



DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von
Isothiocyanaten mit Lithiumorganyle“

verfasst von / submitted by

Sandra Safranek

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt / A 449
degree programme code as it
appears on the student record
sheet:

Studienrichtung lt. Studienblatt / Pharmazie
degree the programme as it appears
on the student record sheet :

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer

Alles hat seine Zeit

Prediger 3

Danksagungen

Mein Dank gilt all jenen, die mich in den letzten Monaten sowie Jahren begleitet, gestützt, motiviert, wenn nötig aber auch gebremst haben.

Besonderen Dank möchte ich ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer für die liebevolle, geduldige, hervorragende fachliche Betreuung aussprechen. Durch sein überdurchschnittliches Engagement gab es ein sehr entspanntes Arbeitsklima.

Des Weiteren danke ich ihm auch für die Auswertung der NMR-Spektren.

Ich danke auch von Herzen M. Sc. Laura Castoldi für ihre großartige fachliche Unterstützung beim praktischen Teil, beim Verfassen der Arbeit und für die liebe motivierende Arbeitsweise.

Zudem danke ich Dr. Vittorio Pace, der das Voranschreiten der Arbeit und die daraus entstandene Publikation maßgeblich unterstützt hat.

Danke an ao. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Mag. pharm. Norbert Haider, der eine besondere Unterstützung im Rahmen der EDV war.

Danke an alle Mitarbeiter der Universität, die mir bei Aufnahmen von Spektren geholfen haben.

Danke an Familie, Freunde und KollegInnen, die mir immer viel Mut gemacht haben und mich unterstützt haben, die Ruhe zu bewahren und einfach weiterzumachen.

Danke an meine Eltern, die mich nicht nur finanziell überaus unterstützt haben.

Praise the Lord

INHALTSVERZEICHNIS:

1 Einleitung und Problemstellung	5
1.1 Struktur und Eigenschaften von Thioamiden	5
1.2 Verwendung in der Synthesechemie	6
1.3 Verwendung in der pharmazeutischen Chemie	7
1.3.1 Antituberkulotika	7
1.3.2 Thyreostatika	8
1.3.3 Antimykotikum	9
1.3.4 Cytostatika	9
1.3.5 Aldosereduktaseinhibitor	10
1.3.6 Anästhetikum	11
1.4 Literaturbekannte Methoden zur Herstellung von Thioamiden	12
1.4.1 Schwefelung von Carboxamiden	12
1.4.2 Addition von Kohlenstoffnukleophilen an Isothiocyanate	13
1.4.3 Reaktion von nukleophilen Aminen mit thioacylierendem Reagenz	14
1.4.4 Thiolyse von Nitrilen	15
1.5 Problemstellung	16
2 Eigene Untersuchungen zur Synthese von sekundären Thioamiden durch Reaktion von Lithiumorganylen mit Isothiocyanaten	17
2.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen	18
2.2 Eigene Synthesen	20
2.2.1 Reaktionen von aliphatischen Isothiocyanaten mit aliphatischen Lithiumorganylen	21
2.2.2 Reaktionen von aromatischen Isothiocyanaten mit aliphatischen Lithiumorganylen	25
2.2.3 Reaktionen von aliphatischen Isothiocyanaten mit aromatischen Lithiumorganylen	29
2.2.4 Reaktionen von aromatischen Isothiocyanaten mit aromatischen Lithiumorganylen	32
3 Experimenteller Teil	35
4 Zusammenfassung	60
5 Literaturverzeichnis	61
6 Anhang	64

1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Diese Arbeit behandelt die Synthese von sekundären Thioamiden durch Addition von Lithiumorganylen an Isothiocyanate in Cyclopentylmethylether (CPME). Thioamide spielen in der pharmazeutischen Chemie eine wesentliche Rolle, daher soll zu Beginn deren Bedeutung und Anwendung kurz zusammengefasst werden.

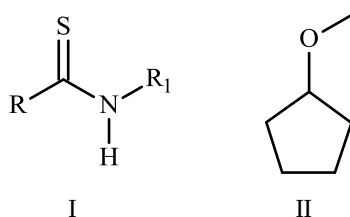


Abb. 1: Sekundäres Thioamid (I) und Cyclopentylmethylether (II)

1.1 Struktur und Eigenschaften von Thioamiden

Analog zu Carboxamiden zeigen Thioamide bei Raumtemperatur eine eingeschränkte Rotation an der N-C(=S) Bindung, die jedoch wesentlich größere Energiebarrieren aufweisen, als die analogen Oxo-Verbindungen¹. Die Resonanzstabilisierung führt dazu, dass die C-N-Bindung partiellen Doppelbindungscharakter bekommt. Dies bedeutet, dass keine der mesomeren Formen alleine, also weder eine Einfach-, noch eine Doppelbindung vorliegt, sondern eine Mischung die Realität ist. Die ausgeprägte Resonanzstabilisierung im Thioamid-Teil, die durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffs entsteht, wird durch die hohe Polarisierbarkeit des Schwefelatoms verstärkt².

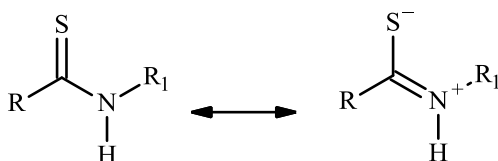


Abb. 2: Sekundäres Thioamid in 2 möglichen mesomeren Grenzstrukturen

Die NMR-Spektren zeigen teilweise zwei verschiedene Signal-Sets, was auf die gleichzeitige Anwesenheit von E- und Z-Form zurückgeführt werden kann. In den Fällen, in denen beide Isomere detektiert werden, ist die Z-Form in der Regel vorherrschend.

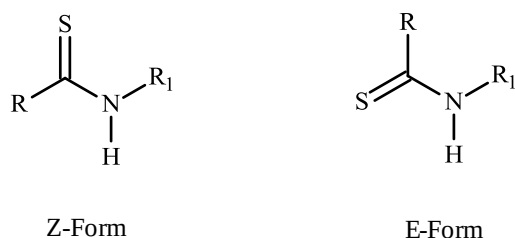


Abb. 3: Sekundäres Thioamid in E- bzw. Z-Form

Thioamide stellen eine wichtige Klasse von organischen Molekülen dar, welche sich in chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften von den korrespondierenden Carboxamiden unterscheiden³. Es ist von ihnen eine größere chemische Reaktivität und biologische Aktivität zu erwarten, da sie stark ausgeprägte Wasserstoffbrückendonator- und schwach ausgeprägte Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaften aufweisen⁴.

Sie besitzen im Gegensatz zu anderen Thiocarbonylderivaten attraktive Eigenschaften, wie Stabilität, Kristallisierbarkeit und Abwesenheit von offensivem Geruch⁵.

1.2 Verwendung in der Synthesechemie

Die wichtigste Verwendung der Thioamide ist deren Einsatz als Synthesebausteine bei Heterocyclen-Synthesen.

Als ein Vertreter sei hier die Hantzsche Thiazolsynthese genannt, welche eine Reaktion aus Thioamiden mit Halogenketonen ist⁶. Der erste Reaktionsschritt ist dabei eine nukleophile Substitution und darauf folgend eine Kondensationsreaktion unter Bildung des 5-gliedrigen Ringes. Es entsteht das häufig auch in Arzneistoffen (wie Antibiotika) vorkommende Strukturelement des Thiazols⁷.

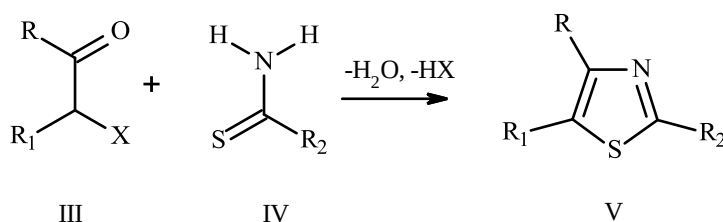
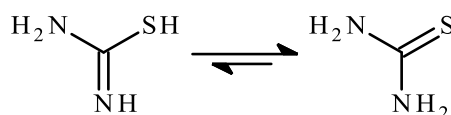


Abb. 4: Hantzsche Thiazolsynthese

Thioharnstoff

Thioharnstoff tritt in wässrigen Lösungen in zwei tautomeren Formen auf, wobei die Thionform überwiegt⁸.



VI

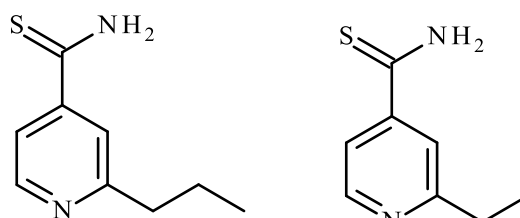
Abb. 5: Thioharnstoff

Die Verwendung erfolgt in der Synthesechemie als Komplexbildner. Darüber hinaus ist der Einsatz sehr vielfältig. Verschiedene Arzneistoffe, wie Thyreostatika, beinhalten die Struktur des Thioharnstoffes.

1.3 Verwendung in der pharmazeutischen Chemie

Thioamide kommen in Strukturen von Arzneistoffen sehr verschiedener Anwendungsgebiete vor. Thioamid-Partialstrukturen kommen in Thyreostatika, Antituberkulotika, Antimykotika, Narkose- und Schlafmittel, sowie in Zytostatika vor. Die analogen Carboxamide finden hingegen meist keine medizinische Anwendung⁹.

1.3.1 Antituberkulotika



VII

VIII

Abb. 6: Protionamid (VII), Ethionamid (VIII)

Protionamid (Isoprodian®) (siehe Abb. 6, VII)

Das Isothionikotinsäurederivat Protionamid (2-Propyl-4-thiocarbamoylpyridin) wird, im Gegensatz zum analogen Carboxamid, zur Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (Resistenz gegen Isoniazid, Ethambutol und Rifampizin), aber auch gegen andere Mykobakterien, wie *M. Leprae* in Kombination mit Dapson oder Rifampicin eingesetzt^{10, 11}.

Ethionamid (siehe Abb. 6, VIII)

Ethionamid ist ein weiterer Wirkstoff gegen Tuberkulose, welcher aber nur als Wirkstoff zweiter Wahl in Kombinationspräparaten eingesetzt wird und mittlerweile durch Protionamid abgelöst wurde, da letzteres besser magenverträglich ist¹².

1.3.2 Thyreostatika

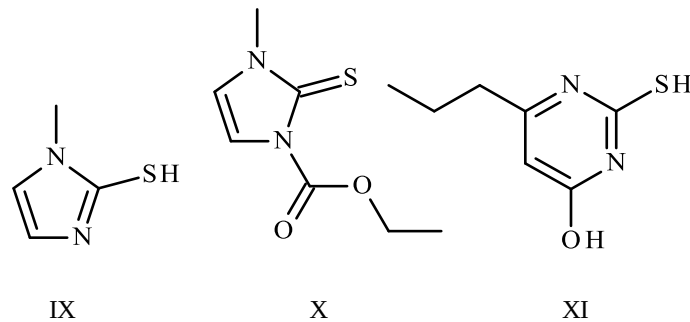


Abb. 7: Thiamazol (IX), Carbimazol (X), Propylthiouracil (XI)

Derivate des Thioharnstoffs sind Hemmstoffe der Schilddrüsenhormonsynthese und werden gegen Hyperthyreose eingesetzt^{13,14}. Von Thioamiden wird ebenso ein immunsuppressiver Effekt vermutet, weshalb sie auch bei Rezidiven der Autoimmunerkrankung Morbus Basedow eingesetzt werden¹⁵. Thiamazol und Carbimazol sind in etwa zehn Mal wirksamer als Propylthiouracil¹⁶.

Thiamazol (=Methimazol) (siehe Abb. 7, IX)

Thiamazol wird in der Schilddrüse angereichert, in der es nur langsam metabolisiert wird. Die Wirkung hält daher bis zu 24 h an, obwohl die Plasmahalbwertszeit nur 4-6 h beträgt^{17,18}. Thiamazol wird in Schilddrüse und Leber inaktiviert und die Elimination erfolgt mit dem Urin und biliär¹⁹.

Carbimazol (siehe Abb. 7, X)

Carbimazol wird unmittelbar nach der Resorption in die Wirkform Thiamazol umgewandelt²⁰.

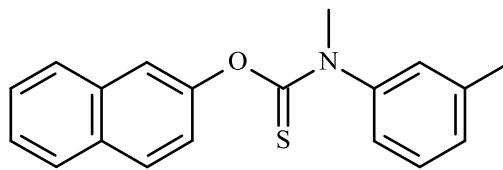
Propylthiouracil (siehe Abb. 7, XI)

Die Pyrimidinstruktur ist bei dem Thioharnstoffderivat Propylthiouracil deutlich erkennbar²¹. Die Anwendung erfolgt wesentlich seltener als die der anderen beiden Thioharnstoffderivate und ist bei allergischen oder toxischen Nebenwirkungen von

Thiamazol oder Carbimazol indiziert. Propylthiouracil wird bevorzugt in der Schwangerschaft angewendet, da die fetale Konzentration gering ist. Die Halbwertszeit ist so kurz, dass es notwendig ist, die Tagesdosis auf bis zu sechs Einzelgaben zu verteilen²². Die periphere Umwandlung von L-Thyroxin zu Triiodthyronin wird jedoch im Gegensatz zu Thiamazol und Carbimazol zusätzlich gehemmt²³.

1.3.3 Antimykotikum

Tolnaftat



XII

Abb. 8: Tolnaftat (XII)

Tolnaftat wirkt lokal gegen Mykosen und ist oral nicht wirksam. Es hat ein schmales Wirkungsspektrum und wirkt fungizid nur gegen Dermatophyten. Hefen, Sprosspilze und Schimmelpilze sind resistent gegenüber Tolnaftat²⁴.

Tolnaftat hemmt ähnlich wie die Allylamine die Squalenepoxidase, welche ein für die Ergosterolsynthese wichtiges Enzym ist^{25,26}.

1.3.4 Cytostatika

Die Thioamid-Partialstruktur findet sich in Tumortheraeutika wieder, die zur Klasse der Antimetaboliten gehören. Diese wirken bevorzugt in der S-Phase und beeinflussen in dieser die Synthese der Nukleinsäuren. Der Stoffwechsel der Tumorzellen unterscheidet sich von dem der gesunden Zelle nicht in den Stoffwechselwegen, sondern in der Quantität. Dies macht Tumorzellen sensitiver gegenüber Antimetaboliten²⁷.

6-Thioguanin und 6-Mercaptopurin

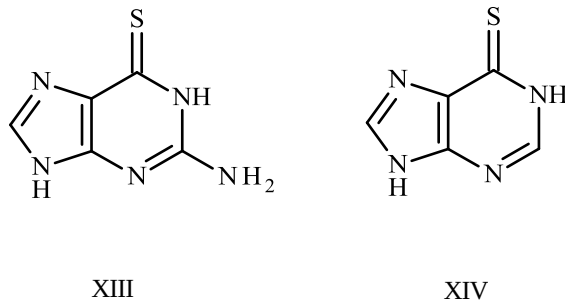


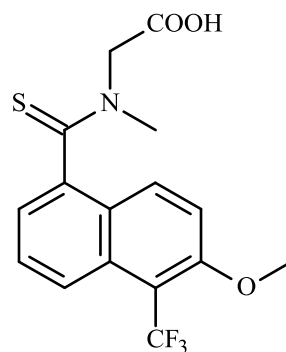
Abb. 9: 6-Thioguanin (XIII), 6-Mercaptopurin (XIV)

6-Thioguanin und 6-Mercaptopurin sind Analoga von Hypoxanthin und Guanin. Beide Substanzen werden durch die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (=HGPRT) in 6-Thioinosin-5'-Phosphat (Thio-IMP) und in Thioguanosin-5-Phosphat (Thio-GMP) umgewandelt, wodurch die Synthese von GMP und AMP sowie die de-novo-Purinsynthese gehemmt wird^{28,29}. Darüber hinaus wird Thio-GTP als „falsches“ Nukleotid in Nukleinsäuren eingebaut, wodurch es zur Synthese fehlerhafter DNA und RNA kommt und dadurch der Zellzyklus in der S-Phase blockiert wird^{30,31}.

Sowohl 6-Thioguanin als auch 6-Mercaptopurin werden gegen Leukämie angewendet³², wobei es bei 6-Thioguanin zu weniger Nebenwirkungen kommt³³.

1.3.5 Aldosereduktaseinhibitor

Tolrestat/Tolrestatin



XV

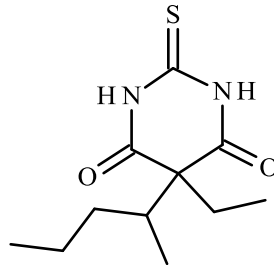
Abb. 10: Tolrestat/Tolrestatin (XV)

Tolrestat ist ein Aldosereduktaseinhibitor, welcher entwickelt wurde, um Schäden, die durch Diabetes mellitus entstehen, frühzeitig zu behandeln³⁴. Es sollte zur

Prophylaxe von diabetischer Neuropathie, Retinopathie und Katarakt dienen und wurde wegen seiner leberschädigenden Wirkung wieder vom Markt genommen^{35,36}.

1.3.6 Anästhetikum

Thiopental (Trapanal®)



XVI

Abb. 11: Thiopental (XVI)

Thiopental gehört zur Gruppe der Barbiturate und wird neben Methohexidal als Anästhetikum eingesetzt³⁷. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite und der daraus resultierenden Gefahr einer Barbituratvergiftung, bei der es kein Antidot gibt, werden Barbiturate heute nur noch selten eingesetzt³⁸.

Thiopental ist ein Injektionsnarkotikum mit sedierenden, hypnotischen und narkotischen Eigenschaften und hoher Lipophilie. Letztere führt zu einem schnellen Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke (Wirkungseintritt nach 15-30 Sekunden) und zu Plazentagängigkeit³⁹.

1.4 Literaturbekannte Methoden zur Herstellung von Thioamiden

Verglichen mit den umfassend verfügbaren Studien über Carboxamid-Synthesen, ist die konzeptionelle Vorgehensweise zu Thioamiden eher limitiert⁴⁰. Dennoch gibt es einige nennenswerte Methoden, welche im Folgenden aufgezeigt werden.

Die Schwefelung von Amiden findet am häufigsten Verwendung. Das dabei am meisten verwendete Reagenz ist das Lawesson's Reagenz, wobei es aber auch mehrere Reagenzien mit ähnlicher Reaktivität gibt.

Unter milden Reaktionsbedingungen können durch Thiolyse von Nitrilen primäre Thioamide gewonnen werden. Weitere Wege zur Herstellung von Thioamiden sind die Addition von Kohlenstoffnukleophilen mit Isothiocyanaten und die Reaktion von nukleophilen Aminen mit thioacylierendem Reagenz⁴¹.

1.4.1 Schwefelung von Carboxamiden

Die am häufigsten verwendete Methode zur Herstellung von Thioamiden ist die Schwefelung von Carboxamiden⁴².

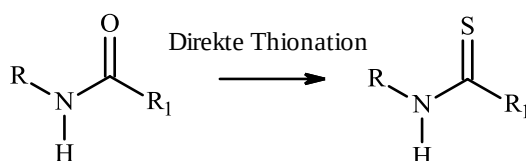


Abb. 12: Direkte Schwefelung von Carboxamiden

Methode 1: Schwefelung von Amiden mit Tetraphosphor-Dekasulfid

Tetraphosphor-Dekasulfid P_4S_{10} ist eines der am längsten bekannten Reagenzien, die zur Umwandlung von Amiden zu Thioamiden verwendet werden können. Der ursprüngliche Vorgang ist das Rückflusserhitzen der Carbonylverbindung, unter Verwendung eines großen Überschusses an Tetraphosphor-Dekasulfid, in einem hochsiedendem, inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Toluol, Xylol oder Pyridin. Dabei kommt es zu langen Reaktionszeiten und variablen Ausbeuten. Die Verwendung eines polaren Lösungsmittels verstärkt die Löslichkeit des Reagenzes, dessen genaues Reaktionsverhalten trotz der vielfältigen Verwendung noch unbekannt ist. Die nukleophile Addition an der $\text{P}=\text{S}$ -Bindung führt zu einem dipolaren Zwischenprodukt, welches mit dem Amid reagiert. Der Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel zwischen Kohlenstoff- und Phosphoratom produziert daraufhin das gewünschte Thioamid. Durch eine Nebenreaktion entsteht das

korrespondierende Nitril, welches zumeist unerwünscht ist. Um diesen Effekt zu minimieren ist es wichtig, die entstandenen Thioamide umgehend zu isolieren⁴³.

Methode 2:

Schwefelung von Amiden mit Lawesson's Reagenz oder mit Belleau's Reagenz

Die Schwefelung von Amiden ist im Allgemeinen die am weitesten verbreitete Methode zur Herstellung von Thioamiden⁴⁴.

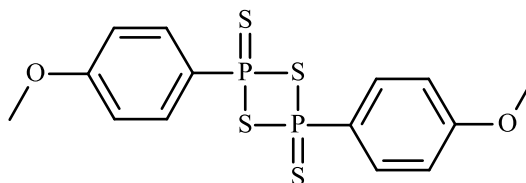


Abb. 13: Lawesson's Reagenz

Das Lawesson's Reagenz, welches aus Anisol und Tetraphosphor-Dekasulfid leicht herzustellen und kommerziell gut verfügbar ist, wird am häufigsten für die Schwefelung von Amiden eingesetzt, obwohl es viele ähnliche Reagenzien mit gleicher Reaktivität gibt. Andere Thionierungsmittel benötigen meist höhere Reaktionstemperaturen. Der Reaktionsmechanismus verhält sich analog zur Wittig-Reaktion. Diese Methode kann zur Synthese von primären, sekundären und tertiären Thioamiden und Thiolactamen verwendet werden. Die größten Nachteile des Verfahrens sind die hohen Kosten und die Notwendigkeit der Aufreinigung des Produktes⁴⁵.

Das Belleau's Reagenz ist eine löslichere Form des Lawesson's Reagenzes. Die Verwendung dieses Reagenzes ist der oben genannten Methode sehr ähnlich⁴⁶.

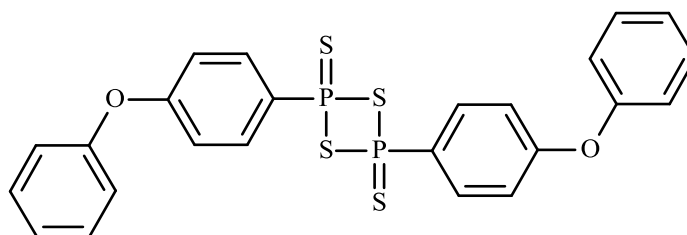


Abb.14: Belleau's Reagenz

1.4.2 Addition von Kohlenstoffnukleophilen an Isothiocyanate

1) Addition von Nukleophilen an Isothiocyanate

Isothiocyanate fungieren als effiziente Elektrophile, da sie an vielen verschiedenen Nukleophilen angreifen können. Reaktionen mit aromatischen und mit aliphatischen

Isothiocyanaten ergeben gute Ausbeuten. Diese Methode ist besonders geeignet, um sekundäre Thioamide aus Ausgangsverbindungen mit vielen funktionellen Gruppen herzustellen⁴⁷.

Als Beispielreaktionen können hier die Grignard-Reaktion und die Reaktion mit Lithiumorganylen genannt werden, bei der entweder das Grignardreagenz oder eine Lithiumverbindung an ein entsprechendes Elektrophil (zum Beispiel Methylisothiocyanat) addiert wird. Die Verfahren zur Durchführung dieser Reaktionen sind jedoch nicht optimiert und erzielen bislang nur geringe Ausbeuten.

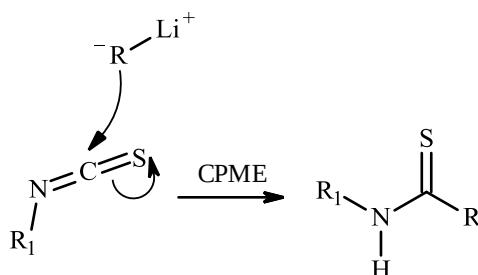


Abb. 15: Addition von Kohlenstoffnukleophilen an Isothiocyanate und anschließende Hydrolyse

1.4.3 Reaktion von nukleophilen Aminen mit thioacylierendem Reagenz

Mittels Willgerodt-Kindler Reaktion können aus Alkylarylketonen Carbonsäuren, bzw. aus Alkylarylthioketonen Carbonsäurethioamide synthetisiert werden. Als Oxidationsmittel wird elementarer Schwefel mit einem sekundären Amin eingesetzt⁴⁸.

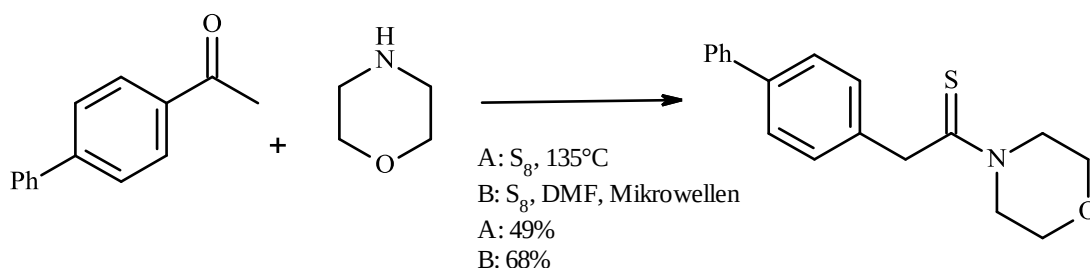


Abb. 16: Willgerodt-Kindler Reaktion von 4-Phenylacetophenon, Schwefel und Morpholin⁴⁹

1.4.4 Thiolyse von Nitrilen

Die Thiolyse von Nitrilen war bis zur Entdeckung der Reaktion mit dem Lawesson's Reagenz die bekannteste Methode⁵⁰. Schwefelwasserstoff ist hier das am häufigsten verwendete Reagenz, um unter milden Reaktionsbedingungen primäre Thioamide herzustellen⁵¹.

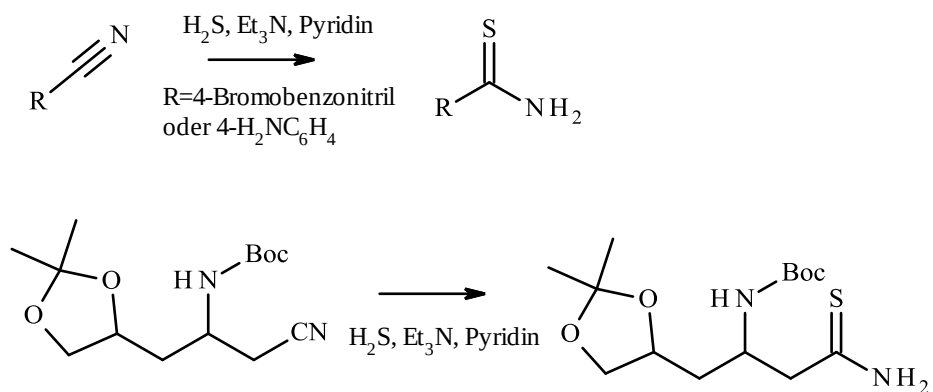


Abb. 17: Thiolyse von Nitrilen⁵²

1.5 Problemstellung

Unter allen genannten Möglichkeiten wird am häufigsten noch jene verwendet, welche sich auf Schwefelung von Carboxamiden (direkt oder durch vorherige elektrophile Aktivierung⁵³) mit sulfatierenden Agentien (so wie Lawesson's Reagenz) stützt. Diese beinhaltet viele Nachteile, wie die hohe Toxizität der Reagenzien bzw. der gebildeten Nebenprodukte, die enorme olfaktorische Belastung, die aufwändige Nachbearbeitung und die zeitintensiven Herstellungsverfahren mit langen Reaktionszeiten^{54,55,56}. Die Verwendung von kanzerogenen Lösungsmitteln, oder Lösungsmitteln mit hohem Siedepunkt, ist häufig erforderlich, um Schwefelausgangsverbindungen zu lösen, oder diese langwierigen Reaktionen zu beschleunigen.

Die Möglichkeit, Thioamide über nukleophile Addition mit Lithiumorganylen herzustellen, ist zwar in der Literatur bekannt, es gibt jedoch zu diesen Verfahren nur wenige Beispiele, die zudem noch schlechte Ausbeuten aufweisen. Eine Optimierung dieser Methode zur Herstellung von Thioamiden fand noch nicht statt.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautete daher: Repräsentiert die nukleophile Addition von weit verbreiteten, vielfältig funktionalisierten Organolithium-Verbindungen an Isothiocyanate eine effiziente, direkte Methode zur Herstellung sekundärer Thioamide?

Erste Versuche lieferten vielversprechende Ergebnisse. Um herauszufinden, ob es sich um eine zuverlässige Methode handelt, mit der hohe Ausbeuten erzielt werden können und die außerdem eine breite Strukturtoleranz aufweist, wurden verschiedene Synthesen durchgeführt. Eine weitere Motivation dieser Arbeit bestand im Nachhaltigkeitsaspekt, welcher durch die Verwendung des umweltfreundlichen Lösungsmittels CPME, welches aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnen werden kann, sichergestellt werden sollte⁵⁷.

2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON SEKUNDÄREN THIOAMIDEN DURCH REAKTION VON LITHIUMORGANYLEN MIT ISOTHIOCYANATEN

Im Zuge dieser Arbeit wurde die Addition von Kohlenstoffnukleophilen mit elektrophilen Isothiocyanaten als Ansatz zur Synthese der Zielverbindungen gewählt (Abbildung 18). Die Methode der Addition von Metallorganylen an Elektrophile zur Synthese von Thioamiden wurde erstmals in den 1920er Jahren von Worrall und Gilman gezeigt. Letztere wurde aber nicht zur Standardmethode, wodurch ihr eigentliches Potential lange Zeit unbeachtet blieb^{58,59,60}. Anhand verschiedener Reaktionen soll nun dieses Leistungsvermögen gezeigt werden.

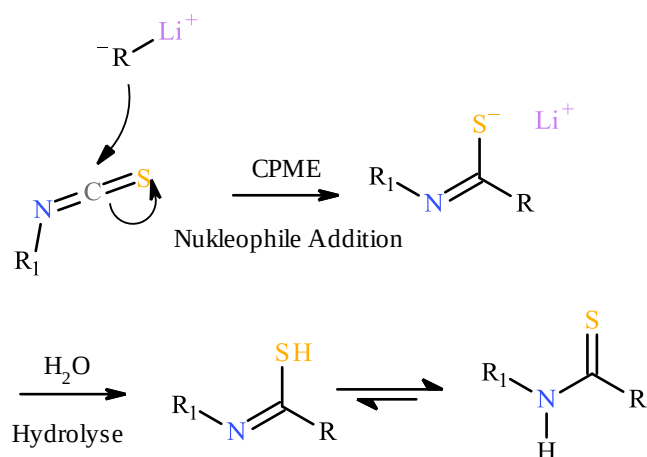


Abb. 18: Nukleophile Addition und anschließende Hydrolyse

Um Thioamide herzustellen, wurden Isothiocyanate und Lithiumorganyle als Ausgangsmaterialien verwendet. Lithiumorganyle unterscheiden sich in ihrer Reaktivität von den - bisher zu diesem Zweck - häufiger verwendeten Magnesiumverbindungen. Die Reaktionen müssen somit häufig bei tieferen Temperaturen (-78°C bis 0°C , statt bei Raumtemperatur) durchgeführt werden. Zudem verkürzen sich die entsprechenden Reaktionszeiten und es entsteht weniger Geruchsbelastung. Die folgende Tabelle (Abbildung 19) zeigt die im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit verwendeten Reaktanden.

<u>Aliphatische Lithiumorganyle:</u>	<u>Isothiocyanate:</u>
Methylithium	1-Adamantylisothiocyanat
<i>n</i> -Butyllithium	Benzylisothiocyanat
<i>t</i> -Butyllithium	Allylisothiocyanat
(Trimethylsilyl)methylithium	Benzhydrylisothiocyanat
	2-Furylmethylisothiocyanat
	2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat
	2,4,6-Trimethylphenylisothiocyanat
	3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanat
	3-Pyridylisothiocyanat
	Cyclohexylisothiocyanat
	1,3-Benzodioxol-5-ylmethylisothiocyanat
	5-Chloro-2-Methoxyphenylisothiocyanat
<u>Aromatische Lithiumorganyle:</u>	
Phenyl-Lithium	
Thienyl-Lithium	

Abb.: 19: Verwendete Lithiumorganyle und Isothiocyanate

Die Synthesemethode zeichnet sich durch die hohe Ausbeute gewünschter Thioamide bei milden Bedingungen und ohne Entstehung weiterer Reaktionsprodukte aus. Folglich werden die Aufarbeitung und die Reinigungsprozesse vereinfacht. Es gibt während des ganzen Reaktionsprozesses keinen unangenehmen Geruch und als umweltfreundliches Lösungsmittel wird CPME verwendet⁶¹. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass mit dieser Methode nur sekundäre Thioamide synthetisiert werden können.

2.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde in dieser Arbeit anhand der nachfolgenden Modellreaktion vorgenommen, wobei das sterisch anspruchsvolle 1-Adamantylisothiocyanat als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde (Abbildung 20).

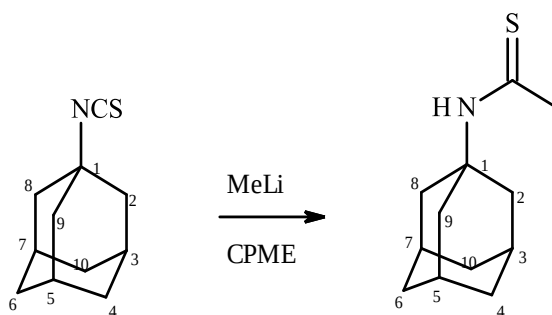


Abb. 20: Synthese von *N*-(Adamantan-1-yl)ethanthioamid

Synthese	MeLi (äq.)	Lösungsmittel	Temp. (°C) / Zeit (h)	Isolierte Ausbeute (%)
1	2.0	THF	0 / 1	71
2	1.5	THF	0 / 1	65
3	1.0	THF	0 / 1	59
4	2.0	2-MeTHF	0 / 1	88
5	2.0	CPME	0 / 1	98
6	1.5	CPME	0 / 1	92
7	1.0	CPME	0 / 1	84
8	2.0	1,4-Dioxan	0 / 1	75
9	2.0	Et ₂ O	0 / 1	81
10	2.0	CPME	RT / 1	85

Abb. 21: Tabelle der Ergebnisse der Synthesen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen

Die erste Reaktion von 1-Adamantylisothiocyanat mit 2.0 äq. Methyllithium in THF (Tetrahydrofuran) bei 0 °C ergab eine Ausbeute von 71 % des gewünschten Produktes (Abbildung 21, Eintrag 1). Die Verringerung der Menge des Lithium-Reagenzes auf 1.5 äq., senkte die Ausbeute auf 65 %, eine weitere Verringerung auf 1 äq. führte zu nur 59 % Ausbeute (Einträge 2 und 3).

Es wurden nachfolgend Lösungsmittel mit unterschiedlicher Polarität ausprobiert. Die Reaktion von 1-Adamantylisothiocyanat mit 2.0 äq. Methyllithium in 2-MeTHF bei 0 °C ergab eine Ausbeute von 88 % (Eintrag 4). Die gleiche Reaktion in Diethylether ergab 81 % (Eintrag 9) und die Reaktion in 1,4-Dioxan ergab eine Ausbeute von 75 % (Eintrag 8). Die besten Ergebnisse wurden unter Verwendung von CPME als Lösungsmittel erzielt (Einträge 5-7), wobei die Verwendung von 2 Äquivalenten MeLi bei 0 °C sich als optimal erwies (98 % Ausbeute, Eintrag 5), die Verringerung an Lithium-Reagenz aber wiederum zu verringerten Ausbeuten führte (Einträge 6 und 7). Die Reaktion in CPME mit 2 Äquivalenten MeLi bei Raumtemperatur ergab schließlich eine Ausbeute von 85 % (Eintrag 10).

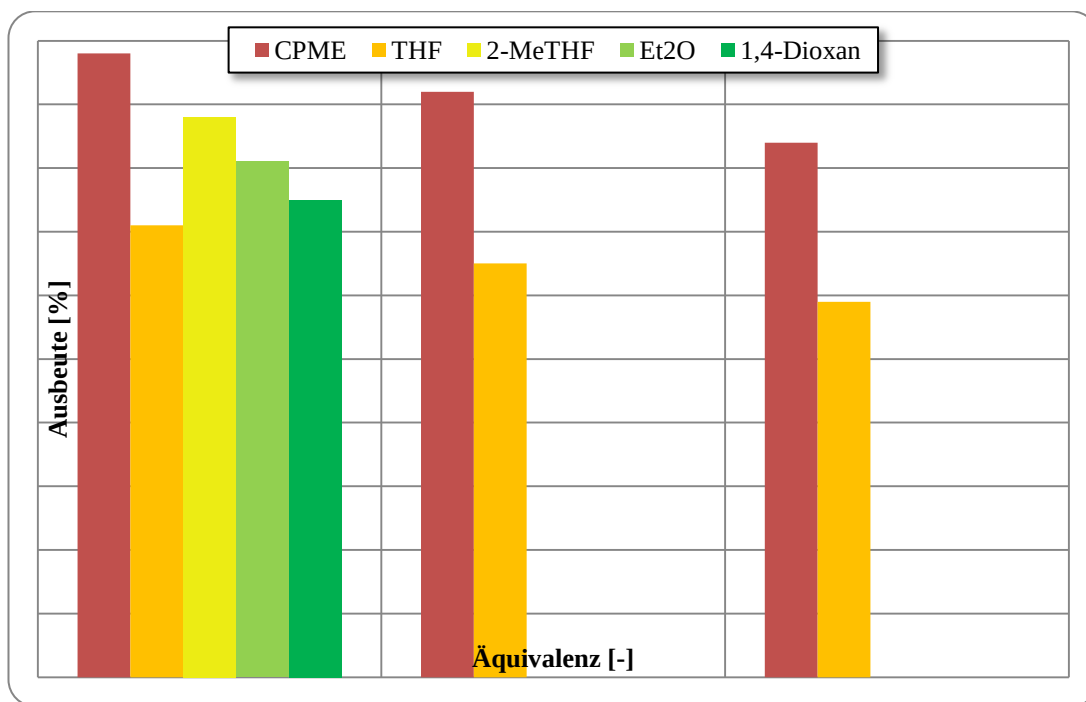


Abb. 22: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Optimierung der Reaktionsbedingungen

Zusammengefasst kann resümiert werden, dass die Reaktion des Isothiocyanats mit 2.0 Äquivalenten des Nukleophils (Lithiumverbindung) in CPME bei 0 °C die höchste Ausbeute ergab, während die Verwendung anderer Lösungsmittel, die Erhöhung der Temperatur auf 23 °C und die Verringerung des Anteils des Nukleophils die Ausbeute herabsetzten.

Nach der Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen wurde in einer Reihe weiterer Reaktionen des gegenständlichen Typs das Potential der Methode ausgelotet.

2.2 Eigene Synthesen

Anhand der folgenden Synthesen (1-24) ist zu sehen, dass mittels Reaktion von Isothiocyanaten mit Organolithiumverbindungen ein großes Portfolio an gewünschten Thioamiden mit hervorragenden Ausbeuten synthetisiert werden kann, wobei die Reinigung der Produkte in den allermeisten Fällen recht einfach ist. Hierbei ist die Verwendung und beliebige Kombination sowohl von aliphatischen als auch aromatischen Ausgangsverbindungen möglich⁶².

Mit Hilfe dieses Verfahrens gelingt es auch, sterisch anspruchsvolle Moleküle in hohen Ausbeuten herzustellen, wie besonders anhand der Reaktionen 1, 2, 6, 8-12, 18, 19, 21-24 ersichtlich ist. Wie in den nachfolgenden Beispielen gezeigt wird,

ergeben Isothiocyanate mit unterschiedlichen Substituenten (aliphatisch, aromatisch, aromatisch-aliphatisch, heteroaraomatisch und weitere) gute Resultate. Auch die Variation des entsprechenden Lithiumorganyls (Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-) führt im Allgemeinen zu keinen Einschränkungen hinsichtlich der erzielten Ausbeute.

2.2.1 Reaktionen von aliphatischen Isothiocyanaten mit aliphatischen Lithiumorganylen

Die Synthese ‚dialiphatischer‘ Thioamide brachte sehr gute Ergebnisse. Alle Produkte konnten mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt und mit hoher Ausbeute gewonnen werden.

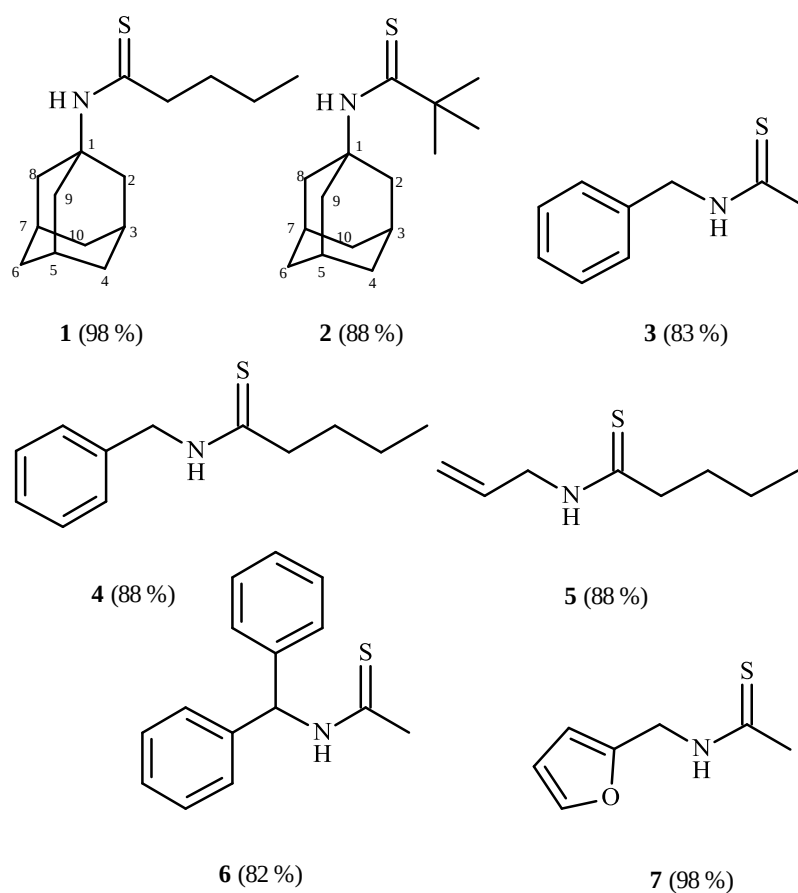


Abb. 23: Synthetisierte Verbindungen 1-7 incl. Ausbeute

2.2.1.1 Synthese von Verbindung 1

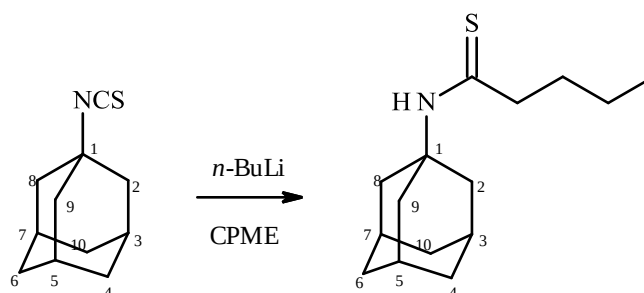


Abb. 24: Synthese von *N*-(Adamantan-1-yl)pentanthioamid (1)

Nach der Reaktion von Adamantylisothiocyanat mit *n*-Butyllithium in CPME bei 0° C wurde das gewonnene Produkt durch Umkristallisation aus *n*-Hexan, gereinigt. Es konnte in hoher Ausbeute (98 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.1.2 Synthese von Verbindung 2

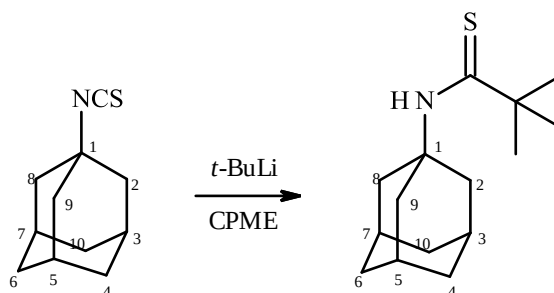


Abb. 25: Synthese von *N*-(Adamantan-1-yl)-2,2-dimethylpropanthioamid (2)

Nach der Reaktion von 1-Adamantylisothiocyanat mit *t*-Butyllithium in CPME, war keine Umkristallisation notwendig. Das Produkt konnte in hoher Ausbeute (88 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.1.3 Synthese von Verbindung 3

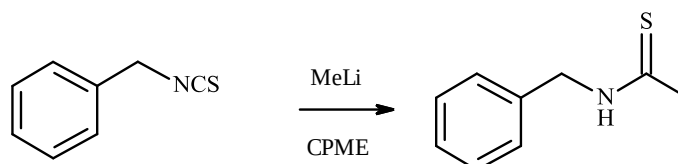


Abb. 26: Synthese von *N*-Benzylethanthioamid (3)

Nach der einstündigen Reaktion von Benzylisothiocyanat mit Methyllithium in CPME konnten dünnenschichtchromatographisch noch geringe Mengen an nicht umgesetztem Ausgangsmaterial detektiert werden. Die Reaktionszeit wurde jedoch nicht verlängert, um mögliche Zersetzungsreaktionen hintanzuhalten. Zur Reinigung des Rohprodukts wurde hier eine Säulenchromatographie (SC) durchgeführt. Verbindung **3** konnte so in hoher Ausbeute (83 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.1.4 Synthese von Verbindung 4

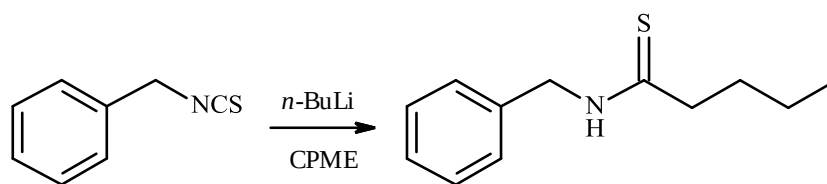


Abb. 27: Synthese von *N*-Benzylpentanthioamid (**4**)

Nach der Reaktion von Benzylisothiocyanat mit *n*-Butyllithium in CPME und anschließender Säulenchromatographie, konnte das Produkt in hoher Ausbeute (88 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.1.5 Synthese von Verbindung 5

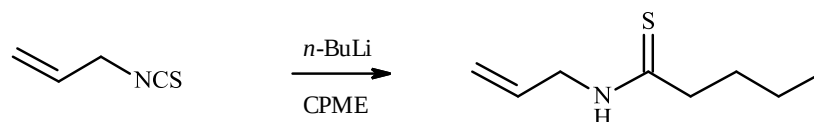


Abb. 28: Synthese von *N*-Allylpentanthioamid (**5**)

Nach der Reaktion von Allylisothiocyanat mit *n*-Butyllithium in CPME und anschließender Reinigung mittels *n*-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (88 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.1.6 Synthese von Verbindung 6

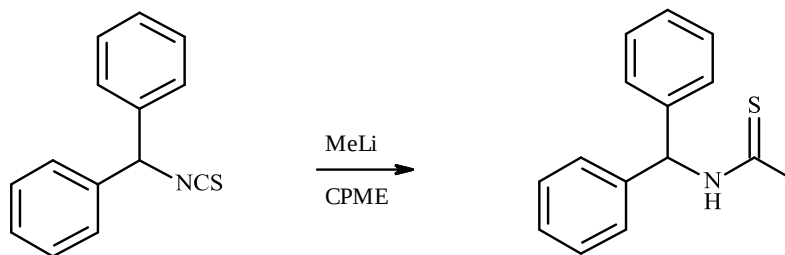


Abb. 29: Synthese von *N*-(Diphenylmethyl)ethanthioamid (6)

Nach der Reaktion von Benzhydrylthiocyanat mit Methyllithium in CPME und anschließendem Auskristallisieren aus der Mutterlauge (CPME), konnte das Produkt in hoher Ausbeute (82 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.1.7 Synthese von Verbindung 7

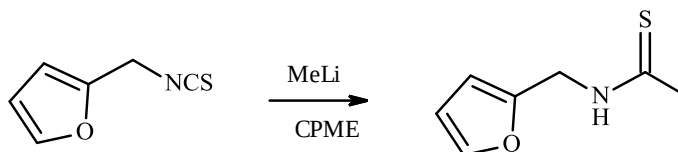


Abb.30: Synthese von *N*-(2-Furylmethyl)ethanthioamid (7)

Nach der Reaktion von 2-Furylmethylthiocyanat mit Methyllithium in CPME und anschließender Reinigung mit n-Hexan aus der Mutterlauge (CPME), konnte das Produkt in hoher Ausbeute (98 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.2 Reaktionen von aromatischen Isothiocyanaten mit aliphatischen Lithiumorganylen

Die Reaktion von aromatischen Isothiocyanaten mit aliphatischen Lithiumorganylen brachte sehr gute Ergebnisse. Alle gewünschten Thioamide konnten mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt und mit hoher Ausbeute gewonnen werden.

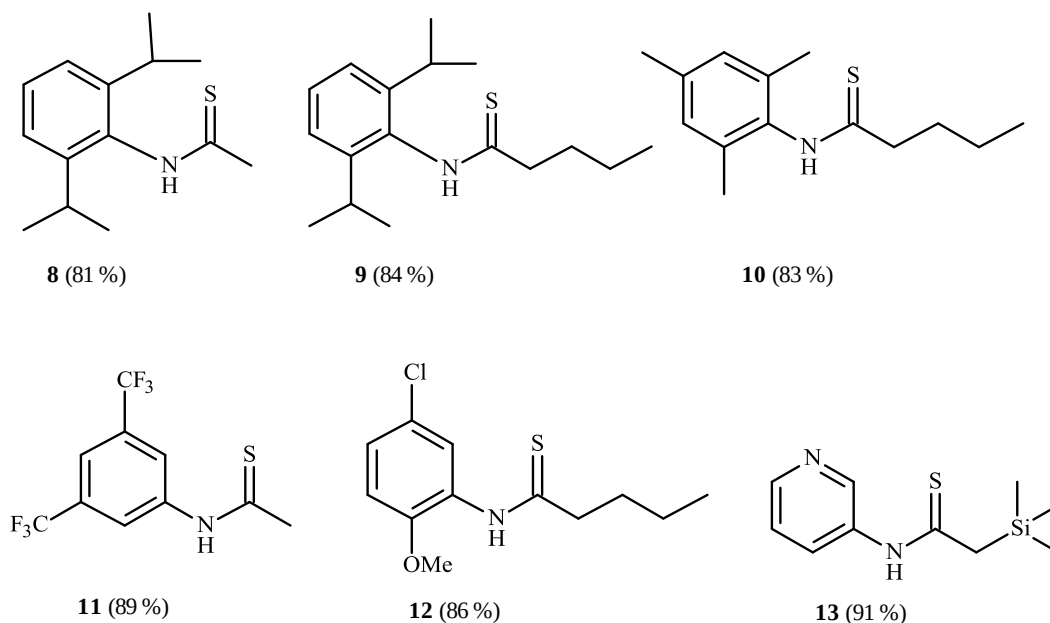


Abb. 31: Synthetisierte Verbindungen **8-13** incl. Ausbeute

2.2.2.1 Synthese von Verbindung 8

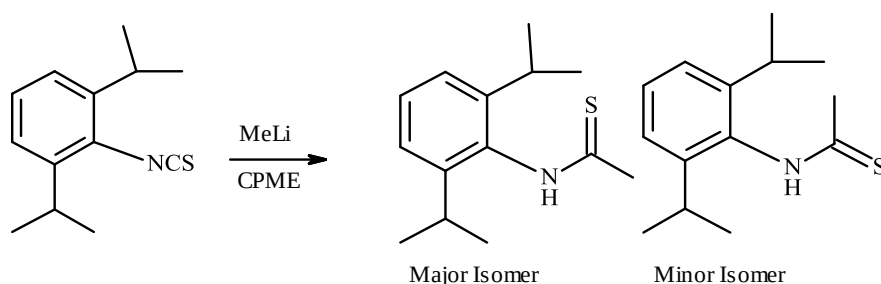


Abb. 32: Synthese von *N*-(2,6-Diisopropylphenyl)ethanthioamid (**8**)

Nach der Reaktion von 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat mit Methyllithium in CPME und anschließender Kristallisation aus der Mutterlauge (CPME), konnte das Produkt in hoher Ausbeute (81 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

Die NMR-Spektren zeigten hier zwei verschiedene Signal-Sets, was darauf zurückgeführt werden kann, dass gleichzeitig zwei rotamere Formen vorliegen

(Behinderung der freien Drehbarkeit um die Thioamid-Bindung bei Raumtemperatur, ähnlich wie bei Carbonsäureamiden). Mittels NOE-Experimenten konnten *E*- und *Z*-Form eindeutig unterschieden werden (siehe Abbildung 33), die Integrale geeigneter Signale lieferten das Mengenverhältnis der beiden Formen.

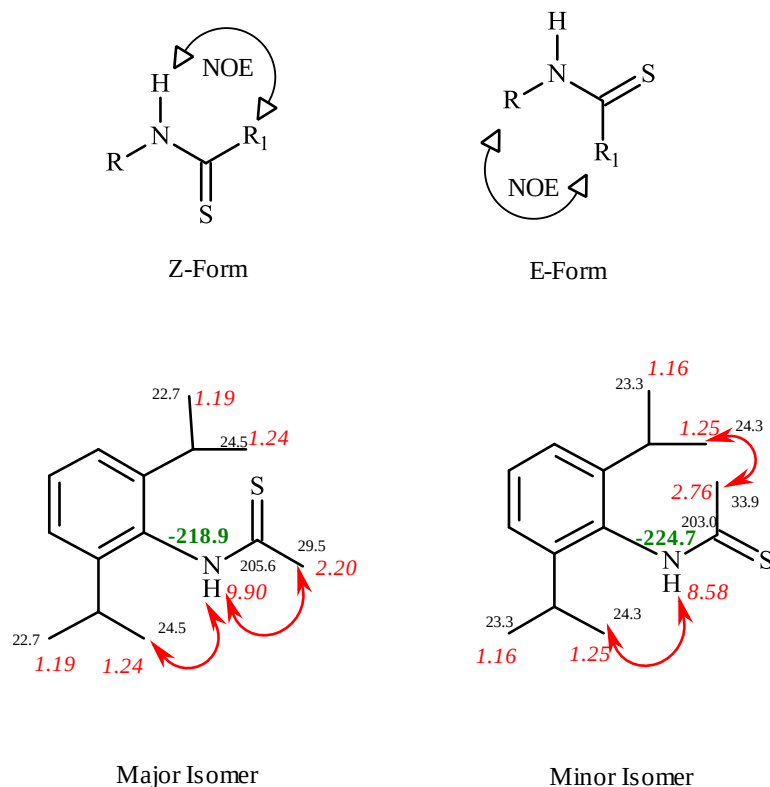


Abb. 33: Ausgewählte ^1H NMR (rot und kursiv), ^{13}C NMR (schwarz) und ^{15}N NMR chemische Verschiebungen (grün und fett gedruckt) für Verbindung 8 in CDCl_3 . Die wichtigen NOEs sind als Doppelpfeile dargestellt.

2.2.2.2 Synthese von Verbindung 9

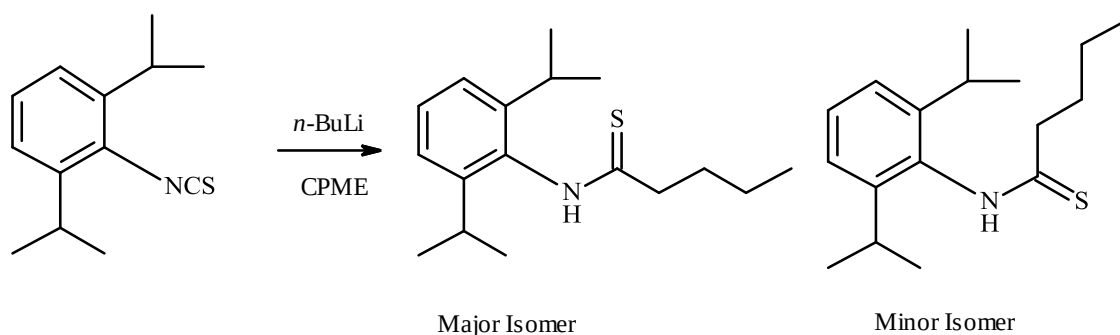


Abb. 34: Synthese von *N*-(2,6-Diisopropylphenyl)pentanthioamid (9)

Nach der Reaktion von 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat mit *n*-Butyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus *n*-Hexan, konnte das Produkt in

hoher Ausbeute (84 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

Die NMR-Spektren zeigten hier, ähnlich wie bei Verbindung **8** genauer beschrieben, zwei verschiedene Signal-Sets, was darauf zurückgeführt werden kann, dass zwei Isomere vorliegen. Mittels NOESY-Spektrum konnte eine eindeutige Unterscheidung zwischen *E*- und *Z*-Isomer getroffen werden.

2.2.2.3 Synthese von Verbindung 10

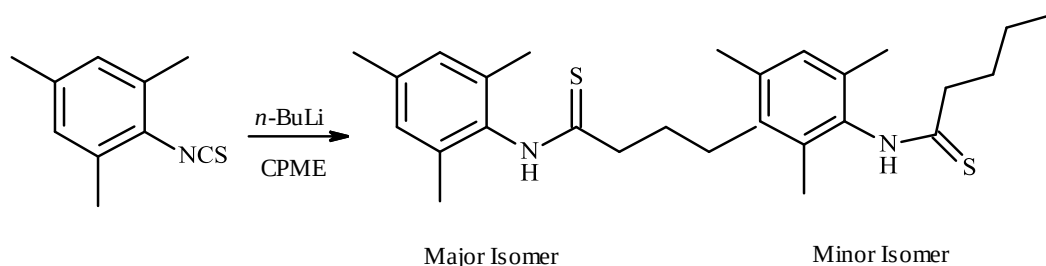


Abb. 35: Synthese von *N*-Mesitylpentanthioamid (**10**)

Nach der Reaktion von 2,4,6-Trimethylphenylisothiocyanat mit *n*-Butyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus *n*-Hexan, konnte das Produkt in hoher Ausbeute (83 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

Die NMR-Spektren zeigten hier wiederum zwei verschiedene Signal-Sets und damit das Vorliegen zweier Konformerer. NOE-Experimente gestatteten – wie bei Verbindung **8** beschrieben – eine eindeutige Identifizierung von *E*- und *Z*-Isomer.

2.2.2.4 Synthese von Verbindung 11

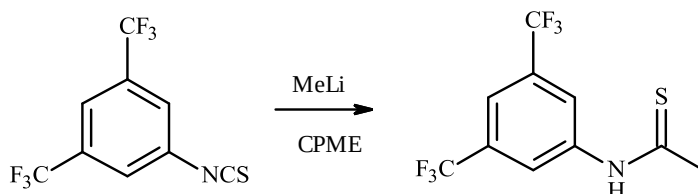


Abb. 36: Synthese von *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethanthioamid (**11**)

Nach der Reaktion von 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanat mit Methyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus n-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (89 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.2.5 Synthese von Verbindung 12

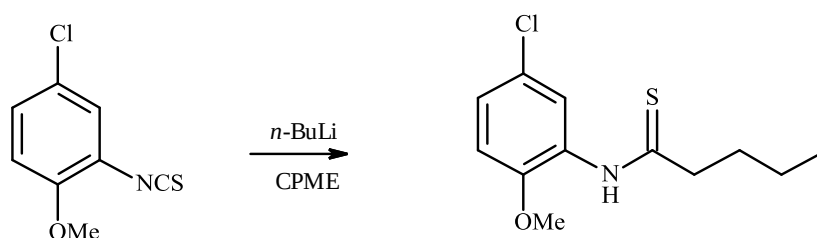


Abb. 37: Synthese von *N*-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)pentanthioamid (**12**)

Nach der Reaktion von 5-Chloro-2-Methoxyphenylisothiocyanat mit *n*-Butyllithium in CPME war keine Umkristallisation notwendig. Das Produkt konnte in hoher Ausbeute (86 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.2.6 Synthese von Verbindung 13

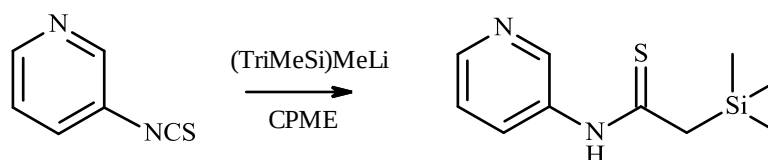


Abb. 38: Synthese von *N*-(3-Pyridinyl)-2-(trimethylsilyl)ethanthioamid (**13**)

Nach der Reaktion von 3-Pyridylisothiocyanat mit (Trimethylsilyl)methyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus n-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (91 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.3 Reaktionen von aliphatischen Isothiocyanaten mit aromatischen Lithiumorganylen

Die Reaktion von aliphatischen Isothiocyanaten mit aromatischen Lithiumorganylen brachte ebenfalls sehr gute Ergebnisse. Alle gewünschten Thioamide konnten mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt und mit hoher Ausbeute gewonnen werden.

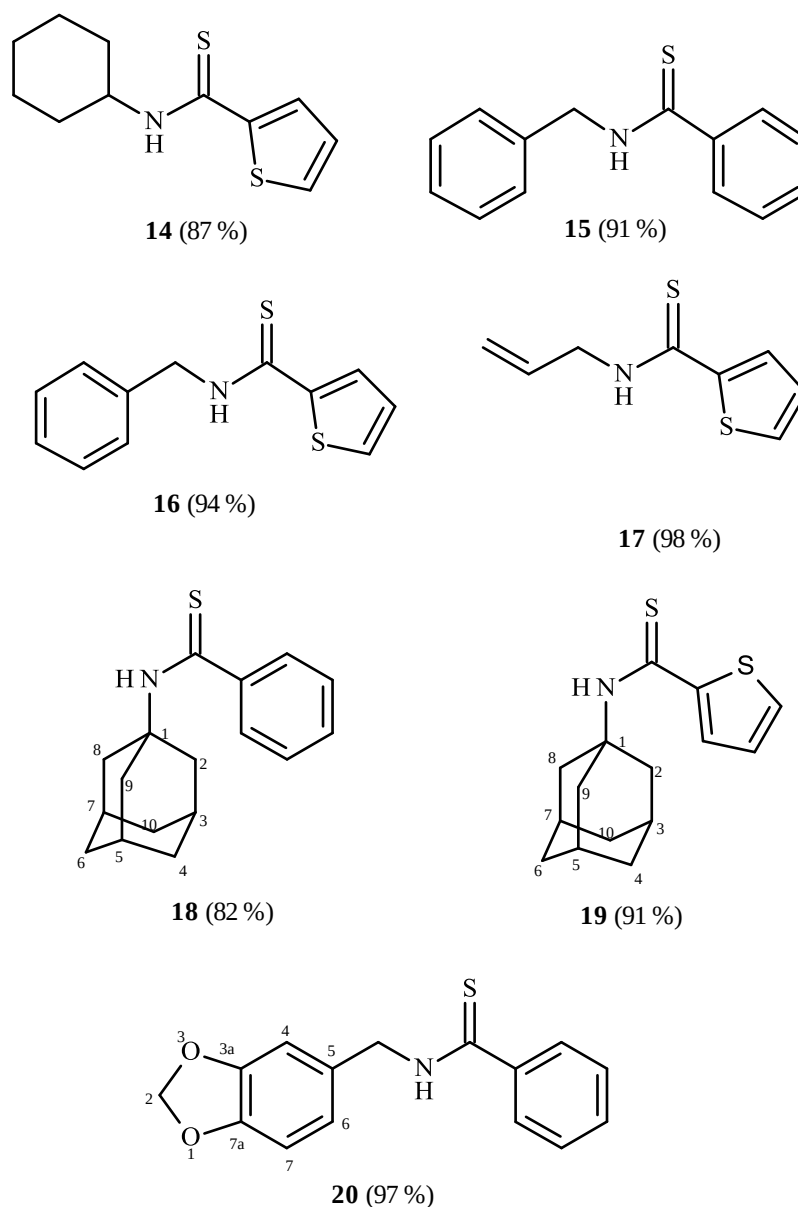


Abb. 39: Synthetisierte Verbindungen **14-20** incl. Ausbeute

2.2.3.1 Synthese von Verbindung 14

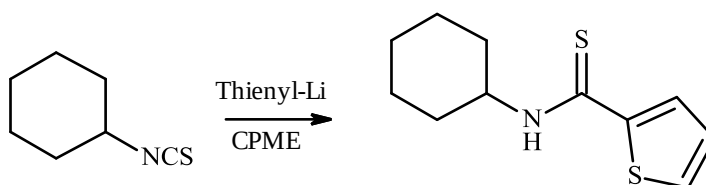


Abb. 40: Synthese von *N*-Cyclohexyl-2-thiophencarbothiamid (**14**)

Nach der Reaktion von Cyclohexylisothiocyanat mit 2-Thienyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus *n*-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (87 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.3.2 Synthese von Verbindung 15

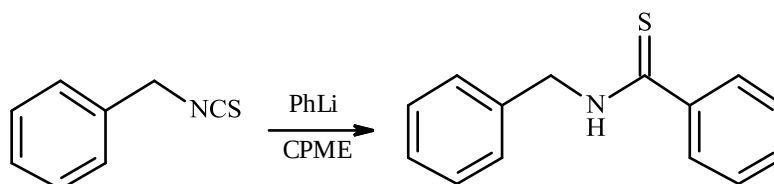


Abb. 41: Synthese von *N*-Benzylpentanthioamid (**15**)

Nach der Reaktion von Benzylisothiocyanat mit Phenyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus *n*-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (91 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.3.3 Synthese von Verbindung 16

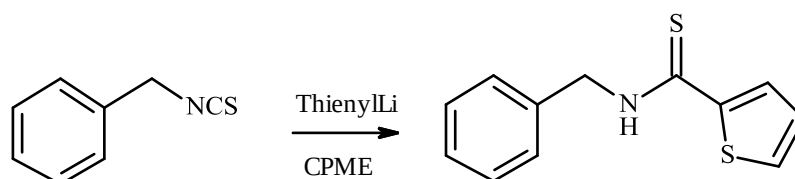


Abb. 42: Synthese von *N*-Benzyl-2-thiophencarbothioamid (**16**)

Nach der Reaktion von Benzylisothiocyanat mit 2-Thienyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus *n*-Hexan, konnte das Produkt in hoher Ausbeute (94 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.3.4 Synthese von Verbindung 17

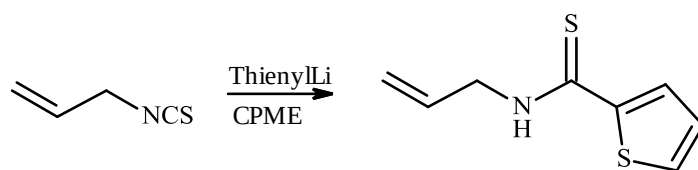


Abb. 43: Synthese von *N*-Allyl-2-thiophencarbothioamid (**17**)

Nach der Reaktion von Allylisothiocyanat mit 2-Thienyllithium in CPME und anschließender Reinigung durch Waschen mit n-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (98 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.3.5 Synthese von Verbindung 18

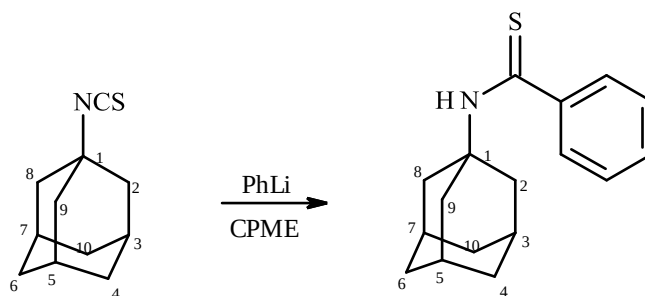


Abb. 44: Synthese von *N*-(Adamantan-1-yl)benzencarbothioamid (**18**)

Nach der Reaktion von 1-Adamantylisothiocyanat mit Phenyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus n-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (82 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.3.6 Synthese von Verbindung 19

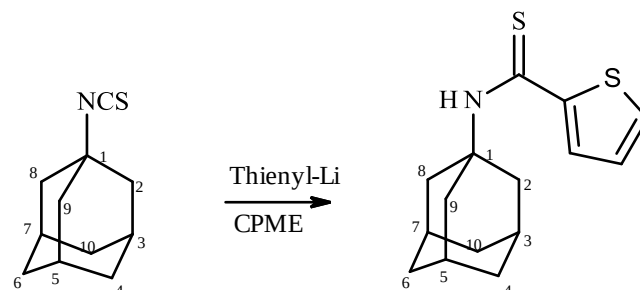


Abb. 45: Synthese von *N*-(Adamantan-1-yl)-2-thiophencarbothioamid (**19**)

Nach der Reaktion von 1-Adamantylisothiocyanat mit 2-Thienyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus n-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (91 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.3.7 Synthese von Verbindung 20

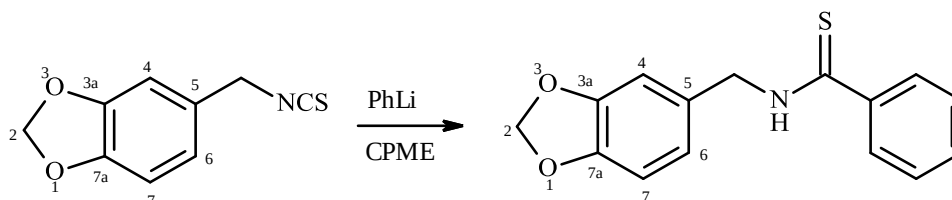


Abb. 46: Synthese von *N*-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)benzencarbothioamid (**20**)

Nach der Reaktion von 1,3-Benzodioxol-5-ylmethylisothiocyanat mit Phenyllithium in CPME war keine Umkristallisation notwendig. Das Produkt konnte in hoher Ausbeute (97 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

2.2.4 Reaktionen von aromatischen Isothiocyanaten mit aromatischen Lithiumorganylen

Die Synthese ‚diaromatischer‘ Thioamide - aus aromatischen Isothiocyanaten und aromatischen Lithiumorganylen als Ausgangsverbindungen - brachte sehr gute Ergebnisse. Alle Produkte konnten mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt und mit hoher Ausbeute gewonnen werden.

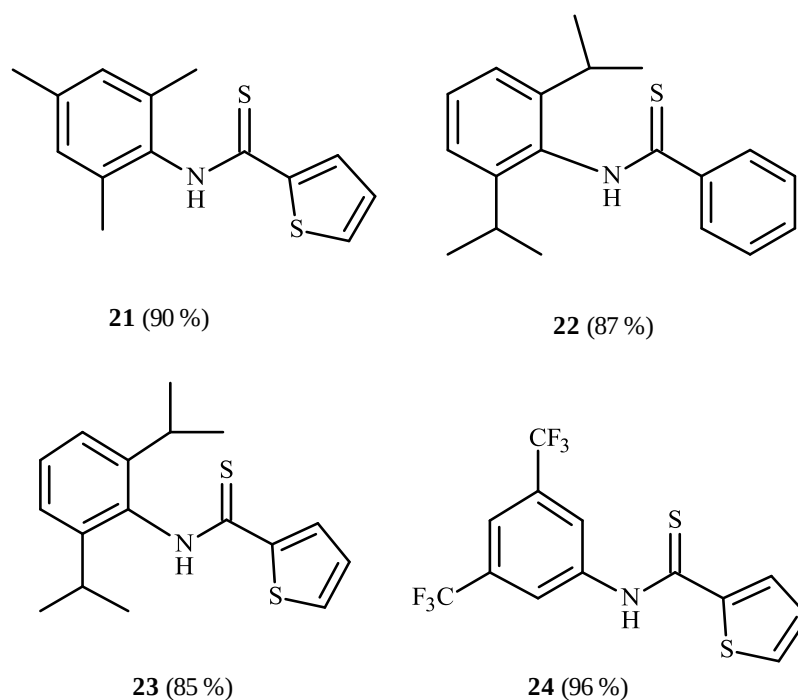


Abb. 47: Synthetisierte Verbindungen **21-24** incl. Ausbeute

2.2.4.1 Synthese von Verbindung 21

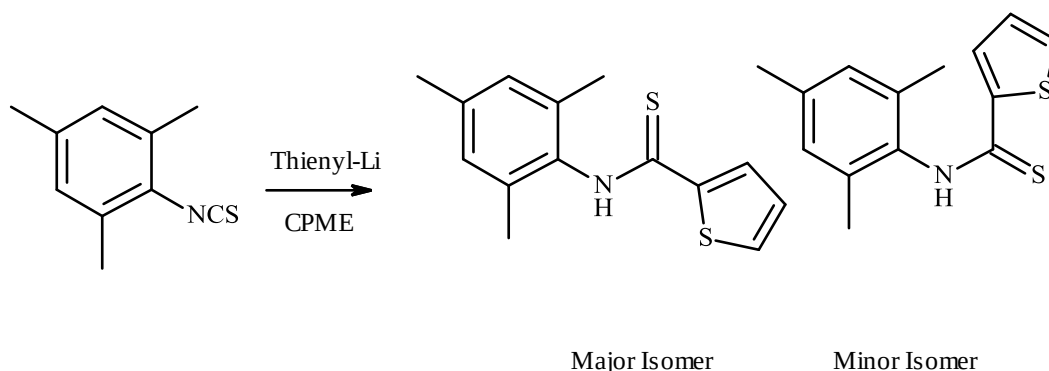


Abb. 48: Synthese von *N*-Mesityl-2-thiophencarbothioamid (**21**)

Nach der Reaktion von 2,4,6-Trimethylphenylisothiocyanat mit 2-Thienyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus *n*-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (90 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

Die NMR-Spektren zeigten hier, wie anhand Verbindung **8** genauer beschrieben, zwei verschiedene Signal-Sets. Die beiden rotameren Formen konnten wiederum mittels NOESY-Spektren voneinander unterschieden werden.

2.2.4.2 Synthese von Verbindung 22

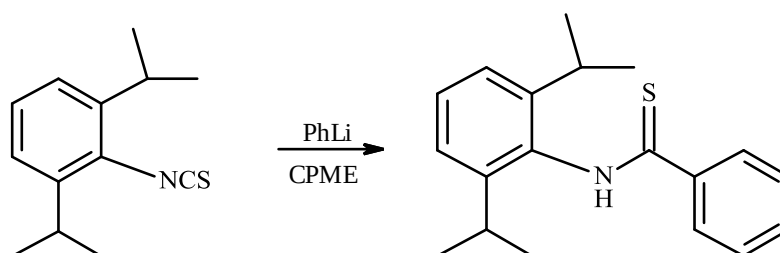


Abb. 49: Synthese von *N*-(2,6-Diisopropylphenyl)benzencarbothioamid (**22**)

Nach der Reaktion von 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat mit Phenyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus *n*-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (87 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

Aufgrund der sterischen Behinderung der Reaktion wurde hier die Reaktionszeit von 1 h auf 2.5 h erhöht.

2.2.4.3 Synthese von Verbindung 23

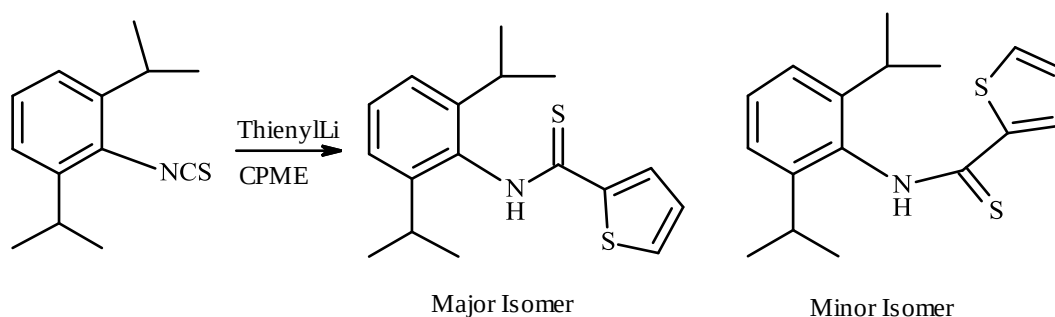


Abb. 50: Synthese von *N*-(2,6-Di(propan-2-yl)phenyl)thiophen-2-carbothioamid (**23**)

Nach der Reaktion von 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat mit 2-Thienyllithium in CPME und anschließender Kristallisation aus der Mutterlauge (CPME) konnte das Produkt in hoher Ausbeute (85 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

Die NMR-Spektren zeigen hier wieder zwei verschiedene Signal-Sets (gleichzeitiges Vorliegen von *E*- und *Z*-Form). Letztere wurden mittels NOE-Experimenten voneinander unterschieden und so eine zweifelsfreie Zuordnung vorgenommen.

2.2.4.4 Synthese von Verbindung 24

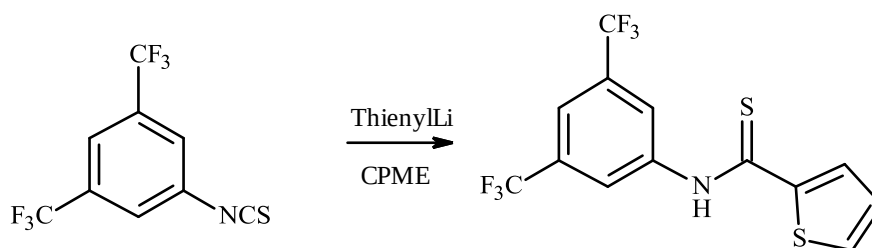


Abb. 51: Synthese von *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-thiophencarbothioamid (**24**)

Nach der Reaktion von 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanat mit 2-Thienyllithium in CPME und anschließender Umkristallisation aus n-Hexan konnte das Produkt in hoher Ausbeute (96 %) und mit zufriedenstellendem Reinheitsgehalt gewonnen werden.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

Verwendete Instrumente und Materialien:

Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Massenspektren: Shimadzu QP 1000 Instrument (EI, 70 eV)

Bruker maXis 4 G Instrument (HRMS)

IR Spektren: Perkin-Elmer FTIR 1605 Spektrophotometer

^1H , ^{13}C , ^{15}N und ^{19}F NMR Spektren: Bruker Avance III 400 Spektrometer (400 MHz für ^1H , 100 MHz für ^{13}C , 40 MHz für ^{15}N , 376 MHz für ^{19}F) bei 297 K unter Verwendung eines direkt detektierendem Breitband-Probenkopfes (BBFO) Das Zentrum des Lösungsmittelsignals wurde als interner Standard verwendet. Das war, bezogen auf TMS, δ 7.26 ppm (^1H in CDCl_3), δ 2.49 ppm (^1H in $\text{DMSO}-d_6$), δ 77.0 ppm (^{13}C in CDCl_3) und δ 39.5 ppm (^{13}C in $\text{DMSO}-d_6$).

Für die ^{15}N NMR Spektren (gs-HMBC) wurde Nitromethan als externer Standard verwendet, die ^{19}F NMR Spektren wurden über das ε Verhältnis referenziert. Die Größen der Spin-Spin-Kopplungen (Absolutbeträge) sind in Hertz angegeben. Die eindeutige Zuordnung der Resonanzen erfolgte über die kombinierte Anwendung von Standard-NMR-Techniken, wie APT, HSQC, HMBC, HSQC-TOCSY, COSY und NOESY Experimenten.

Sonstiges:

Dünnschichtchromatographie (DC: Dünnschichtchromatographische

Untersuchungen wurden auf mit Silicagel 60F254 vorbeschichteten Aluminiumfolien (Macherey-Nagel, Merk) durchgeführt und mittels UV Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) ausgewertet.

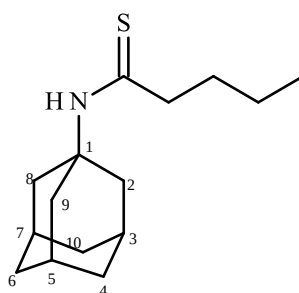
<i>Schmelzpunkte:</i>	Die Schmelzpunkte wurden auf einem Reichert-Kofler Heiztischmikroskop bestimmt.
<i>Lösungsmittel entfernen:</i>	Die Entfernung von Lösungsmitteln erfolgte auf einem Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck.

Standardmethode zum Verlauf der Synthese von Sekundären Thioamiden

Cyclopentylmethylether (CPME) wurde durch Rückflusserhitzen über Na / Benzophenon absolutiert. Unter wasserfreien Bedingungen (Argon Atmosphäre) wurde eine Lösung des gewünschten Isothiocyanates in trockenem CPME bis zur Temperatur herunter gekühlt, die für die Herstellung des entsprechenden Thioamids spezifisch* ist und dann das korrespondierende Organolithiumreagenz* tropfenweise zu der Mischung hinzugefügt. Nach einer Stunde (Ausnahme: Verbindung 22 - hier nach 2.5 h) wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl - Lösung (5 ml) gestoppt. Nach 1-2 min Rühren wurde zusätzliches CPME hinzugefügt und anschließend die Phasen in einem Scheidetrichter separiert. Die organische Phase wurde mit 15 ml Wasser gewaschen und die Wasserphase anschließend noch mit 2×15 ml Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus CPME oder mittels Säulenchromatographie gereinigt, in manchen Fällen wiesen die Rohprodukte bereits eine ausreichende Reinheit auf.

(*siehe: nachfolgende Beschreibung des Experiments)

***N*-(Adamantan-1-yl)pentanthioamid (1)**



1

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 1-Adamantylisothiocyanat (193 mg, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0°C eine Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach der Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus *n*-Hexan wurde Verbindung **1** mit einer Ausbeute von 98 % (0.246 g) als gelblicher Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 42 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.82 (br s, 1H, NH), 2.55 (m, 2H, S=CCH₂), 2.29 (m, 6H, Adam H-2,8,9), 2.12 (m, 3H, Adam H-3,5,7), 1.70 (m, 8H, Adam H-4,6,10, CH₂CH₂CH₃), 1.34 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.91 (t, *J*=7.3Hz, 3H, CH₃).

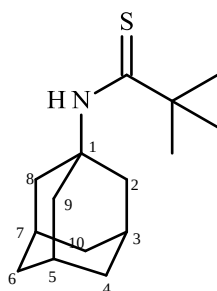
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 203.8 (C=S), 56.3 (Adam C-1), 50.2 (S=CCH₂), 40.1 (Adam C-2,8,9), 36.2 (Adam C-4,6,10), 31.8 (CH₂CH₂CH₃), 29.4 (Adam C-3,5,7), 21.9 (CH₂CH₃), 13.9 (CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -202.5 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₅H₂₅NNaS 274.1600 [M+Na]⁺; Gefunden: 274.1598.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 251 (22) [M]⁺, 250 (7) [M-H]⁺, 208 (26), 135 (100).

***N*-(Adamantan-1-yl)-2,2-dimethylpropanthioamid (2)**



2

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 1-Adamantylisothiocyanat (0.193 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei -78 °C eine Lösung von *t*-Butyllithium in Pentan (1.9 M, 1.18 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung wurde Verbindung 2 in einer Ausbeute von 88 % (0.221 g) als weißer Feststoff erhalten. Es war keine Reinigung des Rohproduktes erforderlich.

Schmelzpunkt: 158-160 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.99 (br s, 1H, NH), 2.30 (m, 6H, Adam H-2,8,9), 2.12 (m, 3H, Adam H-3,5,7), 1.71 (m, 6H, Adam H-4,6,10), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃).

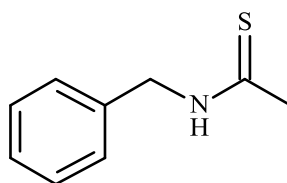
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 211.2 (C=S), 56.2 (Adam C-1), 45.5 (S=C-C), 40.0 (Adam C-2,8,9), 36.3 (Adam C-4,6,10), 30.3 (C(CH₃)₃), 29.5 (Adam C-3,5,7).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -207.3 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₅H₂₅NNaS 274.1600 [M+Na]⁺; Gefunden: 274.1600.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 251 (17) [M]⁺, 250 (9) [M-H]⁺, 135 (100).

***N*-Benzylethanthioamid (3)**



3

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von Benzylisothiocyanat (0.149 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei

0 °C eine Lösung von Methyllithium in Diethylether (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel: Ligroin (Siedepunkt: 40-60 °C)/Ethylacetat, 9:1) und Verbindung **3** in einer Ausbeute von 83 % (0.137 g) als brauner Feststoff erhalten;

Schmelzpunkt: 50-52 °C (Lit.⁶³, 65 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (br s, 1H, NH), 7.35 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.34 (m, 1H, Ph H-4), 7.33 (m, 2H, Ph H-2,6), 4.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, NHCH₂), 2.58 (s, 3H, CH₃).

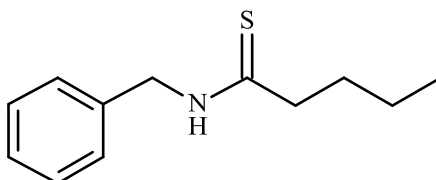
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.8 (C=S), 136.0 (Ph C-1), 128.9 (Ph C-3,5), 128.4 (Ph C-2,6), 128.2 (Ph C-4), 50.8 (CH₂), 34.1 (CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -221.5 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₉H₁₂NS 166.0685 [M+H]⁺; Gefunden: 166.0687.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 165 (85) [M]⁺, 164 (4) [M-H]⁺, 106 (26), 91 (100).

***N*-Benzylpentanthioamid (**4**)**



4

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von Benzylisothiocyanat (0.149 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Ligroin (Siedepunkt:40-60°C)/Ethylacetat, 9:1), Verbindung **4** wurde in einer Ausbeute von 88 % (0.182 g) als gelber Feststoff, erhalten.

Schmelzpunkt: 51-53 °C (Lit.⁶⁴, 60 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.35 (br s, 1H, NH), 7.32 (m, 3H, Ph H-2,4,6), 4.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, NHCH₂), 2.67 (m, 2H, S=CCH₂), 1.77 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.37 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

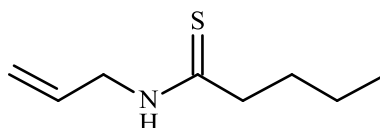
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.7 (C=S), 136.2 (Ph C-1), 128.9 (Ph C-3,5), 128.3 (Ph C-2,6), 128.1 (Ph C-4), 50.3 (NHCH₂), 47.0 (S=CCH₂), 31.5 (CH₂CH₂CH₃), 22.1 (CH₂CH₃), 13.8 (CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -223.0 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₂H₁₈NS 208.1154 [M+H]⁺; Gefunden: 208.1153.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 207 (26) [M]⁺, 165 (19), 91 (100).

***N*-Allylpentanthioamid (5)**



5

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von Allylisothiocyanat (0.099 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Waschen mit *n*-Hexan wurde Verbindung **5** in einer Ausbeute von 88 % (0.138 g) als braunes Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (br s, 1H, NH), 5.89 (m, 1H, CH₂=CH), 5.25 (m, 1H, CH₂=CH), 5.21 (m, 1H, CH₂=CH), 4.28 (m, 2H, NHCH₂), 2.65 (m, 2H, S=CCH₂), 1.74 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.34 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.8 (C=S), 131.8 (CH₂=CH), 118.3 (CH₂=CH), 48.3 (CH₂NH), 46.9 (S=CCH₂), 31.4 (CH₂CH₂CH₃), 22.0 (CH₂CH₃), 13.7 (CH₃).

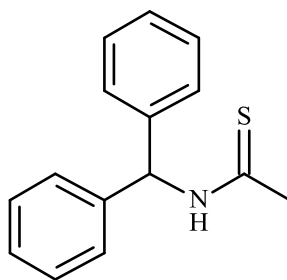
¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -226.8 (NH).

EIMS, *m/z*, (rel. int): 157 (32) [M]⁺, 142 (100).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₈H₁₅NNaS 180.0817 [M+Na]⁺; Gefunden:

180.0817.

***N*-(Diphenylmethyl)ethanthioamid (6)**



6

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von Benzhydrylisothiocyanat (0.225 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von Methyllithium in Diethylether (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Auskristallisieren aus der Mutterlauge (CPME) wurde Verbindung **6** in einer Ausbeute von 82 % (0.197 g) als weißlich-gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 114-116 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (br s, 1H, NH), 7.36 (m, 4H, Ph H-3,5), 7.32 (m, 2H, Ph H-4), 7.24 (m, 4H, Ph H-2,6), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NHCH), 2.63 (s, 3H, CH₃).

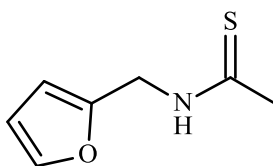
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.3 (C=S), 139.8 (Ph C-1), 128.8 (Ph C-3,5), 127.9 (Ph C-4), 127.7 (Ph C-2,6), 63.0 (CH), 34.4 (CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -213.3 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₅H₁₆NS 242.0998 [M+H]⁺; Gefunden: 242.0999.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 241 (44) [M]⁺, 208 (26), 167 (100).

***N*-(2-Furylmethyl)ethanthioamid (7)**



7

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 2-Furylmethylisothiocyanat (0.139 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von Methyllithium in Diethylether (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Waschen mit n-Hexan wurde Verbindung **7** in einer Ausbeute von 98 % (0.152 g) als braunes Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (br s, 1H, NH), 7.39 (m, 1H, Furyl H-5), 6.35 (m, 2H Furyl H-3,4), 4.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃).

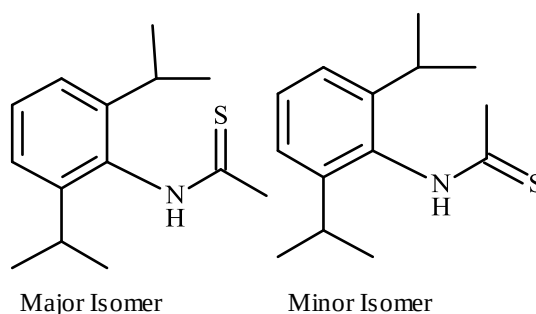
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.9 (C=S), 149.0 (Furyl C-2), 142.7 (Furyl C-5), 110.7 (Furyl C-4), 109.0 (Furyl C-3), 43.2 (CH₂), 34.0 (CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -227.5 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₇H₁₀NOS 156.0478 [M+H]⁺; Gefunden: 156.0477.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 155 (56) [M]⁺, 126 (35), 81 (100).

***N*-(2,6-Diisopropylphenyl)ethanthioamid (**8**)**



8

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat (0.219 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von Methyllithium in Diethylether (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Kristallisation aus der Mutterlauge (CPME) wurde Verbindung **8** in einer Ausbeute von 81 % (0.190 g) als gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 110-112 °C (Lit.⁶⁵, 124-125 °C).

Major:Minor ≈ 1.1:1.0

Major Isomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.90 (s, 1H, NH), 7.37(t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ph H-4), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph H-3,5), 3.04 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2H, Ph-2,6-CH), 2.20 (s, 3H, S=CCH₃), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.6 (C=S), 145.7 (Ph C-2,6), 133.4 (Ph C-1), 129.7 (Ph C-4), 124.1 (Ph C-3,5), 29.5 (S=CCH₃), 28.6 (CHMe₂), 24.5(CH(CH₃)₂), 22.7(CH(CH₃)₂).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -218.9 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₄H₂₂NS 236.1467 [M+H]⁺; Gefunden: 236.1466.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 235 (1) [M]⁺, 234 (1) [M-1]⁺, 192 (100).

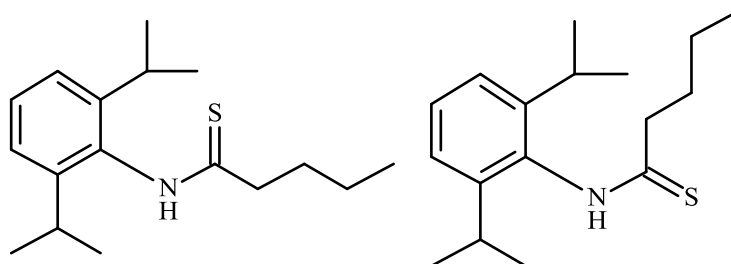
Minor Isomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.58 (s, 1H, NH), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ph H-4), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph H-3,5), 2.97 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2H, Ph-2,6-CH), 2.76 (s, 3H, S=CCH₃), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 203.0 (C=S), 145.6 (Ph C-2,6), 133.7 (Ph C-1), 129.2 (Ph C-4), 123.8 (Ph C-3,5), 33.9 (S=CCH₃), 28.7 (CHMe₂), 24.3 (CH(CH₃)₂), 23.3 (CH(CH₃)₂).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -224.7 (NH).

***N*-(2,6-Diisopropylphenyl)pentanthioamid (9)**



Major Isomer

Minor Isomer

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat (0.219 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 1.25 ml,

2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **9** in einer Ausbeute von 84 % (0.233 g) als weißer Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 167-168 °C.

Major:Minor $\approx$ 1.0:0.26

Major Isomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.15 (br s, 1H, NH), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ph H-4), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ph H-3,5), 2.97 (sept, J = 6.9 Hz, 2H, Ph-2,6-CH), 2.90 (m, 2H, S=CCH₂), 1.91 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.51 (m, 2H, CH₂CH₃) 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 207.8 (C=S), 145.7 (Ph C-2,6), 133.5 (Ph C-1), 129.2 (Ph C-4), 123.8 (Ph C-3,5), 46.9 (S=CCH₂), 31.6 (CH₂CH₂CH₃), 28.7 (Ph-2,6-CH), 24.3 (CH(CH₃)₂), 23.3 (CH(CH₃)₂), 22.3 (CH₂CH₃), 13.9 (CH₂CH₃).

¹⁵N NMR (40MHz, CDCl₃) δ : -227.8 (NH).

Minor Isomer:

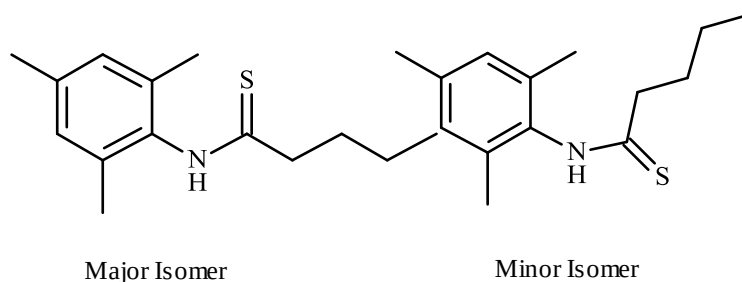
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.85 (br s, 1H, NH), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ph H-4), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ph H-3,5), 3.02 (sept, J = 6.6 Hz, 2H, Ph-2,6-CH), 2.34 (m, 2H, S=CCH₂), 1.72 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.50 (m, 2H, CH₂CH₃) 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 210.9 (C=S), 146.0 (Ph C-2,6), 133.7 (Ph C-1), 129.7 (Ph C-4), 124.1 (Ph C-3,5), 39.3 (S=CCH₂), 31.3 (CH₂CH₂CH₃), 28.6 (Ph-2,6-CH), 24.7 (CH(CH₃)₂), 22.5 (CH(CH₃)₂), 22.4 (CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ : -224.6 (NH).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für C₁₇H₂₇NNaS 300.1756 [M+Na]⁺; Gefunden: 300.1760.

N-Mesitylpentanthioamid (10)



10

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 2,4,6-Trimethylphenylisothiocyanat (0.177 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus *n*-Hexan wurde Verbindung **10** in einer Ausbeute von 83 % (0.195 g) als gelblicher Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 112-114 °C.

Major:Minor $\approx$ 4:1

Major Isomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (br s, 1H, NH), 6.92 (s, 2H, Ph H-3,5), 2.84 (m, 2H, S=CCH₂), 2.28 (s, 3H, Ph-4-CH₃), 2.17 (s, 6H, Ph-2,6-CH₃), 1.88 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.47 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 206.7 (C=S), 138.1 (Ph C-4), 135.0 (Ph C-2,6), 133.6 (Ph C-1), 129.1 (Ph C-3,5), 46.7 (S=CCH₂), 31.8 (CH₂CH₂CH₃), 22.2 (CH₂CH₃), 21.0 (Ph-4-CH₃), 17.9 (Ph-2,6-CH₃), 13.8 (CH₂CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ : -224.3.

Minor Isomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.76 (br s, 1H, NH), 6.93 (s, 2H, Ph H-3,5), 2.28 (s, 3H, Ph-4-CH₃), 2.26 (m, 2H, S=CCH₂), 2.17 (s, 6H, Ph-2,6-CH₃), 1.68 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.22 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.80 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

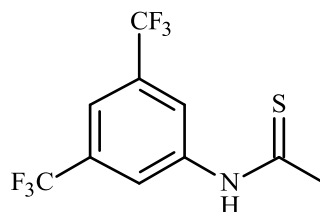
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 210.9 (C=S), 138.7 (Ph C-4), 135.2 (Ph C-2,6), 133.2 (Ph C-1), 129.3 (Ph C-3,5), 39.2 (S=CCH₂), 31.1 (CH₂CH₂CH₃), 22.2 (CH₂CH₃), 20.9 (Ph-4-CH₃), 18.2 (Ph-2,6-CH₃), 13.7 (CH₂CH₃).

¹⁵N NMR (40MHz, CDCl₃) δ : -221.5 (NH).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $C_{14}H_{22}NS$ 236.1467 $[M+H]^+$; Gefunden: 236.1468.

EIMS, m/z , (rel. int): 235 (29) $[M]^+$, 234 (5) $[M-1]^+$, 220 (100), 202 (42), 160 (64).

***N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethanthioamid (**11**)**



11

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanat (0.271 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von Methyllithium in Diethylether (1.6 M, 1.25 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus *n*-Hexan wurde Verbindung **11** in einer Ausbeute von 89 % (0.255 g) als weißer Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 110-112 °C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.83 (br s, 1H, NH), 8.27 (s, 2H, Ph H-2,6), 7.75 (s, 1H, Ph H-4), 2.77 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 201.6 (C=S), 139.8 (Ph C-1), 132.3 (q, $^2J_{C,F}$ = 33.9 Hz, Ph C-3,5), 123.5 (m, Ph C-2,6), 122.9 (q, $^1J_{C,F}$ = 273.0 Hz, Ph-2,6- $\underline{C}F_3$), 120.1 (m, Ph C-4), 36.4 (CH_3).

^{15}N NMR (40 MHz, $CDCl_3$) δ : -223.5 (NH).

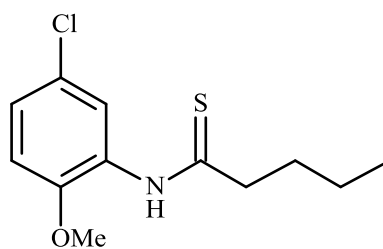
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -63.0 (CF_3).

FT-IR (NaCl): 2398 cm^{-1} .

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $C_{10}H_8F_6NS$ 288.0276 $[M+H]^+$; Gefunden: 288.0276.

EIMS, m/z , (rel. int): 287 (24) $[M]^+$, 286 (23) $[M-H]^+$, 229 (17), 59 (100).

***N*-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)pentanthioamid (12)**



12

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 5-Chloro-2-Methoxyphenylisothiocyanat (0.200 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 1.25 mL, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung wurde Verbindung **12** in einer Ausbeute von 86 % (0.221 g) als gelber Feststoff erhalten. Es war keine Reinigung erforderlich.

Schmelzpunkt: 57-59 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.23 (d, ⁴*J*_{Ph H-6, Ph H-4} = 2.5 Hz, 1H, Ph H-6), 9.11 (br s, 1H, NH), 7.13 (dd, ³*J*_{Ph H-4, Ph H-3} = 8.8 Hz, ⁴*J*_{Ph H-4, Ph H-6} = 2.5 Hz, 1H, Ph H-4), 6.84 (d, ³*J*_{Ph H-3, Ph H-4} = 8.8 Hz, 1H, Ph H-3), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (m, 2H, S=CCH₂), 1.83 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.43 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃).

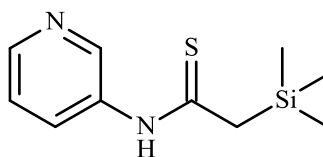
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 203.8 (C=S), 147.9 (Ph C-2), 129.0 (Ph C-1), 125.6 (Ph C-4), 125.3 (Ph C-5), 121.3 (Ph C-6), 111.0 (Ph C-3), 56.2 (OCH₃) 50.0 (S=CCH₂), 31.7 (CH₂CH₂CH₃), 22.0 (CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -229.3 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₂H₁₆ClNNaOS 280.0533 [M+Na]⁺; Gefunden: 280.0533.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 257 (11) [M]⁺, 228 (35), 226 (100), 184 (30).

N-(3-Pyridinyl)-2-(trimethylsilyl)ethanthioamid (13)



13

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 3-Pyridylisothiocyanat (0.174 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei -78 °C eine Lösung von (Trimethylsilyl)methyl-Lithium in Pentan (1.0 M, 2.0 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **13** in einer Ausbeute von 91 % (0.204 g) als blassgelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 128-130 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.38 (s, 1H, NH), 8.53 (d, ⁴J_{Pyr H-2, Pyr H-4} = 2.5 Hz, 1H, Pyr H-2), 8.42 (dd, ³J_{Pyr H-6, Pyr H-5} = 4.8 Hz, ⁴J_{Pyr H-6, Pyr H-4} = 1.5 Hz, 1H, Pyr H-6), 8.33 (ddd, ³J_{Pyr H-4, Pyr H-5} = 8.3 Hz, ⁴J_{Pyr H-4, Pyr H-2} = 2.5 Hz, ⁴J_{Pyr H-4, Pyr H-6} = 1.5 Hz, 1H, Pyr H-4), 7.34 (dd, ³J_{Pyr H-5, Pyr H-4} = 8.3 Hz, ³J_{Pyr H-5, Pyr H-6} = 4.8 Hz, 1H, Pyr H-5), 2.76 (s, 2H, CH₂), 0.21 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 204.9 (C=S), 146.9 (Pyr C-6), 145.0 (Pyr C-2), 136.2 (Pyr C-3), 132.3 (Pyr C-4), 123.5 (Pyr C-5), 43.7 (CH₂), -1.5 (Si(CH₃)₃).

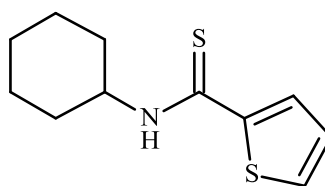
¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -228.6 (NH), (PyrN-1 wurde nicht gefunden).

FT-IR (NaCl): 2253 cm⁻¹.

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₀H₁₇N₂SSi 225.0876 [M+H]⁺; Gefunden: 225.0877.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 224 (16) [M]⁺, 209 (21), 151 (31), 119 (64), 73 (100).

N-Cyclohexyl-2-thiophencarbothiamid (14)



14

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von Cyclohexylisothiocyanat (0.141 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von 2-Thienyllithium in THF/Hexan (1.0 M, 2.0 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **14** in einer Ausbeute von 87 % (0.196 g) als blassgelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 120-122 °C (Lit.⁶⁶, 122-124 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (dd, ³J_{Th H-5, Th H-4} = 5.1 Hz, ⁴J_{Th H-5, Th H-3} = 1.1 Hz, 1H, Th H-5), 7.40 (dd, ³J_{Th H-3, Th H-4} = 3.8 Hz, ⁴J_{Th H-3, Th H-5} = 1.1 Hz, 1H, Th H-3), 7.33 (br s, 1H, NH), 7.03 (dd, ³J_{Th H-4, Th H-5} = 5.1 Hz, ³J_{Th H-4, Th H-3} = 3.8 Hz, 1H, Th H-4), 4.50 (m, 1H, cHex, H-1), 2.17 (m, 2H, cHex H-2,6), 1.77 (m, 2H, cHex H-3,5), 1.68 (m, 1H, cHex H-4), 1.43 (m, 2H, cHex H-3,5), 1.30 (m, 2H, cHex H-2,6), 1.24 (m, 1H, cHex H-4).

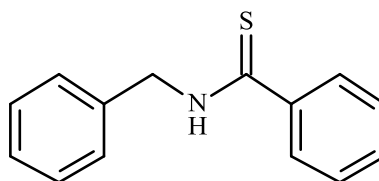
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 187.0 (C=S), 147.1 (Th C-2), 131.9 (Th C-5), 127.6 (Th C-4), 124.1 (Th C-3), 54.5 (cHex C-1), 31.8 (cHex C-2,6), 25.4 (cHex C-4), 24.7 (cHex C-3,5).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -220.1(NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₁H₁₆NS₂ 226.0719 [M+H]⁺; Gefunden: 226.0718.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 225 (82) [M]⁺, 224 (21) [M-H]⁺, 144 (58), 127 (100).

N-Benzylpentanthioamid (15)



15

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von Benzyliothiocyanat (0.149 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von Phenyllithium in Di-n-Butylether (1.9 M, 1.05 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **15** in einer Ausbeute von 91 % (0.206 g) als blassgelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 77-78 °C (Lit.⁶⁷, 83 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.72 (br s, 1H, NH), 7.46 (m, 1H, Ph H-4), 7.40 (m, 2H, Ph' H-3,5), 7.39 (m, 3H, Ph'H-2,4,6), 7.37 (m, 2H, Ph H-3,5), 5.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, NHCH₂)

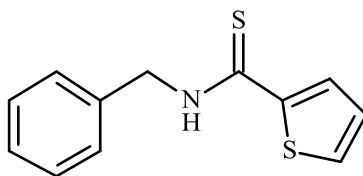
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 199.1 (C=S), 141.6 (Ph C-1), 136.1 (Ph' C-1), 131.1 (Ph C-4), 129.0 (Ph' C-3,5), 128.5 (Ph C-3,5), 128.3 (Ph' C-2,6), 128.2 (Ph' C-4), 126.7 (Ph C-2,6), 51.0 (CH₂).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -226.5 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₄H₁₄NS 228.0841 [M+H]⁺; Gefunden: 228.0842.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 227 (100) [M]⁺, 226 (40) [M-H]⁺, 121 (56).

N-Benzyl-2-thiophencarbothioamid (16)



16

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von Benzyliothiocyanat (0.149 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von 2-Thienyllithium in THF/Hexan (1.0 M, 2.0 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **16** in einer Ausbeute von 94 % (0.206 g) als gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 81-83 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (br s, 1H, NH), 7.49 (dd, ³J_{Th H-5, Th H-4}=5.1 Hz, ⁴J_{Th H-5, Th H-3}=1.0 Hz, 1H, Th H-5), 7.42 (dd, ³J_{Th H-3, Th H-4}=3.8 Hz, ⁴J_{Th H-3, Th H-5}= 1.0 Hz, 1H, Th H-3), 7.38 (m, 4H, Ph H-2,3,5,6), 7.34 (m, 1H, Ph H-4), 7.04 (dd, ³J_{Th H-4, Th H-5} = 5.0 Hz, ³J_{Th H-4, Th H-3} = 3.8 Hz, 1H, Th H-4), 4.99 (d, J=5.3 Hz, 2H, CH₂).

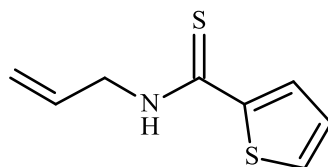
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 188.5 (C=S), 146.4 (Th C-2), 132.2 (Th C-5, Ph C-1), 129.0 (Ph C-3,5), 128.3 (Ph C-2,6), 128.2 (Ph C-4), 127.8 (Th C-4), 124.5 (Th C-3), 50.4 (CH₂).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -234.3 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₂H₁₂NS₂ 234.0405 [M+H]⁺; Gefunden: 234.0406.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 233 (100) [M]⁺, 127 (75), 91 (68).

N-Allyl-2-thiophencarbothioamid (**17**)



17

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von Allylisothiocyanat (0.099 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von 2-Thienyllithium in THF/Hexan (1.0 M, 2.0 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Waschen mit *n*-Hexan wurde Verbindung **17** in einer Ausbeute von 98 % (0.179 g) als braunes Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (br s, 1H, NH), 7.49 (dd, ³J_{Th H-5, Th H-4} = 5.1 Hz, ⁴J_{Th H-5, Th H-3} = 1.2 Hz, 1H, Th H-5), 7.45 (dd, ³J_{Th H-3, Th H-4} = 3.8 Hz, ⁴J_{Th H-4, Th H-5} = 1.2 Hz, 1H, Th H-3), 7.06 (dd, ³J_{Th H-4, Th H-5} = 5.1 Hz, ³J_{Th H-4, Th H-3} = 3.8 Hz, 1H, Th H-4), 5.99 (m, ³J_{Ha, Htrans} = 17.1 Hz, ³J_{Ha, Hcis} = 10.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.34 (m, 1H, CH=CH_{2(trans)}), 5.29 (CH=CH_{2(cis)}), 4.45 (m, 2H, NHCH₂).

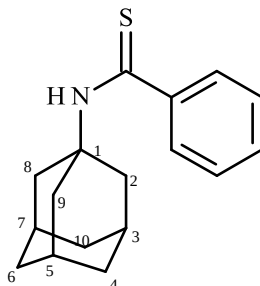
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 188.7 (C=S), 146.4 (Th C-2), 132.1 (Th C-5), 131.9 (CH=CH₂), 127.8 (Th C-4), 124.6 (Th C-3), 118.7 (CH=CH₂), 48.5 (NHCH₂).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -238.7 (NH).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $C_8H_{10}NS_2$ 184.0249 $[M+H]^+$; Gefunden: 184.0249.

EIMS, m/z , (rel. int): 183 (12) $[M]^+$, 182 (4) $[M-H]^+$, 168 (100), 127 (60).

***N*-(Adamantan-1-yl)benzencarbothioamid (**18**)**



18

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 1-Adamantylisothiocyanat (0.193 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0°C eine Lösung von Phenyllithium in Di-n-Butylether (1.9 M, 1.05 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **18** in einer Ausbeute von 82 % (0.222 g) als blassgelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 154-156 °C.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.65 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.41 (m, 1H, Ph H-4), 7.34 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.22 (br s, 1H, NH), 2.40 (m, 6H, Adam H-2,8,9), 2.17 (m, 3H, Adam H-3,5,7), 1.75 (m, 6H, Adam H-4,6,10).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 198.1 (C=S), 144.8 (Ph C-1), 130.4 (Ph C-4), 128.3 (Ph C-3,5), 126.3 (Ph C-2,6), 56.9 (Adam C-1), 40.1 (Adam C-2,8,9), 36.2 (Adam C-4,6,10), 29.5 (Adam C-3,5,7).

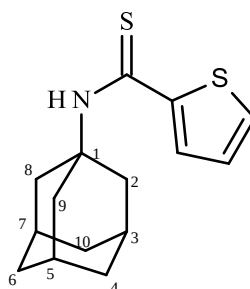
^{15}N NMR (40 MHz, $CDCl_3$) δ : -203.9 (NH).

FT-IR (NaCl): 2397 cm^{-1} .

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $C_{17}H_{22}NS$ 272.1467 $[M+H]^+$; Gefunden: 272.1465.

EIMS, m/z , (rel. int): 271 (71) $[M]^+$, 270 (100) $[M-H]^+$, 135 (99), 121 (54).

***N*-(Adamantan-1-yl)-2-thiophencarbothioamid (19)**



19

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 1-AdamantanIsothiocyanat (0.193 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von 2-Thienyllithium in THF/Hexan (1.0 M, 2.0 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **19** in einer Ausbeute von 91 % (0.252 g) als gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 146-147 °C.

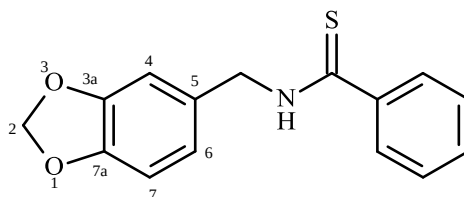
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (dd, ³*J*_{Th H-5, Th H-4} = 5.1 Hz, ⁴*J*_{Th H-5, Th H-3} 1.1 Hz, 1H, Th H-5), 7.29 (dd, ³*J*_{Th H-3, Th H-4} = 3.8 Hz, ⁴*J*_{Th H-3, Th H-5} = 1.1 Hz, 1H, Th H-3), 7.19 (br s, 1H, NH), 7.01 (dd, ³*J*_{Th H-4, Th H-5} = 5.1 Hz, ³*J*_{Th H-4, Th H-3} = 3.8 Hz, 1H, Th H-4), 2.38 (m, 6H, Adam H-2,8,9), 2.16 (m, 3H, Adam H-3,5,7), 1.73 (m, 6H, Adam H-4,6,10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 186.9 (C=S), 149.7 (Th C-2), 131.5 (Th C-5), 127.5 (Th C-4), 123.3 (Th C-3), 56.9 (Adam C-1), 40.4 (Adam C-2,8,9), 36.2 (Adam C-4,6,10), 29.5 (Adam C-3,5,7).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -212.2 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₅H₂₀NS₂ 278.1032 [M+H]⁺; Gefunden: 278.0133.

***N*-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)benzencarbothioamid (20)**



20

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 1,3-Benzodioxol-5-ylmethylisothiocyanat (0.193 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von Phenyllithium in Di-n-Butylether (1.9 M, 1.05 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung wurde Verbindung **20** in einer Ausbeute von 97 % (0.263 g) als gelber Feststoff erhalten. Es war keine Reinigung erforderlich.

Schmelzpunkt: 89-91 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.67 (br s, 1H, NH), 7.45 (m, 1H, Ph H-4), 7.37 (m, 2H, Ph H-3,5), 6.88 (m, 1H, Benzodioxol H-4), 6.86 (m, 1H, Benzodioxol H-6), 6.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Benzodioxol H-7), 5.97 (s, 2H, Benzodioxol H-2), 4.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 198.9 (C=S), 148.1 (Benzodioxol C-3a), 147.6 (Benzodioxol C-7a), 141.6 (Ph C-1), 131.1 (Ph C-4), 129.8 (Benzodioxol C-5), 128.5 (Ph C-3,5), 126.6 (Ph C-2,6), 121.9 (Benzodioxol C-6), 108.8 (Benzodioxol C-4), 108.6 (Benzodioxol C-7), 101.2 (Benzodioxol C-2), 50.9 (CH₂NH).

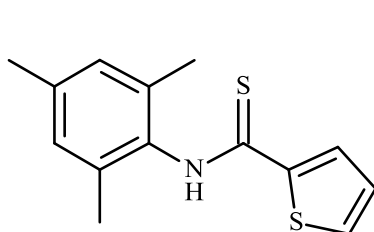
¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -225.3 (NH).

FT-IR (NaCl): 2253 cm⁻¹.

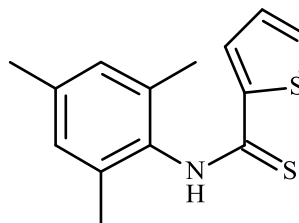
HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₅H₁₄NO₂S 272.0740 [M+H]⁺; Gefunden: 272.0739.

EIMS, *m/z*, (rel. int): 271 (51) [M]⁺, 135 (100), 77 (32).

***N*-Mesityl-2-thiophencarbothioamid (21)**



Major Isomer



Minor Isomer

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 2,4,6-Trimethylphenylisothiocyanat (0.177 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von 2-Thienyllithium in THF/Hexan (1.0 M, 2.0 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **21** mit einer Ausbeute von 90 % (0.235 g) als blassgelber Feststoff, erhalten.

Schmelzpunkt: 164-165 °C.

Major: Minor $\approx$ 8.5 :1

Major Isomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.58 (br s, 1H, NH), 7.63 (dd, $^3J_{\text{Th H-3,Th H-4}} = 3.8$ Hz, $^4J_{\text{Th H-3,Th H-5}} = 1.1$ Hz, 1H, Th H-3), 7.55 (dd, $^3J_{\text{Th H-5,Th H-4}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{Th H-5,Th H-3}} = 1.1$ Hz, 1H, Th H-5), 7.13 (dd, $^3J_{\text{Th H-4,Th H-5}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{Th H-4,Th H-3}} = 3.8$ Hz, 1H, Th H-4), 6.96 (s, 2H, Ph H-3,5), 2.31 (s, 3H, Ph-4-CH₃), 2.24 (s, 6H, Ph-2,6-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 189.0 (C=S), 146.4 (Th C-2), 138.3 (Ph C-4), 135.5 (Ph C-2,6), 133.4 (Ph C-1), 132.4 (Th C-5), 129.1 (Ph C-3,5), 128.0 (Th C-4), 125.1 (Th C-3), 21.1 (Ph-4-CH₃), 18.0 (Ph-2,6-CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ : -235.6.

Minor Isomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.62 (br s, 1H, NH), 7.41 (dd, $^3J_{\text{Th H-5,Th H-4}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{Th H-5,Th H-3}} = 1.1$ Hz, 1H, Th H-5), 7.06 (dd, $^3J_{\text{Th H-3,Th H-4}} = 3.9$ Hz, $^4J_{\text{Th H-3,Th H-5}} = 1.1$ Hz, 1H, Th H-3), 6.93 (s, 2H, Ph H-3,5), 6.83 (m, $^3J_{\text{Th H-4,Th H-5}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{Th H-4,Th H-3}} = 3.9$ Hz, 1H, Th H-4), 2.34 (s, 3H, Ph-4-CH₃), 2.17 (s, 6H, Ph-2,6-CH₃).

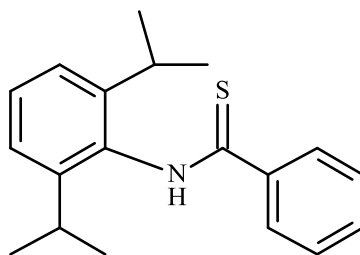
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 191.7 (C=S), 141.7 (Th C-2), 139.2 (Ph C-4), 135.8 (Ph C-2,6), 134.2 (Th C-5), 134.1 (Ph C-1), 132.0 (Th C-3), 129.6 (Ph C-3,5), 127.4 (Th C-4), 21.1 (Ph-4-CH₃), 18.1 (Ph-2,6-CH₃).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ : -231.6 (NH).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für C₁₄H₁₆NS₂ 262.0719 [M+H]⁺; Gefunden: 262.0718.

EIMS, m/z , (rel. int): 261 (12) [M]⁺, 220 (100), 202 (42), 160 (57).

N-(2,6-Diisopropylphenyl)benzencarbothioamid (22)



22

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat (0.219 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von Phenyllithium in Di-n-Buthylether (1.9 M, 1.05 mL, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus n-Hexan wurde Verbindung **20** in einer Ausbeute von 87 % (0.258 g) als gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 150-152 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.61 (br s, 1H, NH), 7.95 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.56 (m, 1H, Ph H-4), 7.48 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, NPh H-4), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, NPh H-3,5), 3.09 (sept, 2H, CHMe₂), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

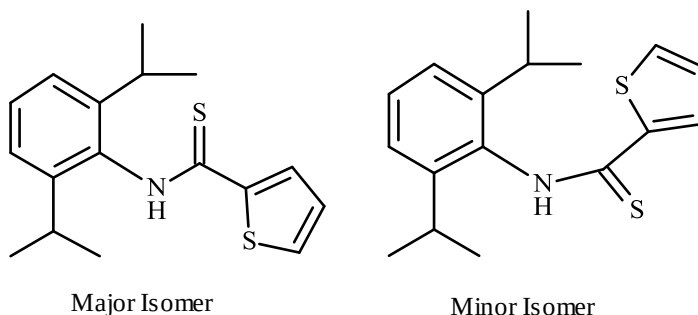
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.9 (C=S), 145.8 (NPh C-2,6), 141.7 (Ph C-1), 133.8 (NPh C-1), 131.4 (Ph C-4), 129.3 (NPh C-4), 128.7 (Ph C-3,5), 126.7 (Ph C-2,6), 124.0 (NPh C-3,5), 28.9 (CHMe₂), 24.5 (CH(CH₃)₂), 23.2 (CH(CH₃)₂).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -231.0 (NH).

FT-IR (NaCl): 2398 cm⁻¹.

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₉H₂₄NS 298.1624 [M+H]⁺; Gefunden: 298.1623.

***N*-(2,6-Di(propan-2-yl)phenyl)thiophen-2-carbothioamid (23)**



23

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat (0.219 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von 2-Thienyllithium in THF/Hexan (1.0 M, 2.0 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Kristallisation aus der Mutterlauge (CPME) wurde Verbindung **23** in einer Ausbeute von 85 % (0.257 g) als weißer Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 209 °C.

Major : Minor $\approx$ 1.0:0.14

Major Isomer:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (br s, 1H, NH), 7.65 (dd, $^3J_{\text{Th H-3, Th H-4}} = 3.8$ Hz, $^4J_{\text{Th H-3, Th H-5}} = 1.1$ Hz, 1H, Th H-3), 7.58 (dd, $^3J_{\text{Th H-5, Th H-4}} = 5.1$ Hz, $^4J_{\text{Th H-5, Th H-3}} = 1.1$ Hz, 1H, Th H-5), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ph H-4), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.16 (dd, $^3J_{\text{Th H-4, Th H-5}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{Th H-4, Th H-3}} = 3.8$ Hz, 1H, Th H-4), 3.07 (quint, $J = 6.9$ Hz, 2H, CHMe_2), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.2 (C=S), 146.5 (Th C-2), 146.1 (Ph C-2,6), 133.4 (Ph C-1), 132.5 (Th C-5), 129.4 (Ph C-4), 128.1 (Th C-4), 125.1 (Th C-3), 123.9 (Ph C-3,5), 28.9 (CHMe_2), 24.4($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{15}N NMR (40 MHz, CDCl_3) δ : -238.3 (NH).

Minor Isomer

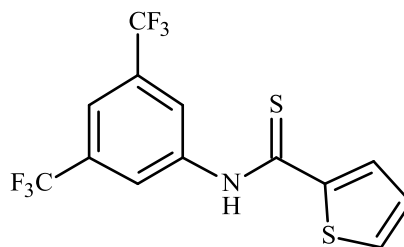
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.98 (br s, 1H, NH), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ph H-4), 7.40 (m, 1H, Th H-5), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph H-3,5), 6.90 (dd, ³*J*_{Th H-3,Th H-4} = 4.0 Hz, ⁴*J*_{Th H-3,Th H-5} = 1.2 Hz, 1H, Th H-3), 6.80 (dd, ³*J*_{Th H-4,Th H-5} = 5.0 Hz, ³*J*_{Th H-4,Th H-3} = 4.0 Hz, 1H, Th H-4), 3.15 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, CHMe₂), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 192.0 (C=S), 146.3 (Ph C-2,6), 142.0 (Th C-2), 134.4 (Th C-5), 134.0 (Ph C-1), 132.1 (Th C-3), 130.1 (Ph C-4), 127.3 (Th C-4), 124.5 (Ph C-3,5), 28.8 (CHMe₂), 24.5 (CH(CH₃)₂), 22.5 (CH(CH₃)₂).

¹⁵N NMR (40 MHz, CDCl₃) δ: -233.8 (NH).

HRMS (ESI), *m/z*: berechnet für C₁₇H₂₂NS₂ 304.1188 [M+H]⁺; Gefunden: 304.1188.

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-thiophencarbothioamid (**24**)



24

Unter Verwendung der Standardmethode wurde zu einer Lösung von 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanat (0.271 g, 1.0 mmol, 1.0 äq.) in trockenem CPME (6.0 ml) bei 0 °C eine Lösung von 2-Thienyllithium in THF/Hexan (1.0 M, 2.0 ml, 2.0 mmol, 2.0 äq.) langsam hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels Umkristallisation aus *n*-Hexan wurde Verbindung **24** in einer Ausbeute von 96 % (0.321 g) als olivgrüner Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 99-101 °C (Lit.⁶⁸, 104-106 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.03 (br s, 1H, NH), 8.24 (s, 2H, Ph H-2, 6), 7.77 (s, 1H, Ph H-4), 7.61 (dd, ³*J*_{Th H-5,Th H-4} = 5.1 Hz, ⁴*J*_{Th H-5,Th H-3} = 1.1 Hz, 1H, Th H-5), 7.59 (dd, ³*J*_{Th H-3,Th H-4} = 3.8 Hz, ⁴*J*_{Th H-3,Th H-5} = 1.1 Hz, 1H, Th H-3), 7.14 (dd, ³*J*_{Th H-4,Th H-5} = 5.1 Hz, ³*J*_{Th H-4,Th H-3} = 3.8 Hz, 1H, Th H-4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 188.5 (C=S), 147.4 (Th C-2), 139.8 (Ph C-1), 134.0 (Th C-5), 132.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 33.9$ Hz, Ph C-3,5), 128.2 (Th C-4), 125.2 (Th C-3), 124.0 (qq, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, $^4J_{\text{C,F}} = 1.0$ Hz, Ph C-2,6), 122.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 272.9$ Hz, CF_3), 120.1 (sept, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, Ph C-4).

^{15}N NMR (40 MHz, CDCl_3) δ : -234.6 (NH).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.0 (CF_3).

HRMS (ESI), m/z : berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{NS}_2$ 355.9997 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Gefunden: 355.9996.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurde ein neues Verfahren zur Herstellung sekundärer Thiocarbonsäureamide durch Reaktion von Isothiocyanaten mit Lithiumorganylen entwickelt. Dabei wurden Alkyl bzw. Arylthiocyanate mit aliphatischen (MeLi, n-BuLi, Trimethylsilylmethyl-Li), aromatischen (PhLi), bzw. heteroaromatischen (2-Thienyl-Li) Lithiumorganylen umgesetzt. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen (2.0 Äquivalente des Lithiumorganyls, Verwendung von Cyclopentylmethylether (CPME) als Lösungsmittel, 0 °C) wurde ein breit gestreutes Portfolio an Zielverbindungen in durchwegs hervorragenden Ausbeuten synthetisiert. NMR spektroskopische Untersuchungen ergaben bei diversen Verbindungen das gleichzeitige Vorliegen zweier rotamerer Formen, bedingt durch die bei Raumtemperatur eingeschränkte freie Drehbarkeit um die Thioamid-Bindung. Mittels NOESY-Spektren konnten die beiden Formen eindeutig zugeordnet werden. Alle erhaltenen Verbindungen wurden mittels spektroskopischer Methoden (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^{15}N -NMR, ^{19}F -NMR, MS, HRMS, IR) eingehend charakterisiert und ihre Struktur bestätigt.

5 LITERATURVERZEICHNIS

-
- ¹ a) T. S. Jagodziński, Chem. Rev. 2003, 103, 197-228; b) T. Murai, Top. Curr. Chem. 2005, 251, 247-272.
- ² R. C. Neuman, D. N. Roark, V. Jonas, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 3412-3416.
- ³ Lit.¹ 247-272.
- ⁴ Y. S. Choi et al, J.Phys. Chem. A, 2002, 106, 7010; J. Mol. Str.1998, 283.
- ⁵ A. B. Charette, Houben-Weyl, Science of Synthesis, Compounds with Four and Three Carbon-Heteroatom Bonds, Vol. 22, Thieme, Stuttgart, 2005, 141-179.
- ⁶ G. Schwarz, Org. Synth., 1945, 25, 35; Coll. Vol. 3, 332.
- ⁷ K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Schore, Organische Chemie, 4. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, 2005, pp. 1338, 1350, 1358.
- ⁸ B. Kaboudin, V. Yarahmadi, J. Kato, T. Yokomatsu, RSC Adv. 2013, 3, 6435-6441.
- ⁹ S. Banala, R. D. Süßmuth, ChemBioChem 2010, 11, 1335-1337.
- ¹⁰ Lit.⁹ 1335-1337.
- ¹¹ K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hoffmann, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Elsevier, München, 2009, 860.
- ¹² Lit.¹¹ 860.
- ¹³ Lit.⁹ 1335-1337.
- ¹⁴ R. Braun, Arzneistoffprofile Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe, Govi-Verlag (Pharmazeutischer Verlag), Frankfurt am Main, Monographien der Stammlieferung 1982 mit Ergänzungslieferung 1983 bis 28. Ergänzungslieferung 2015 Band 1-10, (1. A-Ar, 2. As-Cet, 3. Ch-Dif, 4. Dig-Fle, 5. Flu-Ins, 6. Int-Mez, 7. Mi-Par, 8. Pat-Ret, 9. Rev-Th, 10. Ti-Z). Band 2, 8, 9.
- ¹⁵ Lit.¹⁴ Band 2, 8, 9.
- ¹⁶ Lit.⁹ 1335-1337.
- ¹⁷ Lit.⁹ 1335-1337.
- ¹⁸ Lit.¹⁴ Band 9.
- ¹⁹ Lit.⁹ 1335-1337.
- ²⁰ Lit.⁹ 1335-1337.
- ²¹ Lit.¹⁴ Band 8.
- ²² Lit.⁹ 1335-1337.
- ²³ Lit.¹⁴ Band 8.
- ²⁴ Lit.¹⁴ Band 10.
- ²⁵ Lit.¹⁴ Band 10.
- ²⁶ Lit.¹¹ 862, 874.
- ²⁷ Lit.¹¹ 948.
- ²⁸ Lit.¹¹ 950.
- ²⁹ T. Karow, R. Lang-Roth, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Pulheim, 2015, 937-940.

-
- ³⁰ Lit.¹¹ 950.
- ³¹ Lit.¹⁴ Band 6, 10.
- ³² Lit.¹¹ 950.
- ³³ Lit.²⁹ 937-940.
- ³⁴ A. Kleemann, J. Engel, Pharmaceutical Substances, G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1999, 3rd Edition, 1913.
- ³⁵ Lit.³⁴ 1913.
- ³⁶ a) K. Sestanj, F. Bellini, S. Fung, J. Med. Chem. 1984, 27, 255-256.
b) P. F. Kador, J. H. Kinoshita, N. E. Sharpless, J. Med. Chem. 1985, 28, 841-849.
- ³⁷ Lit.¹¹ 265.
- ³⁸ Lit.²⁹ 1225.
- ³⁹ Lit.¹¹ 265.
- ⁴⁰ K. Mamoru, I. Hideharu, Curr. Org. Synth. 2007, 4, 15-29.
- ⁴¹ Lit.⁵ 141-179.
- ⁴² Lit.⁵ 141-179.
- ⁴³ Lit.⁵ 141-179.
- ⁴⁴ Lit.⁵ 141-179.
- ⁴⁵ Lit.⁵ 141-179.
- ⁴⁶ Lit.⁵ 141-179.
- ⁴⁷ Lit.⁵ 141-179.
- ⁴⁸ Lit.⁴⁰ 15-29.
- ⁴⁹ Lit.⁵ 141-179.
- ⁵⁰ K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Schore, Organische Chemie, 4. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, 2005, 1338, 1350, 1358.
- ⁵¹ Lit.⁵ 141-179.
- ⁵² Lit.⁵ 141-179.
- ⁵³ A. B. Charette, M. Grenon, J. Org. Chem. 2003, 68, 5792-5794.
- ⁵⁴ T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, Chem. Rev. 2007, 107, 5210-5278.
- ⁵⁵ D. L. Priebbenow, C. Bolm, Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 7870-7880.
- ⁵⁶ Lit.⁵³ 5792-5794.
- ⁵⁷ K. Watanabe, N. Yamagiwa, Y. Torisawa, Org. Proc. Res. Dev. 2007, 11, 251-258.
- ⁵⁸ D. E. Worrall, J. Am. Chem. Soc. 1925, 47, 2974-2976.
- ⁵⁹ a) H. Gilman, F. Breuer, J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 1262-1264; b) G. Entenmann, Chem. – Zeitung, 1977, 101, 508.
- ⁶⁰ a) S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 2137-2139; b) D. Ach, V. Reboul, P. Metzner, Eur. J. Org. Chem. 2002, 2002, 2573-2586; c) C. Fruit, A. Turck, N. Plé, L. Mojovic, G. Quéguiner, Tetrahedron 2002, 58, 2743-2753.
- ⁶¹ Lit.⁵⁷ 251-258.

⁶² Lit.⁵ 141-179.

⁶³ S. Nagarajan, P. Shanmugavelan, M. Sathishkumar, N. Priyadharshini, P. Sudakar, A. Ponnuswamy, *Synth. Commun.* **2012**, 43, 668-680.

⁶⁴ A. R. Katritzky, J.-L. Moutou, Z. Yang, *Synthesis* **1995**, 1497-1505;

⁶⁵ W. Walter, R. F. Becker, *Justus Lieb. Ann. Chem.* **1971**, 753, 187-195.

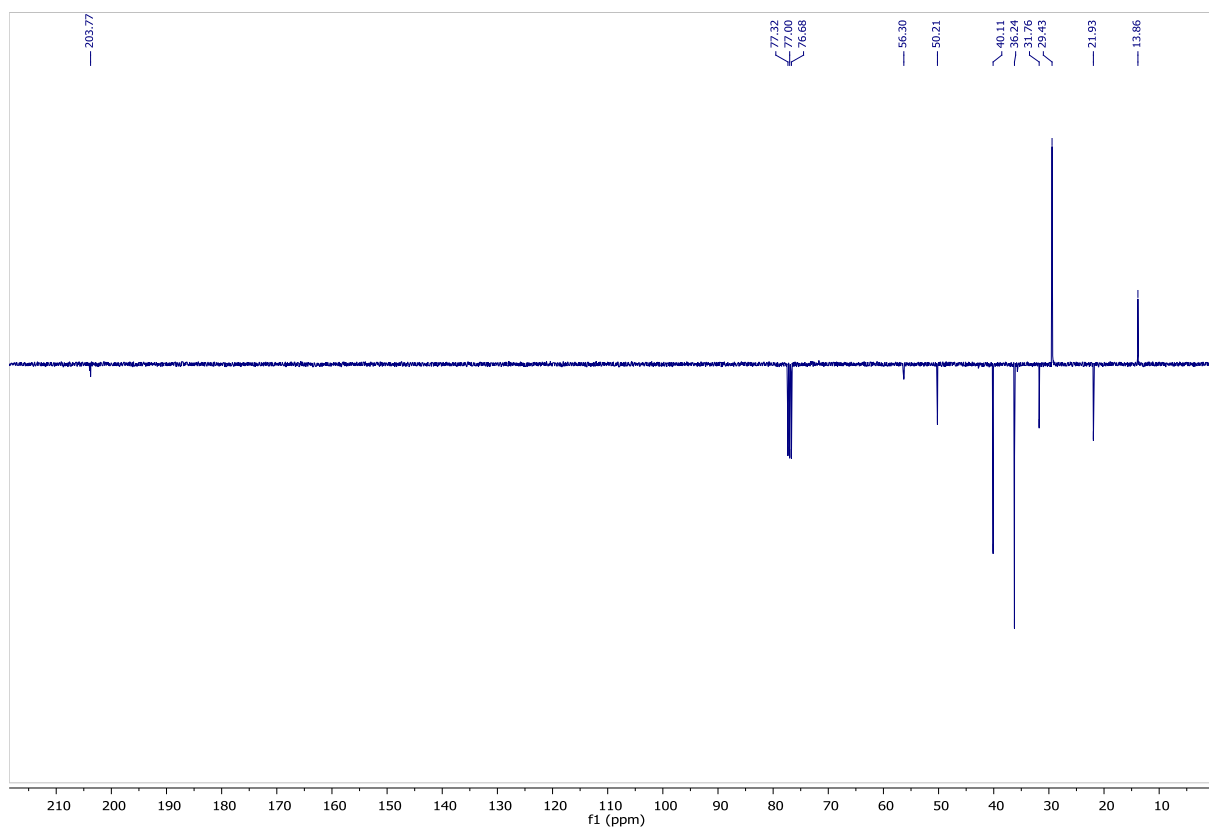
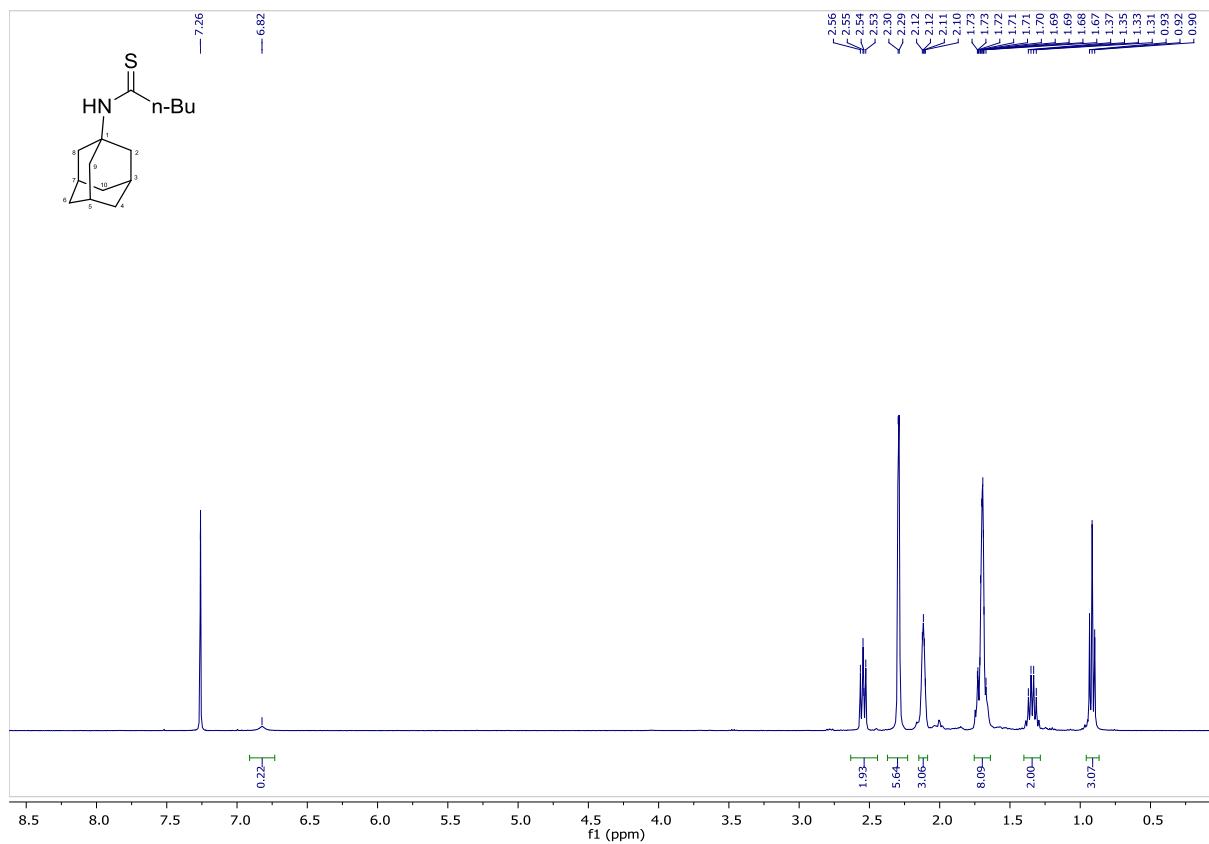
⁶⁶ B. V. Varun, A. Sood, K. R. Prabhu, *RSC Adv.* **2014**, 4, 60798-60807.

⁶⁷ T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4274-4277.

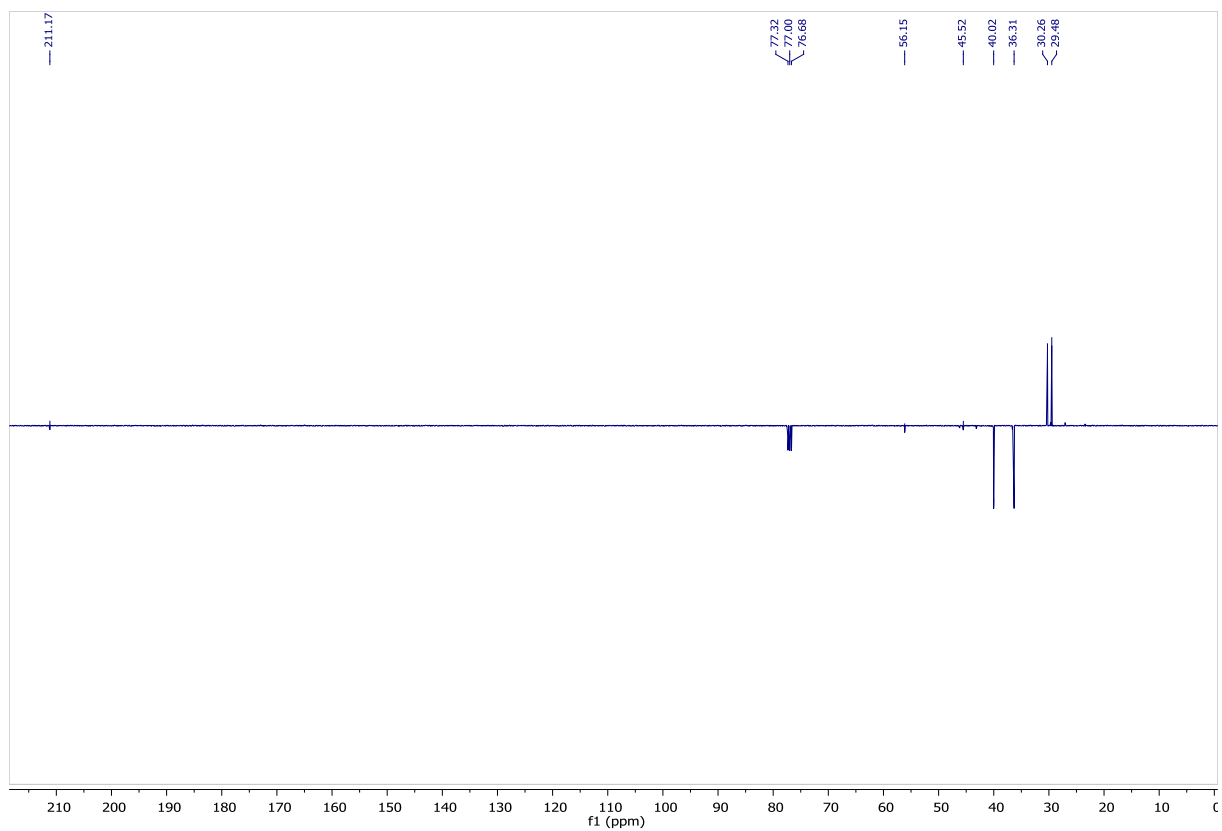
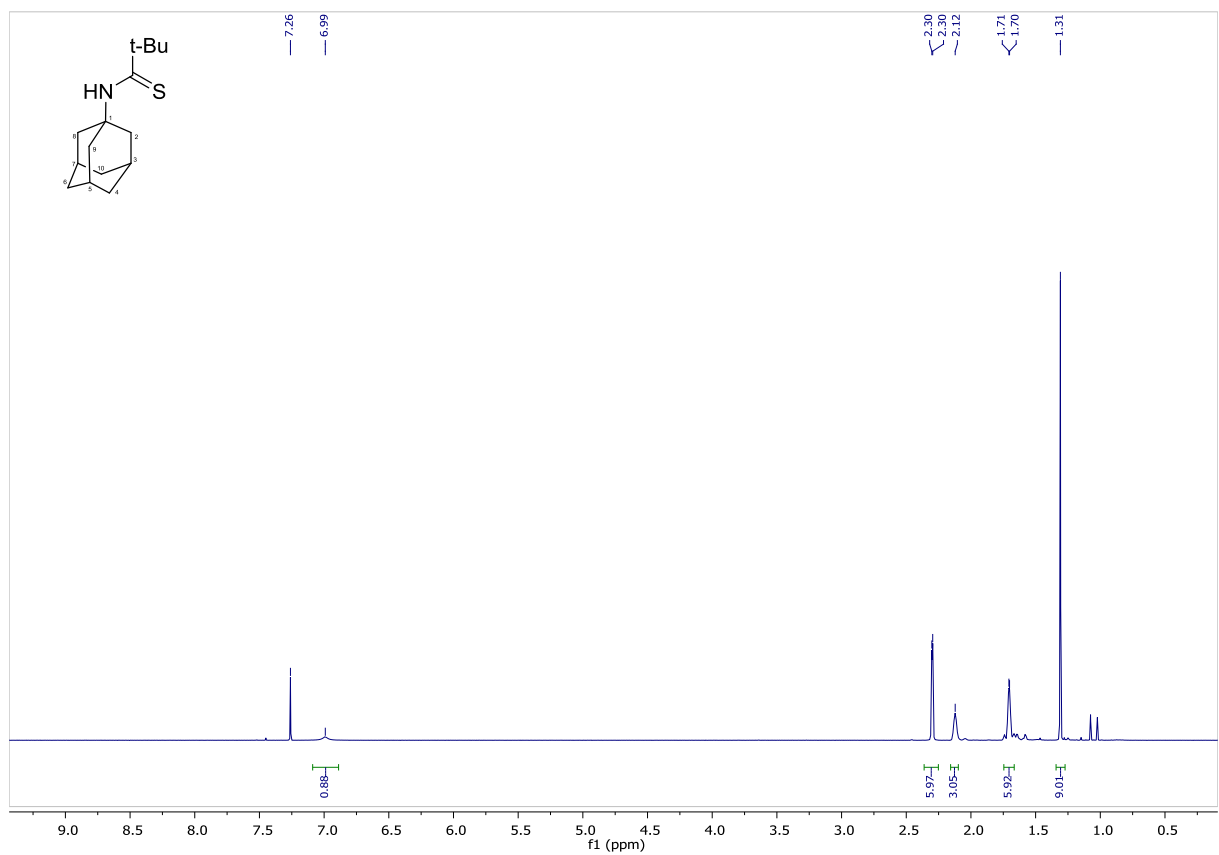
⁶⁸ B. V. Varun, A. Sood, K. R. Prabhu, *RSC Adv.* **2014**, 4, 60798-60807.

6 ANHANG

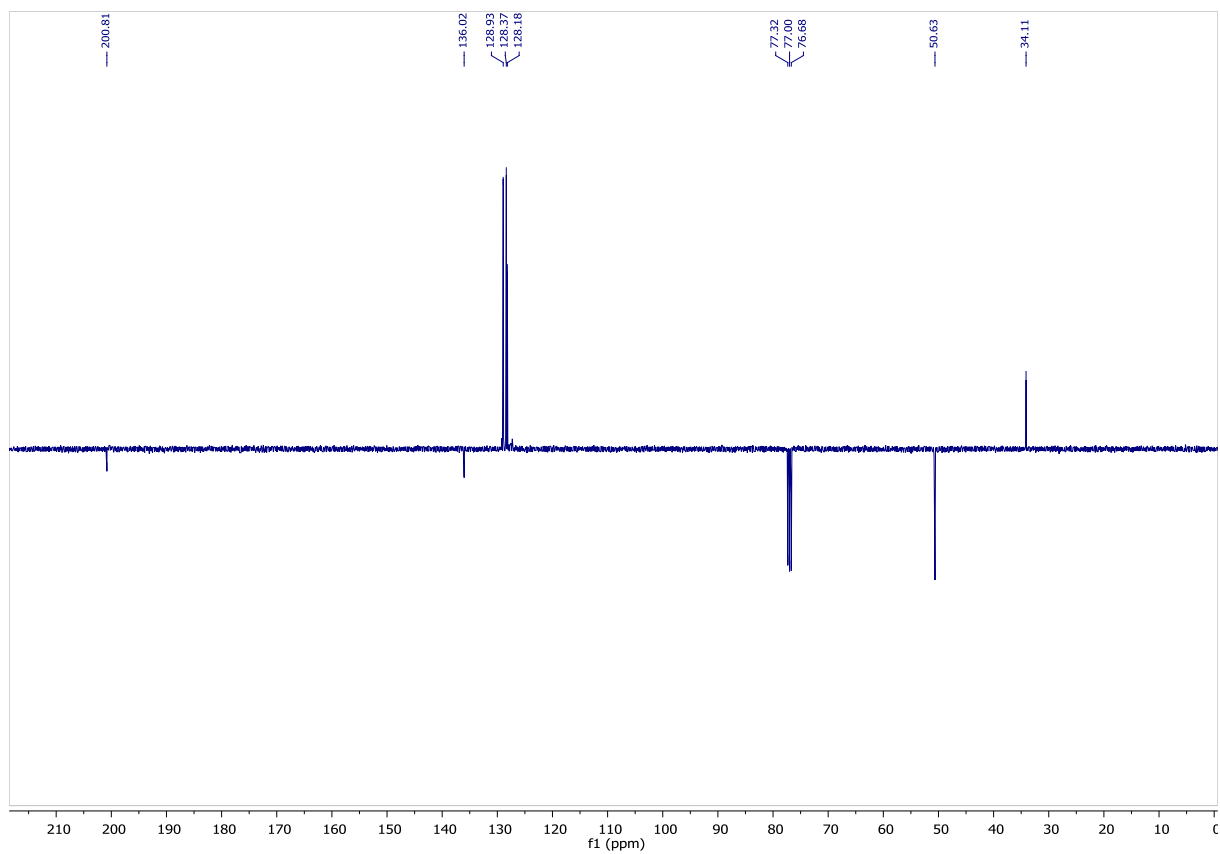
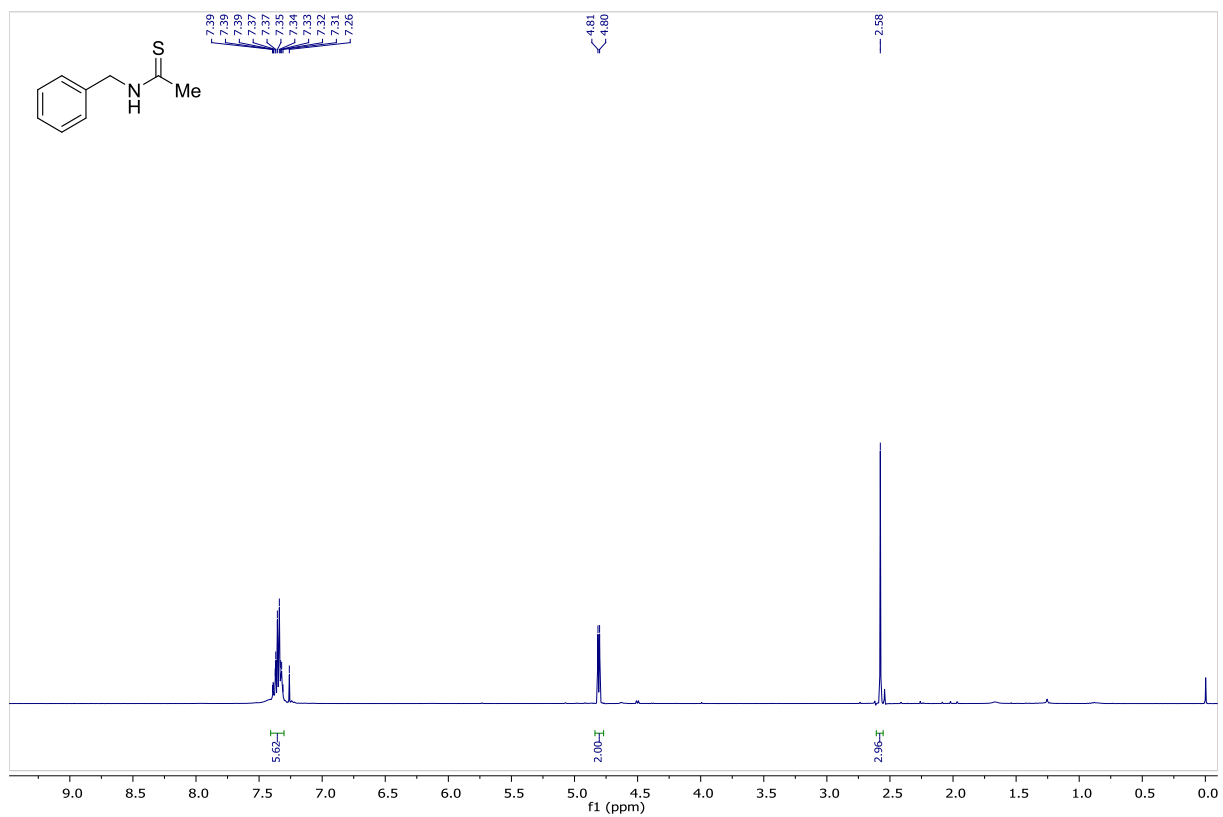
1



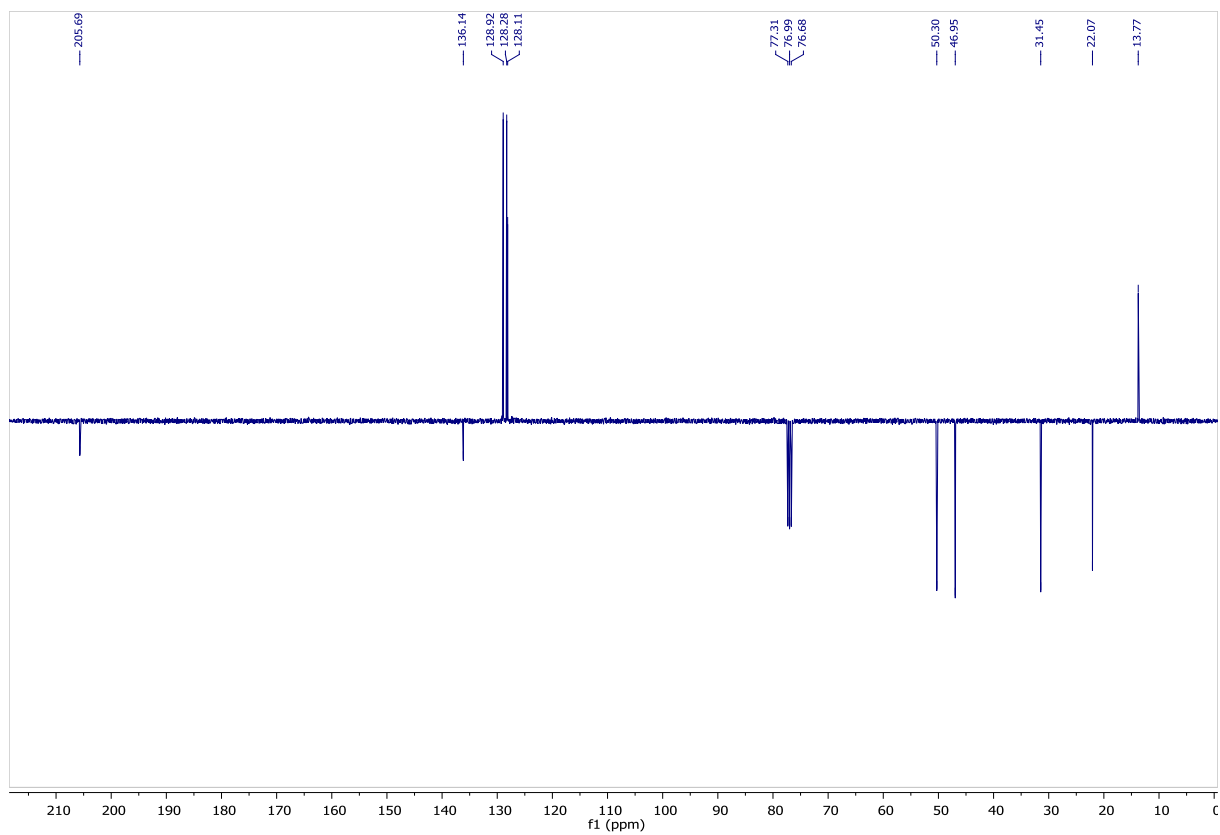
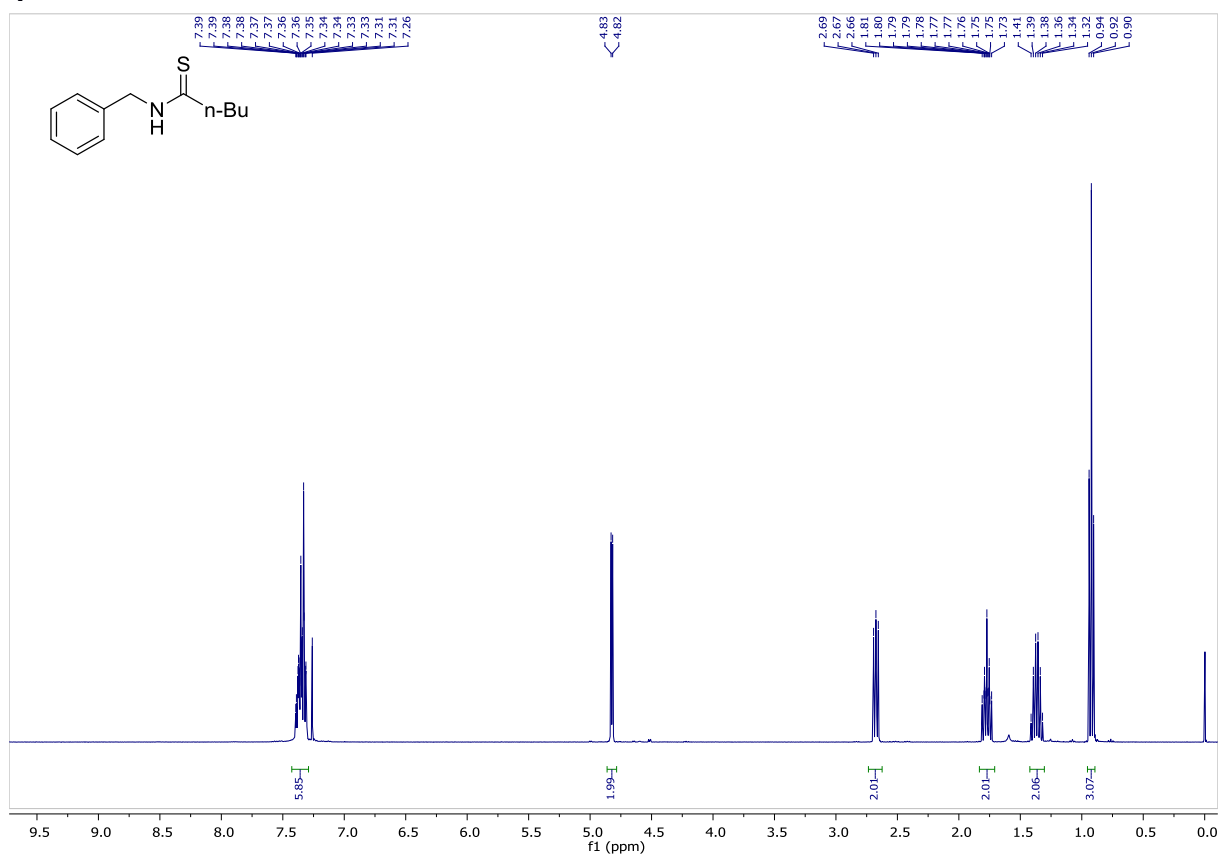
2



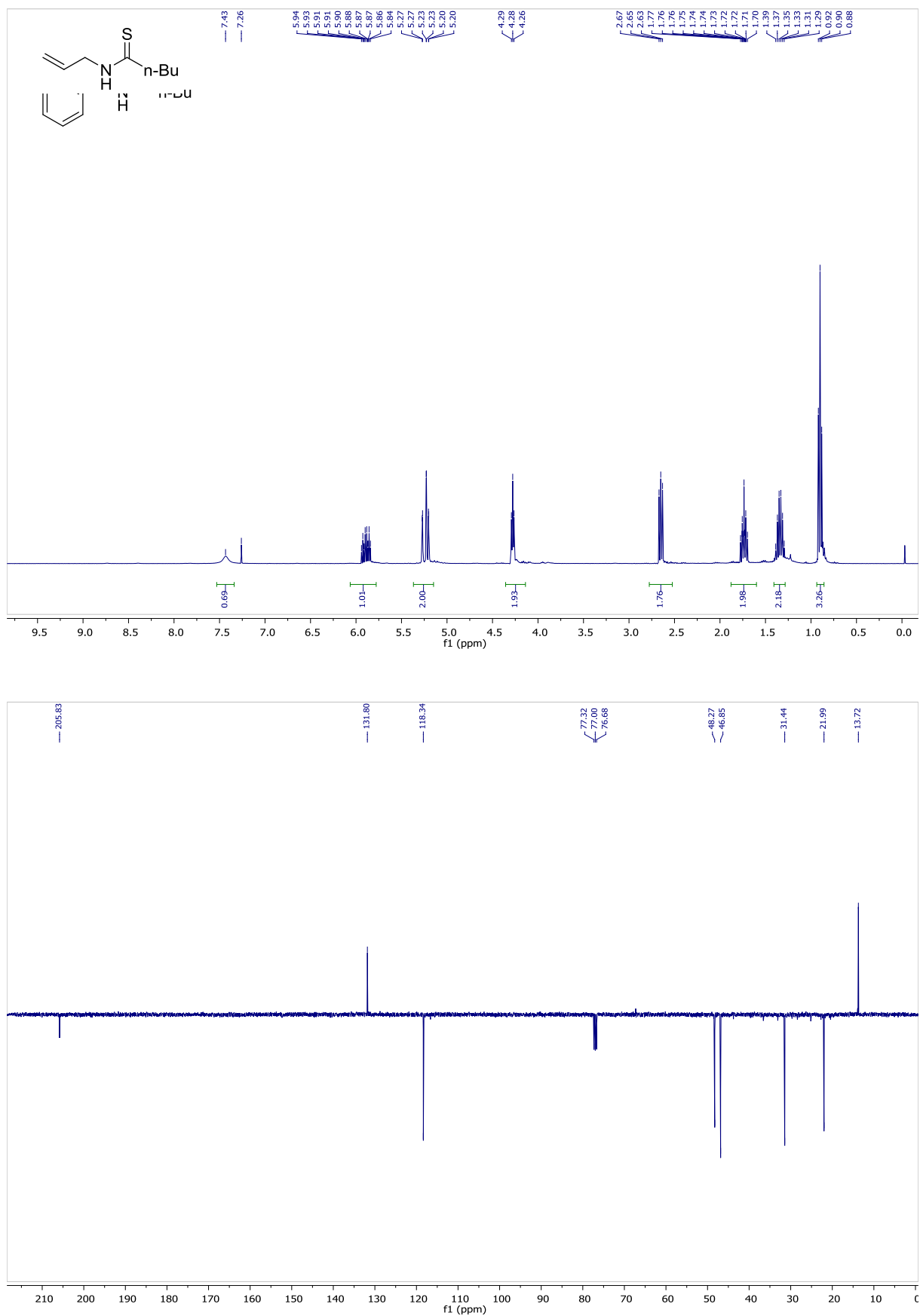
3



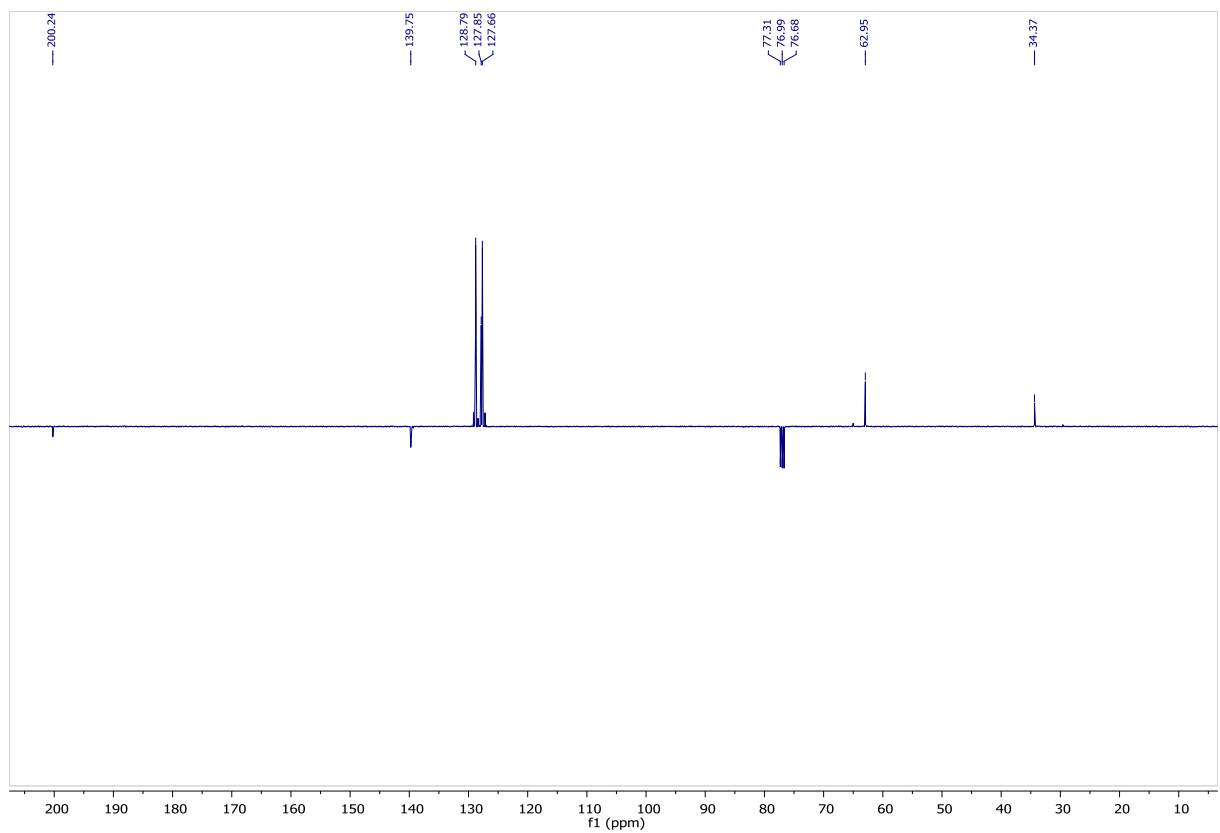
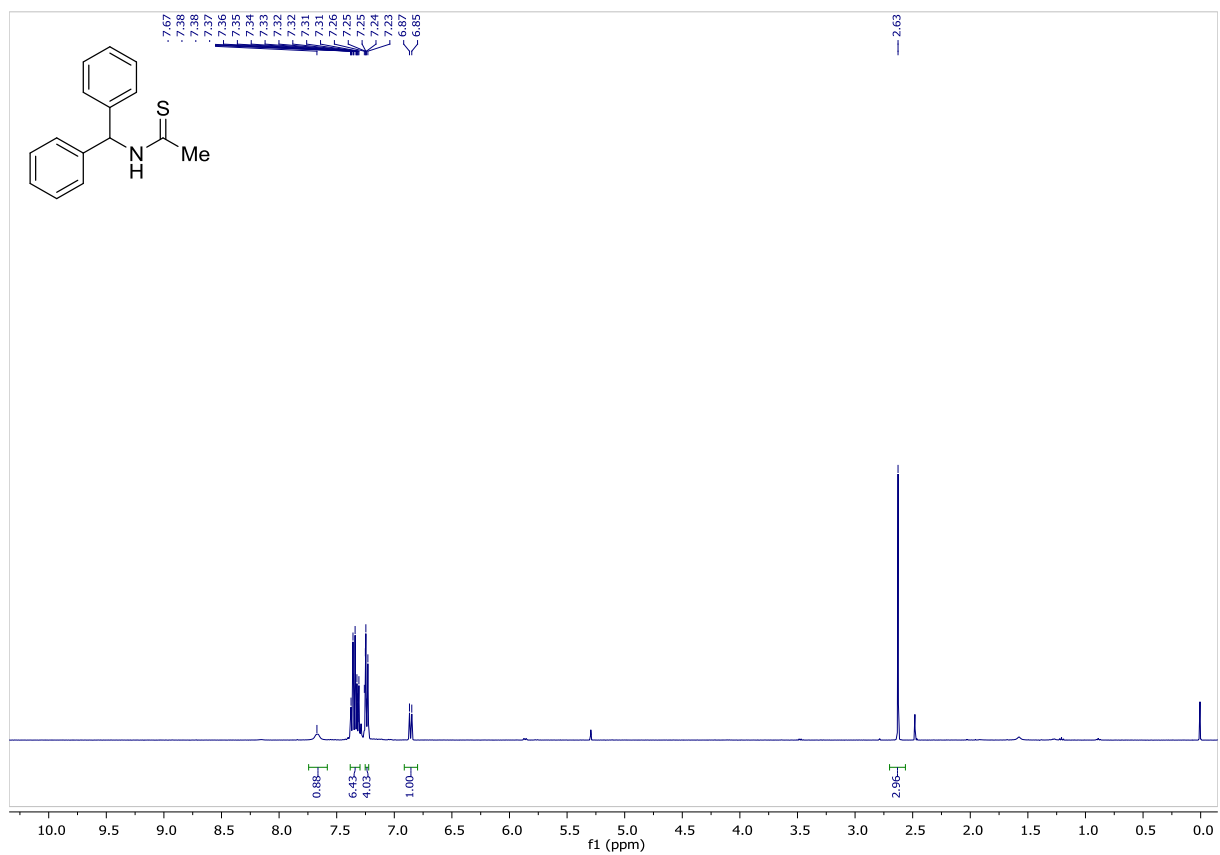
4



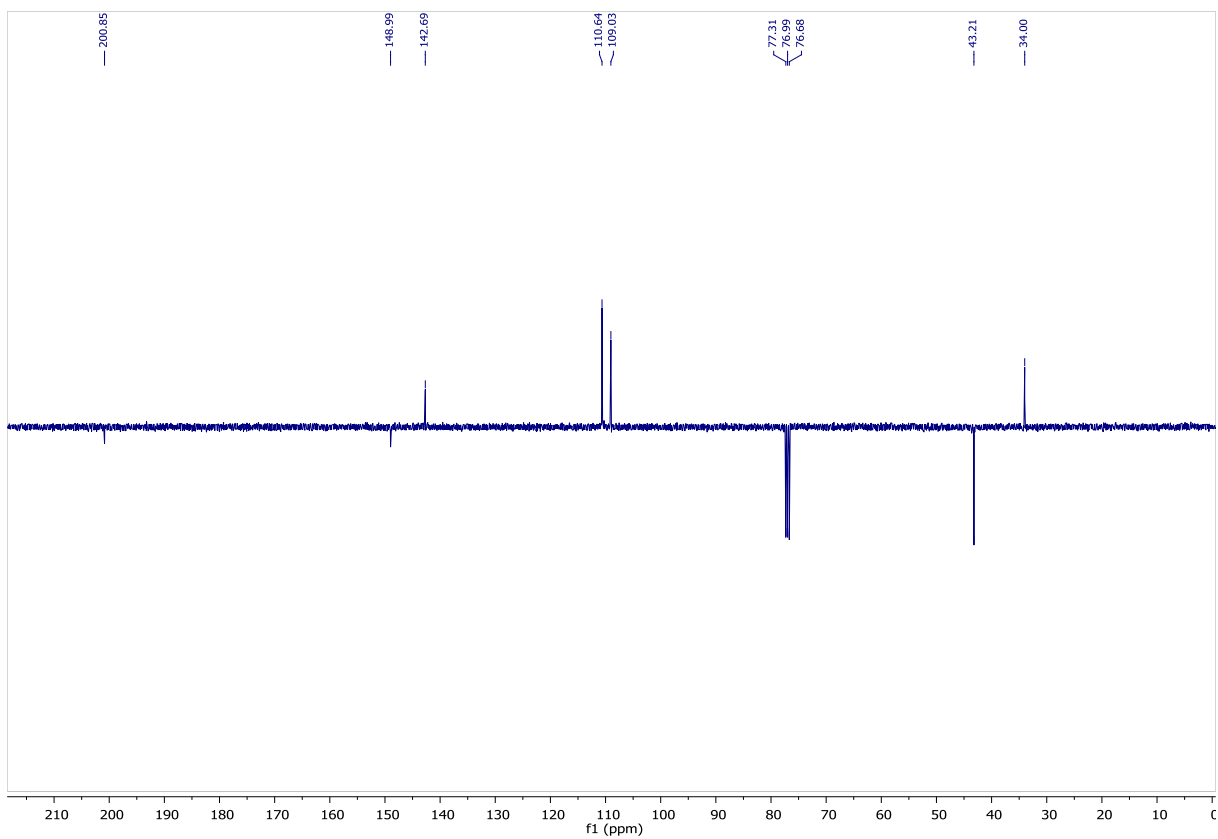
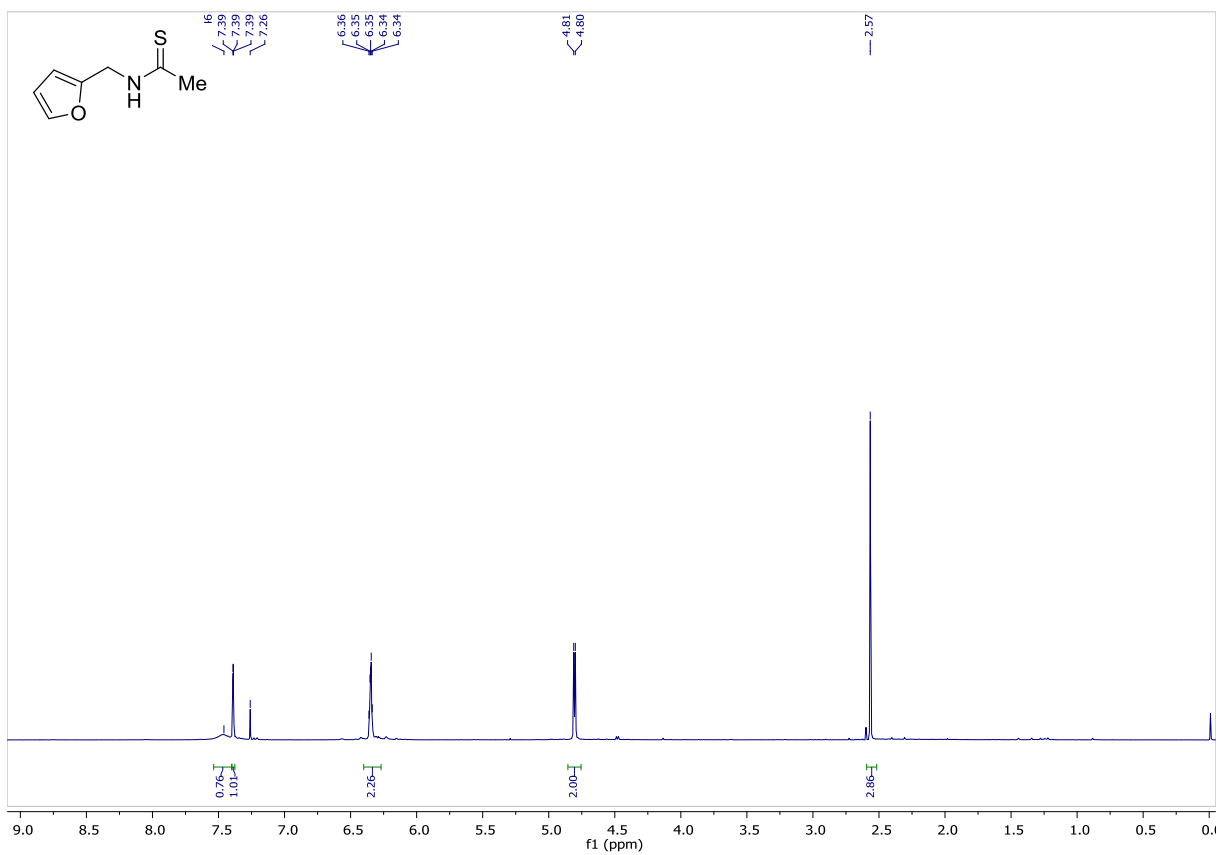
5



6



7



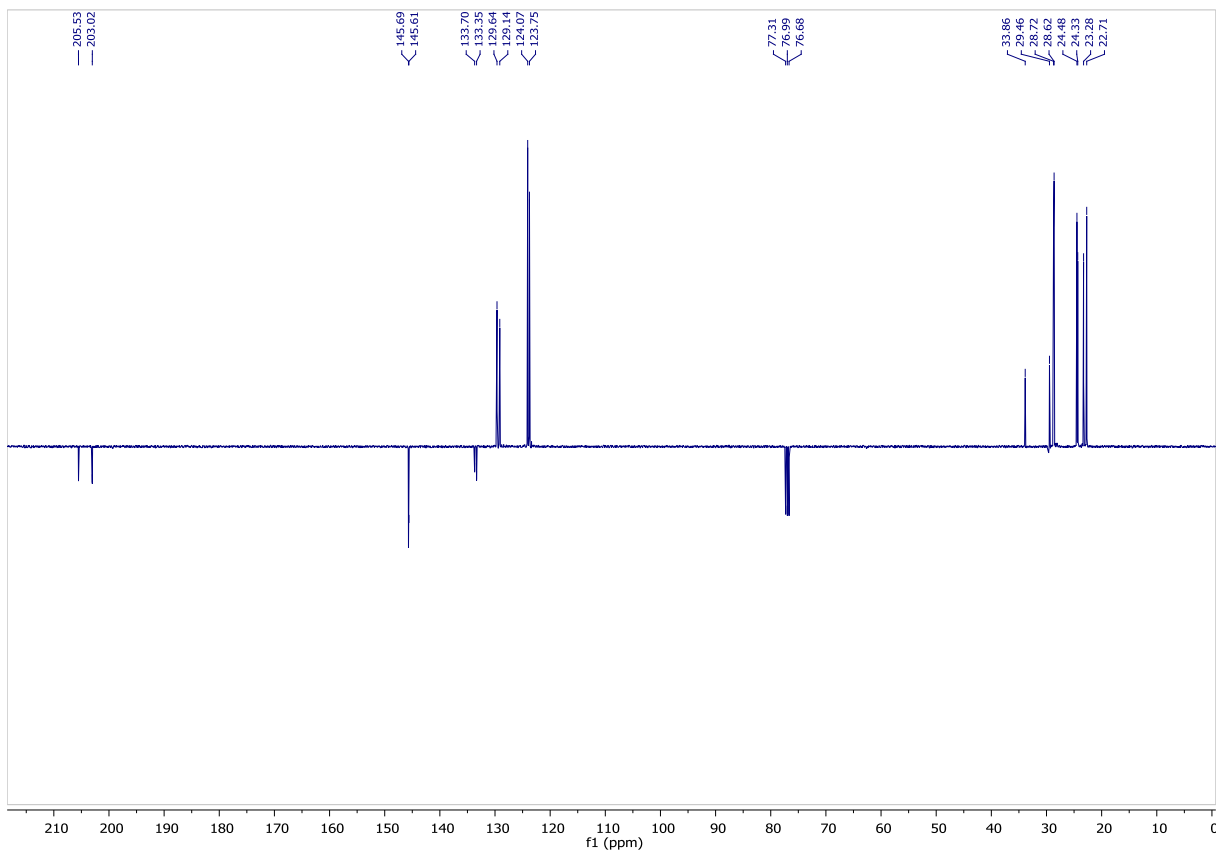
Chemical structures and ¹H NMR spectrum of 2,6-diisopropylbenzothioamide and 2,6-diisopropylbenzamide.

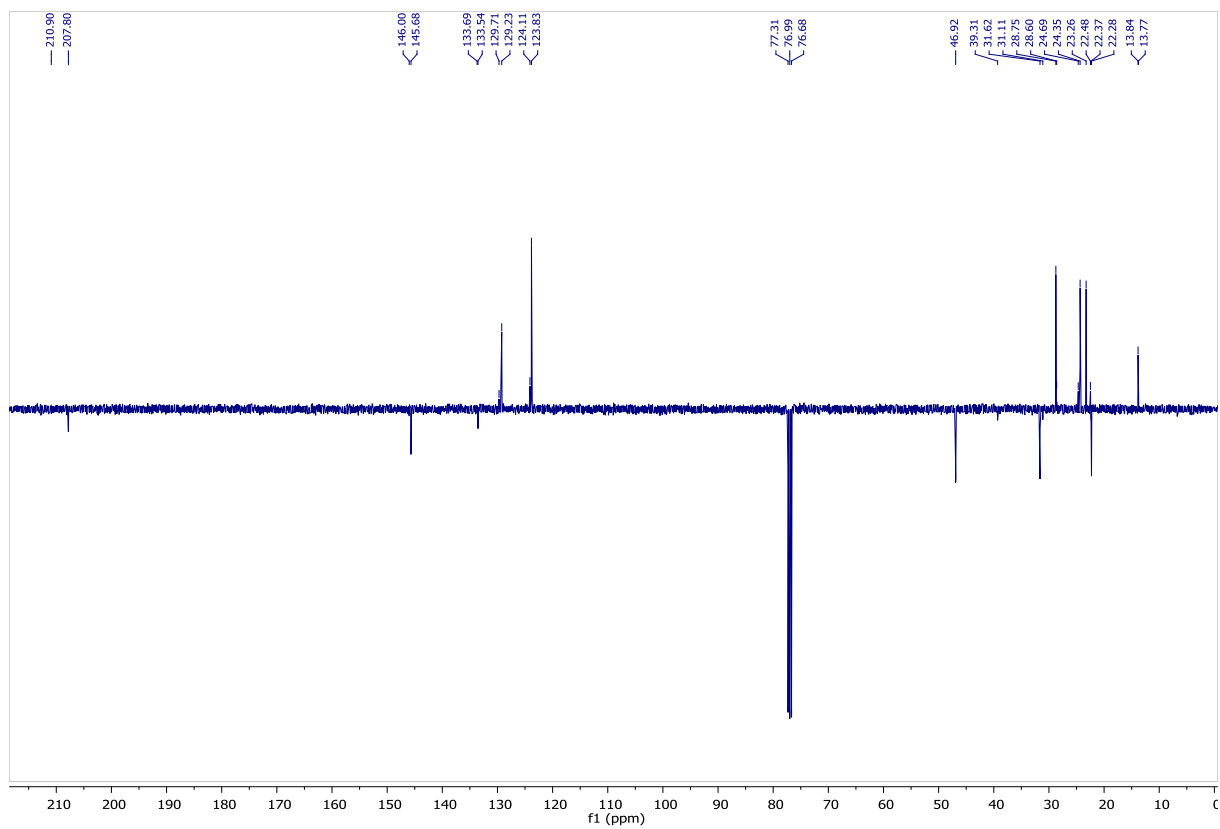
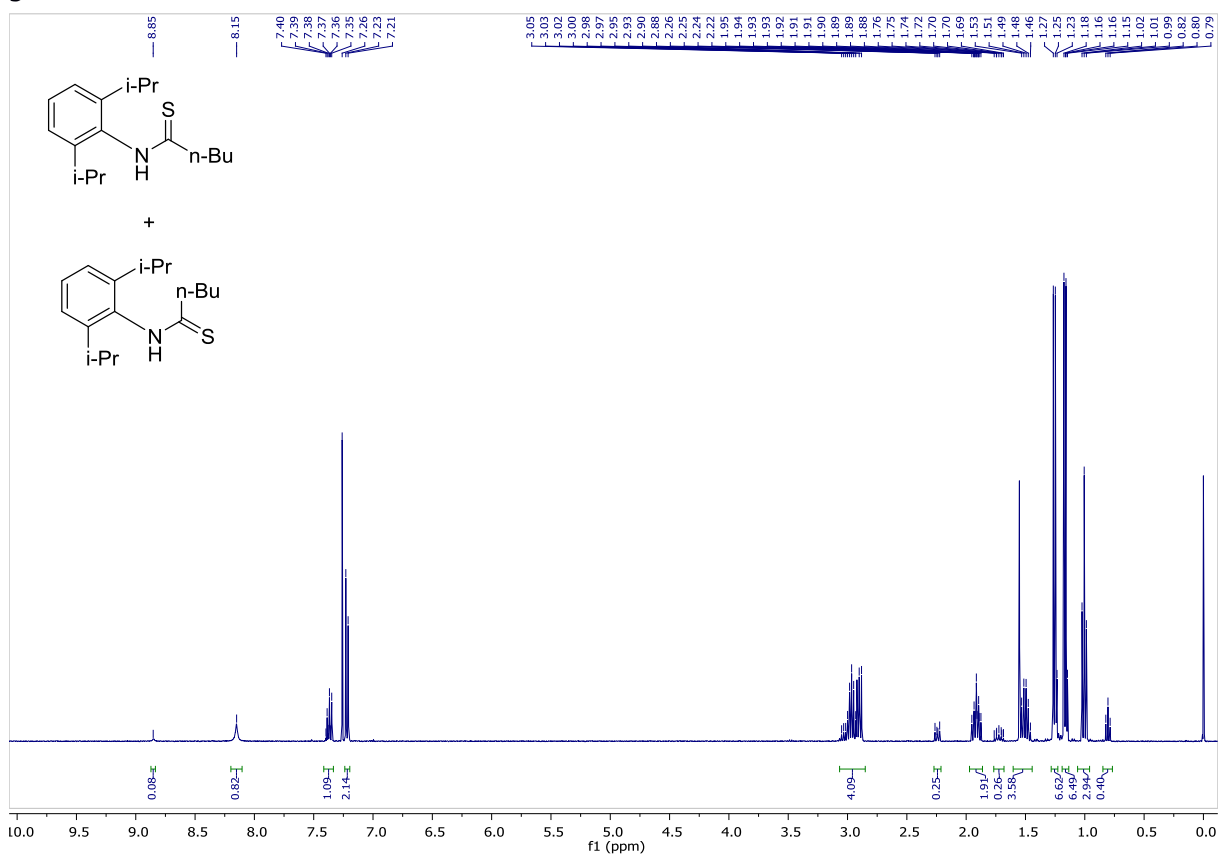
The structures shown are 2,6-diisopropylbenzothioamide (top) and 2,6-diisopropylbenzamide (bottom).

The ¹H NMR spectrum (f1 (ppm)) shows peaks corresponding to the structures, with integration values indicated below the peaks.

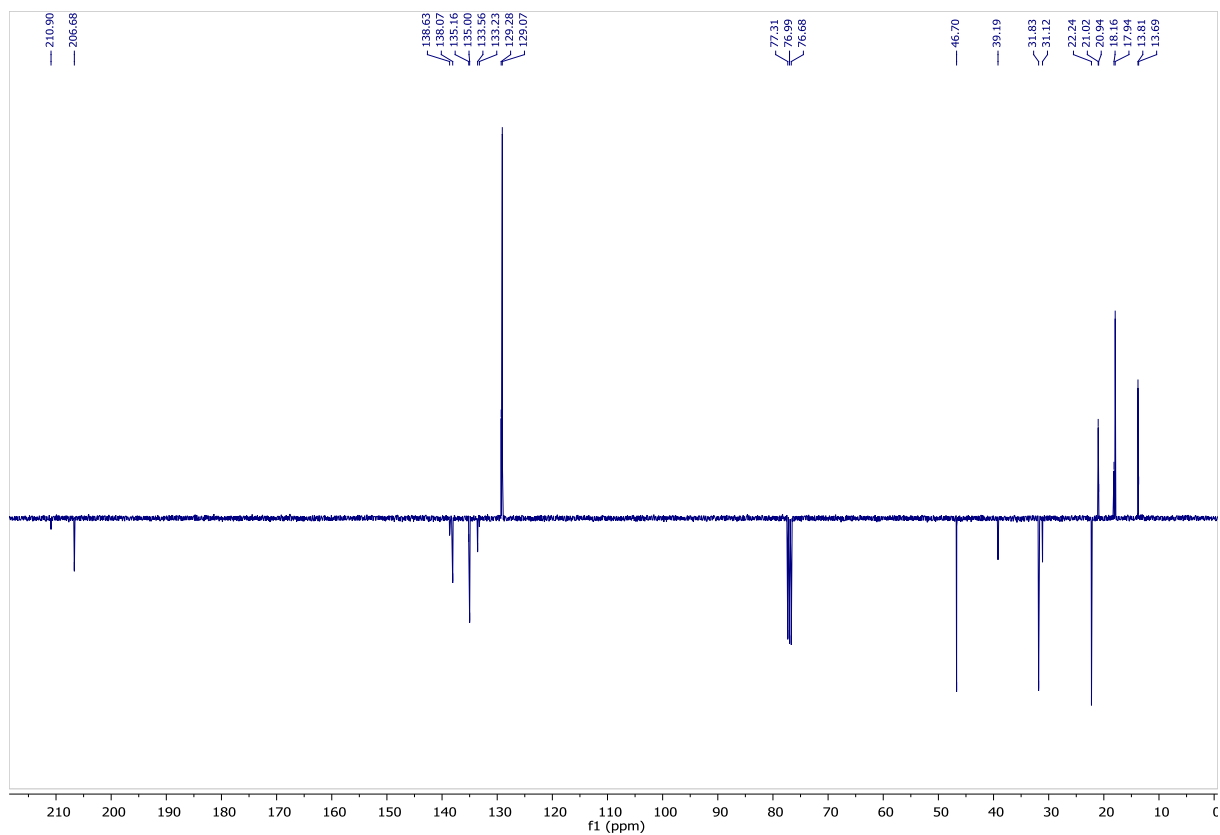
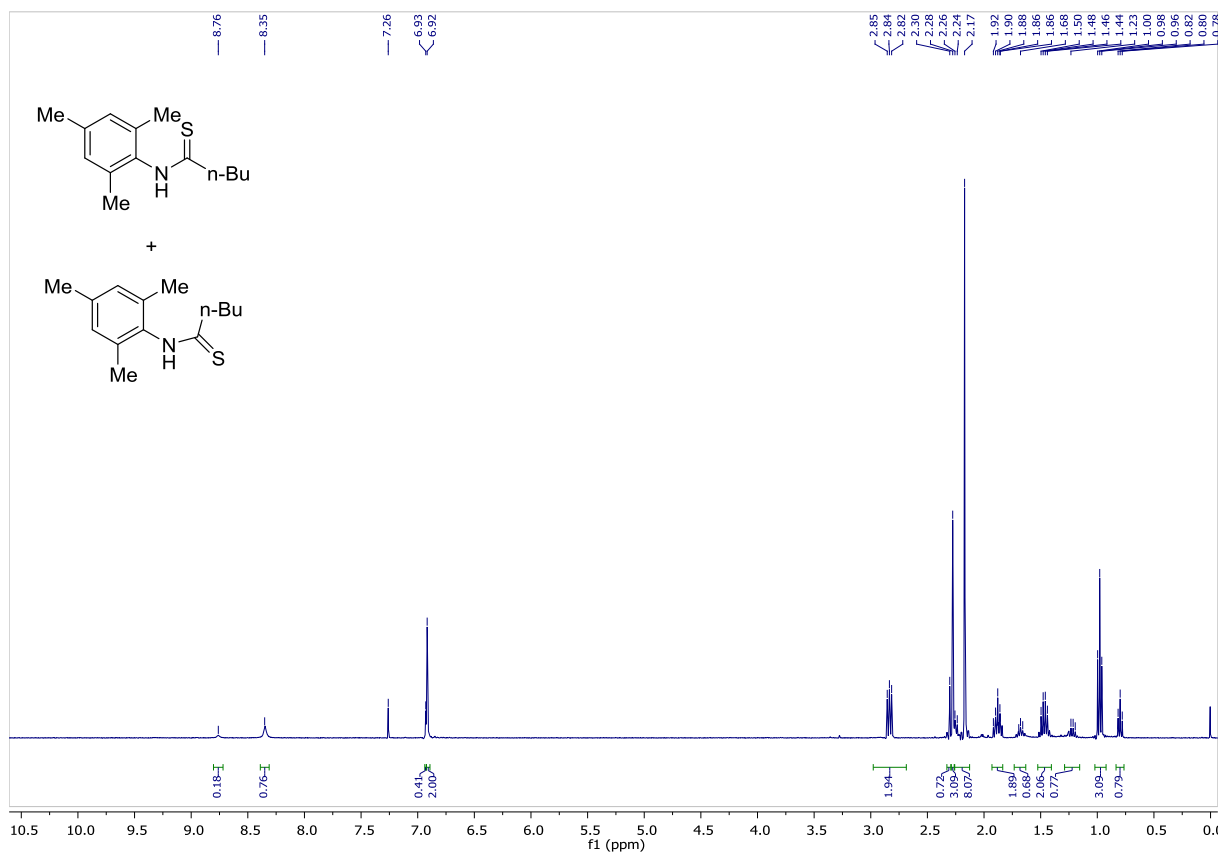
Chemical shifts (ppm) and integration values are listed below the spectrum:

- 10.00 (0.87)
- 8.50 (0.79)
- 7.30 (2.00)
- 7.20 (4.00)
- 3.00 (4.01)
- 2.70 (2.77)
- 2.20 (3.07)
- 1.20 (6.40)
- 1.10 (6.13)
- 1.00 (6.40)
- 0.90 (6.09)

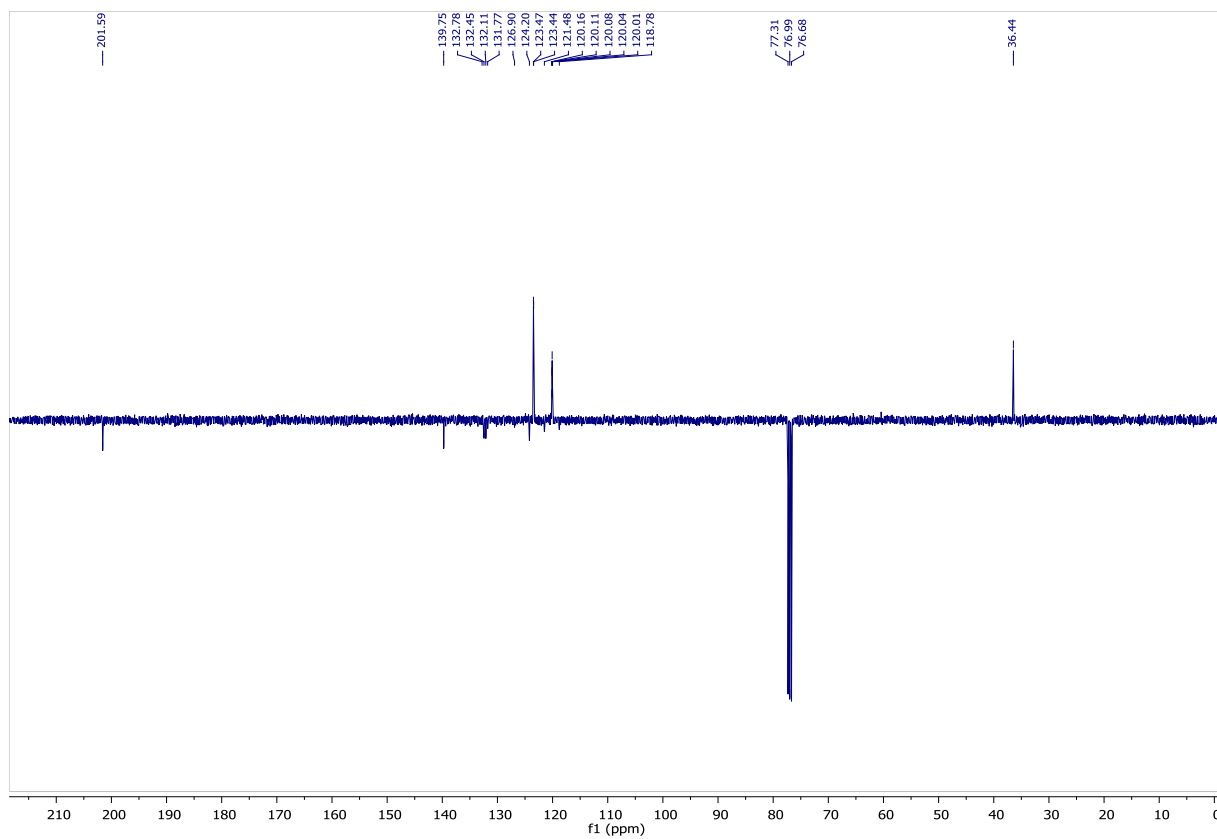
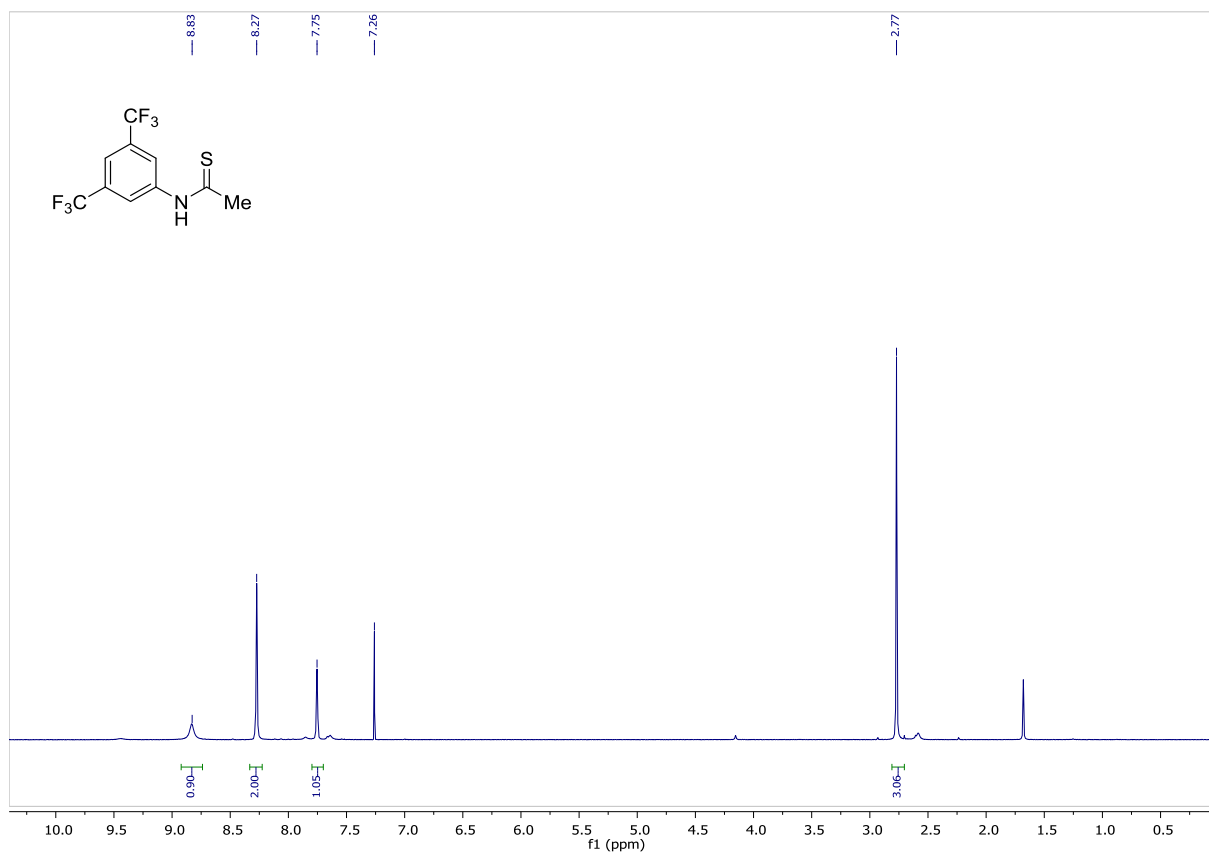


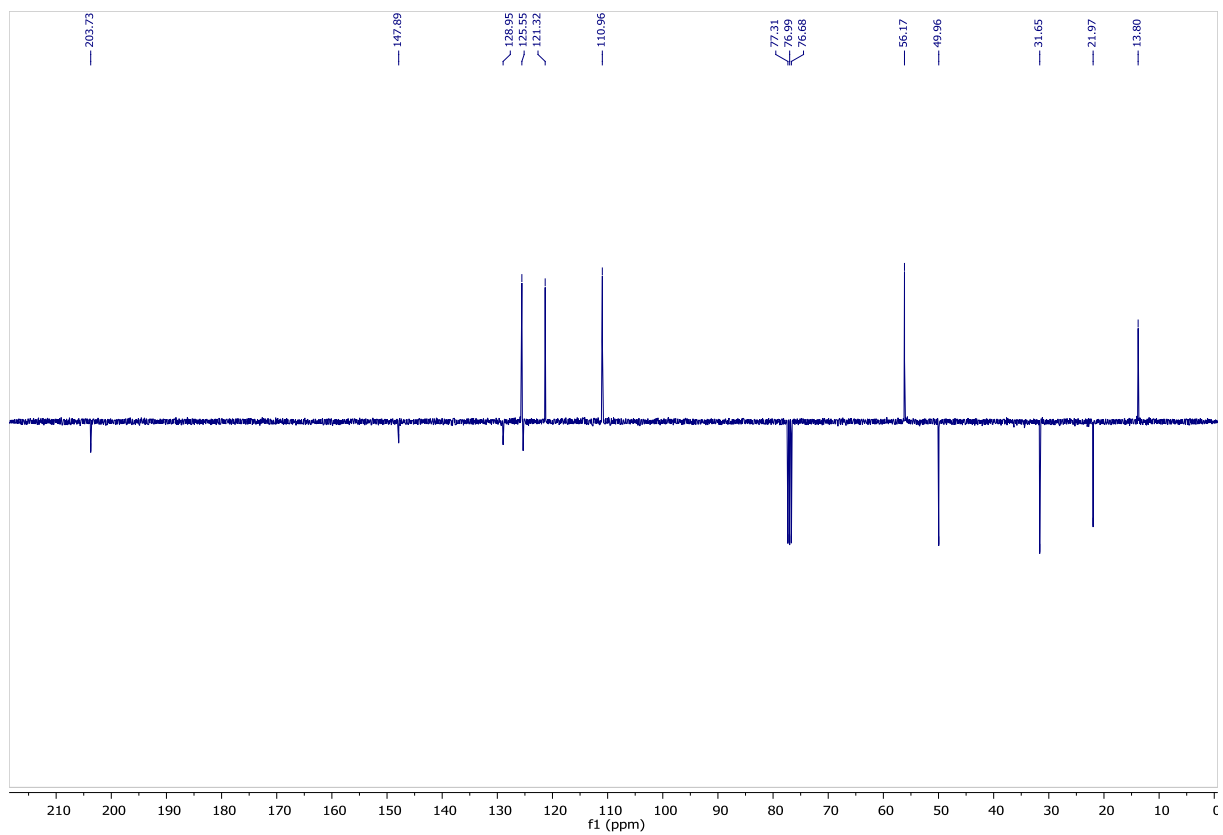
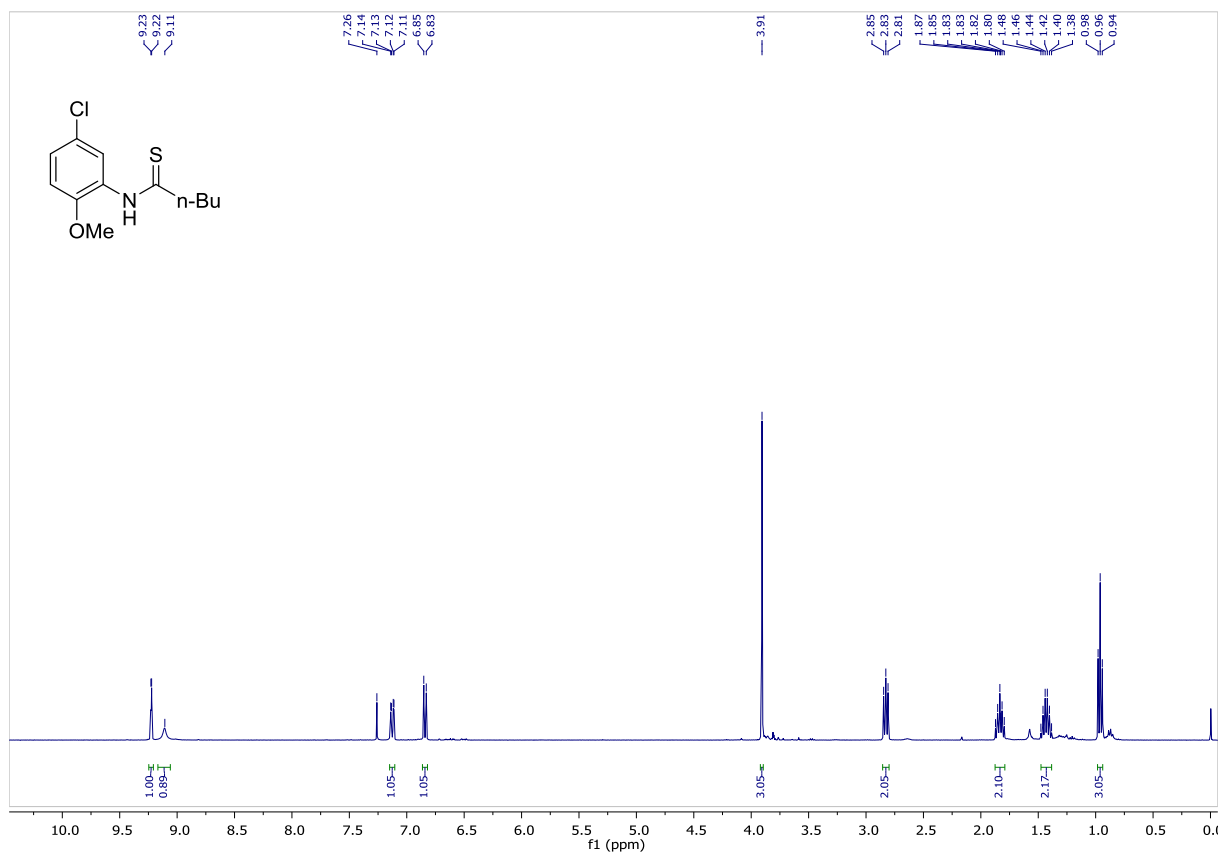


10

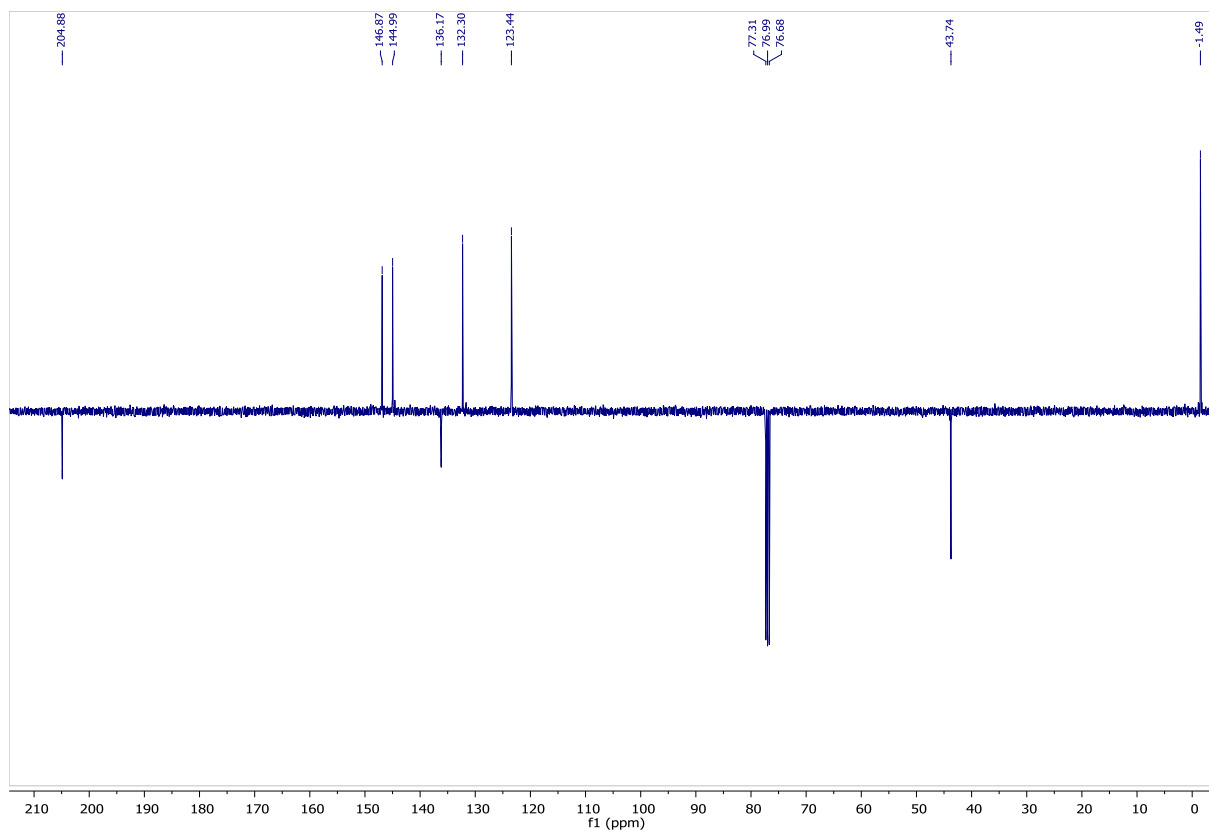
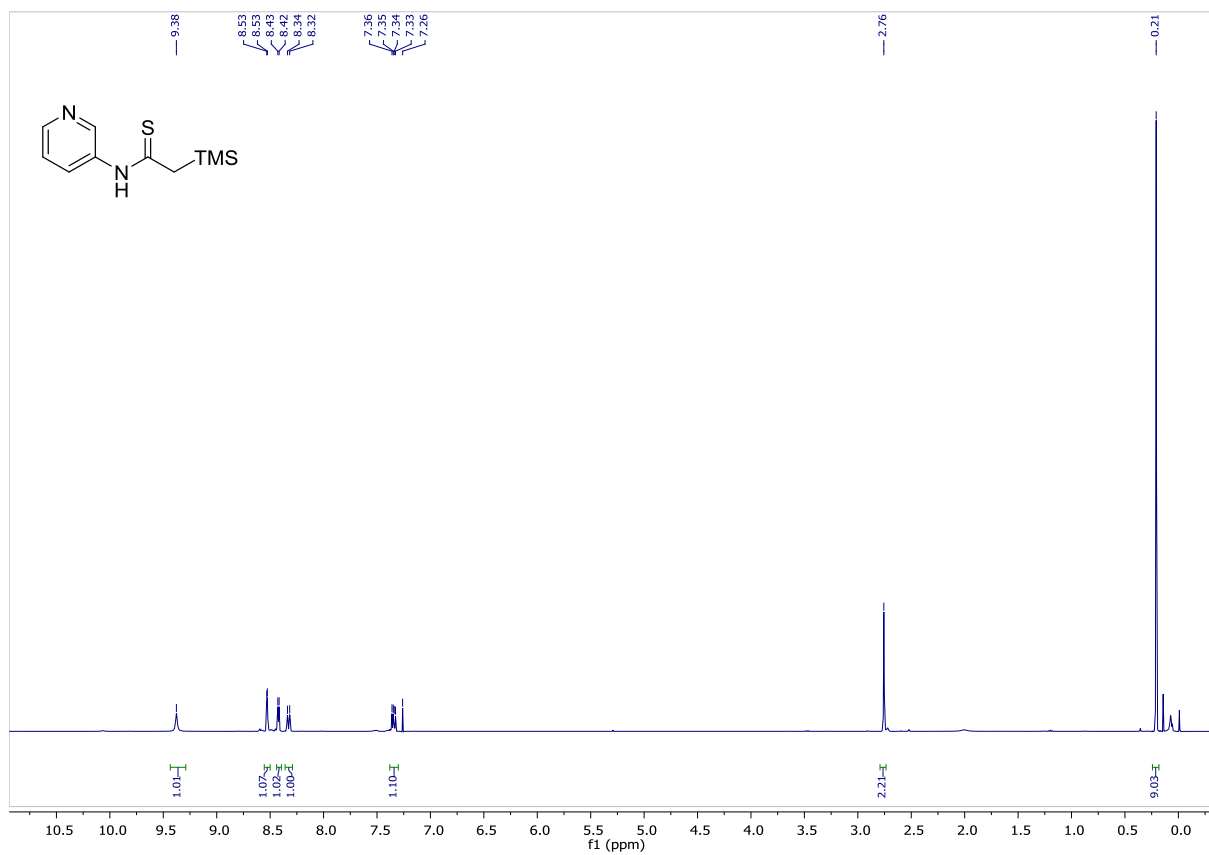


11

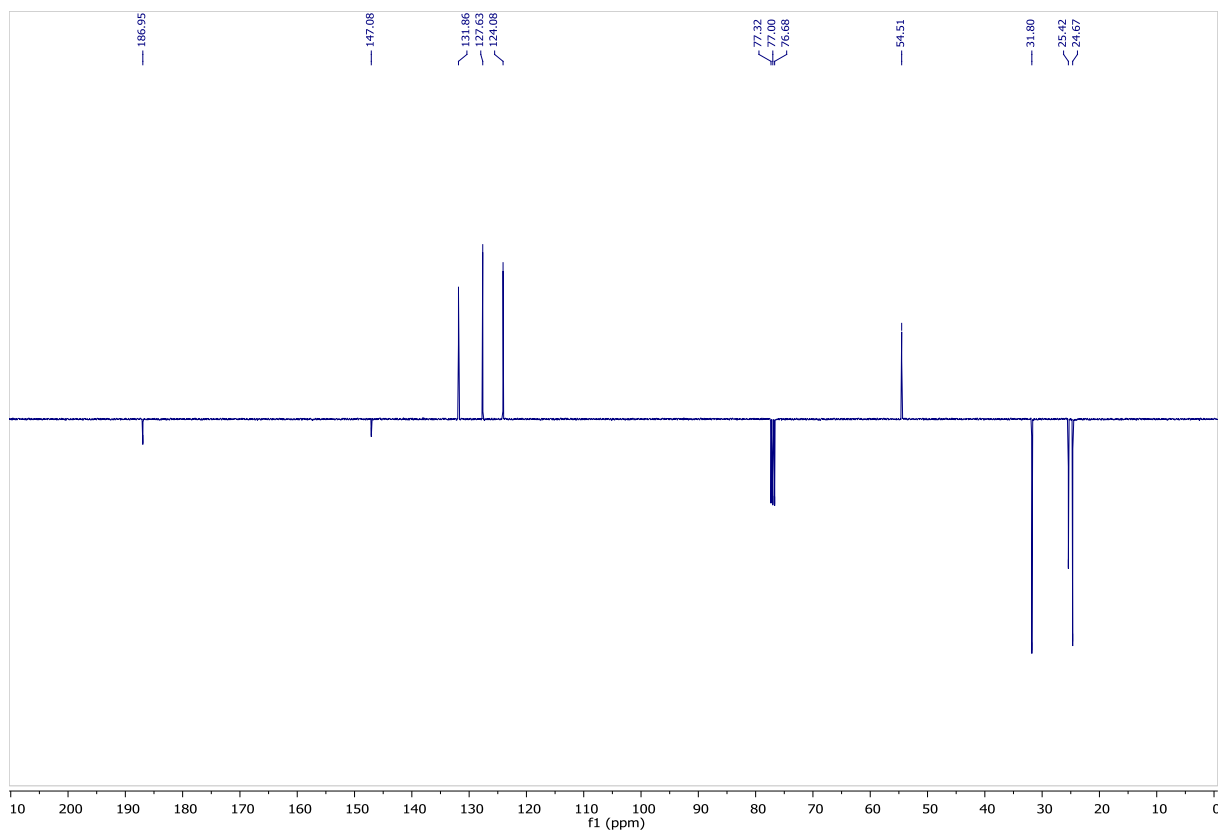
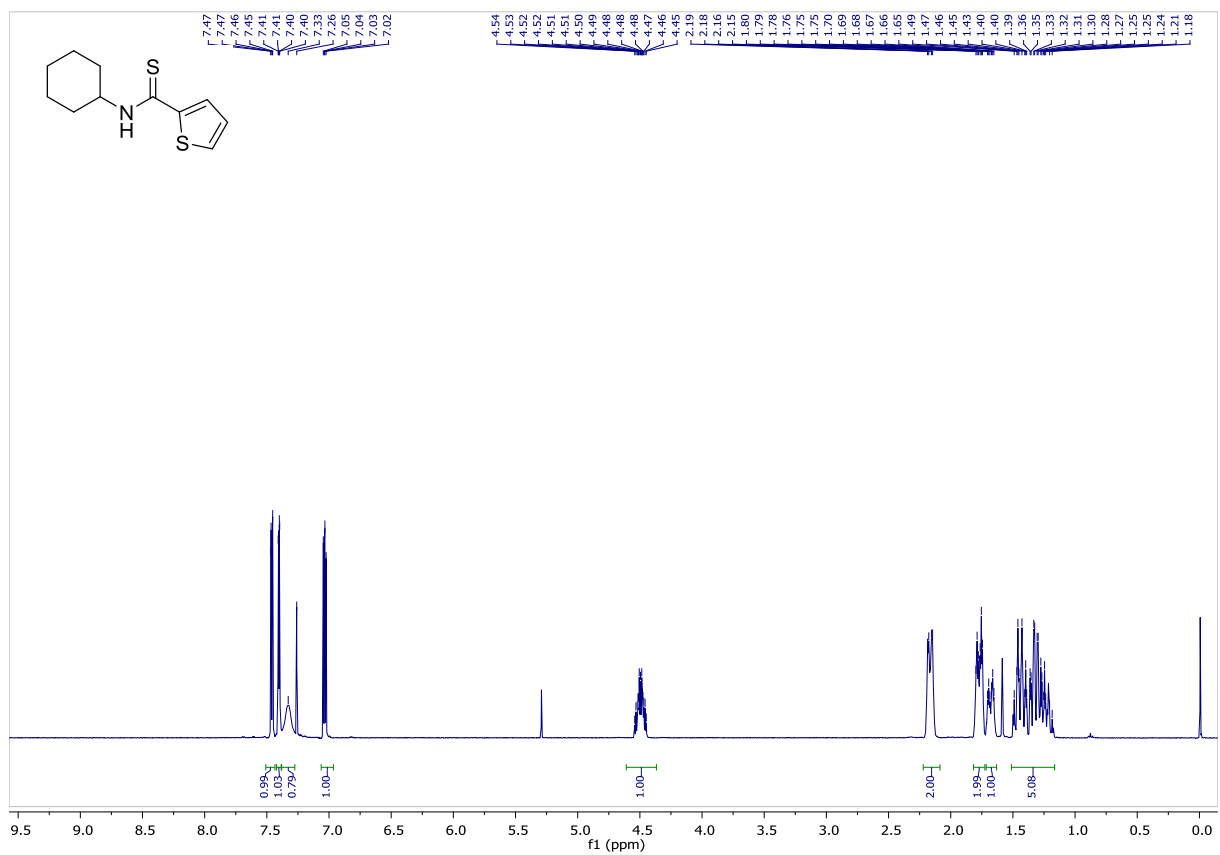




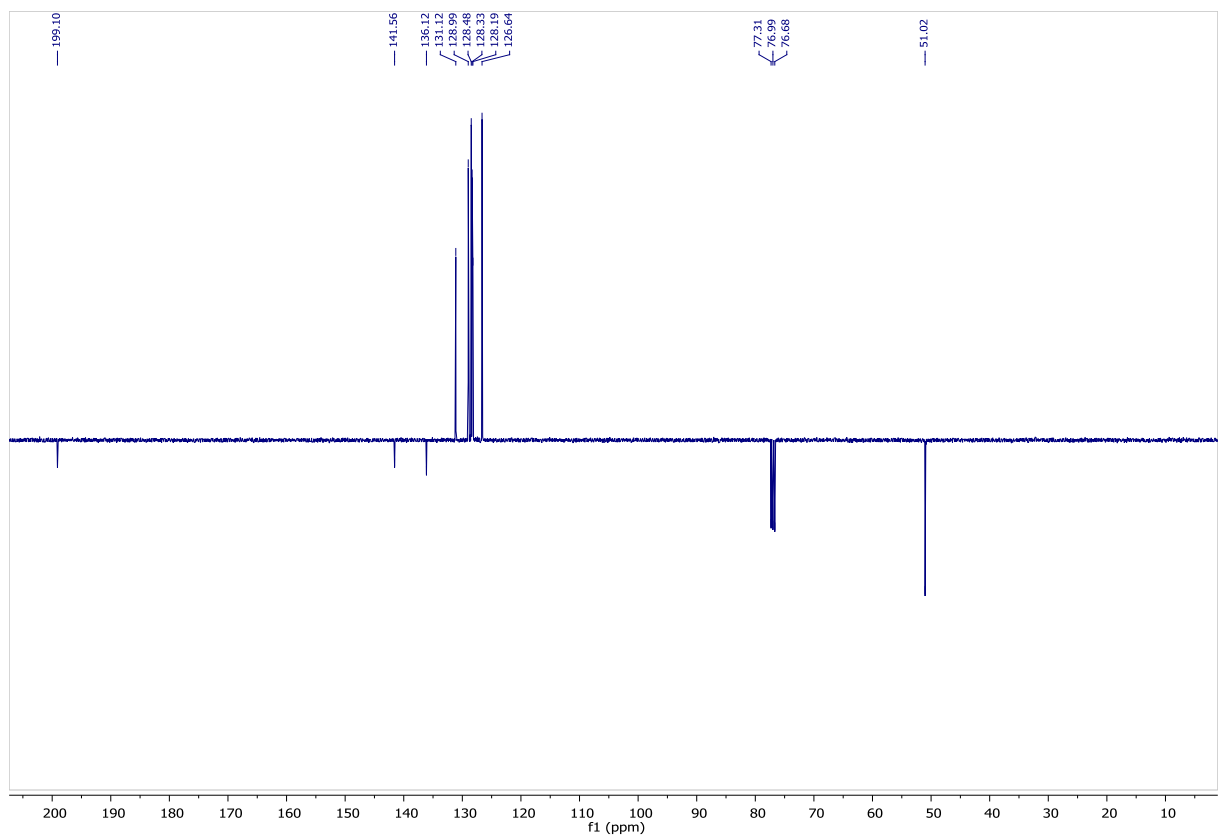
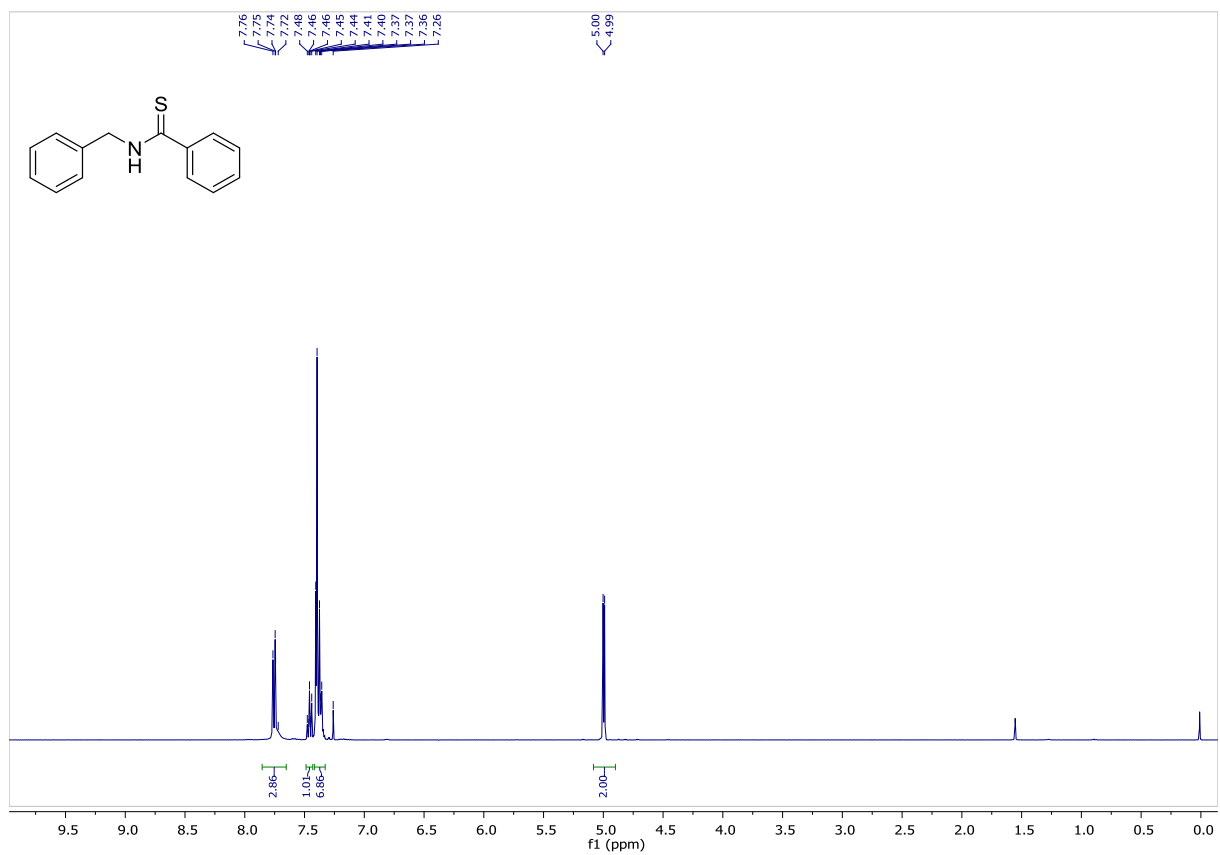
13



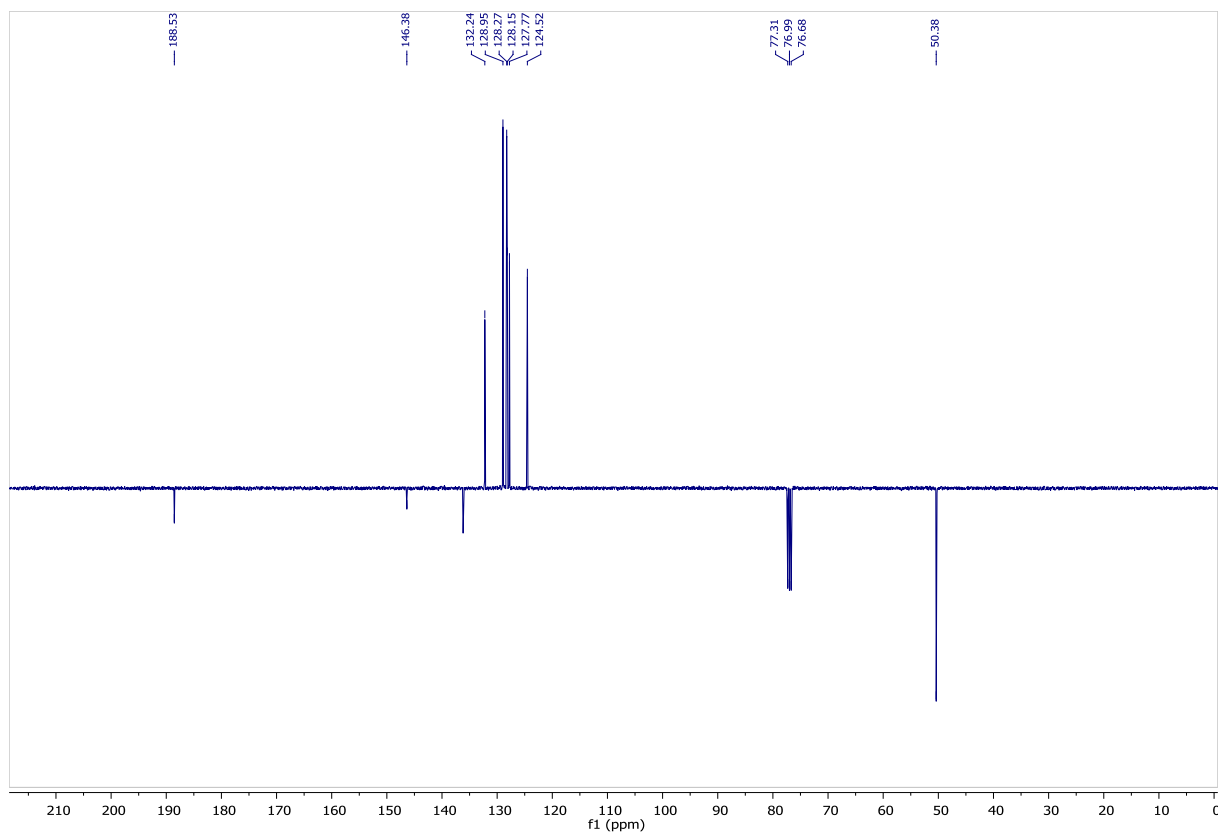
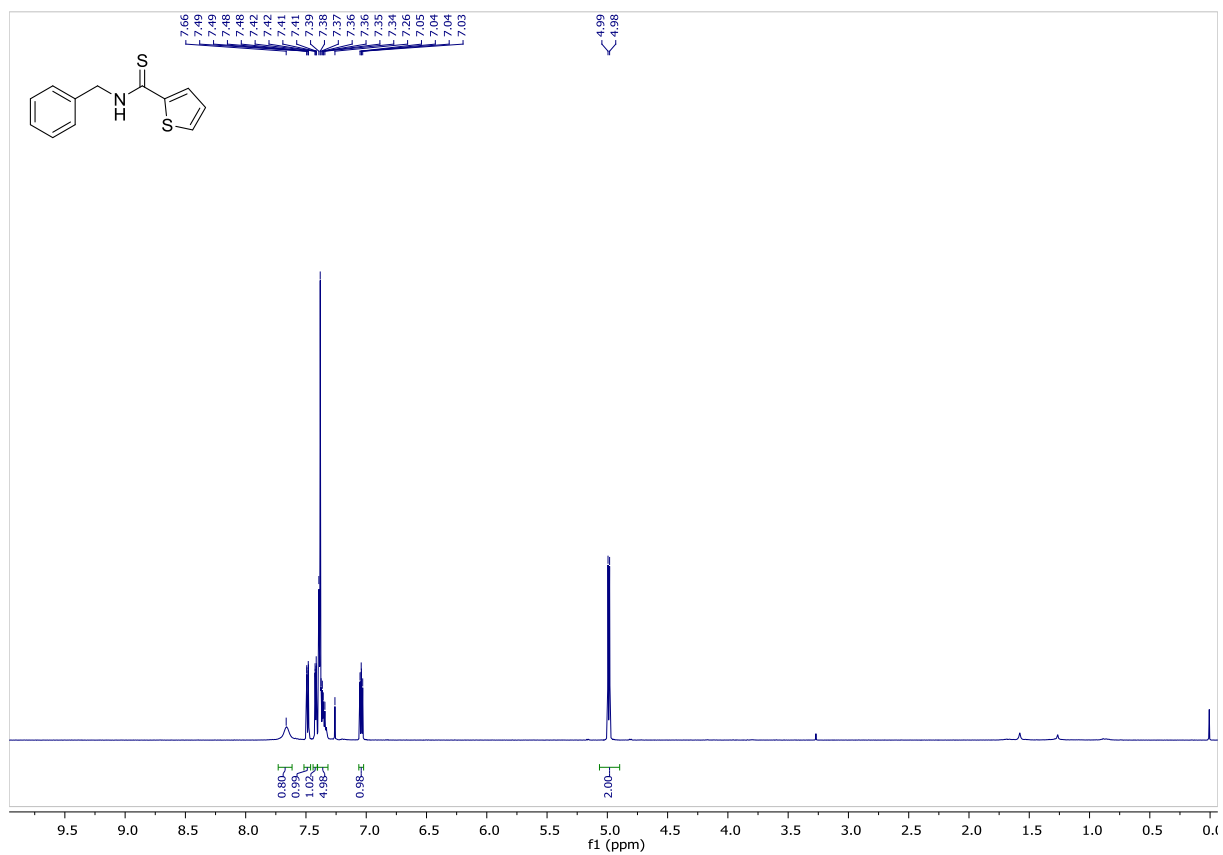
14

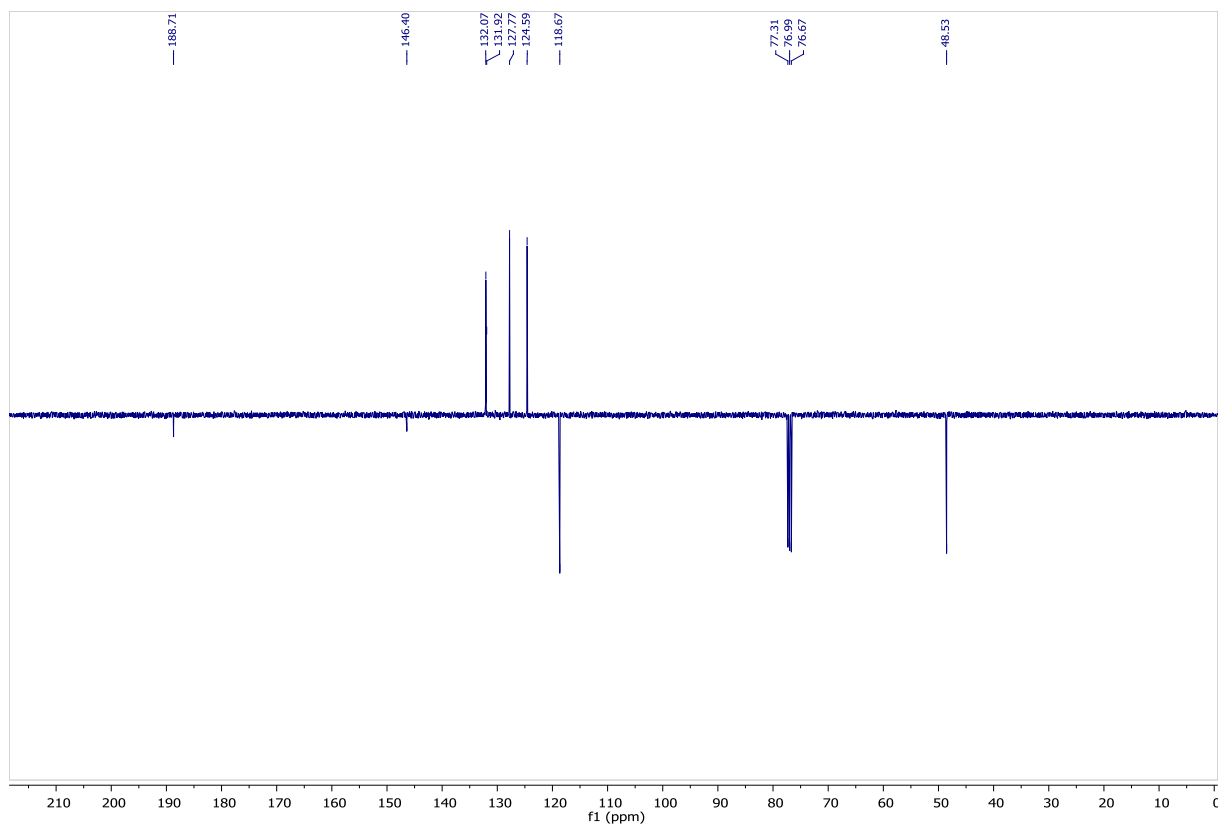
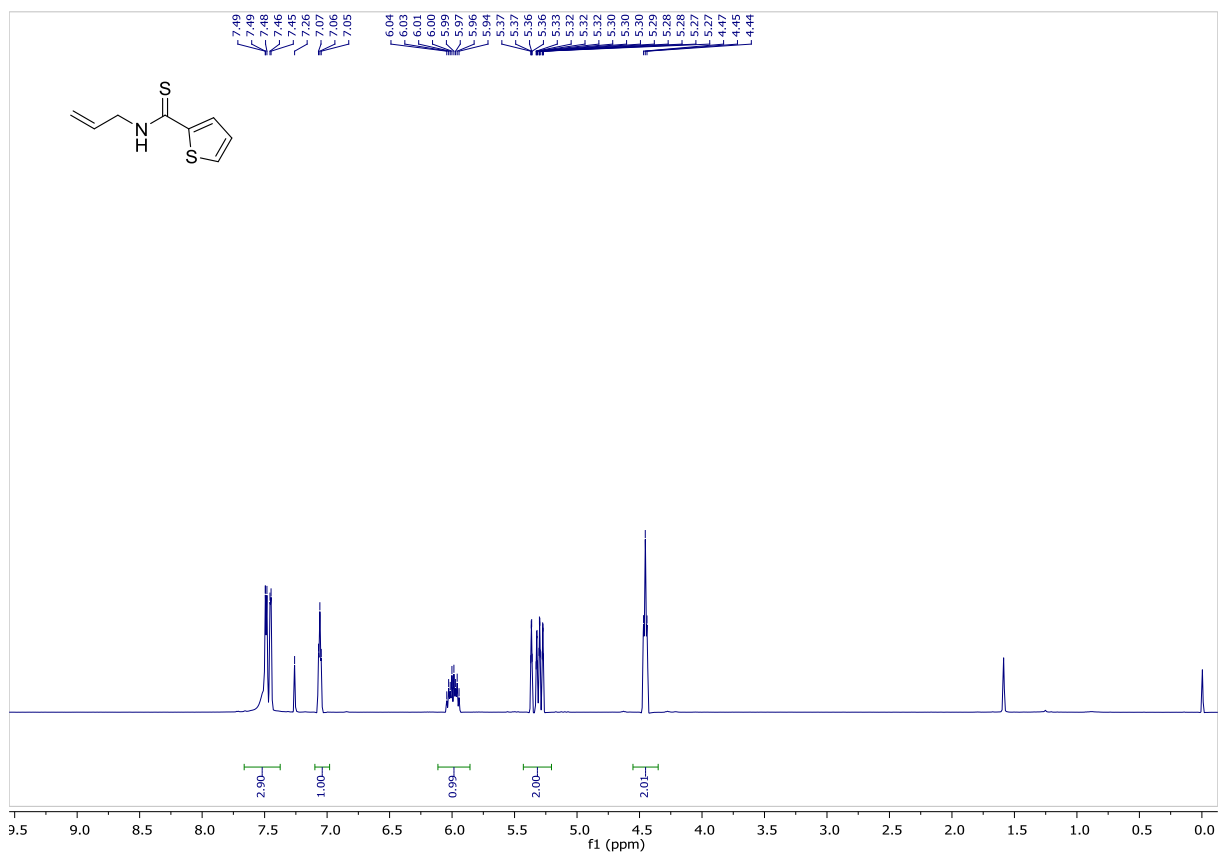


15

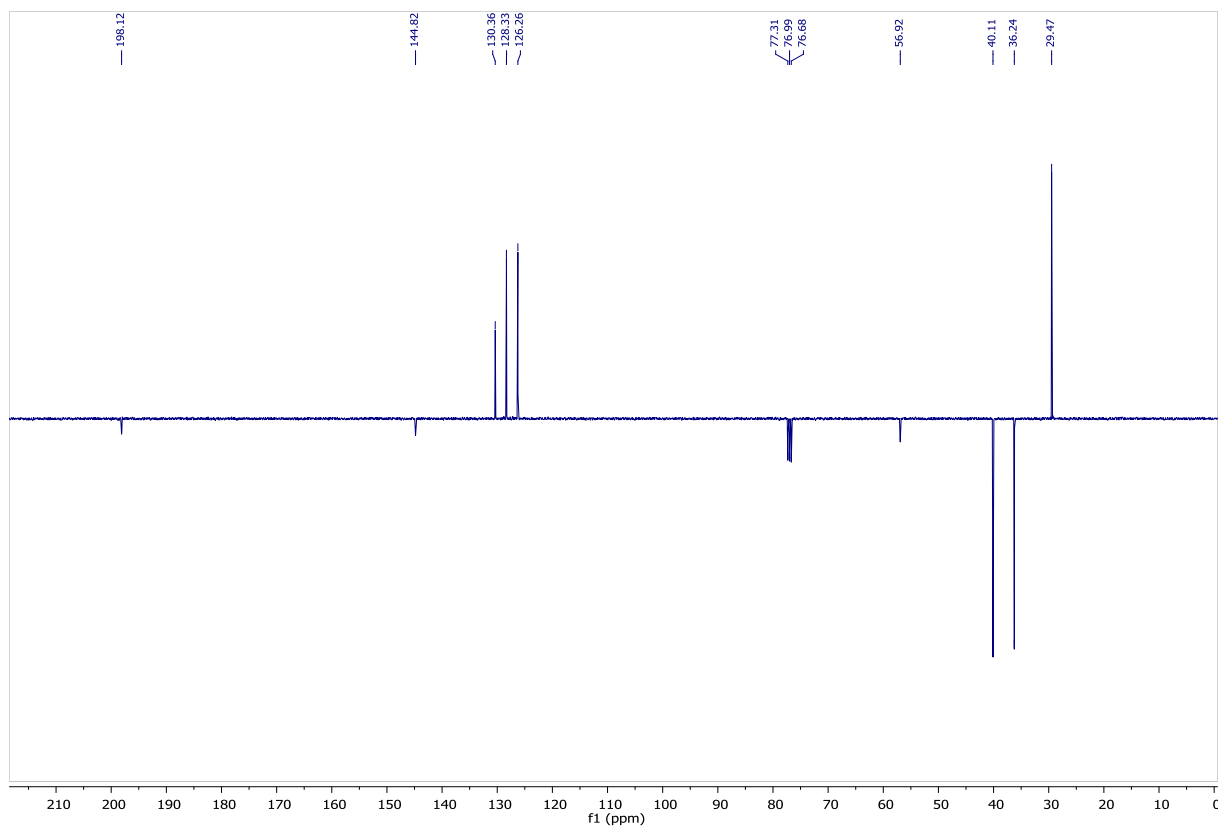
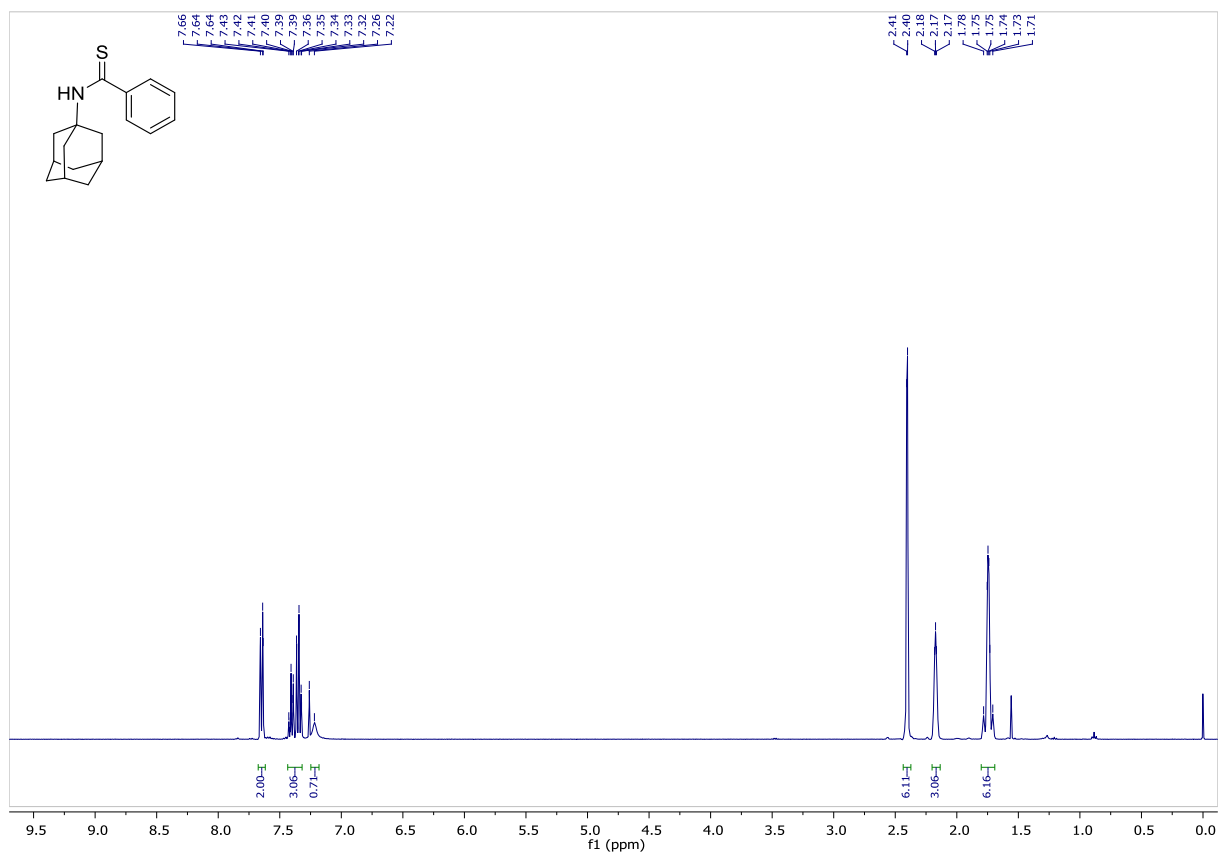


16





18



19

