

Neue Kaliumkanalöffner
mit benzanellierten heterozyklischen
Grundstrukturen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Stefan Torsten Lachenicht

aus Düsseldorf

Dezember 2008

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie,
Abteilung stereoselektive Synthesen
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. M. Braun

Koreferent: Prof. Dr. T. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2009

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2002 bis Oktober 2008 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Anleitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt.

Die Forschung wurde im Rahmen des Projekts „BR 604/18-1; Entwicklung hochaffiner und selektiver Kaliumkanalöffner mit Benzofuran-Grundstruktur“ von der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ (DFG) gefördert.

Die hier vorliegende Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 26.01.2009

(Stefan Torsten Lachenicht)

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. M. Braun für das mir entgegengebrachte Vertrauen. Seine stete Diskussionsbereitschaft, Geduld und die vielen Anregungen zu diesem interessanten Thema waren motivierend und hilfreich zugleich.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Die Zellmembran ^[1]	1
1.2	Ionenkanäle ^[1]	2
1.3	Kaliumkanäle ^[2]	3
1.3.1	K _{ATP} -Kanäle	5
1.3.2	K _{ATP} -Kanal regulierende Substanzen	6
1.4	Synthesen ausgewählter Substanzen	10
1.5	Zielsetzung	14
2.	Hauptteil	15
2.1	Diazoxide	15
2.1.1	Retrosynthese des Diazoxids 4	15
2.1.2	Versuche zur Darstellung von Diazoxid durch Zyklisierung unter Knüpfung der Aryl-Stickstoff-Bindung	16
2.1.3	Darstellung von Diazoxid durch Zyklisierung unter Knüpfung der C-N-Doppelbindung	20
2.1.4	Derivatisierung von Diazoxid 4	23
2.1.5	Weitere Benzo-4 <i>H</i> -1,2,4-thiadiazinderivate	27
2.1.6	Zellphysiologische Untersuchungen der dargestellten Diazoxide	33
2.2	Benzopyrane	40
2.2.1	Darstellung von 6-(Trifluormethyl)- [spirochromen-2,1'-cyclopentan]	41
2.2.2	4-Brom-6-(trifluormethyl)-[chromen-2,1'-cyclopentan]	43
2.2.3	Darstellung von <i>N</i> -Methyl-2 <i>H</i> -chromen-4-carbothioamid	45
2.2.4	4-Chromanone	49
2.3	Benzanellierte heterozyklische Fünfringe	51
2.3.1	Benzofurane	51
2.3.2	Konstitutionsaufklärung des Produktes der Friedel-Crafts-Reaktion	54
2.3.3	In 2-Position erstsubstituierte 3-Carbothioamidbenzofurane mittels Friedel-Crafts-Reaktion	56
2.3.4	Derivatisierung des <i>N</i> -Methylbenzofuran-2-carbothioamids 66	59
2.3.5	Weitere <i>N</i> -substituierte Benzofuran-2-carbothioamide	62
2.3.6	In 5-Position halogenierte Benzofurane	63
2.3.7	3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamid und dessen Derivate	69
2.4	Weitere benzanellierte heterozyklische Fünfringe	76
2.4.1	Benzothiophene	76
2.4.2	Indol und Benzimidazol	77
2.4.3	Benzothiazol-2-carbothioamide	79
2.5	Zellphysiologische Untersuchungen der synthetisierten benzanellierten, heterozyklischen Fünfringe	81
3.	Zusammenfassung und Ausblick	85
3.	Summary and Future Perspective	92
4.	Experimenteller Teil	99
4.1	Danksagung	99
4.2	Geräte	101
4.3	Lösungsmittel und Reagenzien	102
4.4	Allgemeine Hinweise zum Arbeiten unter Inertbedingungen	104
4.5	Kältemischungen	105
4.6	Versuche zur Synthese der Diazoxide	106
4.6.1	2,5-Dichlorbenzol-1-sulfonylchlorid 18	106

4.6.2	<i>N</i> -(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid 19	107
4.6.3	Versuche zur Zyklisierung von <i>N</i> -(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)-acetimidamid 19	108
4.6.4	Versuche zur Darstellung von 2-Acetamido-5-chlorbenzol-1-sulfonsäurechlorid 20	110
4.6.5	5-Chlor-2-aminobenzol-1-sulfonsäure 22	111
4.6.6	Pyridinium-2-acetamido-5-chlorbenzol-1-sulfonat 21	112
4.6.7	7-Chlor-3-methyl-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 4	113
4.6.8	Versuche zur Umsetzung von Diazoxid 4 mit Benzaldehyd unter basischen Bedingungen.....	114
4.6.9	5-Nitro-7-chlor-3-methyl-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 28	116
4.6.10	5-Amino-7-chlor-3-methyl-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 29	117
4.6.11	Versuche zur Darstellung von 7-Chlor-3-methyl- <i>N</i> -[(4-nitrophenyl)methyliden]-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-5-amin-1,1-dioxid 30	118
4.6.12	7-Phenyl-3-methyl-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 31	118
4.6.13	2-Amino-5-brombenzolsulfonsäure 33	120
4.6.14	Pyridinium-2-acetamido-5-brombenzolsulfonat 34	120
4.6.15	7-Brom-3-methyl-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 37	122
4.6.16	7-(2-Thiophenyl)-3-methyl-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 39 ...	123
4.6.17	Versuch zur Synthese von 3-Methyl-7-(morpholin-4-yl)-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 40	123
4.6.18	3-Methyl-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 41	124
4.6.19	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Diazoxide 42a-h und 43	125
4.7	Versuche zur Synthese der Benzopyrane.....	133
4.7.1	1-[(1-Ethynylcyclopentyl)oxy]-4-(trifluormethyl)benzol 48	133
4.7.2	6-(Trifluormethyl)spiro[chromen-2,1'-cyclopentan] 47	134
4.7.3	Versuche zur Bromierung der Verbindung 47 zu.....	135
	3,4-Dibrom-6-(Trifluormethyl)-3,4-dihydrospiro-.....	135
	[chromen-2,1'-cyclopentan] 51	135
4.7.4	1-[[1-(Bromethinyl)cyclopentyl]oxy]-4-(trifluormethyl)benzol 52	136
4.7.5	Versuche zur Darstellung des Shapiro-Hydrazons <i>N'</i> -(2,3-Dihydro-4 <i>H</i> -chromen-4-yliden)-2,4,6-tri(propan-2-yl)benzol-sulfonhydrazid 53	136
4.7.6	Darstellung von 4-Brom-2 <i>H</i> -chromen 56	137
4.7.7	<i>N</i> -Methyl-2 <i>H</i> -chromen-4-carbothioamid 54	138
4.7.8	2-Ethyl-2-methyl-6-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -chromen-4-ol 59 ..	139
4.7.10	6-(Trifluormethyl)-3,4-dihydrospiro-[chromen-2,1'-cyclopentan]-4-ol 40 ..	141
4.7.11	6-(Trifluormethyl)-3,4-dihydrospiro-[chromen-2,1'-cyclopentan]-4-on 61	142
4.8	Synthese benzanellierter, heterozyklischer Carbothioamide.....	143
4.8.1	Versuch zur Synthese von <i>N'</i> -(1-Benzofuran-3(2 <i>H</i>)-yliden)-2,4,6-tri(propan-2-yl)benzolsulfonhydrazid 64	143
4.8.2	Friedel-Crafts-Acylierung von Benzo[<i>b</i>]furan zu <i>N</i> -Methyl-benzofuran-2-carbothioamid 66	143
4.8.3	2,3-Dibrombenzofuran 68	144
4.8.4	3-Brombenzofuran 67	145
4.8.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Benzofuran-2-carbothioamide 66 und 89 - 92	147
4.8.7	2-Methylbenzofuran 70	153
4.8.8	<i>N</i> -Methyl-2-methylbenzofuran-3-carbothioamid 71	154

4.8.9	Acetonoxim, <i>N</i> -Hydroxypropan-2-imin 72	155
4.8.10	4-[(Propan-2-ylidenamino)oxy]benzotrifluorid 73	155
4.8.11	<i>N</i> -[4-(Trifluormethyl)phenoxy]propan-2-imin 74	156
4.8.12	2-Methylbenzofuran-5-carbonitril 75	156
4.8.13	2-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran 76	157
4.8.14	Versuche zur Friedel-Crafts-Acylierung des 2-Methylbenzofuran-5-carbonitrils 75 zu dem Carbothioamid 77	157
4.8.15	2-(Trimethylsilyl)benzofuran 78	158
4.8.16	Friedel-Crafts-Acylierung von 2-(Trimethylsilyl)benzofuran 78	159
4.8.17	Versuche zur Metallierung des Carbothioamids 66	159
4.8.18	Bromierung des Carbothioamids 66	161
4.8.19	Nitrierung des Carbothioamids 66	161
4.8.20	Hydrierung des Carbothioamids 66	162
4.8.21	5-Brom- <i>N</i> -methylbenzofuran-2-carbothioamid 93	162
4.8.22	5-Brom- <i>N</i> -ethylbenzofuran-2-carbothioamid 94	163
4.8.23	Versuche zur Darstellung von 5-Trifluormethylbenzofuran 95	165
4.8.24	Versuche zur Darstellung von 5-Iodbenzofuran 96	166
4.8.25	2-Brom-4-(trifluormethyl)phenol 97	167
4.8.26	1-Allyloxy-2-brom-4-(trifluormethyl)benzol 98	167
4.8.27	2-Iod-4-(trifluormethyl)phenol 99	168
4.8.28	1-Allyloxy-2-iod-4-(trifluormethyl)benzol 100	169
4.8.29	Zyklisierungsversuche von 1-Allyloxy-2-brom-4-(trifluormethyl)benzol 98	169
4.8.30	3-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran 101	170
4.8.31	<i>N</i> -Ethyl-3-methyl-5-trifluormethylbenzofuran-2-carbothioamid 102	171
4.8.32	3-Hydroxy- <i>N</i> -methylbenzofuran-2-carbothioamid 103	172
4.8.33	3-Hydroxy- <i>N</i> -ethylbenzofuran-2-carbothioamid 104	173
4.8.34	Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-3-hydroxybenzofuran 105	175
4.8.35	Palladium-katalysierte Allylierung von Benzofuran-3-on	176
4.8.36	Versuche zur Darstellung von 2-(Ethylcarbamoylthiony)-1-benzofuran-3-ylbenzolsulfonat 108	177
4.8.37	Versuche zur Darstellung von 2-(Ethylcarbamoylthionyl)-benzofuran-3-ylperfluorbutan-1-sulfonat 109	178
4.8.38	Versuche zur Darstellung von 2-(Ethylcarbamoylthionyl)-benzofuran-3-yltrifluormethylsulfonat 110	179
4.8.39	Tetrabutylammonium-2-(ethylcarbamothioyl)-benzofuran-3-olat 111	180
4.8.40	Reaktion von <i>n</i> -Butyllithium mit Benzofuran-3(2 <i>H</i>)-on	181
4.8.41	<i>N</i> -Methylbenzothiophen-3-carbothioamid 65	182
4.8.42	<i>N</i> -Methylbenzothiophen-2-carbothioamid 115	183
4.8.43	Versuch zur Friedel-Craft-Reaktion an Indol	183
4.8.44	<i>N</i> -Ethyl-1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carbothioamid 117	184
4.8.45	1-Phenylsulfonyl-1 <i>H</i> -benzimidazol 118	185
4.8.46	Versuche zur Darstellung von <i>N</i> -Ethyl-1-Phenylsulfonyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carbothioamid 119	185
4.8.47	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Benzothiazol-2-carbothioamide 120, 122 - 124	186
5.	Literaturverzeichnis	190
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	193
7.	Anhang	195
7.1	Ausgewählte NMR-Spektren	195

1. Einleitung

1.1 Die Zellmembran^[1]

Die Zellmembran besteht aus amphipathischen Phospholipiden, welche eine lange hydrophobe Seite („Schwanz“) und eine kurze hydrophile Seite („Kopf“) aufweisen. Bei dem hydrophoben Teil handelt es sich um zwei Fettsäurereste, welche mit Glycerin verestert sind. Der hydrophile Teil ist ebenfalls an das Glycerin gebunden und besteht aus einer Phosphatidylcholingruppe. In physiologischen (wässrigen) Medien bilden diese Phospholipide eine fortlaufende Doppelschicht, wobei sich die langen hydrophoben Teile nach innen ausrichten, so dass auf beiden Oberflächen die hydrophilen Anteile zu finden sind (s. Abb. 1.1).

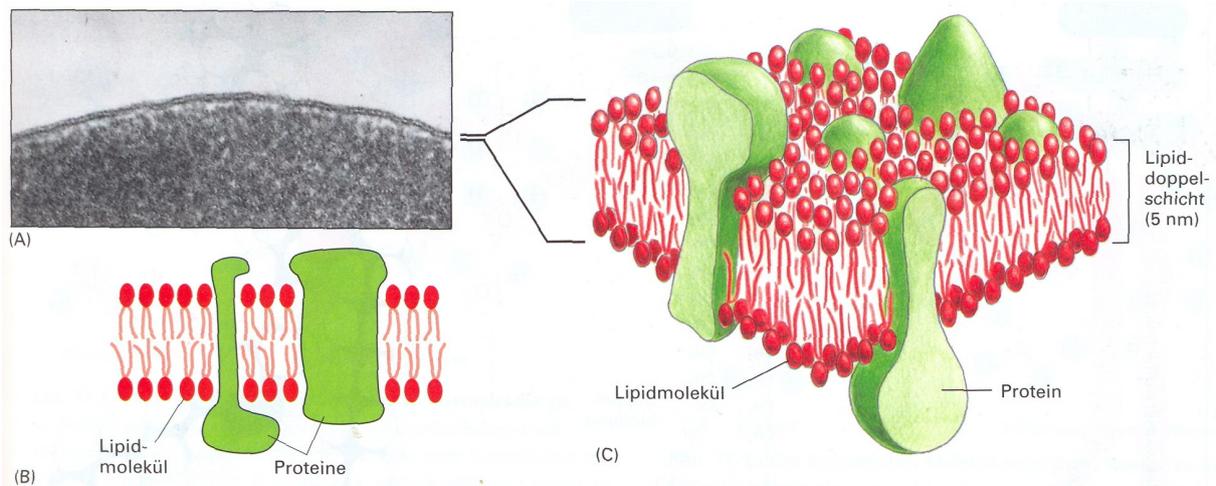


Abbildung 1.1: Ausschnitt aus einer Lipiddoppelschicht^[1]

(A: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Plasmamembran eines menschlichen Erythrocyten im Querschnitt, B und C: Schematische Zeichnung der zwei- bzw. dreidimensionalen Ansicht einer Zellmembran)

Diese Doppelschicht stellt aufgrund ihres lipophilen Inneren eine natürliche Barriere für viele Stoffe dar, weshalb sie als semipermeable Membran bezeichnet wird. Kleine Moleküle, wie z.B. Sauerstoff, Kohlendioxid und Wasser, können relativ leicht durch die Doppelschicht diffundieren, für größere, polare Moleküle (z.B. Glucose, Aminosäuren) und Ionen ist sie jedoch unpassierbar. Damit diese die Zellmembran passieren können, sind bestimmte Membrantransportproteine notwendig. Diese werden unterschieden in Carrier-Proteine und Kanal-Proteine. Carrier-Proteine sind für den aktiven Transport bestimmter Moleküle verantwortlich, bei welchem der Energielieferant Adenosintriphosphat (ATP) benötigt wird, können aber auch den passiven Transport erleichtern. Kanal-Proteine dagegen sind nur für den passiven Transport entlang des elektrochemischen Gradienten, der zwischen dem Inneren der Zelle und ihrer Umgebung besteht, geeignet. Der passive Transport benötigt keine zusätzliche Energiezufuhr. In der Plasmamembran sind meistens Ionenkanäle zu finden, allerdings besitzen manche Zellen, bzw. Zellteile (z.B. Mitochondrien) noch andere Kanäle (z.B. Porine, gap junctions).

1.2 Ionenkanäle^[1]

Ionenkanäle besitzen die Fähigkeit selektiv Ionen passieren zu lassen und können mittels Konformationsänderung des Proteins geöffnet und geschlossen werden. Man unterteilt die Kanäle nach ihrer Ionenselektivität und anhand ihrer für das Öffnen und Schließen verantwortlichen Regulationsmechanismen. Bei den Ionenselektivitäten unterscheidet man hauptsächlich zwischen Chlorid-, Calcium-, Natrium- und Kaliumkanälen. An Regulationsmechanismen findet man neben potentialabhängigen und G-Protein-gekoppelten auch ligandgesteuerte Ionenkanäle. Zu diesen zählt auch der ATP-sensitive Kaliumkanal (K_{ATP} -Kanal).

1.3 Kaliumkanäle^[2]

Kaliumkanäle haben eine besondere Stellung unter den Ionenkanälen, da sie die größte und vielfältigste Gruppe darstellen. Sie kommen in jeder Zelle vor, auch wenn der entsprechende Kanal nicht immer bekannt oder genau typisiert ist. Die meisten dienen dem Erhalt oder der Regulation des Membranpotentials der Zelle; zu ihnen zählt auch der bereits erwähnte K_{ATP} -Kanal. Diese Art der Kaliumkanäle sind schon seit geraumer Zeit Gegenstand intensiver Forschung, da sie an vielen wichtigen physiologischen Prozessen beteiligt sind, unter anderem der Regulation des Herzens, der Kontraktion der glatten Muskulatur und der Insulinfreisetzung in der Bauchspeicheldrüse.

Anhand der Anzahl der transmembranären Domänen kann eine Klassifizierung der Kaliumkanäle durchgeführt werden. Hierbei werden drei Gruppen unterschieden:

- Spannungsgesteuerte Kaliumkanäle (z.B. Kv-Subfamilie)
- Zwei-Poren-Kanäle (twin-pore-channels)
- Einwärtsgleichrichtende Kaliumkanäle (inward rectifier, Kir)

Tabelle 1: Familien der Kaliumkanäle^[3]

Familie	Anzahl transmembranärer Domänen	Anzahl der Poren
Spannungsabhängige Kaliumkanäle	6	1
Zwei-Poren-Kanäle	4	2
Kir (inward rectifier)	2	1

Von den Kir-Kanälen wurden bisher 7 Unterfamilien klassifiziert (Kir1.x – Kir7.x), wobei die K_{ATP} -Kanäle zu der Unterfamilie Kir6.x gehören (s. Tab. 2). Diese weisen nur einen schwachen Kalium-Einstrom auf.

Einleitung

Tabelle 2: Klassifizierung der Kir-Kanäle^[4, 5]

Kanal	Funktion
Kir1.x (ROMK)	Aufrechterhaltung des physiologischen Kalium-Gleichgewichts und Kaliumsekretion der Nieren
Kir2.x (IRK)	Aufrechterhaltung des Ruhepotentials und Modulation des Aktionspotentials
Kir3.x (GIRK)	Modulation der Herzfrequenz und neuronale Reizleitung
Kir4.x	Aufrechterhaltung des physiologischen Kalium-Gleichgewichts in Nieren und Gliazellen
Kir5.x	unbekannt
Kir6.x (K _{ATP})	Verbindet den metabolischen Status der Zelle mit der Erregbarkeit der Zellmembran, Insulinsekretion und Zellprotektion; Aufrechterhaltung des vaskulären Muskeltonus
Kir7.x	Aufrechterhaltung des Ruhepotentials der Membran

1.3.1 K_{ATP} -Kanäle

K_{ATP} -Kanäle sind in den verschiedensten Geweben zu finden: in der Herzmuskulatur, den β -Zellen des Pankreas, der Skelettmuskulatur, glatten Muskelzellen und den Nervenzellen. Die Steuerung *in vivo* erfolgt durch das intrazelluläre ATP/ADP-Verhältnis, wodurch der metabolische Zustand der Zelle direkt mit dem Zellmembranpotential verknüpft ist.

Die K_{ATP} -Kanäle werden aus zwei verschiedenen Proteinuntereinheiten gebildet, welche zu einem Oktamer aggregiert sind. Der eigentliche Kanal, an dem auch die „Differenzierung“ zwischen den Ionen stattfindet, wird aus vier identischen Kir6.x-Proteinsegmenten aufgebaut. Diese sind von vier weiteren identischen Proteinsegmenten umgeben, welche die regulatorischen Einheiten darstellen. Letztere werden SUR (Sulfonylurea Receptor, Sulfonylharnstoffrezeptor) genannt. (Abb. 1.2)

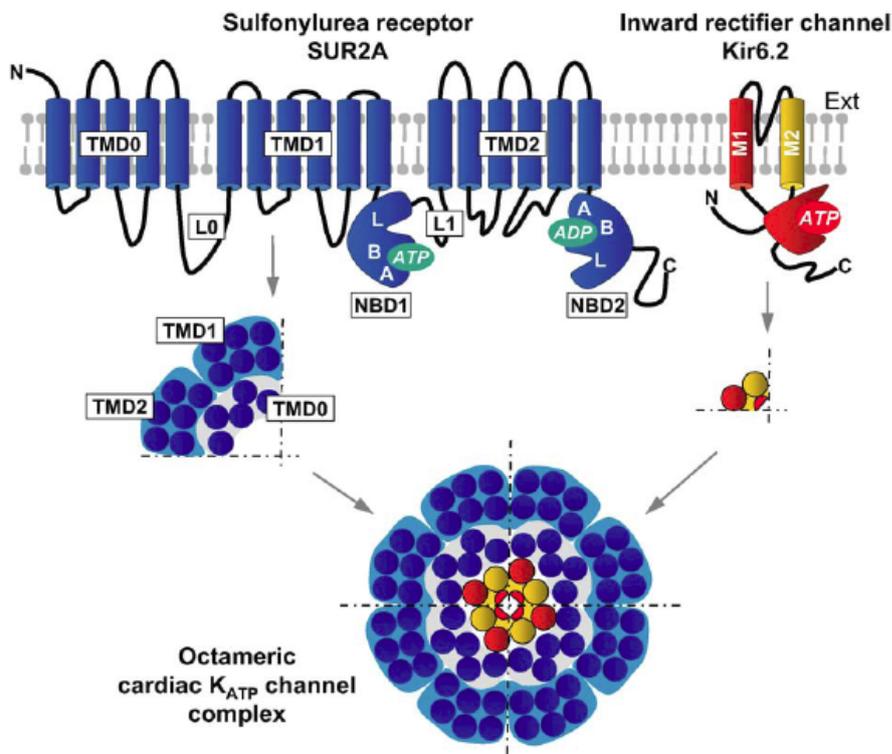


Abbildung 1.2: Strukturbeispiel eines K_{ATP} -Kanals (Kir6.2/SUR2A)^[6]

Die SUR-Proteine gehören zur Klasse der ABC-Proteine (ATP binding cassette) und können in die drei Gruppen SUR1, SUR2A und SUR2B unterteilt werden. Die Zu-

sammensetzung der Kir-Untereinheiten und der SUR-Proteine bestimmen die gewebespezifischen Eigenschaften des K_{ATP} -Kanals und auch dessen pharmakologische Regulierbarkeit. In den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse (SUR1/Kir6.2) spielen sie bei der Insulinfreisetzung eine wichtige Rolle. Desweiteren findet man noch die Typen SUR2A/Kir6.2 (sarkolemmale Herzzellen, Skelettmuskulatur) und SUR2B/Kir6.2 (glatte Muskulatur z.B. Aortenzellen). Hier spielen sie eine wesentliche Rolle bei der Zell-Protektion in ATP-Mangelzuständen.

Das exemplarisch abgebildete Kir6.2-Protein (s. Abb. 1.2) besteht aus 390 Aminosäuren und weist 2 transmembranäre Helices (M1 und M2), sowie eine große cytosolseitig liegende, inhibitorische ATP-Bindungsstelle auf (vgl. Abb. 1.2). Das SUR2A-Protein dagegen besteht aus 1549 Aminosäuren und besitzt 3 transmembranäre Domänen (transmembrane domains, TMD0, 1 und 2) mit insgesamt 17 transmembranären Helices. Zudem beinhaltet das Protein noch zwei, ebenfalls cytosolseitig liegende, Nukleotid-Bindungsgebiete (nucleotide binding domain, NBD1 und 2).

1.3.2 K_{ATP} -Kanal regulierende Substanzen

Hier werden zwei verschiedene Arten regulatorisch wirkender Substanzen unterschieden: die K_{ATP} -Kanalblocker (Antagonisten) und die K_{ATP} -Kanalöffner (Agonisten). Letztere werden in der angelsächsischen Literatur als KCO (K^+ channel opener) oder auch als PCO (potassium channel opener) bezeichnet. In dieser Arbeit wird die Bezeichnung KCO für K_{ATP} -Kanalöffner verwendet.

Der SUR1/Kir6.2-Kanal wird von Sulfonylharnstoffen (sulfonylureas) mit hoher Affinität geblockt, worauf der Name der Proteine (SUR) und die Wirkung der oralen Antidiabetika (z.B. Glibenclamid **1**) beruhen. Weitere Beispiele typischer K_{ATP} -Kanalblocker sind das Tolbutamid **2** und das Repaglinid **3**.

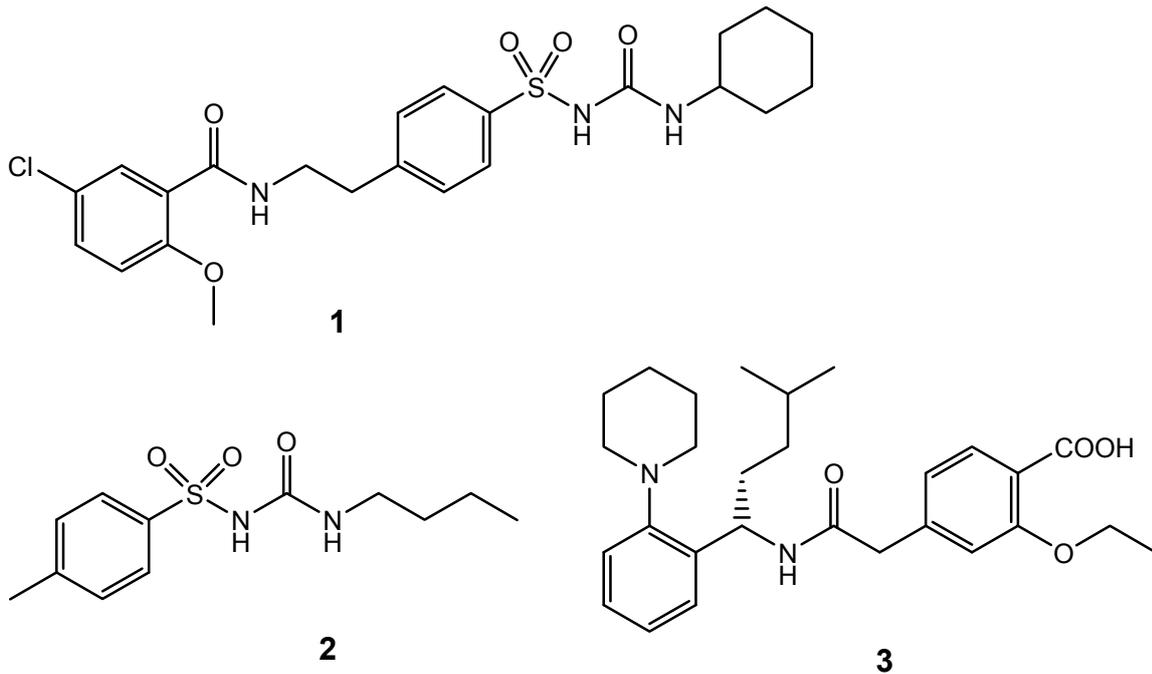


Abbildung 1.3: Typische K_{ATP}-Kanalblocker

Die Selektivität von Wirksubstanzen beruht auf der Tatsache, dass die Homologie zwischen SUR1 und SUR2 nur 79% beträgt. Glibenclamid zeigt zum Beispiel am SUR1 eine 100-fach höhere Wirkung als am SUR2. Zwischen den SUR2-Subtypen A und B besteht eine Homologie von 99%. Der Unterschied besteht in den C-terminalen 28 Aminosäuren hinter der NBD2.^[6] Dieser Bereich reguliert wahrscheinlich die ATP-Besetzung am NBD2 und somit die Aktivierung des K_{ATP}-Kanals.

Die Klasse der Kaliumkanalöffner gestaltet sich als sehr vielfältig. Als klassischer KCO wird das Diazoxid **4** angesehen. Durch seine hohe Affinität gegenüber dem SUR1 der pankreatischen β -Zelle kommt es zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung. Außerdem zeigt Diazoxid **4** eine relaxierende Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur. Deshalb findet es Anwendung zur Blutdrucksenkung und bei der Therapie der seltenen Krankheit PHHI (Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy). Hierbei handelt es sich um einen genetischen Defekt am K_{ATP}-Kanal, der dazu führt, dass es zu einem dauerhaften Verschluss der Ionenkanäle kommt. Dadurch wird von der β -Zelle dauerhaft und bedarfsunabhängig Insulin freigesetzt, was zu gefährlichen Unterzuckerungszuständen führen kann.^[7, 8]

Ausgehend von dieser Stammsubstanz wurden selektiv wirkende Derivate aus der Gruppe der Thiadiazine entwickelt. Mit der Verbindung NNC-55,0462 **5** wurde eine selektiv am SUR1 agonistisch wirkende Substanz gefunden, welche schon bei geringer Konzentration von ca. 10 nM (pK_D 8.0) eine agonistische Wirkung aufweist.^[9] Anhand der beiden Konstitutionsisomere BPDZ 79 **6** und BPDZ 44 **7** konnte gezeigt werden, dass schon sehr kleine Variationen der Molekülstruktur zwischen SUR1 und SUR2 unterscheiden können.^[10] Während Verbindung **6** selektiv an SUR2B bindet und keine Affinität gegenüber SUR1 aufweist, wirkt das Isomer **7** dagegen am SUR1 selektiv und zeigt eine antagonistische Wirkung am SUR2B.

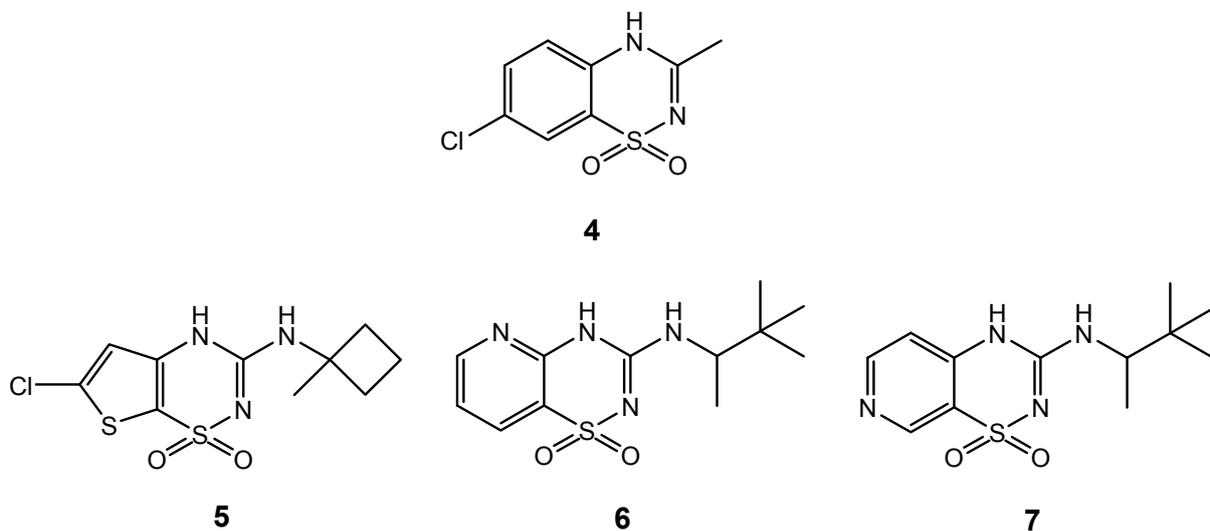


Abbildung 1.4: Kaliumkanalöffner mit Benzothiadiazin-Grundstruktur
(Diazoxid **4**, NNC-55,0462 **5**, BPDZ 79 **6**, BPDZ 44 **7**)

Neben den Benzothiadiazinen zeigen Substanzen mit benzanellierten, heterozyklischen Sechsringen ebenfalls eine große Wirkung. Die Stammsubstanz aus der Klasse der Benzopyrane ist das Bimakalim **8**^[11]. Neuere Vertreter kombinieren den Benzopyran-Grundkörper mit einer Cyanoguanidin- (z.B. BMS-180448 **9**^[12], BMS-191095 **10**^[13]) oder einer Sulfonamid-Struktur (z.B. ES 44 **11**^[14]).

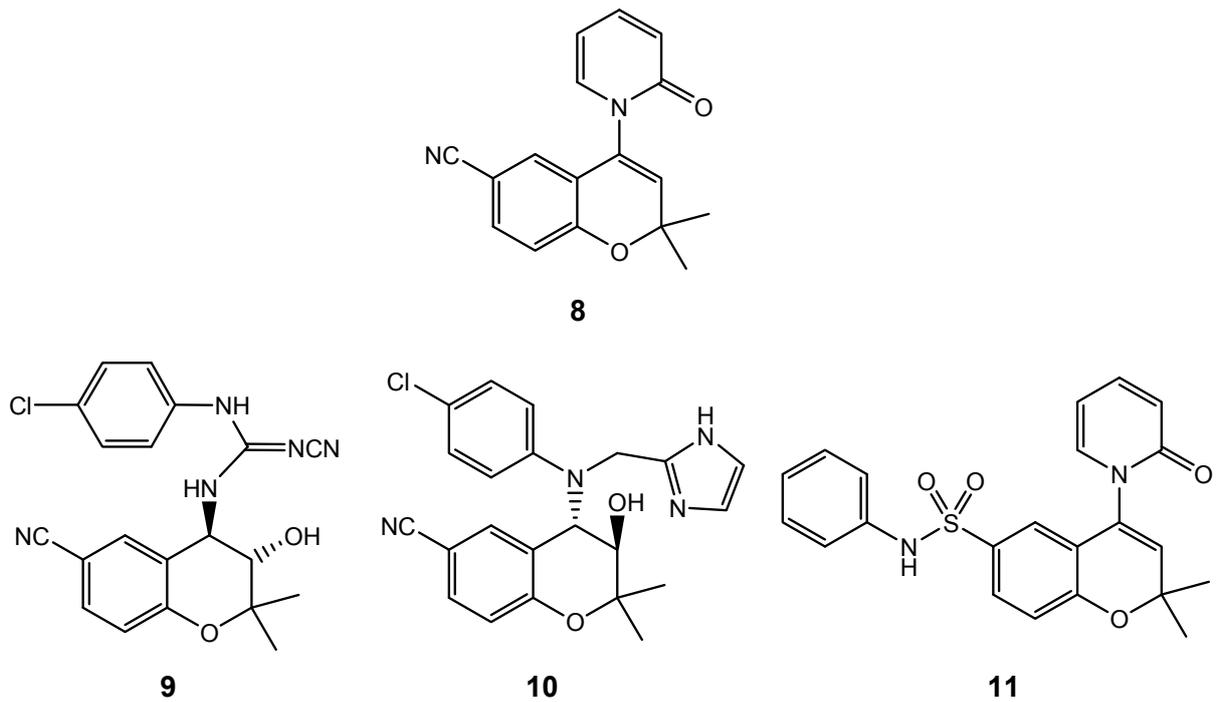


Abbildung 1.5: Kaliumkanalöffner mit Benzopyran-Grundstruktur

Für die Benzopyrane **9** - **11** zeigen sich am SUR2B (Aortenzellen) sogar Wirkungen im nanomolaren Konzentrationsbereich (3 nM für Verbindung **11**).^[14, 15] Durch Kombination von Benzopyran- und Carbothioamid-Strukturen können Wirksamkeiten in sehr niedrigen Konzentrationen, bis in den subnanomolaren Bereich, erzielt werden (**12**, **13**, Abb. 1.6).^[16 - 18]

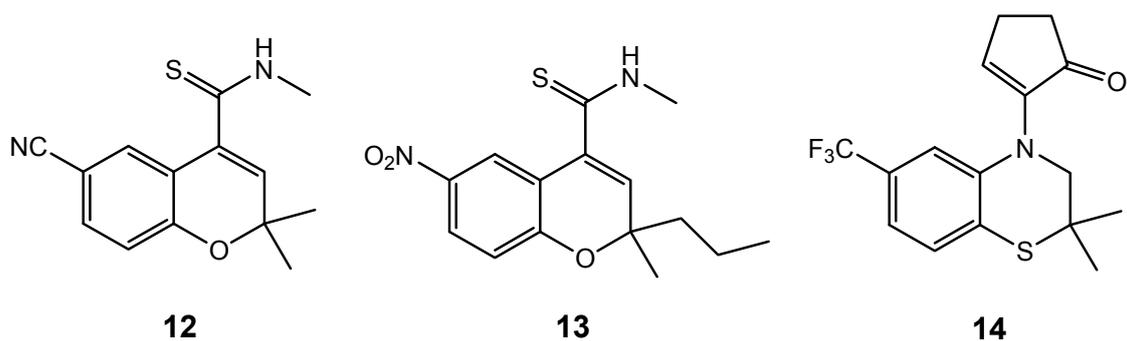
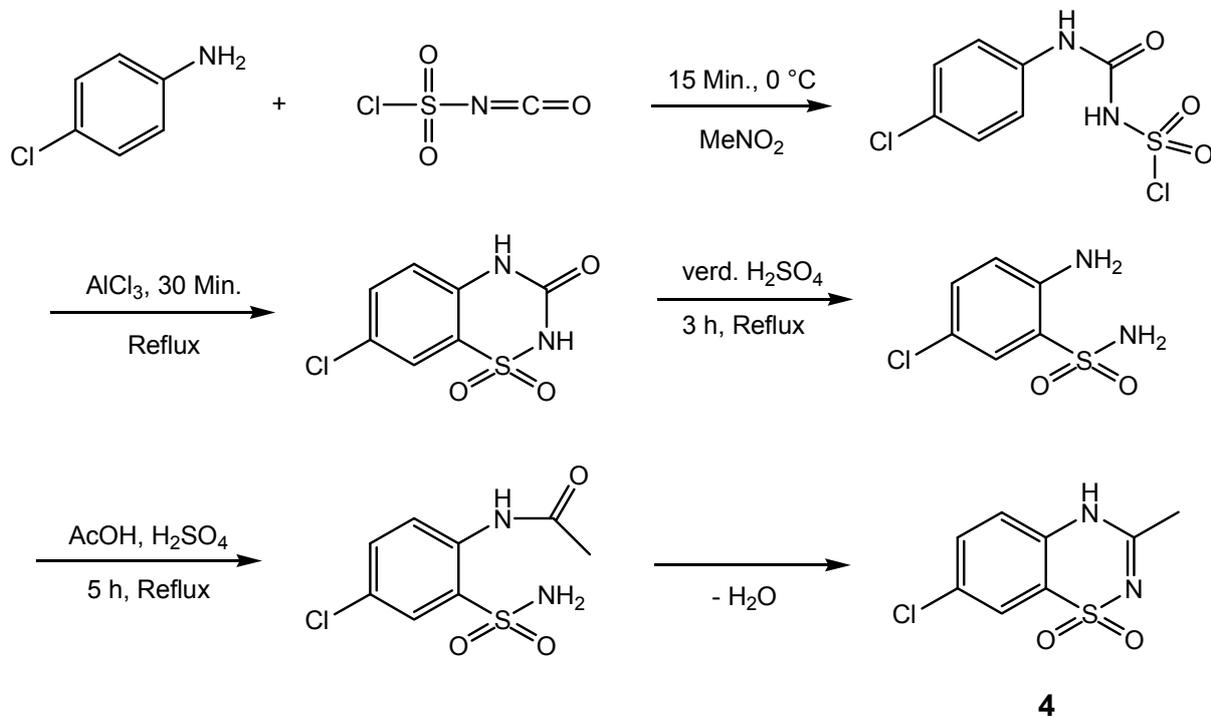


Abbildung 1.6: Beispiele hochaffiner Kaliumkanalöffner

Zu der Gruppe der hochwirksamen benzanellierten, heterozyklischen KCO gehören auch die 1,4-Benzothiazine. Innerhalb dieser Substanzklasse wurden die bisher höchsten Wirksamkeiten gefunden (**14**, Abb. 1.6).^[19]

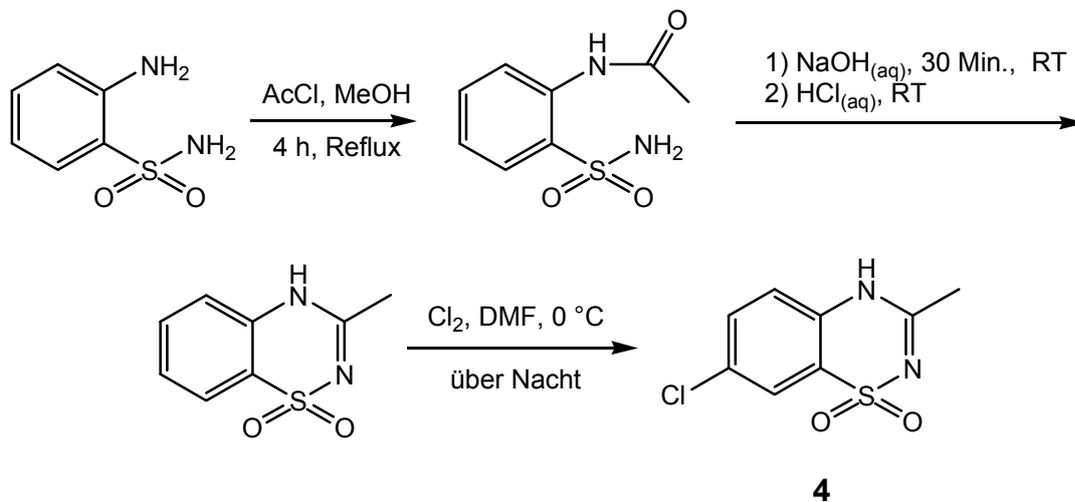
1.4 Synthesen ausgewählter Substanzen

Die Synthese von Diazoxid (7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid) **4** wird von *Khelili* ^[20] auf zwei verschiedene Arten beschrieben. Die erste Variante (Schema 1) geht von *p*-Chloranilin aus, dessen Aminogruppe im ersten Schritt an Chlorsulfonylisocyanat addiert wird. Das entstehende Harnstoff-sulfonylchlorid wird anschließend mit Aluminiumtrichlorid in einer Friedels-Crafts-Reaktion analogen Variante cyclisiert. Durch saure Hydrolyse entsteht 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid, welches Schwefelsäure-katalysiert mit Essigsäure an der 2-Aminogruppe *N*-acyliert werden kann und unter Dehydratisierung einen Ringschluß zu Diazoxid **4** vollzieht.



Schema 1: Variante 1 der Diazoxid-Synthese nach *Khelili* ^[20]

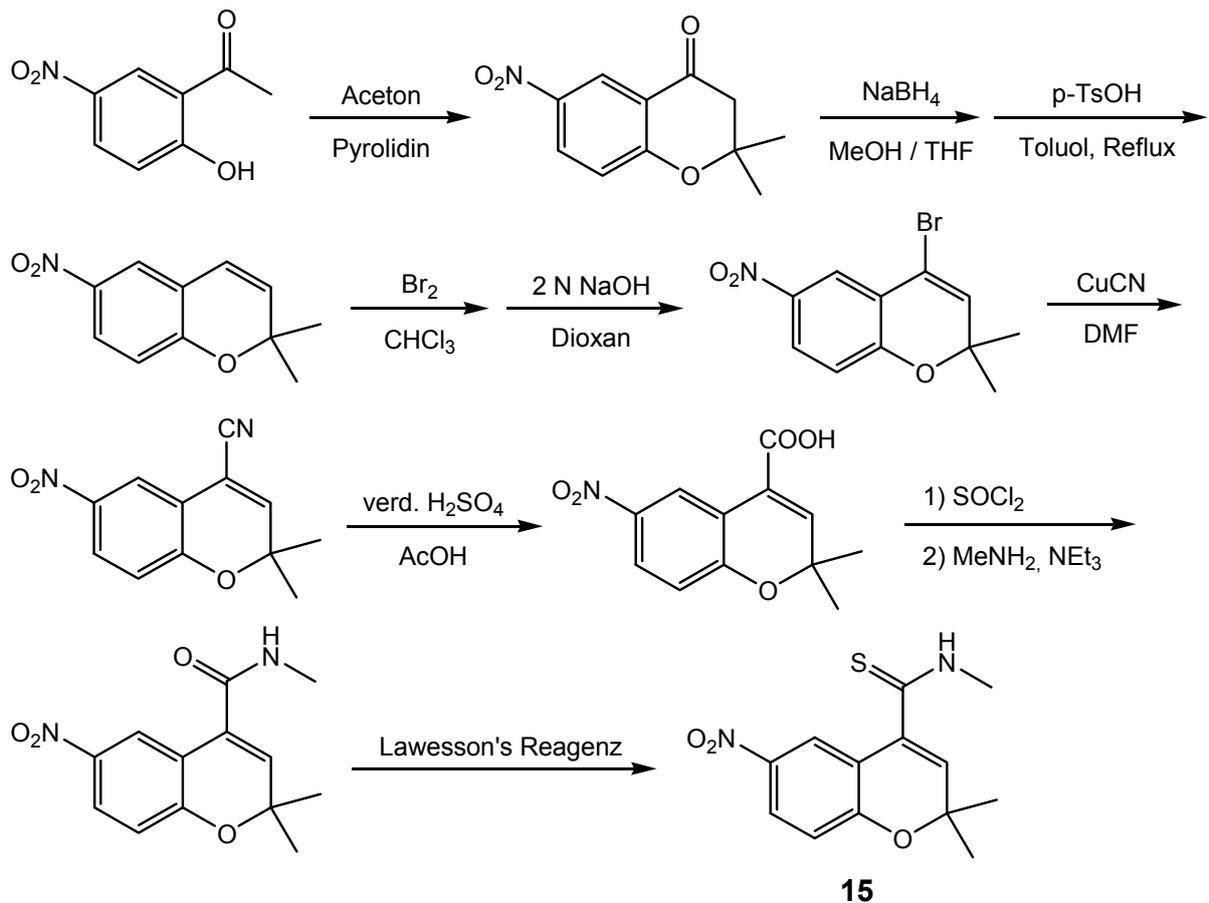
In der zweiten Variante (Schema 2) wird 2-Aminobenzolsulfonamid in Methanol mit Acetylchlorid *N*-acyliert. Das gewonnene Produkt wird mittels wässriger Natriumhydroxidlösung, unter Wasserabspaltung, zu dem „unchlorierten“ Diazoxid **4** (3-Methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid) cyclisiert. Als letzter Schritt erfolgt die Chlorierung des Aromaten in 7-Position.



Schema 2: Variante 2 der Diazoxid-Synthese nach *Khelili* ^[20]

Für die Synthese der Benzopyrane mit Carbothioamidfunktion werden zwei unterschiedliche Strategien vorgestellt. Wie man anhand der Schemata 3 und 4 erkennen kann, erfolgt anfangs der Ringaufbau zu einem 6-substituierten Chromenderivat. Die in Schema 3 aufgezeigte Variante des Ringaufbaus eines 4-Chromanons bzw. dessen Umwandlung in das entsprechende Chromen ist eine von vielen Möglichkeiten, diese Zwischenprodukte herzustellen. Eine weitere Syntheseart ist die Variante nach *Evans* ^[21], auf welche in Kapitel 2.2 näher eingegangen wird. Ausgehend vom Chromen erfolgt nach der Vorschrift von *Sato* ^[17] eine Funktionalisierung der 4-Position des heterozyklischen Rings. Hier geschieht dies durch Addition von Brom an die Doppelbindung des Chromens mit anschließender Basen-katalysierter Dehydrobromierung nach einem E_1cB -Mechanismus. Das entstehende 4-Bromchromen wird radikalisch mit Kupfer(I)cyanid in die 4-Cyanoverbindung überführt, dessen Nitrilgruppe danach unter sauren Bedingungen zu dem 4-Carbonsäurederivat hydrolysiert wird. Die Carboxylgruppe wird anschließend mittels Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt, welches direkt mit Methylamin, unter Bildung des Carbonsäureamids, umgesetzt wird. Zuletzt erfolgt die Substitution des Amidsauerstoffs gegen Schwefel durch Lawesson's Reagenz, wodurch man zum gewünschten 4-Carbothioamid gelangt.

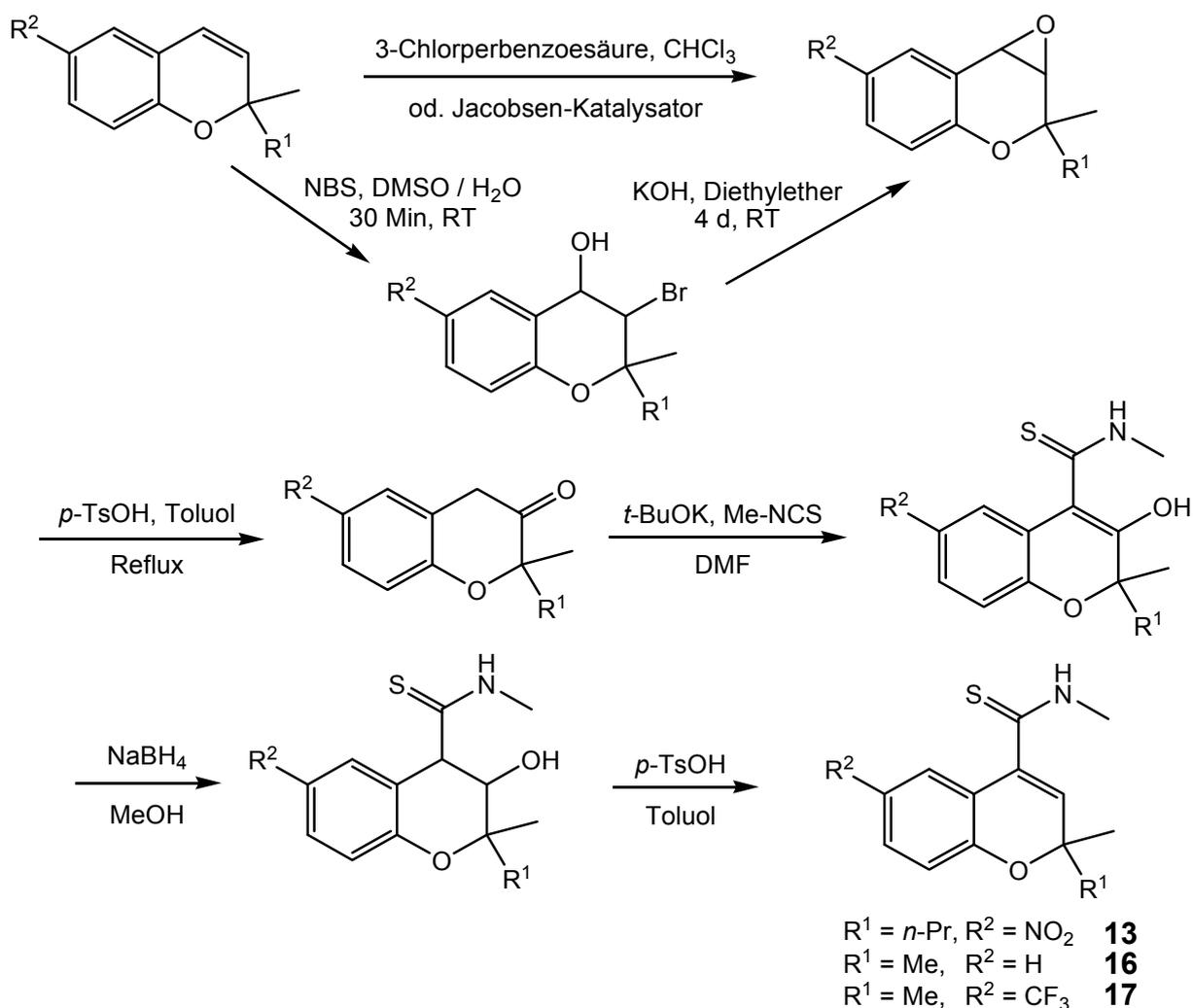
Einleitung



Schema 3: Variante 1 der Synthese eines Benzopyrans mit Carbothioamidfunktion in 4-Position^[17]

Eine weitere Strategie zur Erzeugung von Benzopyranen mit einer Carbothioamidgruppe erfolgt ebenfalls ausgehend von einem Chromen, welches im ersten Schritt in das Epoxid umgewandelt wird. Dies kann, wie in Schema 4 zu sehen, auf zwei verschiedene Arten durchgeführt werden. Der direkte Weg ist eine Epoxidierungs-Reaktion mit einer Persäure (hier: 3-Chlorperbenzoesäure) oder durch den Einsatz des Jacobsen-Katalysators. Eine andere Möglichkeit ist die Erzeugung eines α -Bromhydrins (durch Bromhydroxylierung) mittels *N*-Bromsuccinimid in wässrigen Dimethylsulfoxid. Dieses wird in einer S_N1 -Reaktion unter Dehydrobromierung in das Epoxid überführt. Das erhaltene Oxiran kann, mit *p*-Toluolsulfonsäure katalysiert, in die 3-Oxoverbindung überführt werden. Die Bildung der Ketogruppe in 3-Position lässt sich aus dem Mechanismus erklären, da unter Säurekatalyse eine Protonierung des Epoxidsauerstoffs mit anschließender Ringöffnung erfolgt. Die Richtung der Ringöffnung kann durch die Stabilität des entstehenden Carbeniumions erklärt werden. Erfolgt die Öffnung so, dass das Carbeniumion in 4-Position entsteht (Hydroxy-

gruppe in 3-Stellung), kann dieses durch den positiven mesomeren Effekt des Aromaten stabilisiert werden. Diese Art der Carbeniumion-Stabilisierung kann nicht erfolgen, wenn die Ringöffnung des Epoxids in die andere Richtung verläuft (Hydroxygruppe in 4-Position, Carbeniumion in 3-Position). Hier können lediglich die schwächeren positiven induktiven Effekte der benachbarten Kohlenstoffatome zu einer Stabilisierung beitragen. Die anschließende Deprotonierung erzeugt die entsprechende Enol-Verbindung, welche zum Keton tautomerisiert. Durch die Umsetzung mit Kalium-*tert*-butanolat wird das Enolat gebildet, das mit Methylisothiocyanat zur Reaktion gebracht wird, um 3-Hydroxy-4-carbothioamidchromen zu erhalten. Die Hydrierung der Doppelbindung des Chromens erfolgt mit Natriumborhydrid in Methanol. Zur Entfernung der verbleibenden 3-Hydroxylgruppe und zur Wiederherstellung des Chromengrundgerüsts wird die Substanz mit *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol erhitzt, was zur Dehydratisierung führt.



Schema 4: Variante 2 der Synthese von Benzopyranen mit Carbothioamidfunktion in 4-Position^[18, 22]

Durch die hier beschriebenen Methoden zur Erzeugung von Kaliumkanalöffnern mit Benzopyrangrundgerüst und Carbothioamidfunktion in 4-Position des heterozyklischen Rings können Substanzen dargestellt werden, die teilweise sehr hohe Affinitäten aufweisen. Die Darstellungen umfassen dabei, ausgehend von dem eingesetzten Chromen, 5 bis 6 einzelne Syntheseschritte.

Tabelle 3: Affinitätswerte verschiedener Beispielsubstanzen

Verbindung	pK _D -Wert (SUR2)
Bimakalim 8	7.51 (Herz) ^[11]
BMS-180448 9	6.23 (Herz) ^[12]
BMS-191095 10	5.62 (Herz) ^[13]
ES-44 11	8.52 (Herz) ^[14]
Carbothioamid 12	7.61 (Aorta) ^[16]
Carbothioamid 13	10.77 (Aorta) ^[18]
Benzothiazin 14	12.12 (Aorta) ^[19]
Carbothioamid 15	8.87 (Aorta) ^[17]
Carbothioamid 16	3.8 (Herz) ^[22]
Carbothioamid 17	7.1 (Herz), 8.1 (Aorta) ^[22]

1.5 Zielsetzung

Ein erstes Ziel dieser Arbeit besteht darin, einen alternativen Syntheseweg zur Herstellung des Diazoxids **4** zu finden. Desweiteren sollen Benzo-4*H*-1,2,4-thiadiazine mit verschiedenen Substituenten in 3-, 5- bzw. 7-Position, durch Derivatisierung des Diazoxids **4**, als selektive Kaliumkanalöffner dargestellt werden. Diazoxidderivate mit Aminoalkylgruppen in 3-Position und solche mit verschiedensten Substituenten in 7-Position haben sich in der Literatur bereits als wirksame und teilweise selektive Kaliumkanalöffner erwiesen.^[23, 24] Desweiteren soll eine kürzere, bzw. effizientere Synthese von bekannten Carbothioamiden mit Benzopyrangrundgerüst, ausgehend von Chromengrundstrukturen, erreicht werden. Schließlich - und darin liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit - sollen neuartige Kaliumkanalöffner mit benzanellierten, heterozyklischen Fünfringen und Carbothioamidgruppe dargestellt werden.

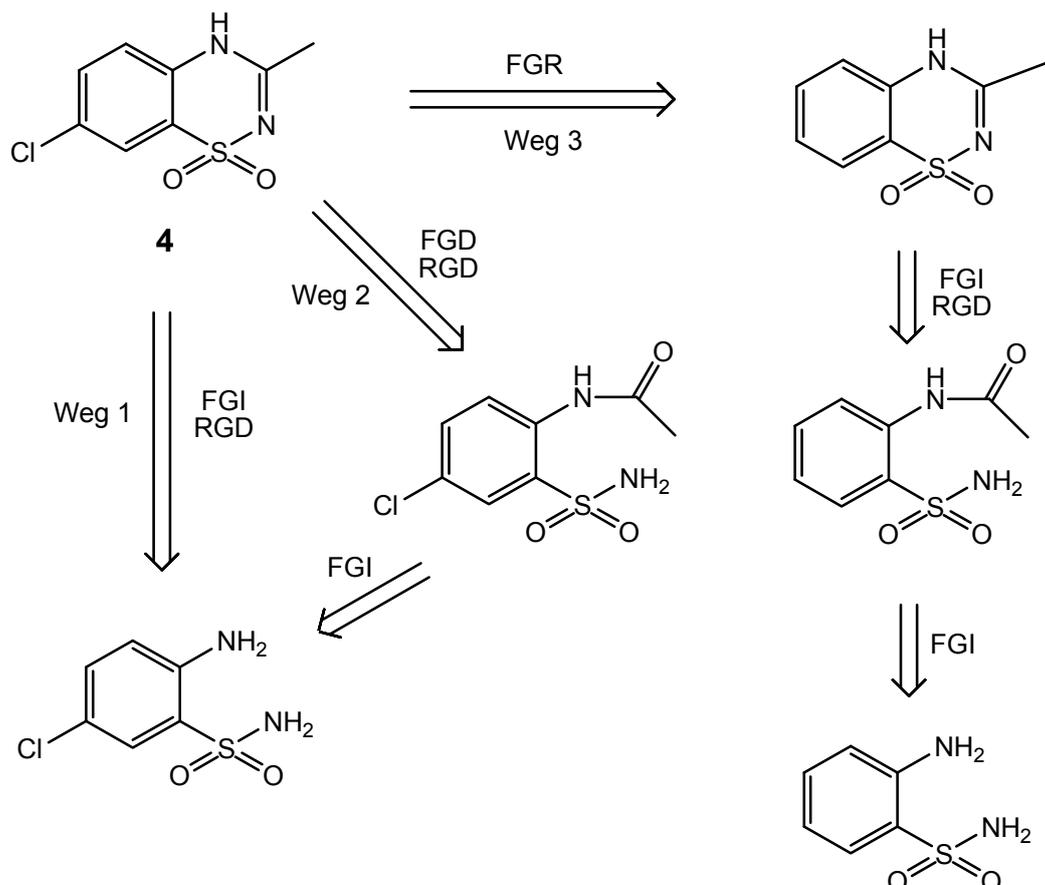
2. Hauptteil

2.1 Diazoxide

Die Darstellung und die pharmakologische Bedeutung des „ursprünglichen“ Diazoxids (7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **4**) wurde bereits in Kapitel 1 (Schema 1 / 2) erläutert.

2.1.1 Retrosynthese des Diazoxids **4**

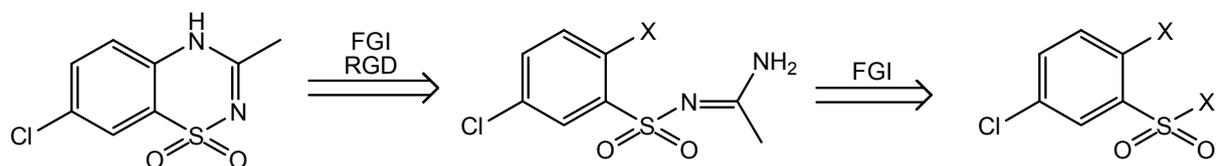
In Schema 5 sind drei mögliche retrosynthetische Wege zur Darstellung des Diazoxids **4** abgebildet. Wobei alle Wege zu zwei ähnlichen Ausgangsverbindungen führen: 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid (Weg 1 und 2) und 2-Aminobenzolsulfonamid (Weg 3). Die Wege 2 und 3 wurden schon in der Einleitung erläutert (Schema 1 und 2).^[20] Die direkte Synthese zum Diazoxid ausgehend von 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid erfolgt durch Kondensation mit 1,1,1-Triethoxyethan (Weg 1).^[25]



Schema 5: Retrosynthese des Diazoxids **4**

(FGR: functional group removal; FGI: functional group interchange; FGD: functional group disconnection; RGD: ring disconnection)

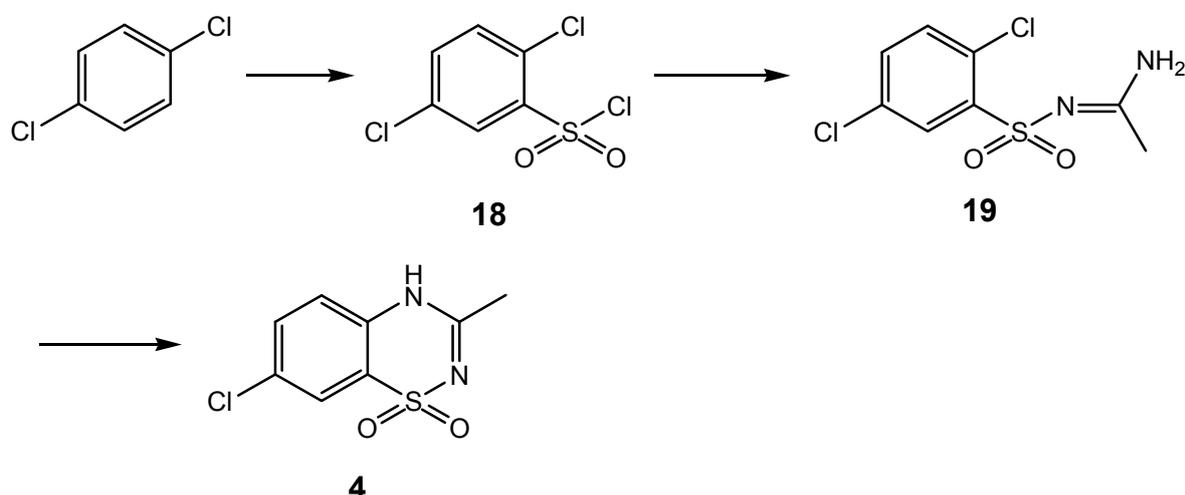
In den aufgeführten Synthesestrategien wird der heterozyklische Ring durch das Knüpfen von Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen aufgebaut, wobei die Stickstoffatome bereits an das aromatische System bzw. die Sulfonylgruppe gebunden sind. Eine weitere, bisher nicht bekannte Variante, ist in Schema 6 abgebildet. Auch hier werden Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen geknüpft, allerdings soll der letzte ringschließende Schritt unter Aufbau der Aryl-Stickstoff-Bindung erfolgen. In den bekannten Varianten (Schema 5) existiert diese Bindung bereits in den Edukten (2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid und 2-Aminobenzolsulfonamid). In der vorliegenden Arbeit wurde diese Synthesestrategie verfolgt, da sie einen einfachen Zugang zu Diazoxid-Derivaten mit modifizierter, variabler Seitenkette eröffnen würde.



Schema 6: Weitere Strategie zur Darstellung von Diazoxid

2.1.2 Versuche zur Darstellung von Diazoxid durch Zyklisierung unter Knüpfung der Aryl-Stickstoff-Bindung

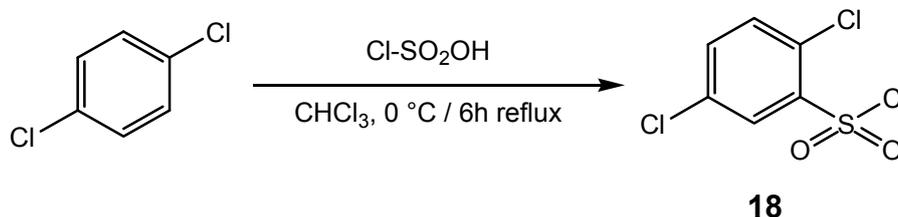
Eine geeignete Abgangsgruppe X (Schema 6) stellt Chlor dar, weil die Synthese hierdurch weitestgehend vereinfacht wird. Ausgehend von dem symmetrischen *p*-Dichlorbenzol ist das aromatische Sulfonylchlorid **18** leicht zugänglich, aus welchem durch zweifache Kondensation, unter HCl-Abspaltung, Diazoxid **4** entstehen sollte.



Schema 7: Geplante Synthese von Diazoxid **4**

2.1.2.1 Darstellung der Diazoxidvorstufe *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidimid

Durch die bekannte Sulfochlorierung von *p*-Dichlorbenzol konnte nach Aufarbeitung 2,5-Dichlorbenzolsulfonsäurechlorid **18** mit 84 % Ausbeute erhalten werden.^[26] Der Vorteil ist, dass nahezu keine unerwünschten Nebenprodukte entstehen können, da die elektrophile Substitution nicht zu regioisomeren Produkten führen kann. Ein weiterer Angriff der Chlorsulfonsäure wird aufgrund des deaktivierenden Charakters des Sulfonylsubstituenten nicht beobachtet.



Schema 8: Synthese von 2,5-Dichlorbenzolsulfonsäurechlorid **18**

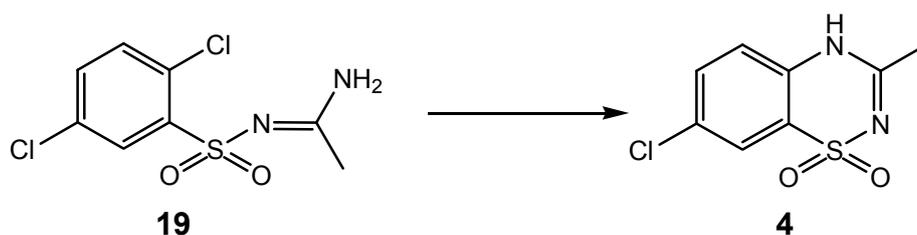
Das so gewonnene Sulfonsäurechlorid **18** wurde unter alkalischen Bedingungen mit Acetamidin-Hydrochlorid zu *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19** gekuppelt. Hierbei ist die Natronlaugen-Konzentration von entscheidender Bedeutung, da nur bei 2 Äquivalenten NaOH, bezogen auf das Acetamidin-Hydrochlorid, eine Schwefel-Stickstoff-Bindung geknüpft wird. Bei niedrigeren und auch höheren pH-Werten wird lediglich 2,5-Dichlorbenzolsulfonsäure gebildet. Unter den gegebenen Bedingungen konnte die Verbindung **19** mit einer Ausbeute von 81 % erhalten werden.



Schema 9: Synthese von *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19**

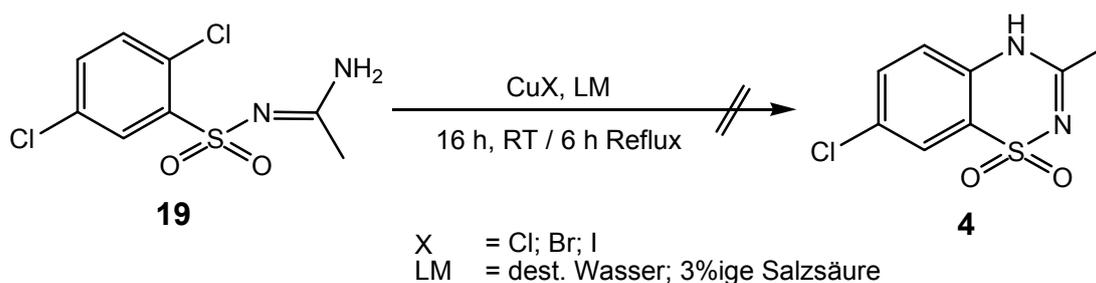
2.1.2.2 Versuche zur Zyklisierung der Diazoxidvorstufe **19**

Die Zyklisierung der Verbindung **19** zu 7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **4** erfolgt formal durch nucleophile Substitution unter Abspaltung eines Moleküls Chlorwasserstoff; denkbar ist neben einem anionischen auch ein radikalischer bzw. Metall-vermittelter Mechanismus.



Schema 10: Synthesepfung von Diazoxid **4** mittels Zyklisierung unter HCl-Abspaltung

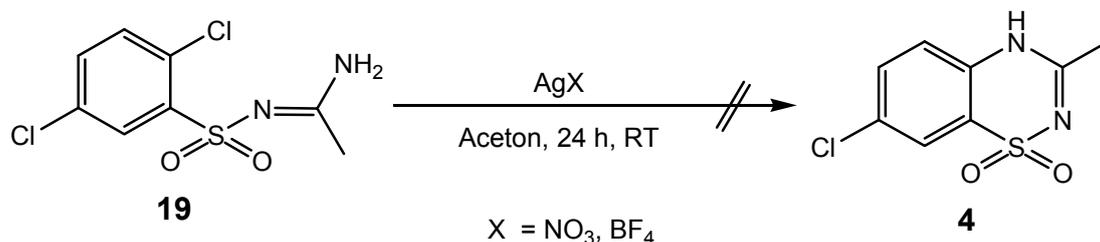
Zunächst wurde die Zyklisierung des Sulfonamids **19** unter Einwirkung verschiedener Kupfer(I)salze (CuCl, CuBr, CuI) untersucht, da letztere die Fähigkeit besitzen Radikalreaktionen zu initiieren. Jedoch konnte das gewünschte Diazoxid **4** weder durch Variation des Lösungsmittels noch durch Temperaturerhöhung dargestellt werden.



Schema 11: Versuche zur radikalischen Zyklisierung des Sulfonamids **19** mittels Cu(I)-Salzen

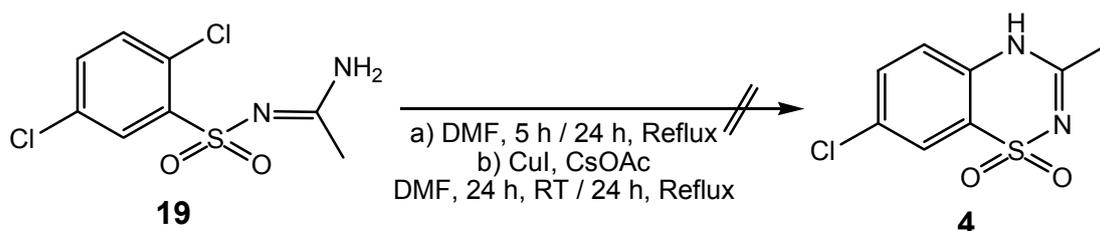
Neben Kupfer(I)salzen besitzen auch Silber(I)salze die Fähigkeit Radikalreaktionen unter recht milden Bedingungen zu starten bzw. zu begünstigen. Hier wurden Silbernitrat bzw. Silbertetrafluoroborat für die Zyklisierung eingesetzt. Allerdings entstand dabei nicht das gewünschte Diazoxid **4**, sondern die bereits vorher erwähnte

2,5-Dichlorbenzolsulfonsäure bzw. das entsprechende Sulfonamid, welche im Rohprodukt spektroskopisch nachgewiesen werden konnten.



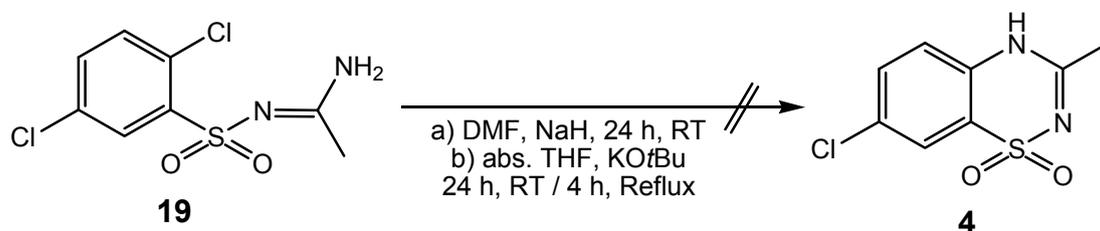
Schema 12: Versuche zur radikalischen Zyklisierung des Sulfonamids **19** mittels Ag(I)-Reagentien

Eine rein thermische Zyklisierung konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Auch durch den Zusatz von Kupfer(I)iodid und Cäsiumacetat konnte die Erzeugung des Diazoxids **4** nicht erreicht werden.



Schema 13: Versuche zur thermischen Zyklisierung des Sulfonamids **19**

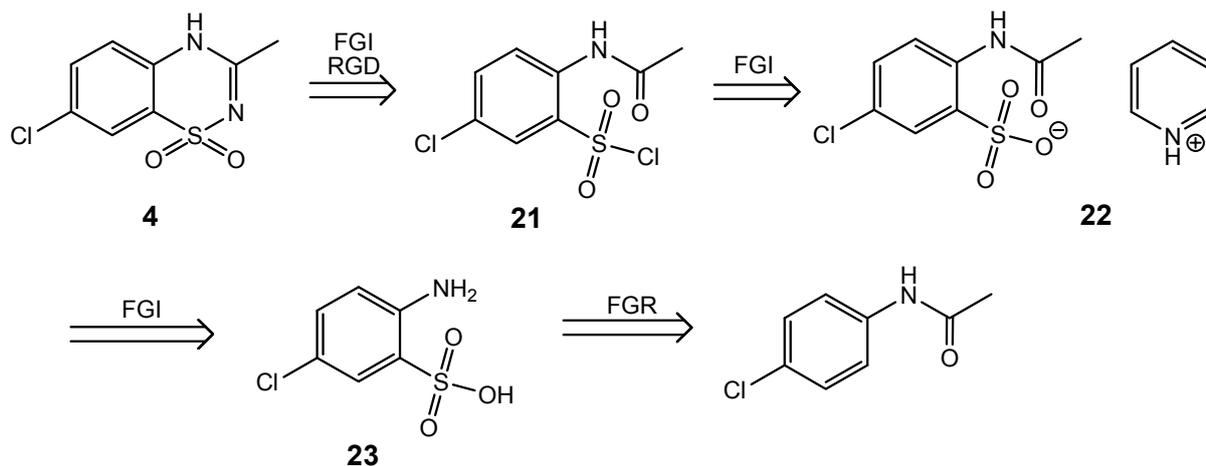
Für die Zyklisierung des Sulfonamids **19** über einen anionischen Mechanismus wurden Natriumhydrid bzw. Kalium-*tert*-butanolat als Base eingesetzt. Hierbei zeigte sich, dass weder durch Lösungsmittel-Variation, noch durch Temperaturerhöhung eine Zyklisierung zum Diazoxid **4** stattfand.



Schema 14: Versuche zur anionischen Zyklisierung des Sulfonamids **19**

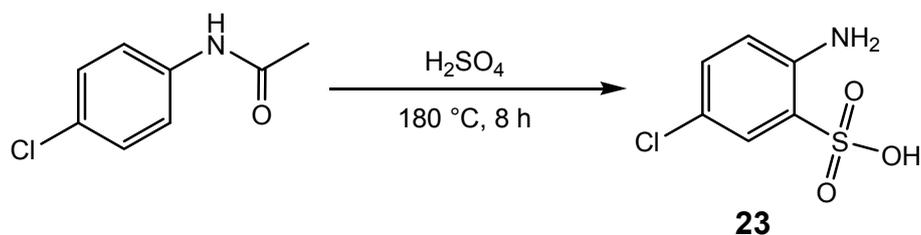
2.1.3.2 Darstellung des Säurechlorids **21** über ein Pyridiniumsulfonat

Die Verbindung **21** ist als Intermediat schon literaturbekannt, wird aber auf einem alternativen Weg dargestellt. Die Synthese des Sulfonsäurechlorids **21** erfolgt aus dem Pyridiniumsalz **22**, welches aus der Sulfonsäure **23** leicht zugänglich ist (Schema 17).^[27]



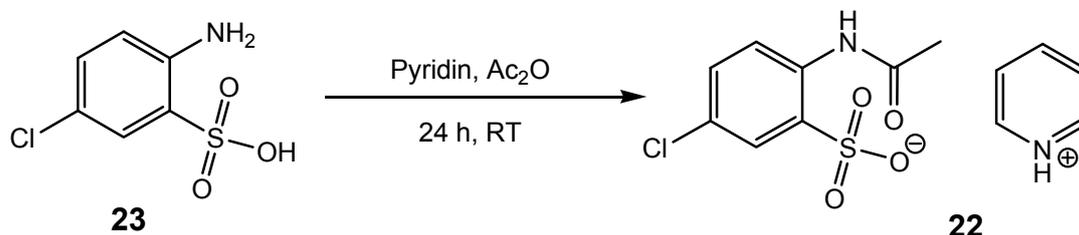
Schema 17: Retrosynthese des Diazoxids **4** über das Sulfonsäurechlorid **21**

Die Darstellung von 5-Chlor-2-aminobenzol-1-sulfonsäure **23** gelang bereits 1923 durch *Scott* und *Cohen* aus *p*-Chloracetanilid.^[28] Durch Umsetzung des Anilids mit rauchender Schwefelsäure (10 % SO₃, 180 °C) konnte die Sulfonsäure **23** in einer Ausbeute von 21 % dargestellt werden. Die Erhöhung des Schwefeltrioxid-Anteils auf 30 % brachte nur eine geringe Ausbeutesteigerung auf 27 %. Durch die Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure statt Oleum konnte die Ausbeute bis auf 66 % gesteigert werden.



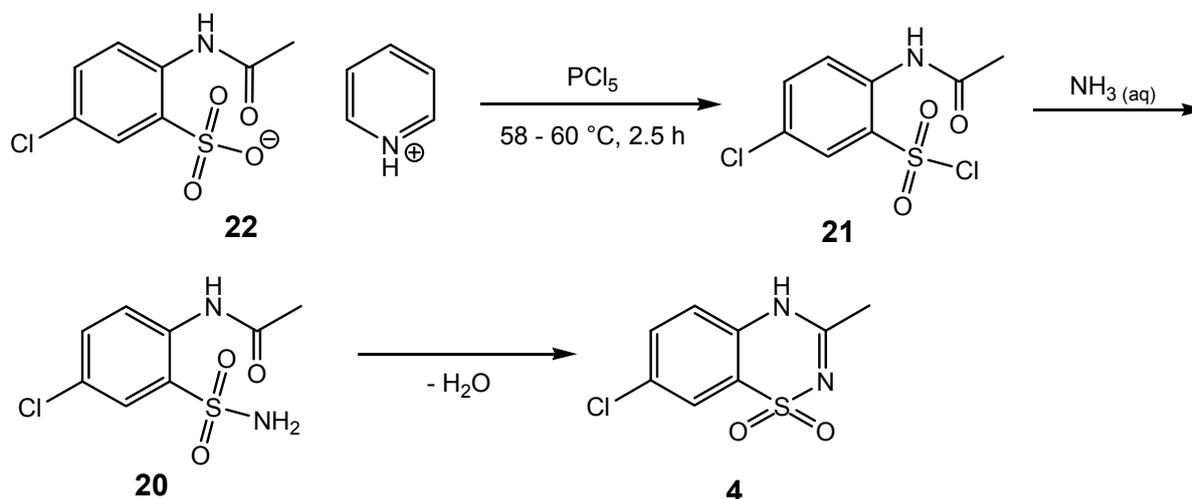
Schema 18: Synthese von 2-Amino-5-benzolsulfonsäure **23**

Nach Barco^[27] wurde die Sulfonsäure **23** mit Essigsäureanhydrid und Pyridin zu Pyridinium-2-acetamido-5-chlorbenzol-1-sulfonat **22**, mit einer Ausbeute von 80 %, umgesetzt.



Schema 19: Synthese von Pyridinium-2-acetamido-5-chlorbenzol-1-sulfonat **22**

Laut Literatur^[27] kann das Pyridiniumsalz **22** mit Phosphorpentachlorid nahezu quantitativ (96 %) in das instabile Sulfonsäurechlorid **21** überführt werden. Dieses wird mit wässriger Ammoniumhydroxid-Lösung als Sulfonsäureamid **20** abgefangen und cyclisiert unter Wasserabspaltung spontan zum Diazoxid **4**.^[27] Dieses Ergebnis kann nachvollzogen werden, allerdings wurden selbst nach mehrfachen Wiederholungen und unter exakter Einhaltung der Reaktionstemperatur von 58 °C nur eine Ausbeute von 53 % erzielt.

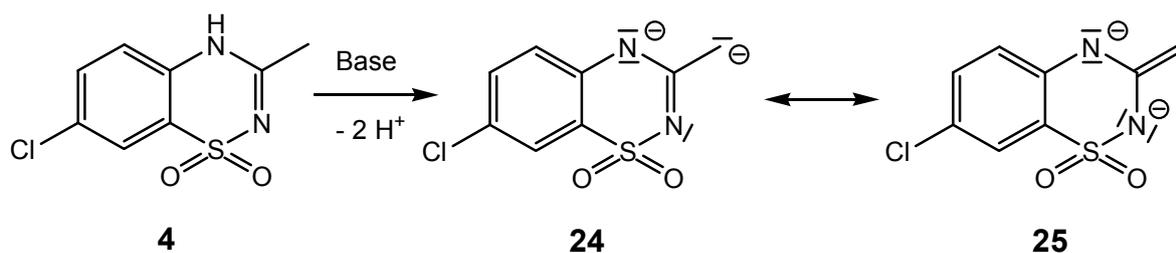


Schema 20: Synthese von 3-Methyl-7-chlor-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **4**

2.1.4 Derivatisierung von Diazoxid **4**

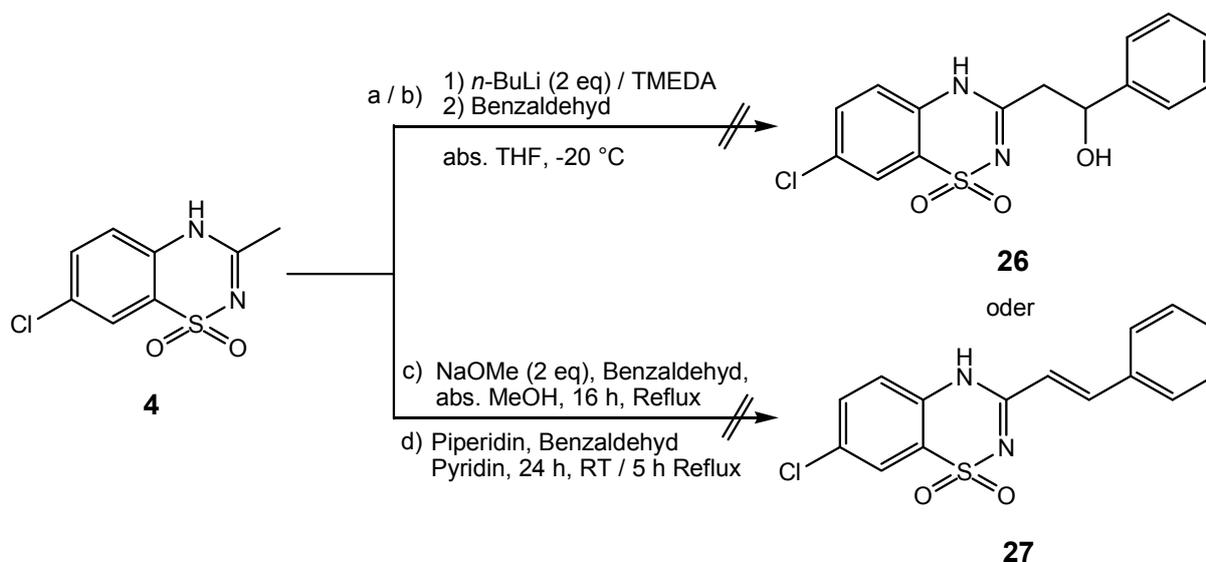
2.1.4.1 Derivatisierung via das Diazoxid-Dianion

Die Derivatisierung des Diazoxids **4** soll zunächst an der 3-Methylgruppe untersucht werden, da sich Variationen an dieser Position in der Literatur bereits als wirkungssteigernd erwiesen haben.^[23, 24] Bisher erfolgen die Darstellungen von in 3-Position variierten Diazoxiden durch recht aufwendige Synthesen über mehrere Stufen. Direkte Derivatisierungen des Diazoxids sind in der Literatur nur sehr wenige bekannt. Eine Möglichkeit könnte die Deprotonierung der 3-Methylgruppe mittels starker Basen sein. Dies erschien möglich, da das entstehende Dianion **24** bzw. **25** resonanzstabilisiert. Diese Art der Derivatisierung des Diazoxids **4** ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.



Schema 21: Deprotonierung von Diazoxid **4**

Durch verschiedene Deprotonierungs-Reagentien soll die Kupplung von Diazoxid **4** mit Benzaldehyd zu dem Alkohol **26** oder dem Alken **27** untersucht werden. Zuerst wurde die Deprotonierung mit 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium versucht, wobei ein Äquivalent Base zur Deprotonierung der Diazoxid-Amingruppe benötigt wird. Ein weiteres Äquivalent soll die Methylgruppe des Diazoxids **4** deprotonieren. Es konnte jedoch kein Umsatz zu den Produkten **26** oder **27** festgestellt werden. Auch das Zufügen von *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin (TMEDA), zur Erhöhung der Basenstärke durch Komplexierung des Lithiumions, führte nicht zu den gewünschten Produkten. Ebenso brachte der Austausch der Base gegen Natriummethanolat bzw. Piperidin und die Erhöhung der Reaktionstemperatur (Siedehitze) nicht den gewünschten Erfolg.



Schema 22: Versuche zur anionischen Addition bzw. Kondensation von Benzaldehyd an Diazoxid **4**

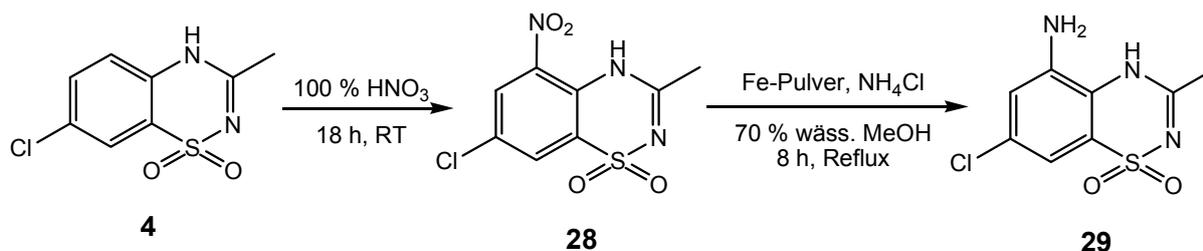
Da die durchgeführten Versuche zur Deprotonierung der 3-Methylgruppe nicht erfolgreich waren, wird dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

2.1.4.2 Derivatisierung durch Nitrierung des Diazoxids **4**

Eine weitere Möglichkeit Diazoxid **4** zu derivatisieren, besteht in der Modifizierung des aromatischen Systems durch Einbringen eines starken mesomeren Donors bzw. Akzeptors. Entsprechende Substituenten sind die Amino- bzw. Nitrogruppe. In der Literatur sind zwei leicht zugängliche Diazoxidderivate mit diesen Substituenten beschrieben: 5-Aminodiazoxid **29** bzw. 5-Nitrodiazoxid **28**.^[29] Durch den Vergleich der physiologischen Daten von den Diazoxiden **4**, **29** und **28** können Aussagen über den Einfluss mesomerer Substituenteneffekte in 5-Position des Diazoxids **4** bezüglich Affinität bzw. Selektivität gemacht werden.

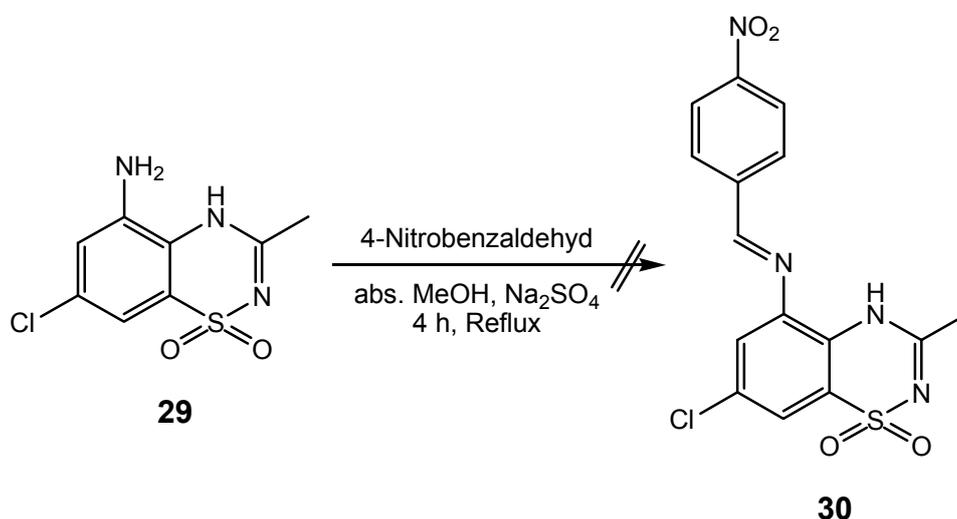
Die Darstellung des 5-Nitrodiazoxids **28** erfolgte durch Umsetzen von Diazoxid **4** mit rauchender Salpetersäure, wodurch das Produkt nach wässriger Aufarbeitung, mit einer Ausbeute von 58 % erhalten wurde. Die Hydrierung der Nitrogruppe zur Aminogruppe erfolgte mit Eisenpulver in siedendem Methanol. Das 5-Aminodiazoxid **29** konnte mit dieser Methode in einer Ausbeute von 46 % gewonnen werden.

Hauptteil



Schema 23: Synthese von 5-Nitrodiazoxid **28** bzw. 5-Aminodiazoxid **29**

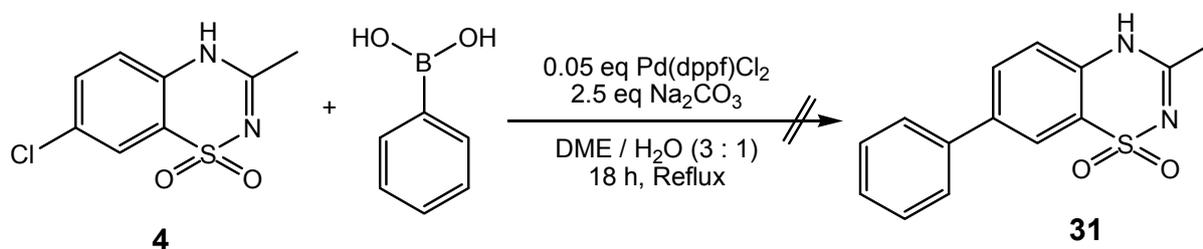
Eine einfache Variante aromatische Amine zu derivatisieren stellt die Kondensation mit Aldehyden dar. Die dabei entstehenden Schiff'schen Basen könnten ebenfalls potentielle Kaliumkanalöffner darstellen. Zudem sind zahlreiche geeignete Carbonylverbindungen kommerziell erhältlich. Als Testsystem sollte *p*-Nitrobenzaldehyd mit der 5-Aminogruppe des Diazoxiderivats **29** unter Wasserabspaltung zum Imin **30** gekuppelt werden. Dieser Aldehyd eignet sich für eine Kondensation besonders gut, da durch die stark elektronenziehende Nitrogruppe in 4-Position die Elektronendichte des Carbonyl-Kohlenstoffs herabsetzt und einen nukleophilen Angriff der Aminogruppe erleichtert. Das gewünschte Imin **30** konnte jedoch im Rohprodukt spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.



Schema 24: Versuch der Kondensation von Aminodiazoxid **29** mit 4-Nitrobenzaldehyd

2.1.4.3 Suzuki-Miyaura-Kupplung von Diazoxid

Bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung^[30] handelt es sich um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsreaktion, wobei Alkyl- oder Arylhalogenide mit Boronsäurederivaten unter Palladium-Katalyse gekuppelt werden können. Mittels dieser Reaktion soll versucht werden das bisher in der Literatur unbekannte 7-Phenyl-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **31** darzustellen. Hierfür wurde Diazoxid **4** mit Phenylboronsäure zur Reaktion gebracht. Als Katalysator fand das Ferrocenderivat 1,1'-Bis(1,2-diphenylphosphino)ferrocen-Palladiumdichlorid (Pd(dppf)Cl₂) Verwendung.



Schema 25: Versuch zur Suzuki-Miyaura-Kupplung von Diazoxid **4** und Phenylboronsäure

Nach Aufarbeitung kann lediglich Diazoxid **4** und 2,4,6-Triphenyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan **32** isoliert werden.

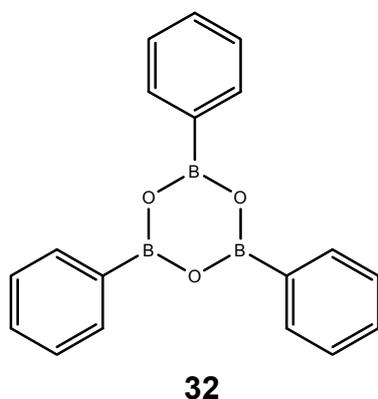
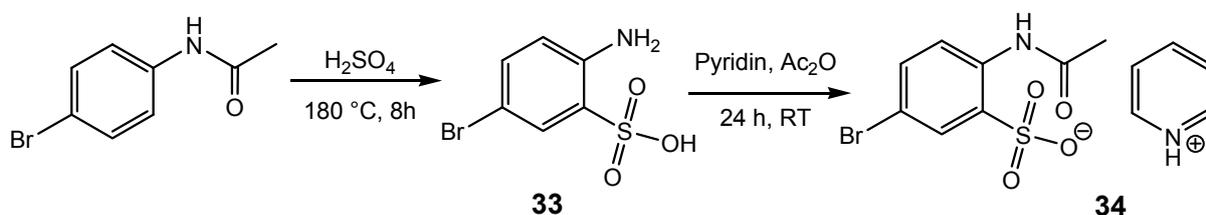


Abbildung 2.1: 2,4,6-Triphenyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan

2.1.5 Weitere Benzo-4*H*-1,2,4-thiadiazinderivate

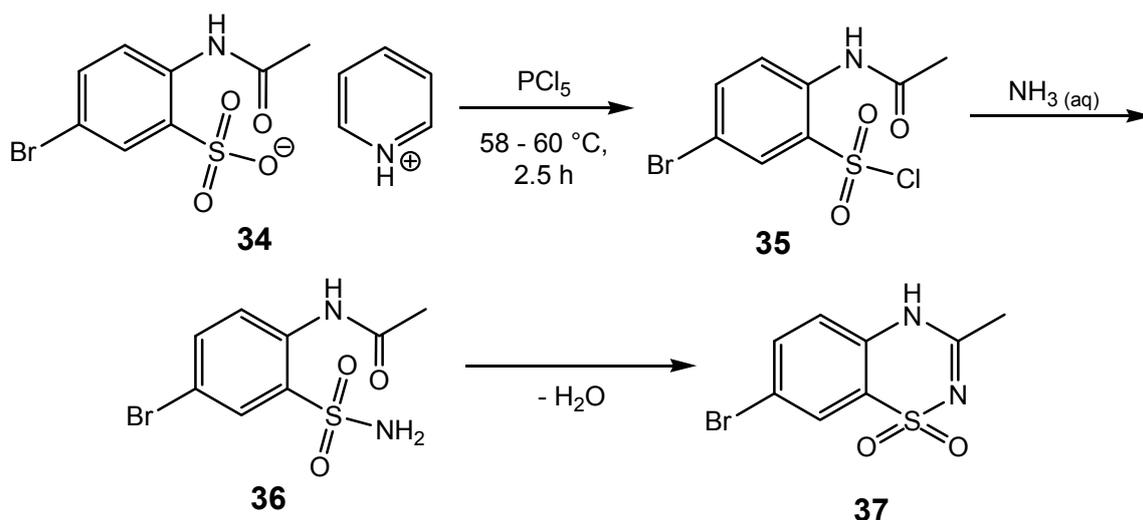
2.1.5.1 Darstellung von 7-Bromdiazoxid

Da die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Bromiden oder Iodiden im Allgemeinen gegenüber den Chloriden bessere Ausbeuten aufweist, bzw. etliche Chloride keine Reaktion zeigen, soll das bekannte 7-Bromanalogon zum Diazoxid **4** dargestellt werden. Hierzu wurde die schon für das Diazoxid **4** angewandte Synthesestrategie (Schemata 18 - 20) verwendet. Ausgehend von 4-Bromacetanilid wurde durch Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure (8 h, 180 °C) die literaturbekannte 2-Amino-5-brombenzolsulfonsäure mit einer Ausbeute von 30 % gewonnen.^[28] Diese wurde direkt, ohne weitere Analytik, mit Pyridin und Essigsäureanhydrid, zu dem Brompyridiniumsalz **34** mit 84 %iger Ausbeute umgesetzt.



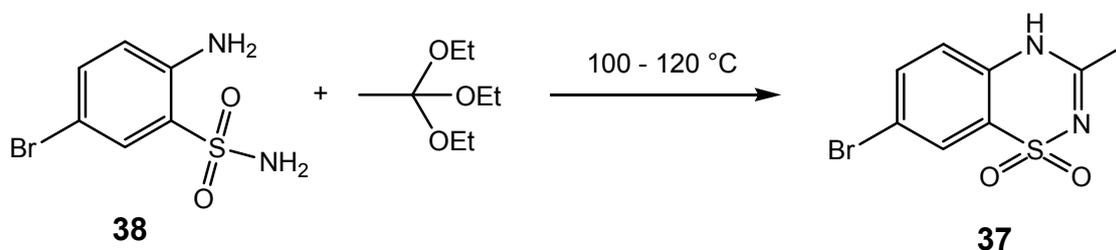
Schema 26: Synthese des Brompyridiniumsalzes **34** über die Sulfonsäure **33**

Genau so wie das Chlorpyridiniumsalz **22** wurde auch aus dem Brompyridiniumsalz **34**, durch Reaktion mit Phosphorpentachlorid, zunächst das Sulfonsäurechlorid **35** hergestellt. Da dieses, ebenso wie das Chloranalogon **21**, nicht stabil ist, erfolgte auch hier die direkte Umsetzung mit wässriger Ammoniak-Lösung zu dem Sulfonsäureamid **36**. Unter Dehydratisierung cyclisierte dieses spontan zu dem gewünschten 7-Bromdiazoxid **37** mit einer Ausbeute von 54 %.



Schema 27: Synthese des Bromdiazoxids **37**

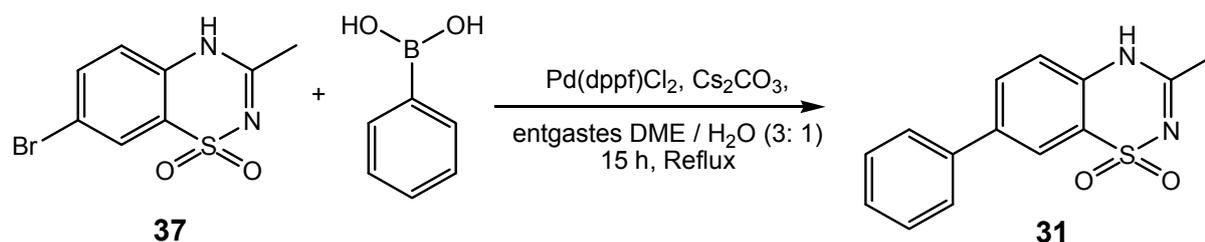
Das 7-Bromdiazoxid **37** wurde schon von *Topliss et al*^[25] auf einem alternativen Weg dargestellt. Die verwendete Strategie dabei ist der in Schema 5 aufgeführte Weg 1, wobei der entscheidende Reaktionsschritt die thermische Kondensation von Orthoesigsäureethylester (1,1,1-Triethoxyethan) mit 2-Amino-5-brombenzolsulfonsäureamid **38** ist. Letzteres läßt sich aus 2-Aminobenzolsulfonsäureamid durch Bromierung darstellen.^[31]



Schema 28: Literatursynthese^[25] des Bromdiazoxids **37**

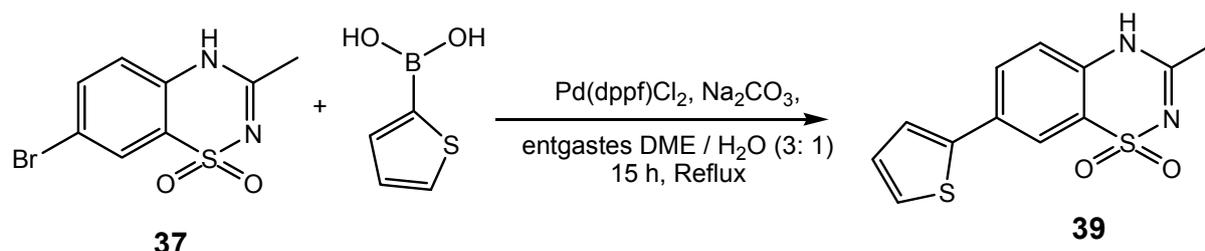
2.1.5.2 Derivatisierung der 7-Position des Bromdiazoxids **37**

Mit dem dargestellten 7-Bromdiazoxid **37** wurde die Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Phenylboronsäure durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen waren dabei die gleichen, wie bereits weiter oben beschrieben. Als Base fand jedoch Cäsiumcarbonat statt Natriumcarbonat Verwendung. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnte das 7-Phenyldiazoxidderivat **31** mit 50 %iger Ausbeute gewonnen werden.



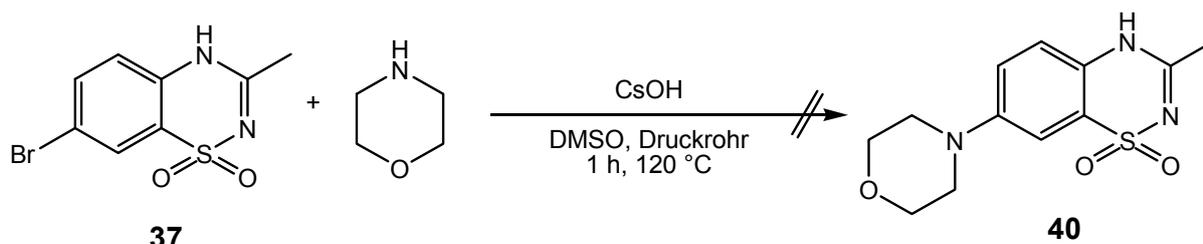
Schema 29: Synthese des 7-Phenyldiazoxids **31**

Ebenso wurde die Reaktion mit Thiophen-2-boronsäure zu Verbindung **39** durchgeführt. Hierbei ergab sich lediglich ein Umsatz von ca. 10 %, welcher nur massenspektrometrisch aus dem erhaltenen Rohprodukt bestimmt wurde. Eine Aufreinigung des Rohprodukts wurde aufgrund des geringen Umsatzes und der niedrigen Ausbeute nicht durchgeführt.

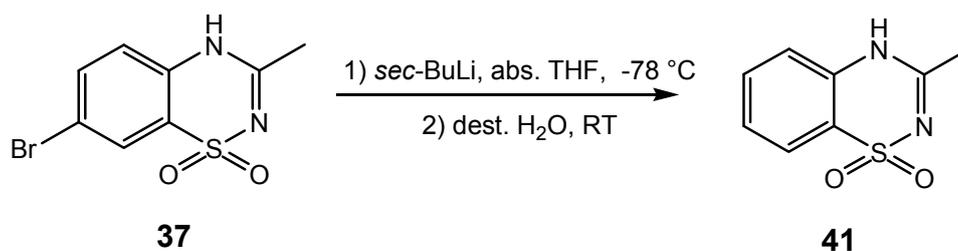


Schema 30: Synthese des 7-Thiophenyldiazoxids **39**

Als weitere Möglichkeit der Derivatisierung des Bromdiazoxids **37** wurde die Reaktion mit Morpholin versucht, welche unter Cäsiumhydroxid-Einwirkung durchgeführt wurde.^[32] Im erhaltenen Rohprodukt konnte lediglich das Edukt **37** identifiziert werden.

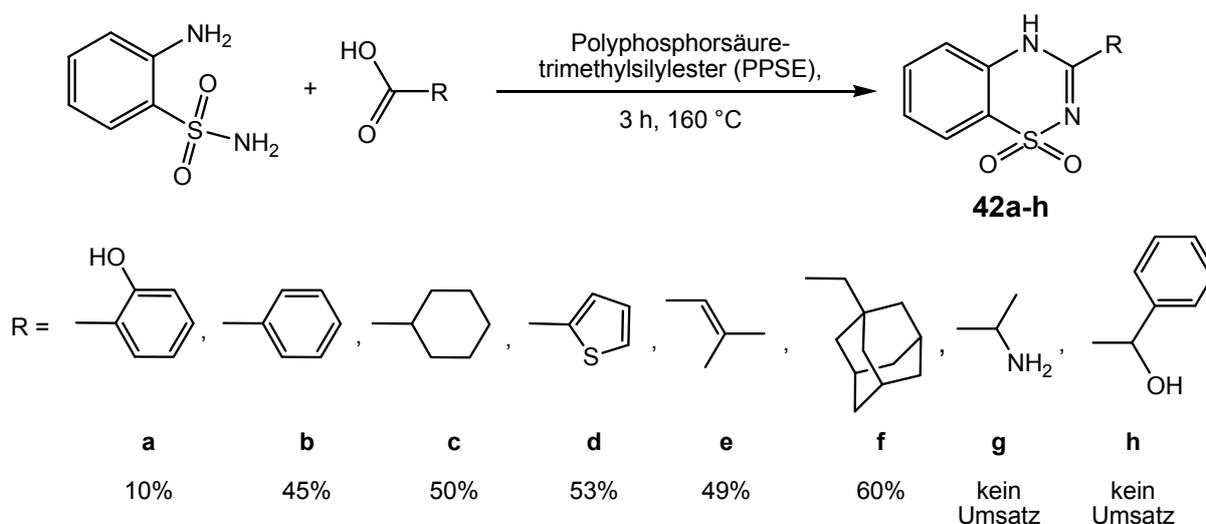
Schema 31: Reaktion von 7-Bromdiazoxid **37** mit Morpholin

Bei der Umsetzung des 7-Bromdiazoxids **37** mit 2 Äquivalenten *sec*-Butyllithium trat erwartungsgemäß neben der *N*-Deprotonierung ein Brom-Lithium-Austausch ein. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Produkt **41** erhalten, welches allerdings nur kernresonanzspektroskopisch im Rohprodukt nachgewiesen und nicht sauber isoliert wurde. Mittels des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums wurde ebenfalls der Umsatz der Reaktion mit 23 % bestimmt.

Schema 32: Brom-Wasserstoff-Austausch des Bromdiazoxids **37** über ein arylisches Lithium-Intermediat

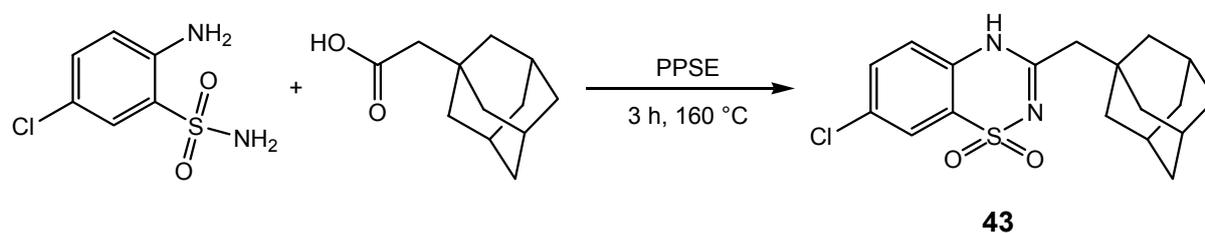
2.1.5.3 Variation der 3-Position des Diazoxid-Grundgerüsts

In der Literatur sind zahlreiche Diazoxidderivate beschrieben, welche in 3-Position eine Aminoalkylgruppe aufweisen. Diese erweisen sich in zellphysiologischen Untersuchungen zum Teil als hochaffin.^[23, 24] Rein aliphatische oder aromatische Substituenten an dieser Position sind nur sehr wenige bekannt. Daher sollen in dieser Arbeit in 3-Position Alkyl- und Cycloalkyl-substituierte Diazoxide dargestellt werden. Da eine Variation über das Carbanion der 3-Methylgruppe nicht möglich ist, erfolgte die Darstellung von Diazoxiden mit Variation der 3-Position über die literaturbekannte Polyphosphorsäuretrimethylsilylester-vermittelte Kondensation von 2-Aminobenzolsulfonsäureamid mit Carbonsäuren.^[33] Die mit dieser Reaktion hergestellten Verbindungen **42a**, **e** und **f** sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die Kondensation mit Alanin bzw. Mandelsäure gelang jedoch nicht.



Schema 33: Synthese verschiedener in 3-Position substituierter Diazoxide **42a-h**

In den zellphysiologischen Untersuchungen (s. 2.1.6) erweist sich das Diazoxid-Derivat **42f** als ähnlich affin wie das ursprüngliche Diazoxid **4** und zeigt zudem eine signifikante Selektivität gegenüber dem SUR2B. Daher sollte anhand dieses Derivats geklärt werden, wie ein Chlorsubstituent in 7-Position die Affinität bzw. Selektivität beeinflusst. Die Darstellung erfolgte ebenfalls über die Polyphosphorsäuretrimethylsilylester-vermittelte Kondensation von 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonsäureamid mit Adamantyllessigsäure und lieferte das gewünschte Produkt **43** mit einer Ausbeute von 78 %.



Schema 34: Synthese des Diazoxid-Derivats **43**

2.1.6 Zellphysiologische Untersuchungen der dargestellten Diazoxide

Die zellphysiologischen Untersuchungen an den verschiedenen Kaliumkanal/Rezeptor-Kombinationen werden im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. Lemoine im Institut für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Die Aktivitätsmessungen der dargestellten Diazoxidderivate wurden auf unterschiedliche Arten bestimmt. Die Ermittlung der Bindungsaffinitäten (K_D) erfolgte mittels Radioligandbindungsstudien. Darüber hinaus kam zur Bestimmung der halbmaximal-wirksamen Konzentration (EC_{50}) ein spezielles Fluoreszenz-Verfahren zur Messung des Membranpotentials mittels des Membran-Farbstoffs DiBAC₄(3) zur Anwendung. Der Nachweis einer möglichen kaliumkanalöffnenden Wirkung erfolgte durch die Blindprobe mittels Antagonisierung durch Glibenclamid. Bei dem verwendeten *in-vitro*-Testsystem handelt es sich um HEK293-Zellen (human embrionic kidney, menschliche embryonale Nierenzellen), welche die Kaliumkanal/Rezeptor-Kombination SUR2B/Kir6.1 stabil exprimieren. Dieses Testsystem steht stellvertretend für Zellen der glatten Muskulatur zu denen auch die Aortenzellen zählen. In Tabelle 4 finden sich die ermittelten Bindungsaffinitätswerte an HEK293-SUR2B/Kir6.1-Zellen der in dieser Arbeit dargestellten Diazoxide.

Tabelle 4: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D-Werte) und der pEC₅₀-Werte für die Hyperpolarisation des Membranpotentials von HEK293-SUR2B/Kir6.1-Zellen

Diazoxidderivate				HEK293-SUR2B/Kir6.1					
				[³ H]-P 1075 Radioligand- bindung			DiBAC ₄ (3) Membran- potential		
				pK _D	ASD	n	pEC ₅₀	ASD	n
Nr.	R ³	R ⁵	R ⁷	pK _D	ASD	n	pEC ₅₀	ASD	n
4	CH ₃	H	Cl	4.97	0.02	4	5.14	0.02	6
37	CH ₃	H	Br	5.01	0.03	4	5.29	0.02	6
28	CH ₃	NO ₂	Cl	3.55	0.05	4	3.82	0.05	10
29	CH ₃	NH ₂	Cl	3.69	0.03	4	3.57	0.10	6
31	CH ₃	H	Phenyl	4.50	0.03	4	4.65	0.02	6
42a	<i>o</i> -Hydroxyphenyl	H	H	4.01	0.02	4	4.06	0.03	6
42b	Phenyl	H	H	4.18	0.02	4	4.00	0.02	6
42c	Cyclohexyl	H	H	4.81	0.03	4	4.51	0.03	6
42d	Thiophenyl	H	H	3.95	0.03	4	4.04	0.03	6
42e	Isobutenyl	H	H	4.50	0.02	4	4.26	0.02	6
42f	Methyladamantyl	H	H	5.19	0.03	4	4.95	0.04	9
43	Methyladamantyl	H	Cl	5.49	0.03	4	5.90	0.05	8

ASD = asymptotische Standardabweichung, n = Anzahl der Versuche

Unter Betrachtung der Affinitätswerte können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Durch die Substitution des Chlors in 7-Position gegen Brom kann eine kaum messbare Aktivitätssteigerung verzeichnet werden (Vergleich von **4** mit **37**). Eine Substitution gegen eine Phenylgruppe führt allerdings zu einer deutlichen Abnahme der Affinität (Vergleich von **4** mit **31**).
- Das Einführen eines Nitro- bzw. Aminosubstituenten in 5-Position wirkt sich negativ auf die Affinität aus (Vergleich von **4** mit **28** bzw. **29**).
- Größere Substituenten in 3-Position bei gleichzeitiger Abwesenheit des Chlor-Substituenten in 7-Position führen im Allgemeinen zu einer signifikanten Abnahme der Bindungsaffinitäten (Vergleich von **4** mit **42a-e**).

- Ein großer, aber flexibler Methyladamantyl-Substituent in 3-Position zeigt trotz fehlendem Chlorsubstituenten in 7-Position eine nahezu gleiche Affinität wie Diazoxid (Vergleich **4** mit **42f**).
- Die Kombination eines großen, flexiblen Substituenten in 3-Position und eines Chlorsubstituenten in 7-Position führt zu einer signifikanten Steigerung der Affinität, welche die des Diazoxids sogar übertrifft (Vergleich **42f** mit **43** bzw. **4** mit **43**).

In Abbildung 2.2 sind die Bindungsaffinitäten der in dieser Arbeit synthetisierten Diazoxidderivate im Vergleich mit Diazoxid **4** graphisch aufgearbeitet.

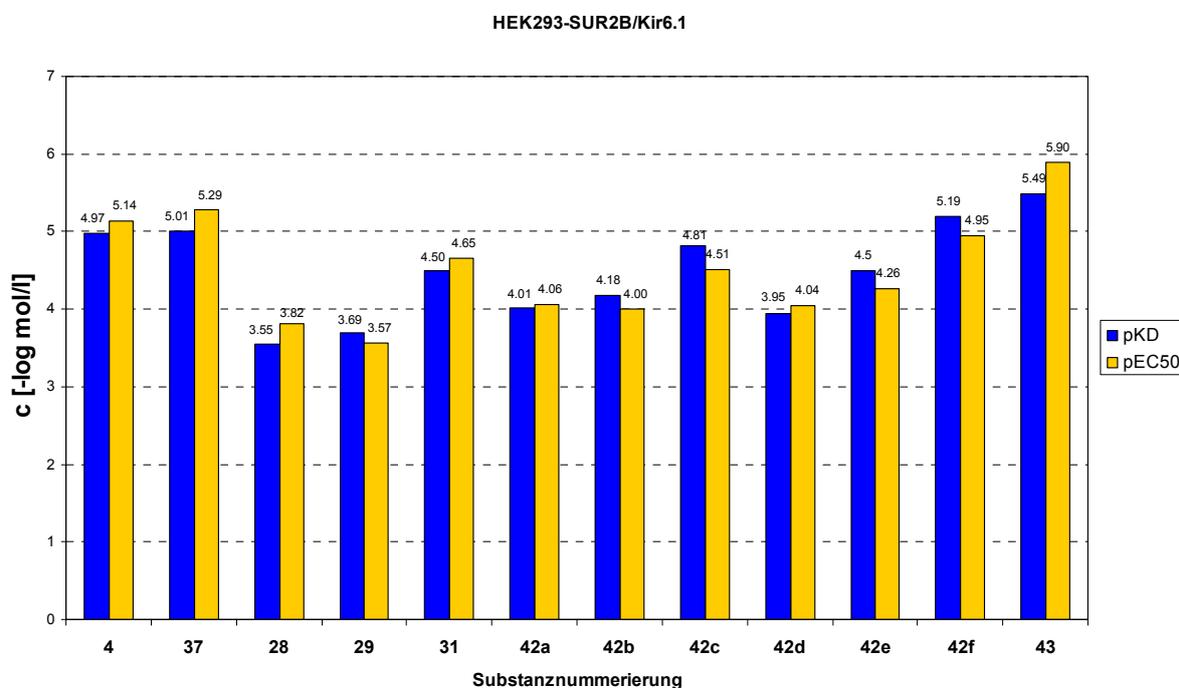


Abbildung 2.2: Bindungsaffinitäten der Verbindungen **28**, **29**, **31**, **37**, **42a - f** und **43** im Vergleich mit Diazoxid **4**

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Effekte auf unterschiedliche Kaliumkanal/Rezeptor-Kombinationen erfolgt ebenfalls über die Messung des Membranpotentials mittels des bereits erwähnten Fluoreszenz-Verfahrens. Hierbei wird allerdings die prozentuale agonistische Wirkung der entsprechenden Diazoxide ermittelt. Neben den bereits erwähnten HEK293-SUR2B/Kir6.1-Zellen kommen stellvertretend für β -Zellen des Pankreas CHO-Zellen (chinese hamster ovary, Ovarienzellen des chinesischen Hamsters) zur Anwendung. Diese exprimieren stabil die Kaliumka-

nal/Rezeptor-Kombination SUR1/Kir6.2. In Tabelle 5 finden sich die ermittelten prozentualen Agonismuswerte an HEK293-SUR2B/Kir6.1- bzw. CHO-SUR1/Kir6.2-Zellen der in dieser Arbeit dargestellten Diazoxide.

Tabelle 5: Vergleich der Effekte der Diazoxidderivate bei 10^{-4} M an HEK293-SUR2B/Kir6.1- und CHO-SUR1/Kir6.2-Zellen

Diazoxidderivate				Mittelwerte des Agonismus [%] bei 10^{-4} M					
				DiBAC ₄ (3) Membranpotential					
				HEK293-SUR2B/Kir6.1			CHO-SUR1/Kir6.2		
Nr.	R ³	R ⁵	R ⁷	Wert [%]	SF	n	Wert [%]	SF	n
4	CH ₃	H	Cl	98.9	0.8	8	96.4	1.0	8
37	CH ₃	H	Br	99.0	0.6	6	97.2	0.7	10
28	CH ₃	NO ₂	Cl	36.7	4.3	10	29.7	2.6	6
29	CH ₃	NH ₂	Cl	35.1	4.4	6	17.1	1.4	6
31	CH ₃	H	Phenyl	74.3	3.1	4	30.5	3.5	9
42a	<i>o</i> -Hydroxyphenyl	H	H	57.0	4.1	8	32.7	1.7	10
42b	Phenyl	H	H	47.5	3.4	5	1.7	0.8	6
42c	Cyclohexyl	H	H	79.9	3.7	6	18.5	2.0	12
42d	Thiophenyl	H	H	55.7	3.0	8	6.8	1.5	6
42e	Isobutenyl	H	H	64.9	2.8	9	10.7	1.7	8
42f	Methyladamantyl	H	H	95.6	7.3	11	3.6	2.3	6

SF = Standardfehler, n = Anzahl der Versuche

Für das Diazoxid-Derivat **43** liegen für diese Untersuchungsmethode bisher keine endgültigen Daten bezüglich der Selektivität vor. Erste Untersuchungen zeigen aber, dass diese Verbindung eine vergleichbare Selektivität aufweist wie das entsprechende unchlorierte Diazoxid-Derivat **42f**.

Anhand der bestimmten Agonismus-Werten, an den verschiedenen SUR-Einheiten (HEK293-SUR2B/Kir6.1 bzw. CHO-SUR1/Kir6.2), der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Diazoxide ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

- Die zuvor schon aufgeführte Feststellung, dass durch die Substitution des Chlorsubstituenten in 7-Position gegen Brom keine signifikante Änderung der Aktivität, sowohl gegenüber SUR2B als auch gegenüber SUR1, verzeichnet wird (Vergleich von **4** mit **37**).
- Durch Einführen einer Nitro- bzw. Aminogruppe in 5-Position sinkt die Aktivität an beiden Rezeptortypen (SUR2B bzw. SUR1) erheblich (Vergleich von **4** mit **28** bzw. **29**). Diese Ergebnisse stimmen mit den zuvor ermittelten Affinitäten überein (vgl. Tab. 4).
- Die Aktivitäten gegenüber den SUR2B-Zellen sind bei fast allen hier untersuchten Diazoxiden höher als gegenüber den SUR1-Zellen. Die einzigen Ausnahmen sind das ursprüngliche Diazoxid **4** und sein 7-Brom-Analogon **37**, deren Aktivitäten gegenüber beiden Kanälen sich als nahezu identisch erweisen.
- Die Verbindung **42f** weist gegenüber den HEK293-Zellen (SUR2B) eine dem Diazoxid **4** ähnlich starke Wirkung auf. Allerdings ist die Wirkung gegenüber den CHO-Zellen (SUR1) drastisch herabgesetzt, so dass das Diazoxidderivat **42f** selektiv die Zellen der glatten Muskulatur agonisiert.

Die zuletzt gezogenen Schlussfolgerungen gelten anhand erster Untersuchungen auch für das Diazoxid-Derivat **43**. Allerdings erweist sich die Verbindung **43** als signifikant affiner im Vergleich zum Diazoxid **4**. Der Chlorsubstituent in 7-Position hat vermutlich keinen Einfluß auf die Selektivität.

In Abbildung 2.3 sind die prozentualen agonistischen Effekte auf das Membranpotential der in dieser Arbeit synthetisierten Diazoxidderivate im Vergleich mit Diazoxid **4** graphisch wiedergegeben.

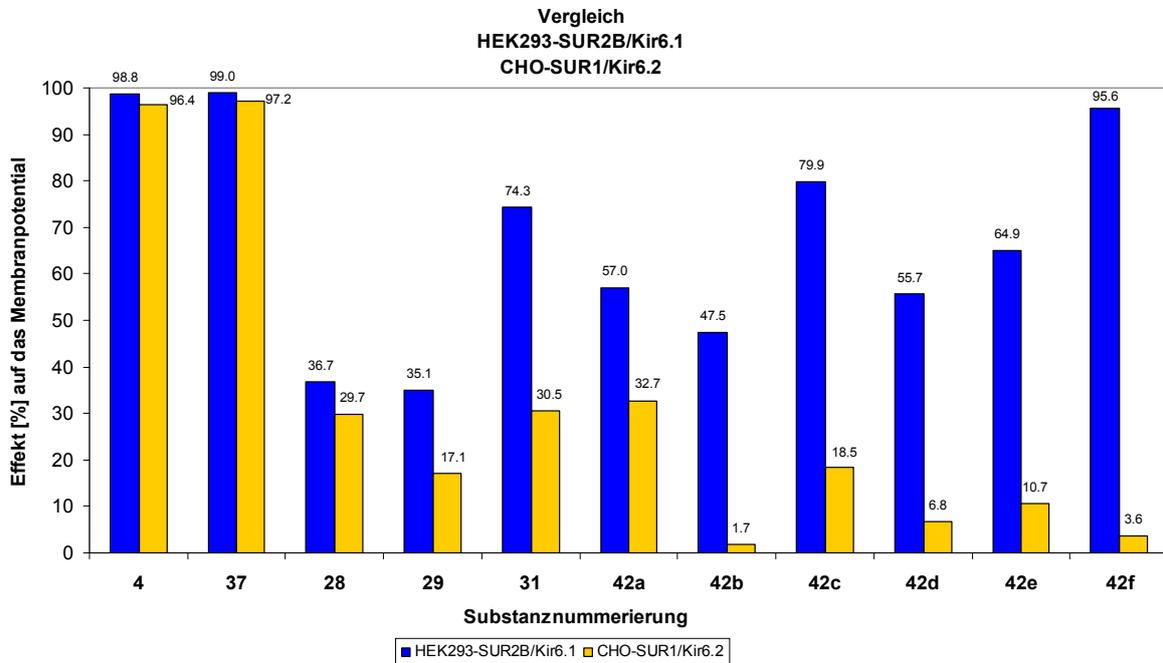


Abbildung 2.3: Aktivitätswerte der Verbindungen **28**, **29**, **31**, **37** und **42a - f** im Vergleich mit Diazoxid **4**

Hauptteil

Ein Maß für die Selektivität der Diazoxidderivate stellt die Differenz der agonistischen Effekte an SUR2B und SUR1 dar. Zur Verdeutlichung sind in Abb. 2.4 diese Differenzen neben den prozentualen agonistischen Effekten aufgeführt.

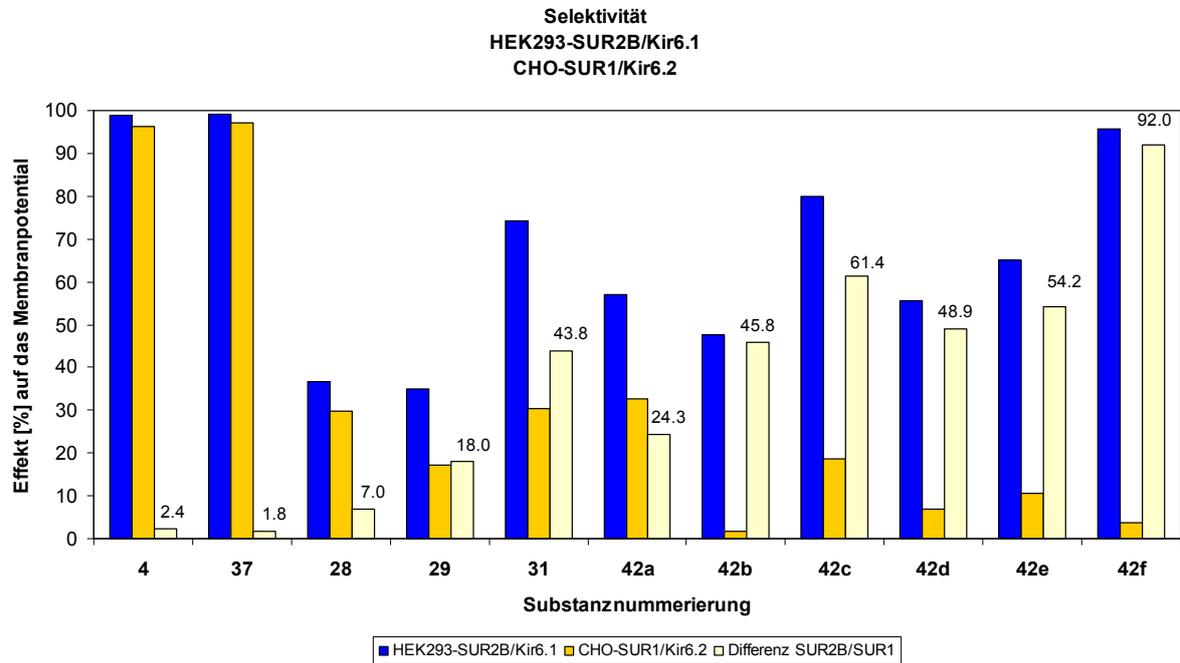
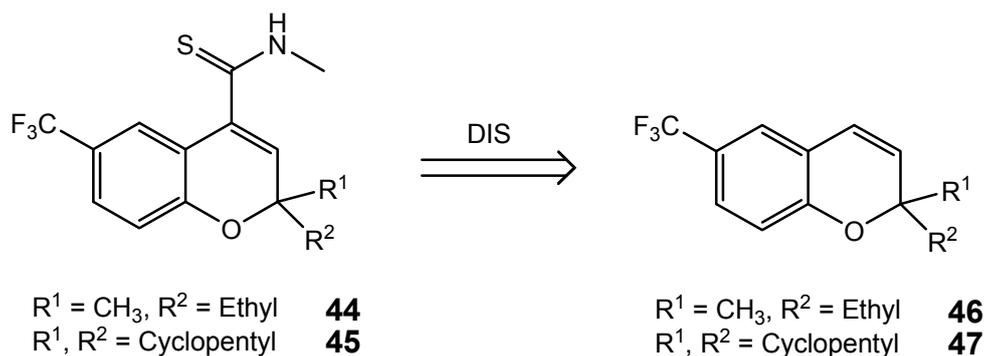


Abbildung 2.4: Selektivitäten der Bindung der Diazoxidderivate **28, 29, 31, 37** und **42a - f** an SUR2B gegenüber SUR1 im Vergleich mit Diazoxid **4**

2.2 Benzopyrane

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, zeigen Benzopyrane mit einer Carbothioamidgruppe in 4-Position besonders dann eine hohe Wirksamkeit, wenn in 6-Position eine elektronenziehende und an der 2-Position Alkylgruppen vorhanden sind. Beispielsweise zeigen die Carbothioamide **13**, **15** und **17** aus Tabelle 3 hohe Affinitäten, weshalb die wichtigen Strukturelemente dieser Verbindungen übernommen werden. Die in Schema 35 abgebildeten bisher nicht bekannten Carbothioamide **44** und **45** weisen in 2-Position aliphatische Seitenketten auf und besitzen in 6-Position eine elektronenziehende Trifluormethylgruppe, weshalb sie als potentiell kaliumkanalöffnende Syntheseeziele geeignet sind. Zudem zeigt das analoge Carbothioamid **17** eine hohe Affinität am SUR2.

Die bisher beschriebenen Darstellungen derartiger Benzopyran-Carbothioamide erstrecken sich über etliche Syntheseschritte.^[17, 18, 22] Aus diesem Grund soll hier versucht werden die Carbothioamide **44** und **45** mittels einer kürzeren und damit effektiveren Synthese darzustellen. Die Darstellung soll ausgehend von einem Chromengerüst erfolgen, da dessen Herstellung über eine abgewandelte Variante der Reaktion nach *Evans* elegant erfolgen kann.^[21, 22]

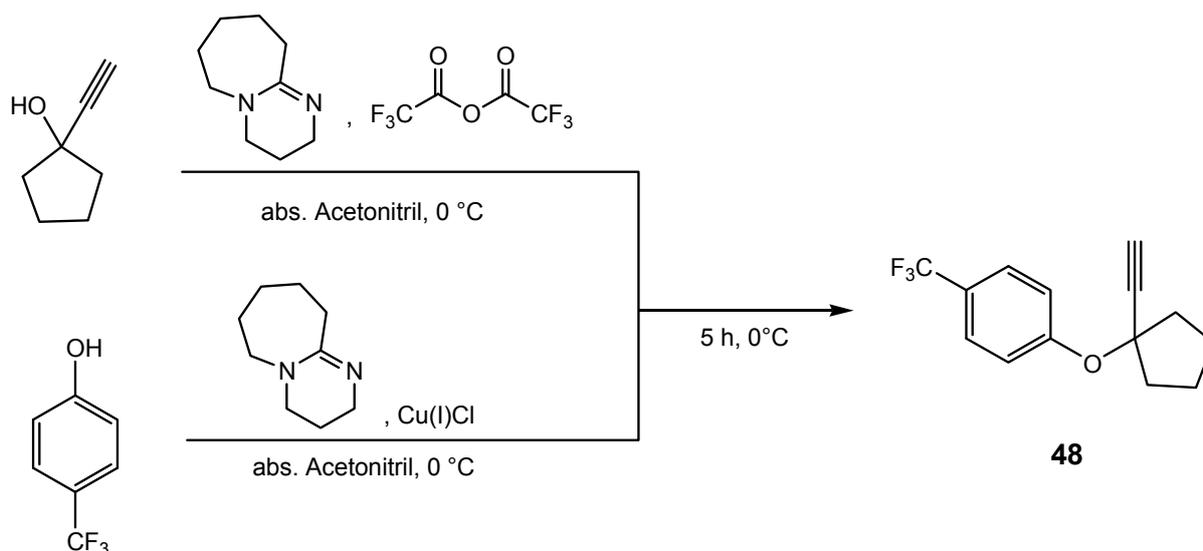


Schema 35: Retrosynthese der Carbothioamide **44** und **45**

(DIS: C-C disconnection)

2.2.1 Darstellung von 6-(Trifluormethyl)-[spirochromen-2,1'-cyclopentan]

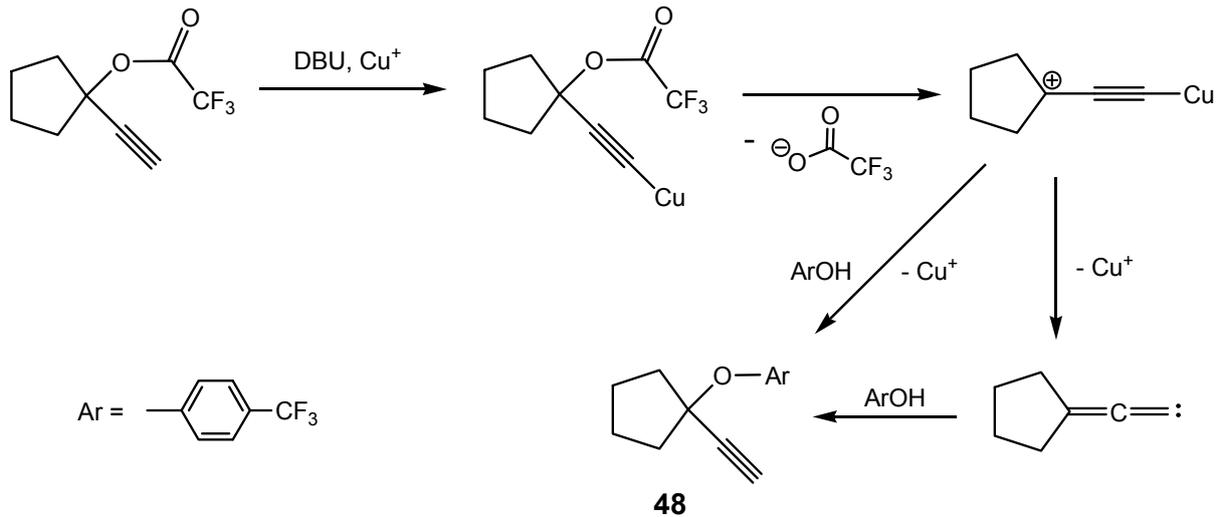
Die Darstellung der bekannten Benzopyrane mit Carbothioamidfunktionen erfolgt ausgehend von den substituierten Chromengrundgerüsten. Das Chromen **45** wurde vom Arbeitskreises Prof. Dr. H. Weber zur Verfügung gestellt. Die Darstellung erfolgte von Frau Dr. S. Plücker nach einer abgewandelten Variante der Reaktion von *Evans*.^[21, 22] Die gleiche Synthesestrategie wurde hier zur Darstellung des Chromengrundgerüsts **47** herangezogen, welches zu dem Carbothioamid **45** umgewandelt werden sollte. Zuerst wurde der aromatische Propinylether **48** synthetisiert, indem 1-Ethynylcyclopentanol mit *p*-Trifluormethylphenol verethert wird.



Schema 36: Darstellung des Phenoethers **48**

Analog zu der Variante von *Plücker* wird statt 1-Ethynylcyclopentylchlorid auch hier der Cyclopentylalkohol verwendet, da sich die Ausbeute auf diese Weise steigern lässt.^[22] Hierfür wird der Cyclopentyl-Alkohol *in-situ* mit Trifluoressigsäureanhydrid verestert, da das Triflat ein wesentlich besseres Nucleofug ist. Ebenso wird Kupfer(I)chlorid dem Reaktionsansatz beigelegt. In Schema 37 ist die literaturbekannte Reaktionsgleichung abgebildet.^[34]

Hauptteil



Schema 37: Reaktionsgleichung der Veretherung zum Phenolether **48**

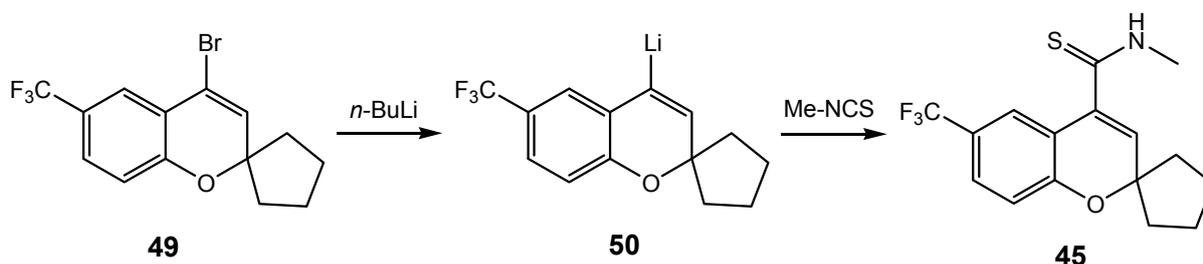
Mittels dieser Variante kann der Phenolether **48** mit einer Ausbeute von 52 % isoliert werden. Die anschließende thermische Zyklisierung zu dem substituierten Chromen **47** erfolgt in *o*-Dichlorbenzol mit 98 %iger Ausbeute.



Schema 38: Thermische Zyklisierung des Phenolethers **48** zum Chromen **47**

2.2.2 4-Brom-6-(trifluormethyl)-[chromen-2,1'-cyclopentan]

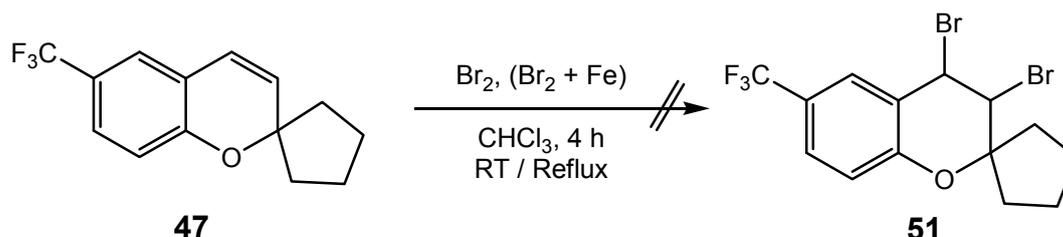
Die letzte Synthesestufe zu dem Carbothioamid **45** sollte die Reaktion des an 4-Position lithiierten Benzopyrans **50** mit Methylisothiocyanat bilden, da die Carbothioamidgruppe auf diese Weise direkt eingeführt werden könnte. Die entsprechende, lithiierte Verbindung **50** sollte mittels Brom-Lithium-Austausch aus dem Vinylbromid **49** erzeugt werden.



Schema 39: Geplante Synthese des Carbothioamids **45**

2.2.2.1 Bromierung des Chromens **47**

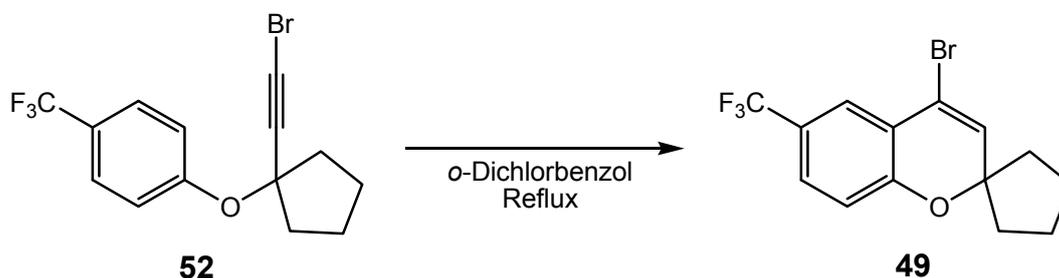
Eine Möglichkeit, das 4-Bromchromen **49** darzustellen, ist die Synthesevariante über das 3,4-Dibrombenzopyran **51**, welches durch Dehydrobromierung mittels Base in die gewünschte Verbindung **49** überführt werden sollte. Die Umsetzung des Chromens **47** mit Brom wurde in Chloroform durchgeführt, wobei weder bei Raumtemperatur noch in der Siedehitze eine Reaktion beobachtet wurde. Lediglich das Edukt **47** ließ sich identifizieren. Auch durch den Zusatz von frisch aktiviertem Eisenpulver als Katalysator bei hoher Reaktionstemperatur (Siedehitze) erfolgte kein Umsatz zu dem angestrebten Produkt **51**.



Schema 40: Versuche zur Bromierung des Chromens **47**

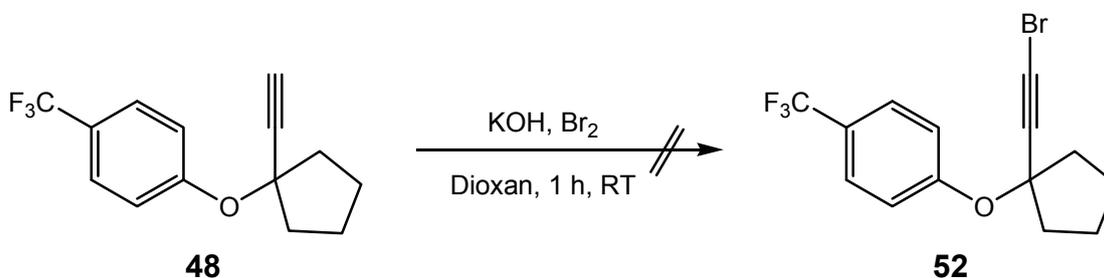
2.2.2.2 Bromierung des Propargylethers

Eine weiterer möglicher Syntheseweg zur Verbindung **49** stellt, analog der Synthese des Chromens **47**, die thermische Zyklisierung des Bromacetylen **52** dar. Mit ähnlichen γ -Brompropargylethern ist diese Reaktion bereits untersucht worden und führt zu moderaten Ausbeuten um 50 %.^[35] Trotz dieses geringen Nachteils sollte dieser Reaktionsweg versucht werden, da ein weitgehend quantitativer Verlauf des anschließenden Brom-Lithium-Austauschs (s. Schema 39) erwartet wurde.



Schema 41: Geplante Synthese der Bromvorstufe **49**

Die Darstellung der Verbindung **52** sollte, ausgehend von dem zuvor schon erzeugten Propargylether **48**, versucht werden. Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift.^[36] Hierfür wurde der in 1,4-Dioxan gelöste Ether **48** zu einer wässrigen Natriumhypobromit-Lösung gegeben, welche kurz vorher aus Kalilauge und elementarem Brom hergestellt wurde. Nach einstündiger Reaktionsdauer bei Raumtemperatur war der gewünschte γ -Brompropargylether **52** im Rohprodukt allerdings nicht nachweisbar.



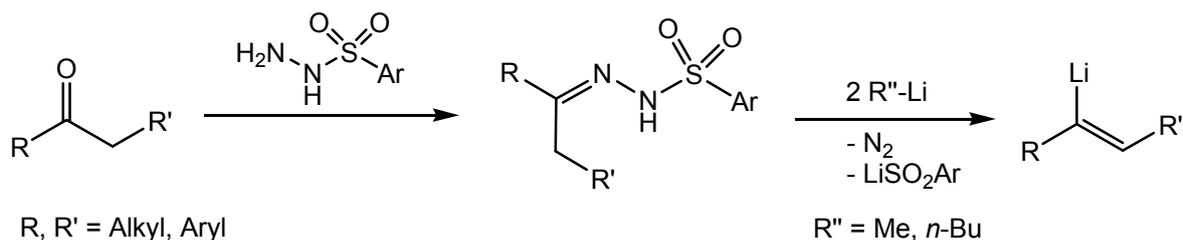
Schema 42: Versuch der Synthese von 1-[[1-(Bromethinyl)cyclopentyl]oxy]-4-(trifluormethyl)benzol **52**

Da das 4-Bromchromen **49** anhand der hier aufgezeigten Wege nicht erhalten wird, sollte nachfolgend zunächst das 4-Lithiumchromen **50** auf eine alternative Weise zugänglich gemacht werden.

2.2.3 Darstellung von *N*-Methyl-2*H*-chromen-4-carbothioamid

2.2.3.1 Shapiro-Reaktion

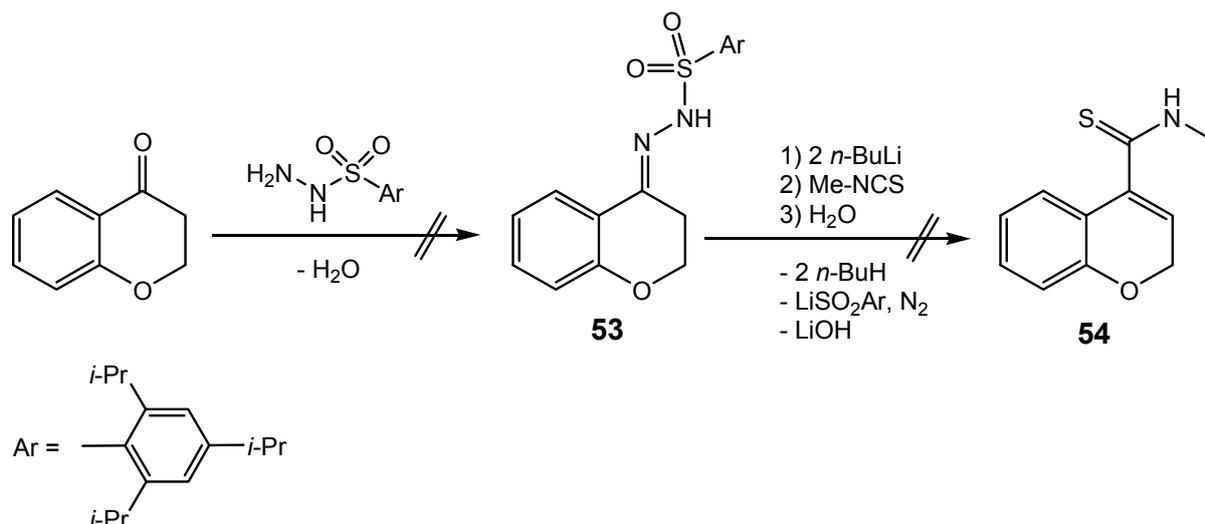
Eine Variante, um zu lithiierten Alkenen bzw. in 4-Position lithiierten Chromenen zu gelangen, ist die Shapiro-Reaktion, welche von Ketonen bzw. 4-Chromanonen ausgeht. Hierbei wird zuerst die Carbonylgruppe mit aromatischen Sulfonylhydraziden kondensiert. Das erhaltene Sulfonylhydrazon wird mittels Lithiumorganyle (z.B. Methyl- oder Butyllithium) in das entsprechende Lithiumalken überführt (Schema 43).^[37]



Schema 43: Allgemeines Reaktionsschema der Shapiro-Reaktion

2.2.3.2 Darstellung des Shapiro-Hydrazons

Als Testsystem wird kommerziell erhältlich 4-Chromanon als Ketonkomponente eingesetzt, welches mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid zum Sulfonylhydrazon **53** umgesetzt werden soll. Aus dem Hydrazon **53** kann mittels *n*-Butyllithium *in-situ* das entsprechende 4-Lithiumchromen erzeugt werden, welches direkt mit Methylisothiocyanat zu dem Carbothioamid **54** umgesetzt werden soll.



Schema 44: Reaktionsgleichung zur Darstellung des Carbothioamids **54**

Die Kondensationsversuche von 4-Chromanon mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid wurden in der Siedehitze durchgeführt, wobei salzsaures Ethanol als Lösungsmittel diente. Die Variation der Reaktionsdauer auf unter eine Minute, sowie die Verlängerung auf 90 Minuten bzw. 48 Stunden führte jedoch nicht zu dem gewünschten Hydrazone **53**. Lediglich das symmetrische Hydrazone **55** konnte isoliert werden.

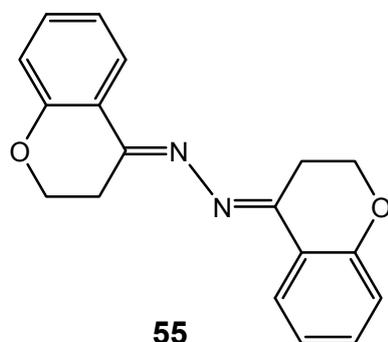
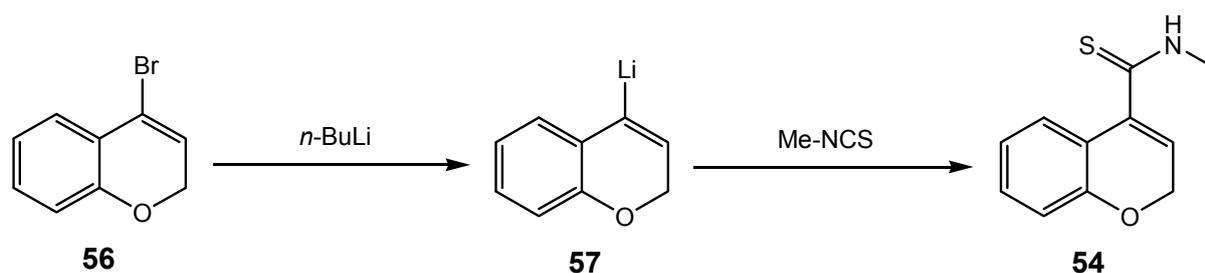


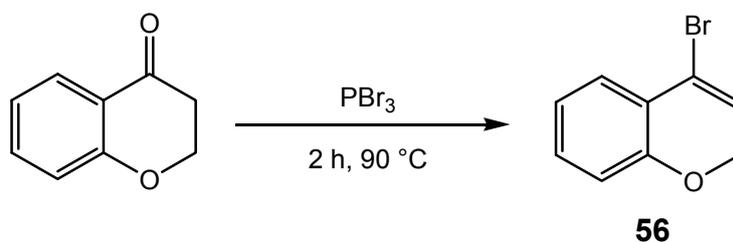
Abbildung 2.5: 1,2-Di(chroman-4-yliden)hydrazin

2.2.3.3 Darstellung von 4-Bromchromen

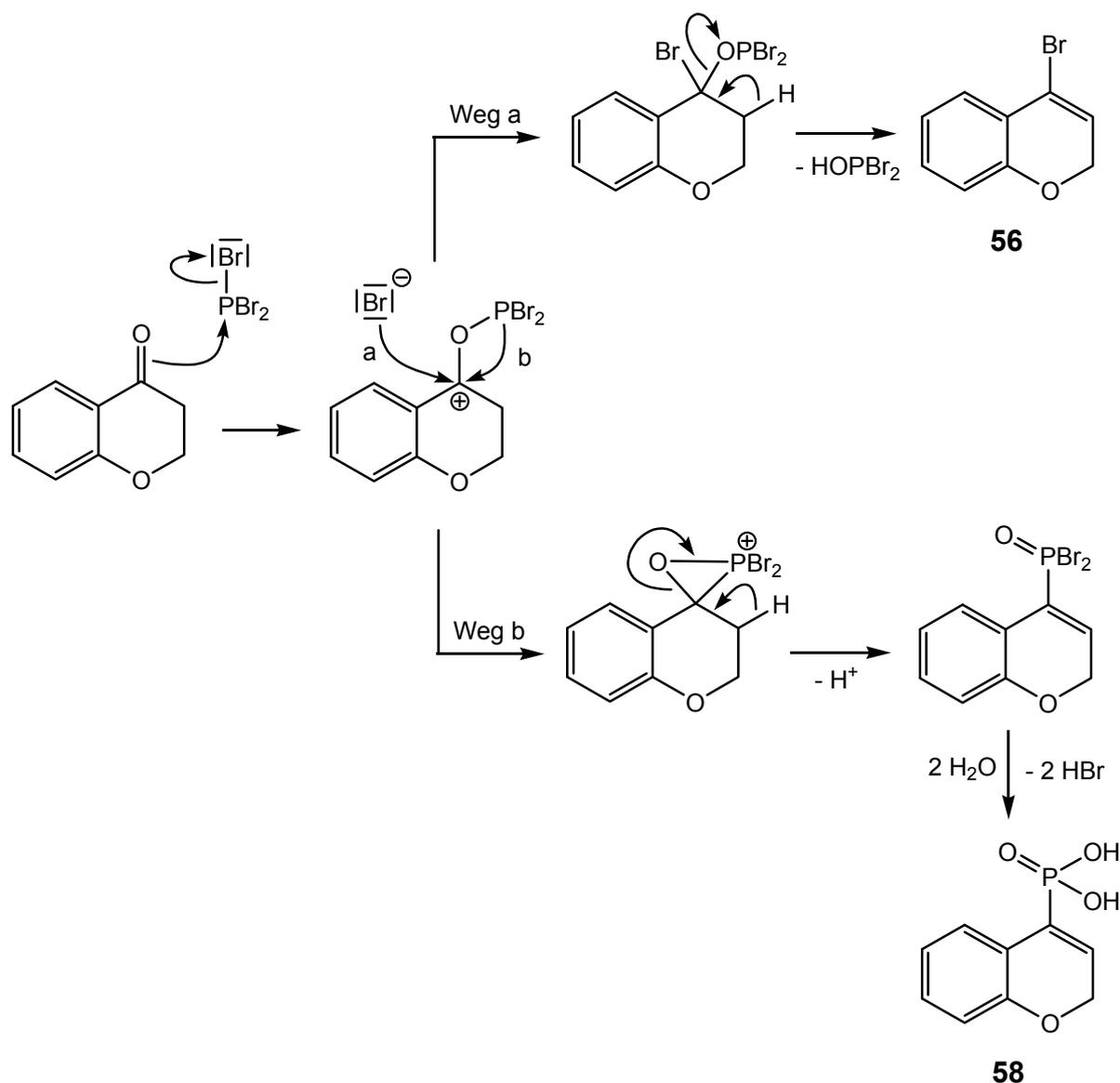
Weil durch die Shapiro-Reaktion das Carbothioamid **54** nicht zugänglich ist, sollte dieses auf einem alternativen Weg dargestellt werden. Eine weitere Synthesemöglichkeit von 4-Lithio-2*H*-chromen **57**, aus dem das Carbothioamid **54** dargestellt werden kann, ist der Brom-Lithium-Austausch von 4-Bromchromen **56**.

Schema 45: Geplante Synthese des Carbothioamids **54**

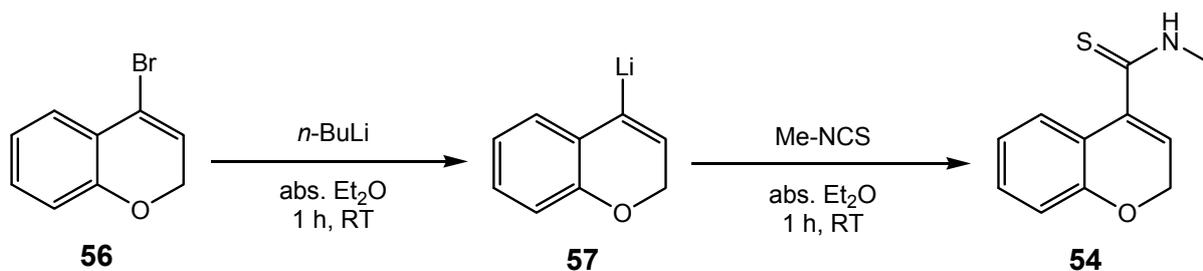
Eine literaturbekannte Methode 4-Bromchromene herzustellen stellt die Umsetzung von 4-Chromanonen mit Phosphortribromid dar.^[38] Hierfür wurde das unsubstituierte 4-Chromanon zu dem Bromchromen **56** mit einer Ausbeute von 39 % umgesetzt.

Schema 46: Darstellung von 4-Bromchromen **56**

Der in Schema 47 aufgezeigte Mechanismus lässt deutlich werden, warum die Ausbeute von Verbindung **56** moderat ist. Der intramolekulare Angriff des Phosphors (Weg b) auf das Carbeniumion erfolgt vermutlich aufgrund der räumlichen Nähe schneller als der intermolekulare Angriff des Bromidions (Weg a). Weg b führt zu einem Phosphonsäuredibromid, welches bei wässriger Aufarbeitung zur Phosphonsäure **58** hydrolysiert.^[38]

Schema 47: Reaktionsmechanismus der Darstellung des 4-Bromchromens **56**

Die lithiumorganische Verbindung **57** wurde unter inerten Bedingungen durch Reaktion des 4-Bromchromens **56** mit *n*-Butyllithium bei Raumtemperatur *in-situ* erzeugt und anschließend direkt mit Methylisothiocyanat zu dem Carbothioamid **54** umgesetzt. Letzteres konnte in einer Ausbeute von 36 % gewonnen werden. Allerdings fiel bei der Reaktion *N*-Methylpentanthioamid als Nebenprodukt an, welches sich nicht komplett entfernen ließ. Grundsätzlich ist diese Methode zur Erzeugung von Chromenen mit Carbothioamidgruppe in 4-Position geeignet.



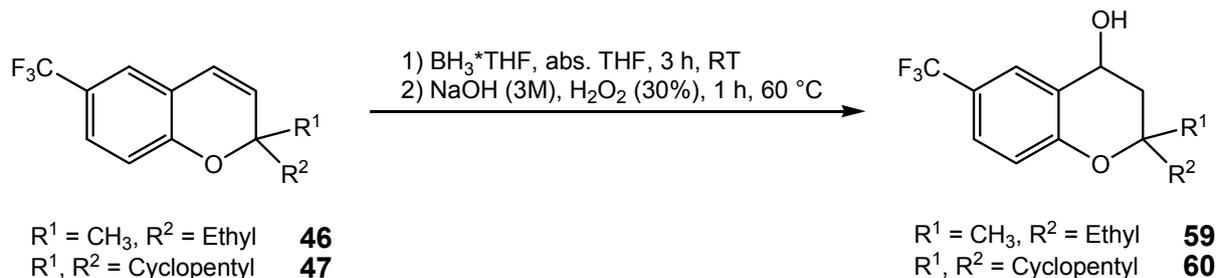
Schema 48: Darstellung des Carbothioamids **54**

2.2.4 4-Chromanone

Die Darstellung von substituierten 4-Chromanonen kann auf verschiedene Arten erfolgen, z.B. durch Ringaufbau des heterozyklischen Teils. Seit längerem ist die Kondensation von Ketonen mit substituierten 2-Hydroxyacetophenonen bekannt.^[39]

2.2.4.1 Hydroborierung zum Dihydrochroman-4-ol

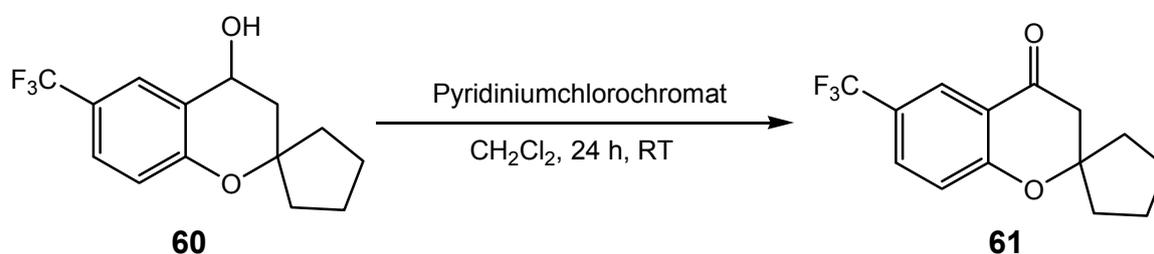
Hier bietet sich allerdings ein alternativer Weg zur Erzeugung der gewünschten 4-Chromanone an, da die heterozyklischen Grundstrukturen bereits in Form von den Verbindungen **46** und **47** vorhanden sind. Mittels Hydroborierung sind die 4-Hydroxyverbindungen **59** und **60** leicht zugänglich, da die Substituenten in 2-Position durch ihren sterischen Anspruch den Angriff des Borans an der 3-Position minimieren. Die Reaktion des Chromens **46** zum Chromanol **59** verlief wie erwartet quantitativ und ohne die Bildung von Regioisomeren. Allerdings kann durch zu hohe oder zu lange Hitzeeinwirkung die Ausbeute verringert werden, weil die Alkohole leicht wieder zu den Chromenen dehydratisieren. Die Verbindung **60** konnte analog zu Verbindung **59** dargestellt werden. Jedoch zeigte die Umsetzung der Verbindung **47** zum Chromanol **60** nur einen Umsatz von 77 %.



Schema 49: Hydroborierung der Chromenderivate **46** und **47**

2.2.4.2 Oxidation zum Chroman-4-on

Die Oxidation der Alkohole **59** und **60** sollte mittels Pyridiniumchlorochromat erfolgen. Um die erforderliche Aufreinigung zu vereinfachen, wird zuerst polymergebundenes Pyridiniumchlorochromat eingesetzt. Da weder bei Raumtemperatur noch in der Siedehitze eine Umsetzung zu den entsprechenden 4-Chromanonen stattfand, wurde frisch hergestelltes, nicht polymergebundenes Pyridiniumchlorochromat als Oxidationsmittel verwendet. In dem Falle des Alkohols **59** erfolgte ebenfalls keine Oxidation zu dem gewünschten 4-Chromanon. Das 4-Chromanon **61** konnte in diesem Fall in moderaten Ausbeuten aus dem Alkohol **60** erhalten werden.



Schema 50: Oxidation des Chromanols **60**

Da aus der Klasse der 4-Carbothioamidbenzopyrane schon zahlreiche Vertreter als Kaliumkanalöffner bekannt sind^[16 - 18], und die hier durchgeführten Versuche zu keinem einfacheren Syntheseweg führen, bzw. die Ausbeuten nur mäßig bis moderat sind, werden die Forschungen an dem Benzopyrangerüst an dieser Stelle eingestellt.

2.3 Benzanellierte heterozyklische Fünfringe

In der Literatur wurden bisher hauptsächlich 6-gliedrige Heterozyklen als hochaffine oder selektive Kaliumkanalöffner beschrieben. Meistens sind diese an reine Kohlenwasserstoff-Aromaten (z.B. die Benzopyrane **8** - **13**)^[11-18] oder heterozyklische Aromaten anelliert (z.B. NNC-55,0462 **5**, BPDZ 79 **6** oder BPDZ 79 **7**)^[09, 10]. Es stellt sich die Frage, ob eine „Ringverengung“ des 6-gliedrigen heterozyklischen Teils zu 5-Ringen ebenfalls zu Substanzen führt, welche an Kaliumkanälen wirksam sind.

2.3.1 Benzofurane

Analog zu der Benzopyran-4-carbothioamid-Grundstruktur **54** sollen Benzo[*b*]furane mit Carbothioamid-Funktion dargestellt werden. Durch eine formale Entfernung der CH₂-Gruppe des heterozyklischen Rings gelangt man zu der entsprechenden Benzofuran-Grundstruktur **62**.

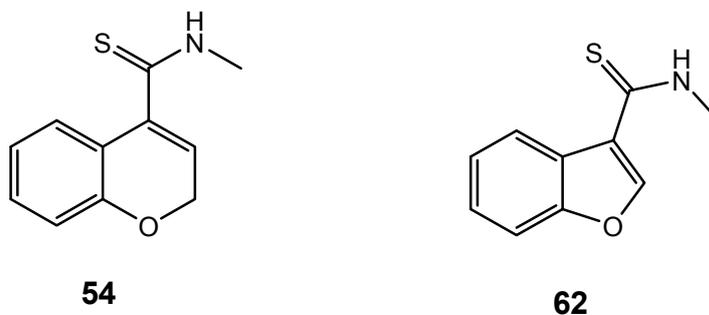
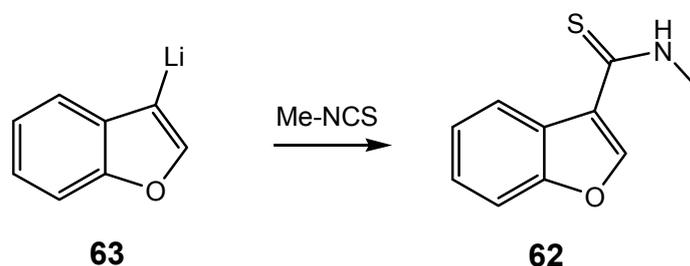


Abbildung 2.6: Vergleich der Grundstruktur **54** von Kaliumkanalöffnern aus der Benzopyran-Reihe mit der potentiell wirksamen Benzofuran-Grundstruktur **62**

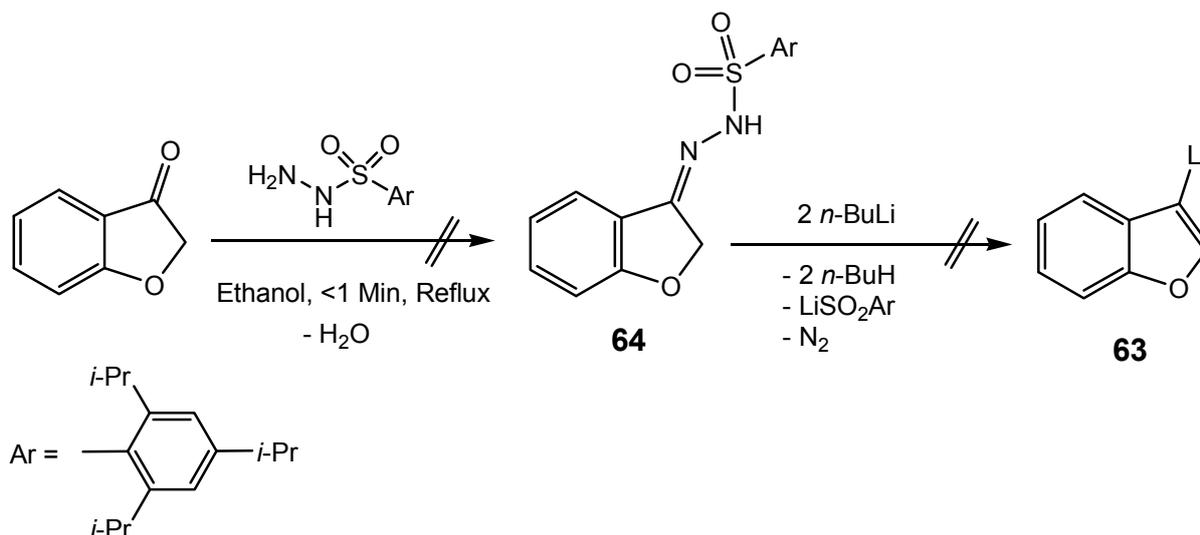
Entsprechend der Synthese des Benzopyrans **54**, soll die Darstellung ebenfalls über ein lithiumorganisches Intermediat erfolgen.



Schema 51: Geplanter Syntheseweg zur Darstellung des Benzofuran-3-carbothioamids **62**

2.3.1.1 Shapiro-Reaktion

Eine Möglichkeit an 3-Lithiobenzofuran **63** zu gelangen, ist die bereits in Kapitel 2.2.3.1 vorgestellte Shapiro-Reaktion.^[37] Analog zu der in Schema 44 beschriebenen Reaktion, sollte das entsprechende Sulfonylhydrazon **64** durch Umsetzen mit *n*-Butyllithium in das Lithiumorganyl **63** überführt werden können.



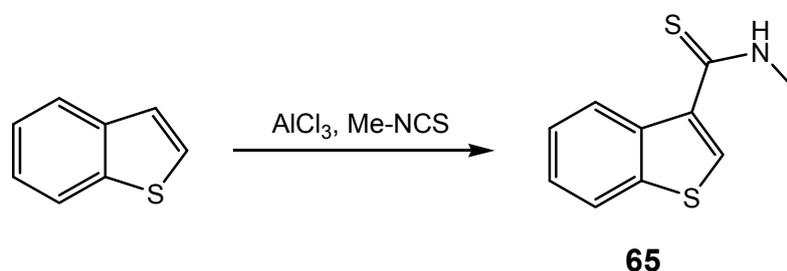
Schema 52: Versuch zur Synthese von 3-Lithiobenzofuran **63**

Die Darstellung des Sulfonylhydrazons **64** erfolgt, ausgehend von Benzofuran-3-on durch Kondensation mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid. Die gewünschte Verbindung **64** kann im Rohprodukt spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.

Die Vermutung liegt nahe, dass eine der Verbindung **55** (s. Kap. 2.2.3.2), analoge Verbindung entstanden ist.

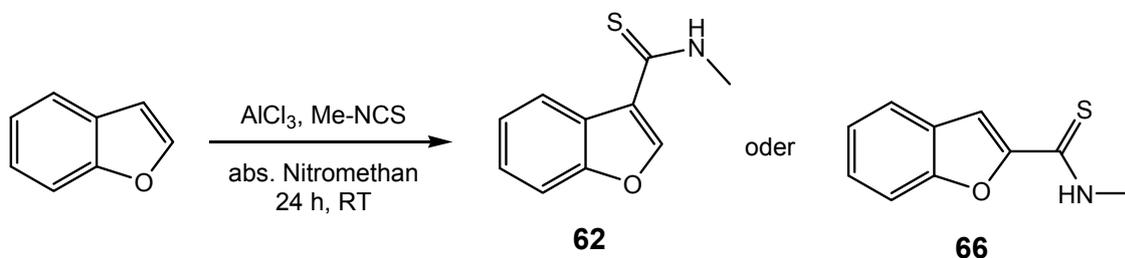
2.3.1.2 Friedel-Crafts-Reaktion

Eine alternative Synthese der Verbindung **62** könnte die literaturbekannte Friedel-Crafts-Acylierung darstellen.^[40] Diese Reaktion ist allerdings bisher nur an Benzothiophen beschrieben. Hierbei wird die Carbothioamid-Gruppe in 3-Position eingeführt.



Schema 53: Literaturbekannte Friedel-Crafts-Reaktion von Methylisothiocyanat an Benzothiophen^[40]

Mit Benzofuran ist die Reaktion bisher nicht beschrieben. In Anlehnung an die Literatur^[40] konnte ein Carbothioamid nach katalytischer Umsetzung mit Aluminiumtrichlorid und anschließender Aufarbeitung in einer Ausbeute von 12 % erhalten werden. Sowohl spektroskopische Untersuchungen des gelben Produktes, als auch fehlende Literaturdaten, lassen keine eindeutige Zuordnung der Konstitution (Carbothioamidgruppe in 2- oder 3-Position; **66** bzw. **62**) zu.

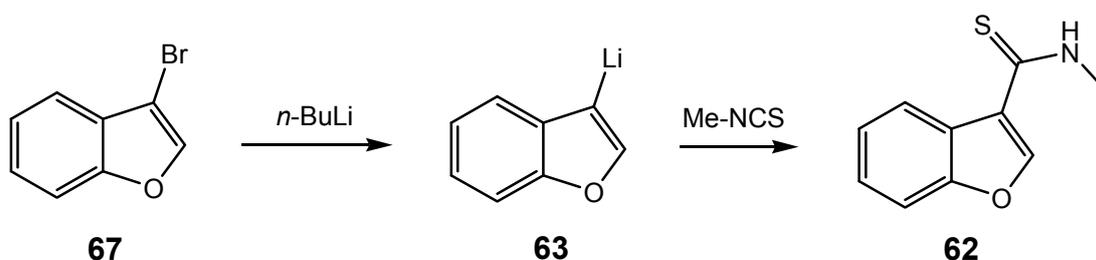


Schema 54: Friedel-Crafts-Reaktion von Methylisothiocyanat an Benzofuran

2.3.2 Konstitutionsaufklärung des Produktes der Friedel-Crafts-Reaktion

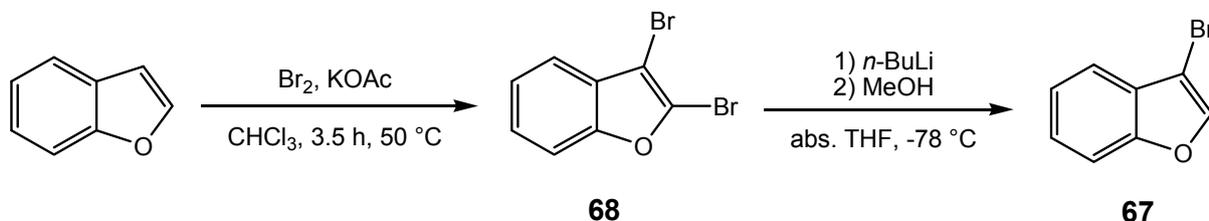
2.3.2.1 Darstellung des 3-Carbothioamids **61** mittels Brom-Lithium-Austausch

Da das 3-Carbothioamid **62** bzw. die Lithiumvorstufe **63** durch die Shapiro-Reaktion nicht erhalten werden konnte, wurde ein alternativer Syntheseweg verfolgt. Ausgehend von 3-Brombenzofuran **67** ist ein Brom-Lithium-Austausch denkbar, welcher zu der lithiumorganischen Verbindung **63** führt, aus der das 3-Carbothioamid **62** zugänglich wäre.



Schema 55: Geplanter Syntheseweg zum Carbothioamid **6**

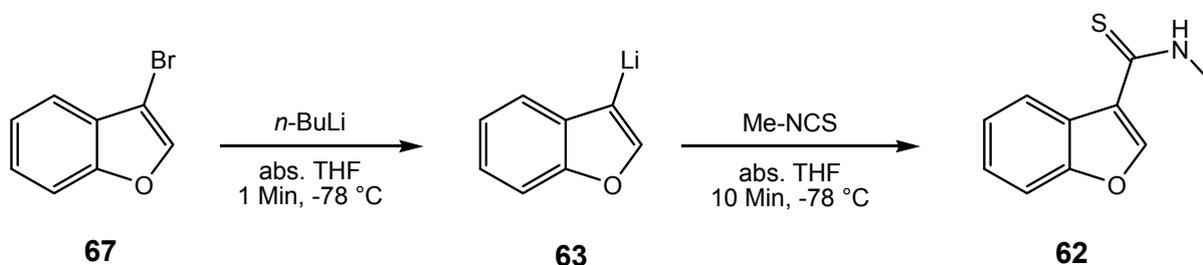
Die Synthese des 3-Brombenzofuran **67** ist literaturbekannt und erfolgte ausgehend von Benzo[*b*]furan.^[41] Durch Bromierung konnte 2,3-Dibrombenzofuran **68** mit einer Ausbeute von 45 % erhalten werden. Dieses konnte durch Umsetzung mit 1 Äquivalent *n*-Butyllithium und anschließender Hydrolyse mit Methanol in einer Ausbeute von 77 % in 3-Brombenzofuran **67** überführt werden.



Schema 56: Synthese von 3-Brombenzofuran **67**

Aus dem Bromid **67** konnte durch Reaktion mit *n*-Butyllithium *in-situ* 3-Lithiobenzofuran **63** dargestellt werden, welches allerdings sehr instabil ist und direkt mit Methyl-

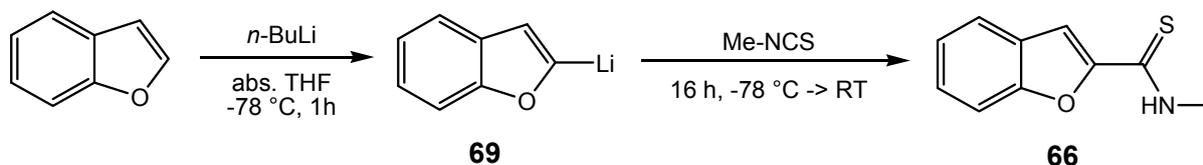
isothiocyanat zum Carbothioamid **62** umgesetzt wurde. Letzteres konnte in einer Ausbeute von 63 % gewonnen werden, jedoch fiel bei dieser Reaktion *N*-Methylpentanthioamid als Nebenprodukt an, dessen vollständige Entfernung nicht erreicht werden konnte (s. Kap. 2.2.3.3).



Schema 57: Synthese des Benzofuran-3-carbothioamids **62**

2.3.2.2 Darstellung des 2-Carbothioamids **66** durch direkte Lithiierung

Aufgrund der Tatsache, dass die Analytik des bereits hergestellten, verunreinigten 3-Carbothioamids **62** keine eindeutige Zuordnung zulässt, soll das 2-Carbothioamid **66** auf einem alternativen Weg hergestellt werden. Bei der literaturbekannten Umsetzung von Benzo[*b*]furan mit *n*-Butyllithium erfolgt die Lithiierung stets in 2-Position.^[42] Die Verbindung **69**, 2-Lithiobenzofuran, wurde *in-situ* erzeugt und direkt mit Methylisothiocyanat zu dem 2-Carbothioamid **66** umgesetzt, welches mit einer Ausbeute von 89 % isoliert werden konnte.



Schema 58: Synthese des Benzofuran-2-carbothioamid **66**

2.3.2.3 Schlussfolgerung für die Friedel-Crafts-Reaktion an Benzofuranen

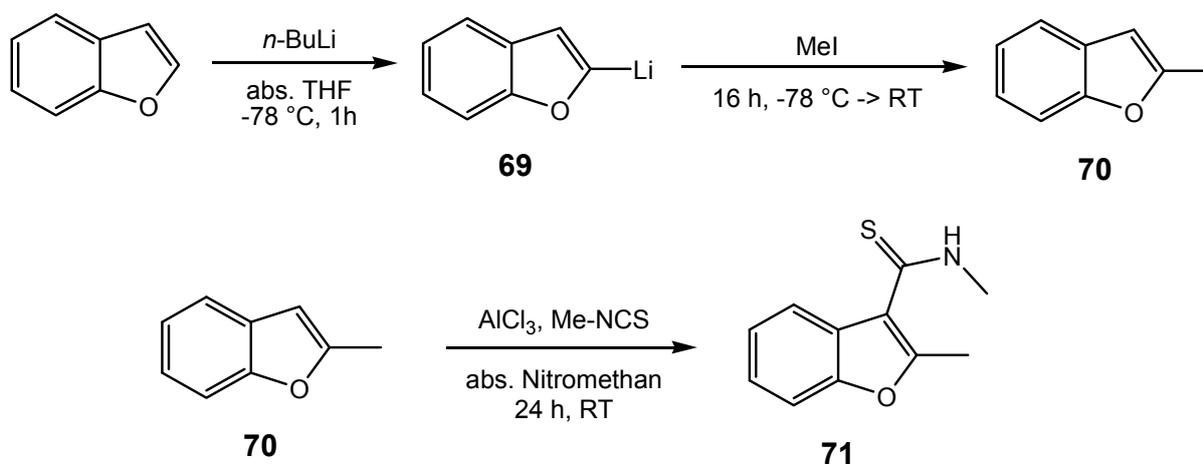
Durch den Vergleich der analytischen Daten der erhaltenen Produkte (Schemata 54, 55 und 58) kann ermittelt werden, welches der beiden regioisomeren Carbothioamide (**62** oder **66**) bei der Friedel-Crafts-Reaktion (Schema 54) entsteht. Es zeigt sich, dass die Analysedaten des Produkts **66** der Lithierungs-Reaktion (Sche-

ma 58) mit denen des Produkts der Friedel-Crafts-Reaktion (Schema 54) übereinstimmen. Für die Friedel-Crafts-Variante ergibt sich dadurch die Schlussfolgerung, dass der Angriff an Benzofuranen in 2-Position und an Benzothiophenen in 3-Position^[40] erfolgt.

2.3.3 In 2-Position erstsubstituierte 3-Carbothioamidbenzofurane mittels Friedel-Crafts-Reaktion

2.3.3.1 2-Methylbenzofuran

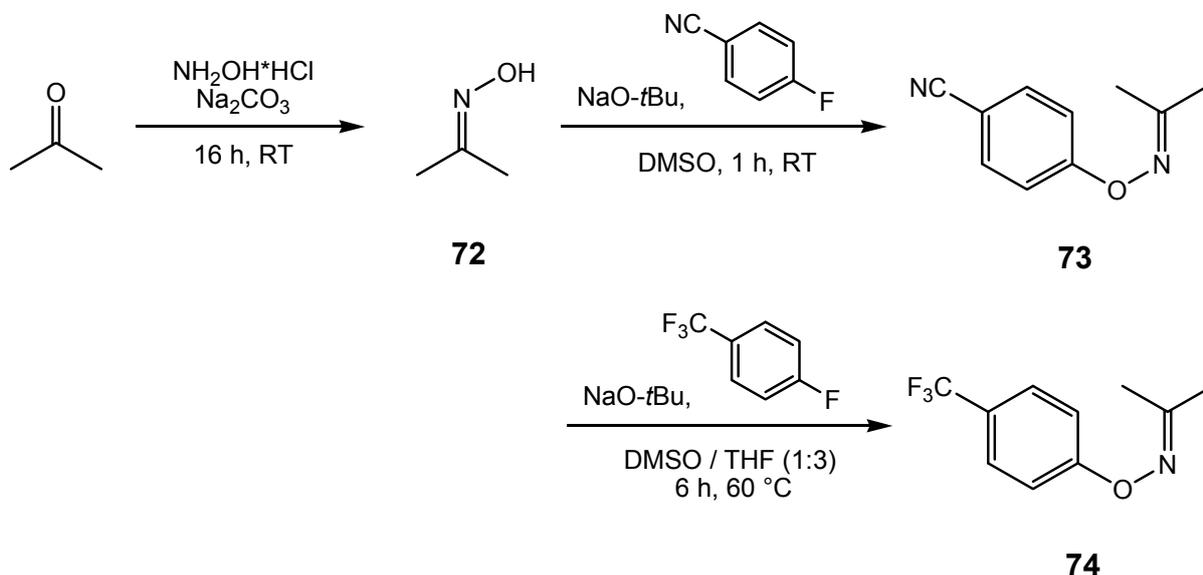
Um den elektrophilen Angriff an Benzofuran in 3-Position zu lenken, muss die 2-Position blockiert werden. Ein geeignetes und einfach zugängliches Benzofuranderivat stellt 2-Methylbenzofuran **70**^[43] dar. Entsprechend der literaturbekannten Vorschrift^[44] wurde Benzofuran mittels *n*-Butyllithium in die Verbindung **69** überführt, welche mit Methyljodid zum 2-Methylbenzofuran **70** umgesetzt wurde. Letzteres konnte mit einer Ausbeute von 68 % gewonnen werden. Durch Umsetzen mit Methylisothiocyanat unter den beschriebenen Friedel-Crafts-Bedingungen konnte, mit einer Ausbeute von 35 %, *N*-Methyl-2-methylbenzofuran-3-carbothioamid **71** erhalten werden.



Schema 59: Synthese des 2-Methylbenzofuran-3-carbothioamids **71**

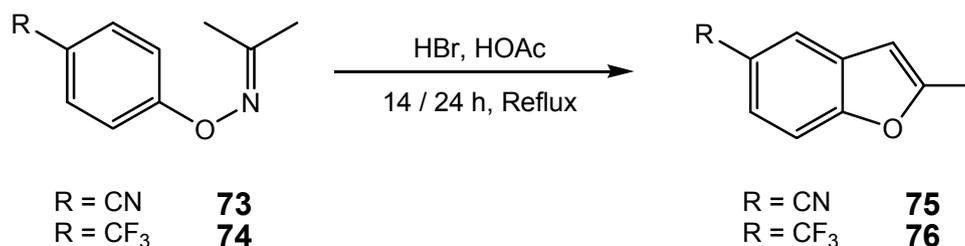
2.3.3.2 In 5-Position substituierte 2-Methylbenzofurane

Da aus der Reihe der Benzopyran-KCO's die Wirksamkeit zunimmt, wenn sich in 6-Position eine elektronenziehende Gruppe befindet, sollen Benzofuran-2-carbothioamide synthetisiert werden, die in 5-Position, welche strukturell der 6-Position der Benzopyrane entspricht, elektronenziehende Substituenten tragen. Zwei dazu geeignete Vorläufer sind die literaturbekannten Substanzen 2-Methyl-5-cyanobenzofuran **75** bzw. 2-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran **76**.^[45] Die Synthese erfolgte ausgehend von Aceton, welches mit Hydroxylamin in das bekannte Acetoxim **72**, mit einer Ausbeute von 41 %, überführt wurde.^[46] Mit 4-Cyanobenzofluorid bzw. 4-Trifluormethylbenzofluorid konnte, unter nucleophiler aromatischer Substitution, das vorher deprotonierte Acetoxim **72** in die entsprechenden phenolischen Oximether **73** bzw. **74** umgewandelt werden.^[45] Dabei verlief die Reaktion mit 4-Cyanobenzofluorid effizienter (81 % Ausbeute) als mit 4-Trifluormethylbenzofluorid (18 % Ausbeute).



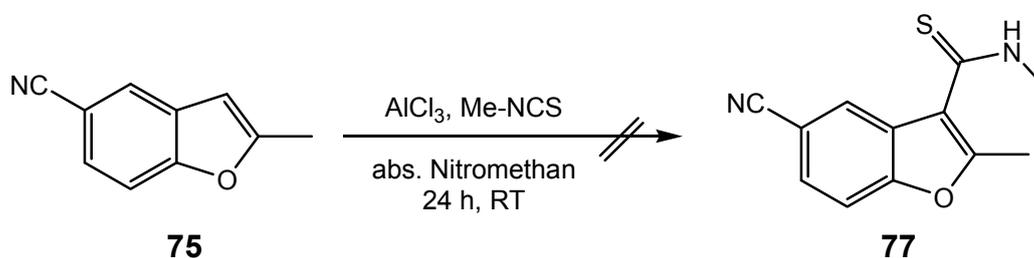
Schema 60: Synthese der phenolischen Oximether **73** bzw. **74**

Die Zyklisierung der Phenoether **73** bzw. **74** erfolgte unter sauren Bedingungen und führte zu den Benzofuranderivaten **75** und **76** mit Ausbeuten von 19 bzw. 30 %. Der Mechanismus der Zyklisierung ist ähnlich dem der bekannten Fischer-Indol-Synthese.



Schema 61: Synthese der 2-Methylbenzofurane **75** bzw. **76**

Mittels Friedel-Crafts-Reaktion sollte das 2-Methylbenzofuran **75** in das *N*-Methylcarbothioamid **77** überführt werden. Jedoch konnte unter den gegebenen Bedingungen das gewünschte Produkt **77** spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.

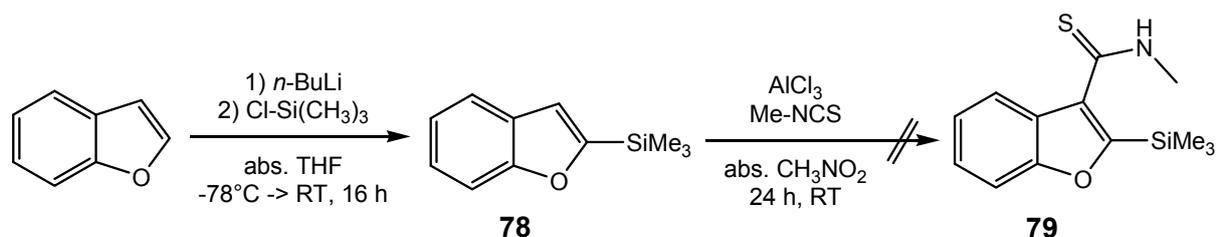


Schema 62: Versuch zur Friedel-Crafts-Reaktion von Methylisothiocyanat mit dem 2-Methylbenzofuran **75**

Für das 2-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran **76** wurde die Darstellung des entsprechenden Carbothioamids nicht untersucht, da bereits die Synthese des Carbothioamids **77** nicht zum Erfolg führte.

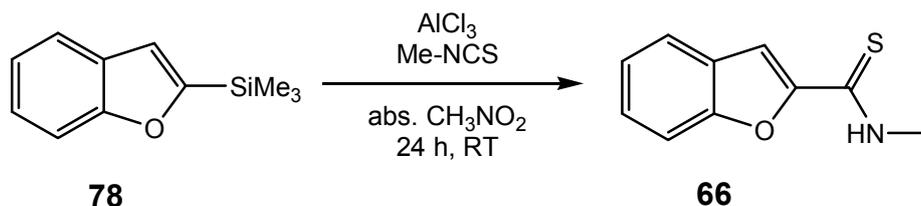
2.3.3.3 2-Trimethylsilylbenzofuran^[44]

Ein weiteres hier untersuchtes in 2-Position substituiertes Benzofuran stellt das literaturbekannte 2-Trimethylsilylbenzofuran **78**^[44] dar. Durch Umsetzen von Benzo[*b*]furan mit Butyllithium und anschließender Reaktion mit Trimethylchlorsilan konnte das Thioamid **78** nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 82 % isoliert werden. Mittels der Friedel-Crafts-Reaktion konnte das gewünschte Produkt **79** jedoch nicht erhalten werden.



Schema 63: Synthese von 2-Trimethylsilylbenzofuran **78** mit anschließender Friedel-Crafts-Reaktion

Statt des Silylbenzofurans **79** erhält man bei der Friedel-Crafts-Reaktion an 2-Trimethylsilylbenzofuran **78** das bereits oben beschriebene *N*-Methylbenzofuran-2-carbothioamid **66** in einer Ausbeute von 90 %. Denkbare Mechanismen dieser Reaktion sind einerseits eine *ipso*-Substitution oder eine säurekatalysierte Desilylierung mit anschließender Friedel-Crafts-Reaktion. Da die Ausbeuten der Friedel-Crafts-Reaktion deutlich geringer sind als die hier erzielte, ist eine *ipso*-Substitution der Trimethylsilylgruppe wahrscheinlicher.



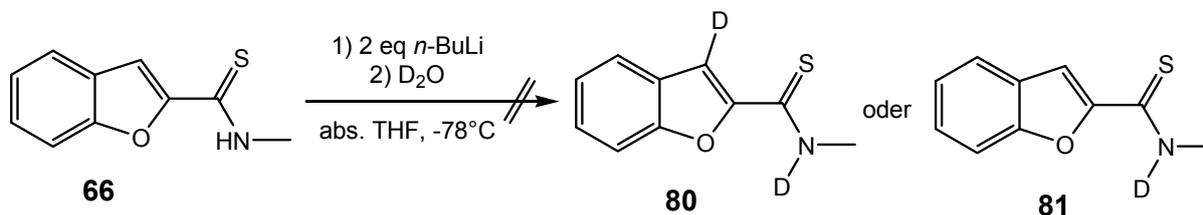
Schema 64: Friedel-Crafts-Reaktion von Methylisothiocyanat mit 2-Trimethylsilylbenzofuran **78**

2.3.4 Derivatisierung des *N*-Methylbenzofuran-2-carbothioamids **66**

2.3.4.1 Metallierungsreaktionen

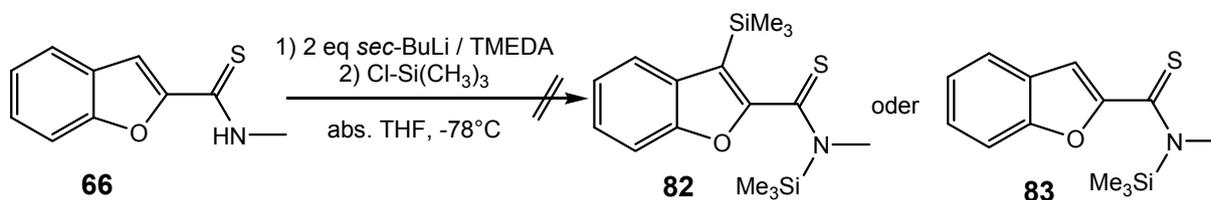
Eine Möglichkeit das Carbothioamid **66** zu derivatisieren stellen Metallierungsreaktionen durch Alkalimetallorganyle dar. Durch Umsetzen des Carbothioamids **66** mit 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium sollte eine entsprechend lithiierte Verbindung erzeugt werden, welche mit Dideuteriummonoxid (D₂O) in die deuterierten Verbindungen **80** oder **81** überführt werden sollten. Die Deuterierung vereinfacht eine eindeutige Zuordnung der Lithiierungsposition mittels NMR-spektroskopischer Analyse. Allerdings zeigte das ¹H-NMR des erhaltenen Rohprodukts keine Änderung der Signallage oder der Aufspaltung. Auch eine massenspektrometrische Untersuchung zeigte

keine Änderung gegenüber dem Edukt-Spektrum. Unter den gegebenen Bedingungen findet also keine Lithiierung des Carbothioamids **66** statt.



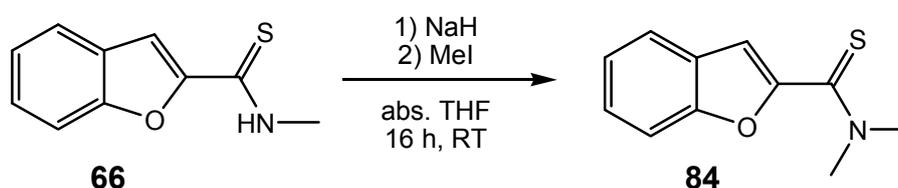
Schema 65: Versuch der Deuterierung des Carbothioamids **66**

Durch Verwendung von *sec*-Butyllithium statt *n*-Butyllithium wurde die Basenstärke erhöht. Als Elektrophil wurde Trimethylchlorsilan verwendet, da diese Gruppe im $^1\text{H-NMR}$ ein Singulett aufweist und anhand der Verschiebung die Position der vorangegangenen Lithiierung zugeordnet werden könnte. Durch den Zusatz von *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin (TMEDA) kann eine teilweise Desaggregation des organischen Lithiumreagens erreicht werden, was dessen Basizität verstärkt. In beiden Fällen konnte nach Aufarbeitung lediglich das Edukt **66** spektroskopisch nachgewiesen werden.



Schema 66: Versuch der Silylierung des Carbothioamids **66**

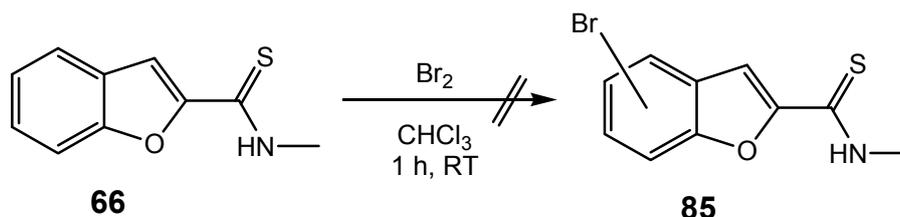
Durch Umsetzen des Carbothioamids **66** mit Natriumhydrid und anschließender Reaktion mit Methyljodid konnte das *N,N*-Dimethylsulfonamid **84** erhalten werden. Die Rohprodukt-Analytik zeigte einen Umsatz von 90 %, nach der Reinigung verbleibt lediglich ein stark nach Thiolen riechendes Öl. In der Analytik können weder das Edukt **66** noch das gewünschte Produkt **84** identifiziert werden.



Schema 67: *N*-Methylierung des Carbothioamids **66**

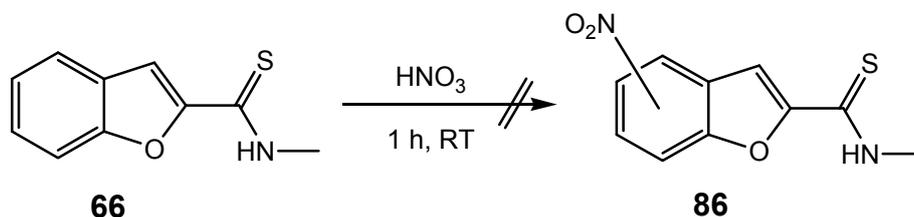
2.3.4.2 Elektrophile aromatische Substitutionen (Bromierung / Nitrierung)

Eine weitere Möglichkeit der Derivatisierung stellt die elektrophile aromatische Substitution dar. Hierbei ist die Bromierung eine einfach durchzuführende Reaktion. Allerdings fand unter den gegebenen Bedingungen keine Bromierung des aromatischen Systems zu der Verbindung **85** statt.



Schema 68: Versuch der Bromierung des Carbothioamids **66**

Auch bei der Nitrierung mit rauchender Salpetersäure fand nicht die gewünschte Reaktion zu dem Produkt **86** statt.



Schema 69: Versuch der Nitrierung des Carbothioamids **66**

Bei der massenspektrometrischen Analyse der Rohprodukte stellte sich heraus, dass in beiden Fällen (Bromierung / Nitrierung) nahezu quantitativ eine um 16 m/z-Einheiten leichtere Verbindung anfällt. Offenbar ist durch einen oxidativen Austausch des Thioamid-Schwefels gegen Sauerstoff aus dem Carbothioamid **66** das entsprechende 2-Benzofurancarbamid **87** entstanden.

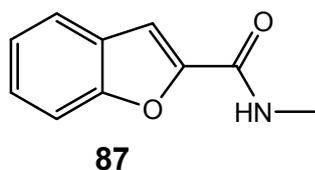
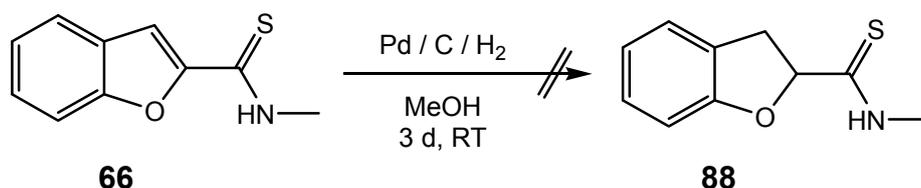


Abbildung 2.7: N-Methylbenzofuran-2-carbamid

2.3.4.3 Hydrierung

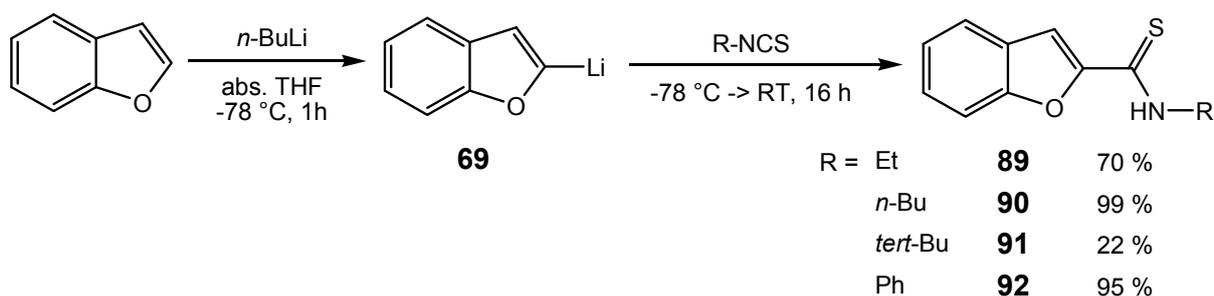
Indem die Furan-Doppelbindung des Carbothioamids in eine Einfachbindung überführt wird, erhält man an der 3-Position ein Stereozentrum, welches möglicherweise ein Einfluss auf die Aktivität der Verbindung aufweist. Mittels Palladium-Kohlenstoff als Katalysator sollte die Doppelbindung hydriert werden. Nach drei Tagen unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) war das hydrierte Benzofuran **88** mittels Analytik jedoch nicht nachweisbar.



Schema 70: Versuch der Hydrierung des Carbothioamids **66**

2.3.5 Weitere N-substituierte Benzofuran-2-carbothioamide

Analog der Lithierungsreaktion aus Kap. 2.3.2.2 konnten durch Variation des eingesetzten Isothiocyanats weitere 2-Benzofurancarbothioamide **89** - **92** erhalten werden. Die erhaltenen Ausbeuten sind in Schema 71 angegeben.



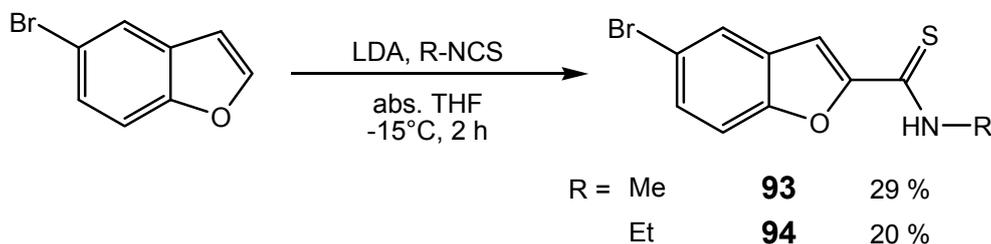
Schema 71: Synthese der N-substituierten Benzofuran-2-carbothioamide **89** - **92**

2.3.6 In 5-Position halogenierte Benzofurane

Die meisten getesteten Benzopyran-Carbothioamide (s. Kap. 1.3.2, 1.4) zeigen, wie bereits erwähnt, eine höhere Aktivität, wenn sich in der 6-Position eine elektronenziehende Gruppe befindet. Analog dazu sollten daher verschiedene Derivate des Benzofurans mit Halogen- bzw. Trifluormethyl-Gruppe in 5-Position synthetisiert und als KCO's getestet werden.

2.3.6.1 5-Brombenzofuran-2-carbothioamide

Mittels der literaturbekannten Lithiierung von kommerziell erhältlichem 5-Brombenzofuran in 2-Position^[47] und anschließender Umsetzung mit Methyl- bzw Ethylisothiocyanat konnten die beiden 5-Brombenzofuran-2-carbothioamide **93** und **94** in moderaten Ausbeuten erhalten werden.

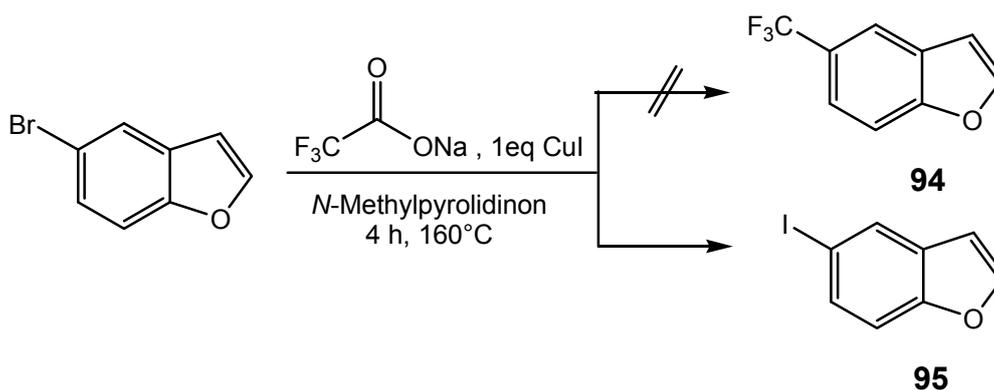


Schema 72: Synthese der 5-Brombenzofuran-2-carbothioamide **93** und **94**

2.3.6.2 5-Trifluormethylbenzofuran

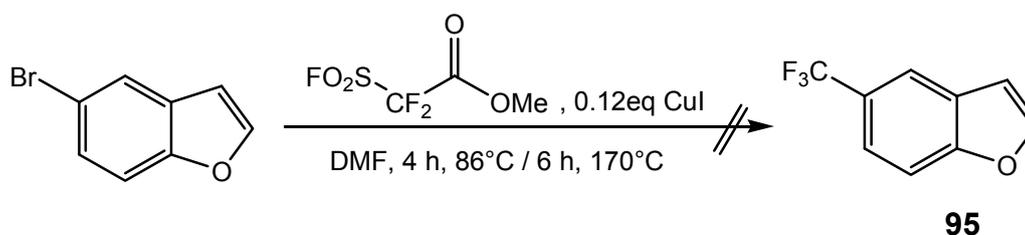
Ein weiterer geeigneter Substituent ist die Trifluormethylgruppe, da sich diese innerhalb der Klasse der Benzopyran-4-carbothioamide als besonders aktivitätssteigernd herausgestellt hat (s. Tab. 3 bzw. Schema 4, Verbindung **16** im Vergleich mit Verbindung **17**).^[22] Auch die wirksamste Verbindung aus der Klasse der Benzothiazine (s. Tab. 3 bzw. Abb. 1.6, Verbindung **14**) weist in 6-Position eine Trifluormethylgruppe auf.^[19] Aus diesem Grund soll die Darstellung von 5-Trifluormethylbenzofuran **95** erfolgen. Eine Synthese dieser Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Allerdings gibt es verschiedene Syntheseverfahren, um an aroma-

tischen Systemen den Bromsubstituenten gegen eine Trifluormethylgruppe zu ersetzen. Eine Möglichkeit ist die radikalische Substitution mittels Natriumtrifluoracetat und Kupfer(I)iodid.^[48] Der Radikalstart erfolgt thermisch. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels konnte das Produkt **95** analytisch nicht nachgewiesen werden. Eine andere Verbindung war gaschromatographisch jedoch mit 15 % nachweisbar: 5-Iodbenzofuran **96**. Diese Variante zur Darstellung von 5-Iodbenzofuran **96** ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.



Schema 73: Angestrebte Variante 1 des Brom-Trifluormethyl-Austauschs an 5-Brombenzofuran

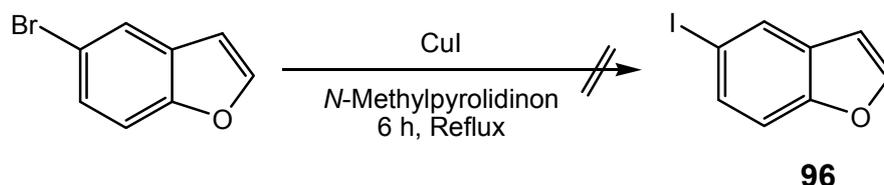
Eine weitere Variante zum Brom-Trifluormethyl-Austausch wird in der Literatur durch die Verwendung von Methyl-2,2-difluor-2-fluorsulfonylacetat unter Einwirkungen von katalytischen Mengen Kupfer(I)iodid beschrieben.^[49] Nach der Aufarbeitung konnte unter den angegebenen Bedingungen 5-Trifluormethylbenzofuran **95** nicht in der Analytik nicht identifiziert werden. Auch eine Erhöhung der Temperatur von 86°C auf 170°C führte nicht zu dem gewünschten Produkt **95**. Bei diesen Reaktionen entstand entgegen der vorherigen Variante kein 5-Iodbenzofuran **96**.



Schema 74: Angestrebte Variante 2 des Brom-Trifluormethyl-Austauschs an 5-Brombenzofuran

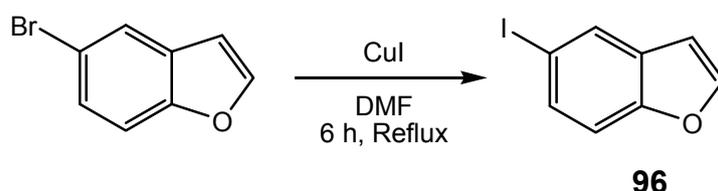
2.3.6.3 5-Iodbenzofuran

Da in einer der vorherigen Reaktionen (Kap. 2.3.6.2) 5-Iodbenzofuran **96** als Nebenprodukt entstanden ist, sollte durch das Umsetzen von Kupfer(I)iodid mit 5-Brombenzofuran in siedendem *N*-Methylpyrrolidinon dieses gezielt erzeugt werden. Unter den gegebenen Bedingungen konnte nach 6 Stunden Reaktionsdauer das gewünschte Produkt 5-Iodbenzofuran **96** nicht nachgewiesen werden.



Schema 75: Versuch des radikalischen Brom-Iod-Austausch an 5-Brombenzofuran

Durch Austausch des Lösungsmittels gegen *N,N*-Dimethylformamid, konnte nach einer Reaktionsdauer von 6 Stunden das gewünschte 5-Iodbenzofuran **96** in der Analytik lediglich mit einem Umsatz von 8 % nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde auf eine Isolation des Produktes **96** verzichtet.

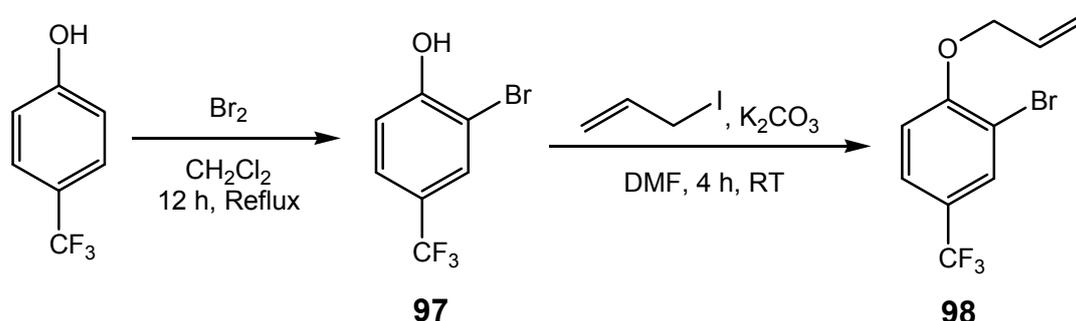


Schema 76: Synthese von 5-Iodbenzofuran **96**

2.3.6.4 5-Trifluormethyl-3-methylbenzofuran

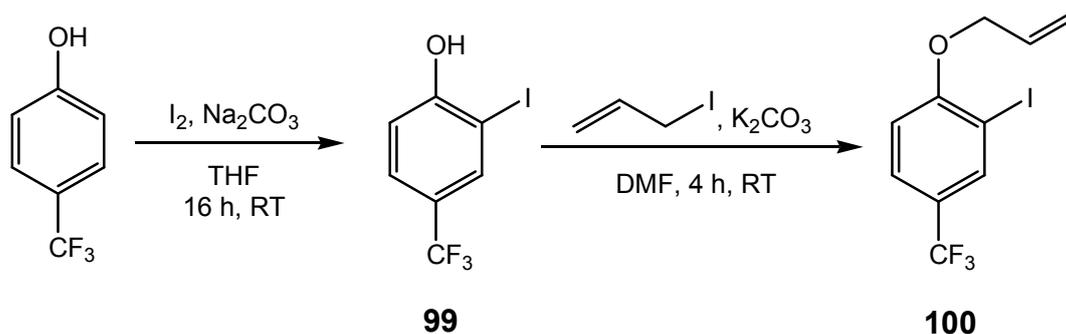
Eine weitere Möglichkeit in 5-Position substituierte Benzofurane zu erzeugen stellt die intramolekulare Heck-Reaktion dar.^[50] Bei der Heck-Reaktion^[51] handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion von Aryl- oder Alkenylhalogeniden oder Triflaten mit Alkenen um zu höher substituierten Alkenen zu gelangen. Die intramolekulare Heck-Reaktion zur Darstellung der entsprechenden Benzofurane erfolgt ausgehend von *o*-Iodarylallylthern^[50] und ist für 3-Methyl-5-trifluormethyl-

benzofuran **101** literaturbekannt.^[52] Auch mit *o*-Bromarylallylethern wird die intramolekulare Heck-Reaktion in der Literatur beschrieben^[53], allerdings handelt es sich bei dem eingesetzten Substrat um ein elektronenreiches Anilin. Mit trifluormethylierten Arylethern ist diese Art der Reaktion noch nicht untersucht worden. Da bei der Variante über den entsprechend *o*-Iodarylallylether Schwierigkeiten bei der Aufreinigung beschrieben sind^[52], wird gleichzeitig die alternative Variante über das aromatische Bromid verfolgt. Durch die literaturbekannte Bromierung von 4-Trifluormethylphenol konnte das gewünschte Bromid **97** nach der Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 99 % erhalten werden.^[54] In Anlehnung an die bekannte Veretherung^[52] wurde das Bromphenol **97** mit Allyliodid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat als Base zu dem allylierten Phenolether **98** umgesetzt. Letzterer konnte mit einer Ausbeute von ungefähr 81 % erhalten werden. Da sich das Produkt **98** schon bei Raumtemperatur als instabil erweist und anhand der analytischen Daten eine ausreichende Reinheit gegeben ist, wurde auf weitere Reinigungsschritte verzichtet und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

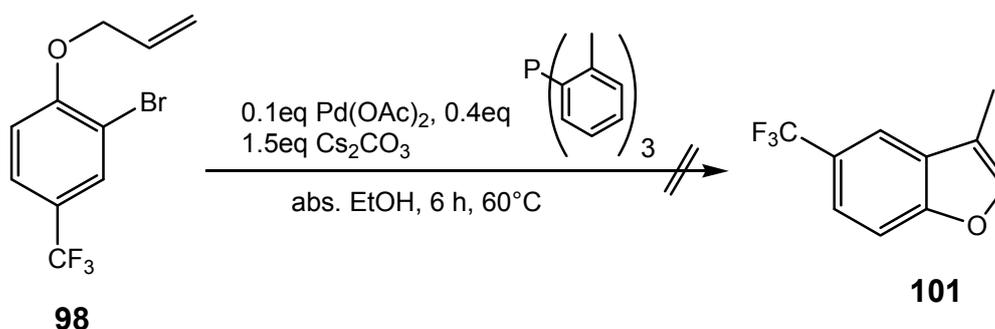


Schema 77: Synthese des allylierten Bromphenols **98**

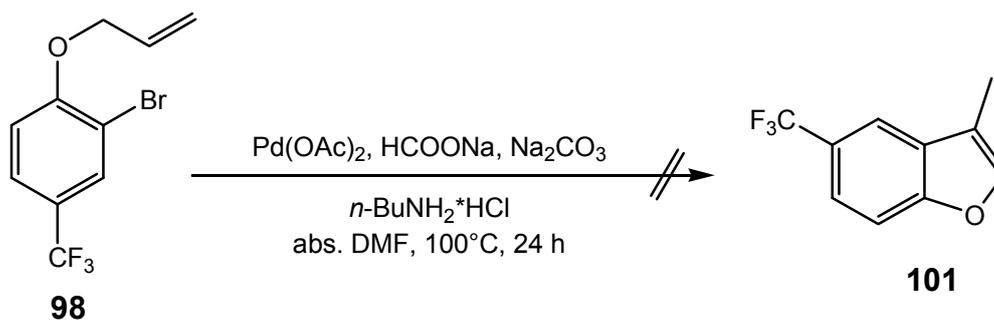
Bei der literaturbekannten^[52] Iodierung von 4-Trifluormethylphenol konnte nach fraktionierter Vakuumdestillation das Produkt **99** mit 43 % Ausbeute erhalten werden. Wie schon in der Literatur beschrieben, erfolgte trotz der erwähnten destillativen Reinigung keine quantitative Trennung von 4-Trifluormethylphenol und dem aromatischen Iodid **99**. Im Destillat finden sich das Edukt (4-Trifluormethylphenol) und das Produkt **99** in einem gaschromatographisch ermittelten Verhältnis von ungefähr 1 : 3. Die Veretherung erfolgte in Anlehnung an die Literaturvorschrift.^[52] Hier wurde statt des beschriebenen Allylbromids alternativ Allyliodid eingesetzt. Nach der Aufarbeitung konnte das allylierte Produkt **100** mit ca. 36 % Ausbeute erhalten werden. Auch hier ließ sich trotz destillativer Reinigung keine vollständige Trennung erzielen.

Schema 78: Synthese des allylierten Iodphenols **100**

Zunächst wurde versucht das Bromid **98** zu 3-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran **101**, unter Verwendung des von *Hermann*^[55] entwickelten Katalysators, zu zyklisieren. Im Rohprodukt ließ sich das Produkt **101** allerdings nicht nachweisen.

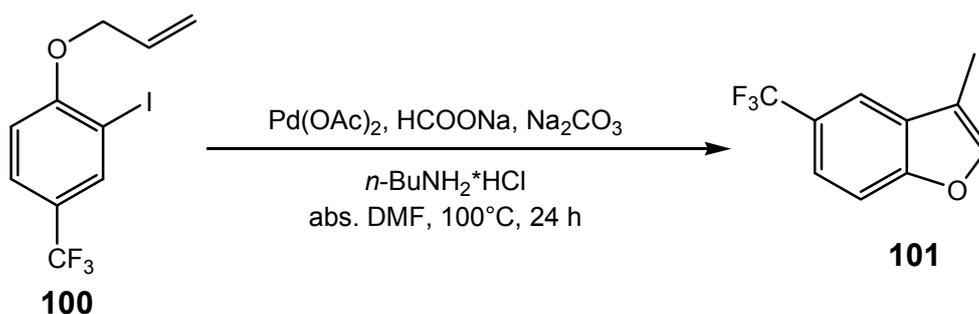
Schema 79: Versuch der Zyklisierung des Bromids **98** unter Verwendung des Katalysators nach *Hermann*^[55]

Als zweite Möglichkeit sollte die Zyklisierung des Bromids **98** mittels der literaturbekannten Bedingungen^[52], analog zum Iodid **99** untersucht werden. Jedoch konnte unter den gegebenen Bedingungen keine Umsetzung zu dem Produkt **101** verzeichnet werden.



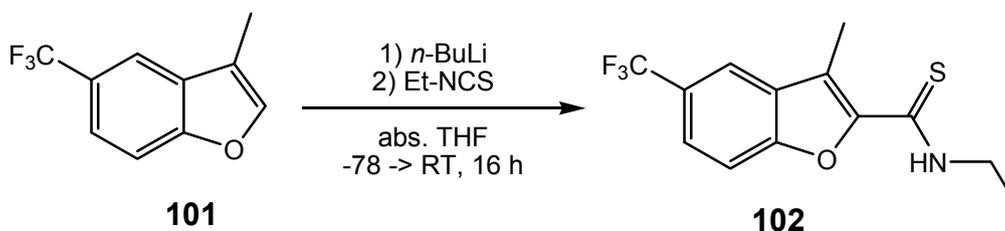
Schema 80: Versuch der Zyklisierung des Bromids **98** unter Verwendung der Literaturbedingungen^[52]

Mittels Palladiumacetat, Natriumformiat, Natriumcarbonat und *n*-Butylammoniumhydrochlorid gelang die Zyklisierung des aromatischen Iodids **100** zu dem Benzofuranderivat **101** nach der Aufreinigung mit einer Ausbeute von 30 %.



Schema 81: Synthese von 3-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran **101**

Das erhaltene 3-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran **101** wurde nach der bekannten Lithiierungsmethode mit Ethylisothiocyanat in das Carbothioamid **102** überführt. Nach Reinigung konnte das Produkt **102** in einer Ausbeute von 88 % erhalten werden.



Schema 82: Synthese des Carbothioamids **102**

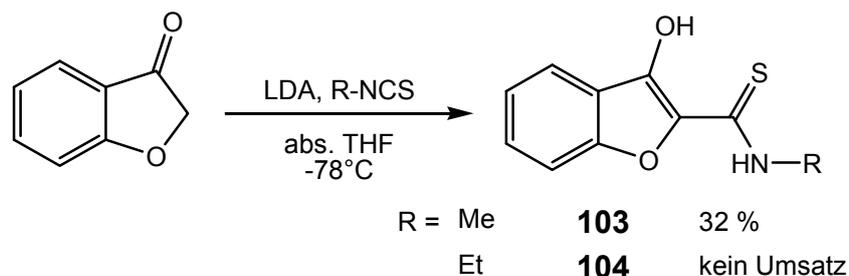
2.3.7 3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamid und dessen Derivate

Die bisher dargestellten Benzofuran-2-carbothioamide weisen aufgrund ihrer Lipophilie nur eine mäßige Löslichkeit in physiologischen Medien auf, was einige Nachteile mit sich bringt. Einerseits können zu lipophile Substanzen aus der ebenfalls lipophilen Lipiddoppelschicht der Zellmembran schlecht in das umgebende, wässrige Milieu diffundieren. Andererseits können schlecht lösliche Verbindungen in physiologischen Systemen nur schwer zum Wirkort transportiert werden. Zudem liegen die KCO-Bindungsstellen der unterschiedlichen SUR's cytosolseitig, weshalb die Wirksubstanzen die Zellmembran zuerst passieren müssen. Aus diesem Grund soll durch die Darstellung von Benzofuran-2-carbothioamidderivaten mit hydrophilen Substituenten in 3-Position die Löslichkeit erhöht werden.

2.3.7.1 3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamide

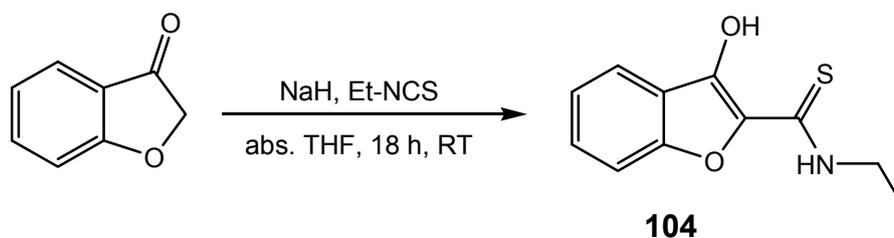
Durch Einbringen einer oder mehrerer Hydroxygruppe/n in organische Verbindungen kann im Allgemeinen die Polarität, und somit auch die Hydrophilie, der entsprechenden Substanz gesteigert werden. Zudem sind organische Hydroxygruppen leicht zu derivatisieren und vermögen in physiologischer Umgebung als Wasserstoffbrücken-Akzeptor bzw. -Donor zu fungieren.

Eine Möglichkeit 3-Hydroxybenzofurane darzustellen, ist die Enolatisierung von 3-Benzofuranon durch eine starke Base und die anschließende Reaktion mit einem entsprechenden Elektrophil (hier: Isothiocyanate). Mittels Lithiumdiisopropylamid gelang *in-situ* die Herstellung des entsprechenden Lithiumenolats aus 3-Benzofuranon, welches mit Methyl- bzw. Ethylisothiocyanat zu den entsprechenden 3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamiden **103** bzw. **104** umgesetzt werden sollte. Das *N*-methylierte Carbothioamid **103** konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von 32 % gewonnen werden. Die ethylierte Verbindung **104** konnte auch nach zahlreichen Variationen (Temperatur, Reaktionsdauer, Zugabegeschwindigkeit des 3-Benzofuranons) mittels Analytik nicht nachgewiesen werden.



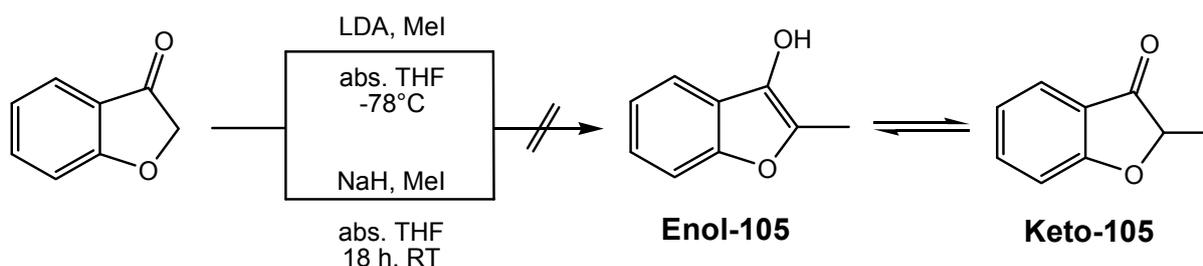
Schema 83: Synthese des 3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamids **103**

Durch Substitution der Base (Lithiumdiisopropylamid) gegen Natriumhydrid wurde aus 3-Benzofuranon das analoge Natriumenolat erhalten, welches erfolgreich zu der gewünschten *N*-ethylierten Verbindung **104** mit einer Ausbeute von 44 % umgesetzt werden konnte.



Schema 84: Synthese des 3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamids **104**

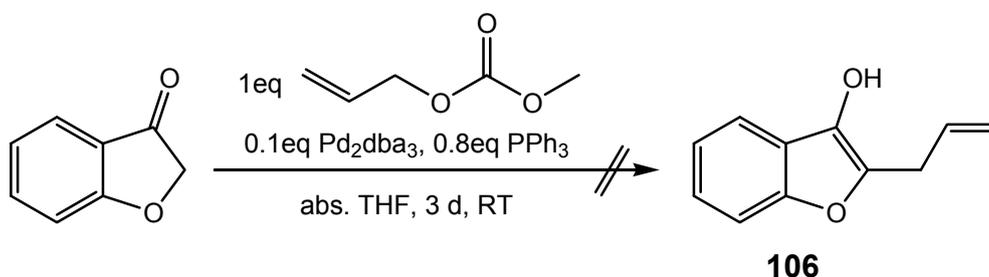
Reaktionen der beiden Alkalimetallenolate des 3-Benzofuranons sind in der Literatur bisher nicht beschrieben, weshalb untersucht werden sollte, ob diese auch anderen Elektrophilen gegenüber zugänglich sind. Aus diesem Grund wurden die *in-situ* dargestellten Enolate mit Methyljodid umgesetzt. Das gewünschte 2-Methyl-3-benzofuranon **105** konnte allerdings in den Rohprodukten spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Die Verbindung **105 (Keto-105)** wird schon in der Literatur^[56] beschrieben, allerdings erfolgte die Darstellung durch Zyklisieren des heterozyklischen Rings und nicht durch Substitution am 3-Benzofuranon.



Schema 85: Versuche zur Methylierung des Benzofuran-3-ons in 2-Position

2.3.7.2 Pd-katalysierte Allylierung von Benzofuran-3-on

Da Alkylierungen am 3-Benzofuranon in der 2-Position über Alkalimetalenolate nicht möglich waren, sollte untersucht werden ob Palladium-vermittelte Allylierungen erfolgreich verlaufen. Hierzu wurde 3-Benzofuranon mit einem Äquivalent Allylmethylcarbonat und 20 Mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium umgesetzt. Ein Basenzusatz ist nicht erforderlich, weil das während der Reaktion freiwerdende Methanolat diese Funktion übernimmt. Nach einer Reaktionsdauer von 3 Tagen konnte das gewünschte Allylprodukt **106** spektroskopisch jedoch nur in Spuren nachgewiesen werden.



Schema 86: Versuch der basenfreien Pd-katalysierte Allylierung von Benzofuran-3-on

Als Hauptprodukt der Palladium-katalysierten Allylierung konnte mit einer Ausbeute von 14 % das zweifach allylierte Benzofuranon **107** isoliert werden.

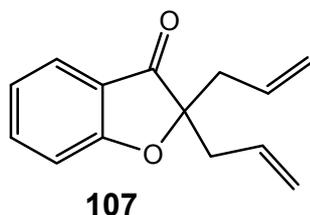
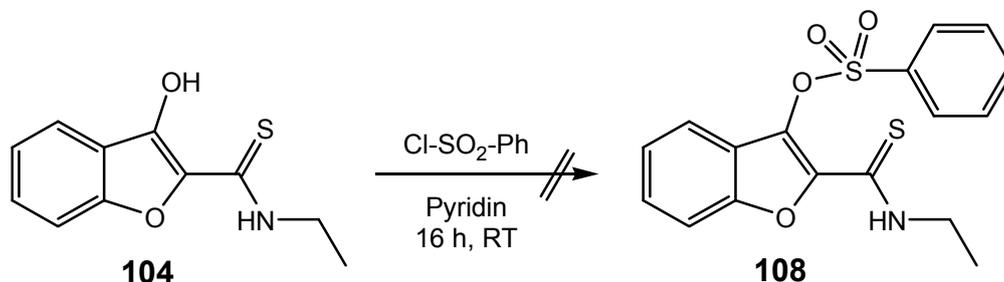


Abbildung 2.8: 2,2-Diallylbenzofuran-3-on

2.3.7.3 Derivatisierung von *N*-Ethyl-3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamid

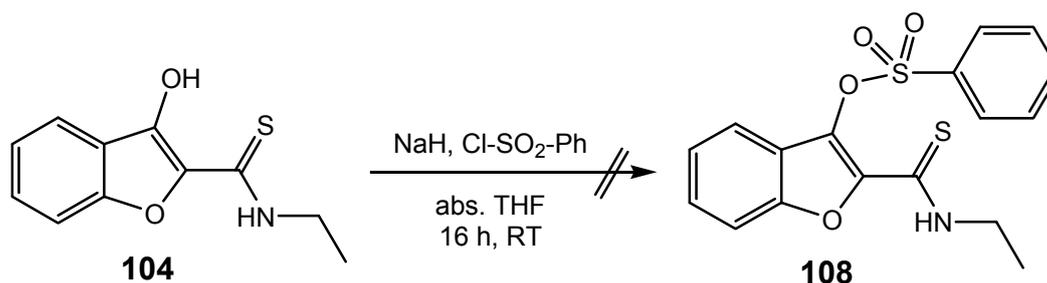
Durch Substitutionen an der 3-Hydroxylgruppe der Verbindung **104** sollten verschiedene Sulfonsäurederivate dargestellt werden, deren hydrophilerer Anteil die physiologische Löslichkeit erhöhen sollte. Zunächst wurde versucht das entsprechende

Phenylsulfonat **108** zu erzeugen, indem das 3-Hydroxybenzofuran **104** mit Phenylsulfonsäurechlorid in Pyridin umgesetzt wurde. Das gewünschte Phenylsulfonat **108** konnte im Rohprodukt spektroskopisch jedoch nicht nachgewiesen werden.



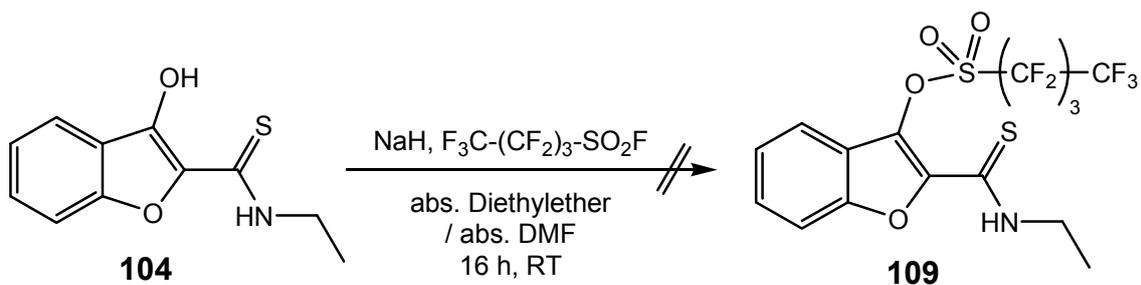
Schema 87: Versuch zur Phenylsulfonierung des 3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamids **104** Variante 1

Ebenso konnte durch Variation des Lösungsmittels bzw. der Base das Phenylsulfonat **108** nicht erfolgreich dargestellt werden.



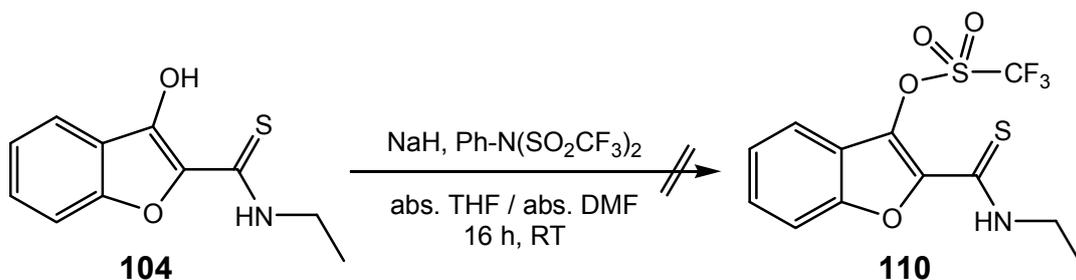
Schema 88: Versuch zur Phenylsulfonierung des 3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamids **104** Variante 2

Eine weitere Möglichkeit die Löslichkeit in physiologischen Medien zu erhöhen, ist das Einführen von perfluorierten Alkylsulfonylseitenketten. Die Deprotonierung der Hydroxylgruppe sollte dabei mit einem großen Überschuss Natriumhydrid erfolgen, da nicht nur die vorhandene Hydroxylgruppe sondern auch die Amidgruppe ein acides Proton aufweist. Durch die anschließende Reaktion mit Nonafluorbutansulfonylfluorid sollte die Darstellung des Perfluorbutylsulfonat **109** erfolgen. Allerdings war auch durch die Variation des Lösungsmittels das Produkt **109** nach wässriger Aufarbeitung spektroskopisch nicht nachweisbar.



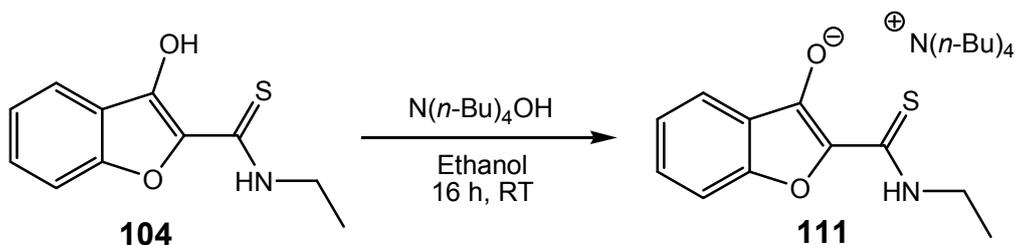
Schema 89: Versuche zur Nonafluorbutylsulfonierung des Hydroxybenzofurans **104**

Analog zur versuchten Darstellung des Perfluorbutylsulfonats **109** sollte das entsprechende Trifluormethylsulfonat **110** erzeugt werden. Hierfür wurde statt Nonafluorbutansulfonylfluorid das *N,N*-Bis(trifluormethylsulfonyl)anilin als Elektrophil eingesetzt. Auch hier konnte durch Variation des Lösungsmittels das gewünschte Produkt **110** nicht erhalten werden.



Schema 90: Versuche zur Trifluormethylsulfonierung des Hydroxybenzofurans **104**

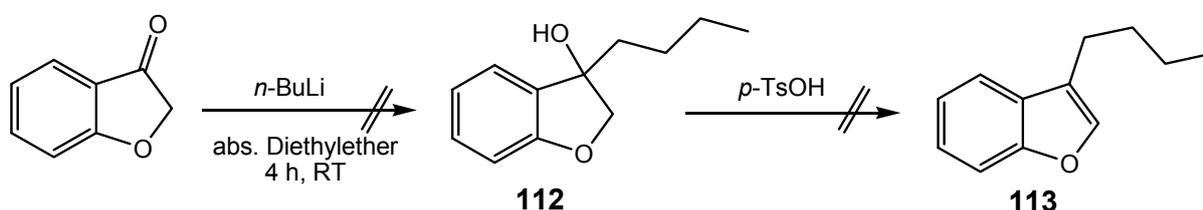
Durch Umsetzen der Verbindung **104** mit Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid konnte nach Entfernen des Lösungsmittels das Tetrabutylammoniumsalz **111** quantitativ erhalten werden. Letztere erweist sich als relativ gut wasserlöslich, weist allerdings den Nachteil auf, dass Tetraalkylammoniumsalze Kaliumkanäle blockieren bzw. inaktivieren können.^[57]



Schema 91: Synthese des Tetrabutylammoniumsalze **111**

2.3.7.4 Reaktion von Benzofuran-3-on mit *n*-Butyllithium

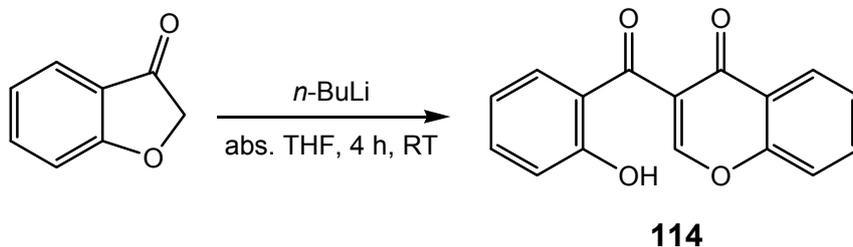
Zur Untersuchung ob lange Alkylgruppen in 3-Position der Benzofuran-2-carbothioamide Einfluss auf die Affinitäten haben, sollte eine entsprechende Verbindung dargestellt werden. Eine für die Lithiierungsreaktion geeignete Substanz wäre das literaturbekannte 3-*n*-Butylbenzo[*b*]furan **113**.^[58] Eine zu der Literatur alternative Möglichkeit an diese Verbindung zu gelangen, wäre die Addition von *n*-Butyllithium an die Carbonylfunktion des 3-Benzofuranons mit anschließender säurekatalysierter Dehydratisierung.



Schema 92: Geplante Synthese für Verbindung **113**

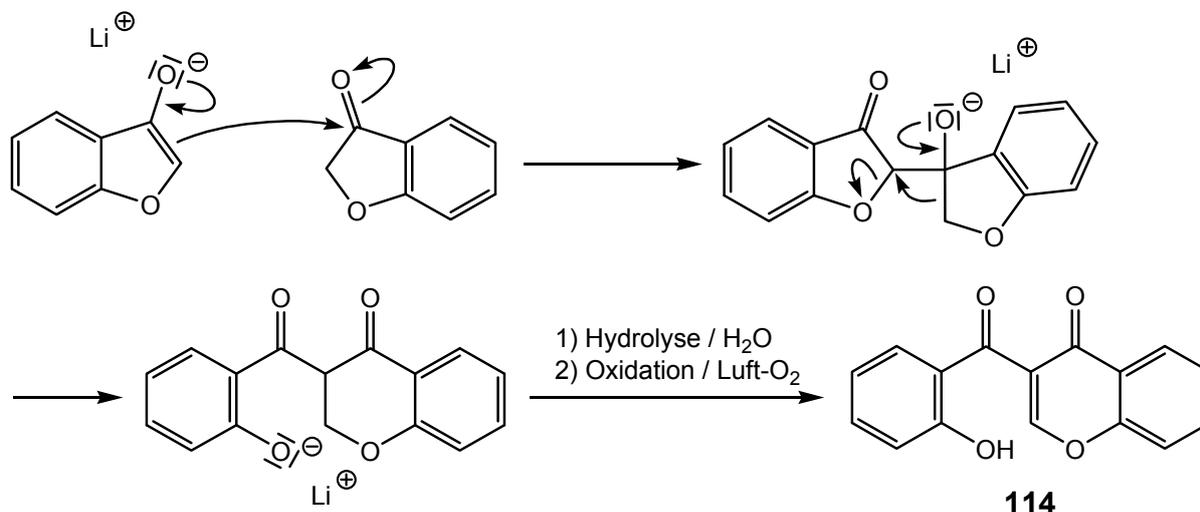
Im Gegensatz zu der Literatursynthese^[58] kann auf das giftige Hilfsreagens *N,N*-Dimethylaminopyridin bzw. das relativ teure Kaliumphenyltrifluoroborat als Edukt verzichtet werden. Bei den Versuchen *n*-Butyllithium an die Carbonylgruppe des 3-Benzofuranons zu addieren, mit dem Ziel 3-*n*-Butylbenzo[*b*]furan **113** darzustellen, fand sich als Hauptprodukt in der Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie eine Verbindung, deren M^+ -peak ein m/z -Verhältnis von 266 aufweist. Desweiteren fanden sich zwei signifikante Signale bei m/z 121 und 145. Die Massen der Verbindungen der Verbindungen **112** bzw. **113** betragen m/z 192 bzw. 174, wobei nur die Verbindung **113** in geringen Mengen identifiziert werden kann.

Nach Aufreinigung konnte die Substanz als Reinstoff erhalten und mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, unter Zuhilfenahme des vorhandenen Massenspektrums, als das literaturbekannte^[59] 3-(2-Hydroxybenzoyl)-4*H*-chromen-4-on **114** identifiziert werden.



Schema 93: Reaktion von 3-Benzofuranon mit *n*-Butyllithium zu **114**

Ein möglicher Mechanismus ist in Schema 94 abgebildet. Zuerst erfolgt ein nucleophiler Angriff des 3-Benzofuranonlithiumenolats an den Carbonylkohlenstoff eines weiteren Moleküls 3-Benzofuranon. Unter anionotroper Ringerweiterung erhält man das hydrierte Chromenon, welches nach wässriger Aufarbeitung unter Luftsauerstoffoxidation zu dem Produkt **114** führt.



Schema 94: Potentieller Reaktionsmechanismus des 3-Benzofuranons zu **114**

2.4 Weitere benzanellierte heterozyklische Fünfringe

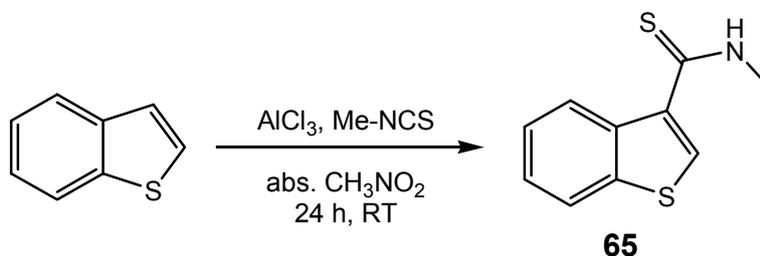
Wie bereits in der Einleitung gezeigt, erweisen sich die verschiedensten benzanellierten Heterozyklen als aktive Grundstrukturen für Kaliumkanalöffner. Deshalb sollten weitere benzanellierte heterozyklische Carbothioamide synthetisiert werden, deren Struktur analog zu den bereits dargestellten 2- bzw. 3-Benzofuran-carbothioamiden **62** bzw. **66** aufgebaut ist.

2.4.1 Benzothiophene

Neben den Benzopyranen zeigen Benzothiane die größten agonistischen Wirksamkeiten an verschiedenen Kaliumkanal/Rezeptor-Kombinationen.^[15, 19] Das zu dem Benzo[*b*]furan analoge Schwefelderivat ist das oben schon erwähnte Benzo[*b*]thiophen, welches ein ähnliches chemisches Verhalten aufweist.

2.4.1.1 *N*-Methylbenzothiophen-3-carbothioamid

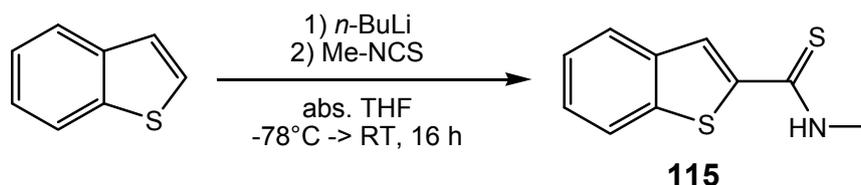
Mittels der literaturbekannte Friedel-Crafts-Reaktion konnte unter den gegebenen Bedingungen, entgegen zu der Reaktion an Benzofuran wo der Angriff in 2-Position erfolgt, das Benzothiophen-3-carbothioamid **65** mit einer Ausbeute von 29 % erhalten werden.^[40]



Schema 95: Synthese des Benzothiophen-3-carbothioamids **65**

2.4.1.2 *N*-Methylbenzothiophen-2-carbothioamid

Das zu dem 2-Carbothioamid **66** analoge Benzothiophen wird in der Literatur bereits beschrieben.^[40] Mittels der bekannten Lithierungsreaktion konnte das gewünschte Benzothiophen-2-carbothioamid **115** mit einer Ausbeute von 95 % isoliert werden.



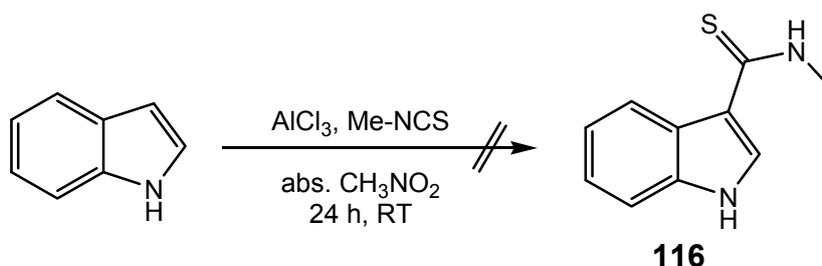
Schema 96: Synthese des Benzothiophen-2-carbothioamids **115**

2.4.2 Indol und Benzimidazol

Weil auch stickstoffhaltige Heterozyklen Aktivitäten gegenüber Kaliumkanälen aufweisen können, wurde untersucht, ob die Stickstoffheterozyklen Indol und Benzimidazol in entsprechende Carbothioamide überführt werden können.

2.4.2.1 Friedel-Crafts-Reaktion an Indol

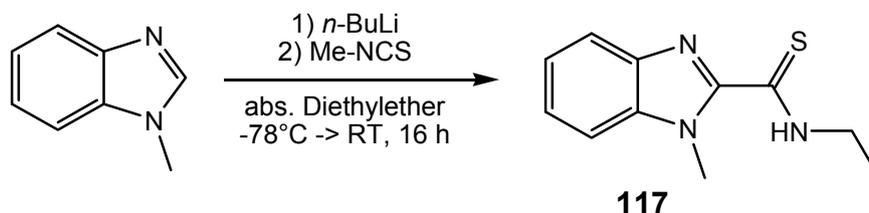
Analog zu den benzenellierten Heterozyklen Benzofuran bzw. Benzothiophen wurde an Indol die bekannte Friedel-Crafts-Reaktion durchgeführt. Nach der Aufarbeitung konnte das gewünschte Indol-3-carbothioamid **116** spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.



Schema 97: Versuch der Friedel-Crafts-Reaktion von Methylisothiocyanat an Indol

2.4.2.2 Darstellung von *N*-Methyl-*N'*-ethylbenzimidazol-2-carbothioamid **117**

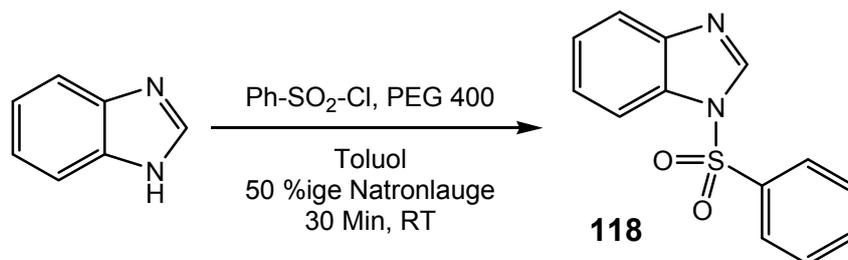
Lithierungen an Stickstoffheterozyklen können nur erfolgreich durchgeführt werden, wenn der Stickstoff bzw. die Stickstoffatome keinen protischen Charakter aufweisen, was beim tertiären oder beim Imin-Stickstoff der Fall ist. Eine freie Amin-Gruppe würde im Vergleich mit CH-aciden Gruppen von starken Basen leichter deprotoniert werden, weshalb hier geschützte Benzimidazole untersucht werden sollten. Eine geeignete Verbindung ist das kommerziell erhältliche *N*-methylierte Benzimidazol. Dieses konnte mittels Lithierung durch *n*-Butyllithium und anschließender Umsetzung mit Methylisothiocyanat in das Produkt **117** mit einer Ausbeute von 40 % überführt werden.



Schema 98: Synthese von *N*-Methyl-*N'*-ethylbenzimidazol-2-carbothioamid **117**

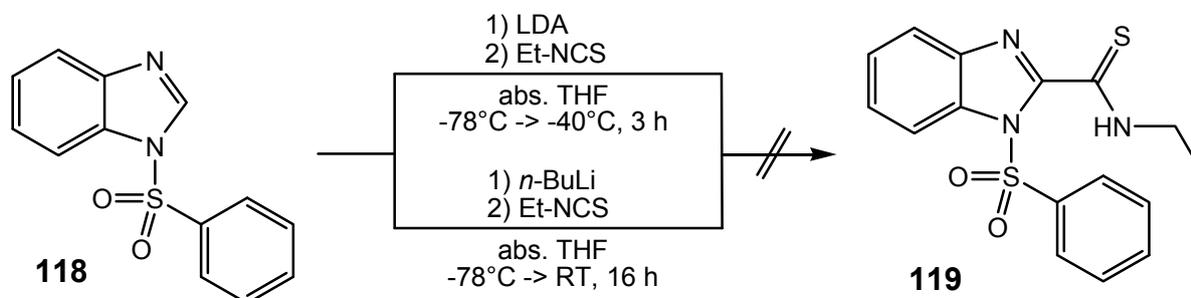
2.4.2.3 Darstellung von *N*-(Phenylsulfonyl)benzimidazol mit anschließender Friedel-Crafts-Acylierung

Ein literaturbekanntes *N*-substituiertes 2-Lithiobenzimidazol^[60] kann aus *N*-Phenylsulfonylbenzimidazol **118** erzeugt werden. In Anlehnung an die Literatur^[61] konnte ausgehend von Benzimidazol durch Umsetzen mit Benzolsulfonsäurechlorid unter Phasentransferkatalyse das Produkt **118** mit einer Ausbeute von 57 % isoliert werden.



Schema 99: Synthese von *N*-Phenylsulfonylbenzimidazol **118**

Weder über die literaturbekannte Lithierungsreaktion mittels Lithiumdiisopropylamid^[60], noch über die innerhalb dieser Arbeit mehrfach angewandte Lithierungsreaktion mittels *n*-Butyllithium, konnte das gewünschte Carbothioamid **119** erzeugt werden.

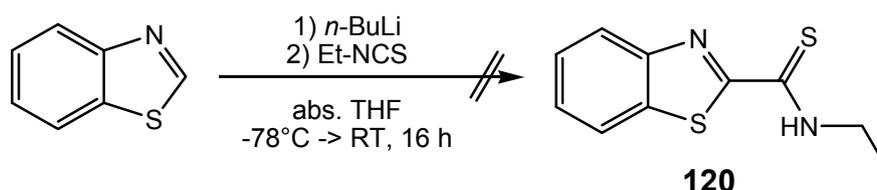


Schema 100: Versuche zur Lithierung des Benzimidazolderivats **119**

2.4.3 Benzothiazol-2-carbothioamide

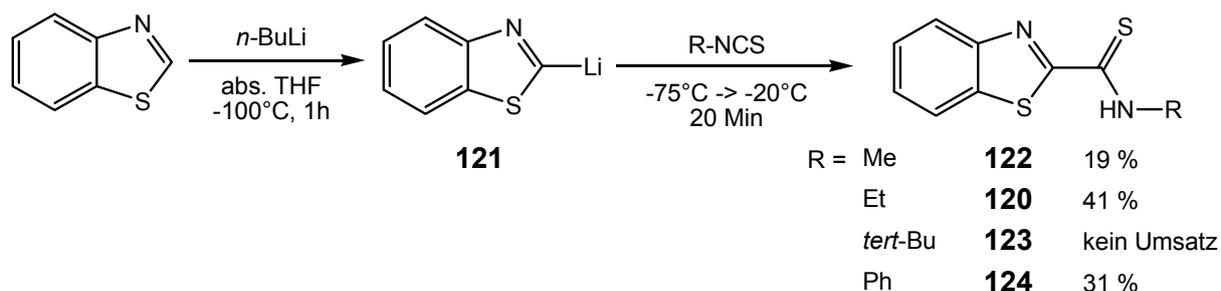
Neben Diazoxid **4** finden sich in der Literatur^[19] ähnliche Benzothiazine, welche kaliumkanalbeeinflussende Wirkungen aufweisen. Ein besonders wirksamer Vertreter dieser Substanzklasse ist das in Kapitel 1.3.2 bereits aufgeführte 1,4-Benzothiazinderivat **14** (s. Abb. 1.6).

Auch hier soll untersucht werden ob durch eine Ringverengung des heterozyklischen Systems (vom Thiazin zum Thiazol) entsprechende kaliumkanalwirksame Carbothioamide erzeugt werden können. Mittels der schon mehrfach angewandten Lithierungsreaktion mit *n*-Butyllithium bei -78°C konnte ausgehend von Benzo[*d*]thiazol nach der Aufarbeitung das Carbothioamid **120** im Rohprodukt spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.



Schema 101: Versuch der Lithierung von Benzo[*d*]thiazol

Lithiierungsreaktionen die zu dem gewünschten 2-Lithiobenzothiazol führen werden in der Literatur^[42, 62] beschrieben und im Allgemeinen bei Temperaturen von -100°C durchgeführt. Durch diese Temperaturvariation konnten nach wässriger Aufarbeitung und Aufreinigung verschiedene literaturbekannte Carbothioamide (**120**, **122**, **124**) in moderaten Ausbeuten isoliert werden.^[62, 63] Mit *tert*-Butylisothiocyanat erfolgte keine Reaktion zu dem entsprechenden Carbothioamid **123**.

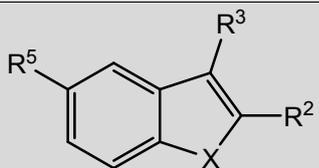


Schema 102: Synthese der Benzothiazol-2-carbothioamide **120**, **122** und **124**

2.5 Zellphysiologische Untersuchungen der synthetisierten benzanellierten, heterozyklischen Fünfringe

Für die dargestellten Carbothioamide aus der Klasse der Benzofurane bzw. Benzothiophene sind bisher nur vorläufige Ergebnisse verfügbar. Die Bestimmung der pEC_{50} -Werte erfolgt über die Ermittlung der Hyperpolarisation des Membranpotentials mittels des bereits erwähnten Fluoreszenz-Verfahrens. In Tabelle 6 finden sich die zellphysiologischen Daten der Benzofuran- bzw. Benzothiophencarbothioamide.

Tabelle 6: Vergleich der pEC_{50} -Werte für die Hyperpolarisation des Membranpotentials von kultivierten Aortenzellen und CHO-SUR1/Kir6.2-Zellen

					DiBAC ₄ (3)	
					Kultivierte Aorten- zellen (SUR2B/Kir6.1)	CHO- SUR1/Kir6.2
Nr.	X	R ²	R ³	R ⁵	pEC_{50} [-log mol/l]	pEC_{50} [-log mol/l]
65	S	H	CSNHMe	H	4.3	4.6
66	O	CSNHMe	H	H	<4.0	4.3
71	O	Me	CSNHMe	H	<4.0	<4.0
89	O	CSNHet	H	H	4.7	<4.0
90	O	CSNH <i>n</i> Bu	H	H	5.1	4.3
91	O	CSNH <i>tert</i> Bu	H	H	5.1	4.3
92	O	CSNHPh	H	H	keine Daten	keine Daten
93	O	CSNHMe	H	Br	4.3	4.3
94	O	CSNHet	H	Br	4.9	4.7
102	O	CSNHet	Me	CF ₃	5.1	<4.0
103	O	CSNHMe	OH	H	<4.0	<4.0
104	O	CSNHet	OH	H	<4.0	<4.0
115	S	CSNHMe	H	H	4.7	4.9

Die in dieser Messreihe höchste einsetzbare Konzentration beträgt $10^{-4.3}$ M. Somit stellt ein pEC_{50} -Wert von 4.3 die Grenze der Meßbarkeit dar. Hierbei sind toxische Effekte des verwendeten Lösungsmittels nicht auszuschliessen. Unter Einbezug dieser Tatsache lassen sich erste Schlüsse ziehen.

- Eine Carbothioamid-Funktion in 2-Position scheint einen größeren Einfluss auf die Affinität zu besitzen, als eine Carbothioamid-Funktion in 3-Position (Vergleich von den Regioisomeren **65** bzw. **115**).
- Bei den Benzofuran-2-carbothioamiden zeigt sich, dass bei steigendem sterischen Anspruch der *N*-Alkylgruppe auch die Affinität gegenüber dem SUR2B steigt. Ein Einfluss auf den SUR1 ist nicht zu erkennen. (Vergleich der Carbothioamide **66**, **89**, **90** und **91** bzw. von **93** mit **94**)
- Das Einbringen von Halogen- bzw. halogenierten Substituenten in 5-Position des Benzofurans weist einen signifikanten Einfluss auf die Affinität gegenüber SUR2B und zum Teil auch gegenüber SUR1 auf (Vergleich von **66** bzw. **89** mit **93** bzw. **94** und von **89** mit **102**).
- Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe in 3-Position wirkt sich negativ auf die Affinität aus (Vergleich von **89** mit **104**).
- Der Schwefel des Heterozyklus zeigt auf die Affinität einen stärkeren Einfluss als Sauerstoff (Vergleich **115** mit **66**).

Die zellphysiologischen Daten der dargestellten literaturbekannteren^[62, 63] Benzothiazole werden ebenfalls durch das Fluoreszenz-Messverfahren ermittelt. Die Darstellung der Werte erfolgt über die prozentuale agonistische Wirkung bei unterschiedlichen Konzentrationen. In Tabelle 7 finden sich die ermittelten prozentualen Agonismuswerte an HEK293-SUR2B/Kir6.1-Zellen im Vergleich mit Diazoxid **4** und 2-(Benzo[*d*]thiazol-2-yl)-*N*-ethylethanthioamid **125**^[64].

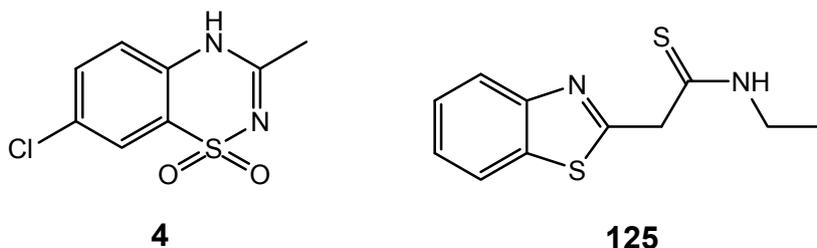
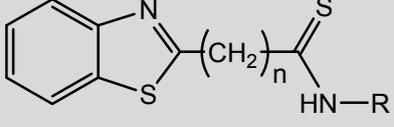


Abbildung 2.9: Referenzsubstanzen

Tabelle 7: Prozentuale Agonismuswerte der dargestellten Benzothiazole und der Referenzsubstanzen Diazoxid **4** und **125**

			HEK293-SUR2B/Kir6.1					
			Agonismus [%]					
Nr.	n	R	bei 25 µmol/l		bei 12.5 µmol/l			
			SF	n	SF	n	SF	n
4	-	-	84.7	1.6	6	66.4	2.1	6
120	0	Et	62.7	3	4	57.3	2	4
122	0	Me	63.5	1.1	3	45.9	3.1	4
124	0	Ph	16.3	1.0	4	10.0	1.0	4
125	1	Et	82.3	0.8	4	51.5	0.1	4

SF = Standardfehler, n = Anzahl der Versuche

Anhand der Daten aus Tabelle 7 ergeben sich für die Aktivitätswerte der Benzo[d]thiazole folgende Schlussfolgerungen:

- Die dargestellten Thiazole weisen gegenüber Diazoxid eine deutlich geringere agonistische Wirkung auf (Vergleich von **4** mit **120**, **122** und **124**).
- Ein *N*-Phenyl-Substituent führt zu einer signifikanten Abnahme der Affinität (Vergleich von **120** mit **124**).
- Durch Einfügen eines „Spacers“ zwischen der Carbothioamidgruppe und dem Heterozyklus kann eine gesteigerte agonistische Wirkung festgestellt werden. Diese ist vergleichbar mit der Wirkung von Diazoxid (Vergleich von **120** mit **125** bzw. von **125** mit **4**).

In Abbildung 2.10 sind die prozentualen agonistischen Wirkungen auf das Membranpotential der in dieser Arbeit synthetisierten Benzo[d]thiazol-2-carbothioamide im Vergleich mit Diazoxid **4** und Verbindung **125** graphisch wiedergegeben.

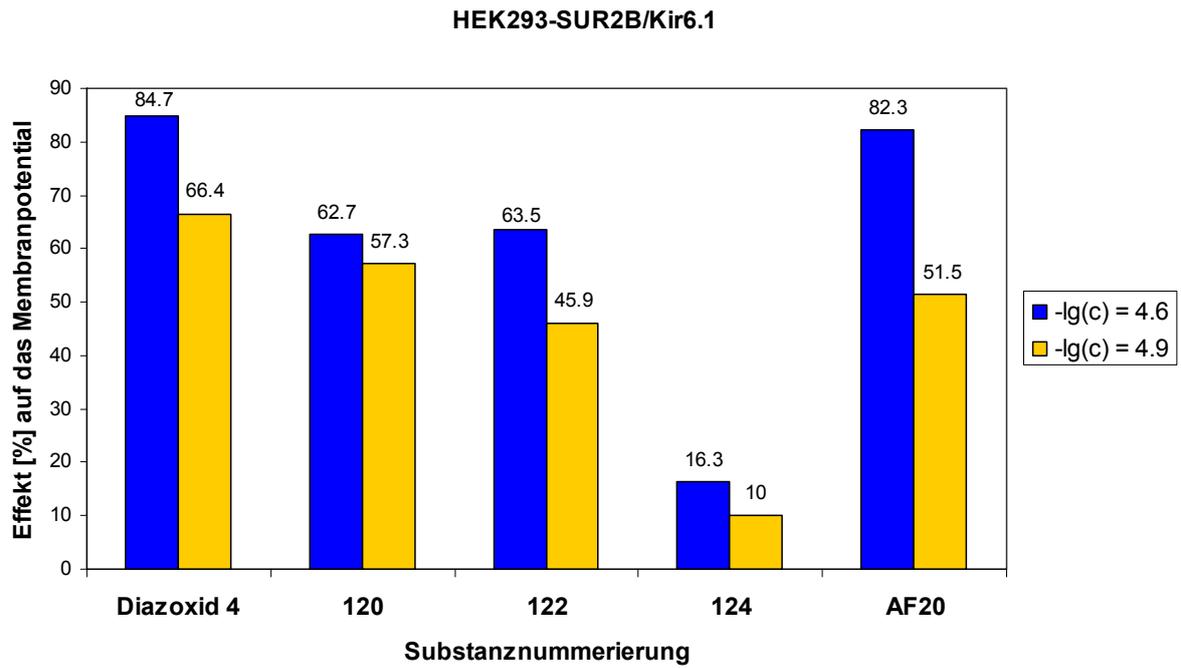


Abbildung 2.10: Aktivitätswerte der Thiazole **120**, **122**, **124** und **125** im Vergleich mit Diazoxid **4**

Ergebnisse für das Benzimidazol-2-carbothioamid **117** liegen zu diesem Zeitpunkt noch keine vor.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Reihe zellphysiologisch bisher nicht untersuchter, kaliumkanalöffnender Verbindungen mit benzanellierter heterozyklischer Grundstruktur synthetisiert werden.

Die Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit behandelten Diazoxidderivate erfolgt über literaturbekannte Synthesen, wobei ein Großteil der Verbindungen bisher in der Literatur nicht beschrieben ist. Über die meisten der hergestellten Diazoxidderivate finden sich in der Literatur keine zellphysiologischen Daten.

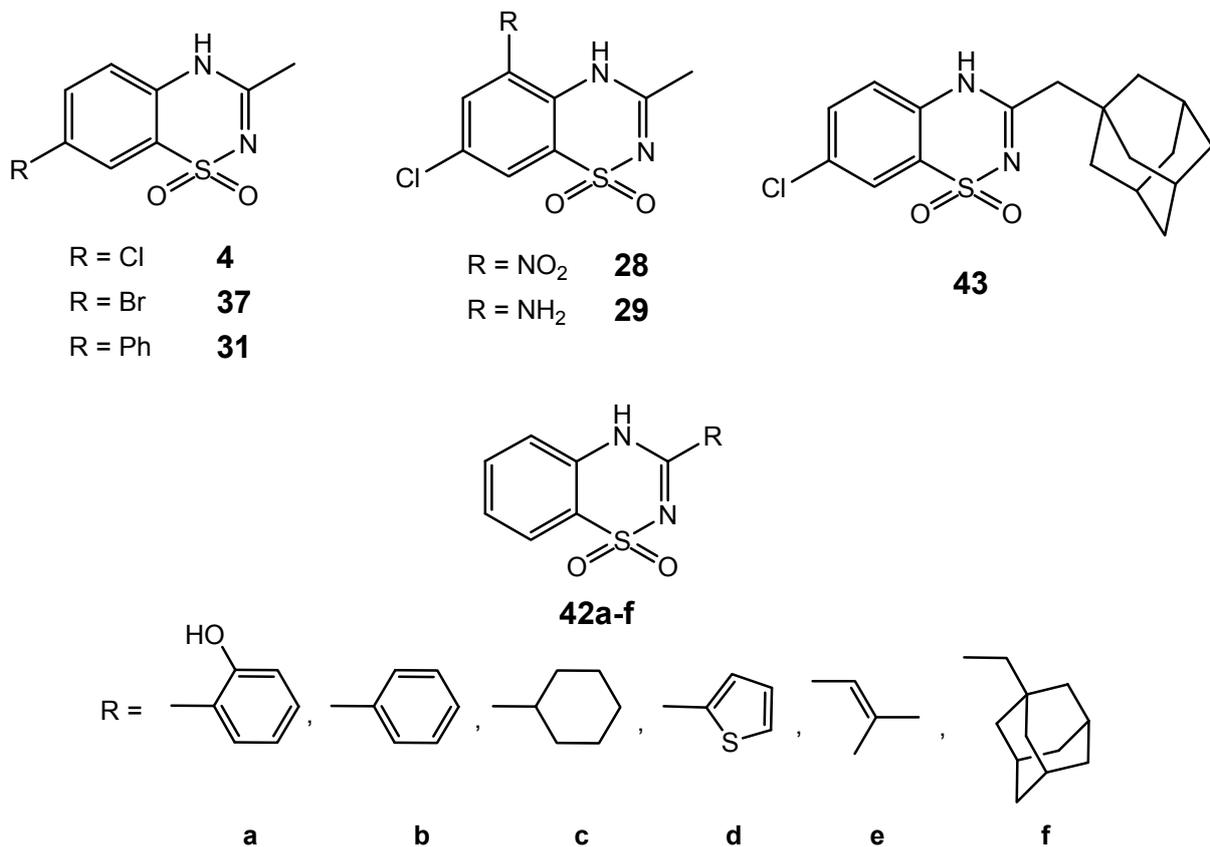


Abbildung 3.1: Dargestellte Diazoxidderivate

Zusammenfassung und Ausblick

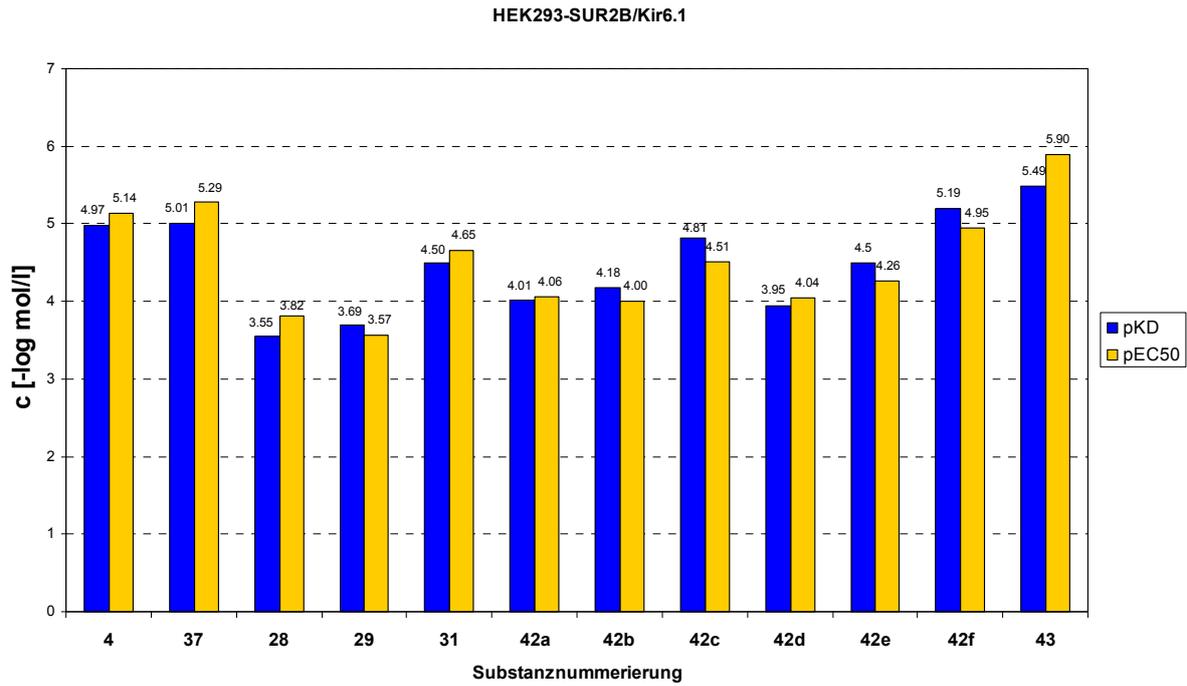


Abbildung 3.1: Bindungsaffinitäten der Verbindungen **28**, **29**, **31**, **37**, **42a - f** und **43** im Vergleich mit Diazoxid **4**

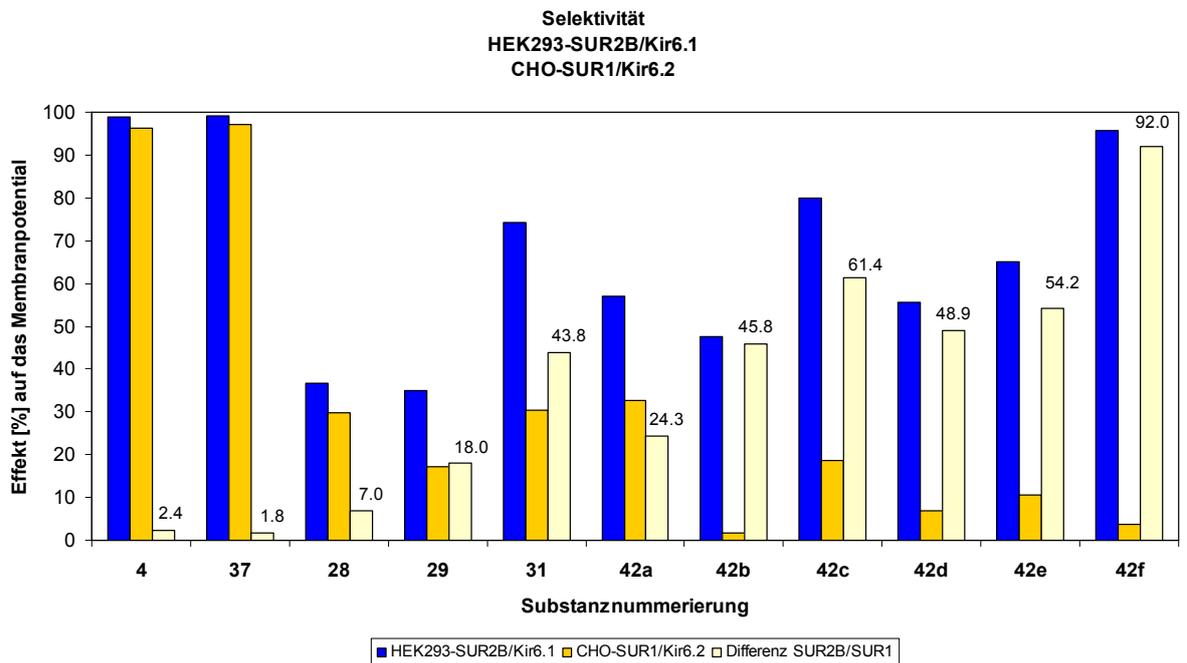
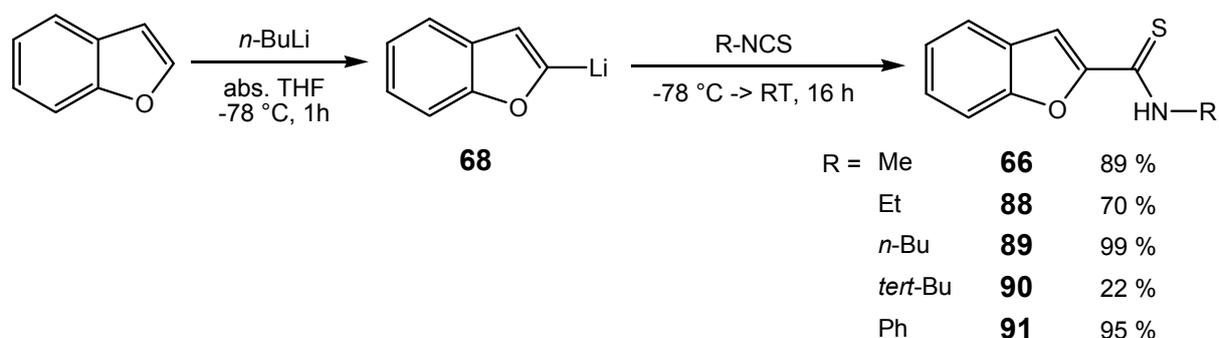


Abbildung 3.2: Selektivitäten der Bindung der Diazoxidderivate **28**, **29**, **31**, **37** und **42a - f** an SUR2B gegenüber SUR1 im Vergleich mit Diazoxid **4**

Anhand der in Kooperation mit dem Institut für Lasermedizin ermittelten zellphysiologischen Daten der Diazoxide bestätigen sich die literaturbekannten Ergebnisse, insofern als durch Austausch des Chlorsubstituenten (**4**) gegen Brom (**37**) keine Veränderung der Wirksamkeit oder Selektivität messbar ist. Aus den Messergebnissen ist auch ersichtlich, dass sich das Einbringen eines starken mesomeren Donors (Aminogruppe **28**) bzw. Akzeptors (Nitrogruppe **29**) in 5-Position des Diazoxids nachteilig auf die Affinität auswirkt. Reine aliphatische oder aromatische Substituenten in 3-Position des Diazoxids (**42b-f**) zeigen in den Untersuchungen eine gewisse Selektivität gegenüber dem SUR2B im Vergleich zum SUR1. Das 3-Methyladamantylderivat **42f** weist trotz des fehlenden Chlorsubstituenten in 7-Position dabei die höchste Selektivität auf und besitzt zudem eine Wirksamkeit, welche mit der des Diazoxids **4** vergleichbar ist. Mit dem 3-Methyladamantylderivat (**43**), welches in 7-Position einen Chlorsubstituenten besitzt, konnte ein Diazoxiderivat hergestellt werden, das eine signifikant höhere Affinität aufweist als das ursprüngliche Diazoxid **4**. Orientierende Untersuchungen zeigen mit dem Derivat **43** auch hier signifikante Selektivitäten zugunsten des SUR2B-Rezeptors.

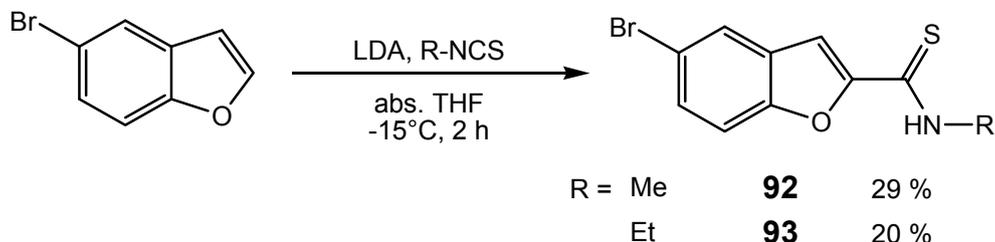
In einer Anschluss-Arbeit konnten aus dem mittlerweile kommerziell erhältlichen 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonsäureamid mit Hilfe der Polyphosphorsäuretrimethylsilyl-ester-vermittelten Kondensation von Carbonsäuren auch die entsprechenden in 7-Position chlorierten Diazoxide **42a-e** dargestellt werden. Ihre Untersuchung durch die Arbeitsgruppe von Prof. Lemoine ist in Gang. Erste Ergebnisse deuten auf eine signifikante Affinitätssteigerung hin.

Mittels verschiedener Metallierungsreaktionen an Benzo[*b*]furanen, Benzo[*b*]thiophenen und Benzothiazolen konnten im Rahmen dieser Arbeit neue, am Kaliumkanal wirksame Carbothioamide hergestellt werden. Durch Lithiierung von Benzo[*b*]furan und anschließende Umsetzung mit unterschiedlichen Isothiocyanaten konnten die Benzo[*b*]furan-2-carbothioamide **66** und **88** - **91** gewonnen werden.



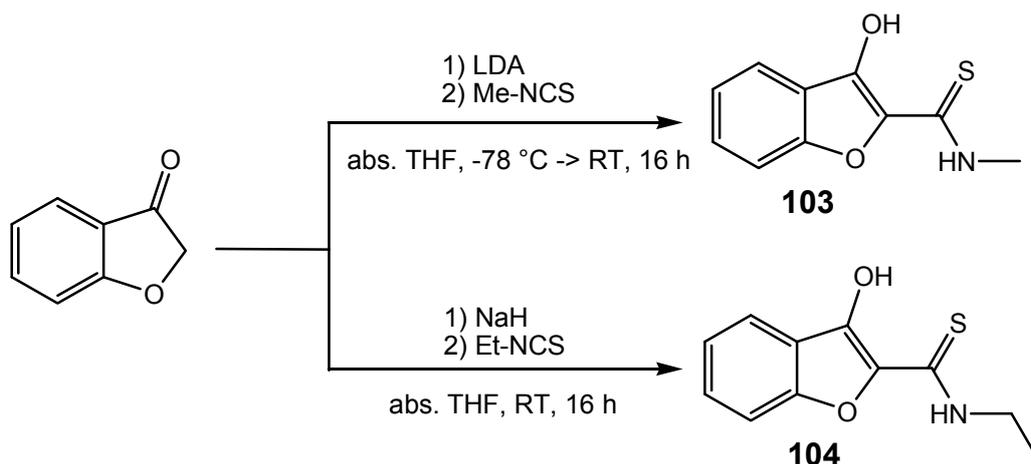
Schema 103: Synthese der Benzofuran-2-carbothioamide **66** und **88** - **91**

Neben den unsubstituierten Benzo[*b*]furan-2-carbothioamiden wurden durch Lithiierung von 5-Brombenzo[*b*]furan mittels Lithiumdiisopropylamid die beiden 5-Brombenzo[*b*]furan-2-carbothioamide **92** und **93** erhalten.



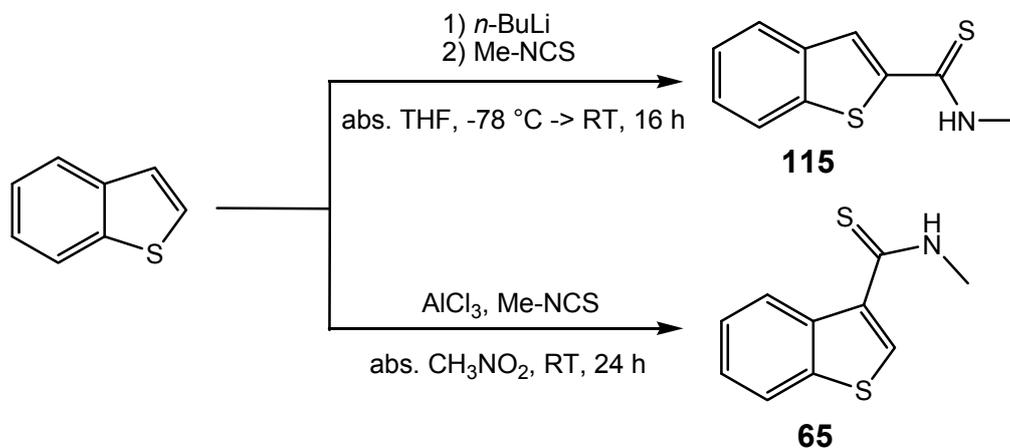
Schema 104: Synthese der 5-Brombenzo[*b*]furan-2-carbothioamide **92** und **93**

Durch die bisher nicht beschriebene Derivatisierung von Benzofuran-3-on mittels Lithiumdiisopropylamid bzw. Natriumhydrid gelang erfolgreich die Synthese der 3-Hydroxybenzo[*b*]furan-2-carbothioamide **103** bzw. **104**. Die *N*-ethylierte Verbindung **104** wurde erfolgreich in das Tetrabutylammoniumsalz **111** überführt. Weitere Derivatisierungen der 3-Hydroxygruppe zu verschiedenen Sulfonaten konnten allerdings nicht erreicht werden.



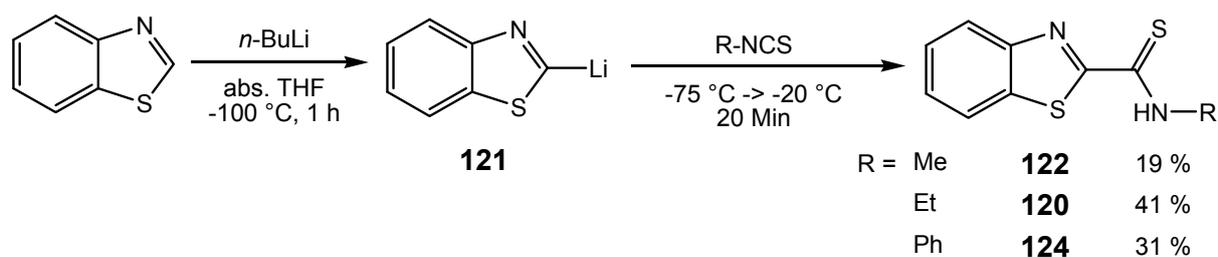
Schema 105: Synthese der 3-Hydroxybenzofuran-2-carbothioamide **103** bzw. **104**

Mittels der literaturbekannten Friedel-Crafts-Reaktion von Methylisothiocyanat an Benzothiophen bzw. der literaturbekannten Lithiierung von Benzothiophen wurden die regioisomeren Benzothiophencarbothioamide **65** und **115** dargestellt. Untersuchungen der Friedel-Craft-Reaktion an Benzo[*b*]furan zeigte, dass dort das entsprechende Carbothioamid in 2-Position entsteht.



Schema 106: Darstellung der Benzothiophencarbothioamide **65** und **115**

Zuletzt wurden im Rahmen dieser Arbeit die literaturbekannten Benzo[*d*]thiazole **120**, **122** und **124** synthetisiert, da diese Verbindungen noch nicht auf Wirksamkeit an Kaliumkanälen untersucht wurden.



Schema 105: Synthese verschiedener Benzo[d]thiazol-2-carbothioamide

Tabelle 8: Aktivitätswerte der dargestellten Benzofuran bzw. Benzothiophene

					DiBAC ₄ (3)	
					Kultivierte Aorten- zellen (SUR2B/Kir6.1)	CHO- SUR1/Kir6.2
Nr.	X	R ²	R ³	R ⁵	pEC ₅₀ [-log mol/l]	pEC ₅₀ [-log mol/l]
65	S	H	CSNHMe	H	4.3	4.6
89	O	CSNH <i>Et</i>	H	H	4.7	<4.0
90	O	CSNH <i>n</i> Bu	H	H	5.1	4.3
91	O	CSNH <i>tert</i> Bu	H	H	5.1	4.3
93	O	CSNHMe	H	Br	4.3	4.3
94	O	CSNH <i>Et</i>	H	Br	4.9	4.7
102	O	CSNH <i>Et</i>	Me	CF ₃	5.1	<4.0
103	O	CSNHMe	OH	H	<4.0	<4.0
104	O	CSNH <i>Et</i>	OH	H	<4.0	<4.0
115	S	CSNHMe	H	H	4.7	4.9

In den zellphysiologischen Untersuchungen zeigten sich die dargestellten Benzofuran-2-carbothioamide teilweise als wirksam am SUR2B bzw. SUR1. Die Affinität gegenüber dem SUR2B ist dabei im Allgemeinen etwas höher als gegenüber dem SUR1. Unverzweigte (*n*-Butyl, **90**) bzw. sterisch anspruchsvolle (*tert*-Butyl, **91**) Alkylreste an der Thioamidgruppe besitzen einen positiven Einfluss auf die Affinität gegenüber dem SUR2B. In 3-Position hydroxylierte Benzofuran-2-carbothioamide (**103**, **104**) zeigen eine Abnahme der Affinität. Durch das Einbringen von elektronenziehenden Substituenten in 5-Position der Benzofuran-2-carbothioamide kann die Affinität leicht gesteigert werden. Einige der dargestellten Benzofuran-2-carbothioamide

zeigen in den Aktivitätsmessungen pEC_{50} -Werte, die sich in der Größenordnung der Affinität des kommerziell erhältlichen, in der Therapie bereits eingesetzten, Diazoxids **4** bewegen. Die dargestellten Benzo[d]thiazol-2-carbothioamide erweisen sich in den Untersuchungen als weit weniger affin.

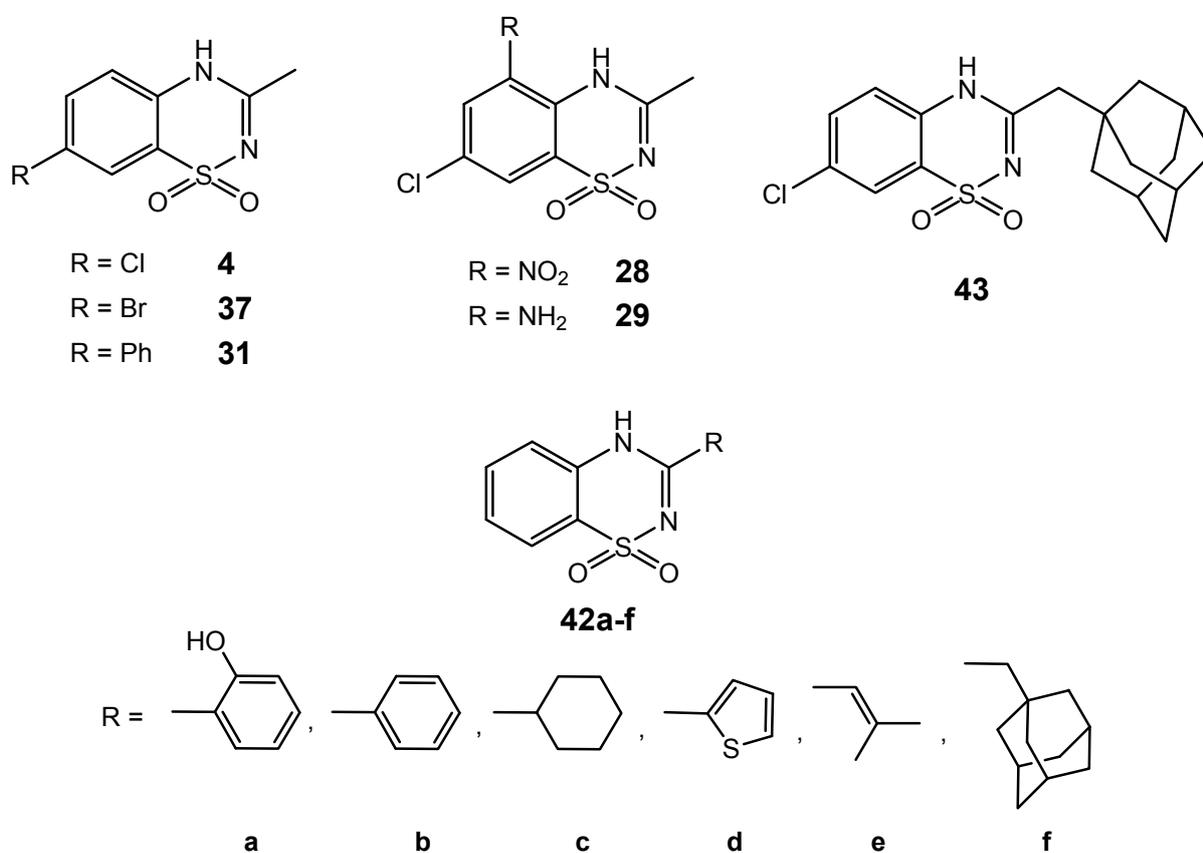
Somit konnten in dieser Arbeit zum einen auf der Basis des bekannten Diazoxid-Gerüsts durch Derivatisierung neue Kaliumkanalöffner zugänglich gemacht werden, welche eine signifikante Selektivität aufweisen, insofern sie eine deutlich höhere Affinität zu SUR2B als an SUR1 aufweisen. Zum anderen konnten mit Carbothioamiden des Benzofurans, Benzothiophens und Benzothiazols erstmals KCO's auf der Basis dieser benzanellierten fünfgliedrigen Heterozyklen zugänglich gemacht werden.

In Zukunft sollte versucht werden Benzo[b]thiophen-2-carbothioamide dazustellen, deren Thioamidalkylrest sterisch anspruchsvoll ist. Zudem könnte sich das Einführen eines Spacers zwischen Carbothioamidgruppe und dem heterozyklischen System positiv auf die Affinität auswirken. Durch Kombinationen der verschiedenen aktivitätsbeeinflussenden Substituenten sollte es möglich sein, potentielle Kaliumkanalöffner mit benzanellierten heterozyklischen Fünfringen herzustellen, deren Aktivitäten sich im nanomolaren bzw. subnanomolaren Bereich befinden.

3. Summary and Future Perspective

In this work, various new potassium channel openers with benzanellated heterocyclic structures were synthesized that have not been studied in cell physiology before.

First, derivatives of diazoxide show in Scheme 3.1 were synthesized according to known procedures. Some of them had been described in the literature, but cell physiological data were lacking almost completely.



Scheme 3.1: Synthesized diazoxides

Summary and Future Perspective

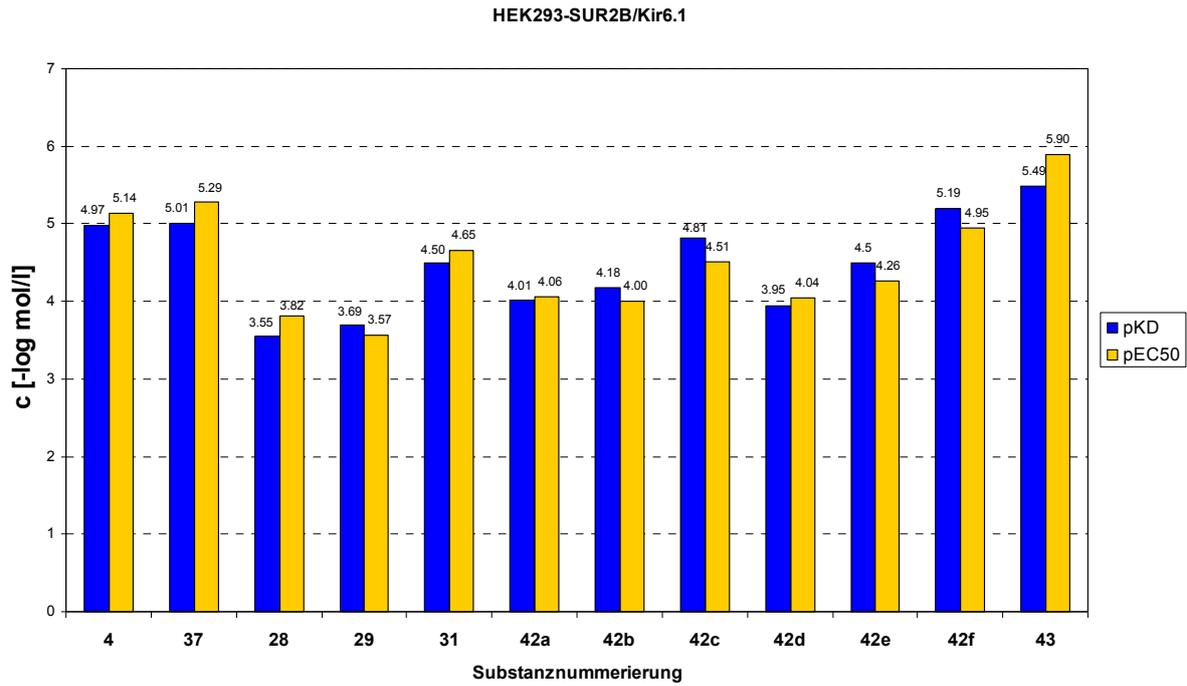


Diagram 3.1: Binding affinities of the compounds **28**, **29**, **31**, **37**, **42a - f** and **43** in comparison to diazoxid **4**

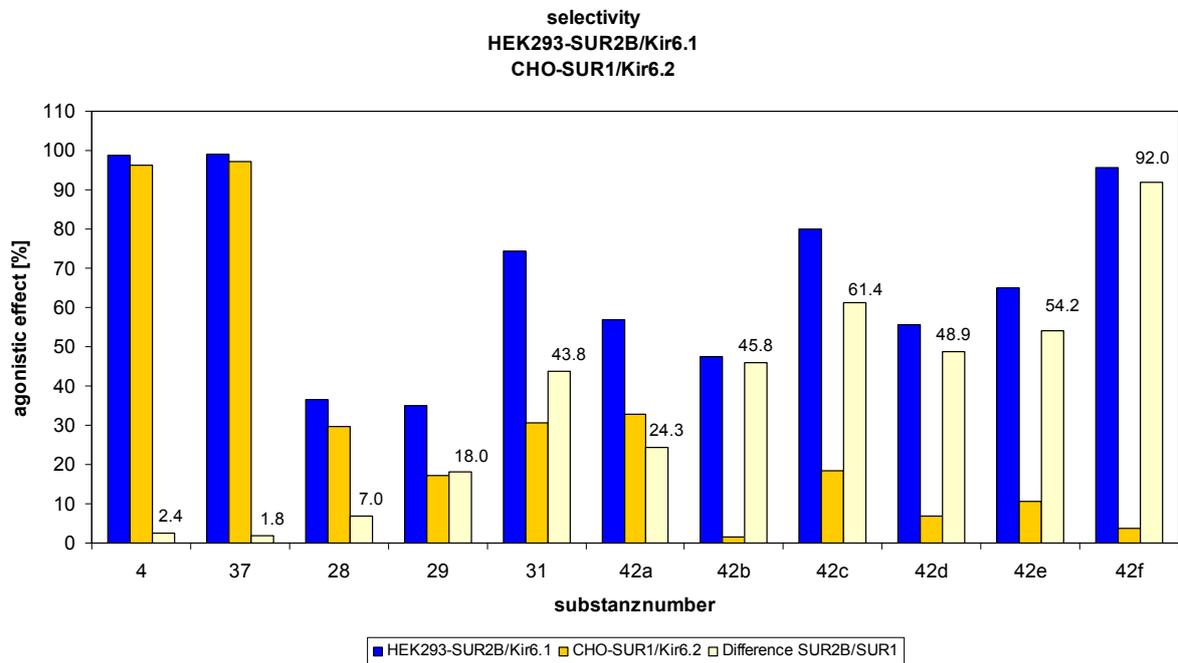
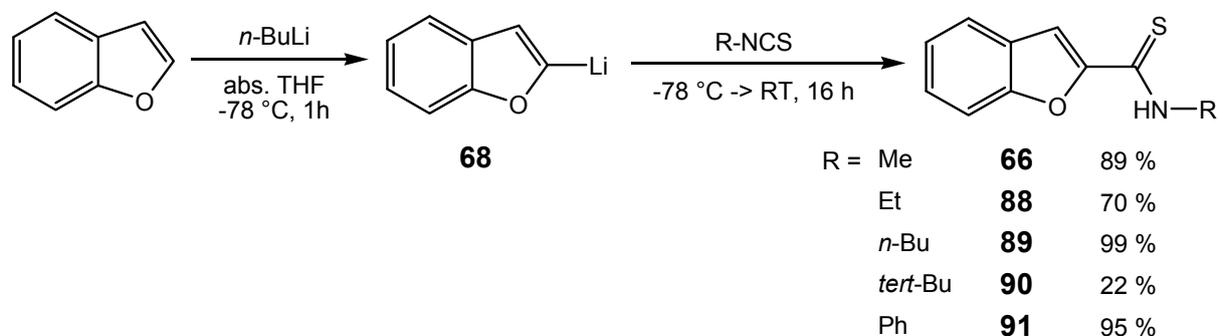


Diagram 3.2: Selectivity of binding of the diazoxide derivatives **28**, **29**, **31**, **37** and **42a - f** in comparison to diazoxid **4**

The cell physiologically data (Diagrams 3.1 and 3.2), determined in the Institute of Laser Medicine at the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, confirmed the known result, that exchange of chlorine (**4**) against bromine (**37**) has no influence on affinity or selectivity. It turns out too, that insertion of a strong mesomeric donor (amino group **28**) or acceptor (nitro group **29**) in 5-position of the diazoxide has a negative effect on the affinity. Pure aliphatic or aromatic substituents in 3-position of the diazoxide (**42b-f**) show a substantial selectivity for SUR2B compared to SUR1. The 3-methyladamantyl derivative **42f** turns out to have the highest selectivity combined with an affinity, which is similar to that of the diazoxide **4**, although missing the Cl-substituent in 7-position. With the 3-methyladamantyl derivative (**43**), bearing a chlorine substituent in 7-position, a novel benzothiadiazine could be generated that shows a significantly higher affinity than the original diazoxide **4**. Orienting studies with the adamantyl derivative **43** reveal that this compound too exhibits a substantial selectivity in favor of the receptor SUR2B.

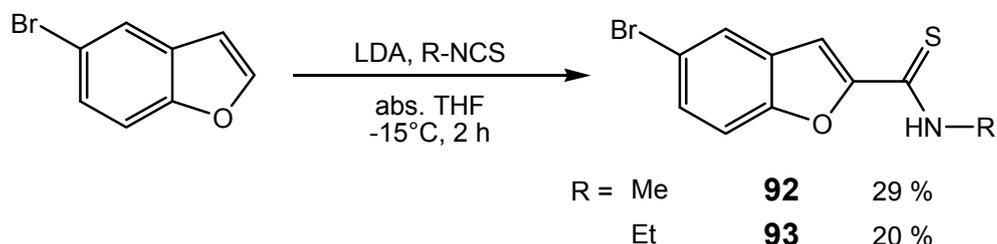
In proceeding work in our group, analogues of diazoxide featuring a 7-chloro substituent could be synthesized by using the condensation of (meanwhile commercially available) 2-amino-5-chlorobenzenesulfonamide with carboxylic acids in the presence of polyphosphoric acid trimethylsilyl ester. Their investigation in the group of Professor Lemoine is going on. First results show a significant increase of affinity.

Using different metalating reactions at benzo[*b*]furanes, benzo[*b*]thiophenes and benzo[*d*]thiazoles new potassium channel opening carbothioamides could be synthesized. Thus, lithiation of benzo[*b*]furan and subsequent reaction with different isothiocyanates led to the benzo[*b*]furan-2-carbothioamides **66** and **88** - **91**.



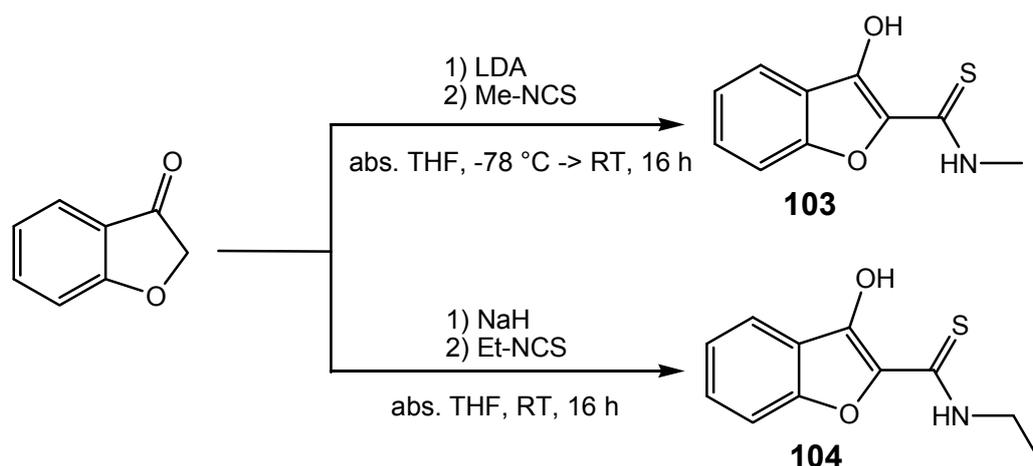
Scheme 103: Synthesis of benzo[*b*]furan-2-carbothioamides **66** und **88** - **91**

Besides the unsubstituted benzofuran-2-carbothioamides two 5-bromobenzofuran-2-carbothioamides have been obtained through lithiation of 5-bromobenzofuran by means of lithium diisopropylamide.



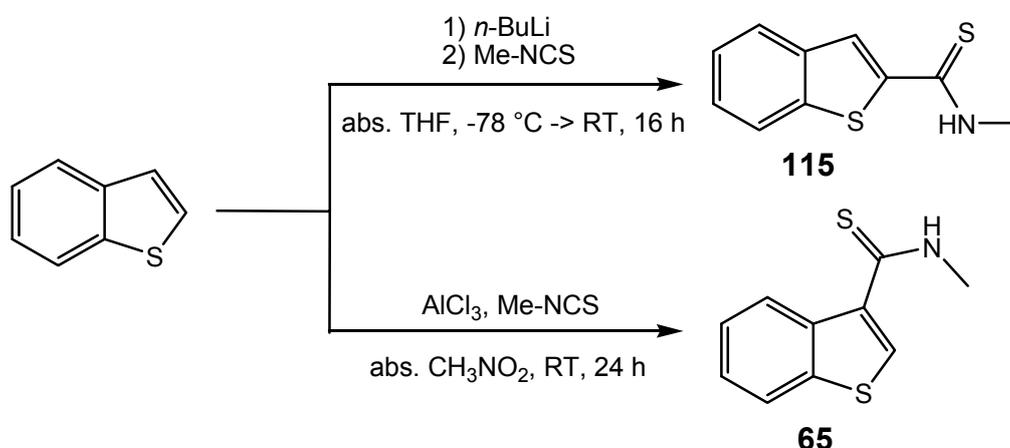
Scheme 104: Synthesis of 5-bromobenzo[*b*]furan-2-carbothioamides **92** und **93**

Through the deprotonation of benzofuran-3-one by means of lithium diisopropylamide or sodium hydride not yet described, the 3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamides **103** and **104** have been successfully synthesized. The *N*-ethyl carbothioamide **104** could be transformed into the corresponding tetrabutylammonium salt **111**. Further derivatisation reactions of the 3-hydroxy group into different sulfonates were not possible.



Scheme 105: Synthesis of 3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamides **103** and **104**

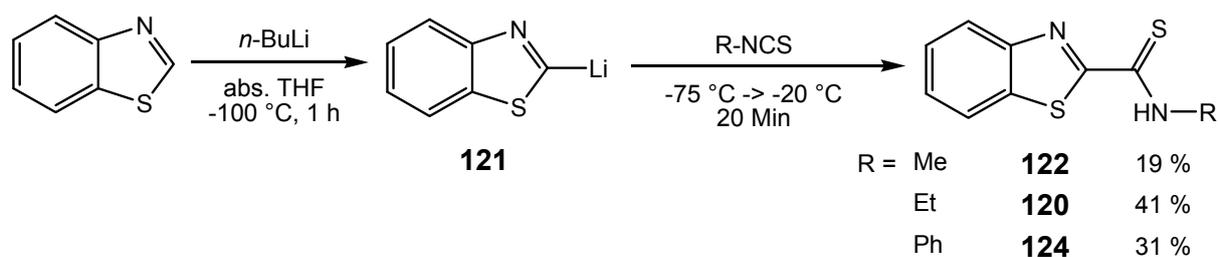
By the means of the known Friedel-Crafts reaction of methyl isothiocyanate and benzothiophene and the known lithiation of benzothiophene, the two regioisomeric benzothiophene carbothioamides **65** and **115** respectively, have been synthesized. Application of the Friedel-Crafts reaction to benzofurane, revealed that the 2-carbothioamide had formed rather than the 3-regioisomer.



Scheme 106: Synthesis of benzothiophencarbothioamides **65** and **115**

Finally the benzo[*d*]thiazole-2-carbothioamides **120**, **122** and **124**, described in literature have been synthesized, which, so far, they have not been tested as potassium channel openers.

Summary and Future Perspective



Scheme 105: Synthesis of different benzo[*d*]thiazole-2-carbothioamides

Table 8: Activity of the synthesized benzofuranes and benzothiophenes

					DiBAC ₄ (3)	
					cultivated aortic cells (SUR2B/Kir6.1)	CHO-SUR1/Kir6.2
Nr.	X	R ²	R ³	R ⁵	pEC ₅₀ [-log mol/l]	pEC ₅₀ [-log mol/l]
65	S	H	CSNHMe	H	4.3	4.6
89	O	CSNH <i>Et</i>	H	H	4.7	<4.0
90	O	CSNH <i>n</i> Bu	H	H	5.1	4.3
91	O	CSNH <i>tert</i> Bu	H	H	5.1	4.3
93	O	CSNHMe	H	Br	4.3	4.3
94	O	CSNH <i>Et</i>	H	Br	4.9	4.7
102	O	CSNH <i>Et</i>	Me	CF ₃	5.1	<4.0
103	O	CSNHMe	OH	H	<4.0	<4.0
104	O	CSNH <i>Et</i>	OH	H	<4.0	<4.0
115	S	CSNHMe	H	H	4.7	4.9

In the cell physiological studies it turns out, that most of the benzofuran-2-carbothioamides bind to SUR2B and SUR1. The affinity towards SUR2B is generally higher than towards SUR1. Long (*n*-Butyl, **90**) or steric demanding (*tert*-Butyl, **91**) alkyl residues at the thioamide group exert a positive influence on the affinity towards SUR2B. Benzofuran-2-carbothioamides that are hydroxylated in position 3 show reduced affinity. Introduction of electron withdrawing substituents in 5-position of the benzofuran-2-carbothioamides enhances the affinity. Some of the synthesized benzofuran-2-carbothioamides shows pEC₅₀-values similar to the commercially available

and already therapeutically used diazoxide **4**. The synthesized benzo[*d*]thiazol-2-carbothioamides turn out to be considerable less affine in the binding studies.

In summary, this thesis led to the development of new potassium channel opener by modifying the known diazoxide framework. Some of these new potassium channel opener turn out to have a significant selectivity by showing a clearly higher affinity towards SUR2B compared with SUR1. With the synthesis of benzofurane-, benzothiophene- and benzothiazole derived carbothioamides, new PCO's with benzanelated, five membered heterocyclic structures could be made accessible for the first time.

In the future, benzo[*b*]thiophene-2-carbothioamides are to be synthesized bearing voluminous thioamide alkyl residues like adamantyl or methyladamantyl. Further more, the insertion of a spacer between the carbothioamide group und the heterocyclic system is expected have a positive influence on affinity. Due to combination of different substituentes, which have an influence on activity, it should be possible to generate potential potassium channel openers showing affinities in a nanomolar or even a subnanomolar scale.

4. Experimenteller Teil

4.1 Danksagung

Mein spezieller Dank gilt Herrn Dipl.-Chem. W. Kotter, Frau Dr. D. Cougali, Herrn Dr. T. Meier und Herrn Dr. M. Engelmann für ihre Diskussionsbereitschaft, kollegiale Hilfe, gemeinsame Raucherpausen und als langjährige Weggefährten.

Für die Ermittlung der zellphysiologischen Daten und die erfolgreiche Zusammenarbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Lemoine und Herrn C. Schmidt des Instituts für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Herrn Dr. S. Beutner möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei der Betreuung der Praktika und für sein stete Ansprechbarkeit danken. Praktika können auch Spaß machen, wenn man auf der richtigen Seite steht.

Ich danke auch sämtlichen Praktikumsstudenten/-innen und Vertiefungsstudenten/-innen, die im Laufe ihrer studentischen Laufbahn meinen Weg kreuzten und mich präparativ unterstützt haben. Besonders hervorheben möchte ich dabei Dipl.-Chem. S. Schlecht, Dipl.-Chem. T. Dittrich und Dipl.-Chem. A. Fischer, die mir durch ihr Interesse und ihre Hingabe sehr geholfen haben.

Herrn Dipl.-Chem. P. Meletis, Herrn Dipl.-Chem. M. Fidan und Frau Dipl.-Chem. B. Richrath danke ich herzlich für die gute Labornachbarschaft, Bereitstellung von einigen Chemikalien und Lösungsmitteln und natürlich für die häufigen „Mitnahmen“ zu diversen Verköstigungsinstitutionen („Fühlt das Feuer“; „zu Pasta-Plus“).

Den Herren Dr. T. Meier und Dr. B. Féaux de Lacroix danke ich für die Lösung des einen oder anderen Computerproblems.

Dem Team der Anorganischen Chemie I und besonders Herrn P. Behm gilt mein Dank für die Aufnahmen der NMR-Spektren, Herrn R. Bürgel und Dr. P. Tommes danke ich für die Anfertigung der Massenspektren und die gewonnenen Eindrücke in die technischen Aspekte der Massenspektrometrie. Für die Aufnahmen der IR-Spektren danke ich dem Serviceteam der Organischen Chemie I unter der Leitung von Herrn Dr. S. Beutner. Dem Serviceteam der Pharmazeutischen Chemie danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Frau Sabine Houben danke ich für die stete Hilfe bei organisatorischen Fragen, für die eine oder andere unterhaltsame Diskussion und für ihre präparativen Hilfen.

Den ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises, Herrn Dipl.-Chem. M. Sigloch, Herrn Dipl.-Chem. F. Kruska, Herrn cand. chem. T. Hediger, Herrn Dipl.-Chem. O. Coskun, Herrn Dr. A. Hohmann und Frau Dr. C. Bühne, danke ich für ihre Unterstützung und interessante Diskussionen.

Frau Dipl.-Lebensmittelchemikerin B. Fuchslocher, Herrn Dipl.-Chem. A. Kamp, Herrn Dipl.-Inf. B. Lachenicht und seiner Frau K. Lachenicht danke ich für die Ablenkung durch den gemeinsamen Weg „in den Schatten“.

Für die intensive Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit danke ich ganz besonders Herrn Dipl.-Chem. W. Kotter. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Dipl.-Chem. R. Messing, Herrn Dipl.-Chem. M. Sigloch, Herrn Dipl.-Chem. T. Dittrich, Herrn Dipl.-Chem. S. Schlecht und Herrn Dipl.-Chem. A. Fischer für eine kritische Durchsicht bedanken.

Mein größter Dank gelten meiner Mutter Monika Lachenicht, meinem Vater Dipl.-Ing. Alfons Lachenicht und meiner Lebensgefährtin Dipl.-Lebensmittelchemikerin Birgit Fuchslocher ohne deren Unterstützung, Hilfe und Geduld ich nie dahin gekommen wäre, wo ich jetzt bin. Vielen lieben Dank.

4.2 Geräte

$^1\text{H-NMR}$:	Bruker AM-200-SY (200 MHz) Bruker AM-500 (500 MHz)
$^{13}\text{C-NMR}$:	Bruker AM-500 (125 MHz) Bruker Ultrashield 400 (100 MHz)
Massenspektren (EI):	Finnigan MAT 8200
GC / MS:	ThermoFinnigan Trace GC Ultra ThermoFinnigan Trace DSQ (Quadrupol MS)
IR:	Bruker Vector 22
Chromatographie: Fluka,	Kieselgel 60 (0.2 - 0.5 mm) von Macherey-Nagel, Merck-VWR, ICN DC: Merck Aluminiumfolien, Kieselgel 60 F ₂₅₄
Elementaranalyse:	Perkin Elmer Series II CHN Analyzer 2400 Institut für pharmazeutische Chemie Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

4.3 Lösungsmittel und Reagenzien

Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid, Nitromethan

Zur Trocknung wird das Lösungsmittel mehrmals über Phosphorpentoxid einige Stunden zum Sieden erhitzt, abdestilliert und zuletzt über Molekularsieb 3 Å gelagert.

Diethylether, Tetrahydrofuran

Zum Vortrocknen und Entfernen von Peroxiden werden die Ether einige Stunden über Kaliumhydroxid unter Rückfluss erhitzt und anschließend abdestilliert. Nach dem Einpressen von Natriumdraht unter Zugabe einer geringen Menge Benzophenon wird der Ether im Dephlegmator unter Rückfluss erhitzt bis eine dunkelblaue Verfärbung durch das Benzophenylketylradikal entsteht. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer sekurierten Spritze über die Serumkappe entnommen.

Dichlormethan

Zur Absolutierung wird Dichlormethan im Dephlegmator über Calciumhydrid einige Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer sekurierten Spritze über die Serumkappe entnommen.

Ethanol, Methanol

Die Alkohole werden mit 5 g Magnesiumspänen pro Liter versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die trübe Lösung wird einige Stunden gelinde unter Rückfluss erhitzt, abdestilliert und dicht verschlossen über Molsieb 4 Å aufbewahrt.

***N*-Methylpyrrolidon**

Zum Trocknen von *N*-Methylpyrrolidon wird dieses einige Stunden über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt, in einen Braunglaskolben abdestilliert und über Molekularsieb 4 Å gelagert.

Pyridiniumchlorochromat

Zur Darstellung werden vorsichtig 25 g (0.25 mol) Chrom(VI)oxid unter kräftigem Rühren in 46 ml (0.28 mol) 6 molarer Salzsäure gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und innerhalb von 10 Minuten mit 19.7 g (0.25 mol) Pyridin versetzt. Das in orangen Nadeln ausfallende Pyridiniumchlorochromat wird über eine Glasfritte abgesaugt und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Nachfolgende verwendete Reagenzien sind kommerziell erhältlich:

n-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, Merck), Phenylboronsäure (Aldrich),
1,1'-Bis(1,2-diphenylphosphino)ferrocen-Palladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex
(Alfa Aesar), *sec*-Butyllithium (1.3 M in Cyclohexan, Merck),
4-Trifluormethoxyphenylboronsäure (Aldrich),
Polyphosphorsäuretrimethylsilylester (Aldrich), Thiophen-2-carbonsäure (Aldrich),
2-Aminobenzolsulfonamid (Aldrich), Cyclohexancarbonsäure (Aldrich),
racemische Mandelsäure (Aldrich), 3-Methyl-2-butensäure (Seneciosäure) (Aldrich),
1-Adamantanessigsäure (Aldrich), 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid (Aldrich),
2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurehydrazid (Aldrich), 2-Ethyl-2-methyl-6-
(trifluormethyl)-2*H*-chromen (Spende von AK Prof. Weber), Benzofuran-3(2*H*)-on (Alfa Aesar),
1-Ethynylcyclopentanol (Acros), 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (Fluka),
4-(Trifluormethyl)phenol (Aldrich), 4-Chromanon (Acros), Methylisothiocyanat
(Aldrich), Ethylisothiocyanat (Aldrich), *n*-Butylisothiocyanat (Aldrich), *tert*-
Butylisothiocyanat (Aldrich), Phenylisothiocyanat (Fluka),
Pyridiniumchlorochromat-Polymergebunden (Fluka), Benzo[*b*]furan (Fluka),
4-Fluorbenzonitril (Aldrich), 1-Fluor-4-(trifluormethyl)-benzol (Aldrich), Benzo[*b*]thio-
phen (Merck-VWR), 5-Brombenzo[*b*]furan (Maybridge-Acros), Natriumtrifluoracetat
(TCI Europe), Methyl-2,2-difluor-2-(fluorsulfonyl)-acetat (Fluka), Benzothiazol (Acros),
1-Methyl-benzimidazol (Alfa Aesar), Tetrabutylammoniumhydroxid (1.5 M in Wasser)
(Fluka), Tetraethylammoniumhydroxid (2.7 M in Wasser) (Fluka), Perfluorbutan-1-
sulfonsäurefluorid (Aldrich), *N*-Phenylbis(trifluormethansulfonimid) (Fluka), Allyliodid
(Aldrich), *n*-Butylammoniumhydrochlorid (TCI Europe), Tri-(2-tolyl)phosphin (Fluka),
Kaliumphenyltrifluoroborat (Aldrich), *N,N*-4-Dimethylaminopyridin (Aldrich),
2,2,2-Trifluorethanol (Aldrich), *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin (Aldrich)

4.4 Allgemeine Hinweise zum Arbeiten unter Inertbedingungen

Die meisten metallorganischen Reagenzien bzw. Reaktionen sind hydrolyse- oder oxidationsempfindlich und erfordern deswegen weitgehend wasser- und sauerstofffreie Reaktionsbedingungen. Diese erhält man im Labormaßstab am einfachsten durch die Verwendung einer kombinierten Vakuum-Stickstoff-Linie. Mittels dieser Glasapparatur können angeschlossene Reaktionsapparaturen über Dreiwegehähne wahlweise mit einer Drehschieberölpumpe oder der Stickstoffversorgung verbunden werden. Die Stickstoffversorgung ist mit einem Quecksilbersperrventil versehen, um einen konstanten Überdruck zu gewährleisten und das Eindringen von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff zu verhindern. Der Stickstoff wird durch einen mit Silikonöl versehenen Blasenähler und ein mit Sicapent (Phosphorpentoxid mit Feuchtigkeitsindikator auf Trägermaterial) gefülltes U-Rohr geleitet, bevor es in die Linie gelangt.

Zwischen der Vakuum-Stickstoff-Linie und Drehschieberölpumpe befinden sich zwei mit Flüssigstickstoff befüllte Kühlfallen.

Vor der Reaktion wird die jeweilige Apparatur mit der Ölpumpe evakuiert und anschließend mit Stickstoff belüftet. Dieser Vorgang wird Sekurieren genannt und dreimal durchgeführt.

Feststoffe und hochsiedene Verbindungen werden vor dem Sekurieren in der Reaktionsapparatur eingewogen. Niedrigsiedende Substanzen und Lösungsmittel werden nach dem Sekurieren mittels Einwegspritze und Edelstahlkanüle, welche zuvor mit Stickstoff gespült werden, durch eine an der Apparatur angebrachte Kautschuk-Serumkappe zugegeben. Das nachträgliche Einbringen größerer Mengen Lösungsmittel oder Feststoffe kann bei geöffnetem Schliiff im kräftigen Stickstoffgegenstrom erfolgen.

Das Überführen von Flüssigkeiten von einem Kolben in einen anderen kann entweder mittels Spritze und Kanüle oder durch Nutzung einer Doppelkanüle durchgeführt werden. In letzterem Fall wird die Doppelkanüle durch die Serumkappe in den Ausgangskolben geführt und kurz mit Stickstoff gespült, bevor sie durch die Serumkappe des Zielkolbens gestochen wird. Im Ausgangskolben wird ein Stickstoffüberdruck angelegt und durch die Serumkappe des Zielkolbens eine weitere Kanüle gesteckt, um den Überdruck abzuleiten.

Die Innentemperatur wird mit einem Thermometer der Firma Hanna Instruments (Modell: H93530) mit Einstechfühler (Modell HI 766 PC Typ K) oder Drahtfühler (Modell HI 7665 Typ F) gemessen.

4.5 Kältemischungen

Zur Erzeugung von Temperaturen um 0 °C werden in einem Dewargefäß fünf Volumenteile gestoßenes Eis mit einem Volumenteil techn. Natriumchlorid vermengt.

Durch Veränderung des Eis-Kochsalz-Gemischs können Temperaturen zwischen 0 °C und -21 °C erhalten werden, wobei bei einem Mischungsverhältnis von drei Volumenteilen Eis zu einem Volumenteil Natriumchlorid die untere Grenze erreicht ist (-21 °C Kältemischungstemperatur).

Für Temperaturen von -78 °C werden in einem Dewargefäß Aceton oder *n*-Pentan mit einem Überschuss Trockeneis versetzt. Die Kühlung des Lösungsmittels kann unter Temperaturkontrolle alternativ mit Flüssigstickstoff erfolgen.

Temperaturen von -100 °C werden erhalten, indem Petrolether (30 / 50) oder *n*-Pentan in einem Dewargefäß unter Temperaturkontrolle mit Flüssigstickstoff versetzt werden.

4.6 Versuche zur Synthese der Diazoxide

4.6.1 2,5-Dichlorbenzol-1-sulfonylchlorid 18

In einem 250 ml-Einhalskolben werden 14.7 g (0.1 mol) 4-Dichlorbenzol in 150 ml Chloroform gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man 20 ml (35 g = 0.3 mol) Chlorsulfonsäure langsam hinzu. Anschließend wird die Reaktionslösung 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird der Reaktionsansatz auf 500 ml Eiswasser gegossen und anschließend zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wird aus n-Hexan oder Petrolether (30 / 50) umkristallisiert.

Ausbeute: 20.65 g (84 mmol) entspricht 84 % d. Th.

Lit^[26]: 80 %

¹H-NMR: (500 MHz, d₆-Aceton)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
7.72	d	8.51	1H	3H
7.78	dd	8.51 2.52	1H	4H
8.01	d	2.52	1H	6H

MS: EI (70eV)

248 (11 %) [C₆H₃³⁵Cl³⁷Cl₂O₂S, M⁺], 246 (32 %) [C₆H₃³⁵Cl₂³⁷ClO₂S, M⁺], 244 (32 %) [C₆H₃³⁵Cl₃O₂S, M⁺], 213 (12 %) [C₆H₃³⁷Cl₂O₂S], 211 (60 %) [C₆H₃³⁵Cl³⁷ClO₂S], 209 (95 %) [C₆H₃³⁵Cl₂O₂S], 149 (9 %) [C₆H₃³⁷Cl₂], 147 (63 %) [C₆H₃³⁵Cl³⁷Cl], 145 (100 %) [C₆H₃³⁵Cl₂], 111 (15 %) [C₆H₂³⁷Cl], 110 (11 %) [C₆H₃³⁵Cl], 109 (11 %) [C₆H₂³⁵Cl], 75 (27 %) [C₆H₃], 74 (35 %) [C₆H₂], 73 (10 %) [C₆H], 50 (14 %) [C₄H₂]

4.6.2 N-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid 19

In einem 250 ml-Einhalskolben werden 8.1 g (33 mmol) 2,5-Dichlorbenzol-1-sulfonylchlorid **18** und 3.12 g (33 mmol) Acetamidin-Hydrochlorid in 80 ml Aceton gelöst und vorsichtig mit 66 ml (66 mmol = 2 Äquivalente) 1 N Natronlauge versetzt. Man läßt 48 h bei RT rühren und entfernt danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der feste Rückstand wird in 100 ml dest. Wasser aufgenommen und filtriert. Es bleibt ein weißer Feststoff zurück, der an der Luft getrocknet wird.

Ausbeute: 7.18 g (26.8 mmol) entspricht 81 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.04	s		3H	-CH ₃
2.12	s		1H	-SO ₂ -NH-C
2.26	s		1H	HN=C
7.46-7.50	m		2H	H3 / H4
7.98	d	1.89	1H	H6

¹³C-NMR: (125 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
23.29	-CH ₃
130.68	C2
131.47	C6
132.37	C3
134.42	C4
134.75	C5
142.93	C1
171.08	HN=C-NH

MS: EI (70eV)

268 (10 %) [C₈H₈³⁵Cl³⁷ClN₂O₂S, M⁺], 266 (14 %) [C₈H₈³⁵Cl₂N₂O₂S, M⁺], 233 (15 %) [C₈H₈³⁷ClN₂O₂S], 231 (35 %) [C₈H₈³⁵ClN₂O₂S], 227 (10 %) [C₆H₅³⁵Cl³⁷ClNO₂S], 225 (16 %) [C₆H₅³⁵Cl₂NO₂S], 204 (13 %) [C₈H₈³⁵Cl³⁷ClN₂], 202 (21 %) [C₈H₈³⁵Cl₂N₂], 193 (11 %) [C₈H₅N₂O₂S], 167 (15 %) [C₆H₃N₂O₂S], 163 (30 %) [C₆H₅³⁵Cl³⁷ClN], 162 (16 %) [C₆H₄³⁵Cl³⁷ClN], 161 (46 %) [C₆H₅³⁵Cl₂N], 149 (22 %) [C₆H₃³⁷Cl₂], 147 (10 %) [C₆H₃³⁵Cl³⁷Cl], 146 (13 %) [C₆H₄³⁵Cl³⁷Cl], 145 (100 %) [C₆H₃³⁵Cl₂], 129 (32 %)

4.6.3 Versuche zur Zyklisierung von *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19**

In einem 25 ml-Einhalskolben werden 200 mg (0.75 mmol) *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19** in 10 ml einer 3 %igen Salzsäure suspendiert und mit 0.75 mmol Kupfer(I)salz (Chlorid, Bromid, Iodid) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt oder der ausgefallene Feststoff abfiltriert. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 25 ml-Einhalskolben werden 200 mg (0.75 mmol) *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19** in 10 ml dest. Wasser suspendiert und mit 0.75 mmol Kupfer(I)salz (Chlorid, Bromid, Iodid) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung 6 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen auf RT das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt oder der ausgefallene Feststoff abfiltriert. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 100 mg (0.37 mmol) *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19** in 5 ml Aceton gelöst und mit 0.38 mmol Silbersalz (Nitrat, Tetrafluoroborat) versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und danach filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 200 mg (0.75 mmol) *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19** in 10 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und 5 bzw. 24 h zum Sieden erhitzt. Nachdem der Reaktionsansatz auf RT abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende Feststoff wird in wenig Aceton aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 100 mg (0.37 mmol) *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19**, 70 mg (0.37 mmol) Kupfer(I)iodid und 71 mg (0.37 mmol) Cäsiumacetat in 10 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt bzw. unter Rückfluß erhitzt und danach filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Trockenrohr werden 100 mg (0.37 mmol) *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19** in 5 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 15 mg (0.38 mmol) Natriumhydrid-Suspension (60 %ig in Paraffinöl) versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und danach mit 5 ml Ethanol die Reaktion beendet. Zu der Lösung werden noch 2 ml kaltgesättigte Kaliumchloridlösung, 10 ml dest. Wasser und 10 ml *n*-Hexan gegeben und 10 Minuten kräftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und von der wässrigen das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 100 mg (0.37 mmol) *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19** vorgelegt und unter inerten Bedingungen in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Im leichten Stickstoffgegenstrom werden 52 mg (0.46 mmol) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben. Anschließend wird der Reaktionsansatz 24 h bei RT gerührt und danach filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der übrig bleibende Feststoff wird in wenig dest. Wasser suspendiert und der pH-Wert mit 0.5 M Salzsäure auf 3 - 4 eingestellt. Der Feststoff wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe, Rückflußkühler und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 100 mg (0.37 mmol) *N*-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)acetimidamid **19** und 100 mg (0.9 mmol) Kalium-*tert*-butanolat vorgelegt und unter inerten Bedingungen in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend wird der Reaktionsansatz 4 h zum Sieden erhitzt. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der übrig bleibende Feststoff wird in wenig dest. Wasser suspendiert und der pH-Wert mit 0.5 M Salzsäure auf 3 - 4 eingestellt. Der Feststoff wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.6.4 Versuche zur Darstellung von 2-Acetamido-5-chlorbenzol-1-sulfonsäurechlorid 20

In einem 250 ml-Einhalskolben werden 8.48 g (50 mmol) 4-Chloracetanilid in 30 ml Chloroform gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man 10 ml (17.5 g = 150 mmol) Chlorsulfonsäure langsam hinzu. Anschließend wird die Reaktionslösung 30 Minuten bzw. 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der auf RT abgekühlte Reaktionsansatz wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und der ausfallende Feststoff mittels einer Fritte (Pore 3) abgesaugt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 10 ml (17.5 g = 150 mmol) Chlorsulfonsäure vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man vorsichtig 8.48 g (50 mmol) 4-Chloracetanilid in kleinen Portionen hinzu. Anschließend wird die Reaktionslösung eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz färbt sich schwarz und wird fest. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.6.5 5-Chlor-2-aminobenzol-1-sulfonsäure 22

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 17.7 g (104 mmol) 4-Chloracetanilid vorgelegt und vorsichtig mit ca. 6 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Der Reaktionsansatz wird solange bei 180 °C im Ölbad gerührt bis dieser erstarrt. Man läßt auf RT abkühlen und zerkleinert die graue Masse grob. Diese wird noch 6 h bei 180 °C im Trockenschrank belassen. Die grauen Brocken werden nach Abkühlen auf RT im Mörser zerkleinert und in 30 ml dest. Wasser suspendiert. Nach Filtration wird der Filterrückstand in heißer Natriumcarbonatlösung (25 g wasserfreies Natriumcarbonat in 500 ml dest. Wasser) gelöst und vorsichtig mit Aktivkohle entfärbt. Die Lösung wird heiß filtriert und das auf RT abgekühlte Filtrat mit verd. Salzsäure angesäuert. Man gibt zur besseren Aufarbeitung 500 ml dest. Wasser hinzu und saugt den ausgefallenen Feststoff durch eine Fritte (Pore 3) ab. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert und man erhält das reine Produkt als dünne, weiße Nadeln.

Ausbeute: 14.4 g (69.4 mmol) entspricht 66 % d. Th.

Lit^[28]: 83 %

¹H-NMR: (500 MHz, D₂O)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
6.79	d	8.83	1H	3H
7.21	dd	8.83 2.52	1H	4H
7.53	d	2.52	1H	6H

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
7.12	d	8.83	1H	3H
7.37	dd	8.83 2.52	1H	4H
7.75	d	2.52	1H	6H

MS: EI (70eV)

209 (37 %) [C₆H₆³⁷CINO₃S, M⁺], 207 (96 %) [C₆H₆³⁵CINO₃S, M⁺],

191 (26 %) [C₆H₄³⁷CINO₂S], 189 (77 %) [C₆H₄³⁵CINO₂S],

127 (44 %) [C₆H₄³⁷CIN], 125 (100 %) [C₆H₄³⁵CIN], 90 (16 %) [C₆H₄N]

4.6.6 Pyridinium-2-acetamido-5-chlorbenzol-1-sulfonat 21

In einem 250 ml-Einhalskolben werden 5 g (24.1 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonsäure 21 vorgelegt und mit 5.85 ml (5.73 g, 72.5 mmol) Pyridin und 11.4 ml (12.31 g, 120.7 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Der Kolben wird locker mit einem Kunststoffstopfen verschlossen und über Nacht bei RT gerührt. Zu dem Ansatz werden 100 ml Diethylether gegeben und weitere 30 Min. gerührt, bis die Mischung fast komplett weiss ist. Der weisse Feststoff wird abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung wird das Rohprodukt in Methanol gelöst und diese Lösung in 2000 ml Diethylether getropft. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und bei RT an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 6.4 g (19.5 mmol) entspricht 80 % d. Th.

Lit^[27]: keine Angabe

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.96	s		3H	-CH ₃
4.67	s		6H	-NH-
7.16	dd	8.83 2.52	1H	Anion aromat. 4H
7.57	d	2.52	1H	Anion aromat. 6H
7.89	t	7.09	2H	Pyridin 3H
8.05	d	8.83	1H	Anion Aromat. 3H
8.44	tt	7.88 1.26	1H	Pyridin 4H
8.64	d	5.04	2H	Pyridin 2H

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 47.49, %H 3.99, %N 8.52

Experimentell ermittelte Werte: %C 46.47, %H 4.03, %N 8.29

4.6.7 7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 4

In einen vorgeheizten 100 ml-Einhalskolben (Ölbadtemperatur: 60 °C) gibt man ein Gemenge aus 5 g (15.2 mmol) Pyridinium-2-acetamido-5-chlorbenzolsulfonat **20** und 4.5 g (21.6 mmol) Phosphorpentachlorid und rührt 2.5 h bei 58-60 °C Ölbad-Temperatur. Unter Eiskühlung wird der Reaktionsansatz mit 120 ml eiskalter 25 %iger Ammoniaklösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat mit verd. Salzsäure vorsichtig neutralisiert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und in Methanol gelöst. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird in 0.1 N NaOH-Lösung aufgenommen und filtriert. Das Filtrat mit verd. Salzsäure angesäuert (pH 6-7), der ausfallende Feststoff filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 1.87 g (8.11 mmol) entspricht 53 % d. Th.

Lit^[27]: 96 %

¹H-NMR: (500MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.25	s		3H	-CH ₃
4.50	s		3H	-NH-
7.17	d	8.83	1H	H5
7.55	dd	8.83 2.52	1H	H6
7.72	d	2.52	1H	H8

MS: EI (70eV)

232 (21 %) [C₈H₇³⁷CIN₂O₂S, M⁺], 232 (56 %) [C₈H₇³⁵CIN₂O₂S, M⁺],

191 (36 %) [C₆H₄³⁷CINO₂S], 189 (97 %) [C₆H₄³⁵CINO₂S],

127 (32 %) [C₆H₄³⁷CIN], 125 (100 %) [C₆H₄³⁵CIN], 90 (16 %) [C₆H₄N], 63 (27 %) [C₅H₃]

4.6.8 Versuche zur Umsetzung von Diazoxid 4 mit Benzaldehyd unter basischen Bedingungen

In einem 50 ml-Schlenkkolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 100 mg (0.43 mmol) 7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothia-diazin-1,1-dioxid 4 vorgelegt und sekuriert. Anschließend suspendiert man das Diazoxid 4 in 10 ml abs. Tetrahydrofuran und kühlt durch ein Eis/Kochsalz-Bad auf -20 °C ab. Man tropft bei dieser Temperatur 0.54 ml (0.86 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) langsam zu der Suspension und rührt 2 h bei -20 °C. Danach werden 0.07 ml (0.69 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd zugespritzt und der Reaktionsansatz über Nacht auf RT gebracht. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von 5 ml dest. Wasser und schüttelt mit 10 ml Diethylether aus. Die wässrige Phase wird mit 0.5 N Salzsäure angesäuert, der ausfallende Feststoff abfiltriert und an der Luft getrocknet. Das Produkt kann im GC/MS-Spektrum nicht identifiziert werden.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 100 mg (0.43 mmol) 7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 4 vorgelegt und dreimal sekuriert. Anschließend suspendiert man das Diazoxid 4 in 20 ml abs. Tetrahydrofuran, versetzt die Suspension mit 0.13 ml (100 mg = 0.86 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin und kühlt durch ein Trocken-eis/Aceton-Bad auf -78 °C ab. Man tropft bei dieser Temperatur 0.54 ml (0.86 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) langsam zu der Suspension und rührt 30 Min. bei -78 °C. Danach bringt man den Reaktionsansatz innerhalb von 1.5 - 2 h auf -20 °C, gibt 91 mg (0.086 ml = 0.86 mmol) frisch destillierten Benzaldehyd zu und lässt die Lösung über Nacht auf RT erwärmen. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von 5 ml dest. Wasser und schüttelt mit 10 ml Diethylether aus. Die wässrige Phase wird mit 0.5 N Salzsäure angesäuert, der ausfallende Feststoff abfiltriert und an der Luft getrocknet. Das Produkt kann im GC/MS-Spektrum nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 100 mg (0.43 mmol) 7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 4, 50 mg (0.93 mmol) Natrium-methanolat und 46 mg (0.43 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd in 15 ml Methanol gelöst und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Lösung mit 20 ml dest. Wasser versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. Das Produkt kann im GC/MS-Spektrum nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 50 mg (95 µmol) 7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 4 in 10 ml Pyridin gelöst, mit 2 - 3 Tropfen Piperidin versetzt und 10 mg (95 µmol) Benzaldehyd zugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt und danach mit verd. Salzsäure angesäuert. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 50 mg (95 µmol) 7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 4 in 10 ml Pyridin gelöst, mit 2 - 3 Tropfen Piperidin versetzt und 10 mg (95 µmol) Benzaldehyd zugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird der Reaktionsansatz mit 30 ml dest. Wasser versetzt und der ausfallende Feststoff abfiltriert.

Kann der ausgefallene Feststoff nicht abfiltriert werden, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der übrig gebliebene Feststoff in wenig dest. Wasser aufgenommen und erneut filtriert. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.6.9 5-Nitro-7-chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 28

In einem 50 ml-Einhalskolben wird 1.00 g (4.34 mmol) Diazoxid **4** in ca. 20 ml rauchender Salpetersäure gelöst und der Kolben locker mit einem Stopfen verschlossen. Der Reaktionsansatz wird bei RT über Nacht gerührt. Man gießt die Lösung vorsichtig auf 100 ml Eiswasser, filtriert den ausfallenden Feststoff ab und trocknet ihn an der Luft.

Ausbeute: 700 mg (2.54 mmol) entspricht 58 % d. Th. Lit^[29]: 64 %

MS: EI (70eV)

277 (55 %) [$\text{C}_8\text{H}_6^{37}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$, M^+], 275 (83 %) [$\text{C}_8\text{H}_6^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$, M^+],
 236 (69 %) [$\text{C}_6\text{H}_3^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$], 235 (23 %) [$\text{C}_6\text{H}_4^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$],
 234 (100 %) [$\text{C}_6\text{H}_3^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$], 172 (15 %) [$\text{C}_6\text{H}_3^{37}\text{ClN}_2\text{O}_2$], 170 (46 %)
 [$\text{C}_6\text{H}_3^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$], 142 (15 %) [$\text{C}_6\text{H}_3^{37}\text{ClNO}$], 140 (47 %) [$\text{C}_6\text{H}_3^{35}\text{ClNO}$], 99 (14 %)
 [$\text{C}_5\text{H}_2^{37}\text{Cl}$], 97 (50 %) [$\text{C}_5\text{H}_2^{35}\text{Cl}$]

IR: cm^{-1}

3301.8, 3073.7, 1620.9, 1584.9, 1541.1, 1423.6, 1379.2, 1354.2, 1312.1, 1176.3,
 1153.1, 1111.5, 908.5, 814.4, 778.9, 762.6, 703.1, 648.1, 609.5, 593.8, 524.6, 452.3

4.6.10 5-Amino-7-chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 29

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Glasstopfen werden 1.4 g (5.08 mmol) 7-Chlor-3-methyl-5-nitro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 28 und 1.8 g (33.6 mmol) Ammoniumchlorid in 100 ml 70 %igem wässrigem Methanol suspendiert und zum Sieden erhitzt. Während des Siedens werden 1.8 g (32.1 mmol) vorher aktiviertes Eisenpulver (mit verd. Salzsäure, dest. Wasser und Aceton gewaschen) innerhalb einer halben Stunde in mehreren kleinen Portionen zugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung für weiter 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die noch heiße Lösung wird über Celite abgesaugt und der Filterkuchen zweimal mit je 50 ml heißem Methanol nachgewaschen. Zum dem Filtrat werden 250 ml dest. Wasser gegeben und für 5 - 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Man saugt erneut die heiße Lösung über Celite ab und engt danach das Filtrat am Rotationsverdampfer bis etwa zur Hälfte ein. Das verbleibende Konzentrat wird im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und das ausfallende Rohprodukt abfiltriert. Zur Reinigung wird aus Ethanol / Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 580 mg (2.36 mmol) entspricht 46 % d. Th. Lit^[29]: 51 %

¹H-NMR: (200 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.35	s		3H	-CH ₃
6.14	s		2H	-NH ₂ , -NH-
6.91	d	2.26	1H	H6
6.96	d	2.26	1H	H8

MS: EI (70eV)

247 (53 %) [C₈H₈³⁷CIN₃O₂S, M⁺], 245 (88 %) [C₈H₈³⁵CIN₃O₂S, M⁺], 205 (12 %) [C₆H₄³⁷CIN₂O₂S], 203 (22 %) [C₆H₄³⁵CIN₂O₂S], 180 (17 %) [C₈H₈N₂OS], 142 (27 %) [C₆H₅³⁷CIN₂], 141 (13 %) [C₅H₄³⁷CIN₂], 140 (100 %) [C₆H₅³⁵CIN₂], 139 (21 %) [C₆H₄³⁵CIN₂], 247 (53 %) [C₈H₈³⁷CIN₃O₂S, M⁺], 105 (21 %) [C₂H₃NO₂S], 78 (11 %) [NO₂S], 41 (17 %) [C₂H₃N]

4.6.11 Versuche zur Darstellung von 7-Chlor-3-methyl-*N*-[(4-nitrophenyl)methyliden]-4*H*-1,2,4- benzothiadiazin-5-amin-1,1-dioxid **30**

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 150 mg (0.61 mmol) 7-Chlor-3-methyl-5-amino-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **28**, 92 mg (0.61 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd und 500 mg wasserfreies Natriumsulfat vorgelegt und dreimal sekuriert. Mittels Spritze werden 10 ml abs. Methanol durch die Serumkappe zugegeben. Man erhitzt den Reaktionsansatz 4 h unter Rückfluß und filtriert nach dem Abkühlen auf RT. Der Filterkuchen wird mit Methanol gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.6.12 7-Phenyl-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **31**

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 100 mg (0.43 mmol) 7-Chlor-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **4**, 52 mg (0.43 mmol) Phenylboronsäure, 114 mg (1.08 mmol = 2.5 Eq.) wasserfreies Natriumcarbonat und 18 mg (21.5 µmol = 5 Mol%) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,1'-Bis(1,2-diphenylphosphino)ferrocen-Palladium(II)chlorid-Dichlormethan-Addukt) vorgelegt und in 20 ml entgastem Dimethoxyethan / Wasser (3 : 1) gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wird der Reaktionsansatz 18 h unter Rückfluß erhitzt. Die auf RT abgekühlte Lösung wird filtriert und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 100 mg (0.36 mmol) 7-Brom-3-methyl-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **37**, 44 mg (0.36 mmol) Phenylboronsäure, 293 mg (0.9 mmol) Cäsiumcarbonat und 14.5 mg (0.018 mmol = 5 Mol%) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,1'-Bis(1,2-diphenylphosphino)ferrocen-Palladium(II)chlorid-Dichlormethan-Addukt) vorgelegt und in 15 ml entgastem Dimethoxyethan / Wasser

Experimenteller Teil

(3 : 1) gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wird der Reaktionsansatz 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf RT werden 40 ml dest. Wasser zugegeben, über Celite abfiltriert und der Filterkuchen mit 30 ml 0.1 N Natronlauge gewaschen. Das Filtrat wird mit verd. Salzsäure angesäuert, der ausfallende Feststoff abfiltriert und bei RT an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 50 mg (0.18 mmol) entspricht 50 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.32	s		3H	-CH ₃
2.51	s		4H	-NH-
7.41	m		2H	H5 Diazoxid, H4 Phenyl
7.50	t	7.72	2H	H3 Phenyl
7.71	d	7.88	2H	H2 Phenyl
7.97	d	1.58	1H	H8 Diazoxid
8.00	dd	8.51 1.58	1H	H6 Diazoxid

¹³C-NMR: (125 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
22.90	-CH ₃
118.49	C5
120.93	C8
121.82	C8'
126.87	Phenyl C4
128.53	Phenyl C3
129.60	Phenyl C2
131.79	C6
134.76	C7
138.27	Phenyl C1
138.44	C4'
157.73	NH-C=N

MS: EI (70eV)

273 (13 %) [C₁₄H₁₃N₂O₂S, M⁺ + H], 272 (61 %) [C₁₄H₁₂N₂O₂S, M⁺],
 232 (3 %) [C₁₂H₁₀NO₂S], 231 (23 %) [C₁₂H₉NO₂S], 207 (2 %) [C₉H₇N₂O₂S],
 168 (14 %) [C₁₂H₁₀N], 167 (100 %) [C₁₂H₉N], 166 (11 %) [C₁₂H₈N]
 141 (4 %) [C₁₁H₉], 140 (21 %) [C₁₁H₈], 139 (31 %) [C₁₁H₇], 115 (5 %) [C₉H₇]
 114 (3 %) [C₉H₆], 102 (2 %) [C₈H₆], 89 (3 %) [C₇H₅], 77 (3 %) [C₆H₅]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 61.75, %H 4.44, %N 10.29

Experimentell ermittelte Werte: %C 61.60, %H 4.42, %N 10.08

4.6.13 2-Amino-5-brombenzolsulfonsäure 33

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 10 g (46.7 mmol) 4-Bromacetanilid vorgelegt und vorsichtig mit ca. 4 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Der Reaktionsansatz wird solange bei 180 °C im Ölbad gerührt bis dieser erstarrt. Man läßt auf RT abkühlen und zerkleinert die graue Masse grob. Diese wird weitere 6 h bei 180 °C im Trockenschrank belassen. Die grauen Brocken werden nach Abkühlen auf RT im Mörser zerkleinert und in 30 ml dest. Wasser suspendiert. Nach Filtration wird der Filterrückstand in heißer Natriumcarbonatlsg. (12.5 g wasserfreies Natriumcarbonat in 250 ml dest. Wasser) gelöst und vorsichtig mit Aktivkohle entfärbt. Die Lösung wird heiß filtriert und das auf RT abgekühlte Filtrat mit verd. Salzsäure angesäuert. Man gibt zur besseren Aufarbeitung 250 ml dest. Wasser hinzu und saugt den ausgefallenen Feststoff durch eine Fritte (Pore 3) ab.

Das erhaltene Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert und man erhält das reine Produkt als dünne, weiße Nadeln.

Ausbeute: 3.56 g (14.13 mmol) entspricht 30 % d. Th. Lit^[28]: 78 %

Das Produkt wird ohne Analytik weiter umgesetzt.

4.6.14 Pyridinium-2-acetamido-5-brombenzolsulfonat 34

In einem 50 ml-Einhalskolben wird 1.88 g (7.46 mmol) 2-Amino-5-brombenzolsulfonsäure 32 vorgelegt und mit 1.81 ml (1.77 g, 22.4 mmol) Pyridin und 3.52 ml (3.8 g, 37.3 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Der Kolben wird locker verschlossen und über Nacht bei RT gerührt. Zu dem Ansatz werden 30 ml Diethylether gegeben und für 30 Min. gerührt, bis die Mischung fast vollständig weiß ist.

Der weiße Feststoff wird abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung wird das Rohprodukt in Methanol gelöst und diese Lösung in 250 ml Diethylether getropft. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und bei RT an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 2.35 g (6.30 mmol) entspricht 84 % d. Th.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.20	s		3H	-CH ₃
7.54	dd	8.83 2.52	1H	Anion aromat. H4
7.94	d	2.20	1H	Anion aromat. H6
8.12	t	7.25	2H	Pyridin H3
8.22	d	8.83	1H	Anion aromat. H3
8.67	tt	7.88 1.58	1H	Pyridin H4
8.88	d	5.36	2H	Pyridin H2

¹³C-NMR: (125 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
26.17	-CH ₃
117.93	C5
125.86	C3
130.16	C6
132.44	C2 Pyridin
136.08	C2
136.90	C4
138.08	C1
144.35	C1 Pyridin
149.75	C3 Pyridin
172.47	C=O

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 41.84, %H 3.51, %N 7.51

Experimentell ermittelte Werte: %C 39.50, %H 3.59, %N 6.89

Obwohl das Produkt laut ¹H und ¹³C-NMR keine Verunreinigungen aufweist, können trotz Trocknung im Hochvakuum eventuell verbliebene Diethylether oder Pyridin-Rückstände in der Probe das Ergebnis der Elementaranalyse verfälschen.

4.6.15 7-Brom-3-methyl-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 37

In einen vorgeheizten 50 ml-Einhalskolben (Ölbadtemperatur: 60 °C) wird ein Gemenge aus 3.34 g (9.35 mmol) Pyridinium-2-acetamido-5-brombenzolsulfonat **34** und 2.7 g (12.95 mmol) Phosphorpentachlorid gegeben und 2.5 h bei 58-60 °C (Ölbad) gerührt. Unter Eiskühlung wird der Reaktionsansatz mit 60 ml eiskalter 25 %iger Ammoniaklösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat mit verd. Salzsäure vorsichtig neutralisiert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und in Methanol gelöst. Die Methanollösung wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wird 0.1 N NaOH-Lösung aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird mit verd. Salzsäure angesäuert (pH 6-7), der ausfallende Feststoff filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 1.41 g (5.13 mmol) 54 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.24	s		3H	-CH ₃
4.51	s		5H	-NH-
7.10	d	8.83	1H	5H
7.68	dd	8.82 2.20	1H	6H
7.85	d	2.20	1H	8H

MS: EI (70eV)

276 (70 %) [C₈H₇⁸¹BrN₂O₂S, M⁺], 274 (66 %) [C₈H₇⁸¹BrN₂O₂S, M⁺],
 235 (99 %) [C₆H₄⁸¹BrNO₂S], 233 (100 %) [C₆H₄⁷⁹BrNO₂S],
 171 (91 %) [C₆H₄⁸¹BrN], 169 (94 %) [C₆H₄⁷⁹BrN], 90 (40 %) [C₆H₄N],
 62 (68 %) [C₅H₂]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 34.92, %H 2.56, %N 10.18

Experimentell ermittelte Werte: %C 34.84, %H 2.50, %N 9.98

4.6.16 7-(2-Thiophenyl)-3-methyl-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 39

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 100 mg (0.36 mmol) 7-Brom-3-methyl-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **37**, 46.1 mg (0.36 mmol) Thiophen-2-boronsäure, 293 mg (0.9 mmol) Cäsiumcarbonat und 14.5 mg (0.018 mmol = 5 Mol%) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,1'-Bis(1,2-diphenylphosphino)ferrocen-Palladium(II)chlorid-Dichlormethan-Addukt) vorgelegt und in 15 ml entgastem Dimethoxyethan / Wasser (3 : 1) gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wird der Reaktionsansatz 15 h zum Sieden erhitzt. Nachdem die Lösung RT erreicht hat, werden 40 ml dest. Wasser zugegeben, über Celite filtriert und der Filterkuchen mit 30 ml 0.1 N Natronlauge gewaschen. Das Filtrat wird mit verd. Salzsäure angesäuert, der ausfallende Feststoff abfiltriert und bei RT an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 10 mg (0.036 mmol) entspricht 10 % d. Th.

Eine Auswertung der NMR-Spektren ist nicht möglich, da das Produkt erheblich unreinigt ist.

MS: EI (70eV)

278 (57 %) [C₁₂H₁₀N₂O₂S₂, M⁺], 237 (7 %) [C₁₀H₇NO₂S₂], 174 (15 %) [C₁₀H₈NS], 173 (100 %) [C₁₀H₇NS], 172 (18 %) [C₁₀H₆NS], 166 (11 %) [C₇H₄NO₂S], 145 (14 %) [C₄H₅N₂O₂S], 102 (21 %) [C₄H₆OS], 91 (13 %) [C₂H₅NOS], 77 (11 %) [C₂H₅OS], 69 (10 %) [C₄H₅O], 63 (17 %) [C₅H₃], 51 (10 %) [C₄H₃], 45 (23 %) [CHS], 44 (34 %) [CS], 43 (14 %) [C₂H₅N], 42 (13 %) [C₂H₄N], 39 (16 %) [C₃H₃]

4.6.17 Versuch zur Synthese von 3-Methyl-7-(morpholin-4-yl)-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 40

In einem Druckrohr werden 176 mg (0.64 mmol) 7-Brom-3-methyl-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **37**, 430 mg (2.56 mmol) Cäsiumhydroxid-Monohydrat und 67 mg (0.77 mmol) Morpholin in 2 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und das Rohr fest verschlossen. Anschließend wird das Druckrohr eine Stunde bei 120 °C im Ölbad gelassen. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Rohr geöffnet und der Inhalt auf 20 ml Eiswasser gegossen. Man rührt den Reaktionsansatz 10 Minuten kräftig und säuert danach vorsichtig mit konz. Salzsäure an. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Im GC/MS-Spektrum kann lediglich das Edukt (7-Br-Diazoxid **37**) gefunden werden. Das gewünschte Produkt kann nicht identifiziert werden.

4.6.18 3-Methyl-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 41

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 300 mg (1.10 mmol) 7-Brom-3-methyl-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid **37** vorgelegt und sekuriert. Mittels Spritze werden 15 ml abs. Tetrahydrofuran durch die Serumkappe zugegeben und der Reaktionsansatz mit einem Aceton-/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 4.0 ml (5.2 mmol) sec-Butyllithium (1.3 M in Cyclohexan) zu der Lösung getropft und anschließend 1 Stunde gerührt. Danach wird auf 0 °C aufgetaut und 0.1 ml dest. Wasser durch die Serumkappe zugegeben. Man läßt noch 2 h bei 0 °C rühren, bringt den Ansatz dann auf RT und beendet die Reaktion indem 20 ml dest. Wasser zugegeben werden. Es wird noch eine halbe Stunde kräftig bei RT gerührt, die organischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende wässrige Lösung wird mit verd. Salzsäure angesäuert und der ausfallende Feststoff abfiltriert. Auf eine Reinigung des Produktes wird verzichtet.

Der Umsatz beträgt laut ¹H-NMR 23 %.

¹H-NMR: (500MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.25	s		3H	-CH ₃
4.51	s		4H	-NH-
7.17	d	8.51	1H	H5
7.35	t	7.72	1H	H6
7.55	t	7.88	1H	H7
7.74	dd	7.88 1.26	1H	H8

4.6.19 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Diazoxide 42a-h und 43

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler und Magnetrührkern werden ca. 7 ml Polyphosphorsäuretrimethylsilylester vorgelegt und auf 160 °C (Ölbadtemperatur) aufgeheizt. Dann löst man 5 mmol der Carbonsäurekomponente und 860 mg (5 mmol) 2-Aminobenzolsulfonamid bzw. 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid in dem heißen Ester und rührt den Reaktionsansatz bei dieser Temperatur 3 h lang. Anschließend wird die Reaktionsmischung vorsichtig auf 300 ml Eiswasser gegossen. Man rührt 2 h bei RT und filtriert den Feststoff ab. Das Rohprodukt wird aus ca. 90 %igem Ethanol umkristallisiert.

Nach dieser Arbeitsvorschrift wurden folgende Produkte erhalten:

4.6.19.1 2-(1,1-Dioxido-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)phenol 42a

Als Säurekomponente werden 650 mg (5 mmol) 2-Hydroxybenzoesäure eingesetzt.

Ausbeute: 140 mg (0.51 mmol) 10 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.51	s		2H	-NH-, -OH
7.00	t	7.09	1H	H7 DA-Teil
7.05	d	8.20	1H	H5 DA-Teil
7.46	t	7.09	1H	H6 DA-Teil
7.47-7.53	m	(beinhaltet 8.20)	2H	H8 DA-Teil & H6 Phenol
7.70	qd	J _q = 7.72 J _d = 1.10	2H	H3 & H5 Phenol-Teil
7.85	dd	8.04 1.10	1H	H4 Phenol-Teil

¹³C-NMR: (125 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
117.1	C2-Phenol
118.6	C6-Phenol
118.9	C4'-Diazoxid
119.9	C7-Diazoxid
121.6	C4-Phenol
123.6	C3-Phenol
127.1	C8-Diazoxid
130.5	C5-Phenol
133.6	C8'-Diazoxid
134.0	C6-Diazoxid
154.9	C1-Phenol
156.7	C3-Diazoxid

MS: EI (70eV)

275 (16 %) [C₁₃H₁₁N₂O₃S, M⁺ + H], 274 (100 %) [C₁₃H₁₀N₂O₃S, M⁺],
 156 (26 %) [C₆H₆NO₂S], 155 (60 %) [C₆H₆NO₂S], 120 (13 %) [C₇H₆NO],
 92 (34 %) [C₆H₆N], 91 (77 %) [C₆H₆N], 64 (24 %) [SO₂]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 56.92, %H 3.67, %N 10.21

Experimentell ermittelte Werte: %C 56.72, %H 3.45, %N 9.89

4.6.19.2 3-Phenyl-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 42b

Als Säurekomponente werden 610 mg (5 mmol) Benzoesäure eingesetzt.

Ausbeute: 590 mg (2.29 mmol) 45 % d. Th.

Lit^[33]: 84 %

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
7.54	t	7.57	1H	H4 Phenyl
7.57	d	8.20	1H	H5 Diazoxid
7.62	t	7.72	2H	H6,H7 Diazoxid
7.72	dt	J _d = 18.92 J _t = 7.41	2H	H3 Phenyl
7.94	d	7.88	1H	H8 Diazoxid
8.08	d	7.25	2H	H2 Phenyl

MS: EI (70eV)

258 (54 %) [C₁₃H₁₀N₂O₂S, M⁺], 155 (100 %) [C₆H₅NO₂S], 104 (9 %) [C₇H₆N],
 91 (55 %) [C₆H₅N], 64 (14 %) [SO₂]

4.6.19.3 3-Cyclohexyl-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 42c

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 320mg (2.5 mmol) Cyclohexylcarbonsäure und 430 mg (2.5 mmol) 2-Aminobenzolsulfonamid eingesetzt.

Ausbeute: 330 mg (1.25 mmol) 50 % d. Th.

Lit^[33]: 87 %

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.34	tt	12.19 2.78	1H	H4 _{ax} Cyclohexyl
1.42	qt	J _q = 12.79 J _t = 2.79	2H	H3 _{ax} Cyclohexyl
1.65	qd	J _q = 12.51 J _d = 2.84	2H	H3 _{eq} Cyclohexyl
1.78	d	12.61	1H	H4 _{eq} Cyclohexyl
1.94	dd	30.90 13.24	4H	H2 _{ax+eq} Cyclohexyl
2.53	tt	11.77 3.36	1H	H1 _{ax} Cyclohexyl
4.63	s		1H	-NH-
7.31	d	8.51	1H	H5
7.46	t	7.57	1H	H7
7.67	t	7.88	1H	H6
7.85	d	7.88	1H	H8

MS: EI (70eV)

264 (32 %) [C₁₃H₁₆N₂O₂S, M⁺], 223 (13 %) [C₁₀H₁₁N₂O₂S, M⁺],
 209 (100 %) [C₉H₉N₂O₂S], 196 (54 %) [C₈H₈N₂O₂S], 156 (16 %) [C₆H₆NO₂S],
 155 (14 %) [C₆H₅NO₂S], 108 (11 %) [C₇H₁₀N], 92 (35 %) [C₆H₆N], 91 (27 %) [C₆H₅N],
 64 (14 %) [SO₂], 55 (9 %) [C₄H₉], 41 (21 %) [C₃H₇], 39 (14 %) [C₃H₃]

4.6.19.4 3-(Thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 42d

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 320mg (2.5 mmol) Thiophen-2-carbonsäure und 430 mg (2.5 mmol) 2-Aminobenzolsulfonamid eingesetzt.

Ausbeute: 348 mg (1.32 mmol) 53 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
4.63	s		6H	-NH-
7.29	t	4.26	1H	H4 Thiophen
7.51	t	7.57	1H	H7
7.57	d	8.51	1H	H5
7.73	t	7.57	1H	H6
7.90	d	5.04	1H	H3 Thiophen
7.91	d	8.83	1H	H8
8.13	d	3.78	1H	H5 Thiophen

Die Signale bei 7.90 ppm und 7.91 ppm überlagern sich gegenseitig.

¹³C-NMR: (100 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid / d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
117.5	C4-Thiophen
121.4	C5-Diazoxid
122.8	C2-Thiophen
125.9	C8-Diazoxid
128.0	C7-Diazoxid
130.9	C5-Thiophen
132.6	C8'-Diazoxid
133.3	C6-Diazoxid
134.9	C3-Thiophen
135.1	C4'-Diazoxid
149.3	C3-Diazoxid

MS: EI (70eV)

264 (67 %) [C₁₁H₈N₂O₂S₂, M⁺], 155 (100 %) [C₆H₅NO₂S], 110 (10 %) [C₅H₄NS], 91 (56 %) [C₆H₅N], 64 (19 %) [SO₂]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 49.98, %H 3.05, %N 10.60

Experimentell ermittelte Werte: %C 49.85, %H 2.76, %N 10.45

4.6.19.5 3-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 42e

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 250 mg (2.5 mmol) 2-Methylprop-1-encarbonsäure und 430 mg (2.5 mmol) 2-Aminobenzolsulfonamid eingesetzt.

Ausbeute: 292 mg (1.24 mmol) 49 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.05	s		3H	-CH ₃
2.35	s		3H	-CH ₃
5.99	d	0.95	1H	-CH=
7.30	d	8.20	1H	H5
7.47	t	7.72	1H	H7
7.67	t	7.72	1H	H6
7.85	d	8.20	1H	H8

¹³C-NMR: (100 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid / d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
20.33	(Z)-CH ₃
27.6	(E)-CH ₃
116.5	C3-Diazoxid
117.5	C5-Diazoxid
121.4	C8-Diazoxid
123.5	C7-Diazoxid
126.2	C8'-Diazoxid
133.0	C6-Diazoxid
135.5	=C(CH ₃) ₂
153.8	C4'-Diazoxid
155.8	C3-Diazoxid

MS: EI (70eV)

236 (40 %) [C₁₁H₁₂N₂O₂S, M⁺], 172 (14 %) [C₁₁H₁₂N₂], 171 (55 %) [C₁₁H₁₁N₂], 157 (19 %) [C₁₁H₁₁N], 156 (20 %) [C₁₁H₁₀N], 155 (45 %) [C₁₁H₉N], 92 (28 %) [C₆H₆N], 91 (100 %) [C₆H₅N], 82 (23 %) [C₅H₈N], 65 (26 %) [C₅H₅], 64 (37 %) [C₅H₄] / [SO₂], 63 (13 %) [C₅H₃], 52 (14 %) [C₄H₄], 41 (25 %) [C₂H₃N], 39 (13 %) [C₃H₃]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 55.91, %H 5.12, %N 11.86

Experimentell ermittelte Werte: %C 56.02, %H 5.15, %N 11.72

4.6.19.6 3-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 42f

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 485 mg (2.5 mmol) Adamantansäure und 430 mg (2.5 mmol) 2-Aminobenzolsulfonamid eingesetzt.

Ausbeute: 517 mg (1.5 mmol) 60 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.69-1.82	m		12H	-CH ₂ - (Adamantyl)
2.00	s		3H	-CH- (Adamantyl)
2.32	s		2H	-CH ₂ -
7.33	d	8.20	1H	H5
7.49	t	7.57	1H	H7
7.68	t	7.72	1H	H6
7.87	d	7.88	1H	H8

¹³C-NMR: (100 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid / d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
28.5	Adamantyl-CH
34.3	Adamantyl-CH ₂ (unten)
36.5	Adamantyl-CH ₂ (oben)
42.2	quartäres Adamantyl-C
49.5	Diazoxid-CH ₂ - Adamantyl
117.4	C5-Diazoxid
121.3	C8-Diazoxid
123.6	C7-Diazoxid
126.4	C8'-Diazoxid
133.1	C6-Diazoxid
135.2	C4'-Diazoxid
158.2	C3-Diazoxid

MS: EI (70eV)

330 (7 %) [C₁₈H₂₂N₂O₂S, M⁺], 265 (12 %) [C₁₃H₁₇N₂O₂S], 196 (5 %) [C₈H₈N₂O₂S], 135 (100 %) [C₁₀H₁₅], 91 (31 %) [C₆H₅N], 79 (20 %) [C₆H₉], 41 (12 %) [C₃H₇], 39 (14 %) [C₃H₃]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 65.42, %H 6.71, %N 8.48

Experimentell ermittelte Werte: %C 65.14, %H 6.64, %N 8.35

4.6.19.7 1-(1,1-Dioxido-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)ethanamin 42g

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 222.5 mg (2.5 mmol) *D,L*-Alanin und 430 mg (2.5 mmol) 2-Aminobenzolsulfonamid eingesetzt.

In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.6.19.8 1,1-Dioxido-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)phenylmethanol 42h

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 380 mg (2.5 mmol) *rac*-Mandelsäure und 430 mg (2.5 mmol) 2-Aminobenzolsulfonamid eingesetzt.

In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.6.19.9 3-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-7-chlor-4H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid 43

Es werden 970 mg (5 mmol) Adamantanesigsäure und 1.03 g (5 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid eingesetzt.

Ausbeute: 1.32 g (3.65 mmol) 73 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.53-1.73	m		12H	-CH ₂ - (Adamantyl)
1.94	s		3H	-CH- (Adamantyl)
2.27	s		2H	-CH ₂ -
7.38	d	8.82	1H	H5
7.73	dd	8.82 2.20	1H	H6
7.84	d	2.20	1H	H8

¹³C-NMR: (100 MHz, d₆-Dimethylsulfoxid / d₄-Methanol)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
28.4	Adamantyl-CH
34.4	Adamantyl-CH ₂ (unten)
36.6	Adamantyl-CH ₂ (oben)
42.2	quartäres Adamantyl-C
49.5	Diazoxid-CH ₂ - Adamantyl
120.2	C5-Diazoxid
122.4	C8-Diazoxid
123.1	C7-Diazoxid
130.0	C8'-Diazoxid
133.6	C6-Diazoxid
134.2	C4'-Diazoxid
158.4	C3-Diazoxid

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 59.26, %H 5.76, %N 7.68

Experimentell ermittelte Werte: %C 59.29, %H 5.78, %N 7.59

4.7 Versuche zur Synthese der Benzopyrane

4.7.1 1-[(1-Ethynylcyclopentyl)oxy]-4-(trifluormethyl)benzol 48

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 1.57 g (14.3 mmol) 1-Ethynylcyclopentanol mittels Spritze in 10 ml abs. Acetonitril gelöst und unter Eis / Kochsalz-Kühlung (-5 °C) mit 2.76 ml (2.81 g = 18.5 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt. Zu der Lösung werden 1.99 ml (3.00 g = 14.3 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid so zugegeben, dass die Innentemperatur unter 2 °C bleibt. Anschließend wird die Lösung auf 0 °C abgekühlt. In einem weiteren 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 2.00 g (12.3 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenol vorgelegt und sekuriert. Man löst das Phenol in 10 ml abs. Acetonitril und gibt unter Eis/Kochsalz-Kühlung (-5 °C) 2.38 ml (2.43 g = 16.0 mmol) DBU zu. Im leichten Stickstoff-Gegenstrom wird die Lösung vorsichtig mit 5 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)chlorid versetzt und anschließend die zuerst hergestellte Alkinol-Lösung mittels Doppelkanüle bei 0 °C langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird der Reaktionsansatz 5 h bei 0 °C gerührt und dann das Acetonitril am Rotationsverdampfer größtenteils entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in einem 1:1-Gemisch aus Toluol und Wasser aufgenommen und die Toluol-Phase abgetrennt. Diese wird mit 1 %iger Salzsäure, 1 %iger Natronlauge und zuletzt mit kaltgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung des Rohproduktes erfolgt eine fraktionierte Vakuumdestillation.

Ausbeute: 1.62 g (6.38 mmol) entspricht 52 % d. Th.

Siedepunkt: 65 °C / 1.3 mbar

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.70-1.76	m		4H	-CH ₂ -Cyclopentyl
2.01-2.09	m		2H	-CH ₂ -O-Cyclopentyl _{ax}
2.22-2.29	m		2H	-CH ₂ -O-Cyclopentyl _{eq}
2.56	s		1H	≡CH
7.15	d	8.83	2H	aromat. H2 <i>ortho</i> zu O
7.44	d	8.83	2H	aromat. H3 <i>meta</i> zu O

4.7.2 6-(Trifluormethyl)spiro[chromen-2,1'-cyclopentan] 47

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 1.13 g (4.45 mmol) 1-[(1-Ethynylcyclopentyl)oxy]-4-(trifluormethyl)benzol **48** in 15 ml 1,2-Dichlorbenzol gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether (60 / 80) / Diethylether, 6 : 2, R_F = 0.7)

Ausbeute: 1.08 g (4.40 mmol) entspricht 98 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.57-1.75	m		4H	-CH ₂ -Cyclopentyl
1.86-1.96	m		2H	-CH ₂ -O-Cyclopentyl _{ax}
2.11-2.19	m		2H	-CH ₂ -O-Cyclopentyl _{eq}
5.70	d	9.77	1H	=CH-C-O
6.34	d	9.77	1H	=CH-Ar
6.79	d	8.51	1H	aromat. H8
7.20	d	1.26	1H	aromat. H5
7.32	dd	8.20 1.58	1H	aromat. H7

GC/MS: R_T = 6.83 Minuten

254 (21 %) [C₁₄H₁₃F₃O, M⁺], 253 (7 %) [C₁₄H₁₂F₃O], 226 (18 %) [C₁₂H₉F₃O], 225 (100 %) [C₁₂H₈F₃O], 212 (8 %) [C₁₁H₇F₃O], 199 (6 %) [C₁₀H₆F₃O], 177 (2 %) [C₈H₈F₃O], 128 (3 %) [C₉H₄O], 115 (6 %) [C₈H₃O], 79 (2 %) [C₅H₃O]

4.7.3 Versuche zur Bromierung der Verbindung 47 zu 3,4-Dibrom-6-(Trifluormethyl)-3,4-dihydrospiro-[chromen-2,1'-cyclopentan] 51

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 203 mg (0.80 mmol) 6-(Trifluormethyl)spiro-[chromen-2,1'-cyclopentan] **47** in 10 ml Chloroform gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung von 0.08 ml (1.56 mmol) Brom in 10 ml Chloroform versetzt. Man rührt 4 h bei RT und entfernt anschließend überschüssiges Brom mit einer wässrigen Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 %). Die organische Phase wird abgetrennt und mit Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 %), Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 %) und dest. Wasser gewaschen. Die Chloroform-Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 203 mg (0.80 mmol) 6-(Trifluormethyl)spiro-[chromen-2,1'-cyclopentan] **47** in 10 ml Chloroform gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung von 0.08 ml (1.56 mmol) Brom in 10 ml Chloroform versetzt. Man erhitzt den Reaktionsansatz 4 h zum Sieden und entfernt anschließend überschüssiges Brom mit einer wässrigen Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 %). Die organische Phase wird abgetrennt und mit Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 %), Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 %) und dest. Wasser gewaschen. Die Chloroform-Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 203 mg (0.80 mmol) 6-(Trifluormethyl)spiro-[chromen-2,1'-cyclopentan] **47** in 10 ml Chloroform gelöst und mit einer Spatelspitze (ca. 10 - 15 mg) aktiviertem Eisenpulver versetzt. Bei 0 °C wird eine Lösung von 0.08 ml (1.56 mmol) Brom in 10 ml Chloroform zu obiger Lösung getropft. Man erhitzt den Reaktionsansatz 4 h unter Rückfluß und entfernt anschließend überschüssiges Brom mit einer wässrigen Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 %). Die organische Phase wird abgetrennt und mit Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 %), Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 %) und dest. Wasser gewaschen. Die Chloroform-Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.7.4 1-[[1-(Bromethinyl)cyclopentyl]oxy]-4-(trifluormethyl)benzol 52

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 1.05 g (19 mmol) Kaliumhydroxid in 5 ml dest. Wasser gelöst und 0.24 ml (4.6 mmol) Brom zugetropft. Zu der Brom-Lösung werden 602 mg (2.37 mmol) 1-[(1-Ethinylcyclopentyl)oxy]-4-(trifluormethyl)benzol **48** gelöst in 5 ml 1,4-Dioxan bei 5 °C getropft. Man rührt eine Stunde bei RT, gießt den Reaktionsansatz danach auf 50 ml Eiswasser und filtriert. Anschließend wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 N Salzsäure auf pH 8 gebracht und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden separat über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.7.5 Versuche zur Darstellung des Shapiro-Hydrazons

***N'*-(2,3-Dihydro-4H-chromen-4-yliden)-2,4,6-tri(propan-2-yl)benzol-sulfonhydrazid 53**

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 500 mg (1.68 mmol) 2,4,6-Tri(propan-2-yl)-benzolsulfonhydrazid in 25 ml heißem Ethanol gelöst, mit 1 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 252 mg (1.70 mmol) Chroman-4-on zugegeben. Die Lösung wird kurz zum Sieden erhitzt, bis eine Gelbfärbung eintritt (ca. 5 Minuten). Nach Abkühlen auf RT fällt ein gelber Feststoff aus, welcher abfiltriert wird. Das Filtrat wird separat behandelt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden. Auch eine Verkürzung der Reaktionszeit auf unter 1 Minute führt nicht zum Produkt.

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 500 mg (1.68 mmol) 2,4,6-Tri(propan-2-yl)-benzolsulfonhydrazid und 252 mg (1.70 mmol) Chroman-4-on in 25 ml heißem Ethanol gelöst und mit 1 Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Die Lösung wird 90 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 48 Stunden führt nicht zum Produkt.

4.7.6 Darstellung von 4-Brom-2H-chromen 56

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 4.99 g (34 mmol) Chroman-4-on und 14 ml (39.9 g = 149 mmol) Phosphortribromid zwei Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT gießt man den Reaktionsansatz auf 300 ml Eiswasser und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan, $R_F = 0.5$).

Ausbeute: 2.75 g (13 mmol) entspricht 39 % d. Th.

Lit^[38]: 37 %

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
4.70	d	4.09	2H	-CH ₂ -
6.05	t	3.94	1H	=CH-
6.69	dd	8.04 1.10	1H	aromat. H8
6.87	td	$J_t = 7.57$ $J_d = 1.26$	1H	aromat. H6
7.09	td	$J_t = 7.72$ $J_d = 1.57$	1H	aromat. H7
7.31	dd	7.56 1.57	1H	aromat. H5

4.7.7 *N*-Methyl-2*H*-chromen-4-carbothioamid **54**

In einem sekurierten 100 ml-Einhalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 1.06 g (5.05 mmol) 4-Brom-2*H*-chromen **56** in 10 ml abs. Diethylether gelöst und 3.1 ml (5.05 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei RT gerührt und anschließend eine unter inerten Bedingungen hergestellte Lösung von 369 mg (5.05 mmol) Methylthioisocyanat in 5 ml abs. Diethylether zu der Benzofuran-Lösung getropft. Nach einer Stunde Rühren bei RT wird die Reaktions-Lösung auf 100 ml dest. Wasser gegossen. Man extrahiert viermal mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird zur Reinigung säulenchromatographisch aufgearbeitet (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.5$). Zur Abtrennung noch vorhandenen Nebenprodukts wird eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung durchgeführt (Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 10 : 1, $R_F = 0.7$). Eine vollständige Reinigung konnte leider nicht erzielt werden.

Ausbeute: 373 mg (1.82 mmol) entspricht 36 % d. Th.

Eine Auswertung der NMR-Spektren ist aufgrund der starken Verunreinigung des Produktes nicht möglich.

GC/MS: $R_T = 10.10$ Minuten

206 (12 %) [$C_{11}H_{12}NOS$], 205 (100 %) [$C_{11}H_{11}NOS$, M^+], 204 (14 %) [$C_{11}H_{10}NOS$], 190 (19 %) [$C_{10}H_8NOS$], 188 (14 %) [$C_{11}H_{10}NS$], 174 (31 %) [$C_{11}H_{12}NO$], 163 (19 %) [C_9H_9NS], 156 (11 %) [$C_{10}H_6NO$], 147 (11 %) [C_9H_9NO], 131 (56 %) [C_9H_7O], 130 (12 %) [C_9H_6O], 103 (13 %) [C_8H_7], 102 (11 %) [C_8H_6], 77 (13 %) [C_6H_5]

4.7.8 2-Ethyl-2-methyl-6-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol 59

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 0.5 ml (720 mg = 2.98 mmol) 2-Ethyl-2-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-chromen in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit 5 ml (5 mmol) Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1 M in Tetrahydrofuran) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt und danach unter Eiskühlung mit 5 ml Ethanol das überschüssige Boran abgefangen. Man gibt 2 ml (6 mmol) 3 M Natronlauge und 2 ml (6 mmol) 30 %iges Wasserstoffperoxid mittels Spritze durch die Serumkappe zu und erhitzt den Reaktionsansatz eine Stunde unter Rückfluß zum gelinden Sieden. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag, welcher sich bei zu starker Wärmezufuhr zersetzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Mischung auf 100 ml Eiswasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Umsatz ist laut $^1\text{H-NMR}$ quantitativ.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
0.88	t	7.57	2H	-CH ₃ Ethyl (D1)
0.92	t	7.41	2H	-CH ₃ Ethyl (D2)
1.20	s		1H	-CH ₃ (D1)
1.33	s		2H	-CH ₃ (D2)
1.48-1.64	m		2H	-CH ₂ - Pyranring
1.68	q	7.46	1H	-CH ₂ - Ethyl (D1)
1.77	dd	13.56 8.82	2H	-CH ₂ - Ethyl (D2)
4.77	dd	8.51 6.31	1H	-CH- (D1) Pyranring
4.82	dd	9.77 6.31	1H	-CH- (D2) Pyranring
6.79	dd	8.83 3.47	1H	H7
7.34	d	8.83	1H	H8
7.70	d	14.50	1H	H5

MS: EI (70eV)

260 (52 %) [C₁₃H₁₅F₃O₂, M⁺], 243 (28 %) [C₁₃H₁₄F₃O], 231 (16 %) [C₁₁H₁₀F₃O₂], 227 (11 %) [C₁₂H₁₀F₃O], 214 (12 %) [C₁₁H₉F₃O], 213 (100 %) [C₁₁H₈F₃O], 191 (79 %) [C₁₂H₁₅O₂], 190 (34 %) [C₁₂H₁₄O₂], 189 (85 %) [C₈H₄F₃O₂], 175 (19 %) [C₁₁H₁₁O₂], 161 (12 %) [C₇H₄F₃O], 145 (14 %) [C₇H₄F₃], 143 (22 %) [C₇H₃F₃], 85 (20 %) [C₅H₉O], 71 (20 %) [C₅H₁₁], 70 (75 %) [C₅H₁₀], 69 (13 %) [C₅H₉], 57 (22 %) [C₄H₉], 55 (36 %) [C₄H₇], 43 (61 %) [C₂H₃O], 42 (16 %) [C₂H₂O], 41 (35 %) [C₃H₅], 39 (13 %) [C₃H₃]

4.7.9 Versuche zur Oxidation von 2-Ethyl-2-methyl-6-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol **59**

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 774 mg (2.98 mmol) 2-Ethyl-2-methyl-6-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (Rohprodukt **59**) in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 g (7 mmol) polymergebundenem Pyridiniumchlorochromat (3.5 mmol/g) versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt, das Polymer abfiltriert und mit wenig Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Im GC/MS-Spektrum kann nur das Edukt **59** gefunden werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 774 mg (2.98 mmol) 2-Ethyl-2-methyl-6-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (Rohprodukt **59**) in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 g (7 mmol) polymergebundenem Pyridiniumchlorochromat (3.5 mmol/g) versetzt. Die Lösung wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Polymer wird abfiltriert und mit wenig Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Im GC/MS-Spektrum kann nur das Edukt **59** gefunden werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 774 mg (2.98 mmol) 2-Ethyl-2-methyl-6-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (Rohprodukt **59**) in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 1.5 g frisch hergestelltem Pyridiniumchlorochromat versetzt. Die Lösung wird 24 h bei RT gerührt, die Chromrückstände über Kieselgel abfiltriert und mit wenig Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Im GC/MS-Spektrum kann nur das Edukt **59** gefunden werden.

4.7.10 6-(Trifluormethyl)-3,4-dihydrospiro-[chromen-2,1'-cyclopentan]-4-ol 40

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 1.39 g (5.5 mmol) 6-(Trifluormethyl)-spiro[chromen-2,1'-cyclopentan] **47** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit 9 ml (9 mmol) Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1 M in Tetrahydrofuran) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt und danach unter Eiskühlung mit 3 ml Ethanol das überschüssige Boran abgefangen. Man gibt 3 ml (9 mmol) 3 M Natronlauge und 3 ml (9 mmol) 30 %iges Wasserstoffperoxid mittels Spritze durch die Serumkappe zu und erhitzt den Reaktionsansatz eine Stunde unter Rückfluß auf 60 °C. Dabei entsteht das Produkt als weißer Feststoff, welcher sich bei zu starker Wärmezufuhr zersetzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Mischung auf 100 ml Eiswasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Neben dem gewünschten Alkohol 60 findet sich im GC/MS-Spektrum des Rohprodukts nur restliches Edukt 47. Der Umsatz liegt bei 77%.

GC/MS: $R_T = 8.30$ Minuten

272 (9 %) [$C_{14}H_{15}F_3O_2$, M^+], 226 (6 %) [$C_{12}H_9F_3O$], 225 (33 %) [$C_{12}H_8F_3O$], 192 (9 %) [$C_{12}H_{16}O_2$], 191 (100 %) [$C_{12}H_{15}O_2$], 190 (13 %) [$C_8H_5F_3O_2$], 189 (42 %) [$C_8H_4F_3O_2$], 172 (5 %) [$C_8H_3F_3O$], 161 (6 %) [$C_7H_4F_3O$], 145 (10 %) [$C_7H_4F_3$], 144 (6 %) [$C_7H_3F_3$], 143 (17 %) [$C_7H_2F_3$], 83 (13 %) [C_6H_{11}], 82 (84 %) [C_6H_{10}], 81 (15 %) [C_6H_9], 79 (15 %) [C_5H_3O], 77 (6 %) [C_6H_5], 67 (56 %) [C_5H_7], 55 (8 %) [C_4H_7], 53 (7 %) [C_4H_5], 41 (11 %) [C_3H_5], 39 (8 %) [C_3H_3]

4.7.11 6-(Trifluormethyl)-3,4-dihydrospiro-[chromen-2,1'-cyclopentan]-4-on **61**

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 1.49 g (5.5 mmol) 6-(Trifluormethyl)-3,4-dihydrospiro[chromen-2,1'-cyclopentan]-4-ol (Rohprodukt **60**) und 2.5 g (11.6 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 25 ml Dichlormethan gelöst. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und danach über Kieselgel die Chromsalze abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Umsatz beträgt laut GC/MS 80 %.

GC/MS: $R_T = 7.89$ Minuten

270 (9 %) [$C_{14}H_{13}F_3O_2$, M^+], 241 (25 %) [$C_{13}H_{12}F_3O$], 190 (9 %) [$C_{12}H_{14}O_2$], 189 (100 %) [$C_{12}H_{13}O_2$], 188 (11 %) [$C_{12}H_{12}O_2$], 161 (12 %) [$C_7H_4F_3O$], 160 (17 %) [$C_7H_3F_3O$], 132 (8 %) [$C_6H_3F_3$], 113 (8 %) [$C_6H_3F_2$], 81 (10 %) [C_6H_9], 67 (17 %) [C_5H_7], 63 (8 %) [C_5H_3], 53 (9 %) [C_4H_5], 41 (11 %) [C_3H_5], 39 (9 %) [C_3H_3]

4.8 Synthese benzanellierter, heterozyklischer Carbothioamide

4.8.1 Versuch zur Synthese von *N'*-(1-Benzofuran-3(2*H*)-yliden)-2,4,6-tri(propan-2-yl)benzolsulfonhydrazid 64

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 500 mg (1.68 mmol) 2,4,6-Tri(propan-2-yl)-benzolsulfonhydrazid und 228 mg (1.70 mmol) Benzofuran-3(2*H*)-on in 25 ml heißem Ethanol gelöst und mit 1 Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Die Lösung wird kurz zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.2 Friedel-Crafts-Acylierung von Benzo[*b*]furan zu *N*-Methyl-benzofuran-2-carbothioamid 66

In einem 500 ml-Einhalskolben mit Calciumchlorid-Trockenrohr werden 35.1 g (260 mmol) Aluminiumtrichlorid in 120 ml abs. Nitromethan suspendiert und bei RT mit 8.8 g (120 mmol) Methylthioisocyanat versetzt. Zu dieser Suspension wird unter Wasserbad-Kühlung (ca. 15 °C) eine Lösung von 14.2 g (120 mmol) Benzo[*b*]furan in 80 ml abs. Nitromethan gegeben. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und anschließend auf 500 ml Eiswasser gegossen. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit kaltem dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in wenig Chloroform aufgenommen, filtriert und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.4$).

Ausbeute: 2.73 g (14.3 mmol) entspricht 12 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
3.32	d	4.73	3H	-CH ₃
7.22	d	7.88	1H	aromat. H6
7.33-7.40	m		2H	aromat. H5 / H4
7.59	d	7.88	1H	aromat. H7
7.66	s		1H	aromat. H3
8.27	s(br)		1H	-NH-

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
32.54	-CH ₃
112.08	C4
113.84	C3
123.16	C7
124.25	C6
127.85	C3'
128.49	C5
152.95	C7'
154.90	C2
184.48	Amid-C

GC/MS: R_T = 9.55 Minuten

192 (13 %) [C₁₀H₁₀NOS], 191 (100 %) [C₁₀H₉NOS, M⁺], 162 (24 %) [C₉H₆OS], 161 (32 %) [C₉H₅OS], 158 (18 %) [C₁₀H₈NO], 150 (35 %) [C₈H₁₆OS], 131 (18 %) [C₈H₅NO], 121 (12 %) [C₇H₅S], 118 (35 %) [C₈H₆O], 90 (11 %) [C₇H₆], 89 (24 %) [C₇H₅], 63 (9 %) [C₅H₃]

IR (KBr-Preßling) [cm⁻¹]

3324.7, 2362.2, 1578.6, 1526.3, 1474.2, 1444.3, 1363.4, 1291.7, 1161.5, 1121.5, 1047.2, 977.7, 939.4, 886.0, 831.3, 781.2, 751.3, 691.6, 612.8, 502.4

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 62.80, %H 4.74, %N 7.32

Experimentell ermittelte Werte: %C 62.72, %H 4.62, %N 7.11

4.8.3 2,3-Dibrombenzofuran 68

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 3.73 g (31.6 mmol) Benzo[b]furan und 668 mg (6.82 mmol) Kaliumacetat in 20 ml Chloroform gelöst. Eine Lösung aus 3.24 ml (63.2 mmol) Brom in 10 ml Chloroform wird zu der Benzofuran-Lösung getropft. Man erhitzt den Reaktionsansatz 3.5 h bei 50 °C und entfernt nach dem Abkühlen auf RT überschüssiges Brom indem 25 ml 5 %iger Natriumhydrogensulfit-Lösung zugegeben werden. Die organische Phase wird einmal mit 5 %iger Natriumhydrogensulfit-Lösung und dreimal vorsichtig mit 5 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung erfolgt eine fraktionierte Destillation im Vakuum.

Ausbeute: 3.92 g (14.2 mmol) entspricht 45 % d. Th.

Lit^[41]: 60 %

Sdp.: 60 °C / 1 mbar

¹H-NMR: (500MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
7.26-7.31	m		2H	aromat. H5 / H6
7.39-7.45	m		2H	aromat. H7 / H4

GC/MS: R_T = 6.54 Minuten

278 (54 %) [C₈H₄⁸¹Br₂O, M⁺], 276 (100 %) [C₈H₄⁸¹Br⁷⁹BrO, M⁺], 274 (60 %) [C₈H₄⁷⁹Br₂O, M⁺], 250 (7 %) [C₇H₄⁸¹Br₂], 248 (14 %) [C₇H₄⁸¹Br⁷⁹Br], 246 (7 %) [C₇H₄⁷⁹Br₂], 169 (86 %) [C₇H₄⁸¹Br], 167 (97 %) [C₇H₄⁷⁹Br], 88 (42 %) [C₇H₄], 87 (17 %) [C₇H₃], 62 (23 %) [C₅H₂]

4.8.4 3-Brombenzofuran 67

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 4.59 g (16.7 mmol) 2,3-Dibrombenzofuran **68** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit einem Trockeneis-Aceton-Bad auf -78 °C abgekühlt. Anschließend werden 10.4 ml (16.7 mmol) n-Butyllithium in n-Hexan (1.6 M) langsam zu der Benzofuranlösung getropft und danach noch 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Zu der Reaktionslösung wird 2 ml Methanol gegeben und eine Stunde bei RT gerührt. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Dichlormethan / Wasser aufgenommen. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel: Dichlormethan / Petrolether (60 / 80) 1 : 1, R_F = 0.6).

Ausbeute: 2.55 g (12.9 mmol) entspricht 77 % d. Th.

Lit^[41]: 80 %

¹H-NMR: (200MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
7.36-7.43	m		2H	aromat. H5 / H6
7.52-7.64	m		2H	aromat. H4 / H7
7.70	s		1H	H2

4.8.5 N-Methyl-benzofuran-3-carbothioamid **62**

In einem sekurierten 100 ml-Einhalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 455 mg (2.3 mmol) 3-Brombenzofuran **67** in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mittels Trockeneis-Aceton-Bad auf -78 °C abgekühlt. Anschließend werden 1.44 ml (2.3 mmol) n-Butyllithium in n-Hexan (1.6 M) so zu der Lösung getropft, dass die Temperatur -60 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird eine Minute gerührt und eine unter inerten Bedingungen hergestellte, auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 168 mg (2.3 mmol) Methylthioisocyanat in 10 ml abs. Tetrahydrofuran zu der Benzofuran-Lösung mittels Doppelkanüle überführt. Nach 10 Minuten Rühren bei -78 °C wird die Reaktion durch die Zugabe von 10 ml kaltgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Man gibt 10 ml Essigsäureethylester zu und rührt kräftig 10 Minuten bei RT. Die Phasen werden getrennt, die wässrige zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird zur Reinigung säulenchromatographisch aufgearbeitet (Laufmittel: Essigsäureethylester / Petroläther (60 / 80) 1 : 1, $R_F = 0.5$). Zur Abtrennung noch vorhandenen Nebenprodukts wird eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung durchgeführt (Laufmittel: Essigsäureethylester $R_F = 0.5$). Eine vollständige Reinigung des Produkts lässt sich trotzdem nicht erzielen.

Ausbeute: 277 mg (1.45 mmol) entspricht 63 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$: (500MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
3.30	d	5.04	3H	-CH ₃
7.26-7.30	m		2H	aromat. H5 / H6
7.43-7.46	m		1H	aromat. H4
7.84-7.88	m		1H	aromat. H7
8.09	s		1H	aromat. H2

Die Auswertung des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums ist aufgrund der Verunreinigung nicht möglich.

GC/MS: $R_T = 9.55$ Minuten

191 (53 %) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$, M^+], 175 (62 %) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NS}$], 161 (20 %) [$\text{C}_9\text{H}_5\text{OS}$], 158 (20 %) [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}$], 146 (17 %) [$\text{C}_9\text{H}_6\text{S}$], 145 (100 %) [$\text{C}_9\text{H}_5\text{S}$], 131 (12 %) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}$], 130 (10 %) [$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}$], 89 (30 %) [C_7H_5]

Wegen der starken Verunreinigung wird keine Elementaranalyse angefertigt.

4.8.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Benzofuran-2-carbothioamide 66 und 89 - 92

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 2.15 ml (20 mmol) Benzo[b]furan in 15 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mittels Trockeneis-Aceton-Bad auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 12.5 ml (20 mmol) n-Butyllithium in n-Hexan (1.6 M) zu obiger Lösung getropft und eine Stunde gerührt. Ebenfalls bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gibt man 20 mmol des entsprechenden Isothiocyanats, gelöst in 2 ml abs. Tetrahydrofuran, zu der Lösung und läßt über Nacht auf RT auftauen. Man gibt 50 ml n-Pentan zu dem Reaktionsansatz, filtriert und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Nach dieser Arbeitsvorschrift wurden folgende Produkte erhalten:

4.8.6.1 N-Methylbenzofuran-2-carbothioamid 66

Eingesetzte Menge Methylisothiocyanat: 1.46 g (20 mmol)

Laufmittel: Petrolether (60 / 80) / Essigsäureethylester 1 : 1, $R_F = 0.5$

Ausbeute: 3.4 g (17.8 mmol) entspricht 89 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
3.32	d	4.73	3H	-CH ₃
7.22	d	7.88	1H	aromat. H6
7.33-7.40	m		2H	aromat. H5 / H4
7.59	d	7.88	1H	aromat. H7
7.66	s		1H	aromat. H3
8.27	s(br)		1H	-NH-

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
32.54	-CH ₃
112.08	C4
113.84	C3
123.16	C7
124.25	C6
127.85	C3'
128.49	C5
152.95	C7'
154.90	C2

Experimenteller Teil

184.48	Amid-C
--------	--------

GC/MS: $R_T = 9.55$ Minuten

192 (13 %) [$C_{10}H_{10}NOS$], 191 (100 %) [$C_{10}H_9NOS, M^+$], 162 (24 %) [C_9H_6OS], 161 (32 %) [C_9H_5OS], 158 (18 %) [$C_{10}H_8NO$], 150 (35 %) [$C_8H_{16}OS$], 131 (18 %) [C_8H_5NO], 121 (12 %) [C_7H_5S], 118 (35 %) [C_8H_6O], 90 (11 %) [C_7H_6], 89 (24 %) [C_7H_5], 63 (9 %) [C_5H_3]

IR (KBr-Preßling) [cm^{-1}]

3324.7, 2362.2, 1578.6, 1526.3, 1474.2, 1444.3, 1363.4, 1291.7, 1161.5, 1121.5, 1047.2, 977.7, 939.4, 886.0, 831.3, 781.2, 751.3, 691.6, 612.8, 502.4

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 62.80, %H 4.74, %N 7.32

Experimentell ermittelte Werte: %C 62.72, %H 4.62, %N 7.11

4.8.6.2 *N*-Ethyl-benzofuran-2-carbothioamid 89

Eingesetzte Edukte:

Benzo[*b*]furan: 0.5 ml (548 mg = 4.64 mmol)

n-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan): 2.9 ml (4.64 mmol)

Ethylisothiocyanat: 0.41 ml (404 mg = 4.64 mmol)

Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.5$

Ausbeute: 659 mg (3.21 mmol) entspricht 70 % d. Th.

1H -NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.35	t	7.41	3H	-CH ₃
3.84	qd	6.99 5.91	2H	-CH ₂ -
7.22	t	7.72	1H	H6
7.36	t	8.04	1H	H5
7.40	d	8.51	1H	H4
7.59	d	7.88	1H	H7
7.66	s		1H	H3
8.13	s(br)		1H	-NH-

Experimenteller Teil

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
13.9	-CH ₃
40.6	-CH ₂ -
112.1	C4
114.0	C3
123.2	C7
124.3	C6
127.9	C3'
128.5	C5
152.9	C7'
154.9	C2
183.3	Amid-C

GC/MS: R_T 9.74 Minuten

206 (17 %) [C₁₁H₁₂NOS], 205 (100 %) [C₁₁H₁₁NOS, M⁺], 204 (27 %) [C₁₁H₁₀NOS], 172 (12 %) [C₁₁H₁₀NO], 162 (37 %) [C₉H₆OS], 161 (34 %) [C₉H₅OS], 145 (15 %) [C₉H₇NO], 144 (42 %) [C₉H₆NO], 118 (33 %) [C₈H₆O], 89 (22 %) [C₇H₅], 44 (14 %) [C₂H₆N]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 64.39, %H 5.36, %N 6.82

Experimentell ermittelte Werte: %C 64.15, %H 5.48, %N 6.93

4.8.6.3 *N-n*-Butyl-benzofuran-2-carbothioamid 90

Eingesetzte Edukte:

Benzo[*b*]furan: 0.5 ml (548 mg = 4.64 mmol)

n-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan): 2.9 ml (4.64 mmol)

n-Butylisothiocyanat: 0.56 ml (534 mg = 4.64 mmol)

Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.6$

Ausbeute: 1.07 g (4.60 mmol) entspricht 99 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
0.92	t	7.41	3H	-CH ₃
1.41	sextett	7.57	2H	-CH ₂ -CH ₃
1.70	quintett	7.41	2H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
3.79	q	6.52	2H	-NH-CH ₂ -
7.20	t	7.41	1H	H6
7.34	t	7.41	1H	H5
7.39	d	8.51	1H	H4
7.57	d	7.88	1H	H7
7.64	s		1H	H3
8.15	s(br)		1H	-NH-

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
14.22	-CH ₃
20.69	-CH ₂ -CH ₃
30.73	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
45.51	-NH-CH ₂ -
112.09	C3
113.99	C7
123.13	C4
124.24	C5
127.82	C6
128.50	C3'
152.97	C7'
154.87	C2
183.35	C=S

GC/MS: $R_T = 10.64$ Minuten

234 (14 %) [$C_{13}H_{16}NOS$], 233 (85 %) [$C_{13}H_{15}NOS, M^+$], 200 (51 %) [$C_{13}H_{14}NO$], 191 (52 %) [$C_{10}H_9NOS$], 162 (24 %) [C_9H_6OS], 161 (100 %) [C_9H_5OS], 150 (27 %) [C_8H_6OS], 144 (65 %) [$C_6H_{10}NOS$], 118 (10 %) [C_8H_6O], 89 (21 %) [C_7H_5]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 66.92, %H 6.48, %N 6.00

Experimentell ermittelte Werte: %C 66.72, %H 6.69, %N 6.00

4.8.6.4 *N*-*tert*-Butyl-benzofuran-2-carbothioamid 91

Eingesetzte Edukte:

Benzo[*b*]furan: 0.5 ml (548 mg = 4.64 mmol)

n-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan): 2.9 ml (4.64 mmol)

tert-Butylisothiocyanat: 0.59 ml (534 mg = 4.64 mmol)

Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.6$

Ausbeute: 241 mg (1.03 mmol) entspricht 22 % d. Th.

1H -NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.26	s		9H	-CH ₃
7.19	t	7.41	1H	H6
7.33	t	8.04	1H	H5
7.38	d	8.51	1H	H4
7.56	d	7.57	1H	H7
7.62	s		1H	H3
8.04	s(br)		1H	-NH-

^{13}C -NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
28.41	-CH ₃
56.28	-C(CH ₃) ₃
112.05	C3
113.29	C7
123.01	C4
124.17	C5
127.62	C6
128.67	C3'
153.93	C7'
154.69	C2
182.31	C=S

Experimenteller Teil

GC/MS: R_T 9.85 Minuten

234 (15 %) [C₁₃H₁₆NOS], 233 (86 %) [C₁₃H₁₅NOS, M⁺], 232 (41 %) [C₁₃H₁₄NOS], 177 (33 %) [C₉H₇NOS], 161 (23 %) [C₉H₅OS], 150 (30 %) [C₈H₆OS], 145 (13 %) [C₉H₇NO], 144 (100 %) [C₉H₆NO], 143 (11 %) [C₉H₅NO], 89 (13 %) [C₇H₅]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 66.92, %H 6.48, %N 6.00

Experimentell ermittelte Werte: %C 66.89, %H 6.56, %N 5.90

4.8.6.5 N-Phenyl-benzofuran-2-carbothioamid 92

Eingesetzte Edukte:

Benzo[*b*]furan: 1.08 ml (1.19 g = 10.1 mmol)

n-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan): 6.25 ml (10 mmol)

Phenylisothiocyanat: 1.19 ml (1.35 g = 10.1 mmol)

Laufmittel: Chloroform, R_F = 0.8

Ausbeute: 2.42 g (9.59 mmol) entspricht 95 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
7.21-7.26	m		2H	Phenyl <i>o</i> -H
7.36-7.42	m		3H	Phenyl <i>m,p</i> -H
7.45	d	8.51	1H	H4
7.61	d	7.88	1H	H7
7.75	s		1H	H3
7.83	d	8.20	2H	H5, H6
9.68	s(br)		1H	-NH-

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
112.2	C3
115.1	C7
123.2	C4
124.0	C5
124.5	C6
127.5	Phenyl C2
128.2	Phenyl C4
128.7	C3'
129.4	Phenyl C3
138.4	Phenyl C1
153.5	C2
154.8	C7'
181.4	Amid-C

GC/MS: $R_T = 12.85$ Minuten

254 (20 %) [$C_{15}H_{12}NOS$], 253 (97 %) [$C_{15}H_{11}NOS, M^+$], 252 (93 %) [$C_{15}H_{10}NOS$], 220 (42 %) [$C_{15}H_{10}NO$], 161 (100 %) [C_9H_5OS], 144 (15 %) [C_9H_6NO], 110 (15 %) [C_6H_6S], 101 (11 %) [C_8H_5], 89 (15 %) [C_7H_5]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 71.12, %H 4.38, %N 5.53

Experimentell ermittelte Werte: %C 70.39, %H 4.46, %N 5.54

4.8.7 2-Methylbenzofuran 70

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 2.15 ml (20 mmol) Benzo[b]furan in 15 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mittels Trockeneis-Aceton-Bad auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 12.5 ml (20 mmol) n-Butyllithium in n-Hexan (1.6 M) zu obiger Lösung getropft und eine Stunde gerührt. Ebenfalls bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gibt man 1.25 ml (20 mmol) Methyljodid zu der Lösung und lässt über Nacht auf RT auftauen. Man gibt 50 ml n-Pentan zu dem Reaktionsansatz, filtriert und entfernt die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Ausbeute: 1.8 g (13.6 mmol) entspricht 68 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.35	d	0.95	3H	-CH ₃
6.26	t	0.95	1H	aromat. H3
7.09	quint-d	$J_{\text{quint}} = 7.17$ $J_d = 1.51$	2H	aromat. H5 / H6
7.31	d	7.88	1H	aromat. H4
7.37	dd	7.25 1.58	1H	aromat. H7

4.8.8 N-Methyl-2-methylbenzofuran-3-carbothioamid 71

In einem 100 ml-Einhalsskolben werden 2.63 g (19.6 mmol) Aluminiumtrichlorid in 20 ml abs. Nitromethan suspendiert und bei RT mit 0.72 g (9.8 mmol) Methylisothiocyanat versetzt. Zu dieser Suspension wird unter Wasserbad-Kühlung (ca. 15 °C) eine Lösung von 1.3 g (9.8 mmol) 2-Methylbenzofuran **70** in 5 ml abs. Nitromethan gegeben. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und anschließend auf 100 ml Eiswasser gegossen. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit kaltem dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.5$).

Ausbeute: 702.5 mg (3.43 mmol) entspricht 35 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.63	s		3H	C2-CH ₃
3.29	d	5.04	3H	Thioamid-CH ₃
7.17-7.21	m		2H	aromat. H5 / H6
7.33-7.37	m		1H	aromat. H4
7.60-7.63	m		1H	aromat. H7

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
14.70	-CH ₃
30.02	Thioamid-CH ₃
111.60	C4
119.74	C7
119.83	C6
123.92	C3'
124.86	C5
125.96	C7'
153.62	C2
157.26	C3
192.95	Thioamid-C

GC/MS: $R_T = 9.63$ Minuten

206 (8 %) [C₁₁H₁₂NOS], 205 (79 %) [C₁₁H₁₁NOS, M⁺], 175 (18 %) [C₁₀H₇OS], 174 (9 %) [C₁₀H₆OS], 173 (11 %) [C₁₁H₁₁NO], 172 (100 %) [C₁₁H₁₀NO], 157 (17 %) [C₁₁H₁₁N], 156 (14 %) [C₁₁H₁₀N], 131 (10 %) [C₉H₇O], 103 (7 %) [C₈H₇]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 64.36, %H 5.40, %N 6.82

Experimentell ermittelte Werte: %C 63.92, %H 4.93, %N 6.53

4.8.9 Acetonoxim, *N*-Hydroxypropan-2-imin **72**

In einem 2 l-Einhalskolben werden 156 g (1.5 mol) Natriumcarbonat in 1.5 l dest. Wasser gelöst und danach mit 104 g (1.51 mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt. Zu dieser Lösung werden portionsweise 110.4 ml (1.5 mol) Aceton gegeben und eventuell ausfallendes Natriumcarbonat mit dest. Wasser wieder in Lösung gebracht. Der klare Reaktionsansatz wird 16 h bei RT gerührt. Anschließend extrahiert man mit dreimal je 200 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer ungefähr zur Hälfte entfernt. Das Oxim wird durch manuelles Rühren der konzentrierten Dichlormethan-Lösung portionsweise auf einem Uhrglas auskristallisiert.

Das Oxim ist sehr leicht flüchtig und muss gut verschlossen im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Ausbeute: 44.6 g (0.61 mol) entspricht 41 % d. Th.

Lit^[46]: 96 %

4.8.10 4-[(Propan-2-ylidenamino)oxy]benzonitril **73**

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 1.55 g (21.2 mmol) *N*-Hydroxypropan-2-imin **72** in 32 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit 2.3 g (33.3 mmol) Natrium-*tert*-butanolat versetzt. Zu dieser Suspension gibt man eine Lösung von 2.5 g (20.6 mmol) 4-Fluorbenzonitril in 32 ml Dimethylsulfoxid und rührt eine Stunde bei RT. Anschließend gießt man den Reaktionsansatz auf 300 ml Eiswasser und filtriert den ausfallenden Feststoff ab. Der Feststoff wird mit dest. Wasser und *n*-Pentan gewaschen und in Diethylether gelöst. Die etherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 2.89 g (16.6 mmol) entspricht 81 % d. Th.

Lit^[45]: 74 %

GC/MS: $R_T = 8.87$ Minuten

176 (9 %) [$C_{10}H_{12}N_2O$], 175 (79 %) [$C_{10}H_{11}N_2O$], 174 (2 %) [$C_{10}H_{10}N_2O$, M^+], 160 (9 %) [$C_{10}H_{10}NO$], 159 (100 %) [$C_{10}H_9NO$], 131 (47 %) [$C_7H_3N_2O$], 103 (14 %) [C_7H_5N], 102 (5 %) [C_7H_4N], 79 (6 %) [C_5H_5N], 77 (12 %) [C_6H_5]

4.8.11 N-[4(Trifluormethyl)phenoxy]propan-2-imin **74**

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 0.95 g (13 mmol) *N*-Hydroxypropan-2-imin **72** in 25 ml Dimethylsulfoxid / Tetrahydrofuran (1 : 3) gelöst und mit 1.46 g (13 mmol) Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Zu dieser Suspension gibt man eine Lösung von 2.12 g (13 mmol) 1-Fluor-4-trifluormethylbenzol in 25 ml Dimethylsulfoxid / Tetrahydrofuran (1 : 3) und erhitzt 6 h unter Rückfluss bei 60 °C. Anschließend gießt man den Reaktionsansatz auf 200 ml kaltgesättigte Natriumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 506.5 mg (2.33 mmol) entspricht 18 % d. Th. Lit^[45]: Keine Angabe

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
2.46	s		6H	-CH ₃
7.08	d	8.51	2H	aromat. H2 / H2'
7.38	d	8.51	2H	aromat. H3 / H3'

4.8.12 2-Methylbenzofuran-5-carbonitril **75**

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 1.98 g (11.42 mmol) 4-[(Propan-2-ylidenamino)oxy]benzonitril **73** mit 13.4 ml Eisessig und 4.1 ml 33 % Bromwasserstoff in Eisessig versetzt und 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der Reaktionsansatz mit 25 ml dest. Wasser versetzt, filtriert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mittels Aktivkohle entfärbt und zweimal mit 50 %iger Natronlauge und zweimal mit dest. Wasser gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus wässrigem 2-Propanol umkristallisiert.

Ausbeute: 345 mg (2.19 mmol) entspricht 19 % d. Th.

Lit^[45]: 60 %

GC/MS: R_T = 6.72 Minuten

158 (6 %) [C₁₀H₈NO], 157 (62 %) [C₁₀H₇NO, M⁺], 156 (100 %) [C₁₀H₆NO], 128 (6 %) [C₁₀H₈], 102 (6 %) [C₇H₄N], 101 (7 %) [C₇H₃N], 51 (5 %) [C₄H₃]

4.8.13 2-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran 76

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 506.5 mg (2.33 mmol) *N*-[4(Trifluormethyl)phenoxy]propan-2-imin **74** mit 2.73 ml Eisessig und 0.83 ml 33 % Bromwasserstoff in Eisessig versetzt und 24 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der Reaktionsansatz filtriert und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wird mittels Aktivkohle entfärbt und zweimal mit 50 %iger Natronlauge und zweimal mit dest. Wasser gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Ausbeute: 140 mg (0.70 mmol) entspricht 30% d. Th.

Lit^[45]: 58 %

GC/MS R_T: 4.32 Minuten

201 (6 %) [C₁₀H₈F₃O], 200 (64 %) [C₁₀H₇F₃O, M⁺], 199 (100 %) [C₁₀H₈F₃O], 181 (5 %) [C₁₀H₇F₂O], 151 (9 %) [C₉H₈FO], 131 (11 %) [C₉H₇O], 103 (5 %) [C₈H₇], 102 (4 %) [C₈H₆], 77 (3 %) [C₆H₅]

4.8.14 Versuche zur Friedel-Crafts-Acylierung des 2-Methylbenzofuran-5-carbonitrils **75** zu dem Carbothioamid **77**

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 238 g (1.78 mmol) Aluminiumtrichlorid in 15 ml abs. Nitromethan suspendiert und bei RT mit 65 mg (0.89 mmol) Methylisothiocyanat versetzt. Zu dieser Suspension wird unter Wasserbad-Kühlung (ca. 15 °C) eine Lösung von 140 mg (0.89 mmol) 2-Methyl-5-cyanobenzofuran **75** in 5 ml abs. Nitromethan gegeben. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und anschließend auf 100 ml Eiswasser gegossen. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit kaltem dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 300 g (2.25 mmol) Aluminiumtrichlorid in 15 ml abs. Nitromethan suspendiert und bei RT mit 92 mg (1.27 mmol) Methylisothiocyanat versetzt. Zu dieser Suspension wird unter Wasserbad-Kühlung (ca. 15 °C) eine Lösung von 200 mg (1.27 mmol) 2-Methyl-5-cyanobenzofuran **75** in 5 ml abs. Nitromethan gegeben. Der Reaktionsansatz wird 4 h un-

ter Rückfluß zu Sieden erhitzt, über Nacht bei RT gerührt und anschließend auf 100 ml Eiswasser gegossen. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit kaltem dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Laut GC/MS hat keine Reaktion stattgefunden; lediglich das Edukt 75 kann identifiziert werden.

4.8.15 2-(Trimethylsilyl)benzofuran 78

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 1.08 ml (10.1 mmol) Benzo[b]furan in 15 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mittels Trockeneis-Aceton-Bad auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 6.25 ml (10 mmol) n-Butyllithium in n-Hexan (1.6 M) zu obiger Lösung getropft und eine Stunde gerührt. Ebenfalls bei -78 °C gibt man 1.1 g (10.1 mmol) Trimethylsilylchlorid zu der Lösung und läßt über Nacht auf RT auftauen. Man gibt 50 ml n-Pentan zu dem Reaktionsansatz, filtriert und entfernt die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether (60 / 80) / Essigsäureethylester 1 : 1, $R_F = 0.8$).

Ausbeute: 1.58 g (8.3 mmol) entspricht 82 % d. Th. Lit^[44]: 99 % (Rohprodukt)

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
0.25	s		9H	Si(CH ₃) ₃
6.58	d	0.95	1H	aromat. H3
7.07-7.11	m		1H	aromat. H6
7.14-7.18	m		1H	aromat. H5
7.41	dd	8.20 0.95	1H	aromat. H7
7.46	dd	7.57 0.63	1H	aromat. H4

4.8.16 Friedel-Crafts-Acylierung von 2-(Trimethylsilyl)benzofuran 78

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 0.8 g (5.99 mmol) Aluminiumtrichlorid in 15 ml abs. Nitromethan suspendiert und bei RT mit 0.19 g (2.63 mmol) Methylisothiocyanat versetzt. Zu dieser Suspension wird unter Wasserbad-Kühlung (ca. 15 °C) eine Lösung von 0.5 g (2.63 mmol) 2-Trimethylsilylbenzofuran **78** in 5 ml abs. Nitromethan gegeben. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und anschließend auf 100 ml Eiswasser gegossen. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit kaltem dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Im ¹H-NMR kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

Bei dem erhaltenen Produkt handelt es sich um *N*-Methylbenzofuran-2-carbothioamid **66** (s. Kap. 4.8.2 bzw. 4.8.6.1), welches laut ¹H-NMR mit einem Umsatz von 90 % entsteht.

4.8.17 Versuche zur Metallierung des Carbothioamids 66

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 201 mg (1.1 mmol) *N*-Methylbenzofuran-2-carbothioamid **66** vorgelegt, sekuriert und in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man versetzt die Lösung mit 0.46 ml (3.1 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin, kühlt auf -78 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) ab und gibt langsam mittels Spritze 3.1 ml (3.1 mmol) *sec*-Butyllithium in Cyclohexan (1 M) hinzu. Nach einer halben Stunde Rühren bei -78 °C werden 0.5 ml (27.7 mmol) Deuteriumoxid zugetropft und eine weitere halbe Stunde gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und sobald die Reaktionslösung 0 °C erreicht mit 20 ml dest. Wasser versetzt. Zu der Mischung werden noch 10 ml kaltgesättigte Natriumchlorid-Lösung gegeben und anschließend dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 955 mg (5.0 mmol) *N*-Methylbenzofuran-2-carbothioamid **66** vorgelegt, sekuriert und in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt die Lösung auf -78 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) ab und gibt langsam mittels Spritze 6.25 ml

(10 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) hinzu. Nach einer halben Stunde Rühren bei -78 °C werden 1.1 g (10.1 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine weitere Stunde gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und sobald die Reaktionslösung 0 °C erreicht mit 20 ml dest. Wasser versetzt. Zu der Mischung werden noch 10 ml kaltgesättigte Natriumchlorid-Lösung gegeben und anschließend dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 200 mg (1.05 mmol) *N*-Methylbenzofuran-2-carbothioamid **66** vorgelegt, sekuriert und in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man versetzt die Lösung mit 0.32 ml (2.10 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin, kühlt auf -78 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) ab und gibt langsam mittels Spritze 2.1 ml (2.1 mmol) *sec*-Butyllithium in Cyclohexan (1 M) hinzu. Nach einer halben Stunde Rühren bei -78 °C werden 0.27 ml (2.1 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine weitere halbe Stunde gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und sobald die Reaktionslösung 0 °C erreicht mit 20 ml dest. Wasser versetzt. Zu der Mischung werden noch 10 ml kaltgesättigte Natriumchlorid-Lösung gegeben und anschließend dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 500 mg (2.6 mmol) *N*-Methylbenzofuran-2-carbothioamid **66** in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und im leichten Stickstoffgegenstrom mit 130 mg (3.12 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eine Stunde bei RT gerührt und danach 0.16 ml (185 mg = 2.6 mmol) Methyljodid zugegeben. Man lässt über Nacht bei RT rühren und beendet die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von 10 ml dest. Wasser. Die Lösung wird dreimal mit Chloroform extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.4$).

Laut GC/MS-Spektrum befand sich im Rohprodukt fast ausschließlich das gewünschte Produkt (*N,N*-Dimethylbenzofuran-2-carbothioamid). Nach der säulenchromatographischen Reinigung findet sich kein Produkt mehr. Die Vermutung liegt nahe, dass es durch das acide Kieselgel zu einer Zersetzung des Produkts gekommen ist.

4.8.18 Bromierung des Carbothioamids **66**

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 200 mg (1.05 mmol) *N*-Methyl-benzofuran-2-carbothioamid **66** in 20 ml Chloroform gelöst. Hierzu tropft man 5 ml einer Lösung von 1 ml Brom in 10 ml Chloroform (entspricht 4.88 mmol Brom). Man rührt eine Stunde bei RT und filtriert den Niederschlag ab. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.19 Nitrierung des Carbothioamids **66**

In einem 100 ml-Einhalskolben werden vorsichtig 200 mg (1.05 mmol) *N*-Methyl-benzofuran-2-carbothioamid **66** in 6 ml konzentrierter Salpetersäure gelöst und der Kolben locker verschlossen. Man läßt die Lösung zwei Stunden bei RT rühren und gießt diese anschließend vorsichtig auf 100 ml Eiswasser. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, in wenig Essigsäureethylester gelöst, erneut filtriert und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.20 Hydrierung des Carbothioamids 66

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 400 mg (2.09 mmol) *N*-Methylbenzofuran-2-carbothioamid in 20 ml Methanol gelöst und mit 40 mg (0.02 mmol) Palladium auf Aktivkohle (5 %) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung drei Tage bei RT unter Wasserstoffatmosphäre an der Hydrierapparatur gerührt und danach der Katalysator über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wird zuletzt am Rotationsverdampfer entfernt. Anhand des GC/MS-Spektrums kann kein Umsatz festgestellt werden. Lediglich das Edukt **66** ist identifizierbar.

4.8.21 5-Brom-*N*-methylbenzofuran-2-carbothioamid 93

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 0.22 ml (159 mg = 1.58 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) abgekühlt. Mittels Spritze werden 0.99 ml (1.58 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zugetropft und nach erfolgter Zugabe 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Lithiumdiisopropylamin-Lösung auf -15 °C abgekühlt. Danach wird eine unter inerten Bedingungen hergestellte, Lösung von 300 mg (1.52 mmol) 5-Brombenzofuran in 5 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zu der Lithiumdiisopropylamin-Lösung getropft und danach zwei Stunden bei -15 °C gerührt. Anschließend tropft man eine Lösung von 74 mg (1.02 mmol) Methylisothiocyanat in 2 ml abs. Tetrahydrofuran zu und rührt weitere 2 h bei -15 °C. Dann hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit dest. Wasser und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.4$)

Ausbeute: 120 mg (0.44 mmol) entspricht 29 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
3.39	d	4.73	3H	-CH ₃
7.34	d	8.83	1H	aromat. H7
7.52	dd	8.83 2.21	1H	aromat. H6
7.66	d	0.63	1H	aromat. H3
7.80	d	1.89	1H	aromat. H4
8.32	s(br)		1H	-NH-

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
32.64	-CH ₃
112.79	C3
113.63	C5
117.37	C7
125.64	C4
130.29	C3'
130.75	C6
153.52	C7'
153.84	C2
183.99	C=S

GC/MS: R_T = 11.08 Minuten

272 (12 %) [C₁₀H₉⁸¹BrNOS], 271 (86 %) [C₁₀H₈⁸¹BrNOS, M⁺], 270 (25 %) [C₁₀H₉⁷⁹BrNOS], 269 (100 %) [C₁₀H₈⁷⁹BrNOS, M⁺], 242 (12 %) [C₉H₅⁸¹BrOS], 241 (11 %) [C₉H₄⁸¹BrOS], 240 (14 %) [C₉H₅⁷⁹BrOS], 239 (19 %) [C₉H₄⁷⁹BrOS], 238 (15 %) [C₁₀H₇⁸¹BrNO], 236 (16 %) [C₁₀H₇⁷⁹BrNO], 230 (51 %) [C₈H₅⁸¹BrOS], 229 (10 %) [C₈H₄⁸¹BrOS], 228 (41 %) [C₈H₅⁷⁹BrOS], 227 (14 %) [C₈H₄⁷⁹BrOS], 211 (9 %) [C₉H₆⁸¹BrO], 209 (10 %) [C₉H₆⁷⁹BrO], 198 (23 %) [C₈H₅⁸¹BrO], 196 (27 %) [C₈H₅⁷⁹BrO], 149 (15 %) [C₈H₅OS], 121 (13 %) [C₇H₅S], 95 (15 %) [C₅H₃S], 89 (22 %) [C₇H₅], 88 (15 %) [C₇H₄], 87 (14 %) [C₇H₃], 74 (13 %) [C₂H₄NS], 44 (12 %) [CS]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 44.46, %H 2.98, %N 5.18

Experimentell ermittelte Werte: %C 44.11, %H 2.35, %N 4.72

4.8.22 5-Brom-*N*-ethylbenzofuran-2-carbothioamid 94

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 0.19 ml (136 mg = 1.35 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) abgekühlt. Mittels Spritze werden 0.84 ml (1.35 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zugetropft und nach erfolgter Zugabe 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Lithiumdiisopropylamin-Lösung auf -15 °C abgekühlt. Danach wird eine, unter inerten Bedingungen hergestellte, Lösung von 260 mg (1.32 mmol) 5-Brombenzofuran in 5 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zu der Lithiumdiisopropylamin-Lösung getropft und danach zwei Stunden bei -15 °C gerührt. Anschließend tropft man eine Lösung von 0.12 ml (115 mg = 1.32 mmol) Ethylisothiocyanat in 2 ml abs. Tetrahydrofuran zu und rührt weitere 2 h bei -15 °C. Dann hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit dest. Wasser und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das

Experimenteller Teil

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.5$)

Ausbeute: 78 mg (0.27 mmol) entspricht 20 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.34	t	7.41	3H	-CH ₃
3.82	qd	7.30 5.52	2H	-CH ₂ -
7.28	d	8.83	1H	aromat. H7
7.44	dd	8.83 2.21	1H	aromat. H6
7.59	s		1H	aromat. H3
7.72	d	1.89	1H	aromat. H4
8.11	s(br)		1H	-NH-

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
13.73	-CH ₃
31.34	-CH ₂ -
112.79	C3
113.63	C5
117.37	C7
125.64	C4
130.29	C3'
130.75	C6
153.52	C7'
153.84	C2
183.99	C=S

GC/MS: $R_T = 11.25$ Minuten

286 (14 %) [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{81}\text{BrNOS}$], 285 (99 %) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{81}\text{BrNOS}$, M^+], 284 (34 %) [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNOS}$], 283 (100 %) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrNOS}$, M^+], 282 (23 %) [$\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrNOS}$], 252 (13 %) [$\text{C}_{11}\text{H}_9^{81}\text{BrNO}$], 250 (15 %) [$\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrNO}$], 242 (35 %) [$\text{C}_9\text{H}_5^{81}\text{BrOS}$], 241 (24 %) [$\text{C}_9\text{H}_4^{81}\text{BrOS}$], 240 (35 %) [$\text{C}_9\text{H}_5^{79}\text{BrOS}$], 239 (23 %) [$\text{C}_9\text{H}_4^{79}\text{BrOS}$], 225 (12 %) [$\text{C}_9\text{H}_6^{81}\text{BrNO}$], 224 (36 %) [$\text{C}_9\text{H}_5^{81}\text{BrNO}$], 223 (17 %) [$\text{C}_9\text{H}_6^{79}\text{BrNO}$], 222 (35 %) [$\text{C}_9\text{H}_5^{79}\text{BrNO}$], 198 (29 %) [$\text{C}_8\text{H}_5^{81}\text{BrO}$], 196 (30 %) [$\text{C}_8\text{H}_5^{79}\text{BrO}$], 143 (11 %) [$\text{C}_9\text{H}_5\text{NO}$], 89 (11 %) [C_7H_5], 44 (27 %) [CS]

4.8.23 Versuche zur Darstellung von 5-Trifluormethylbenzofuran 95

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 955 mg (5 mmol) Kupfer(I)iodid und 680 mg (5 mmol) Natriumtrifluoracetat vorgelegt und sekuriert. Durch die Serumkappe werden 15 ml abs. *N*-Methylpyrrolidin-2-on (NMP) und 493 mg (5 mmol) 5-Brombenzofuran mittels Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei 160 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf RT mit 30 ml dest. Wasser versetzt. Man extrahiert mehrmals mit Diethylether und Petrolether (60 / 80) und wäscht die vereinigten organischen Phasen solange mit dest. Wasser bis der Geruch nach NMP nicht mehr wahrzunehmen ist. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert das Trocknungsmittel ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

Laut GC/MS-Spektrum ist 5-Iodbenzofuran mit 15 % Umsatz entstanden.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 52 mg (0.27 mmol = 12 Mol%) Kupfer(I)iodid vorgelegt und sekuriert. Durch die Serumkappe werden 10 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid, 443 mg (2.25 mmol) 5-Brombenzofuran und 0.29 ml (431 mg = 2.25 mmol) Methyl-2,2-difluor-2-(fluorsulfonyl)-acetat mittels Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei 86 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf RT weitere 16 h gerührt. Man gibt 20 ml dest. Wasser hinzu, filtriert und extrahiert dreimal mit Chloroform. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 29 mg (0.15 mmol = 12 Mol%) Kupfer(I)iodid vorgelegt und sekuriert. Durch die Serumkappe werden 10 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid, 255 mg (1.27 mmol) 5-Brombenzofuran und 244 mg (1.27 mmol) Methyl-2,2-difluor-2-(fluorsulfonyl)-acetat mittels Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden bei 170 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf RT weitere 16 h gerührt. Man gibt 20 ml dest. Wasser hinzu, filtriert und extrahiert dreimal mit Chloroform. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.24 Versuche zur Darstellung von 5-Iodbenzofuran 96

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie wird 1.5 g (7.88 mmol) Kupfer(I)iodid vorgelegt und sekuriert. Durch die Serumkappe werden 10 ml abs. *N*-Methylpyrrolidin-2-on und 443 mg (2.25 mmol) 5-Brombenzofuran mittels Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen auf RT filtriert. Das Filtrat wird mit 20 ml dest. Wasser versetzt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie wird 1 g (5.25 mmol) Kupfer(I)iodid vorgelegt und sekuriert. Durch die Serumkappe werden 10 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid und 443 mg (2.25 mmol) 5-Brombenzofuran mittels Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen auf RT filtriert. Das Filtrat wird mit 20 ml dest. Wasser versetzt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Laut GC/MS-Spektrum beträgt der Umsatz 8 %.

4.8.25 2-Brom-4-(trifluormethyl)phenol **97**

In einem 500 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 5 g (30.86 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenol in 100 ml Dichlormethan gelöst und vorsichtig mit 1.58 ml (4.93 g = 30.86 mmol) elementarem Brom versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird überschüssiges Brom durch die Zugabe von 100 ml 10 %iger Natriumthiosulfat-Lösung und 10 minütiges, kräftiges Rühren entfernt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Kühlschrank aufbewahrt.

Ausbeute: 7.4 g (30.70 mmol) entspricht 99 % d. Th.

Lit^[54]: 100 %

GC/MS: $R_T = 3.96$ Minuten

243 (7 %) [$C_7H_5^{81}BrF_3O$], 242 (92 %) [$C_7H_4^{81}BrF_3O$], 241 (11 %) [$C_7H_5^{79}BrF_3O$], 240 (100 %) [$C_7H_4^{79}BrF_3O$], 223 (19 %) [$C_7H_4^{81}BrF_2O$], 221 (19 %) [$C_7H_4^{79}BrF_2O$], 162 (18 %) [$C_7H_5F_3O$], 161 (19 %) [$C_7H_4F_3O$], 143 (10 %) [$C_7H_5F_2O$], 133 (10 %) [$C_6H_4F_3$], 132 (16 %) [$C_6H_3F_3$], 113 (13 %) [$C_6H_3F_2$], 63 (7 %) [C_5H_3]

4.8.26 1-Allyloxy-2-brom-4-(trifluormethyl)benzol **98**

In einem 500 ml-Einhalskolben werden 7.4 g (30.7 mmol) 2-Brom-4-(trifluormethyl)phenol **97** in 150 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 8.3 g (60 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Zu der Reaktionslösung werden 4.6 ml (8.4 g = 50 mmol) Allyliodid getropft und drei Stunden bei RT gerührt. Anschließend gießt man den Reaktionsansatz auf 150 ml dest. Wasser gegossen. Man extrahiert dreimal mit Diethylether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtriert das Trockenmittel ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird im Kühlschrank aufbewahrt.

Der Umsatz beträgt laut GC/MS-Spektrum 81 %.

GC/MS: $R_T = 5.80$ Minuten

282 (40 %) [$C_{10}H_8^{81}BrF_3O$, M^+], 280 (41 %) [$C_{10}H_8^{79}BrF_3O$, M^+], 242 (12 %) [$C_7H_4^{81}BrF_3O$], 240 (11 %) [$C_7H_4^{79}BrF_3O$], 201 (35 %) [$C_{10}H_8F_3O$], 187 (25 %) [$C_9H_6F_3O$], 144 (16 %) [$C_7H_3F_3$], 133 (14 %) [C_9H_9O], 132 (65 %) [C_9H_8O], 131 (10 %) [C_9H_7O], 63 (12 %) [C_5H_3], 41 (100 %) [C_3H_5], 39 (18 %) [C_3H_3]

4.8.27 2-Iod-4-(trifluormethyl)phenol 99

In einem 500 ml-Einhalskolben werden 13.5 g (83.3 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenol in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 100 ml dest. Wasser versetzt. Zu dieser Lösung wird eine Mischung aus 23.2 g (91.6 mmol) Iod und 7.7 g (91.6 mmol) Natriumcarbonat gegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei RT gerührt, 100 ml 5 %ige Thioharnstoff-Lösung zugegeben, um überschüssiges Iod zu entfernen, und 10 Minuten kräftig gerührt. Man säuert die Reaktionsmischung vorsichtig mit konz. Salzsäure an und extrahiert mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Zur Reinigung erfolgt eine fraktionierte Destillation. Das Produkt wird im Kühlschrank gelagert.

Ausbeute: 10.34 g (35.9 mmol) entspricht 43 % d.Th. Lit^[52]: keine Daten

Siedepunkt: 75 °C / 9.7 mbar

Lit^[52]: 105 °C / 44 mmHg

GC/MS: R_T = 4.96 Minuten

289 (7 %) [C₇H₅F₃OI], 288 (100 %) [C₇H₄F₃OI, M⁺], 268 (7 %) [C₇H₄F₂OI], 161 (24 %) [C₇H₄F₃O], 160 (6 %) [C₇H₃F₃O], 141 (5 %) [C₇H₃F₂O], 133 (12 %) [C₆H₄F₃], 132 (11 %) [C₆H₃F₃], 113 (15 %) [C₆H₃F₂], 63 (6 %) [C₅H₃]

4.8.28 1-Allyloxy-2-iod-4-(trifluormethyl)benzol 100

In einem 1 l-Einhalskolben werden 10.34 g (35.9 mmol) 2-Iod-4-(trifluormethyl)-phenol **99** in 150 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 9.93 g (72 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Zu der Reaktionslösung werden 5.49 ml (10.1 g = 60 mmol) Allyliodid getropft und vier Stunden bei RT gerührt. Anschließend gießt man den Reaktionsansatz auf 300 ml dest. Wasser. Man extrahiert dreimal mit Diethylether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtriert das Trockenmittel ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Zur Reinigung erfolgt eine fraktionierte Destillation. Das Produkt wird im Kühlschrank aufbewahrt.

Ausbeute: 4.26 g (13.0 mmol) entspricht 36 % d. Th. Lit^[52]: keine Angabe
Sdp. 110 °C / 7.2 mbar Lit^[52]: 100 °C / 20 mmHg

GC/MS: R_T = 6.50 Minuten

329 (11 %) [C₁₀H₉F₃OI], 328 (100 %, M⁺) [C₁₀H₈F₃OI], 288 (9 %) [C₇H₄F₃OI], 201 (39 %) [C₁₀H₈F₃O], 199 (5 %) [C₁₀H₆F₃O], 187 (8 %) [C₉H₆F₃O], 173 (21 %) [C₈H₄F₃O], 161 (6 %) [C₇H₄F₃O], 160 (14 %) [C₇H₄F₃O], 144 (8 %) [C₇H₃F₃], 133 (10 %) [C₉H₉O], 132 (18 %) [C₉H₈O], 41 (16 %) [C₂H₅]

4.8.29 Zyklisierungsversuche von 1-Allyloxy-2-brom-4-(trifluormethyl)benzol 98

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 22 mg (0.1 mmol) Palladium(II)acetat, 82 mg (0.4 mmol) Tri-(*o*-tolyl)phosphin und 977 mg (3.0 mmol) Cäsiumcarbonat vorgelegt und sekuriert. Die Feststoffe werden mittels Spritze in 15 ml abs. Ethanol suspendiert und ebenfalls mittels Spritze 562 mg (2.0 mmol) 1-Allyloxy-2-brom-4-(trifluormethyl)benzol (Rohprodukt **98**) zugegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wird 6 h bei 60 °C gerührt, nach Abkühlen auf RT filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether / Wasser aufgenommen und mit wenigen Millilitern kaltgesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Im GC/MS-Spektrum kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 74 mg (0.33 mmol) Palladium(II)acetat, 810 mg (7.43 mmol) *n*-Butylammoniumhydrochlorid, 460 mg (6.75 mmol) Natriumformiat und 1.4 g (16.9 mmol) Natriumcarbonat vorgelegt und sekuriert. Die Feststoffe werden mittels Spritze in 15 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und ebenfalls mittels Spritze 1.90 g (6.75 mmol) 1-Allyloxy-2-brom-4-(trifluormethyl)benzol **98** zugegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wird 24 h bei 80 °C gerührt, nach Abkühlen auf RT filtriert und auf ungefähr das doppelte Volumen mit dest. Wasser aufgefüllt. Die Lösung wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.30 3-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran **101**

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 206 mg (0.92 mmol = 20 Mol%) Palladium(II)acetat, 551 mg (5.03 mmol = 110 Mol%) *n*-Butylammoniumhydrochlorid, 311 mg (4.57 mmol) Natriumformiat und 1.21 g (11.4 mmol = 250 Mol%) Natriumcarbonat vorgelegt und in 20 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert. Zu dem Reaktionsansatz werden 1.50 g (4.57 mmol) 1-Allyloxy-2-iod-4-(trifluormethyl)benzol **100** gegeben und 24 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird filtriert und auf ungefähr das doppelte Volumen mit dest. Wasser aufgefüllt. Die Lösung wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrol-ether 60/80, $R_F = 0.7$).

Ausbeute: 275 mg (1.375 mmol) entspricht 30 % d. Th. Lit^[52]: 44 %

GC/MS: $R_T = 4.24$ Minuten

201 (7 %) [C₁₀H₈F₃O], 200 (65 %) [C₁₀H₇F₃O], 199 (100 %) [C₁₀H₆F₃O], 181 (8 %) [C₁₀H₇F₂O], 151 (20 %) [C₉H₈FO], 131 (12 %) [C₉H₇O], 103 (5 %) [C₇H₃O]

4.8.31 *N*-Ethyl-3-methyl-5-trifluormethylbenzofuran-2-carbothioamid 102

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 275 mg (1.37 mmol) 3-Methyl-5-trifluormethylbenzofuran **101** in 15 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mittels Trockeneis-Aceton-Bad auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 0.86 ml (1.37 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zu obiger Lösung getropft und eine Stunde gerührt. Ebenfalls bei -78 °C gibt man 0.12 ml (120 mg = 1.37 mmol) Ethylisothiocyanat zu der Lösung und läßt über Nacht auf RT auftauen. Man gibt 20 ml dest. Wasser zu dem Reaktionsansatz und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand ist laut GC/MS reines Produkt.

Ausbeute: 350 mg (1.21 mmol) entspricht 88 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.33	t	7.25	3H	Et-CH ₃
2.73	s		3H	3-CH ₃
3.80	qd	J _q = 7.09 J _d = 5.91	2H	-CH ₂ -
7.45	d	8.82	1H	H6
7.61	d	8.20	1H	H7
7.84	s		1H	H4
8.81	s(br)		1H	-NH-

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
10.5	3-CH ₃
12.4	Et-CH ₃
38.6	-CH ₂ -
110.9	C7
117.9	C3
118.0	C4
123.1	C6
123.5	C5
123.6	C3'
129.6	-CF ₃
145.8	C2
151.8	C7'
182.1	Amid-C

GC/MS: $R_T = 9.71$ Minuten

288 (16 %) [$C_{13}H_{13}F_3NOS$], 287 (100 %) [$C_{13}H_{12}F_3NOS$, M^+], 286 (16 %) [$C_{13}H_{11}F_3NOS$], 268 (6 %) [$C_{13}H_{12}F_2NOS$], 255 (7 %) [$C_{13}H_{12}F_3NO$], 254 (43 %) [$C_{13}H_{11}F_3NO$], 244 (14%) [$C_{11}H_7F_3OS$], 243 (30 %) [$C_{11}H_6F_3OS$], 242 (13%) [$C_{11}H_5F_3OS$], 231 (9 %) [$C_{13}H_{13}NOS$], 229 (5 %) [$C_{13}H_{11}NOS$], 227 (20 %) [$C_{11}H_8F_3NO$], 226 (73 %) [$C_{11}H_7F_3NO$], 225 (9 %) [$C_{11}H_5F_2OS$], 224 (6 %) [$C_{11}H_4F_2OS$], 200 (7 %) [$C_{10}H_7F_3O$], 199 (19 %) [$C_{10}H_6F_3O$], 170 (5 %) [$C_9H_5F_3$], 169 (6 %) [$C_9H_4F_3$], 159 (7 %) [$C_7H_3F_3O$], 151 (15 %) [C_8HF_2O], 44 (7 %) [C_2H_6N]

4.8.32 3-Hydroxy-*N*-methylbenzofuran-2-carbothioamid 103

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 0.53 ml (0.38 g = 3.76 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Trockeneis-Aceton-Bad) abgekühlt. Mittels Spritze werden 2.34 ml (3.75 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zugetropft und nach erfolgter Zugabe 30 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die Lithiumdiisopropylamin-Lösung wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Danach wird eine, unter inerten Bedingungen hergestellte, Lösung von 0.5 g (3.73 mmol) Benzofuran-3(2*H*)-on in 5 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zu der Lithiumdiisopropylamin-Lösung getropft und danach eine halbe Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Man kühlt erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ab und tropft eine Lösung von 273 mg (3.73 mmol) Methylisothiocyanat in 3 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bis RT gerührt, dann mit dest. Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.6$)

Ausbeute: 250 mg (1.21 mmol) 32 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
3.26	d	4.73	3H	-CH ₃
7.22	t	7.41	1H	H5
7.28	d	8.51	1H	H7
7.41	t	8.04	1H	H6
7.61	s(br)		1H	-NH-
7.69	d	7.88	1H	H4
11.10	s		1H	-OH

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
30.69	-CH ₃
112.20	C7
121.40	C4
122.05	C5
123.57	C3'
129.97	C6
131.13	C3
150.84	C7'
151.38	C2
181.94	C=S

GC/MS: R_T = 10.08 Minuten

208 (11 %) [C₁₀H₁₀NO₂S], 207 (100 %) [C₁₀H₉NO₂S, M⁺], 176 (18 %) [C₉H₄O₂S], 175 (9 %) [C₁₀H₉NO₂], 174 (72 %) [C₁₀H₈NO₂], 173 (16 %) [C₁₀H₇NO₂], 159 (19 %) [C₉H₅NS], 134 (6 %) [C₈H₆O₂], 121 (15 %) [C₇H₅O₂], 104 (9 %) [C₇H₄O], 76 (7 %) [C₆H₄]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 57.95, %H 4.38, %N 6.76

Experimentell ermittelte Werte: %C 57.98, %H 3.92, %N 6.47

4.8.33 3-Hydroxy-N-ethylbenzofuran-2-carbothioamid 104

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie wird 1 g (25 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) vorgelegt und dreimal sekuriert. Das Hydrid wird in 20 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 1 g (7.46 mmol) Benzofuran-3(2*H*)-on in 15 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei RT werden 0.65 ml (0.65 g = 7.46 mmol) Ethylisothiocyanat zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von kaltgesättigter Natriumchlorid-Lösung beendet, mit konz. Salzsäure angesäuert und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Natronlauge (pH 10), Salzsäure (1 N) und dest. Wasser gewaschen danach über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.6 g (7.24 mmol) entspricht 97 % d. Th.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.31	t	7.25	3H	-CH ₃
3.76	qd	J _q = 6.06 J _d = 7.09	2H	-CH ₂ -
7.21	t	7.72	1H	H5
7.28	d	8.20	1H	H6
7.41	t	8.04	1H	H4
7.68	d	7.88	1H	H7
7.49	s(br)		1H	-NH-
11.16	s		1H	-OH

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
14.2	-CH ₃
38.8	-CH ₂ -
112.2	C7
121.4	C4
122.1	C5
123.6	C6
130.0	C3'
130.9	C2
151.0	C3
151.4	C7'
180.8	Amid-C

GC/MS: R_T = 10.23 Minuten

222 (13 %) [C₁₁H₁₂NO₂S], 221 (100 %) [C₁₁H₁₁NO₂S, M⁺], 188 (27 %) [C₁₁H₁₀NO₂], 177 (11 %) [C₉H₅O₂S], 176 (21 %) [C₉H₄O₂S], 160 (62 %) [C₉H₄OS], 159 (15 %) [C₉H₃OS], 121 (18 %) [C₈H₉O]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 59.70, %H 4.97, %N 6.33

Experimentell ermittelte Werte: %C 59.84, %H 4.95, %N 6.36

4.8.34 Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-3-hydroxybenzofuran 105

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 0.53 ml (380 mg = 3.76 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) abgekühlt. Mittels Spritze werden 2.34 ml (3.76 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zugetropft und nach erfolgter Zugabe 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Lithiumdiisopropylamin-Lösung wieder auf -78 °C abgekühlt. Danach wird eine, unter inerten Bedingungen hergestellte, Lösung von 0.5 g (3.73 mmol) Benzofuran-3(2*H*)-on in 5 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zu der Lithiumdiisopropylamin-Lösung getropft und danach eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt. Dann gibt man 0.23 ml (530 mg = 3.73 mmol) Methyljodid zu und läßt den Reaktionsansatz über Nacht auf RT kommen. Man hydrolysiert mit dest. Wasser und säuert die Lösung mit verd. Salzsäure vorsichtig an. Die wässrige Phase wird dreimal mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 250 mg (6.25 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert, 250 mg (1.86 mmol) Benzofuran-3(2*H*)-on, gelöst in 5 ml abs. Tetrahydrofuran, zugegeben und zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend werden 0.12 ml (265 mg = 1.86 mmol) Methyljodid zu dem Reaktionsansatz getropft. Man läßt über Nacht bei RT rühren und beendet die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von 10 ml kaltgesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die Lösung wird mit verd. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.35 Palladium-katalysierte Allylierung von Benzofuran-3-on

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 268 mg (2 mmol) Benzofuran-3(2*H*)-on und 230 mg (0.2 mmol = 10 Mol%) Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) vorgelegt und sekuriert. Die Feststoffe werden mittels Spritze in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und ebenfalls mittels Spritze 0.23 ml (230 mg = 2 mmol) Allylmethylcarbonat zugegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wird drei Tage bei RT gerührt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.5$)

Ausbeute: 57 mg (0.27 mmol) entspricht 14 % d. Th. (2,2-Diallylbenzofuran-3-on **107**)
Das Monoallylprodukt **106** kann nicht isoliert werden, die Identifikation erfolgt nur mittels GC/MS.

GC/MS:

$R_T = 6.32$ Minuten (Monoallyl **106**)

175 (14 %) [$C_{11}H_{11}O_2$], 174 (100 %) [$C_{11}H_{10}O_2$, M^+], 173 (23 %) [$C_{11}H_9O_2$], 147 (35 %) [$C_{11}H_{11}O$], 146 (22 %) [$C_{11}H_{10}O$], 145 (18 %) [$C_{11}H_9O$], 134 (42 %) [$C_8H_6O_2$], 133 (53 %) [$C_8H_5O_2$], 131 (24 %) [C_9H_7O], 121 (12 %) [$C_7H_5O_2$], 120 (36 %) [$C_7H_4O_2$], 105 (16 %) [C_7H_5O], 104 (10 %) [C_7H_4O], 92 (18 %) [C_6H_4O], 77 (15 %) [C_6H_5], 76 (14 %) [C_6H_4]

$R_T = 7.02$ Minuten (Diallyl **107**)

214 (25 %) [$C_{14}H_{14}O_2$, M^+], 174 (11 %) [$C_{11}H_{10}O_2$], 173 (84 %) [$C_{11}H_9O_2$], 172 (100 %) [$C_{11}H_8O_2$], 171 (100 %) [$C_{11}H_7O_2$], 145 (46 %) [$C_{10}H_9O$], 131 (15 %) [$C_8H_3O_2$], 129 (33 %) [C_9H_5O], 128 (60 %) [C_9H_4O], 127 (39 %) [C_9H_3O], 121 (29 %) [$C_7H_5O_2$], 117 (36 %) [C_8H_5O], 115 (24 %) [C_8H_3O], 93 (10 %) [C_6H_5O], 92 (10 %) [C_6H_4O], 91 (15 %) [C_6H_3O], 65 (11 %) [C_5H_5]

4.8.36 Versuche zur Darstellung von 2-(Ethylcarbamoylthiony)-1-benzofuran-3-ylbenzolsulfonat 108

In einem 100 ml-Zweihalskolben Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 0.5 g (2.26 mmol) *N*-Ethyl-3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamid **104** in 10 ml Pyridin gelöst und mit 0.4 g (2.26 mmol) Benzolsulfochlorid versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt und mit dest. Wasser hydrolysiert. Man extrahiert dreimal mit Chloroform, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit verd. Salzsäure und dreimal mit dest. Wasser. Die Chloroformphase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 221 mg (5.53 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert, 221 mg (1 mmol) *N*-Ethyl-3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamid **104**, gelöst in 5 ml abs. Tetrahydrofuran, zugegeben und eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend werden 0.13 ml (177 mg = 1 mmol) Benzolsulfochlorid zu dem Reaktionsansatz getropft. Man läßt über Nacht bei RT rühren und beendet die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von 10 ml kaltgesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die Lösung wird dreimal mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.37 Versuche zur Darstellung von 2-(Ethylcarbamoylethionyl)-benzofuran-3-ylperfluorbutan-1-sulfonat **109**

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 100 mg (2.5 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) in 10 ml abs. Diethylether suspendiert und mit 111 mg (0.50 mmol) *N*-Ethyl-3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamid **104**, gelöst in 5 ml abs. Diethylether, versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung drei Stunden bei RT gerührt und danach 0.11 ml (185 mg = 0.61 mmol) Nonafluorbutansulfonylfluorid zugegeben. Man läßt über Nacht bei RT rühren und beendet die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von 10 ml dest. Wasser. Die Lösung wird dreimal mit Chloroform extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Im GC/MS-Spektrum kann nur das Edukt identifiziert werden.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 100 mg (2.5 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) in 10 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und mit 200 mg (0.9 mmol) *N*-Ethyl-3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamid **104**, gelöst in 5 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid, versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung drei Stunden bei RT gerührt und danach 0.16 ml (272 mg = 0.9 mmol) Nonafluorbutansulfonylfluorid zugegeben. Man läßt über Nacht bei RT rühren und beendet die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von 10 ml dest. Wasser. Die Lösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Restliches Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum entfernt. Im GC/MS-Spektrum kann nur das Edukt identifiziert werden.

4.8.38 Versuche zur Darstellung von 2-(Ethylcarbamoylethionyl)-benzofuran-3-yltrifluormethylsulfonat 110

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 100 mg (2.5 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) in 5 ml abs. Diethylether suspendiert, 87 mg (0.39 mmol) *N*-Ethyl-3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamid **104**, gelöst in 3 ml abs. Diethylether, zugegeben und 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend werden 150 mg (0.42 mmol) *N,N*-Bis(trifluormethylsulfonyl)anilin, gelöst in 4 ml abs. Diethylether, zu dem Reaktionsansatz getropft. Man läßt über Nacht bei RT rühren und beendet die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von 10 ml dest. Wasser Die Lösung wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 100 mg (2.5 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) in 5 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid suspendiert, 200 mg (0.9 mmol) *N*-Ethyl-3-hydroxybenzofuran-2-carbothioamid **104**, gelöst in 3 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid, zugegeben und drei Stunden bei RT gerührt. Anschließend werden 321 mg (0.9 mmol) *N,N*-Bis(trifluormethylsulfonyl)anilin, gelöst in 4 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid, zu dem Reaktionsansatz getropft. Man läßt über Nacht bei RT rühren und beendet die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von 10 ml dest. Wasser Die Lösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Im GC/MS-Spektrum kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.39 Tetrabutylammonium-2-(ethylcarbamothioyl)-benzofuran-3-olat 111

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 100 mg (0.45 mmol) 3-Hydroxy-*N*-ethylbenzofuran-2-carbothioamid **104** in 3 - 4 ml Ethanol gelöst und mit 0.3 ml (0.45 mmol) Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung (1.5 M) versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wird im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 207 mg (0.45 mmol) entspricht 100 % d. Th.

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
0.83	t	7.41	12H	N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
1.16-1.26	m		11H	N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ + Amid-CH ₂ -CH ₃
1.27-1.37	m		8H	N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
2.88	t	8.35	8H	N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
3.70	q	7.25	2H	Amid-CH ₂ -CH ₃
6.96	t	7.09	1H	H5
7.13-7.19	m		2H	H4 / H6
7.67	d	7.88	1H	H7

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
14.0	N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
15.1	Amid-CH ₂ -CH ₃
20.0	N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
24.2	N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
38.4	Amid-CH ₂ -CH ₃
58.8	N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
112.3	C3'
120.9	C2
122.4	C5
127.4	C6
128.4	C4
156.1	C3
160.7	C7'
179.5	Amid-C

4.8.40 Reaktion von *n*-Butyllithium mit Benzofuran-3(2*H*)-on

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 600 mg (4.48 mmol) Benzofuran-3(2*H*)-on in 20 ml abs. Diethylether gelöst und mittels Spritze langsam 6.0 ml (9.60 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zugetropft. Man läßt vier Stunden bei RT rühren, gibt vorsichtig 10 ml dest. Wasser zu dem Reaktionsansatz, säuert mit verd. Salzsäure an und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.6$).

Mittels $^1\text{H-NMR}$ und GC/MS zeigt sich, dass es sich bei dem erhaltenen Produkt, um 3-(2-Hydroxybenzoyl)-1-benzopyran-4-on **114** handelt. Eine Addition an die Carbonylgruppe wird nicht beobachtet. Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[59] überein.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
6.87	t	7.72	1H	H3 Phenol
7.02	d	8.51	1H	H5 Phenol
7.36-7.42	m		2H	H7 Benzopyran, H4 Phenol
7.49-7.55	m		2H	H6 Benzopyran, H8 Benzopyran
7.74	dd	7.88 1.58	1H	H6 Phenol
8.23-8.28	m		1H	H5 Benzopyran
8.32	s		1H	H2 Benzopyran
11.41	s		1H	-OH Phenol

GC/MS: $R_T = 10.91$ Minuten

266 (16 %) [$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4$, M^+], 238 (8 %) [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_3$], 145 (69 %) [$\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2$], 121 (100 %) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2$], 93 (7 %) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$], 89 (12 %) [C_7H_5], 65 (6 %) [C_5H_5]

4.8.41 N-Methylbenzothiophen-3-carbothioamid 65

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 1.99 g (14.92 mmol) Aluminiumtrichlorid in 15 ml abs. Nitromethan suspendiert und bei RT mit 0.54 g (7.46 mmol) Methylisothiocyanat versetzt. Zu dieser Suspension wird unter Wasserbad-Kühlung (ca. 15 °C) eine Lösung von 1 g (7.46 mmol) Benzothiophen in 5 ml abs. Nitromethan gegeben. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und anschließend auf 100 ml Eiswasser gegossen. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit kaltem dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.5$).

Ausbeute: 0.5 g (2.14 mmol) entspricht 29 % d. Th.

Lit^[40]: 22 %

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
3.23	d	5.04	3H	-CH ₃
7.26-7.36	m		2H	aromat. H5 / H6
7.63	s		1H	aromat. H2
7.75	d	7.57	1H	aromat. H4
8.17	d	7.88	1H	aromat. H7

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
33.31	-CH ₃
123.25	C4
124.03	C3
125.40	C7
125.60	C6
128.03	C3'
136.15	C5
139.18	C7'
140.92	C3
194.14	Thioamid-C

GC/MS: $R_T = 10.61$ Minuten

209 (7 %) [C₁₀H₁₁NS₂], 208 (11 %) [C₁₀H₁₀NS₂], 207 (99 %) [C₁₀H₉NS₂], 178 (7 %) [C₉H₆S₂], 177 (52 %) [C₉H₅S₂], 175 (13 %) [C₁₀H₉NS], 174 (100 %) [C₁₀H₈NS], 159 (14 %) [C₉H₅NS], 147 (12 %) [C₉H₇S], 134 (7 %) [C₈H₆S], 101 (9 %) [C₈H₅], 89 (12 %) [C₇H₅]

4.8.42 N-Methylbenzothiophen-2-carbothioamid 115

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 1.0 g (7.46 mmol) Benzothiophen in 15 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mittels Trockeneis-Aceton-Bad auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 4.66 ml (7.46 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zu obiger Lösung getropft und eine Stunde gerührt. Ebenfalls bei -78 °C gibt man 545 mg (7.46 mmol) Methylisothiocyanat, gelöst in 2 ml abs. Tetrahydrofuran, zu der Lösung und läßt über Nacht auf RT auftauen. Man gibt 50 ml *n*-Pentan zu dem Reaktionsansatz, filtriert und entfernt die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.5$).

Ausbeute: 1.46 g (7.05 mmol) entspricht 95 % d. Th.

Lit^[40]: 77 %

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
3.30	d	4.73	3H	-CH ₃
7.25-7.39	m		2H	aromat. H5 / H6
7.66	s		1H	aromat. H3
7.70-7.85	m		2H	aromat. H4 / H7

GC/MS: $R_T = 10.91$ Minuten

209 (11 %) [C₁₀H₁₁NS₂], 208 (15 %) [C₁₀H₁₀NS₂], 207 (100 %) [C₁₀H₉NS₂, M⁺], 206 (39 %) [C₁₀H₈NS₂], 205 (11 %) [C₁₀H₇NS₂], 178 (27 %) [C₉H₆S₂], 177 (65 %) [C₉H₅S₂], 174 (22 %) [C₁₀H₈NS], 173 (11 %) [C₁₀H₇NS], 159 (13 %) [C₉H₅NS], 147 (16 %) [C₉H₇S], 134 (27 %) [C₈H₆S], 101 (11 %) [C₈H₅], 89 (13 %) [C₇H₅]

4.8.43 Versuch zur Friedel-Craft-Reaktion an Indol

In einem 100 ml-Einhalbskolben werden 10 g (75 mmol) Aluminiumtrichlorid in 25 ml abs. Nitromethan suspendiert und bei RT mit 2.7 g (37 mmol) Methylisothiocyanat versetzt. Zu dieser Suspension wird unter Wasserbad-Kühlung (ca. 15 °C) eine Lösung von 4.3 g (37 mmol) Indol in 10 ml abs. Nitromethan gegeben. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt und anschließend auf 100 ml Eiswasser gegossen. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit kaltem dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.44 N-Ethyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-carbothioamid 117

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 525 mg (3.98 mmol) 1-Methylbenzimidazol in 25 ml abs. Diethylether gelöst und mittels Trockeneis-Aceton-Bad auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 2.5 ml (4 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zu obiger Lösung getropft und eine Stunde gerührt. Ebenfalls bei -78 °C gibt man 0.35 ml (0.35 g = 4 mmol) Ethylisothiocyanat zu der Lösung und läßt über Nacht auf RT auftauen. Man gibt 20 ml dest. Wasser zu dem Reaktionsansatz und extrahiert dreimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigsäureethylester / Petrolether (60 / 80) 2 : 1, $R_F = 0.7$).

Ausbeute: 350 mg (1.60 mmol) entspricht 40 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.39	t	7.41	3H	Et-CH ₃
3.77	qd	$J_q = 6.30$ $J_d = 6.93$	2H	-CH ₂ -
4.24	s		3H	N-CH ₃
7.24-7.35	m		3H	H5, H6, H7
7.66	d	7.88	1H	H4
9.59	s(br)		1H	-NH-

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
13.5	Et-CH ₃
34.1	N-CH ₃
40.5	-CH ₂ -
111.0	C7
120.9	C4
124.1	C5
124.9	C6
138.2	C7'
140.3	C3'
147.6	C2
183.7	Amid-C

GC/MS: $R_T = 10.27$ Minuten

220 (10 %) [C₁₁H₁₄N₃S], 219 (71 %) [C₁₁H₁₃N₃S, M⁺], 177 (21 %) [C₉H₉N₂S], 176 (100 %) [C₉H₈N₂S], 175 (93 %) [C₉H₇N₂S], 159 (7 %) [C₉H₉N₃], 158 (15 %) [C₉H₈N₃], 145 (10 %) [C₉H₉N₂], 144 (13 %) [C₉H₈N₂], 143 (9 %) [C₉H₇N₂], 132 (15 %) [C₈H₈N₂], 131 (21 %) [C₈H₇N₂], 104 (7 %) [C₆H₄N₂]

4.8.45 1-Phenylsulfonyl-1*H*-benzimidazol 118

In einem 250 ml-Einhalskolben werden 5.9 g (50 mmol) Benzimidazol in 25 ml Toluol gelöst, 25 ml 50 %ige Natronlauge und 7.7 ml (10.6 g = 50 mmol) Benzolsulfochlorid zugegeben. Man versetzt die Reaktionsmischung mit 3 - 4 Tropfen Polyethylenglycol 400 und rührt 30 Minuten kräftig bei RT. Die organische Phase wird abgetrennt und mit dest. Wasser gewaschen. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 7.34 g (28.4 mmol) entspricht 57 % d. Th.

Lit^[61]: keine Angabe

GC/MS: $R_T = 10.50$ Minuten

259 (16 %) [$C_{13}H_{11}N_2O_2S$], 258 (100 %) [$C_{13}H_{10}N_2O_2S, M^+$], 141 (66 %) [$C_6H_5O_2S$], 118 (4 %) [$C_7H_6N_2$], 90 (12 %) [C_7H_6], 77 (59 %) [C_6H_5], 51 (8 %) [C_4H_2]

4.8.46 Versuche zur Darstellung von *N*-Ethyl-1-Phenylsulfonyl-1*H*-benzimidazol-2-carbothioamid 119

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie werden 0.3 ml (215 mg = 2.13 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) abgekühlt. Mittels Spritze werden 1.33 ml (2.13 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zugetropft und nach erfolgter Zugabe 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Lithiumdiisopropylamin-Lösung wieder auf -78 °C abgekühlt. Danach wird eine, unter inerten Bedingungen hergestellte, Lösung von 0.5 g (1.94 mmol) 1-Phenylsulfonyl-1*H*-benzimidazol **118** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zu der Lithiumdiisopropylamin-Lösung getropft und danach eine halbe Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend gibt man 0.17 ml (169 mg = 1.94 mmol) Ethylisothiocyanat zu. Der Reaktionsansatz wird innerhalb von 3 Stunden bis auf -40 °C gebracht und mit kaltgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Chloroform ex-trahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum- / Stickstofflinie werden 0.5 g (1.94 mmol) 1-Phenylsulfonyl-1*H*-benzimidazol **118** in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) abgekühlt. Mittels Spritze werden 1.21 ml (1.94 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zugetropft und nach erfolgter Zugabe eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend gibt man 0.17 ml (169 mg = 1.94 mmol) Ethylisothiocyanat zu und läßt den Reaktionsansatz über Nacht auf RT kommen. Man hydrolysiert mit dest. Wasser und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.47 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Benzothiazol-2-carbothioamide 120, 122 - 124

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Vakuum-/Stickstofflinie wird 1.0 ml (1.23 g = 9.1 mmol) Benzothiazol in 15 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mittels Flüssigstickstoff-Pentan-Bad auf -100 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 5.7 ml (9.1 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (1.6 M) zu obiger Lösung getropft, wobei die Innentemperatur -90 °C nicht übersteigen darf. Die Lösung wird auf -75 °C aufgetaut, langsam mit 9.1 mmol des entsprechenden Isothiocyanats versetzt und 20 Minuten gerührt. Man gibt 20 ml dest. Wasser zu dem Reaktionsansatz und extrahiert dreimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Nach dieser Arbeitsvorschrift wurden folgende Produkte erhalten:

4.8.47.1 *N*-Ethyl-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 120

Eingesetzte Menge Ethylisothiocyanat: 0.8 ml (0.8 g = 9.1 mmol)

Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.8$

Ausbeute: 830 mg (3.73 mmol) entspricht 41 % d. Th.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
1.35	t	7.25	3H	-CH ₃
3.80	td	J _d = 13.03 J _t = 7.17	2H	-CH ₂ -
7.37	t	7.72	1H	H6
7.44	t	8.04	1H	H5
7.83	d	8.20	1H	H7
7.94	d	8.20	1H	H4
9.17	s(br)		1H	-NH-

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
13.67	-CH ₃
41.21	-CH ₂ -
122.36	C7
124.95	C4
126.92	C6
127.34	C5
139.38	C7'
153.53	C3'
169.07	C2 (S-C=N)
184.80	C=S

GC/MS: R_T = 10.36 Minuten

223 (7 %) [C₁₀H₁₁N₂S₂], 222 (55 %) [C₁₀H₁₀N₂S₂, M⁺], 181 (9 %) [C₈H₇NS₂], 180 (13 %) [C₈H₆NS₂], 179 (100 %) [C₈H₅NS₂], 178 (16 %) [C₈H₄NS₂], 161 (12 %) [C₈H₅N₂S], 135 (21 %) [C₇H₅NS], 108 (7 %) [C₆H₄], 102 (6 %) [C₇H₄N]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 54.02, %H 4.53, %N 12.60

Experimentell ermittelte Werte: %C 54.12, %H 4.56, %N 12.42

4.8.47.2 N-Methyl-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 122

Eingesetzte Menge Methylisothiocyanat: 664 mg (9.1 mmol) gelöst in 3 ml abs. THF

Laufmittel: Chloroform, R_F = 0.8

Ausbeute: 366 mg (1.76 mmol) entspricht 19 % d. Th. Lit^[62]: 96 %

Experimenteller Teil

¹H-NMR: (500 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
3.33	d	5.04	3H	-CH ₃
7.39	t	7.40	1H	H6
7.46	t	8.04	1H	H5
7.85	d	8.19	1H	H7
7.95	d	8.19	1H	H4
9.28	s(br)		1H	-NH-

¹³C-NMR: (125 MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Zuordnung
33.0	-CH ₃
122.4	C7
124.9	C4
126.9	C6
127.4	C5
139.3	C7'
153.5	C3'
168.8	C2
186.1	Amid-C

GC/MS: R_T = 10.16 Minuten

210 (6 %) [C₉H₁₀N₂S₂], 209 (9 %) [C₉H₉N₂S₂], 208 (67 %) [C₉H₈N₂S₂, M⁺], 181 (9 %) [C₈H₇NS₂], 180 (14 %) [C₈H₆NS₂], 179 (100 %) [C₈H₅NS₂], 178 (13 %) [C₈H₄NS₂], 175 (7 %) [C₉H₇N₂S], 167 (8 %) [C₇H₅NS₂], 135 (24 %) [C₇H₅NS], 134 (5 %) [C₇H₄NS], 108 (11 %) [C₈H₄S], 102 (6 %) [C₇H₄N], 74 (5 %) [C₂H₄NS]

Elementaranalyse:

Theoretische Werte: %C 51.89, %H 3.87, %N 13.45

Experimentell ermittelte Werte: %C 51.92, %H 3.70, %N 13.23

4.8.47.3 *N*-*tert*-Butyl-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 123

Eingesetzte Menge *tert*-Butylisothiocyanat: 1.15 ml (1.05 g = 9.1 mmol)

In der Analytik kann das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

4.8.47.4 N-Phenyl-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 124

Eingesetzte Menge Phenylisothiocyanat: 1.1 ml (1.23 g = 9.1 mmol)

Laufmittel: Chloroform, $R_F = 0.8$

Ausbeute: 761 mg (2.82 mmol) entspricht 31 % d. Th. Lit^[62]: 45 %

¹H-NMR: (500MHz, Deuteriochloroform)

Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]	Intensität	Zuordnung
7.23	tt	7.41 0.53	1H	Phenyl-H4
7.37-7.42	m		3H	Phenyl-H2 / H3
7.47	dt	7.72 1.26	1H	Phenyl-H3
7.85	d	7.57	1H	H7
7.99	dd	12.30 7.88	3H	H4 / H5 / H6
10.92	s(br)		1H	-NH-

GC/MS: $R_T = 14.34$ Minuten

271 (21 %) [$C_{14}H_{11}N_2S_2$], 270 (78 %) [$C_{14}H_{10}N_2S_2, M^+$], 269 (100 %) [$C_{14}H_9N_2S_2$], 238 (10 %) [$C_{14}H_{10}N_2S$], 237 (55 %) [$C_{14}H_9N_2S$], 167 (22 %) [$C_7H_5NS_2$], 161 (15 %) [$C_8H_5N_2S$], 135 (23 %) [C_7H_5NS], 109 (12 %) [C_6H_5S], 108 (11 %) [C_6H_4S], 77 (16 %) [C_6H_5]

5. Literaturverzeichnis

- [1] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Lehrbuch der molekularen Zellbiologie*, 3. Aufl., Wiley-VCH Weinheim, **2005**
- [2] B. Hille, *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3. Aufl., Sinauer Associates, Inc., Sunderland, **2001**
- [3] M. J. Coghlan, W. A. Carroll, M. Gopalakrishnan, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1627
- [4] J. Schönlau, Dissertation **2005**, Universität Düsseldorf
- [5] G. Krapivinsky, I. Medina, L. Eng, L. Krapivinsky, Y. Yang, *Neuron*, **1998**, *20*, 995
- [6] C. Moreau, A. L. Prost, R. Dérand, M. Vivaudou, *J. Moll. Cell Cardio.*, **2005**, *38*, 951
- [7] M. Francesconi, *J. Kardiol.* **2003**, *10 (Suppl. C)*, 6-10
- [8] P. M. Thomas, G. J. Cote, N. Wohlik, et al., *Science* **1995**, *268*, 426
- [9] F.-E. Nielson, et al., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4171
- [10] H. Lemoine, A. Rood, D. Grittner, J. Küper, B. Pirotte, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2006**, 372
- [11] R. Bergmann, R. Gericke, *J. Med. Chem.* **1990**, *33(2)*, 492
- [12] K. S. Atwal, et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3971
- [13] G. C. Rovnyak, et al., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 24
H. Yoshida, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2004**, *37*, 857
- [14] E. Salamon, R. Mannhold, H. Weger, H. Lemoine, W. Frank, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1086
- [15] U. Uhrig, H.-D. Höltje, R. Mannhold, H. Weber, H. Lemoine, *J. Mol. Graphics and Modelling* **2002**, *21*, 37
- [16] H. Koga, M. Ohta, H. Sato, T. Ishizawa, H. Nabata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3(4)*, 625
- [17] H. Sato, H. Koga, T. Ishizawa, T. Makino, N. Taka, T. Takahashi, H. Nabata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5(3)*, 233
- [18] H. Sato, H. Koga, T. Ishizawa, T. Makino, K. Kuromaru, N. Taka, T. Takahashi, T. Sato, H. Nabata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3(12)*, 2627
- [19] V. Cecchetti, V. Calderone, O. Tabarrini, S. Sabatini, E. Filipponi, L. Testai, R. Spogli, E. Martinotti, A. Fravolini, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3670
- [20] S. Khelili, G. Faury, E. Nicolle, J. Verdeti, G. Leclerc, *Med. Chem. Res.* **2004**, *12(9)*, 457
- [21] J. M. Evans, C. S. Fake, T. C. Hamilton, R. H. Poyser, E. A. Watts, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1582
- [22] S. Plücker, Dissertation **2004**, Universität Düsseldorf

- [23] P. de Tullio, B. Becker, S. Boverie, M. Dabrowski, P. Wahl, M.-H. Antoine, F. Somers, S. Seville, R. Ouedraogo, J. B. Hansen, P. Lebrun, B. Pirotte, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3342
- [24] S. Boverie, M.-H. Antoine, F. Somers, B. Becker, S. Seville, R. Ouedraogo, S. Counerotte, B. Pirotte, P. Lebrun, P. de Tullio, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*(10), 3492
- [25] J. G. Topliss, M. H. Sherlock, H. Reimann, L. M. Konzelman, E. P. Shapiro, B. W. Pettersen, H. Schneider, N. Sperber, *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 122
- [26] E. H. Huntress, F. H. Carten, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 511
- [27] A. Barco, S. Benetti, *Synthesis* **1974**, 877
- [28] a) J. R. Scott, J. B. Cohen, *J. Chem. Soc. Trans.* **1922**, *121*, 2034
b) J. R. Scott, J. B. Cohen, *J. Chem. Soc.* **1923**, *123*, 3190
- [29] E. G. Corley, N. D. Heindel, *J. Org. Chem* **1979**, *44*, 4976
- [30] a) A. Suzuki, M. Miyaura, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 866
b) A. Suzuki, M. Miyaura, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457
c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts* **2004**, Wiley & Son Ltd. England, 288
d) M. L. Richardson, M. F. G. Stevens, *J. Chem. Res. Synopses* **2002**, *10*, 482
- [31] D. V. Parke, R. T. Williams, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1757
- [32] R. Varala, E. Ramu, M. M. Alam, S. R. Adapa, *Synlett* **2004**, *10*, 1747
- [33] Y. Imai, A. Mochizuki, M. Kakimoto, *Synthesis* **1983**, *10*, 851
- [34] D. Bell, M. R. Davis, G. R. Green, I. S. Mann, *Synthesis* **1995**, 707
- [35] G. Ariamala, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 309
- [36] P. Strohrriegl, H. Schultes, D. Heindel, P. Gruner-Bauer, V. Enkelmann, E. Dorman, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 918
- [37] a) H. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734
b) G. M. Kaufman, F. B. Cook, H. Shechter, J. H. Bayless, L. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5736
c) H. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 345
d) Casanova, Waegell, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 922
- [38] C. D. Gabbutt, D. J. Hartley, J. D. Hepworth, B. M. Heron, M. Kanjia, M. M. Rahman, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2507
- [39] H. J. Kabbe, *Synthesis* **1978**, 886
- [40] T. S. Jagodzinski, *Polish Journal of Chemistry* **1992**, *66*, 653
- [41] T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolo, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, F. Demartin, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244
- [42] Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Band E19d, Carbanionen, 4. Auflage, Thieme Verlag **1993**
- [43] Bsp. V. G. S. Box, P. C. Meleties, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 7059-7062
- [44] M. Gill, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 621
- [45] A. Mooradian, P. E. Dupont, *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 441

- [46] H. Langhals, G. Range, E. Wistuba, C. Ruechardt, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3813
- [47] M. R. Friedman, K. J. Toyne, J. W. Goodby, M. Hird, *J. Mater. Chem.* **2001**, 11, 2759
- [48] G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 921
- [49] Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, 11, 705
- [50] R. C. Larock, D. E. Stinn, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29(37), 4687
- [51] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518
b) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345
c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts* **2004**, Wiley & Son Ltd. England, 288
d) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106(23-24), 2473
- [52] B. L. Mylari et al, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6326
- [53] A.P. Kozikowski, D. Ma, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6666
- [54] M. Zaja, S. J. Connon, A. M. Dunne, M. Rivard, N. Buschmann, J. Jiricek, S. Blechert, *Tetrahedron* **2003**, 59(34), 6545
- [55] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, 107(17), 1989
- [56] J. W. Coe, K. E. Bianco, B. P. Boscoe, P. R. Paige, E. D. Cox, M. G. Vetelino, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(26), 9964
- [57] F. Hucho, *Einführung in die Neurochemie*, VCH Weinheim **1982**
- [58] T. D. Quach, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2003**, 5(8), 1381
- [59] Mujeeb-ur-Rahman, Z. S. Siddiqi, A. Zaman, *J. Chem. Res. Synopses* **1991**, 9, 256
- [60] D. Guianvarc'h, J.-L. Fourrey, M.-E. Tran Huu Dau, V. Guérineau, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3724
- [61] P. R. Kumar, *Indian J. Chem. Sect. B* **1986**, 25, 1273
- [62] T. Yagodzinski, T. Dembovska, E. Yagodzinskaya, Z. Yablonski, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1986**, 22(10), 1139
- [63] W. Thiel, R. Mayer, *J. f. prakt. Chemie (Leipzig)* **1989**, 331(2), 243
- [64] A. Fischer, Diplomarbeit **2008**, Universität Düsseldorf
- [65] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley & Son Inc. New York **1989**

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acyl
aq, wäss	wässrig
Ar	Aryl
ASD	Asymptotische Standardabweichung
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
d	Tage
d	Doublett (NMR)
d. Th.	der Theorie
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
dest.	destilliert
DIS	C-C disconnection*
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EI	Elektronische Ionisation (MS)
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
FGD	functional group disconnection*
FGI	functional group interchange*
FGR	functional group removal*
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
KCO	K ⁺ channel opener
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit	Literatur
m/z	Masse-über-Ladungs-Verhältnis (MS)
Me	Methyl
Min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
<i>n</i>	normal

Abkürzungsverzeichnis

NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrolidinon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernmagnetische Resonanz)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
od.	oder
<i>p</i>	<i>para</i>
pEC ₅₀	negativ dekadischer Logarithmus des EC ₅₀ -Werts
EC ₅₀	Konzentration mit halbmaximaler Wirkung
PEG	Polyethylenglycol
Ph	Phenyl
pK _D	negativ dekadischer Logarithmus des K _D -Werts
K _D	Bindungskonstante
PPSE	Polyphosphorsäuretrimethylsilylester
Pr	Propyl
q	Quartett (NMR)
quint	Quintett (NMR)
Reflux	unter Rückfluß erhitzen, refluxieren
RGD	ring disconnection*
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
s	Singulett (NMR)
<i>sec</i>	Sekundär
SF	Standardfehler
t	Triplett (NMR)
<i>t, tert</i>	Tertiär
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin
Ts	Toluolsulfonyl
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

* Retrosynthetischer Transform nach Corey^[65]

7. Anhang

7.1 Ausgewählte NMR-Spektren

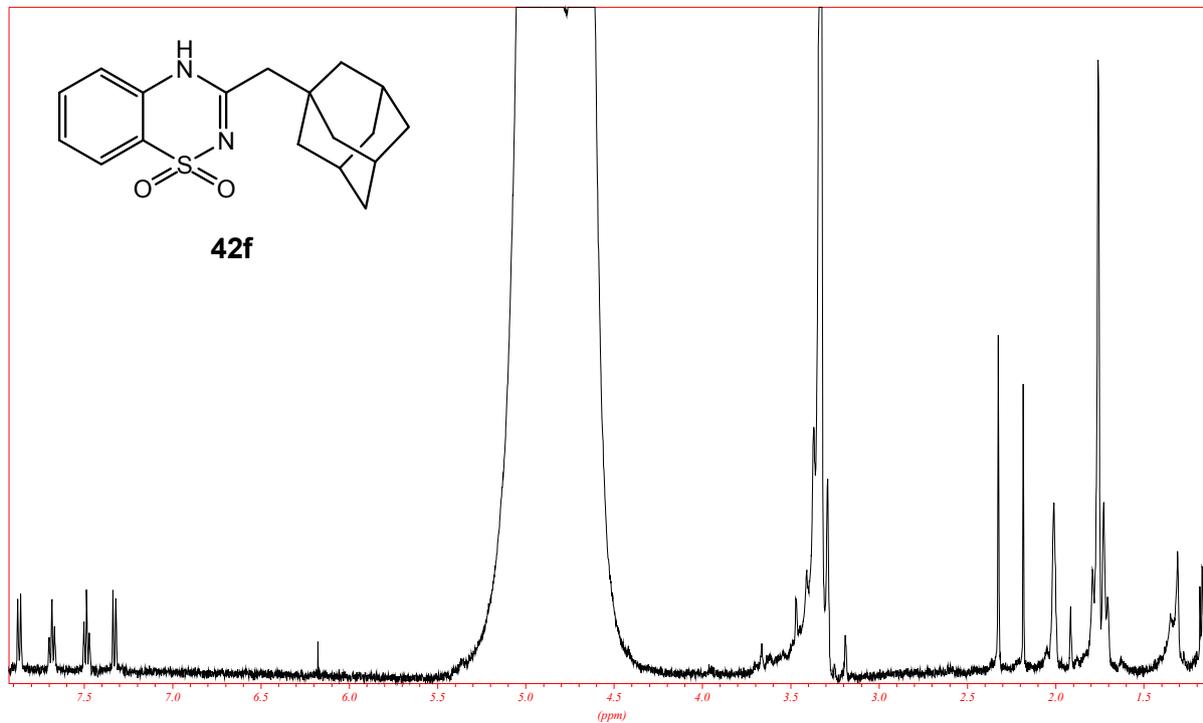


Abbildung 7.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **42f**

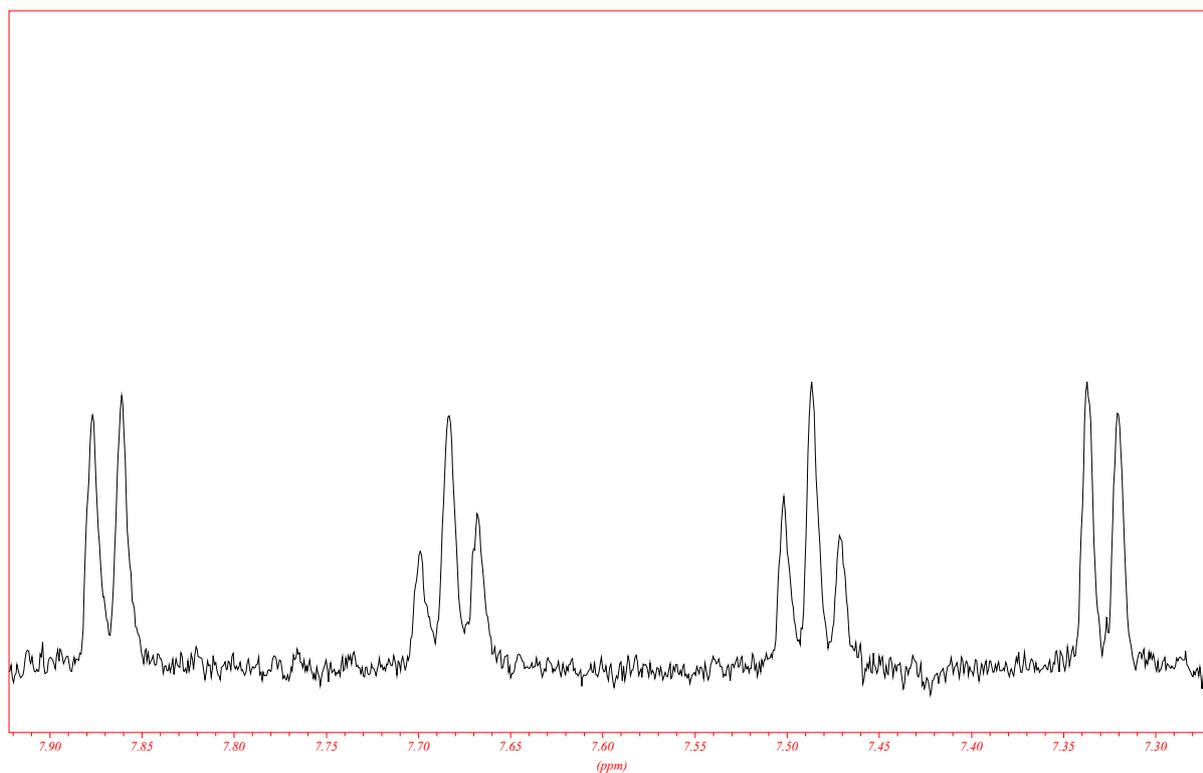


Abbildung 7.2. $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum des aromatischen Teils von **42f**

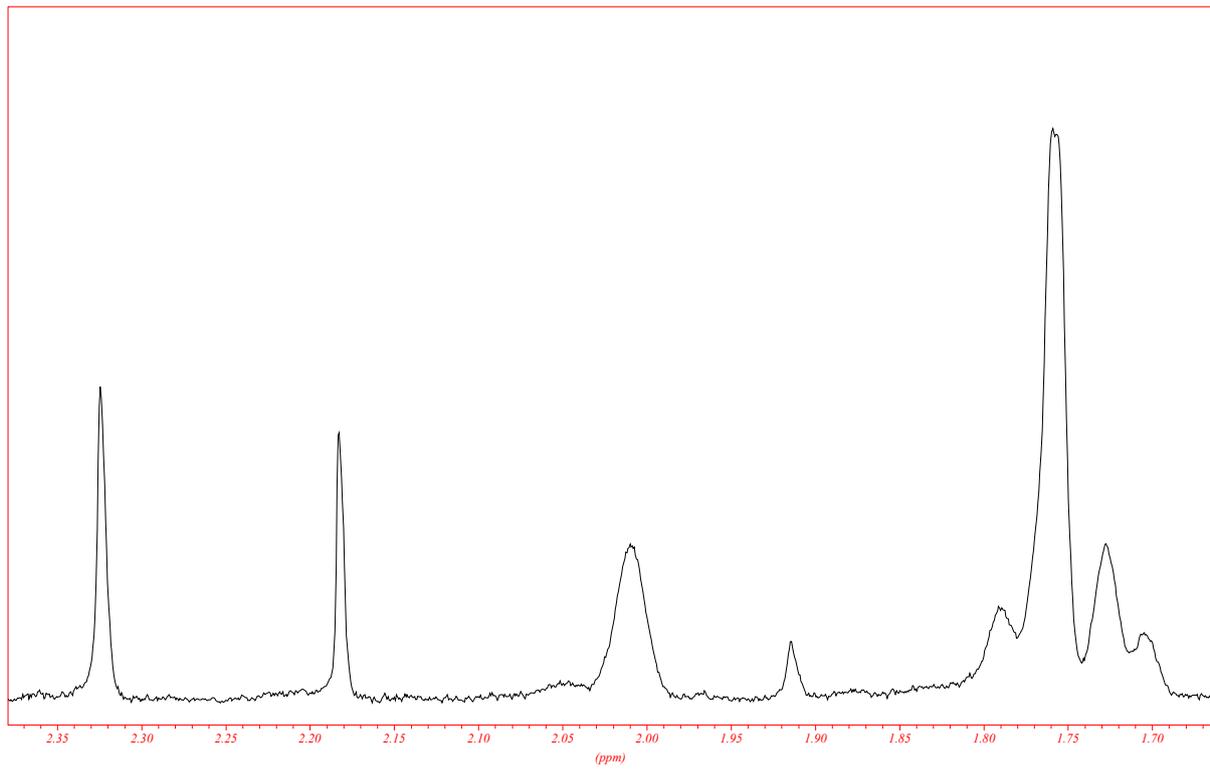


Abbildung 7.3: ^1H -NMR-Teilspektrum des aliphatischen Teils von **42f**

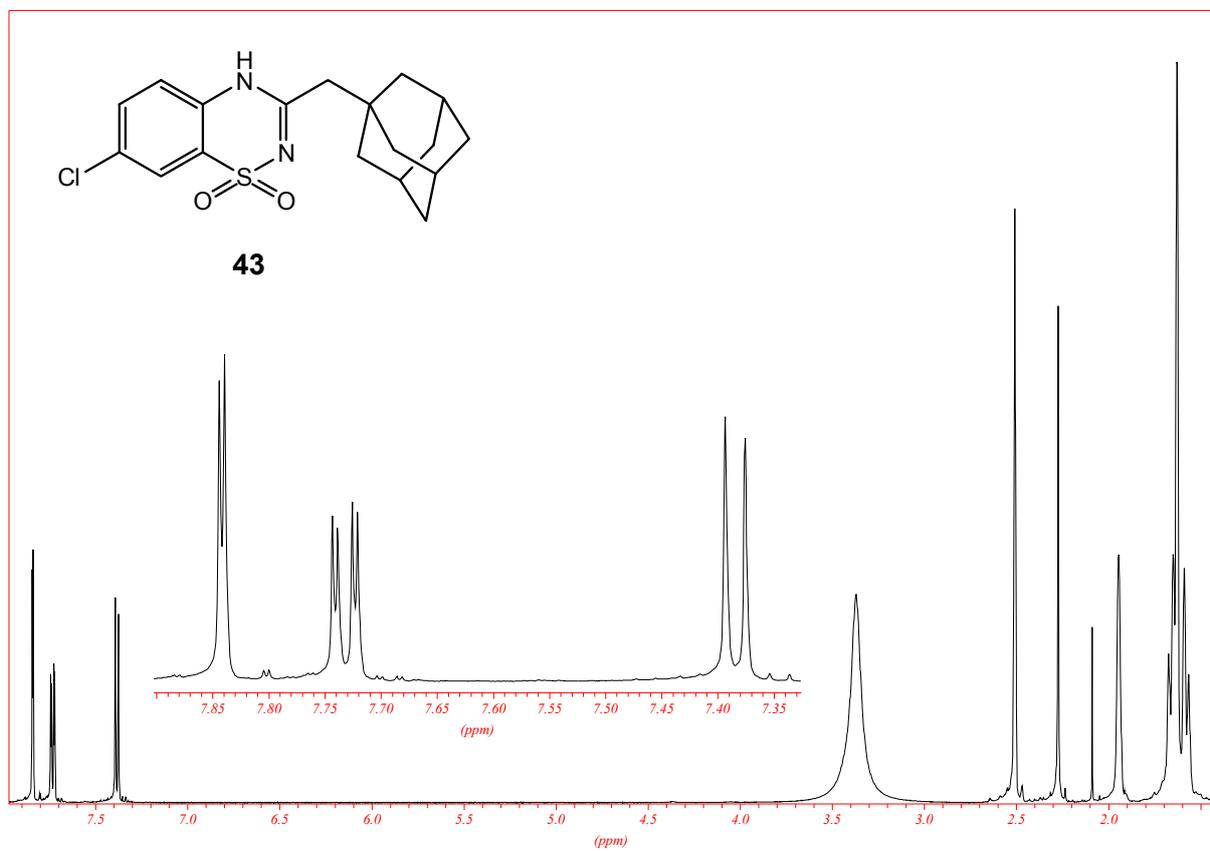
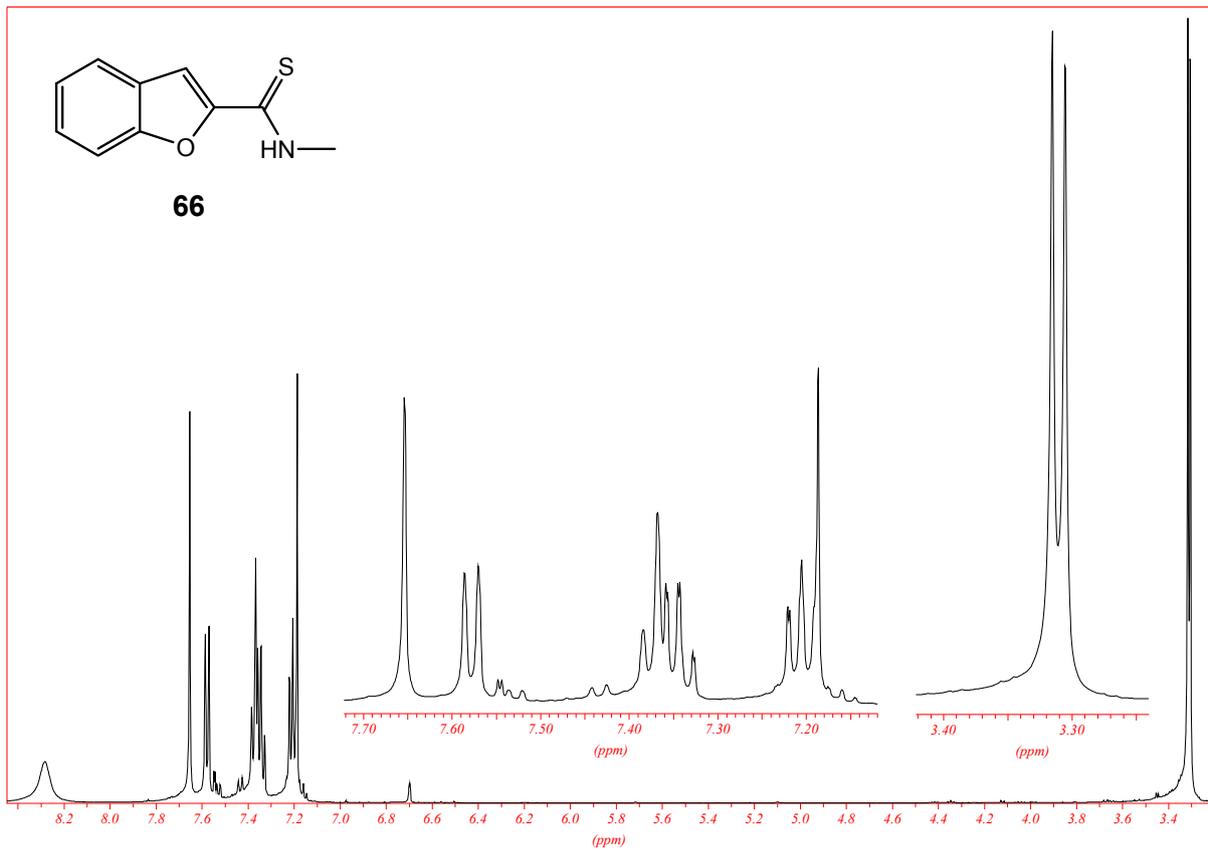
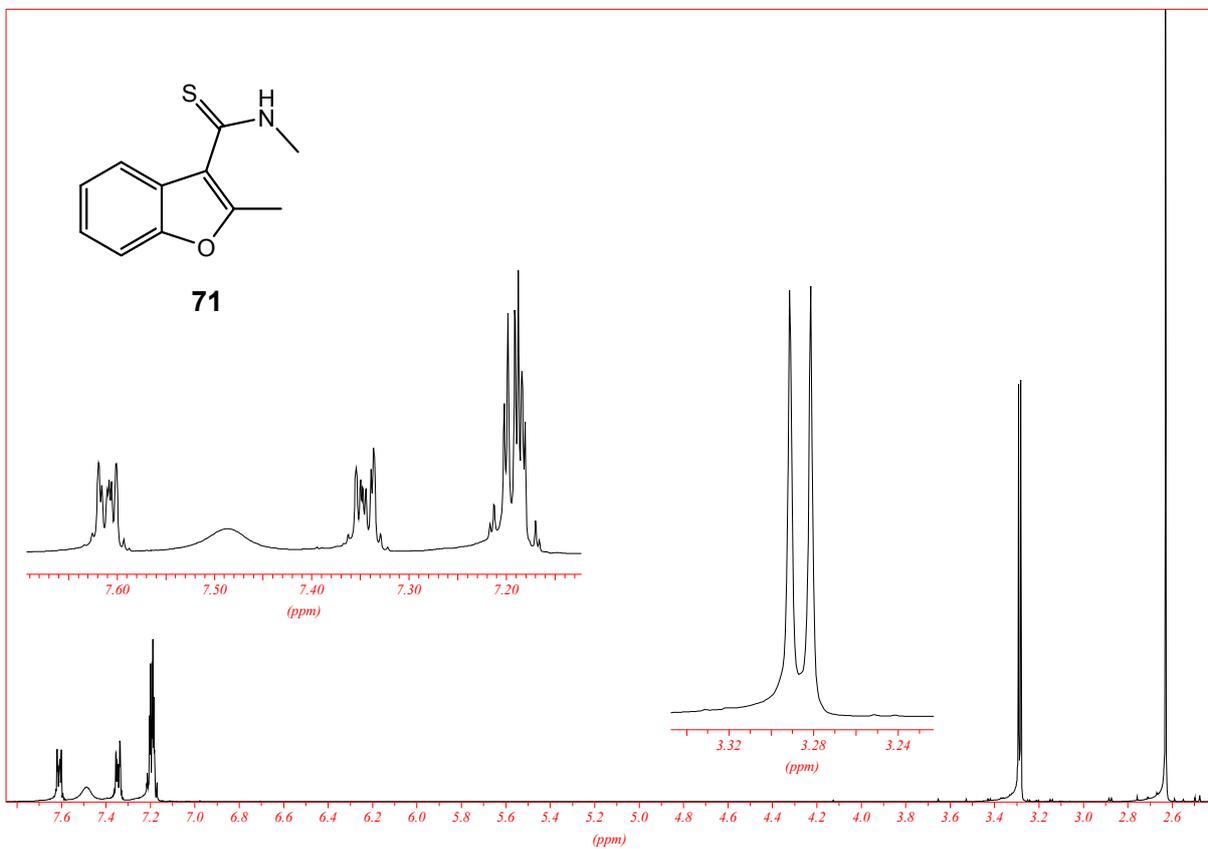
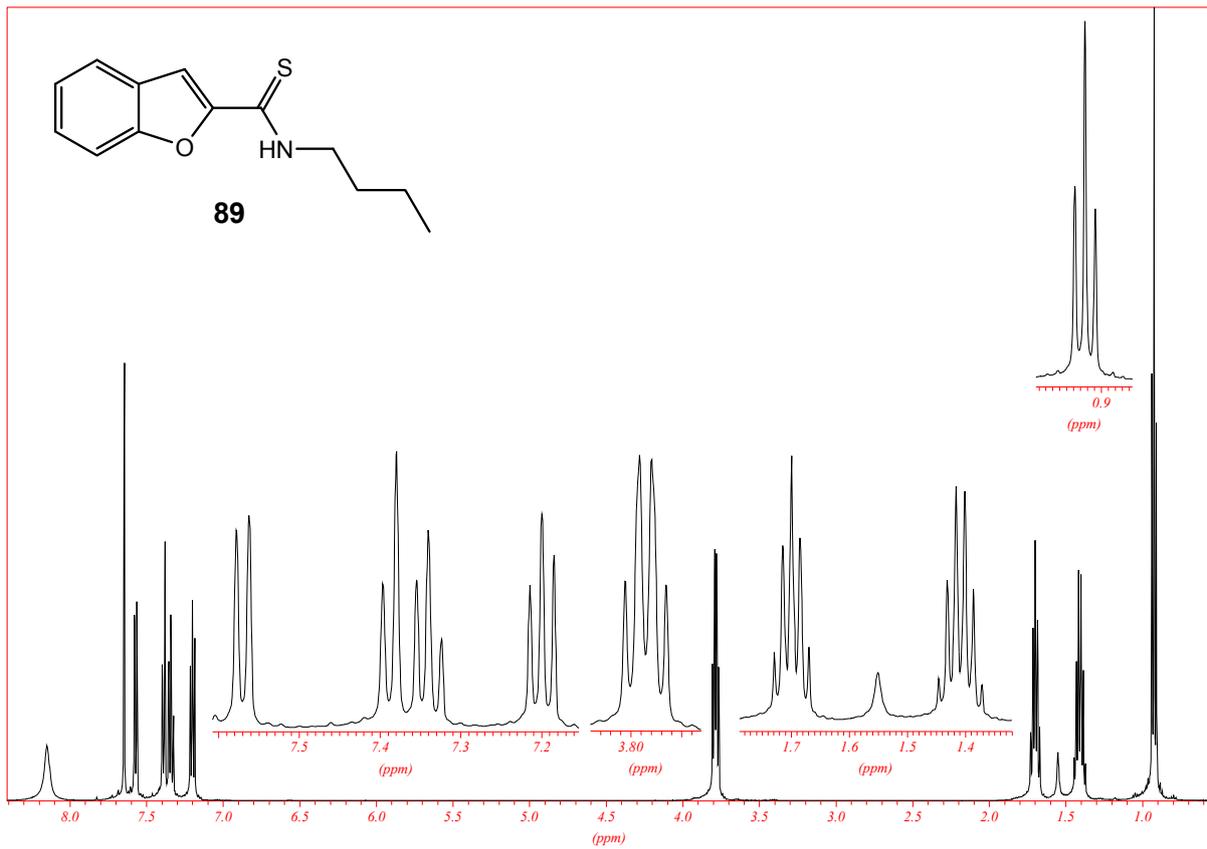
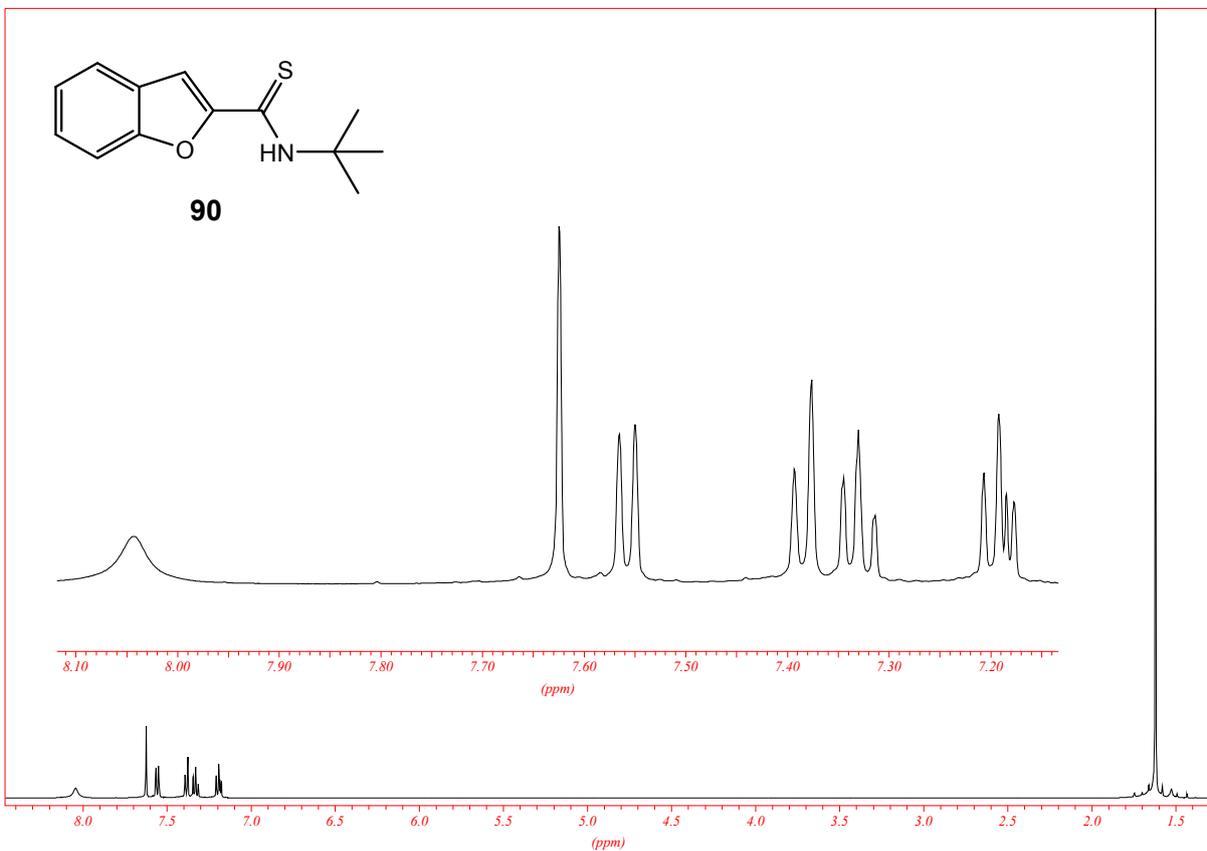
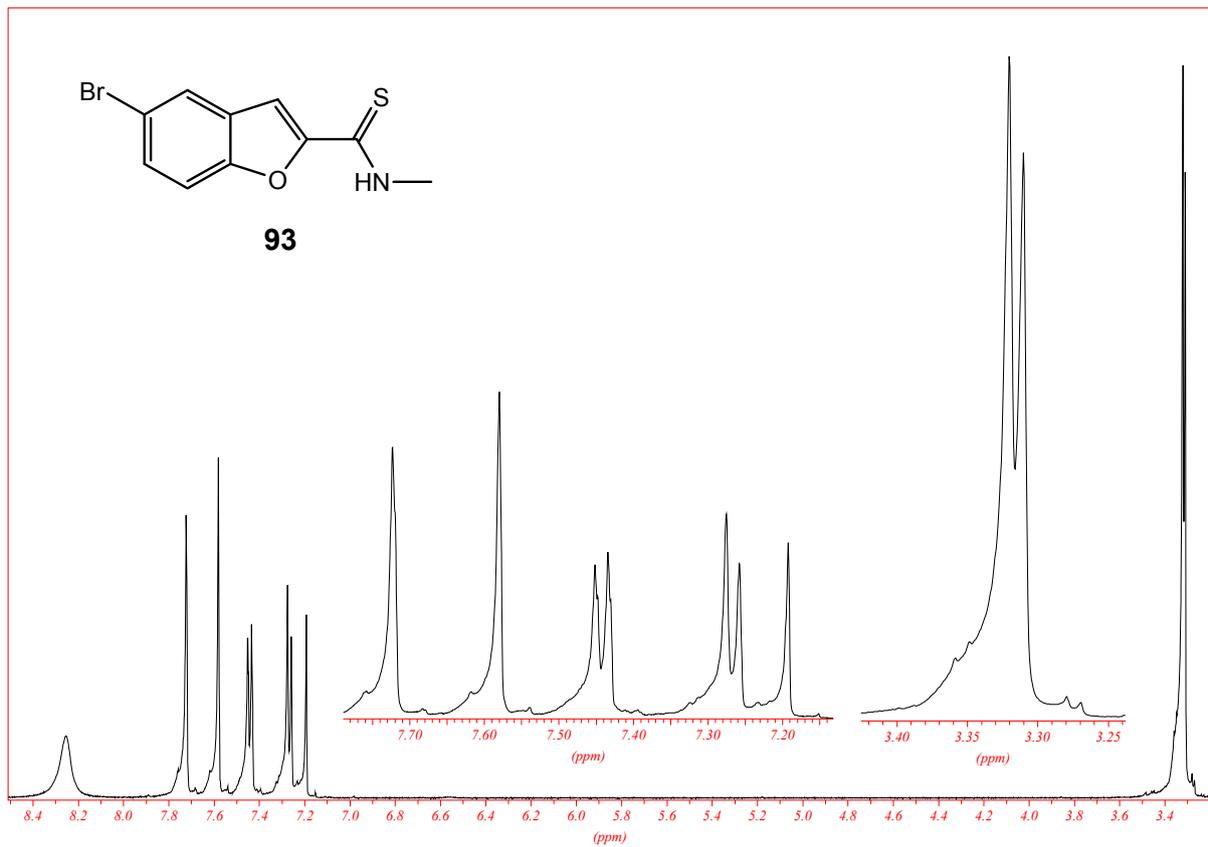
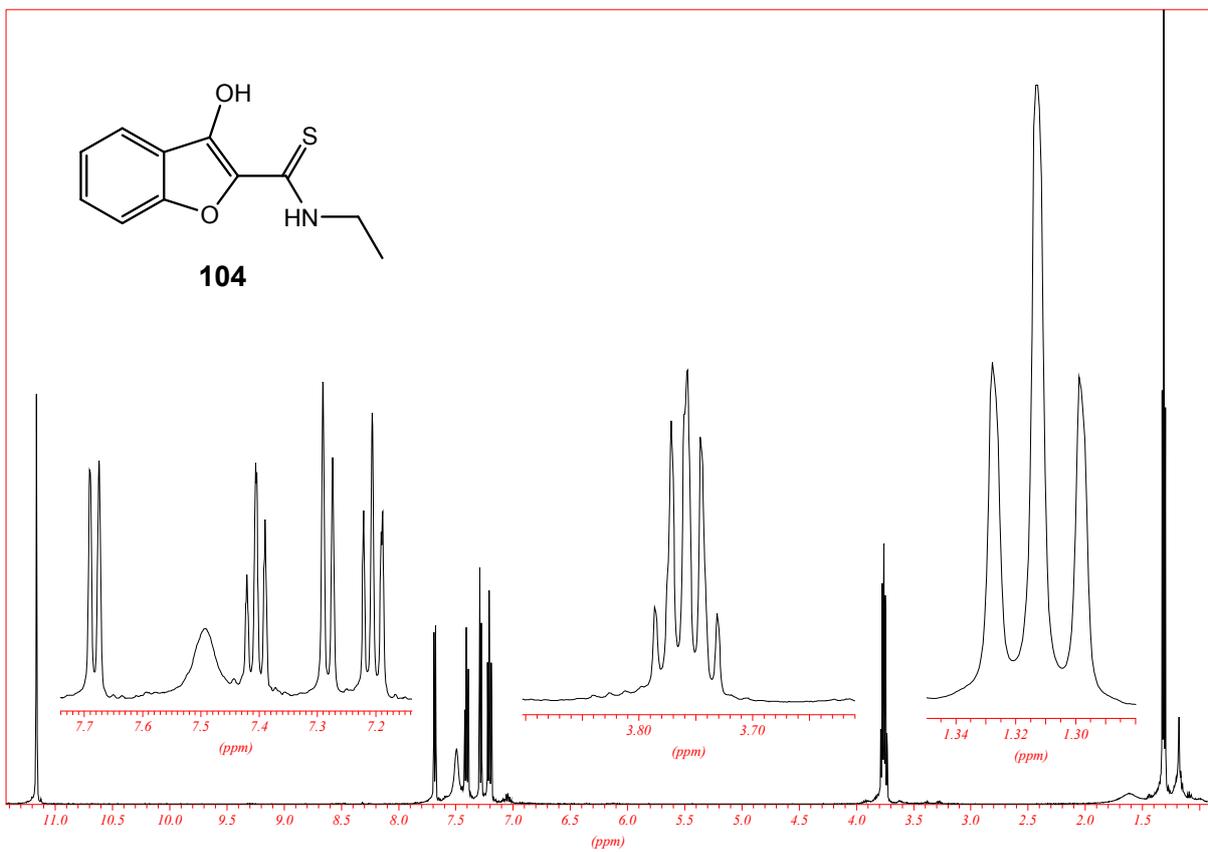
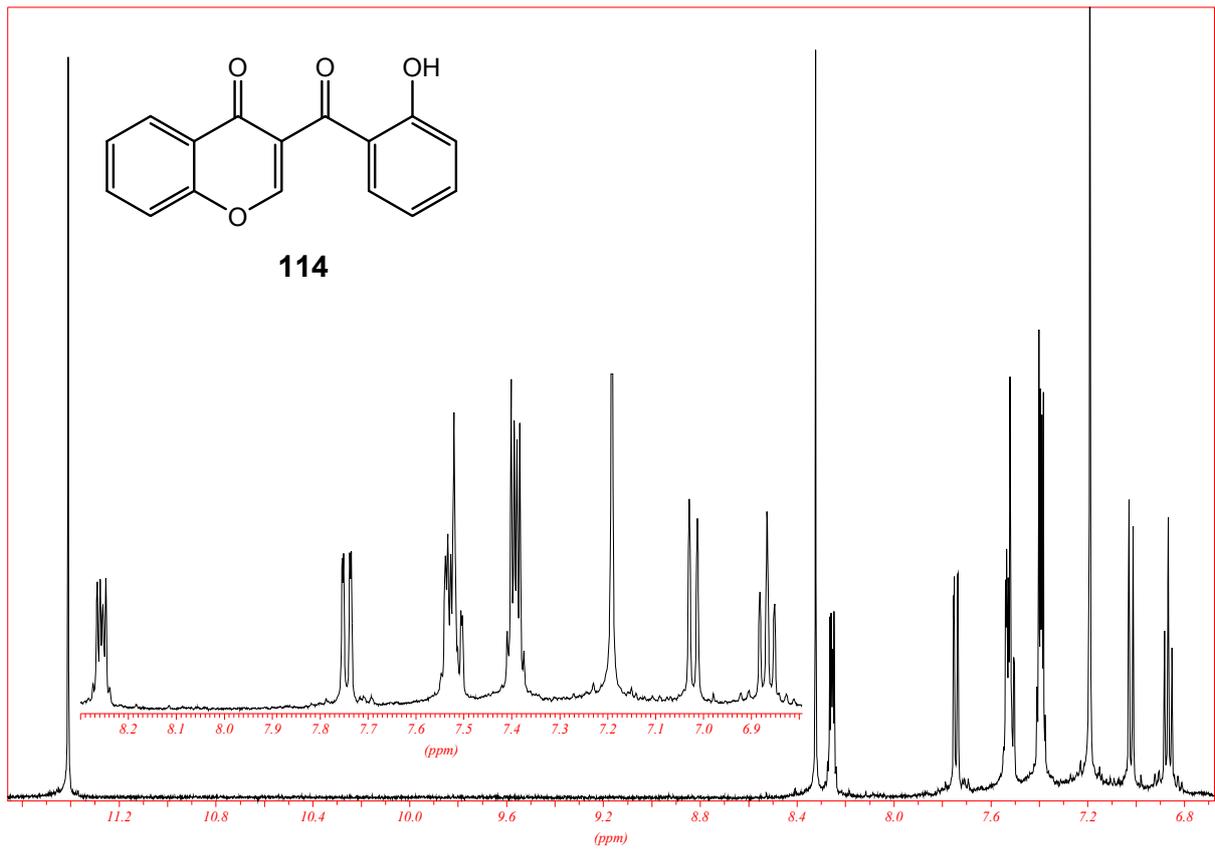
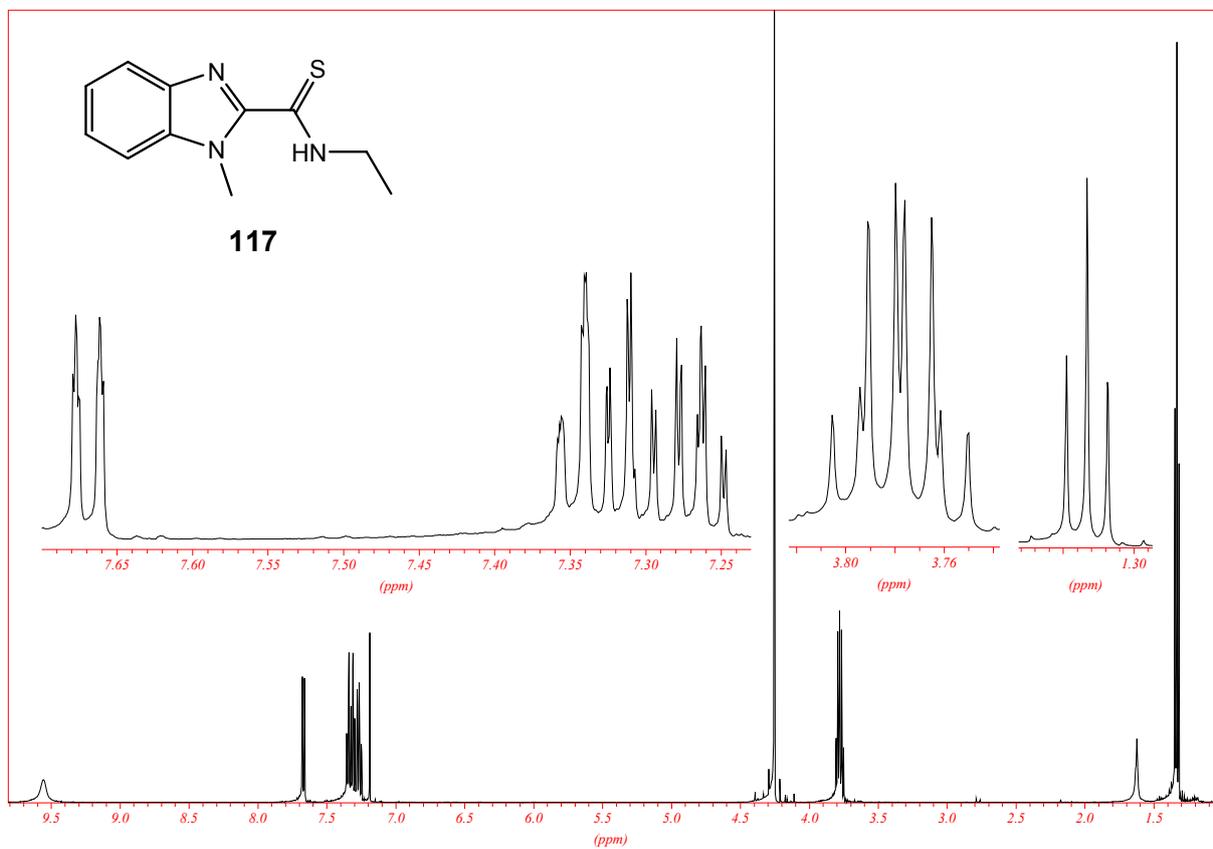


Abbildung 7.4: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **43**

Abbildung 7.5: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **66**Abbildung 7.6: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **71**

Abbildung 7.7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **89**Abbildung 7.8: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **90**

Abbildung 7.9: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **93**Abbildung 7.10: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **104**

Abbildung 7.11: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **114**Abbildung 7.12: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **117**