

Department Chemie der Technischen Universität München

**Hochfunktionalisierte 2-Oxazolinspaltprodukte ausgehend  
von 2-Isocyanometallaten als Grundlage für neuartige  
Multikomponentenreaktionen**

Michael Umkehrer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Peter Schieberle

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hiller
2. Priv.-Doz. Dr. Alexander Dömling

Die Dissertation wurde am 23. September 2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 14. Oktober 2004 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2003 bis September 2004 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hiller bei der Firma Priaton sowie am Department Chemie der Technischen Universität München angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Lehrer Herrn

**Prof. Dr. Wolfgang Hiller**

für die interessante Themenstellung, das andauernde Interesse an meiner Arbeit, sowie für das unschätzbare hohe Maß an Freiheit bei der Durchführung meiner Arbeit.

**Mein Dank gilt all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:**

Mein Dank gilt dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Hiller und den Mitarbeitern der Firma PRIATON für die freundliche Arbeitsatmosphäre.

Bedanken möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. Christoph Burdack und Herrn Dr. Jürgen Kolb für die anregenden Diskussionen und wertvollen Tipps während der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Ivar Ugi (Emeritus) danke ich sehr herzlich dafür, daß er mein Interesse an Multikomponentenreaktionen geweckt hat.

Mein Dank gilt auch meinen Praktikanten, die durch ihr engagiertes Arbeiten zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Helene und Manfred Umkehrer, die mir das Chemiestudium ermöglichten, sowie meiner langjährigen Freundin Anita Welzenbach und ihrer Familie, die mich während des Studiums immer unterstützt haben.

## Abkürzungsverzeichnis:

°C	Grad Celsius
$\delta$	Chemische Verschiebung
Abb.	Abbildung
Ar	Aryl
A-3(4)CR	Asinger-Drei(Vier)komponentenreaktion
Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
B-3CR	Bignelli-Dreikomponentenreaktion
BB-4CR	Bucherer-Bergs-Vierkomponentenreaktion
BuLi	Butyllithium
3-CR	Dreikomponentenreaktion
4-CR	Vierkomponentenreaktion
DA	Diels-Alder
DCM	Dichlormethan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett
ddd	Dublett von Dublett von Dublett
DIPEA	Diisopropylethylamin
dt	Dublett von Triplett
EE	Essigester
ESI	Electro Spray Ionisation
Et	Ethyl
g	Gramm
h	Stunde
Ha-3CR	Hantzsch-Dreikomponentenreaktion
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOAc	Essigsäure
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
HV	Liter
IMCR	Isocyanid unterstützte Multikomponentenreaktion

J	Kopplungskonstante (NMR)
KOtBu	Kalium-tert.-butylat
M <sup>+</sup>	Mutterion
MCR	Multicomponent Reaction / Multikomponentenreaktion
Me	Methyl
MeO	Methoxy
MeOH	Methanol
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie/-spektrum
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
P-3CR	Passerini-Dreikomponentenreaktion
ppm	parts per million
Ph	Phenyl
RCR	Ring Closing Reaction
RCM	Ring Closing Metathesis
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
S-3CR	Strecker-Dreikomponentenreaktion
Sdp.	Siedepunkt
S <sub>N</sub> Ar	nukleophile aromatische Substitution
Tab.	Tabelle
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TosMIC	Tosylmethyloisocyanid
Ts	Tosyl / Toluolsulfonyl
U-4CR	Ugi-Vierkomponentenreaktion
U-4C-3CR	Ugi-4-Zentren-3-Komponentenreaktion
U-5C-4CR	Ugi-5-Zentren-4-Komponentenreaktion
UDC	Ugi/DeBoc/Coupling
UV	Ultraviolett

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>5</b>
<b>3.1</b>	<b>2-Oxazoline als Syntheseplattform</b>	<b>5</b>
3.1.1	Synthesestrategien	6
3.1.1.1	$\alpha$ -Metallierung von Isocyaniden	8
3.1.1.2	NaCN- Methode	10
3.1.2	Abbau- und Folgereaktionen	11
3.1.2.1	Hydrogenolyse zum Formamid	11
3.1.2.2	Reduktion zu $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -( <i>N</i> -methylamino)-ethanolen	12
3.1.2.3	Umsetzung mit Aminen zu Imidazolen	13
3.1.2.4	Umsetzung mit Basen zu Oxazolinen	13
3.1.2.5	Baseninduzierte Ringöffnung zu Vinylformamiden	14
3.1.2.6	Umsetzung mit wässriger Säure zu 2-Aminoalkoholen	14
3.1.2.7	Umsetzung zu 2-Hydroxyformamiden	15
3.1.2.8	Umsetzung zu 2-Isocyanoalkoholen	15
3.1.2.9	Umsetzung zu 2,3-Dihydroxypropansäureamiden via U-4C-3CR	16
<b>3.2</b>	<b>Multikomponentenreaktion ( MCR)</b>	<b>17</b>
3.2.1	Historische Entwicklung	18
3.2.1.1	Beispiele aktueller auf Isocyaniden basierender MCRs	21
3.2.2	Die Ugi- Reaktion (U-4CR)	26
3.2.2.1	Die Rolle der Isocyanide und deren Entwicklung	26
3.2.2.2	Die Produktvielfalt der U-4CR	28
3.2.2.3	Der Mechanismus der U-4CR	30
3.2.3	3-Dimethylamino-2-isocyano-acrylate in der Heterocyclensynthese	32
3.2.3.1	Thiazol U-4CR	33

3.2.3.2	Bicyclische Tetrazole via U-4CR	34
3.2.4	Spaltbare Komponenten in der IMCR	35
3.2.4.1	Spaltbare Isocyanide in der IMCR	37
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Oxazolinsynthesen</b>	<b>41</b>
4.1.1	Variation des Substitutionsmusters der 2-Oxazoline in 4-Position	42
4.1.2	Variation des Substitutionsmusters der 2-Oxazoline in 5-Position	43
4.1.3	2-Oxazoline durch Anwendung der NaCN-Methode	44
4.1.4	2-Oxazoline durch $\alpha$ -Metallierung von Isocyaniden	48
<b>4.2</b>	<b>Abbau- und Folgeprodukte der 2-Oxazoline</b>	<b>49</b>
4.2.1	Vinyl-Formamide	49
4.2.1.1	Bromierte Vinylformamide	50
4.2.1.2	Vinylisocyanide	51
4.2.1.3	Bromierte Vinylisocyanide	52
4.2.2	2-Isocyanoethylalkohole und deren Derivate	53
4.2.2.1	2-Isocyanoethylalkohole	54
4.2.2.2	2-Isocyanoethylcarbonsäureester	55
4.2.2.3	2-Isocyanoethyl-alkylcarbonate	55
4.2.3	2-Hydroxy-Formamide	56
4.2.3.1	2-Isocyanoethyltosylate	57
<b>4.3</b>	<b>3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester in der Heterocyclensynthese</b>	<b>59</b>
4.3.1	2,4,5-trisubstituierte Thiazole durch Einsatz von 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-5C-4CR	60
4.3.1.1	Aufbau von Thiazol-Building-Blocks durch den Einsatz spaltbarer Aminkomponenten	63
4.3.2	Bicyclische Tetrazole durch Einsatz von 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-5C-4CR	65

4.3.3	6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäureester durch Einsatz von 3-Brom-2-Isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-4C-3CR	66
<b>4.4</b>	<b>Einsatz von 2-Isocyanoethyl-alkylcarbonaten als spaltbare Isocyanide in der U-4CR</b>	<b>67</b>
4.4.1	Variation der Basenstärke	69
<b>4.5</b>	<b>Tetrazolopiperazine durch den Einsatz von 2-Isocyanoethyl-tosylaten als alkylierende Isocyanide in der U-5C-4CR</b>	<b>72</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Abstract</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>78</b>
<b>7.1</b>	<b>Allgemeine Arbeitstechnik und Analytik</b>	<b>78</b>
<b>7.2</b>	<b>Oxazolinsynthesen</b>	<b>81</b>
7.2.1	2-Oxazolinsynthese durch Anwendung der NaCN-Methode	81
7.2.1.1	5-Phenyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>98</b>	82
7.2.1.2	5-Isopropyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>99</b>	83
7.2.1.3	5-Tolyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>100</b>	83
7.2.1.4	5-Styryl-4-tosyl-2-oxazolin <b>101</b>	84
7.2.1.5	5-Spiro-cyclohexan-4-tosyl-2-oxazolin <b>102</b>	84
7.2.1.6	5-Benzyloxymethyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>103</b>	85
7.2.1.7	5-( <i>N</i> - <i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)-aminomethyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>104</b>	86
7.2.1.8	5-(4-Methoxyphenyl)-4-tosyl-2-oxazolin <b>105</b>	86
7.2.1.9	5-(4-Nitrophenyl)-4-tosyl-2-oxazolin <b>106</b>	87
7.2.1.10	5-(4-Bromphenyl)-4-tosyl-2-oxazolin <b>107</b>	88
7.2.1.11	5-Propenyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>108</b>	88
7.2.1.12	5-Dimethoxymethyl-5-methyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>109</b>	89



## Inhaltsverzeichnis

---

7.2.1.13	5-Ethoxycarbonyl-5-methyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>110</b>	89
7.2.1.14	5,5-Dimethyl-4-tosyl-2-oxazolin <b>111</b>	90
7.2.1.15	4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-2-oxazolin <b>112</b>	91
7.2.1.16	4-Ethoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolin <b>113</b>	91
7.2.1.17	4,5-Diethoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolin <b>114</b>	92
7.2.1.18	5-Dimethoxymethyl-4-ethoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolin <b>115</b>	93
7.2.1.19	5,5-Dimethyl-4-ethoxycarbonyl-2-oxazolin <b>116</b>	93
7.2.1.20	4-Methoxycarbonyl-5-phenyl-2-oxazolin <b>117</b>	94
7.2.1.21	4-Methoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolin <b>118</b>	95
7.2.1.22	4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-5-phenyl-2-oxazolin <b>119</b>	95
7.2.1.23	4,5-Dimethyl 4-methoxycarbonyl-2-oxazolin <b>120</b>	96
7.2.2	2-Oxazolinsynthese durch $\alpha$ -Metallierung von Isocyaniden	97
7.2.2.1	5-Phenyl-2-oxazolin <b>122</b>	97
7.2.2.2	5-Isopropyl-2-oxazolin <b>123</b>	98
7.2.2.3	5,5-Dimethyl-2-oxazolin <b>124</b>	98
7.2.2.4	4,5-Diphenyl-2-oxazolin <b>125</b>	99
7.2.2.5	5-Methyl-4-phenyl-2-oxazolin <b>126</b>	100
<b>7.3</b>	<b>Abbau- und Folgeprodukte der 2-Oxazoline</b>	<b>100</b>
7.3.1	Vinyl-Formamide	100
7.3.1.1	2-Tolyl-1-tosyl-vinylformamid <b>130</b>	101
7.3.1.2	2-Phenyl-1-tosyl-vinylformamid <b>131</b>	102
7.3.1.3	2-Formylamino-4-methyl-pent-2-en-säureethylester <b>132</b>	103
7.3.1.4	2-Formylamino-but-2-en-säuremethylester <b>133</b>	103
7.3.1.5	2-Formylamino-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester <b>134</b>	104
7.3.1.6	2-Formylamino-3-phenyl-acrylsäuremethylester <b>135</b>	105
7.3.1.7	2-Formylamino-3-phenyl-acrylsäuremethylester <b>136</b>	105
7.3.1.8	4- <i>N-tert.</i> -Butoxycarbonylamino-2-formylamino-but-2-en-säuremethylester <b>137</b>	106
7.3.1.9	3-(2- <i>N-tert.</i> -Butoxycarbonyl-aminophenyl)-2-formylamino-acrylsäuremethylester <b>138</b>	106

## Inhaltsverzeichnis

---

7.3.1.10	<i>N</i> -[1-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-2-phenyl-vinyl]-formamid <b>139</b>	107
7.3.2	Bromierte Vinylformamide	108
7.3.2.1	3-Brom-2-formylamino-4-methyl-pent-2-en-säureethylester <b>141</b>	108
7.3.2.2	(E)-3-Brom-2-formylamino-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester <b>142</b>	109
7.3.2.3	(Z)-3-Brom-2-formylamino-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester <b>143</b>	109
7.3.2.4	3-Brom-2-formylamino-3-phenyl-acrylsäuremethylester <b>144</b>	110
7.3.2.5	3-Brom-4-( <i>N-tert.</i> -butoxycarbonylamino)-2-formylamino-but-2-en-säuremethylester <b>145</b>	111
7.3.2.6	3-Brom-3-( <i>N-2-tert.</i> -Butoxycarbonylamino-phenyl)-2-formylamino-acrylsäuremethylester <b>146</b>	111
7.3.2.7	<i>N</i> -[2-Brom-1-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-2-phenyl-vinyl]-formamid <b>147</b>	112
7.3.3	Vinylisocyanide	113
7.3.3.1	2-Tolyl-1-tosyl-vinylisocyanid <b>149</b>	113
7.3.3.2	2-Phenyl-1-tosyl-vinylisocyanid <b>150</b>	114
7.3.4	Bromierte Vinylisocyanide	115
7.3.4.1	(E)-3-Brom-2-isocyano-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester <b>152</b>	115
7.3.4.2	(Z)-3-Brom-2-isocyano-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester <b>153</b>	115
7.3.4.3	3-Brom-2-isocyano-3-phenyl-acrylsäuremethylester <b>154</b>	116
7.3.4.4	<i>N</i> -(4-Methyl-piperazin)-3-brom-2-isocyano-3-phenyl-acrylsäureamid <b>155</b>	116
7.3.5	2-Isocyanoethylalkohole und deren Derivate	117
7.3.5.1	2-Isocyanoethylalkohole	117
7.3.5.1.1	2-Isocyano-1-methyl-ethanol <b>158</b>	117
7.3.5.1.2	2-Isocyano-1-phenyl-ethanol <b>159</b>	118
7.3.5.2	2-Isocyanoethylcarbonsäureester	119
7.3.5.2.1	Essigsäure-2-isocyano-1-methyl-ethyl ester <b>160</b>	119

## Inhaltsverzeichnis

---

7.3.5.3	2-Isocyanoethyl-alkyl-carbonate	120
7.3.5.3.1	(2-Isocyano-2-methyl-propyl)-methyl-carbonat <b>161</b>	120
7.3.5.3.2	1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-methylcarbonat <b>162</b>	121
7.3.5.3.3	1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-ethylcarbonat <b>163</b>	122
7.3.5.3.4	1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-allylcarbonat <b>164</b>	122
7.3.5.3.5	1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-benzylylcarbonat <b>165</b>	123
7.3.6	2-Hydroxy-Formamide	124
7.3.6.1	2-Formylamino-3-hydroxy-3-methyl-buttersäureethylester <b>168</b>	124
7.3.6.2	2-Formylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propansäureethylester <b>169</b>	125
7.3.6.3	4,4-Dimethoxy-2-formylamino-3-hydroxy-3-methyl- buttersäureethylester <b>170</b>	125
7.3.6.4	<i>N</i> -Formyl-aminoethanol <b>172</b>	126
7.3.7	2-Isocyanoalkyltosylate	127
7.3.7.1	2-Isocyanoethyltosylat <b>173</b>	127
7.3.7.2	4,4-Dimethoxy-2-isocyano-3-methyl-3-tosyl-buttersäureethylester <b>174</b>	128
<b>7.4</b>	<b>2,4,5-trisubstituierte Thiazole durch den Einsatz von 3-Alkyl-3- brom-2-isocyano-acrylsäureestern in der U-5C-4CR</b>	<b>129</b>
7.4.1	2-[1-(Benzoyl-benzyl-amino)-ethyl]-5-isopropyl-thiazol-4- carbonsäuremethylester <b>187</b>	129
7.4.2	2-[1-(Acetyl-benzyl-amino)-ethyl]-5-isopropyl-thiazol-4- carbonsäuremethylester <b>188</b>	130
7.4.3	2-[1-(Benzoyl-benzyl-amino)-ethyl]-5-phenyl-thiazol-4- carbonsäuremethylester <b>189</b>	131
7.4.4	2-[1-(Acetyl-benzyl-amino)-ethyl]-5-phenyl-thiazol-4- carbonsäuremethylester <b>190</b>	132
7.4.5	2-[(Acetyl-benzyl-amino)-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-5-isopropyl- thiazol-4-carbonsäuremethylester <b>191</b>	133
7.4.6	2-[1-(Acetyl-benzyl-amino)-1-methyl-ethyl]-5-isopropyl-thiazol-4- carbonsäuremethylester <b>192</b>	134

7.4.7	2-[(Acetyl-benzyl-amino)-(4- <i>tert</i> -butoxycarbonylamino-phenyl)-methyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester <b>193</b>	135
7.4.8	2-[(Acetyl-allyl-amino)-phenyl-methyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester <b>194</b>	136
7.4.9	2-[[Acetyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-phenyl-methyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester <b>195</b>	137
7.4.10	2-{1-[Acetyl-(2-ethoxycarbonyl-1-phenyl-ethyl)-amino]-2-methyl-propyl}-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester <b>196</b>	138
7.4.11	2-{Acetyl-[1-(5-isopropyl-4-methoxycarbonyl-thiazol-2-yl)-2-methyl-propyl]-amino}-bernsteinsäurediethylester <b>197</b>	140
7.4.12	<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -{1-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-5-phenyl-thiazol-2-yl]-ethyl}-acetamid <b>198</b>	141
7.4.13	2-(1-Acetylamino-2-methyl-propyl)-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester <b>204</b>	141
<b>7.5</b>	<b>Bicyclische Tetrazole durch den Einsatz von 3-Brom-2-Isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-5C-4CR</b>	<b>142</b>
7.5.1	7-Benzyl-8-isopropyl-6-phenyl-7,8-dihydro-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-pyrazin-5-carbonsäuremethylester <b>207</b>	143
<b>7.6</b>	<b>6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazine-2-carbonsäureester durch den Einsatz von 3-Brom-2-Isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-4C-3CR</b>	<b>144</b>
7.6.1	4-Benzyl-5-isopropyl-6-oxo-3-phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäuremethylester <b>209</b>	144
<b>7.7</b>	<b>Einsatz von 2-Isocyanoethyl-alkyl-carbonaten als spaltbare Isocyanide in der U-4CR</b>	<b>145</b>
7.7.1	Synthese der Ugi-Produkte	145
7.7.1.1	<i>N</i> -[(2-Methoxycarbonyloxy-2-methyl-)-propyl]-2- <i>N'</i> -(acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureamid <b>213</b>	146

7.7.1.2	<i>N</i> -[(2-Ethoxycarbonyloxy-2-methyl-)-propyl]-2- <i>N'</i> -(acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureamid <b>214</b>	147
7.7.1.3	<i>N</i> -[(2-Allyloxycarbonyloxy-2-methyl-)-propyl]-2- <i>N'</i> -(acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureamid <b>215</b>	148
7.7.1.4	<i>N</i> -[(2-Benzyloxycarbonyloxy-2-methyl-)-propyl]-2- <i>N'</i> -(acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureamid <b>216</b>	149
7.7.2	Basische Spaltungen der Ugi-Produkte	150
7.7.2.1	2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäuremethylester <b>217</b>	150
7.7.2.2	2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureethylester <b>218</b>	151
7.7.2.3	2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureallylester <b>219</b>	152
7.7.2.4	2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäurebenzylester <b>220</b>	152
7.7.2.5	Variation der Basenstärke	153
7.7.3	1,4-Benzodiazepin-2,5-dione	155
7.7.3.1	3-Isopropyl-4- <i>N</i> -benzyl-1,4-benzodiazepin-2,5-dion <b>221</b>	155
<b>7.8</b>	<b>Tetrazolopiperazine durch den Einsatz von 2-Isocyanoethyltosylaten in der U-5C-4CR</b>	<b>156</b>
7.8.1	7-Benzyl-8-isopropyl-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin <b>223</b>	156
7.8.2	8-Isopropyl-7-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-piperazin <b>224</b>	157
7.8.3	7-Benzyl-8-(4-methoxyphenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin <b>225</b>	158
7.8.4	7-Benzyl-8-(4-methoxycarbonylphenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-piperazin <b>226</b>	159
7.8.5	7-Benzyl-8-(4-tert-butoxycarbonylamino-phenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-piperazin <b>227</b>	160
7.8.6	8-Isopropyl-7-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-piperazin <b>228</b>	160
7.8.7	7-(2,2-Dimethoxyethyl)-8-phenyl-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin <b>229</b>	161
7.8.8	7-(2-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-methoxyphenyl)-tetrazolo-[1,5- $\alpha$ ]piperazin <b>230</b>	162
7.8.9	7-(2,2-Dimethoxyethyl)-8-(4-methoxycarbonylphenyl)-tetrazolo-[1,5- $\alpha$ ] piperazin <b>231</b>	163

## **Inhaltsverzeichnis**

---

<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>164</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>172</b>

# 1 Einleitung

Die kombinatorische Chemie hat sich in den letzten Jahren zu einer der effizientesten Methoden für das Auffinden pharmakologisch relevanter Leitstrukturen entwickelt<sup>[1,2,3]</sup>. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, durch eine entsprechende Eduktauswahl, eine durch eine Multikomponentenreaktion (MCR) zugängliche Grundstruktur in einer Vielzahl von Variationen zu erhalten<sup>[4,5,6,7,8]</sup>. Die Entdeckung von vielseitigen und effizienten Synthesemethoden für eine breite Palette pharmakologisch interessanter Strukturen ist Voraussetzung für das Erstellen großer und differenzierter Substanzbibliotheken, die sich vielfach auch auf die Grundstruktur von Naturstoffen stützen<sup>[9,10,11]</sup>. Die enorme Variabilität der MCR ermöglicht das Anlegen solch großer Substanzbibliotheken, die sich bei der Suche nach neuen pharmakologisch aktiven Strukturen als sehr nützlich erweisen. Die MCR stellt somit eine höchst effektive Synthesestrategie dar, da die Anzahl der möglichen Produkte exponentiell mit der Anzahl der Edukte steigt<sup>[12,13]</sup>.

Innerhalb der Multikomponentenchemie stellt die von *I. Ugi* entwickelte Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR), eine auf einem Isocyanid basierende Multikomponentenreaktion (IMCR), wohl die Reaktion mit der höchsten Diversität dar<sup>[14,15]</sup>.

Die gewaltige Produktvielfalt resultiert nicht zuletzt daraus, daß die meisten Eduktklassen in einer enormen Variabilität erhältlich sind. Lediglich der Zugang zu den Isocyaniden ist etwas eingeschränkt. Gerade deswegen ergeben sich große Freiräume bezüglich der Entwicklung und Synthese neuer Isocyanide, die dann einen Zugang zu völlig neuen Reaktionstypen und damit zum kombinatorischen Aufbau der verschiedensten Substanzklassen eröffnen.

Durch die Entwicklung neuer Reaktionstypen will man der ständig angestrebten „idealen Synthese“<sup>[16,17]</sup> näher kommen. Hierfür ist bei den eben erwähnten IMCRs vor allem der effektive Zugang zu neuen Isocyaniden notwendig.

Da dieser Zugang aber bei verschiedenen Strukturtypen auf Grund mangelnder Stabilität nicht immer gegeben ist, haben Armstrong et al. das Konzept des „universal isocyanide“ vorgeschlagen<sup>[18,19]</sup>.

Hierbei handelt es sich um Isocyanide, die sich nach der Reaktion in die vielfältigsten Funktionalitäten überführen lassen, was Ugi-Produkte zu wichtigen Building Blocks macht, die in einer anschließenden MCR oder sequentiellen Synthese weiter umgesetzt werden können.

Einen überaus effektiven Zugang zu den verschiedensten, hochfunktionalisierten und spaltbaren Isocyaniden bietet die Substanzklasse der 2-Oxazoline. Diese lassen sich besonders vorteilhaft aus  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden und entsprechenden Carbonylverbindungen synthetisieren. Der dadurch gegebene effektive Zugang zu komplexen 2-Oxazolinen und deren Folgeprodukten kann völlig neue Synthesestrategien von Heterocyclen eröffnen.

Ein besonders erwähnenswertes Folgeprodukt stellen hierbei hoch komplexe Vinylisocyanide dar, die zum Aufbau von pharmakologisch relevanten Heterocyclen via MCR verwendet werden können<sup>[20,21,22,23,24,25,26,27,28]</sup>.

Hierbei ist noch anzumerken, daß das Oxazolin-System schon seit längerer Zeit als Ausgangsverbindung für die Synthese anderer Heterocyclen, wie zum Beispiel Oxazole und Oxazolidine bekannt ist<sup>[29]</sup>.

Somit ermöglicht die Substanzklasse der 2-Oxazoline, die selbst häufig Bestandteil pharmakologisch aktiver Verbindungen ist<sup>[30,31,32,33]</sup>, einen breiten Zugang zu den wichtigen, biologisch aktiven Substanzklassen der Thiazole, Oxazole, Imidazole und Oxazolidine<sup>[34,35,36,37,38,39,40,41,42]</sup>.

Viele Naturstoffe mit den eben genannten Strukturelementen wurden aus Bakterien oder aus marinen Quellen isoliert<sup>[43,44,45,46]</sup> und weisen häufig außergewöhnliche pharmakologische Aktivitäten auf, wodurch sie in den Mittelpunkt aktueller Forschungen gerückt sind<sup>[47,48,49,50,51,52]</sup>.

In der folgenden Abbildung 1-1 sind einige Beispiele von pharmakologisch aktiven Strukturen gezeigt.



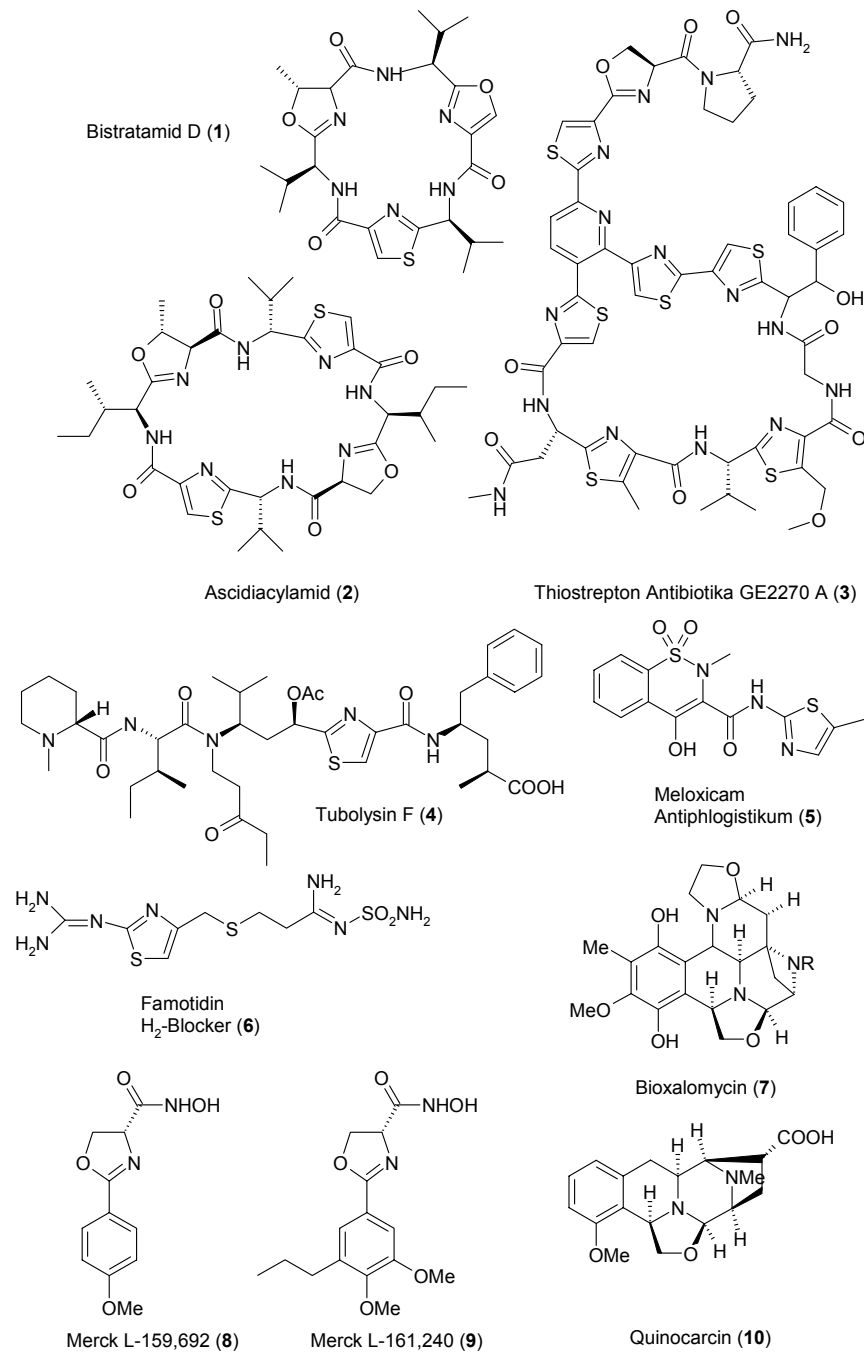


Abbildung 1-1: Naturstoffe und Pharmaka, die das Thiazol, Oxazol, Oxazolidin oder Oxazolinmotiv beinhalten.

## 2 Aufgabenstellung

Das Ziel der folgenden Arbeit lässt sich in mehrere Teilbereiche untergliedern. Zunächst soll eine möglichst umfangreiche 2-Oxazolindatenbank, als Grundlage für eine Syntheseplattform erstellt werden. Die Synthese der hoch komplexen 2-Oxazoline soll aus  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden und hochfunktionalisierten Carbonylverbindungen erfolgen. Basierend auf der dargestellten Syntheseplattform der 2-Oxazoline sollen drei Klassen von Abbauprodukten genauer untersucht werden. Hier seien im Speziellen die Produktklassen der Vinylformamide, der 2-Isocyanoalkohole und die Klasse der 2-Hydroxyformamide genannt. Die daraus resultierenden hochfunktionalisierten Isocyanide sollen anschließend in neuartigen Multikomponentenreaktionen eingesetzt werden.

## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 2-Oxazoline als Syntheseplattform

Das enorme chemische Potential des 2-Oxazolinsystems, einem einfachen cyclischen Iminoether, als maskierte Carbonsäure ist seit über 100 Jahren bekannt<sup>[29]</sup>. Es gibt aber noch eine Vielzahl weiterer Anwendungen dieses Systems, über die die folgende Abbildung einen kurzen Überblick geben soll. Sie zeigt die große Vielfalt an Folge- und Abbauprodukten, deren Nutzen für die organische Synthese im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher erläutert werden soll.

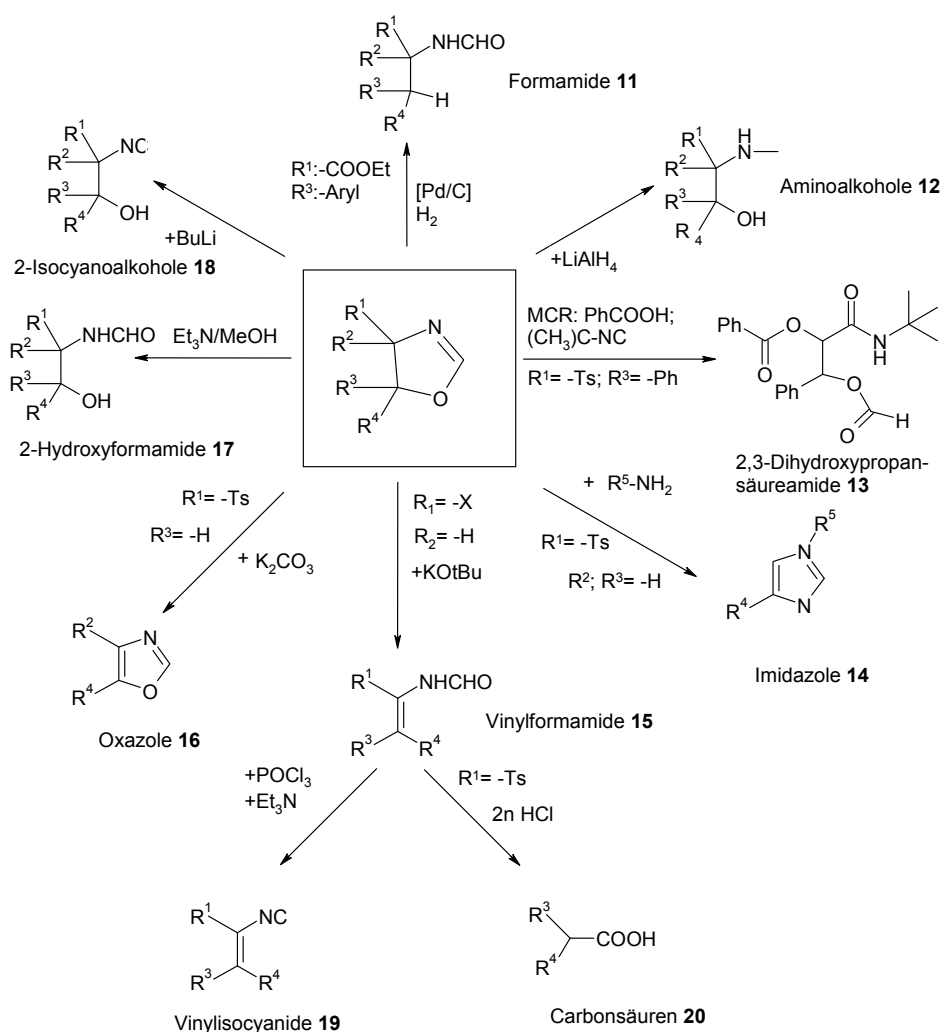


Abbildung 3-1: Übersicht über die Reaktionen von 2-Oxazolinen

### 3.1.1 Synthesestrategien

Im folgenden Abschnitt werden Methoden zur einfachen und effektiven Synthese von 2-Oxazolinen **27** aufgezeigt.

Es werden generell Aldehyde und Ketone mit  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden **21** zu 2-Oxazolinen **27** umgesetzt. Hierbei treten die Carbonylladdukte (Alkoholate) **22** und die tautomeren 2-metallierten 2-Oxazoline **23** als Zwischenstufen auf, die nach Wasserzugabe oder besser Methanolzugabe in 2-Oxazoline **27** übergehen<sup>[53]</sup>.

Es liegt dabei ein mobiles Tautomerengleichgewicht vor. Man kann deshalb durch Zugabe von Eisessig unmittelbar nach der Carbonylzugabe die 2-Isocyanoalkohole **26** isolieren. Im alkalischen Milieu hingegen ist die Protonierung des Alkoholats reversibel, weshalb man 2-Oxazoline **27** erhält.

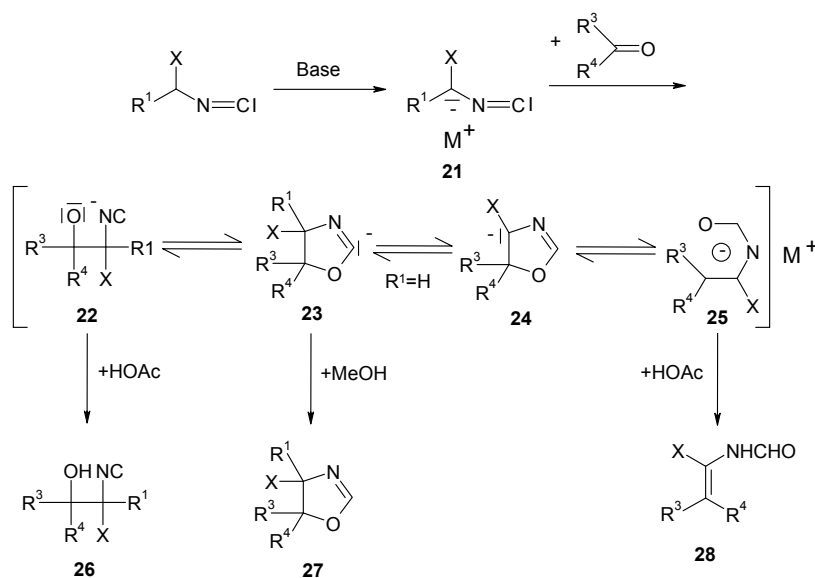


Abbildung 3-2: Zwischenstufen der 2-Oxazolinsynthese

Der Vorteil dieser Oxazolinsynthese besteht darin, dass es während der Umsetzung zur Knüpfung der C4-C5-Bindung kommt. Die konventionellen Oxazolinsynthesen gehen demgegenüber von 2-Aminoalkoholen aus, welche oft nur sehr schwer zugänglich sind. Außerdem ist die Umwandlung der 2-Aminoalkohole in 2-unsubstituierte 2-Oxazoline problematisch<sup>[54]</sup>.

Der Reaktionsverlauf von  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden **21**, die am metalltragenden Kohlenstoff neben einem Wasserstoffatom noch einen stark acidifizierenden Substituenten X tragen, und Carbonylverbindungen gestaltet sich in aprotischen Lösungsmitteln vollständig anders<sup>[55]</sup>. Hierbei erfährt das metallierte 2-Oxazolin **23** eine 1,3-Protonen-Verschiebung zu einem durch einen Akzeptorsubstituenten X stabilisierten Anion **24**<sup>[56]</sup>. Dieses Carbanion **24**, das isoelektronisch mit einem Cyclopentenyl-Anion ist, unterliegt einer electrocyclischen Ringöffnung zum „Pentadienyl-Anion“ **25**, welches durch saure Aufarbeitung mit Eisessig als Vinylformamid **28** zu isolieren ist.

Die electrocyclische Ringöffnung zum Analogon des Pentadienylanions **25** erfolgt schnell und zumeist schon zwischen  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Außerdem scheint die Auswahl des Metalls eine entscheidende Rolle zu spielen. Erhält man bei Einsatz von Kalium-*tert.*-butylat hauptsächlich Ringöffnung, so führt der Einsatz von Butyllithium hauptsächlich zu 2-Oxazolin<sup>[57]</sup>. Die Ursache hierfür dürfte der mehr kovalente Charakter der Kohlenstoff-Lithium-Bindung sein.

Bei der Umwandlung von **25** nach **28** sind zwei Drehrichtungen möglich. Man fand aber, daß selbst bei recht unterschiedlich raumerfüllenden Substituenten  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  vergleichbare Mengen der beiden Vinylformamid-Isomeren **28** entstehen<sup>[56]</sup>. Daraus läßt sich schließen, dass für beide Drehrichtungen eine etwa gleich hohe Aktivierungsenergie erforderlich ist.

### 3.1.1.1 $\alpha$ -Metallierung von Isocyaniden

Die  $\alpha$ -Metallierung von Isocyaniden wird durch den acidifizierenden Effekt der Isocyanogruppe ermöglicht<sup>[58]</sup>. Als gängige Metallierungsmittel werden je nach C-H- Acidität die in der Carbanionenchemie gängigen Basen wie Natriumhydrid, Natriumethanolat, Kalium-*tert.*-butylat, Butyllithium, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en oder Triethylamin verwendet<sup>[53]</sup>. Die  $\alpha$ -metallierten Isocyanide werden nicht isoliert, sondern unmittelbar weiterverwendet. Metallierbar sind alle Alkylisocyanide, deren zugrundeliegende Kohlenwasserstoffe ebenso acid oder acider sind als Methan. Sekundäre Alkylisocyanide ohne aktivierende Substituenten sind nicht mehr metallierbar, ausgenommen Cyclopropyl- und Cyclobutylisocyanid.

Bei den weniger aciden  $\alpha$ -alkylsubstituierten Isocyaniden muß zur Vermeidung der  $\alpha$ -Addition die Metallierung durch starke, wenig nukleophile Basen wie Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid *in situ* erzwungen werden<sup>[59]</sup>.

Eine Sonderstellung nehmen Isocyanide ein, welche am C3-Atom Donorreste wie z.B. Alkoxy- oder Dialkylaminoreste tragen. In diesem Fall wird die Lithierung durch die Ausbildung eines Chelats beträchtlich begünstigt<sup>[55]</sup>.

Trägt das Isocyanid in  $\beta$ -Stellung eine nukleofuge Abgangsgruppe, so erhält man beim Versuch der Metallierung Olefine<sup>[55]</sup>.

Die metallierten Isocyanide sind thermolabil und zersetzen sich zwischen -60 °C und 0 °C. Wenn höhere Temperaturen für ihre Umsetzung erforderlich sind, erzeugt man sie daher zweckmäßig *in situ*.

Die Bedeutung der  $\alpha$ -metallierten Isocyanide für die organische Synthese beruht auf dem ambivalenten Charakter dieser Reagentien<sup>[53]</sup>. Sie enthalten zum einen ein nucleophiles Zentrum, das metallierte (anionisierte) Kohlenstoffatom, das sich an polare Mehrfachbindungen anlagern kann und zum anderen ein elektrophiles Zentrum, das Isocyanidkohlenstoffatom das die Cyclisierung der Addukte zu Heterocyclen ermöglicht (vgl. Abb. 3-3).

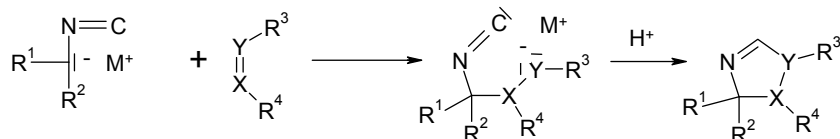


Abbildung 3-3: Synthese von Heterocyclen

Die  $\alpha$ -metallierten Isocyanide sind Synthone für die (hypothetischen)  $\alpha$ -metallierten primären Amine und erlauben die Kettenverlängerung primärer Amine mit Elektrophilen. Primäre Amine sind für die direkte Metallierung nicht hinreichend CH-acid und werden durch das Metallierungsreagenz bevorzugt am Stickstoff metalliert. Deshalb benötigt man Synthone, bei denen die Aminofunktion maskiert ist, die sich auf der Stufe des Amins leicht einführen lassen, gegen Basen stabil sind, möglichst acidifizierend wirken und sich außerdem nach der Kettenverlängerung leicht entfernen lassen<sup>[60]</sup>. Eine Maske, die diesen Forderungen weitgehend entspricht, ist das Kohlenstoffatom der Isocyanidgruppe. Isocyanide lassen sich relativ unkompliziert aus N-Formylaminen<sup>[61,62,63,64,65,66]</sup> oder direkt aus dem Amin<sup>[67,68,69]</sup> gewinnen (vgl. 3.2.2.1). Nach der Umsetzung des metallierten Isocyanids mit Elektrophilen lässt sich das Addukt durch saure Hydrolyse leicht in das Amin überführen.

### 3.1.1.2 NaCN- Methode

Diese Methode bewährt sich besonders bei der Umsetzung von Isocyaniden mit besonders ausgeprägter C-H-Acidität und Carbonylverbindungen zu 2-Oxazolinen. Als Verbindungen mit besonders elektronenziehenden Substituenten sind  $\alpha$ -Isocyanoalkansäureester,  $\alpha$ -Isocyanoalkannitrile, Arensulfonmethylisocyanide und  $\alpha$ -Isocyanomethanphosphonsäureester zu nennen<sup>[55]</sup>.

Vorzugsweise arbeitet man in ethanolischer Lösung, der 5-10 mol % NaCN als Katalysator zugegeben wird. Dadurch stellt sich als Folge partieller Alkoholyse ein schwach basisches und protisches Reaktionsmedium ein, das ausreicht, um das akzeptorsubstituierte Isocyanid in sein Natrium-Derivat **21** zu überführen, welches sich an die Carbonylgruppe addiert<sup>[56]</sup>. Das Primäraddukt **22** cyclisiert zum 2-metallierten Oxazolin **23**, indem sich das Alkoholat-Sauerstoffatom in die Elektronenlücke des Isocyanid-Kohlenstoffs einlagert. Die Protonierung von **23** liefert dann das 2-Oxazolin **24**.

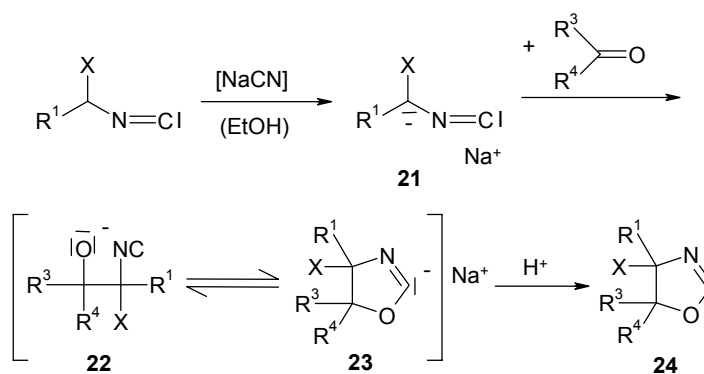


Abbildung 3-4: 2-Oxazolinsynthese über die NaCN-Methode



### 3.1.2 Abbau- und Folgereaktionen

Wie in Abbildung 3-1 gezeigt, lassen sich aus Oxazolinen durch eine geschickte Auswahl der Reaktionsbedingungen die unterschiedlichsten Folge- und Abbauprodukte gewinnen, von denen viele ein großes wissenschaftliches Interesse auf sich ziehen. Dies liegt entweder an ihrer biologischen Aktivität, am Auftreten als Strukturelement in Naturstoffenn, oder an der Verwendung als hochfunktionalisierte Edukte in sich anschließenden Reaktionen.

#### 3.1.2.1 Hydrogenolyse zum Formamid

Die Hydrogenolyse von 5-Aryl-2-oxazolin-4-carbonsäureethylestern in Ethanol mit einem Palladiumkatalysator auf einem Kohleträger führt zu *N*-Formyl-phenylalaninethylestern (vgl. Abb. 3-5)<sup>[70]</sup>. Werden diese Formylverbindungen weiter mit 20%-iger Salzsäure erhitzt, so entstehen Phenylalanine. Dagegen bilden sich bei kurzzeitigem Erwärmen mit Kaliumhydroxid in Ethanol *N*-Formyl-phenylalanine.

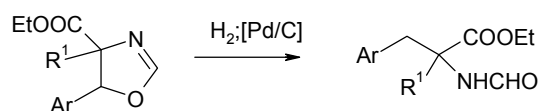


Abbildung 3-5: Hydrogenolytische 2-Oxazolinspaltung

### 3.1.2.2 Reduktion zu $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -(*N*-methylamino)-ethanolen

Durch die Reduktion von 4-Tosyl-2-oxazolinen mit  $\text{LiAlH}_4$  in THF bei Raumtemperatur lassen sich  $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -(*N*-methylamino)-ethanole (Abb. 3-6) mit guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.

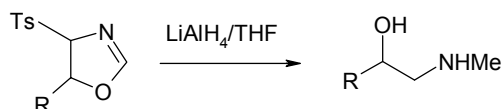
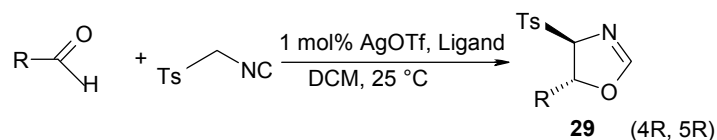


Abbildung 3-6: 2-Oxazolinspaltung mit  $\text{LiAlH}_4$

Durch den Einsatz enantiomerenreiner 4-Tosyl-2-oxazoline **29**, die durch chirale Katalysatoren darstellbar sind, lassen sich optisch aktive  $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -(*N*-methylamino)-ethanole **30** mit einem Enantiomerenüberschuß von bis zu 97% ee gewinnen (vgl. Abb. 3-7)<sup>[71]</sup>.

Als chirale Katalysatoren dienen Silber(I)-Komplexe, die aus Silbertriflat  $\text{AgOTf}$  und Ferrocenliganden aufgebaut werden (Abb. 3-7).



R= Alkyl, Aryl

Ligand:

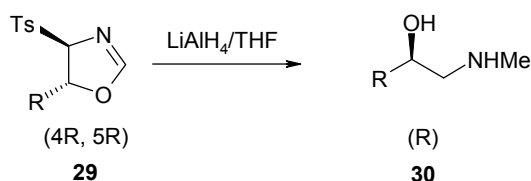
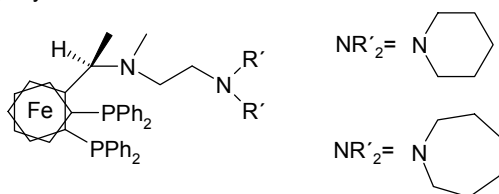


Abbildung 3-7: Reduktion chiraler 2-Oxazoline

### 3.1.2.3 Umsetzung mit Aminen zu Imidazolen

Die Umsetzung von 5-substituierten 4-Tosyl-2-oxazolinen mit Ammoniak in Methanol führt zu 4-substituierten Imidazolen<sup>[72]</sup>. Wenn die Reaktion mit primären Aminen erfolgt, so erhält man im Falle von 5-substituierten 4-Tosyl-2-oxazolinen 1,4-disubstituierte Imidazole (Abb. 3-8).

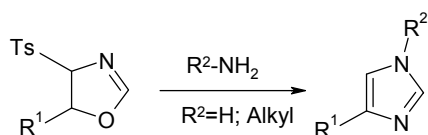


Abbildung 3-8: 2-Oxazoline als Imidazolvorstufen

### 3.1.2.4 Umsetzung mit Basen zu Oxazolen

In Gegenwart von Kaliumcarbonat in Methanol lassen sich aus 5-substituierten 4-Tosyl-2-oxazolinen einfach 5-substituierte Oxazole (Abb. 3-9) gewinnen<sup>[73]</sup>.

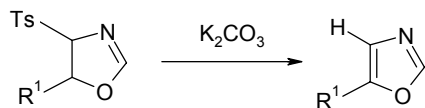


Abbildung 3-9: 2-Oxazoline als Oxazolvorstufen

### 3.1.2.5 Baseninduzierte Ringöffnung zu Vinylformamiden

Die Behandlung von in 4-Position akzeptorsubstituierten 2-Oxazolinen mit Kalium-*tert.*-butylat in THF führt zur Ringöffnung und bei anschließender Neutralisation mit Eisessig zur Bildung von Vinylformamiden<sup>[56]</sup> (vgl. Abb.3-2).

Aus 4-Tosyl-2-oxazolinen **31** lassen sich auf diese Weise 1-Formylamino-1-arylsulfonyl-alkene **32** darstellen, die dazu verwendet werden können, um aus einer Carbonylverbindung die nächsthöhere Carbonsäure **34** zu synthetisieren<sup>[74]</sup>.

Als weitere Anwendung der Vinylformamide sei deren Umsetzung zu Vinylisocyaniden **33** genannt<sup>[75]</sup>, die bekanntlich eine entscheidende Rolle in der Heterocyclensynthese via MCR spielen<sup>[22]</sup>.

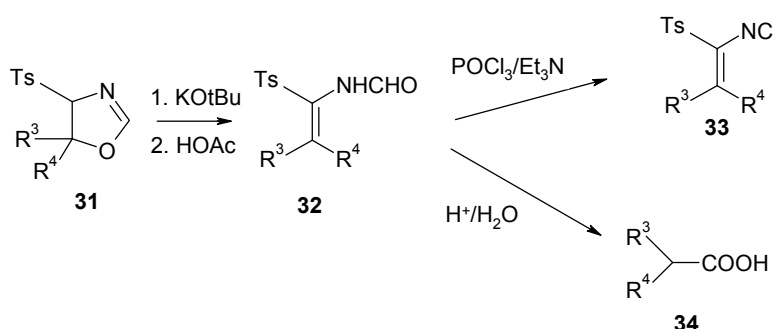


Abbildung 3-10: Baseninduzierte 2-Oxazolinspaltung und Folgereaktionen

### 3.1.2.6 Umsetzung mit wässriger Säure zu 2-Aminoalkoholen

Da es sich bei 2-Oxazolinen um cyclische Iminoether handelt, lassen sich diese leicht sauer hydrolisieren, wodurch sich ein vielfältiger Zugang zu 2-Aminoalkoholen (Abb. 3-11) eröffnet, die auf Grund ihrer biologischen Aktivität von Interesse sind<sup>[76]</sup> und in der Synthese wertvolle 1,2-difunktionelle Synthone darstellen.

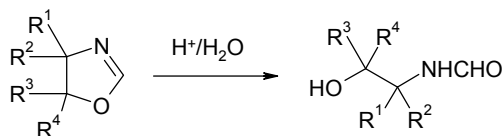


Abbildung 3-11: 2-Oxazolinspaltung durch saure Hydrolyse

### 3.1.2.7 Umsetzung zu 2-Hydroxyformamiden

Die basische Hydrolyse von 4-Ethoxycarbonyl-2-oxazolinen **35**, mit Triethylamin liefert *N*-Formyl-2-hydroxy-aminosäureethylester **36**, die durch Erwärmen mit verdünnter HCl in die 2-Hydroxy-aminosäureethylester **37** überführbar sind<sup>[77]</sup>.

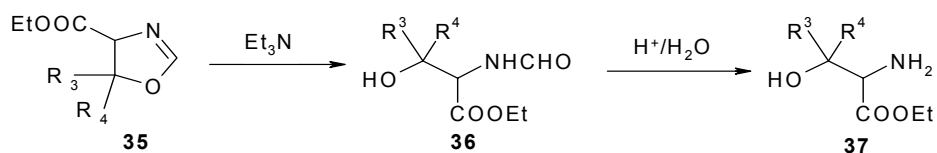


Abbildung 3-12: 2-Oxazolinspaltung durch basische Hydrolyse

### 3.1.2.8 Umsetzung zu 2-Isocyanoalkoholen

Erfolgt die 2-Oxazolinsynthese über eine Metallierung mit Butyllithium, so lassen sich durch eine Neutralisation bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Eisessig bzw. einem geeigneten Abfangreagenz wie Acetanhydrid oder Chlorameisensäure-alkylestern, 2-Isocyanoalkohole bzw. deren Derivate gewinnen<sup>[78]</sup> (vgl. Abb. 3-13).

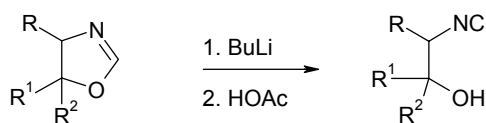


Abbildung 3-13: Synthese von 2-Isocyanoalkoholen

## 3.1.2.9 Umsetzung zu 2,3-Dihydroxypropansäureamiden via U-4C-3CR

Der Einsatz von 4-Tosyl-2-oxazolinen **38** als Iminkomponente in einer neuartigen U-4C-3CR führt zur Bildung von 2,3-Dihydroxypropansäureamiden **42**. Hierbei erfolgt zunächst die Bildung einer Oxazolidinstruktur **39**, die sich durch eine anschließende Substitution und Hydrolyse zur offenkettigen Form **41** umlagert<sup>[79]</sup>. Eine abschließende Hydrolyse des weniger stabilen Zwischenproduktes **41** führt zum stabilen Endprodukt **42**.

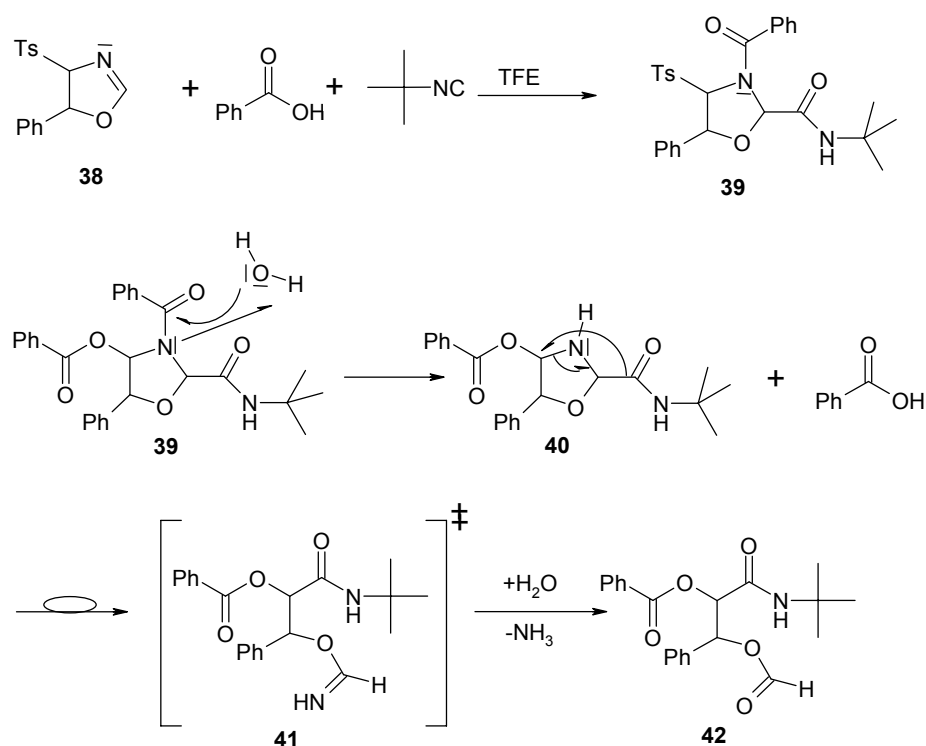


Abbildung 3-14: Vorgeschlagener Mechanismus zur Synthese von 2,3-Dihydroxypropansäureamiden via U-4C-3CR

### 3.2 Multikomponentenreaktion ( MCR)

Multikomponentenreaktionen (MCRs) sind chemische Reaktionen, bei denen mindestens drei Edukte miteinander in einem Reaktionsgefäß umgesetzt werden und ein Produkt bilden, das wesentliche Teile der Edukte enthält<sup>[80]</sup>. Dabei läuft im Allgemeinen eine unterschiedliche Anzahl von Konsekutivreaktionen ab, wonach sich drei Typen von Multikomponentenreaktionen unterscheiden lassen<sup>[81]</sup>:

1. Die verschiedenen Konsekutivreaktionen verlaufen alle reversibel, stellen also chemische Gleichgewichte dar. Hierfür ist die Strecker-Reaktion ein Beispiel.
2. Die einzelnen Reaktionsschritte verlaufen reversibel mit Ausnahme des letzten. Das Produkt wird also in einer irreversiblen Reaktion gebildet, nachdem eine Reihe vorgelagerter Gleichgewichtsschritte durchlaufen wurde. Bei diesem Typus finden sich zumeist die besseren Ausbeuten. Isocyanidgestützte MCRs sind hierfür Beispiele.
3. Alle beteiligten Konsekutivreaktionen sind quasi irreversibel. Zahlreiche enzymkatalysierte biochemische Reaktionen in der Zelle verlaufen nach diesem Typus.

In der klassischen organischen Synthese wird ein gewünschtes Produkt in einem mehrstufigen Prozeß hergestellt. Jeweils nur zwei Edukte werden miteinander umgesetzt und erst zahlreiche hintereinander geschaltete Syntheseschritte führen schließlich zum Endprodukt (sogenannte Multistep-Synthese). Dabei müssen die einzelnen Zwischenprodukte jeweils abgetrennt und aufgereinigt werden, ehe sie im nächsten Reaktionsschritt weiter umgesetzt werden können. Dies bedingt einen erheblichen Arbeits- und Zeitaufwand. Zudem resultieren bei vielstufigen Synthesen oft verschwindende Gesamtausbeuten, da sich diese multiplikativ aus den Ausbeuten der Einzelschritte zusammensetzen.

Hier liegen die gewaltigen Vorteile von MCRs als One-Pot Synthesen, die im folgenden nochmals zusammengefaßt sind<sup>[82]</sup>.

- Einsparung von Zeit,
- von Material,
- von Trennaufwand,
- höhere Ausbeuten als bei vergleichbaren Mehrstufenprozessen,
- weniger Nebenprodukte,
- keine in der chemischen Industrie anmeldepflichtigen Zwischenprodukte (Ökologie!),
- hohe Verallgemeinerbarkeit,
- oft hohe Stereokontrolle,
- höchste Konvergenz.

Auf die besondere Bedeutung der Multikomponentenreaktionen für die kombinatorische Chemie wurde bereits eingangs hingewiesen<sup>[83]</sup>.

### 3.2.1 Historische Entwicklung

Als erste Multikomponentenreaktion läßt sich historisch betrachtet die 1838 von *Laurent* und *Gerhardt* durchgeführte Umsetzung von Bittermandelöl und Ammoniak zur Schiffschen Base des Cyanobenzylamins und Benzaldehyds verstehen<sup>[84]</sup>. In etwas modifizierter Form ist uns diese Synthese als Strecker-Reaktion bekannt, die letztlich  $\alpha$ -Aminosäuren zugänglich macht. 1850 publiziert, gilt diese als die erste dokumentierte MCR und wird auch als Strecker-Dreikomponentenreaktion (S-3CR) bezeichnet<sup>[85]</sup>.

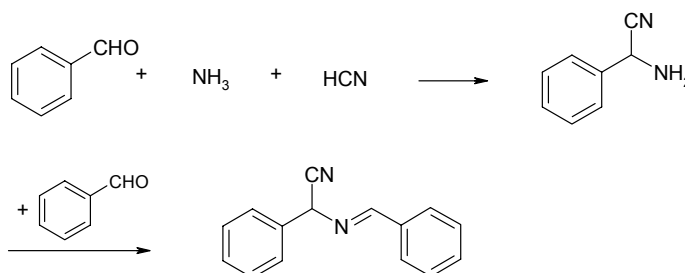


Abbildung 3-15: Umsetzung von Bittermandelöl und Ammoniak



Wichtige und bekannte MCRs sind im folgenden noch einmal zusammengefaßt. Dabei verdienen die Hantzsch-Dreikomponentenreaktion<sup>[86,87]</sup> (Ha-3CR), die Bignelli-Dreikomponentenreaktion<sup>[88]</sup> (B-3CR) und die Bucherer-Bergs-Vierkomponentenreaktion<sup>[89]</sup> (BB-4CR) besondere Erwähnung, da sie den Zugang zu jeweils hochsubstituierten, pharmakologisch interessanten Heterocyclen, nämlich den Pyrrolen, Dihydropyrimidinen und Hydantoinen, schaffen. Die BB-4CR stellt darüber hinaus die erste Vierkomponentenreaktion dar.

Ebenfalls direkt zu cyclischen Produkten führen die Asinger-Drei(Vier)komponentenreaktion<sup>[90,91]</sup> (A-3(4)CR) und die erst 1971 entdeckte Cyclopentenonsynthese nach *Pauson* und *Khand*<sup>[92,93]</sup>. Spezielle industrielle Bedeutung erlangten die Synthesen von *Roelen* und *Reppe*<sup>[94]</sup>.

Die vor allem in der Alkaloidsynthese wichtige Mannich-Dreikomponentenreaktion<sup>[95]</sup> (M-3CR) dürfte die wohl am besten untersuchte MCR sein.

Von spezieller Bedeutung ist sicher noch die Passerini-Dreikomponentenreaktion<sup>[96,97]</sup> (P-3CR), da sie am engsten mit der Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR) verwandt ist und die erste auf Isocyaniden basierende MCR darstellt.

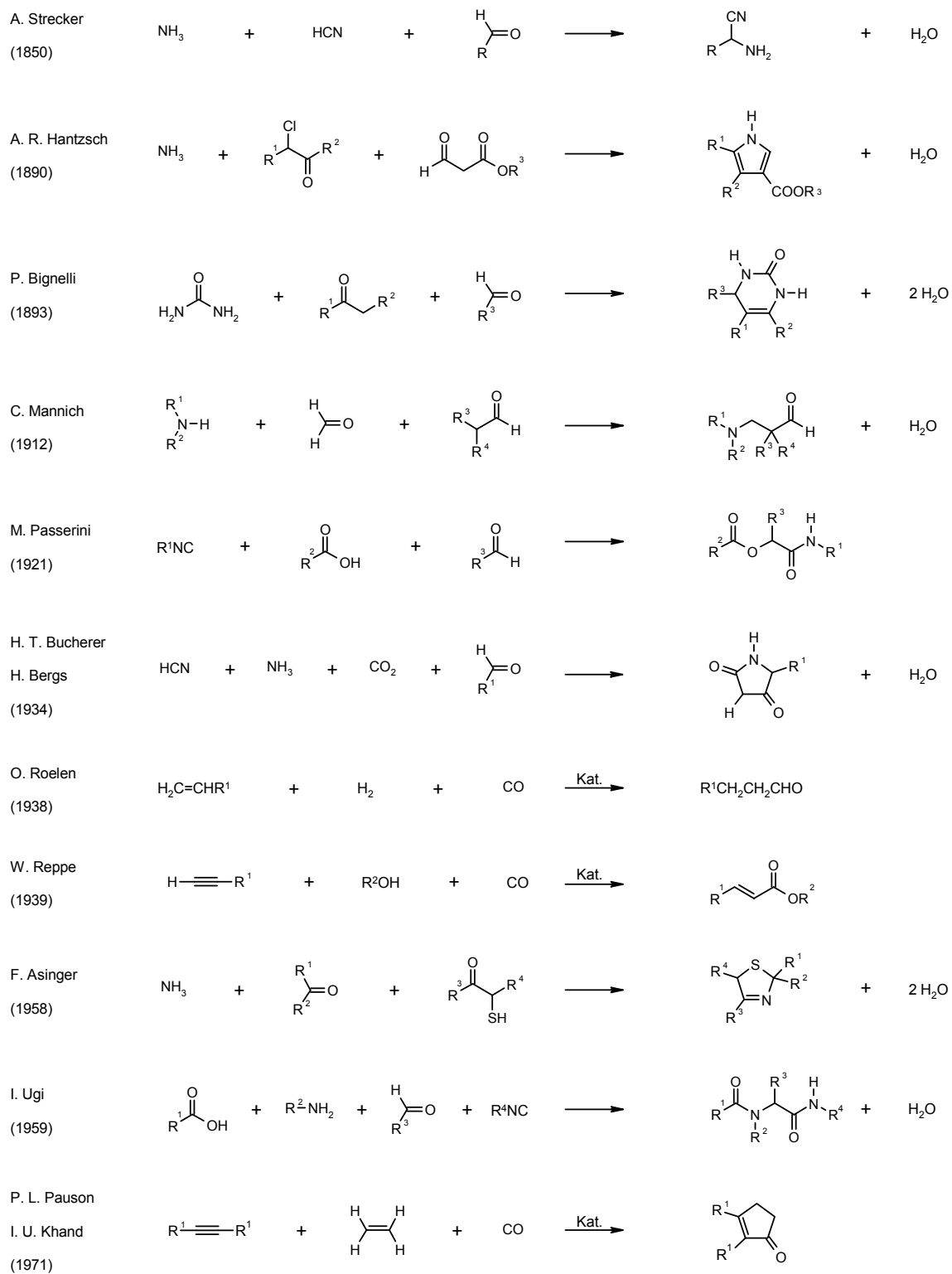


Abbildung 3-16: Die verschiedenen MCRs in chronologischer Reihenfolge

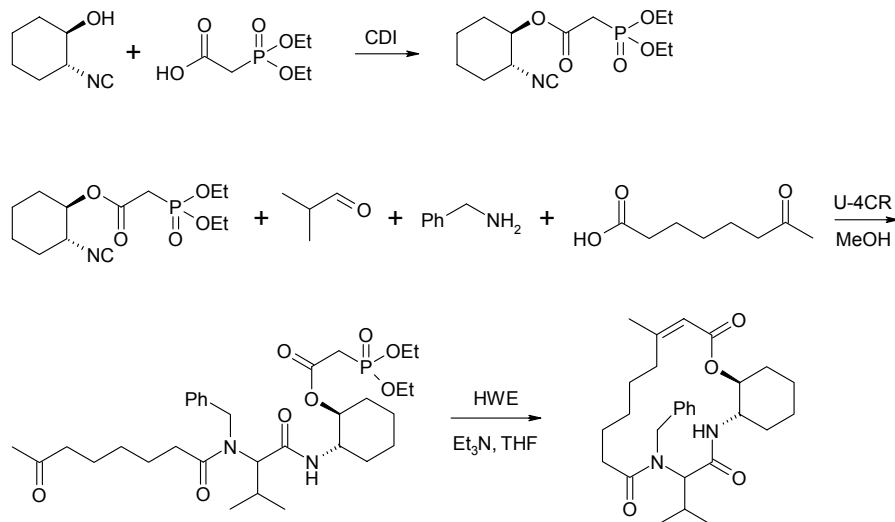
### 3.2.1.1 Beispiele aktueller auf Isocyaniden basierender MCRs

Die intensiven Bemühungen der Pharmaindustrie und verschiedener wissenschaftlicher Forschungsgruppen führten zur Entwicklung zahlreicher neuer Multikomponentenreaktionen. Die aktuellen Entwicklungen basieren hierbei oft auf dem Einsatz von bi- oder multifunktionellen Edukten, wodurch eine Vereinigung von mehreren Multikomponentenreaktionen<sup>[98]</sup> oder die Vereinigung von Multikomponentenreaktionen und klassischen Synthesesequenzen ermöglicht wird. Hierbei werden zum Beispiel bestehende Multikomponentenreaktionen miteinander oder mit verschiedenen Folge- oder Ringschlußreaktionen kombiniert, was zum Aufbau neuer, komplexer Strukturen führt<sup>[99,100]</sup>. In der folgenden Tabelle 3-1 werden einige aktuelle, auf Isocyaniden basierende Multikomponentenreaktionen (IMCRs) dargestellt, in denen das eben erläuterte Vereinigungskonzept verwirklicht ist.

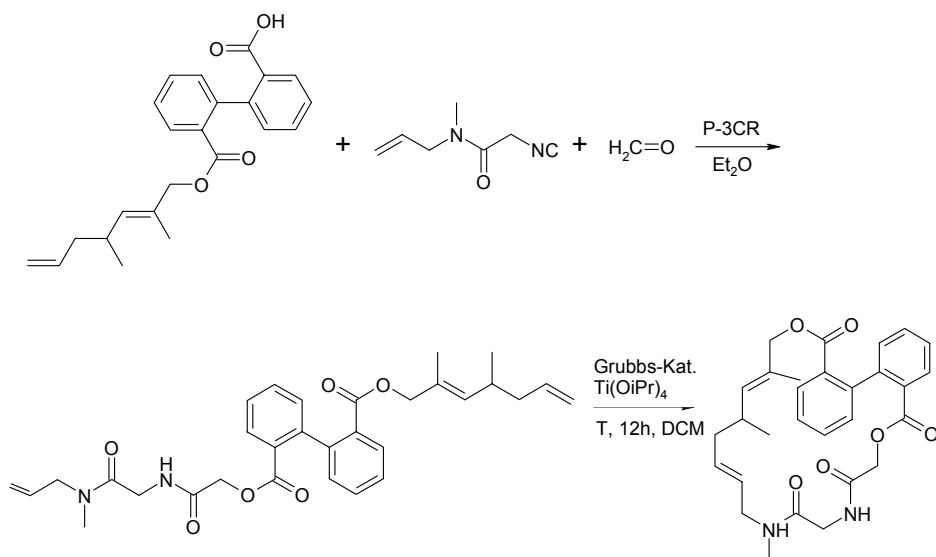
Als klassische Folgereaktion finden zum Beispiel Wittig-Reaktionen und deren Varianten, Diels-Alder Reaktionen, Knoevenagel-Reaktionen, nukleophile Substitutionen und Metathesen eine Anwendung. Als weitere Möglichkeit für eine an die MCR angeschlossene Cyclisierung ist eine Kondensation von zuvor geschützten multifunktionellen Edukten möglich.

Tabelle 3-1: Beispiele aktueller IMCRs

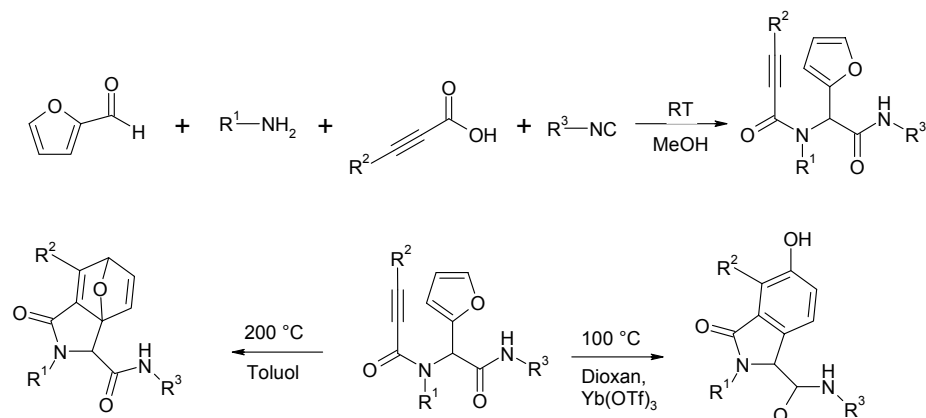
**2004** U-4CR-HWE nach *Beck et al.*<sup>[101]</sup>: Macrocyclensynthese durch Kombination der U-4CR und einer Horner-Wadsworth-Emmons-Ringschlußreaktion.



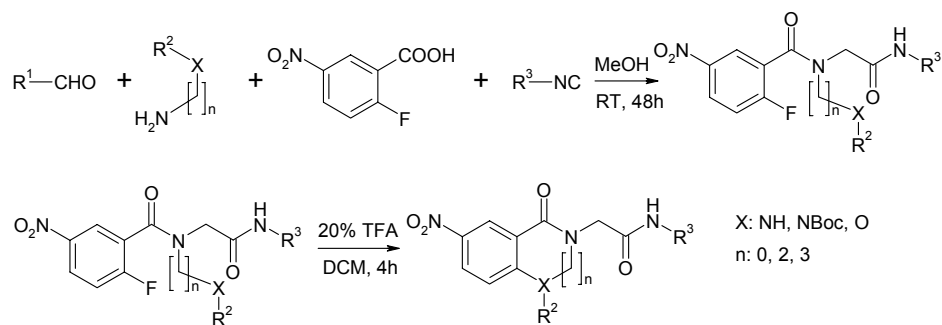
**2003** P-3CR-RCM nach *Beck et al.*<sup>[102]</sup>: Kombination von P-3CR und Ringschlußmethathese (RCM) zur Darstellung eines Macrocyclus.



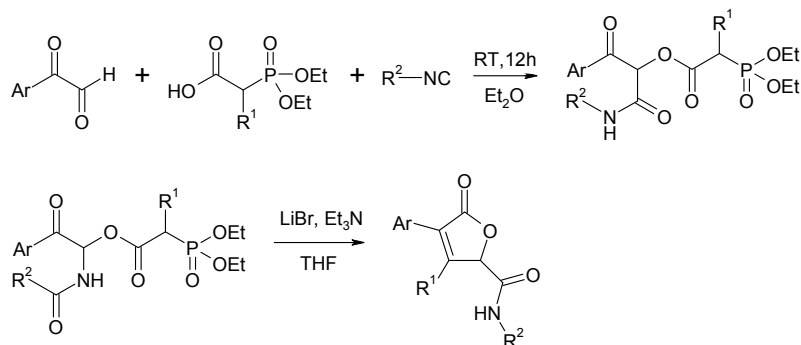
**2002 U-4CR-DA** nach *Wright et al.*<sup>[103]</sup>: Kombination von U-4CR und einer Diels-Alder-Cycloaddition zur Darstellung von bicyclischen Lactamen oder Isoindolen.



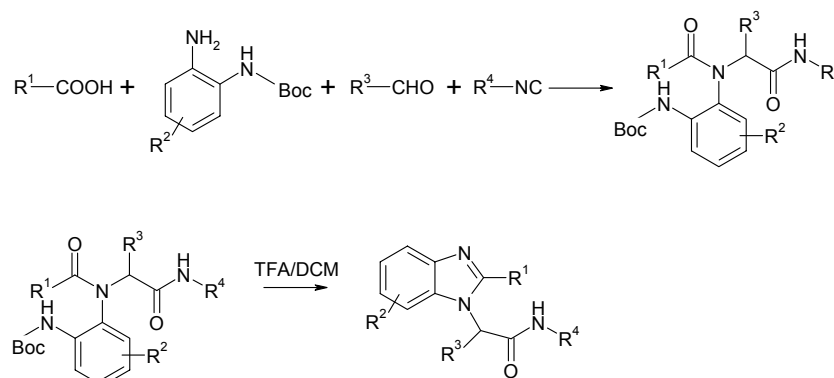
**2002 U-4CR-S<sub>N</sub>Ar** nach *Hulme et al.*<sup>[104]</sup>: Kombination der U-4CR und einer nukleophilen aromatischen Substitution (S<sub>N</sub>Ar) zur Darstellung von Indazolinonen, Benzazepinen oder Benzoxazepinen.



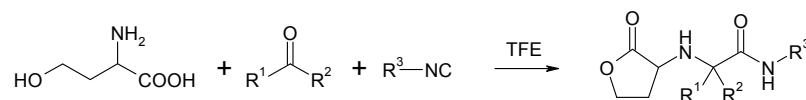
**2001** P-3CR-HWE nach *Beck et al.*<sup>[105]</sup>: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von Butenoliden durch Kombination der P-3CR und der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.



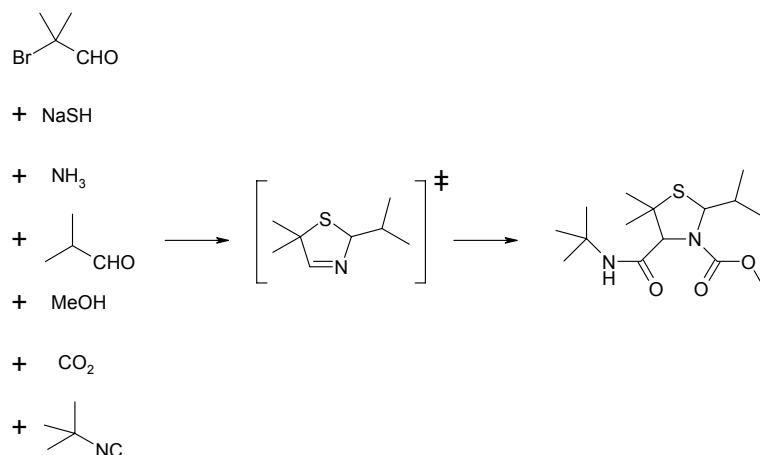
**2001** UDC-Reaktion nach *Hulme et al.*<sup>[106]</sup>: Eine U-4CR mit mono-Boc-geschützten ortho-Phenylendiaminen gefolgt von einer DeBoc/Cyclisierung mit TFA führt zu mehrfach substituierten Benzimidazolen.



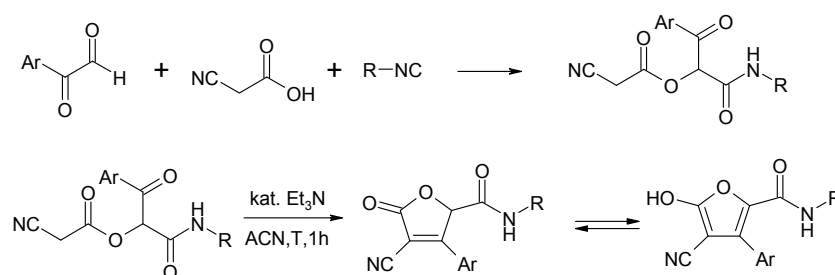
**1998** P-5C-3CR nach *Kim et al.*<sup>[107]</sup>: Ugi-5-Zentren-3-Komponentenreaktion mit Homoserin als trifunktionelles Edukt zum Aufbau von *N*-Carbamoylmethyl- $\alpha$ -amino-butylolactonen.



**1993** 7CR nach *Dömling et al.*<sup>[108]</sup>: Die Kombination der A-4CR und einer U-3CR führt zu einer 7CR, wodurch der Aufbau von hoch substituierten Thiazolidinen ermöglicht wird.



**1993** *Marcaccini et al.*<sup>[109]</sup>: Durch die Kombination einer P-3CR und einer intramolekularen Knoevenagel-Reaktion gelang der Aufbau von *N*-substituierten 3-Aryl-4-cyano-2,5-dihydro-5-oxofuran-2-carboxamiden.



Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich durch den Einsatz von bi- und multifunktionalen Edukten, Multikomponentenreaktion und klassische Synthesesequenzen kombinieren lassen, wodurch sich ein erweiterter kombinatorischer Zugang zu hochkomplexen Strukturtypen ergibt.

### 3.2.2 Die Ugi- Reaktion (U- 4CR)

1959 entdeckte *I. Ugi* die nach ihm benannte Reaktion<sup>[110,111,112,113]</sup> und entwickelte sie in den folgenden Jahrzehnten stetig weiter. Sie ging bald als Vierkomponenten- oder Ugi-Reaktion in die Literatur ein und stellt die wohl variabelste und vielseitigste Multikomponentenreaktion dar<sup>[114]</sup>.

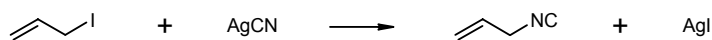
#### 3.2.2.1 Die Rolle der Isocyanide und deren Entwicklung

Eng verknüpft mit der Ugi-Reaktion ist die Entwicklung der Isocyanidsynthese (vgl. Abb. 3-17). Zwar gelang es bereits 1859 *Lieke*, Allyliodid mit Silbercyanid zu Allylisocyanid umzusetzen<sup>[115]</sup>, und *Hoffmann* und *Gautier* erkannten einige Jahre später Isocyanide als neue Substanzklasse<sup>[116]</sup>. Lange Jahre führten Isocyanide ein Schattendasein in der präparativen organischen Chemie, auch nach 1930, als es *Lindemann* und *Wiegrebe* erstmals gelang, deren Struktur aufzuklären<sup>[117]</sup>. Dies lag sicher nur zum Teil an ihrem extrem unangenehmen Geruch, der die Arbeit mit ihnen erschwerte. Ausschlaggebend waren sicher auch der große Zeitaufwand für deren Synthese und die schlechten Ausbeuten<sup>[118,119]</sup>.



Lieke

(1859)



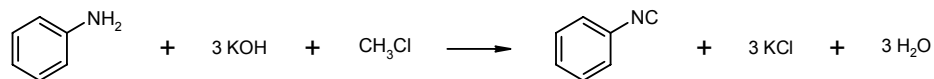
Gautier

(1867)

Die Silbercyanidmethode, häufig auch als Gautier-Methode bezeichnet, wurde zuerst von Lieke und Meyer beschrieben.

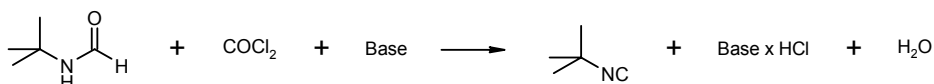
Hoffmann

(1867)



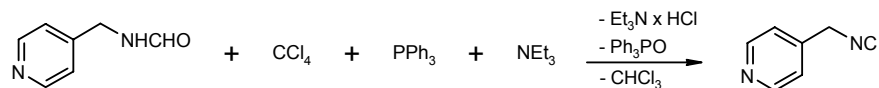
Ugi

(1958)



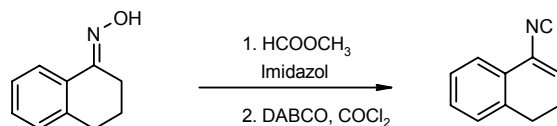
Appel

(1972)



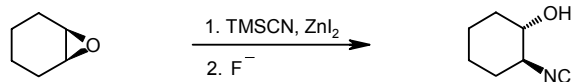
Barton

(1988)



Gassman

(1982)



Kitano

(1998)

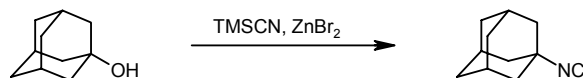


Abbildung 3-17: Entwicklung der Isocyanidsynthese

Erst 1958 erkannte I. Ugi die Möglichkeit, Isocyanide durch Dehydratisierung von Formylaminen einfach und in guter Ausbeute herzustellen, wodurch die Chemie dieser Verbindungsklasse einen enormen Aufschwung erlebte<sup>[62,63,120,121,122,123,124]</sup>. Bereits 1971 waren 325 Isocyanide beschrieben<sup>[61]</sup>.

Die Dehydratisierung der im Allgemeinen durch Ameisensäure oder Ameisensäuremethylester *N*-formylierten primären Amine gelingt durch Acylierungsreagentien wie Phosgen, Thionylchlorid, Toluolsulfonsäurechlorid oder Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Di- und Trialkylaminen, Dialkylarylaminen oder Pyridin als Basen. Vor allem wegen der simplen Aufarbeitung ist die Verwendung von Phosgen aus chemischer Sicht optimal. Infolge der Stigmatisierung von Phosgen und der damit verbundenen gesetzlichen Reglementierung wird jedoch meist auf Diphosgen und Triphosgen ausgewichen. Die Methode der Wahl speziell im Labormaßstab ist heute die Dehydratisierung mittels Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Diisopropylamin bzw. Triethylamin.

### 3.2.2.2 Die Produktvielfalt der U-4CR

In der Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR) reagieren Amine, Carbonylverbindungen und Säuren mit Isocyaniden zu den unterschiedlichsten Produkten. Dies liegt an der außerordentlichen Bandbreite an möglichen Edukten, wie Tabelle 3-2 verdeutlicht.

Tabelle 3-2: Bandbreite der U-4CR-Edukte

Aminkomponente	primäre Amine, sekundäre Amine, Ammoniak, Hydroxylamin, Hydrazine und deren Derivate
Carbonylkomponente	Aldehyde, Ketone
Säurekomponente	Carbonsäuren, Kohlensäuren, Cyanate, Thiocyanate, Selenocyanate, Alkylthiosulfate, Dialkylphosphate, Stickstoffwasserstoffsäure, Schwefelwasserstoff, Selenwasserstoff, Wasser, Kohlenstoffdisulfid

Vor allem die extreme Variationsbreite der Säurekomponente ermöglicht den Aufbau strukturell sehr unterschiedlicher Molekülgerüste. Einen Überblick über die wichtigsten direkt durch U-4CRs aufbaubaren Strukturtypen gibt Abbildung 3-18.

Bedenkt man hierbei noch die Möglichkeiten, die die in jüngster Zeit publizierten Varianten der U-4CR (vgl. 3.2.1.1) durch den Einsatz von bi- und multifunktionellen Edukten ermöglichen, so erkennt man sehr rasch die enorme Leistungsfähigkeit dieser auf Isocyaniden basierenden MCR. Darüber hinaus sind sogar Varianten vorstellbar, bei denen die Isocyanidkomponente selbst durch die isolobalen Moleküle Kohlenmonoxid oder Cyanwasserstoff ersetzt wird<sup>[125]</sup>.

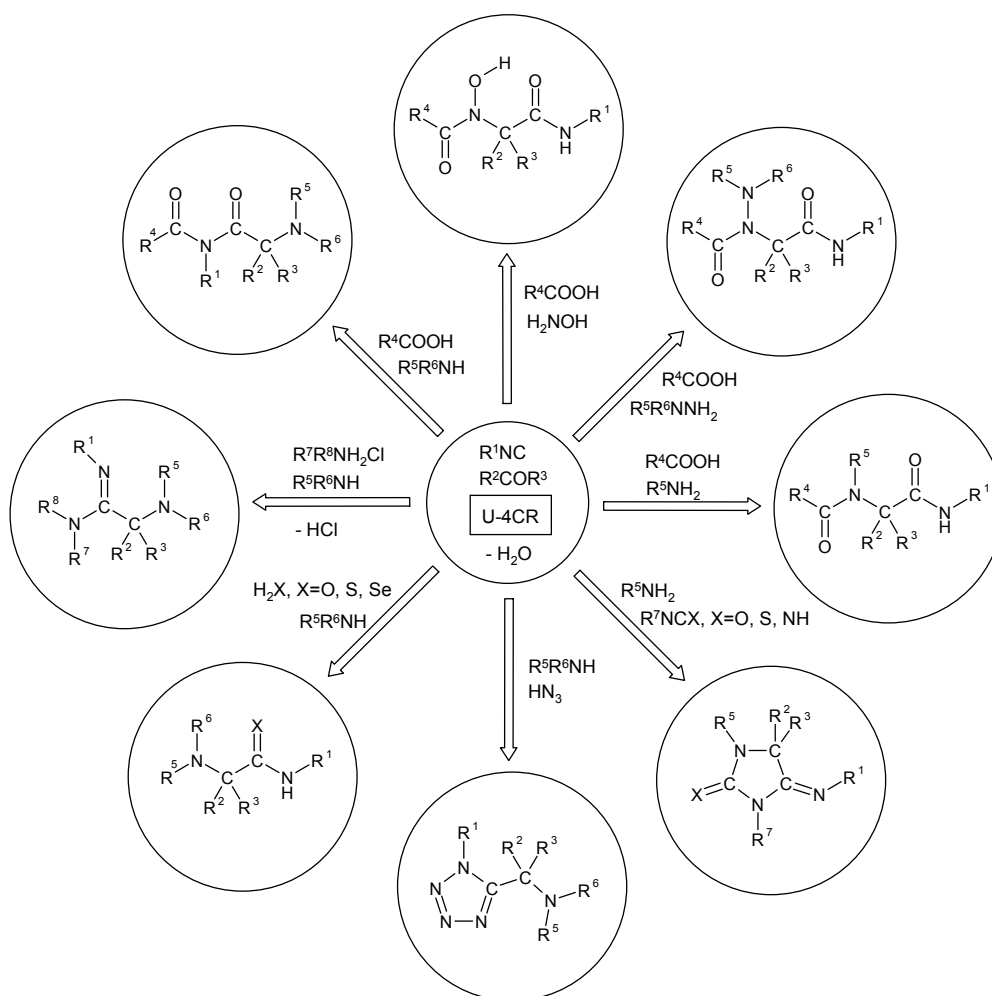


Abbildung 3-18: Überblick über die wichtigsten U-4CR-Produkte

### 3.2.2.3 Der Mechanismus der U-4CR

Mechanistisch gesehen verläuft die U-4CR äußerst komplex<sup>[126]</sup>. Eine zentrale Rolle spielt dabei das Isocyanid **43**, das in der Lage ist, sowohl Elektrophile als auch Nucleophile in  $\alpha$ -Position zu addieren (Abb. 3-19). Dabei geht der formal zweiwertige carbenoide Kohlenstoff exergonisch und damit irreversibel in den vierwertigen Zustand über. Dieser Übergang stellt den für eine MCR zweiten Typs charakteristischen irreversiblen Schritt dar.

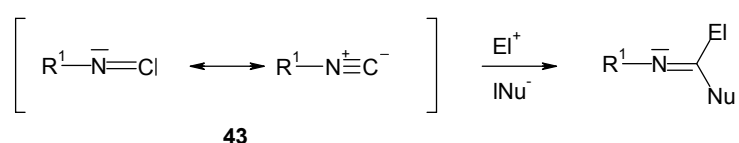


Abbildung 3-19:  $\alpha$ -Addition an das Isocyanid

Bei der U-4CR ist das Elektrophil ein hochreaktives Iminiumion **47**, das Nucleophil die konjugierte Base **48** der verwendeten Säure. Diese Intermediate werden dadurch gebildet, daß in vorgelagerten Gleichgewichtsreaktionen die Oxokomponente **44** und das Amin **45** unter Bildung einer Schiffschen Base **46** kondensieren, welche durch die Säurekomponente protoniert wird (Abb. 3-20).

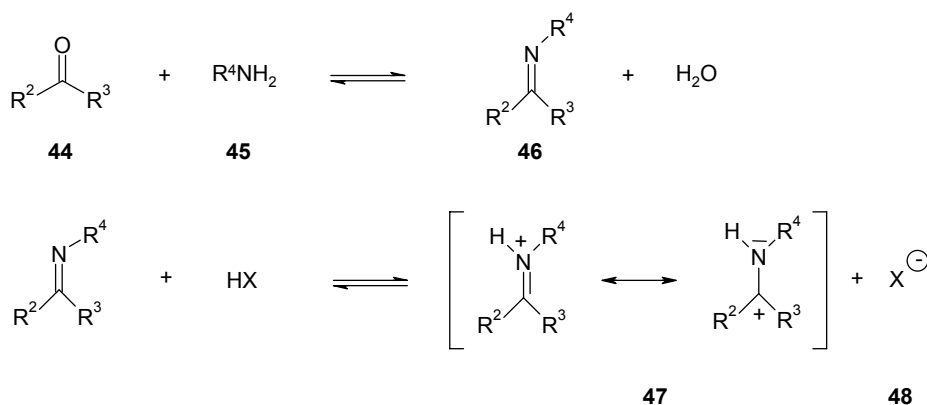


Abbildung 3-20: Bildung des Iminiumions

Dieses Salzpaar addiert nun an den Isocyanidkohlenstoff und liefert ein zumeist hochreaktives  $\alpha$ -Addukt **49**, welches prinzipiell zu verschiedenen Endprodukten umlagern kann (Abb. 3-21).

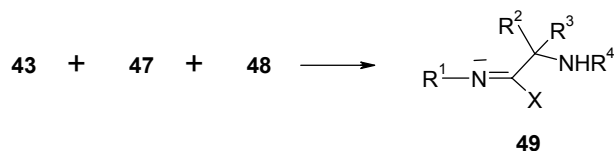


Abbildung 3-21: Bildung des  $\alpha$ -Addukts

In welcher Weise diese Umlagerung erfolgt, wird entscheidend durch die Art der eingesetzten Säure bestimmt. Aber auch die Aminkomponente spielt eine große Rolle. Werden eine Carbonsäure und ein primäres Amin verwendet, wird die NH-Funktion des  $\alpha$ -Addukts intramolekular unter Bildung eines  $\alpha$ -N-Acylaminosäureamids **50** acyliert (Abb. 3-22). Treibende Kraft ist die Ausbildung zweier neuer stabiler Amidbindungen.

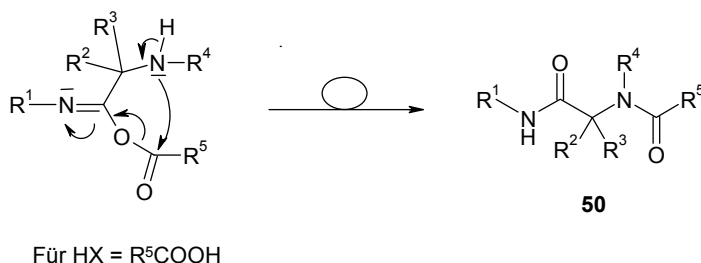


Abbildung 3-22:  $\alpha$ -Addukt und Umlagerung für ein primäres Amin und eine Carbonsäure

### 3.2.3 3-Dimethylamino-2-isocyano-acrylate in der Heterocyclensynthese

Der von *Schöllkopf et al.* erstmals beschriebene 3-Dimethylamino-2-isocyano-acrylsäureester **51** stellt ein wertvolles Synthone in der Heterocyclensynthese dar, weshalb sich mehrere Forschungsgruppen intensiv damit beschäftigt haben. Durch unterschiedliche Reaktionsführungen erfolgt der vielfältige Aufbau von Thiazolen **52**<sup>[21]</sup>, **58-60**<sup>[127,128,129]</sup>, Imidazolen **53-55**<sup>[130,131,132]</sup>, bicyclischen Tetrazolen **57**<sup>[133]</sup>, 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäureester **61**<sup>[134]</sup> oder 3-Dialkylamino-2-isocyano-acrylsäureester **56**<sup>[135]</sup>. Die nachfolgende Abbildung 3-23 soll einen kurzen Überblick über die verschiedensten Anwendungsgebiete dieses Isocyanids geben, wobei im weiteren Verlauf dieser Arbeit auf Synthesen, die auf einer Ugi-Reaktion beruhen, noch explizit eingegangen wird.

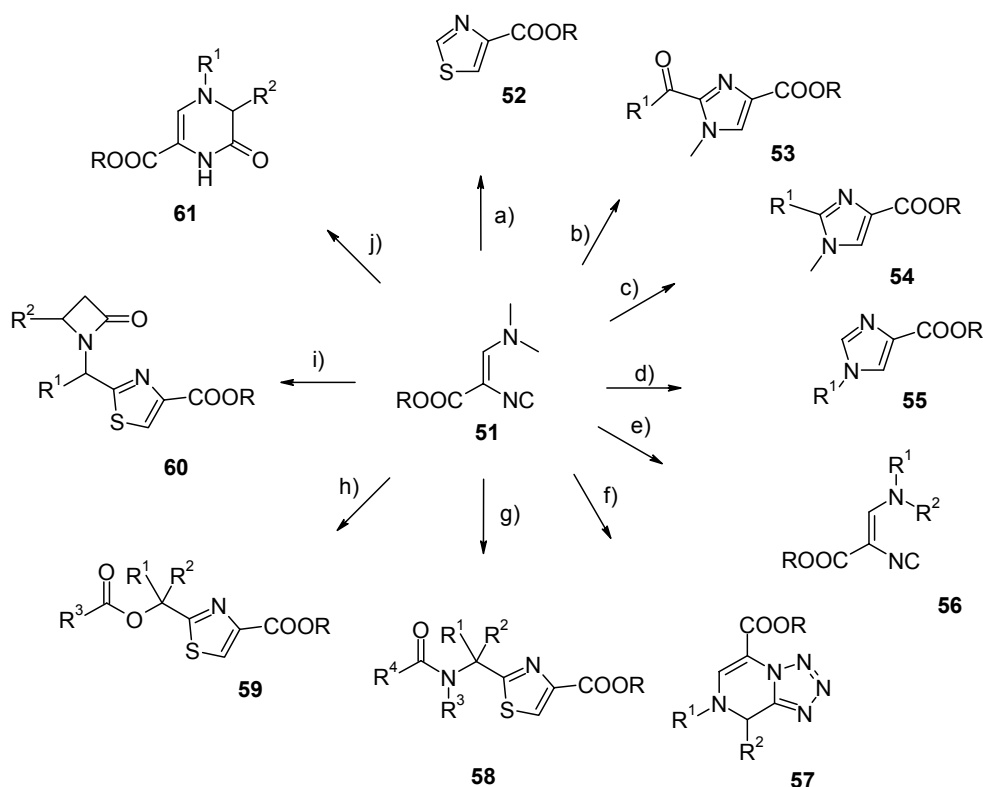


Abbildung 3-23: Reaktionen von 3-Dimethylamino-2-isocyano-acrylsäureestern: a): **51**, H<sub>2</sub>S, TEA, EtOH; b): **51**, ClCOR<sup>1</sup>, 80 °C, 12 h; c): **51**, R<sup>1</sup>Br, 100 °C, THF; d): **51**, H<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>, 80 °C, ΔT, 3 h; e): **51**, HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 20 °C; f): 1) **51**, R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>CHO, TMSN<sub>3</sub> 20 °C, 24 h; 2) HCl, aq.; g): **51**, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CO, R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>COSH, 20 °C, 24 h; h): **51**, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CO, R<sup>3</sup>COSH, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, 20 °C, 24 h; i): **51**, R<sup>1</sup>CHO, H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CHR<sup>2</sup>COSH, 20 °C, 24 h; j): **51**, R<sup>2</sup>CHO, R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, 20 °C, 24 h.

### 3.2.3.1 Thiazol U-4CR

Die in Abbildung 3-23 aufgezeigte Thiazol-U-4CR soll auf Grund ihres enormen Potentials bezüglich einer möglichen Totalsynthese von ausgewählten Naturstoffen und dem kombinatorischen Aufbau von pharmakologisch hochinteressanten 2,4-disubstituierten Thiazolen ausführlicher erläutert werden. Zunächst wird in Abbildung 3-24 der von *Dömling et al.* vorgeschlagene Mechanismus der Thiazol-MCR aufgezeigt<sup>[127]</sup>.

Hierbei reagieren die Schiffbase **62**, die Thiocarbonsäure **63** und das Isocyanid **64** regioselektiv nach dem allgemeinen Mechanismus einer Ugi-Reaktion. Das nicht isolierbare Zwischenprodukt **65** der Ugi-Reaktion, steht im Gleichgewicht mit seinem Mercaptoimintautomer **66**, das in einer intramolekularen Michael-Reaktion zu einem Thiazolinderivat **67** führt. Eine abschließende Dimethylaminabspaltung führt zum gewünschten Thiazol **68**.

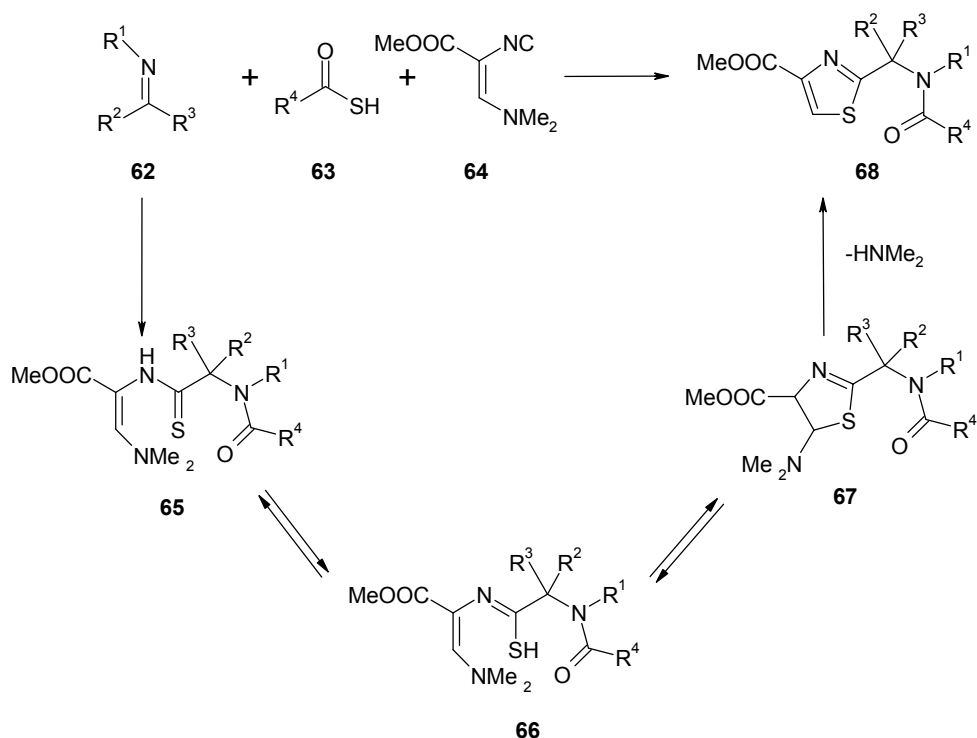


Abbildung 3-24: Vorgeschlagener Mechanismus der Thiazol-MCR von *Dömling et al.*

### 3.2.3.2 Bicyclische Tetrazole via U-4CR

Die Tetrazolgrundstruktur stellt ein pharmakologisch ebenfalls sehr interessantes Motiv dar<sup>[136,137,138]</sup>, wodurch dessen Darstellung von aktuellem Interesse ist. Hierbei stellt die von *Ugi et al.* entwickelte Tetrazol-MCR einen synthetisch besonders effizienten Zugang für diese Substanzklasse dar<sup>[139]</sup>.

In der folgenden Abbildung 3-25 wird auf den Mechanismus der Tetrazol-MCR eingegangen, wobei es sich um eine Variation der klassischen Ugi-Reaktion handelt. Zunächst erfolgt die Kondensation von einem primären oder sekundären Amin mit einem Aldehyd oder Keton. Die anschließende Reaktion mit dem Isocyanid führt zur Bildung des reaktiven Nitriliumions **69**, das mit dem Azid und einer nachfolgenden sigmatropen Umlagerung zum gewünschten Tetrazol **70** führt.

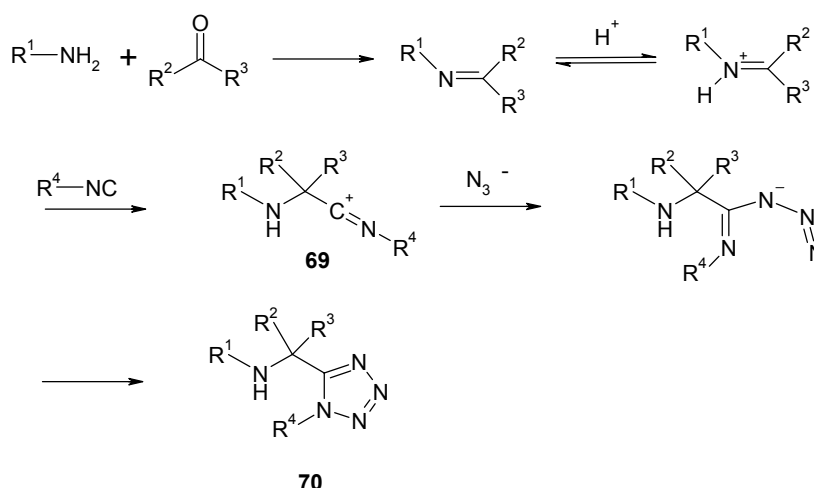


Abbildung 3-25: Tetrazol-MCR nach *Ugi et al.*

Eine von *Bienaymé et al.* weiterentwickelte Tetrazol-MCR<sup>[133]</sup> (vgl. Abb. 3-26) eröffnet den kombinatorischen Zugang zu starren bicyclischen Tetrazolen **72**, deren Synthese wiederum auf 3-Dimethylamino-2-isocyano-acrylaten **71** beruht. Mechanistisch gesehen verläuft die Reaktion analog der klassischen Tetrazol-MCR (vgl. Abb. 3-25), worauf eine nachfolgende Ringschlußreaktion zur Bildung der bicyclischen Tetrazoleinheit führt. Hierbei fungiert die Dimethylaminogruppe des eingesetzten Isocyanids als Abgangsgruppe.



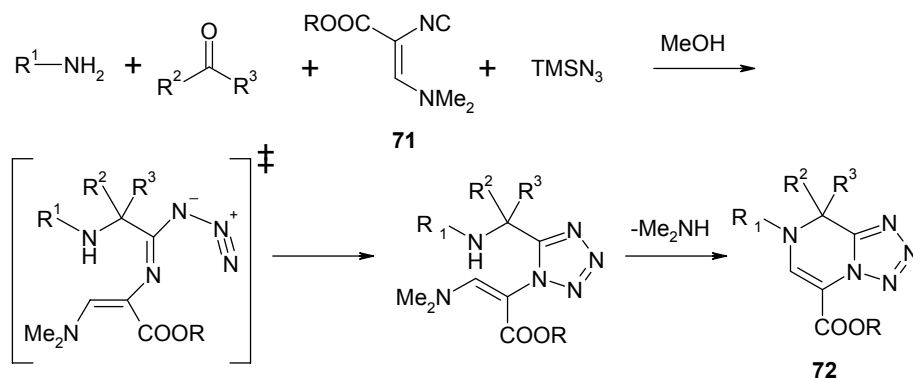
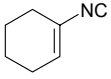
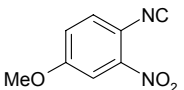
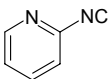
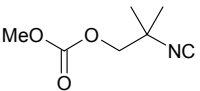
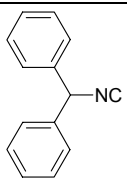
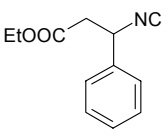
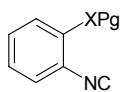
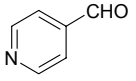
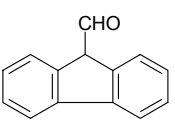
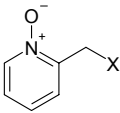
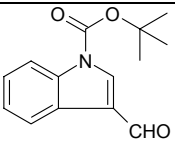
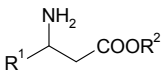
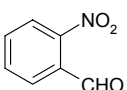
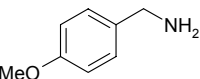


Abbildung 3-26: Bicyclische Tetrazole nach Bienaymé et al.

### 3.2.4 Spaltbare Komponenten in der IMCR

Die Anwendung von spaltbaren Komponenten in der MCR lässt sich im weitesten Sinne mit der klassischen Schutzgruppenchemie vergleichen, da die eingesetzten Edukte nach der jeweiligen MCR selektiv abgespalten werden können. Durch eine gezielte Freisetzung stehen diese „geschützten“ Funktionalitäten nach der MCR für eine weitere Folgereaktionen zur Verfügung. Auf Grund der daraus resultierenden großen Bedeutung für die Multikomponentenchemie wird in der folgenden Tabelle ein kurzer Überblick über gängige Vertreter dieser Verbindungsklasse gegeben.

Tabelle 3-3: Übersicht über spaltbare Komponenten in der MCR

Reagenz	Bemerkung	Reagenz	Bemerkung
	Saure Abspaltung über Münchnone zu den verschiedensten funktionellen Gruppen <sup>[18,19]</sup>		Basische Abspaltung des Isocyanid-restes zur Carbonsäure <sup>[140]</sup>
	An der Festphase zur Carbonsäure hydrolysierbare 2-Pyridinamide <sup>[141,142]</sup>		Basische Spaltung der sekundären Amidbindung mit KOtBu zu Carbonsäuren oder Estern <sup>[143]</sup>
	Oxidative Spaltung des Isocyanidrestes mit N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> zu Benzylestern <sup>[144,145]</sup>		Basische Abspaltung des Isocyanidrestes mit NaOEt <sup>[146]</sup>
	Abspaltung des Isocyanidrestes mit H <sub>2</sub> /Pd und CDI zur freien Carbonsäure <sup>[147]</sup>		Oxidative Abspaltung des Aldehyd und Isocyanidrestes <sup>[148]</sup>
	Abspaltung des Aldehyd und Isocyanidrestes mit Ammoniak <sup>[149]</sup>		Bei (X=NH <sub>2</sub> ; CN) kann eine saure Abspaltung zum primären Amin bzw. zur Säure erfolgen <sup>[150]</sup>
	Saure Abspaltung des Aldehyd und Isocyanidrestes <sup>[151,152]</sup>		Basische Abspaltung des Aminrestes <sup>[153]</sup>
	Photochemische Abspaltung des Aldehydrestes <sup>[154]</sup>		Oxidative Abspaltung des Aminrestes <sup>[155]</sup>

### 3.2.4.1 Spaltbare Isocyanide in der IMCR

Einige spaltbare Isocyanide stellen ein besonders wichtiges Instrument in den auf Isocyaniden basierenden Multikomponentenreaktionen dar, da sie nach der Reaktion in die verschiedensten Funktionalitäten umgewandelt werden können. Dadurch kommen sie dem von *Armstrong et al.* eingeführten Konzept des „universal isocyanide“ näher. Diesbezüglich haben sich in den letzten Jahren das Cyclohexenylisocyanid<sup>[18,19]</sup> von *Armstrong et al.* und die Isocynoethylcarbonate<sup>[143]</sup> von *Lindhorst et al.* hervorgerufen. Durch deren enorme Bedeutung für die IMCR werden diese beiden Vertreter von spaltbaren Isocyaniden im Folgenden etwas näher beleuchtet.

#### Säurelabile Cyclohexenylamide nach Armstrong et al.

Die Synthese des Cyclohexenylisocyanids erfolgt klassisch über das Formamid, welches über mehrere Stufen aus Cyclohexanon gewonnen wird<sup>[18,19]</sup>. Das Isocyanid lässt sich wie gewohnt in der U-4CR einsetzen, wobei die entstehenden Cyclohexenylamide **73** über so genannte Münchnone **74** in Carbonsäuren **75**, Carbonsäureester und Thioester überführt werden können (vgl. Abb.3-27).

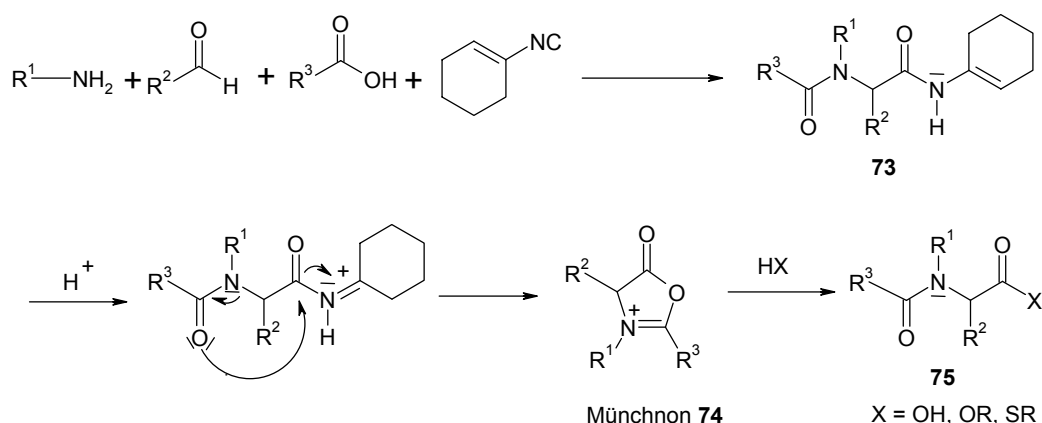


Abbildung 3-27: Einsatz von Cyclohexenylisocyanid in einer Ugi-4CR und die Spaltung via Münchnon

Durch den Einsatz von bifunktionellen Edukten in Kombination mit dem Cyclohexenylisocyanid wird die UDC-Technik (Ugi/DeBoc/Coupling) ermöglicht. Hierbei erfolgt im Anschluß an die Ugi-Reaktion eine simultane saure Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, sowie des Cyclohexenylrestes, wodurch es zu einer der Ugi-Reaktion nachgeschalteten Cyclisierung kommt (vgl. Abb. 3-28). Diese UDC-Technik ist zur Synthese verschiedener Produktklassen geeignet <sup>[156,157,158]</sup>. In der folgenden Abbildung wird beispielhaft auf eine Diketopiperazinsynthese **76** via UDC-Technik eingegangen <sup>[159]</sup>.

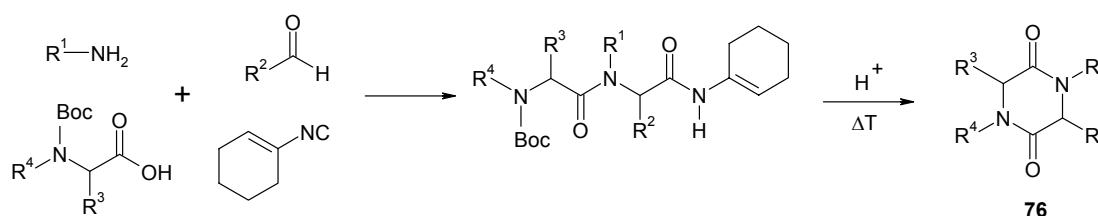


Abbildung 3-28: UDC-Technik am Beispiel einer Diketopiperazinsynthese

Basenlabile sekundäre Amide durch den Einsatz von 2-Isocyanoethyl-alkylcarbonaten nach Lindhorst et al.

Die Synthese von 2,2-Dimethyl-2-iscyano-alkylcarbonaten erfolgt durch eine basische Oxazolinspaltung mit Butyllithium und Chlorameisensäurealkylestern als Abfangreagenz (vgl. Abb. 3-29)<sup>[142]</sup>.

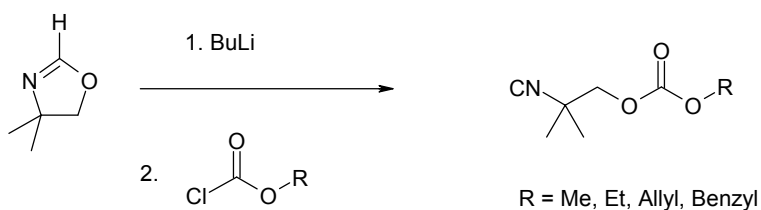


Abbildung 3-29: Synthese von 2,2-Dimethyl-2-iscyano-alkylcarbonaten

Die erhaltenen 2-Isocyano-alkylcarbonate können wie gewohnt in der U-4CR eingesetzt werden (vgl. Abb. 3-30) und anschließend durch eine nachfolgende basische Abspaltung des Isocyanidrestes (vgl. Abb. 3-31) in die entsprechenden Ester oder die freie Carbonsäuren umgewandelt werden, die dann für entsprechende Folgereaktionen genutzt werden können.

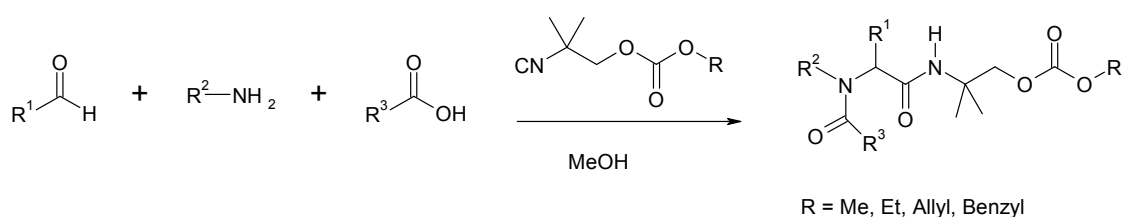


Abbildung 3-30: 2,2-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-alkylcarbonate in der U-4CR

Der Mechanismus der Abspaltung wird laut *Lindhorst et al.* wie folgt angenommen: Zunächst wird das sekundäre Amid **77** deprotoniert, worauf es zu einer intramolekularen Cyclisierung zu *N*-acylierten-Urethanen **78** kommt, die leicht durch Nucleophile, wie bei der Cyclisierung frei gewordenen Alkoholat, gespalten werden. Hierdurch werden allgemein  $\alpha$ -Aminosäureester **79** und 4,4-Dimethyloxazolidin-2-on **80** erhalten.

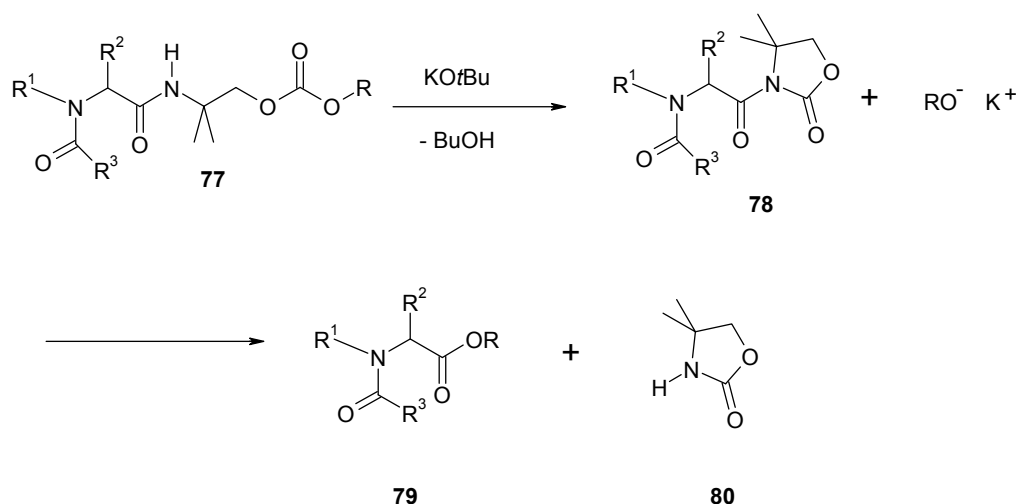


Abbildung 3-31: Basische Spaltung des sekundären. Amids mit KOtBu

Durch die in Abbildung 3-32 aufgezeigte Synthese von biologisch aktiven Benzodiazipinen **82** mittels U-5C-4CR ist das enorme Potential von spaltbaren Isocyaniden erkennbar, da die zum Benzodiazepin **82** führende Ringschlußreaktion nur durch den Einsatz einer spaltbaren Isocyanidkomponente ermöglicht wird.

In diesem speziellen Fall wird das intermediär gebildete *N*-acylierte Urethan **81** durch die Aminofunktion nukleophil gespalten, wodurch es zur Ausbildung des bicyclischen Produktes **82** kommt.

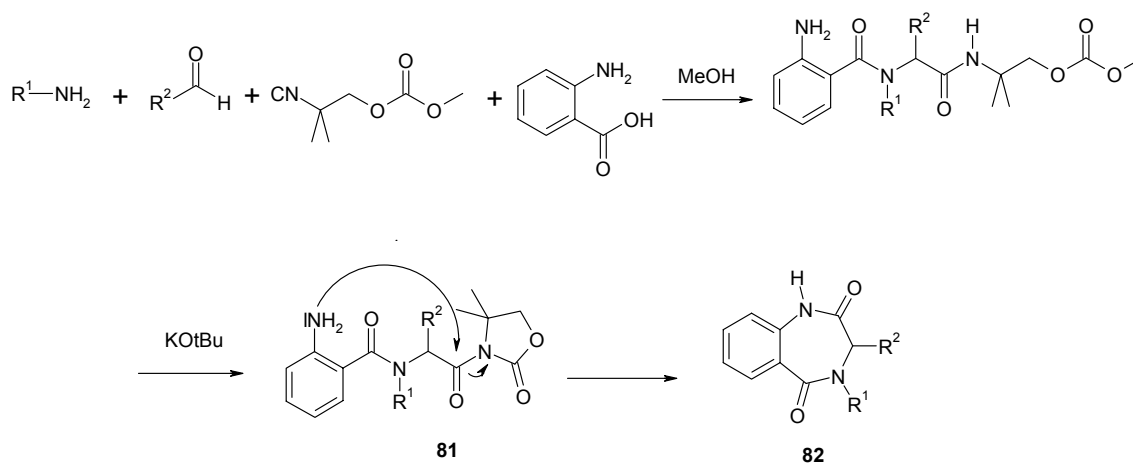


Abbildung 3-32: Synthese von biologisch aktiven Benzodiazipinen mittels spaltbarem Isocyanid in einer U-5C-4CR

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Oxazolinsynthesen

In der vorliegenden Arbeit werden hochfunktionalisierte 2-Oxazoline sowohl durch die NaCN-Methode<sup>[55,57,72,77]</sup>, als auch über eine  $\alpha$ -Metallierung<sup>[53,76]</sup> mit Butyllithium synthetisiert (vgl. Abb.4-1). Der Mechanismus der Reaktion verläuft hierbei wie unter 3.1.1 aufgezeigt.

Die NaCN-Methode wird bevorzugt bei Isocyaniden **83** eingesetzt, die in  $\alpha$ -Position einen Akzeptorsubstituenten X tragen. Bei alkyl- und arylsubstituierten Isocyaniden **85** müssen zur Metallierung starke Basen wie Kalium-*tert.*-butylat oder Butyllithium verwendet werden.

Durch die beiden Synthesemethoden sind folglich 4-akzeptorsubstituierte 2-Oxazoline **84** und 4-Alkyl bzw. arylsubstituierte 2-Oxazoline **86** zugänglich.

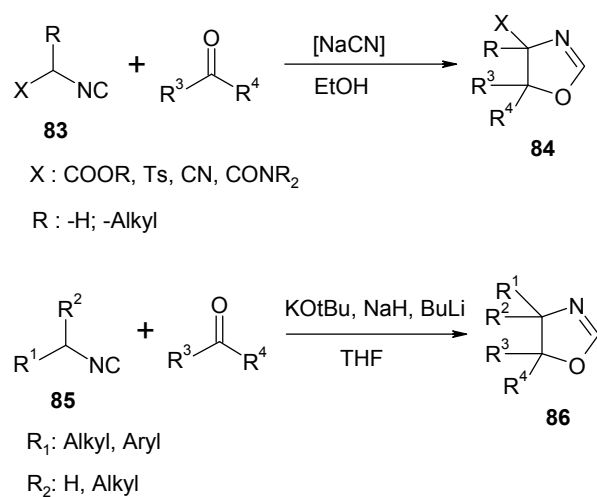


Abbildung 4-1: Synthesestrategien für 2-Oxazoline

### 4.1.1 Variation des Substitutionsmusters der 2-Oxazoline in 4-Position

Durch den Einsatz verschiedener Isocyanide ist eine große Variabilität des Substitutionsmusters der 2-Oxazoline in 4-Position möglich (vgl. Abb.4-2).

Durch die NaCN-Methode können in 4-Position leicht Tosylreste<sup>[57,72,77]</sup>, Carbonsäureester<sup>[77]</sup> und Cyanidreste<sup>[53]</sup> als Substituenten eingeführt werden. Hierbei entstehen die in Abbildung 4-2 gezeigten 4-Tosyl-2-oxazoline **87**, 4-Alkoxy-carbonyl-2-oxazoline **88** und die 4-Cyano-2-oxazoline **89**. Die Synthese von Letzteren erfolgt aber noch vorteilhafter über eine Umsetzung mit Triethylamin.

4-Alkyl- bzw. 4-Aryl-2-oxazoline **90** lassen sich über eine  $\alpha$ -Metallierung mit Butyllithium bzw. Kalium-*tert.*-butylat darstellen<sup>[53,76]</sup>. Wird Thalliummethoxid als Base eingesetzt, so erhält man bei der Umsetzung von TosMIC mit Carbonylverbindungen direkt 4-Ethoxy-2-oxazoline **91**<sup>[160]</sup>.

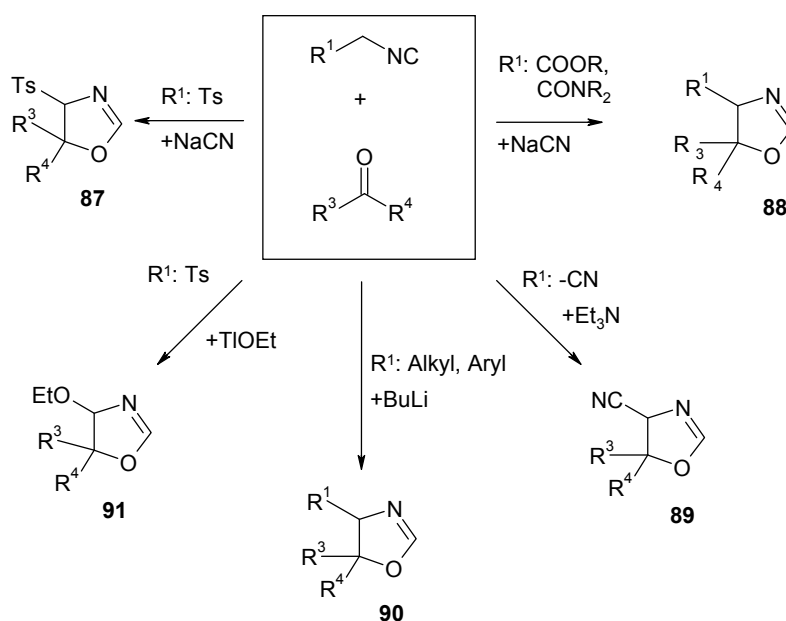


Abbildung 4-2: Variation des Substitutionsmusters in 4-Position



### 4.1.2 Variation des Substitutionsmusters der 2-Oxazoline in 5-Position

Die Variabilität des Substitutionsmusters von 2-Oxazolinen in 5-Position (vgl. Abb.4-3) wird durch die Umsetzung verschiedenster Carbonylkomponenten mit TosMIC<sup>[57,72]</sup> bzw. Isocyanoessigester<sup>[77]</sup> aufgezeigt.

Der Einsatz von aliphatischen bzw. arylischen Aldehyden und Ketonen führt zu 5-Alkyl/aryl-4-(tosyl/alkoxycarbonyl)-2-oxazolinen **92**.

Bei der Umsetzung von TosMIC bzw. Isocyanoessigester mit  $\alpha$ -Ketoestern bzw. monoacetalisierten Glyoxalen entstehen 5-Alkoxycarbonyl-4-tosyl bzw. alkoxy-carbonyl-2-oxazoline **93** bzw. 5-Dialkoxymethyl-4-tosyl/alkoxycarbonyl-2-oxazoline **94**.

Die Verwendung von Benzyloxyacetaldehyd bzw. *tert.*-Butoxycarbonyl-aminoacetaldehyd führt zu 5-Alkoxymethyl-4-tosyl-2-oxazolinen **95** bzw. 5-Alkoxycarbonylmethyl-4-tosyl-2-oxazolinen **96**.

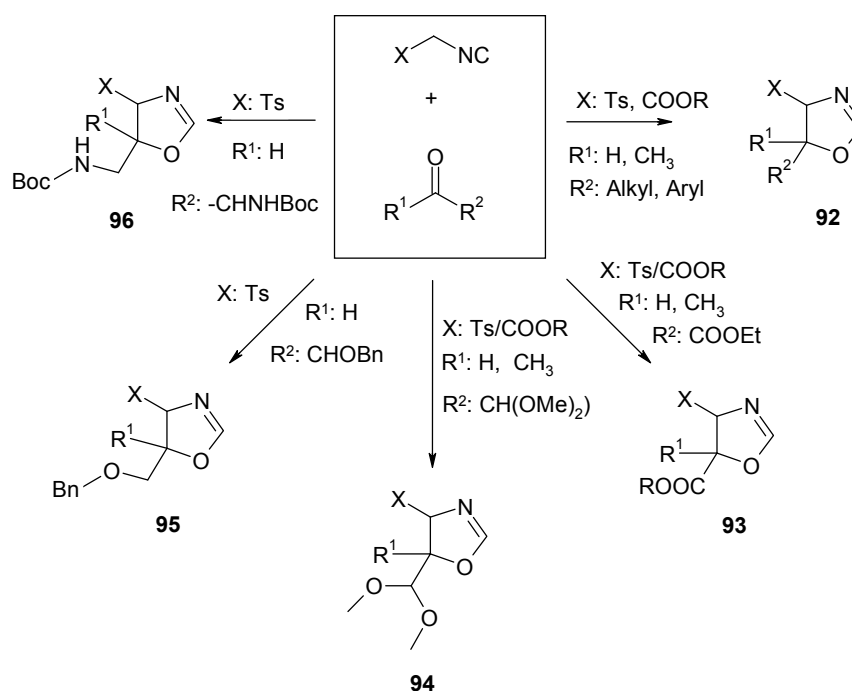


Abbildung 4-3: Variation des Substitutionsmusters in 5-Position

### 4.1.3 2-Oxazoline durch Anwendung der NaCN-Methode

Die NaCN-Methode bewährt sich, wie bereits erwähnt, besonders bei der Umsetzung von akzeptorsubstituierten Isocyaniden, wie TosMIC und Isocyanoessigsäureester.

Es konnte gezeigt werden, daß sich durch die Anwendung der NaCN-Methode eine Vielzahl von multifunktionellen 2-Oxazolinen darstellen lassen, die auf akzeptorsubstituierten Isocyaniden basieren (vgl. Abb. 4-4; Tab. 4-1).

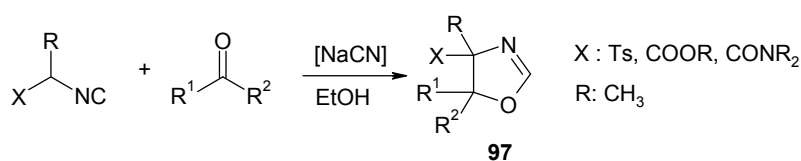


Abbildung 4-4: 2-Oxazoline durch die NaCN-Methode

Die akzeptorsubstituierten Isocyanide werden in alkoholischer Lösung mit Carbonylverbindungen und katalytischen Mengen an Natriumcyanid zu 4-akzeptorsubstituierten 2-Oxazolinen **97** umgesetzt.

Bei Einsatz von TosMIC fallen die Produkte jeweils als kristalline Feststoffe an, die durch Umkristallisation in Ethanol aufgereinigt werden. Im Falle von Isocyanoessigsäureester erfolgt die Gewinnung des Reinproduktes entweder durch Destillation oder durch Umkristallisation.

Die Reaktionen erfolgen mit guten bis sehr guten Ausbeuten von 21%-93%, wobei hier noch weitere produktspezifische Optimierungen der Ausbeuten als möglich erscheinen.

Folgende Tabelle soll einen kurzen Überblick über die synthetisierten 2-Oxazoline geben.

Tabelle 4-1: Mit der NaCN-Methode synthetisierte 2-Oxazoline

Produkt	R	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]
98	H	Ts	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	93
99	H	Ts	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	61
100	H	Ts	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	H	92
101	H	Ts	CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	86
102	H	Ts	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-	77
103	H	Ts	CH <sub>2</sub> OBz	H	73
104	H	Ts	CH <sub>2</sub> NHBoc	H	63
105	H	Ts	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -OMe	H	84
106	H	Ts	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NO <sub>2</sub>	H	78
107	H	Ts	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Br	H	95
108	H	Ts	CH=CH-CH <sub>3</sub>	H	21
109	H	Ts	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	46
110	H	Ts	COOEt	CH <sub>3</sub>	39
111	H	Ts	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	59
112	H	COOEt	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	48
113	H	COOEt	CH <sub>3</sub>	H	39
114	H	COOEt	COOEt	CH <sub>3</sub>	40
115	H	COOEt	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	68
116	H	COOEt	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	81
117	H	COOMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	27
118	H	COOMe	CH <sub>3</sub>	H	49
119	H	CON(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )NCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	32
120	CH <sub>3</sub>	COOMe	CH <sub>3</sub>	H	61

Die Auswertung der NMR-Experimente ergab, daß bei ausreichender Größe der Substituenten in 4- und 5-Position eine hohe trans-Selektivität vorliegt. So ist im Falle des 4-Ethoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolins **113** noch das cis-Isomere zu erkennen, während im Falle von 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-2-oxazolin **112** nur noch das trans-Isomere zu beobachten ist. Folglich sind bei entsprechender Eduktwahl diastereomerenreine racemische Produkte zu erhalten.

Zur Verdeutlichung der hohen Diastereoselektivität der Reaktion, bei entsprechender Eduktwahl und zur eindeutigen Zuordnung der charakteristischen Protonen- und Kohlenstoffsignale ist in der folgenden Abbildung 4-5 ein Ausschnitt eines 2-D-NMR-Spektrums (HMQC) von 5-Phenyl-4-tosyl-2-oxazolin abgebildet (vgl. 7.2.1.1 / Anhang 9).

Hieraus sind die charakteristischen Ringprotonen und die dazugehörigen Kohlenstoffatome eindeutig identifizierbar, die bei den synthetisierten Verbindungen (vgl. Tab. 4.2) innerhalb der Produktklasse der 4-akzeptor-substituierten 2-Oxazoline nur geringe Abweichungen bezüglich der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten aufweisen.

In der folgenden Tabelle 4.2 sind die Verschiebungen und Kopplungskonstanten von 5-Phenyl-4-tosyl-2-oxazolin aufgeführt. Hierbei fällt besonders die hohe Verschiebung des C2-Protons (7,20 ppm) und des C2-Kohlenstoffatoms (159,48 ppm) auf. Darüber hinaus erkennt man eine charakteristische Kopplung des C2-Protons mit dem C4-Proton, mit einer Kopplungskonstante von 1,7 Hz.

Tabelle 4-2: Verschiebungen und Kopplungskonstanten von 5-Phenyl-4-tosyl-2-Oxazolin

	1H [ppm]	Multiplizität	<sup>3</sup> J [Hz]	<sup>4</sup> J [Hz]	13C [ppm]
C2	7,20	d	-	1,7	159.48
C4	5,03	dd	6,1	1,7	92.51
C5	6,05	d	6,1	-	79.30

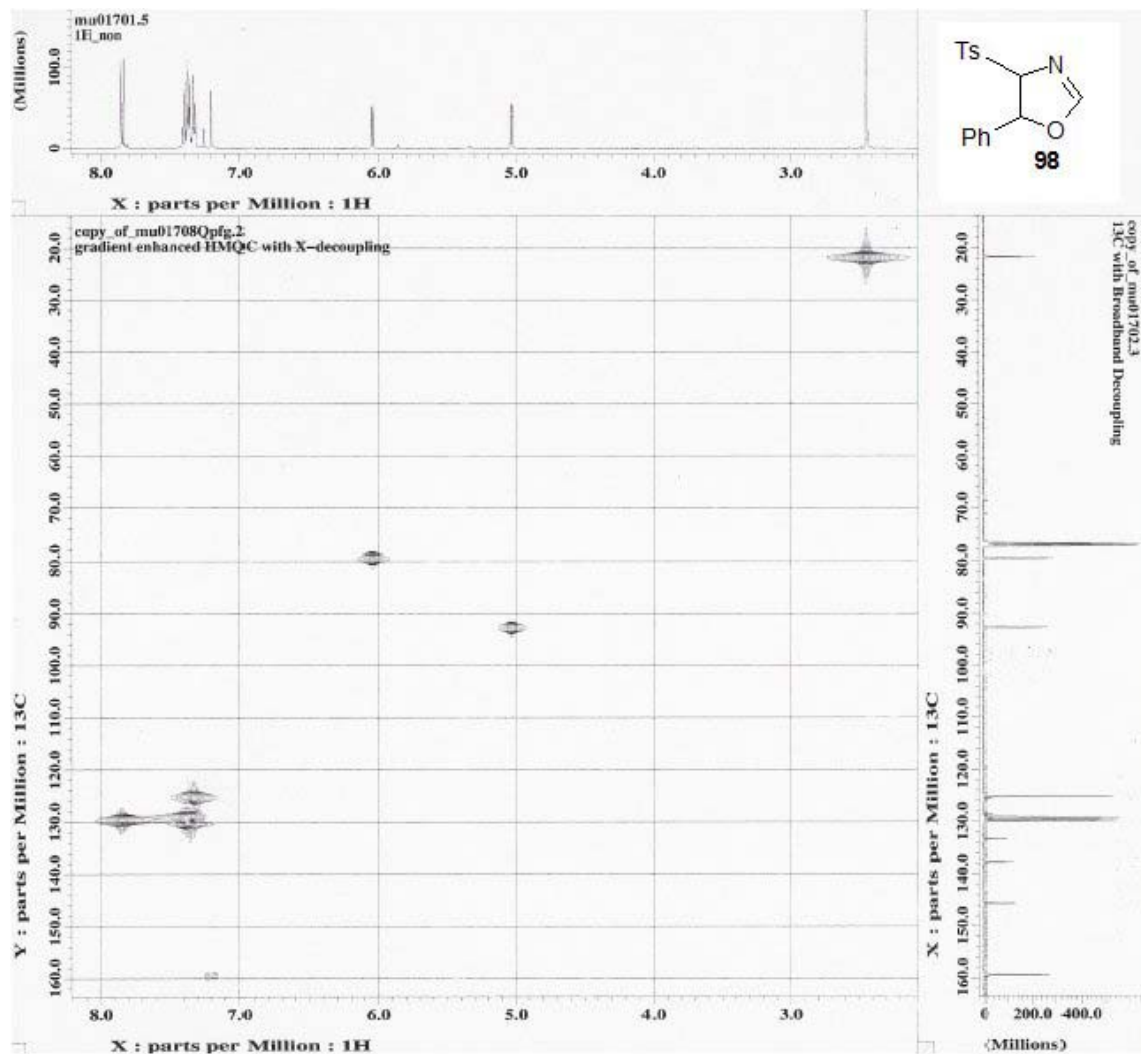


Abbildung 4-5: Ausschnitt eines HMQC-Spektrums von 4-Tosyl-2-oxazolin **98**

#### 4.1.4 2-Oxazoline durch $\alpha$ -Metallierung von Isocyaniden

Die durch  $\alpha$ -Metallierung dargestellten 2-Oxazoline **121** (vgl. Tab.4-3) basieren auf dem leicht mit Butyllithium metallierbaren Methylisocyanid und Benzylisocyanid. Sie wurden stellvertretend für 2-Oxazolinsynthesen ausgewählt, die auf einer  $\alpha$ -Metallierung des Isocyanids beruhen.

Die Metallierung des Isocyanids wird bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Tetrahydrofuran durchgeführt. Zu dem metallierten Isocyanid gibt man direkt die Carbonylverbindung, woraufhin sich das 2-metallierte Oxazolin bildet. Die anschließende Protonierung erfolgt dann durch methanolische Aufarbeitung, wodurch 2-Oxazoline **121** entstehen (vgl. Abb. 4-6).

Die Aufreinigung der Rohprodukte erfolgt durch Destillation oder Umkristallisation, wodurch farblose Destillate oder kristalline Feststoffe erhalten werden.

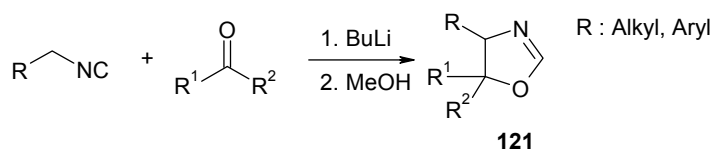


Abbildung 4-6: 2-Oxazoline durch  $\alpha$ -Metallierung

Die Reaktionen erfolgen mit Ausbeuten von 11% bis 66%, wobei hier noch weitere produktspezifische Optimierungen der Ausbeuten möglich sind.

Tabelle 4-3 soll einen kurzen Überblick über die synthetisierten 2-Oxazoline geben.

Tabelle 4-3: Durch  $\alpha$ -Metallierung dargestellte 2-Oxazoline

Produkt	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]
122	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	51
123	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	18
124	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	11
125	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	51
126	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	66

## 4.2 Abbau- und Folgeprodukte der 2-Oxazoline

### 4.2.1 Vinyl-Formamide

Wie unter 3.1.2.5 gezeigt, lassen sich aus  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden und Carbonylverbindungen unter geeigneten Reaktionsbedingungen Vinylformamide **128** gewinnen (vgl. Abb. 4-7 und Tab. 4-4), die ein nützliches Synthon für weitere Synthesesequenzen darstellen.

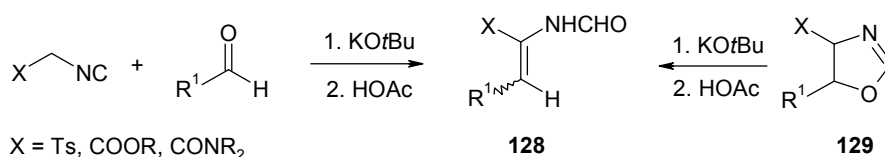


Abbildung 4-7: Synthese von  $\beta$ -substituierten Vinylformamiden

Wie sich aus Abbildung 4-7 entnehmen lässt, erfolgt die Darstellung entweder über eine Direktsynthese aus dem Isocyanid und dem Aldehyd oder durch baseninduzierte 2-Oxazolinspaltung (vgl. 3.1.1).

Die Syntheseroute über eine 2-Oxazolinspaltung beinhaltet zwei Reaktionsstufen, das Produkt kann aber durch eine einfache Extraktion aufgereinigt werden. Die Auswahl der Synthese ist also davon abhängig ob das 2-Oxazolin **129** gut zugänglich ist oder auch schon einer aufwändigen Aufreinigung bedarf. Außerdem ist die Stabilität des Produktes für die Synthesewahl entscheidend. Darüber hinaus ist die Art der Aufreinigung von der geforderten Produktqualität, wie etwa Isomerenreinheit, abhängig.

Die Reinprodukte werden somit durch Extraktion, Vakuumdestillation, Umkristallisation oder durch eine säulenchromatographische Auftrennung isoliert. Die synthetisierten Verbindungen werden mit Ausbeuten von 8% bis 85% erhalten und sind in der folgenden Tabelle 4-4 aufgeführt. Die für die Synthese von Verbindung **137** und **138** benötigten N-Boc-Aminoaldehyde werden aus den entsprechenden Aminoalkoholen nach Standardvorschriften gewonnen<sup>[161,162]</sup>.

Tabelle 4-4: Synthetisierte Vinylformamide

Produkt	X	R <sup>1</sup>	Ausbeute [%]
E/Z-130	Ts	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	82
E/Z-131	Ts	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85
E/Z-132	COOEt	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	68
E/Z-133	COOMe	CH <sub>3</sub>	10
E/Z-134	COOMe	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	69
E/Z-135	COOMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	42
E/Z-136	COOMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	37
E/Z-137	COOMe	CH <sub>2</sub> -NHBoc	8
E/Z-138	COOMe	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NHBoc	49
E/Z-139	CON(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )NCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	59

#### 4.2.1.1 Bromierte Vinylformamide

Die in Kapitel 4.2.1 genannten Vinylformamide werden mit N-Bromsuccinimid (NBS) in Tetrachlorkohlenstoff zu synthetisch interessanten Brom-Vinylformamiden **140** umgesetzt (Abb. 4-8)<sup>[163,164]</sup>, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch von entscheidender Bedeutung sein werden (siehe 4.2.1.3).

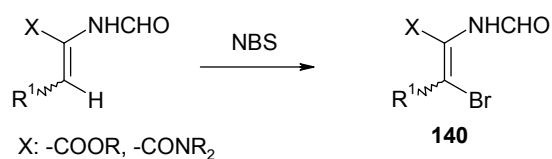


Abbildung 4-8: Synthese von 3-substituierten 3-Brom-2-Formylamino-acrylsäureestern bzw.-amiden

Die Reinprodukte werden durch eine säulenchromatographische Auftrennung erhalten, wobei Ausbeuten von 19% bis 45% erreicht werden. Bei Einsatz von Isomergemischen erfolgt nach Möglichkeit eine Isomerentrennung.



Bedingt durch die zur Verfügung stehende apparative Ausstattung können einige Verbindungen nicht Isomerenrein isoliert werden. Diese werden dann als Isomerengemische weiter umgesetzt (vgl. 4.2.1.3).

Die synthetisierten bromierten Vinylformamide sind in der folgenden Tabelle 4-5 aufgeführt.

Tabelle 4-5: Synthetisierte bromierte Vinylformamide

Produkt	X	R <sup>1</sup>	Ausbeute
E/Z-141	COOEt	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	16
E-142	COOMe	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	28
Z-143	COOMe	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	22
E/Z-144	COOMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	15
E/Z-145	COOMe	CH <sub>2</sub> -NHBoc	9
E/Z-146	COOMe	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NHBoc	45
E/Z-147	CON(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )NCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	35

#### 4.2.1.2 Vinylisocyanide

Vinylisocyanide stellen ein wichtiges Synthon in der Heterocyclensynthese dar (vgl. 3.2.3)<sup>[165]</sup>, weshalb der hier aufgezeigte Syntheseweg einen interessanten Zugang zu dieser Stoffklasse bietet.

Die unter 4.2.1 synthetisierten Vinylformamide werden standardmäßig mittels Phosphoroxychlorid zu den gewünschten Vinylisocyaniden (vgl. Tab. 4-6) dehydratisiert. Die Isolation der Reinprodukte erfolgt hierbei durch eine säulenchromatographische Aufreinigung mit guten Ausbeuten von 53% bis 60%.

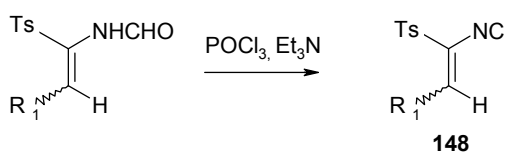


Abbildung 4-9: Darstellung von Vinylisocyaniden aus Vinylformamiden

Tabelle 4-6: Synthetisierte Vinylisocyanide

Produkt	R <sup>1</sup>	Ausbeute [%]
E/Z-149	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	53
E/Z-150	CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60

### 4.2.1.3 Bromierte Vinylisocyanide

Die Klasse von bromierten Vinylisocyaniden stellt eine Produktgruppe dar, die ein ähnliches synthetisches Potential besitzen, wie die in Kapitel 3.2.3 vorgestellten 2-Dimethylamino-1-isocyanoalkene. Die hier verwendeten 3-substituierten 3-Bromo-2-isocyano-acrylsäureester **151** ermöglichen aber im Vergleich zu den 3-Dimethylamino-2-isocyanoacrylsäureester die Einführung eines zusätzlichen Substituentens in den durch Multikomponentenreaktionen aufgebauten Heterocyclen. Deshalb werden die unter 4.2.1.2 erhaltenen 3-substituierten 3-Brom-2-formylamino-acrylsäureester **140** mit Phosphoroxychlorid zu 3-substituierten 3-Brom-2-isocyano-acrylsäureestern bzw. -amiden **151** dehydratisiert <sup>[163,164]</sup>. Die Reinprodukte werden durch Extraktion und einer anschließenden säulenchromatographischen Aufreinigung erhalten, wobei Ausbeuten zwischen 31% und 49% erreicht werden (vgl. Tab. 4-7.).

In der nachfolgenden Tabelle sind die synthetisierten Verbindungen aufgelistet. Bei Verbindung **155** ist allerdings anzumerken, daß sie nur in Lösung und bei tiefer Temperatur stabil ist.

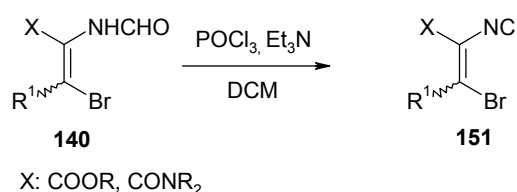


Abbildung 4-10: Synthese von 3-substituierten 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureestern/-amiden

Tabelle 4-7: Synthetisierte 3-substituierte 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester bzw. -amide

Produkt	X	R <sup>1</sup>	Ausbeute
E-152	COOMe	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	49
Z-153	COOMe	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	38
E/Z-154	COOMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	45
E/Z-155	CON(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )N-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	31

#### 4.2.2 2-Isocyanoethylalkohole und deren Derivate

Die im Folgenden dargestellten 2-Isocyanoalkohole **156** werden in einer One-Pot Synthese dargestellt, wodurch sich ein kombinatorischer Zugang zu der Stoffklasse der 2-Isocyanoalkohole eröffnet. Hierbei wird ein durch Butyllithium  $\alpha$ -metalliertes Isocyanid mit einer Carbonylverbindung umgesetzt (vgl. 3.1.2.8). Im Anschluß daran erfolgt eine Neutralisation mit Eisessig oder einem geeigneten Abfangreagenz, wie Acetanhydrid oder Chlorameisensäureestern (vgl. Abb. 4.11).

Die Abfangreagenzien sollten sich hierbei allgemein auf Anhydride und Säurechloride ausdehnen lassen, wodurch sich die Synthese auf einen große Zahl von Edukten anwenden läßt. Denn laut Schöllkopf et al. sind bis auf Ausnahmen alle Alkylisocyanide deprotonierbar, deren zugrunde liegende Kohlenwasserstoffe genauso acide oder acider sind als Methan (vgl. 3.1.1).

Ein sich daraus ergebender breiter Zugang zu 2-Isocyanoalkoholen und deren Derivaten wäre die Grundlage für zahlreiche neue MCRs (vgl. Tab. 3-1), was die Synthese von neuen hochkomplexen Strukturen ermöglicht.

Alternativ zu der eben erläuterten One-Pot Synthese existiert noch die Möglichkeit einer baseninduzierten 2-Oxazolinspaltung mit anschließender Zugabe eines geeigneten Abfangreagenzes (vgl. Abb. 4-11).

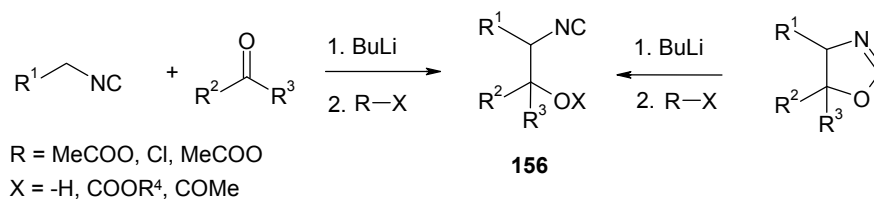


Abbildung 4-11: Synthesevarianten von 2-Isocyanoalkoholen und deren Derivaten

#### 4.2.2.1 2-Isocyanoethylalkohole

Aus den  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden und einer Carbonylkomponente lassen sich durch Neutralisation mit Eisessig 2-Hydroxy-ethylisocyanide **157** synthetisieren.

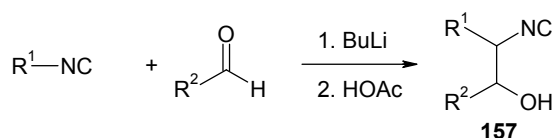


Abbildung 4-12: Synthese von 2-Isocyano-Alkoholen

Die Reinprodukte der hergestellten Verbindungen **158** und **159** werden durch eine säulenchromatographische Auftrennung und durch fraktionierende Destillation mit Ausbeuten von 36% und 64% gewonnen (vgl. Tab. 4-8).

Tabelle 4-8: Dargestellte 2-Isocyanoalkohole

Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]
158	H	CH <sub>3</sub>	64
159	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	36

#### 4.2.2.2 2-Isocyanoethylcarbonsäureester

Erfolgt die Neutralisation nach der Reaktion des  $\alpha$ -metallierten Isocyanids und des Aldehyds mit Acetanhydrid, so entsteht der entsprechende Essigsäureester **160** mit einer Ausbeute von 19%. Die Aufreinigung erfolgt durch fraktionierende Destillation.

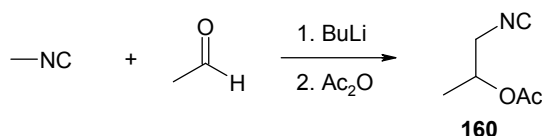


Abbildung 4-13: Synthese von Essigsäure-2-isocyano-1-methyl-ethylester

#### 4.2.2.3 2-Isocyanoethyl-alkylcarbonate

Im Folgenden wird Methylisocyanid, als einfachster Vertreter der Isocyanide, mit Butyllithium in THF deprotoniert und mit Aceton umgesetzt. Als Abfangreagenz werden dann unterschiedliche Chlorameisensäureester verwendet. Dadurch wird das in Kapitel 3.1.1 beschriebene Gleichgewicht auf die Seite des Alkoholats gezogen, wodurch die verschiedenen (1,1-Dimethyl-2-isocyano)-ethyl-alkylcarbonate zugänglich sind (vgl. Tab. 4-9).

Es wird auch eine Alternativsynthese über eine Spaltung von 4,4-Dimethyl-2-oxazolin durchgeführt, wodurch man ein (2-Isocyano-2-methyl)-propylmethylcarbonat **161** mit einer Ausbeute von 50% erhält. Hierbei handelt es sich um ein von *Lindhorst et al.* beschriebenes, unter basischen Bedingungen spaltbares Isocyanid (vgl. 3.2.4.1). Bei den in einer One-Pot Synthese dargestellten (1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl)-alkylcarbonaten dürfte es sich um ebenfalls spaltbare Isocyanide handeln, was in Kapitel 4.4 ausführlicher diskutiert wird.

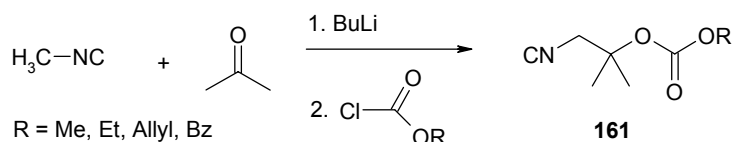


Abbildung 4-14: Synthese von (1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl)-alkylcarbonaten aus Methylisocyanid, Aceton und Chlorameisensäureestern

In der folgenden Tabelle werden die mit guten Ausbeuten synthetisierten (1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl)-alkylcarbonate **161** aufgezeigt. Die Aufreinigung der Zielverbindungen erfolgt jeweils durch eine fraktionierende Destillation unter Hochvakuum.

Tabelle 4-9: Synthetisierte (1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl)-alkylcarbonate

Produkt	R	Ausbeute [%]
162	Me	52
163	Et	49
164	Allyl	43
165	Bz	46

### 4.2.3 2-Hydroxy-Formamide

Die basische Hydrolyse von 4-Alkoxy-carbonyl-2-oxazolinen **166** mit Triethylamin bietet einen interessanten Zugang zu künstlichen *N*-Formyl-2-hydroxy-aminosäureestern **167** (vgl. 3.1.2.7), die wiederum relevante Ausgangsverbindungen für die Synthese von hochkomplexen Isocyaniden darstellen.

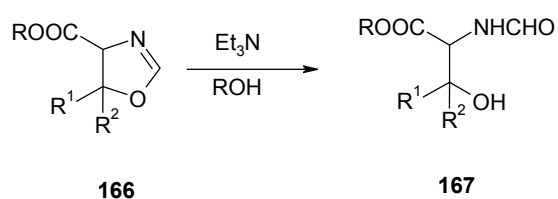


Abbildung 4-15: Synthese von 2-Hydroxyformamiden

Die folgende Tabelle 4-10 soll eine Übersicht über die synthetisierten Verbindungen geben, deren Aufreinigung durch Kristallisation oder Hochvakuumdestillation erfolgt.

Tabelle 4-10: Synthetisierte 2-Hydroxyformamide

Produkt	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]
168	Et	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	45
169	Et	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	65
170	Et	CH(OMe) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33

#### 4.2.3.1 2-Isocyanoethyltosylate

Die durch Hydrolyse von 2-Oxazolinen **166** zugänglichen 2-Hydroxyformamide **167** lassen sich mit zwei Äquivalenten Tosylchlorid in die entsprechenden 2-Isocyanoethyltosylate **171** umwandeln<sup>[166]</sup> (vgl. Abb. 4-16), wobei eine simultane Dehydratisierung und Tosylierung stattfindet.

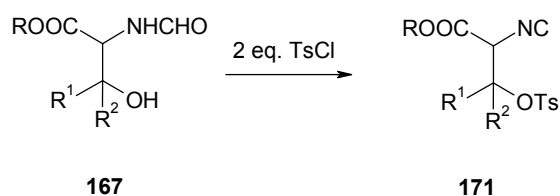


Abbildung 4-16: Simultane Dehydratisierung und Tosylierung mit Tosylchlorid

Diese Synthese wird zunächst mit dem einfachsten Vertreter **172** der 2-Hydroxy-Formamide durchgeführt, wobei eine alternative Synthese des Formamids angewendet wird (vgl. Abb. 4-17). Hier erscheint eine Alternativsynthese als sinnvoll, da das Produkt noch durch eine fraktionierende Destillation am Hochvakuum isolierbar ist.

Bei der Verwendung komplexerer Verbindungen lassen sich deren Formamide jedoch eleganter über eine Hydrolyse von 2-Oxazolinen gewinnen, da bei einer direkten Formylierung eines Aminoalkohols immer die Gefahr einer möglichen Konkurrenzreaktion zwischen Formylierung und Veresterung gegeben ist.

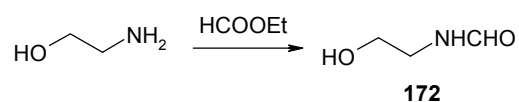


Abbildung 4-17: Alternative Synthese von *N*-Formyl-2-Aminoethanol

Die erwähnten 2-Isocyanoethyltosylate **171** werden durch Kristallisation mit Ausbeuten von 11% bis 27% erhalten und sind in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

Tabelle 4-11: Dargestellte 2-Isocyano-ethyltosylate

Produkt	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]
173	H	H	H	27
174	COOEt	CH <sub>3</sub>	CH(OMe) <sub>2</sub>	11



### 4.3 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester in der Heterocyclensynthese

Die synthetisierten 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester besitzen, wie in der folgenden Abbildung 4-18 aufgezeigten Übersicht, ein ähnliches synthetisches Potential wie 3-Dimethylamino-2-isocyanoacrylsäureester (vgl. Abb. 3-23). Hierbei sind die über eine klassische Synthese zugänglichen Strukturen der Thiazole **176**<sup>[164]</sup>, Imidazole **177**<sup>[163]</sup> und der 3-substituierten 3-Amino-2-isocyano-acrylsäureester **178**<sup>[167]</sup> bereits in der Literatur beschrieben, während es sich bei den über eine MCR aufgebauten Strukturen **179-181** um neuartige Reaktionstypen handelt. Diese werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch ausführlicher diskutiert.

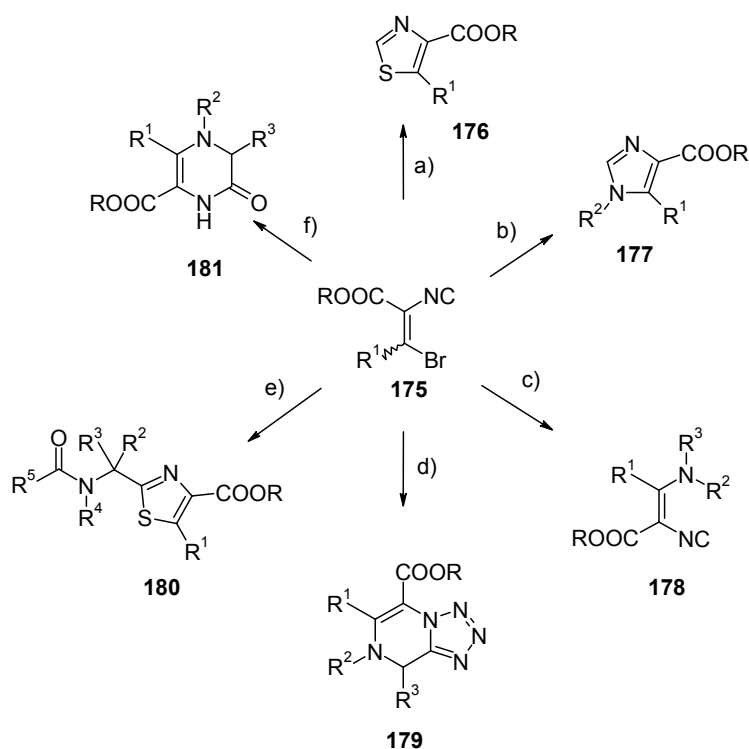


Abbildung 4-18: Reaktionen von 3-Brom-2-isocyanoacrylaten: a): **175**,  $H_2S$ ,  $Et_3N$ , DMF; b): **175**,  $H_2NR^2$ ,  $Et_3N$ , DMF, c): **175**,  $HNR^2R^3$ ,  $22^\circ C$  d): **175**,  $R^2NH_2$ ,  $R^3COH$ ,  $TMSN_3$ ,  $22^\circ C$ , 24h e): **175**,  $R^2R^3CO$ ,  $R^4NH_2$ ,  $R^5COSH$ ,  $22^\circ C$ , 24h, f): **175**,  $R^2NH_2$ ,  $R^3CHO$ ,  $22^\circ C$ , 24h.

### 4.3.1 2,4,5-trisubstituierte Thiazole durch Einsatz von 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-5C-4CR

Durch den Einsatz der synthetisierten 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester in einer neuartigen U-5C-4CR lassen sich 2,4,5-trisubstituierte Thiazole darstellen. Hierfür werden die Carbonylkomponente und das Amin in äquimolaren Mengen bei 0 °C und unter Schutzgas zum Imin vorkondensiert. Anschließend wird bei -10 °C jeweils ein Äquivalent der Thiocarbonsäure und des Isocyanids **175** zugegeben. Die weitere Reaktion erfolgt dann in 24 h bei Raumtemperatur. Die Aufreinigung wird jeweils säulenchromatographisch durchgeführt, wobei Ausbeuten in einem Bereich von 23% bis 47% (vgl. Tab. 3-12) erzielt werden.

Der Mechanismus der Reaktion wird analog dem von *Dömling et al.* vorgeschlagenen Mechanismus für die Synthese von 2,4-disubstituierten Thiazolen angenommen. Hierbei kommt es zunächst zur Bildung eines Thioamids **182**, das dann über seine tautomere Struktur **183** zum Thiazol **184** cyclisiert.

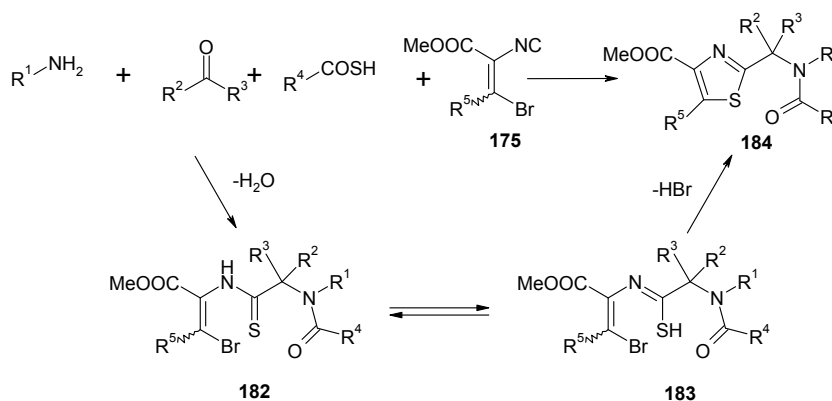


Abbildung 4-19: Angenommener Mechanismus der U-5C-4CR

Bei dieser neuartigen Thiazol-MCR handelt es sich um eine sehr robuste Reaktion, die auf einen sehr vielfältigen Satz von Edukten ausgedehnt werden kann. Dadurch besteht die Möglichkeit, innerhalb kürzester Zeit eine sehr umfangreiche Thiazolatenbank aufzubauen. Die Bedeutung dieser Substanzklasse zeigt sich zum Beispiel daran, daß sich ein kürzlich von Sanofi-Synthelabo angemeldetes Patent<sup>[168]</sup>, genau mit der Substanzklasse der 2,4,5-trisubstituierten Thiazole beschäftigt.

Die darin patentierten Strukturen **185** und **186** sind in Abbildung 4-20 gezeigt und weisen eine große strukturelle Ähnlichkeit zu den in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen auf. In dem genannten Patent werden die darin erwähnten trisubstituierten Thiazole als potente Inhibitoren für die Bildung von  $\beta$ -Amyloid-Peptiden beschrieben, was auf einen möglichen Einsatz gegen senile Demenz, Alzheimer, Parkinson oder das Down-Syndrom hoffen läßt.

Das Patent beinhaltet allerdings keinen kombinatorischen Aufbau der Thiazoleinheit, was mit einer enormen Einschränkung an Diversität verbunden ist. Somit könnte durch einen kombinatorischen Zugang zu dieser Substanzklasse in kurzer Zeit eine große Anzahl von potentiell pharmakologisch wirksamen Verbindungen synthetisiert werden.

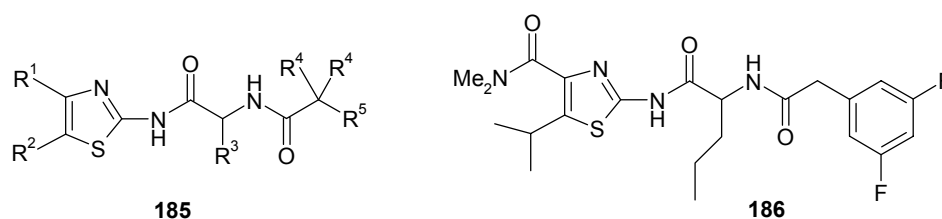
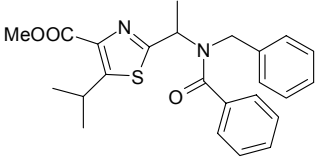
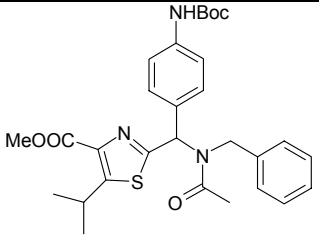
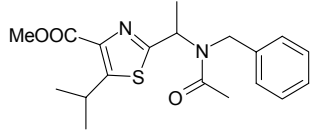
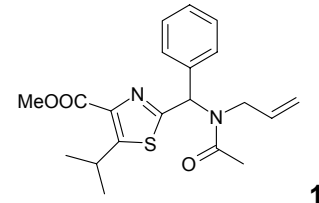
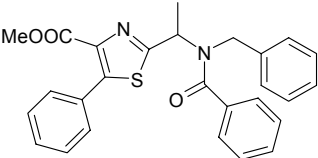
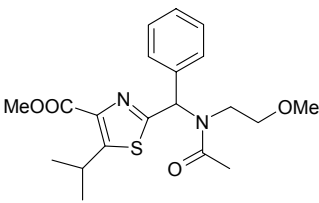
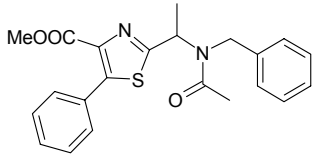
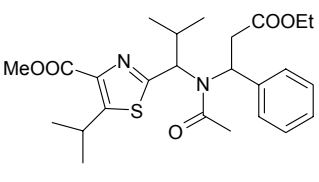
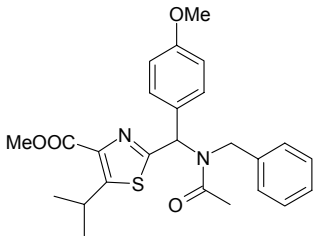
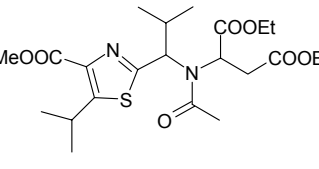
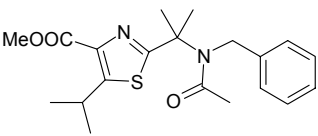
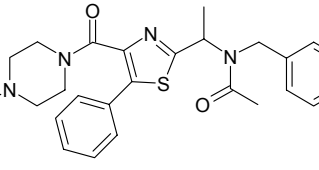


Abbildung 4-20: Patentierte Thiazolstrukturen

Ein weiterer interessanter Aspekt der in dieser Arbeit vorgestellten Synthese trisubstituierter Thiazole ist deren Anwendung zum Aufbau bekannter, antibiotisch wirkender Substanzen, wie etwa der zu anfangs erwähnten Klasse der Thiostrepton-Antibiotika.

In der folgenden Tabelle sind die synthetisierten 2,4,5-trisubstituierten Thiazole aufgelistet.

Tabelle 4-12: Dargestellte 2,4,5-trisubstituierte Thiazole

Verbindung	Ausbeute [%]	Verbindung	Ausbeute [%]
	42		45
	43		47
	32		35
	41		35
	34		31
	25		21

Die aufgeführten Verbindungen werden mit Ausnahme von Verbindung **189** und **190** aus den E-Isomeren des Isocyanids gewonnen. Bei Vergleichsansätzen hat sich herausgestellt, daß unter den gegebenen Reaktionsbedingungen eine Isomerisierung der Vinylisocyanide auftritt, das E-Isomere aber mit geringeren Nebenreaktionen zum Produkt führt. Der daraus resultierende geringere chromatographische Trennaufwand führt in der untersuchten Reaktion (Verbindung **188**) zu einer um 50% höheren Ausbeute.

Im Falle von Verbindung **196** kann eine Diastereomerentrennung durchgeführt werden, woraus ein Diastereomerenverhältnis von 71% d.e. resultiert.

#### 4.3.1.1 Aufbau von Thiazol-Building-Blocks durch den Einsatz spaltbarer Aminkomponenten

Im folgenden Abschnitt sollen durch den Einsatz geeigneter spaltbarer Aminkomponenten Thiazol-Building-Blocks für den Einsatz in der Pharmaforschung generiert werden, die sich an den natürlich vorkommenden Struktureinheiten orientieren (vgl. Abb.1-1). Diese können dann durch die Methoden der Kombinatorik entsprechend modifiziert werden, wodurch große Substanzbibliotheken zugänglich sind. Darüber hinaus können bestimmte Vertreter dieser Thiazol Building-Blocks zur Totalsynthese bekannter, pharmakologisch hochwirksamer Makrocyclen wie etwa den Thiostrepton-Antibiotika (vgl. Abb.1-1) genutzt werden.

In der folgenden Abbildung 4-21 ist eine mögliche Retrosynthese eines Fragmentes von Thiostrepton GE 2270 aufgezeigt. Hierbei wird das Bis-Amid **200** über eine neuartige Thiazol-MCR aus einem Aldehyd, einer spaltbaren Aminkomponente, einer Thiazolythiosäure **201** und einem 3-substituierten 3-Brom-acrylsäureester **202** aufgebaut. Anschließend wird das durch die MCR gebildete tertiäre Amid **200** durch eine basische Spaltung in ein sekundäres überführt **199**. Die Eduktsynthesen für die Thiazol-MCR erfolgen hierbei klassisch.

Das für die Thiazolylthiosäure **201** benötigte Thiazol wird aus einem Brompyruvat **203** aufgebaut<sup>[49]</sup> und nach *J. Kolb*<sup>[125]</sup> in die entsprechende Thiazolylthiosäure **201** überführt.

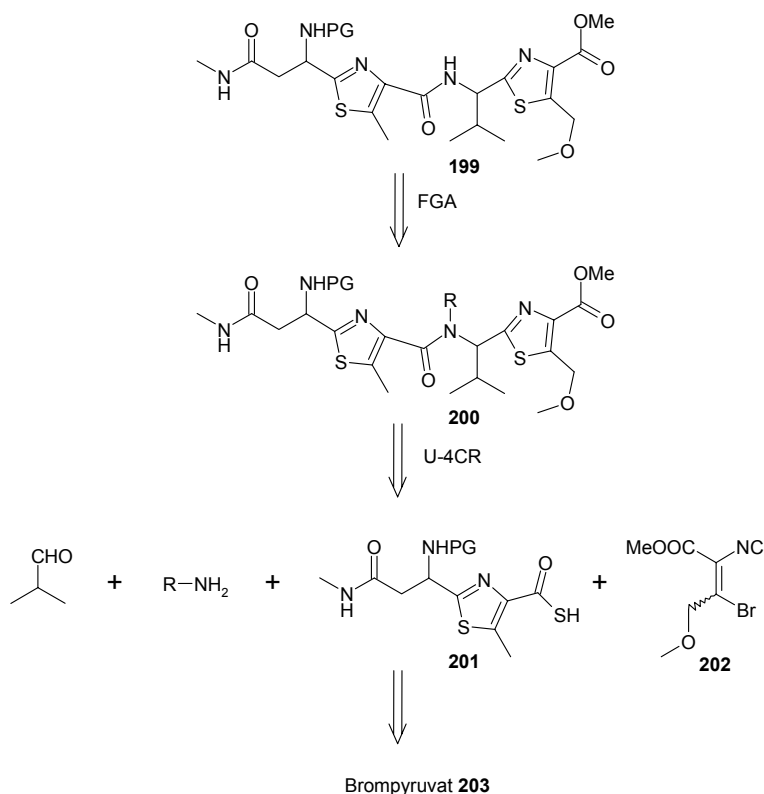


Abbildung 4-21: Retrosynthese eines Thioestreptonfragmentes

Für den Aufbau der sekundären Amideinheit bietet sich der Einsatz kommerziell erhältlicher spaltbarer Aminkomponenten wie  $\beta$ -Aminosäureester an (vgl. 3.2.4).

Die Abspaltung der eingesetzten  $\beta$ -Aminosäureester wird mit Kalium *tert.*-butylat bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierdurch erfolgt eine rasche und quantitative Abspaltung der Aminkomponente. Die Spaltung von Thiazol **197** zu Verbindung **204** erfolgt hierbei mit einer Ausbeute von 84%

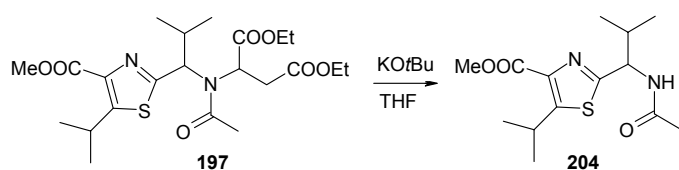


Abbildung 4-22: Basische Abspaltung der Aminkomponente

### 4.3.2 Bicyclische Tetrazole durch Einsatz von 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-5C-4CR

Die Substanzklasse der 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester lässt sich auch zum Aufbau von starren bicyclischen Tetrazolen **206** einsetzen. Die Synthese dieser interessanten Substanzklasse erfolgt durch eine neuartige U-5C-4CR. Hierbei wird für die Tetrazol-MCR ein von *Ugi et al.* postulierter Mechanismus angenommen (vgl. 3.2.3.2). Für die daran angeschlossene weitere Cyclisierung wird eine Alkylierung des durch die zuvor ablaufende U-4CR entstandenen sekundären Amins **205** angenommen (vgl. Abb. 4-23).

Für diese Reaktion werden äquivalente Mengen von Amin und Aldehyd bei Raumtemperatur zum Imin vorkondensiert. Anschließend fügt man eine äquivalente Menge an Isocyanid und Trimethylsilylazid ( $\text{TMSN}_3$ ) zu und rührt für 24 h bei Raumtemperatur. Die Isolierung der Zielverbindung erfolgt durch Extraktion und durch eine säulenchromatographische Aufreinigung.

In der durchgeführten Testreaktion werden Isobutyraldehyd, Benzylamin,  $\text{TMSN}_3$  und 3-Brom-2-isocyano-4-phenyl-acrylsäuremethylester eingesetzt. Das daraus isolierbare bicyclische Tetrazol **207** wird mit einer Ausbeute von 35% erhalten.

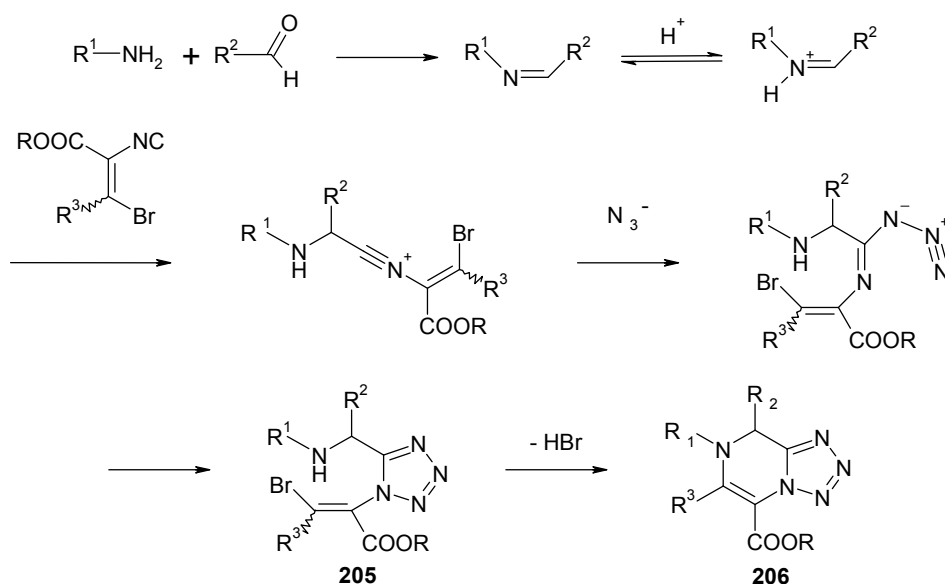


Abbildung 4-23: Synthese von bicyclischen Tetrazolen durch eine neuartige U-5C-4CR

### 4.3.3 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäureester durch Einsatz von 3-Brom-2-Isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-4C-3CR

Der Einsatz von 3-Brom-2-isocyanoacrylsäureester als alkylierende Isocyanide in einer neuartigen U-4C-3CR führt zur Bildung von 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäureestern **208**.

Hierfür werden äquivalente Mengen an Amin und Aldehyd bei Raumtemperatur vorkondensiert. Anschließend gibt man ein Äquivalent p-Toluolsulfonsäure als Katalysator und ein Äquivalent Isocyanid zu und rührt für 48 h. Die anschließende Aufreinigung erfolgt durch Extraktion und einer säulenchromatographischen Auftrennung. Bei Einsatz von Isobutyraldehyd, Benzylamin und 3-Brom-2-isocyano-3-phenyl-acrylsäuremethylester erhält man den gewünschten 4-Benzyl-5-isopropyl-6-oxo-3-phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäuremethylester **209** mit einer Ausbeute von 25%.

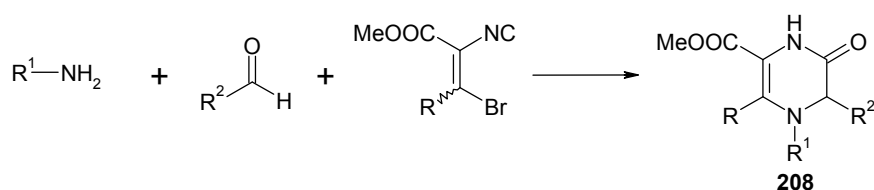


Abbildung 4-24: Synthese von 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäureestern durch eine neuartige U-4C-3CR



#### 4.4 Einsatz von 2-Isocyanoethyl-alkylcarbonaten als spaltbare Isocyanide in der U-4CR

Die in Kapitel 4.2.2.3 erwähnten (1,1-Dimethyl-2-isocyanoethyl)-alkylcarbonate können analog des von *Lindhorst et al.* publizierten, unter basischen Bedingungen spaltbaren Isocyanids in der U-4CR eingesetzt werden (vgl. 3.2.4.1). Hierbei entstehen die in Abbildung 4-25 aufgezeigten Ugi-Produkte **210** mit sehr guten Ausbeuten von 54% bis 89% (vgl. Tab. 4.13).

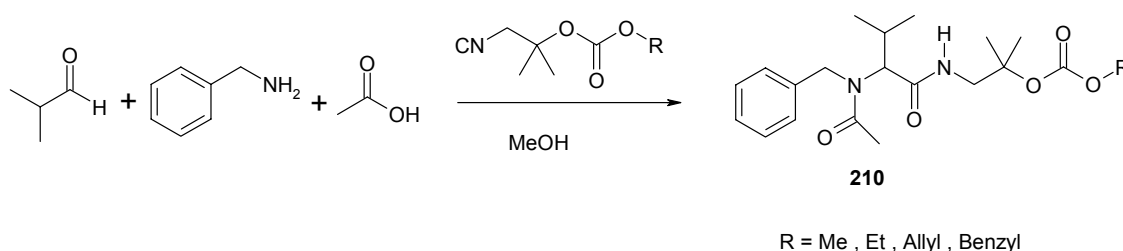


Abbildung 4-25: 2-Isocyanoethyl-alkylcarbonate in der U-4CR

Die entstandene sekundäre Amideinheit kann dann durch eine basische Spaltung mit Kalium *tert.*-butylat in die entsprechenden Ester **211**, oder in die freie Carbonsäure umgewandelt werden (vgl. Abb. 4-26), wobei der Isocyanidrest als Oxazolidinon **212** abgespalten wird. Der Spaltmechanismus wird analog des von *Lindhorst et al.* vorgeschlagenen Mechanismus angenommen.

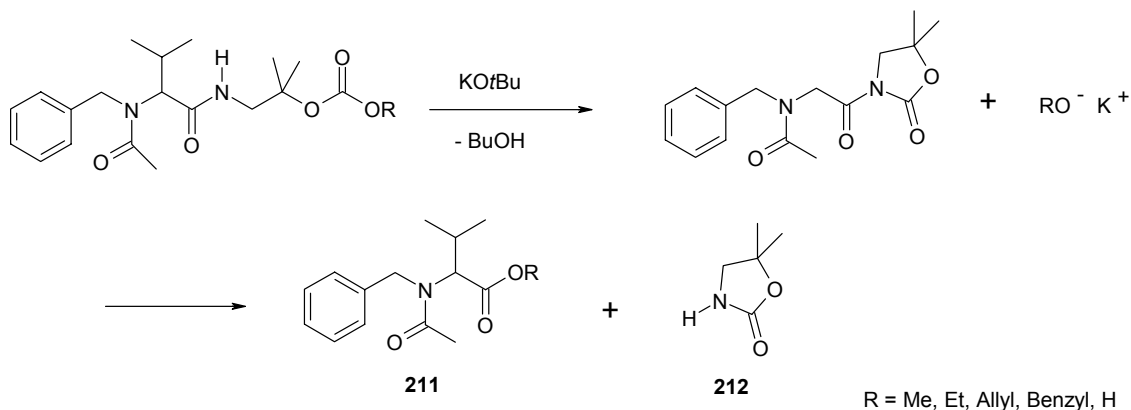
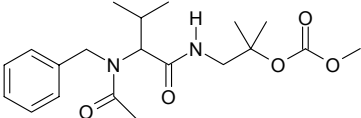
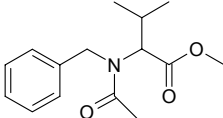
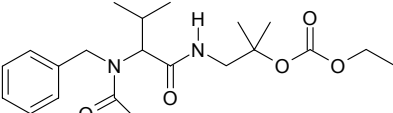
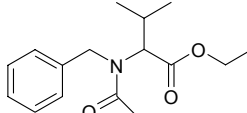
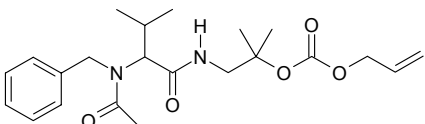
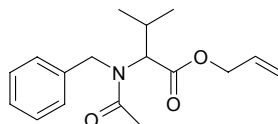
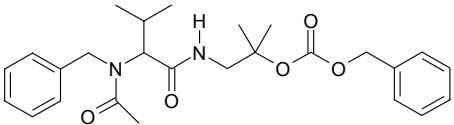
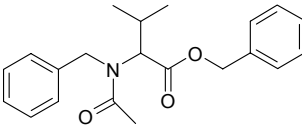


Abbildung 4-26: Mechanismus der basischen Abspaltung des Isocyanidrestes

In der folgenden Tabelle 4-13 sind die U-4CR-Produkte und die entsprechenden Spaltprodukte aufgelistet. Hierbei ist zu erkennen, daß sich die sekundären Amide mit guten Ausbeuten von 60% bis 66% in die entsprechenden Ester umwandeln lassen.

Tabelle 4-13: Ergebnisse der basischen Spaltungen der Ugi-Produkte

U-4CR-Produkt	Base	Spaltprodukt	Ausbeute
 <p><b>213</b></p>	KOtBu	 <p><b>217</b></p>	65%
 <p><b>214</b></p>	KOtBu	 <p><b>218</b></p>	66%
 <p><b>215</b></p>	KOtBu	 <p><b>219</b></p>	63%
 <p><b>216</b></p>	KOtBu	 <p><b>220</b></p>	60%

Das enorme Potential dieser Klasse von spaltbaren Isocyaniden wird anhand einer Benzodiazepin-2,5-dion-Synthese via U-5C-4CR aufgezeigt (vgl. Abb. 4-27). Hierfür wird zunächst Isobutyraldehyd und Benzylamin zum Imin vorkondensiert. Daraufhin gibt man Anthranilsäure als bifunktionelles Edukt und das spaltbare Isocyanid zu. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei Raumtemperatur erfolgt die Spaltung des Isocyanidrestes mit Kalium-*tert.*-butylat. Die Zwischenstufe wird hierbei nicht isoliert. Die Synthese des Benzodiazepin-2,5-dions **221** verläuft insgesamt mit einer Ausbeute von 54%.

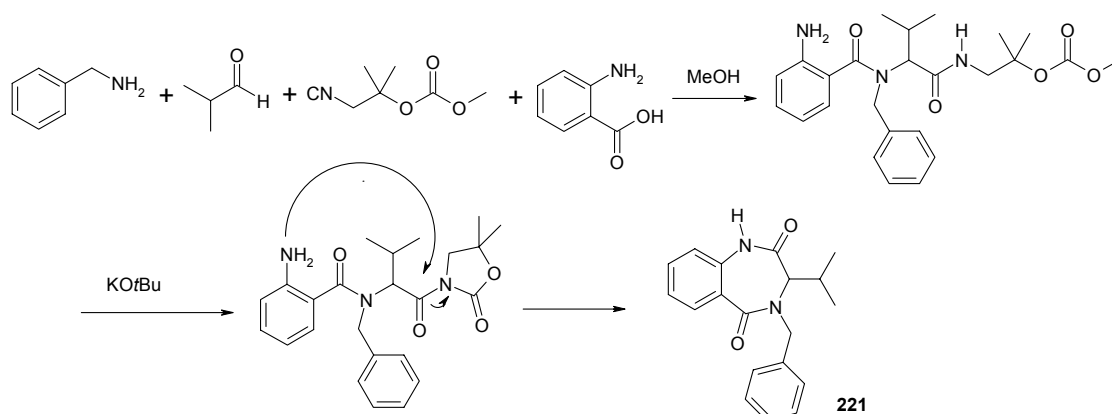



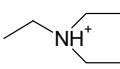
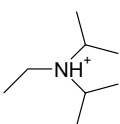
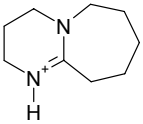
Abbildung 4-27: Synthese eines Benzodiazepin-2,5-dions 13 mittels spaltbarem Isocyanid via U-5C-4CR

#### 4.4.1 Variation der Basenstärke

Im folgenden Abschnitt wird die Variation der Basenstärke bei der Abspaltung des Isocyanidrestes diskutiert, mit dem Ziel mildere Spaltbedingungen zu finden. Es werden jeweils analoge Reaktionsansätze durchgeführt, wobei immer 1,2 Äquivalente Spaltreagenz verwendet werden. Als Base werden Kalium-*tert.*-butylat, Natriummethanolat, Triethylamin, Diisopropylethylamin und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en verwendet. Hierdurch soll die mindestens notwendige Basenstärke zur Abspaltung des Isocyanidrestes ermittelt werden.

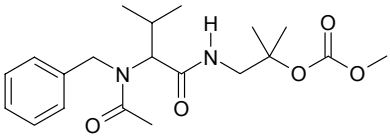
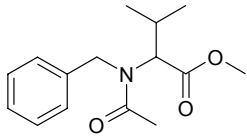
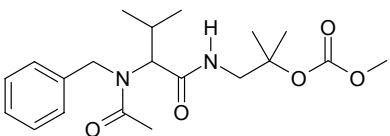
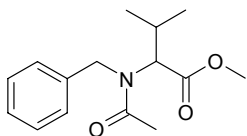
Die in der folgenden Tabelle 4-14 angegebenen  $pK_a$ -Werte<sup>[169]</sup> der korrespondierenden Säuren sollen zur Abschätzung des  $pK_a$ -Wertes des zu spaltenden Amids beitragen.

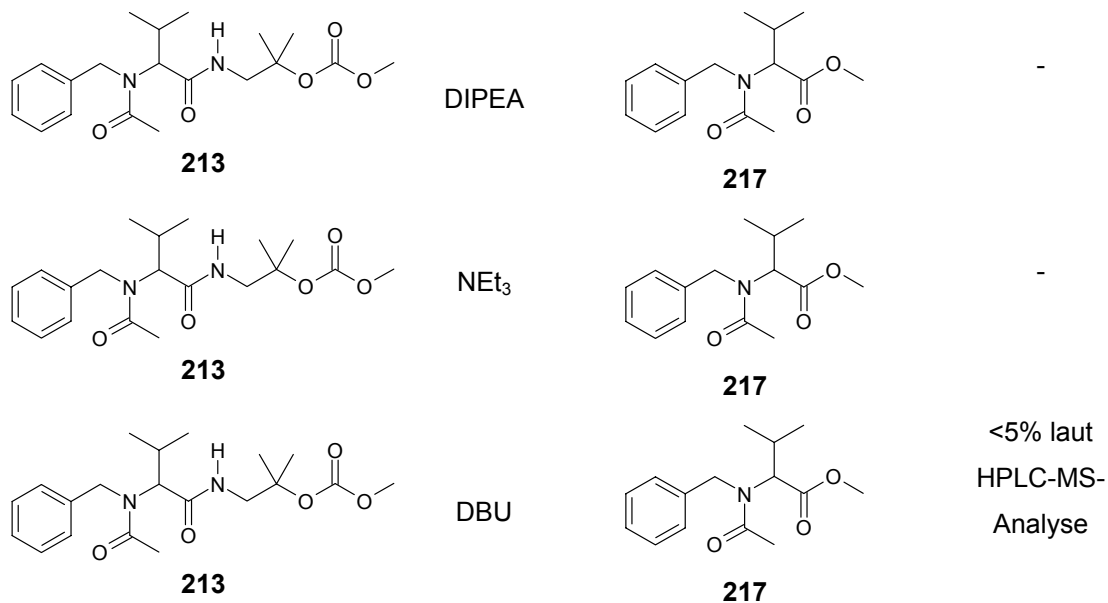
Tabelle 4-14:  $pK_a$ -Werte in DMSO

Base	Struktur	$pK_a$ (in DMSO)
tert-Butanol		32.2
Methanol	$\text{—OH}$	29.0
$\text{NEt}_3$		10.7
Diisopropylethylamin (DIPEA)		10.6
DBU		12

Die Ergebnisse dieser Spaltungsversuche sind in der folgenden Tabelle 4-15 aufgeführt.

Tabelle 4-15: Variation der Basenstärke bei der Spaltung der Ugi-Produkte

Ugi-Produkt	Base	Produkt	Ausbeute
 <b>213</b>	KOtBu	 <b>217</b>	65%
 <b>213</b>	NaOMe	 <b>217</b>	65%



Hieraus ist ersichtlich, daß die verwendeten Alkoxide zu vergleichbaren Ergebnissen führen, während die eingesetzten Aminbasen, mit Ausnahme von DBU, nicht zum gewünschten Ergebnis führen.

Im Falle von DBU ist allerdings anzumerken, daß die Spaltung mit weniger als 5% Umsatz verläuft.

Abschließend kann gesagt werden, daß trotz eines unzureichenden Umsatzes bei der DBU-Spaltung, eine partielle Abspaltung erreicht wurde, was darauf hindeutet, daß die Spaltungen auch mit wesentlich milderer Basen als Alkoxiden durchführbar sind.

## 4.5 Tetrazolopiperazine durch den Einsatz von 2-Isocyanoethyltosylaten als alkylierende Isocyanide in der U-5C-4CR

Im Folgenden werden 2-Isocyanoethyltosylate als alkylierende Isocyanide in einer neuartigen U-5C-4CR zum Aufbau von Tetrazolopiperazinen eingesetzt. Der Mechanismus der Reaktion wird analog des Mechanismus der in Kapitel 3.2.3.2 vorgestellten Tetrazol-MCR angenommen. Der Einsatz eines alkylierenden Isocyanids führt hierbei aber zu einer an die Tetrazol-MCR angeschlossene Alkylierung, des durch die Tetrazol-MCR gebildeten sekundären Amins **222**. Hierdurch kommt es zu einer Cyclisierung, die zum gewünschten Tetrazolopiperazin **223** führt (vgl. Abb. 4-28).

In der Tetrazolsynthese werden jeweils ein Äquivalent Aldehyd und Amin bei Raumtemperatur zum Imin vorkondensiert und im Anschluß daran jeweils 1.5-Äquivalente 2-Isocyanoethyltosylat und  $\text{TMSN}_3$  zugegeben. Der Ansatz wird dann für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinprodukte werden durch Extraktion und durch eine säulenchromatographische Auftrennung isoliert, wobei Ausbeuten zwischen 42% und 75% erreicht werden (vgl. Tabelle 4-16).

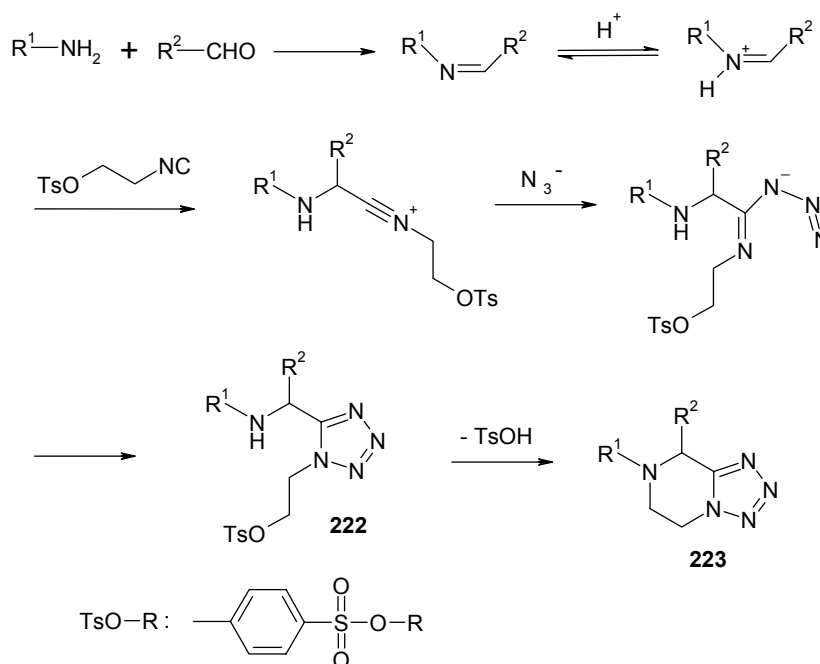
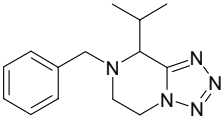
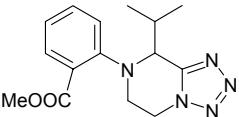
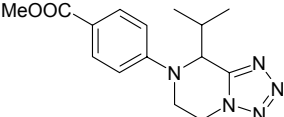
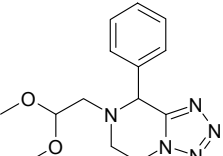
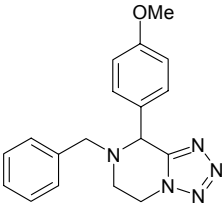
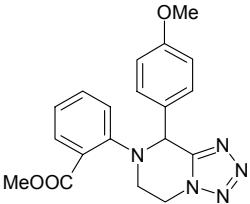
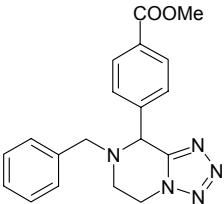
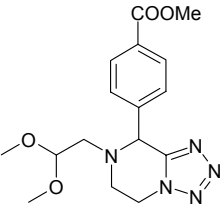
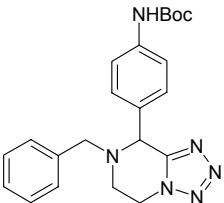


Abbildung 4-28: Vorgeschlagerener Reaktionsmechanismus der neuartigen U-5C-4CR

Tabelle 4-16: Synthetisierte Tetrazolopiperazine

Verbindung	Ausbeute [%]	Verbindung	Ausbeute [%]
	49		75
	73		50
	42		56
	48		67
	49		

In der folgenden Abbildung 4-29 ist ein 2D-NMR-Spektrum (HMQC) des bicyclischen Tetrazols **223** abgebildet. Daraus lassen sich die charakteristischen Protonen- und Kohlenstoffsignale des Piperazinringes entnehmen (vgl. Tab. 4-17).

Tabelle 4-17: Charakteristische NMR-Signale von Verbindung **223**

	$^1\text{H}$ [ppm]	$^{13}\text{C}$ [ppm]	Multiplizität
C5/C6	2.99	42.36/43.50	dt: $^2\text{J} = 13.7$ Hz, $^3\text{J} = 8.4$ Hz, $^3\text{J} = 4.8$ Hz
	3.34		ddd: $^2\text{J} = 13.7$ Hz, $^3\text{J} = 8.4$ Hz, $^3\text{J} = 4.8$ Hz
	4.29		dt: $^2\text{J} = 12.9$ Hz, $^3\text{J} = 8.4$ Hz, $^3\text{J} = 4.8$ Hz
	4.45		ddd: $^2\text{J} = 12.9$ Hz, $^3\text{J} = 8.4$ Hz, $^3\text{J} = 4.8$ Hz
C8	3.74	62.31	

Die chemischen Verschiebungen der Protonen- und Kohlenstoffsignale der synthetisierten Verbindungen bewegen sich alle in einem ähnlichen Bereich.

Bei den Protonenspektren liegt dieser für die beiden Methylengruppen (C5/C6) des Piperazinringes zwischen 2.85 ppm und 4.51 ppm und für die Kohlenstoffsignale zwischen 42.36 ppm und 55.28 ppm.

Eine klare Unterscheidung der vier diastereotopen Protonen (C5/C6) ist nur bei Verbindung **223** möglich (vgl. Abb.4-29 / Anhang 9). Bei allen anderen synthetisierten Verbindungen fallen die Signale der diastereotopen Protonen zusammen, wodurch nur noch eine Unterscheidung der einzelnen Methylengruppen möglich ist.

Die chemischen Verschiebungen der C8-Protonen und der C8-Kohlenstoffatome liegen hier in einem Bereich von 3.74 ppm bis 6.09 ppm bzw. 61.84 ppm bis 66.68 ppm.



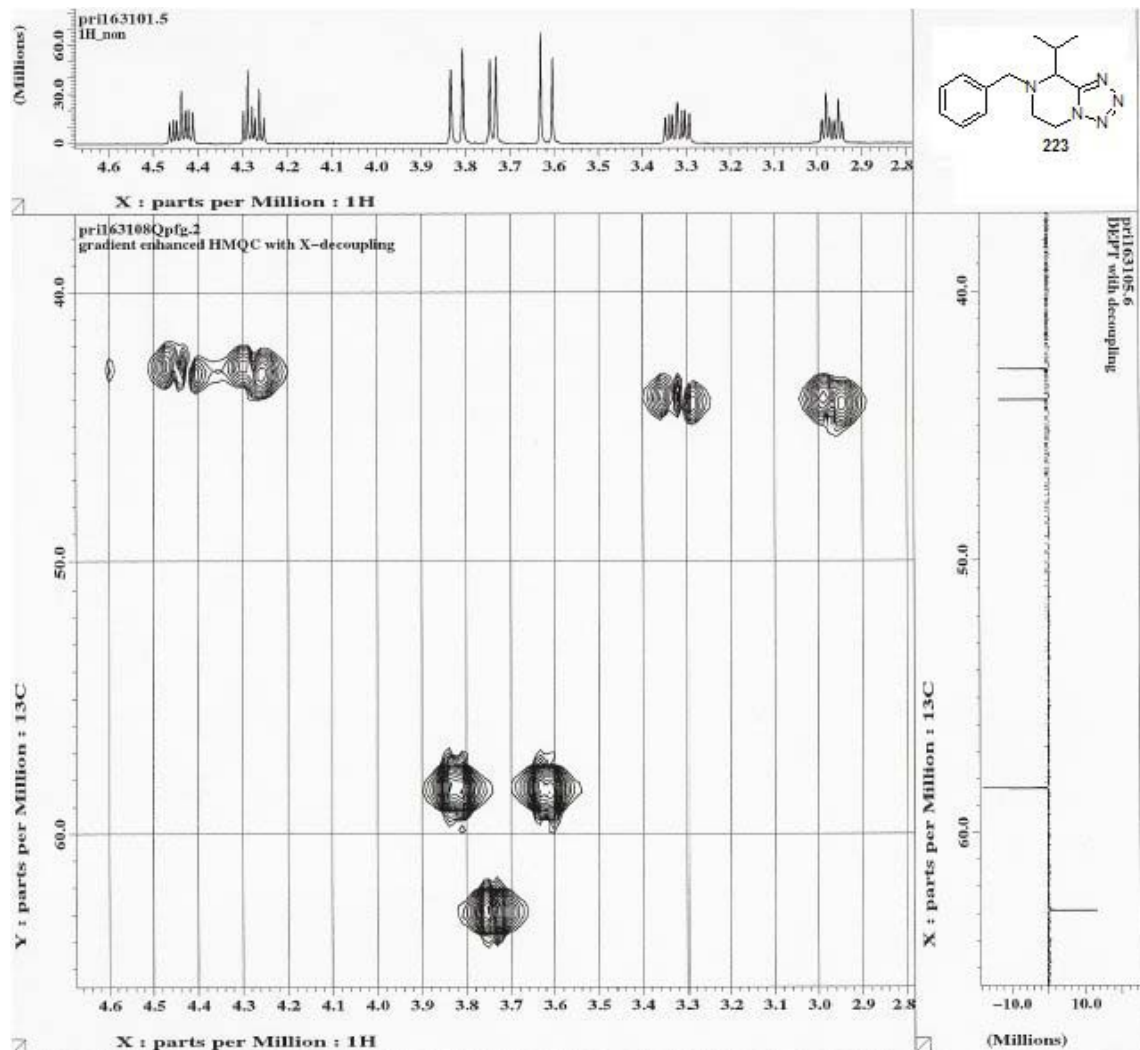


Abbildung 4-29: Ausschnitt eines HMQC-Spektrums von Verbindung 223

Bei dieser neuartigen U-5C-4CR würde der Einsatz der unter 7.3.7.2 synthetisierten hochfunktionalisierten 2-Isocyanoethyltosylate zu Verbindungen mit fünf Diversitätszentren führen. Dies könnte für zukünftige Arbeiten von großem Interesse sein.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte durch den Einsatz verschiedener Isocyanide und geeigneter Carbonylkomponenten ein eleganter Zugang zu 2-Oxazolinen aufgezeigt werden. Die synthetisierten 2-Oxazoline sind hochfunktionalisiert und weisen dabei in 4- und 5-Position eine sehr hohe Variabilität des Substitutionsmusters auf.

Die durchgeführten Abbau- und Folgereaktionen von 2-Oxazolinen zeigen, daß diese eine vielfältig verwendbare Syntheseplattform darstellen.

Es gelang die Synthese von Vinylformamiden, 2-Hydroxy-formamiden und 2-Isocyanoalkoholen. Die erhaltenen Formamide konnten weiter zu komplexen Isocyaniden umgesetzt werden, wodurch sich ein Zugang zu neuartigen Multikomponentenreaktionen eröffnet hat. Der gezielte Einsatz der synthetisierten 3-substituierten 3-Brom-2-isocyano-acrylsäureester und des 2-Isocyanoethyltosylats führten zum Aufbau von 2,4,5-trisubstituierten Thiazolen, 7,8-Dihydro-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-pyrazin-5-carbonsäureestern, 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäureestern und Tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-piperazinen.

Die durch eine One-Pot Synthese dargestellten Isocyanoethylcarbonate konnten erfolgreich als spaltbare Isocyanide in der U-4CR eingesetzt werden.

Darüber hinaus kann der aufgezeigte kombinatorische Zugang zu der Klasse der 2-Isocyanoalkohole und deren Derivaten als Basis für neue Multikomponentenreaktionen dienen, die auf multifunktionellen Isocyaniden basieren.

## 6 Abstract

The synthetic path to highly functionalised isocyanides out of 2-oxazolines was investigated. Under special reaction conditions it was possible to synthesize 3-substituted 3-bromo-2-isocyanoacrylates, 2-isocyanoethyltosylates and 2-isocyanoethylcarbonates. The use of these isocyanides in novel multicomponent reactions leads to the combinatorial synthesis of 2,4,5-trisubstituted thiazoles (U-5C-4CR), 7,8-dihydro-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-pyrazine-5-carboxylic acid methyl esters (U-5C-4CR), 6-oxo-3-phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl esters (U-4C-3CR) and tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-piperazines (U-5C-4CR). Furthermore the one-pot synthesis and the use of cleavable 2-isocyanoethylcarbonates in the U-4CR is described.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Arbeitstechnik und Analytik

#### Kernresonanzspektroskopie

<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie: Bruker AC 250 (250.13 MHz)  
Bruker AM 360 (360.13 MHz)  
JEOL JNM 270 (270.17 MHz)  
JEOL JNM 400 (399.78 MHz)  
JEOL JNM 500 (500.16 MHz)

Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm-Einheiten relativ zu Tetramethylsilan (0,0 ppm) als interner Standard angegeben. Bei Signalen höherer Spinsysteme wurde auf die exakte Berechnung der chemischen Verschiebungen verzichtet und die Signalmitte oder der Bereich, über den sich das Signal erstreckt, als  $\delta$ -Wert angegeben. Die Kopplungskonstanten sind als Mittelwerte der experimentell gefundenen Frequenzdifferenzen in Hertz (Hz) angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d: (Dublett), t (Triplet), q: (Quartett), qu: (Quintett), h: Heptett, m: Multiplet, br: breit.

<sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie: Bruker AC 250 (62.90 MHz)  
Bruker AM 360 (90.55 MHz)  
JEOL JNM 270 (67.93 MHz)  
JEOL JNM 400 (100.53 MHz)  
JEOL JNM 500 (125.77 MHz)

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sind protonen-breitbandenkoppelt. Bei der Auswertung der Spektren diene das deuteriumgekoppelte Triplet des  $\text{CDCl}_3$  oder das Heptett des DMSO als Bezug.

Durch DEPT-Experimente mit Pulswinkeln von  $\Theta = 90^\circ$  und  $\Theta = 135^\circ$  konnten Methylensignale und quartäre C-Signale bzw. Methinsignale eindeutig zugeordnet werden. In einigen Fällen erfolgte die Zuordnung der chemischen Verschiebung durch 2D- $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -Korrelationsexperimente (HMQC).

Die Interpretation der Protonen und Kohlenstoffspektren bezieht sich immer, soweit nicht anders angegeben, auf das Hauptdiastereomer bzw. Hauptrotamer.

### Massenspektrometrie

Die HPLC-MS-Messungen werden an einem Gerät der Firma Varian durchgeführt:

Massenspektrometer:	1200 L Quadrupol MS/MS
Ionisationsmethode:	ESI
HPLC-Säule:	RP OmniSpher C18 (Länge: 150 mm, $\varnothing$ : 3 mm; Partikelgröße: 5 $\mu\text{m}$ )
UV-Detektor:	ProStar 320 (254 nm)

Die Molekülionen werden als Basispeak in der Form  $m/z$  aufgeschlüsselt. Mit dem Quadrupol-Massenspektrometer können auch MS/MS-Experimente durchgeführt werden, wodurch eine genaue Zuordnung von Fragment-Ionen zu den Mutterionen und somit ein besserer Strukturbeweis möglich ist.

## Chromatographie

Säulenchromatographie: Kieselgel 60, 0.04-0.063 mm, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 90, 0.063-0.200 mm (Fa. Merck)

Analytische Dünnschichtchromatographie: DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 90 (Fa. Merck).

Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption (254 nm) und/oder Bedampfen mit Iod.

## Sonstiges

Die Edukte und Lösungsmittel wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Merck, ACROS und priaton GmbH bezogen und wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre wurden in ausgeheizten, mehrmals evakuierten und mit Stickstoff gespülten Glasgeräten durchgeführt.

## 7.2 Oxazolinsynthesen

Die synthetisierten 2-Oxazoline werden, wie bereits erwähnt, durch die NaCN-Methode oder über ein  $\alpha$ -Metallierung mit Butyllithium dargestellt.

### 7.2.1 2-Oxazolinsynthese durch Anwendung der NaCN-Methode

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von TosMIC:

Zu einer gut durchmischten Suspension von 5 (10/40) mmol TosMIC und 5.1 (10.2/42) mmol der Carbonylkomponente in 15 (30/50) ml absoluten Ethanol, werden 10 mol% von fein gepulverten NaCN zugegen. Die leicht exotherme Reaktion wird bei einer Temperatur von 15 °C - 25 °C durchgeführt, wobei die Suspension nach wenigen Minuten klar wird und sich nach ca. 15 - 60 Minuten die ersten Kristalle abscheiden. Die Reaktionsmischung wird solange nachgerührt bis TosMIC nicht mehr dünnschichtchromatographisch nachweisbar ist (Laufmittel: DCM/Ether = 95/5). Zur vollständigen Fällung des Produktes wird der Ansatz für ca. 20 h auf -25 °C gekühlt.

Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und mit Ether/Hexan = 1/1 nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Isocyanocarbonsäureester:

Zu einer Suspension von 0.25 (0.5) g NaCN in 10 (30) ml absoluten Ethanol bzw. Methanol tropft man unter Rühren bei der angegebenen Temperatur eine Lösung von 40 (100) mmol Isocyanoessigsäurealkylester bzw. 2-Isocyanopropionsäuremethylester und 40 (100) mmol der Carbonylkomponente in 15 (25) ml absoluten Ethanol zu.

Man läßt bei derselben Temperatur weiterrühren oder kocht unter Rückfluß, bis das Isocyanid nicht mehr dünnschichtchromatographisch nachweisbar ist (Laufmittel: H/EE = 1/1).

Zur Aufarbeitung destilliert man das Lösungsmittel ab und versetzt den Rückstand mit 50 ml  $\text{CCl}_4$  und läßt zur vollständigen Ausfällung des Natriumcyanids 1h bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  -  $5\text{ }^\circ\text{C}$  stehen. Nach Filtrieren und Abziehen des Solvens im Vakuum reinigt man die Verbindung durch Destillation im Hochvakuum oder durch Kristallisation.

#### 7.2.1.1 5-Phenyl-4-tosyl-2-oxazolin **98**

Es werden 40 mmol TosMIC (7.81g) und 42.5 mmol Benzaldehyd (4.51 g) zu Verbindung **98** umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird nach der NaCN-Zugabe noch 3 h bei RT nachgerührt.

MG: 301.36  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$

Ausbeute: 11.27g (93%) weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (500.16 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.45 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 5.03 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 6.1\text{ Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1.7\text{ Hz}$ , Ts-CH-N-), 6.05 (d; 1H,  $^3\text{J} = 6.1\text{ Hz}$ , Ph-CH-O-), 7.20 (d; 1H,  $^3\text{J} = 1.7\text{ Hz}$ ,  $-\text{N}=\text{CH-O-}$ ), 7.31-7.41 (m, 7H), 7.85 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8,4\text{ Hz}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

21.76 ( $-\text{CH}_3$ ), 79.30 (Ph-CH-O-), 92.51 (Ts-CH-N-), 125.16, 129.06, 129.12, 129.51; 129.88, 133.03 ( $\text{C}_q$ ), 137.67 ( $\text{C}_q$ ), 145.70 ( $\text{C}_q$ ), 159.48 ( $-\text{N}=\text{CH-O-}$ ).

Die zugehörigen Spektren befinden sich in Anhang 9.



7.2.1.2 5-Isopropyl-4-tosyl-2-oxazolin **99**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g) mit 5.1 mmol Isobutyraldehyd (0.37 g) zu Verbindung **99** umgesetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 267.35  $C_{14}H_{17}NO_3S$

Ausbeute: 0.81 g (61%), weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (360,13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.98 (t, 6H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $-CH_3$ ), 1.86-1.95 (h, 1H,  $^3J = 6.1$  Hz,  $-CH-(CH_3)_2$ ), 2.46 (s, 3H, Ts- $CH_3$ ), 4.82 (dd, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, Ts- $CH-N-$ ), 4.87 (dd, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz,  $(CH_3)_2CH-CH-O-$ ), 7.03 (s, 1H,  $-N=CH-O-$ ), 7.33 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz), 7.91 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (90.55 MHz,  $CDCl_3$ ):

16.63 ( $-CH_3$ ), 17.20 ( $-CH_3$ ), 21.75 (Ts- $CH_3$ ), 32.02 [ $(CH_3)_2CH-$ ], 83.46 [ $(CH_3)_2CH-CH-O-$ ], 87.64 (Ts- $CH-N-$ ), 129.54, 129.81, 133.25, 145.50, 159.78 ( $-N=CH-O-$ ).

7.2.1.3 5-Tolyl-4-tosyl-2-oxazolin **100**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g) mit 5.1 mmol Tolylaldehyd (0.61 g) zu Verbindung **100** umgesetzt. Es wird 15 min bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 315.39  $C_{17}H_{17}NO_3S$

Ausbeute: 1.45 g (92%), weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (360,13 MHz,  $CDCl_3$ ):

2.35 (s, 3H, Ph- $CH_3$ ), 2.45 (s, 3H, Ts- $CH_3$ ), 5.03 (dd; 1H,  $^3J=5.95$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, Ts- $CH-N-$ ), 6.01 (d, 1H,  $^3J= 5.95$  Hz, Ph- $CH-O-$ ), 7.20 (s, 1H,  $-N=CH-O-$ ), 7.20 (s, 4H), 7.38 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz, Ts), 7.84 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, Ts).

$^{13}\text{C}$ -NMR (90.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

21.64 (Ts- $\text{CH}_3$ ), 22.19 (Ph- $\text{CH}_3$ ), 79.84 (Ph- $\text{CH-O-}$ ), 92.93 (Ts- $\text{CH-N-}$ ), 125.68, 129.95, 130.08, 130.31, 133.53, 135.17, 139.52, 146.10, 159.97 (- $\text{N=CH-O-}$ ).

#### 7.2.1.4 5-Styryl-4-tosyl-2-oxazolin **101**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g ) mit 5.1 mmol Zimtaldehyd (0.68 g) zu Verbindung **101** umgesetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 327.40                       $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$

Ausbeute: 1.41 g (86%), weißer Feststoff

$^1\text{H}$ -NMR (360,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.45 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 4.99 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 5.9$  Hz,  $^4\text{J} = 1.4$  Hz, Ts- $\text{CH-N-}$ ), 5.67 - 5.70 (m, 1H, - $\text{CH=CH-CH-O-}$ ), 6.13 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7,27$  Hz;  $^3\text{J} = 15,9$  Hz; - $\text{CH=CH-CH-}$ ), 6.76, (d, 1H,  $^3\text{J} = 15,9$  Hz, Ph- $\text{CH=CH-}$ ), 7.11 (d, 1H,  $^4\text{J} = 1.4$  Hz, - $\text{N=CH-O-}$ ), 7.26 - 7.39 (m, 7H), 7.85 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.3$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (90.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

21.74 (- $\text{CH}_3$ ), 79.20 (=CH- $\text{CH-O-}$ ), 90.31 (Ts- $\text{CH-N-}$ ), 123.73, 126.89, 128.72, 128.78, 129.48, 129.89, 133.07, 134.57, 135.03, 145.68 159.48 (- $\text{N=CH-O-}$ ).

#### 7.2.1.5 5-Spiro-cyclohexan-4-tosyl-2-oxazolin **102**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g) mit 5.1 mmol Cyclohexanon (0.50 g) zu Verbindung **102** umgesetzt. Es wird 30 min bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 293.38                      C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S

Ausbeute: 1.13g (77%), weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (360.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1.35 - 1.38 (m, 1H), 1.64 - 1.86 (m, 7H), 2.29 - 2.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H, Ts-CH<sub>3</sub>), 4.58 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz; Ts-CH-N-), 7.07 (s, 1H, -N=CH-O-), 7.33 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz), 7.83 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (90.55 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

21.71 (-CH<sub>3</sub>), {22.19, 22.39, 24.63, 30.02, 38.38 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-}, 88.63 (CH-C-O-), 91.34 (Ts-CH-N-), 129.28, 129.62, 135.54, 145.10, 159.02 (-N=CH-O-).

#### 7.2.1.6 5-Benzyloxymethyl-4-tosyl-2-oxazolin **103**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g) mit 5.1 mmol Benzyloxyacetaldehyd (0.77 g) zu Verbindung **103** umgesetzt. Es wird 1h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 345.42                      C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S

Ausbeute: 1.26 g (73%), weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (360.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

2.45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CCH-O-), 3.82 (dd, 1H, <sup>2</sup>J=11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH-O-), 4.56 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O-), 5.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, Ts-CH-N-), 5.15 - 5.18 (m, 1H, -O-CH<sub>2</sub>-CH-O-), 7.02 (s, 1H, (-N=CH-O-), 7.26 - 7.39 (m, 7H), 7.82 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (90.55 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

21.71 (-CH<sub>3</sub>), 69.84 (Ph-CH<sub>2</sub>-O-), 73.46 (-O-CH<sub>2</sub>-CH-), 77.72 (-O-CH<sub>2</sub>-CH-O-), 86.71 (Ts-CH-N-), 127.54, 127.91, 128.47, 129.47, 129.80, 133.11, 137.15, 145.55, 159.47 (-N=CH-O-).

7.2.1.7 5-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl)-aminomethyl-4-tosyl-2-oxazolin **104**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g) mit 5.1 mmol 2-[*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl]-aminoacetaldehyd (0.81 g) zu Verbindung **104** umgesetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 354.42                      C<sub>16</sub>H<sub>22</sub> N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Ausbeute: 1.11 g (63%), weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1.44 (s, 9H, [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]), 2.45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 2H, -HN-CH<sub>2</sub>-CH-), 4.95 (s, 1H, -NH-), 5.09 (s, 2H, Ts-CH-CH-CH<sub>2</sub>-NH-), 7.01 (s, 1H, -N=CH-O-), 7.34 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 7.82 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

21.65 (-CH<sub>3</sub>), 28.19 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 42.92 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH-), 77.66 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH-O-), 80.12 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 87.50 (Ts-CH-N-), 129.38, 129.79, 133.05, 145.52, 155.99 (-O-CO-NH-), 159.14 (-N=CH-O-).

7.2.1.8 5-(4-Methoxyphenyl)-4-tosyl-2-oxazolin **105**

Es werden 10 mmol TosMIC (1.95 g) mit 10.2 mmol Anisaldehyd (1.40 g) zu Verbindung **105** umgesetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 331.39                      C<sub>17</sub>H<sub>17</sub> NO<sub>4</sub>S

Ausbeute: 2.79 g (84%), weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.45 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.03 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 6.1$  Hz,  $^4\text{J} = 1.5$  Hz, Ts-CH-), 5.99 (d, 1H,  $^3\text{J} = 6.1$  Hz,  $-\text{CH-O-}$ ), 6.91 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.9$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.20 (s, 1H,  $-\text{N=CH-O-}$ ), 7.21-7.26 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.38 (d, 2H,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz, Ts), 7.84 (d, 2H,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz, Ts).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

22.12 ( $-\text{CH}_3$ ), 55.75 ( $-\text{OCH}_3$ ), 79.82 ( $-\text{CH-O-}$ ), 92.78 (Ts-CH-N-), 114.89, 127.30, 129.90, 130.09, 130.25, 133.59, 146.02, 155.90 ( $-\text{N=CH-O-}$ ).

#### 7.2.1.9 5-(4-Nitrophenyl)-4-tosyl-2-oxazolin **106**

Es werden 10 mmol TosMIC (1.95 g) mit 10.2 mmol 4-Nitrobenzaldehyd (1.54g) zu Verbindung **106** umgesetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 346.36  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

Ausbeute: 2.70 g (78%), gelb-weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.47 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 5.00 (d, 1H,  $^3\text{J} = 6.2$  Hz, Ts-CH-), 6.15 (d, 1H,  $^3\text{J} = 6.2$  Hz,  $-\text{CH-O-}$ ), 7.27 (s, 1H,  $-\text{N=CH-O-}$ ), 7.40 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, Ts), 7.57 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.85 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, Ts), 8.26 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

22.15 ( $-\text{CH}_3$ ) 78.57 ( $-\text{CH-O-}$ ), 92.89 (Ts-CH-N-), 124.74, 126.44, 129.95, 130.41, 133.04, 144.96, 146.51, 148.55, 159.49 ( $-\text{N=CH-O-}$ ).

7.2.1.10 5-(4-Bromphenyl)-4-tosyl-2-oxazolin **107**

Es werden 10 mmol TosMIC (1.95 g) mit 10.2 mmol 4-Brombenzaldehyd (1.91 g) zu Verbindung **107** umgesetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 380.26  $C_{16}H_{14}BrNO_3S$

Ausbeute: 3.62 g (95%), weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

2.45 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 4.98 (dd, 1H,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, Ts-CH-), 6.00 (d, 1H,  $^3J = 6.1$  Hz,  $(-CH-O-)$ ), 7.20-7.24 (m, 3H,  $-N=CH-O-$ ,  $C_6H_4$ ), 7.38 (d, 2H,  $^3J = 7.9$  Hz), 7.53 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz), 7.84 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

22.14 ( $-CH_3$ ) 79.09 ( $-CH-O-$ ), 92.91 (Ts-CH-N-), 123.52, 127.24, 129.91, 130.32, 132.68, 133.38, 137.16, 146.21, 159.64 ( $-N=CH-O-$ ).

7.2.1.11 5-Propenyl-4-tosyl-2-oxazolin **108**

Es werden 10 mmol TosMIC (1.95 g) mit 10.2 mmol Crotonaldehyd (0.71 g) zu Verbindung **108** umgesetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 265.33  $C_{13}H_{15}NO_3S$

Ausbeute: 0.57 g (21%), gelb-weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

2.46 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 1.76 (d, 3H,  $^3J = 6.87$  Hz,  $CH_3-CH=CH-$ ), 4.86 (d, 1H,  $^3J = 3.9$  Hz, Ts-CH-), 5.44 - 5.49 (m, 2H,  $(-CH-O-$ ,  $CH_3-CH=CH-$ ), 5.90 - 6.00 (m, 1H,  $CH_3-CH=CH-$ ), 7.01 (s, 1H,  $-N=CH-O-$ ), 7.45 (d, 2H,  $^3J = 8.1$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $^3J = 8.1$  Hz), 7.84 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

17.70 ( $\text{CH}_3\text{-CH=CH-}$ ), 21.82 ( $-\text{CH}_3$ ), 79.09 ( $-\text{CH-O-}$ ), 92.91 (Ts-CH-N-), 126.46, 129.46, 130.38, 132.09, 145.57, 146.90, 159.38 ( $-\text{N=CH-O-}$ ).

#### 7.2.1.12 5-Dimethoxymethyl-5-methyl-4-tosyl-2-oxazolin **109**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g) mit 5.1 mmol Brenztraubensäurealdehyd-Dimethylacetal (0.60 g) zu Verbindung **109** umgesetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 313.37  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$

Ausbeute: 0.72 g (46%), weißer Feststoff

$^1\text{H}$ -NMR (360,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.92 (s, 3H,  $-\text{CH-CH}_3$ ), 2.44 (s, 3H, Ts- $\text{CH}_3$ ), 3.46 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.18 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 5.06 (d, 1H, 1.7 Hz, Ts-CH-N-), 7.04 (s, 1H,  $-\text{N=CH-O-}$ ), 7.77 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz), 7.86 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz)

$^{13}\text{C}$ -NMR (90.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

16.62 ( $-\text{CH}_3$ ), 21.68 (Ts- $\text{CH}_3$ ), 57.47 ( $-\text{OCH}_3$ ), 58.08 ( $-\text{OCH}_3$ ), 86.20 [ $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH-C-O-}$ ], 88.58 (Ts-CH-N-), 107.84 [ $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ], 129.37, 129.55, 135.52, 145.04, 158.28 ( $-\text{N=CH-O-}$ ).

#### 7.2.1.13 5-Ethoxycarbonyl-5-methyl-4-tosyl-2-oxazolin **110**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g) mit 5.1 mmol Brenztraubensäureethylester (0.59 g) zu Verbindung **110** umgesetzt. Es wird 1h bei Raumtemperatur nachgerührt.

MG: 311.36  $C_{14}H_{17}NO_5S$

Ausbeute: 0.61 g (39%), weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (360.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.41 (t, 3H,  $^3J = 7.2$  Hz,  $-CH_2-CH_3$ ), 1.75 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 2.45 (s, 3H, Ts- $CH_3$ ), 4.35, 4.44 (m, 2H,  $-O-CH_2-CH_3$ ), 4.96 (d, 1H,  $^4J = 1.6$  Hz, Ts- $CH-N-$ ), 7.14 (d, 1H,  $^4J = 1.6$  Hz;  $-N=CH-O-$ ), 7.37 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (90.55 MHz,  $CDCl_3$ ):

13.82 ( $-CH_2-CH_3$ ), 21.75 (Ts- $CH_3$ ), 25.49 ( $CH_3-CH-$ ), 63.11 ( $-O-CH_2-$ ), 85.51 ( $-CO-C-O-$ ), 92.98 (Ts- $CH-N-$ ), 129.45, 129.69, 134.74, 145.53, 158.48 ( $-N=CH-O-$ ), 167.26 ( $-O-CO-CH-$ ).

#### 7.2.1.14 5,5-Dimethyl-4-tosyl-2-oxazolin **111**

Es werden 5 mmol TosMIC (0.98 g) mit 5.1 mmol Aceton (0.30 g), bei 35 °C; zu Verbindung **111** umgesetzt. Es wird 30 min bei 35 °C nachgerührt.

MG: 253.32  $C_{12}H_{15}NO_3S$

Ausbeute: 0.75 g (59%), weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (360.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.52 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 1.95 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 2.45 (s, 3H, Ts- $CH_3$ ), 4.66 (d, 1H, Ts- $CH-N-$ ), 7.04 (s, 1H,  $-N=CH-O-$ ), 7.38 (d, 2H,  $^3J = 8.1$  Hz), 7.85, (d, 2H,  $^3J = 8.1$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (90.55 MHz,  $CDCl_3$ ):

21.74 (Ts- $CH_3$ ), 27.70 ( $-CH_3$ ), 30.02 ( $-CH_3$ ), 86.49 [ $(CH_3)_2C-O-$ ], 90.67 (Ts- $CH-N-$ ), 129.28, 129.67, 135.33, 145.21, 158.94 ( $-N=CH-O-$ ).



7.2.1.15 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-2-oxazolin **112**

Es werden 40 mmol Isocyanoessigsäureethylester (4.52 g) mit 40 mmol Benzaldehyd (4.25 g) bei 15 °C zu Verbindung **112** umgesetzt. Es wird 1 h bei 15 °C nachgerührt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 219.24  $C_{12}H_{13}NO_3$

Ausbeute: 4.20 g (48%); farbloses Destillat

Siedepunkt: 108 °C (0.2 mbar)

$^1H$ -NMR (360.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.33 (t, 3H,  $^3J = 7,15$  Hz;  $-CH_2-CH_3$ ), 4.22 - 4.33 (m, 2H,  $-O-CH_2-$ ), 4.61 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $EtOOC-CH-N-$ ), 5.68 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $Ph-CH-O-$ ), 7.11 (s, 1H,  $-N=CH-O-$ ), 7.31 - 7.41 (m, 5H).

$^{13}C$ -NMR (90.55 MHz,  $CDCl_3$ ):

14.13 ( $-CH_3$ ), 61.99 ( $-O-CH_2-$ ), 75.41 ( $EtOOC-CH-N-$ ), 82.17 ( $Ph-CH-N-$ ), 125.58, 128.78, 128.95, 138.96, 156.38 ( $-N=CH-O-$ ), 170.44 ( $-COOEt$ ).

7.2.1.16 4-Ethoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolin **113**

Es werden 40 mmol Isocyanoessigsäureethylester (4.52 g) mit 40 mmol Acetaldehyd (1.76 g) bei 15 °C zu Verbindung **113** umgesetzt. Es wird 1 h bei 15 °C nachgerührt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 157.17  $C_7H_{11}NO_3$

Ausbeute: 2.47 g (39%); farbloses Destillat

Siedepunkt: 60 °C (0.2 mbar)

$^1\text{H-NMR}$  (360.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.32 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.46 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.4$  Hz;  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 4.22 - 4.28 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 4.75 - 4.83 (m, 1H,  $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{O}-$ ), 6.94 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

14.13 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 20.90 ( $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 61.73 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 73.71 ( $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{O}-$ ), 76.80 ( $\text{EtOOC}-\text{CH}-\text{N}-$ ), 156.53 ( $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ), 170.71 ( $-\text{COOEt}$ ).

#### 7.2.1.17 4,5-Diethoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolin **114**

Es werden 100 mmol Isocyanoessigsäureethylester (11.31 g) mit 100 mmol Brenztraubensäureethylester (11.61 g) bei 15 °C zu Verbindung **114** umgesetzt. Es wird 1 h bei RT nachgerührt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 227.22  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5$

Ausbeute: 18.47 g (81%)

Siedepunkt: 92°C (0.014 mbar)

$^1\text{H-NMR}$  (399.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.30-1.34 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.70 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 4.27-4.32 (m, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 4.95 (d, 1H,  $^4\text{J} = 2.0$  Hz,  $\text{EtOOC}-\text{CH}-\text{N}-$ ), 7.01 (d, 1H,  $^4\text{J} = 2.0$  Hz;  $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

14.06 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 14.23 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 24.63 ( $\text{CH}_3-\text{CH}-$ ), 62.14 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 62.55 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 73.75 ( $-\text{CO}-\text{CH}-\text{N}-$ ), 85.86 ( $\text{CO}-\text{C}-\text{O}-$ ), 155.77 ( $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ), 168.79 ( $-\text{COOEt}$ ), 170.80 ( $-\text{COOEt}$ ).

7.2.1.18 5-Dimethoxymethyl-4-ethoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolin **115**

Es werden 100 mmol Isocyanoessigsäureethylester (13.12 g) mit 100 mmol Brenztraubensäurealdehyd-Dimethylacetal (11.81 g) bei 15 °C zu Verbindung **115** umgesetzt. Es wird 1 h bei RT nachgerührt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 227.22  $C_{10}H_{13}NO_5$

Ausbeute: 15.49 g (68%), farbloses Destillat

Siedepunkt: 85°C (0.014 mbar)

$^1H$ -NMR (399.78 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.30 (t, 3H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-CH_2-CH_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 3.39 (s, 1H,  $[-CH(CH_3O)_2]$ ), 3.53 (s, 6H,  $[-CH(CH_3O)_2]$ ), 4.18 - 4.28 (m, 2H,  $-O-CH_2-CH_3$ ), 4.73 (d, 1H,  $^4J = 2.0$  Hz,  $EtOOC-CH-N-$ ), 6.94 (d, 1H,  $^4J = 2.0$  Hz;  $-N=CH-O-$ ).

$^{13}C$ -NMR (100.53 MHz,  $CDCl_3$ ):

14.22 ( $-CH_2CH_3$ ), 17.09 ( $-CH_3$ ), 57.40 ( $-OCH_3$ )<sub>2</sub>, 61.29 ( $-CH_2CH_3$ ), 75.38 ( $EtOOC-CH-N-$ ), 87.74 [ $(CH_3O)_2CH-C-O-$ ], 107.45 [ $-CH(OCH_3)_2$ ], 155.77 ( $-N=CH-O-$ ), 169.69 ( $-O-CO-CH-$ ).

7.2.1.19 5,5-Dimethyl-4-ethoxycarbonyl-2-oxazolin **116**

Es werden 40 mmol Isocyanoessigester (4.52 g) mit 40 mmol Aceton (2.32 g) bei 78 °C zu Verbindung **116** umgesetzt. Es wird 2h unter Rückfluss nachgerührt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 157.17  $C_7H_{11}NO_3$

Ausbeute: 2.77g (40%), klares Destillat

Siedepunkt: 45°C (0.2 mbar)

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.31 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.2\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.56 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 4.21 - 4.32 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 4.37 (d, 1H,  $^4\text{J} = 1.8\text{ Hz}$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

14.23 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 22.59 ( $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 28.70 ( $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 61.27 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 75.77 ( $\text{EtOOC}-\text{CH}-\text{N}-$ ), 85.22 [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{O}-$ ], 156.28 ( $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ), 169.69 ( $-\text{COOEt}$ ).

#### 7.2.1.20 4-Methoxycarbonyl-5-phenyl-2-oxazolin **117**

Es werden 100 mmol Isocyanoessigsäuremethylester (9.91 g) mit 100 mmol Benzaldehyd (10.61 g) bei  $15\text{ }^\circ\text{C}$  in Methanol zu Verbindung **117** umgesetzt. Es wird 1 h bei  $15\text{ }^\circ\text{C}$  nachgerührt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 205.21  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$

Ausbeute: 5.71 g (26%), farbloses Destillat

Siedepunkt:  $116^\circ\text{C}$  (0.03mbar)

$^1\text{H-NMR}$  (399.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.63 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.8\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2.0\text{ Hz}$ ,  $\text{MeOOC}-\text{CH}-\text{N}-$ ), 5.69 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.8\text{Hz}$ ,  $\text{Ph}-\text{CH}-\text{O}-$ ), 7.10 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ), 7.31 - 7.41 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (67.93 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

52.73 ( $-\text{OCH}_3$ ), 75.27 ( $\text{MeOOC}-\text{CH}-\text{N}-$ ), 82.07 ( $\text{Ph}-\text{CH}-\text{O}-$ ), 125.48, 128.70, 128.87, 138.85, 156.21 ( $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ), 170.79 ( $-\text{COOMe}$ ).

7.2.1.21 4-Methoxycarbonyl-5-methyl-2-oxazolin **118**

Es werden 100 mmol Isocyanoessigsäuremethylester (9.91 g) mit 100 mmol Acetaldehyd (4.41 g) bei 15 °C zu Verbindung **118** umgesetzt. Es wird 1 h bei 15 °C nachgerührt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 143.14                      C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>

Ausbeute: 7.03g (49%), farbloses Destillat

Siedepunkt: 52°C (0.02mbar)

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1.45 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.72 - 3.81 (m, 1H, MeOOC-CH-N-), 4.76 - 4.84 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-CH-O-), 6.92 (s, 1H, -N=CH-O-).

<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

21.21 (-CH<sub>3</sub>), 53.48 (-OCH<sub>3</sub>), 74.01 (MeOOC-CH-N-), 88.34 (CH<sub>3</sub>-CH-O-), 156.91 (-N=CH-O-), 164.75 (-COOMe).

7.2.1.22 4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-5-phenyl-2-oxazolin **119**

Es werden 100 mmol Isocyanoessigsäuremethylester (9.91 g) mit 100 mmol Benzaldehyd (10.61g) bei 15 °C zu Verbindung **119** umgesetzt. Es wird 1h bei 15°C nachgerührt.

MG: 273.33                      C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 8.74 g (32%); gelb-brauner Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (399.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.31 (s, 3H,  $(\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2)_2\text{-})$ ), 2.45 (s<sub>br</sub>, 4H,  $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ), 3.52 - 3.62 (m, 2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{N-COO-}$ ), 3.82 - 3.94 (m, 2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{N-COO-}$ ), 4.67 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{R}_2\text{NCO-CH-N-}$ ), 6.21 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{Ph-CH-O-}$ ), 7.02 (d, 1H,  $^4\text{J} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{-N=CH-O}$ ), 7.28 - 7.39 (m, 5H,  $\text{-C}_6\text{H}_5\text{-}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

42.38 ( $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ), 45.56 ( $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ), 45.94 ( $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ), 54.53 [ $(\text{CH}_2)_2\text{N-COO-}$ ], 55.09 [ $(\text{CH}_2)_2\text{N-COO-}$ ], 74.44 ( $\text{R}_2\text{NCO-CH-N-}$ ), 81.40 ( $\text{Ph-CH-O-}$ ), 125.70, 127.34, 128.46, 128.84, 155.10 ( $\text{-N=CH-O}$ ), 166.62 ( $\text{-CON}$ ).

#### 7.2.1.23 4,5-Dimethyl 4-methoxycarbonyl-2-oxazolin **120**

Es werden 100 mmol 2-Isocyanopropionsäuremethylester (11.31 g) mit 100 mmol Acetaldehyd (10.61 g) bei 15 °C in Methanol zu Verbindung **120** umgesetzt. Es wird 1 h bei 15 °C nachgerührt.

MG: 143.14                       $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$

Ausbeute: 9.51 g (61%); farbloses Destillat

$^1\text{H-NMR}$  (399.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.27 (d, 3H,  $^3\text{J}=6.4\text{Hz}$ ,  $\text{-CH-CH}_3$ ), 1.54 (s, 3H,  $\text{C-CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{-OCH}_3$ ), 4.36 (q, 1H,  $^3\text{J}=6.4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH-O-}$ ), 6.90 (s, 1H,  $\text{-N=CH-O-}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

16.33 ( $\text{-CH}_3$ ), 25.36 ( $\text{C-CH}_3$ ), 52.26 ( $\text{-OCH}_3$ ), 79.85 ( $\text{CH}_3\text{-CH-O-}$ ), 83.65 ( $\text{MeOOC-C-N-}$ ), 155.38 ( $\text{-N=CH-O-}$ ), 163.93 ( $\text{-COOMe}$ ).

## 7.2.2 2-Oxazolinsynthese durch $\alpha$ -Metallierung von Isocyaniden

### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Unter Schutzgas tropft man zu 20 mmol (40/100 mmol) Isocyanid in 30 ml (50/100 ml) Tetrahydrofuran bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 20 mmol (40/100 mmol) Butyllithium (2.5 molar in Hexan) vorgekühlt auf ca.  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Anschließend tropft man die Lösung von 20 mmol (40/100 mmol) der Carbonylkomponente in 30 ml (50 ml) Tetrahydrofuran zu und rührt noch ca. 1 h bei der gleichen Temperatur. Dann gibt man 10 - 30 ml Methanol zu und zieht das Lösungsmittel ab. Den Rückstand versetzt man mit 50 - 100 ml Eiswasser und schüttelt dreimal mit 50 - 100 ml Ether aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Die Aufreinigung erfolgt dann über eine Vakuumdestillation oder durch Kristallisation.

### 7.2.2.1 5-Phenyl-2-oxazolin **122**

Es werden 20 mmol Methylisocyanid (0.82 g) mit 20 mmol Benzaldehyd (2.12 g), bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , zu Verbindung **122** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 147.17  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$

Ausbeute: 1.50 g (51%); farbloses Destillat

Siedepunkt:  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  (0.2 mbar)

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.77 (ddd, 1H,  $^2\text{J} = 14.4\text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} = 8.2\text{ Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2.0\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N-}$ ), 4.22 (ddd, 1H,  $^2\text{J} = 14.4\text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} = 10.4\text{ Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2.0\text{ Hz}$   $-\text{CH}_2\text{-N-}$ ), 5.44 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8.2\text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} = 10.4\text{ Hz}$ ,  $\text{Ph-CH-O-}$ ), 6.98 (s, 1H,  $-\text{N=CH-O-}$ ), 7.29 - 7.40 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

61.58 (- $\text{CH}_2\text{-N}$ -), 79.69 (- $\text{CH-O}$ -), 125.74, 128.39, 128.81, 140.40, 154.77 (- $\text{N=CH-O}$ -).

#### 7.2.2.2 5-Isopropyl-2-oxazolin **123**

Es werden 100 mmol Methylisocyanid (4.1 g) mit 100 mmol Isobutyraldehyd (7,21 g) bei  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  zu Verbindung **123** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Vakuumdestillation gewonnen.

MG: 113.16  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$

Ausbeute: 2.0 g (18%); farbloses Destillat

Siedepunkt:  $48\text{ }^\circ\text{C}$  (3 mbar)

$^1\text{H}$ -NMR (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

0.91 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.8\text{ Hz}$ ), 0.95 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.8\text{ Hz}$ ), 1.79 (h, 1H,  $^3\text{J} = 6.7\text{ Hz}$  -  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.50 (ddd, 1H,  $^2\text{J} = 14.4\text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} = 7.9\text{ Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1.9\text{ Hz}$ , - $\text{CH}_2\text{-N}$ -), 3.75 - 3.86 (m, 1H, - $\text{CH}_2\text{-N}$ -), 4.20 - 4.30 (m, 1H, Ph- $\text{CH-O}$ -), 6.81 (s, 1H, - $\text{N=CH-O}$ -).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

17.76 (- $\text{CH}_3$ ), 17.87 (- $\text{CH}_3$ ), 56.46 (- $\text{CH}_2\text{-N}$ -), 83.98 (- $\text{CH-O}$ -), 155.44(- $\text{N=CH-O}$ -).

#### 7.2.2.3 5,5-Dimethyl-2-oxazolin **124**

Es werden 40 mmol Methylisocyanid (1.64 g) mit 40 mmol Aceton (2.32 g) bei  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  zu Verbindung **124** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Vakuumdestillation gewonnen.



MG: 99.13                      C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO

Ausbeute: 0.45 g (11%); farbloses Destillat

Siedepunkt: 30°C (15 mbar)

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1.40 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), 3.54 (d, 2H, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-N-), 6.77 (s, 1H, -N=CH-O-).

<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

27.27 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-], 65.27 (-CH<sub>2</sub>-N-), 83.07 (-CH-O-), 154.47 (-N=CH-O-).

#### 7.2.2.4 4,5-Diphenyl-2-oxazolin **125**

Es werden 20 mmol Benzylisocyanid (2.34 g) mit 20 mmol Benzaldehyd (2.12 g) bei -70 °C zu Verbindung **125** umgesetzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, wodurch das gewünschte Produkt mit guter Reinheit isoliert wird.

MG: 223.27                      C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO

Ausbeute: 2.28 g (51%); weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (270.17 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

5.04 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, -CH-N-), 5.19 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, -CH-O-), 6.85 - 6.91 (m, 1H, -N=CH-O-), 7.20 - 7.42 (m, 10H).

<sup>13</sup>C-NMR (67.93 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

77.44 (-CH-O-), 87.75 (-CH-N-), 125.67, 126.49, 127.59, 127.77, 128.81, 128.90, 139.48, 141.32, 154.84 (-N=CH-O-).

### 7.2.2.5 5-Methyl-4-phenyl-2-oxazolin **126**

Es werden 20 mmol Benzylisocyanid (2.34 g) mit 20 mmol Acetaldehyd (0.88 g) bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu Verbindung **126** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 161.20  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$

Ausbeute: 2.13 g (66%); farbloses Destillat

Siedepunkt:  $52\text{ }^{\circ}\text{C}$  (0.016 mbar)

$^1\text{H-NMR}$  (270.17 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.48 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH-O-}$ ), 4.38 - 4.46 (m, 1H,  $\text{-CH-O-}$ ), 4.65 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.6\text{ Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1.6\text{ Hz}$ ,  $\text{-CH-N-}$ ), 7.00 (d, 1H,  $^4\text{J} = 1.6\text{ Hz}$ ,  $\text{-N=CH-O-}$ ), 7.16 - 7.37 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

20.68 ( $\text{CH}_3\text{-CH-O-}$ ), 75.76 ( $\text{-CH-O-}$ ), 82.83 ( $\text{-CH-N-}$ ), 126.34, 127.62, 128.69, 141.47, 154.92 ( $\text{-N=CH-O-}$ ).

## 7.3 Abbau- und Folgeprodukte der 2-Oxazoline

### 7.3.1 Vinyl-Formamide

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Direktsynthese (AAV 1):

Zur Lösung von 42 (105) mmol Kalium-*tert.*-butylat in 30 (100ml) ml Tetrahydrofuran fügt man unter Rühren bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  40 (100) mmol Isocyanoessigsäureester zu. Dann tropft man die Lösung von 40 (100) mmol Carbonylverbindung in ca. 20 - 40 ml Tetrahydrofuran so zu, daß die Temperatur nicht über  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  ansteigt.

Man rührt ca. 15 min, fügt 42 (105) mmol Eisessig zu und zieht das Solvens im Vakuum ab. Zum Rückstand fügt man 50 (100) ml Ether und 30 (60) ml Wasser, trennt die Etherphase ab und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 (30) ml 2 molarer Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Abziehen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt.

#### Allgemeine Synthesevorschrift für die 2-Oxazolinspaltung (AAV 2):

Zur Lösung von 42 (105) mmol Kalium-*tert.*-butylat in 30 (100ml) ml Tetrahydrofuran fügt man unter Rühren bei -5 °C- bis -10 °C 40 (100) mmol 2-Oxazolin zu. Man rührt ca. 15 min bis 30 min nach und fügt dann 42 (105) mmol Eisessig zu und zieht das Solvens im Vakuum ab. Zum Rückstand fügt man 50 (100) ml Ether und 30 (60) ml Wasser, trennt die Etherphase ab und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 (30) ml 2 molarer Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Abziehen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt.

#### 7.3.1.1 2-Tolyl-1-tosyl-vinylformamid **130**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 2:

Eingesetzt werden 12.06 g (40 mmol) 5-Tolyl-4-tosyl-2-oxazolin. Die Reaktionstemperatur beträgt -10 °C und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Extraktion.

MG: 315.39

$C_{17}H_{17}NO_3S$

Ausbeute: 10.32 g (82%), leicht gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.35 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 7.14 - 8.05 (m, 11H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $-\text{NHCHO}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

21.92 ( $-\text{CH}_3$ ), 22.06 ( $-\text{CH}_3$ ), 128.15, 128.95, 129.87, 130.31, 130.72, 132.26, 135.19, 142.25, 145.34, 145.78, 164.31 ( $-\text{NHCHO}$ ).

### 7.3.1.2 2-Phenyl-1-tosyl-vinylformamid **131**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 2:

Eingesetzt werden 12.05 g (40 mmol) 5-Phenyl-4-tosyl-2-oxazolin. Die Reaktionstemperatur beträgt  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Extraktion.

MG: 301.37  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$

Ausbeute: 10.22 g (85%), leicht gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.42 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 7.26 - 7.82 (m, 11H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $-\text{NHCHO}$ ), 8.04 (s, 1H,  $-\text{NHCHO}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

22.03 ( $-\text{CH}_3$ ), 128.68, 128.96, 129.09, 129.67, 130.61, 130.66, 131.41, 133.42, 134.08, 145.90, 164.07 ( $-\text{NHCHO}$ ).

### 7.3.1.3 2-Formylamino-4-methyl-pent-2-en-säureethylester **132**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 2.88 g (40 mmol) Isobutyraldehyd und 4.52 g (40 mmol) Isocyanoessigsäureethylester. Die Reaktionstemperatur beträgt 0 °C und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Hochvakuumdestillation.

MG: 185.23                      C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

Ausbeute: 5.02 g (67,8%), farbloses Öl

Siedepunkt: 83°C ( 0.1 mbar)

<sup>1</sup>H-NMR (360,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1.09 (m, 6H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 - 1.38 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 2.58 - 2.68 [m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.20 - 4.33 (m, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 10,4 Hz, -CH=C-NHCHO), 7.68 (s, 1H, -NHCHO), 8.27 (s, 1H, -NHCHO).

<sup>13</sup>C-NMR (90.55 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

14.12 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 21.50 (-CH<sub>3</sub>), 22.29 (-CH<sub>3</sub>), 27.31 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 61.89 (-O-CH<sub>2</sub>-), 121.52 (C=CH-CH-), 145.94 (C=CH-), 159.77 (-NHCHO), 164.64 (-COOEt).

### 7.3.1.4 2-Formylamino-but-2-en-säuremethylester **133**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 4.41 g (100 mmol) Acetaldehyd und 9.91 g (100 mmol) Isocyanoessigsäuremethylester. Die Reaktionstemperatur beträgt 0 °C und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Hochvakuumdestillation.

MG: 143.14  $C_6H_9NO_3$

Ausbeute: 2.76 g (10 %), farbloses Öl

Siedepunkt: 92 °C (0.014 mbar)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

2.12 (d, 3H,  $^3J = 7.6$ Hz,  $-CH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 7.40 (q, 1H,  $^3J = 7.6$ Hz,  $-CH=C-NHCHO$ ), 8.34 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

14.43 ( $-CH_3$ ), 52.43 ( $-OCH_3$ ), 129.19 ( $C=CH-CH-$ ), 134.64 ( $C=CH-$ ), 159.33 ( $-NHCHO$ ), 163.94 ( $-COOMe$ ).

#### 7.3.1.5 2-Formylamino-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester **134**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 7.21 g (100 mmol) Isobutyraldehyd und 9.91 g (100 mmol) Isocyanoessigsäuremethylester. Die Reaktionstemperatur beträgt 0 °C und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Hochvakuumdestillation.

MG: 171.20  $C_8H_{13}NO_3$

Ausbeute: 11.81 g (69%), farbloses Öl

Siedepunkt: 80 °C (0.03 mbar)

$^1H$ -NMR (270.17 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.08 (d, 3H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $-CH_3$ ), 2.60-2.76 (m, 1H,  $[-CH(CH_3)_2]$ ), 3.78 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 6.49 (d, 1H,  $^3J = 10.7$  Hz,  $-CH=C-NHCHO$ ), 8.26 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

21.69 ( $-CH_3$ ), 22.39 ( $-CH_3$ ), 52.37 ( $-OCH_3$ ), 121.47 ( $C=CH-CH-$ ), 142.42 ( $C=CH$ ), 159.60 ( $-NHCHO$ ), 164.20 ( $-COOMe$ ).

7.3.1.6 2-Formylamino-3-phenyl-acrylsäuremethylester **135**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 2:

Eingesetzt werden 20.52 g (100 mmol) 4-Methoxycarbonyl-5-phenyl-2-oxazolin. Die Reaktionstemperatur beträgt -5 °C bis 0 °C und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Extraktion.

MG: 205.21  $C_{11}H_{11}NO_3$

Ausbeute: 8.60 g (42%), farbloses Öl

$^1H$ -NMR (399.78 MHz,  $CDCl_3$ ):

3.90 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 7.23 - 7.55 (m, 6H,  $-C_6H_5$ ,  $-CH=C-NHCHO$ ), 8.41 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

7.3.1.7 2-Formylamino-3-phenyl-acrylsäuremethylester **136**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 10.61 g (100 mmol) Benzaldehyd und 9.91 g (100 mmol) Isocyanoessigsäuremethylester. Die Reaktionstemperatur beträgt -5 °C bis 0 °C und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Kristallisation in Ether.

MG: 205.21  $C_{11}H_{11}NO_3$

Ausbeute: 7.58 g (37%), weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

3.88 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 7.28 - 7.48 (m, 6H,  $-C_6H_5$ ,  $-CH=C-NHCHO$ ), 8.23 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

52.87 ( $-OCH_3$ ), 123.94, 128.42, 129.08, 129.66, 132.60, 132.72, 159.56 ( $-NHCHO$ ), 164.03 ( $-COOMe$ ).

### 7.3.1.8 4-*N*-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-formylamino-but-2-ensäuremethylester **137**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 16.11 g (100 mmol) N-Boc-Aminoacetaldehyd und 9.91 g (100 mmol) Isocyanoessigsäuremethylester. Die Reaktionstemperatur beträgt -5 °C bis 0 °C und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch eine säulenchromatographische Aufreinigung mit DCM/EE = 1/1 als Eluenten.

MG: 258.27                      C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Ausbeute: 2.75 g (8%), weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1.41 [s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.07 - 5.30 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>Boc), 6.54 - 6.60 (m, 1H, -CH=C-NHCHO), 7.99 (s, 1H, -NHCHO), 8.29 (s, 1H, -NHCHO).

<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

28.13 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 46.22 (-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>Boc), 52.87 (-OCH<sub>3</sub>), 82.72 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 119.73 (-CH=C-NHCHO), 131.81 (-CH=C-NHCHO), 156.34 (-NH-COO-), 159.50 (-NHCHO), 164.45 (-COOMe).

### 7.3.1.9 3-(2-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-aminophenyl)-2-formylaminoacrylsäuremethylester **138**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 8.85 g (40 mmol) 2-*N*-Boc-Aminobenzaldehyd und 4.45 g (50 mmol) Isocyanoessigsäuremethylester. Die Reaktionstemperatur beträgt -5 °C bis 0 °C und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch eine Umkristallisation in DCM/EE = 2/1.



MG: 320.34  $C_{16}H_{20}N_2O_5$

Ausbeute: 6.33 g (49%), weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.51 [s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ], 3.90 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 6.52 (s, 1H,  $-CH=C-NHCHO$ ), 7.08, 7.45 (m, 4H,  $-C_6H_4-$ ), 7.79 (s, 1H,  $-NHCHO$ ), 8.07 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

28.22 [ $-C(CH_3)_3$ ], 53.06 ( $-OCH_3$ ), 80.93 [ $-C(CH_3)_3$ ] 121.80, 131.81, 123.79, 124.57, 126.13, 128.41, 129.98, 136.04, 152.79 ( $-NH-COO-$ ), 158.69 ( $-NHCHO$ ), 163.10 ( $-COOMe$ ).

#### 7.3.1.10 *N*-[1-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-2-phenyl-vinyl]-formamid **139**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 16.72 g (100 mmol) *N*-(4-Methylpiperazin)-isocyanoacetamid und 10.61 g (100 mmol) Benzaldehyd. Die Reaktionstemperatur beträgt  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  bis  $0\text{ }^\circ\text{C}$  und die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Extraktion. Der Rückstand der organischen Phase wird mit Ether nachgewaschen.

MG: 273.33  $C_{15}H_{19}N_3O_2$

Ausbeute: 16.16 g (59%), weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

2.32 - 2.47 (m, 7H,  $(CH_3-N(CH_2)_2-)$ ), 3.71 (s<sub>br</sub>, 4H,  $-(CH_2)_2N-COO-$ ), 6.03 (s, 1H,  $-CH=C-NHCHO$ ), 7.14 - 7.39 (m, 5H,  $-C_6H_5-$ ), 8.22 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

41.30 ( $CH_3-N(CH_2)_2-$ ), 45.95 ( $CH_3-N(CH_2)_2-$ ), 54.28 ( $-(CH_2)_2N-COO-$ ), 120.59, 127.97, 128.44, 128.86, 133.32, 133.8, 159.76 ( $-NHCHO$ ), 167.21 ( $-COOMe$ ).

### 7.3.2 Bromierte Vinylformamide

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

20 mmol Vinylformamide werden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Dazu gibt man unter Eiskühlung 22 mmol (3.93 g) NBS. Dann wird solange bei Raumtemperatur gerührt bis kein Edukt mehr detektiert wird (DC-Kontrolle mit DCM/EE = 1/1). Nach beendeter Reaktion werden 20 mmol (2.0 g) Triethylamin zugetropft. Anschließend wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Die weitere Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit DCM/EE-Gemischen auf Kieselgel 60 (0.04-0.063mm). Es werden 50 g Kieselgel pro Gramm Rohprodukt verwendet. Der Säulendurchmesser beträgt 1cm pro Gramm Rohprodukt.

#### 7.3.2.1 3-Brom-2-formylamino-4-methyl-pent-2-en-säureethylester **141**

Eingesetzt werden 20 mmol (3.70 g) 2-Formylamino-4-methyl-pent-2-en-säureethylester **132**. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit DCM/EE = 1/1 als Eluenten.

MG: 264.12                      C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>

Ausbeute: 0.84 g (16%), klares Öl

<sup>1</sup>H-NMR (399.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1.07 (d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 - 1.33 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 2.97 (h, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.20 - 4.33 (m, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

14.55 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 21.94 ( $-\text{CH}_3$ ), 28.34 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 61.92

( $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 120.51 ( $\text{C}=\text{C}-\text{Br}$ ), 143.32 ( $\text{C}=\text{C}-\text{Br}$ ), 158.91 ( $-\text{NHCHO}$ ), 164.47 ( $-\text{COOEt}$ ).

### 7.3.2.2 (E)-3-Brom-2-formylamino-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester **142**

Eingesetzt werden 20 mmol (3.42 g) 2-Formylamino-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester **134**. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit  $\text{DCM}/\text{EE} = 1/1$  als Eluenten, wobei eine Isomerentrennung erfolgt. Die Fraktionsgröße beträgt 15 ml.

MG: 250.09  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$

Ausbeute: 1.39 g (28%), gelbes Öl

$R_f = 0.6$  ( $\text{DCM}/\text{EE} = 1:1$ )

$^1\text{H}$ -NMR (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.09 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 3.00 (h, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz, [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]), 3.84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 8.13 (s, 1H,  $-\text{NHCHO}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

21.04 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 32.58 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 52.51 ( $-\text{OCH}_3$ ), 123.24 ( $\text{C}=\text{C}-\text{Br}$ ), 136.94 ( $\text{C}=\text{C}-\text{Br}$ ), 159.71 ( $-\text{NHCHO}$ ), 164.80 ( $-\text{COOMe}$ ).

### 7.3.2.3 (Z)-3-Brom-2-formylamino-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester **143**

Eingesetzt werden 20 mmol (3.42 g) 2-Formylamino-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester **134**. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit  $\text{DCM}/\text{EE} = 1/1$  als Eluenten, wobei eine Isomerentrennung erfolgt. Die Fraktionsgröße beträgt 15 ml.

MG: 250.09  $C_8H_{12}BrNO_3$

Ausbeute: 1.10 g (22%), gelbes Öl

$R_f = 0.7$  (DCM/EE = 1/1)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.12 (d, 3H,  $^3J = 6.5$  Hz,  $-CH_3$ ), 3.20 (h, 1H,  $^3J = 6.5$  Hz,  $[-CH(CH_3)_2]$ ), 3.84 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 8.18 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

#### 7.3.2.4 3-Brom-2-formylamino-3-phenyl-acrylsäuremethylester **144**

Eingesetzt werden 20 mmol (4.10 g) 2-Formylamino-3-phenyl-acrylsäuremethylester **135** und **136**. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit DCM/EE = 1/1 als Eluenten, wobei eine Isomerentrennung durch die gegebene apparative Ausstattung nicht möglich ist. Die Fraktionsgröße beträgt 15 ml.

MG: 284.10  $C_{11}H_{10}BrNO_3$

Ausbeute: 0.86 g (15%), gelber Schaum

$R_f = 0.7$  (DCM/EE = 1/1)

$^1H$ -NMR (270.17 MHz,  $CDCl_3$ ):

3.57 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 7.37 - 7.44 (m, 5H), 8.31 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

53.83 ( $-OCH_3$ ), 128.51, 129.24, 129.87, 130.16, 136.30, 159.43 ( $-NHCHO$ ), 164.58 ( $-COOMe$ ).

### 7.3.2.5 3-Brom-4-(*N-tert.*-butoxycarbonylamino)-2-formylamino-but-2-ensäuremethylester **145**

Eingesetzt werden 10 mmol (2.58 g) 4- (*N-tert.*-Butoxycarbonylamino)-2-formylamino-but-2-ensäuremethylester **137**. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit DCM/EE = 1/1 als Eluenten, wobei eine Isomerentrennung nicht möglich ist. Die Fraktionsgröße beträgt 15 ml.

MG: 337.16  $C_{11}H_{17}BrN_2O_5$

Ausbeute: 0.61 g (9%), gelber Schaum

$R_f = 0.5$  (DCM/EE = 1/1)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.46 [s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ], 3.85 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 4.09 (s<sub>br</sub>, 2H,  $=C-CH_2-NHBoc$ ), 8.21 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

28.23 [ $-C(CH_3)_3$ ], 46.14 ( $-CH_2-NHBoc$ ), 52.63 ( $-OCH_3$ ), 81.15 [ $-C(CH_3)_3$ ], 118.11 ( $-C=C-NHCHO$ ), 129.26 ( $-C=C-NHCHO$ ), 150.60 ( $-NH-COO-$ ), 158.85 ( $-NHCHO$ ), 163.73 ( $-COOMe$ ).

### 7.3.2.6 3-Brom-3-(*N-2-tert.*-Butoxycarbonylamino-phenyl)-2-formylamino-acrylsäuremethylester **146**

Eingesetzt werden 20 mmol (6.41 g) (2-*tert.*-Butoxycarbonylamino-phenyl)-2-formylamino-4-methyl-pent-2-ensäuremethylester **138**. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit DCM/EE = 1/1 als Eluenten, wobei keine Isomerentrennung erfolgt. Die Fraktionsgröße beträgt 15 ml.

MG: 399.19  $C_{16}H_{19}BrN_2O_5$

Ausbeute: 3.59 g (45%), gelber Schaum

$R_f = 0.75$  (DCM/EE = 1/1)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.57 [s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ], 3.84 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 7.05-7.43 (m, 4H,  $-C_6H_4-$ ), 8.26 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

28.12 [ $-C(CH_3)_3$ ], 52.70 ( $-OCH_3$ ), 82.97 [ $-C(CH_3)_3$ ] 114.29, 114.84, 115.54, 123.31, 123.60, 123.80, 129.96, 131.60, 152.24 ( $-NH-COO-$ ), 159.20 ( $-NHCHO$ ), 168.91 ( $-COOMe$ ).

### 7.3.2.7 *N*-[2-Brom-1-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-2-phenyl-vinyl]-formamid

#### 147

Eingesetzt werden 20 mmol (5.47 g) *N*-[2-Brom-1-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-2-phenyl-vinyl]-formamid **139**. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH=4/1 als Eluenten, wobei keine Isomerentrennung erfolgt. Die Fraktionsgröße beträgt 15 ml.

MG: 352.22  $C_{15}H_{18}BrN_3O_2$

Ausbeute: 2.45 g (35%)

$R_f = 0.7$  (DCM/MeOH = 4/1)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

2.32-2.62 (m, 7H,  $(CH_3-N(CH_2)_2-$ ), 3.17-3.87 (m, 4H,  $-(CH_2)_2N-COO-$ ), 7.28-7.43 (m, 5H), 7.96 (s (br), 1H,  $-NHCHO$ ), 8.26 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

41.32 ( $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2)_2^-$ ), 45.68 ( $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2)_2^-$ ), 46.26 ( $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2)_2^-$ ), 53.38 [ $(\text{CH}_2)_2\text{N-COO-}$ ], 54.10 [ $(-\text{CH}_2)_2\text{N-COO-}$ ], 111.94, 128.33, 128.97, 129.10, 135.90, 136.01, 158.39 ( $-\text{NHCHO}$ ), 162.26 ( $-\text{COO-}$ ).

### 7.3.3 Vinylisocyanide

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

1 Äquivalent Formamid wird in 50ml DCM und 2.5 eq  $\text{Et}_3\text{N}$  gelöst. Daraufhin tropft man 1.1 eq  $\text{POCl}_3$  bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  zu. Dann wird für 30 - 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgt die Neutralisation mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (2.5 g / 10mmol) bei  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , worauf man weitere 30 min rührt. Nach beendeter Reaktion wird die wäßrige Phase dreimal mit DCM extrahiert und die organische Phase zweimal mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch auf Aluminiumoxid mit DCM als Eluenten. Das Produkt wird jeweils als 1. Fraktion erhalten. Die Detektion muß auf Kieselgel mit H/EE-Gemischen erfolgen.

#### 7.3.3.1 2-Tolyl-1-tosyl-vinylisocyanid **149**

Eingesetzt werden 10 mmol (3.15 g) von Verbindung **130**.

MG: 297.37  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$

Ausbeute: 1.77g (60%), bräunlicher Feststoff

$R_f = 0.8$  (H/EE=1/1; Kieselgel)

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.31 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 7.18 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.1$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.31 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.56 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}-\text{NC}$ ), 7.61 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.80 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.3$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

20.71 ( $-\text{CH}_3$ ), 122.31, 126.17, 128.10, 128.99, 129.18, 129.82, 132.70, 133.93, 142.62, 144.90, 177.57 ( $-\text{NC}$ ).

### 7.3.3.2 2-Phenyl-1-tosyl-vinylisocyanid **150**

Eingesetzt werden 10 mmol (3.01 g) von Verbindung **131**.

MG: 283.35                       $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$

Ausbeute: 1.50 g (53%), bräunlicher Feststoff

$R_f=0.8$  (H/EE = 1/1; Kieselgel)

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.47 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 7.39 - 7.49 (m, 5H), 7.69 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{C}-\text{NC}$ ), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 7.89 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.23$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

22.14 ( $-\text{CH}_3$ ), 128.33, 129.56, 129.63, 130.22, 130.62, 131.11, 132.89, 133.80, 135.23, 146.46, 179.25 ( $-\text{NC}$ ).



### 7.3.4 Bromierte Vinylisocyanide

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Als Edukte werden bromierte Vinylformamide eingesetzt. Die Synthese und Aufreinigung erfolgt allgemein wie in Kapitel 7.3.3 beschrieben.

#### 7.3.4.1 (E)-3-Brom-2-isocyano-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester **152**

Es werden 10 mmol (2.50 g) von Verbindung **142** eingesetzt.

MG: 232.07  $C_8H_{10}BrNO_2$

Ausbeute: 1.14 g (49%), braunes Öl

$R_f = 0.8$  (H/EE = 4/1; Kieselgel)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.17 (d, 6H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $-CH_3$ ), 3.44 (h, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $[-CH(CH_3)_2]$ ), 3.88 (s, 3H,  $-OCH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

20.93  $[-CH(CH_3)_2]$ , 35.51  $[-CH(CH_3)_2]$ , 53.28 ( $-OCH_3$ ), 128.62 (C=C-Br), 152.56 (C=C-NC), 160.12 (C=C-NC), 171.72 ( $-COOMe$ ).

#### 7.3.4.2 (Z)-3-Brom-2-isocyano-4-methyl-pent-2-en-säuremethylester **153**

Es werden 10 mmol (2.50 g) von Verbindung **143** eingesetzt.

MG: 232.07  $C_8H_{10}BrNO_2$

Ausbeute: 1.14 g (49%), hellbrauner Feststoff

$R_f = 0.6$  (H/EE = 4/1; Kieselgel)

$^1\text{H-NMR}$  (270.17 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.13 (d, 6H,  $^3\text{J} = 6.5$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 4.10 (h, 1H,  $^3\text{J} = 6.5$  Hz,  $[-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ ), 3.85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

22.16  $[-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ , 32.77  $[-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ , 53.36 ( $-\text{OCH}_3$ ), 128.64 ( $\text{C}=\text{C}-\text{Br}$ ), 158.97 ( $\text{C}=\text{C}-\text{NC}$ ), 159.74 ( $\text{C}=\text{C}-\text{NC}$ ), 170.38 ( $-\text{COOMe}$ ).

#### 7.3.4.3 3-Brom-2-isocyano-3-phenyl-acrylsäuremethylester **154**

Es werden 10 mmol (2.84 g) von Verbindung **144** eingesetzt.

MG: 266.09  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}_2$

Ausbeute: 1.20 g (45%), braunes Öl

Rf= 0.7 (H/EE = 4/1; Kieselgel)

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.67 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7.30 - 7.54 (m, 5H).

#### 7.3.4.4 *N*-(4-Methyl-piperazin)-3-brom-2-isocyano-3-phenyl-acrylsäureamid **155**

Es werden 10 mmol (3.52 g) von Verbindung **145** eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Auftrennung kann das Eluat nur kurz zur Ausbeutenbestimmung einrotiert werden, da das Produkt sonst vollständig polymersiert. Nach der Auswaage wird das Produkt sofort in DCM gelöst und als Maßlösung weiter verwendet.

MG: 334.21  $C_{15}H_{16}BrN_3O$

Ausbeute: 1.03 g (31%), braunes Öl

$R_f = 0.7$  (H/EE = 4/1; Kieselgel)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254nm} = 3.77$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 80/20$ ),  
 $m/z = 358.0 [M+Na]^+$

### 7.3.5 2-Isocyanoethylalkohole und deren Derivate

#### Allgemeine Synthesevorschrift:

Zu 0.105 mol Butyllithium (40ml einer 2.5 molaren Lösung in Hexan) in 100ml trockenen THF tropft man bei  $-70$  °C unter Rühren und Schutzgasatmosphäre 0.1 mol (5.6 ml) Methylisocyanid in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran.

Zur Suspension des Isocyanomethylolithiums gibt man nach 10 min bei der gleichen Temperatur 0.1 mol der Carbonylverbindung in 20 ml trockenen THF und neutralisiert nach 10 min mit 0.105 mol Eisessig oder Acetanhydrid in 10 ml trockenem THF. Dann gießt man die Reaktionsmischung in 250 ml Wasser und extrahiert dreimal mit 50 ml DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Die Gewinnung des Reinproduktes erfolgt durch Destillation, Kristallisation oder durch eine säulenchromatographischen Auftrennung.

#### 7.3.5.1 2-Isocyanoethylalkohole

##### 7.3.5.1.1 2-Isocyano-1-methyl-ethanol **158**

Es werden 0.1 mol Methylisocyanid und 0.1 mol Acetaldehyd zu Verbindung **158** umgesetzt. Die Neutralisation erfolgt mit 0.105 mol Eisessig. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt durch Vakuumdestillation.

MG: 85.10  $C_4H_7NO$

Ausbeute: 8.07g (64%) farbloses Destillat

Siedepunkt: 75°C (15 mbar)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz;  $CDCl_3$ ):

1.36 (d, 3H,  $^3J = 5.2$  Hz,  $CH_3-CH-OH$ ), 2.10 - 2.13 (m, 2H,  $-CH_2-NC$ ), 3.57 (dq, 1H,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^2J = 15.2$  Hz,  $CH_3-CH-O-$ ), 5.06 (s, 1H,  $-OH$ )

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

17.02 ( $CH_3-CH-O-$ ), 46.00 (t,  $-CH_2-NC$ ), 69.99 ( $CH_3-CH-OH$ ), 158.84 ( $-NC$ ).

#### 7.3.5.1.2 2-Isocyano-1-phenyl-ethanol **159**

Es werden 0.1 mol (4.10 g) Methylisocyanid und 0.1 mol (4.41 g) Acetaldehyd zu Verbindung **159** umgesetzt. Die Neutralisation erfolgt mit 0.105 mol Eisessig. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt durch eine säulenchromatographische Aufreinigung mit H/EE=1/1.

MG: 147.18  $C_9H_9NO$

Ausbeute: 6.33g (43%), gelbliches Öl

$^1H$ -NMR (270.17 MHz;  $CDCl_3$ ):

(d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $-CH_2-NC$ ), 54.9 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $-CH-OH$ ), 7.28 - 3.37 (m, 5H).

## 7.3.5.2 2-Isocyanoethylcarbonsäureester

7.3.5.2.1 Essigsäure-2-isocyano-1-methyl-ethyl ester **160**

Es werden 0.1 mol (4.10 g) Methylisocyanid und 0.1 mol (4.41 g) Acetaldehyd zu Verbindung **160** umgesetzt. Das Produkt wird mit 0.105 mol Acetanhydrid als Ester abgefangen. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt durch Vakuumdestillation.

MG: 127.14  $C_6H_{11}NO_2$

Ausbeute: 2.36 g (19%), farbloses Destillat

Siedepunkt: 45°C (15 mbar)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.36 (d, 3,  $^3J = 5.6$  Hz,  $CH_3-CH-O-$ ), 2.08 - 2.12 (m; 2H,  $-CH_2-NC$ ), 2.23 (s; 3H;  $-CO-CH_3$ ), 3.57 (dq, 1H;  $^3J=5.6$  Hz,  $^2J = 15.10$  Hz,  $CH_3-CH-O-$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

17.01 ( $CH_3-CH-O-$ ), 21.03 ( $-CO-CH_3$ ), 45.97 (t,  $-CH_2-NC$ ), 67.02 ( $CH_3-CH-O-$ ), 158,28 ( $-NC$ ), 170.29 ( $-CO-$ ).

## 7.3.5.3 2-Isocyanoethyl-alkyl-carbonate

7.3.5.3.1 (2-Isocyano-2-methyl-propyl)-methyl-carbonat **161**

Es werden 0.1 mol Oxazolin in 100 ml THF (abs.) bei  $-75^{\circ}\text{C}$ , unter Schutzgas vorgelegt. Dazu tropft man 40 ml einer 2,5 molaren Lösung von BuLi in THF (vorgekühlt auf  $-75^{\circ}\text{C}$ ). Dann läßt man 1 h bei dieser Temperatur nachrühren. Anschließend werden 0,1 mol Chlorameisensäuremethylester bei  $-75^{\circ}\text{C}$  zugetropft und nach beendeter Zugabe weitere 30 min gerührt. Dann läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur kommen und schüttelt zweimal mit 50 ml Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung aus. Die Wasserphasen werden einmal mit Ether rückextrahiert. Abschließend trocknet man die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat. Nach dem abziehen des Lösungsmittels verbleiben 14 g gelbes Öl. Das Reinprodukt wird durch eine Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 157.17  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$

Ausbeute: 7.80 g (50%) farbloses Destillat

Siedepunkt:  $38^{\circ}\text{C}$  (0.02 mbar)

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.78 (s, 6H,  $-\text{CH}_3$ ), 4.08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.41 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

26.08  $-\text{CH}_3$ , 55.50 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.54 (C-NC), 155.56 (O-CO-O), 156.87 (-NC).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Direktsynthese:

Unter Schutzgas werden 0.12 mol (5.00 g) Methylisocyanid in 100 ml THF gelöst und auf  $-70^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann werden 0.12 mol (7.80 g) vorgekühltes BuLi (2.5 molare Hexanlösung) langsam zugetropft und nach beendeter Zugabe noch weitere 30 min gerührt.

Anschließend tropft man eine Lösung von 0.12 mol Aceton (7.06 g) in 40 ml THF bei -70 °C zu. Nach weiteren 30 min Rühren werden 0.12 mol Chlorameisensäurealkylester zugegeben. Man läßt langsam auftauen und schüttelt dann zweimal mit 50 ml Wasser und einmal mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung aus. Die wäßrige Phase wird dann zweimal mit 50 ml Ether rückextrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über  $K_2CO_3$  getrocknet; das Carbonat abfiltriert und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt.

#### 7.3.5.3.2 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-methylcarbonat **162**

Es werden 0.12 mol (11.50 g) Chlorameisensäuremethylester verwendet.

Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt über Hochvakuumdestillation.

MG: 157.17  $C_7H_{11}NO_3$

Ausbeute: 10.00 g (52%), farblose Flüssigkeit

Siedepunkt: 43 °C (0.015 mbar)

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ )

1.59 (s, 6H,  $-CH_3$ ), 3.76 (s, 5H,  $CH_2$ ,  $-COO-CH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ )

23.57 ( $CH_3$ ), 49.7 (t,  $^1J_{CN}=7.2$ Hz,  $CH_2$ ), 54.51 ( $O-CO-O-CH_3$ ), 79.67 [ $C(CH_3)_2$ ]; 153.69 ( $O-CO-O$ ), 158.76 ( $-NC$ ).

7.3.5.3.3 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-ethylcarbonat **163**

Es werden 0.12 mol (11.50 g) Chlorameisensäureethylester verwendet.  
Die Aufreinigung erfolgt über Hochvakuumdestillation.

MG:171.19

 $C_8H_{13}NO_3$ 

Ausbeute: 10.10 g (49%), farblose Flüssigkeit

Siedepunkt: 51 °C (0.02mbar)

 $^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):1.31 (t, 3H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-OCOOCH_2CH_3$ ), 1.57 (s, 6H,  $-CH_3$ ), 3.76 (s, 2H,  $-CH_2-$   
NC), 4.19 (q, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-OCOOCH_2CH_3$ ). $^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ )14.32 ( $-OCOOCH_2CH_3$ ), 23.45 ( $-CH_3$ ), 49.59 (t,  $^1J_{CN} = 7.2$  Hz,  $-CH_2NC$ ), 63.97 ( $-$   
 $OCOOCH_2CH_3$ ), 79.64 [ $-C(CH_3)$ ], 153.45 (O-CO-O), 158.63 ( $-NC$ ).7.3.5.3.4 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-allylcarbonat **164**

Es werden 0.12mol 12.90 g Chlorameisensäureallylester verwendet.  
Die Aufreinigung erfolgt über Hochvakuumdestillation.

MG:183.20

 $C_9H_{13}NO_3$ 

Ausbeute: 10.16 g (43%), gelbliche Flüssigkeit

Siedepunkt: 59 °C - 60 °C (0.02 mbar)

 $^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):1.57 (s, 6H,  $-CH_3$ ), 3.76 (s, 2H,  $CH_2-NC$ ), 4.59 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $-CH_2CHCH_2$ ),  
5.30 (m, 2H,  $-CH_2CHCH_2$ ), 5.93 (m, 1H,  $CH_2CHCH_2$ ).



$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

23.44 (- $\text{CH}_3$ ), 49.52(t,  $^1J_{\text{CN}} = 6.7$  Hz, - $\text{CH}_2\text{-NC}$ ), 68.07 (- $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 79.64 [- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 118.88 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.24 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 152.76(O-CO-O), 158.66 (-NC).

#### 7.3.5.3.5 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-benzylcarbonat **165**

Es werden 0.12 mol (20.80 g) Chlorameisensäurebenzylester verwendet.  
Die Aufreinigung erfolgt über Hochvakuumdestillation.

MG:233.262                       $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Ausbeute: 13.20 g, (46%), gelbliche, zähe Flüssigkeit

Siedepunkt:106 °C - 110 °C (0.02 mbar)

$^1\text{H}$ -NMR (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.57 (s, 6H, - $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{-NC}$ ), 5.14 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.39 (s, 6H, - $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

23.32 (- $\text{CH}_3$ ), 49.43 (t,  $^1J_{\text{CN}} = 6.7$  Hz, - $\text{CH}_2\text{-NC}$ ), 69.14 (- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 79.64 [- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 127.98, 128.33, 128.42, 134.87, 152.81 (O-CO-O), 158.59 (-NC).

### 7.3.6 2-Hydroxy- Formamide

#### Allgemeine Synthesevorschrift:

20/100 mmol des 2-Oxazolins, 1 ml bzw. 5 ml Wasser, 0.1 g bzw. 0.5 g Triethylamin und so viel Ethanol (0-5ml), daß eine homogene Lösung entsteht, werden unter Rückfluß auf 100°C erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch kein Oxazolin mehr nachweisbar ist.

Die Aufarbeitung richtet sich nach den physikalischen Eigenschaften der gebildeten Verbindungen.

#### 7.3.6.1 2-Formylamino-3-hydroxy-3-methyl-buttersäureethylester **168**

Es werden 20 (3.42 g) mmol von Verbindung **116**, 1 ml Wasser und 0,1 ml Triethylamin drei Stunden bei 100°C hydrolysiert. Aus der entstehenden Mischung wird überschüssiges Lösungsmittel abdestilliert.

Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation gewonnen.

MG: 189.21                      C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

Ausbeute: 2.26g (65%) farbloses Destillat

Siedepunkt: 140°C (0.1 mbar)

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, DMSO):

1.13 - 1.19 [m, 9H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-OH], 3.60 (s, 1H, -OH)

4.01-4.11 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-), 4.22 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, -CO-CH-NHCHO), 8.03 (s, 1H, -NHCHO), 8.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, -NHCHO).

<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, DMSO):

14,37 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 27,07 (-CH<sub>3</sub>), 27,12 (-CH<sub>3</sub>), 59,81 (-CO-CH-NHCHO), 60,60 (-O-CH<sub>2</sub>), 70,44 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-OH], 161,54 (-NHCHO), 170,44 (-COOEt).

7.3.6.2 2-Formylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propansäureethylester **169**

Es werden (4.38g) 20 mmol von Verbindung **112**, 2.0 ml Ethanol und 0.1 ml Triethylamin zwei Stunden bei 100°C hydrolysiert. Die entstehende Mischung wird in 10 ml Wasser aufgenommen und im Eisbad zur Kristallisation gebracht. Der Feststoff wird mit Tetrachlorkohlenstoff und Wasser nachgewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

MG: 237.25  $C_{12}H_{15}NO_4$

Ausbeute: 2.14 g (45%) weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.52 (t; 3H;  $^3J = 7.0$  Hz,  $-CH_2-CH_3$ ), 4.46 (q, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $-O-CH_2-$ ), 4.95 (dd, 1H,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz,  $-CO-CH-NHCHO$ ), 5.49 (t, 1H,  $^3J = 3.7$  Hz, Ph-CH-OH), 6.38 (d, 1H,  $^3J = 4.7$  Hz,  $-OH$ ), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 8.30 (s, 1H,  $-NHCHO$ ), 8.80 (d, 1H,  $^3J = 8.74$  Hz,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

14.29 ( $CH_3-CH_2-O-$ ), 57.37 ( $CH-COOEt$ ), 61.16 ( $CH_3-CH_2-O-$ ), 72.29 [Ph-CH-OH], 126.47, 127.65, 128.22, 141.81, 161.87 ( $-NHCHO$ ), 170.20 ( $-COOEt$ ).

7.3.6.3 4,4-Dimethoxy-2-formylamino-3-hydroxy-3-methyl-buttersäureethylester **170**

Es werden 20 mmol (4.54 g) von Verbindung **115**, 0.5 ml Wasser und 0.1 ml Triethylamin drei Stunden bei 100°C hydrolysiert. Aus der entstehenden Mischung wird überschüssiges Lösungsmittel abdestilliert, wodurch man eine gelbe honigartige Flüssigkeit erhält, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

MG: 249.26  $C_{10}H_{19}NO_6$

Ausbeute: 1.84 g (37%) gelber Honig

$^1H$ -NMR (399.78 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.27 - 1.35 (m, 6H,  $-CH_2-CH_3$ ,  $(CH_3)-C-OH$ ), 3.54 - 3.57 (m, 6H,  $-OCH_3$ ), 3.79 (s, 1H,  $-CO-CH-NHCHO$ ), 4.20 - 4.30 (m, 2H,  $-O-CH_2-$ ), 4.75 (s, 1H,  $[(CH_3O)_2CH-]$ ), 8.27 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (67.9MHz,  $CDCl_3$ ):

14.13 ( $-CH_2-CH_3$ ), 20.15 ( $-CH_3$ ), 58.65 ( $-CO-CH-NHCHO$ ), 61.01 ( $-O-CH_2$ ), 71.16  $[(CH_3O)_2CH-C-OH]$ , 107.50  $(CH_3O)_2CH-$ , 160.55 ( $-NHCHO$ ), 169.5 ( $-COOEt$ ).

#### 7.3.6.4 *N*-Formyl-aminoethanol **172**

Es werden 2.00 mol, 122.00 g 2-Aminoethanol in 200 ml DCM vorgelegt. Unter Kühlung im Eisbad werden langsam 169 ml 2.1 mol (155.00 g) Ameisensäureethylester zugetropft, wobei die Temperatur 30 °C nicht übersteigen darf. Das DCM wird anschließend am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Reinprodukt wird durch Hochvakuumdestillation erhalten.

MG: 89.09 g/mol  $C_3H_7NO_2$

Ausbeute: 166.00 g (93%)

$R_f$ -Wert: 0.4 ( $CHCl_3/MeOH = 1/1$ )

$^1H$ -NMR (399.78 MHz,  $CDCl_3$ ):

3.45 - 3.50 (m, 2H,  $-CH_2-NH$ ), 3.74-3.77 (t, 2H,  $^3J = 5.0$  Hz,  $-CH_2-OH$ ), 8.22 (s, 1H,  $-NHCHO$ ).

$^{13}C$ -NMR (67.9MHz,  $CDCl_3$ ):

40.58 ( $-CH_2-NH$ ), 61.21 ( $-CH_2-OH$ ), 161.73 ( $-NHCHO$ ).

### 7.3.7 2-Isocyanoalkyltosylate

#### 7.3.7.1 2-Isocyanoethyltosylat **173**

Es werden 1.00 mol (89.10 g) 2-Formylamino-ethanol in 150 ml Pyridin vorgelegt. Unter Rühren werden bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  2.00 mol (381.00 g) p-Toluolsulfonylchlorid in 400 ml Pyridin zugetropft. Anschließend werden 300 g Eis zugegeben und das Produkt wird dreimal mit einer Ether/Hexan = 5/1-Mischung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser bzw. einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 200 ml einer Ether/Hexan = 4/1-Mischung überschichtet und bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  zum Auskristallisieren gebracht. Das weiße, kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Ether/Hexan 4:1 nachgewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

MG: 225.27 g/mol  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$

Ausbeute: 60.62 g (27%)

Rf-Wert: 0.6 (H/EE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.47 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.68 (t, 2H,  $^3\text{J} = 5.3\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4.19 (t, 2H,  $^3\text{J} = 5.3\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 7.39 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.83 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.1\text{ Hz}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

21.68 ( $-\text{CH}_3$ ), 40.80 ( $-\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 65.91 ( $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 128.02, 130.09, 132.12, 145.58.

7.3.7.2 4,4-Dimethoxy-2-isocyano-3-methyl-3-tosyl-buttersäureethylester **174**

In 10 ml Pyridin werden 10.0 mmol (2.50) g 4,4-Dimethoxy-2-formylamino-3-hydroxy-3-methyl-buttersäureethylester vorgelegt. Dazu werden langsam bei ca. -5 °C unter Rühren 20.0 mmol (3.81 g) p-Toluolsulfonylchlorid in 20 ml Pyridin zugetropft. Anschließend gibt man 10 ml Eiswasser zu und extrahiert das Produkt mit einer Ether/Hexan = 5/1-Mischung. Die Etherphase wird mit Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer vollständig eingeengt. Die entstandenen 1.9 g Rohprodukt werden über 80 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (H/EE 1:1).

MG: 385.43 g/mol C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub>S

Ausbeute: 0.42 g (11%), gelbes Honig

Rf-Wert: 0.5 (H/EE = 1/1)

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1.26 [t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>], 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C-O), 4.25 - 4.43 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-), 4.67 (s, 1H, -CO-CH-NHCHO), 5.75 [s, 1H, -CH(OMe)<sub>2</sub>].

<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

13.70 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 16.40 (-C-CH<sub>3</sub>), 21.44 (-CH<sub>3</sub>), 57.91 (-OCH<sub>3</sub>), 58.99 (-OCH<sub>3</sub>), 59.44 (-CO-CH-NC), 61.64 (-O-CH<sub>2</sub>), 84.48 [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CH-C-O-], 105.82 (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CH-, 159.85 (-NC), 168.14 (-COOEt).

## 7.4 2,4,5-trisubstituierte Thiazole durch den Einsatz von 3-Alkyl-3-brom-2-isocyano-acrylsäureestern in der U-5C-4CR

### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Es werden jeweils (1 mmol) Aldehyd bzw. Keton, Amin und  $\text{MgSO}_4$  unter wasserfreien Bedingungen in 2 ml trockenem Methanol bei 0 °C zum Imin verkondensiert. Nach 2 h wird der Reaktionsansatz auf -10 °C gekühlt. Daraufhin gibt man 1 mmol Thiosäure und 1 mmol Isocyanid zu, wobei das Lösungsmittelvolumen auf 4 ml erhöht wird. Nach beendeter Zugabe läßt man den Ansatz langsam auf Raumtemperatur kommen und rührt für weitere 24 h. Der Reaktionsfortgang wird hierbei über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittelvolumen mit Dichlormethan auf 25 ml erhöht und mit jeweils 15 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 3%iger HCl und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Reinprodukt wird durch eine säulenchromatographische Auftrennung isoliert.

### 7.4.1 2-[1-(Benzoyl-benzyl-amino)-ethyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **187**

Es werden 1 mmol (44 mg) Acetaldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol Thiobenzoesäure (138 mg) 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 422.55  $C_{24}H_{26}N_2O_3S$

Ausbeute: 176 mg (42%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.7$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254nm} = 3.77$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 70/30$ ),  
 $m/z = 423.3 [M+H]^+$ ,  $m/z = 445.0 [M+Na]^+$

$^1H$ -NMR (270.17 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.30 [d, 6H,  $^3J = 6.96$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 1.70 ( $s_{br}$ , 3H,  $H_3C-CH-$ ), 3.90 (s, 3H,  $CH_3OOC-$ ), 4.09 [h, 1H,  $^3J = 6.96$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 4.62 (s, 1H,  $-CH_2-C_6H_5$ ), 4.64 (s, 1H,  $-CH_2-C_6H_5$ ), 6.57 ( $s_{br}$ , 1H,  $-CH-CH_3$ ), 7.19 - 7.80 (m, 10H,  $-C_6H_5$ ).

$^{13}C$ -NMR (67.9 MHz,  $CDCl_3$ ):

17.13 ( $H_3C-CH-$ ), 22.26 ( $H_3C-CO$ ), 24.96 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 24.99 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 27.89 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 48.85 ( $-CH_2-C_6H_5$ ), 51.56 ( $-CH-CH_3$ ), 51.94 ( $CH_3OOC-$ ), 126.55, 127.00, 127.61, 127.92, 128.59, 128.79, 134.44, 136.20, 138.27 ( $C_q$ ), 160.07 ( $C_q$ ), 162.79 ( $C_q$ ), 167.37 ( $-CON$ ); 172.60 ( $-COOMe$ ).

#### 7.4.2 2-[1-(Acetyl-benzyl-amino)-ethyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **188**

Es werden 1 mmol (44 mg) Acetaldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (76 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 360,48  $C_{19}H_{24}N_2O_3S$

Ausbeute: 155 mg (43%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.4$  (Hex/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254nm} = 5.37$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 70/30$ ),  
 $m/z = 361.1 [M+H]^+$ ,  $383.1 [M+Na]^+$



$^1\text{H-NMR}$  (270.17 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.30 [d, 6H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.61 (d, 3H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-CH-}$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-CO}$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC}$ ), 4.07 [h, 1H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 4.57 (s, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.60 (s, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.18 (q, 1H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ), 7.14 - 7.31 (m, 5H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

17.13 ( $\text{H}_3\text{C-CH}$ ), 22.26 ( $\text{H}_3\text{C-CO}$ ), 24.96 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.99 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.89 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 48.85 ( $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 51.56 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 51.94 ( $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 125.79, 127.17, 128.58, 137.30 ( $\text{C}_q$ ), 138.60 ( $\text{C}_q$ ), 159.71 ( $\text{C}_q$ ), 162.71 ( $\text{C}_q$ ), 166.35 (CON); 171.85 (COOMe).

#### 7.4.3 2-[1-(Benzoyl-benzyl-amino)-ethyl]-5-phenyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **189**

Es werden 1 mmol (44 mg) Acetaldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (138 mg) Thiobenzoessäure und 1 mmol (266 mg) von Verbindung **154** eingesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE 1/1).

MG: 456.56  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Ausbeute: 146 mg (32%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.5$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254\text{nm}} = 5.56$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$ ),  $m/z = 457.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 479.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (270.17 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.77 (d, 3H,  $^3J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-CH}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 4.53 - 4.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 5.56 ( $s_{\text{br}}$ , 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 7.24 - 7.53 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

18.16 ( $\text{H}_3\text{C-CH-}$ ), 50.93 ( $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 51.82 ( $-\text{CH-CH}_3$ ), 52.20 ( $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 124.88, 126.62, 127.25, 128.23, 128.51, 128.73, 129.28, 129.86, 130.00, 130.25, 134.23, 136.12, 139.50 ( $\text{C}_q$ ), 147.50 ( $\text{C}_q$ ), 162.51 ( $\text{C}_q$ ), 168.95 ( $-\text{CON}$ ), 172.80 ( $-\text{COOMe}$ ).

#### 7.4.4 2-[1-(Acetyl-benzyl-amino)-ethyl]-5-phenyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **190**

Es werden 1 mmol (44 mg) Acetaldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (76 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (266 mg) von Verbindung **154** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 394.49  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Ausbeute: 161 mg (41%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.3$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254\text{nm}} = 5.08$  min; (0.3 ml/min, 10 min,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$ ),  $m/z = 395.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $417.2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (399.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.66 (d, 3H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-CH-}$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-CO-}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O-}$ ), 4.67 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 6.04 (q, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-\text{CH-CH}_3$ ), 7.19 - 7.41 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

17.23 ( $\text{H}_3\text{C-CH}$ ), 22.34 ( $\text{H}_3\text{C-CO}$ ), 49.19 ( $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 51.85 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 52.07 ( $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 125.94, 127.31, 128.11, 128.70, 129.09, 129.73, 130.27, 137.34 ( $\text{C}_q$ ), 139.27 ( $\text{C}_q$ ), 147.29 ( $\text{C}_q$ ), 162.53 ( $\text{C}_q$ ), 168.86 ( $\text{CON}$ ), 171.83 ( $\text{COOMe}$ ).

#### 7.4.5 2-[(Acetyl-benzyl-amino)-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **191**

Es werden 1 mmol (136 mg) Anisaldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (76 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulen durchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 452.37  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

Ausbeute: 153 mg (34%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.2$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254\text{nm}} = 5.38$  min (0.3 ml/min, 10min,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$ ),  $m/z = 453.5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $m/z = 475.1$   $[\text{M}+\text{Na}]$

$^1\text{H}$ -NMR (399.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.26 - 1.30 [m, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.10 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-CO-}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O-}$ ), 4.05 - 4.08 [m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 4.76 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 6.77 - 7.27 (m, 10H,  $-\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH-C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

22.64 ( $\text{H}_3\text{C-CO-}$ ), 25.12 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 27.95 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 50.36 ( $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 51.99 ( $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 55.29 ( $\text{CH}_3\text{O-}$ ), 59.15 ( $-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 113.94, 126.10; 126.83, 128.23, 128.93, 130.55, 137.35 ( $\text{C}_q$ ), 139.20 ( $\text{C}_q$ ), 159.54 ( $\text{C}_q$ ), 159.71 ( $\text{C}_q$ ), 162.86 ( $\text{C}_q$ ), 164.82 ( $-\text{CON}$ ); 171.95 ( $-\text{COOMe}$ ).

#### 7.4.6 2-[1-(Acetyl-benzyl-amino)-1-methyl-ethyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **192**

Es werden 1 mmol (58 mg) Aceton, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (76 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 374.50  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Ausbeute: 94 mg (25%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.4$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254\text{nm}} = 4.70$  min 0.3 ml/min, (10 min,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$ ),  $m/z = 375.1$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ;  $m/z = 397.2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

$^1\text{H}$ -NMR (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.32 [d, 6H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.74 [(s, 6H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.04 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-CO}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 4.03 - 4.16 [m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 4.83 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.30 - 7.42 (m, 5H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

20.99 ( $\text{H}_3\text{C-CO-}$ ), 24.04 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 25.04 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 49.62 ( $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 51.85 ( $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 61.72 [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 126.01, 127.26, 128.81, 138.08 ( $\text{C}_q$ ), 138.51 ( $\text{C}_q$ ), 158.01 ( $\text{C}_q$ ), 163.07 ( $\text{C}_q$ ), 171.89 ( $\text{C}_q$ ), 174.18 ( $\text{C}_q$ ).

7.4.7 2-[(Acetyl-benzyl-amino)-(4-*tert*-butoxycarbonylamino-phenyl)-methyl]-  
5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **193**

Es werden 1 mmol (221 mg) 4-N-Boc-Amino-benzaldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (76 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 537.68  $C_{29}H_{35}N_3O_5S$

Ausbeute: 242 mg (45%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.3$  (H/EE 1:1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254nm} = 5.77$ min (0.3ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O=80/20$ ),  
 $m/z = 538.2$   $[M+H]^+$ ;  $m/z = 560.1$   $[M+Na]^+$

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.23 - 1.29 [m, 6H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 1.50 [s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ], 2.05 (s, 3H,  $H_3C-CO-$ ),  
3.87 (s, 3H,  $CH_3OOC-$ ), 4.03 - 4.16 [m, 1H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 4.74 (s, 2H,  $-CH_2-$   
 $C_6H_5$ ), 6.62 (s, 1H,  $-CH-C_6H_4$ ), 6.93 - 7.27 (m, 9H,  $-C_6H_4$ ,  $-C_6H_5$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

20.99 ( $H_3C-CO-$ ), 22.54 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 25.04 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 27.88 [ $-CH(CH_3)_2$ ],  
28.26 [ $-C(CH_3)_3$ ], 50.46 ( $-CH_2-C_6H_5$ ), 51.91 ( $CH_3OOC-$ ), 59.31 ( $-CH-C_6H_4$ ),  
80.62 [ $-C(CH_3)_3$ ], 118.27, 126.04, 126.86, 128.23, 128.78, 131.19, 137.05 ( $C_q$ ),  
138.33 ( $C_q$ ), 139.40 ( $C_q$ ), 152.53 ( $-NH-CO-O$ ), 159.08 ( $C_q$ ), 163.04 ( $C_q$ ) 164.58  
( $-CON$ ), 171.95 ( $-COOMe$ ).

#### 7.4.8 2-[(Acetyl-allyl-amino)-phenyl-methyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **194**

Es werden 1 mmol (106 mg) Benzaldehyd, 1 mmol (57 mg) Allylamin, 1 mmol (76 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 372.49  $C_{20}H_{24}N_2O_3S$

Ausbeute: 212 mg (57%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.4$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254nm} = 4.79$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 80/20$ ),  $m/z = 373.4$   $[M+H]^+$ ;  $m/z = 395.3$   $[M+Na]^+$

$^1H$ -NMR (270.17 MHz,  $CDCl_3$ )

1.32 - 1.37 [m, 6H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 2.19 (s, 3H,  $H_3C-CO-$ ), 3.55 - 3.72 (m, 1H,  $CH=CH_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $CH_3OOC-$ ), 4.03 - 4.22 [m, 1H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 4.04 - 4.15 (m, 2H,  $-CH_2-CH=CH_2$ ), 4.91 - 4.98 (m, 1H,  $-CH=CH_2$ ), 5.27 - 5.42 (m, 1H,  $-CH=CH_2$ ), 7.12 (s, 1H,  $-CH-C_6H_5$ ), 7.20 - 7.33 (m, 5H,  $-C_6H_5$ ).

$^{13}C$ -NMR (67.9MHz,  $CDCl_3$ ):

22.22 ( $H_3C-CO-$ ), 25.35 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 25.37 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 27.99 [ $-C(CH_3)_3$ ], 49.56 ( $-CH_2-CH=CH_2$ ), 52.10 ( $CH_3OOC-$ ), 59.03 ( $-CH-C_6H_5$ ), 116.27 ( $CH=CH_2$ ), 125.10 ( $-CH=CH_2$ ) 127.96, 128.21, 128.55, 137.16 ( $C_q$ ), 139.35 ( $C_q$ ), 159.55 ( $C_q$ ), 162.92 ( $C_q$ ) 164.57 ( $-CON$ ), 171.46 ( $-COOMe$ ).

#### 7.4.9 2-[[Acetyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-phenyl-methyl]-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **195**

Es werden 1 mmol (106 mg) Benzaldehyd, 1 mmol (75 mg) Methoxyethylamin, 1 mmol (76 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 390.50  $C_{20}H_{26}N_2O_4S$

Ausbeute: 134 mg (35%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.2$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254nm} = 6.13$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 80/20$ ),  $m/z = 391.4$   $[M+H]^+$ ;  $m/z = 413.3$   $[M+Na]^+$

$^1H$ -NMR (399.78 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.32 - 1.35 [m, 6H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 2.21 (s, 3H,  $H_3C-CO-$ ), 3.17 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3.59 - 3.73 (m, 4H,  $-N-CH_2CH_2-O-$ ) 3.92 (s, 3H,  $CH_3OOC-$ ), 4.08 - 4.16 [m, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ], 6.73 (s, 1H,  $-CH-C_6H_5$ ), 7.27 - 7.33 (m, 5H,  $-C_6H_5$ ).

$^{13}C$ -NMR (100.53 MHz,  $CDCl_3$ ):

22.29 ( $H_3C-CO-$ ), 25.05 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 25.09 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 28.02 [ $-C(CH_3)_3$ ], 47.81 ( $-N-CH_2-CH_2-O-$ ), 52.01 ( $CH_3OOC-$ ), 58.75 ( $CH_3O-$ ), 61.03 ( $-CH-C_6H_5$ ), 70.73 ( $-N-CH_2-CH_2-O-$ ), 127.96, 128.23, 128.51, 137.63 ( $C_q$ ), 138.81 ( $C_q$ ), 160.24 ( $C_q$ ), 162.82 ( $C_q$ ), 164.82 ( $-CON$ ), 171.52 ( $-COOMe$ ).

7.4.10 2-{1-[Acetyl-(2-ethoxycarbonyl-1-phenyl-ethyl)-amino]-2-methyl-propyl}-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester **196**

Es werden 1 mmol (144 mg) Isobutyraldehyd, 1 mmol (414 mg) 3-Amino-3-phenyl-propionsäureethylester, 1 mmol (152 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (464 mg) von Verbindung **152** eingesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

Es konnte eine Diastereomerentrennung durchgeführt werden, wodurch man 242 mg des Hauptdiastereomers und 99 mg des Nebendiastereomers erhält.

MG: 474.62  $C_{25}H_{34}N_2O_5S$

Ausbeute (Hauptdiastereomer): 242 mg ( 25 %), gelb/braunes Öl

Ausbeute (Nebendiastereomer): 99 mg (10 %), gelb/braunes Öl

DC:

$R_f$  (Hauptdiastereomer) = 0.8 (H/EE = 1/1)

$R_f$  (Nebendiastereomer) = 0.6 (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):

Hauptdiastereomer:  $t_{R, 254nm} = 5.47$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 80/20$ ),  $m/z = 475.2 [M+H]^+$ ;  $m/z = 497.5 [M+Na]^+$

Nebendiastereomer:  $t_{R, 254nm} = 5.20$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 80/20$ ),  $m/z = 475.6 [M+H]^+$ ;  $m/z = 497.7 [M+Na]^+$

Hauptdiastereomer:

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.09 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 0.53 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz  $-CH(CH_3)_2$ ], 1.04 (t, 3H,  $^3J = 7.2$  Hz,  $-CH_2CH_3$ ), 1.33 [d, 6H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 2.56 (s, 3H,  $H_3C-CO-$ ), 2.80 - 2.95 [m, 1H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 2.84 (dd, 1H,  $^3J = 4.4$  Hz,  $^2J = 13.7$  Hz,  $-CH_2-COOEt$ ), 3.53 - 4.12 [m, 5H, Ar- $CH-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-COOEt$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ], 3.96 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 5.53 (dd, 1H,  $^3J = 4.4$  Hz,  $^2J = 13.7$  Hz, Ph- $CH-NCOCH_3$ ), 7.36 - 7.46 (m, 5H,  $-C_6H_5$ ).



$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

13.81 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 19.40 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 20.34 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 23.58 ( $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-$ ), 24.70 [ $\text{Ar}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 24.95 [ $\text{Ar}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 27.99 [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 30.54 [ $\text{Ar}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 35.59 ( $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$ ), 51.90 ( $\text{CH}_3\text{OOC}-$ ), 58.46 ( $\text{Ph}-\text{CH}-\text{NCOCH}_3$ ), 60.47 ( $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$ ), 65.01 [ $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 128.49, 128.67, 136.88 ( $\text{C}_q$ ), 137.92 ( $\text{C}_q$ ), 160.68 ( $\text{C}_q$ ), 163.17 ( $\text{C}_q$ ), 166.32 ( $\text{C}_q$ ), 170.51 ( $\text{C}_q$ ), 171.09 ( $\text{C}_q$ ).

Nebendiastereomer:

$^1\text{H}$ -NMR (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

0.72 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.91 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.24 - 1.31 (m, 9H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.59 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-$ ), 3.01 - 3.08 [m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.17 (d, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$ ), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.92 - 3.98 [m, 2H,  $\text{Ar}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 4.19 (q, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.53 (t, 1H,  $^3J = 4.4$  Hz,  $\text{Ph}-\text{CH}-\text{NCOCH}_3$ ), 7.00 - 7.07 (m, 5H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

14.08 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 20.17 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 23.60 ( $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-$ ), 24.47 [ $\text{Ar}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 25.18 [ $\text{Ar}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 27.65 [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 30.22 [ $\text{Ar}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 35.75 ( $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$ ), 51.56 ( $\text{CH}_3\text{OOC}-$ ), 58.39 ( $\text{Ph}-\text{CH}-\text{NCOCH}_3$ ), 61.12 ( $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$ ), 66.54 [ $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 126.86, 127.44, 128.20, 136.14 ( $\text{C}_q$ ), 137.26 ( $\text{C}_q$ ), 159.85 ( $\text{C}_q$ ), 162.68 ( $\text{C}_q$ ), 165.19 ( $\text{C}_q$ ), 170.61 ( $\text{C}_q$ ), 171.90 ( $\text{C}_q$ ).

#### 7.4.11 2-{Acetyl-[1-(5-isopropyl-4-methoxycarbonyl-thiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-amino}-bernsteinsäurediethylester **197**

Es werden 1 mmol (144 mg) Isobutyraldehyd, 1 mmol (378 mg) 2-Aminobernsteinsäurediethylester, 1 mmol (152 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (464 mg) von Verbindung **152** eingesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1). Man erhält 291 mg gelbes Öl als Produkt. Bedingt durch die gegebene apparative Ausstattung gelingt keine Diastereomerentrennung.

MG: 470.00  $C_{21}H_{32}N_2O_7S$

Ausbeute: 291 mg (31%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.7$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254nm} = 8.79$  min (0.5 ml/min, 15 min,  $CH_3CN/H_2O = 10 \rightarrow 90$ ),  $m/z = 471.5$   $[M+H]^+$ ;  $m/z = 493.4$   $[M+Na]^+$

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.74 - 1.37 [m, 15H,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $Ar-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_3$ ], 2.29 (s, 3H,  $H_3C-CO-$ ), 2.50 - 2.64 [m, 1H,  $Ar-CH-CH(CH_3)_2$ ], 3.33 (dd, 1H,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^2J = 17.1$  Hz,  $-CH_2-COOEt$ ), 3.90 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3.92 - 4.22 [m, 4H,  $-CH_2-COOEt$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-COOEt$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ], 4.55 (d, 1H,  $^3J = 10.4$  Hz), 4.76 [d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz,  $Ar-CH-CH(CH_3)_2$ ].

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

13.92 ( $-O-CH_2-CH_3$ ), 14.05 ( $-O-CH_2-CH_3$ ), 19.97 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 20.43 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 22.41 ( $H_3C-CO-$ ), 24.97 [ $Ar-CH(CH_3)_2$ ], 25.09 [ $Ar-CH(CH_3)_2$ ], 27.96 [ $Ar-C(CH_3)_2$ ], 30.57 [ $Ar-C(CH_3)_2$ ], 34.94 ( $-CH_2-COOEt$ ), 52.14 ( $CH_3OOC-$ ), 53.30 ( $EtOOC-CH-CH_2-$ ), 60.33 ( $-OCH_2-CH_3$ ), 61.36 ( $-OCH_2-CH_3$ ), 66.98 [ $Ar-CHCH(CH_3)_2$ ], 139.49 ( $C_q$ ), 159.80 ( $C_q$ ), 162.82 ( $C_q$ ), 169.76 ( $C_q$ ), 170.54 ( $C_q$ ), 170.81 ( $C_q$ ), 171.93 ( $C_q$ ).

**7.4.12 N-Benzyl-N-{1-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-5-phenyl-thiazol-2-yl]-ethyl}-acetamid 198**

Es werden 1 mmol (44 mg) Acetaldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (76 mg) Thioessigsäure und 1 mmol (334 mg) von Verbindung **155** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (1 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 462.61  $C_{26}H_{30}N_4O_4S$

Ausbeute: 97 mg (21%), braunes Öl

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 254nm} = 4.65$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 80/20$ ),  $m/z = 463.7 [M+H]^+$ ;  $m/z = 485.6 [M+Na]^+$

**7.4.13 2-(1-Acetylamino-2-methyl-propyl)-5-isopropyl-thiazol-4-carbonsäuremethylester 204**

Es werden 0.2 mmol (100mg) von Thiazol **197** in 5ml THF gelöst. Dazu werden 0.3 mmol KOtBu gegeben und bei RT gerührt, bis kein Edukt mehr nachweisbar ist. Die Reaktionskontrolle erfolgt dünnschichtchromatographisch. Anschließend wird der Ansatz mit konz. HCl neutralisiert. Die DCM-Phase wird auf 30 ml vergrößert und mit jeweils 30 ml gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet und einrotiert.

MG: 298.41  $C_{14}H_{22}N_2O_3S$

Ausbeute: 50 mg (84%), braunes Öl

DC:  $R_f = 0.3$  (DCM/EE = 2/1)

HPLC-MS (ESI):  $t_{R, 220nm} = 3.58$  min (0.3 ml/min, 10 min,  $CH_3CN/H_2O = 80/20$ ),  $m/z = 299.1 [M+H]^+$ ;  $m/z = 321.4 [M+Na]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

0.88 - 0.90 [m, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.30 - 1.43 [m, 6H,  $\text{Ar-CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.05 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-CO-}$ ), 2.27 - 2.35 [m, 1H,  $\text{Ar-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.93 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.06 - 4.15 [m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 5.11 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz,  $\text{Ar-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

18.08 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 19.42 [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 23.06 ( $\text{H}_3\text{C-CO-}$ ), 25.10 [ $\text{Ar-CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 52.12 ( $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), 56.11 [ $\text{Ar-CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ], 138.69 ( $\text{C}_q$ ), 158.65 ( $\text{C}_q$ ), 162.78 ( $\text{C}_q$ ), 166.20 ( $\text{C}_q$ ), 169.66 ( $\text{C}_q$ ).

## 7.5 Bicyclische Tetrazole durch den Einsatz von 3-Brom-2-Isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-5C-4CR

### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Es werden jeweils 1 mmol Aldehyd und Amin, in 2 ml Methanol, zum Iminvorkondensiert. Nach 2 h wird 1 mmol 3-Brom-2-isocyanoacrylsäuremethylester und 1 mmol Trimethylsilylazid ( $\text{TMSN}_3$ ) zugegeben, wobei das Lösungsmittelvolumen auf 4 ml erhöht wird. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz für 24 h bei Raumtemperatur gerührt bis kein Isocyanid mehr detektierbar ist. Der Reaktionsfortgang wird hierbei über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Für die Aufarbeitung wird das Lösungsmittelvolumen mit Dichlormethan auf 25 ml erhöht und mit jeweils 15 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 3%iger  $\text{HCl}$  und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Reinprodukt wird durch eine säulenchromatographische Auftrennung isoliert.

### 7.5.1 7-Benzyl-8-isopropyl-6-phenyl-7,8-dihydro-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]-pyrazin-5-carbonsäuremethylester **207**

Es werden 1 mmol (72 mg) Isobutyraldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (115 mg) TMSN<sub>3</sub> und 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 2/1).

MG: 389.46                      C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 135 mg (35%), gelbes Öl

DC: R<sub>f</sub> = 0.5 (H/EE = 2/1)

HPLC: t<sub>R, 254nm</sub> = 8.32 min (0.5 ml/min, 15 min, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 10→90)

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

0.93 [d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.15 [d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.26 - 2.38 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.78 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-Ph), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OOC-), 4.47 [d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, -CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.63 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-Ph), 7.17 - 7.47 (m, 10H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

18.61 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.82 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.79 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 51.85 (CH<sub>3</sub>OOC-), 57.14 (-CH<sub>2</sub>-Ph), 60.28 -CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 122.60, 124.80, 125.63, 127.21, 128.61, 129.08, 129.85, 135.02, 139.55, 146.01, 150.93 (N-C=N), 164.34 (-COOMe).

## 7.6 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazine-2-carbonsäureester durch den Einsatz von 3-Brom-2-Isocyanoacrylsäureestern in einer neuartigen U-4C-3CR

### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Es werden jeweils 1 mmol Aldehyd und Amin in 2 ml Methanol zum Imin vorkondensiert. Nach 2 h gibt man 1 mmol Toluolsulfonsäure als Katalysator und 1 mmol Isocyanid zu, wobei das Lösungsmittelvolumen auf 4 ml erhöht wird. Der Ansatz wird für weitere 24 h gerührt, bis kein Isocyanid mehr nachweisbar ist. Der Reaktionsfortgang wird hierbei über Dünnschichtchromatographie verfolgt.

Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittelvolumen mit Dichlormethan auf 25 ml erhöht und mit jeweils 15 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 3%iger HCl und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Reinprodukt wird durch eine säulenchromatographische Auftrennung isoliert.

### 7.6.1 4-Benzyl-5-isopropyl-6-oxo-3-phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-carbonsäuremethylester **209**

Es werden 1 mmol (72 mg) Isobutyraldehyd, 1 mmol (107 mg) Benzylamin, 1 mmol (172 mg) Toluolsulfonsäure und 1 mmol (232 mg) von Verbindung **152** eingesetzt.

Das Reinprodukt wird durch eine säulenchromatographische Auftrennung mit H/EE = 2/1 als Eluenten erhalten. (Säulendurchmesser 1 cm, 40 g Kieselgel)

MG: 363.40  $C_{22}H_{23}N_2O_3$

Ausbeute: 91 mg (25%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.6$  (H/EE = 2/1)

HPLC:  $t_{R, 254nm} = 9.68$  min (0.5 ml/min, 15 min,  $CH_3CN/H_2O = 10 \rightarrow 90$ )

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.93 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 1.15 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 2.21 - 2.47 [m, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ], 3.78 (d, 1H,  $^2J = 15.3$  Hz,  $-CH_2-Ph$ ), 3.93 (s, 3H,  $CH_3OOC-$ ), 4.47 [d, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-CH-CH(CH_3)_2$ ], 4.63 (d, 1H,  $^2J = 15.3$  Hz,  $-CH_2-Ph$ ), 7.15 - 7.44 (m, 10H,  $-C_6H_5$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

18.61 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 19.82 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 31.79 [ $-C(CH_3)_3$ ], 51.84 ( $CH_3OOC-$ ), 57.14 ( $-CH_2-Ph$ ), 60.28  $-CH-CH(CH_3)_2$ , 122.60, 124.81, 125.63, 127.21, 128.61, 129.08, 129.85, 135.02, 139.55, 146.02, 150.93 ( $-CON-$ ), 164.34 ( $-COOMe$ ).

## 7.7 Einsatz von 2-Isocyanoethyl-alkyl-carbonaten als spaltbare Isocyanide in der U-4CR

### 7.7.1 Synthese der Ugi-Produkte

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Es werden jeweils 13 mmol (3.02 g) Benzylamin und 13 mmol (0.94 g) Isobutyraldehyd in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur (RT) gelöst und für 1 h vorkondensiert.

Anschließend gibt man 13 mmol 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-alkylcarbonat und 13 mmol Essigsäure (0.78 g) zu und rührt für 20 h bei RT.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig entfernt. Die Isolierung des Reinproduktes erfolgt durch eine säulenchromatographische Auftrennung.

7.7.1.1 *N*-[(2-Methoxycarbonyloxy-2-methyl-)-propyl]-2-*N'*-(acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureamid **213**

Es werden 13 mmol , (2.00 g) 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-methylcarbonat **162** eingesetzt.

Das gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (4 cm Säulendurchmesser, 200 g Kieselgel, H/EE = 1/2).

MG: 378,46  $C_{20}H_{30}N_2O_5$

Ausbeute: 4.28 g (87%), gelber Honig

DC:  $R_f = 0.5$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 401 [M+Na]^+$ ,  $379 [M+H]^+$

$^1H$ -NMR (360.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.84 [d, 3H,  $^3J = 6.8$  Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)], 0.94 [d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)], 1.43 [s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.46 [s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.06 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2.44 - 2.49 [m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.31 (dd, 1H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, -NHCH<sub>2</sub>), 3.56 (dd, 1H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, -NHCH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 4.47 [d, 1H,  $^3J = 10.9$  Hz, -CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.56 (d, 1H,  $^2J = 17.3$  Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.71 (d, 1H,  $^2J = 17.3$  Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.89 (s<sub>br</sub>, 1H, -NH), 7.13 - 7.27 (m, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

$^{13}C$ -NMR (90.55 MHz,  $CDCl_3$ ):

19.00 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 19.66 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.54 (-COCH<sub>3</sub>), 23.36 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 23.67 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 26.94 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 47.25 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 49.99 (-NHCH<sub>2</sub>), 54.14 (-OCOOCH<sub>3</sub>), 65.58 [-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 82.92 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 126.22, 127.26, 128.61, 137.18, 153.98 (-OCOO), 170.38 (-CONH), 173.13 (-COCH<sub>3</sub>).



7.7.1.2 *N*-[(2-Ethoxycarbonyloxy-2-methyl-)-propyl]-2-*N'*-(acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureamid **214**

Es werden 13 mmol (2.23g) 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-ethylcarbonat **163** eingesetzt.

Das gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt: 7cm Säulendurchmesser, 250 g Kieselgel, H/EE = 1/1.

MG: 392.49  $C_{21}H_{32}N_2O_5$

Ausbeute: 4.38 g (86%), gelber Honig

DC:  $R_f = 0.5$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 393$   $[M+H]^+$

$^1H$ -NMR (360.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.84 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 0.94 [d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 1.31 (t, 3H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-OCOOCH_2CH_3$ ), 1.43 [s, 3H,  $-C(CH_3)_2$ ], 1.46 [s, 3H,  $-C(CH_3)_2$ ], 2.04 (s, 3H,  $-COCH_3$ ), 2.43-2.48 [m, 1H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 3.30 (dd, 1H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz,  $-NHCH_2$ ), 3.55 (dd, 1H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz,  $-NHCH_2$ ), 4.19 (q, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $-OCOOCH_2CH_3$ ), 4.49 [d, 1H,  $^3J = 10.8$  Hz,  $-CHCH(CH_3)_2$ ], 4.55 (d, 1H,  $^2J = 17.1$  Hz,  $-CH_2C_6H_5$ ), 4.72 (d, 1H,  $^2J = 17.1$  Hz,  $-CH_2C_6H_5$ ), 6.88 (s<sub>br</sub>, 1H,  $-NH$ ), 7.1 - 7.32 (m, 5 H,  $-C_6H_5$ ).

$^{13}C$ -NMR (90.55 MHz,  $CDCl_3$ ):

14.33 ( $-OCOOCH_2CH_3$ ), 18.09 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 19.65 [s,  $-CH(CH_3)_2$ ], 22.52 ( $-COCH_3$ ), 23.34 [ $-C(CH_3)_2$ ], 23.63 [ $-C(CH_3)_2$ ], 26.91 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 47.23 ( $-CH_2C_6H_5$ ), 49.82 ( $-CH_2C(CH_3)_2$ ), 63.98 ( $-OCOOCH_2CH_3$ ), 65.47 [ $-CHCH(CH_3)_2$ ], 82.98 [ $-C(CH_3)_2$ ], 126.18, 127.21, 128.63, 137.18, 153.67 (O-CO-O), 170.41 ( $-NHCO$ ), 173.12 ( $-COCH_3$ ).

7.7.1.3 *N*-[(2-Allyloxycarbonyloxy-2-methyl-)-propyl]-2-*N'*-(acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureamid **215**

Es werden (13 mmol, 2.37 g) 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-allylcarbonat **164** eingesetzt.

Das gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt: 7cm Säulendurchmesser, 250 g Kieselgel, H/EE=1/1.

MG: 404.50  $C_{22}H_{32}N_2O_5$

Ausbeute: 4.65 g, (89%), gelber Honig

DC:R<sub>f</sub> = 0.6 (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI): m/z = 427 [M+Na]<sup>+</sup>, 405 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

0.84 [d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.95 [d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.43 [s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.46 [s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.05 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2.42-2.49 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.3 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, -NHCH<sub>2</sub>), 3.54 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, -NHCH<sub>2</sub>), 4.58 [d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, -CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.53 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.72 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.25 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.6 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J = 17.4 Hz, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.93 -5.96 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 6.9 (s<sub>br</sub>, 1H, -NH), 7.11 - 7.33 (m, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

18.93 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 19.62 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.47 (-COCH<sub>3</sub>), 23.29 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 23.64 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 26.9 [-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 47.2 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 49.87 [-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 65.33 [-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 67.85 (-OCOOCH<sub>2</sub>), 83.0 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 118.69 (-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 126.13, 127.17, 128.55, 131.65 (s, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 137.19, 153.11 (O-CO-O), 170.31 (-NHCO), 173.03 (-COCH<sub>3</sub>).

7.7.1.4 *N*-[(2-Benzyloxycarbonyloxy-2-methyl-)-propyl]-2-*N'*-(acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureamid **216**

Es werden 13 mmol (3.02 g) 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-benzylcarbonat **165** eingesetzt.

Das gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt: 7cm Säulendurchmesser, 300 g Kieselgel, H/EE = 1/1.

MG: 454.56  $C_{26}H_{34}N_2O_5$

Ausbeute: 3.18 g (54%), gelber Honig

DC:  $R_f = 0.4$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 455$   $[M+H]^+$

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.83 [d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 0.93 [d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 1.43 [s, 3H,  $-C(CH_3)_2$ ], 1.45 [s, 3H,  $-C(CH_3)_2$ ], 2.03 (s, 3H,  $-COCH_3$ ), 2.4-2.46 [m, 1H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 3.28 (dd, 1H,  $^2J = 14.2$ ,  $^3J = 5.0$  Hz,  $-NHCH_2$ ), 3.54 (dd, 1H,  $^2J = 14.2$ ,  $^3J = 7.33$ ,  $-NHCH_2$ ), 4.50 [d, 1H,  $^3J = 11.1$  Hz,  $-CHCH(CH_3)_2$ ], 4.54 (d, 1H,  $^2J = 17.1$  Hz,  $-CH_2C_6H_5$ ), 4.69 (d, 1H,  $^2J = 17.1$  Hz,  $-CH_2C_6H_5$ ), 5.11 (s, 2H,  $-COOCH_2C_6H_5$ ), 6.87( $s_{br}$ , 1H,  $-NH$ ), 7.09 - 7.37 (m, 10H,  $-C_6H_5$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

18.96 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 19.65 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 22.49 ( $-COCH_3$ ), 23.28 [ $-C(CH_3)_2$ ], 23.69 [ $-C(CH_3)_2$ ], 26.93 [ $-CHCH(CH_3)_2$ ], 47.27 ( $-CH_2C_6H_5$ ), 49.78 ( $-NHCH_2$ ), 65.29 [ $-CHCH(CH_3)_2$ ], 69.05 ( $-OCOOCH_2$ ), 83.15 [ $-C(CH_3)_2$ ], 126.15, 127.19, 128.26, 128.36, 128.52, 128.58, 135.28, 137.2, 153.29 (O-CO-O), 170.33 ( $-NHCO$ ), 173.08 ( $-COCH_3$ ).

### 7.7.2 Basische Spaltungen der Ugi-Produkte

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

1 mmol Ugi-Produkt **213-216** werden in 10ml absoluten THF gelöst. Dazu fügt man 1.2 mmol (0.13g) Kalium-*tert.*-butylat und rührt für mehrere Stunden bei Raumtemperatur bis kein Edukt mehr detektiert wird. Der Reaktionsverlauf wird über Dünnschichtchromatographie verfolgt (H/EE = 1/1). Anschließend wird mit 1.2eq konz. HCl neutralisiert und mit zweimal 20ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 20ml gesättigter NaCl-Lösung rückextrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch.

#### 7.7.2.1 2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäuremethylester **217**

Es werden 1 mmol (0.38 g) Ugi-Produkt **213** in 10 ml abs. THF gelöst. Dazu gibt man 1.2 mmol (0.13 g) Kalium-*tert.*-butylat und rührt für 10 h bei RT.

Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt über Säulenchromatographie (1.5 cm Säulendurchmesser, 38 g Kieselgel, H/EE = 1/1).

MG: 263.33                      C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

Ausbeute: 171 mg (65%), gelbliches Öl

DC: R<sub>f</sub> = 0.5 (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI): m/z = 286 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (360.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

0.83 [d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.97 [d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.08 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2.34-2.37 [m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.06-4.10 [m, 1H, -CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.96 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.11-7.30 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR (90.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

18.71 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 19.77 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 21.94 (-COCH<sub>3</sub>), 27.49 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 49.04 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 51.59 (-COOCH<sub>3</sub>), 60.82 [-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 125.86, 127.26, 128.62, 136.87, 169.67 (-COOCH<sub>3</sub>), 172.08 (-COCH<sub>3</sub>).

#### 7.7.2.2 2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureethylester **218**

Es werden 1 mmol (0.39 g) Ugi-Produkt **214** in 10 ml absoluten THF gelöst. Dazu gibt man 1.2 mmol (0.13 g) Kalium-*tert.*-butylat und rührt für 10h bei RT. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch: 1.5 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1.

MG: 277.36                      C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

Ausbeute: 183 mg (66%), gelber Honig

DC: R<sub>f</sub> = 0.5 (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI): m/z = 300 [M+Na]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (360.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

0.89 [d, 3H,  $^3\text{J} = 6.8$  Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.98 [d, 3H,  $^3\text{J} = 6.4$  Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.14 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2.30-2.35 [m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.81 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.13-4.17 [m, 1H, -CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.59 (d, 1H,  $^2\text{J} = 13.5$  Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.9 (d, 1H,  $^2\text{J} = 13.5$  Hz, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.15 - 7.34 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR (90.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

13.89 (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.81 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 19.92 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 21.98 (-COCH<sub>3</sub>), 28.02 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 49.16 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 62.07 [-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 67.29 (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 125.89, 127.71, 128.67, 137.05, 170.5 (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 173.48 (-COCH<sub>3</sub>).

7.7.2.3 2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäureallylester **219**

Es werden 1 mmol (0.40 g) Ugi-Produkt **215** in 10 ml absoluten THF gelöst, 1.2 mmol (0.13 g) Kalium-*tert.*-butylat zugegeben und für 10 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt: 1.5 cm Säulendurchmesser, 30 Kieselgel, H/EE=2/1.

MG: 289.37

 $C_{17}H_{23}NO_3$ 

Ausbeute: 180 mg (63%), gelber Honig

DC:  $R_f = 0.4$  (H/EE = 2/1)HPLC-MS (ESI):  $m/z = 312.2 [M+Na]^+$ ,  $290.3 [M+H]^+$  $^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.83 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 0.92 [d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 2.0 (s, 3H,  $-COCH_3$ ), 2.25-2.29 [m, 1H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 4.02 [d, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $-CHCH(CH_3)_2$ ], 4.17 (dd, 2H,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^4J = 2.1$  Hz,  $CH_2CH=CH_2$ ), 4.51 (d, 1H,  $^2J = 14.1$  Hz,  $-CH_2C_6H_5$ ), 4.86 (d, 1H,  $^2J = 14.1$  Hz,  $-CH_2C_6H_5$ ), 5.12 (d, 1H,  $^3J = 10.4$  Hz,  $-CH_2CH=CH_2$ ), 5.19 (d, 1H,  $^3J = 12.2$  Hz,  $-CH_2CH=CH_2$ ), 5.66-5.71 (m, 1H,  $-CH_2CH=CH_2$ ), 7.07 - 7.26 (m, 5H,  $-C_6H_5$ ).

 $^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

18.7 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 19.71 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 21.9 ( $-COCH_3$ ), 27.87 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 49.08 ( $-CH_2C_6H_5$ ), 61.85 [ $-CHCH(CH_3)_2$ ], 65.56 ( $-COOCH_2$ ), 118.48 ( $-CH_2CHCH_2$ ), 125.82, 127.14, 128.54, 131.58, 136.98, 170.12 ( $-COO$ ), 171.99 ( $-COCH_3$ ).

7.7.2.4 2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-buttersäurebenzylester **220**

Es werden 1 mmol (0.45 g) Ugi-Produkt **216** in 10 ml absoluten THF gelöst und mit 1.2 mmol (0.13g) Kalium-*tert.*-butylat für 10 h bei RT gespalten.

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt: 1.5 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1.

MG: 339.43

 $C_{21}H_{25}NO_3$ 

Ausbeute: 200 mg (59%), gelber Honig

DC:  $R_f = 0.7$  (H/EE = 1/1)HPLC-MS (ESI):  $m/z = 362.4 [M+Na]^+$ ,  $340.2[M+H]^+$  $^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.99 [d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 1.07 [d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $-CH(CH_3)_2$ ], 2.14 (s, 3H,  $-COCH_3$ ), 2.42-2.47 [m, 1H,  $-CH(CH_3)_2$ ], 4.24 [d, 1H,  $^3J = 13.3$  Hz,  $-CHCH(CH_3)_2$ ], 4.45 (d, 1H,  $^2J = 14.9$  Hz,  $-NCH_2C_6H_5$ ), 4.8 (m, 2H,  $-COOCH_2C_6H_5$ ), 4.9 (d, 1H,  $^2J = 14.9$  Hz,  $-NCH_2C_6H_5$ ), 7.22 - 7.44 (m, 10H,  $-C_6H_5$ ).

 $^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

18.55 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 19.75 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 21.87 ( $-COCH_3$ ), 28.0 [ $-CH(CH_3)_2$ ], 49.39 ( $-NCH_2C_6H_5$ ), 62.17 [ $-CHCH(CH_3)_2$ ], 66.45 ( $-COCH_2C_6H_5$ ), 125.83, 126.79, 127.09, 128.1, 128.29, 128.53, 135.25, 136.9, 170.23 ( $-COOCH_2C_6H_5$ ), 171.99 ( $-COCH_3$ ).

#### 7.7.2.5 Variation der Basenstärke

##### Natriummethylat:

Es werden 1 mmol (0.38 g) Ugi-Produkt **213** in 10 ml trockenem THF gelöst, 1.2 mmol (65 mg) Natriummethylat zugeben und bei RT für 12 h gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt über DC mit H/EE = 1/1.

Anschließend wird mit konz. HCl neutralisiert und mit zweimal 20ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung rückextrahiert und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum restlos entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt: 1.5 cm Säulendurchmesser, 40 g Kieselgel, H/EE = 1/1.

MG: 263.33  $C_{15}H_{21}NO_3$

Ausbeute: 170 mg (65%), gelber Honig

DC:  $R_f = 0.5$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 286 [M+Na]^+$ .

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

analog 7.2.2.1

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

analog 7.2.2.1

#### DBU:

Es werden 1 mmol (0.38 g) Ugi-Produkt **213** in 10 ml trockenem Ether gelöst, 1.2 mmol (183 mg) DBU zugeben und bei RT für 12h gerührt. Kontrolle über DC mit H/EE = 1/1.

Anschließend wird mit konz. HCl neutralisiert und mit zweimal 20ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung rückextrahiert und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wird im Vakuum das Lösungsmittel restlos entfernt.

Die HPLC-MS-Analyse ergab eine Produktausbeute von ca. 5%.

MG: 263.33  $C_{15}H_{21}NO_3$

Ausbeute: <5% (HPLC-MS)

DC:  $R_f = 0.4$  (H/EE = 1/1)

HPLC-MS: (ESI):  $m/z = 347.7 [M+H]^+$ ,  $379 [Edukt+H]^+$

#### Triethylamin/Diisopropylethylamin:

Es werden der DBU-Spaltung analoge Reaktionen durchgeführt, wobei kein Spaltprodukt detektiert werden kann.



### 7.7.3 1,4-Benzodiazepin-2,5-dione

#### 7.7.3.1 3-Isopropyl-4-*N*-benzyl-1,4-benzodiazepin-2,5-dion **221**

Es werden 2 mmol (0.21 g) Benzylamin und 2 mmol Isobutyraldehyd (0.14 g) bei RT für 1 h in 10 ml absoluten Methanol vorkondensiert. Man gibt 2 mmol (0.31 g) 1,1-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-methylcarbonat **162** und 2 mmol (0.27 g) Anthranilsäure zu und rührt für 15 h bei RT. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölartige gelbe Rückstand wird in 10 ml trockenem THF gelöst und es werden 3 mmol Kalium-*tert.*-Butylat (0.34 g) zugegeben. Die zunächst eintretende rote Färbung verschwindet wieder. DC-Kontrolle mit H/EE = 1/1. Nach 12 h Reaktionsdauer bei RT wird mit konz. HCl neutralisiert und mit zweimal 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt.

Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt über eine säulenchromatographische Trennung: 1.5 cm Säulendurchmesser, 44 g Kieselgel, H/EE = 4/1.

MG: 308.373

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 3.18 g (54%).

DC: R<sub>f</sub> = 0.1 (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI): m/z = 331 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 309 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

0.7 [d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.82 [d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.73-1.77 [m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.65 [d, 2H, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, -CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.39 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.36 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.89 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.08 - 7.37 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.01 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.84 (s, 1H, -NH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

19.14 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 19.34 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 27.33 [-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 55.16 (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 71.26 [-CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 119.95, 124.47, 126.44, 127.57, 128.35, 128.42, 131.15, 132.3, 134.75, 136.26, 166.05 (-NHCOCH), 172.15 (-CCONCH<sub>2</sub>).

## 7.8 Tetrazolopiperazine durch den Einsatz von 2-Isocyanoethyltosylaten in der U-5C-4CR

### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Es werden 3 mmol Aldehyd und 3 mmol Aminkomponente in 10 ml MeOH gelöst und für 2 h bei RT zum Imin vorkondensiert. Anschließend gibt man 4.2 mmol (0.95 g) 2-Isocyanoethyltosylat und 4.2 mmol (0.48 g) Trimethylsilylazid zu und rührt solange bei RT, bis kein Imin mehr vorhanden ist. Der Nachweis erfolgt durch DC-Kontrolle. Das MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 20 ml DCM gelöst. Man wäscht die organische Phase zweimal mit 20 ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit 20 ml einer gesättigten NaCl-Lösung, trocknet über MgSO<sub>4</sub>, filtriert ab und entfernt das DCM wiederum am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (Säulendurchmesser 4 cm, Kieselgel 60, 0.04 - 0.063mm).

### 7.8.1 7-Benzyl-8-isopropyl-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **223**

Es werden 3 mmol (0.32 g) Benzylamin und 3 mmol (0.22 g) Isobutyraldehyd eingesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über 70 g Kieselgel mit H/EE = 1/1.

MG: 257.34 g/mol  $C_{14}H_{19}N_5$

Ausbeute: 0.30 g (39%), weißer Feststoff

DC:  $R_f = 0.6$  (H/EE=1/1)

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 258.1 [M+H]^+$ ,  $280.1 [M+Na]^+$

$^1H$ -NMR (360,13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.97 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 1.20 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 2.18 (dq, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $CHCHMe_2$ ), 2.99 (dt, 1H,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^2J = 13.7$  Hz,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 3.34 (ddd, 1H,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^2J = 13.7$  Hz,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 3.64 (d; 1H,  $^2J = 13.4$  Hz,  $C_6H_5CH_2$ ), 3.83 (d, 1H,  $^2J = 13.4$  Hz,  $C_6H_5CH_2$ ), 3.74 (d, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $CHCHMe_2$ ), 4.29 (dt, 1H,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 4.45 (ddd, 1H,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 7.28 - 7.35 (m, 5H,  $C_6H_5$ ).

$^{13}C$ -NMR (90.55 MHz,  $CDCl_3$ ):

18.44 ( $CH_3$ ), 19.83 ( $CH_3$ ), 31.09 ( $CHMe_2$ ), 42.36 ( $RNCH_2CH_2NR$ ), 43.50 ( $RNCH_2CH_2NR$ ), 57.78 ( $C_6H_5CH_2$ ), 62.31 ( $CHCHMe_2$ ), 127.71, 128.53, 128.70, 137.30 ( $C_6H_5$ ), 152.18 ( $R_2C=NR$ ).

Die zugehörigen Spektren befinden sich im Anhang 9.

### 7.8.2 8-Isopropyl-7-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **224**

Es werden 3 mmol (0.45 g) 4-Aminobenzoesäuremethylester und 3 mmol (0.22 g) Isobutyraldehyd eingesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über 70 g Kieselgel mit H/EE = 1/1.

MG: 301.35 g/mol  $C_{15}H_{19}N_5O_2$

Ausbeute: 0.66 g (73%), weißer Feststoff

$R_f$ -Wert: 0.5 (H/EE = 1/1)

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 302.4 [M+H]^+$ ,  $324.3 [M+Na]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

0.90 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.05 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.29-2.37 (m, 1H,  $\text{CHCHMe}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.32 - 4.37 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 4.54 - 4.61 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 4.62 - 4.69 (m, 1H,  $\text{CHCHMe}_2$ ), 6.57 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.7$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.77 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.7$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

18.82 ( $\text{CH}_3$ ), 19.34 ( $\text{CH}_3$ ), 32.91 ( $\text{CHMe}_2$ ), 46.76 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 51.73 ( $\text{COOCH}_3$ ), 54.42 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 66.68 ( $\text{CHCHMe}_2$ ), 112.33, 120.47, 131.82, 150.01 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 155.83 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$ ), 166.96 (s,  $\text{COOMe}$ ).

### 7.8.3 7-Benzyl-8-(4-methoxyphenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **225**

Es werden 3 mmol (0.32 g) Benzylamin und 3 mmol (0.41 g) 4-Methoxybenzaldehyd eingesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über 80 g Kieselgel mit  $\text{H/EE} = 1/1$ .

MG: 321,39 g/mol  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$

Ausbeute: 0.40 g (42%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.4$  ( $\text{H/E} = 1/1$ )

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 322.3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $344.1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.31-3.40 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (d, 1H,  $^2\text{J} = 13.1$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ), 3.94 (d, 1H,  $^2\text{J} = 13.1$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ), 4.39 - 4.55 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 4.88 (s, 1H,  $\text{CHC}_6\text{H}_4$ ), 6.93 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.40 - 7.62 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.21 - 7.39 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

45.03 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 45.97 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 55.32 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.22 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ), 62.28 ( $\text{CHC}_6\text{H}_4$ ), 114.49, 127.70, 128.63, 128.76, 129.71, 129.92, 130.35, 137.28, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 154.01 (s,  $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$ ).

#### 7.8.4 7-Benzyl-8-(4-methoxycarbonylphenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **226**

Es werden 3 mmol (0.32 g) Benzylamin und 3 mmol (0.49 g) 4-Methoxycarbonylbenzaldehyd eingesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über 80 g Kieselgel mit  $\text{H}/\text{EE} = 1/1$ .

MG: 349.40 g/mol  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$

Ausbeute: 0.50 g (48%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.4$  ( $\text{H}/\text{EE}=1:1$ )

$^1\text{H}$ -NMR (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.85 - 2.96 (m, 1H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 3.33 - 3.41 (m, 1H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 3.43 (d, 2H,  $^2\text{J} = 13.4$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.27 - 4.58 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 5.00 (s, 1H,  $\text{CHC}_6\text{H}_4$ ), 7.23 - 7.36 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.56 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.07 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

44.77 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 45.79 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 52.11 ( $\text{CH}_3$ ), 57.33 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ), 62.08 ( $\text{CHC}_6\text{H}_4$ ), 127.82, 128.54, 128.69, 129.82, 130.31, 130.50, 136.64, 141.99 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 152.73 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$ ), 166.42 ( $\text{COOMe}$ ).

### 7.8.5 7-Benzyl-8-(4-tert-butoxycarbonylamino-phenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **227**

Es werden 3 mmol (0.32 g) Benzylamin und 3 mmol (0.66 g) 4-*N*-Boc-aminobenzaldehyd eingesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über 80 g Kieselgel mit H/EE = 1/1.

MG: 406.49 g/mol  $C_{22}H_{26}N_6O_2$

Ausbeute: 0.60 g (49%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.3$  (H/EE=1/1)

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 407.2 [M+H]^+$ ,  $429.1 [M+Na]^+$ .

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

1.43 (s, 9H,  $[C(CH_3)_3]$ ), 2.70 - 2.81 (m, 1H,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 3.24 - 3.31 (m, 1H,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 3.29 (d, 1H,  $^2J = 13.4$  Hz,  $C_6H_5CH_2$ ), 3.83 (d, 1H,  $^2J = 13.4$  Hz,  $C_6H_5CH_2$ ), 4.15 - 4.45 (m, 2H,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 4.80 (s, 1H,  $CHC_6H_4$ ), 6.63 (s, 1H, NH), 7.21 - 7.38 (m, 9H,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90MHz,  $CDCl_3$ ):

28.32  $[C(CH_3)_3]$ , 45.08 ( $RNCH_2CH_2NR$ ), 45.80 ( $RNCH_2CH_2NR$ ), 57.26 ( $C_6H_5CH_2$ ), 62.11 ( $CHC_6H_4$ ), 80.73  $[C(CH_3)_3]$ , 118.92, 127.78, 128.69, 128.73, 129.20, 130.03, 137.19, 139.04 ( $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ), 152.69 ( $R_2C=NR$ ), 153.50 (COOR).

### 7.8.6 8-Isopropyl-7-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **228**

Es werden 3 mmol (0.45 g) Anthranilsäuremethylester und 3 mmol (0.22 g) Isobutyraldehyd eingesetzt. Das Produkt fällt als weißer Feststoff an. Dieser wird abgesaugt und mit Ether gewaschen.

MG: 301.35 g/mol  $C_{15}H_{19}N_5O_2$

Ausbeute: 0.68 g (75%), weißer Feststoff

DC:  $R_f = 0.5$  (H/EE=1/1)

MS (ESI):  $m/z = 302.3 [M+H]^+$ ,  $324.2 [M+Na]^+$

$^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ ):

0.94 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 1.18 (d; 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 2.36-2.39 (m, 1H,  $CHMe_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 4.28 - 4.42 (m, 2H,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 4.51 - 4.70 (m, 2H,  $RNCH_2CH_2NR$ ), 4.80 (t, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $CHCHMe_2$ ), 6.53 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $C_6H_4$ ), 6.65 - 6.72 ( $C_6H_4$ ), 7.93 - 7.97 [m, 1H, ( $C_6H_4$ ), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $C_6H_4$ ).

$^{13}C$ -NMR (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):

19.32 ( $CH_3$ ), 19.57 ( $CH_3$ ), 33.09 ( $CHMe_2$ ), 46.62 ( $RNCH_2CH_2NR$ ), 51.85 ( $COOCH_3$ ), 55.28 ( $RNCH_2CH_2NR$ ), 66.21 ( $CHCHMe_2$ ), 111.13, 111.57, 116.79, 131.92, 135.19, 149.23 ( $C_6H_4$ ), 155.78 ( $R_2C=NR$ ), 169.20 ( $COOMe$ ).

### 7.8.7 7-(2,2-Dimethoxyethyl)-8-phenyl-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **229**

Es werden 3 mmol (0.32 g) 2,2-Dimethoxyethylamin und 3 mmol (0.32 g) Benzaldehyd eingesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über 70 g Kieselgel mit H/EE = 1/1.

MG: 289.34 g/mol  $C_{14}H_{19}N_5O_2$

Ausbeute: 0.43 g (50%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.6$  (H/EE=1/1)

MS (ESI):  $m/z = 290.3 [M+H]^+$ ,  $312.2 [M+Na]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.62 - 2.81 [m, 2H,  $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2$ ], 3.05 - 3.15 (m, 1H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 3.58 - 3.67 (m, 1H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 3.21 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.38 - 4.43 [m, 1H,  $(\text{MeO})_2\text{CH}$ ], 4.47 - 4.59 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 5.07 (s, 1H,  $\text{CHC}_6\text{H}_5$ ), 7.26 - 7.40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

44.80 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 47.22 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 53.48 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.03 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 54.65 [ $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2$ ], 62.56 ( $\text{CHC}_6\text{H}_5$ ), 104.08 [ $(\text{MeO})_2\text{CH}$ ], 128.62, 128.82, 128.99, 136.80 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 153.32 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$ ).

7.8.8 7-(2-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-methoxyphenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **230**

Es werden 3 mmol (0.45 g) Anthranilsäuremethylester und 3 mmol (0.41 g) 4-Methoxybenzaldehyd eingesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über 70 g Kieselgel mit H/EE = 1/1.

MG: 365.39 g/mol  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$

Ausbeute: 0.55 g ( 56%), gelbes Öl

DC:  $R_f = 0.4$  (H/EE=1/1)

MS (ESI):  $m/z = 366.5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $388.4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.20 - 4.24 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 4.40 - 4.44 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 6.09 (s, 1H,  $\text{CHC}_6\text{H}_4$ ), 6.83 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 7.46 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 7.19 - 7.28 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe}$ ).



$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

46.42 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 51.73 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 51.81 ( $\text{COOCH}_3$ ), 55.30 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.39 ( $\text{CHC}_6\text{H}_4$ ), 111.74, 112.06, 114.91, 116.99, 130.04, 131.62, 131.88, 134.92, 148.51, 160.07 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 156.08 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$ ), 169.02 ( $\text{COOMe}$ ).

### 7.8.9 7-(2,2-Dimethoxyethyl)-8-(4-methoxycarbonylphenyl)-tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]piperazin **231**

Es werden 3 mmol (0.32 g) 2,2-Dimethoxyethylamin und 3 mmol (0.49 g) 4-Formyl-benzoesäuremethylester eingesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt über 80 g Kieselgel mit  $\text{H/EE} = 1/3$ .

MG: 347,38 g/mol  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$

Ausbeute: 0.70 g (67%), gelbes Öl

$R_f = 0.4$  ( $\text{H/EE} = 1/3$ )

HPLC-MS (ESI):  $m/z = 348.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $370.1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H}$ -NMR (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.72 - 2.76 [m, 2H,  $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2$ ], 3.09 - 3.19 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.38 - 4.46 [m, 1H,  $(\text{MeO})_2\text{CH}$ ], 4.48 - 4.60 (m, 2H,  $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 5.18 (s, 1H,  $\text{CHC}_6\text{H}_4$ ), 7.47 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.05 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

44.77 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 47.24 ( $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ ), 52.26 ( $\text{COOCH}_3$ ), 53.63  $[(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2]$ , 54.18 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.63 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.94 ( $\text{CHC}_6\text{H}_4$ ), 103.80  $[(\text{MeO})_2\text{CH}]$ , 128.63, 130.17, 130.20, 141.91 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 152.63 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$ ), 166.58 ( $\text{COOMe}$ ).

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, Gordon, E. M. J. *Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233.
- [2] E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385.
- [3] A. Dömling, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **1998**, *1*, 1.
- [4] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300.
- [5] D. Lee, J. K. Sello, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709.
- [6] J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133.
- [7] R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471.
- [8] Borman, C & EN **1997**, 43.
- [9] R. Felder, *Chimia* **1994**, *48*, 531.
- [10] L. Weber, S. Wallbaum, C. Broger, K. Gubernator, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2280.
- [11] R. Pavia, T.K. Sawyer, W.H. Moos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 387.
- [12] S. W. Kim, M. Bauer, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6993.
- [13] O. Lack, L. Weber, *Chimia* **1996**, *50*, 445.
- [14] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [15] A. Demharter, W. Hörl, E. Herdtweck, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 173.
- [16] „Towards the ideal synthesis“: P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 795.
- [17] L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, *3*, 366.
- [18] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574.
- [19] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842.
- [20] U. Schöllkopf, P. H. Porsch, H. H. Lau, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *95*.
- [21] U. Schöllkopf, P. H. Porsch, H. H. Lau *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *9*, 1444.
- [22] A. Dömling, K. Illgen, *Synthesis*, *in press*.

- [23] J. Kolb, B. Beck, M. Almstetter, S. Heck, E. Herdtweck, A. Dömling, *Molec. Div.* **2003**, *6*, 297.
- [24] B. Henkel, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2219.
- [25] B. Henkel, M. Sax, A. Dömling, *Synlett* **2003**, 2410.
- [26] B. Henkel, M. Sax, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7015.
- [27] B. Henkel, M. Sax, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3679.
- [28] B. Henkel, B. Westner, A. Dömling, *Synlett* **2003**, *15*, 2410.
- [29] T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297.
- [30] R. J. Bergeron, St. J. Kline *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4489.
- [31] P. Wipf, Ch. P. Miller *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975.
- [32] M. C. Pirrung, L. N. Tumey, Ch. R. H. Raetz, J. E. Jackman, K. Snehalatha, A. L. McClarren, C. A. Fierke, St. L. Gantt, K. M. Rusche *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4359.
- [33] J. D. White, R. J. Butlin, H. G. Hahn, A. T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8595.
- [34] M. P. Foster, G. P. Concepcion, Ch. M. Ireland *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6671.
- [35] G. Pattenden, *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 607.
- [36] D. Backhaus, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2087.
- [37] M. A. Ciufolini, Y. C. Shen *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3804.
- [38] P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz, C. Sttani, R. Bonfichi, E. Selva, S. Lociuoro, E. Restelli, R. Ciabatti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4867.
- [39] Ch. J. Moody, E. J. Swann, *Med. Chem.* **1995**, *38*, 1039.
- [40] R. S. Roy, A. M. Gehring, J. C. Milne, P. J. Belshaw, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.
- [41] J. Ogino, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. D. Smith, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 581.
- [42] G. Serra, G. Mahler, E. Manta *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035.
- [43] E. Aguillar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2473.
- [44] D. Faulkner, *J. Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155.
- [45] P. Crews, Y. Kakou, E. Quiñoà, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365.
- [46] L. Somogyi, G. Haberhauer, Jr. J. Rebek, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1699.

- [47] G. Haberhauer, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3209.
- [48] T. Suzuki, A. Nagasaki, K. Okumura, Ch. Shin, *Heterocycles* **2001**, 55, 835.
- [49] A. Nagasaki, Y. Adachi, Y. Yonezawa, Ch. Shin, *Heterocycles* **2002**, 60, 321.
- [50] J. Clough, S. Chen, E. M. Gordon, C. Hackbarth, St. Lam, J. Trias, R. J. White, G. Candiani, St. Donadio, G. Romano, R. Ciabatti, J. Jacobs, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3409.
- [51] J. Bower, M. Drysdale, R. Hebdon, A. Jordan, G. Lentzen, N. Matassova, A. Murchie, J. Powles, St. Roughley, *Bioorg. & Med. Chem.* **2003**, 13, 2455.
- [52] F. Sasse, H. Steinmetz, J. Heil, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 879.
- [53] U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 351.
- [54] Y. Ito, I. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *Synth. Comm.* **1974**, 4, 97.
- [55] D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1974**, 86 (24), 878.
- [56] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 116.
- [57] U. Schöllkopf, R. Schröder, E. Blume, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 130.
- [58] U. Schöllkopf, F. Gerhart, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 842.
- [59] R. A. Olofson, C. M. Dougherty, *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, 95, 582.
- [60] D. Seebach, D. Enders, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 1.
- [61] I. Ugi, "Isonitrile Chemistry", *Academic Press New York*, **1971**.
- [62] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Offermann, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 492.
- [63] I. Ugi, R. Meyer, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702.
- [64] W. R. Hertler, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1221.
- [65] R. Appel, R. Kleinstück, K. D. Ziehn, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 143.
- [66] H. M. Walborsky, G. E. Niznik, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 187.
- [67] W. P. Weber, G. W. Gokel, *Tetrahedron Letters* **1972**, 1637.
- [68] W. P. Weber, G. W. Gokel, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587.

- [69] A. W. Hofmann, *Ann. Chem. Pharm.* **1867**, 144, 114.
- [70] U. Schöllkopf, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 483.
- [71] M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5935.
- [72] D. A. Horne, K. Yakushijin, G. Büchi, *Heterocycles*, **1994**, 39 (1), 139.
- [73] A. M. Leusen, B. E. Hoogenboom, H. Siderius, *Tetrahedron Letters*, **1972**, 23, 2369.
- [74] U. Schöllkopf, R. Schröder, *Angew. Chem.* **1972**, 84 (7), 289.
- [75] D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Org. Reactions* **2001**, 57, 417.
- [76] U. Schöllkopf, F. Gerhart, I. Hoppe, R. Harms, K. Handtke, K. H. Scheunemann, E. Eilers, E. Blume, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 183.
- [77] D. Hoppe, U. Schöllkopf, *Liebigs. Ann. Chem.* **1972**, 763, 1.
- [78] W. A. Böll, F. Gerhart, A. Nürrenbach, U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 482.
- [79] M. Umkehrer, *Diplomarbeit* **2002**, Technische Universität München.
- [80] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, 32, 563.
- [81] I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *Res. Adv. In Organic Chem.* **2000**, 1, 91.
- [82] A. Dömling, Dissertation **1994**, Technische Universität München.
- [83] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 4255.
- [84] A. Laurent, C. F. Gerhart, *Ann. Chemie et Physique* **1883**, 66, 181.
- [85] A. Strecker, *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
- [86] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- [87] B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 15, 1499, 2706.
- [88] P. Bignelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
- [89] H. T. Bucherer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* [N.F.] **1934**, 140, 291.
- [90] F. Asinger, M. Thiel, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 667.
- [91] F. Asinger, H. Offermanns, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 907.
- [92] I. U. Khand G. R. Knox, P. L. Pausen, W. R. Watts, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 36.
- [93] N. E. Schorc, *Org. React.* **1990**, 40, 1.
- [94] W. Reppe, „Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Acetylens und Kohlenmonoxid“ **1949**, Springer, Berlin.

- [95] M. Tramontoni, *Synthesis*, **1973**, 703.
- [96] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
- [97] M. Passerini, R. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964.
- [98] I. Ugi, B. Ebert, W. Hörl, *Chemosphere* **2001**, *43*, 75.
- [99] X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.
- [100] Y. Feng, M. Pattarawarapan, Z. Wang, K. Burgess, *Org. Lett.* **1999**, *64*, 9175.
- [101] B. Beck, Dissertation **2004**, Technische Universität München.
- [102] B. Beck, G. Larbig, B. Mejat, M. Magnin-Lachaux, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.
- [103] D. L. Wright, C. V. Robotham, K. Aboud, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943.
- [104] P. Tempest, V. Ma, M. Kelly, W. Jones, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963.
- [105] B. Beck, M. Maging-Lachaux, E. Herdtweck, A. Dömling, *Organic Letters*, **2001**, *3*, 2875.
- [106] P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M. G. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 4959.
- [107] S. J. Park, G. Keum, S. B. Kang, H. Y. Koh, Y. B. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7109.
- [108] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 634.
- [109] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *Synthesis* **1993**, 783.
- [110] I. Ugi, R. Meyer, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- [111] I. Ugi, A. Demharter, W. Hörl, Th. Schmid, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657.
- [112] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem Ber.* **1961**, *94*, 2802.
- [113] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8.
- [114] I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl, „*Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity for Synthetic Efficiency, Vol. II*” **1991**, B. M. Trost, C. H. Heathcock, Pergamon Press, Oxford.

- [115] W. Lieke, *Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
- [116] A. Gautier, *Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.
- [117] H. Lindemann, L. Wiegrebe, *Chem. Ber.* **1930**, 63, 1650.
- [118] H. L. Jackson, B. C. McKusick, *Org. Syn. Coll. IV* **1963**, 438.
- [119] I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, 18, 115.
- [120] I. Ugi, U. Fetzer, U. Ebholzer, H. Knupfer, K. Offermann, in W. Foerst (Ed.) „*Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*“ **1966** Vol. IV, Verlag Chemie, Weinheim, 37.
- [121] G. Skorna, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 67.
- [122] H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 922.
- [123] I. Ugi, R. Meyer, M. Lipinski, F. Bodesheim, F. K. Rosendahl, *Org. Syn.* **1961**, 41, 13.
- [124] I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 7, 8.
- [125] J. Kolb, *Dissertation* **2001**, Technische Universität München.
- [126] I. Ugi, G. Kaufhold, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 709, 11.
- [127] S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, 3, 424.
- [128] B. Henkel, B. Beck, B. Westner, B. Mejat, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8947.
- [129] J. Kolb, B. Beck, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6897.
- [130] H. H. Lau, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2093.
- [131] H. Allgeier, *Europ. Pat. Appl.* EP0248414A2, **1987**; *Chem Abstr.* **1987**, 108, 112460.
- [132] C. J. Helai, J. C. Lucas, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4133.
- [133] H. Bienaymé, K. Bouzid, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2735.
- [134] K. Illgen, S. Nerdinger, T. Fuchs, C. Friedrich, L. Weber, E. Herdtweck, *Synlett* **2004**, 53.
- [135] H. Bienaymé, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4255.
- [136] P. Zubrzak, K. Kociolek, M. Smoluch, J. Silberring, M. L. Kowalski, B. Szkudlinska, J. Zabrocki, *Acta Biochimica Polonica* **2001**, 48, 1151.
- [137] Y. Momose, T. Maekawa, H. Odaka, H. Ikeda, T. Sohida, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 100.

- [138] B. G. Davis, T. W. Brandstetter, L. Hackett, B. G. Winchester, R.J. Nash, A. A. Watson, R. C. Griffiths, C. Smith, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4489.
- [139] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734.
- [140] H. Gröger, M. Hatam, J. Kintscher, J. Martens, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3383.
- [141] A. M. Strocker, T. A. Keating, P. A. Tempest, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1149.
- [142] A. M. M. Mjalli, S. Sarshar, T. J. Baiga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2943.
- [143] T. Lindhorst, H. Bock, I. Ugi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411.
- [144] H. Hatanaka, I. Ishimura, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4837.
- [145] H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* **1981**, 385.
- [146] J. Mayer, *Diplomarbeit* **2004**, Technische Universität München.
- [147] J. Geller, I. Ugi, *Chem. Scr.* **1983**, *22*, 85.
- [148] P. Bukall, I. Ugi, *Heterocycles* **1981**, *15*, 381.
- [149] C. F. Hoyng, A. D. Pateöl, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4795.
- [150] K. Tsuchida, K. Ikeda, Y. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2748.
- [151] I. Ugi, A. Arora, H. Burghard, G. Eberle, H. Eckert, G. George, G. Gokel, H. Herlinger, E. von Hinrichs, P. Hoffmann, H. Klusacek, H. L. Lam, D. Marquarding, H. S. Nah, K. Offeremann, D. Rehn, S. Stüber, M. Tamasi, R. Urban, L. Wackerle, S. Zahr, H. v. Zychlinsky in *Peptides 1974* (Hrsg.: Y. Wolman), Wiley, New York, **1975**, S. 71.
- [152] M. Waki, Y. Minematsu, J. Meienhofer, N. Izumiya, *Chem. Lett.* **1979**, 823.
- [153] I. Ugi, K. Offermann, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2996.
- [154] M. Waki, J. Meienhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075.
- [155] J. Yoshimura, M. Yamaura, T. Suzuki, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1983**, 1001.
- [156] Th. Nixey, P. Tempest and Ch. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637.
- [157] Ch. Hulme, J. P. Peng, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227.



- [158] Ch. Hulme, J. Peng, B. Louridas, P. Menard, P. KV. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8047.
- [159] Ch. Hulme, M. M. Morrisette, F. A. Volz, Ch. J. Burns, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1113.
- [160] O. H. Oldenzien, A. M. van Leusen; *Tetrahedron Lett.* **1974**; 2, 163.
- [161] K. L. Dueholm, M. Egholm, O. Buchardt, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, 25, 457.
- [162] R. Roopa, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4150.
- [163] K. Nunami, M. Yamada, T. Fukui, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7635.
- [164] M. Yamada, T. Fukui, K. Nunami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 257.
- [165] U. Schöllkopf, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 1102.
- [166] D. S. Matteson, R. A. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3761.
- [167] Patent: PCT/US94/08141.
- [168] Patent: WO 2004/009565 A3.
- [169] D. H. Ripin, D. A. Evans, <http://daecr1.harvard.edu/pka/pka.html>.

## 9 Anhang

