



# **Synthese von Peptidmimetika und analoger Verbindungen aus heterocyclischen Iminen**

Von der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften  
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
zur Erlangung des Grades und Titels eines  
**Doktors der Naturwissenschaften**  
– **Dr. rer. nat.** –  
– angenommene Dissertation –

von

**Dipl.-Chem. Tuan Anh Tran**  
geboren am 10.11.1982 in Vietnam

Oldenburg, Januar 2012

Erstreferent: Prof. Dr. Jürgen Martens  
Korreferent: Prof. Dr. Jens Christoffers  
  
Tag der Disputation: 20.03.2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Juni 2009 bis Dezember 2011  
unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens am  
Institut für Reine und Angewandte Chemie der Carl von Ossietzky Universität  
Oldenburg angefertigt.

## **Danksagung**

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens herzlich für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe die Dissertation durchzuführen und insbesondere für die mir gewährten Freiheiten bei der Gestaltung meiner Arbeit sowie für die zahlreichen Anregungen und vielfältige Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Jens Christoffers danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. Almuth Schwäblein und Herrn Dipl.-Chem. Pasqual Ullrich für die ausgezeichnete und erfolgreiche Zusammenarbeit im Büro. Für das Korrekturlesen danke ich vor allem Herrn B.Sc. Sebastian Decker.

Für die Durchführung einiger Experimente danke ich Frau Ludmila Hermann, Frau Natalia Krom, Frau M.Sc. Elena Oltmann, Frau M.Sc. Antje Westerholt, Herrn M.Sc. Jürgen Berge und Herrn M.Sc. Denis Kreyenbrink.

Bei meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen im Arbeitskreis, Frau Dr. Katharina Johannes, Frau Dr. Swetlana Polina, Frau Dipl.-Chem. Wiebke Germer, Herrn M.Sc. Timo Stalling, Herrn M.Sc. Fabian Brockmeyer, Herrn M.Sc. Denis Kröger, Herrn M.Sc. Ulf Fletemeyer und Herrn Alexander Weiz möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und das stets sehr angenehme Arbeitsklima recht herzlich bedanken.

Für die Durchführung der analytischen Untersuchungen danke ich den Mitarbeitern der zentralen Analytik, Frau Marlies Rundhagen, Herrn Dieter Neemeyer und Herrn Dipl.-Ing. Francesco Fabbretti.

Zum Schluss möchte ich mich insbesondere bei meinem Freund Ulf bedanken, der speziell in den letzten Wochen und Monaten bei der Erstellung dieser Arbeit viel Geduld mit mir hatte, die Korrektur meiner Arbeit unter Betrachtung eines „Nicht-Chemikers“ übernommen und mich zu jeder Zeit unterstützt hat.

Der Friedrich-Ebert-Stiftung danke ich für die finanzielle Unterstützung in Form eines Promotionsstipendiums.

*Für*

**ULF**

**& MEINE**

**FAMILIE**

**IN VIETNAM**

## Kurzzusammenfassung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Synthese und Derivatisierung von *N,X*-heterocyclischen Iminen ( $X = O, S$ ). Aufgrund der reaktiven iminischen Doppelbindung eignen sich diese Verbindungen als Ausgangsstoffe für diverse Additionsreaktion. Die angestrebten Produkte zeichnen sich durch unterschiedliche Strukturen der Peptidmimetika aus. In einer UGI-3-Komponenten-Reaktion gelingt die Darstellung von Mono- und Dithio-bisamiden. Eine modifizierte UGI-SMILES-3-Komponenten-Reaktion mit aromatischen Thiolverbindungen führt zu *N*-Aryl-thioamiden. Eine zweistufige Synthese, bestehend aus einer Säurechloridaddition und nachfolgender FISCHER-Indol-Synthese, ermöglicht den Zugang zu Melatonin-Analoga, die ein modifizierbares Heteroatom enthalten. Ferner wird die Darstellung bicyclischer 2-Imidazoline und Imidazole durchgeführt. Daneben wird die Additionsreaktion unter stereochemischen Gesichtspunkten untersucht, wobei zum Teil hohe Diastereoselektivitäten beobachtet werden konnten.

## Abstract

The present thesis is focussed of the synthesis and derivatizations of *N,X*-heterocyclic imines ( $X = O, S$ ). Due to their reactive iminic double bond, these compounds are suited as starting materials in different addition reactions. The aspired products are characterized by various peptidomimetics. In a UGI reaction with mercapto carboxylic acids mono- and dithiobisamides are obtained. The preparation of *N*-aryl-thioamides were realized by the UGI-SMILES reaction modified by using aromatic mercapto compounds. In a two step synthesis, composed of addition of acid chloride and following FISCHER indole synthesis, various Melatonin analogues containing a modifiable heteroatom were prepared. Furthermore the synthesis of bicyclic 2-Imidazolines and Imidazoles is realized. In some reactions are examined under stereoselective aspects and partial high diastereoselectivity could be observed.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Multikomponentenreaktion</b>	<b>6</b>
3.1.	Chemie und Eigenschaften der Isocyanide	8
<b>4.</b>	<b>Cyclische Imine</b>	<b>11</b>
4.1.	Die ASINGER-4CR zur Synthese der 3-Thiazoline und 3-Oxazoline	11
4.1.1.	Einleitung	11
4.1.2.	Mechanistische Betrachtung	13
4.1.3.	Nomenklatur	13
4.1.4.	Eigene Ergebnisse	15
4.2.	Die Synthese anderer cyclischer SCHIFF'scher Basen	16
<b>5.</b>	<b>UGI-3-Komponenten-Reaktion (U-3CR) mit Monothiol- und Dithiocarbonsäuren</b>	<b>18</b>
5.1.	Motivation	18
5.2.	Literaturübersicht	18
5.3.	Mechanistische Betrachtung	19
5.4.	Eigene Ergebnisse	21
5.5.	Der Kern-OVERHAUSER-Effekt	28

<b>6.</b>	<b>UGI-SMILES-3-Komponenten-Reaktionen (US-3CR) mit aromatischen Thiolverbindungen</b>	<b>30</b>
6.1.	Motivation	30
6.2.	Literaturübersicht	30
6.3.	Mechanistische Betrachtung	31
6.4.	Eigene Ergebnisse	33
<b>7.</b>	<b>Synthese von Indol-Derivaten aus heterocyclischen Enamiden</b>	<b>39</b>
7.1.	Motivation	39
7.2.	Synthese der cyclischen Enamide	41
7.2.1.	Literaturübersicht	41
7.2.2.	Mechanistische Betrachtung	41
7.2.3.	Eigene Ergebnisse	42
7.3.	FISCHER-Indol-Synthese mit Enamiden	44
7.3.1.	Literaturübersicht	44
7.3.2.	Mechanistische Betrachtung	46
7.3.3.	Eigene Ergebnisse	48
<b>8.</b>	<b>Bicyclische 2-Imidazolin- und Imidazol-Derivate</b>	<b>51</b>
8.1.	Motivation	51
8.2.	Literaturübersicht	51
8.3.	Mechanistische Betrachtung	52



8.4.	Eigene Ergebnisse	54
<b>9.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>62</b>
10.1.	Allgemeines	62
10.2.	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	65
10.3.	Darstellung der Ausgangsverbindungen	69
10.4.	Darstellung der 3-Thiazoline und 3-Oxazoline	79
10.5.	Darstellung von Mono- und Dithiocarboxamiden via U-3CR	88
10.6.	Darstellung von <i>N</i> -Aryl-thiocarboxamiden via US-3CR	124
10.7.	Darstellung von Indol-Derivaten über cyclischen Enamiden	136
10.8.	Darstellung von 2-Imidazolin- und Imidazol-Derivaten	149
<b>11.</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>163</b>
<b>12.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>166</b>

## 1. Einleitung

Native Peptide beeinflussen über rezeptorvermittelte Signaltransduktion die Zell-Zell-Kommunikation und kontrollieren z. B. als Neurotransmitter, Neuro-modulatoren oder Hormone nahezu alle physiologischen Prozesse.<sup>[1,2]</sup> Sie steuern dadurch den Stoffwechsel, die Immunabwehr und vieles mehr. Auch die Entstehung von Krankheiten kann durch gestörte Ausschüttung dieser Botenstoffe hervorgerufen werden. Durch ihren vielfältigen Einfluss auf die Prozesse innerhalb des Organismus sind sie von enormen medizinischen und pharmakologischen Interessen. In den letzten 40 Jahren wurde eine große Zahl von biologisch aktiven Peptiden identifiziert und charakterisiert.<sup>[3]</sup>

Obwohl die Organische Chemie heute in der Lage ist, viele natürliche Peptide synthetisch herzustellen, ist der therapeutische Einsatz von Peptiden nur begrenzt möglich. Wegen ihrer hohen Molekülmasse ist die Aufnahme in den Körper (Resorption) bei der Einnahme gering. Sie unterliegen einem schnellen proteolytischen Abbau und werden rasch metabolisiert. Zudem besitzen sie eine kleine Bioverfügbarkeit, da sie Membranen nicht durchdringen und damit auch die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können. Weiterhin ist ihre Verweilzeit im Organismus gering, da eine schnelle Ausscheidung über die Leber und die Nieren erfolgt.

Allgemein wird die Verwendung von Peptiden zu therapeutischen Zwecken dadurch erschwert, dass das von außen in den Organismus eingebrachte Peptid seinen Wirkungsort nicht erreichen kann. Natürliche Peptide dagegen werden in unmittelbarer Nähe zum Wirkungsort erzeugt, so dass Verluste durch den Abbau beim Transport minimiert werden.

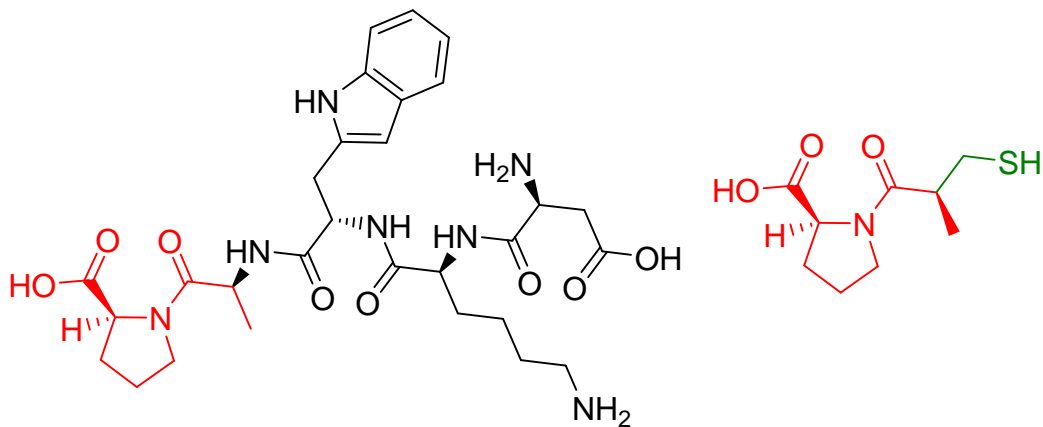
Es existiert jedoch eine Reihe von Substanzen, die den nativen Peptiden in ihrer Wirkung ähneln oder entsprechen. Solche Substanzen werden als **Peptidmimetika**, auch **Peptidomimetika**, bezeichnet, das heißt, sie ahmen die Wirkung von Peptiden nach. Im Vergleich zu Peptiden und Proteinen weisen Peptidmimetika in der Regel verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften, wie eine bessere Resorption und eine erhöhte Stabilität im Organismus, auf. Ebenso kann das pharmakodynamische Wirkprofil optimiert werden.<sup>[4]</sup>

Der Begriff des Peptidmimetikums wird in der Literatur jedoch nicht einheitlich gebraucht. So fallen neben peptidähnlichen auch vollständig nichtpeptidische

Verbindungen, die keinerlei Ähnlichkeit mit Peptiden besitzen, unter diese Bezeichnung. Der Übergang zwischen modifizierten Peptiden und vollständig nichtpeptidischen Verbindungen ist damit fließend. Eine allgemeine Definition für Peptidmimetika, die lediglich die Wechselwirkung zwischen einem Mimetikum und einem Rezeptor in Betracht zieht, lautet:

„Ein Peptidmimetikum ist eine Substanz, die als Ligand eines Rezeptors den biologischen Effekt eines Peptides auf Rezeptorebene imitieren oder blockieren kann.“<sup>[5]</sup>

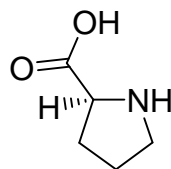
Die Peptidmimetika haben eine breite Anwendung in der Pharmakologie. Einige Vertreter sind u. a. das Captopril, der insbesondere zur Behandlung der arteriellen Hypertonie (Bluthochdruck) und der Herzinsuffizienz eingesetzt wird.<sup>[6]</sup> In **Abb. 1-1** wird die Strukturanalogie zwischen einem Peptid und Peptidmimetika am Beispiel des Schlangengiftpeptids BPP<sub>5a</sub> und des Captoprils veranschaulicht. Die für die Wirkung verantwortliche Tripeptidsequenz von BPP<sub>5a</sub> und die analogen Teilstrukturen von Captopril sind rot dargestellt. Die zur Erhöhung der Stabilität und Wirksamkeit eingefügten Bausteine sind zusätzlich grün dargestellt.<sup>[7]</sup>



**Abb. 1-1** Strukturanalogie zwischen dem Schlangengiftpeptid BPP<sub>5a</sub> (links) und dem Captopril (rechts).

Oft ist nur die definierte Anordnung von bestimmten Strukturelementen von Peptiden für ihre Fähigkeit zur Wechselwirkung mit Rezeptoren verantwortlich. Wichtige Strukturelemente der Sekundärstruktur von Peptiden sind Schleifen (*reverse turns*). Es handelt sich dabei um Bereiche in Peptiden, an denen sich die Richtung der Peptidkette um 180° umkehrt. Sie werden durch Wasserstoffbrücken-

bindungen stabilisiert. In natürlichen Peptiden und Proteinen spielt die Aminosäure L-Prolin eine wichtige Rolle. Die bringt durch ihre cyclische Struktur zwangsläufig eine *cis*-Peptidbindung in das Peptid ein. Dadurch werden die Schleifen stabilisiert. Solche Peptide besitzen meist biologische und pharmakologische Aktivität.<sup>[8-11]</sup>

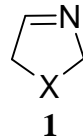


**Abb. 1-2** Struktur des natürlichen L-Prolins

Zur Synthese von Peptidmimetika wurde bisher die gesamte Palette der organisch-chemischen Reaktionen eingesetzt. In neuerer Zeit gewinnen Multikomponentenreaktionen (MCR) an Bedeutung, die in der Lage sind, aus einfachen Edukten komplexe Strukturen aufbauen zu können. Sie beinhalten nur wenige zügige Synthese- bzw. Reinigungsschritte und erfüllen demnach die gewünschten Aspekte. Die große Variabilität der MCRs eröffnet den Zugang zu sehr vielseitigen und komplexen Molekülstrukturen.<sup>[12]</sup>

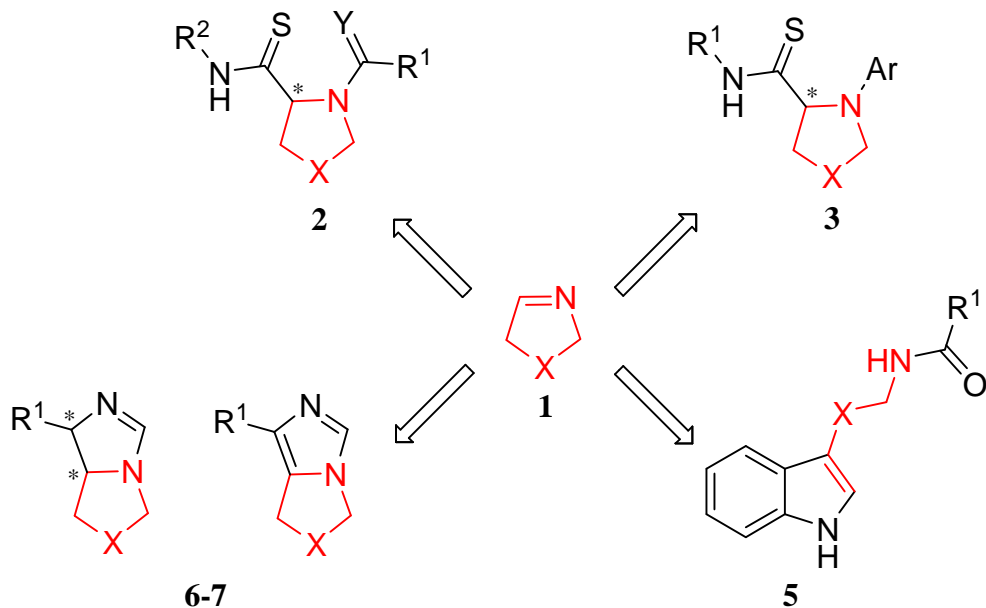
## 2. Aufgabenstellung

Die im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehenden cyclischen Imine **1** zeichnen sich durch ihre iminische Doppelbindung aus, die sie zu einer reaktiven Substanzklasse macht. Folglich rücken hierbei vor allem Additionsreaktionen in den Blickpunkt.<sup>[13]</sup>



**Abb. 2-1** Grundstruktur der cyclischen Imine  
(X = S, O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>)

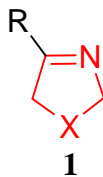
Das Ziel der Arbeit ist die Synthese von verschiedenen Substanzen, die Charakter der Peptidmimetika besitzen könnten, deren Struktur aus den cyclischen Iminen abgeleitet wird. Die im Rahmen dieser Arbeit angestrebten Strukturen werden in **Abb. 2-2** präsentiert.



**Abb. 2-2** Angestrebte Strukturen (X = O, S, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>; Y = O, S)

Zugang zu den gewünschten Heterocyclen sollen Mehrkomponentenreaktionen gewähren. Im Kapitel 4 wird die Synthese der cyclischen Imine u. a. 3-Thiazoline und 3-Oxazolin **1** beschrieben. Hierzu wird eine Mehrkomponentenreaktion, die

ASINGER-Reaktion (A-4CR), herangezogen. Diese beschränkt sich auf aldiminische Vertreter, das heißt Imine, die von Aldehyden abgeleitet sind.



**Abb. 2-3** Aldiminische ( $R = H$ ) und ketiminische ( $R \neq H$ ) 3-Thiazoline und 3-Oxazoline **1**

Diese Auswahl liegt darin begründet, dass aldiminische Vertreter im Vergleich zu ketiminischen, also substituierten Iminen, eine höhere Reaktivität aufweisen.<sup>[14]</sup>

Weiterhin an die Synthese sollen die cyclischen Imine in der UGI-3-Komponentenreaktion (U-3CR) als Edukte eingesetzt werden (Kapitel 5). Im Vergleich zu anderen literaturbekannten U-3CRs werden die Thiol- bzw. Dithiolcarbonsäuren zur Synthese der Endomonothiopeptide und -dithiopeptide **2** verwendet. Sowohl in diesem Abschnitt als auch den folgenden Kapiteln wird ein wichtiger Aspekt in der Untersuchung der Diastereoselektivitäten der durchgeführten Reaktionen bestehen, da neben achiralen Iminen auch die chiralen Imine Verwendung finden.

Im Kapitel 6 wird eine Erweiterung der U-3CR, der UGI-SMILES-3-Komponentenreaktion (US-3CR), beschrieben. Im Gegensatz zu der UGI-Reaktion wird die UGI-SMILES-Reaktion, besonders die US-3CR sehr wenig in der Literatur behandelt. Durch die Verwendung von Thiol-Verbindungen werden *N*-Arylthiopeptide **3** hergestellt.

In Kapitel 7 soll in Anlehnung an das vorherige zweistufige Synthesekonzept die Darstellung von Indol-Derivaten realisiert werden, deren Struktur dem natürlichen, von Tryptophan abgeleiteten Hormon Melatonin angelegt ist. In diesem Fall sollen eine Säurechloridaddition und eine nachfolgende modifizierte FISCHER-Indol-Synthese zu den Produkten führen.

Im anschließenden Kapitel 8 wird die Eintopfsynthese der bicyclischen 2-Imidazoline und Imidazole präsentiert. Beim Erfolg der Synthese spielt neben der höheren Reaktivität der Imine die Chemie und Eigenschaft der Isocyanide eine wichtige Rolle.

### 3. Multikomponentenreaktion

Der Begriff „Multikomponentenreaktion“ wird in der Literatur und auch in dieser Arbeit durch „MCR“ (*multi component reaction*) abgekürzt. Eine treffende Definition für MCRs lautet:

„Reaktionen, bei denen mehr als zwei Ausgangsverbindungen zu einem Produkt reagieren, wobei sich der Großteil der Atome im Produkt wieder findet, werden Multikomponentenreaktionen genannt.“<sup>[15]</sup>

Mit Hilfe dieser Definition ist es möglich, eine Unterscheidung zwischen klassischen Zweikomponentenreaktionen und MCRs zu treffen. Definitionsgemäß können aber auch klassische Reaktionen, wie z. B. die STRECKER-Synthese und die  $\alpha$ -Aminoalkylierung (MANNICH-Reaktion)<sup>[16]</sup> als MCRs betrachtet werden, was nicht widersprüchlich ist, wird doch die oben genannte Definition erfüllt.

Gegenüber herkömmlichen Reaktionstypen zeigen MCRs eine Reihe von Vorteilen:

- Einsparung von Zeit, Material und Trennaufwand;
- höhere Ausbeuten als bei vergleichbaren Mehrstufenprozessen;
- wenig Nebenprodukte;
- sehr hohe Atomökonomie;
- hohe Konvergenz.<sup>[17-20]</sup>

Viele MCRs sind präparativ leicht durchzuführen. Oft werden die Ausgangsstoffe einfach gleichzeitig in einem Lösungsmittel gelöst und damit zur Reaktion gebracht. Nach Beendigung der Reaktion genügt es meist, das Lösungsmittel zu entfernen und so das Produkt zu isolieren. Im Vergleich zu herkömmlichen Mehrstufenreaktionen werden mit MCRs oft höhere Ausbeuten erzielt. Verantwortlich dafür ist vor allem das Fehlen von Reinigungsschritten, die während einer mehrstufigen Synthese erforderlich sind. Bei den in MCRs auftretenden Mechanismen handelt es sich oft um komplexe chemische Gleichgewichtssysteme, bei denen sich die einzelnen Gleichgewichtsschritte gegenseitig so beeinflussen, dass die Bildung des Produktes bevorzugt wird. Dies ist der Grund dafür, dass MCRs oft selektiv verlaufen, d. h. nur ein Produkt gebildet wird und Nebenprodukte zurückgedrängt werden.

Ein besonders hervorzuhebender Vorteil von MCRs ist ihre sehr hohe Atomökonomie, ein Begriff, der von B. M. TROST geprägt wurde.<sup>[22]</sup> In günstigen Fällen finden sich alle Atome der Ausgangskomponenten im Produkt wieder. Damit verbunden ist auch die Möglichkeit, die funktionellen Gruppen der Ausgangsstoffe in einer Weise miteinander zu verknüpfen, wie es durch konventionelle Methoden nicht möglich ist. Auch zum Aufbau von komplexen Grundgerüsten, an denen weitere Synthesen durchgeführt werden können, haben sich MCRs bewährt.

Die für optimale Synthesen geforderte hohe Konvergenz erfüllen MCRs in ausgezeichneter Weise, da mehr als zwei Komponenten zu einem Produkt zusammengeführt werden. Dies ist ein weiterer Grund für die oft höheren Ausbeuten von MCRs gegenüber der sequentiellen Synthese.

MCRs spielen vor allem in der kombinatorischen Chemie eine große Rolle, da es möglich ist, durch Variation der Ausgangsverbindungen in wenigen Schritten Substanzbibliotheken mit hoher struktureller Diversität zu synthetisieren.

Neben den oben bereits genannten Reaktionen (STRECKER- und MANNICH-Reaktion) wurde eine Reihe von MCRs entdeckt. Für diese Reaktionen ist ein System von Kurzschreibweisen entwickelt worden. **Tabelle 3-1** gibt einen Überblick über einige MCRs. Die Kurzschreibweise setzt sich aus dem Anfangsbuchstaben der Namensreaktion, der Zahl der beteiligten Komponenten und dem Kürzel „CR“ für „*Component Reaction*“ zusammen.

**Tabelle 3-1**

Reaktionstyp	Kurzschreibweise	Anzahl der Komponenten
ASINGER <sup>[21-25]</sup>	A-4CR	4
UGI <sup>[26-35]</sup>	U-4CR	4
	U-3CR	3
UGI-SMILES <sup>[36-38]</sup>	US-4R	4
	US-3R	3



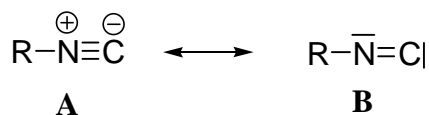
### 3.1. Chemie und Eigenschaften der Isocyanide

Isocyanide sind Verbindungen mit einer außergewöhnlichen funktionellen Gruppe. In früherer Zeit wurde die Isocyanidgruppe als Isonitril bezeichnet. Nach moderner Nomenklatur existiert der Begriff des Isonitrils in organischen Verbindungen jedoch nicht mehr, stattdessen wird es der Begriff des Isocyanids vorgezogen.<sup>[39]</sup>

Hunderte von Naturstoffen aus vorwiegend marinen Organismen enthalten Isocyanogruppen. Sie weisen meist eine hohe antibiotische, fungizide und insektizide Wirksamkeit auf. Gleichzeitig ist die Toxizität für Warmblüter gering.<sup>[40]</sup> Die Toxizitätsforschung auf Mäusen in Farbenfabriken BAYER AG zeigte, dass die Dosis bei oralen und subkutanen Aufnahmen der meisten Isocyaniden von 500 bis 500 mg/kg noch toleriert wird.<sup>[41]</sup>

Viele Naturstoffe werden als *N*-Formamide isoliert. Sie stellen entweder Vorstufen von Isocyaniden oder deren Hydrolyseprodukte dar. Daher ist anzunehmen, dass die Anzahl von Naturstoffen - wenn man biosynthetische Vorstufen einbezieht - mit Isocyanogruppen wesentlich größer ist.

Es gibt zwei verschiedene Darstellungen der Isocyano-Gruppe mit Hilfe der Valenzschreibweise (**Schema 3-1**). Resonanzstruktur **A** liegt zwitterionisch vor. Das Kohlenstoffatom trägt eine negative Ladung und besitzt ein Elektronenoktett. Dagegen ist Resonanzstruktur **B** ungeladen, wobei das Kohlenstoffatom ein Elektronensextett besitzt. In beiden mesomeren Grenzstrukturen ist die Isocyano-Gruppe aufgrund der *sp*-Hybridisierung der Kohlenstoffatome linear gebaut. Alle Bindungswinkel betragen somit 180°.



**Abb. 3-1** Mesomere Grenzstrukturen der Isocyanide

Reaktionen von Isocyaniden sind geprägt von drei Eigenschaften, der  $\alpha$ -Acidität, der Fähigkeit zur  $\alpha$ -Addition und der Neigung zur Bildung von Radikalen.

Die  $\alpha$ -Acidität ist verantwortlich für die Reaktionen der Isocyaniden mit Iminen zur Bildung von Imidazolinen. Demgegenüber ist die Triebkraft für die Reaktivität von Isocyaniden in Multikomponentenreaktionen wie U-3CR und US-3CR die Fähigkeit zur  $\alpha$ -Addition, d. h. die Reaktion mit Nukleophilen und Elektrophilen am Isocyanid-

Kohlenstoffatom. In Isocyaniden liegt das Kohlenstoffatom formal in der Oxidationsstufe II vor. Neben Isocyaniden weisen nur Carbene und Kohlenmonoxid formal zweiwertigen Kohlenstoff auf. Bei der  $\alpha$ -Addition oxidiert das  $C^{(II)}$ -Atom der Isocyanogruppe zu einem  $C^{(IV)}$ -Atom. Isocyanide sind damit eine der wenigen Verbindungsklassen, die an einem Atom mit Nukleophilen und Elektrophilen reagieren können. Die genauere Beschreibung der Rolle von Isocyaniden im einzelnen Reaktionsmechanismus ist dem entsprechenden Kapitel zu entnehmen.

Eine der auffälligsten Eigenschaften von flüchtigen Isocyaniden ist ihr äußerst intensiver unangenehmer Geruch. Durch diesen Umstand war die Entwicklung der Chemie der Isocyanide in früheren Jahren stark gehemmt. So mussten Arbeiten mit Isocyaniden oft im Freien durchgeführt werden, da noch keine ausreichenden technischen Einrichtungen zum Schutz des Experimentators vor dem durchdringenden Geruch zur Verfügung standen.

Zur Synthese von Isocyaniden sind eine Reihe von Verfahren entwickelt worden.<sup>[42-48]</sup> Die erste Synthese eines Isocyanids wurde 1859 von W. LIEKE durch Umsetzung eines Alkyljodids mit Silbercyanid durchgeführt.<sup>[49]</sup> Die Reaktion entspricht der KOLBE-Nitrilsynthese, wobei jedoch die Substitution des Iodids durch das ambidente Cyanidion nicht zum Alkylcyanid, sondern zum Alkylisocyanid führt, denn mit Silbercyanid verläuft die Reaktion über einen  $S_N1$ -Mechanismus. Das ionische Intermediat reagiert mit dem elektronegativeren Ende des Cyanidions (HSAB-Konzept,<sup>[50]</sup> KORNBLUM-Regel<sup>[51]</sup>).

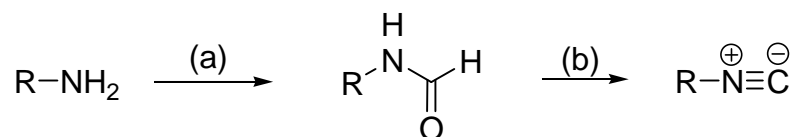
Im Jahre 1868 stellte A. W. HOFMANN eine neue, einfachere Synthese zur Darstellung von Isocyaniden vor,<sup>[52]</sup> bei der das gewünschte Produkt aus primären Aminen, Chloroform und Kaliumhydroxid hergestellt wurde.

Nachteilig bei dieser Methode sind die stark basischen Reaktionsbedingungen, unter denen die Bildung des Carbens und die Eliminierung von Chlorwasserstoff ablaufen. Ihre Anwendung bleibt deshalb beschränkt auf die Synthese einfacher Alkylisocyanide.

Die beiden bisher beschriebenen Verfahren zur Synthese von Isocyaniden sind aufgrund ihrer geringen Selektivität bzw. drastischen Reaktionsbedingungen ungeeignet zur Synthese von hochfunktionalisierten und racemisierungsempfindlichen Isocyaniden.

Heute werden Isocyanide deshalb meist, wie in **Abb. 3-2** dargestellt, durch Dehydratisierung von *N*-Formamiden unter basischen Bedingungen hergestellt.

*N*-Formamide sind leicht durch Umsetzung von primären Aminen mit Ameisensäure oder Ameisensäureestern zugänglich. Zur Eliminierung von Wasser aus *N*-Formamiden werden Dehydratisierungsmittel wie Phosphorylchlorid oder Phosgen eingesetzt.



**Abb. 3-2** Synthese von Isocyaniden aus primären Aminen

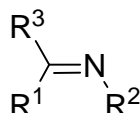
(a) Ameisensäureester; (b) POCl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>.

Wichtig dabei ist es, die Dehydratisierung unter basischen Bedingungen durchzuführen. Andernfalls erfolgt die sofortige Hydrolyse des gebildeten Isocyanids zurück zum *N*-Formamid.

In dieser Arbeit wird die Synthese von Allylisocyanid, Benzylisocyanid, 4-Methoxyphenylisocyanid und Isocyanocarbonsäureestern nach verschiedenen Methoden hergestellt. Die Durchführungen sind dem experimentellen Teil zu entnehmen.

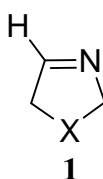
## 4. Cyclische Imine

**Imine** sind eine Gruppe chemischer Verbindungen, bei denen das Sauerstoff-Atom eines Aldehyds oder Ketons durch ein Stickstoff-Atom ersetzt ist. Das Stickstoff-Atom trägt zudem noch ein Wasserstoff-Atom ( $R^2 = H$ ) oder einen anderen organischen Rest. Im letzteren Fall wird die Verbindung auch als SCHIFF'sche Base genannt.<sup>[53]</sup>



**Abb. 4-1** Allgemeine Strukturform der Imine

Bei den in der vorliegenden Arbeit dargestellten und verwendeten heterocyclischen Imine **1** handelt es sich Aldimine. Sie besitzen eine reaktive C=N-Doppelbindung im Ring. Diese ist polarisiert und ermöglicht einen nucleophilen Angriff am Kohlenstoff und einen elektrophilen Angriff am Stickstoffatom der Doppelbindung.



**Abb. 4-2** Allgemeine Struktur der eingesetzten cyclischen Imine

(X = S, O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>)

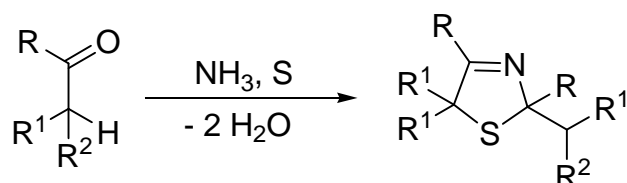
Die fünfgliedrigeren, schwefelhaltigen Imine werden als 3-Thiazoline **1a-j**, die entsprechenden sauerstoffhaltigen Verbindungen respektive als 3-Oxazoline **1k-n** bezeichnet.

### 4.1. Die ASINGER-4CR zur Synthese der 3-Thiazoline und 3-Oxazoline

#### 4.1.1. Einleitung

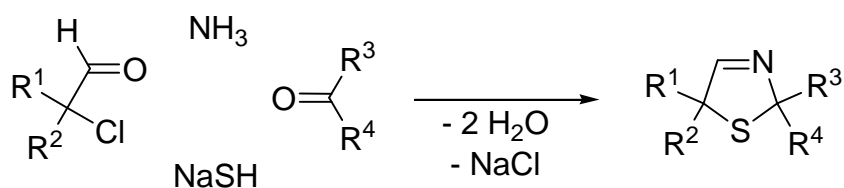
In der Literatur wurden unterschiedliche Synthesewege zur Darstellung von 3-Thiazolinen **1** (X = S) und 3-Oxazolinen **1** (X = O) beschrieben.<sup>[54-58]</sup> Die meisten

Synthesewege führen überwiegend zu ketiminischen 3-Thiazolinen und 3-Oxazolinen, die eine geringe Reaktivität aufweisen. F. ASINGER entwickelte 1956 erstmals eine Direktsynthese von Schwefel- und Stickstoffheterocyclen, bei der Schwefel und Ammoniak auf Ketone, die in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe mindestens ein substituierbares Wasserstoffatom aufweisen, einwirken.<sup>[60]</sup> Durch diese Reaktion sind viele verschiedene 3-Thiazoline zugänglich.



**Abb. 4-3** Asinger-Reaktion zur Synthese von 3-Thiazolinen

Eine modifizierte Variante wurde 1981 von MARTENS et al.<sup>[61]</sup> entwickelt. Sie dient der industriellen Herstellung der 3-Thiazoline. Hier reagiert eine  $\alpha$ -Chlorcarbonylverbindung und Natriumhydrogensulfid-Monohydrat mit 25%iger Ammoniaklösung und einer Oxokomponente.



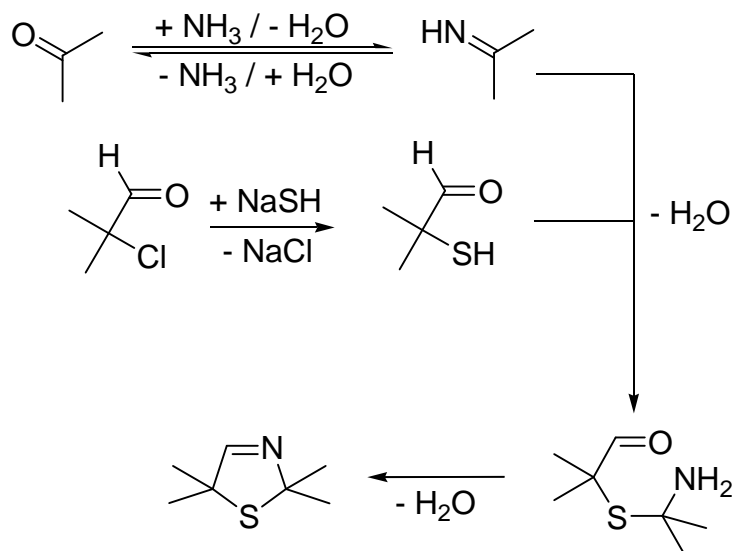
**Abb. 4-4** Modifizierte ASINGER-Reaktion zur Darstellung von 3-Thiazolinen **1a-j**

Diese als universelle ASINGER-Reaktion bezeichnete Synthese unterscheidet sich von der ursprünglichen dadurch, dass  $\alpha$ -Halogenaldehyde in einer Eintopfreaktion mit anderen Komponenten umgesetzt werden. Durch die Verwendung der  $\alpha$ -Chlorcarbonylverbindungen und der Oxokomponente wird ein größeres Produktspektrum an heterocyclischen Aldiminen zugänglich. Beide Substanzklassen sind in einer Vielzahl kommerziell erhältlich oder leicht zu synthetisieren. Als  $\alpha$ -Chlorcarbonylverbindungen werden in dieser Arbeit  $\alpha$ -Chlorisobutyraldehyd, *rac*-2-Chlor-2-phenylpropanal und 2-Chloracetaldehyd eingesetzt.

Im Zuge der Synthese der 3-Oxazoline **1k-n** wird anstelle des Natriumhydrogensulfids Wasser nach der von WEBER et al.<sup>[62]</sup> entwickelten Synthesvariante eingesetzt.

### 4.1.2. Mechanistische Betrachtung

In **Abb. 4-5** wird der von J. JAKOB<sup>[63]</sup> postulierte Mechanismus der modifizierten ASINGER-Reaktion am Beispiel des 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolins **1a** veranschaulicht.

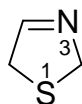


**Abb. 4-5** Mechanismus der modifizierten ASINGER-Reaktion zur Synthese von 3-Thiazolinen am Beispiel von 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a**

Zunächst reagieren Ammoniak und Oxokomponente (Aceton) unter einer Gleichgewichtsreaktion zum Ketimin. Daneben reagiert der zugetropfte  $\alpha$ -Chloraldehyd ( $\alpha$ -Chlorisobutyraldehyd) in einer nucleophilen Substitution mit Natriumhydrosulfid unter Freisetzung von Natriumchlorid zum  $\alpha$ -Mercaptoaldehyd ( $\alpha$ -Mercaptoisobutyraldehyd). Der  $\alpha$ -Mercaptoaldehyd addiert dann an die C=N-Doppelbindung des Ketimins. In einer intramolekularen Reaktion greift die entstandene Aminogruppe intramolekular am Aldehyd an. Es schließt sich eine Wasserabspaltung an und der einfach ungesättigte *N,S*-Fünfringheterocyclus, das 3-Thiazolin, kann isoliert werden. Mittels dieser Reaktionsführung ist es möglich, eine Vielzahl von in der 4-Stellung unsubstituierten 3-Thiazolinen darzustellen.<sup>[63]</sup>

### 4.1.3. Nomenklatur

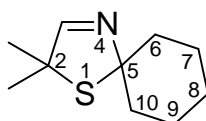
Die Nomenklatur der *N,S*-Heterocyclen beruht auf dem HANTZSCH-WIDMAN-System.<sup>[64]</sup>



**Abb. 4-6** Nomenklatur am Beispiel des 2,5-Dihydro-thiazols

Die Nummerierung der 2,5-Dihydrothiazole (s. **Abb. 4-6**) beginnt am Heteroatom, das in der Prioritätenliste die höhere Position einnimmt, also in diesem Fall am Schwefel. Die Richtung der Nummerierung wird so gewählt, dass das weitere Heteroatom, nämlich der Stickstoff, eine möglichst kleine Zahl erhält. Das Präfix „dihydro“ zeigt, dass nicht die maximale Zahl an nicht-kumulierten Doppelbindungen ausgeschöpft wird. Das bedeutet, dass in diesem Fall die Kohlenstoffatome 2 und 5 gesättigt sind. Im verkürzten Namen 3-Thiazolin zeigt die Ziffer die Position der Doppelbindung an.

Die Benennung der Spiroverbindungen (s. **Abb. 4-7**) basiert auf dem Stammnamen der Kohlenwasserstoffkette, die die identische Anzahl an Gerüstatomen aufweist. Dem Stammnamen wird das Präfix „spiro“ sowie der in eckigen Klammern gesetzten Angabe der Zahl der Gerüstatome der Ringe, ohne Berücksichtigung des Spiroatoms, vorangestellt. Die nach der Austauschnomenklatur benannten Heteroatome werden inklusive ihrer Lokanten entsprechend der zugeordneten Priorität aufgereiht. Die Nummerierung beginnt an einem dem Spiroatom benachbarten Atom im kleineren Ring. Hierbei erhalten die Heteroatome in Abhängigkeit ihrer Priorität möglichst kleine Lokanten. Die vorhandene Doppelbindung wird durch die Silbe „en“ im Stammnamen und der vorangestellten Ziffer angegeben.<sup>[65]</sup>

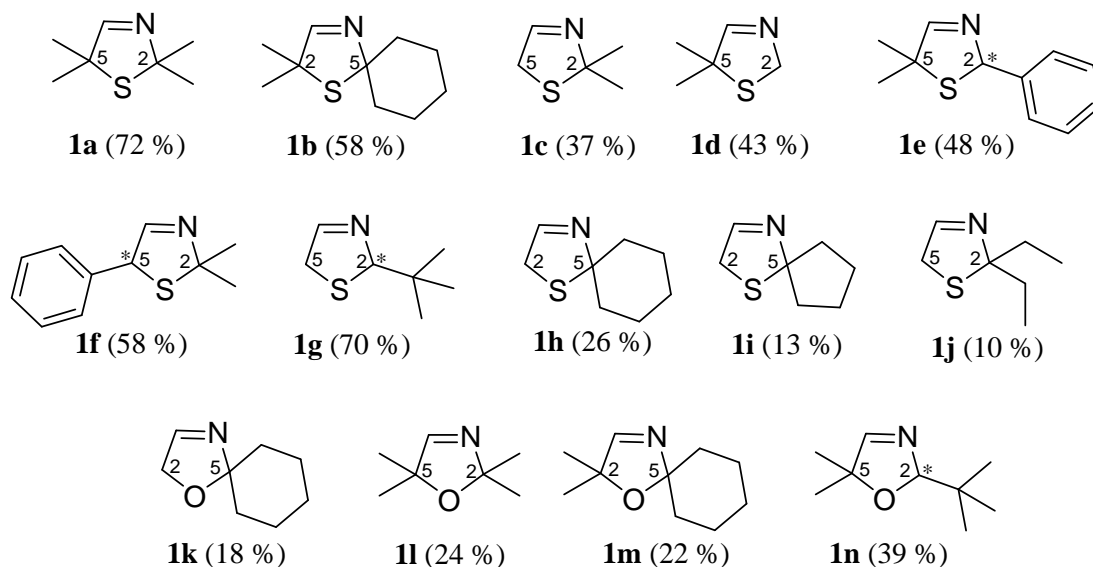


**Abb. 4-7** Nomenklatur der Spiroverbindungen am Beispiel des  
2,2-Dimethyl-1-thia-4-aza-spiro[4.5]dec-3-ens

Die Nomenklatur der 3-Oxazoline **1** (X = O) ist völlig analog mit der entsprechenden 3-Thiazolinen **1** (X = S), denn Sauerstoff hat wie Schwefel eine höhere Priorität als Stickstoff.

## 4.1.4. Eigene Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zehn 3-Thiazoline und vier 3-Oxazoline mit Ausbeuten bis zu 72 % dargestellt, die alle literaturbekannt sind. Die allgemeinen Arbeitsvorschriften befinden sich im experimentellen Teil unter **AAV 2** und **AAV 3**. Alle 3-Thiazoline **1a-j** weisen einen charakteristischen Geruch auf.



**Abb. 4-8** Dargestellte 3-Thiazoline **1a-j** und 3-Oxazoline **1k-n**

Abgesehen von den Verbindungen **1h-k** ist die Ausbeute der Synthese der cyclischen Imine moderat bis gut. Die Erklärung für die schlechten Ausbeuten bei **1h-k** ist die Stabilität der Produkte und die Schwierigkeit der Destillationsprozesse.

Bei den Verbindungen **1e**, **1f**, **1g** und **1n** handelt es sich um racemische Verbindungen, da sie aufgrund ihrer unterschiedlichen Substituenten in Position 2 bzw. Position 5 ein stereogenes Zentrum aufweisen.

Die Wahl des Substitutionsmusters der 3-Thiazoline **1a-j** und 3-Oxazoline **1k-n** wurde von dem Gedanken geleitet in möglichen Additionsreaktionen Untersuchungen bezüglich der Stereoselektivität durchzuführen. Die synthetisierten Imine weisen am iminischen Kohlenstoffatom ein prochirales Zentrum auf. Folglich wird zu beobachten sein, welche Auswirkungen die stereogenen Zentren in Position 2 bzw. 5 auf die Produkte der jeweiligen Reaktionen ausüben. Während die achiralen cyclischen SCHIFF'sche Basen racemische Produkte liefern, ist bei den Umsetzungen der chiralen Imine die Bildung von vier Stereoisomeren möglich. Diese Stereoisomere liegen als zwei Diastereomere und ihre jeweiligen Enantiomere vor.



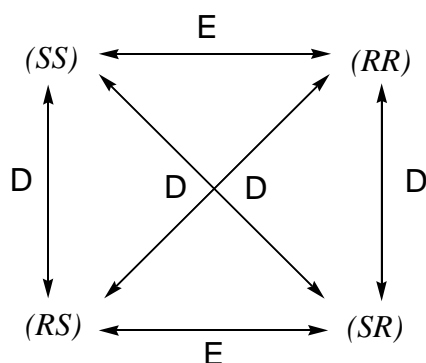


Abb. 4-9 Die vier möglichen Stereoisomere (E = Enantiomer, D = Diastereomer)<sup>[66]</sup>

## 4.2. Die Synthese der anderen cyclischen SCHIFF'schen Basen

Im Rahmen der Arbeit werden nicht nur die 3-Thiazoline **1** (X = S) und 3-Oxazoline **1** (X = O) eingesetzt, sondern auch die einfachen cyclischen SCHIFF'sche Basen ausgehend von cyclischen fünf- und sechsgliedrigen Aminen.

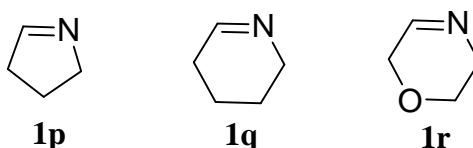
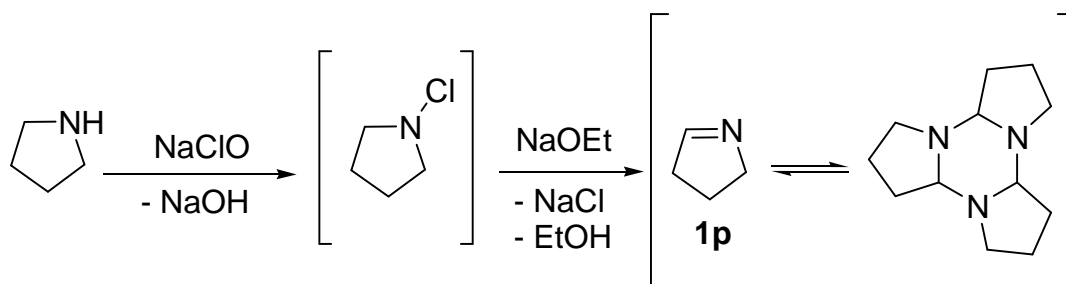


Abb. 4-10 Eingesetzte cyclische Imine ausgehend von Pyrrolidin (**1p**), Piperidin (**1q**), Morpholin (**1r**)

Im Vergleich zur ASINGER-4CR ist die Synthese der Verbindungen **1p-r** in der Literatur sehr wenig beschrieben. Die Gründe dafür sind die aufwändigen mehrstufigen Synthesewege, allgemeine schlechte Ausbeute und problematische Isolierungen.<sup>[67-70]</sup> Eine effektive Synthese von **1p** und **1q** wurde von RUBINOVA et al. beschrieben.<sup>[71]</sup> Dabei werden entsprechende cyclischen sekundären Amine mit *tert*-Butylhypochlorit bei RT in absolutem Diethylether und anschließend mit Natriummethanolat bei 0 °C umgesetzt. Der Vorteil ist die einfachere Synthese, allerdings ist *tert*-Butylhypochlorit ein teures Reagenz mit Explosionsgefahr. Deshalb wird anstelle des *tert*-Butylhypochlorits eine Lösung von Natriumhypochlorit eingesetzt (Chlorgehalt ca. 15 %). Trotz einer schlechteren Ausbeute hat das Herstellungsverfahren einen enormen Kosten- und Sicherheitsvorteil.

Der allgemeine Syntheseweg der Verbindungen **1p-r** wird bei der **Abb. 4-12** schematisch am Beispiel des 3,4-Dihydro-2H-pyrrols **1p** dargestellt.



**Abb. 4-11** Schematische Syntheseweg zur Herstellung des 3,4-Dihydro-2H-pyrrols **1p**

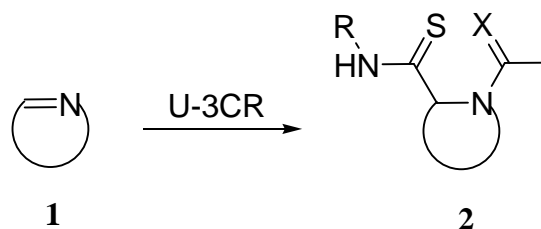
Unter normalen Bedingungen werden die Verbindungen **1p-r** spontan trimerisiert und sind somit nicht in der reinen Form isolierbar, sondern werden *in situ* in Diethylether erzeugt und sofort umgesetzt.<sup>[72]</sup> Die genaue Durchführung der Herstellung von **1p-r** ist im experimentellen Teil beschrieben. Das nichtoptimale Arbeitsverfahren ist vermutlich der Grund für die allgemeine schlechte Ausbeute bei der Verwendung **1p-r** in verschiedenen Synthesen.

## 5. UGI-3-Komponenten-Reaktion (U-3CR) mit Monothiol- und Dithiocarbonsäuren

### 5.1. Motivation

In der Forschung der Peptidmimetika stellen sich die Thioamide als interessant dar, denn sie werden in der Literatur als Enzym-Inhibitoren oder Enzym-Rezeptoren beschrieben,<sup>[73]</sup> wie Inhibitoren der Carboxypeptidase A,<sup>[74]</sup> Papain,<sup>[75]</sup> Triosephosphate-Isomerase,<sup>[76]</sup> Astin B,<sup>[77]</sup> Peptid-Isomerase,<sup>[78]</sup> und Angiotensin-Transferase<sup>[79]</sup>. Ausserdem werden die Thioamide als Ersatz für Amide in zahlreichen Systemen wie Cyclosporin,<sup>[80]</sup> thyrotropinfreisetzende Hormone,<sup>[81]</sup> Cholecystokinin,<sup>[82]</sup> Leukenkephalin<sup>[83]</sup>, Enkephalinanalogon<sup>[84]</sup> und Pentagastrin<sup>[85]</sup> dargestellt. In den meisten Fällen führt der Ersatz der Peptidbindung durch eine Thiopeptidbindung zur Stabilisierung der ganzen Peptide gegen die enzymatische Hydrolyse.<sup>[74-79]</sup> Besonders interessant ist das Vorkommen der Endothiopeptide in Inhibitoren der HIV Typ I.<sup>[86]</sup>

In Rahmen dieser Arbeit stellt sich die Aufgabe, mittels der UGI-3CR mögliche cyclische Mono- und Dithiobisamide herzustellen.

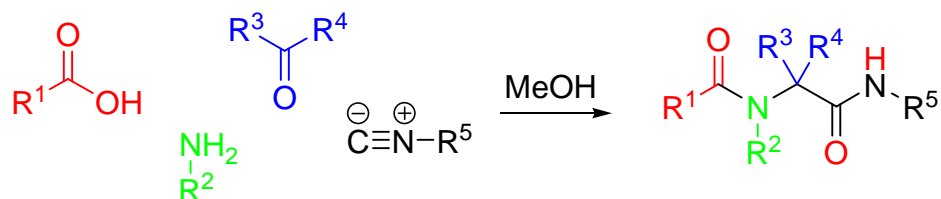


**Abb. 5-1** Synthesepfad zur Herstellung der cyclischen Mono- und Dithiobisamide **2**  
(X = O, S)

### 5.2. Literaturübersicht

Die Reaktion der vier Komponenten Carbonsäure, Amin, Oxoverbindung (Aldehyd oder Keton) und Isocyanid wurde 1958 von I. Ugi entdeckt. Die UGI-Reaktion ist die MCR mit der wohl größten Substratbreite.<sup>[87]</sup> Daher ermöglichen UGI-Reaktionen den Zugang zu Produkten mit großer struktureller Diversität. Die Oxokomponente kann ein Aldehyd oder Keton sein. Ebenso kann die Aminkomponente variiert werden. Die ursprüngliche Variante der UGI-4-Komponenten-Reaktion (U-4CR) ist

in **Abb. 5-2** dargestellt. Die Reaktion von Carbonsäure, Aldehyd bzw. Keton, primärem Amin und Isocyanid führt zur Bildung eines Bisamids.



**Abb. 5-2** Allgemeine UGI-4CR

Aufgrund der Möglichkeit der Bildung zweier Amidbindungen wird die UGI-4CR zur Peptidsynthese angewendet. Mittels der U-4CR wurden Peptidsegmente geknüpft, welche zum Aufbau von Peptidfragmenten genutzt wurden.<sup>[87]</sup>

Im Verlauf der U-4CR wird ein neues stereogenes Zentrum gebildet, wenn die Reste  $R^3$  und  $R^4$  unterschiedlich sind. Die Kontrolle der absoluten Konfiguration dieses Zentrums ist bis heute nicht endgültig gelöst. Versuche zur Beeinflussung der Konfiguration des stereogenen Zentrums wurden durch den Einsatz chiraler Komponenten als Edukte unternommen.<sup>[88,89]</sup>

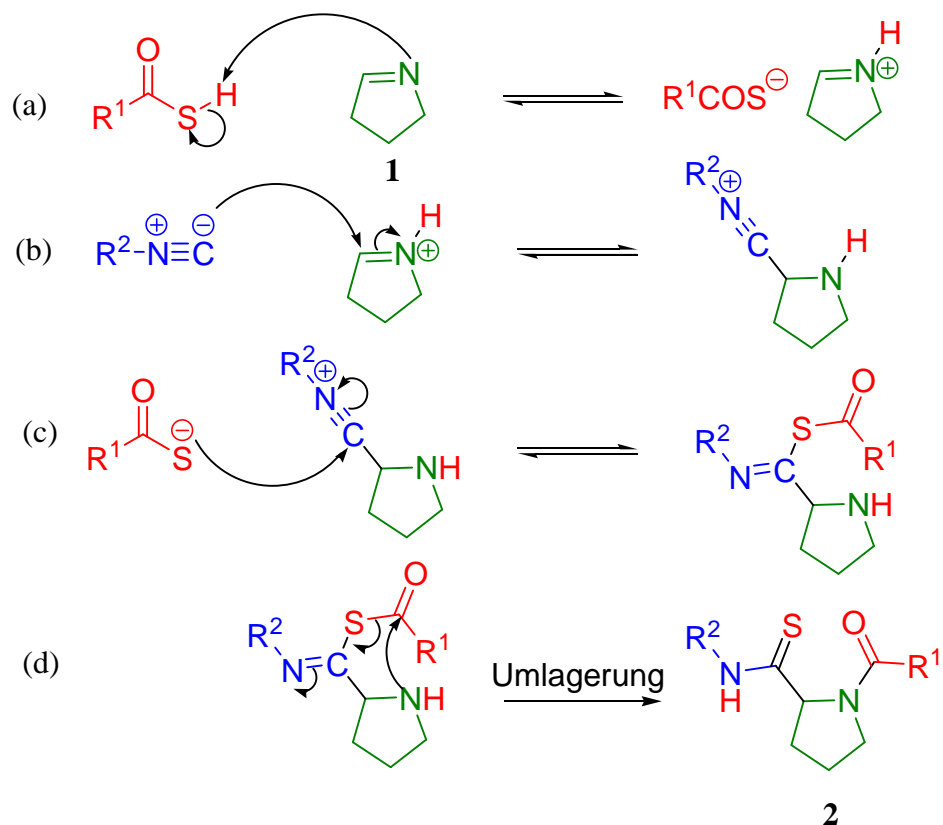
MARTENS et al. weiteten diese Untersuchungen auf 3-Thiazoline **1** ( $X = S$ ) aus und konnten hierbei verschiedene cyclische Dipeptide synthetisieren.<sup>[90]</sup> Eine Übertragung der Reaktion auf 3-Oxazoline **1** ( $X = O$ ) war auch erfolgreich.<sup>[91]</sup> Somit entstand eine neue Variante der UGI-Reaktion mit drei Komponenten aus einem Imin, einer Carbonsäure und einem Isocyanid (U-3CR)

Außerdem wurde 2004 die Thiolcarbonsäure von UMKEHRER et al. zur Synthese der substituierten Thiazole erfolgreich eingesetzt.<sup>[92]</sup>

Aufgrund der Interessen an Endomono- und Endodithiobisamiden werden die U-3CR mit Monothio- und Dithiolsäuren in der vorliegenden Arbeit untersucht.

### 5.3. Mechanistische Betrachtung

Der Mechanismus der U-4CR wurde von KÜRTI und CZAKÓ detailliert beschrieben.<sup>[93]</sup> Der mechanistische Verlauf der U-3CR mit Thiolcarbonsäure ist völlig analog (s. **Abb. 5-3**)



**Abb. 5-3** Vorgeschlagener Mechanismus der U-3CR mit einer Thiolcarbonsäure zum Monothio-bisamid **2**

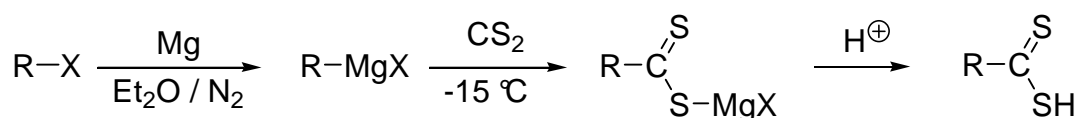
In Schritt (a) erfolgt die Protonierung des Imins durch die Carbonsäurekomponente. Dadurch wird die Elektrophilie des Imin-Kohlenstoffatoms erhöht und damit der folgende nukleophile Angriff des Isocyanids im Schritt (b) zur Bildung eines Nitriliums erleichtert. Es kommt in Schritt (c) zur Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen dem Schwefelatom des Thiocarboxylats und dem Kohlenstoffatom des Nitriliums. Es bildet sich eine Struktur aus, die der eines (Thio)-carbonsäureanhydrids entspricht, bei der jedoch ein *exo*-Sauerstoffatom gegen Stickstoff ( $N-R^2$ ) ausgetauscht ist.

In Analogie zu (Thio)-carbonsäureanhydriden, die starke Acylierungsmittel sind, fungiert auch das Heteroanalogon als Acylierungsmittel. In Schritt (d) folgt deshalb die intramolekulare Übertragung des Acylrestes ( $R^1CO$ ) zu dem Stickstoffatom des vorherigen Imins. Diese Art der intramolekularen Umlagerung wurde erstmals 1910 von O. MUMM beschrieben. Sie wird deshalb auch MUMM-Umlagerung genannt.<sup>[94,95]</sup> Durch die intramolekulare Protonübertragung bildet sich das Produkt der U-3CR.

Bei allen Teilschritten des Mechanismus handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen. Eine Ausnahme stellt die MUMM-Umlagerung dar. Sie verläuft irreversibel und verschiebt damit das Gleichgewicht der Gesamtreaktion auf die Seite des Produkts **2**.

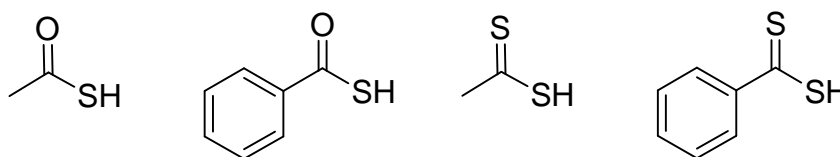
#### 5.4. Eigene Ergebnisse

Im Rahmen der U-3CR wurden die Thiolessigsäure und Thiolbenzoesäure als Monothiolcarbonsäuren und völlig analog die Dithioessigsäure und Dithiolbenzoesäure als Dithiocarbonsäuren eingesetzt. Während die Thiolessigsäure und Thiolbenzoesäure kommerziell erhältlich und im Allgemeinen lagerfähig sind, sind die Dithiocarbonsäuren instabiler, so dass sie nur für eine kurze Zeit in einer 2M-THF-Lösung aufzubewahren sind.<sup>[96,97]</sup> **Abb. 5-4** stellt die schematische Synthese der Dithioessigsäure und Dithiolbenzoesäure dar.



**Abb. 5-4** Schematische Synthese der Dithiolcarbonsäuren (X = Br, I; R = Alkyl, Aryl)

In der vorliegenden Arbeit wurden vier unterschiedlichen Carbonsäurekomponenten eingesetzt (**Abb. 5-5**).



**Abb. 5-5** Eingesetzte Schwefelanaloga von Carbonsäuren

Die Isocyanide wurden auch variiert, um die Substratbreite der Reaktion zu untersuchen (**Abb. 5-6**).

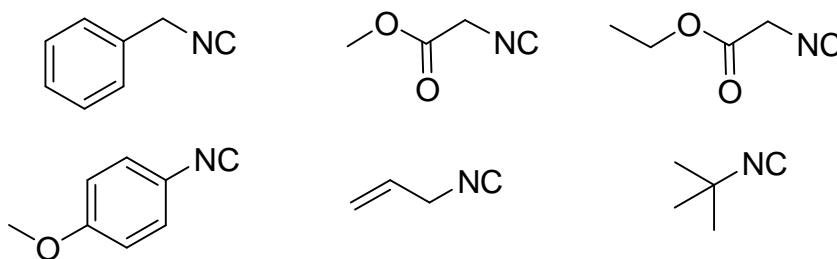
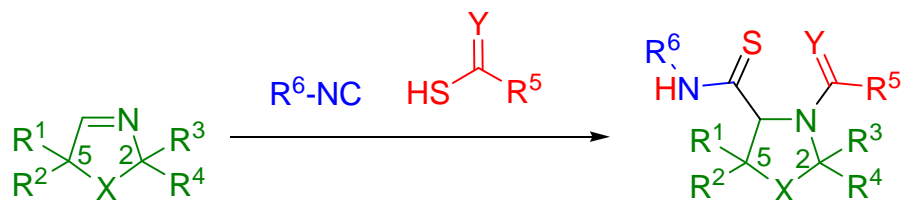
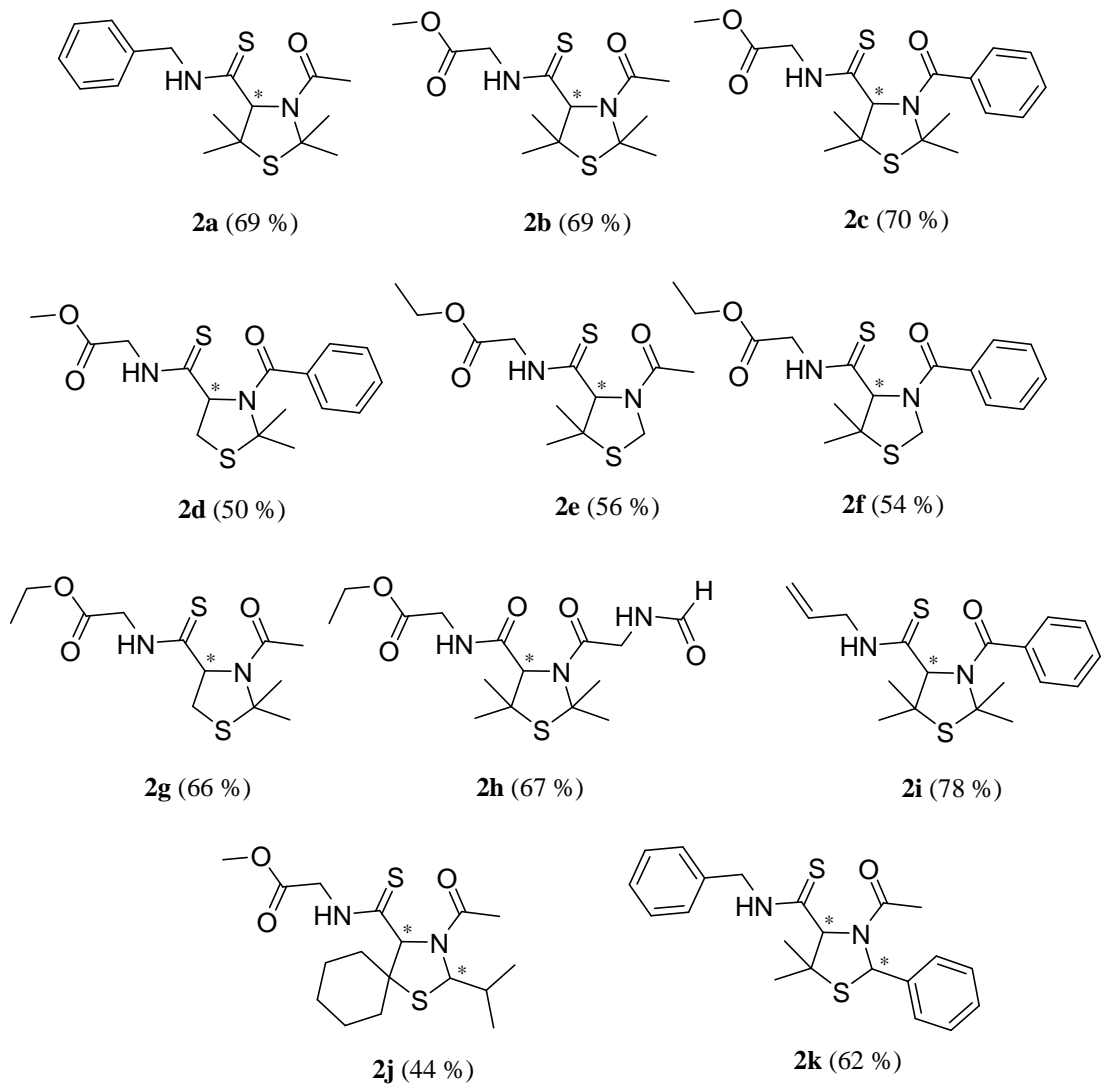


Abb. 5-6 Eingesetzte Isocyanide

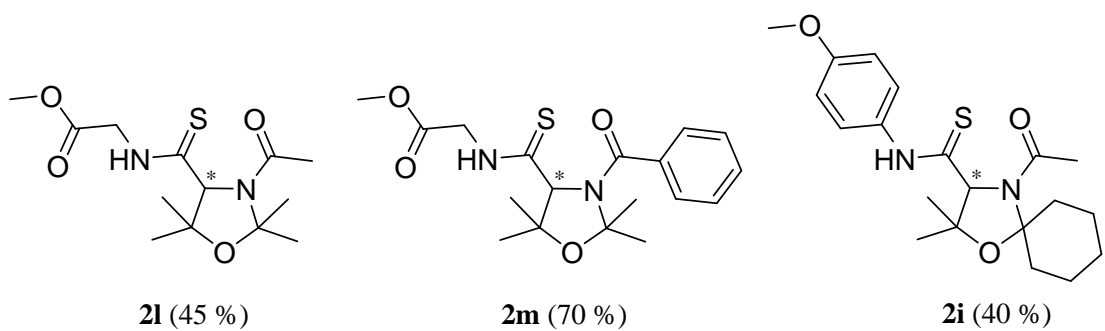
Alle Isocyanid-Komponenten ausgenommen von *tert*-Butylisocyanid wurden in der Arbeit aus entsprechenden Formamiden hergestellt (s. **Kapitel 10.3**). Das *tert*-Butylisocyanid ist kommerziell verfügbar. Flüchtige Isocyanide, wie sie hier verwendet wurden, stellen bei unsachgemäßer Handhabung eine erhebliche Geruchsbelästigung dar. Der Umgang mit diesen Substanzen ist daher nur unter Abzügen vertretbar, auch wenn die meisten Isocyanide nicht toxisch sind. Sie sind unter Kühlung ( $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), Feuchtigkeits- und Luftausschluss über mehrere Monate haltbar.

Analog zu der Reaktionsvorschrift nach KAZMAIER et al.<sup>[98]</sup> wurde die Umsetzung der cyclischen Imine **1a-f**, **1-r** in Methanol oder Ethanol durchgeführt, abhängig von dem eingesetzten Isocyanid. Zuerst wurde das heterocyclische Imin **1** in einem Dreihalskolben in wenig Lösungsmittel vorgelegt. Dazu wurde das Isocyanid zugegeben. Nach kurzem Rühren wurde schließlich die Säure, gelöst in wenig Lösungsmittel, mit moderater Geschwindigkeit zugetropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend noch einige Zeit bei RT gerührt. Die Aufreinigung der Reaktionslösungen verlief unter Umkristallisation oder säulenchromatographischer Aufarbeitung.

Abb. 5-7 Darstellung der U-3CR-Produkte **2a-r** und **2a'-i**

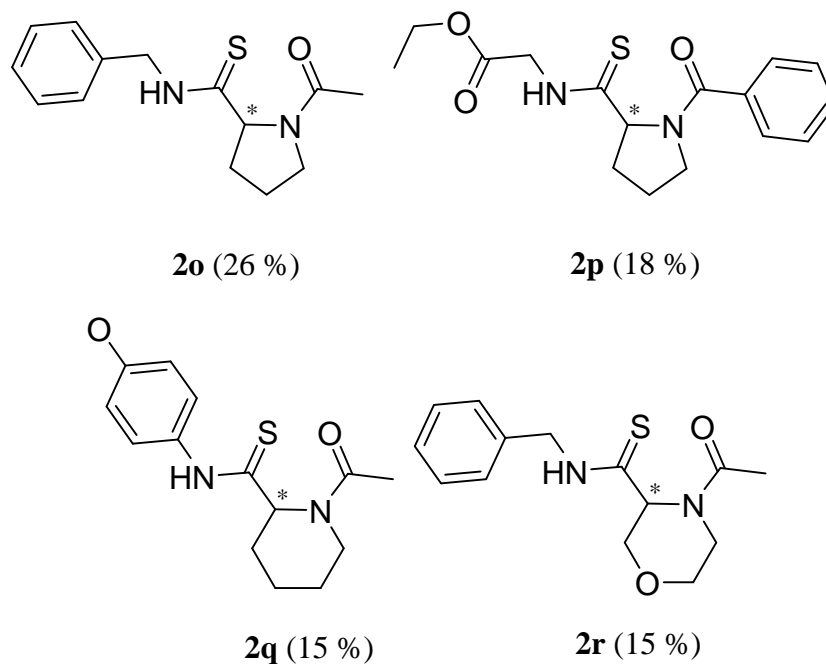


**Abb. 5-8** Strukturformeln der aus 3-Thiazolidinen hergestellten Monothio-bisamide

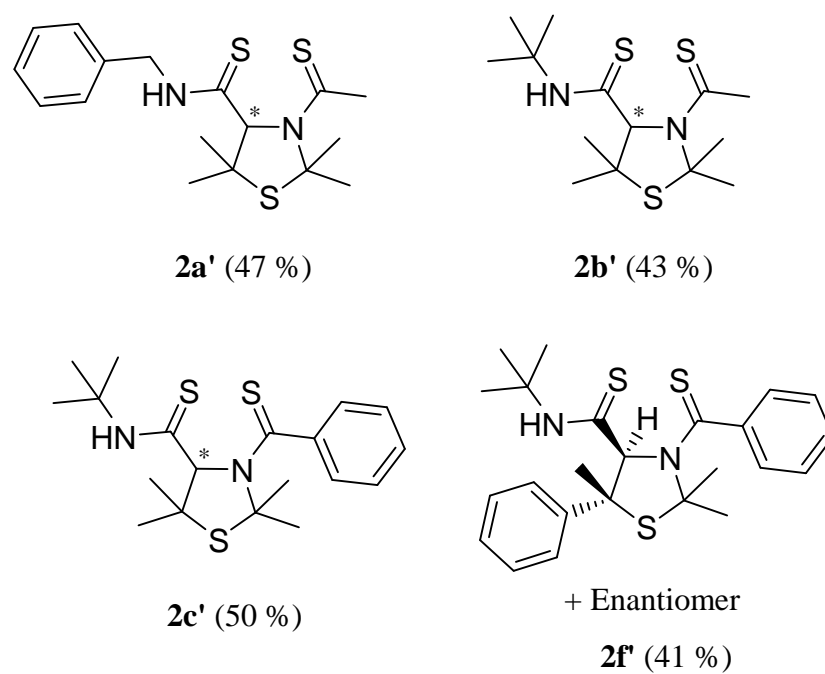


**Abb. 5-9** Strukturformeln der aus 3-Oxazolidinen hergestellten Monothio-bisamide

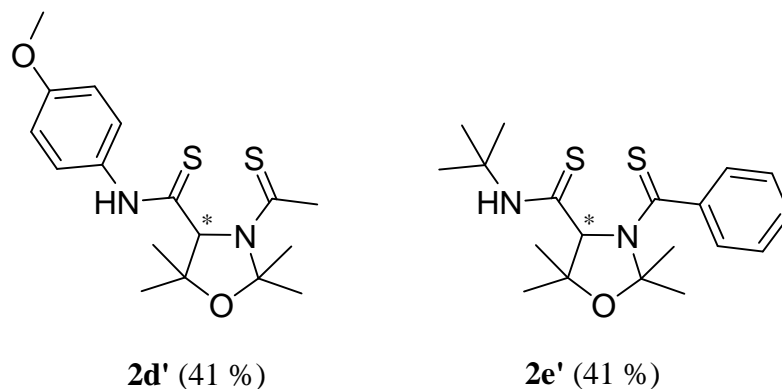




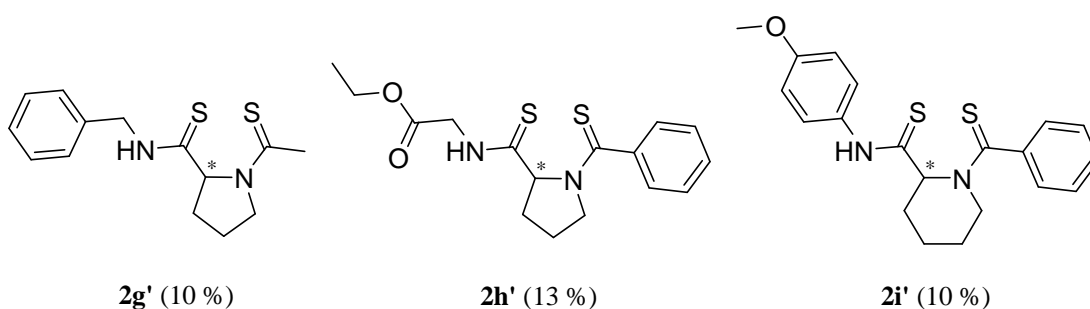
**Abb. 5-10** Strukturformeln weiterer synthetisierter Monothio-bisamide



**Abb. 5-11** Strukturformeln der aus 3-Thiazolinen hergestellten Dithio-bisamide



**Abb. 5-12** Strukturformeln der aus 3-Oxazolinen hergestellten Dithiobisamide



**Abb. 5-13** Strukturformeln weiterer synthetisierter Dithiobisamide

Insgesamt wurden 27 neue (literaturunbekannte) Substanzen **2** hergestellt. Die Ausbeute bei den Versuchen mit Monothiolcarbonsäuren ist im Allgemeinen höher als bei den Fällen mit Dithiolcarbonsäuren. Der Unterschied ist so gering, dass eine Erklärung der verunreinigten Edukte akzeptabel erscheint. Bei den Versuchen mit 3,4-Dihydro-2H-pyrrol **1p**, 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin **1q** und 3,6-Dihydro-2H-[1.4]-oxazin **1r** lag die Ausbeute im Bereich ca. 10 %. Da diese cyclischen Imine *in situ* synthetisiert wurde, ist die Erklärung der geringeren Ausbeute mit dem Syntheseweg der Imine zurückzuführen (s. **Kap. 4.2.**).

Die Darstellung der UGI-Produkte **2j**, **2k** und **2f'** ausgehend von den chiralen 3-Thiazolinen führte zu möglichen Diastereomeren, die säulenchromatographisch getrennt wurden.

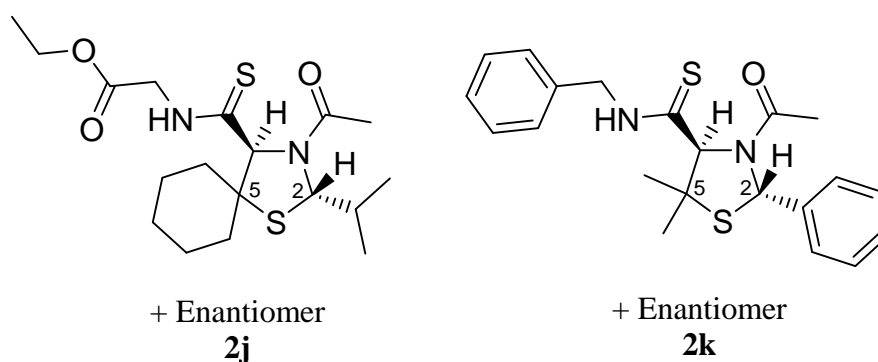
Um eine Aussage bezüglich der Selektivität einer Reaktion zu treffen, ist es notwendig, das Verhältnis zu bestimmen, in dem die Diastereomere gebildet werden. Dies ist mit Hilfe der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie möglich, denn die Diastereomere weisen anisochrome Protonen auf. Direkt aus den Integralintensitäten kann das Diastereomerenverhältnis *dr* mit einer Toleranz  $\pm 5\%$  ermittelt werden. Diese Methode hat dennoch den Vorteil, da Reinigungsschritte das

Diastereomerenverhältnis aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Diastereomere beeinflussen können.<sup>[99]</sup>

Im Fall der UGI-Produkte **2j** und **2k** lagen die Diastereomerenverhältnisse *dr* laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Rohprodukte etwa im Verhältnis 75:25 und 65:35 vor. Demgegenüber lag das Produkt **2f'** fast in diastereomerreiner Form vor. Da trotz mehrerer Versuche kein Einkristall der Produkte zu erhalten ist, muss die Aufklärung der exakten Struktur der Diastereomere mittels der Messung von eindimensionalen NOE-Spektren vorgenommen. Diese auf dem Kern-OVERHAUSER-Effekt beruhende Methode, die im folgenden Abschnitt kurz erläutert wird, stellt im Rahmen dieser Arbeit ein wichtiges analytisches Mittel zur Aufklärung der relativen Konfiguration der synthetisierten Moleküle dar.

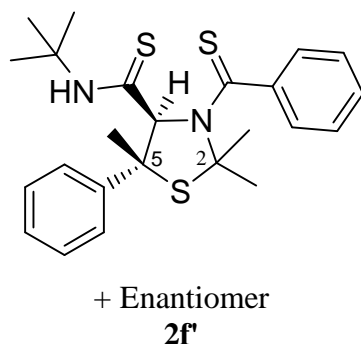
Zum Verständnis wird hier die relative einfache Konfiguration mit Bezeichnungen *cis* und *trans* angewendet. Wenn die Substituenten niedrigster Priorität an den zwei betrachteten stereogenen Zentren eines Diastereomers in die gleiche Hemisphäre ragen, liegt dieses Diastereomer in *cis*-Konfiguration vor. Bei Ausrichtung der Substituenten in entgegengesetzte Räume wird entsprechend von *trans*-Konfiguration gesprochen.<sup>[100]</sup>

Die gemessenen NOE-Differenzspektren der Verbindungen **2j** und **2k** trotz der schlechten Diastereoselektivität (*dr* = 75:25 bzw. 65:35) zeigten, dass die Überschussdiastereomere in *trans*-Konfiguration vorlagen (**Abb. 5-14**).



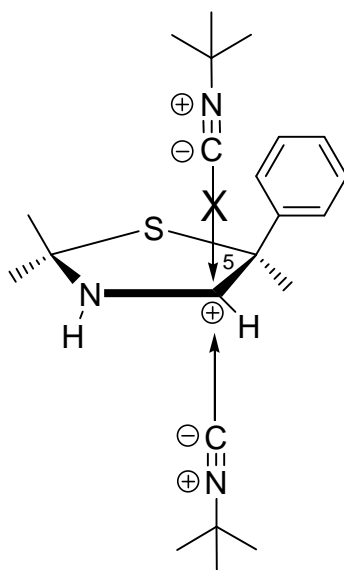
**Abb. 5-14** Die Überschussdiastereomere der Monothio-bisamide **2j** und **2k** weisen *trans*-Konfiguration auf

Demgegenüber verlief die auf Basis des C5-chiralen 3-Thiazolines durchgeführten Synthesen laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektren das Rohprodukt **2f'** fast vollständig diastereoselektiv. Mit Hilfe der NOE-Differenzspektren wurde belegt, dass die Überschussdiastereomere (*dr* ≥ 95:5) auch *trans* konfiguriert waren (**Abb. 5-15**).



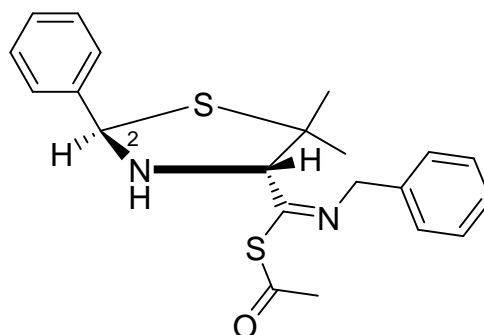
**Abb. 5-15** Die Überschussdiastereomere Dithiobisamide **2f'** weist *trans*-Konfiguration auf

Die Ergebnisse der Diastereoselektivität der UGI-Reaktion, die mit den von WOHL und JOHANNES erlangten Erkenntnissen bei ähnlichen Verbindungen übereinstimmen,<sup>[101]</sup> verdeutlichen, dass die Stereoselektivität des pro-chiralen Zentrums in Position 4 von den stereogenen Zentren des Grundgerüsts der chiralen 3-Thiazoline **1** (X = S) beeinflusst wird.



**Abb. 5-16** Bevorzugte *trans*-Insertion an C5-chiralen Iminium-Kation

Die C5-chiralen 3-Thiazolin lösen die bevorzugte Bildung von *trans*-Produkten aus. Dieses Resultat ist mit dem Stereoeffekt erklärbar, dass das Reaktionszentrum am pro-chiral iminischen Kohlenstoffatom C4 dem raumerfüllenden Phenylsubstituenten am Kohlenstoffatom C5 direkt benachbart ist. Der Phenylsubstituent blockiert einen Halbraum für den Angriff des Isocyanids (obere Seite des Thiazolin-Rings in **Abb. 5-16**), so dass das Isocyanid das Kohlenstoffatom C4 bevorzugt von der weniger abgeschirmten unteren Seite angreifen kann. Es erfolgt eine *trans*-Insertion.



**Abb. 5-17** Bevorzugtes *trans*-Produkt bei der MUMM-Umlagerung am Beispiel von **2k**

Die C2-chiralen 3-Thiazoline lieferten auch *trans*-Produkte. Dabei ist die MUMM-Umlagerung der entscheidende Schritt für die Stereoselektivität. Der sterisch anspruchsvolle Substituent am Kohlenstoffatom C2 blockiert auch eine Seite des Thiazolin-Grundgerüsts (obere Seite des Thiazolin-Rings in **Abb. 5-17**), so dass der Acyl-Transfer am günstigsten stattfindet, wenn die Konfigurationen der C2 und C3 *trans* zueinander sind. Da der Substituent am C2 einen geringeren Einfluss als der am C5 ist, sinkt die Stereoselektivität in diesem Fall deutlich, so dass das Produkt als Gemisch aus Diastereomeren zu erhalten ist.

### 5.5. Der Kern-OVERHAUSER-Effekt<sup>[103-105]</sup>

Zur Strukturaufklärung organischer Moleküle wird häufigerweise die Röntgenkristallstrukturanalyse verwendet. Diese Methode hat einen Vorteil, dass die Struktur deutlich und anschaulich exakt ermittelt wird. Jedoch sind die Ergebnisse der Analyse stark abhängig vom Vorhandensein eines Einkristalls.

Dazu stellt sich die NMR-Spektrometrie mittel des Kern-OVERHAUSER-Effekts (*Nuclear OVERHAUSER Enhancement*, NOE) eine Alternative dar. Die Methode hat den Vorteil, dass sie in der Lösung durchgeführt wird, so dass die Probe direkt gemessen werden kann, nachdem die normalen <sup>1</sup>H-NMR-Messungen und <sup>13</sup>C-NMR-Messungen erfolgreich war.

Der Kern-OVERHAUSER-Effekt wurde 1965 durch A. OVERHAUSER in einem Entkopplungsexperiment entdeckt. Dabei sättigte er die Resonanz eines Protons und beobachtete, dass die Intensität der Resonanz eines räumlich benachbarten Protons um 45 % anstieg.<sup>[106]</sup> Der Effekt ist vom Abstand der koppelnden Kerne abhängig, da die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen bei einem Abstand größer 5 Å abnehmen. Der

NOE kann sowohl einen positiven als auch negativen Wert annehmen. Dadurch kann die räumliche Einordnung der Protonen eines Moleküls ermittelt werden.

Experimentell führt man eine NOE-Messung zur Ermittlung relativer Protonabstände am vorteilhaftesten mit Hilfe der FT-Differenzspektroskopie durch. Als NOE-Differenzspektrum bleibt dann nur die Kern-OVERHAUSER-Verstärkung übrig. Diese Form der NOE-Spektroskopie ist sehr empfindlich und erlaubt auch den Nachweis geringer Intensitätsänderungen.

Zum anderen findet das zweidimensionale NOESY-Experiment Anwendung. Die Spektren haben das gleiche Aussehen wie 2D-Austausch- oder COSY-Spektren. NOESY-Spektren sind bei größeren Molekülen besonders für die Zuordnung von Teilspektren wertvolle Hilfsmittel. In der Konformationsanalyse von Biomolekülen ist die NOESY-Spektroskopie heute unentbehrlich. Sie eröffnet den Weg zur dreidimensionalen Strukturanalyse in Lösungsmittel, da nun neben der Korrelation über das Netzwerk der chemischen Bindung direkte Informationen über räumliche Abstände gewonnen werden können. Mit einem bekannten Abstand als Eichung lassen sich dann Protonabstände im Bereich von 0.2-1.0 nm mit einem Fehler von ca. 10 % ermitteln.

Als eine weitere Möglichkeit ist das ROESY-Experiment (Rotating frame OVERHAUSER Enhancement Spectroscopy) anzusehen. Im Unterschied zum NOESY-Experiment zeigen die Diagonal- und Korrelationspeaks hier immer entgegengesetzte Vorzeichen. Entsprechendes gilt auch für die eindimensionalen Spektren.

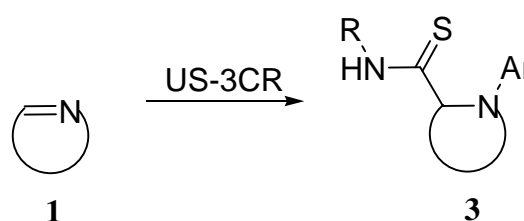
Im Rahmen dieser Arbeit finden die NOE- und ROE-Differenzspektroskopie Anwendung.

## 6. UGI-SMILES-3-Komponenten-Reaktion (US-3CR) mit aromatischen Thiolverbindungen

### 6.1. Motivation

Heterocyclische Verbindungen sind in der Natur eine weit verbreitete Verbindungsklasse. Sie besitzen wichtige Funktionen in biologischen Prozessen, die sie meist auf Grund ihrer Fähigkeit zur Komplexbildung übernehmen. Viele Vertreter der heterocyclischen Verbindungen finden Anwendung als Arzneistoffe.<sup>[103]</sup> Besonders stellen sie sich in der modernen Peptidmimetika-Forschung als interessant dar, denn sie erhöhen einerseits die Stabilität der Peptidverbindungen und andererseits eröffnen sie die vielseitige Anwendung der Peptidmimetika in verschiedenen pharmakologischen Bereichen,<sup>[104]</sup> besonders in der Krebsforschung.<sup>[105, 106]</sup>

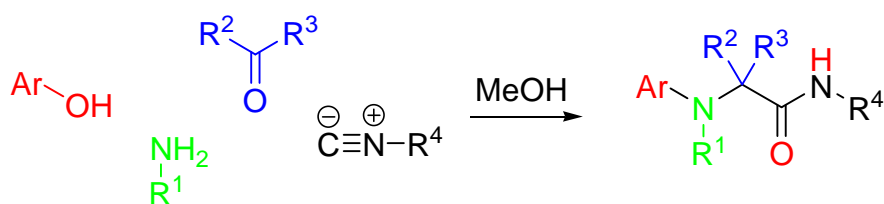
In Rahmen dieser Arbeit stellte sich die Aufgabe, die Heterocyclen mittels der US-3CR mit dem Grundgerüst der cyclischen Imine zu verknüpfen. Die US-3CR-Produkte **3** sind in den modifizierten Thiopeptiden zuzuordnen.



**Abb. 6-1** Synthesepfad zur Herstellung der cyclischen modifizierten *N*-Arylthioamide **3** (Ar = Heterocyclen)

### 6.2. Literaturübersicht

Die UGI-Reaktion ist - wie bereits erwähnt - eine MCR mit großer Substratbreite. Als Säurekomponente kommen nicht nur Carbonsäuren in Frage, sondern auch andere acide Verbindungen können reagieren, z. B. Wasser, Phosphonsäuren, Stickstoffwasserstoffsäure.<sup>[107]</sup> Dies ist die klassische UGI-Reaktion. Im Jahr 2005 veröffentlichten KAİM et al. zum ersten Mal eine neue Modifikation der UGI-Reaktion, bei der anstelle der Carbonsäure Phenole eingesetzt werden.<sup>[108]</sup> Die Reaktion wird als UGI-SMILES-4-Komponenten-Reaktion (US-4CR) bezeichnet.



**Abb. 6-2** Allgemeine US-4CR (Ar = elektronziehende Arylreste)

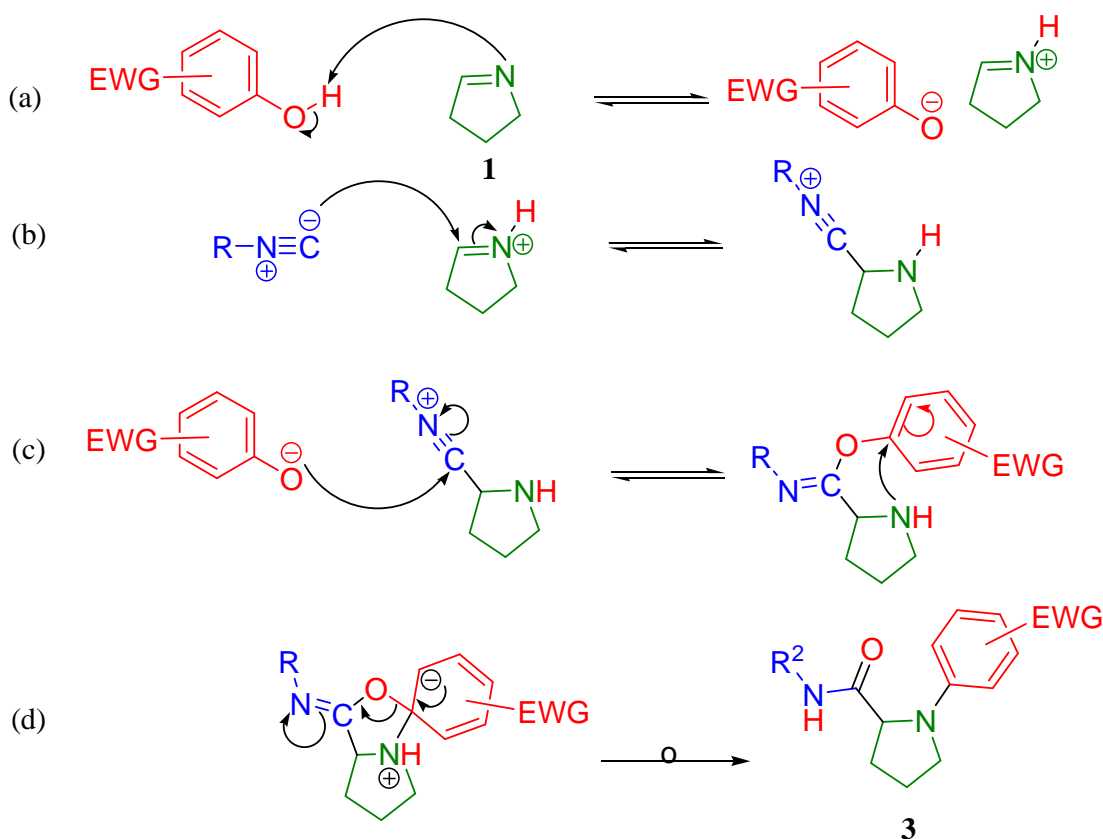
Danach erweiterten KAİM et al. erfolgreich das Reaktionsmuster für andere hydroxyaromatische Verbindungen wie Hydroxy-Pyrimidine,<sup>[109]</sup> -Indolizine,<sup>[110]</sup> -Quinoxaline,<sup>[111]</sup> -Pyrazine,<sup>[112]</sup> und -Triazine.<sup>[113]</sup> Diese stickstoffhaltigen Heterocyclen stellen eine wichtige Gruppe der heterocyclischen Verbindungen, die zahlreiche biologische Aktivitäten wie Antitumor-,<sup>[114]</sup> Antituberkulose-,<sup>[115]</sup> Antibiotika-,<sup>[116]</sup> Antiviren-,<sup>[117]</sup> Pflanzenschutz-Eigenschaften<sup>[118]</sup> besitzen. Außerdem stellen sich die UGI-SMILES-Reaktionsprodukte als wertvolle Ausgangsmaterialien zu verschiedenen Synthesen dar.<sup>[119]</sup> Somit ist die UGI-SMILES-MCR die Erweiterung der UGI-MCR mit der größten Substratbreite, die elegante Reaktionsführung bleibt jedoch fast unverändert.<sup>[120]</sup>

Eine Übertragung der US-4CR auf Imine zu US-3CR wurde 2009 von KAİM et al. einmalig realisiert. Jedoch waren die Forschungsergebnisse nur auf einfache Imine beschränkt.<sup>[121]</sup> Da die Umsetzung der Thiocarbonsäuren wie im vorherigen Kapitel beschrieben erfolgreich durchgeführt wurde, stellt sich hier die Aufgabe, die US-MCR auch mit Mercapto-Heteromaten-Verbindungen zu realisieren. Da in der Literatur bisher sehr wenig über die UGI-SMILES-Reaktion mit Thiol-Verbindungen dargestellt wurde,<sup>[122]</sup> ist es wissenswert, die Reaktion auf Basis der 3-Thiazoline **1** (X = S) und 3-Oxazoline **1** (X = O) zu untersuchen.

### 6.3. Mechanistische Betrachtung

Der Mechanismus der US-4CR wurde von KAİM et al. ausführlich beschrieben.<sup>[123]</sup> Der mechanistische Verlauf der US-3CR mit Phenol-Verbindungen wird völlig analog wie in **Abb. 6-3** dargestellt.





**Abb. 6-3** Mechanismus der US-3CR mit einem substituierten Phenol zum *N*-Arylamid **3** (EWG = Electron-withdrawing-group, Elektronenakzeptorgruppe)<sup>[123]</sup>

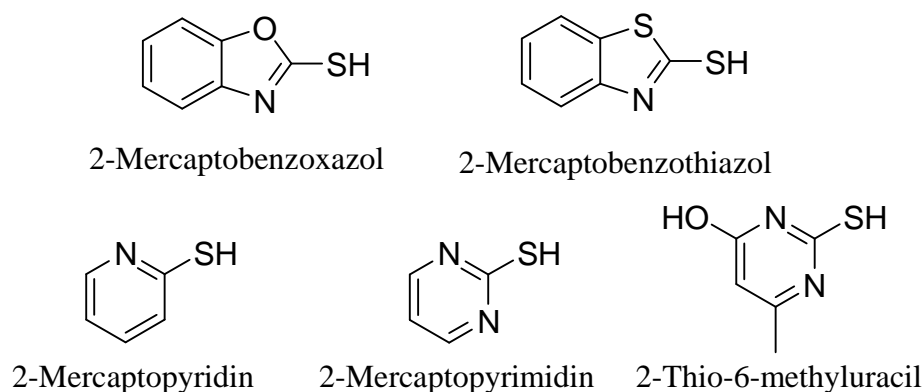
In Schritt (a) erfolgt die Protonierung des Imins durch die Phenol-Verbindung. Dann folgt Schritt (b), in dem der nucleophile Angriff des Isocyanids auf das elektrophile Imin-Kohlenstoffatom zu einem Nitrilium stattfindet. Dann folgt in Schritt (c) die Oxidation des Kohlenstoffatoms durch Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen dem Sauerstoffsatom des Anions und dem Kohlenstoffatom des Nitriliums. Da das Stickstoffatom mit dem freien Elektronenpaar ein starkes Nucleophil ist, findet dann im Vergleich zu UGI-Reaktion die Übertragung des Arylrestes zu dem Stickstoffatom des vorherigen Imins. Diese Art der intramolekularen Umlagerung wurde erstmals 1931 von S. SMILES beschrieben, sie wird deshalb auch SMILES-Umlagerung genannt.<sup>[124]</sup> Da es sich um eine intramolekulare, nucleophile aromatische Substitution handelt, muss der Aromatenring durch weitere elektronenziehende Gruppen (EWG) in *ortho*- oder *para*-Position zur Hydroxygruppe aktiviert werden. Durch die intramolekulare Protonübertragung bildet sich das Produkt der US-3CR.

Wie bei UGI-Reaktion handelt es sich hier bei allen Teilschritten des Mechanismus ausgenommen von der SMILES-Umlagerung um Gleichgewichtsreaktionen. Die

höhere thermodynamische Stabilität des Produkts im Vergleich zum Intermediaten im Form eines Phenolats begünstigt die irreversible SMILES-Umlagerung, was bei strukturähnlichen Substanzen in der Literatur bewiesen wurde.<sup>[125]</sup> Im Vergleich zu Phenolen sind Thiolphenole acider, was den ersten Schritt fördert. Dennoch ist voraussichtlich die weniger effiziente SMILES-Umlagerung zu erwarten, denn eine Konversion von Thioimidat zu Thiocarbonyl-Derivat würde keine große Änderung in der Stabilität des gesamten Systems bringen.<sup>[126]</sup>

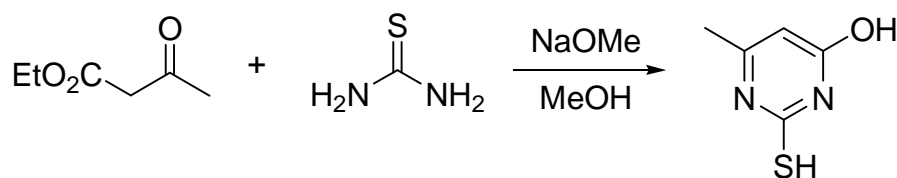
#### 6.4. Eigene Ergebnisse

Im Rahm der US-3CR wurden fünf aromatische stickstoffhaltige Thiolverbindungen eingesetzt (**Abb. 6-4**).



**Abb. 6-4** Eingesetzte Thiolverbindungen

Benzothiazol und Benzoxazol stellen eine wichtige Gruppe der strukturverwandten Verbindungen mit biologischen Aktivitäten wie Antikrebs-, antibakterielle oder entzündungshemmende Eigenschaften.<sup>[126]</sup> Pyridin, Pyrimidin und Uracil sind Bestandteile verschiedenen Naturstoffe, die lebensnotwendig sind wie DNS, RNS, Coenzyme wie NAD, NADP, ATP.<sup>[127]</sup> 2-Mercaptobenzothiazol, -benzoxazol, -pyridin und -pyrimidin sind kommerziell verfügbar. Das 2-Thiol-6-methyluracil wurde nach dem Vorschrift von SNYDER et al.<sup>[128]</sup> hergestellt.



**Abb. 6-5** Herstellung von 2-Thiol-6-methyluracil

Wie bei U-3CR wurden fünf unterschiedliche Isocyanide eingesetzt.

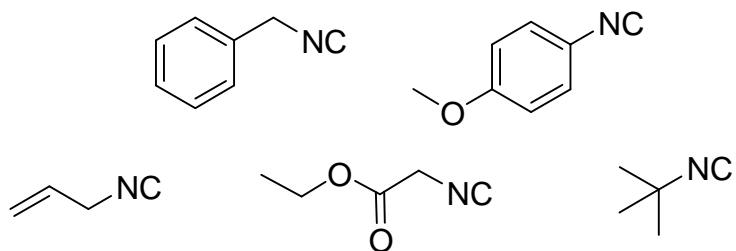


Abb. 6-6 Eingesetzte Isocyanide

Analog zu der Reaktionsvorschrift nach KAİM et al.<sup>[129]</sup> wurden die Umsetzung von vier 3-Thiazolinen **1a-b, d, f**, einem 3-Oxazolin **1l** und drei anderen cyclischen Iminen **1p-r** durchgeführt. Die Durchführung der US-3CR ist anspruchsvoller als die der U-3CR. Die Reaktion wurde unter Schutzgas durchgeführt. Zuerst wurde das Imin **1** im Lösungsmittel gelöst. Als geeignet erwies sich hier trockenes Methanol oder Ethanol. Da die Mercaptoprimidine weder in Methanol noch in Ethanol löslich sind, diente DMSO als geeignetes Lösungsmittel. Nun wurde die gelöste Thiolverbindung zugegeben. Nach einigen Minuten Rühren wurde das Isocyanid über ein Septum dem Reaktionsgemisch zugeführt. Dann wurde das Gemisch auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Gemisch wurde mit geeignetem Laufmittel säulenchromatographisch aufgetrennt.

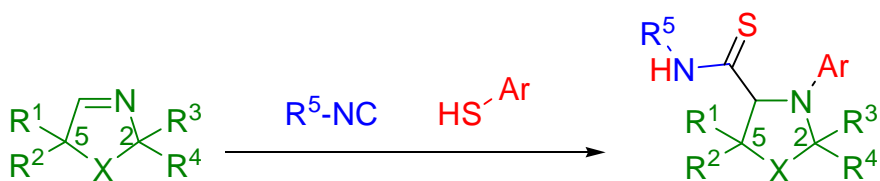
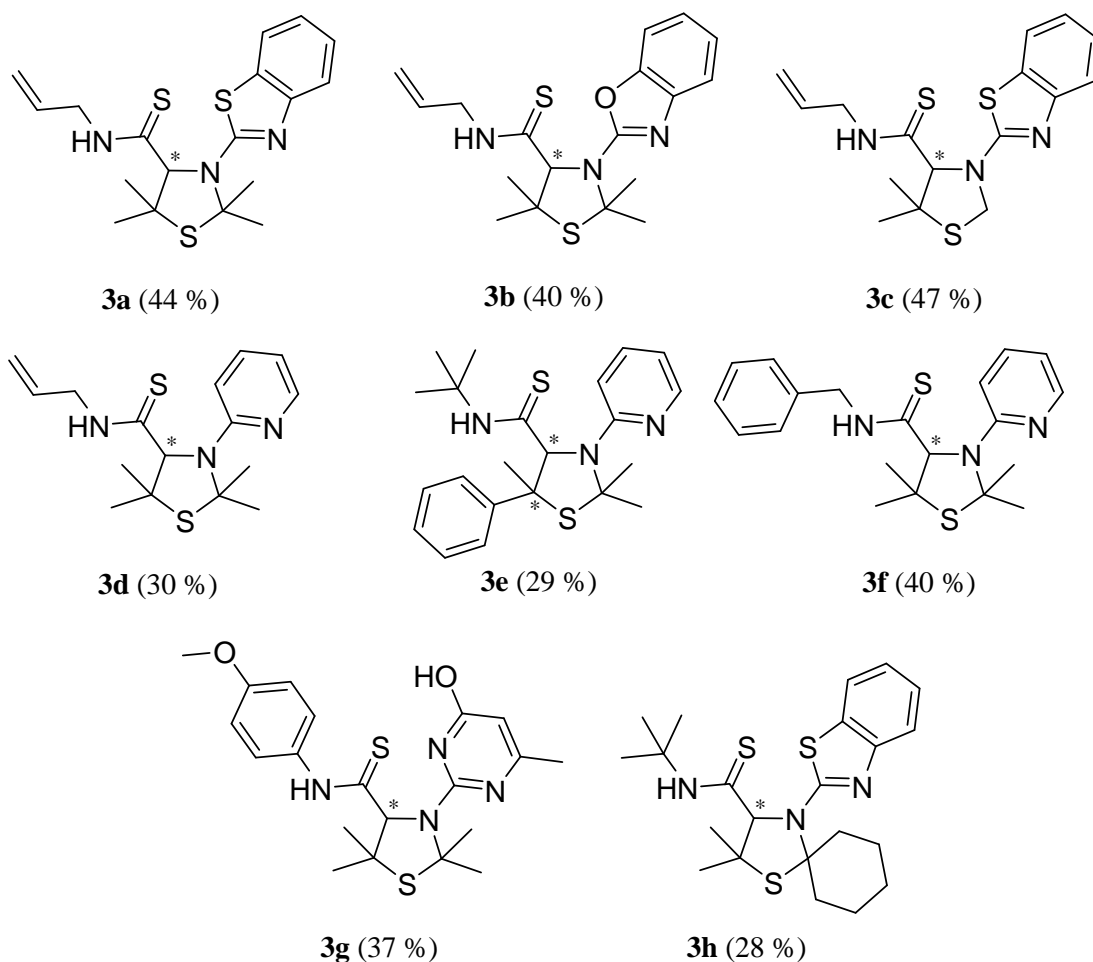
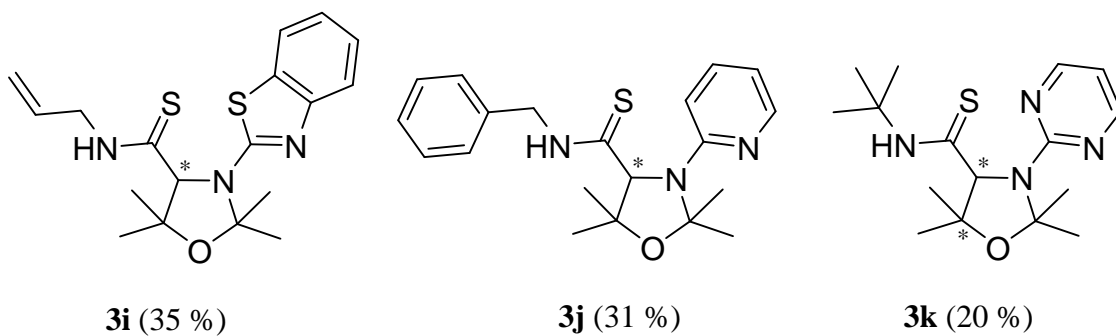


Abb. 6-7 Darstellung der U-3CR-Produkte **3a-m**

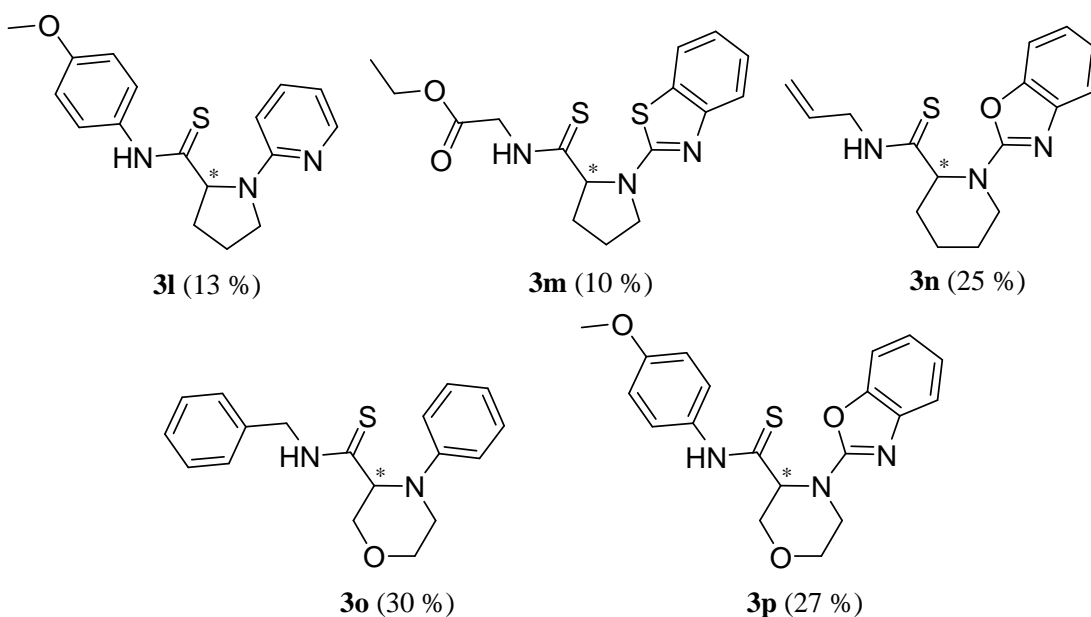
6. US-3CR mit aromatischen Thiolverbindungen



**Abb. 6-8** Strukturformeln der aus 3-Thiazolinen hergestellten *N*-Aryl-thioamide



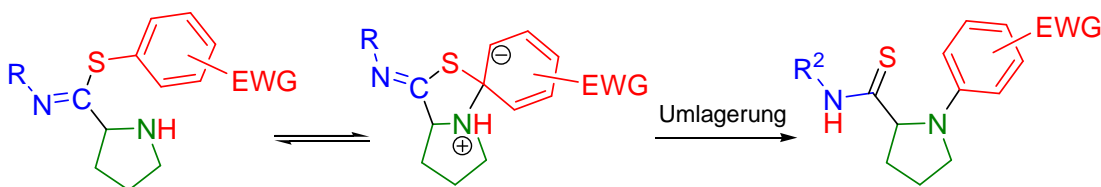
**Abb. 6-9** Strukturformeln der aus 3-Oxazolinen hergestellten *N*-Aryl-thioamide



**Abb. 6-10** Strukturformeln weiterer synthetisierter *N*-Aryl-thioamide

Insgesamt wurden 16 neue (literaturunbekannte) Substanzen hergestellt. Die Ausbeute der US-3CR ist erwartungsgemäß niedriger als die der U-3CR. Bis zu 47 % ist die Ausbeute bei Versuchen mit 3-Thiazolinen und deutlich geringer ist bei den Versuchen mit 3-Oxazolinen. Im Gegensatz dazu ist die Ausbeute der U-3CR bei 3-Thiazolinen und 3-Oxazolinen nicht deutlich voneinander unterschiedlich. Die Erklärung für die geringere Ausbeute der US-3CR mit 3-Oxazolin wäre mit dem SMILES-Umlagerungsschritt zurückzuführen.

Die SMILES-Umlagerung ist eine intramolekulare, nucleophile aromatische Substitution ( $S_{\text{N}}\text{Ar}$ ), bei der ein  $\sigma$ -Komplex als Zwischenprodukt gebildet wird (**Abb. 6-11**).



**Abb. 6-11**  $\sigma$ -Komplex der SMILES-Umlagerung

Je stabiler der Komplex ist, desto besser verläuft die  $S_{\text{N}}\text{Ar}$ . Wenn ein cyclisches Imin in der US-3CR eingesetzt wird, entsteht ein bicyclischer  $\sigma$ -Komplex. Je weniger Spannung des ursprünglichen Imin-Rings auf dem  $\sigma$ -Komplex ausübt, desto stabiler wird er und dadurch erhöht sich die Ausbeute. Da Schwefel zu der 3. Periode des Periodensystems gehört, hat es einen größeren kovalenten Radius als das

Sauerstoffatom.<sup>[130]</sup> Die Spannung des Imin-Rings auf dem Komplex ist somit geringer. Dementsprechend ist die Ausbeute bei den 3-Thiazolinen deutlich höher als bei 3-Oxazolinen.

Wird das 2-Thiol-6-methyluracil eingesetzt, werden zwei Produkte gebildet (Abb. 6-12), denn die Hydroxygruppe kann sich auch in der US-3CR beteiligen. Allerdings ist die Hydroxygruppe nur mit einem Stickstoff des Pyrimidinrings benachbart ist, ist **3g'** als Nebenprodukt zu isolieren. Dieser Effekt wäre auch mit der Stabilität des  $\sigma$ -Komplexes zu erklären. Dabei spielt die mögliche Wasserstoff-Brückenbildung die zentrale Rolle wie von CHÉRON et al. beschrieben.<sup>[131]</sup>

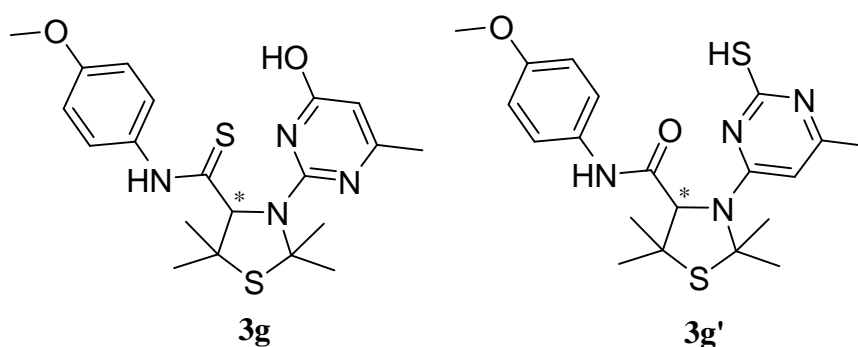


Abb. 6-12 Zwei mögliche US-Produkte **3g** und **3g'**

Da der Mechanismus der US-3CR analog mit dem der U-3CR verläuft, ist die Stereoselektivität der US-3CR ähnlich wie bei der U-3CR zu erwarten. Dies wird bei der Darstellung der US-Produkte **3e** ausgehend vom chiralen 3-Thiazolin **1f** veranschaulicht. Zwei mögliche Diastereomere wurden gebildet und säulen-chromatographisch getrennt.

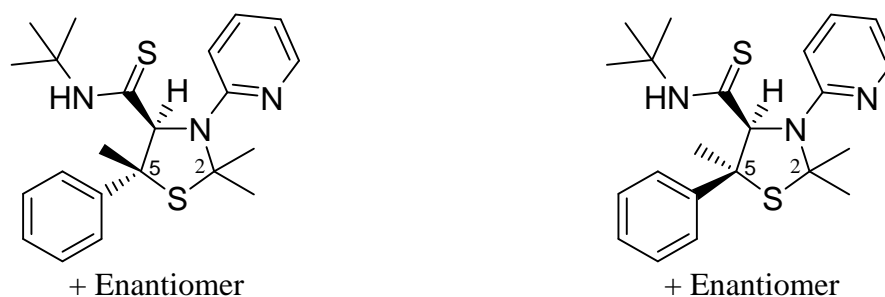


Abb. 6-13 Zwei mögliche Diastereomere des Thioamids **3e**  
(Überschussdiastereomer: links; Unterschussdiastereomer: rechts)

Das Diastereomerenverhältnis  $dr$  (laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Rohprodukts) beträgt etwa 85:15 vor. Da trotz mehrerer Versuche die Diastereomertrennung durch

Umkristallisation nicht möglich war und somit kein Einkristall eines der Diastereomeren erhalten wurde, muss die Aufklärung der exakten Struktur der Diastereomere wieder mittels der Messung von eindimensionalen NOE-Spektren vorgenommen. Das gemessene NOE-Differenzspektrum zeigte, dass das Überschussdiastereomer in *trans*-Konfiguration vorlag (**Abb. 6-13**, links).

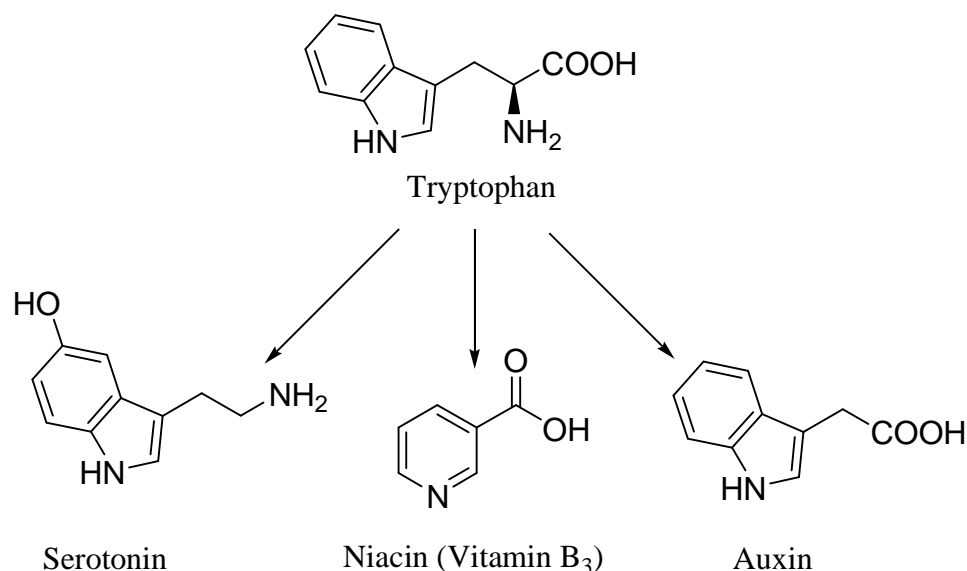
Somit stimmt die Diastereoselektivität der US-3CR mit der U-3CR überein. Die Stereoselektivität des pro-chiralen Zentrums in Position 4 wird von den stereogenen Zentren des Grundgerüsts der chiralen 3-Thiazoline beeinflusst. Die SMILES-Umlagerung, bei der sich der US-3CR-Mechanismus vom U-3CR-Mechanismus unterscheidet, hat keinen Einfluss auf die Stereoselektivität.

## 7. Synthese von Indol-Derivaten aus heterocyclischen Enamiden

### 7.1. Motivation

Das Indolgerüst ist in der Natur in einer Vielzahl von einfachen und komplexen Verbindungen zu finden. Diese weisen oft die unterschiedlichsten biologischen Aktivitäten auf und dienen damit als Leitstrukturen für Wirkstoffe.<sup>[132]</sup>

L-Tryptophan, deren Struktur einen Indol-Ring erhält, ist eine der proteinogenen, essentiellen Aminosäuren. Es kann vom menschlichen Körper nicht gebildet und muss mit der Nahrung zugeführt werden. Die Einschätzungen des Tagesbedarfs für gesunde Erwachsene reichen, von 3.5 bis 6 mg Tryptophan pro Kilogramm Körpergewicht.<sup>[133]</sup> L-Tryptophan ist nicht nur wichtig für die Proteinsynthese, sondern sie stellt sich als Ausgangsmaterial für die Synthese verschiedener lebensnotwendiger Substanzen wie Serotonin,<sup>[134]</sup> Vitamin B<sub>3</sub>,<sup>[135]</sup> Auxin<sup>[136]</sup> usw. dar.

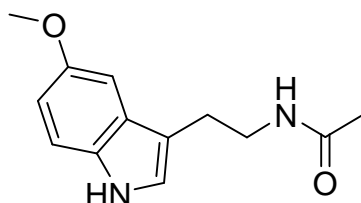


**Abb. 7-1** Tryptophan als Ausgangsmaterial für biologisch aktive Naturstoffe

Serotonin ist ein Gewebshormon und Neurotransmitter. Es kommt unter anderem im Zentralnervensystem, Darmnervensystem, Herz-Kreislauf-System und im Blut vor. Seine Wirkungen im menschlichen Körper sind vielfältig. Es reguliert den Blutdruck, wirkt auf die Magen-Darm-Tätigkeit ein und dient als Signalübertragung im Zentral-



nervensystem.<sup>[137]</sup> Außerdem ist Serotonin die Vorstufe zur Synthese eines der bekanntesten Hormone, Melatonin (**Abb. 7-2**).

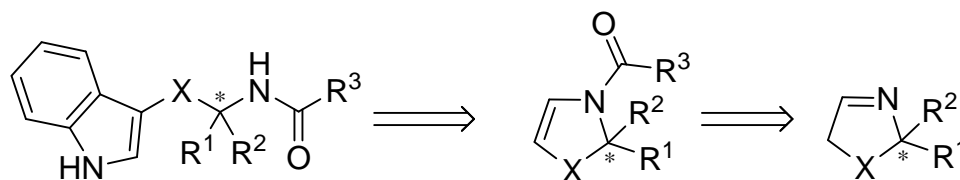


**Abb. 7-2** Struktur von Melatonin

Melatonin findet sich im Menschen, bei Tieren, Pflanzen und sogar bei einzelligen und stammesgeschichtlich sehr alten Algen zum Beispiel bei *Gonyaulax polyedra*.<sup>[138]</sup> Im menschlichen Körper wird Melatonin in der Zirbeldrüse gebildet. Es reguliert den Schlaf-Rhythmus, spielt eine Zentralrolle in der Therapie gegen Schlafstörung und Depression.<sup>[139]</sup> Außerdem wirkt Melatonin auch als ein Antioxidans.<sup>[140]</sup>

Die enorme Vielfalt an Anwendungen von Melatonin mit interessanten biologischen Aktivitäten führte zur Entwicklung vieler Darstellungsmethoden, denen auch heute noch immer neue hinzugefügt werden. Durch sie ist der Aufbau fast jeder erdenklichen Schnittstelle des Indolgerüsts möglich. Dies geschieht mittels unterschiedlichster Reaktionen, wie der sigmatropen Umlagerung, nucleophilen, reduktiven oder radikalischen Cyclisierung oder Metall-Katalyse.<sup>[141]</sup>

Im Rahm der Arbeit stellte sich die Frage, ob eine Synthese von Indol-Derivaten, deren Struktur sich der von Melatonin annähert, ausgehend von cyclischen Iminen möglich ist. Eine retrosynthetische Betrachtung dieser Fragestellung zeigte, dass dies über einen zweistufigen Weg via cyclischen Enamiden und nachfolgende Indol-FISCHER-Synthese realisierbar sein sollte (s. **Abb. 7-3**).

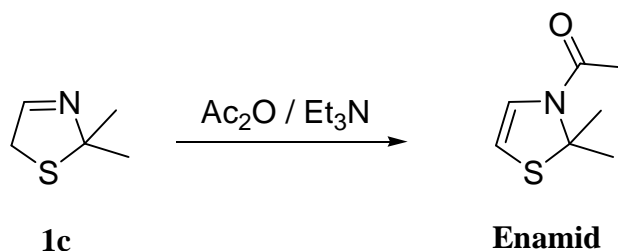


**Abb. 7-3** Retrosynthetische Betrachtung der Indol-Derivaten aus cyclischen Enamiden (X = S, O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>)

## 7.2. Synthese der cyclischen Enamide

### 7.2.1. Literaturübersicht

Bereits im Jahr 1968 beschrieb VORBRÜGGEN die Synthese von *N*-Acyl-2,2-dimethyl-4-thiazolin ausgehend von **1c** und Essigsäureanhydrid unter Zugabe von tertiären Aminen.<sup>[142]</sup>

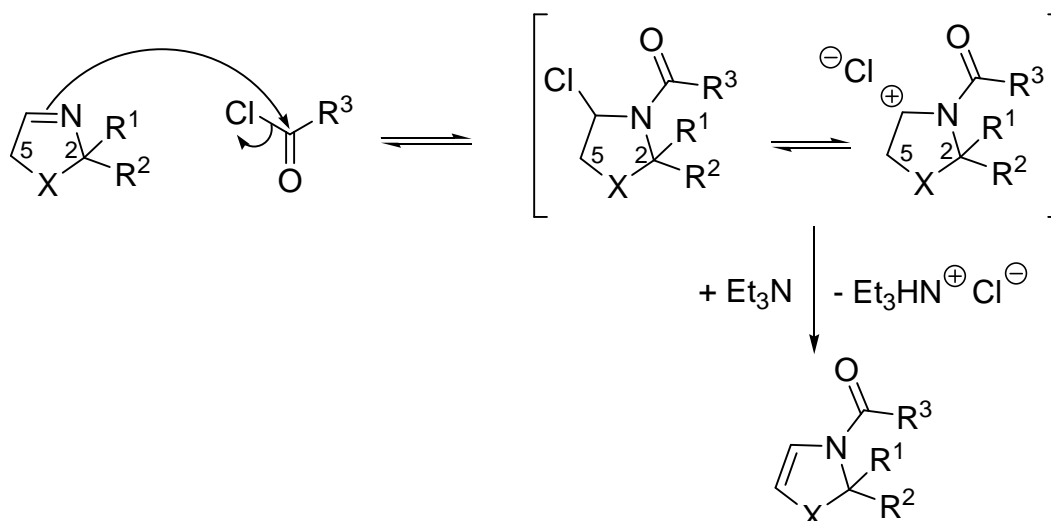


**Abb. 7-4** Bildung eines Enamids aus dem 3-Thiazolin **1c**

JANKNECHT et al. weiteten diese Untersuchungen auf weitere heterocyclische Imine aus und optimierte die Reaktionsbedingungen mittels Anwendung von Säurechloriden.<sup>[143]</sup> Im Gegensatz zu der Addition von Säurechloriden an Imine und weiterer Umsetzung mit Nucleophilen wurden die Säurechlorid-Addition und anschließende Eliminierung am Iminen weniger untersucht, so dass nur eine kleine Zahl an Derivaten bekannt ist.

### 7.2.2. Mechanistische Betrachtung

Der Mechanismus der Säurechloridaddition wurde 1963 von BÖHME und HARTKE beschrieben.<sup>[144]</sup> Ein ähnlicher mechanischer Verlauf wird in **Abb. 7-4** dargestellt.



**Abb. 7-4** Mechanismus der Säurechlorid-Addition und anschließende Eliminierung  
(X = S, O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>)

Unter Feuchtigkeitsausschluss findet zuerst die Addition von Säurechlorid an cyclisches Imin statt. Dies führt zu dem Zwischenprodukt, *N*- $\alpha$ -Chloralkylcarbonsäureamid, das jedoch stark hydrolyseempfindlich und daher kaum rein isolierbar ist. Diese Chlorverbindung steht im Gleichgewicht mit dem mesomeriestabilisierten *N*-Acyliminiumion. Dieses Gleichgewicht liegt nach Untersuchungen von BOSE et al. auf Seite der kovalenten Verbindung.<sup>[145]</sup>

In Gegenwart von Triethylamin führt die Eliminierung von Salzsäure an dem *N*- $\alpha$ -Chloralkylcarbonsäureamid zum stabilen Enamid. Dabei ist zu beachten, dass nur Imine verwendet werden können, die in der 5-Position (s. **Abb. 7-4**) mindestens ein mit Wasserstoffatom tragen.

Dieser Mechanismus hat keinen Einfluss auf die Chiralität des Kohlenstoffatoms bei der 2-Position.

### 7.2.3. Eigene Ergebnisse

Im Rahmen der Arbeit werden Imine **1c**, **h-k**, **p-r**, die die Voraussetzung für die Reaktion erfüllen, eingesetzt. Isoliert wurden alle Produkte Enamiden bis zum Versuch mit **1i** und **1j**. NMR-Spektren zeigten, dass die Ausgangsstoffe **1i** und **1j** sehr instabil sind und in der Luft schnell zersetzt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden drei unterschiedliche Säurechloride eingesetzt.

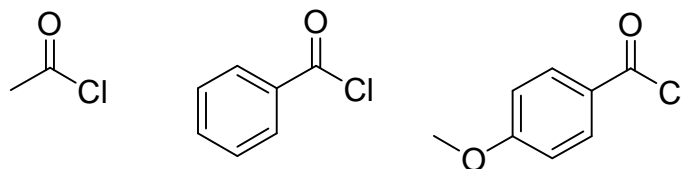
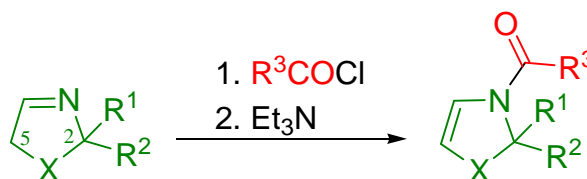
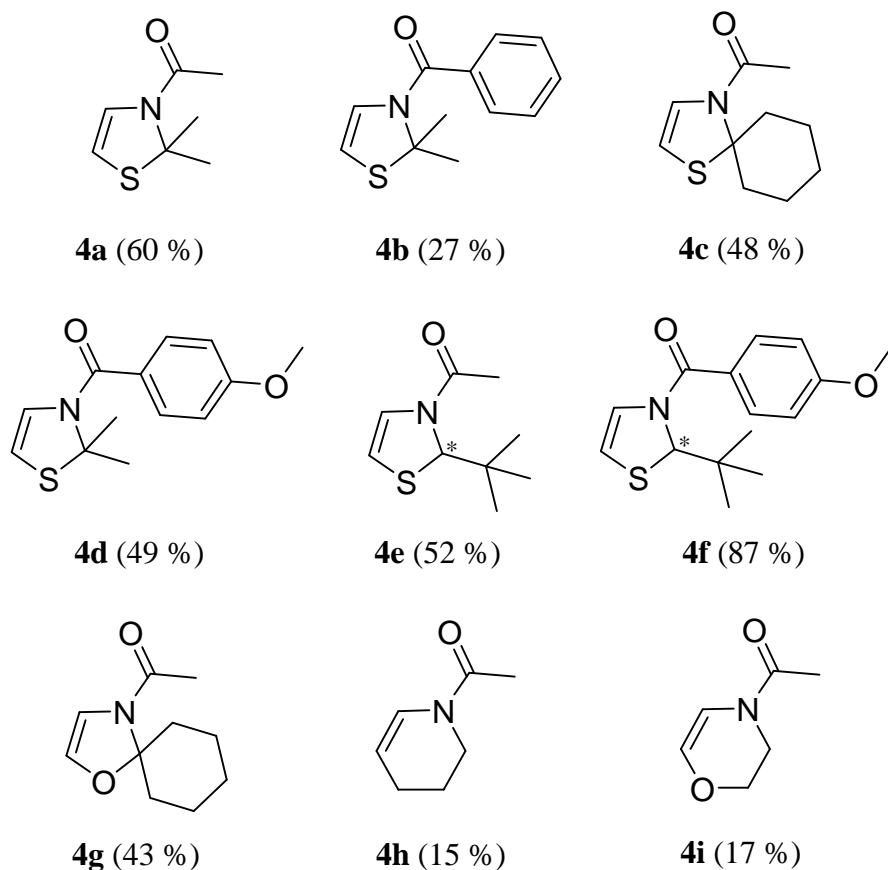


Abb. 7-5 Eingesetzte Säurechloride

Analog zu der betreffenden Reaktionsvorschrift von JANKNECHT et al.<sup>[146]</sup> wurden die Umsetzung in der cyclischen Imine **1c**, **h-k**, **p-r** in getrocknetem Dichlormethan durchgeführt. Zuerst wurde das heterocyclische Imin **1** in einem Dreihalskolben in Lösungsmittel vorgelegt. Dazu wurde das Säurechlorid, gelöst in wenig Lösungsmittel, unter Kühlung langsam zugetropft. Nach einer Stunde wurde Triethylamin mit moderater Geschwindigkeit zugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend noch einige Zeit bei RT gerührt. Die Aufreinigung der Reaktionslösungen verlief unter Umkristallisation oder mittels Trocknung unter Hochvakuum.

Abb. 7-6 Darstellung der Enamide **4a-i**(X = S, O, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>)

Alle neun Enamide **4a-i** (Abb. 7-7) sind literaturbekannt. Die Ausbeute ist mit den Literaturdaten vergleichbar.<sup>[146-148]</sup> Die <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebung bei 5.24-6.30 ppm für olefinische Wasserstoffatome bewies eindeutig die Doppelbindung der Enamide.



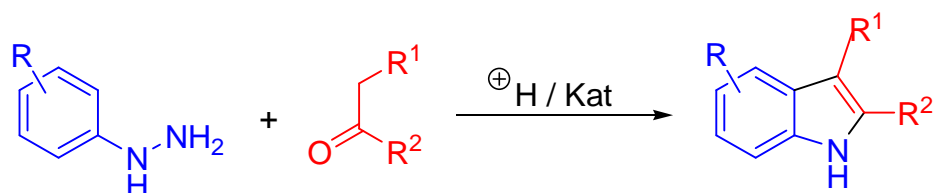
**Abb. 7-7** Strukturformeln der synthetisierten Enamide **4a-i**

### 7.3. FISCHER-Indol-Synthese mit Enamiden

Im zweiten Schritt der Synthesesequenz erfolgt nun die FISCHER-Indol-Synthese mit den Enamiden **4** zu den Indol-Derivaten **5**.

#### 7.3.1. Literaturübersicht

Die Indolsynthese nach E. FISCHER wurde 1883 zum ersten Mal von E. FISCHER beschrieben.<sup>[149]</sup> Dabei werden substituierte Phenylhydrazin und Oxokomponente unter saurer Bedingung oder katalytisch erhitzt. Unter Eliminierung von Ammoniak wird Indol gebildet. Die FISCHER-Indol-Synthese ist förmlich keine MCR, jedoch werden in der Indol-Eintopfsynthese mehrere Verbindungen zusammen verknüpft.

Abb. 7-7 Indolsynthese nach FISCHER<sup>[149]</sup>

Darin kondensiert zunächst die Oxokomponente mit Arylhydrazin zu Arylhydrazon. Durch Tautomerisierung, Umlagerung und Eliminierung von Ammoniak wird das Indol gebildet (Abb. 7-8). Die Reaktion verläuft entweder unter saurer Bedingung oder mit Hilfe der Lewis-Säuren wie Botrifluorid, Zinkchlorid, Eisenchlorid, Aluminiumchlorid usw., wobei Zinkchlorid am häufigsten verwendet wird.<sup>[150]</sup>

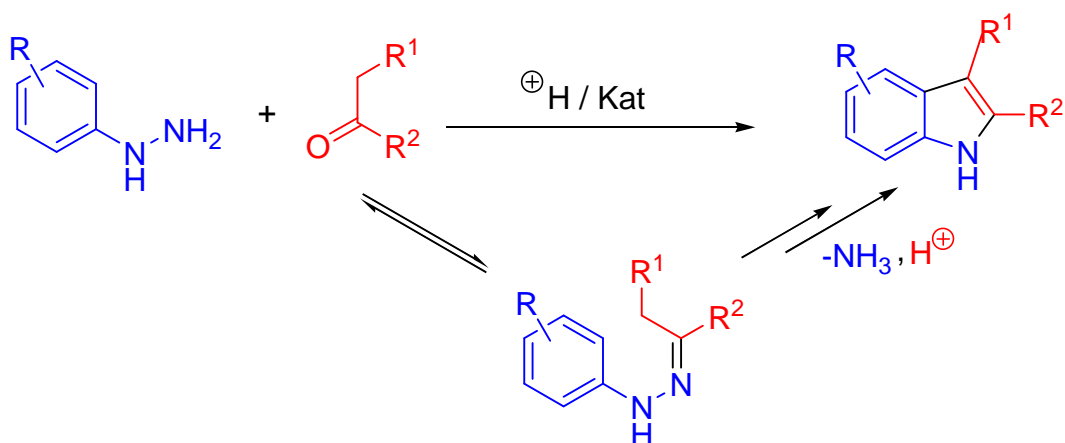
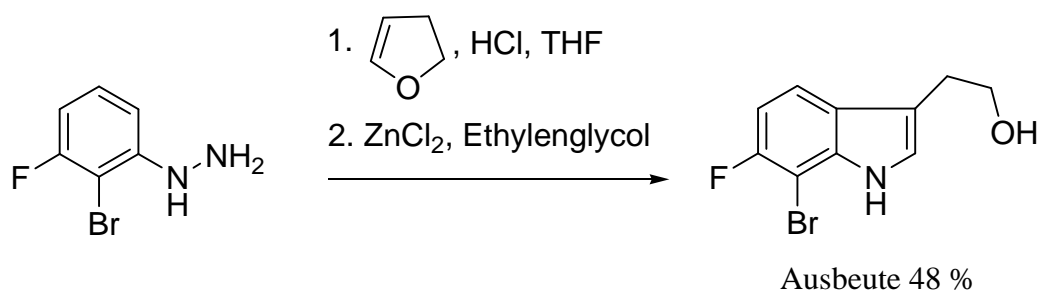


Abb. 7-8 FISCHER-Indol-Synthese

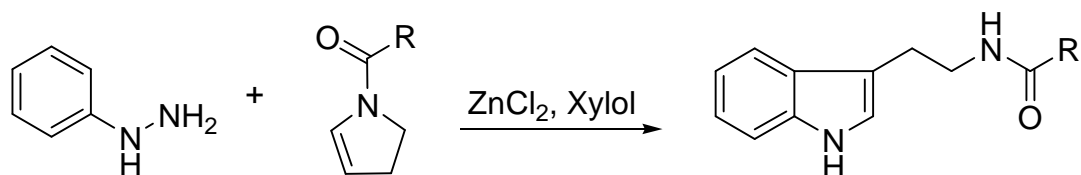
Das dazu benötigte Arylhydrazin kann in verschiedensten Substitutionsmustern erhalten sein. Dies gelingt sowohl durch Diazotierung von Anilinen als auch durch metallkatalysierte Kupplungen von Aromaten mit Hydrazinen. Viele der Aldehyde und Ketone sind käuflich und zudem gibt es auch zahlreiche Synthesemethoden dafür. Je nach eingesetzter Carbonylverbindung ergeben sich substituierte Indole. Zur Synthese der 3-substituierten Produkte dienen beispielsweise Aldehyde. Unter den Bedingungen der FISCHER-Indol-Synthese neigen diese aber zu Nebenreaktionen, weshalb sie oft erst *in situ* aus Acetalen oder Aminen generiert werden.<sup>[151]</sup>

GAVIN et al. weiteten 1990 die FISCHER-Indol-Synthese auf Dihydrofuran, ein cyclisches Enoether, aus und es gelang ihnen, Etodolac-Derivate, eine Gruppe der entzündungshemmenden Medikamente zu synthetisieren.<sup>[152]</sup>



**Abb. 7-9** Schematische Darstellung der FISCHER-Indol-Synthese mit einem Enolether als Ausgangsstoff nach GAVIN et al.<sup>[152 a]</sup>

Analog übertrugen MARAIS und HOLZAPFEL erfolgreich die Synthese auf *N*-Acyl-3-pyrroline und somit wurden fünf Beispiele der Melatonin-Analoga hergestellt.<sup>[153]</sup>



**Abb. 7-10** Schematische Darstellung der FISCHER-Indol-Synthese mit *N*-Acyl-3-pyrrolinen nach MARAIS und HOLZAPFEL

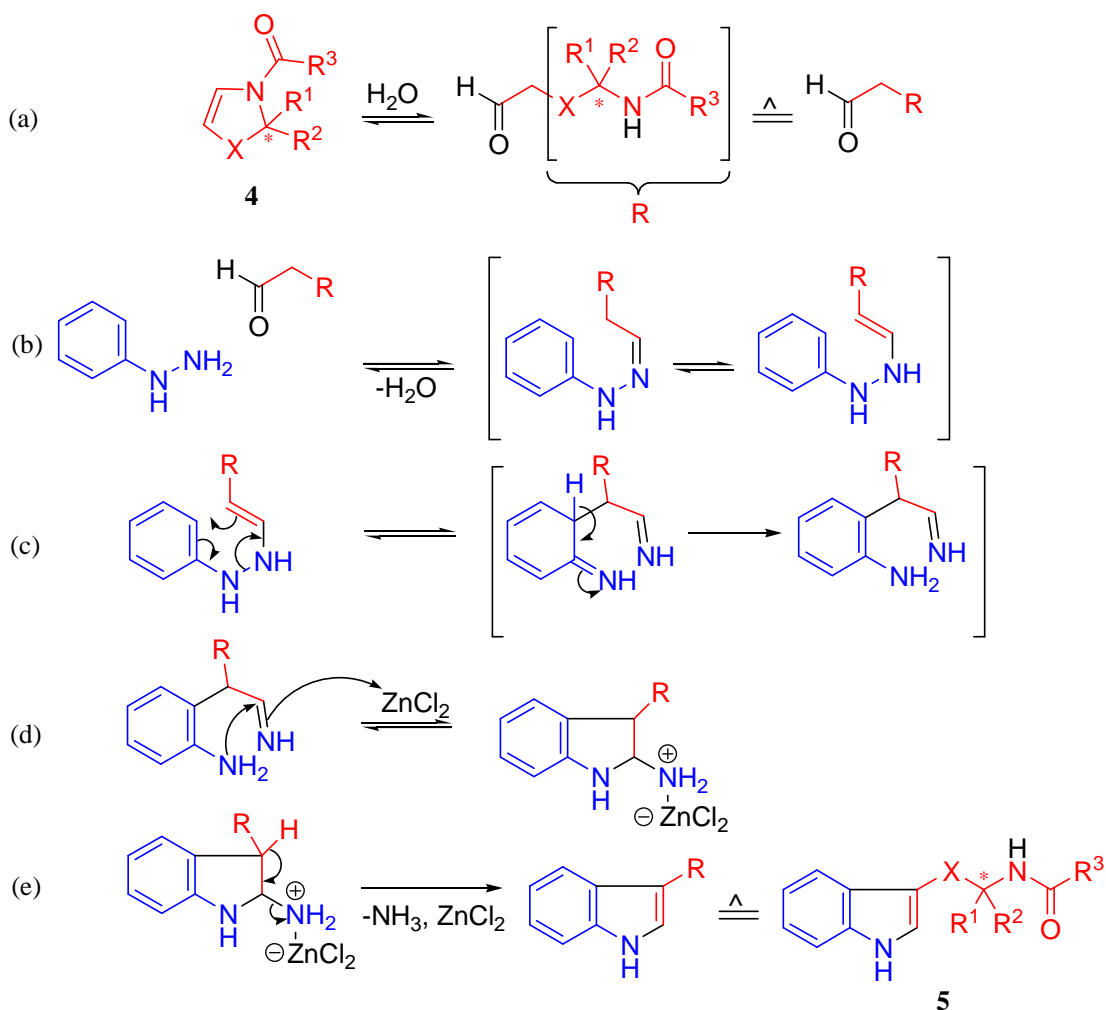
2004 synthetisierten NENAJDENKO et al. weitere Melatonin-Analoga.<sup>[154]</sup> Dennoch wurden diese Art der FISCHER-Indol-Synthese sehr wenig erforscht, denn die Synthese der cyclischen Enamide sind oft problematisch (geringe Ausbeute, hohe Kosten und geringe Stabilität der Enamide).<sup>[153-154]</sup>

Anhand der erfolgreichen Synthese der Enamide **4** in der Literatur und der interessanten innovativen Idee, Melatonin-Analoga nach dem Bioisosterie-Prinzip<sup>[155]</sup> zu erweitern, stellt sich die Herausforderung, die Enamide **4** in der Indol-Synthese einzusetzen.

### 7.3.2. Mechanistische Betrachtung

Während der Mechanismus der klassischen FISCHER-Indol-Synthese sehr detailliert beschrieben wurde, wird der Mechanismus mit Enamiden nicht einheitlich dargestellt.

Die Vorstellung von TIETZE et al. sind in der übertragen auf die Enamide **4** in **Abb. 7-11** präsentiert.<sup>[156]</sup>

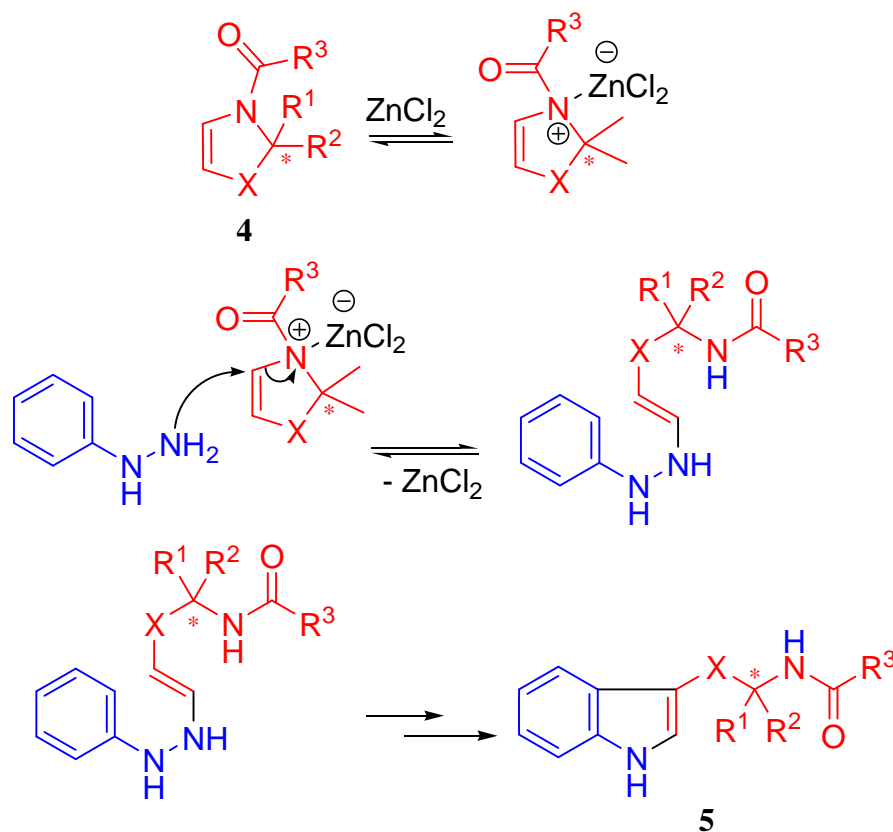


**Abb. 7-11** Vorgeschlagener Mechanismus der FISCHER-Indol-Synthese mit Enamiden analog TIETZE et al. (X = S, O, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>)

Im Schritt (a) reagiert das Enamid mit Wasser in Lösungsmittel zum Aldehyd. Der im Gleichgewicht mit Enamid entstehende Aldehyd kondensiert im Schritt (b) mit Phenylhydrazin zu Phenylhydrazone, das durch Tautomerisierung mit En-Hydrazin wiederum im Gleichgewicht liegt. Es folgt dann eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung (Diaz-Cope-Umlagerung).<sup>[157]</sup> Dadurch entsteht eine C-C-Knüpfung. Im Schritt (d) aktiviert die LEWIS-Säure (hier Zinkchlorid) die Imingruppe (-CH=NH), so dass eine nucleophile Addition mit der Aminogruppe erleichtert wird. Im letzten Schritt findet die Eliminierung von Ammoniak statt, wobei das Produkt mit einem Indol-Grundgerüst gebildet wird. Anhand dieses Mechanismus wurde diverse Synthesen der Melatonin-Analoga von HÜGEL et al. entwickelt.<sup>[158]</sup>

Demgegenüber vermuteten HOLZAPFEL et al., dass die Reaktion über reaktivem *N*-Acyyliminium verläuft (**Abb. 7-12**).<sup>[153]</sup>





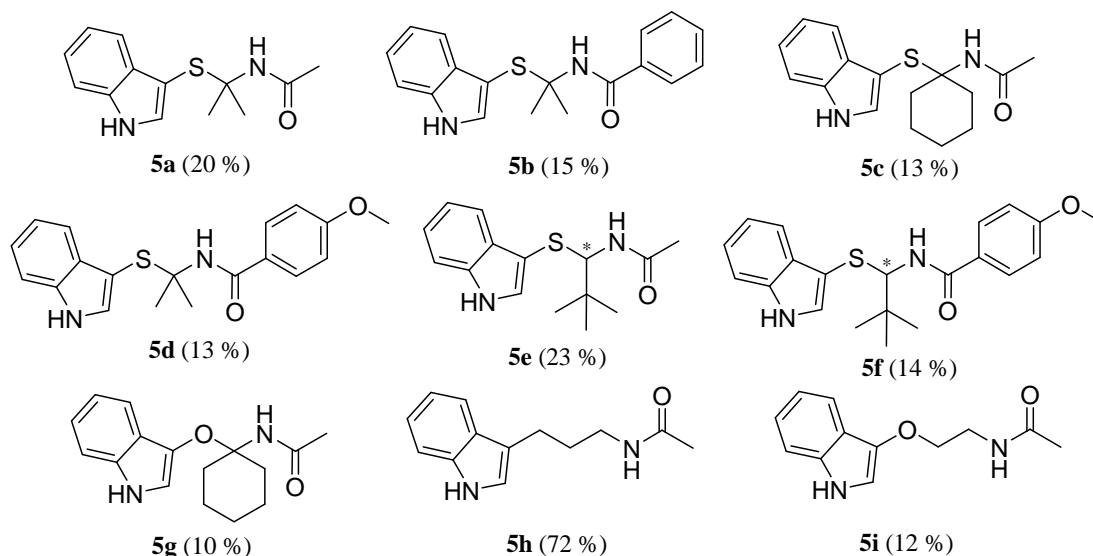
**Abb. 7-12** Vorgeschlagener Mechanismus der FISCHER-Indol-Synthese mit Enamiden analog HOLZAPFEL et al. (X = S, O,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ )

Im ersten Schritt wird die LEWIS-Säure (hier Zinkchlorid) an dem Stickstoffatom des Enamides angelagert. Dadurch wird die positive Ladung des am Stickstoff benachbarten olefinischen Kohlenstoffatoms erhöht, was die elektrophile Addition von Phenylhydrazin erleichtert wird. Das Zwischenprodukt En-Hydrazin wird gebildet, das weiter zu dem Produkt, einem Indol-Derivat **5** umgewandelt wird (s. **Abb. 7-11**). Da bei dem Produkt keine chiralen Zentren entstehen, wird die Stereoselektivität nicht berücksichtigt.

### 7.3.3. Eigene Ergebnisse

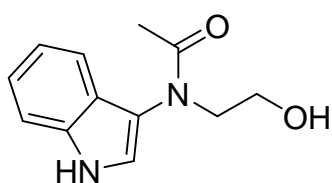
Im Rahmen der Arbeit wurde die Enamide **4a-i** eingesetzt. Analog zu der Reaktionsvorschrift nach HOLZAPFEL et al.<sup>[153]</sup> wurde die Umsetzung in Toluol mit Zinkchlorid als Katalysator durchgeführt. Unter Schutzgas wurden Enamid, Phenylhydrazin und Zinkchlorid in Toluol zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Reaktionszeit war sehr unterschiedlich. Während die Reaktion mit Enamiden **4e-f** ca. 8 Stunden dauerte, war

die Reaktionszeit der anderen Enamiden bis zu mehreren Tagen. Alle Produkte als Indol-Derivaten **5a-i** sind literaturunbekannt.



**Abb. 7-13** Strukturformeln der synthetisierten Indol-Derivate **5a-i**

Es fällt auf, dass die Ausbeute deutlich niedriger im Vergleich mit der in der Literatur beschriebenen Ausbeute ist.<sup>[153, 158]</sup> Ausnahme ist bei der Synthese von **5h**. Hier ist die Ausbeute sehr gut. Außerdem wurden in den Rohprodukten beobachtet, dass neben den gewünschten Produkten unterschiedliche Nebenprodukte gebildet wurden. Das anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Rohproduktes von **5i** ermittelte Produktenverhältnis betrug etwas 1:1 (**Abb. 7-14**).



**Abb. 7-14** Ein weiteres Produkt in der Synthese von **5i**

Die Enamide **4** haben zwei mögliche Reaktionszentren für die nucleophile Addition von Phenylhydrazin. Dadurch können zwei mögliche Produkte hergestellt werden (**Abb. 7-15**)

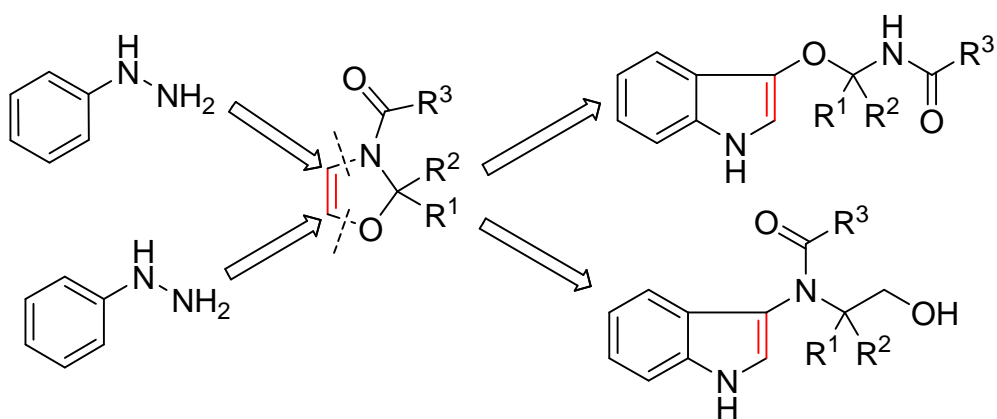


Abb. 7-15 Mögliche gebildete Produkte

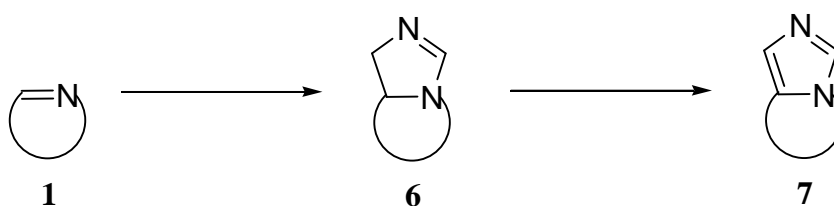
Die beide Heteroatome Stickstoff und Sauerstoff haben sowohl den negativen induktiven Effekt (-I) als auch den positiven mesomeren Effekt (+M) auf dem Reaktionszentrum, wobei der mesomeren Effekt dominant ist, so dass die Heterogruppen elektronenabgebend sind.<sup>[159]</sup> Eine Reaktion ohne Zugabe von LEWIS-Säure ist nahezu ausgeschlossen. In der Anwesenheit des Zinkchlorides wird der Einfluss des Heteroatoms umgekehrt. Die LEWIS-Säure kann sowohl mit Stickstoff als auch mit Sauerstoff koordinieren. Die Koordination zwischen Zink und Stickstoffatom anhand der HSAB-Theorie wird bevorzugt, dennoch ist der Unterschied nicht so bedeutsam,<sup>[160]</sup> dass nur ein Produkt vorrangig gebildet wird. Dies senkt sowohl die Ausbeute als auch die Produktselektivität. Deswegen ist die Ausbeute bei der Synthese von **5h** deutlich höher als bei anderen Versuchen.

## 8. Bicyclische 2-Imidazolin- und Imidazol-Derivate

### 8.1. Motivation

Die 2-Imidazoline und Imidazole bilden eine bedeutende Gruppe der Heterocyclen. Sie kommen in einer Vielzahl von einfachen und komplexen Verbindungen vor, die potentielle biologische Aktivitäten besitzen.<sup>[161]</sup> Sehr wichtig ist auch die Anwendung der 2-Imidazoline und Imidazole als Zwischenprodukte in der Synthese verschiedener Ligande für Katalysatoren.<sup>[162]</sup> In der metallorganischen Chemie werden 2-Imidazoline zunehmend als Vorstufe der Synthese von *N*-heterocyclischen Carbenen-Ligande verwendet.<sup>[163]</sup> Im medizinischen Bereich finden 2-Imidazoline und Imidazole auch Einsatz als entzündungshemmende,<sup>[164]</sup> antimigräne,<sup>[165]</sup> blutdrucksenkende<sup>[166]</sup> und antidiabetische Medikamente.<sup>[167]</sup>

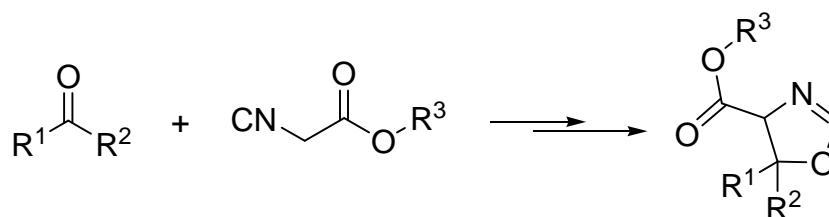
In Anbetracht der enormen Bedeutung von 2-Imidazolinen und Imidazolen steht die Entwicklung der bicyclischen Imidazoline **6** auf Basis der cyclischen Iminen **1** im Mittelpunkt des Interesses.



**Abb. 8-1** Synthesepfad zur Herstellung der bicyclischen 2-Imidazoline **6** und Imidazole **7**

### 8.2. Literaturübersicht

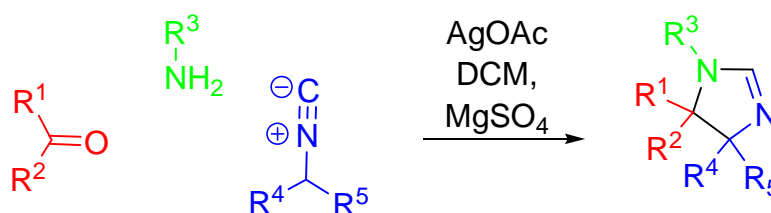
Die Addition von Isocyaniden an Imine, die erstmalig in den achtzig Jahren des vorherigen Jahrhunderts beschrieben wurde, liefert 2-Imidazoline als Produkte. Zuerst berichteten 1972 SCHÖLLKOPF et al. über die Reaktion von  $\alpha$ -Isocyanoessigester und Carbonylverbindungen, die zur Bildung der in **Abb. 8-2** gezeigten 2-Oxazoline führte.<sup>[168]</sup>



**Abb. 8-2** Schematische Darstellung von 2-Oxazolinen nach SCHÖLLKOPF et al.

Analog wurde 1977 die Reaktion von SCHÖLLKOPF et al. auf Iminen zur Herstellung von 2-Imidazolinen erfolgreich übertragen.<sup>[169]</sup> In den folgenden Jahren wurden die Untersuchungen dieser Reaktion intensiviert, indem sowohl weitere Isocyanide, wie z. B. (*p*-Tolylsulfonyl)-methylisocyanid als auch eine Bandbreite an Iminen umgesetzt wurden.<sup>[170]</sup>

Eine neue Strategie, 2-Imidazoline mittels einer MCR zu synthetisieren, wurde 2007 von ELDERS et al. präsentiert (**Abb. 8-3**).<sup>[171]</sup>

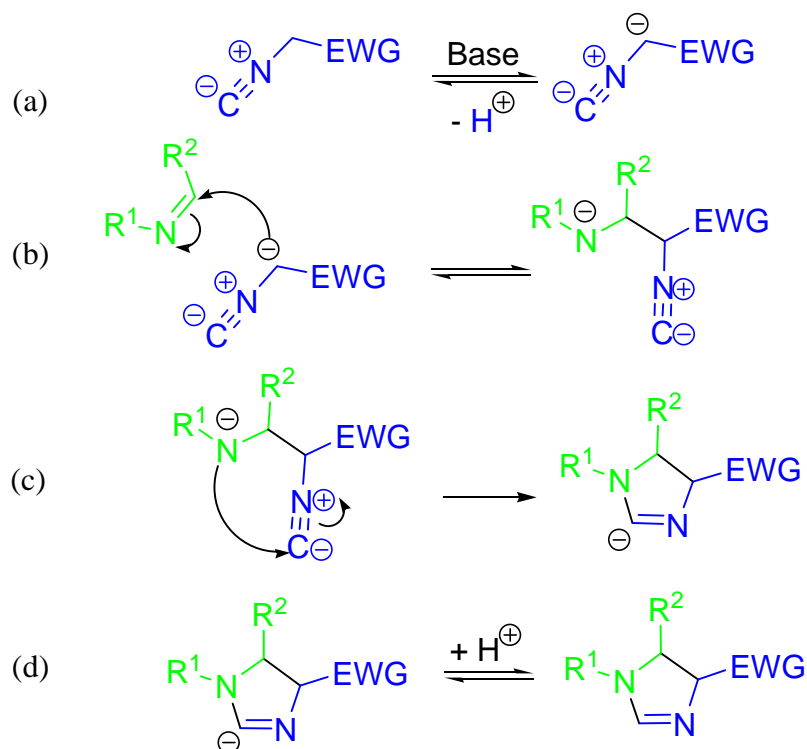


**Abb. 8-3** MCR zur Herstellung von 2-Imidazolinen nach ELDERS et al.

Eine Vielzahl der Synthesen nach diesem Schema wurden weiterhin realisiert und der Forschungsstand ist bis heute immer noch sehr aktuell dank sowohl der weiteren Entwicklung der Chemie der Isocyanide als auch den Interessen an 2-Imidazolinen und deren Derivaten in verschiedenen Anwendungsgebieten.<sup>[172]</sup> Dennoch wird die Reaktion zwischen Isocyaniden und cyclischen Iminen zu bicyclischen 2-Imiazolinen sehr wenig erforscht.

### 8.3. Mechanistische Betrachtung

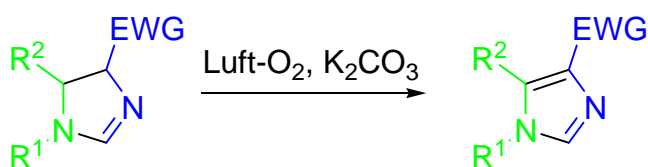
Der in **Abb. 8-4** gezeigte Mechanismus der Addition von Isocyaniden an Iminen wurde in der Literatur intensiv diskutiert.<sup>[171-172]</sup>



**Abb. 8-4** Mechanismus der Addition von Isocyanid an ein Imin

Im ersten Schritt wird das Isocyanid mittels einer Base zu einem Carbanion deprotoniert. Danach folgt der nucleophile Angriff des Carbanions auf das Imin. Ein Isocyano-Intermediat wird gebildet. Im nächsten Schritt findet die Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen dem Stickstoffatom des vorherigen Imins und dem Kohlenstoffatom der Isocyanogruppe statt. Dies wird als  $\alpha$ -Addition bezeichnet, das Kohlenstoffatom wird hierbei oxidiert und dies führt zu einem Ringschluss des 2-Imidazolins. Anschließend wird das Produkt 2-Imidazolin durch Ansäuern gebildet.

Im basischen Milieu wird 2-Imidazolin weiter zum Imidazol-Derivat als Endprodukt umgewandelt.<sup>[171]</sup>



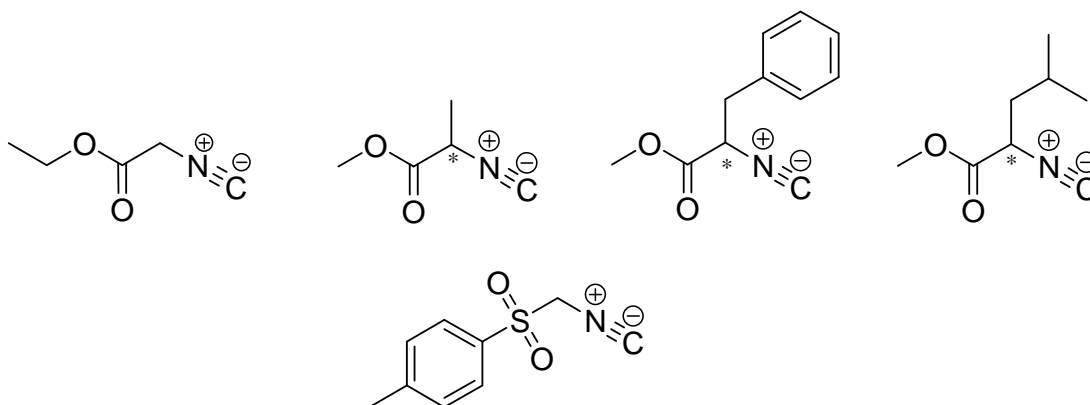
**Abb. 8-5** Darstellung eines Imidazol-Derivates aus einem 2-Imidazolin

Als Base für diese Reaktion können Natriumhydrid, *n*-Butyllithium, Kalium-*tert*-butanolat, Kaliumhydroxid in Aliquat 336, Silberacetat usw. dienen.<sup>[170-172]</sup>

Untersuchungen bezüglich der Ausbeute und der Diastereoselektivität dieser Reaktion zeigten, dass sowohl die gewählten Lösungsmittel sowie die eingesetzten Basen als auch die Form und Substituenten der eingesetzten Iminen und Isocyaniden einen Einfluss ausüben,<sup>[169, 171-173]</sup> wobei der sterische Hinderungseffekt eine Zentralrolle spielt. BON et al. beobachteten, dass *trans*-Produkte bevorzugt gebildet werden. Ferner sind die *trans*-2-Imidazoline stabiler gegen Oxidation zu Imidazol.<sup>[174]</sup>

#### 8.4. Eigene Ergebnisse

Im Rahmen der Arbeit wurden insgesamt vier Isocyanosäureester eingesetzt. Alle wurden aus entsprechenden Formamiden hergestellt (s. **Kapitel 10.3**). Außerdem wurde das (*p*-Tolylsulfonyl)-methyl-isocyanid (TosMIC) auch für die Reaktion angewendet. Das TosMIC ist kommerziell verfügbar.

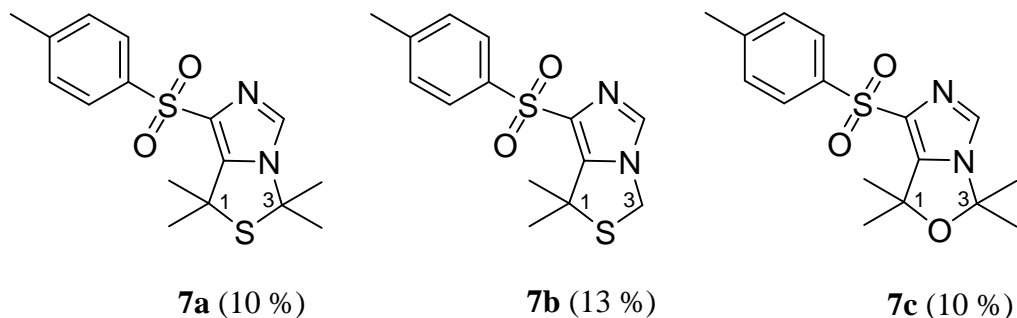


**Abb. 8-6** Eingesetzte Isocyanide

Zuerst fiel die Wahl der Base zunächst auf Kalium-*tert*-butanolat, dass in THF bei RT mit dem 3-Thiazolin **1a** analog der Vorschrift von SCHÖLLKOPF et al. umgesetzt wurde,<sup>[169]</sup> allerdings ohne Erfolg. Ein Versuch mit *n*-Butyllithium in THF war ebenfalls ergebnislos. Bei weiteren Versuchen mit Kaliumhydroxid in Aliquat 336 und Silberacetat führte zwar zu Produkten laut den rohen <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren, aber die Ausbeute war nur minimal.

Weitere Recherchen führten zu einer von VAN LEUSEN et al. publizierten Methode, in der Natriumethanolat in Ethanol/DMF zur Bildung der 2-Oxazoline genutzt wird.<sup>[175]</sup> Unter Verwendung dieser Methode konnten drei bicyclischen Imidazol-Derivate erfolgreich erhalten werden. Die erzielten Ausbeuten von 10 % bzw. 13 %

waren nicht zufrieden stellend. Jedoch war es so zum ersten Mal gelungen, die Reaktion auf cyclische Imine zu übertragen.



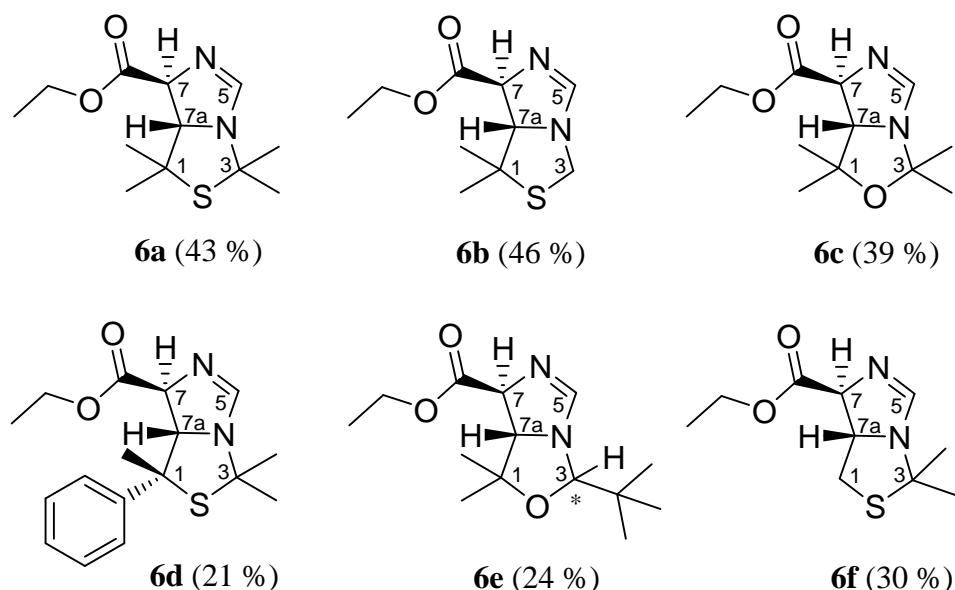
**Abb. 8-7** Hergestellte bicyclische 2-Imidazol-Derivate

Bei den Versuchen mit Isocyanosäureestern traten unerwartete Probleme auf. Aus nicht geklärten Gründen waren die angestrebten Produkte nicht zu erhalten.

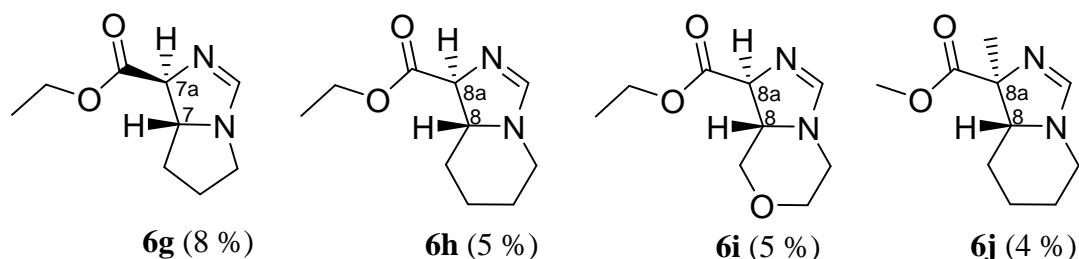
Somit wurde eine alternative Methode in Betracht gezogen. In Anlehnung an TIETZE und EICHER wurde Natriumcyanid als Base in trockenem Alkohol verwendet.<sup>[176]</sup>

Zuerst wurde unter Schutzgas Natriumcyanid in einem Dreihalskolben in wasserfreiem Alkohol vorgelegt. Zu dieser Suspension wurde unter Rühren bei 0 °C das Isocyanosäureester, gelöst in wenig Lösungsmittel, langsam zutropft. Schließlich wurde das Imin **1** in kleiner Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend noch einige Zeit bei RT gerührt. Nach der sauren Aufarbeitung folgte die säulenchromatographische Trennmethode. Hiermit konnten sowohl die auf Basis der achiralen als auch chiralen Imine dargestellten 2-Imidazoline **6** erhalten werden.





**Abb. 8-8** Strukturformeln der bicyclischen 2-Imidazoline hergestellt aus 3-Thiazolinen und 3-Oxazolinen (gezeigt ist nur ein Enantiomer racemischer Verbindungen)

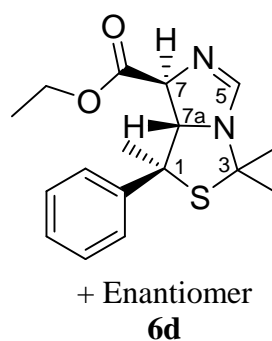


**Abb. 8-9** Strukturformeln bicyclischer 2-Imidazoline hergestellt aus anderen cyclischen SCHIFF'schen-Basen (gezeigt ist nur ein Enantiomer racemischer Verbindungen)

Im Vergleich zu anderen Methode konnte die Ausbeute unter Verwendung von Natriumcyanid beträchtlich gesteigert werden. Jedoch war der Erfolg nur auf Isocyanoessigsäureester beschränkt. Versuche mit anderen  $\alpha$ -substituierten Isocyanoessigsäureestern blieben ohne Ergebnis. Ein Versuch mit *rac*-2-Isocyanopropionsäuremethylester gelangt nur mit 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin **1q**, einem einfachen sechsgliedrigen cyclischen Iminen. Laut ZHU et al.<sup>[173]</sup> und BON et al.<sup>[174]</sup> spielt der sterische Effekt bei ähnlichen Synthesen eine entscheidende Rolle für die Ausbeute. Die sterisch gehinderten Carbanionen könnten vermutlich so schwer an Imine nucleophil addieren, dass die Ausbeute bei aliphatischen SCHIFF-Basen mit  $\alpha$ -substituierten Isocyanoessigsäuremethylestern zum Teil unter 5 % liegt.

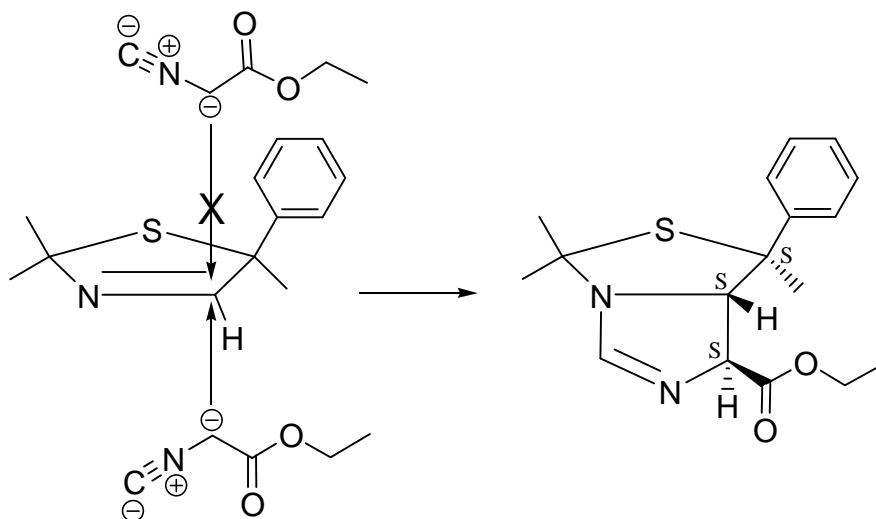
Die Addition des Isocyanids führte zur Bildung von zwei neuen stereogenen Zentren und zwar in Position 7 und 7a (**6a-g**) bzw. 8 und 8a (**6h-j**) des Zielmoleküls. Die aus achiralen cyclischen Iminen synthetisierten 2-Imidazoline konnten laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Rohprodukte diastereoselektiv erhalten werden. Die ermittelten Kopplungskonstanten der Protonen 7 und 7a betragen 11.8-12.1 Hz. Im Vergleich mit der Literatur<sup>[175-176]</sup> und mit den von JOHANNES bestimmten Kopplungskonstanten für vergleichbare Verbindungen, die für *trans*-Isomere einen Wert von 12.7 Hz ermittelten,<sup>[177]</sup> deuten die Resultate auf Bildung von *trans*-Isomeren hin.

In Fall des C5-chiralen 3-Thiazoline **1f** weist das Produkt drei stereogenen Zentren auf. Theoretisch könnten acht Stereoisomeren gebildet werden. Dennoch wurde laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Rohproduktes nur ein Diastereomer gebildet ( $dr \geq 95:5$ ). Nähere Untersuchungen zeigten, dass die Protonen in Positionen 7 und 7a wiederum in *trans*-Konfiguration vorlagen. Hierzu wurde ein weiteres Mal der Kopplungskonstante von 12.0 Hz in Betracht gezogen. Ferner zeigte das NOE-Differenzspektrum, dass in dem Diastereomer die Methylgruppe in Position 1 *trans* zum Proton in Position 7a steht, wie auch in **Abb. 8-10** zu erkennen ist.



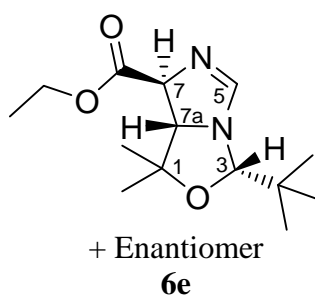
**Abb. 8-10** Konfiguration des diastereomerreinen 2-Imidazolins **6d**

Dieses Resultat ist mit dem Stereoeffekt erklärbar, dass das Reaktionszentrum am pro-chiral iminischen Kohlenstoffatom dem raumerfüllenden Phenylsubstituenten am Kohlenstoffatom direkt benachbart ist. Der Phenylsubstituent blockiert einen Halbraum für den Angriff des Carbanions (obere Seite des Thiazolin-Rings in **Abb. 8-11**), so dass das Isocyanid das iminische Kohlenstoffatom bevorzugt von der weniger abgeschirmten unteren Seite angreifen kann. Es erfolgt eine *trans*-Konfiguration, so dass die Methylgruppe *trans* zum Proton in Position 7a steht.



**Abb. 8-11** Bevorzugte *trans*-Konfiguration des diastereomerreinen 2-Imidazolins **6d** (gezeigt ist nur ein Enantiomer des Racematen)

Auch die Reaktion des C2-chiralen 3-Oxazolins **1n** lieferte laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zwei Diastereomere, die im Verhältnis 55:45 vorlagen. Die Protonen in Position 7 und 7a sind erwartungsgemäß *trans* konfiguriert zueinander. Demgegenüber stehen die Protonen in Position 3 und 7a des Überschussdiastereomeres *cis* zueinander (s. **Abb. 8-12**)

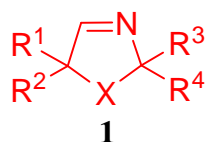


**Abb. 8-12** Konfiguration des Überschussdiastereomeres des 2-Imidazolins **6e**

Das auffallende Ergebnis für das 2-Imidazolin **6e** könnte vermutlich durch den Raumanpruch des *tert*-Butyl-Substituenten erklärt werden. Ein Vergleich mit der Literatur bestätigt das Resultat,<sup>[177]</sup> eine endgültige Erklärung ist jedoch ohne Röntgenkristallstrukturanalyse und wenige Beispiele leider nicht zu finden. Allerdings ist zu vermuten, dass die Beeinflussung der Substituenten auf der Selektivität hier nur in geringem Maße ist.

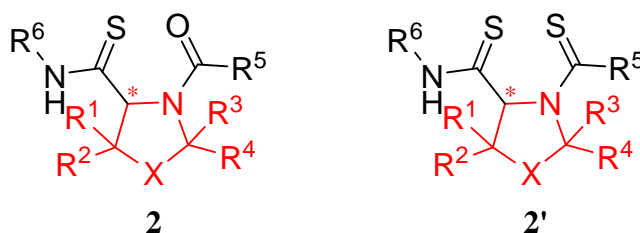
## 9. Zusammenfassung und Ausblick

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stand die Durchführung verschiedenster Mehrkomponentenreaktionen. Als Edukte **1** dienten hier neben den einfachen cyclischen Iminen (3 Beispiele) auch die durch die modifizierte Asinger-Reaktion dargestellten 3-Thiazoline (10 Beispiele) und 3-Oxazoline (4 Beispiele).

**1**

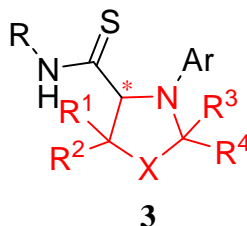
(X = S, O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>)

Zunächst wurde die Synthese von Monothiobisamiden **2** (18 Beispiele) und Dithiobisamiden **2'** (9 Beispiele) auf Basis der cyclischen Imine **1** durchgeführt. Die Synthese erfolgt nach dem Prinzip der UGI-3CR mit einer neuen Kombination zwischen Iminen **1** und Thiolcarbonsäuren bzw. Dithiocarbonsäuren. Weiterhin konnten die bei der UGI-3CR erzielten Ausbeuten mit der Art der eingesetzten Komponenten korreliert werden. Bei der Verwendung von chiralen Iminkomponenten konnte der Einfluss auf die Diastereoselektivität der U-3CR beobachtet werden. Die synthetisierten Produkte weisen eine potentiell biologische Wirksamkeit auf. Die biologischen Tests werden bei der BASF SE durchgeführt.

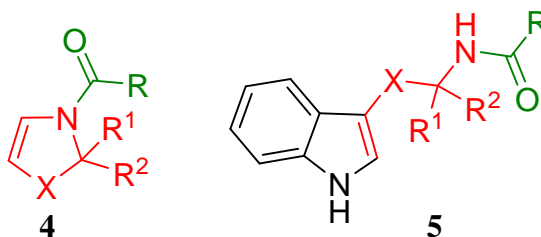
**2****2'**

Zur Erweiterung der UGI-3CR wurde zum ersten Mal die UGI-SMILES-3CR erfolgreich realisiert. Die Umsetzung wurde mit einer heterocyclischen Thiol-Verbindung vorgenommen. Dabei konnten die *N*-Aryl-thiopeptide **3** (16 Beispiele) mit potentieller biologischer Wirksamkeit isoliert werden. Weiterhin konnten die bei der UGI-SMILES-Reaktion erzielten Ausbeuten mit der Art der eingesetzten Komponenten korreliert werden. So zeigte sich, dass die Reaktivität der verwendeten aromatischen Thiol-Verbindung im Wesentlichen für die erreichten Ausbeuten

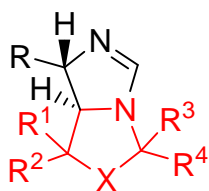
verantwortlich ist. Elektronenarme Aromaten ergeben dabei höhere Ausbeuten als elektronenreiche.



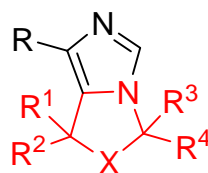
Des Weiteren wurde in der vorliegenden Dissertation die Darstellung neuer Melatonin-Analoga untersucht. Der Synthesewege gliedert sich in eine Säurechlorid-Additions-Eliminierung und nachfolgende FISCHER-Indol-Synthese. Die im ersten Schritt erhaltenen Enamide **4** (9 Beispiele) wurden erfolgreich zu den Indol-Derivaten **5** umgesetzt. Hierbei ist zu beachten, dass die Reaktionsbedingung nicht optimiert wurde, sodass das Potential dieser Synthese noch nicht komplett ausgeschöpft ist.



Erwähnenswert sind auch in dieser Arbeit synthetisierten bicyclischen 2-Imidazoline und Imidazole. Zum Erfolg der Synthese spielt neben der höheren Reaktivität der Iminen auch die Chemie und die Eigenschaft der Isocyanide eine wichtige Rolle. Nach Lösung der anfänglichen Probleme bei der Reaktion konnten die 2-Imidazoline **6** (10 Beispiele) und Imidazole **7** (3 Beispiele) erhalten werden. Erwartungsgemäß liegen die 2-Imidazoline **6** in der *trans*-Konfiguration vor. Die Ausbeute der Synthese trotz mehreren Optimierungen war moderat. Dennoch bringt die Synthese neue Kenntnisse für die Chemie der Isocyanide.



6



7

In Zukunft kann durch weitere Bemühungen die Synthese auf andere heterocyclische Imine übertragen werden. Zudem sollte die Erweiterung des Produktspektrums und die Derivatisierung dieser Verbindungsklasse angestrebt werden.

## 10. Experimenteller Teil

### 10.1. Allgemeines

#### 10.1.1. Analytische Verfahren und Geräte

##### *Dünnschichtchromatographie*

Säulenchromatographische Trennungen wurden dünn-schichtchromatographisch auf DC-Alufolien (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) der Firma MERCK verfolgt. Die verwendeten Laufmittel sowie R<sub>F</sub>-Werte sind bei der jeweiligen Verbindung angegeben. Die Detektion erfolgte im UV-Licht (254 nm oder 366 nm) oder durch Anfärben in einer Iodkammer.

##### *Elementaranalysen*

Die Elementaranalysen werden an einem (C, H, N, S)-Analysator EA 1108 der Firma FISOONS INSTRUMENTS ausgeführt.

##### *Infrarotspektroskopie*

Die IR-Spektren wurden mittels ATR-Technik mit dem IR-Spektrometer Tensor 27 der Firma Bruker mit MKII Golden Gate Reflection Diamant ATR-System aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) angegeben.

##### *Kernresonanzspektroskopie*

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren wurden entweder mit einem Spektrometer AM 300 der Firma BRUKER (1H = 300 MHz) oder einem Spektrometer AMX R 500 der Firma BRUKER (<sup>1</sup>H = 500.1 MHz, <sup>13</sup>C = 125.8 MHz) aufgenommen. Als deuterierte Lösungsmittel dienen Chloroform (CDCl<sub>3</sub>), Dimethylsulfoxid (DMSO-d<sub>6</sub>) und Methanol (MeOD-d<sub>4</sub>). Als interner Standard wurde Tetramethylsilan (TMS) eingesetzt. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm, die Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Zur genauen Zuordnung werden vereinzelt zweidimensionale <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY- und <sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H-COSY-Messungen und J-modulierte Spin-Echo-Experimente bzw. DEPT-Experimente genutzt. In der Interpretation der NMR-Spektren wird durchgängig bei der Angabe *dr* von einer Fehlergröße von  $\pm 5$  % ausgegangen.

### *Massenspektrometrie*

Niederaufgelöste und hochaufgelöste Massenspektren wurden auf dem Gerät FINNIGAN aufgenommen. Bei der Chemischen Ionisation (CI) diente *iso*-Butan als Reaktantgas. Die Ionisierungsenergie der EI beträgt 70 eV. Ferner wurden Hochauflösungsmessungen (HRMS) vorgenommen, um die exakte molare Masse zu ermitteln. Hierbei wurde PEG als interner Standard verwendet.

### *Säulenchromatographie*

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Grace GmbH & Co. KG (Typ 60, Korndurchmesser 40 - 63  $\mu\text{m}$ ) verwendet. Die verwendeten Laufmittel sind beim jeweiligen Experiment angegeben.

### *Schmelzpunkte*

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren in der Schmelzpunktbestimmungsapparatur MEL-TEMP der Firma Laboratory Devices nach der Methode von Dr. Lindström bestimmt. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

### *Siedepunkte*

Die Siedepunkte wurden direkt bei der Destillation entweder als Kopftemperatur über der Kolonne oder aufgrund der Anzeige der Kugelrohrapparatur ermittelt.

## **10.1.2. Schutzgas und Lösungsmittel**

### *Argon*

Für alle unter Argonatmosphäre durchgeführten Verfahren wurde Argon (5.0) vor der Verwendung durch einen mit Phosphorpentoxid gefüllten Trockenturm geleitet.

### *Dichlormethan*

Dichlormethan wurde über Calciumchlorid vorgetrocknet, dann abdestilliert und anschließend mindestens 24 Stunden in Argonatmosphäre über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt.

### *Ethanol*

Ethanol (99 %, vergällt mit Toluol) wurde mit Natrium (10.0 g/l), anschließend mit Phthalsäurediethylester (27.5 g/l) versetzt und für mindestens 8 Stunden in Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt.



*Methanol*

Methanol wurde mit Magnesiumspänen (5.0 g/l) versetzt und für mindestens 8 Stunden in Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt.

*THF*

THF wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, mit Natriumdraht und Benzophenon versetzt, in Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt und bis zum Farbumschlag von gelb nach blau abdestilliert.

*DMSO*

DMSO wurde mehrere Tage über Molsieb 4 Å getrocknet und anschließend in Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt.

*DMF*

250 g DMF wurden mit 30 ml Benzol und 6 ml Wasser fraktionierend destilliert. Zuerst gingen Benzol, Wasser, Amin und Ammoniak über. Die ersten 10 ml DMF wurden verworfen. Anschließend war destilliertes reines geruchloses und neutrales DMF zu erhalten.

*Triethylamin*

Triethylamin wurde mehrere Tage über Molsieb 4 Å getrocknet.

## 10.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### AAV 1 Darstellung von Isocyaniden

In einem 1 l Dreihalskolben mit Innenthermometer, Rückflusskühler und Tropftrichter werden 18 ml (0.25 mol) Thionylchlorid langsam zu einer Lösung der Aminosäure oder des Aminosäurechlorids (0.10 mol) in 100 ml Methanol bei 0 °C zugegeben. Danach wird die Reaktionsmischung drei Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis es vollständig entgast ist. Zur Aufbearbeitung werden 100 ml halbkonz. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, dann mit Dichlormethan (4 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird zur Gewinnung der entsprechenden Methylaminosäureester fraktionierend destilliert.

Zu dem isolierten Ester werden 15 ml (0.11 mol) Essigsäure-Ameisensäureanhydrid, hergestellt nach der Vorschrift von ORRU et al.,<sup>[171]</sup> langsam bei 0 °C zugetropft. Die Lösung wird dann zwei Stunden bei RT gerührt. Nachdem das Lösungsmittel und alle flüchtigen Bestandteile abdestilliert worden ist, wird der Rückstand zur Reinigung des Formamides fraktionierend destilliert.

Eine Lösung von 2.9 ml (31 mmol) in 60 ml THF wird zu *N*-Formamid (25 mmol) in 17 ml *abs.* Triethylamin und 60 ml *abs.* THF bei -78 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird dann zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Zur Aufbearbeitung wird 60 ml kaltes Wasser zur Lösung zugegeben, dann mit Diethylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand weist oft laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie keine Verunreinigungen auf und ist rein genug für die weitere synthetische Verwendung.

### AAV 2 Darstellung der 3-Thiazoline

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter werden drei Äquivalente 25%iger Ammoniaklösung, drei Äquivalente der

Oxokomponente und ein Äquivalent Natriumhydrogensulfid-Hydrat mittels eines Eis/Kochsalz Gemisches auf  $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Ein Äquivalent  $\alpha$ -Chloraldehyd, gelöst in Dichlormethan (10 ml pro 0.1 mol), wird unter starkem Rühren langsam so zugetropft, dass die Temperatur  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Nach etwa 12 Stunden Rühren werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Entweder wird der Rückstand in wenig *n*-Hexan aufgenommen und zur Kristallisation im Eisfach verwahrt oder bei vermindertem Druck fraktionierend destilliert.

### **AAV 3** *Darstellung der 3-Oxazoline*

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter werden unter Eisbadkühlung vier Äquivalente 25%iger Ammoniaklösung, vier Äquivalente der Oxokomponente und vier Äquivalente Wasser vorgelegt. Ein Äquivalent  $\alpha$ -Chloraldehyd, gelöst in Dichlormethan (10 ml pro 0.1 mol), wird unter starkem Rühren langsam so zugetropft, dass die Temperatur  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Nach Rühren über Nacht werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach gegen Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das resultierende Öl wird dann bei vermindertem Druck fraktionierend destilliert.

### **AAV 4** *Darstellung von Mono- und Dithiocarboxamiden via U-3CR*

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Septum und Tropftrichter werden ein Äquivalent Imin in *abs.* Methanol oder *abs.* Ethanol vorgelegt. Via Septum wird dann ein Äquivalent Isocyanid unter Rühren zugegeben. Die ebenfalls in *abs.* Methanol/Ethanol gelöste Carbonsäure (ein Äquivalent) wird langsam zugetropft. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wird das Rohprodukt kristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt.

#### **AAV 5** Darstellung von *N*-Aryl-thiocarboxamiden via US-3CR

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Septum und Tropftrichter werden ein Äquivalent Iminkomponente und ein Äquivalent Säurekomponente in *abs.* Methanol oder *abs.* DMSO unter Argonatmosphäre vorgelegt. Via Septum wird dann ein Äquivalent Isocyanid unter Rühren zugegeben. Das Gemisch wird bei 60 °C unter Schutzgas erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

#### **AAV 6** Darstellung von cyclischen Enamiden

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter wird ein Äquivalent Imin in *abs.* Dichlormethan (2 ml pro 1.0 mmol) gelöst. Dazu wird ein Äquivalent Säurechlorid, gelöst in *abs.* Dichlormethan (2 ml pro 1.0 mmol), unter Eiskühlung so zugetropft, dass die Temperatur 10 °C nicht übersteigt. Nach einer Stunde wird zu dem immer noch gekühlten Gemisch ein Äquivalent *abs.* Triethylamin gegeben. Das Gemisch wird dann noch zwei Stunden bei RT gerührt. Danach werden die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen. Die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig *n*-Hexan aufgenommen und zur Kristallisation im Eisfach verwahrt. In anderen Fällen wird das Lösungsmittel abrotiert und das zurückbleibende Öl unter Hochvakuum getrocknet.

#### **AAV 7** Darstellung von Indol-Derivaten

Unter Schutzgas werden 5 mmol Enamide **7** und 650 mg (6 mmol) Phenylhydrazin mit 820 mg (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub> als Katalysator in 20 ml Toluol gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Der mehrstündige Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch in 100 ml Dichlormethan gelöst, dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird

getrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 20 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel, deaktiviert mit Triethylamin, gereinigt.

#### **AAV 8** Darstellung von Imidazolin-Derivaten

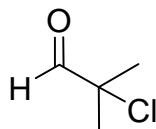
Zu einer Suspension von 0.5 g (10 mmol) Natriumcyanid in 20 ml *abs.* Ethanol werden unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von 10 mmol eines Isocyanides und 10 mmol eines cyclischen Imines in 30 ml *abs.* Ethanol zugegeben. Anschließend wird bei RT gerührt. Der mehrstündige Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Zur Aufarbeitung werden 15 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wird dreimal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das resultierende Öl wird dann säulenchromatographisch über Kieselgel, deaktiviert mit Triethylamin, gereinigt.

#### **AAV 9** Darstellung von Imidazol-Derivaten

Zu einer Lösung von Natriumethanolat, hergestellt von 0.5 g (20 mmol) Natrium in 30 ml *abs.* Ethanol, werden beim RT 3.9 g (20 mmol) (*p*-Tolylsulfonyl)methylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* DMF, und 20 mmol des cyclischen Imins zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 h gerührt. Danach werden 3.0 ml Eisessig zugeben und das Lösungsmittel in Vakuum abgezogen (Temperatur des Ölbad max. 40 °C). Zum Rückstand werden 50 ml Dichlormethan und 50 ml Kaliumcarbonat-Lösung (2 M) zugefügt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmal mit 10 ml Kaliumcarbonat-Lösung (2 M) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel, deaktiviert mit Triethylamin, gereinigt.

### 10.3. Darstellung der Ausgangverbindungen

$\alpha$ -Chlorisobutyraldehyd<sup>[177]</sup>



In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter sowie angeschlossenen Gaswaschflaschen werden 274 ml (3.0 mol) Isobutyraldehyd vorgelegt. 243 ml (3.0 mol) Sulfurylchlorid werden langsam zugetropft, so dass die Temperatur von 40 °C nicht überschritten wird. Während des Zutropfens verfestigt sich die Reaktionslösung vorübergehend. Nach beendeter Zugabe wird zwei Stunden über leichtes Wasserstrahlvakuum bei einer Temperatur von 40 °C gerührt, bis die Reaktionslösung vollständig entgast ist.

Anschließend wird die Reaktionslösung unter Normaldruck fraktionierend destilliert. Der  $\alpha$ -Chlorisobutyraldehyd wird bei einer Temperatur von 85-89 °C als farblose Flüssigkeit erhalten.

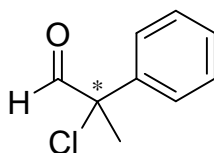
Ausbeute: 225.65 g (71 %).

Sdp.: 85-89 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.60 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 9.35 (s, 1H, CHO).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[177]</sup> überein.

*rac*-2-Chlor-2-phenyl-propanal<sup>[177]</sup>



In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter sowie angeschlossenen Gaswaschflaschen werden 133 ml (1.0 mol) *rac*-2-Methyl-2-phenylpropanal vorgelegt. 81.1 ml (1.0 mol) Sulfurylchlorid werden langsam zugetropft, so dass die Temperatur von 40 °C nicht überschritten wird. Während des Zutropfens verfestigt sich die Reaktionslösung vorübergehend. Nach beendeter

Zugabe wird zwei Stunden über leichtes Wasserstrahlvakuum bei einer Temperatur von 40 °C und ein Vakuum von etwa 60 mbar gerührt, bis die Reaktionslösung vollständig entgast ist.

Anschließend wird die Reaktionslösung unter Normaldruck fraktionierend destilliert. Bei der Destillation wird der *rac*-2-Chlor-2-phenyl-propanal aus der zweiten Fraktion bei 103 °C und 23 mbar erhalten.

Ausbeute: 105.1 g (60 %).

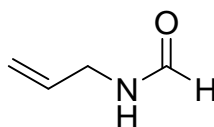
Sdp.: 103 °C (23 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.35-7.38, 7.40-7.43, 7.47-7.49 (3m, 5H, ArH), 9.46 (s, 1H, CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 25.46 (CH<sub>3</sub>), 73.59 (C-CH<sub>3</sub>), 126.66, 128.81, 128.91, 137.12 (ArC), 191.65 (CHO).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[177]</sup> überein.

*N*-Allylformamid<sup>[179]</sup>



Zu 14.8 g (0.2 mol) Ameisensäureethylester werden langsam 11.4 g (0.2 mol) Allylamin unter Rühren zugetropft. Das Gemisch wird zunächst eine Stunde unter Rückfluss gekocht und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird erst das Nebenprodukt Ethanol abdestilliert. In einer anschließenden Vakuumdestillation wird das *N*-Allylformamid als farblose Flüssigkeit bei einer Kopftemperatur von 79 °C bei 0.7 mbar erhalten.

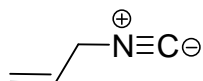
Ausbeute: 13.74 g (81 %).

M = 85.10 g/mol, C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO.

Sdp.: 79 °C (0.7 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.78-3.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.09-5.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.73-5.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 6.31 (bs, 1H, NH), 8.16 (s, 1H, CHO).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[179]</sup> überein.

*Allylisocyanid*<sup>[179]</sup>

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Magnetrührkern, Tropftrichter und Krümmer, an dem sich ein Stickstoff gekühlter Kolben befindet, werden 45.0 g (0.24 mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 83.2 g (0.65 mol) Chinolin vorgelegt. Dieser bräunlichen Reaktionslösung werden 13.7 g (0.16 mol) Allylformamid bei einem Druck von 4.3 mbar und einer Ölbadtemperatur von ca. 100 °C über den Tropftrichter langsam hinzu gegeben. Das beim Zutropfen entstehende Produkt liegt unter den gegebenen Bedingungen gasförmig vor und wird im gekühlten Kolben aufgefangen. Zur Aufreinigung muss das aufgefangene Rohprodukt fraktionierend destilliert werden. Das Allylisocyanid wird als farblose, stechend riechende Flüssigkeit bei einer Kopftemperatur von 97 °C und Normaldruck erhalten.

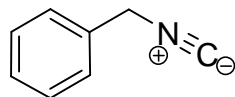
Ausbeute: 6.39 g (59 %).

$M = 67.09 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$

Sdp.: 97 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.02-4.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.29-5.32 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.41-5.46 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.71-5.85 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[179]</sup> überein.

*Benzylisocyanid*<sup>[180]</sup>

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Thermometer werden 18.0 g (0.13 mol) *N*-Benzylformamid, 20.0 g (0.13 mol) Tetrachlorkohlenstoff, 13.2 g (0.13 mol) Triethylamin und 41.0 g (0.16 mol) Triphenylphosphin in 150 ml Dichlorethan gelöst und 2.5 h auf 60 °C erwärmt. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand fünfmal mit heißem Petrolether extrahiert. Das Extrakt wird im Vakuum eingengt und dann fraktionierend destilliert. Das Benzylisocyanid wird bei 75 mbar erhalten. Das Produkt besitzt den für Isocyanide typischen Geruch.



Ausbeute: 7.75 g (51 %).

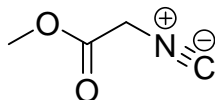
M = 117.15 g/mol, C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N.

Sdp.: 106-108 °C (75 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.19-7.39 (m, 5H, ArH).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[180]</sup> überein.

*Isocyanoessigsäuremethylester*<sup>[171]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 1** aus 7.5 g (0.1 mol) Glycin. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der Isocyanoessigsäuremethylester als grüne Flüssigkeit mit einem für Isocyanide typischen Geruch erhalten.

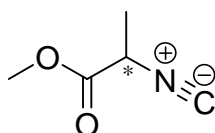
Ausbeute: 1.48 g (60 %).

M = 99.09 g/mol, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[171]</sup> überein.

*rac-2-Isocyano-propionsäuremethylester*<sup>[171]</sup>



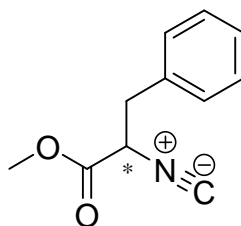
Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 1** aus 8.9 g (0.1 mol) DL-Alanin. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der *rac-2-Isocyanopropionsäuremethylester* als rote Flüssigkeit mit einem für Isocyanide typischen Geruch erhalten.

Ausbeute: 1.46 g (52 %)

M = 112.11 g/mol, C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.63 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.31 (q, 1H, CH, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[171]</sup> überein.

*rac*-2-Isocyano-3-phenyl-propionsäuremethylester<sup>[171]</sup>

Die Darstellung erfolgt gemäß **AVV 1** aus 16.5 g (0.1 mol) *DL*-Phenylalanin. Nach der Aufarbeitung und Umkristallisierung ist der *rac*-2-Isocyano-3-phenyl-propionsäuremethylester als farbloser Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 2.94 g (62 %).

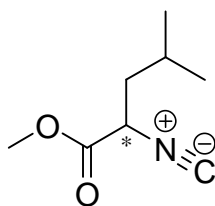
M = 189.21 g/mol, C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>.

Smp.: 40-44 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.12 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz), 3.30 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.47 (dd, 1H, CH, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz), 7.23-7.34 (m, 5H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 38.93 (CH<sub>2</sub>), 53.42 (OCH<sub>3</sub>), 58.05 (CH), 127.73, 128.78, 129.25, 134.34 (ArC), 162.3 (NC), 167.19 (C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[171]</sup> überein.

*rac*-2-Isocyano-4-methyl-pentansäuremethylester<sup>[171]</sup>

Die Darstellung erfolgt gemäß **AVV 1** aus 13.1 g (0.1 mol) *DL*-Leucin. Nach der Aufarbeitung und Reinigung ist der *rac*-2-Isocyano-4-methyl-pentansäuremethylester als rote Flüssigkeit zu erhalten.

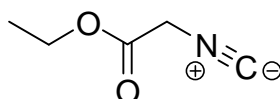
Ausbeute: 2.17 g (56 %).

M = 155.19 g/mol, C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.98 (d, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.1$  Hz), 1.72-1.77 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.80-1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.28 (dd, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $^3J = 4.7$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[171]</sup> überein.

2-Isocyanoessigsäureethylester<sup>[181]</sup>



4.8 g (0.03 mol) *N*-Formylglycinethylester und 12.7 ml (0.09 mol) Triethylamin werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Reaktionslösung werden 3.3 ml (0.03 mol) Phosphorylchlorid so zugetropft, dass die Temperatur 5 °C nicht überschreitet. Nach vollständiger Zugabe wird eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend werden 100 ml einer wässrigen Natriumcarbonatlösung (6.5 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gelöst in 100 ml Wasser) langsam zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Danach werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit 100 ml einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung und 100 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Aufreinigung des Produktes ist nicht notwendig, da es laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie keine Verunreinigungen enthält.

Ausbeute: 2.99 g (72 %).

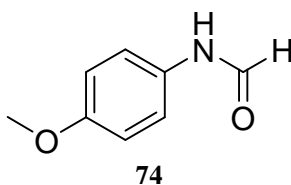
$M = 113.11$  g/mol,  $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.28 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $^3J = 7.2$  Hz), 4.19 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.25 (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $^3J = 7.1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 13.99 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ), 43.46 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 62.74 ( $\text{CH}_2$ ), 161.01 (NC), 163.86 (C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[181]</sup> überein.

*N*-(4-Methoxyphenyl)-formamid<sup>[182]</sup>



In einen 250 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Magnetührkern werden 24.6 g (0.2 mol) *p*-Anisidin, 29.6 g (0.4 mol) Ameisensäureethylester und 0.1 g (0.6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und 16 h bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen vom überschüssigen Ameisensäureethylester im Rotationsverdampfer wird der flüssige Rückstand über Nacht im Kühlschrank verfestigt. Durch Umkristallisieren aus Chloroform wird *N*-(4-Methoxyphenyl)-formamid in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 18.65 g (62 %).

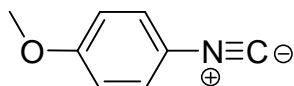
M = 151.16 g/mol, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

Smp.: 78-82 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.84 (d, 1H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 6.87 (d, 1H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz), 7.04 (d, 1H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz), 7.45 (d, 1H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 8.03 (bs, 1H, NH), 8.29 (s, 1H, CHO).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[182]</sup> überein.

*4*-Methoxyphenylisocyanid<sup>[182]</sup>



18.7 g (0.1 mmol) *p*-Methoxyphenylformamid werden unter Argonatmosphäre in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter, Magnetührkern und Septum vorgelegt und in 140 ml *abs.* Dichlormethan gelöst. Zu dieser grünvioletten Reaktionslösung werden 43.0 ml (0.3 mmol) *abs.* Triethylamin hinzu gegeben und mit Hilfe eines Eisbads auf 0 °C abgekühlt. Dann werden 11.3 ml (0.1 mmol) Phosphorylchlorid über eine Stunde langsam zur Reaktionslösung unter starker Raumentwicklung hinzugegossen, wobei die Temperatur konstant bei 0 °C gehalten wird. Nach einer Stunde wird eine Natriumcarbonat-Lösung (8.0 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 40 ml Wasser) hinzu gegeben und eine weitere Stunde gerührt. Der entstandene Feststoff wird durch weitere Zugabe von Wasser gelöst. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase dreimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint und dreimal mit 25 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren und dem Entfernen des

Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird das 4-Methoxyphenylisocyanid durch Destillation erhalten.

Ausbeute: 9.10 g (56 %).

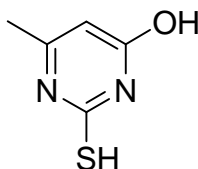
$M = 134.15 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$ .

Sdp.:  $85 \text{ }^\circ\text{C}$  (0.4 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.87 (d, 2H, ArH,  $^3J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.32 (d, 2H, ArH,  $^3J = 8.6 \text{ Hz}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[182]</sup> überein.

2-Thio-6-methyluracil<sup>[183]</sup>



Zunächst werden in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Magnetrührkern wurden 200 ml *abs.* Methanol vorgelegt und unter Eisbadkühlung 7.9 g (0.35 mmol) Natrium in kleinen Portionen langsam hinzu gegeben.

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Magnetrührkern werden 21.7 g (170 mmol) Thioharnstoff und 21.5 ml (170 mmol) Ethylacetoacetat vorgelegt und langsam unter Eisbadkühlung mit den zuvor hergestellten 13.7 g (0.35 mmol) Natriummethanolat versetzt. Das überschüssige Methanol wird entfernt. Der Rückstand wird mit 200 ml heißen *dest.* Wasser aufgenommen und unter Rühren mit einer Spatelspitze Aktivkohle versetzt. Nach Filtrieren der heißen Reaktionslösung wird das gelbliche Filtrat langsam mit 24 ml Eisessig versetzt, wobei das Rohprodukt sofort in Form eines weißen Feststoffes ausfällt. Der weiße Feststoff wird mit Hilfe einer Glasfritte abgetrennt und mit 200 ml Wasser und 4 ml Eisessig unter Rühren suspendiert. Nach erneutem Filtrieren wird der Filterkuchen viermal mit je 10 ml kaltem *dest.* Wasser gewaschen und eine halbe Stunde trocken gesaugt. Das erhaltende 2-Thio-6-methyluracil wird zwei Tage im Ofen bei  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  und anschließend zwei Wochen im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 9.30 g (39 %).

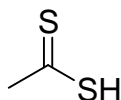
$M = 142.18 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ .

Smp.: > 200 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.44 (bs, 1H,  $\text{SH}$ ), 5.61 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 12.30 (bs, 1H,  $\text{OH}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[183]</sup> überein.

*Dithioessigsäure*<sup>[96-97]</sup>



Zu einer etherischen Methylmagnesiumiodid-Lösung, hergestellt aus 2.4 g (0.1 mol) Magnesium und 14.2 g (0.1 mol) Methyljod in 100 ml *abs.* Diethylether, wird bei 0 °C langsam und unter Rühren einer Lösung 9.5 g (0.13 mmol) Schwefelkohlenstoff in 100 ml *abs.* THF zugetropft. Danach wird eine Stunde bei RT weiter gerührt. Die Suspension wird wieder auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit 100 ml Wasser und 50 ml Petrolether versetzt, die organische Phase wird abgetrennt und dreimal mit jeweils 50 ml Wasser extrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen werden nach Zugabe von 100 ml Diethylether/Petrolether (1:1) mit konz. Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit jeweils 50 ml Diethylether/Petrolether (1:1) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck über eine kurze Kolonne mit einem Wasserbad abdestilliert (Wasserbad-Temperatur bei ca. 35 °C). Danach ist das gewünschte Produkt Dithioessigsäure bei 20 mbar zu erhalten. Die Säure kann einige Tage als Lösung in THF (2 M) bei -5 °C in einer Septumflasche aufbewahrt werden.

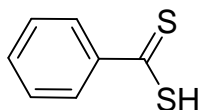
Ausbeute: 6.5 g (70 %).

$M = 92.18$  g/mol,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{S}_2$ .

Sdp.: 35 °C (20 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.5 (bs, 1H,  $\text{OH}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[96-97]</sup> überein.

Dithiobenzoessäure<sup>[96-97]</sup>

Zu einer etherischen Phenylmagnesiumbromid-Lösung, hergestellt aus 2.4 g (0.1 mol) Magnesium und 15.7 g (0.1 mol) Phenylbromid in 100 ml *abs.* Diethylether, wird bei 0 °C langsam und unter Rühren einer Lösung 9.5 g (0.13 mmol) Schwefelkohlenstoff in 100 ml *abs.* THF zugetropft. Danach wird eine Stunde bei RT weiter gerührt. Die Suspension wird wieder auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit 100 ml Wasser und 50 ml Diethylether versetzt, die organische Phase wird abgetrennt und dreimal mit jeweils 50 ml Wasser extrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen werden nach Zugabe von 100 ml Chloroform mit konz. Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit jeweils 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Aufarbeitung der Dithiobenzoessäure ist nicht notwendig, da diese laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum keine Verunreinigungen aufweist. Die Säure kann einige Tage als Lösung in THF (2 M) bei -5 °C in einer Septumflasche aufbewahrt werden, um dann weiter derivatisiert zu werden.

Ausbeute: 5.0 g (32 %).

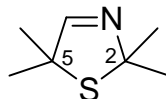
M = 154.25 g/mol, C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>S<sub>2</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.03-8.13 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.52-7.60 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35-7.43 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.5 (bs, 1H, SH).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[96-97]</sup> überein.

### 10.4. Darstellung der 3-Thiazoline und 3-Oxazoline

2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a**<sup>[184]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 107.8 g (1.85 mol) Aceton, 124.0 g (1.85 mol) 25%iger konzentrierter Ammoniaklösung, 46.5 g (0.62 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat (70 %ig) und 66 g (0.63 mol) des  $\alpha$ -Chlorisobutyraldehyds. Der Rückstand wird in wenig *n*-Hexan aufgenommen. Im Gefrierschrank kristallisiert 3-Thiazolin **1a** in Plättchen aus. Das Produkt besitzt den für Thiazoline typischen intensiven Geruch.

Ausbeute: 64.69 g (72 %).

M = 143.24 g/mol, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NS.

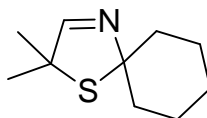
Smp.: 51 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.56 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 6.84 (s, 1H, H4).

<sup>13</sup>C-NMR (125.1 MHz in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 29.91, 33.68 (4 x CH<sub>3</sub>), 65.51 (C5), 89.21 (C2), 165.74 (C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[184]</sup> überein.

2,2-Dimethyl-1-thia-4-aza-spiro[4.5]-dec-3-en **1b**<sup>[184]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 30.01 g (0.42 mol) 25%iger Ammoniaklösung, 41.5 g (0.42 mol) Cyclohexanon, 10.5 g (0.14 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat und 15.0 g (0.15 mol) des  $\alpha$ -Chlorisobutyraldehyds. Nach Destillation (77 °C, 1 mbar) wird das typisch riechende 3-Thiazolin **1b** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 14.83 g (58 %).

M = 183.31 g/mol, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NS.



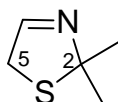
Sdp.: 77 °C (1 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.24-1.50, 1.52-2.06 (2m, 10H,  $-(\text{CH}_2)_5$ ), 1.51 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 6.94 (s, 1H, H3).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.12 ( $\text{C2-CH}_3$ ), 24.85, 30.12, 42.14 ( $-(\text{CH}_2)_5$ ), 62.72 (C5), 95.72 (C2), 165.63 (C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[184]</sup> überein.

2,2-Dimethyl-3-thiazolin **1c**<sup>[184]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 35.84 g (0.48 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat, 90.0 ml (1.22 mol) Aceton, 187.3 g (1.1 mol) 25%iger Ammoniaklösung und 70.00 g (0.40 mol) einer 45 %igen Chloracetaldehyd-Lösung. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Nach Destillation wird das unangenehm riechende 3-Thiazolin **1c** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 20.75 g (90 %).

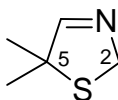
$M = 115.19$  g/mol,  $\text{C}_5\text{H}_9\text{NS}$ .

Sdp.: 50 °C (25 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 1.60 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 3.98 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 1.4$  Hz), 7.23 (t, 1H, H4,  $^3J = 1.4$  Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[184]</sup> überein.

5,5-Dimethyl-2,2-dihydro-3-thiazolin **1d**<sup>[185]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 42.0 g (0.63 mol) 25%iger Ammoniaklösung, 51.5 g (0.63 mol) Formaldehyd-Lösung, 15.75g (0.21 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat und 22.4 g (0.21 mol) des  $\alpha$ -Chlorisobutyraldehyds. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Nach Destillation (49 °C, 20 mbar) wird 3-Thiazolin **1d** als farblose Flüssigkeit mit dem typischen unangenehmen Geruch erhalten.

Ausbeute: 10.5 g (43 %).

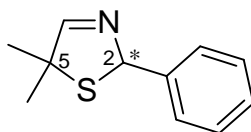
M = 115.19 g/mol, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NS.

Sdp.: 49 °C (20 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.55 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 5.29 (s, 2H, H2), 7.09 (s, 1H, H4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[185]</sup> überein.

*rac*-5,5-Dimethyl-2-phenyl-3-thiazolin **1e**<sup>[185]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 20.0 g (0.3 mol) 25%iger Ammoniaklösung, 33.00 g (0.3 mol) Benzaldehyd, 7.60 g (0.1 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat und 10.50 g (0.1 mol) α-Chlorisobutyraldehyds. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Das gewünschte Produkt 3-Thiazolin **1e** wird bei 90 mbar erhalten und weist den für diese Verbindungsklasse typischen unangenehmen Geruch auf.

Ausbeute: 7.53 g (48 %).

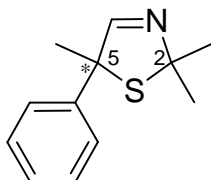
M = 191.29 g/mol, C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NS.

Sdp.: 88 °C (90 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.56 (s, 1H, H2), 6.62 (s, 1H, H4), 7.05-7.36 (m, 5H, ArH).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[185]</sup> überein.

*rac*-2,2,5-Trimethyl-5-phenyl-3-thiazolin **1f**<sup>[185]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 27.9 g (0.37 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat, 65.0 g (0.95 mol) 25%iger Ammoniaklösung, 59.5 ml (0.81 mol) Aceton und

64.3 g (0.38 mol) *rac*-2-Chlor-2-phenylpropanal. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Das so gereinigte 3-Thiazolin **1f** wird bei 1.2 mbar als gelbliche Flüssigkeit erhalten. **1f** weist den typisch unangenehmen Geruch dieser Stoffgruppe auf.

Ausbeute: 45.19 g (58 %).

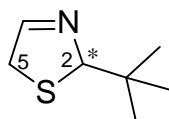
M = 205.32 g/mol, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NS.

Sdp.: 98 °C (1.2 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.93 (s, 1H, H4), 7.14-7.33 (m, 5H, ArH).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[185]</sup> überein.

*rac*-2-*tert*-Butyl-3-thiazolin **1g**<sup>[147]</sup>



Eine Lösung aus 129 g (1.5 mol) Pivalaldehyd, 88.8 g (1.2 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat, 170 ml konz. Ammoniaklösung und 100 ml Methanol wird auf 0 °C gekühlt. 175 ml (1.0 mol) einer 45 %igen wässrigen Lösung von Chloracetaldehyd werden so zugetropft, dass die Temperatur 10 °C nicht übersteigt. Dann wird drei Stunden bei RT gerührt. Zur Aufbearbeitung wird die Mischung mit 250 ml Dichlormethan versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird einrotiert. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Das gewünschte 3-Thiazolin **1g** wird bei 23 mbar als farblose Flüssigkeit vom unangenehmen Geruch erhalten.

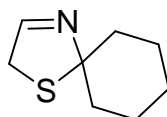
Ausbeute: 101.1 g (70 %).

M = 142.24 g/mol, C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NS.

Sdp.: 80-82 °C (23 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 0.97 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.85 (m, 2H, H5), 5.57 (m, 1H, H2), 7.49 (m, 1H, H4)

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[147]</sup> überein.

*1-Thia-4-aza-spiro[4.5]dec-3-en* **1h**<sup>[147]</sup>

Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 35.8 g (0.48 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat, 110.9 g (1.13 mol) Cyclohexanon, 187.3 g (1.1 mol) 25%iger Ammoniaklösung und 70.0 g (0.40 mol) einer 45 %igen Chloracetaldehydlösung. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Bei 1.4 mbar erhält man das 3-Thiazolin **1h** als farbloses Öl mit dem typisch unangenehmen Geruch. Das Öl färbt sich an der Luft nach einiger Zeit braun.

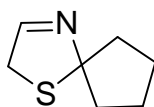
Ausbeute: 19.84 g (26 %).

$M = 155.26 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NS}$ .

Sdp.: 61 °C (1.40 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.20-1.39 (m, 1H,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ), 1.40-1.62 (m, 3H,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ), 1.65-1.83 (m, 4H,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ), 1.89-2.04 (m, 2H,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ), 3.89 (d,  $^3J < 1 \text{ Hz}$ , 2H, H2), 7.33 (t,  $^3J < 1 \text{ Hz}$ , 1H, H3).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[147]</sup> überein.

*1-Thia-4-aza-spiro[4.4]non-3-en* **1i**<sup>[147]</sup>

Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 35.8 g (0.48 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat, 162.4 g (1.15 mol) Cyclopentanon, 187.3 g (1.1 mol) 25%iger Ammoniaklösung und 70.0 g (0.40 mol) einer 45 %igen Chloracetaldehydlösung. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Bei 6.6 mbar erhält man das 3-Thiazolin **1i** als farbloses Öl mit einem unangenehmen Geruch. Das Öl färbt sich an der Luft nach einiger Zeit braun.

Ausbeute: 8.96 g (13 %).

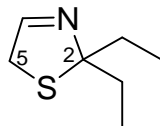
$M = 141.23 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NS}$ .

Sdp.: 41 °C (6.6 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.67-1.85 (m, 6H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ), 2.00-2.04 (m, 2H,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ), 3.86 (d,  $^3J < 1$  Hz, 2H, H2), 7.18 (t,  $^3J < 1$  Hz, 1H, H3).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[147]</sup> überein.

2,2-Diethyl-2,5-dihydro-thiazol **1j**<sup>[147]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 2** aus 35.8 g (0.48 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat, 99.1 g (1.15 mol) 3-Pentanon, 187.3 g (1.1 mol) 25%iger Ammoniaklösung und 70.0 g (0.40 mol) einer 45 %igen Chloracetaldehydlösung. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Bei 6.0 mbar erhält man das 3-Thiazolin **1j** als farbloses Öl mit einem unangenehmen Geruch. Das Öl färbt sich an der Luft nach einiger Zeit braun.

Ausbeute: 7.00 g (10 %).

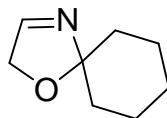
M= 143.25 g/mol,  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NS}$ .

Sdp.: 53 °C (6.0 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.99 (t,  $^3J = 7.40$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.87 (d,  $^3J = 7.38$  Hz, 4H,  $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.89 (d,  $^3J < 1$  Hz, 2H, H5), 7.37 (t,  $^3J < 1$  Hz, 1H, H4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[147]</sup> überein.

1-Oxa-4-aza-spiro[4.5]dec-3-en **1k**<sup>[147]</sup>



Zu 125 ml (1.9 mol) einer 25%igen Ammoniaklösung werden langsam 24.0 g (0.60 mol) Natriumhydroxid und dann weitere 20 ml Ammoniaklösung gegeben. Hierzu werden 58.9 g (0.6 mol) Cyclohexanon langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C abgekühlt und über etwa eine Stunde 86.4 ml (0.50 mol) 45%ige Chloracetaldehydlösung so zugegeben, dass die Temperatur 10 °C nicht übersteigt. Die Lösung wird drei Stunden unter Erwärmung auf RT gerührt, mit 50 ml

Dichlormethan versetzt und weitere 20 Minuten gerührt. Danach werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer weitestgehend eingengt. Das erhaltene Rohöl wird im Vakuum fraktionierend destilliert. Bei  $3.2 \times 10^{-2}$  mbar wird das 3-Oxazolin **1k** als farbloses Öl aufgefangen.

Ausbeute: 12.47 g (18 %).

M = 139.19 g/mol, C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO.

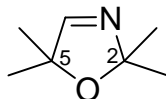
Sdp.: 31 °C bis 45 °C ( $3.2 \times 10^{-2}$  mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.28-1.75 (m, 10 H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 4.45 (s, 2H, H2), 7.43 (s, 1H, H3).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 24.63, 24.82, 36.09 (-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 73.82 (C2), 110.50 (C5), 158.30 (C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[147]</sup> überein.

2,2,5,5-Tetramethyl-3-oxazolin **1l**<sup>[177]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 3** aus 21.6 ml (1.2 mol) Wasser, 90.8 ml (1.2 mol) 25%iger Ammoniaklösung, 88.1 ml (1.2 mol) Aceton und 32.0 g (0.3 mol) α-Chlorisobutyraldehyd. Nach Destillation (30 °C, 40 mbar) wird das 3-Oxazolin **1l** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 9.28 g (24 %).

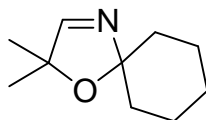
M = 127.18 g/mol, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO.

Sdp.: 30 °C (40 mbar).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.16 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 6.87 (s, 1H, H4).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 26.51, 29.04 (4 x CH<sub>3</sub>), 87.76 (C5), 109.10 (C2), 164.51 (C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[177]</sup> überein.

2,2-Dimethyl-1-oxa-4-aza-spiro[4.5]dec-3-en **1m**<sup>[177]</sup>

Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 3** aus 7.2 ml (0.4 mol) Wasser, 30.3 ml (0.4 mol) 25%iger Ammoniaklösung, 41.5 ml (0.4 mol) Cyclohexanon und 10.7 g (0.1 mol)  $\alpha$ -Chlorisobutyraldehyds. Nach Destillation (48-50 °C, 1.0 mbar) wird das 3-Oxazolin **1m** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 3.70 g (22 %).

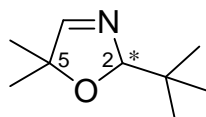
M = 167.25 g/mol, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO.

Sdp.: 48-50 °C (1.0 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.29 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.42-1.43, 1.50-1.56, 1.62-1.70 (3 m, 10H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 7.19 (s, 1H, H3).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 23.33, 25.06 (-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 26.76 (2 x CH<sub>3</sub>), 38.69 (-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 86.80 (C2), 110.34 (C5), 164.65 (C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[177]</sup> überein.

*rac*-2-*tert*-Butyl-5,5-dimethyl-3-oxazolin **1n**<sup>[177]</sup>

Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 3** aus 21.6 ml (1.2 mol) Wasser, 90.8 ml (1.2 mol) 25%iger Ammoniak-Lösung, 130.3 ml (1.2 mol) frisch destilliertem Pivalaldehyd und 32.0 g (0.3 mol)  $\alpha$ -Chlorisobutyraldehyds. Nach Destillation (50-56 °C, 17.0 mbar) wird das 3-Oxazolin **1n** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 18.21 g (39 %).

M = 155.24 g/mol, C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO.

Sdp.: 50-56 °C (17.0 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 5.19 (d, 1H, H2, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz), 7.27 (d, 1H, H4, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz).

10. Experimenteller Teil

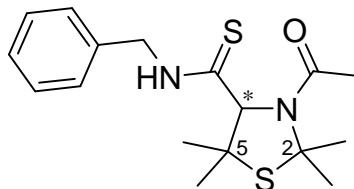
$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.09, 24.83 (2 x C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 25.01 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 34.67 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 87.30 (C5), 111.87 (C2), 167.09 (C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[177]</sup> überein.



### 10.5. Darstellung von Mono- und Dithiocarboxamiden via U-3CR

*rac*-3-Acetyl-*N*-benzyl-(2,2,5,5-tetramethylthiazolidin)-4-carbothioamid **2a**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (4.27 mmol) Benzylisocyanid sowie 611 mg (4.27 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** vorgelegt und 0.31 ml (4.27 mmol) Thioessigsäure zugetropft werden. Nach Rühren über Nacht weist die Reaktionslösung eine helle, goldgelbe Färbung auf. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mit wenig MTBE versehen. Im Eisschrank fällt das Monothiobisamid **2a** als farbloser Feststoff aus, welcher abgesaugt und mit eiskaltem MTBE gewaschen wird. Anschließend wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.97 g (69 %).

M = 336.52 g/mol, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>.

Schmelzpunkt: 137-138 °C.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3229 (NH-Valenz), 3025 (=C-H-Valenz), 2987, 2964, 2937 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1613 (C=O-Valenz), 752, 694 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.38 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.72 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 4.77 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz), 4.83 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz), 5.05 (s, 1H, CH), 7.30-7.40 (m, 5H, ArH), 8.50 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.69 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 25.22 (CO-CH<sub>3</sub>), 26.35 (C5-CH<sub>3</sub>), 29.90 (C5-CH<sub>3</sub>), 31.41 (C2-CH<sub>3</sub>), 34.19 (C2-CH<sub>3</sub>), 50.75 (C5), 50.88 (CH<sub>2</sub>), 72.81 (C2), 86.00 (CH), 128.37 (ArC), 128.51 (ArC), 129.23 (ArC), 135.65 (ArC), 170.54 (C=O), 199.779 (C=S).

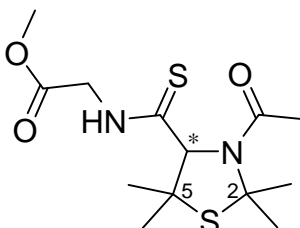
MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 337.1 (100) [MH]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 337.1403, gef. 337.1408.

$C_{17}H_{24}N_2OS_2$  (336.52):

Ber. (%):	C 60.68	H 7.19	N 8.32	O 4.75	S 19.06
Gef. (%):	C 60.29	H 7.35	N 8.35	O 5.27	S 18.74.

*rac*-2-(3-Acetyl-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin-4-carbothioamido)-essigsäure-methylester **2b**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (5 mmol) Methyl-2-isocyanoacetat sowie 721 mg (5 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** vorgelegt und 0.366 ml (5 mmol) Thiolessigsäure zugegeben werden. Das Monothiobisamid **2b** wird als gelbes hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.11 mg (69 %).

$M = 318.46$  g/mol,  $C_{13}H_{22}N_2O_3S_2$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/ *n*-Hexan 1:1): 0.39.

IR:  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3197 (NH-Valenz), 2982 ( $CH_3/CH_2$ -Valenz), 1741, 1615 (C=O-Valenz), 1207 (C-O-Valenz).

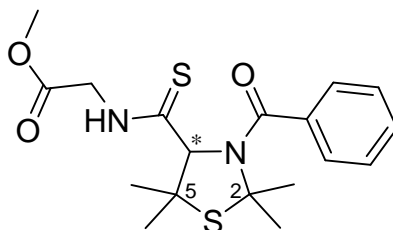
$^1H$ -NMR (500.1 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.26 (s, 3H, C5- $CH_3$ ), 1.70 (s, 3H, C5- $CH_3$ ), 1.93 (s, 3H, C2- $CH_3$ ), 2.01 (s, 3H, C2- $CH_3$ ), 2.32 (s, 3H, CO- $CH_3$ ), 3.32 (s, 1H, NH), 3.66 (s, 3H, O- $CH_3$ ), 4.39-4.90 (m, 2H,  $CH_2$ ), 4.94 (s, 1H, CH).

$^{13}C$ -NMR (125.8 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 21.01 (C5- $\underline{C}H_3$ ), 21.09 (C5- $\underline{C}H_3$ ), 21.95 (C2- $\underline{C}H_3$ ), 29.45 (C2- $\underline{C}H_3$ ), 34.42 (CO- $\underline{C}H_3$ ), 46.50 ( $CH_2$ ), 51.80 (O- $CH_3$ ), 62.87 (C5), 72.91 (C2), 81.94 (CH), 168.61 (N-C=O), 171.42 (O-C=O), 197.09 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 319.2 (100)  $[M+H]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[C_{13}H_{23}N_2O_3S_2]^+$ : 319.1150, gef.: 319.1148.

*rac*-2-(3-Benzoyl-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin-4-carbothioamido)-essigsäuremethylester **2c**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (5 mmol) Methyl-2-isocyanoacetat sowie 721 mg (5 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** vorgelegt und 696 mg (5 mmol) Thiolbenzoesäure zugetropft werden. Das Monothiobisamid **2c** fällt über Nacht als farbloser kristalliner Feststoff aus, so dass das Produkt einfach abfiltriert und unter Vakuum getrocknet werden.

Ausbeute: 1.40 g (70 %).

$M = 380.52 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ .

Smp.: 164.7-166.6 °C.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3234 \text{ (NH-Valenz)}$ ,  $2913 \text{ (CH}_3\text{/CH}_2\text{-Valenz)}$ ,  $1727$ ,  $1641 \text{ (C=O-Valenz)}$ ,  $1208 \text{ (C-O-Valenz)}$ ,  $749$ ,  $704 \text{ (=CH-Deformation)}$ .

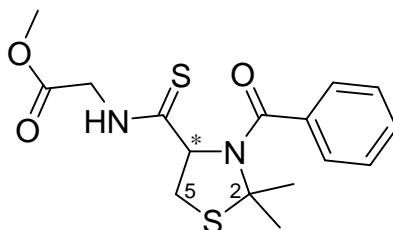
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.30 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3\text{)}$ ,  $1.77 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3\text{)}$ ,  $2.13 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $2.19 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $3.84 \text{ (s, 3H, OCH}_3\text{)}$ ,  $4.29 \text{ (dd, 2H, CH}_2\text{, } ^2J = 12.3 \text{ Hz, } ^3J = 6.1 \text{ Hz)}$ ,  $4.36 \text{ (dd, 1H, CH}_2\text{, } ^2J = 12.3 \text{ Hz, } ^3J = 6.3 \text{ Hz)}$ ,  $5.12 \text{ (s, 1H, CH)}$ ,  $7.38\text{-}7.20 \text{ (m, 5H, ArH)}$ ,  $8.62 \text{ (bs, 1H, NH)}$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 25.33 \text{ (C5-CH}_3\text{)}$ ,  $30.18 \text{ (C5-CH}_3\text{)}$ ,  $31.58 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $33.70 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $47.46 \text{ (CH}_2\text{)}$ ,  $50.40 \text{ (OCH}_3\text{)}$ ,  $52.76 \text{ (C5)}$ ,  $72.93 \text{ (C2)}$ ,  $85.73 \text{ (CH)}$ ,  $16.09 \text{ (N-C=O)}$ ,  $125.03 \text{ (ArC)}$ ,  $125.72 \text{ (ArC)}$ ,  $126.65 \text{ (ArC)}$ ,  $128.62 \text{ (ArC)}$ ,  $129.36 \text{ (ArC)}$ ,  $138.06 \text{ (ArC)}$ ,  $170.74 \text{ (O-C=O)}$ ,  $200.06 \text{ (C=S)}$ .

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ :  $381.2 \text{ (100) [M+H]}^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$ : 381.1307, gef.: 381.1310.

*rac*-2-(3-Benzoyl-2,2-dimethylthiazolidin-4-carbothioamido)-essigsäuremethylester  
**2d**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (5 mmol) Methyl-2-isocyanoacetat sowie 581 mg (5 mmol) 2,2-Dimethyl-3-thiazolin **1c** vorgelegt und 696 mg (5 mmol) Thiolbenzoesäure zugetropft werden. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wird das Monothiobisamid **2d** als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 890 mg (50 %).

$M = 352.46 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$

Schmelzpunkt: 92.7-93.9 °C.

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1): 0.61.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3227 \text{ (N-H-Valenz)}$ ,  $2947 \text{ (CH}_3\text{/CH}_2\text{-Valenz)}$ ,  $1758 \text{ (C=O-Valenz)}$ ,  $1201 \text{ (C-O-Valenz)}$ ,  $728, 705 \text{ (=CH-Deformation)}$ .

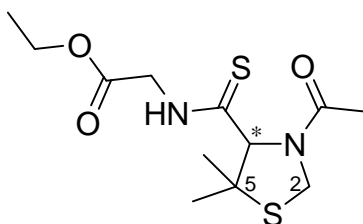
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.92 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $2.13 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $3.34\text{-}3.46 \text{ (m, 2H, SCH}_2\text{)}$ ,  $3.84 \text{ (s, 3H, OCH}_3\text{)}$ ,  $4.28\text{-}4.39 \text{ (m, 2H, NCH}_2\text{)}$ ,  $5.16\text{-}5.25 \text{ (m, 1H, CH)}$ ,  $7.44\text{-}7.19 \text{ (m, 5H, ArH)}$ ,  $8.36 \text{ (s, 1H, NH)}$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 28.52 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $28.63 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $35.09 \text{ (C5)}$ ,  $47.24 \text{ (NCH}_2\text{)}$ ,  $52.91 \text{ (OCH}_3\text{)}$ ,  $74.32 \text{ (C2)}$ ,  $76.05 \text{ (CH)}$ ,  $169.09 \text{ (N-C=O)}$ ,  $170.64 \text{ (O-C=O)}$ ,  $201.34 \text{ (C=S)}$ .

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ : 353.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$ : 353.0994, gef.: 353.0990.

*rac*-2-(3-Acetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbothioamido)-essigsäureethylester **2e**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (4 mmol) Ethyl-2-isocyanoacetat sowie 509 mg (4 mmol) 5,5-Dimethyl-3-thiazolin **1d** vorgelegt und 0.32 ml (4 mmol) Thioessigsäure langsam zur Reaktionslösung zugetropft werden. Das Monothiobisamid **2e** wird nach der säulenchromatographischen Reinigung als gelbe ölige Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 775 mg (56 %).

M = 304.43 g/mol, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

R<sub>F</sub>(Essigsäureethylester/ *n*-Hexan 1:1): 0.69.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3271 (NH-Valenz), 2981 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1741 (C=O-Valenz), 1201 (C-O-Valenz).

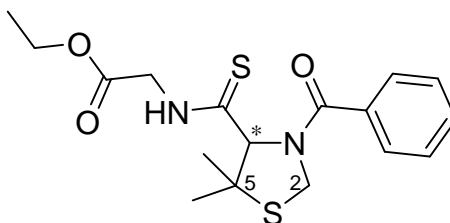
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.32 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.45 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4.29 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.39 (s, 1H, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz), 4.42 (s, 1H, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz), 4.45-4.71 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.63 (s, 1H, CH), 7.93 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 14.11 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.60 (COCH<sub>3</sub>), 29.14 (C5-CH<sub>3</sub>), 30.79 (C5-CH<sub>3</sub>), 45.03 (S-CH<sub>2</sub>), 47.51 (NCH<sub>2</sub>), 55.37 (C5), 62.15 (OCH<sub>2</sub>), 75.61 (CH), 168.65 (NC=O), 169.60 (OC=O), 195.07 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 304.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 304.0915, gef.: 304.0917.

*rac*-2-(3-Benzoyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbothioamido)-essigsäureethylester **2f**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (4 mmol) Ethyl-2-isocyanoacetat sowie 509 mg (4 mmol) 5,5-Dimethyl-3-thiazolin **1d** vorgelegt und 610.6 mg (4 mmol) Thiolbenzoesäure zugetropft wird. Das Monothiobisamid **2f** wird nach der säulenchromatographischen Reinigung als oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 945 mg (54 %).

$M = 365.50 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/ *n*-Hexan 1:1): 0.82.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3308$  (NH-Valenz), 2926 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1721 (C=O-Valenz), 1204 (C-O-Valenz), 685 (=CH-Deformation).

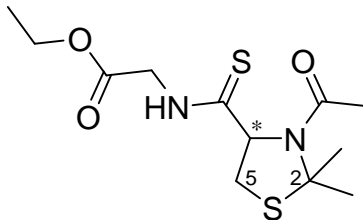
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.32 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.55 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.61 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 4.29 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.0$  Hz), 4.59 (d, 1H,  $\text{SCH}_2$ ,  $^2J = 11.7$  Hz), 4.77 (d, 1H,  $\text{SCH}_2$ ,  $^2J = 11.7$  Hz), 4.95 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 11.7$ ,  $^3J = 5.0$  Hz), 5.07 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 11.7$ ,  $^3J = 5.1$  Hz), 6.01 (1H, CH), 7.98-7.43 (m, 5H, ArH), 9.74 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.71 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.53 (C5- $\text{CH}_3$ ), 28.84 (C5- $\text{CH}_3$ ), 49.62, ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 52.08 ( $\text{SCH}_2$ ), 53.72 (N- $\text{CH}_2$ ), 61.33 (C5), 79.51 (CH), 127.16 (ArC), 127.65 (ArC), 128.62 (ArC), 128.94 (ArC), 129.60 (ArC), 134.42 (ArC), 188.04 (NC=O), 189.75 (OC=O), 201.38 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 366.8 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$ : 367.1150, gef.: 367.1152.

*rac*- 2-(3-Acetyl-2,2-dimethylthiazolidin-4-carbothioamido)-essigsäureethylester **2g**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (4 mmol) Ethyl-2-isocyanoacetat sowie 509 mg (4 mmol) 2,2-Dimethyl-3-thiazolin **1c** vorgelegt und 0.32 ml (4 mmol) Thiolessigsäure zugetropft werden. Das Monothiobisamid **2g** wird nach der säulenchromatographischen Reinigung als orange-gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 898 mg (66 %).

$M = 304.43 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/ *n*-Hexan 1:1): 0.41.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3329$  (NH-Valenz), 2980 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1735, 1648 (C=O-Valenz), 1203 (C-O-Valenz).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.33 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.2$  Hz), 1.85 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.06 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 3.34-3.39 (m, 1H,

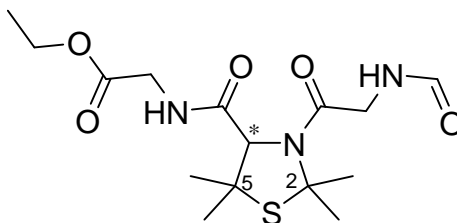
CH), 4.29 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz), 4.41-4.46 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.50 (dd, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 4.67 (dd, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 8.05 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 14.07 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.56, (COCH<sub>3</sub>), 27.78 (C2-CH<sub>3</sub>), 27.92 (C2-CH<sub>3</sub>), 32.79 (CH), 44.99 (NCH<sub>2</sub>), 47.40 (SCH<sub>2</sub>), 62.14 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.34 (C2), 168.64 (C=O), 169.77 (C=O), 201.07 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 305.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 305.0994, gef.: 305.0990.

*rac*-2-(3-(2-Formamidoacetyl)-2,2,5,5-tetramethylthiazolidine-4-carboxamido)-essigsäureethylester **2h**



Die Reaktion wird gemäß der AAV 4 durchgeführt, wobei 500 mg (4 mmol) Ethyl-2-isocyanoacetat sowie 633 mg (4 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** vorgelegt und 455 mg (5 mmol) *N*-Formylglycin zugegeben werden. Das Bisamid **2h** wird nach der säulenchromatographischen Reinigung als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.15 g (67 %).

M = 359.43 g/mol, C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

Schmelzpunkt: 99.7-102.9 °C.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1): 0.52.

IR: ν (cm<sup>-1</sup>) = 3290 (NH-Valenz), 2921 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1736, 1650 (C=O-Valenz), 1205 (C-O-Valenz).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.26 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 1.28 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 1H, NH), 3.73 (s, 1H, CH), 3.94 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CON), 4.13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-COO), 4.20 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 6.41 (bs, 1H, CO-NH), 7.03 (bs, 1H, NH-CHO), 8.10 (s, 1H, CHO).

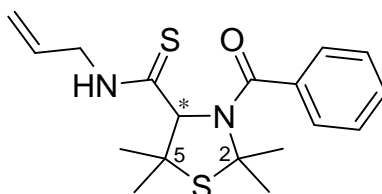
<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 14.13 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.57 (C5-CH<sub>3</sub>), 28.65 (C5-CH<sub>3</sub>), 32.56 (C2-CH<sub>3</sub>), 33.52 (C2-CH<sub>3</sub>), 41.09 (N-CH<sub>2</sub>-CON), 43.00 (N-CH<sub>2</sub>-

COO), 60.27 (C5), 61.68 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 71.44 (C2), 73.40 (CH), 117.93 (CHO), 168.87 (C=O), 169.68 (C=O), 172.13 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 360.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S]<sup>+</sup>: 360.1593, gef.: 360.1595.

*rac*-*N*-allyl-3-benzoyl-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin-4-carbothioamid **2i**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (7.4 mmol) Allylisocyanid sowie 1.1 g (7 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** vorgelegt und 1.0 g (7 mmol) Thiolbenzoesäure zugetropft werden. Über Nacht fällt ein weißer Feststoff aus. Das Monothiobisamid **2i** wird einfach abfiltriert und unter Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.24 g (78 %).

M = 348.52 g/mol, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>

Schmelzpunkt: 178.3-181.9 °C.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3205 (NH-Valenz), 2926 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1670 (C=O-Valenz), 1207 (CO-Valenz), 732-682 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.31 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.76 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 3.32-3.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 1H, CH), 5.15 (dd, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 13.7, <sup>2</sup>J = 2.5 Hz), 5.17 (dd, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 13.7, <sup>2</sup>J = 2.5 Hz), 5.83 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 7.22-7.95 (m, 5H, Aromat), 8.13 (s, 1H, NH).

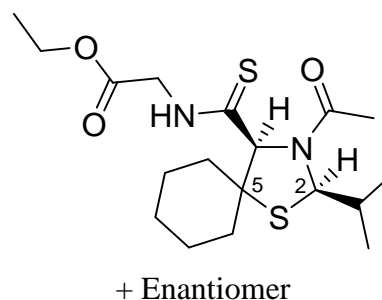
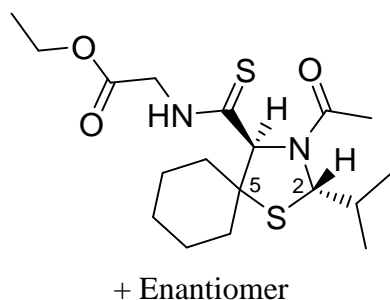
<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 25.20 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30.95 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 31.97 (C2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 33.70 (C2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 48.42 (NCH<sub>2</sub>), 50.61(C5), 72.70 (C2), 85.82 (CH), 119.16 (CH= $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 135.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ ), 125.69 (ArC), 127.44 (ArC), 128.64 (ArC), 128.72 (ArC), 131.39 (ArC), 133.80 (ArC), 188.97 (C=O), 199.38 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 349.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 349.1408, gef.: 349.1410.



(2*S*\*,4*S*\*)- und (2*R*\*, 4*S*\*)- 2-(3-Acetyl-2-isopropyl-1-thia-3-azaspiro[4.5]decan-4-carbo-thioamido)-essigsäureethylester **2j**



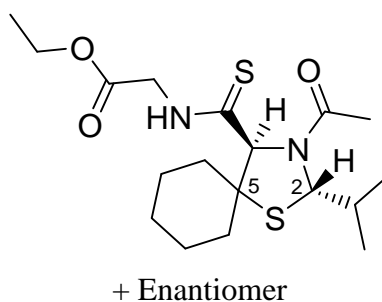
Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (4 mmol) Ethyl-2-isocyanoacetat sowie 872 mg (4 mmol) *rac*-2-Isopropyl-5,5-spiro-3-thiazolin **1o** in *abs.* Ethanol vorgelegt und 0.32 ml (4 mmol) Thiolessigsäure zugetropft werden. Das erste Produkt Monothiobisamid **2j** wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1) mit einem  $R_F$ -Wert von 0.55 als oranges hochviskoses Öl hauptsächlich als ein Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten. Mit diesem erhaltenen Produkt wird zur Trennung der Diastereomeren eine weitere Säulenchromatographie über Kieselgel (Dichlormethan/*n*-Hexan 3:7) durchgeführt. Mit einem  $R_F$ -Wert von 0.40 werden als erstes 558 mg (1.44 mmol) des Überschussdiastereomer als gelbes Öl erhalten. Die zweite Fraktion der Säulenchromatographie mit den  $R_F$ -Werten 0.33 ergeben 212 mg (0.55 mmol) des braunen hochviskosen Flüssigkeit.

Diastereomerenverhältnis:  $dr = 75:25$  (laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts).  
 $dr = 72:28$  (laut der isolierten Produkte).

Gesamtausbeute: 770 mg (44 %).

$M = 386.57 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$

*Überschussdiastereomer mit der relativen Konfiguration (2*S*\*,4*S*\*)*



R<sub>F</sub> (Dichlormethan/*n*-Hexan 3:7): 0.40.

Ausbeute: 558 mg (32 %).

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3226 (NH-Valenz), 2856 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1741, 1652 (C=O-Valenz), 1196 (C-O-Valenz).

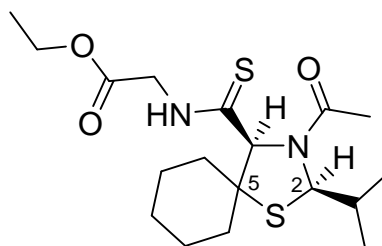
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.81 (d, 6H, CHCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz), 1.26 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.55-2.18 (m, 10H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2.73 (dq, 1H, CHCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz), 4.22 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.35 (dd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.44 Hz), 4.55 (dd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.44 Hz), 4.93 (s, 1H, NCH), 5.25 (d, 1H, C2-H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz), 7.93 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 14.54 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.30 (CHCH<sub>3</sub>), 19.38 (CHCH<sub>3</sub>), 21.46 (COCH<sub>3</sub>), 22.46, 22.58, 24.63, 25.19, 25.24 (5 x CH<sub>2</sub>), 45.45 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.30 (C5), 58.30 (CHCH<sub>3</sub>), 62.59 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 68.92 (CHCH<sub>3</sub>), 71.78 (SCH), 84.41 (NCH), 169.08 (C=O), 172.96 (C=O), 204.59 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 387.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 387.1776, gef.: 387.1779.

*Unterschussdiastereomer mit der relativen Konfiguration (2R\*, 4S\*)*



+ Enantiomer

R<sub>F</sub> (Dichlormethan/*n*-Hexan 3:7): 0.33.

Ausbeute: 212 mg (12 %).

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3211 (NH-Valenz), 2930, 2854 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1755, 1719 (C=O-Valenz), 1460, 1445 (C-H Deform., CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1196 (C-O-Valenz), 685 (C-S-Valenz).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.83 (d, 6H, CHCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 1.27 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 2.08 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.57-2.15 (m, 10H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2.65 (dq, 1H, CHCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz), 4.15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz),

4.35 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.93 (s, 1H, NCH), 5.20 (d, 1H, C2-H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz), 8.01 (s, 1H, NH).

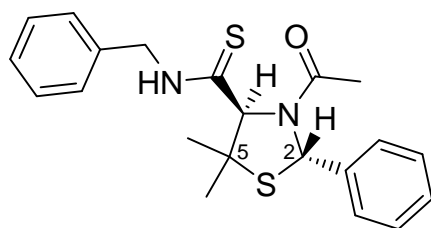
<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 14.55 (CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>), 17.15 (CHCCH<sub>3</sub>), 19.33 (CHCH<sub>3</sub>), 21.26 (COCH<sub>3</sub>), 22.56, 22.58, 24.63, 25.22, 25.26 (5 x CH<sub>2</sub>), 45.47 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.15 (C5), 58.15 (CHCH<sub>3</sub>), 62.35 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.01 (CHCH<sub>3</sub>), 71.35 (SCH), 84.22 (NCH), 169.11 (C=O), 172.36 (C=O), 204.35 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 387.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

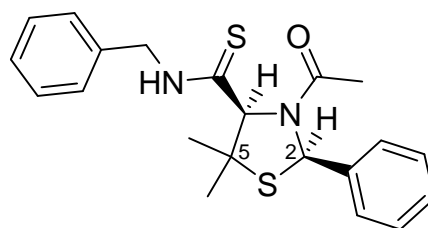
HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 387.1776, gef.: 387.1779.

MS (EI): m/z (%) = 386.1 (27) [M]<sup>+</sup>, 357.1 (38) [C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 251.1 (100) [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NOS]<sup>+</sup>.

(2*S*\*, 4*S*\*)- und (2*R*\*, 4*S*\*)-3-Acetyl-5,5-dimethyl-2-phenyl-thiazolidin-4-carbothio-säure-benzylamid **2k**



+ Enantiomer



+ Enantiomer

Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 250 mg (2.5 mmol) Benzylisocyanide sowie 478 mg (2.5 mmol) *rac*-5,5-Dimethyl-2-phenyl-3-thiazolin **1e** vorgelegt und 190 mg (2.5 mmol) Thiolessigsäure zugetropft werden. Das Monothiobisamid **2k** wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1) mit einem R<sub>F</sub>-Wert von 0.60 als gelbes hochviskoses Öl hauptsächlich als ein Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten. Mit diesem erhaltenen Produkt wird zur Trennung der Diastereomeren eine weitere Säulenchromatographie über Kieselgel (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:9) durchgeführt. Mit einem R<sub>F</sub>-Wert von 0.35 werden als erstes 325 mg (0.84 mmol) des Überschussdiastereomer als gelbes Pulver erhalten. Die zweite Fraktion der Säulenchromatographie mit den R<sub>F</sub>-Werten 0.30 ergibt 270 mg (0.70 mmol) des dunkelgelben Feststoffes.

Diastereomerenverhältnis: *dr* = 65:35 (laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts).

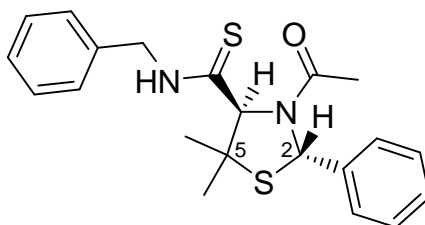
*dr* = 55:45 (laut der isolierten Produkte).

Gesamtausbeute: 595 mg (62 %)

M = 384.56 g/mol, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>.

Smp.: 154 °C.

Überschussdiastereomer mit der relativen Konfiguration (2*S*\*,4*S*\*)



+ Enantiomer

R<sub>F</sub> (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:9): 0.35.

Ausbeute: 325 mg (34 %).

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3226 (NH-Valenz), 2856 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1741, 1652 (C=O-Valenz), 1208 (C-O-Valenz), 696 (=CH-Deformation).

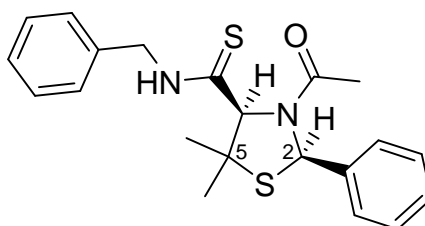
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.89 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 4.46 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz), 4.65 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz), 5.58 (s, 1H, CH), 5.85 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.18-7.45 (m, 11H, ArH, N-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 31.99 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.45 (C5-CH<sub>3</sub>), 43.88 (NCH<sub>2</sub>), 57.94 (C2), 70.15 (C5), 70.97 (CH), 126.19 (ArC), 127.30 (ArC), 127.39 (ArC), 127.60 (ArC), 127.69 (ArC), 127.88 (ArC), 128.34 (ArC), 128.50 (ArC), 128.76 ArC), 129.01 (ArC), 138.11 (ArC), 146.12 (ArC), 160.98 (C=O), 201.92 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 385.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 385.1408, gef.: 385.1400.

Unterschussdiastereomer mit der relativen Konfiguration (2*R*\*,4*S*\*)



+ Enantiomer

$R_F$  (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:9): 0.30.

Ausbeute: 270 mg (28 %).

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3237 (NH-Valenz), 2843 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1743, 1650 (C=O-Valenz), 1199 (C-O-Valenz), 696, 988 (=CH-Deformation).

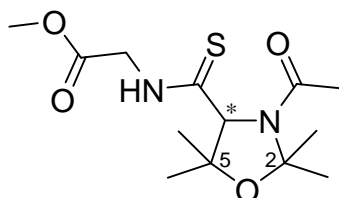
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.35 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H, CO- $\text{CH}_3$ ), 4.10 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^2J = 11.4$  Hz), 4.25 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^2J = 11.4$  Hz), 5.45 (s, 1H, CH), 5.92 (s, 1H, H2), 7.06-7.35 (m, 11H, ArH, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.88 (CO- $\text{CH}_3$ ), 23.88 (C5- $\text{CH}_3$ ), 25.44 (C5- $\text{CH}_3$ ), 46.88 (N- $\text{CH}_2$ ), 58.01 (C2), 70.35 (C5), 70.88 (CH), 126.21 (ArC), 127.32 (ArC), 127.35 (ArC), 127.46 (ArC), 127.77 (ArC), 128.01 (ArC), 128.44 (ArC), 128.67 (ArC), 128.98 (ArC), 129.01 (ArC), 138.23 (ArC), 146.45 (ArC), 162.98 (C=O), 199.92 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 385.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS}_2]^+$ : 385.1408, gef.: 385.1408.

*rac*-2-(3-Acetyl-2,2,5,5-tetramethyloxazolidin-4-carbothioamido)-essigsäuremethylester **21**



Die Reaktion wurde gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (5 mmol) Methyl-2-isocyanoacetat sowie 641 mg (5 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-oxazolin **11** vorgelegt und 0.37 ml (5 mmol) Thiolessigsäure zugegeben wurden. Das Monothiobisamid **21** wird nach säulenchromatographischen Reinigung als gelb-orange Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 731 mg (45 %).

$M = 302.39$  g/mol,  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1): 0.24.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3362, 3273 (NH-Valenz), 2973, 2930 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1742, 1639 (C=O-Valenz), 1208 (C-O-Valenz).

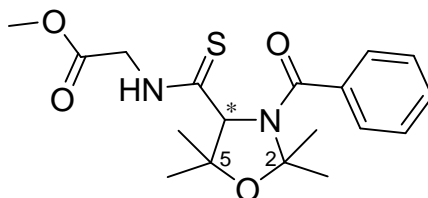
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.20 (s, 3H, CO- $\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 1.50 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 2.04 (bs, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 4.71-4.96 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.75 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 23.22 (CO- $\text{CH}_3$ ), 28.03 (C5- $\text{CH}_3$ ), 28.25 (C5- $\text{CH}_3$ ), 28.42 (C2- $\text{CH}_3$ ), 28.70 (C2- $\text{CH}_3$ ), 48.96 ( $\text{CH}_2$ ), 52.44 (O- $\text{CH}_3$ ), 69.76 (C5), 72.90 (C2), 84.89 (CH), 168.94 (N-C=O), 170.01 (O-C=O), 211.68 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 303.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$ : 303.1379, gef.: 303.1375.

*rac*-2-(3-Benzoyl-2,2,5,5-tetramethyloxazolidin-4-carbothioamido)-essigsäure-ethylester **2m**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (5 mmol) Methyl-2-isocyanoacetat sowie 641 mg (5 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-oxazolin **11** vorgelegt und 696 mg (5 mmol) Thiolbenzoesäure zugetropft werden. Das Produkt Monothiobisamid **2m** wird nach säulenchromatographischen Reinigung als oranger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.30 g (70 %).

$M = 364.46$  g/mol,  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ .

Smp.: 150-160 °C.

$R_F$  (Essigsäureethylester/ *n*-Hexan 1:1): 0.46.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3359 (NH-Valenz), 2951 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1745, 1641 (C=O-Valenz), 1208 (C-O-Valenz), 696 (=CH-Deformation).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.26 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.28 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.85 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 1.87 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 4.26 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 5.0$  Hz), 6.64 (bs, 1H, NH), 7.26 (s, 1H, CH), 7.43-7.82 (m, 5H, ArH).

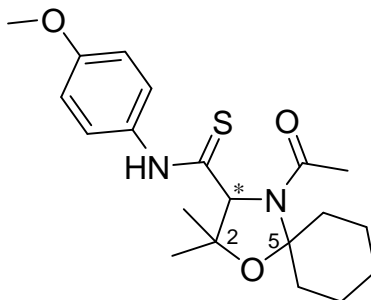
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 22.80 (C5- $\text{CH}_3$ ), 22.85 (C5- $\text{CH}_3$ ), 27.50 (C2- $\text{CH}_3$ ), 27.70 (C2- $\text{CH}_3$ ), 41.74 ( $\text{CH}_2$ ), 52.47 (OCH<sub>3</sub>), 62.15 (C5), 76.02 (CH),

100.7 (C2), 127.01, 127.07 (ArC), 127.34 (ArC), 128.64 (ArC), 131.72 (ArC), 131.83 (ArC), 168.86 (N-C=O), 170.53 (O-C=O), 199.81 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 365.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 365.1535, gef.: 365.1534.

*rac*-4-Acetyl-2,2-dimethyl-1-oxa-4-aza-spiro[4.5]decan-3-carbothiosäure-(4-methoxy-phenyl)-amid **2n**



Die Reaktion wird gemäß der **AAV 4** durchgeführt, wobei 500 mg (4 mmol) *p*-Methoxyphenylisocyanid sowie 623 mg (4 mmol) 2,2-Dimethyl-1-oxa-4-aza-spiro[4.5]dec-3-en **1m** vorgelegt und 283 mg (4 mmol) Thiolessigsäure zugetropft werden. Über Nacht fällt ein weißer Feststoff aus. Das Monothiobisamid **2n** wird einfach abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 553 mg (40 %).

M = 376.51 g/mol, C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

Smp.: 144-147 °C.

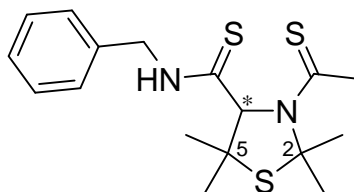
IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3298 (NH-Valenz), 2854 (CH<sub>3</sub>-Valenz), 1654 (C=O-Valenz), 1218 (C-O-Valenz), 701 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.11-1.71 (m, 10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.39 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 1H, CH), 3.91 (bs, 1H, NH), 6.67-7.31 (m, 4H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.03 (CO-CH<sub>3</sub>), 24.41, 25.31, 32.75 (-CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 22.81 (C2-CH<sub>3</sub>), 23.06 (C2-CH<sub>3</sub>), 56.11 (OCH<sub>3</sub>), 79.61 (C2), 83.52 (C5), 85.11 (CH), 119.73 (ArC), 124.04 (ArC), 128.61 (ArC), 137.61 (ArC), 160.66 (C=O), 201.45 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 377.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>: 377.1899, gef.: 377.1901.

*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-thioacetyl-thiazolidin-4-carbothiosäurebenzylamid **2a'**

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Magnetrührkern, Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Schutzgasatmosphäre 611 mg (4 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** und 500 mg (4 mmol) Benzylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Methanol, vorgelegt. 2.13 ml (4 mmol) einer 2M-Lösung Dithioessigsäure in THF werden unter Rühren langsam hinzu getropft. Nach Rühren über Nacht fällt das Produkt als weißer Feststoff aus. Das Dithiobisamid **2a'** wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 705 mg (47 %).

M = 352.58 g/mol, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub>.

Schmelzpunkt: 163-167 °C.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3276 (-NH-Valenz), 2863 (CH<sub>3</sub>-Valenz), 1691 (C=S-Valenz), 1277 (C-S-Valenz), 730 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.35 (s, 3H, CSCH<sub>3</sub>), 1.67 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 4.31 (s, 1H, CH), 4.46 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz), 4.85 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz), 6.75 (bs, 1H, NH), 7.24-7.31 (m, 5H, ArH).

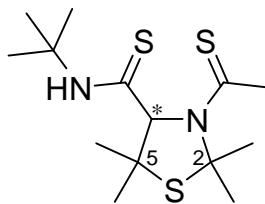
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 24.73 (CSCH<sub>3</sub>), 25.56 (C5-CH<sub>3</sub>), 29.72 (C5-CH<sub>3</sub>), 31.43 (C2-CH<sub>3</sub>), 33.82 (C2-CH<sub>3</sub>), 43.66 (CH<sub>2</sub>), 49.76 (C2), 73.28 (C5), 79.12 (CH), 127.56 (2 x ArC) 127.70 (ArC), 128.79 (2x ArC), 137.31 (ArC), 199.46 (N-C=S), 199.83 (HN-C=S).

MS (CI, *iso*-Butan) : m/z (%) = 353.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan) : ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 353.1180, gef. : 353.1185.



*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-thioacetyl-thiazolidin-4-carbothiosäure-*tert*-butylamid  
**2b'**



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Magnetrührkern, Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Schutzgasatmosphäre 572 mg (4 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** und 332 mg (4 mmol) *t*-Butylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Methanol, vorgelegt. 2.00 ml (4 mmol) einer 2M-Lösung Dithioessigsäure in THF werden unter Rühren langsam hinzu getropft. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Dithiobisamid **2b'** wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 135 mg (43 %)

$M = 318.56 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}_3$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.47.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3376 \text{ (NH-Valenz)}$ ,  $2866 \text{ (CH}_3\text{-Valenz)}$ ,  $1688, 1652 \text{ (C=S-Valenz)}$ .

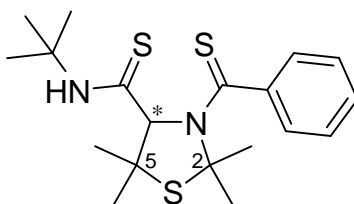
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.10 \text{ (s, 3H, COCH}_3\text{)}$ ,  $1.20 \text{ (s, 9H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}$ ,  $1.37 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3\text{)}$ ,  $1.39 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3\text{)}$ ,  $1.86 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $1.99 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $2.99 \text{ (s, 1H, CH)}$ ,  $6.71 \text{ (bs, 1H, NH)}$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 28.88 \text{ (CSCH}_3\text{)}$ ,  $30.40 \text{ (C5-CH}_3\text{)}$ ,  $30.56 \text{ (C5-CH}_3\text{)}$ ,  $30.30 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}$ ,  $31.96 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $34.31 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $46.66 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}$ ,  $49.67 \text{ (C5)}$ ,  $61.82 \text{ (C2)}$ ,  $196.76 \text{ (NC=S)}$ ,  $201.33 \text{ (HN-C=S)}$ .

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 319.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}_3]^+$ : 319.1316, gef.: 319.1317.

*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiobenzoyl-thiazolidin-4-carbothiosäure-*tert*-butylamide  
**2c'**



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Magnetrührern, Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Schutzgasatmosphäre 572 mg (4 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** und 332 mg (4 mmol) *t*-Butylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Methanol, vorgelegt. 2.00 ml (4 mmol) einer 2M-Lösung Dithiobenzoessäure in THF werden unter Rühren langsam hinzu getropft. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Dithiobisamid **2c'** wird als dunkelgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 761 mg (50 %)

M = 380.63 g/mol, C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub>.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.33.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3422 (NH-Valenz), 2788 (CH<sub>3</sub>-Valenz), 1657, 1633 (C=S-Valenz), 740 (=CH-Deformation).

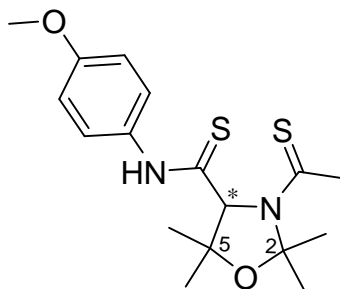
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.19 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.70 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 1.73 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 3.01 (s, 1H, CH), 4.71 (bs, 1H, NH), 7.35-7.55 (m, 5H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 25.10 (C5-CH<sub>3</sub>), 26.33 (C5-CH<sub>3</sub>), 28.80 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.96 (C2-CH<sub>3</sub>), 30.31 (C2-CH<sub>3</sub>), 45.77 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.67 (C5), 60.82 (C2), 128.31, 128.33, 129.52, 129.55, 130.55, 142.33 (ArC), 197.76 (NC=S), 202.33 (HN-C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 381.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 381.1493, gef.: 381.1497.

*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-thioacetyl-oxazolidin-4-carbothiosäure(4-methoxyphenyl)-amid **2d'**



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Magnetrührern, Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Schutzgasatmosphäre 508 mg (4 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-

3-oxazolin **11** und 532 mg (4 mmol) 4-Methoxyphenylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Methanol, vorgelegt. 2.00 ml (4 mmol) einer 2M-Lösung Dithioessigsäure in THF werden unter Rühren langsam hinzu getropft. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Dithiobisamid **2d'** wird als braunes Öl erhalten, das teilweise im Kühlschrank ausfällt.

Ausbeute: 581 mg (41 %).

M = 352.51 g/mol, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.

R<sub>F</sub> (Dichlormethan/*n*-Hexan 3:7): 0.31.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3198 (NH-Valenz), 2874 (CH<sub>3</sub>-Valenz), 1644 (C=S-Valenz), 1218 (C-O-Valenz), 711 (=CH-Deformation).

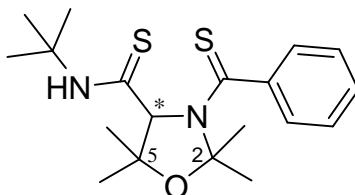
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.76 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 1.79 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 2.89 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.71 (bs, 1H, NH), 6.55-6.75 (m, 4H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 29.40 (C5-CH<sub>3</sub>), 29.56 (C5-CH<sub>3</sub>), 29.88 (CSC<sub>3</sub>), 31.96 (C2-CH<sub>3</sub>), 34.31 (C2-CH<sub>3</sub>), 49.67 (C5), 61.82 (C2), 119.73 (2 x ArC), 124.04 (2 x ArC), 128.61 (ArC), 137.61 (ArC), 195.76 (NC=S), 200.13 (HN-C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 353.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 353.1357, gef.: 353.1355.

*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiobenzoyl-oxazolidin-4-carbothiosäure-*tert*-butylamid  
**2e'**



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Magnetrührkern, Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Schutzgasatmosphäre 508 mg (4 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-oxazolin **11** und 332 mg (4 mmol) *t*-Butylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Methanol, vorgelegt. 2.00 ml (4 mmol) einer 2M-Lösung Dithiobenzoessäure in THF werden unter Rühren langsam hinzu getropft. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer

eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Dithiobisamid **2e'** wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 615 mg (41 %)

$M = 364.57 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}_2$ .

$R_F$  (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:1): 0.23.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3433 \text{ (NH-Valenz)}$ ,  $2797 \text{ (CH}_3\text{-Valenz)}$ ,  $1666, 1643 \text{ (C=S-Valenz)}$ ,  $750\text{-}748 \text{ (=CH-Deformation)}$ .

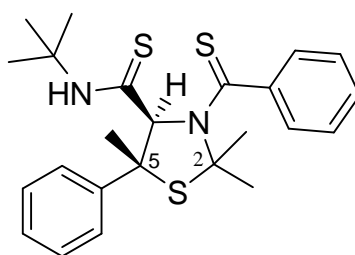
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.15 \text{ (s, 9H, C(CH}_3\text{)}_3)$ ,  $1.34 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3)$ ,  $1.39 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3)$ ,  $1.65 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3)$ ,  $1.70 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3)$ ,  $3.02 \text{ (s, 1H, CH)}$ ,  $4.31 \text{ (bs, 1H, NH)}$ ,  $7.35\text{-}7.55 \text{ (m, 5H, ArH)}$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 24.10 \text{ (C5-CH}_3)$ ,  $24.33 \text{ (C5-CH}_3)$ ,  $28.70 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3)$ ,  $29.76 \text{ (C2-CH}_3)$ ,  $30.01 \text{ (C2-CH}_3)$ ,  $45.97 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3)$ ,  $51.67 \text{ (C5)}$ ,  $58.82 \text{ (C2)}$ ,  $128.41, 128.53, 129.32, 129.45, 130.65, 142.73 \text{ (ArC)}$ ,  $199.76 \text{ (NC=S)}$ ,  $201.33 \text{ (HN-C=S)}$ .

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ : 365.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OS}_2]^+$ : 365.1721, gef.: 365.1717.

(*4S*\*, *5R*\*)-2,2,5-Trimethyl-5-phenyl-3-thiobenzoyl-thiazolidin-4-carbothiosäure-*tert*-butylamid **2f'**



+ Enantiomer

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Magnetrührkern, Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Schutzgasatmosphäre 821 mg (4 mmol) *rac*-2,2,5-Trimethyl-5-phenyl-3-thiazolin **1f** und 332 mg (4 mmol) *t*-Butylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Methanol, vorgelegt. 2.00 ml (4 mmol) einer 2M-Lösung Dithiobenzoesäure in THF werden unter Rühren langsam hinzu getropft. Nach Rühren über Nacht wird vom entstandenen farblosen Feststoff abgenutscht. Aus der Mutterlauge fällt nach

einiger Zeit weiteres farbloses Dithiobisamid **2f'** aus. Es handelt sich um eine NMR-spektroskopisch diastereomerenreine ( $dr \geq 95:5$ ) Substanz.

Gesamtausbeute: 713 mg (41 %).

$M = 442.70 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_3$ .

Schmp.:  $164^\circ\text{C}$ .

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3226 \text{ (NH-Valenz)}$ ,  $2856 \text{ (CH}_3\text{/CH}_2\text{-Valenz)}$ ,  $1741$ ,  $1652 \text{ (C=S-Valenz)}$ ,  $702\text{-}696 \text{ (=CH-Deformation)}$ .

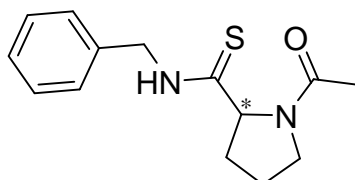
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.29 \text{ (s, 9H, C(CH}_3\text{)}_3)$ ,  $1.44 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3)$ ,  $1.46 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3)$ ,  $1.68 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3)$ ,  $4.63 \text{ (s, 1H, CH)}$ ,  $5.84 \text{ (bs, 1H, NH)}$ ,  $7.17\text{-}7.27 \text{ (m, 5H, C5-ArH)}$ ,  $7.33\text{-}7.43 \text{ (m, 5H, S=C-ArH)}$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 25.61 \text{ (C5-CH}_3)$ ,  $28.45 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3)$ ,  $30.86 \text{ (C2-CH}_3)$ ,  $31.46 \text{ (C2-CH}_3)$ ,  $30.82 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3)$ ,  $54.42 \text{ (C5)}$ ,  $61.71 \text{ (C2)}$ ,  $91.08 \text{ (CH)}$ ,  $126.31$ ,  $125.73$ ,  $125.91$ ,  $128.67$ ,  $129.82$ ,  $138.04$ ,  $141.99$ ,  $148.77 \text{ (ArC)}$ ,  $197.15 \text{ (NC=S)}$ ,  $203.31 \text{ (HN-C=S)}$

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%) = } 443.2 \text{ (100) [MH]}^+$ ,  $885.32 \text{ (12) [M}_2\text{H]}^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{S}_3]^+$ :  $443.1649$ , gef.:  $443.1651$ .

*rac*-1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbothiosäurebenzylamid **2o**



0.42 g (6 mmol) Pyrrolidin werden in 30 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 40 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über  $5^\circ\text{C}$  ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,4-Dihydro-2H-pyrrol **1p** wird unter Rühren langsam zu 381 mg (5 mmol) Thiolessigsäure und 586 mg (5 mmol) Benzylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Nach Rühren über Nacht weist die Reaktionslösung eine dunkelgelbe Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und der ölige Rückstand mit wenig MTBE versehen. Im Eisschrank fällt das Monothiobisamid **2o** als hellgelber Feststoff aus, welcher abgesaugt und mit eiskaltem MTBE gewaschen wird. Anschließend wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 340 mg (26 %).

M = 262.37 g/mol, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS.

Smp.: 155-160 °C.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3216 (NH-Valenz), 2856, 2843 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1741, 1652 (C=O/C=S-Valenz), 703, 696 (=CH-Deformation).

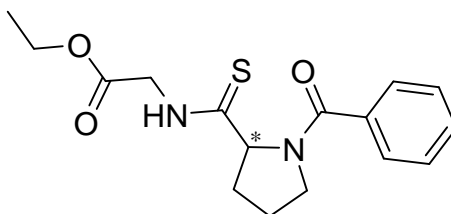
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.97-2.01, 3.40-3.45 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.65 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz), 3.98 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz), 4.01 (m, 1H, CH), 4.88 (bs, 1H, NH), 7.04-7.14 (m, 5H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 16.44 (COCH<sub>3</sub>), 20.02 (CH<sub>2</sub>), 28.53 (CH<sub>2</sub>), 42.33 (CH<sub>2</sub>), 53.66 (NCH<sub>2</sub>), 71.43 (CH), 126.34 (ArC), 127.99 (ArC), 129.76 (ArC), 144.55 (ArC), 171.77 (C=O), 201.22 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 263.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OS]<sup>+</sup>: 263.1218, gef.: 263.1215.

*rac*-(1-Benzoyl-pyrrolidin-2-carbothiyl)-amino]-essigsäureethylester **2p**



0.42 g (6 mmol) Pyrrolidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird

die wässrige Phase abtrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (59 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abtrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,4-Dihydro-2H-pyrrol **1p** wird unter Rühren langsam zu 691 mg (5 mmol) Thiolbenzoesäure und 565 mg (5 mmol) 2-Isocyanoessigsäureethylester, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Nach Rühren über Nacht weist die Reaktionslösung eine dunkelgelbe Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Monothiobisamid **2p** wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 288 mg (18 %).

$M = 320.41 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ .

$R_F$  (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:1): 0.33.

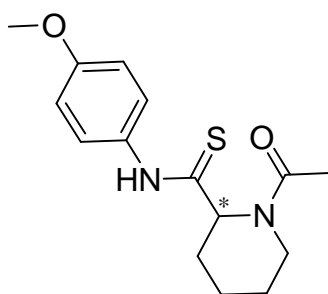
IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3236 \text{ (NH-Valenz)}$ , 2846, 2840 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{-Valenz}$ ), 1739 ( $\text{C=O-Valenz}$ ), 1208 ( $\text{C-O-Valenz}$ ), 705, 703 ( $=\text{CH-Deformation}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.30 \text{ (t, 3H, } \text{CH}_2\text{CH}_3, {}^3J = 7.0 \text{ Hz)}$ , 2.01-3.35 (m, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 3.78 (dd, 1H,  $\text{CH}_2, {}^2J = 10.8 \text{ Hz}, {}^3J = 4.8 \text{ Hz}$ ), 3.92 (dd, 1H,  $\text{CH}_2, {}^2J = 10.8 \text{ Hz}, {}^3J = 4.7 \text{ Hz}$ ), 4.05 (m, 1H, CH), 4.11 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3, {}^3J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 4.58 (bs, 1H, NH), 7.44-7.94 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 13.65 \text{ (CH}_2\text{CH}_3)$ , 20.12 ( $\text{CH}_2$ ), 28.63 ( $\text{CH}_2$ ), 43.33 ( $\text{CH}_2$ ), 51.66 (NCH<sub>2</sub>), 59.22 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 71.98 (CH), 127.34 (ArC), 128.99 (ArC), 129.76 (ArC), 134.55 (ArC), 169.77 (C=O), 171.88 ( $\text{COO}$ ), 202.12 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ : 321.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 641.25 (15)  $[\text{M}_2\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$ : 321.1273, gef.: 321.1275.

*rac*-1-Acetyl-piperidin-2-carbothiosäure-(4-methoxy-phenyl)-amid **2q**

0.5 g (6 mmol) Piperidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin **1q** wird unter Rühren langsam zu 381 mg (5 mmol) Thiolessigsäure und 666 mg (5 mmol) 4-Methoxyphenylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Nach Rühren über Nacht weist die Reaktionslösung eine braune Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Monothiobisamid **2q** wird als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 219 mg (15 %).

$M = 292.40 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ .

$R_F$  (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:1): 0.30.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3238 \text{ (NH-Valenz)}$ , 2846, 2835 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{-Valenz}$ ), 1740 ( $\text{C=O-Valenz}$ ), 1208 ( $\text{C-O-Valenz}$ ), 705, 703 ( $=\text{CH-Deformation}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.50\text{-}1.98$ , 3.44-3.55 (m, 8H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.73 ( $\text{OCH}_3$ ), 3.50-3.95 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.48 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 6.45-6.52 (m, 4H,  $\text{ArH}$ ).

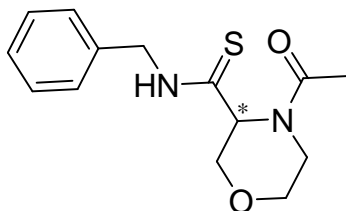


$^{13}\text{C}$ -NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 16.44 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.02 ( $\text{CH}_2$ ), 28.53 ( $\text{CH}_2$ ), 31.66 ( $\text{CH}_2$ ), 42.33 ( $\text{CH}_2$ ), 56.81 ( $\text{OCH}_3$ ), 69.67 ( $\text{CH}$ ), 114.38 (ArC), 125.34 (ArC), 131.76 (ArC), 158.55 (ArC), 171.57 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 200.12 ( $\text{C}=\text{S}$ ).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 293.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 585.26 (15)  $[\text{M}_2\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ : 293.1324, gef.: 293.1322.

*rac*-4-Acetyl-morpholin-3-carbothiosäurebenzylamid **2r**



0.54 g (6 mmol) Morpholin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) langsam so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Nach sorgfältigem Trocknen der Etherphase über Magnesiumsulfat wird diese zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,6-Dihydro-2H-[1,4]oxazin **1r** wird unter Rühren langsam zu 381 mg (5 mmol) Thiolessigsäure und 586 mg (5 mmol) Benzylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Nach Rühren über Nacht weist die Reaktionslösung eine hellorange Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Monothiobisamid **2r** wird als oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 208 mg (15 %).

$M = 277.36$  g/mol,  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ .

$R_F$  (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:1): 0.31.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3220 (NH-Valenz), 2854, 2844 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1652 (C=O-Valenz), 700, 695 (=CH-Deformation).

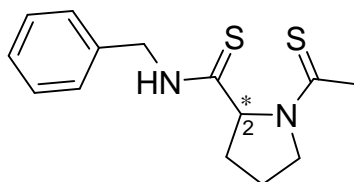
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.01 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.47-3.77 (m, 7H, CH und  $(\text{CH}_2)_3$ ), 3.91 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz), 4.33 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz), 4.58 (bs, 1H, NH), 7.06-7.17 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 16.43 ( $\text{COCH}_3$ ), 47.63 ( $\text{CH}_2$ ), 53.66 ( $\text{NCH}_2$ ), 71.91 ( $\text{CH}_2$ ), 75.33 (CH), 77.88 ( $\text{OCH}_2$ ), 126.34 (ArC), 127.99 (ArC), 129.76 (ArC), 144.55 (ArC), 170.77 (C=O), 206.22 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 278.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 556.22 (13)  $[\text{M}_2\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ : 278.1089, gef.: 278.1093.

*rac*-1-Thioacetyl-pyrrolidin-2-carbothiosäurebenzylamid **2g'**



0.42 g (6 mmol) Pyrrolidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,4-Dihydro-2H-pyrrol **1p** wird unter Rühren langsam zu 2.5 ml (5 mmol) zweimolaren Lösung Dithioessigsäure in THF und 586 mg (5 mmol) Benzylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Nach Rühren über Nacht weist die Reaktionslösung eine dunkelgelbe Färbung auf. Nach Rühren über Nacht fällt ein farbloses Dithiobisamid **2g'** aus.

Ausbeute: 139 mg (10 %).

M = 278.43 g/mol, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.

Smp.: 145-155 °C.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3210 (NH-Valenz), 2746 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1664 (C=S-Valenz), 713-697 (=CH-Deformation).

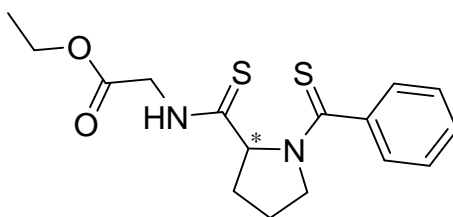
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.10 (s, 3H, CSC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1.55-3.20 (m, 7H, H<sub>2</sub> und (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.82 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 3.91 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz), 4.11 (bs, 1H, NH), 7.06-7.15 (m, 5H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 20.02 (CH<sub>2</sub>), 28.53 (CH<sub>2</sub>), 29.11 (CSC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 47.33 (CH<sub>2</sub>), 53.55 (NCH<sub>2</sub>), 76.43 (CH), 127.34 (ArC), 128.99 (ArC), 130.76 (ArC), 142.55 (ArC), 199.22 (C=S), 205.33 (NC=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 279.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 279.0990, gef.: 279.0985.

*rac*-[(1-Thiobenzoyl-pyrrolidin-2-carbothioyl)-amino]-essigsäureethylester **2h'**



0.42 g (6 mmol) Pyrrolidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (59 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,4-Dihydro-2H-pyrrol **1p** wird unter Rühren langsam zu 2.5 ml (5 mmol) zweimolaren Lösung Dithiobenzoesäure in THF und 565 mg (5 mmol) Ethyl-2-isocyanoacetat, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben.

Nach Rühren über Nacht weist die Reaktionslösung eine dunkelgelbe Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulen-chromatographisch gereinigt. Das Dithiobisamid **2h'** wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 208 mg (13 %).

$M = 320.41 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ .

$R_F$  (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:1): 0.40.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3306 (NH-Valenz), 2843, 2822 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1739, 1688 (C=O/C=S-Valenz), 1108 (C-O-Valenz), 711, 705 (=CH-Deformation).

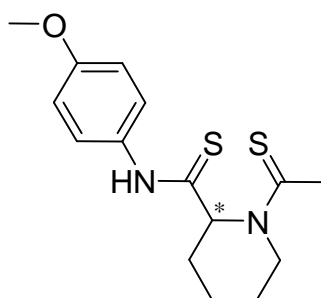
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.33 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 1.66-3.13 (m, 7H, CH und  $(\text{CH}_2)_3$ ), 3.66 (dd, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 3.72 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 4.15 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 4.44 (bs, 1H, NH), 7.33-7.46 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 14.15 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.52 ( $\text{CH}_2$ ), 28.62 ( $\text{CH}_2$ ), 47.33 ( $\text{CH}_2$ ), 51.46 (NCH<sub>2</sub>), 59.32 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 75.98 (CH), 127.94 (ArC), 129.99 (ArC), 130.76 (ArC), 141.55 (ArC), 170.77 (C=O), 201.88 (C=S), 203.12 (NC=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 337.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 637.2 (10)  $[\text{M}_2\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2]^+$ : 337.1044, gef.: 337.1040.

*rac*-1-Thioacetyl-piperidin-2-carbothiosäure-(4-methoxy-phenyl)-amid **2i'**



0.5 g (6 mmol) Piperidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer

eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin **1q** wird unter Rühren langsam zu 2.5 ml (5 mmol) zweimolaren Lösung Dithioessigsäure in THF und 0.67 g (5 mmol) *p*-Methoxyphenylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Nach Rühren über Nacht weist die Reaktionslösung eine orange Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Das Dithiobisamid **2i'** wird als dunkelorange Öl erhalten.

Ausbeute: 154 mg (10 %).

$M = 308.43 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}_2$ .

$R_F$  (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:9): 0.20.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3248 \text{ (NH-Valenz)}$ , 2826, 2815 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{-Valenz}$ ), 1660 ( $\text{C=S-Valenz}$ ), 1200 ( $\text{C-O-Valenz}$ ), 705 ( $\text{=CH-Deformation}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.13 \text{ (s, 3H, CSCH}_3\text{)}$ , 1.50-2.93 (m, 8H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 3.75 ( $\text{OCH}_3$ ), 3.25-3.95 (m, 1H, *CH*), 4.38 (bs, 1H, *NH*), 6.35-6.50 (m, 4H, *ArH*).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 23.02 \text{ (CH}_2\text{)}$ , 25.53 ( $\text{CH}_2$ ), 28.44 ( $\text{CSCH}_3$ ), 30.66 ( $\text{CH}_2$ ), 48.33 ( $\text{CH}_2$ ), 56.11 ( $\text{OCH}_3$ ), 73.67 (*CH*), 114.48 (*ArC*), 126.34 (*ArC*), 131.56 (*ArC*), 157.55 (*ArC*), 199.57 ( $\text{C=O}$ ), 201.12 ( $\text{C=S}$ ).

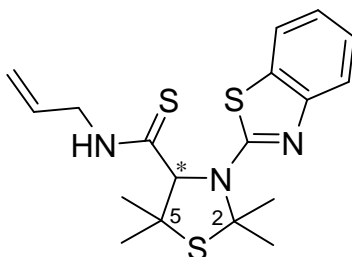
MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ : 309.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 617.2 (10)  $[\text{M}_2\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}_2]^+$ : 309.1095, gef.: 309.1100.

## 10.6. Darstellung von *N*-Aryl-thiocarboxamiden via US-3CR

*rac*-3-(Benzothiazol-2-yl)-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carbothiosäure-allylamid

**3a**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AVV 5** aus 1.27 g (7.5 mmol) 98%igen 2-Mercaptobenzothiazol, 1.07 g (7.5 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** und 500 mg (7.5 mmol) Allylisocyanid. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das *N*-Aryl-monothioamid **3a** in Form eines gelben Öls vor.

Ausbeute: 1.25 g (44 %).

$M = 377.59 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}_3$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.33.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3231 \text{ (NH-Valenz)}$ ,  $3087 \text{ (=CH-Valenz)}$ ,  $2936, 2878 \text{ (CH}_3\text{/CH}_2\text{-Valenz)}$ ,  $1668 \text{ (C=S-Valenz)}$ ,  $1494 \text{ (Ringschwingung)}$ ,  $703 \text{ (=CH-Deformation)}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.39 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3\text{)}$ ,  $1.42 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3\text{)}$ ,  $1.50 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $1.58 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $4.35 \text{ (m, 2H, N-CH}_2\text{)}$ ,  $4.71 \text{ (s, 1H, CH)}$ ,  $5.15\text{-}5.20 \text{ (m, 2H, =CH}_2\text{)}$ ,  $5.80 \text{ (m, 1H, =CH)}$ ,  $7.50 \text{ (bs, 1H, NH)}$ ,  $7.66\text{-}8.13 \text{ (m, 4H, ArH)}$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 24.41 \text{ (C5-CH}_3\text{)}$ ,  $24.44 \text{ (C5-CH}_3\text{)}$ ,  $29.15 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $30.11 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $48.02 \text{ (C5)}$ ,  $51.92 \text{ (N-CH}_2\text{)}$ ,  $64.43 \text{ (C2)}$ ,  $115.02 \text{ (=CH}_2\text{)}$ ,  $120.68 \text{ (ArC)}$ ,  $122.17 \text{ (ArC)}$ ,  $124.54 \text{ (ArC)}$ ,  $126.59 \text{ (ArC)}$ ,  $131.33 \text{ (ArC)}$ ,  $135.29 \text{ (=CH)}$ ,  $152.31 \text{ (ArC)}$ ,  $165.23 \text{ (N-C=N)}$ ,  $203.33 \text{ (C=S)}$ .

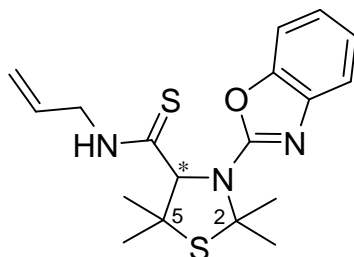
MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ : 378.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{S}_3]^+$ : 378.1132, gef.: 378.1130.

MS (ED):  $m/z \text{ (%)}$ : 377.1 (20)  $[\text{M}]^+$ , 278.1 (35)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2]^+$ , 135.1 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{NS}]^+$ .

*rac*-(3-Benzooxazol-2-yl)-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carbothiosäure-allylamid

**3b**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 1.13 g (7.5 mmol) 2-Mercaptobenzoxazol, gelöst in *abs.* DMSO, 1.07 g (7.5 mmol), 1.07 g (7.5 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** und 500 mg (7.5 mmol) Allylisocyanid. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das *N*-Aryl-monothioamid **3b** in Form eines hellbraunen Öls vor.

Ausbeute: 1.08 g (40 %).

$M = 361.52 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}_2$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.33.

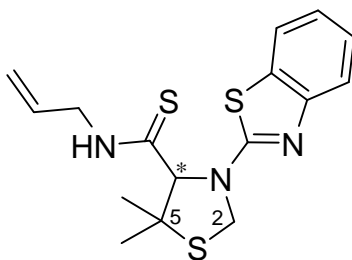
IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3211 (NH-Valenz), 3093 (=CH-Valenz), 2934, 2863 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1670 (C=S-Valenz), 1483 (Ringschwingung), 710 (=CH-Deformation).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.38 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.56 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 1.60 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 4.33 (m, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 4.69 (s, 1H, CH), 5.18-5.23 (m, 2H, = $\text{CH}_2$ ), 5.78 (m, 1H, =CH), 6.80 (bs, 1H, NH), 7.65-8.13 (m, 4H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.33 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 24.39 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 29.25 (C2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30.05 (C2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 49.02 (C5), 52.02 (NCH $_2$ ), 64.43 (C2), 112.68 (ArC), 114.02 (=CH $_2$ ), 121.17 (ArC), 123.54 (ArC), 125.59 (ArC), 135.33 (=CH), 141.33 (ArC), 151.31 (ArC), 155.23 (N-C=N), 204.13 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 362.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 723.3 (5)  $[\text{M}_2\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OS}_2]^+$ : 362.1361, gef.: 362.1363.

*rac*-(3-Benzothiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbothiosäure-allylamide **3c**

Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 1.27 g (7.5 mmol) 98%igen 2-Mercaptobenzolthiazol, 859 mg (7.5 mmol) 5,5-Dimethyl-3-thiazolin **1d** und 500 mg (7.5 mmol) Allylisocyanid. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das *N*-Aryl-monothioamid **3c** in Form eines hellgelben Feststoffes vor.

Ausbeute: 1.07 g (47 %).

M = 349.53 g/mol, C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S<sub>3</sub>.

Schmelzpunkt: 124.3 °C.

R<sub>F</sub> (Dichlormethan/*n*-Hexan 4:1): 0.21.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3201 (NH-Valenz), 3067 (=CH-Valenz), 2936, 2878 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1678 (C=S-Valenz), 1518 (NH-Deform), 922 (=CH-Deform).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.44 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 4.14 (dd, 1H, NHCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz), 4.25 (dd, 1H, NHCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz), 4.71 (s, 1H, CH), 4.87 (d, 1H, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 9.6 Hz), 5.02 (d, 1H, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 9.6 Hz), 5.16 (dd, 1H, =CH<sub>2</sub>(*trans*), <sup>2</sup>J = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J = 16.9 Hz), 5.18 (dd, 1H, =CH<sub>2</sub>(*cis*), <sup>2</sup>J = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz), 5.77 (ddd, 1H, =CH, <sup>3</sup>J = 16.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz), 7.09-7.59 (m, 4H, ArH), 8.10 (bs, 1H, NH).

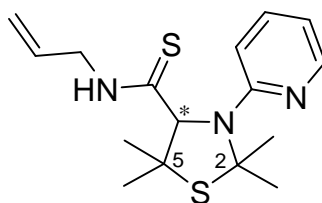
<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 24.14 (CH<sub>3</sub>), 30.63 (CH<sub>3</sub>), 48.02 (NHCH<sub>2</sub>), 51.57 (NCH<sub>2</sub>S), 54.51 (C5), 83.60 (CH), 118.44 (=CH<sub>2</sub>), 119.68 (ArC), 121.13 (ArC), 122.54 (ArC), 126.39 (ArC), 131.32 (H<sub>2</sub>C=CH), 131.09 (ArC), 151.22 (ArC), 164.84 (NC=N), 198.10 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 385.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 385.1408, gef.: 385.1408.



*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-(pyridin-2-yl)-thiazolidin-4-carbothiosäureallylamide **3d**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 834 mg (7.5 mmol) 98%igen 2-Mercaptopyridin, 1.07 g (7.5 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** und 500 mg (7.5 mmol) Allylisocyanid. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das *N*-Aryl-monothioamid **3d** in Form eines gelben Öls vor.

Ausbeute: 723 g (30 %).

$M = 321.50 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}_2$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1): 0.33.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3211 (NH-Valenz), 3051 (=CH-Valenz), 2961, 2866 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1666 (C=S-Valenz), 1533 (NH-Deform), 735 (=CH-Deform).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.34 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 4.17 (dd, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ,  $^2J = 13.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.6 \text{ Hz}$ ), 4.22 (dd, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ,  $^2J = 13.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.5 \text{ Hz}$ ), 4.53 (s, 1H, CH), 5.10 (bs, 1H, NH), 5.15 (dd, 1H, = $\text{CH}_2(\text{trans})$ ,  $^2J = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 13.9 \text{ Hz}$ ), 5.18 (dd, 1H, = $\text{CH}_2(\text{cis})$ ,  $^2J = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.3 \text{ Hz}$ ), 5.77 (ddd, 1H, =CH,  $^3J = 13.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.7 \text{ Hz}$ ), 6.80-7.59 (m, 4H, ArH).

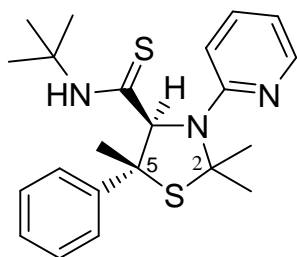
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.14 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 27.23 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30.63 (C2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 31.55 (C2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 52.02 (NCH<sub>2</sub>), 54.51 (C5), 67.51 (C2), 93.60 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 109.29 (ArC), 115.44 (ArC), 119.68 (=CH<sub>2</sub>), 131.09 (ArC), 134.32 ( $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 138.13 (ArC), 149.54 (ArC), 162.22 (NC=N), 201.53 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 322.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

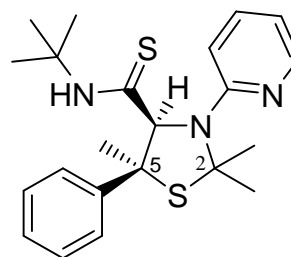
HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{S}_2]^+$ : 322.1412, gef.: 322.1410.

MS (EI):  $m/z$  (%): 321.1 (23)  $[\text{M}]^+$ , 222.1 (47)  $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}]^+$ , 78.1 (100)  $[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$ .

(3*S*\*,5*R*\*)- und (3*S*\*, 5*S*\*)-2,2,5-Trimethyl-5-phenyl-3-(pyridin-2-yl)-thiazolidin-4-carbothiosäure-*tert*-butylamide **3e**



+ Enantiomer



+ Enantiomer

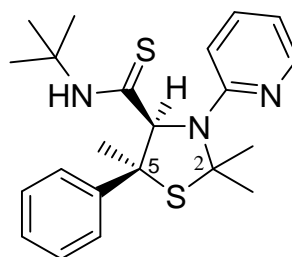
Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 278 mg (2.5 mmol) 98%igen 2-Mercaptopyridin, 513 mg (2.5 mmol) *rac*-2,2,5-Trimethyl-5-phenyl-3-thiazolin **1f** und 208 mg (2.5 mmol) *t*-Butylisocyanid. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1) gereinigt und ergeben bei einem  $R_F$ -Wert von 0.53 600 mg einer gelben hochviskosen Flüssigkeit. Diese ist ein noch verunreinigtes Gemisch aus zwei Diastereomeren. Mit diesem erhaltenen Produkt *N*-Aryl-monothioamid **3e** wird zur Trennung der Diastereomeren eine weitere Säulenchromatographie über Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Dichlormethan 7:3) durchgeführt. Mit einem  $R_F$ -Wert von 0.44 werden als erstes 198 mg (0.5 mmol) des Unterschussdiastereomers als klare hochviskose Flüssigkeit erhalten. Als zweite Fraktion der Säulenchromatographie werden 235 mg (0.6 mmol) des Überschussdiastereomers bei einem  $R_F$ -Wert von 0.35 als farbloser Feststoff erhalten.

Diastereomerenverhältnis:  $dr = 85:15$  (laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts).  
 $dr = 80:20$  (laut der isolierten Produkte).

Gesamtausbeute: 294 mg (29 %).

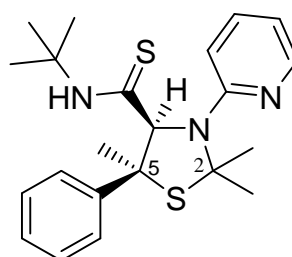
$M = 399.62$  g/mol,  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}_2$ .

$R_F$  (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1): 0.52.

Unterschussdiastereomer mit der relativen Konfiguration (3*S*\*, 5*S*\*)

+ Enantiomer

Ausbeute: 59 mg.

 $R_F$  (*n*-Hexan/Dichlormethan 7:3): 0.44.IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3352 (NH-Valenz), 3111 (=CH-Valenz), 2877 ( $\text{CH}_3$ -Valenz), 1654 (C=S-Valenz), 1513 (NH-Deform), 770 (=CH-Deform). $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.13 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.39 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 1.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.32 (s, 1H, CH), 5.82 (bs, 1H, NH), 6.80-8.15 (m, 9H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.34 (C5- $\text{CH}_3$ ), 30.53 (C2- $\text{CH}_3$ ), 30.88 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.54 (C2- $\text{CH}_3$ ), 46.66 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 56.09 (C5), 65.51 (C2), 96.60 ( $\text{CH}$ ), 110.29 (ArC), 113.44 (ArC), 122.62 (ArC), 126.58 (2 x ArC), 128.36 (2 x ArC), 139.13 (ArC), 148.27 (ArC), 148.54 (ArC), 162.22 ( $\text{NC}=\text{N}$ ), 202.53 (C=S).MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 400.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S}_2]^+$ : 400.1881, gef.: 400.1883.Überschussdiastereomer mit der relativen Konfiguration (3*S*\*, 5*R*\*)

+ Enantiomer

Ausbeute: 235 mg.

 $R_F$  (*n*-Hexan/Dichlormethan 7:3): 0.35.

Smp.: 120-124 °C.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3344 (NH-Valenz), 3123 (=CH-Valenz), 2890 ( $\text{CH}_3$ -Valenz), 1665 (C=S-Valenz), 745 (=CH-Deform).

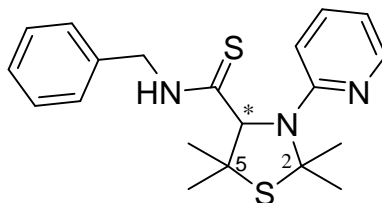
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.09 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{C}2\text{-CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{C}2\text{-CH}_3$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.27 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 6.81-8.17 (m, 9H,  $\text{ArH}$ ), 8.82 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.44 ( $\text{C}5\text{-CH}_3$ ), 30.73 ( $\text{C}2\text{-CH}_3$ ), 30.48 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.84 ( $\text{C}2\text{-CH}_3$ ), 46.86 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 55.89 (C5), 66.51 (C2), 96.44 ( $\text{CH}$ ), 110.09 (ArC), 113.24 (ArC), 122.44 (ArC), 126.47 (2 x ArC), 128.42 (2 x ArC), 139.21 (ArC), 148.27 (ArC), 148.61 (ArC), 161.92 ( $\text{NC}=\text{N}$ ), 201.33 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 400.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S}_2]^+$ : 400.1881, gef.: 400.1883.

*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-pyridin-2-yl-thiazolidin-4-carbothiosäure-benzylamid **3f**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 480 mg (4.8 mmol) 98%igen 2-Mercaptopyridin, 610 mg (4.3 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** und 500 mg (4.3 mmol) Benzylisocyanid. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das Produkt *N*-Aryl-monothioamid **3f** in Form eines gelben Öls vor.

Ausbeute: 505 mg (40 %).

$M = 371.56$  g/mol,  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}_2$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.38.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3298 (NH-Valenz), 2961, 2924 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1649 (C=S-Valenz), 753, 697 (=CH-Deform).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.39 (s, 3H,  $\text{C}5\text{-CH}_3$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{C}5\text{-CH}_3$ ), 1.58 (s, 3H,  $\text{C}2\text{-CH}_3$ ), 1.65 (s, 3H,  $\text{C}2\text{-CH}_3$ ), 3.80 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.29 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz), 4.37 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz), 7.10-7.28 (m, 9H,  $\text{ArH}$ ), 8.82 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ).

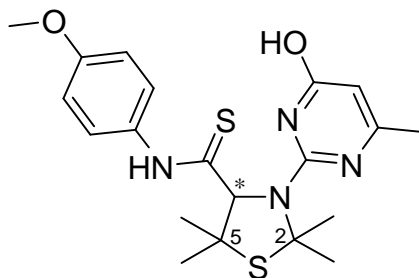
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 29.4 ( $\text{C}5\text{-CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{C}5\text{-CH}_3$ ), 30.8 ( $\text{C}2\text{-CH}_3$ ), 31.3 ( $\text{C}2\text{-CH}_3$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 (C5), 57.9 (C2), 73.9 (CH), 119.7 (ArC),

122.5 (ArC), 127.7 (ArC), 128.0 (ArC), 128.4 (2 x ArC), 128.8 (2 x ArC), 136.0 (ArC), 137.9 (ArC), 159.5 (N-C=N), 201.16 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 372.2 (100)  $[M+H]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[C_{20}H_{26}N_3S_2]^+$ : 372.1568, gef.: 372.1567.

*rac*-3-(4-Hydroxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carbo-thio-säure(4-methoxy-phenyl)-amid **3g**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 490 mg (3.8 mmol) 2-Thio-6-Methyluracil, gelöst in *abs.* DMSO, 540 mg (3.8 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a** und 500 mg (3.8 mmol) 4-Methoxyphenylisocyanid. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1) zur Trennung durchgeführt. Mit einem  $R_F$ -Wert von 0.55 werden als erstes 480 mg (1.15 mmol) des Hauptproduktes *N*-Aryl-monothioamid **3g** als gelbe Flüssigkeit erhalten. Als zweite Fraktion der Säulenchromatographie werden 13 mg (0.03 mmol) des Nebenproduktes *N*-Aryl-monoamid **3g'** beim  $R_F$ -Wert von 0.35 als ein braunen Öl erhalten.

Ausbeute: 480 mg (37 %).

$M = 418.57$  g/mol,  $C_{20}H_{26}N_4O_2S_2$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1): 0.55.

IR:  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3257 (OH-Valenz), 3127 (NH-Valenz), 3055, 3003 (=C-H-Valenz), 2920, 2853 ( $CH_3$ -Valenz), 1670 (C=S-Valenz), 1509 (NH-Deform), 827 (=CH-Deform, Aromat).

$^1H$ -NMR (500.1 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.39 (s, 3H, C5- $CH_3$ ), 1.42 (s, 3H, C5- $CH_3$ ), 1.50 (s, 3H, C2- $CH_3$ ), 1.58 (s, 3H, C2- $CH_3$ ), 2.33 (s, 3H, Ar- $CH_3$ ), 3.55 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.67 (s, 1H, CH), 4.88 (bs, 1H, NH), 4.98 (bs, 1H, OH), 6.96 (d, 2H, ArH,  $^3J = 8.8$  Hz), 7.38 (d, 2H, ArH,  $^3J = 8.9$  Hz), 8.26 (s, 1H, ArH).

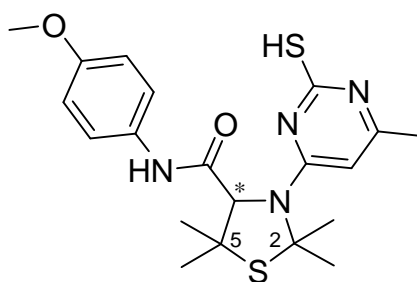
$^{13}\text{C}$ -NMR (125.8 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 14.10 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 14.17 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.03 (Ar- $\text{CH}_3$ ), 40.76 (OCH $_3$ ), 55.53 (CH), 60.41 (C5), 66.53 (C2), 115.00 (ArC), 121.67 (2 x ArC), 121.74 (2 x ArC), 129.39 (ArC), 129.89 (ArC), 156.70 (ArC), 157.67 (ArC), 163.30 (ArC), 200.64 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 419.2 (100) [M+H] $^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C $_{20}$ H $_{27}$ N $_4$ O $_2$ S $_2$ ] $^+$ : 419.1575, gef.: 419.1577.

### Nebenprodukt:

*rac*-3-(2-Mercapto-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carboxsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid **3g'**



Ausbeute: 13 mg (1 %).

M = 418.57 g/mol, C $_{20}$ H $_{26}$ N $_4$ O $_2$ S $_2$ .

R $_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1): 0.35.

IR:  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) = 3266 (SH-Valenz), 3041, 3021 (=C-H-Valenz), 2863 (CH $_3$ -Valenz), 1680 (C=S-Valenz), 788 (=CH-Deform, Aromat).

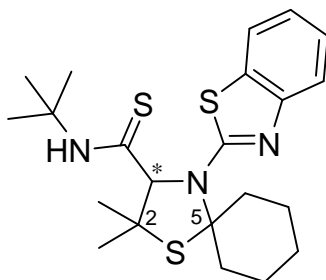
$^1\text{H}$ -NMR (500.1 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.28 (C5- $\text{CH}_3$ ), 1.30 (C5- $\text{CH}_3$ ), 1.35 (C2- $\text{CH}_3$ ), 1.37 (C2- $\text{CH}_3$ ), 1.98 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2.57 (s, 3H, OCH $_3$ ), 3.78 (s, 1H, CH), 4.01 (bs, 1H, SH), 6.07 (s, 1H, ArH), 6.70 (d, 2H, ArH,  $^3J = 8.5$  Hz), 7.47 (d, 2H, ArH,  $^3J = 8.4$  Hz), 8.83 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.8 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 20.51 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 23.71 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 23.75 (C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 42.41 (C5), 56.16 (OCH $_3$ ), 66.53 (C2), 85.13 (CH), 115.00 (2 x ArC), 121.67 (2 x ArC), 133.70 (ArC), 157.67 (ArC), 167.39 (ArC), 168.89 (ArC), 186.30 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{-SH}$ ), 175.64 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 419.2 (100) [M+H] $^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C $_{20}$ H $_{27}$ N $_4$ O $_2$ S $_2$ ] $^+$ : 419.1575, gef.: 419.1574.

*rac*-4-Benzothiazol-2-yl-2,2-dimethyl-1-thia-4-aza-spiro[4.5]decan-3-carbothio-  
säure-*tert*-butylamid **3h**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 426 mg (2.5 mmol) 98%igen 2-Mercaptobenzothiazol, 458 mg (2.5 mmol) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-aza-spiro[4.5]-dec-3-en **1b** und 208 mg (2.5 mmol) *t*-Butylisocyanid. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das *N*-Aryl-monothioamid **3h** in Form eines gelben Öls vor.

Ausbeute: 304 mg (28 %).

$M = 433.70 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}_3$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.43.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3227 (NH-Valenz), 3063 (=C-H-Valenz), 2933, 2866 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1666 (C=S-Valenz), 811 (=CH-Deform, Aromat).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.09 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.39 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3H, C2- $\text{CH}_3$ ), 1.24-2.06 (m, 10H,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 3.67 (s, 1H, CH), 4.63 (bs, 1H, NH), 7.55-8.23 (m, 4H, ArH).

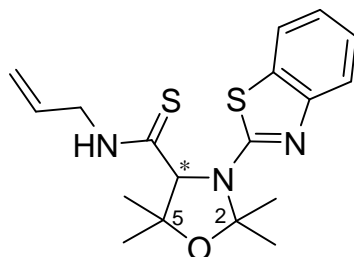
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.32 (C2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 24.44 (C2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 24.85, 30.12, 42.14 ( $-(\text{CH}_2)_5-$ ), 31.02 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 46.76 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 47.99 (C2), 71.01 (C5), 97.25 (CH), 122.71 (ArC), 123.11 (ArC), 123.89 (ArC), 125.11 (ArC), 125.83 (ArC), 149.01 (ArC), 176.00 (N-C=N), 201.98 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 434.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S}_3]^+$ : 434.1758, gef.: 434.1755.

*rac*-3-(Benzothiazol-2-yl)-2,2,5,5-tetramethyl-oxazolidine-4-carbothiosäureallylamid

**3i**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 1.27 g (7.5 mmol) 98%igen 2-Mercaptobenzothiazol, 0.95 g (7.5 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-oxazolin **11** und 500 mg (7.5 mmol) Allylisocyanid. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das *N*-Aryl-monothioamid **3i** in Form eines gelben Öls vor.

Ausbeute: 0.95 g (35 %).

$M = 361.52 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}_2$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.30.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3211 \text{ (NH-Valenz)}$ ,  $3066 \text{ (=CH-Valenz)}$ ,  $2955, 2846 \text{ (CH}_3\text{/CH}_2\text{-Valenz)}$ ,  $1669 \text{ (C=S-Valenz)}$ ,  $1498 \text{ (Ringschwingung)}$ ,  $699 \text{ (=CH-Deformation)}$ .

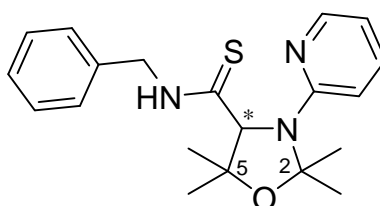
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.35 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3\text{)}$ ,  $1.39 \text{ (s, 3H, C5-CH}_3\text{)}$ ,  $1.48 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $1.52 \text{ (s, 3H, C2-CH}_3\text{)}$ ,  $4.33 \text{ (m, 2H, N-CH}_2\text{)}$ ,  $4.81 \text{ (s, 1H, CH)}$ ,  $5.16\text{-}5.23 \text{ (m, 2H, =CH}_2\text{)}$ ,  $5.83 \text{ (m, 1H, =CH)}$ ,  $6.56 \text{ (bs, 1H, NH)}$ ,  $7.58\text{-}8.12 \text{ (m, 4H, ArH)}$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 24.61 \text{ (C5-CH}_3\text{)}$ ,  $24.73 \text{ (C5-CH}_3\text{)}$ ,  $29.75 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $30.31 \text{ (C2-CH}_3\text{)}$ ,  $51.32 \text{ (N-CH}_2\text{)}$ ,  $79.02 \text{ (C5)}$ ,  $87.43 \text{ (C2)}$ ,  $114.62 \text{ (=CH}_2\text{)}$ ,  $121.68 \text{ (ArC)}$ ,  $123.17 \text{ (ArC)}$ ,  $124.94 \text{ (ArC)}$ ,  $127.59 \text{ (ArC)}$ ,  $129.33 \text{ (ArC)}$ ,  $135.19 \text{ (=CH)}$ ,  $150.91 \text{ (ArC)}$ ,  $175.33 \text{ (N-C=N)}$ ,  $202.33 \text{ (C=S)}$ .

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ :  $362.2 \text{ (100) [M+H]}^+$ ,  $723.3 \text{ (5) [M}_2\text{H]}^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OS}_2]^+$ : 362.1361, gef.: 362.1364.

*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-(pyridin-2-yl)-oxazolidin-4-carbothiosäurebenzylamid **3j**





Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 480 mg (4.8 mmol) 98%igen 2-Mercaptopyridin, 547 mg (4.3 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-oxazolin **11** und 500 mg (4.3 mmol) Benzylisocyanid. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das *N*-Aryl-monothioamid **3j** in Form eines hellgelben Öls vor.

Ausbeute: 474 mg (31 %).

M = 355.50 g/mol, C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OS.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.38.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3189 (NH-Valenz), 2944, 2914 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1658 (C=S-Valenz), 701 (=CH-Deform, Aromat).

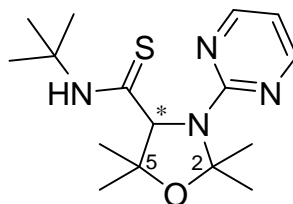
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.29 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 1H, CH), 4.09 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz), 4.17 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz), 4.82 (bs, 1H, NH), 7.08-8.11 (m, 9H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 23.41 (C5-CH<sub>3</sub>), 23.62 (C5-CH<sub>3</sub>), 28.86 (C2-CH<sub>3</sub>), 29.31 (C2-CH<sub>3</sub>), 53.44 (CH<sub>2</sub>), 78.87 (C5), 87.93 (C2), 93.92 (CH), 109.72 (ArC), 112.89 (ArC), 128.81 (ArC), 128.95 (2 x ArC), 129.44 (2 x ArC), 138.86 (ArC), 146.08 (ArC), 147.91 (ArC), 169.51 (N-C=N), 203.16 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 356.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>OS]<sup>+</sup>: 356.1797, gef.: 356.1795.

*rac*-2,2,5,5-Tetramethyl-3-(pyrimidin-2-yl)-oxazolidin-4-carbothiosäure-*tert*-butylamid **3k**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 5** aus 336 mg (3.8 mmol) 2-Mercaptopyrimidin, gelöst in DMSO, 382 mg (3.0 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-oxazolin **11** und 250 mg (3.0 mmol) *t*-Butylisocyanid. Abweichend von der **AAV 5** wird die Mischung unverdünnt auf 60 °C für 12 Stunden erhitzt. Nach der Säulenchromatographie wird das *N*-Aryl-monothioamid als ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 394 mg (20 %)

M = 322.47 g/mol, C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OS.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1): 0.55.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3176 (NH-Valenz), 2932 (CH<sub>3</sub>-Valenz), 1678 (C=S-Valenz), 689 (=CH-Deform, Aromat).

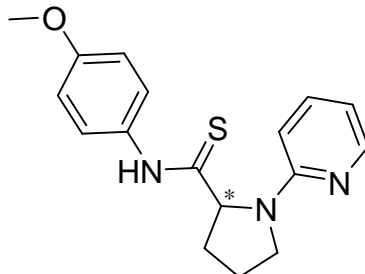
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 1H, CH), 4.52 (bs, 1H, NH), 6.68-8.38 (m, 3H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 23.4 (C5-CH<sub>3</sub>), 23.6 (C5-CH<sub>3</sub>), 27.8 (C2-CH<sub>3</sub>), 28.1 (C2-CH<sub>3</sub>), 31.11 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.8 (C5), 88.9 (C2), 95.91 (CH), 109.7 (ArC), 157.20 (ArC), 157.23 (ArC), 169.51 (N-C=N), 203.16 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 323.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>OS]<sup>+</sup>: 323.1906, gef.: 323.1904.

*rac*-1-(Pyridin-2-yl)-pyrrolidin-2-carbothiosäure-(4-methoxy-phenyl)-amid **31**



0.42 g (6 mmol) Pyrrolidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,4-Dihydro-2H-pyrrol **1p** wird unter Rühren langsam zu 567 mg (5 mmol) 98%igen 2-Mercaptopyridin und 666 mg (5 mmol) *p*-Methoxyphenylisocyanid, gegeben. Die Lösung wird auf 40 °C für 12 Stunden erhitzt. Die Reaktionslösung weist eine dunkelgelbe Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der ölige Rückstand mit wenig MTBE versehen. Im Eisschrank fällt das Produkt als einer hellgelber Feststoff *N*-Arylmonothioamid **3l** aus, welcher abgesaugt und mit eiskaltem MTBE gewaschen wird. Anschließend wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 204 mg (13 %)

M = 313.42 g/mol, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS.

Smp.: 136-139 °C.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3219 (NH-Valenz), 3027 (=C-H-Valenz), 2987, 2937 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1613 (C=S-Valenz), 698 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.16-3.01 (m, 7H, CH und (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.98 (bs, 1H, NH), 6.70-8.11 (m, 8H, ArH).

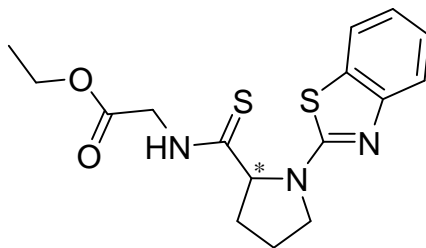
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 20.64, 28.51, 51.37 (CH<sub>2</sub>), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 79.84 (CH), 108.37, 113.38, 114.13, 126.48, 131.79, 138.24, 148.95, 158.96, 161.72 (ArC), 199.16 (C=S).

MS (CI, iso-Butan): m/z (%): 314.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, iso-Butan): ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OS]<sup>+</sup>: 314.1327, gef.: 314.1323.

*rac*-[(1-(Benzothiazol-2-yl)-pyrrolidin-2-carbothioyl)-amino]-essigsäureethylester

**3m**



0.42 g (6 mmol) Pyrrolidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird

die wässrige Phase abtrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abtrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,4-Dihydro-2H-pyrrol **1p** wird unter Rühren langsam zu 0.85 g (5 mmol) 98%igen 2-Mercaptobenzolthiazol und 566 mg (5 mmol) Ethyl-2-isocyanoacetat, gegeben. Die Lösung wird auf 40 °C für 12 h erhitzt. Die Reaktionslösung weist eine dunkelgelbe Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 175 mg (10 %)

$M = 349.47 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1): 0.33.

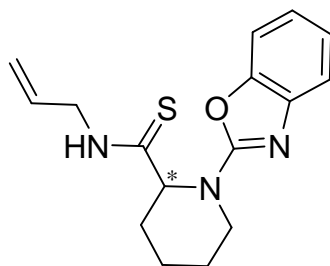
IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3234$  (NH-Valenz), 2913, (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1727, 1641 (C=O/C=S-Valenz), 1208 (C-O-Valenz), 749 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.33 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz), 1.60-3.01 (m, 7H, CH und (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.62 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 3.70 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.14 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz), 4.89 (bs, 1H, NH), 7.53-8.23 (m, 4H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 13.62 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.71, 28.49, 51.13 (CH<sub>2</sub>), 51.48 (CH<sub>2</sub>), 59.25 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 79.64 (CH), 121.48, 122.69, 122.77, 125.04, 125.81, 148.89 (ArC), 171.33 (C=O), 200.16 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 382.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 731.2 (5) [M<sub>2</sub>H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 382.0718, gef.: 382.0714.

*rac*-1-(Benzooxazol-2-yl)-piperidin-2-carbothiosäureallylamid **3n**

0.5 g (6 mmol) Piperidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin **1q** wird unter Rühren langsam zu 0.75 g (5 mmol) 2-Mercaptobenzoxazol, gelöst in DMSO, und 335 mg (5 mmol) Allylisocyanid, gegeben. Die Lösung wird auf 40 °C für 12 h erhitzt. Die Reaktionslösung weist eine braune Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 377 mg (25 %)

$M = 301.41 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ .

$R_F$  (Dichlormethan/*n*-Hexan 1:1): 0.24.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3198 \text{ (NH-Valenz)}$ ,  $3058 \text{ (=CH-Valenz)}$ ,  $2874 \text{ (CH}_2\text{-Valenz)}$ ,  $1644 \text{ (C=S-Valenz)}$ ,  $711 \text{ (=CH-Deformation)}$ .

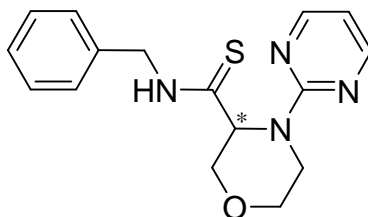
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.62\text{-}3.08 \text{ (m, 9H, CH und (CH}_2\text{)}_4\text{)}$ ,  $3.38 \text{ (dd, 2H, CH}_2\text{, } ^2\text{J} = 11.0 \text{ Hz, } ^3\text{J} = 7.0 \text{ Hz)}$ ,  $4.89 \text{ (bs, 1H, NH)}$ ,  $5.15 \text{ (dd, 1H, =CH}_2\text{(trans), } ^2\text{J} = 3.3 \text{ Hz, } ^3\text{J} = 16.9 \text{ Hz)}$ ,  $5.17 \text{ (dd, 1H, =CH}_2\text{(cis), } ^2\text{J} = 3.3 \text{ Hz, } ^3\text{J} = 10.2 \text{ Hz)}$ ,  $5.87 \text{ (ddd, 1H, =CH, } ^3\text{J} = 16.9 \text{ Hz, } ^3\text{J} = 10.2 \text{ Hz, } ^3\text{J} = 5.7 \text{ Hz)}$ ,  $7.26\text{-}8.13 \text{ (m, 4H, ArH)}$ .

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 23.71, 25.71, 30.49, 51.93 (CH<sub>2</sub>), 51.36 (CH<sub>2</sub>), 77.84 (CH), 110.48 (ArC), 114.56 (=CH<sub>2</sub>), 134.77 (=CH), 124.82, 125.04, 140.15, 151.01 (ArC), 152.89 (O-C=N), 171.33 (C=O), 200.16 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 302.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 703.3 (5) [M<sub>2</sub>H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OS]<sup>+</sup>: 302.1327, gef.: 302.1325.

4-(Pyrimidin-2-yl)-morpholin-3-carbothiosäurebenzylamid **3o**



0.54 g (6 mmol) Morpholin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) langsam so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Nach sorgfältigem Trocknen der Etherphase über Magnesiumsulfat wird diese zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,6-Dihydro-2H-[1,4]oxazin **1r** wird unter Rühren langsam zu 561 mg (5 mmol) 2-Mercaptopyrimidin, gelöst in 10 ml *abs.* DMSO, und 586 mg (5 mmol) Benzylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Die Lösung wird auf 40 °C für 12 h erhitzt. Die Reaktionslösung weist eine braune Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 472 mg (30 %)

M = 314.41 g/mol, C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.23.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3215 (NH-Valenz), 2854, 2844 ( $\text{CH}_2$ -Valenz), 1650 (C=S-Valenz), 700-695 (=CH-Deformation).

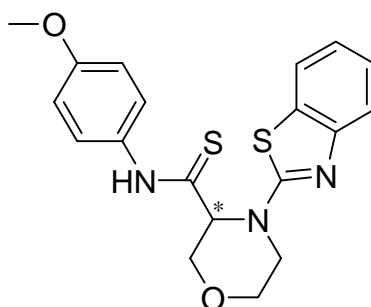
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.95-3.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.47-3.77 (m, 5H, CH, ( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>), 3.82 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 10.3$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz), 3.97 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J = 10.3$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz), 4.33 (bs, 1H, NH), 6.58-6.65 (m, 1H, ArH), 7.06-7.17 (m, 5H, ArH), 8.26-8.38 (m, 2H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 47.63 ( $\text{CH}_2$ ), 53.66 (N $\text{CH}_2$ ), 71.91 ( $\text{OCH}_2$ ), 77.88 ( $\text{OCH}_2$ ), 81.73 (CH), 110.15 (ArC), 126.34 (ArC), 127.99 (ArC), 129.76 (ArC), 144.55 (ArC), 157.93 (ArC), 170.14 (N=C-N), 200.19 (C=S).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 315.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 629.3 (5)  $[\text{M}_2\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}]^+$ : 315.1280, gef.: 315.1277.

#### 4-(Benzothiazol-2-yl)-morpholin-3-carbothiosäure-(4-methoxy-phenyl)-amid **3p**



0.54 g (6 mmol) Morpholin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) langsam so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Nach sorgfältigem Trocknen der Etherphase über Magnesiumsulfat wird diese zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,6-Dihydro-2H-[1,4]oxazin **1r** wird unter Rühren langsam zu 0.85 g (5 mmol) 98%igen 2-Mercaptobenzolthiazol und 0.67 g (5 mmol) *p*-Methoxyphenylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Die

Lösung wird auf 40 °C für 12 h erhitzt. Die Reaktionslösung weist eine grünbraune Färbung auf. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 520 mg (27 %)

M = 385.50 g/mol, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 3:7): 0.20.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3245 (NH-Valenz), 2826, 2815 (CH<sub>2</sub>-Valenz), 1658 (C=S-Valenz), 1200 (C-O-Valenz), 702 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.94-2.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50-3.77 (m, 5H, CH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.38 (bs, 1H, NH), 6.55-6.75 (m, 4H, ArH), 7.66-8.13 (m, 4H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 56.02 (CH<sub>2</sub>), 57.53 (OCH<sub>3</sub>), 72.44 (OCH<sub>2</sub>), 77.66 (OCH<sub>2</sub>), 80.67 (CH), 114.48 (ArC), 121.17 (ArC), 123.54 (ArC), 125.59 (ArC), 126.34 (ArC), 131.56 (ArC), 141.33 (ArC), 151.31 (ArC), 155.23 (N-C=N), 157.55 (ArC), 201.12 (C=S).

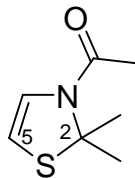
MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 386.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 771.2 (10) [M<sub>2</sub>H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 386.0997, gef.: 386.1001.



## 10.7. Darstellung von Indol-Derivaten über cyclische Enamide

*N*-Acetyl-2,2-dimethyl-4-thiazolin **4a**<sup>[146]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 6** aus 5.75 g (50 mmol) 2,2-Dimethyl-3-thiazolin **1c** und 4.30 g (50 mmol) frisch destilliertem Acetylchlorid. Nach Trocknung im Hochvakuum wird ein weißer Feststoff als Enamid **4a** erhalten.

Ausbeute: 4.67 g (60 %)

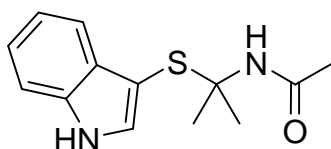
M = 157.23 g/mol, C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NOS.

Smp.: 46-49 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.85 (s, 6H, C2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 5.49 (d, 1H, H5, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz), 6.06 (d, 1H, H4, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[146]</sup> überein.

*N*-[1-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)-1-methyl-ethyl]-acetamid **5a**



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 785 mg (5 mmol) *N*-Acetyl-2,2-dimethyl-4-thiazolin **4a**, 650 mg (6.0 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5a** wird als braunes, dickflüssiges Öl erhalten.

Ausbeute: 249 mg (20 %).

M = 248.34 g/mol, C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.55.

IR: ν (cm<sup>-1</sup>) = 3226 (NH-Valenz), 3088 (=CH-Valenz), 2856 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1652 (C=O-Valenz), 696 (=CH-Deformation).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.66 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.96 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 6.88-7.35 (m, 4H,  $\text{ArH}$ ), 7.55 (d, 1H,  $\text{NH}=\text{CH}$ ,  $^3J = 8.7$  Hz), 8.25 (bs, 1H,  $\text{NH}=\text{CH}$ ).

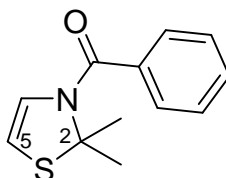
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 18.11 ( $\text{COCH}_3$ ), 29.98 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 55.77 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 100.37, 111.98, 112.25, 122.93, 127.59, 128.06, 128.48, 136.54 (8 x  $\text{ArC}$ ), 156.47 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 249.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}]^+$ : 249.1062, gef.: 249.1060.

MS (EI):  $m/z$  (%): 248.1 (15)  $[\text{M}]^+$ , 149.0 (45)  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}]^+$ , 148.0 (100)  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NS}]^+$ .

*N*-Benzoyl-2,2-dimethyl-4-thiazolin **4b**<sup>[146]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 6** aus 5.75 g (50 mmol) 2,2-Dimethyl-3-thiazolin **1c** und 7.70 g (55 mmol) Benzoylchlorid. Nach Trocknung im Hochvakuum wird ein weißer Feststoff erhalten. Das Produkt Enamid **4b** wird in Form von farblosen Kristallen aus Diethylether/ Petrolether 40:60 erhalten.

Ausbeute: 3.00 g (27 %).

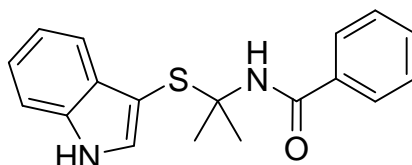
$M = 219.30$  g/mol,  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$ .

Smp.: 46-48 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.91 (s, 6H,  $-\text{CH}_3$ ), 5.54 (d, 1H, H5,  $^3J = 8.8$  Hz), 6.08 (d, 1H, H4,  $^3J = 8.7$  Hz), 7.41-7.64 (m, 5H,  $\text{ArH}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[146]</sup> überein.

*N*-[1-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)-1-methyl-ethyl]-benzamid **5b**



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 1.10 mg (5 mmol) *N*-Benzoyl-2,2-dimethyl-4-thiazolin **4b**, 650 mg (6.0 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5b** wird als braunes, dickflüssiges Öl erhalten, das im Kühlschrank teilweise kristallisiert.

Ausbeute: 233 mg (15 %).

M = 310.41 g/mol, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.35.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3230 (NH-Valenz), 3067 (=CH-Valenz), 2831 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1647 (C=O-Valenz), 701 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.59 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.94 (bs, 1H, NH), 6.85-7.23 (m, 4H, ArH), 7.33 (d, 1H, NH=CH, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 7.44-7.95 (m, 5H, ArH), 8.10 (bs, 1H, NH=CH).

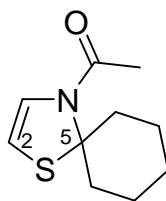
<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 30.28 (2 x CH<sub>3</sub>), 56.43 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 100.23, 111.36, 112.52, 123.03, 127.39, 127.67, 127.16, 128.18, 128.69, 131.52, 133.54, 136.03 (ArC), 160.47 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 311.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OS]<sup>+</sup>: 311.1218, gef.: 311.1218.

MS (EI): m/z (%): 310.1 (10) [M]<sup>+</sup>, 149.1 (33) [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NS]<sup>+</sup>, 148.0 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS]<sup>+</sup>.

*N*-Acetyl-1-thia-4-aza-spiro[4.5]dec-2-e **4c**<sup>[146]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 1.55 g (10 mmol) 1-Thia-4-aza-spiro[4.5]dec-3-en **1h** und 0.86 g (11.0 mmol) Acetylchlorid. Nach Trocknung im Hochvakuum ergibt sich das Produkt Enamid **4c** als brauner, harziger Stoff.

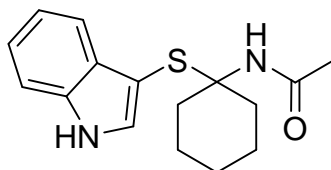
Ausbeute: 943 mg (48 %).

M = 197.30 g/mol, C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NOS.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.13-1.83 (m, 10 H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2.05 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 5.49 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz), 6.26 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[146]</sup> überein.

*N*-[1-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)-cyclohexyl]-acetamid **5c**



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 0.99 g (5 mmol) *N*-Acetyl-1-thia-4-aza-spiro[4,5]dec-2-e **4c**, 650 mg (6.0 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5c** wird als braunes, dickflüssiges Öl erhalten, das im Kühlschrank teilweise kristallisiert.

Ausbeute: 187 mg (13 %).

M = 288.41 g/mol, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.47.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3231 (NH-Valenz), 3087 (=CH-Valenz), 2878 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1668 (C=O-Valenz), 1494 (Ringschwingung), 703 (=CH-Deformation).

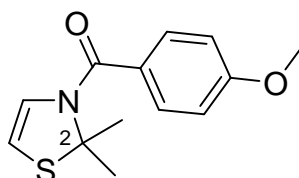
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.56-2.05 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 5.01 (bs, 1H, NH), 6.98-7.65 (m, 4H, ArH), 7.73 (d, 1H, NH=CH, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz), 9.15 (bs, 1H, NH=CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.91 (COCH<sub>3</sub>), 18.73, 26.77, 38.51 (5 x CH<sub>2</sub>), 54.77 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 101.37, 111.32, 120.47, 121.88, 124.93, 128.59, 128.06, 136.34 (ArC), 168.47 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 289.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OS]<sup>+</sup>: 289.1375, gef.: 289.1370.

*N*-(4-Methoxybenzoyl)-2,2-dimethyl-4-thiazolin **4d**<sup>[146]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 6** aus 5.75 g (50 mmol) 2,2-Dimethyl-3-thiazolin **1c** und 9.4 g (55 mmol) *p*-Methoxybenzoylchlorid. Nach Umkristallisierung

aus Diethylether und Petrolether 40:60 ergibt sich das Produkt Enamid **4d** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 6.00 g (49 %).

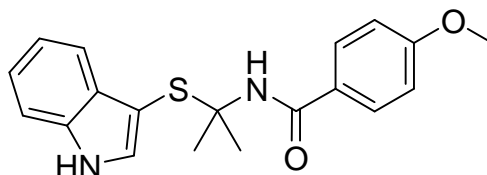
M = 249.33 g/mol, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S.

Smp.: 81-86 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.68 (s, 6H, C2-CH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.49 (d, 1H, H5, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz), 6.17 (d, 1H, H4, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz), 6.95 (d, 2H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 7.98 (d, 2H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[146]</sup> überein.

*N*-[1-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)-1-methyl-ethyl]-4-methoxy-benzamid **5d**



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 1.25 mg (5 mmol) *N*-(4-Methoxybenzoyl)-2,2-dimethyl-4-thiazolin **4d**, 650 mg (6.0 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5d** wird als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 221 mg (13 %).

M = 340.44 g/mol, C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.30.

IR: ν (cm<sup>-1</sup>) = 3210 (NH-Valenz), 3092 (=CH-Valenz), 2932, 2861 (CH<sub>3</sub>-Valenz), 1671 (C=O-Valenz), 1482 (Ringschwingung), 709 (=CH-Deformation).

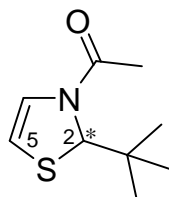
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.60 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.95 (bs, 1H, NH), 6.70 (d, 2H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 6.85-7.23 (m, 4H, ArH), 7.33 (d, 1H, NH=CH, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 7.47 (d, 2H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz), 8.42 (bs, 1H, NH=CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 30.11 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.63 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.15 (OCH<sub>3</sub>), 102.23, 111.16, 114.33, 120.03, 121.39, 122.67, 125.16, 126.18, 128.69, 129.39, 136.14, 165.11 (ArC), 167.47 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 314.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[C_{19}H_{21}N_2O_2S]^+$ : 314.1324, gef.: 314.1322.

*rac*-*N*-Acetyl-2-*tert*-butyl-4-thiazolin **4e**<sup>[146]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 6** aus 7.15 g (50 mmol) 2-*t*-Butyl-3-thiazolin **1g** und 4.3 g (55 mmol) Acetylchlorid. Das Produkt Enamid **4e** wird nach der Trocknung im Hochvakuum als gelbes, hochvisköses Öl erhalten.

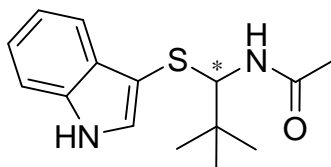
Ausbeute: 4.8 g (52 %).

M = 185.29 g/mol, C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NOS.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.01 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 5.17 (s, 1H, H2), 5.59 (d, 1H, H5, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz), 6.28 (d, 1H, H4, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[146]</sup> überein.

*rac*-*N*-[1-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-acetamid **5e**



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 0.93 g (5 mmol) *rac*-*N*-Acetyl-2-*tert*-butyl-4-thiazolin **4e**, 650 mg (6.0 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5e** wird als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 323 mg (23 %).

M = 276.40 g/mol, C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.33.

IR: ν (cm<sup>-1</sup>) = 3227 (NH-Valenz), 3063 (=C-H-Valenz), 2933 (CH<sub>3</sub>/CH-Valenz), 1666 (C=O-Valenz), 801 (=CH-Deform, Aromat).

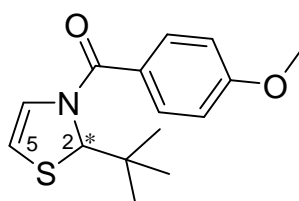
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.19 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.63 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.89 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 6.85-7.23 (m, 4H,  $\text{ArH}$ ), 7.39 (d, 1H,  $\text{NH}=\text{CH}$ ,  $^3J = 8.3$  Hz), 8.95 (bs, 1H,  $\text{NH}=\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.06 ( $\text{OCH}_3$ ), 23.02 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 40.76 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 72.53 ( $\text{CH}$ ), 102.23, 111.17, 120.33, 121.19, 122.32, 124.16, 128.43, 138.14 ( $\text{ArC}$ ), 171.47 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 277.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}]^+$ : 277.1375, gef.: 277.1377.

*rac-N-(4-Methoxybenzoyl)-2-tert.-butyl-4-thiazolin 4f*<sup>[146]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 6** aus 7.15 g (50 mmol) 2-*tert*-Butyl-3-thiazolin **1g** und 9.4 g (55 mmol) *p*-Methoxybenzoylchlorid. Nach Umkristallisierung aus Diethylether und Petrolether 40:60 erhält man das Produkt Enamid **4f** in Form von farblosen Kristallen.

Ausbeute: 12.0 g (87 %).

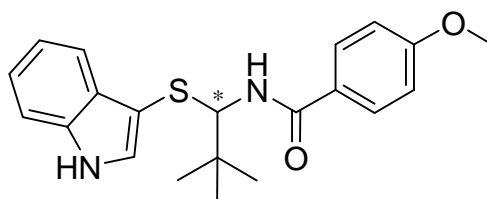
$M = 276.38$  g/mol,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ .

Smp.: 79-81 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.02 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.18 (s, 1H, H2), 5.24 (d, 1H, H5,  $^3J = 4.2$  Hz), 5.95 (d, 1H, H4,  $^3J = 4.2$  Hz), 6.95 (d, 2H,  $\text{ArH}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz), 8.01 (d, 2H,  $\text{ArH}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[146]</sup> überein.

*rac-N-[1-(1H-Indol-3-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-4-methoxy-benzamid 5f*



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 1.38 mg (5 mmol) *rac-N*-(4-Methoxybenzoyl)-2-*tert*-butyl-4-thiazolin **4f**, 650 mg (6.0 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5f** wird als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 258 mg (14 %).

M = 368.49 g/mol, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.29.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3117 (NH-Valenz), 3051 (=C-H-Valenz), 2953 (CH<sub>3</sub>-Valenz), 1671 (C=O-Valenz), 1519 (NH-Deformation), 812 (=CH-Deformation, Aromat).

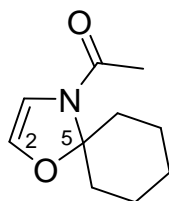
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.14 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.61 (s, 1H, CH), 4.98 (bs, 1H, NH), 6.76 (d, 2H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 6.84-7.28 (m, 4H, ArH), 7.33 (d, 1H, NH=CH, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 7.38 (d, 2H, ArH, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz), 8.72 (bs, 1H, NH=CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 23.22 (3 x CH<sub>3</sub>), 37.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 73.21 (CH), 101.01, 112.01, 114.41, 119.96, 120.09, 123.97, 124.86, 126.18, 127.89, 128.01, 136.25, 166.00 (ArC), 166.47 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 369.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>: 369.1637, gef.: 369.1640.

*N*-Acetyl-1-oxa-4-aza-spiro[4.5]dec-2-*e* **4g**<sup>[147]</sup>



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 6** aus 6.96 g (50 mmol) 1-Oxa-4-aza-spiro[4.5]dec-3-en **1k** und 4.3 g (55 mmol) Acetylchlorid. Das Enamid **4g** wird nach der Trocknung im Hochvakuum als gelbes, zähes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.90 g (43 %).

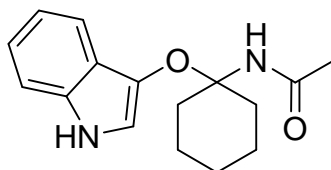
M = 181.23 g/mol, C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.25-1.90 (m, 10 H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-), 2.02 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 5.75 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 6.20 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz).



Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[147]</sup> überein.

*N*-[1-(1*H*-Indol-3-yloxy)-cyclohexyl]-acetamid **5g**



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 0.91 g (5 mmol) *N*-Acetyl-1-oxa-4-aza-spiro[4.5]dec-2-e **4g**, 650 mg (6.0 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5g** wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 136 mg (10 %).

$M = 272.34$  g/mol, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.45.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3227 (NH-Valenz), 3063 (=C-H-Valenz), 2936 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1653 (C=O-Valenz), 801 (=CH-Deformation, Aromat).

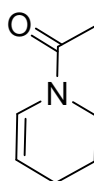
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.44-2.02 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4.97 (bs, 1H, NH), 6.98-7.65 (m, 4H, ArH), 8.73 (d, 1H, NH=CH, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz), 9.03 (bs, 1H, NH=CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 16.53 (CH<sub>2</sub>), 18.11 (COCH<sub>3</sub>), 27.47, 37.51 (CH<sub>2</sub>), 73.37 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 102.57, 112.32, 120.47, 121.88, 123.93, 126.59, 128.06, 136.34 (ArC), 170.47 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 273.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 273.1603, gef.: 273.1600.

*N*-Acetyl-1,2,3,4-Tetrahydro-pyridin **4h**<sup>[148]</sup>



5.0 g (59 mmol) Piperidin werden in 30 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 40 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach

vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 1.36 g (60 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Zu der verbleibenden gelben Lösung von 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin **1q** werden 4.71 g (60 mmol) Acetylchlorid, gelöst in 30 ml *abs.* Dichlormethan, unter Eiskühlung so zugetropft, dass die Temperatur 10 °C nicht übersteigt. Nach einer Stunde werden zu dem immer noch gekühltem Gemisch 6.07 g (60 mmol) *abs.* Triethylamin gegeben. Das Gemisch wird dann noch zwei Stunden bei RT gerührt. Danach werden die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen. Die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch über mit Triethylamin deaktiviertem Kiesegel gereinigt. Das Enamid **4h** wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.13 g (15 %).

M = 125.17 g/mol, C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO.

R<sub>F</sub> (Petrolether 40:60/Diethylether 1:1): 0.26.

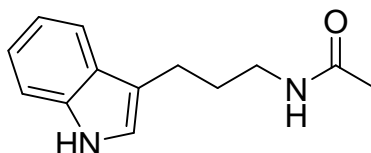
IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3110 (=C-H-Valenz), 2977, 2935 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1652 (C=O-Valenz), 1428 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.50-2.13 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.10-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.10 (m, 1H, CH), 6.30-6.80 (m, 1H, CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 15.95 (COCH<sub>3</sub>), 25.91, 32.17, 50.11 (3 x CH<sub>2</sub>), 129.22, 129.77 (=CH), 169.99 (C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[148]</sup> überein.

*N*-[3-(1*H*-Indol-3-yl)-propyl]-acetamid **5h**



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 626 mg (5 mmol) *N*-Acetyl-1,2,3,4-Tetrahydro-pyridin **4h**, 650 mg (6.0 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5h** wird als gelbes Pulver erhalten.

Ausbeute: 0.78 g (72 %).

M = 216.28 g/mol, C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O.

Smp.: 158 °C

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.56.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3211 (NH-Valenz), 3062 (=CH-Valenz), 2953, 2846 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1619 (C=O-Valenz), 718 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.85 (tt, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 2.45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 2.13 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.21 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 4.85 (bs, 1H, NH), 7.20-7.42 (m, 4H, ArH), 7.13 (d, 1H, NH=CH, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz), 8.62 (bs, 1H, NH=CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 18.23 (COCH<sub>3</sub>), 26.67, 39.41, 42.48 (CH<sub>2</sub>), 111.17, 112.12, 119.06, 120.93, 121.78, 122.87, 131.59, 136.83 (ArC), 168.47 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 273.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

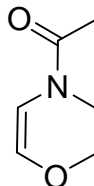
HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 217.1341, gef.: 217.1344.

MS (EI): m/z (%): 216.1 (14) [M]<sup>+</sup>, 144.1 (45) [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N]<sup>+</sup>, 130.1 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (216.28):

Ber. (%):	C 72.19	H 7.46	N 12.95	O 7.40
Gef. (%):	C 72.05	H 7.39	N 12.55	O 8.01

*N*-Acetyl-3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazin **4i**<sup>[148]</sup>



5.41 g (59 mmol) Morpholin werden in 30 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 40 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach

vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10 %igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 1.36 g (60 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Zu der verbleibenden gelben Lösung von 3,6-Dihydro-2H-[1,4]oxazin **1r** werden 4.71 g (60 mmol) Acetylchlorid, gelöst in 30 ml *abs.* Dichlormethan, unter Eiskühlung so zugetropft, dass die Temperatur 10 °C nicht übersteigt. Nach einer Stunde werden zu dem immer noch gekühltem Gemisch 6.07 g (60 mmol) *abs.* Triethylamin gegeben. Das Gemisch wird dann noch zwei Stunden bei RT gerührt. Danach werden die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen. Die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch über mit Triethylamin deaktiviertem Kiesegel gereinigt. Das Enamid **4i** wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.30 g (17 %).

M = 127.14 g/mol, C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

R<sub>F</sub> (Petrolether 40:60/Diethylether 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.24.

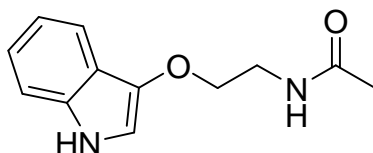
IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3113 (=C-H-Valenz), 2987, 2945 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1657 (C=O-Valenz), 1419 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.55-4.27 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5.10 (d, 1H, CH, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz), 6.30 (d, 1H, CH, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 15.98 (COCH<sub>3</sub>), 50.11, 72.01 (2 x CH<sub>2</sub>), 94.15, 124.77 (=CH), 167.92 (C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[148]</sup> überein.

*N*-[2-(1*H*-Indol-3-yloxy)-ethyl]-acetamid **5i**



Die Darstellung erfolgt gemäß **AAV 7** aus 636 mg (5 mmol) *N*-Acetyl-3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazin **4i**, 650 mg (6 mmol) Phenylhydrazin und 820 g (6 mmol) ZnCl<sub>2</sub>. Das gewünschte Produkt Indol-Derivat **5i** wird als hellgelbes Pulver erhalten.

Ausbeute: 131 mg (12 %).

M = 218.25 g/mol, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/*n*-Hexan 1:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.50.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3220 (NH-Valenz), 3025 (=C-H-Valenz), 2937 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1613 (C=O-Valenz), 752, 694 (=CH-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.13 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.64 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 4.19 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 4.94 (bs, 1H, NH), 6.89-7.62 (m, 4H, ArH), 7.33 (d, 1H, NH=CH, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz), 8.62 (bs, 1H, NH=CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 18.01 (COCH<sub>3</sub>), 43.41, 74.82 (CH<sub>2</sub>), 101.17, 111.34, 119.85, 121.24, 122.68, 123.98, 128.59, 136.83 (ArC), 169.12 (C=O).

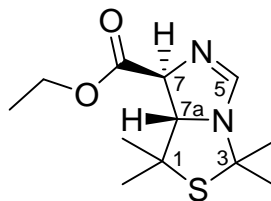
MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 219.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 219.1134, gef.: 219.1133.

MS (EI): m/z (%): 218.1 (14) [M]<sup>+</sup>, 132.1 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NO]<sup>+</sup>.

## 10.8. Darstellung von Imidazol- und 2-Imidazolin-Derivaten

(7*S*\*,7*aS*\*)-1,1,3,3-Tetramethyl-7,7*a*-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]thiazol-7-carbo-  
säureethylester **6a**



+ Enantiomer

Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 8** aus 1.13 (10 mmol) Isocyanoessigsäureethylester, 1.43 g (10 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das 2-Imidazolin **6a** in Form eines gelben Öls vor.

Ausbeute: 1.10 g (43 %).

M = 256.36 g/mol, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/Methanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.43.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3090 (=CH-Valenz), 2974, 2905 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1752 (C=O-Valenz), 1620 (C=N-Valenz), 1590 (C=C-Valenz), 1443, 1394 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deform).

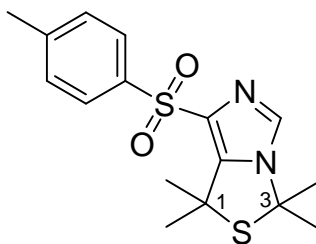
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.32 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 1.35 (s, 3H, C1-CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, C1-CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 4.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.19 (dd, 1H, H7, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz), 4.44 (dd, 1H, H7*a*, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, <sup>4</sup>J < 1 Hz), 6.80 (dd, 1H, H5, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, <sup>4</sup>J < 1 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 13.62 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.52, 26.12 (2 x C1-CH<sub>3</sub>), 27.39, 27.47 (2 x C3-CH<sub>3</sub>), 50.75 (C1), 60.01 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.81 (C7*a*), 64.40 (C3), 69.15 (C7), 156.71 (=CH), 171.29 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 257.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>: 257.1324, gef.: 257.1320.

MS (EI): m/z (%): 256.1 (12) [M]<sup>+</sup>, 241.1 (5) [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>, 94.1 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**1,1,3,3-Tetramethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazo[1,5-c]thiazol 7a**

Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 9** aus 3.90 g (20 mmol) *p*-Toluolsulfonylmethylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* DMF, und 2.86 (20 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1a**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das Imidazol **7a** in Form eines gelben Feststoffs vor.

Ausbeute: 0.67 g (10 %).

$M = 336.47 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ .

Smp.: 76-78 °C.

$R_F$  (Essigsäureethylester/Diethylether 8:2 (+ 1 % Triethylamin)): 0.35.

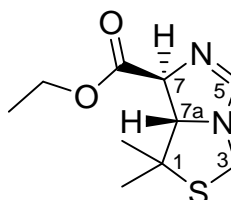
IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3067 \text{ (=CH-Valenz)}$ , 2985, 2937 ( $\text{CH}_3$  -Valenz), 1633 ( $\text{C=N-Valenz}$ ), 1463, 1374 ( $\text{CH}_3$  -Deformation), 1058 ( $\text{S=O-Valenz}$ ), 760 ( $\text{=CH- Deformation}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.44 \text{ (s, 3H, C1-CH}_3\text{)}$ , 1.47 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 1.60 (s, 3H, C3- $\text{CH}_3$ ), 1.65 (s, 3H, C3- $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 7.01 (s, 1H, H5), 7.29-7.37 (m, 4H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 20.91 \text{ (Ar-}\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{)}$ , 23.20, 26.74 (2 x C1  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 27.29, 27.90 (2 x C3- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 33.67 (C1), 55.40 (C3), 125.88 (N-C= $\underline{\text{C}}$ ), 126.71 (2 x ArC), 130.45 (2 x ArC), 133.87 (ArC), 135.83 (N- $\underline{\text{C}}\text{=C}$ ), 147.02 (ArC), 156.71 (C5).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ : 337.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2]^+$ : 337.1044, gef.: 337.1040.

**(7*S*\*,7*aS*\*)-1,1-Dimethyl-7,7*a*-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]thiazol-7-carbosäureethylester 6b**

+ Enantiomer

Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 8** aus 1.13 (10 mmol) Isocyanoessigsäureethylester, 1.15 g (10 mmol) 5,5-Dimethyl-3-thiazolin **1d**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das 2-Imidazolin **6b** in Form eines gelben Öls vor.

Ausbeute: 1.05 g (46 %).

M = 228.31 g/mol, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/Methanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.50.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3085 (=CH-Valenz), 2990, 2936 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1705 (C=O-Valenz), 1633 (C=N-Valenz), 1612 (C=C-Valenz), 1415, 1394 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deformation).

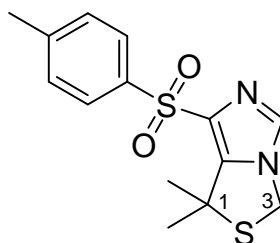
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.32 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 1.37 (s, 3H, C1-CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, C1-CH<sub>3</sub>), 3.73 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 7.8 Hz), 3.75 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J = 7.8 Hz), 4.26 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.29 (dd, 1H, H7, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz), 4.40 (dd, 1H, H7a, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, <sup>4</sup>J < 1 Hz), 6.78 (dd, 1H, H5, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, <sup>4</sup>J < 1 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 14.01 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.37, 26.08 (2 x C1-CH<sub>3</sub>), 50.08 (C1), 58.78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 73.59 (C3), 78.21 (C7a), 79.15 (C7), 157.02 (=CH), 172.08 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 229.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>: 229.1011, gef.: 229.1013.

#### 1,1-Dimethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazo[1,5-c]thiazol **7b**



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 9** aus 3.90 g (20 mmol) *p*-Toluolsulfonylmethylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* DMF, und 2.30 g (20 mmol) 5,5-Dimethyl-3-thiazolin **1d**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das Imidazol **7b** in Form eines hellgelben Feststoffes vor.



Ausbeute: 0.80 g (13 %).

$M = 308.42 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ .

Smp.: 81-83 °C.

$R_F$  (Essigsäureethylester: Diethylether 8:2 (+ 1 % Triethylamin)): 0.37.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3056 \text{ (=CH-Valenz)}$ , 2932 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{-Valenz}$ ), 1630 ( $\text{C=N-Valenz}$ ), 1399 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{-Deformation}$ ), 1062 ( $\text{S=O-Valenz}$ ), 704 ( $\text{=CH- Deformation}$ ).

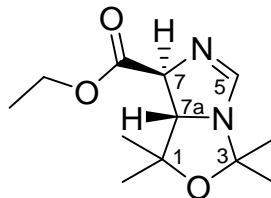
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 1.33 \text{ (s, 3H, C1-CH}_3\text{)}$ , 1.65 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 5.59 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.03 (s, 1H, H5), 7.28-7.35 (m, 4H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta \text{ (ppm)} = 20.81 \text{ (Ar-}\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{)}$ , 29.29, 29.90 (2 x C1  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 38.67 (C1), 45.40 (C3), 124.79 ( $\text{N-C=C}$ ), 127.01 (2 x ArC), 131.14 (2 x ArC), 134.08 (ArC), 136.71 ( $\text{N-C=C}$ ), 158.07 (C5), 146.89 (ArC).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z \text{ (%)}$ : 337.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2]^+$ : 337.1044, gef.: 337.1040.

(7*S*\*,7*aS*\*)-1,1,3,3-Tetramethyl-7,7*a*-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]oxazol-7-carbonsäureethylester **6c**



+ Enantiomer

Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 8** aus 1.13 (10 mmol) Isocyanoessigsäureethylester, 1.27 g (10 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-oxazolin **11**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das 2-Imidazolin **6c** in Form eines braunen Öls vor.

Ausbeute: 0.94 g (39 %).

$M = 240.30 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/Methanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.44.

IR:  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3087 \text{ (=CH-Valenz)}$ , 2962, 2932, 2875 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{-Valenz}$ ), 1703 ( $\text{C=O-Valenz}$ ), 1637 ( $\text{C=N-Valenz}$ ), 1612 ( $\text{C=C-Valenz}$ ), 1448, 1432 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{-Deformation}$ ).

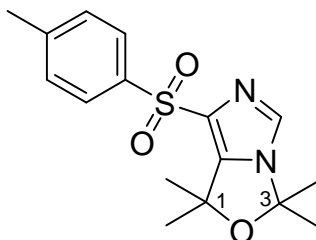
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.32 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 1.35 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.0$  Hz), 1.38 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 1.65 (s, 3H, C3- $\text{CH}_3$ ), 1.76 (s, 3H, C3- $\text{CH}_3$ ), 4.15 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.0$  Hz), 4.32 (dd, 1H, H7,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz), 4.49 (dd, 1H, H7a,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^4J < 1$  Hz), 7.01 (dd, 1H, H5,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^4J < 1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 13.71 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23.20, 26.74 (2 x C1- $\text{CH}_3$ ), 27.29, 27.90 (2 x C3- $\text{CH}_3$ ), 59.87 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 60.90 (C7a), 69.01 (C7), 80.05 (C1), 93.42 (C3), 156.85 (=CH), 172.01 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 241.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ : 241.1552, gef.: 241.1550.

*1,1,3,3-Tetramethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazo[1,5-c]oxazol 7c*



Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 9** aus 3.90 g (20 mmol) *p*-Toluol-sulfonylmethylisocyanid, gelöst in 10 ml *abs.* DMF, und 2.86 (20 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **11**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das Imidazol **7c** in Form eines gelben Feststoffes vor.

Ausbeute: 0.67 g (10 %).

$M = 336.47$  g/mol,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}$ .

Smp.: 74-79 °C.

$R_F$  (Essigsäureethylester/Diethylether 8:2 (+ 1 % Triethylamin)): 0.35.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3067 (=CH-Valenz), 2987 ( $\text{CH}_3$ -Valenz), 1635 (C=N-Valenz), 1474 ( $\text{CH}_3$ -Deform), 1057 (S=O-Valenz), 815 (=CH-Deformation).

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.54 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 1.59 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 1.69 (s, 3H, C3- $\text{CH}_3$ ), 1.77 (s, 3H, C3- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 7.31 (s, 1H, H5), 7.33-7.80 (m, 4H, ArH).

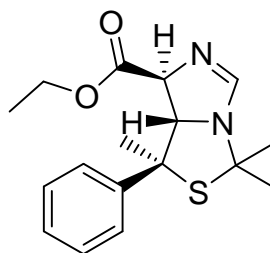
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 20.88 (Ar- $\text{CH}_3$ ), 33.02, 36.14 (2 x C1- $\text{CH}_3$ ), 37.43, 37.89 (2 x C3- $\text{CH}_3$ ), 65.67 (C1), 77.40 (C3), 122.76 (N-C=C),

126.43 (2 x ArC), 130.23 (2 x ArC), 135.07 (ArC), 139.01 (=CH), 145.53 (N-C=C), 137.01 (ArC),.

MS (CI, *iso*-Butan): *m/z* (%): 389.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>S]<sup>+</sup>: 389.1375, gef.: 389.1377.

(1*S*\*,7*S*\*,7*aS*\*)-1,3,3-Trimethyl-1-phenyl-7,7a-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]thiazole-7-carbo-säureethylester **6d**



+ Enantiomer

Die Darstellung erfolgt gemäß der AAV **8** aus 1.13 (10 mmol) Isocyanoessigsäureethylester, 2.05 g (10 mmol) *rac*-2,2,5-Trimethyl-5-phenyl-3-thiazolin **1f**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das 2-Imidazolin **6d** in Form eines gelben Öls vor. Es handelt sich um eine NMR-spektroskopisch diastereomerenreine (*dr* ≥ 95:5) Substanz (laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts).

Ausbeute: 0.67 g (21 %).

*M* = 318.43 g/mol, C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

*R<sub>F</sub>* (Essigsäureethylester/Methanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.34.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3064 (=CH-Valenz), 2937, 2863 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1735 (C=O-Valenz), 1634 (C=N-Valenz), 1619 (C=C-Valenz), 1448 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deform), 757, 738, 694 (=CH-Deform).

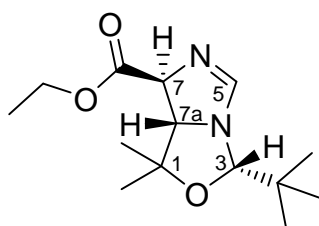
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.33 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz), 1.41 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.72 (s, 3H, C1-CH<sub>3</sub>), 4.11 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz), 4.28 (dd, 1H, H7, <sup>3</sup>*J* = 12.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz), 4.35 (dd, 1H, H7a, <sup>3</sup>*J* = 12.0 Hz, <sup>4</sup>*J* < 1 Hz), 6.89 (dd, 1H, H5, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, <sup>4</sup>*J* < 1 Hz), 7.09-7.26 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 13.62 ( $\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ), 25.64 ( $\text{C}1\text{-C}\underline{\text{H}}_3$ ), 28.29, 29.90 (2 x  $\text{C}3\text{-C}\underline{\text{H}}_3$ ), 54.05 (C1), 58.42 (C3), 58.96 ( $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$ ), 61.90 (C7a), 65.01 (C7), 124.66, 127.68, 128.33, 144.16 (ArC), 157.39 (=CH), 173.00 (C=O).

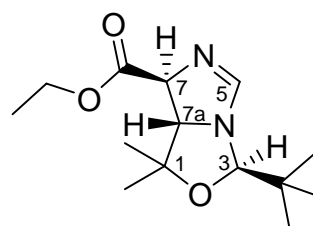
MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 319.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ : 319.1480, gef.: 319.1475.

(3*S*\*,7*S*\*,7*aS*\*)- und (3*R*\*,7*S*\*,7*aS*\*)-3-*tert*-Butyl-1,1-dimethyl-7,7*a*-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]oxazol-7-carbosäureethylester **6e**



+ Enantiomer



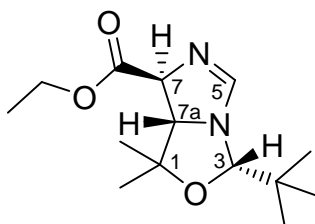
+ Enantiomer

Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 8** aus 1.13 (10 mmol) Isocyanoessigsäureethylester, 2.05 g (10 mmol) *rac*-2-*tert*-Butyl-5,5-dimethyl-3-oxazolin **1n**. Aus dem Rohprodukt 2-Imidazolin **6e** werden säulenchromatographisch die Diastereomere isoliert.

Diastereomerenverhältnis:  $dr = 55:45$  (laut  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts).

$dr = 58:42$  (laut der isolierten Produkte).

Überschussdiastereomer in der relativen Konfiguration (3*S*\*,7*S*\*, 7*aS*\*)



+ Enantiomer

Ausbeute: 557 mg (14 %), gelbes Öl.

$M = 398.18$  g/mol,  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ .

$R_F$  (Essigsäureethylester/Methanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.45.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3010 (=CH-Valenz), 2870, 2854 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1747 (C=O-Valenz), 1598 (C=N-Valenz), 1622 (C=C-Valenz), 1390, 1370 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Deformation), 704 (=CH-Deformation).

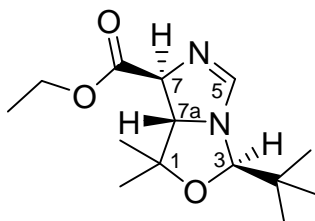
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.93 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.32 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 1.35 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.8$  Hz), 1.38 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 1H, H3), 4.14 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.9$  Hz), 4.29 (dd, 1H, H7,  $^3J = 11.9$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz), 4.37 (dd, 1H, H7a,  $^3J = 11.9$  Hz,  $^4J < 1$  Hz), 6.87 (dd, 1H, H5,  $^4J = 1.1$  Hz,  $^4J < 1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 14.01 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.71, 23.12 (2 x C1- $\text{CH}_3$ ), 60.21 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 62.89 (C7a), 64.78 (C7), 81.25 (C1), 99.41 (C3), 156.49 (=CH), 172.34 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 268.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ : 268.1797, gef.: 268.1794.

*Unterschussdiastereomer in der relativen Konfiguration (3R\*,7S\*,7aS\*)*



+ Enantiomer

Ausbeute: 398 mg (10 %), weißer Feststoff.

$M = 398.18$  g/mol,  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ .

Smp.: 87-90 °C.

$R_F$  (Essigsäureethylester/Methanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.47.

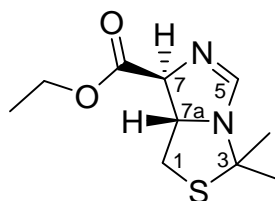
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.95 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.32 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.9$  Hz), 1.33 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 3.71 (s, 1H, H3), 4.12 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.9$  Hz), 4.25 (dd, 1H, H7,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz), 4.40 (dd, 1H, H7a,  $^3J = 12.9$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz), 6.90 (dd, 1H, H5,  $^4J = 1.0$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 13.98 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23.01, 23.10 (2 x C1- $\text{CH}_3$ ), 61.22 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 62.75 (C7a), 63.12 (C7), 82.35 (C1), 98.32 75.32 (C3), 157.13 (=CH), 171.89 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 268.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ : 268.1797, gef.: 268.1794.

(7*S*\*,7*aS*\*)-3,3-Dimethyl-7,7*a*-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]thiazol-7-carbosäure-ethylester **6f**



+ Enantiomer

Die Darstellung erfolgt gemäß der **AAV 8** aus 1.13 (10 mmol) Isocyanoessigsäureethylester, 1.15 g (10 mmol) 2,2-Dimethyl-3-thiazolin **1c**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung liegt das Produkt 2-Imidazolin **6f** in Form eines gelben Öls vor.

Ausbeute: 0.68 g (30 %).

M = 228.31 g/mol, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/Methanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.50.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3029 (=CH-Valenz), 2971, 2947 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1750 (C=O-Valenz), 1624 (C=N-Valenz), 1485 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deformation).

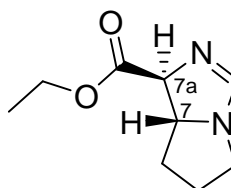
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.34 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.42 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 2.52-2.55 (m, 2H, C1-H<sub>2</sub>), 4.15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.25 (d, 1H, H7, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz), 4.47-4.55 (m, 1H, H7a), 6.87 (s, 1H, H5).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 13.78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.56, 28.10 (2 x C3 CH<sub>3</sub>), 36.13 (C1), 59.68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65.18 (C3), 64.21 (C7a), 68.15 (C7), 156.83 (=CH), 172.19 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 229.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>: 229.1011, gef.: 229.1009.

(7*S*\*,7*aS*\*)-5,6,7,7*a*-Tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-1-carbosäureethyl-ester **6g**



+ Enantiomer

0.42 g (6 mmol) Pyrrolidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,4-Dihydro-2H-pyrrol **1p** wird unter Rühren bei 0 °C langsam zu einer Suspension von 0.25 g (5 mmol) Natriumcyanid und 0.57 g (5 mmol) Isocyanoessigsäureethylester in 20 ml *abs.* Ethanol. Anschließend wird bei RT gerührt. Der mehrstündige Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei weist die Reaktionslösung eine gelbe Färbung auf. Zur Aufarbeitung werden 15 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wird dreimal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das resultierende Öl wird dann säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 73 mg (8 %).

M = 182.22 g/mol, C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/Ethanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.47.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3016 (=CH-Valenz), 2840 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1731 (C=O-Valenz), 1601 (C=N-Valenz), 1490 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.32 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 2.01-3.35 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 4.11 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.20-4.45 (m, 2H, H7 und H7a), 6.89 (s, 1H, =CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 13.63 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.12 (CH<sub>2</sub>), 28.63 (CH<sub>2</sub>), 43.33 (CH<sub>2</sub>), 59.51 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.27 (C7), 69.23 (C7a), 158.97 (=CH), 172.34 (C=O).

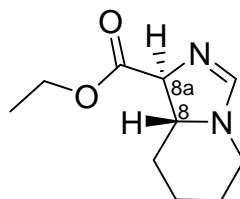
MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 183.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[C_9H_{15}N_2O_2]^+$ : 183.1134, gef.: 183.1132.

MS (EI): m/z (%): 182.1 (10)  $[M]^+$ , 167.1 (7)  $[C_8H_{11}N_2O_2]^+$ , 94.1 (100)  $[C_5H_6N_2]^+$ .

(8*S*\*,8*aS*\*)-1,5,6,7,8,8*a*-Hexahydro-imidazo[1,5-*a*]pyridin-1-carbosäureethylester

**6h**



+ Enantiomer

0.5 g (6 mmol) Piperidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin **1q** wird unter Rühren bei 0 °C langsam zu einer Suspension von 0.25 g (5 mmol) Natriumcyanid und 0.57 g (5 mmol) Isocyanoessigsäureethylester in 20 ml *abs.* Ethanol. Anschließend wird bei RT gerührt. Der mehrstündige Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei weist die Reaktionslösung eine gelbe Färbung auf. Zur Aufarbeitung werden 15 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wird dreimal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das resultierende Öl wird dann säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 49 mg (5 %).

M = 196.25 g/mol,  $C_{10}H_{16}N_2O_2$ .



$R_F$  (Essigsäureethylester/Ethanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.47.

IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3018 (=CH-Valenz), 2846, 2835 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Valenz), 1740 (C=O-Valenz), 1618 (C=N-Valenz), 1475 ( $\text{CH}_3/\text{CH}_2$ -Deformation).

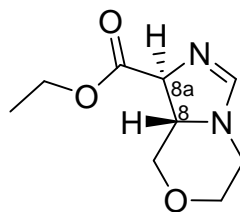
$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.35 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.8$  Hz), 1.87-3.16 (m, 8H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 4.11 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.8$  Hz), 4.11-4.56 (m, 2H, H8 und H8a), 7.35 (s, 1H, =CH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 12.98 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23.54, 25.43, 29.34, 46.76 (4 x  $\text{CH}_2$ ), 53.27 (C8), 58.87 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 68.23 (C8a), 157.97 (=CH), 173.01 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan):  $m/z$  (%): 197.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für  $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ : 197.1290, gef.: 197.1286.

(8*S*\*,8*aS*\*)-5,6,8,8*a*-Tetrahydro-1*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-1-carbosäure-ethylester **6i**



+ Enantiomer

0.54 g (6 mmol) Morpholin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) langsam so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Nach sorgfältigem Trocknen der Etherphase über Magnesiumsulfat wird diese zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 3,6-Dihydro-2*H*-[1,4]oxazin **1r** wird unter Rühren bei 0 °C langsam zu einer Suspension von 0.25 g (5 mmol) Natriumcyanid und 0.57 g (5 mmol) Isocyanoessigsäureethylester in 20 ml *abs.* Ethanol. Dann wird

bei RT gerührt. Der mehrstündige Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei weist die Reaktionslösung eine gelbe Färbung auf. Zur Aufarbeitung werden 15 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wird dreimal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das resultierende Öl wird dann säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 59 mg (5 %).

M = 198.22 g/mol, C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/Ethanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.46.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3025 (=CH-Valenz), 2848 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1755 (C=O-Valenz), 1620 (C=N-Valenz), 1475 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deformation), 1226 (CO-Valenz).

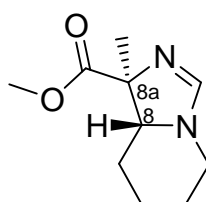
<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.32 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 3.16-3.63 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 4.13 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 4.16-4.67 (m, 2H, H8 und H8a), 7.35-7.42 (m, 1H, =CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 13.78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.34 (CH<sub>2</sub>), 46.76 (4 x CH<sub>2</sub>), 52.45 (C8), 59.15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.45 (C8a), 71.83, 75.72 (2 x CH<sub>2</sub>), 158.02 (=CH), 172.84 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 199.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 199.1083, gef.: 199.1080.

(8*S*\*,8*aS*\*)-1-Methyl-1,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-imidazo[1,5-*a*]pyridin-1-carboxäuremethylester **6j**



+ Enantiomer

0.5 g (6 mmol) Piperidin werden in 15 ml Ether gelöst und innerhalb von 15 min unter kräftigem Rühren mit 20 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Chlorgehalt 15 %) so versetzt, dass die Temperatur nicht über 5 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase zügig mit 10 ml einer

eiskalten 10%igen Salzsäure gewaschen. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen.

Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend zu einer Natriumethanolat-Lösung, hergestellt aus 136 mg (6 mmol) Natrium und 20 ml *abs.* Ethanol, gegeben. Es wird 30 min zum Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und auf Chlorid untersucht (Silbernitrat-Test positiv).

Die verbleibende gelbe Lösung von 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin **1q** wird unter Rühren bei 0 °C langsam zu einer Suspension von 0.25 g (5 mmol) Natriumcyanid und 0.57 g (5 mmol) *rac*-2-Isocyanopropionsäuremethylester in 20 ml *abs.* Ethanol. Anschließend wird bei RT gerührt. Der mehrstündige Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei weist die Reaktionslösung eine gelbe Färbung auf. Zur Aufarbeitung werden 15 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wird dreimal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das resultierende Öl wird dann säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 39 mg (4 %).

M = 196.25 g/mol, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

R<sub>F</sub> (Essigsäureethylester/Ethanol 9:1 (+ 1 % Triethylamin)): 0.36.

IR:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3032 (=CH-Valenz), 2913, (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Valenz), 1727 (C=O-Valenz), 1617 (C=N-Valenz), 1455 (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>-Deformation).

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.41 (s, 3H, C8a-CH<sub>3</sub>), 1.49-1.58, 2.67-3.41 (2 m, 9H, H8 und (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3.59 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 6.87 (s, 1H, =CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.08 (CH<sub>3</sub>), 23.85, 25.46, 27.45, 47.76 (4 x CH<sub>2</sub>), 55.38 (C8), 50.74 (COCH<sub>3</sub>), 72.73 (C8a), 158.01 (=CH), 172.56 (C=O).

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%): 197.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (CI, *iso*-Butan): ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 197.1290, gef.: 197.1288.

## 11. Abkürzungen

<i>abs.</i>	Absolut
A-4CR	ASINGER-4-Komponentenreaktion
ber.	Berechnet
CI	chemische Ionisation
cm	Zentimeter
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dest.</i>	destilliert
<i>dr</i>	diastereomeric ratio, Diastereomerenverhältnis
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
gef.	gefunden
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
halbkonz.	halbkonzentriert

## 11. Abkürzungen

Hz	Hertz
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
IR	Infrarot-Spektroskopie
konz.	konzentriert
l	Liter
m	Multiplett
M	mol/l
mbar	Millibar
MCR	Mehrkomponentenreaktion – multi-component reaction
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol
mol%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
m/z	Masse/Ladung
n.a.	nicht aufgelöst
NMR	nuclear magnetic resonance, Kernresonanz
ppm	parts per million

## 11. Abkürzungen

q	Quartett
rac	racemisch
RF	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
bs	breites Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
u	atomare Masseneinheit
U-3CR	UGI-3-Komponentenreaktion
US-3CR	UGI-SMILES-3-Komponentenreaktion
v	Wellenzahl

## 12. Literaturverzeichnis

- [1] H. D. Jakubke, *Peptide: Chemie und Biologie*, Spektrum, Akad. Verlag, Heidenberg, Berlin, Oxford **1996**.
- [2] G. Krauss, *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, 2. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, New York **2001**.
- [3] D. T. Krieger, *Science* **1983**, 222, 975–985.
- [4] J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby, *Curr Opin Chem Biol.* **2008**, 12, 292–296.
- [5] a.) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1303–1326; b.) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244–1267.
- [6] A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher und D. Reichert, *Pharmaceutical Substances*, 4. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart **2000**, 335–337.
- [7] S. H. Ferreira, L. H. Greene, V. A. Alabaster, Y. S. Bakhle, J. R. Vane, *Nature* **1970**, 225, 379–80.
- [8] U. Nagai, K. Sato, R. Nakamura, R. Kato, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3577–3592.
- [9] A. Giannis, F. Rübsam, *Advances in Drug Research* **1997**, 29, 1–78.
- [10] S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H. G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789–12854.
- [11] C. Gennari, A. Mielgo, D. Potenza, C. Scolastico, U. Piarulli, L. Manzoni, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 379–388.
- [12] C. Kalinski, M. Umkehrer, L. Weber, J. Kolb, C. Burdack, G. Ross, *Mol. Div.* **2010**, 14, 513–522.
- [13] H. Beyer, W. Walter, F. Francke, *Lehrbuch der Organische Chemie*, 23. Aufl., Hirzel, Stuttgart **1998**, 805.
- [14] T. Germer, *Dissertation* **2007**, Universität Oldenburg.
- [15] a.) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657–4673. b.) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Weinheim: Wiley-VCH **2005**.
- [16] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285–307.
- [17] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3168–2110.
- [18] a.) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477; b.) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285–307.
- [19] A. Strecker, *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27–45.

- [20] a.) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129; b.) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189.
- [21] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- [22] a.) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307; b.) B.M. Trost, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
- [21] A. Dömling, A. Bayler, I. Ugi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 755-760.
- [22] A. Dömling, E. Herdtweck, I. Ugi, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 107-113.
- [23] A. Dömling, I. Ugi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9495-9500.
- [24] R. E. Lyle, R. Munk, L. Ladd, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 293-294.
- [25] I. Schlemminger, H. H. Janknecht, W. Maison, W. Saak, J. Martens, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7289-7292.
- [26] a.) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344; b.) A. Dömling, I. Ugi, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168-3210
- [27] a.) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096-1122; b.) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1044-1070.
- [28] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- [29] a.) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307; b.) B.M. Trost, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
- [30] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129.
- [31] I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.
- [32] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9.
- [33] G. M. Castanedo, D. P. Sutherlin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7181-7184.
- [34] A. P. F. Hoener, B. Henkel, J. C. Gauvin, *Synlett* **2003**, 63-66.
- [35] I. Ugi, P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, *Organic Chemistry, A Series of Monographs, Vol. 20* Academic Press, New York, London **1971**.
- [36] L. E. Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Org. Lett.* **2006**, *8 (18)*, 4019-4021.
- [37] L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7961-7964.
- [38] L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.
- [39] R. Krelaus, *Dissertation* **2007**, Universität Paderborn.



- [40] a.) I. Ugi, U. Fetzer, W. Unterstenhöfer, P.E. Behrenz, P.E. Frohberger, H. Schinflug, G. Unterstenhofer (Bayer AG), DE-B 1, 209, 798, **1962/1966**; b.) U. Fetzer, I. Ugi, G. Unterstenhofer (Bayer AG), DE-B 1, 235, 298, **1964/1967**; c.) U. Eholzer, U. Fetzer, I. Ugi, I. Hammann, G. Unterstenhofer (Bayer AG), DE-B, 1, 215, 141, **1964/1966**; d.) H. L. Yale (E.R. Squibb and Son, Inc.), US-A 1970.000098106, **1970**.
- [41] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Offermann, *Isonitrile Syntheses, Angew. Chem.* **1965**, 4 (6), 472–484.
- [42] I. Ugi, P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, in *Organic Chemistry, A Series of Monographs, Vol. 20 (Hrsg. I. Ugi)*, Academic Press, New York, London **1971**.
- [43] A. Dömling, A. Bayler, I. Ugi, *Tetrahedron* **1995**, 51, 755–760.
- [44] A. Dömling, E. Herdtweck, I. Ugi, *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 107–113.
- [45] A. Dömling, I. Ugi, *Tetrahedron* **1993**, 49, 9495–9500.
- [46] R. E. Lyle, R. Munk, L. Ladd, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 293–294.
- [47] I. Schlemminger, H. H. Janknecht, W. Maison, W. Saak, J. Martens, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7289–7292.
- [48] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 634–635.
- [49] W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
- [50] B. Saville, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 966–977.
- [51] N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, D. C. Iffland, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 6269–6280.
- [52] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 63–75.
- [53] IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology*, 2<sup>nd</sup> ed. (the "Gold Book") **1997**, 67, 1364.
- [54] J. R. Gaines, D. D. Lidel, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1032–1034.
- [55] W. J. Middleton, C. G. Krespan, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3625–3627.
- [56] A. Padwa, J. K. Rasmussen, A. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2605–2614.
- [57] G. Prasad, K. N. Mehrotra, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2806–2807.
- [58] S. Favreau, L. Lizzani-Cuvelier, M. Loiseau, E. Dunach, R. Fellous, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9787–9790.
- [60] a.) W. Keim, H. Offermanns, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6116–6120; b.) W. Keim, H. Offermanns, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 6010–6013.

- [61] J. Martens, H. Offermanns, P. Scherberich, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 668.
- [62] M. Weber, J. Jakob, J. Martens, *Liebigs Ann. Chem.* **1992** 1-6.
- [63] J. Jakob, *Dissertation*, Universität Oldenburg **1993**.
- [64] W. H. Powell, *Pure & Appl. Chem.* **1983**, 55, 409–416.
- [65] G. Kruse, *Nomenklatur in der organischen Chemie*, Weinheim, Wiley-VCH **1997**, 61–62.
- [66] A. D. McNaught, A. Wilkinson, *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")* **1997**, 68, 2207.
- [67] K. Yoshikawa, L. M. Libbey, W. Y. Cobb, E. A. Day, *J. Food Sci.* **1965**, 30, 991–994.
- [68] K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 3031.
- [69] Y. Nomura, Y. Takeuchi, S. Tomoda, *Chem. Lett.* **1977**, 693.
- [70] G. A. Kraus, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4791.
- [71] D. B. Rubinov, I. L. Rubinova, *Russian J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1187–1189.
- [72] D. W. Fuhlhage, C. A. Vander Werf, *Studies on the Formation and Reactions of 1-Pyrrolone* **1958**.
- [73] a.) R. Hirschmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1278; b.) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244; c.) J. Game, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1699.
- [74] a.) P. Cambell, N. T. Nashed, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5221; b.) P. A. Barlett, K. L. Spear, N. E. Jacobsen, *Biochemistry* **1982**, 21, 1608.
- [75] K. L. Foje, R. P. Hanzlik, *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, 1201, 447.
- [76] H. Kessler, H. Matter, A. Geyer, H. Diehl, M. Kock, G. Kurz, F. R. Opperdoes, M. Callens, R. K. Wierenga, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 328.
- [77] H. Morita, S. Nagashima, K. Takeya, H. Itokawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 677.
- [78] M. Schutkowski, S. Wollner, G. Fischer, *Biochemistry* **1995**, 34, 13016.
- [79] L. Maziak, G. Lajoie, B. Belleau, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 182.

- [80] D. Seebach, S. Y. Ko, H. Kessler, M. Kock, M. Regzelin, P. Schmeider, M. D. Walkinshaw, J. J. Bolsterli, D. Bevec, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1953.
- [81] a.) M. Kruszynski, G. Kupryszewski, U. Ragnarsson, M. Alexandrova, V. Strbak, M. C. Tonon, H. Vaudry, *Experientia* **1985**, *41*, 1576; b.) L. Lankiewicz, C. Y. Bowers, G. A. Reynolds, V. Labroo, L. A. Cohen, S. Vonhof, A. Siren, A. F. Spatola, *Biochem. Biophys. Res Commun.* **1992**, *184*, 359.
- [82] C. I. Fincham, M. Higginbottom, D. R. Hill, D. C. Horwell, J. C. O'Toole, G. S. Ratcliffe, D. C. Rees, E. J. Roberts, *Med. Chem.* **1992**, *35*, 1472.
- [83] a.) K. Clausen, A. F. Spatola, C. Lemieux, Schiller, S. O. Lawesson, *Biochem. Biophys. Res Commun.* **1984**, *120*, 305; b.) G. Lajoie, F. Lepine, S. Lemaire, F. Jolicoeur, C. Aube, O. Turcotte, B. Belleau, *Znt. J. Peptide Protein Res* **1984**, *24*, 316.
- [84] D. B. Sherman, A. F. Spatola, W. S. Wire, T. F. Burks, T. M.-D. Nguyen, P. W. Schiller, *Biochem. Biophys. Res Commun.* **1989**, *162*, 1126.
- [85] M. Kruszynski, G. Kupryszewski, S. J. Konturek, J. Tasler, J. Jaworek, *J. Bull. Pal. Acad. Sci. Chem.* **1990**, *38*, 1.
- [86] S. Yao, Z. Zutschi, J. Chmielewski *Bio. and Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 699–704.
- [87] a.) I. Ugi, D. Marquarding, R. Urban, *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteines*, (Hrsg. B. Weinstein), Marcel Dekker, New York **1982**, 246–289; b.) I. Ugi, B. Werner, A. Dömling *Molecules* **2003**, *8*, 53–66; c.) I. Ugi, A. Dömling, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168–3210; d.) E. Aviles, A. D. Rodriguez, *Org. Letters* **2010**, *12* (22), 5290–5293; e.) M. Ghandi, P. Asgari, A. Taheri, A. Abbasi, *Eur. J. Chem.* **2010**, *8* (4), 899–905; f.) C. Faggi, M. Garcia-Valverde, S. Marcaccini, G. Menchi, *Org. Letters* **2010**, *12* (4), 788–791; g.) L. Banfi, A. Basso, V. Cerulli, V. Rocca, R. Riva, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 976–979.
- [88] H. Kunz, W. Pfengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039–1042.
- [89] T. Ziegler, H. J. Kaisers, R. Schloemer, C. Koch, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8397–8408.
- [90] H.-H. Janknecht, J. Martens, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1991**, *61*, 173–176.

- [91] T. Woehl, *Dissertation*, Universität Oldenburg **2007**.
- [92] M. Umkehrer, J. Kolb, C. Burdack, W. Hiller, *Synlett* **2005**, 1, 79–82.
- [93] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press **2005**, 330–331.
- [94] O. Mumm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 887–893.
- [95] O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 379–391.
- [96] F. Mevellec, A. Roucoux, N. Noiret, A. Moisan, H. Patin, A. Duatti, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, 46, 319–331.
- [97] J.-S. Song, M. A. Winnik, *Macromolecules* **2006**, 39, 8318–8325.
- [98] U. Kazmaier, S. Ackermann, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3184–3187.
- [99] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern physical organic chemistry* **2006**.
- [100] D. Hellwinkel, *Die systematische Nomenklatur der organischen Chemie*. 5. Auflage, Springer **2005**, 188.
- [101] a.) T. Woehl, *Dissertation* **2007**, Universität Oldenburg; b.) K. Johannes, *Dissertation* **2009**, Universität Oldenburg.
- [102] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl., Thieme, Stuttgart **1995**.
- [103] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2006**.
- [104] E. Breitmaier, *Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel organischer Verbindungen*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2005**.
- [105] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart **1992**.
- [106] A. Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, 92, 411–415.
- [103] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications* 2<sup>nd</sup> ed. **2003**, Wiley-VCH.
- [104] J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby, *Curr Opin Chem Biol.* **2008**, 12 (3), 292–296.
- [105] C. Denicourt, S. F. Dowdy, *Science* **2004**, 305 (5689), 1411–1413.
- [106] Dr. R. Liskamp, *Angew. Chem.* **1994**, 106 (3), 313–315.
- [107] A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17–89.
- [108] a.) L. E. Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem., Int. Ed* **2005**, 44, 7165–7169; b.) L. E. Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem* **2007**, 72, 4169–4180; c.) L. E. Kaïm, L. Grimaud, S. R. Purumandla,

- Tetrahedron Lett.* **2010**, 4962–4964; d.) L. E. Kaïm, L. Grimaud, S. R. Purumandla, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 6177–6180; e.) L. E. Kaïm, L. Grimaud, *Mol. Div.* **2009**, 14, 855–867.
- [109] a.) L. E. Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4019–4021; b.) L. E. Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5835–5838.
- [110] L. E. Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Synlett* **2007**, 227–230.
- [111] L. E. Kaïm, J. Oble, M. Gizzi, and L. Grimaud, *Heterocycles* **2007**, 73, 503–517.
- [112] A. Barthelon, A. D. Santos, L. E. Kaïm, L. Grimaud., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3208–3211.
- [113] A. Barthelon, X.-F. Legoff, L. E. Kaïm, L. Grimaud, *Synlett* **2010**, 153–157.
- [114] C. Betancor, R. Freire, I. Perez-Martin, T. Prange, E. Suarez, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2803.
- [115] M. H. Cynamon, R. J. Speirs, J. T. Welch, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 462.
- [116] a.) S. Yoshida, S. Shiokawa, K. Kawano, T. Ito, H. Murakami, H. Suzuki, Y. Sato, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7075–7079; b.) J. Easmon, G. Pürstinger, K. Thies, G. Heinisch, J. Hofmann, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6343–6350.
- [117] B. Crescenzi, O. Kinzel, E. Muaglia, F. Orvieto, G. Pescatore, M. Rowley, V. Summa, *WO 2004058757 2004*, *Chem. Abstr.* **2004**, 141, 123648.
- [118] N. J. Oldham, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2713.
- [119] a.) L. E. Kaïm, L. Grimaud, S. R. Purumandla, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4728–4733; b.) X. Zhu, X.-P. Xu, C. Sun, H.-Y. Wang, K. Zhao, S.-J. Ji, *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 822–828; c.) O. Pando, S. Stark, A. Denkert, A. Porzel, R. Preusentanz, L. A. Wessjohann, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7692–7695; d.) S. Santra, P. R. Andreana, *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (7), 2261–2264.
- [120] a.) L. El Kaïm, L. Grimaud, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2153–2171; b.) L. E. Kaïm, L. Grimaud, S. R. Purumandla, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 4962–4964.
- [121] L. E. Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, S. Wagschal, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1741–1743.

- [122] a.) A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5974–5987; b.) L. E. Kaïm, L. Grimaud, D. Coffinier, *Org. Lett.* **2009**, 11, 995–997.
- [123] L. E. Kaïm, L. Grimaud, *Mol. Div.* **2009**, 14, 857.
- [124] A. A. Levy, H. C. Rains, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264.
- [125] T. Wang, N. M. M. Nibbering, J. H. Bowie, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4080.
- [126] A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5974–5987.
- [126] a.) P. Gaillard, I. Jeanclaude-Etter, V. Ardissonne, S. Arkinstall, Y. Cambet, M. Camps, C. Chabert, D. Church, R. Cirillo, D. Gretener, S. Halazy, A. Nichols, C. Szyndralewicz, P. A. Vitte, J. P. Gotteland, *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (14), 4596–4607; b.) S. Yoshida, S. Shiokawa, K.-I. Kawano, T. Ito, H. Murakami, H. Suzuki, Y. Sato, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7075–7079.
- [127] a.) H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart **1998**, 753–876; b.) E. Breitmaier, *Alkaloide: Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, 2. Auflage, Teubner Verlag, Wiesbaden **2002**.
- [128] H. M. Foster, H. R. Snyder, *Organic Syntheses* **1963**, Coll. Vol. 4, 638.
- [129] L. E. Kaïm, L. Grimaud, D. Coffinier, *Org. Lett.* **2009**, 11, 995–997.
- [130] C. Beatriz, G. Verónica, A. E. Platero-Prats, M. Revés, J. Echeverría, E. Cremades, F. Barragán, S. Alvarez, *Covalent radii revisited, Dalton Trans.* **2008**, 21, 2832–2838.
- [131] Nicolas Chéron, Laurent El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, im Druck.
- [132] a.) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P.S Anderson, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2235; b.) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893; c.) F. R. Alves, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga, *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 782; d.) M. Lounasmaa, P. Hankinen, M. Westersund, *The Alkaloids*, Academic Press, London **1999**, 52, Chapter 2; e.) C. Szántay, *The Alkaloids*, Academic Press, London **1998**, 50, Chapter 10.
- [133] V. R. Young, A. E. El-Khoury, *The United Nations University Press - Food and Nutrition Bulletin* **1996**, 17 (3).

- [134] J. D. Schaechter, R. J. Wurtman, *Brain Res.* **1990**, 532 (1-2), 203–210.
- [135] M. Ikeda, H. Tsuji, S. Nakamura, A. Ichiyama, Y. Nishizuka, O. Hayaishi, *J. Biol. Chem.* **1965**, 240 (3), 1395–401.
- [136] K. Palme, F. Nagy, *Cell* **2008**, 133 (1), 31–32.
- [137] M. Berger, J. A. Gray, B. L. Roth, *Annu. Rev. Med.* **2009**, 60, 355–366.
- [138] a.) R. Caniato, R. Filippini, A. Piovan, L. Puricelli, A. Borsarini, E. M. Cappelletti, *Advances in experimental medicine and biology* 2003, 527, 593–597; b.) S. D. Paredes, A. Korkmaz, L. C. Manchester, D.-X. Tan, R. J. Reiter, *J. Exp. Bot.*, **2008**, 60 (1), 57–69; c.) A. Altun, B. Ugur-Altun, *Int. J. Clin. Prac.* **2007**, 61 (5), 835–45.
- [139] H. M. Hugel, D. J. Kennaway, *Org. Prep. Proc. Znt.* **1995**, 27, 1.
- [140] R. J. Reiter, D.-X. Tan, J. C. May, R. M. Sainz, J. Leon1, Z. Czarnocki, *Acta Biochimica Polonica* **2003**, 50 (4), 1129–1146.
- [141] a.) M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Synlett* **2005**, 1199; b.) X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Acc. Chem. Res.* **2011**, im Druck; c.) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075.
- [142] H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 13, 1631.
- [143] J. Martens, H. H. Janknecht, *Phosphorous, Sulfur, and Silicon and related Elements* **1991**, 61, 173–176.
- [144] H. Böhme, K. Hartke, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 600–603.
- [145] A. K. Bose, G. Spiegelman, M. S. Manhas, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 34, 3167–3170.
- [146] H.-H. Janknecht, *Dissertation* **1989**, Universität Oldenburg.
- [147] I. Schlemminger, *Diplomarbeit* **1996**, Universität Oldenburg.
- [148] S. Lübben, *Dissertation* **1990**, Universität Oldenburg.
- [149] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1883**, 16, 2241–2245.
- [150] a.) R. B. Van Order, H. G. Lindwall, *Chem. Rev.* **1942**, 30, 69; b.) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 373–401; c.) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227–250.
- [151] a.) R. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1982**; b.) D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 607.
- [152] a.) B. McKittrick, A. Failli, R. J. Steffan, R. M. Soll, P. Hughes, J. Schmid, A. A. Asselin, C. C. Shaw, R. Noureldin, G. J. Gavin, *Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 2151; b.) G.W. Gribble, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 145.

- [153] W. Marais, C. W. Holzapfel, *Synth. Comm.* **1998**, 28, 3681–3691.
- [154] V. G. Nenajdenko, E. P. Zakurdaev, E. V. Prusov, E. S. Balenkova, *Tetrahedron* **2004**, 60 (51), 11719–11724.
- [155] a.) I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41, 1543–1559; b.) M. Doble, A. K. Kruthiventi, V. Gajanan, *Biotransformations and Bioprocesses*, CRC Press **2004**, 60; c.) H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag **2002**, 149–152.
- [156] L. F. Tietze, T. Eicher, U. Diederichsen, A. Speicher, *Reactions and Syntheses*, Wiley-VCH Verlag **2007**, 272.
- [157] Autorenkollektiv, *Organikum*, 23. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim **2009**, 579–581.
- [158] H. M. Hügel, F. Nurlawis, *Heterocycles* **2003**, 60, 2349.
- [159] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen – Organische Reaktion, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl. aktualisiert und überarbeitet, Spektrum Akademischer Verlag **2007**, 215.
- [160] a.) R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (26), 7512–7516; b.) R. G. Pearson, *J. Chem. Sci.* **2005**, 117 (5), 369–377.
- [161] a.) S. Tsujii, K. L. Rinehart, S. P. Gunasekera, Y. Kashman, S. S. Cross, M. S. Lui, S. A. Pomponi, M. C. Diaz, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5446–5453; b.) I. Ohtani, R. E. Moore, M. T. C. Runnegar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7941–7942; c.) R. Kitbunnadaj, O. P. Zuiderveld, B. Christophe, S. Hulscher, W. M. P. B. Menge, E. Gelens, E. Snip, R. A. Bakker, S. Celanire, M. Gillard, P. Talaga, H. Timmerman, R. Leurs, *J. Med. Chem.* **2004**, 10, 2414–2417; d.) J. L. Adams, J. C. Boehm, T. F. Gallagher, S. Kassis, E. F. Webb, R. Hall, M. Sorenson, R. Garigipati, D. E. Griswold, J. C. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2867–2870; e.) C. J. Dinsmore, T. M. Williams, A. B. O'Neill, D. Liu, E. Rands, J. C. Culberson, R. B. Lobell, K. S. Koblan, N. E. Kohl, J. B. Gibbs, A. I. Oliff, S. L. Graham, G. D. Hartman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 3301–3306; f.) I. K. Khanna, R. M. Weier, Y. Yu, X. D. Xu, F. J. Kosyk, P. W. Collins, C. M. Koboldt, A. W. Veenhuizen, W. E. Perkins, J. J. Casler, J. L. Masferrer, Y. Y. Zhang, S. A. Gregory, K. Seibert, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1634–1647.



- [162] a.) R. C. F. Jones, J. R. Nichols, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1771–1774; b.) R. C. F. Jones, M. J. Smallridge, C. B. Chapleo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 385–391; c.) T. Hayashi, E. Kishi, V. A. Soloshonok, Y. Uozumi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4969–4972; d.) Y.-R. Lin, X.-T. Zhou, L.-X. Dai, J. Sun, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1799–1834. Y. Hsiao, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3586–3591; f.) M. E. Jung, A. Huang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2659–2661.
- [163] a.) G. Anilkumar, S. Bhor, M. K. Tse, M. Klawonn, B. Bitterlich, M. Beller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3536–3561; b.) S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Klawonn, B. Bitterlich, A. Grotevendt, M. Beller, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3393–3396; c.) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z. -Q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5694–5698; d.) K. Ma, J. You, *Chem.-Eur. J.* **2007**, 13, 1863–1871; e.) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1260–1264; f.) T. Arai, T. Mizukami, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1145–1147.
- [164] M. Ueno, K. Imaizumi, T. Sugita, I. Takata, M. Takeshita, *Int. J. Immunopharmacol.* **1995**, 17, 597–603.
- [165] A. A. Cordi, I. Berque-Bestel, T. Persigand, J. -M. Lacoste, A. Newman-Tancredi, V. Audinot, M. J. Millan, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 787–805.
- [166] U. Schäfer, C. Burgdorf, A. Engelhardt, T. Kurz, G. Richardt, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, 303, 1163–1170.
- [167] M. E. Doyle, J. M. Egan, *Pharmacol. Rev.* **2003**, 55, 105–131.
- [168] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 116–129.
- [169] a.) R. Meyer, U. Schöllkopf, P. Böhme, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183–1193; b.) U. Schöllkopf, H. Porsch, H. H. Lau, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 9, 1444.
- [170] a.) T. Hayashi, E. Kishi, V. A. Soloshonok, Y. Uozumi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4969–4972; b.) Y.-R. Lin, X.-T. Zhou, L.-X. Dai, J. Sun, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1799–1803; c.) X.-T. Zhou, Y.-R. Lin, L.-X. Dai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 855–862; d.) X.-T. Zhou, Y.-R. Lin, L.-X. Dai, J. Sun, L.-J. Xia, M.-H. Tang, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1331–1334; e.) D. Benito-Garagorri, V. Bocokic, K. Kirchner, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8641–8644.

- [171] N. Elders, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, E. Ruijter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135–6142.
- [172] a.) T. Yue, M.-X. Wang, D.-X. Wang, G. Masson, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6845–6849; b.) N. Elders, E. Ruijter, F. J. J. de Kanter, E. Janssen, M. Lutz, A. L. Spek, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6096–6099; c.) T. Lechel, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5432–5435; d.) Z. Strassberger, M. Mooijman, E. Ruijter, A. H. Alberts, A. G. Maldonado, R. V. A. Orru, G. Rothenberga, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2201–2210; e.) Z. Strassbergera, M. Mooijmanb, E. Ruijterb, A. H. Albertsa, C. de Graaffb, R. V. A. Orru, G. Rothenberga, *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 142–146; f.) S. Bontemps, J. S. Quesnel, K. Worrall, B. A. Arndtsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8948–8951.
- [173] C. Lalli, M. J. Bouma, D. Bonne, G. Masson, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 880–889.
- [174] R. S. Bon, B. van Vliet, N. E. Sprenkels, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, C. V. Stevens, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542–3553.
- [175] Th. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley-VCH, Weinheim **2003**, 128.
- [176] L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 525.
- [177] K. Johannes, *Dissertation* **2009**, Universität Oldenburg.
- [178] R. R. Hung, J. A. Straub, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849–3855.
- [179] U. Schöllkopf, R. Jentsch, K. Madawinata, R. Harms, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 2105–2121.
- [180] R. Appel, R. Kleinstück, K. D. Ziehn, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 143.
- [181] S. P. G. Costa, H. L. S. Maia, S. M. M. A. Pereira-Lima, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1475–1477.
- [182] J. Casanova Jr., N. D. Werner, R. E. Schuster, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3473–3482.
- [183] H. M. Foster, H. R. Snyder, *Organic Syntheses* **1963**, 638.
- [184] A. Schwäblein, *Dissertation* **2011**, Universität Oldenburg.

- [185] R. von Rönn, *Diplomarbeit 2008*, Universität Oldenburg.

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe

Oldenburg, 01.02.2012

## **Tran, Tuan Anh**

Rotdornweg 1

26197 Großenkneten

Tel.: +49 (0)176 376 669 75

# ***LEBENS LAUF***

## *Persönliche Daten*

Tran, Tuan Anh

geboren am 10.11.1982 in Ho-Chi-Minh-Stadt, Vietnam

männlich, ledig, katholisch

## *Schulbildung*

1997 – 2000

Oberschule *Le Hong Phong*, die Oberschule für Begabten in Ho-Chi-Minh-Stadt

- Beste Bewertung der C-Gruppe (Geschichte, Literatur und Geografie) bei der Aufnahmeprüfung der Schule
- Abiturdurchschnittsnote: sehr gut

1993 – 1997

Grundschule II mit dem Abschluss: sehr gut

1988 – 1993

Grundschule I mit dem Abschluss: sehr gut

## *Studium*

06.2009 – 03.2012

Promotion in der Organischen Chemie an der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg (Schwerpunkt: organische Synthese)

10.2009 – 09.2010

Studium an der an der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg (Fachrichtung: Betriebswirtschaftslehre mit juristischem Schwerpunkt – BA)

2006 – 2009

Hauptstudium an der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg (Fachrichtung: Dip. Chemie – Schwerpunkt: organische Chemie)

- Gesamtnote des Diploms: sehr gut

2004 - 2006

Grundstudium an der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg (Fachrichtung: Dip. Chemie)

- Gesamtnote des Vordiploms: sehr gut

2003 – 2004

Vorbereitung für das Studium in Deutschland (Sprachkurs)

2000 – 2003

Studium an der Universität der Naturwissenschaft, Ho-Chi-Minh Stadt (Fachrichtung: Biologie – B.Sc.)

- Beste Bewertung bei der Aufnahmeprüfung des Faches Biologie der Universität

