bestimmt.

Temperatur- und Druckangaben sind unkorrigiert. Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte an einem elektrothermischen Schmelzpunktapparat der Firma Jürgens. Die Messung des Restdrucks erfolgte an einem Bennert Manometer und an einem Kapillar-Macleod-Manometer.

NMR Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: Bruker DPX-200-Spektrometer [^1H (200.13 MHz), ^{13}C (50.32 MHz), ^{19}F (188.31 MHz), ^{31}P (81.01 MHz)]; Bruker AMX-360-Spektrometer [^{13}C (90.56 MHz)]; Bruker DRX-400-Spektrometer [^{13}C (100.61 MHz)]. Die chemischen Verschiebungen sind nach der δ -

Konvention in ppm angegeben. Die Messungen wurden bei 25°C durchgeführt, wenn nicht anders angegeben. Als Referenzsubstanzen dienten für die Kerne: ^1H (TMS, HMDS bzw. die Rest-Signale der deuterierten Lösungsmittel: CDCl_3 - 7.25 ppm, DMSO-d_6 - 2.50 ppm, C_6D_6 - 7.15 ppm); ^{19}F (C_6F_6 , CFCl_3 , die chemische Verschiebungen sind nur auf CFCl_3 bezogen); ^{13}C (TMS bzw. die Rest-Signale der deuterierten Lösungsmittel: CDCl_3 - 77.00 ppm, DMSO-d_6 - 39.43 ppm, C_6D_6 - 128.02 ppm); ^{31}P (85%-ige H_3PO_4). Werte mit positivem Vorzeichen bedeuten Tieffeldverschiebung gegenüber dem Referenzsignal (falls das Signal der deuterierten Lösungsmittel (positive Vorzeichen) als Referenz benutzt wurde, entsprechend Tieffeldverschiebung gegenüber "0"). Die Proben von wurden als 10-20%-ige CDCl_3 -Lösungen gemessen.

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 Spektrometer, mit Ionisierungsenergie von 70 eV bei Elektronenstoß (EI, Quellentemperatur ca. 200°C, direkter Einlass, wenn nicht anders angegeben). FAB-Spektren wurden mit einem Xe-Primärstrahl von 8 keV Energie aufgenommen. Die in Prozent angegebenen Signalintensitäten beziehen sich auf den jeweiligen Basispeak mit 100%. Die Präzisionsmassenbestimmungen wurden nach der Peak/Matching Methode durchgeführt.

Bei der Säulenchromatographie wurde Silicagel L 100/250 verwendet. Dünnschicht-Chromatographie erfolgte an "Silufol-UV 254"-Platten, Eluent - CHCl_3 .

Für die Verbindungen **50-63**, die in der Arbeitsgruppe Prof. J.-P.-Boullion, Universität Rouen (Sciences et Méthodes Séparatives, IRCOF, Université de Rouen, Mont-Saint-Aignan Cedex, France) synthetisiert wurden, gilt folgendes:

- Temperatur- und Druckeingaben sind unkorrigiert;
- Schmelzpunkt wurde an Electrothermal 1100 bestimmt;

- Die ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR Spektre wurde in CDCl_3 an Bruker Advance DMX Spektrometer (300 MHz) (300 MHz ^1H , 75 MHz ^{13}C , 282.5 MHz ^{19}F) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind nach der δ -Konvention in ppm angegeben. Die Messungen wurden bei 25°C durchgeföhrt, wenn nicht anders angegeben. Als Referenzsubstanzen dienten für die Kerne: CHCl_3 wurde benutzt als interne Standart für ^1H - ($\delta = 7.26$) und ^{13}C - ($\delta = 77.00$) NMR Spektre und CFCl_3 ($\delta = -30.32$) für ^{19}F NMR Spektre.

- Das Silicagel Merck 9385 (40–63 mm) wurde für Flash-Chromatographie gebraucht.

- GC–MS-Analyse wurde an Navigator (Finigan) ausgeföhrt.

- Mass-Spectra (HRMS) wurden gemessen an Q-TOF Micromass in der positiven ESI (CV = 30 V)-Modus.

3. Darstellung und Reinigung der Ausgangsverbindungen

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gereinigt und getrocknet. Die verwendeten Chemikalien wurden kommerziell erworben. Soweit erforderlich wurden sie vor Gebrauch gereinigt. Die folgenden Ausgangsverbindungen wurden nach Literaturverfahren dargestellt: *4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2(1H)-on* **1** [28], *4-Trifluormethyl-6-phenylpyrimidin-2(1H)-on* **2** [34], *2-(2,2,2-Trifluoracetyl)-cyclohexanon* [205, 206], *Methyl-3,3,3-trifluormethyl-Pyruvat* (MeTFP) [207], *4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnolin-3-on* **50** [76], *4-Trifluormethyl-6-phenylpyridazin-3-on* **51** [76], *Tris(trimethylsilyl)phosphit* ($\text{P}(\text{TMS})_3$) [208].

4. Umsetzungen

2-Chlor-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 3

2 (10.0 g, 46 mmol) wurde in einem Überschuss POCl₃ (30.0 g, 195 mmol) unter Rückfluss für 3 St. erhitzt. Danach wurde der überschüssige POCl₃ ohne Vakuum abdestilliert, der Rest in Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (100 ml) aufgelöst und mit Wasser (4×40 ml) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit CH₂Cl₂ (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde in CHCl₃ (20 ml) aufgelöst und über Silicagel filtriert. LM wurde abgedampft.

Man erhält Produkt **3** als gelbliche Kristalle, m = 8.6 g (79%), Smp. = 56°C. (Vergl. [28])

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.80-1.92 (m, 4H, 2CH₂), 2.89-3.00 (m, 4H, 2CH₂).

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -67.55 (s, 3F, CF₃).

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.63 (s, CH₂), 21.83 (s, CH₂), 23.88 (q, ⁵J_{C-F}=2.6 Hz, CH₂), 33.25 (s, CH₂), 121.04 (q, ¹J_{C-F} = 277.1 Hz, CF₃), 127.70 (s, C_q), 155.30 (q, ²J_{C-F} = 34.8 Hz, CCF₃), 158.07 (s, C_q), 174.00 (s, C_q, C10).

2-Fluor-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 4

Methode A:

3 (0.5 g, 2.11 mmol) und KF^{dry} (0.36 g, 6.33 mmol) wurden in DMSO^{dry} (10 ml) unter N₂-Atmosphäre bei 110°C 4 St. gekocht. RM wurde auf Wasser gegossen, mit Et₂O (5×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde sublimiert.

Produkt 4: farblose Nadeln, $m = 0.21$ g (43%), Smp. = 44°C.

Methode B:

3 (1.0 g, 4.2 mmol) und KF^{dry} (0.73 g, 12.6 mmol) wurden in Sulfolan^{dry} (20ml) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre bei 120°C gekocht in der Anwesenheit einer katalytischer Menge HMG (Hexamethyl-Guanidinchlorid). Nach 4 Stunden RM wurde abgekühlt und auf Wasser/Hexan-Gemisch gegossen und so lange mit Wasser gewaschen, bis das Hexan durchsichtig war. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, LM wurde entfernt, das Rohprodukt wurde über Silicagel mit Chloroform filtriert.

Produkt 4: farblose Nadeln, $m = 0.48$ g (52%), Smp. = 44 °C. Flüchtig.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.88-1.91 (m, 4H, 2 CH_2), 2.91-3.01 (m, 4H, 2 CH_2).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -67.71 (s, 3F, CF_3)^b, -48.96 (s, 1F, CF).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 19.91 (s, CH_2), 21.29 (s, CH_2), 27.30 (s, CH_2), 40.38 (s, CH_2), 111.12 (s, C_q), 119.82 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 278.3$ Hz, CF_3), 161.19 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.1$ Hz, CCF_3), 157.31 (s, C_q), 161.18 (s, C_q , C10).

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelletemp. ca. 200°C, m/z (%)): 220 ($[\text{M}]^+$, 100), 151 ($[\text{M}-\text{CF}_3]^+$, 25) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[\text{M}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{F}_4$

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
220.0624	220.0669	3.2	2.1	10.0	10.0

2-Brom-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 5

2 (1.0 g, 4.58 mmol) und PBr₃ (4.0 g, 14.7 mmol) wurden bei 150°C 2 St. unter Rückfluss gekocht. RM wurde abgekühlt, mit CHCl₃ aufgelöst, auf Eiswasser gegossen und geschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgelöst und über Silicagel filtriert.

Produkt **5**: gelbe Kristalle, m = 1.0 g (78%), Smp. 93°C.

MS (MAT 8200, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, m/z (%)): 280 ([M]⁺, 100), 201 ([M-Br]⁺, 92), 181 ([M-Br-F]⁺, 8), 69 ([CF₃]⁺, 6) u.a.F.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.80-1.95 (m, 4H, 2CH₂), 2.83-3.00 (m, 4H, 2CH₂).

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -67.42 (t, CF₃, ⁵J_{F-H}=1.4).

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.12 (s, CH₂), 21.26 (s, CH₂), 23.42 (q, ⁵J_{C-F}=2.6 Hz, CH₂), 32.72 (s, CH₂), 120.44 (q, ¹J_{C-F} = 277.0 Hz, CF₃), 127.60 (s, C_q), 154.51 (q, ²J_{C-F} = 35.6 Hz, CCF₃), 148.77 (s, C_q), 173.34 (s, C_q, C10).

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₉H₈N₂F₃⁷⁹Br

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
279.9828	279.9823	-1.2	-0.3	10.0	10.0

2-Iod-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 6

Zur Lsg **3** (2.0 g, 8.4 mmol) in Dioxan (50 ml) wurde NaI (5.1 g, 34 mmol) und katalytische Menge HI (57%aq) zugegeben und unter Rückfluss über 17 St. gekocht. RM wurde abgekühlt, LM in Hochvakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Et₂O aufgelöst, mit Wasser gewaschen und mit NEt₃ auf pH = 7 gebracht. Wässrige Phase

wurde mit Et₂O (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgelöst und über Silicagel filtriert. Der LM wurde eingengt und der Rückstand aus P.E. (57-62°C) umkristallisiert.

Produkt **6**: weisse nadelförmige Kristalle, m = 2.0 (72%), Smp. = 127°C.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.84-1.88 (m, 4H, 2CH₂), 2.86-2.97 (m, 4H, 2CH₂).

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -67.44 (s, 3F, CF₃).

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.12 (s,CH₂), 21.21 (s,CH₂), 23.48 (q, ⁵J_{C-F}=2.6 Hz, CH₂), 32.61 (s, CH₂), 120.27 (q, ¹J_{C-F} = 277.0 Hz, CF₃), 124.94 (s, C_q), 127.94 (s, C_q), 153.59 (q, ²J_{C-F} = 35.6 Hz, CCF₃), 172.36 (s, C_q, C10).

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, m/z (%)): 228 ([M]⁺, 80), 201 ([M-I]⁺, 100) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₉H₈N₂¹²⁷IF₃

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
327.9684	327.9684	0.2	0.1	10.0	10.0

2-Chlor-4-trifluormethyl-6-phenyl-pyrimidin 7

2 (12 g, 50 mmol) wurde in SOCl₂ (50 ml) in der Anwesenheit katalytischer Menge DMF versetzt und unter Rückfluss 4 St. gekocht. Der überschüssige SOCl₂ wurde beim normalen Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgelöst und langsam unter Rühren in KHCO₃^{aq}-Lsg zugetropft und bis pH = 7 neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden (1×10 ml) Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet. LM wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde über Silicagel filtriert (Hexan). Aus dem Filtrat wachsende Kristalle wurde abfiltriert und getrocknet.

Produkt 7: leicht gelbliche Kristalle, m = 11.0 g (84%), Smp. = 61°C.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 7.49-7.61 (m, 3H, Ph), 7.95 (s, 1H, CH), 8.12-8.17 (m, 2H, Ph).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -70.27 (s, 3F, CF_3).

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelletemp. ca. 200°C, m/z (%)): 258 ($[\text{M}]^+$, 100), 223 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 10), 189 ($[\text{M}-\text{CF}_3]^+$, 18), 77 ($[\text{Ph}]^+$, 10) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_6^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2$

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
258.0172	258.0172	-0.3	-0.1	10.0	10.0

2-Fluor-4-trifluormethyl -6-phenyl -pyrimidin 8

7 (0.5 g, 1.93 mmol) und KF^{dry} (0.34 g, 5.79 mmol) wurden in DMSO^{dry} (10 ml) unter N_2 -Atmosphäre bei 150°C 4 St. gekocht. RM wurde auf Wasser gegossen, mit Et_2O (5×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, LM wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde sublimiert.

Produkt 8: weisse Nadelförmige Kristalle, m = 0.23 g, (38%).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 7.48-7.61 (m, 3H, Ph), 7.95 (s, 1H, CH), 8.10-8.15 (m, 2H, Ph).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -70.32 (s, 3F, CF_3), -42.88 (s, 1F, CF).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 110.89 (s, CH), 119.92 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.5$ Hz, CF_3), 127.77 (s, CH, Ph), 129.40 (s, CH, Ph), 132.99 (s, CH, Ph), 134.06 (s, Cq, Ph), 158.39 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.2$ Hz, CCF_3), 169.69 (s, Cq).

2-Brom-4-trifluormethyl -6-phenyl -pyrimidin 9

2 (3.0 g, 12.5 mmol) und PBr₃ (10.84 g, 40 mmol) wurden bei 150°C 7 St. unter Rückfluss gekocht. RM wurde abgekühlt, mit CHCl₃ aufgelöst, auf Eiswasser gegossen und geschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgelöst und über Silicagel filtriert. Das Rohprodukt wurde aus P.E. (57-62°C)/MeOH (1:1) umkristallisiert.

Produkt **9**: Kristalle, m = 3.2 g (82%), Smp. 93°C.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.50-7.60 (m, 3H, Ph), 7.96 (s, 1H, CH), 8.08-8.13 (m, 2H, Ph).

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -70.32 (s, 3F, CF₃).

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 109.49 (s, CH), 119.77 (q, ¹J_{C-F} = 274.1 Hz, CF₃), 127.68 (s, CH, Ph), 129.31 (s, CH, Ph), 132.02 (s, CH, Ph), 134.73 (s, Cq, Ph), 153.74 (s, Cq), 157.96 (q, ²J_{C-F} = 36.8 Hz, CCF₃).

MS (MAT 8200, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, m/z (%)): 280 ([M]⁺, 100), 201 ([M-Br]⁺, 92), 181 ([M-Br-F]⁺, 8), 69 ([CF₃]⁺, 6) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₉H₈N₂F₃⁷⁹Br

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
279.9828	279.9823	-1.2	-0.3	10.0	10.0

2-Iod-4-trifluormethyl -6-phenyl -pyrimidin 10

Zur Lsg **7** (0.7 g, 2.71 mmol) in Dioxan (15 ml) wurde NaI (1.6 g, 10.84 mmol) und katalytische Menge HI (57%aq) zugegeben und unter Rückfluss über 20 St.

gekocht. RM wurde abgekühlt, LM in Hochvakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Et₂O aufgelöst, mit Wasser gewaschen und auf pH = 7 gebracht. Wässrige Phase wurde mit Et₂O (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgelöst und über Silicagel filtriert. Der LM wurde eingengt und der Rückstand aus P.E. (57-62°C) umkristallisiert.

Produkt **10**: gelbe Kristalle, m = 0.64 (68%), Smp. = 85°C.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.50-7.60 (m, 3H, Ph), 7.96 (s, 1H, CH), 8.08-8.13 (m, 2H, Ph).

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -70.32 (s, 3F, CF₃).

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 113.17 (s, CH), 119.58 (q, ¹J_{C-F} = 272.8 Hz, CF₃), 127.74 (s, CH, Ph), 129.42 (s, CH, Ph), 130.97 (s, CH, Ph), 134.39 (s, Cq, Ph), 157.96 (q, ²J_{C-F} = 36.8 Hz, CCF₃), 167.89 (s, Cq).

MS (MAT 8200, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, m/z (%)): 350 ([M]⁺, 76), 223 ([M-I]⁺, 100), 151 ([M-CF₃-I]⁺, 8), 77 ([Ph]⁺, 10), 69 ([CF₃]⁺, 6) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₁₁H₆F₃IN₂

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
350.0820	350.0832	-0.8	-1.1	10.0	10.0

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 11-16

Das 2-chlorierte Pyrimidinderivat **3** bzw. **7** wurde im Verhältnis 1:2,5 mit den sekundären cyclischen Amiden (s. Tab. 6) in Dioxan gelöst und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Bei der Reaktion mit Methyl-piperidin-4-carboxylat wurde 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde die

Reaktionsmischung auf Wasser gegossen (300 ml). Danach wurde auf unterschiedliche Weisen weitergearbeitet:

Methode A:

Bei den Produkten **11**, **13**, **14** und **16** bildete sich beim Mischen mit Wasser sofort ein Niederschlag, der abgesaugt und getrocknet wurde. Kristalliner Feststoff wurde aus dem System Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

Methode B:

Bei den Produkten **12** und **15** wurde, da sich kein Niederschlag bildete, die wässrige von der organischen Phase getrennt und mit Chloroform (5x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch mal mit Wasser (2x30 ml) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wurde die Lösung eingeeengt und der Feststoff getrocknet. Kristalliner Feststoff wurde aus dem System Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

*Ethyl-4-(4-trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-yl)-piperazin-1-carboxylat **11***

Das 2-Chlorpyrimidin **3** (1.81 g, 7.6 mmol) wurde mit dem Ethyl-piperazin-4-carboxylat (2.68 g, 16.7 mmol) in Dioxan (30 ml) gelöst und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen (300 ml). Es bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und getrocknet wurde. Kristalliner Feststoff wurde aus dem System Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

Produkt **11**: weisses Pulver, m = 2.05 g, 93%, Smp. 129°C.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75-1.81 (m, 4H, 2 CH_2), 2.70-2.75 (m, 4H, 2 CH_2), 3.56-3.61 (m, 4H, 2 NCH_2), 3.93-3.99 (m, 4H, 2 NCH_2), 1.29 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7.3$, 3H, CH_3), 4.19 (q, $^3J_{\text{H-H}}=6.9$, 2H, CH_2CH_3).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -67.85, (s, 3F, CF_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 14.61 (s, CH_3), 43.47 (s, NCH_2), 61.56, (s, OCH_2), 101.04 (s, CH, C5), 120.79 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.7$ Hz, CF_3), 127.15 (s, CH, Ph), 128.83 (s, CH, Ph), 131.33 (s, CH, Ph), 136.53 (s, Cq, Ph), 155.57 (s, Cq, C2), 167.02 (s, Cq, C6), 161.69 (s, Cq, C=O).

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, t = 128°C, m/z (%)): 380 ($[\text{M}]^+$, 84), 278 ($[\text{M}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COOEt}]^+$, 42), 264 ($[\text{M}-278]^+$, 42), 258 ($[\text{Ph-Py-CF}_3-\text{N}=\text{CH}_2]^+$, 100) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
380.1459	380.1460	0.4	0.1	10.0	10.0

Methyl-1-(4-trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-yl)-piperidin-4-carboxylat **12**

Das 2-Chlorpyrimidin **3** (1.5 g, 6.3 mmol) wurde mit dem Methyl-piperidin-4-carboxylat (2.26 g, 15.8 mmol) in Dioxan (20 ml) gelöst und 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen (300 ml). Die wässrige Phase von der organischen Phase getrennt und mit Chloroform (5x40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch mal mit Wasser (2x30 ml) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wurde die Lösung eingengt und der Feststoff getrocknet. Kristalliner Feststoff wurde aus dem System Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

Produkt **12**: weisse Kristalle, m = 1.71 g, 79%, Smp. 77°C.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53-1.70 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.80 (m, 4H, 2 CH_2), 1.91-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.70-2.75 (m, 4H, 2 CH_2), 2.55 (tt, $^3J_{\text{H-H}}=11.2$, $^3J_{\text{H-H}}=3.5$, 1H, C^{14}H), 2.91-3.05 (m, 2H, 2 NCH_2), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.60-4.69 (m, 2H, 2 NCH_2).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -67.79, (s, 3F, CF_3).

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, m/z (%)): 343 ($[\text{M}]^+$, 100), 328 ($[\text{M-Me}]^+$, 90), 312 ($[\text{M-OMe}]^+$, 20), 284 ($[\text{M-COOMe}]^+$, 60), 202 ($[\text{M-142}]^+$, 20) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[\text{M}]^+$,

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
				10.0	10.0

1-(4-Trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-yl)-piperidin-4-yl-methanol

13

Das 2-Chlorpyrimidin **7** (0.64 g, 2.7 mmol) wurde mit dem Piperidin-4-yl-methanol (0.8 g, 6.77 mmol) in Dioxan (20 ml) gelöst und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen (300 ml). Es bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und getrocknet wurde. Kristalliner Feststoff wurde aus dem System Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

Produkt **13**: weisses Pulver, m = 0.61 g, 72%, Smp. 129°C.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.24-1.36 (m, 3H, CH , CH_2), 1.57 (s, 1H, OH), 1.72-1.79 (m, 4H, 2 CH_2), 1.84-1.90 (m, 2H, CH_2), 2.69-2.74 (m, 4H, 2 CH_2), 2.90-3.03 (m, 2H, 2 NCH_2), 3.55 (br.s, 2H, CH_2OH), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.96-5.02 (m, 2H, 2 NCH_2).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -67.81, (s, 3F, CF_3).

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, t = 128°C, m/z (%)):
315 ($[M]^+$, 84) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[M]^+$, $C_{15}H_{20}F_3N_3O$

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
315.1459	315.1485	0.4	0.1	10.0	10.0

Ethyl-4-(4-trifluormethyl)-6-phenylpyrimidin-2-yl)-piperazin-1-carboxylat 14

Das 2-Chlorpyrimidin **7** (1.5 g, 5.8 mmol) wurde mit dem Ethyl-piperazin-4-carboxylat (2.23 g, 14.0 mmol) in Dioxan (20 ml) gelöst und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen (300 ml). Es bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und getrocknet wurde. Kristalliner Feststoff wurde aus dem System Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

Produkt **14**: weisses Pulver, m = 2.05 g, 93%, Smp. 129°C.

1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 1.29 (t, $^3J_{H-H}=7.3$, 3H, CH_3), 3.56-3.61 (m, 4H, 2 NCH_2), 3.93-3.99 (m, 4H, 2 NCH_2), 4.19 (q, $^3J_{H-H}=6.9$, 2H, \underline{CH}_2CH_3), 7.23 (s, 1H, C5H), 7.49-7.51 (m, 3H, Ph), 8.03-8.08 (m, 2H, Ph).

^{19}F NMR ($CDCl_3/CFCl_3$, δ ppm): -71.19 (s, 3F, CF_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 14.61 (s, CH_3), 43.47 (s, 4 NCH_2), 61.56 (s, OCH_2), 101.04 (s, C5, CH), 120.79 (q, $^1J_{C-F} = 272.7$ Hz, CF_3), 127.15 (s, CH, Ph), 128.83 (s, CH, Ph), 131.33 (s, CH, Ph), 136.53 (s, Cq, Ph), 155.57 (s, Cq, C2), 161.69, s ($C=O$), 167.02 (s, Cq, C6).

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, t = 128°C, m/z (%)): 380 ($[M]^+$, 84), 278 ($[M-CH_2-N-COOEt]^+$, 42), 264 ($[M-278]^+$, 42), 258 ($[Ph-Py-CF_3-N=CH_2]^+$, 100) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[M]^+$, $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
380.1459	380.1460	0.4	0.1	10.0	10.0

Methyl-1-(4-trifluormethyl)-6-phenylpyrimidin-2-yl)-piperidin-4-carboxylat **15**

Das 2-Chlorpyrimidin **7** (1.5 g, 5.8 mmol) wurde mit dem Methyl-piperidin-4-carboxylat (2.07 g, 14.5 mmol) in Dioxan (20 ml) gelöst und 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen (300 ml). Die wässrige Phase von der organischen Phase getrennt und mit Chloroform (5x40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch mal mit Wasser (2x30 ml) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wurde die Lösung eingeeengt und der Feststoff getrocknet. Kristalliner Feststoff wurde aus dem System Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

Produkt **15**: weisses kristallines Pulver, m = 1.38 g, 65%, Smp. 91°C.

1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 1.67-1.79 (m, 2H, CH_2), 1.89-2.06 (m, 2H, CH_2), 2.57-2.70 (m, 1H, $C^{16}H$), 3.07-3.21 (m, 2H, 2 NCH_2), 3.70 (s, OCH_3), 4.79-4.85 (m, 2H, 2 NCH_2), 7.18 (s, 1H, C_5H), 7.47-7.51 (m, 3H, Ph), 8.03-8.08 (m, 2H, Ph).

^{19}F NMR ($CDCl_3/CFCl_3$, δ ppm): -71.22 (s, 3F, CF_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 27.89 (s, CH_2), 41.31 (s, $C^{16}H$), 43.25 (s, NCH_2), 51.76 (s, OCH_3), 100.47 (s, C5, CH), 120.86 (q, $^1J_{C-F} = 265.6$ Hz, CF_3), 127.15 (s, CH, Ph), 128.78 (s, CH, Ph), 131.16 (s, CH, Ph), 136.78 (s, Cq, Ph), 157.11 (q, $^2J_{C-F} = 34.0$ Hz, CCF_3), 161.66 (s, Cq, C2), 166.88 (s, Cq, C6), 175.08 (s, Cq, C=O).

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelletemp. ca. 200°C, t = 92°C, m/z (%)): 365 ([M]⁺, 100), 350 ([M-Me]⁺, 44), 306 ([M-COOMe]⁺, 32) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₁₈H₁₈F₃N₃O₂

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
365.1348	365.1351	0.9	0.3	10.0	10.0

1-(4-Trifluormethyl)-6-phenylpyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl-methanol 16

Das 2-Chlorpyrimidin **7** (0.7 g, 2.7 mmol) wurde mit dem Piperidin-4-yl-methanol (0.8 g, 6.77 mmol) in Dioxan (20 ml) gelöst und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen (300 ml). Es bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und getrocknet wurde. Kristalliner Feststoff wurde aus dem System Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.24-1.36 (m, 3H, CH, CH₂), 1.57 (s, 1H, OH), 1.84-1.90 (m, 2H, CH₂), 2.90-3.03 (m, 2H, 2 NCH₂), 3.55 (br.s, 2H, CH₂OH), 4.96-5.02 (m, 2H, 2 NCH₂), 7.16 (s, 1H, C5H), 7.45-7.50 (m, 3H, Ph), 8.05-8.07 (m, 2H, Ph).

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -71.23 (s, 3F, CF₃).

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 29.05 (s, 2CH₂), 39.63 (s, CH), 49.15 (s, 2NCH₂), 67.12 (s, CH₂OH), 100.03 (s, C5, CH), 121.78 (q, ¹J_{C-F} = 279.7 Hz, CF₃), 127.55 (s, CH, Ph), 129.15 (s, CH, Ph), 131.65 (s, CH, Ph), 137.26 (s, Cq, Ph), 157.11 (q, ²J_{C-F} = 34.0 Hz, CCF₃) 162.28 (s, Cq, C2), 167.64 (s, Cq, C6), 175.08 (s, Cq, C=O).

Produkt **16**: weisses Pulver, m = 0.71 g, 78%, Smp. 104°C.

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelletemp. ca. 200°C, m/z (%)): 337 ([M]⁺, 100), 306 ([M-CH₂OH]⁺, 20) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₁₇H₁₈F₃N₃O

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
337.1413	337.1402	-3.2	-1.1	10.0	10.0

2-Azid-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 17

2-Brom-Pyrimidin **5** (0.5 g, 1.79 mmol) und NaN₃ (0.3 g, 4.78 mmol) wurden in 10 ml *t*-BuOH/H₂O-Lösung (4/1) unter Rückfluss 12 h gekocht. RM wurde mit Wasser verdünnt und mit CHCl₃ (3×10 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet. LM wurde am Rotationsverdampfer eingengt.

Produkt **17**: weisse Kristalle, m = 0.27 g (62%), Smp.= 83°C.

¹H-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 200.1 MHz): 1.88-1.96 (m, 4H, 2 CH₂), 2.92-3.07 (m, 4H, 2 CH₂).

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -67.48, s, CF₃.

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelletemp. ca. 200°C, m/z (%)): 243 ([M]⁺, 100), 201 ([M-N₃]⁺, 10), 77 ([Ph]⁺, 46), 69 ([CF₃]⁺, 8) u.a.F.

2-Azid-4-trifluormethyl-6-phenyl-pyrimidin 18

2-Brom-Pyrimidin **9** (0.5 g, 1.66 mmol) und NaN₃ (0.27 g, 4.15 mmol) wurden in 10 ml *t*-BuOH/H₂O-Lösung (4/1) unter Rückfluss 24 h gekocht. RM wurde mit Wasser verdünnt und mit CHCl₃ (3×10 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet. LM wurde am Rotationsverdampfer eingengt.

Produkt **18**: weisse Kristalle, m = 0.32 g (73%), Smp.= 83°C.

¹H-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 200.1 MHz): 7.51-7.60 (m, 3H, Ph), 7.74 (s, 1H, CH), 8.12-8.16 (m, 2H, Ph).

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -70.58, s, CF₃.

MS (MAT 95, EI, 70 eV, direkt, Quelltemp. ca. 200°C, m/z (%)): 265 ($[M]^+$, 100), 223 ($[M-N_3]^+$, 4), 77 ($[Ph]^+$, 46), 69 ($[CF_3]^+$, 8) u.a.F.

4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-yl-4-methylbenzolsulfonat **19**

Zur Lösung von Pyrimidon **1** (5.0 g, 23 mmol) und Tosyl-Chlorid (4.4 g, 23 mmol) in THF^{dry} (25 ml) wurde bei 0°C (Eisbad) Pyridin (1.8 g, 23 mmol) langsam zutropft. Danach wurde die RM auf die RT gebracht und 24 h gerührt. THF wurde in Hochvakuum entfernt, der Rückstand mit CuSO₄-Lsg. Gewaschen, mit Et₂O extrahiert, organische Phasen über MgSO₄ getrocknet. LM wurde eingengt und Rohprodukt aus Hexan/CH₂Cl₂ umkristallisiert.

Produkt **19**: gelbe Kristalle, m = 5.13 g (61%), Smp.= 161°C.

¹H-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 200.1 MHz): 1.84-1.86 (m, 4H, 2CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.86-2.96 (m, 4H, 2 CH₂), 7.32-7.37 (d, ³J_{H-H}=8.3, 2H, Ar), 8.00-8.04 (d, ³J_{H-H}=8.3, 2H, Ar)

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -67.40, s, CF₃.

4-Trifluormethyl-6-phenylpyrimidin-2-yl-4-methylbenzolsulfonat **20**

Zur Lösung von Pyrimidon **2** (1.5 g, 6.25 mmol) und Tosyl-Chlorid (1.18 g, 6.25 mmol) in THF^{dry} (20 ml) wurde bei 0°C (Eisbad) Triethylamin (0.76 g, 7.5 mmol) zutropft. Danach wurde die RM auf die RT gebracht und 24 h gerührt. Danach wurde RM mit Et₂O (3×15 ml) extrahiert, org. Phasen mit NaCl-Lsg^{aq} gewaschen, über MgSO₄ getrocknet. LM wurde eingengt, der Rückstand wurde aus Hexan/CH₂Cl₂ umkristallisiert.

Produkt **20**: gelbe Kristalle, m = (72%), Smp. = 172 °C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 200.1 MHz):, 2.44 (s, 3H, CH_3), 7.32-7.37 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.3$, 2H, Ar), 7.51-7.60 (m, 3H, Ph), 7.74 (s, 1H, CH), 8.12-8.16 (m, 2H, Ph) 8.00-8.04 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.3$, 2H, Ar).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 188.3 MHz): -70.52, s, CF_3 .

2-Phenyl-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 21

Methode A:

Zur Lösung von 2-Chlor-Pyrimidin **3** (2.0 g, 8.42 mmol) in Glym (20 ml) wurde Phenylboronsäure (1.15 g, 9.26 mmol), $\text{Na}_2\text{CO}_3^{\text{aq}}$ (2.76 g, 26 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 g, 0.42 mmol) und PPh_3 (0.11 g, 0.42 mmol) zugegeben und unter Rückfluss 24 St. gekocht. RM wurde abgekühlt, Glym in Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgelöst (10 ml), 2×10 ml H_2O gewaschen. Wässrige Phasen wurden mit 2×10 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und über 2 cm Silicagel filtriert (Eluent CH_2Cl_2). Das Filtrat wurde eingeeengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde aus P.E. (57-62°C) umkristallisiert.

Das Produkt **21**: weiße nadelförmige Kristalle, $m = 1.75$ g (75%), Smp. = 124-125°C.

Methode B:

Zur Lösung von 2-Brom-Pyrimidin **5** (0.5 g, 1.78 mmol) in Glym (10 ml) wurde Phenylboronsäure (0.24 g, 1.96 mmol), $\text{Na}_2\text{CO}_3^{\text{aq}}$ (0.59 g, 5.52 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01 g, 0.045 mmol) und PPh_3 (0.02 g, 0.09 mmol) zugegeben und unter Rückfluss 24 St. gekocht. RM wurde abgekühlt, Glym in Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgelöst (10 ml), 2×10 ml H_2O gewaschen. Wässrige Phasen wurden mit

2×10 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und über 2 cm Silicagel filtriert (Eluent CH₂Cl₂). Das Filtrat wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV).

Das Produkt **21**: weiße nadelförmige Kristalle, m = 0.39 g (78%).

Methode C:

Zur Lösung von 2-Iod-Pyrimidin **6** (0.5 g, 1.52 mmol) in Glym (10 ml) wurde Phenylboronsäure (0.21 g, 1.67 mmol), Na₂CO₃^{aq} (0.5 g, 4.71 mmol), Pd(OAc)₂ (0.01 g, 0.038 mmol) und PPh₃ (0.02 g, 0.076 mmol) zugegeben und unter Rückfluss 24 St. gekocht. RM wurde abgekühlt, Glym in Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgelöst (10 ml), 2×10 ml H₂O gewaschen. Wässrige Phasen wurden mit 2×10 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und über 2 cm Silicagel filtriert (Eluent CH₂Cl₂). Das Filtrat wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV).

Das Produkt **21**: weiße nadelförmige Kristalle, m = 0.30 g (72%).

¹H-NMR (CDCl₃, 200.1 MHz): 1.88-1.96 (m, 4H, 2 CH₂), 2.92-3.07 (m, 4H, 2 CH₂), 7.45-7.49 (m, 3H, Ph), 8.42-8.47 (m, 2H, Ph).

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -67.47, s, CF₃.

MS: EI, 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) ca. 200°C, m/z (%): 278 [M]⁺ (100), 209 [M - CF₃]⁺ (8), 104 [Ph-C-NH]⁺ (10), 77 [Ph]⁺ (6) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₁₅H₁₃F₃N₂

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
278.10303	278.10308	0.2	0.1	10.0	10.0

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 22-24*Methode A:

Zur Lösung von 2-Chlor-Pyrimidin **7** (1 eq) in Glym wurde Phenylboronsäure (1.1 eq), Na₂CO₃^{aq} (3.3 eq), Pd(OAc)₂ (2.5mol%) und PPh₃ (5mol%) zugegeben und unter Rückfluss 24 St. gekocht. RM wurde abgekühlt, Glym in Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgelöst (10 ml), 2×10 ml H₂O gewaschen. Wässrige Phasen wurden mit 2×10 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und über 2 cm Silicagel filtriert (Eluent CH₂Cl₂). Das Filtrat wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde chromatographiert (Hexan/CHCl₃).

Methode B:

Zur Lösung von 2-Iod-Pyrimidin **10** (1 eq) in Glym wurde Phenylboronsäure (1.1 eq), Na₂CO₃^{aq} (3.3 eq), Pd(OAc)₂ (2.5mol%) und PPh₃ (5mol%) zugegeben und unter Rückfluss 24 St. gekocht. RM wurde abgekühlt, Glym in Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgelöst (10 ml), 2×10 ml H₂O gewaschen. Wässrige Phasen wurden mit 2×10 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und über 2 cm Silicagel filtriert (Eluent CH₂Cl₂). Das Filtrat wurde eingengt (Rotationsverdampfer, in WSV). Der Rückstand wurde chromatographiert (Hexan/CHCl₃).

*2,4-Diphenyl-6-trifluormethyl-pyrimidin 22*Methode A:

Das Produkt **22**: weiße Kristalle, m = 0.35 (72 %), Smp. = 69°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 200.1 MHz): 7.54-7.59 (m, 6H, Ph), 7.89 (s, 1H, C5H), 8.24-8.29 (m, 2H, Ph), 8.61-8.66 (m, 2H, Ph).

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -70.53, s, CF₃.

MS: EI, 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) ca. 200°C, bei 109°C, m/z (%): 300 [M]⁺ (100), 197 [Ph-C-NH]⁺ (18), 77 [Ph]⁺ (12) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₁₇H₁₁F₃N₂

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
300.08726	300.08743	0.6	0.2	10.0	10.0

Methode B:

Das Produkt **22**: weiße Kristalle, m = 0.20 g (79 %), Smp. = 69°C.

*4-4-Trifluormethyl--6-phenylpyrimidin-2-yl-benzaldehyd 23*Methode A.

Produkt **23**: weisse Kristalle, (56%), Smp. 109°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 200.1 MHz): 3.73 (s, 3H, OCH₃), 7.54-7.59 (m, 5H, Ph), 7.89 (s, 1H, C5H), 8.24-8.29 (m, 2H, Ph), 8.61-8.66 (m, 2H, Ph).

^{19}F -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 188.3 MHz): -70.52, s, CF_3 .

MS: EI, 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) ca. 200°C, bei 109°C, m/z (%): 300 $[\text{M}]^+$ (100), 197 $[\text{Ph-C-NH}]^+$ (18), 77 $[\text{Ph}]^+$ (12) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
300.08726	300.08743	0.6	0.2	10.0	10.0

4-Trifluormethyl-2-(4-methoxyphenyl)-6-phenylpyrimidin 24

Methode A.

Produkt **24**: weisse Kristalle, (67%), Smp. 112°C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 200.1 MHz): 3.73, 7.54-7.59 (m, 6H, Ph), 7.89 (s, 1H, C5H), 8.24-8.29 (m, 2H, Ph), 8.61-8.66 (m, 2H, Ph).

^{19}F -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 188.3 MHz): -70.52, s, CF_3 .

MS: EI, 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) ca. 200°C, bei 109°C, m/z (%): 300 $[\text{M}]^+$ (100), 197 $[\text{Ph-C-NH}]^+$ (18), 77 $[\text{Ph}]^+$ (12) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
300.08726	300.08743	0.6	0.2	10.0	10.0

2-Trimethylsilylethynyl-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 25

CuI (0.017g, 0.09 mmol) wurde in einer Ampulle mit Teflonverschluss bei 160°C in Hochvakuum 3 h erhitzt, anschließend in N₂-Fluss abgekühlt. Dann in N₂-Fluss wurde dazu **6** (0.5 g, 1.52 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.017 g, 0.0152 mmol), NEt₃^{dry} (4ml) und Trimethylsilylacetylen (0.22 g, 2.28 mmol) zugegeben. Nach Verschließen der Ampulle RM wurde bei 80°C 10 St. gerührt. LM wurde in Hochvakuum entfernt, der Rückstand in Et₂O aufgelöst und über Silicagel (2cm) filtriert. LM wurde abgedampft, der Rückstand sublimiert (Hochvakuum).

Produkt **25**: gelbe Kristalle, m = 0.27 g (60%), Smp. = 80-81°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 200.1 MHz): 0.27 (s, 9H, SiMe₃), 1.87-1.89 (m, 4H, 2 CH₂), 2.92-3.00 (m, 4H, 2 CH₂).

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -67.43, s, CF₃.

MS: EI, 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) ca. 200°C, bei 60°C, m/z (%): 298 [M]⁺ (12), 283 [M - CF₃]⁺ (100), 156 [M-CF₃-SiMe₃]⁺ (1) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₁₄H₁₇F₃N₂Si

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
298.11029	298.11131	3.4	1.0	10.0	10.0

2-Ethynyl-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 26

Zur Lösung **25** (0.27 g, 0.9 mmol) in Methanol (5 ml) wurde unter Rühren 1-N-KOH-Lösung^{aq} (10 ml) zugegeben und 1 St. bei RT gerührt. Die RM wurde mit 3-N-HCl-Lösung^{aq} (5 ml) angesäuert und eingengt in Hochvakuum. Der Rückstand wurde in Wasser (ca. 20 ml) gelöst, mit festen K₂CO₃ alkalisch gemacht und mit Et₂O

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, LM wurde entfernt, der Rückstand wurde Chromatographiert (Et_2O als Eluent).

Produkt **26**: Feststoff, $m = 0.22$ g (quant).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.1 MHz): 1.87-1.90 (m, 4H, 2 CH_2), 2.92-3.01 (m, 4H, 2 CH_2), 3.05 (s, 1H, CH).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 188.3 MHz): -67.56, s, CF_3 .

MS: EI, 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) ca. 200°C , bei 60°C , m/z (%): 298 $[\text{M}]^+$ (12), 283 $[\text{M} - \text{CF}_3]^+$ (100), 156 $[\text{M} - \text{CF}_3 - \text{SiMe}_3]^+$ (1) u.a.F.

2-Trimethylsilylethynyl-4-trifluormethyl-6-phenylpyrimidin 27

CuI (0.04g, 0.228 mmol) wurde in einer Ampulle mit Teflonverschluss bei 160°C in Hochvakuum 3 h erhitzt, anschließend in N_2 -Fluss abgekühlt. Dann in N_2 -Fluss wurde dazu 2-Chlor-Pyrimidin **7** (1.0 g, 3.87 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 g, 0.038 mmol), $\text{NEt}_3^{\text{dry}}$ (5ml) und Trimethylsilylacetylen (0.56 g, 5.8 mmol) zugegeben. Nach Verschließen der Ampulle RM wurde bei 80°C 10 St. gerührt. LM wurde in Hochvakuum entfernt, der Rückstand in Et_2O aufgelöst und über Silicagel (2cm) filtriert. LM wurde abgedampft, der Rückstand sublimiert (Hochvakuum).

Produkt **27**: weisse Kristalle, $m = 1.04$ g (84%), Smp. = 92°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.1 MHz): 3.08 (s, 1H, CH), 7.16 (s, 1H, C5H), 7.47-7.50 (m, 3H, Ph), 8.05-8.10 (m, 2H, Ph).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 188.3 MHz): -71.32, s, CF_3 .

MS: EI, 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) ca. 200°C, bei 60°C, m/z (%): 320 [M]⁺ (12), 251 [M - CF₃]⁺ (100), 178 [M-CF₃-SiMe₃]⁺ (1) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion [M]⁺, C₁₆H₁₅F₃N₂Si

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
329.14029	298.14131	3.4	1.0	10.0	10.0

2-Ethynyl-4-trifluormethyl-6-phenylpyrimidin 28

Zur Lösung **27** (0.5 g, 1.52 mmol) in Methanol (5 ml) wurde unter Rühren 1-N-KOH-Lösung^{aq} (10 ml) zugegeben und 1 St. bei RT gerührt. Die RM wurde mit 3-N-HCl-Lösung^{aq} (5 ml) angesäuert und eingengt in Hochvakuum. Der Rückstand wurde in Wasser (ca. 20 ml) gelöst, mit festen K₂CO₃ alkalisch gemacht und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde entfernt, der Rückstand wurde Chromatographiert (Et₂O als Eluent).

Produkt **28**: Feststoff, m = 0.38 g (quant).

¹H-NMR (CDCl₃, 200.1 MHz): 0.27 (s, 9H, SiMe₃), 1.87-1.89 (m, 4H, 2 CH₂), 2.92-3.00 (m, 4H, 2 CH₂).

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -67.43, s, CF₃.

MS: EI, 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) ca. 200°C, bei 60°C, m/z (%): 248 [M]⁺ (54), 233 [M - CF₃]⁺ (100), 126 [M-CF₃-SiMe₃]⁺ (6) u.a.F.

2-(2-Phenylethynyl)-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 29

2-Iod-Pyrimidin **6** (0.5 g, 1.52 mmol) wurde in NEt₃ (5 ml) mit Phenylacetylen (0.23 g, 2.28 mmol) in Anwesenheit von PdCl₂(PPh₃)₂/CuI (10mol%/5mol%) bei RT unter Stickstoff-Atmosphäre 24 h gerührt. Danach wurde der LM in Hochvakuum

entfernt, der Rückstand in Et₂O gelöst, mit Wasser gewaschen und aus P.E. umkristallisiert.

Produkt **29**: (36%), braunes Öl.

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -67.44, s, CF₃.

2-(2-Phenylethynyl)-4-trifluormethyl-6-phenylpyrimidin 30

2-Iod-Pyrimidin **10** (0.5 g, 1.52 mmol) wurde in NEt₃ (5 ml) mit Phenylacetylen (0.23 g, 2.28 mmol) in Anwesenheit von PdCl₂(PPh₃)₂/CuI (10mol%/5mol%) bei RT unter Stickstoff-Atmosphäre 24 h gerührt. Danach wurde der LM in Hochvakuum entfernt, der Rückstand in Et₂O gelöst, mit Wasser gewaschen und aus P.E. umkristallisiert.

Produkt **30**: (45%), braunes Öl.

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -70.34, s, CF₃.

Ethyl-3-(4-trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-yl)-acrylat 31

Methode A:

Zur Lösung 2-Chlor-Pyrimidin **3** (1.0 g, 4.2 mmol), Pd(OAc)₂ (0.01 g, 0.042 mmol), PPh₃ (0.044 g, 0.168 mmol), NaOAc (0.34 g, 4.2 mmol) in DMF^{wet} (15 ml) wurde *tert*-Ethylacrylat (0.46 g, 4.62 mmol) zugegeben. Kolben wurde verschlossen und die Reaktionsmasse bei 150°C 6 h gerührt. RM wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Cyclohexan extrahiert (5×10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet. LM wurde in Hochvakuum entfernt.

Produkt **31**: braunes Öl, polymerisiert bei RT.

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -67.44, s, CF₃.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.1 MHz): 1.17-1.26 (m, 3H), 1.78-2.00 (m, 2 CH_2 , 4H), 2.80-3.02 (m, 2 CH_2 , 4H), 4.01-4.18 (m, CH_2 , 2H), 6.72-6.73 (d, CH, 1H), 7.76-7.77 (d, CH, 1H).

Methode B:

In Ampulle mit Teflonverschluss, unter N_2 .

Zur Lösung 2-Iod-Pyrimidin **6** (2.0 g, 6.08 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.03 g, 0.12 mmol), K_2CO_3 (2.10 g, 15.2 mmol), Aliquat ($\text{CH}_3[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]\text{Cl}$) (0.05 g, 0.12 mmol) in DMF^{dry} (15 ml) wurde Ethylacrylat (1.2 g, 12.16 mmol) zugegeben. Kolben wurde verschlossen und die Reaktionsmasse bei RT 12 h gerührt. Reaktionsmasse polymerisiert bei RT (Monitoring via $^{19}\text{F-NMR}$).

*Ethyl-3-(4-trifluormethyl)-6-phenylpyrimidin-2-yl)-acrylat **32***

In Ampulle mit Teflonverschluss, unter N_2 .

Zur Lösung 2-Iod-Pyrimidin **6** (2.0 g, 6.08 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.03 g, 0.12 mmol), K_2CO_3 (2.10 g, 15.2 mmol), Aliquat ($\text{CH}_3[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]\text{Cl}$) (0.05 g, 0.12 mmol) in DMF^{dry} (15 ml) wurde Ethylacrylat (1.2 g, 12.16 mmol) zugegeben. Kolben wurde verschlossen und die Reaktionsmasse bei RT 12 h gerührt. Reaktionsmasse polymerisiert bei RT (Monitoring via $^{19}\text{F-NMR}$).

Produkt **32**: Öl.

$^{19}\text{F-NMR}$: -71.89, s, CF_3 .

*tert-Butyl-3-(4-trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-yl)-acrylat **33***

Methode A:

In Schlenk-Kolben, unter N₂.

Zur Lösung 2-Chlor-Pyrimidin **3** (1.0 g, 4.2 mmol), Pd(OAc)₂ (0.01 g, 0.042 mmol), PPh₃ (0.044 g, 0.168 mmol), NaOAc (0.34 g, 4.2 mmol) in DMF^{wet} (15 ml) wurde *tert*-Butylacrylat (0.6 g, 4.62 mmol) zugegeben. Kolben wurde verschlossen und die Reaktionsmasse bei 150°C 20 h gerührt. RM wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Cyclohexan extrahiert (5×10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet. LM wurde in Hochvakuum entfernt.

Produkt **33**: braunes Öl, polymerisiert bei RT.

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -66.86, s, CF₃.

Methode B:

In Schlenk-Kolben, unter N₂.

Zur Lösung 2-Iod-Pyrimidin **6** (0.5 g, 1.52 mmol), Pd(OAc)₂ (0.03 g, 0.0152 mmol), PPh₃ (0.015 g, 0.06 mmol), NaOAc (0.13 g, 1.52 mmol) in DMF^{wet} (10 ml) wurde *tert*-Butylacrylat (0.3 g, 2.28 mmol) zugegeben. Kolben wurde verschlossen und die Reaktionsmasse bei 40°C 16 h gerührt. RM wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Cyclohexan extrahiert (5×10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet. LM wurde in Hochvakuum entfernt.

Produkt **33**: braunes Öl, polymerisiert bei RT.

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -66.86, s, CF₃.

Methode C:

In Schlenk-Kolben, unter N₂.

Zur Lösung 2-Iod-Pyrimidin **6** (1.0 g, 3.04 mmol), Pd(OAc)₂ (0.014 g, 0.061 mmol), K₂CO₃ (1.05 g, 7.6 mmol), NBu₄Cl (0.85 g, 3.04 mmol) in DMF^{dry} (10 ml) wurde *tert*-Butylacrylat (0.78 g, 6.08 mmol) zugegeben. Kolben wurde verschlossen

und die Reaktionsmasse bei 80°C 5 h gerührt. RM wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Cyclohexan extrahiert (5×10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet. LM wurde in Hochvakuum entfernt.

Produkt **33**: braunes Öl, polymerisiert bei RT.

tert-Butyl-3-(4-trifluormethyl)-6-phenylpyrimidin-2-yl)-acrylat **34**

In Schlenk-Kolben, unter N₂.

Zur Lösung 2-Iod-Pyrimidin **10** (1.0 g, 3.04 mmol), Pd(OAc)₂ (0.014 g, 0.061 mmol), K₂CO₃ (1.05 g, 7.6 mmol), NBu₄Cl (0.85 g, 3.04 mmol) in DMF^{dry} (10 ml) wurde *tert*-Butylacrylat (0.78 g, 6.08 mmol) zugegeben. Kolben wurde verschlossen und die Reaktionsmasse bei 80°C 5 h gerührt. RM wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Cyclohexan extrahiert (5×10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet. LM wurde in Hochvakuum entfernt.

Produkt **34**: braunes Öl, polymerisiert bei RT.

¹⁹F-NMR (CDCl₃/C₆F₆, 188.3 MHz): -70.22, s, CF₃.

2-Ethoxy-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin **35**

Zur Lösung 2-Tosyl-Pyrimidin **19** (1.0 g, 2.69 mmol) in DMA^{dry} (4 ml) wurde Ethylacrylat (0.4 g, 4.0 mmol), Pd(OAc)₂ (0.07 g, 0.027 mmol), PPh₃ (0.07 g, 0.027 mmol), DMF^{dry} (2 ml) und Triethylamin^{dry} (2 ml) zugegeben. Ampulle wurde mit Teflonverschluss verschlossen und die RM wurde bei 110°C 18 h gerührt. Die Reaktionsmasse wurde abgekühlt und mit Toluol/Wasser-Gemisch vermengt und mit verd. HCl^{aq} auf die pH = 4 gebracht. Die wässrigen Phasen wurden mit Toluol extrahiert (2×5 ml), die vereinigten organische Phasen mit H₂O (1×10 ml) und mit NaCl^{aq}-Lsg (1×10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet. Der LM wurde in Hochvakuum entfernt.

Produkt **35**: quant.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.14 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.78-1.79 (m, 4H, 2 CH_2), 2.70-2.73 (m, 4H, 2 CH_2), 3.55 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): -67.83, s, CF_3 .

4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-vinylchinazolin **36**

Zur Lösung von 2-Chlor-Pyrimidin **3** (0.5 g, 1.52 mmol), Allyltributylstannan (0.71 g, 1.67 mmol) in Benzol^{dry} wurde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.11 g, 0.097 mmol) und DMF^{dry} (1 ml) zugegeben und in geschlossenen Ampulle bei 120°C 20 h gerührt. LM wurde in Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 gelöst und chromatographiert (Cyclohexan/ $\text{CHCl}_3 = 9:1$).

Produkt **36**: Öl.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): -67.83, s, CF_3 .

4-Trifluormethyl-6-phenyl -2-vinylpyrimidin **37**

Zur Lösung von 2-Chlor-Pyrimidin **7** (0.5 g, 1.94 mmol), Allyltributylstannan (0.71 g, 2.13 mmol) in Benzol^{dry} wurde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.11 g, 0.097 mmol) und DMF^{dry} (1 ml) zugegeben und in geschlossenen Ampulle bei 120°C 20 h gerührt. LM wurde in Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 gelöst und chromatographiert (Cyclohexan/ $\text{CHCl}_3 = 9:1$).

Produkt **37**: Öl.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): -70.21, s, CF_3 .

Lithium-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-carboxylat **39**

Trockene Glasapparatur, unter N_2 .

Bei -80-85°C zur Lösung 2-Brom-Pyrimidin **5** (1.0 g, 3.57 mmol) in Et₂O^{dry} (30 ml) wurde langsam *n*BuLi-Lösung in Hexan (1.57 ml, 3.93 mmol) zugetropft und bei -78°C 45 min gerührt. Danach wurde die Reaktionsmasse auf frisch vorbereitete Trockeneis (CO₂^s) gekippt und gerührt. Zur RM wurde 10 ml Wasser zugegeben, wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3×15 ml).

Danach wurde die wässrige Phase in einen Kristallisierschale mit CH₃COOH^{konz} versetzt und das Wasser wurde an der Luft abgedampft. Die Kristalle wurden aus der MeOH/H₂O-Gemisch umkristallisiert. Vorsicht: das Produkt decarboxyliert bei erwärmen.

Produkt **39**: weisses Pulver, Smp. >220°C.

¹H-NMR (D₂O): 2.68-2.79 (m, 4H, 2CH₂), 3.02-3.05 (m, 4H, 2CH₂).

¹⁹F-NMR (D₂O): -67.52, s, CF₃.

4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-carboxysäure **40**

Trockene Glasapparatur, unter N₂.

Bei -80-85°C zur Lösung 2-Brom-Pyrimidin **5** (1.0 g, 3.57 mmol) in Et₂O^{dry} (30 ml) wurde langsam *n*BuLi-Lösung in Hexan (1.57 ml, 3.93 mmol) zugetropft und bei -78°C 45 min gerührt. Danach wurde die Reaktionsmasse auf frisch vorbereitete Trockeneis (CO₂^s) gekippt und gerührt. Zur RM wurde 10 ml Wasser zugegeben, wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3×15 ml).

Danach wurde der wässrige Phase in drei Portionen aufgeteilt und aufgearbeitet:

a) eine Portion wurde mit 10 % HCl auf pH = 1 gebracht. Dabei decarboxyliert das Produkt spontan;

b) zweite Portion wurde mit wässr. NaOH versetzt und dann mit HCl auf pH = 1 gebracht. Dabei decarboxyliert das Produkt spontan;

c) dritte Portion wurde in einen Kristallisierschale mit $\text{CH}_3\text{COOH}^{\text{konz}}$ versetzt und das Wasser wurde an der Luft abgedampft. Die Kristalle wurden aus der MeOH/H₂O-Gemisch umkristallisiert. Vorsicht: das Produkt decarboxyliert bei erwärmen.

Produkt **40**: farblose Kristalle, Smp. >220°C.

¹H-NMR (D₂O): 2.68-2.79 (m, 4H, 2CH₂), 3.02-3.05 (m, 4H, 2CH₂).

¹⁹F-NMR (D₂O): -67.48, s, CF₃.

MS: CI, MAT 8200, T (Quelle) ca. 200°C, bei 53°C, direkt, NH₃, m/z (%) :

- positiv 218 [M – CO₂ + NH₄]⁺ (5), 203 [M – CO₂ + H]⁺ (100) u.a.F.
- negativ 201 [M – CO₂ – H]⁻ (14) u.a.F.

ESI, Esquire, DMF, negative: 245.1 [M – H]⁻, 201.1 [M – CO₂]⁻, 131 [M – CO₂ – CF₃ – H]⁻.

4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin 41

Methode A:

Trockene Glasapparatur, unter N₂.

Bei -80-85°C zur Lösung 2-Brom-Pyrimidin **5** (1.0 g, 3.57 mmol) in Et₂O^{dry} (30 ml) wurde langsam *n*BuLi-Lösung in Hexan (1.57 ml, 3.93 mmol) zugetropft und bei -78°C 45 min gerührt. Danach wurde die Reaktionsmasse auf frisch vorbereitete Trockeneis (CO₂^s) gekippt und gerührt. Zur RM wurde 10 ml Wasser zugegeben, wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3×15 ml).

Danach wurde der wässrige Phase in zwei Portionen aufgeteilt und aufgearbeitet:

a) eine Portion wurde mit 10 % HCl auf pH = 1 gebracht. Dabei decarboxyliert die 4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-carboxysäure **40** spontan;

b) zweite Portion wurde mit wässr. NaOH versetzt und dann mit HCl auf pH = 1 gebracht. Dabei decarboxyliert die 4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-carboxysäure **40** spontan spontan.

Produkt **41**: bräunliches öliges Feststoff, m = (quant.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.68-2.79 (m, 4H, 2CH₂), 3.02-3.05 (m, 4H, 2CH₂).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): -67.48, s, CF₃.

Dimethyl-4-trifluormethyl-6-phenylpyrimidin-2-yl-2-boronat **42**

Trockene Glasapparatur, unter N₂.

Zur Lösung 2-Brom-Pyrimidin **9** (1.0 g, 3.3 mmol) in THF^{dry} (60 ml) wurde bei -78°C unter N₂-Atmosphäre *n*BuLi-Lösung in Hexan (1.42 ml, 3.63 mmol) tropfenweise zugegeben. Reaktionsmasse wurde bei -78°C 1 h gerührt. Danach wurde dazu B(OMe)₃ (1.03 g, 9.9 mmol) zugetropft und die RM wurde weitere Stunde bei -78°C gerührt. Anschliessend brachte man die Reaktionsmasse auf die Raumtemperatur. THF wurde in Hochvakuum abgezigen. Der Rückstand wurde mit Methanol (3×10 ml) gewaschen und getrocknet.

Produkt **42**: weisses Pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (Methanol-*d*₄, 200.1 Mz): 0.87-0.92 (m, 4H, 2CH₂), 1.35-1.37 (m, 4H, 2CH₂), 4.01 (s, OMe).

$^{19}\text{F-NMR}$ (Methanol-*d*₄, 188.3 MHz): -68.34, s, CF₃.

4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-2-amin **43**

Die Lösung von 2-(2,2,2-Trifluoracetyl)-cyclohexanon (5.0 g, 26 mmol), Guanidin-Carbonat (5.2 g, 28.6 mmol) und Triethylamin (3.68 g, 36.4 mmol) in *i*-PrOH wurde mit katalytischer Menge BF₃·OEt₂ versetzt und unter Rückfluss 12 h gekocht. RM wurde auf das Wasser (300 ml) gegossen, wiesser Niederschlag wurde abfiltriert und an der Luft getrocknet.

Produkt **43**: weisses Pulver, m = 5.0g (89%), Smp. 145-146.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.1 MHz): 1.75-1.88 (m, 4H, 2CH₂), 2.69-2.76 (m, 4H, 2CH₂), 5.8 (br. s., 2H),

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 188.3 MHz): -67.01, s, CF₃.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 22.18 (s, CH₂), 22.70 (q, $^5J_{\text{C-F}} = 0.8$ Hz, CH₂), 23.35 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz, CH₂), 33.05 (s, CH₂), 115.34 (s, C5), 122.58 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.3$ Hz, CF₃), 152.79 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz, CCF₃), 161.78 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1.0$ Hz, C2), 171.0 (s, Cq).

4-Trifluormethyl-6-phenylpyrimidin-2-amin **44**

Die Lösung von 4,4,4-Trifluor-1-phenylbutan-1,3-dion (5.0 g, 23 mmol), Guanidin-Carbonat (4.55 g, 25.3 mmol) und Triethylamin (3.25 g, 32.2 mmol) in *i*-PrOH (80 ml) wurde mit katalytischer Menge BF₃·OEt₂ versetzt und unter Rückfluss 12 h gekocht. RM wurde auf das Wasser (300 ml) gegossen, wiesser Niederschlag wurde abfiltriert und an der Luft getrocknet.

Produkt **46**: weisses Pulver, m = 3.35g (61%), Smp. [Vergleich 193-195].

4-Trifluormethyl-6-phenylpyrimidin **45**

Die Lösung von 4,4,4-Trifluor-1-phenylbutan-1,3-dion (2.0 g, 9.3 mmol), Formamidin-Acetat (1.04 g, 10.0 mmol) und Triethylamin (1.01 g, 10.0 mmol) in *i*-PrOH (30 ml) wurde mit katalytischer Menge BF₃·OEt₂ versetzt und unter Rückfluss 60 h gekocht. Die Reaktionsmasse wurde abgekühlt und Wasser (150 ml) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert (5×20 ml). Organische Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde eingengt. Der Rückstand wurde aus P.E. (100-140°C) umkristallisiert.

Produkt **45**: öliges Feststoff,. Produkt polymerisiert teilweise während der Reaktion.

2-(4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin)-2-yl-aminoessigsäure 48

Die Lösung von 2-(2,2,2-Trifluoracetyl)-cyclohexanon (2.0 g, 10.31 mmol), 2-Amidinamin-Essigsäure (1.45 g, 12.36 mmol) und Triethylamin (5.2 g, 51.5 mmol) wurden in *i*-PrOH (30 ml) gelöst, mit der katalytischer Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ versetzt und unter Rückfluss 40 h gekocht. RM wurde warm auf Wasser (300 ml) gegossen, mit verd. HCl auf pH = 7 gebracht und mit Et_2O extrahiert (5×20 ml). Organische Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, LM wurde eingengt.

Produkt **48**: weisse Kristalle, $m = 0.5 \text{ g}$ (18%), Smp. 189-192°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 1.68-1.69 (m, 4H, 2CH_2), 2.60-2.64 (m, 4H, 2CH_2), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 7.58 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, NH), 12.42 (br. s., 1H, COOH).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): -67.16, s, CF_3 .

MS: EI 70 eV, MAT 95, direkt, T (Quelle) = 200°C, m/z (%): 275 $[\text{M}]^+$ (8), 230 $[\text{M} - \text{COOH}]^+$ (100) u.a.F.

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Molekülion $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$

gef. Masse	ber. Masse	Varianz		erlaubter Fehler	
		ppm	mmu	ppm	mmu
275.08714	275.08816	3.7	1.0	10.0	10.0

2-(4-Trifluormethyl-6-phenylpyrimidin)-2-yl-aminoessigsäure 49

Das 4,4,4-Trifluor-1-phenylbutan-1,3-dion (3.0g, 14 mmol) und 2-Amidinamin-Essigsäure (2.0 g, 16.8 mmol) wurden in *i*-PrOH (30 ml) gelöst, mit der katalytischer Menge $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ versetzt und unter Rückfluss 60 h gekocht. RM wurde warm auf Wasser (300 ml) gegossen. Ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und an der Luft getrocknet.

Produkt **49**: cremefarbige Pulver, m = 1.4 g (30%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 3.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 2H, CH₂), 7.16 (s, 1H, C5H), 7.47-7.50 (m, 3H, Ph), 7.58 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, NH), 8.05-8.10 (m, 2H, Ph), 12.40 (br. s., 1H, COOH).

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6): -71.78, s, CF₃.

3-Chlor-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnolin 52

Die Pyridazin-3-on **50** (10.0 g, 46 mmol) wurde in einem Überschuss an POCl₃ (70.6 g, 460 mmol) bei 70-80°C unter N₂-Atmosphäre erhitzt. Danach wurde der überschüssige POCl₃ in Vakuum abdestilliert und der feste Rückstand wurde über Silicagel filtriert. Eluent: Cyclohexan/EtOAc (1:1).

Produkt **52**: gelbliche Kristalle, 10.36 g (94%), Smp. 37-38°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, δ ppm): 1.80-2.00 (m, 4H, 2×CH₂), 3.06 (m, 2H, CH₂), 3.25 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, CH₂).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -57.1 (t, $^5J_{\text{F,H}} = 3.1$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, δ ppm): 21.1 (s, CH₂), 21.6 (s, CH₂), 26.7 (s, CH₂), 30.7 (s, CH₂), 122.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.2$ Hz, CF₃), 126.1 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.4$ Hz, CCF₃), 138.9 (s, C_q, C5), 150.6 (s, C_q, C6), 161.3 (s, C_q, CCl).

GC-MS (EI): $m/z = 238$ [M⁺], 236 [M⁺], 217, 133, 69.

HRMS (TOF MS ES⁺): Berechnet für C₉H₈ClF₃N₂+H⁺ 237.0406; gefunden: 237.0400.

3-Chlor-4-trifluormethyl-6-phenylpyridazin 53

Die Pyridazin-3-on **51** (10.0 g, 42 mmol) wurde in einem Überschuss an POCl₃ (64.5 g, 420 mmol) bei 70-80°C unter N₂-Atmosphäre erhitzt. Danach wurde der

überschüssige POCl₃ in Vakuum abdestilliert und der feste Rückstand wurde über Silicagel filtriert. Eluent: Chloroform.

Produkt **53**: feine gelbe Nadeln, 6.52 g (60%), Smp. 159-160°C [77, 209].

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 54-59

Methode A:

Das jeweilige 3-Chlorpyridazin **52** oder **53** (1 eq.) wurde mit Amin (2.5 eq.) in Dioxan gelöst und unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde Reaktionsmasse aufs Wasser gegossen (30 ml), dann mit Et₂O (2×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, LM wurde abgezogen. Der Rückstand wurde aus Methanol/Wasser-System (1:1) umkristallisiert oder chromatographiert über Silicagel. Es wurden entsprechende 3-Amino-alkyl-substituierte Pyridazine **54-59** isoliert.

Methode B:

Das jeweilige 3-Chlorpyridazin **52** oder **53** (1 eq.) wurde in Amin (5 eq.) gelöst und unter Rückfluss 5-10 h gekocht. Nach dem Abkühlen wurde Reaktionsmasse aufs Wasser gegossen (30 ml), dann mit Et₂O (2×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, LM wurde abgezogen. Der Rückstand wurde aus Methanol/Wasser-System (1:1) umkristallisiert. Es wurden entsprechende 3-Amino-alkyl-substituierte Pyridazine **54-59** isoliert.

Ethyl-4-(4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnilin-3-yl)-piperazin-1-carboxylat

Methode A:

Unter Rückfluss 56 h, Reaktion abgebrochen. Chromatographie, Eluent: EtOAc/Hexan (2:3).

Produkt **54**: m = (21%), Öl.

Methode B:

Unter Rückfluss 5 h, Konversion 100%. Produkt wurde nicht gereinigt, da Verbindung zerfällt während Chromatographie, Umkristallisation ist unmöglich.

Produkt **54**: m = (59%), Öl.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.75-1.95 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.90 (m, 2H, CH_2), 3.12 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.28 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 3.61 (m, 4H, $2 \times \text{NCH}_2$), 4.15 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -58.0 (s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 14.7 (s, CH_3), 21.8 (s, CH_2), 26.4 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, CH_2), 30.1 (s, CH_2), 43.6 (s, CH_2), 51.2 (s, $2 \times \text{NCH}_2$), 61.6 (s, OCH_2), 118.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.2$ Hz, C_qCF_3), 123.7 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.2$ Hz, CF_3), 138.6 (s, C_q , C5), 155.7 (s, C_q), 158.0 (s, C_q), 175.3 (s, C_q , $\text{C}=\text{O}$).

GC-MS (ESI^+): $m/z = 359$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl-1-(4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnilin-3-yl)-piperidin-4-carboxylat **55**

Methode B:

Unter Rückfluss 4 h, Konversion 100%. Produkt wurde nicht gereinigt, da Verbindung zerfällt während Chromatographie, Umkristallisation ist unmöglich.

Produkt **55**: braunes Öl, m = (62%).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75-1.80 (m, 2H, CH_2), 1.85-2.01 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.47 (tt, $^3J_{\text{H,H}} = 11.1$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz, 1H, CH), 2.89 (m, 2H, CH_2), 3.01 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, 2H, NCH_2), 3.09 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (dm, $^3J_{\text{H,H}} = 13.3$ Hz, 2H, NCH_2), 3.67 (s, 3H, OCH_3).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -58.2 (s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 21.9 (s, CH_2), 26.4 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, CH_2) 28.1 (s, CH_2), 30.1 (s, CH_2), 40.9 (s, CH), 51.1 (s, $2\times\text{NCH}_2$) 51.8 (s, OCH_3), 118.1 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.7$ Hz, C_qCF_3), 123.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 275.5$ Hz, CF_3), 138.4 (s, C_q , C5), 155.6 (s, C_q), 158.5 (s, C_q), 175.3 (s, C_q , $\text{C}=\text{O}$).

GC-MS (ESI^+): $m/z = 344$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnilin-3-yl)-piperidin-4-yl)-methanol

56

Methode A:

Unter Rückfluss 72 h, Reaktion abgebrochen. Chromatographie, Eluent: EtOAc/Hexan (2:3).

Produkt **56**: gelbe Kristalle, m = (23%), Smp. = 122°C .

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-1.5 (m, 2H, CH_2), 1.6-1.9 (m, 7H, $3\times\text{CH}_2$, CH), 2.85-3.05 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.11 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.56 (m, 2H, CH_2), 3.66 (dm, $^3J_{\text{H,H}} = 12.8$ Hz, 2H, CH_2OH).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -58.3 (s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 22.0 (s, CH_2), 26.4 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, CH_2) 28.8 (s, CH_2), 30.1 (s, CH_2), 38.6 (s, CH), 51.6 (s, CH_2), 67.9 (s, CH_2), 117.8 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.7$ Hz, CCF_3), 123.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 275.5$ Hz, CF_3), 138.4 (s, C_q , C5), 155.6 (s, C_q), 158.5 (s, C_q).

GC-MS (ESI $^+$): $m/z = 316$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 255.

HRMS (TOF MS ES $^+$): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}+\text{H}^+$ 316.1637; gefunden: 316.1639.

Ethyl-4-(4-trifluormethyl-6-phenylpyridazin-3-yl)-piperazin-1-carboxylat 57

Method B:

Unter Rückfluss 4 h, Konversion 100%. Produkt wurde umkristallisiert aus Methanol/Wasser-System (1:1).

Produkt **57**: kristalline Feststoff, m = (78%), Smp. = 114°C.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.28 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 3.49 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 3.67 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 4.18 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 7.5-7.6 (m, 3H, Ph), 7.93 (s, 1H, C5H). 8.03 (dm, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, Ph).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -62.5 (s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 14.8 (s, CH_3), 43.7 (s, $2\times\text{CH}_2$), 50.5 (s, $2\times\text{CH}_2$), 61.7 (s, OCH_2), 121.4 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 33.5$ Hz, CCF_3), 122.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 273.9$ Hz, CF_3), 123.5 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 4.9$ Hz, C5H), 126.6 (s, $2\times\text{CH Ph}$), 129.3 (s, $2\times\text{CH Ph}$), 130.2 (s, CH Ph), 135.1 (s, C_q , Ph), 155.0 (s, C_q), 155.7 (s, C_q), 157.7 (s, C_q), 175.2 (s, C=O).

GC-MS (ESI⁺): $m/z = 381 [M+H]^+$, 309, 287.

HRMS: Berechnet für C₁₈H₁₉F₃N₄O₂

Methyl-1-(4-trifluormethyl-6-phenylpyridazin-3-yl)-piperidin-4-carboxylat **58**

Methode B:

Unter Rückfluss 4 h, Konversion 100%. Produkt wurde umkristallisiert aus Methanol/Wasser-System (1:1).

Produkt **58**: kristalline Feststoff, m = (79%), Smp. = 100°C.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.9-2.1 (m, 4H, 2×CH₂), 2.59 (tt, ³J_{H,H} = 11.1 Hz, ³J_{H,H} = 4.2 Hz, 1H, CH), 3.20 (ddd, ³J_{H,H} = 13.4 Hz, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.8 Hz, 2H, NCH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (ddd, ³J_{H,H} = 11.2 Hz, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.8 Hz, 2H, NCH₂), 7.4-7.6 (m, 3H, CH Ph), 7.90 (s, 1H, C5H), 8.04 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 2H, CH Ph).

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -62.7 (s).

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 28.2 (s, 2×CH₂), 40.9 (s, C16), 50.4 (s, 2×CH₂), 52.0 (s, OCH₃), 121.1 (q, ²J_{C,F} = 32.9 Hz, CCF₃), 123.0 (q, ¹J_{C,F} = 274.4 Hz, CF₃), 123.4 (q, ³J_{C,F} = 4.9 Hz, C5H), 126.5 (s, 2×CH Ph), 129.2 (s, 2×CH Ph), 130.0 (s, CH Ph), 135.3 (s, C_q Ph), 154.4 (s, C_q), 158.5 (s, C_q), 175.2 (s, C=O).

GC-MS (ESI⁺): $m/z = 366 [M+H]^+$, 351 [M+H-Me]⁺, 255.

HRMS (TOF MS ES⁺): Berechnet für C₁₈H₁₈F₃N₃O₂+H⁺ 366.1429; gefunden 366.1420.

1-(4-(4-trifluormethyl-6-phenylpyridazin-3-yl)-piperidin-4-yl)-methanol **59**

Unter Rückfluss 4 h, Konversion 100%. Produkt wurde nicht gereinigt, da Verbindung zerfällt während Chromatographie, Umkristallisation ist unmöglich.

Produkt **59**: braunes Öl, m = (66%).

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.40-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.7-1.9 (m, 3H, CH_2 , CH), 3.14 (ddm, $^2J_{\text{H,H}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 11.1$ Hz, 2H, NCH_2), 3.59 (s, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, 2H, OCH_2), 3.94 (dm, $^3J_{\text{H,H}} = 13.0$ Hz, 2H, NCH_2), 7.5 (m, 3H, CH, Ph), 7.89 (s, 1H, C5H), 8.04 (dm, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, CH, Ph).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -62.6 (s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 28.8 (s, $2\times\text{CH}_2$), 38.6 (s, CH), 50.8 (s, $2\times\text{NCH}_2$), 67.8 (s, OCH_2), 120.7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.9$ Hz, CCF_3), 122.9 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 4.9$ Hz, C5H), 123.5 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.4$ Hz, CF_3), 126.4 (s, $2\times\text{CH}$, Ph), 129.2 (s, $2\times\text{CH}$, Ph), 129.9 (s, CH, Ph), 135.3 (s, C_q , Ph), 153.9 (s, C_q), 158.0 (s, C_q).

GC-MS (ESI^+): $m/z = 338$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (TOF MS ES^+): Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}+\text{H}^+$ 337.1429; gefunden 337.1420.

3-Phenyl-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnolin 60

Methode A:

Die Lösung der 3-Chlor-Pyridazin **52** (0.3 g, 1.26 mmol), Phenylboronsäure (0.17 g, 1.39 mmol), Na_2CO_3 (0.41 g, 3.9 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.0067 g, 0.03 mmol) und PPh_3 (0.016 g, 0.06 mmol) in Monoglym (15 ml) wurde unter Rückfluss 48 h gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und EtOAc vermengt. Nach der Phasentrennung wurden die wässrigen Phasen mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, LM wurde abgezogen. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, Eluent EtOAc/P.E. (1:2).

Produkt **60**: gelbliche Kristalle, m = 0.25 g (72%). Smp. 84°C .

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.84-2.04 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.07 (m, 2H, CH_2), 3.33 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 7.47 (m, 5H, Ph).

^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, δ ppm): -54.9 (t, $^5J_{\text{F,H}} = 2.1$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 21.6 (s, CH_2), 21.8 (s, CH_2), 26.3 (s, CH_2), 30.6 (s, CH_2), 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 277.7$ Hz, CF_3), 125.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.7$ Hz, CCF_3), 128.1 (s, $2\times\text{CH}$, Ph), 128.9 (q, $^5J_{\text{C,F}} = 1.6$ Hz, $2\times\text{CH}$, Ph), 129.0 (s, CH, Ph), 136.3 (s, C_q , C5 oder C12) 137.7 (s, C_q , C5 oder C12), 156.4 (s, C_q , C3 oder C6), 160.2 (s, C_q , C3 oder C6).

GC-MS (EI): $m/z = 279$ [M^+].

HRMS (TOF MS ES⁺): Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2+\text{H}^+$ 280.0406; gefunden: 280.0400.

Methode B:

Die Lösung der 3-Chlor-Pyridazin **52** (0.3 g, 1.26 mmol), Phenylboronsäure (0.17 g, 1.39 mmol), Cs_2CO_3 (0.75 g, 3.9 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.03 g, 0.03 mmol) in Toluol (15 ml) wurde unter Rückfluss 20 h gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und EtOAc vermengt. Nach der Phasentrennung wurden die wässrigen Phasen mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, LM wurde abgezogen. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, Eluent EtOAc/P.E. (2:3).

Produkt **60**: gelbliche Kristalle, $m = 0.25$ g (84%). Smp. 84°C .

Methode C:

Die Lösung der 3-Chlor-Pyridazin **52** (0.3 g, 1.26 mmol), Phenylboronsäure (0.17 g, 1.39 mmol), Na_2CO_3 (0.41 g, 3.9 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.0067 g, 0.03 mmol) und PPh_3

(0.016 g, 0.06 mmol) in Toluol/Wasser (1:1) (20 ml) wurde unter Rückfluss 24 h gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und EtOAc vermengt. Nach der Phasentrennung wurden die wässrigen Phasen mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde abgezogen. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, Eluent EtOAc/P.E. (1:2).

Produkt **60**: gelbliche Kristalle, m = 0.25 g (76%). Smp. 84°C.

4-(4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnolin-3-yl)-benzaldehyd **61**

Die Lösung der 3-Chlor-Pyridazin **52** (0.3 g, 1.26 mmol), 4-Formylphenylboronsäure (0.22 g, 1.39 mmol), Na₂CO₃ (0.41 g, 3.9 mmol), Pd(OAc)₂ (0.0067 g, 0.03 mmol) und PPh₃ (0.016 g, 0.06 mmol) in Toluol/Wasser (1:1) (15 ml) wurde unter Rückfluss 80 h gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und EtOAc vermengt. Nach der Phasentrennung wurden die wässrigen Phasen mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde abgezogen. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, Eluent EtOAc/P.E. (1:2).

Produkt **61**: gelbliche Kristalle, m = 0.26 g (68%). Smp. 90°C.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.89-2.05 (m, 4H, 2×CH₂), 3.07 (m, 2H, CH₂), 3.33 (t, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 2H, CH₂) 7.64-7.66 (m, 2H), 7.97-8.00 (m, 2H) 10.10 (s, 1H, HC=O)

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -54.84, s.

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.46 (s, CH₂), 21.64 (s, CH₂), 26.18 (q, ⁵J_{C,F} = 3.3 Hz) 30.54 (s, CH₂), 123.6 (q, ¹J_{C,F} = 277.5 Hz, CF₃), 125.6 (q, ²J_{C,F} = 31.0 Hz, CCF₃), 128.9 (q, ⁵J_{C,F} = 1.6 Hz, 2×CH, Ph), 129.4 (s, 2×CH, Ph), 129.68 (s, CH, Ph), 129, 70 (s, CH, Ph), 136.3 (s, C_q, C5 oder C12), 136.9 (s, C_q, CCOH), 137.7 (s, C_q, C5 oder C12), 156.4 (s, C_q, C3 oder C6), 160.2 (s, C_q, C3 oder C6), 191.86 (s, HC=O)

GC-MS (EI): $m/z = 306 [M^+]$.

HRMS (TOF MS ES⁺): Berechnet für $C_{16}H_{13}F_3N_2O+H^+$ 307.2806; gefunden: 307.2810.

4-Trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-(4-methoxyphenyl)-cinnolin 62

Die Lösung der 3-Chlor-Pyridazin **52** (0.3 g, 1.26 mmol), 4-Methoxyphenylboronsäure (0.22 g, 1.39 mmol), Na_2CO_3 (0.41 g, 3.9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.0067 g, 0.03 mmol) und PPh_3 (0.016 g, 0.06 mmol) in Toluol/Wasser (1:1) (15 ml) wurde unter Rückfluss 80 h gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und EtOAc vermengt. Nach der Phasentrennung wurden die wässrigen Phasen mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, LM wurde abgezogen. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, Eluent EtOAc/P.E. (1:2).

Produkt **62**: gelbliche Kristalle, $m = 0.25$ g (72%). Smp. $103^\circ C$.

1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 1.85-2.04 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.04 (m, 2H, CH_2), 3.30 (t, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.97-7.00 (m, 2H, Ph), 7.43-7.47 (m, 2H, Ph).

^{19}F NMR ($CDCl_3/CFCl_3$, δ ppm): -54.90 (t, $^5J_{F,H} = 2.1$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 21.58 (s, CH_2), 21.76 (s, CH_2), 26.30 (q, $^5J_{C,F} = 3.3$ Hz, CH_2), 30.66 (s, CH_2), 55.9 (s, OCH_3), 123.6 (q, $^1J_{C,F} = 277.5$ Hz, CF_3), 125.6 (q, $^2J_{C,F} = 31.0$ Hz, CCF_3), 128.1 (s, $2 \times CH$, Ph), 128.9 (q, $^5J_{C,F} = 1.6$ Hz, $2 \times CH$, Ph), 129.1 (s, CH, Ph), 136.3 (s, C_q , C5 oder C12), 136.9 (s, C_q , $CCOH$), 137.7 (s, C_q , C5 oder C12), 156.4 (s, C_q , C3 oder C6), 160.2 (s, C_q , C3 oder C6), 161.7 (s, C_q)

GC-MS (EI): $m/z = 308 [M^+]$.

HRMS (TOF MS ES⁺): Berechnet für C₁₆H₁₅F₃N₂O+H⁺ 309.2906; gefunden: 309.2898.

3-(3-Bromphenyl)-4-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnolin 63

Die Lösung der 3-Chlor-Pyridazin **52** (0.3 g, 1.26 mmol), 3-Bromphenylboronsäure (0.31 g, 1.39 mmol), Na₂CO₃ (0.41 g, 3.9 mmol), Pd(OAc)₂ (0.0067 g, 0.03 mmol) und PPh₃ (0.016 g, 0.06 mmol) in Toluol/Wasser (1:1) (15 ml) wurde unter Rückfluss 80 h gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und EtOAc vermengt. Nach der Phasentrennung wurden die wässrigen Phasen mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, LM wurde abgezogen. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, Eluent EtOAc/P.E. (1:2).

Produkt **63**: gelbliche Kristalle, m = 0.26 g (70%). Smp. 123°C.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.86-2.06 (m, 4H, 2×CH₂), 3.09 (m, 2H, CH₂), 3.36 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 7.21-7.43 (m, 3H, Ph), 7.62 (s, 1H, Ph).

¹⁹F NMR (CDCl₃/CFCl₃, δ ppm): -54.88 (t, ⁵J_{F,H} = 2.1 Hz).

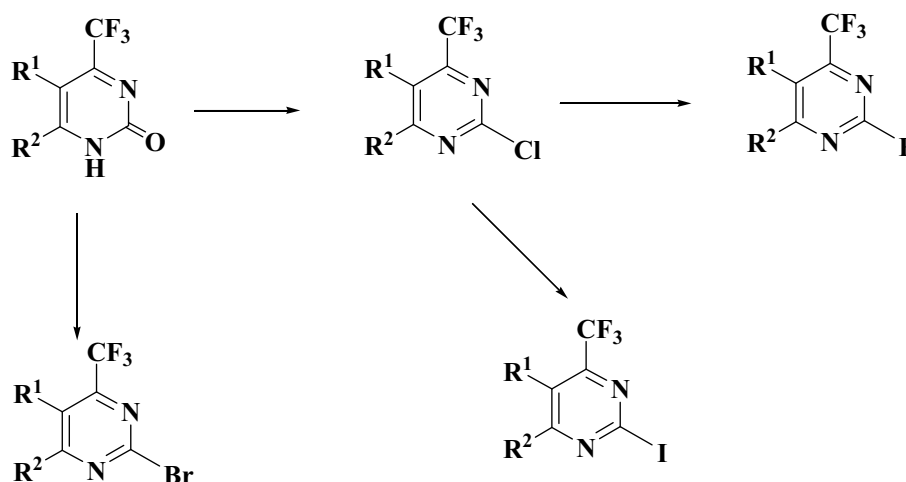
¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.57 (s, CH₂), 21.76 (s, CH₂), 26.30 (q, ⁵J_{C,F} = 3.3 Hz, CH₂), 30.5 (s, CH₂), 55.9 (s, OCH₃), 123.6 (q, ¹J_{C,F} = 277.5 Hz, CF₃), 124.6 (s, C_q, C-Br), 125.6 (q, ²J_{C,F} = 31.0 Hz, CCF₃), 128.9 (q, ⁵J_{C,F} = 1.6 Hz, 2×CH, Ph), 129.1 (s, CH, Ph), 131.5 (s, CH, Ph), 131.7 (s, CH, Ph), 136.3 (s, C_q, C5 oder C12), 136.9 (s, C_q, CCOH), 137.7 (s, C_q, C5 oder C12), 156.4 (s, C_q, C3 oder C6), 160.2 (s, C_q, C3 oder C6), 161.7 (s, C_q)

GC-MS (EI): $m/z = 357 [M^+]$, $359 [M^+]$.

HRMS (TOF MS ES+): Berechnet für $C_{16}H_{15}F_3N_2O+H^+$ 360.2906; gefunden:
360.2898.

G Zusammenfassung und Ausblick

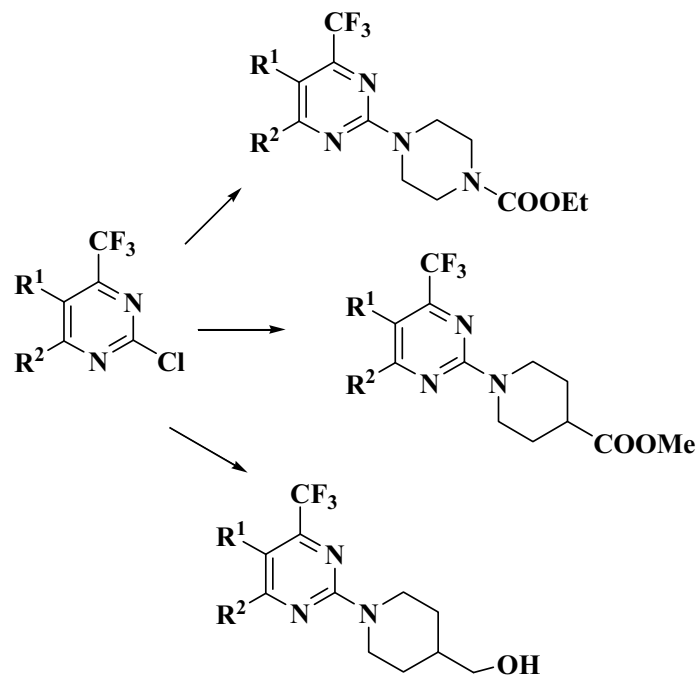
1. Eine Reihe 2-halogenerter 4-Trifluormethyl-Pyrimidinderivate, universelle Bausteine für weitere Synthesen wurden dargestellt.



I: R¹ = CH₂CH₂, R² = CH₂CH₂

II: R¹ = H, R² = Ph

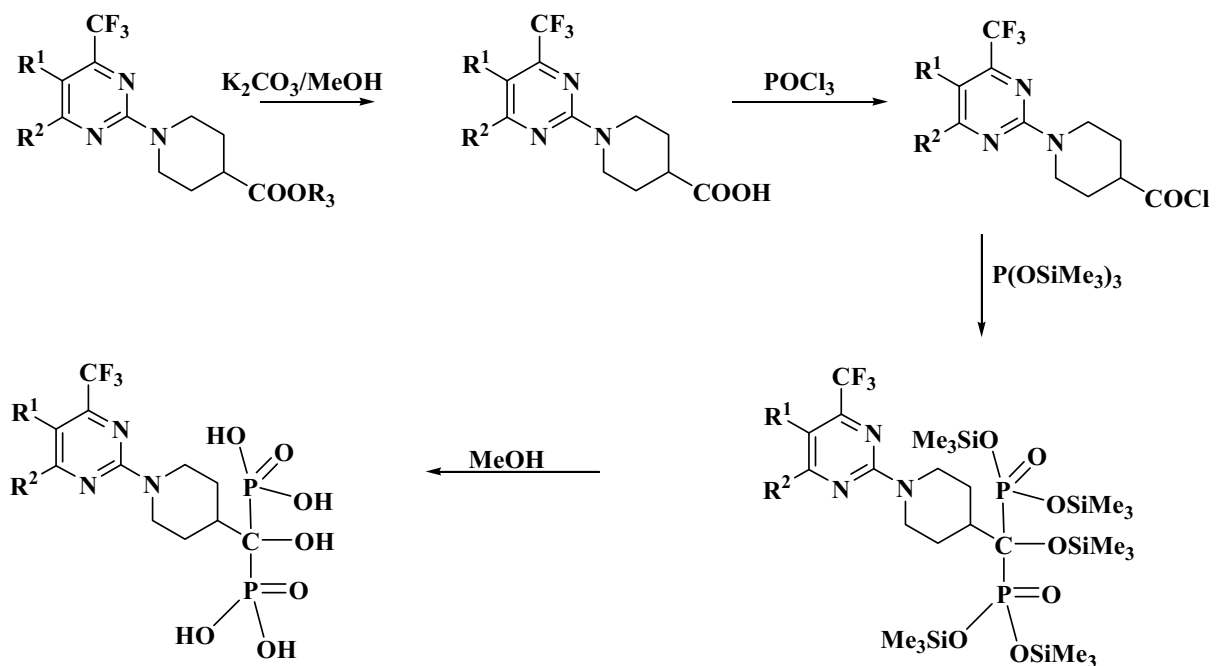
2. Das Verhalten der 2-Halogen-4-Trifluormethylpyrimidinderivate gegenüber *N*-Nucleophilen wurde untersucht.



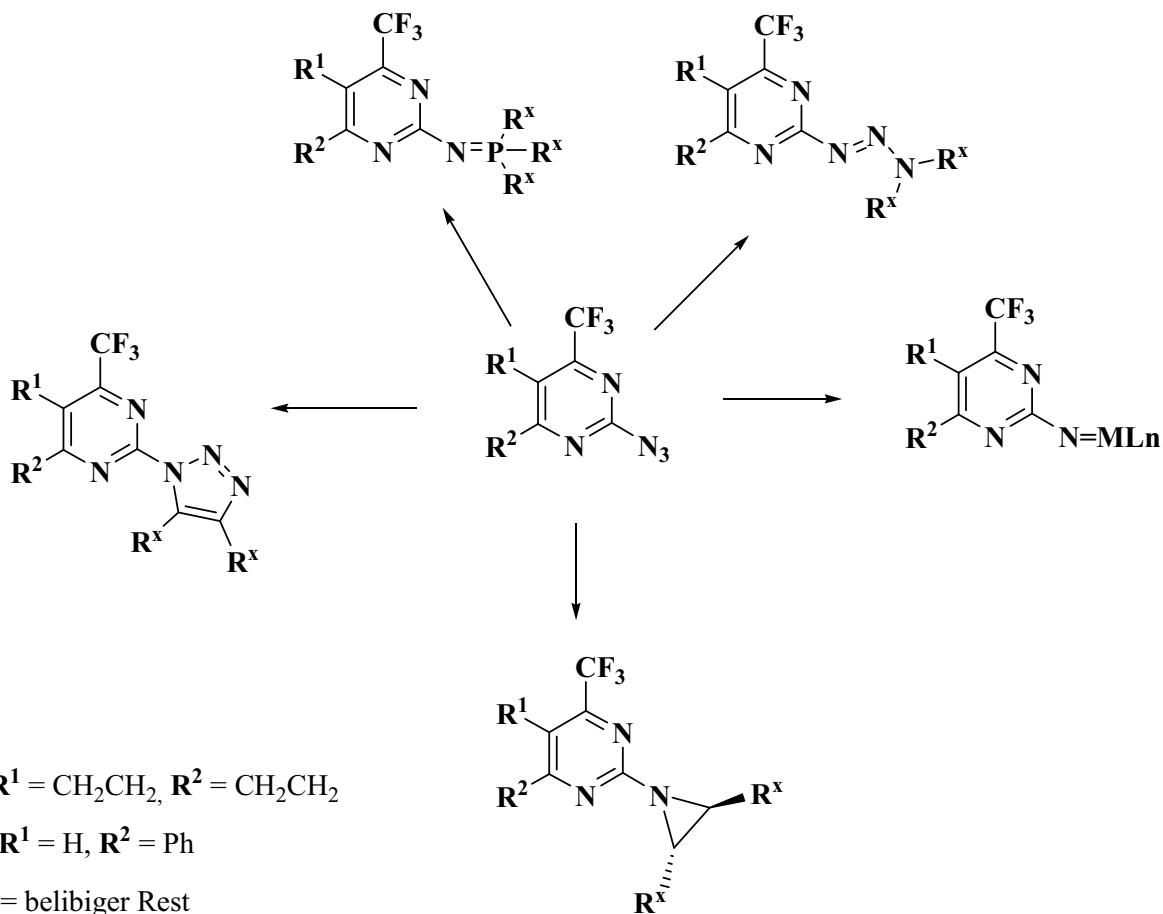
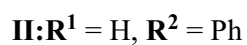
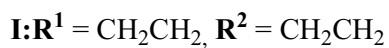
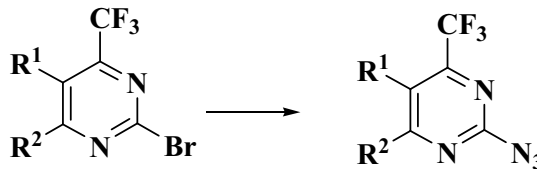
I: $R^1 = CH_2CH_2$, $R^2 = CH_2CH_2$

II: $R^1 = H$, $R^2 = Ph$

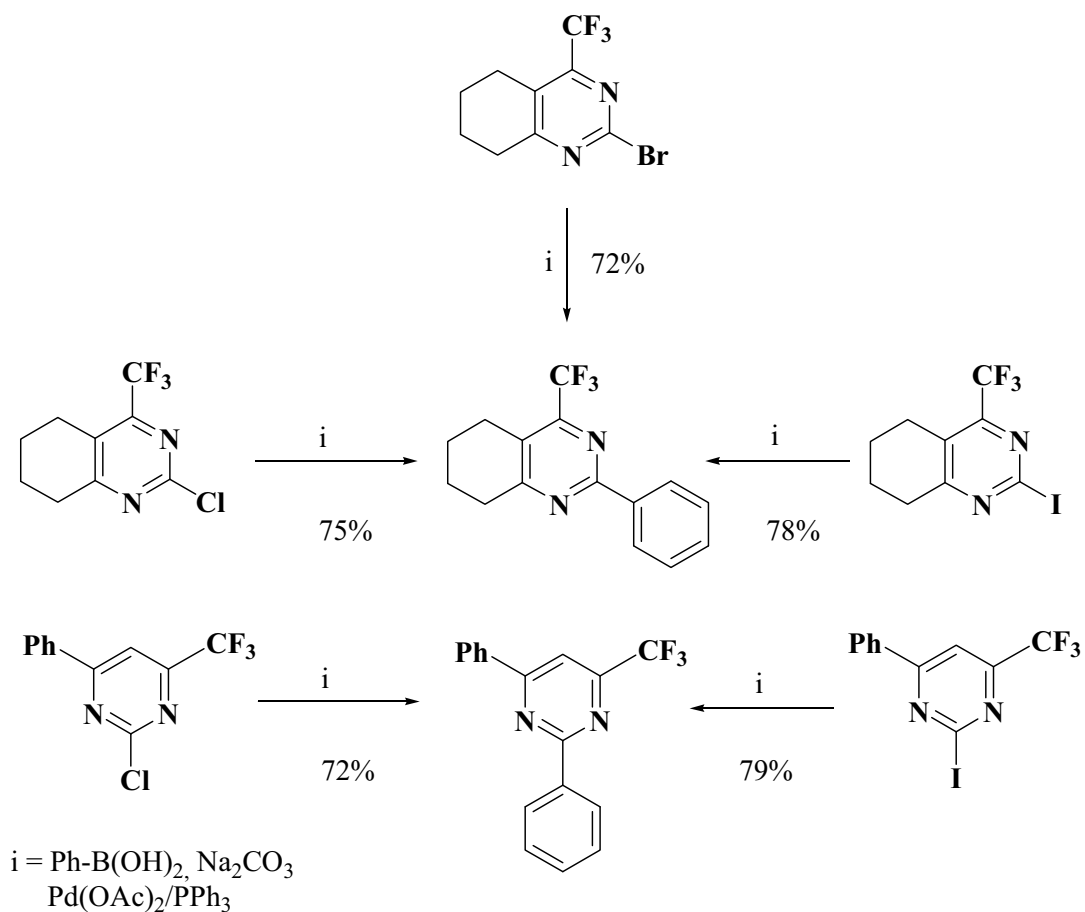
3. Die Substitutionsprodukte können als Ausgangsverbindungen für die Synthese der Bisphosphonsäure-Derivate dienen.



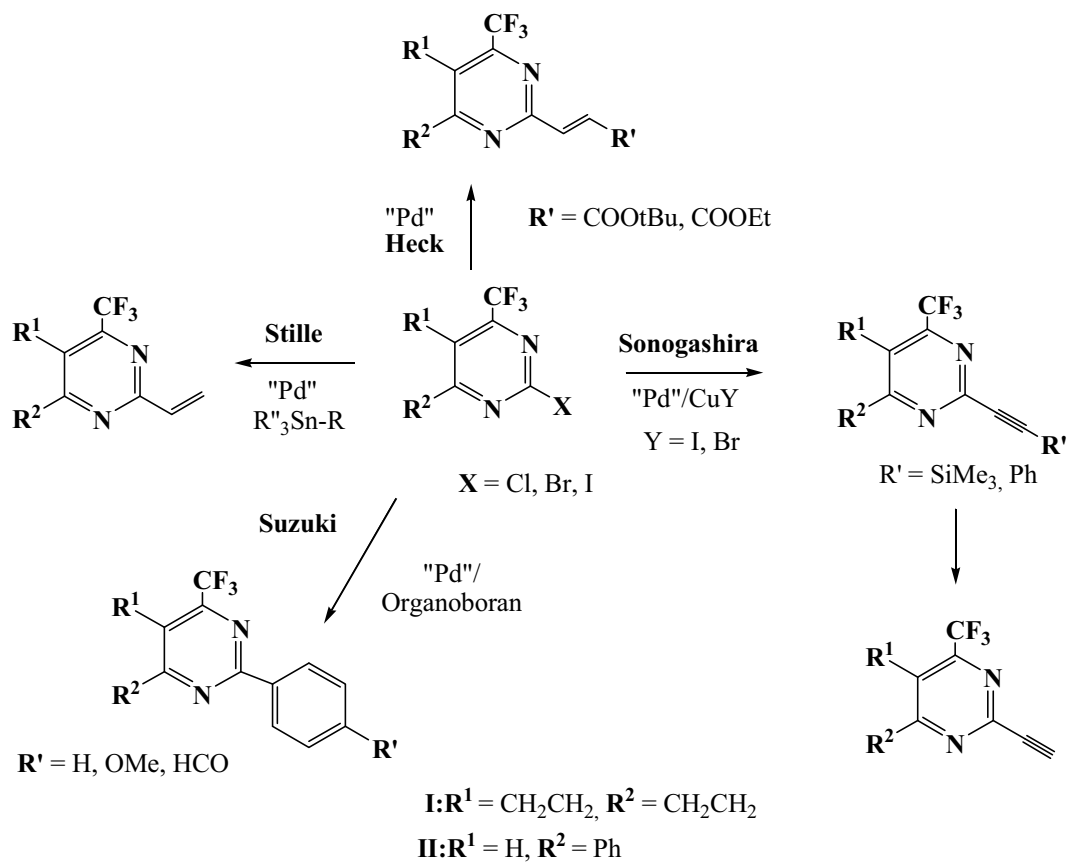
4. Neue Azide wurden synthetisiert, die als Bausteine für eine breite Palette von Reaktionen benutzt werden können.



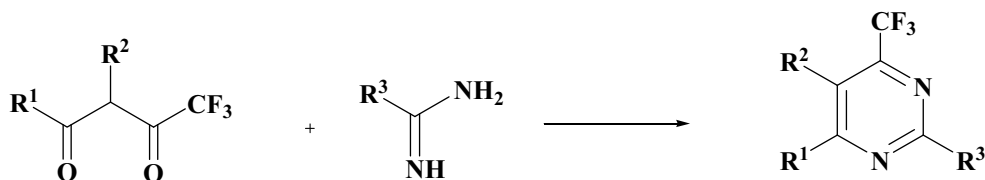
5. Die 2-Halogen-4-trifluormethylpyrimidine wurden in Suzuki-Reaktionen umgesetzt. Wobei die Beziehung zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und der Art der 2-Halogensubstituenten untersucht wurde.



6. Die Reaktivität der 2-Halogen-4-trifluormethylpyrimidine wurde in weiteren Kreuzkupplungsreaktionen untersucht.



7. Durch Kondensation wurden weitere 4-trifluormethylierte Pyrimidinderivate dargestellt.

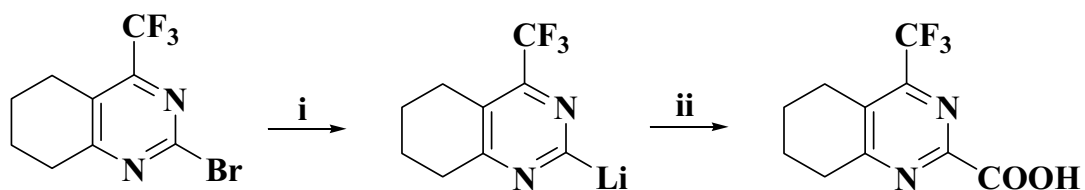


I: R¹ = CH₂CH₂, R² = CH₂CH₂

II: R¹ = H, R² = Ph

R³: H, CH₃, NH₂, HNCH₂COOH

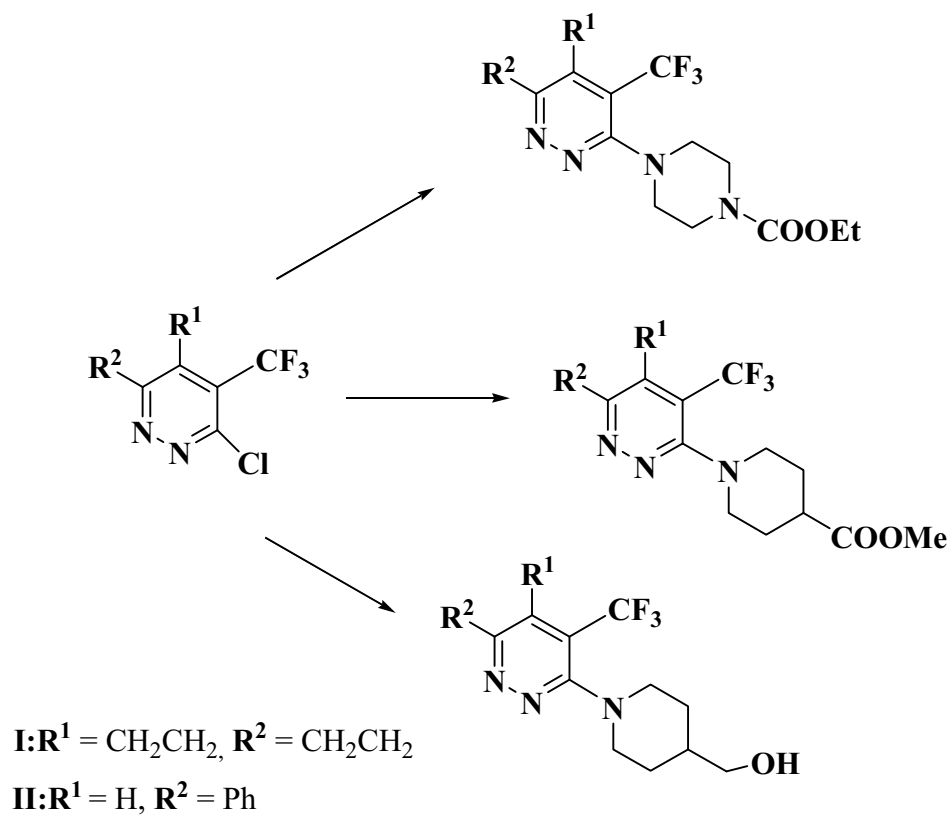
8. Die Metallierungsreaktion an 2-Brompyrimidin hat Wege zur weiteren Funktionalisierung gezeigt.



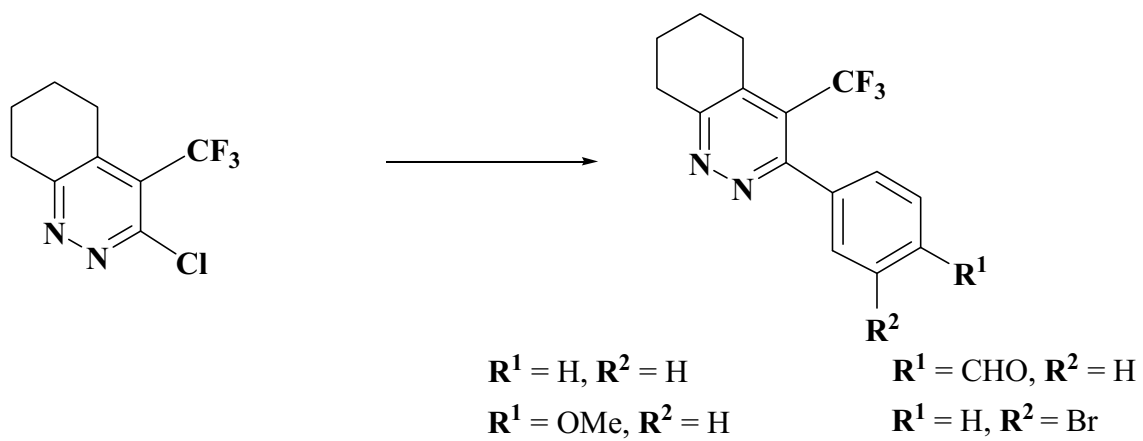
i: BuLi in Hexan

ii: a) Trockeneis im Überschuss; b) Salzsäure

9. 3-Chlor-4-Trifluormethylpyridazinderivate wurden synthetisiert und ihre Reaktivität gegenüber *N*-Nucleophilen wurde untersucht.



10. Die Reaktionsfähigkeit der 3-Chlor-4-trifluormethylpyridazine unter Suzuki-Bedingungen wurde untersucht.



H Literaturverzeichnis

- [1] Kirsch, P., *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, **2004**.
- [2] a) Hiyama, T., *Organofluorine Compounds, Chemistry and Applications*, Springer, **2000**; b) Umeyama, K., *Organofluorine Chemistry*, Springer, **2006**.
- [3] Filler, R., Kobayashi, Y., Yagupolskii, L.M., *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Elsevier: Amsterdam, **1993**.
- [4] Chambers, R.D., Sargent, C.R., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 28, 1-71.
- [5] Silvester, M.J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 59, 1-38.
- [6] Burger, K., Wucherpfenning, U., Brunner, E., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 60, 1-64.
- [7] Furin, G.G. in Attanasi, O.A., Spinelli, D., Eds.; *Targets in Heterocyclic Systems*; Società Chimica Italiana: Roma, **1998**, Vol. 2, s. 355-441.
- [8] Yamada, H., Tanaka, K., Adachi, H., Yamada, S., Shimoda, S., *Chem. Abstr.*, **1994**, 121, 230784.
- [9] Rempfler, H., Duerr, D., *Chem. Abstr.*, **1990**, 112, 139043.
- [10] Tseng, C.P., *Chem. Abstr.*, **1984**, 100, 34561.
- [11] Buscemi, S., Pace, A., Piccionello, A. P., Vivono, N., Pani, M., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1158-1164.
- [12] Kreuzberger, A., Schimmelpfenning, H., *J. Fluorine Chem.*, **1980**, 15, 511-517.
- [13] Briggs, T.F., Winemiller, M.D., Collum, D.B., Parson, R.L. Jr., Davulcu, A.H., Harris, G.D., Fortunak, J.M., Confalone, P.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5427-5435.
- [14] Kreuzberger, A., Tesch, U.-H., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **1978**, 28, 235-241.
- [15] Hargreaves, S.L., Pilkington, B.L., Russel, S.E., Worthington, P.A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1653-1656.

- [16] Wagner, H.A., *Chem. Abstr.*, **1965**, 63, 1800.
- [17] Magne, N., *Am. J. Clin. Oncol.*, **2002**, 25, 126-130.
- [18] Xiong, W.-N., Yang, C.-G., Jiang, B., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1773-1780.
- [19] Jiang, B., Gu, X.-H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 363-371.
- [20] Yu, H.-B., Huang, W.-Y., *J. Fluorine Chem.*, **1998**, 87, 69-73.
- [21] Sanmartin, C., Echeverria, M., Mendivil, B., Cordeu, L., Cubedo, E., Garscia-Foncillas, J., Font, M., Palop, J.A., *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 2031-2044.
- [22] Kreutzberger, A., Gillesen, *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 22, 101-103.
- [23] Kreutzberger, A., Burger, A., *J. Fluorine Chem.*, **1993**, 60, 257-261.
- [24] Kreutzberger, A., Sellheim, M., *J. Fluorine Chem.*, **1985**, 27, 203-212.
- [25] Eguchi, S., Umada, A., Okano, T., *Heterocycles*, **1996**, 42, 333-339.
- [26] Bouillon, J.P., Wynants, C., Janousek, Z., Viehe, H.G., *Heterocycles*, **1994**, 37, 915-932.
- [27] Dilli, S., Robards, K., *Aust. J. Chem.*, **1978**, 3, 1833-1837.
- [28] a) Sevenard, D. V., Khomutov, O. G., Koryakova, O. V., Sattarova, V. V., Kodess, M. I., Stelten, J., Loop, I., Lork, E., Pashkevich, K. I., Rösenthaller, G.-V., *Synthesis*, **2000**, 12, 1738-1748; b) Sevenard, D. V., *Dissertation*, Universität Bremen, **2000**.
- [29] Madruga, C.C., Clerici, E., Martins, M.A.P., Zanatta, N., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 735-738.
- [30] Nenajdenko, V.G., Sanin, A.V., Kuz'min, V.S., Balenkova, E.S., *Russian J. Org. Chem.*, **1996**, 32, 1529.
- [31] Yu, H.-B., Huang, W.-Y., *J. Fluorine Chem.*, **1997**, 84, 65-67.
- [32] Soufyane, M., van den Broek, S., Khamliche, L., Mirand, C., *Heterocycles*, **1999**, 51, 2445-2451.
- [33] Donleavy, J.J., Kise, M.A., *Org. Synth.*, **1941**, 1, 422-424.
- [34] Bonacorso, H.G., Lopes, I.S., Wastowski, A.D., Zanatta, N., Martins, M.A.P., *J. Fluorine Chem.*, **2003**, 120, 29-32.

- [35] Miller, A., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4072-4074.
- [36] Fujii, K., Nakamoto, Y., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 1149759 (1999)*; *Chem. Abstr.*, **1999**, *130*, 209720g.
- [37] Meyer, W., Foery, W., *Eur. Pat. Appl. EP 72347 (1983)*; *Chem. Abstr.*, **1983**, *98*, 215616q.
- [38] Fujii, K., Fukuda, Y., Yamanaka, Y., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04235976 (1991)*, *Chem. Abstr.*, **1993**, *118*, 38944d.
- [39] Benefiel, R.L., *Belg. 815245 (1974)*, *Chem. Abstr.*, **1975**, *83*, 97354t.
- [40] Douglas, K.T., *Med. Res. Rev.*, **1987**, *7*, 441-475; *Chem. Abstr.*, **1987**, *107*, 228217q.
- [41] Raic-Malic, S., Sverduzic, D., Gazidova, T., Marunovic, A., Hergold-Brundic, A., Nagl, A., Balzarini, J., De Clercq, E., Mintas, M., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4806-4811.
- [42] Inoue, S., Saggiomo, A.J., Nodiff, E.A., *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4504-4508.
- [43] Zagulyaeva, O.A., Shein, S.M., Shvets, A.I., Mamaev, V.P., Kripalov, V.P., *Reakts. Sposbn. Org. Soedin.*, **1970**, *7*, 1133-1149; *Chem. Abstr.*, **1971**, *75*, 19584p.
- [44] Adolphi, H., Bürstinghaus, R., Götz, N., Spiegler, W., *Ger. Offen. DE 3420166 (1985)*; *Chem. Abstr.*, **1986**, *105*, 134136u.
- [45] Dohmori, R., Nagasaki, S., Tanaka, Y., Nakazawa, N., Oshima, Y., Naito, T., *Yakugaku Zasshi*, **1967**, *87*, 419-429; *Chem. Abstr.*, **1967**, *67*, 90760h.
- [46] Gershon, H., Grefig, A.T., Scala, A.A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *20*, 219-223.
- [47] Ondi, L., Lefebvre, O., Schlosser, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3714-3718.
- [48] Spitzner, D., in Houben-Weyl: *Methoden der organischen Chemie* (Ed.: R.P. Kreher), Thieme, Stuttgart, **1992**, *E7b*, 268-686.
- [49] Yamamoto, Y., Seko, T., Nemoto, H., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4734-4736.
- [50] Havelkova, M., Hocek, M., Cesnek, M., Dvorak, D., *Synlett*, **1999**, 1145-1147.

- [51] Hocek, M., Holy, A., Votruba, I., Dvorakova, H., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1817-1825.
- [52] Gong, Y., Pauls, H.W., *Synlett*, **2000**, 829-831.
- [53] Cesnek, M., Hocek, M., Holy, A., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **2000**, *65*, 1357-1373.
- [54] Hocek, M., Holy, A., Votruba, I., Dvorakova, H., *Czech. Chem. Commun.*, **2000**, *65*, 1683-1697.
- [55] Schomaker, M., Delia, T.J., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7125-7128.
- [56] Gribble, G.W., Saulnier, M.G., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4137-4140.
- [57] Güngör, T., Marsais, F., Queguiner, G., *J. Organomet. Chem.*, **1981**, *215*, 139-150.
- [58] Schlosser, M., in *Organometallics in Synthesis: A Manual* (Ed.: Schlosser, M.), 2nd Ed., Wiley, Chichester, **2002**, 1-352.
- [59] Kanie, K., Mizuno, K., Kuroboshi, M., Hiyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 1973-1991.
- [60] Baraldi, P.G., Bigoni, A., Cacciari, B., Caldari, C., Manfredini, S., Spallato, G., *Synthesis*, **1994**, 1158-1162.
- [61] Contreras, J.-M., Rival, Y.M., Chayer, S., Bourguignon, J.-J., Wermuth C.G., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 730-741.
- [62] Sircar, I., E. Weishaar, R.E., Kobylarz, D., Moos, W.H., Bristol, J.A., *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1955-1962.
- [63] Douglas, K., *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 228217.
- [64] Kraft, A., Grimdale, A.C., Holmes, A.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 402-428.
- [65] a) Thelakkat, M., Schmidt, H.-W., *Polym. Adv. Technol.*, **1998**, *9*, 429-442; b) Zhao, L., Perepichka, I.F., Turskoy, F., Batsanov, A.S., Beeby, A., Findlay, K.S., Bryce, M.R., *New. J. Chem.*, **2004**, *28*, 912-918.

- [66] Wong, K.-T., Hung, T.S., Lin, Y., Wu, C.-C., Lee, G.-H., Peng, S.-M., Chou, C.H., Su, Y.O., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 513-516.
- [67] a) Gray, G.W., Hird, M., Toyne, K.J., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1991**, *195*, 221-237; b) Chan, L.K.M., Gray, G.W., Lacey, D., Shrivatharata, T., Toyne, K.J., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1987**, *150B*, 335-359; c) Toudic, F., Heynderickx, A., Plé, N., Turck, A., Queguier, G., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6375-6384.
- [68] Chemla, D.S., Zyss, J., *Non Linear Optocal Propreties of Organic Molecules and Crystals*, Academic Press: Orlando, **1987**.
- [69] Pieterse, K., Lauritsen, A., Schenning, A.P.H.J., Vekemans, J.A.J.M., Meijer, E.W., *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 5597-5604.
- [70] Maghioros, G., Schlewer, G., Wermuth, C.G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, *122*, 865-870.
- [71] Albright, J.D., Moran, D.B., Wright, W.B., Collins, J.B., Beer, B., Lipka, A.S., Greenblatt, E.N., *J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 592-600.
- [72] Reddy, R.S., Saravanan, K., Kumar, P., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6553-6564.
- [73] Brulé, C., Bouillon, J.P., Nicolai, E., Portella, C., *Synthesis*, **2003**, 436-442.
- [74] Ates, C., Janousek, Z., Viehe, H.G., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5711-5714.
- [75] a) Su, D.B., Duan, J.X., Chen, Q.Y., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7689-7690; b) Plé, N., Turck, A., Heynderickx, A., Quéguier, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 551-556.
- [76] Sibgatulin, D.A., Volochnyk, D.M., Kostyuk, A.N., *Synlett*, **2005**, 1907-1911.
- [77] Turck, A., Plé, N., Mojovic, L., Quéguier, G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, *130*, 488-492.
- [78] Daunis, J., Guerret-Rigail, M., Jacquier, R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, *108*, 3043-3051.
- [79] Achelle, S., Turck, A., Plé, N., Bouillon, J.P., Portella, C., *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 1243-1249.

- [80] a) Birnbacher, R., Messerschmidt, A.M., Pollak, A.P., *Curr. Opin. Urol.*, **2002**, *12*, 461-464; b) Hart, B. P., Haile, W.H., Licato, N.J., Bolanowska, W.E., McGuire, J.J., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 56-65; c) Cravo, M.L., Pinto, A.G., Chaves, P., *Clin. Nutr.*, **1998**, *17*, 45-49; d) McNulty, H., Cuskelly, G.J., Ward, M., *Am. J. Clin. Nutr.*, **2000**, *71*, 1308S-1311S.
- [81] a) Benohr, H. C., Dreher, R., Neunhoffer, J., Waller, H. D., *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, **1973**, *79*, 464-465; b) Starlinger, H., *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **1977**, *358*, 491-497.
- [82] Sasse, K., Wegler, R., Unterstenhöfer, G., Grewe F., *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 973-981.
- [83] Soper, Q.S., US 3647793, **1971**; *Chem. Abstr.*, **1972**, *77*, 30339.
- [84] Sakata, G., Makino, K., *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2481-2515.
- [85] Kleim, J.-P., Bender, R., Billhardt, U.M., Meisschner, C., Reiss, G., Rosner, M., Winkler, I., Paessens, A., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, *37*, 1659-1664.
- [86] Patel, M., McHung, R.J. Jr., Cordova, B.C., Klabe, R.M., Erickson-Viitanen, S., Trainor, G.L., Rodgers, J.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1720-1731.
- [87] Bahekar, R.H., Jain, M.R., Gupta, A.A., Goel, A., Jadav, P.A., Patel, D.N., Prajapati, V.M., Patel, P.R., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2007**, *340*, 359-366.
- [88] Hazeldine, S.T., Polin, L., Kushner, J., White, K., Corbett, T.H., Biehl, J., Horwitz, J.P., *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 1069-1081.
- [89] Katritzky, A.R., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd Ed., Pergamon Press, **2000**.
- [90] *Org. Prep. Proced. Int.*, **1980**, *12*, 265.
- [91] Tyutin, V.Y., Chkanikov, N.D., Kolomietz, A.F., Fokin, A.V., *J. Fluorine Chem.*, **1991**, *51*, 323-334.
- [92] Watanabe, H., Yan, F., Sakai, T., Uneyama, K., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 758-761.

- [93] Watanabe, H., Yamashita, F., Uneyama, K., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1941-1944.
- [94] Burgart, Ya.V., Kuzueva, O.G., Kodess, M.I., Saloutin, V.I., *Zh. Org. Khim.*, Rus., **1998**, *34*, 405-410.
- [95] Ishikawa, N., Sasaki, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 2164.
- [96] a) Knunyants, I. L., Shokina, V. V., Tyuleneva, V.V., *Dokl. Acad. Nauk. S.S.S.R.*, **1966**, *169*, 595-598; b) Siamesi, D., Pasetti, A., Tarli, F., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2312-2316; c) Fokin, A. V., Kolomiets, A. F., Vasil'ev, N. V., *Usp. Khim.*, **1984**, *43*, 398.
- [97] Saloutin, V.I., Piterskikh, I.A., Pashkevich, K.I., Kodess, M.I., *Izv. Akad. Nauk USSR*, **1983**, *11*, 2568-2575.
- [98] Landge, S.M., Török, B., *Catal. Lett.*, **2008**, *122*, 338-343.
- [99] a) Allison, B.D., Bransletter, B.J., Breitenbucher, J.G., Hack, M.D., Hawryluk, N.A., Lebsack, A.D., McClure, K.J., Merit, J.E., *PCT Int. Appl.*, **2007**, WO 20075109355; b) Fukushima, Y., Ishii, N., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2004**, JP 2004346016.
- [100] Alcaraz, L., Bennion, C., Morris, J., Meghani, P., Thom, S.M., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2705-2708.
- [101] a) Diedrich, F., Stang, J., *Metal-catalyzed Cross-Coupling reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1998**, b) L.S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**.
- [102] Maleron, J.L., Fiaud, J.C., Legros, J.Y., *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press, **1997**.
- [103] Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, UK, **1995**.
- [104] Agrofolio, L.A., Gillaizeau, I, Saito, Y., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1875-1916.
- [105] Yin, L., Liebscher, J., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 133-173.

- [106] a) Suzuki, A., *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 178-; b) Suzuki, A., *Pure Appl. Chem.*, **1984**, *66*, 213-222.
- [107] Snieckus, V., *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879-933.
- [108] Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Commun.*, **1979**, 866-.
- [109] Miyaura, N., Ishiyama, T., Ishikawa, M., Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369-6372.
- [110] Chemler, S.R., Trauner, D., Danishefsky, S.J., *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701.
- [111] Netherton, M.R, Dai, C., Neuschütz, K., Fu, G C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10099-10100.
- [112] Milstein, D., Stille, J.K., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4992-4998.
- [113] Stille, J.K., *Pure Appl. Chem.*, **1985**, *57*, 1771-1780.
- [114] Stille, J.K., *Angew. Chem.*, **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-524.
- [115] Mitchell, T.N., *Synthesis*, **1992**, 803-815.
- [116] Beletskaya, I.P., *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 551-564.
- [117] Shirakawa, E., Yamasaki, K., Hiyama, T., *Synthesis*, **1998**, 1544-1549.
- [118] Littke, A.F., Fu, G.C., *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 2568-2570.
- [119] Farina, V., Krishnamurphy, V., Scott, W., *Organic reactions*, **1997**, *50*, 1-652.
- [120] Heck, R.F., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518-5526.
- [121] Heck, R.F., Nolley, J.P., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.
- [122] Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581-.
- [123] Julia, M., Duteil, M., *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1973**, 2791.
- [124] Meijere, A. de, Meyer, F.E., *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 2473-2506.
- [125] Dieck, H.A., Heck, R.F., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1133-1136.
- [126] Fitton, P., Rick, E.A., *J. Organomet. Chem.*, **1971**, *28*, 287-291.
- [127] Cabri, W., Candiani, I., Tedeschi., A., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3558-3563.

- [128] Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *50*, 4467-4470.
- [129] Tykwinski R.R., *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 1604-1606, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 1566-1568.
- [130] Rossi, R., Carpita, A, Belina, F., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1995**, *27*, 129-160.
- [131] Negishi, E., Anastasia, L., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1979-2017.
- [132] Kalinin, V.N., *Synthesis*, **1992**, 413-432.
- [133] Stanforth, S.P., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263-303.
- [134] Schomaker, J.M., Delia, T.J., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7125-7128.
- [135] Delia, T.J., Schomaker, J.M., Kalinda, A.S., *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 127-131.
- [136] Mangalagiu, I., Benneche, T., Undheim, K., *Acta Chem. Scand.*, **1996**, *50*, 914-917.
- [137] Shibata, T., Yonekubo, S., Soai, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 659-661.
- [138] Majeed, A.A., Antonsen, Ø., Benneche, T., Undheim, K., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 993-1006.
- [139] Sakamoto, T., Arakida, H., Edo, K., Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1981**, *16*, 965-968.
- [140] Yang, Y., Martin, A.R., *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1395-1398.
- [141] Akita, Y., Kanekawa, H., Kawasaki, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 975-977.
- [142] Akita, Y., Inoue, A., Mori, Y., Ohta, A., *Heterocycles*, **1986**, *24*, 2093-2097.
- [143] Gilchrist, T.L., *Heterocyclenchemie*, **1995**, Wienheim.
- [144] Hurst, D.T., *An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines*, **1980**, John Wiley & Sons.
- [145] Paquette, L.A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, **1968**, W. A. Benjamin, Inc.

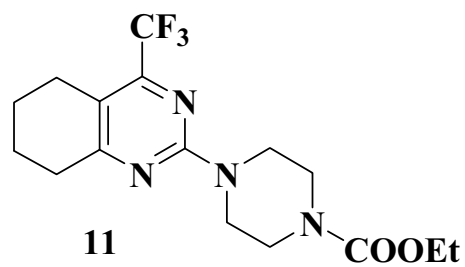
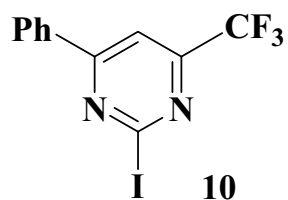
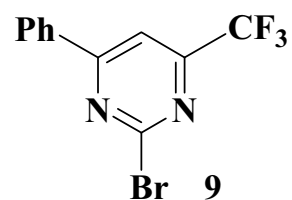
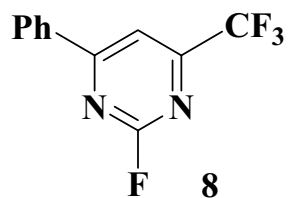
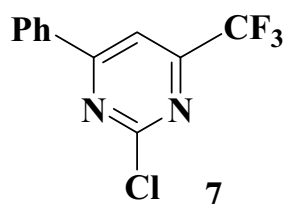
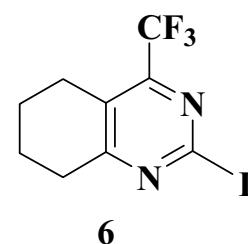
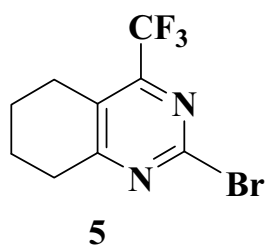
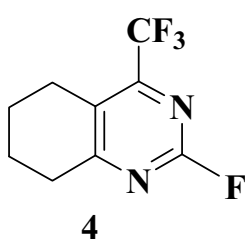
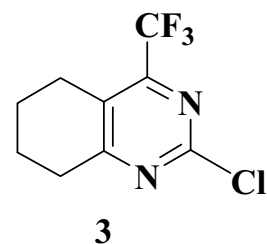
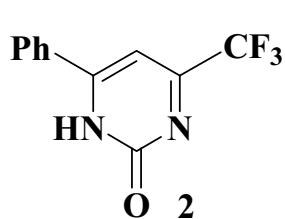
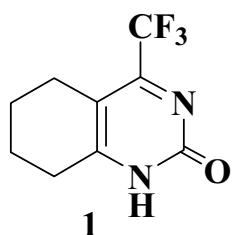
- [146] Bégué, J.-P., Bonnet-Delpon, D., *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, **2008**, Wiley.
- [147] Chan, T.L, Miller, J., *Aust. J. Chem.*, **1967**, *20*, 1595-1600.
- [148] Robins, R.K., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 784-790.
- [149] Kaslow, C.E., Marsh, M.M., *J. Org. Chem.*, **1947**, *12*, 456-459.
- [150] Sugimoto, O., Mori, M., Moriya, K., Tanji, K., *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 1112-1118.
- [151] Klauke, E., Oehlmann, L., Baasner, B., *J. Fluorine Chem.*, **1982**, *21*, 495-513.
- [152] Henrich, M., Marhold, A., Kolomeitsev, A.A., Kalinovich, N., Röschenthaler, G.-V., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5795-5798.
- [153] Kolomeitsev, A.A., Bissky, G., Barten, J., Kalinovich, N., Lork, E., Röschenthaler, G.-V., *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6118-6124.
- [154] Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organische Chemie*, **2002**, Thieme.
- [155] Chapman, N.B., Rees, C.W., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1190.
- [156] van der Plas, H.C., *Accounts Chem. Res.*, **1978**, *11*, 462-468.
- [157] Turner, C. J., Cheeseman, G.W.H., *Org. Magn. Res.*, **1976**, *8*, 357-360.
- [158] K. A. H. Chehade, H. P. Spielmann, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4949-4953.
- [159] Lowe-Ma, C.K., Nissan, R.A., Wilson, W.S., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3755-3761.
- [160] D. R. Miller, D. C. Svenson, E. G. Gillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5372-.
- [161] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
- [162] Scriven, E.F.V., Turnbull, K., *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 297-368.
- [163] a) Dodson, R.M., Seyler, J.K., *J. Org. Chem.*, **1952**, *16*, 461-; b) Traube, W., *Ber.*, **1893**, *26*, 2551-.
- [164] Brown, D.J., in *The Pyrimidines*, Interscience Publishers: New York, **1994**, 15.

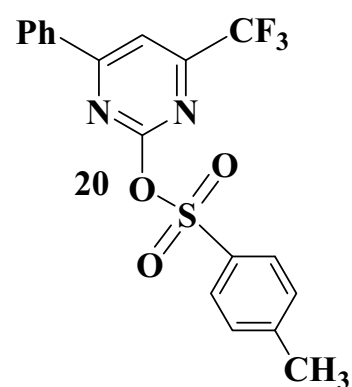
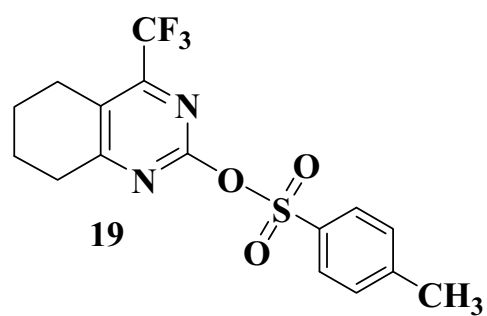
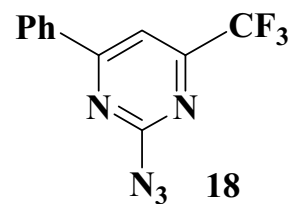
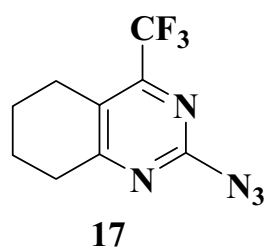
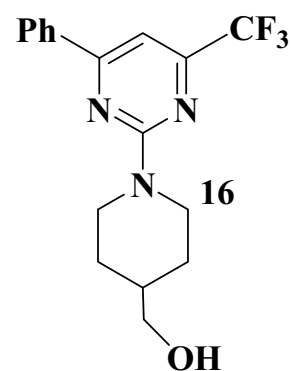
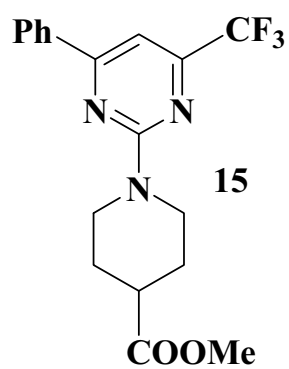
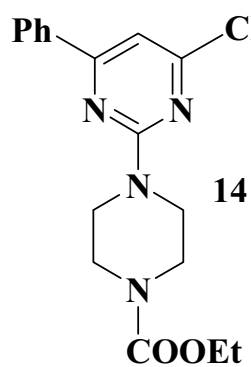
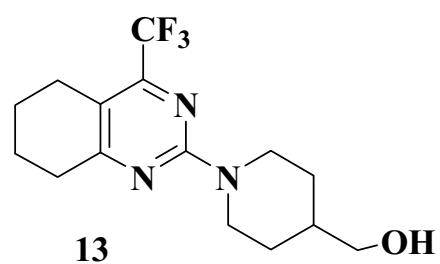
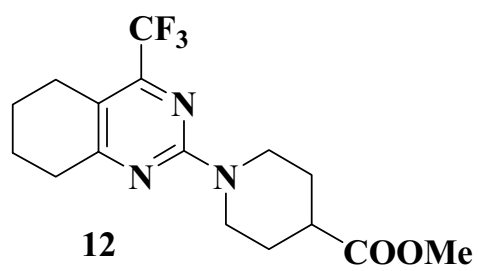
- [165] Turck, A., Plé, N., Lepretre-Gaquere, A., Quéguiner, G., *Heterocycles*, **1998**, *49*, 205-214.
- [166] Turck, A., Plé, N., Mongin, F., Quéguiner, G., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4489-4505.
- [167] Grisp, G.T., Robertson, T.A., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3239.
- [168] Littke, A.F., Fu, G.C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176-4211.
- [169] Kim, C.S., Russell, K.C., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8229-8234.
- [170] Yin, L., Erdmann, F., Liebscher, J., *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 1369.
- [171] Berg, T.C., Bakken, V., Gundersen, L.L., Petersen, D., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6121-6131.
- [172] Pal, M., Batchu, V.R., Swamy, N.K., Padakanti, S., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3923-3928.
- [173] Sakamoto, T., Shiraiwa, M., Kondo, Y., Yamanaka, H., *Synthesis*, **1983**, 312-314.
- [174] Achelle, S., Ramondenc, Y., Dupas, G., Plé, N., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2783-2791.
- [175] Grushin, V.V., Alper, H., *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1047-1062.
- [176] Fitton, P., Rick, E.A., *J. Organomet. Chem.*, **1971**, *28*, 287-291.
- [177] Bolm, C., Holdebrand, J.P., Rudolph, J., *Synthesis*, **2000**, 911-913.
- [178] Fu, X., Zhang, S., Yin, J., McAllister, T.L., Jiang, S.A., Tann, C.-H., Thiruvengadam, T.K., Zhang, F., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 573-576.
- [179] Thomas, J.B., Mascarella, S.W., Rothman, R.B., Partilla, J.S., Xu, H., McCullough, K.B., Dersch, C.M., Cantrell, B.E., Zimmerman, D.M., Carroll, F.I., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1980-1990.
- [180] Brückner, R., *Reaktionsmechanismen*, **2004**, 3.Auflage, Elsevier.
- [181] Jeffery, T., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2667-2670.

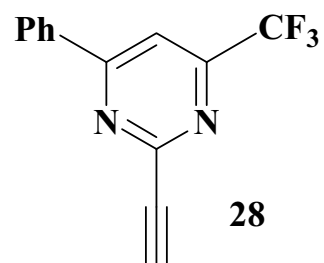
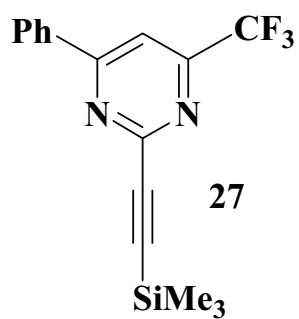
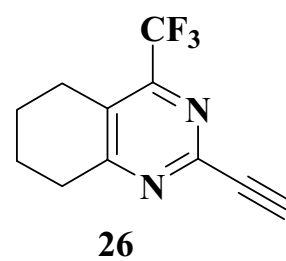
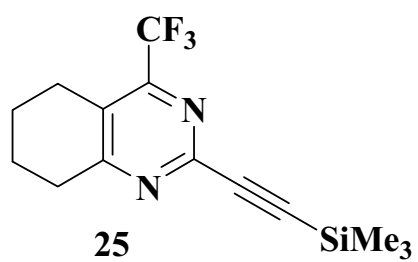
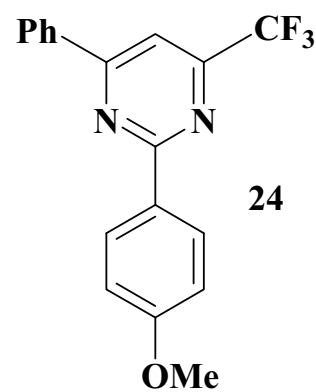
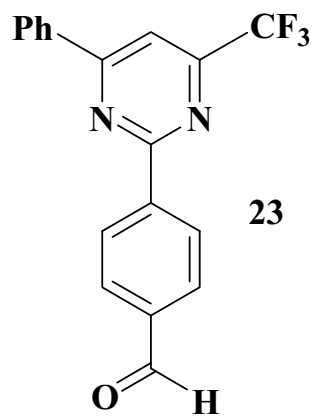
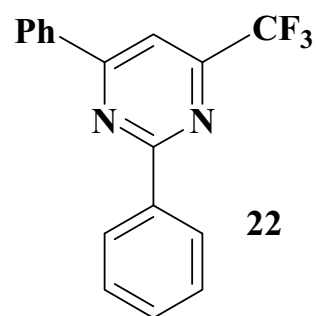
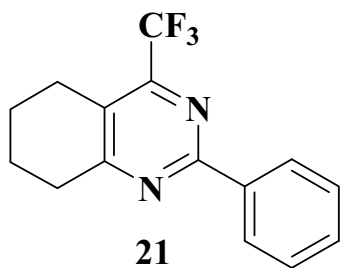
- [182] Herrmann, W.A., Broßmer, C., Öfele, K., Reisinger, C.-P., Priermeier, T., Beller, M., Fischer, H., *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989-; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-.
- [183] Herrmann, W.A., Broßmer, C., Reisinger, C.-P., Priermeier, T., Öfele, K., Beller, M., *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357-.
- [184] Beller, M., Riermeier, T.H., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6535-.
- [185] Spencer, A., *J. Organomet. Chem.*, **1984**, *270*, 115-120.
- [186] a) Marull, M., Schlosser, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1576-1588; b) Marull, M., Lefebvre, O., Schlosser, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 54-63; c) Cottet, F., Marull, M., Lefebvre, O., Schlosser, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1559-1568; d) Lefebvre, O., Marull, M., Schlosser, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2115-2121.
- [187] Ondi, L., Volle, J.-N., Schlosser, M., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 717-725.
- [188] Schlosser, M., *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 5558-5572.
- [189] Zoltewicz, J.A., Smith, C.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3358-3359.
- [190] Kress, T.J., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2081-2082.
- [191] Schlosser, M., Lefebvre, O., Ondi, L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1593-1598.
- [192] Kvita, V., Sauter, H., Tuck, B., *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1467-1473.
- [193] Nishiwaki, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, *42*, 3024-3026.
- [194] Kucerovy, A., Matther, P.G., Hathaway, S.S., Repic, O., *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 913-917.
- [195] Guan, H.-P., Tang, X.-Q., Luo, B.-H., Hu, C.-M., *Synthesis*, **1997**, *12*, 1489-1494.
- [196] Eichenberger, K., Rometsch, R., Druey, J., *Helv. Chim. Acta*, **1956**, *39*, 1755-.
- [197] Vlasov, V.M., *Russ. Chem. Rev.*, **2003**, *72*, 681-764.
- [198] Alekseeva, N.V., Yakhontov, L.N., *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 514-530.
- [199] Brule, C., *Thèse de doctorat*, **2004**, Reims.
- [200] Gong, Y., Pauls, H.W., *Synlett*, **2000**, 829-831.
- [201] Parrot, I., Rival, Y., Wermuth, C.G., *Synthesis*, **1999**, 1163-1168.

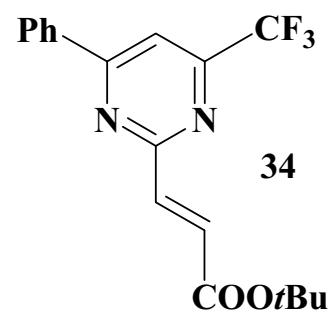
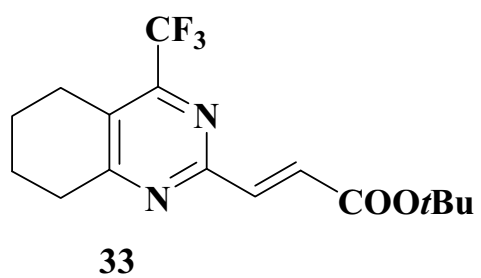
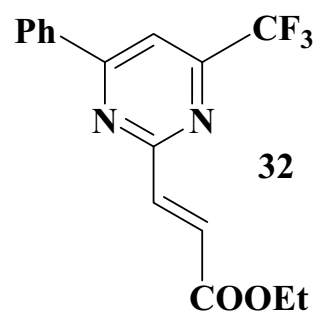
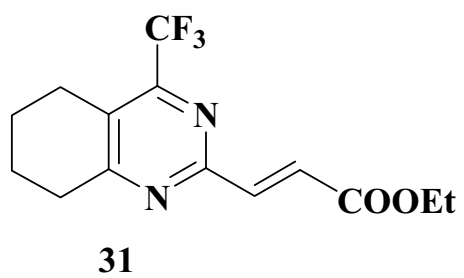
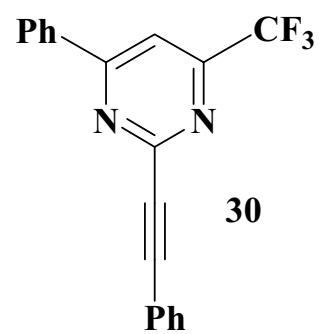
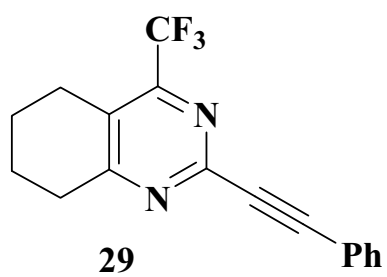
- [202] Maes, B.U.W., Lemière, G.L.F., Dommissse, R., Augustyns, K., Haemer, A., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1777-1781.
- [203] Guery, S., Parrot, I., Rival, Y., Wermuth, C.G., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2115-2117.
- [204] Chapoulaud, V.G., Plé, N., Turck, A., Quéguiner, G., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5499-5507.
- [205] *J. Amer. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 4625-4627.
- [206] Pashkevich, K.I., Khomutov, O.G., Sevenard, D.V., *Russ. J. Org. Chem.*, **1998**, *34*, 1727-1730.
- [207] a) Dolenský, B., Kvičala, J., Paleček, J., Paleta, O., *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *115*, 67-; b) Knunyants, I.L., Shokina, V.V., Tyuleneva, V.V., *Dokl. Acad. Nauk S.S.S.R.*, **1966**, *169*, 595; c) Siamesi, D., Pasetti, A., Tarli, F., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2312-.
- [208] Sekine, M., Okimoto, K., Yamada, K., Hata, T., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2097-2107.
- [209] Contreras, J.-M., Rival, Y.M., Chayer, S., Bourguignon, J.-J., Wermuth, C.G., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 730-.

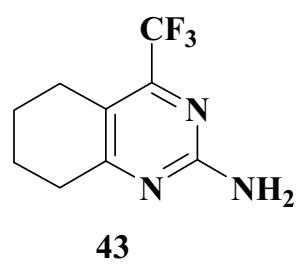
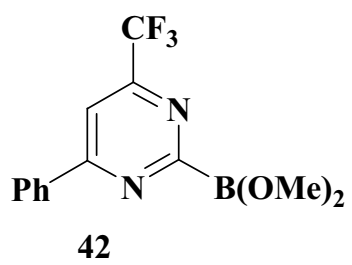
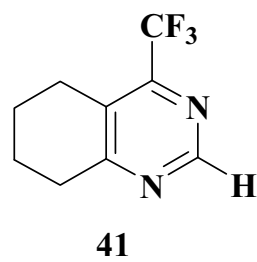
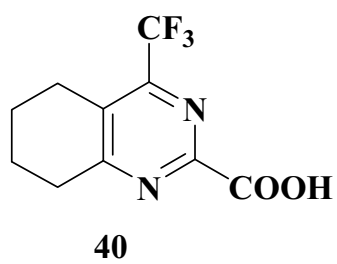
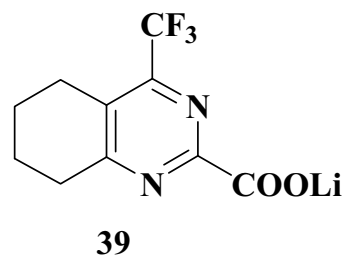
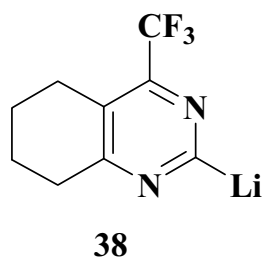
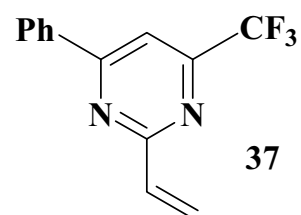
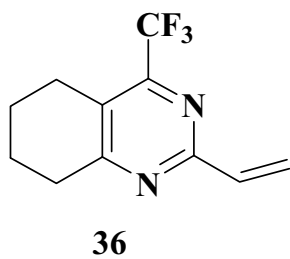
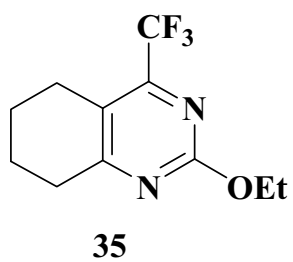
I Verzeichnis der nummerierten Verbindungen

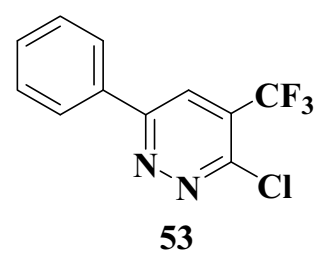
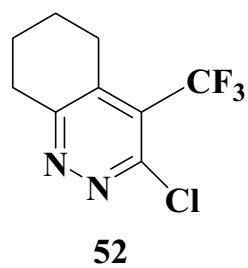
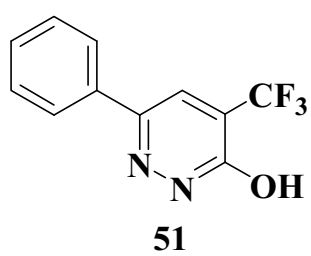
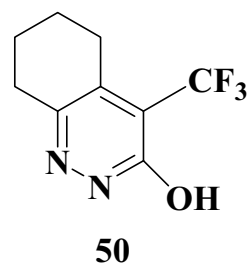
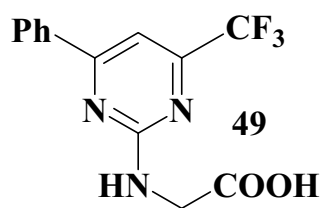
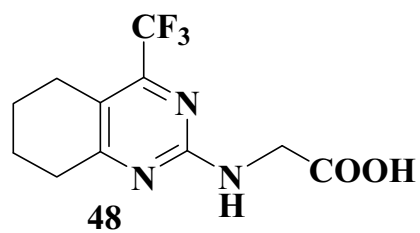
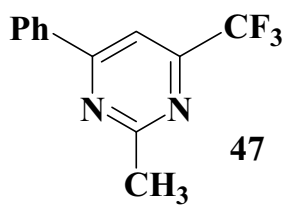
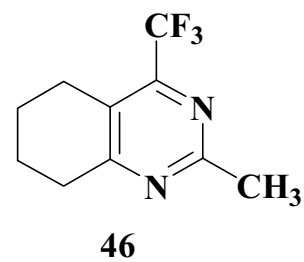
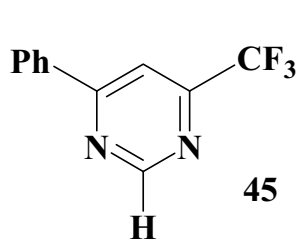
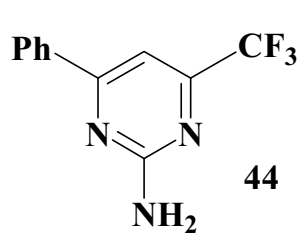


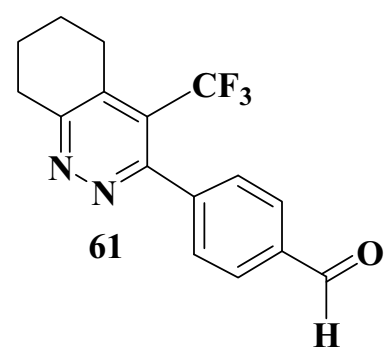
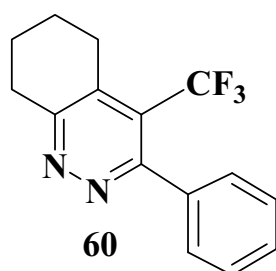
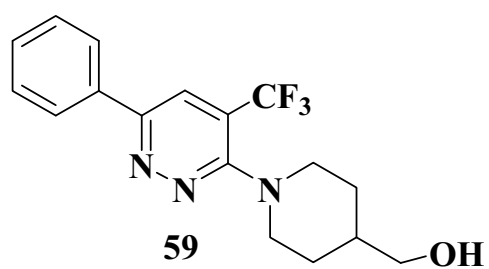
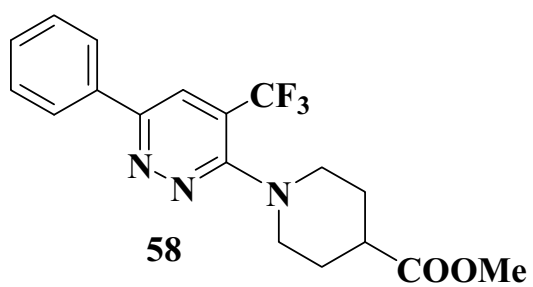
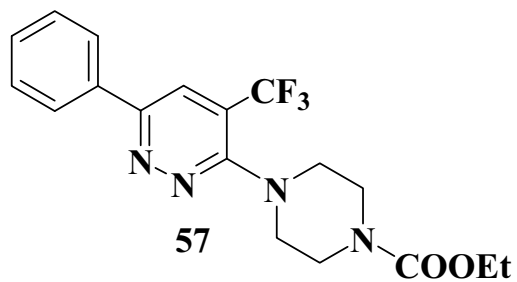
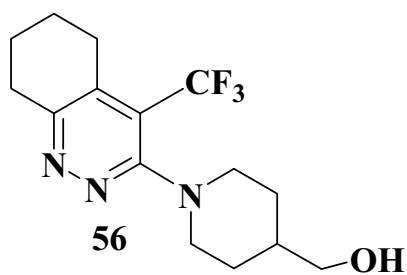
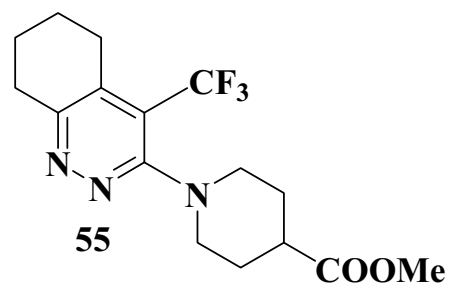
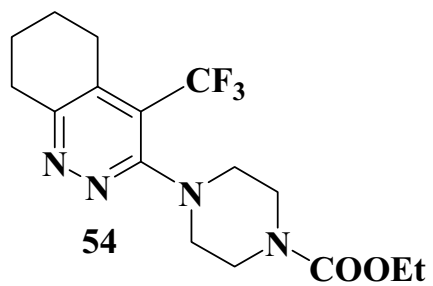


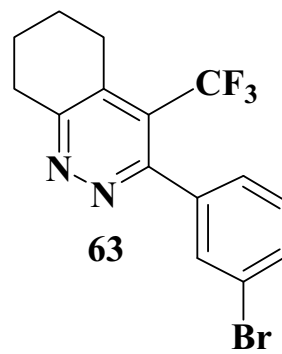
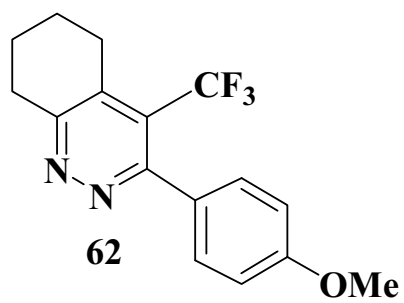












J Anhang

1. Veröffentlichungen

1. Sevenard, Dmitri V.; Schoth, Ralf-Matthias; Kazakova, Olesya; Lork, Enno; Roeschenthaler, Gerd-Volker. **Bis(trifluoroacetyl)phenols and their derivatives in reactions with selected phosphorus(III) compounds.** *Heteroatom Chemistry*, **2008**, *19*, 474-482.

2. Sevenard, Dmitri V.; Kazakova, Olesya; Schoth, Ralf-Matthias; Lork, Enno; Chizhov, Dmitri L.; Poveleit, Joern; Roeschenthaler, Gerd-Volker. **Aromatization via a dibromination-double dehydrobromination sequence: a facile and convenient synthetic route to 2,6-bis(trifluoroacetyl)phenols.** *Synthesis*, **2008**, 1867-1878.

3. Sevenard, Dmitri V.; Kazakova, Olesya; Lork, Enno; Duelcks, Thomas; Chizhov, Dmitri L.; Roeschenthaler, Gerd-Volker. **The structure of 4-phenyl-2,6-bis(trifluoroacetyl)cyclohexanone and its dilithium salt in the crystal state, solution and gas phase.** *Journal of Molecular Structure*, **2007**, *846*, 87-96.

4. Sevenard, Dmitri V.; Kazakova, Olesya; Chizhov, Dmitri L.; Yachevskii, Danil S.; Lork, Enno; Poveleit, Joern; Charushin, Valery N.; Roeschenthaler, Gerd-Volker. **Halogenation of fluorinated 1,3,5-triketones.** *Helvetica Chimica Acta*, **2007**, *90*, 369-384.

5. Sevenard, Dmitri V.; Kazakova, Olesya; Chizhov, Dmitri L.; Roeschenthaler, Gerd-Volker. **Synthesis of 1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptane-**

2,4,6-trione, the simplest fluorinated 1,3,5-triketone. *Journal of Fluorine Chemistry*, **2006**, *127*, 983-986.

2. Vorträge und Tagungen

1. Sevenard, D.V., Kazakova O., Poveleit J., Lork, E., Chizhov, D.L., Yachevskii, D.S., Nenajdenko, V.G., Shevchenko, N.E., Charushin, V.N., Röschenthaler, G.-V., "*Halogenation of Fluorinated 1,3-Dicarbonyl and 1,3,5-Tricarbonyl Compounds*"; 7th All-Russian Conference „Fluorine Chemistry“ Moskau, Russland, 05-09.06.2006, (Abstraktbuch, s. 243).

2. Sevenard, D.V., Kazakova O., Poveleit J., Lork, E., Chizhov, D.L., Yachevskii, D.S., Nenajdenko, V.G., Shevchenko, N.E., Charushin, V.N., Röschenthaler, G.-V., "*Halogenation of Fluorinated 1,3-Dicarbonyl and 1,3,5-Tricarbonyl Compounds*"; 18th International Symposium on Fluorine Chemistry, Bremen, Germany, 30.07-4.08.2006, Posterpresentation Nr. ORG_021

3. Sevenard, D.V., Kazakova O., Poveleit J., Röschenthaler, G.-V., Vortrag: "*Halogenierung fluorhaltiger 1,3-Dicarbonyl- und 1,3,5-Tricarbonylverbindungen*"; 12. Deutscher Fluortag, Schmitten/Ts, Deutschland, 04.-06.09.2006, (Abstraktbuch, s. 22).

4. Sevenard, D.V., Kazakova O., Scherge M., Röschenthaler, G.-V., „*Novel Fluoropyrimidines: Synthesis and Synthetic Applications*“; 15th European Symposium on Fluorine Chemistry, Prague, Czech Republic, 15.-20.07.2007, Posterpresentation (Abstraktbuch, s. 22).

5. Sevenard, D.V., Kazakova O., Scherge M., Röschenthaler, G.-V., „*Novel Fluoropyrimidines: Synthesis and Synthetic Applications*“; 7. Norddeutsches Doktoranden-Kolloquium, 2007 in Bremen, Posterpresentation.

6. Kazakova, O., Bouillon, J.-P., Bentoumi, W., Ple, N., Röschenthaler, G.-V., Vortrag: „*Neue flruorhaltige Pyrimidine und Pyridazine, Synthese und Anwendungen*“, 13. Deutscher Fluortag, Schmitten/Ts, Deutschland, 29.09-01.10.2008.

7. Kazakova, O., Bentoumi, W., Ramondenc, Y., Ple, N., Bouillon, J.-P., Röschenthaler, G.-V., „*Novel Fluorinated Pyrimidines and Pyridazines : Synthesis and Applications*“, 19th Winter Fluorine Conference, 11.-16.01.2009, St. Pete Beach, Florida, USA. Poster presentation.

3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname: Kazakova
Name: Olesya
Geburtsdatum: 26.12.1979
Geburtsort : Kharkiv (XAPKIB), Ukraine
Familienstand: ledig
Anschrift: Nüstedt 13
27211 Bassum
Deutschland
Handy: +49-(0)176-240 259 23
Telefon privat: +49-(0)4241-2826
E-mail: ol_kal@uni-bremen.de

Promotion:

Seit **2007** Institut für Anorganische und Physikalische Chemie, AG
Prof. G.-V. Rösenthaler, Universität Bremen,
Doktorandin

Hochschulausbildung:

2007 Diplomarbeit: „Über die Halogenierung von fluorhaltigen 1,3-Dicarbonyl- und 1,3,5-Tricarbonylverbindungen als entscheidender Schritt zur weiteren Derivatisierung“ - in Arbeitsgruppe von Prof. G.-V. Rösenthaler, Universität Bremen.
Studienabschluss: Diplom Chemikerin (Dipl. Chem.)

- 2004** Vordiplom in Chemie, Universität Bremen
- 2002** Beginn des Chemiestudiums an der Universität Bremen
- 1997-2001** Studium an der Sumy-Pädagogischen Universität,
Naturwissenschaftliche Fakultät. Kein Abschluss

Schulbildung:

- 1995-1997** Gymnasium N 10, Sumy, Ukraine, Abitur
- 1989-1995** Mittelschule, Sumy, Ukraine
- 1986-1995** Grundschule, Sumy, Ukraine

Danksagung

Herrn Prof. Dr. G.-V. Rösenthaller danke ich für die vielen wertvollen Anregungen und Ratschläge, seine ständige Diskussionsbereitschaft, sowie für den großen Freiraum, den er mir bei der Gestaltung und Durchführung dieser Arbeit gewährte.

Ces remerciements vont également à M. Jean-Philippe Bouillon, Professeur à Université de Rouen, IRCOF, de avec qui une collaboration a été établie et qui m'accueilli chaleureusement au sein de son équipe durant mon séjour là-bas. J'aimerais également remercier les membres de son équipe, Mohammed Louarradi, Hakim Outaabout, Damien Cornut, Olivier Stephany, Guillaume Delahousse et Françoise Ringot pour leur accueil, leur aide et tous les moments partagés durant cette période.

Dr. Nataliya Kalinovich, Dr. Sergey Tverdomed, Dr. Vera Vogel, Dr. Maxim Ponomarenko, Dipl.-Chem. Katja Vlasov, Dr. Jolanta Ignatowska, Dr. Romana Peikert danke ich für die gute Atmosphäre, die vielen Diskussionen, Anregungen und Hilfen.

Christina Kenst danke ich für stete Hilfe und Bereitschaft in der Klärung von Bestell- und Organisationsangelegenheiten.

Dr. Thomas Dülcks und Dorit Kemken danke ich für die Aufnahme der MS-Spektren.