



TECHNISCHE UNIVERSITÄT  
CHEMNITZ

# **Synthese neuer Allenylisothiocyanate und ihre Folgereaktionen zu 2-Amino-1,3-thiazolen**

von der Fakultät für Naturwissenschaften der Technischen Universität Chemnitz  
genehmigte Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

*doctor rerum naturalium*

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von M. Sc. JENNIFER SEIFERT  
geboren am 04.02.1990 in Karl-Marx-Stadt  
eingereicht am 08.01.2019

Gutachter:

Prof. Dr. KLAUS BANERT

Prof. Dr. EVGENY KATAEV

Tag der Verteidigung: 26.04.2019



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2014 bis Januar 2019 am Institut für Chemie an der Fakultät für Naturwissenschaften der Technischen Universität Chemnitz unter der Leitung von Prof. Dr. KLAUS BANERT angefertigt.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich in erster Linie bei Prof. Dr. KLAUS BANERT für die Möglichkeit der Promotion in seinem Arbeitskreis und die Bereitstellung eines äußerst interessanten und entwicklungsfähigen Themas bedanken. Auch für die stetige Diskussionsbereitschaft und die unterschiedlichen Anregungen, auf welche die Meisterung einiger Problemstellungen folgte, bin ich dankbar.

Weiterhin danke ich Dr. MANFRED HAGEDORN für die bereitwillige Unterstützung während der Durchführung verschiedenster NMR-Experimente und der schnellen Hilfe, wenn das NMR-Spektrometer mal wieder seine „fünf störrischen Minuten“ hatte. Bei Dr. MATTHIAS MÜLLER bedanke ich mich für die unkomplizierte Versorgung mit benötigten Chemikalien.

Ein besonderes Dankeschön gilt den Laborantinnen JANA BUSCHMANN, ELKE GUTZEIT und MARION HOFMANN, welche den Laboralltag durch die Bereitstellung verschiedener Ausgangsmaterialien und destillierter bzw. getrockneter Lösungsmittel um einiges erleichtert haben. Doch auch ihre stete moralische Unterstützung hat das Arbeitsleben deutlich schöner gemacht.

Ebenfalls bedanke ich mich vielfach bei Dr. ROY BUSCHBECK, BRIGITTE KEMPE und SABINE ENGELMANN für die Aufnahme bzw. Bestimmung diverser Massenspektren und Elementaranalysen. Dr. MARCUS KORB danke ich für die Anfertigung der Röntgeneinkristallstrukturanalysen.

Ich danke Jun.-Prof. Dr. EVGENY KATAEV für die Anfertigung des Zweitgutachtens zu der vorliegenden Arbeit.

Für viele denkwürdige und lustige Momente, die immerwährende Unterstützung bei Problemen und vor allem für das unglaublich gute Arbeitsklima bedanke ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der organischen Chemie, die mich auf dem Weg durch die Promotion begleitet haben. Mein besonderer Dank gilt Dr. KEVIN WEIGAND (auch für das Korrekturlesen meiner Arbeit) und MANUEL HECK, welche gute Freunde geworden sind und für mich eine Bereicherung sowohl im Arbeitsalltag als auch im außer-universitären Leben darstellen.

Ich danke ROBIN für seine Liebe und sein häufiges Anstacheln, wann ich denn endlich „richtig arbeiten gehe“, was mich immer wieder zum weitermachen animiert hat.

Ein großer Dank gilt meiner Familie für die ungebrochene Unterstützung, bei allem was ich mir vorgenommen habe und für ihre positive Einstellung, dass schon alles klappen wird.

Zu guter Letzt und am allermeisten bedanke ich mich bei dir, MUTTI, für deine Liebe und Geduld mit mir, für alles, was du mir in den letzten 28 Jahren ermöglicht hast und dafür, dass du einfach immer da bist, wenn ich dich brauche. Diese Arbeit ist für dich!

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Allenylisothiocyanate – Synthese und Umsetzungen .....	1
1.2 2-Aminothiazole – Biologische Bedeutung .....	5
1.3 Multikomponenten-Reaktionen.....	6
1.4 Sterisch gehinderte Amine .....	8
2 Zielsetzung der Arbeit .....	12
3 Ergebnisse und Diskussion .....	13
3.1 Synthese neuer, höher substituierter Allenylisothiocyanate .....	13
3.1.1 Synthese und Pyrolyse von 1-Acetoxy-4-thiocyanatbut-2-in ( <b>3d</b> ) und 1-Benzoyloxy-4-thiocyanatbut-2-in ( <b>3e</b> ) .....	13
3.1.2 Synthese von 1-(4-Nitrobenzoyloxy)-4-thiocyanatbut-2-in ( <b>3f</b> ).....	17
3.1.3 Synthese und Pyrolyse von 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in ( <b>3h</b> ) .....	18
3.2 Multikomponenten-Reaktionen.....	23
3.2.1 Multikomponenten-Reaktionen von Allenylisothiocyanat ( <b>4a</b> ) und 3-Isothiocyanat-4-methoxybuta-1,2-dien ( <b>4c</b> ) .....	23
3.2.2 Multikomponenten-Reaktionen von 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien ( <b>4d</b> ) .....	28
3.3 Synthese von 2-Aminothiazolen aus Allenylisothiocyanat ( <b>4a</b> ) und sterisch gehinderten Aminen .....	39
3.4 Konkurrenz-Reaktionen zur Einordnung des sterischen Anspruchs verschiedener Amine.....	46
3.4.1 Vergleich von Diisopropylamin ( <b>6a</b> ) und Dicyclohexylamin ( <b>6i</b> ).....	48
3.4.2 Vergleich von Di- <i>tert</i> -butylamin ( <b>6d</b> ) und <i>tert</i> -Amyl- <i>tert</i> -butylamin ( <b>6e</b> ).....	49
3.4.3 Vergleich von 2,2,5,5-Tetramethylpyrrolidin ( <b>6m</b> ) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin ( <b>6o</b> ).....	50
3.4.4 Vergleich von <i>tert</i> -Amyl- <i>tert</i> -butylamin ( <b>6e</b> ) und 3,3,5,5-Tetramethylmorpholin-2-on ( <b>6r</b> ).....	51
3.4.5 Vergleich von Verbindungen ohne und mit Doppelbindung .....	52
3.4.6 Vergleich der 1-Adamantylgruppe mit einer <i>tert</i> -Butylgruppe.....	53
3.4.7 Einordnung der verwendeten Amine nach ihrer Reaktionsgeschwindigkeit .....	53
4 Zusammenfassung .....	56

5	Experimenteller Teil .....	60
5.1	Verwendete Chemikalien .....	60
5.2	NMR-Spektroskopie .....	60
5.3	Infrarot-Spektroskopie .....	60
5.4	Säulenchromatographie.....	60
5.5	Massenspektrometrie.....	61
5.6	Quantitative Elementaranalyse.....	61
5.7	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Mehrkomponenten-Produkte <b>9</b> (AV-1).....	61
5.8	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 5-Methylthiazol-2-amine <b>10</b> (AV-2).....	61
5.9	Synthese von 1-Acetoxy-4-thiocyanatbut-2-in ( <b>3d</b> ) .....	61
5.10	Synthese von 1-Benzoyloxy-4-thiocyanatbut-2-in ( <b>3e</b> ).....	62
5.11	Synthese von 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien ( <b>4e</b> ).....	63
5.12	Synthese von 4-(4-Nitrobenzoyloxy)-but-2-in-1-ol ( <b>12c</b> ) .....	63
5.13	Synthese von 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in ( <b>3h</b> ) .....	64
5.14	Synthese von 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien ( <b>4h</b> ).....	65
5.15	Synthese von 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)thiazol ( <b>28c</b> ) .....	66
5.16	Synthese von 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)thiazol ( <b>28d</b> ) .....	66
5.17	Synthese von <i>N,N</i> -Diisopropyl-5-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]thiazol-2-amin ( <b>9b</b> ) .....	67
5.18	Synthese von 2-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)thiazol ( <b>9c</b> ).....	68
5.19	Synthese von 2-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)-5-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-thiazol ( <b>9d</b> ).....	69
5.20	Synthese von <i>N,N</i> -Diisopropyl-4-methoxymethyl-5-(3-nitro-2-phenyl-propyl)-thiazol-2-amin ( <b>9e</b> ).....	70
5.21	Synthese von <i>N,N</i> -Diisopropyl-4-methoxymethyl-5-[2-hydroxy-2-( <i>p</i> -nitrophenyl)ethyl]thiazol-2-amin ( <b>9f</b> ).....	71
5.22	Synthese von 2-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)-4-methoxymethyl-5-(3-nitro-2-phenyl-propyl)thiazol ( <b>9g</b> ) .....	72
5.23	Synthese von <i>N,N</i> -Diisopropyl-6-nitro-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[ <i>d</i> ]-thiazol-2-amin ( <i>trans</i> - <b>32</b> ) .....	73
5.24	Synthese von (2-( <i>N,N</i> -Diisopropylamin)-5-methylthiazol-4-yl)methylacetat ( <b>44</b> ) ...	74
5.25	Synthese von <i>N</i> -Isopropyl-5-methyl- <i>N-tert</i> -octylthiazol-2-amin ( <b>10c</b> ).....	75
5.26	Synthese von <i>N,N</i> -Di- <i>tert</i> -butyl-5-methylthiazol-2-amin ( <b>10d</b> ) .....	75
5.27	Synthese von <i>N-tert</i> -Amyl- <i>N-tert</i> -butyl-5-methylthiazol-2-amin ( <b>10e</b> ) .....	76

5.28	Synthese von <i>N,N</i> -Di- <i>tert</i> -amyl-5-methylthiazol-2-amin ( <b>10f</b> ) .....	76
5.29	Synthese von <i>N-tert</i> -Butyl-5-methylthiazol-2-amin ( <b>45</b> ) .....	77
5.30	Synthese von <i>N,N</i> -Dicyclopentyl-5-methylthiazol-2-amin ( <b>10h</b> ).....	78
5.31	Synthese von <i>N,N</i> -Dicyclohexyl-5-methylthiazol-2-amin ( <b>10i</b> ) .....	78
5.32	Synthese von <i>N</i> -1-Adamantyl- <i>N</i> -isopropyl-5-methylthiazol-2-amin ( <b>10j</b> ) .....	79
5.33	Synthese von <i>N</i> -1-Adamantyl- <i>N-tert</i> -butyl-5-methylthiazol-2-amin ( <b>10k</b> ) .....	80
5.34	Synthese von 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-1-yl)thiazol ( <b>10m</b> ).....	80
5.35	Synthese von 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)- thiazol ( <b>10n</b> ).....	81
5.36	Synthese von 3,3,5,5-Tetramethyl-4-(5-methylthiazol-2-yl)morpholin-2-on ( <b>10r</b> ) ..	82
5.37	Synthese von 5-Methyl-2-(1,1,3,3-tetramethylisindolin-2-yl)thiazol ( <b>10s</b> ).....	82
5.38	Allgemeine Durchführung der Konkurrenz-Reaktionen.....	83
5.39	Übersicht über durchgeführte Konkurrenzreaktionen.....	84
5.40	Röntgeneinkristallstrukturanalyse.....	85
6	Literatur .....	86
	Anhang .....	92

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absoluiert, wasserfrei
AV	Allgemeine Vorschrift
d	Tage
DC	Dünnschicht-Chromatographie
dest.	destilliert
E	Elektrophil
FVP	Flash Vacuum Pyrolysis (Blitzvakuumpyrolyse)
(±)-I-Effekt	positiver oder negativer induktiver Effekt
2-/3-KP	2-/3-Komponenten-Produkt
Lsg	Lösung
mbar	Millibar (Druckangabe)
MCR	Multi-Component-Reaction (Multikomponenten-Reaktion)
Nu	Nucleophil
ü. N.	über Nacht
RT	Raumtemperatur
SS-FVP	Solution-Spray-FVP

### Chemisch

Ac	Acetyl
1-Ad	1-Adamantyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Cy	Cyclohexyl
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
Et	Ethyl
Me	Methyl
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
THF	Tetrahydrofuran
TMSNCS	Trimethylsilylthiocyanat

## NMR-Spektroskopie

bs	breites Signal
CIGAR-HMBC	Constant time Inverse-detected Gradient Accordion Rescaled long-range Heteronuclear Multiple Bond Correlation
COSY	Correlation Spectroscopy
$\delta$	chemische Verschiebung in ppm
d	Dublett
dd	Dublett von Dubletts
ddd	Dublett von Dublett von Dubletts
dt	Dublett von Tripletts
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
$J$	Kopplungskonstante in Hz
m	Multiplett
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, Kernspinresonanz
ppm	parts per million
s	Singulett
sept	Septett
sext	Sextett
t	Triplett
tt	Triplett von Tripletts
q	Quartett
quint	Quintett

## IR-Spektroskopie

br	breite Bande
m	mittelstarke Bande
$\nu$	Wellenzahl in $\text{cm}^{-1}$
s	starke Bande
w	schwache Bande

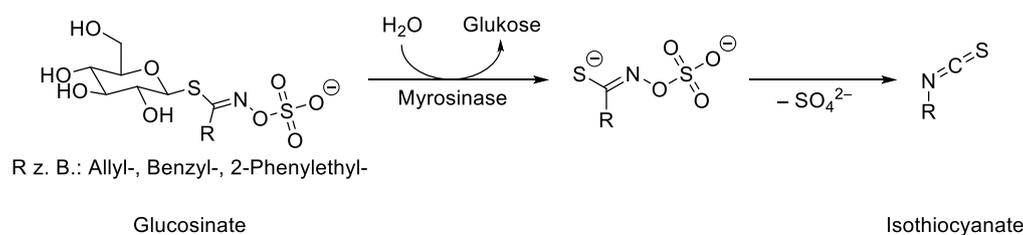
## Massenspektrometrie

ESI	Elektronenspray-Ionisation
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (hochauflösendes Massenspektrum)
<i>m/z</i>	Masse/Ladungsverhältnis

# 1 Einleitung

## 1.1 Allenylisothiocyanate – Synthese und Umsetzungen

Zur Familie der Kreuzblütler (auch Kreuzblütengewächse genannt) gehört eine Vielzahl an vom Menschen täglich genutzten Kulturpflanzen. Dazu zählen vor allem unterschiedliche Gemüsekohlarten, wie beispielsweise Weiß-, Rot-, Blumen- oder Rosenkohl sowie Brokkoli und Kohlrabi. Auch Gewürzpflanzen wie Senf, Meerrettich, Kresse und Wasabi gehören zu dieser Pflanzengattung. Eine Gemeinsamkeit der Gemüsesorten ist der kohlarartige Geruch bzw. der teilweise auftretende, scharfe Geschmack. Dieser entsteht bei der enzymatischen Spaltung von Glucosinaten in Glukose und Isothiocyanate (ITC), welche auch als Senföle bezeichnet werden.<sup>[1]</sup>

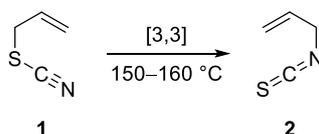


*Schema 1: Spaltung von Glucosinaten zu Isothiocyanaten.*

Die Spaltung setzt ein, sobald die Zellmembran „verletzt“ wird, z. B. durch Anschneiden oder Kauen. Sind die entstehenden Senföle nicht flüchtig, schmecken sie scharf. Flüchtige Senföle wiederum erzeugen einen durchdringenden bis stechenden Geruch.<sup>[2]</sup> Die biologische Wirkung der ITCs begründet das besondere Interesse an der Forschung auf diesem Gebiet. So wirken sie beispielsweise antibiotisch auf einige Pilze und Bakterien.<sup>[3]</sup> Außerdem konnte bereits eine Antitumoraktivität nachgewiesen werden, welche das Wachstum verschiedener humaner Krebszellen hemmt.<sup>[1b,4]</sup> Dabei korreliert die Aufnahme der Isothiocyanate (z. B. über Nahrung) mit einem gesenkten Risiko an Brust-, Lungen- oder Darmkrebs zu erkranken.

ITCs können auch auf synthetischem Weg gewonnen werden. Dabei ist die wohl wichtigste Methode die Reaktion von primären Aminen mit elektrophilen Kohlenstoff-Schwefel-Quellen, z. B. mit Kohlenstoffdisulfid oder Thiophosgen.<sup>[5]</sup> Eines der wohl bekanntesten Senföle ist das Allylisothiocyanat (**2**). Dieses kommt sowohl natürlich vor, ist aber auch aus Allylthiocyanat (**1**) zugänglich.

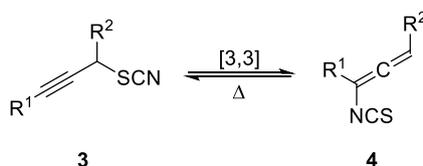
Bereits im Jahr 1875 stellten BILLETTER und GERLICH fest, dass sich **1** bei der Destillation unter Normaldruck zu **2** umlagerte.<sup>[6]</sup>



*Schema 2: [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Allylthiocyanat (1) zu Allylisothiocyanat (2).*

Die gezeigte Isomerisierung war damit die erste chemisch und analytisch nachgewiesene [3,3]-sigmatrope Umlagerung.<sup>[7]</sup> Bei dieser Art von Reaktionen handelt es sich prinzipiell um „Reorganisationsprozesse“, wobei es, vereinfacht gesagt, zur Wanderung einer Gruppe (hier SCN) von einem Ende des  $\pi$ -Systems zum anderen kommt.

Überträgt man den Mechanismus der [3,3]-sigmatropen Umlagerung auf die Propargylthiocyanate **3** ist es möglich die gewünschten Titelverbindungen, Allenylisothiocyanate vom Typ **4**, zu gewinnen. Dabei handelt es sich um eine Substanzklasse mit kumulierten Doppelbindungen. Aufgrund dieser strukturellen Besonderheit ist eine herkömmliche Synthese der entsprechenden Verbindungen unter hohen Reaktionstemperaturen nicht möglich, da es dabei zur spontanen Zersetzung oder Polymerisation kommen kann.<sup>[8]</sup>



*Schema 3: [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Propargylthiocyanaten 3 zu Allenylisothiocyanaten 4.*

Um dieses Problem bzw. auch die Gefahr der explosionsartigen Zersetzung zu umgehen oder zumindest zu minimieren, entwickelten BANERT und VROBEL im Jahr 1991 eine effiziente Methode mittels Flash-Vakuum-Pyrolyse (FVP), um **4** darzustellen.<sup>[9]</sup>

Bei der FVP handelt es sich um eine Thermolyse (in der Literatur werden die Begriffe Pyrolyse und Thermolyse gleich genutzt), welche unter verringertem Druck und erhöhten Temperaturen stattfindet.<sup>[10]</sup> Außer im Hinblick auf die Heizquelle hat sich der allgemeine Aufbau einer Pyrolyseapparatur seit der ersten Verwendung Anfang des 20. Jahrhunderts kaum verändert (Abb. 1).

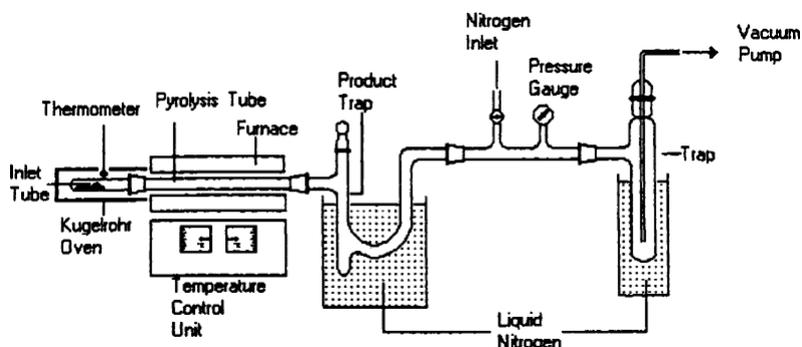


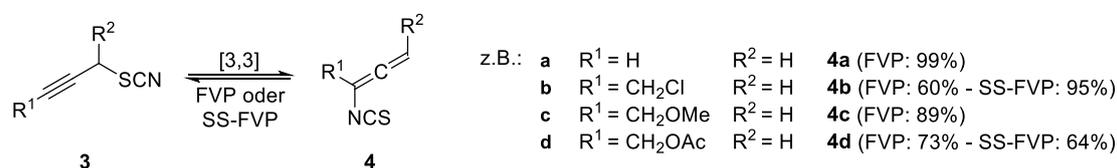
Abb. 1: Aufbau einer Flash-Vakuum-Pyrolyse-Apparatur.<sup>[10c]</sup>

Das umzusetzende Reagenz wird aus einer Vorlage heraus verdampft, damit das reaktive Intermediat in der Gasphase vorliegt. Am anderen Ende des Pyrolyserohrs befindet sich eine in flüssigen Stickstoff getauchte Kühlfalle, in welcher das umgelagerte Produkt auskondensiert bzw. eingefroren wird. Außerdem ist die Kühlfalle entweder direkt oder über eine weitere Sicherheitsfalle an einer Vakuumpumpe angeschlossen. Der Vorteil dieser Thermolyse-Methode ist, dass sich die vorherrschenden Bedingungen sehr gut für unimolekulare Reaktionen eignen. Durch die mittels Vakuum erzeugte „Strömung“ verbringen einzelne Moleküle nur eine sehr kurze Zeit in der Reaktionszone (Pyrolyserohr im Ofen), wodurch es möglich ist, auch thermisch instabile Verbindungen weitestgehend ohne Zersetzung umzusetzen. Je nach Beschaffenheit des Ausgangsmaterials ist es hierbei auch denkbar, den „Stoffstrom“ durch den Einsatz eines inerten Transportgases zu unterstützen.

Limitierung findet die FVP in der Flüchtigkeit der eingesetzten Substanzen. Flüssigkeiten mit niedrigem Siedepunkt oder Feststoffe, welche leicht sublimieren, sind demzufolge sehr gut geeignet für diese Art der Thermolyse. Sobald die Ausgangsstoffe eine geringere Flüchtigkeit aufweisen, können einige Parameter-Änderungen an der Apparatur trotzdem noch zu positiven Ergebnissen führen. Vor allem die Erzeugung eines besseren Vakuums (bis zu  $10^{-7}$  mbar) kann zur Steigerung des Umsatzes bzw. der Ausbeute beitragen.<sup>[10e]</sup> Ist es aufgrund steigender Molekülgröße nicht mehr möglich das Edukt zersetzungsfrei zu verdampfen, gibt es eine weitere Pyrolysemethode, welche Erfolg verspricht. Dabei handelt es sich um die Solution-Spray-Flash-Vakuum-Pyrolyse (SS-FVP).<sup>[10f,11]</sup> Das schwer bis nicht-flüchtige Edukt wird in

einem Lösungsmittel, welches inert gegenüber dem reaktiven Intermediat ist, vorgelegt und anschließend bis kurz unter den Siedepunkt erwärmt. Die warme Lösung wird dann unter Inertgasstrom und anliegendem Vakuum in Form eines Sprays (z. B. über eine Ölzerstäuberdüse<sup>[11d,12]</sup>) fein zerstäubt in das Pyrolyserohr eingebracht.

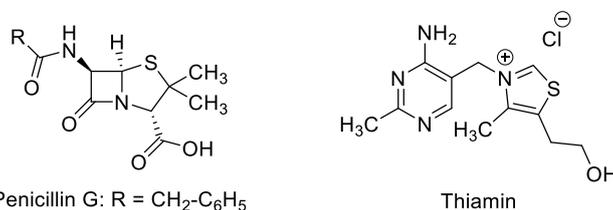
Mithilfe der beiden vorgestellten Pyrolysemethoden war es der Arbeitsgruppe um BANERT möglich, sowohl den unsubstituierten Grundkörper **4a** als auch einige substituierte Vertreter der Allenylisothiocyanate **4** aus den entsprechenden Propargylthiocyanaten **3** in guten bis sehr guten Ausbeuten zu synthetisieren.<sup>[9,12]</sup> Das folgende Schema zeigt eine kleine Übersicht über die bisher interessantesten Vertreter.



**Schema 4:** Bisher interessanteste Vertreter der Allenylisothiocyanate **4**.

Die wichtigste Eigenschaft der ITCs ist der stark elektrophile Charakter der Isothiocyanat-Gruppe (NCS). Durch die Umsetzung der Verbindungen **4** mit einer Vielzahl verschiedenster kohlenstoff-, schwefel-, sauerstoff- oder stickstoffhaltiger Nucleophile konnte in den vergangenen Jahren bereits eine überaus umfangreiche Stoffdatenbank von in 2-Position substituierten 1,3-Thiazolen **5** (siehe Schema 6) erstellt werden.<sup>[9a-c,12,13]</sup>

Die 1,3-Thiazol-Einheit kann in vielen natürlich vorkommenden, wichtigen Verbindungen gefunden werden. Die bekanntesten sind dabei sicherlich Penicillin und Thiamin (Vitamin B1).

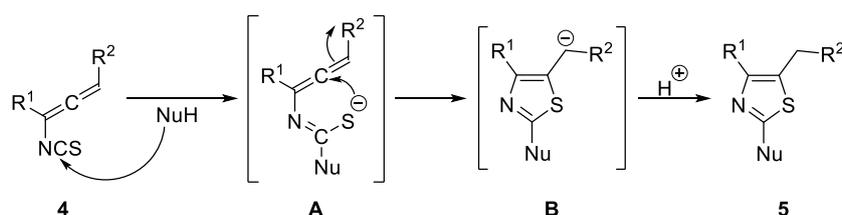


**Schema 5:** Bekannte Verbindungen mit 1,3-Thiazol-Struktur.

Die älteste und vermutlich auch bekannteste Synthesemethode für die Thiazole **5** stammt aus dem Jahr 1887 von HANTZSCH, wobei er  $\alpha$ -Halogenketone mit Thioharnstoffen umsetzte.<sup>[14]</sup> Problematisch bei dieser Methode sind allerdings das begrenzte Substitutionsmuster sowie die benötigten, drastischen Reaktionsbedingungen. Weiterhin bekannt ist die Reaktion von

$\alpha$ -Thiocyanatketonen oder 1-Alkynylthiocyanaten ( $R-C\equiv C-SCN$ ) mit Aminen.<sup>[15]</sup> Ebenso können die Verbindungen **5** aus Propargylthiocyanaten vom Typ **3** oder aus Propargylaminen (unter Zusatz von Kohlenstoffdisulfid) erzeugt werden.<sup>[16]</sup>

Durch die bereits angesprochenen Umsetzungen der Allene **4** mit verschiedenen Nucleophilen kann dieser „Syntheseliste“ für Thiazole nun eine weitere Methode hinzugefügt werden. Abgesehen von den mit Vorsicht<sup>[8c]</sup> zu behandelnden Isothiocyanaten **4** ist der positivste Aspekt sicherlich die Vielfalt an möglichen Produkten.

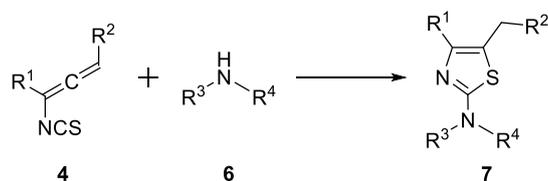


*Schema 6: Allgemeine Umsetzung von Allenylisothiocyanaten **4** mit Nucleophilen.*

Die Bildung der Thiazole **5** kann nach dem in Schema 6 dargestellten Mechanismus erklärt werden. Das eingesetzte Nucleophil greift am Kohlenstoffatom der NCS-Gruppe von **4** an, wobei sich über das offenkettige Intermediat **A** und einer intramolekularen Cyclisierung die negativ geladene Spezies **B** bildet. Nach abschließender Protonierung (Protonen aus dem eingesetzten Nucleophil oder auch dem Lösungsmittel) bildet sich das gewünschte Produkt **5**.

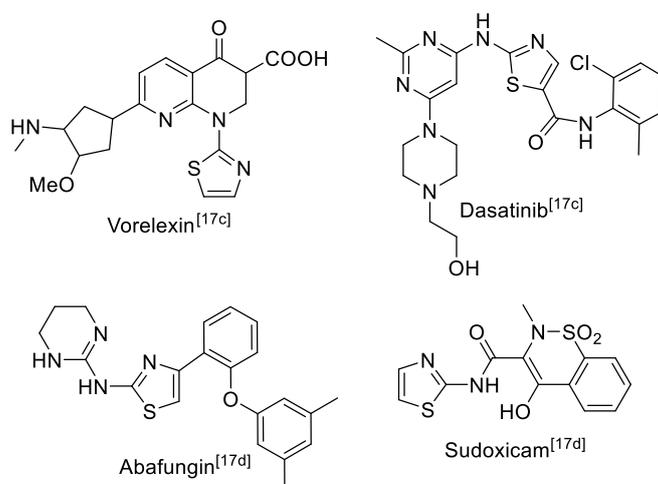
## 1.2 2-Aminothiazole – Biologische Bedeutung

Bezug nehmend auf die bisher präsentierte Arbeit der Arbeitsgruppe um BANERT ist es möglich, 2-Aminothiazole vom Typ **7** durch die Reaktion der Allenylisothiocyanate **4** mit primären oder sekundären Aminen **6** zu gewinnen.



*Schema 7: Synthese von 2-Aminothiazolen **7** aus Allenylisothiocyanaten **4**.*

Hochsubstituierte Derivate der 2-Aminothiazole **8** (siehe Schema 9) haben in der medizinischen Chemie eine große Bedeutung, da sie eine hohe biologische Aktivität aufweisen. Alleine in den letzten fünf Jahren ist eine Vielzahl an Übersichtsartikeln über die Verwendung der Verbindungen erschienen.<sup>[17]</sup> Dabei werden vor allem die zahlreichen positiven Wirkungsweisen für den menschlichen Körper immer tiefer gehend untersucht. Die meistbeachteten Eigenschaften sind z. B.: die Antitumor-Aktivität<sup>[18]</sup> (Vorelexin, Dasatinib), die antibakterielle<sup>[19]</sup> (Abafungin), antimykotische<sup>[20]</sup>, antituberkulöse<sup>[21]</sup> und entzündungshemmende Wirkung<sup>[22]</sup> (Sudoxicam) sowie der Einsatz als Medikament bei Prionenkrankheiten.<sup>[23]</sup>



*Schema 8: Einige bereits auf dem Markt erhältliche Medikamente mit 2-Aminothiazol-Struktur.*

Aufgrund dieser biologischen Aktivität werden die Erforschung und weitere Synthese neuer Verbindungen mit 2-Aminothiazol-Struktur immer wichtiger.

### 1.3 Multikomponenten-Reaktionen

Ein großer Teilbereich der organischen Synthesechemie beschäftigt sich mit der Totalsynthese komplexer Naturstoffe. Dabei erfolgt die Herstellung der gewünschten Zielmoleküle oftmals über eine Vielzahl einzelner Reaktionsschritte. Als „ideale Synthese“ wird allerdings eine Umsetzung beschrieben, die in möglichst wenigen Schritten das Produkt ausgehend von umweltverträglichen Reagenzien mit einer hohen Ausbeute liefert.<sup>[24]</sup> Ausgehend von diesen Voraussetzungen steht die stete Weiterentwicklung der Multikomponenten-Reaktionen (MCRs) als „Ein-Topf“-Synthesen im Blickpunkt vieler Forschungsgruppen. Das Ziel ist hierbei, dass mehr als zwei verschiedene Edukte (kostengünstig und leicht zugänglich) in einem

Reaktionsgefäß zusammen gegeben werden und im Laufe der Umsetzung ein Produkt ausbilden, welches die meisten Atome der Ausgangsmaterialien enthält.

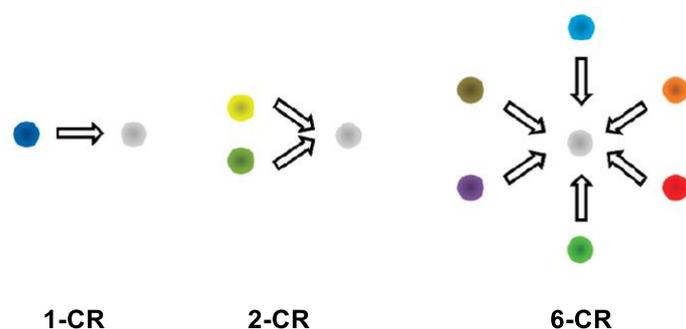
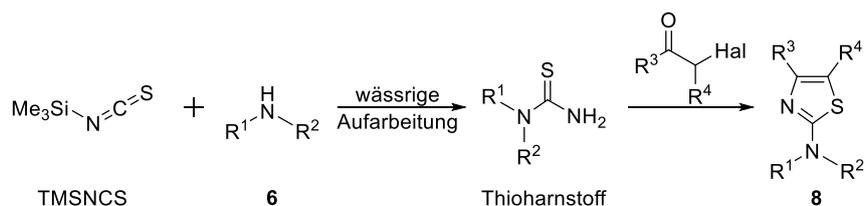


Abb. 2: Bildliche Darstellung einer Multikomponenten-Reaktion (MCR).<sup>[24b]</sup>

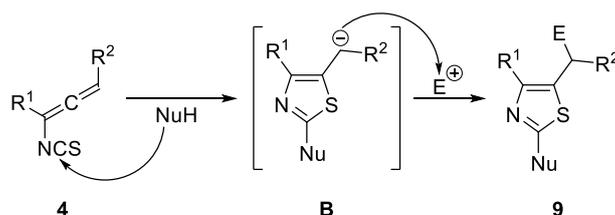
Früher wurden Reaktionen, bei denen sich zwei oder mehr neue Bindungen unter denselben Bedingungen ausbilden und die (meist intramolekularen) Folgeumsetzungen aufgrund der zuvor neu gebildeten funktionellen Gruppen stattfinden, in der Literatur auch als Domino-Reaktionen bezeichnet.<sup>[25]</sup> Diese laufen ohne die Zugabe weiterer Reagenzien oder Katalysatoren ab. Im Vergleich zu herkömmlichen, sequentiellen, mehrstufigen Prozessen ist der deutlich erkennbare Vorteil der MCRs, dass die Produktbildung quasi in einem Schritt abläuft. Durch diese Tatsache kommt man einer „idealen Synthese“ vor allem bezüglich der Stufen- und Atomökonomie schon sehr nah.<sup>[24a,26]</sup>

Auch biologisch wirksame 2-Aminothiazole **8** können mittlerweile über verschiedene MCRs im „Ein-Topf“-Verfahren gewonnen werden.<sup>[27]</sup> Eine vorgeschlagene Möglichkeit ist die Reaktion von Trimethylsilylisothiocyanat (TMSNCS) mit sekundären Aminen **6**, um verschiedene Thioharnstoff-Derivate zu generieren. Diese sind anschließend in der Lage im Sinne einer HANTZSCH-Reaktion<sup>[14a]</sup> mit unterschiedlich substituierten  $\alpha$ -Halogenketonen zu den gewünschten Produkten **8** zu reagieren.



Schema 9: Beispiel für eine Multikomponenten-Synthese von 2-Aminothiazolen **8**.<sup>[27a]</sup>

Auch mit den Allenylisothiocyanaten **4** kann eine Vielzahl an Multikomponenten-Reaktionen durchgeführt werden. Dazu wird **4** zu einer Mischung aus verschiedenen Nucleophilen und Elektrophilen (welche nicht miteinander reagieren) gegeben. Durch den nucleophilen Angriff an der NCS-Gruppe der Allene **4** kommt es zunächst zur Ausbildung der negativ geladenen Zwischenstufe **B**, welche im Folgenden mit dem weiteren Elektrophil zum 3-Komponenten-Produkt **9** reagiert.



*Schema 10: Multikomponenten-Reaktion von Allenylisothiocyanaten 4.*

Während seiner Doktorarbeit konnte RICHTER bereits einige Untersuchungen bezüglich dieser Reaktionsfolge anstellen. Das Hauptaugenmerk lag dabei vor allem auf dem Einfluss verschiedener Lösungsmittel und welche Kombinationen aus Nucleophil und zweitem Elektrophil besonders vielversprechende Ergebnisse liefern.<sup>[12]</sup> Dabei konnte er für die Wahl des Nucleophils vor allem auf eine Sammlung verschiedener, sterisch gehinderter Amine der Arbeitsgruppe um BANERT zurückgreifen.

#### 1.4 Sterisch gehinderte Amine

Wird eine Reaktion durch die räumliche Ausdehnung verschiedener Substituenten eines Moleküls beeinflusst, so bezeichnet man dies im Allgemeinen als sterische Hinderung. Besonders kommt dieser Einfluss zum Tragen, wenn sich große, räumlich anspruchsvolle Gruppen in der Nähe der reaktiven Zentren befinden, da Umsetzungen in diesem Fall nur noch sehr langsam oder gar nicht stattfinden.

Seit den 1950er Jahren haben sich einige Forschungsgruppen intensiv mit dem Thema der sterischen Hinderung auseinandergesetzt und durch verschiedene Berechnungsmethoden Tabellen aufgestellt, welche die Größe, und damit verbunden den Anspruch, verschiedener Substituenten einordnen sollen.<sup>[28]</sup> Am bekanntesten sind hierbei vermutlich die  $E_s$ -Skala nach TAFT<sup>[29]</sup>, die  $\nu$ -Skala nach CHARTON<sup>[30]</sup>, die V-Skala nach MEYER<sup>[31]</sup> und die „A-Werte“<sup>[32]</sup>. Die folgende Tabelle soll eine Übersicht der Werte für einige der häufigsten Substituenten nach den verschiedenen Skalen liefern.

**Tabelle 1:** Einordnung der sterischen Hinderung verschiedener Substituenten nach unterschiedlichen Skalen.

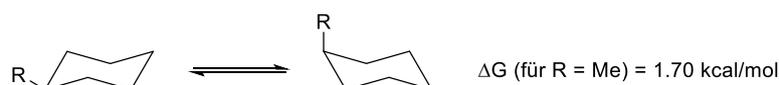
Substituent	$E_s$ <sup>[29]</sup>	$v$ <sup>[30]</sup>	$V [\cdot 10^2]$ <sup>[31]</sup>	A-Werte [kcal/mol] <sup>[32]</sup>
<b>H</b>	+ 1.24	0.00	---	---
<b>Me</b>	$\pm 0.00$	0.52	2.84	1.70
<b>Et</b>	- 0.07	0.56	4.31	1.75
<b>Pr</b>	- 0.36	0.68	4.78	---
<b><i>i</i>Pr</b>	- 0.47	0.76	5.74	2.15
<b><i>t</i>Bu</b>	- 1.54	1.24	7.16	> 4.20
<b>Neopentyl-</b>	- 1.74	1.34	5.75	2.00
<b>Cyclobutyl-</b>	- 0.06	---	5.79	---
<b>Cyclopentyl-</b>	- 0.51	---	6.16	---
<b>Cyclohexyl-</b>	- 0.79	0.87	6.25	2.15
<b>Ph</b>	---	0.57	6.10	3.00

Im Jahr 1952 stellte TAFT die  $E_s$ -Skala auf. Dafür untersuchte und verglich er die Reaktionsgeschwindigkeiten der säurekatalysierten Hydrolyse von verschiedenen aliphatischen Carbonsäureestern (R-COOR'), wobei R = Me als 0.00 definiert wurde.<sup>[29c]</sup>

$$E_s = \log \left( \frac{k_R}{k_{Me}} \right)_A$$

Aus dem Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten der Hydrolyse von R-COOR' zu Me-COOR' konnten die entsprechenden  $E_s$ -Werte ermittelt werden. Je größer bzw. „sperriger“ die Substituenten R werden, desto negativer wird die Zahl. Problematisch an dieser Herangehensweise war, dass nur Daten für verschiedene Alkyl-Substituenten und davon abgeleitete Gruppen ermittelt wurden. Um auch Substituenten mit Heteroatomen oder Halogenen in diese Skala einzubeziehen, wurde von CHARTON im Jahr 1969 auf die VAN-DER-WAALS-Radien der Atome zurückgegriffen, welche lange Zeit als Maß für die eigentliche Atomgröße angesehen wurden.<sup>[30c]</sup> Darauf aufbauend entwickelte er die  $v$ -Skala, welche sich „parallel“ zu den  $E_s$ -Werten verhielt. 1986 definierte MEYER Moleküle als geometrische Körper mit scharf definierten Grenzen, wobei er ihre Größe und Form bewertete. Bei der Aufstellung seiner  $V$ -Skala stellte er fest, dass die sterische Wirkung eines Substituenten mit dem Volumen desjenigen Teils des „Körpers“ zusammenhängt, der sich in der Nähe des „Ankeratoms“ (z. B. reaktives Zentrum) befindet. Weiter entfernte Reste hatten seiner Meinung nach nur eine geringfügige Wirkung.

Die sogenannten *A*-Werte dienen zur Bestimmung der stabilsten Orientierung von Atomen/Substituenten in einem Molekül (Konformationsanalyse) sowie der allgemeinen Darstellung des sterischen Volumens.<sup>[32]</sup> Ermittelt wurden sie aus Energiemessungen an monosubstituierten Cyclohexanringen. Dabei ist es wichtig zu wissen, dass am Cyclohexan gebundene Substituenten aufgrund des geringeren Energieniveaus (= stabilste Konformation) allgemein die Bindung in äquatorialer Position bevorzugen. Demzufolge muss dem Molekül Energie zugeführt werden, um den Substituenten in die axiale Position zu bringen.



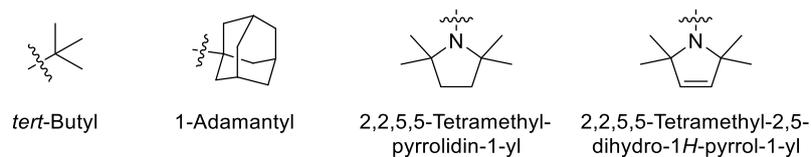
*Schema II: Konformationsgleichgewicht eines monosubstituierten Cyclohexans.*

Der Unterschied der GIBBS'schen Energie zwischen der Konformation mit höherem (axial) und der Konformation mit niedrigerem Energieniveau (äquatorial) ergibt damit den gewünschten *A*-Wert. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass Werte für wirklich große Substituenten sehr schlecht bestimmt werden können, da das Gleichgewicht bei diesen Verbindungen fast komplett auf der linken Seite liegt. Demzufolge können nur theoretisch berechnete Daten (durch das Aufsummieren bekannter „Bruchstücke“) angegeben werden.

Anhand der zuvor gezeigten Tabelle und der darin aufgeführten Werte ist zunächst deutlich zu erkennen, dass eine steigende Kettenlänge bzw. eine steigende Verzweigung bei einfachen Alkyl-Substituenten mit einem erhöhten sterischen Anspruch gleichzusetzen ist. Außerdem steigt die Hinderung bei größer werdenden, cyclischen Substituenten zusammen mit der Ringgröße an.

Problematisch an den gezeigten Aufstellungen ist, dass jede eine andere Herangehensweise an das Thema sterische Hinderung wählt, und dass demzufolge teilweise erhebliche Diskrepanzen zwischen den einzelnen Skalen bezogen auf bestimmte Substituenten auftreten. So ist beispielsweise eine Neopentyl-Gruppe laut TAFT und CHARTON sterisch anspruchsvoller als eine *tert*-Butylgruppe, doch die *V*- und *A*-Werte beschreiben genau das Gegenteil.

Außerdem fehlt ein einwandfreier Vergleich zwischen Substituenten, die sich in ihrer chemischen Umgebung recht ähnlich sind, wie z. B. eine *tert*-Butyl und eine 1-Adamantyl-Gruppe bzw. cyclische Reste mit und ohne Doppelbindung.

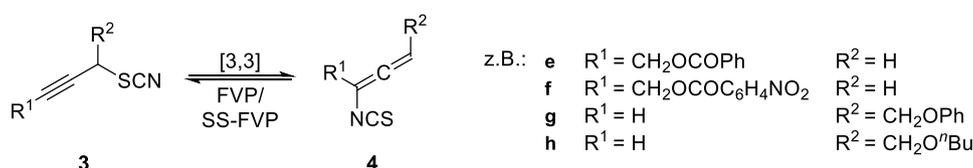


**Schema 12:** Zu vergleichende Substituenten mit ähnlicher chemischer Umgebung.

Da es sich bei der Amin-Einheit um eine der wichtigsten funktionellen Gruppen der organischen Chemie handelt, wurden über die Jahre unzählige Syntheserouten für diese Verbindungen entwickelt. Ein besonderes Augenmerk lag dabei vor allem auf sterisch stark gehinderten Aminen.<sup>[33]</sup> In letzter Zeit ist es der Arbeitsgruppe um BANERT gelungen, eine Vielzahl verschiedener Amine mit sehr großem sterischen Anspruch zu synthetisieren. Doch wie bereits beschrieben, liegt das größte Problem darin, diese Moleküle hinsichtlich ihrer Reaktivität in weiteren Umsetzungen einschätzen zu können.

## 2 Zielsetzung der Arbeit

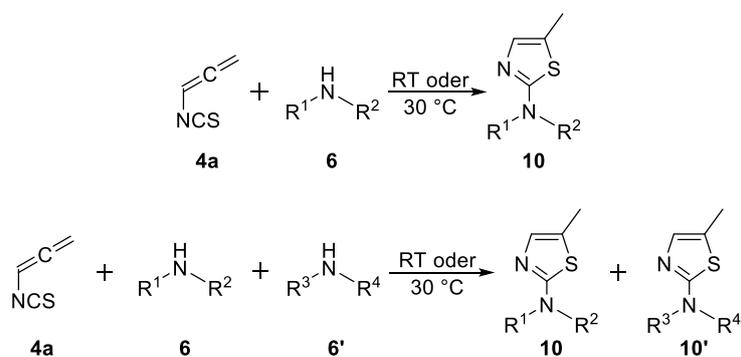
Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist zunächst die Darstellung neuer, höher substituierter Propargylthiocyanate **3**, welche im Anschluss mittels FVP oder SS-FVP zu den gewünschten Allenylisothiocyanaten **4** umgesetzt werden sollen.



*Schema 13: Gewünschte Synthese neuer, höher substituierter Allenylisothiocyanate **4**.*

Weiterhin sollen die von RICHTER bereits untersuchten Multikomponenten-Reaktionen<sup>[12]</sup> weitergehend betrachtet werden. Dabei wird das Hauptaugenmerk auf die Variation der eingesetzten Edukte gelegt. Vor allem die zuvor gewonnenen Allene **4** bieten hierbei die Möglichkeit, noch komplexere 3-Komponenten-Produkte darzustellen.

Ebenfalls ein großer Schwerpunkt dieser Arbeit soll die Einordnung der von der Arbeitsgruppe um BANERT bereitgestellten Amine nach ihrer sterischen Hinderung sein. Dafür werden zunächst die entsprechenden Thiazole **10** aus der Umsetzung von 1-Isouthiocyanatpropan-1,2-dien (**4a**) mit den Aminen **6** synthetisiert (bei Raumtemperatur – RT – oder leicht erhöhter Temperatur). Im Anschluss wird der Grundkörper **4a** mit jeweils zwei verschiedenen Aminen **6** und **6'** in einer Konkurrenz-Reaktion umgesetzt. Anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Reaktionslösung erhält man einen Überblick über die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Amine.

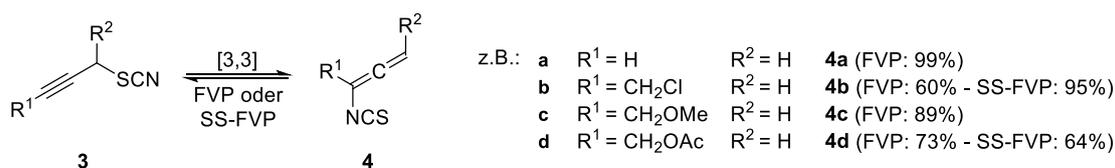


*Schema 14: Synthese der Thiazole **10** aus **4a** und **6**, sowie anschließende Konkurrenzreaktion.*

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Synthese neuer, höher substituierter Allenylisothiocyanate

In den vergangenen Jahren konnten BANERT und Mitarbeiter bereits einige interessante Allenylisothiocyanate vom Typ **4** aus den entsprechenden Propargylverbindungen **3** mittels FVP oder SS-FVP synthetisieren, wobei die Ausbeuten gut bis sehr gut waren (siehe 1.1).<sup>[9]</sup>



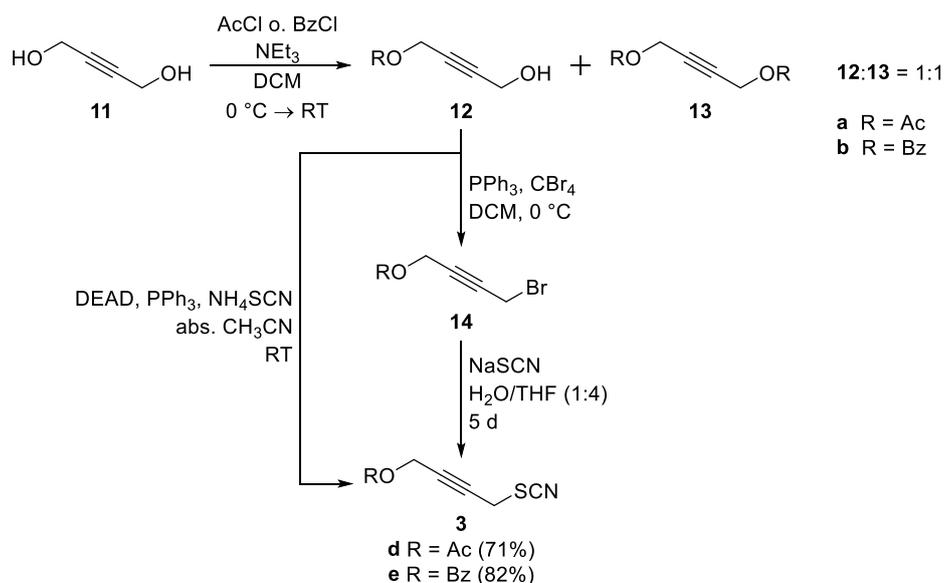
*Schema 15: Synthese von Allenylisothiocyanaten **4** aus Propargylthiocyanaten **3**.*

Im Folgenden werden die Synthesen hin zu neuen, höher substituierten Propargylthiocyanaten **3** und ihre anschließende Thermolyse zu den gewünschten Allenen **4** detaillierter präsentiert. Außerdem sollen einige Folgeumsetzungen mit den auf diesem Weg erzeugten Verbindungen gezeigt werden.

#### 3.1.1 Synthese und Pyrolyse von 1-Acetoxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3d**) und 1-Benzoyloxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3e**)

Bei 1-Acetoxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3d**) sowie dem entsprechenden 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) handelt es sich um in der Arbeitsgruppe bereits synthetisierte Verbindungen.<sup>[9e]</sup> Dabei wurde eine dreistufige Synthesesequenz durchlaufen, um ausgehend von 2-Butin-1,4-diol (**11**) das gewünschte Propargylthiocyanat **3d** darzustellen. Zunächst wurde **11** in einer einfachen Veresterungsreaktion unter Zusatz der Base Triethylamin mit Acetylchlorid versetzt, wobei sich sowohl das mono-, als auch das disubstituierte Produkt im Verhältnis 1:1 bildeten.<sup>[34]</sup> Nach der säulenchromatographischen Trennung der beiden Ester 1-Acetoxy-2-butin-4-ol (**12a**) und 1,4-Diacetoxybut-2-in (**13a**) wurde **12a** mit Hilfe von Tetrabrommethan und Triphenylphosphan zu 1-Acetoxy-4-brombut-2-in (**14a**) umgesetzt.<sup>[35]</sup> Abschließend erfolgte eine weitere Substitution, wobei unter Zugabe von Natriumthiocyanat **14a** zu **3d** reagieren konnte.<sup>[36]</sup> Die entsprechende FVP bzw. SS-FVP zum Allen **4d** soll an dieser Stelle nicht weiter erläutert werden, da diese Reaktion bereits ausführlich untersucht wurde.<sup>[9e,12]</sup>

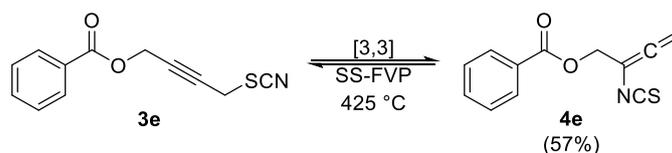
Im Verlauf der vorliegenden Arbeit war es möglich den Syntheseweg hin zu **3d** um eine Stufe zu verkürzen. Dies gelang durch den Einsatz von **12a** in einer MITSUNOBU-ähnlichen Reaktion, in welcher die OH-Gruppe direkt durch eine Thiocyanat-Einheit substituiert wurde. Die Reaktionsbedingungen für diese Umsetzung wurden in Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift von IRANPOOR gewählt.<sup>[37]</sup> Über diese Methode konnte Thiocyanat **3d** mit einer Ausbeute von 71% gewonnen werden.



*Schema 16: Synthese der Propargylverbindungen **3d** und **3e** ausgehend von **11**.*

Aufbauend auf den gewonnenen Erkenntnissen sollte im Anschluss ein neues, literaturunbekanntes Propargylthiocyanat, das 1-Benzoyloxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3e**) synthetisiert werden. Dieses stellt aufgrund seiner Molekülgröße und der geringen Flüchtigkeit einen geeigneten Vertreter für die Thermolyse mittels SS-FVP dar. Außerdem sind weitere Reaktionen am Phenylring denkbar, wodurch die Verbindung zusätzliches Interesse weckt. Zunächst wurde das Diol **11** mit Benzoylchlorid unter den gleichen Bedingungen, wie zuvor erläutert, zu den entsprechenden literaturbekannten Estern **12b** und **13b** umgesetzt.<sup>[34]</sup> Danach konnte unter Zusatz von Azodicarbonsäurediethylester (DEAD), Triphenylphosphan und Ammoniumthiocyanat aus dem Alkohol **12b** die gewünschte Propargylverbindung **3e** mit einer Ausbeute von 82% dargestellt werden.

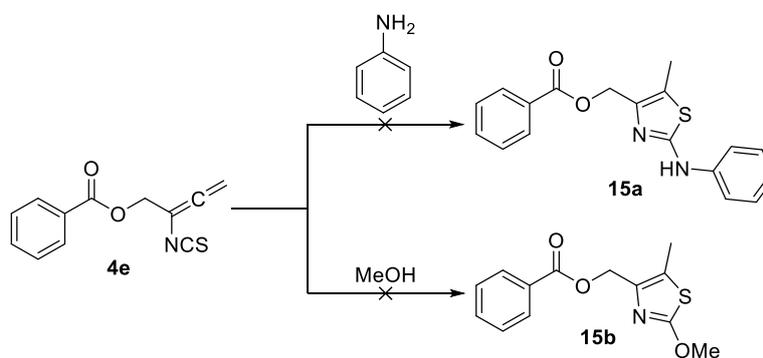
Aufgrund der bereits durch RICHTER während seiner Dissertation<sup>[12]</sup> gewonnenen Erfahrung bezüglich der Solution-Spray-FVP konnte **3e** problemlos mittels dieser Methode zu 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4e**) pyrolysiert werden.



Schema 17: SS-FVP von **3e**.

Dafür wurde **3e** zunächst in wasserfreiem (abs.) THF gelöst und anschließend auf ca. 65 °C erwärmt. Die vorgewärmte Lösung wurde bei einem anliegenden Druck von 0.01 mbar in das Pyrolyserohr (425 °C) über eine Stahldüse eingebracht und die Lösung des umgelagerten Isothiocyanats **4e** anschließend mittels flüssigem Stickstoff ausgefroren. 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4e**) zeigte eine solch hohe Stabilität, dass es möglich war das Rohprodukt säulenchromatographisch zu reinigen und fast vollständig zu isolieren (aus Sicherheitsgründen wurde das Lösungsmittel allerdings nicht komplett entfernt). Die Ausbeute an **4e** betrug dabei 57%.<sup>[11d]</sup>

Um im Allgemeinen die Reaktivität des neuen Allens **4e** zu untersuchen, wurden ein paar vielversprechende Nucleophile zugesetzt, welche bereits mit 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) erfolgreich umgesetzt werden konnten. Dazu zählten sowohl Anilin als auch Methanol. Diese beiden Verbindungen wurden entweder in stöchiometrischer Menge oder im Fall von Methanol im Überschuss bei RT zu einer Lösung von **4e** in abs. THF gegeben. Im Anschluss wurden die Reaktionsmischungen für mehrere Tage gerührt und in regelmäßigen Abständen mittels <sup>1</sup>H-NMR-Aufnahmen untersucht. Dabei war jedoch keine Umsetzung zu den gewünschten Thiazolen **15a** und **15b** festzustellen.

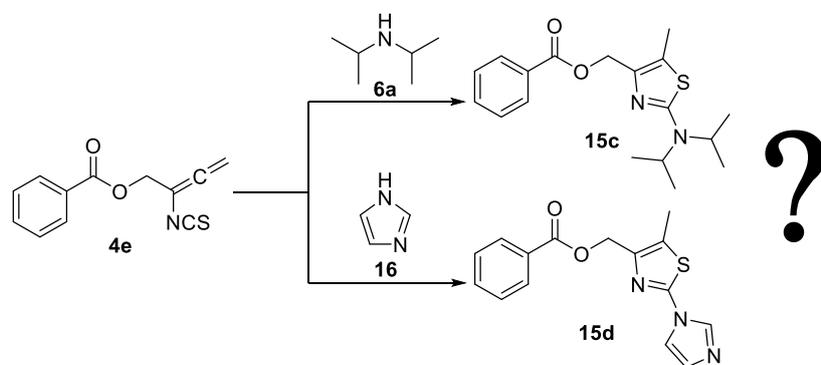


Schema 18: Umsetzung von **4e** mit Anilin bzw. Methanol.

Selbst nach einer Reaktionszeit von mehreren Tagen lagen die zugegebenen Nucleophile unverändert in der Lösung vor. An der Bildung eines braunen, unlöslichen Niederschlags war

lediglich die langsame Polymerisation von 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4e**) zu erkennen. Diese negativen Ergebnisse könnten zum einen mit der relativ hohen Stabilität des Allens **4e** aufgrund seiner Molekülgröße erklärt werden, wobei die Isothiocyanat-Einheit eventuell durch den großen Benzoyl-Rest sterisch abgeschirmt wird, was einen Angriff an dieser Position erschwert. Zum anderen sind Anilin und Methanol verhältnismäßig schwache Nucleophile.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Reaktion von **4e** mit stärkeren Nucleophilen, wie Diisopropylamin (**6a**) (nur als NMR-Ansatz) und 1H-Imidazol (**16**) untersucht. Hierbei konnten in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren bereits 15–20 Minuten nach der Zugabe keine Signale der Edukte mehr gefunden werden, was auf eine erfolgreiche Umsetzung hindeutete.

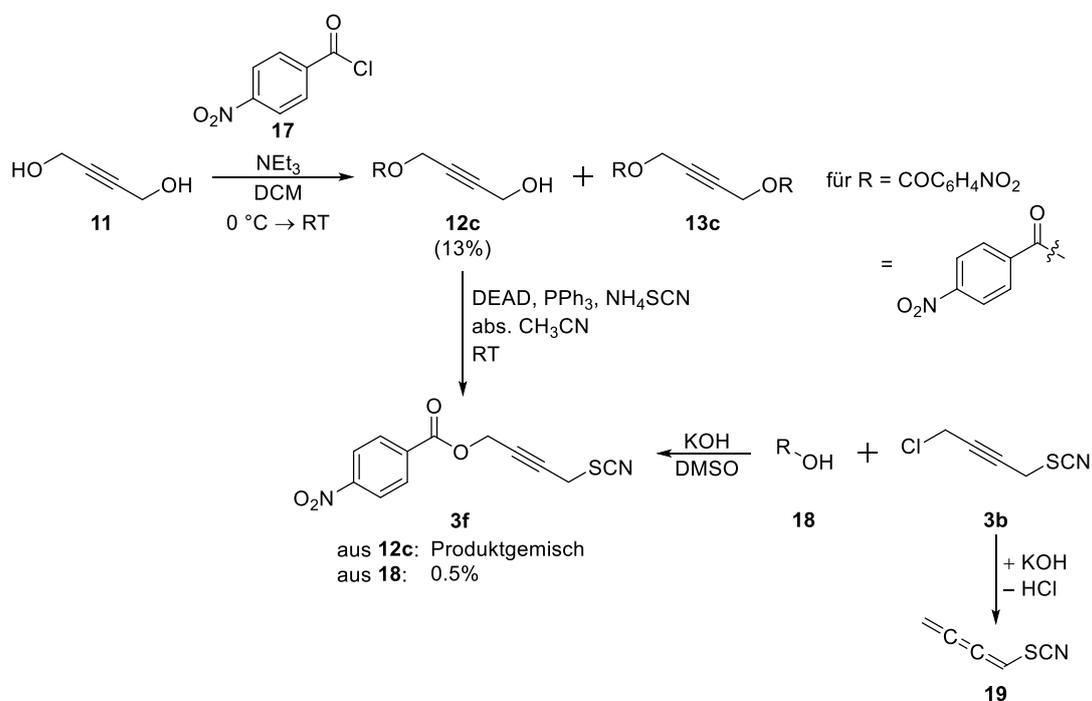


*Schema 19: Umsetzung von **4e** mit Diisopropylamin (**6a**) und 1H-Imidazol (**16**).*

Nach der Aufarbeitung (für **15c**) bzw. der säulenchromatographischen Reinigung (für **15d**) der jeweiligen Rohprodukte war es nicht möglich die erwarteten Thiazole **15c** und **15d** zu isolieren. Stattdessen konnte bei der Reaktion von **4e** mit **16** Benzoesäure gewonnen werden. Eine mögliche Erklärung für die Bildung dieser Carbonsäure soll in Kapitel 3.2 nachgeliefert werden.

### 3.1.2 Synthese von 1-(4-Nitrobenzoyloxy)-4-thiocyanatbut-2-in (**3f**)

Aufgrund der eher enttäuschenden Ergebnisse hinsichtlich der Reaktivität von 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4e**) gegenüber verschiedenen Reagenzien kam der Gedanke auf, die Nucleophilie der Isothiocyanat-Gruppe zu steigern. Infolgedessen sollte der Benzolring mit einem elektronenziehenden Substituenten, wie z. B. einer Nitrogruppe, versehen werden. Dafür wurde *p*-Nitrobenzoylchlorid (**17**) mit 2-Butin-1,4-diol (**11**) verestert<sup>[34]</sup> (Ausbeute an **12c** von 13%) und anschließend in Anlehnung an die allgemeine Vorschrift von IRANPOOR<sup>[37]</sup> zum 1-(4-Nitrobenzoyloxy)-4-thiocyanatbut-2-in (**3f**) umgesetzt. Trotz mehrmaliger säulenchromatographischer Aufarbeitung war es nicht möglich das Produkt und das aus DEAD entstandene Diethylhydrazin-1,2-dicarboxylat voneinander zu trennen.



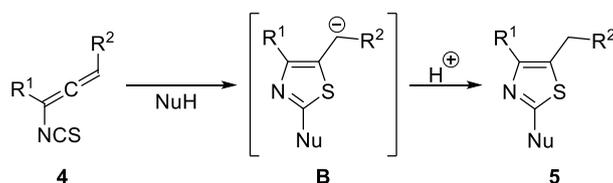
*Schema 20: Synthese von 3f über verschiedene Wege.*

Aus diesem Grund wurde ein weiterer Reaktionsansatz für die Synthese von **3f** gewählt. Nach einer allgemeinen Literatur von ZHANG wurde *p*-Nitrobenzoesäure (**18**) mit dem bekannten Propargylthiocyanat **3b** unter Zusatz von Kaliumhydroxid umgesetzt.<sup>[38]</sup> Das kristalline Rohprodukt enthielt noch einige Verunreinigungen und wurde daher bei ca. 10 mbar und einer Temperatur von 70 °C sublimiert, was allerdings zur Zersetzung des Produkts führte. Ein zweiter Reaktionsansatz wurde säulenchromatographisch aufgereinigt, bei diesem betrug die Ausbeute an **3f** jedoch nur 0.5%, was einen weiteren Einsatz in der SS-FVP schwierig gestaltete.

Eine Begründung für die sehr schlechte Ausbeute könnte sein, dass 1-Chlor-4-thiocyanatbut-2-in (**3b**) möglicherweise mit KOH reagiert. Unter 1,4-Eliminierung von HCl ist die Bildung des kumulierten 1-Thiocyanatbuta-1,2,3-triens (**19**) denkbar, welches sich rasch zu undefinierten Folgeprodukten weiter umsetzt.

### 3.1.3 Synthese und Pyrolyse von 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in (**3h**)

Bei der Synthese von 1,3-Thiazolen aus Allenylisothiocyanaten **4** ist der Einfluss der Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  nicht zu unterschätzen. So konnte in der vorangegangenen Arbeit bereits gezeigt werden, dass sich bereits ein leicht elektronenziehender Substituent für  $R^1$  (z. B. eine Methoxymethylgruppe) positiv und ein elektronenschiebender (z. B. eine Methylgruppe) eher negativ auf die Thiazolbildung auswirkt.<sup>[9d-f]</sup>

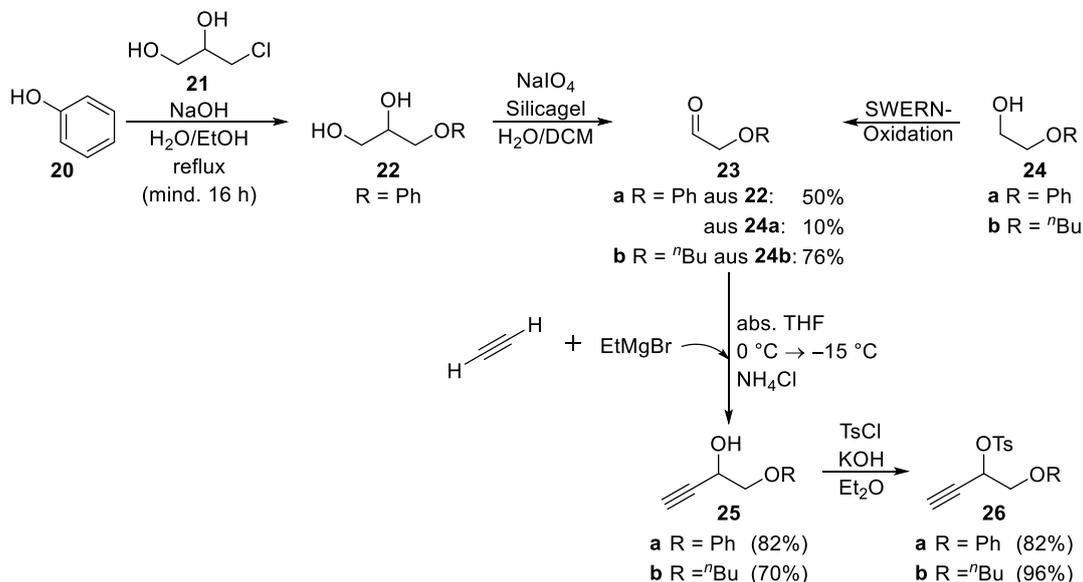


*Schema 21: Synthese von 1,3-Thiazolen 5 aus 4.*

Dieses Phänomen kann mit Hilfe der Zwischenstufe **B** erklärt werden, da die negative Ladung durch einen elektronenziehenden Substituenten besser stabilisiert wird. Aufgrund dieser Erkenntnis sollten in der vorliegenden Arbeit neue Propargylthiocyanate **3** und die entsprechenden Allene **4** dargestellt werden, welche an der Position von  $R^2$  eine elektronenziehende Gruppe tragen.

Für dieses Vorhaben wurden zwei strukturell ähnliche Verbindungen synthetisiert. Zunächst wurde über eine zweistufige Synthese der literaturbekannte 2-Phenoxyacetaldehyd (**23a**) dargestellt.<sup>[39]</sup> Durch eine WILLIAMSON-Ethersynthese wurde aus Phenol (**20**) und 3-Chlorpropan-1,2-diol (**21**) in Ethanol 3-Phenoxypropan-1,2-diol (**22**) gewonnen. Durch die anschließende oxidative Spaltung des Diols mittels Natriumperodat in einer Silicagel-Suspension war es möglich den Aldehyd **23a** mit einer Ausbeute von ca. 50% zu synthetisieren. Der Versuch **23a** aus 2-Phenoxyethanol (**24a**) über die kürzere, einstufige SWERN-Oxidation<sup>[40]</sup> darzustellen, war zwar ebenso erfolgreich, allerdings nur mit sehr schlechten Ausbeuten von ca. 10%.

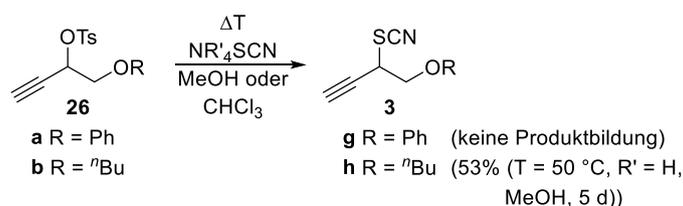
Zur gleichen Zeit konnte von WEIGAND der strukturell sehr ähnliche und ebenfalls literaturbekannte 2-Butoxyacetaldehyd (**23b**) mittels SWERN-Oxidation aus 2-Butoxyethanol (**24b**) mit einer Ausbeute von 76% synthetisiert werden.<sup>[11d,41]</sup>



*Schema 22: Synthese der Tosylate 26a und 26b.*

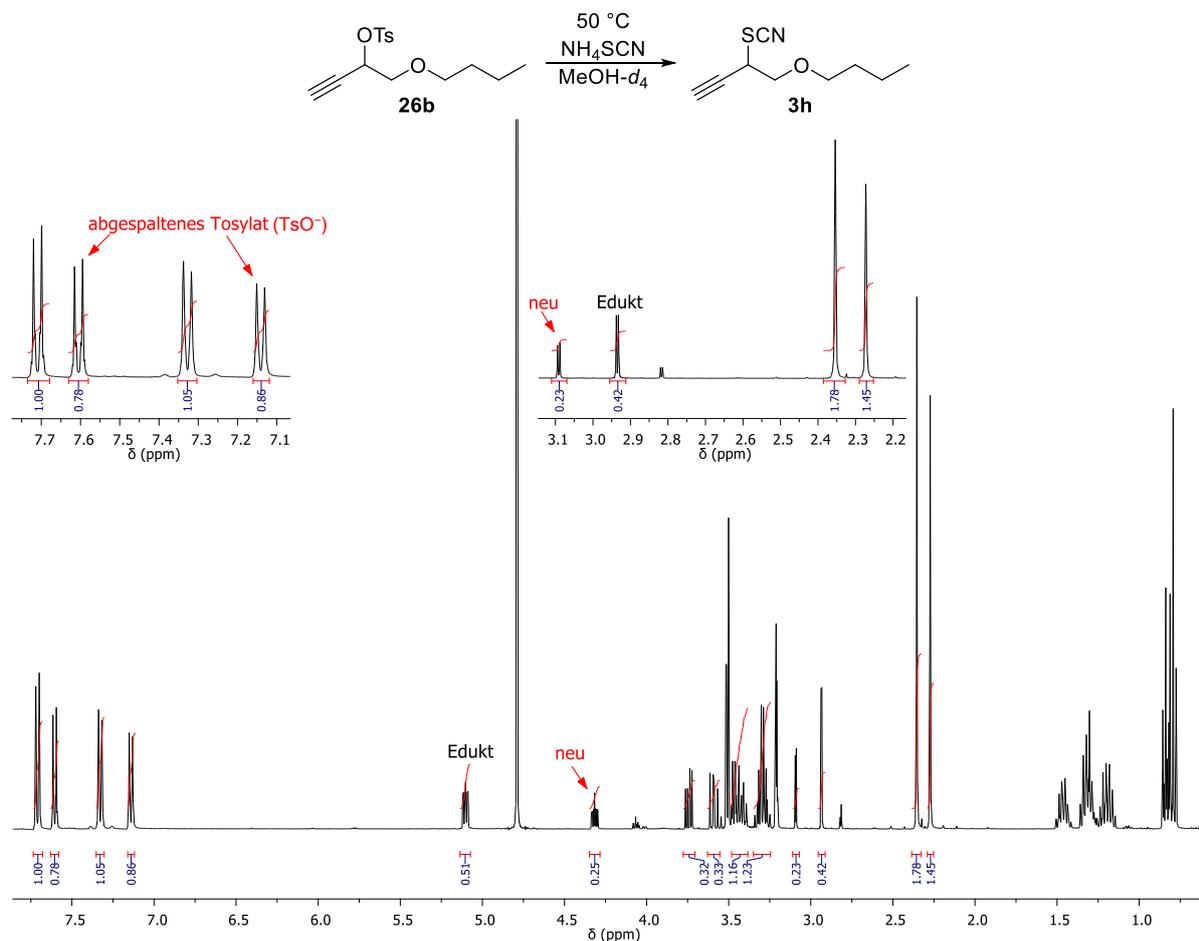
Beide Aldehyde **23** wurden anschließend auf die gleiche Art weiter umgesetzt. Über eine GRIGNARD-Reaktion konnten sowohl das bekannte 1-Phenoxy-3-butin-2-ol (**25a**) als auch das unbekannte 1-Butoxy-3-butin-2-ol (**25b**) mit guten Ausbeuten gebildet werden.<sup>[42]</sup> Die folgende Reaktion mit Tosylchlorid nach einer allgemeinen Vorschrift lieferte die Tosylate **26a** und **26b**.<sup>[43]</sup> Da es sich bei der Tosyl-Gruppe um eine gute Abgangsgruppe handelt, sollte diese im nächsten Schritt direkt durch Thiocyanat substituiert werden. Zu diesem Zweck wurden beide Verbindungen mit verschiedenen Thiocyanat-Salzen in Methanol bzw. Chloroform unter variierenden Bedingungen (unterschiedliche Temperaturen und Reaktionszeiten) umgesetzt. Für eine bessere Reaktionsverfolgung wurden zunächst alle Umsetzungen im NMR-Röhrchen in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt. Die Aufnahme des ersten <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums erfolgte direkt zu Beginn der Umsetzung. Anschließend wurden die entsprechenden Röhrchen für eine Stunde im Heizblock auf 40 °C erwärmt und dann erneut ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum gemessen. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine Veränderung zu erkennen war, wurde über Nacht weiterhin auf 40 °C erwärmt und am nächsten Tag erneut ein Spektrum aufgezeichnet. Sollte sich bis dahin ebenfalls keine Reaktion zeigen, wurde die Temperatur im Heizblock auf 50 °C erhöht und das gleiche Prozedere durchlaufen, bis eine deutliche Veränderung in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zu sehen war.

Durch diese Reaktionsverfolgungen war festzustellen, dass 1-Phenoxy-but-3-in-2-yl-tosylat (**26a**) bei 40 °C nur sehr langsam abreagierte (nach einer Nacht: eventuell neue Signale sehr klein im Rauschen des Spektrums). Eine Erhöhung der Temperatur auf 50 bzw. 60 °C führte wiederum nur zur Zersetzung des Ausgangsstoffes. Aus diesem Grund wurden die Versuche 4-Phenoxy-3-thiocyanatbut-1-in (**3g**) zu synthetisieren relativ schnell beendet.



**Schema 23:** Synthese der Propargylthiocyanate **3g** und **3h** ausgehend von den Tosylaten **26**.

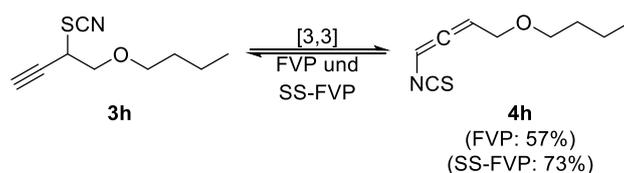
Die folgende Abbildung zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Probeumsetzung von Tosylat **26b** zum gewünschten Propargylthiocyanat **3h**, welches nach einer Nacht bei einer Temperatur von 50 °C aufgenommen wurde.



**Abb. 3:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Umsetzung von **26b** mit Ammoniumthiocyanat in MeOH-d<sub>4</sub> (bei 50 °C, ü. N.).

Aus dem gezeigten Spektrum wurde ersichtlich, dass die Umsetzung von 1-Butoxybut-3-in-2-yltosylat (**26b**) zu 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in (**3h**) vielversprechender war. Dies konnte vor allem an den neu entstandenen Signalen bei 7.15 und 7.60 ppm festgemacht werden, da diese auf *p*-Toluolsulfonsäure hinwiesen, welche durch die Abspaltung der Tosyloxy-Gruppe gebildet wurde. Weiterhin erkennbar war die deutliche Hochfeldverschiebung des CH-Signals von 5.10 ppm (Edukt) hin zu 4.30 ppm (Produkt), die aufgrund der Substitution der Tosyloxy-Einheit durch die gewünschte Thiocyanat-Gruppe erfolgte. Infolge dieser Erkenntnisse wurde die Reaktion im Kolben wiederholt. Nach der Zugabe von Ammoniumthiocyanat zum Tosylat **26b** in Methanol wurde die Reaktionsmischung für fünf Tage auf 50 °C erwärmt. Nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung konnte **3h** mit einer befriedigenden Ausbeute von 53% gewonnen werden.

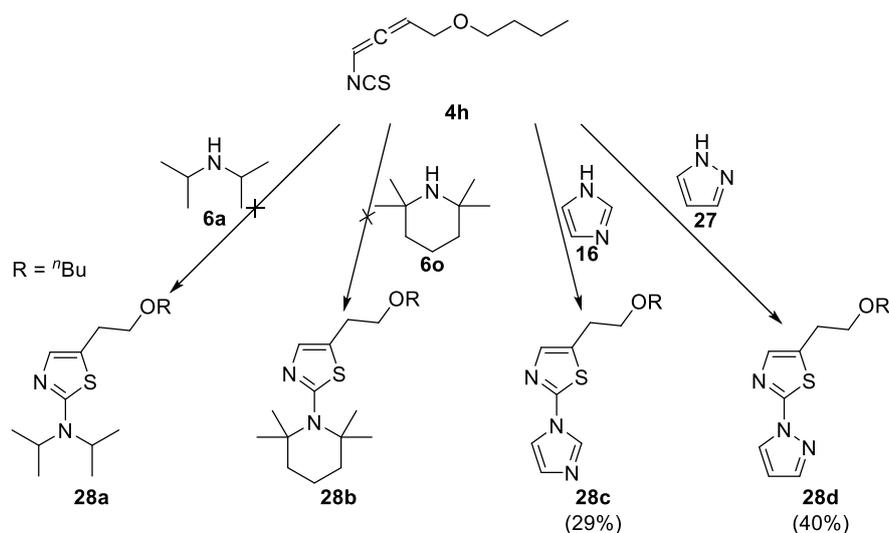
An die erfolgreiche Synthese des Propargylthiocyanats **3h** sollte sich die Pyrolyse zum entsprechenden 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) anschließen. Da allgemein bekannt ist, dass endständige Alkine grundsätzlich einen niedrigeren Siedepunkt als die entsprechenden isomeren, innenständigen Verbindungen aufweisen und sich somit bei recht moderaten Bedingungen in die Gasphase überführen lassen, wurde **3h** zunächst einer normalen FVP bei 400 °C und einem Druck von ca. 0.01 mbar (Membranpumpen-Vakuum) unterworfen. Die Reinsubstanz wurde im Verlauf der Thermolyse erst auf ca. 60 °C und anschließend schrittweise bis auf 85 °C erwärmt. Dabei konnte **3h** mit einer Ausbeute von 35% zum gewünschten Allen **4h** umgelagert werden. Aufgrund dieser eher unbefriedigenden Ausbeute wurde die Pyrolyse wiederholt, wobei durch den Wechsel der Membranpumpe hin zur Öldiffusionspumpe (Vakuum von  $10^{-7}$  mbar) die Ausbeute immerhin auf 57% gesteigert werden konnte. Auch bei diesem Allen war es möglich eine Säulenchromatographie mit einem Hexan-Et<sub>2</sub>O-Gemisch zur Reinigung durchzuführen, ohne dass sich **4h** dabei zersetzte oder polymerisierte.



*Schema 24: FVP und SS-FVP von 3h.*

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in (**3h**) auch einer SS-FVP unterworfen, um die dabei erhaltene Ausbeute an 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) mit der der normalen FVP vergleichen zu können. Gearbeitet wurde während der SS-FVP bei einer Temperatur von 425 °C und einem Druck von ca. 0.01 mbar. Das gewünschte Allen **4h** konnte bei dieser Methode mit einer Ausbeute von 73% gewonnen werden, was nochmals eine deutliche Steigerung gegenüber der herkömmlichen FVP (57%) darstellte.

Nach der erfolgreichen Synthese von 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) sollte auch diese Verbindung auf ihre Reaktivität gegenüber verschiedenen Nucleophilen untersucht werden. Aus diesem Grund sollten einige Zweikomponenten-Produkte ausgehend von **4h** dargestellt werden. Als erstes wurde zu der Lösung von **4h** in abs. THF bei Raumtemperatur Diisopropylamin (**6a**) bzw. 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**6o**) zugegeben und über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die beiden Rohprodukte mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Da es sich bei Thiazolen um aromatische Verbindungen handelt, weisen sie ein charakteristisches Signal für das Proton in 4-Position im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auf (im Bereich von ca. 6.50–7.20 ppm). Aus diesem Grund weckten die im Roh-NMR-Spektrum gefundenen Signale bei ca. 7.00 ppm die Hoffnung auf die erfolgreiche Bildung der Thiazole **28a** und **28b**. Allerdings war es nach der säulenchromatographischen Reinigung lediglich möglich Mischfraktionen mit einer Ausbeute im Milligramm-Bereich, aber keine definierten, charakterisierbaren Produkte zu gewinnen.



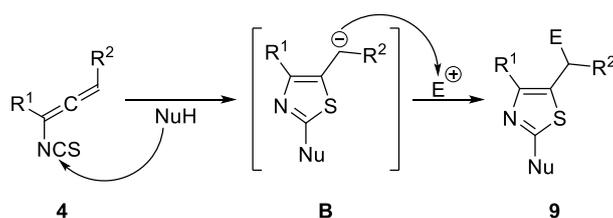
Schema 25: Umsetzungen von **4h** mit verschiedenen Nucleophilen.

Infolge dieser Misserfolge wurden für die nächsten Umsetzungen von 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) die heterocyclischen Nucleophile 1*H*-Imidazol (**16**) bzw. 1*H*-Pyrazol (**27**) verwendet. Mittels dieser Verbindungen konnte JAWABRAH AL-HOURANI in der Vergangenheit bereits erfolgreich verschiedene Thiazole aus den bekannten Allenen **4** synthetisieren.<sup>[9f]</sup> Auch hierbei wurde **4h** in abs. THF vorgelegt und die Nucleophile bei Raumtemperatur zugegeben. Mittels Dünnschicht-Chromatographie (DC) konnte der Reaktionsfortschritt beobachtet werden. Nach vollständigem Verbrauch der Edukte wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die Rohprodukte mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. Dabei konnten 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)thiazol (**28c**) und 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)thiazol (**28d**) mit Ausbeuten von 29 bzw. 40% gewonnen werden.

## 3.2 Multikomponenten-Reaktionen

### 3.2.1 Multikomponenten-Reaktionen von Allenylisothiocyanat (**4a**) und 3-Isothiocyanat-4-methoxybuta-1,2-dien (**4c**)

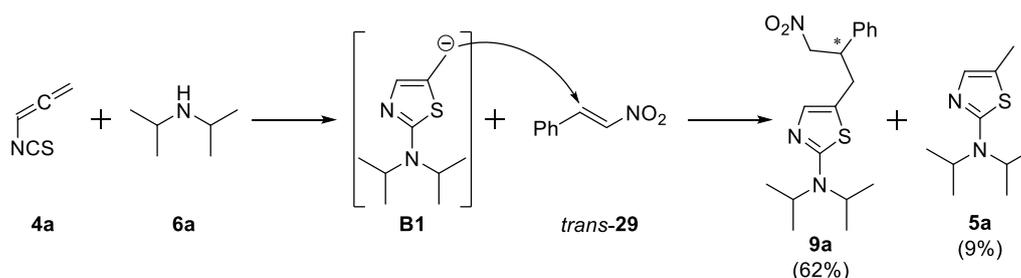
Wie bereits unter 1.3 ausführlich erläutert, steht die Weiterentwicklung der MCRs als „Ein-Topf“-Synthesen aktuell im Blickpunkt vieler Forschungsgruppen, um dem Modell einer „Idealsynthese“ möglichst nah zu kommen.<sup>[24,26]</sup> Auch RICHTER beschäftigte sich während seiner Dissertation umfangreich mit verschiedenen 3-Komponenten-Reaktionen des Allenylisothiocyanats **4a**.<sup>[12]</sup> Die dabei zugrunde liegende Reaktion ist in Schema 26 dargestellt.



*Schema 26: 3-Komponenten-Reaktion eines Allens **4** zum 3-Komponenten-Produkt **9**.*

Hierbei wird eine Lösung des elektrophilen Allens **4a** (mit  $R^1 = R^2 = H$ ) zu einer Mischung aus Nucleophil und einem zweitem Elektrophil, welche nicht miteinander reagieren dürfen, gegeben. Wie bereits bekannt, greift das Nucleophil an der NCS-Gruppe von **4a** an, wobei sich das negativ geladene Intermediat **B** bildet. Dieses ist anschließend in der Lage mit dem zweiten Elektrophil zu reagieren, in dessen Folge das 3-Komponenten-Produkt **9** gewonnen wird (anstatt der einfachen Protonierung zum 2-Komponenten-Produkt **5**).

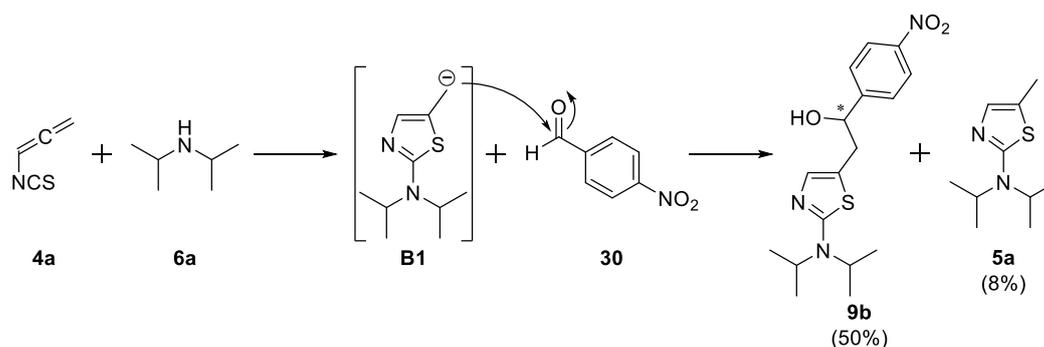
Um die Reaktionsbedingungen für eine solche Multikomponenten-Reaktion optimieren zu können, wählte RICHTER für seinen Modell-Versuch Diisopropylamin (**6a**) als Nucleophil und *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**) als zweites Elektrophil. Vorteilhaft war dabei auch die sehr kurze Reaktionszeit von nur zehn Minuten (durch DC und NMR-Messungen ermittelt) bei einer Temperatur von 0 °C. Sein Hauptaugenmerk lag vor allem auf der Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der Umsetzung.



*Schema 27: MCR von 4a mit 6a und trans-29.*

Als am besten geeignet für die in Schema 27 gezeigte Reaktion stellte sich THF heraus.<sup>[12,44]</sup> Dies lag zum einen daran, dass das gewünschte Produkt **9a** in diesem Fall mit der höchsten Ausbeute gewonnen werden konnte. Zum anderen lag auch das Produktverhältnis von **9a** zu **5a** mit 87:13 in einem sehr guten Bereich. Aufgrund der so gewonnenen Erkenntnisse wurden alle in dieser Arbeit durchgeführten MCRs ebenfalls in abs. THF durchgeführt.

In einer ersten, während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit durchgeführten Reaktion wurde das zweite Elektrophil *trans*-**29** gegen *p*-Nitrobenzaldehyd (**30**) ausgetauscht. **6a** und **30** wurden bei RT zusammen vorgelegt und anschließend mit einer Lösung von **4a** versetzt. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde und der folgenden Aufarbeitung konnte der Alkohol **9b** mit einer Ausbeute von 50% sowie das 2-Komponentenprodukt **5a** (8%) gewonnen werden.



*Schema 28: MCR von 4a mit 6a und 30.*

Anhand der beiden gezeigten Reaktionen wird deutlich, dass auf diesem Weg Moleküle mit der begehrten 2-Aminothiazol-Struktur synthetisiert werden können. Um den bereits vorhandenen Substanzen-Katalog (von RICHTER<sup>[12,44]</sup>) solch substituierter Verbindungen zu ergänzen, wurden im Laufe der angefertigten Arbeit sowohl das eingesetzte Allen **4**, als auch die Nucleophile bzw. zweiten Elektrophile variiert und neu kombiniert. Vor allem der Grundkörper **4a** und 3-Isothiocyanat-4-methoxybuta-1,2-dien (**4c**) zeigten dabei eine hohe Reaktivität.

Eine Übersicht über die durchgeführten Umsetzungen ist in der untenstehenden Tabelle 2 zu finden.

**Tabelle 2:** MCRs der Allene **4a** und **4c** mit variierenden Nucleophilen und Elektrophilen.

$$\text{R}^1\text{-C}=\text{C}(\text{R}^2)\text{-NCS} + \text{Nu}^- + \text{E}^+ \longrightarrow \text{R}^1\text{-C}(\text{R}^2)\text{-N}(\text{Nu})\text{-S(E)} + \text{R}^1\text{-C}(\text{R}^2)\text{-N}(\text{Nu})\text{-S-CH}_2\text{-R}^2$$

**4** **9** **5**

**a** R<sup>1</sup> = H      R<sup>2</sup> = H  
**c** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OMe      R<sup>2</sup> = H

Nucleophile:

**6a**      **16**

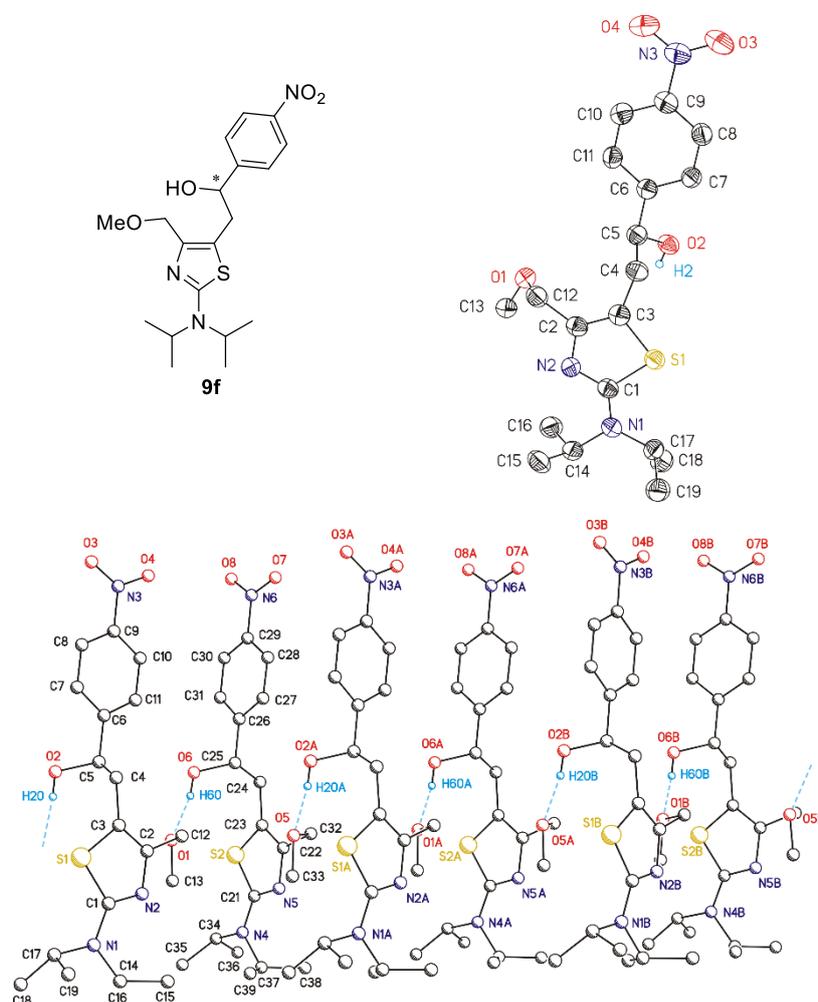
Elektrophile:

*trans*-**29**      **30**

Allen	Nucleophil	Elektrophil	Reaktionszeit	3-KP	2-KP
<b>4a</b>	<b>16</b>	<i>trans</i> - <b>29</b>	3 h	<b>9c</b> (24%)	---
<b>4a</b>	<b>16</b>	<b>30</b>	4 h	<b>9d</b> (27%)	<b>5d</b> (25%)
<b>4c</b>	<b>6a</b>	<i>trans</i> - <b>29</b>	1 h	<b>9e</b> (69%)	---
<b>4c</b>	<b>6a</b>	<b>30</b>	1 h	<b>9f</b> (81%)	---
<b>4c</b>	<b>16</b>	<i>trans</i> - <b>29</b>	4 d	<b>9g</b> (13%)	<b>5g</b> (33%)

Alle gezeigten Synthesen führten zur erfolgreichen Bildung der gewünschten 3-Komponenten-Produkte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Außerdem konnte teilweise auch das entsprechende 2-Komponenten-Produkt gewonnen werden. Als zweites Elektrophil wurden die bereits zuvor verwendeten Verbindungen *trans*-**29** bzw. **30** genutzt. Aufgrund der vorherigen Ergebnisse und der verhältnismäßig kurzen Reaktionszeiten wurden als Nucleophile Diisopropylamin (**6a**) bzw. 1*H*-Imidazol (**16**) zugesetzt. Dabei wurde ersichtlich, dass sich mit der entsprechenden heterocyclischen Verbindung **16** zwar die erhofften Mehrkomponenten-Produkte bildeten, die Ausbeuten allerdings eher niedrig waren.

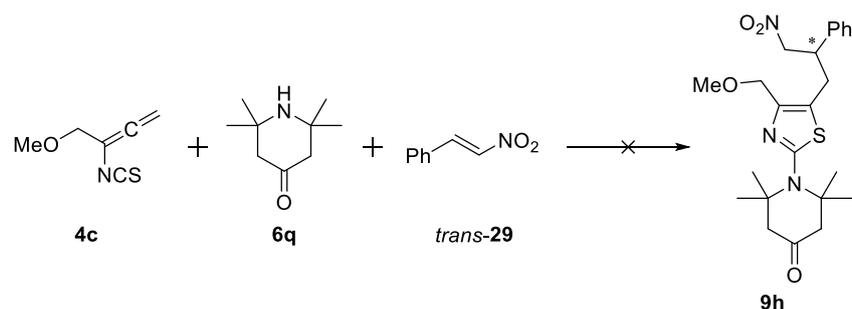
Im Fall der Reaktion von 3-Isothiocyanat-4-methoxybuta-1,2-dien (**4c**) mit 1*H*-Imidazol (**16**) und *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**) war das entsprechende 2-Komponenten-Produkt 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-4-methoxymethyl-5-methylthiazol (**5g**) mit einer Ausbeute von 33% sogar das Hauptprodukt der Umsetzung. Das 3-Komponenten-Produkt **9f** konnte mit einer Ausbeute von 81% synthetisiert werden, was gleichzeitig die höchste Ausbeute aller durchgeführten Synthesen darstellte. Aufgrund der guten Kristallisierbarkeit der Verbindung wurde zusätzlich zu den gewohnten spektroskopischen Untersuchungen eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse von **9f** angefertigt.



**Abb. 4:** ORTEP-Diagramm der Molekülstruktur von **9f** und entsprechende Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den einzelnen Molekülen.

Mit Hilfe des in Abb. 4 gezeigten ORTEP-Diagramms konnte die Struktur von *N,N*-Diisopropyl-4-methoxy-methyl-5-[2-hydroxy-2-(*p*-nitro-phenyl)ethyl]thiazol-2-amin (**9f**) bestätigt werden. Außerdem wurde ersichtlich, dass sich zwischen einer OH-Gruppen und der Methoxygruppe des nächsten Moleküls eine Wasserstoffbrückenbindung ausbildet. Dies führt zur Entstehung einer eindimensionalen Kette, welche parallel zur kristallographischen B-Achse verläuft.

Weiterhin wurden in Anlehnung an die vorherige Arbeit von RICHTER<sup>[12,44]</sup> sterisch anspruchsvollere Amine als Nucleophile getestet (z. B. **6q**). Auch in diesem Fall wurden alle Komponenten bei RT zusammen vorgelegt. Nachdem mittels NMR-Messung kein Allen **4c** mehr in der Reaktionsmischung detektiert worden war, erfolgte die übliche Aufarbeitung. Allerdings konnte hierbei sehr schnell festgestellt werden, dass die Bildung des erwarteten 3-Komponenten-Produkts **9h** nicht stattfand.

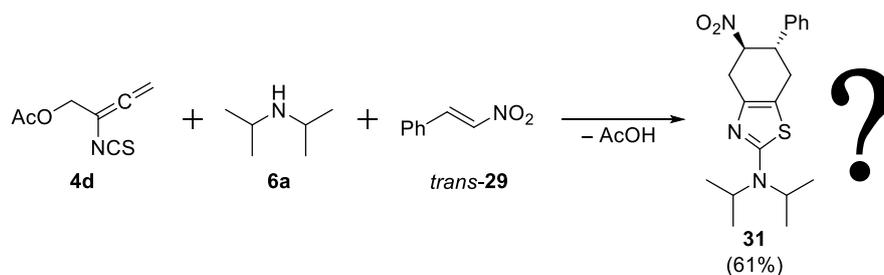


Schema 29: MCR von **4c** mit **6q** und *trans*-**29**.

Eine mögliche Erklärung für das Fehlschlagen der Umsetzung ist die allgemeine sterische Hinderung der einzelnen Reaktionspartner. So ist es denkbar, dass die NCS-Gruppe von **4c** von der Methoxygruppe abgeschirmt wird, was den nucleophilen Angriff des ebenfalls sterisch recht anspruchsvollen 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ons (**6q**) deutlich erschwert. Im Fall von Allenylisothiocyanat (**4a**) war die von RICHTER durchgeführte Reaktion noch erfolgreich gewesen. Aufgrund dieser Erkenntnis wurden die in der Arbeitsgruppe um BANERT synthetisierten und zur Verfügung stehenden sterisch gehinderten Amine nicht weiter für die Multikomponenten-Reaktionen mit höher substituierten Allenylisothiocyanaten verwendet.

### 3.2.2 Multikomponenten-Reaktionen von 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**)

Im weiteren Verlauf der Arbeit sollte auch das bereits bekannte 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) in verschiedenen Multikomponenten-Reaktionen zum Einsatz kommen. Für eine erste Umsetzung wurden analoge Bedingungen (wie bei den bereits beschriebenen Synthesen), sowie die Kombination aus Diisopropylamin (**6a**) und *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**) gewählt. Nach einer Reaktionszeit von vier Tagen und der anschließenden Aufarbeitung konnte ein klar definiertes und charakterisierbares Produkt mit einer Ausbeute von 61% gewonnen werden. Anhand der Produktsignale im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wurde deutlich, dass sich in dem erhaltenen Molekül keine Acetoxygruppe mehr befand. Unter der Annahme, dass diese Gruppe während der Reaktion in Form von Essigsäure abgespalten wurde und ein zweiter intramolekularer Ringschluss stattfand, sollte das gewonnene 3-Komponenten-Produkt **31** die in Schema 30 gezeigte Struktur eines Cyclohexen-Derivats aufweisen.



Schema 30: MCR von **4d** mit **6a** und *trans*-**29**.

Die ersten aufgezeichneten NMR-Spektren (u. a. auch  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY-NMR) bestätigten diesen Strukturvorschlag zunächst und ermöglichten eine gute Signalzuordnung. Durch Doppelresonanz-Experimente war es anhand der ermittelten Kopplungskonstanten ebenso möglich die *trans*-Ständigkeit der  $\text{NO}_2$ -Gruppe zur Phenyleinheit zu belegen. Für eine noch tiefergehende Strukturaufklärung wurden anschließend weitere 2D-Korrelationsspektren aufgenommen, z. B. ein  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -HSQC-NMR- und ein  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -CIGAR-NMR-Spektrum. Anhand der Fernkopplungskorrelation konnten verschiedene Kreuzsignale für die Thiazol-Kohlenstoffe C-4 (144.68 ppm) und C-5 (108.18 ppm) mit den Protonen des Sechsrings gefunden werden. Dabei zeigten sich unter anderem Kopplungen zwischen C-4 und dem Proton (3.67 ppm) am Phenyl-substituierten Kohlenstoff bzw. zwischen C-5 und dem Proton (5.11 ppm) des Nitro-substituierten Kohlenstoffs (siehe Abb. 5).

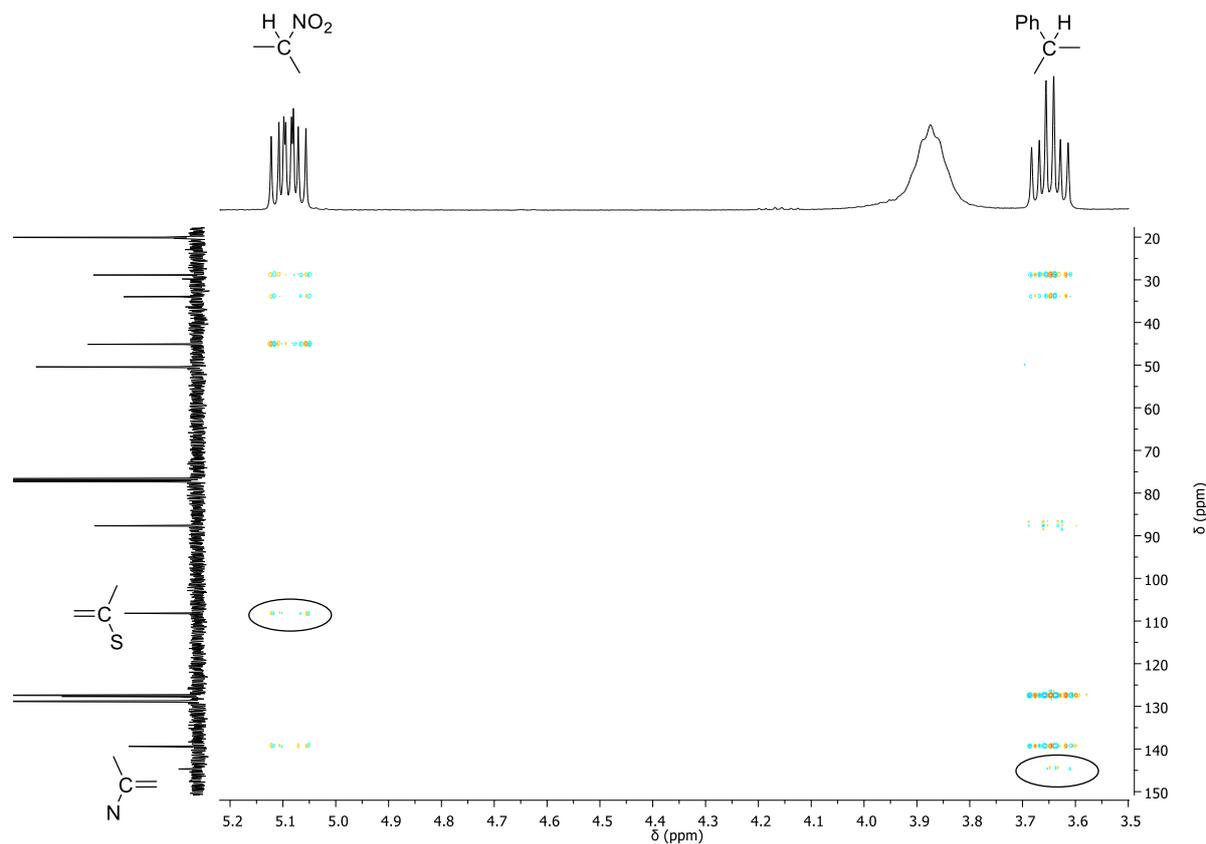
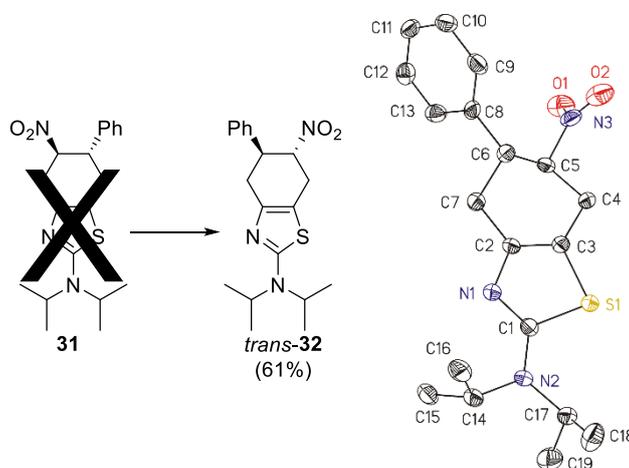


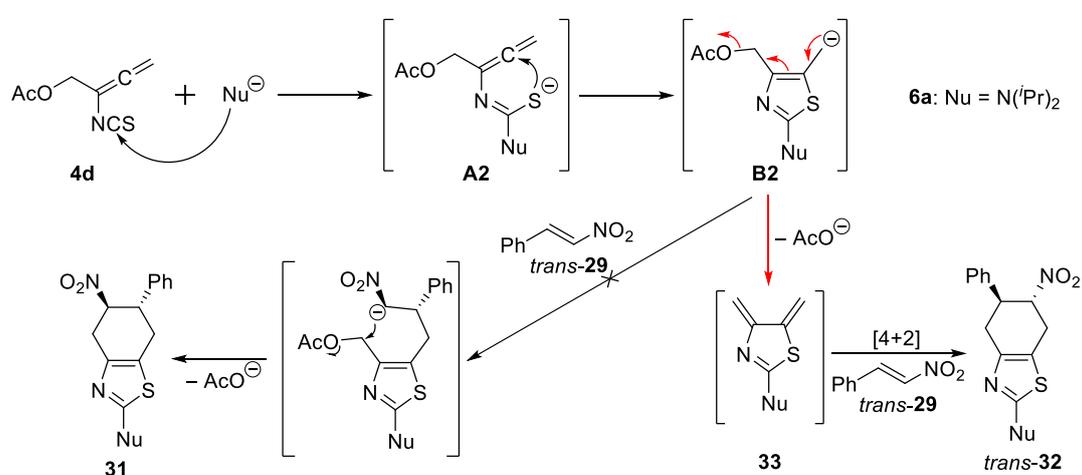
Abb. 5:  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -CIGAR-NMR-Spektrum von *trans*-32.

Die dargestellten Kreuzsignale suggerierten, dass *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-29) „seitenverkehrt“ in das Produkt eingebaut wurde. Zur Bestätigung wurde abschließend noch eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse des feinkristallinen Feststoffs angefertigt. Aufgrund der dabei gewonnenen Erkenntnisse musste die Strukturformel des 3-Komponenten-Produkts **31** endgültig hin zum *N,N*-Diisopropyl-6-nitro-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]-thiazol-2-amin (*trans*-32) korrigiert werden.



Schema 31: Korrektur der Struktur **31** hin zu *trans*-32 und Bestätigung durch ORTEP-Diagramm von *trans*-32.

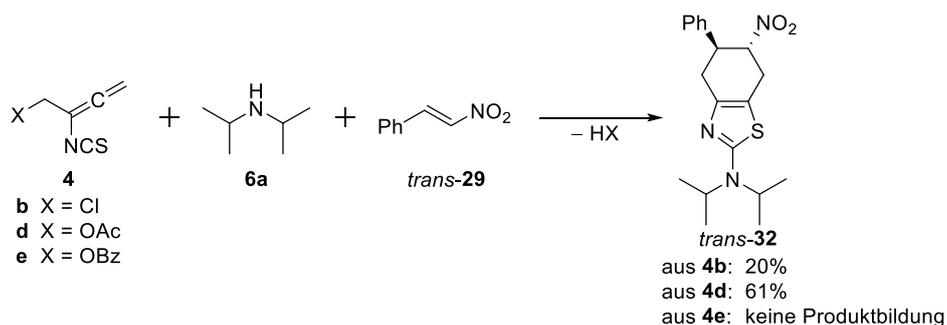
Um dieses unerwartete Ergebnis erklären zu können, wurde der Mechanismus der Reaktion nochmal genau erörtert. Ursprünglich wurde für die Multikomponenten-Reaktionen allgemein angenommen, dass sich nach dem Angriff des Nucleophils (hier **6a**) am Allen **4d** die negativ geladene Zwischenstufe **B2** bildet und diese anschließend im Sinne einer MICHAEL-Addition am Styrenderivat *trans*-**29** angreift. Durch die weiterhin im Molekül vorliegende negative Ladung könnte unter Abspaltung von Essigsäure der zweite intramolekulare Ringschluss hin zu Verbindung **31** stattfinden. Die gefundene Struktur des Endprodukts *trans*-**32** ließ allerdings eher vermuten, dass der Ringschluss zum Cyclohexenderivat stattdessen über eine DIELS-ALDER-Reaktion ([4+2]-Cycloaddition) verläuft.



**Schema 32:** Vorgeschlagener Mechanismus zur Synthese von *trans*-**32**.

Dieser Reaktionsverlauf ließe sich damit erklären, dass höchstwahrscheinlich aus **B2** bereits Essigsäure abgespalten wurde und sich das hochreaktive 4,5-Dimethylidenthiazol **33** bildete. Dieses diente anschließend als Dien und war in der Lage bereitwillig und regioselektiv mit dem Dienophil *trans*-**29** zum entsprechenden Produkt *trans*-**32** zu reagieren.

Da das Cyclohexenderivat *trans*-**32** in dieser Art zum ersten Mal als 3-Komponenten-Produkt auftrat, musste die Frage nach dem „Warum“ gestellt werden. Eine mögliche Erklärung ist das Vorhandensein der Acetoxy-Einheit im Allen **4d**, welche eine sehr gute Abgangsgruppe darstellt und sich unter milden Bedingungen in Form von Essigsäure abspalten lässt. Aufgrund dieser Tatsache wurden im weiteren Verlauf der Arbeit die ebenfalls mit guten Abgangsgruppen substituierten Allene 4-Chlor-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4b**) und 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4e**) auf die gleiche Weise umgesetzt.



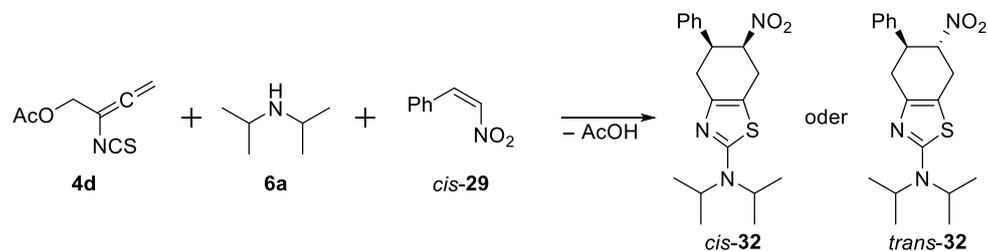
**Schema 33:** Synthese von *trans*-**32** ausgehend von unterschiedlichen Allenen **4**.

Bei der Umsetzung von 4-Chlor-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4b**) mit **6a** und *trans*-**29** (gleiche Reaktionsbedingungen wie zuvor für **4d**) konnte unter Abspaltung von Salzsäure wie erwartet *N,N*-Diisopropyl-6-nitro-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]-thiazol-2-amin (*trans*-**32**) als Endprodukt gewonnen werden. Allerdings lieferte diese Umsetzung eine deutlich schlechtere Ausbeute (20%). Im Anschluss wurde die Benzoyloxy-Verbindung **4e** auf ihr Reaktionsverhalten untersucht. Theoretisch sollte die Abgangsgruppe bei einer erfolgreichen Umsetzung nach dem vorgeschlagenen Mechanismus in Form von Benzoesäure abgespalten werden. Allerdings war es in diesem Fall nach der Aufarbeitung der Reaktionsmischung nicht möglich ein definiertes Produkt zu gewinnen.

Damit lässt sich zusammenfassen, dass zum einen das Acetat-Ion eine deutlich bessere Abgangsgruppe als Chlorid darstellt. Zum anderen wird angenommen, dass bei der Umsetzung von **4e** mit **6a** und *trans*-**29** zwar Benzoesäure abgespalten wurde, das dadurch entstandene 4,5-Dimethyliden-Derivat **33** allerdings undefiniert weiter reagierte. Dies wäre auch eine Erklärung für die ausbleibende Produktbildung bei den in Kapitel 3.1.1 untersuchten 2-Komponenten-Reaktionen von **4e** (siehe Schema 19).

Die einzige bisher bekannte Möglichkeit, die hochreaktiven Diene **33** zu synthetisieren, ist über eine Pyrolyse.<sup>[44,45]</sup> Direkte spektroskopische Messungen von **33** konnten bislang noch nicht durchgeführt werden. Jedoch war es mit Hilfe verschiedener Abfangreaktionen dieser Diene (z. B. Dimerisierungs- oder einfache Additionsreaktionen) möglich die dabei entstandenen Verbindungen zu charakterisieren und **33** folglich als plausible Zwischenstufe nachzuweisen. Die Annahme, dass es sich bei der in Schema 32 gezeigten Reaktion um eine [4+2]-Cycloaddition des 4,5-Dimethylidenthiazols **33** an *trans*-**29** handelte, sollte in der vorliegenden Arbeit tiefergehend untersucht werden.

Da bei einer DIELS-ALDER-Reaktion die Stereochemie der Edukte erhalten bleibt, sollte bei der analogen Reaktion von 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) mit Diisopropylamin (**6a**) und *cis*- $\beta$ -Nitrostyren (*cis*-**29**)<sup>[46]</sup> folglich *cis*-**32** als Produkt gewonnen werden.

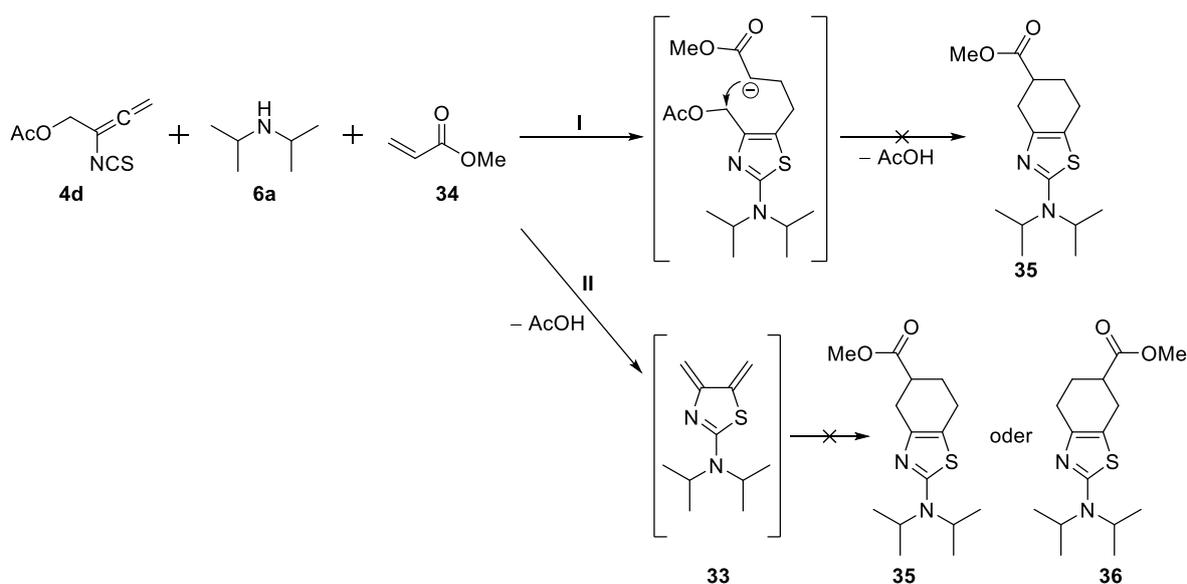


Schema 34: MCR von **4d** mit **6a** und *cis*-**29**.

Zunächst wurde nach demselben Muster wie immer vorgegangen, d. h. Amin **6a** und Styren *cis*-**29** wurden gemeinsam bei RT in abs. THF vorgelegt, wobei sich sofort ein leichter Niederschlag bildete. Nach der Zugabe des Allens **4d** wurde für vier Tage gerührt und schließlich aufgearbeitet. Aus den NMR-Daten des Produkts wurde ersichtlich, dass sich lediglich *trans*-**32** gebildet hatte. Infolge dieser Tatsache wurde die Umsetzung in einer anderen Reihenfolge wiederholt. Als erstes wurde **4d** bei RT mit einer Lösung von *cis*-**29** in abs. THF versetzt und anschließend leicht mit Eis gekühlt. Diisopropylamin (**6a**) wurde langsam zu der stark gerührten Reaktionsmischung getropft. Dabei kam es nicht zu einer Niederschlagsbildung, jedoch konnte nach Beendigung der Reaktion trotzdem nur das *trans*-ständige Produkt *trans*-**32** gewonnen werden. Es war folglich nicht möglich das gewünschte Thiazol *cis*-**32** zu isolieren. Ein Grund für diesen Misserfolg ist der Umstand, dass *cis*-**29** (Öl) in Gegenwart der Base **6a** sehr schnell wieder zu *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**, Feststoff) isomerisiert. Zur Bestätigung wurden *cis*-**29** und **6a** im NMR-Röhrchen zusammen gegeben und anschließend untersucht. Bereits nach wenigen Minuten waren Hinweise auf *trans*-**29** zu finden und nach ca. einer Stunde lag *cis*-**29** nicht mehr in der Reaktionsmischung vor.

Weil die in Schema 34 gezeigte Synthese den Mechanismus einer [4+2]-Cycloaddition nicht wie erhofft bestätigte, mussten weitere Umsetzungen durchgeführt werden. Dabei sollte das verwendete zweite Elektrophil auch die Eigenschaften eines Dienophils aufweisen. Für einen ersten Versuch wurde Acrylsäuremethylester (**34**) gewählt. Diese Substanz kann zusätzlich als MICHAEL-Akzeptor betrachtet werden, wodurch die beiden denkbaren Reaktionsmechanismen zur Produktbildung führen könnten.

Für die Umsetzung wurde Allen **4d** bei RT zu einer Mischung aus **6a** und **34** gegeben. Sollte die Reaktion im Folgenden unerwartet nach dem eigentlich üblichen Mechanismus einer MICHAEL-Addition ablaufen (Weg I), wäre nur Thiazol **35** als Produkt möglich. Sollte sich allerdings der Cycloadditionsmechanismus (Weg II) über die reaktive Zwischenstufe **33** bestätigen, wären sowohl die Bildung von Thiazol **35** als auch von Thiazol **36** denkbar. Somit konnte die Aussage getroffen werden, dass der Nachweis von **36** gleichzeitig den Beweis für die DIELS-ALDER-Reaktion geliefert hätte.

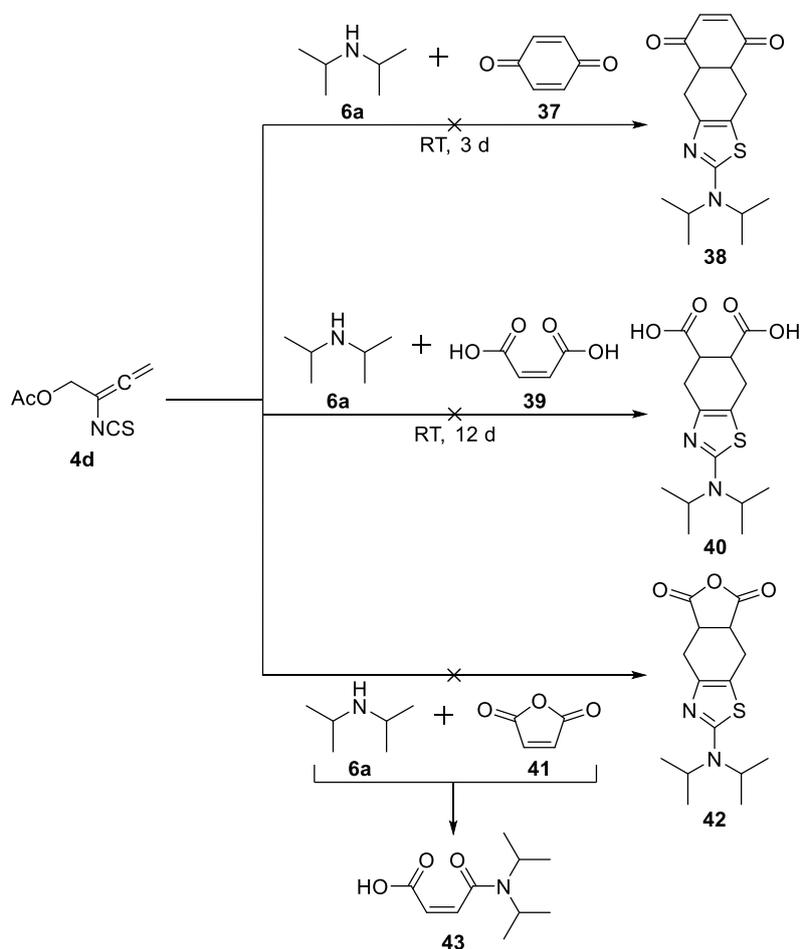


Schema 35: MCR von **4d** mit **6a** und **34**.

Nach einer Reaktionszeit von drei Tagen und der anschließenden säulenchromatographischen Aufarbeitung war es jedoch nicht möglich Thiazol **35** oder **36** als Produkt zu gewinnen. Diese Tatsache ist wohl mit der sehr schnell ablaufenden und unkontrollierbaren Polymerisation von **33** zu begründen.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden noch andere, stärkere Dienophile (im Vergleich zu **34**) getestet, dazu zählten *p*-Benzochinon (**37**), Maleinsäure (**39**) und Maleinsäureanhydrid (**41**). Zunächst wurden von allen drei Reinsubstanzen NMR-Spektren aufgenommen und danach Diisopropylamin (**6a**) in die jeweiligen NMR-Röhrchen gegeben, um zu überprüfen, ob bereits eine Reaktion zwischen dem Elektrophil und dem Amin stattfindet. Die Reaktionsmischungen wurden über einen Zeitraum von zehn Minuten bis hin zu mehreren Tagen bei RT aufbewahrt und immer wieder vermessen.

Im Fall von *p*-Benzoquinon (**37**) und Maleinsäure (**39**) konnte auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit keine Umsetzung mit **6a** festgestellt werden. Aus diesem Grund wurden nach dem bekannten Vorgehen die entsprechenden Multikomponenten-Reaktionen mit 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) durchgeführt. Nach mehrtägigem Rühren bei RT und dem vollständigen Umsatz von Allen **4d** (durch NMR-Aufnahmen ermittelt) wurden die aufgearbeiteten Proben untersucht. Dabei konnten weder das Thiazol **38** noch Verbindung **40** gefunden werden. Aus der Umsetzung mit **37** konnten zwar zwei definierte Fraktionen gewonnen werden, allerdings schien es sich dabei um Charge-Transfer-Komplexe des *p*-Benzoquinon-Gerüsts zu handeln, wodurch eine eindeutige Charakterisierung nicht möglich war. Bei der Umsetzung mit **39** wurde nur ein undefiniertes Produkt erhalten, welches abermals auf die unkontrollierte Polymerisation des 4,5-Dimethylidenthiazols **33** hinwies.



*Schema 36: MCRs von 4d mit 6a und verschiedenen Dienophilen.*

Bei der Testreaktion von Diisopropylamin (**6a**) und Maleinsäureanhydrid (**41**) im NMR-Röhrchen kam es direkt nach Zugabe von **6a** zu einer Rosafärbung der Reaktionslösung, was auf eine Umsetzung hindeutete.

Das im Anschluss aufgezeichnete  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigte diese Vermutung.

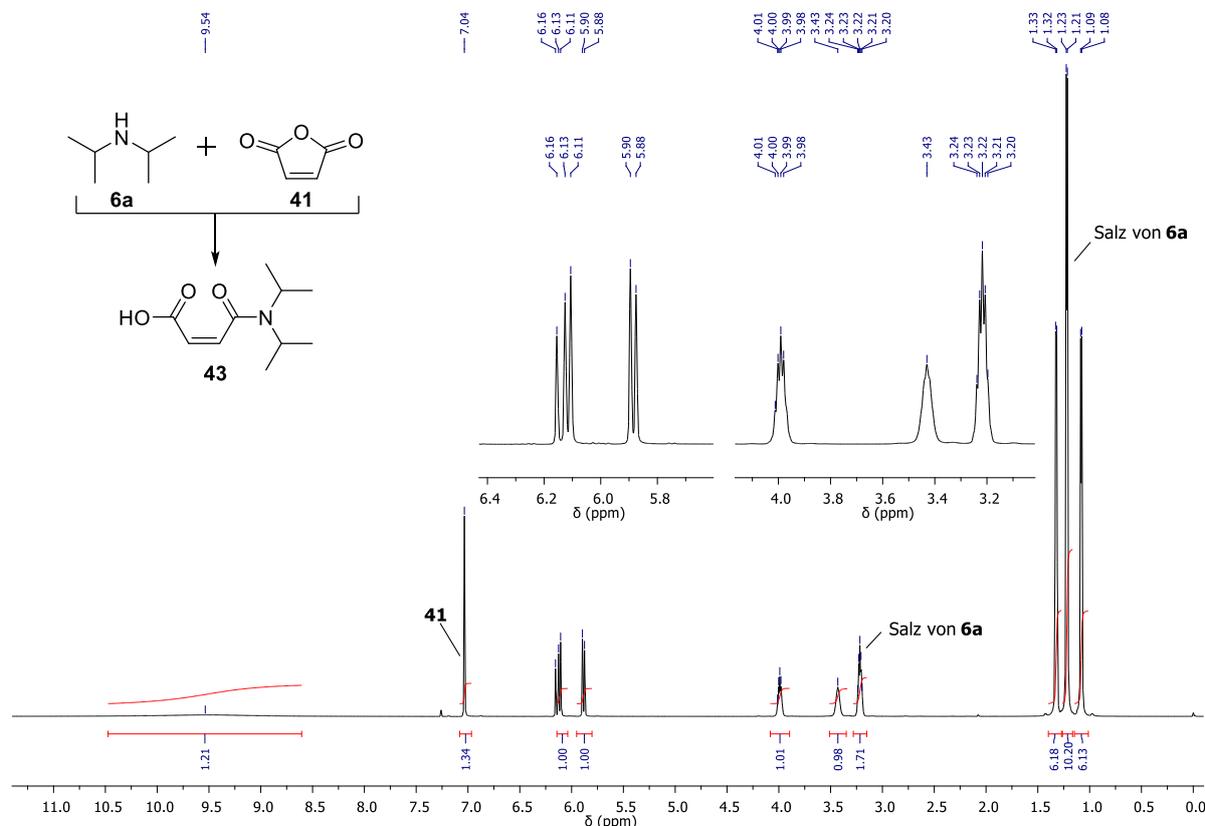
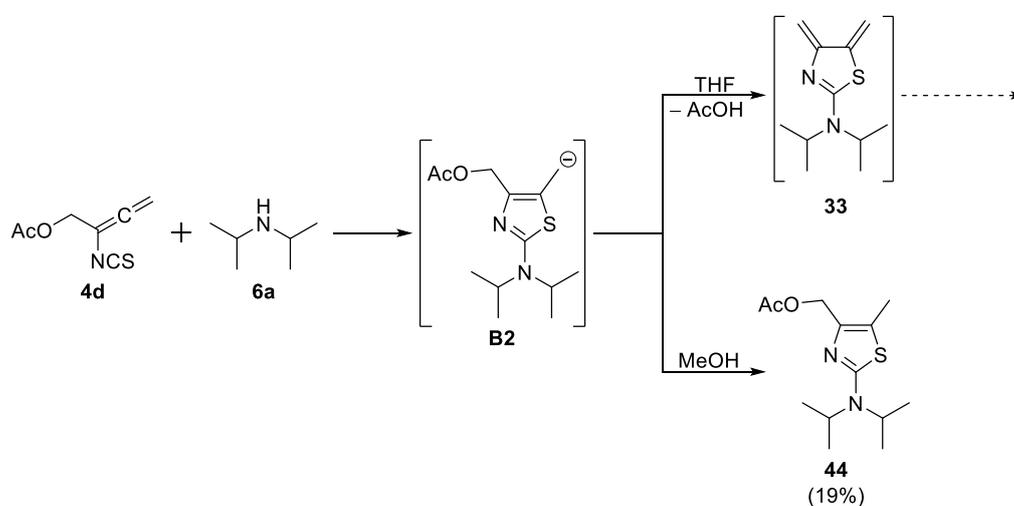


Abb. 6:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Testreaktion von **6a** mit **41**.

Durch einen nucleophilen Angriff des Diisopropylamins (**6a**) an einem Carbonylkohlenstoff des Maleinsäureanhydrids (**41**) kam es zur Ringöffnung und Ausbildung der (Z)-4-(Diisopropylamin)-4-oxo-2-butensäure (**43**). Die gefundenen  $^1\text{H-NMR}$ -Signale konnten klar zugeordnet werden. So fand man bei 1.08 und 1.32 ppm jeweils ein Dublett, welche durch die  $\text{CH}_3$ -Gruppen der Isopropyl-Einheiten entstanden. Dazugehörend konnten die Septetts bei 3.43 (schlecht aufgelöst) und 3.99 ppm für die entsprechenden  $\text{CH}$ -Gruppen gefunden werden. Die Doppelbindung lieferte zwei Dubletts bei 5.98 und 6.12 ppm. Die  $\text{OH}$ -Gruppe wurde durch ein sehr breites Signal bei 9.54 ppm charakterisiert. Die verbliebenen Signale bei 1.22, 3.22 und 7.04 ppm wiesen auf die Anwesenheit des Salzes von **6a** und des Edukts **41** in der NMR-Lösung hin. Infolge der hier dargestellten Testreaktion wurde deutlich, dass sich der Einsatz von **41** als Dienophil für die angestrebte Multikomponenten-Reaktion nicht eignen würde. Hinsichtlich der Frage, ob diese Umsetzungen mechanistisch einer DIELS-ALDER-Reaktion entsprechen, konnten die zusammengetragenen Ergebnisse folglich noch keine befriedigende Antwort liefern.

Eine weitere Herangehensweise, um die Frage nach dem Mechanismus klären zu können, war zunächst die entsprechende 2-Komponenten-Reaktion von 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) mit Diisopropylamin (**6a**) durchzuführen und genauer zu untersuchen. Dafür wurden beide Reagenzien bei RT in abs. THF miteinander umgesetzt. Nachdem über Nacht gerührt und danach aufgearbeitet wurde, konnte (wie fast erwartet) kein definiertes Produkt isoliert werden. Auch dieses Ergebnis war wieder ein eindeutiger Hinweis auf das Durchlaufen der hochreaktiven Zwischenstufe **33**, welche undefiniert weiter reagierte. In einem zweiten Versuch wurden **4d** und **6a** ebenfalls bei RT zusammen gegeben, allerdings wurde dabei Methanol als protisches Lösungsmittel verwendet.



*Schema 37: Umsetzung von **4d** mit **6a** in THF und MeOH.*

Tatsächlich war es auf diesem Weg möglich, das gewünschte Thiazol **44** mit einer Ausbeute von 19% zu synthetisieren. Eine Erklärung für den nun eingetretenen Erfolg könnte sein, dass die Protonierung von **B2** schneller abläuft als die Abspaltung des Acetat-Ions. Der Einsatz eines Methanol-Wasser-Gemischs (1:1) als Lösungsmittel während der Umsetzung lieferte zwar ebenfalls **44** allerdings nur mit einer Ausbeute von 12%.

Weiterhin wurde die Reaktion von **4d** mit **6a** in abs. THF als Tieftemperatur-NMR-Experiment durchgeführt. Dafür wurde zuerst ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Lösung von **4d** bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  aufgenommen. Im Anschluss wurde bei derselben Temperatur vorgekühltes **6a** (ca. äquimolar zu **4d**) ins NMR-Röhrchen gegeben. Nach der Zugabe wurde eine Stunde lang in regelmäßigen Abständen von zehn Minuten ein neues  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgezeichnet. Danach wurde die Zeitspanne zwischen den Messungen stetig erhöht. Die letzte Messung erfolgte ca. 24 h nach der Zugabe von **6a** zu **4d** (Aufbewahrung über Nacht im Tiefkühlschrank bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ).

In der folgenden Abbildung sind einige Aufnahmen dieser Messreihe zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt.

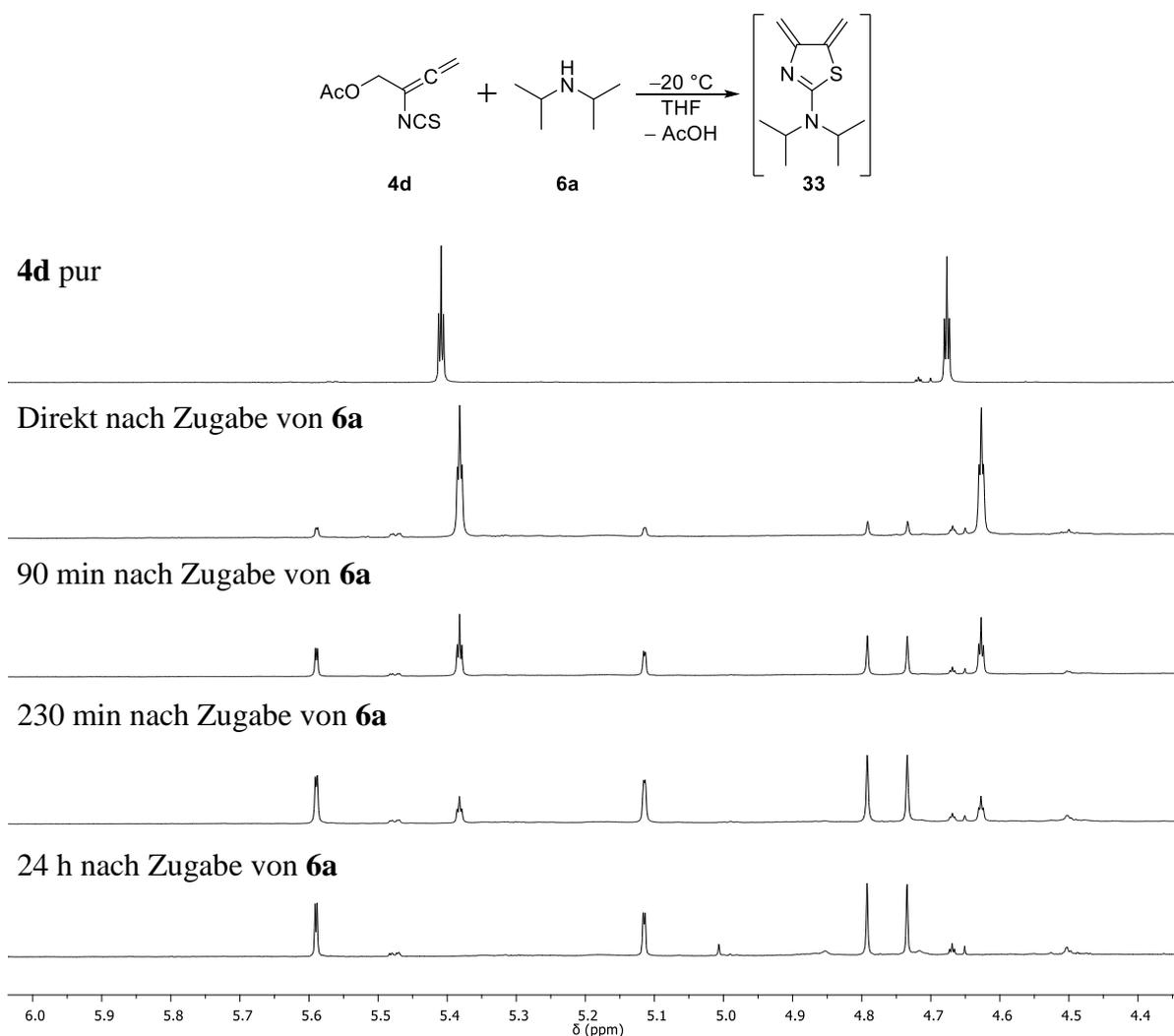
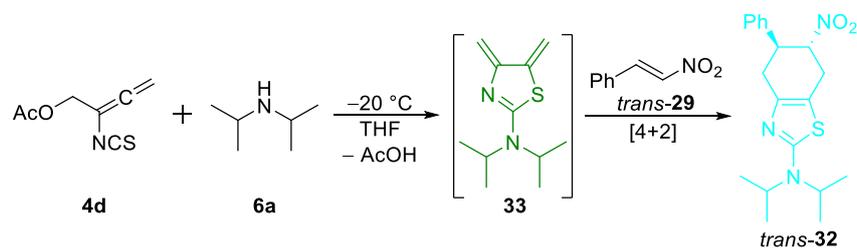


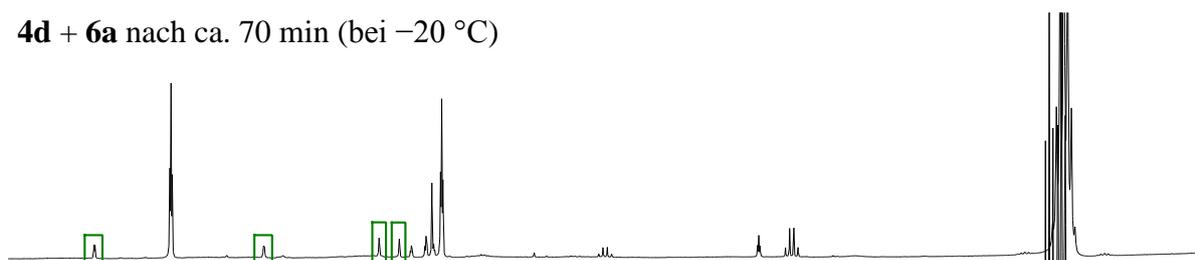
Abb. 7:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Umsetzung von **4d** mit **6a** bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  über einen Zeitraum von 24 h.

Anhand dieser NMR-Verfolgung konnte das Abreagieren von 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) sehr gut verdeutlicht werden. Die beiden Triplets bei etwa 4.70 und 5.40 ppm (leichte Verschiebung der Signale nach Zugabe von **6a**) wurden mit steigender Reaktionsdauer immer kleiner bis sie 24 h nach Reaktionsbeginn gar nicht mehr in der NMR-Lösung gefunden werden konnten. Im Gegensatz dazu tauchten nach der Zugabe von Diisopropylamin (**6a**) bei 4.73, 4.80, 5.12 und 5.59 ppm neue Signale auf, welche mit der Zeit stetig größer wurden. Dabei handelte es sich jeweils um zwei Singulets (4.73 und 4.80 ppm) bzw. zwei Dubletts (5.12 und 5.59 ppm). Es wurde vermutet, dass diese Signale von den vier unterschiedlichen Protonen der beiden ungesättigten  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Diens **33** herrührten.

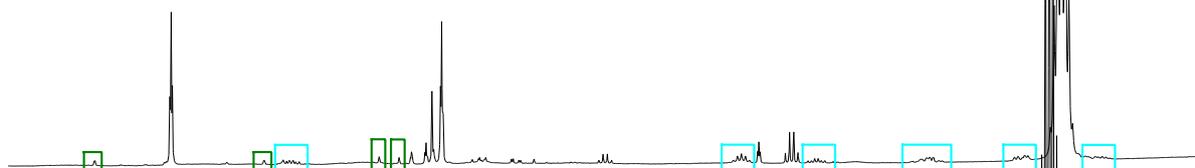
Zur endgültigen Bestätigung der Bildung von **33** und des vermuteten Mechanismus einer DIELS-ALDER-Reaktion wurde die Umsetzung bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  im NMR-Röhrchen wiederholt.



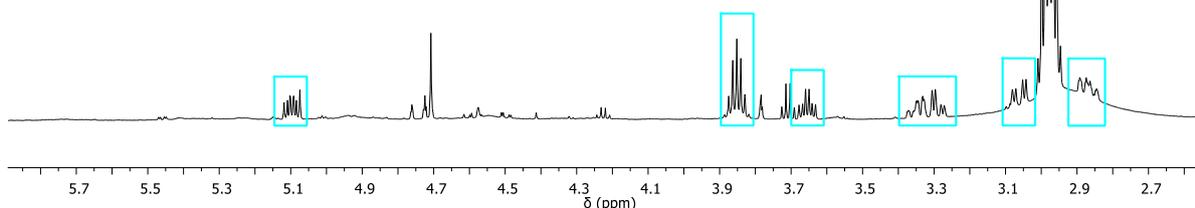
**4d** + **6a** nach ca. 70 min (bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ )



ca. 10 min nach Zugabe von *trans*-**29** (bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ )



ca. 2 h nach Zugabe von *trans*-**29** (bei RT)



**Abb. 8:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Umsetzung von **4d** mit **6a** und anschließender Zugabe von *trans*-**29**.

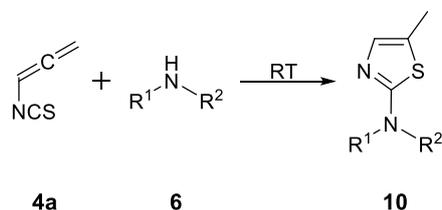
Nach einer Reaktionszeit von ca. 70 Minuten bei der entsprechenden Temperatur wurde ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgenommen. Wie erwartet konnten neben dem Allen **4d** die Signale des reaktiven Dimethylidenderivats **33** (4.75, 4.85, 5.17 und 5.63 ppm) gefunden werden. Danach wurde *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**) ebenfalls bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugegeben und die Umsetzung für weitere 20 Minuten mittels NMR-Messungen verfolgt. Bereits zehn Minuten nach der Zugabe von *trans*-**29** wurden die Signale von **33** kleiner und Signale des gewünschten 3-Komponenten-Produkts *trans*-**32** erschienen. Im Anschluss wurde die Probe auf RT erwärmt und nach ca. zwei Stunden nochmals ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgezeichnet. Während die Produktsignale größer wurden, verschwanden die Signale des 4,5-Dimethylidenthiazols **33** komplett.

Anhand aller während dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen und der entsprechenden Ergebnisse kann nun mit hoher Gewissheit gesagt werden, dass die Bildung von *N,N*-Diisopropyl-6-nitro-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]-thiazol-2-amin (*trans*-**32**) über die 4,5-Dimethylen-Zwischenstufe **33** und eine anschließende [4+2]-Cycloaddition abläuft.

### 3.3 Synthese von 2-Aminothiazolen aus Allenylisothiocyanat (**4a**) und sterisch gehinderten Aminen

Wie bereits in der Einleitung unter 1.2 beschrieben, stellen 2-Aminothiazole aufgrund ihrer biologischen Wirkung eine besonders relevante Stoffklasse dar. Der vielseitige Einsatz solcher Verbindungen, z. B. in unterschiedlichen Medikamenten, begründet auch das große Interesse an neuen Synthesemethoden dieser Substanzen. Eine ziemlich simple Möglichkeit Thiazole vom Typ **10** zu gewinnen, ist die Umsetzung von Allenylisothiocyanat (**4a**) mit verschiedensten primären oder sekundären Aminen. Im folgenden Abschnitt soll auf einige durchgeführte Synthesen genauer eingegangen und abschließend eine Zusammenfassung hinsichtlich der erfolgreichen Reaktionen geliefert werden.

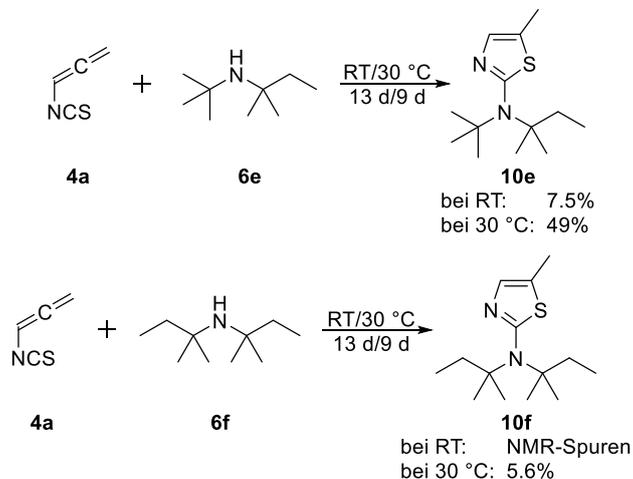
Während der Anfertigung seiner Dissertation konnte RICHTER **4a** bereits erfolgreich mit einigen Aminen umsetzen.<sup>[12]</sup> Dabei handelte es sich in erster Linie um sterisch anspruchsvollere Amine, wie z. B. *N*-*tert*-Butyl-*N*-isopropylamin (**6b**) oder 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**6o**). Dabei war, wie bereits im Vorfeld erwartet, zu erkennen, dass die Reaktivität der Amine mit steigender sterischer Hinderung drastisch abnimmt. Diese Erkenntnis spiegelte sich vor allem in längeren Reaktionszeiten (Diisopropylamin (**6a**) reagierte innerhalb von zehn Minuten ab, **6b** erst nach zehn Stunden) gepaart mit niedrigeren Ausbeuten der Thiazole **10** wider.



*Schema 38: Synthese der Thiazole **10** ausgehend von Allen **4a** und der Amine **6**.*

Aufbauend auf den bisherigen Ergebnissen sollte die Reihe der Umsetzungen von **4a** mit weiteren Aminen **6** ergänzt werden, wobei die sterische Hinderung der getesteten Amine stetig weiter erhöht wurde. Auf diesem Weg sollte auch eine Grenze der möglichen Reaktivität gefunden werden.

Unter anderem wurde Allenylisothiocyanat (**4a**) mit *N,N*-Di-*tert*-butylamin (**6d**)<sup>[47]</sup> bei RT zur Reaktion gebracht. Durch die Reaktionsverfolgung mittels täglicher NMR-Messungen wurde festgestellt, dass **4a** nach sieben Tagen komplett verbraucht war. Die anschließende säulen-chromatographische Aufarbeitung lieferte das gewünschte Produkt *N,N*-Di-*tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10d**) mit einer Ausbeute von 18%. Infolge der Erkenntnis, dass **4a** bei RT „recht stabil“ ist und auch nach einigen Tagen noch in der Reaktionslösung vorliegt (nicht polymerisiert), wurden zwei von RICHTER erfolglos durchgeführte Synthesen (keine Produktbildung) erneut kritisch betrachtet. Dabei handelte es sich um die Umsetzungen von **4a** mit *N-tert*-Amyl-*N-tert*-butylamin (**6e**)<sup>[48]</sup> bzw. *N,N*-Di-*tert*-amylamin (**6f**)<sup>[49]</sup>. RICHTER hatte diese bei RT durchgeführt und nach 24 Stunden als nicht erfolgreich eingeschätzt und beendet. Nach dem vorherigen, positiven Ergebnis bezüglich der Bildung von **10d** nach sieben Tagen, wurden die angesprochenen Reaktionen wiederholt. Nach 13 Tagen wurden die beiden Reaktionsmischungen entsprechend aufgearbeitet, wobei das Thiazol **10e** mit einer Ausbeute von 7.5% gewonnen werden konnte. Das Thiazol **10f** wurde im Rohprodukt mittels NMR-Spektroskopie ebenfalls nachgewiesen, allerdings war die Ausbeute zu gering um ein sauberes Endprodukt zu isolieren.

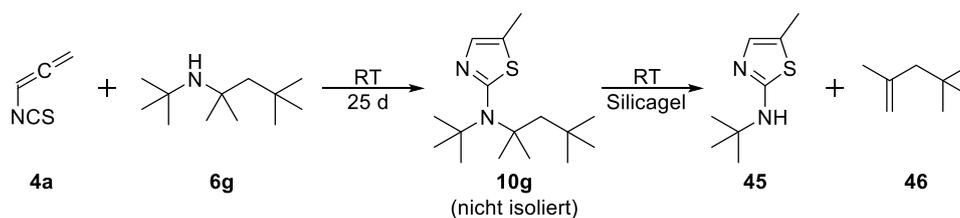


**Schema 39:** Umsetzung von **4a** mit den Aminen **6e** bzw. **6f**.

Aufgrund der hohen Polymerisationswahrscheinlichkeit von **4a** wurden bis zu diesem Zeitpunkt, wie bereits erläutert, alle Reaktionen nur bei RT durchgeführt. Um jedoch eine mögliche Reaktivitätssteigerung der Amine zu bewirken, wurden im Verlauf der weiteren Arbeit die beiden in Schema 39 gezeigten Umsetzungen bei ca. 30 °C wiederholt. Durch die Erhöhung der Temperatur um etwa 5 °C war es möglich die Reaktionszeit auf neun Tage zu reduzieren.

Weiterhin konnte die Ausbeute an *N-tert*-Amyl-*N-tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10e**) auf 49% gesteigert werden. Im Fall von *N,N*-Di-*tert*-amyl-5-methylthiazol-2-amin (**10f**) war es nun auch möglich ein sauberes Produkt mit einer Ausbeute von 5.6% zu isolieren und vollständig zu charakterisieren.

Die nächste Steigerung der sterischen Hinderung erfolgte durch das Einführen einer *tert*-Octylgruppe. Zunächst wurde Allenylisothiocyanat (**4a**) im NMR-Röhrchen bei RT mit *N-tert*-Butyl-*N-tert*-octylamin (**6g**)<sup>[50]</sup> versetzt, um herauszufinden ob dieses Amin überhaupt reagiert. Nach vier Tagen konnten in den regelmäßig aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren erste Hinweise auf die erfolgreiche Thiazolbildung gefunden werden. Aus diesem Grund wurde die Umsetzung anschließend ebenfalls im Kolben durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 25 Tagen war Allen **4a** nicht mehr im Roh-NMR-Spektrum zu finden. Dafür wies das Spektrum, wie bereits bei der Testreaktion, eindeutige Signale vom erwarteten Produkt **10g** auf. In der Folge wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über SiO<sub>2</sub> (Silicagel) aufgearbeitet.



**Schema 40:** Umsetzung von **4a** mit **6g**.

Das anschließend aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 9) zeigte auf einmal Signale der beiden verschiedenen Thiazole **10g** und **45**. Dies lag daran, dass es bei der verwendeten Reinigungsmethode offensichtlich zu einer Hofmann-Eliminierung gekommen sein musste. Dabei wurden mit hoher Wahrscheinlichkeit das literaturunbekannte *N-tert*-Butyl-5-methylthiazol-2-amin (**45**) und das Hofmann-Produkt Isoocten (**46**)<sup>[51]</sup> gebildet. Eine mögliche Erklärung für die ungewollt stattgefundenene Eliminierung könnte der saure Charakter des verwendeten Säulenmaterials sein.

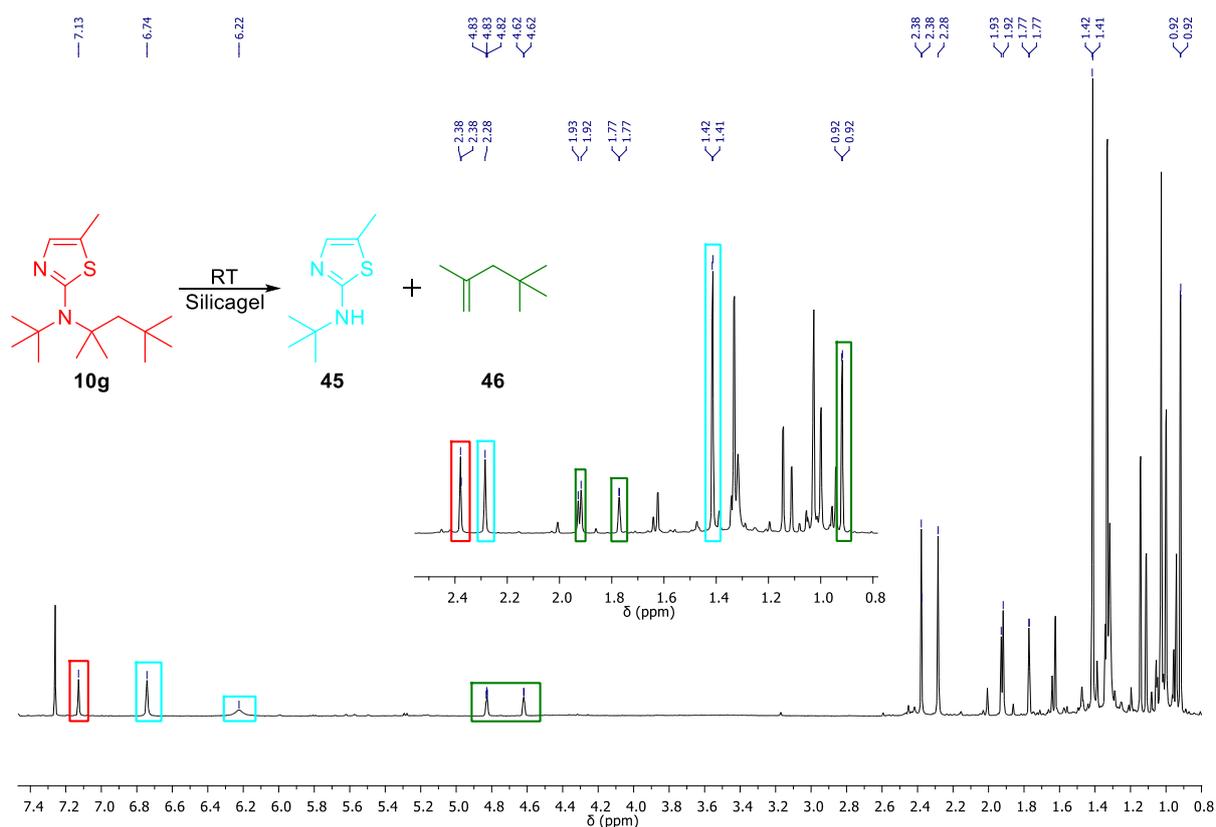
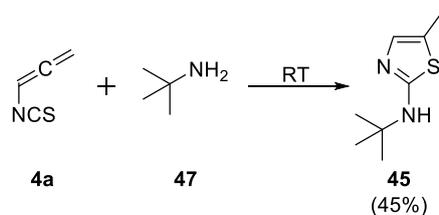


Abb. 9:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **10g** nach der säulenchromatographischen Reinigung.

Im oben gezeigten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum wurden die Signale, welche den verschiedenen Substanzen klar zugeordnet werden konnten, farblich markiert. Eindeutig zum gewünschten Thiazol **10g** (rot) gehören das Dublett bei 2.38 ppm ( $\text{CH}_3$ -Gruppe an C-5 des Thiazolrings) und das entsprechende Singulett bei 7.13 ppm (Proton an C-4 des Thiazolrings). Die Signale des bekannten Isooctens (**46**) konnten bei 0.92, 1.77, 1.92, 4.62 sowie 4.83 ppm (grün) gefunden werden. Bei einer chemischen Verschiebung von 1.42, 2.28, 6.22 und 6.74 ppm (blau) wurden die Signale des neuen *N*-*tert*-Butyl-5-methylthiazol-2-amins (**45**) vermutet. Zur Bestätigung, dass es sich tatsächlich um das erwartete Spaltungsprodukt handelte, wurde dieses aus den entsprechenden Edukten **4a** und *N*-*tert*-Butylamin (**47**) nachträglich ebenfalls synthetisiert.

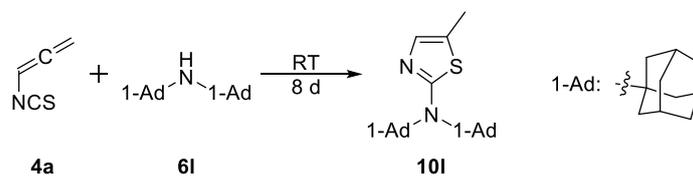


Schema 41: Umsetzung von **4a** mit **47**.

Nach der Reinigung des Rohprodukts mittels Sublimation konnte *N-tert*-Butyl-5-methylthiazol-2-amin (**45**) mit einer Ausbeute von 45% gewonnen werden. In Folge der vollständigen Charakterisierung dieses Produkts war es auch möglich, die zuvor aufgestellte Vermutung, dass es sich beim zweiten, gefundenen Thiazol um **45** handelte, final zu bestätigen.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde die Synthese von *N-tert*-Butyl-5-methyl-*N-tert*-octylthiazol-2-amin (**10g**) bei 30 °C wiederholt. Nach einer Reaktionszeit von 18 Tagen war Allenylisothiocyanat (**4a**) komplett verbraucht. Im aufgenommenen Roh-NMR konnten erneut die entsprechenden Signale des gewünschten Produkts **10g** gefunden werden. In diesem Fall erfolgte die anschließende säulenchromatographische Aufarbeitung über neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Alox) als stationäre Phase, wobei keine Eliminierung stattfand. Allerdings enthielt das gewonnene Öl noch eine Vielzahl an Verunreinigungen. Dies machte eine Umkondensation notwendig. Das im Anschluss aufgezeichnete <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte dann, dass das Thiazol **10g** so instabil ist, dass die unerwünschte Hofmann-Eliminierung doch erneut stattfand. Somit war es nicht möglich Verbindung **10g** zu isolieren.

Während der Anfertigung seiner Dissertation gelang es SHOKER verschiedene sekundäre Amine mit 1-Adamantyl-Resten als Substituenten zu synthetisieren, z. B.: *N,N*-Di-1-adamantylamin (**6l**)<sup>[52], [53]</sup>. Der am Stickstoff gebundene, quartäre Kohlenstoff der 1-Adamantylgruppe weist im Vergleich mit dem zentralen C-Atom einer *tert*-Butylgruppe eine ähnliche chemische Umgebung auf, was diese Verbindungen auch für die vorliegende Arbeit interessant machte. Aus diesem Grund wurde die Umsetzung von Allen **4a** mit **6l** genauer untersucht. Nach acht-tägigem Rühren bei RT wurde die Reaktion beendet und säulenchromatographisch aufgearbeitet.

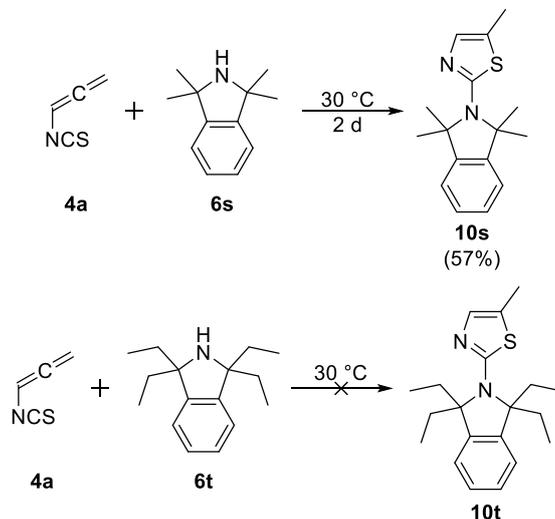


Schema 42: Umsetzung von **4a** mit **6l**.

Im anschließend aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten die gewünschten Signale des Thiazols **10l** gefunden werden. Allerdings war schnell festzustellen, dass die Höhe der Signale der verschiedenen CH<sub>2</sub>- und CH-Gruppen nicht zur Protonenanzahl des Produkts passten und somit noch ein hoher Anteil an unverbrauchtem Amin **6l** enthalten sein musste.

Infolgedessen wurde das Rohprodukt in Chloroform gelöst und mit 50%-iger Natriumhydroxid-Lösung ausgeschüttelt. Durch diese Behandlung konnte die Probe zwar allgemein weiter aufgereinigt, das *N,N*-Di-1-adamantylamin (**6l**) jedoch nicht wesentlich entfernt werden. Deshalb wurde im Anschluss versucht **6l** und *N,N*-Di-1-adamantyl-5-methylthiazol-2-amin (**10l**) mittels vorsichtiger Sublimation zu trennen, was aber ebenfalls nicht erfolgreich war. Auch eine weitere Säulenchromatographie mit einer veränderten mobilen Phase (andere Lösungsmittel-Zusammensetzung) führte nicht zur Isolierung von reinem **10l**. Folglich war es nicht möglich Thiazol **10l** vollständig zu charakterisieren.

Eine weitere untersuchte Substanzgruppe stellten die cyclischen, sterisch gehinderten Amine dar, wie z. B. verschieden substituierte Piperidin-Derivate oder Isoindoline. Im Folgenden soll auf die Umsetzung von Allenylisothiocyanat (**4a**) mit 1,1,3,3-Tetramethylisoindolin (**6s**)<sup>[54]</sup> und 1,1,3,3-Tetraethylisoindolin (**6t**)<sup>[54a,54c]</sup> eingegangen werden. Beide Amine wurden bei 30 °C mit **4a** umgesetzt. Im Fall von **6s** war das zugegebene Allen **4a** bereits nach zwei Tagen vollständig verbraucht und das gewünschte Thiazol **10s** konnte nach der Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 57% gewonnen werden.



*Schema 43: Umsetzung von **4a** mit den Isoindolinen **6s** und **6t**.*

Im Fall von **6t** war eine schnelle Polymerisation von **4a** in Form von unlöslichem braunen Niederschlag festzustellen. Im Gegensatz dazu war es selbst nach einer Reaktionszeit von 20 Tagen (und der weiteren Zugabe von unverbrauchtem **4a**) nicht möglich in den regelmäßig gemessenen NMR-Spektren einen Hinweis auf die Bildung von **10t** zu finden. Damit schien eine Grenze der noch möglichen Umsetzungen gefunden worden zu sein.

In der untenstehenden Tabelle wurden für eine bessere Übersicht alle während dieser Arbeit erfolgreich durchgeführten Umsetzungen von Allenylisothiocyanat (**4a**) mit den Aminen **6** zu den entsprechenden Thiazolen **10** zusammengefasst.

**Tabelle 3:** Übersicht über durchgeführte Umsetzungen von **4a** mit den Aminen **6**.

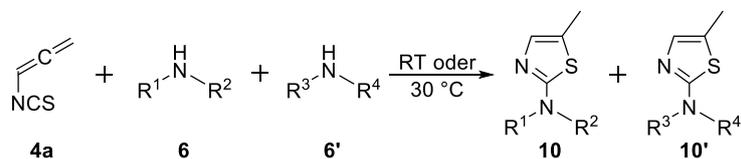
Amin	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produkt	Ausbeute	Temperatur
<b>6a</b>	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	<b>10a</b>	87% <sup>[12,44]</sup>	RT
<b>6b</b>	<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	<b>10b</b>	80% <sup>[12,13d]</sup>	RT
<b>6c</b> <sup>[55]</sup>	<i>i</i> Pr	<i>t</i> Octyl	<b>10c</b>	60%	RT
<b>6d</b>	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	<b>10d</b>	18%	RT
<b>6e</b>	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Amyl	<b>10e</b>	7.5%	RT
<b>6f</b>	<i>t</i> Amyl	<i>t</i> Amyl	<b>10f</b>	49%	30 °C
				--- <sup>a</sup>	RT
<b>6g</b>	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Octyl	<b>10g</b>	5.6%	30 °C
				--- <sup>a</sup>	RT
<b>6h</b> <sup>[56]</sup>	Cyclopentyl	Cyclopentyl	<b>10h</b>	17%	RT
<b>6i</b> <sup>[56b,57]</sup>	Cy	Cy	<b>10i</b>	34%	RT
<b>6j</b> <sup>[58]</sup>	<i>i</i> Pr	1-Ad	<b>10j</b>	66%	RT
<b>6k</b> <sup>[59]</sup>	<i>t</i> Bu	1-Ad	<b>10k</b>	9.5%	30 °C
<b>6l</b>	1-Ad	1-Ad	<b>10l</b>	--- <sup>a</sup>	RT
<b>6m</b> <sup>[60]</sup>	2,2,5,5-Tetramethylpyrrolidin		<b>10m</b>	60%	RT
<b>6n</b> <sup>[33b,61]</sup>	2,2,5,5-Tetramethylpyrrolin		<b>10n</b>	44%	30 °C
<b>6o</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin		<b>10o</b>	80% <sup>[12,13e]</sup>	RT
<b>6p</b> <sup>[62]</sup>	2,2,6,6-Tetramethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin		<b>10p</b>	80% <sup>[12]</sup>	RT
<b>6q</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-on		<b>10q</b>	90% <sup>[12,13e]</sup>	RT
<b>6r</b> <sup>[63]</sup>	3,3,5,5-Tetramethylmorpholin-2-on		<b>10r</b>	22%	RT
<b>6s</b>	1,1,3,3-Tetramethylisoindolin		<b>10s</b>	57%	30 °C

<sup>a</sup> Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nachgewiesen aber nicht isoliert

Auf dem hier dargestellten Weg konnte während der Anfertigung dieser Arbeit ein kleiner Katalog an unsubstituierten, sterisch gehinderten 2-Amino-5-methylthiazolen **10** aufgestellt werden. Durch die Synthese dieser Verbindungen und ihrer anschließenden (NMR-spektroskopischen) Charakterisierung wurde auch eine Möglichkeit zum direkten Vergleich der eingesetzten Amine **6** hinsichtlich ihrer sterischen Hinderung in Form von Konkurrenzreaktionen denkbar.

### 3.4 Konkurrenz-Reaktionen zur Einordnung des sterischen Anspruchs verschiedener Amine

Um den sterischen Anspruch bzw. im Allgemeinen die Reaktivität der im vorherigen Kapitel eingesetzten Amine **6** miteinander vergleichen zu können, wäre es sinnvoll die Reaktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Umsetzungen mit Allenylisothiocyanat (**4a**) zu kennen. Allerdings ist es recht aufwändig genaue Geschwindigkeitskonstanten für jede einzelne Reaktion zu bestimmen. Um trotzdem einen relativen Faktor zur Einordnung zu erhalten, muss man sich anderer Hilfsmittel bedienen. Eine Möglichkeit dafür ist die Durchführung verschiedener Konkurrenz-Reaktionen nach dem folgenden Schema.



*Schema 44: Konkurrenz-Reaktion von **4a** mit zwei unterschiedlichen Aminen **6** und **6'**.*

Besonders wichtig für diese Art der „Vergleichsreaktionen“ war, dass alle verwendeten Amine **6** bereits erfolgreich zu den entsprechenden Thiazolen **10** umgesetzt und diese anschließend auch vollständig (NMR-spektroskopisch) charakterisiert wurden. Außerdem sollten für eine möglichst hohe Genauigkeit des zu bestimmenden Faktors Verbindungen miteinander verglichen werden, die sich in ihrer sterischen Hinderung augenscheinlich nicht zu stark unterscheiden, da anderenfalls der Faktor zu groß würde und damit seine Aussagekraft verliert. Die Vorgehensweise bei den folgenden Umsetzungen war dabei immer dieselbe. Eine 1:1-Mischung der beiden Amine **6** und **6'** (jeweils äquimolar zueinander) in abs. THF wurde mit Allen **4a** versetzt. Für den Fall, dass es sich um Amine mit geringerem sterischen Anspruch handelte, wurde **4a** bei RT im Überschuss zugegeben und direkt im Anschluss aus der Reaktionsmischung eine NMR-Probe genommen. Von dieser wurde unverzüglich (ca. 5–10

Minuten Reaktionszeit) ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gemessen. Um die Grenzen der Reaktivität, einhergehend mit sehr großer sterischer Hinderung, auch zufriedenstellend ausloten zu können, wurden die entsprechenden Amin-Mischungen, bei denen sich die zugehörigen Thiazole sehr langsam bildeten, mit einem Unterschuss an Allenylisothiocyanat (**4a**) versetzt und so lange bei RT oder 30 °C gerührt, bis erste Hinweise auf die gewünschten Thiazole **10** und **10'** gefunden wurden. Die so erzeugten Roh-Produkt-Gemische wurden anschließend ebenfalls mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Durch dieses Verfahren bestand die Möglichkeit die Aussage zu treffen, dass die Produktverhältnisse von **10** zu **10'** in etwa dem Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten entsprachen. Um die gewünschten Informationen zu erhalten, wurde aus den aufgezeichneten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Umsetzungen jeweils ein charakteristisches Signal für jedes der beiden gebildeten Thiazole **10** und **10'** herangezogen und dieses mit Hilfe eines entsprechenden Auswertungsprogramms integriert. Am besten machte sich dabei natürlich der Vergleich äquivalenter Moleküleinheiten (z. B. das aromatische Thiazolproton in 4-Position oder die  $\text{CH}_3$ -Gruppe in 5-Position), da die Integrale in diesem Fall direkt ins Verhältnis zueinander gesetzt werden konnten. Dafür wurde das sich langsamer bildende Thiazol (kleineres Signal im Spektrum) gleich 1 gesetzt. Mittels einfacher Dreisatz-Rechnungen konnte anschließend der Faktor  $X$  für das sich schneller bildende Thiazol berechnet werden.

$$\begin{aligned} \text{Thiazol } \mathbf{10} \text{ (langsamer gebildet)} &= 1 \\ \text{Thiazol } \mathbf{10'} \text{ (schneller gebildet)} &= \text{Faktor } X \\ \Rightarrow X &= \frac{\text{Integral } \mathbf{10'} \times 1}{\text{Integral } \mathbf{10}} \end{aligned}$$

Sollten aufgrund von Signalüberlagerungen im Spektrum unterschiedliche Moleküleinheiten miteinander verglichen werden, mussten diese zwingend zuerst auf die gleiche Protonenzahl (1 H) herunter gerechnet werden.

In den folgenden Kapiteln sollen einige Konkurrenz-Reaktionen näher erläutert und ausgewertet werden, bei denen entweder besonders ähnliche Amine **6** (und **6'**) verglichen wurden oder es zu eher unerwarteten Ergebnissen kam, bevor am Ende alles übersichtlich zusammengefasst wird.

### 3.4.1 Vergleich von Diisopropylamin (6a) und Dicyclohexylamin (6i)

Für einen ersten Vergleich wurde die Amin-Mischung aus **6a** und **6i** mit einem Überschuss an Allenylisothiocyanat (**4a**) versetzt und direkt im Anschluss eine NMR-Probe aus der Reaktionsmischung entnommen. In der folgenden Abbildung wird das aufgenommene  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Umsetzung im Bereich von ca. 2.20 bis 2.33 ppm gezeigt. Darin sind deutlich die beiden unterschiedlichen Signale der  $\text{CH}_3$ -Gruppen an C-5 der Thiazole **10a** und **10i** zu erkennen.

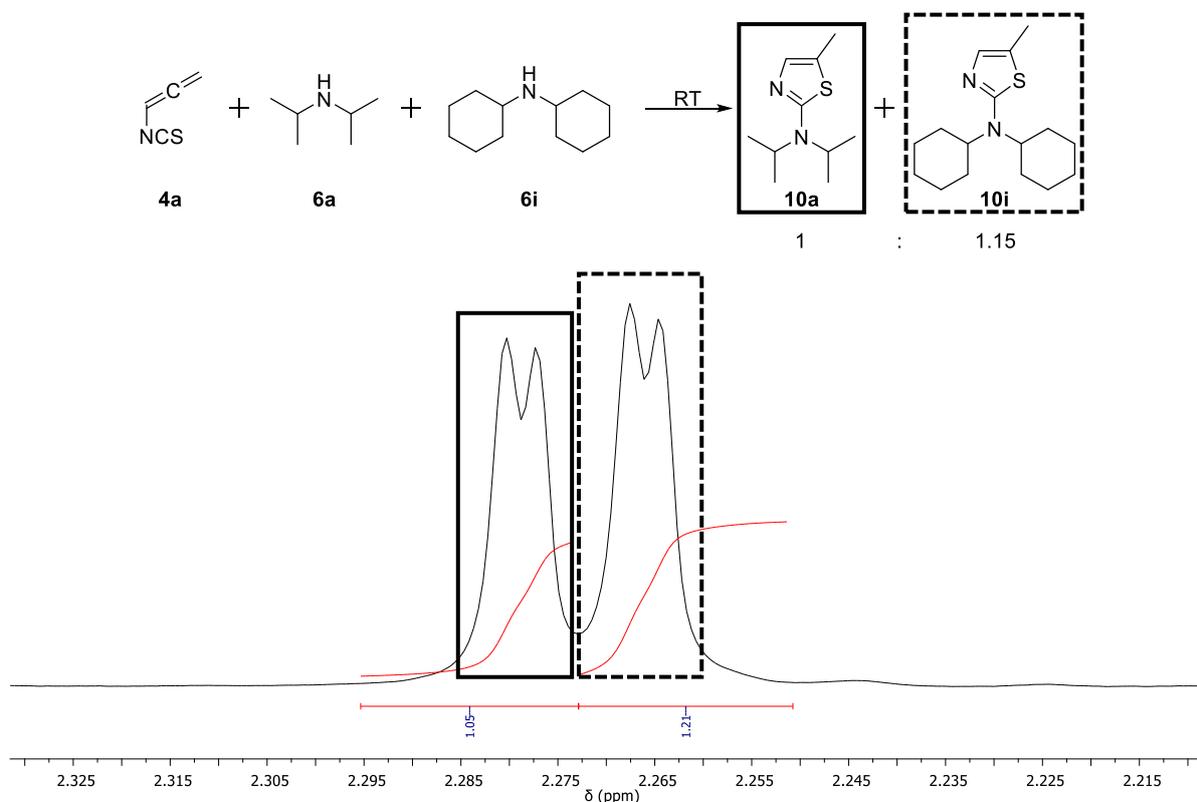


Abb. 10: Konkurrenz-Reaktion von **4a** mit **6a** und **6i**.

Da die NMR-Signale beider Produkte bekannt sind, konnte das Dublett bei 2.265 ppm eindeutig Verbindung **10i** und das Dublett bei 2.280 ppm Thiazol **10a** zugeordnet werden. Weiterhin wurde aus den Integralhöhen der beiden Signale ersichtlich, dass Amin **6a** etwas langsamer mit **4a** reagierte als **6i**. Aus diesem Grund wurde Thiazol **10a** gleich 1 gesetzt. Zur Berechnung des Faktors für Thiazol **10i** diene die unter 3.4 genannte Gleichung:

$$\frac{\text{Integral } \mathbf{10i} \times 1}{\text{Integral } \mathbf{10a}} = \frac{1.21}{1.05} = \underline{1.15}$$

Durch diese Rechnung ergab sich für *N,N*-Dicyclohexyl-5-methylthiazol-2-amin (**10i**) ein Faktor von 1.15, was letztlich bedeutete, dass sich **10i** ca. 1.2-mal schneller bildete als *N,N*-Diisopropyl-5-methylthiazol-2-amin (**10a**). Dieses Ergebnis erschien auf den ersten Blick ungewöhnlich, da es sich bei einem Cyclohexanring durchaus um einen räumlich größeren Substituenten als bei einer Isopropylgruppe handelt. Eine mögliche Begründung für den minimalen Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten von Dicyclohexylamin (**6i**) und Diisopropylamin (**6a**) mit Allenylisothiocyanat (**4a**) könnte der stärkere (+)-I-Effekt der Cyclohexyl-Substituenten und der damit einhergehend leicht erhöhte, nucleophile Charakter des Stickstoffs von **6i** sein. Eine Wiederholung dieses Experiments zeigte dasselbe Ergebnis.

### 3.4.2 Vergleich von Di-*tert*-butylamin (**6d**) und *tert*-Amyl-*tert*-butylamin (**6e**)

Diese Umsetzung wurde sowohl bei RT als auch bei 30 °C durchgeführt. Dafür wurde die Amin-Mischung aus **6d** und **6e** in beiden Fällen mit einem Unterschuss an Allen **4a** versetzt und anschließend gerührt, bis die ersten Thiazol-Signale im NMR-Spektrum sichtbar waren. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden entsprechende Roh-NMR-Spektren (<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei 600MHz) aufgenommen. Dabei war, wie bereits vermutet, festzustellen, dass sich die Signale der gebildeten Thiazole **10d** und **10e** in ihrer chemischen Verschiebung kaum unterschieden. In der folgenden Abbildung wurden die deutlich überlagerten Signale der aromatischen Thiazolprotonen in 4-Position (ca. 7.05 ppm) und der CH<sub>3</sub>-Gruppen in 5-Position (ca. 2.305 ppm) dargestellt.

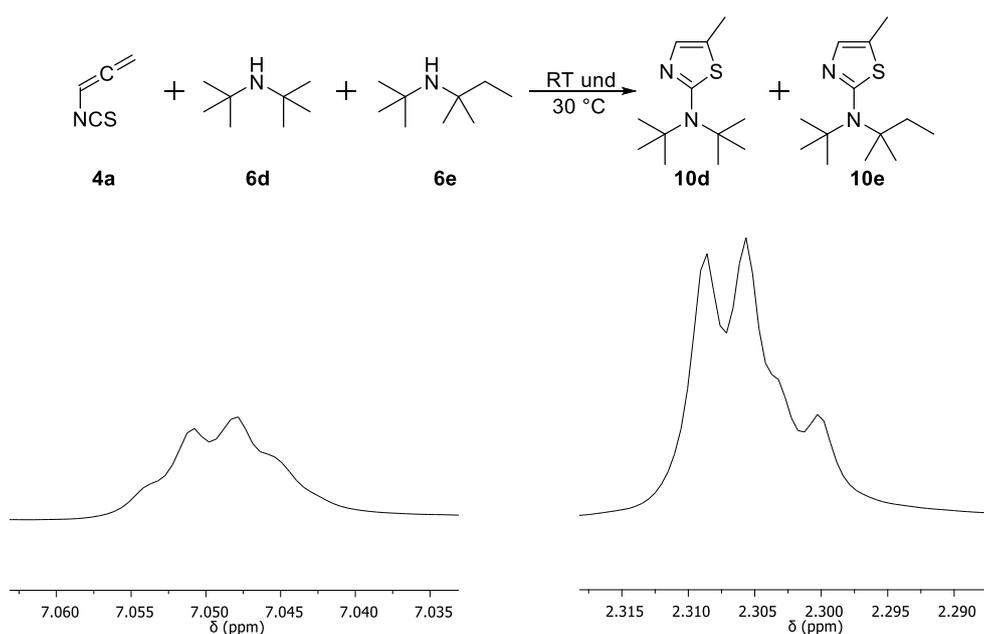


Abb. 11: Konkurrenz-Reaktion von **4a** mit **6d** und **6e**.

*N*-tert-Amyl-*N*-tert-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10e**) weist zwar in Form der Ethyleinheit innerhalb der *tert*-Amylgruppe ein charakteristisches Alleinstellungsmerkmal auf, jedoch überlagern sich die restlichen <sup>1</sup>H-NMR-Signale komplett mit denen von *N,N*-Di-*tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10d**). Dies hatte zur Folge, dass ein Vergleich der Integrale beider Substanzen nur sehr schlecht möglich war und folglich auch kein Faktor direkt anhand der durchgeführten Reaktion bestimmt werden konnte (Berechnung aus den Signalsummen zu ungenau). Diese Erkenntnis ist zunächst unproblematisch, da es durch weitere Vergleiche von Di-*tert*-butylamin (**6d**) und *tert*-Amyl-*tert*-butylamin (**6e**) mit anderen Aminen **6** auch möglich ist, den ungefähren Faktor rechnerisch zu ermitteln. Aus allen weiterhin zusammengestellten Ergebnissen konnten zwei Faktoren für die Umsetzung berechnet werden. So ergab sich bei RT, dass sich Thiazol **10d** 2.9-mal schneller bildete als **10e**. Auch bei einer Temperatur von 30 °C bildete sich **10d** schneller als Thiazol **10e** allerdings um einen Faktor von 4.0.

### 3.4.3 Vergleich von 2,2,5,5-Tetramethylpyrrolidin (**6m**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**6o**)

Aufgrund der noch recht hohen Reaktivität der beiden eingesetzten Amine **6m** und **6o** wurde Allenylisothiocyanat (**4a**) im Überschuss zur Reaktionsmischung gegeben und sofort eine NMR-Probe genommen. Für den anschließenden Vergleich wurden die Signale der CH<sub>3</sub>-Gruppen in 5-Position der gebildeten Produkte 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-1-yl)thiazol (**10m**) und 5-Methyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)thiazol (**10o**) herangezogen. Da das Dublett bei 2.365 ppm (siehe Abb. 12) kleiner war und sich das zugehörige Thiazol **10o** demzufolge langsamer bildete, wurde es entsprechend gleich 1 gesetzt.

$$\frac{\text{Integral } \mathbf{10m} \times 1}{\text{Integral } \mathbf{10o}} = \frac{7.53}{2.86} = \underline{2.63}$$

Auf der Grundlage dieser Rechnung konnte festgehalten werden, dass Amin **6m** 2.6-mal schneller mit Allen **4a** reagierte als **6o** und demzufolge einen geringeren sterischen Anspruch aufweist. Als Begründung für diese Tatsache dient die leicht erhöhte Torsionsspannung des Fünfrings, welche eine Faltung des Moleküls und deshalb eine Verkleinerung des C-2/N-1/C-5-Winkels im Vergleich zum Sechsring zur Folge hat. Im Umkehrschluss vergrößert sich der Abstand zwischen dem nucleophilen Stickstoff und den benachbarten Methylgruppen, was wiederum die Reaktivität der Verbindung erhöht.

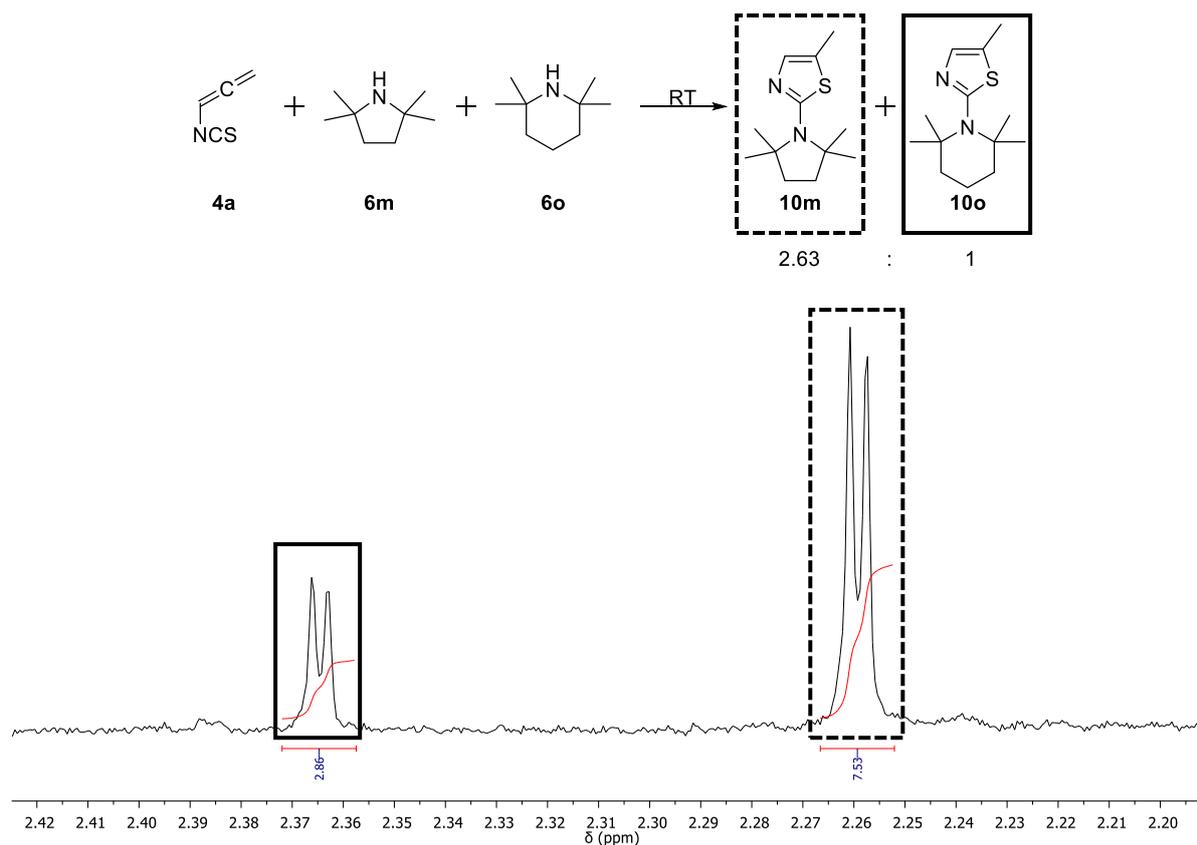
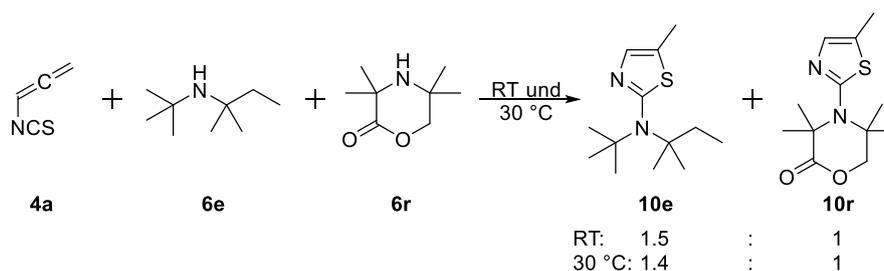


Abb. 12: Konkurrenz-Reaktion von **4a** mit **6m** und **6o**.

Was anhand des in Abb. 12 gezeigten Roh-NMR-Spektrums ebenfalls besonders gut sichtbar wurde, war der Einfluss des sterisch anspruchsvollen Substituenten auf die chemische Verschiebung der charakteristischen Thiazole-Signale. Eine genauere Erläuterung dieser Erkenntnis soll in Kapitel 3.4.7 gegeben werden.

### 3.4.4 Vergleich von *tert*-Amyl-*tert*-butylamin (**6e**) und 3,3,5,5-Tetramethylmorpholin-2-on (**6r**)

Die Konkurrenz-Reaktion von Allenylisothiocyanat (**4a**) mit den beiden Aminen **6e** und **6r** wurde sowohl bei RT als auch bei 30 °C durchgeführt. Aufgrund der geringen Reaktivität beider Verbindungen wurde **4a** im Unterschuss zur Reaktionsmischung gegeben.

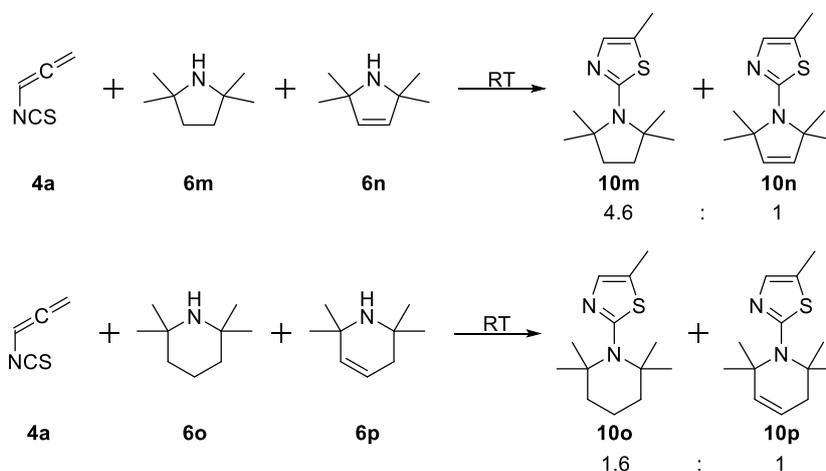


Schema 45: Konkurrenz-Reaktion von **4a** mit **6e** und **6r**.

Während der Auswertung der Roh-NMR-Spektren konnte eine recht unerwartete Erkenntnis gewonnen werden. In beiden Fällen wurde *N-tert*-Amyl-*N-tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10e**) schneller als 3,3,5,5-Tetramethyl-4-(5-methylthiazol-2-yl)morpholin-2-on (**10r**) gebildet, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit von *N-tert*-Amyl-*N-tert*-butylamin (**6e**) jeweils um den Faktor 1.5 (bei RT) bzw. 1.4 (bei 30 °C) größer war. Diese Tatsache ist insofern ungewöhnlich, da es sich bei **6e** auf den ersten Blick um das Amin handelt, welches aufgrund der Amylgruppe den deutlich größeren räumlichen Anspruch hat. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass sich die Reaktivität nicht nur im Zusammenhang mit dem Anspruch der Substituenten ändert, sondern auch elektronische Effekte einen Einfluss haben.

### 3.4.5 Vergleich von Verbindungen ohne und mit Doppelbindung

Von großem Interesse war auch die Frage, wie sehr sich die Reaktivität der Amine **6** im Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer Doppelbindung ändert. Dafür wurden die strukturell gleichen, cyclischen Amine **6m** und **6n** bzw. **6o** und **6p** miteinander verglichen, die sich lediglich im Sättigungsgrad des Rings unterschieden. Beide Umsetzungen wurden jeweils bei RT durchgeführt.

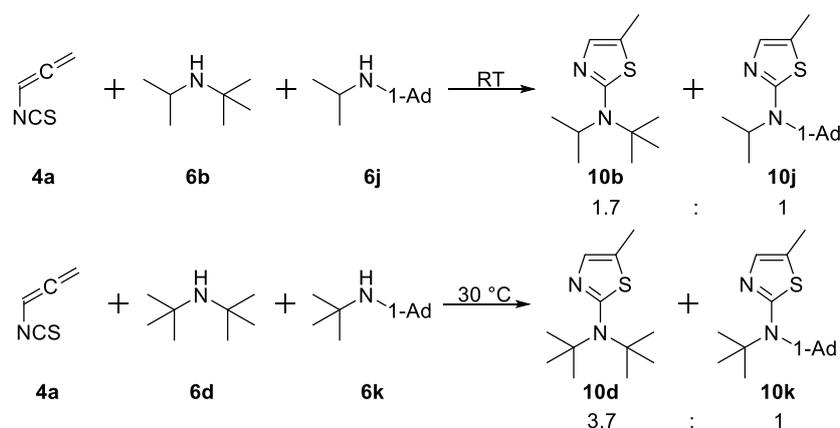


**Schema 46:** Konkurrenz-Reaktionen von **4a** mit **6m** und **6n** bzw. mit **6o** und **6p**.

Wie bereits im Vorfeld erwartet, wirkte sich der elektronische Effekt der Doppelbindung auf die Reaktionsgeschwindigkeiten aus. So bildete sich **10m** 4.6-mal schneller als Thiazol **10n** und auch **10o** wurde schneller gebildet als **10p**, jedoch nur um einen Faktor von 1.6. Somit konnte festgestellt werden, dass ungesättigte Verbindungen weniger reaktiv als ihre entsprechenden, gesättigten „Äquivalente“ sind.

### 3.4.6 Vergleich der 1-Adamantylgruppe mit einer *tert*-Butylgruppe

Weiterhin sollten in Form der 1-Adamantyl- und der *tert*-Butylgruppe zwei Substituenten miteinander verglichen werden, die sich, bezogen auf das am Stickstoff gebundene Kohlenstoffatom, in ihrer chemischen Umgebung sehr ähneln. Zu diesem Zweck wurden Mischungen aus *N-tert*-Butyl-*N*-isopropylamin (**6b**) und *N*-1-Adamantyl-*N*-isopropylamin (**6j**) bzw. *N,N*-Di-*tert*-butylamin (**6d**) und *N*-1-Adamantyl-*N-tert*-butylamin (**6k**) jeweils mit Allenylisothiocyanat (**4a**) bei RT bzw. 30 °C umgesetzt.



Schema 47: Konkurrenz-Reaktionen von **4a** mit **6b** und **6j** bzw. mit **6d** und **6k**.

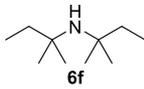
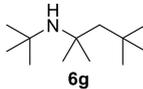
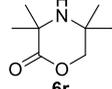
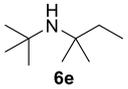
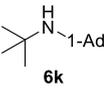
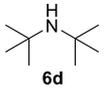
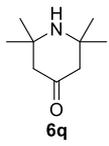
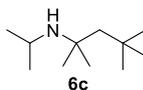
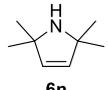
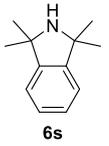
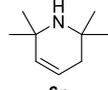
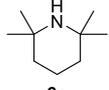
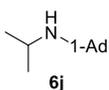
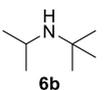
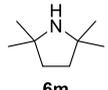
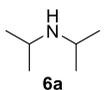
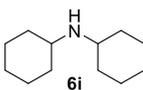
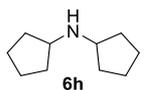
Für die erste Vergleichsreaktion ergab sich, dass Thiazol **10b** 1.7-mal schneller gebildet wurde als **10j**. Auch bei der zweiten Umsetzung zeigte das Adamantyl-substituierte Amin **6k** eine deutlich geringe Reaktivität als ihr Analogon **6d** (mit einem Faktor von 3.7). Anhand dieser Ergebnisse konnte eindeutig gezeigt werden, dass der sterische Anspruch einer 1-Adamantylgruppe nochmals um einiges größer als der einer *tert*-Butyleinheit ist.

### 3.4.7 Einordnung der verwendeten Amine nach ihrer Reaktionsgeschwindigkeit

Nach der Durchführung einer Vielzahl verschiedener Konkurrenz-Reaktionen konnten die verwendeten Amine **6** nach ihrer Reaktionsgeschwindigkeit eingeordnet werden. Dafür wurde das Amin **6f**, welches bei einer Temperatur von 30 °C am langsamsten reagierte, gleich 1 gesetzt, die zuvor bestimmten Faktoren entsprechend eingeordnet und auf die folgenden Verbindungen „hoch gerechnet“. Für die Faktoren, welche bei RT ermittelt wurden, wurde dasselbe gemacht, wobei **6r** (bei RT am langsamsten) für einen besseren Vergleich denselben Wert erhielt wie bei 30 °C.

Durch das grobe Runden der Werte auf maximal zwei definierte Stellen wurde zwar ein gewisser Fehler eingebaut, trotz allem dient die so aufgestellte Übersicht (Tabelle 4) der Einstufung der Amine **6** nach ihrer sterischen Hinderung.

**Tabelle 4:** Einordnung der Geschwindigkeitsfaktoren der Amine **6**.

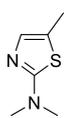
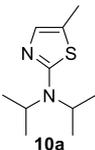
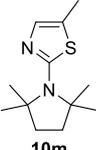
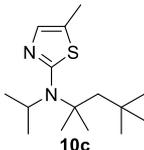
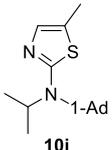
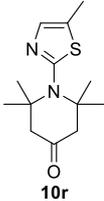
<b>Amin</b>						
<b>Faktor 30 °C</b>	1.0	5.8	6.6	9.3	21	37
<b>Faktor RT</b>			6.6	9.6	---	28
<b>Amin</b>						
<b>Faktor RT</b>	84	190	220	230	240	390
<b>Amin</b>						
<b>Faktor RT</b>	510	810	1000	2800	3200	4000

Über diese Auswertungsmethode konnte deutlich gezeigt werden, dass von den bisher getesteten Verbindungen 3,3,5,5-Tetramethylmorpholin-2-on (**6r**) bei RT am langsamsten mit Allenylisothiocyanat (**4a**) reagierte. Dies bedeutete jedoch nicht automatisch, dass dieses Amin den größten sterischen Anspruch hat. Vielmehr musste beachtet werden, dass verschiedene Faktoren die Reaktionsgeschwindigkeiten der unterschiedlichen Amine **6** beeinflussen. Dazu gehören sowohl strukturelle Veränderungen der Substituenten sowie elektronische Effekte. So war z. B. festzustellen, dass Dicyclopentylamin (**6h**) aufgrund der leichten Torsionsspannung der Fünfringe etwas schneller reagierte als eine vergleichbare Verbindung wie Dicyclohexylamin (**6i**) oder auch Diisopropylamin (**6a**). Durch Verlängerung oder stärkere Verzweigung der am Stickstoff gebundenen Kohlenstoffketten wurde die Reaktionsgeschwindigkeit herab gesetzt. Durch die Verbrückung der Substituenten über einen Ring (z. B. **6m** oder **6o**) wurde der sterische Anspruch des Amins wiederum leicht verringert. Der Einfluss der elektronischen Effekte wurde vor allem bei 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-on (**6q**) und **6r** sowie ungesättigten Verbindungen (z. B. 2,2,5,5-Tetramethylpyrrolin (**6n**)) ersichtlich. Die Carbonylgruppen bzw. die Mehrfachbindungen der entsprechenden Verbindungen haben einen (-)I-Effekt, was eine Verringerung der Nucleophilie des Amins zur Folge hat. Diese Tatsache erklärte folglich auch die langsamere Produktbildung. Durch eine Erhöhung der

Reaktionstemperatur von 25 °C auf ca. 30 °C konnte die Reihe der Amine noch um zwei weitere Beispiele ergänzt werden. *N,N*-Di-*tert*-Amylamin (**6f**) und *N-tert*-Butyl-*N-tert*-octylamin (**6g**) haben einen sehr hohen sterischen Anspruch, so dass es bei RT nicht möglich war, die zugehörigen Thiazole zu synthetisieren. Durch die leichte Temperaturerhöhung konnten die erwarteten Produkte dennoch gewonnen und durch anschließende Konkurrenz-Reaktionen bei derselben Temperatur in Tabelle 4 eingeordnet werden. Damit ergab sich, dass **6f** insgesamt die größte sterische Hinderung aufwies.

Ein weiterer Aspekt, welcher im Zusammenhang mit dem sterischen Anspruch der am Stickstoff gebundenen Substituenten der Amine **6** genauer untersucht wurde, war der Einfluss auf die chemische Verschiebung der charakteristischen <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Thiazolprotonen in 4-Position bzw. der CH<sub>3</sub>-Gruppen in 5-Position des aromatischen Rings. In der folgenden Tabelle wurden einige ausgewählte Thiazole **10** und die entsprechenden  $\delta$ -Werte zusammengefasst.

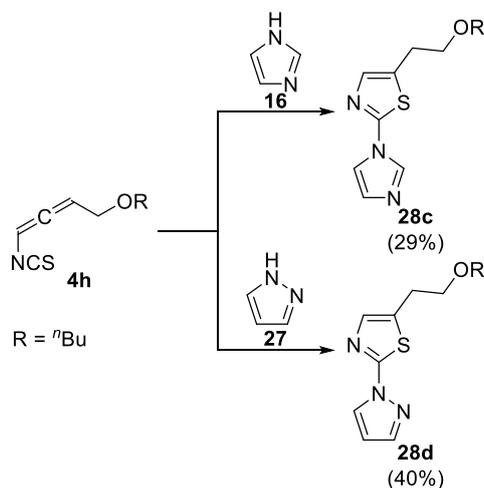
**Tabelle 5:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Signale ausgewählter Thiazole **10**.

Thiazol						
$\delta$ (CH <sub>3</sub> ) [ppm]	2.23 <sup>[13d]</sup>	2.27 <sup>[12]</sup>	2.29	2.34	2.36	2.40 <sup>[12]</sup>
$\delta$ (H-4) [ppm]	6.75 <sup>[13d]</sup>	6.77 <sup>[12]</sup>	6.82	7.05	7.11	7.19 <sup>[12]</sup>

Auch hierbei war der Einfluss der größer werdenden Substituenten klar erkennbar. Räumlich weniger anspruchsvolle Reste, welche in 2-Position am Thiazolring gebunden sind, richten sich normalerweise in der Ebene des Aromaten aus. Solange das eingebaute Amin also kleine Reste (wie z. B. Methyl- oder Isopropylgruppen) trägt, hat es den Charakter eines  $\pi$ -Donors. Wird der sterische Anspruch der Aminogruppe allerdings erhöht, verdrillt sich das Molekül. Dieses „Herausdrehen“ aus der Aromatenebene hat zur Folge, dass aus dem Substituent ein  $\sigma$ -Akzeptor wird, wodurch die <sup>1</sup>H-NMR-Signale eine deutliche Tieffeldverschiebung erfahren. Die in Tabelle 5 aufgeführten Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen der Konkurrenz-Reaktionen überein und bestätigen somit, dass die sterische Hinderung einer Verbindung nicht nur von der räumlichen Größe, sondern auch von anderen Faktoren abhängig ist.

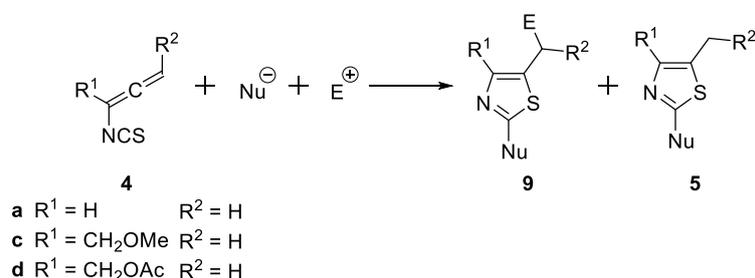


Während es bei allen durchgeführten Reaktionen von 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4e**) nicht möglich war definierte Produkte zu gewinnen, lieferten die Reaktionen von 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) mit 1*H*-Imidazol (**16**) bzw. 1*H*-Pyrazol (**27**) die neuen 2-Aminothiazole **28c** und **28d** in mäßigen Ausbeuten.



*Schema 49: Synthese der Thiazole 28c und 28d.*

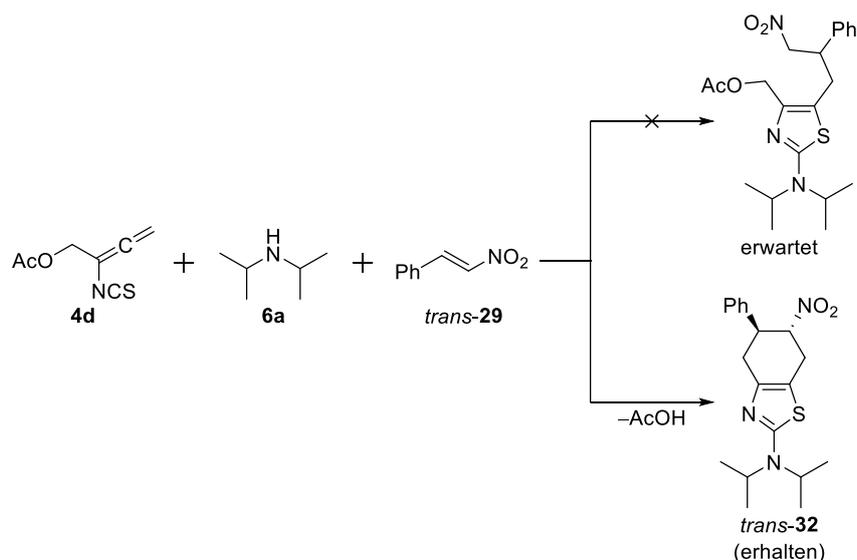
Die Durchführung verschiedener Multikomponenten-Reaktionen im „Ein-Topf“-Verfahren war ein weiteres wichtiges Thema während der Anfertigung dieser Arbeit. Aufbauend auf der Dissertation von RICHTER, in welcher er das elektrophile Allenylisothiocyanat (**4a**) erfolgreich mit verschiedenen Mischungen aus einem Nucleophil (meist sekundäre Amine) und einem zweiten Elektrophil umsetzte, wurden unter analogen Reaktionsbedingungen verschiedene, höher substituierte Allene **4** dem gleichen Reaktionsmuster unterworfen, um neue 3-Komponenten-Produkte **9** zu synthetisieren.



*Schema 50: Multikomponenten-Reaktionen zur Synthese der Produkte 9.*

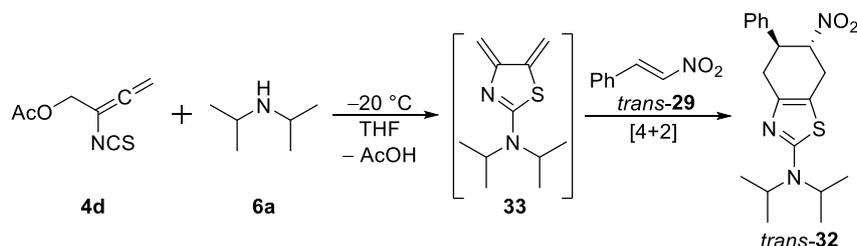
Infolge der verschiedenen Umsetzungen konnte der bereits vorhandene Substanzen-Katalog um die Verbindungen **9b–9g** (mit Ausbeuten von 13–81%, siehe Tabelle 2, S. 25) ergänzt werden.

Besonderes Interesse bei den hierbei durchgeführten Umsetzungen weckte die Reaktion von 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) mit Diisopropylamin (**6a**) und *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**), da sich nicht das erwartete Mehrkomponenten-Produkt bildete, sondern es stattdessen zu einem zweiten intramolekularen Ringschluss unter Abspaltung der Acetoxygruppe kam. Außerdem wurde *trans*-**29** im Vergleich zu den bisherigen Ergebnissen „spiegelverkehrt“ in das gewonnene Produkt eingebaut.



**Schema 51:** Unerwartete Produktbildung bei der Umsetzung von **4d** mit **6a** und *trans*-**29**.

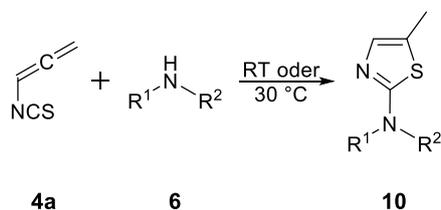
Eine mögliche Erklärung für die Entstehung des unerwarteten 3-Komponenten-Produkts *trans*-**32** könnte die Bildung einer hochreaktiven 4,5-Dimethylidenthiazol-Zwischenstufe **33** sein, welche im Anschluss in einer DIELS-ALDER-Reaktion mit *trans*-**29** reagierte. Um diese These zu stützen, wurde die Reaktionsmischung hinsichtlich des zweiten Elektrophils mehrfach variiert, wobei verschiedene Dienophile (**34**, **37**, **39**, **41**) zum Einsatz kamen. Jedoch lieferten diese Umsetzungen keinerlei verwertbare Ergebnisse. Stattdessen war es aber möglich die Reaktion von **4d** mit **6a** mittels Tieftemperatur-NMR-Experimenten zu verfolgen. Dabei konnten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vier Signale für die  $\text{CH}_2$ -Einheiten der beiden Doppelbindungen gefunden werden.



**Schema 52:** Umsetzung von **4d** mit **6a** bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  und anschließender Zugabe von *trans*-**29**.

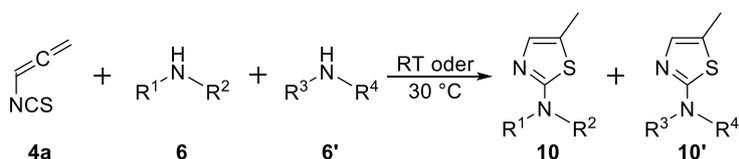
Nach der anschließenden Zugabe von *trans*-**29** in das verwendete NMR-Röhrchen verschwanden diese Signale wieder und stattdessen tauchten die Produktsignale von *trans*-**32** auf. Dieses Ergebnis diente als Bestätigung der Entstehung von **33** als Zwischenstufe und des folgenden [4+2]-Cycloadditionsmechanismus.

Ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war zunächst die Synthese neuer 2-Aminothiazole **10** durch die Reaktion von Allenylisothiocyanat (**4a**) mit sterisch gehinderten Aminen **6** bei RT oder 30 °C. Aufgrund der so gewonnenen Kenntnisse über die Produkte (vor allem aus NMR-spektroskopischer Sicht) sollten die zuvor verwendeten Amine im Anschluss in Konkurrenz-Reaktionen hinsichtlich ihres sterischen Anspruchs miteinander verglichen werden.



*Schema 53: Reaktion von 4a mit den Aminen 6.*

Infolge aller hierbei durchgeführten Umsetzungen war es möglich 13 neue 2-Aminothiazole **10** mit Ausbeuten von 5.6–63% zu synthetisieren (siehe Tabelle 3, S. 45). Im Anschluss wurden jeweils zwei verschiedene Amine **6** und **6'** im Verhältnis 1:1 mit Allen **4a** zusammengegeben. Durch die Kenntnis der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der dabei entstehenden Thiazole **10** und **10'** war es möglich, aus den Produkt-Integralen Rückschlüsse auf die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten zu ziehen.



*Schema 54: Prinzip der durchgeführten Konkurrenz-Reaktionen.*

Anhand einer Vielzahl an unterschiedlichen Konkurrenz-Reaktionen konnten entsprechende Faktoren der ungefähren Bildungsgeschwindigkeit der einzelnen Thiazole ermittelt und anschließend eingeordnet werden. Das Amin, welches dabei den größten sterischen Anspruch aufwies, war *N,N*-Di-*tert*-amylamin (**6f**).

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Verwendete Chemikalien

Die eingesetzten Ausgangskemikalien sind, wenn nicht anderweitig gekennzeichnet, alle kommerziell erhältlich und wurden ohne zusätzliche Aufbereitung direkt eingesetzt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden frisch destilliert eingesetzt. THF und Et<sub>2</sub>O wurde über Natrium, MeOH über Magnesiumspänen und CH<sub>3</sub>CN über Phosphorpentoxid getrocknet.

### 5.2 NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit verschiedenen Geräten, z. B. einem Spektrometer *Inova 400* der Firma Varian oder an den Geräten *Bruker Avance III HD 500* bzw. *Bruker Avance Neo 600* der Firma Bruker. Wenn nicht anders vermerkt, erfolgten die Messungen bei 298 K in deuterierten Lösungsmitteln.

<sup>1</sup>H-NMR: Standard intern durch Lösungsmittel,

CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  = 7.26 ppm,

DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  = 2.49 ppm,

<sup>13</sup>C-NMR: Standard intern durch Lösungsmittel,

CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  = 77.0 ppm,

DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  = 39.5 ppm

### 5.3 Infrarot-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer *Nicolet iS5* der Firma ThermoFischer SCIENTIFIC aufgenommen. Die zu messenden Substanzen wurden dafür in CDCl<sub>3</sub> bzw. CCl<sub>4</sub> gelöst oder als KBr-Pressling gemessen.

### 5.4 Säulenchromatographie

Zur säulenchromatographischen Reinigung der Rohprodukte wurde, wenn nicht anders angegeben, Kieselgel 60 der Firma Fluka Chemika als stationäre Phase verwendet. Die Menge an Kieselgel richtete sich nach der jeweiligen Menge an Rohprodukt, die gereinigt werden sollte. Je nach Löslichkeit und Auftrennung des Produkts von Nebenprodukten und Verunreinigungen wurde die Zusammensetzung des Laufmittels von Synthese zu Synthese variiert.

## 5.5 Massenspektrometrie

Massenspektren wurden mit einem Spektrometer *micrOTOF QII* der Firma BRUKER gemessen.

## 5.6 Quantitative Elementaranalyse

Die Anfertigung der Elementaranalysen wurde an einem Gerät *Vario Micro Tube* der Firma ELEMENTAR ANALYSENSYSTEME GMBH HANAU durchgeführt.

## 5.7 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Mehrkomponenten-Produkte 9 (AV-1)

Eine äquimolare Mischung von Nucleophil (1.00 mmol) und zweitem Elektrophil (1.00 mmol) wird in abs. THF (ca. 5 mL) vorgelegt. Bei RT wird das Allen **4** (1.00 mmol, Lösung in abs. THF) zugetropft. Das Ende der Reaktion wird mittels NMR-Messung bzw. DC-Untersuchung festgestellt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung.

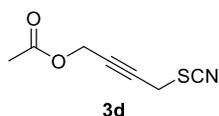
## 5.8 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 5-Methylthiazol-2-amine 10 (AV-2)

Das umzusetzende Amin **6** (1.00 mmol) wird in abs. THF (ca. 5 mL) gelöst und bei RT mit Allen **4** (1.00 mmol, Lösung in abs. THF) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei RT bzw. ca. 30 °C gerührt bis im NMR-Spektrum keine Signale des Allens mehr auszumachen sind. In der Folge wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.

## 5.9 Synthese von 1-Acetoxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3d**)<sup>[9e]</sup>

Die Synthese des literaturbekannten Thiocyanats **3d** erfolgt in Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift.<sup>[37]</sup> Triphenylphosphan (0.53 g; 2.00 mmol) wird in abs. CH<sub>3</sub>CN (ca. 6 mL) gelöst. Anschließend werden DEAD (0.35 g; 0.31 mL; 2.00 mmol), sowie nachfolgend NH<sub>4</sub>SCN (0.15 g; 2.00 mmol, fein gemörsert) bei RT zugegeben. Nachdem sich der Feststoff komplett gelöst hat, wird abschließend 4-Acetoxy-2-butin-1-ol (**12a**)<sup>[34]</sup> (0.13 g; 1.00 mmol) zur Reaktionsmischung getropft und über Nacht rühren gelassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Als mobile Phase

wird eine Mischung aus Hexan und Et<sub>2</sub>O (1:2) verwendet. Man erhält **3d** als hellgelbes Öl mit einer Ausbeute von 0.12 g (0.71 mmol; 71%).



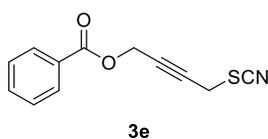
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 3.78 (t, <sup>5</sup>J = 2.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCN), 4.72 (t, <sup>5</sup>J = 2.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 20.64 (q, CH<sub>3</sub>), 22.94 (t, CH<sub>2</sub>SCN), 51.87 (t, OCH<sub>2</sub>), 78.41 (s, ≡C), 81.38 (s, ≡C), 110.61 (s, SCN), 170.09 (s, C=O)

### 5.10 Synthese von 1-Benzoyloxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3e**)

Die Synthese erfolgt analog zu 5.9 mit der gleichen Ansatzgröße.

4-Benzoyloxy-2-buten-1-ol (**12b**)<sup>[34]</sup> (0.19 g; 1.00 mmol) wird zur Reaktionsmischung (Triphenylphosphan (0.53 g; 2.00 mmol), DEAD (0.35 g; 0.31 mL; 2.00 mmol), und NH<sub>4</sub>SCN (0.15 g; 2.00 mmol, fein gemörsert) in abs. CH<sub>3</sub>CN) bei RT zugegeben und drei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Als mobile Phase wird eine Mischung aus Hexan und Et<sub>2</sub>O (1:5) verwendet. Man erhält **3e** als blass rosafarbenes Öl mit einer Ausbeute von 0.19 g (0.82 mmol; 82%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 3.81 (t, <sup>5</sup>J = 2.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCN), 4.98 (t, <sup>5</sup>J = 2.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.44–7.48 (m, 2H, CH<sub>meta</sub>), 7.57–7.61 (m, 1H, CH<sub>para</sub>), 8.06–8.08 (m, 2H, CH<sub>ortho</sub>)

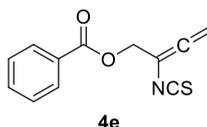
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 23.02 (t, CH<sub>2</sub>SCN), 52.40 (t, OCH<sub>2</sub>), 78.57 (s, ≡C), 81.48 (s, ≡C), 110.65 (s, SCN), 128.45 (d, C<sub>meta</sub>), 129.20 (s, C<sub>ipso</sub>), 129.79 (d, C<sub>ortho</sub>), 133.41 (d, C<sub>para</sub>), 165.74 (s, C=O)

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 3440 (w), 3065 (w), 2940 (w), 2160 (m), 1730 (s), 1265 (s), 1090 (s)

**HRMS (ESI)**: [m/z] ber. für C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S (M+H): 232.0427 (gefunden: 232.0406), ber. für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>2</sub>S (M+Na): 254.0246 (gefunden: 254.0275)

### 5.11 Synthese von 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (4e)

Sauberes 1-Benzoyloxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3e**) gelöst in abs. THF wird einer SS-FVP bei 425 °C und ca. 0.01 mbar unterworfen. Man erhält eine Lösung von **4e** in abs. THF mit einer Ausbeute von 57%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 4.93 (t, <sup>5</sup>J = 2.2 Hz, 2H, C=C=CH<sub>2</sub>), 5.44 (t, <sup>5</sup>J = 2.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.44–7.48 (m, 2H, CH<sub>meta</sub>), 7.56–7.60 (m, 1H, CH<sub>para</sub>), 8.07–8.09 (m, 2H, CH<sub>ortho</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 Hz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 63.96 (t, C-4), 85.65 (t, C-1), 101.07 (s, C-3), 128.45 (d, C<sub>meta</sub>), 129.31 (s, C<sub>ipso</sub>), 129.84 (d, C<sub>ortho</sub>), 133.39 (d, C<sub>para</sub>), 139.31 (s, NCS), 165.78 (s, C=O), 207.32 (s, C-2)

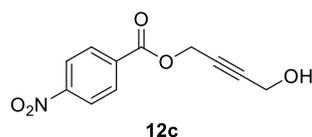
**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 2030 (br), 1730 (s)

Das Allen **4e** konnte nicht komplett von THF befreit werden, daher sind hier nur die signifikanten Banden angegeben

**HRMS (ESI)**: [m/z] ber. für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>2</sub>S (M+Na): 254.0246 (gefunden: 254.0243)

### 5.12 Synthese von 4-(4-Nitrobenzoyloxy)-but-2-in-1-ol (12c)

2-Butin-1,4-diol (**11**) (2.76 g; 32.0 mmol) und NEt<sub>3</sub> (5.34 mL; 38.5 mmol) werden in DCM (ca. 60 mL) vorgelegt und mit Eis auf 0 °C gekühlt. *p*-Nitrobenzoylchlorid (**17**) (6.49 g; 35.0 mmol) wird in DCM (20 mL) gelöst und zur Reaktionsmischung getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) hydrolysiert, die entstandenen Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x20 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Als mobile Phase wird eine Mischung aus THF-DCM-Hexan (1:1:4) verwendet, wobei das Produkt als zweite Fraktion gewonnen werden kann. Man erhält **12c** als gelben Feststoff mit einer Ausbeute von 0.98 g (4.17 mmol; 13%).



**Smp.:** 78–80 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 1.73 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H, OH), 4.34 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, <sup>5</sup>J = 1.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.01 (t, <sup>5</sup>J = 1.8 Hz, 2H, C(=O)OCH<sub>2</sub>), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

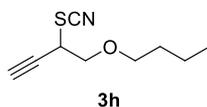
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 51.05 (t, OCH<sub>2</sub>), 53.55 (t, OCH<sub>2</sub>), 79.17 (s, ≡C), 85.77 (s, ≡C), 123.60 (d, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 130.94 (d, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 134.82 (s, OOC–CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 150.78 (s, O<sub>2</sub>N–CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 164.03 (s, C=O)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): [ν] 3440 (w), 3019 (s), 2976 (s), 1730 (m), 1609 (w), 1530 (s), 1422 (w)

**C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub> (235.195):** ber. C 56.18, H 3.86, N 5.96%; gefunden C 56.15, H 3.85, N 5.88%

### 5.13 Synthese von 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in (3h)

1-Butoxy-3-butin-2-yl-4-methylbenzensulfonat (**26b**)<sup>[11d,41b]</sup> (1.50 g; 5.06 mmol) wird in MeOH (30 mL) gelöst und bei RT feingepulvertes NH<sub>4</sub>SCN (0.77 g; 10.1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für vier Tage auf 50–55 °C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der entstandene Feststoff wird in Wasser (ca. 30 mL) gelöst und mit Et<sub>2</sub>O (3x15 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Hexan-Et<sub>2</sub>O (5:1) gereinigt. Man erhält 0.49 g (2.67 mmol; 53%) von **3h** als farblose Flüssigkeit.



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 0.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Et), 2.65 (d, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H, ≡CH), 3.53 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Pr), 3.69 (dd, <sup>2</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.86 (dd, <sup>2</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.15 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H, CHSCN)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 13.79 (q,  $\text{CH}_3$ ), 19.10 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 31.39 (t,  $\text{CH}_2\text{Et}$ ), 39.37 (d,  $\text{CHSCN}$ ), 71.61 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 71.68 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 76.69 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 76.90 (d,  $\equiv\text{CH}$ ), 110.23 (s,  $\text{SCN}$ )

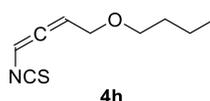
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ): [ $\nu$ ] 3310 (m), 2961 (w), 2934 (w), 2874 (w), 2159 (w)

**HRMS (ESI)**: [ $m/z$ ] ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NNaOS}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ): 206.0610 (gefunden: 206.0616)

#### 5.14 Synthese von 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**)

**SS-FVP**: Sauberes 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in (**3h**) gelöst in abs. THF wird einer SS-FVP bei 425 °C und ca. 0.01 mbar unterworfen. Die Mischung wird vor Erzeugung des Sprays auf 60–63 °C erwärmt. Die entstehende Lösung von **4h** wird mit einem Kühlfinger ausgefroren (Kühlung: flüssiger Stickstoff) und anschließend langsam auf RT erwärmt. Das Rohprodukt kann mit einem Gemisch aus Hexan und  $\text{Et}_2\text{O}$  (2:1) säulenchromatographisch gereinigt werden. Man erhält das isolierte Produkt als braunes Öl mit einer Ausbeute von 73%.

**FVP**: Säulenchromatographisch gereinigtes 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in (**3h**) wird für zwei Stunden einer FVP bei 400 °C und einem Druck von  $1\cdot 10^{-7}$  mbar (Öldiffusionspumpe) unterworfen. Dabei wird die Reinsubstanz **3h** auf ca. 65 °C erwärmt. Das Produkt wird mittels flüssigem Stickstoff in abs. THF einkondensiert. Das Allen **4h** entsteht als gelbe Lösung mit einer Ausbeute von 57%.



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 0.92 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33–1.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.53–1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Et}$ ), 3.46 (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Pr}$ ), 4.06 (dd,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^5J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.84 (q,  $^4J = 6.0$  Hz, 1H, N-CH), 6.19 (dt,  $^4J = 5.9$  Hz,  $^5J = 2.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ )

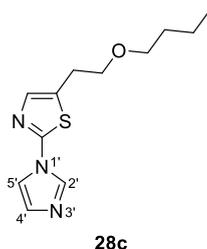
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 13.90 (q,  $\text{CH}_3$ ), 19.27 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 31.65 (t,  $\text{CH}_2\text{Et}$ ), 67.52 (t,  $\text{OCH}_2\text{Pr}$ ), 70.53 (t,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 91.15 (d, C-3), 99.57 (d, C-1), 135.12 (s, NCS), 204.81 (s, C-2)

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ): [ $\nu$ ] 2960 (m), 2930 (m), 2870 (m), 2060 (br), 1115 (m)

**HRMS (ESI)**: [ $m/z$ ] ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NOS}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ): 184.0791 (gefunden: 184.0771)

### 5.15 Synthese von 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)thiazol (**28c**)

Nach AV-2 wird 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) (43.8 mg; 0.24 mmol; Lsg. in abs. THF) bei RT mit 1*H*-Imidazol (**16**) (27.2 mg; 0.40 mmol) versetzt und drei Tage gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mittels EtOAc-DCM-Mischung (2:1) gereinigt. Man erhält **28c** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 17.6 mg (0.07 mmol; 29%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 0.93 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (sext, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.59 (m, J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Et), 3.05 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 3.47 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Pr), 3.63 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.16 (s, 1H, CH-4'), 7.29 (s, 1H, CH-4), 7.47 (s, 1H, CH-5'), 8.12 (s, 1H, CH-2')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 13.90 (q, CH<sub>3</sub>), 19.35 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.94 (t, =CCH<sub>2</sub>), 31.72 (t, CH<sub>2</sub>Et), 69.93 (t, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.04 (t, OCH<sub>2</sub>Pr), 117.53 (d, C-5'), 130.61 (d, C-4'), 133.21 (s, =CCH<sub>2</sub>), 135.32 (d, C-2'), 137.36 (d, C-4), 156.46 (s, NCS)

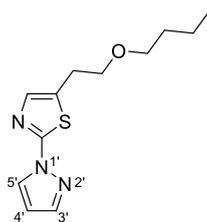
Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT und HSQC-Messungen, sowie anhand bekannter Verbindungen.

**IR** (CDCl<sub>3</sub>): [ν] 3155 (w), 2961 (m), 2934 (m), 2868 (m), 2253 (s), 1103 (m)

**HRMS (ESI)**: [m/z] ber. für C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OS (M+H): 252.1165 (gefunden: 252.1169)

### 5.16 Synthese von 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)thiazol (**28d**)

In Anlehnung an AV-2 wird 1*H*-Pyrazol (**27**) (20.4 mg; 0.30 mmol) bei RT zu 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) (24.6 mg; 0.13 mmol; Lsg. in abs. THF) getropft und für drei Tage gerührt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Et<sub>2</sub>O:Hexan = 1:1). Man erhält **28d** als leicht gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 13.5 mg (0.05 mmol; 40%).



28d

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 0.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (sext, J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.59 (quint, J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Et), 3.03 (t, J = 6.1 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Pr), 3.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 6.44 (t, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H, CH-4'), 7.25 (s, 1H, CH-4), 7.69 (s, 1H, CH-3'), 8.28 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, CH-5')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 13.90 (q, CH<sub>3</sub>), 19.33 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.94 (t, =CCH<sub>2</sub>), 31.73 (t, CH<sub>2</sub>Et), 70.32 (t, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.06 (t, OCH<sub>2</sub>Pr), 108.27 (d, C-4'), 126.88 (d, C-5'), 133.03 (s, =CCH<sub>2</sub>), 136.95 (d, C-4), 142.27 (d, C-3'), 160.39 (s, NCS)

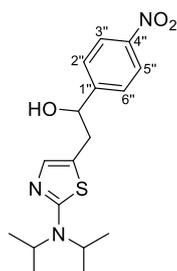
Die Zuordnung der Signale erfolgte mithilfe von DEPT- und HSQC-Messungen, sowie anhand bekannter Verbindungen.

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 2960 (m), 2933 (m), 2865 (m), 1114 (m)

**HRMS (ESI)**: [m/z] ber. für C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OS (M+H): 252.1165 (gefunden: 252.1151), ber. für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>NaOS (M+Na): 274.0985 (gefunden: 274.0976)

### 5.17 Synthese von *N,N*-Diisopropyl-5-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]thiazol-2-amin (**9b**)

Wie in AV-1 beschrieben werden *N,N*-Diisopropylamin (**6a**) (101 mg; 1.00 mmol) und *p*-Nitrobenzaldehyd (**30**) (151 mg; 1.00 mmol) zusammen in abs. THF (5 mL) vorgelegt. Bei RT wird Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) zugegeben und für eine Stunde gerührt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als mobile Phase dient eine Mischung aus Et<sub>2</sub>O und Hexan (1:1). Man erhält **9b** als gelben Feststoff mit einer Ausbeute von 170 mg (0.49 mmol; 50%).



9b

**Smp.:** 143–145 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 1.34 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (bs, 1H, OH), 2.96 (dd, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.09 (dd, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.88 (sept, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.92 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H, CHOH), 6.88 (s, 1H, CH-4), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 20.04 (q, CH<sub>3</sub>), 20.11 (q, CH<sub>3</sub>), 37.51 (t, CH<sub>2</sub>CHOH), 50.35 (d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 73.22 (d, CHOH), 117.69 (s, C-5), 123.64 (d, C-2",C-6"), 126.60 (d, C-3",C-5"), 138.06 (d, C-4), 147.31 (s, C-4"), 150.54 (s, C-1"), 168.33 (s, NCS)

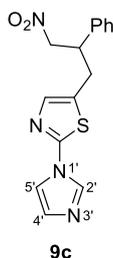
Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT und HSQC-Messungen, sowie anhand bekannter Verbindungen.

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): [ν] 3601 (w), 2974 (w), 2934 (w)

**C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (349.449)**: ber. C 58.43, H 6.63, N 12.02, S 9.17; gefunden C 58.07, H 6.71, N 11.21, S 9.43%

## 5.18 Synthese von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)thiazol (9c)

In Anlehnung an AV-1 werden 1*H*-Imidazol (**16**) (68.1 mg; 1.00 mmol) und *trans*-β-Nitrostyren (*trans*-**29**) (150 mg; 1.00 mmol) zusammen in abs. THF (5 mL) gelöst und Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) bei RT zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von drei Stunden wird das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung mittels Et<sub>2</sub>O-Hexan (3:1) unterzogen. Dabei werden allerdings nur undefinierte Mischfraktionen erhalten und so wird der Rückstand mittels Ethylacetat von der Säule gespült. Der eingeeengte Rückstand wird erneut mit Ethylacetat mittels Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält **9c** als gelblichen Feststoff mit einer Ausbeute von 74 mg (0.23 mmol; 24%).



**Smp.:** 143–145 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 3.20 (dd, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, 1H, =CCH<sub>2</sub>), 3.30 (dd, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H, =CCH<sub>2</sub>), 3.74 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 4.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 7.14–7.19 (m, 4H, CH<sub>arom</sub>), 7.33–7.38 (m, 4H, CH<sub>arom</sub>), 8.05 (s, 1H, CH-2')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 30.83 (t, =CCH<sub>2</sub>), 45.49 (d, CHPh), 79.35 (t, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 117.47 (d, C-5'), 127.59 (d, C<sub>ortho</sub>), 128.57 (d, C<sub>para</sub>), 129.34 (d, C<sub>meta</sub>), 130.61 (d, C-4), 131.26 (s, C-5), 135.21 (d, C-2'), 137.13 (s, C<sub>ipso</sub>), 138.84 (d, C-4'), 156.29 (s, NCS)

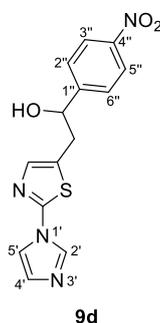
Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT- und HSQC-Messungen, sowie anhand bekannter Verbindungen.

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 3033 (w), 2923 (w), 2235 (w), 1556 (s), 1508 (s)

**C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (314.363)**: ber. C 57.31, H 4.49, N 17.82, S 10.20; gefunden C 56.74, H 4.48, N 17.27, S 10.60%

### 5.19 Synthese von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-thiazol (9d)

Analog zu AV-1 werden 1*H*-Imidazol (**16**) (68.1 mg; 1.00 mmol) und *p*-Nitrobenzaldehyd (**30**) (151 mg; 1.00 mmol) zusammen in abs. THF (5 mL) gelöst und Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) bei RT zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von vier Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung mittels Et<sub>2</sub>O-Hexan (3:1, bis die erste Fraktion abgetrennt ist) und anschließend Ethylacetat unterzogen. Man erhält **9d** aus der dritten Fraktion als orangefarbenen Feststoff mit einer Ausbeute von 85 mg (0.27 mmol; 27%).



**Smp.:** 197–199 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): [δ] 3.13 (dd, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.28 (dd, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.99 (dt, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H, CHOH), 6.17 (d, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1H, OH), 7.12 (s, 1H, CH-4), 7.30 (s, 1H, CH-4'), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H,

$CH-2'$ ,  $CH-6''$ ), 7.76 (s, 1H,  $CH-5'$ ), 8.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $CH-3''$ ,  $CH-5''$ ), 8.33 (s, 1H,  $CH-2'$ )

$^{13}C$ -NMR (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ ] 36.03 (t,  $CH_2CHOH$ ), 70.85 (d,  $CHOH$ ), 118.05 (d,  $C-5'$ ), 123.25 (d,  $C-3''$ ,  $C-5''$ ), 127.11 (d,  $C-2''$ ,  $C-6''$ ), 130.30 (d,  $C-4$ ), 131.63 (s,  $C-5$ ), 135.61 (d,  $C-2'$ ), 138.30 (d,  $C-4'$ ), 146.56 (s,  $C-4''$ ), 152.14 (s,  $C-1''$ ), 156.20 (s, NCS)

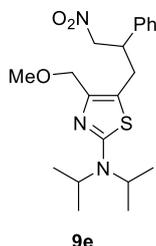
Das Lösungsmittel enthielt eine Verunreinigung von  $H_2O$  (Signal bei 3.39 ppm). Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT- und HSQC-Messungen, sowie anhand bekannter Verbindungen.

IR (KBr): [ $\nu$ ] 3223 (br), 3091 (w), 2940 (w), 1597 (m), 1546 (s), 1512 (s)

$C_{14}H_{12}N_4O_3S$  (316.335): ber. C 53.16, H 3.82, N 17.71, S 10.13; gefunden C 52.63, H 3.83, N 16.70, S 10.29%

## 5.20 Synthese von *N,N*-Diisopropyl-4-methoxymethyl-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)thiazol-2-amin (9e)

In Anlehnung an AV-1 werden *N,N*-Diisopropylamin (**6a**) (101 mg; 1.00 mmol) und *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**) (149 mg; 1.00 mmol) in abs. THF (5 mL) vorgelegt. Bei RT wird 3-Isothiocyanat-4-methoxybuta-1,2-dien (**4c**) (141 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion (ca. 1 h) wird die Lösung im Vakuum eingengt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung mit  $Et_2O$ -Hexan (1:2) wird das Produkt als gelbes Öl gewonnen, welches nach Anreiben mittels Glaspipette auskristallisiert. Die Ausbeute von **9e** beträgt 268 mg (0.68 mmol; 69%). Zur weiteren Aufreinigung kann aus  $Et_2O$ -Hexan umkristallisiert werden.



Smp.: 84–86 °C

$^1H$ -NMR (400 MHz;  $CDCl_3$ ): [ $\delta$ ] 1.31 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.32 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.01 (dd,  $^2J = 15.0$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H,  $=CCH_2CH$ ), 3.12 (dd,  $^2J = 15.0$  Hz,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H,  $=CCH_2CH$ ), 3.40 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.68 (m, 1H,  $CHPh$ ), 3.86 (m, 2H,  $CH(CH_3)_2$ ),

4.23 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.63 (dd, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.70 (dd, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 7.23 (m, 2H, CH<sub>ortho</sub>), 7.26 (m, 1H, CH<sub>para</sub>), 7.33 (m, 2H, CH<sub>meta</sub>)  
<sup>13</sup>C-NMR (100.60 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 20.06 (q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.12 (q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30.48 (t, =CCH<sub>2</sub>CH), 46.01 (d, CHPh), 50.12 (d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 58.27 (q, OCH<sub>3</sub>), 68.34 (t, OCH<sub>2</sub>), 79.23 (t, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 117.23 (s, C-5), 127.38 (d, C<sub>ortho</sub>), 127.78 (d, C<sub>para</sub>), 128.89 (d, C<sub>meta</sub>), 139.29 (s, C<sub>ipso</sub>), 146.13 (s, C-4), 165.20 (s, NCS)

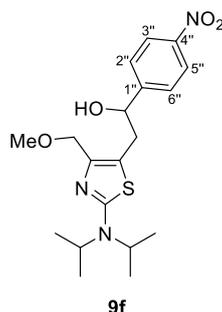
IR (CCl<sub>4</sub>): [ν] 2972 (m), 2929 (m), 1556 (s), 1530 (s), 1378 (m), 1367 (m), 1286 (m), 1258 (m), 1210 (m), 1101 (m)

HRMS (ESI): [m/z] ber. für C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H): 392.2002 (gefunden: 392.1996), ber. für C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S (M+Na): 414.1822 (gefunden: 414.1812)

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (391.530): ber. C 61.35, H 7.47, N 10.73, S 8.19%, gefunden C 61.42, H 7.55, N 10.48, S 8.25%

## 5.21 Synthese von *N,N*-Diisopropyl-4-methoxymethyl-5-[2-hydroxy-2-(*p*-nitrophenyl)ethyl]thiazol-2-amin (**9f**)

Wie in AV-1 beschrieben werden *N,N*-Diisopropylamin (**6a**) (101 mg; 1.00 mmol) und *p*-Nitrobenzaldehyd (**30**) (151 mg; 1.00 mmol) in abs. THF (ca. 5 mL) gelöst. Bei RT wird 3-Isothiocyanat-4-methoxybuta-1,2-dien (**4c**) (141 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) langsam zuge tropft und anschließend die Reaktion mittels DC überwacht. Nach ca. 1 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Hexan-Et<sub>2</sub>O (1:1) umkristallisiert. Man erhält **9f** als orangefarbenen Feststoff mit einer Ausbeute von 0.32 g (0.81 mmol; 81%).



Smp.: 84–87 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 1.31 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.96 (dd, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.11 (dd, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (sept, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.90 (dd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz,

$^3J = 3.1$  Hz, 1H, *CHOH*), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $C_6H_4$ ), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $C_6H_4$ )

Das Signal für die OH-Gruppe konnte nicht gefunden werden

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 20.04 (q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 36.55 (t,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 50.16 (d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 58.39 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 68.51 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 72.87 (d, *CHOH*), 116.17 (s, *C-5*), 123.55 (d, *C-2''*, *C-6''*), 126.53 (d, *C-3''*, *C-5''*), 146.73 (s, *C-4*), 147.11 (s, *C-4''*), 151.66 (s, *C-1''*), 165.49 (s, *NCS*)

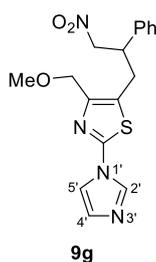
Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT und HSQC-Messungen, sowie anhand bekannter Verbindungen.

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ): [ $\nu$ ] 3420 (br), 2970 (m), 2930 (m), 2140 (w)

**$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (393.502)**: ber. C 57.99, H 6.92, N 10.68, S 8.15%, gefunden C 58.13, H 7.15, N 10.38, S 8.19%

## 5.22 Synthese von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-4-methoxymethyl-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)thiazol (**9g**)

Nach AV-1 werden 1*H*-Imidazol (**16**) (68.1 mg; 1.00 mmol) und *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**) (149 mg; 1.00 mmol) zusammen in abs. THF (5 mL) gelöst und 3-Isothiocyanat-4-methoxybuta-1,2-dien (**4c**) (141 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) bei RT zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von vier Tagen erfolgt die Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie und einer EtOAc-MeOH-Mischung (10:1). Man erhält **9g** aus der zweiten Fraktion als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 47.8 mg (0.13 mmol; 13%).



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 3.17 (dd,  $^2J = 15.0$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}$ ), 3.37 (dd,  $^2J = 15.0$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.74 (m, 1H, *CHPh*), 4.32 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 7.11 (s, 1H, *CH-4'*), 7.15–7.17 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.30–7.34 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.36 (s, 1H, *CH-5'*), 8.04 (s, 1H, *CH-2'*)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 30.07 (t,  $=\text{CCH}_2\text{CH}$ ), 45.70 (d, *CHPh*), 58.55 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 67.75 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 79.12 (t,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 117.44 (d, *C-5'*), 127.56 (d, *Cortho*), 128.43 (d, *Cpara*),

129.13 (s, C-5), 129.23 (d,  $C_{meta}$ ), 130.49 (d, C-4'), 135.25 (d, C-2'), 137.34 (s,  $C_{ipso}$ ), 147.66 (s, C-4), 154.47 (s, NCS)

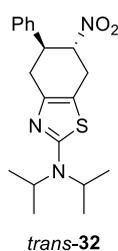
Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT- und HSQC-Messungen, sowie anhand bekannter Verbindungen.

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ):  $[\nu]$  3032 (w), 2990 (w), 2925 (w), 1557 (s), 1528 (s), 1510 (s), 1102 (m)

**HRMS (ESI)**:  $[m/z]$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (M+H): 359.1172 (gefunden: 359.1223), ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{S}$  (M+Na): 381.0992 (gefunden: 381.1000)

### 5.23 Synthese von *N,N*-Diisopropyl-6-nitro-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]-thiazol-2-amin (*trans*-**32**)

Analog zu AV-1 werden *N,N*-Diisopropylamin (**6a**) (50.6 mg; 0.50 mmol) und *trans*- $\beta$ -Nitrostyren (*trans*-**29**) (74.6 mg; 0.50 mmol) in abs. THF (ca. 5 mL) gelöst. Bei RT wird 4-Acetoxy-3-isothiocyanat-buta-1,2-dien (**4d**) (74.9 mg; 0.44 mmol; Lsg. in abs. THF) langsam zugetropft und anschließend die Reaktion mittels DC überwacht. Nach dem Rühren ü. N. wird das Lösungsmittel abrotiert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Als mobile Phase wird eine 1:1-Mischung aus Hexan und  $\text{Et}_2\text{O}$  verwendet. Letzte Verunreinigungen können vorsichtig mit  $\text{Et}_2\text{O}$  herausgelöst werden. Man erhält *trans*-**32** als hellgelben Feststoff mit einer Ausbeute von 97.4 mg (0.27 mmol; 61%).



**Smp.:** 199–201 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $[\delta]$  1.36 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 12H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.90 (dd,  $^2J = 17.1$  Hz,  $^3J = 10.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHPh}$ ), 3.10 (dd,  $^2J = 17.1$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHPh}$ ), 3.27–3.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHNO}_2$ ), 3.67 (ddd,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 3.87 (sept,  $^3J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.11 (ddd,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 9.6$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.25–7.29 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.32–7.35 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ )

$\text{NO}_2$  und Ph sind *trans*-ständig zueinander. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch COSY- und Doppelresonanz-Experimente.

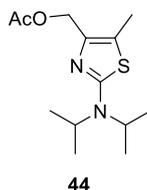
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 20.01 (q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.05 (q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.88 (t,  $\text{CH}_2\text{CHNO}_2$ ), 33.98 (t,  $\text{CH}_2\text{CHPh}$ ), 45.13 (d,  $\text{CHPh}$ ), 50.41 (d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 87.68 (d,  $\text{CHNO}_2$ ), 108.18 (s, C-5), 127.41 (d,  $C_{\text{meta}}$ ), 127.68 (d,  $C_{\text{para}}$ ), 128.82 (d,  $C_{\text{ortho}}$ ), 139.38 (s,  $C_{\text{ipso}}$ ), 144.68 (s, C-4), 166.67 (s, NCS)

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ): [ $\nu$ ] 2972 (w), 2930 (w), 1555 (m), 1533 (m)

**$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (359.488)**: ber. C 63.48, H 7.01, N 11.69, S 8.92%, gefunden C 63.15, H 7.09, N 11.26, S 9.03%

## 5.24 Synthese von (2-(*N,N*-Diisopropylamin)-5-methylthiazol-4-yl)methylacetat (**44**)

In Anlehnung an AV-2 wird *N,N*-Diisopropylamin (**6a**) (30.4 mg; 0.30 mmol) in abs. MeOH (ca. 3 mL) gelöst und bei RT mit 4-Acetoxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4d**) (50.8 mg; 0.30 mmol; Lsg. in abs. THF) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und das Rohprodukt anschließend mit einem Gemisch aus  $\text{Et}_2\text{O}$  und Hexan (1:1) säulenchromatographisch gereinigt, wobei man ein farbloses, sich langsam violett färbendes Öl erhält. Die Ausbeute an **44** beträgt 15.0 mg (0.06 mmol; 19%).



$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 1.32 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 12H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 3H,  $=\text{CCH}_3$ ), 3.85 (sept,  $^3J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.93 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ )

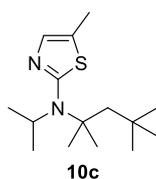
$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 10.59 (q,  $=\text{CCH}_3$ ), 20.09 (q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.08 (q,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ), 50.01 (d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 59.94 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 118.03 (s, C-5), 141.48 (s, C-4), 164.57 (s, NCS), 171.11 (s,  $\text{C}=\text{O}$ )

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ): [ $\nu$ ] 3457 (w), 2971 (m), 2931 (m), 1740 (s), 1533 (s), 1378 (m), 1228 (m)

**$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (270.39)**: ber. C 57.75, H 8.20, N 10.36, S 11.86; gefunden C 57.44, H 7.97, N 10.45, S 12.24%

### 5.25 Synthese von *N*-Isopropyl-5-methyl-*N*-*tert*-octylthiazol-2-amin (**10c**)

Die Synthese erfolgt analog zu AV-2. Eingesetzt werden *N*-Isopropyl-*N*-*tert*-octylamin (**6c**)<sup>[51]</sup> (171 mg; 1.00 mmol) und Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF). Die Reaktionsmischung wird fünf Tage bei RT gerührt. Das Rohprodukt kann säulenchromatographisch mit einer Hexan-Et<sub>2</sub>O-Mischung (3:1) gereinigt werden. Man erhält **10c** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 160 mg (0.60 mmol; 60%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 1.00 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.16 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.36 (s, 6H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 3.73 (sept, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.05 (s, 1H, CH-4)

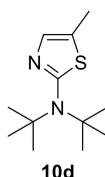
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 12.48 (q, =CCH<sub>3</sub>), 23.29 (q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.87 (q, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.26 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.88 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 47.49 (d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 51.40 (t, CH<sub>2</sub>), 61.68 (s, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 128.56 (s, C-5), 134.76 (d, C-4), 166.81 (s, NCS)

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ $\nu$ ] 2960 (s), 2170 (m), 2140 (w)

**HRMS (ESI)**: [ $m/z$ ] ber. für C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>S (M+H): 269.2046 (gefunden: 269.2044), ber. für C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaS (M+Na): 291.1865 (gefunden: 291.1867)

### 5.26 Synthese von *N,N*-Di-*tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10d**)

Wie unter AV-2 beschrieben wird *N,N*-Di-*tert*-butylamin (**6d**)<sup>[47]</sup> (129 mg; 1.00 mmol) in abs. THF (ca. 5 mL) gelöst. Bei RT wird Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) zugetropft. Nach sieben Tagen Rühren bei RT wird der Rückstand mit Hexan-Et<sub>2</sub>O (2:1) säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält **10d** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 40 mg (0.18 mmol; 18%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 1.30 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.37 (d, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 7.12 (q, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, CH-4)

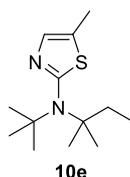
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz; CDCl<sub>3</sub>): [δ] 12.79 (q, =CCH<sub>3</sub>), 32.29 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 57.69 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 132.71 (s, C-5), 134.89 (d, C-4), 170.85 (s, NCS)

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 3080 (w), 2980 (s), 2920 (s), 2140 (w), 1440 (s)

**HRMS (ESI)**: [m/z] ber. für C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>S (M+H): 227.1576 (gefunden: 227.1592), ber. für C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaS (M+Na): 249.1396 (gefunden: 249.1403)

### 5.27 Synthese von *N-tert*-Amyl-*N-tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10e**)

Analog zu AV-2 wird *N-tert*-Amyl-*N-tert*-butylamin (**6e**)<sup>[48]</sup> (143 mg; 1.00 mmol) in abs. THF (ca. 5 mL) gelöst. Bei RT wird Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) zugetropft. Nach neun Tagen Rühren bei ca. 30 °C wird der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O-Hexan (5:1) säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält **10e** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 118 mg (0.49 mmol; 49%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 0.97 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.59 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.37 (d, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 7.12 (q, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1H, CH-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 9.29 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.74 (q, =CCH<sub>3</sub>), 29.45 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.18 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.17 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.67 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.73 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 132.63 (s, C-5), 135.00 (d, C-4), 171.25 (s, NCS)

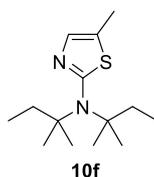
**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 3080 (w), 2975 (m), 2925 (m), 2878 (w)

**HRMS (ESI)**: [m/z] ber. für C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>S (M+H): 241.1733 (gefunden: 241.1715)

### 5.28 Synthese von *N,N*-Di-*tert*-amyl-5-methylthiazol-2-amin (**10f**)

Nach AV-2 wird *N,N*-Di-*tert*-amylamin (**6f**)<sup>[49]</sup> (157 mg; 1.00 mmol) in abs. THF (ca. 3 mL) gelöst und bei RT mit Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) versetzt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung für sechs Tage bei rund 30 °C gerührt. Das Rohprodukt wird abschließend säulenchromatographisch über Silicagel gereinigt. Als mobile

Phase dient eine Et<sub>2</sub>O-Hexan-Mischung (1:2). Man erhält **10f** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 14.3 mg (0.06 mmol; 5.6%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 0.95 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.57 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.37 (d, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 7.12 (q, 1H, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, CH-4)

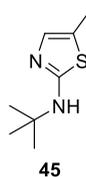
**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 9.28 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.74 (q, =CCH<sub>3</sub>), 29.08 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 36.35 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.80 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 132.49 (s, C-5), 134.92 (d, C-4), 171.27 (s, NCS)

**IR** (CDCl<sub>3</sub>): [ $\nu$ ] 3437 (w), 2974 (m), 2925 (m), 1440 (m), 1120 (m)

**HRMS (ESI)**: [ $m/z$ ] ber. für C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>S (M+H): 255.1889 (gefunden: 255.1886), ber. für C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>S (M+H): 185.1107 (gefunden: 185.1096)

## 5.29 Synthese von *N-tert*-Butyl-5-methylthiazol-2-amin (**45**)

Nach AV-2 wird *N-tert*-Butylamin (**47**) (0.11 g; 0.16 mL; 1.50 mmol) in abs. THF (ca. 7 mL) gelöst und Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) bei RT langsam zugetropft. Nach einer Stunde Reaktionszeit wird das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung mittels Et<sub>2</sub>O-Hexan (5:1) unterzogen. Zur weiteren Aufreinigung kann bei 50 °C und einem Druck von 5·10<sup>-3</sup> mbar sublimiert werden. Man erhält **45** als gelblichen Feststoff mit einer Ausbeute von 76.9 mg (0.45 mmol; 45%).



**Smp.:** 96–97 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.27 (d, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 4.94 (bs, 1H, NH), 6.74 (q, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, CH-4)

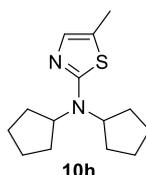
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 11.83 (q,  $=\text{CCH}_3$ ), 29.05 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.47 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 121.50 (s, C-5), 135.05 (d, C-4), 166.24 (s, NCS)

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ): [ $\nu$ ] 3432 (w), 2973 (w), 2902 (w)

**$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$  (170.274)**: ber. C 56.43, H 8.29, N 16.45, S 18.83%; gefunden C 56.62, H 8.30, N 16.06, S 18.87%

### 5.30 Synthese von *N,N*-Dicyclopentyl-5-methylthiazol-2-amin (10h)

In Anlehnung an AV-2 wird *N,N*-Dicyclopentylamin (**6h**)<sup>[56]</sup> (100 mg; 0.65 mmol) in abs. THF (5 mL) gelöst und bei RT mit Allenylisothiocyanat (**4a**) (63.1 mg; 0.65 mmol; Lsg. in abs. THF) versetzt. Nach 10-minütigem Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mittels  $\text{Et}_2\text{O}$ -Hexan-Mischung (1:2) gereinigt. Man erhält **10h** als braunes Öl mit einer Ausbeute von 26.9 mg (0.11 mmol; 17%).



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 1.52–1.61 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75–1.84 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.89–1.97 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27 (d,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H,  $=\text{CCH}_3$ ), 4.00 (quint,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 6.76 (q,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, CH-4)

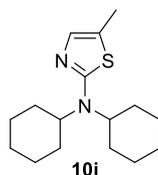
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ $\delta$ ] 11.77 (q,  $=\text{CCH}_3$ ), 24.43 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28.48 (t,  $\text{CH}_2$ ), 60.60 (d,  $\text{CHCH}_2$ ), 119.34 (s, C-5), 135.63 (d, C-4), 167.46 (s, NCS)

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ): [ $\nu$ ] 2957 (m), 2871 (m)

**HRMS (ESI)**: [ $m/z$ ] ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}$  (M+H): 251.1576 (gefunden: 251.1566)

### 5.31 Synthese von *N,N*-Dicyclohexyl-5-methylthiazol-2-amin (10i)

Die Reaktion erfolgt analog zu AV-2. *N,N*-Dicyclohexylamin (**6i**)<sup>[57]</sup> (181 mg; 1.00 mmol) und Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) werden in abs. THF (5 mL) zur Reaktion gebracht. Die Säulenchromatographie erfolgt mit einer  $\text{Et}_2\text{O}$ -Hexan-Mischung (1:3). Man erhält **10i** als braunes Öl mit einer Ausbeute von 93.4 mg (0.34 mmol; 34%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 1.12–1.37 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.62–1.70 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.80–1.83 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.92–2.03 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 3.39 (tt, *J* = 11.9 Hz, *J* = 3.7 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 6.75 (q, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1H, CH-4)

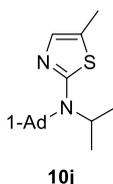
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 11.69 (q, =CCH<sub>3</sub>), 25.40 (t, CH<sub>2</sub>), 26.33 (t, CH<sub>2</sub>), 30.41 (t, CH<sub>2</sub>), 59.65 (d, CHCH<sub>2</sub>), 118.64 (s, C-5), 135.53 (d, C-4), 167.78 (s, NCS)

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ $\nu$ ] 2933 (m), 2856 (m)

**HRMS (ESI):** [*m/z*] ber. für C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>S (M+H): 279.1889 (gefunden: 279.1884)

### 5.32 Synthese von *N*-1-Adamantyl-*N*-isopropyl-5-methylthiazol-2-amin (**10j**)

Wie in AV-2 beschrieben wird *N*-1-Adamantyl-*N*-isopropylamin (**6j**)<sup>[58]</sup> (96.7 mg; 0.50 mmol) in abs. THF (2 mL) gelöst und bei RT mit Allenylisothiocyanat (**4a**) (48.6 mg; 0.50 mmol; Lsg. in abs. THF) versetzt. Nach dreitägigem Rühren wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Et<sub>2</sub>O:Hexan = 1:1) gereinigt. Man erhält **10j** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 95.8 mg (0.33 mmol; 66%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 1.10 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61 (s, bs, 6H, 1-Ad-CH<sub>2</sub>), 1.90 (s, bs, 6H, 1-Ad-CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, bs, 3H, 1-Ad-CH), 2.36 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 3.73 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.11 (q, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1H, CH-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 12.63 (q, =CCH<sub>3</sub>), 23.70 (q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.87 (d, 1-Ad-CH), 36.48 (t, 1-Ad-CH<sub>2</sub>), 41.35 (t, 1-Ad-CH<sub>2</sub>), 45.06 (d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57.08 (s, 1-Ad-C), 130.78 (s, C-5), 135.50 (d, C-4), 166.21 (s, NCS)

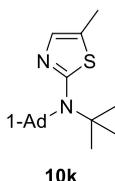
Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT und HSQC-Messungen.

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ $\nu$ ] 2971 (m), 2907 (m), 2852 (m), 1224 (m)

**HRMS (ESI):** [*m/z*] ber. für C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>S (M+H): 291.1889 (gefunden: 291.1890)

### 5.33 Synthese von *N*-1-Adamantyl-*N*-*tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10k**)

Nach AV-2 wird Allenylisothiocyanat (**4a**) (48.6 mg; 0.50 mmol; Lsg. in abs. THF) und *N*-1-Adamantyl-*N*-*tert*-butylamin (**6k**)<sup>[59]</sup> (101 mg; 0.49 mmol) bei RT zusammengegeben. Die Reaktionszeit bei ca. 30 °C beträgt vier Tage. Nach der säulenchromatographischen Reinigung mittels Et<sub>2</sub>O-Hexan-Mischung (1:1) erhält man **10k** als blassgelben Feststoff mit einer Ausbeute von 14.2 mg (0.05 mmol; 9.5%).



**Smp.:** 95–96 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 1.32 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.58 (s, bs, 6H, 1-Ad-CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, bs, 6H, 1-Ad-CH<sub>2</sub>), 2.03 (s, bs, 3H, 1-Ad-CH), 2.37 (d, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 7.12 (q, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, CH-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 12.81 (q, =CCH<sub>3</sub>), 30.35 (d, 1-Ad-CH), 32.86 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.35 (t, 1-Ad-CH<sub>2</sub>), 43.86 (t, 1-Ad-CH<sub>2</sub>), 57.98 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58.95 (s, 1-Ad-C), 132.88 (s, C-5), 134.96 (d, C-4), 170.22 (s, NCS)

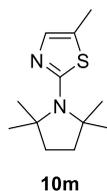
Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels DEPT und HSQC-Messungen.

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 3444 (w), 2909 (m), 2851 (m), 1548 (m), 1439 (m)

**C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>S (304.50)**: ber. C 71.00, H 9.27, N 9.20, S 10.53; gefunden C 69.66, H 9.05, N 8.97, S 10.38%

### 5.34 Synthese von 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-1-yl)thiazol (**10m**)

AV-2 folgend wird 2,2,5,5-Tetramethylpyrrolidin (**6m**)<sup>[60]</sup> (127 mg; 1.00 mmol) in abs. THF (5 mL) gelöst und bei RT Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) zuge tropft. Nach 3-stündigem Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch die säulenchromatographische Reinigung mittels Et<sub>2</sub>O-Hexan-Mischung (1:2) erhält man **10m** als gelben Feststoff mit einer Ausbeute von 135 mg (0.60 mmol; 60%).



**Smp.:** 53–54 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 1.49 (s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.87 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (d, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 6.82 (q, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1H, CH-4)

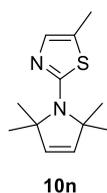
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 11.68 (q, =CCH<sub>3</sub>), 26.21 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.79 (t, CH<sub>2</sub>), 64.72 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 119.54 (s, C-5), 134.94 (d, C-4), 163.11 (s, NCS)

**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 2965 (m), 1219 (m)

**C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S (224.366)**: ber. C 64.24, H 8.99, N 12.49, S 14.29; gefunden C 64.08, H 8.84, N 12.57, S 14.41%

### 5.35 Synthese von 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-thiazol (10n)

Wie in AV-2 beschrieben, wird 2,2,5,5-Tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol (**6n**)<sup>[33b,61]</sup> (125 mg; 1.00 mmol) in abs. THF gelöst und anschließend mit Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) bei RT versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von einem Tag bei rund 30 °C wird das Rohprodukt säulenchromatographisch mit einer Mischung aus Et<sub>2</sub>O-Hexan (1:2) gereinigt. Man erhält **10n** als gelblichen Feststoff mit einer Ausbeute von 96.5 mg (0.43 mmol; 43%).



**Smp.:** 83–85 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 1.59 (s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.30 (d, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 5.54 (s, 2H, HC=CH), 6.83 (s, 1H, CH-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 11.53 (q, =CCH<sub>3</sub>), 25.72 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 70.27 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 118.97 (s, C-5), 133.94 (d, HC=CH), 135.25 (d, C-4), 162.17 (s, NCS)

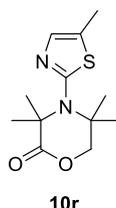
**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 3454 (w), 3070 (w), 2968 (m), 2921 (m), 2883 (m), 1504 (s), 1451 (m), 1203 (m)

**C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S (222.35)**: ber. C 64.82, H 8.16, N 12.60, S 14.42; gefunden C 63.11, H 7.84, N 11.98, S 14.21%

**HRMS (ESI)**: [*m/z*] ber. für C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>S (M+H): 223.1263 (gefunden: 223.1262)

### 5.36 Synthese von 3,3,5,5-Tetramethyl-4-(5-methylthiazol-2-yl)morpholin-2-on (10r)

Nach AV-2 wird 3,3,5,5-Tetramethylmorpholin-2-on (**6r**)<sup>[63]</sup> (157 mg; 1.00 mmol) in abs. THF (ca. 5 mL) gelöst und mit Allenylisothiocyanat (**4a**) (97.1 mg; 1.00 mmol; Lsg. in abs. THF) versetzt. Die Reaktionsmischung wird acht Tage bei RT gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt eine säulenchromatographische Aufreinigung mittels Et<sub>2</sub>O-Hexan-Mischung (3:1). Man erhält **10r** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 56.2 mg (0.22 mmol; 22%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 1.32 (s, 6H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 (s, 6H, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 (q, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1H, CH-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ $\delta$ ] 12.39 (q, =CCH<sub>3</sub>), 23.29 (q, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.05 (q, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.36 (s, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 60.57 (s, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 77.36 (t, CH<sub>2</sub>), 131.39 (s, C-5'), 136.05 (d, C-4'), 163.71 (s, NCS), 173.74 (s, C=O)

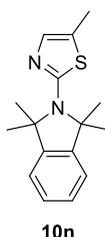
**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ $\nu$ ] 2961 (m), 2934 (m), 2868 (m)

**HRMS (ESI)**: [*m/z*] ber. für C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M+H): 255.1162 (gefunden: 255.1151), ber. für C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S (M+Na): 277.0981 (gefunden: 277.0969)

### 5.37 Synthese von 5-Methyl-2-(1,1,3,3-tetramethylisindolin-2-yl)thiazol (10s)

Wie in AV-2 beschrieben wird Allenylisothiocyanat (**4a**) (48.6 mg; 0.50 mmol; Lsg. in abs. THF) bei RT zu einer Lösung von 1,1,3,3-Tetramethylisindolin (**6s**)<sup>[54]</sup> (70.0 mg; 0.40 mmol) in abs. THF (ca. 3 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Tage bei etwa 30 °C gerührt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung mittels Et<sub>2</sub>O-Hexan-Mischung (1:3)

wird das Produkt **10s** als farbloser, feinkristalliner Feststoff gewonnen. Die Ausbeute beträgt 62 mg (0.23 mmol; 57%).



**Smp.:** 127–129 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 1.82 (s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 6.90 (s, 1H, CH-4), 7.18 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.32 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [δ] 11.54 (q, =CCH<sub>3</sub>), 27.48 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.43 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 119.63 (s, C-5), 121.32 (d, C<sub>arom</sub>), 127.65 (d, C<sub>arom</sub>), 135.26 (d, C-4), 145.61 (s, C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 162.41 (s, NCS)

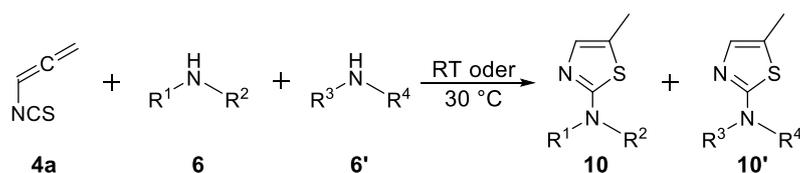
**IR** (CCl<sub>4</sub>): [ν] 3444 (w), 2970 (m), 2920 (m), 1548 (m), 1505 (m)

**C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S (272.41)**: ber. C 70.55, H 7.40, N 10.28, S 11.77; gefunden C 70.47, H 7.36, N 10.11, S 11.62%

### 5.38 Allgemeine Durchführung der Konkurrenz-Reaktionen

Jeweils zwei zu vergleichende, sterisch gehinderte Amine (jeweils 0.50 oder 1.00 mmol der Verbindungen) werden gemeinsam in abs. THF (1–3 mL) gelöst. Für Amine mit geringerem sterischen Anspruch wird unter starkem Rühren bei RT Allenylisothiocyanat (**4a**) (3.00 mmol, Überschuss) schnell zugegeben und anschließend sofort eine NMR-Probe der Reaktionsmischung genommen. Diese Proben werden nach einer ungefähren Reaktionszeit von 5–10 Minuten gemessen. Im Fall von sterisch sehr anspruchsvollen Aminen wird **4a** im Unterschuss (0.50 mmol) zugegeben und anschließend solange gerührt, bis erste Signale der gewünschten Thiazole zu sehen sind. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird auch von diesen Rohprodukt-Mischungen ein NMR gemessen. Aus den so aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren kann nun ein Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten ermittelt werden.

## 5.39 Übersicht über durchgeführte Konkurrenzreaktionen



<b>6a</b>	R <sup>1</sup> = <i>i</i> Pr,	R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr	<b>6m</b>	2,2,5,5-Tetramethylpyrrolidin
<b>6b</b>	R <sup>1</sup> = <i>i</i> Pr,	R <sup>2</sup> = <i>t</i> Bu	<b>6n</b>	2,2,5,5-Tetramethylpyrrolin
<b>6c</b>	R <sup>1</sup> = <i>i</i> Pr,	R <sup>2</sup> = <i>t</i> Octyl	<b>6o</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
<b>6d</b>	R <sup>1</sup> = <i>t</i> Bu,	R <sup>2</sup> = <i>t</i> Bu	<b>6p</b>	2,2,6,6-Tetramethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
<b>6e</b>	R <sup>1</sup> = <i>t</i> Bu,	R <sup>2</sup> = <i>t</i> Amyl	<b>6q</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-on
<b>6f</b>	R <sup>1</sup> = <i>t</i> Amyl,	R <sup>2</sup> = <i>t</i> Amyl	<b>6r</b>	3,3,5,5-Tetramethylmorpholin-2-on
<b>6g</b>	R <sup>1</sup> = <i>t</i> Bu,	R <sup>2</sup> = <i>t</i> Octyl	<b>6s</b>	1,1,3,3-Tetramethylisindolin
<b>6h</b>	R <sup>1</sup> = Cyclopentyl,	R <sup>2</sup> = Cyclopentyl		
<b>6i</b>	R <sup>1</sup> = Cy,	R <sup>2</sup> = Cy		
<b>6j</b>	R <sup>1</sup> = <i>i</i> Pr,	R <sup>2</sup> = Ad		
<b>6k</b>	R <sup>1</sup> = <i>t</i> Bu	R <sup>2</sup> = Ad		

**Tabelle 6:** Übersicht über alle durchgeführten Konkurrenz-Reaktionen und die ermittelten Faktoren.

Vergleich von	Faktor	Temperatur	Vergleich von	Faktor	Temperatur
<b>6a:6h</b>	1:1.44	RT	<b>6a:6i</b>	1:1.15	RT
<b>6b:6a</b>	1:3.43	RT	<b>6c:6b</b>	1:4.27	RT
<b>6d:6b</b>	--- <sup>a</sup>	RT	<b>6o:6a</b>	1:6.60	RT
<b>6d:6c</b>	1:6.69	RT	<b>6d:6o</b>	--- <sup>a</sup>	RT
<b>6o:6b</b>	1:2.08	RT	<b>6p:6o</b>	1:1.61	RT
<b>6o:6m</b>	1:2.63	RT	<b>6r:6d</b>	1:4.28	RT
<b>6e:6c</b>	--- <sup>a</sup>	RT	<b>6j:6b</b>	1:1.71	RT
<b>6r:6e</b>	1:1.46	RT	<b>6q:6o</b>	1:4.56	RT
<b>6o:6j</b>	1:1.32	RT	<b>6s:6m</b>	1:4.33	RT
<b>6d:6q</b>	1:2.99	RT	<b>6r:6q</b>	--- <sup>a</sup>	RT
<b>6n:6m</b>	1:4.56	RT	<b>6f:6e</b>	1:9.29	30 °C
<b>6g:6e</b>	1:1.61	30 °C	<b>6r:6e</b>	1:1.41	30 °C
<b>6e:6k</b>	1:2.24	30 °C	<b>6k:6d</b>	1:1.76	30 °C
<b>6e:6d</b>	--- <sup>b</sup> (ber. 1:2.93)	RT	<b>6e:6d</b>	--- <sup>b</sup> (ber. 1:3.96)	30 °C

<sup>a</sup> Faktor zu groß, keine Produktbildung des jeweils langsameren Thiazols **10**

<sup>b</sup> <sup>1</sup>H-NMR-Signale überlagern sich, nur Berechnung aus anderen Faktoren möglich

## 5.40 Röntgeneinkristallstrukturanalyse

**Tabelle 7:** Kristallographische Daten und Details zur Strukturverfeinerung der Verbindungen **9g** und **trans-32**.<sup>a</sup>

	<b>9g</b>	<b>trans-32</b>
Empirische Formel	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Molmasse	393.49	359.48
Temperatur	113.3(3) K	116(1) K
Wellenlänge	0.71073 Å	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklinisch	Monoklinisch
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
Maßeinheitenzelle	<i>a</i> = 12.7613(6) Å	<i>a</i> = 5.8002(4) Å
	<i>b</i> = 8.1023(7) Å	<i>b</i> = 23.2362(12) Å
	<i>c</i> = 39.713(2) Å	<i>c</i> = 13.6517(8) Å
	<i>β</i> = 97.833(4)°	<i>β</i> = 92.695(7)°
Volumen	4067.9(5) Å <sup>3</sup>	1837.87(19) Å <sup>3</sup>
Z	8	4
Dichte (berechnet)	1.285 Mg/m <sup>3</sup>	1.299 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.188 mm <sup>-1</sup>	0.194 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1680	768
Kristallgröße	0.30 x 0.25 x 0.05 mm <sup>3</sup>	0.35 x 0.10 x 0.05 mm <sup>3</sup>
Theta-Bereich für Datensammlung	2.955 bis 25.000°	2.988 bis 25.000°
Indexbereich	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 14,	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 6,
	-9 ≤ <i>k</i> ≤ 8,	-27 ≤ <i>k</i> ≤ 27,
	-46 ≤ <i>l</i> ≤ 47	-16 ≤ <i>l</i> ≤ 16
Reflexionen	20855	10930
Unabhängige Reflexionen	7263 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0546]	3226 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0546]
Vollständigkeit bis Theta <sub>max</sub>	100.2%	99.8%
Absorptionskorrektur	Semiempirisch aus Äquivalenten	Semiempirisch aus Äquivalenten
Max. und min. Transmission	1 und 0.57225	1 und 0.81997
Verfeinerungsmethode	Voll-Matrix-Fehlerquadrate auf <i>F</i> <sup>2</sup>	Voll-Matrix-Fehlerquadrate auf <i>F</i> <sup>2</sup>
Daten/Beschränkungen/Parameter	7263/0/500	3226/0/233
Anpassungsgüte an <i>F</i> <sup>2</sup>	1.080	1.016
Finale <i>R</i> -Indizes [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0816,	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0464,
	<i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.2180	<i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0989
<i>R</i> -Indizes (alle Daten)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0926,	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0783,
	<i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.2290	<i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1083
Extinktionskoeffizient	n/a	n/a
Größter Unterschied	0.409 und -0.276 e.Å <sup>-3</sup>	0.248 und -0.336 e.Å <sup>-3</sup>

<sup>a</sup> Die Standardunsicherheiten der letzten signifikanten Ziffern sind in Klammern angegeben.

## 6 Literatur

- [1] a) S. M. Getahun, F.-L. Chung, *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* **1999**, *8*, 447–451; b) Y. Zhang, *Mutat. Res.* **2004**, *555*, 173–190.
- [2] A. I. Virtanen, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 374–382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 299–306.
- [3] a) L. Drobnica, M. Zemanová, P. Nemeč, K. Antoš, P. Kristián, A. Štullerová, V. Knoppová, *Appl. Microbiol.* **1967**, *15*, 701–709; b) T. Neudecker, D. Henschler, *Mutat. Res./Genet. Tox.* **1985**, *156*, 33–37.
- [4] a) C. Fimognari, M. Nüsse, R. Cesari, R. Iori, G. Cantelli-Forti, P. Hrelia, *Carcinogenesis* **2002**, *23*, 581–586; b) X. Wu, Y. Zhu, H. Yan, B. Liu, Y. Li, Q. Zhou, K. Xu, *BMC cancer* **2010**, *10*, 269–279.
- [5] a) T. Scattolin, A. Klein, F. Schoenebeck, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1831–1833; b) A. C. Chaskar, S. Yewale, R. Bhagat, B. P. Langi, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1972–1975; c) H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3117–3119; d) N. Sun, B. Li, J. Shao, W. Mo, B. Hu, Z. Shen, X. Hu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 61–70.
- [6] a) O. Billeter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, *8*, 462–466; b) G. Gerlich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, *178*, 80–91.
- [7] a) H.-J. Hansen, *Chimia* **1999**, *53*, 163–173; b) H.-J. Hansen, *Chimia* **2000**, *54*, 105–119; c) O. Billeter, *Helv. Chim. Acta* **1925**, *8*, 337–338; d) O. Mumm, H. Richter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 843–860; e) R. H. DeWolfe, W. G. Young, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 753–901; S. 856; f) A. Iliceto, A. Fava, U. Mazzucato, *Tetrahedron Letters* **1960**, *1*, 27–35; g) P. A. S. Smith, D. W. Emerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3076–3082.
- [8] a) L. Henry, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, *6*, 728–730; b) T. Midtgaard, G. Gundersen, C. J. Nielsen, *J. Mol. Struct.* **1988**, *176*, 159–179; c) K. Banert, F. Richter, M. Hagedorn, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1068–1070.
- [9] a) K. Vrobel, *Diplomarbeit*, Universität Gesamthochschule Siegen, Siegen, **1991**;  
b) K. Banert, H. Hückstädt, K. Vrobel, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 72–74; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 91–92; c) K. Banert, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 2005–2018;  
d) K. Banert, S. Groth, H. Hückstädt, J. Lehmann, J. Schlott, K. Vrobel, *Synthesis* **2002**, 1423–1433; e) K. Banert, B. Jawabrah Al-Hourani, S. Groth, K. Vrobel, *Synthesis* **2005**,

- 2920–2926; f) B. Jawabrah Al-Hourani, K. Banert, N. Gomaa, K. Vrobel, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5590–5597.
- [10] a) R. F. C. Brown, *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, London, **1980**; b) U. E. Wiersum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, *101*, 317–332; c) H. McNab, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 373–396; d) Y. Vallée, *Gas Phase Reactions in Organic Synthesis*, Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, **1997**; e) E. F. Duffy, J. S. Foot, H. McNab, A. A. Milligan, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2677–2683; f) C. Wentrup, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 15002–15031; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14808–14835.
- [11] a) M. G. Clancy, M. M. Hesabi, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1112–1113; b) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1161–1163; c) Y. Rubin, S. S. Lin, C. B. Knobler, J. Anthony, A. M. Boldi, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6943–6949; d) F. Richter, R. Dathe, J. Seifert, K. Banert, *J. Flow Chem.* **2017**, *7*, 4–8.
- [12] F. Richter, *Dissertation*, TU Chemnitz, Chemnitz, **2015**.
- [13] a) S. Groth, *Dissertation*, Universität Gesamthochschule Siegen, Siegen, **1995**;  
b) B. Jawabrah Al-Hourani, *Dissertation*, TU Chemnitz, Chemnitz, **2005**; c) K. Banert, B. Jawabrah Al-Hourani, T. Rüfer, B. Walfort, H. Lang, *Heterocycles* **2008**, *75*, 2667–2679; d) B. Jawabrah Al-Hourani, F. Richter, K. Vrobel, K. Banert, M. Korb, T. Rüffer, B. Walfort, H. Lang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2899–2906; e) K. Banert, K. Fink, M. Hagedorn, F. Richter, *ARKIVOC* **2012**, (iii), 379–390.
- [14] a) A. Hantzsch, J. H. Weber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118–3132; b) D. R. Hogg, *Organic Compounds of Sulphur, Selenium, and Tellur: Volume 5*, The Chemical Society, London, **1979**, 358–396.
- [15] a) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, *61*, 1776–1788; b) R. L. P. de Jong, J. Meijer, R. S. Sukhai, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, *101*, 310–313.
- [16] a) Y. Yura, *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 1094–1098; b) S. Arshadi, E. Vessally, L. Edjlali, R. Hosseinzadeh-Khanmiri, E. Ghorbani-Kalhor, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 625–638.
- [17] a) V. Gupta, V. Kant, *Sci. Int.* **2013**, *1*, 253–260; b) R. J. Nevagi, *Pharm. Lett.* **2014**, *6*, 134–150; c) M. T. Chhabria, S. Patel, P. Modi, P. S. Brahmshatriya, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 2841–2862; d) D. Das, P. Sikdar, M. Bairagi, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *109*, 89–98.

- [18] a) M. J. Gorczynski, R. M. Leal, S. L. Mooberry, J. H. Bushweller, M. L. Brown, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1029–1036; b) S. Titus, K. G. Sreejalekshmi, *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 23–36.
- [19] a) A. S. Al-Ayed, *Asian J. Chem.* **2015**, *27*, 4081–4084; b) P. Yogi, M. Ashid, N. Hussain, S. Khan, A. Joshi, *Asian J. Chem.* **2016**, *28*, 927–932; c) A. B. Sarıgüney, E. Kocabaş, F. Erci, E. Torlak, A. Coşkun, *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, online available: doi.org/10.1002/jhet.3254.
- [20] a) A. de Logu, M. Saddi, M. C. Cardia, R. Borgna, C. Sanna, B. Saddi, E. Maccioni, *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55*, 692–698; b) F. Chimenti, B. Bizzarri, E. Maccioni, D. Secci, A. Bolasco, R. Fioravanti, P. Chimenti, A. Granese, S. Carradori, D. Rivanera, D. Lilli, A. Zicari, S. Distinto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4635–4640.
- [21] a) P. Makam, T. Kannan, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 643–656; b) E. A. Kesicki, M. A. Bailey, Y. Ovechkina, J. V. Early, T. Alling, J. Bowman, E. S. Zuniga, S. Dalai, N. Kumar, T. Masquelin, P. A. Hipskind, J. O. Odingo, T. Parish, *PloS one* **2016**, *11*, e0155209.
- [22] P. K. Deb, R. Kaur, B. Chandrasekaran, M. Bala, D. Gill, V. R. Kaki, R. R. Akkinepalli, R. Mailavaram, *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2780–2792.
- [23] a) S. Ghaemmaghami, B. C. H. May, A. R. Renslo, S. B. Prusiner, *J. Virol.* **2010**, *84*, 3408–3412; b) A. Gallardo-Godoy, J. Gever, K. L. Fife, B. M. Silber, S. B. Prusiner, A. R. Renslo, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1010–1021.
- [24] a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; b) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135; c) C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969–4009.
- [25] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [26] a) C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3685–3687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605–3607; b) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866–880; c) H. G. O. Alvim, E. N. da Silva Júnior, B. A. D. Neto, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282–54299.
- [27] a) V. Golubev, F. Zubkov, M. Krasavin, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4844–4847; b) H. B. Jalani, A. N. Pandya, D. H. Pandya, J. A. Sharma, V. Sudarsanam, K. K. Vasu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5403–5406; c) S. Anwar, S. B. Paul, K. C. Majumdar, S. Choudhury, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 3304–3313; d) C. Rajendiran, P. Nagarajan, M. Thirumala Chary, *J. Chem. Pharm. Res.* **2016**, *8*, 813–820; e) H. Bouherrou, A.

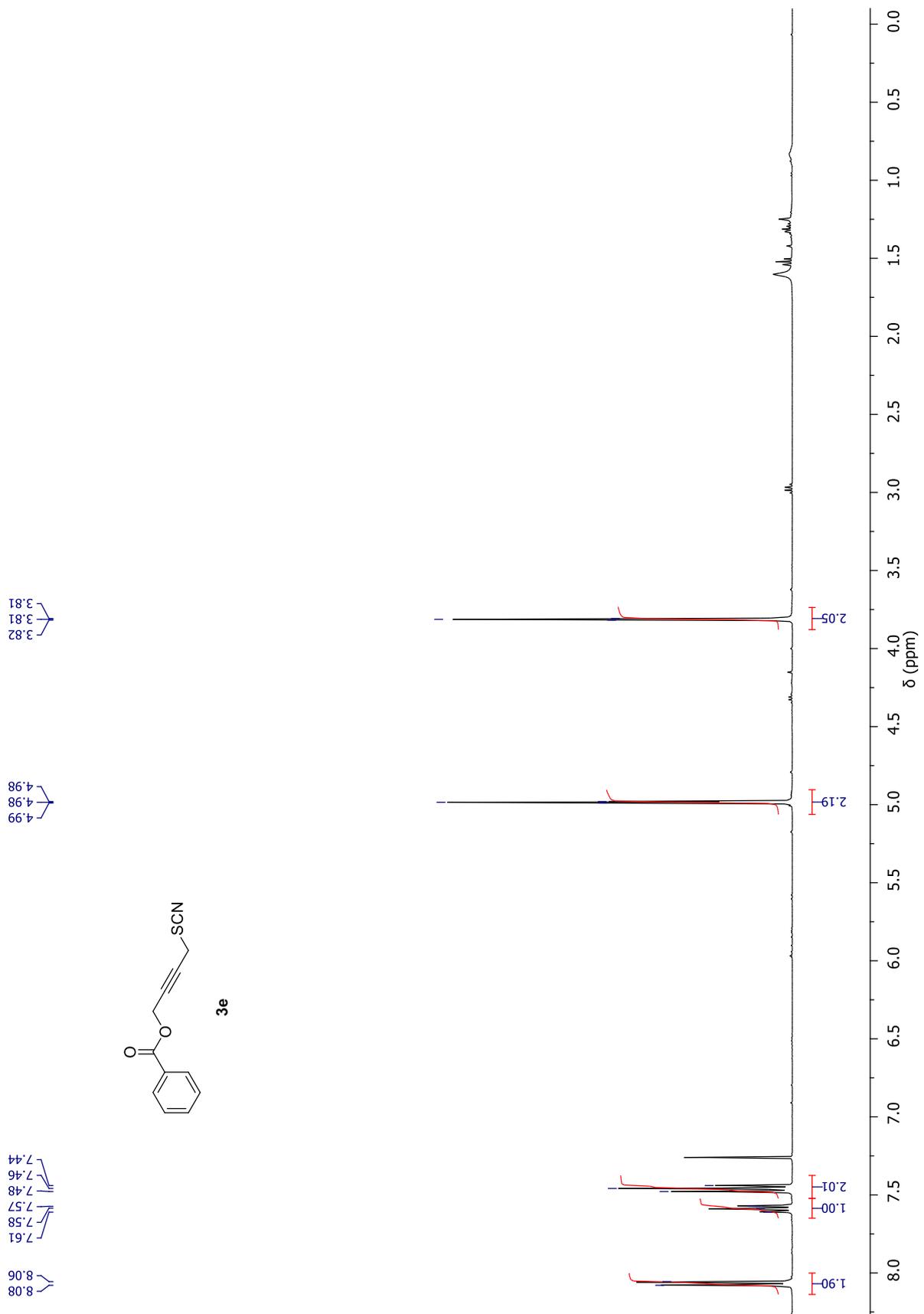
- Saidoun, A. Abderrahmani, L. Abdellaziz, Y. Rachedi, F. Dumas, A. Demenceau, *Molecules* **2017**, *22*, 757–768; f) H. Zheng, Y.-J. Mei, K. Du, X.-T. Cao, P.-F. Zhang, *Molecules* **2013**, *18*, 13425–13433.
- [28] a) M. Hirota, K. Sakakibara, T. Yuzuri, S.-i. Kuroda, *Int. J. Mol. Sci.* **2005**, *6*, 18–29; b) B. Pinter, T. Fievez, F. M. Bickelhaupt, P. Geerlings, F. de Proft, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 9846–9854.
- [29] a) R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3120–3128; b) J. A. MacPhee, A. Panaye, J.-E. Dubois, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3553–3562; c) V. Austel, A. T. Balaban, D. Bonchev, M. Charton, T. Fujita, H. Iwamura, O. Mekenyan, I. Motoc, *Steric Effects in Drug Design. Applications of Various Steric Constants to Qualitative Analysis of Structure-Activity Relationships*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1983**, 119–157.
- [30] a) M. Charton, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 615–618; b) M. Charton, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1552–1556; c) V. Austel, A. T. Balaban, D. Bonchev, M. Charton, T. Fujita, H. Iwamura, O. Mekenyan, I. Motoc, *Steric Effects in Drug Design. The Upsilon Steric Parameter - Definition and Determination*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1983**, 57–91.
- [31] A. Y. Meyer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1567.
- [32] a) J. A. Hirsch, *Topics in Stereochemistry* (ed. N. L. Allinger, E. L. Eliel), John Wiley & Sons Inc, New York, London, Sydney, **1967**, 199–222; b) P. Muller, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1077–1184.
- [33] a) N. Z. Yagafarov, P. N. Kolesnikov, D. L. Usanov, V. V. Novikov, Y. V. Nelyubina, D. Chusov, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1397–1400; b) K. Banert, M. Heck, A. Ihle, J. Kronawitt, T. Pester, T. Shoker, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5138–5148.
- [34] a) K. E. Holt, J. P. Swift, M. E.B. Smith, S. J.C. Taylor, R. McCague, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1545–1548; b) R. C. Lloyd, M. C. Lloyd, M. E. B. Smith, K. E. Holt, J. P. Swift, P. A. Keene, S. J. C. Taylor, R. McCague, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 717–728; c) F. M. Istrate, *Dissertation*, École Polytechnique X, Paris, **2009**.
- [35] M. Fischer, C. Schmölder, C. Nowikow, W. Schmid, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1645–1651.
- [36] L. Brandsma, *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques*, Elsevier, Amsterdam, Boston, **2004**, 394.
- [37] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, B. Akhlaghinia, R. Azadi, *Synthesis* **2004**, 92–96.
- [38] X.-M. Zhang, G.-Q. Wu, W.-Z. Chen, *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1722–1727.
- [39] N. Guimond, M. J. MacDonald, V. Lemieux, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16571–16577.

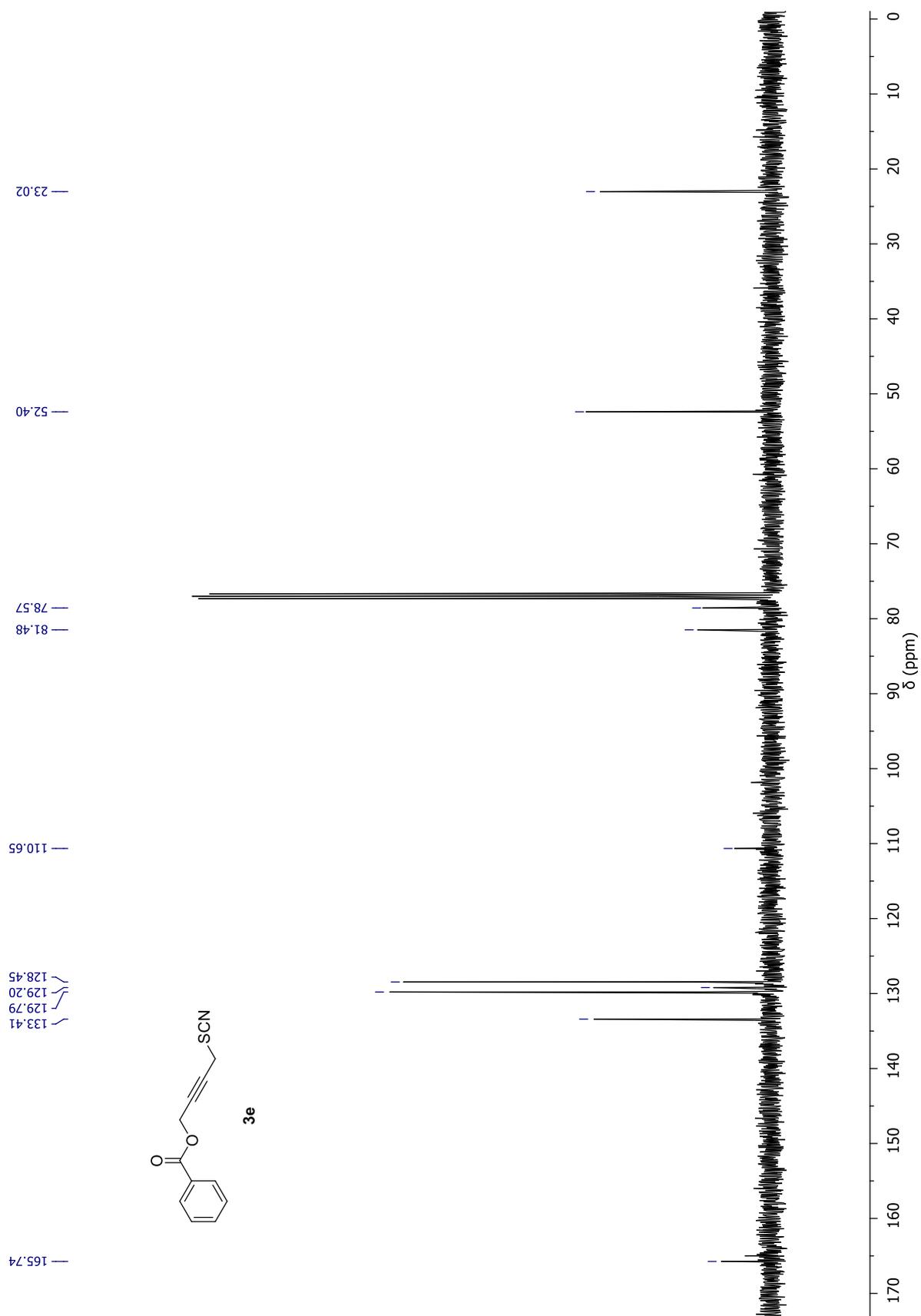
- [40] G. Speranza, B. Mueller, M. Orlandi, C. F. Morelli, P. Manitto, B. Schink, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2629–2636.
- [41] a) C. E. Wheelock, M. E. Colvin, I. Uemura, M. M. Olmstead, J. R. Sanborn, Y. Nakagawa, A. D. Jones, B. D. Hammock, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5576–5593;  
b) K. Weigand, *Dissertation*, TU Chemnitz, Chemnitz, **2018**.
- [42] a) W. Fendel, *Dissertation*, TU Chemnitz, Chemnitz, **1997**; b) W.-W. Qiu, K. Surendra, L. Yin, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5893–5895.
- [43] L. Brandsma, *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques*, Elsevier, Amsterdam, Boston, **2004**, 400–401.
- [44] F. Richter, J. Seifert, M. Korb, H. Lang, K. Banert, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4673–4682.
- [45] a) P. M. S. Chauhan, A. P. A. Crew, G. Jenkins, R. C. Storr, S. M. Walker, M. Yelland, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1487–1490; b) T.-S. Chou, C.-Y. Tsai, *Youji Huaxue* **1993**, *13*, 307–308; c) M. Manoharan, F. de Proft, P. Geerlings, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1767–1773; d) M. Manoharan, F. de Proft, P. Geerlings, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7971–7976.
- [46] a) T. Ohwada, T. Ohta, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3029–3032;  
b) M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5852–5860;  
c) E. Zandvoort, E. M. Geertsema, B.-J. Baas, W. J. Quax, G. J. Poelarends, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1869–1873.
- [47] a) N. Kornblum, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2050–2051; b) M. A. Schwartz, X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1689–1692.
- [48] G. F. Hennion, R. S. Hanzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4908–4912.
- [49] a) G. F. Hennion, C. V. DiGiovanna, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2645–2650; b) I. E. Kopka, Z. A. Fataftah, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4616–4622.
- [50] a) E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 491–494; b) E. J. Corey, A. W. Gross, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 166–170.
- [51] W. Bilas, W. Pritzkow, W. Höbold, *J. Prakt. Chem.* **1982**, *324*, 125–141.
- [52] H. Sarker, M. L. Greer, S. C. Blackstock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3177–3182.
- [53] T. Shoker, *Dissertation*, TU Chemnitz, Chemnitz, **2018**.
- [54] a) H. Tönjes, K. Heidenbluth, R. Scheffler, *J. Prakt. Chem.* **1964**, *26*, 218–224; b) P. G. Griffiths, G. Moad, E. Rizzardo, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 397–401; c) K. S. Chan, K. W. Mak, M. K. Tse, S. K. Yeung, B. Z. Li, Y. W. Chan, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 399–407.

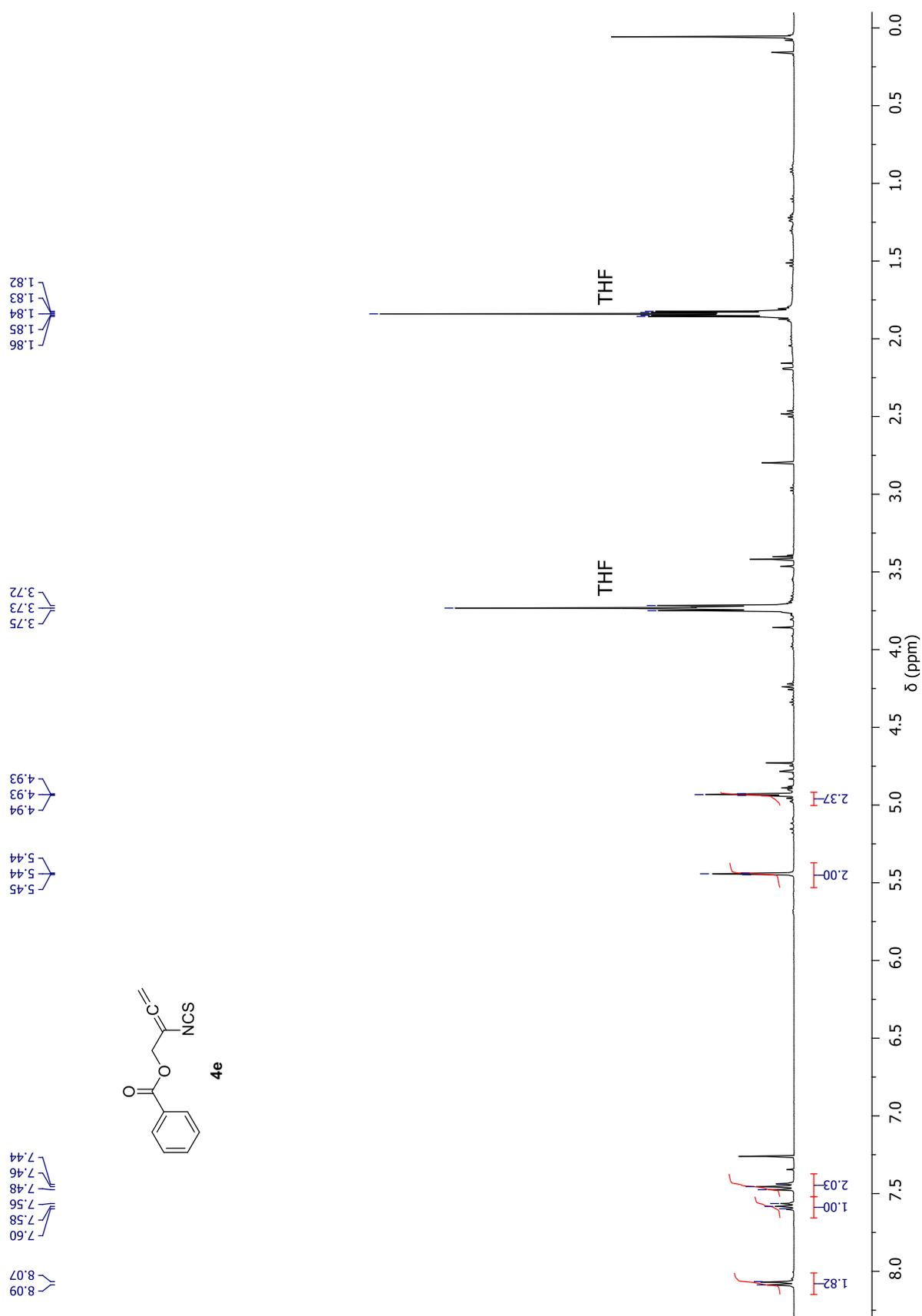
- [55] N. Bortnick, L. S. Luskin, M. D. Hurwitz, W. E. Craig, L. J. Exner, J. Mirza, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4039–4042.
- [56] a) D. G. Norton, V. E. Haury, F. C. Davis, L. J. Mitchell, S. A. Ballard, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1054–1066; b) R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K.-I. Fujita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 181–184.
- [57] O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 54–74.
- [58] a) P. E. Aldrich, E. C. Hermann, W. E. Meier, M. Paulshock, W. W. Prichard, J. A. Synder, J. C. Watts, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 535–543; b) O. Saidi, A. J. Blacker, M. M. Farah, S. P. Marsden, J. M. J. Williams, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7511–7514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7375–7378.
- [59] a) C. Morat, A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 891–893; b) V. Dhayalan, P. Knochel, *Synthesis* **2015**, *47*, 3246–3256.
- [60] a) W. R. Couet, R. C. Brasch, C. Sosnovsky, J. Lukszo, I. Prakash, C. T. Gnewech, T. N. Tozer, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1165–1172; b) D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon, N. J. Reynolds, S. J. Coote, J. M. Um, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1019–1028.
- [61] H. Pauly, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *322*, 77–130.
- [62] a) C. A. Grob, V. Krasnobajew, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2145–2155; b) V. P. Kashparova, E. S. Kagan, I. S. Kashparov, I. Y. Zhukova, *Russ. J. Appl. Chem.* **2002**, *75*, 667–668.
- [63] a) J. T. Lai, *Synthesis* **1984**, 122–123; b) A. McNally, B. Haffemayer, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *Nature* **2014**, *510*, 129–133.

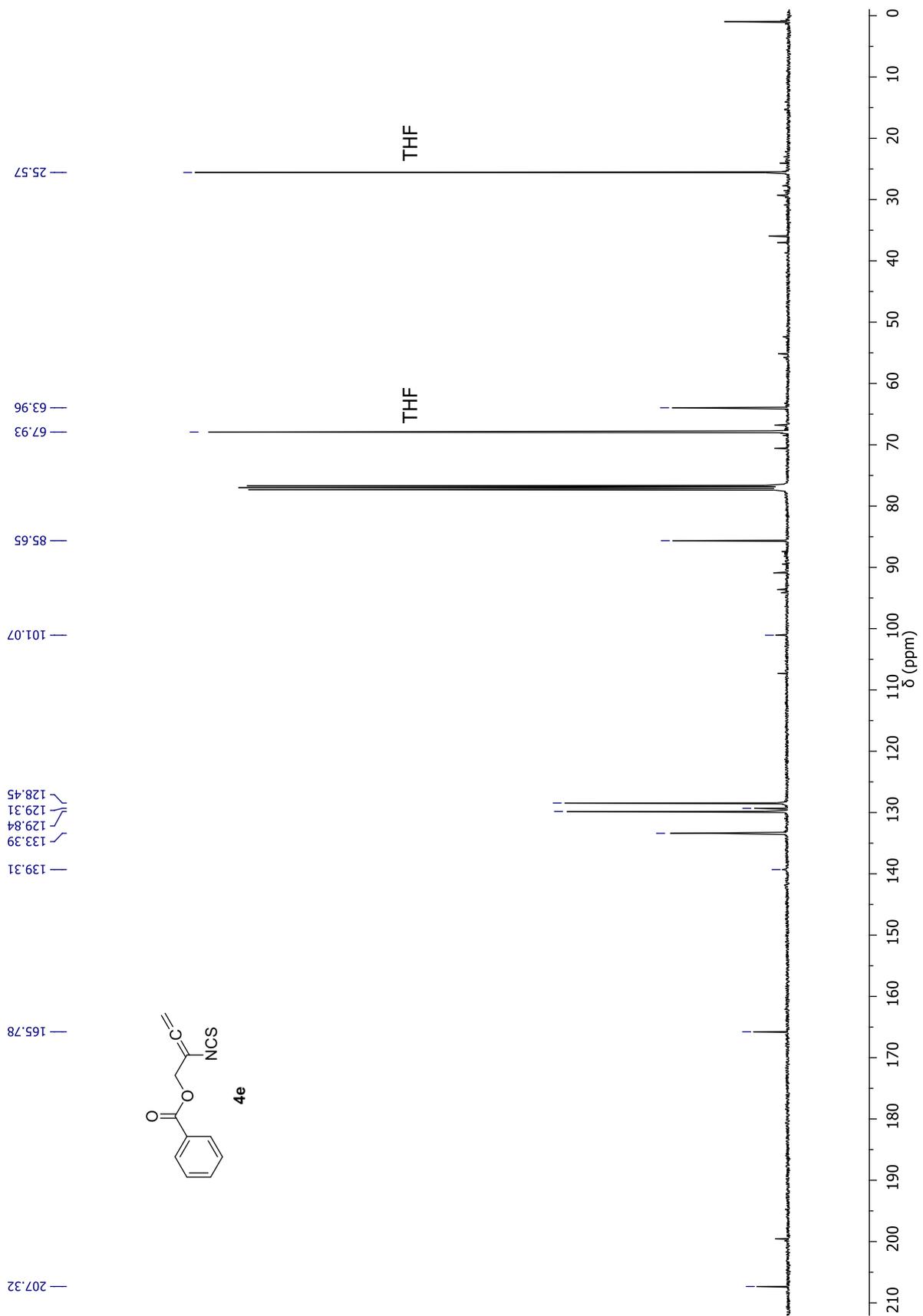
## Anhang

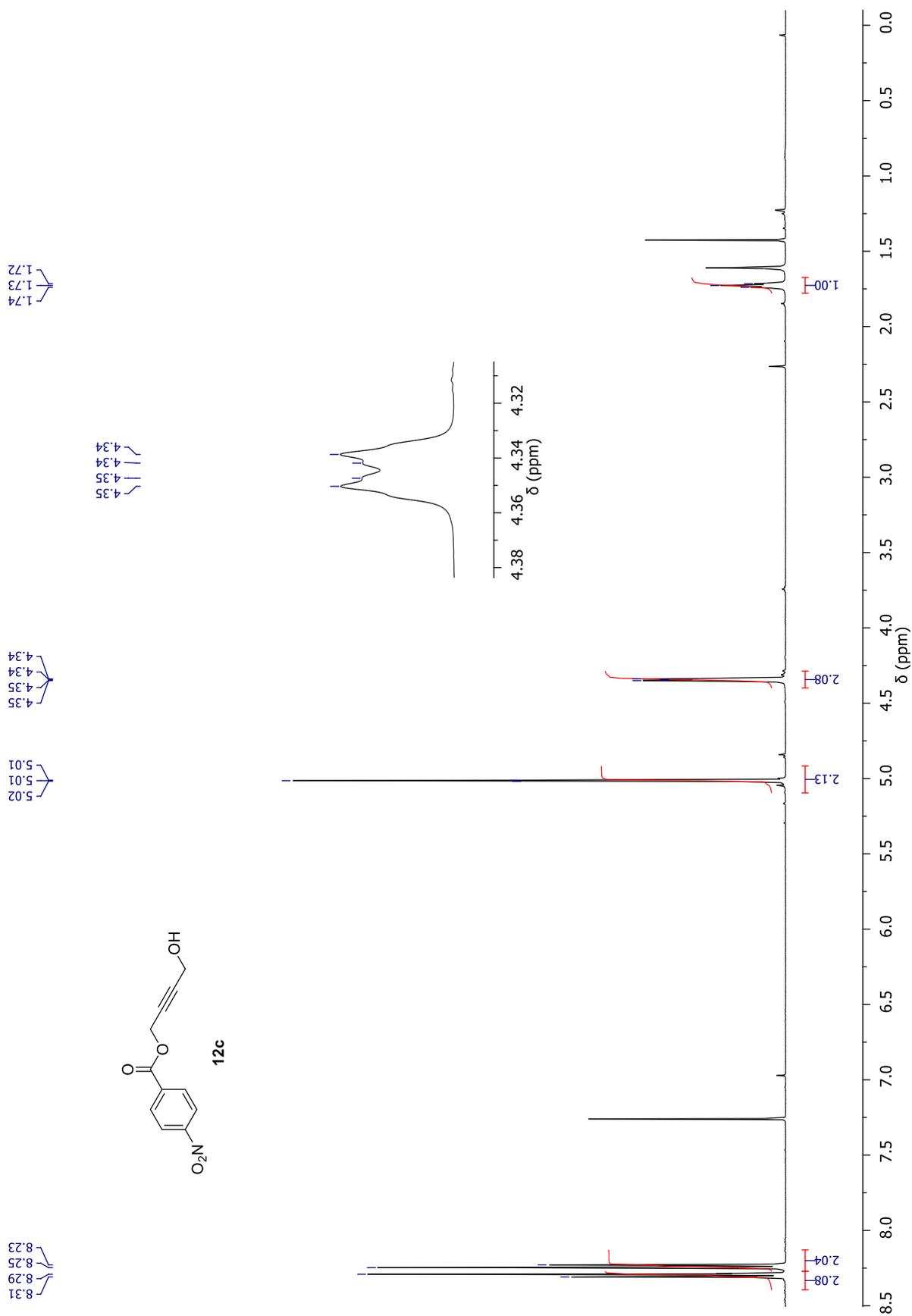
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1-Benzoyloxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3e**) in  $\text{CDCl}_3$

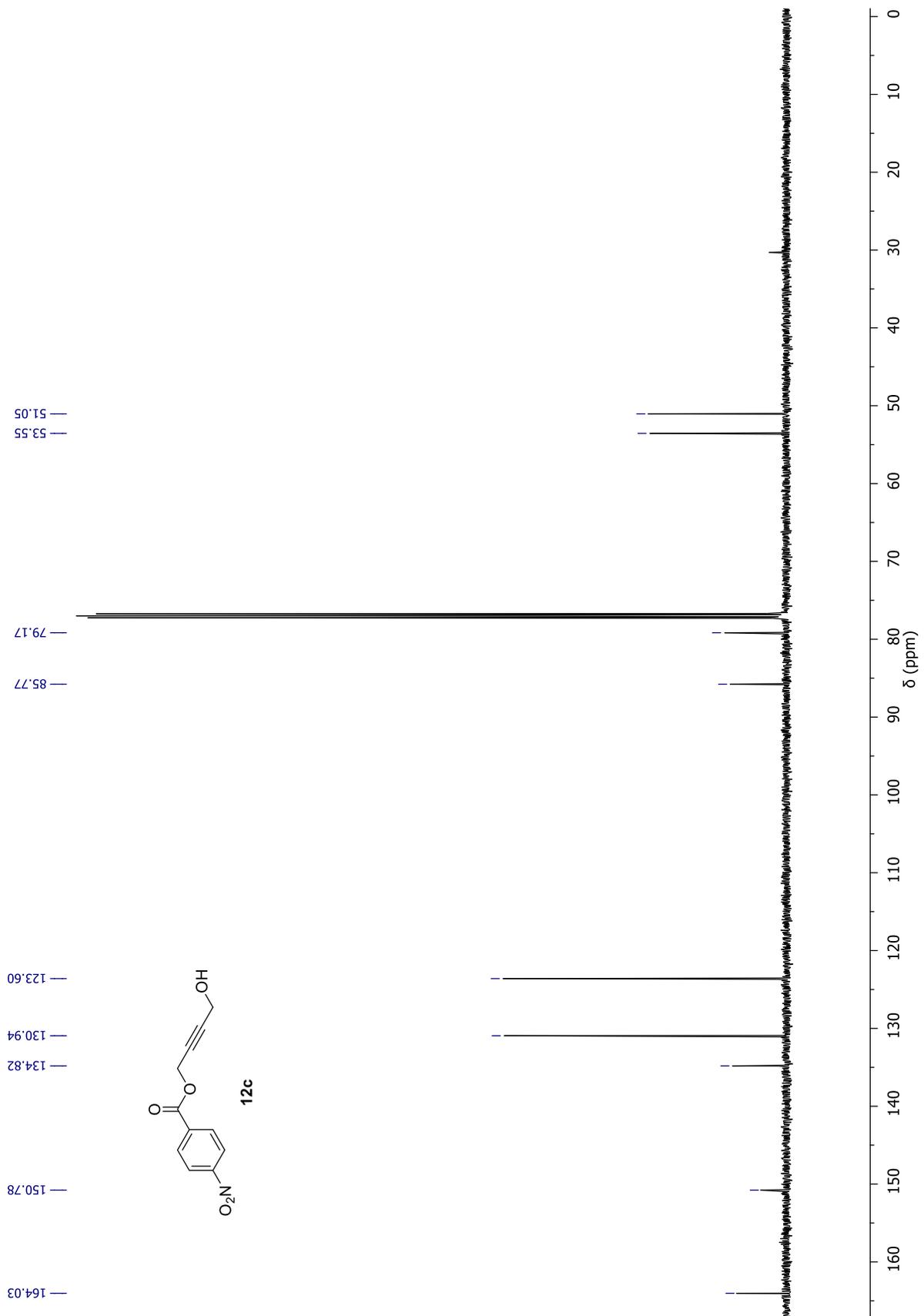


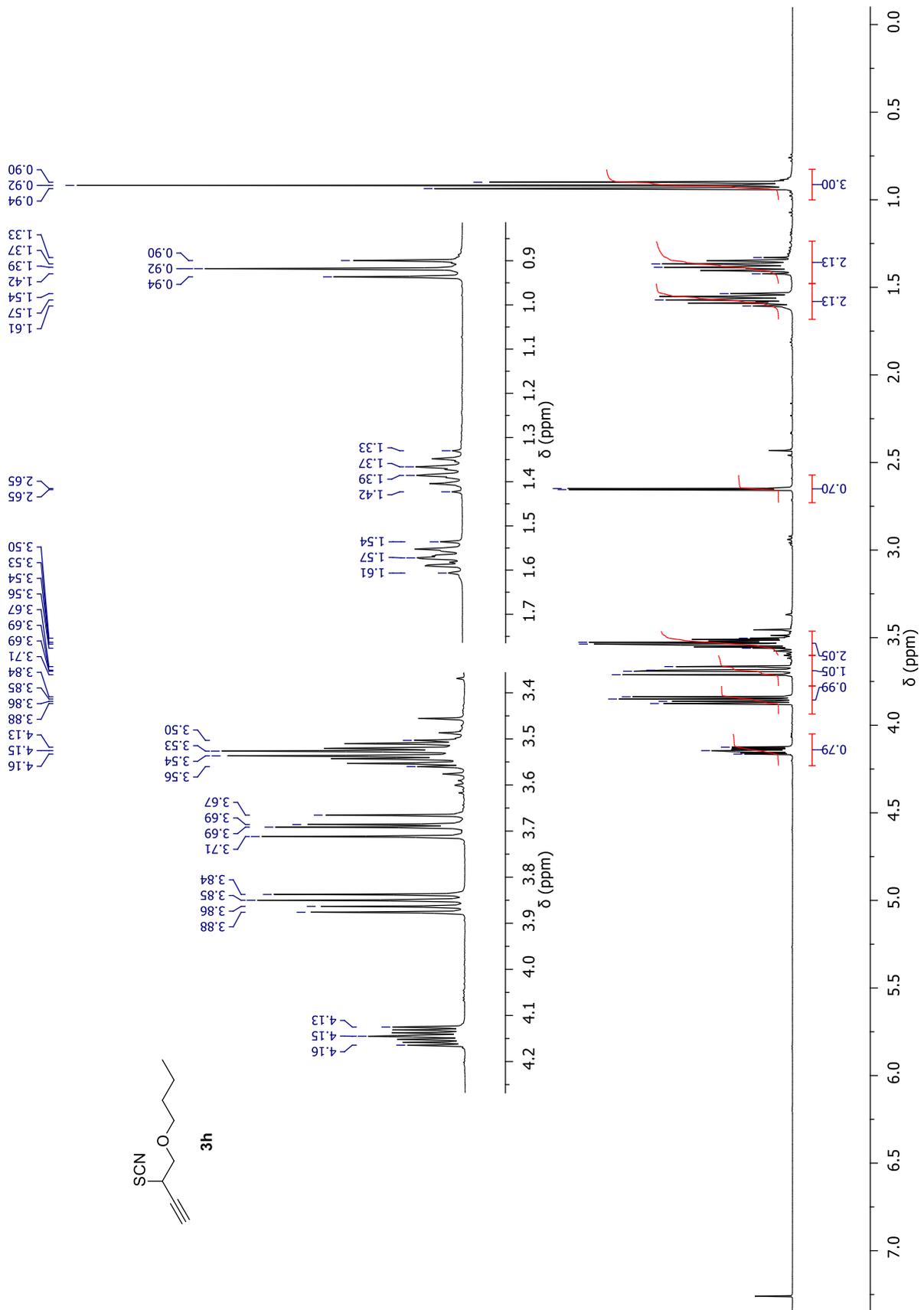
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 1-Benzoyloxy-4-thiocyanatbut-2-in (**3e**) in  $\text{CDCl}_3$ 

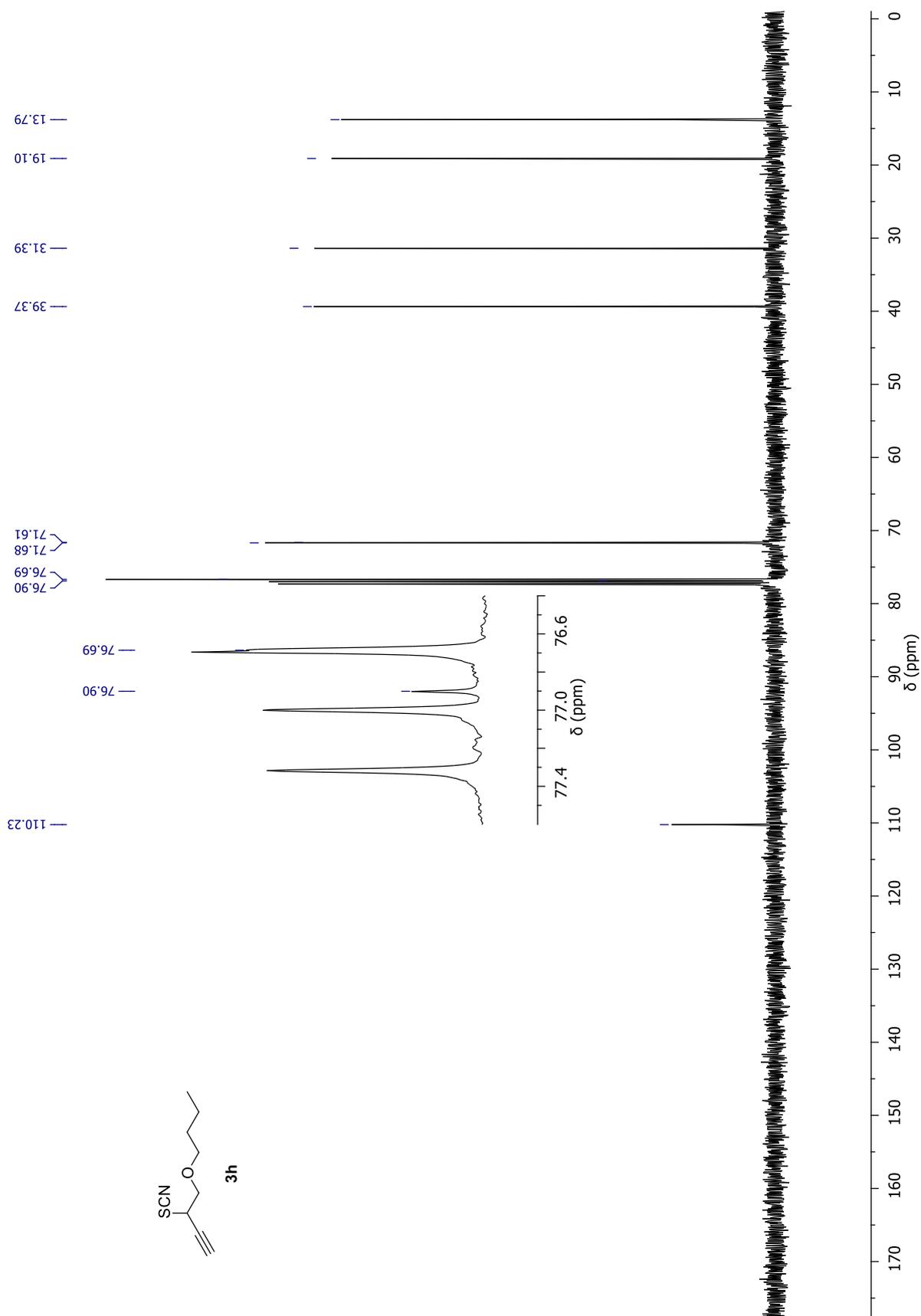
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4e**) in  $\text{CDCl}_3$ 

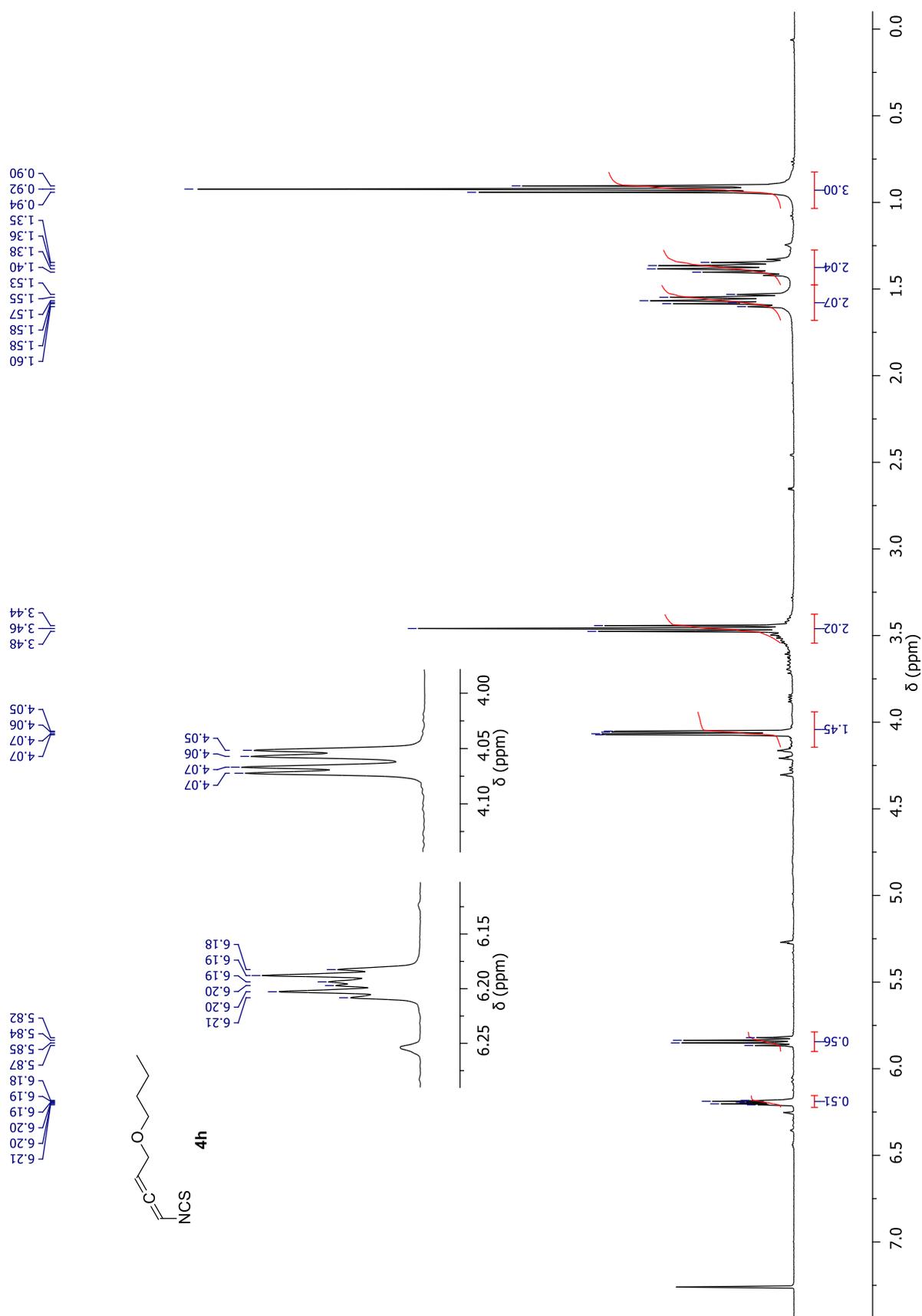
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 4-Benzoyloxy-3-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4e**) in  $\text{CDCl}_3$ 

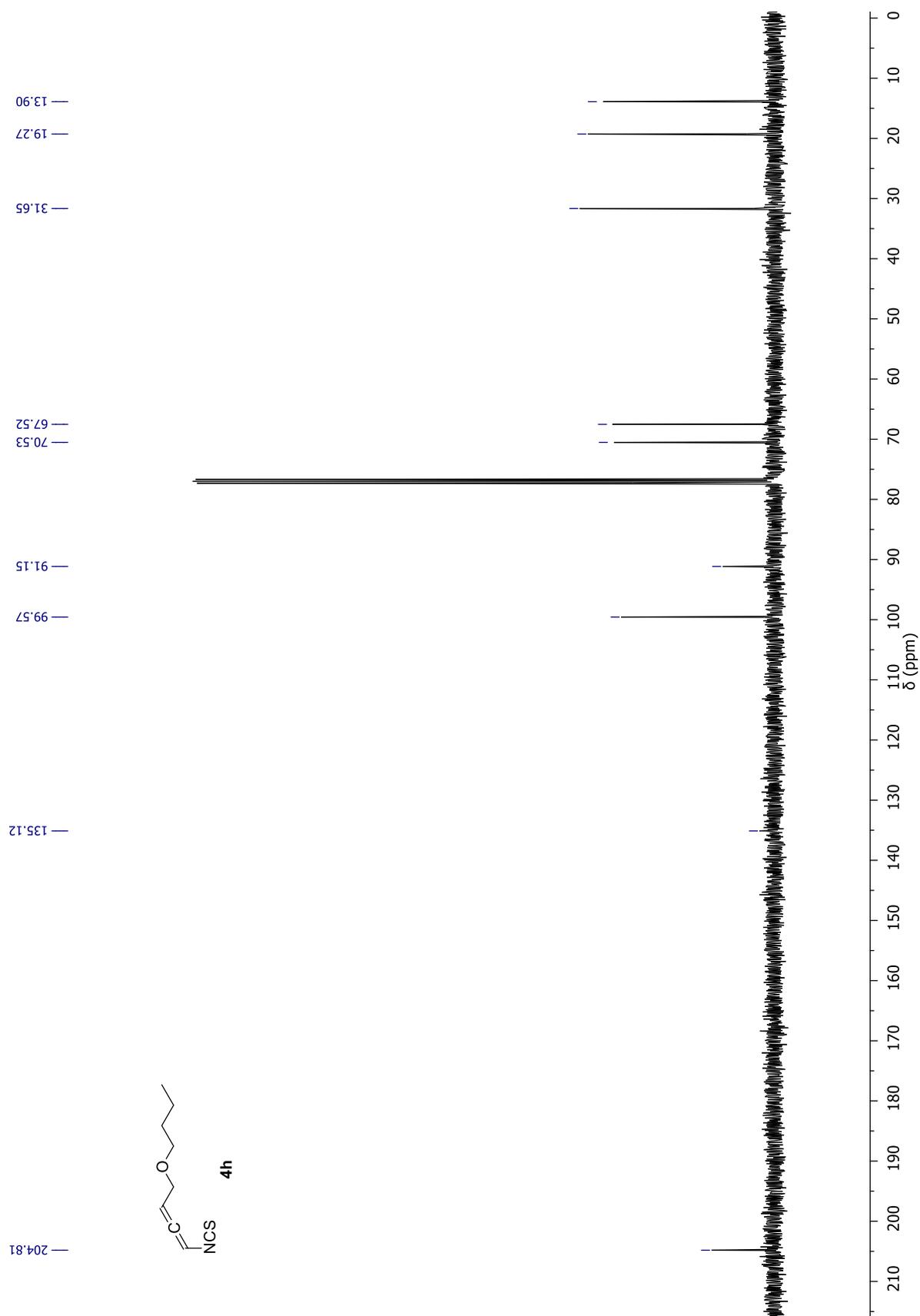
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-(4-Nitrobenzoyloxy)-but-2-in-1-ol (**12c**) in  $\text{CDCl}_3$ 

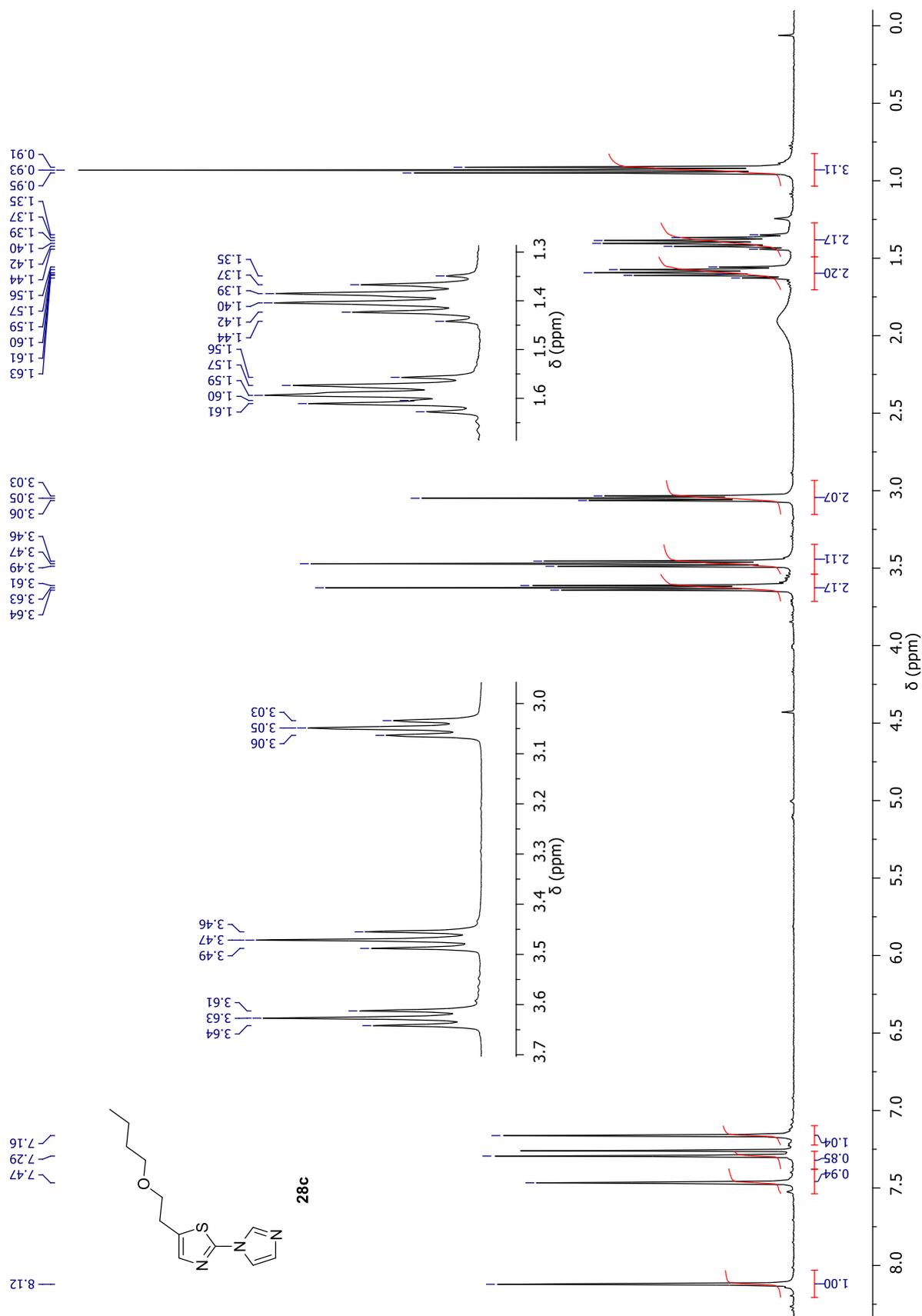
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 4-(4-Nitrobenzoyloxy)-but-2-in-1-ol (**12c**) in  $\text{CDCl}_3$ 

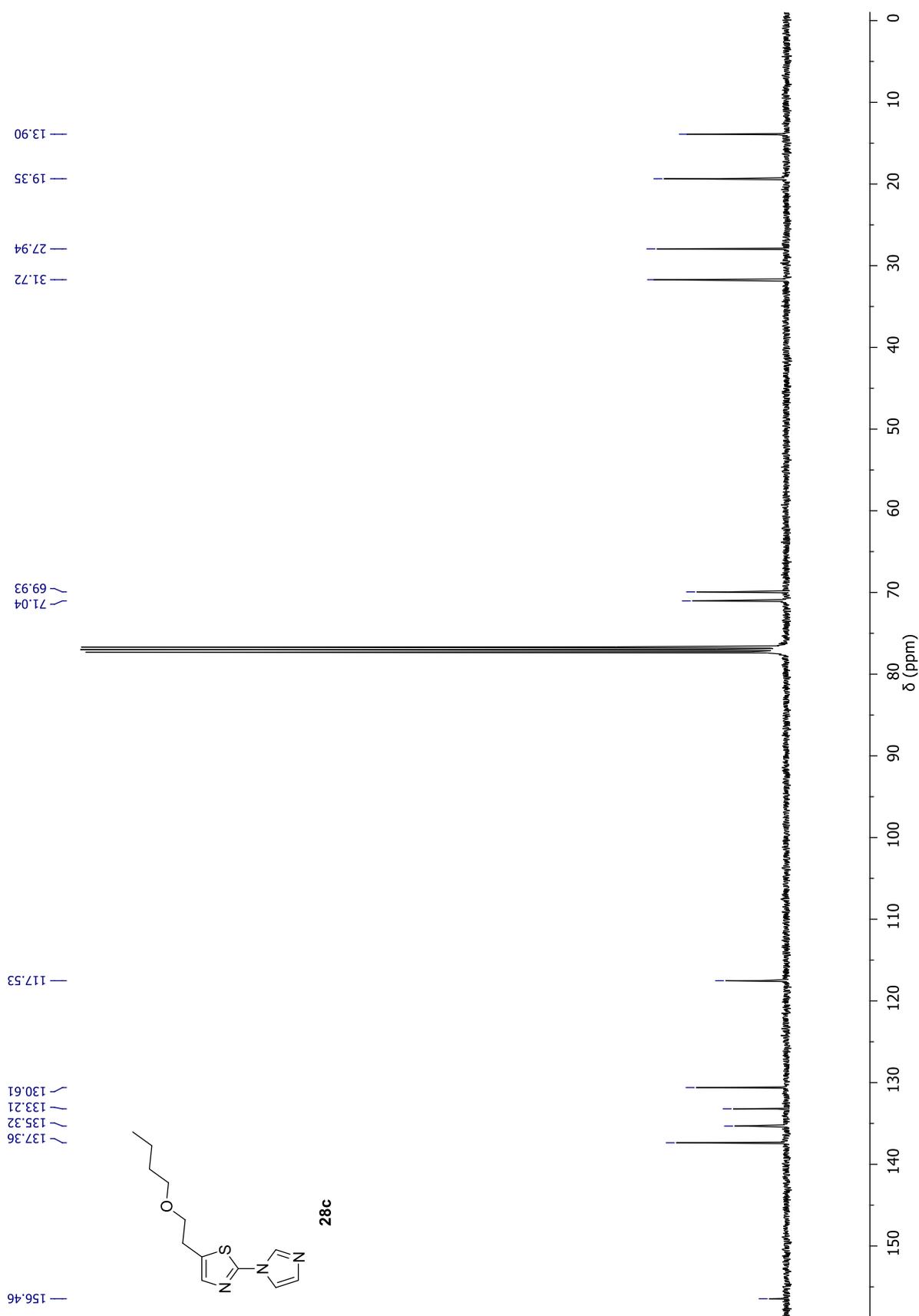
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in (**3h**) in  $\text{CDCl}_3$ 

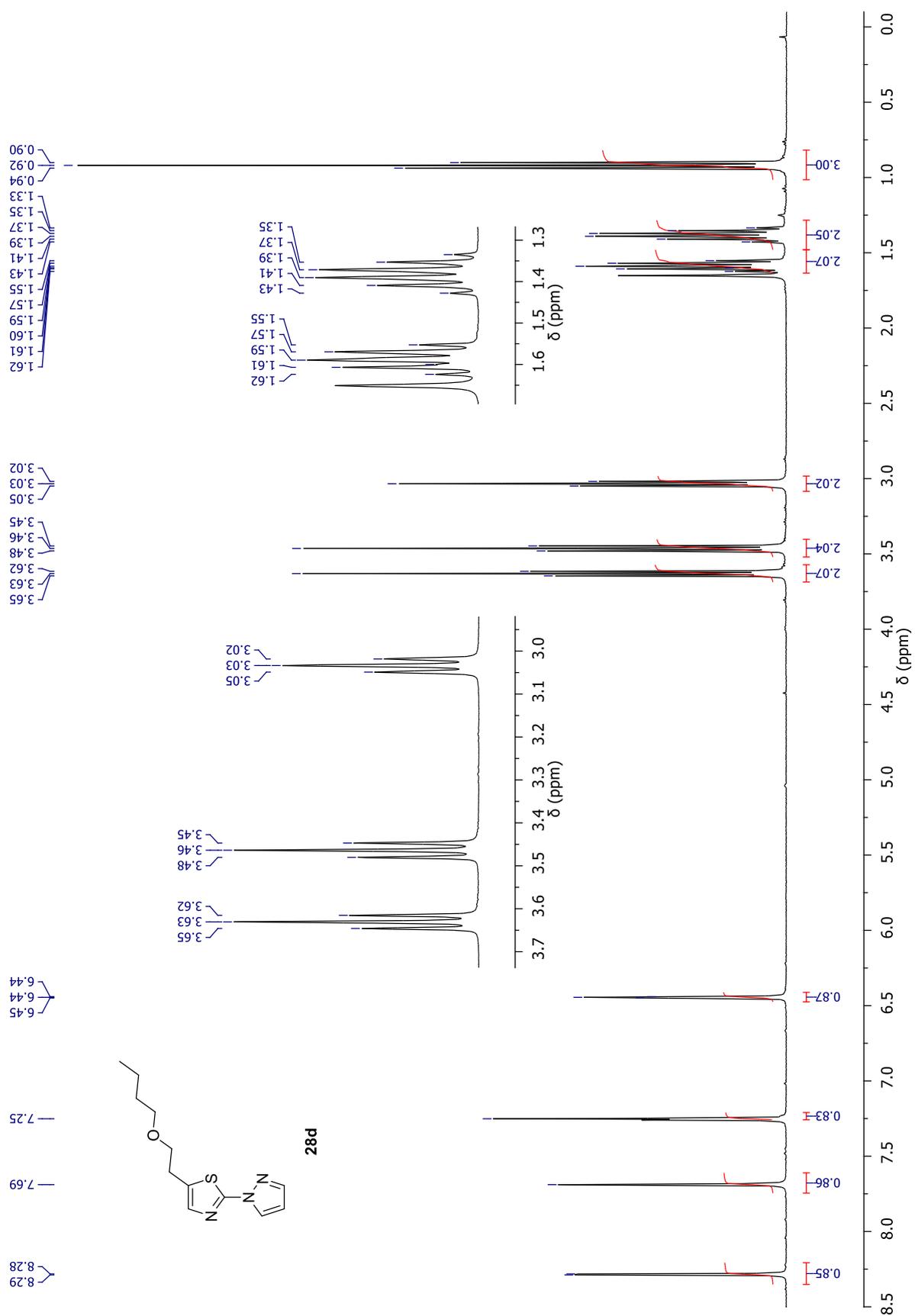
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 4-Butoxy-3-thiocyanatbut-1-in (**3h**) in  $\text{CDCl}_3$ 

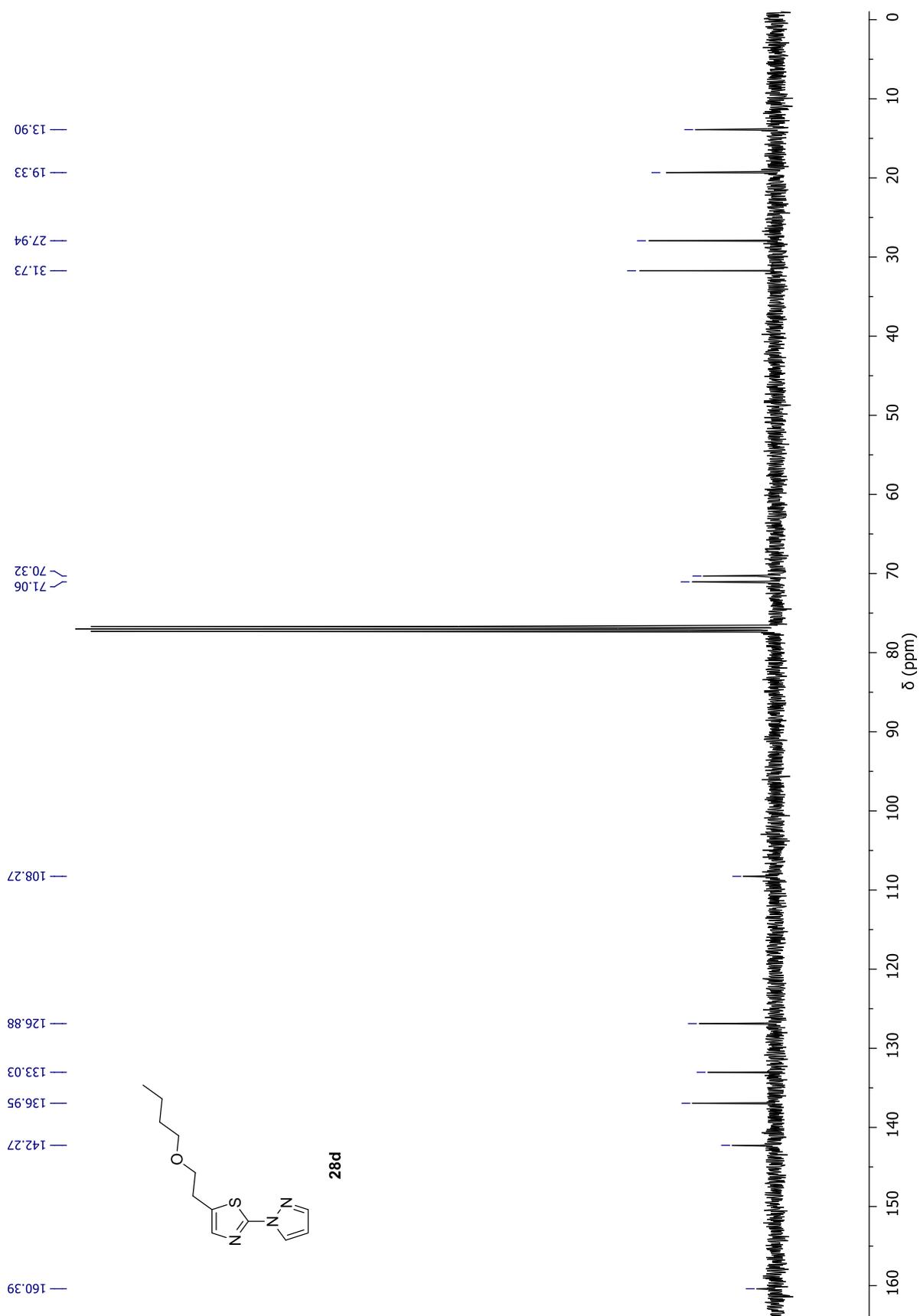
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) in  $\text{CDCl}_3$ 

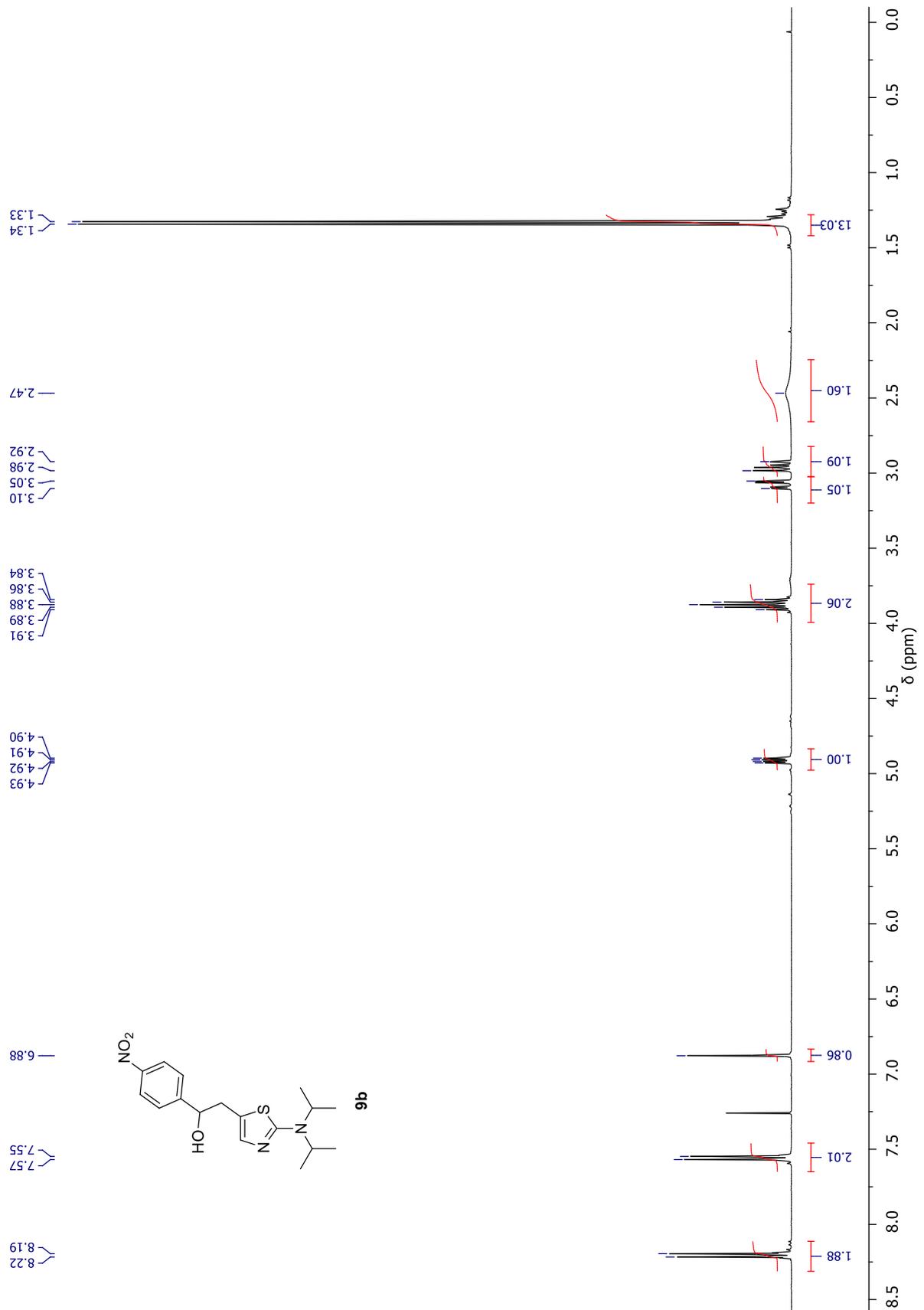
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 4-Butoxy-1-isothiocyanatbuta-1,2-dien (**4h**) in  $\text{CDCl}_3$ 

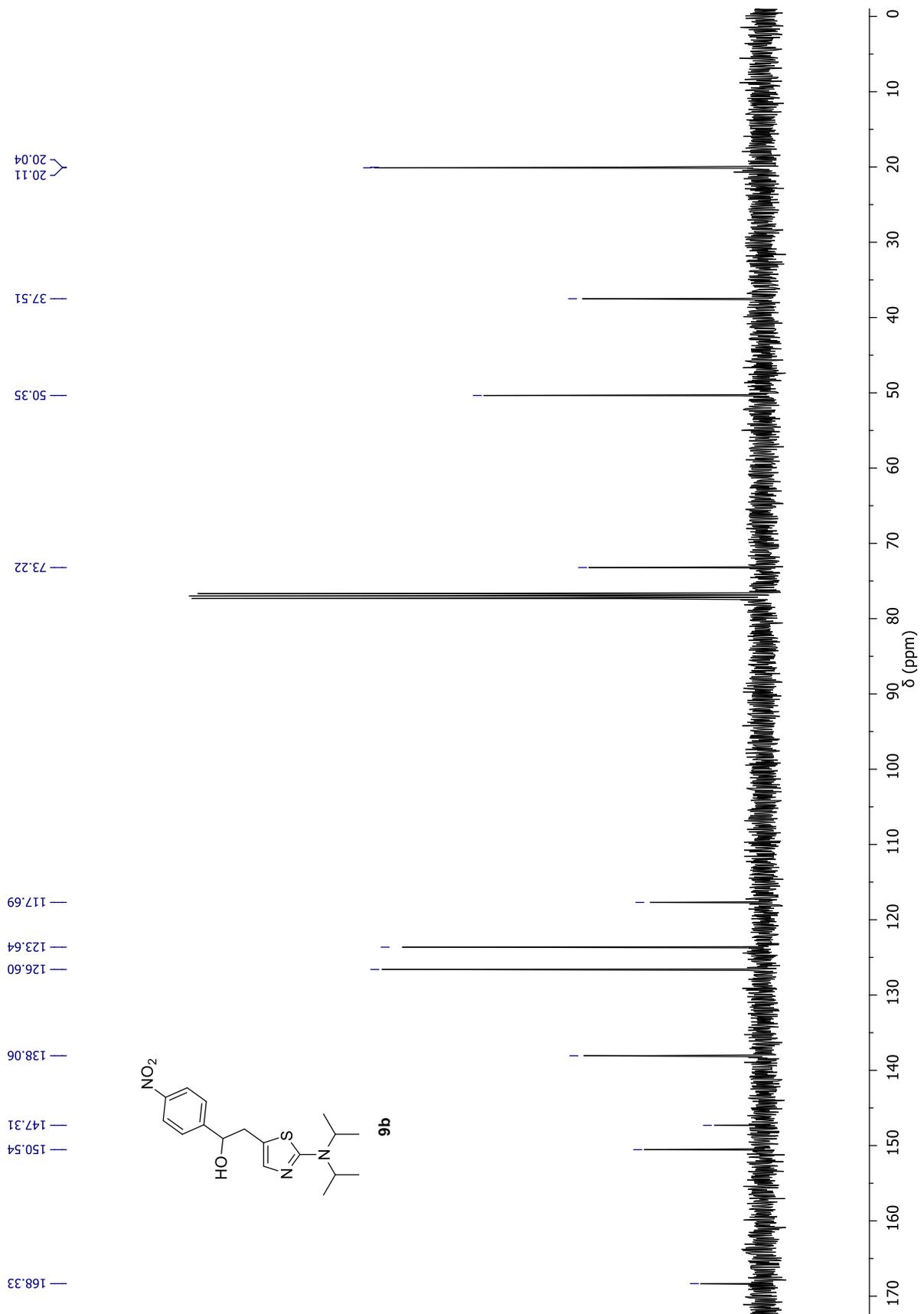
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)thiazol (**28c**) in  $\text{CDCl}_3$ 

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)thiazol (**28c**) in  $\text{CDCl}_3$ 

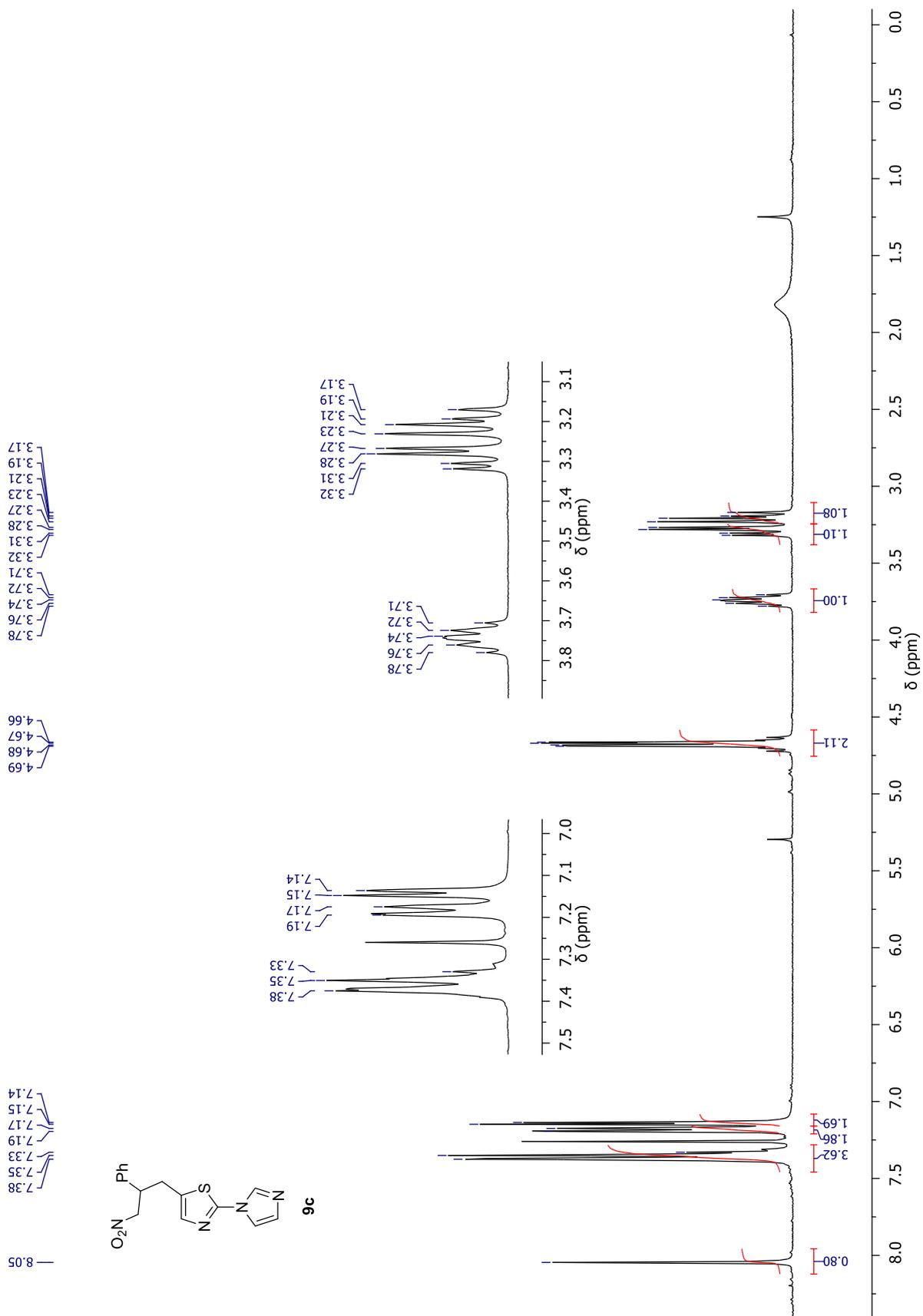
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)thiazol (**28d**) in  $\text{CDCl}_3$ 

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5-(2-Butoxyethyl)-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)thiazol (**28d**) in  $\text{CDCl}_3$ 

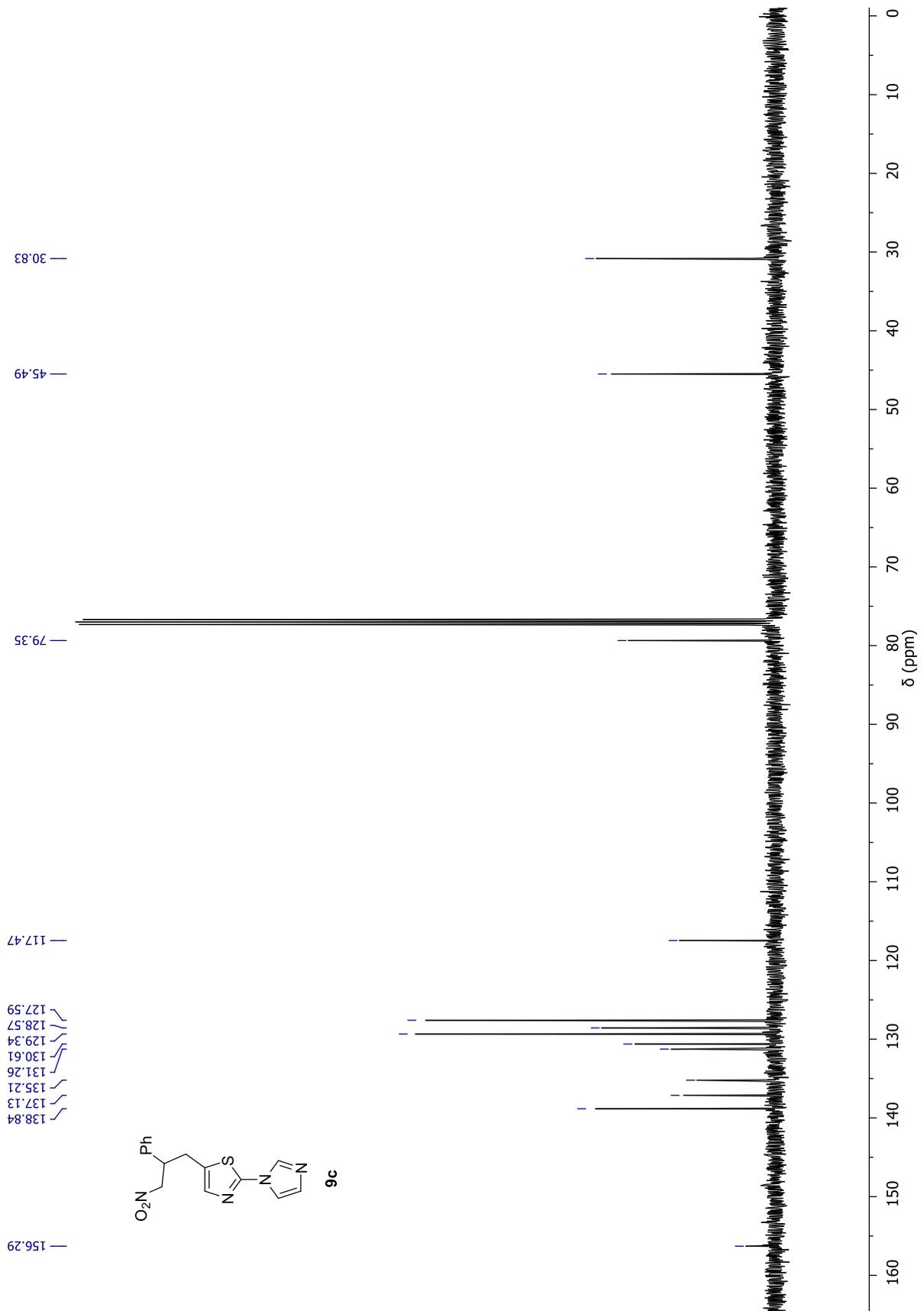
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N,N*-Diisopropyl-5-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]thiazol-2-amin (**9b**) in  $\text{CDCl}_3$ 

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N,N*-Diisopropyl-5-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]thiazol-2-amin (**9b**) in  $\text{CDCl}_3$ 

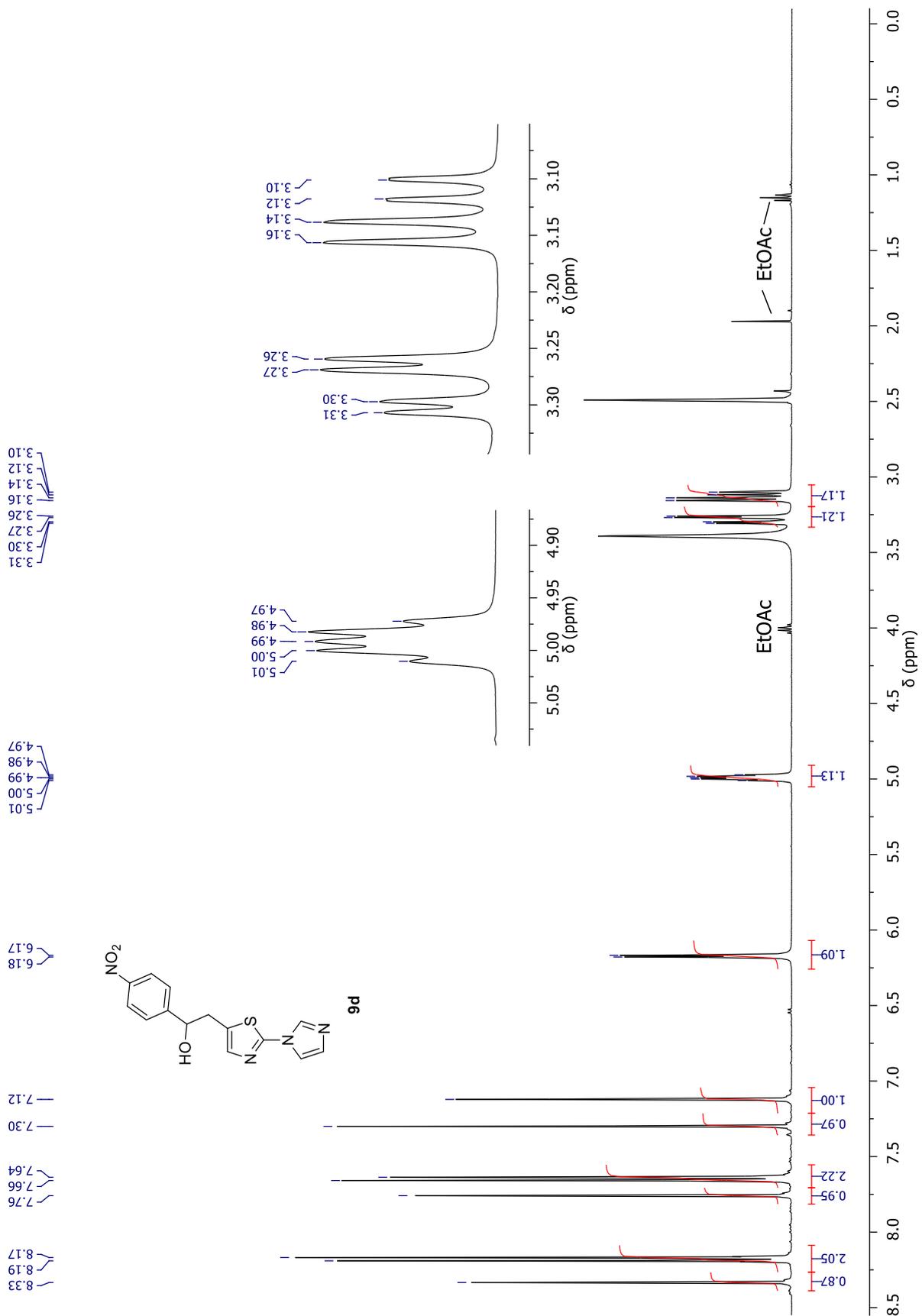
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)thiazol (**9c**) in  $\text{CDCl}_3$

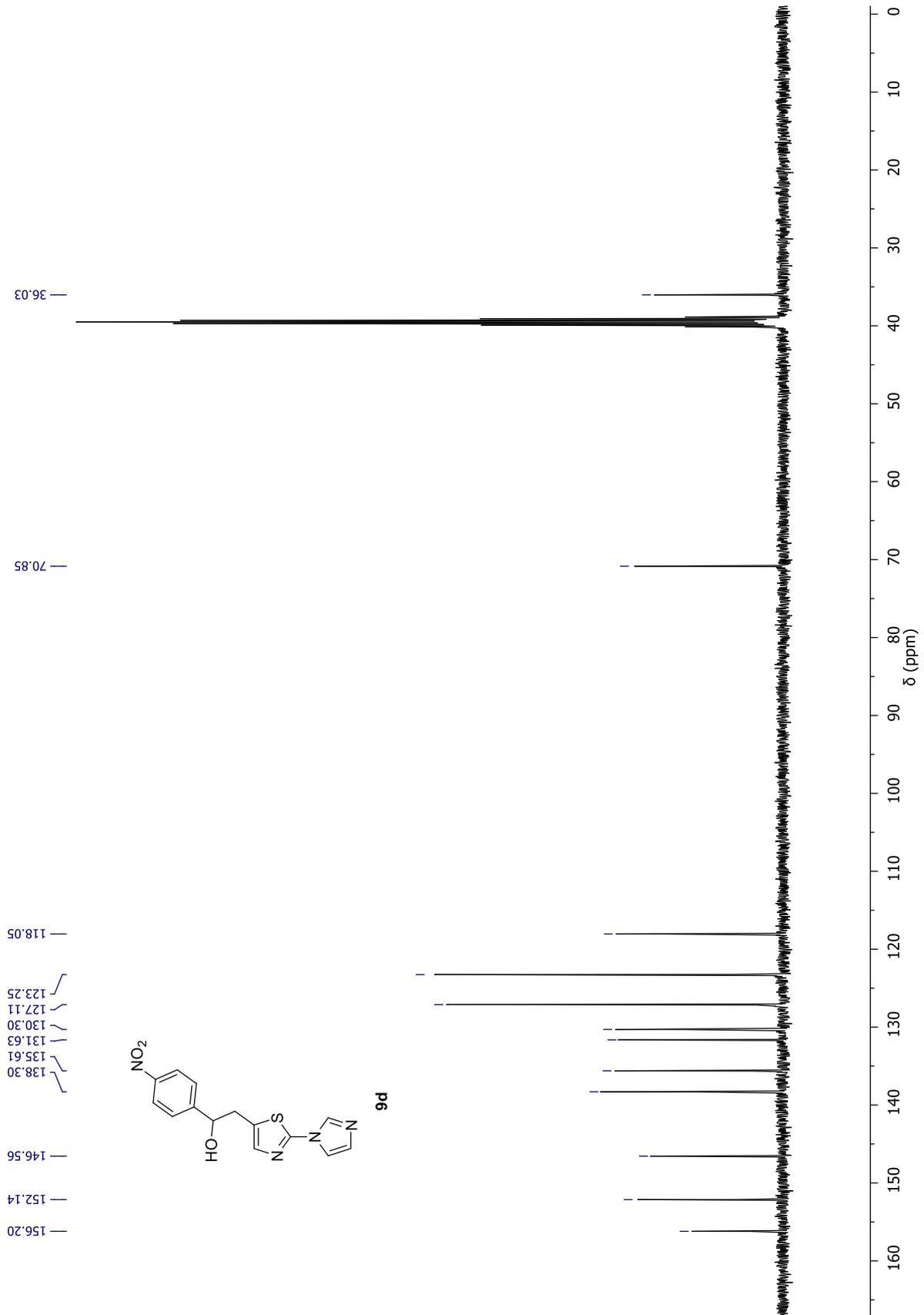


$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)thiazol (**9c**) in  $\text{CDCl}_3$

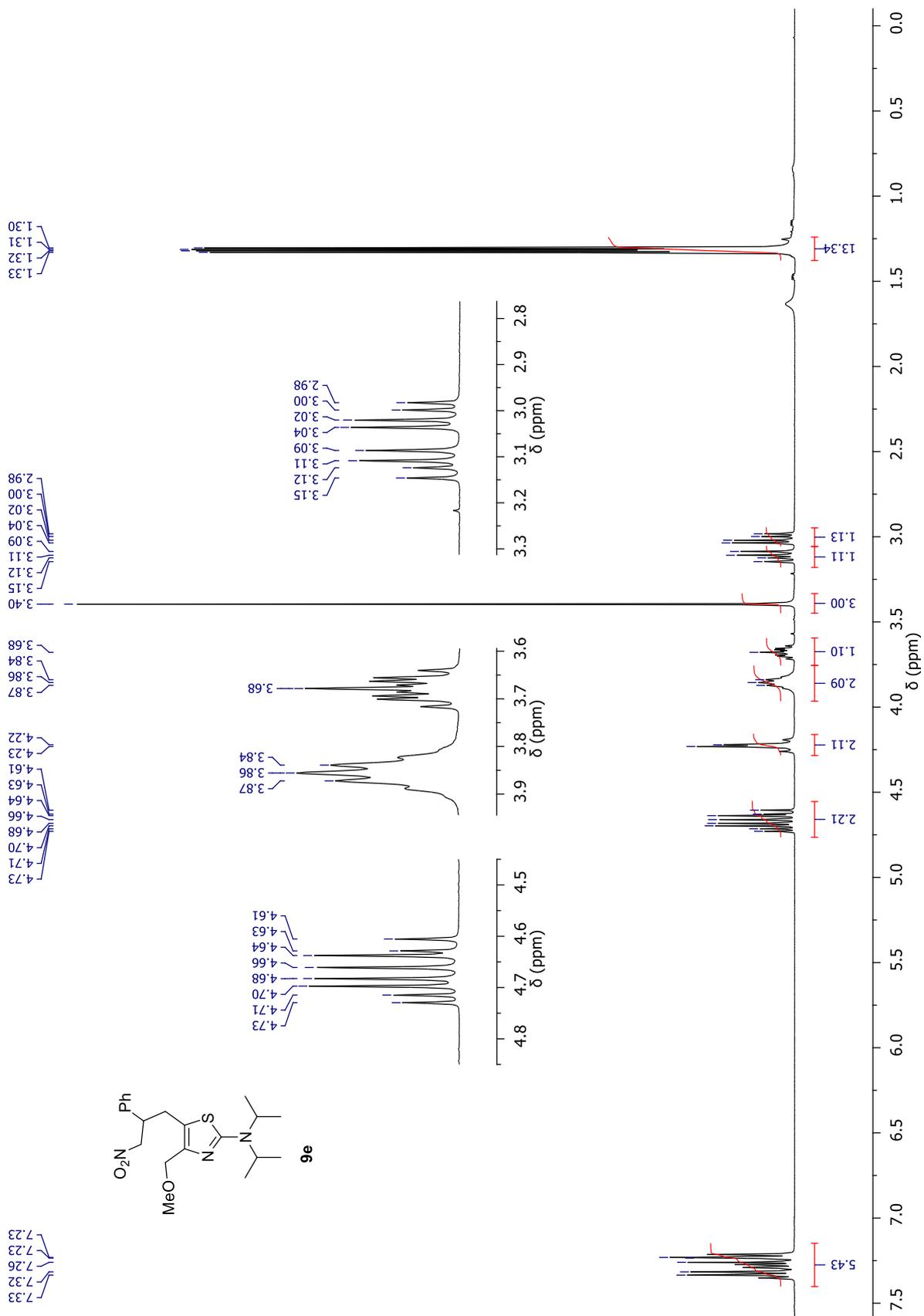


$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]thiazol (9d) in  $\text{DMSO-}d_6$

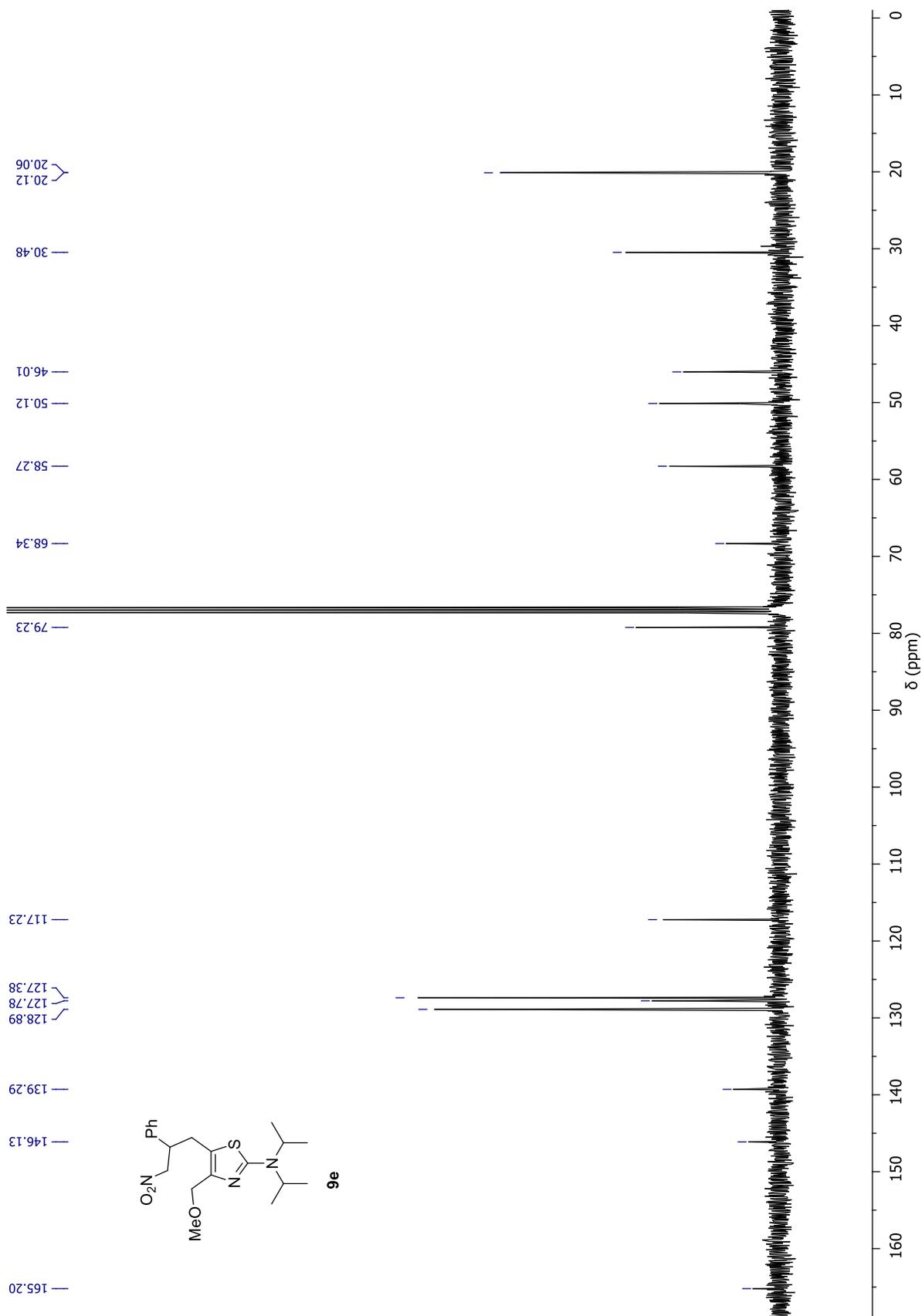


$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]thiazol (**9d**) in  $\text{DMSO-}d_6$ 

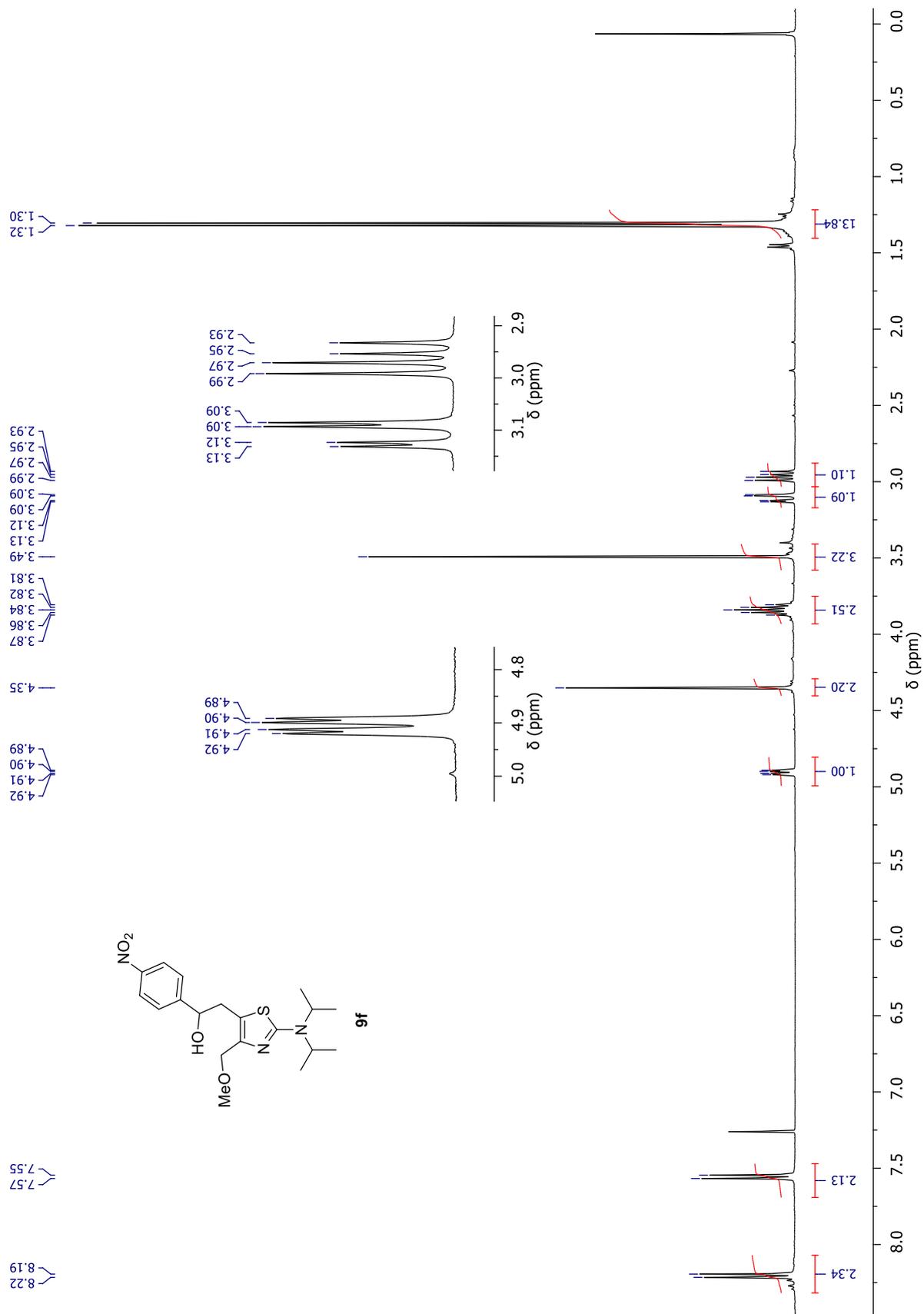
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N,N*-Diisopropyl-4-methoxymethyl-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)-thiazol-2-amin (**9e**) in  $\text{CDCl}_3$



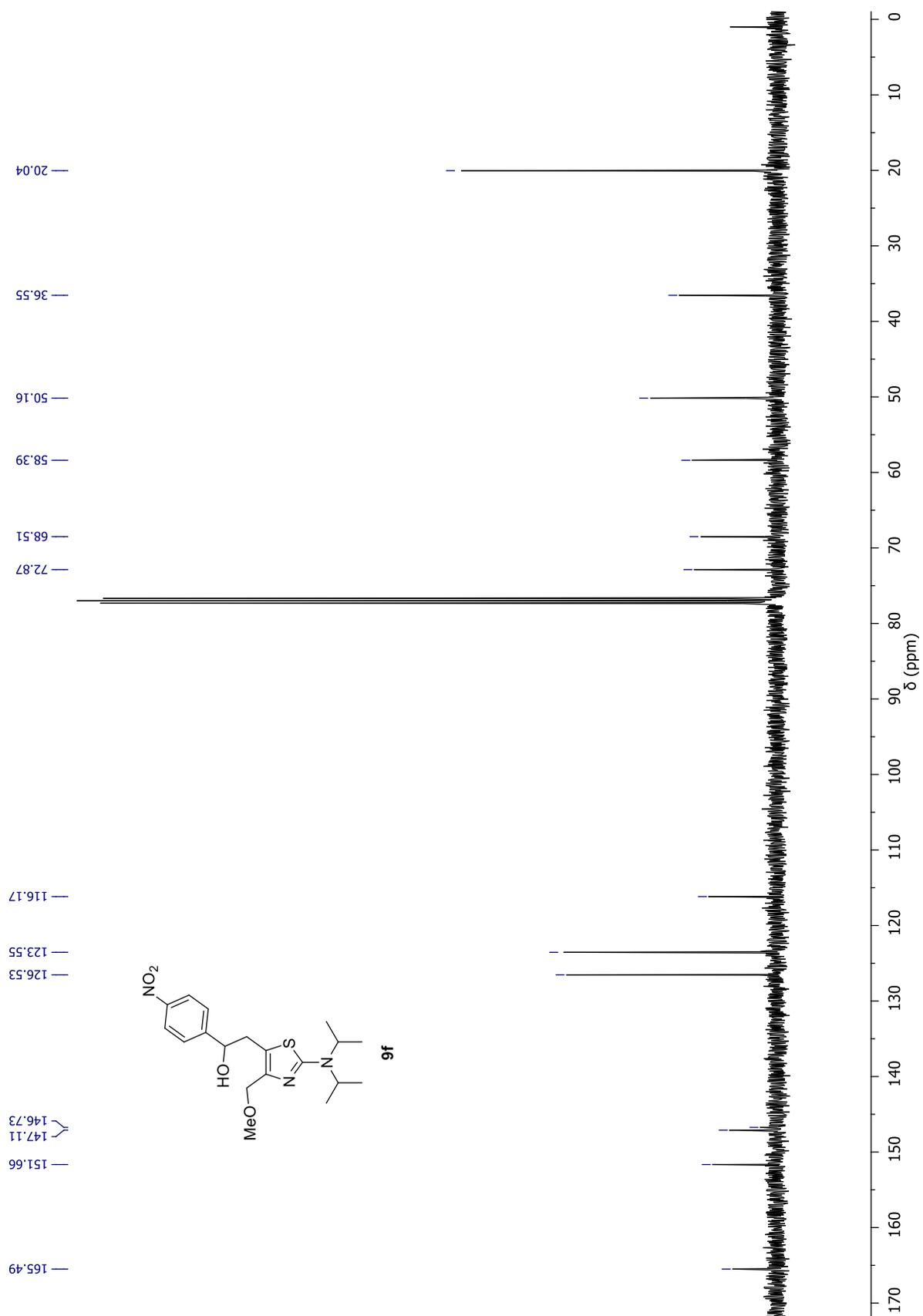
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N,N*-Diisopropyl-4-methoxymethyl-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)-thiazol-2-amin (**9e**) in  $\text{CDCl}_3$

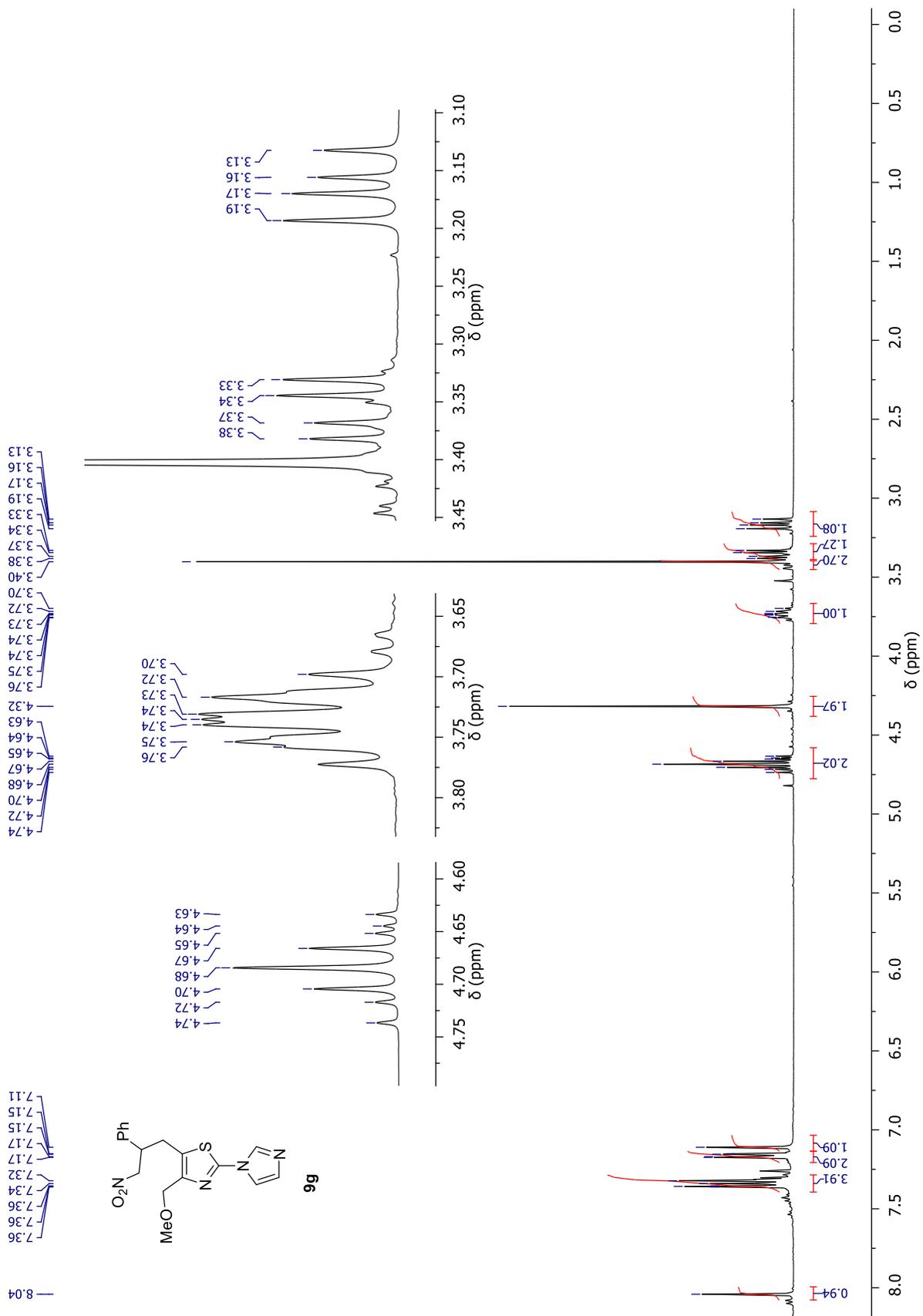


$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N,N*-Diisopropyl-4-methoxymethyl-5-[2-hydroxy-2-(*p*-nitrophenyl)ethyl]thiazol-2-amin (**9f**) in  $\text{CDCl}_3$

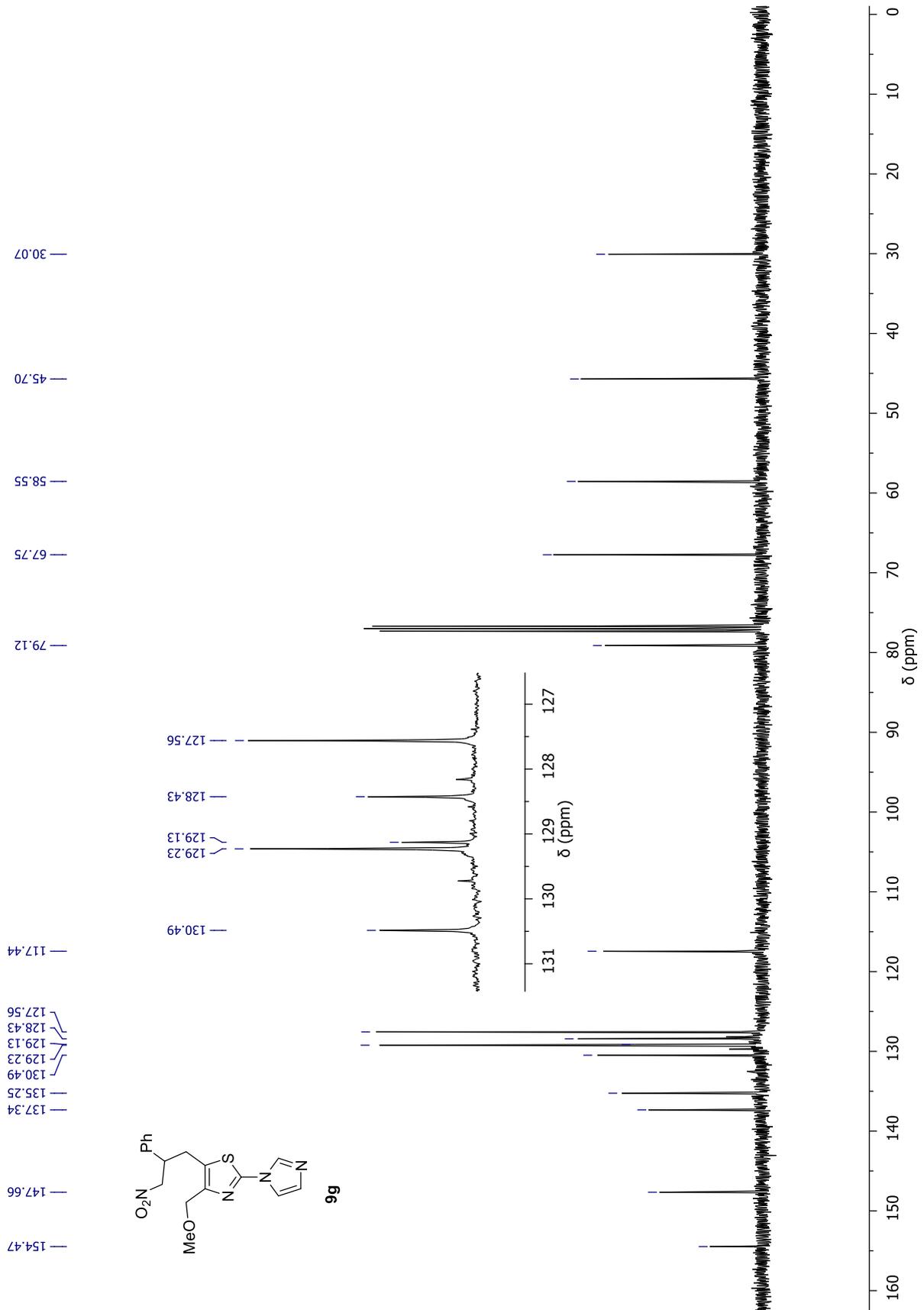


$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N,N*-Diisopropyl-4-methoxymethyl-5-[2-hydroxy-2-(*p*-nitrophenyl)ethyl]thiazol-2-amin (**9f**) in  $\text{CDCl}_3$

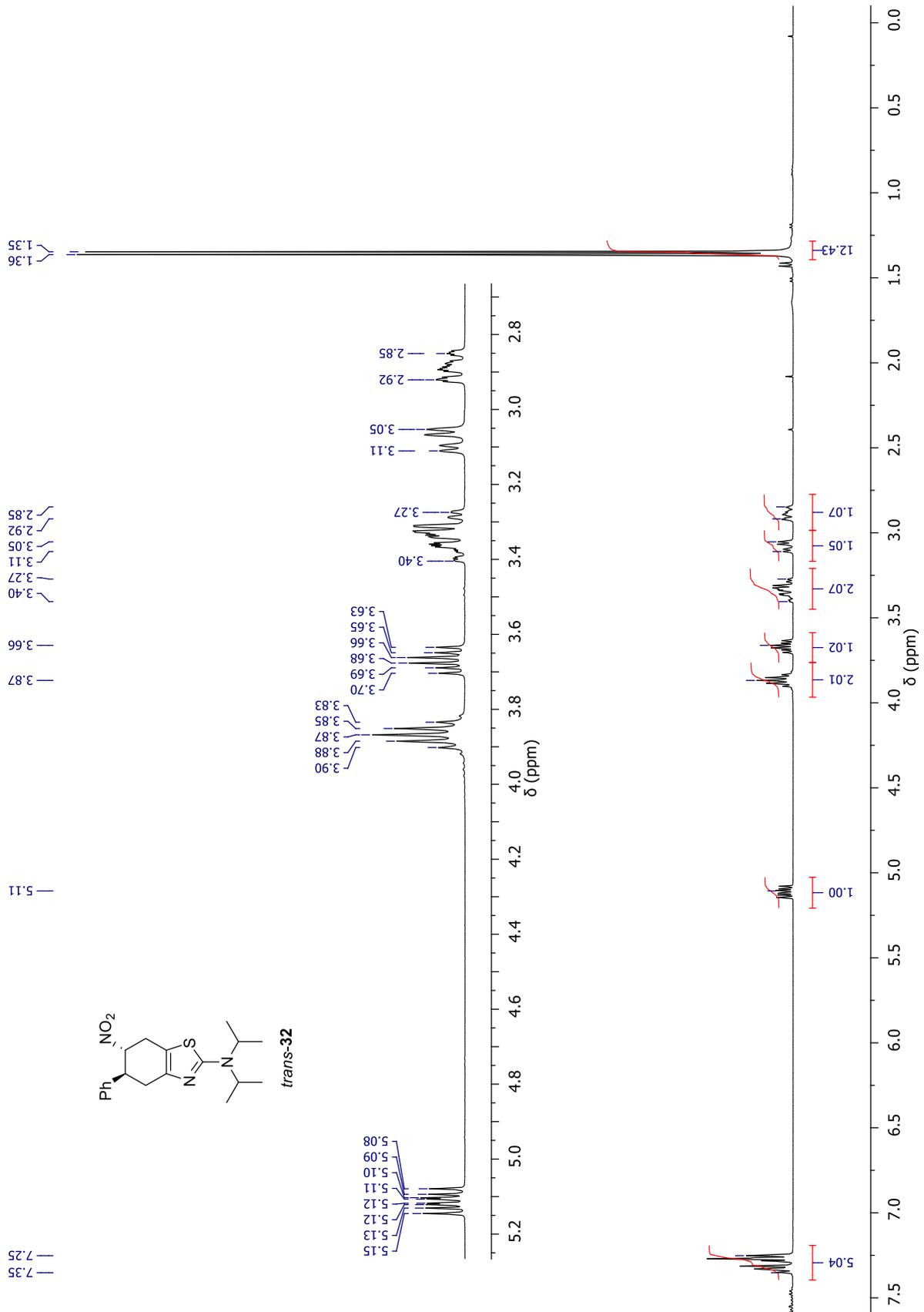


<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-4-methoxymethyl-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)thiazol (**9g**) in CDCl<sub>3</sub>

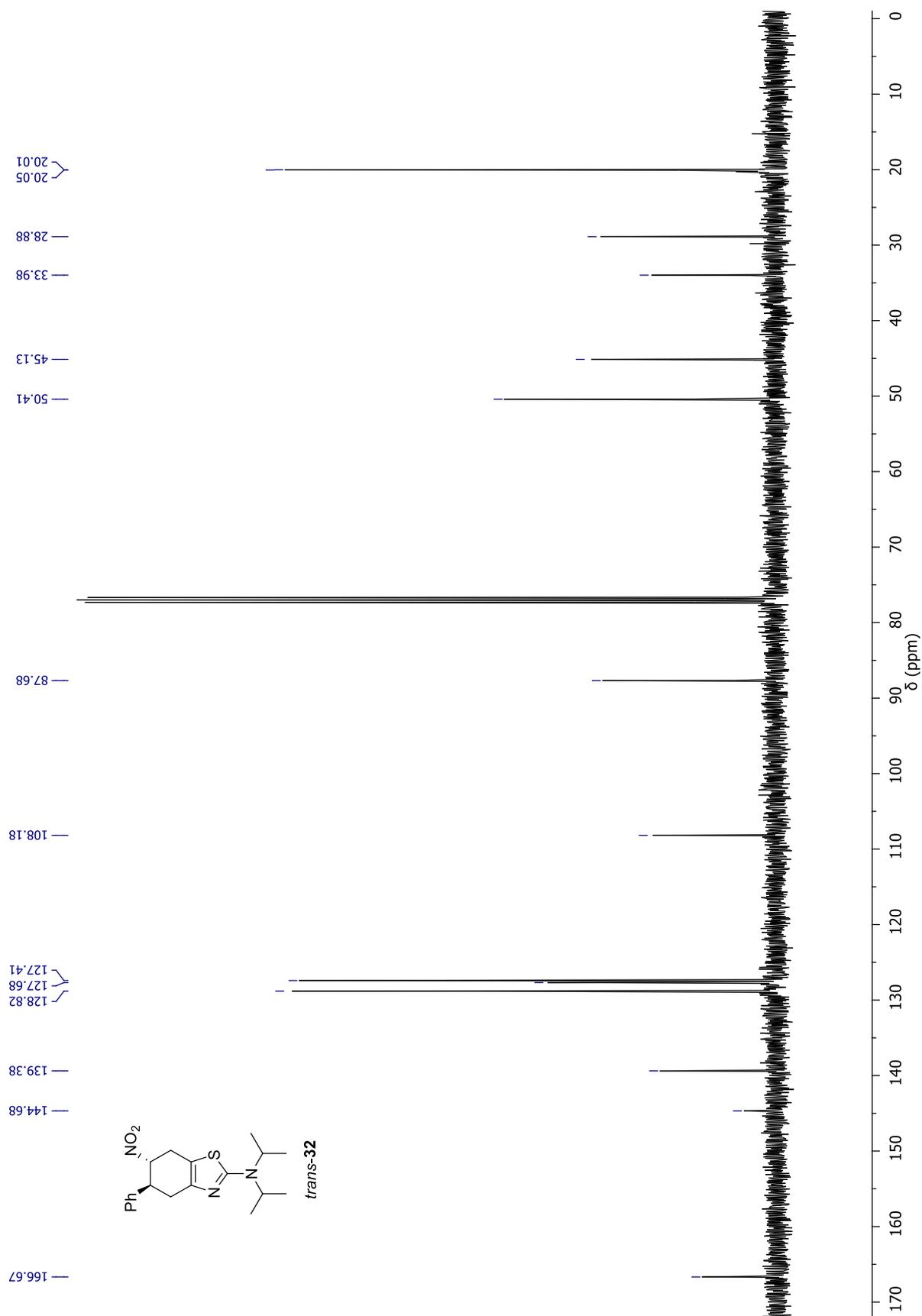
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-4-methoxymethyl-5-(3-nitro-2-phenylpropyl)thiazol (**9g**) in  $\text{CDCl}_3$



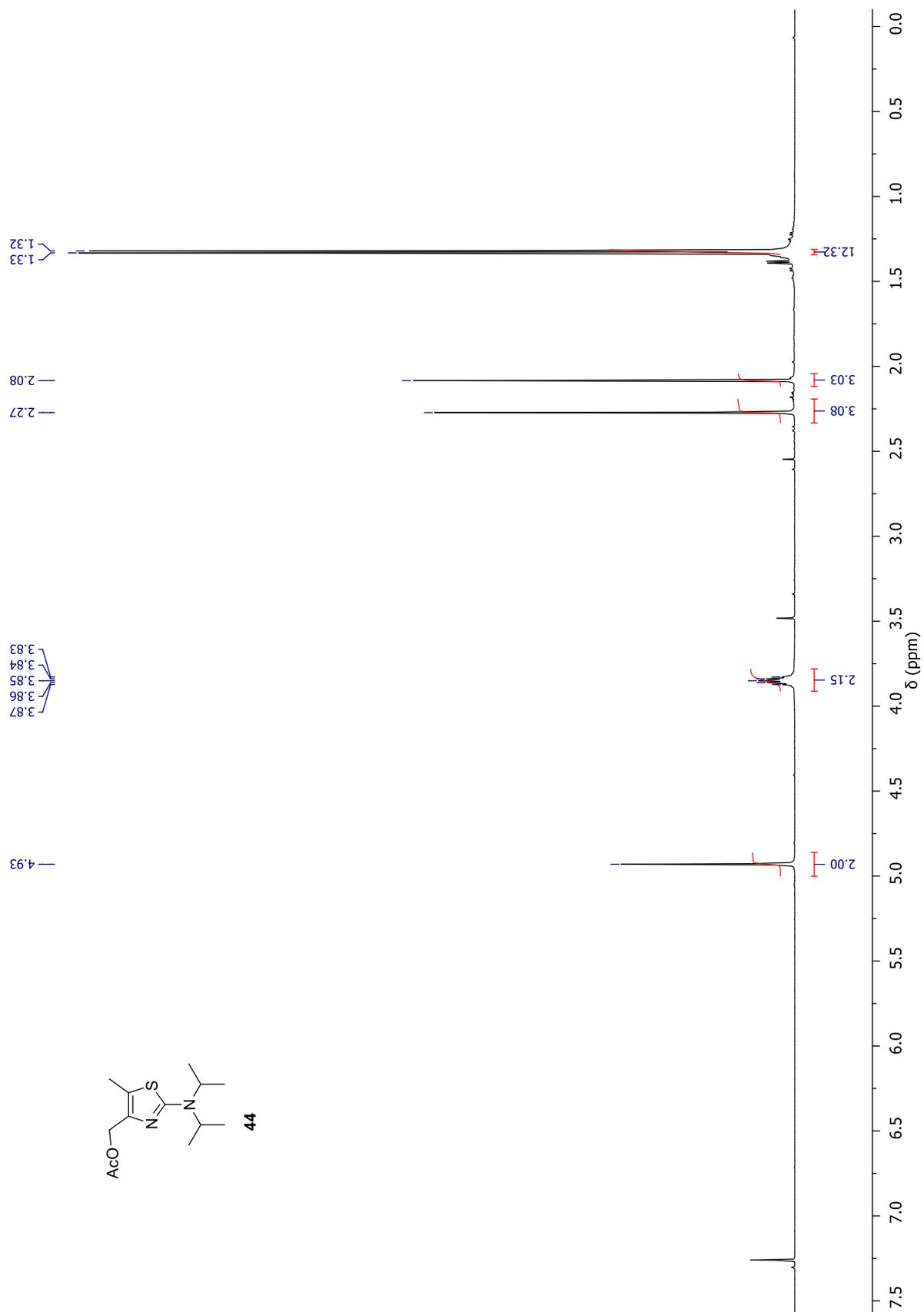
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N,N*-Diisopropyl-6-nitro-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]-thiazol-2-amin (*trans*-**32**) in  $\text{CDCl}_3$



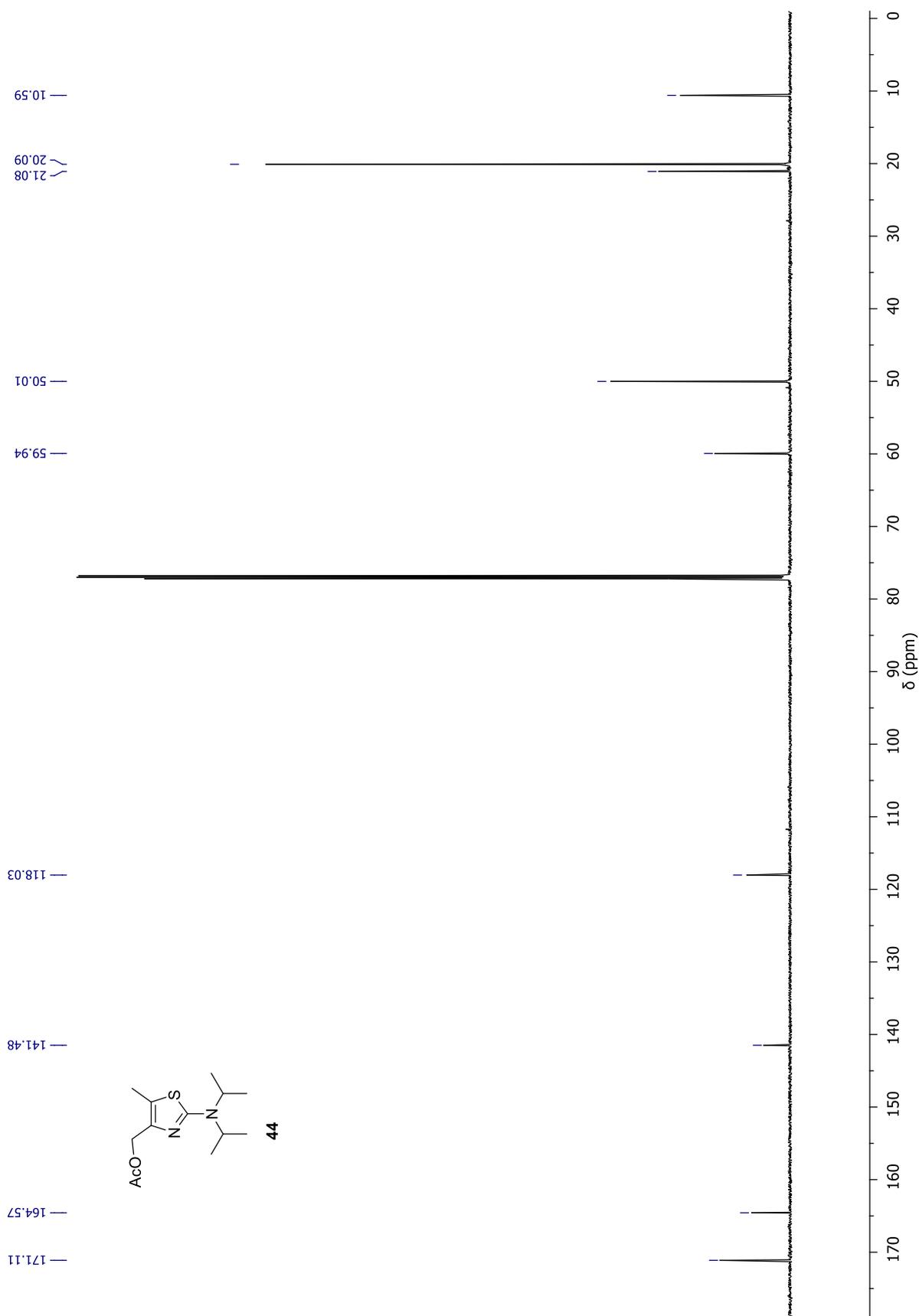
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N,N*-Diisopropyl-6-nitro-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]-thiazol-2-amin (*trans*-**32**) in  $\text{CDCl}_3$

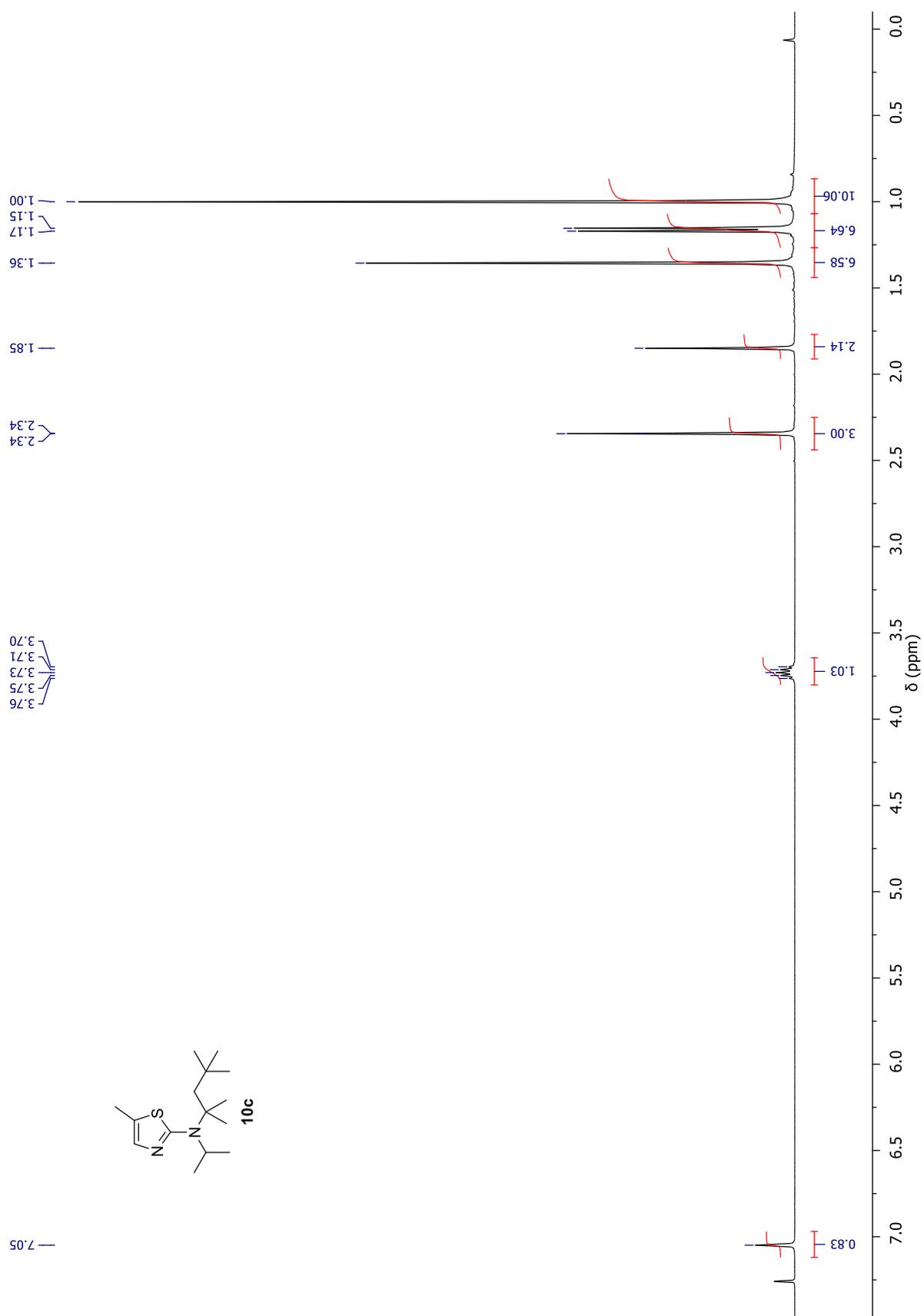


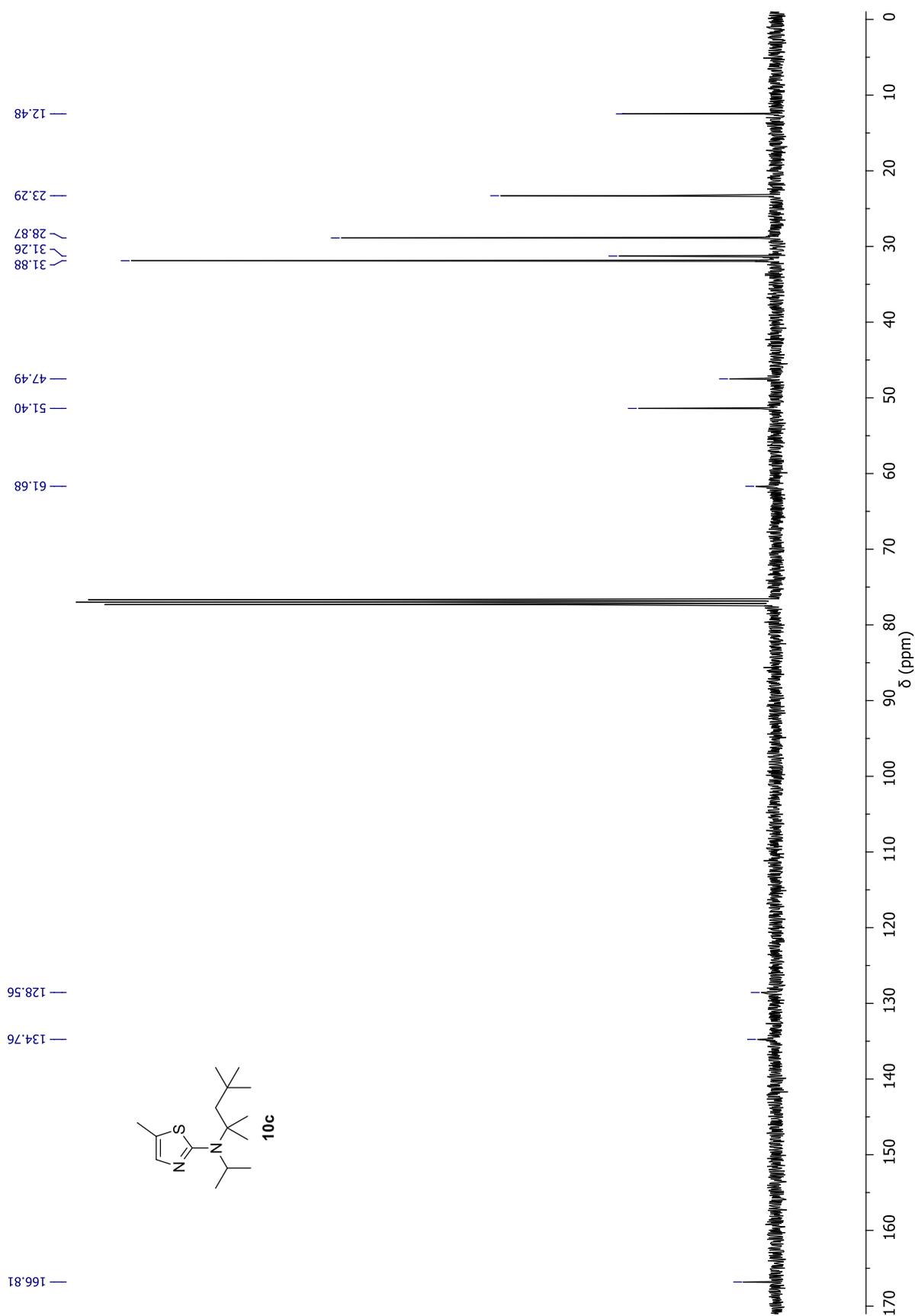
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von (2-(*N,N*-Diisopropylamin)-5-methylthiazol-4-yl)methylacetat (**44**) in  $\text{CDCl}_3$

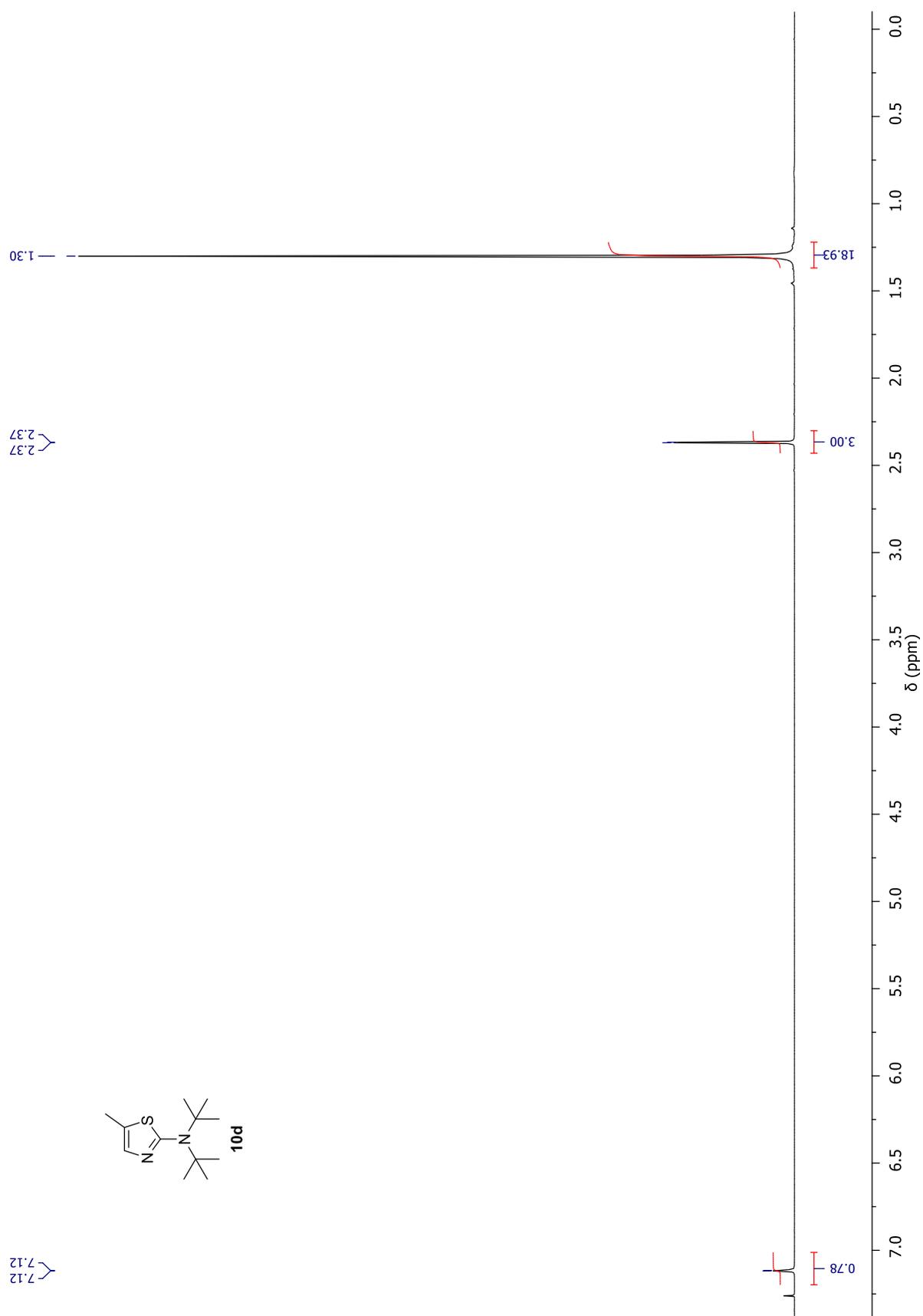


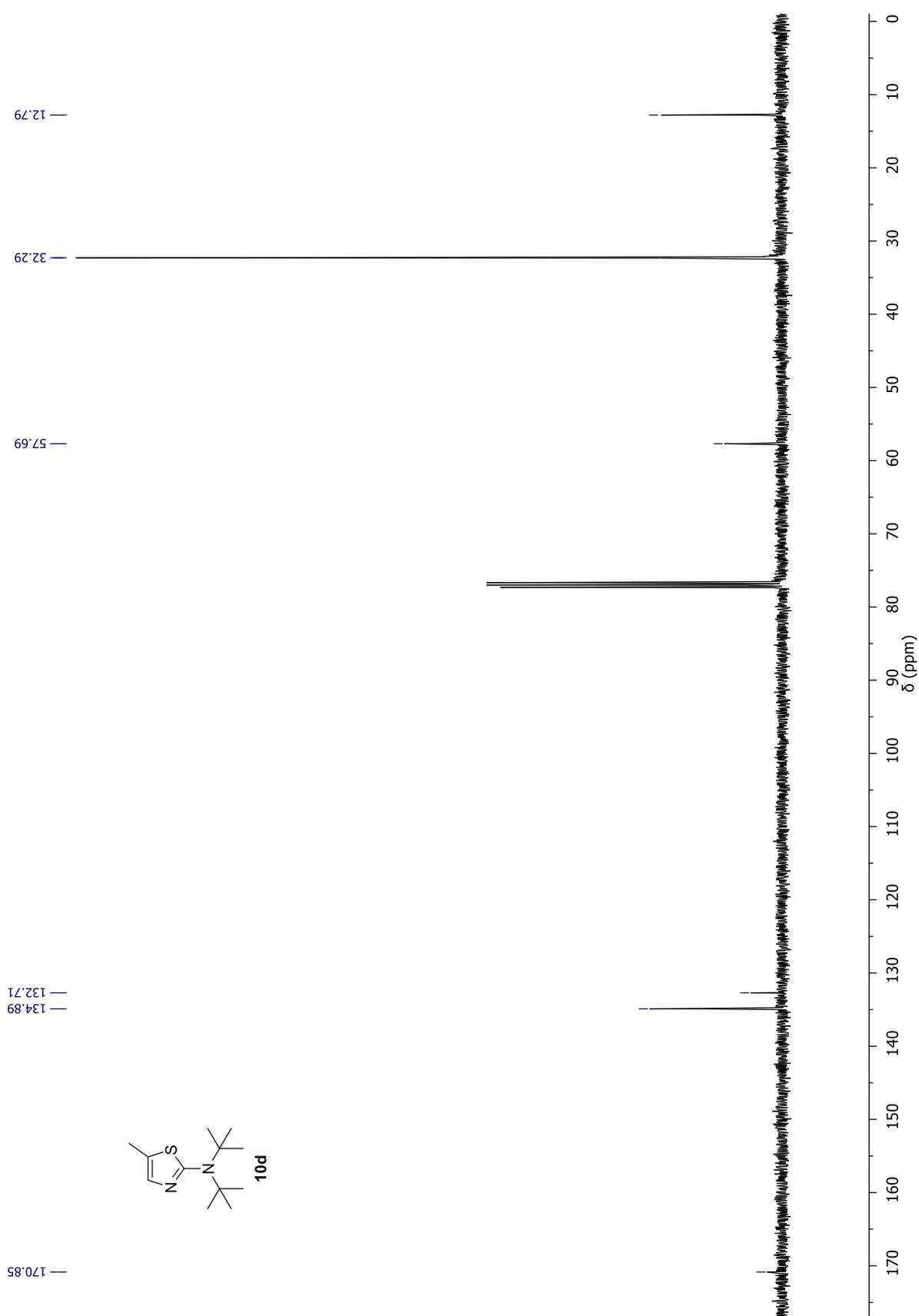
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von (2-(*N,N*-Diisopropylamin)-5-methylthiazol-4-yl)methylacetat (**44**) in  $\text{CDCl}_3$

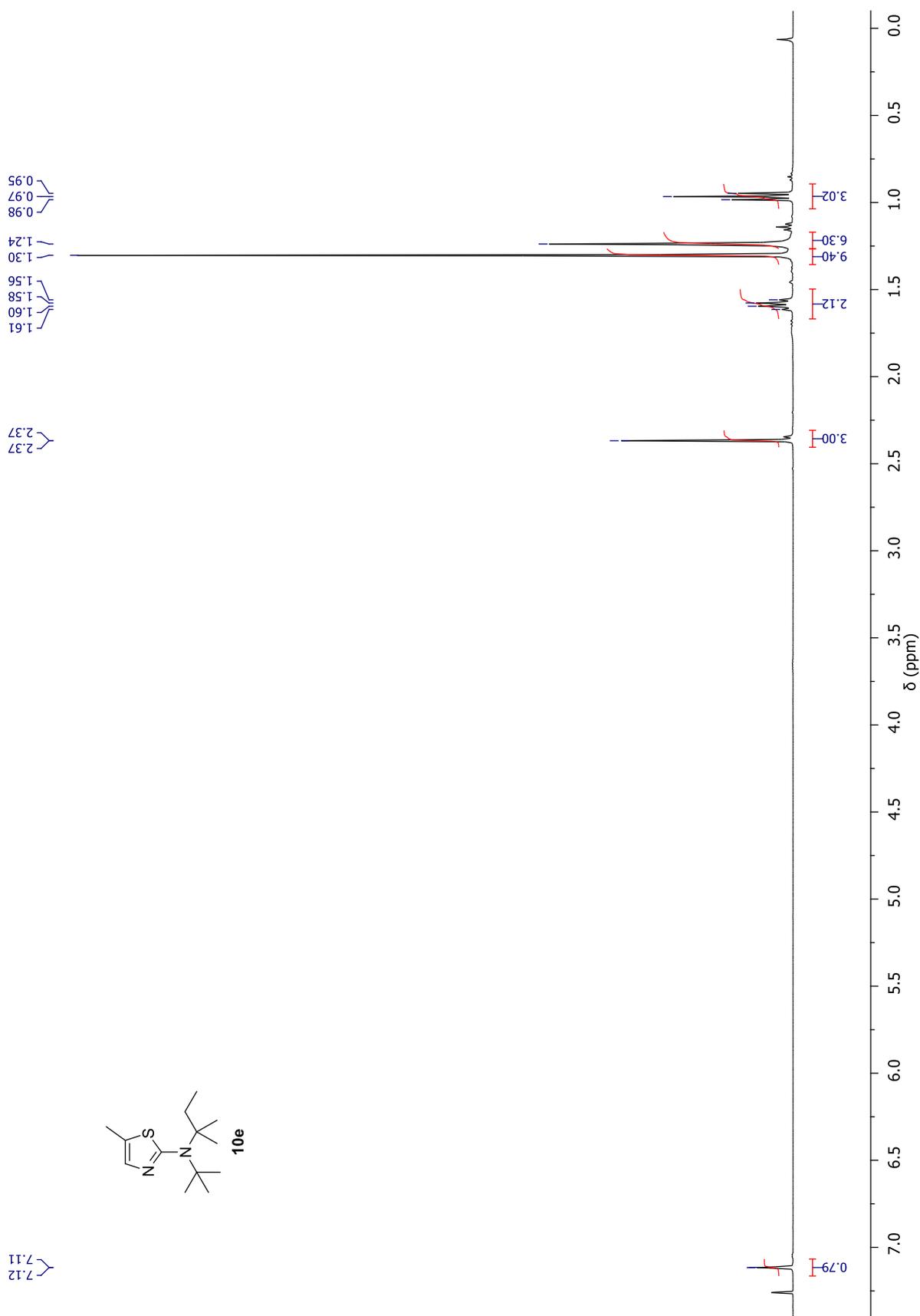


$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N*-Isopropyl-5-methyl-*N*-*tert*-octylthiazol-2-amin (**10c**) in  $\text{CDCl}_3$ 

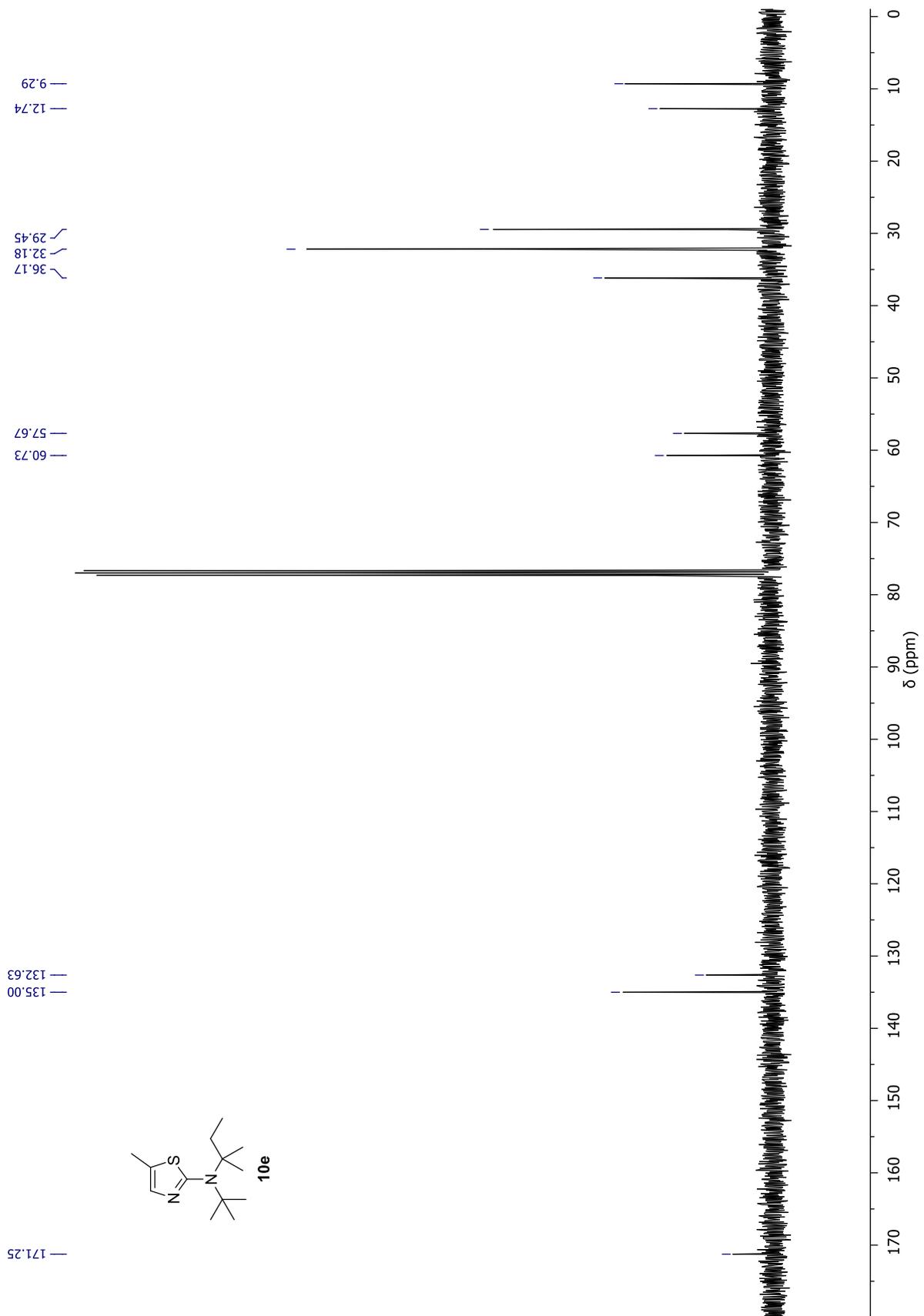
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N*-Isopropyl-5-methyl-*N*-*tert*-octylthiazol-2-amin (**10c**) in  $\text{CDCl}_3$ 

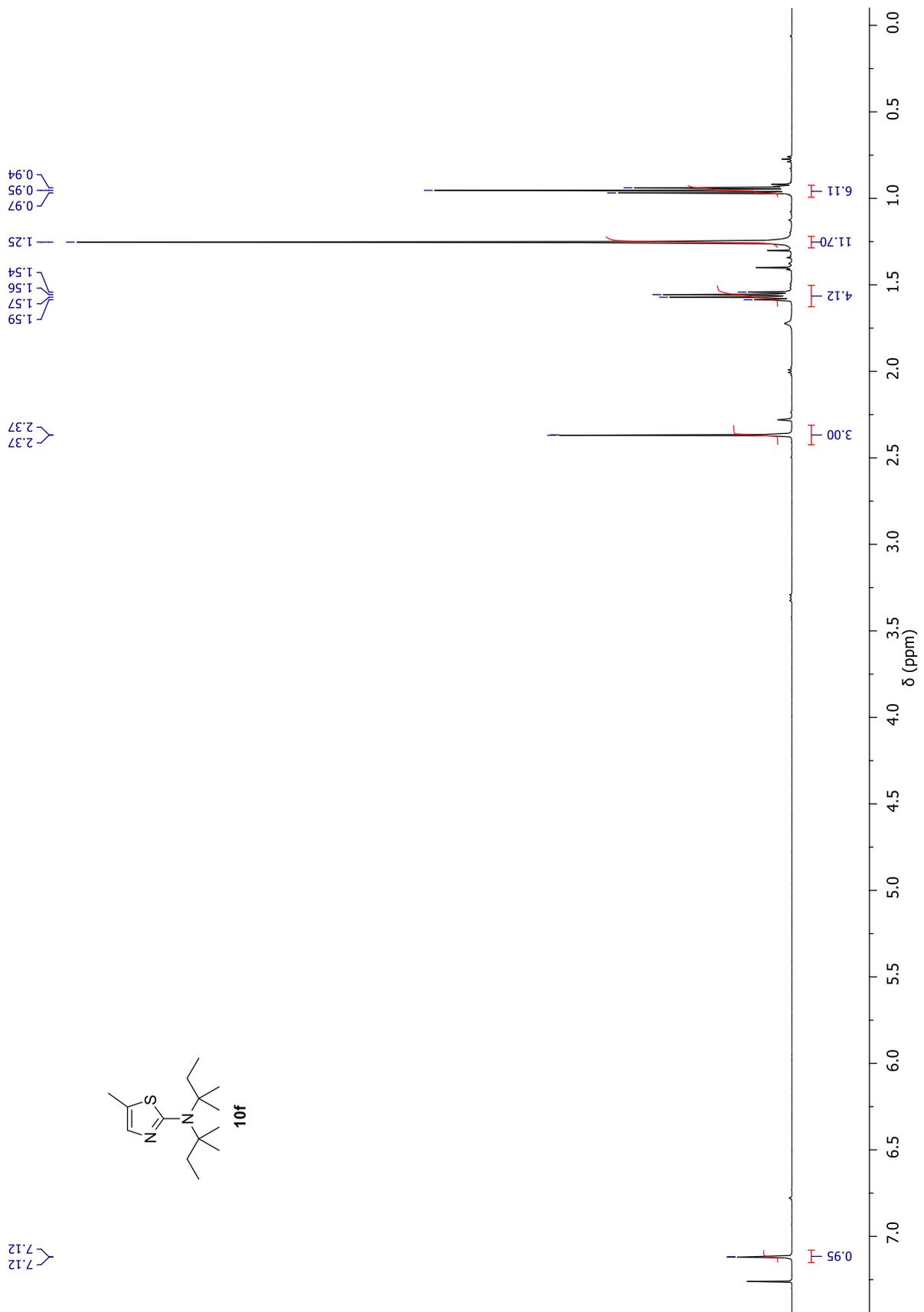
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N,N*-Di-*tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10d**) in  $\text{CDCl}_3$ 

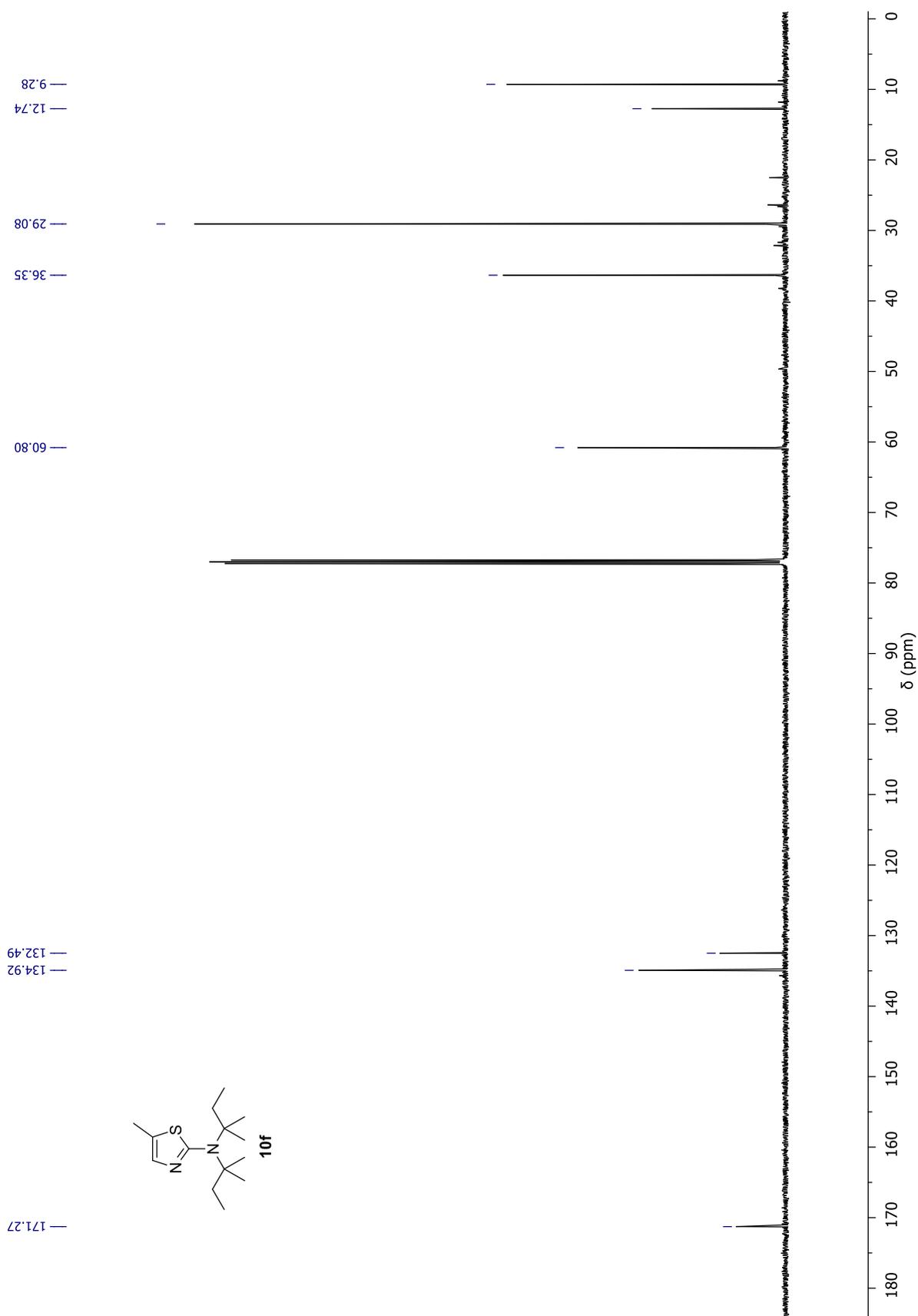
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N,N*-Di-*tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10d**) in  $\text{CDCl}_3$ 

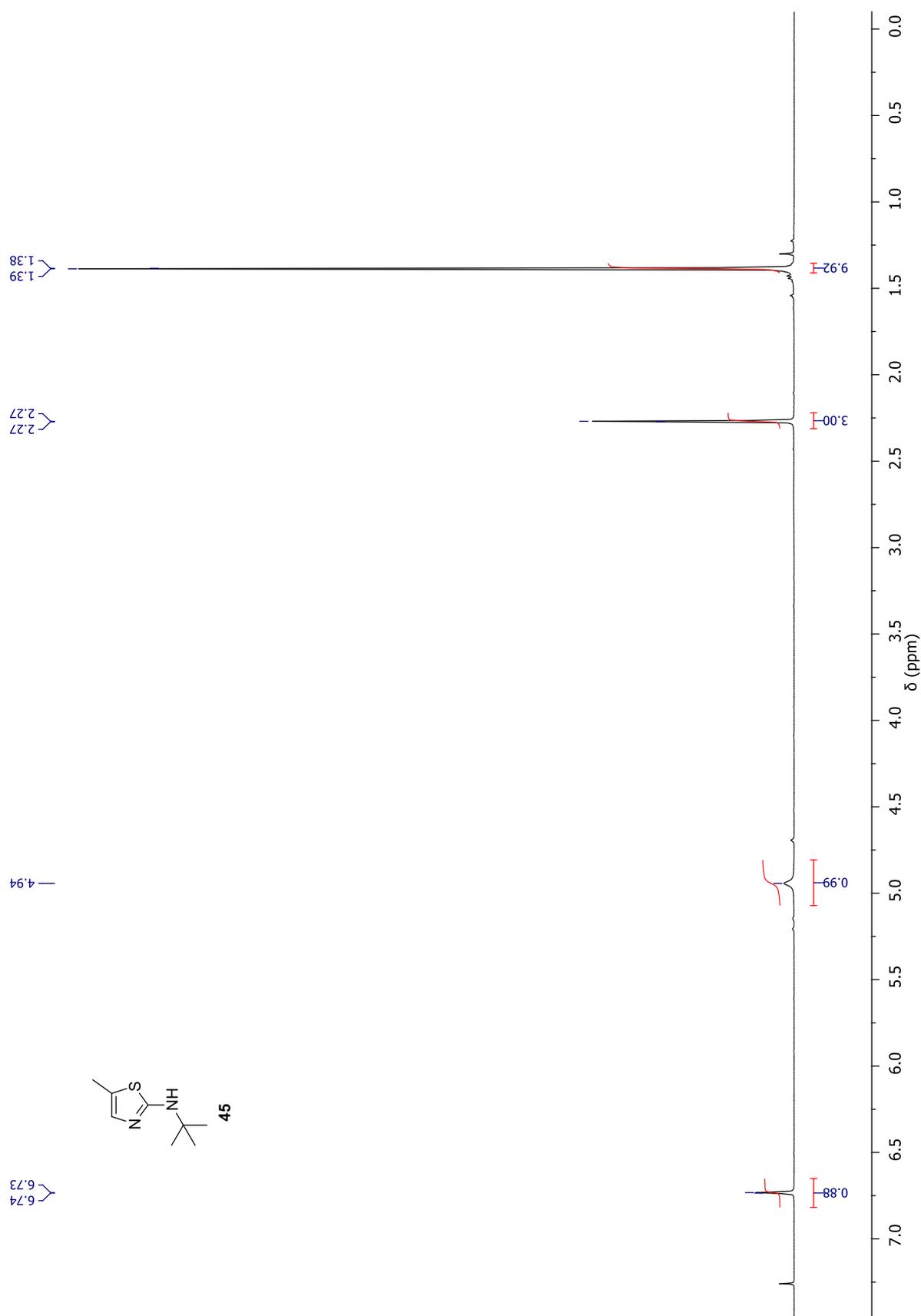
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N-tert*-Amyl-*N-tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10e**) in  $\text{CDCl}_3$ 

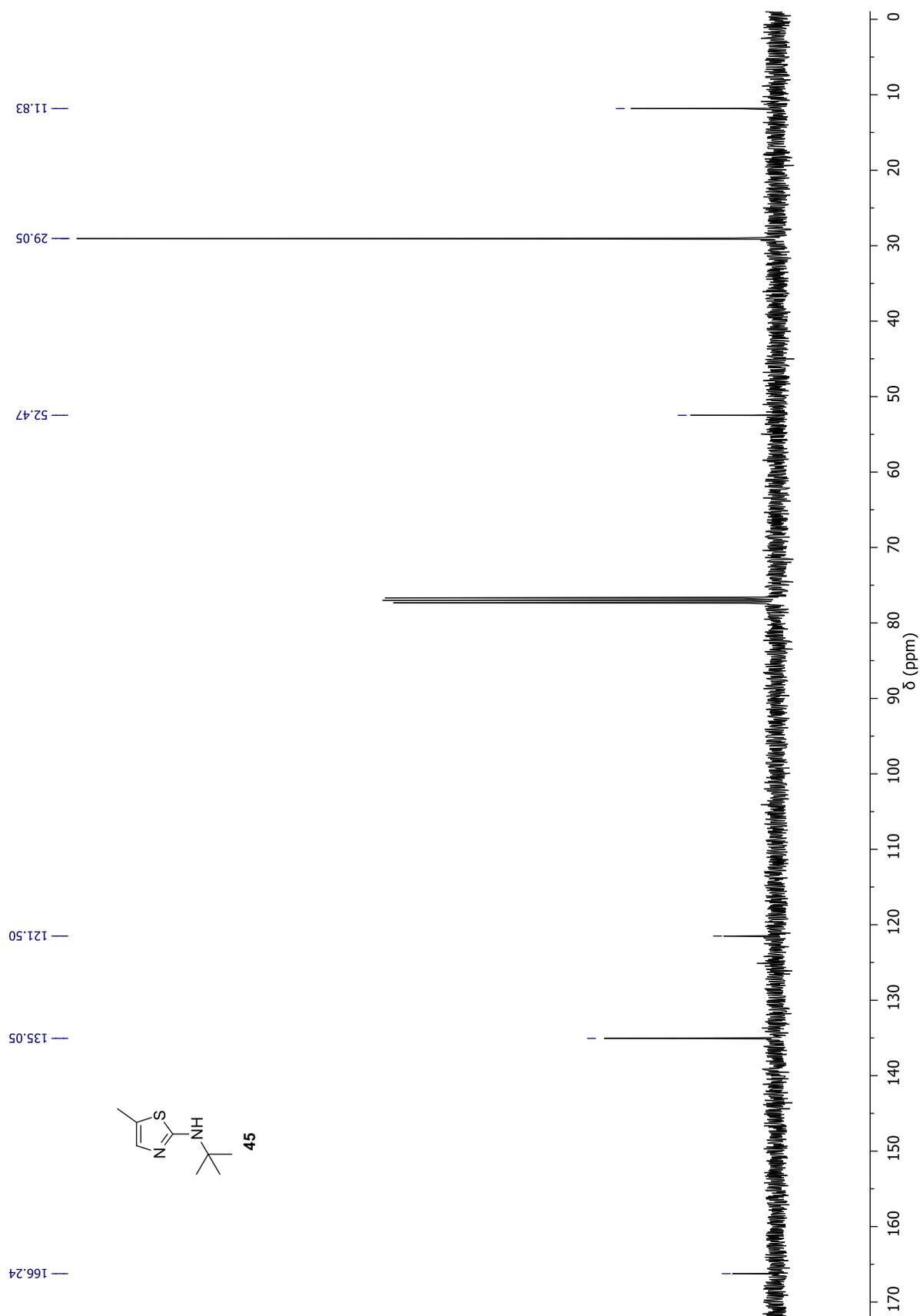
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N*-tert-Amyl-*N*-tert-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10e**) in  $\text{CDCl}_3$

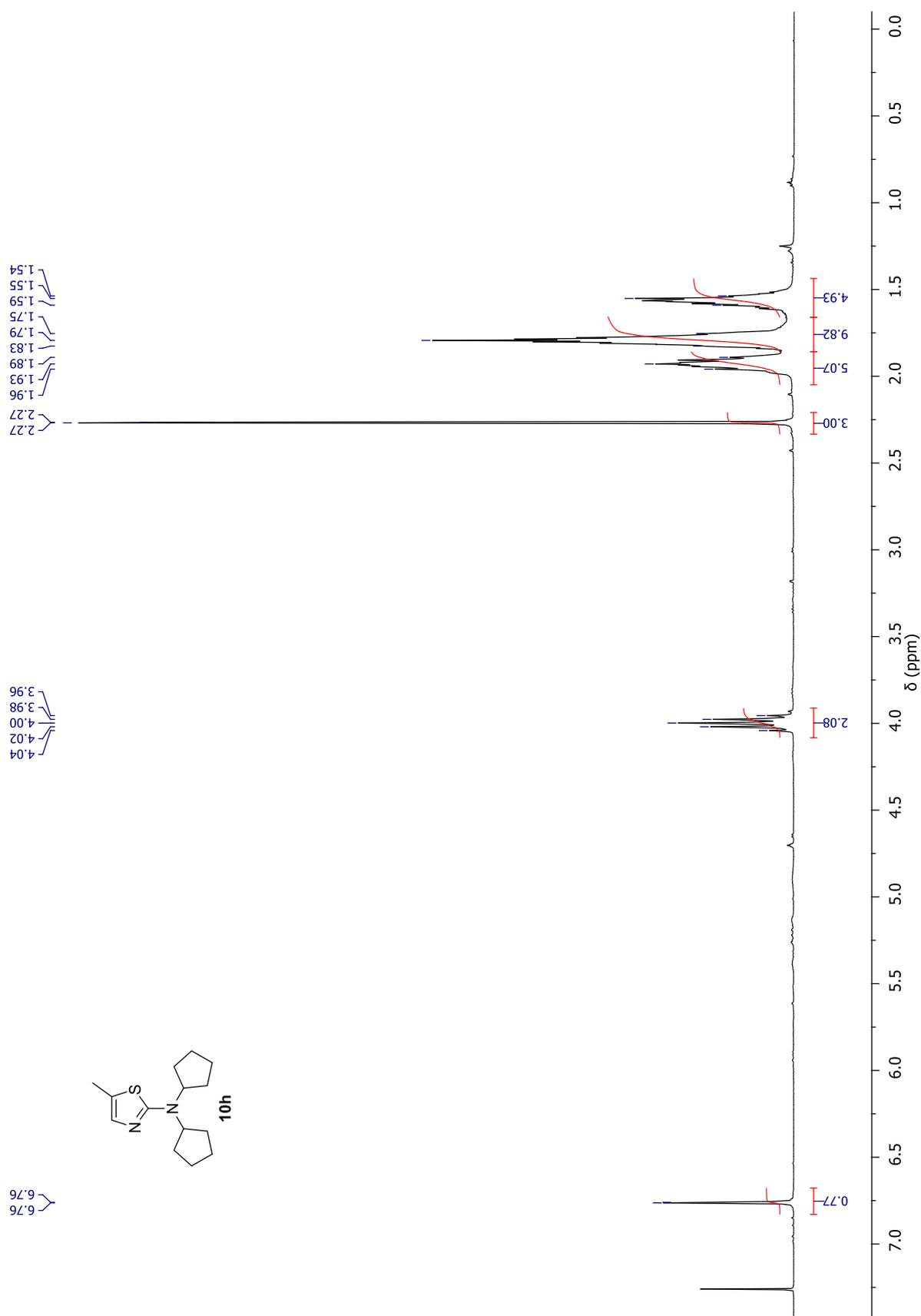


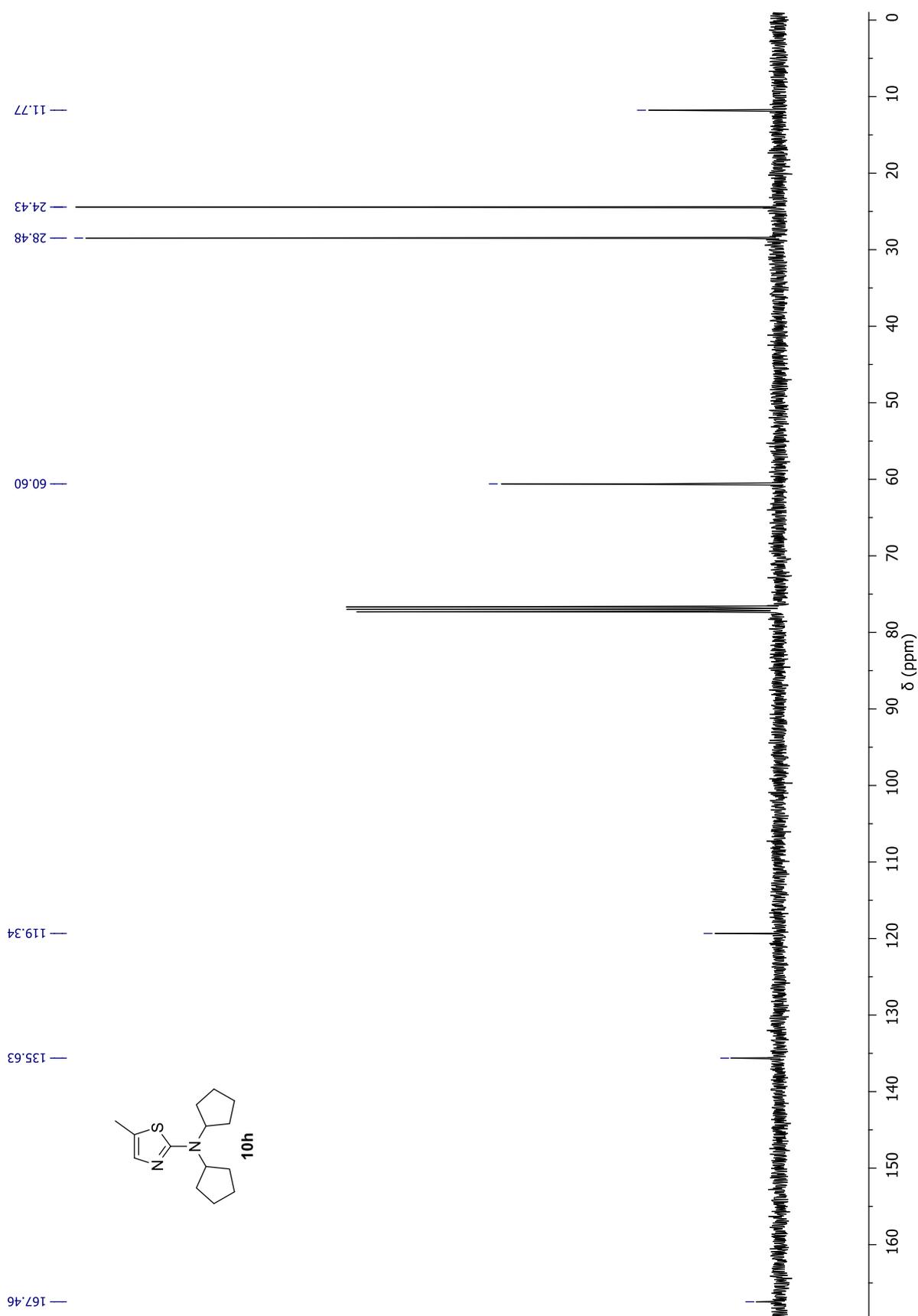
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N,N*-Di-*tert*-amyl-5-methylthiazol-2-amin (**10f**) in  $\text{CDCl}_3$ 

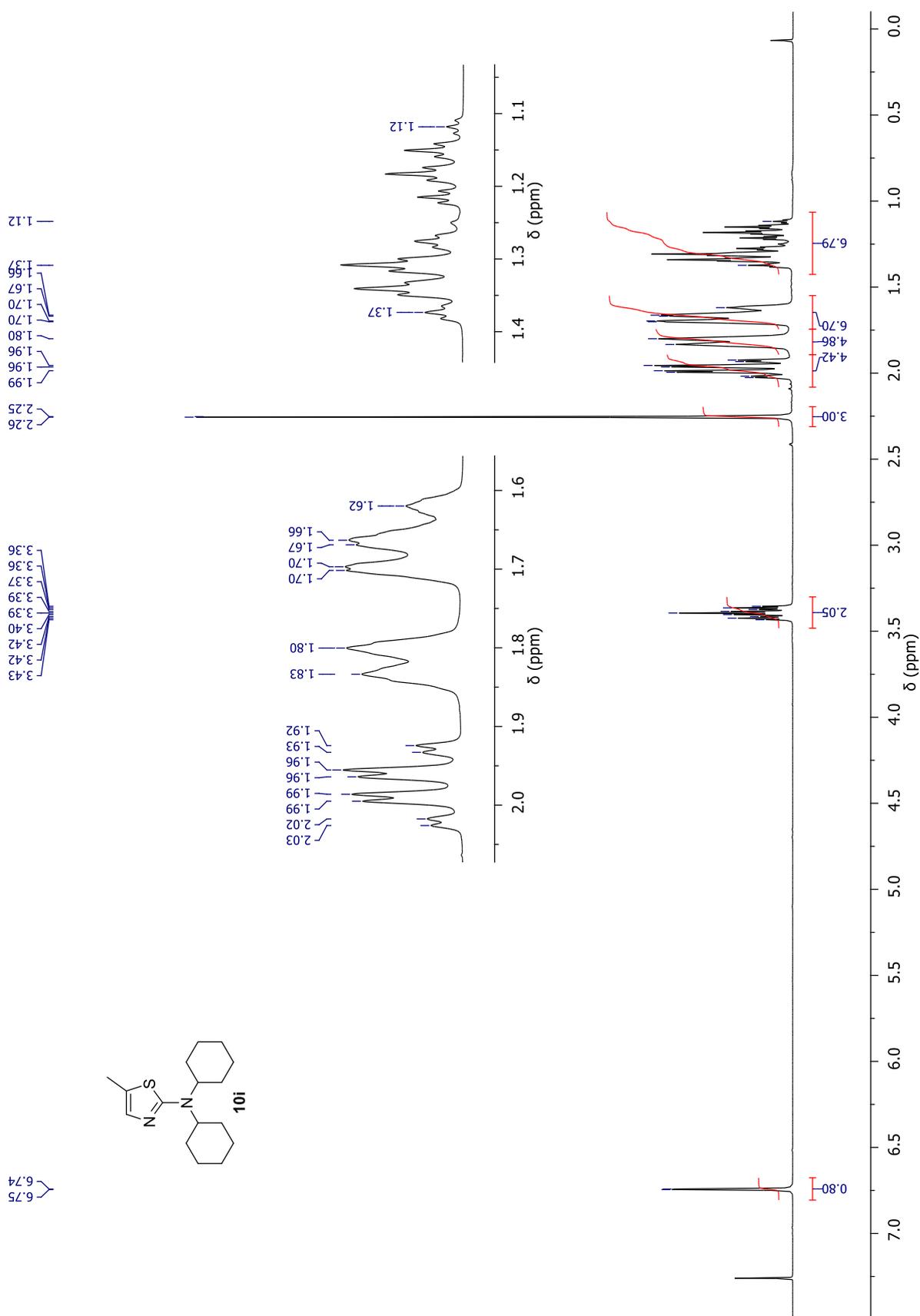
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N,N*-Di-*tert*-amyl-5-methylthiazol-2-amin (**10f**) in  $\text{CDCl}_3$ 

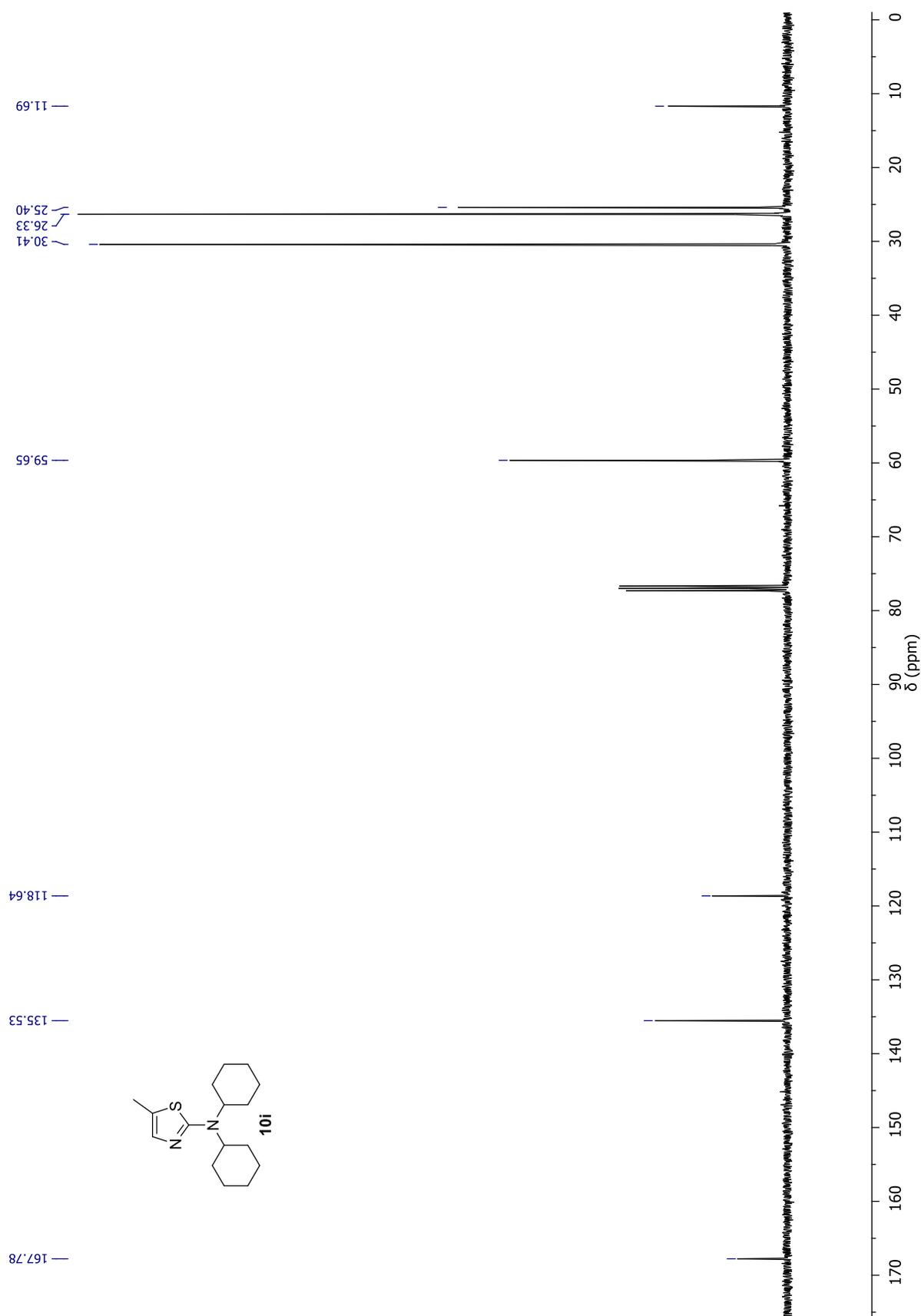
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N-tert*-Butyl-5-methylthiazol-2-amin (**45**) in  $\text{CDCl}_3$ 

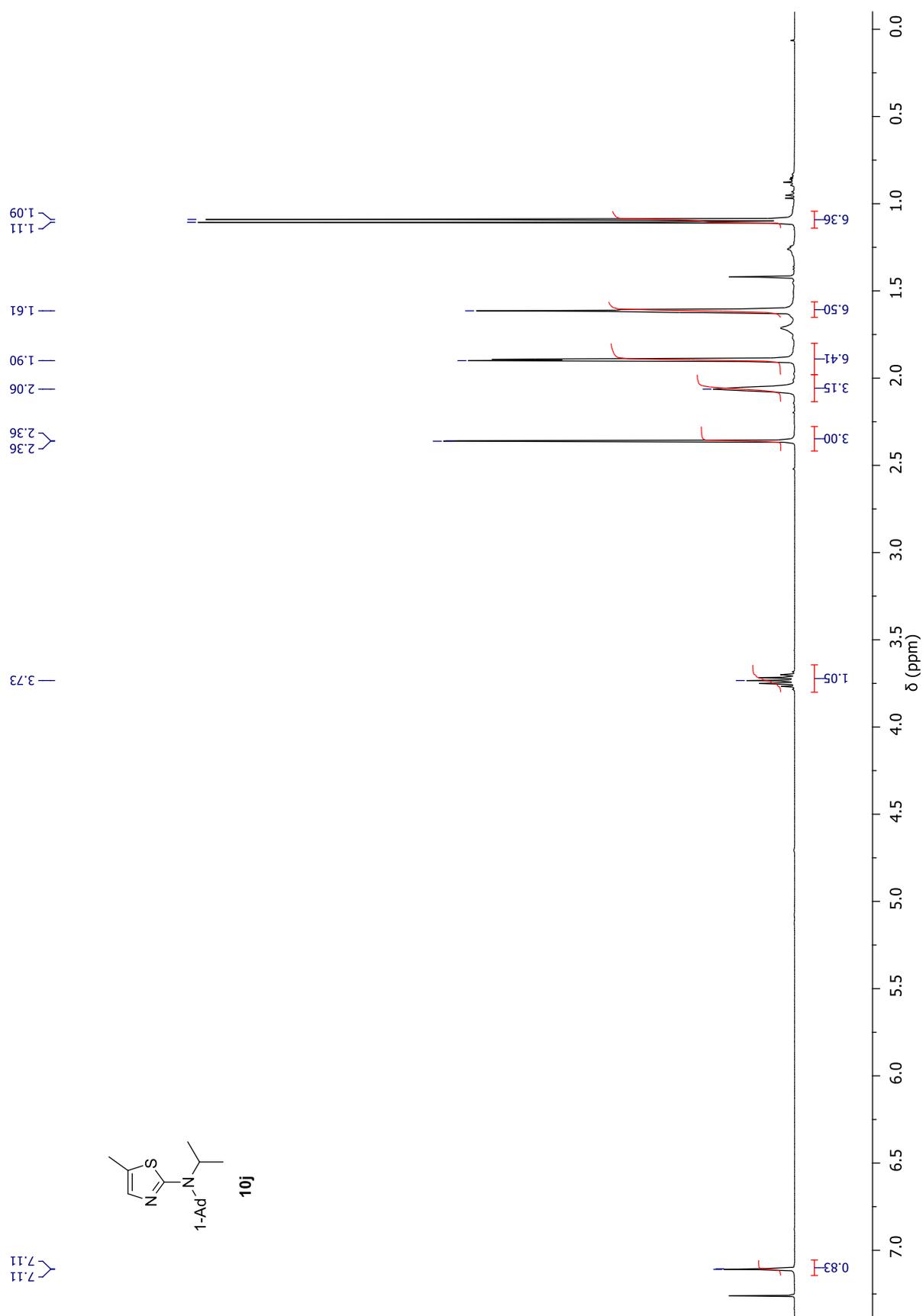
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N*-*tert*-Butyl-5-methylthiazol-2-amin (**45**) in  $\text{CDCl}_3$ 

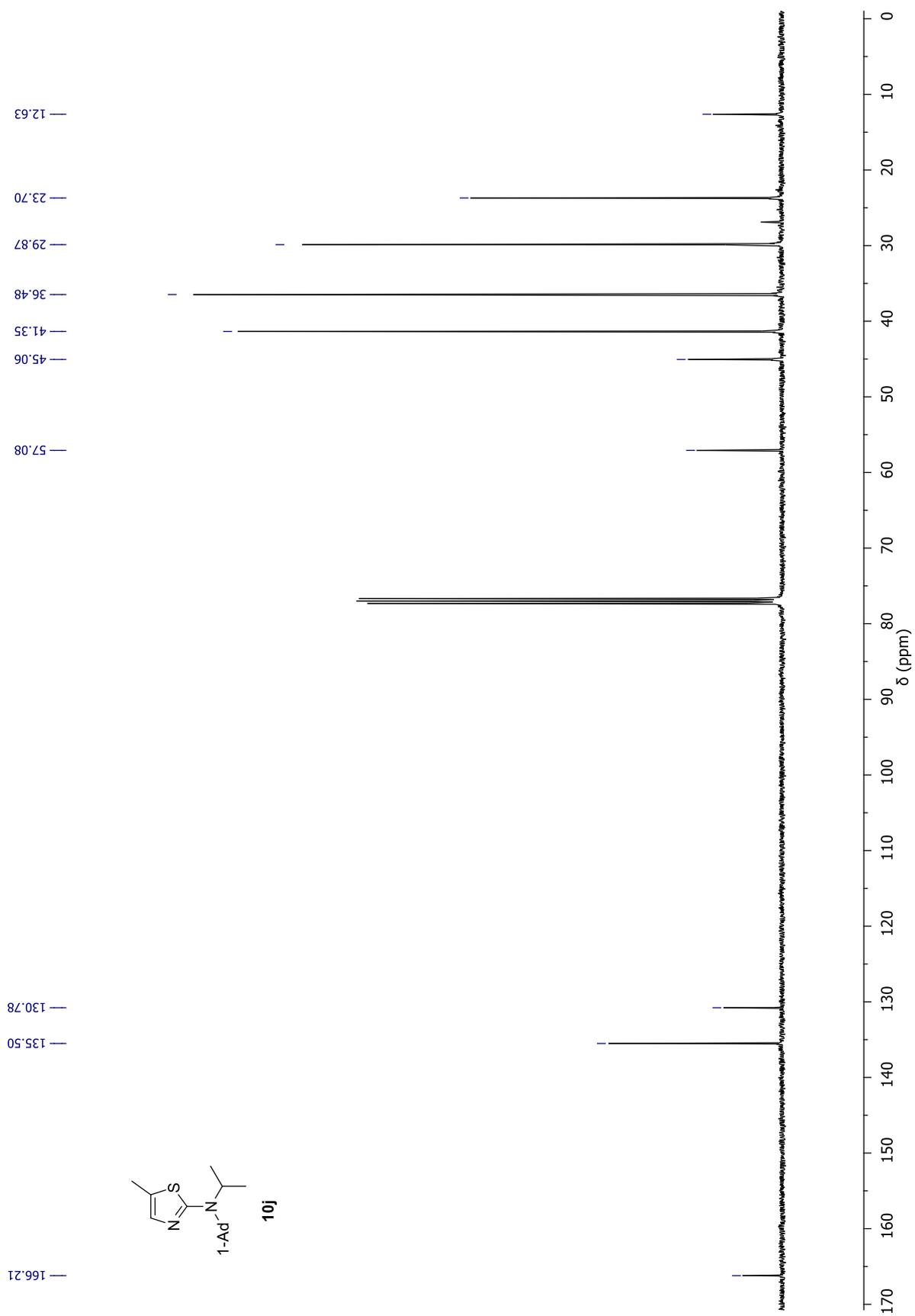
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N,N*-Dicyclopentyl-5-methylthiazol-2-amin (**10h**) in  $\text{CDCl}_3$ 

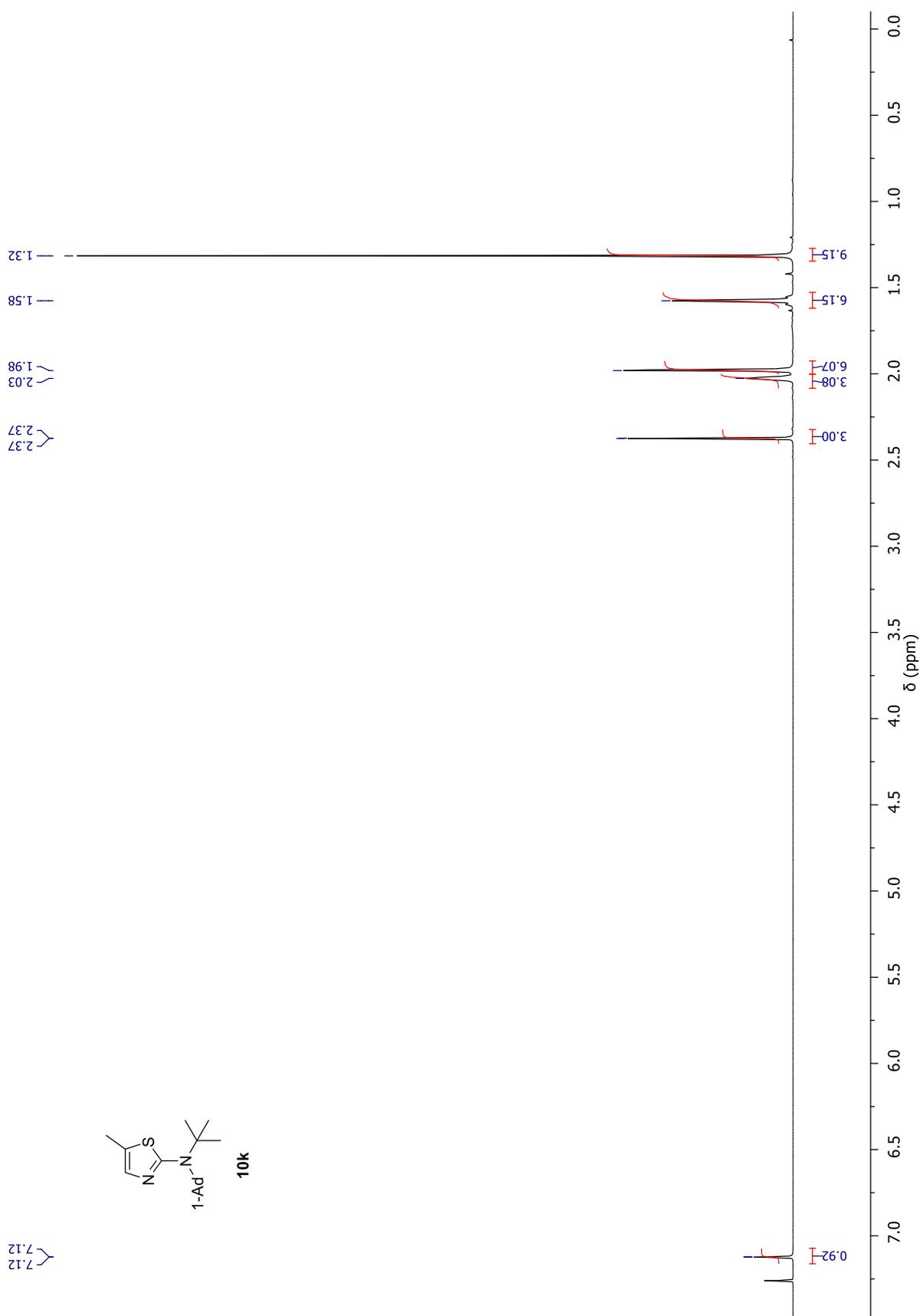
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N,N*-Dicyclopentyl-5-methylthiazol-2-amin (**10h**) in  $\text{CDCl}_3$ 

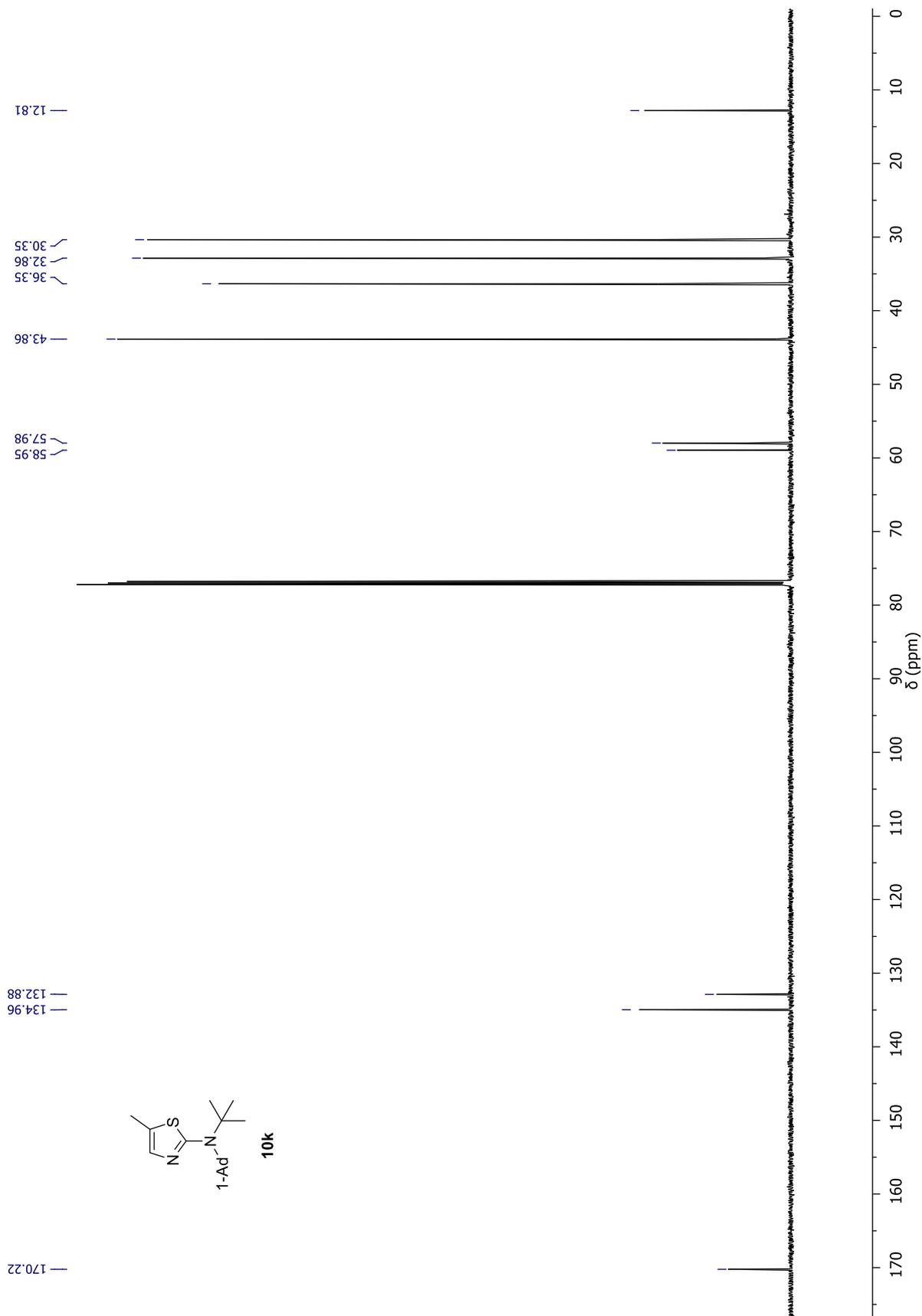
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N,N*-Dicyclohexyl-5-methylthiazol-2-amin (**10i**) in  $\text{CDCl}_3$ 

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N,N*-Dicyclohexyl-5-methylthiazol-2-amin (**10i**) in  $\text{CDCl}_3$ 

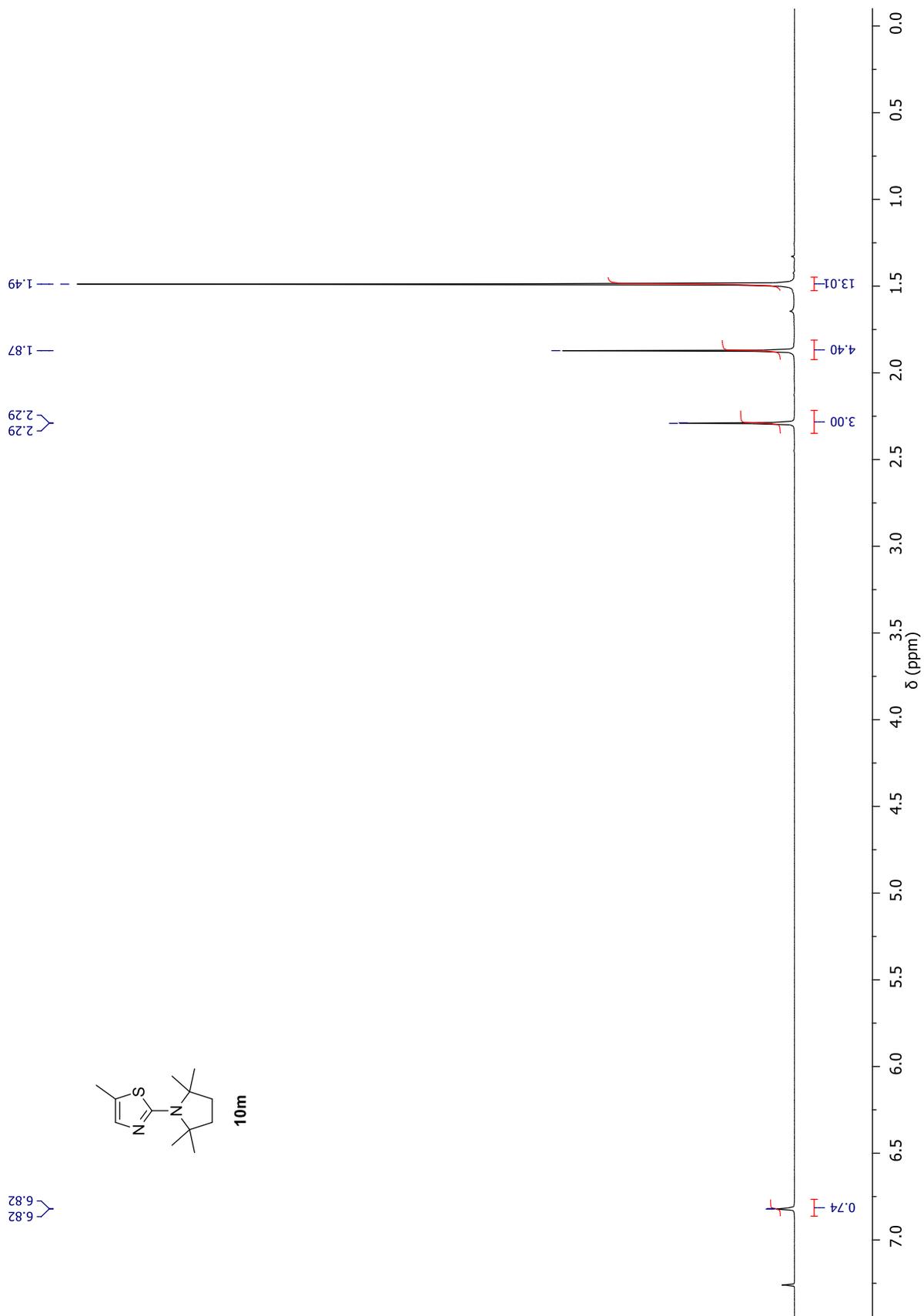
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N*-1-Adamantyl-*N*-isopropyl-5-methylthiazol-2-amin (**10j**) in  $\text{CDCl}_3$ 

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N*-1-Adamantyl-*N*-isopropyl-5-methylthiazol-2-amin (**10j**) in  $\text{CDCl}_3$ 

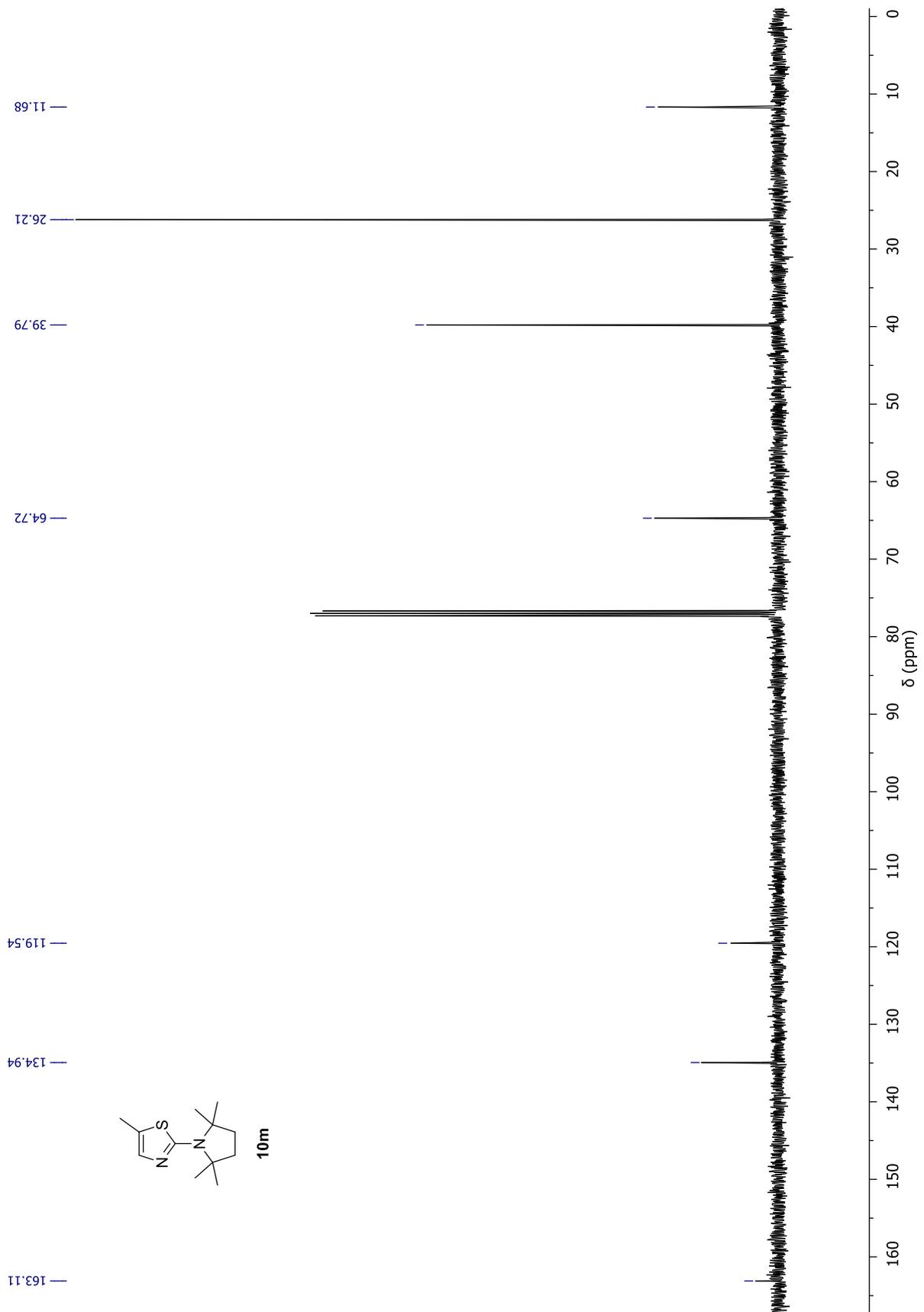
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N*-1-Adamantyl-*N*-*tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10k**) in  $\text{CDCl}_3$ 

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N*-1-Adamantyl-*N*-*tert*-butyl-5-methylthiazol-2-amin (**10k**) in  $\text{CDCl}_3$ 

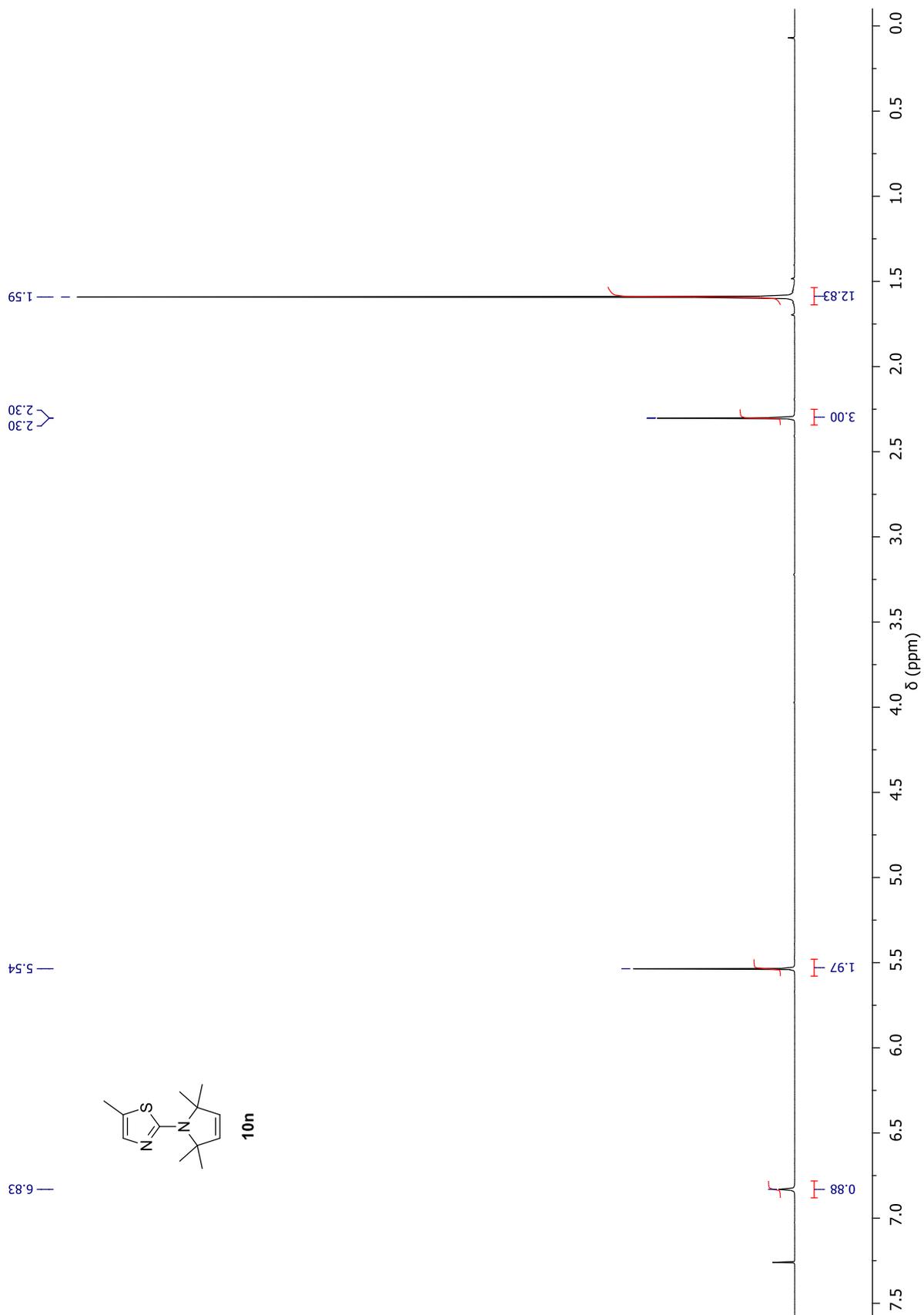
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-1-yl)thiazol (**10m**) in  $\text{CDCl}_3$

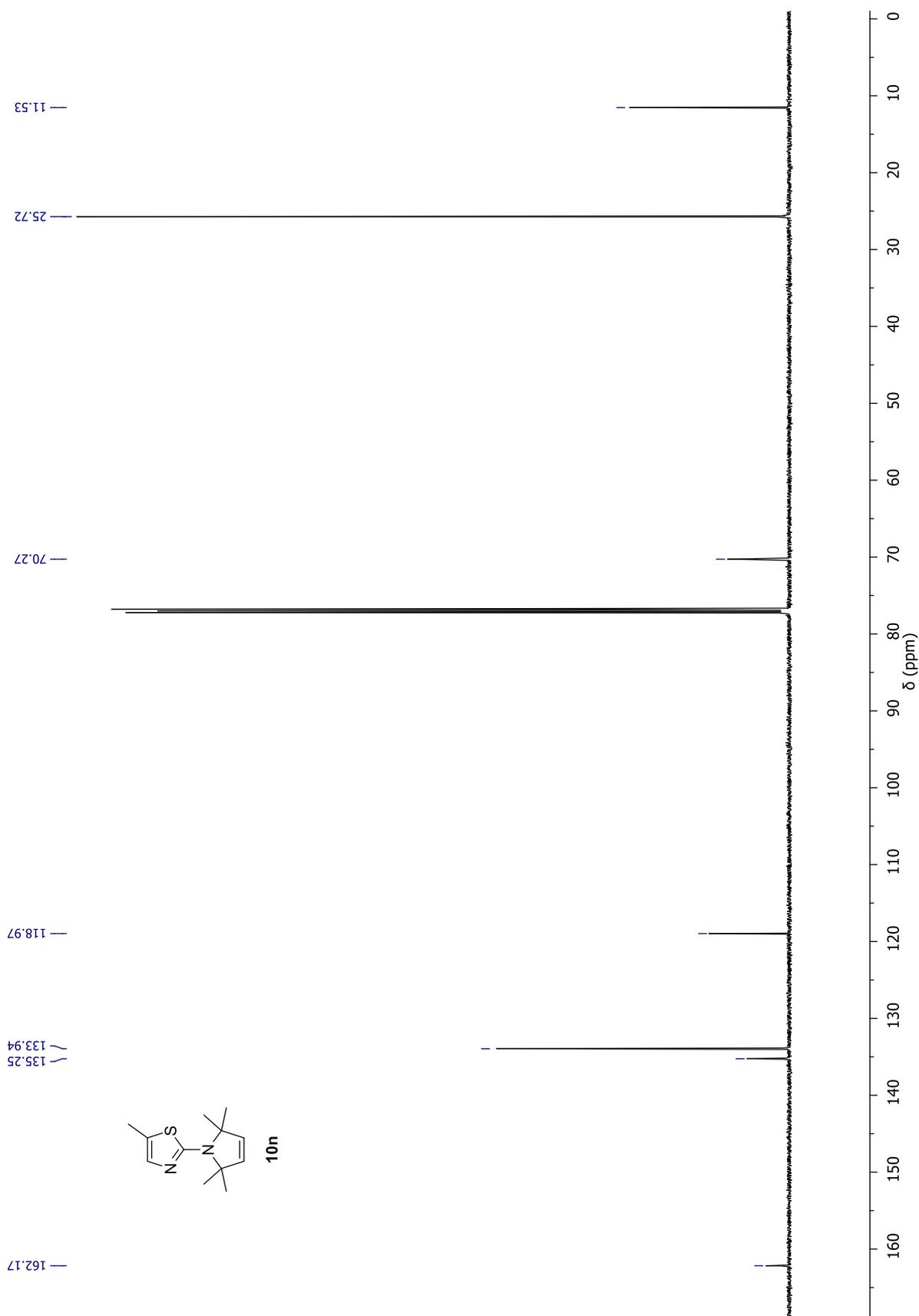


$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-1-yl)thiazol (**10m**) in  $\text{CDCl}_3$

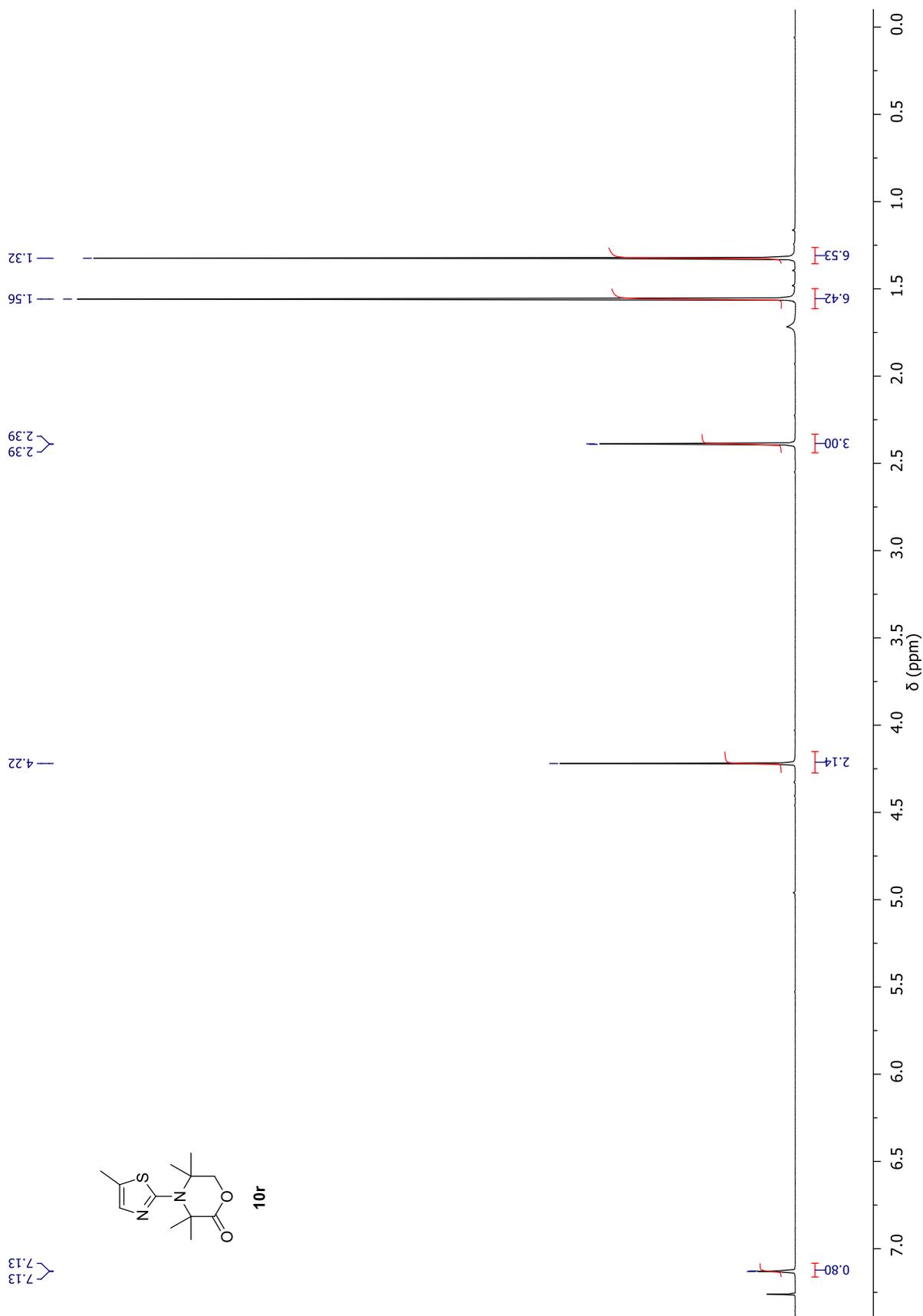


$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)thiazol (**10n**) in  $\text{CDCl}_3$

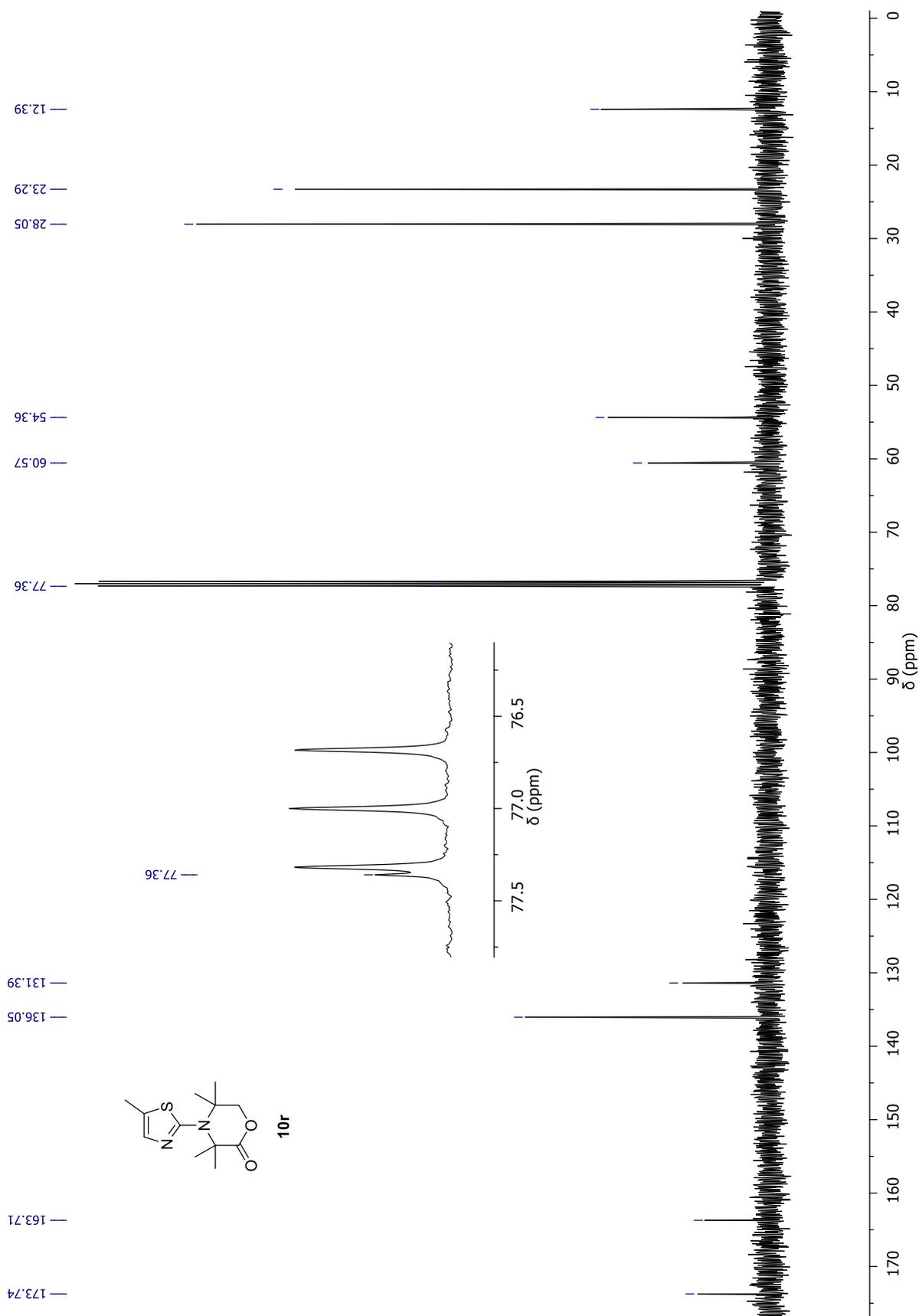


$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5-Methyl-2-(2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)thiazol (**10n**) in  $\text{CDCl}_3$ 

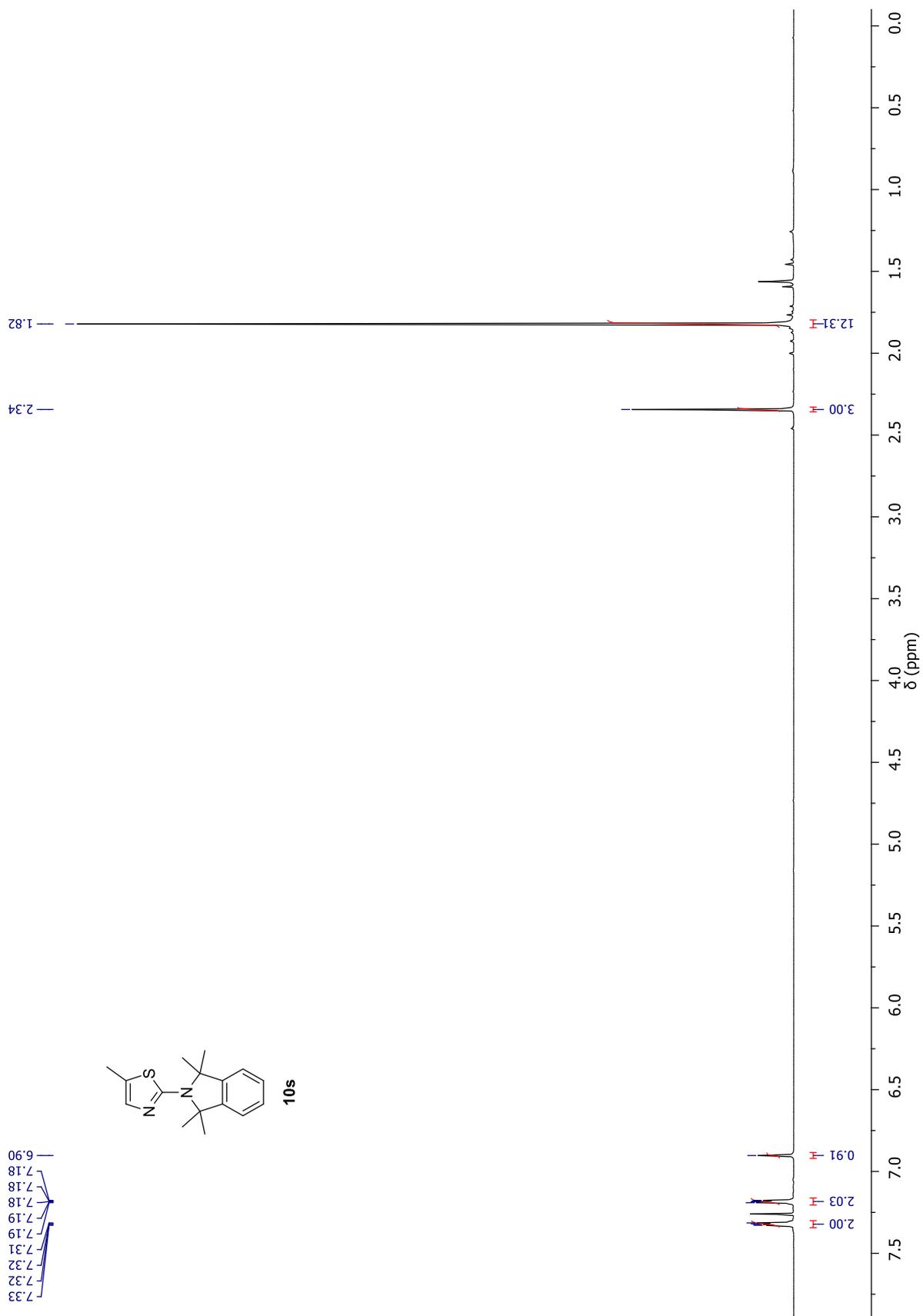
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3,3,5,5-Tetramethyl-4-(5-methylthiazol-2-yl)morpholin-2-on (**10r**) in  $\text{CDCl}_3$



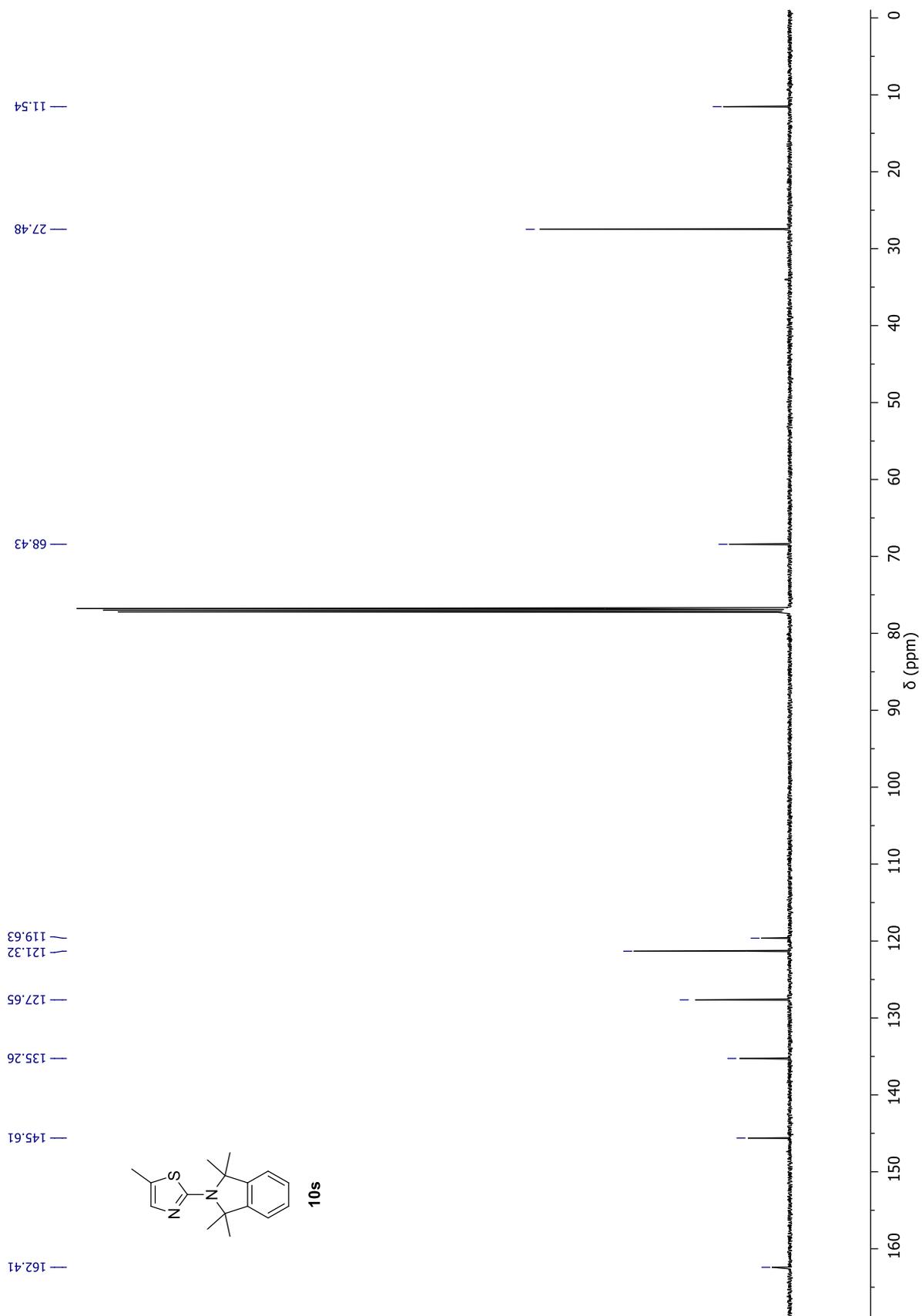
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 3,3,5,5-Tetramethyl-4-(5-methylthiazol-2-yl)morpholin-2-on (**10r**)  
in  $\text{CDCl}_3$



$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 5-Methyl-2-(1,1,3,3-tetramethylisoindolin-2-yl)thiazol (**10s**) in  $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5-Methyl-2-(1,1,3,3-tetramethylisoindolin-2-yl)thiazol (**10s**) in  $\text{CDCl}_3$



## Biographie

JENNIFER SEIFERT

Geboren am 04. Februar 1990 in Karl-Marx-Stadt

01/2019

Einreichen der Dissertation: „Synthese neuer Allenylisothiocyanate und ihre Folgereaktionen zu 2-Amino-1,3-thiazolen“

01/2014 – 03/2019

Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Technischen Universität Chemnitz, Professur Organische Chemie,  
Forschungsschwerpunkt: Allenylisothiocyanate

10/2011 – 12/2013

Masterstudium an der Technischen Universität Chemnitz,  
Abschluss: Master of Science, Professur Organische Chemie,  
Titel der Abschlussarbeit: „Reaktionen des Azidoacetylens“

10/2008 – 09/2011

Bachelorstudium an der Technischen Universität Chemnitz,  
Abschluss: Bachelor of Science, Professur Koordinationschemie,  
Titel der Abschlussarbeit: „Eine neuartige Methode zur Knüpfung von Bismut-Kohlenstoff-Bindungen“

07/2008

Abitur am Dr. Wilhelm-André-Gymnasium Chemnitz

## Veröffentlichungen

X. Zeng, H. Beckers, J. Seifert, K. Banert, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4077–4082.

F. Richter, R. Dathe, J. Seifert, K. Banert, *J. Flow Chem.* **2017**, 7, 4–8.

F. Richter, J. Seifert, M. Korb, H. Lang, K. Banert, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4673–4682.

(Wurde auf dem Cover der Zeitschrift hervorgehoben)

## Vorträge und Poster

- Vortrag im Rahmen des Doktorandenseminars **2016**, TU Chemnitz:  
*„Multikomponenten-Reaktionen und Solution-Spray-Blitzvakuumpyrolyse mit Allenylisothiocyanaten“*
- Poster im Rahmen der ORCHEM **2016**, 20. Lecture Conference, Weimar:  
*„Nucleophilic Attack on Allenyl Isothiocyanates“*
- Poster im Rahmen der ORCHEM **2018**, 21. Lecture Conference, Berlin:  
*„Synthesis of Allenyl Isothiocyanates and 2-Amino-1,3-thiazoles“*

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel nach bestem Wissen und Gewissen angefertigt wurde.

Jennifer Seifert