Synthese neuer Kaliumkanalöffner mit Benzothiadiazin-, Benzothiazol-, Benzodithiepin-, Thiochromanon- und Isothiochromanon-Gerüst

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Andreas Fischer

aus Neuss

Düsseldorf, April 2014

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie,
Abteilung für 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. J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2014

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2008 bis Dezember 2013 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt.

Die Forschung wurde im Rahmen des Projekts „Br 604/18-1,2: Thioamidsubstituierte benzanellierte Heterocyclen als hochaffine, selektive Kaliumkanal-Öffner" 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 22.04.2014

(Andreas Fischer)

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

S. Lachenicht, A. Fischer, C. Schmidt, M. Winkler, A. Rood, H. Lemoine, M. Braun, Synthesis of Modified 4*H*-1,2,4-Benzothiadiazine-1,1-Dioxides and Determination of their Affinity and Selectivity for Different Types of K_{ATP} Channels, *ChemMedChem*, ***2009,*** *4*, 1850-1858.

A. Fischer, C. Schmidt, S. Lachenicht, D. Grittner, M. Winkler, T. Wrobel, A. Rood, H. Lemoine, W. Frank, M. Braun, Synthesis of Benzofuran, Benzothiophene, and Benzothiazole-Based Thioamides and their Evaluation as K_{ATP}-Channel Openers, *ChemMedChem*, ***2010,*** *5*, 1749-1759.

C. Schmidt, A. Fischer, D. Grittner, M. Braun, H. Lemoine, Synthesis and selective action of diazoxide derivatives on SUR2B-type KATP channels, *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology,* **2010**, *381 Supplement 1*, 35.

C. Schmidt, A. Fischer, D. Grittner, M. Braun, H. Lemoine, Allosteric interaction of diazoxide derivatives and [(3)H]-P-1075 on SUR2B-type K(ATP) channels, *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology,* **2011**, *383 Supplement 1*, 39.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Manfred Braun für die gute Unterstützung durch anregende Diskussionen, Hilfsbereitschaft und sein Vertrauen in meine Person. Seine jahrelange Expertise auf dem Gebiet der organischen Chemie war sehr hilfreich und motivierend.

Für Janette

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung ... 1

1.1 Die Zellmembran ... 1

1.2 Ionentransport ... 3

1.3 Kaliumkanäle ... 4

1.3.1 ATP-abhängige Kaliumkanäle (K_{ATP}) ... 6

1.3.2 K_{ATP}-Kanal regulierende Substanzen ... 9

1.4 Zielsetzung ... 12

2. Hauptteil ... 14

2.1 Diazoxide ... 14

2.1.1 Kondensation zu den einkernigen Diazoxid-Derivaten mit aliphatischen Substituenten in der 3-Position ... 14

2.1.2 Kondensation zu den einkernigen Diazoxid-Derivaten mit heteroaliphatischen Substituenten in der 3-Position ... 15

2.1.3 Kondensation zu den einkernigen Diazoxid-Derivaten mit aromatischen und heteroaromatischen Substituenten in der 3-Position ... 16

2.1.4 Syntheseversuche der Vorstufen des *ortho*-Carboran-substituierten Diazoxids ... 18

2.1.5 Versuch der Thioamidierung des Diazoxid-Derivats **15b** ... 19

2.1.6 Zweikernige Diazoxid-Derivate ... 20

2.1.6.1 Syntheseversuche der Brücke aus Glykoleinheiten ... 20

2.1.6.2 Kondensation zu den über die 3-Position des Grundgerüsts verknüpften zweikernigen Diazoxid-Derivaten ... 22

2.2 Benzoxazole ... 23

2.3 Benzothiazole ... 25

2.3.1 Alkylsubstituierte Benzothiazole ... 25

2.3.2 Synthese der Thioamide mit Benzothiazol-Grundgerüst ... 27

2.3.3 Synthese der Benzothiazol-basierten Amide ... 31

2.4 Benzofurane ... 33

2.4.1 Synthese von 2-(1-Benzofuran-2-yl)essigsäure ... 33

2.4.2 Synthese des Thioesters ... 36

2.4.3 Synthese des Thioamids mit Benzofuran-Grundgerüst ... 37

2.4.4 Retrosynthetische Betrachtung des Reaktionsweges ... 38

2.4.5 Coumaranone ... 39

2.5 Benzothiophene ... 42

2.5.1 Synthese des Thioesters ... 42

2.5.2 Synthese des Thioamids mit Benzothiophen-Grundgerüst ... 43

2.5.3 Versuch der Alkylierung von 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N*-*tert*.-butylacetamid **76** 44
2.6 Benzoxepine 45
2.7 Benzothiazepine 47
2.8 Benzodithiepine 49
2.8.1 Synthese der bromierten Xylol-Derivate 49
2.8.2 Synthese der Dithiole 52
2.8.3 Synthese der Benzodithiepine 53
2.8.3.1 Versuch der direkten Methylierung 54
2.8.3.2 Thioacetalbildung unter Säurekatalyse (*para*-Toluolsulfonsäure) 55
2.8.3.3 Thioacetalbildung unter mineralischer Katalyse (Montmorillonit KSF) 57
2.8.3.4 Thioacetalbildung unter Eisenkatalyse (Eisen(III)chlorid) 58
2.8.4 Oxidationen der Benzodithiepine 59
2.8.5 Synthese der Thioamide mit Benzodithiepin-Grundgerüst 61
2.8.5.1 Benzodithiepin-Thioamide 62
2.8.5.2 Thioamide der Benzodithiepin-Sulfoxide 64
2.8.5.3 Amid eines Benzodithiepins 66
2.9 Thio- und Isothiochromanone 67
2.9.1 Synthese der Benzylsulfanylcarbonsäuren 67
2.9.2 Ringschluss zum Isothiochromanon 72
2.9.3 Synthese der Thioamide mit Thio- und Isothiochromanon-Grundgerüst 76
2.9.3.1 Thioamid mit Thiochromanon-Grundstruktur 76
2.9.3.2 Thioamid mit Isothiochromanon-Grundstruktur 77
2.10 Zellphysiologische Untersuchungen der synthetisierten neuen Kaliumkanalöffner[86] 84
2.10.1 Physiologische Ergebnisse der Diazoxid-Derivate 85
2.10.2 High Performance Computing der Volumina der Diazoxid-Derivate 89
2.10.3 Physiologische Ergebnisse der Benzothiazol-Derivate 91
2.10.4 Physiologische Ergebnisse weiterer Thioamide und Amide benzanellierter Heterozyklen 96
2.10.5 Physiologische Ergebnisse der Benzodithiepin-Derivate 97
2.10.6 Physiologische Ergebnisse der Thio- und Isothiochromanon-Derivate 99
3. Zusammenfassung / Summary 105
3.1 Zusammenfassung 105
3.2 Summary 112
4. Experimenteller Teil 119
4.1 Danksagung 119

4.2 Geräte 121
4.3 Trocknung und Aufbewahrung von Lösemitteln 123
4.4 Allgemeine Hinweise zum Arbeiten unter Inertbedingungen 124
4.5 Herstellung und Verwendung von Kältemischungen 125
4.6 Versuche zur Synthese der Diazoxid-Derivate 126
4.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der chlorsubstituierten Diazoxid-Derivate 126
4.6.1.1 7-Chlor-3-cyclohexyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15a** 127
4.6.1.2 7-Chlor-3-(cyclohexylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15b** 127
4.6.1.3 7-Chlor-3-cyclopentyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15c** 128
4.6.1.4 7-Chlor-3-(cyclopentylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15d** 129
4.6.1.5 7-Chlor-3-cyclobutyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15e** 130
4.6.1.6 7-Chlor-3-(cyclobutylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15f** 131
4.6.1.7 7-Chlor-3-cyclopropyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15g** 131
4.6.1.8 3-(4-*tert.*-Butylcyclohexyl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15h** 132
4.6.1.9 3-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15i** 133
4.6.1.10 7-Chlor-3-pentyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15j** 133
4.6.1.11 7-Chlor-3-ethenyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15k** 134
4.6.1.12 7-Chlor-3-(but-1-en-1-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15l** 135
4.6.1.13 7-Chlor-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15m** 135
4.6.1.14 7-Chlor-3-(pent-4-in-1-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15n** 136
4.6.1.15 7-Chlor-3-(2-methoxyethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **17c** 136
4.6.1.16 7-Chlor-3-(ethoxymethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **17d** 137
4.6.1.17 7-Chlor-3-[2-(methylsulfanyl)ethyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **17a** 138
4.6.1.18 7-Chlor-3-(pyrrolidin-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **17b** 138
4.6.1.19 7-Chlor-3-phenyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19a** 139
4.6.1.20 3-Benzyl-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19b** 139
4.6.1.21 3-Benzyl-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion (Mikrowelle) **19b** 140
4.6.1.22 7-Chlor-3-[(4-nitrophenyl)methyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19c** 141
4.6.1.23 3-(Aminobenzyl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19d** 142
4.6.1.24 7-Chlor-3-(2-phenylethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19e** 142
4.6.1.25 *rac*-7-Chlor-3-(1-phenylethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19f** 143
4.6.1.26 7-Chlor-3-[(1*S*)-1-phenylethyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19g** 144

4.6.1.27 7-Chlor-3-[(1*R*)-1-phenylethyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19h** ... 144
4.6.1.28 7-Chlor-3-[(2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19i** ... 145
4.6.1.29 3-(1-Amino-2-phenylethyl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19j** ... 146
4.6.1.30 7-Chlor-3-(2-hydroxyphenyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19k** ... 146
4.6.1.31 7-Chlor-3-[(2-hydroxyphenyl)methyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19l** ... 146
4.6.1.32 3-(2-Acetylphenyl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19m** ... 147
4.6.1.33 7-Chlor-3-(naphthalin-2-ylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19n** ... 147
4.6.1.34 7-Chlor-3-(6-methoxynaphthalin-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19o** ... 148
4.6.1.35 7-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19p** ... 148
4.6.1.36 7-Chlor-3-(thiophen-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19q** ... 149
4.6.1.37 7-Chlor-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19r** . 150
4.6.1.38 7-Chlor-3-(*o*-carboran-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **19s** ... 151
4.6.1.39 7-Chlor-3-(cyclohexylmethyl)-*N*-ethyl-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-4-carbothioamid **22** ... 151
4.6.2 Synthese der Vorstufen der verbrückten Diazoxide und der *o*-Carborancarbonsäure **18s** ... 152
4.6.2.1 1,17-Dibrom-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan **24** ... 152
4.6.2.2 4,7,10,13,16-Pentaoxanonadecandinitril **25** über die Kolbe-Nitrilsynthese 152
4.6.2.3 3-(2-Carboxyethoxy)propionsäure **27** ... 153
4.6.2.4 *ortho*-Carborancarbonsäure **18s**: Carboxylierung von *ortho*-Carboran **20** . 153
4.6.2.5 *ortho*-Carborancarbonsäurechlorid **21** ... 154
4.6.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der verbrückten Diazoxide **29a-f** ... 154
4.6.3.1 7-Chlor-3-({4-[(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)methyl]phenyl}methyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **29a** ... 155
4.6.3.2 7-Chlor-3-[2-(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)ethinyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **29b** ... 155
4.6.3.3 7-Chlor-3-(2-{4-[2-(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)ethyl]phenyl}ethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **29c** ... 156
4.6.3.4 3-[3-Amino-3-(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)propyl]-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **29d** ... 156
4.6.3.5 7-Chlor-3-[(2-{2-[(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)methoxy]ethoxy}ethoxy)methyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **29e** ... 157

4.6.3.6 7-Chlor-3-{2-[(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)methoxy]phenoxymethyl}-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **29f** 158

4.7 Versuche zur Synthese der Benzoxazol-basierten Thioamide 159

4.7.1 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-*N*-ethylethanthioamid **31a** 159

4.7.2 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-*N*-butylethanthioamid **32b** 159

4.7.3 *N*-Ethyl-1,2-benzoxazol-3-carbothioamid 160

4.8 Versuche zur Synthese der Benzothiazol-basierten Amide und Thioamide .. 161

4.8.1 Synthese der substituierten Benzothiazole **38a-c, 40** 161

4.8.1.1 2-Ethyl-1,3-benzothiazol **38a** 161

4.8.1.2 2-Propyl-1,3-benzothiazol **38b** 161

4.8.1.3 2-Benzyl-1,3-benzothiazol **38c** 162

4.8.1.4 2-Methyl-5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol **40** 162

4.8.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Benzothiazol-2-carbothioamide 163

4.8.2.1 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-(3-chlorpropyl)ethanthioamid **41a** 163

4.8.2.2 *N*-(2,6-Difluorphenyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid **41b** 164

4.8.2.3 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-ethylpropanthioamid **41c** 164

4.8.2.4 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-*tert.*-butylpropanthioamid **41d** 165

4.8.2.5 *N*-(Adamantan-2-yl)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)propanthioamid **41e** 166

4.8.2.6 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-phenylpropanthioamid **41f** 166

4.8.2.7 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-ethylbutanthioamid **41g** 166

4.8.2.8 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-*tert.*-butylbutanthioamid **41h** 167

4.8.2.9 *N*-Ethyl-2-(5-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)ethanthioamid **43a** 169

4.8.2.10 *N*-Ethyl-2-(6-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)ethanthioamid **43b** 169

4.8.2.11 *N*-*tert.*-Butyl-2-(6-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)ethanthioamid **43c** 170

4.8.2.12 *N*-Ethyl-2-(5-fluor-1,3-benzothiazol-2-yl)ethanthioamid **43d** 171

4.8.2.13 2-(5-Chlor-1,3-benzothiazol-2-yl)-*N*-ethylethanthioamid **43e** 171

4.8.2.14 *N*-(2-Chlorethyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid **45a** 172

4.8.2.15 *N*-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid **45b** 173

4.8.2.16 *N*-(Adamant-2-yl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid **45c** 174

4.8.2.17 *N*-(2,6-Difluorphenyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid **45d** 174

4.8.2.18 *N*-(2,3,5,6-Tetrafluorphenyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid **45e** 175

4.8.2.19 *N*-(3-Nitrophenyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid **45f** 175

4.8.2.20 1-(1,3-Benzothiazol-2-yloxy)-*N*-ethylmethanthioamid **47** 177

4.8.2.21 *N*-Ethyl[2-(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)ethoxy]carbothioamid **49** 177

4.8.3 Synthese der Amide mit Benzothiazol-Struktur 178

4.8.3.1 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-*tert.*-butylacetamid **51** 178

4.8.3.2 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N-tert.*-butylpropanamid **52** 179
4.9 Versuche zur Synthese der Benzofuran-basierten Amide und Thioamide 181
4.9.1 Ethyl-2-(1-benzofuran-3-yl)acetat **72** 181
4.9.2 2-Allyl-1-benzofuran **55** 181
4.9.3 2-(1-Benzofuran-2-yl)acetaldehyd **56** 182
4.9.4 2-(1-Benzofuran-2-yl)essigsäure **57** 183
4.9.5 2-[2,2-Bis(methylsulfanyl)ethenyl]-1-benzofuran **60** 184
4.9.6 2-(1-Benzofuran-2-yl)-1-(methylsulfanyl)ethan-1-on **61** ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
4.9.7 2-(1-Benzofuran-2-yl)-*N-tert.*-butylacetamid **63** 185
4.9.8 2-(1-Benzofuran-2-yl)-*N-tert.*-butylethanthioamid **64** 186
4.10 Versuche zur Synthese der Coumaranon-basierten Amide und Thioamide .. 187
4.10.1 2,2-Diallyl-3-coumaranon **67** 187
4.10.2 2,2-Diallyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ol **68** 188
4.10.3 3*H*-Spiro[1-benzofuran-2,1‘-cyclopentan]-3‘-en-3-ol **69** 189
4.10.4 1-{[2,2-Bisprop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]oxy}-*N*-ethylmethanthioamid **70** 189
4.11 Versuche zur Synthese der Benzothiophen-basierten Amide und Thioamide 191
4.11.1 2-[2,2-Bis(methylsulfanyl)ethenyl]-1-benzothiophen **74** 191
4.11.2 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-1-(methylsulfanyl)ethan-1-on **75** 191
4.11.3 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N-tert.*-butylacetamid **76** 192
4.11.4 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N-tert.*-butylethanthioamid **77** 192
4.11.5 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N-tert.*-butylbutanamid **79** 193
4.12 Versuche zur Synthese der Benzoxepin-Derivate 194
4.12.1 1-Phenyl-2-(2-allylphenoxy)ethan-1-on **83** 194
4.12.2 1-Allyl-2-(2-bromallyloxy)benzol **85** 195
4.12.3 1-(2-Phenylallyloxy)-2-allylbenzol **87** 196
4.13 Versuche zur Synthese der Benzothiazepin-Derivate 196
4.13.1 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzothiazepin-4-on **89** 196
4.13.2 Versuch der Methylierung des Benzothiazepins **89** 197
4.13.3 Versuch der Thioamidierung des Benzothiazepins 198
4.14 Versuche zur Synthese der Benzodithiepin-basierten Thioamide 198
4.14.1 Synthese der Benzodithiepine 198
4.14.1.1 1,2-Bis(hydroxymethyl)-4,5-dichlorbenzol **100** 198
4.14.1.2 1,2-Bis(brommethyl)benzol **98a** 199
4.14.1.3 1,2-Bis(brommethyl)-3-methoxybenzol **98b** 199

4.14.1.4 1,2-Bis(brommethyl)-4-chlorbenzol **98c** 200
4.14.1.5 1,2-Bis(brommethyl)-4,5-dichlorbenzol **98e** 201
4.14.1.6 5,6-Bis(brommethyl)benzo-1,3-dioxol **98f** 201
4.14.1.7 2,3-Bis(brommethyl)pyridin **98d** 202
4.14.1.8 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** 202
4.14.1.9 (3-Methoxy-1,2-phenylen)dimethanthiol **102b** 203
4.14.1.10 (4-Chlor-1,2-phenylen)dimethanthiol **102c** 204
4.14.1.11 [6-(Sulfanylmethyl)-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl]methanthiol **102e** 204
4.14.1.12 [3-(Sulfanylmethyl)pyridin-2-yl]methanthiol **102d** 205
4.14.1.13 3,5-Dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **103** 206
4.14.1.14 3,3-Dimethyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **105a** 206
4.14.1.15 3-Methyl-3-propyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin über mineralische Katalyse **105b** 208
4.14.1.16 3-Methyl-3-propyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin über Säurekatalyse **105** 208
4.14.1.17 3-3-Bis(trifluormethyl)-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **105c** 209
4.14.1.18 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclooctan] **105d** 209
4.14.1.19 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cycloheptan] **105e** 210
4.14.1.20 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] über Eisenkatalyse **105f** 211
4.14.1.21 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] über mineralische Katalyse **105f** 212
4.14.1.22 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] über Säurekatalyse **105f** 212
4.14.1.23 4'-*tert.*-Butyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] **105g** ... 213
4.14.1.24 1'-Methyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,4'-piperidin] über Eisenkatalyse **105h** 214
4.14.1.25 1'-Methyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,4'-piperidin] über Säurekatalyse **105h** 214
4.14.1.26 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,4'-oxan] **105i** 215
4.14.1.27 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclobutan] **105j** 216
4.14.1.28 6-Methoxy-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] **105k** 216
4.14.1.29 8-Chlor-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] **105l** 217
4.14.1.30 4',6'-Dioxa-11',13'-dithiaspiro(cyclohexan-1,12'-tricyclo[7.5.0.0^{3,7}]tetradecan)-1'(9'),2',7'-trien **105m** 218
4.14.2 Oxidationsversuche an Benzodithiepin-Derivaten 218
4.14.2.1 3,5-Dihydro-1*H*-2λ^4,4-benzodithiepin-2-on **107** 218
4.14.2.2 3,3-Dimethyl-3,5-dihydro-1*H*-2λ^4,4-benzodithiepin-2-on **108a** 219

4.14.2.3 1,5-Dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-2-on **108b** 219
4.14.2.4 4‘-*tert.*-Butyl-1,5-Dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-2-on **108c** 220
4.14.2.5 1,5-Dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclobutan]-2-on **108d** 221
4.14.2.6 1,5-Dihydrospiro[2λ^6,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-2,2-dion **109** 222
4.14.3 Synthese der Thioamide mit Benzodithiepin-Struktur 223
4.14.3.1 *N*-Ethyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carbothioamid **110a** 223
4.14.3.2 *N*-Butyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carbothioamid **110b** 224
4.14.3.3 *N-tert.*-Butyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carbothioamid **110c** 224
4.14.3.4 *N*-Ethyl-3,3-dimethyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-1-carbothioamid **111a** 225
4.14.3.5 *N*-Ethyl-3-methyl-3-propyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-1-carbothioamid **111b** 226
4.14.3.6 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclooctan]-1-carbothioamid **111c** 227
4.14.3.7 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cycloheptan]-1-carbothioamid **111d** 228
4.14.3.8 *N*-Methyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-5-carbothioamid **111e** 229
4.14.3.9 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-5-carbothioamid **111f** 230
4.14.3.10 *N-tert.*-Butyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-5-carbothioamid **111g** 231
4.14.3.11 4‘-*tert.*-Butyl-*N*-ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-1-carbothioamid **111h** 232
4.14.3.12 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,4‘-oxan]-1-carbothioamid **111i** 233
4.14.3.13 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclobutan]-5-carbothioamid **111j** 234
4.14.3.14 *N*-Ethyl-4‘,6‘-dioxa-11‘,13‘-dithiaspiro[cyclohexan-1,12‘-tricyclo[7.5.0.0^{3,7}]tetradecan]-1‘(9‘),2‘,7‘-trien-10‘-carbothioamid **111k** 235
4.14.3.15 *N*-Ethyl-2-oxo-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carbothioamid **112** 236
4.14.3.16 *N*-Ethyl-3,3-dimethyl-2-oxo-3,5-dihydro-1*H*-2λ^4,4-benzodithiepin-1-carbothioamid **113a** 236
4.14.3.17 *N*-Ethyl-2-oxo-1,5-dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-1-carbothioamid **113b** 238
4.14.3.18 *N*-Ethyl-2-oxo-1,5-dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclobutan]-5-carbothioamid **113c** 239
4.14.4 Synthese der Amide mit Benzodithiepin-Struktur 240
4.14.4.1 *N-tert.*-Butyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carboxamid **114** 240

4.15 Versuche zur Synthese der Isothiochromanon-Derivate 240
4.15.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Benzylsulfanylcarbonsäuren 240
4.15.1.1 2-(Benzylsulfanyl)propansäure **117a** 241
4.15.1.2 2-(Benzylsulfanyl)butansäure **117b** 241
4.15.1.3 2-(Benzylsulfanyl)pentansäure **117c** 242
4.15.1.4 3,5-Dimethoxytoluol **120** 242
4.15.1.5 Bromierung von 3,5-Dimethoxytoluol **120** 243
4.15.1.6 3,5-Dimethoxybenzylthiol **123** 244
4.15.1.7 2-{[(3,5-Dimethoxyphenyl)methyl]sulfanyl}essigsäure **124a** 245
4.15.1.8 Ethyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropionat **126** 245
4.15.1.9 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropansäure **124b** 246
4.15.1.10 2-(4-Chlorbenzylsulfanyl)propansäure **129** 248
4.15.2 Ringschluss zum Isothiochromanon 248
4.15.2.1 Isothiochroman-4-on **131a** 248
4.15.2.2 3-Methylisothiochroman-4-on **131b** 249
4.15.2.3 3-Ethylisothiochroman-4-on **131c** 251
4.15.2.4 5,7-Dimethoxyisothiochroman-4-on **132a** 252
4.15.2.5 5,7-Dimethoxy-3-methylisothiochroman-4-on **132b** 253
4.15.2.6 6-Chlor-3-methylisothiochroman-4-on **133** 254
4.15.3 Synthese der Thioamide mit Thio- und Isothiochromanon-Struktur 255
4.15.3.1 *N*-Ethyl-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1-benzothiopyran-3-carbothioamid **135** 255
4.15.3.2 *N*-Ethyl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **136a** 257
4.15.3.3 *N*-*tert*.-Butyl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **136b** 257
4.15.3.4 2-({[1-*tert*.-Butylcarbamothioyl)ethyl]sulfanyl}methyl)benzoesäure **139a** 258
4.15.3.5 *N*-Norbornyl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **136c** 259
4.15.3.6 *N*-[(1*R*)-1-Cyclohexylethyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **137a** 260
4.15.3.7 *N*-[(1*S*)-1-Cyclohexylethyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **137b** 261
4.15.3.8 *N*-[(1*R*)-1-Cyclohexylethyl]-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **138a** 262
4.15.3.9 *N*-[(1*S*)-1-Cyclohexylethyl]-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **138b** 263
4.15.3.10 2-{[(1-{[(1*R*)-1-Cyclohexylethyl]carbamothioyl})ethyl)sulfanyl]methyl}benzoesäure **139b** 266

4.15.3.11 2-{[(1-{[(1*S*)-1-Cyclohexylethyl]carbamothioyl})ethyl)sulfanyl]methyl}benzoesäure **139c** 267

4.15.3.12 *N*-Ethyl-5,7-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **140a** 268

4.15.3.13 *N*-Ethyl-5,7-dimethoxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **140b** 269

4.15.3.14 *N*-Propyl-5,7-dimethoxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **140c** 270

4.15.3.15 *N-tert.*-Butyl-5,7-dimethoxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid **140d** 271

4.15.3.16 (1*R*,2*S*,5*R*)-5-Methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carboxylat **142** 272

5. Literaturverzeichnis 273

6. Abkürzungsverzeichnis 279

7. Anhang 282

1. Einleitung

1.1 Die Zellmembran

Die Zellmembran grenzt den Inhalt einer lebenden eukaryotischen als auch prokaryotischen Zelle von seiner Umgebung ab, besitzt aber gleichzeitig eine Vielzahl verschiedener gerichteter wie auch ungerichteter Transportsysteme, um Substanzen selektiv zwischen Zellinhalt und dieser Umgebung zu transferieren. Diese Membran ist aufgrund ihres unpolaren Inneren eine natürliche Barriere gegenüber Ionen und größeren polaren Verbindungen. Kleine Moleküle können die Membran selbst für den Fall, dass sie polar sind wie etwa Wasser, passieren. Es besteht also ein kontinuierlicher Austausch von Wasser und auch Moleküle wie Kohlendioxid und Sauerstoff können direkt durch die Membran von der Zelle abgegeben oder aufgenommen werden. Aufgrund dieser Eigenschaften zählen Zellmembranen zu den semipermeablen Membranen.

Die Zellmembran kann aus verschiedenen amphipathischen Membranlipiden, wie Phospholipiden, Glykolipiden und Cholesterin gebildet werden. Am Beispiel der Phospholipide wird die Struktur kurz verdeutlicht: Diese verfügen über ein hydrophiles Ende („Kopf“) und lange lipophile Seitenketten („Schwanz“). Der lipophile Teil besteht aus zwei Fettsäureresten, die mit Glycerin verestert sind. Eine Phosphatidylcholingruppe bildet den hydrophilen Kopf des Lipids und ist an der letzten der drei Alkoholfunktionen des Glycerins gebunden. Diese Lipide lagern sich zu einer dynamischen Doppelschicht zusammen, indem sich die hydrophoben Ketten aneinander anlagern und die hydrophilen Enden auf der Oberfläche dieser Schicht liegen. Die polaren Köpfe befinden sich sowohl auf der Seite zum Zellinneren als auch auf der Seite zur Zellumgebung.[1]

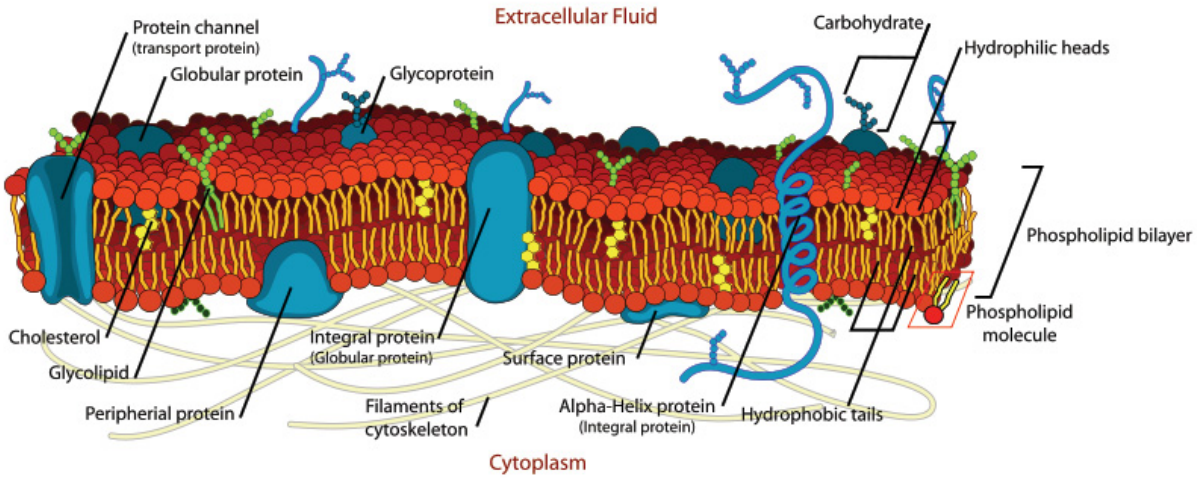


Abbildung 1-1: Schematischer Aufbau einer typischen Zellmembran und deren Bestandteile[2]

Eingebettet in die Zellmembran befinden sich verschiedene Membranproteine, die nicht an einer festen Position gebunden sind, sondern als in der Membran schwimmend betrachtet werden können (Flüssig-Mosaik-Modell).[3] Ebenso kann man Zellmembranen als eine zweidimensionale Lösung aus globulären, gerichteten Proteinen und aus Lipiden betrachten.

Der Transport von Substanzen durch die Zellmembran hindurch verläuft einerseits über passive andererseits über aktive Transportvorgänge. Der passive Transport verläuft unter Ausnutzung eines Konzentrationsgradienten, der Diffusion und Osmose der Moleküle durch die Membran ermöglicht. Für den aktiven Transport, also auch einen entgegen des Konzentrationsgradienten, werden Membrantransportproteine benötigt, die dazu Energie aus der Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP) verwenden. Der Transport ist in einem gewissen Ausmaß reversibel und kann zum Aufbau von ATP genutzt werden (Atmungskettenphosphorylierung).[4] Transportproteine können in zwei verschiedene Gruppen unterteilt werden: Carrier-Proteine und Kanal-Proteine. Erstere können Stoffe aktiv transportieren oder auch den passiven Transport erleichtern. Letztere sind in Plasmamembranen hauptsächlich Ionenkanäle, die gezielt geöffnet oder geschlossen werden können und allein für den passiven Transport zuständig sind. In manchen Zellkompartimenten (z. B. Mitochondrien) kommen allerdings auch andere Kanäle vor (z. B. Porine).[5]

1.2 Ionentransport

Der Transport von Ionen kann über Ionenpumpen ablaufen, die diese unter Energieaufwand entgegen eines bestehenden Konzentrationsgradienten aktiv transportieren. Das bioelektrische Membranpotential z. B. der Nerven beruht auf einer unterschiedlichen Verteilung von Natrium- und Kalium-Ionen. Durch eine hohe Konzentration von Kalium-Ionen im Zellinneren und eines Überwiegens von Natrium-Ionen in der Zellumgebung bildet sich ein Normalpotential von etwa -60 mV aus. Dieses Potential wird durch die Natrium-Kalium-Ionenpumpe aufrechterhalten, indem diese Natrium-Ionen aus dem Zellinneren nach außen pumpt.[4]

Ionenkanäle dagegen sind aus Proteinen aufgebaute Poren innerhalb einer Membran, die verschiedene Ionen selektiv passieren lassen und über Konformationsänderungen dieser Proteine geöffnet und geschlossen werden können. Unterschieden werden diese Kanäle über die Ionenselektivität und über die Regulationsmechanismen, die das Öffnen und Schließen des Kanals steuern. Über die Ionenselektivitäten werden Kanäle über die Art des transportierten Ions klassifiziert. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Calcium-, Chlorid-, Kalium- und Natrium-Kanäle. Zu den Regulationsmechanismen zählen beispielsweise potentialabhängige, calciumionenabhängige, mechanisch aktivierte, G-Protein-gekoppelte und ligandgesteuerte Ionenkanäle, zu denen unter anderem der ATP-sensitive Kaliumkanal (K_{ATP}-Kanal) gehört.[1,10]

Allen Ionenkanälen gemein sind drei am Schema eines Kaliumkanals aufgezeigte wichtige Eigenschaften:

1.) Sie leiten bestimmte Ionen mit hohen Geschwindigkeiten. Beispielsweise leitet ein Kaliumkanal zwischen 10^7 und 10^8 Kalium-Ionen pro Sekunde.

2.) Sie sind selektiv bezüglich der verschiedenen Ionen. Ein Kaliumkanal leitet Natrium praktisch nicht. Als Beispiel sind die relativen Größen der Kalium- und Natrium-Ionen in Abb. 1-2 dargestellt.

3.) Die Leitung der Ionen wird über das Öffnen und Schließen einer Art „Tor“ (Gate) ein- bzw. ausgeschaltet. Die Konformationsänderungen

beim Gating-Prozess können durch einen äußeren Stimulus wie die Bindung eines Liganden oder durch die Membranspannung ausgelöst werden.

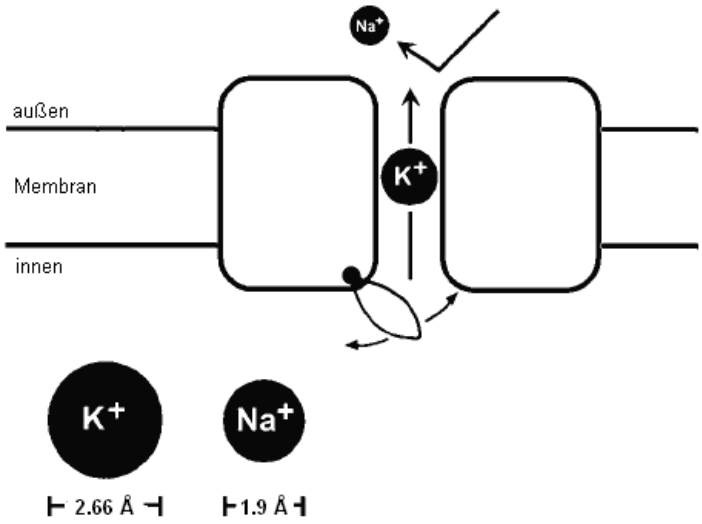


Abbildung 1-2: Schematische Darstellung eines Kaliumkanals und dessen Selektivität[6]

1.3 Kaliumkanäle

Kaliumkanäle bilden die größte Gruppe unter den Ionenkanälen und besitzen zugleich die größte Diversität. Aufgrund der Tatsache, dass sie in fast jeder erregbaren Zelle vorkommen und für das Überleben dieser Zellen essentiell sind, werden sie schon seit langer Zeit von vielen Forschergruppen analysiert und charakterisiert. Unter anderem werden durch diese Kanäle physiologische Prozesse gesteuert wie die Regulation des Herzens, die Insulinausschüttung im Pankreas und die Kontraktion und Erschlaffung der glatten arteriellen Muskulatur.

Die erste Einteilung der Kaliumkanäle in drei Gruppen erfolgt aufgrund der Anzahl der transmembranären Domänen (TMD) und der Anzahl der Poren, die den Kanal bilden:

Tabelle 1-1: Klassifizierung der Kaliumkanal-Familien nach der Anzahl transmembranärer Domänen (TMD)[8]

Familie	Anzahl der TMD	Anzahl der Poren
Spannungsgesteuerte Kaliumkanäle (K_v)	6	1
Zwei-Poren-Kanäle	4	2
Einwärtsgleichrichtende Kaliumkanäle (K_{ir})	2	1

Von den spannungsgesteuerten Kaliumkanälen (K_v) sind bei Säugetieren 6 verschiedene Unterfamilien bekannt, wobei nicht alle Kanäle genau zugeordnet sind. Sie alle öffnen und schließen sich in Abhängigkeit vom Membranpotential. Beispielsweise hilft die Aktivierung dieser Kanäle, die durch Depolarisation der Zellmembran erfolgt, bei der Repolarisation während des Aktionspotentials einer Nervenzelle. Die entsprechenden Gensequenzen wurden in Zellen von Mäusen, Ratten oder menschlichen Zellen nachgewiesen:[9]

Tabelle 1-2: Unterfamilien der spannungsgesteuerten Kaliumkanäle (K_v)

Unterfamilie	Kanal (Standardname des Human Gene Mapping Workshop HGMW)	Anzahl verschiedener Kanäle
Shaker	K_v1.x (KCNAx)	7
Shab	K_v2.x (KCNBx)	2
Shaw	K_v3.x (KCNCx)	4
Shal	K_v4.x (KCNDx)	3
Unterfamilie 5	K_v5.x (KCNFx)	1
Unterfamilie 6	K_v6.x (KCNGx)	1

Zwei-Poren-Kanäle (twin-pore-channels, K_{2P}) sind ebenso wie andere Kanäle weit verbreitet und kommen sowohl in erregbaren wie auch nicht erregbaren Zellen vor. Diese besitzen vier Transmembransegmente und sind als Dimere aktiv. Sie produzieren ungewöhnliche Ströme, sind bei jedem Membranpotential aktiv und sind unempfindlich gegenüber gängigen, klassischen Kaliumkanalblockern. Wahrscheinlich spielt diese Art von Kanälen eine Hauptrolle bei der Regulierung des Membranpotentials verschiedenster Zelltypen. Bisher sind bei den Zwei-Poren-Kanälen mehrere verschiedene Unterfamilien beschrieben worden, deren Einteilung in der folgenden Tabelle dargestellt ist:[10]

Tabelle 1-3: Unterfamilien der Zwei-Poren-Kanäle

Unterfamilie	Standardname des Human Gene Mapping Workshop HGMW	Anzahl verschiedener Kanäle
TWIK-x	KCNK1 bzw. KCNK6	2
TASK-x	KCNK3 bzw. KCNK5	2
TREK-x	KCNK2	1
TRAAK	KCNK4	1
KCNK7	KCNK7	1

Für diese Arbeit liegt das Augenmerk auf den einwärtsgleichrichtenden Kaliumkanälen (K_{ir}), von denen bisher 7 verschiedene Unterfamilien inklusive ihrer jeweiligen physiologischen Funktion beschrieben wurden und in der folgenden Tabelle kurz dargestellt werden:[11]

Tabelle 1-4: Unterfamilien der einwärtsgleichrichtenden Kaliumkanäle (K_{ir})

Unterfamilie (alternative Nomenklatur)	Anzahl verschiedener Kanäle	Funktion
K_{ir}1.x (ROMKx)	1	Kaliumsekretion in den Nieren und Stabilisierung des physiologischen Kaliumkreislaufs (K^+-recycling)
K_{ir}2.x (IRKx)	4	Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials, Repolarisation des kardialen Aktionspotentials und Modulation der Zellerregbarkeit
K_{ir}3.x (GIRKx)	4	Rezeptorabhängige Hyperpolarisation des Membranpotentials, Modulation der Herzfrequenz und Reizleitung der Neuronen
K_{ir}4.x (BIRK-1 bzw. IRKK)	2	Stabilisierung des Kaliumgleichgewichts in Gliazellen des zentralen Nervensystems, des Innenohrs und der Nieren (K_{ir}4.1)
K_{ir}5.x (BIR 9)	1	pH-Wertbestimmung
K_{ir}6.x (uKATP-1 bzw. BIR) (K_{ATP})	2	Regulierung des Tonus vaskulärer glatter Muskulatur (K_{ir}6.1); Regulierung der Insulinausschüttung in pankreatischen β-Zellen, Sauerstoff- und Glucose-Detektor und Zellprotektion bei Ischämie im Gehirn
K_{ir}7.x	1	Beitrag zum Ruhemembranpotential von Neuronen und Epithelzellen, transepithaler Kaliumtransport, Kaliumausscheidung

1.3.1 ATP-abhängige Kaliumkanäle (K_{ATP})

Die Unterfamilie K_{ir}6.x besteht aus ATP-abhängigen Kaliumkanälen. Diese befinden sich, wie schon in Tabelle 1-4 gezeigt wurde, in verschiedensten Gewebearten, nämlich in der glatten Muskulatur, in den β-Zellen des Pankreas, in der Herzmuskulatur, in der Skelettmuskulatur und in verschiedenen Nervenzellen z. B.

des Hypothalamus. Der Vorgang des Öffnens und Schließens wird über die ATP- und die ADP-Konzentration in der lebendigen Zelle gesteuert. Der Kanal steuert den Fluss der Kalium-Ionen durch die Zellmembran und damit das Membranpotential. Dies bedeutet, dass der metabolische Zustand der Zelle direkt mit dem Membranpotential und der Erregbarkeit der Membran verbunden ist.[12]

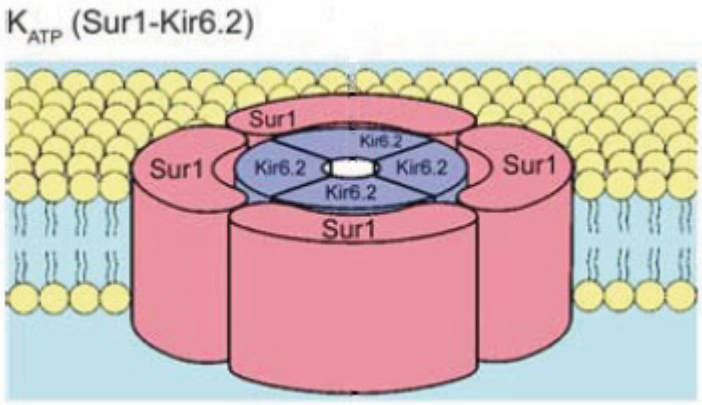


Abbildung 1-3: Proteinoktamer eines K_{ATP}-Kanals (SUR1/K_{ir}6.2)[13]

Diese Art der Kaliumkanäle ist aus zwei Proteinuntereinheiten aufgebaut, nämlich aus der Rezeptoreinheit SUR (Sulfonylurea Receptor, Sulfonylharnstoff-Rezeptor), die für die Regulation des Kanals zuständig ist und zur Klasse der ABC-Proteine (ATP binding cassette) gehört und aus der eigentlichen Kaliumkanaleinheit K_{ir}6.x, an der die Unterscheidung und Selektivität zwischen den verschiedenen Ionen stattfindet. Die Kaliumkanaleinheit kommt in dieser Unterfamilie der Kaliumkanäle in zwei Varianten vor (K_{ir}6.1 und K_{ir}6.2) und ist für die gewebespezifischen Eigenschaften des Kanals zuständig, während die Rezeptoreinheit drei verschiedene Arten aufweist (SUR1, SUR2A und SUR2B). Die verschiedenen Kombinationen der Einheiten kommen in unterschiedlichen Zellarten vor: SUR1/K_{ir}6.2 in pankreatischen β-Zellen, SUR2A/K_{ir}6.2 in kardialen Zellen und SUR2B/K_{ir}6.1 in vaskulären glatten Muskelzellen. Beide Untereinheiten sind aneinander aggregiert und werden von jeweils vier einzelnen Proteinsegmenten gebildet, was bedeutet, dass der komplette Kaliumkanal inklusive Rezeptoreinheit aus einem Proteinoktamer besteht (s. Abb. 1-3).

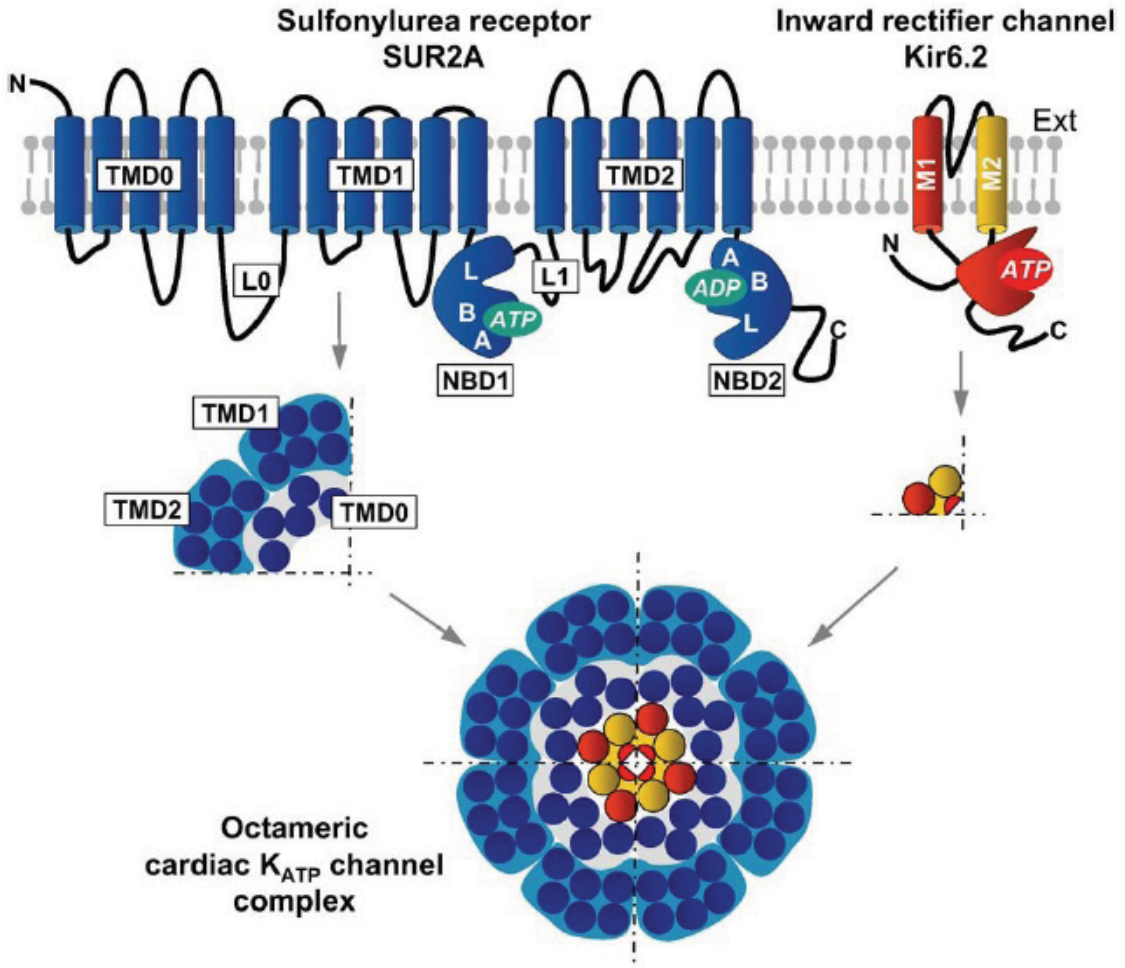
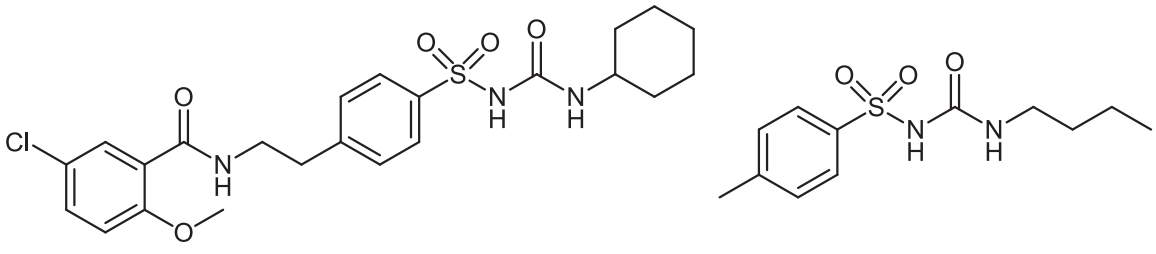


Abbildung 1-4: Hypothetische Darstellung eines kardialen K_{ATP}-Kanals (SUR2A/K_{ir}6.2)[15]

In Abbildung 1-4 sind die einzelnen Segmente eines repräsentativen Kaliumkanals dargestellt. Das SUR2A-Protein besteht aus 1549 Aminosäuren und verfügt über drei transmembranäre Domänen (TMD, transmembrane domains), die insgesamt 17 transmembranäre Helices aufweisen. Zwischen TMD1 und TMD2 sowie zwischen TMD2 und C-Terminus befindet sich jeweils eine Nukleotid-Bindungsstelle (NBD, nucleotide binding domain), die sich beide auf der intrazellulären Seite der Membran befinden und ATP binden können. Das K_{ir}-Protein besteht aus einer Sequenz aus 390 Aminosäuren mit zwei transmembranären Helices (M1 und M2) und einer intrazellulär gelegenen ATP-Bindungsstelle. In der Abbildung ist gut zu erkennen, wie sich die einzelnen Proteine zu einem kompletten Kaliumkanal zusammensetzen lassen.

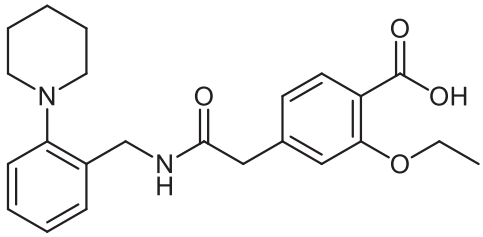
1.3.2 K_{ATP}-Kanal regulierende Substanzen

Aufgrund der Tatsache, dass K_{ATP}-Kanäle vielseitige Funktionen übernehmen, stellen sie ein attraktives Ziel für pharmakologisch aktive Wirkstoffe dar. In der Geschichte dieses Forschungsgebietes wurden nicht nur Antagonisten (Kaliumkanalblocker) untersucht, wie beispielsweise die bei Diabetes eingesetzten Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid **1** (Abb. 1-5)), von denen sich der Name der Rezeptoreinheit ableitet - sie ermöglichen eine erhöhte Insulinfreisetzung durch das Schließen des SUR1/K_{ir}6.2 - sondern ebenfalls Agonisten, die Kaliumkanalöffner (KCOs), da sie sich als gutes Werkzeug zur Regulierung der Erregbarkeit verschiedener Zellen eignen und das Hauptaugenmerk der Forschung auf dieser Eigenschaft liegt. Einige Anwendungsgebiete für KCOs sind beispielsweise Bluthochdruck, Asthma, Inkontinenz und kardiale Ischämie.



1

2

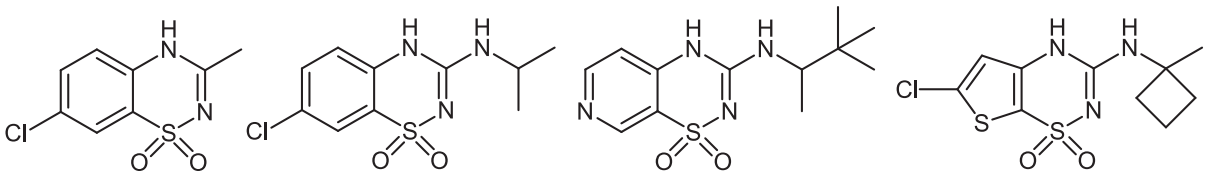


3

Abbildung 1-5: Gebräuchliche Kaliumkanalblocker mit Sulfonylharnstoff-Struktur (Glibenclamid **1**[15],Tolbutamid **2**[16]) bzw. Glinid-Struktur (Repaglinid **3**[17])

Der bekannteste Vertreter aus der Gruppe der Kaliumkanalöffner ist wohl das Diazoxid **4**, das zwar eine hohe Affinität, aber nur eine geringe Selektivität zwischen SUR1 und SUR2 aufweist. Daher wird dieser Wirkstoff eingesetzt, um über die Aktivierung des Kaliumkanals in der pankreatischen β-Zelle (SUR1) die

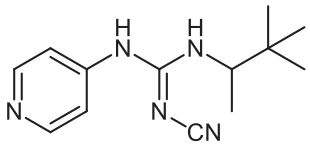
Insulinausschüttung zu senken oder ganz zu unterbinden. Auf diese Weise ist eine Therapie der Symptome der Krankheit PHHI (Persistant Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy) möglich, bei der es sich um einen angeborenen Gendefekt am K_{ATP}-Kanal handelt, der aufgrund dessen ständig geschlossen bleibt. In der Folge kommt es zu einer unkontrollierten, stetigen Insulinfreisetzung, die zu einer dauerhaften Hypoglykämie führen kann. Andererseits kann Diazoxid **4** zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie oder zur Vorbeugung eines Myokardinfarktes eingesetzt werden. Das Öffnen der entsprechenden K_{ATP}-Kanäle (SUR2) führt dabei zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, wodurch der Innendruck sinkt.[18]



4 **5** **6** **7**

Abbildung 1-6: Kaliumkanalöffner mit Benzothiadiazin-*S*,*S*-dioxid-Grundstruktur (Diazoxid **4**[19], BPDZ73 **5**, BPDZ44 **6**[20], NNC-55,0462 **7**[21])

Obwohl eine Vielzahl verschiedener Substanzen synthetisiert wurde, basieren die meisten KCOs jedoch auf nur drei unterschiedlichen Grundgerüsten: Thiadiazin-*S*,*S*-dioxide (z. B. Diazoxid **4**, s. Abb. 1-6), Cyanoguanidine (z. B. Pinacidil **8**, s. Abb. 1-7) und Benzopyrane (z. B. *lev*-Cromakalim **9**, Bimakalim **10**, KC-399 **11**, s. Abb. 1-8).



8

Abbildung 1-7: Pinacidil **8** als Beispiel für einen KCO mit Cyanoguanidin-Struktur[22]

Einige Vertreter der Benzopyrane, deren Stammsubstanz das Bimakalim **10** darstellt, erreichen durch die Kombination der Grundstruktur mit Cyanoguanidin-Resten am SUR2B (Aortazellen) Wirkungen im nanomolaren Bereich[23].

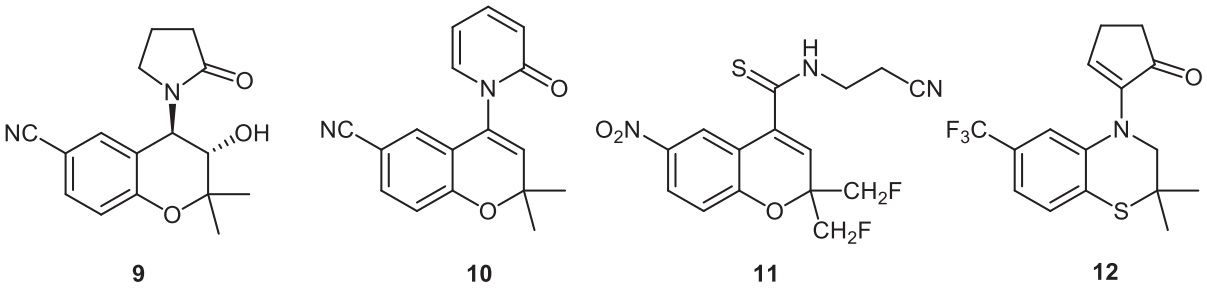


Abbildung 1-8: Kaliumkanalöffner mit Benzopyran-Grundstruktur (*lev*-Cromakalim **9**, Bimakalim **10**[24], KC-399 **11**[25]) und das Analogon mit Benzothiazin-Grundstruktur **12**

Eine weitaus höhere Affinität am SUR2B stellt sich ein, wenn bereits hochaffine Benzopyrane über ein Thioamid-Pharmakophor[14] verfügen. Auf diese Weise können Wirksamkeiten bis in den subnanomolaren Konzentrationsbereich erzielt werden. Als Beispiel für eine solche Substanz sei hier KC-399 **11** genannt (s. Abb. 1-8). Innerhalb der Substanzklasse der 1,4-Benzothiazine wie an Verbindung **12** (p_{EC50} = 12.13)[26] exemplarisch gezeigt, finden sich die höchsten bislang erzielten Affinitäten.

Trotz der großen Fortschritte in Hinsicht auf die Affinität, die mit den Benzopyranen und Benzothiazinen gemacht wurden, bleibt die Entwicklung von Wirkstoffen mit hoher Affinität bei gleichzeitiger Gewebespezifität die größte Herausforderung. Um dies zu erreichen, wurden im Zuge dieses Forschungsprojektes als KCOs nicht betrachtete heterocyclische Verbindungen wie Benzofurane, Benzothiazole, Benzothiophene, Benzodithiepine und Isothiochromanone mit dem bekannten Thioamid-Pharmakophor[14] kombiniert. Außerdem wurde der Standard-KCO Diazoxid **4** an der 3-Position derivatisiert, um die Affinität und die Selektivität signifikant zu steigern.

Um die Selektivität zu maximieren, wird der Umstand genutzt, dass die Proteinsegmente der Rezeptoreinheiten SUR1 und SUR2 nur eine Homologie von etwa 79 % aufweisen. Schwieriger gestaltet sich die Maximierung der Selektivität

zwischen SUR2A und SUR2B, da die Homologie hier bei 99 % liegt und sich diese beiden Rezeptoreinheiten nur in den 28 C-terminalen Aminosäuren hinter der Nucleotid-Bindungsstelle 2 (NBD2) unterscheiden. Dort findet vermutlich die Regulierung der ATP-Besetzung am NBD2 und damit die Aktivierung des K_{ATP}-Kanals statt.[18]

1.4 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit liegt darin, effiziente und selektive Kaliumkanalöffner mit neuen Grundstrukturen zu synthetisieren und in einer Kooperation mit Prof. H. Lemoine am Institut für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf auf ihre jeweilige Wirksamkeit zu untersuchen. Dazu sollen als erstes Teilgebiet Derivatisierungen am Diazoxid **4** an der 3-Position vorgenommen werden, um die Ergebnisse aus früheren Arbeiten[5] zu vervollständigen, bei denen bereits verschiedene Substituenten an der 3-, 5- und der 7-Position im Benzothiadiazin-Grundgerüst eingeführt wurden. Dabei hatten sich bereits Hinweise darauf ergeben, dass die Variation der Substituenten in der 7-Position eine Aktivitätssteigerung bewirkte. Diese Untersuchungen sollen nun im ersten Teil der vorliegenden Arbeit systematisch am Diazoxid **4** vorgenommen werden, wozu eine Reihe modifizierter Diazoxid-Derivate synthetisiert werden soll. Die Überlegung zwei SUR-Einheiten mit nur einem Wirkstoffmolekül zu besetzen, führt zum Konzept verbrückter Diazoxid-Derivate, was parallel in einer Bachelor-Arbeit realisiert wurde.[27]

Ferner soll das Konzept von neuartigen Kaliumkanalöffnern auf der Basis benzanellierter heterocyclischer Fünfringe mit Thioamid-Substituenten, was sich in Vorgängerarbeiten[5, 7] als vielversprechend gezeigt hatte, auf den Einbau von Spacergruppen zwischen Heteroaromat und Carbothioamid-Funktion ausgeweitet werden.

Um den Einfluss der Ringgröße des Heteroaromaten auf die Affinität an Kaliumkanälen festzustellen, sollen des Weiteren Carbothioamide mit Benzodithiepin- sowie Thio- und Isothiochromanon-Gerüsten synthetisiert und ebenfalls auf ihre Wirksamkeit als Kaliumkanalöffner untersucht werden. Ein Teil der entsprechenden Synthesen erfolgte im Rahmen begleitender Bachelor-Arbeiten.[28-30]

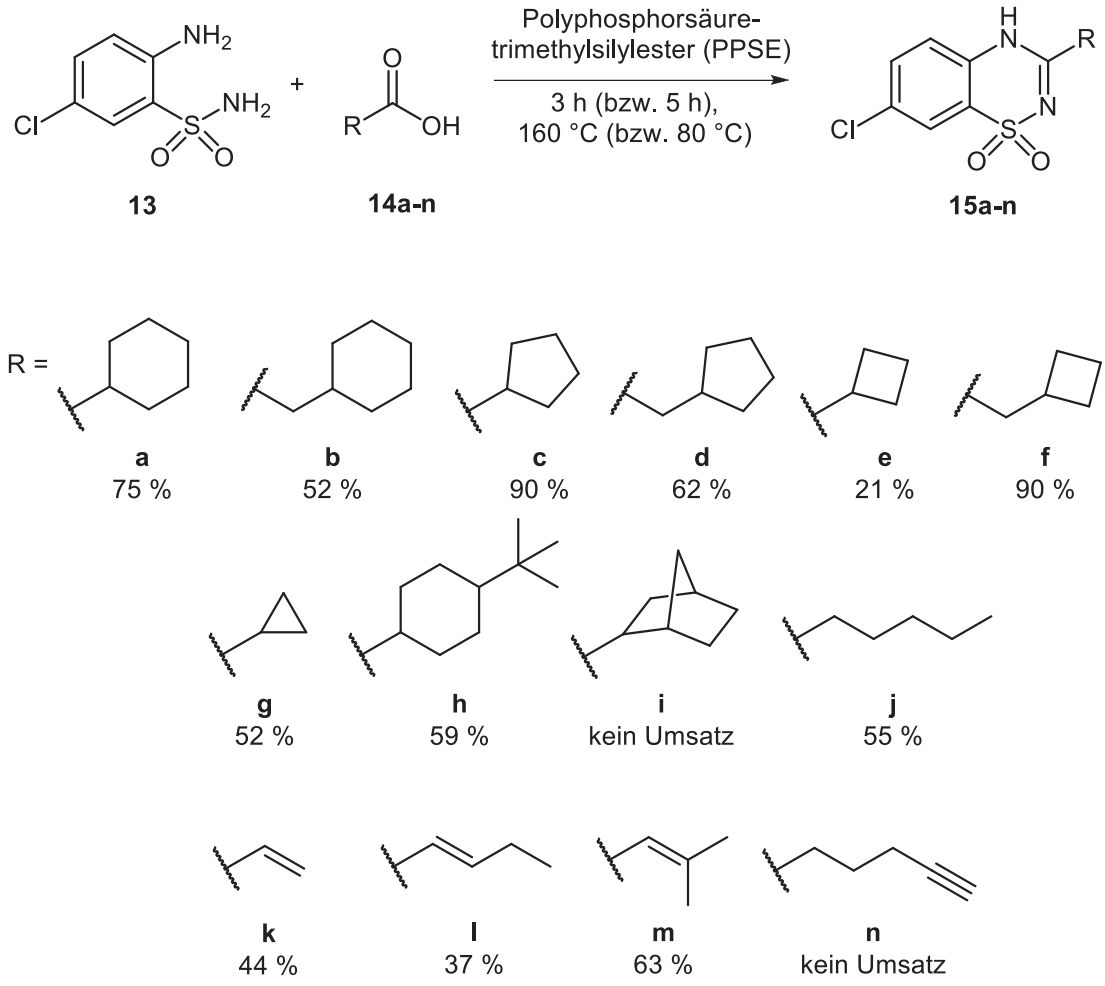
Die Affinität der synthetisierten Substanzen an den unterschiedlichen Kaliumkanälen soll zeitnah zu den Synthesen im Institut für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf von Prof. Dr. H. Lemoine und seinen Mitarbeitern untersucht werden.

2. Hauptteil

2.1 Diazoxide

2.1.1 Kondensation zu den einkernigen Diazoxid-Derivaten mit aliphatischen Substituenten in der 3-Position

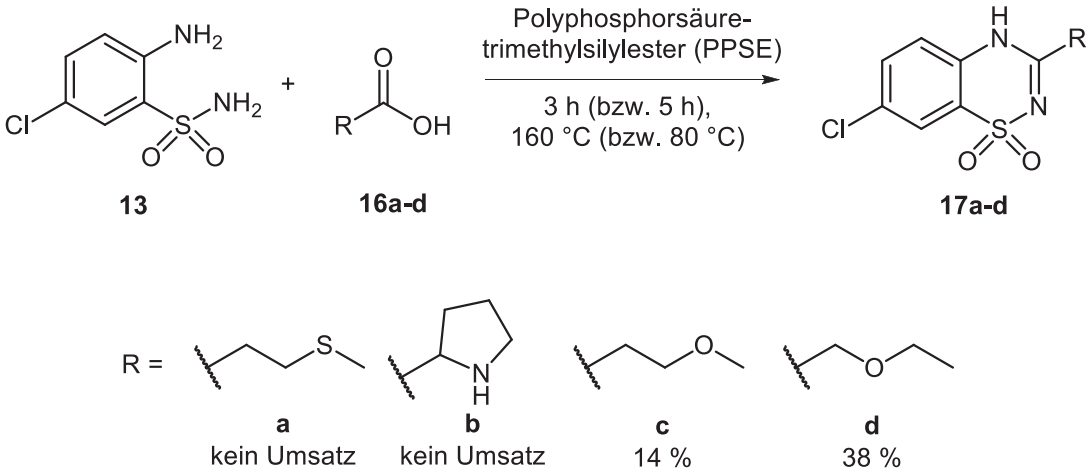
In einer früheren Dissertation[5] des Arbeitskreises wurde bereits über die effizienteste Methode zur Synthese verschiedener Diazoxide berichtet. Dort wurde dargelegt, dass eine nachträgliche Derivatisierung über das Anion der 3-Methylgruppe des Diazoxids **4** nicht möglich ist. Erstrebenswert ist die Variation der jeweiligen Substituenten an der 3-Position deshalb, da sich abzeichnete, dass die zu erwartenden Affinitäten und Selektivitäten der entstehenden Diazoxid-Derivate jene des Diazoxids **4** um einiges übersteigen würden. Besonders affine Diazoxid-Derivate beinhalten in der 3-Position zwar eine Aminoalkylgruppe, wurden allerdings schon ausführlich betrachtet[31, 32], während der Bereich der reinen Alkyl-, Aryl- und Hetaryl-Substituenten doch erhebliche Lücken aufweist. Bei den Synthesen in dieser Arbeit wird am Chlorsubstituenten in der 7-Position festgehalten, da dieser für die Wirksamkeit der Substanzen von immenser Wichtigkeit zu sein scheint. Bestimmt durch die Verfügbarkeit der Edukte, die Reaktionsdauer, den Ausbeuteerwartungen und die Handhabbarkeit wurde die Syntheseroute von Imai[33] gewählt. Hierbei findet eine Kondensation von 2-Aminobenzolsulfonamid **13** mit einer Carbonsäure statt, bei der der Polyphosphorsäuretrimethylsilylester (PPSE) die Abspaltung von Wasser begünstigt. Auf diese Weise wurden die in Schema 2-1 abgebildeten Verbindungen **15a-n** synthetisiert, lediglich die Kondensation mit *exo*-Norbornan-2-carbonsäure **14i** und Hexinsäure **14n** gelang nicht. Bei der Kondensation mit **14k** erfolgte eine anschließende Eliminierung von Methanol zum Diazoxid-Derivat **15k**.



Schema 2-1: Synthese der in 3-Position aliphatisch substituierten Diazoxide **15a-n** und deren Ausbeuten

2.1.2 Kondensation zu den einkernigen Diazoxid-Derivaten mit heteroaliphatischen Substituenten in der 3-Position

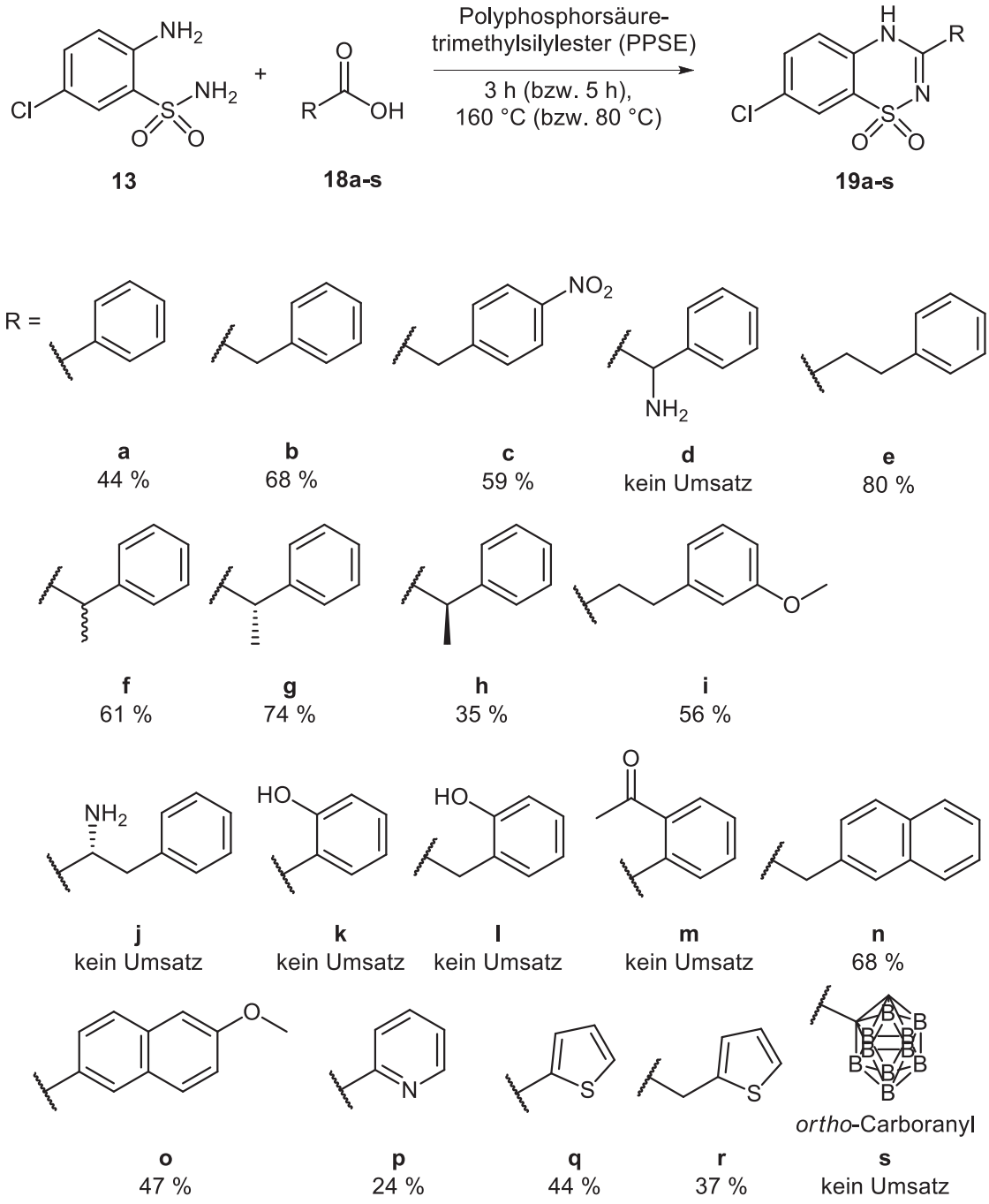
Um die Frage zu beantworten, welche Auswirkungen Heteroatome in aliphatischen Resten haben, wurden die Verbindungen **17a-d** analog zu dem in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Syntheseweg hergestellt (s. Schema 2-2), wobei die Synthese mit 3-(Methylsulfanyl)propionsäure **16a** und mit *L*-Prolin **16b** misslang.



Schema 2-2: Synthese der in 3-Position heteroaliphatisch substituierten Diazoxide **17a-d** und deren Ausbeuten

2.1.3 Kondensation zu den einkernigen Diazoxid-Derivaten mit aromatischen und heteroaromatischen Substituenten in der 3-Position

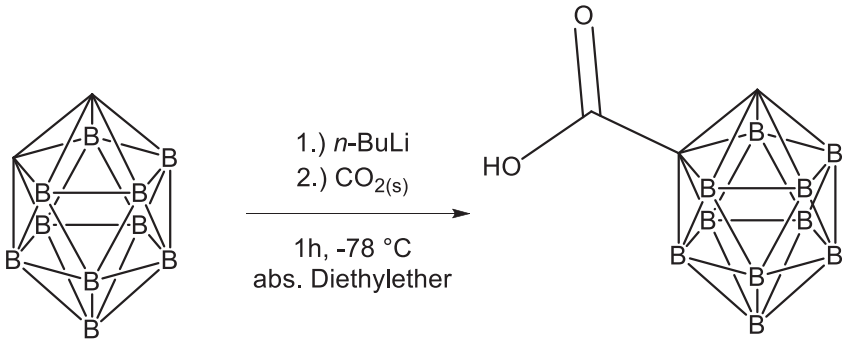
Da aromatische Substituenten das π-Elektronensystem der Grundstruktur des Diazoxids vergrößern und damit die elektronischen Eigenschaften der Verbindung beeinflussen, wurden diese ebenfalls untersucht. Außerdem haben sie Auswirkungen auf die Molekülgeometrie und deren Rigidität, was Rückschlüsse auf die Koordination zwischen Wirkstoffmolekül und Rezeptoreinheit zulässt (vgl. Schlüssel-Schloss-Prinzip nach E. Fischer[34] bzw. Induced-fit-Konzept[35]). Da Carborane ähnliche Größen wie Phenylringe aufweisen und das Konzept des Austauschs der beiden Substituenten bei Acetylsalicylsäure bekannt ist (Asborin[36] als Analogon zu Aspirin), wurde versucht, den Phenylsubstituenten formal durch einen *ortho*-Carboranylrest zu ersetzen und dessen Auswirkungen auf die Affinität und Selektivität zu untersuchen. Auch hier wurde der bereits in Kapitel 2.1.1 erwähnte Syntheseweg gewählt; allerdings gelang die Synthese der Verbindungen **19d**, **19j-m** und **19s** nicht. Das nachstehende Schema 2-3 gibt einen Überblick über die synthetisierten Substanzen.



Schema 2-3: Synthese der in 3-Position aromatisch substituierten Diazoxide **19a-r** und des phenylähnlich substituierten 3-Carboranyl-Diazoxids **19s** und deren Ausbeuten

2.1.4 Syntheseversuche der Vorstufen des *ortho*-Carboran-substituierten Diazoxids

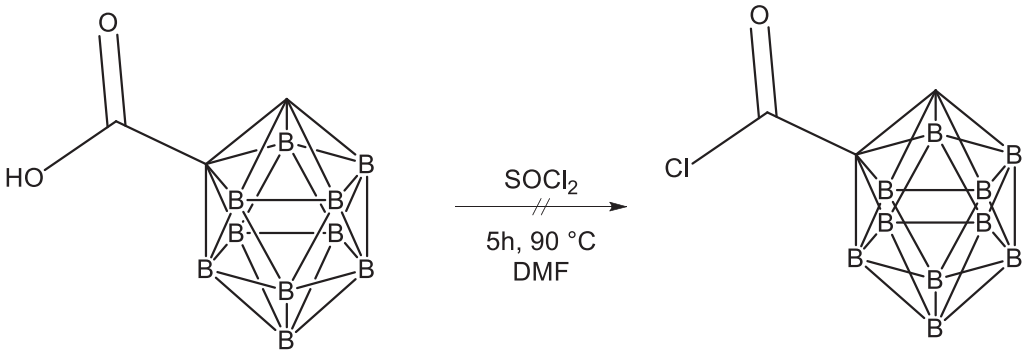
Die *ortho*-Carborancarbonsäure **18s**, die kommerziell nicht erhältlich war, wurde ausgehend vom *ortho*-Carboran **20** selbst hergestellt. Hierzu wurde der Syntheseweg von Kasar[37] gewählt, der über einen nucleophilen Angriff des Anions des Carborans an festem Kohlenstoffdioxid verläuft. Diese Reaktion verläuft glatt mit hohen Ausbeuten.



20 **18s** 98 %

Schema 2-4: Carboxylierung des *ortho*-Carborans **20**

Wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben misslang die direkte Synthese des Carboran-substituierten Diazoxids **19s** aus der Carbonsäure **18s**. Daher wurde versucht, diese durch Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid **21** umzuwandeln, um dessen Reaktivität bei der Umsetzung mit dem Sulfonamid **13** zu steigern. Die an die Publikation von Endo[38] angelehnte Synthese misslang, vermutlich, da das entstandene Produkt bei der Reinigung zerfiel. Eine erneute direkte Umsetzung des Rohproduktes mit dem Sulfonamid **13** wurde nicht mehr unternommen, da eine neue Forschungsrichtung eingeschlagen wurde.

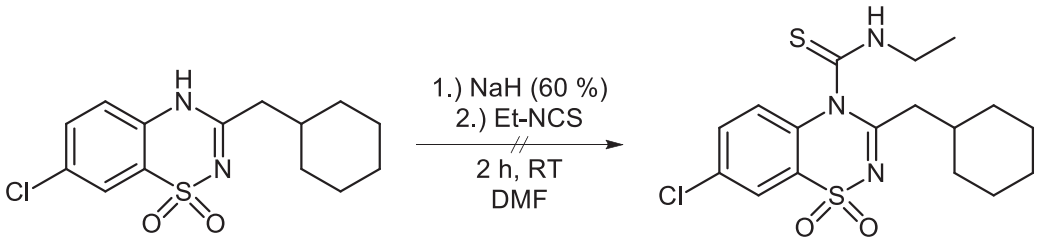


18s **21**

Schema 2-5: Reaktion zum Säurechlorid des *ortho*-Carborans

2.1.5 Versuch der Thioamidierung des Diazoxid-Derivats 15b

Das Interesse an der Frage, ob sich die beiden Wirkstoffklassen der Diazoxide und die der Thioamide verbinden lassen, um die Auswirkungen auf die Affinität zu untersuchen, führte zu dem in Schema 2-6 aufgeführten Versuch. Dabei sollte die acideste Stelle, der Stickstoff in der 4-Position, mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Ethylisothiocyanat umgesetzt werden. Die Wahl der Base hat den Vorteil, dass der entstehende molekulare Wasserstoff dem Gleichgewicht entzogen wird. Die Synthese schlug allerdings fehl und wurde auch nicht weitergehend verfolgt.



15b **22**

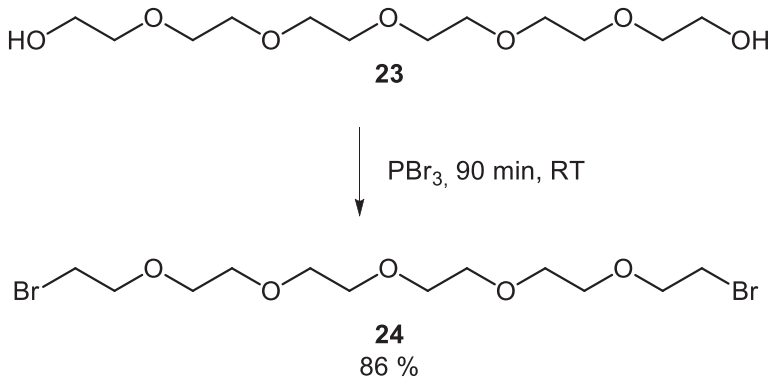
Schema 2-6: Versuch der Synthese des thioamidierten 3-(Cyclohexylmethyl)diazoxids **22**

2.1.6 Zweikernige Diazoxid-Derivate

Die vier SUR-Einheiten eines K_{ATP}-Kanals müssen alle gleichzeitig durch ein Wirkstoffmolekül besetzt sein, damit dieser geöffnet wird. Diese Überlegung führte dazu, dass in dieser Arbeit ebenfalls Substanzen hergestellt wurden, die über zwei miteinander verbrückte Diazoxid-Grundgerüste verfügen. Wird die Brücke zwischen diesen beiden Kernen passend gewählt, ist es denkbar, dass durch ein Molekül zwei SUR-Einheiten besetzt werden und der gebildete Komplex sich wie ein Chelat-Komplex verhält, also eine deutlich höhere Stabilität aufweist. Ein großes Problem dieser Methode stellt die geringe Löslichkeit des Wirkstoffes in Wasser dar, die für die physiologischen Untersuchungen essentiell ist. Um die schlechte Löslichkeit der Verbindungen **29a-d** und der verbrückten Diazoxide von A. Götzinger[27] zu verbessern, wurde versucht, die aliphatischen und aromatischen Brücken durch Brücken aus Glykoleinheiten zu ersetzen. Das Konzept der verbrückten zweikernigen Diazoxide wurde zeitgleich von A. Götzinger in unserem Arbeitskreis fortgeführt, in der das Hauptaugenmerk auf der Variation der Länge der aliphatischen Brücke lag.

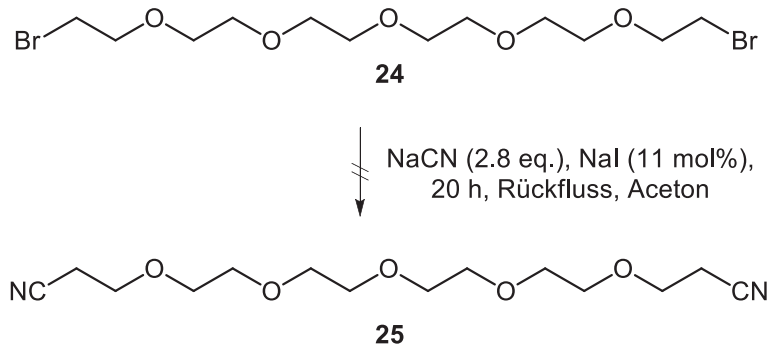
2.1.6.1 Syntheseversuche der Brücke aus Glykoleinheiten

Da die entsprechenden Dicarbonsäuren der Polyethylenglykole nicht kommerziell erhältlich sind, wurde zunächst das längste erhältliche Polyethylenglykol mit definierter Länge, Hexaethylenglykol **23**, analog zum Syntheseweg von Harrison und Diehl[39] bromiert. Diese Reaktion lief mit einer guten Ausbeute von 86 % ab.



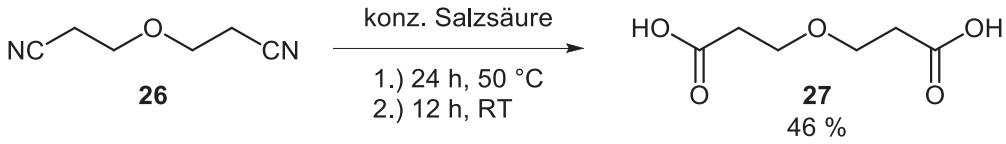
Schema 2-7: Bromierung von Hexaethylenglykol **23**

Anschließend wurde versucht, im Sinne einer Kolbe-Nitrilsynthese den Bromsubstituenten durch Cyanid zu ersetzen.[40] Das gewünschte Dinitril **25** wurde dabei aber nicht gebildet. Auch die eventuell gebildete Dicarbonsäure konnte nicht nachgewiesen werden.



Schema 2-8: Kolbe-Nitrilsynthese mit 1,17-Dibromhexaethylenglykol **24**

Um dennoch ein zweikerniges Diazoxid-Derivat mit einer hydrophileren Brücke in Form eines Ethers zu synthetisieren, wurde das kommerziell erhältliche 3-(2-Cyanoethoxy)propannitril **26**, also eine formal aus zwei Ethylenglykoleinheiten aufgebaute Verbindung, einer Verseifung mit konzentrierter Salzsäure unterworfen. Dabei konnte die entstehende Dicarbonsäure **27** mit einer Ausbeute von 46 % erhalten werden.

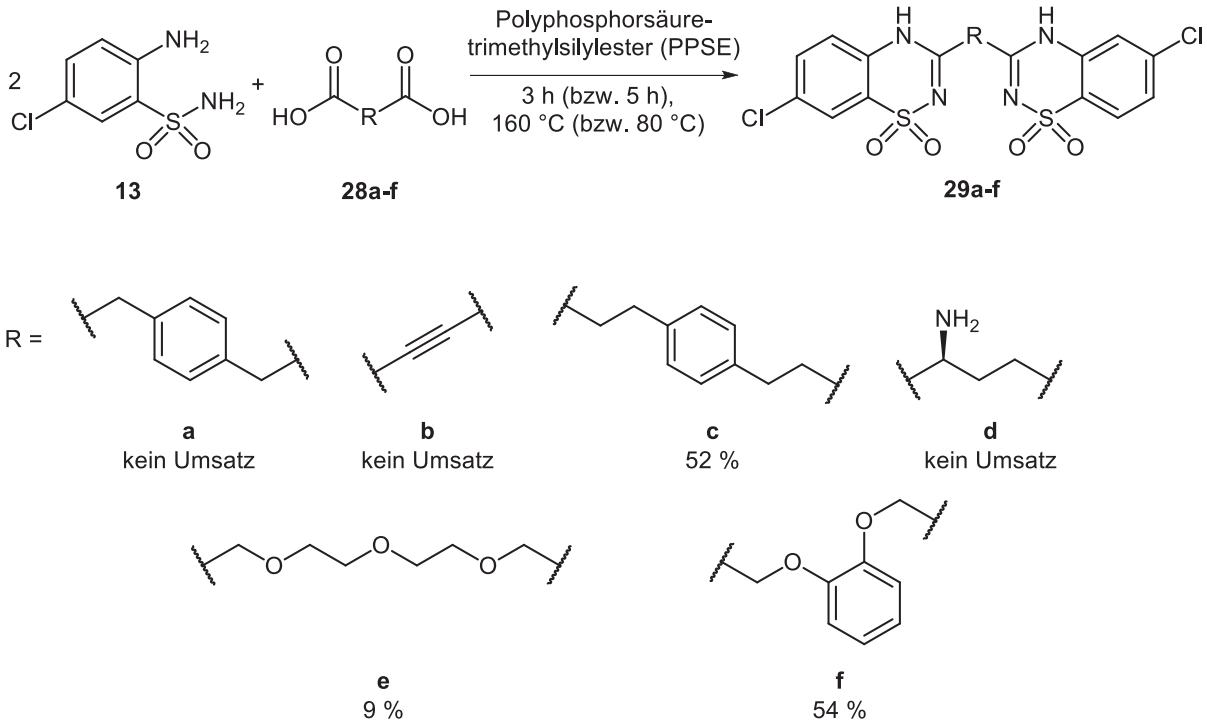


26 **27** 46 %

Schema 2-9: Nitrilverseifung zur Dicarbonsäure **27**

2.1.6.2 Kondensation zu den über die 3-Position des Grundgerüsts verknüpften zweikernigen Diazoxid-Derivaten

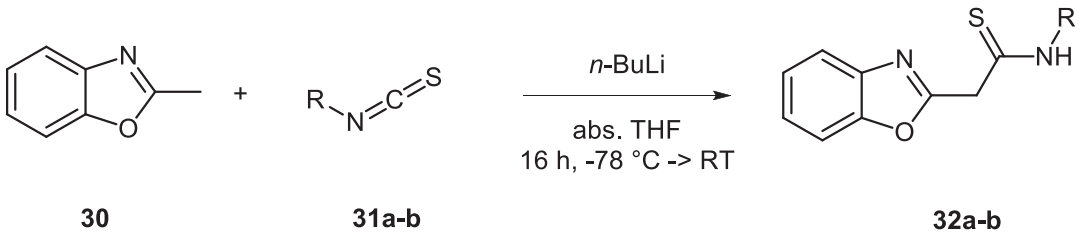
Die anschließende Kondensation der Dicarbonsäuren **28a-f** mit dem Sulfonamid **13** erfolgte erneut nach obiger Synthesemethode (s. Kapitel 2.1.1) mit dem Unterschied, dass hier zwei Äquivalente des Sulfonamids nötig sind. Die Dicarbonsäure **27** wurde in der Arbeit von A. Götzinger[27] mit dem Sulfonamid **13** umgesetzt und wird nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt, während der Umsatz der Dicarbonsäure **28f** in beiden Arbeiten untersucht wurde. In Schema 2-10 sind die hergestellten Verbindungen mitsamt ihrer Ausbeuten aufgeführt.



Schema 2-10: Synthese der in der 3-Position verbrückten zweikernigen Diazoxide

2.2 Benzoxazole

Die Thioamide auf Benzoxazol-Basis stellen nur einen äußerst kleinen Teil in dieser Arbeit dar, da sich deren Synthese bereits früher als wenig erfolgreich zeigte und daher nur nebenbei behandelt wurden.[7] Diese Verbindungen sind deswegen interessant, weil sie das Sauerstoff-Analogon zu den Benzothiazol-basierten Thioamiden darstellen. Daher wurde auch hier das Konzept der Spacer-Gruppe der Benzothiazole (s. Kapitel 2.3) angewendet. Die direkte Lithiierung von 2-Methylbenzoxazol **30** ist zwar prinzipiell möglich und auch die Umsetzung mit einem Isothiocyanat **31a** und **31b** läuft in gewissem Maße ab, allerdings gestaltet sich die Isolierung schwierig, da kein getestetes Laufmittel eine ausreichende Trennleistung bei der Säulenchromatographie hervorbrachte. Eine Destillation scheidet aufgrund der hohen thermischen Belastung für das Thioamid aus und eine Umkristallisation scheiterte daran, dass das Rohprodukt ein Öl bildete und das Produkt nicht ausfiel.

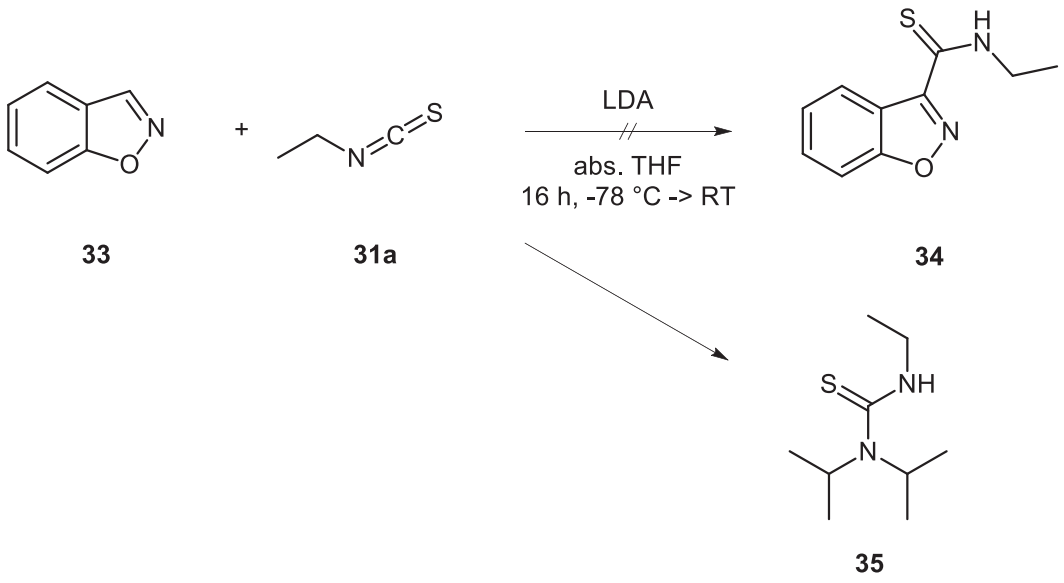


30 **31a-b** **32a-b**

R = Ethyl (**a**), Butyl (**b**)

Schema 2-11: Syntheseversuch der beiden Benzoxazol-basierten Thioamide **30**

Zusätzlich wurde ein Syntheseversuch eines Thioamids mit einem 1,2-Benzisoxazol-Grundgerüst unternommen. Die Lithiierung erfolgte mit Lithiumdiisopropylamid (LDA), welches *in situ* erzeugt wurde. Dabei wurde jedoch das Additionsprodukt von LDA und Ethylisothiocyanat **31a** gebildet, welches zusammen mit dem Edukt **33** im Rohprodukt aufzufinden war.



33 **31a** **34** **35**

Schema 2-12: Syntheseversuch eines 1,2-Benzisoxazol-basierten Thioamids **34**

2.3 Benzothiazole

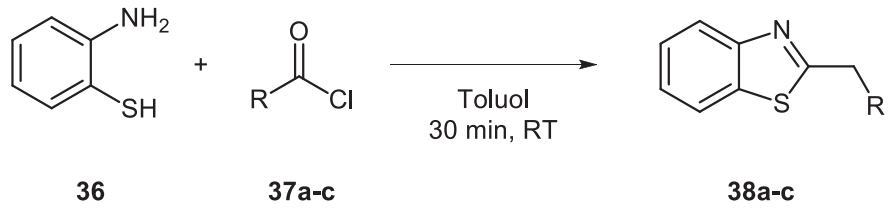
Wie in der Einleitung in Abb. 1-8 am Benzothiazin **12** gezeigt wurde, weisen diese eine äußerst hohe Bindungsaffinität und agonistische Wirkung auf. In einer Vorgängerarbeit[5] wurde schon darüber spekuliert, ob eine formale Ringverengung des 1,4-Benzothiazins zum Benzo[*d*]thiazol als Kaliumkanalöffner wirksame Thioamide zulässt. Diese Arbeit führte tatsächlich zu einigen agonistisch wirksamen Thioamiden auf Benzothiazol-Basis.

In dieser Arbeit wird das Konzept dieser Verbindungen wesentlich erweitert und zwar, indem die Flexibilität und die Molekülgeometrie durch den Einbau einer Spacer-Gruppe zwischen dem aromatischen Benzothiazol und der Carbothioamid-Funktion verändert werden. Diese Gruppe besteht aus einer Methylengruppe, die in manchen Fällen einen weiteren Alkylrest wie eine Methyl- oder Ethylgruppe trägt.

Zur Kontrolle, ob es sich bei der Thioamid-Gruppe tatsächlich um das relevante Pharmakophor handelt, wurden analoge Amide synthetisiert. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die Bindungsaffinität als auch die Wirkung am Kanal deutlich schwächer wird, wenn das Schwefelatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt wird.

2.3.1 Alkylsubstituierte Benzothiazole

Der Syntheseweg der in der 2-Position alkylierten Benzothiazole erfolgte über die bekannte Kondensation von 2-Aminothiophenol **36** mit einem Säurechlorid **37a-c** und gelang mit äußerst hohen Aubeuten (s. Schema 2-13).[41]

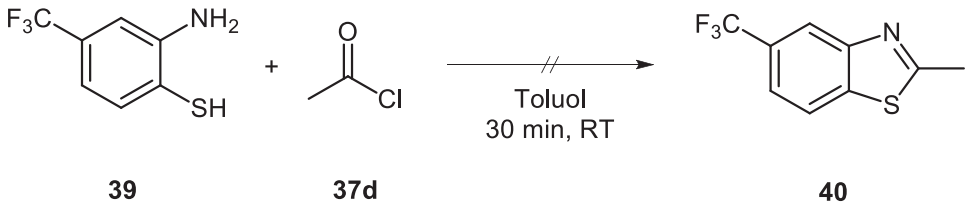


36 **37a-c** **38a-c**

R = Methyl (**a**, 94 %), Ethyl (**b,** 98 %), Phenyl (**c,** 96 %)

Schema 2-13: Kondensationsreaktion zu den alkylsubstituierten Benzo[*d*]thiazolen

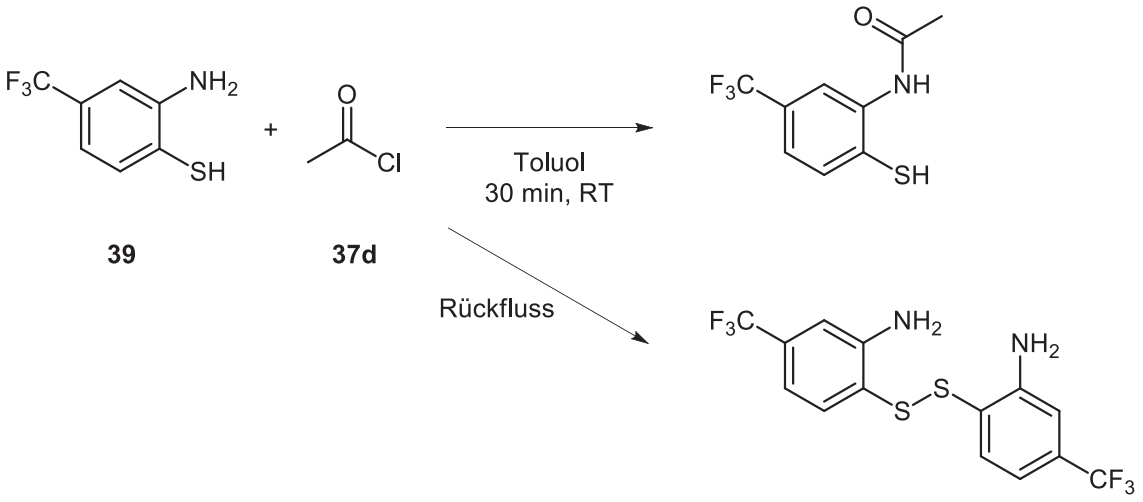
Diese Reaktion wurde hinsichtlich ihrer Toleranz einer Trifluormethyl-Gruppe untersucht, da diese bereits bei Thioamiden auf Benzothiazol-Basis ohne Spacer-Gruppe in einer früheren Arbeit[7] untersucht wurden und somit eine gute weitere Vergleichsmöglichkeit der Bindungsaffinitäten ergeben hätte. Die Synthese von 2-Methyl-5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol **40** gelang allerdings nicht.



39 **37d** **40**

Schema 2-14: Versuch der Synthese von 2-Methyl-5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol **40**

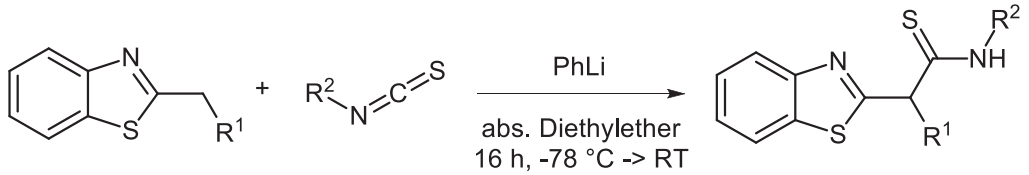
Stattdessen wird das Edukt **39** vermutlich einfach acyliert. Wird die Reaktion unter Rückfluss durchgeführt, so bildet sich vermehrt das Dimer des Edukts eventuell über eine Oxidationsreaktion zum Disulfid, aber diese Vermutung wurde nicht verifiziert.



Schema 2-15: Hypothetische Reaktionsprodukte der gescheiterten Synthese von Verbindung **40**

2.3.2 Synthese der Thioamide mit Benzothiazol-Grundgerüst

Die Syntheseroute der „gespacerten“ Thioamide erfolgt analog zu der einer früheren Arbeit[7] ausgehend vom jeweiligen Benzothiazol mit dem entsprechenden Isothiocyanat mit Phenyllithium als Lithiierungsreagenz. Der Austausch von Phenyllithium, bei dem keinerlei Umsetzung erfolgte, gegen LDA bei der Synthese der Verbindung **41a** führte nicht zum Erfolg, da dabei eine Kondensation von LDA mit dem Isothiocyanat unter Abspaltung von Chlorwasserstoff stattfand. Die Synthese von **41e** gelang auch bei der Verwendung von *n*-Butyllithium nicht. Diese Verbindung wäre deshalb interessant gewesen, weil das Diazoxid-Derivat mit einem Adamantylrest in der 3-Position eine der höchsten gemessenen Bindungsaffinitäten und die höchste Selektivität in Bezug auf die Wirkung am SUR1 und SUR2B aufweist.

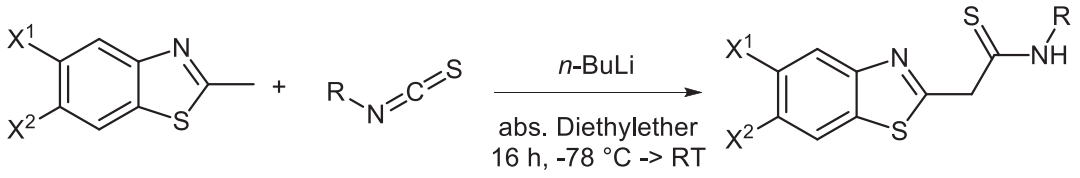


38a-b, d **31a, c-g** **41a-h**

	R^1		R^2	Verbindung
38d	H	**31c**	Et-Cl	**41a** (kein Umsatz)
38d	H	**31g**	2,6-Difluorphenyl	**41b** (kein Umsatz)
38a	Me	**31a**	Et	**41c** (14 %)
38a	Me	**31d**	*t*Bu	**41d** (58 %)
38a	Me	**31e**	Ada	**41e** (kein Umsatz)
38a	Me	**31f**	Ph	**41f** (kein Umsatz)
38b	Et	**31a**	Et	**41g** (10 %)
38b	Et	**31d**	*t*Bu	**41h** (11 %)

Schema 2-16: Synthese der „gespacerten“ Benzothiazol-basierten Thioamide

Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Verbindungen wurde auch untersucht, ob die Synthese von 2-Methylbenzothiazolen, die in der 5- oder der 6-Position Substituenten tragen, sinnvoll ist. Die Synthese verläuft unter schlechter Ausbeute, da die Edukte kaum umgesetzt wurden. Einige Synthesen könnten eventuell mit einer anderen Base wie Phenyllithium ermöglicht bzw. deren Ausbeuten gesteigert werden. Außerdem wäre unter Umständen eine längere Reaktionszeit der Lithiierung oder des Umsatzes mit dem Isothiocyanat in Betracht zu ziehen.



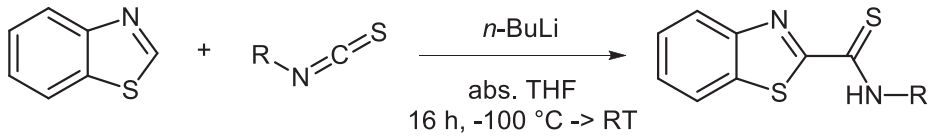
42a-d **31a, d** **43a-e**

	X^1	X^2		R	Verbindung
42a	OMe	H	**31a**	Et	**43a** (7 %)
42b	H	OMe	**31a**	Et	**43b** (8 %)
42b	H	OMe	**31d**	*t*Bu	**43c** (kein Umsatz)
42c	F	H	**31a**	Et	**43d** (kein Umsatz)
42d	Cl	H	**31a**	Et	**43e** (kein Umsatz)

Schema 2-17: Synthese der am Aromaten substituierten Benzothiazol-basierten Thioamide **43a-e**

Obwohl schon eine Reihe verschiedener „ungespacerter“ Thioamide auf Benzothiazol-Basis synthetisiert wurden, werden in dieser Arbeit noch einige Vertreter dieser Serie untersucht, um die Auswirkungen unterschiedlicher Substituenten miteinander vergleichen zu können. Der Syntheseweg läuft über eine Lithiierung von Benzothiazol mit *n*-Butyllithium bei -100 °C ab, welches mit dem entsprechenden Isothiocyanat abgefangen wird.[5]

Die Synthesen der Verbindungen **43c-e** scheiterten am außerordentlich schlechten Umsatz der Edukte, der schon bei der Synthese der Verbindungen **43a** und **43b** zu sehr geringen Ausbeuten geführt hatte. Durch die Wahl einer alternativen Base zur Lithiierung des Edukts könnte die Ausbeute gesteigert bzw. die Synthese der übrigen Verbindungen ermöglicht werden. Denkbar wäre die Verwendung von Phenyllithium analog zu den Synthesen der „gespacerten“ Thioamide (s. Schema 2-16). Die Substituenten am Aromaten könnten allerdings auch die Synthese durch Präkoordination an falscher Stelle durch die Methoxygruppe oder durch Konkurrenzreaktionen erschweren.

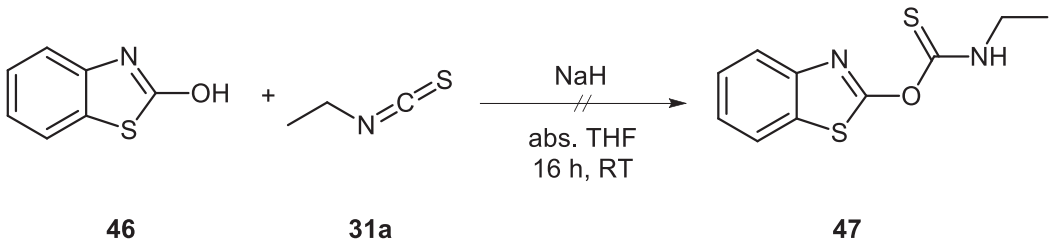


44 **31c, e, g-j** **45a-f**

	R	Verbindung
31c	Et-Cl	**45a** (58 %)
31h	Norbornyl	**45b** (81 %)
31e	Ada	**45c** (kein Umsatz)
31g	2,6-Difluorphenyl	**45d** (kein Umsatz)
31i	2,3,5,6-Tetrafluorphenyl	**45e** (kein Umsatz)
31j	3-Nitrophenyl	**45f** (89 %)

Schema 2-18: Synthese der „ungespacerten“ Benzothiazol-basierten Thioamide **45a-f**

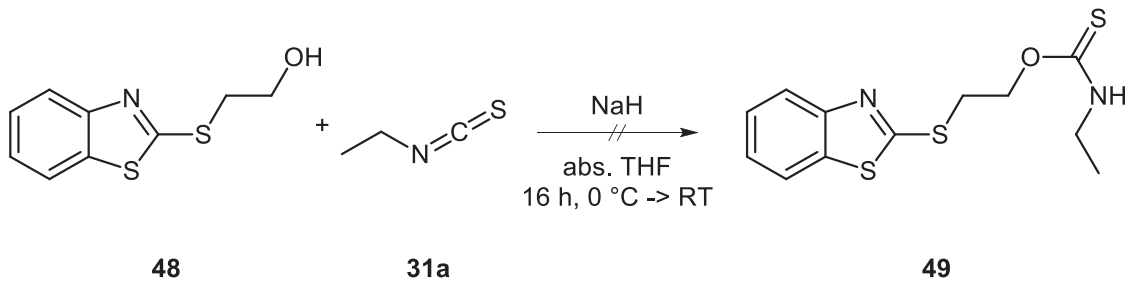
Zuletzt wurden auf dem Gebiet der Thioamide mit Benzothiazol-Grundgerüst zwei Syntheseversuche durchgeführt, bei denen die Spacerfunktion durch ein Heteroatom erfüllt werden sollte. Bei der gewählten Syntheseroute wird Natriumhydrid als Base eingesetzt, um ein nucleophiles Alkoholat zu erzeugen, welches dann vom elektrophilen Ethylisothiocyanat **31a** abgefangen wird.[42] Die Synthese der Verbindung **47** scheiterte, da kein Umsatz des Edukts **46** stattfand.



46 **31a** **47**

Schema 2-19: Versuch der Thioamidierung von 2-Hydroxybenzo[*d*]thiazol **46** zu Verbindung **47**

Bei der Synthese der Verbindung **49** kam es hauptsächlich zur Bildung von 2-Hydroxybenzothiazol **46** (1,3-Benzothiazol-2-ol). Die Reaktion kann auch nicht dadurch ermöglicht werden, dass die Deprotonierung für zwei Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt wird. In diesem Fall entsteht abermals der Alkohol **46**.

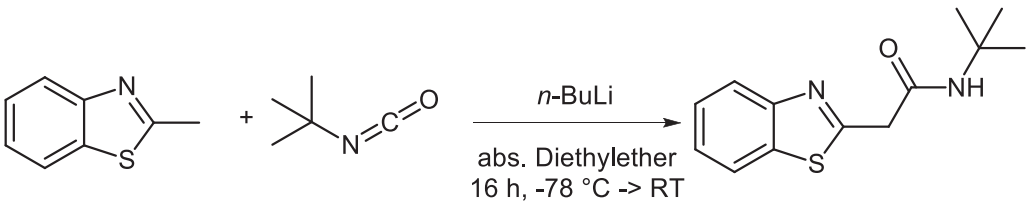


48 **31a** **49**

Schema 2-20: Versuch der Thioamidierung des Sulfanylethanols **48** zu Verbindung **49**

2.3.3 Synthese der Benzothiazol-basierten Amide

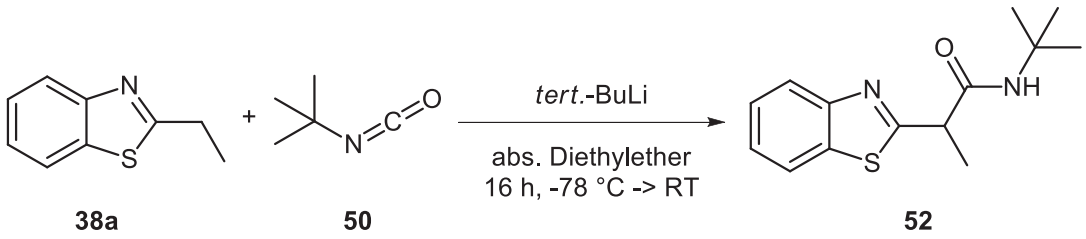
Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Thioamiden wurden auch zwei Amide hergestellt, die zeigen sollen, dass die Thioamid-Funktion für die Affinität und Wirkung des Wirkstoffes essentiell ist. Dazu wurde prinzipiell derselbe Syntheseweg über das *tert.*-Butylisocyanat **50** wie für die Thioamid-Synthese gewählt, allerdings mit alternativen lithiumorganischen Verbindungen zur Deprotonierung des entsprechenden Benzothiazols.



38d **50** **51**
(36 %)

Schema 2-21: Synthese des Benzothiazol-basierten Amids **51**

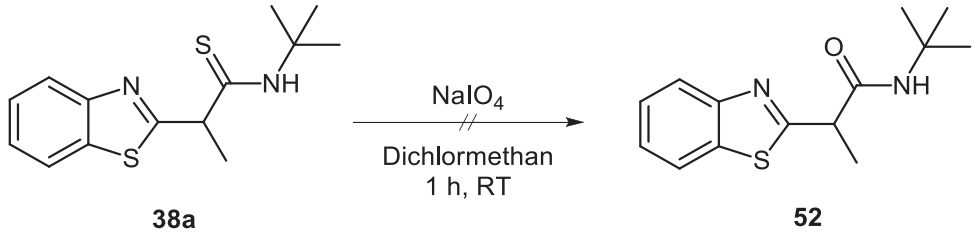
Das zweite Amid **52** ist das Analogon zum Thioamid **41d** und bietet damit einen unmittelbaren Vergleich der Affinitäten an den Kaliumkanälen. Die Synthese mit *tert*.-Butyllithium liefert das gewünschte Produkt nur als Nebenprodukt, welches daher nicht isoliert werden konnte.



38a **50** **52**

Schema 2-22: Syntheseversuch des Amids **52**

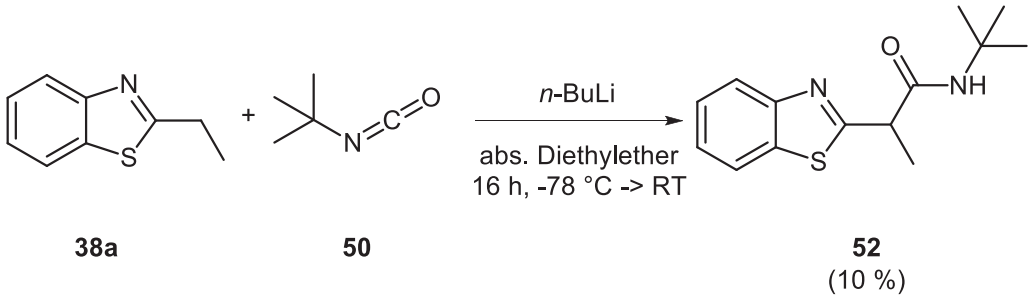
Alternativ wurde die Synthese ausgehend vom analogen Thioamid **41d** mit Natriummetaperiodat in Anlehnung an die Untersuchungen von Pourali[43] durchgeführt. Dabei fand allerdings kein Umsatz des Eduktes statt.



38a **52**

Schema 2-23: Syntheseversuch des Amids **52** mit Natriummetaperiodat

Erfolgreich konnte Verbindung **52** über den in Schema 2-21 aufgeführten Syntheseweg hergestellt werden. Dabei konnte das als Nebenprodukt vorliegende gewünschte Amid **52** durch Umkristallisation abgetrennt werden.



38a **50** **52** (10 %)

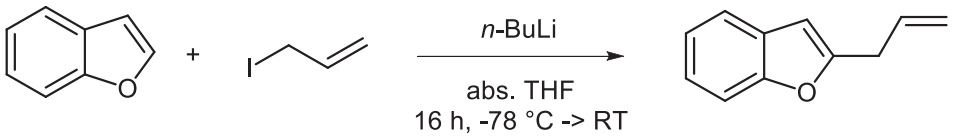
Schema 2-24: Synthese des Benzothiazol-basierten Amids **52**

2.4 Benzofurane

Die Stoffklasse der Benzopyrane beinhaltet, wie in der Einleitung gezeigt wurde, hochaffine, agonistisch wirkende Substanzen. Aus diesem Grund wird auch hier darüber spekuliert, ob eine formale Ringverengung zu den Benzofuranen ebenfalls zu potenten Kaliumkanalöffnern führt. Die Benzofurane nehmen in dieser Arbeit aber nur einen kleinen Teil ein. Das Konzept der Spacer-Gruppe wird auch bei der Synthese des Thioamids auf Benzofuran-Basis fortgeführt. Die direkte Lithiierung von 2-Methylbenzofuran und anschließende Umsetzung mit einem Isothiocyanat wurde nicht gewählt, da zum Zeitpunkt der Durchführung das Edukt nicht oder nur äußerst schwer kommerziell erhältlich war. In den folgenden Unterkapiteln werden die beiden verfolgten Synthesestrategien aufgeführt.

2.4.1 Synthese von 2-(1-Benzofuran-2-yl)essigsäure

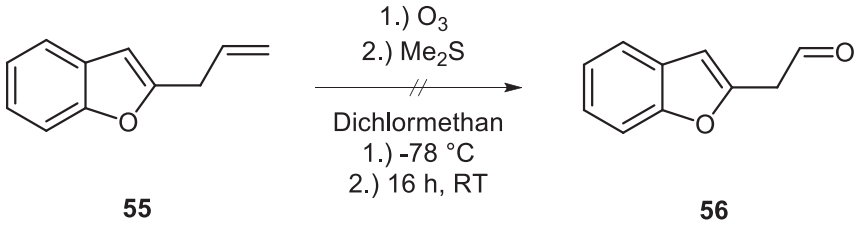
Einer der beiden Hauptsynthesewege für ein „gespacertes“ Thioamid mit Benzofuran-Grundgerüst verläuft über 2-(1-Benzofuran-2-yl)essigsäure **57**, welche als Schlüsselverbindung anzusehen ist. Zunächst wurde Benzofuran **53** einer Allylierung unterworfen, die mit guter Ausbeute ablief.



53 **54** **55** (82 %)

Schema 2-25: Synthese von 2-Allylbenzofuran **55**

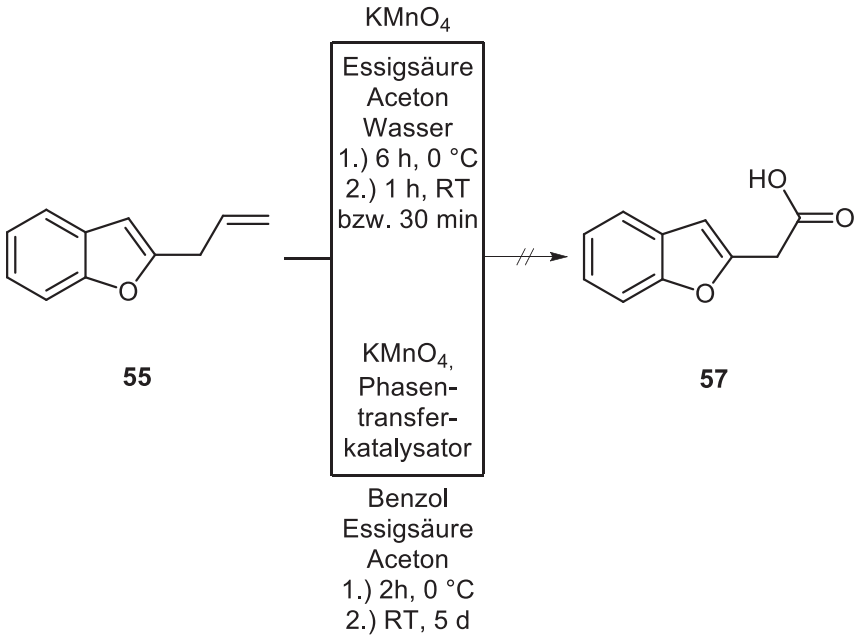
Als nächstes wurde am 2-Allylbenzofuran **55** eine Ozonolyse-Reaktion durchgeführt, die bei reduzierender Aufarbeitung mit Dimethylsulfid zu 2-(1-Benzofuran-2-yl)acetaldehyd **56** und Formaldehyd führen sollte, aber kein Produkt lieferte.



55 **56**

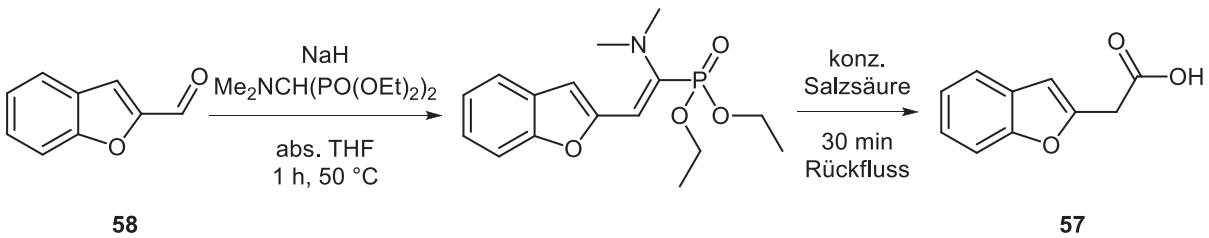
Schema 2-26: Synthese von 2-(1-Benzofuran-1-yl)acetaldehyd **56**

Da der gewünschte Aldehyd **56** nicht gebildet wurde, wurde die danach durchzuführende Oxidation mit Kaliumpermanganat oder einem Chrom(VI)-Salz direkt vom 2-Allylbenzofuran **55** durchgeführt. In Anlehnung an die Synthesemethode von Gobbi[44] wurde die Oxidation mit Kaliumpermanganat in saurem Milieu durchgeführt. Diese Reaktion brachte ebenfalls das gewünschte Produkt nicht hervor, auch dann nicht, wenn die Reaktionszeit auf 30 Minuten verkürzt wird. Auch eine Synthesevorschrift von Moreira[45] unter Verwendung des Phasentransfer-Katalysators Benzyldimethyltetradecylammoniumchlorid-Dihydrat führte nicht zur gewünschten Carbonsäure **57**.



Schema 2-27: Versuch der Synthese von 2-(1-Benzofuran-2-yl)essigsäure **57**

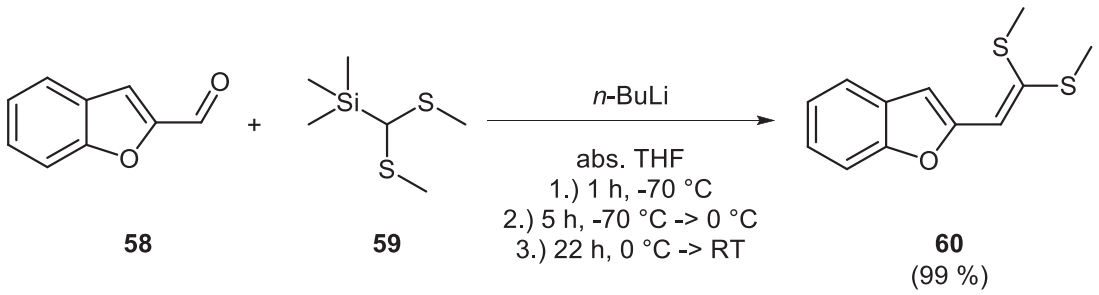
Ein alternativer Weg zur Carbonsäure **57** bot sich ausgehend vom Benzofuran-2-carboxaldehyd **58**. Wie von Groß[46] und Degenhardt[47] berichtet wurde, lassen sich Aldehyde in einer der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ähnlichen Phosphor-Sauerstoff-aktivierten Olefinierung von Tetraethyl(dimethylamino)methylendiphosphonat und anschließender saurer Hydrolyse zu einer um eine Methylengruppe verlängerten Carbonsäure oxidieren. Die Reaktion lieferte zwar die Carbonsäure **57**, allerdings ergab die basische Extraktion derselben aus dem Rohprodukt keine ausreichend hohe Reinheit.



Schema 2-28: Versuch der Synthese von **57** mittels einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

2.4.2 Synthese des Thioesters

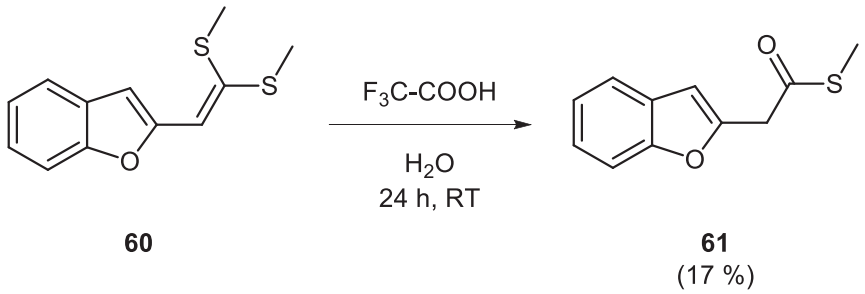
Die Syntheseroute über die Carbonsäure **57** und die Folgereaktionen (Veresterung, Amidierung, Lawessons Reagenz) zur Bildung des Thioamids war, wie zuvor gezeigt, nicht geeignet. Aus diesem Grund wurde ein neuer Weg über einen Thioester beschritten. Die von Seebach[48, 49] beschriebene Peterson-Olefinierung geht vom Benzofuran-2-carboxaldehyd **58** aus, der durch das Anion des (Bis(methylthio)methyl)trimethylsilans **59** nucleophil angegriffen wird und das Olefin **60** mit äußerst hoher Ausbeute liefert.



58 **59** **60** (99 %)

Schema 2-29: Synthese des Olefins **60**

Zur Bildung des entsprechenden Thioesters **61** wurde das Olefin **60** sauer hydrolysiert, wobei die Ausbeute eher mäßig war.

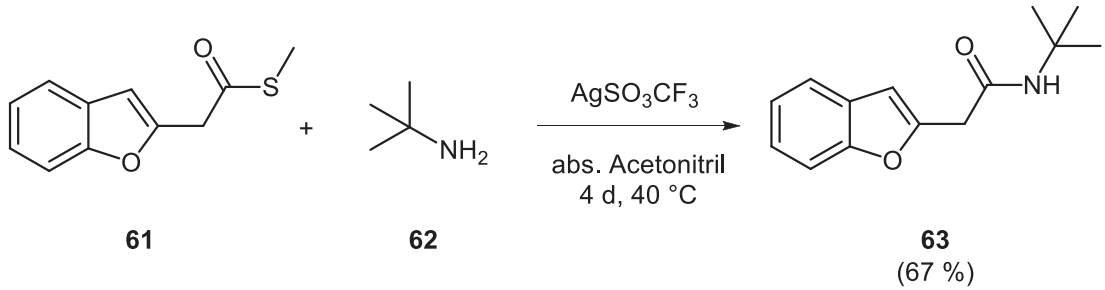


60 **61** (17 %)

Schema 2-30: Saure Hydrolyse des Olefins **60** zum entsprechenden Thioester **61**

2.4.3 Synthese des Thioamids mit Benzofuran-Grundgerüst

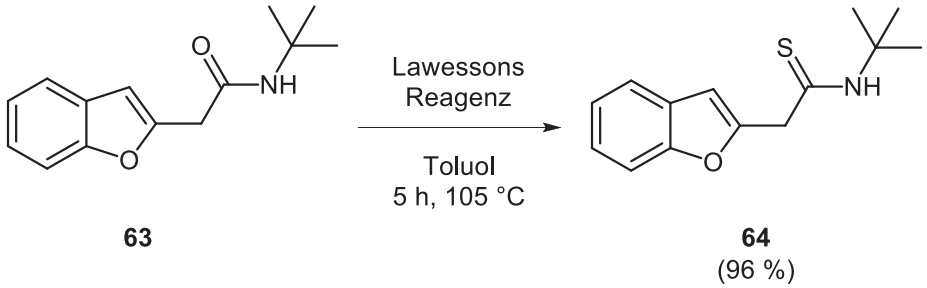
Die Folgereaktionen, die beim ersten Syntheseweg nicht mehr zum Einsatz kamen, finden nun ausgehend vom Thioester **61** ihre Anwendung. Im Zuge der Amidierung, bei der *tert*.-Butylamin **62** nucleophil am Thiocarbonyl-Kohlenstoff angreift, die von Aggarwal[50] beschrieben wurde, wurde Silbertriflat als Coreagenz eingesetzt. Die Synthese des Amids **63**, welches gleichzeitig als Referenzsubstanz in den physiologischen Untersuchungen eingesetzt werden kann um die Wichtigkeit der Thioamid-Funktion erneut zu belegen, verlief mit guter Ausbeute.



61 **62** **63** (67 %)

Schema 2-31: Synthese von 2-(1-Benzofuran-2-yl)-*N*-*tert*.-butylacetamid **63**

Der Austausch von Sauerstoff mit Schwefel wurde analog zu der Reaktionsvorschrift von Dantale[51] mit Lawessons Reagenz durchgeführt und lieferte 2-(1-Benzofuran-2-yl)-*N*-*tert*.-butylethanthioamid **64** in sehr hoher Ausbeute.

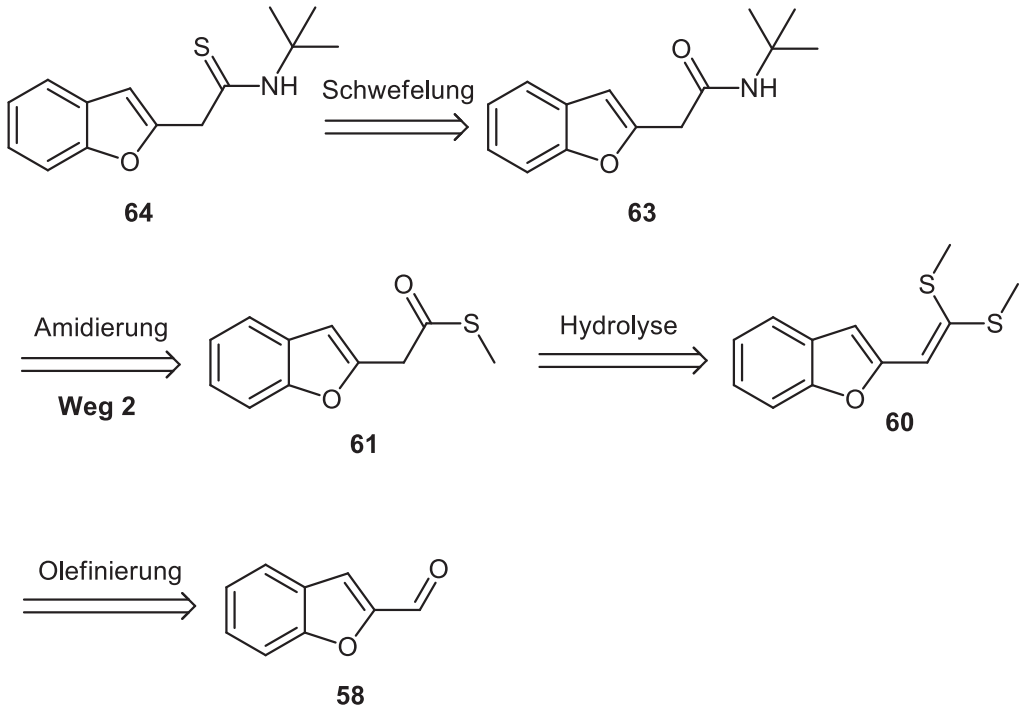


63 **64** (96 %)

Schema 2-32: Sauerstoff-Schwefel-Austausch mit Lawessons Reagenz zum 2-(1-Benzofuran-2-yl)-*N*-*tert*.-butylethanthioamid **64**

2.4.4 Retrosynthetische Betrachtung des Reaktionsweges

Zusammenfassend wird an dieser Stelle der Syntheseweg aufgeführt, der erfolgreich zum Thioamid **64** geführt hat (s. Schema 2-33).

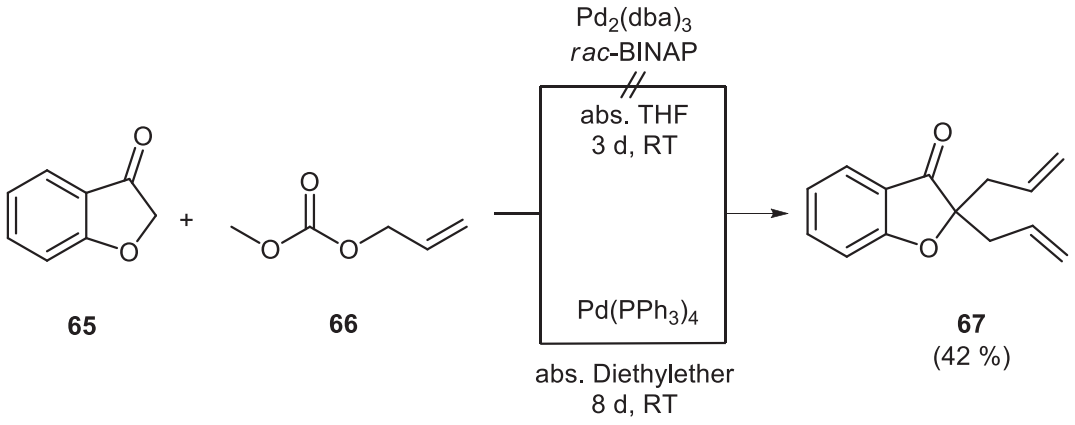


64 **63** **61** **60** **58**

Schema 2-33: Retrosynthetische Perspektive auf den erfolgreichen Syntheseweg

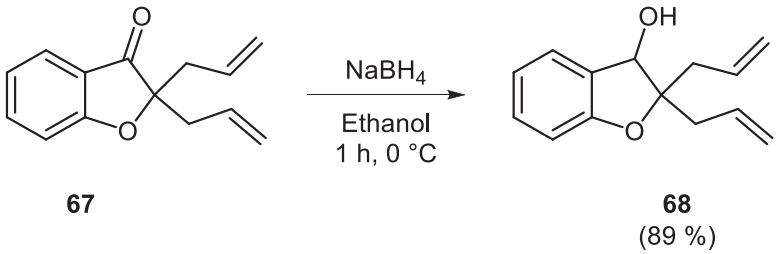
2.4.5 Coumaranone

Die oxidierten Benzofurane, die 3-Coumaranone (nach IUPAC 1-Benzofuran-3(2*H*)-one), sollen an dieser Stelle zusätzlich untersucht werden. Zunächst wurde 3-Coumaranon **65** in der 2-Position mit Allylmethylcarbonat **66** doppelt allyliert und bildete das 2,2-Diallyl-3-coumaranon **67**. Bei der Umsetzung mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$) und *rac*-(±)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (*rac*-BINAP) als Katalysator[5] fand keine Umsetzung des Eduktes statt. Erst als Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($Pd(PPh_3)_4$) als Katalysator verwendet wurde, ließ sich das Produkt **67** mit einer Ausbeute von 42 % rein erhalten.



Schema 2-34: Synthese von 2,2-Diallyl-3-coumaranon **67**

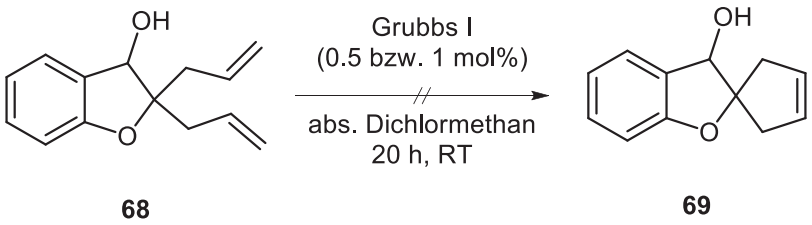
Die Verbindung **67** wurde im Anschluss mit Natriumborhydrid in Anlehnung an die Publikation von Ghosh[52] zum entsprechenden Alkohol **68** reduziert. Die Reaktion verlief mit sehr hoher Ausbeute.



67 **68** (89 %)

Schema 2-35: Reduktion von 2,2-Diallyl-3-coumaranon **67** zu Verbindung **68**

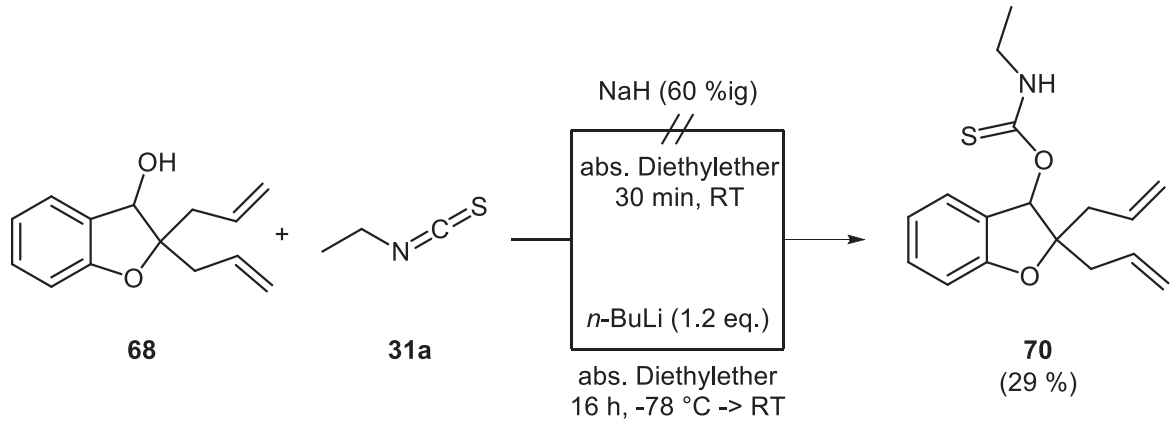
Zur Ausbildung eines Spirozentrums in der 2-Position des Coumaranons wurde danach eine Metathese-Reaktion mit dem Grubbs I-Katalysator analog zu einer früheren Synthese des Arbeitskreises[53] durchgeführt. Dabei wurden 0.5 mol% an Katalysator eingesetzt. Das gewünschte Produkt wurde nicht erhalten und konnte nur unter Verdopplung der Katalysatormenge auf 1 mol% in der Analytik in kleinsten Mengen nachgewiesen werden. Für die Synthese des Produktes könnte man die Metathese vor der Reduktion durchführen oder bei der Metathese den Grubbs II-Katalysator einsetzen, was aufgrund gewichtigerer Forschungsschwerpunkte nicht mehr versucht wurde.



68 **69**

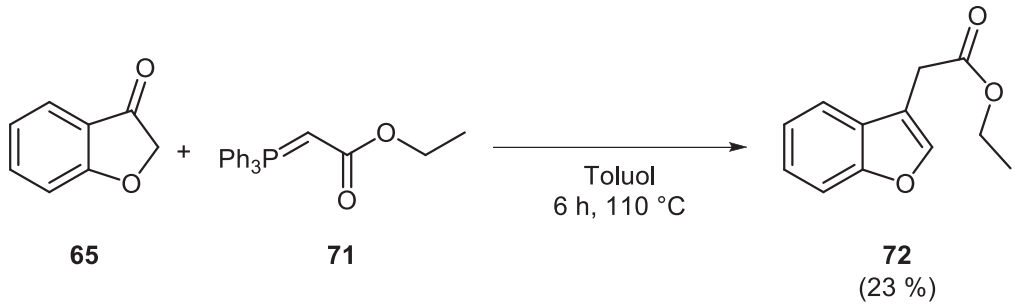
Schema 2-36: Versuch der Metathese des diallylierten Alkohols **68** zur Spiroverbindung **69**

Die Einführung einer Carbothioamid-Funktion in Verbindung **69** hätte sicherlich zu einem interessanten Wirkstoff geführt, allerdings wurde stattdessen Verbindung **68** mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Ethylisothiocyanat **31a** abgefangen. Dabei kam es zu keiner Umsetzung des Eduktes. Die Reaktion zum Thiocarbamat **70** gelang erst unter Verwendung von *n*-Butyllithium als Base.



Schema 2-37: Reaktion des Alkohols **68** zum 1-{[2,2-Bisprop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]oxy}-*N*-ethylmethanthioamid **70**

Ausgehend von den Coumaranonen sollte ein „gespacertes“ Thioamid synthetisiert werden. Dazu wurde 3-Coumaranon **65** in einer Wittig-Reaktion mit Ethyl(triphenylphosphoranyliden)acetat **71** zum korrespondierenden Ethylester **72** umgesetzt.[54]



Schema 2-38: Wittig-Reaktion von 3-Coumaranon **65** zum Ethylester **72**

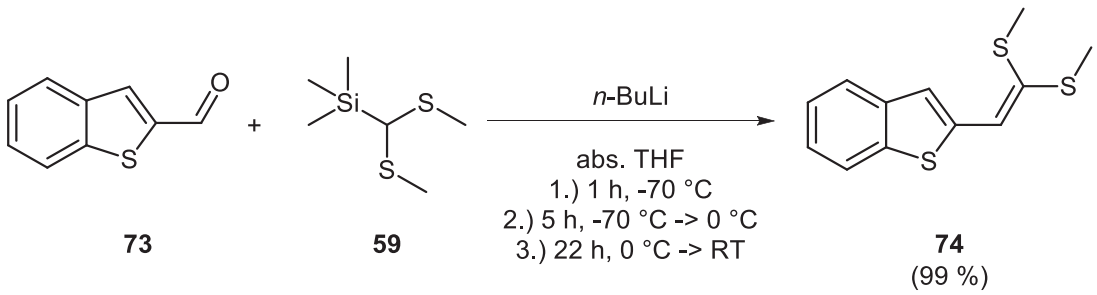
Die weitere Syntheseplanung sah vor, den Ethylester **72** mit einem Amin zum Amid umzusetzen und danach mit Lawessons Reagenz den Carbonyl-Sauerstoff durch ein Schwefelatom zu ersetzen. Diese beiden Reaktionsstufen wurden allerdings nicht mehr durchgeführt.

2.5 Benzothiophene

Wie in verschiedenen Publikationen[26, 55] gezeigt wurde, folgen in der Reihenfolge der Affinitäten für bestimmte Kaliumkanal-Rezeptor-Kombinationen nach den hochaffinen und agonistisch wirksamen Benzopyranen die Benzothiane. Die Benzothiophene verhalten sich damit zu den Benzothianen wie die Benzofurane zu den Benzopyranen, nämlich als ringverengtes Pendant, und stellen obendrein das Schwefel-Analogon zu den Benzofuranen dar. Damit bieten sie gute Vergleichsmöglichkeiten mit den bereits untersuchten Wirkstoffen.

2.5.1 Synthese des Thioesters

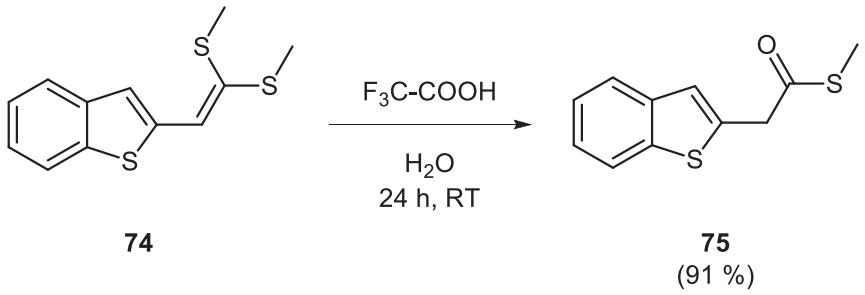
Bei den Thioamiden mit Benzothiophen-Grundgerüst liegt der Fokus ebenso wie bei den Benzothiazolen auf jenen mit Spacer-Gruppe. Dazu wurde, wie bereits in Kapitel 2.4.2 für die Benzofurane erwähnt wurde, eine Syntheseroute über den entsprechenden Thioester gewählt.[48] Ausgehend von Benzothiophen-2-carboxaldehyd **73** wurde dieser mit (Bis(methylthio)methyl)trimethylsilan **59** zum Olefin **74** umgesetzt.



73 **59** **74** (99 %)

Schema 2-39: Synthese des Olefins **74**

Das gebildete Olefin **74** wurde anschließend mit Trifluoressigsäure sauer hydrolysiert und lieferte mit sehr hoher Ausbeute den Thioester **75**.

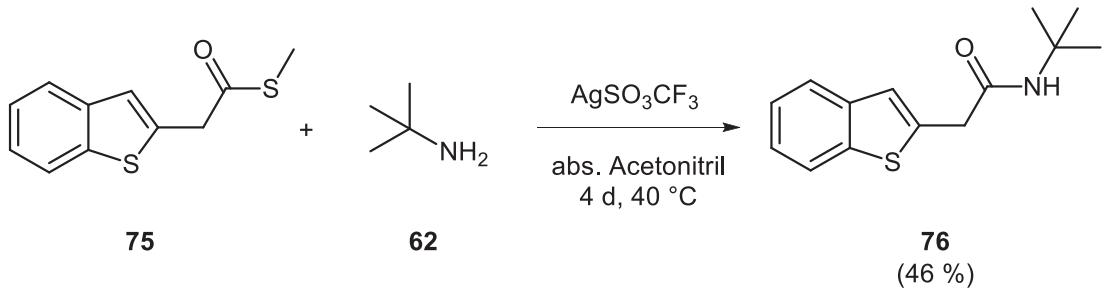


74 **75** (91 %)

Schema 2-40: Saure Hydrolyse des Olefins **74** zum entsprechenden Thioester **75**

2.5.2 Synthese des Thioamids mit Benzothiophen-Grundgerüst

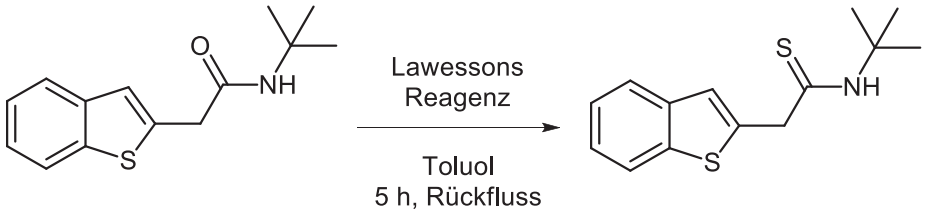
Die folgende Amidierung wurde wie in Kapitel 2.4.3 an den Benzofuranen beschrieben[50] in Anwesenheit von Silbertriflat am Thioester **75** mit *tert*.-Butylamin **62** durchgeführt. Auch hier kann das entstehende Amid **76** zu Vergleichszwecken mit bekannten Thioamiden herangezogen werden.



75 **62** **76** (46 %)

Schema 2-41: Synthese von 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N*-*tert*.-butylacetamid **76**

Anschließend wurde der Carbonyl-Sauerstoff im Amid **76** mit Lawessons Reagenz nach derselben Reaktionsvorschrift von Dantale[51], wie sie auch bei den Benzofuranen angewendet wurde, durch Schwefel ersetzt. Auch hier wurde das gewünschte Thioamid **77** in hoher Ausbeute erhalten.

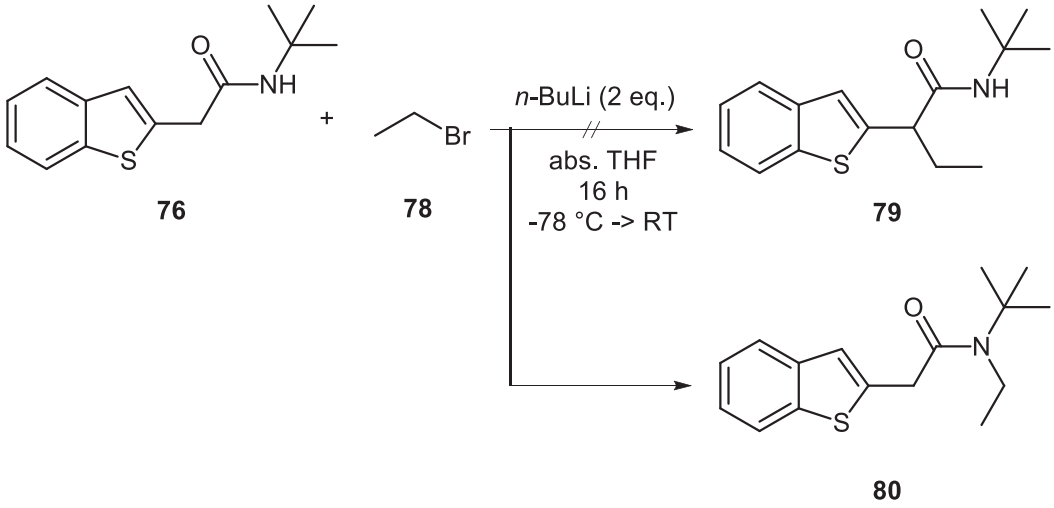


76 **77** (91 %)

Schema 2-42: Sauerstoff-Schwefel-Austausch mit Lawessons Reagenz zum 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N*-*tert*.-butylethanthioamid **77**

2.5.3 Versuch der Alkylierung von 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N*-*tert*.-butylacetamid 76

Zur Synthese eines Benzothiophen-basierten Thioamids mit einer veränderten Spacer-Gruppe wurde versucht, 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N*-*tert*.-butylacetamid **76** nachträglich zu alkylieren. Dazu wurde das Amid mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit Ethylbromid **78** umgesetzt. Es entsteht ein Produktgemisch, vermutlich hauptsächlich aus dem *N*-ethylierten Amid **80** und anderen Nebenprodukten. Das gewünschte Produkt **79** wurde nicht beobachtet. Das Produktgemisch konnte nicht in seine Bestandteile aufgespalten werden, da sich die Gemischzusammensetzung in allen säulenchromatographischen Fraktionen nahezu unverändert wiederfand.



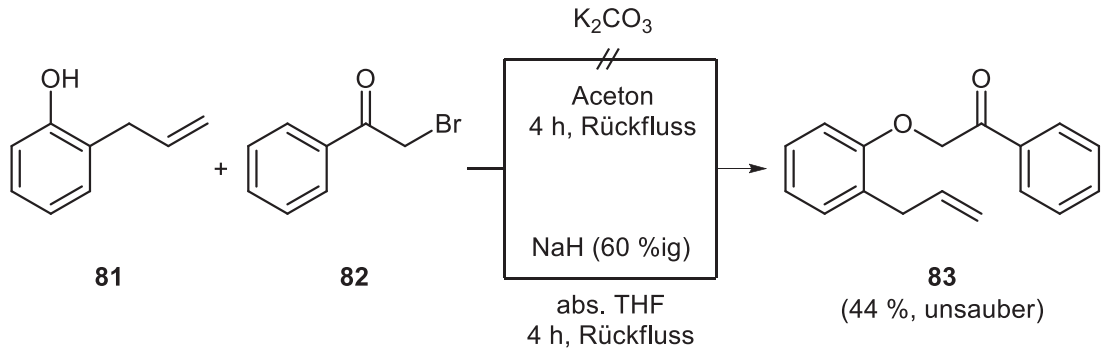
76 **78** **79** **80**

Schema 2-43: Versuch der nachträglichen Alkylierung des Amids **76** an der Spacer-Gruppe

2.6 Benzoxepine

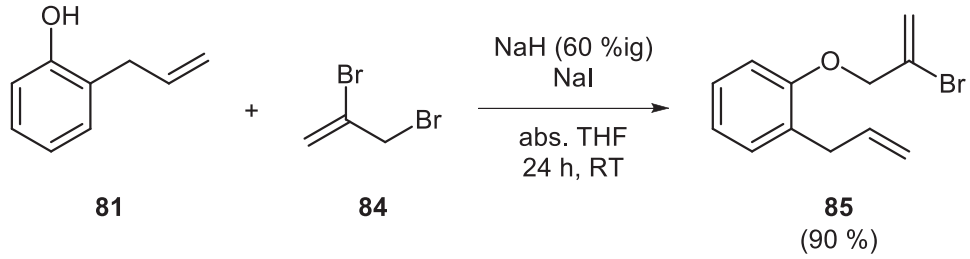
Die vorherigen Versuche haben gezeigt, dass eine Ringverkleinerung durchaus zu potenten Kaliumkanalöffnern führen kann. Daher sollte der umgekehrte Fall, also eine Ringerweiterung, untersucht werden. Geht man von den Benzopyranen aus, so führt eine formale Ringerweiterung zu den Benzoxepinen.

Zuerst wurde 2-Allylphenol **81** mit 2-Bromacetophenon **82** zum resultierenden Keton **83** kondensiert.[56] Diese Kondensation läuft nicht mit Kaliumcarbonat, sondern erst bei Verwendung von Natriumhydrid ab (s. Schema 2-39). Es gelang nicht, das Produkt ausreichend zu isolieren. Daher wurde ein alternativer Weg gewählt.



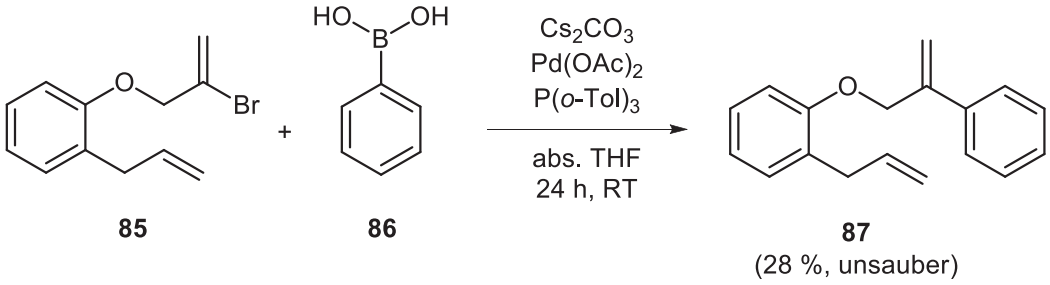
Schema 2-44: Kondensationsreaktion zu 1-Phenyl-2-(2-allylphenoxy)ethan-1-on **83**

Eine Kondensation nach einer bekannten Synthesevorschrift[57] mit 2-Allylphenol **81** mit 2,3-Dibrompropen **84** führte zunächst zum Ether **85**.



Schema 2-45: Kondensationsreaktion zu 1-Allyl-2-(2-bromallyloxy)benzol **85**

Danach folgte eine Suzuki-Kupplung[57], bei der der Bromsubstituent durch einen Phenylring ersetzt wurde. Der Grund für die Einführung eines Phenylrings war, dass einerseits ein Alkyl- oder Arylrest an der 3-Position des resultierenden Benzoxepins eingefügt und andererseits die folgende Ringschlussmetathese nicht durch einen Halogensubstituenten gestört werden sollte, obwohl der Mechanismus der Reaktion das Vorhandensein von Halogenen prinzipiell toleriert. Die Suzuki-Kupplung lief zwar ab, jedoch konnte das entstehende Produkt **87** nicht ausreichend isoliert werden. Daher wurde auf eine Fortführung der Benzoxepin-Synthesen verzichtet.



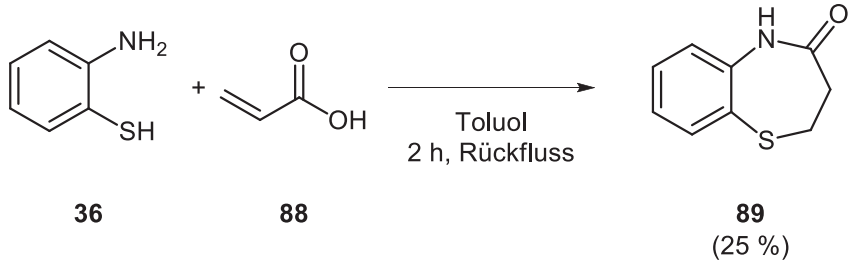
85 **86** **87**
(28 %, unsauber)

Schema 2-46: Suzuki-Kupplung zu 1-(2-Phenylallyloxy)-2-allylbenzol **87**

2.7 Benzothiazepine

Ein kleines Teilgebiet dieser Arbeit stellen die Benzothiazepine dar, welche als ringerweitertes Analogon der Benzothiazine zu verstehen und verwandt mit den Benzodiazepinen sind, die in der Pharmazie schon lange Zeit als Arzneimittel Verwendung finden.

Zur Synthese des einfachsten Benzothiazepins, eigentlich des Benzothiazepin-4-ons, wurde eine Kondensation angewandt, die von Rutkauskas[58] beschrieben wurde. Dabei wurde 2-Aminothiophenol **36** mit Acrylsäure **88** zu 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzothiazepin-4-on **89** umgesetzt.

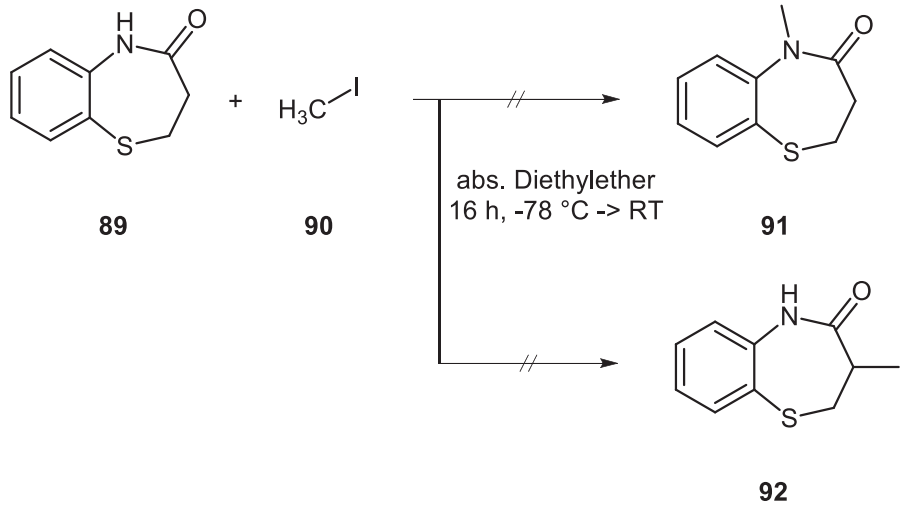


36 **88** **89**
(25 %)

Schema 2-47: Kondensationsreaktion zu 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzothiazepin-4-on **89**

Um zu untersuchen, welche Stelle im Benzothiazepinon **89** nach einer Deprotonierung die nucleophilere ist, der Stickstoff oder der Enolat-Kohlenstoff,

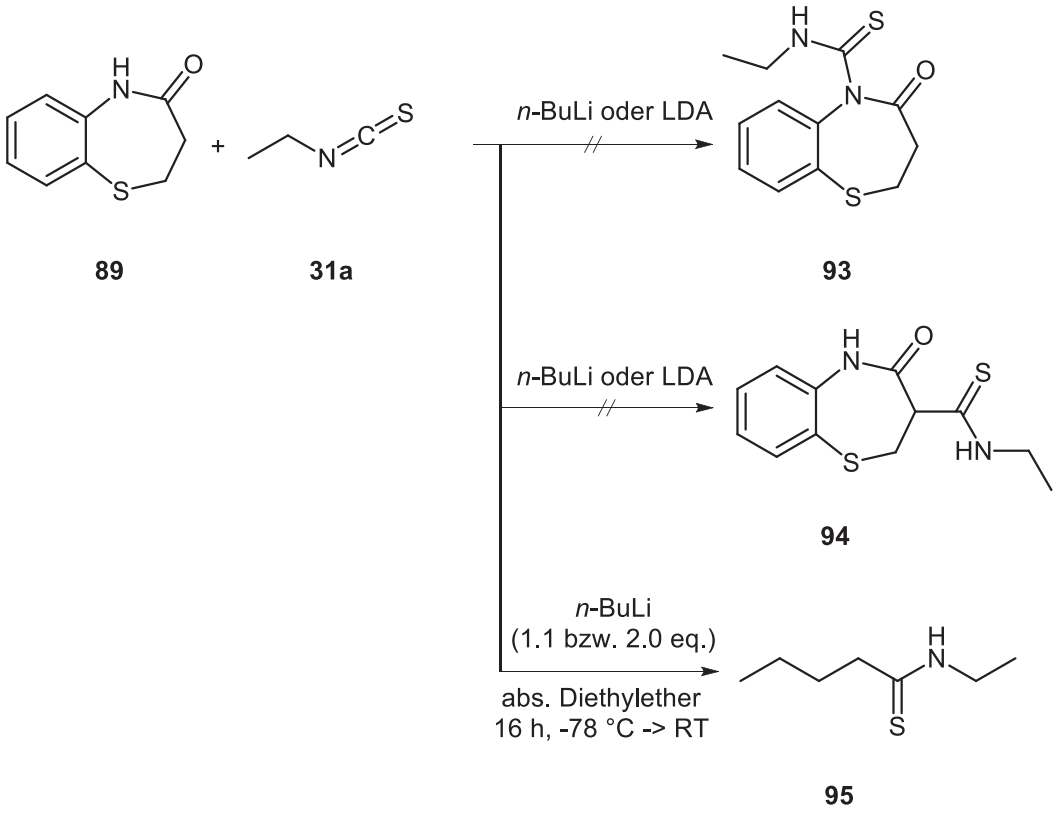
wurde die Verbindung mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit Methyliodid **90** abgefangen. Dabei fand jedoch keinerlei Umsetzung des Eduktes statt.



89 **90** **91** **92**

Schema 2-48: Versuch der Methylierung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzothiazepin-4-on **89**

Als nächstes wurde versucht, die Thioamid-Funktion am Stickstoff oder in der 3-Position des Benzothiazepinons **89** einzuführen. Dazu wurden Ansätze mit 1.1 Äquivalenten sowie zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium und mit zwei Äquivalenten von *in situ* erzeugtem Lithiumdiisopropylamid (LDA) zur Deprotonierung durchgeführt und jeweils mit Ethylisothiocyanat **31a** umgesetzt. Dabei entstand im Fall von *n*-Butyllithium stets das Additionsprodukt **95** von *n*-Butyllithium mit Ethylisothiocyanat **31a**. Bei der Verwendung von LDA fand kein Umsatz des Eduktes statt. Eventuell könnte man noch andere Basen wie Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS), Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS), Kalium-*tert*.-butanolat oder Natriumhydrid verwenden, die Reaktionszeit mit dem Isothiocyanat erhöhen oder einen Überschuss des Isothiocyanats einsetzen, um das gewünschte Thioamid zu erhalten. Dies wurde aufgrund anderer Forschungsschwerpunkte nicht mehr durchgeführt.



89 **31a** **93** **94** **95**

Schema 2-49: Versuch der Thioamidierung des Benzothiazepinons **89**

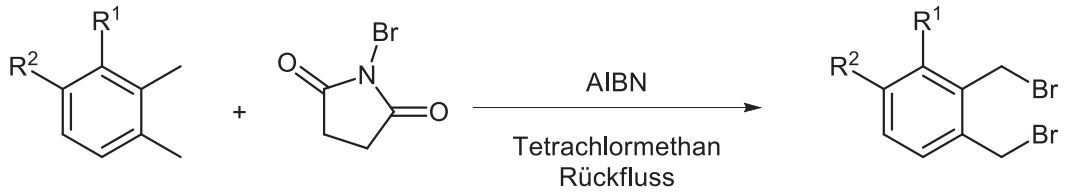
2.8 Benzodithiepine

Da sich die Benzoxepine und die Benzothiazepine als wenig erfolgversprechend gezeigt hatten, wurde versucht, Thioamide mit Benzodithiepin-Grundgerüst zu synthetisieren, um einige Kaliumkanalöffner untersuchen zu können, die einen benzanellierten Siebenring aufweisen.

2.8.1 Synthese der bromierten Xylol-Derivate

Die Stoffklasse der Benzodithiepine ist ausgehend von *ortho*-Xylol-Derivaten gut zugänglich. Zunächst wurden diese in einer Wohl-Ziegler-Bromierung mit zwei Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid (NBS) **97** und dem Radikalstarter Azo-bis-

(isobutyronitril) (AIBN) umgesetzt, um die entsprechenden dibromierten Xylole zu erhalten.[59] Diese radikalische Reaktion verläuft meistens mit guten Ausbeuten. Bei der Synthese von 1,2-Bis(brommethyl)-4-chlorbenzol **98c** lag eine Mischung aus dem gewünschten Produkt sowie dem mono- und tribromierten Xylol vor, die sich nicht in ihre Bestandteile trennen ließ.

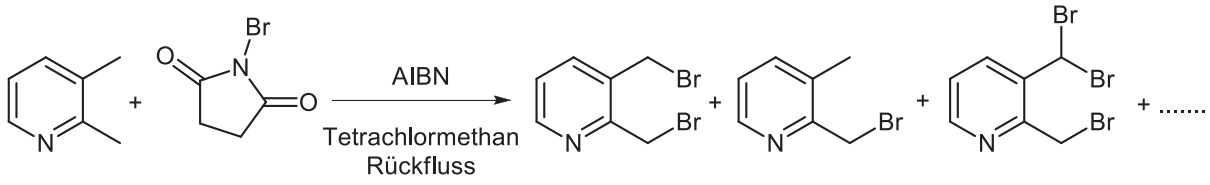


96a-c **97** **98a-c**

	R^1	R^2	Verbindung
96a	H	H	**98a** (61 %)
96b	OMe	H	**98b** (75 %)
96c	H	Cl	**98c** (unsauber)

Schema 2-50: Radikalische Bromierung verschiedener Xylol-Derivate **96a-c**

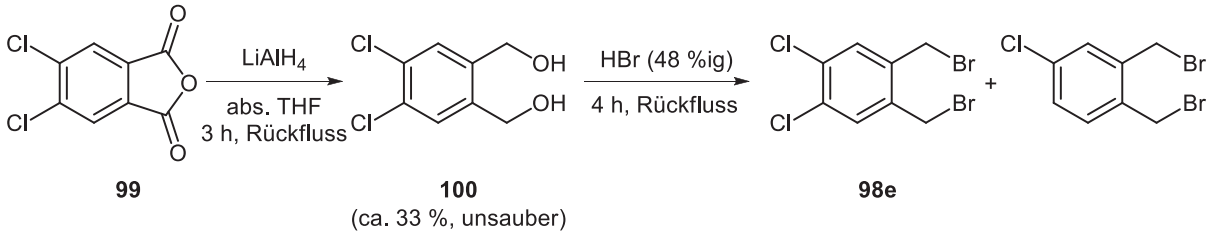
Außerdem wurde versucht, 2,3-Lutidin (2,3-Dimethylpyridin) **96d** ebenfalls mittels der obigen Reaktion zum 2,3-Bis(brommethyl)pyridin **98d** umzusetzen. Auch hier lag eine Mischung aus Mono-, Di- und Tribromiden und deren Konstitutionsisomere vor, wobei sich die Bestandteile wiederum nicht voneinander isolieren ließen.



96d **97** **98d**

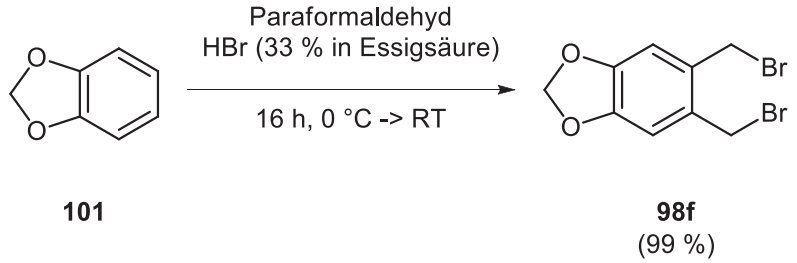
Schema 2-51: Radikalische Bromierung von 2,3-Lutidin **96d**

Weiterhin wurde 4,5-Diphthalsäureanhydrid **99** mit Lithiumaluminiumhydrid in Anlehnung an eine Publikation von Levy[60] zur entsprechenden Dihydroxymethyl-Verbindung **100** reduziert, wobei diese nur stark verunreinigt erhalten werden konnte. Danach wurde diese nach einer Versuchsvorschrift derselben Publikation in einer nucleophilen Substitution bromiert, wobei ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt und dem Monochlorbenzol-Derivat entsteht.



Schema 2-52: Synthesesequenz von 4,5-Diphthalsäureanhydrid **99** über 1,2-Bis(hydroxymethyl)-4,5-dichlorbenzol **100** zu 1,2-Bis(brommethyl)-4,5-dichlorbenzol **98e**

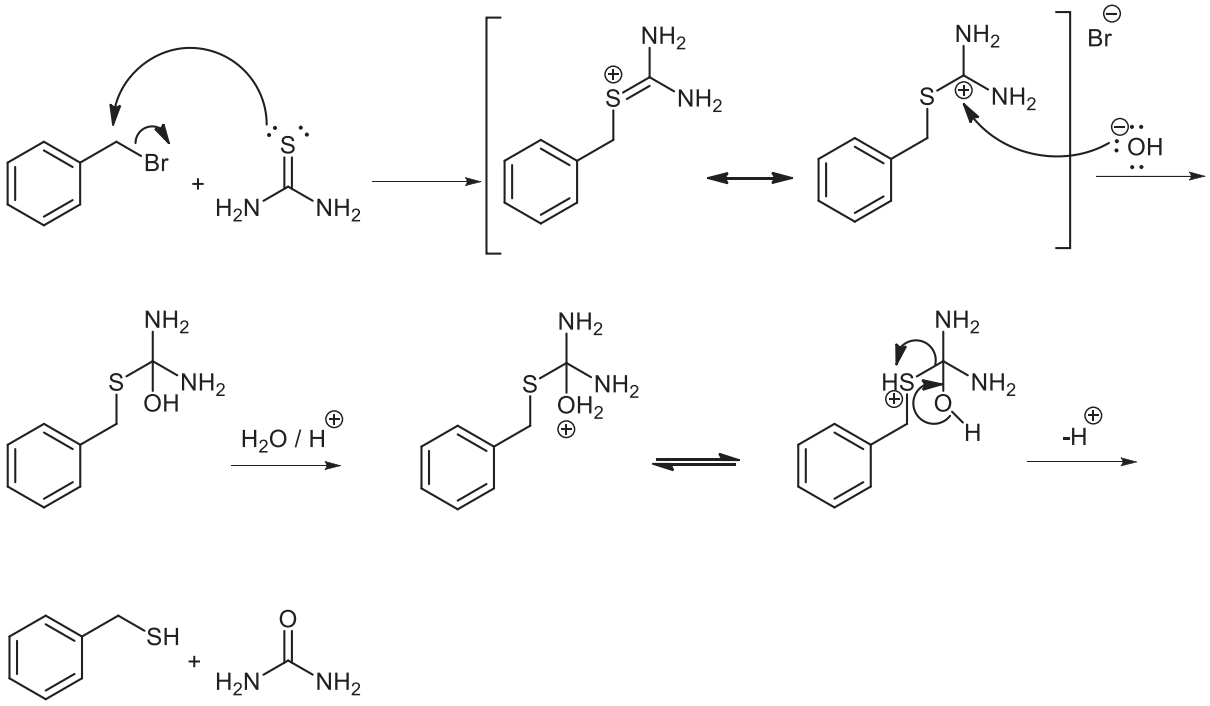
Außerdem wurde ein weiteres interessantes Derivat ausgehend von 1,3-Benzodioxol **101** mit Paraformaldehyd und Bromwasserstoffsäure nach einer Patentvorschrift[61] synthetisiert. Dabei konnte 5,6-Bis(brommethyl)benzo-1,3-dioxol **98f** mit hoher Ausbeute erhalten werden.



Schema 2-53: Synthese von 5,6-Bis(brommethyl)benzo-1,3-dioxol **98f**

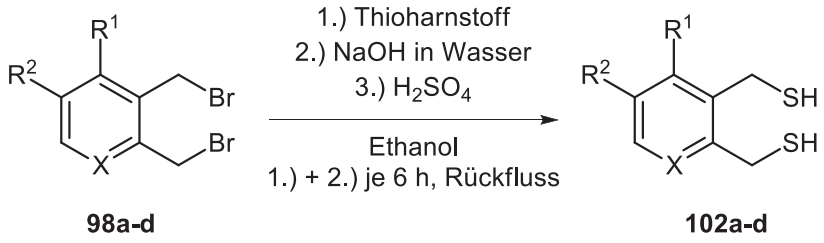
2.8.2 Synthese der Dithiole

Der folgende Syntheseschritt sieht die Bildung von Dithiolen vor, die später mit Ketonen zu Thioacetalen umgesetzt werden können. Dazu wurden die Dibromide **98a-f** nach einer Vorschrift von Boyd[62] zusammen mit Thioharnstoff mehrere Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dabei greift das Schwefelatom im Sinne einer S_N2-Reaktion an der Brommethyl-Gruppe an. Das entstehende Salz addiert anschließend ein Hydroxid-Ion und spaltet durch saure Aufarbeitung Harnstoff ab.



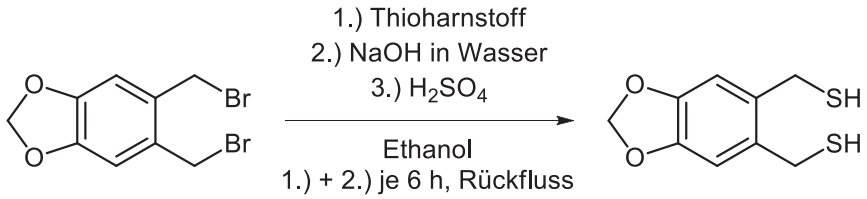
Schema 2-54: Hypothetischer Mechanismus der Mercaptanbildung mit Thioharnstoff am Beispiel von Benzylbromid

Alternativ können Mercaptane auch durch die direkte Reaktion von Bromiden mit Alkalisulfiden erhalten werden, jedoch ist Thioharnstoff besser handhabbar und weniger geruchsintensiv. In Schema 2-55 sind die Reaktionsbedingungen für sämtliche Dithiole inklusive der jeweiligen Ausbeuten aufgeführt. Bei der Synthese von **102b** bildete sich neben dem gewünschten Produkt auch das durch Oxidation entstandene Disulfid.



98a-d **102a-d**

	R^1	R^2	X	Verbindung
98a	H	H	C	**102a** (94 %)
98b	OMe	H	C	**102b** (94 %)
98c	H	Cl	C	**102c** (unsauber)
98d	H	H	N	**102d** (kein Umsatz)



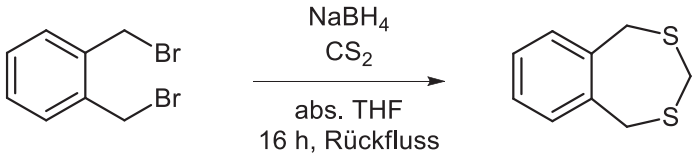
98f **102e**
(ca. 52 %, unsauber)

Schema 2-55: Synthese der Dithiole **102a-e**

2.8.3 Synthese der Benzodithiepine

Das einfachste Benzodithiepin (3,5-Dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **103**) wurde nach einer Synthesevorschrift von Wan[63] hergestellt. Dabei wurde das Dibromid **98a** unter reduzierenden Bedingungen mit Dischwefelkohlenstoff umgesetzt, wobei die beiden Schwefelatome jeweils an einer der beiden Brommethyl-Gruppen nucleophil angreifen und so einen Siebenring bilden. Dabei werden sowohl Natriumborhydrid als auch Dischwefelkohlenstoff mit drei Äquivalenten bezüglich des Dibromids **98a** eingesetzt. Grundsätzlich bildet sich allein der Siebenring, anstatt dass zwei Moleküle Dischwefelkohlenstoff pro Molekül Dibromid addiert werden. Dieser Umstand kann zum Beispiel durch kinetische Überlegungen erklärt werden.

Statistisch gesehen befindet sich das zweite Schwefelatom, sobald das erste an der Brommethyl-Gruppe angegriffen hat, näher an der zweiten Brommethyl-Gruppe als eventuell in der Nähe befindliche weitere Dischwefelkohlenstoff-Moleküle.



98a **103** (41 %)

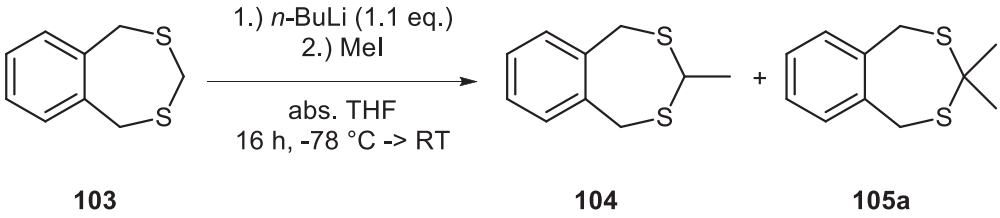
Schema 2-56: Synthese von 3,5-Dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **103**

Um die 3-Position für eine spätere Thioamidierung unzugänglich zu machen, wurden weitere Benzodithiepine hergestellt, die über keine Wasserstoffatome an dieser Stelle mehr verfügen. Dies wurde über Alkylreste oder über die Bildung verschiedener Spiroverbindungen auf Thioacetal-Basis verwirklicht. Diese Benzodithiepine wurden auf unterschiedliche Weise synthetisiert. Dabei wurde auf eine direkte Methylierung, eine mineralische Katalyse mit Montmorillonit KSF, eine Eisenkatalyse und eine säurekatalysierte Thioacetalisierung mit *para*-Toluolsulfonsäure zurückgegriffen, welche in den nachfolgenden Teilkapiteln genauer betrachtet werden.

2.8.3.1 Versuch der direkten Methylierung

Als erstes wurde die direkte Methylierung des Benzodithiepins **103** untersucht. Dazu wurde dieses zunächst nach einer Literatursynthese[64] mit *n*-Butyllithium deprotoniert, anschließend mit Methyliodid umgesetzt und der gesamte Vorgang ein weiteres Mal wiederholt. Dabei wurde ein Gemisch aus dem einfach methylierten Benzodithiepin **104** und dem zweifach methylierten Benzodithiepin **105a** gebildet, welches sich nicht in seine Bestandteile auftrennen ließ. Zwar kann der Vorgang zur

Anreicherung von **105a** mehrfach wiederholt werden, jedoch wurde stattdessen auf einen anderen Syntheseweg zurückgegriffen.

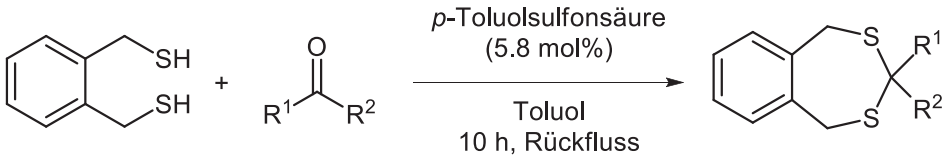


103 **104** **105a**

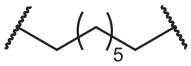
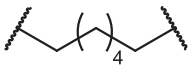
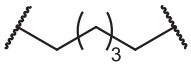
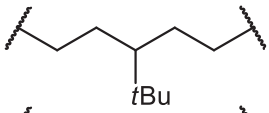
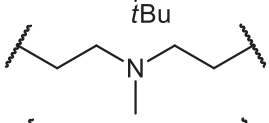
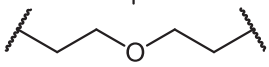
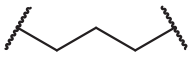
Schema 2-57: Versuch der Methylierung von **103**

2.8.3.2 Thioacetalbildung unter Säurekatalyse (*para*-Toluolsulfonsäure)

Die vielversprechendste Methode zur Bildung von Thioacetalen mit Spirozentrum in der 3-Position des Benzodithiepins gelang nach einer Patentvorschrift[65] mit Ketonen in Anwesenheit von *para*-Toluolsulfonsäure. Auf diese Weise konnten alle in dieser Arbeit betrachteten Benzodithiepine erfolgreich und mit teils sehr hohen Ausbeuten synthetisiert werden. Bei der Synthese von **105c** findet bis auf die Oxidation des Dithiols **102a** zum Disulfid keine Umsetzung statt, während bei der Synthese von **105h** eine nicht näher betrachtete Nebenreaktion stattgefunden hat. Diese lief aber nur in äußerst kleinem Umfang ab.

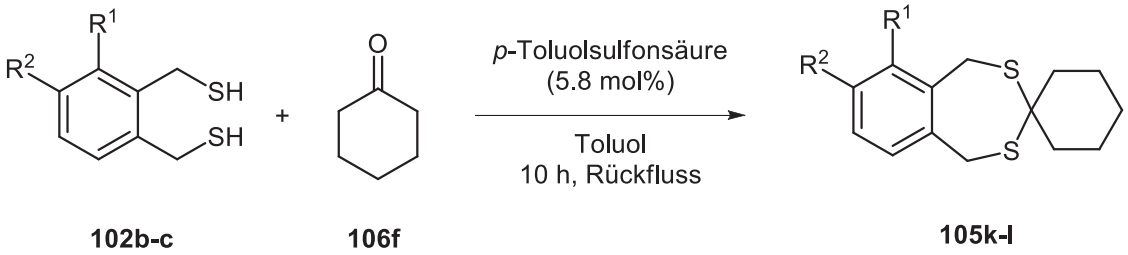


102a **106a-j** **105a-j**

	R^1	R^2	Verbindung
106a	Me	Me	**105a** (99 %)
106b	Me	Pr	**105b** (51 %)
106c	CF_3	CF_3	**105c** (kein Umsatz)
106d			**105d** (98 %)
106e			**105e** (98 %)
106f			**105f** (98 %)
106g			**105g** (92 %)
106h			**105h** (kaum Umsatz)
106i			**105i** (99 %)
106j			**105j** (87 %)

Schema 2-58: Säurekatalysierte Thioacetalisierung von 1,2-Phenylendimethanthiol **102a**

Außerdem wurde versucht, auf die oben beschriebene Weise Benzodithiepin-Derivate herzustellen, die am Aromaten verschiedene Substituenten aufweisen. Dabei konnte allerdings keines der beiden Produkte rein erhalten werden. Allem Anschein nach stören diese Substituenten die Bildung eines Thioacetals.

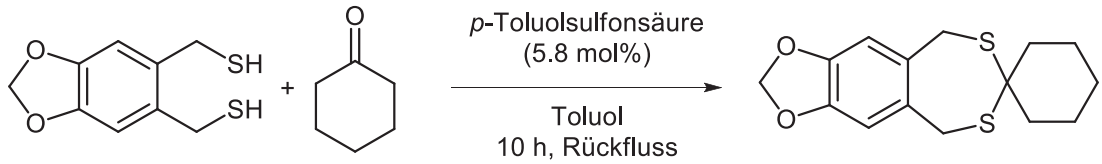


102b-c **106f** **105k-l**

R^1	R^2	Verbindung
OMe	H	**105k** (unsauber)
H	Cl	**105l** (kein Umsatz)

Schema 2-59: Versuch der Thioacetalisierung mit am Aromaten substituierten Dithiolen **102b-c**

Die Bildung des auf dem Benzodioxol-Grundgerüst basierenden Thioacetals **105m** gelang zwar auf die oben beschriebene Weise, jedoch konnte die Verbindung nicht ausreichend von nicht umgesetztem Edukt getrennt werden.



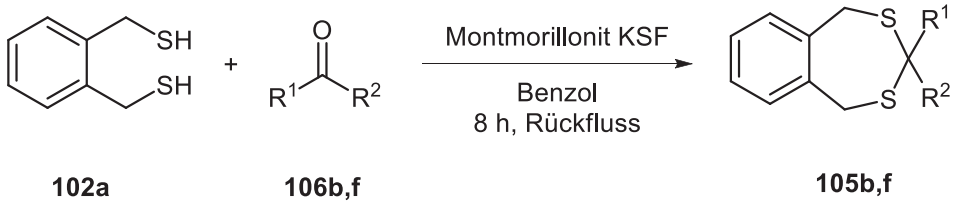
102e **106f** **105m**
(ca. 75 %ig)

Schema 2-60: Synthese des Benzodioxol-basierten Thioacetals **105m**

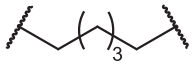
2.8.3.3 Thioacetalbildung unter mineralischer Katalyse (Montmorillonit KSF)

Eine weitere untersuchte Methode zur Thioacetalisierung der Dithiole besteht darin, einen mineralischen, leicht sauer reagierenden Katalysator (Montmorillonit KSF) zuzugeben, an dessen Oberfläche die Reaktion ablaufen kann. Diese

Reaktionsvorschrift von Patney[66] wurde an zwei Beispielen getestet, wobei das Produkt im Fall von **105f** in Spuren und bei dem Syntheseversuch von **105b** überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte. Prinzipiell erscheint diese Methode zwar geeignet, allerdings besteht dabei noch Optimierungsbedarf bezüglich der Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Reaktionsdauer und Eduktverhältnisse. Vermutlich wird diese Methode nicht die Ausbeuten und Reinheiten der Säurekatalyse erreichen.



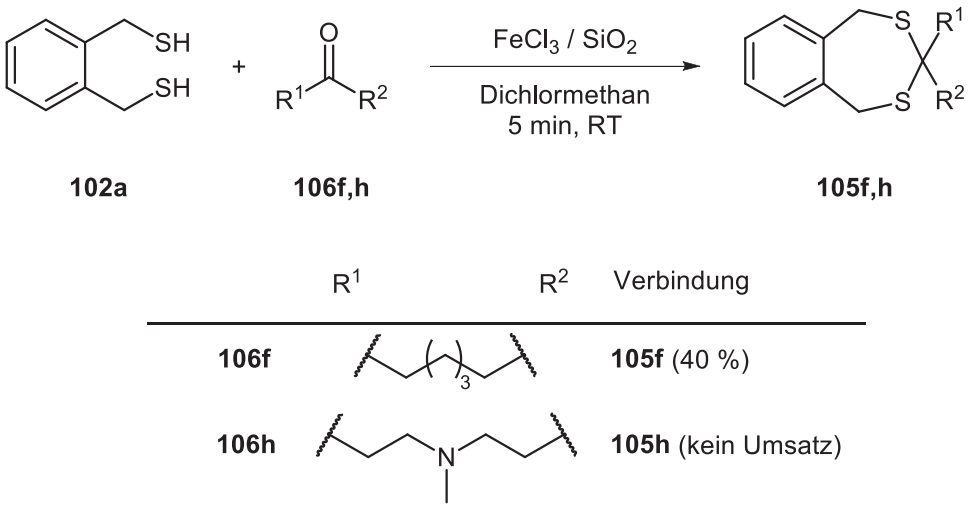
102a **106b,f** **105b,f**

	R^1	R^2	Verbindung
106b	Me	Pr	**105b** (kein Umsatz)
106f			**105f** (kaum Umsatz)

Schema 2-61: Versuch der Thioacetalisierung von **102a** unter mineralischer Katalyse

2.8.3.4 Thioacetalbildung unter Eisenkatalyse (Eisen(III)chlorid)

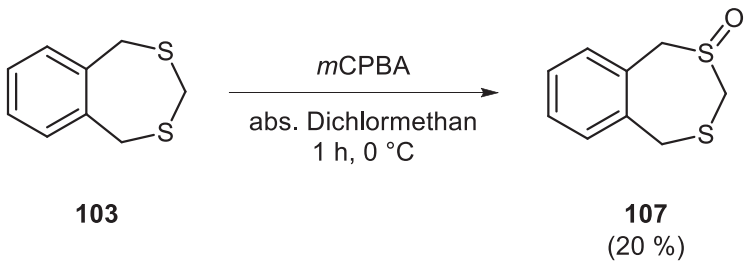
Die Bildung eines Thioacetals kann ebenso durch einen Eisenkatalysator beschleunigt werden. Wie zuvor beim mineralischen Katalysator reagiert auch Eisen(III)chlorid sauer. Die Thioacetalisierung läuft also grundsätzlich im sauren Milieu ab. Die Synthesemethode, die ebenfalls von Patney[67] publiziert wurde, wurde an der Herstellung zweier Benzodithiepine, **105f** und **105h**, getestet. Dabei konnte nur Verbindung **105f** mit 40 %iger Ausbeute erhalten werden, während bei der Synthese von **105h** vermutlich das Stickstoffatom die Reaktion gestört hat.



Schema 2-62: Versuch der Thioacetalisierung von **102a** unter Eisenkatalyse

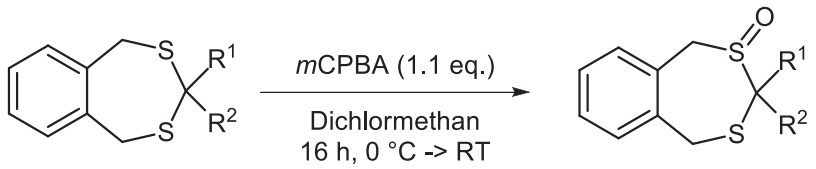
2.8.4 Oxidationen der Benzodithiepine

Zur Steigerung der Löslichkeit aufgrund der höheren Polarität und zur Veränderung bzw. Erhöhung der Acidität an der dem Schwefelatom benachbarten Methylengruppe durch Präkoordination von Lithiumorganylen über das Sauerstoffatom wurde versucht, ausgewählte Benzodithiepine zu Sulfoxiden oder zu Sulfonen im Sinne einer Baeyer-Villiger-Oxidation zu oxidieren. Zunächst wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Ando[68] *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) als Oxidationsmittel eingesetzt, wobei das Sulfoxid **107** erhalten werden konnte.

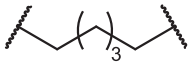
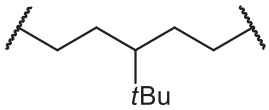
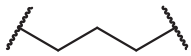


Schema 2-63: Oxidation von **103** mit *m*CPBA zum Sulfoxid **107** nach Ando

Als einfachstes an der 3-Position durch Alkylgruppen „blockiertes“ Benzodithiepin wurde Verbindung **105a** auf eine ähnliche Weise wie zuvor zu oxidieren versucht. Angelehnt an die Publikation von Kikilo[69] wurde die Reaktionsdauer deutlich erhöht. Auf diese Weise konnten zwei Sulfoxide in guten Ausbeuten erhalten werden.



105a, f, g, j **108a-d**

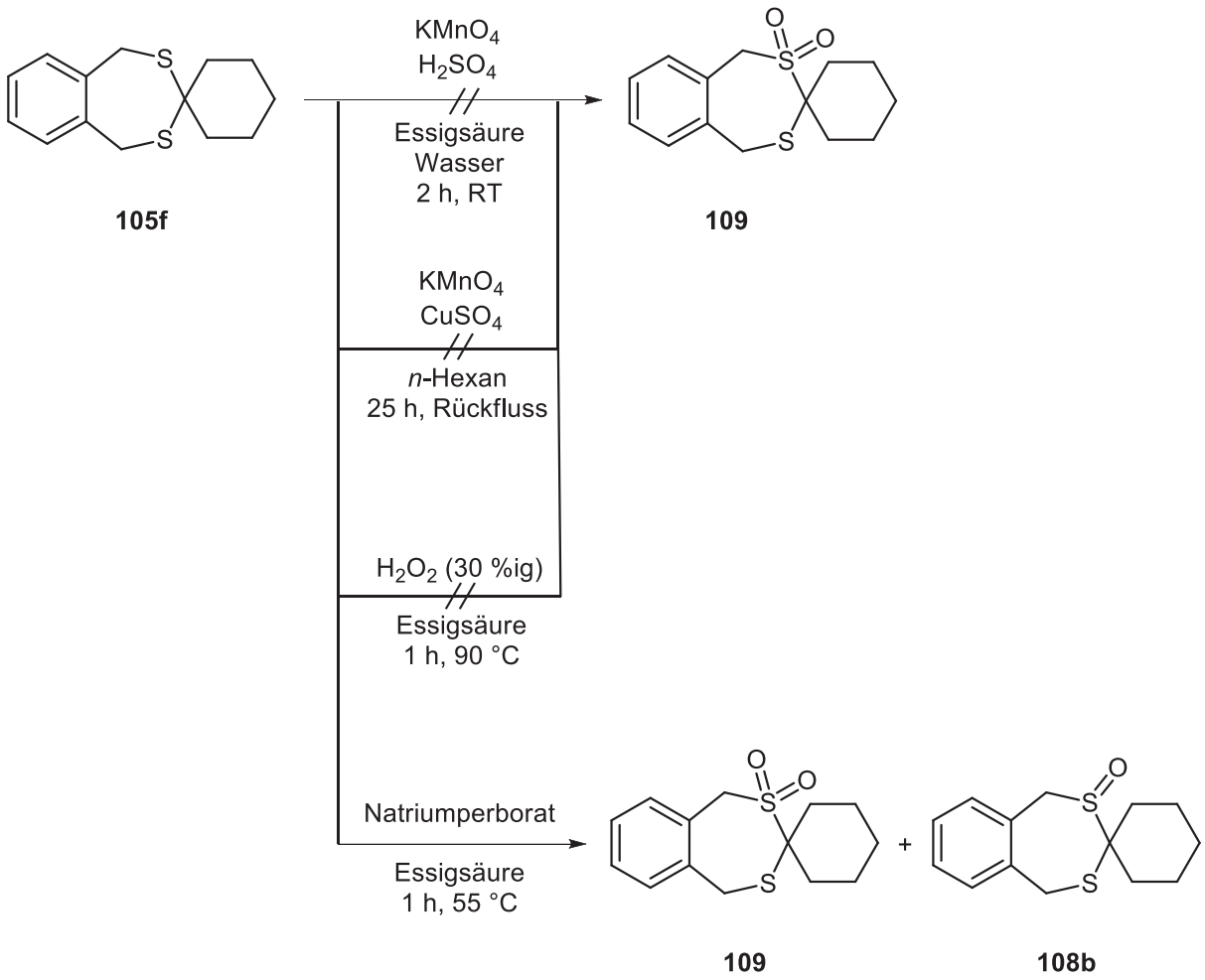
	R^1	R^2	Verbindung
105a	Me	Me	**108a** (82 %)
105f			**108b** (67 %)
105g			**108c** (unsauber)
105j			**108d** (unsauber)

Schema 2-64: Oxidation von Benzodithiepinen mit *m*CPBA zu den Sulfoxiden **108a-d** nach Kikilo

Wird das Benzodithiepin **105a** unter anderen Bedingungen oxidiert, entsteht stets das entsprechende Sulfoxid **108a**. Dies trifft auf eine Verdopplung der Menge an *m*CPBA, sowie auf die Verwendung von Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel zu. Die Literaturvorschriften von Chattaway[70] und Autenrieth[71], bei denen Kaliumpermanganat verwendet wurde, lieferten im ersten Fall das Sulfoxid und im zweiten Fall nur das Edukt.

Da nun bekannt war, dass eine simple Verdopplung der Menge an *m*CPBA nicht ausreicht, um das Benzodithiepin zum Sulfon zu oxidieren, wurden verschiedene Oxidationsmittel getestet: Kaliumpermanganat und Schwefelsäure nach Autenrieth[71], Kaliumpermanganat und Kupfer(II)sulfat nach Noureldin[72], Wasserstoffperoxid in Essigsäure nach Bügler[73] und Natriumperborat in Essigsäure

nach McKillop[74]. Allein im Fall von Natriumperborat konnte das Sulfon nachgewiesen, aber nicht rein isoliert werden.



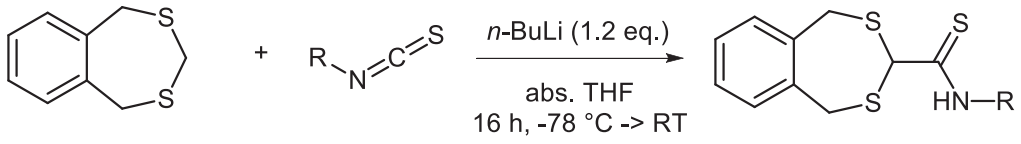
Schema 2-65: Versuche der Synthese des Sulfons **109** mit verschiedenen Oxidationsmitteln

2.8.5 Synthese der Thioamide mit Benzodithiepin-Grundgerüst

In diesem Kapitel werden die Synthesen der Thioamide mit Benzodithiepin-Grundgerüst aufgeführt. Dabei wird zwischen den Benzodithiepinen selbst und deren Sulfoxiden unterschieden.

2.8.5.1 Benzodithiepin-Thioamide

Das einfachste Benzodithiepin **103** unterscheidet sich in der Reaktivität von allen anderen synthetisierten Benzodithiepinen darin, dass sich die acideste Stelle in der 3-Position befindet und nicht in der 1-Position. Nach einer ähnlichen Synthese von Mori[75] wurde **103** mit *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit verschiedenen Isothiocyanaten umgesetzt. Dabei war nur die Reaktion mit Ethylisothiocyanat **31a** erfolgreich, da bei den Butylisothiocyanaten **31b** und **31d** eine Addition derselben mit *n*-Butyllithium stattgefunden hat (vgl. Schema 2-49).



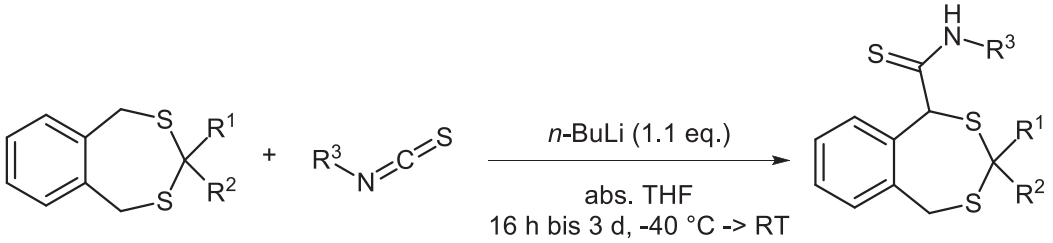
103 **31a-b, d** **110a-c**

	R	Verbindung
31a	Et	**110a** (65 %)
31b	Bu	**110b** (kein Umsatz)
31d	*t*Bu	**110c** (kein Umsatz)

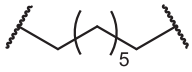
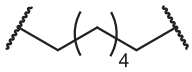
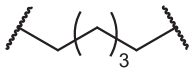
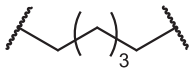
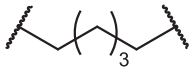
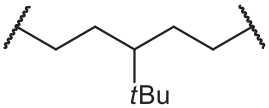
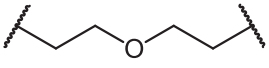
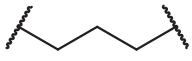
Schema 2-66: Synthese der in der 3-Position thioamidierten Benzodithiepine **110a-c**

Die Thioamidierung in der 1-Position der Benzodithiepine wurde mit *n*-Butyllithium in abs. THF mit den entsprechenden Isothiocyanaten durchgeführt. Das chronologisch erste Thioamid dieser Reihe **111f** sollte zunächst durch eine Lithiierung bei -100 °C erhalten werden, wobei sich herausstellte, dass das Edukt **105f** überhaupt nicht reagierte und sich ansonsten nur das Additionsprodukt von Isothiocyanat und *n*-Butyllithium gebildet hatte. Daraufhin wurde die Temperatur auf -40 °C erhöht und das Produkt konnte erhalten werden. Beim Syntheseversuch von **111c** fiel auf, dass die konkurrierenden Nebenreaktionen schneller ablaufen und daher andere Produkte entstehen. An der Synthese von **111g** wurde getestet, ob die Reaktion durch den

Austausch von THF durch Diethylether wie gewünscht abläuft, was jedoch nicht der Fall war. In Schema 2-67 sind die Produkte der Reaktion inklusive der jeweiligen Ausbeuten aufgeführt.

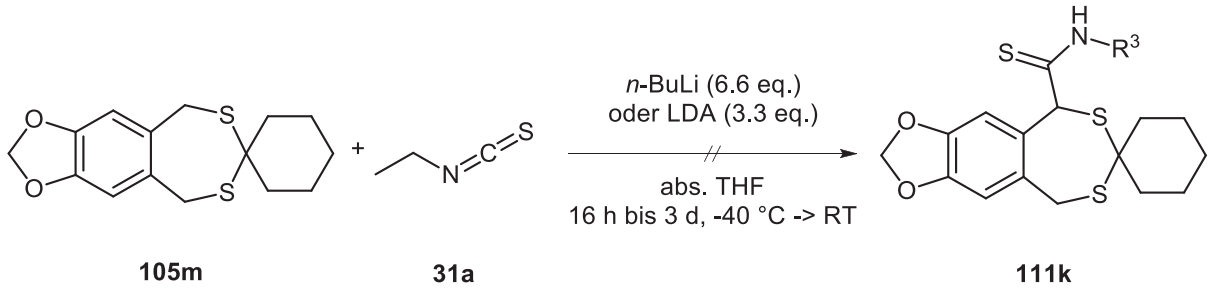


105a-b, d-g, i-j **31a, d, k** **111a-j**

	R^1	R^2		R^3	Verbindung
105a	Me	Me	**31a**	Et	**111a** (24 %)
105b	Me	Pr	**31a**	Et	**111b** (62 %)
105d			**31a**	Et	**111c** (kein Umsatz)
105e			**31a**	Et	**111d** (7 %)
105f			**31k**	Me	**111e** (kein Umsatz)
105f			**31a**	Et	**111f** (46 %)
105f			**31d**	*t*Bu	**111g** (kein Umsatz)
105g			**31a**	Et	**111h** (27 %)
105i			**31a**	Et	**111i** (22 %)
105j			**31a**	Et	**111j** (20 %)

Schema 2-67: Synthese der Benzodithiepin-basierten Thioamide **111a-j**

Das letzte Thioamid aus der Reihe der Benzodithiepine ist jenes mit Benzodioxol-Struktur (**111k**). Unter denselben Bedingungen wie die in Schema 2-67 aufgeführte Synthese wurde dieses jedoch nur in Spuren im Rohprodukt nachgewiesen und konnte dementsprechend nicht rein erhalten werden. Wird **105m** mit *in situ* erzeugtem LDA lithiiert, ist das Produkt **111k** ebenfalls nicht nachweisbar.

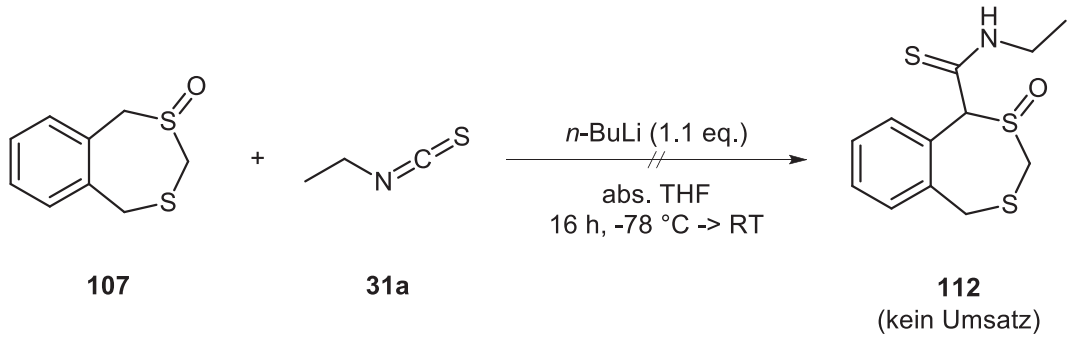


105m **31a** **111k**

Schema 2-68: Versuch der Synthese des Thioamids **111k**

2.8.5.2 Thioamide der Benzodithiepin-Sulfoxide

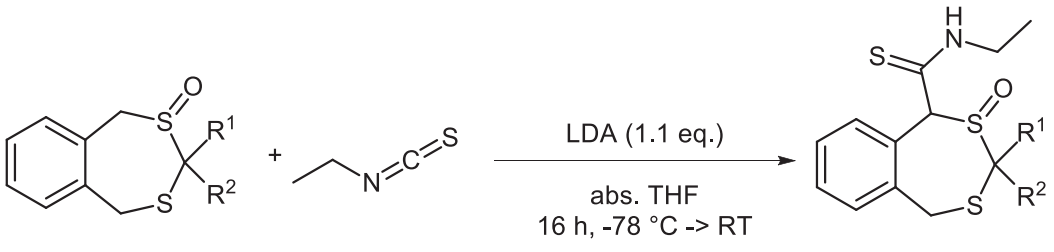
Die oxidierten Benzodithiepine, die Sulfoxide, wurden unter ähnlichen Bedingungen synthetisiert wie die nicht oxidierten Benzodithiepin-Thioamide. Das einfachste Sulfoxid ist wie bei den unoxidierten Benzodithiepinen das in der 3-Position unsubstituierte. Bei der Reaktion mit Ethylisothiocyanat **31a** konnte das resultierende Produkt **112** nicht erhalten werden. Eventuell könnte eine alternative Base wie Natriumhydrid oder LDA die Reaktion ermöglichen. Dies wurde aber nicht mehr durchgeführt.



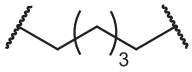
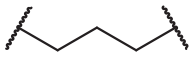
107 **31a** **112** (kein Umsatz)

Schema 2-69: Versuch der Synthese des Thioamids **112**

Die weiteren Thioamide, die auf dem Sulfoxid basieren, sind in Schema 2-70 abgebildet und wurden anders als beim Syntheseversuch von **112** mit *in situ* erzeugtem LDA lithiiert. Bei der Synthese von **113a** war die Ausbeute im Prinzip doppelt so hoch wie in Kapitel 4 angegeben, da eine Hälfte des Rohprodukts umkristallisiert wurde und der andere Teil einer Zersetzung bei der säulenchromatographischen Reinigung unterlag. Das Produkt **113c** konnte nicht erhalten werden, da das Edukt **108d** verunreinigt eingesetzt wurde, weil die Isolierung zuvor scheiterte. Obwohl in der Theorie Diastereomere entstehen sollten, zeigten die analytischen Untersuchungen (NMR) keine Hinweise darauf.



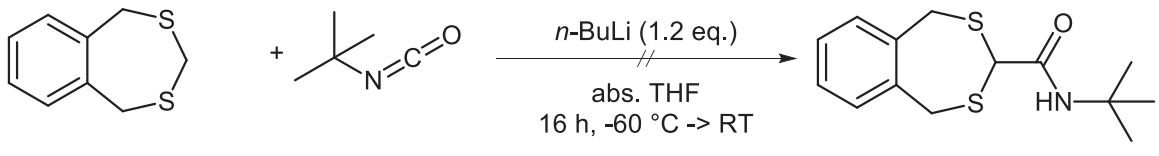
108a-b, d **31a** **113a-c**

	R^1	R^2	Verbindung
108a	Me	Me	**113a** (27 % bzw. 54 %)
108b			**113b** (50 %)
108d			**113c** (kein Umsatz)

Schema 2-70: Synthese der Thioamide **113a-c** der in der 3-Position alkylierten Benzodithiepin-Sulfoxide

2.8.5.3 Amid eines Benzodithiepins

Es wurde außerdem ein einziger Versuch unternommen, ein Amid auf Benzodithiepin-Basis herzustellen. Nach der Synthesevorschrift von Mori[75], die auch zu den analogen Thioamiden **110a-c** geführt hatte, wurde **103** mit *tert*.-Butylisocyanat **50** umgesetzt. Statt des gewünschten Produktes konnte nur das Additionsprodukt von *n*-Butyllithium mit dem Isocyanat gefunden werden.



103 **50** **114**

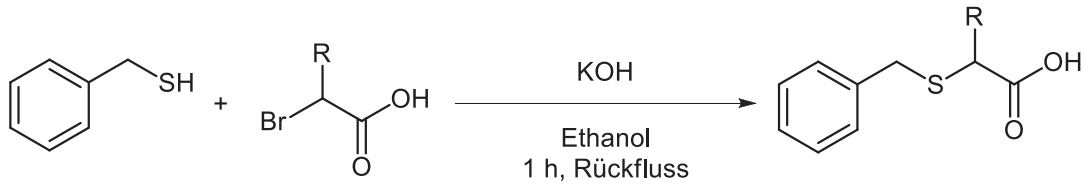
Schema 2-71: Versuch der Synthese eines Amids **114** auf Benzodithiepin-Basis

2.9 Thio- und Isothiochromanone

Die letzten innerhalb dieser Dissertation untersuchten Verbindungsklassen sind die Thio- und Isothiochromanone. Sie sind vergleichbar mit den erwähnten Benzopyranen. Die Isothiochromanone, die innerhalb dieser Arbeit hergestellt wurden, können mit den Isothiochromanonen aus anderen Arbeiten[28, 30] des Arbeitskreises verglichen werden. Dabei wurden bei den am Aromaten unsubstituierten Isothiochromanonen nur jene synthetisiert, die in der 3-Position einen Alkylsubstituenten aufweisen. Die methoxysubstituierten Derivate sind gänzlich neu und tragen in der 3-Position Wasserstoffatome oder eine Methylgruppe.

2.9.1 Synthese der Benzylsulfanylcarbonsäuren

Für den Aufbau des Isothiochromanon-Grundgerüstes wird angelehnt an eine Publikation von Owen[76] Benzylthiol **115** mit racemischen 2-Bromcarbonsäuren **116a-c** umgesetzt.

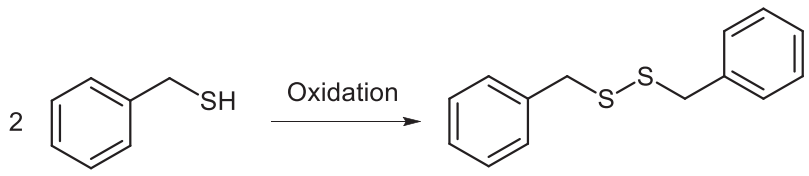


115 **116a-c** **117a-c**

	R	Verbindung
116a	Me	**117a** (86 %)
116b	Et	**117b** (77 %)
116c	Pr	**117c** (unsauber)

Schema 2-72: Synthese der Benzylsulfanylcarbonsäuren **117a-c**

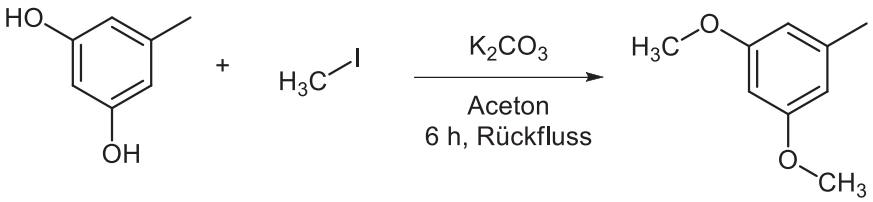
Bei der Synthese von **117c** trat eine Oxidation von **115** zum Dibenzyldisulfid auf, welches sich anschließend nicht vom gewünschten Produkt abtrennen ließ. Abhilfe könnte die Durchführung unter Inertbedingungen und/oder die Verkürzung der Reaktionsdauer leisten, was aber nicht mehr durchgeführt wurde.



115 **118**

Schema 2-73: Oxidation von Benzylthiol **115** zum Dibenzyldisulfid **118**

Zudem wurden auch Benzylsulfanylcarbonsäuren hergestellt, die über zwei Methoxysubstituenten im Aromaten verfügen. Dazu wurde zuerst 3,5-Dihydroxytoluol **119** in Anlehnung an eine frühere Publikation des Arbeitskreises[77] zweifach methyliert.

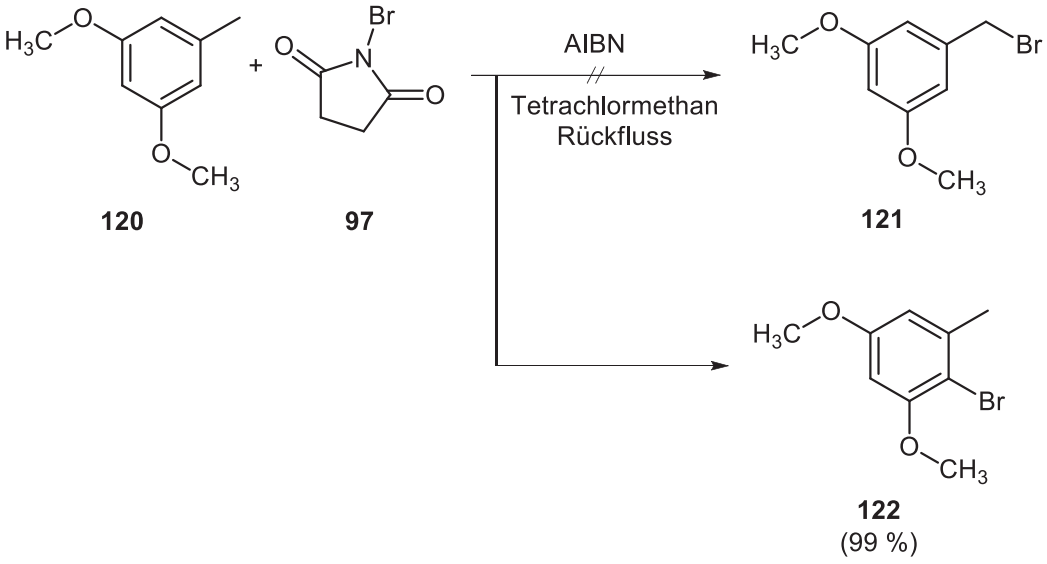


119 **90** **120**
(71 %)

Schema 2-74: Methylierung von 3,5-Dihydroxytoluol **119** zu 3,5-Dimethoxytoluol **120**

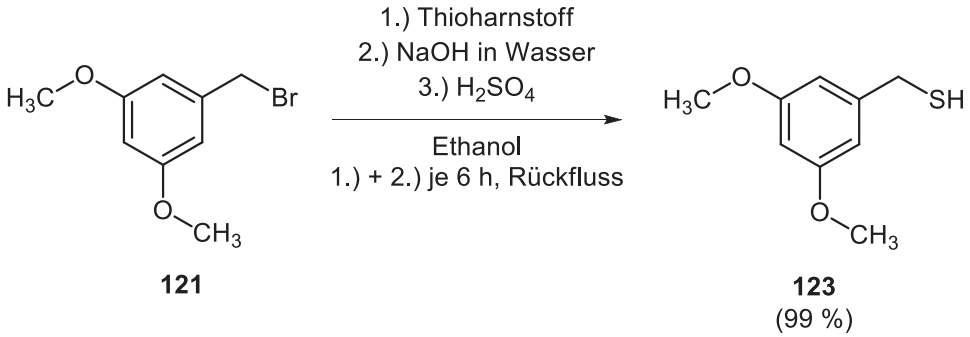
Nach einer bekannten Vorschrift[59] für die radikalische Bromierung wurde, wie auch bei der Synthese der Benzodithiepine, versucht, die benzylische Methylgruppe zu bromieren. Statt aber das gewünschte 3,5-Dimethoxybenzylbromid **121** zu erhalten,

wurde am aromatischen Kern im Sinne einer elektrophilen aromatischen Substitution bromiert. Dies ist auf die stark aktivierenden Methoxygruppen zurückzuführen, die mit ihrem positiven mesomeren Effekt die Kernbromierung durch eine erhöhte Elektronendichte im Aromaten begünstigen. Zudem aktiviert die Methylgruppe den Aromaten durch ihren positiven induktiven Effekt. Diese Aktivierung ist so stark, dass selbst unter den Bedingungen für eine radikalische Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) **97** mit AIBN als Radikalstarter die elektrophile Substitution schneller als der radikalische Mechanismus abläuft.



Schema 2-75: Bromierung von 3,5-Dimethoxytoluol **120**

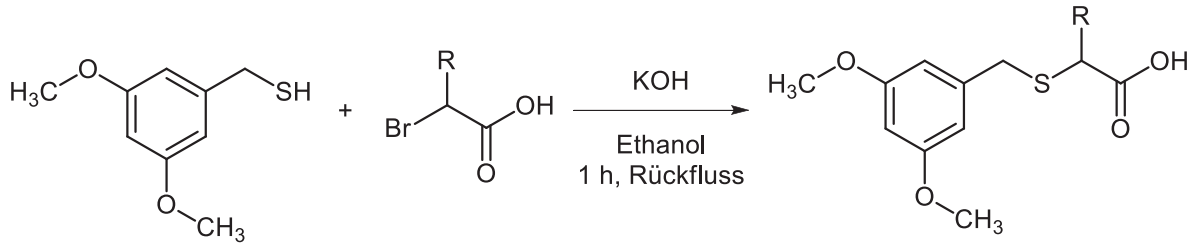
Da die Bromierung in der Seitenkette erfolgte, wurde **121** käuflich erworben und auf dieselbe Weise mit Thioharnstoff zum Benzylthiol umgesetzt wie bei den Benzodithiepinen.[62] Diese Reaktion verlief auch hier mit sehr hoher Ausbeute, allerdings ist darauf zu achten, die Reaktionsdauer möglichst kurz zu halten, da ansonsten abermals eine Oxidation zu den korrespondierenden Disulfiden stattfindet.



121 **123** (99 %)

Schema 2-76: Synthese des substituierten Benzylthiols **123**

Das Benzylthiol **123** wurde danach wie das unsubstituierte Benzylthiol **115** mit verschiedenen racemischen 2-Bromcarbonsäuren zu den Benzylsulfanylcarbonsäuren umgesetzt.[76] Bei der Synthese von **124b** wurde nur das Edukt erhalten. Bei der Zugabe von Natriumiodid wurde das Edukt zunächst teilweise zu **124b** umgesetzt und anschließend mit Ethanol verestert.

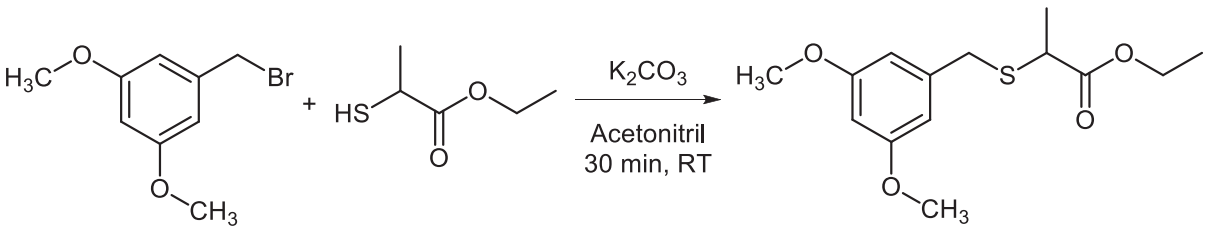


123 **116a, d** **124a-b**

	R	Verbindung
116d	H	**124a** (44 %)
116a	Me	**124b** (kein Umsatz)

Schema 2-77: Synthese der zweifach methoxysubstituierten Benzylsulfanylcarbonsäuren **124a-b**

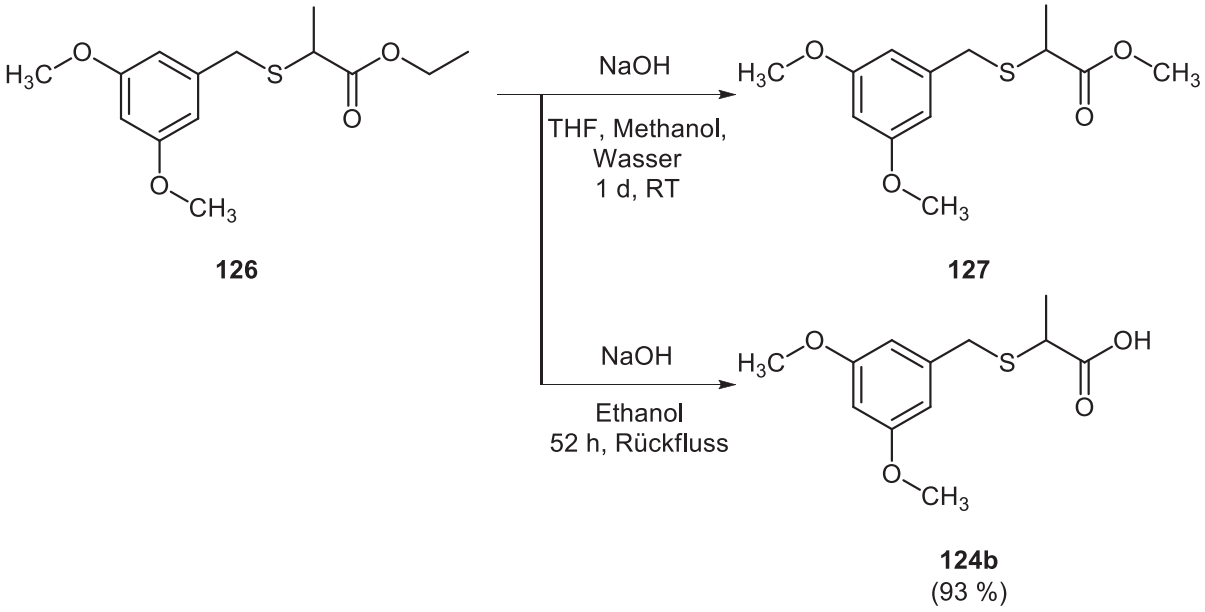
Aufgrund der Tendenz mit 2-Brompropansäure **116a** den entsprechenden Ethylester zu bilden, wurde dieser gezielt hergestellt. Nach einem Patent[78] bzw. einer Vorschrift von Burkard[79] wurde 3,5-Dimethoxybenzylbromid **121** mit Ethyl-2-mercaptopropionat **125** im Zuge einer Kondensation zum resultierenden Ethylester **126** umgesetzt.



123 **125** **126** (81 %)

Schema 2-78: Synthese von Ethyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropionat **126**

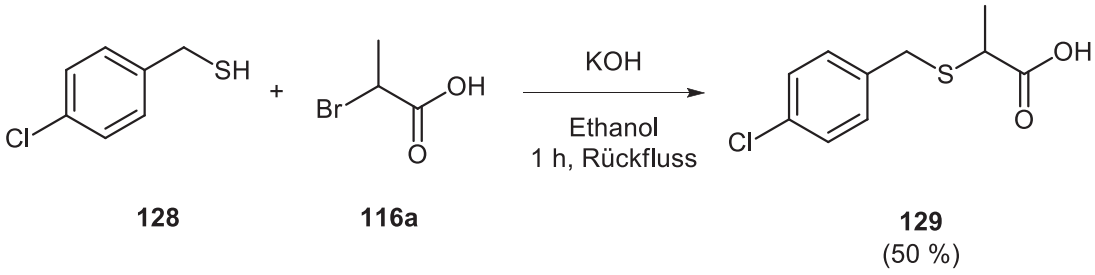
Der Ester **126** wurde im Anschluss nach einer Publikation von Hardouin[80] zur Carbonsäure **124b** umgesetzt. Dabei findet bei der Verwendung von Methanol als Lösemittel eine Umesterung zum Methylester **127** statt. Wird Methanol gänzlich weggelassen, so findet keine Reaktion des Eduktes statt. Um die Umesterung zu vermeiden, wurde in der Folge Ethanol als Lösemittel gewählt. Außerdem war die Erhöhung der Reaktionsdauer und der Temperatur für einen quantitativen Umsatz unerlässlich.



126 **127** **124b** (93 %)

Schema 2-79: Umesterung (**127**) bzw. Verseifung (**124b**) des Ethylesters **126**

Eine weitere Benzylsulfanylcarbonsäure wurde ausgehend von 4-Chlorbenzylthiol **128** mit racemischer 2-Brompropansäure **116a** synthetisiert.



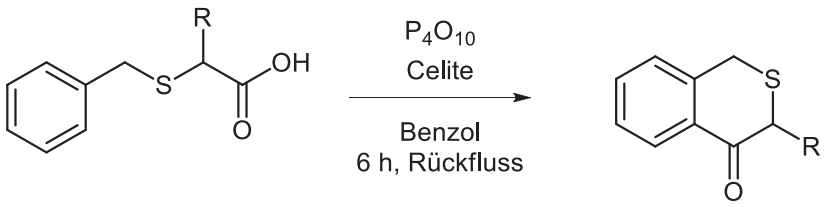
128 **116a** **129** (50 %)

Schema 2-80: Synthese der chlorsubstituierten Benzylsulfanylcarbonsäure **129**

2.9.2 Ringschluss zum Isothiochromanon

Der Ringschluss zum Isothiochroman-4-on **131a-c** erfolgt nach einer Vorschrift von Kiang.[81] Formal findet dabei eine Abspaltung von Wasser statt, die durch Phosphorpentoxid begünstigt wird. Außerdem wird Celite, also ungebrannte

Kieselgur, die aus den Schalen fossiler Kieselalgen gewonnen wird, eingesetzt. Einerseits wird durch die Adsorption der Reaktanden am amorphen Siliciumdioxid die Oberfläche vergrößert, an der sich diese statistisch näher aneinander befinden als in der Lösung, andererseits lassen sich am Ende der Reaktion sämtliche feste Bestandteile besser filtrieren. Die Ausbeuten sinken dabei erwartungsgemäß mit zunehmendem sterischen Anspruch des Restes.



130, 117a-b **131a-c**

	R	Verbindung
130	H	**131a** (64 %)
117a	Me	**131b** (23 %)
117b	Et	**131c** (kein Umsatz)

Schema 2-81: Ringschluss mit Phosphorpentoxid zu den Isothiochroman-4-onen **131a-c**

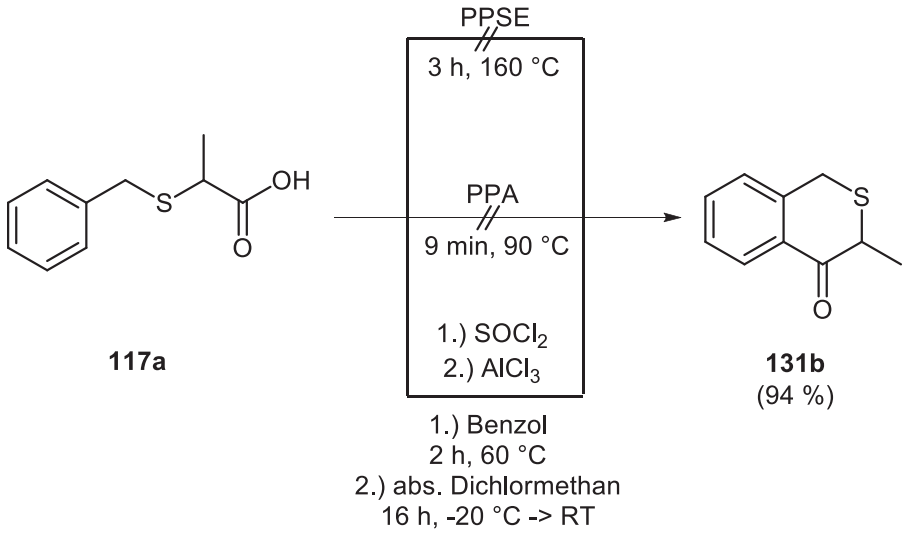
Zur Steigerung der Ausbeuten wurden noch andere Verfahren zum Ringschluss an Verbindung **117a** untersucht.

Die erste Methode ist analog zu der Synthese der Diazoxide mit PPSE, da auch dort eine Abspaltung von Wasser erfolgte. Prinzipiell entsteht zwar auch das Produkt aber auch eine große Zahl anderer Produkte. Eventuell könnte das Produkt erfolgreich destilliert werden.

Eine weitere untersuchte Methode ist die Wasserabspaltung mit Hilfe von Polyphosphorsäure (PPA) nach Wempe[82]. Dabei wird das Produkt in kleinen

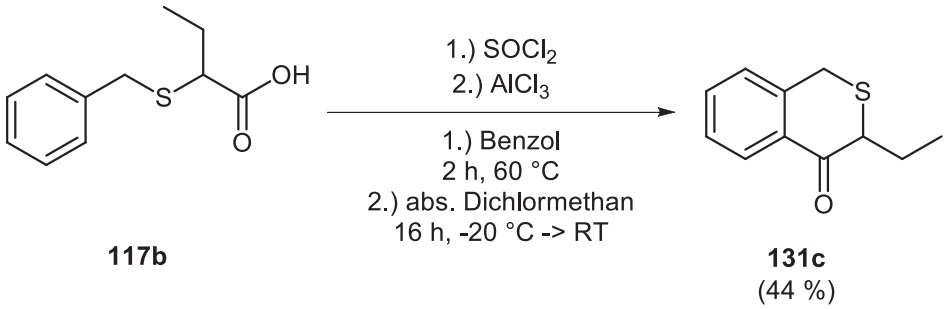
Mengen gebildet, aber es findet kaum Umsatz statt. Durch den geringen Umsatz lässt sich nur schwer feststellen, ob Nebenreaktionen auftreten. Abhilfe könnte die Verlängerung der Reaktionszeit schaffen. Dies wurde allerdings nicht mehr durchgeführt.

Die dritte Methode verläuft über die Synthese des Carbonsäurechlorids. Die Carbonsäure wird nach einer Publikation von Gundermann[83] mit Thionylchlorid umgesetzt und anschließend mit Aluminiumchlorid einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung unterworfen. Dies ist mit 94 % Ausbeute die erfolgreichste der untersuchten Methoden.



Schema 2-82: Alternative Methoden für den Ringschluss zum 3-Methylisothiochroman-4-on **131b**

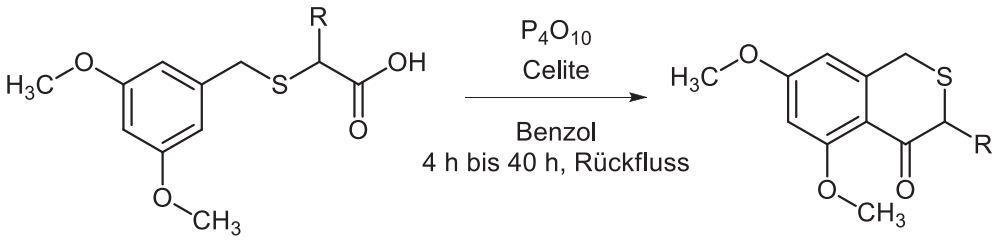
Die Reaktion über das Säurechlorid wurde außerdem für die zuvor gescheiterte Synthese von 3-Ethylisothiochroman-4-on **131c** herangezogen und lieferte dieses in akzeptabler Ausbeute.



117b **131c** (44 %)

Schema 2-83: Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung zum 3-Ethylisothiochroman-4-on **131c**

Die Syntheseroute nach Kiang[81] wurde auch für die Synthese der methoxysubstituierten Isothiochromanone verwendet, wobei die Reaktionsdauer bei **124a** vier Stunden und bei **124b** bei 40 Stunden lag. Bei einer Reaktionsdauer von sechs Stunden wurde bei der Synthese von **132b** kein Produkt gebildet. Wird der Ester **126** direkt in dieser Synthese eingesetzt, findet keine Umsetzung statt.



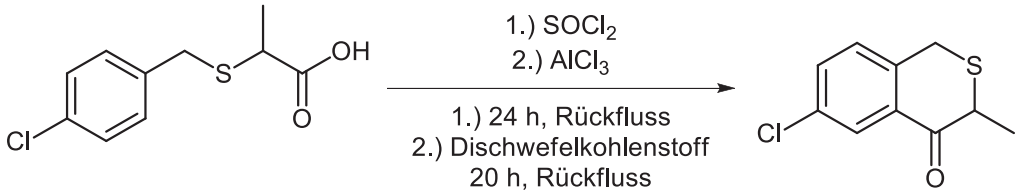
124a-b **132a-b**

	R	Verbindung
124a	H	**132a** (37 %)
124b	Me	**132b** (12 %)

Schema 2-84: Ringschluss der methoxysubstituierten Benzylsulfanylcarbonsäuren **124a-b** zu den entsprechenden Isothiochroman-4-onen **132a-b**

Zur Synthese von 6-Chlor-3-methylisothiochroman-4-on **133** wurde der Weg über das Säurechlorid gewählt, allerdings nach alternativen Vorschriften für die Bildung

des Säurechlorids[40] und für die Friedel-Crafts-Acylierung[84], bei der das Produkt nicht gebildet wurde.



129 **133** (kein Umsatz)

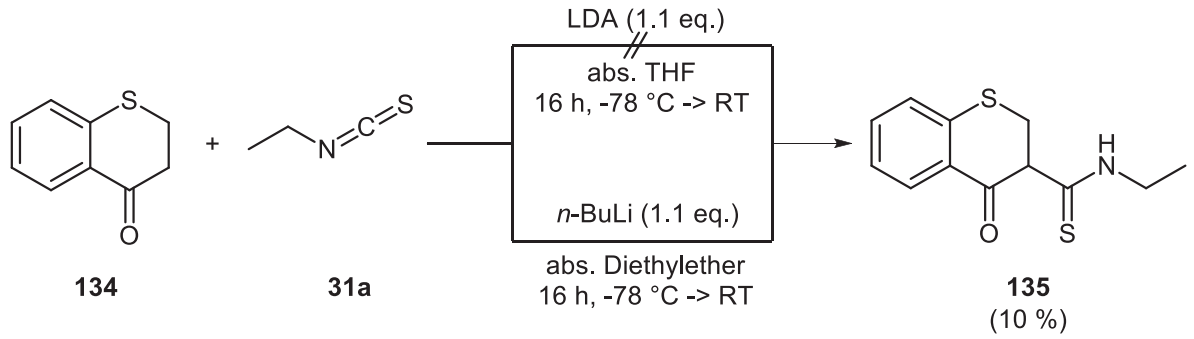
Schema 2-85: Versuch der intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung von **129** zu **133**

2.9.3 Synthese der Thioamide mit Thio- und Isothiochromanon-Grundgerüst

In diesem Teilkapitel wird die Synthese der Thioamide auf Thio- und Isothiochromanon-Basis beschrieben.

2.9.3.1 Thioamid mit Thiochromanon-Grundstruktur

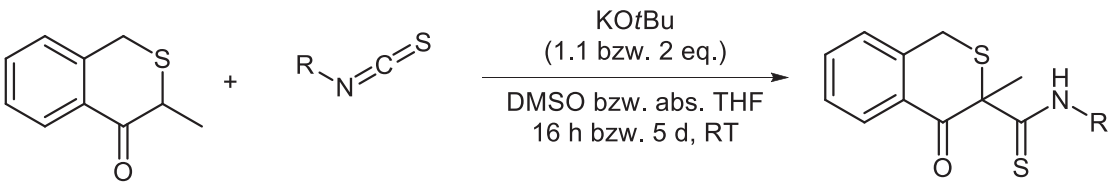
Das für diese Synthese verwendete Thiochroman-4-on **134** wurde käuflich erworben. Zunächst wurde versucht, **134** mit LDA zu lithiieren und mit Ethylisothiocyanat **31a** umzusetzen. Dabei wird das Produkt **135** nur in Spuren gebildet. Wird stattdessen die direkte Lithiierung mit *n*-Butyllithium durchgeführt, so entsteht das Produkt in für die Isolierung ausreichender Menge.



Schema 2-86: Synthese des Thioamids auf Thiochromanon-Basis **135**

2.9.3.2 Thioamid mit Isothiochromanon-Grundstruktur

Die einfachsten in dieser Arbeit behandelten Thioamide mit Isothiochromanon-Grundgerüst sollten nach einer Publikation von Böhme[85] hergestellt werden. Dabei erfolgte die Deprotonierung mit Kalium-*tert.*-butanolat für den Fall von Ethylisothiocyanat **31a** in Dimethylsulfoxid (DMSO) und für *exo*-Norbornylisothiocyanat **31h** und *tert*.-Butylisothiocyanat **31d** in absolutiertem THF. Die Reaktionszeit betrug beim Abfangen mit **31a** und **31d** 16 Stunden, mit **31h** fünf Tage. Die Arbeit von Franke[30] hatte gezeigt, dass DMSO ohne große Probleme durch THF ersetzt werden kann. Bei diesen Reaktionen wurden die Produkte allerdings nicht oder nur in schlechten Ausbeuten gebildet, was im Fall von **136c** auf den großen sterischen Anspruch des Norbornylrestes zurückzuführen sein könnte.

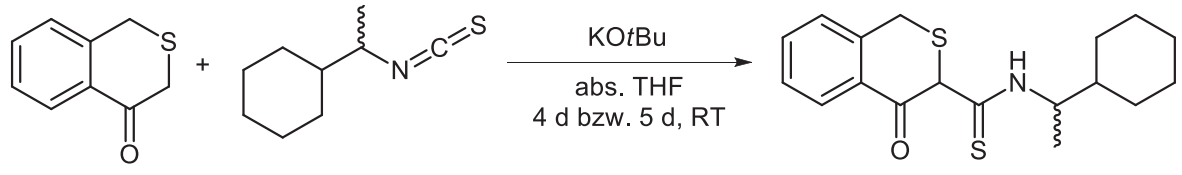


131b **31a, d, h** **136a-c**

	R	Verbindung
31a	Et	**136a** (kein Umsatz)
31d	*t*Bu	**136b** (5 %)
31h	Norbornyl	**136c** (kein Umsatz)

Schema 2-87: Versuch der Synthese der Thioamide **136a-c**

Um die Frage zu klären, inwieweit sich Stereozentren auf die Affinität der potentiellen Kaliumkanalöffner auswirken, wurde zunächst das Isothiochroman-4-on **131a** mit den beiden Enantiomeren von 1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31k** ((*R*)-Enantiomer) und **31l** ((*S*)-Enantiomer) umgesetzt. Unter allen getesteten Basen (*n*-Butyllithium, LHMDS, KHMDS, LDA, Kalium-*tert*.-butanolat) hat sich Kalium-*tert*.-butanolat als die beste Wahl erwiesen, obwohl sie in THF nicht gelöst, sondern als Suspension vorliegt. Dennoch wurden mit einigen dieser Basen geringe Umsätze zum jeweiligen Produkt verfolgt. Die gewählte Synthesemethode ist an die Publikation von Böhme[85] angelehnt.



131a **31k-l** **137a-b**

	Stereopräfix	Verbindung
31k	*R*	**137a** (12 %)
31l	*S*	**137b** (20 %)

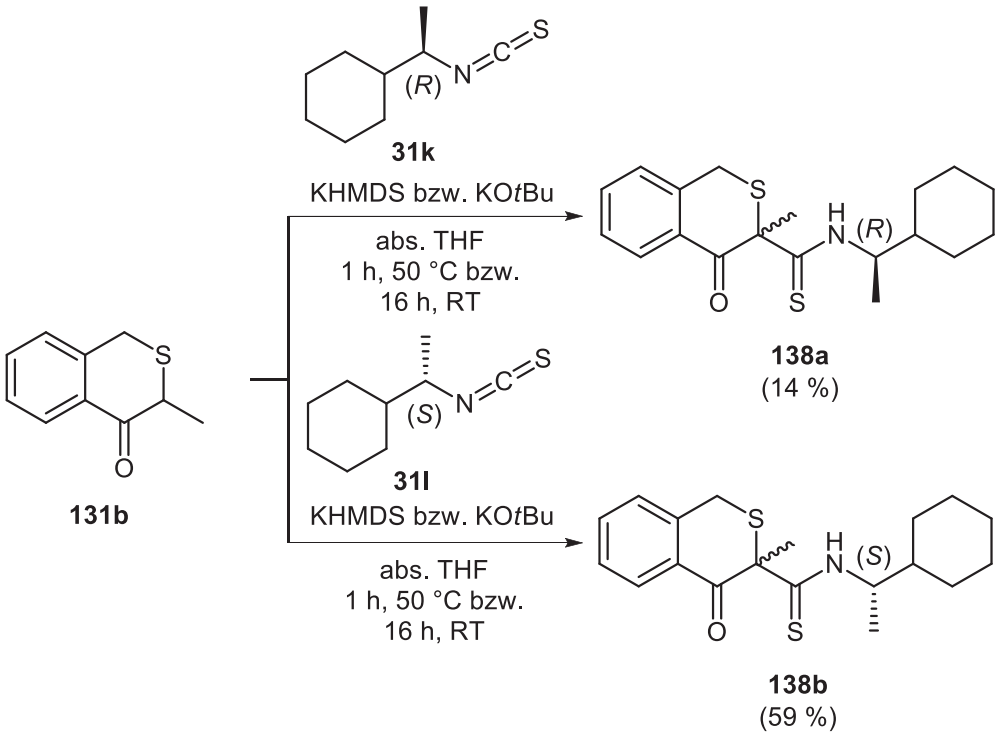
Schema 2-88: Synthese der beiden chiralen Thioamide **137a-b**

An dieser Stelle sei erwähnt, dass die gebildeten Produkte **137a-b**, wie alle Isothiochromanon-Thioamide, die über ein Wasserstoffatom in der 3-Position verfügen, hauptsächlich in der enolischen Form vorliegen und deshalb in dieser Position eventuelle Stereozentren schnell zum Racemat äquilibrieren.

Schema 2-89: Keto-Enol-Tautomerie der Isothiochromanon-Thioamide

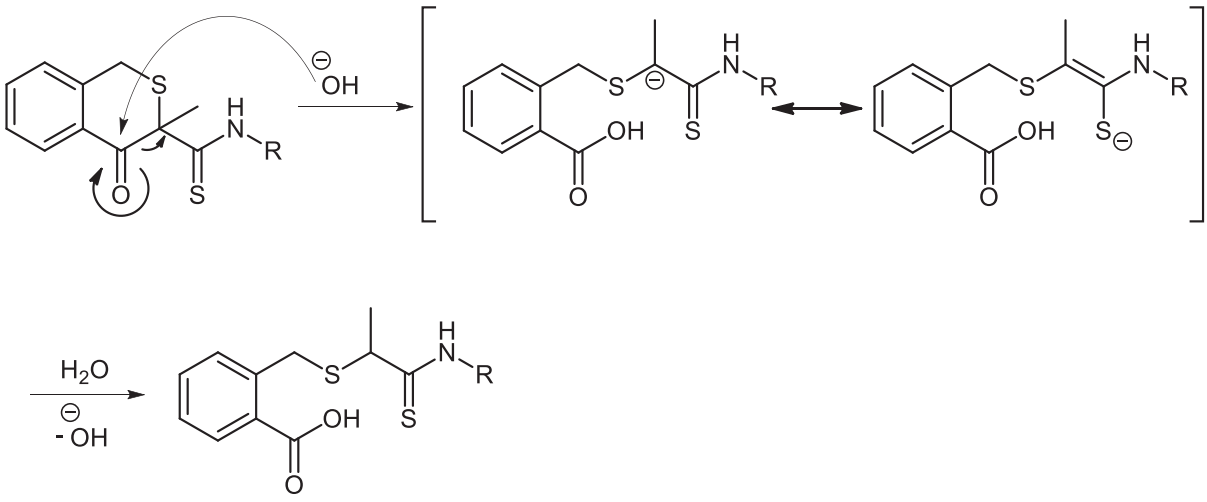
Die Umsetzung mit den chiralen Isothiocyanaten **31k-l** wurde auch am 3-Methylisothiochroman-4-on **131b** durchgeführt. Bei dieser Reaktion wurden viele Basen getestet, da eine unerwartete Nebenreaktion stattfand, die später genauer betrachtet wird. Dies ist auch der Grund dafür, dass Verbindung **138a** durch Deprotonierung mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) und Verbindung **138b** mit Kalium-*tert*.-butanolat erhalten wurde. Das Diastereomerenverhältnis liegt bei

ungefähr 2:1, wobei nicht ermittelt wurde, welches der beiden bevorzugt gebildet wurde.



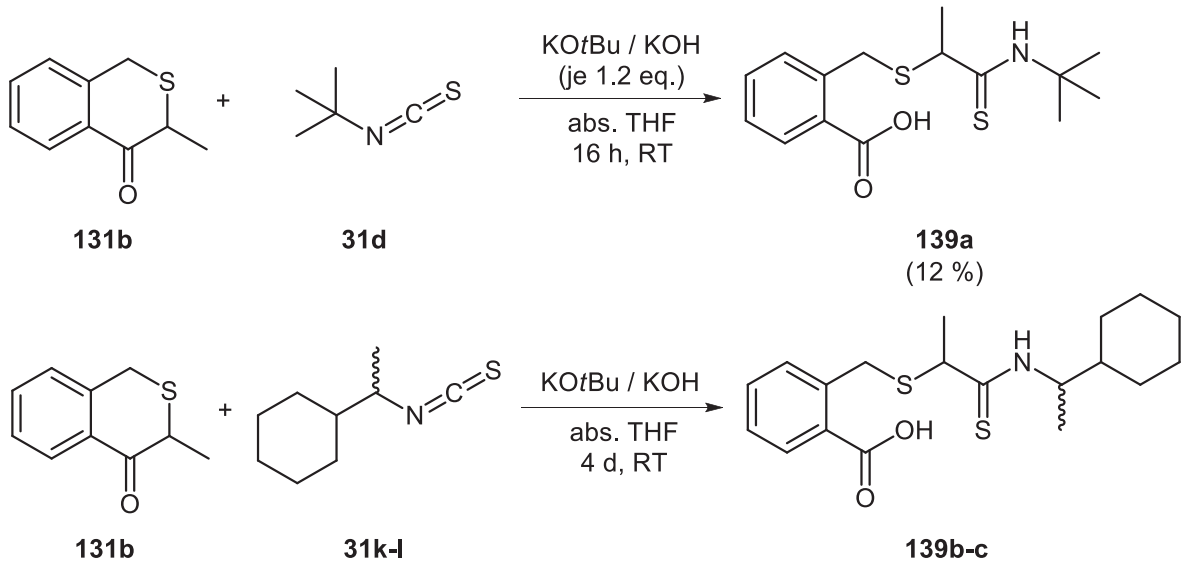
Schema 2-90: Synthese der diastereomeren Thioamide **138a-b**

Bei der ebenfalls nach Böhme[85] durchgeführten Synthesen der Thioamide mit 3-Methylisothiochroman-4-on-Grundgerüst muss penibel darauf geachtet werden, dass das Kalium-*tert*.-butanolat auf keinen Fall bereits mit Wasser reagiert hat, da sich dabei Kaliumhydroxid bildet, welches beim entstandenen Thioamid zu einer ringöffnenden Retro-Claisen-Kondensation (genauer: Retro-Dieckmann-Kondensation) führt. Diese Reaktion erfolgt bei allen in der 3-Position alkylsubstituierten Isothiochromanon-Thioamiden sehr schnell. So wurde in NMR-Experimenten festgestellt, dass diese mit äquimolarer Menge an Kaliumhydroxid in DMSO bei 60 °C innerhalb von nur fünf Minuten zu einem quantitativen Umsatz zu der resultierenden Benzoesäure führen.



Schema 2-91: Mechanismus der ringöffnenden Retro-Claisen-Kondensation bei den in der 3-Position alkylierten Isothiochromanon-Thioamiden

Als die Neigung zur Ringöffnung bekannt und untersucht wurde, konnten die entsprechenden Benzoesäuren gezielt synthetisiert werden. Die beiden zu **138a-b** analogen Benzoesäuren **139b-c** wurden allerdings noch mit Kalium-*tert*.-butanolat, welches teilweise hydrolysiert war, hergestellt, während die zu **136b** analoge Benzoesäure **139a** mit äquimolaren Mengen an Kalium-*tert*.-butanolat und Kaliumhydroxid erhalten wurde.



131b **31d** **139a** (12 %)

131b **31k-l** **139b-c**

	Stereopräfix	Verbindung
31k	*R*	**139b** (27 %)
31l	*S*	**139c** (5 %)

Schema 2-92: Synthese der Benzoesäuren **139a-c**

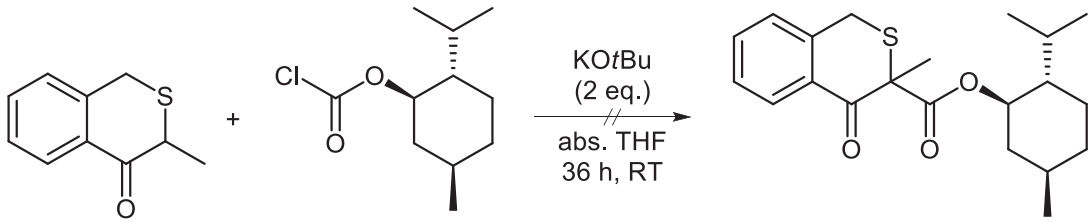
Die letzten Thioamide wurden basierend auf den zweifach methoxysubstituierten Isothiochromanonen hergestellt. Bei dem Syntheseversuch von **140a** wurde zum einen DMSO als Lösemittel und zum anderen nur ein Äquivalent Base verwendet. Eventuell wäre der Versuch mit den Bedingungen der Synthesen von **140b-d** erfolgreich verlaufen. Dies wurde aber nicht mehr durchgeführt.

132a-b **31a, d, m** **140a-d**

	R^1		R^2	Verbindung
132a	H	**31a**	Et	**140a** (kein Umsatz)
132b	Me	**31a**	Et	**140b** (18 %)
132b	Me	**31m**	Pr	**140c** (59 %)
132b	Me	**31d**	*t*Bu	**140d** (kaum Umsatz)

Schema 2-93: Synthese der Thioamide **140a-d**

Da die Verseifung des Esters **126** erfolgreich verlief, wurde versucht, mit (-)-Chlorameisensäurementhylester **141** eine diastereoselektive Synthese eines Thioamids mit 3-Methylisothiochroman-4-on-Basis zu erreichen. Die Bildung des Menthylesters **142** sollte wegen der relativ nahen Stereoinformation des Menthylrestes eine gewisse Diastereoselektivität aufweisen. Auch diese Synthese fand in Anlehnung an den Artikel von Böhme[85] mit Kalium-*tert*.-butanolat in THF statt. Der gewünschte Menthylester **142** wurde dabei aber nicht erhalten und so entfielen auch die folgenden Schritte des Austauschs des Menthylrestes durch ein Amin und der dann folgende Schwefel-Sauerstoff-Austausch mit Lawessons Reagenz.



131b **141** **142**

Schema 2-94: Versuch der Bildung des Menthylesters **142**

2.10 Zellphysiologische Untersuchungen der synthetisierten neuen Kaliumkanalöffner[86]

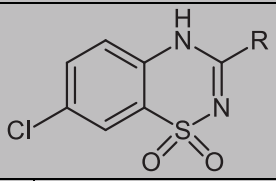
Die zellphysiologischen Untersuchungen der Wirkstoffe an den verschiedenen Kombinationen aus Rezeptoreinheit und Kanaleinheit werden im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. Lemoine am Institut für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Dabei liegt das Augenmerk zum einen auf den Radioligandbindungsstudien ([^{3}H]P1075), die zur Ermittlung der Bindungsaffinität (K_D bzw. pK_D) der Substanzen zum entsprechenden SUR dienen, und zum anderen darauf, wie die Kanaleinheiten auf diese Bindung reagieren. Das Öffnen und Schließen des Kaliumkanals lässt sich am Membranpotential der entsprechenden Zelle ablesen. Dazu wird auf ein spezielles Fluoreszenzverfahren zurückgegriffen, bei dem der Fluoreszenzfarbstoff $DiBAC_4(3)$ Verwendung findet. Zur Kontrolle der agonistischen Wirkung einer Substanz wird eine Blindprobe mit dem Antagonisten Glibenclamid **1** durchgeführt. Mit Hilfe der Fluoreszenzmessung lässt sich die halbmaximal wirksame Konzentration der jeweiligen Substanz ermitteln (EC_{50} bzw. pEC_{50}) Die für diese *in vitro*-Untersuchungen verwendeten HEK293-Zellen (human embryonic kidney) exprimieren stabil die murine Kaliumkanal/Rezeptor-Kombination SUR2B/K_{ir}6.1[87], welche stellvertretend für die Zellen der glatten Gefäßmuskulatur untersucht werden, die CHO-Zellen (chinese hamster ovary) die menschliche Kaliumkanal/Rezeptor-Kombination SUR1/K_{ir}6.2.

In den folgenden Teilkapiteln sind alle im Zuge dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen aufgeführt, wobei nicht an allen jede Art von Messung durchgeführt wurde.

2.10.1 Physiologische Ergebnisse der Diazoxid-Derivate

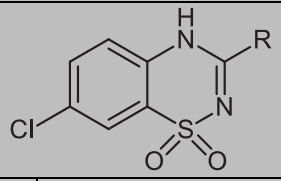
In den nachstehenden Tabellen sind alle Ergebnisse[86] der physiologischen Experimente aufgeführt, wobei leere Zellen bedeuten, dass die jeweilige Messung nicht durchgeführt wurde:

Tabelle 2-1: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) und der Werte für die Hyperpolarisation des Membranpotentials (pEC_{50}) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der alkylierten Diazoxid-Derivate im Vergleich mit Diazoxid **4**

Diazoxid-Derivate		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**				**CHO-Zellen (SUR1/K_{ir}6.2)**		**Selektivität**	
		[^{3}H]P1075 Radioligand-bindung		$DiBAC_4(3)$ Membran-potentialeffekt		$DiBAC_4(3)$ Membran-potentialeffekt			
Nr.	**R**	**pK_D**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	Δ	**ASD**
4	CH_3	4.97	0.02	5.14	0.02	4.72	0.02	0.42	0.03
15a	Cyclohexyl	5.85	0.02	5.65	0.02	4.31	0.06	1.34	0.06
15b	Cyclohexylmethyl	5.94	0.03	5.83	0.03	4.32	0.08	1.51	0.08
15c	Cyclopentyl	6.23	0.03	6.09	0.02	5.39	0.02	0.70	0.03
15d	Cyclopentylmethyl	5.97	0.03	5.66	0.03	4.43	0.02	1.23	0.04
15e	Cyclobutyl	6.02	0.02	6.22	0.02	5.14	0.02	1.08	0.03
15f	Cyclobutylmethyl	5.86	0.02	5.84	0.02	5.09	0.04	0.75	0.05
15g	Cyclopropyl	5.65	0.02	6.04	0.03	5.47	0.02	0.57	0.04
15h	4-*tert*.-Butylcyclohexyl	4.50	0.09	-	-	-	-	-	-
15j	Pentyl	5.65	0.04	-	-	-	-	-	-
15k	Ethenyl	5.07	0.06	-	-	-	-	-	-
15l	1-Butenyl	5.32	0.02	5.46	0.02	4.67	0.02	0.79	0.03
15m	2-Methylprop-1-enyl	5.67	0.02	5.41	0.02	3.55	0.07	1.86	0.07

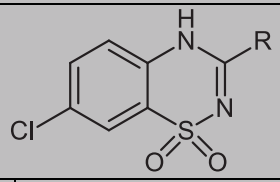
Δ = pEC_{50}(SUR2B/K_{ir}6.1) - pEC_{50}(SUR1/K_{ir}6.2), ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Tabelle 2-2: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der heteroalkylierten Diazoxid-Derivate

Diazoxid-Derivate		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**	
		[^{3}H]P1075 Radioligandbindung	
Nr.	**R**	**pK_D**	**ASD**
17c	Methoxyethyl	4.58	0.02
17d	Ethoxymethyl	4.28	0.03

ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Tabelle 2-3: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) und der Werte für die Hyperpolarisation des Membranpotentials (pEC_{50}) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der aromatisch substituierten Diazoxid-Derivate

Diazoxid-Derivate		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**				**CHO-Zellen (SUR1/K_{ir}6.2)**		**Selektivität**	
		[^{3}H]P1075 Radioligand-bindung		DiBAC$_4$(3) Membran-potentialeffekt		DiBAC$_4$(3) Membran-potentialeffekt			
Nr.	**R**	**pK_D**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	**Δ**	**ASD**
19a	Phenyl	5.17	0.03	4.98	0.03	4.34	0.03	0.64	0.05
19b	Benzyl	5.57	0.03	5.55	0.03	4.31	0.01	1.24	0.03
19c	4-Nitrobenzyl	5.30	0.03	-	-	-	-	-	-
19e	2-Phenylethyl	5.43	0.03	-	-	-	-	-	-
19f	*rac*-1-Phenylethyl	5.62	0.03	-	-	-	-	-	-
19g	(*S*)-1-Phenylethyl	-	-	-	-	-	-	-	-
19h	(*R*)-1-Phenylethyl	-	-	-	-	-	-	-	-
19i	2-(3-Methoxyphenyl)ethyl	5.36	0.03	-	-	-	-	-	-
19n	Naphthalin-2-ylmethyl	4.16	0.15	-	-	-	-	-	-
19o	6-Methoxynaphthalin-2-yl	zu lipophil für Messungen							
19p	Pyridin-2-yl	3.92	0.05	-	-	-	-	-	-
19q	Thiophen-2-yl	5.41	0.02	5.13	0.02	4.30	0.02	0.83	0.03
19r	Thiophen-2-ylmethyl	5.57	0.06	-	-	-	-	-	-

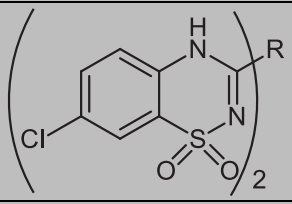
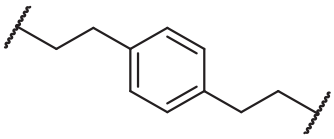
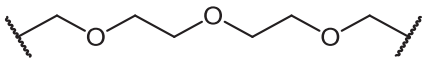
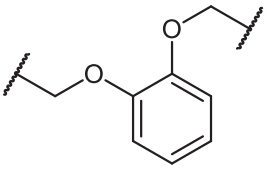
Δ = pEC_{50}(SUR2B/K_{ir}6.1) - pEC_{50}(SUR1/K_{ir}6.2), ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Aufgrund der Ergebnisse können einige Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Die Verbindungen **15a**, **15c**, **15e** und **15g** variieren bezüglich der Ringgrößen und weisen allesamt eine höhere Affinität und einen größeren Einfluss auf das Membranpotential auf als das Stammdiazoxid **4**. Dabei liegen die Konzentrationen im submikromolaren Bereich und erreichen damit fünf- bis zehnmal so hohe Wirksamkeit an HEK293-Zellen wie **4**. Dennoch fällt der Zuwachs der Wirkung an CHO-Zellen im Vergleich schwächer aus, das heißt, die Selektivität ist im Vergleich mit **4** signifikant gestiegen. Im Vergleich mit kleineren Ringgrößen weist **15a** eine geringfügig kleinere Wirksamkeit auf, allerdings eine deutlich niedrigere an CHO-Zellen.
- Die Einführung einer Methylengruppe zwischen Diazoxid-Grundstruktur und Rest in der 3-Position zur Erhöhung des sterischen Anspruchs und der Flexibilität hat deutliche Auswirkungen auf die Affinität und die Wirksamkeit. Wird **19a** mit **19b** verglichen, so zeigt sich für **19b** eine vierfach höhere Selektivität als bei **19a**. Diese Beobachtung zeigt sich auch bei den Verbindungen **19q-r**. Die direkte Bindung eines Phenylrings an das Diazoxid-Grundgerüst scheint für Affinität und Wirksamkeit nicht von Vorteil zu sein.
- Die Verbindungen **15b**, **15d** und **15f** zeigen eine klare Abhängigkeit zwischen Ringgröße und Selektivität. Je größer der Cycloalkylring ist, desto höher ist die Selektivität. Dabei bleibt die Aktivität am SUR2B-K_{ATP}-Kanal relativ konstant, aber die Affinität am SUR1-K_{ATP}-Kanal sinkt deutlich. Die Selektivität steigert sich bis zu Verbindung **15b** auf 1.51.
- Keine der aufgeführten Verbindungen weist eine Selektivität zugunsten der SUR1-K_{ATP}-Kanäle auf, wie es bei mit Verbindung **7** vergleichbaren Derivaten der Fall ist.
- Ein sehr rigider Rest wie in Verbindung **15h** senkt die Affinität immens.
- Die alkyl- oder alkenylsubstituierten Derivate **15j-m** weisen ebenfalls relativ hohe Affinitäten auf. Die Tendenzen zeigen, dass diese mit zunehmender Verzweigung und Größe des Restes immer mehr ansteigt. Verbindung **15m** besitzt an SUR1-K_{ATP}-Kanälen nur eine äußerst schwache Wirksamkeit, weswegen die Selektivität auf 1.86 (72-fach höhere Wirkung an SUR2B als an SUR1) ansteigt.

- Die Einführung von Etherfunktionen (**17c-d**) lässt die Affinität stark sinken (Vergleich mit **15j**).
- Bei den aromatisch und heteroaromatisch substituierten Diazoxiden ähneln sich die Affinitäten. Werden die aromatischen Reste zu groß (**19n**), fällt die Affinität stark ab. Ebenso ist das Derivat mit einem Pyridinrest (**19p**) kaum affin.

Tabelle 2-4: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der verbrückten Diazoxid-Derivate

Diazoxid-Derivate		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**	
		[^{3}H]P1075 Radioligandbindung	
Nr.	**R**	**pK_D**	**ASD**
29c		zu lipohil für Messungen	
29e		5.05	0.05
29f		-	-

ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Eine Interpretation bzw. ein Vergleich der Daten der zweikernigen Diazoxide ist aufgrund fehlender untersuchter analoger Substanzen nicht möglich. Prinzipiell ist eine signifikante Bindungsaffinität zu beobachten. Wichtig ist es hier, einigermaßen

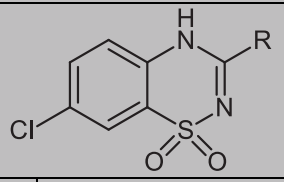
wasserlösliche Derivate zu synthetisieren, für die die gewählte Untersuchungsmethode geeignet ist.

2.10.2 High Performance Computing der Volumina der Diazoxid-Derivate

Das Verhältnis zwischen der Größe des jeweiligen Restes in der 3-Position der Diazoxid-Derivate und deren Bindungsaffinität wurde mittels High Performance Computing (HPC) untersucht. Dabei wurden aufgrund der Dichtefunktionaltheorie (DFT), die hauptsächlich von W. Kohn[88] entwickelt wurde, mit der Rechenmethode B3LYP/6-311G** und MOPAC-Parametern im Rechenprogramm Gaussian 03 die Volumina berechnet.

In Tabelle 2-5 werden die Ergebnisse zusammen mit den Bindungsaffinitäten aufgeführt.

Tabelle 2-5: Ergebnisse des High Performance Computing (HPC)

Diazoxid-Derivate		**MOPAC-Rechnungen (B3LYP/6-311G**)**		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**		**Selektivität**	
		Volumen pro Molekül	Volumen des Restes R	[^{3}H]P1075 Radioligand-bindung			
Nr.	**R**	**V [Å^3]**	**V [Å^3]**	**pK_D**	**ASD**	**Δ**	**ASD**
15a	Cyclohexyl	352.08	133.06	5.85	0.02	1.34	0.06
15b	Cyclohexylmethyl	416.35	197.32	5.94	0.03	1.51	0.08
15c	Cyclopentyl	340.81	121.78	6.23	0.03	0.70	0.03
15d	Cyclopentylmethyl	338.42	119.40	5.97	0.03	1.23	0.04
15e	Cyclobutyl	326.11	107.08	6.02	0.02	1.08	0.03
15f	Cyclobutylmethyl	334.76	115.74	5.86	0.02	0.75	0.05
15g	Cyclopropyl	312.56	93.53	5.65	0.02	0.57	0.04
15m	2-Methylprop-1-enyl	250.88	31.85	5.67	0.02	1.86	0.07

Aus den Ergebnissen ergibt sich kein direkter Zusammenhang der Volumina der Reste mit der jeweiligen Bindungsaffinität des entsprechenden Diazoxid-Derivats. Es ist jedoch eine leichte Tendenz zu beobachten, dass größere Reste eine etwas höhere Affinität aufweisen. Abgesehen von einer Ausnahme bei **15m** lässt sich sagen, dass sie Selektivität bei größeren Resten tendenziell höher ist.

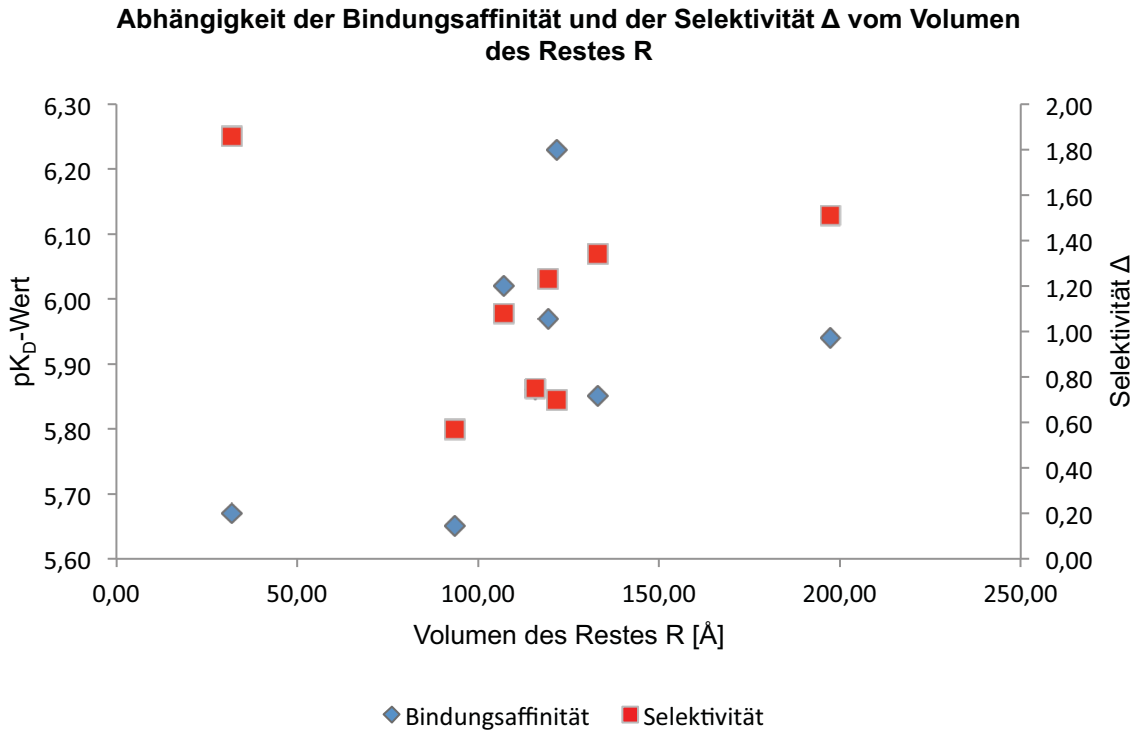
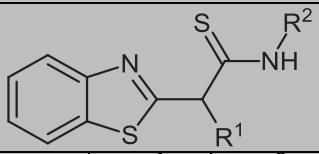


Abbildung 2-1: Abhängigkeit der Bindungsaffinität pK_D und der Selektivität Δ vom Volumen des Restes R

2.10.3 Physiologische Ergebnisse der Benzothiazol-Derivate

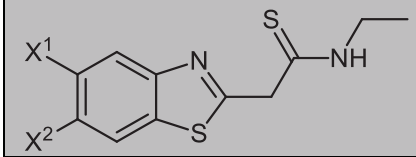
In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse[86] der physiologischen Experimente aufgeführt:

Tabelle 2-6: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) und der Werte für die Hyperpolarisation des Membranpotentials (pEC_{50}) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der Benzothiazol-basierten Thioamide

Benzothiazol-Thioamide			**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**				**CHO-Zellen (SUR1/K_{ir}6.2)**		**Selektivität**	
			[^{3}H]P1075 Radioligand-bindung		$DiBAC_4(3)$ Membran-potentialeffekt		$DiBAC_4(3)$ Membran-potentialeffekt			
Nr.	**R^1**	**R^2**	**pK_D**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	**Δ**	**ASD**
41c	Me	Et	4.83	0.03	5.07	0.02	3.45	0.09	> 1.4	-
41d	Me	*t*Bu	5.39	0.03	5.45	0.03	3.30	0.02	> 2.0	-
41g	Et	Et	5.03	0.03	5.14	0.03	3.69	0.03	> 1.3	-
41h	Et	*t*Bu	5.10	0.04	-	-	-	-	-	-

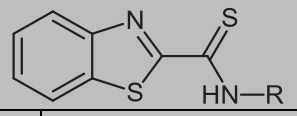
Δ = pEC_{50}(SUR2B/K_{ir}6.1) - pEC_{50}(SUR1/K_{ir}6.2), ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Tabelle 2-7: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der methoxysubstituierten Benzothiazol-basierten Thioamide

Benzothiazol-Thioamide			**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**	
			[^{3}H]P1075 Radioligandbindung	
Nr.	**X^1**	**X^2**	**pK_D**	**ASD**
43a	OCH_3	H	4.58	0.02
43b	H	OCH_3	4.28	0.03

ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

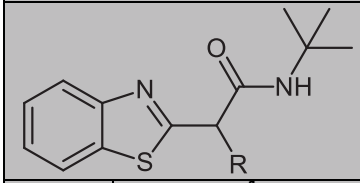
Tabelle 2-8: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der „ungespacerten“ Benzothiazol-basierten Thioamide

Benzothiazol-Thioamide		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**	
		[^{3}H]P1075 Radioligandbindung	
Nr.	**R**	**pK_D**	**ASD**
45a	2-Chlorethyl	4.03	0.03
45b	Norbornyl	4.24	0.03
45f	3-Nitrophenyl	3.94	0.15

ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Zum Vergleich und um zu zeigen, dass die Thioamid-Funktion essentiell für die Wirksamkeit ist, werden die Messergebnisse der Benzothiazol-basierten Amide in Tabelle 2-9 aufgeführt.

Tabelle 2-9: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) und der Werte für die Hyperpolarisation des Membranpotentials (pEC_{50}) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der Benzothiazol-basierten Amide

Benzothiazol-Amide		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**				**CHO-Zellen (SUR1/K_{ir}6.2)**		**Selektivität**	
		[^{3}H]P1075 Radioligand-bindung		$DiBAC_4(3)$ Membran-potentialeffekt		$DiBAC_4(3)$ Membran-potentialeffekt			
Nr.	**R^1**	**pK_D**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	**Δ**	**ASD**
51	H	4.12	0.02	-	-	-	-	-	-
52	Me	4.30	0.03	3.97	0.02	3.5	0.1	-*	-*

Δ = pEC_{50}(SUR2B/K_{ir}6.1) - pEC_{50}(SUR1/K_{ir}6.2), ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation), * = pEC_{50}-Werte sind extrapoliert worden

Die Messergebnisse lassen die folgenden Schlussfolgerungen zu:

- Im Vergleich mit anderen „ungespacerten“ Verbindungen bewegen sich die Bindungsaffinitäten von **45a-b** und **45f** in gleichen Größenordnungen. Nitrogruppen oder Halogene führen zu keiner Steigerung der Affinitäten. Die

Affinitäten der „gespacerten“ Thioamide sind höher als die der „ungespacerten“ Thioamide.

- Die „gespacerten“ Thioamide **41c-d** und **41g-h** weisen gute Affinitäten und Wirkungen am SUR2B-K_{ATP}-Kanal auf, während die Wirksamkeit am SUR1-K_{ATP}-Kanal sehr gering ist. Dadurch kommen hohe Selektivitäten, die teilweise sogar bei mehr als 100-facher Bevorzugung des SUR2B-K_{ATP}-Kanals liegen (**41d**) zustande. Besonders bemerkenswert ist die äußerst schwache Wirkung (pEC_{50} = 2.5 ± 1.5 %) von **41d** am SUR1-K_{ATP}-Kanal. Das Maximum der Affinität bei Variation des Restes R^1 scheint zwischen einer Methyl- und einer Ethylgruppe zu liegen, während eine *tert*.-Butylgruppe als R^2 stets zu einer höheren Affinität führt als eine Ethylgruppe.
- Methoxygruppen am Aromaten haben einen gewissen Einfluss auf die Affinität, wobei diese in der 6-Position zu keiner Änderung und in der 5-Position zu einem Anstieg führen (Vergleich mit Verbindung **19a** der Publikation (pK_D = 4.31 ± 0.03).
- Die Affinitäten der analogen Amide **51** und **52** bleiben stark hinter denen der Thioamide zurück, was die These stützt, dass die Thioamidfunktion das essentielle Pharmakophor ist.

Die Kristallstrukturanalyse der wirksamsten und selektivsten Thioamide aus der Benzothiazolreihe, Verbindungen **41c-d**, wird herangezogen, um die wichtigsten strukturellen Aspekte für einen erfolgreichen Kaliumkanalöffner zu bestimmen (Abbildung 2-2). Der Wasserstoffbrücken-Donor (NH der Thioamidfunktion) und der dazugehörige Wasserstoffbrücken-Akzeptor (Stickstoffatom im Benzothiazol) bewirken eine Aggregation des Moleküls zu seinem Dimer.

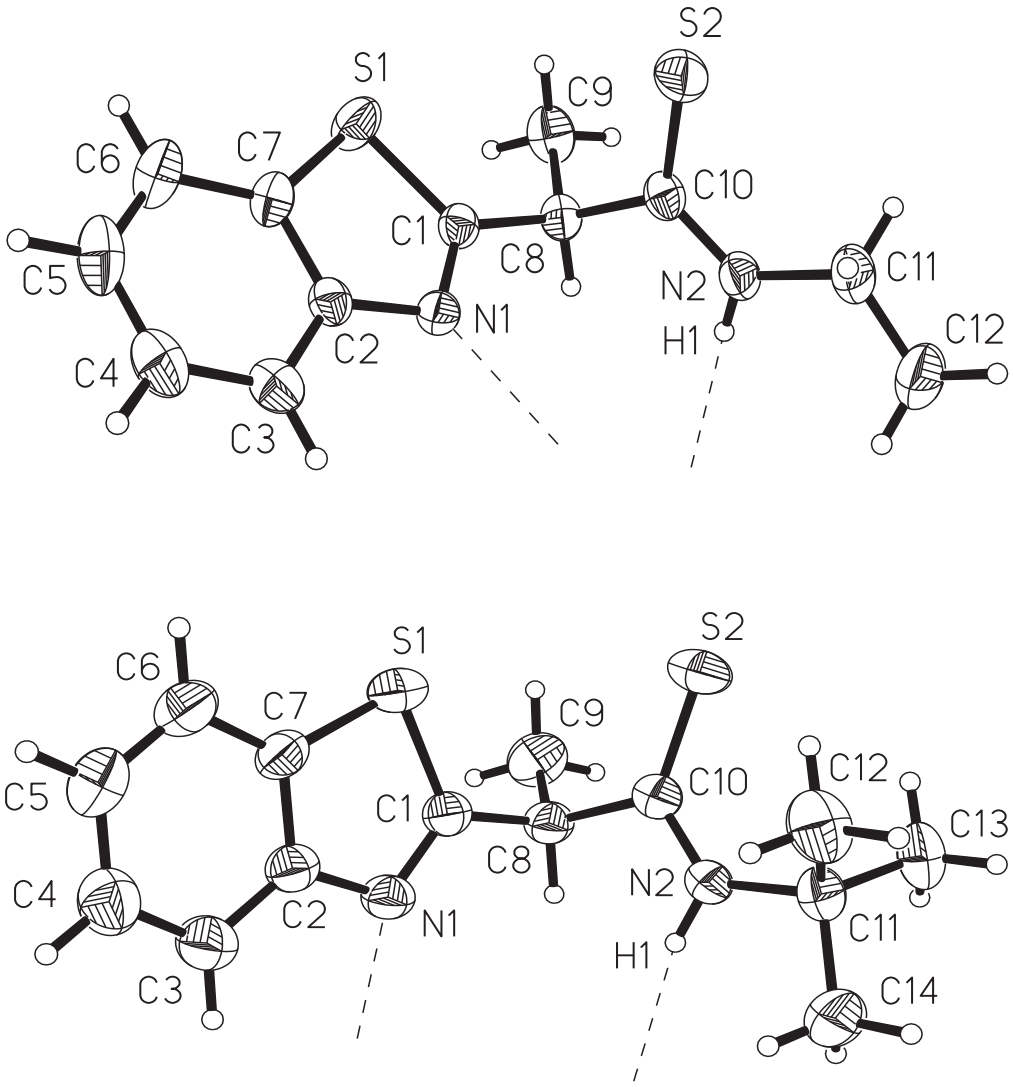


Abbildung 2-2: Kristallstruktur von **41c** (oben) und **41d** (unten) mit eingezeichneten intermolekularen Wasserstoffbrücken-Bindungen

Bei näherer Betrachtung scheint es drei wichtige Eigenschaften der Substanzen zu geben, die einen großen Einfluss auf die Affinitäten und Wirksamkeiten haben:

1.) Eine Domäne, die durch Wasserstoffbrückenbindung gekennzeichnet ist
2.) Eine Region mit hoher Elektronendichte, die aus den freien Elektronenpaaren des Schwefelatoms resultiert
3.) Eine lipophile Seitenkette an der Thioamid-Funktion

Aufgrund dieser gemachten Beobachtungen wurde das Drei-Bindungsstellen-Modell entwickelt, welches durch die Experimente in dieser Arbeit untermauert wurde.

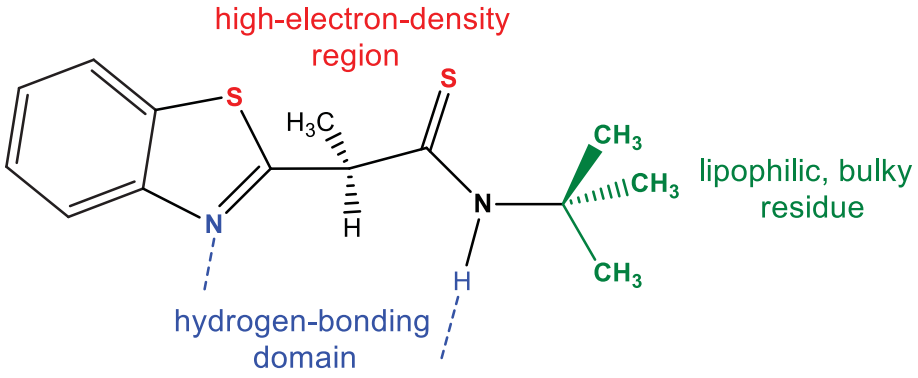
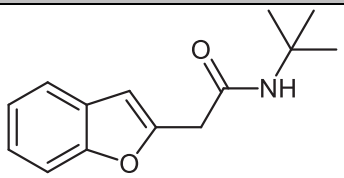
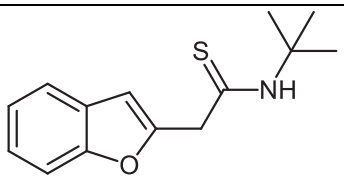
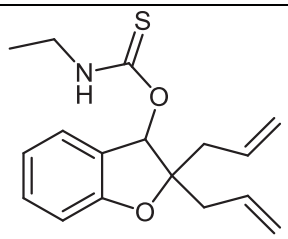
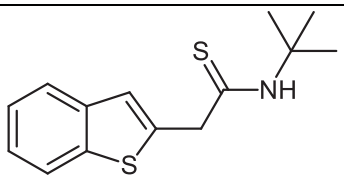


Abbildung 2-3: Drei-Bindungsstellen-Modell des Kaliumkanalöffners **41d**

2.10.4 Physiologische Ergebnisse weiterer Thioamide und Amide benzanellierter Heterozyklen

Die physiologischen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2-10: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) und eines Wertes für die Hyperpolarisation des Membranpotentials (pEC_{50}) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) weiterer Thioamide und Amide

Weitere Thioamide und Amide		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**				**CHO-Zellen (SUR1/K_{ir}6.2)**	
		[^{3}H]P1075 Radioligand-bindung		$DiBAC_4(3)$ Membran-potentialeffekt		$DiBAC_4(3)$ Membran-potentialeffekt	
Nr.		**pK_D**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**	**pEC_{50}**	**ASD**
63		4.42	0.03	-	-	-	-
64		5.33	0.03	-	-	-	-
70		3.88	0.04	8.5 % (Wildtyp)	1.3 %	4.9 %	1.7 %
77		4.92	0.03	-	-	-	-

ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

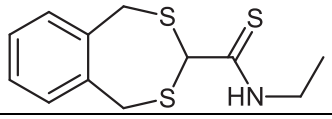
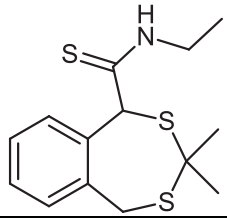
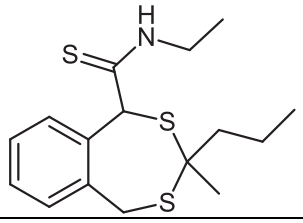
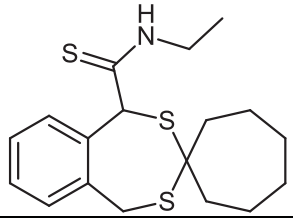
Auch hier zeigt sich deutlich die Notwendigkeit der Thioamidfunktion im Vergleich zu dem analogen Amid. Das Thiophen-Derivat **77** ist weniger affin als das Benzofuran-Derivat **64**, was wahrscheinlich daran liegt, dass das Schwefelatom weicher und damit ein schwächerer Wasserstoffbrücken-Akzeptor ist, wenn dies auf das Drei-

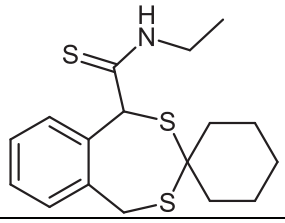
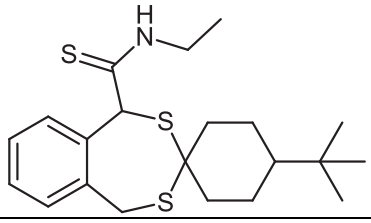
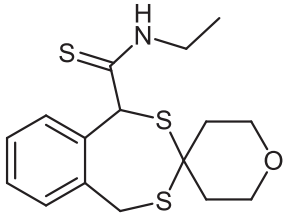
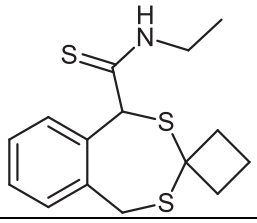
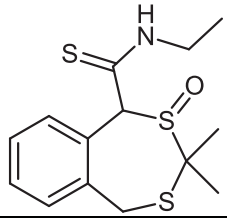
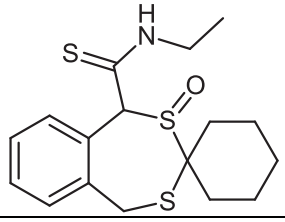
Bindungsstellen-Modell aus Abbildung 2-3 angewendet wird. Bemerkenswert ist der große Membranpotentialeffekt von **70** am Wildtyp der HEK293-Zellen, der fast im nanomolaren Bereich liegt.

2.10.5 Physiologische Ergebnisse der Benzodithiepin-Derivate

Die beiden folgenden Tabellen beinhalten die Affinitäten der Benzodithiepine und der entsprechenden Sulfoxide.

Tabelle 2-11: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der Benzodithiepin-basierten Thioamide

Benzodithiepin-Thioamide		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**	
		[^{3}H]P1075 Radioligandbindung	
Nr.		**pK_D**	**ASD**
110a		4.587	0.042
111a		4.34	0.02
111b		4.53	0.04
111d		3.33	0.25

111f		4.678	0.062
111h		zu lipophil für Messungen	
111i		4.25	0.03
111j		4.60	0.04
113a		3.79	0.05
113b		4.995	0.036

ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Es können erste Schlussfolgerungen aus diesen Messwerten gezogen werden, wobei für die Verifikation derselben noch mehr Derivate benötigt würden:

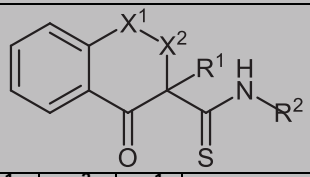
- Offene aliphatische Reste weisen eventuell eine Tendenz auf, dass längere Ketten zu höheren Affinitäten führen (Vergleich **111a** mit **111b**).

- Cyclische Reste dürfen zum Erhalt der Affinität nicht zu groß sein (Vergleich **111d** mit **111f** und **111j**).
- Die Einführung eines Sauerstoffatoms in den Spirocyclus führt dazu, dass die Affinität signifikant sinkt (Vergleich **111f** mit **111i**).
- Die Bildung eines Sulfoxids führt bei den offenen aliphatischen Resten zu einem Abfall der Affinität, bei cyclischen Resten scheint dies zu einem Anstieg zu führen (Vergleich **111a** mit **113a** und **111f** mit **113b**).

2.10.6 Physiologische Ergebnisse der Thio- und Isothiochromanon-Derivate

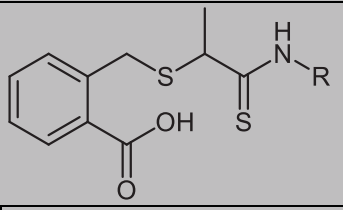
Die physiologischen Messdaten können den folgenden Tabellen entnommen werden.

Tabelle 2-12: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der Thio- und Isothiochromanon-basierten Thioamide

Thio- und Isothiochromanon-Thioamide					**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**	
					[^{3}H]P1075 Radioligandbindung	
Nr.	**X^1**	**X^2**	**R^1**	**R^2**	**pK_D**	**ASD**
135	S	CH_2	H	Et	4.287	0.053
136b	CH_2	S	Me	*t*Bu	4.181	0.026
137a	CH_2	S	H	(*R*)-Cyclohexylethyl	5.185	0.049
137b	CH_2	S	H	(*S*)-Cyclohexylethyl	4.891	0.029
138a	CH_2	S	Me	(*R*)-Cyclohexylethyl	4.779	0.028
138b	CH_2	S	Me	(*S*)-Cyclohexylethyl	4.190	0.029

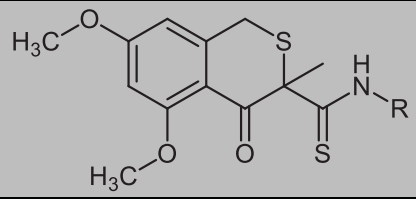
ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Tabelle 2-13: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der Thioamide der Benzoesäure-Derivate

Thioamide der Benzoesäure-Derivate		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**	
		[^{3}H]P1075 Radioligandbindung	
Nr.	**R**	**pK_D**	**ASD**
139a	*t*Bu	4.441	0.024
139b	(*R*)-Cyclohexylethyl	5.079	0.035
139c	(*S*)-Cyclohexylethyl	5.456	0.045

ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Tabelle 2-14: Vergleich der Bindungsaffinitäten (pK_D) an HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1) der Thioamide der methoxysubstituierten Isothiochromanon-basierten Thioamide

Thioamide der methoxysubstituierten Isothiochromanone		**HEK293-Zellen (SUR2B/K_{ir}6.1)**	
		[^{3}H]P1075 Radioligandbindung	
Nr.	**R**	**pK_D**	**ASD**
140b	Et	3.650	0.083
140c	Pr	3.467	0.095

ASD = asymptotische Standardabweichung (asymptotic standard deviation)

Es lassen sich die folgenden Tendenzen aus den Messwerten ableiten:

- Isothiochromanone sind affiner als Thiochromanone.
- Ein Stereozentrum am Thioamid hat einen signifikanten Einfluss auf die Affinität.
- Erstaunlich ist die Tatsache, dass die Benzoesäure-Derivate über eine ähnlich hohe Affinität, teilweise sogar höhere verfügen als die geschlossenen Isothiochromanone.
- Methoxysubstituenten verringern die Bindungsaffinität erheblich.

- Bei den Isothiochromanonen **137a** und **137b** fällt auf, dass das Derivat mit dem (*R*)-konfigurierten Rest R^2 eine signifikant höhere Bindungsaffinität aufweist als das Derivat mit dem (*S*)-konfigurierten Rest R^2. Bei den Benzoesäure-Derivaten verhält sich dieser Sachverhalt umgekehrt. Es muss erwähnt werden, dass das Kohlenstoffatom in der 3-Position des Isothiochromanons sowie das dem Schwefelatom benachbarte chirale Kohlenstoffatom der Benzoesäure epimere Zentren darstellen und daher Diastereomerengemische untersucht wurden.

Aufgrund der Kristallstrukturanalysen, die zum Teil im Zuge einer parallel verlaufenden Arbeit[30] erstellt wurden, zeigt sich, dass das Drei-Bindungsstellen-Modell der Benzothiazole auch auf die Isothiochromanone und Benzoesäuren anwendbar ist. Auch hier liegen die entsprechenden Wasserstoffbrückenbindungen, eine hohe Elektronendichte am Schwefelatom sowie ein lipophiler, sterisch anspruchsvoller Rest vor. Die Strukturen der Isothiochromanone und der Benzoesäuren verhalten sich diesbezüglich sehr ähnlich, was an den folgenden Abbildungen zu erkennen ist.

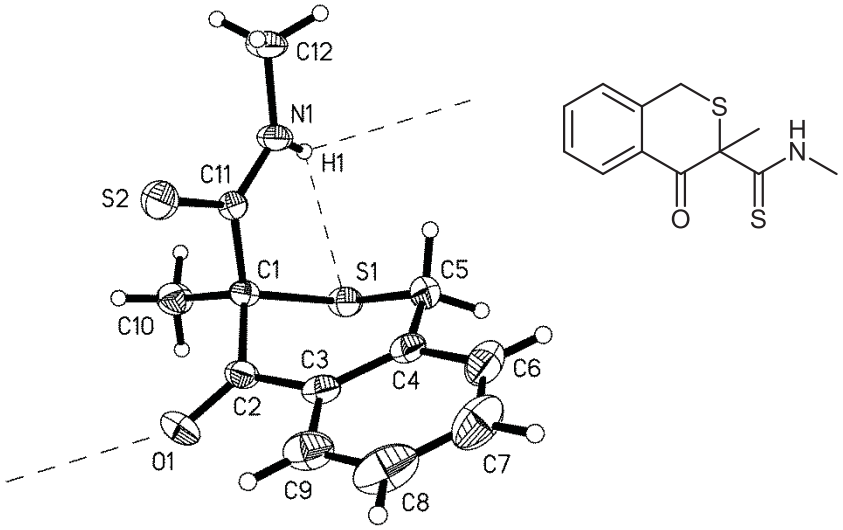


Abbildung 2-4: Kristallstruktur von *N*,3-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid[30]

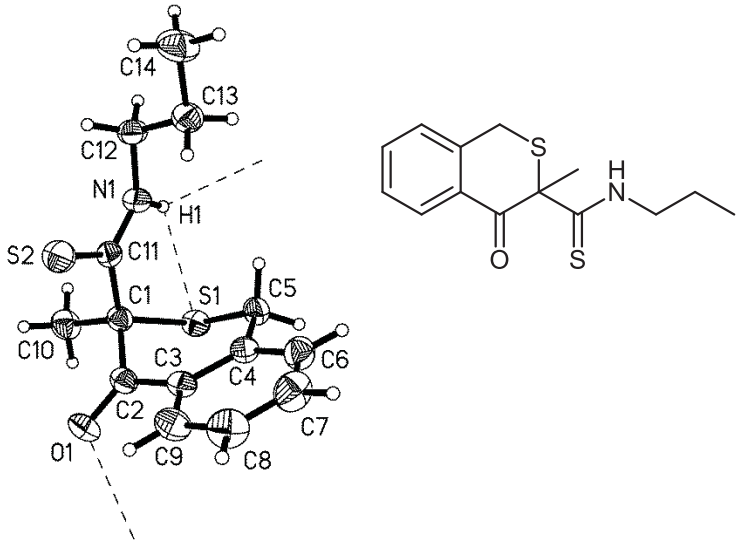


Abbildung 2-5: Kristallstruktur von 3-Methyl-4-oxo-*N*-propyl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid[30]

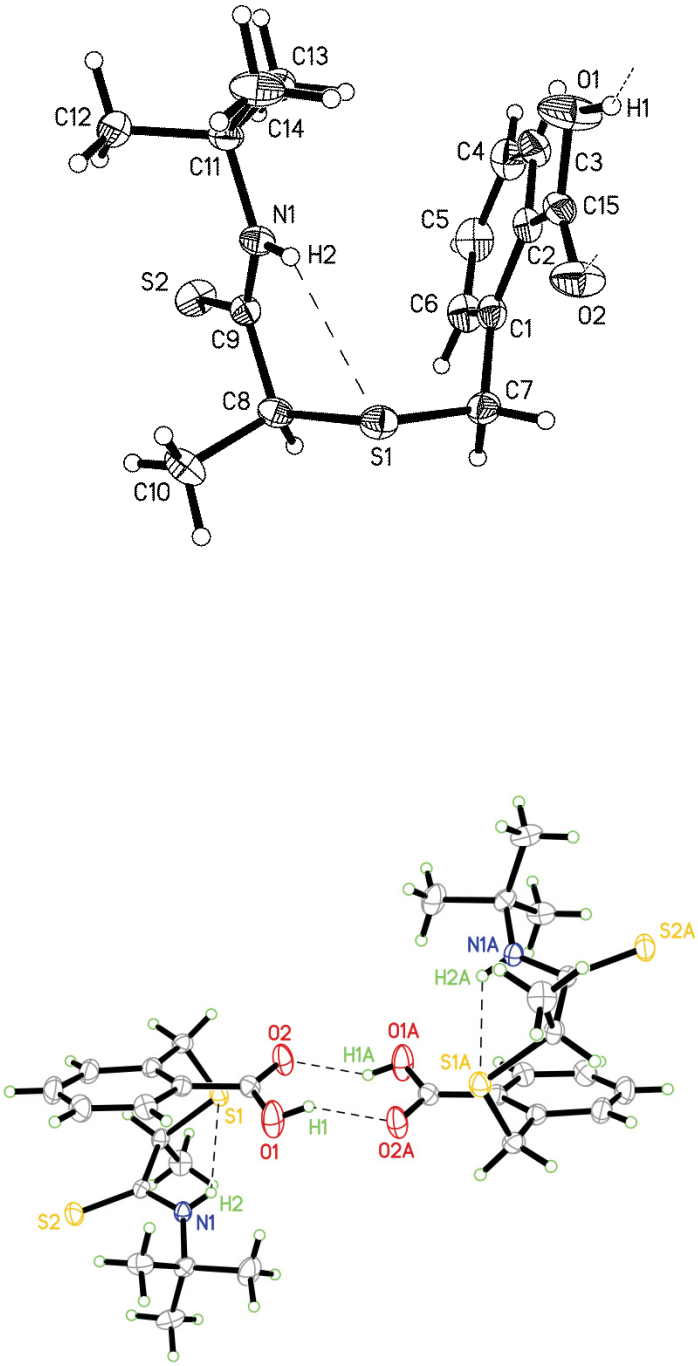


Abbildung 2-6: Kristallstruktur von **139a** in monomerer (oben) und in für Carbonsäuren typischer dimerer Struktur

Aufgrund der oben gezeigten Strukturen lässt sich das Drei-Bindungsstellen-Modell an die Isothiochromanone und die analogen Benzoesäuren anpassen, wobei nicht geklärt wurde, inwiefern die Carboxyl-Funktion einen Einfluss auf das Bindungsverhalten der Substanzen am Rezeptor hat, da sie sich in der Kristallstruktur in großer Ferne zu den restlichen wichtigen Strukturelementen befindet.

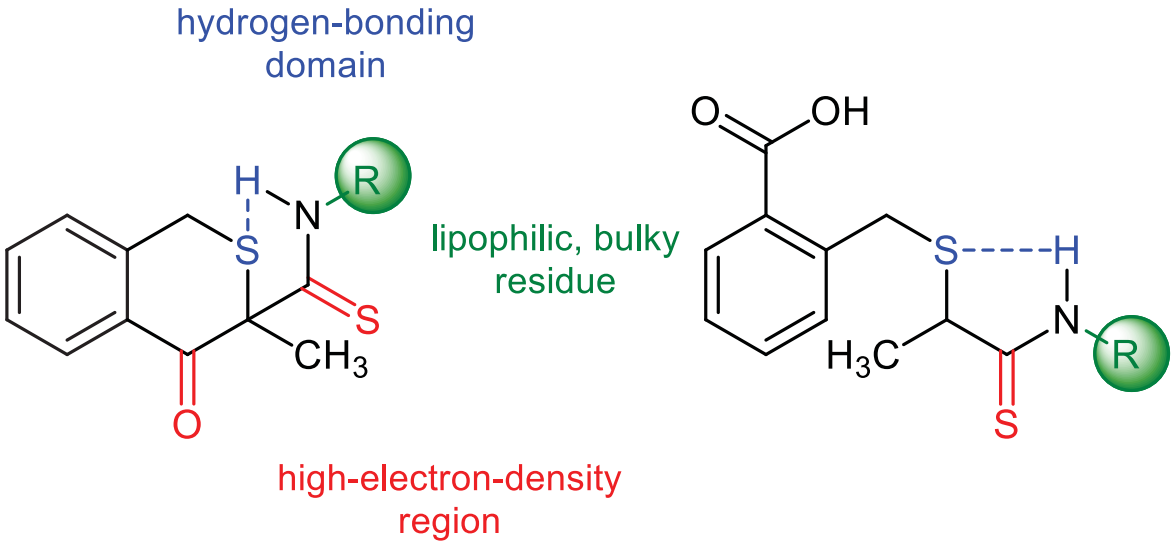


Abbildung 2-7: Angepasstes Drei-Bindungsstellen-Modell für die Isothiochromanon-Thioamide (links) und die Benzoesäure-basierten Thioamide (rechts)

3. Zusammenfassung / Summary

3.1 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Synthese neuartiger Kaliumkanalöffner für den K_{ATP}-Kanal (SUR2B/Kir6.1), die durch ihre Wirkungsweise zu einer Erschlaffung der glatten arteriellen Gefäßmuskulatur führen und damit eine Senkung des Blutdrucks zur Folge haben. Im Rahmen dieser Arbeit konnten insgesamt 65 verschiedene Substanzen synthetisiert werden, die im Anschluss am Institut für Lasermedizin der HHU Düsseldorf von Prof. Lemoine und seinen Mitarbeitern erfolgreich auf ihre Affinität und Wirksamkeit untersucht werden konnten.

Die große Anzahl an neuen Diazoxid-Derivaten führte zu umfassenden Ergebnissen bezüglich ihrer Wirkungsweise. Diese zeigten, dass kleine Reste an der 3-Position des Diazoxid-Gerüsts eine Steigerung der Affinitäten (bis zum 10-fachen im Vergleich mit Diazoxid **4**) an beiden untersuchten Kaliumkanal-Typen zur Folge haben, während sterisch sehr anspruchsvolle und unpolare Reste zwar ebenfalls zu einer Affinitätssteigerung am SUR2B-Typ, aber gleichzeitig zu einer Senkung bzw. Auslöschung der Affinität am SUR1-Typ führten. Dabei zeigen bis auf drei Ausnahmen alle einkernigen Diazoxid-Derivate höhere Bindungsaffinitäten als die Stammsubstanz Diazoxid **4**, und in jedem Fall eine zum Teil erheblich höhere Selektivität bezüglich der unterschiedlichen Kaliumkanal-Typen, die stets auf der Seite des SUR2B-Typs lag, was auch gewünscht war. Der Membranpotentialeffekt der Stammsubstanz Diazoxid **4** ist am SUR2B-Typ etwa 2.6-mal höher als am SUR1-Typ, während die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen eine bis zu 72-mal größere Wirkung am SUR2B-Typ erzielen als am SUR1-Typ. Das Konzept der mehrkernigen Diazoxide, die zeitgleich an mehreren Rezeptoreinheiten binden sollten, scheint möglich, jedoch erreichten die Bindungsaffinitäten nicht die erhofften höheren Werte.

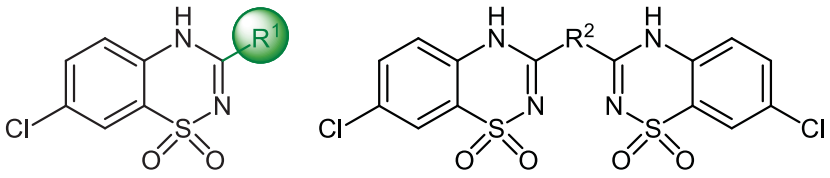


Abbildung 3-1: Diazoxid **4** ($R^1 = CH_3$) und die entsprechenden Derivate

Außerdem wurde ein Modell[86] entwickelt, welches drei verschiedene Bindungsstellen an einem SUR-Protein postuliert; eine für Sulfonylharnstoffe (Antagonisten), eine für Kaliumkanalöffner (Agonisten wie die benzanellierten Heterocyclen dieser Arbeit) und eine neue separate und spezifische Bindungsstelle für Diazoxid **4** und seine Derivate.

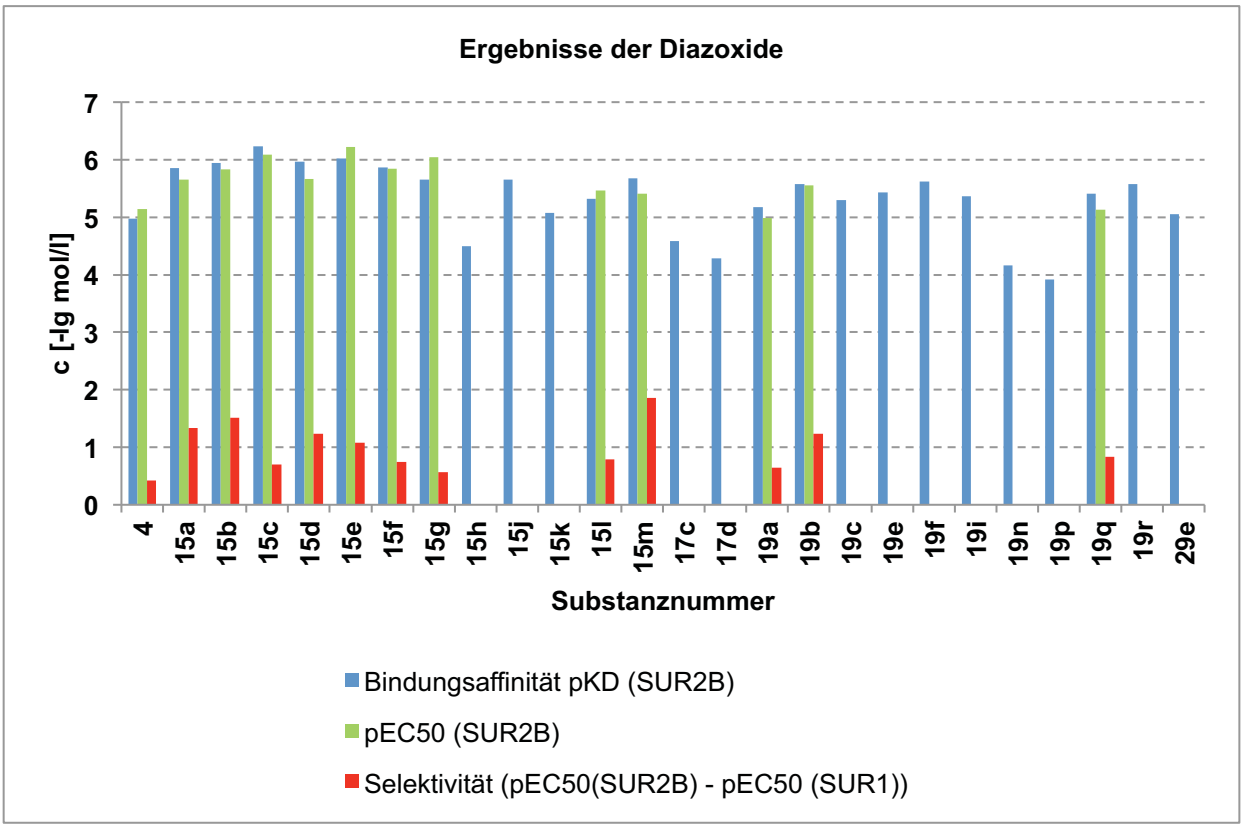


Abbildung 3-2: Bindungsaffinitäten (pK_D), Konzentrationen bei halbmaximaler Wirkung (pEC_{50}) und Selektivität der untersuchten Diazoxid-Derivate im Vergleich mit Diazoxid **4**

Im Zuge der physiologischen Untersuchungen einer Serie neuer Benzothiazole, die ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, wurde ein neuartiges Drei-Bindungsstellen-Modell entwickelt, welches auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und Kristallstrukturanalysen beruht. Dieses Modell berücksichtigt die Hauptmerkmale der hier entwickelten Kaliumkanalöffner und scheint durch die physiologischen Ergebnisse, die für andere benzanellierte Heterocyclen, unter anderem Isothiochromanone (siehe unten), erhalten wurden, verifiziert worden zu sein. Gemäß dem Drei-Bindungsstellen-Modell sollten SUR2B-selektive Kaliumkanalöffner einen lipophilen, sterisch anspruchsvollen Rest, einen Bereich mit Wasserstoffbrückenbindungen sowie eine Region hoher Elektronendichte aufweisen, die zusammen das aktive Pharmakophor bilden.

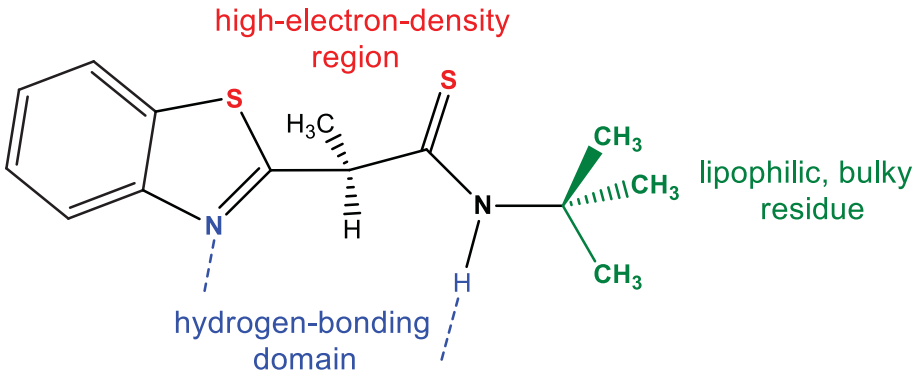


Abbildung 3-3: Drei-Bindungsstellen-Modell am Beispiel von **41d**

Zusammen mit den Verbindungen einer Vorgängerarbeit[5] wurden Benzofuran-, Benzothiazol- und Benzothiophen-Derivate mit einer Thioamid-Funktion synthetisiert und erstmals auf ihre Wirksamkeit als Kaliumkanalöffner untersucht. Dabei wurden die besten Ergebnisse für die Benzothiazole erzielt, bei denen der Heterocyclus über eine verzweigte aliphatische Brücke mit der Thioamid-Funktion verbunden ist, die nur ein Kohlenstoff-Atom enthält. Die Einführung dieser sterisch anspruchsvollen, lipophilen Reste führt zu teils sehr hohen Selektivitäten. Teilweise ist die Wirkung am SUR2B-Typ mehr als 100-mal höher als am SUR1-Typ (**41d**). Diese Selektivität

übersteigt also bei den Benzothiazolen die Selektivität des in der klinischen Anwendung befindlichen Diazoxids **4** bei Weitem.

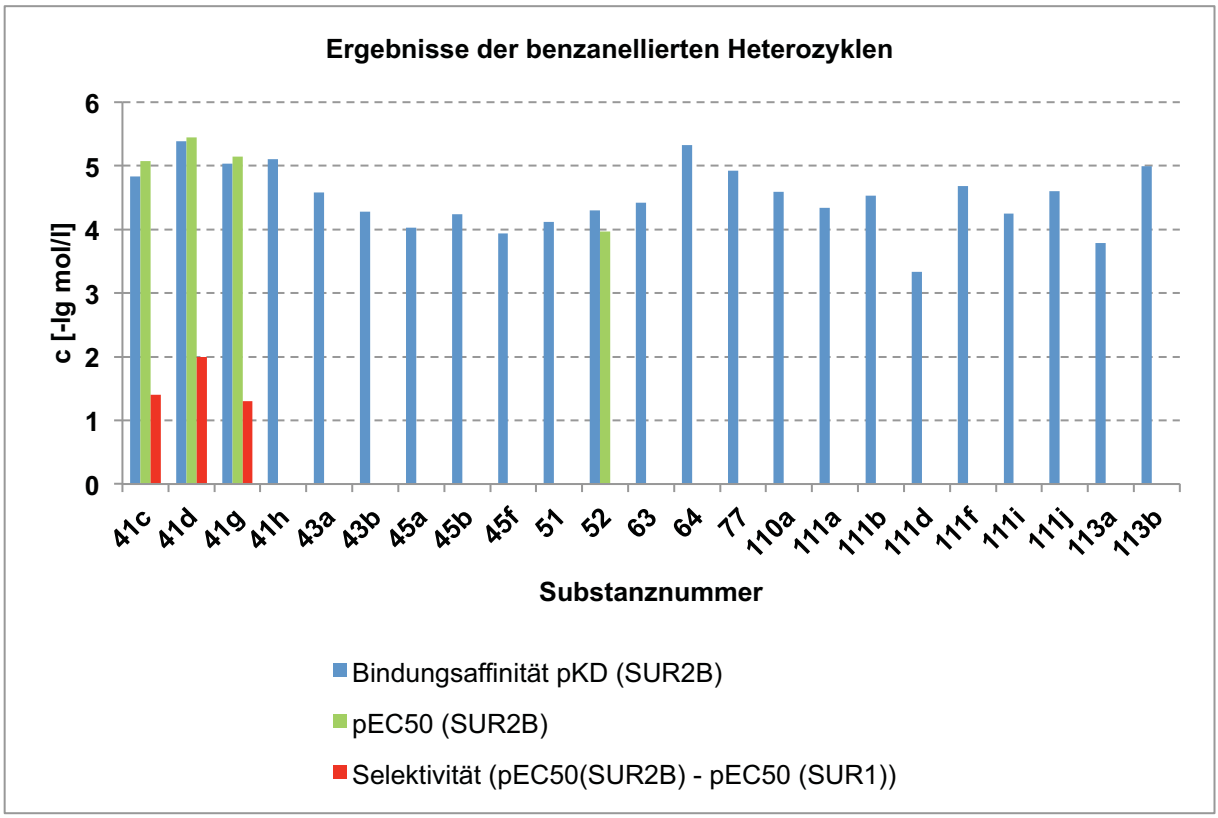


Abbildung 3-4: Bindungsaffinitäten (pK_D), Konzentrationen bei halbmaximaler Wirkung (pEC_{50}) und Selektivität der untersuchten Thioamide mit benzanellierten heterocyclischen Grundstrukturen

Die neuen Thio- und Isothiochromanone, die im Zuge dieser Arbeit synthetisiert wurden, wurden ebenfalls erstmals in Hinsicht auf ihre Affinität an den entsprechenden Kaliumkanälen untersucht. Basierend auf diesen Studien und unterstützt durch zusätzliche Kristallstrukturanalysen einiger repräsentativer Verbindungen dieser Substanzklasse konnte das Drei-Bindungsstellen-Modell an die Isothiochromanone und gleichermaßen an die aus jenen entstandenen ringgeöffneten Carbonsäuren angepasst werden, um deren physiologische Aktivität sinnvoll zu begründen. Dieses Modell zeigt die bis dahin bekannten essentiell

notwendigen Strukturelemente potentieller Kaliumkanalöffner und kann daher zur Modellierung bzw. Syntheseplanung neuer Wirkstoffe herangezogen werden.

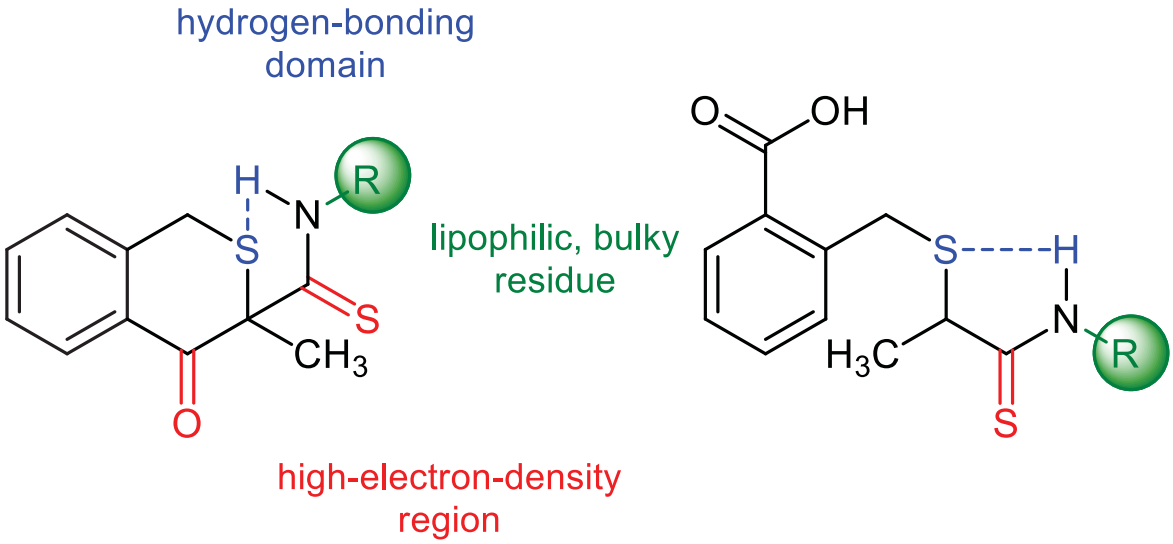
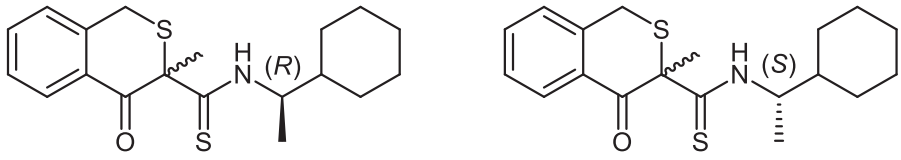


Abbildung 3-5: Angepasstes Drei-Bindungsstellen-Modell für die Isothiochromanon-Thioamide (links) und die Benzoesäure-basierten Thioamide (rechts)

Bei den Isothiochromanonen hat ein Stereozentrum, welches sich benachbart zur Thioamid-Funktion befindet (siehe Abb. 3-6), einen merklichen Einfluss auf die Bindungsaffinität. Dies konnte durch die Stereoisomere **138a** und **138b** verdeutlicht werden: erstere Verbindung, die am relevanten Stereozentrum (*R*)-konfiguriert ist, zeigt eine etwas höhere Affinität als **138b** mit einer (*S*)-Konfiguration. Dabei muss beachtet werden, dass beide Verbindungen durch das Stereozentrum im heterocyclischen Ring als Gemisch aus Diastereomeren (d.r. etwa 2:1) vorliegen.



138a **138b**

Abbildung 3-6: Beispiele für die Affinität beeinflussende Stereozentren in der Stoffklasse der Isothiochromanone

Im Allgemeinen sind Isothiochromanone affiner als Thiochromanone. Bei den Bindungsaffinitäten fällt außerdem auf, dass Methoxygruppen am carboaromatischen Ring der Isothiochromanone die Affinität nahezu auslöschen. Dennoch ließen sich mit den Isothiochromanonen, die über einen ausreichend großen, lipophilen Rest an der Thioamid-Funktion verfügen, gute Bindungsaffinitäten mit pK_D-Werten von bis zu ca. 5.5 erreichen, was wiederum höher ist als die Affinität des Diazoxids **4**. Überraschenderweise sind Benzoesäure-Derivate, die zunächst durch Zufall über eine Öffnung des Isothiochromanonringes erhalten wurden, etwas affiner als die korrespondierenden geschlossenen Isothiochromanone.

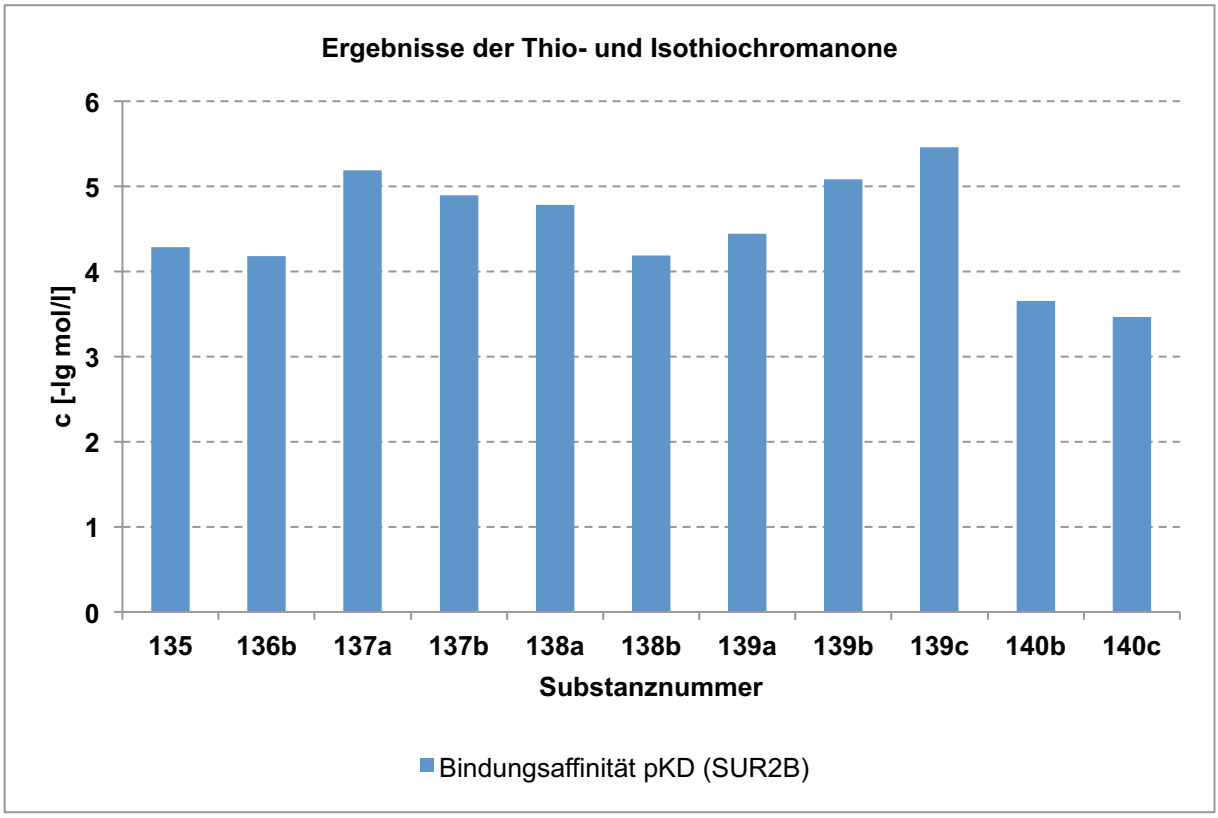


Abbildung 3-7: Bindungsaffinitäten (pK_D) der untersuchten Thioamide mit Thio- und Isothiochromanon-Grundgerüsten

Die physiologischen Untersuchungen verschiedener Amide im Vergleich zu den Thioamiden ergaben, dass die Thioamid-Funktion für die Affinität und die Wirksamkeit essentiell ist. Somit wurde der entscheidende Status der funktionellen Gruppe als Pharmakophor bewiesen.

Insgesamt wurde eine Vielzahl neuer Substanzen, die sich stark in ihrer Struktur unterscheiden, durch mehrstufige Synthesen zugänglich gemacht und als Kaliumkanalöffner bewertet, wobei vielfältige aktive Wirkstoffe entdeckt wurden. Durch neue, in dieser Arbeit synthetisierte Diazoxid-Derivate konnte die Hypothese zweier unterschiedlicher Bindungsstellen am Kaliumkanal bestätigt werden. Die Thioamide mit heterocyclischen Grundstrukturen führten zur Entwicklung von Kaliumkanalöffnern mit hoher Affinität und – noch bemerkenswerter – hoher Selektivität. Ein Drei-Bindungsstellen-Modell wurde ausgehend von Struktur-

Aktivitäts-Beziehungen und Kristallstrukturanalysen abgeleitet und könnte sich als wertvolles Werkzeug zur Entwicklung neuer hochaktiver Kaliumkanalöffner erweisen.

3.2 Summary

This thesis aims at the synthesis of novel potassium channel openers for the K_{ATP} channel (SUR2B/Kir6.1) that cause the relaxation of smooth arterial muscles thus leading to a reduced blood pressure. In the course of the doctoral work, 65 different drugs could be synthesized, which were successfully evaluated for their binding affinity and efficacy by the group of Professor Lemoine at the Institute for Laser Medicine of the HHU Düsseldorf.

The variety of new diazoxide derivatives synthesized led to comprehensive results regarding their mode of action. These results showed that small residues in the 3-position of the diazoxide structure increased the affinity (up to 10-fold compared to diazoxide **4**) for both potassium-channel types that were tested. Sterically demanding and nonpolar residues increase the affinity at the SUR2B type, but decrease or even annihilate the affinity at the SUR1 type. All single-core diazoxide derivatives, except for three compounds, show higher binding affinities than the parent diazoxide **4**, and for all of them, a substantial and, in part, even exceptionally high selectivity regarding the two types potassium channels – in all cases in favor of the SUR2B type, as desired. The membrane potential effect of parent diazoxide **4** is 2.6-fold higher at the SUR2B type than the SUR1 type. The derivatives prepared in the course of this work exhibit an up to 72-fold higher effect at the SUR2B- than at the SUR1-type. The concept of the multicore diazoxides that are assumed to bind to several receptor units, seems realistic; however the observed affinities did not reach the anticipated degree.

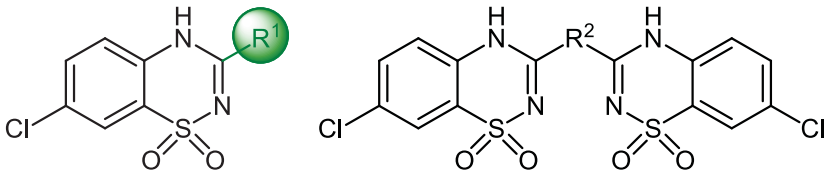


Figure 3-1: Diazoxide **4** (R^1 = CH_3) and the corresponding derivates

Furthermore, a model[86] has been developed, which postulates three different binding sites at a SUR-protein: one for sulfonyl ureas (antagonists), one for potassium channel openers (agonists like the benzanellated heterocycles of this work), and a new separate binding site, specific for diazoxide **4** and its derivatives.

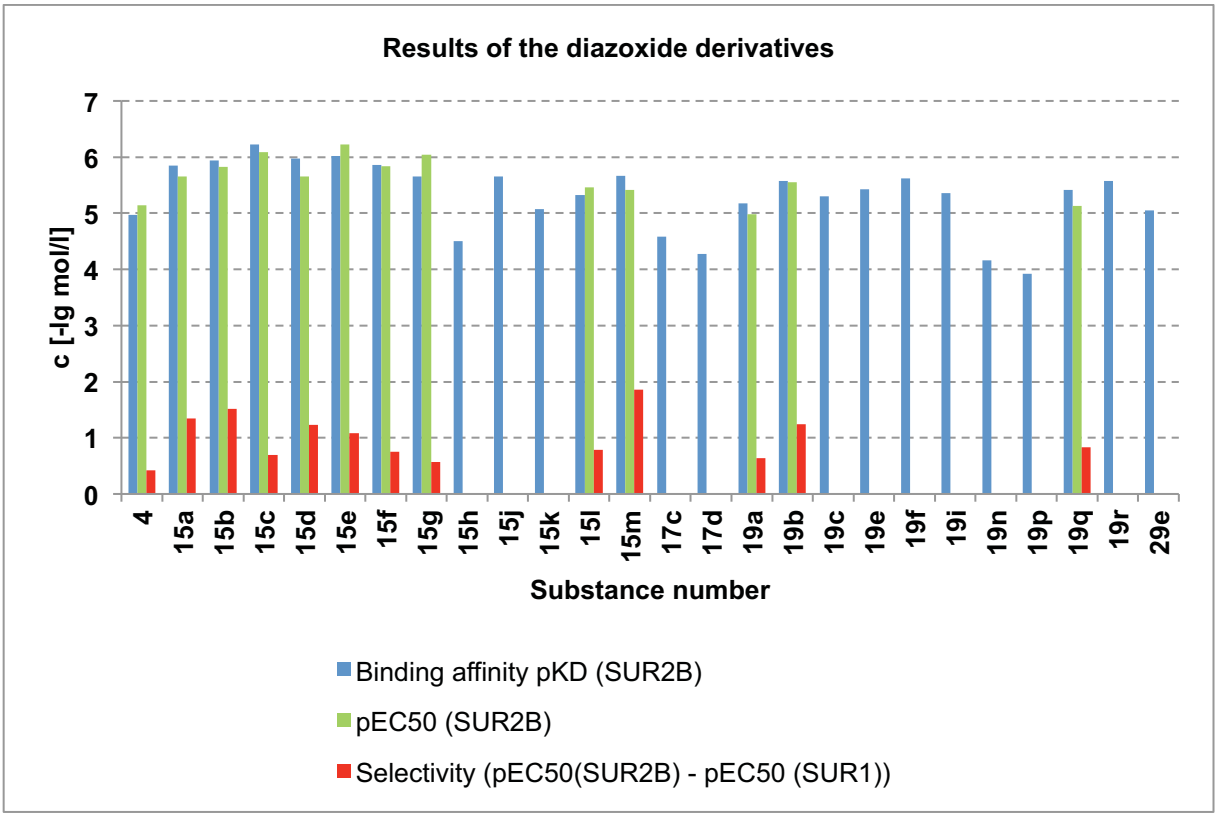


Figure 3-2: Binding affinities (pK_D), concentrations at half-maximal effect (pEC_{50}) and selectivity of the examined diazoxide derivatives in comparison with diazoxide **4**

In the course of the physiological testing of a series of new benzothiazoles, also synthesized in this thesis, a novel three-binding-site model was developed, based upon structure-activity-relationship and crystal structure analyses. The model takes into account the main characteristics of the potassium channel openers developed here and seems to be verified by the physiological results obtained for other benzanellated heterocycles, inter alia isothiochromanones (see below). According to the three-binding-site model, SUR2B-selective potassium channel opener should feature a lipophilic, bulky residue, a hydrogen-bonding domain, and a high-electron-density region, all together forming the active pharmacophore.

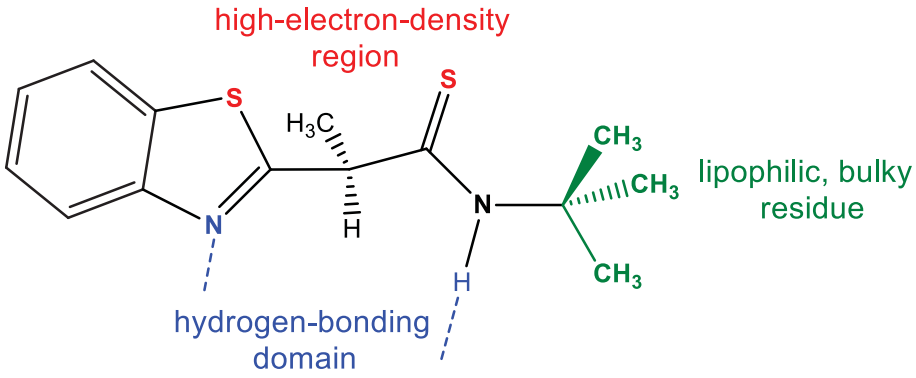


Figure 3-3: Three-binding-site model using the example of **41d**

Continuing the work in a preceeding thesis,[5] novel benzofuran-, benzothiazole- and benzothiophene-derivatives with a thioamide function were synthesized and, for the first time, evaluated as potassium channel openers. The best results were obtained with the benzothiazoles wherein the heterocycle is linked with the thioamide function by means of a branched aliphatic bridge containing just one carbon atom. The incorporation of sterically demanding lipophilic residues lead to partly enormous selectivity. In some cases the effect at the SUR2B type is more than 100-fold higher than at the SUR1 type (**41d**). This selectivity of the benzothiazoles exceeds the selectivity of the clinically used diazoxide **4** by far.

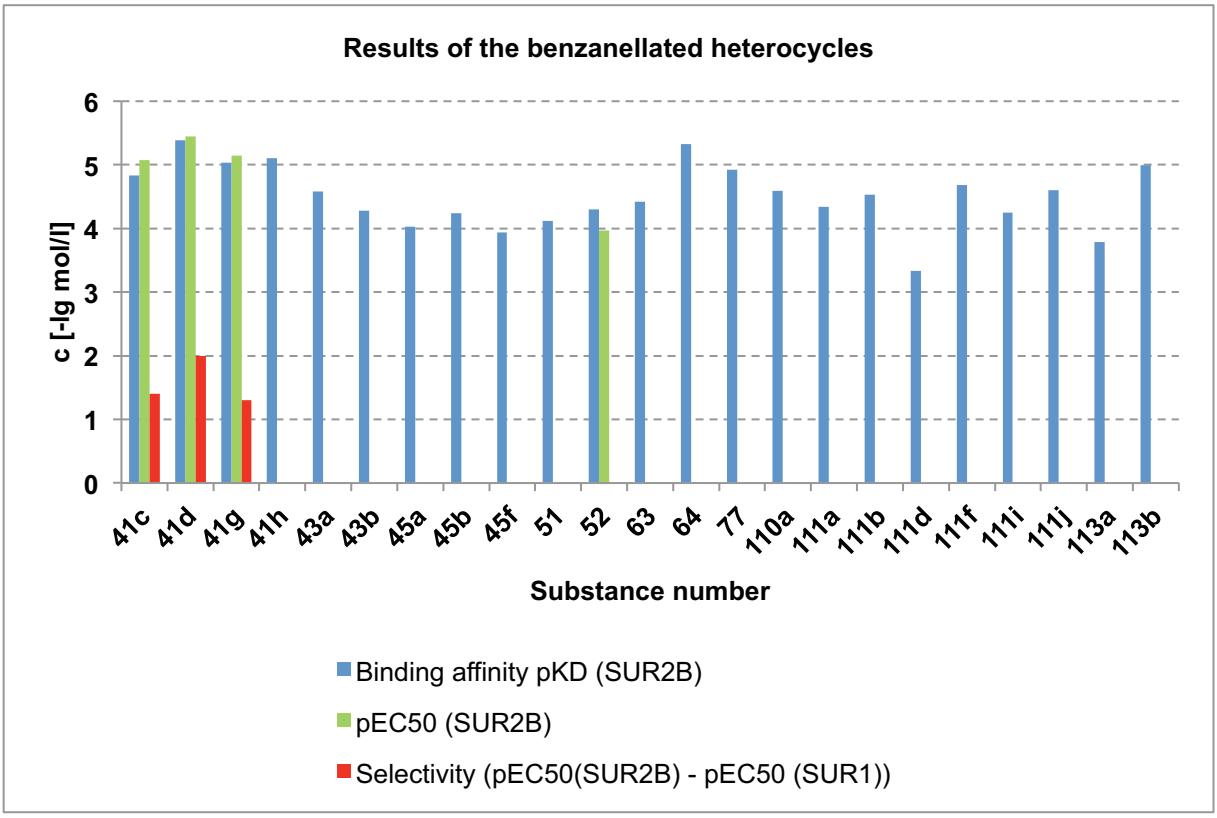


Figure 3-4: Binding affinities (pK_D), concentrations at half-maximal Effect (pEC_{50}) and selectivity of the examined thioamides with benzanellated heterocyclic structures

The new thiochromanones and isothiochromanones, also synthesized in the course of this work, were also evaluated for the first time with respect to their affinity at the corresponding potassium channels. Based upon these studies and supported by additional crystal structure analyses of some representative compounds of this series, the three-binding-site model of the benzothiazoles could be adjusted to the isothiochromanones in even to the ring-opened carboxylic acids derived therefrom, in order to rationalize their physiological activity. This model shows the hitherto known essential structural elements of potent potassium channel openers and therefore might be used for planning syntheses and modeling new active agents.

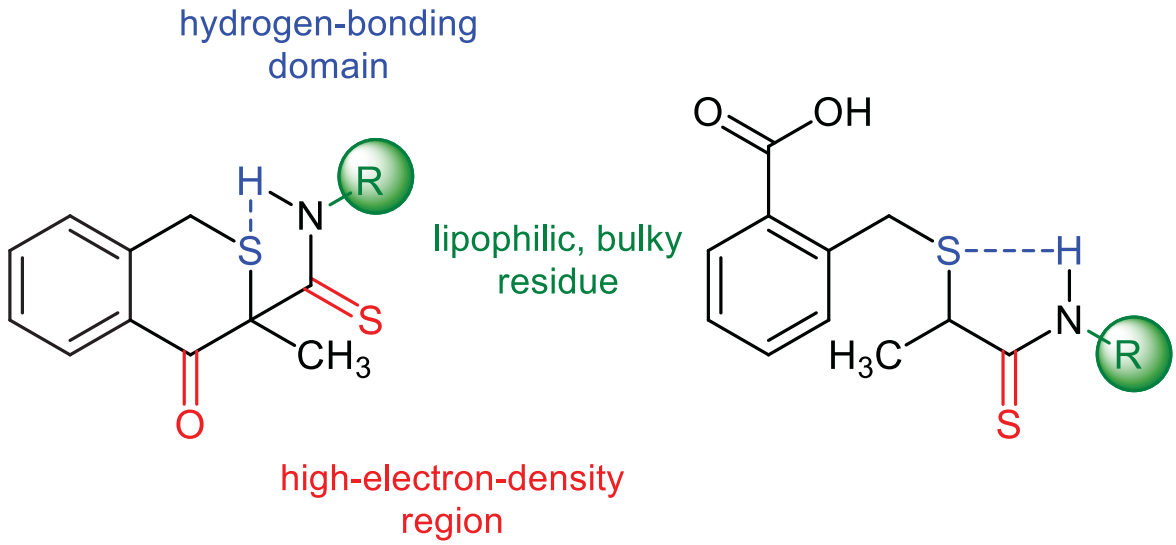


Figure 3-5: Adjusted three-binding-site model for the isothiochromanone thioamides (left) and the benzoic acid-based thioamides (right)

In the isothiochromanones, a stereogenic center adjacent to the thioamide function has a noticeable influence on the binding affinity. This is illustrated by the stereoisomers **138a** and **138b**: the former compound, (*R*)-configured at the relevant center, exhibits a somewhat higher affinity than **138b** with (*S*)-configuration. One has to be aware that both compounds are diastereomeric mixtures (d.r. approximately 2:1) due to the chiral center in the heterocyclic ring.

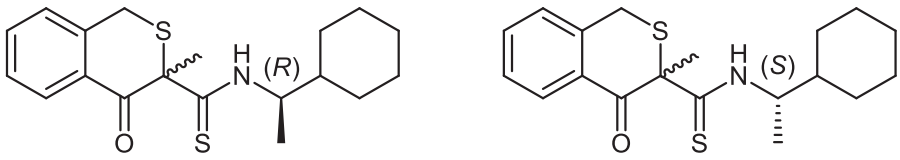


Figure 3-6: Influence of the absolute configuration on the affinity in the isothiochromanone series

In general, the isothiochromanones are more affine than the thiochromanones. Methoxy substituents in the carboaromatic ring of isothiochromanones nearly

extinguish the affinity. Nevertheless, isothiochromanones that feature a sufficiently voluminous and lipophilic residue at the thioamide group, provide high binding affinities with pK_D values up to about 5.5, which again is higher than the affinity of diazoxide **4**. It was quite surprising that benzoic acid derivatives obtained by serendipity due to opening of the isothiochromanone ring, are slightly more affine than the corresponding closed isothiochromanones.

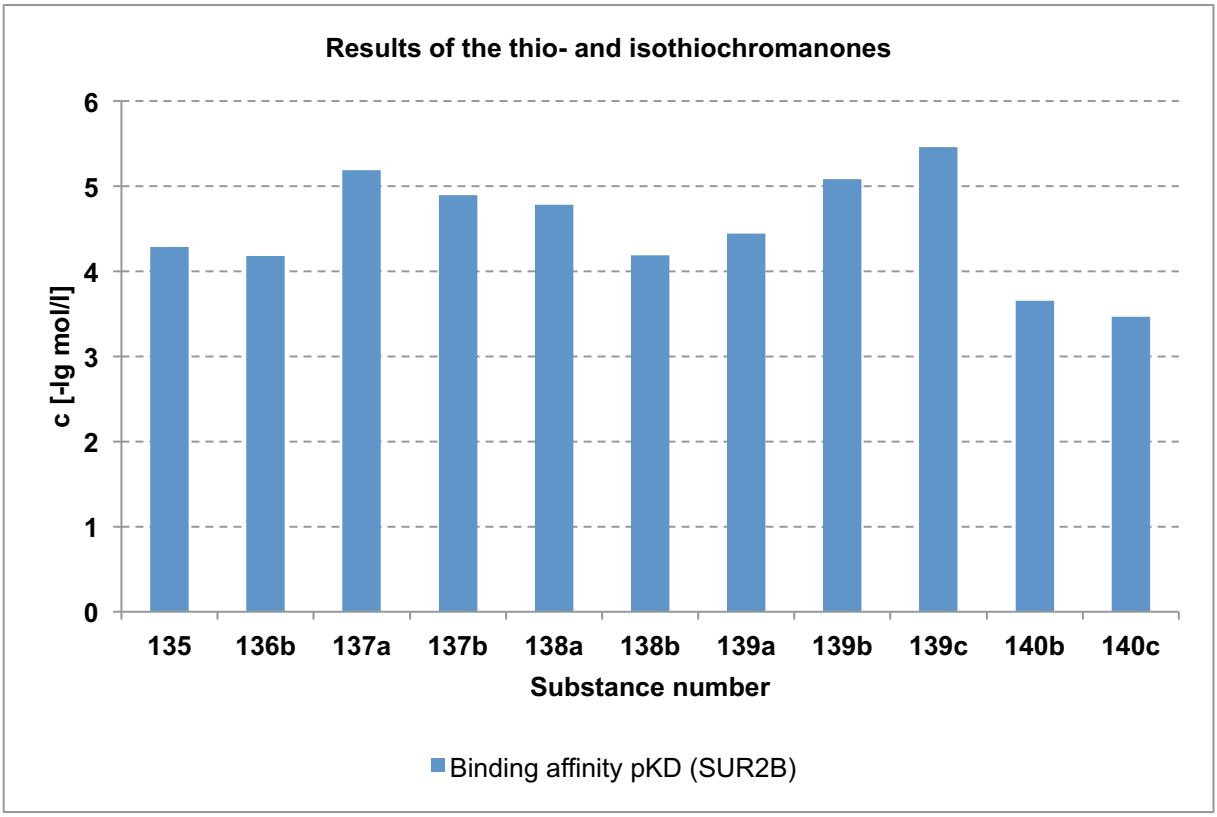


Figure 3-7: Binding affinities (pK_D) of the studied thioamides with thio- and isothiochromanone structure

The physiological tests of several amides in comparison with thioamides reveal that the thioamide function is essential for the affinity and efficacy. Thus, the crucial role of this functional group as a pharmacophore has been proven.

In summary, a large variety of new drugs, highly different in their structure, was made available by multi-step syntheses and evaluated as potassium-channel openers, and

various active agents were identified. By means of new diazoxide derivatives synthesized in this thesis, the hypothesis of two different binding sites at the potassium channel could be verified. The thioamides with heterocyclic structures led to the development of potassium-channel openers with high affinity and – even more remarkable – high selectivity. A three-binding-site model deduced from structure-activity relationship and crystal structures might become a useful tool for developing new and highly active potassium channel openers.

4. Experimenteller Teil

4.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Arbeitskreises von Prof. Dr. M. Braun für das außerordentlich gute Arbeitsklima und für die zahlreichen fachlichen wie auch alltäglichen Gespräche bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei meinem langjährigen Laborkollegen Herrn Dr. T. Hediger, ohne den die Arbeit im „Männerlabor“ weit weniger Vergnügen und Abwechslung bereitet hätte, für das stets gute Arbeitsklima und seine Hilfsbereitschaft bedanken. Ohne ihn hätte es längst nicht so viel zu Lachen und Ausflüge in die verschiedenen Metalspielarten und musikalischen Katastrophen gegeben.

Für die Bereitstellung der zellphysiologischen Ergebnisse der dargestellten Verbindungen und eines aktuellen Arbeitsplatzrechners und für die gute Zusammenarbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Lemoine sowie seinen Mitarbeitern Herrn Dr. C. Schmidt, Herrn A. Sachs und Frau D. Grittner des Instituts für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. S. Beutner für die gut organisierte Zusammenarbeit bei der Betreuung verschiedenster chemischer Praktika und Seminare.

Nicht zuletzt danke ich meinen Praktikumsstudent/innen Frau M. Sc. A. Götzinger, Herrn B. Sc. S. Hildebrandt, Frau B. Sc. V. Grote, Herrn B. Sc. M. Franke und Frau D. Chrobok, die mich bei meiner Forschungstätigkeit tatkräftig unterstützt und auch neue Überlegungen eingebracht haben.

Ebenso gilt mein Dank allen aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises. Herrn Dipl.-Chem. R. Opitz und Frau Dr. K. Weimann danke ich für die gute

Nachbarschaft und die zahlreichen interessanten Gespräche über das Sporttauchen. Frau Dipl.-Chem. A. Domann danke ich für ihre Bereitschaft mit verschiedenen Chemikalien oder Lösemitteln auszuhelfen, die Arbeit, die sie in unseren Kühlschrank gesteckt hat und für die Ruhe, die sie auszustrahlen vermochte. Herrn Dipl.-Chem. R. Visse möchte ich im Gegensatz dazu für die teils sehr lustige Abwechslung im Laboralltag danken wie beispielsweise Ausflüge in die Ichthyologie, Musik oder die neuesten Internetvorkommnisse. Für die Gespräche über die sportliche Qualität von Fortuna Düsseldorf und über das Verhalten in der Ehe danke ich Herrn Dipl.-Chem M. Derks. Bei Herrn Dr. F. Kruska bedanke ich mich für seine Reiseerfahrungen, Unterstützung bei der Computer- und Softwareverwaltung und die humoristische Angriffsfläche, die sein Labor zu bieten hatte.

Frau S. Houben danke ich für die langjährige Unterstützung auf organisatorischem und bürokratischem Gebiet ebenso wie für ihre Fähigkeit den reibungslosen Ablauf der Forschungsarbeiten durch rechtzeitiges Auffüllen verschiedenster Materialien aufrecht zu erhalten. Außerdem danke ich ihr für verschiedene für mich durchgeführte Synthesen.

Bei Herrn E. Schönstein bedanke ich mich für die fast täglichen Kaffeepausen inklusive journalistischer Versorgung, für die zahlreichen privaten Gespräche und für die freizeitliche Abwechslung mittels abendlicher Spieleabende.

Den ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises möchte ich ebenfalls für die gute Einarbeitung in den Arbeitskreis und dessen Ablauf und die Kollegialität danken. Besonders hervorheben möchte ich hierbei Herrn Dr. S. Lachenicht für die langjährige Freundschaft und die Unterstützung bei computertechnischen Problemen bedanken. Herrn Dr. W. Kotter danke ich für die vielen geschichtlichen und musikalischen Ausflüge nach Feierabend.

Mein Dank gilt außerdem dem Arbeitsteam des Instituts für Anorganische Chemie I, namentlich Herrn Dr. P. Tommes und Herrn R. Bürgel, für die Anfertigung der Massenspektren und die durch sie erfolgte Einarbeitung in den Messbetrieb der Massenspektrometrie. Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Herrn P. Behm und Frau M. Beuer. Dem Serviceteam der Pharmazeutischen Chemie

danke ich für die Erstellung der Elementaranalysen. Bei Herrn Prof. Dr. W. Frank und Frau E. Hammes danke ich für die Anfertigung der Kristallstrukturanalysen.

Für die teilweise Durchsicht dieser Arbeit danke ich Herrn Dipl.-Chem. Raphael Opitz.

An dieser Stelle möchte ich meiner gesamten Familie den allergrößten Dank aussprechen, auch jenen, die diesen Tag leider nicht mehr miterleben können, aber dennoch immer an mich geglaubt haben. Sie alle haben mich in meinem Bestreben stets unterstützt und mir den Rückhalt gegeben, den ich brauchte. Ganz besonders möchte ich meiner lieben Ehefrau Janette danken, die mit mir schon jahrelang gemeinsam den Weg des Lebens bestreitet und mich immer vorbehaltlos und liebevoll unterstützt hat. Ohne sie wäre ich nie an der Position angekommen, an der ich jetzt stehe.

Meinem gesamten Freundeskreis danke ich für die vielen gemeinsamen Stunden in der Freizeit und die große Unterstützung die mir immer wieder entgegengebracht worden ist.

Danke!

4.2 Geräte

Für die durchgeführten Analysen, Synthesen und Reinigungen der behandelten Substanzen sind folgende Geräte und Chemikalien eingesetzt worden:

^{1}H-NMR:	Bruker Avance DRX - 200 (200 MHz)
	Bruker Avance III - 300 (300 MHz)
	Bruker Avance DRX - 500 (500 MHz / QNP- bzw. TBI-Kopf)
	Bruker Avance III - 600 (600 MHz)

^{13}C-NMR:	Bruker DRX-500 (125 MHz / QNP- bzw. TBI-Kopf) Bruker Avance III - 600 (150 MHz)
Massenspektrometrie:	GC/MS: GC/MS-System Finnigan Trace DSQ mit Finnigan Trace GC Ultra (Thermo Electron Corp.) EI: Varian MAT 8200, Triple-Quadrupol-Massenspektrometer TSQ 7000 (Finnigan MAT) ESI: Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca (Thermo Quest) ESI (hochauflösend): UHR-QTOF maXis 4G (Bruker Daltonics) oder Bruker FT-ICR: APEX III (7.0 T) (Universität Bielefeld)
Elementaranalyse:	Perkin Elmer Series II CHN-Analyzer 2400
Dünnschichtchromatographie:	Aluminiumfolien beschichtet mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F_{254} (Merck)
Säulenchromatographie:	Kieselgel 60 (0.04 – 0.063 mm) (Fluka, Macherey-Nagel)
Innenthermometer:	Hanna HI 93530

Drehschieberpumpe: Vacuubrand RD-4

4.3 Trocknung und Aufbewahrung von Lösemitteln

Dichlormethan

Zur Trocknung von Dichlormethan wird dieses in einem an die Stickstofflinie angeschlossenen Dephlegmator mehrere Stunden über Calciumhydrid zum Rückfluss erhitzt. Kurz vor Gebrauch wird das Dichlormethan in einen Vorlagekolben frisch abdestilliert und mittels einer sekurierten Spritze über die Serumkappe aus diesem entnommen.

Diethylether, Tetrahydrofuran

Technischer Ether wird zunächst mindestens einige Stunden über Kaliumhydroxid zum Rückfluss erhitzt und so vorgetrocknet und von Peroxiden befreit. Anschließend wird dieser abdestilliert und für mehrere Stunden in einem Kolben mit eingepresstem Natriumdraht (ca. 5 g/l) und einer Spatelspitze Benzophenon zum Rückfluss erhitzt bis die Abwesenheit von Wasser durch die tiefblaue Färbung des Benzophenylketylradikals angezeigt wird. Die erforderlichen Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer sekurierten Spritze über die Serumkappe aus dem Vorlagekolben entnommen.

Dimethylsulfoxid (DMSO)

Zur Reinigung und Trocknung von DMSO wird dieses zunächst einige Stunden über Calciumhydrid (ca. 25 g/l) zum Rückfluss erhitzt und anschließend unter Unterdruck in einen Vorlagekolben destilliert, der einige Gramm Molekularsieb (3 Å) enthält. Dieser wird mit einer Serumkappe verschlossen, um benötigte Mengen unter Ausschluss von Wasser mit einer sekurierten Spritze entnehmen zu können.

Toluol

Toluol wird in einem Rundkolben mehrere Stunden über eingepresstem Natriumdraht zum Rückfluss erhitzt, in einen mit einer Serumkappe verschlossenen Vorlagekolben abdestilliert und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt.

4.4 Allgemeine Hinweise zum Arbeiten unter Inertbedingungen

Wegen der Sauerstoff- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit der meisten metallorganischen Verbindungen und Reaktionen benötigt man Inertbedingungen. Diese werden im Labormaßstab durch das Verwenden einer kombinierten Stickstoff-Vakuum-Linie erreicht. Über diese Linie können angeschlossene Reaktionsapparaturen über Dreiwegehähne wahlweise mit der Stickstoffversorgung oder mit der Drehschieberpumpe verbunden werden. Der Bereich der Linie, in dem der Stickstoff kontinuierlich im Überdruck vorliegen muss, ist zu diesem Zweck mit einem Überdruckventil (Klapperventil mit integriertem Blasenzähler), welches mit Bleikugeln beschwert ist, versehen. Durch das Ventil wird das Eindringen von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff verhindert und zudem gewährleistet, dass kein zu großer Überdruck innerhalb der gesamten Glasapparatur entsteht, der zu Schäden an derselben führen könnte. Bevor der Stickstoff aus der Ringleitung in die Linie gelangt, wird er zunächst zur Kontrolle des Flusses durch einen mit Siliconöl gefüllten Blasenzähler und anschließend zum Entfernen von Feuchtigkeit durch ein mit Sicapent (Phosphorpentoxid mit Feuchtigkeitsindikator auf einem Trägermaterial) gefülltes U-Rohr geleitet. Um zu verhindern, dass flüchtige Substanzen in die Drehschieberpumpe gelangen, befinden sich zwischen dieser und der Stickstoff-Vakuum-Linie zwei mit flüssigem Stickstoff gekühlte Kühlfallen.

Vor einer luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktion wird die an der Linie angeschlossene Apparatur mittels der Pumpe für mindestens einige Minuten evakuiert und anschließend mit Stickstoff belüftet. Diese Kombination wird Sekurieren genannt und in der Regel dreimal durchgeführt. Sämtliche offenen Schliffe an der Apparatur werden entweder mit Glasstopfen und Siliconfett oder mit

Serumkappen aus Kautschuk verschlossen. Werden in einer Reaktion Feststoffe oder hochsiedende Verbindungen als Edukte eingesetzt, können diese bereits vor dem Sekurieren in die Apparatur eingebracht werden. Niedrigsiedende Substanzen wie auch Lösemittel werden nach dem Sekurieren mittels einer zuvor ebenfalls sekurierten (Einweg)Spritze und Edelstahlkanüle durch eine Serumkappe in die Apparatur gegeben. Müssen große Mengen oder Feststoffe erst im weiteren Verlauf der Reaktion zugegeben werden, kann dies auch im kräftigen Stickstoffgegenstrom bei geöffnetem Schliff der Apparatur erfolgen.

Sollen Flüssigkeiten von einem in einen anderen Kolben überführt werden, so geschieht dies mittels einer Doppelkanüle oder einer Spritze mit Kanüle. Für das Verfahren per Doppelkanüle wird diese zunächst durch die Serumkappe in den Ausgangskolben eingeführt und eine kurze Zeit mit Stickstoff gespült. Anschließend werden das andere Ende der Doppelkanüle sowie eine einzelne weitere Kanüle durch die Serumkappe des Zielkolbens gestochen. Am Ausgangskolben wird ein Stickstoffüberdruck angelegt, das Ende der Doppelkanüle in die Lösung eingeführt und durch das Serumkappe des Zielkolbens eine weitere Kanüle gestochen, die den Überdruck nach außen ableitet.

4.5 Herstellung und Verwendung von Kältemischungen

Für Reaktionen, die bei einer Temperatur unterhalb der Raumtemperatur stattfinden, bedient man sich verschiedener Kältemischungen. Zur Erzeugung einer Temperatur von 0 °C werden in einem Dewargefäß fünf Volumenteile zerstoßenes Eis und ein Volumenteil Natriumchlorid vermengt. Durch Verändern des Mischungsverhältnisses der beiden Komponenten können so Temperaturen zwischen 0 °C und -21 °C eingestellt werden, wobei bei einem Verhältnis von drei Volumenteilen Eis und einem Volumenteil Natriumchlorid die untere Temperaturgrenze erreicht wird.

Temperaturen von -78 °C werden durch das Herunterkühlen eines geeigneten Lösemittels, wie Aceton oder *n*-Pentan, mit zerstoßenem Trockeneis in einem

Dewargefäß erreicht. Alternativ kann zur Kühlung des Lösemittels auch flüssiger Stickstoff eingesetzt werden.

Wird Petrolether (40 / 60) oder *n*-Pentan in einem Dewargefäß mit flüssigem Stickstoff heruntergekühlt, können Reaktionstemperaturen von -100 °C erreicht werden.

Bei sämtlichen Reaktionen in der Kälte wird die Temperatur mittels eines Innenthermometers (Hanna Instruments H93530 mit Drahtfühler HI 7665 Typ F) in der Reaktionsmischung selbst und bei Bedarf zusätzlich in der Kältemischung kontrolliert.

4.6 Versuche zur Synthese der Diazoxid-Derivate

4.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der chlorsubstituierten Diazoxid-Derivate

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Stopfen werden etwa 12.5 ml Polyphosphorsäuretrimethylsilylester vorgelegt und in einem Silikonölbad (160 °C) unter Rühren erhitzt. Anschließend werden über den zu diesem Zweck geöffneten zweiten Hals 5.00 mmol der entsprechenden Carbonsäure **14a-n**, **16a-d** und **18a-s** sowie 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** in dem heißen Silylester gelöst. Der Reaktionsansatz wird bei dieser Temperatur 3 h gerührt. Die noch heiße Reaktionsmischung wird danach vorsichtig in 250 ml Wasser gegossen, für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und der gebildete Feststoff abfiltriert. Dieses Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausgehend von dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Produkte erhalten und charakterisiert:

4.6.1.1 7-Chlor-3-cyclohexyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15a

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 640 mg (5.00 mmol) Cyclohexancarbonsäure **14a** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.12 g (3.75 mmol) 75 % d. Th.

Schmelzpunkt: 315 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.13 - 1.26 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.26 - 1.35 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.41 - 1.51 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.63 - 1.70 (m, 1H, Cyclohexyl 1-H), 1.76 - 1.83 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.84 - 1.92 (m, 2H, Cyclohexyl), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.72 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 12.03 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 25.0 (Cyclohexyl C-3, C-5), 25.0 (Cyclohexyl C-4), 29.5 (Cyclohexyl C-2, C-6), 43.7 (Cyclohexyl C-1), 119.8 (C-5), 122.2 (C-8), 122.7 (C-7), 129.4 (C-8'), 133.1 (C-6), 134.1 (C-4'), 163.4 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 298 (4) $[M]^+$, 243 (59), 232 (15), 189 (12), 125 (100), 90 (35).

Elementaranalyse: $C_{13}H_{15}ClN_2O_2S$ (298.79 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 52.26, %H 5.06, %N 9.38
Experimentell bestimmte Werte:	%C 52.15, %H 5.07, %N 9.37

4.6.1.2 7-Chlor-3-(cyclohexylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15b

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 710 mg (5.00 mmol) Cyclohexylessigsäure **14b** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.81 g (2.59 mmol) 52 % d. Th.

Schmelzpunkt: 279 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.06 - 1.14 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.10 - 1.25 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.64 - 1.72 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.77 - 1.87 (m, 1H, Cyclohexyl 1-H), 2.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH_2-Brücke), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.73 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 7.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 8-H), 12.12 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 25.2 (Cyclohexyl C-3, C-5), 25.4 (Cyclohexyl C-4), 31.9 (Cyclohexyl C-1), 35.6 (Cyclohexyl C-2, C-6), 42.5 (CH_2-Brücke), 119.5 (C-5), 121.9 (C-8), 122.5 (C-7), 129.4 (C-8'), 133.0 (C-6), 133.7 (C-4'), 159.5 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 312 (5) $[M]^+$, 230 (100), 190 (4), 125 (8), 98 (9).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{17}ClN_2O_2S$ (312.82 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 53.75, %H 5.48, %N 8.96
Experimentell bestimmte Werte:	%C 52.73, %H 5.47, %N 8.87

4.6.1.3 7-Chlor-3-cyclopentyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15c

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 570 mg (5.00 mmol) Cyclopentancarbonsäure **14c** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.28 g (4.50 mmol) 90 % d. Th.

Schmelzpunkt: 288 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.55 - 1.65 (m, 2H, Cyclopentyl), 1.68 - 1.82 (m, 4H, Cyclopentyl), 1.93 - 2.01 (m, 2H, Cyclopentyl), 2.98 (quin, *J* = 7.9 Hz, 1H, Cyclopentyl 1-H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.73 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 7.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 8-H), 12.11 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 25.4 (Cyclopentyl C-3, C-4), 30.7 (Cyclohexyl C-2, C-5), 44.5 (Cyclopentyl C-1), 119.8 (C-5), 122.3 (C-8), 122.7 (C-7), 129.5 (C-8'), 133.2 (C-6), 134.1 (C-4'), 163.7 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 284 (18) $[M]^+$, 256 (12), 243 (100), 189 (18), 125 (45), 90 (10).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{17}ClN_2O_2S$ (312.82 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 50.61, %H 4.60, %N 9.84
Experimentell bestimmte Werte:	%C 49.93, %H 4.58, %N 9.49

4.6.1.4 7-Chlor-3-(cyclopentylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15d

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 640 mg (5.00 mmol) Cyclopentylessigsäure **14d** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.92 g (3.08 mmol) 62 % d. Th.

Schmelzpunkt: 278 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.17 - 1.26 (m, 2H, Cyclopentyl), 1.47 - 1.56 (m, 2H, Cyclopentyl), 1.56 - 1.66 (m, 2H, Cyclopentyl), 1.71 - 1.79 (m, 2H, Cyclopentyl), 2.23 - 2.30 (m, 1H, Cyclopentyl 1-H), 2.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-Brücke), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.72 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.13 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 24.3 (Cyclopentyl C-3, C-4), 31.5 (Cyclohexyl C-2, C-5), 37.5 (Cyclopentyl C-1), 41.0 (CH_2-Brücke), 119.7 (C-5), 122.1 (C-8), 122.7 (C-7), 129.5 (C-8'), 133.1 (C-6), 134.0 (C-4'), 160.1 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 298 (3) $[M]^+$, 257 (2), 230 (100), 205 (2), 190 (7), 126 (18), 90 (6).

Elementaranalyse: $C_{13}H_{15}ClN_2O_2S$ (298.79 g/mol)

Berechnete Werte: %C 52.26, %H 5.06, %N 9.38

Experimentell bestimmte Werte: %C 52.11, %H 5.12, %N 9.21

4.6.1.5 7-Chlor-3-cyclobutyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15e

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 500 mg (5.00 mmol) Cyclobutancarbonsäure **14e** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.28 g (1.03 mmol) 21 % d. Th.

Schmelzpunkt: 303.5 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.78 - 1.87 (m, 1H, Cyclobutyl), 1.93 - 2.03 (m, 1H, Cyclobutyl), 2.18 - 2.25 (m, 2H, Cyclobutyl), 2.26 - 2.35 (m, 2H, Cyclobutyl), 3.47 (quin, *J* = 8.5 Hz, 1H, Cyclobutyl 1-H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.72 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 8-H), 11.95 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 17.2 (Cyclobutyl C-3), 25.3 (Cyclobutyl C-2, C-4), 38.6 (Cyclobutyl C-1), 119.9 (C-5), 122.3 (C-8), 122.7 (C-7), 129.3 (C-8'), 133.1 (C-6), 134.2 (C-4'), 162.0 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 270 (78) $[M]^+$, 255 (9), 243 (7), 205 (28), 189 (90), 125 (100), 90 (16).

Elementaranalyse: $C_{11}H_{11}ClN_2O_2S$ (270.74 g/mol)

Berechnete Werte: %C 48.80, %H 4.10, %N 10.35

Experimentell bestimmte Werte: %C 48.27, %H 4.23, %N 9.84

4.6.1.6 7-Chlor-3-(cyclobutylmethyl)-4*H*-1λ⁶,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15f

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 570 mg (5.00 mmol) Cyclobutylessigsäure **14f** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.28 g (4.50 mmol) 90 % d. Th.

Schmelzpunkt: 252 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.71 - 1.90 (m, 4H, Cyclobutyl), 2.02 - 2.09 (m, 2H, Cyclobutyl), 2.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-Brücke), 2.66 - 2.76 (m, 1H, Cyclobutyl 1-H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.72 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.11 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 18.0 (Cyclopentyl C-3), 27.3 (Cyclopentyl C-2, C-4), 32.9 (Cyclohexyl C-1), 41.6 (CH_2-Brücke), 119.7 (C-5), 122.1 (C-8), 122.7 (C-7), 129.5 (C-8'), 133.1 (C-6), 134.0 (C-4'), 160.1 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 284 (10) $[M]^+$, 255 (9), 230 (100), 205 (2), 191 (7), 125 (22), 90 (6).

Elementaranalyse: $C_{12}H_{13}ClN_2O_2S$ (284.76 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 50.61, %H 4.60, %N 9.84
Experimentell bestimmte Werte:	%C 49.70, %H 4.81, %N 9.05

4.6.1.7 7-Chlor-3-cyclopropyl-4*H*-1λ⁶,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15g

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 430 mg (5.00 mmol) Cyclopropancarbonsäure **14g** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.67 g (2.61 mmol) 52 % d. Th.

Schmelzpunkt: 294 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.02 - 1.14 (m, 4H, Cyclopropyl), 1.88 - 1.95 (m, 1H, Cyclopropyl 1-H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.73 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 8-H), 12.44 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 9.8 (Cyclopropyl C-2, C-3), 14.4 (Cyclopropyl C-1), 119.5 (C-5), 122.6 (C-8), 122.8 (C-7), 129.4 (C-8'), 133.1 (C-6), 134.0 (C-4'), 162.3 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 256 (62) $[M]^+$, 189 (100), 125 (67), 90 (9).

Elementaranalyse: $C_{10}H_9ClN_2O_2S$ (256.71 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 46.79, %H 3.53, %N 10.91
Experimentell bestimmte Werte:	%C 46.56, %H 3.58, %N 10.63

4.6.1.8 3-(4-*tert.*-Butylcyclohexyl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15h

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 920 mg (5.00 mmol) *tert.*-Butylcyclohexancarbonsäure **14h** (Isomerengemisch aus *cis* und *trans*) in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.05 g (2.96 mmol) 59 % d. Th.

Schmelzpunkt: 386.6 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 0.86 (s, 9H, *tert.*-Butyl), 1.00 - 1.09 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.41 - 1.51 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.80 - 1.90 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.93 - 2.01 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.39 - 2.45 (m, 1H, Cyclohexyl 1-H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.73 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.02 (s, 1H, -NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 354 (63) $[M]^+$, 339 (48), 297 (100), 243 (25), 230 (19), 126 (28), 90 (6).

Elementaranalyse: $C_{13}H_{15}ClN_2O_2S$ (298.79 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 57.53, %H 6.53, %N 7.89
Experimentell bestimmte Werte:	%C 57.34, %H 6.52, %N 7.94

4.6.1.9 3-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15i

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 701 mg (5.00 mmol) Norbornan-2-carbonsäure **14i** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das gewünschte Produkt kann nicht erhalten werden.

4.6.1.10 7-Chlor-3-pentyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15j

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 627 mg (3.04 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 353 mg (3.04 mmol) Capronsäure (Hexansäure) **14j** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 478 mg (1.67 mmol) 55 % d. Th.

Schmelzpunkt: 186.7 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 0.85 - 0.86 (m, 3H, Pentyl 5-H), 1.26 - 1.35 (m, 4H, Pentyl 3-H, 4-H), 1.63 - 1.70 (m, 2H, Pentyl 2-H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Pentyl 1-H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.72 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.19 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 13.7 (Pentyl C-5), 21.7 (Pentyl C-4), 25.6 (Pentyl C-2), 30.3 (Pentyl C-3), 35.1 (Pentyl C-1), 119.7 (C-5), 122.1 (C-8'), 122.7 (C-8), 129.5 (C-7), 133.1 (C-6), 134.0 (C-4'), 160.5 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 224 (13), 208 (35), 189 (9), 126 (14), 99 (41), 71 (40).

Elementaranalyse: $C_{12}H_{15}ClN_2O_2S$ (286.78 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 50.26, %H 5.27, %N 9.77
Experimentell bestimmte Werte:	%C 50.20, %H 5.74, %N 8.46

4.6.1.11 7-Chlor-3-ethenyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15k

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 521 mg (5.00 mmol) 3-Methoxypropionsäure **14k** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0.53 g (2.18 mmol) 44 % d. Th.

Schmelzpunkt: 246.6 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 6.02 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, Diazoxid-C**H**=CH_2), 6.45 - 6.56 (m, 2H, Diazoxid-CH=C**H**$_2$), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.76 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.38 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 107 (Diazoxid-**C**H=CH_2), 118 (Diazoxid-CH=**C**H$_2$), 119 (C-5), 124 (C-8), 128 (C-7), 137 (C-6), 150 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 191 (24), 188 (70), 125 (100).

Elementaranalyse: $C_9H_7ClN_2O_2S$ (242.68 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 44.54, %H 2.91, %N 11.54
Experimentell bestimmte Werte:	%C 43.29, %H 3.33, %N 10.84

4.6.1.12 7-Chlor-3-(but-1-en-1-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15l

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 500 mg (5.00 mmol) Cyclopropylessigsäure **14l** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.50 g (1.85 mmol) 37 % d. Th.

Schmelzpunkt: 258 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, Diazoxid-CH=CH-CH_2-C**H**$_3$), 2.32 (dquin, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2H, Diazoxid-CH=CH-C**H**$_2$-CH_3), 6.15 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, Diazoxid-C**H**=CH-CH_2-CH_3), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.74 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.21 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 12.0 (Diazoxid-CH=CH-CH_2-**C**H_3), 25.0 (Diazoxid-CH=CH-C**H**$_2$-CH_3), 120.1 (Diazoxid-C**H**=CH-CH_2-CH_3), 120.7 (C-5), 122.7 (C-8), 122.9 (C-8‘), 129.7 (C-7), 133.1 (C-6), 134.0 (C-4‘), 149.4 (Diazoxid-CH=C**H**-CH_2-CH_3), 153.1 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 270 (64) $[M]^+$, 205 (15), 189 (100), 125 (78), 90 (11).

Elementaranalyse: $C_{11}H_{11}ClN_2O_2S$ (270.74 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 48.80, %H 4.10, %N 10.35
Experimentell bestimmte Werte:	%C 48.60, %H 4.24, %N 10.31

4.6.1.13 7-Chlor-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15m

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 500 mg (5.00 mmol) 3,3-Dimethylacrylsäure **14m** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.85 g (3.14 mmol) 63 % d. Th.

Schmelzpunkt: 283 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, (*Z*)-CH_3), 2.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, (*E*)-CH_3), 5.95 - 5.97 (m, 1H, Diazoxid-C**H**=C-$(CH_3)_2$), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.72 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 8-H), 12.04 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 20.5 ((*Z*)-CH_3), 27.8 ((*E*)-CH_3), 116.2 (Diazoxid-**C**H=C-$(CH_3)_2$), 119.8 (C-5), 122.0 (C-8‘), 122.6 (C-8), 129.4 (C-7), 133.1 (C-6), 134.1 (C-4‘), 153.4 (C-3), 155.8 (Diazoxid- CH=**C**-$(CH_3)_2$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 270 (100) $[M]^+$, 205 (40), 189 (54), 125 (84), 90 (12), 82 (23).

Elementaranalyse: $C_{11}H_{11}ClN_2O_2S$ (270.74 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 48.80, %H 4.10, %N 10.35
Experimentell bestimmte Werte:	%C 48.76, %H 4.11, %N 10.36

4.6.1.14 7-Chlor-3-(pent-4-in-1-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 15n

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 561 mg (5.00 mmol) Hexinsäure **14n** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das gewünschte Produkt kann nicht erhalten werden.

4.6.1.15 7-Chlor-3-(2-methoxyethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 17c

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 521 mg (5.00 mmol) 3-Methoxypropionsäure **16c** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 184 mg (0.67 mmol) 14 % d. Th.

Schmelzpunkt: 146.9 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 2.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, Diazoxid-C**H**$_2$-CH$_2$-O-CH$_3$), 3.26 (s, 3H, Diazoxid-CH$_2$-CH$_2$-O-C**H**$_3$), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, Diazoxid-CH$_2$-C**H**$_2$-O-CH$_3$), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.74 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.24 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 35.9 (Diazoxid-**C**H$_2$-CH$_2$-O-CH$_3$), 58.1 (Diazoxid-CH$_2$-CH$_2$-O-**C**H$_3$), 68.2 (Diazoxid-CH$_2$-**C**H$_2$-O-CH$_3$), 119.7 (C-5), 122.2 (C-8‘), 122.8 (C-8), 129.6 (C-7), 133.2 (C-6), 133.9 (C-4‘), 158.5 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 258 (100), 243 (29), 189 (18), 124 (94), 90 (20), 63 (62).

Elementaranalyse: $C_{10}H_{11}ClN_2O_3S$ (274.72 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 43.72, %H 4.04, %N 10.20
Experimentell bestimmte Werte:	%C 43.67, %H 3.67, %N 10.24

4.6.1.16 7-Chlor-3-(ethoxymethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 17d

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 521 mg (5.00 mmol) 2-Ethoxyessigsäure **16d** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 522 mg (1.90 mmol) 38 % d. Th.

Schmelzpunkt: 183.5 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Diazoxid-CH$_2$-O-CH$_2$-C**H**$_3$), 3.60 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, Diazoxid-CH$_2$-O-C**H**$_2$-CH$_3$), 4.35 (s, 2H, Diazoxid-C**H**$_2$-O-CH$_2$-CH$_3$), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 7.71 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.09 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 14.7 (Diazoxid-CH_2-O-CH_2-**C**H_3), 66.5 (Diazoxid-CH_2-O-**C**H_2-CH_3), 69.4 (Diazoxid-**C**H_2-O-CH_2-CH_3), 120.4 (C-5), 122.6 (C-8‘), 122.7 (C-8), 130.0 (C-7), 133.2 (C-6), 133.8 (C-4‘), 157.6 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 230 (100), 190 (19), 165 (7), 126 (98), 63 (15).

Elementaranalyse: $C_{10}H_{11}ClN_2O_3S$ (274.72 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 43.72, %H 4.04, %N 10.20
Experimentell bestimmte Werte:	%C 43.51, %H 4.21, %N 9.79

4.6.1.17 7-Chlor-3-[2-(methylsulfanyl)ethyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 17a

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 521 mg (5.00 mmol) 3-(Methylsulfanyl)propionsäure **16a** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.1.18 7-Chlor-3-(pyrrolidin-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 17b

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 576 mg (5.00 mmol) *L*-(-)-Prolin **16b** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.1.19 7-Chlor-3-phenyl-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19a

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 610 mg (5.00 mmol) Benzoesäure **18a** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.65 g (2.22 mmol) 44 % d. Th.

Schmelzpunkt: 354.9 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 7.61 - 7.65 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 7.69 - 7.74 (m, 1H, Phenyl 4-H), 7.81 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 8.02 - 8.06 (m, 2H, Phenyl 2-H, Phenyl 6-H),12.33 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 120.8 (C-5), 122.4 (C-8), 122.6 (C-7), 128.2 (Phenyl C-2, Phenyl C-6), 128.8 (Phenyl C-3, Phenyl C-5), 130.0 (C-8‘), 131.5 (Phenyl C-1), 133.0 (Phenyl C-4), 133.3 (C-6), 134.4 (C-4‘), 154.8 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 292 (3) $[M]^+$, 189 (62), 125 (100), 104 (17), 98 (18), 90 (18), 77 (28).

Elementaranalyse: $C_{13}H_9ClN_2O_2S$ (292.74 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 53.34, %H 3.10, %N 9.57
Experimentell bestimmte Werte:	%C 53.11, %H 2.89, %N 9.51

4.6.1.20 3-Benzyl-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19b

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 680 mg (5.00 mmol) Phenylessigsäure **18b** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.05 g (3.42 mmol) 68 % d. Th.

Schmelzpunkt: 263 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 3.89 (s, 2H, CH_2-Brücke), 7.27 - 7.31 (m, 1H, Phenyl 4-H), 7.34 - 7.37 (m, 4H, Phenyl 2-H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H, Phenyl 6-H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.74 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.43 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 41.4 (CH_2-Brücke), 119.9 (C-5), 122.1 (C-8‘), 122.7 (C-8), 127.1 (Phenyl C-4), 128.5 (Phenyl C-2, Phenyl C-6), 129.0 (Phenyl C-3, Phenyl C-5), 129.7 (C-7), 133.3 (Phenyl C-1), 134.0 (C-6), 134.8 (C-4‘), 158.7 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 306 (2) $[M]^+$, 241 (4), 189 (18), 125 (100), 98 (19), 91 (82), 77 (9).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{11}ClN_2O_2S$ (306.77 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 54.81, %H 3.61, %N 9.13
Experimentell bestimmte Werte:	%C 53.57, %H 3.55, %N 8.80

4.6.1.21 3-Benzyl-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion (Mikrowelle) 19b

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 680 mg (5.00 mmol) Phenylessigsäure **18b** in 12.5 ml PPSE eingesetzt, aber stattdessen bei maximal 100 W für 10 min in der Mikrowelle unter Rühren auf 160 °C bzw. 93 °C (bei konstanter Leistung von 100 W) erhitzt. Bei beiden Versuchen kann das gewünschte Produkt in der Analytik nicht identifiziert werden.

4.6.1.22 7-Chlor-3-[(4-nitrophenyl)methyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19c

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 906 mg (5.00 mmol) 4-Nitrophenylessigsäure **18c** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 1.04 g (2.97 mmol) 59 % d. Th.

Schmelzpunkt: 238.7 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 4.10 (s, 2H, CH_2-Brücke), 7.37 - 7.43 (m, 1H, 5-H), 7.59 - 7.63 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Phenyl 2-H, Phenyl 6-H), 7.75 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 8-H), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H), 12.59 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 40.7 (CH_2-Brücke), 119.9 (C-5), 122.8 (C-8), 123.1 (Phenyl C-3), 123.3 (Phenyl C-5), 129.3 (C-8‘), 130.7 (Phenyl C-2), 130.8 (Phenyl C-6), 133.4 (C-6), 134.9 (C-7), 142.5 (C-4‘), 146.3 (Phenyl C-1), 157.8 (Phenyl C-4), 168.6 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 289 (14), 205 (38), 188 (65), 163 (21), 125 (100), 106 (12), 89 (50), 78 (18), 63 (28).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{10}ClN_3O_4S$ (351.76 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 47.80, %H 2.87, %N 11.95
Experimentell bestimmte Werte:	%C 47.35, %H 3.07, %N 11.20

4.6.1.23 3-(Aminobenzyl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19d

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 756 mg (5.00 mmol) *D*-(-)-α-Phenylglycin **18d** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Alternativ wird derselbe Ansatz für 5 h bei 80 °C durchgeführt. Das gewünschte Produkt kann in beiden Fällen in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.1.24 7-Chlor-3-(2-phenylethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19e

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 751 mg (5.00 mmol) 3-Phenylpropionsäure **18e** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 1.28 g (3.99 mmol) 80 % d. Th.

Schmelzpunkt: 256.3 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 2.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Diazoxid-CH_2-C**H**$_2$-Ph), 3.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Diazoxid-C**H**$_2$-CH_2-Ph), 7.18 - 7.22 (m, 1H, Phenyl 4-H), 7.25 - 7.31 (m, 4H, Phenyl 2-H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H, Phenyl 6-H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.71 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 8-H), 12.17 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 31.5 (Diazoxid-CH_2-C**H**$_2$-Ph), 36.9 (Diazoxid-C**H**$_2$-CH_2-Ph), 119.8 (C-5), 122.2 (C-8‘), 122.7 (C-8), 126.2 (Phenyl C-4), 128.2 (Phenyl C-3, Phenyl C-5), 128.4 (Phenyl C-2, Phenyl C-6), 129.4 (C-7), 133.1 (C-6), 161.2 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 255 (37), 179 (19), 130 (77), 125 (51), 104 (20), 91 (100), 63 (19).

Elementaranalyse: $C_{15}H_{13}ClN_2O_2S$ (320.79 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 56.16, %H 4.08, %N 8.73
Experimentell bestimmte Werte:	%C 56.11, %H 4.16, %N 8.59

4.6.1.25 *rac*-7-Chlor-3-(1-phenylethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19f

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 751 mg (5.00 mmol) *rac*-2-Phenylpropionsäure **18f** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.98 g (3.05 mmol) 61 % d. Th.

Schmelzpunkt: 237 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH_3), 4.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, Diazoxid-C**H**-), 7.27 - 7.31 (m, 1H, Phenyl 4-H), 7.34 - 7.42 (m, 5H, 5-H, Phenyl 2-H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H, Phenyl 6-H), 7.72 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.24 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 19.0 (-CH_3), 44.6 (Diazoxid-**C**H-), 119.9 (C-5), 122.2 (C-8), 122.7 (Phenyl C-4), 127.2 (Phenyl C-3, Phenyl C-5), 127.3 (C-8‘), 128.7 (Phenyl C-2, Phenyl C-6), 129.7 (C-7), 133.3 (C-6), 134.0 (C-4‘), 140.8 (Phenyl C-1), 161.7 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 320 (67) $[M]^+$, 255 (60), 189 (23), 179 (10), 125 (43), 105 (100), 91 (10), 77 (21).

4.6.1.26 7-Chlor-3-[(1*S*)-1-phenylethyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19g

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 751 mg (5.00 mmol) (*S*)-(+)-2-Phenylpropionsäure **18g** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.18 g (3.68 mmol) 74 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH_3), 4.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, Diazoxid-C**H**-), 7.26 - 7.31 (m, 1H, Phenyl 4-H), 7.34 - 7.42 (m, 5H, 5-H, Phenyl 2-H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H, Phenyl 6-H), 7.72 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 12.24 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 19.0 (-CH_3), 44.6 (Diazoxid-**C**H-), 119.9 (C-5), 122.2 (C-8), 122.7 (Phenyl C-4), 127.2 (Phenyl C-3, Phenyl C-5), 127.3 (C-8‘), 128.6 (Phenyl C-2, Phenyl C-6), 129.7 (C-7), 133.3 (C-6), 133.9 (C-4‘), 140.8 (Phenyl C-1), 161.7 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 320 (99) $[M]^+$, 255 (100), 189 (36), 179 (15), 125 (71), 105 (51), 91 (17), 77 (26).

Elementaranalyse: $C_{15}H_{13}ClN_2O_2S$ (320.79 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 56.16, %H 4.08, %N 8.73
Experimentell bestimmte Werte:	%C 56.09, %H 4.09, %N 8.72

4.6.1.27 7-Chlor-3-[(1*R*)-1-phenylethyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19h

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 751 mg (5.00 mmol) (*R*)-(+)-2-Phenylpropionsäure **18h** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.56 g (1.75 mmol) 35 % d. Th.

Die analytischen Daten sind analog zum Enantiomer.

4.6.1.28 7-Chlor-3-[(2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19i

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 901 mg (5.00 mmol) 3-(3-Methoxyphenyl)propionsäure **18i** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.01 g (2.89 mmol) 56 % d. Th.

Schmelzpunkt: 204.7 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 2.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Diazoxid-CH_2-C**H**$_2$-Ar), 2.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Diazoxid-C**H**$_2$-CH_2-Ar), 3.71 (s, 3H, -O-CH_3), 6.73 - 6.78 (m, 1H, Phenyl 4-H), 6.82 - 6.86 (m, 2H, Phenyl 2-H, Phenyl 6-H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Phenyl 5-H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.72 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 12.19 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 31.5 (Diazoxid-CH_2-**C**H_2-Ar), 36.8 (Diazoxid-**C**H_2-CH_2-Ar), 55.3 (-O-CH_3), 111.9 (Phenyl C-2), 113.8 (Phenyl C-4), 120.5 (C-5), 122.2 (C-8), 122.7 (Phenyl C-6), 122.8 (C-8‘), 129.5 (C-7), 129.6 (Phenyl C-5), 133.3 (C-4‘), 133.9 (C-6), 141.5 (Phenyl C-1), 159.2 (Phenyl C-3), 159.6 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 285 (5), 207 (3), 179 (9), 125 (50), 111 (69).

Elementaranalyse: $C_{16}H_{15}ClN_2O_3S$ (350.82 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 54.78, %H 4.31, %N 7.99
Experimentell bestimmte Werte:	%C 55.18, %H 4.31, %N 7.43

4.6.1.29 3-(1-Amino-2-phenylethyl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19j

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 826 mg (5.00 mmol) *D*-(+)-Phenylalanin **18j** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.1.30 7-Chlor-3-(2-hydroxyphenyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19k

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 690 mg (5.00 mmol) Salicylsäure **18k** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Das gewünschte Produkt kann nicht rein erhalten werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 308 (100) $[M]^+$, 256 (7), 215 (4), 189 (47), 125 (40), 90 (8).

4.6.1.31 7-Chlor-3-[(2-hydroxyphenyl)methyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19l

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 760 mg (5.00 mmol) *ortho*-Hydroxyphenylessigsäure **18l** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht identifiziert werden.

4.6.1.32 3-(2-Acetylphenyl)-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19m

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 901 mg (5.00 mmol) Acetylsalicylsäure **18m** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.1.33 7-Chlor-3-(naphthalin-2-ylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19n

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 931 mg (5.00 mmol) 2-(Naphthalin-2-yl)essigsäure **18n** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.21 g (3.39 mmol) 68 % d. Th.

Schmelzpunkt: 287.5 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 4.07 (s, 2H, CH_2-Brücke), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 7.48 - 7.55 (m, 3H, Naphthyl), 7.75 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 8-H), 7.86 - 7.93 (m, 4H, Naphthyl), 12.48 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 41.5 (CH_2-Brücke), 119.9 (C-5), 122.1 (Naphthyl), 122.7 (C-8), 125.9 (C-7), 126.3 (Naphthyl), 127.2 (Naphthyl), 127.5 (Naphthyl), 127.7 (Naphthyl), 128.0 (Naphthyl), 129.7 (C-8‘), 132.0 (Naphthyl), 132.3 (Naphthyl), 132.8 (Naphthyl), 133.3 (C-6), 134.0 (C-4‘), 158.7 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 356 (100) $[M]^+$, 291 (82), 256 (8), 230 (12), 217 (5), 167 (64), 141 (37), 128 (11), 125 (13), 115 (19), 98 (18).

Elementaranalyse: $C_{18}H_{13}ClN_2O_2S$ (356.83 g/mol)

Berechnete Werte: %C 60.59, %H 3.67, %N 7.85

Experimentell bestimmte Werte: %C 60.51, %H 3.50, %N 7.74

4.6.1.34 7-Chlor-3-(6-methoxynaphthalin-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19o

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 1.01 g (5.00 mmol) 6-Methoxy-2-naphthoesäure **18o** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 876 mg (2.35 mmol) 47 % d. Th.

Schmelzpunkt: 359.6 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 3.90 (s, 3H, -OCH_3), 7.17 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, Naphthyl 7-H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, Naphthyl 5-H), 7.41 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, Naphthyl 8-H), 7.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Naphthyl 1-H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 4-H), 8.38 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 6-H), 8.70 (m, 1H, 8-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 55.1 (-O-CH_3), 105.7 (Naphthyl C-7), 118.4 (C-5), 121.2 (Naphthyl), 124.8 (C-8), 124.9 (C-8‘), 125.7 (Naphthyl), 126.0 (Naphthyl), 127.1 (Naphthyl), 127.7 (Naphthyl), 127.9 (C-7), 130.3 (Naphthyl), 130.3 (Naphthyl), 134.8 (Naphthyl), 135.0 (C-6), 146.6 (C-4‘), 157.7 (C-3), 158.0 (Naphthyl C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 372 (12) $[M]^+$, 265 (1), 234 (1), 209 (1), 183 (19), 141 (2), 97 (2), 44 (100).

4.6.1.35 7-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19p

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 616 mg (5.00 mmol) Picolinsäure (Pyridin-2-carbonsäure) **18p** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das Rohprodukt wird

in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 356 mg (1.21 mmol) 24 % d. Th.

Schmelzpunkt: 286.5 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 7.77 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, Pyridin 4-H), 7.81 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 6-H), 7.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 8.13 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, Pyridin 5-H), 8.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Pyridin 3-H), 8.84 (d, *J* = 4.6 Hz, Pyridin 6-H), 12.77 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 121.5 (C-5), 122.6 (C-8, Pyridin C-3), 123.1 (Pyridin C-5), 127.9 (C-8‘), 130.3 (C-7), 133.4 (C-6), 133.9 (C-4‘), 138.5 (Pyridin C-4), 147.3 (Pyridin C-2), 149.1 (Pyridin C-6), 151.7 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 231 (46), 125 (57), 105 (81), 78 (58).

Elementaranalyse: $C_{12}H_8ClN_3O_2S$ (293.73 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 49.07, %H 2.75, %N 14.31
Experimentell bestimmte Werte:	%C 49.31, %H 2.81, %N 14.09

4.6.1.36 7-Chlor-3-(thiophen-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19q

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 640 mg (5.00 mmol) Thiophen-2-carbonsäure **18q** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.66 g (2.21 mmol) 44 % d. Th.

Schmelzpunkt: 406.3 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 7.32 - 7.36 (m, 1H, Thiophen 4-H), 7.63 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, 5-H), 7.80 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.90 (d,

J = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 8.03 - 8.07 (m, 1H, Thiophen 3-H), 8.19 - 8.23 (m, 1H, Thiophen 5-H), 12.29 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 120.5 (C-5), 122.6 (C-8), 122.7 (C-7), 128.8 (Thiophen C-2), 129.9 (C-8'), 132.0 (Thiophen C-5), 133.3 (Thiophen C-3), 133.4 (Thiophen C-4), 134.6 (C-6), 135.1 (C-4'), 149.6 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 298 (77) $[M]^+$, 234 (3), 189 (100), 125 (84), 110 (16), 98 (9), 90 (14).

Elementaranalyse: $C_{11}H_7ClN_2O_2S_2$ (298.77 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 44.22, %H 2.36, %N 9.38
Experimentell bestimmte Werte:	%C 44.21, %H 2.33, %N 9.32

4.6.1.37 7-Chlor-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19r

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 710 mg (5.00 mmol) 2-Thiophenessigsäure **18r** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird zunächst aus Ethanol und der daraus resultierende Feststoff aus Methanol umkristallisiert. Die Kristallisation findet bei 4 °C statt.

Ausbeute: 0.58 g (1.85 mmol) 37 % d. Th.

Schmelzpunkt: 233 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 4.11 (s, 2H, CH_2-Brücke), 7.01 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, Thiophen 3-H), 7.06 (dd, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.0 Hz, Thiophen 4-H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.46 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, Thiophen 5-H), 7.75 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 6-H), 7.86 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 8-H),12.29 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 35.9 (CH_2-Brücke), 119.9 (C-5), 122.1 (C-8'), 122.8 (C-8), 125.9 (Thiophen C-5), 126.9 (Thiophen C-4), 127.2

(Thiophen C-3), 129.8 (C-7), 133.3 (Thiophen C-2), 133.9 (C-6), 135.7 (C-4'), 157.8 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 312 (100) $[M]^+$, 248 (41), 203 (13), 189 (49), 125 (65), 97 (93), 90 (10).

Elementaranalyse: $C_{12}H_9ClN_2O_2S_2$ (312.80 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 46.08, %H 2.90, %N 8.96
Experimentell bestimmte Werte:	%C 46.08, %H 2.78, %N 8.81

4.6.1.38 7-Chlor-3-(*o*-carboran-2-yl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 19s

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 941 mg (5.00 mmol) *ortho*-Carborancarbonsäure **18s** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.1.39 7-Chlor-3-(cyclohexylmethyl)-*N*-ethyl-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-4-carbothioamid 22

In einem 50 ml-Zweihalskolben werden 313 mg (1.00 mmol) 7-Chlor-3-(cyclohexylmethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **15b** vorgelegt und sekuriert. Es werden 20 ml *N,N*-Dimethylformamid und 79 mg (2.00 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Öl) zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 0.09 ml (1.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.. Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.2 Synthese der Vorstufen der verbrückten Diazoxide und der *o*-Carborancarbonsäure 18s

4.6.2.1 1,17-Dibrom-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan 24

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und KPG-Rührer werden 4.83 g (17.1 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecan-1,17-diol **23** vorgelegt. Unter Rühren werden nun 1.45 g (5.37 mmol) Phosphortribromid über den Tropftrichter innerhalb von 90 min zugegeben. Anschließend wird das Produkt im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 6.00 g (14.7 mmol) 86 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 3.50 - 3.60 (m, 20H, CH_2-Gruppen, Br-C**H**$_2$-CH_2-O-), 3.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H, Br-CH_2-C**H**$_2$-O-).

4.6.2.2 4,7,10,13,16-Pentaoxanonadecandinitril 25 über die Kolbe-Nitrilsynthese

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 3.00 g (7.35 mmol) 1,17-Dibrom-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan **24**, 1.00 g (20.4 mmol) Natriumcyanid und 0.12 g (0.82 mmol) Natriumiodid in 20 ml über Molekularsieb 3 Å getrocknetem Aceton aufgenommen und 20 h zum Rückfluss erhitzt. Man lässt den Ansatz abkühlen, saugt vom Salz ab, das mit 5 ml Aceton gewaschen wird und vernichtet den Filterrückstand in einer leicht alkalischen 20 %igen Eisen(II)sulfat-Lösung. Das Filtrat wird in 20 ml Wasser gegossen und viermal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.2.3 3-(2-Carboxyethoxy)propionsäure 27

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 2.00 g (16.1 mmol) 3-(2-Cyanoethoxy)propannitril **26** unter Rühren mit 5.5 ml konz. Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei 50 °C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 25 ml Diethylether zugegeben. Das ausgefällte Ammoniumchlorid wird abfiltriert und das Rohprodukt über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt kristallisiert nach einiger Zeit aus. Es bilden sich weiße Kristalle.

Ausbeute: 1.20 g (7.41 mmol) 46 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 2.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H, -O-CH_2-C**H**$_2$-COOH), 3.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H, -O-C**H**$_2$-CH_2-COOH), 12.16 (s, 2H, -O-CH_2-CH_2-COO**H**).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 34.8 (-O-CH_2-**C**H$_2$-COOH), 66.1 (-O-**C**H$_2$-CH_2-COOH), 172.8 (-O-CH_2-CH_2-**C**OOH).

4.6.2.4 *ortho*-Carborancarbonsäure 18s: Carboxylierung von *ortho*-Carboran 20

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben werden 0.50 g (3.47 mmol) *ortho*-Carboran **20** vorgelegt in 40 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Dann gibt man 2.4 ml (3.81 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan) zu und rührt den Ansatz bei dieser Temperatur 20 min lang. Es werden 1.30 g gemörsertes Trockeneis zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und überschüssiger Diethylether am Rotationsverdampfer entfernt. Darauf wird die Reaktionsmischung mit 30 ml dest. Wasser hydrolysiert, überschüssiges *ortho*-Carboran **20** zweimal mit je 15 ml *n*-Hexan extrahiert und die wässrige Phase mit Salzsäure (3 mol/l) angesäuert. Diese wird anschließend viermal mit je 20 ml n-Hexan extrahiert, die vereinigten

organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 0.64 g (3.40 mmol) 98 % d. Th. (Lit. 97 %)

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.67 - 3.24 (m, 10H, -BH), 4.05 (s, 1H, -CH), 9.99 (s, 1H, -COOH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 188 (100) $[M]^+$, 158 (15), 143 (93), 129 (19), 60 (30), 44 (32).

IR (KBr) [cm^{-1}]: 3080.4, 2589.4, 1724.0, 1491.2, 1427.7, 1279.4, 1194.7, 1127.6, 1092.0, 1060.3, 1011.3, 897.0, 833.3, 732.4, 711.7, 622.0, 577.0, 476.4, 426.8.

4.6.2.5 *ortho*-Carborancarbonsäurechlorid 21

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Claisenaufsatz und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Liniewerden 0.60 g (3.19 mmol) *ortho*-Carborancarbonsäure **18s** vorgelegt und sekuriert. Danach werden 60 ml (830 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid sowie 0.6 ml *N,N*-Dimethylformamid zugegeben und der Ansatz 5 h bei 90 °C gerührt. Anschließend werden das Lösemittel und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 25 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung ist das Produkt in der Analytik nicht mehr nachweisbar.

4.6.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der verbrückten Diazoxide 29a-f

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Stopfen werden etwa 12.5 ml Polyphosphorsäuretrimethylsilylester vorgelegt und in einem

Silikonölbad (160 °C) unter Rühren erhitzt. Anschließend werden über den zu diesem Zweck geöffneten zweiten Hals 2.50 mmol der entsprechenden Dicarbonsäure **28a-f** sowie 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** in dem heißen Silylester gelöst. Der Reaktionsansatz wird bei dieser Temperatur 3 h gerührt. Die noch heiße Reaktionsmischung wird danach vorsichtig in 250 ml Wasser gegossen, für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und der gebildete Feststoff abfiltriert. Dieses Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausgehend von dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Produkte erhalten und charakterisiert:

4.6.3.1 7-Chlor-3-({4-[(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)methyl]phenyl}methyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 29a

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 485 mg (2.50 mmol) *p*-Phenyldiessigsäure **28a** in 12.5 ml PPSE für 5 h bei 80 °C gerührt. Das gewünschte Produkt kann nicht erhalten werden.

4.6.3.2 7-Chlor-3-[2-(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)ethinyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 29b

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 285 mg (2.50 mmol) Acetylendicarbonsäure **28b** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.3.3 7-Chlor-3-(2-{4-[2-(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)ethyl]phenyl}ethyl)-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 29c

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 556 mg (2.50 mmol) 1,4-Phenyldipropionsäure **28c** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 738 mg (1.31 mmol) 52 % d. Th.

Schmelzpunkt: 368.9 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, Diazoxid-CH_2-C**H**$_2$-Ph-), 2.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, Diazoxid-C**H**$_2$-CH_2-Ph-), 7.20 (s, 4H, Phenyl 2-H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H, Phenyl 6-H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 5-H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2H, 6-H), 7.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, 8-H), 12.31 (s, 2H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 31.1 (Diazoxid-CH_2-**C**H$_2$-Ph-), 36.8 (Diazoxid-**C**H$_2$-CH_2-Ph-), 119.7 (C-5), 122.2 (C-8‘), 122.7 (C-8), 128.3 (Phenyl C-2, Phenyl C-3, Phenyl C-5, Phenyl C-6), 129.5 (C-7), 133.2 (C-6), 133.9 (C-4‘), 137.9 (Phenyl C-1, Phenyl C-4), 159.6 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 373 (12), 269 (14), 127 (52), 117 (100), 104 (32), 63 (18).

4.6.3.4 3-[3-Amino-3-(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)propyl]-7-chlor-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 29d

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 368 mg (2.50 mmol) *L*-Glutaminsäure 2**8d** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.6.3.5 7-Chlor-3-[(2-{2-[(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)methoxy]ethoxy}ethoxy)methyl]-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion 29e

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 555 mg (2.50 mmol) 3,6,9-Trioxaundecandisäure **28e** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 124 mg (0.22 mmol) 9 % d. Th.

Schmelzpunkt: 204.9 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 3.60 - 3.64 (m, 4H, Diazoxid-CH_2-O-**C**H_2-CH_2-O-), 3.68 - 3.73 (m, 4H, Diazoxid-CH_2-O-CH_2-**C**H_2-O-), 4.41 (s, 4H, Diazoxid-**C**H_2-O-CH_2-CH_2-O-), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 5-H), 7.74 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2H, 6-H), 7.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, 8-H), 12.04 (s, 2H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 69.4 (Diazoxid-CH_2-O-C**H**$_2$-CH_2-O-), 69.9 (Diazoxid-CH_2-O-C**H**$_2$-CH_2-O-), 70.3 (Diazoxid-CH_2-O-C**H**$_2$-CH_2-O-), 120.3 (C-5), 122.5 (C-8‘), 122.7 (C-8), 129.9 (C-7), 133.2 (C-6), 133.7 (C-4‘), 157.5 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 335 (73), 291 (45), 273 (100), 231 (40), 190 (16), 127 (20), 65 (13).

Elementaranalyse: $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_7S_2$ (563.43 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 42.63, %H 3.58, %N 9.94
Experimentell bestimmte Werte:	%C 40.95, %H 3.60, %N 9.94

4.6.3.6 7-Chlor-3-{2-[(7-chlor-1,1-dioxo-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-3-yl)methoxy]phenoxymethyl}-4*H*-1λ^6,2,4-benzothiadiazin-1,1-dion **29f**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.03 g (5.00 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzolsulfonamid **13** und 565 mg (2.50 mmol) *ortho*-Phenylendioxydiessigsäure **29f** in 12.5 ml PPSE eingesetzt. Das Rohprodukt wird in wässriger Natriumhydroxid-Lösung (0.2 mol/l) gelöst, anschließend mit Salzsäure (1 mol/l) ausgefällt, filtriert und mit wenig dest. Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0.76 g (1.34 mmol) 54 % d. Th.

Schmelzpunkt: 288.2 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 5.04 (s, 4H, CH_2-Brücken), 7.02 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H, Phenyl 4-H, Phenyl 5-H), 7.13 (dd, 2H, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, Phenyl 3-H, Phenyl 6-H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 5-H), 7.69 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2H, 6-H), 7.75 (d, 2H, *J* = 2.3 Hz, 8-H), 12.57 (s, 2H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 68.6 (CH_2-Brücken), 115.8 (Phenyl C-3, Phenyl C-6), 120.2 (C-5), 122.5 (Phenyl C-4, Phenyl C-5), 122.7 (C-8), 122.7 (C-8‘), 130.0 (C-7), 133.2 (C-6), 133.6 (C-4‘), 147.5 (Phenyl C-1, Phenyl C-2), 156.0 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 339 (16), 230 (100), 189 (22), 127 (32), 121 (20), 52 (11).

4.7 Versuche zur Synthese der Benzoxazol-basierten Thioamide

4.7.1 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-*N*-ethylethanthioamid 31a

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.33 g (10 mmol) 2-Methylbenzoxazol **30** in 20 ml abs. THF vorgelegt, auf -78 °C gekühlt und 6.6 ml (10.5 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend werden 0.87 g (10 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugegeben und der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit 15 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die passende Isolierungsmethode ist noch nicht gefunden worden.

GC/MS (R_T = 9.54 min): m/z (%): 220 (43) $[M]^+$, 187 (17), 159 (10), 133 (100), 101 (11), 60 (10).

4.7.2 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-*N*-butylethanthioamid 32b

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.33 g (10.0 mmol) 2-Methylbenzoxazol **30** in 20 ml abs. Diethylether vorgelegt und 7.5 ml (12.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben und der Reaktionsansatz 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1.15 g (10.0 mmol) Butylisothiocyanat **31b** zugegeben und der Ansatz 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 15 ml Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die anschließende säulenchromatographische

Reinigung mit Chloroform als Laufmittel liefert keine ausreichende Trennleistung, weshalb stets Mischfraktionen vorliegen.

Rohprodukt: 1.95 g

GC/MS (R_T = 10.54 min): m/z (%): 248 (16) $[M]^+$, 176 (17), 159 (18), 133 (100), 129 (69).

4.7.3 *N*-Ethyl-1,2-benzoxazol-3-carbothioamid

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.51 g (5.00 mmol) Diisopropylamin in 15 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und langsam mit 3.2 ml (5.00 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) versetzt. Anschließend wird die Lösung 30 min bei 0 °C gerührt und danach wieder auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird nun eine auf -78 °C gekühlte Lösung aus 0.50 g (4.20 mmol) 1,2-Benzisoxazol **33** in 15 ml abs. THF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h ohne Kühlung gerührt, anschließend mit 0.37 g (4.20 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** versetzt und über Nacht weiter gerührt. Man hydrolysiert den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.8 Versuche zur Synthese der Benzothiazol-basierten Amide und Thioamide

4.8.1 Synthese der substituierten Benzothiazole 38a-c, 40

4.8.1.1 2-Ethyl-1,3-benzothiazol 38a

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 6.26 g (50.0 mmol, 5.4 ml) 2-Aminothiophenol **36** in 50 ml Toluol vorgelegt, 6.38 g (69.0 mmol, 6.0 ml) Propionsäurechlorid **37a** zugegeben und der Reaktionsansatz 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 15 ml Wasser hydrolysiert, mit Chloroform extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 7.64 g (46.8 mmol) 94 % d. Th. (Lit. 80 %)

GC/MS (R_T = 6.15 min): m/z (%): 163 (74), 162 (100) $[M]^+$, 148 (15), 135 (9), 109 (14), 69 (15).

4.8.1.2 2-Propyl-1,3-benzothiazol 38b

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 6.26 g (50.0 mmol, 5.4 ml) 2-Aminothiophenol **36** in 50 ml Toluol vorgelegt, 7.69 g (60.0 mmol, 7.6 ml) Butansäurechlorid **37b** zugegeben und der Reaktionsansatz 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 15 ml Wasser hydrolysiert, mit Chloroform extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 8.69 g (49.0 mmol) 98 % d. Th.

GC/MS (R_T = 6.15 min): m/z (%): 177 (34) $[M]^+$, 162 (45), 149 (100), 108 (18), 104 (11), 69 (11).

4.8.1.3 2-Benzyl-1,3-benzothiazol 38c

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 6.26 g (50.0 mmol, 5.4 ml) 2-Aminothiophenol **36** in 50 ml Toluol vorgelegt, 10.82 g (70.0 mmol, 9.2 ml) Phenylacetylchlorid **37c** zugegeben und der Reaktionsansatz 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 15 ml Wasser hydrolysiert, mit Chloroform extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 10.86 g (48.2 mmol) 96 % d. Th.

GC/MS (R_T = 9.83 min): m/z (%): 224 (100) $[M]^+$, 112 (10), 91 (32), 65 (16).

4.8.1.4 2-Methyl-5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol 40

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 2.90 g (15.0 mmol) 2-Amino-4-(trifluormethyl)thiophenol **39** in 30 ml Toluol vorgelegt, 1.57 g (20.0 mmol) Acetylchlorid **37d** zugegeben und der Reaktionsansatz 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 15 ml Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nur in Spuren nachgewiesen werden. Wird die Reaktion unter Rückfluss durchgeführt, entsteht das Dimer des Edukts.

GC/MS (R_T = 5.59 min): m/z (%): 217 (100) $[M]^+$, 198 (8), 176 (9), 157 (22), 148 (15), 132 (11), 69 (9).

4.8.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Benzothiazol-2-carbothioamide

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstäbchen, Serumkappe und Abgang zur kombinierten Stickstoff-Vakuum-Linie werden 10.0 mmol des entsprechenden Benzothiazols **38x** sekuriert und anschließend in 20 ml abs. Diethylether gelöst. Danach wird die Lösung mittels eines Aceton-/Trockeneis-Bades auf -78 °C gekühlt und per Kanüle werden 5.8 ml (10.5 mmol) Phenyllithium (1.8 mol/l in Dibutylether) so zugegeben, dass die mit Hilfe eines Innenthermometers kontrollierte Temperatur nicht über -75 °C steigt. Diese Lösung wird anschließend für 1 h bei -78 °C gerührt und mit 10.0 mmol des entsprechenden Isothiocyanats **31x** versetzt. Der Reaktionsansatz wird über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt, mit 20 ml dest. Wasser und 15 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und viermal mit je 75 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird entweder säulenchromatographisch gereinigt oder umkristallisiert.

Ausgehend von dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Produkte erhalten und charakterisiert:

4.8.2.1 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-(3-chlorpropyl)ethanthioamid 41a

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.49 g (10.0 mmol, 1.27 ml) 2-Methylbenzothiazol **38d** in 40 ml abs. Diethylether gelöst, mit 6.40 ml Phenyllithium (11.0 mmol, 1.8 mol/l in Dibutylether) lithiiert und mit 1.22 g (10.0 mmol, 0.96 ml) 2-Chlorethylisothiocyanat **31c** umgesetzt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nur in Spuren nachgewiesen werden.

4.8.2.2 *N*-(2,6-Difluorphenyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 41b

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben werden 0.87 g (5.84 mmol) 2-Methylbenzothiazol **38d** in 40 ml abs. Diethylether vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Anschließend werden 3.74 ml (6.42 mmol, 1.1 eq.) Phenyllithium (1.8 mol/l in Dibutylether) zugegeben und 2 h bei -78 °C gerührt. Es werden 1.00 g (5.84 mmol) 2,6-Difluorphenylisothiocyanat **31g** zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml dest. Wasser und 20 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.8.2.3 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-ethylpropanthioamid 41c

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.63 g (10.0 mmol) 2-Ethylbenzothiazol **38a** und 880 mg (10.0 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 1:1-Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.23).

Ausbeute: 340 mg (1.36 mmol) 14 % d. Th.

Schmelzpunkt: 96.9 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.27 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH_2-C**H**$_3$), 1.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH-C**H**$_3$), 3.61 - 3.76 (m, 2H, -C**H**$_2$-CH_3), 4.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, -C**H**-CH_3), 7.41 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.50 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 9.26 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 12.9 (-CH_2-CH_3), 23.6 (-$CHCH_3$), 41.3 (-CH_2-CH_3), 53.5 (-CH) 121.8 (C-4), 122.7 (C-7), 125.4 (C-6), 126.3 (C-5), 134.4 (C-7'), 152.7 (C-3'), 171.7 (C-2), 201.1 (C=S).

GC/MS (R_T = 10.37 min): m/z (%): 250 (50) $[M]^+$, 217 (78), 205 (7), 162 (100), 136 (15), 109 (32).

Elementaranalyse: $C_{12}H_{14}N_2S_2$ (250.38 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 57.56, %H 5.64, %N 11.19
Experimentell bestimmte Werte:	%C 57.76, %H 5.58, %N 11.14

4.8.2.4 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N-tert.*-butylpropanthioamid 41d

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0.67 g (4.1 mmol) 2-Ethylbenzothiazol **38a** und 520 mg (4.1 mmol) *tert.*-Butylisothiocyanat **31d** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Ethylacetat als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.64).

Ausbeute: 660 mg (2.37 mmol) 58 % d. Th.

Schmelzpunkt: 124.7 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.54 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 1.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH-C**H**$_3$), 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, -C**H**-CH_3), 7.41 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.50 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.87 - 7.90 (m, 1H, 7-H), 7.97 - 8.00 (m, 1H, 4-H), 9.21 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 23.9 (-CH-**C**H_3), 27.3 (-C(**C**H_3)$_3$), 55.7 (-**C**(CH_3)$_3$), 56.0 (-**C**H-CH_3), 121.8 (C-4) 122.6 (C-7), 125.3 (C-6), 126.3 (C-5), 134.4 (C-7'), 152.7 (C-3'), 172.1 (C-2), 199.8 (C=S).

GC/MS (R_T = 10.47 min): m/z (%): 278 (22) $[M]^+$, 189 (13), 163 (100), 109 (15), 57 (20).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{18}N_2S_2$ (278.44 g/mol)

Berechnete Werte: %C 60.39, %H 6.52, %N 10.06

Experimentell bestimmte Werte: %C 60.90, %H 6.36, %N 9.58

4.8.2.5 *N*-(Adamantan-2-yl)-2-(1,3-benzothiazol-2-yl)propanthioamid 41e

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.63 g (10.0 mmol) 2-Ethylbenzothiazol **38a** und 1.93 g (10.0 mmol) 1-Adamantylisothiocyanat **31e** eingesetzt und während der Aufarbeitung mit Diethylether extrahiert. Alternativ wird statt Phenyllithium (10.5 mmol, 1.8 mol/l in Dibutylether) *n*-Butyllithium (10.5 mmol, 1.6 mol/l in *n*-Hexan) eingesetzt. Das gewünschte Produkt kann in beiden Fällen in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.8.2.6 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-phenylpropanthioamid 41f

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.63 g (10.0 mmol) 2-Ethylbenzothiazol **38a** und 1.35 g (10.0 mmol, 1.2 ml) Phenylisothiocyanat **31f** eingesetzt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.8.2.7 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N*-ethylbutanthioamid 41g

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.77 g (10.0 mmol) 2-Propylbenzothiazol **38b** und 880 mg (10.0 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.43).

Ausbeute: 240 mg (0.96 mmol) 10 % d. Th.

Schmelzpunkt: 129.8 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH-CH$_2$-C**H**$_3$), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH$_2$-C**H**$_3$), 2.20 - 2.39 (m, 2H, -CH-C**H**$_2$-CH$_3$), 3.61 - 3.76 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH$_3$), 4.46 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H, -CH), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 7-H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 9.32 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 11.7 (-CH-CH$_2$-**C**H$_3$), 13.3 (-NH-CH$_2$-**C**H$_3$), 31.7 (-CH-**C**H$_2$-CH$_3$), 41.2 (-NH-**C**H$_2$-CH$_3$), 61.0 (-CH), 121.7 (C-4), 122.6 (C-7), 125.3 (C-6), 126.3 (C-5), 134.5 (C-7'), 152.7 (C-3'), 170.6 (C-2), 200.1 (C=S).

GC/MS (R_T = 10.75 min): m/z (%): 264 (45) $[M]^+$, 231 (19), 203 (14), 192 (18), 176 (100), 162 (91), 148 (12), 109 (17).

Elementaranalyse: $C_{13}H_{16}N_2S_2$ (264.41 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 59.05, %H 6.10, %N 10.59
Experimentell bestimmte Werte:	%C 59.09, %H 6.12, %N 10.58

4.8.2.8 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N-tert.*-butylbutanthioamid 41h

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.77 g (10.0 mmol) 2-Propylbenzothiazol **38b** und 1.15 g (10.0 mmol) *tert.*-Butylisothiocyanat **31d** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 2:1-Gemisch aus Chloroform und Diethylether als Laufmittel von Eduktrückständen befreit und mit Methanol zurückgewonnen.

Ausbeute: 260 mg (0.89 mmol) 9 % d. Th.

Schmelzpunkt: 141.6 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH-CH$_2$-C**H**$_3$), 1.54 (s, 9H, -C(CH$_3$)$_3$), 2.16 - 2.26 (m, 1H, -CH-C**H**$_2$-CH$_3$), 2.28 - 2.37 (m, 1H, -CH-C**H**$_2$-CH$_3$), 4.33 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, -C**H**-CH$_2$-CH$_3$), 7.41 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.50 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.87 - 7.90 (m, 1H, 7-H), 7.97 - 8.01 (m, 1H, 4-H), 9.29 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 11.8 (-CH-CH_2-**C**H_3), 27.4 (-C(**C**$H_3)_3$), 32.0 (-CH-**C**H_2-CH_3), 55.8 (-**C**$(CH_3)_3$), 63.5 (-**C**H-CH_2-CH_3), 121.8 (C-4), 122.7 (C-7), 125.4 (C-6), 126.4 (C-5), 134.5 (C-7'), 152.7 (C-3'), 171.1 (C-2), 198.7 (C=S).

GC/MS (R_T = 10.45 min): m/z (%): 292 (24) $[M]^+$, 235 (15), 203 (11), 176 (64), 162 (100), 109 (9).

Elementaranalyse: $C_{15}H_{20}N_2S_2$ (292.46 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 61.60, %H 6.89, %N 9.58
Experimentell bestimmte Werte:	%C 59.88, %H 6.83, %N 9.36

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0.89 g (5.00 mmol) 2-Propylbenzothiazol **38b** mit 3.4 ml (5.50 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) lithiiert und mit 0.58 g (5.00 mmol) *tert.*-Butylisothiocyanat **31d** umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.24) und anschließend aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 165 mg (0.56 mmol) 11 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH-CH_2-C**H**$_3$), 1.54 (s, 9H, -C$(CH_3)_3$), 2.17 - 2.25 (m, 1H, -CH-C**H**$_2$-CH_3), 2.29 - 2.36 (m, 1H, -CH-C**H**$_2$-CH_3), 4.35 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, -C**H**-CH_2-CH_3), 7.41 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.50 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 9.29 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 11.7 (-CH-CH_2-**C**H_3), 27.4 (-C(**C**$H_3)_3$), 31.9 (-CH-**C**H_2-CH_3), 55.8 (-**C**$(CH_3)_3$), 63.3 (-**C**H-CH_2-CH_3), 121.8 (C-4), 122.5 (C-7), 125.3 (C-6), 126.3 (C-5), 134.4 (C-7'), 152.4 (C-3'), 171.2 (C-2), 198.6 (C=S).

GC/MS (R_T = 10.45 min): m/z (%): 292 (25) $[M]^+$, 235 (12), 203 (11), 176 (62), 162 (100), 109 (7).

4.8.2.9 *N*-Ethyl-2-(5-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)ethanthioamid 43a

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.79 g (10.0 mmol) 5-Methoxy-2-methylbenzothiazol **42a**, 6.9 ml (11.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan), 40 ml abs. Diethylether und 880 mg (10.0 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 1:1-Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.38) und anschließend aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 190 mg (0.71 mmol) 7 % d. Th.

Schmelzpunkt: 114.6 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 3.71 (dq, *J* = 7.3 Hz, *J* = 5.5 Hz, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.89 (s, 3H, -O-CH_3), 4.55 (s, 2H, -CH_2-CS-), 7.07 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 7.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 4-H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 7-H), 9.54 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 12.9 (-NH-CH_2-**C**H_3), 41.3 (-NH-**C**H_2-CH_3), 48.9 (-**C**H_2-CS-), 55.7 (-O-**C**H_3), 104.9 (C-4), 115.9 (C-6), 122.0 (C-7), 126.2 (C-7'), 153.3 (C-3'), 159.3 (C-5), 166.9 (C-2), 194.8 (C=S).

GC/MS (R_T = 11.83 min): m/z (%): 266 (34) $[M]^+$, 233 (19), 179 (100), 164 (21), 136 (11).

Elementaranalyse: $C_{12}H_{14}N_2OS_2$ (266.38 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 54.11, %H 5.30, %N 10.52
Experimentell bestimmte Werte:	%C 53.94, %H 5.45, %N 10.37

4.8.2.10 *N*-Ethyl-2-(6-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)ethanthioamid 43b

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0.45 g (2.50 mmol) 6-Methoxy-2-methylbenzothiazol **42b**, 1.7 ml (2.75 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in

n-Hexan), 40 ml abs. Diethylether und 220 mg (2.50 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 1:1-Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.36) und anschließend aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 50 mg (0.19 mmol) 8 % d. Th.

Schmelzpunkt: 91.4 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 3.72 (dq, *J* = 7.3 Hz, *J* = 5.5 Hz, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.88 (s, 3H, -O-CH_3), 4.51 (s, 2H, -CH_2-CS-), 7.10 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 7-H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 4-H), 9.48 (s, 1H, -NH).

GC/MS (R_T = 11.79 min): m/z (%): 266 (35) $[M]^+$, 233 (25), 179 (100), 164 (40).

Elementaranalyse: $C_{12}H_{14}N_2OS_2$ (266.38 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 54.11, %H 5.30, %N 10.52
Experimentell bestimmte Werte:	%C 51.08, %H 5.83, %N 9.55

4.8.2.11 *N-tert.*-Butyl-2-(6-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)ethanthioamid 43c

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0.45 g (2.50 mmol) 6-Methoxy-2-methylbenzothiazol **42b**, 1.7 ml (2.75 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan), 40 ml abs. Diethylether und 290 mg (2.50 mmol) *tert.*-Butylisothiocyanat **31d** eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung ist das Produkt in der Analytik nicht mehr nachweisbar.

GC/MS (Rohprodukt) (R_T = 11.83 min): m/z (%): 294 (13) $[M]^+$, 205 (10), 179 (100), 164 (28), 129 (11).

4.8.2.12 *N*-Ethyl-2-(5-fluor-1,3-benzothiazol-2-yl)ethanthioamid 43d

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.84 g (5.00 mmol) 5-Fluor-2-methylbenzothiazol **42c** vorgelegt, sekuriert und in 40 ml abs. Diethylether gelöst. Man kühlt die Lösung auf -78 °C ab, tropft 3.4 ml (5.50 mmol, 1.1 eq.) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zu und rührt den Ansatz für 1 h bei -78 °C. Danach gibt man 0.44 g (5.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu, erwärmt die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur und hydrolysiert diese mit 15 ml Wasser und 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.8.2.13 2-(5-Chlor-1,3-benzothiazol-2-yl)-*N*-ethylethanthioamid 43e

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 1.84 g (10.0 mmol) 5-Chlor-2-methylbenzothiazol **42d**, 6.9 ml (11.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan), 40 ml abs. Diethylether und 870 mg (10.0 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** eingesetzt. Das Rohprodukt (2.85 g) wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt, ist aber im Anschluss daran in der Analytik nicht mehr nachweisbar.

GC/MS (Rohprodukt) (R_T = 11.50 min): m/z (%): 270 (26) $[M]^+$, 237 (21), 183 (100), 148 (14), 101 (20).

4.8.2.14 *N*-(2-Chlorethyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 45a

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.23 g (9.10 mmol, 1.0 ml) Benzo[*d*]thiazol **44** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Flüssigstickstoff/*n*-Pentan-Bad auf -100 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 5.7 ml (9.10 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -90 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -100 °C gerührt. Danach gibt man 1.11 g (9.10 mmol) 2-Chlorethylisothiocyanat **31c** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.36 g (5.30 mmol) 58 % d. Th.

Schmelzpunkt: 136.8 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 3.51 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH$_2$-Cl), 4.55 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, -NH-CH$_2$-C**H**$_2$-Cl), 7.47 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.53 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 4-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 33.5 (-NH-**C**H$_2$-CH$_2$-Cl), 65.2 (-NH-CH$_2$-**C**H$_2$Cl), 121.9 (C-7), 124.5 (C-4), 126.6 (C-6), 126.8 (C-5), 135.7 (C-7‘), 153.2 (C-3‘), 161.3 (C-2), 164.5 (C=S).

GC/MS (R_T = 10.19 min): m/z (%): 220 (100), 174 (25), 160 (71), 108 (14), 60 (40).

4.8.2.15 *N*-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 45b

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.23 g (9.10 mmol, 1.0 ml) Benzo[*d*]thiazol **44** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Flüssigstickstoff/*n*-Pentan-Bad auf -100 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 5.7 ml (9.10 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -90 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -100 °C gerührt. Danach gibt man 1.39 g (9.10 mmol) *exo*-Norbornylisothiocyanat **31h** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.75).

Ausbeute: 2.12 g (7.35 mmol) 81 % d. Th.

Schmelzpunkt: 105.7 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.20 - 1.31 (m, 2H, CH_2-Gruppe des Norbornyl-Restes), 1.33 - 1.42 (m, 2H, CH_2-Gruppe des Norbornyl-Restes), 1.51 - 1.67 (m, 4H, CH_2-Gruppen des Norbornyl-Restes), 2.43 (s, 1H, -NH-CH-CH_2-C**H**-), 2.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, -NH-CH-C**H**-), 4.31 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 3.1 Hz, -NH-C**H**-), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4-H), 8.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, 7-H), 9.13 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 26.4 (-NH-CH-CH-**C**H_2-), 28.1 (-NH-CH-CH_2-CH-**C**H_2), 35.9 (-NH-CH-**C**H_2-CH-), 36.3 (-NH-CH-CH_2-**C**H-), 39.8 (Norbornyl-CH_2-Brücke), 41.7 (-NH-CH-**C**H-), 59.0 (-NH-**C**H-), 121.9 (C-7), 124.5 (C-4), 126.4 (C-6), 126.8 (C-5), 139.0 (C-7'), 153.1 (C-3'), 168.9 (C-2), 183.0 (C=S).

GC/MS (R_T = 14.05 min): m/z (%): 266 (25) $[M]^+$, 179 (18), 110 (100).

4.8.2.16 *N*-(Adamant-2-yl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 45c

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.23 g (9.10 mmol, 1.0 ml) Benzo[*d*]thiazol **44** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Flüssigstickstoff/*n*-Pentan-Bad auf -100 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 5.7 ml (9.10 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -90 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -100 °C gerührt. Danach gibt man 1.20 g (6.21 mmol) Adamantylisothiocyanat **31e** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nur in Spuren nachweisbar.

GC/MS (R_T = 21.98 min): m/z (%): 328 (44) $[M]^+$, 269 (14), 178 (16), 167 (11), 161 (28), 150 (42), 135 (86), 107 (19), 102 (13), 91 (34), 79 (34).

4.8.2.17 *N*-(2,6-Difluorphenyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 45d

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.23 g (9.10 mmol, 1.0 ml) Benzo[*d*]thiazol **44** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Flüssigstickstoff/*n*-Pentan-Bad auf -100 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 5.7 ml (9.10 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -90 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -100 °C gerührt. Danach gibt man 1.00 g (5.84 mmol) 2,6-Difluorphenylisothiocyanat **31g** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat

getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann nicht rein erhalten werden.

GC/MS (R_T = 12.36 min): m/z (%): 306 (100) $[M]^+$, 287 (92), 273 (29), 178 (18), 167 (28), 161 (10), 134 (24), 108 (29), 102 (23).

4.8.2.18 *N*-(2,3,5,6-Tetrafluorphenyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 45e

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.23 g (9.10 mmol, 1.0 ml) Benzo[*d*]thiazol **44** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Flüssigstickstoff/*n*-Pentan-Bad auf -100 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 5.7 ml (9.10 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -90 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -100 °C gerührt. Danach gibt man 1.10 g (5.31 mmol) 2,3,5,6-Tetrafluorphenylisothiocyanat **31i** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.8.2.19 *N*-(3-Nitrophenyl)-1,3-benzothiazol-2-carbothioamid 45f

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.23 g (9.10 mmol, 1.0 ml) Benzo[*d*]thiazol **44** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Flüssigstickstoff/*n*-Pentan-Bad auf -100 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 5.7 ml (9.10 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -90 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -100 °C gerührt. Danach gibt man 1.64 g (9.10 mmol) 3-Nitrophenylisothiocyanat

31j zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst filtriert (orangefarbener Niederschlag; enthält Produkt), über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt aus den vereinigten Extrakten wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.70).

Ausbeute (chromatographiert): 300 mg (0.95 mmol) 10 % d. Th.

Ausbeute (Niederschlag): 2.56 g (8.12 mmol) 89 % d. Th.

Schmelzpunkt: 205.5 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 7.52 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.58 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.65 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, Phenyl 5-H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 8.17 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.2 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, Phenyl 6-H), 8.45 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, Phenyl 4-H), 9.02 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, Phenyl 2-H), 11.16 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 117.1 (Phenyl C-2), 121.3 (Phenyl C-6), 122.1 (Phenyl C-4), 124.9 (C-7), 127.0 (C-4), 127.3 (C-6), 127.7 (C-5), 130.0 (Phenyl C-5), 139.1 (C-7‘), 139.7 (C-9), 148.5 (Phenyl C-3), 152.7 (C-3‘), 169.2 (C-8), 182.7 (C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 315 (84) $[M]^+$, 314 (100), 298 (19), 282 (39), 268 (27), 236 (26), 178 (18), 167 (42), 161 (12), 135 (33), 108 (17), 102 (16), 76 (14).

MS (HR-ESI): $C_{14}H_9N_3O_2S_2$ (315.37 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$): 316.02089

Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$): 316.02019

4.8.2.20 1-(1,3-Benzothiazol-2-yloxy)-*N*-ethylmethanthioamid 47

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.76 g (5.00 mmol) 2-Hydroxybenzothiazol **46** in 15 ml abs. THF gelöst und mit 0.22 g (5.50 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren und gibt 0.44 g (5.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** hinzu und rührt noch weiter über Nacht. Danach hydrolysiert man die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser und 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung, extrahiert viermal mit je 75 ml Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das gewünschte Produkt konnte in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.8.2.21 *N*-Ethyl[2-(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)ethoxy]carbothioamid 49

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.21 g (5.20 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl) vorgelegt, sekuriert, in 15 ml abs. THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Es werden 1.00 g (4.73 mmol) 2-(1,3-Benzothiazol-2-ylsulfanyl)ethan-1-ol **48** im Stickstoffgegenstrom zugegeben und 1 h bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend werden 0.41 g (4.73 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugetropft und der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Diese werden am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nicht nachweisbar. Stattdessen wird 1,3-Benzothiazol-2-ol **46** gebildet.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.06 g (5.0 mmol) 2-(1,3-Benzothiazol-2-

ylsulfanyl)ethan-1-ol **48** in 15 ml abs. THF gelöst und vorsichtig im Stickstoff-Gegenstrom mit 0.20 g (5.50 mmol) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 0.44 g (5.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugetropft und der Ansatz einen weiteren Tag bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 15 ml Wasser und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung hinzu, extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Chloroform und einmal mit 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nicht nachweisbar. Stattdessen wird 1,3-Benzothiazol-2-ol **46** gebildet.

4.8.3 Synthese der Amide mit Benzothiazol-Struktur

4.8.3.1 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N-tert.*-butylacetamid 51

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.49 g (10.0 mmol) 2-Methylbenzothiazol **38d** vorgelegt und in 40 ml abs. Diethylether gelöst. Man kühlt die Lösung auf -78 °C ab, tropft 6.6 ml (10.5 mmol, 1.05 eq.) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zu und rührt den Ansatz für 1 h bei -78 °C. Danach gibt man 0.99 g (10.0 mmol) *tert.*-Butylisocyanat **50** zu, erwärmt die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur und hydrolysiert diese mit 15 ml Wasser und 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel aufgearbeitet (R_f = 0.04).

Ausbeute: 890 mg (3.58 mmol) 36 % d. Th.

Schmelzpunkt: 155.2 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.36 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 3.99 (s, 2H, -CH_2-), 6.92 (s, 1H, -NH), 7.40 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.49 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.86 - 7.89 (m , 1H, 4-H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 28.6 (-C(**C**H_3)$_3$), 42.1 (-CH_2-), 51.6 (-**C**(CH_3)$_3$), 121.6 (C-7), 122.5 (C-4), 125.3 (C-6), 126.3 (C-5), 135.1 (C-7‘), 152.5 (C-3‘), 165.5 (C-2), 165.6 (C=O).

GC/MS (R_T = 9.49 min): m/z (%): 248 (5) $[M]^+$, 233 (1), 176 (2), 149 (100), 108 (5), 57 (16).

Elementaranalyse: $C_{13}H_{16}N_2OS$ (248.34 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 62.87, %H 6.49, %N 11.28
Experimentell bestimmte Werte:	%C 62.72, %H 6.74, %N 11.08

4.8.3.2 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N-tert.*-butylpropanamid 52

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.63 g (10.0 mmol) 2-Ethylbenzothiazol **38a** vorgelegt und in 25 ml abs. Diethylether gelöst. Man kühlt die Lösung auf -78 °C ab, tropft 6.8 ml (10.0 mmol) *tert.*-Butyllithium (15 %ig in *n*-Pentan) zu und rührt den Ansatz für 1 h bei -78 °C. Danach gibt man 0.99 g (10.0 mmol, 1.2 ml) *tert.*-Butylisocyanat **50** zu, erwärmt die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur und hydrolysiert diese mit 15 ml Wasser und 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt liegt als Nebenprodukt vor und wird nicht weiter aufgearbeitet (Hauptprodukt: 2-(1,3-benzothiazol-2-yl)propan-1-imin).

In einem sekurierten 25 ml-Einhalskolben werden 0.28 g (1.0 mmol) 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-*N-tert.*-butylpropanthioamid **41d** in 10 ml Dichlormethan

gelöst, 0.11 g (0.5 mmol) Natriummetaperiodat zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung zweimal mit je 10 ml wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 %) und zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Die org. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Im Rohprodukt liegt einzig das Edukt vor.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.63 g (10.0 mmol) 2-Ethylbenzothiazol **38a** vorgelegt und in 25 ml abs. Diethylether gelöst. Man kühlt die Lösung auf -78 °C ab, tropft 6.3 ml (10.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zu und rührt den Ansatz für 1 h bei -78 °C. Danach gibt man 0.99 g (10.0 mmol) *tert.*-Butylisocyanat **50** zu, erwärmt die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur und hydrolysiert diese mit 15 ml Wasser und 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethylacetat umkristallisiert. (Iminbildung wie oben beschrieben in der MS)

Ausbeute: 270 mg (1.03 mmol) 10 % d. Th.

Schmelzpunkt: 137.3 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 1.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH_3), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, -CH-), 6.57 (s, 1H, -NH), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 6-H), 7.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 7-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 18.7 (-CH_3), 28.5 ((-C(**C**H_3)$_3$), 46.9 (-CH-), 51.4 ((-**C**(CH_3)$_3$), 121.7 (C-7), 122.6 (C-4), 125.1 (C-6), 126.1 (C-5), 134.9 (C-7'), 152.7 (C-3'), 169.4 (C-2), 172.1 (C=O).

GC/MS: m/z (%): 190 (2), 163 (100), 135 (2), 109 (12), 57 (16).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{18}N_2OS$ (262.37 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 64.09, %H 6.91, %N 10.68
Experimentell bestimmte Werte:	%C 63.91, %H 6.87, %N 10.73

4.9 Versuche zur Synthese der Benzofuran-basierten Amide und Thioamide

4.9.1 Ethyl-2-(1-benzofuran-3-yl)acetat 72

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 1.34 g (10.0 mmol) 3-Coumaranon **65** vorgelegt und in 75 ml Toluol gelöst. Danach werden 3.48 g (10.0 mmol) Ethyl(triphenylphosphoranyliden)acetat **71** zugegeben. Der Ansatz wird 6 h bei 110 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 100 ml *n*-Pentan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.57).

Ausbeute: 0.46 g (2.25 mmol) 23 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -O-CH_2-C**H**$_3$), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, -O-C**H**$_2$-CH_3), 5.52 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H, C-3-C**H**$_2$-CO_2Et), 6.18 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, 2-H), 6.95 - 7.00 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.37 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, 7-H), 7.52 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, 4-H).

GC/MS (R_T = 7.98 min): m/z (%): 204 (75) $[M]^+$, 175 (29), 159 (22), 147 (23), 131 (100), 103 (26), 91 (12), 77 (20).

4.9.2 2-Allyl-1-benzofuran 55

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.18 g (10.0 mmol) Benzofuran **53** vorgelegt und in 10 ml abs. THF gelöst. Man kühlt die Lösung auf -78 °C ab, tropft 6.3 ml (10.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zu und rührt den Ansatz für 1 h bei -78 °C. Danach gibt man 1.68 g (10.0 mmol) Allyliodid **54** zu, erwärmt die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur und hydrolysiert

diese mit 10 ml Wasser und 5 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.29 g (8.15 mmol) 82 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 3.56 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H, -C**H**$_2$-CH=CH$_2$), 5.23 (ddd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 11.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, -CH$_2$-CH=C**H**$_2$), 6.03 (ddt, *J* = 16.8 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, -CH$_2$-C**H**=CH$_2$), 6.44 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, 3-H), 7.17 - 7.23 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 7-H), 7.49 - 7.52 (m, 1H, 4-H).

GC/MS (R_T = 5.43 min): m/z (%): 158 (100) $[M]^+$, 131 (92), 128 (29), 115 (14), 77 (18), 63 (10), 51 (10).

4.9.3 2-(1-Benzofuran-2-yl)acetaldehyd 56

In einem Ozonolyserohr werden 1.29 g (8.15 mmol) 2-Allylbenzofuran **55** vorgelegt und in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst. Man durchspült die Lösung mit Stickstoff, kühlt diese auf -78 °C ab, leitet zunächst Sauerstoff und danach Ozon durch den Ansatz bis dieser sich blau färbt. Anschließend lässt man weiterhin Sauerstoff durch die Lösung strömen bis diese sich wieder entfärbt hat. Danach wird wieder Stickstoff durch die Lösung geleitet. Nun werden 0.85 g (13.7 mmol) Dimethylsulfid zum Reaktionsansatz gegeben und dieser über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird sämtliches Lösemittel sowie überschüssiges Dimethylsulfid am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Aufarbeitung wird der Rückstand in Chloroform gelöst, feste Bestandteile abfiltriert und die Lösung mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (2 mol/l) extrahiert. Das Extrakt wird anschließend mit Salzsäure (6 mol/l) neutralisiert und filtriert. In sämtlichen Extrakten und in den Niederschlägen ist das gewünschte Produkt in der Analytik nicht nachweisbar.

4.9.4 2-(1-Benzofuran-2-yl)essigsäure 57

In einem 25 ml-Einhalskolben werden 0.32 g (2.00 mmol) 2-Allylbenzofuran **55** in 4.5 ml Essigsäure, 9 ml Aceton und 3.5 ml Wasser gelöst und in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man innerhalb von 6 h bei derselben Temperatur portionsweise 1.58 g (10.0 mmol) Kaliumpermanganat zu. Danach wird die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und in Wasser gegossen. Die wässrige Lösung wird mittels Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %ig) entfärbt, dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik selbst bei Verkürzung der Reaktionszeit auf insgesamt 30 min nicht nachweisbar.

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 1.44 g (9.09 mmol) Kaliumpermanganat in 20 ml Wasser gelöst und bei 0 °C gerührt. Es werden 0.48 g (3.03 mmol) 2-Allylbenzofuran **55**, 61 mg (0.15 mmol) Benzyldimethyltetradecylammoniumchlorid-Dihydrat (Phasentransfer-Katalysator), 4 ml Aceton, 20 ml Benzol und 4 ml Essigsäure zugegeben und bei 0 °C für 2 h gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung 5 d ohne weitere Kühlung gerührt. Man gibt etwa 3 g Natriumhydrogensulfit zu der gekühlten Mischung und gibt vorsichtig 5 ml wässrige Schwefelsäure (2.5 g konz. Schwefelsäure in 10 ml Wasser) hinzu. Die entstehenden klaren Phasen werden getrennt, die organische Phase wird einmal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nicht nachweisbar.

In einem 50 ml-Zweihalskolben werden 0.20 g (5.00 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl) in 20 ml abs. THF aufgenommen und unter Rühren bei Raumtemperatur 1.66 g (5.00 mmol) Tetraethyl(dimethylamino)methylendiphosphonat zugetropft. Nach 1 h werden 0.74 g

(5.00 mmol) Benzofuran-2-carboxaldehyd **58** in 10 ml abs. THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 50 °C gerührt und danach konzentriert. Der Rückstand wird in Diethylether und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird der Rückstand 30 min in konz. Salzsäure zum Rückfluss erhitzt. Das gewünschte Produkt kann nicht ausreichend rein erhalten werden.

GC/MS (R_T = 7.45 min): m/z (%): 176 (42) $[M]^+$, 131 (100), 103 (6), 77 (11).

4.9.5 2-[2,2-Bis(methylsulfanyl)ethenyl]-1-benzofuran 60

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.00 g (5.54 mmol) (Bis(methylthio)methyl)trimethylsilan **59** in 15 ml abs. THF gelöst und auf -70 °C gekühlt. Es werden 3.5 ml (5.60 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben und innerhalb von 5 h auf 0 °C erwärmt. Danach wird die Reaktionsmischung weitere 10 min ohne Kühlung gerührt. Der Reaktionsansatz wird wieder auf -78 °C gekühlt und 0.81 g (5.54 mmol) Benzofuran-2-carboxaldehyd **58** zugetropft. Man erwärmt die Lösung über Nacht auf 0 °C, rührt 6 h bei Raumtemperatur und gießt diese in 30 ml Wasser. Nach Phasentrennung und dreimaliger Extraktion mit je 40 ml Chloroform werden die organischen Phasen fünfmal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Aufarbeitung ist aufgrund der hohen Reinheit nicht nötig.

Ausbeute: 1.30 g (5.50 mmol) 99 % d. Th. (Lit. 90 %)

GC/MS (R_T = 10.23 min): m/z (%): 236 (81) $[M]^+$, 221 (18), 189 (11), 174 (100), 145 (18), 131 (11), 118 (9), 102 (18).

4.9.6 2-(1-Benzofuran-2-yl)-1-(methylsulfanyl)ethan-1-on 61

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 1.32 g (5.58 mmol) 2-[2,2-Bis(methylsulfanyl)ethenyl]-1-benzofuran **60** tropfenweise mit 3.99 g (35.0 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Nach 20 min werden 0.7 ml Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Reaktionsmischung in 70 ml Wasser und extrahiert viermal mit je 30 ml Chloroform. Die org. Phasen werden mit ges. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 1:1-Gemisch aus Chloroform und *n*-Hexan als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.30).

Ausbeute: 200 mg (0.97 mmol) 17 % d. Th.

GC/MS (R_T = 8.16 min): m/z (%): 206 (24) $[M]^+$, 131 (100), 103 (5), 77 (11).

4.9.7 2-(1-Benzofuran-2-yl)-*N-tert.*-butylacetamid 63

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.20 g (0.97 mmol) 2-(1-Benzofuran-2-yl)-1-(methylsulfanyl)ethan-1-on **61** und 0.28 g (3.83 mmol) *tert.*-Butylamin **62** in 15 ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 1.34 g (5.22 mmol) Silbertriflat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 d bei 40 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 1:1-Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.65).

Ausbeute: 150 mg (0.65 mmol) 67 % d. Th.

Schmelzpunkt: 144.4 °C

GC/MS (R_T = 8.52 min): m/z (%): 231 (6) $[M]^+$, 132 (100), 77 (12), 57 (87).

4.9.8 2-(1-Benzofuran-2-yl)-*N-tert.*-butylethanthioamid 64

In einem 10 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 50 mg (0.22 mmol) 2-(Benzofuran-2-yl)-*N-tert.*-butylacetamid **63** in 1.5 ml Toluol gelöst und 54 mg (0.13 mmol) Lawessons Reagenz zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 5 h unter Rühren auf 105 °C erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.79).

Ausbeute: 52 mg (0.21 mmol) 96 % d. Th.

Schmelzpunkt: 141.3 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.51 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 4.19 (s, 2H, -CH_2-), 6.65 (s, 1H, 3-H), 7.24 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, 5-H), 7.29 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.32 - 7.40 (m, 1H, -NH), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 7.53 - 7.57 (m, 1H, 4-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 27.5 (-C(**C**H_3)$_3$), 48.8 (-CH_2-), 56.0 (-**C**(CH_3)$_3$), 105.7 (C-3), 111.0 (C-7), 121.1 (C-4), 123.1 (C-5), 124.4 (C-6), 128.2 (C-3'), 152.1 (C-2), 155.1 (C-7'), 196.4 (C=S).

GC/MS (R_T = 9.49 min): m/z (%): 247 (39) $[M]^+$, 174 (9), 132 (100), 77 (10), 57 (78).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{17}NOS$ (247.36 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 67.98, %H 6.93, %N 5.66
Experimentell bestimmte Werte:	%C 67.79, %H 6.92, %N 5.58

4.10 Versuche zur Synthese der Coumaranon-basierten Amide und Thioamide

4.10.1 2,2-Diallyl-3-coumaranon 67

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.34 g (10.0 mmol) 3-Coumaranon **65**, 104 mg (0.10 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (Chloroform-Addukt; entspricht 2 mol% Pd) und 249 mg *rac*-BINAP vorgelegt und sekuriert. Die Feststoffe werden anschließend per Spritze in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und 2.88 ml (25.0 mmol) Allylmethylcarbonat **66** zugetropft. Unter Stickstoffatmosphäre wird der Reaktionsansatz 3 d bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik lässt sich nur das Edukt wiederfinden.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.34 g (10.0 mmol) 3-Coumaranon **65** und 1.156 g (1.00 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) vorgelegt und sekuriert. Die Feststoffe werden anschließend per Spritze in 50 ml abs. Diethylether gelöst und 2.88 ml (25 mmol) Allylmethylcarbonat **66** zugetropft. Unter Stickstoffatmosphäre wird der Reaktionsansatz 8 d bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (3.57 g) wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.50).

Ausbeute: 0.90 g (4.20 mmol) 42 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 2.58 (ddt, *J* = 21.5 Hz, *J* = 14.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 4H, -C**H**$_2$-CH=CH$_2$), 5.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H, -CH$_2$-CH=C**H**$_2$), 5.12 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, -CH$_2$-CH=C**H**$_2$), 5.63 (ddt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH$_2$-C**H**=CH$_2$), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 5-H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 7-H), 7.57 - 7.63 (m, 2H, 4-H, 6-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 39.9 (-**C**H_2-CH=CH_2), 91.2 (C-2), 113.2 (C-7), 119.8 (-CH_2-CH=**C**H_2), 121.3 (C-3‘), 121.6 (C-5), 124.2 (C-4), 130.5 (-CH_2-**C**H=CH_2), 138.1 (C-6), 171.7 (C-7‘), 203.2 (C-3).

GC/MS (R_T = 6.91 min): m/z (%): 214 (24) $[M]^+$, 172 (100), 145 (45), 131 (18), 128 (75), 121 (45), 117 (38), 115 (37), 91 (35), 77 (29), 65 (41), 55 (43).

4.10.2 2,2-Diallyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ol 68

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 0.90 g (4.2 mmol) 2,2-Diallyl-3-coumaranon **67** in 25 ml abs. Ethanol gelöst und innerhalb 1 h bei 0 °C 1.91 g (50.4 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 0.81 g (3.75 mmol) 89 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 2.40 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, -C**H**$_2$-CH=CH_2), 2.44 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, -C**H**$_2$-CH=CH_2), 2.61 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, -C**H**$_2$-CH=CH_2), 2.68 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, -C**H**$_2$-CH=CH_2), 4.96 - 5.20 (m, 4H, -CH_2-CH=C**H**$_2$), 5.23 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, -OH), 5.72 - 5.82 (m, 1H, -CH_2-C**H**=CH_2), 5.94 - 6.04 (m, 1H, -CH_2-C**H**=CH_2), 6.82 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, 7-H), 6.89 - 6.94 (m, 1H, 5-H), 7.22 - 7.27 (m, 1H, 6-H), 7.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4-H).

GC/MS (R_T = 7.46 min): m/z (%): 216 (47) $[M]^+$, 175 (95), 157 (28), 147 (69), 133 (100), 129 (36), 121 (42), 115 (14), 105 (33), 91 (67), 77 (48), 65 (20), 51 (16).

4.10.3 3*H*-Spiro[1-benzofuran-2,1‘-cyclopentan]-3‘-en-3-ol 69

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 82 mg (0.10 mmol) Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphino)-dichlorruthenium (Grubbs I Katalysator) vorgelegt und sekuriert. Es werden 100 ml abs. Dichlormethan zugegeben. Dann werden 4.33 g (20.0 mmol) 2,2-Diallyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol **68** in 25 ml abs. Dichlormethan zugetropft und der Ansatz 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

Wird die Menge an Katalysator auf 1 mol% verdoppelt, so lässt sich das Produkt in der GC/MS nachweisen.

GC/MS (R_T = 7.17 min): m/z (%): 188 (59) $[M]^+$, 169 (100), 141 (24), 134 (26), 121 (95), 115 (13), 105 (21), 77 (18), 66 (41).

4.10.4 1-{[2,2-Bisprop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]oxy}-*N*-ethylmethanthioamid 70

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben werden 0.40 g (1.85 mmol) 2,2-Diallyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ol **68** in 25 ml abs. Diethylether gelöst und 0.20 g (2.78 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Öl) zugegeben und 30 min gerührt. Dann werden 0.17 ml (1.85 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugetropft. Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden, da keinerlei Umsatz stattfindet.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.40 g (1.85 mmol) 2,2-Diallyl-2,3-dihydro-1-

benzofuran-3-ol **68** in 25 ml abs. Diethylether gelöst, auf -78 °C gekühlt, 1.4 ml (2.22 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben und 1 h gerührt. Dann werden 0.17 ml (1.85 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.56).

Ausbeute: 0.16 g (0.53 mmol) 29 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 3.76 (dq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 6.1 Hz, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 7.49 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 14.2 (-NH-CH_2-**C**H_3), 38.8 (-NH-**C**H_2-CH_3), 112.2 (C-7), 121.4 (C-4), 122.1 (C-5), 123.6 (C-6), 130.0 (C-3‘), 130.9 (C-2), 151.0 (C-3), 151.4 (C-7‘), 180.8 (C=S).

GC/MS (R_T = 10.58 min): m/z (%): 303 (4) $[M]^+$, 262 (12), 199 (32), 191 (52), 163 (11), 158 (100), 129 (45).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{18}N_2S_2$ (278.44 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 67.29, %H 6.98, %N 4.62
Experimentell bestimmte Werte:	%C 67.28, %H 7.22, %N 4.69

4.11 Versuche zur Synthese der Benzothiophen-basierten Amide und Thioamide

4.11.1 2-[2,2-Bis(methylsulfanyl)ethenyl]-1-benzothiophen 74

In einem sekurierten 100 ml-Einhalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.35 g (7.50 mmol) (Bis(methylthio)methyl)trimethylsilan **59** in 15 ml abs. THF gelöst und auf 70 °C gekühlt. Es werden 4.7 ml (7.50 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben und innerhalb von 5 h auf 0 °C erwärmt. Danach wird die Reaktionsmischung weitere 10 min ohne Kühlung gerührt. Der Reaktionsansatz wird wieder auf -78 °C gekühlt und 1.22 g (7.50 mmol) Benzothiophen-2-carboxaldehyd **73** zugetropft. Man erwärmt die Lösung über Nacht auf 0 °C, rührt 6 h bei Raumtemperatur und gießt diese in 30 ml Wasser. Nach Phasentrennung und dreimaliger Extraktion mit je 40 ml Chloroform werden die vereinten organischen Phasen fünfmal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.87 g (7.43 mmol) 99 % d. Th.

GC/MS (R_T = 11.23 min): m/z (%): 252 (62) $[M]^+$, 237 (23), 190 (100), 146 (14), 95 (9).

4.11.2 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-1-(methylsulfanyl)ethan-1-on 75

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 1.87 g (7.40 mmol) 2-[2,2-Bis(methylsulfanyl)ethenyl]-1-benzothiophen **74** tropfenweise mit 5.36 g (47.0 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Nach 20 min werden 1 ml Wasser zugegeben und der Reaktionsansatz 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Reaktionsmischung in 100 ml Wasser und extrahiert viermal mit je 50 ml Chloroform. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumcarbonat-

Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.49 g (6.70 mmol) 91 % d. Th.

GC/MS (R_T = 9.32 min): m/z (%): 222 (30) $[M]^+$, 194 (3), 147 (100), 115 (4), 103 (6).

4.11.3 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N-tert.*-butylacetamid 76

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.00 g (4.5 mmol) 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-1-(methylsulfanyl)ethan-1-on **75** und 1.30 g (17.7 mmol) *tert*.-Butylamin **62** in 50 ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 6.22 g (23.4 mmol) Silbertriflat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 d bei 40 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird zunächst mit *n*-Hexan und danach mit Acetonitril extrahiert und erneut am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 2:1-Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan gereinigt (R_f = 0.75).

Ausbeute: 0.51 g (2.06 mmol) 46 % d. Th.

GC/MS (R_T = 9.60 min): m/z (%): 247 (13) $[M]^+$, 148 (100), 57 (63).

4.11.4 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N-tert.*-butylethanthioamid 77

In einem 10 ml-Einhalskolben werden 100 mg (0.40 mmol) 2-(Benzothiophen-2-yl)-*N-tert*.-butylacetamid **76** in 3 ml Toluol gelöst und 98 mg (0.24 mmol) Lawessons Reagenz zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 5 h unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 96 mg (0.36 mmol) 91 % d. Th.

Schmelzpunkt: 141.4 °C

GC/MS (R_T = 10.55 min): m/z (%): 263 (54) $[M]^+$, 190 (10), 148 (100), 57 (93).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.49 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 4.31 (s, 2H, -CH_2-), 7.18 (s, 1H, 3-H), 7.31 - 7.39 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4-H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 7-H).

4.11.5 2-(1-Benzothiophen-2-yl)-*N-tert.*-butylbutanamid 79

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 100 mg (0.40 mmol) 2-(Benzothiophen-2-yl)-*N-tert*.-butylacetamid **76** in 10 ml abs. THF gelöst und mittels Flüssigstickstoff/Aceton-Bad auf -80 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 0.50 ml (0.80 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -75 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -78 °C gerührt. Danach gibt man 44 mg (0.40 mmol) Ethylbromid **78** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel nicht isoliert werden, da sich das Produktgemisch auch in allen Fraktionen nahezu unverändert wiederfindet (R_f = 0.85).

Rohprodukt: 120 mg

GC/MS (R_T = 11.95 min): m/z (%): 272 (100) $[M]^+$, 243 (78), 227 (30), 197 (10).

4.12 Versuche zur Synthese der Benzoxepin-Derivate

4.12.1 1-Phenyl-2-(2-allylphenoxy)ethan-1-on 83

In einem sekurierten 500 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 6.71 g (50.0 mmol) 2-Allylphenol **81** in 300 ml über Molekularsieb 3 Å getrocknetem Aceton gelöst und 9.67 g (70.0 mmol) Kaliumcarbonat und 9.95 g (50.0 mmol) 2-Bromacetophenon **82** zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 4 h unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abkühlen und filtriert vom Feststoff ab. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das gewünschte Produkt findet sich nur in Spuren im Rohprodukt.

In einem sekurierten 500 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 6.71 g (50.0 mmol) 2-Allylphenol **81** in 200 ml abs. THF gelöst, 2.20 g (55.0 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 9.95 g (50.0 mmol) 2-Bromacetophenon **82** zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abkühlen, hydrolysiert mit 20 ml Wasser und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 150 ml Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohprodukt: 13.2 g (43 %ig lt. GC/MS) (≈ 22.2 mmol) 44 % d. Th.

GC/MS (R_T = 9.76 min): m/z (%): 252 (12) $[M]^+$, 133 (98), 115 (9), 105 (100), 91 (17), 77 (37).

4.12.2 1-Allyl-2-(2-bromallyloxy)benzol 85

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.30 g (34 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl) vorgelegt, sekuriert und in 100 ml abs. THF gelöst. Anschließend tropft man langsam eine Lösung aus 1.44 g (10.7 mmol) 2-Allylphenol **81** in 6 ml abs. THF zu und lässt 5 min rühren. Danach gibt man eine Spatelspitze Natriumiodid hinzu, löst 2.97 g (14.8 mmol) 2,3-Dibrompropen **84** in 6 ml abs. THF und tropft diese zur Reaktionsmischung. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 25 ml Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (kurze Säule) mit *n*-Hexan als Laufmittel isoliert (R_f = 0.29).

Ausbeute: 2.44 g (9.64 mmol) 90 % d. Th.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 3.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, -C**H**$_2$-CH=CH$_2$), 4.65 (t, *J* = 1.5 Hz, Ph-O-C**H**$_2$-CBr=CH$_2$), 5.02 - 5.06 (m, 1H, -CH$_2$-CH=C**H**$_2$), 5.09 (dq, *J* = 10.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, -CH$_2$-CH=C**H**$_2$), 5.68 (dt, *J* = 2.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, Ph-O-CH$_2$-CBr=C**H**$_2$), 5.95 - 6.10 (m, 2H, Ph-O-CH$_2$-CBr=C**H**$_2$, -CH$_2$-C**H**=CH$_2$), 6.79 - 6.84 (m, 1H, 6-H), 6.95 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, 4-H), 7.15 - 7.22 (m, 2H, 3-H, 5-H).

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 34.4 (-**C**H$_2$-CH=CH$_2$), 71.6 (Ph-O-**C**H$_2$-CBr=CH$_2$), 111.8 (C-1), 115.5 (-CH$_2$-CH=**C**H$_2$), 117.5 (Ph-O-CH$_2$-CBr=**C**H$_2$), 121.4 (C-4), 127.2 (Ph-O-CH$_2$-**C**Br=CH$_2$), 127.3 (C-5), 129.0 (C-2), 130.1 (C-3), 136.8 (-CH$_2$-**C**H=CH$_2$), 155.3 (C-1).

GC/MS (R_T = 7.05 min): m/z (%): 254 (10) $[M]^+$, 252 (11) $[M]^+$, 173 (49), 145 (12), 133 (39), 131 (100), 119 (11), 115 (16), 105 (53), 91 (13), 79 (23), 77 (26).

4.12.3 1-(2-Phenylallyloxy)-2-allylbenzol 87

In einem sekurierten 250 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 2.40 g (9.48 mmol) 1-Allyl-2-(2-bromallyloxy)benzol **85** in 150 ml abs. Ethanol gelöst. Danach werden 1.68 g (14.2 mmol) Phenylboronsäure **86**, 4.63 g (14.2 mmol) Cäsiumcarbonat, 70 mg (0.312 mmol) Palladium(II)acetat und 100 mg (0.329 mmol) Tri-*o*-tolylphosphin zugegeben. Der Reaktionsansatz wird für 2 d bei 75 °C gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit einem 1:1-Gemisch aus Diethylether und Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.83), es entstehen allerdings nur Mischfraktionen.

Ausbeute: 1.82 g (37 %ig lt. GC/MS) (≈ 2.69 mmol) 28 % d. Th.

GC/MS (R_T = 10.86 min): m/z (%): 304 (53) $[M]^+$, 289 (100), 197 (15), 179 (10), 165 (18).

4.13 Versuche zur Synthese der Benzothiazepin-Derivate

4.13.1 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzothiazepin-4-on 89

In einem Einhalskolben werden 5.82 g (46.5 mmol) 2-Aminothiophenol **36** und 3.35 g (46.5 mmol) Acrylsäure **88** vorgelegt, in 20 ml Toluol gelöst und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, der entstehende Niederschlag abfiltriert und mit 50 ml Diethylether gewaschen. Bei Bedarf kann das Rohprodukt aus Ethylacetat umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt werden, wenn Chloroform als Laufmittel verwendet und das Produkt mit Methanol zurückgewonnen wird.

Ausbeute: 2.08 g (11.6 mmol) 25 % d. Th. (Lit. 40 %)

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 2.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 3-H), 3.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2-H), 7.08 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.18 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.36 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 8-H), 7.55 (br s, 1H, -NH), 7.61 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, 9-H).

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 33.4 (C-2), 34.1 (C-3), 123.2 (C-6), 126.6 (C-8), 127.1 (C-9‘), 129.8 (C-7), 135.6 (C-9), 141.3 (C-5‘), 173.1 (C=O).

GC/MS (R_T = 8.83 min): m/z (%): 179 (72) $[M]^+$, 151 (12), 146 (23), 136 (24), 125 (25), 96 (20), 80 (12), 69 (10), 55 (100).

Elementaranalyse: C_9H_9NOS (179.24 g/mol)

Berechnete Werte: %C 60.31, %H 5.06, %N 7.81

Experimentell bestimmte Werte: %C 59.16, %H 5.04, %N 7.27

4.13.2 Versuch der Methylierung des Benzothiazepins 89

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.27 g (1.50 mmol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzothiazepin-4-on **89** in 20 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend gibt man 1.9 ml (3.00 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zu und lässt 1 h bei 0 °C rühren. Danach tropft man 0.21 g (1.50 mmol) Methyliodid **90** zu. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Man hydrolysiert diese mit 20 ml Wasser und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Chloroform. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Analytik ist zu entnehmen, dass kein Umsatz stattfindet.

4.13.3 Versuch der Thioamidierung des Benzothiazepins

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.52 g (2.90 mmol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzothiazepin-4-on **89** vorgelegt und sekuriert. Es werden 50 ml abs. Diethylether zugegeben und die erhaltene Lösung auf -78 °C gekühlt. Anschließend werden 3.63 ml (5.80 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugetropft, 1 h bei -78 °C gerührt, 0.25 g (2.90 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit 15 ml dest. Wasser und 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 150 ml Diethylether extrahiert. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden. Eine geringere Menge an *n*-Butyllithium (1.1 Äquivalente) oder der Austausch des Lithiierungsmittels durch LDA (2.0 Äquivalente) führen ebenfalls nicht zum Produkt.

4.14 Versuche zur Synthese der Benzodithiepin-basierten Thioamide

4.14.1 Synthese der Benzodithiepine

4.14.1.1 1,2-Bis(hydroxymethyl)-4,5-dichlorbenzol 100

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Trockenrohr (Calciumchlorid) und Tropftrichter werden 1.75 g (46.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml abs. THF aufgenommen und unter Rühren bei ständigem Rückfluss eine Lösung aus 5.00 g (23.0 mmol) 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid **99** in 50 ml abs. THF zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig tropfenweise eine gesättigte wässrige Natriumsulfat-Lösung zugegeben. Die so erhaltene Mischung wird filtriert, abgesaugt und der

Filterkuchen mit heißem THF gewaschen. Anschließend wird das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Ausbeute: 4.51 g (56 %ig lt. GC/MS) (≡ 7.59 mmol) 33 % d. Th. (Lit. 89 %)

GC/MS (R_T = 8.84 min): m/z (%): 206 (4) $[M]^+$, 187 (100), 161 (24), 159 (35), 125 (41), 123 (22), 111 (20), 89 (16), 77 (10).

4.14.1.2 1,2-Bis(brommethyl)benzol 98a

In einem 1 l-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 31.9 g (300 mmol) *ortho*-Xylol **96a** in 400 ml Tetrachlormethan gelöst und mit 107 g (600 mmol) *N*-Bromsuccinimid **97** sowie 6.00 g (36.5 mmol) AIBN versetzt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig unter Rückfluss erwärmt, bis die Reaktion startet. Sobald sich das *N*-Bromsuccinimid **97** vollständig gelöst hat und das freigewordene Succinimid an der Oberfläche der Lösung schwimmt, erhitzt man nochmals für 10 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abgesaugt, das Succinimid mit etwas Tetrachlormethan gewaschen und aus den vereinigten Filtraten das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 47.95 g (182 mmol) 61 % d. Th.

GC/MS (R_T = 6.77 min): m/z (%): 266 (8) $[M]^+$, 264 (15) $[M]^+$, 262 (8) $[M]^+$, 185 (96), 183 (100), 104 (76), 78 (14).

4.14.1.3 1,2-Bis(brommethyl)-3-methoxybenzol 98b

In einem 250 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 10.2 g (74.9 mmol) 2,3-Dimethylanisol **96b** in 100 ml Tetrachlormethan gelöst und mit 26.7 g (150 mmol) *N*-Bromsuccinimid **97** sowie 1.50 g (9.13 mmol) AIBN versetzt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig unter Rückfluss erwärmt, bis die Reaktion startet.

Sobald sich das *N*-Bromsuccinimid **97** vollständig gelöst hat und das freigewordene Succinimid an der Oberfläche der Lösung schwimmt, erhitzt man nochmals für 10 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abgesaugt, das Succinimid mit etwas Tetrachlormethan gewaschen und aus den vereinigten Filtraten das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus einem 1:1-Gemisch aus Diethylether und *n*-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 16.46 g (56.0 mmol) 75 % d. Th.

GC/MS (R_T = 8.08 min): m/z (%): 296 (5) $[M]^+$, 294 (9) $[M]^+$, 292 (5) $[M]^+$, 215 (98), 213 (100), 187 (13), 185 (12), 134 (53), 104 (36), 91 (19), 78 (11), 65 (13).

4.14.1.4 1,2-Bis(brommethyl)-4-chlorbenzol 98c

In einem 250 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 7.03 g (50.0 mmol) 4-Chlor-*ortho*-xylol **96c** in 70 ml Tetrachlormethan gelöst und mit 17.8 g (100 mmol) *N*-Bromsuccinimid **97** sowie 1.00 g (6.08 mmol) AIBN versetzt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig unter Rückfluss erwärmt, bis die Reaktion startet. Sobald sich das *N*-Bromsuccinimid **97** vollständig gelöst hat und das freigewordene Succinimid an der Oberfläche der Lösung schwimmt, erhitzt man nochmals für 10 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abgesaugt, das Succinimid mit etwas Tetrachlormethan gewaschen und aus den vereinigten Filtraten das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.82). Man erhält ein Gemisch aus Mono-, Di-, und Tribromid.

Ausbeute: 3.05 g (50 %ig lt. GC/MS)

GC/MS (R_T = 7.92 min): m/z (%): 300 (7) $[M]^+$, 298 (10) $[M]^+$, 296 (5) $[M]^+$, 221 (26), 219 (100), 217 (88), 140 (21), 138 (66), 103 (23), 77 (19), 51 (17).

4.14.1.5 1,2-Bis(brommethyl)-4,5-dichlorbenzol 98e

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 4.51 g (7.59 mmol) (4,5-Dichlor-1,2-phenylen)dimethanol **100** zusammen mit 30 ml Bromwasserstoffsäure (48%ig) unter Rühren für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen, wobei sich die untere organische Phase verfestigt, wird die überstehende wässrige Phase abdekantiert und der organische Rückstand in Benzol gelöst. Die so erhaltene Lösung wird über eine mit Kieselgel zur Hälfte gefüllten großen Glasfritte filtriert und mit Benzol eventuell vorhandene Produktrückstände aus der Glasfritte gewaschen. Anschließend wird das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das gewünschte Produkt kann nicht isoliert werden.

GC/MS (R_T = 8.97 min): m/z (%): 336 (4) $[M]^+$, 334 (10) $[M]^+$, 332 (9) $[M]^+$, 330 (6) $[M]^+$, 255 (46), 253 (100), 251 (72), 174 (52), 172 (72), 137 (16), 102 (20), 86 (10), 75 (14), 68 (18).

4.14.1.6 5,6-Bis(brommethyl)benzo-1,3-dioxol 98f

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 2.83 g (23.2 mmol) 1,3-Benzodioxol **101** vorgelegt und bei 0 °C mit 2.83 g (≈ 94 mmol) Paraformaldehyd in 27 ml Bromwasserstoffsäure (33 % in Essigsäure) vermischt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 7.10 g (23.1 mmol) 99 % d. Th. (Lit. 63 %)

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 4.59 (s, 4H, -Ph-CH_2-Br), 5.97 (s, 2H, -O-CH_2-O-), 6.82 (s, 2H, 4-H, 7-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 30.4 (Ph-CH_2-Br), 101.8 (-O-CH_2-O-), 110.8 (C-4, C-7), 130.5 (C-5, C-6), 148.3 (C-3‘, C-7‘).

GC/MS (R_T = 9.00 min): m/z (%): 310 (3) $[M]^+$, 308 (6) $[M]^+$, 306 (3) $[M]^+$, 229 (55), 227 (59), 148 (100), 89 (27).

4.14.1.7 2,3-Bis(brommethyl)pyridin 98d

In einem 500 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 10.7 g (100 mmol) 2,3-Lutidin **96d** in 150 ml Tetrachlormethan gelöst und mit 35.6 g (200 mmol) *N*-Bromsuccinimid **97** sowie 0.20 g (1.22 mmol) AIBN versetzt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig unter Rückfluss erwärmt, bis die Reaktion startet. Sobald sich das *N*-Bromsuccinimid **97** vollständig gelöst hat und das freigewordene Succinimid an der Oberfläche der Lösung schwimmt, erhitzt man nochmals für 10 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abgesaugt, das Succinimid mit etwas Tetrachlormethan gewaschen und aus den vereinigten Filtraten das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es entsteht ein Produktgemisch aus Mono-, Di- und Tribromid und deren Isomeren.

Ausbeute: 1.55 g

GC/MS (R_T = 6.90 min): m/z (%): 267 (4) $[M]^+$, 265 (8) $[M]^+$, 263 (4) $[M]^+$, 186 (94), 184 (100), 105 (63), 78 (12).

4.14.1.8 1,2-Phenylendimethanthiol 102a

In einem 1 l-Einhalskolben werden 26.4 g (100 mmol) 1,2-Bis(brommethyl)benzol **98a** und 19.0 g (250 mmol) Thioharnstoff in 240 ml Ethanol gelöst und 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in 500 ml Wasser gelöst. Danach gibt man eine Lösung aus 16 g (400 mmol) Natriumhydroxid und 160 ml Wasser hinzu und erhitzt das Gemisch für weitere 6 h zum Rückfluss. Man lässt die Mischung erkalten, neutralisiert mit 200 ml verdünnter Schwefelsäure (2 mol/l) und extrahiert die wässrige Phase viermal

mit je 250 ml Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 15.98 g (93.8 mmol) 94 % d. Th. (Lit. 100 %)

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ph-CH_2-S**H**), 3.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H, Ph-C**H**$_2$-SH), 7.21 - 7.25 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 6-H), 7.26 - 7.31 (m, 2H, Phenyl 4-H, Phenyl 5-H).

GC/MS (R_T = 8.86 min): m/z (%): 170 (2) $[M]^+$, 135 (100), 104 (24), 91 (90), 77 (17), 67 (11).

4.14.1.9 (3-Methoxy-1,2-phenylen)dimethanthiol 102b

In 250 ml-Einhalskolben werden 4.41 g (15.0 mmol) 1,2-Bis(brommethyl)-3-methoxybenzol **98b** und 2.85 g (37.5 mmol) Thioharnstoff in 40 ml Ethanol gelöst und 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in 75 ml Wasser gelöst. Danach gibt man eine Lösung aus 2.40 g (100 mmol) Natriumhydroxid und 24 ml Wasser hinzu und erhitzt das Gemisch für weitere 6 h zum Rückfluss. Man lässt die Mischung erkalten, neutralisiert mit 30 ml verdünnter Schwefelsäure (2 mol/l) und extrahiert die wässrige Phase viermal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.74).

Ausbeute: 2.81 g (14.0 mmol) 94 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, C-2-CH_2-S**H**), 2.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C-1-CH_2-S**H**), 3.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, C-1-C**H**$_2$-SH), 3.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, C-2-C**H**$_2$-SH), 3.87 (s, 3H, -O-CH_3), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, Phenyl 4-H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Phenyl 6-H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Phenyl 5-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 19.1 (C-2-**C**H_2-SH), 26.2 (C-1-**C**H_2-SH), 55.6 (-O-CH_3), 109.7 (Phenyl C-4), 121.6 (Phenyl C-6), 127.6 (Phenyl C-5), 139.7 (Phenyl C-2), 157.2 (Phenyl C-1), 174.9 (Phenyl C-3).

GC/MS (R_T = 8.58 min): m/z (%): 200 (8) $[M]^+$, 166 (83), 135 (23), 121 (100), 104 (12), 91 (15).

4.14.1.10 (4-Chlor-1,2-phenylen)dimethanthiol 102c

In 100 ml-Einhalskolben werden 3.05 g (5.11 mmol) 1,2-Bis(brommethyl)-4-chlorbenzol **98c** (50 %ig) und 1.90 g (25.0 mmol) Thioharnstoff in 25 ml Ethanol gelöst und 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in 50 ml Wasser gelöst. Danach gibt man eine Lösung aus 1.60 g Natriumhydroxid und 16 ml Wasser hinzu und erhitzt das Gemisch für weitere 6 h zum Rückfluss. Man lässt die Mischung erkalten, neutralisiert mit 20 ml verdünnter Schwefelsäure (2 mol/l) und extrahiert die wässrige Phase viermal mit je 25 ml Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann mit klassischen Methoden nicht isoliert werden.

Ausbeute: 1.20 g (30 %ig lt. GC/MS)

GC/MS (R_T = 5.93 min): m/z (%): 171 (31), 169 (100), 153 (11), 125 (8), 105 (5), 89 (6).

4.14.1.11 [6-(Sulfanylmethyl)-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl]methanthiol 102e

In einem 250 ml-Einhalskolben werden 4.62 g (15.0 mmol) 5,6-Bis(brommethyl)benzo-1,3-dioxol **98f** und 2.85 g (37.5 mmol) Thioharnstoff in 75 ml Ethanol gelöst und 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das

Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in 50 ml Wasser gelöst. Danach gibt man eine Lösung aus 1.60 g Natriumhydroxid und 16 ml Wasser hinzu und erhitzt das Gemisch für weitere 6 h zum Rückfluss. Man lässt die Mischung erkalten, neutralisiert mit 20 ml verdünnter Schwefelsäure (2 mol/l) und extrahiert die wässrige Phase viermal mit je 75 ml Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 3.11 g (≈ 53 %ig) (≡ 7.74 mmol) 52 % d. Th.

GC/MS (R_T = 9.43 min): m/z (%): 214 (4) $[M]^+$, 212 (46), 179 (9), 148 (100), 89 (17).

4.14.1.12 [3-(Sulfanylmethyl)pyridin-2-yl]methanthiol 102d

In 250 ml-Einhalskolben werden 1.55 g (5.11 mmol) 2,3-Bis(brommethyl)pyridin (Gemisch aus Mono-, Di- und Tribromid) **98d** und 1.52 g (20.0 mmol) Thioharnstoff in 75 ml Ethanol gelöst und 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in 50 ml Wasser gelöst. Danach gibt man eine Lösung aus 1.60 g Natriumhydroxid und 16 ml Wasser hinzu und erhitzt das Gemisch für weitere 6 h zum Rückfluss. Man lässt die Mischung erkalten, neutralisiert mit 20 ml verdünnter Schwefelsäure (2 mol/l), wobei viel schwarzer Feststoff ausfällt, der abfiltriert wird, und extrahiert die wässrige Phase viermal mit je 25 ml Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann weder in den Extrakten noch im Niederschlag analytisch nachgewiesen werden.

4.14.1.13 3,5-Dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin 103

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 4.54 g (120.0 mmol) Natriumborhydrid vorgelegt, sekuriert und in 75 ml abs. THF aufgeschlämmt. Danach werden aus dem Tropftrichter 9.13 g (120.0 mmol) Dischwefelkohlenstoff und 10.56 g (40.0 mmol) 1,2-Bis(brommethyl)benzol **98a** gelöst in 40 ml abs. THF bei Raumtemperatur zugetropft. Die erhaltene Lösung wird unter Stickstoffatmosphäre für 16 h unter starkem Rühren zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 150 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, mit 1000 ml Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.01 g (16.5 mmol) 41 % d. Th. (Lit. 79 %)

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 4.09 (s, 4H, Ph-CH_2-S-), 4.24 (s, 2H, -S-CH_2-S-), 7.13 - 7.18 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 6-H), 7.20 - 7.25 (m, 2H, Phenyl 4-H, Phenyl 5-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 35.7 (-CH_2-), 127.1 (Phenyl C-4, Phenyl C-5), 128.9 (Phenyl C-3, Phenyl C-6), 140.6 (Phenyl C-1, Phenyl C-2).

GC/MS (R_T = 8.08 min): m/z (%): 182 (53) $[M]^+$, 135 (100), 104 (19), 91 (12).

4.14.1.14 3,3-Dimethyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin 105a

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.40 g (2.20 mmol) 3-5-Dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **103** eingewogen, sekuriert und in 25 ml abs. THF gelöst. Bei -78 °C werden 1.5 ml (2.40 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben und 1 h bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend werden 0.31 g (2.20 mmol) Methyliodid zugetropft und der Reaktionsansatz 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin werden abermals

bei -78 °C 1.5 ml (2.40 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben, 1 h bei derselben Temperatur gerührt, 0.31 g (2.20 mmol) Methyliodid zugetropft und der Reaktionsansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 ml dest. Wasser und 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, mit 150 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Bei dem entstandenen Produkt handelt es sich hauptsächlich um das einfach methylierte Benzodithiepin **104**. Eine erneute Lithiierung und anschließende Umsetzung mit Methyliodid führt zu einer Anreicherung des zweifach methylierten Produkts. Eine Isolierung gelingt mit diesem Gemisch nicht.

GC/MS (R_T = 8.15 min): m/z (%): 196 (24) $[M]^+$, 135 (100), 131 (24), 104 (23), 91 (16).

GC/MS (R_T = 8.31 min): m/z (%): 210 (13) $[M]^+$, 177 (18), 135 (100), 118 (14), 104 (10), 91 (13).

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Tropftrichter werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 100 mg (0.58 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 Minuten 0.58 g (10.0 mmol) Aceton **106a** in 20 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 2.08 g (9.89 mmol) 99 % d. Th.

GC/MS (R_T = 8.25 min): m/z (%): 210 (14) $[M]^+$, 177 (16), 145 (9), 135 (100), 104 (9), 91 (10).

4.14.1.15 3-Methyl-3-propyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin über mineralische Katalyse 105b

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 1.29 g (15.0 mmol) 2-Pentanon **106b** in 50 ml Benzol gelöst und 0.50 g Montmorillonit KSF (1 h bei 110 °C getrocknet) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.1.16 3-Methyl-3-propyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin über Säurekatalyse 105b

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Sokslet-Extraktor (30 ml, Molekularsieb 4 Å), Rückflusskühler und Tropftrichter werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 100 mg (0.58 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 Minuten 0.86 g (10.0 mmol) 2-Pentanon **106b** in 30 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Diethylether gelöst und dreimal mit demselben Volumen wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (7 %ig) gewaschen. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Ausbeute: 1.22 g (5.12 mmol) 51 % d. Th.

GC/MS (R_T = 9.34 min): m/z (%): 238 (7) $[M]^+$, 205 (13), 135 (100), 104 (13), 91 (15), 69 (9).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH_2-CH_2-C**H**$_3$), 1.53 - 1.60 (m, 2H, -CH_2-C**H**$_2$-CH_3), 1.70 (br s, 3H, -CH_3), 1.95 - 2.00 (m, 2H, -C**H**$_2$-CH_2-CH_3), 3.90 - 4.00 (m, 4H, Ph-CH_2-S-), 7.12 - 7.19 (m, 4H, Phenyl).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 14.3 (-CH_2-CH_2-**C**H$_3$), 17.9 (-CH_2-**C**H$_2$-CH_3), 27.9 (-CH_3), 32.7 (Ph-CH_2-S-), 44.2 (-**C**H$_2$-CH_2-CH_3), 57.0 (-S-C-S-), 127.4 (Phenyl C-4, Phenyl C-5), 128.9 (Phenyl C-3, Phenyl C-6), 139.4 (Phenyl C-1, Phenyl C-2).

4.14.1.17 3-3-Bis(trifluormethyl)-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin 105c

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Sokslet-Extraktor (30 ml, Molekularsieb 4 Å) und Tropftrichter werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 100 mg (0.58 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure vorgelegt und sekuriert. Die Edukte werden in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 min 2.20 g (10.0 mmol) Hexafluoraceton-Trihydrat **106c** in 20 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.1.18 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclooctan] 105d

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Sokslet-Extraktor (30 ml, Molekularsieb 4 Å), Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.85 g (5.00 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 50 mg (0.29 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 min 0.63 g (5.00 mmol) Cyclooctanon **106d** in 30 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit

20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.36 g (4.88 mmol) 98 % d. Th.

GC/MS (R_T = 11.30 min): m/z (%): 278 (16) $[M]^+$, 245 (16), 143 (22), 135 (100), 109 (25), 105 (16), 91 (20), 67 (14).

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.53 - 1.62 (m, 6H, Cyclooctyl), 1.70 - 1.75 (m, 4H, Cyclooctyl), 2.16 (br s, 4H, -C**H**$_2$-CH_2-CH_2-CH_2-), 3.91 (br s, 4H, Ph-CH_2-S-), 7.11 - 7.14 (m, 2H, Phenyl 4-H, Phenyl 5-H), 7.14 - 7.17 (m, 2H, Phenyl 2-H, Phenyl 3-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 23.5 (-CH_2-**C**H_2-CH_2-CH_2-), 25.3 (-CH_2-CH_2-CH_2-**C**H_2-), 28.1 (-CH_2-CH_2-**C**H_2-CH_2-), 32.4 (Ph-CH_2-S-), 41.9 (-**C**H_2-CH_2-CH_2-CH_2-), 62.1 (-S-C-S-), 127.3 (Phenyl C-4, Phenyl C-5), 129.0 (Phenyl C-3, Phenyl C-6), 139.3 (Phenyl C-1, Phenyl C-2).

4.14.1.19 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cycloheptan] 105e

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Sokslet-Extraktor (30 ml, Molekularsieb 4 Å), Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.85 g (5.00 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 50 mg (0.29 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 min 0.56 g (5.00 mmol) Cycloheptanon **106e** in 30 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.29 g (4.89 mmol) 98 % d. Th.

GC/MS (R_T = 11.30 min): m/z (%): 264 (7) $[M]^+$, 231 (17), 135 (100), 129 (22), 105 (15), 95 (31), 91 (22).

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 2.13 (br s, 4H, -C**H**$_2$-CH_2-CH_2-), 1.59 - 1.70 (m, 8H, -CH_2-C**H**$_2$-C**H**$_2$-), 3.93 (br s, 4H, Ph-CH_2-S-), 7.10 - 7.14 (m, 2H, Phenyl 4-H, Phenyl 5-H), 7.14 - 7.17 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 6-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 23.3 (-CH_2-**C**H_2-CH_2-), 30.1 (-CH_2-CH_2-**C**H_2-), 33.0 (Ph-CH_2-S-), 40.6 (-**C**H_2-CH_2-CH_2-), 62.0 (-S-C-S-), 127.2 (Phenyl C-4, Phenyl C-5), 129.1 (Phenyl C-3, Phenyl C-6), 139.0 (Phenyl C-1, Phenyl C-2).

4.14.1.20 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] über Eisenkatalyse 105f

In einem 25 ml-Einhalskolben werden 1.68 g Kieselgel (säulenchromatographische Reinheit) zusammen mit 0.32 g (2.0 mmol) Eisen(III)chlorid für 24 h ohne Lösemittel bei Raumtemperatur gerührt.

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 1.18 g (12.0 mmol) Cyclohexanon **106f** in 20 ml Dichlormethan gelöst und der Katalysator in einer Portion zugegeben. Diese Mischung wird fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt (orange-rote Färbung der Lösung) und danach mit 5 ml Natronlauge (1 M) desaktiviert. Das entstandene Produkt wird über Celite filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 2:1-Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.84).

Ausbeute: 1.01 g (4.03 mmol) 40 % d. Th.

GC/MS (R_T = 10.57 min): m/z (%): 250 (11) $[M]^+$, 217 (24), 135 (100), 115 (15), 105 (14), 91 (16), 81 (26).

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.47 - 1.53 (m, 2H, Cyclohexyl 4-H), 1.66 - 1.72 (m, 4H, Cyclohexyl 2-H, Cyclohexyl 6-H), 2.06 (s, 4H, Cyclohexyl 3-H, Cyclohexyl 5-H), 3.94 (s, 4H, Ph-CH_2-S-), 7.13 - 7.19 (m, 4H, Phenyl).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 22.1 (Cyclohexyl C-4), 25.7 (Cyclohexyl C-3, Cyclohexyl C-5), 31.9 (Cyclohexyl C-2, Cyclohexyl C-6), 34.5 (Ph-CH_2-S-), 58.1 (-S-C-S-), 127.3 (Phenyl C-4, Phenyl C-5), 128.9 (Phenyl C-3, Phenyl C-6), 139.5 (Phenyl C-1, Phenyl C-2).

4.14.1.21 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] über mineralische Katalyse 105f

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylenmethanthiol **102a** und 1.47 g (15.0 mmol) Cyclohexanon **106f** in 50 ml Benzol gelöst und 1.00 g Montmorillonit KSF (1 h bei 110 °C getrocknet) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik ist das Produkt nur in Spuren nachweisbar.

4.14.1.22 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] über Säurekatalyse 105f

In 100 ml-Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Tropftrichter werden 3.47 g (20.4 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 200 mg (1.16 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 Minuten 2.00 g (20.4 mmol) Cyclohexanon **106f** in 20 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen

und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 4.99 g (19.9 mmol) 98 % d. Th. (Lit. 100 %)

GC/MS (R_T = 10.56 min): m/z (%): 250 (26) $[M]^+$, 217 (35), 135 (100), 115 (16), 105 (14), 91 (13), 81 (27).

4.14.1.23 4'-*tert.*-Butyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] 105g

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Sokslet-Extraktor (30 ml, Molekularsieb 4 Å), Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.85 g (5.00 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 50 mg (0.29 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 min 0.77 g (5.00 mmol) 4-*tert.*-Butylcyclohexanon **106g** in 30 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.41 g (4.60 mmol) 92 % d. Th.

GC/MS (R_T = 12.33 min): m/z (%): 306 (11) $[M]^+$, 273 (25), 171 (24), 135 (100), 105 (28), 91 (24), 81 (14), 57 (21).

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.89 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 1.09 (tt, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, -CH_2-CH_2-C**H**-C(CH_3)$_3$), 1.56 (ddd, *J* = 26.0 Hz, *J* = 13.1 Hz, *J* = 3.3 Hz, 2H, -C**H**$_2$-CH_2-CH-C(CH_3)$_3$), 1.61 - 1.66 (m, 2H, -C**H**$_2$-CH_2-CH-C(CH_3)$_3$), 1.76 (dt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.8 Hz, 2H, -CH_2-C**H**$_2$-CH-C(CH_3)$_3$), 2.38 - 2.55 (m, 2H, -CH_2-C**H**$_2$-CH-C(CH_3)$_3$), 3.82 - 4.06 (2x br s, 4H, -CH_2-S-), 7.12 - 7.18 (m, 4H, Phenyl).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 23.1 (-CH_2-**C**H_2-CH-C(CH_3)$_3$), 27.5 (-CH_2-CH_2-CH-C(**C**H_3)$_3$), 32.1 (Ph-**C**H_2-S-), 32.4 (-CH_2-CH_2-CH-**C**(CH_3)$_3$), 38.5 (-**C**H_2-CH_2-CH-C(CH_3)$_3$), 47.8 (-CH_2-CH_2-**C**H-C(CH_3)$_3$), 57.9 (-S-C-S-), 127.3 (d, *J* = 5.7 Hz, Phenyl C-3, Phenyl C-6), 128.9 (d, *J* = 7.7 Hz, Phenyl C-4, Phenyl C-5), 139.5 (d, *J* = 8.8 Hz, Phenyl C-1, Phenyl C-2).

4.14.1.24 1‘-Methyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,4’-piperidin] über Eisenkatalyse 105h

In einem 25 ml-Einhalskolben werden 1.68 g Kieselgel (säulenchromatographische Reinheit) zusammen mit 0.32 g (2.0 mmol) Eisen(III)chlorid für 24 h ohne Lösemittel bei Raumtemperatur gerührt.

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 1.36 g (12.0 mmol) *N*-Methylpiperidin-4-on **106h** in 20 ml Dichlormethan gelöst und der Katalysator in einer Portion zugegeben. Diese Mischung wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt (schwarz-grüne Färbung der Lösung) und danach mit 5 ml Natronlauge (1 mol/l) desaktiviert. Das entstandene Produkt wird über Celite filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Analytik zeigt, dass keinerlei Umsatz der Edukte stattfindet.

4.14.1.25 1‘-Methyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,4’-piperidin] über Säurekatalyse 105h

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Tropftrichter werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 0.10 g (0.58 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 Minuten 1.54 g (10.0 mmol) 1-Methylpiperidin-4-on **106h** (HCl-Addukt/Monohydrat) in 20 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges.

Natriumchlorid-Lösung sowie ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen (bis pH 12) und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Toluol, Ethylacetat und Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt lässt sich in der Analytik nicht nachweisen.

4.14.1.26 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,4'-oxan] 105i

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Tropftrichter werden 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 100 mg (0.58 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 Minuten 1.00 g (10.0 mmol) Tetrahydro-4*H*-pyran-4-on **106i** in 20 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 2.50 g (9.90 mmol) 99 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 2.42 - 2.98 (m, 4H, -C**H**$_2$-CH$_2$-O-), 3.83 - 3.87 (m, 4H, -CH$_2$-C**H**$_2$-O-), 3.92 - 4.00 (m, Ph-CH$_2$-S-), 7.14 - 7.20 (m, 4H, Phenyl).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 31.7 (Ph-CH$_2$-S-), 38.3 (-**C**H$_2$-CH$_2$-O-), 55.0 (-S-C-S-), 63.6 (-CH$_2$-**C**H$_2$-O-), 127.5 (Phenyl C-4, Phenyl C-5), 129.0 (Phenyl C-3, Phenyl C-6), 139.0 (Phenyl C-1, Phenyl C-2).

GC/MS (R_T = 10.70 min): m/z (%): 252 (14) $[M]^+$, 219 (11), 187 (14), 135 (100), 104 (13), 91 (11).

4.14.1.27 1,5-Dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclobutan] 105j

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Tropftrichter werden 2.44 g (14.3 mmol) 1,2-Phenylendimethanthiol **102a** und 140 mg (0.83 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 min 1.00 g (14.3 mmol) Cyclobutanon **106j** in 20 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.70).

Ausbeute: 2.78 g (12.5 mmol) 87 % d. Th.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 2.24 - 2.34 (m, 2H, Cyclobutyl 3-H), 2.51 (br s, 4H, Cyclobutyl 2-H, Cyclobutyl 4-H), 3.90 (br s, 4H, Ph-CH_2-S-), 7.19 (s, 4H, Phenyl).

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 16.3 (Cyclobutyl), 33.9 (Ph-CH_2-S-), 57.0 (-S-C-S-), 127.6 (Phenyl C-4, Phenyl C-5), 129.0 (Phenyl C-3, Phenyl C-6), 139.6 (Phenyl C-1, Phenyl C-2).

GC/MS (R_T = 9.26 min): m/z (%): 222 (21) $[M]^+$, 189 (44), 161 (20), 135 (80), 104 (100), 91 (15), 78 (11).

4.14.1.28 6-Methoxy-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] 105k

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Sokslet-Extraktor (30 ml, Molekularsieb 4 Å) und Tropftrichter werden 1.00 g (5.00 mmol) (3-Methoxy-2-(sulfanylmethyl)phenyl)methanthiol **102b** und 50 mg (0.29 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 min 0.49 g (5.00 mmol) Cyclohexanon

106f in 30 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann nach Umkristallisation aus Ethanol, Säulenchromatographie (Ethylacetat / *n*-Hexan (1:1)) und nach Ausschütteln mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung nicht rein erhalten werden.

Ausbeute: 1.12 g (ca. 70 %ig lt. GC/MS)

GC/MS (R_T = 11.64 min): m/z (%): 280 (11) $[M]^+$, 247 (22), 165 (100), 150 (9), 135 (38), 121 (14), 104 (13), 91 (11), 81 (9).

4.14.1.29 8-Chlor-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan] 105l

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Sokslet-Extraktor (30 ml, Molekularsieb 4 Å) und Tropftrichter werden 1.20 g (1.77 mmol) (4-Chlor-1,2-phenylen)dimethanthiol (30 %ig) **102c** und 50 mg (0.29 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 min 0.49 g (5.00 mmol) Cyclohexanon **106f** in 30 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.1.30 4',6'-Dioxa-11',13'-dithiaspiro(cyclohexan-1,12'-tricyclo[7.5.0.0^{3},^{7}]tetradecan)-1'(9'),2',7'-trien 105m

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Sokslet-Extraktor (30 ml, Molekularsieb 4 Å) und Tropftrichter werden 3.11 g (53 %ig, entspr. 7.74 mmol) [6-(Sulfanylmethyl)benzo-1,3-dioxol-5-yl]methanthiol **102e** und 77 mg (0.45 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol gelöst und innerhalb von 30 min 0.76 g (7.74 mmol) Cyclohexanon **106f** in 30 ml Toluol zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt lässt sich per Säulenchromatographie mit Ethylacetat als Laufmittel, Extraktion des Thiols mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Umkristallisation aus Ethanol nicht isolieren.

Ausbeute: 2.98 g (ca. 75 %ig lt. GC/MS)

GC/MS (R_T = 13.07 min): m/z (%): 294 (18) $[M]^+$, 229 (42), 179 (100), 148 (48), 135 (12), 121 (14).

4.14.2 Oxidationsversuche an Benzodithiepin-Derivaten

4.14.2.1 3,5-Dihydro-1*H*-2λ^{4},4-benzodithiepin-2-on 107

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Tropftrichter und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.75 mmol) 1,5-Dihydrobenzodithiepin **103** in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und 0.47 g (2.75 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (in 25 ml abs. Dichlormethan) zugetropft. Man rührt 1 h bei 0 °C, wäscht die Reaktionsmischung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer.

Ausbeute: 110 mg (0.55 mmol) 20 % d. Th.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 3.73 (s, 2H, Ph-CH_2-S-), 4.19 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H, -S-CH_2-S-), 4.66 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H, Ph-CH_2-S=O), 7.33 - 7.38 (m, 2H, Phenyl), 7.42 - 7.45 (m, 2H, Phenyl).

GC/MS (R_T = 10.95 min): m/z (%): 198 (<1) $[M]^+$, 152 (51), 135 (10), 104 (100), 78 (16).

4.14.2.2 3,3-Dimethyl-3,5-dihydro-1*H*-2λ^4,4-benzodithiepin-2-on 108a

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.70 g (3.33 mmol) 3,3-Dimethyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **105a** in 25 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden über den Tropftrichter 0.63 g (3.66 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure, welche in 20 ml Dichlormethan gelöst wurde, zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dreimal mit je 50 ml 10%iger Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Wird die Stoffmenge der *m*-Chlorperbenzoesäure verdoppelt, bildet sich dennoch kein Sulfon, sondern das Sulfoxid. Auch mit Kaliumpermanganat bildet sich das Sulfoxid bzw. es findet kein Umsatz statt.

Ausbeute: 0.66 g (2.72 mmol) 82 % d. Th.

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 226 (11) $[M]^+$, 152 (39), 135 (28), 104 (100), 78 (13).

4.14.2.3 1,5-Dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-2-on 108b

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 2.50 g (10.0 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 50 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden über den

Tropftrichter 1.90 g (11.0 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure, welche in 35 ml Dichlormethan gelöst wurde, zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dreimal mit je 100 ml Natriumhydroxid-Lösung (10 %ig) und Wasser gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.15).

Ausbeute: 1.79 g (6.72 mmol) 67 % d. Th. (Lit. 100 %)

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.22 - 2.46 (m, 10H, Cyclohexyl), 3.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.65 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 7.10 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, Phenyl 3-H), 7.16 - 7.25 (m, 2H, Phenyl 4-H, Phenyl 5-H), 7.37 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, Phenyl 6-H).

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 20.2 (Cyclohexyl C-3, Cyclohexyl C-5), 20.5 (Cyclohexyl C-4), 25.2 (Cyclohexyl C-2, Cyclohexyl C-6), 30.5 (Ph-CH_2-S-), 53.5 (Ph-CH_2-S=O), 68.3 (-S-C-S-), 128.0 (Phenyl), 128.5 (Phenyl), 128.5 (Phenyl), 132.4 (Phenyl C-1), 143.0 (Phenyl C-2).

GC/MS (R_T = 10.63 min): m/z (%): 248 (16), 214 (40), 181 (18), 166 (8), 135 (100), 113 (10), 91 (13).

4.14.2.4 4'-*tert*.-Butyl-1,5-Dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan]-2-on 108c

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.25 g (0.82 mmol) 4'-*tert*.-Butyl-1,5-dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105g** in 15 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden über den Tropftrichter 0.16 g (0.90 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure, welche in 10 ml Dichlormethan gelöst wurde, zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dreimal mit je 25 ml 10%iger Natriumhydroxid-Lösung und

Wasser gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann nicht isoliert werden.

Ausbeute: 0.16 g

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 322 (25) $[M]^+$, 170 (13), 152 (73), 135 (88), 104 (100), 91 (13), 78 (11), 57 (20), 41 (10).

4.14.2.5 1,5-Dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclobutan]-2-on 108d

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.48 g (2.16 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclobutan) **105j** in 25 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden über den Tropftrichter 0.41 g (2.38 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure, welche in 20 ml Dichlormethan gelöst wurde, zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dreimal mit je 50 ml 10%iger Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt ist verunreinigt und kann durch klassische Methoden nicht isoliert werden.

Ausbeute: 0.48 g

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.63 - 1.83 (m, 2H, Cyclobutyl), 1.98 - 2.11 (m, 1H, Cyclobutyl), 2.32 - 2.48 (m, 2H, Cyclobutyl), 2.85 - 2.97 (m, 1H, Cyclobutyl), 3.17 - 3.29 (m, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.44 (d, *J* = 11.7 Hz, Ph-CH_2-S-), 3.61 - 3.75 (m, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.28 - 4.40 (m, 1H, Ph-CH_2-S-), 7.09 - 7.16 (m, 1H, Phenyl 3-H), 7.18 - 7.26 (m, 2H, Phenyl 5-H, Phenyl 6-H), 7.33 - 7.39 (m, 1H, Phenyl 4-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 15.1 (Cyclobutyl C-3), 32.7 (Cyclobutyl), 33.9 (Cyclobutyl), 55.6 (Ph-CH_2-S=O), 66.8 (-S-C-S-), 127.6 (Phenyl), 128.1 (Phenyl), 128.6 (Phenyl), 129.0 (Phenyl), 131.8 (Phenyl C-1), 132.2 (Phenyl C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 238 (12) $[M]^+$, 189 (13), 168 (10), 152 (35), 135 (47), 104 (100), 91 (9), 78 (13).

4.14.2.6 1,5-Dihydrospiro[2λ^6,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-2,2-dion 109

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 0.68 g (2.72 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 70 ml Wasser aufgeschlämmt und mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Mittels eines Tropftrichters wird eine Lösung aus 0.57 g (3.62 mmol) Kaliumpermanganat in 30 ml Wasser innerhalb von 2 h zugegeben (jeder Tropfen sollte entfärbt werden). Anschließend wird das ausfallende Mangandioxid abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wird viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden, sondern nur das Edukt.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 0.24 g (0.96 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 20 ml *n*-Hexan gelöst. Danach werden 0.38 g (2.43 mmol) Kaliumpermanganat sowie 0.19 g (0.77 mmol) Kupfer(II)sulfat-Pentahydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 25 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit 20 ml Diethylether versetzt und weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend mittels einer Glasfritte (gefüllt mit Celite) filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden, sondern nur das Edukt.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 0.50 g (2.00 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 10 ml Eisessig gelöst,

mit 0.80 g (7.00 mmol) Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %ig) versetzt und 1 h bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf 75 ml einer Eis-Wasser-Mischung gegeben. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 0.50 g (2.00 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 10 ml Eisessig gelöst, mit 1.08 g (7.00 mmol) Natriumperborat versetzt und 1 h bei 55 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf 75 ml einer Eis-Wasser-Mischung gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und enthält neben dem Edukt auch das Sulfoxid und das Sulfon. Eine säulenchromatographische Reinigung gelingt nicht.

Ausbeute: 0.28 g

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 306 (6) $[M]^+$, 267 (3), 250 (4), 224 (19), 169 (29), 135 (15), 104 (100), 81 (10), 78 (11).

4.14.3 Synthese der Thioamide mit Benzodithiepin-Struktur

4.14.3.1 *N*-Ethyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carbothioamid 110a

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.27 g (1.48 mmol) 3,5-Dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **103** eingewogen, sekuriert und in 10 ml abs. THF gelöst. Bei -78 °C werden 1.03 ml (1.65 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in n-Hexan) zugegeben und 1 h bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend werden 0.13 g (1.49 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugetropft und der Reaktionsansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 ml dest. Wasser und 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, mit 100 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird per präparativer Dünnschicht-Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 259 mg (0.96 mmol) 65 % d. Th.

Schmelzpunkt: 163.6 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 3.62 (dq, *J* = 7.3 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 4.04 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, Ph-CH_2-S-), 4.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, Ph-CH_2-S-), 5.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, -S-CH-S-), 7.19 - 7.25 (m, 4H, arom. H), 7.65 (s, 1H, -NH-).

GC/MS (R_T = 12.66 min): m/z (%): 269 (29) $[M]^+$, 236 (32), 181 (18), 147 (11), 135 (100), 118 (14), 104 (32), 91 (21), 78 (14).

4.14.3.2 *N*-Butyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carbothioamid 110b

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.75 mmol) 1,5-Dihydrobenzodithiepin **103** in 10 ml abs. THF gelöst, auf -60 °C gekühlt und 2.1 ml (3.30 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben. Man rührt 2 h bei -40 °C (Lösung wird rot) und kühlt anschließend auf -60 °C. Danach gibt man 0.32 g (2.75 mmol) *n*-Butylisothiocyanat **31b** zu, rührt weitere 3 h bei -60 °C und erwärmt über Nacht auf Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml dest. Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.3.3 *N-tert.*-Butyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carbothioamid 110c

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.75 mmol) 1,5-Dihydrobenzodithiepin **103** in 10 ml abs. THF gelöst, auf -60 °C gekühlt und 2.1 ml (3.30 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben. Man rührt 2 h bei -40 °C (Lösung wird rot) und kühlt anschließend

auf -60 °C. Danach gibt man 0.32 g (2.75 mmol) *tert.*-Butylisothiocyanat **31d** zu, rührt weitere 3 h bei -60 °C und erwärmt über Nacht auf Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml dest. Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.3.4 *N*-Ethyl-3,3-dimethyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-1-carbothioamid 111a

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.53 g (2.25 mmol) 3,3-Dimethyl-1,5-dihydrobenzodithiepin **105a** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.6 ml (2.5 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.22 g (2.5 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu, erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur und rührt weitere 2 d. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.44).

Ausbeute: 0.18 g (0.61 mmol) 24 % d. Th.

Schmelzpunkt: 158.2 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-CH_3), 1.46 (s, 3H, -CH_3), 1.90 (s, 3H, -CH_3), 3.47 - 3.57 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.57 - 3.74 (m, 2H, Ph-CH_2-S-), 5.53 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.17 - 7.29 (m, 4H, Phenyl), 7.60 - 7.66 (m, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 12.4 (-NH-CH_2-**C**H_3), 30.5 (-CH_3), 31.6 (-CH_3), 32.3 (-NH-**C**H_2-CH_3), 52.6 (Ph-CH-S-), 53.0 (-S-C-S-), 125.0 (Phenyl), 126.9 (Phenyl), 127.2 (Phenyl), 129.1 (Phenyl), 138.5 (Phenyl C-1), 199.1 (C=S).

GC/MS (R_T = 11.70 min): m/z (%): 297 (8) $[M]^+$, 264 (44), 223 (9), 190 (19), 135 (100), 91 (9).

Elementaranalyse: $C_{15}H_{19}NS_3$ (297.50 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 56.52, %H 6.44, %N 4.71
Experimentell bestimmte Werte:	%C 55.24, %H 6.53, %N 5.34

4.14.3.5 *N*-Ethyl-3-methyl-3-propyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-1-carbothioamid 111b

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.48 g (2.00 mmol) 3-Methyl-3-propyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin **105b** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.5 ml (2.25 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.17 ml (2.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser, 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.44). Bei dem Reinprodukt handelt es sich um ein Diastereomerengemisch.

Ausbeute: 0.40 g (1.23 mmol) 62 % d. Th.

Schmelzpunkt: 168.2 °C

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH_2-CH_2-C**H**$_3$), 1.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.45 - 1.52 (m, 2H, -CH_2-C**H**$_2$-CH_3), 1.54 (s, 3H, -CH_3), 1.88 - 2.01 (m, 2H, -C**H**$_2$-CH_2-CH_3), 3.75 - 3.85 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.13 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 5.41 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.16 - 7.20 (m, 2H, Phenyl 4-H, Phenyl 6-H), 7.20 - 7.23 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H), 7.98 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 12.9 (-NH-CH_2-**C**H_3), 14.1 (-CH_2-CH_2-**C**H_3), 18.5 (-CH_2-**C**H_2-CH_3), 28.0 (-CH_3), 33.5 (Ph-CH_2-S-), 41.5 (-NH-**C**H_2-CH_3), 44.2 (-**C**H_2-CH_2-CH_3), 57.1 (-S-C-S-), 58.6 (Ph-CH-S-), 127.4 (Phenyl), 127.9 (Phenyl), 128.1 (Phenyl), 129.7 (Phenyl C-2), 137.7 (Phenyl C-1), 199.5 (C=S).

GC/MS (R_T = 12.95 min): m/z (%): 325 (5) $[M]^+$, 292 (17), 223 (11), 190 (20), 135 (100), 91 (11).

MS (HR-ESI): $C_{16}H_{23}NS_3$ (325.56 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	326.1065
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	326.1063

4.14.3.6 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclooctan]-1-carbothioamid 111c

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.56 g (2.00 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclooctan) **105d** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.5 ml (2.25 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.17 ml (2.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.3.7 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cycloheptan]-1-carbothioamid 111d

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.53 g (2.00 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cycloheptan) **105e** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.5 ml (2.25 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.17 ml (2.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird zunächst aus *n*-Hexan umkristallisiert und anschließend säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.55). Man erhält ein braunes Wachs.

Ausbeute: 50 mg (0.14 mmol) 7 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 0.81 - 0.91 (m, 1H, Cycloheptyl), 1.23 - 1.27 (s, 2H, Cycloheptyl), 1.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.60 - 1.69 (m, 5H, Cycloheptyl), 1.92 - 2.02 (m, 2H, Cycloheptyl), 2.12 - 2.22 (m, 2H, Cycloheptyl), 2.24 - 2.30 (m, 1H, Cycloheptyl), 3.74 - 3.84 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 4.04 (br s, 2H, Ph-CH_2-S-), 5.44 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.14 - 7.21 (m, 4H, Phenyl), 7.76 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 12.9 (-NH-CH_2-**C**H_3), 23.4 (Cycloheptyl), 29.7 (Cycloheptyl), 29.8 (Cycloheptyl), 29.9 (Cycloheptyl), 34.0 (Cycloheptyl), 40.6 (Cycloheptyl), 41.5 (Cycloheptyl), 127.7 (Phenyl), 127.9 (Phenyl), 130.0 (Phenyl C-2), 138.3 (Phenyl C-1), 199.5 (C=S).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 351 (9) $[M]^+$, 318 (22), 223 (23), 190 (26), 178 (9), 135 (100).

MS (HR-ESI): $C_{18}H_{25}NS_3$ (351.59 g/mol):

Berechnete Werte ($[M-H]^+$):	350.1065
Experimentell bestimmte ($[M-H]^+$):	350.1068

4.14.3.8 *N*-Methyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-5-carbothioamid 111e

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-/Vakuumlinie werden 0.50 g (2.0 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.3 ml (2.0 mmol) n-Butyllithium (1.6 mol/l in n-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für eine Stunde bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.15 g (2.0 mmol) Methylisothiocyanat **31k** zu, erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur und rührt weitere drei Tage. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.3.9 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-5-carbothioamid 111f

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.00 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Flüssigstickstoff/*n*-Pentan-Bad auf -100 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.3 ml (2.00 mmol) n-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -90 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -100 °C gerührt. Danach gibt man 0.17 g (2.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.00 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.3 ml (2.00 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.18 ml (2.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu, erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur und rührt weitere drei Tage. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.63).

Ausbeute: 0.17 g (0.50 mmol) 46 % d. Th.

Schmelzpunkt: 167.2 °C

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.47 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.7 Hz, 2H, Cyclohexyl), 1.66 (dt, *J* = 11.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, 4H, Cyclohexyl), 1.87 - 1.93 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.04 - 2.11 (m, 2H, Cyclohexyl), 3.74 - 3.85 (m, 2H, Ph-CH_2-S-), 4.06 (q, *J* = 15.6 Hz, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 5.46 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.14 - 7.23 (m, 4H, Phenyl), 7.94 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (75 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 12.9 (-NH-CH_2-**C**H_3), 22.7 (Cyclohexyl C-3, Cyclohexyl C-5), 25.5 (Cyclohexyl C-4), 33.0 (Ph-CH_2-S-), 39.3 (-NH-**C**H_2-CH_3), 41.5 (Cyclohexyl C-2, Cyclohexyl C-6), 57.1 (-S-C-S-), 60.3 (Ph-CH-S-), 127.8 (Phenyl), 128.0 (Phenyl), 129.8 (Phenyl), 138.3 (Phenyl), 199.9 (C=S).

GC/MS (R_T = 16.04 min): m/z (%): 337 (5) $[M]^+$, 304 (30), 223 (9), 190 (20), 135 (100), 115 (9), 91 (14), 81 (14).

4.14.3.10 *N-tert.*-Butyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclohexan]-5-carbothioamid 111g

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.00 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105f** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.3 ml (2.00 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.23 g (2.00 mmol) *tert.*-Butylisothiocyanat **31d** zu, erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur und rührt weitere 3 d. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der

Analytik nicht nachgewiesen werden. Der Austausch von abs. THF gegen abs. Diethylether führt ebenfalls nicht zum Produkt.

4.14.3.11 4'-*tert.*-Butyl-*N*-ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan]-1-carbothioamid 111h

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.61 g (2.00 mmol) 4'-*tert*.-Butyl-1,5-dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan) **105g** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.5 ml (2.25 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.17 ml (2.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.54), anschließend aus *n*-Hexan umkristallisiert und zwei Wochen bei -20 °C rekristallisiert.

Ausbeute: 210 mg (0.53 mmol) 27 % d. Th.

Schmelzpunkt: 196.4 °C

^{1}H-NMR (600 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 0.87 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 1.06 (tt, *J* = 12.1 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, Cyclohexyl 4-H), 1.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.42 - 1.53 (m, 2H, Cyclohexyl 3-H, Cyclohexyl 5-H), 1.59 - 1.66 (m, 2H, Cyclohexyl 3-H, Cyclohexyl 5-H), 1.66 - 1.77 (m, 2H, Cyclohexyl 2-H, Cyclohexyl 6-H), 2.10 - 2.15 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.40 - 2.48 (m, 1H, Cyclohexyl), 3.74 - 3.88 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.99 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.24 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 5.38 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.15 - 7.22 (m, 4H, Phenyl), 8.15 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 12.9 (-NH-CH_2-C**H**$_3$), 23.7 (Cyclohexyl C-3, Cyclohexyl C-5), 27.4 (-C(**C**H_3)$_3$), 32.4 (Ph-CH_2-S-), 33.1 (-**C**$(CH_3)_3$), 39.0 (Cyclohexyl C-2, Cyclohexyl C-6), 39.7 (-NH-**C**H_2-CH_3), 41.5 (Cyclohexyl C-4), 47.5 (Ph-CH-S-), 60.0 (-S-C-S-), 127.8 (Phenyl), 128.0 (Phenyl), 129.7 (Phenyl C-2), 138.0 (Phenyl C-1), 199.5 (C=S).

GC/MS (R_T = 21.80 min): m/z (%): 393 (6) $[M]^+$, 360 (29), 223 (16), 191 (33), 178 (9), 135 (100), 104 (11), 57 (14).

MS (HR-ESI): $C_{21}H_{31}NS_3$ (393.67 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	394.1691
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	394.1694

4.14.3.12 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,4‘-oxan]-1-carbothioamid 111i

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.00 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,4'-oxan) **105i** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.5 ml (2.25 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.17 g (2.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu und erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 1:1-Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan gereinigt, anschließend aus Ethanol umkristallisiert (Rekristallisation bei -20 °C) und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (0.44 mmol) 22 % d. Th.

Schmelzpunkt: 182.9 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.92 - 2.06 (m, 2H, Oxan 2-H, Oxan 6-H), 2.07 - 2.21 (m, 2H, Oxan 2-H, Oxan 6-H), 3.74 - 3.84 (m, 6H, Oxan 3-H, Oxan 5-H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 4.03 - 4.14 (m, 2H, Ph-CH_2-S-), 5.49 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.17 - 7.25 (Phenyl), 8.01 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 12.9 (-NH-CH_2-**C**H_3), 32.9 (Ph-CH_2-S-), 39.4 (Oxan C-2, Oxan C-6), 41.5 (-NH-**C**H_2-CH_3), 57.0 (-S-C-S-), 63.4 (Ph-CH-S-), 64.2 (Oxan C-3, Oxan C-5), 128.0 (Phenyl), 128.3 (Phenyl), 129.9 (Phenyl C-2), 137.9 (Phenyl C-1), 199.4 (C=S).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 339 (6) $[M]^+$, 306 (55), 223 (13), 190 (23), 167 (11), 148 (21), 135 (100), 91 (11), 85 (10), 71 (13), 57 (15).

Elementaranalyse: $C_{16}H_{21}NOS_3$ (339.54 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 56.60, %H 6.23, %N 4.13
Experimentell bestimmte Werte:	%C 57.74, %H 6.30, %N 4.10

4.14.3.13 *N*-Ethyl-1,5-dihydrospiro[2,4-benzodithiepin-3,1‘-cyclobutan]-5-carbothioamid 111j

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.25 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclobutan) **105j** in 15 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 1.5 ml (2.25 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.22 ml (2.25 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu, erwärmt den Ansatz unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur und rührt weitere 2 d. Anschließend hydrolysiert man den

Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.54).

Ausbeute: 0.14 g (0.45 mmol) 20 % d. Th.

Schmelzpunkt: 143.9 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.96 - 2.28 (m, 6H, Cyclobutyl), 3.75 - 3.90 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.90 - 4.02 (m, 2H, Ph-CH_2-S-), 5.40 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.22 - 7.31 (m, 4H, Phenyl), 8.97 (br s, 1H, -NH).

GC/MS (R_T = 12.94 min): m/z (%): 309 (8) $[M]^+$, 276 (85), 191 (41), 176 (13), 158 (13), 147 (11), 135 (100), 115 (11), 91 (13).

Elementaranalyse: $C_{15}H_{19}NS_3$ (309.51 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 58.21, %H 6.19, %N 4.53
Experimentell bestimmte Werte:	%C 57.18, %H 6.29, %N 5.03

4.14.3.14 *N*-Ethyl-4‘,6‘-dioxa-11‘,13‘-dithiaspiro[cyclohexan-1,12‘-tricyclo[7.5.0.0^{3,7}]tetradecan]-1‘(9‘),2‘,7‘-trien-10‘-carbothioamid 111k

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-/Vakuumlinie werden 0.74 g (1.51 mmol) 4',6'-Dioxa-11',13'-dithiaspiro(cyclohexan-1,12'-tricyclo[7.5.0.0^{3,7}]tetradecan)-1'(9'),2‘,7'-trien **105m** in 20 ml abs. THF gelöst und mittels Trockeneis/Aceton-Bad auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 6.3 ml (10.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zur obigen Lösung zugetropft, wobei die Innentemperatur -30 °C nicht übersteigen darf. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei -40 °C gerührt. Danach gibt man 0.87 g (10.0 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zu und erwärmt den Ansatz unter

Rühren über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird nur marginal gebildet.

GC/MS (R_T = 14.77 min): m/z (%): 381 (10) $[M]^+$, 293 (100), 260 (40), 234 (16), 221 (28), 203 (16), 161 (12), 149 (13).

4.14.3.15 *N*-Ethyl-2-oxo-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carbothioamid 112

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.11 g (0.55 mmol) 3,5-Dihydro-1*H*-2λ^4,4-benzodithiepin-2-on **107** in 20 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und 0.38 ml (0.60 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugetropft. Man rührt 1 h bei -78 °C, gibt 0.05 ml Ethylisothiocyanat **31a** hinzu und lässt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Man hydrolysiert die Reaktionsmischung mit 5 ml Wasser, extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.3.16 *N*-Ethyl-3,3-dimethyl-2-oxo-3,5-dihydro-1*H*-2λ^4,4-benzodithiepin-1-carbothioamid 113a

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.29 g (2.87 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. THF gelöst und mittels eines Trockeneis/Aceton-Bads auf -78 °C gekühlt. Dazu werden langsam 1.82 ml (2.87 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) getropft und 30 min ohne Kühlung gerührt (max. 0 °C). Danach wird die Lösung wieder

auf -78 °C gekühlt und dazu eine auf dieselbe Temperatur gebrachte Lösung aus 0.59 g (2.61 mmol) 3,3-Dimethyl-3,5-dihydro-1*H*-2λ^4,4-benzodithiepin-2-on **108a** in 10 ml abs. THF gegeben. Nach 30 min Rühren bei -78 °C werden 0.23 g (2.61 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugegeben und der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Man hydrolysiert den Reaktionsansatz mit 10 ml Wasser, extrahiert dreimal mit je 50 ml Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und rekristallisiert in violetten Nadeln.

Ausbeute: 220 mg (0.70 mmol) 27 % d. Th.

Schmelzpunkt: 199.7 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.27 (s, 3H, -CH_3), 1.65 (s, 3H, -CH_3), 3.49 - 3.59 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.26 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 5.57 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.19 - 7.29 (m, 3H, Phenyl), 7.57 - 7.60 (m, 1H, Phenyl 6-H), 10.23 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 12.3 (-NH-CH_2-**C**H_3), 21.9 (-CH_3), 26.7 (Ph-CH_2-S-), 31.2 (-NH-**C**H_2-CH_3), 64.5 (Ph-CH-S-), 66.7 (-S-C-S-), 126.7 (Phenyl C-5), 128.1 (Phenyl C-4), 128.3 (Phenyl C-6), 129.1 (Phenyl C-3), 129.8 (Phenyl C-2), 139.9 (Phenyl C-1), 197.0 (C=S).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 313 (3) [M]$^+$, 232 (13), 223 (44), 191 (100), 177 (20), 147 (13), 135 (74), 115 (12), 91 (10).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{19}NOS_3$ (313.50 g/mol)

Berechnete Werte:	%C 53.64, %H 6.11, %N 4.47
Experimentell bestimmte Werte:	%C 53.59, %H 5.87, %N 4.54

4.14.3.17 *N*-Ethyl-2-oxo-1,5-dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan]-1-carbothioamid 113b

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.75 g (7.39 mmol) Diisopropylamin in 20 ml abs. THF gelöst und mittels eines Trockeneis/Aceton-Bads auf -78 °C gekühlt. Dazu werden langsam 4.7 ml (7.39 mmol) *n*-Butyllithium getropft und 30 min ohne Kühlung gerührt (max. 0 °C). Danach wird die Lösung wieder auf -78 °C gekühlt und dazu eine auf dieselbe Temperatur gebrachte Lösung aus 1.79 g (6.72 mmol) 1,5-Dihydrospiro-(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclohexan)-4-on **108b** in 20 ml abs. THF gegeben. Nach 30 min Rühren bei -78 °C werden 0.59 g (6.72 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugegeben und der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Man hydrolysiert den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser, extrahiert dreimal mit je 100 ml Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 1.19 g (3.37 mmol) 50 % d. Th.

Schmelzpunkt: 177.8 °C (Grünfärbung beim Schmelzen)

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 1.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.22 - 1.93 (m, 10H, Cyclohexyl), 3.50 - 3.58 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.61 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.19 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 5.62 (s, 1H, Ph-CH-S-), 7.18 - 7.27 (m, 3H, Phenyl 4-H, Phenyl 5-H, Phenyl 6-H), 7.57 - 7.61 (m, 1H, Phenyl 3-H), 10.22 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-Dimethylsulfoxid): δ [ppm] = 12.3 (-NH-CH_2-**C**H_3), 20.2 (Cyclohexyl), 20.5 (Cyclohexyl), 24.6 (Cyclohexyl), 28.0 (Ph-CH_2-S-), 29.9 (Cyclohexyl), 35.4 (-NH-**C**H_2-CH_3), 66.3 (-S-C-S-), 69.6 (Ph-CH-S-), 126.6 (Phenyl), 128.1 (Phenyl), 129.2 (Phenyl), 130.0 (Phenyl C-2), 140.2 (Phenyl C-1), 197.0 (C=S).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 353 (3) $[M]^+$, 302 (22), 222 (24), 191 (100), 135 (64), 115 (15).

MS (ESI-HR): $C_{17}H_{23}NOS_3Na^+$ Berechneter Wert: 376.08306

Gefundener Wert: 376.08340

Elementaranalyse: $C_{17}H_{23}NOS_3$ (353.57 g/mol)

Berechnete Werte: %C 57.75, %H 6.56, %N 3.96

Experimentell bestimmte Werte: %C 56.69, %H 6.89, %N 4.64

4.14.3.18 *N*-Ethyl-2-oxo-1,5-dihydrospiro[2λ^4,4-benzodithiepin-3,1'-cyclobutan]-5-carbothioamid 113c

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.22 g (2.21 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. THF gelöst und mittels eines Trockeneis-/Aceton-Bads auf -78 °C gekühlt. Dazu werden langsam 1.4 ml (2.21 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) getropft und 30 min ohne Kühlung gerührt (max. 0 °C). Danach wird die Lösung wieder auf -78 °C gekühlt und dazu eine auf dieselbe Temperatur gebrachte Lösung aus 0.48 g (2.01 mmol) 1,5-Dihydrospiro(2,4-benzodithiepin-3,1'-cyclobutan)-4-on **108d** in 20 ml abs. THF gegeben. Nach 30 min Rühren bei -78 °C werden 0.18 g (2.01 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugegeben und der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Man hydrolysiert den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser, extrahiert dreimal mit je 50 ml Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.14.4 Synthese der Amide mit Benzodithiepin-Struktur

4.14.4.1 *N-tert.*-Butyl-3,5-dihydro-1*H*-2,4-benzodithiepin-3-carboxamid 114

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.75 mmol) 1,5-Dihydrobenzodithiepin **103** in 10 ml abs. THF gelöst, auf -60 °C gekühlt und 2.1 ml (3.30 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) zugegeben. Man rührt 2 h bei -40 °C (Lösung wird rot) und kühlt anschließend auf -60 °C. Danach gibt man 0.32 g (2.75 mmol) *tert*.-Butylisocyanat **31d** zu, rührt weitere 3 h bei -60 °C und erwärmt über Nacht auf Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml dest. Wasser hydrolysiert, dreimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.15 Versuche zur Synthese der Isothiochromanon-Derivate

4.15.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Benzylsulfanylcarbonsäuren

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 4.49 g (80.0 mmol) Kaliumhydroxid in 40 ml Ethanol gelöst und mit 80.0 mmol des entsprechenden Thiols versetzt. Anschließend gibt man 40.0 mmol der entsprechenden 2-Bromcarbonsäure hinzu und erhitzt die Reaktionsmischung für 1 h zum Rückfluss. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Diethylether gelöst und mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird im Anschluss mit 50 ml Diethylether gewaschen, mit konz. Salzsäure auf pH 4 gebracht und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten

organischen Extrakte aus dem letzten Arbeitsschritt werden danach am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Ausgehend von dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Produkte erhalten und charakterisiert:

4.15.1.1 2-(Benzylsulfanyl)propansäure 117a

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 9.94 g (80.0 mmol) Benzylthiol **115** und 6.12 g (40.0 mmol) 2-Brompropansäure **116a** eingesetzt. Es ist keine Reinigung nötig.

Ausbeute: 6.74 g (34.3 mmol) 86 % d. Th.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH_3), 3.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, -S-CH-), 3.77 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.89 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 7.16 - 7.25 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H), 7.26 - 7.33 (m, 3H, Phenyl 2-H, Phenyl 4-H, Phenyl 6-H), 10.67 (br s, 1H, -COOH).

GC/MS (R_T = 7.76 min): m/z (%): 196 (11) $[M]^+$, 123 (85), 91 (100), 65 (8).

4.15.1.2 2-(Benzylsulfanyl)butansäure 117b

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 9.94 g (80.0 mmol) Benzylthiol **115** und 6.68 g (40.0 mmol) 2-Brombutansäure **116b** eingesetzt. Das Rohprodukt wird wie zuvor beschrieben isoliert.

Ausbeute: 6.48 g (30.8 mmol) 77 % d. Th.

Alternativ werden 75.0 mmol 2-Brombutansäure **116b** eingesetzt. In diesem Fall besitzt das Rohprodukt bereits eine hohe Reinheit und es bedarf keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 8.10 g (38.5 mmol) 51 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH_2-C**H**$_3$), 1.57 - 1.64 (m, 1H, -C**H**$_2$-CH_3), 1.78 - 1.86 (m, 1H, -C**H**$_2$-CH_3), 3.01 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, -S-CH-), 3.77 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.83 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 7.17 - 7.21 (m, 1H, Phenyl 4-H), 7.24 - 7.28 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H), 7.28 - 7.32 (m, 2H, Phenyl 2-H, Phenyl 6-H), 10.87 (br s, 1H, -COOH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 11.7 (-CH_2-**C**H_3), 24.1 (-**C**H_2-CH_3), 36.0 (Ph-CH_2-S-), 47.2 (-S-CH-), 127.2 (Phenyl C-4), 128.5 (Phenyl C-2, Phenyl C-6), 129.1 (Phenyl C-3, Phenyl C-5), 137.3 (Phenyl C-1), 179.2 (-COOH).

GC/MS (R_T = 8.19 min): m/z (%): 210 (10) $[M]^+$, 123 (100), 91 (96), 65 (8).

4.15.1.3 2-(Benzylsulfanyl)pentansäure 117c

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 9.94 g (80.0 mmol) Benzylthiol **115** und 7.24 g (40.0 mmol) 2-Brompentansäure **116c** eingesetzt. Die Trennung des Produktes vom Nebenprodukt gelingt nicht.

Rohprodukt: 7.85 g (ca. 70 %ig lt. GC/MS)

GC/MS (R_T = 8.66 min): m/z (%): 246 (13) $[M]^+$, 181 (6), 91 (100), 65 (6).

4.15.1.4 3,5-Dimethoxytoluol 120

In einem sekurierten 1 l-Einhalskolben mit Tropftrichter, Rückflusskühler, Claisen-Aufsatz und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 12.4 g (100 mmol) 3,5-Dihydroxytoluol **119** und 82.9 g (600 mmol) Kaliumcarbonat vermischt und mit 250 ml Aceton versetzt. Nach der Zugabe von 56.8 g (400 mmol) Iodmethan **90** über den Tropftrichter wird der Reaktionsansatz 6 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei ist auf ausreichendes Rühren zu achten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt

man 500 ml dest. Wasser zu der Reaktionsmischung und entfernt das organische Lösemittel am Rotationsverdampfer. Anschließend wird die wässrige Phase mehrmals mit *n*-Hexan extrahiert, die resultierende organische Phase zweimal mit Kaliumhydroxid-Lösung (7 %ig) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird fraktioniert destilliert (11 mbar, 103 °C; Lit. 10.7 mbar, 102 °C).

Ausbeute: 10.8 g (71.0 mmol) 71 % d. Th. (Lit. 76 %)

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 2.34 (br s, 3H, -CH_3), 3.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H, -O-CH_3), 6.31 - 6.34 (m, 1H, 4-H), 6.36 - 6.39 (m, 2H, 2-H, 6-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 21.7 (-CH_3), 55.1 (-O-CH_3), 97.4 (C-4), 107.0 (C-2, C-6), 140.1 (C-1), 160.7 (C-3, C-5).

GC/MS (R_T = 5.23 min): m/z (%): 152 (100) $[M]^+$, 123 (59), 109 (15), 91 (25), 77 (20).

4.15.1.5 Bromierung von 3,5-Dimethoxytoluol 120

In einem 250 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 12.2 g (80.2 mmol) 3,5-Dimethoxytoluol **120** in 120 ml Tetrachlormethan gelöst und mit 14.3 g (80.2 mmol) *N*-Bromsuccinimid **97** sowie 0.20 g (1.22 mmol) AIBN versetzt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig unter Rückfluss erwärmt, bis die Reaktion startet. Sobald sich das *N*-Bromsuccinimid **97** vollständig gelöst hat und das freigewordene Succinimid an der Oberfläche der Lösung schwimmt, erhitzt man nochmals für 10 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abgesaugt, das Succinimid mit etwas Tetrachlormethan gewaschen und aus den vereinigten Filtraten das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt, 2-Brom-3,5-dimethoxytoluol **122**, besitzt bereits eine äußerst hohe Reinheit und bedarf keiner weiteren Isolierung.

Ausbeute: 18.4 g (79.6 mmol) 99 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 2.39 (s, 3H, -CH_3), 3.78 (s, 3H, C-5-O-CH_3), 3.85 (s, 3H, C-3-O-CH_3), 6.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4-H), 6.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 23.5 (-CH_3), 55.4 (C-5-O-**C**H_3), 56.2 (C-3-O-**C**H_3), 97.1 (C-4), 105.0 (C-2), 107.2 (C-6), 139.7 (C-1), 156.6 (C-5), 159.2 (C-3).

GC/MS (R_T = 7.11 min): m/z (%): 232 (90) $[M]^+$, 230 (100) $[M]^+$, 189 (18), 187 (22), 121 (39), 108 (20), 91 (14), 77 (17).

4.15.1.6 3,5-Dimethoxybenzylthiol 123

In 250 ml-Einhalskolben werden 4.25 g (18.4 mmol) 1-Brommethyl-3,5-dimethoxybenzol **121** und 1.75 g (23.0 mmol) Thioharnstoff in 60 ml Ethanol gelöst und 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in 110 ml Wasser gelöst. Danach gibt man eine Lösung aus 3.00 g Natriumhydroxid und 30 ml Wasser hinzu und erhitzt das Gemisch für weitere 6 h zum Rückfluss. Man lässt die Mischung erkalten, neutralisiert mit 36 ml verdünnter Schwefelsäure (2 mol/l) und extrahiert die wässrige Phase viermal mit je 75 ml Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 3.34 g (18.1 mmol) 99 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, -SH), 3.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, -Ph-CH_2-SH), 3.79 (s, 6H, -O-CH_3), 6.35 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, 4-H), 6.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, 2-H, 6-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 29.2 (Ph-CH_2-SH), 55.3 (-O-CH_3), 99.1 (C-4), 106.0 (C-2, C-6), 143.4 (C-1), 160.9 (C-3, C-5).

GC/MS (R_T = 7.29 min): m/z (%): 184 (63) $[M]^+$, 151 (100), 91 (11), 77 (10).

4.15.1.7 2-{[(3,5-Dimethoxyphenyl)methyl]sulfanyl}essigsäure 124a

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 1.22 g (21.8 mmol) Kaliumhydroxid in 20 ml Ethanol gelöst und mit 4.01 g (21.8 mmol) 3,5-Dimethoxybenzylthiol **123** versetzt. Anschließend gibt man 3.03 g (21.8 mmol) 2-Bromessigsäure **116d** hinzu und erhitzt die Reaktionsmischung für 1 h zum Rückfluss. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen. Diese wird im Anschluss einmal mit 20 ml Diethylether extrahiert und die resultierende organische Phase wird verworfen. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 4), erneut dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird erneut auf obige Weise extrahiert: Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert, die wässrige Phase mit konz. Salzsäure angesäuert und erneut mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethylether-Extrakte werden am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Ausbeute: 2.32 g (9.58 mmol) 44 % d. Th.

GC/MS (R_T = 9.99 min): m/z (%): 242 (41) $[M]^+$, 183 (17), 152 (100), 121 (10), 91 (14), 77 (12).

4.15.1.8 Ethyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropionat 126

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 5.79 g (41.9 mmol) Kaliumcarbonat und 3.71 g (27.7 mmol) Ethyl-2-mercaptopropionat **125** in 50 ml Acetonitril suspendiert und anschließend mit 5.10 g (27.7 mmol) 3,5-Dimethoxybenzylbromid **123** versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, in 150 ml Wasser gegossen und mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Aufarbeitung ist wegen der hohen Reinheit nicht nötig.

Ausbeute: 6.38 g (22.4 mmol) 81 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -O-CH_2-C**H**$_3$), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH_3), 3.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, -S-CH-), 3.72 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.78 (s, 6H, -O-CH_3), 3.80 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.15 - 4.21 (m, 2H, -O-C**H**$_2$-CH_3), 6.35 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4-H), 6.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, 2-H, 6-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 14.2 (-O-CH_2-**C**H_3), 16.9 (-CH_3), 36.2 (Ph-CH_2-S-), 40.3 (-S-CH-), 55.3 (-O-CH_3), 61.1 (-O-**C**H_2-CH_3), 99.3 (C-4), 106.9 (C-2, C-6), 139.9 (C-1), 160.8 (C-3, C-5), 173.0 (C=O).

GC/MS (R_T = 9.83 min): m/z (%): 284 (31) $[M]^+$, 183 (75), 152 (100), 139 (12).

4.15.1.9 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropansäure 124b

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 0.51 g (9.06 mmol) Kaliumhydroxid in 10 ml Ethanol gelöst und mit 1.67 g (9.06 mmol) 3,5-Dimethoxybenzylthiol **123** versetzt. Anschließend gibt man 1.39 g (9.06 mmol) 2-Brompropansäure **116a** hinzu und erhitzt die Reaktionsmischung für 1 h zum Rückfluss. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen. Diese wird im Anschluss einmal mit 10 ml Diethylether extrahiert und die resultierende organische Phase wird verworfen. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 4), erneut dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. In der Analytik ist selbst nach erneuter Extraktion nur das Edukt nachweisbar.

Wird dem Reaktionsansatz bei gleichen Stoffmengenverhältnissen und Bedingungen eine Spatelspitze Natriumiodid zugefügt, so findet ein teilweiser Umsatz des Edukts zum Ethylester des gewünschten Produktes statt.

GC/MS (R_T = 9.82 min): m/z (%): 284 (24) $[M]^+$, 183 (72), 152 (100).

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 4.58 g (≡ 13.6 mmol) Ethyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropionat **126** (84 %ig) in 25 ml eines 1:1-Gemisches aus THF und Methanol gelöst und mit einer Lösung aus 0.36 g (9.00 mmol) Natriumhydroxid und 10 ml Wasser versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 1 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in 10 ml Salzsäure (1 mol/l) aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt wird nur wenig gebildet. Stattdessen reagiert der Ethylester zum Methylester **127**. Wird bei gleichem Lösemittelvolumen auf Methanol verzichtet, so findet überhaupt kein Umsatz des Eduktes statt.

GC/MS (R_T = 9.82 min): m/z (%): 270 (17) $[M]^+$, 183 (48), 152 (100), 139 (11), 91 (9), 77 (9).

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 2.65 g (9.32 mmol) Ethyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropanoat **126** in 25 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung aus 0.61 g (15.3 mmol) Natriumhydroxid und 10 ml Wasser versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 52 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in 10 ml Salzsäure (1 mol/l) aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt ist in höchstem Maße rein.

Ausbeute: 2.21 g (8.62 mmol) 93 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH_3), 3.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, -S-CH-), 3.76 (d, *J* = 13.5 Hz, Ph-CH_2-S-), 3.79 (s, 6H, -O-CH_3), 3.87 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 6.36 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4-H), 6.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 9.21 (br s, 1H, -COOH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 16.6 (-CH_3), 36.4 (-S-CH-), 39.9 (Ph-CH_2-S-), 55.3 (-O-CH_3), 99.4 (C-4), 107.0 (C-2, C-6), 139.6 (C-1), 160.8 (C-3, C-5), 179.1 (-COOH).

GC/MS (R_T = 10.14 min): m/z (%): 256 (14) $[M]^+$, 183 (19), 152 (100), 91 (9), 77 (8).

4.15.1.10 2-(4-Chlorbenzylsulfanyl)propansäure 129

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 12.7 g (80.0 mmol) 4-Chlorbenzylthiol **128** und 6.12 g (40.0 mmol) 2-Brompropansäure **116a** eingesetzt. Das Rohprodukt wird wie zuvor beschrieben isoliert.

Ausbeute: 4.61 g (20.0 mmol) 50 % d. Th.

GC/MS (R_T = 8.96 min): m/z (%): 232 (3) $[M]^+$, 230 (8) $[M]^+$, 159 (25), 157 (70), 127 (31), 125 (100), 89 (13).

4.15.2 Ringschluss zum Isothiochromanon

4.15.2.1 Isothiochroman-4-on 131a

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 9.97 g (54.7 mmol) 2-(Benzylsulfanyl)essigsäure **130**, 16.0 g (56.3 mmol) Phosphorpentoxid und 2.40 g Celite in 300 ml Benzol aufgenommen und für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat mit dem halben Volumen dest. Wasser und dem halben Volumen ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Bei Bedarf kann das Rohprodukt in Diethylether gelöst und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen werden, um überschüssige Säure zu entfernen.

Ausbeute: 5.73 g (34.9 mmol) 64 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 3.47 (s, 2H, 1-H), 3.84 (s, 2H, 3-H), 7.10 - 7.25 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.38 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 8.01 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, 5-H).

GC/MS (R_T = 7.21 min): m/z (%): 164 (76) $[M]^+$, 118 (100), 90 (58).

4.15.2.2 3-Methylisothiochroman-4-on 131b

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 0.98 g (5.00 mmol) 2-(Benzylsulfanyl)propansäure **117a**, 12.5 ml Polyphosphorsäuretrimethylsilylester (PPSE) eingebracht und für 3 h auf 160 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in 100 ml Wasser eingebracht, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Isolierung des gewünschten Produktes scheitert an der Vielzahl an unterschiedlichen Reaktionsprodukten.

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 2.69 g (13.7 mmol) 2-(Benzylsulfanyl)propansäure **117a** bis zum Schmelzen erwärmt, mit 10.0 g auf 90 °C erhitzter Polyphosphorsäure (PPA) versetzt und für 4 min gerührt. Danach werden nochmals 7.00 g PPA hinzugegeben und weitere 5 min gerührt. Anschließend werden 12.0 g Eis in den Kolben eingebracht und die Reaktionsmischung nach dem Abkühlen dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird zweimal mit je 10 ml einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (5 %ig), zweimal mit je 10 ml Wasser, einmal mit 10 ml einer wässrigen Essigsäure-Lösung (3 %ig), einmal mit 10 ml einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 %ig) sowie einmal mit 10 ml einer wässrigen Natriumchlorid-Lösung (5 %ig) gewaschen. Die organische Phase wird über

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nur in Spuren nachweisbar.

In einem 1 l-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 19.6 g (100 mmol) 2-(Benzylsulfanyl)propansäure **117a**, 28.4 g (200 mmol) Phosphorpentoxid und 10.0 g Celite in 500 ml Benzol eingebracht und für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert, der Filterrückstand mit Benzol und die erhaltene organische Phase mit dem gleichen Volumen dest. Wasser gewaschen. Die Benzolphase wird anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird fraktioniert destilliert (0.1 mbar, 97 - 100 °C).

Ausbeute: 4.11 g (23.1 mmol) 23 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH_3), 3.69 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, 3-H), 3.77 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 1-H), 4.22 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 1-H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 7.35 (t (dd), *J* = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 7.44 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 8.06 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, 5-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 14.6 (-CH_3), 29.9 (C-1), 42.5 (C-3), 127.4 (C-8), 127.7 (C-5), 129.2 (C-6), 132.2 (C-8‘), 132.5 (C-7), 141.3 (C-4‘), 193.6 (C=O).

GC/MS (R_T = 7.39 min): m/z (%): 178 (45) $[M]^+$, 118 (100), 90 (37).

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Trockenrohr (Calciumchlorid) und Tropftrichter werden 15 ml frisch destilliertes Thionylchlorid vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. Über den Tropftrichter werden 5.00 g (25.5 mmol) 2-(Benzylsulfanyl)propansäure **117a** gelöst in 25 ml Benzol vorsichtig zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für einige Minuten bei -20 °C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wird der Ansatz für 2 h bei 60 °C gerührt und der Überschuss an Thionylchlorid bei vermindertem Druck entfernt.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Trockenrohr (Calciumchlorid) und Tropftrichter werden 3.87 g (29.0 mmol) Aluminiumchlorid in 25 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und auf -20 °C gekühlt. Anschließend werden über den Tropftrichter das zuvor gebildete und in 10 ml abs. Dichlormethan gelöste Säurechlorid langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Überschüssiges Aluminiumchlorid wird durch Ausschütteln mit dest. Wasser entfernt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es bilden sich nach einigen Minuten Kristalle des Produkts. Bei Bedarf (größerer Ansatz) wird das Rohprodukt fraktioniert destilliert (0.68 mbar, 105 - 120 °C), ist aber im Normalfall bereits äußerst rein.

Ausbeute: 4.27 g (24.0 mmol) 94 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH_3), 3.67 (dq, *J* = 7.0 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, 3-H), 3.75 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 1-H), 4.20 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 1-H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.42 (dt (ddd), *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 8.04 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, 5-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 14.5 (-CH_3), 29.8 (C-1), 42.4 (C-3), 127.3 (C-8), 127.7 (C-5), 129.1 (C-6), 132.2 (C-8‘), 132.5 (C-7), 141.2 (C-4‘), 193.5 (C=O).

GC/MS (R_T = 7.41 min): m/z (%): 178 (41) $[M]^+$, 118 (100), 90 (42).

4.15.2.3 3-Ethylisothiochroman-4-on 131c

In einem 250 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 7.36 g (entspr. 19.9 mmol) 2-(Benzylsulfanyl)butansäure **117b** (57 %ig), 6.30 g (44.4 mmol) Phosphorpentoxid und 6.00 g Celite in 175 ml Benzol eingebracht und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert, der Filterrückstand mit Benzol und die erhaltene organische Phase mit dem gleichen Volumen dest. Wasser gewaschen. Die Benzolphase wird anschließend über

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden, da kein Umsatz stattfand.

In einem 1 l-Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Trockenrohr (Calciumchlorid) und Tropftrichter werden 280 ml frisch destilliertes Thionylchlorid vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. Über den Tropftrichter werden 98.2 g (467 mmol) 2-(Benzylsulfanyl)butansäure **117b** in 470 ml Benzol gelöst und vorsichtig zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für einige Minuten bei -20 °C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wird der Ansatz für 2 h bei 60 °C gerührt und der Überschuss an Thionylchlorid bei vermindertem Druck entfernt.

In einem 1 l-Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Trockenrohr (Calciumchlorid) und Tropftrichter werden 70.8 g (531 mmol) Aluminiumchlorid in 470 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und auf -20 °C gekühlt. Anschließend werden über den Tropftrichter das zuvor gebildete und in 190 ml abs. Dichlormethan gelöste Säurechlorid langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur gebracht, danach in dest. Wasser gegeben und 4 h gerührt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 39.4 g (205 mmol) 44 % d. Th.

GC/MS (R_T = 7.90 min): m/z (%): 192 (22) $[M]^+$, 164 (7), 118 (100), 90 (35).

4.15.2.4 5,7-Dimethoxyisothiochroman-4-on 132a

In einem 50 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 0.70 g (2.89 mmol) 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)methylsulfanylessigsäure **124a**, 0.41 g (2.89 mmol) Phosphorpentoxid und 0.45 g Celite in 15 ml Benzol eingebracht und für 4 h zum

Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert, der Filterrückstand mit Benzol und die erhaltene organische Phase mit dem gleichen Volumen dest. Wasser gewaschen. Die Benzolphase wird anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen.

Ausbeute: 0.24 g (1.07 mmol) 37 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 3.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, 1-H), 3.78 (br s (m), 2H, 3-H), 3.85 (s, 3H, C-5-O-CH_3), 3.88 (s, 3H, C-7-O-CH_3), 6.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 6.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 31.9 (C-1), 38.7 (C-3), 55.5 (C-7-O-**C**H_3), 56.2 (C-5-O-**C**H_3), 98.0 (C-6), 104.2 (C-8), 115.5 (C-4‘), 146.1 (C-8‘), 162.9 (C-5), 163.5 (C-7), 189.5 (C-4).

GC/MS (R_T = 7.29 min): m/z (%): 224 (30) $[M]^+$, 178 (100), 135 (9).

4.15.2.5 5,7-Dimethoxy-3-methylisothiochroman-4-on 132b

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 4.58 g (≡ 13.6 mmol) Ethyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropanoat **126** (84 %ig), 4.26 g (30.0 mmol) Phosphorpentoxid und 3.30 g Celite in 75 ml Benzol eingebracht und für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert, der Filterrückstand mit Benzol und die erhaltene organische Phase mit dem gleichen Volumen dest. Wasser gewaschen. Die Benzolphase wird anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Analytik zeigt, dass kein Umsatz stattfindet.

In einem 250 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 7.00 g (27.3 mmol) 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)methylsulfanylpropansäure **124b**, 5.82 g (41.0 mmol) Phosphorpentoxid und 3.50 g Celite in 150 ml Benzol eingebracht und für 40 h zum

Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert, der Filterrückstand mit Benzol und die erhaltene organische Phase mit dem gleichen Volumen dest. Wasser gewaschen. Die Benzolphase wird anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in 200 ml Benzol gelöst, zusammen mit 2.17 g Kaliumhydrogencarbonat 1 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der so erhaltene Rückstand wird unter vermindertem Druck fraktioniert destilliert ($6 \cdot 10^{-2}$ mbar, 163 °C). Die Fraktion, welche das Produkt enthält, wird in 100 ml Diethylether gelöst, mit 20 ml Natriumhydroxid-Lösung (5 %ig) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösemittel befreit.

Ausbeute: 0.79 g (3.32 mmol) 12 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH_3), 3.61 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, 3-H), 3.70 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.83 (s, 3H, C-5-O-CH_3), 3.86 (s, 3H, C-7-O-CH_3), 4.07 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 6.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 6.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 8-H).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 15.4 (-CH_3), 30.6 (C-1), 43.7 (C-3), 55.4 (C-7-O-CH_3), 56.1 (C-5-O-CH_3), 97.9 (C-6), 104.0 (C-8), 116.0 (C-4‘), 145.2 (C-8‘), 162.4 (C-5), 163.0 (C-7), 192.4 (C-4).

GC/MS (R_T = 10.09 min): m/z (%): 238 (12) $[M]^+$, 178 (100), 135 (6).

MS (HR-ESI): $C_{12}H_{14}O_3S$ (238.30 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	239.07364
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	239.07343

4.15.2.6 6-Chlor-3-methylisothiochroman-4-on 133

In einem 25 ml-Einhalskolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr (Calciumchlorid) werden 4.61 g (20.0 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)methylsulfanylpropansäure **129** und

20 ml frisch destilliertes Thionylchlorid solange zum Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung abgeschlossen ist (24 h). Anschließend wird überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert. Danach wird der Rückstand in 25 ml Dischwefelkohlenstoff gelöst, mit 3.50 g (26.2 mmol) Aluminiumchlorid versetzt und für 20 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 50 ml Wasser gegossen, vom Feststoff abfiltriert, dieser dreimal mit 75 ml Ethylacetat aufgeschlämmt und erneut filtriert und die wässrige Phase dreimal mit je 75 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nicht nachweisbar.

4.15.3 Synthese der Thioamide mit Thio- und Isothiochromanon-Struktur

4.15.3.1 *N*-Ethyl-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1-benzothiopyran-3-carbothioamid 135

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.56 g (5.50 mmol) Diisopropylamin in 15 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und langsam mit 3.4 ml (5.50 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) versetzt. Anschließend wird die Lösung 30 min bei 0 °C gerührt und danach wieder auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird nun eine auf -78 °C gekühlte Lösung aus 0.82 g (5.0 mmol) Thiochroman-4-on **134** in 15 ml abs. THF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h ohne Kühlung gerührt, anschließend mit 0.44 g (5.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** versetzt und über Nacht weiter gerührt. Man hydrolysiert den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nur in Spuren nachweisbar.

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.82 g (5.00 mmol) Thiochroman-4-on **134** in 15 ml abs. Diethylether gelöst, auf -78 °C gekühlt und langsam mit 3.4 ml (5.50 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) versetzt. Anschließend wird die Lösung 1 h bei derselben Temperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 0.44 g (5.00 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** gegeben und diese wird über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Man hydrolysiert den Reaktionsansatz mit 20 ml Wasser und 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in einem 2:1-Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat aufgenommen und der unlösliche Feststoff abfiltriert, anschließend aus *n*-Hexan umkristallisiert und danach säulenchromatographisch mit einem 2:1-Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat gereinigt (R_f = 0.81).

Ausbeute: 0.12 g (0.48 mmol) 10 % d. Th.

Schmelzpunkt: 119.1 °C

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 3.55 - 3.61 (m (q), 1H, 3-H), 3.67 - 3.77 (m, 2H, 2-H), 3.83 - 3.90 (m (q), 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 7.12 - 7.16 (m, 1H, 6-H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 7.34 - 7.38 (m, 1H, 8-H), 8.02 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, 5-H), 8.67 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 12.9 (-NH-CH_2-**C**H_3), 31.7 (C-2), 41.3 (-NH-**C**H_2-CH_3), 59.3 (C-3), 125.1 (C-6), 127.6 (C-8), 129.9 (C-5), 130.7 (C-4‘), 133.8 (C-7), 142.4 (C-8‘), 193.0 (C=O), 196.9 (C=S).

GC/MS (R_T = 11.10 min): m/z (%): 251 (30) $[M]^+$, 205 (4), 163 (100), 147 (5).

MS (HR-ESI): $C_{12}H_{13}NOS_2$ (251.37 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	252.0511
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	252.0511

4.15.3.2 *N*-Ethyl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 136a

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 79 mg (0.70 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und anschließend in 5 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Danach wird eine Lösung aus 117 mg (0.66 mmol) 3-Methylisothiochroman-4-on **131b** in 5 ml Dimethylsulfoxid zugegeben und die Reaktionsmischung 30 min gerührt. Daraufhin werden 61 mg (0.70 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** zugetropft, weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss 0.15 ml Salzsäure (6 mol/l) zugegeben. Diese Lösung wird mit 25 ml Dichlormethan extrahiert und die resultierende organische Phase mit 25 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nicht nachgewiesen werden.

4.15.3.3 *N-tert*.-Butyl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 136b

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 753 mg (6.72 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 10 ml abs. THF aufgenommen. Ein zweiter 50 ml-Zweihalskolben mit 998 mg (5.60 mmol) 3-Methylisothiochromanon **131b** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden 10 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 40 min bei Raumtemperatur. Danach werden 774 mg (6.72 mmol) *tert*.-Butylisothiocyanat **31d** hinzugegeben, wobei die Temperatur 20 °C nicht übersteigen darf, und der Reaktionsansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das

Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 10:1-Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat gereinigt (R_f = 0.25).

Ausbeute: 78 mg (0.27 mmol) 5 % d. Th.

Schmelzpunkt : 134.3 °C

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.53 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 1.75 (s, 3H, -S-CH-C**H**$_3$), 3.58 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, Ph-C**H**$_2$-S-), 4.13 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 7.06 - 7.09 (m, 1H, 6-H), 7.31 - 7.38 (m, 2H, 7-H, 8-H), 8.00 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 8.74 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch): δ [ppm] = 24.7 (-S-CH-**C**H$_3$), 27.4 (-C(**C**H$_3$)$_3$), 28.9 (C-1), 55.6 (-**C**(CH_3)$_3$), 61.5 (C-3), 127.3 (C-6), 127.7 (C-8), 130.4 (C-5), 131.4 (C-7), 134.2 (C-4‘), 138.0 (C-8‘), 189.2 (C=S), 196.6 (C=O).

ESI: m/z (%): 294 (100) $[M+H]^+$, 179 (51), 145 (4).

MS (HR-ESI): $C_{15}H_{20}NOS_2$ (293.45 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	294.0981
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	294.0984

4.15.3.4 2-({[1-*tert.*-Butylcarbamothioyl)ethyl]sulfanyl}methyl)benzoesäure 139a

In einem 100-ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 998 mg (5.60 mmol) 3-Methylisothiochromanon **131b** sekuriert, in einem weiteren 100-ml Zweihalskolben mit Serumkappe werden 753 mg (6.72 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat und 376 mg (6.72 mmol) Natriumhydroxid sekuriert. Unter Stickstoff wird das Isothiochromanon **131b** in 10 ml abs. THF gelöst und anschließend in den Zweihalskolben mit in 10 ml abs. THF aufgeschlämmtem Kalium-*tert*.-butanolat überführt. Anschließend wird für 40 min gerührt. Darauf folgt

die Zugabe von 774 mg (0.85 ml) *tert*.-Butylisothiocyanat **31d** (6.72 mmol). Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.5 ml Salzsäure (4 mol/l). Der Kolbeninhalt wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit demselben Volumen Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 209 mg (0.67 mmol) 12 % d. Th.

Schmelzpunkt : 149.9 °C

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, -S-CH-C**H**$_3$), 1.51 (s, 9H, -C(CH$_3$)$_3$), 3.84 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, Ph-CH$_2$-S-), 3.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, -S-C**H**-CH$_3$), 4.31 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Ph-CH$_2$-S-), 7.35 - 7.40 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H), 7.53 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, Phenyl 6-H), 8.13 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, Phenyl 4-H), 8.58 (s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch): δ [ppm] = 22.2 (-S-CH-**C**H$_3$), 27.3 (-C(**C**H$_3$)$_3$), 35.4 (Ph-CH$_2$-S-), 55.1 (-**C**(CH$_3$)$_3$), 56.4 (-S-**C**H-CH$_3$), 127.2 (Phenyl C-2), 127.7 (Phenyl C-4), 131.8 (Phenyl C-5), 132.5 (Phenyl C-6), 133.4 (Phenyl C-3), 140.8 (Phenyl C-1), 171.7 (C=O), 201.7 (C=S).

ESI: m/z (%): 312 (100) [M+H]$^+$, 278 (5).

MS (HR-ESI): $C_{15}H_{21}NO_2S_2$ (311.46 g/mol):

Berechnete Werte ([M+H]$^+$):	312.1086
Experimentell bestimmte ([M+H]$^+$):	312.1090

4.15.3.5 *N*-Norbornyl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 136c

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 337 mg (3.00 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 15 ml abs.

THF aufgenommen. Ein zweiter 25 ml-Zweihalskolben mit 267 mg (1.50 mmol) 3-Methylisothiochromanon **131b** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden 15 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 1 h bei Raumtemperatur. Danach werden 230 mg (1.50 mmol) *exo*-2-Norbornylisothiocyanat **31h** hinzugegeben, wobei die Temperatur 20 °C nicht übersteigen darf, und der Reaktionsansatz für 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nicht nachweisbar.

4.15.3.6 *N*-[(1*R*)-1-Cyclohexylethyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 137a

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 130 mg (1.16 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 10 ml abs. THF aufgenommen. Ein zweiter 25 ml-Zweihalskolben mit 190 mg (1.16 mmol) Isothiochroman-4-on **131a** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden 10 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 1 h bei Raumtemperatur. Danach werden 196 mg (1.16 mmol) (*R*)-(-)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31k** hinzugegeben und die Reaktion für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird zweimal säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.86).

Ausbeute: 46 mg (0.138 mmol) 12 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.80 - 1.80 (m, 11H, Cyclohexyl), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -NH-CH-C**H**$_3$), 3.75 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 1-H), 3.81 (d, *J* = 14.3, 1H, 1-H), 4.49 (m, 1H, -NH-C**H**-CH$_3$), 7.16 - 7.19 (m, 1H, 8-H), 7.35 - 7.40 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.94 - 7.97 (m, 1H, 5-H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, -NH), 15.13 (s, 1H, -OH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 16.4 (-NH-CH-**C**H$_3$), 26.1 (Cyclohexyl C-5), 26.2 (Cyclohexyl C-3), 26.3 (Cyclohexyl C-4), 28.9 (Cyclohexyl C-6), 29.2 (Cyclohexyl C-2), 31.1 (C-1), 42.5 (Cyclohexyl C-1), 54.2 (-NH-C**H**-CH$_3$), 100.1 (C-3), 125.8 (C-8), 127.2 (C-5), 127.7 (C-6), 130.9 (C-7), 132.1 (C-8‘), 136.3 (C-4‘), 162.9 (C-4), 187.0 (C=S).

MS (HR-ESI): $C_{18}H_{23}NOS_2$ (333.51 g/mol):

Berechnete Werte ([M+H]$^+$):	334.1294
Experimentell bestimmte ([M+H]$^+$):	334.1294

4.15.3.7 *N*-[(1*S*)-1-Cyclohexylethyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 137b

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 171 mg (1.52 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 10 ml abs. THF aufgenommen. Ein zweiter 25 ml-Zweihalskolben mit 250 mg (1.52 mmol) Isothiochroman-4-on **131a** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden 10 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 1 h bei Raumtemperatur. Danach werden 257 mg (1.52 mmol) (*S*)-(+)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31l** hinzugegeben und die Reaktion für 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 4:1-Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat gereinigt (R_f = 0.55).

Ausbeute: 100 mg (0.30 mmol) 20 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.00 - 1.85 (m, 11H, Cyclohexyl), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -NH-CH-C**H**$_3$), 3.75 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 1-H), 3.81 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 1-H), 4.49 (dquin, *J* = 8.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, -NH-C**H**-CH$_3$), 7.16 - 7.19 (m, 1H, 8-H), 7.35 - 7.40 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.94 - 7.98 (m, 1H, 5-H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, -NH), 15.13 (s, 1H, -OH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 16.4 (-NH-CH-**C**H$_3$), 26.1 (Cyclohexyl C-5), 26.2 (Cyclohexyl C-3), 26.3 (Cyclohexyl C-4), 28.9 (Cyclohexyl C-6), 29.2 (Cyclohexyl C-2), 31.1 (C-1), 42.5 (Cyclohexyl C-1), 54.2 (-NH-C**H**-CH$_3$), 100.1 (C-3), 125.8 (C-8), 127.2 (C-5), 127.7 (C-6), 130.9 (C-7), 132.1 (C-8‘), 136.3 (C-4‘), 162.9 (C-4), 187.0 (C=S).

MS (HR-ESI): $C_{18}H_{23}NOS_2$ (333.51 g/mol):

Berechnete Werte ([M-H]$^+$):	332.1137
Experimentell bestimmte ([M-H]$^+$):	332.1139

4.15.3.8 *N*-[(1*R*)-1-Cyclohexylethyl]-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 138a

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 178 mg (1.00 mmol) 3-Methylisothiochroman-4-on **131b** sekuriert und in 15 ml abs. THF gelöst. Anschließend wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und 1.0 ml (1.00 mmol) Kaliumhexamethyldisilazid (1 mol/l in THF) zugegeben. Diese Lösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 170 mg (1.00 mmol) (*R*)-(-)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31k** hinzugegeben und der Reaktionsansatz für 1 h bei 50 °C gerührt. Im Anschluss wird der Ansatz mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 10 ml dest. Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.44).

Ausbeute: 49 mg (0.14 mmol) 14 % d. Th.

Schmelzpunkt: 137.4 °C

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch ca. 2:1): δ [ppm] = 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -NH-CH-C**H**$_3$), 1.00 - 1.80 (m, 11H, Cyclohexyl), 1.77 (s, 3H, C-3-CH_3), 3.56 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.09 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.40 (dquin, *J* = 9.1 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, -NH-C**H**-CH_3), 7.04 - 7.10 (m, 1H, 8-H), 7.36 (dquin, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H, 6-H, 7-H), 8.00 - 8.07 (m, 1H, 5-H), 8.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch ca. 2:1): δ [ppm] = 16.5 (-NH-CH-**C**H_3), 24.7 (C-3-**C**H_3), 26.0 (Cyclohexyl C-3), 26.0 (Cyclohexyl C-5), 26.2 (Cyclohexyl C-4), 28.7 (C-1), 29.1 (Cyclohexyl C-2), 29.1 (Cyclohexyl C-6), 42.5 (Cyclohexyl C-1), 55.0 (C-3), 60.3 (-NH-**C**H-CH_3), 127.4 (C-6), 127.7 (C-8), 130.5 (C-5), 131.6 (C-7), 134.0 (C-4‘), 138.2 (C-8‘), 189.0 (C=S), 196.6 (C=O).

ESI: m/z (%): 348 (100) $[M+H]^+$, 234 (2), 214 (4), 179 (6).

MS (HR-ESI): $C_{19}H_{25}NOS_2$ (347.54 g/mol):

Berechnete Werte ($[M-H]^+$):	348.1450
Experimentell bestimmte ($[M-H]^+$):	348.1456

4.15.3.9 *N*-[(1*S*)-1-Cyclohexylethyl]-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 138b

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 337 mg (3.00 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 15 ml abs. THF aufgenommen. Ein zweiter 25 ml-Zweihalskolben mit 267 mg (1.50 mmol) 3-Methylisothiochroman-4-on **131b** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden

15 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 1 h bei Raumtemperatur. Danach werden 254 mg (1.50 mmol) (*S*)-(+)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31l** hinzugegeben, wobei die Temperatur 20 °C nicht übersteigen darf, und der Reaktionsansatz für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt kann in der Analytik nur als Nebenprodukt nachgewiesen werden.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.50 g (2.81 mmol) 3-Methylisothiochromanon **131b** sekuriert, in 25 ml abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 3.1 ml (3.10 mmol) Lithiumhexamethyldisilazid (1 mol/l in THF) zugegeben. Diese Lösung wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 475 mg (2.81 mmol) (*S*)-(+)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31l** hinzugegeben und die Reaktion für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird der Ansatz mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 10 ml dest. Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstehende Öl beinhaltet kleinste Kristalle, die in Aceton unlöslich sind. Das gewünschte Produkt kann weder im Öl noch in den Kristallen nachgewiesen werden. Auch die Zugabe einer Spatelspitze Lithiumchlorid führt nicht zum gewünschten Produkt.

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.69 g (3.10 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-Hydrobromid sekuriert, in 20 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 1.94 ml *n*-Butyllithium (1.6 mol/l in *n*-Hexan) versetzt. Anschließend erwärmt man die Reaktionsmischung auf 0 °C. In einem weiteren 50 ml-Zweihalskolben werden 0.50 g (2.81 mmol) 3-Methylisothiochroman-4-on **131b** sekuriert, in 20 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und per Doppelkanüle in den ersten Kolben überführt. Diese Lösung wird für

2 h bei 0 °C gerührt. Danach werden 475 mg (2.81 mmol) (*S*)-(+)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31l** hinzugegeben und die Reaktion für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird der Ansatz mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 20 ml dest. Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nicht nachweisbar.

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 378 mg (3.37 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 10 ml abs. THF gelöst. In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 500 mg (2.81 mmol) 3-Methylisothiochromanon **131b** sekuriert und in 10 ml abs. THF gelöst. Bei Raumtemperatur wird die Isothiochromanon-Lösung zu der Butanolat-Lösung gegeben und 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 570 mg (3.37 mmol) (*S*)-(+)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31l** zugegeben und der Reaktionsansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion zugetropft. Die Lösung wird mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 5:1-Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat gereinigt (R_f = 0.40). Das Produkt bildet ein gelbes Öl.

Ausbeute: 577 mg (1.66 mmol) 59 % d. Th.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch ca. 2:1): δ [ppm] = 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -NH-CH-C**H**$_3$), 1.00 - 1.80 (m, 11H, Cyclohexyl), 1.77 (s, 3H, C-3-CH_3), 3.56 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.09 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.33 - 4.43 (m, 1H, -NH-C**H**-CH_3), 7.05 - 7.09 (m, 1H, 8-H), 7.32 - 7.39 (m, 2H, 6-H, 7-H), 8.03 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, 5-H), 8.68 (d, *J* = 7.4 Hz, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch ca. 2:1): δ [ppm] = 16.5 (-NH-CH-**C**H_3), 24.7 (C-3-**C**H_3), 26.0 (Cyclohexyl C-3), 26.2 (Cyclohexyl C-5), 26.3

(Cyclohexyl C-4), 28.7 (C-1), 29.1 (Cyclohexyl C-2), 29.2 (Cyclohexyl C-6), 42.5 (Cyclohexyl C-1), 55.0 (C-3), 60.3 (-NH-**C**H-CH_3), 127.4 (C-6), 127.7 (C-8), 130.5 (C-5), 131.5 (C-7), 133.9 (C-4‘), 138.1 (C-8‘), 189.0 (C=S), 196.6 (C=O).

ESI: m/z (%): 348 (100) $[M+H]^+$, 209 (5), 179 (8).

MS (HR-ESI): $C_{19}H_{25}NOS_2$ (347.54 g/mol):

Berechnete Werte ($[M-H]^+$):	348.1450
Experimentell bestimmte ($[M-H]^+$):	348.1452

4.15.3.10 2-{[(1-{[(1*R*)-1-Cyclohexylethyl]carbamothioyl})ethyl)sulfanyl]methyl}benzoesäure 139b

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 188 mg (1.68 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat und 300 mg (1.68 mmol) 3-Methylisothiochroman-4-on **131b** sekuriert, in 25 ml abs. THF aufgenommen und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 284 mg (1.68 mmol) (*R*)-(-)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31k** hinzugegeben und die Reaktion für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 30 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem 1:1-Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.45).

Ausbeute: 160 mg (0.46 mmol) 27 % d. Th.

Schmelzpunkt: 121.0 °C

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch): δ [ppm] = 1.13 / 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -NH-CH-C**H**$_3$), 1.43 / 1.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, -S-CH-C**H**$_3$), 1.50 - 1.83 (m, 11H, Cyclohexyl), 3.73 / 3.78 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.98 / 4.02 (q, *J* =

7.3 Hz, -NH-C**H**-CH_3), 4.31 / 4.38 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 4.40 - 4.49 (m, 1H, -S-C**H**-CH_3), 7.33 - 7.40 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H), 7.52 (dq, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, Phenyl 4-H), 8.10 - 8.15 (m, 1H, Phenyl 4-H), 8.62 / 8.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 16.0 / 16.0 (-NH-CH-**C**H_3), 21.8 / 22.1 (-S-CH-**C**H_3), 26.0 / 26.1 (Cyclohexyl), 26.1 / 26.1 (Cyclohexyl), 26.3 / 26.3 (Cyclohexyl), 29.0 / 29.1 (Cyclohexyl), 29.2 / 29.4 (Cyclohexyl), 35.1 / 35.3 (Ph-CH_2-S-), 42.2 / 42.4 (Cyclohexyl C-1), 53.7 / 54.3 (-S-**C**H-CH_3), 55.4 / 55.6 (-NH-**C**H-CH_3), 127.3 / 127.6 (Phenyl C-5), 127.7 / 127.7 (Phenyl C-4), 131.7 / 131.7 (Phenyl C-3), 132.5 / 132.6 (Phenyl C-6), 133.2 / 133.3 (Phenyl C-1), 140.6 / 140.6 (Phenyl C-2), 171.1 / 171.2 (C=O), 201.8 / 202.2 (C=S).

ESI: m/z (%): 366 (100) $[M+H]^+$, 281 (10), 198 (32).

MS (HR-ESI): $C_{19}H_{27}NO_2S_2$ (365.55 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	366.1556
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	366.1564

4.15.3.11 2-{[(1-{[(1*S*)-1-Cyclohexylethyl]carbamothioyl})ethyl)sulfanyl]methyl}benzoesäure 139c

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 315 mg (2.81 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat und 500 mg (2.81 mmol) 3-Methylisothiochroman-4-on **131b** sekuriert, in 25 ml abs. THF aufgenommen und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 475 mg (2.81 mmol) (*S*)-(+)-1-Cyclohexylethylisothiocyanat **31l** hinzugegeben und die Reaktion für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat

getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform als Laufmittel gereinigt (R_f = 0.02).

Ausbeute: 44 mg (0.13 mmol) 5 % d. Th.

Schmelzpunkt : 111.1 °C

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch): δ [ppm] = 1.14 / 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -NH-CH-C**H**$_3$), 1.43 / 1.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, -S-CH-C**H**$_3$), 1.51 - 1.82 (m, 11H, Cyclohexyl), 3.72 / 3.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Ph-C**H**$_2$-S-), 3.99 / 4.02 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, -NH-C**H**-CH$_3$), 4.30 / 4.37 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, Ph-C**H**$_2$-S-), 4.41 - 4.49 (m, 1H, -S-C**H**-CH$_3$), 7.34 - 7.40 (m, 2H, Phenyl 3-H, Phenyl 5-H), 7.52 (dq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, Phenyl 6-H), 8.10 (ddd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, Phenyl 4-H), 8.63 - 8.69 (m, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d, Diastereomerengemisch): δ [ppm] = 16.0 (-NH-CH-**C**H$_3$), 22.1 (-S-CH-**C**H$_3$), 26.1 (Cyclohexyl), 26.1 (Cyclohexyl), 26.3 (Cyclohexyl), 26.3 (Cyclohexyl), 29.0 (Ph-CH$_2$-S-), 29.4 (Cyclohexyl C-1), 29.7 (-S-**C**H-CH$_3$), 30.9 (Cyclohexyl), 42.2 (-NH-**C**H-CH$_3$), 127.7 (Phenyl C-5), 131.7 (Phenyl C-4), 131.7 (Phenyl C-3), 132.3 (Phenyl C-6), 133.1 (Phenyl C-1), 138.3 (Phenyl C-2), 166.6 (C=O), 207.0 (C=S).

ESI: m/z (%): 366 (100) $[M+H]^+$, 281 (11), 223 (4).

MS (HR-ESI): $C_{19}H_{27}NO_2S_2$ (365.55 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	366.1556
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	366.1555

4.15.3.12 *N*-Ethyl-5,7-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 140a

In einem 25 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 50 mg (0.45 mmol) Kalium-*tert.*-butanolat und 100 mg (0.45 mmol)

5,7-Dimethoxyisothiochroman-4-on **132a** sekuriert und anschließend in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Nun werden 40 mg (0.45 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** hinzugegeben und die Reaktion für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden 5 ml dest. Wasser und 10 ml ges. wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzugegeben, die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist auch bei der Verwendung von absolutiertem Dimethylsulfoxid in der Analytik nicht nachweisbar.

4.15.3.13 *N*-Ethyl-5,7-dimethoxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 140b

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 141 mg (1.26 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 10 ml abs. THF aufgenommen. Ein zweiter 25 ml-Zweihalskolben mit 300 mg (≡ 0.69 mmol) 5,7-Dimethoxy-3-methylisothiochroman-4-on (55 %ig) **132b** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden 10 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 1 h bei Raumtemperatur. Danach werden 110 mg (1.26 mmol) Ethylisothiocyanat **31a** hinzugegeben, wobei die Temperatur 20 °C nicht übersteigen darf, und die Reaktion für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in *n*-Hexan aufgenommen, wobei das gewünschte Produkt als Feststoff ausfällt.

Ausbeute: 40 mg (0.123 mmol) 18 % d. Th.

Schmelzpunkt: 242 °C (Verfärbung ab ca. 200 °C)

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -NH-CH_2-C**H**$_3$), 1.74 (s, 3H, C-3-CH_3), 3.62 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 1-H), 3.59 - 3.73 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_3), 3.80 (s, 3H, C-5-O-CH_3), 3.89 (s, 3H, C-7-O-CH_3), 4.05 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, 1-H), 6.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 6.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 8.74 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 13.1 (-NH-CH_2-**C**H_3), 24.7 (C-3-CH_3), 28.8 (C-1), 40.4 (-NH-**C**H_2-CH_3), 55.3 (C-7-O-CH_3), 56.4 (C-5-O-CH_3), 60.4 (C-3), 98.1 (C-6), 103.7 (C-8), 118.5 (C-4‘), 140.7 (C-8‘), 162.1 (C-5), 162.2 (C-7), 187.1 (C=O (C-4)), 198.9 (C=S).

GC/MS (R_T = 14.13 min): m/z (%): 325 (3) $[M]^+$, 237 (100), 209 (6), 205 (7), 178 (64), 135 (6).

MS (HR-ESI): $C_{15}H_{19}NO_3S_2$ (325.45 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	326.08791
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	326.08809

4.15.3.14 *N*-Propyl-5,7-dimethoxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 140c

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 236 mg (2.10 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 10 ml abs. THF aufgenommen. Ein zweiter 25 ml-Zweihalskolben mit 250 mg (1.05 mmol) 5,7-Dimethoxy-3-methylisothiochroman-4-on **132b** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden 10 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 1 h bei Raumtemperatur. Danach werden 106 mg (1.05 mmol) Propylisothiocyanat **31m** hinzugegeben, wobei die Temperatur 20 °C nicht übersteigen darf, und die Reaktion für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am

Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in *n*-Hexan aufgenommen, wobei das gewünschte Produkt als Feststoff ausfällt, der mit wenig *n*-Hexan gewaschen wird.

Ausbeute: 0.21 g (0.62 mmol) 59 % d. Th.

Schmelzpunkt: 219.6 °C (Verfärbung ab ca. 150 °C)

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, -NH-CH_2-CH_2-C**H**$_3$), 1.67 (dq, *J* = 14.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2H, -NH-CH_2-C**H**$_2$-CH_3), 1.74 (s, 3H, C-3-CH_3), 3.52 - 3.65 (m, 2H, -NH-C**H**$_2$-CH_2-CH_3), 3.62 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 3.79 (s, 3H, C-7-O-CH_3), 3.89 (s, 3H, C-5-O-CH_3), 4.05 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, Ph-CH_2-S-), 6.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 6.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 8.80 (br s, 1H, -NH).

^{13}C-NMR (150 MHz, Chloroform-d): δ [ppm] = 11.4 (-NH-CH_2-CH_2-**C**H$_3$), 21.3 (C-3-**C**H$_3$), 24.8 (-NH-CH_2-**C**H$_2$-CH_3), 28.8 (C-1), 47.1 (-NH-**C**H$_2$-CH_2-CH_3), 55.3 (C-7-O-CH_3), 56.4 (C-5-O-CH_3), 60.6 (C-3), 98.1 (C-6), 103.7 (C-8), 118.5 (C-4‘), 140.6 (C-8‘), 162.1 (C-5), 162.2 (C-7), 187.1 (C=O (C-4)), 199.1 (C=S).

GC/MS (R_T = 15.08 min): m/z (%): 339 (1) $[M]^+$, 237 (100), 178 (52).

MS (HR-ESI): $C_{16}H_{21}NO_3S_2$ (339.47 g/mol):

Berechnete Werte ($[M+H]^+$):	340.10356
Experimentell bestimmte ($[M+H]^+$):	340.10385

4.15.3.15 *N-tert.*-Butyl-5,7-dimethoxy-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid 140d

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 236 mg (2.10 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 10 ml abs. THF aufgenommen. Ein zweiter 25 ml-Zweihalskolben mit 250 mg (1.05 mmol) 5,7-Dimethoxy-3-methylisothiochroman-4-on **132b** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden 10 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den

ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 1 h bei Raumtemperatur. Danach werden 121 mg (1.05 mmol) *tert*.-Butylisothiocyanat **31d** hinzugegeben, wobei die Temperatur 20 °C nicht übersteigen darf, und die Reaktion für 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und das gewünschte Produkt mit *n*-Hexan ausgefällt. Das gewünschte Produkt konnte in der Analytik nur marginal nachgewiesen werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 353 (2) $[M]^+$, 237 (100), 205 (22), 178 (35), 149 (9), 57 (20).

4.15.3.16 (1*R*,2*S*,5*R*)-5-Methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carboxylat 142

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 224 mg (2.00 mmol) Kalium-*tert*.-butanolat sekuriert und in 10 ml abs. THF aufgenommen. Ein zweiter 25 ml-Zweihalskolben mit 178 mg (1.00 mmol) 3-Methylisothiochromanon **131b** wird ebenfalls sekuriert und anschließend werden 10 ml abs. THF zugegeben. Diese Lösung wird danach in den ersten Kolben überführt. Man rührt die Reaktionsmischung nun für 1 h bei Raumtemperatur. Danach werden 218 mg (1.00 mmol) (-)-Chlorameisensäurementhylester **141** in 5 ml abs. THF hinzugegeben und die Reaktion für 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Salzsäure (6 mol/l) bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben und die Mischung dreimal mit je 75 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt ist in der Analytik nicht nachweisbar.

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] Grafik mit Genehmigung von M. C. Villarreal verwendet

[3] G. L. Singer, S. J. Nicolson, *Science*, **1972**, *175*, 720-731.

[4] H.-D. Jakubke, H. Jeschkeit, *Lexikon der Biochemie*, VCH Weinheim/Bergstraße, **1974**.

[5] S. T. Lachenicht, Dissertation **2008**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[6] R. MacKinnon, *Angew. Chemie* **2004**, *116*, 4362.

[7] A. Fischer, Diplomarbeit **2008**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[8] M. J. Coghlan, W. A. Carroll, M. Gopalakrishnan, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1627.

[9] G. A. Gutman, K. G. Chandy, *Sem. Neurosciences* **1993**, *5*, 101-106.

[10] F. Lesage, M. Lazdunski, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **2000**, *279*, F793-F801.

[11] Y. Kubo, J. P. Adelman, D. E. Clapham, L. Y. Jan, A. Karschin, Y. Kurachi, M. Lazdunski, C. G. Nichols, S. Seino, C. A. Vandenberg, *Pharmacol. Rev.* **2005**, *57*, 509-526.

[12] M.-A. Sperling, *New Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 507-510.

[13] J. M. Simard, S. K. Woo, G. T. Schwartzbauer, V. Gerzanich, *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism* **2012**, *32*, 1699-1717.

[14] T. J. Brown, R. F. Chapman, D. C. Cook, T. W. Hart, I. M. McLay, R. Jordan, J. S. Mason, M. N. Palfreyman, R. J. A. Walsh, M. T. Withnall, J.-C. Aloup, I. Cavero, D. Farge, C. James, S. Mondot, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3613-3624.

[15] A. Marble, *Drugs* **1971**, *1*, 109-115.

[16] H. Ruschig, W. Avmuller, G. Korger, H. Wagner, J. Scholtz, A. Bander, *U.S. Patent US2976317*.

[17] W. Grell, R. Hurnaus, G. Griss, R. Sauter, M. Reiffen, E. Rupprecht, *Patent RE37035*.

[18] C. Moreau, A. L. Prost, R. Dérand, M. Vivaudou, *J. Mol. Cell. Cardio.*, **2005**, *38*, 951-963.

[19] B. Pirotte, J. Fontaine, P. Lebrun, *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 573-582.

[20] H. Lemoine, A. Rood, D. Grittner, J. Küper, B. Pirotte, *Naunyn-Schmiedeberg´s Arch. Pharmacol.* **2006**, 372.

[21] F.-E. Nielson et al., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4171-4187.

[22] M. Gollasch, R. Bychkov, C. Ried, F. Behrendt, S. Scholze, F. C. Luft, H. Haller, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *275*, 681-692.

[23] E. Salamon, R. Mannhold, H. Weber, H. Lemoine, W. Frank, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1086.

[24] R. Bergmann, R. Gericke, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 492-504.

[25] H. Koga, H. Sato, J. Imagawa, T. Ishizawa, S. Yoshida, I. Sugo, N. Taka, T. Takahashi, H. Nabata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2005-2010.

[26] V. Cecchetti, V. Calderone, O. Tabarrini, S. Sabatini, E. Filipponi, L. Testai, R. Spogli, E. Martinotti, A. Fravolini, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3670-3679.

[27] A. Götzinger, Bachelorarbeit **2009**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[28] S. Hildebrandt, Bachelorarbeit **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[29] V. Grote, Bachelorarbeit **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[30] M. Franke, Bachelorarbeit **2013**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[31] P. de Tullio, B. Becker, S. Boverie, M. Dabrowski, P. Wahl, M.-H. Antoine, F. Somers, , S. Sebille, R. Ouedraogo, J. B. Hansen, P. Lebrun, B. Pirotte, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3342-3353.

[32] S. Boverie, M.-H. Antoine, F. Somers, B. Becker, S. Sebille, R. Ouedraogo, S. Counerotte, B. Pirotte, P. Lebrun, P. de Tullio, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3492-3503.

[33] Y. Imai, A. Mochizuki, M. Kakimoto, *Synthesis* **1983**, *10*, 851.

[34] Hermann J. Roth, Christa E. Müller, Gerd Folkers: *Stereochemie und Arzneistoffe*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, **1998**, 251−274.

[35] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci*. **1958**, 98-104.

[36] M. Scholz, K. Bensdorf, R. Gust, E. Hey-Hawkins, *ChemMedChem*, **2009**, *4*, 746-748.

[37] R. A. Kasar, G. M. Knudsen, S. B. Kahl, *Inorganic Chemistry* **1999**, *38*, 2936-2940.

[38] Y. Endo, K. Yaguchi, M. Tsuji, K. Yamaguchi, K. Shudo, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 699-701.

[39] G. C. Harrison, H. Diehl, *Org. Synth.* **1943**, *23*, 32.

[40] *Organikum*, 18. korr. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, **1990**.

[41] S. Rudrawar, A. Kondaskar, A. K. Chakraborti, *Synthesis* **2005**, 2521-2526.

[42] H.-J. Gais, A. Böhme, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1153-1161.

[43] A. R. Pourali, *Monatshefte für Chemie* **2005**, *136*, 733-737.

[44] S. Gobbi, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3662-3669.

[45] D. R. de Magalhães Moreira, A. C. Lima Leite, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 351-357.

[46] H. Groß, B. Costisella, *Zeitschrift für die chem. Industrie* **1968**, *80*, 445-446.

[47] C. R. Degenhardt, *Synth. Comm.* **1982**, *12*, 415-421.

[48] D. Seebach, M. Kolb, B.-Th. Gröbel, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2277-2290.

[49] D. Seebach, R. Bürstinghaus, *Synthesis* **1975**, *7*, 461-462.

[50] V. K. Aggarwal, B. N. Esquivel-Zamora, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8618-8621.

[51] S. Dantale, V. Reboul, P. Metzner, C. Philouze, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 632-640.

[52] S. Ghosh, I. Datta, R. Chakraborty, T. K. Das, J. Sengupta, D. C. Sarkar, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1441-1446.

[53] M. Braun, A. Hessamian-Alinejad, B. Féaux De Lacroix, B. Hernandez Alvarez, G. Fischer, *Molecules* **2008**, *13(4)*, 995-1003.

[54] A. P. Kozikowski, I. N. Gaisina, H. Yuan, P. A. Petukhov, S. Y. Blond, A. Fedolak, B. Caldarone, P. McGonigle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8328-8332.

[55] U. Uhrig, H.-D. Höltje, R. Mannhold, H. Weber, H. Lemoine, *J. Mol. Graphics and Modelling* **2002**, *21*, 37-45.

[56] J.-C. Tsai, S.-R. Li, L.-Y. Chen, P.-Y. Chen, J.-Y. Joung, C.-J. Shu, Y.-F. Lo, C.-N. Lin, E.-C. Wang, *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, *55*, 1317-1321.

[57] B. Richrath, Dissertation **2010**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[58] K. Rutkauskas, Z.-I. Beresnevicius, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2006**, *42*, 227-232.

[59] *Organikum*, 16. Auflage, VEB Verlag, **1986**, 167.

[60] L. A. Levy, *Synth. Comm.* **1983**, *13*, 639-648.

[61] Patentschrift: WO 2009/014637 bzw. PCT/US2008/008749.

[62] D. R. Boyd, N. D. Sharma, A. W. T. King, S. D. Shepherd, C. C. R. Allen, R. A. Holt, H. R. Luckarift, H. Dalton, *J. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 554-561.

[63] Y. Wan, N. Kurchan, L. A. Barnhurst, A. G. Kutateladze, *Organic Letters* **2000**, *2*, 1133-1135.

[64] Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Band E 19 d.

[65] Patentschrift: US4501904 A1 **1985**.

[66] H. K. Patney, *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 2229-2233.

[67] H. K. Patney, *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 1829-1833.

[68] W. Ando, H. Sonobe, T. Akasaka, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5093-5100.

[69] P. A. Kikilo, B. I. Khairutdinov, R. A. Shaikhutdinov, Yu. G. Shtyrlin, V. V. Klochkov, E. N. Klimovitskii, *Russian Journal of General Chemistry* **2001**, *71*, 960-964.

[70] F. D. Chattaway, E. G. Kellett, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1352-1356.

[71] W. Autenrieth, R. Hennings, *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 1388-1400.

[72] N. A. Noureldin, W. B. McConnell, D. G. Lee, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2113-2116.

[73] S. Bügler, Dissertation **1983**, Universität Saarbrücken, 145.

[74] A. M. McKillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1505-1510.

[75] K. Mori, H. Hashimoto, Y. Takenaka, T. Takigawa, *Synthesis* **1975**, 720-721.

[76] L. N. Owen, M. U. S. Sultanbawa, *J. Chem. Soc.* **1949**, 3109-3113.

[77] M. Braun, U. Mahler, S. Houben, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 513-517.

[78] Patentschrift: WO 2009/080722 bzw. PCT/EP2008/067952.

[79] U. Burkard, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1594-1612.

[80] C. Hardouin, M. J. Kelso, F. A. Romero, T. J. Rayl, D. Leung, I. Hwang, B. F. Cravatt, D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3359-3368.

[81] A. K. Kiang, F. G. Mann, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1909-1914.

[82] M. F. Wempe, J. R. Grunwell, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2714-2720.

[83] K.-D. Gundermann, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1432-1436.

[84] K. Inoue, S. Ueda, H. Nayeshiro, N. Moritome, H. Inouye, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 313-318.

[85] H. Böhme, R. Malcherek, *Arch. Pharm.* **1980**, *313*, 81-89.

[86] C. Schmidt, Dissertation **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[87] D. Stephan, M. Winkler, P. Kühner, U. Russ, U. Quast, *Diabetologia* **2006**, *49*, 2039-2048.

[88] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864-B871.

6. Abkürzungsverzeichnis

abs.:	absolut
Abb.:	Abbildung
Ada:	Adamantyl
ADP:	Adenosindiphosphat
AIBN:	Azo-bis-(isobutyronitril)
Ar:	Aryl
ATP:	Adenosintriphosphat
br:	breit (NMR)
Bu:	Butyl
*t*Bu:	*tert*.-Butyl
BuLi:	Butyllithium
d:	Tag(e)
d:	Dublett (NMR)
d. Th.:	der Theorie
dest.:	destilliert
DMF:	*N,N*-Dimethylformamid
DMSO:	Dimethylsulfoxid
EC_{50}:	Konzentration mit halbmaximaler Wirkung
EI:	Elektronische Ionisation (MS)
eq.:	Äquivalent(e)
entspr.:	entspricht
ESI:	Elektronenspray-Ionisation
Et:	Ethyl
GC:	Gaschromatographie
ges.:	gesättigt
h:	Stunde
HPC:	High Performance Computing

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HR-MS: High Resolution Mass Spectrometry

Hz: Hertz

K_D: Bindungskonstante

K_{ir}: Einwärtsgleichrichtender Kaliumkanal (inward rectifier)

K_v: Spannungsgesteuerter Kaliumkanal

KCO: Kaliumkanalöffner

konz.: konzentriert

LDA: Lithiumdiisopropylamid

Lit.: Literatur

Lsg.: Lösung

m: *meta*

m: Multiplett (NMR)

*m*CPBA: *meta*-Chlorperbenzoesäure

m/z: Masse-über-Ladungs-Verhältnis (MS)

Me: Methyl

min: Minuten

MS: Massenspektrometrie

n: normal

NBS: *N*-Bromsuccinimid

NMR: Nuclear Magnetic Resonance (Kernmagnetische Resonanz)

o: *ortho*

p.a.: pro analysi

p: *para*

pEC_{50}: negativ dekadischer Logarithmus des EC_{50}-Werts

Ph: Phenyl

PhLi: Phenyllithium

pK_D: negativ dekadischer Logarithmus der K_D-Werts

PPA: Polyphosphorsäure

ppm: parts per million

PPSE: Polyphosphorsäuretrimethylsilylester

Pr: Propyl

q: Quartett (NMR)

quin: Quintett (NMR)

Reflux: zum Rückfluss erhitzen

R_f: Retentionsfaktor

RT: Raumtemperatur

s: Singulett (NMR)

sek.: sekuriert

Smp.: Schmelzpunkt

R_f: Retentionsfaktor (DC)

R_T: Retentionszeit (MS)

RT: Raumtemperatur

t: Triplett (NMR)

t, *tert*: tertiär

Tab.: Tabelle

THF: Tetrahydrofuran

TMD: transmembranäre Domäne

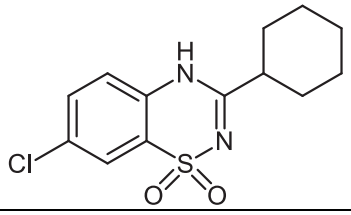
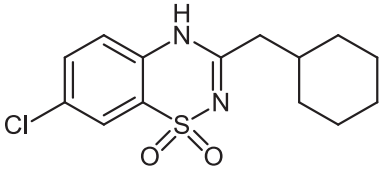
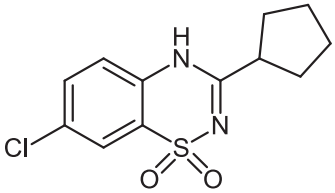
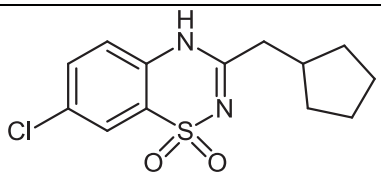
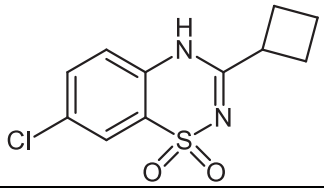
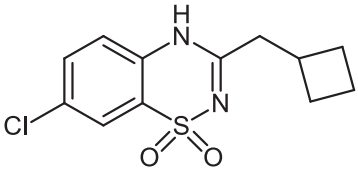
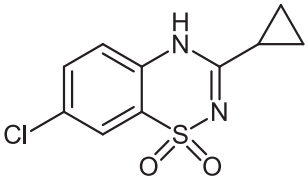
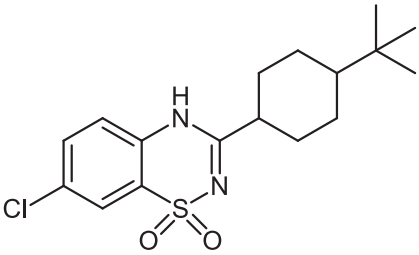
Tol: Tolyl

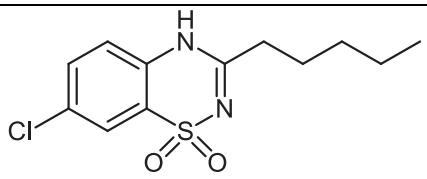
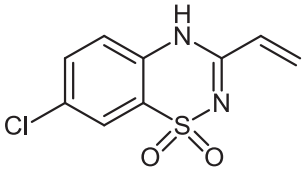
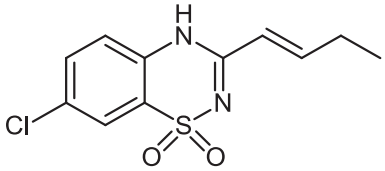
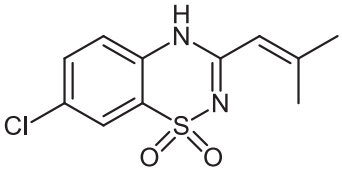
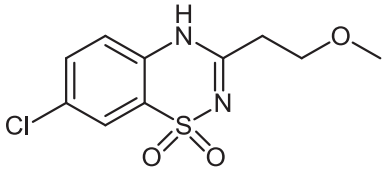
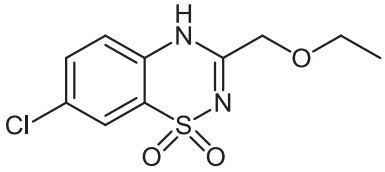
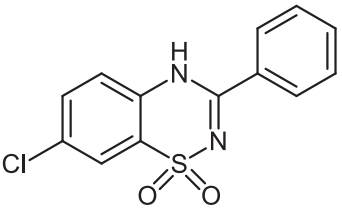
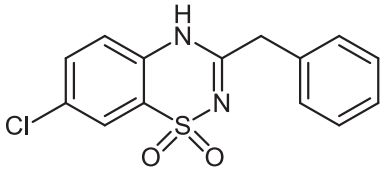
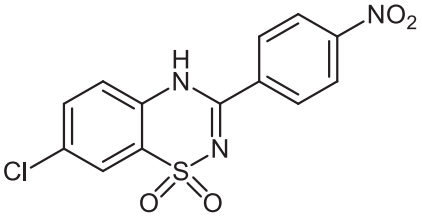
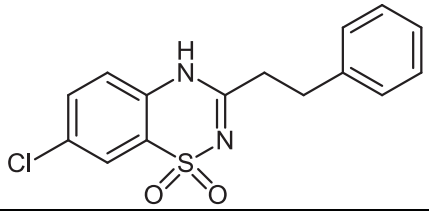
Ts: Toluolsulfonyl

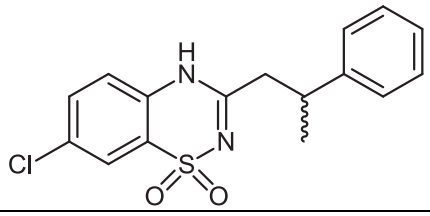
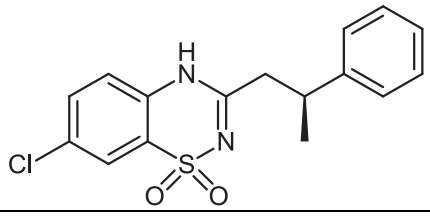
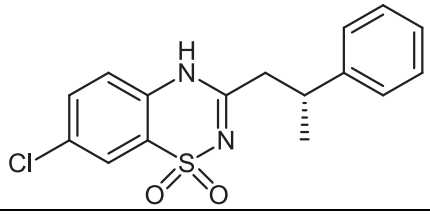
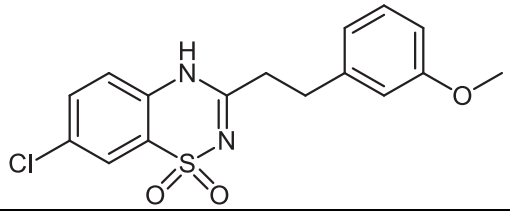
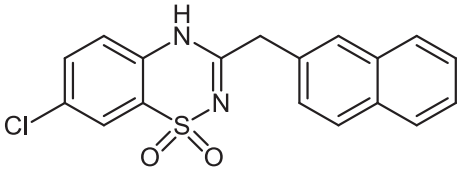
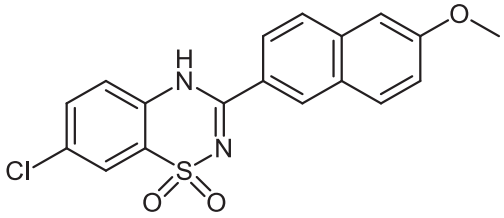
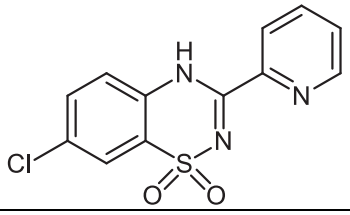
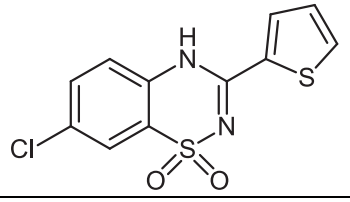
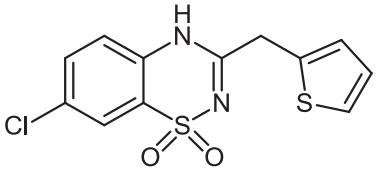
verd.: verdünnt

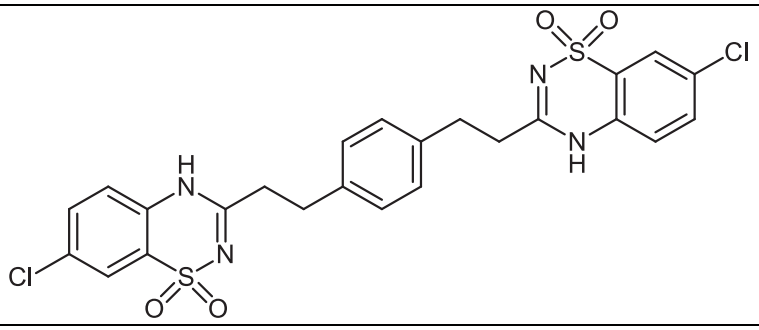
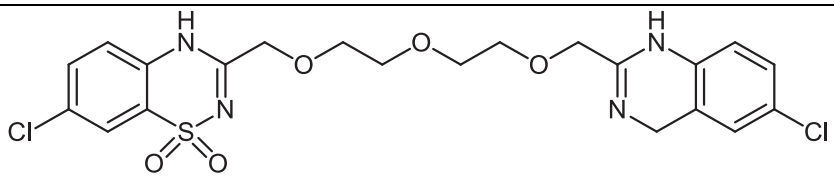
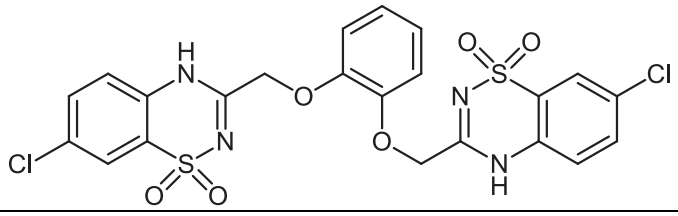
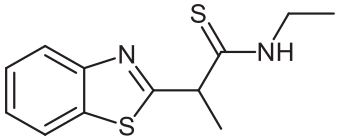
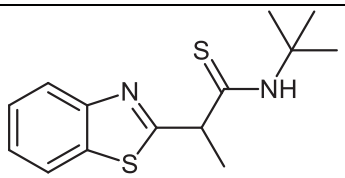
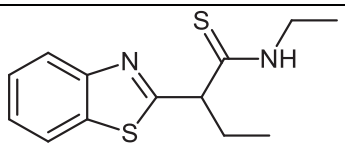
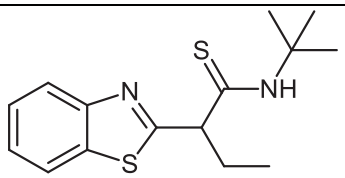
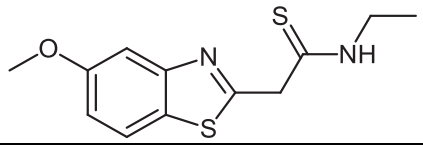
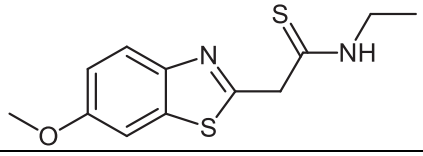
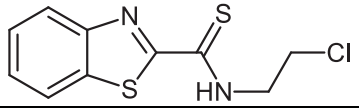
7. Anhang

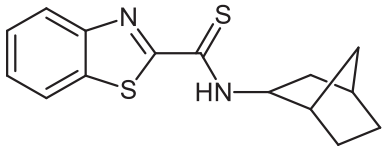
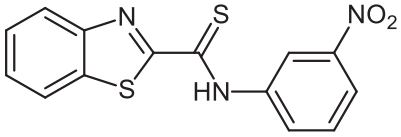
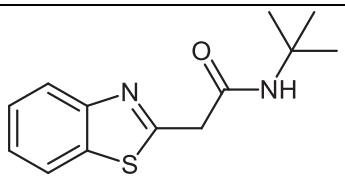
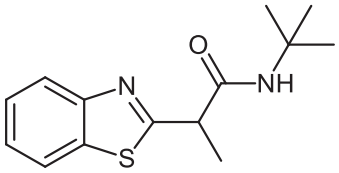
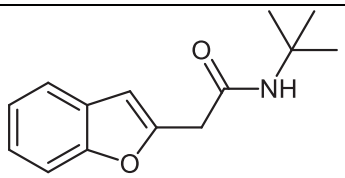
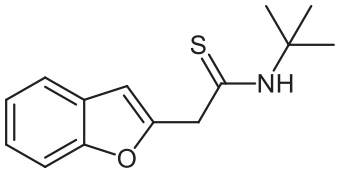
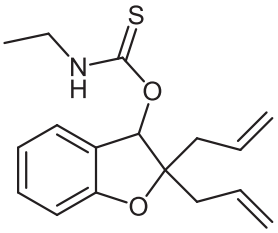
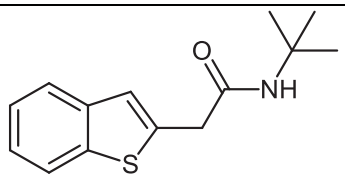
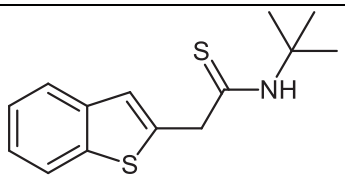
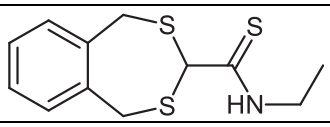
Tabelle 7-1: Liste der erfolgreich synthetisierten potentiellen Wirkstoffe (inklusive Amide)

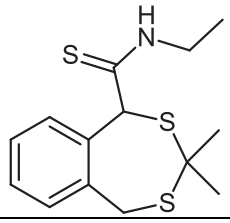
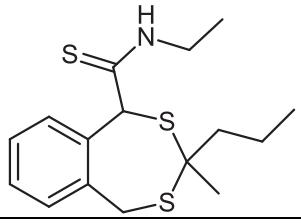
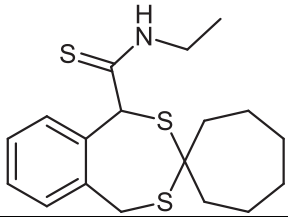
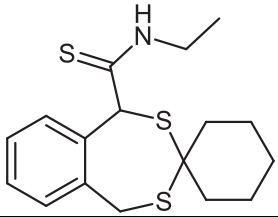
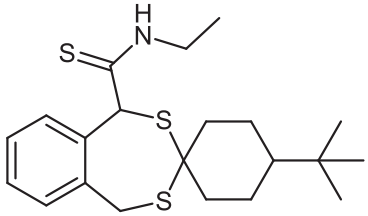
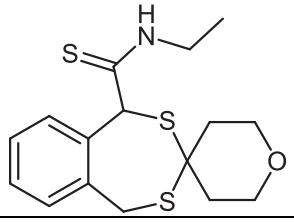
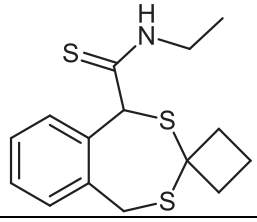
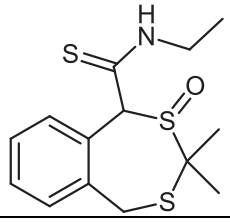
Nr.	R
15a	
15b	
15c	
15d	
15e	
15f	
15g	
15h	

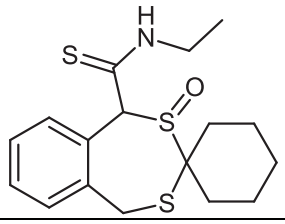
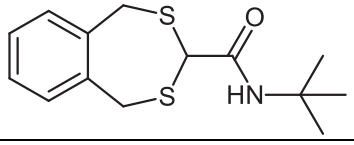
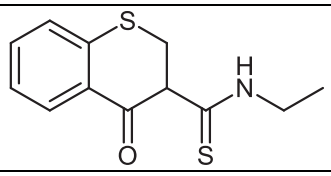
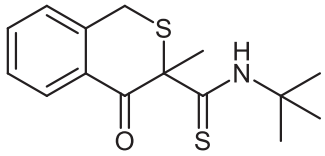
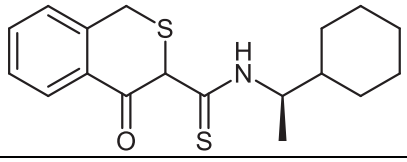
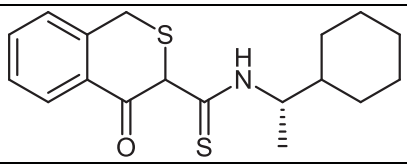
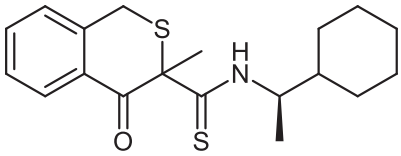
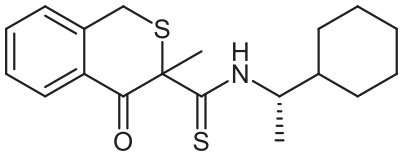
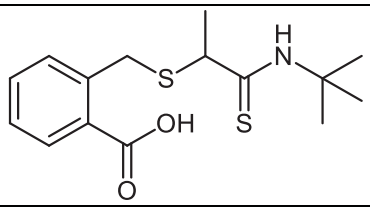
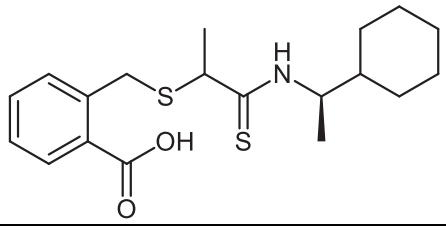
15j	
15k	
15l	
15m	
17c	
17d	
19a	
19b	
19c	
19e	

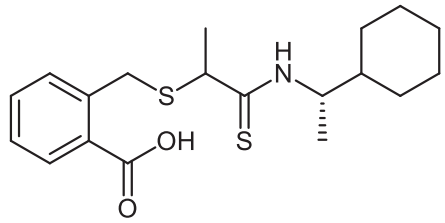
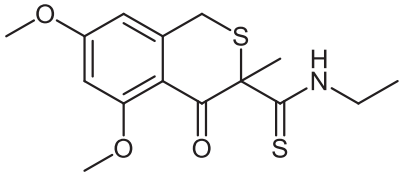
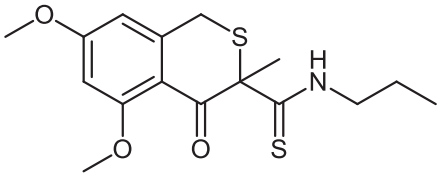
19f	
19g	
19h	
19i	
19n	
19o	
19p	
19q	
19r	

29c	
29e	
29f	
41c	
41d	
41g	
41h	
43a	
43b	
45a	

45b	
45f	
51	
52	
63	
64	
70	
76	
77	
110a	

111a	
111b	
111d	
111f	
111h	
111i	
111j	
113a	

113b	
114	
135	
136b	
137a	
137b	
138a	
138b	
139a	
139b	

139c	
140b	
140c	

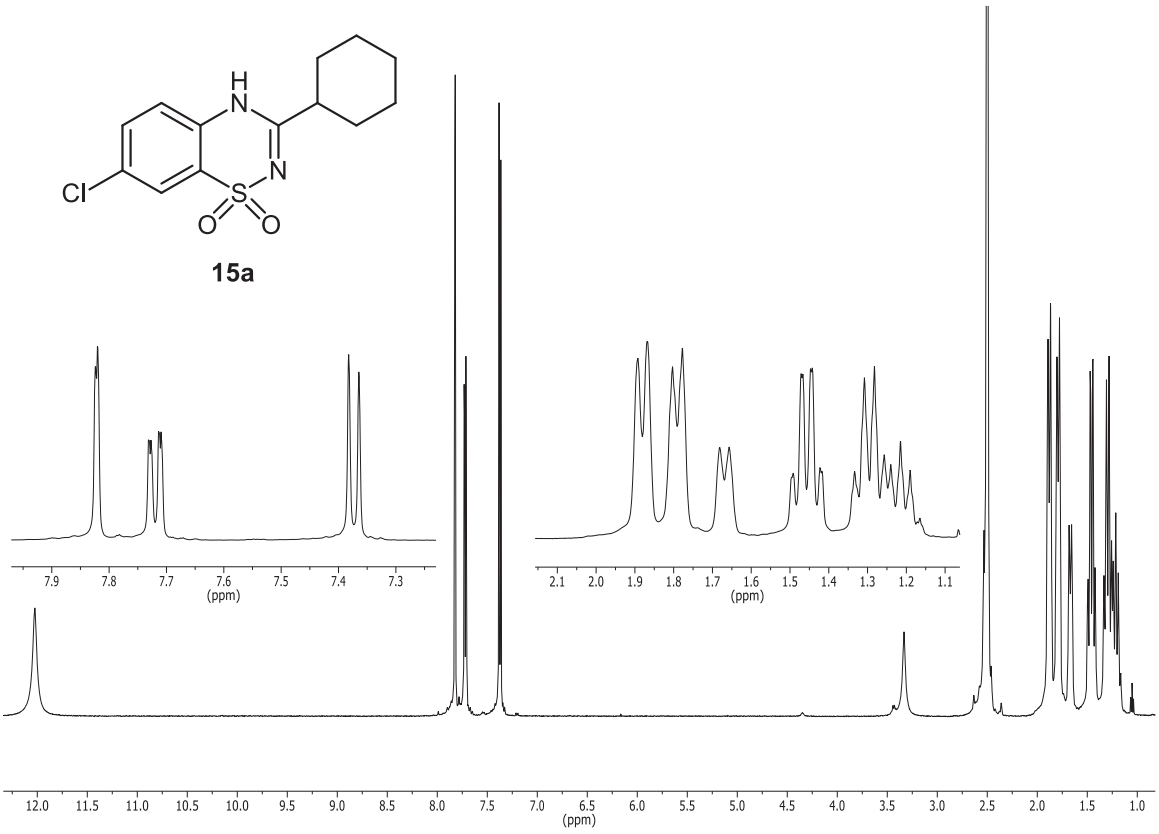


Abbildung 7-1: ^{1}H-NMR-Spektrum von **15a**

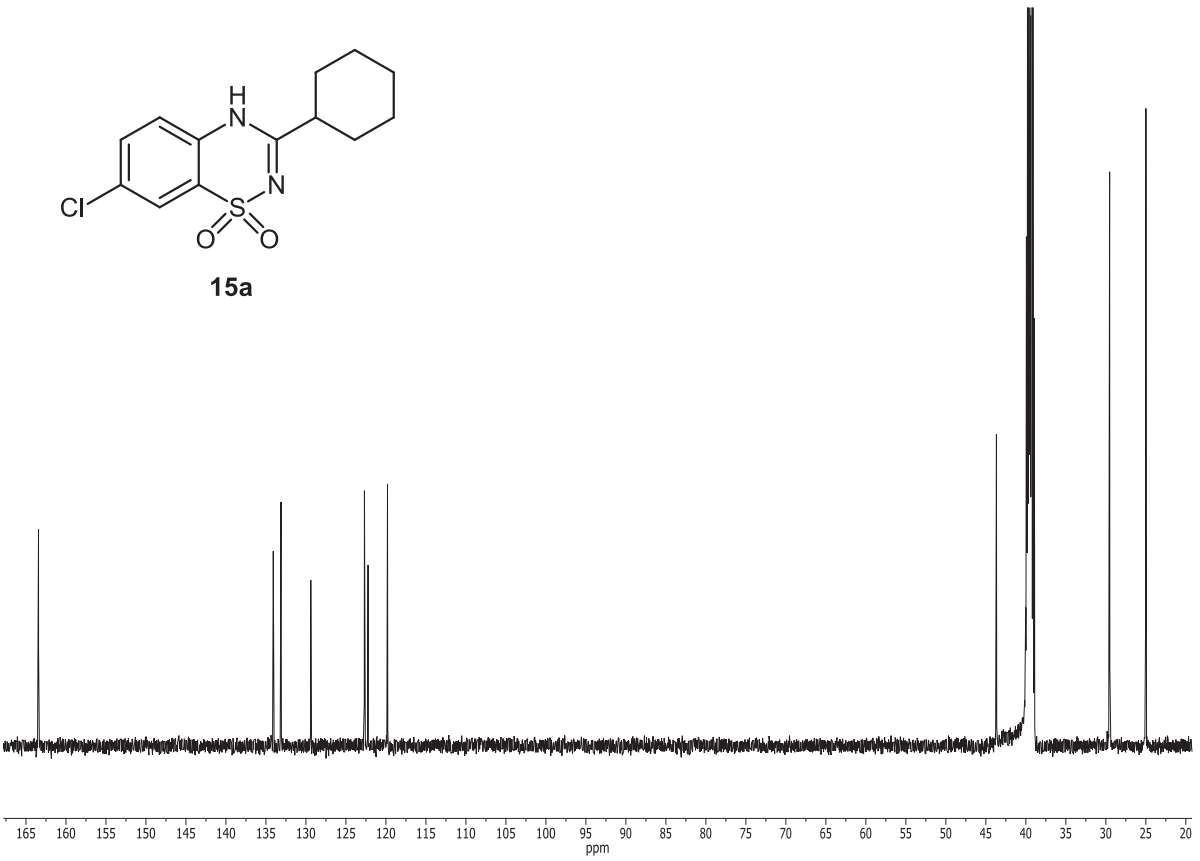


Abbildung 7-2: ^{13}C-NMR-Spektrum von **15a**

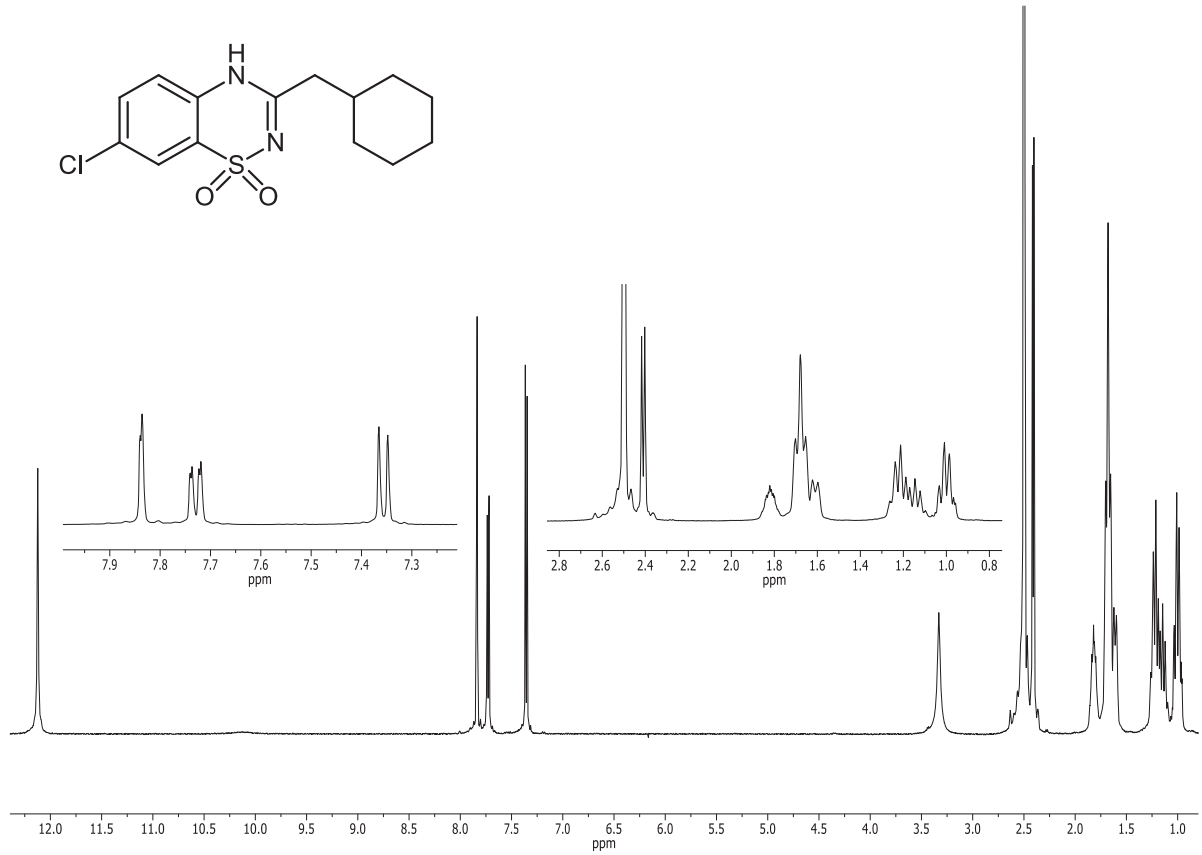


Abbildung 7-3: ^{1}H-NMR-Spektrum von **15b**

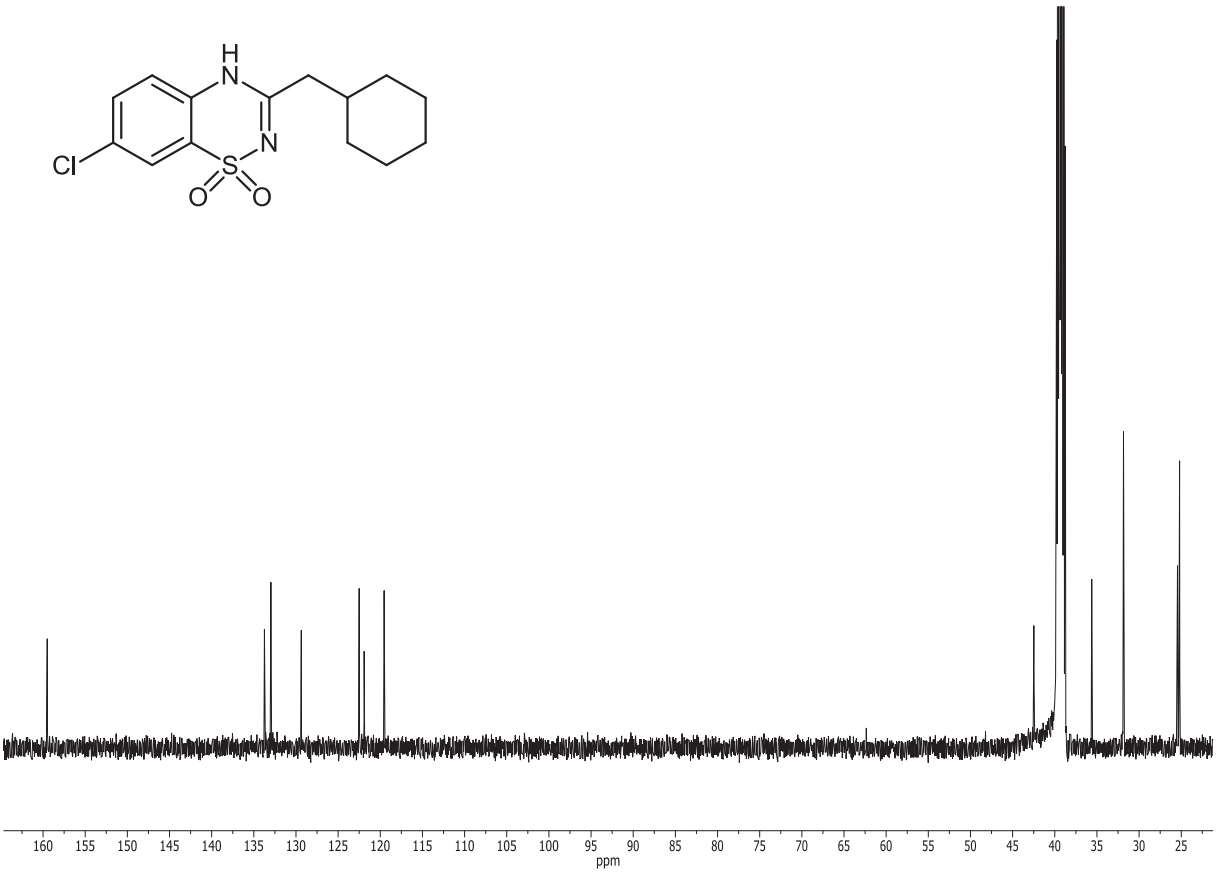


Abbildung 7-4: ^{13}C-NMR-Spektrum von **15b**

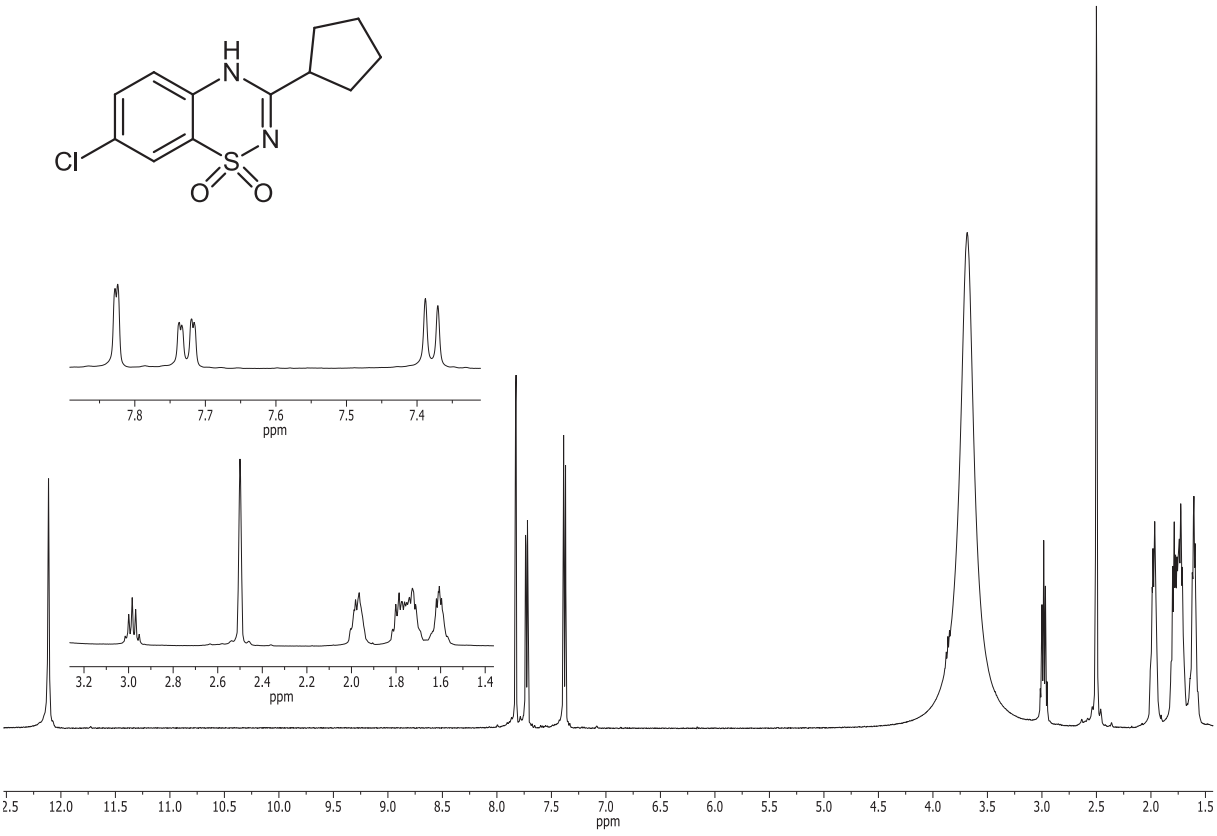


Abbildung 7-5: ^{1}H-NMR-Spektrum von **15c**

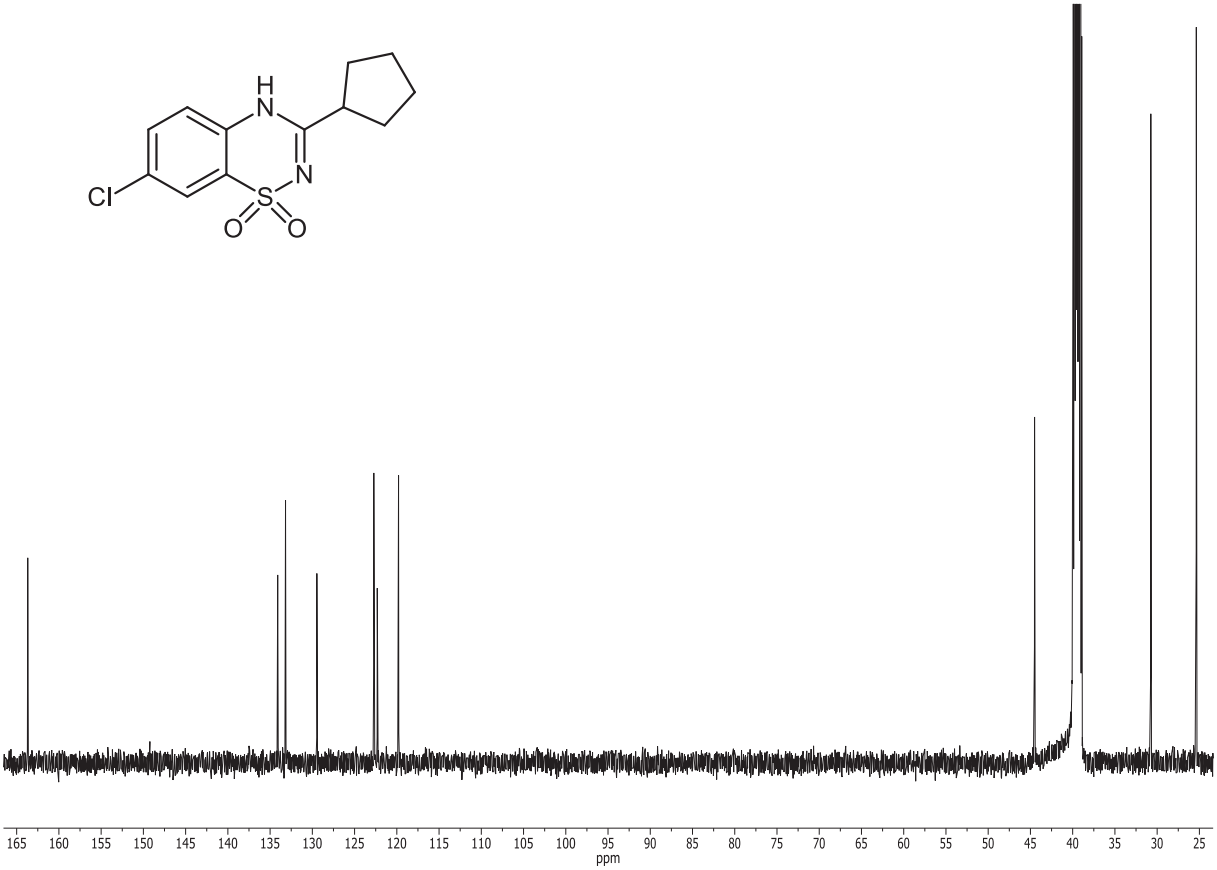


Abbildung 7-6: ^{13}C-NMR-Spektrum von **15c**

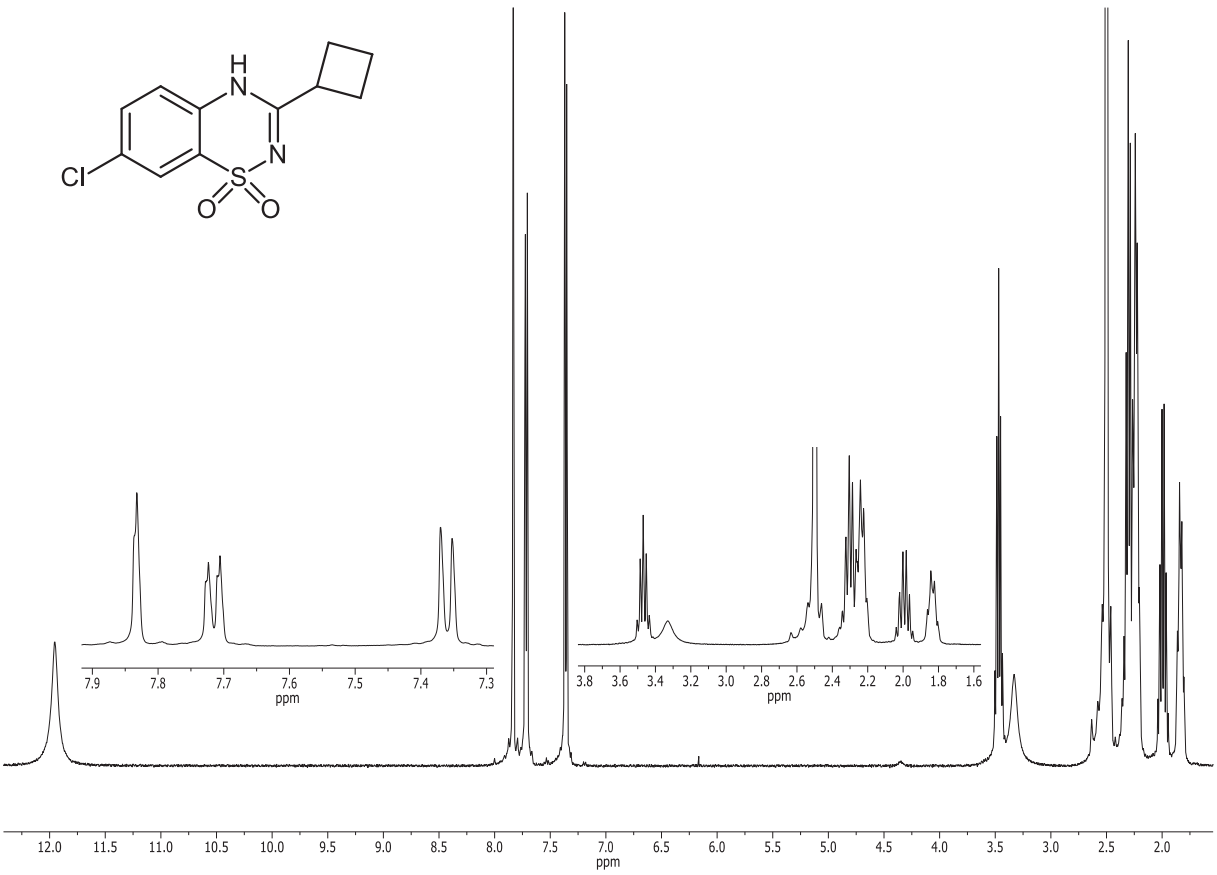


Abbildung 7-7: ^{1}H-NMR-Spektrum von **15e**

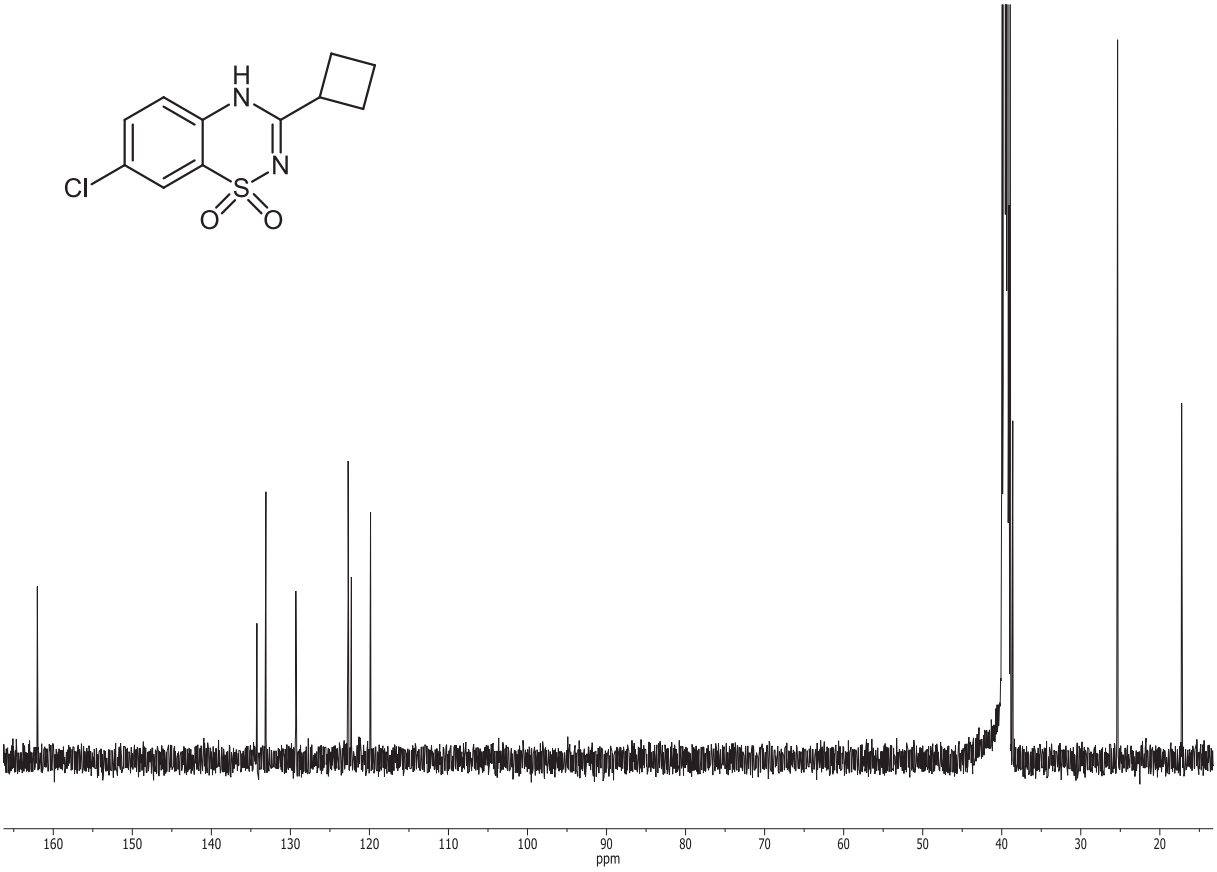


Abbildung 7-8: ^{13}C-NMR-Spektrum von **15e**

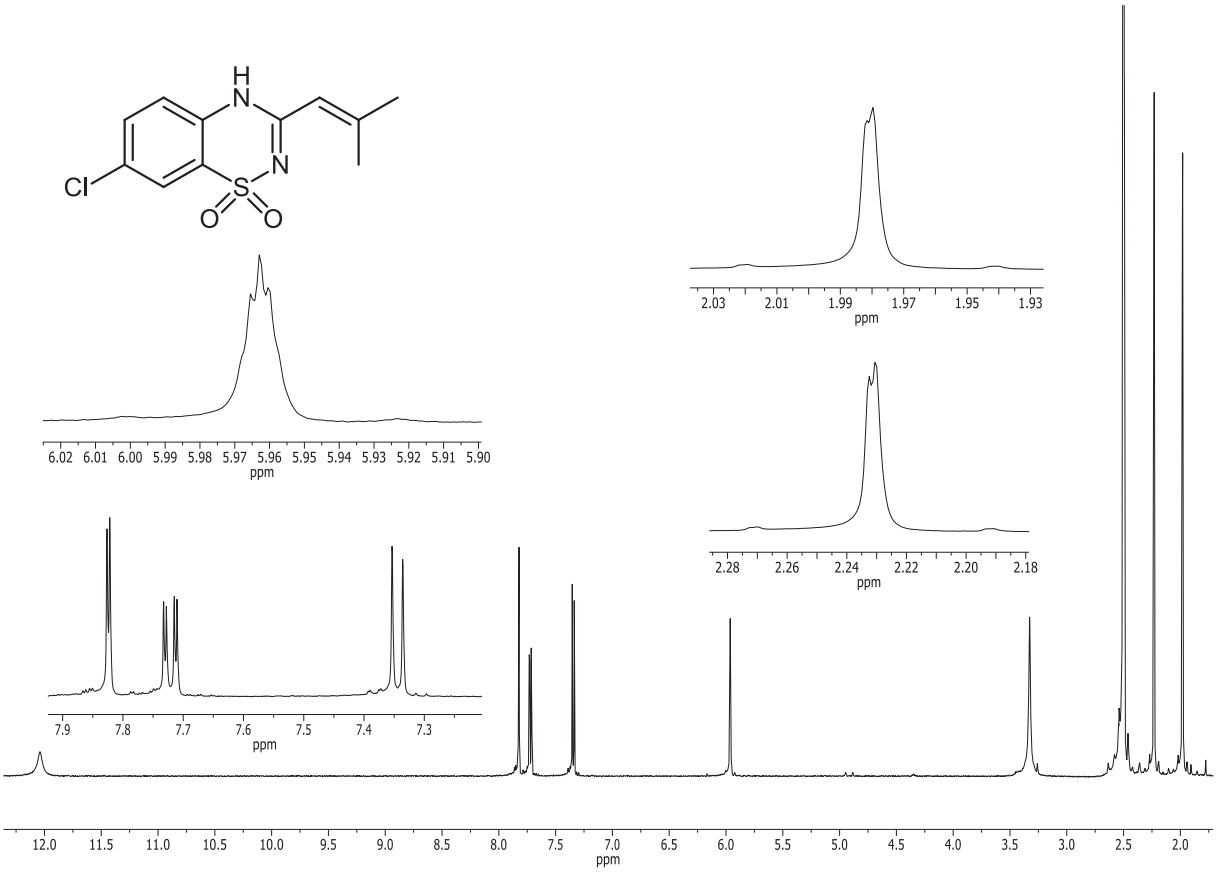


Abbildung 7-9: ^{1}H-NMR-Spektrum von **15m**

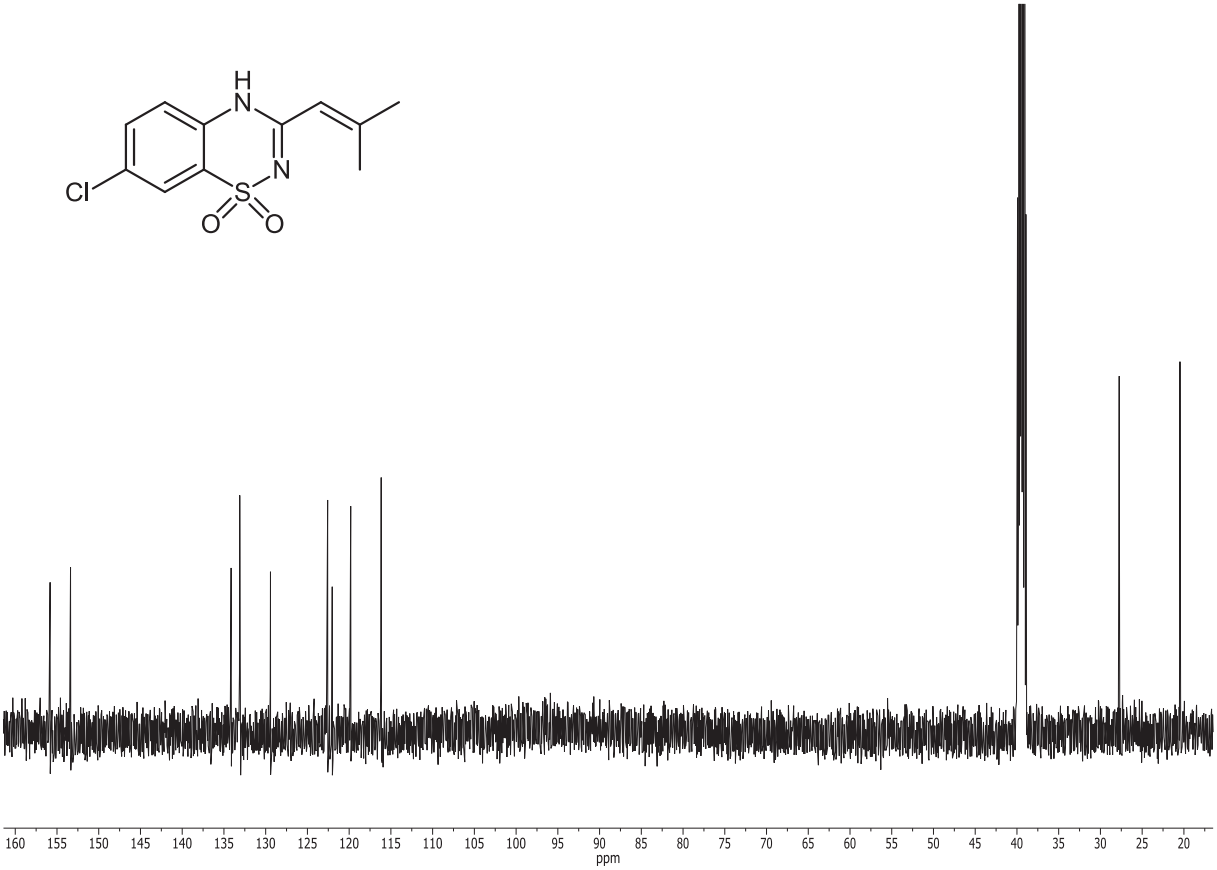


Abbildung 7-10: ^{13}C-NMR-Spektrum von **15m**

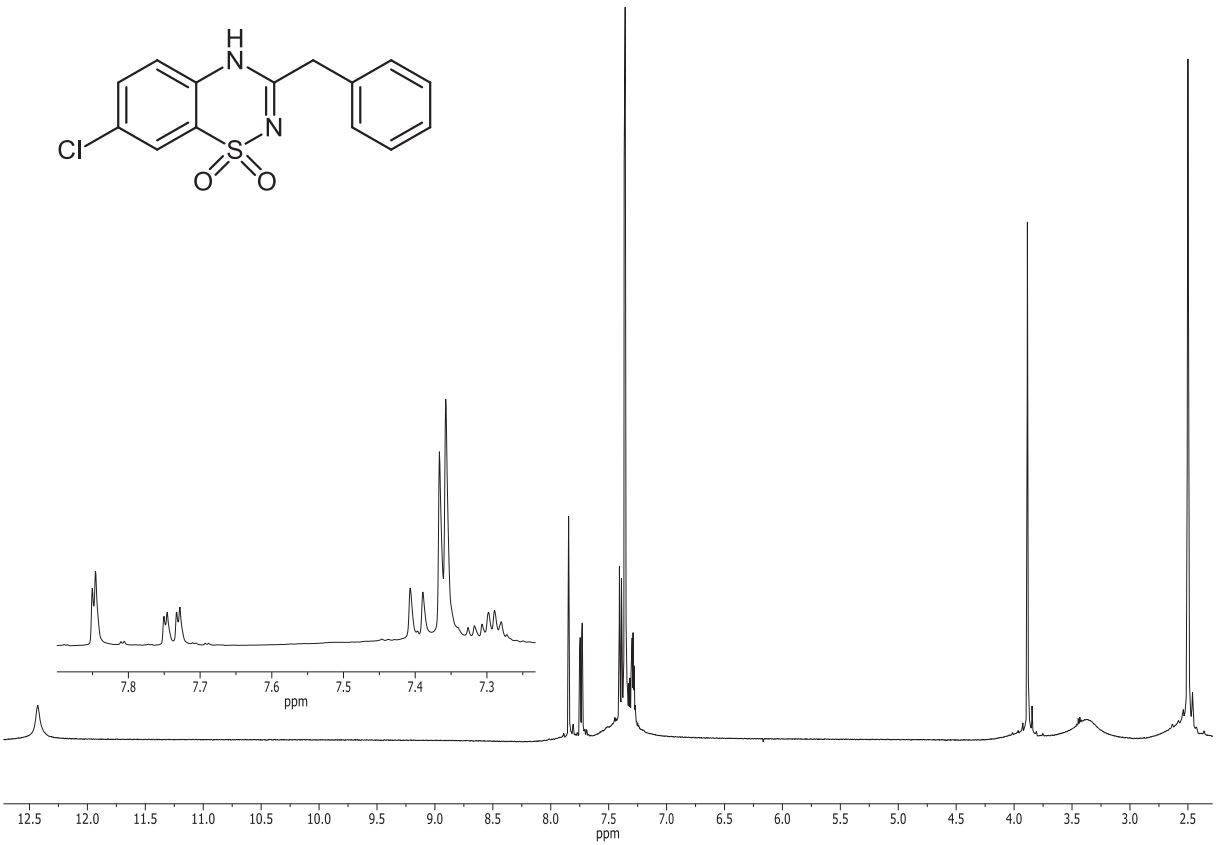


Abbildung 7-11: ^{1}H-NMR-Spektrum von **19b**

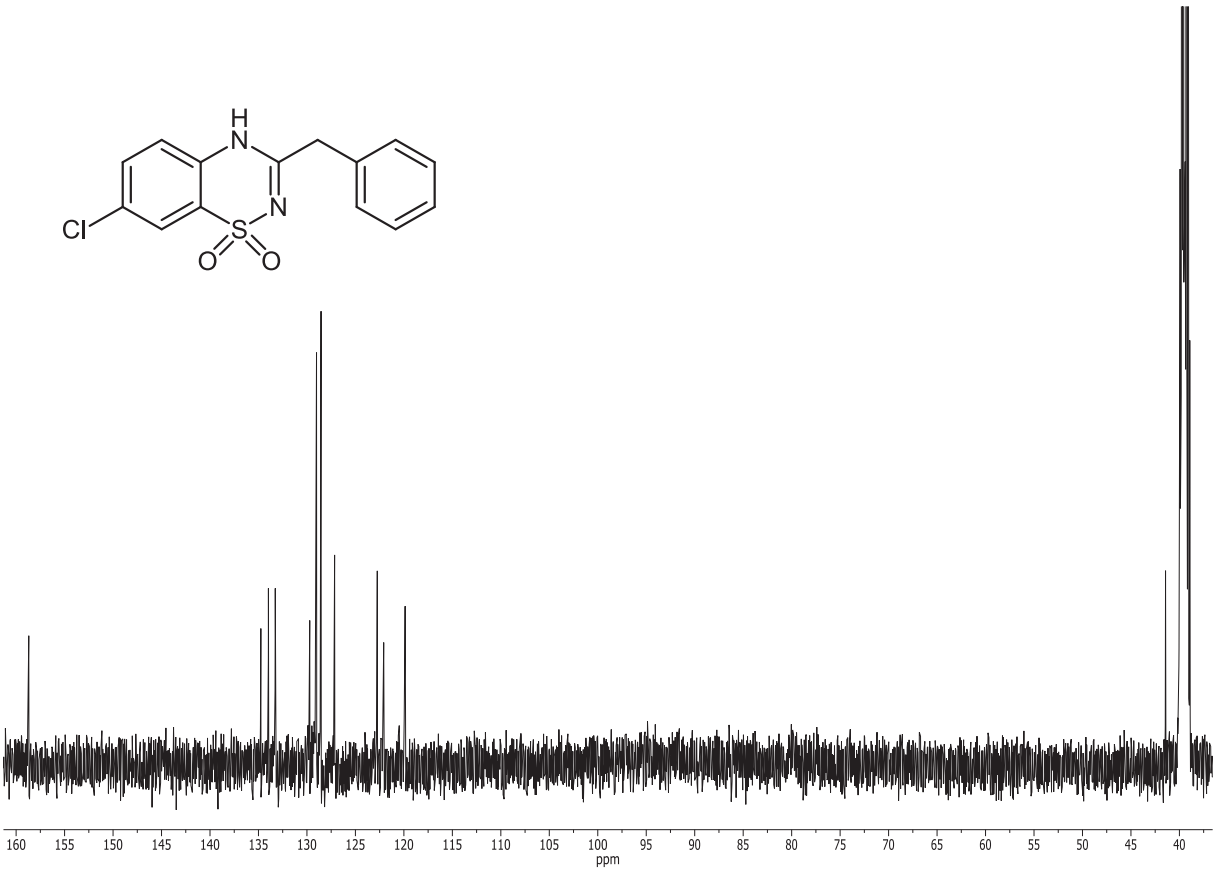


Abbildung 7-12: ^{13}C-NMR-Spektrum von **19b**

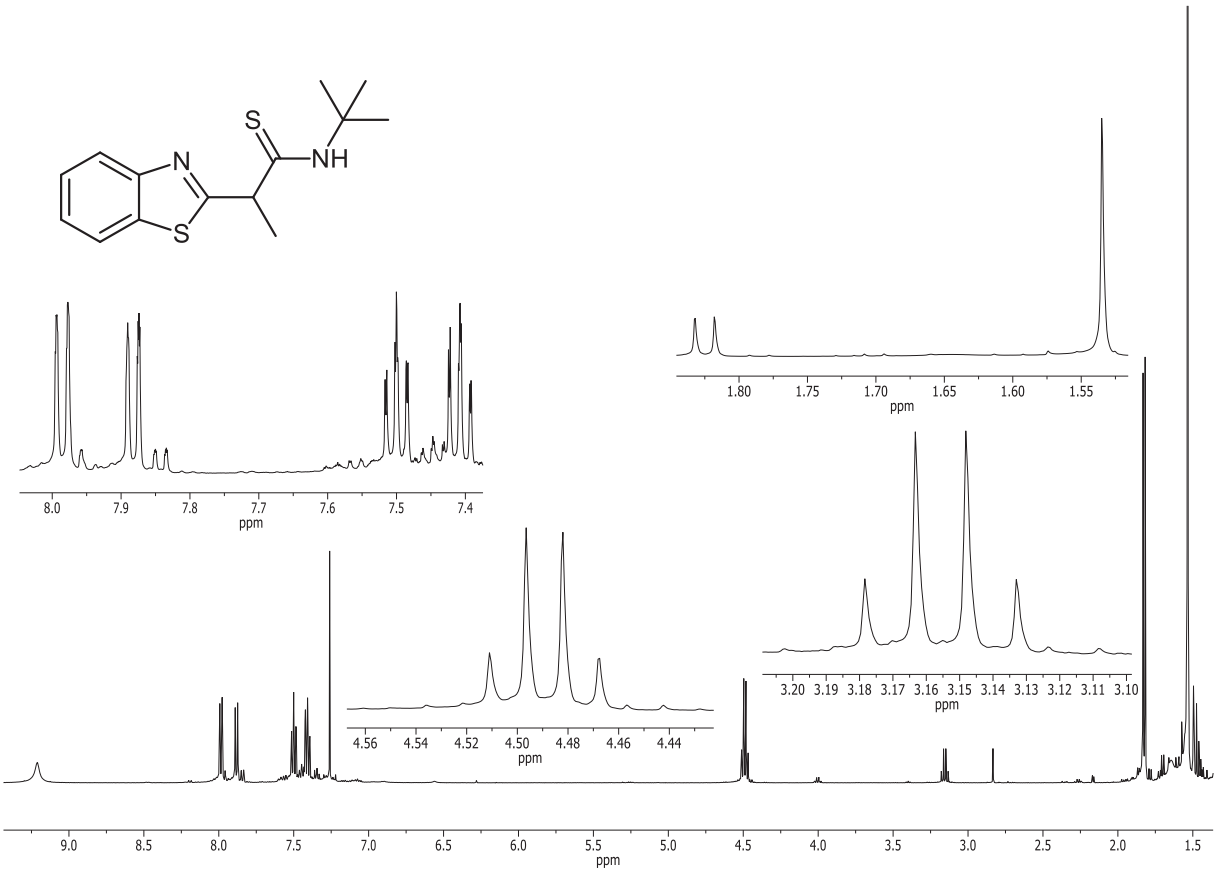


Abbildung 7-13: ^{1}H-NMR-Spektrum von **41d**

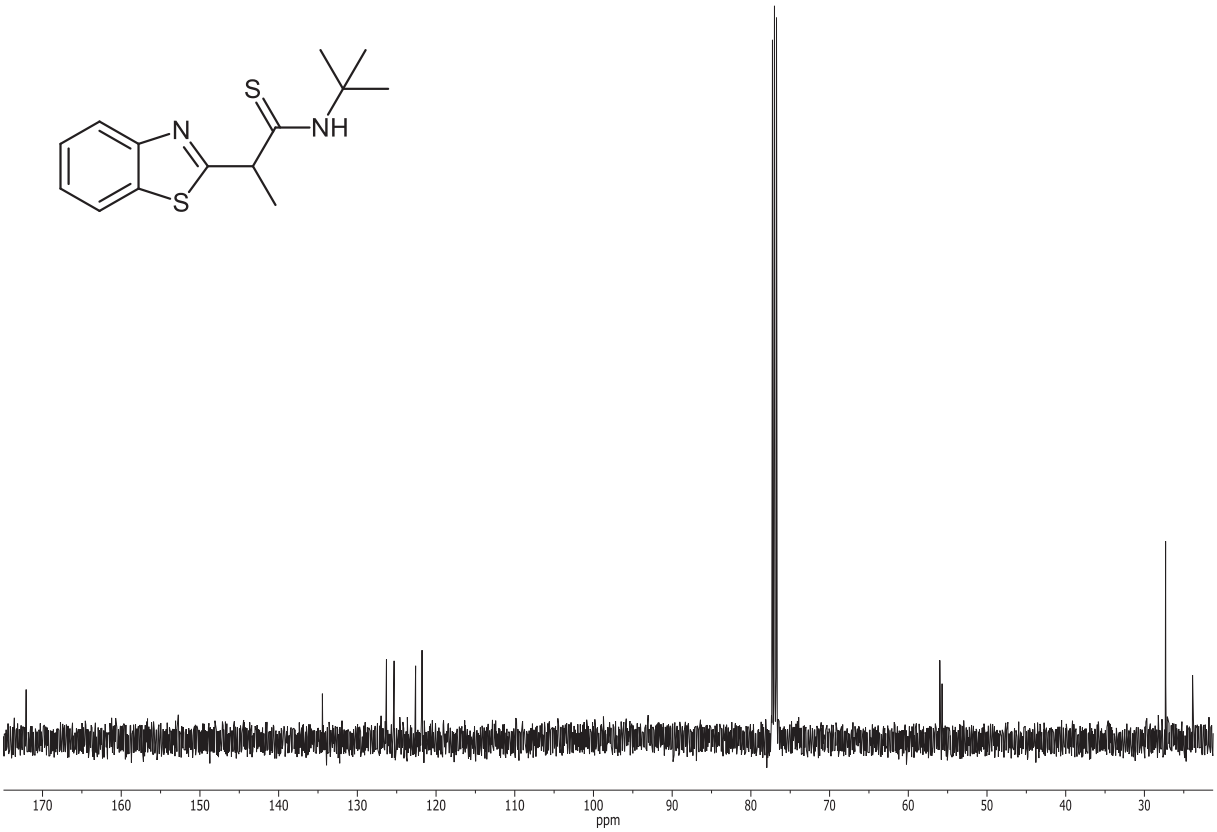


Abbildung 7-14: ^{13}C-NMR-Spektrum von **41d**

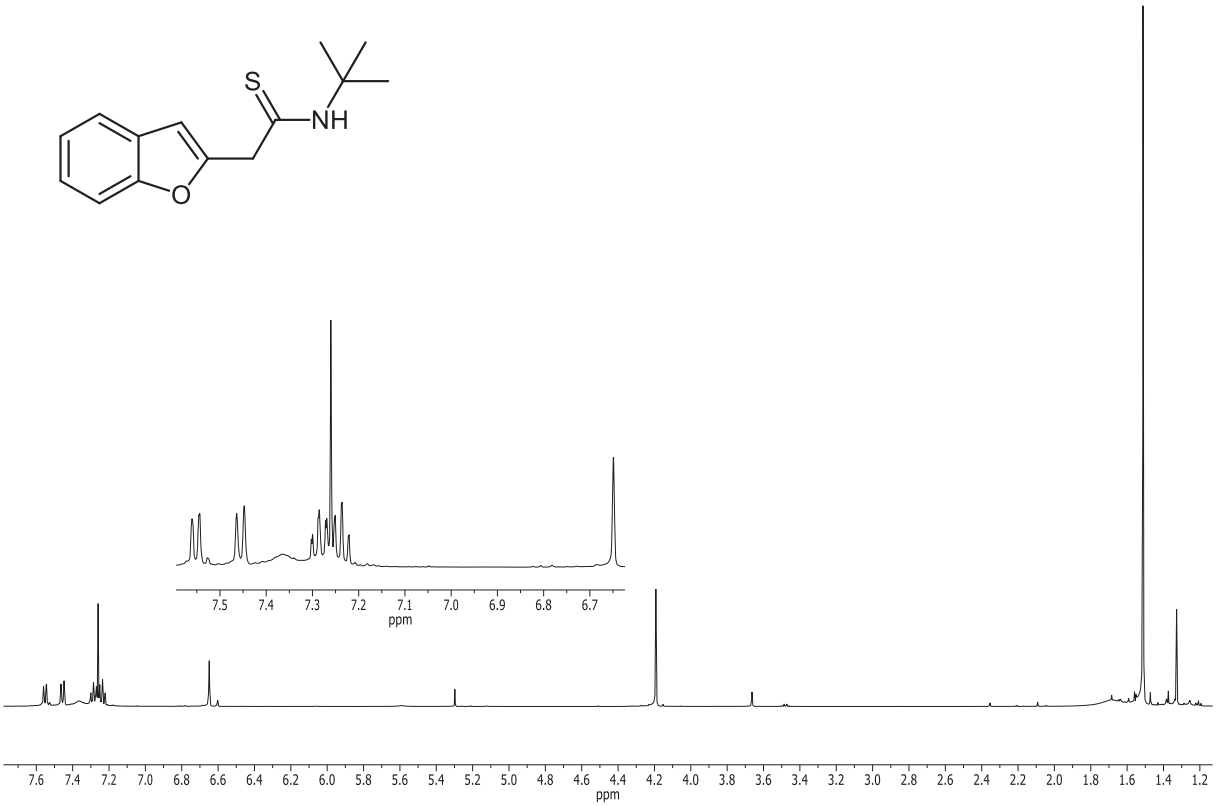


Abbildung 7-15: ^{1}H-NMR-Spektrum von **64**

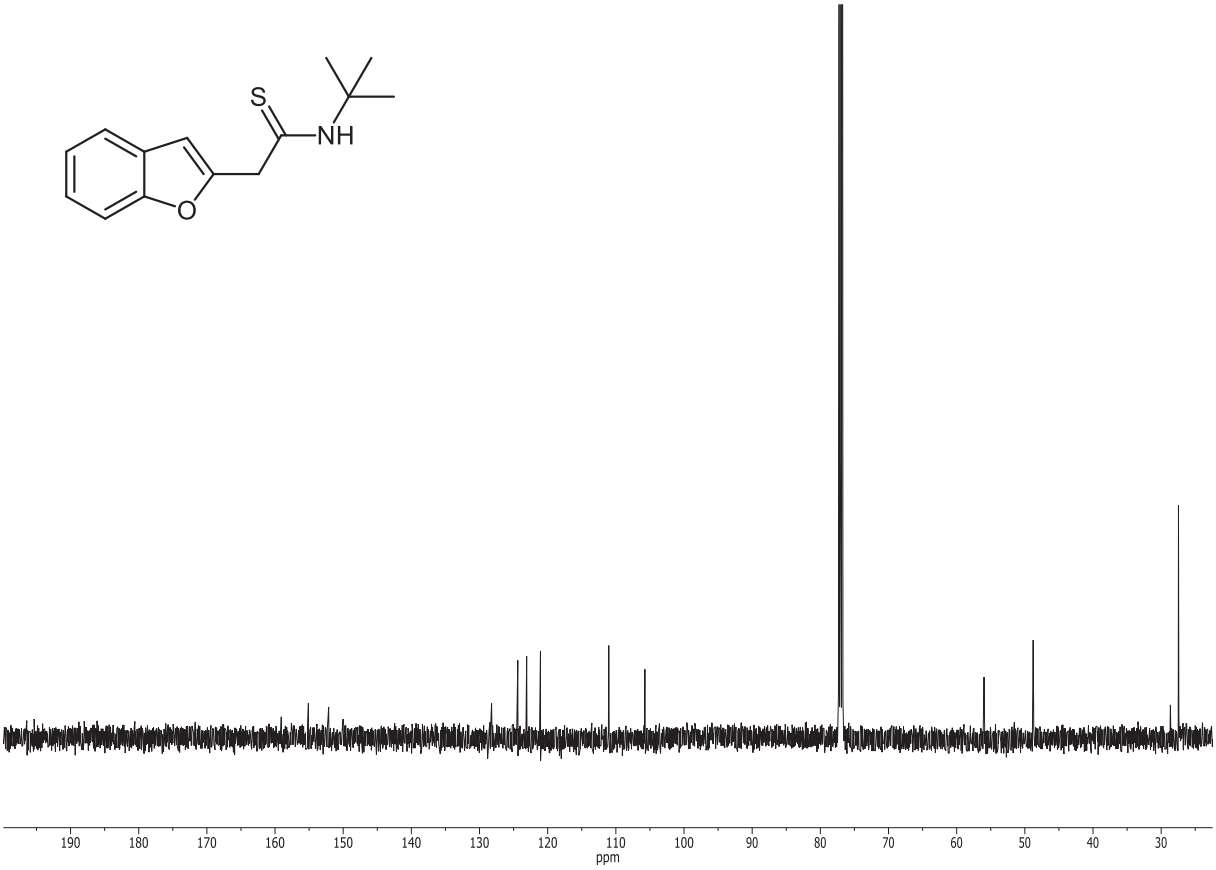


Abbildung 7-16: ^{13}C-NMR-Spektrum von **64**

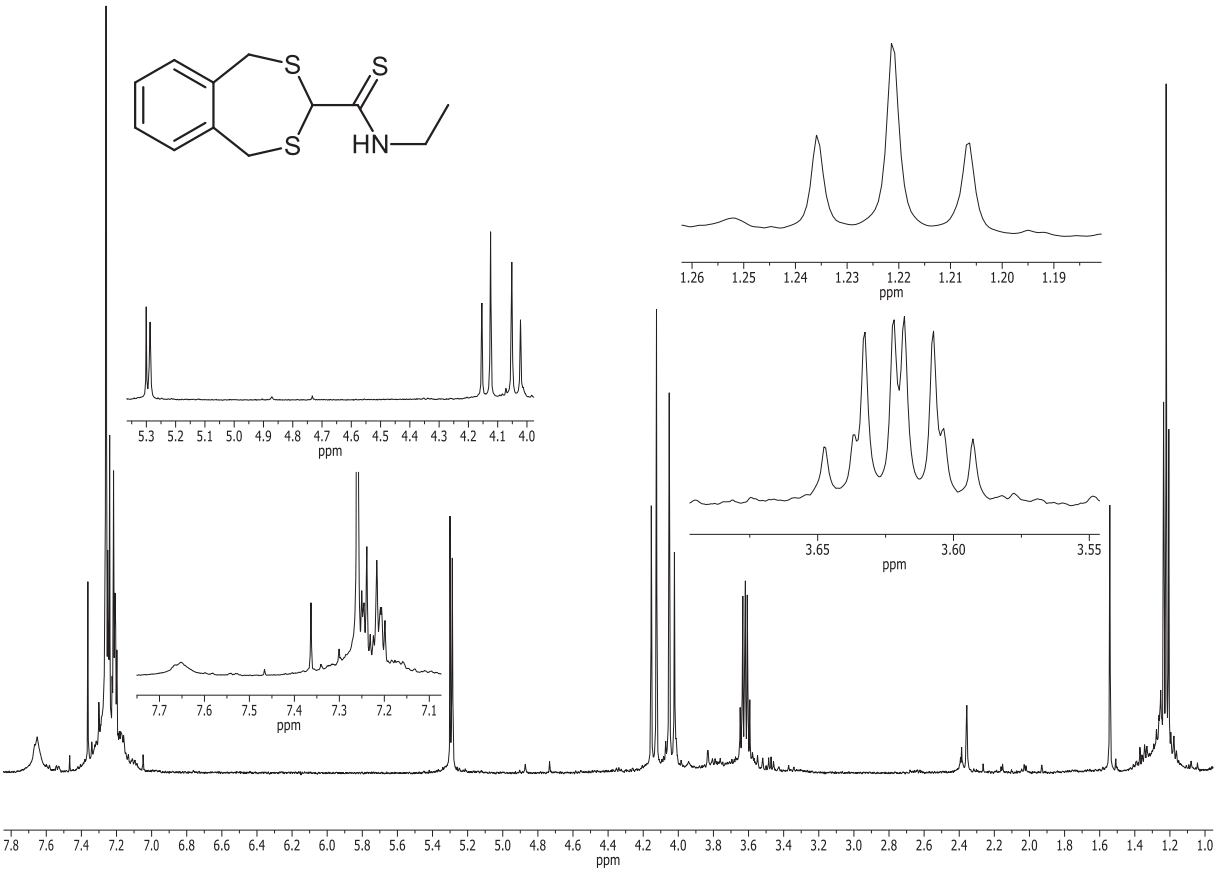


Abbildung 7-17: ^{1}H-NMR-Spektrum von **110a**

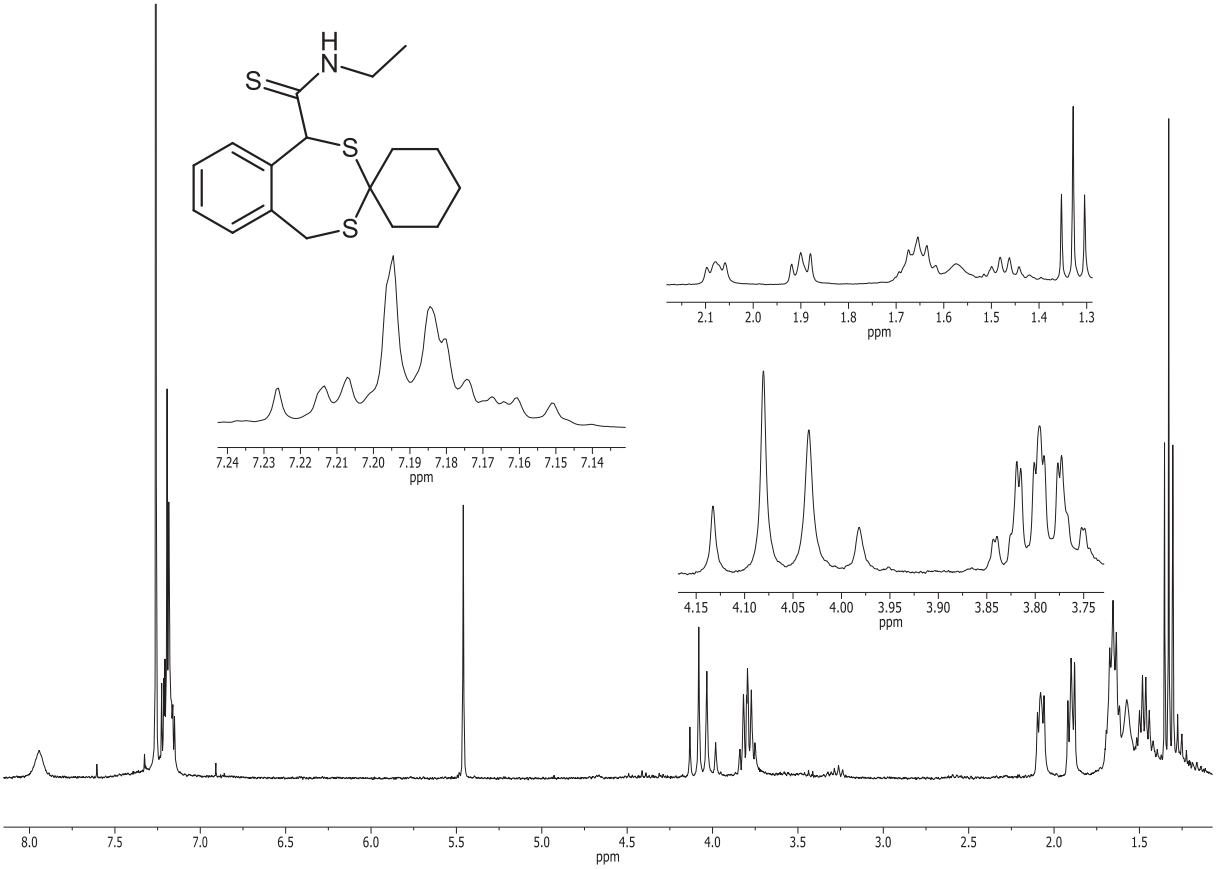


Abbildung 7-18: ^{1}H-NMR-Spektrum von **111f**

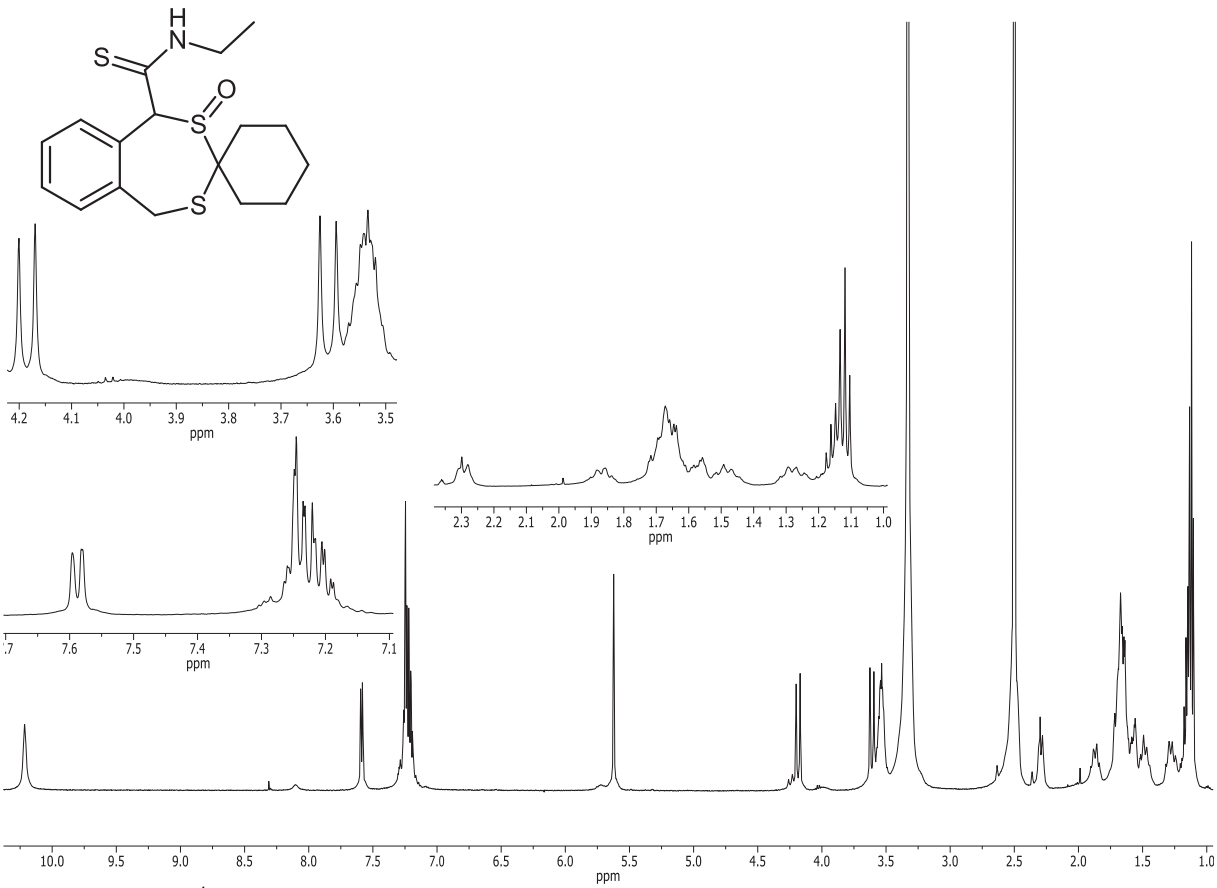


Abbildung 7-19: ^{1}H-NMR-Spektrum von **113b**

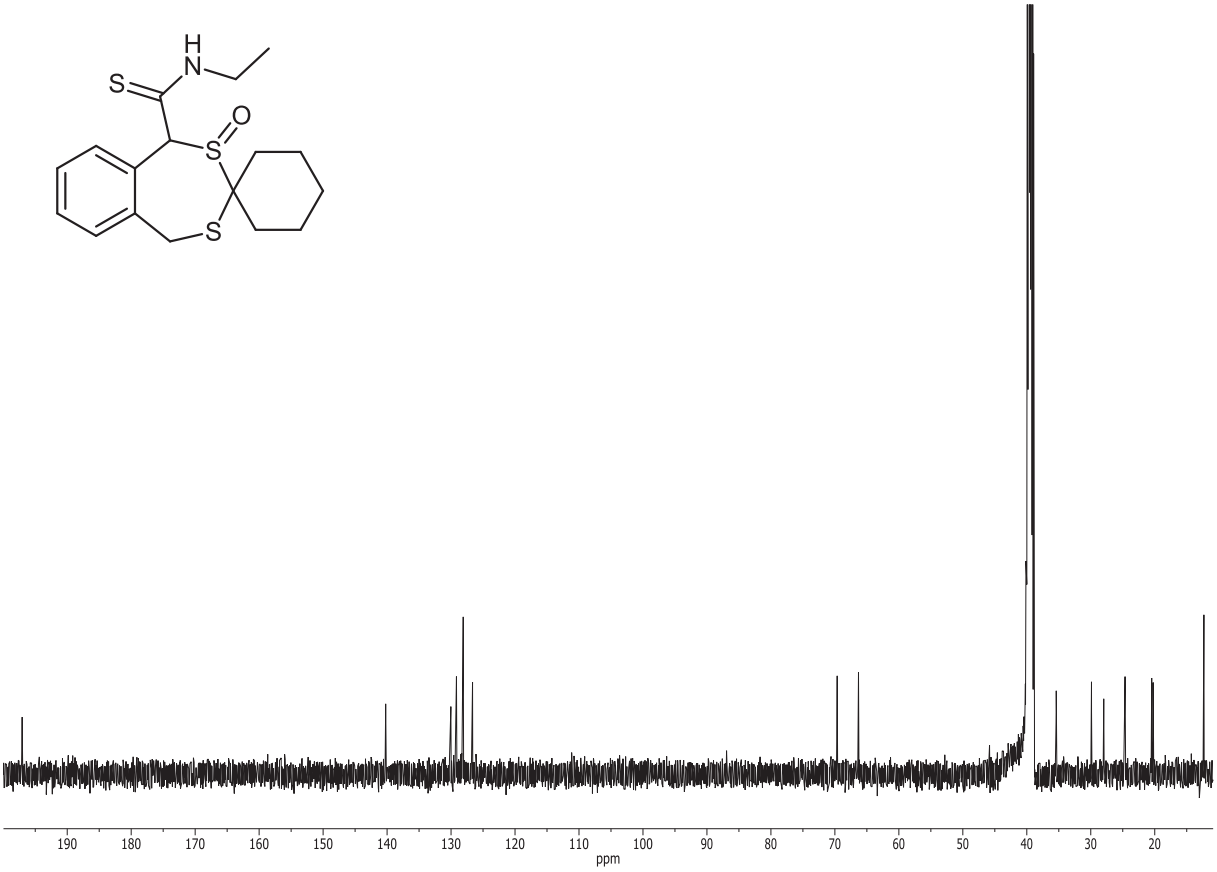


Abbildung 7-20: ^{13}C-NMR-Spektrum von **113b**

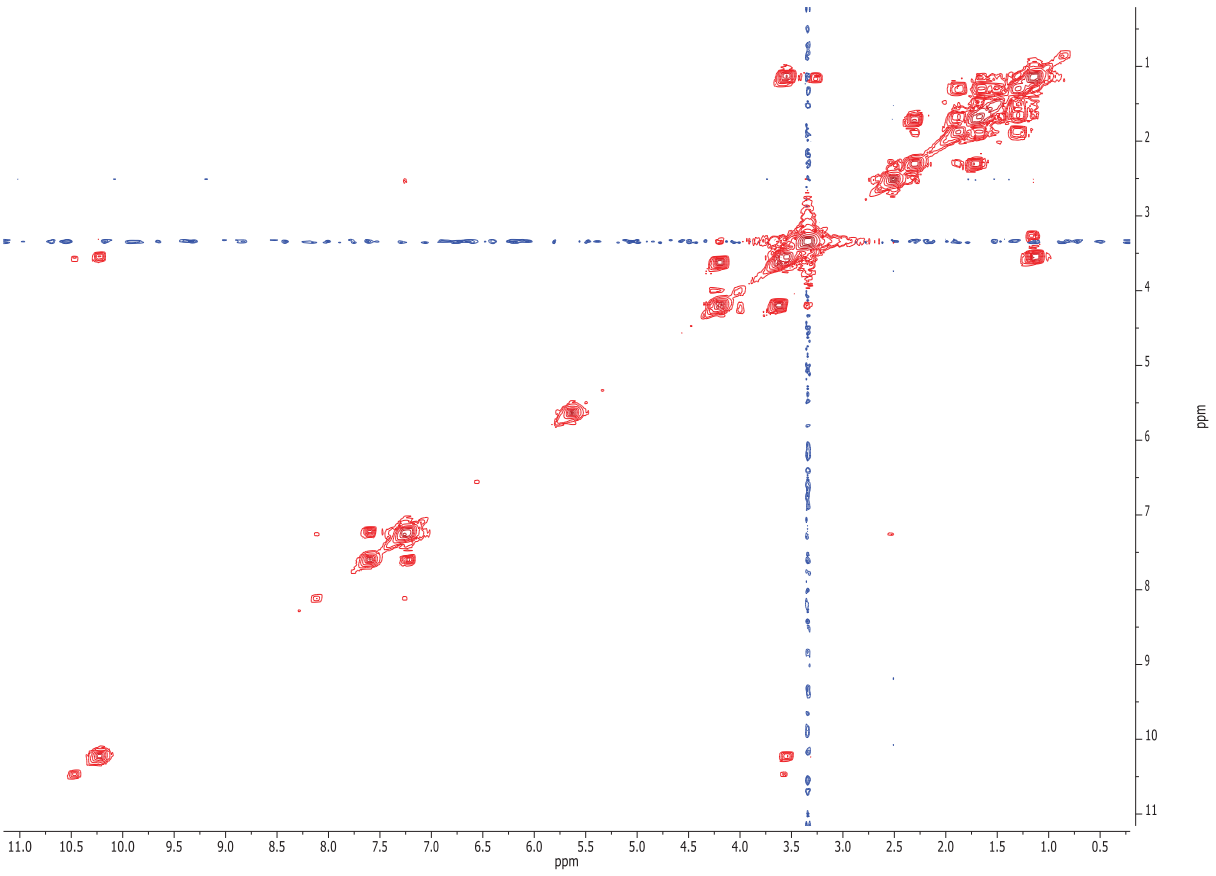


Abbildung 7-21: H,H-COSY(45)-Spektrum von **113b**

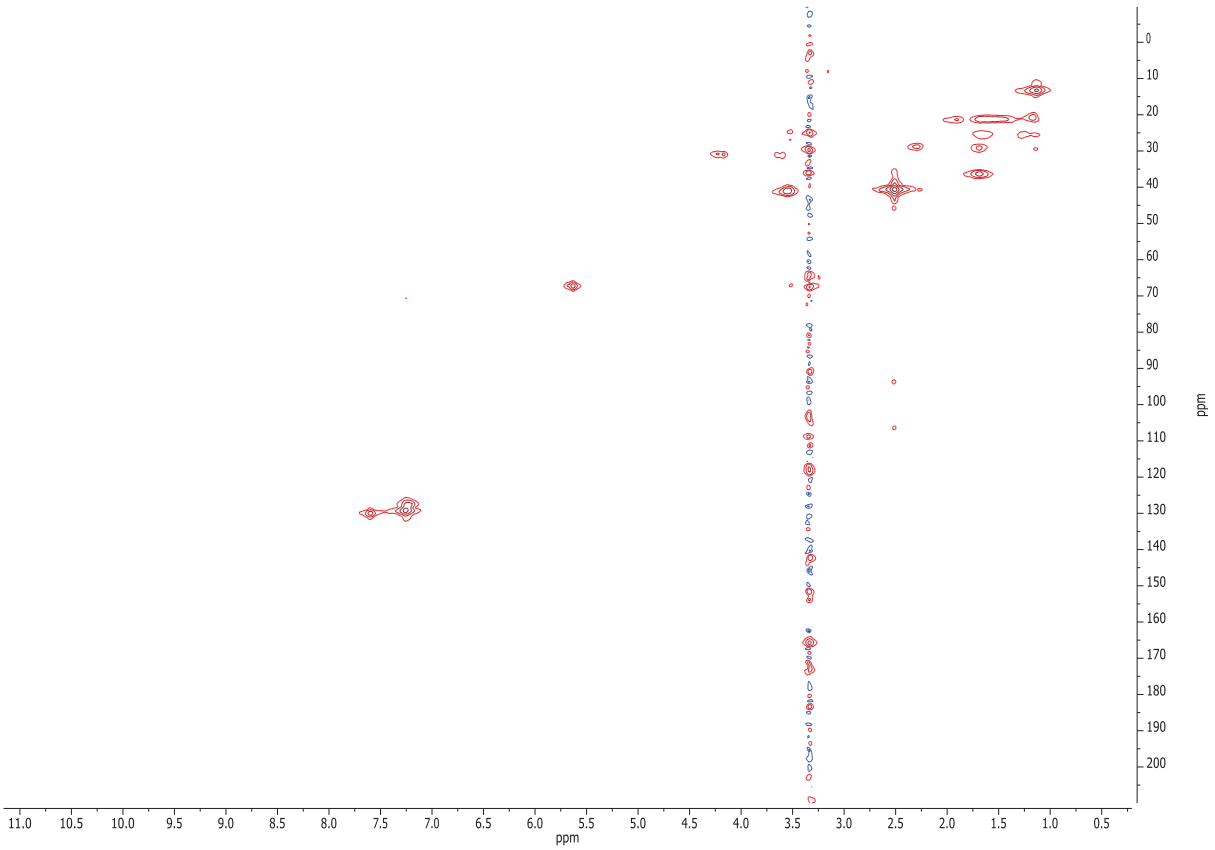


Abbildung 7-22: H,C-HMQC-Spektrum von **113b**

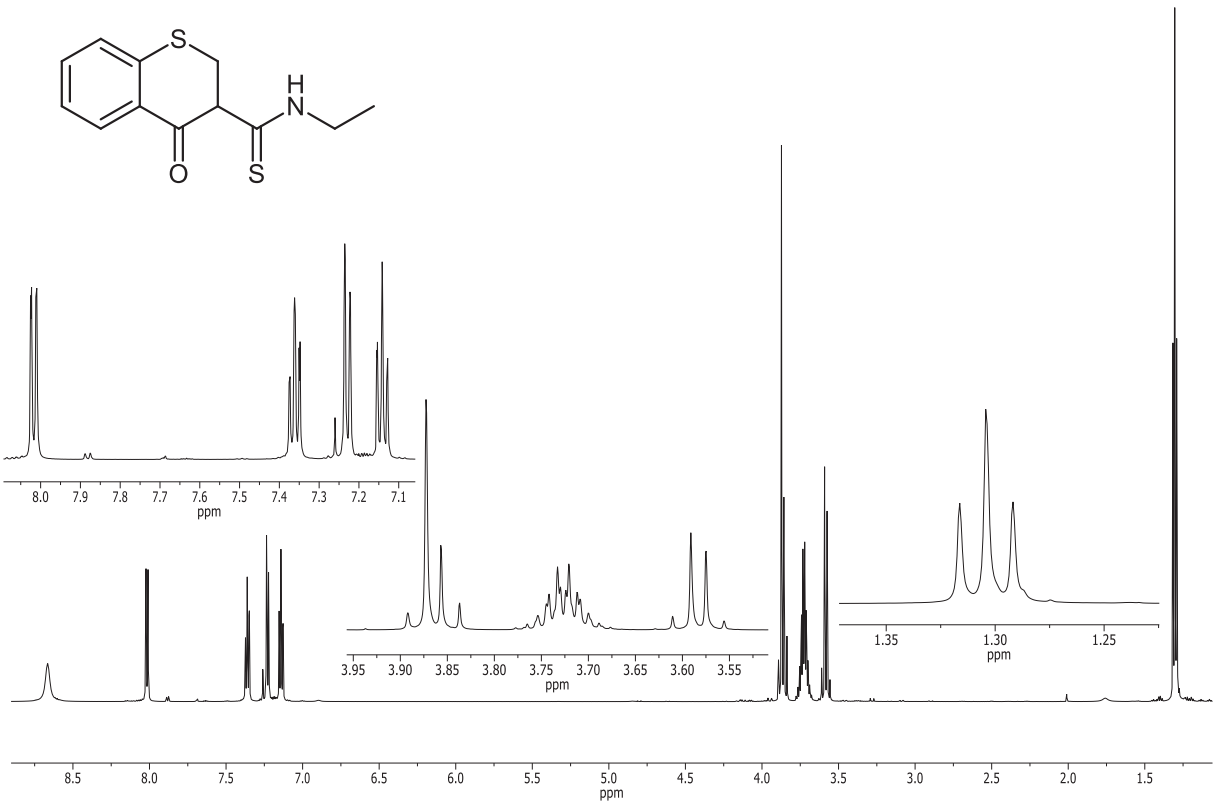


Abbildung 7-23: ^{1}H-NMR-Spektrum von **135**

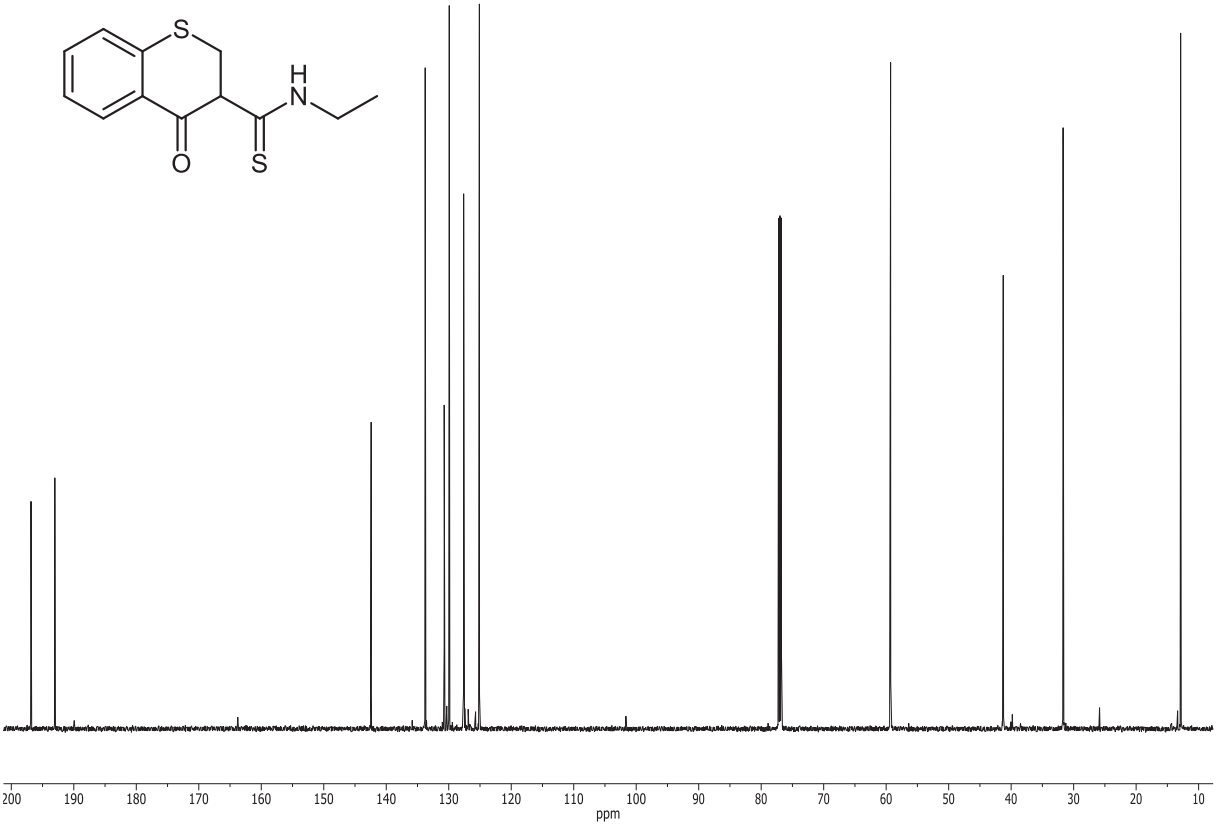


Abbildung 7-24: ^{13}C-NMR-Spektrum von **135**

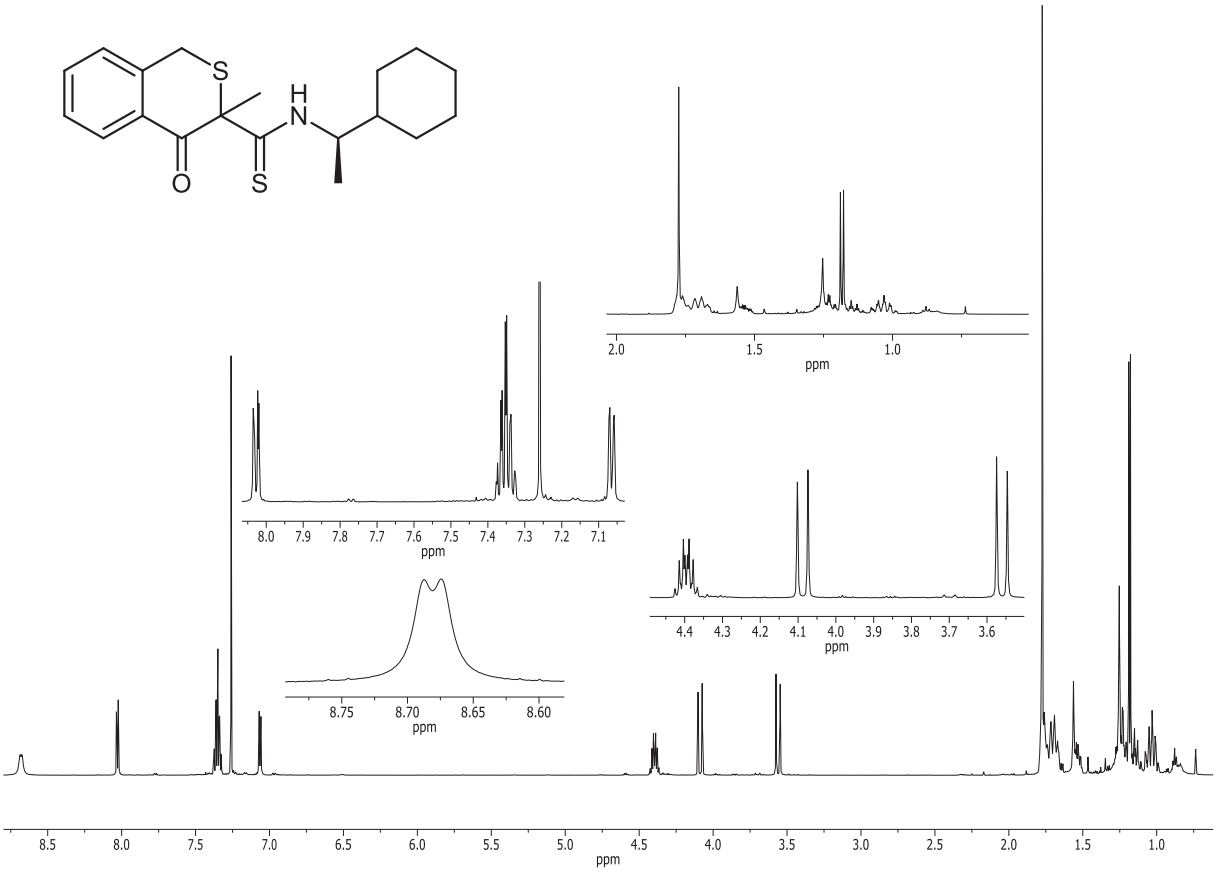


Abbildung 7-25: ^{1}H-NMR-Spektrum von **138a**

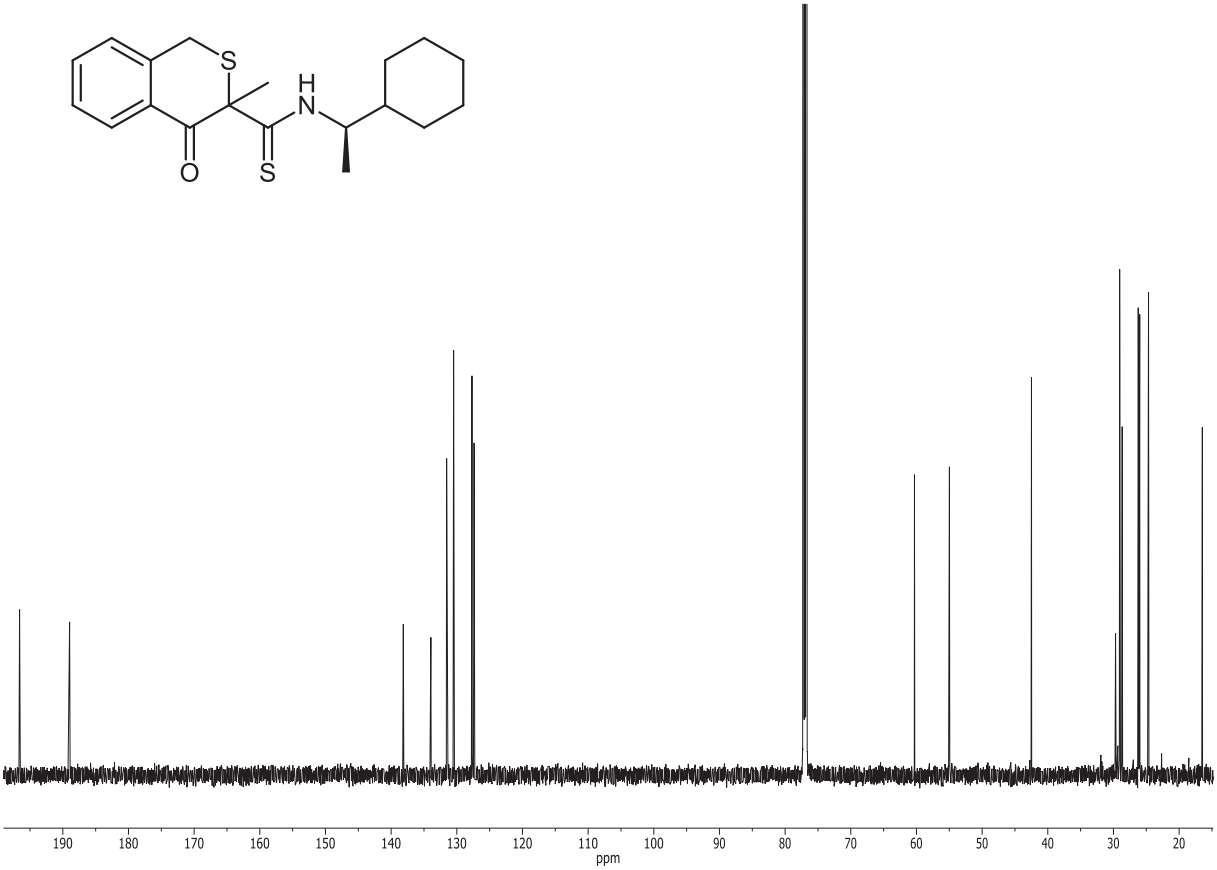


Abbildung 7-26: ^{13}C-NMR-Spektrum von **138a**

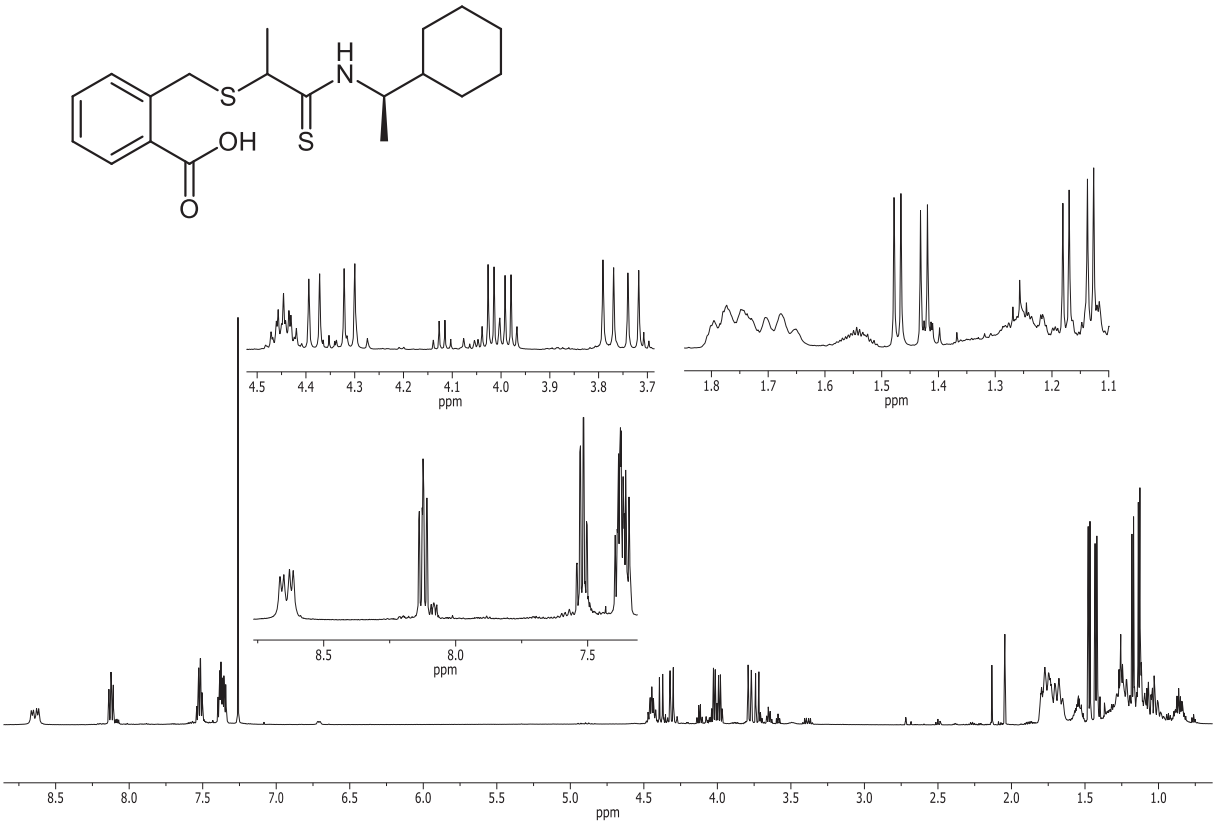


Abbildung 7-27: ^{1}H-NMR-Spektrum von **139b**

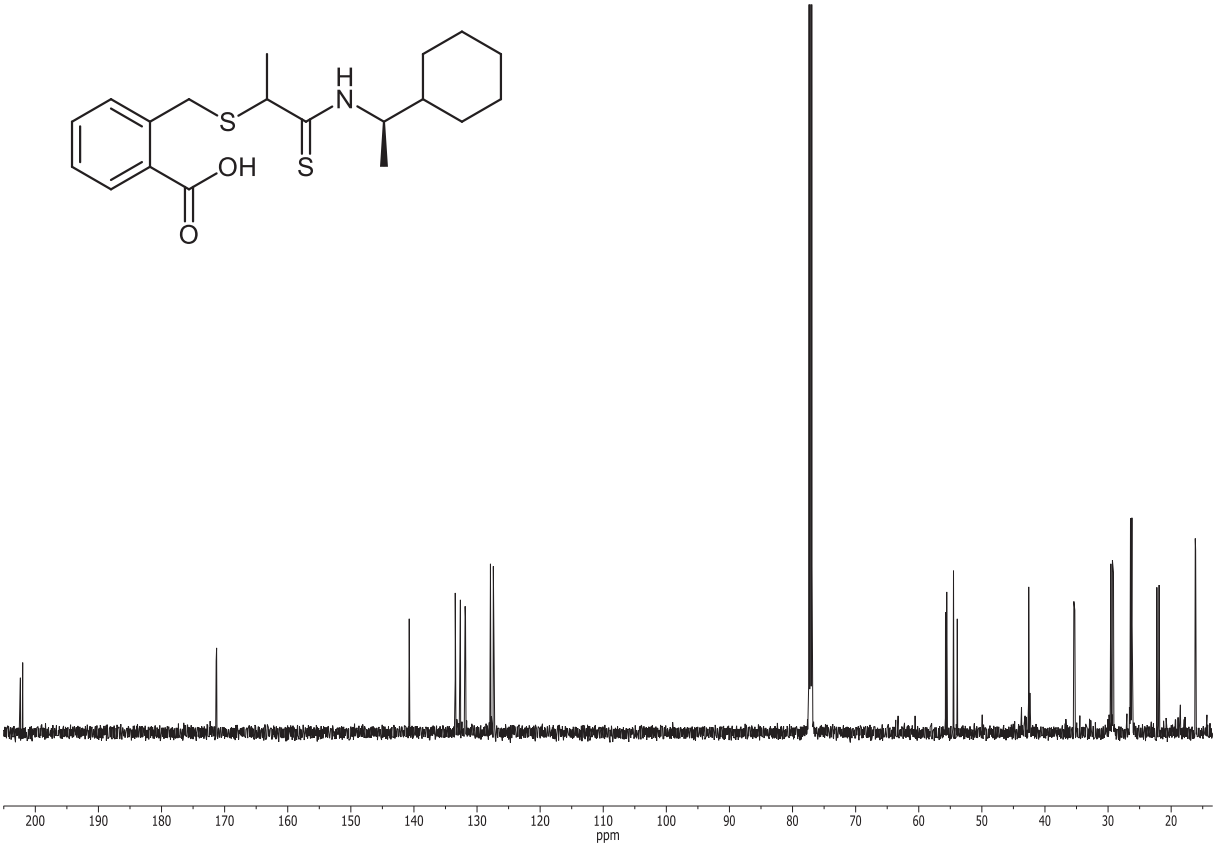


Abbildung 7-28: ^{13}C-NMR-Spektrum von **139b**

Tabelle 7-2: Kristallographische Daten zu **41c**

Crystal data and structure refinement		
Empirical formula	$C_{12}H_{14}N_2S_2$	
Formula weight	250.37	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	*C2/c*	
Unit cell dimensions	a = 22.872(5) Å	a= 90°.
	b = 7.2817(15) Å	b= 102.28(3)°.
	c = 16.446(3) Å	g = 90°.
Volume	2676.4(9) Å^3	
Z	8	
Density (calculated)	1.243 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.374 mm-1	
F(000)	1056	
Crystal size	? x ? x ? mm^3	
Theta range for data collection	2.79 to 25.00°.	
Index ranges	-27<=h<=27, -8<=k<=8, -17<=l<=17	
Reflections collected	16958	
Independent reflections	2237 [R(int) = 0.0340]	
Completeness to theta = 25.00°	94.7 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2	

Data / restraints / parameters	2237 / 0 / 151
Goodness-of-fit on F2	1.121
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0355, wR2 = 0.0752
R indices (all data)	R1 = 0.0511, wR2 = 0.0773
Largest diff. peak and hole	0.199 and -0.154 e.Å^{-3}

Bond lengths [Å] and angles [°]

S(1)-C(8)	1.721(3)	N(2)-C(10)-C(9)	114.32(18)
S(1)-C(1)	1.736(2)	N(2)-C(10)-S(2)	124.12(17)
S(2)-C(10)	1.658(2)	C(9)-C(10)-S(2)	121.56(16)
N(1)-C(1)	1.291(3)	C(1)-C(9)-C(11)	113.05(18)
N(1)-C(2)	1.395(3)	C(1)-C(9)-C(10)	109.65(17)
N(2)-C(10)	1.320(3)	C(11)-C(9)-C(10)	110.94(19)
N(2)-C(12)	1.464(3)	C(1)-C(9)-H(91)	107.7
N(2)-H(1)	0.85(2)	C(11)-C(9)-H(91)	107.7
C(2)-C(3)	1.387(3)	C(10)-C(9)-H(91)	107.7
C(2)-C(8)	1.395(3)	C(2)-C(8)-C(6)	120.5(3)
C(1)-C(9)	1.511(3)	C(2)-C(8)-S(1)	109.67(16)
C(10)-C(9)	1.538(3)	C(6)-C(8)-S(1)	129.8(2)
C(9)-C(11)	1.524(3)	C(2)-C(3)-C(4)	118.9(3)
C(9)-H(91)	0.9800	C(2)-C(3)-H(31)	120.5
C(8)-C(6)	1.400(3)	C(4)-C(3)-H(31)	120.5
C(3)-C(4)	1.371(4)	C(5)-C(6)-C(8)	118.0(3)
C(3)-H(31)	0.9300	C(5)-C(6)-H(61)	121.0
C(6)-C(5)	1.370(4)	C(8)-C(6)-H(61)	121.0
C(6)-H(61)	0.9300	C(5)-C(4)-C(3)	120.9(3)
C(4)-C(5)	1.381(4)	C(5)-C(4)-H(41)	119.5
C(4)-H(41)	0.9300	C(3)-C(4)-H(41)	119.5
C(11)-H(111)	0.9600	C(9)-C(11)-H(111)	109.5
C(11)-H(112)	0.9600	C(9)-C(11)-H(112)	109.5
C(11)-H(113)	0.9600	H(111)-C(11)-H(112)	109.5
C(12)-C(13)	1.481(4)	C(9)-C(11)-H(113)	109.5
C(12)-H(121)	0.9700	H(111)-C(11)-H(113)	109.5
C(12)-H(122)	0.9700	H(112)-C(11)-H(113)	109.5
C(5)-H(51)	0.9300	N(2)-C(12)-C(13)	112.4(2)
C(13)-H(131)	0.9600	N(2)-C(12)-H(121)	109.1
C(13)-H(132)	0.9600	C(13)-C(12)-H(121)	109.1
C(13)-H(133)	0.9600	N(2)-C(12)-H(122)	109.1
C(8)-S(1)-C(1)	89.34(11)	C(13)-C(12)-H(122)	109.1
C(1)-N(1)-C(2)	110.78(18)	H(121)-C(12)-H(122)	107.9
C(10)-N(2)-C(12)	124.1(2)	C(6)-C(5)-C(4)	121.5(3)
C(10)-N(2)-H(1)	118.7(15)	C(6)-C(5)-H(51)	119.2
C(12)-N(2)-H(1)	117.2(15)	C(4)-C(5)-H(51)	119.2
C(3)-C(2)-N(1)	125.5(2)	C(12)-C(13)-H(131)	109.5
C(3)-C(2)-C(8)	120.1(2)	C(12)-C(13)-H(132)	109.5
N(1)-C(2)-C(8)	114.4(2)	H(131)-C(13)-H(132)	109.5
N(1)-C(1)-C(9)	122.16(18)	C(12)-C(13)-H(133)	109.5
N(1)-C(1)-S(1)	115.78(16)	H(131)-C(13)-H(133)	109.5
C(9)-C(1)-S(1)	122.06(17)	H(132)-C(13)-H(133)	109.5

Torsion angles [°]		S(2)-C(10)-C(9)-C(11)	62.2(2)
C(1)-N(1)-C(2)-C(3)	-179.3(2)	C(3)-C(2)-C(8)-C(6)	-0.1(3)
C(1)-N(1)-C(2)-C(8)	0.6(2)	N(1)-C(2)-C(8)-C(6)	180.0(2)
C(2)-N(1)-C(1)-C(9)	179.78(17)	C(3)-C(2)-C(8)-S(1)	179.78(17)
C(2)-N(1)-C(1)-S(1)	-0.8(2)	N(1)-C(2)-C(8)-S(1)	-0.1(2)
C(8)-S(1)-C(1)-N(1)	0.63(17)	C(1)-S(1)-C(8)-C(2)	-0.24(16)
C(8)-S(1)-C(1)-C(9)	-179.96(17)	C(1)-S(1)-C(8)-C(6)	179.6(2)
C(12)-N(2)-C(10)-C(9)	178.3(2)	N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	179.8(2)
C(12)-N(2)-C(10)-S(2)	-1.6(3)	C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.1(3)
N(1)-C(1)-C(9)-C(11)	164.7(2)	C(2)-C(8)-C(6)-C(5)	0.2(4)
S(1)-C(1)-C(9)-C(11)	-14.7(3)	S(1)-C(8)-C(6)-C(5)	-179.7(2)
N(1)-C(1)-C(9)-C(10)	-70.9(3)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.2(4)
S(1)-C(1)-C(9)-C(10)	109.68(19)	C(10)-N(2)-C(12)-C(13)	-179.9(2)
N(2)-C(10)-C(9)-C(1)	116.8(2)	C(8)-C(6)-C(5)-C(4)	-0.1(4)
S(2)-C(10)-C(9)-C(1)	-63.3(2)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.1(4)
N(2)-C(10)-C(9)-C(11)	-117.6(2)		

Hydrogen bonds [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(1)...N(1)#1	0.85(2)	2.16(2)	3.011(3)	178(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,y,-z+3/2

Tabelle 7-3: Kristallographische Daten zu **41d**

Crystal data and structure refinement		
Empirical formula	$C_{14}H_{18}N_2S_2$	
Formula weight	278.42	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	triclinic	
Space group	*P*-1	
Unit cell dimensions	a = 7.9691(16) Å	a= 94.92(3)°.
	b = 9.6548(19) Å	b= 97.68(3)°.
	c = 9.993(2) Å	g = 92.52(3)°.
Volume	757.9(3) $Å^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.220 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.337 mm^{-1}	
F(000)	296	
Crystal size	? x ? x ? mm^3	
Theta range for data collection	2.07 to 25.00°.	
Index ranges	-9<=h<=9, -11<=k<=11, -11<=l<=11	
Reflections collected	10014	
Independent reflections	2597 [R(int) = 0.0727]	
Completeness to theta = 25.00°	97.0 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_2	

Data / restraints / parameters	2597 / 0 / 167
Goodness-of-fit on F_2	0.997
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0683
R indices (all data)	R1 = 0.0799, wR2 = 0.0730
Largest diff. peak and hole	0.189 and -0.193 e.Å^{-3}

Bond lengths [Å] and angles [°]			
S(1)-C(1)	1.730(2)	N(2)-C(10)-C(9)	113.1(2)
S(1)-C(3)	1.737(3)	N(2)-C(10)-S(4)	126.42(19)
S(4)-C(10)	1.648(2)	C(9)-C(10)-S(4)	120.49(18)
N(2)-C(10)	1.317(3)	C(3)-C(2)-C(7)	119.1(3)
N(2)-C(11)	1.496(3)	C(3)-C(2)-N(1)	114.9(2)
N(2)-H(1)	0.89(2)	C(7)-C(2)-N(1)	125.9(2)
N(1)-C(1)	1.298(2)	N(1)-C(1)-C(9)	122.7(2)
N(1)-C(2)	1.403(3)	N(1)-C(1)-S(1)	115.01(18)
C(10)-C(9)	1.550(3)	C(9)-C(1)-S(1)	122.24(17)
C(2)-C(3)	1.381(3)	C(8)-C(9)-C(1)	112.7(2)
C(2)-C(7)	1.401(3)	C(8)-C(9)-C(10)	112.80(19)
C(1)-C(9)	1.517(3)	C(1)-C(9)-C(10)	109.06(19)
C(9)-C(8)	1.532(3)	C(8)-C(9)-H(9A)	107.3
C(9)-H(9A)	0.9800	C(1)-C(9)-H(9A)	107.3
C(11)-C(13)	1.533(3)	C(10)-C(9)-H(9A)	107.3
C(11)-C(14)	1.513(3)	N(2)-C(11)-C(13)	110.23(19)
C(11)-C(12)	1.530(3)	N(2)-C(11)-C(14)	105.68(18)
C(3)-C(4)	1.401(4)	C(13)-C(11)-C(14)	109.3(2)
C(7)-C(6)	1.380(4)	N(2)-C(11)-C(12)	110.8(2)
C(7)-H(7A)	0.9300	C(13)-C(11)-C(12)	110.9(2)
C(4)-C(5)	1.366(4)	C(14)-C(11)-C(12)	109.8(2)
C(4)-H(4A)	0.9300	C(2)-C(3)-C(4)	120.9(2)
C(8)-H(8A)	0.9600	C(2)-C(3)-S(1)	109.0(2)
C(8)-H(8B)	0.9600	C(4)-C(3)-S(1)	130.1(2)
C(8)-H(8C)	0.9600	C(6)-C(7)-C(2)	119.3(3)
C(13)-H(13A)	0.9600	C(6)-C(7)-H(7A)	120.4
C(13)-H(13B)	0.9600	C(2)-C(7)-H(7A)	120.4
C(13)-H(13C)	0.9600	C(5)-C(4)-C(3)	119.2(3)
C(12)-H(12A)	0.9600	C(5)-C(4)-H(4A)	120.4
C(12)-H(12B)	0.9600	C(3)-C(4)-H(4A)	120.4
C(12)-H(12C)	0.9600	C(9)-C(8)-H(8A)	109.5
C(5)-C(6)	1.377(4)	C(9)-C(8)-H(8B)	109.5
C(5)-H(5A)	0.9300	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(14)-H(14A)	0.9600	C(9)-C(8)-H(8C)	109.5
C(14)-H(14B)	0.9600	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
C(14)-H(14C)	0.9600	H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(6)-H(6A)	0.9300	C(11)-C(13)-H(13A)	109.5
C(1)-S(1)-C(3)	90.04(13)	C(11)-C(13)-H(13B)	109.5
C(10)-N(2)-C(11)	130.2(2)	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(10)-N(2)-H(1)	113.5(16)	C(11)-C(13)-H(13C)	109.5
C(11)-N(2)-H(1)	116.3(16)	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
C(1)-N(1)-C(2)	111.1(2)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
		C(11)-C(12)-H(12A)	109.5

C(11)-C(12)-H(12B)	109.5	C(3)-S(1)-C(1)-C(9)	-177.98(18)
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5	N(1)-C(1)-C(9)-C(8)	124.4(2)
C(11)-C(12)-H(12C)	109.5	S(1)-C(1)-C(9)-C(8)	-57.0(2)
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5	N(1)-C(1)-C(9)-C(10)	-109.5(2)
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5	S(1)-C(1)-C(9)-C(10)	69.1(2)
C(4)-C(5)-C(6)	120.6(3)	N(2)-C(10)-C(9)-C(8)	-140.9(2)
C(4)-C(5)-H(5A)	119.7	S(4)-C(10)-C(9)-C(8)	40.6(3)
C(6)-C(5)-H(5A)	119.7	N(2)-C(10)-C(9)-C(1)	93.1(2)
C(11)-C(14)-H(14A)	109.5	S(4)-C(10)-C(9)-C(1)	-85.4(2)
C(11)-C(14)-H(14B)	109.5	C(10)-N(2)-C(11)-C(13)	-65.6(3)
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5	C(10)-N(2)-C(11)-C(14)	176.4(3)
C(11)-C(14)-H(14C)	109.5	C(10)-N(2)-C(11)-C(12)	57.6(3)
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5	C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	0.8(4)
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5	N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-177.4(2)
C(5)-C(6)-C(7)	121.0(3)	C(7)-C(2)-C(3)-S(1)	177.99(18)
C(5)-C(6)-H(6A)	119.5	N(1)-C(2)-C(3)-S(1)	-0.2(3)
C(7)-C(6)-H(6A)	119.5	C(1)-S(1)-C(3)-C(2)	-0.26(18)
		C(1)-S(1)-C(3)-C(4)	176.6(2)
Torsion angles [°]		C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-0.6(4)
C(11)-N(2)-C(10)-C(9)	-177.8(2)	N(1)-C(2)-C(7)-C(6)	177.4(2)
C(11)-N(2)-C(10)-S(4)	0.6(4)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.3(4)
C(1)-N(1)-C(2)-C(3)	0.8(3)	S(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-176.9(2)
C(1)-N(1)-C(2)-C(7)	-177.3(2)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.3(4)
C(2)-N(1)-C(1)-C(9)	177.74(19)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.4(5)
C(2)-N(1)-C(1)-S(1)	-1.0(2)	C(2)-C(7)-C(6)-C(5)	0.1(4)
C(3)-S(1)-C(1)-N(1)	0.74(18)		

Hydrogen bonds [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(1)...N(1)#1	0.89(2)	2.23(3)	3.091(3)	162(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x,y,-z+3/2

Tabelle 7-4: Kristallographische Daten zu *N*,3-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid[30]

Crystal data and structure refinement		
Empirical formula	$C_{12}H_{13}NOS_2$	
Formula weight	251.35	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	Fdd2	
Unit cell dimensions	a = 14.849(3) Å	a= 90°.
	b = 49.048(10) Å	b= 90°.
	c = 6.7921(14) Å	g = 90°.

Volume	4946.8(17) $Å^3$
Z	16
Density (calculated)	1.350 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.408 mm^{-1}
F(000)	2112
Crystal size	? x ? x ? mm^3
Theta range for data collection	2.87 to 29.21°.
Index ranges	-19<=h<=20, -66<=k<=66, -9<=l<=9
Reflections collected	14326
Independent reflections	3334 [R(int) = 0.0473]
Completeness to theta = 29.21°	99.2 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_2
Data / restraints / parameters	3334 / 1 / 151
Goodness-of-fit on F_2	1.224
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0474, wR2 = 0.1135
R indices (all data)	R1 = 0.0510, wR2 = 0.1155
Absolute structure parameter	0.05(9)
Largest diff. peak and hole	0.405 and -0.248 $e.Å^{-3}$

Bond lengths [Å] and angles [°]

S(1)-C(5)	1.789(3)	C(12)-H(123)	0.9600
S(1)-C(1)	1.822(2)	C(5)-S(1)-C(1)	99.82(13)
S(2)-C(11)	1.661(2)	C(11)-N(1)-C(12)	124.5(3)
O(1)-C(2)	1.212(3)	C(11)-N(1)-H(1)	114(2)
N(1)-C(11)	1.313(3)	C(12)-N(1)-H(1)	121(2)
N(1)-C(12)	1.455(3)	C(2)-C(1)-C(10)	111.5(2)
N(1)-H(1)	0.87(4)	C(2)-C(1)-C(11)	110.18(19)
C(1)-C(2)	1.529(3)	C(10)-C(1)-C(11)	108.9(2)
C(1)-C(10)	1.534(3)	C(2)-C(1)-S(1)	105.24(15)
C(1)-C(11)	1.537(3)	C(10)-C(1)-S(1)	106.83(18)
C(2)-C(3)	1.495(4)	C(11)-C(1)-S(1)	114.11(15)
C(3)-C(4)	1.396(4)	O(1)-C(2)-C(3)	122.0(2)
C(3)-C(9)	1.399(4)	O(1)-C(2)-C(1)	120.0(2)
C(4)-C(6)	1.388(4)	C(3)-C(2)-C(1)	118.0(2)
C(4)-C(5)	1.498(4)	C(4)-C(3)-C(9)	119.1(3)
C(5)-H(51)	0.9700	C(4)-C(3)-C(2)	123.1(2)
C(5)-H(52)	0.9700	C(9)-C(3)-C(2)	117.8(3)
C(6)-C(7)	1.368(6)	C(6)-C(4)-C(3)	119.1(3)
C(6)-H(61)	0.9300	C(6)-C(4)-C(5)	117.4(3)
C(7)-C(8)	1.382(6)	C(3)-C(4)-C(5)	123.5(2)
C(7)-H(71)	0.9300	C(4)-C(5)-S(1)	115.40(19)
C(8)-C(9)	1.372(6)	C(4)-C(5)-H(51)	108.4
C(8)-H(81)	0.9300	S(1)-C(5)-H(51)	108.4
C(9)-H(91)	0.9300	C(4)-C(5)-H(52)	108.4
C(10)-H(101)	0.9600	S(1)-C(5)-H(52)	108.4
C(10)-H(102)	0.9600	H(51)-C(5)-H(52)	107.5
C(10)-H(103)	0.9600	C(7)-C(6)-C(4)	121.1(4)
C(12)-H(121)	0.9600	C(7)-C(6)-H(61)	119.4
C(12)-H(122)	0.9600	C(4)-C(6)-H(61)	119.4
		C(6)-C(7)-C(8)	120.1(4)

C(6)-C(7)-H(71)	119.9	S(1)-C(1)-C(2)-O(1)	-122.4(2)
C(8)-C(7)-H(71)	119.9	C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	170.7(2)
C(9)-C(8)-C(7)	119.9(3)	C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-68.2(3)
C(9)-C(8)-H(81)	120.1	S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	55.3(2)
C(7)-C(8)-H(81)	120.1	O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	156.7(3)
C(8)-C(9)-C(3)	120.7(4)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-20.9(3)
C(8)-C(9)-H(91)	119.7	O(1)-C(2)-C(3)-C(9)	-23.9(4)
C(3)-C(9)-H(91)	119.7	C(1)-C(2)-C(3)-C(9)	158.5(2)
C(1)-C(10)-H(101)	109.5	C(9)-C(3)-C(4)-C(6)	-1.4(4)
C(1)-C(10)-H(102)	109.5	C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	178.1(2)
H(101)-C(10)-H(102)	109.5	C(9)-C(3)-C(4)-C(5)	177.2(2)
C(1)-C(10)-H(103)	109.5	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-3.4(4)
H(101)-C(10)-H(103)	109.5	C(6)-C(4)-C(5)-S(1)	164.8(2)
H(102)-C(10)-H(103)	109.5	C(3)-C(4)-C(5)-S(1)	-13.8(3)
N(1)-C(11)-C(1)	116.5(2)	C(1)-S(1)-C(5)-C(4)	44.3(2)
N(1)-C(11)-S(2)	124.62(19)	C(3)-C(4)-C(6)-C(7)	0.2(4)
C(1)-C(11)-S(2)	118.79(16)	C(5)-C(4)-C(6)-C(7)	-178.4(3)
N(1)-C(12)-H(121)	109.5	C(4)-C(6)-C(7)-C(8)	0.9(5)
N(1)-C(12)-H(122)	109.5	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.8(6)
H(121)-C(12)-H(122)	109.5	C(7)-C(8)-C(9)-C(3)	-0.3(5)
N(1)-C(12)-H(123)	109.5	C(4)-C(3)-C(9)-C(8)	1.4(4)
H(121)-C(12)-H(123)	109.5	C(2)-C(3)-C(9)-C(8)	-178.1(3)
H(122)-C(12)-H(123)	109.5	C(12)-N(1)-C(11)-C(1)	174.4(2)
		C(12)-N(1)-C(11)-S(2)	-1.8(4)
Torsion angles [°]		C(2)-C(1)-C(11)-N(1)	147.0(2)
C(5)-S(1)-C(1)-C(2)	-62.11(18)	C(10)-C(1)-C(11)-N(1)	-90.4(3)
C(5)-S(1)-C(1)-C(10)	179.24(17)	S(1)-C(1)-C(11)-N(1)	28.9(3)
C(5)-S(1)-C(1)-C(11)	58.80(19)	C(2)-C(1)-C(11)-S(2)	-36.5(3)
C(10)-C(1)-C(2)-O(1)	-6.9(3)	C(10)-C(1)-C(11)-S(2)	86.1(2)
C(11)-C(1)-C(2)-O(1)	114.2(3)	S(1)-C(1)-C(11)-S(2)	-154.65(13)

Hydrogen bonds [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...S(1)	0.87(4)	2.48(4)	2.990(2)	118(3)
N(1)-H(1)...O(1)#1	0.87(4)	2.69(3)	3.170(3)	116(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 x,y,z+1

Tabelle 7-5: Kristallographische Daten zu 3-Methyl-4-oxo-*N*-propyl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzothiopyran-3-carbothioamid[30]

Crystal data and structure refinement	
Empirical formula	$C_{14}H_{17}NOS_2$
Formula weight	279.41
Temperature	291(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic

Space group	*P*212121	
Unit cell dimensions	a = 7.6717(2) Å	a= 90°.
	b = 13.1851(5) Å	b= 90°.
	c = 14.4259(5) Å	g = 90°.
Volume	1459.21(8) Å^3	
Z	4	
Density (calculated)	1.272 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.353 mm^{-1}	
F(000)	592	
Crystal size	? x ? x ? mm^3	
Theta range for data collection	2.09 to 29.16°.	
Index ranges	-9<=h<=10, -18<=k<=18, -19<=l<=19	
Reflections collected	17673	
Independent reflections	3920 [R(int) = 0.0607]	
Completeness to theta = 29.16°	99.3 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_2	
Data / restraints / parameters	3920 / 0 / 170	
Goodness-of-fit on F_2	1.285	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0347, wR2 = 0.0831	
R indices (all data)	R1 = 0.0354, wR2 = 0.0835	
Absolute structure parameter	0.51(7)	
Largest diff. peak and hole	0.263 and -0.150 e.Å^{-3}	

Bond lengths [Å] and angles [°]			
S(1)-C(5)	1.8024(16)	C(10)-H(102)	0.9600
S(1)-C(1)	1.8283(15)	C(10)-H(103)	0.9600
S(2)-C(11)	1.6527(16)	C(12)-C(13)	1.512(2)
O(1)-C(2)	1.2187(18)	C(12)-H(121)	0.9700
N(1)-C(11)	1.325(2)	C(12)-H(122)	0.9700
N(1)-C(12)	1.4609(19)	C(13)-C(14)	1.505(3)
N(1)-H(1)	0.87(2)	C(13)-H(131)	0.9700
C(1)-C(2)	1.528(2)	C(13)-H(132)	0.9700
C(1)-C(11)	1.532(2)	C(14)-H(141)	0.9600
C(1)-C(10)	1.534(2)	C(14)-H(142)	0.9600
C(2)-C(3)	1.484(2)	C(14)-H(143)	0.9600
C(3)-C(9)	1.397(2)	C(5)-S(1)-C(1)	99.74(7)
C(3)-C(4)	1.399(2)	C(11)-N(1)-C(12)	123.89(15)
C(4)-C(6)	1.397(2)	C(11)-N(1)-H(1)	117.4(13)
C(4)-C(5)	1.504(2)	C(12)-N(1)-H(1)	118.1(13)
C(5)-H(51)	0.9700	C(2)-C(1)-C(11)	110.51(12)
C(5)-H(52)	0.9700	C(2)-C(1)-C(10)	112.39(13)
C(6)-C(7)	1.371(3)	C(11)-C(1)-C(10)	109.19(13)
C(6)-H(61)	0.9300	C(2)-C(1)-S(1)	102.54(10)
C(7)-C(8)	1.372(4)	C(11)-C(1)-S(1)	115.41(10)
C(7)-H(71)	0.9300	C(10)-C(1)-S(1)	106.71(11)
C(8)-C(9)	1.377(3)	O(1)-C(2)-C(3)	121.34(15)
C(8)-H(81)	0.9300	O(1)-C(2)-C(1)	121.40(14)
C(9)-H(91)	0.9300	C(3)-C(2)-C(1)	117.19(12)
C(10)-H(101)	0.9600	C(9)-C(3)-C(4)	119.52(16)
		C(9)-C(3)-C(2)	117.63(16)

C(4)-C(3)-C(2)	122.84(14)	C(13)-C(14)-H(142)	109.5
C(3)-C(4)-C(6)	118.47(16)	H(141)-C(14)-H(142)	109.5
C(3)-C(4)-C(5)	123.30(14)	C(13)-C(14)-H(143)	109.5
C(6)-C(4)-C(5)	118.23(16)	H(141)-C(14)-H(143)	109.5
C(4)-C(5)-S(1)	114.87(11)	H(142)-C(14)-H(143)	109.5
C(4)-C(5)-H(51)	108.6		
S(1)-C(5)-H(51)	108.6	**Torsion angles [°]**	
C(4)-C(5)-H(52)	108.6	C(5)-S(1)-C(1)-C(2)	64.55(10)
S(1)-C(5)-H(52)	108.6	C(5)-S(1)-C(1)-C(11)	-55.64(12)
H(51)-C(5)-H(52)	107.5	C(5)-S(1)-C(1)-C(10)	-177.14(12)
C(7)-C(6)-C(4)	120.9(2)	C(11)-C(1)-C(2)-O(1)	-121.00(16)
C(7)-C(6)-H(61)	119.5	C(10)-C(1)-C(2)-O(1)	1.2(2)
C(4)-C(6)-H(61)	119.5	S(1)-C(1)-C(2)-O(1)	115.47(15)
C(8)-C(7)-C(6)	120.69(19)	C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	61.83(17)
C(8)-C(7)-H(71)	119.7	C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-175.92(14)
C(6)-C(7)-H(71)	119.7	S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-61.70(15)
C(7)-C(8)-C(9)	119.6(2)	O(1)-C(2)-C(3)-C(9)	31.4(2)
C(7)-C(8)-H(81)	120.2	C(1)-C(2)-C(3)-C(9)	-151.41(15)
C(9)-C(8)-H(81)	120.2	O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-149.83(17)
C(8)-C(9)-C(3)	120.7(2)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	27.3(2)
C(8)-C(9)-H(91)	119.6	C(9)-C(3)-C(4)-C(6)	1.4(3)
C(3)-C(9)-H(91)	119.6	C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	-177.32(16)
C(1)-C(10)-H(101)	109.5	C(9)-C(3)-C(4)-C(5)	-178.82(16)
C(1)-C(10)-H(102)	109.5	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	2.5(2)
H(101)-C(10)-H(102)	109.5	C(3)-C(4)-C(5)-S(1)	11.1(2)
C(1)-C(10)-H(103)	109.5	C(6)-C(4)-C(5)-S(1)	-169.17(13)
H(101)-C(10)-H(103)	109.5	C(1)-S(1)-C(5)-C(4)	-42.91(14)
H(102)-C(10)-H(103)	109.5	C(3)-C(4)-C(6)-C(7)	0.0(3)
N(1)-C(11)-C(1)	116.42(14)	C(5)-C(4)-C(6)-C(7)	-179.82(18)
N(1)-C(11)-S(2)	125.57(12)	C(4)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.9(3)
C(1)-C(11)-S(2)	117.92(12)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.5(4)
N(1)-C(12)-C(13)	111.41(14)	C(7)-C(8)-C(9)-C(3)	1.0(4)
N(1)-C(12)-H(121)	109.3	C(4)-C(3)-C(9)-C(8)	-1.9(3)
C(13)-C(12)-H(121)	109.3	C(2)-C(3)-C(9)-C(8)	176.9(2)
N(1)-C(12)-H(122)	109.3	C(12)-N(1)-C(11)-C(1)	-179.89(13)
C(13)-C(12)-H(122)	109.3	C(12)-N(1)-C(11)-S(2)	-3.5(2)
H(121)-C(12)-H(122)	108.0	C(2)-C(1)-C(11)-N(1)	-147.19(14)
C(14)-C(13)-C(12)	111.71(17)	C(10)-C(1)-C(11)-N(1)	88.70(17)
C(14)-C(13)-H(131)	109.3	S(1)-C(1)-C(11)-N(1)	-31.46(17)
C(12)-C(13)-H(131)	109.3	C(2)-C(1)-C(11)-S(2)	36.09(16)
C(14)-C(13)-H(132)	109.3	C(10)-C(1)-C(11)-S(2)	-88.02(15)
C(12)-C(13)-H(132)	109.3	S(1)-C(1)-C(11)-S(2)	151.82(9)
H(131)-C(13)-H(132)	107.9	C(11)-N(1)-C(12)-C(13)	-83.8(2)
C(13)-C(14)-H(141)	109.5	N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	172.01(18)

Hydrogen bonds [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)

N(1)-H(1)...S(1)	0.87(2)	2.559(19)	3.0389(14)	115.8(15)
N(1)-H(1)...O(1)#1	0.87(2)	2.388(19)	3.060(2)	134.5(16)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x,y-1/2,-z+3/2

Tabelle 7-6: Kristallographische Daten zu **139a**

Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$C_{15}H_{21}NO_2S_2$	
Formula weight	311.45	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 8.8394(10) Å	a= 90.416(13)°.
	b = 8.9296(13) Å	b= 92.103(9)°.
	c = 12.0495(13) Å	g = 119.358(9)°.
Volume	828.04(19) $Å^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.249 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.322 mm^{-1}	
F(000)	332	
Crystal size	0.45 x 0.37 x 0.35 mm^3	
Theta range for data collection	2.618 to 24.999°.	
Index ranges	-9<=h<=10, -10<=k<=10, -14<=l<=14	
Reflections collected	6165	
Independent reflections	2879 [R(int) = 0.0867]	
Completeness to theta = 25.242°	95.7 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_2	
Data / restraints / parameters	2879 / 0 / 190	
Goodness-of-fit on F_2	1.012	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0619, wR2 = 0.1833	
R indices (all data)	R1 = 0.0655, wR2 = 0.1869	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.362 and -0.423 e.$Å^{-3}$	

Bond lengths [Å] and angles [°]

S(1)-C(7)	1.818(3)	C(1)-C(6)	1.387(4)
S(1)-C(8)	1.822(3)	C(1)-C(2)	1.405(4)
S(2)-C(9)	1.663(3)	C(1)-C(7)	1.509(4)
O(1)-C(15)	1.291(4)	C(2)-C(3)	1.403(4)
O(1)-H(1)	0.8200	C(2)-C(15)	1.478(4)
O(2)-C(15)	1.223(4)	C(3)-C(4)	1.371(5)
N(1)-C(9)	1.324(4)	C(3)-H(31)	0.9300
N(1)-C(11)	1.476(4)	C(4)-C(5)	1.375(6)
N(1)-H(2)	0.78(4)	C(4)-H(41)	0.9300

C(5)-C(6)	1.370(6)	C(1)-C(7)-H(72)	108.1
C(5)-H(51)	0.9300	S(1)-C(7)-H(72)	108.1
C(6)-H(61)	0.9300	H(71)-C(7)-H(72)	107.3
C(7)-H(71)	0.9700	C(9)-C(8)-C(10)	108.2(3)
C(7)-H(72)	0.9700	C(9)-C(8)-S(1)	115.45(18)
C(8)-C(9)	1.520(4)	C(10)-C(8)-S(1)	106.8(2)
C(8)-C(10)	1.539(4)	C(9)-C(8)-H(81)	108.7
C(8)-H(81)	0.9800	C(10)-C(8)-H(81)	108.7
C(10)-H(101)	0.9600	S(1)-C(8)-H(81)	108.7
C(10)-H(102)	0.9600	N(1)-C(9)-C(8)	115.1(2)
C(10)-H(103)	0.9600	N(1)-C(9)-S(2)	126.6(2)
C(11)-C(13)	1.513(4)	C(8)-C(9)-S(2)	118.09(19)
C(11)-C(12)	1.517(5)	C(8)-C(10)-H(101)	109.5
C(11)-C(14)	1.522(5)	C(8)-C(10)-H(102)	109.5
C(12)-H(121)	0.9600	H(101)-C(10)-H(102)	109.5
C(12)-H(122)	0.9600	C(8)-C(10)-H(103)	109.5
C(12)-H(123)	0.9600	H(101)-C(10)-H(103)	109.5
C(13)-H(131)	0.9600	H(102)-C(10)-H(103)	109.5
C(13)-H(132)	0.9600	N(1)-C(11)-C(13)	110.4(2)
C(13)-H(133)	0.9600	N(1)-C(11)-C(12)	110.2(2)
C(14)-H(141)	0.9600	C(13)-C(11)-C(12)	111.0(3)
C(14)-H(142)	0.9600	N(1)-C(11)-C(14)	105.0(3)
C(14)-H(143)	0.9600	C(13)-C(11)-C(14)	109.8(3)
C(7)-S(1)-C(8)	102.71(14)	C(12)-C(11)-C(14)	110.3(3)
C(15)-O(1)-H(1)	109.5	C(11)-C(12)-H(121)	109.5
C(9)-N(1)-C(11)	131.7(3)	C(11)-C(12)-H(122)	109.5
C(9)-N(1)-H(2)	113(3)	H(121)-C(12)-H(122)	109.5
C(11)-N(1)-H(2)	115(3)	C(11)-C(12)-H(123)	109.5
C(6)-C(1)-C(2)	117.2(3)	H(121)-C(12)-H(123)	109.5
C(6)-C(1)-C(7)	117.4(3)	H(122)-C(12)-H(123)	109.5
C(2)-C(1)-C(7)	125.4(3)	C(11)-C(13)-H(131)	109.5
C(3)-C(2)-C(1)	119.8(3)	C(11)-C(13)-H(132)	109.5
C(3)-C(2)-C(15)	117.4(3)	H(131)-C(13)-H(132)	109.5
C(1)-C(2)-C(15)	122.8(3)	C(11)-C(13)-H(133)	109.5
C(4)-C(3)-C(2)	120.9(3)	H(131)-C(13)-H(133)	109.5
C(4)-C(3)-H(31)	119.6	H(132)-C(13)-H(133)	109.5
C(2)-C(3)-H(31)	119.6	C(11)-C(14)-H(141)	109.5
C(3)-C(4)-C(5)	119.5(3)	C(11)-C(14)-H(142)	109.5
C(3)-C(4)-H(41)	120.3	H(141)-C(14)-H(142)	109.5
C(5)-C(4)-H(41)	120.3	C(11)-C(14)-H(143)	109.5
C(6)-C(5)-C(4)	120.1(3)	H(141)-C(14)-H(143)	109.5
C(6)-C(5)-H(51)	120.0	H(142)-C(14)-H(143)	109.5
C(4)-C(5)-H(51)	120.0	O(2)-C(15)-O(1)	121.0(3)
C(5)-C(6)-C(1)	122.5(3)	O(2)-C(15)-C(2)	123.7(3)
C(5)-C(6)-H(61)	118.7	O(1)-C(15)-C(2)	115.3(3)
C(1)-C(6)-H(61)	118.7		
C(1)-C(7)-S(1)	116.7(2)	**Torsion angles [°]**	
C(1)-C(7)-H(71)	108.1	C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.2(4)
S(1)-C(7)-H(71)	108.1	C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	177.0(3)

C(6)-C(1)-C(2)-C(15)	177.5(3)	C(11)-N(1)-C(9)-C(8)	-171.2(3)
C(7)-C(1)-C(2)-C(15)	-4.3(4)	C(11)-N(1)-C(9)-S(2)	3.0(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.8(5)	C(10)-C(8)-C(9)-N(1)	90.2(3)
C(15)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.6(3)	S(1)-C(8)-C(9)-N(1)	-29.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.9(5)	C(10)-C(8)-C(9)-S(2)	-84.6(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.0(6)	S(1)-C(8)-C(9)-S(2)	155.91(16)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-1.1(6)	C(9)-N(1)-C(11)-C(13)	-65.7(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	2.2(5)	C(9)-N(1)-C(11)-C(12)	57.3(4)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	-176.2(3)	C(9)-N(1)-C(11)-C(14)	176.1(3)
C(6)-C(1)-C(7)-S(1)	-105.5(3)	C(3)-C(2)-C(15)-O(2)	-165.1(3)
C(2)-C(1)-C(7)-S(1)	76.3(3)	C(1)-C(2)-C(15)-O(2)	16.1(5)
C(8)-S(1)-C(7)-C(1)	64.8(2)	C(3)-C(2)-C(15)-O(1)	14.9(4)
C(7)-S(1)-C(8)-C(9)	-83.6(2)	C(1)-C(2)-C(15)-O(1)	-163.9(3)
C(7)-S(1)-C(8)-C(10)	156.0(2)		

Hydrogen bonds [Å and °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(2)...S(1)	0.78(4)	2.47(3)	2.985(3)	125(3)
O(1)-H(1)...O(2)#1	0.82	1.91	2.636(4)	147.1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y,-z+1