

# Dreidimensionale Bausteine – Synthese und Funktionalisierung

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der RWTH Aachen  
University zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften  
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Master of Science (M. Sc.)

**Philip Lamers**

aus Tönisvorst, Deutschland

Berichter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Carsten Bolm

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Dieter Enders

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.2018

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar.

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von April 2014 bis März 2018 unter der Anleitung von Prof. Dr. Carsten Bolm am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen University angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

P. Lamers, C. Bolm, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 116–118.

P. Lamers, L. Buglioni, S. Koschmieder, N. Chatain, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3649–3653.

P. Lamers, L. Buglioni, S. Koschmieder, N. Chatain, C. Bolm, *New Year's Symposium* **2018**, *Aachen*, Posterpräsentation.



Für meine Familie





# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Die Suche nach neuen Wirkstoffen .....	1
1.2. Anforderungen an potentielle Wirkstoffe .....	4
1.3. Synthesebausteine im HTS .....	9
<b>2. Zielsetzung .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Synthese von neuen Synthesebausteinen.....</b>	<b>13</b>
3.1. Thematischer Hintergrund .....	13
3.1.1. Das Strukturmotiv „Sulfoximin“ .....	13
3.1.2. Heterocyclische Sulfoximine – ein vergessenes Strukturmotiv? .....	18
3.2 Ergebnisse und Diskussionen .....	36
<b>4. Funktionalisierung der Bausteine .....</b>	<b>63</b>
4.1. Thematischer Hintergrund .....	63
4.1.1. Kreuzkupplungen .....	63
4.1.2. Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.....	65
4.1.3. Die Suzuki-Aldol-Kupplung.....	68
4.1.4. Die Sonogashira-Hagihara-Kreuzkupplung .....	70
4.2. Ergebnisse und Diskussionen .....	74
<b>5. Untersuchungen bezüglich der biologischen Aktivität .....</b>	<b>93</b>
5.1 Thematischer Hintergrund .....	93
5.1.1. Chikungunya.....	93
5.1.2. Sunitinib .....	94
5.2. Ergebnisse und Diskussionen .....	95
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>113</b>

<b>7. Experimenteller Teil .....</b>	<b>117</b>
7.1. Allgemeine Methoden .....	117
7.2 Instrumentelle Analytik .....	118
7.3. Allgemeine Arbeitsvorschriften .....	120
7.3.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1): .....	120
7.3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV2): .....	120
7.3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV3): .....	121
7.3.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV4): .....	122
7.3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV5): .....	123
7.3.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV6): .....	123
7.3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV7): .....	124
7.3.8. Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV8): .....	124
7.3.9. Allgemeine Arbeitsvorschrift 9 (AAV9): .....	126
7.3.10. Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 (AAV10): .....	127
7.3.11. Allgemeine Arbeitsvorschrift 11 (AAV11): .....	127
7.3.12. Allgemeine Arbeitsvorschrift 12 (AAV12): .....	128
7.4. Synthesevorschriften .....	130
<b>8. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>265</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>273</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>285</b>
<b>11. Curriculum Vitae .....</b>	<b>287</b>

# 1. Einleitung

„...auch heute noch spielen Glück und Zufall eine große Rolle...“<sup>a</sup>

## 1.1. Die Suche nach neuen Wirkstoffen

Bei der Suche nach neuen Leitstrukturen für die Synthese neuer pharmazeutischer Wirkstoffe handelt es sich um eine interdisziplinäre Aufgabe zwischen Chemikern, Biologen, Pharmakologen und Medizinern. Dabei hat sich die Art und Weise ihrer Suche in den letzten Jahren einem gravierenden Wandel unterzogen. Während sich Biologen nicht nur die Biodiversität der Regenwälder (auf der Suche nach neuen Leitstrukturen) zu nutzen machen,<sup>[1]</sup> sondern ebenso an entlegenen, bisher kaum erforschten Orten wie der Tiefsee oder dem Polarkreis hoffen auf neue Leitstrukturen zu treffen,<sup>[2]</sup> berechnen Chemiker, Genetiker und Mediziner die Aktivität potentieller Kandidaten am Computer oder designen Wirkstoffe auf Grundlage dreidimensionaler Proteinstrukturen.

All dies ist notwendig, da trotz intensiver Forschung, seit der eher zufälligen Entdeckung von Penicillin durch Alexander Fleming, die als Startpunkt moderner Medikamentenforschung gilt,<sup>[3]</sup> immer noch eine Vielzahl von Krankheiten gar nicht oder nur unzureichend behandelt werden kann. Hierzu gehören neben Krebs auch neurodegenerative Leiden wie Alzheimer und Parkinson, Autoimmunerkrankungen wie Rheuma oder virale Infektionen wie z. B. HIV, Malaria oder Chikungunya. Hier wird, aufgrund fehlender Therapiemöglichkeiten, meist nicht gegen die Ursache, sondern, durch den Einsatz von Medikamenten, die Symptome oder den Fortschritt der Erkrankung angegangen.<sup>[4]</sup> Auch bislang, durch die Behandlung mit Antibiotika, gut behandelbare bakterielle Infektionen sind aufgrund von Multiresistenzen wieder auf dem Vormarsch und bedürfen neuer Wirkstoffe. Selbst gegen Vancomycin **1** (Abb. 1), einem Antibiotikum, welches zur Vermeidung von Resistenzen nur im Krankenhaus eingesetzt wird, können erste Resistenzen beobachtet werden.

Neben Glück und Zufall<sup>[5]</sup> gibt es auch zielorientiertere Strategien auf der Suche nach neuen

---

<sup>a</sup> Josef Pfeilschifter, Zentrum für Arzneimittelforschung, -Entwicklung und -Sicherheit (ZAFES)

Leitstrukturen, die Teils große Erfolge verzeichnen konnten. Ein Ansatz ist das Screenen von großen Substanzbibliotheken, die neben Naturstoffen auch vollständig synthetisch hergestellte Verbindungen oder komplexe Gemische wie z. B. Pflanzenextrakte enthalten. Ein Beispiel, das den Erfolg dieser Strategie der Wirkstofffindung beschreibt, ist Paclitaxel **2** (Taxol, Abb. 1), ein Wirkstoff, der seit 1992 für die Behandlung von malignen Tumoren eingesetzt wird. Dieser wurde bei einer Untersuchung des amerikanischen Nationalen Krebsinstituts (NCI) unter 33.000 getesteten Substanzen in einem Pflanzenextrakt der pazifischen Eibe gefunden. Anschließend wurde der Wirkstoff identifiziert, isoliert und diverse Synthesen zu dessen Herstellung entwickelt.<sup>[6]</sup>

Bei der computergestützten Suche nach neuen Wirkstoffen handelt es sich um eine weitere Strategie auf der Suche nach Leitstrukturen, die mehr und mehr Anwendung findet. Hierbei muss zwischen dem sogenannten *Docking* und dem virtuellen Design unterschieden werden. *Docking* beschreibt das virtuelle Einsetzen von Molekülen, die aus einer Substanzbibliothek stammen, in bestimmte Proteintaschen und die anschließende Berechnung der Bindungsstärke. Auf diese Weise lassen sich erste Anhaltspunkte über die biologische Aktivität erschließen, die im Weiteren durch biologische Tests bestätigt werden muss.

Eine andere Methode ist das gezielte Design von Verbindungen, wobei auf das von Emil Fischer erarbeitete Schlüssel-Schloss-Prinzip zurückgegriffen wird.<sup>[7]</sup> In einem dreidimensionalen Modell eines Proteins wird eine Verbindung virtuell aufgebaut, die räumlich, als auch im Bezug auf mögliche Bindungen, in die Proteintasche eingepasst wird. Auf diese Weise gelang es die COX-Inhibitoren Celebrex® und Vioxx® zu designen. Auch wenn Vioxx® inzwischen aufgrund von Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde, kann es für den Prozess, der hinter der Entdeckung des Wirkstoffes steht, als großer Erfolg angesehen werden.<sup>[8]</sup>

Bei der Verwendung neuartiger Technologien auf der Suche nach neuen Wirkstoffen kann Teixobactin **3** (Abb. 1), welches von LING und Mitarbeitern 2015 beschrieben wurde, als ein erster Erfolg angesehen werden.<sup>[9]</sup> Teixobactin wurde nach der Kultivierung von Mikroorganismen aus dem Erdreich mit Hilfe eines i-Chips<sup>[10]</sup> identifiziert und isoliert. Es zeigt in klinischen Studien eine hohe Aktivität gegen MRSA-Stämme (methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*). Das Ausbleiben von Resistenzen in ersten Tests sowie die bakterizide Wirkung sind auf einen neuen Wirkmechanismus zurückzuführen. Im Gegensatz zu den

meisten Antibiotika greift Teixobactin **3** nicht die Eiweiße, sondern die starre Hülle der Bakterien an.<sup>[11]</sup>

Zusammengefasst zeigt sich, dass die Suche nach neuen Leitstrukturen auch heute noch eine herausfordernde Aufgabe ist und dabei unterschiedlichste Wege gegangen werden können. Außerdem ist die Zusammenarbeit unterschiedlichster Fachgebiete von immenser Bedeutung. Für die erfolgreiche Suche bedarf es einer Kooperation von Chemikern, Biologen, Medizinern und anderen Wissenschaftlern, wobei jeder seine eigene Expertise bei der Suche nach neuen Wirkstoffen beiträgt.

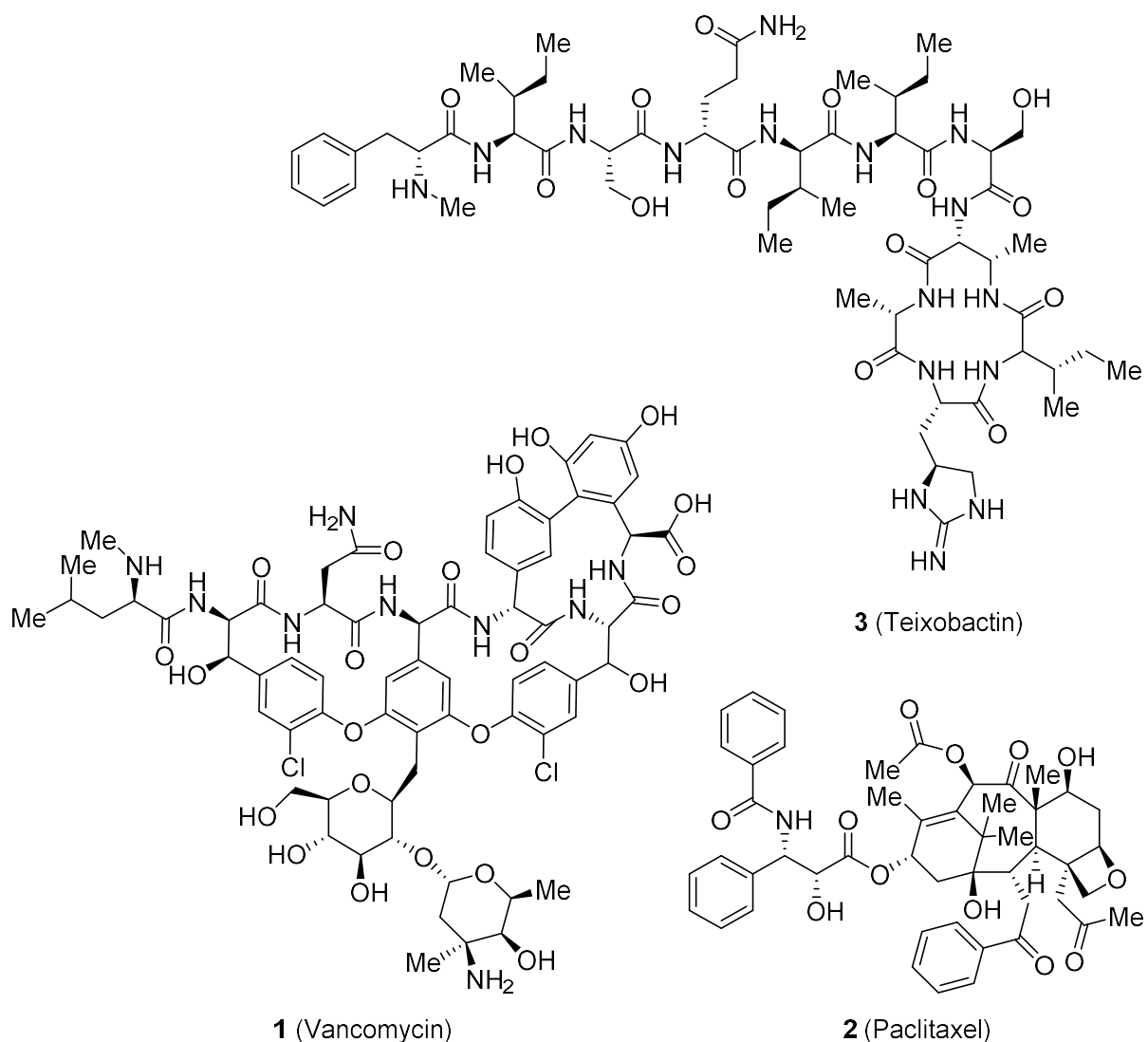


Abbildung 1: Paclitaxel, Vancomycin und Teixobactin; biologisch aktive Verbindungen, die durch unterschiedliche Methoden entdeckt und identifiziert wurden.

## 1.2. Anforderungen an potentielle Wirkstoffe

Es gibt eine Vielzahl von Anforderungen, die an zukünftige Medikamente gestellt werden. Diese betreffen nicht nur die reine Wirksamkeit, sondern auch Aspekte wie Sicherheit, Toxizität oder die Bioverfügbarkeit. Im folgenden Abschnitt soll auf diese Anforderungen näher eingegangen werden. Systeme, die eine erste Einschätzung erlauben, werden besprochen sowie strukturelle Eigenschaften, die einen möglichen Erfolg steigern, erläutert.

Der beste Wirkstoff ist nutzlos, wenn er nicht die entsprechenden Rezeptoren im Körper erreicht. Dabei gibt es bereits eine Vielzahl von Hürden, die bezwungen werden müssen. So müssen, bei einer oralen Aufnahme, zunächst das saure Milieu im Magen überstanden, anschließend Zellmembranen passiert und in einigen Fällen auch die Blut-Hirn-Barriere überwunden werden. Um erste Vorhersagen treffen zu können, wurden verschiedene empirische Regelwerke aufgestellt, die eine grobe Abschätzung über die Wirksamkeit von Verbindungen ermöglichen sollen. Zu erwähnen ist hierbei die von LIPINSKY aufgestellte *Rule of Five*, welche einen ersten Anhaltspunkt über die orale Bioverfügbarkeit einer Verbindung geben kann. Dabei wurde ursprünglich neben dem Molekulargewicht die Anzahl von Donatoren sowie Akzeptoren von Wasserstoffbrückenbindungen und der Verteilungskoeffizient zwischen Oktanol und Wasser berücksichtigt (vgl. Abb. 2).<sup>[12]</sup> Im Laufe der Zeit wurde, anhand von Auswertungen bekannter bioaktiver Verbindungen, die *Rule of Five* immer weiter verfeinert und ergänzt.<sup>[13]</sup>

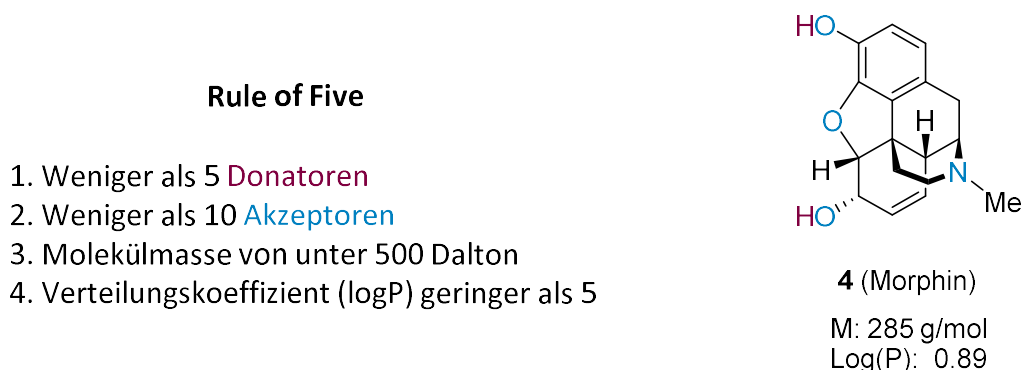


Abbildung 2: Morphin, ausgewertet nach der *Rule of Five* nach LIPINSKY.

Weitere Parameter, die in Betracht gezogen werden müssen, werden unter der Abkürzung ADME (engl.: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) zusammengefasst. Diese beschreiben die Aufnahme und Umsetzung im menschlichen Körper. So ist es erforderlich, dass über die Schleimhäute eine ausreichende Menge des Wirkstoffes aufgenommen werden kann (Absorption). Hierbei spielen sowohl die Löslichkeit als auch die chemische Stabilität eine entscheidende Rolle. Nach der erfolgreichen und ausreichenden Aufnahme ist eine zielgerichtete Verteilung im Körper von essentieller Bedeutung (Distribution). Diese wird neben der Polarität und der Molekülgröße auch von der Tendenz zur Ausbildung von Komplexen oder dem Binden an Serumproteine beeinflusst.

Die weiteren ADME-Parameter Metabolismus und Exkretion sind besonders im Hinblick auf die Verweildauer der aktiven Spezies im Körper von Interesse. Hierbei darf es nicht zur Metabolisierung des Wirkstoffes in toxische Metabolite kommen, und es muss eine ausreichende Verweildauer der aktiven Verbindung gewährleistet werden. Gleichzeitig muss aber auch ein Abbau in einem vertretbaren Zeitraum gewährleistet sein, damit es nicht zu einer Anreicherung im Körper kommt.

Besonders der Metabolismus im Körper wird extensiv von den zulassenden Behörden wie z. B. NIH oder EMEA kontrolliert. So kann davon ausgegangen werden, dass Paracetamol heutzutage aufgrund des toxischen Metaboliten *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin, der für 35% aller Lebersversagen in den Vereinigten Staaten verantwortlich ist, keine Zulassung mehr erhalten würde.<sup>[14]</sup> Ein ähnliches Schicksal würde einen weiteren Blockbuster der Pharmaindustrie treffen. Mit einem weltweiten Konsum von etwa 40.000 Tonnen pro Jahr hätte das von Felix Hoffmann erstmals synthetisierte und von *Bayer* vertriebene Aspirin® unter heutigen Bedingungen kaum eine Chance auf eine Zulassung. Neben den hohen Verschreibungsdosen, der kurzen Plasmahalbwertszeit und der irreversiblen Proteinhemmung, welche für sich schon ein Ausschlusskriterien wären, hätte besonders die beobachtete fruchtschädigende Wirkung, die bei Tierversuchen beobachtet werden konnte, für die Beendigung des Zulassungsprozesses gesorgt.<sup>[15]</sup>

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Studien angefertigt, die Wirkstoffe, die bereits auf dem Markt sind, im Hinblick auf Ihre räumliche Struktur, die Atomverteilung oder ihre Komplexität bewerten und klassifizieren. Dabei können einige Häufungen beobachtet werden, die es erlauben, die Synthese von zukünftigen Leitstrukturen in eine bestimmte Richtung zu



lenken, um auf diese Weise die Erfolgsaussichten zu erhöhen.

Studien ergaben, dass etwa 70% aller auf dem Markt befindlichen Pharmazeutika sowie 90% aller neu zugelassenen Pharmazeutika mindestens einen Heterocyclus enthalten.<sup>[16]</sup> Dies ist darauf zurückzuführen, dass Heterocyclen einen positiven Effekt auf die physiochemischen Eigenschaften einer Verbindung haben und Eigenschaften wie Lipophilie und Löslichkeit in ein, für die Verwendung als Wirkstoff, bevorzugtes Wertespektrum verschieben.

Auch ihre geringe molekulare Flexibilität gepaart mit dem Potential Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, welches auf die Heteroatome zurückzuführen ist, erleichtern die Bindung an Proteine. Weitere Vorteile von Heterocyclen sind, dass sie zum Teil untereinander und auch zu Isocyclen bioisoster sind. Heterocyclische Verbindungen haben eine besondere elektronische Verteilung und aufgrund ihrer starren Grundstruktur können funktionelle Gruppen gezielt positioniert werden. All diese Faktoren resultieren in meist höheren biologischen Aktivitäten.<sup>[17]</sup> Auch die in aller Regel leichte Modifizierbarkeit der heterocyclischen Gerüste ist ein Vorteil und erleichtert die Synthese von Derivaten für SAR-Studien. Trotz allem dürfen Heterocyclen nicht nur als Gerüst, zur zielgerichteten Positionierung von Substituenten, betrachtet werden. So zeigen auch unsubstituierte Bipyridine eine biologische Aktivität und sind somit Teil des Pharmakophors.

Bezugnehmend auf die immense Bedeutung von Heterocyclen in der Pharmazie ist zu erwähnen, dass PITT und Mitarbeiter 2009 eine virtuelle Bibliothek von Heterocyclen (VEHICLE) aufgebaut haben, die 24847 verschiedene Ringsysteme enthält. Diese Datenbank enthält alle möglichen mono- und bicyclischen Ringsysteme mit Ringgrößen von fünf und sechs, sowie Kombinationen dieser. Ein Vergleich mit der Literatur zeigte jedoch, dass bisher lediglich 1071 dieser Verbindungen synthetisiert wurden, und verdeutlicht, was für ein großes ungenutztes Potential in heterocyclischen Verbindungen steckt.

Obwohl laut den Autoren etwa 3000 dieser Ringsysteme mit wenig Aufwand herzustellen sind, liegt die aktuelle Publikationsrate von bisher unbekannten Ringsystemen bei nur 5–10 pro Jahr.<sup>[18]</sup>

Neben den stickstoffhaltigen Ringsystemen sind besonders schwefelhaltige Strukturen von großem Interesse.<sup>[19]</sup> Dies spiegelt sich auch in einer Studie wieder, bei der NJARDSON und Mitarbeiter von der FDA zugelassenen Pharmazeutika (abgesehen von Proteinen und

biologischen Medikamenten) hinsichtlich ihrer Struktur und atomaren Zusammensetzung analysiert haben.<sup>[20]</sup>

Dabei fiel auf, dass Schwefel, nach Sauerstoff und Stickstoff, das am häufigsten vorkommende Heteroatom ist. Von den analysierten Strukturen enthielten 84% mindestens ein Stickstoffatom, wobei es zu 59% Teil eines Heterocyclus war. Ein Schwefelatom ist in 26% aller zugelassenen Moleküle vertreten. Einige Vertreter aus den „Top 20“ der meistverkauften Medikamente 2016, die die hier beschriebenen Anforderungen an Wirkstoffe verdeutlichen, sind in Abbildung 3 dargestellt.

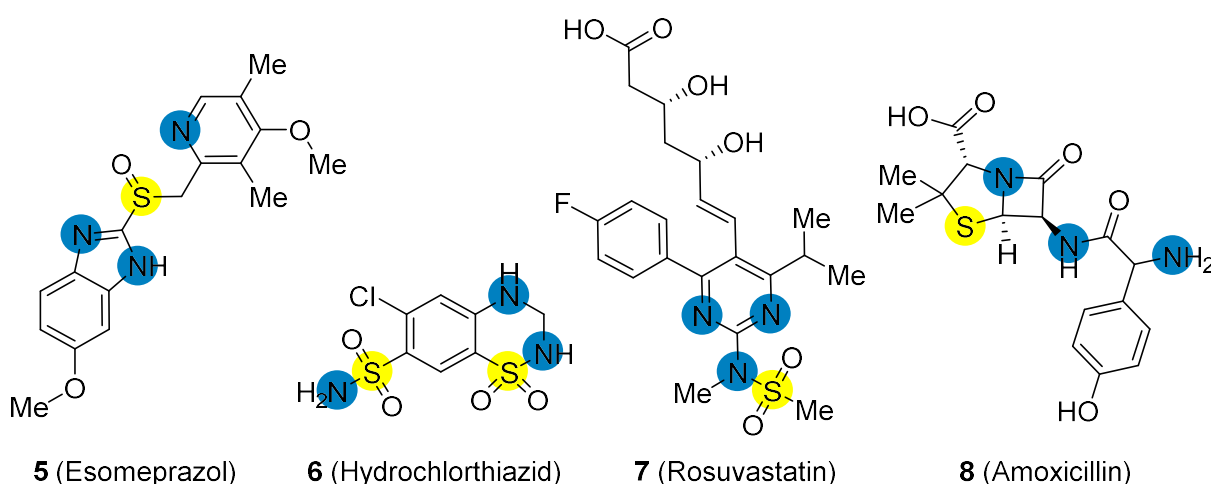


Abbildung 3: Blockbuster der Pharmaindustrie, die neben einer heterocyclischen Grundstruktur auch ein Schwefelatom enthalten.

Diese vier Wirkstoffe zählen zu den meistverkauften Medikamenten 2017 und generierten gemeinsam einen Umsatz von 7.93 Mrd. US-Dollar. Sie stehen sinnbildlich für Moleküle, die sowohl stickstoffhaltige Heterocyclusen als auch Schwefelatome enthalten und finden in verschiedensten Bereichen Anwendung. Während Hydrochlorthiazid **6** und Rosuvastatin **7** bei kardiovaskulären Erkrankungen angewandt werden, wird Esomeprazol **5** bei gastrointestinalen Beschwerden und Amoxicillin **8** als Antibiotikum eingesetzt.

Ein gänzlich neuer Ansatz bei der Klassifizierung und Einordnung von biologisch aktiven Verbindungen wird von LOVERING und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[21]</sup> Sie stellen die Aktivität von Verbindungen in Relation zur strukturellen Komplexität und der Dreidimensionalität der Moleküle. Als Anhaltspunkt für die Komplexität wird die Anzahl der  $sp^3$ -hybridisierten

Kohlenstoffatome ins Verhältnis zu der Gesamtanzahl von Kohlenstoffatomen gesetzt und so ein Wert ( $F_{sp^3}$ ) erhalten, der diese widerspiegelt. Durch die Anwesenheit von  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoffatomen entsteht eine Dreidimensionalität, die zum Teil verschuldet durch die kombinatorische Chemie, die sich hauptsächlich auf die Kupplung von planaren aromatischen Systemen konzentriert, verloren gegangen ist.

Dies steht im Gegensatz dazu, dass eine große Anzahl von Medikamenten auf natürlich vorkommenden Verbindungen basiert und gerade bei diesen oft ein hohes Maß an Komplexität zu beobachten ist. Dies verdeutlicht, dass es von gravierender Bedeutung ist sich nicht ausschließlich auf planare Moleküle zu konzentrieren. Durch die Dreidimensionalität wird überwiegend bei großen Verbindungen eine größere Selektivität erzeugt und eine Toxizität, die auf dem Binden an falschen Rezeptoren beruht, kann verhindert werden.<sup>[16c]</sup> Außerdem wird eine größere Vielfalt erzeugt, die LOVERING am Beispiel des Dimethylpyridins verdeutlicht. Während Dimethylpyridin mit einem  $F_{sp^3}$ -Faktor von 0.29 lediglich 5 Isomere besitzt, sind es bei dem gesättigten Dimethylpiperidin ( $F_{sp^3} = 1.0$ ) 34 Isomere. Dadurch gelingt es auch leichter bestimmte Substituenten gezielt im Raum zu positionieren.

Eine Analyse von Wirkstoffen in verschiedenen Entwicklungsstufen, von der Entdeckung bis zur Marktreife, zeigte, dass während bei der Entdeckung der biologischen Aktivität noch ein durchschnittlicher  $F_{sp^3}$ -Wert von 0.36 vorlag und sich dieser im Verlauf über die klinischen Studien bis hin zur Zulassung auf einen Durchschnittswert von 0.46 steigert.

Ein vergleichbarer Effekt konnte bei der Anzahl der vorhandenen Stereozentren beobachtet werden. Auch das Vorhandensein von Stereozentren steigert die Komplexität einer Verbindung und erhöht so ihre Selektivität.

Neben der Selektivität beeinflusst die Komplexität einer Verbindung auch ihre physikalischen Eigenschaften. Mit steigender Komplexität kann eine Steigerung der Löslichkeit (LogS), sowie eine Absenkung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

### 1.3. Synthesebausteine im HTS

Unter Synthesebausteinen (engl. building blocks) versteht man sowohl virtuelle Molekülfragmente als auch chemische Verbindungen, welche funktionelle Gruppen enthalten, die eine leichte Modifikation oder Strukturweiterung zulassen. Sie werden in der Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen, Agrochemikalien, Nanopartikeln oder supramolekularen Komplexen eingesetzt. Dabei erlaubt ihr Einsatz eine exakte Kontrolle über die spätere Struktur.<sup>[22]</sup>

Virtuelle Synthesebausteine finden besonders in der Medizinalchemie Anwendung. Bei dem computerbasierten Design von neuen Wirkstoffen werden virtuelle Bausteine an die Rezeptoren angepasst und so neue potentiell aktive Strukturen entwickelt.<sup>[23]</sup>

Seit den 90er Jahren ist das *High Throughput Screening* (HTS) in der chemischen Industrie etabliert und erlaubt die schnelle Analyse einer großen Anzahl von Molekülen. Um diese Mengen an Verbindungen liefern zu können, bedarf es einem leichten und schnellen Zugang zu einer Vielzahl von Molekülen. Dabei wird auf Synthesebausteine zurückgegriffen und diese mit Hilfe der kombinatorischen Chemie modifiziert.

Während zu den Anfangszeiten des HTS Verbindungen bei kommerziellen Anbietern wie *Sigma Aldrich* oder *Enamine* erworben wurden, haben im Laufe der Zeit sowohl die Pharmafirmen als auch die Anbieter von Molekülbausteinen erkannt, dass es von entscheidendem Vorteil sein kann, Zugang zu neuartigen Strukturen zu haben und zu schaffen. Qualitativ hochwertige Synthesebausteine bringen einen drastischen Anstieg der Erfolgsquote im Screening mit sich.

Basierend auf diesem Umdenken haben auch die Anbieter von Synthesebausteinen sich neu ausgerichtet und ihr Angebot umgestellt. So hat *Enamine*, einer der weltweit größten Anbieter für chemische Bausteine im Jahr 2002, sein komplettes Sortiment umgestellt. Während in den 90er Jahren die Molekülbibliothek noch etwa 1.7 Mio. verschiedene Verbindungen umfasste sind es heute nur noch etwa 45.000. Diese sind jedoch sorgfältig selektiert und ständig auf Lager. Um die Ansprüche der Pharmafirmen zu erfüllen, verfolgen die Anbieter aktuelle Publikationen und Patente, um einschätzen zu können, welche Verbindungsklassen aktuell von großer Relevanz sind. Dabei gehen die Firmen dazu über eigenständig Synthesen zu

entwickeln, neue Struktureinheiten zu synthetisieren und diese auch durch Patente zu schützen.<sup>[24]</sup>

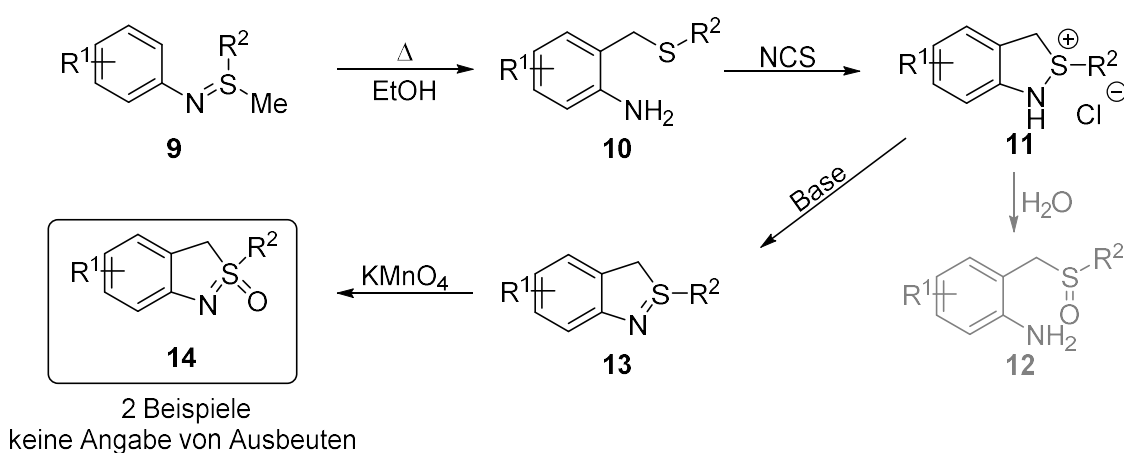
Am Angebot dieser Lieferanten für Synthesebausteine lässt sich somit relativ gut ablesen, welche Verbindungsklassen aktuell besonderes gefragt sind. Die Firma *Synthonix*, ein amerikanischer Anbieter für Synthesebausteine, gibt einen Einblick und beschreibt wie sich das Interesse an bestimmten Strukturelementen verändert hat. Während sich anfangs der allgemeine Fokus hauptsächlich auf substituierte Aromaten beschränkt hat, gefolgt von aromatischen Heterocyclen wie Thiazolen und Pyridinen, sind diese heutzutage nicht mehr besonders gewinnbringend. Nachdem das Interesse zwischenzeitlich bei starren Ringsystemen lag, sind inzwischen besonders kleine gesättigte Ringsysteme, die vorzugsweise ein Stickstoffatom enthalten, gefragt. Diese Verbindungen sind meist relativ schwierig zu synthetisieren und bewegen Firmen wie *Synthonix* dazu neue Syntheserouten zu entwickeln. Diese Strukturen werden meist im Anschluss durch Patente geschützt, um sie zu einem Alleinstellungsmerkmal für die entsprechenden Anbieter zu machen.

Um im Anschluss große Molekülbibliotheken für folgende *High Throughput Screenings* anzulegen wird erneut gerne auf Heterocyclen zurückgegriffen. Sie stellen nicht nur aufgrund der zuvor beschriebenen Eigenschaften einen wertvollen Baustein in der medizinischen Chemie dar. Außerdem sind sie aufgrund ihrer Struktur und Eigenschaften ein gutes Grundgerüst, welches durch den Einsatz kombinatorischer Chemie, den schnellen Aufbau einer großen Molekülbibliothek ermöglichen. Auch das sogenannte „scaffold hopping“, bei dem der zentrale Heterocyclen einer bekannten bioaktiven Verbindung durch einen anderen ersetzt wird, um neuartige Wirkstoffe zu finden, bedarf heterocyclischer Grundgerüste, die eine leichte und zuverlässige Funktionalisierung an verschiedenen Positionen zulässt.<sup>[25]</sup>

Abschließend kann gesagt werden, dass Synthesebausteine ein nützliches Mittel sind, um schnell eine Molekülbibliothek für biologische Screenings aufzubauen. Dabei kommt es im Rahmen der kombinatorischen Chemie häufig zum Einsatz von Kreuzkupplungsreaktionen, die eine leichte Modifikation für QSR-Studien erlauben. Es sollte dabei allerdings darauf geachtet werden, dass die Synthesebausteine einigen strukturellen Ansprüchen Folge leisten sollten, um so die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Screenings zu erhöhen.

## 2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Erarbeitung eines neuen, interessanten Synthesebausteines. Dieser sollte dabei bezugnehmend auf die zuvor beschriebenen Anforderungen an Synthesebausteine, entworfen werden. Hierbei fiel das Interesse auf eine Publikation von CLAUS aus dem Jahre 1974, in der er die Synthese eines neuartigen heterocyclischen Sulfoximins **14** beschreibt (Schema 1).<sup>[26]</sup>



Schema 1: Synthese des heterocyclischen Sulfoximins **14** über das Sulfilimin **9** und das Sulfid **10** nach einer Vorschrift von CLAUS.

Trotz der Bioisosterie dieser Struktureinheit zu Oxindolen und dem davon ausgehenden Potential fand sie in den letzten Jahren kaum Beachtung. Dieses kann zum einen darauf zurückzuführen sein, dass entsprechende Publikationen größtenteils in deutscher Sprache vorliegen, zum anderen auf das eingeschränkte Wissen bezüglich dieser Struktureinheit zum Zeitpunkt der erstmaligen Synthese. Neben der limitierten Expertise im Bereich der Synthese und Funktionalisierung dieses Molekülgerüsts waren vor allem physiochemische Eigenschaften kaum erforscht.

Aufgrund neuer Erkenntnisse und der deutlich besseren Expertise bezugnehmend auf Sulfoximine war das Ziel dieser Arbeit die Synthese solcher Verbindungen und das Anlegen einer Molekülbibliothek. Dabei stand nicht nur die ursprüngliche Synthese zu optimieren im Fokus, sondern auch die Untersuchung der chemischen Eigenschaften und der Reaktivität

dieser Verbindungsklasse. Hier sollte eine einfache Synthese sowie die Möglichkeiten der Funktionalisierung gewährleistet werden, um das Grundgerüst als interessante Einheit für Screenings und den Einsatz in der kombinatorischen Chemie einzuführen. Besonders die Synthese von entsprechenden Borderivaten wie Boronsäuren oder Trifluorboraten war ein erstrebenswertes Ziel, da diese einen einfachen Einsatz in späteren *High Throughput Screenings* ermöglichen.

Weiterführende Projekte bestanden in der Synthese von Verbindungen, die als Analogon bekannter pharmazeutischer Verbindungen angesehen werden können und der Untersuchung ihrer biologischen Aktivität. Dies sollte im Rahmen einer Kooperation zwischen der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Carsten Bolm und der Gruppe von Prof. Dr. Steffen Kohschmieder (UKA) realisiert werden.

### 3. Synthese von neuen Synthesebausteinen

#### 3.1. Thematischer Hintergrund

##### 3.1.1. Das Strukturmotiv „Sulfoximin“

Obwohl Sulfoximine erst durch ihre biologische Aktivität entdeckt wurden,<sup>[27]</sup> spielen sie in der Medizinalchemie im Vergleich zu den isoelektrischen Sulfonen eher eine untergeordnete Rolle. Mögliche Gründe hierfür können zum einen ihre relativ späte Entdeckung im Jahre 1946 sein und zum anderen, dass es sich um eine in der Natur selten vorkommende Verbindungsklasse handelt.<sup>[28]</sup> Dies steht im Gegensatz zu der beschriebenen Tatsache, dass mehr als 50% aller medizinisch relevanten Verbindungen Naturstoffe oder direkt auf diese zurückzuführen sind.<sup>[29]</sup> In den letzten Jahren hat sich das Interesse an dieser vielseitigen Verbindungsklasse jedoch erhöht. Dies spiegelt sich unter anderem in von der Industrie durchgeführten Studien wider.<sup>[30]</sup> LÜCKING (*Bayer Pharma AG*) publizierte erst kürzlich einen Aufsatz, in dem er sich mit der Chance, die von Sulfoximininen ausgeht, auseinandersetzt.<sup>[31]</sup> Das Interesse ist auf die besondere Struktur sowie die physiochemischen Eigenschaften zurückzuführen, die dieses Strukturmotiv mit sich bringt.

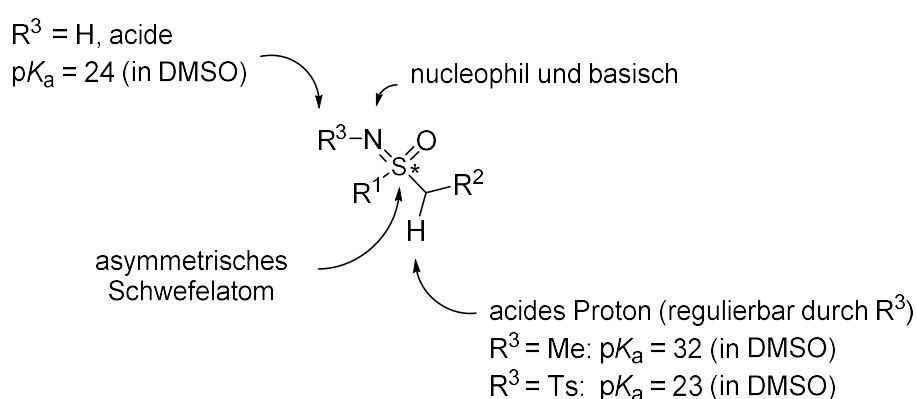


Abbildung 4: Strukturelle Eigenschaften von Sulfoximininen.

Durch die formale Substitution eines Sauerstoffs mit einem Stickstoffatom im Vergleich zu den Sulfonen wird am Schwefelatom (bei  $R^1$  ungleich  $R^2$ ) ein Chiralitätszentrum generiert (Abb. 4).



Außerdem bietet das Stickstoffatom eine weitere Position zur Funktionalisierung. Mittels Röntgenstrukturanalyse und anderer spektroskopischer Methoden konnte gezeigt werden, dass die S–N Bindung einen partiellen Doppelbindungscharakter aufweist.<sup>[32]</sup> Bei NH-Sulfoximinen ist der Stickstoff leicht basisch und nucleophil, während das Proton leicht acide ist.<sup>[32-33]</sup> Die Acidität des Protons in  $\alpha$ -Position zum Schwefel kann über die anderen Substituenten eingestellt werden.<sup>[34]</sup> Im Vergleich zu Sulfonen haben Sulfoximine außerdem eine deutlich bessere Löslichkeit in protischen Lösungsmitteln, wie Methanol oder Wasser, was auf eine besondere Solvation aufgrund der Struktur zurückzuführen ist.<sup>[34c]</sup> Auch die tetraedrische Grundstruktur sowie die Wasserstoffbrücken-Donatoren und -Akzeptoren sind weitere Eigenschaften, die Sulfoximine zu einer vielversprechenden Leitstruktur machen. Ebenso stellen sie aufgrund der verbesserten Löslichkeit und erweiterten Funktionalisierbarkeit ein interessantes Derivat für bereits biologisch aktive Sulfone dar. Auch die inzwischen breit aufgestellte Literatur, die verschiedenste Synthesen beschreibt und die Reaktivität sowie mögliche Funktionalisierungen untersucht, ist als sehr positiv zu bewerten. Vereinzelt wurden von Pharmafirmen bereits Screenings durchgeführt und einzelne erfolgversprechende Kandidaten identifiziert (Abb. 5).<sup>[34a, 35]</sup> Zu diesen zählen z. B. das von der Gödeke AG synthetisierte heterocyclische Sulfoximin **15**,<sup>[36]</sup> das Aktivität als Reverse-Transkriptase-Inhibitor zeigt,<sup>[35a, 37]</sup> oder das von DILLARD und Mitarbeitern synthetisierte Prazosin-Analogon **16**, das eine höhere Aktivität als das ursprüngliche Präparat aufweist.<sup>[38]</sup>

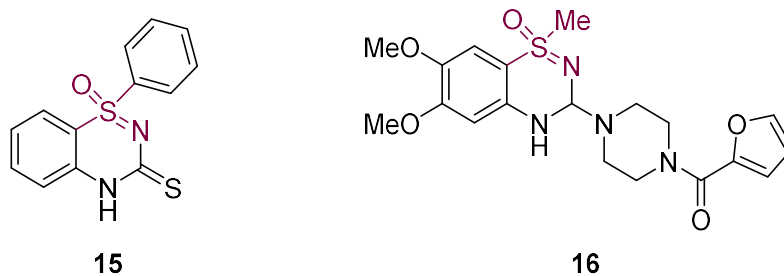


Abbildung 5: Bioaktive Sulfoximine mit einer heterocyclischen Grundstruktur.

Ein weiterer vielversprechender Kandidat ist das von *Bayer* entwickelte Sulfoximin **17** (Abb. 6). Dieses überzeugt im Vergleich zu der ursprünglichen Verbindung, dem entsprechenden Sulfonamid, durch die deutlich gesteigerte Löslichkeit sowie eine geringere *Off-Target*-

Aktivität. Es wurde als pan-CDK-Inhibitor zur Behandlung von Krebs verwendet und hat es bis in die klinischen Studien geschafft.<sup>[39]</sup> Jedoch zeigte sich bei der Kombination mit auf Platin basierenden Wirkstoffen eine erhöhte Toxizität ohne eine Steigerung der Wirksamkeit, woraufhin weitere klinischen Studien beendet oder zurückgezogen wurden.<sup>[40]</sup> Besonders die hohe Selektivität und die damit geringere *Off-Target*-Aktivität lenken immer wieder das Licht auf die Klasse der Sulfoximine. Dies ist auch bei der Suche nach selektiven COX2-Inhibitoren zu beobachten. Während die meisten Präparate unselektiv sowohl COX1 als auch COX2 inhibieren, zeigen die beiden Sulfoximine **18** und **19** eine deutlich erhöhte COX2 Inhibition (Abb. 6).<sup>[41]</sup>

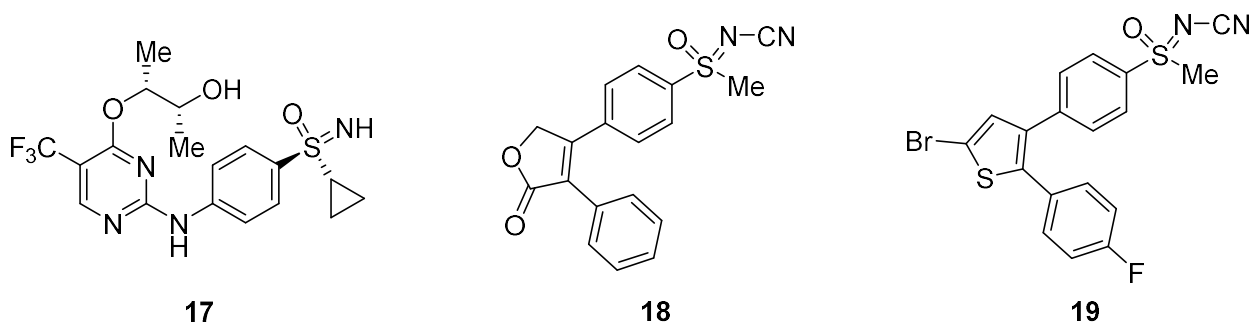
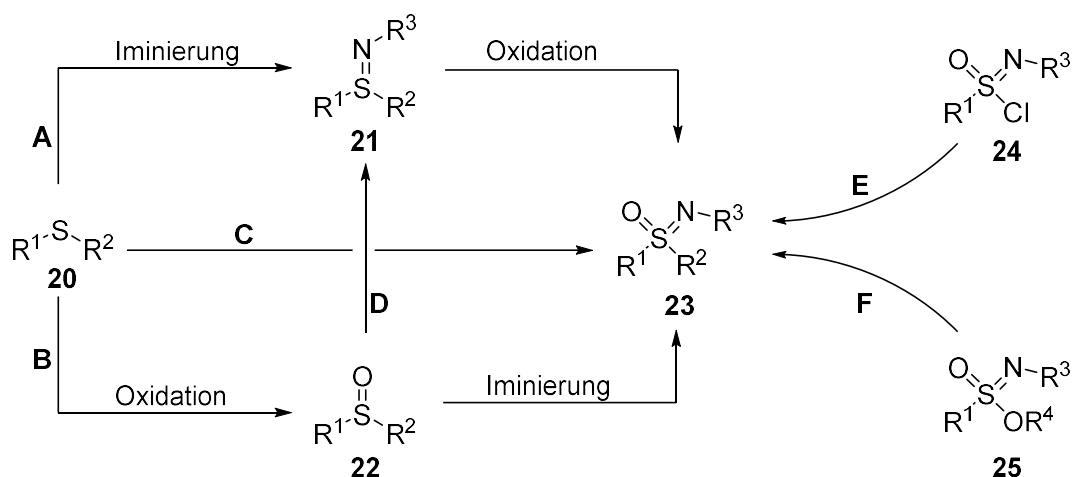


Abbildung 6: Auswahl an biologisch aktiven Sulfoximinen.

Neben dem neuentdeckten Interesse in der Medizinalchemie finden Sulfoximine außerdem Anwendung in der asymmetrischen Metallkatalyse,<sup>[42]</sup> als chirales Auxiliar<sup>[32, 43]</sup> und in der Agrarindustrie als Pestizid,<sup>[44]</sup> was deren Vielseitigkeit noch einmal unterstreicht.

Auch neue, sicherere Synthesemethoden<sup>[45]</sup> sowie die exzessiv fortlaufende Untersuchung ihrer Reaktivität und ihrer physiochemischen Eigenschaften machen sie zu einer immer interessanter werdenden Strukturklasse.<sup>[30]</sup> Obwohl die Synthese immer noch auf der Iminierung und Oxidation von Sulfiden **20** beruht, haben neu entwickelte Methoden die Herstellung deutlich sicherer gestaltet. Außerdem konnten die Ausbeuten sowie die Toleranz anderer funktioneller Gruppen im Zuge neuer Synthesemethoden gesteigert werden. Dabei ist ebenfalls die Synthese von enantiomerenreinen Sulfoximinen möglich. Es wird entweder von optisch aktiven Sulfoxiden ausgegangen oder es erfolgt nach der Synthese der Sulfoximine eine Trennung der Enantiomere.



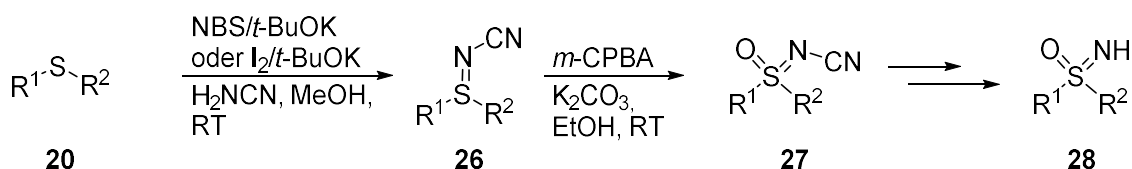
Schema 2: Mögliche Synthesestrategien für Sulfoximine.

Bei der Synthese wird im Allgemeinen das entsprechende Sulfid **20** zunächst in das Sulfoxid **22** überführt und im Anschluss durch eine Iminierung das Sulfoximin **23** generiert.<sup>[45a]</sup> Auch eine anfängliche Iminierung gefolgt von einer Oxidation oder die Umsetzung eines Sulfoxids zum Sulfilimin und anschließende Oxidation ist beschrieben.<sup>[46]</sup> Die erste einstufige Synthese von Sulfoximin **23** ausgehend von Sulfiden **20** wurde 2017 von BULL veröffentlicht.<sup>[29c, 47]</sup> Eher unkonventionelle Synthesen gehen von Sulfonylimidoylchloriden **24** oder Sulfonylimidaten **25** aus, die über nucleophile Substitutionen, wie im Fall von Sulfonylimidaten **25**, oder durch lewissäurekatalysierte Alkylierung, wie beim Sulfonylimidoylchlorid **24**, das Sulfoximin **23** zugänglich machen.<sup>[48]</sup> Für die Oxidation von Sulfiden **20** respektive Sulfilimin **21** kann auf eine große Anzahl von Oxidationsmitteln zurückgegriffen werden. Neben Wasserstoffperoxid<sup>[49]</sup> oder *m*-CPBA<sup>[50]</sup> ist auch die Verwendung von MMPP,<sup>[51]</sup> Oxone®,<sup>[52]</sup> Natriumperodat,<sup>[53]</sup> Salpetersäure,<sup>[54]</sup> TBHP<sup>[55]</sup> und PIDA<sup>[56]</sup> in der Literatur zu finden. Auch eine photoinduzierte Oxidation mit elementarem Sauerstoff wurde von CHEN beschrieben.<sup>[57]</sup> Für die Oxidation des Sulfilimins **21** zum Sulfoximin **23** wird meist  $NaIO_4$ ,  $KMnO_4$  und *m*-CPBA verwendet (Schema 2).<sup>[45c, 58]</sup>

Die erste beschriebene Iminierung von Sulfoxiden **22** geht auf BENTLEY und seine Mitarbeiter zurück, wobei Natriumazid und Schwefelsäure zur Anwendung kommen.<sup>[59]</sup> Dabei wird *in situ* Stickstoffwasserstoffsäure gebildet.<sup>[60]</sup> Diese Methode hat ebenso wie die Verwendung von MSH zur Iminierung den gravierenden Nachteil, dass die Reagenzien extrem giftig sind und von ihnen eine erhebliche Explosionsgefahr ausgeht.<sup>[38, 61]</sup> Während eine Handhabung im

kleineren Labormaßstab bei gegebener Vorsicht noch vertretbar ist, birgt die großtechnische Synthese ein unvertretbares Risiko. Um diese Problematik anzugehen und die Synthese auch im industriellen Maßstab zu ermöglichen, wurden sowohl diese bestehenden Methoden optimiert, als auch neue Iminierungsstrategien entwickelt. Während die Arbeitsgruppe von KAPPE die Verwendung von TMS-Azid in einer *continuous-flow*-Reaktion veröffentlicht hat, um die Explosionsgefahr in den Griff zu bekommen,<sup>[62]</sup> beschreibt das Pharmaunternehmen *Eli Lilly and Company* die Verwendung von Boc-geschütztem MSH.<sup>[63]</sup> Andere Iminierungsmethoden, die sowohl für die Iminierung von Sulfiden wie auch für die Iminierung von Sulfoxiden eingesetzt werden, verwenden PIDA in Kombination mit Aminen oder Sulfonamiden, wobei eine aktive Iminoiodonan-Spezies erzeugt wird.<sup>[45b, 45d, 64]</sup>

Eine besonders breite Anwendbarkeit zeichnet ein von MANCHEÑO und BOLM beschriebenes Protokoll aus, wobei Cyanamid verwendet und so das *N*-Cyanosulfoximin **27** gebildet wird, welches im Anschluss in das *NH*-Sulfoximin **28** überführt werden kann. Bei dieser Methode kann PIDA auch durch TBHP, I<sub>2</sub> oder NBS ersetzt werden (Schema 3).<sup>[45c, 65]</sup>



Schema 3: Synthese von Sulfoximinen nach MANCHEÑO und BOLM.

Bei anderen Iminierungsmethoden kommt es zum Einsatz von Übergangsmetallen<sup>[45e, 45f, 66]</sup> oder von Heterocyclen, die als Stickstoffquelle dienen. Diese sind aufgrund ihrer erhöhten Stabilität gegenüber Aziden gute Nitrenvorstufen. Wie von den Gruppen von SAUER und BOLM beschrieben werden Oxaziridine<sup>[67]</sup> oder 3-substituierte 1,4,2-Dioxazolone verwendet, die unter Freisetzung von Kohlenstoffdioxid die aktive Nitrenspezies generieren. Diese Freisetzung kann dabei sowohl thermisch<sup>[68]</sup> als auch photoinduziert durchgeführt werden.<sup>[58a, 69]</sup> Eher seltener sind eine elektrochemische Iminierung wie nach YUDIN oder die photochemische *flow*-Reaktion von LEBEL zu finden.<sup>[70]</sup>

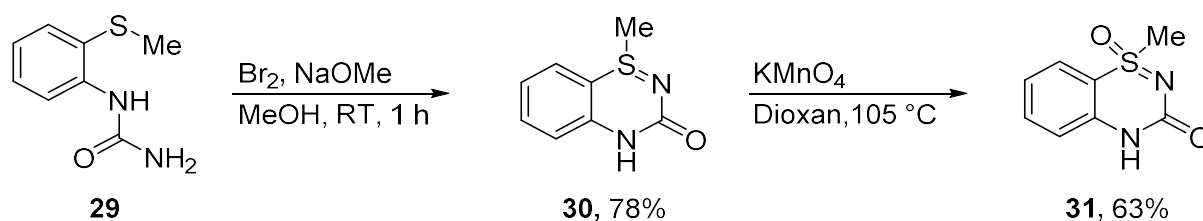
### 3.1.2. Heterocyclische Sulfoximine – ein vergessenes Strukturmotiv?

Im Hinblick auf diese Arbeit fällt bezugnehmen auf die zuvor beschriebenen Anforderungen an potentielle Wirkstoffe (vgl. Abs. 1.2) ein besonderes Augenmerk auf heterocyclische Moleküle, die das Sulfoximinmotiv enthalten. Sulfoximine wurden erst 1949 aufgrund ihrer Bioaktivität entdeckt<sup>[27]</sup> und wurden seitdem umfangreich erforscht. So gibt es inzwischen eine Vielzahl von beschriebenen Synthesestrategien und Funktionalisierungen, die sich mit dieser Struktureinheit befassen (vgl. Abs. 3.1.1). An dieser Stelle soll ein kurzer Einblick in die Synthese und die Geschichte von heterocyclischen Sulfoximinverbindungen gegeben werden. Diese können dabei in zwei Klassen unterschieden werden (Abb. 7).<sup>[36c]</sup> Bei Verbindungen der Klasse **I** befindet sich lediglich das Schwefelatom in der cyclischen Struktur. Die Synthese erfolgt meist ausgehend von entsprechenden Sulfiden analog zu den acyclischen Sulfoximinen (vgl. Abs. 3.1.1).<sup>[36b, 36e, 45d, 45f, 64d, 66h, 71]</sup> Bei Verbindungen der Klasse **II** ist sowohl das Stickstoff- als auch das Schwefelatom in den Cyclus integriert. Diese Substanzklasse erfordert meist eine deutlich aufwendigere Synthese und soll im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.



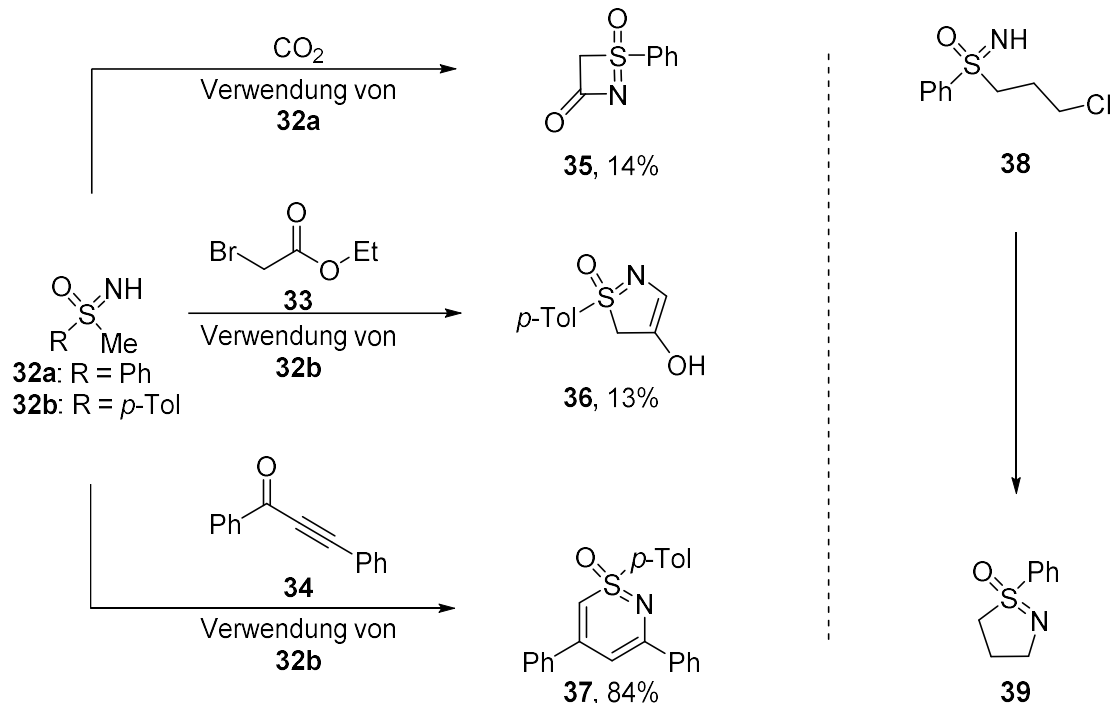
Abbildung 7: Einteilung von heterocyclischen Sulfoximinen in Klasse **I** und **II**.

Als erstes heterocyclische Sulfoximin der Klasse **II** beschreiben WAGNER und REINÖHL 1964 das 1-Methyl-1λ<sup>4</sup>-benzo[e][1,2,4]thiadiazin-3(4*H*)-on-1-oxid (**31**, Schema 4). Die Synthese erfolgte ausgehend von 1-(2-(Methylthio)phenyl)urea (**29**), welches durch die Umsetzung von 2-Arylmercaptoanilin und Cyansäure hergestellt werden kann. Das Harnstoffderivat **29** wird durch die Zugabe von elementarem Brom und Natriummethanolat einer dehydrierenden Cyclisierung unterzogen und das resultierende Sulfilimin **30** mit Hilfe von KMnO<sub>4</sub> zum Sulfoximin **31** oxidiert (Schema 4).<sup>[72]</sup>



Schema 4: Synthese des ersten heterocyclischen Sulfoximins **31** nach WAGNER und REINÖHL.

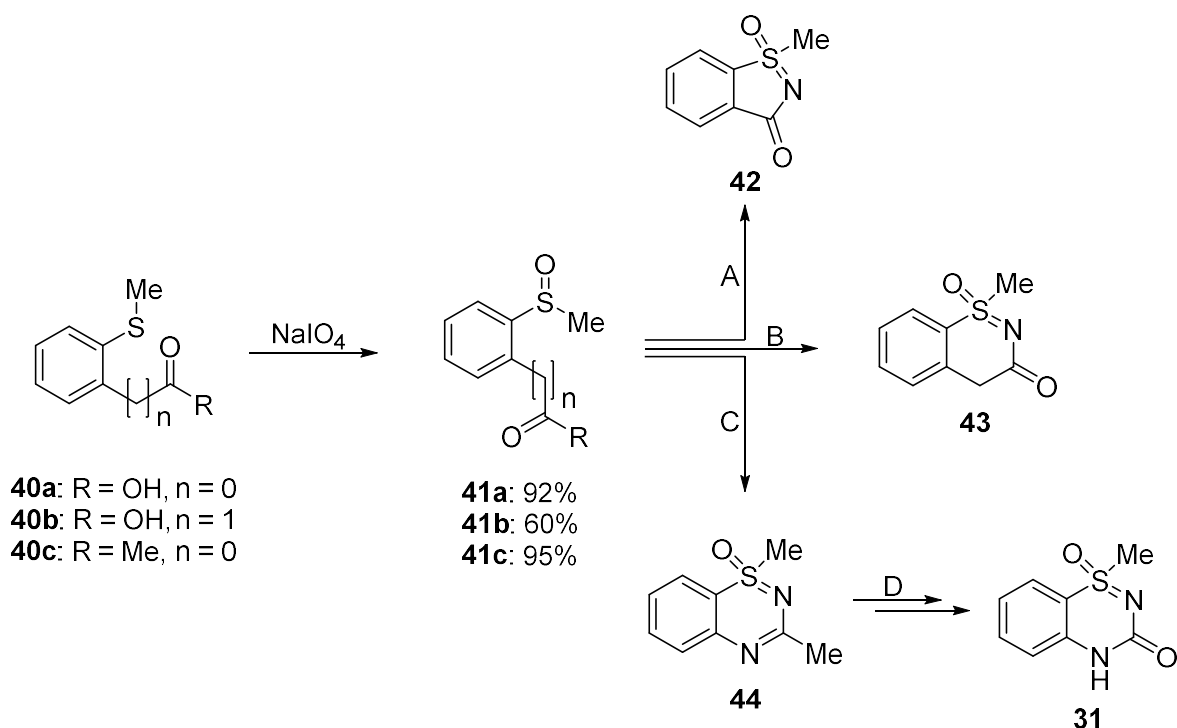
Wahre Pionierarbeit wurde in den folgenden Jahren von CRAM sowie von den Chemikern des Pharmaunternehmens *Gödeke*, SATZINGER und STOSS geleistet. Sie haben unabhängig voneinander an der Synthese von neuen heterocyclischen Ringstrukturen gearbeitet, die dieses Strukturmotiv enthalten. CRAM veröffentlichte 1971 eine Niederschrift in der die Synthese von sechs neuen Ringstrukturen beschrieben sowie auf weitere von JOHNSON und SATZINGER/STOSS veröffentlichte Strukturen verwiesen wird.<sup>[73]</sup> Dabei soll hier der Übersichtlichkeit halber zwischen monocyclischen (Schema 5) und bicyclischen Verbindungen (Schema 6) unterschieden werden.



Schema 5: Synthese neuartiger monocyclischer Sulfoximine nach CRAM und JOHNSON.

CRAM beschreibt die Synthese von drei neuartigen, monocyclischen Sulfoximinen **35**, **36** und **37**. Das formale  $\beta$ -Lactam **35** wurde ausgehend von Methylphenylsulfoximin (**32a**) und  $\text{CO}_2$  hergestellt, wobei Butyllithium eingesetzt wurde, um die *S*-Methylgruppe zu deprotonieren (Schema 5, oben). Die Verwendung von Ethylbromacetat (**33**) anstelle von Kohlenstoffdioxid führte aufgrund des zusätzlichen Kohlenstoffs zum fünfgliedrigen Enol **36** (Schema 5, Mitte). Beide Verbindungen wurden in relativ geringen Ausbeuten von 14% respektive 13% erhalten. Die Umsetzung von Sulfoximin **32b** mit dem Propargylketon **34** führte in guten Ausbeuten von 84% zu 1,2-Thiazin **37** (Schema 5, unten).<sup>[74]</sup>

Zeitgleich berichtet JOHNSON von der spontan ablaufenden Umsetzung des Sulfoximins **38** zum Heterocyclus **39** (Schema 5, rechts). Das Ausgangsmaterial wurde dabei ausgehend von dem entsprechenden Sulfid synthetisiert, das zunächst oxidiert und dann iminiert wurde. Eine Ausbeute wurde allerdings nicht angegeben.<sup>[75]</sup> Neben den monocyclischen Sulfoximinien (Schema 5) beschreibt CRAM auch die Synthese von vier bicyclischen Sulfoximinien (Schema 6).<sup>[73]</sup>



Schema 6: Synthese von neuen bicyclischen Sulfoximinien nach CRAM bzw. SATZINGER und STOSS; Reaktionsbedingungen: A) **41a**,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; B) **41b**,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; C) **41c**,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; D) 1. NaOH, 2. CDI.

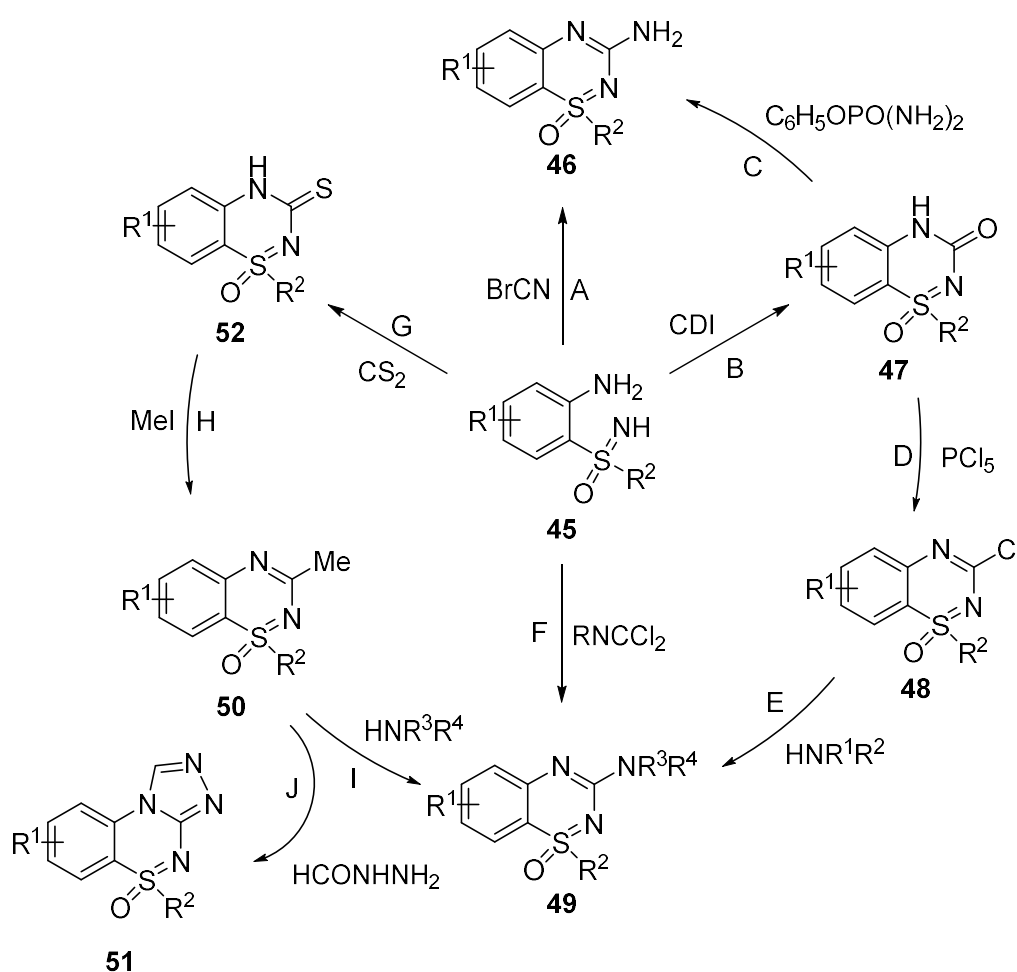
Die Synthese der bicyclischen Verbindungen **42** und **43** geht dabei von den *ortho*-substituierten Sulfiden **40a** und **40b** aus, die zunächst mittels Natriumperodat oxidiert wurden um die Verbindungen **41a** und **41b** zu erhalten. Bei der anschließenden Iminierung durch Stickstoffwasserstoffsäure werden die entsprechenden Sulfoximine **42** und **43** gebildet, welche aufgrund der Nucleophilie des Iminstickstoffes unter Wasserabspaltung einen intramolekularen Ringschluss eingehen. Die Synthese der beiden Verbindungen wurde zeitgleich von SATZINGER und STOSS unter ähnlichen Reaktionsbedingungen publiziert (Schema 6, Synthese A und B).<sup>[36a, 76]</sup> Die Ringgröße kann dabei durch das verwendete Ausgangsmaterial gesteuert werden. Für die Synthese der Verbindungen **44** und **31** wird nicht von der substituierten Benzoesäure ausgegangen, sondern von dem substituierten Benzylmethylketon **40c**. Durch die Zugabe von zwei Äquivalenten Stickstoffwasserstoffsäure kommt es sowohl zu einer Schmidt-Umlagerung,<sup>[77]</sup> als auch zu der Iminierung des Sulfoxids. Der anschließende Ringschluss unter Wasserabspaltung resultiert in dem Produkt **44** (Schema 6, Synthese C). Dieses kann durch die Zugabe einer Base geöffnet werden, wodurch das entsprechende Anilin gebildet wird. Eine erneute Cyclisierung, initiiert durch die Zugabe von CDI, führt zu einer weiteren neuen Grundstruktur **31** (Schema 6, Synthese D).

In einer weiteren Veröffentlichung beschreiben SATZINGER und STOSS neben der Synthese von bereits zuvor publizierten Strukturen auch einige neue Struktur motive, die alle ausgehend vom 2-Aminophenylsulfoximin **45** hergestellt werden können. Ausgehend von dieser Verbindung gelangt es ihnen verschiedene bicyclische Sulfoximine zu synthetisieren (Schema 7). Sie geben einen guten Einblick in die Synthese verschiedener heterocyclischer Sulfoximine und veranschaulichen, wie diese teilweise ineinander überführt werden können.<sup>[36d]</sup> Außerdem wird die Vielseitigkeit heterocyclischer Sulfoximine gezeigt und wie schnell neue Struktur motive entwickelt werden können.

So lieferte die Umsetzung des acyclischen Sulfoximins **45** mit Bromcyan eine neuartige Struktur **46**, die neben dem Sulfoximinfragment auch das Struktur motiv von Guanidinen enthält, welche eine wichtige Rolle in der Medizinalchemie spielen enthält (Schema 7, Synthese A).<sup>[78]</sup> Diese Verbindungen konnten außerdem über eine zweistufige Synthese ausgehen von demselben Ausgangsmaterial hergestellt werden. Dabei wurde zunächst nach CRAM oder TAYLOR unter dem Einsatz von CDI respektive Phosgen das bicyclische Molekül **47**



hergestellt.<sup>[73, 79]</sup> Durch die Umsetzung mit einem Phosphorsäureester kann die Carbonylgruppe in das Amin überführt werden und das Produkt **46** wurde in 63% Ausbeute erhalten (Schema 7, Synthese B und C). Die Reaktion von **45** mit Isocyaniddichloriden<sup>[80]</sup> konnte ebenso realisiert werden und resultierte in den entsprechenden *N*-substituierten Produkten **49** in moderaten Ausbeuten zwischen 54% und 60% (Schema 7, Synthese F). Der Carbonylsauerstoff von Verbindung **47** kann durch Kochen mit Phosphorpentoxid in Toluol durch ein Chloratom substituiert und die Verbindung **48** synthetisiert werden (Schema 7, Synthese D).



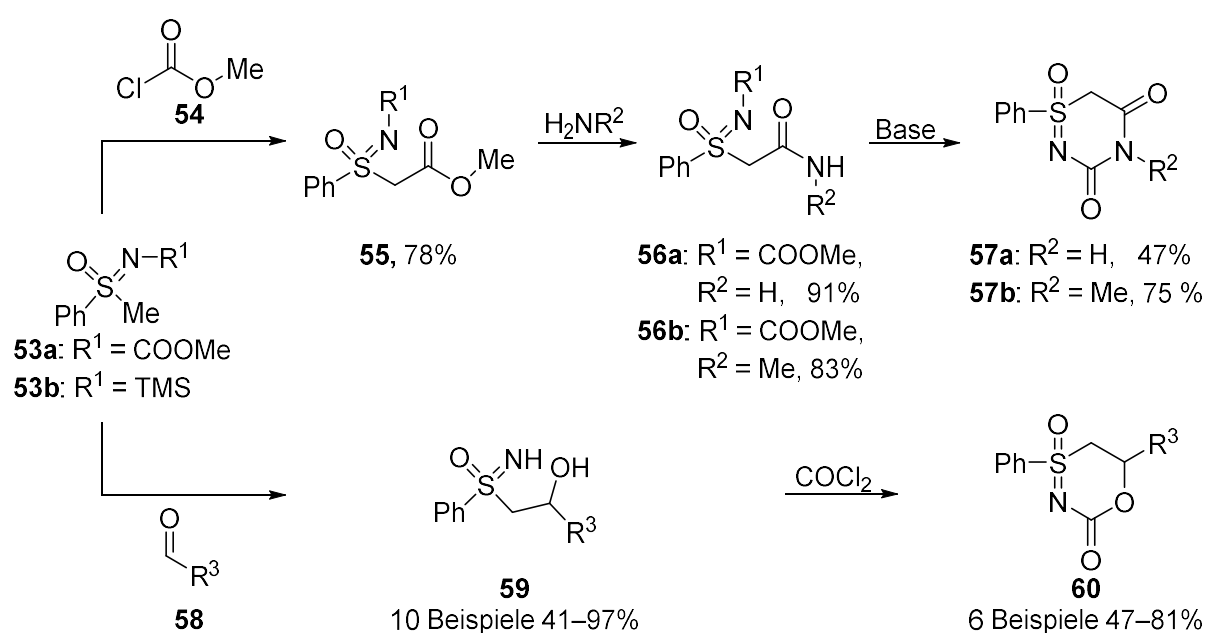
Schema 7: Synthese von neuartigen Ringstrukturen nach SATZINGER und STOSS; Reaktionsbedingungen: A: MeCN, 20 h, Rückflussskochen; B: keine Reaktionsbedingungen beschrieben; C: 3 h, 230 °C; D: 2 h, Toluol, Rückflussskochen; E: 15 min, Rückflussskochen; F:  $\text{NEt}_3$ , Dioxan, 20 h, Rückflussskochen; G: 24 h, 170 °C; H: MeOH, 2 h, Rückflussskochen; I: je nach Substrat 72 h Rückflussskochen oder im Autoklaven für 20 h auf 200 °C erhitzen; J: Essigsäure, 12 h, Rückflussskochen.

Das Halogen der Verbindung **48** kann anschließend aufgrund der guten Eigenschaften als

Abgangsgruppe einfach durch ein Amin substituiert werden (Schema 7, Synthese E). Neben der Synthese des Harnstoffderivates **46** wird auch die Synthese des Thioharnstoffderivates **52** beschrieben. Dabei kann neben Schwefelkohlenstoff auch Thiophosgen oder *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) eingesetzt werden. Bei der Verwendung von Schwefelkohlenstoff konnte die Reaktion allerdings nur im Autoklaven bei einer Temperatur von 200 °C realisiert werden (Schema 7, Synthese G). Die erhaltenen Thioharnstoffderivate **52** konnten anschließend weiter umgesetzt werden. So konnte nach der Reaktion mit Methyljodid das 3-methylthiosubstituierte Produkt **50** in guten Ausbeuten von 93% erhalten werden. Dieses kann mit Aminen umgesetzt werden und unter Abspaltung von Mercaptomethanol die Verbindung **49** erhalten werden (Schema 7, Synthese I). Die Reaktion zwischen der Verbindung **50** und Formylhydrazin resultierte in guten Ausbeuten von 65% in der tricyclischen Struktur **51** (Schema 7, Synthese J).

Das große Interesse der Gödecke AG, die sich ab 1973 ausschließlich auf das Pharmageschäft konzentrierte, spiegelt sich nicht nur in der extensiven Forschung, die SATZINGER und STOSS betrieben haben, sondern auch in der Anmeldung diverser Patente wider. Darin geht es um die Synthese der genannten neuartigen Sulfoximine.<sup>[37, 81]</sup>

Andere Methoden, die von einem fertig aufgebauten, acyclischen Sulfoximin **53** ausgehen, wurden von RENFROE sowie HWANG und LOGUSCH beschrieben (Schema 8).

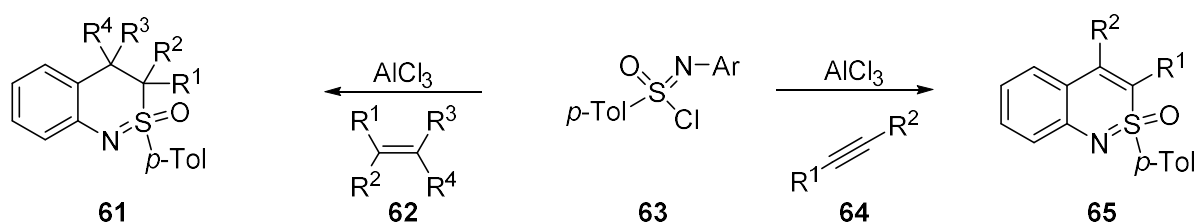


Schema 8: Synthese von sechsgliedrigen Sulfoximinen nach RENFROE bzw. HWANG und LOGUSCH.

Ausgehend vom *N*-substituierten Methylphenylsulfoximin **53a** wird der Cyclus in einer dreistufigen Synthese aufgebaut. Durch die Zugabe von LDA wird in  $\alpha$ -Position deprotoniert und Methylchlorformiat (**54**) addiert. Das so erhaltene Intermediat **55** wird mit Methylamin oder Ammoniak in das entsprechende Amid umgesetzt, gefolgt von einer baseninduzierten intramolekularen Cyclisierung. Die entsprechenden 1-Phenyl-1 $\lambda^6$ ,2,4-thiadiazin-3,5(4*H*,6*H*)-dion-1-oxide **57a** und **57b** konnten auf diese Weise in Ausbeuten von 47% und 75% erhalten werden (Schema 8, oben).<sup>[82]</sup>

Ausgehend vom TMS-geschützten Methylphenylsulfoximin **53b** können Aldehyde **58** ebenfalls nach Deprotonierung elektrophil substituiert werden. Der anschließende Ringschluss mit Phosgen erfolgt basenkatalysiert und lieferte das Sulfoximin **60** als Gemisch aus beiden Diastereomeren in guten Ausbeuten von bis zu 81% (Schema 8, unten). Die Trennung der Diastereomere konnte über fraktionierte Kristallisation oder säulenchromatographisch erreicht werden.<sup>[83]</sup>

Während bis zu diesem Zeitpunkt der Fokus hauptsächlich auf der Synthese neuartiger Strukturen lag, bzw. über Beobachtungen von Ringschlussreaktionen berichtet wurde, fingen Mitte der 1980er Jahre die ersten Arbeitskreise, an die Synthesen zu optimieren und nach weiteren Anwendungsbereichen zu suchen. Einer der Ersten, der besonderes Interesse an den von Cram erstmals beschriebenen Benzothiazinen **65** hatte, war HARMATA. Er hat seit den 1980er Jahren exzessiv die Synthese von gesättigten und ungesättigten Thiazinen untersucht und diese als Liganden eingesetzt.<sup>[84]</sup>

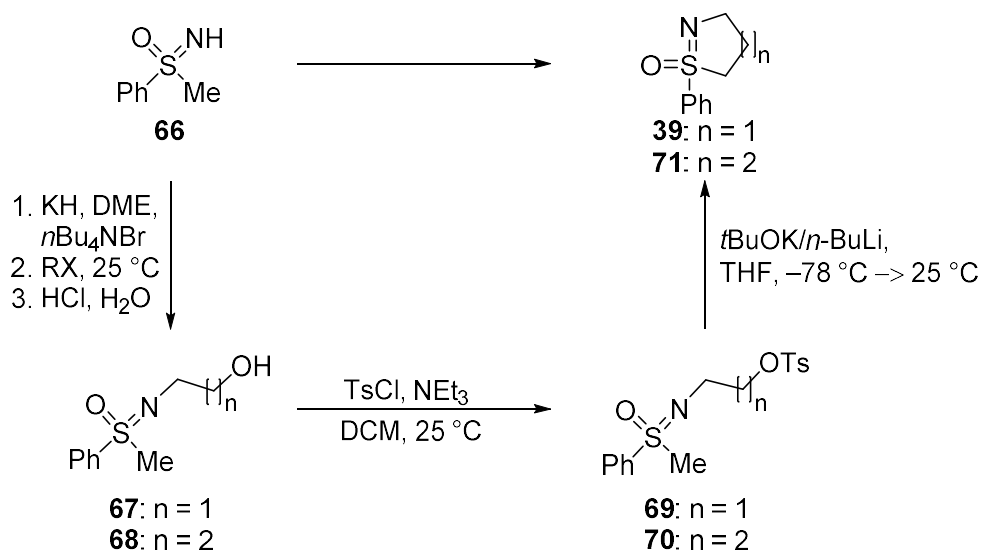


Schema 9: Synthese von gesättigten und ungesättigten Benzothiazinen nach HARMATA.

Über eine lewissäurenvermittelte Synthese zwischen Sulfonimidoylchloriden **63** und Alkenen **62** bzw. Alkinen **64** konnten die gesättigten Thiazine **61** und die ungesättigten Thiazine **65** in Ausbeuten von bis zu 90% erhalten werden. Die aluminiumchloridvermittelte

Reaktion bildet dabei ein Vinylkation, welches anschließend einem Ringschluss unterliegt. Die Reaktion verläuft dabei in Markovnikov-Manier, was für die Ausbildung einer positiven Ladung am  $\beta$ -Kohlenstoff spricht (Schema 9).

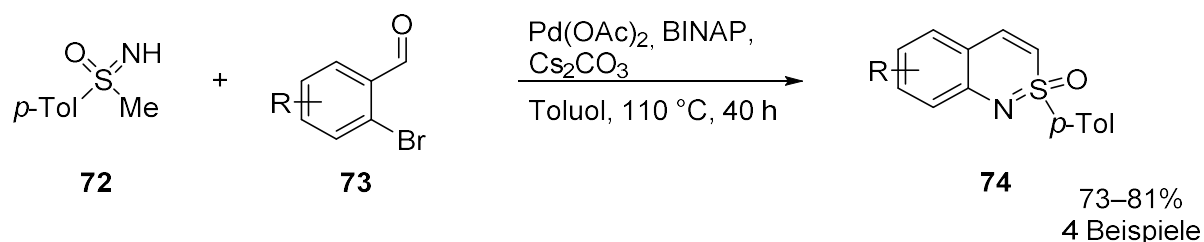
Die Gruppe von GAIS funktionalisierte den Iminstickstoff und synthetisierte *N*-Hydroxyalkylsulfoximine **67** und **68**. Tosylierung ergab die entsprechenden *N*-Tosylalkylsulfoximine **69** und **70**, welches bei Zugabe von *t*BuOK/*n*-BuLi zu den cyclisierten Produkten **39** und **71** führen (Schema 10). Mit dieser Methode gelang es fünf- und sechsgliedrige Sulfoximine zu synthetisieren, deren erste Beschreibung auf JOHNSON zurückgeht.<sup>[75]</sup>



Schema 10: Synthese von fünf- und sechsgliedrigen heterocyclischen Sulfoximinen in einer dreistufigen Synthese nach GAIS.

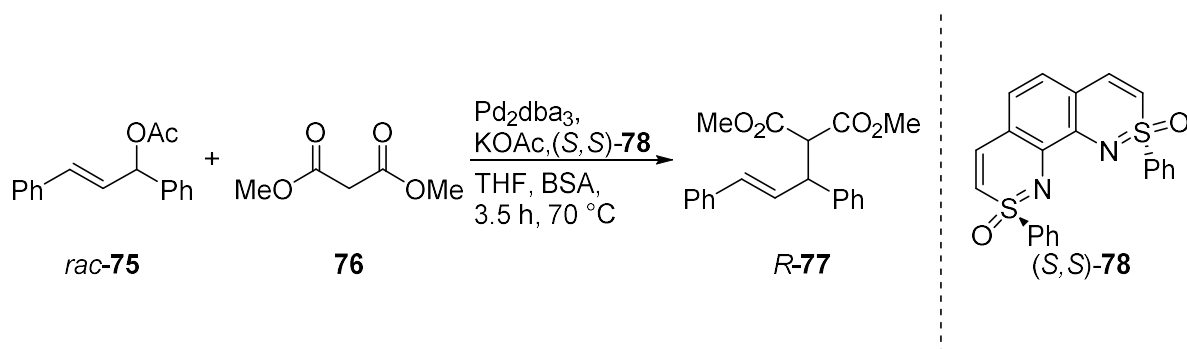
Beim Einsatz von enantiomerenreinen Sulfoximinen **66** konnten die entsprechenden cyclischen Produkte unter Erhalt des Stereozentrums hergestellt werden. In weiteren Studien wurde außerdem die Möglichkeit untersucht das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom zu funktionalisieren.<sup>[85]</sup>

Mit dem Wandel der Zeit sowie durch neue Beobachtungen und Errungenschaften im Bereich der organischen Chemie hat sich auch im Hinblick auf heterocyclische Sulfoximine die Synthesestrategie verändert. Inspiriert von einer Arbeit der Gruppe von BOLM<sup>[86]</sup> beschreibt HARMATA die erste Übergangsmetallkatalysierte Synthese von heterocyclischen Sulfoximinen **74** (Schema 11).<sup>[87]</sup>



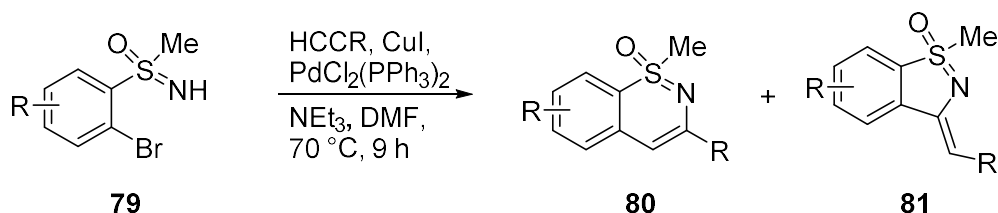
Schema 11: Palladiumkatalysierte Synthese von heterocyclischen Sulfoximinen nach HARMATA.

Die Reaktionssequenz folgt dabei zunächst einer Buchwald-Hartwig-Reaktion, wodurch das *N*-arylierte Sulfoximin als Intermediat gebildet wird. Eine anschließende intramolekulare Kondensation führt dann zum bicyclischen Produkt **74**. Später beschreibt HARMATA bei gleichem Reaktionsverlauf unter Einsatz von Chloriden, RuPhos und Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> die Synthese von tricyclischen Verbindungen,<sup>[88]</sup> die als Liganden Verwendung fanden. So wurde die enantiomerenreine Form von **78** in einer palladiumkatalysierten, asymmetrischen, allylischen Alkylierungsreaktion eingesetzt. Bei der Verwendung von unpolaren Lösungsmittel konnten gute Ausbeuten sowie gute *ee*-Werte von bis zu 86% erzielt werden (Schema 12).<sup>[84c]</sup>

Schema 12: Asymmetrische Alkylierungsreaktion unter Verwendung von **78** als Liganden.

Eine andere palladiumkatalysierte Synthese wurde ebenfalls von HARMATA beschrieben. Die Synthese von 1,2-Benzisothiazinen **80** gelang bei der Reaktion zwischen Bromphenylmethylsulfoximinen **79** und terminalen Alkinen (Schema 13). Diese Dominoreaktion folgt dabei zunächst dem Verlauf einer Sonogashira-Kreuzkupplung. Im Anschluss fängt der nucleophile Iminstickstoff das Alkin als Elektrophil ab und es kommt zu einem Ringschluss. Dabei kam es jedoch nicht nur zur Ausbildung des sechsgliedrigen

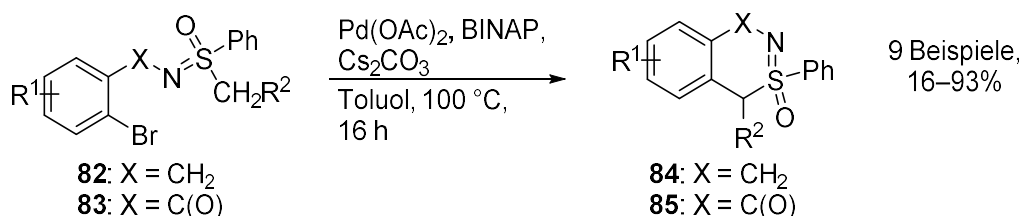
Benzothiazins **80**, sondern es konnte die Bildung eines fünfgliedrigen Benzoisothiazols **81** als Nebenprodukt beobachtet werden.<sup>[89]</sup>



Schema 13: Palladiumkatalysierte Synthese von 1,2-Benzisothiazinen **80**.

Die Verteilung zwischen den beiden Produkten **80** und **81** hängt dabei maßgeblich von den verwendeten Alkinen ab. Während alkylsubstituierte terminale Alkine die entsprechenden 1,2-Benzothiazine **80** in Ausbeuten zwischen 53% und 73 % lieferten und das Nebenprodukt dabei in Ausbeuten zwischen 13% und 27 % erhalten wurde, konnte bei sterisch anspruchsvolleren Alkinen, wie z. B. Phenylacetylen teilweise ausschließlich das fünfgliedrige Produkt **79** erhalten werden.

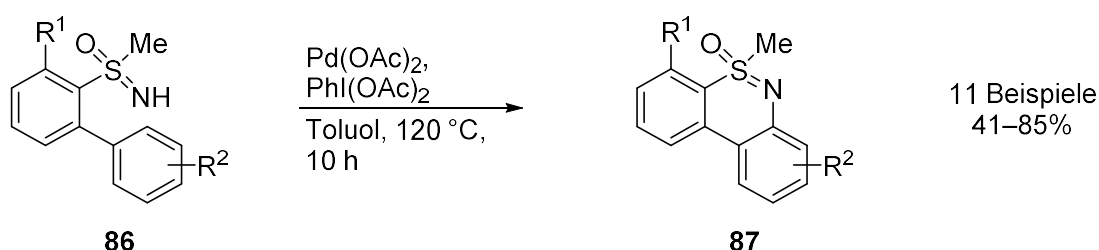
Einen ähnlichen Ansatz verfolgte die Gruppe von BOLM. Sie setzten *N*-(2-Brombenzyl)sulfoximine **82** und *N*-(2-Brombenzoyl)sulfoximine **83** erfolgreich zu den sechsgliedrigen Heterocyclen **84** und **85** um. Die Synthese erfolgt dabei unter Verwendung von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und BINAP in der Anwesenheit von Basen wie  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  oder  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und es konnten Ausbeuten von bis zu 93% erzielt werden (Schema 14).<sup>[90]</sup>



Schema 14: Palladiumkatalysierte, intramolekulare  $\alpha$ -Arylierung von Sulfoximinen nach BOLM.

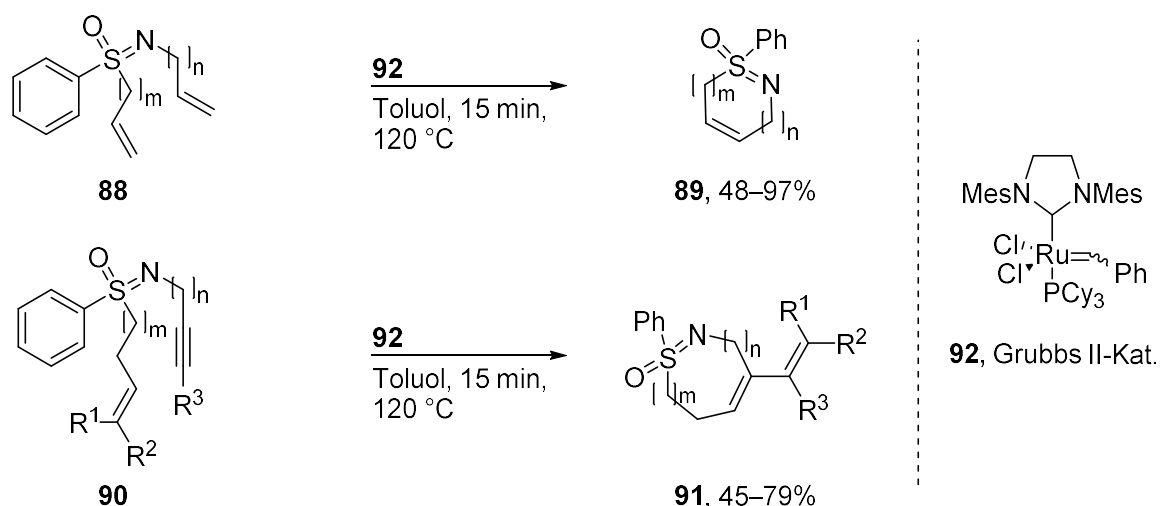
JEGANMOHAN beschreibt eine weitere palladiumkatalysierte Cyclisierung, bei der es zur Ausbildung der tricyclischen Dibenzothiazine **87** kommt (Schema 15).<sup>[91]</sup> Inspiriert durch eine Arbeit von GAUNT<sup>[92]</sup> wird das Edukt dabei über einen Palladacyclus als Intermediat durch eine

folgende reduktive Eliminierung in ein tricyclisches Produkt überführt. Auf diesem Weg konnten verschieden substituierte, acyclische Sulfoximine **86** in guten Ausbeuten von 42–85% in die entsprechenden cyclischen Sulfoximine **87** überführt werden. Auch BOLM bestätigt in späteren Arbeiten die gute Anwendbarkeit dieser Reaktionsbedingungen. Es konnten dabei polycyclische Verbindungen in moderaten bis guten Ausbeuten erzielt werden. Es werden sowohl elektronenziehende, als auch elektronenschiebende Substituenten toleriert und auch die Synthese von chiralen Dibenzothiazinen gelang in Ausbeuten zwischen 70% und 80%.<sup>[93]</sup>



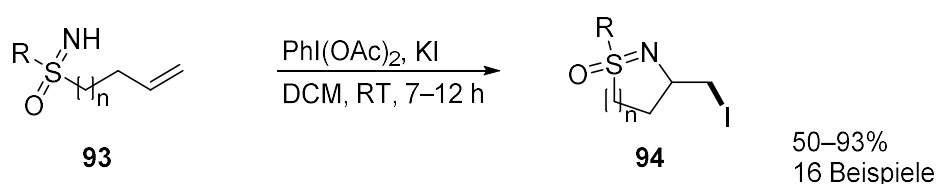
Schema 15: Palladiumkatalysierte Synthese von Dibenzothiazinen **87** ausgehend von acyclischen Sulfoximin **86**.

Einen ganz anderen, aber ebenfalls übergangsmetallkatalysierten Ansatz verfolgte der Arbeitskreis von BOLM bei der Synthese von makrocyclischen Sulfoximin. Bei der intramolekularen Ringschluss-Metathese können sowohl *N*-alkinylierte Sulfoximine **90** als auch *N*-allylierte Sulfoximine **88** eingesetzt und dabei verschiedene Ringgrößen realisiert werden. Die Reaktion erfolgte in guten bis sehr guten Ausbeuten bei der Verwendung von *N*-allylierten Sulfoximin **88** (Schema 16, oben). Es konnten bis zu elfgliedrige Heterocyclen in Ausbeuten von 48–97% synthetisiert werden, wobei einfache Substituenten an den Alkylketten toleriert werden. Die Umsetzung von *N*-alkinylierten Sulfoximin scheint deutlich limitierter zu sein. So gelang es nur vier Substrate umzusetzen, wobei Ausbeuten von 45% bis 79% erzielt werden konnten (Schema 16, unten).<sup>[94]</sup>



Schema 16: Ringschluss-Metathese (RCM), oben; Ringschluss-Enin-Metathese (RCEYM), unten; Grubbs II-Katalysator **92**, rechts.

2017 wurde eine weitere Methode durch die Arbeitsgruppe von BOLM beschrieben. Hierbei wurde ebenfalls von S-alkenylierten Sulfoximinen **93** ausgegangen, die in einer Halocyclisierung umgesetzt werden (Schema 17). Die Verwendung von PIDA lieferte dabei fünf- und sechsgliedrige Sulfoximine **94** in hohen Ausbeuten und guter Selektivität. Die Ausbeuten liegen zwischen 68% und 93% wobei das *exo*-Produkt favorisiert ist. Eine anschließende Modifizierung der Produkte ist durch nucleophile Substitution leicht zu realisieren und wird ebenfalls beschrieben.<sup>[95]</sup>

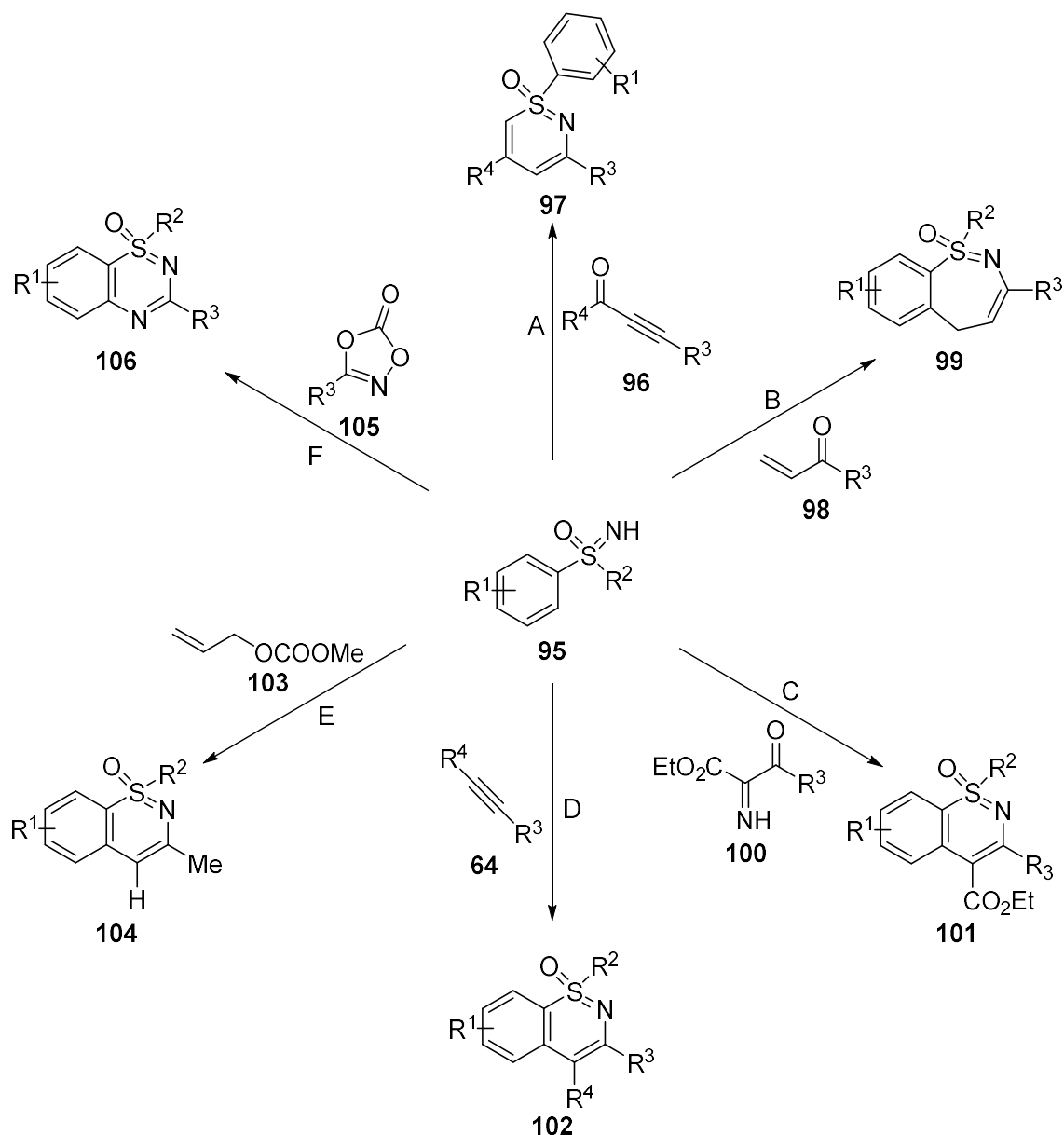


Schema 17: Synthese von heterocyclischen Sulfoximinen **94** über eine Halocyclisierung ( $n = 1, 2$ ).

Bei neueren Veröffentlichungen im Bereich der heterocyclischen Sulfoximine ist meist eine übergangsmetallkatalysierte CH-Aktivierung in die Synthese eingebunden, was die Verwendung von kommerziell verfügbaren Methylphenylsulfoximinen **95** als Ausgangsmaterial ermöglicht. Eine Übersicht über das breite Spektrum an Synthesestrategien, die in den letzten Jahren beschrieben wurden, ist in Schema 18 gegeben. Besonders



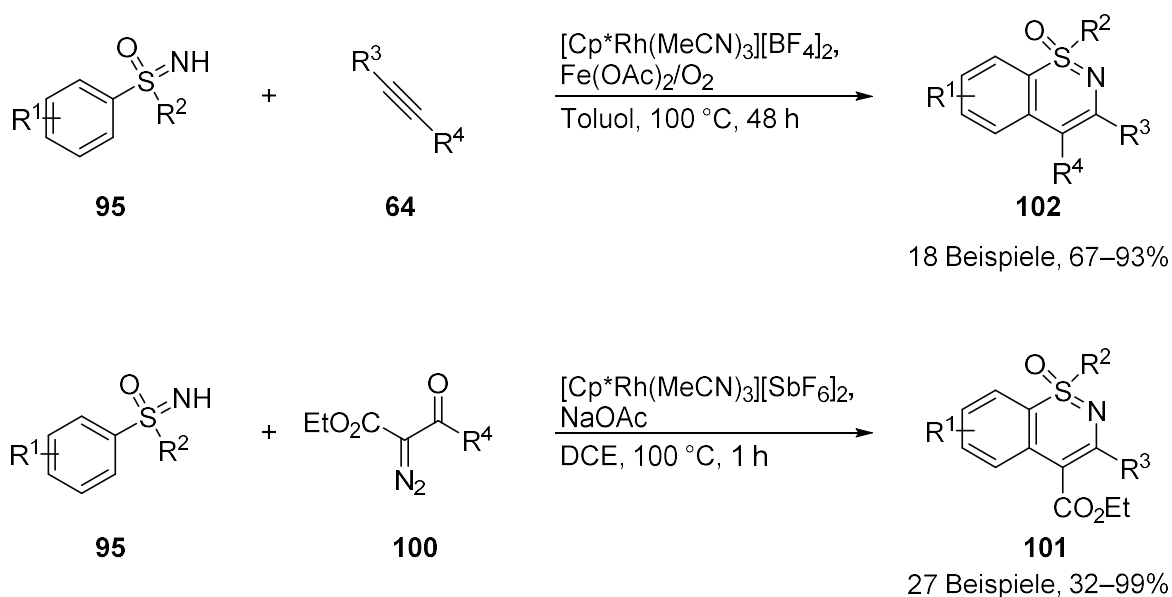
hervorzuheben ist dabei die Arbeitsgruppe von BOLM, die eine große Anzahl der hier präsentierten Synthesen entwickelt hat.



Schema 18: Syntheseübersicht zur Herstellung von heterocyclischen Sulfoximinen durch CH-Aktivierung.

Die erste Synthese von 1,2-Benzothiazinen **102** die über eine rhodiumkatalysierte CH-Aktivierung erfolgt, wurde erst 2015 von BOLM und Mitarbeitern publiziert. Bezugnehmend auf eine vorherige Arbeit von HARMATA<sup>[84a]</sup> und in Anlehnung an die von CRAMER beschriebene C–H/N–H Aktivierung von *N*-Acylsulfonamiden<sup>[96]</sup> gelang es geeignete Reaktionsbedingungen

zu entwickeln. Dafür wurde auf vorangegangene Arbeiten, die sich mit der *NH*-Arylierung von Sulfoximinen sowie der oxidativen Kreuzkupplung von *NH*-Sulfoximinen mit terminalen Alkinen beschäftigen<sup>[97]</sup> zurückgegriffen. Dadurch gelang es, ausgehend von unterschiedlich substituierten Sulfoximinen **95** und Alkinen **64**, die entsprechend substituierten 1,2-Benzothiazine **102** in guten bis sehr guten Ausbeuten zwischen 72% und 93% herzustellen (Schema 19). Sowohl verschiedene Substituenten des Sulfoximins **95**, als auch des Alkins **64** werden toleriert und es gelang die Synthese verschiedener Derivate.<sup>[98]</sup>

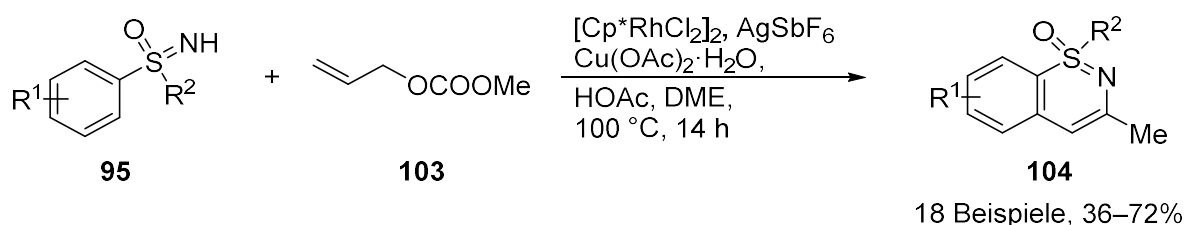


Schema 19: Rhodiumkatalysierte Synthesen von Benzothiazinen.

Die Verwendung von Rhodium als Katalysator und  $Fe(OAc)_2$  sowie Sauerstoff als Oxidationsmittel ermöglicht die einstufige Synthese von 1,2-Benzothiazinen **102**, ohne dass zuvor komplexere Ausgangsmaterialien synthetisiert werden müssen (vgl. Schema 9). Es konnten 18 verschiedene Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten erzielt werden (Schema 19, oben). Basierend auf dieser Arbeit hat die Gruppe von BOLM an weiteren Methoden gearbeitet, die den einfachen Aufbau von heterocyclischen Sulfoximinen ermöglicht. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Reaktion eine große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen bietet und im Anschluss weitere Funktionalisierungen erlaubt. Ein Beispiel dafür findet man bei der Umsetzung verschiedener *NH*-Sulfoximine **95** mit Diazoverbindungen **100**, wobei es zu einer Dominoreaktion kommt. Während deren Verlauf findet zunächst eine

CH-Aktivierung gefolgt von einer Cyclisierung, basierend auf einer Kondensation, statt (Schema 19, unten).<sup>[99]</sup> Außerdem wird gezeigt, dass eine weitere Umsetzung und Funktionalisierung der 1,2-Benzothiazine **101** möglich ist. Im Vergleich zu der zuvor publizierten Methode (Schema 19, oben) konnte außerdem die Reaktionszeit deutlich von 48 h auf 1 h reduziert werden. Es werden meist gute Ausbeuten um 90% erzielt, wobei lediglich anspruchsvollere Substrate geringere Ausbeuten liefern. Eine Einschränkung der beschriebenen Synthesen ist, dass in der ersten Arbeit<sup>[98]</sup> die Verwendung von terminalen Alkinen nicht realisiert werden konnte und in der zweiten beschriebenen Arbeit<sup>[99]</sup> aufgrund des Substrates eine Substitution an der C4-Position nicht vermieden werden kann.

Um diese Limitierung zu umgehen, wurde eine neue Synthesestrategie von derselben Gruppe entwickelt, die direkt zu 4-unsubstituierten 1,2-Benzothiazinen **104** führt. Dabei werden Allylmethylcarbonate **102** zusammen mit NH-Sulfoximin **95** eingesetzt. Es handelt sich ebenfalls um eine rhodiumkatalysierte Reaktion, bei der es sequentiell zu einer Allylierung gefolgt von einer oxidativen Cyclisierung kommt. So können 4-unsubstituierte 1,2-Benzothiazine **104** in einer einstufigen Synthese in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 20).<sup>[100]</sup>

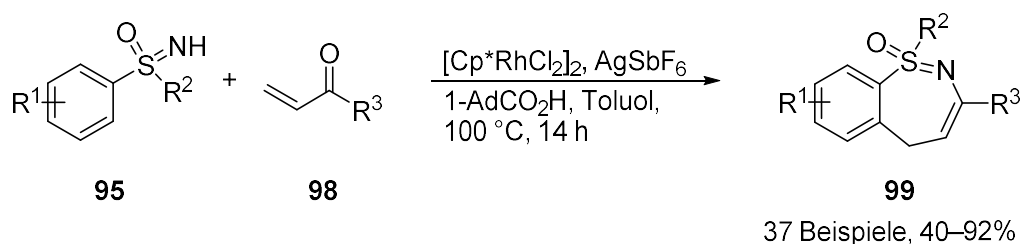


Schema 20: Synthese von 4-unsubstituierten 1,2-Benzothiazinen nach einer Vorschrift von BOLM.

Abgesehen, von der extensiven Untersuchung von neuen Synthesestrategien zur Herstellung von 1,2-Benzothiazinen sowie deren anschließender Funktionalisierung wurden von der Gruppe von BOLM, die in den letzten Jahren als führend in der Synthese von heterocyclischen Sulfoximinen angesehen werden kann, auch Routen zu anderen heterocyclischen Grundstrukturen, die das Sulfoximinfragment enthalten, untersucht.

Die Herstellung von 1,2-Benzothiazepinen **99** konnte über eine rhodiumkatalysierte [4+3]-Annulierung von *NH*-Sulfoximinen **95** mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen **98** realisiert

werden. Diese Reaktion führt zu einer neuen Strukturklasse, die bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht beschrieben wurde. Sie stellt eine Erweiterung der Datenbanken von heterocyclischen Grundgerüsten dar und eröffnet damit den Zugang zu einer großen Anzahl neuer bisher nicht weiter untersuchter Substanzen (Schema 21).

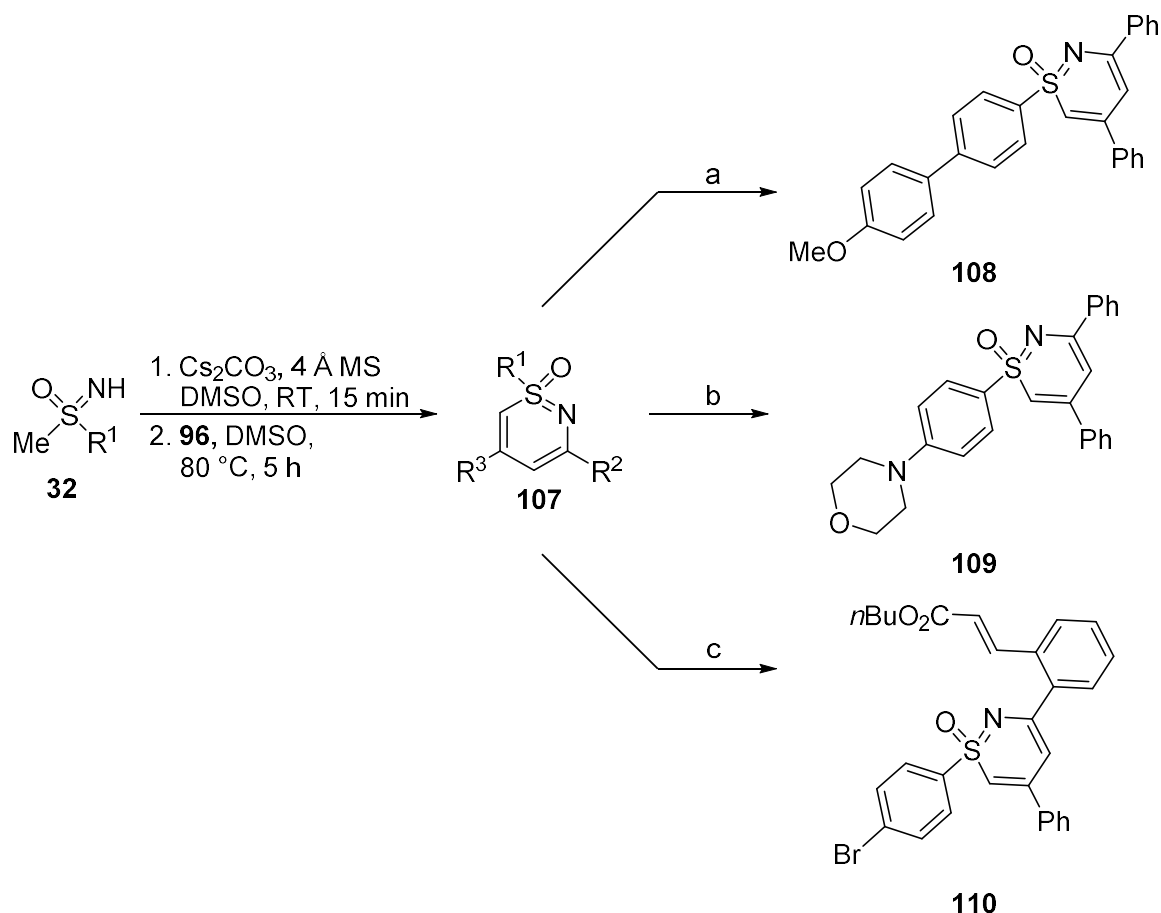


Schema 21: Rhodiumkatalysierte [4+3]-Annullierung von Sulfoximinen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen.

Die rhodiumkatalysierte [4+3]-Annullierung von Benzamiden mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und Ketonen, die durch GLORIUS beschrieben wurde,<sup>[101]</sup> diente als Ausgangspunkt und durch die Optimierung der Reaktionsparameter konnten Bedingungen gefunden werden, die zu den erwarteten Produkten **99** führen. Dabei gelang es eine große Anzahl von Substraten zu verwenden und die entsprechenden Produkte in guten Ausbeuten zwischen 40% und 92% zu erhalten.<sup>[100]</sup> Es konnte außerdem gezeigt werden, dass viele funktionelle Gruppen toleriert werden und so die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktionsbedingungen belegt werden. Diese Arbeit spiegelt wider, was durch PITT beschrieben wurde (vgl. Abs. 1.2). Eine Vielzahl von Heterocyclen wurde bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht hergestellt, obwohl die Synthese vergleichsweise einfach wäre und Berechnungen ihre Stabilität bestätigen.<sup>[18]</sup> Es hängt von der Kreativität der Forschung ab, neue, bisher nicht beschriebene Heterocyclen zu synthetisieren und auf diese Weise neue potentielle Leitstrukturen in den Fokus der Medizinalchemiker und Pharmakonzerne zu bringen.

Eine Syntheseroute, die zu einer anderen Klasse von heterocyclischen Sulfoximinen führt und dabei auf den Einsatz von teuren Übergangsmetallkatalysatoren verzichtet, ist eine Eintopfreaktion, welche ebenfalls von der Gruppe um BOLM entwickelt wurde (Schema 22). Bezugnehmend auf eine Mehrstufensynthese von CRAM<sup>[73, 102]</sup> (Michaeladdition/Cyclisierung/Kondensation) gelang es 1,2-Thiazine **107**, ausgehend von S-Methylsulfoximin **32** und Propargylketonen **96**, bei milden Reaktionsbedingungen in guten

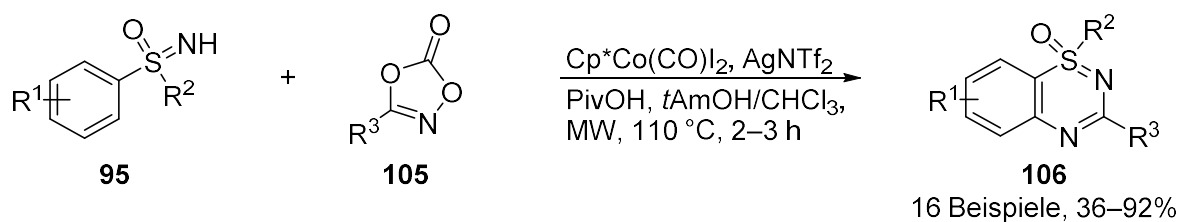
bis sehr guten Ausbeuten von bis zu 99% herzustellen (Schema 22). Auch einige Studien zur Reaktivität wurden beschrieben, wobei gezeigt werden konnte, dass die hergestellten Produkte **107** in weiteren Reaktionen wie z. B. verschiedenen Kreuzkupplungsreaktionen oder einer CH-Aktivierung zu weiteren neuen Produkten umgesetzt werden können.<sup>[103]</sup>



Schema 22: Synthese von 1,2- Thiazinen und deren Funktionalisierung; a)  $\text{R}^1 = 4\text{-BrPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ , *para*-Methoxyphenylboronsäure,  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)]_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN,  $\text{H}_2\text{O}$ , 18 h, 110 °C; b)  $\text{R}^1 = 4\text{-BrPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ , Morpholin,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , Toluol, 120 °C, 19 h; c)  $\text{R}^1 = 4\text{-BrPh}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ , Butylacrylat,  $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][(\text{SbF}_6)]_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 100 °C, Dioxan, 18 h.

Neben der Gruppe von BOLM arbeiten auch andere Arbeitskreise an der Synthese heterocyclischer Sulfoximine und gehen dabei teils ganz andere Wege. Ein Beispiel dafür sind CHEN und Mitarbeiter, die 2017 die Synthese von Thiadiazinen **106** unter Mikrowellenbedingungen beschrieben haben.<sup>[104]</sup> Im Gegensatz zu zuvor publizierten Arbeiten gelingt es ausgehend von *NH*-Sulfoximin **95**, unter Verwendung von 1,4,2-Dioxazol-5-onen **105** die Zielverbindung in nur einem Schritt zu synthetisieren. 1,4,2-Dioxazol-5-on

(**105**) wird dabei als Aminierungsreagenz eingesetzt und kann sowohl thermisch als auch lichtinduziert eingesetzt werden.<sup>[58a, 105]</sup> In dieser Arbeit wird es mit einem Kobaltkatalysator kombiniert. Bei der Reaktion wird CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O freigesetzt, wobei sie luft- und feuchtigkeitsunempfindlich ist. Es wurde also eine einfache, einstufige Synthese beschrieben, die Thiadiazine **106** in moderaten bis guten Ausbeuten von 36% bis 92% liefert (Schema 23).



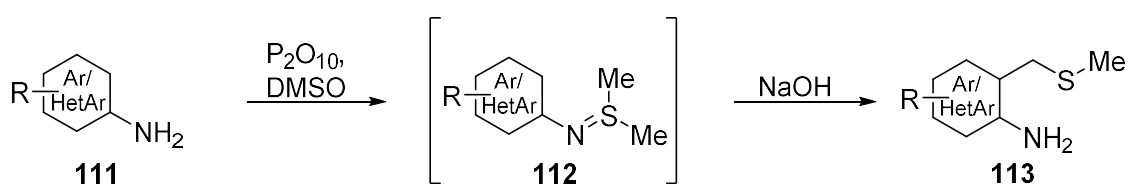
Schema 23: Mikrowellenvermittelte Synthese von Thiadiazin-1-oxiden **106** nach CHEN.

Abschließend kann gesagt werden, dass in den letzten Jahren eine große Anzahl von neuen Methoden zur Herstellung heterocyclischer Sulfoximine beschrieben wurde, was das große Interesse widerspiegelt. Trotz allem existiert noch immer eine große Anzahl von heterocyclischen Grundstrukturen, die bisher kaum untersucht oder noch gar nicht synthetisiert wurden. So ist zu beobachten, dass sich die Untersuchungen, wie allgemein für Heterocyclen üblich, hauptsächlich auf fünf- und sechsgliedrige Strukturen fokussiert haben. Strukturen mit größeren oder kleineren Ringen sowie tricyclische Strukturmotive sind nahezu gar nicht beschrieben und geben noch viel Raum für zukünftige Forschungen. Es ist zu hoffen, dass die jüngsten Publikationen das Interesse an diesen vielversprechenden Strukturen neu geweckt haben und mehr an diesen vielversprechenden Strukturen geforscht wird.

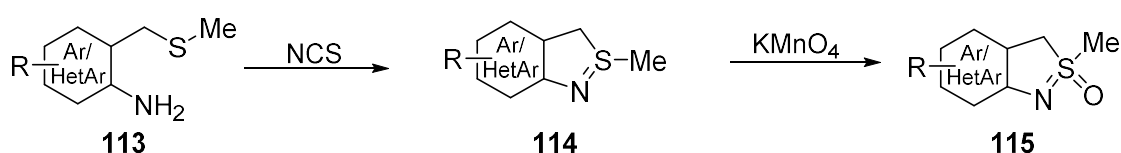
## 3.2 Ergebnisse und Diskussionen

Mit dem Ziel, die von CLAUS beschriebene Reaktion (Schema 24) in Hinsicht auf Ausbeute und Produktvielfalt zu optimieren, sollten verschiedene Aniline **111** zu den entsprechenden Methylthioanilinen **113** umgesetzt werden, um diese im Weiteren zu den entsprechenden Synthesebausteinen **115** umzusetzen. CLAUS beschreibt in seiner Veröffentlichung lediglich zwei Beispiele für das oxidierte Molekül **115**, ohne die Angabe von Ausbeuten.<sup>[26]</sup> Die Synthese erfolgt über mehrere Syntheseschritte, wobei zunächst das Sulfilimin **112** gebildet wird, welches durch eine anschließende Umlagerung zum Methylthioanilin **113** umgesetzt wird (Schema 24, 1). In den nächsten Schritten wird das Methylthioanilin **113** cyclisiert und oxidiert (Schema 24, 2), um das Zielmolekül **115** zu erhalten.

### 1. Synthese der Sulfilimine

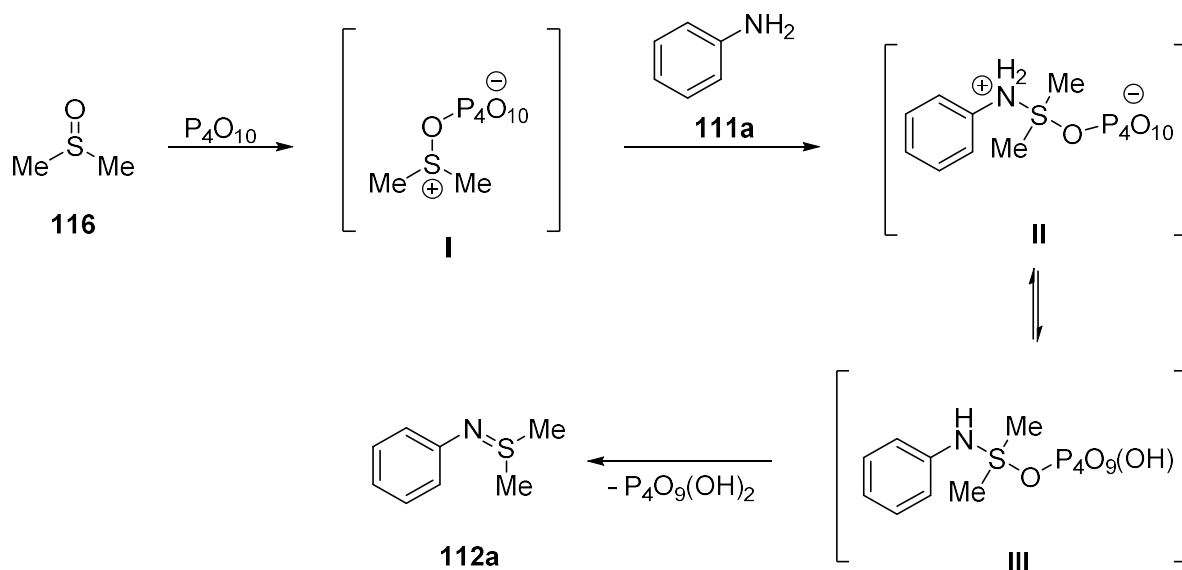


### 2. Cyclisierung und Oxidation



Schema 24: Synthese von 2-Methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxiden **115** nach einer Vorschrift von CLAUS.

Für die Aktivierung des DMSO wird in dem beschriebenen Protokoll P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> verwendet, welches mit DMSO das Onodera-Reagenz **I** bildet.<sup>[106]</sup> Dieses wird üblicherweise bei der Oxidation von Alkoholen eingesetzt,<sup>[107]</sup> führt jedoch bei der Umsetzung mit Anilinen zu den entsprechenden Dimethylsulfilimin **112a**. Dabei greift das freie Elektronenpaar des Anilinstickstoffes am Schwefelatom des aktivierten DMSO **I** an, wodurch sich das Sulfonylmylid **II** bildet. Nach Protonenwanderung und anschließender Abspaltung von P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>(OH)<sub>2</sub> wird das Sulfilimin **112a** erhalten (Schema 25).



Schema 25: Mechanismus der Bildung von Sulfiliminen am Beispiel von Anilin (**111a**) und aktiviertem DMSO.

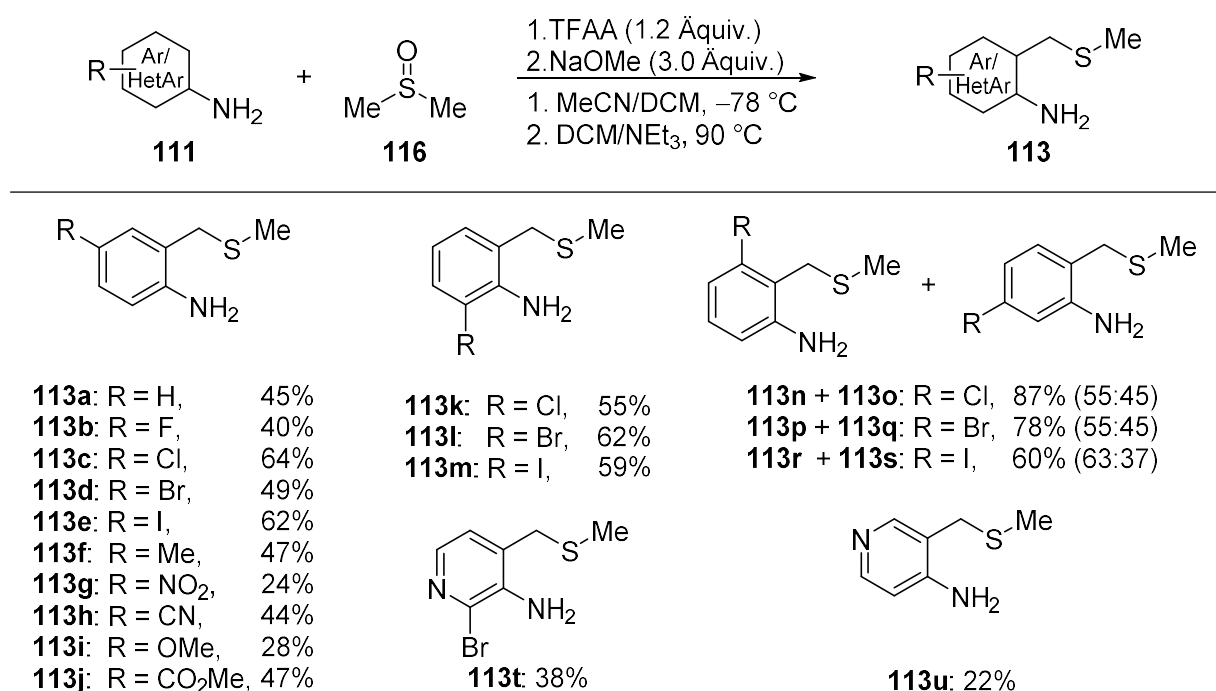
Das beschriebene Protokoll erwies sich jedoch als schwer zu reproduzieren und im Hinblick auf die Ausbeuten als nicht zuverlässig, sodass die Synthese einer Molekülbibliothek unter diesen Reaktionsbedingungen nicht in Frage kam. Inspiriert von einer Arbeit von JACKSON<sup>[108]</sup> wurde TFAA anstelle von  $P_2O_5$  als Aktivierungsreagenz verwendet. Dabei gibt es zwar keine mechanistischen Unterschiede, jedoch ist die Handhabung von TFAA im Vergleich zu  $P_2O_5$  deutlich einfacher und ermöglicht so eine leichtere Aufarbeitung als auch zuverlässigere Ergebnisse.<sup>[109]</sup>

Die so synthetisierten Sulfilimine **112** wurden jedoch nicht isoliert, sondern *in situ* durch die Zugabe von NaOMe weiter umgesetzt. Die Zugabe einer Base initiiert eine formale Sommelet-Hauser Umlagerung, die zu den entsprechenden 2-Methylthioanilinen **113** führt.<sup>[110]</sup> Auch hier wurde von dem ursprünglichen Syntheseprotokoll von CLAUS abgewichen, welcher NaOH anstatt NaOMe als Base verwendet.

Diese kleinen Veränderungen in der Versuchsdurchführung sorgten für gut reproduzierbare Ergebnisse, sodass eine erste Molekülbibliothek von unterschiedlich substituierten 2-Methylthioanilinen **113** angelegt werden konnte, um die Auswirkungen von unterschiedlichen Substituenten und Substitutionsmustern zu analysieren. Dabei erwiesen sich die optimierten Reaktionsbedingungen als vielseitig anwendbar und lieferten die Produkte **113** in moderaten bis guten Ausbeuten zwischen 28% und 87% (Schema 26). Es



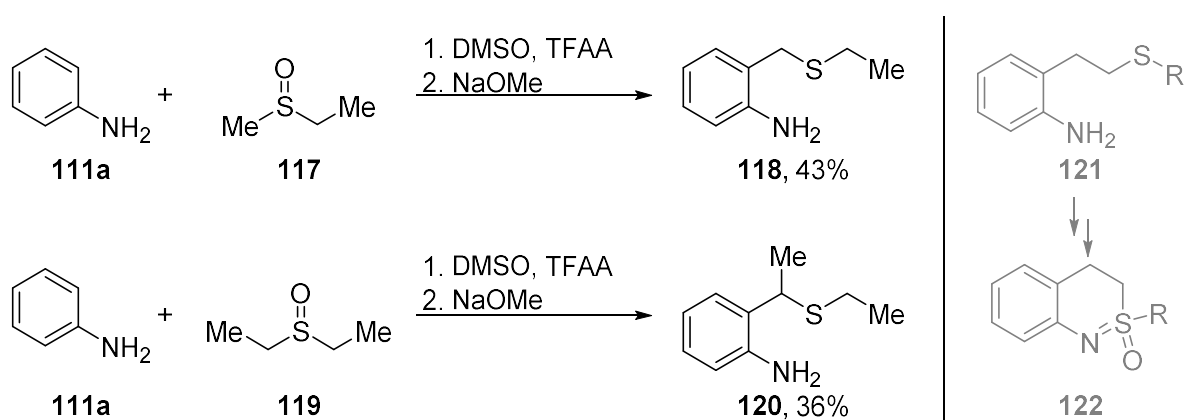
konnte kein signifikanter Einfluss der unterschiedlichen Substituenten beobachtet werden. Bei der Verwendung von *para*-substituierten Anilinen konnten für die korrespondierenden 2-[(Methylthio)methyl]aniline **113a–j** Ausbeuten zwischen 24% und 62% erzielt werden. Substrate mit stark elektronenziehende bzw. -schiebende Substituenten wie einer Nitrogruppe oder Methoxygruppe lieferten mit 24% und 28% die geringsten Ausbeuten (Schema 26, **113g** und **113i**). *ortho*-Substituierte Aniline gaben vergleichbare Ausbeuten wie die entsprechenden *para*-substituierten Aniline im Bereich zwischen 55% und 62% (Schema 26, **113k**, **113l** und **113m**). Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden auch *meta*-substituierte Aniline toleriert, führen jedoch aufgrund ihrer asymmetrischen Struktur zu einem Isomerengemisch, das säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnte. Dabei schienen die sterisch anspruchsvolleren Isomere **113n**, **113p** und **113r** leicht bevorzugt zu sein. Heterocyclische Aniline zeigten mit Ausbeuten von 38% und 22% eine etwas geringere Aktivität (Schema 26, **113t** und **113u**).<sup>[111]</sup>



<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1: Anilin **111** (0.15 mol), DMSO (0.15 mol) und TFAA (0.18 mol) in einem Gemisch aus MeCN und DCM (2:1, 150 mL) für 5 h bei -78 °C; 2: NaOMe (5.4 M in MeOH, 0.45 mol) für 12 h bei RT anschließend mit NEt<sub>3</sub> (50 mL) in DCM (500 mL) für 16 h bei 90 °C.

Schema 26: Synthese von 2-Methylthioanilinen **113** ausgehend von verschiedenen Anilinen **111** unter den optimierten Reaktionsbedingungen.<sup>a</sup>

Die Reaktion konnte auch in großen Maßstäben von bis zu 0.25 mol ohne signifikanten Ausbeuteverlust durchgeführt und das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Dies, ebenso wie die günstigen Ausgangskemikalen, führten dazu, dass die erhaltenen Ausbeuten als durchaus zufriedenstellend anzusehen waren. Nachdem verschiedene Aniline **111** in der Synthese verwendet wurden, führte der nächste Gedanke zum Einsatz verschiedener Sulfoxide. Dabei bestand eine erste Idee darin, dass langkettige Sulfoxide im weiteren Syntheseverlauf zu mehrgliedrigeren Ringsystemen führen würden (Schema 27, rechts).



Schema 27: Variation von Sulfoxiden.

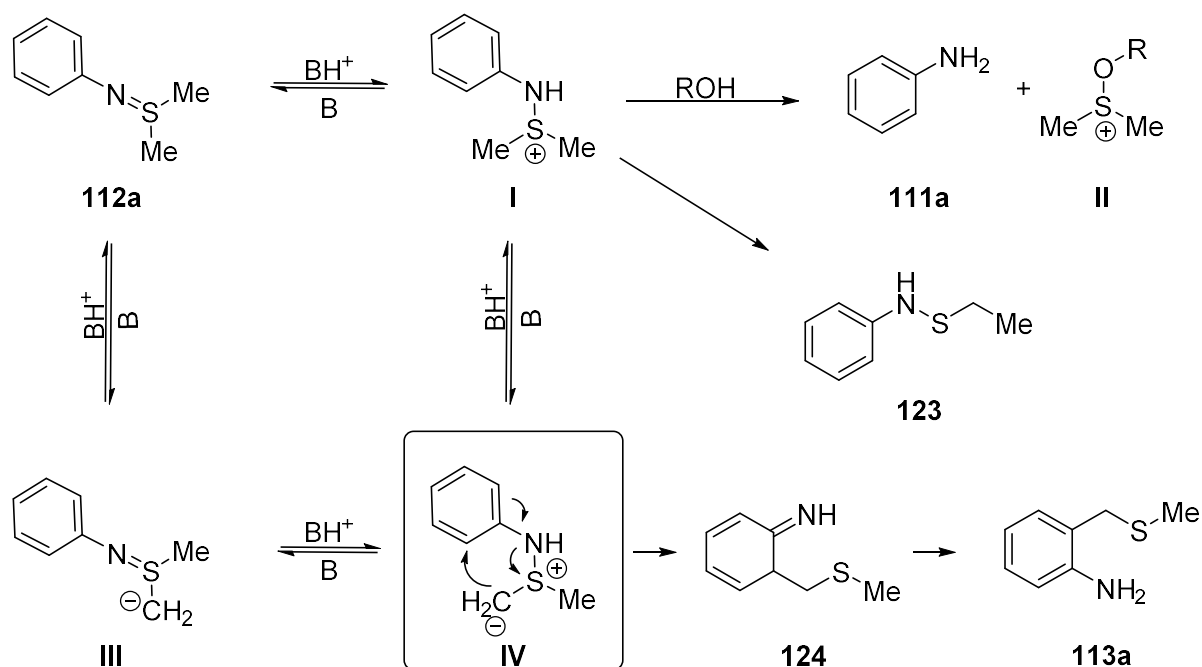
Weder Ethylmethansulfoxid (**117**), noch Diethylsulfoxid (**229**) führten dabei jedoch zu einem Produkt mit einer längeren Kohlenstoffkette der Struktur **121**.<sup>b</sup> Es wurden lediglich die beiden 2-[(Ethylthio)methyl]aniline **118** und **120** in Ausbeuten von 43% und 36% erhalten, die im weiteren Syntheseverlauf ebenfalls zu fünfgliedrigen Ringen führen würden. Eine Synthese von sechsgliedrigen Heterocyclen der Struktur **122** (Schema 27, rechts) wie sie bereits von BOLM und Mitarbeitern beschrieben wurden scheint mit dieser Methode aufgrund der Ergebnisse nicht realisierbar zu sein.<sup>[45d]</sup> Eine Erklärung hierfür kann der Mechanismus der Umlagerungsreaktion geben, der folgend beschrieben wird. (Schema 28).

Bei dieser Umlagerung, die auch unter Sonneneinstrahlung beobachtet werden konnte, handelt es sich um eine formale Sommet-Hauser-Umlagerung.<sup>[110]</sup> Hierbei wird durch die Zugabe einer Base das Sulfilimin **122a** deprotoniert und nach anschließender Reprotonierung

<sup>b</sup> Die Sulfoxide wurden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert (vgl. Abs. 7).

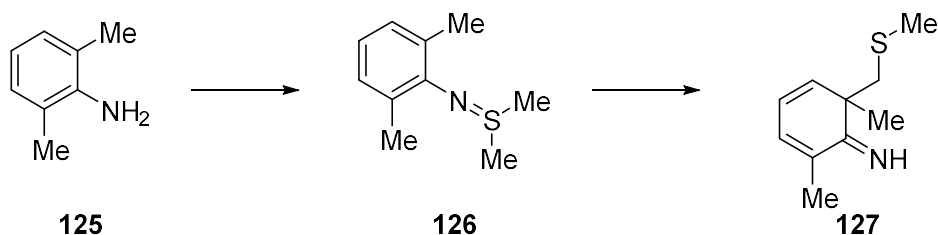
das Sulfoniumylid **IV** generiert, welches nach einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung und anschließender Rearomatisierung das 2-Methylthioanilin **113a** bildet (Schema 28). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist hierbei die Abstraktion des  $\alpha$ -Protons. Außerdem ist die Reaktionsgeschwindigkeit von der Lage des Gleichgewichtes für die Protonierung des Stickstoffs abhängig.

Ausgehend von der protonierten Sulfilimin-Spezies **I** sind zwei Nebenreaktionen möglich. Zum einen kann es bei der Verwendung von protischen Lösungsmitteln wie z. B. Methanol zur Bildung des Anilins (**111a**) kommen. Zum andern kann es zur Stevens-Umlagerung kommen, die als eine Konkurrenzreaktion der Sommet-Hauser-Umlagerung bekannt ist und durch eine [1,2]-Migration zum *N*-substituierten Anilin **123** führt. Die dabei gebildeten Produkte **123** sind jedoch sehr instabil und bilden meist bei der säulenchromatographischen Aufreinigung durch Protonierung das entsprechende Anilin **111**, weshalb eine Isolierung meist nicht möglich ist. Allerdings kann die Stevens-Umlagerung weitestgehend durch die Verwendung von unpolaren Lösungsmitteln sowie eine Reaktionsdurchführung bei niedrigen Temperaturen unterdrückt werden.



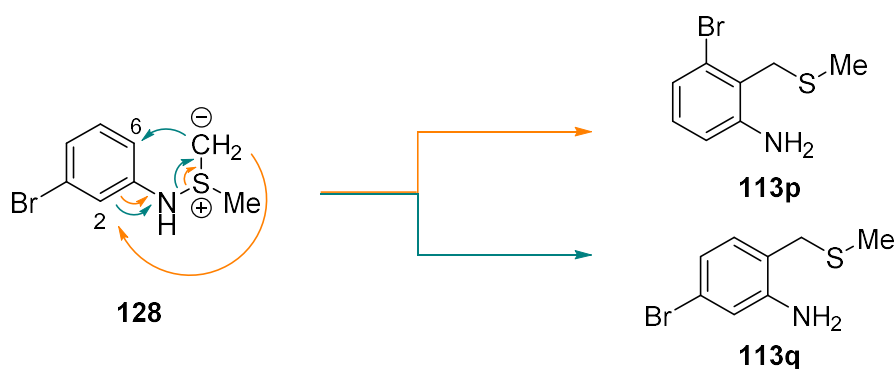
Schema 28: Mechanismus der formalen Sommet-Hauser-Umlagerung.

Der beschriebene Reaktionsmechanismus konnte von CLAUS durch die Isolierung des Intermediates **127** bekräftigt werden. Um die Rearomatisierung zu verhindern, wurde dabei 2,6-Dimethylanilin (**125**) als Edukt verwendet, wobei die beiden Methylgruppen eine doppelte Substitution erzwingen und die anschließende Rearomatisierung aufgrund dessen verhindern (Schema 29).



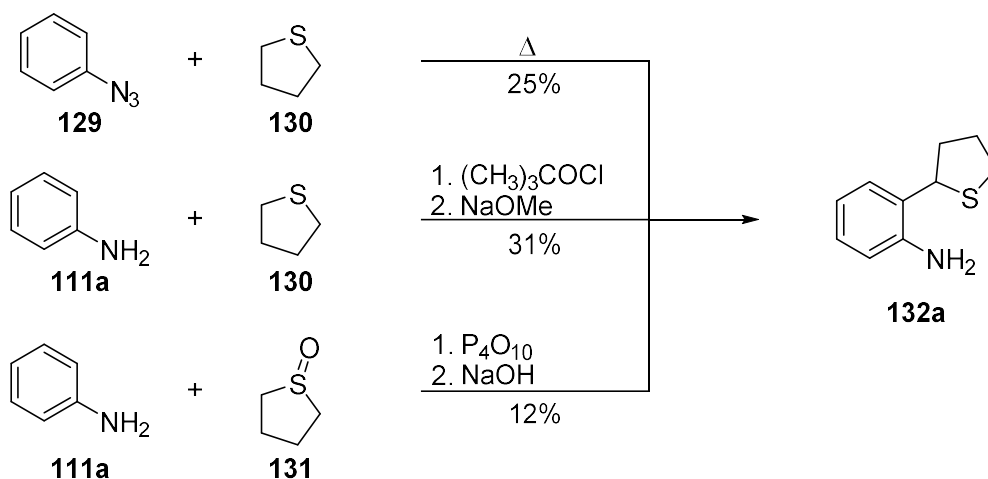
Schema 29: Experiment zur Bestätigung des postulierten Mechanismus.

Bei der Betrachtung des Mechanismus (Schema 28) erklärt sich auch, warum es bei der Verwendung von Ethylmethylsulfoxid (**117**) sowie Diethylsulfoxid (**119**) nicht zu den erhofften Verbindungen **121** kommt (vgl. Schema 27). Bei der Benutzung von längerkettigen Sulfoxiden wird aufgrund der höheren CH-Acidität und der geringeren Tendenz ein sekundäres Ylid zu bilden ein Proton in  $\alpha$ -Position zum Schwefel deprotoniert, was zu den beobachteten Produkten **118** und **120** (Schema 27) führt. Ebenso kann es durch das vorhandene  $\beta$ -Proton zur Eliminierung von Ethen kommen, wodurch das Produkt der Stevens-Umlagerung gebildet wird. Das Produktgemisch aus zwei Isomeren, bei der Verwendung von *meta*-substituierten Anilinen, welches säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnte, kann ebenfalls über den Reaktionsmechanismus erklärt werden (Schema 30). Aufgrund der unbesetzten Positionen am C2- und C6-Kohlenstoff kann die [2,3]-sigmatrope Umlagerung in beide Richtungen erfolgen, wodurch (aufgrund der nicht vorhandene Symmetrie) es zu zwei verschiedenen Isomeren **113p** und **113q** kommt. Hierbei wird die Bildung von **113p** trotz des größeren sterischen Anspruchs, aufgrund des zusätzlichen induktiven Effektes und der geringeren Elektronendichte am C2-Atom, bevorzugt.



Schema 30: Erklärung für die Bildung eines Produktgemisches bei der Verwendung von *meta*-substituierten Anilinen am Beispiel von 3-Bromanilin.

Um die Molekülbibliothek zu erweitern, wurde nach weiteren Variationsmöglichkeiten der Edukte gesucht. Hierbei fiel das Interesse auf cyclische Sulfoxide. Die resultierenden, substituierten Aniline würden nach einer anschließenden Cyclisierung und Oxidation zu einer tricyclischen Grundstruktur führen, welche bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurde. Überraschenderweise konnten bei einer ersten Literaturrecherche einige Veröffentlichungen gefunden werden, die das nicht cyclisierte, tetrahydrothiophen-substituierte Anilin **132a** beschreiben (Schema 31).<sup>[112]</sup>



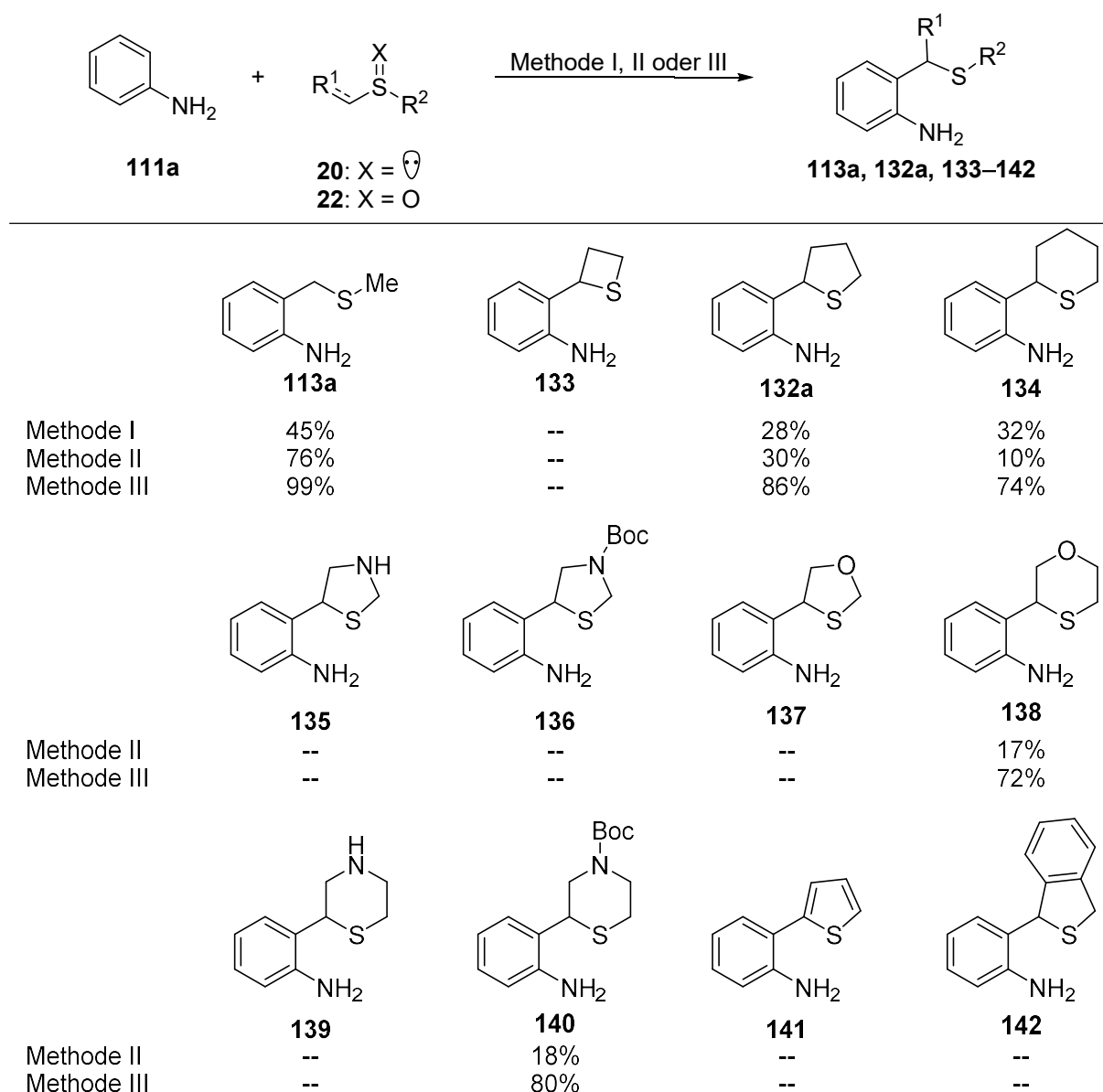
Schema 31: Literaturbekannte Synthesevorschriften zur Synthese von **132a**.

BENATI und Mitarbeiter beschreiben die Synthese ausgehend von Phenylazid (**129**), welches mit Tetrahydrothiophen (**130**) umgesetzt wird. Bei der Zersetzung von Phenylazid bei hohen Temperaturen entsteht das Phenylnitren, welches mit Sulfiden das Sulfilimid bildet und im

Anschluss einer Sommet-Hauser-Umlagerung unterliegt.<sup>[112a]</sup> Auch GASSMAN und GRUETZMACHER gehen im Gegensatz zu CLAUS nicht vom Sulfoxid, sondern wie BENATI vom Sulfid **130** aus. Dabei wird *tert*-Butylhypochlorit eingesetzt, um das Anilin (**111a**) an der Aminfunktion einfach zu chlorieren. Das monochlorierte Anilin bildet mit dem Sulfid ein Azasulfoniumsalz, welches bei der Zugabe einer Base ein Azasulfoniumylid generiert das in Folge einer Sommet-Hauser-Umlagerung das substituierte Anilin **132a** bildet.<sup>[112b]</sup> Allerdings ergeben alle drei Methoden nur mäßige bis moderate Ausbeuten im Bereich von 12% bis 31% (Schema 31).

Bekräftigt durch die in der Literatur beschriebenen Reaktionen sollten einige cyclische Sulfoxide einer Reaktion mit Anilin (**111a**) unterzogen werden und dabei zunächst die bereits erprobte Synthesestrategie (vgl. Schema 26) unter der Verwendung des Sulfoxids in Kombination mit TFAA und NaOMe angewandt werden (Schema 32, Methode I).

Hierbei wurden Trimethylsulfoxid, Tetramethylsulfoxid und Pentamethylsulfoxid eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass es lediglich bei der Verwendung des fünf- und sechsgliedrigen Sulfoxids zu der Bildung der entsprechenden Produkte **132a** und **134** in Ausbeuten von 28% und 32% kam (Schema 32). Aufgrund der geringen Ausbeuten wurden zwei weitere Methoden erprobt. Zum einen die von GASSMAN beschriebenen Reaktionsbedingungen (Schema 31, Reaktion 2) und zum anderen Reaktionsbedingungen, die an GASSMAN und CLAUS angelehnt sind. Hierbei wird NCS anstelle von *tert*-Butylhypochlorit als Chlorierungsreagenz genutzt und im Weiteren Triethylamin als Base verwendet. Ein großer Vorteil dieser Reaktionsbedingungen ist die direkte Verwendung der Sulfide, wodurch die Synthese der Sulfoxide entfällt. Methode III zeigte dabei durchweg die besten Resultate (Schema 32). So konnten zum Teil Ausbeutesteigerungen von 18% auf 80% beobachtet werden. Aufgrund der guten Ergebnisse wurde außerdem die Umsetzung mit DMSO unter den neuen Bedingungen wiederholt und auch hier konnte die Ausbeute von 45% auf 99% verbessert werden.

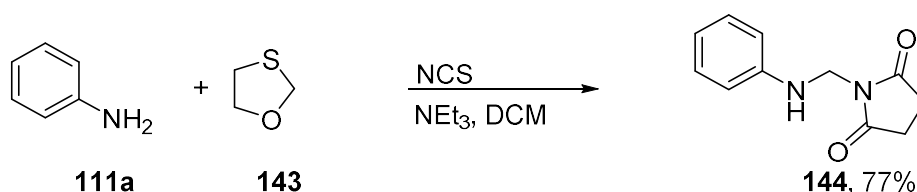


<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Methode I: 1. Anilin (**111a**, 20.0 mmol), Sulfoxid (20.0 mmol) und TFAA (24.0 mmol) in einem Gemisch aus MeCN und DCM (2:1, 30.0 mL) für 5 h bei -78 °C; 2. NaOMe (5.4 M in MeOH, 60.0 mmol) für 12 h bei RT, anschließend mit NEt<sub>3</sub> (7.50 mL) in DCM (75.0 mL) für 16 h bei 90 °C; Methode II: Anilin (**111a**, 20.0 mmol), Sulfid (60.0 mmol) und NCS (20.0 mmol) in DCM (80.0 mL) für 4 h bei -78 °C, anschließend mit NaOMe (5.4 M in MeOH, 0.30 mmol) für 1 h bei RT; Methode III: Anilin (**111a**, 20.0 mmol), Sulfid (60.0 mmol) und NCS (20.0 mmol) in DCM (50.0 mL) für 4 h bei -78 °C, anschließend mit NEt<sub>3</sub> (5.00 mL) in Acetonitril (40.0 mL) für 16 h bei 100 °C.

Schema 32: Verwendung verschiedener Sulfide bzw. Sulfoxide<sup>c</sup> bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.<sup>a</sup>

<sup>c</sup> Alle verwendeten Sulfide und Sulfoxide wurden kommerziell erworben oder nach Standardversuchsvorschriften synthetisiert und sind im Experimentalteil aufgeführt.

Insgesamt können allerdings einige Limitierungen beobachtet werden. So konnte in keinem der Fälle Trimethylsulfoxid bzw. Trimethylsulfid mit Anilin in das gewünschte Produkte **133** umgesetzt werden. Ebenso bedürfen cyclische Sulfide, die ein freies NH enthalten, einer Schützung (vgl. Schema 32, **139** und **140**). Abgesehen vom Tetrahydrothiophen schienen fünfgliedrige cyclische Sulfide nicht toleriert zu werden. So konnten bei der Umsetzung von Thiazolidin, unabhängig davon, ob das NH geschützt war, lediglich die Ausgangsmaterialien isoliert werden. Bei der Umsetzung von 1,3-Oxathiolan (**143**) mit Anilin (**111a**) konnte ein Produkt isoliert werden, dass nach 2D-NMR-Studien als Verbindung **144** identifiziert werden konnte (Schema 33). Aufgrund der CH<sub>2</sub>-Gruppe zwischen dem Anilin und dem Succinimidylrest kann auf eine Ringöffnung geschlossen werden. Der genaue Mechanismus wurde nicht weiter untersucht.



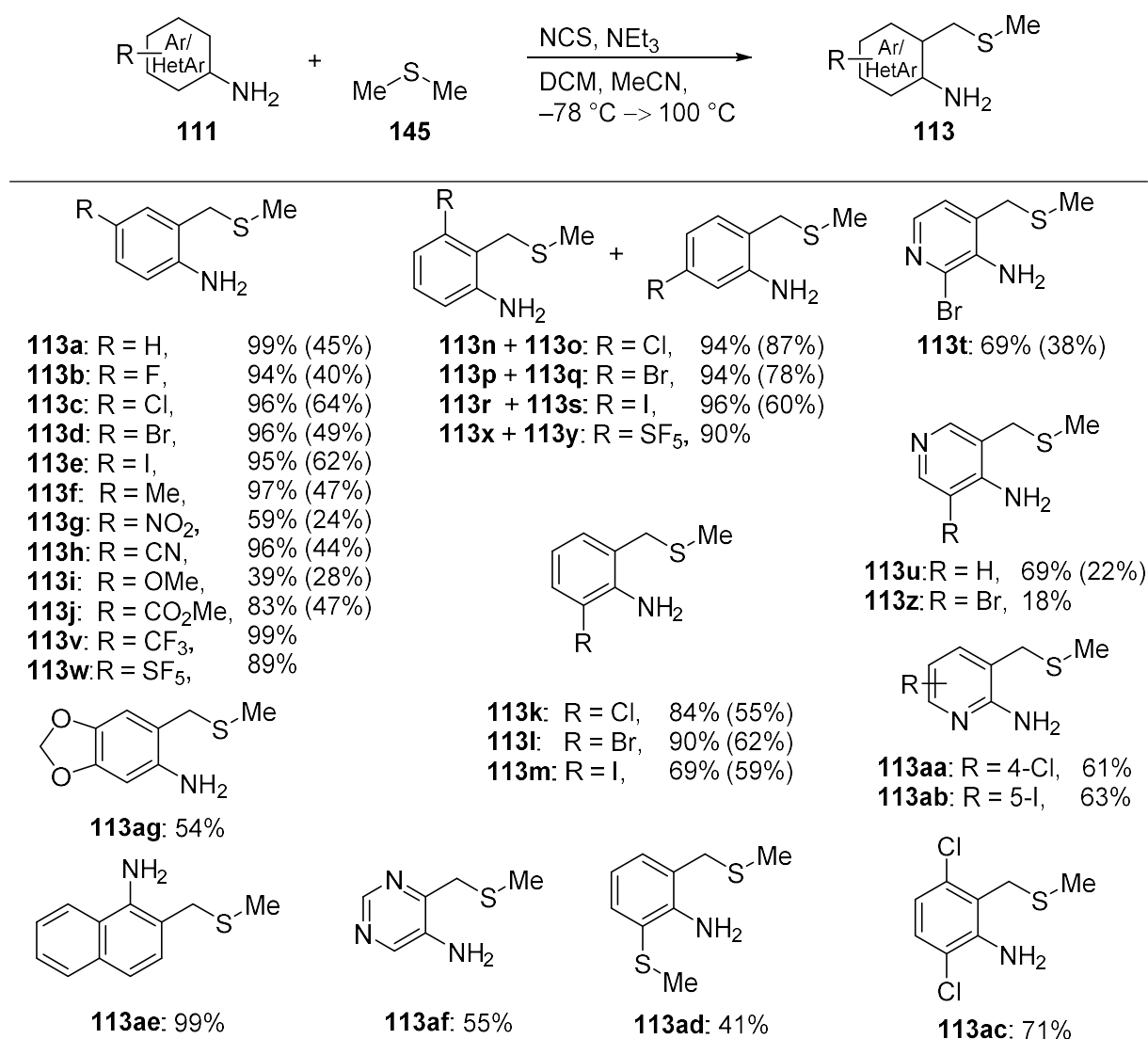
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Anilin (**111a**, 20.0 mmol), 1,3-Oxathiolan (**143**, 60.0 mmol) und NCS (20.0 mmol) in DCM (50.0 mL) für 4 h bei –78 °C, anschließend mit NEt<sub>3</sub> (5.00 mL) in Acetonitril (40.0 mL) für 16 h bei 100 °C.

Schema 33: Reaktion zwischen Anilin (**111a**) und 1,3-Oxathiolan (**143**).<sup>a</sup>

Wenig überraschend ist, dass aromatische Schwefelheterocyclen, wie Thiophen, nicht reagieren und somit der Einsatz von 1,3-Dihydrobenzo[c]thiophen ebenso nicht zum gewünschten Produkt **142** führt (Schema 32).

Aufgrund der deutlich besseren Ausbeuten bei der Verwendung der neuen Reaktionsbedingungen wurde beschlossen, dass sich die Untersuchungen nicht nur auf die Verwendung von Tetrahydrothiophen und verschiedenen Anilinen beschränken sollten. Des Weiteren sollten die Produkte **113**, die zuvor ausgehend von Anilinen und DMSO synthetisiert wurden (Schema 26), mit den neuen Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Dimethylsulfid **145** erneut hergestellt werden. Von einer Variation der Aniline bei der Reaktion mit Pentamethylsulfid, 1,4-Oxathian sowie dem Boc-geschützten Thiomorpholin wurde aufgrund von ersten Ergebnissen der Cyclisierungsreaktion zunächst abgesehen.





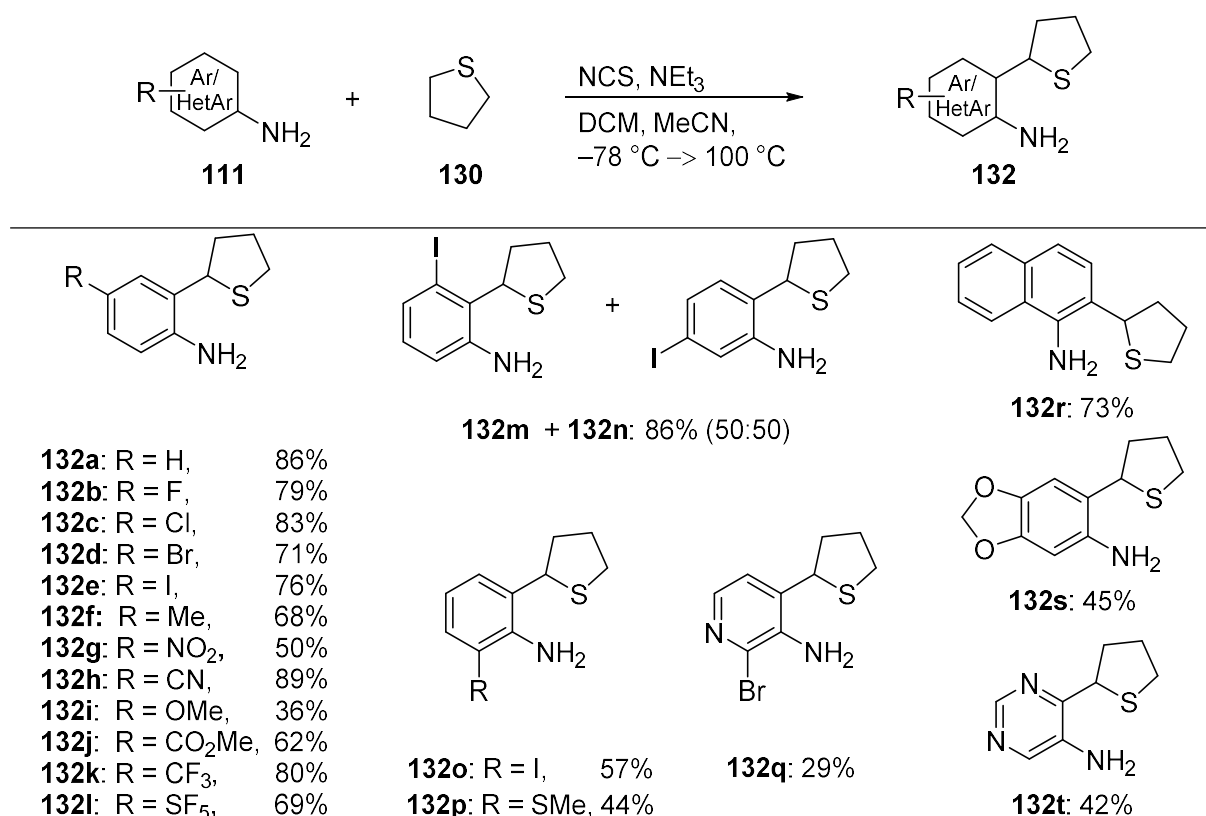
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Anilin **111** (20.0 mmol), Sulfid **145** (60.0 mmol) und NCS (20.0 mmol) in DCM (50.0 mL) für 4 h bei -78 °C, anschließend mit NEt<sub>3</sub> (5.00 mL) in Acetonitril (40.0 mL) für 16 h bei 100 °C.

Schema 34: Synthese von 2-[(Methylthio)methyl]anilinen **113** unter Verwendung der neuen Reaktionsbedingungen; Ausbeuten für Methode I (Schema 26) in Klammern.<sup>a</sup>

Für die Umsetzung von Anilinen **111** mit Dimethylsulfid **145** konnte durchweg eine deutliche Steigerung der Ausbeuten, im Vergleich zur Synthesestrategie unter Einsatz von DMSO (Schema 34), beobachtet werden. Für *para*-substituierte Aniline konnten gute bis sehr gute Ausbeuten von bis zu 99% erzielt werden. Auch bei stark elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten konnten die zuvor geringen Ausbeuten von 24% und 28% auf moderate Ausbeuten von 59% und 39% angehoben werden (**113g** und **113i**). Gleiches konnte auch bei der Verwendung von Pyridinderivaten beobachtet werden. Auch hier gelang eine deutliche Steigerung der Ausbeuten (vgl. Schema 34, **113t** und **113u**). Aufgrund der guten

Ergebnisse wurden auch weitere anspruchsvollere Substrate untersucht. So gelang die Umsetzung von bicyclischen Anilinen in die entsprechenden 2-[(Methylthio)methyl]aniline **113** in guten Ausbeuten von 99% und 54% (Schema 34, **113ae** und **113ag**). Auch zweifachsubstituierte Aniline oder Aminopyrimidin konnten in die entsprechenden Produkte **113ac** und **113af** in akzeptablen Ausbeuten umgesetzt werden.

Auch die Umsetzung von verschiedenen Anilinen **111** mit Tetrahydrothiophen (**130**) konnte mit guten Ausbeuten von bis zu 89% realisiert werden (Schema 35).



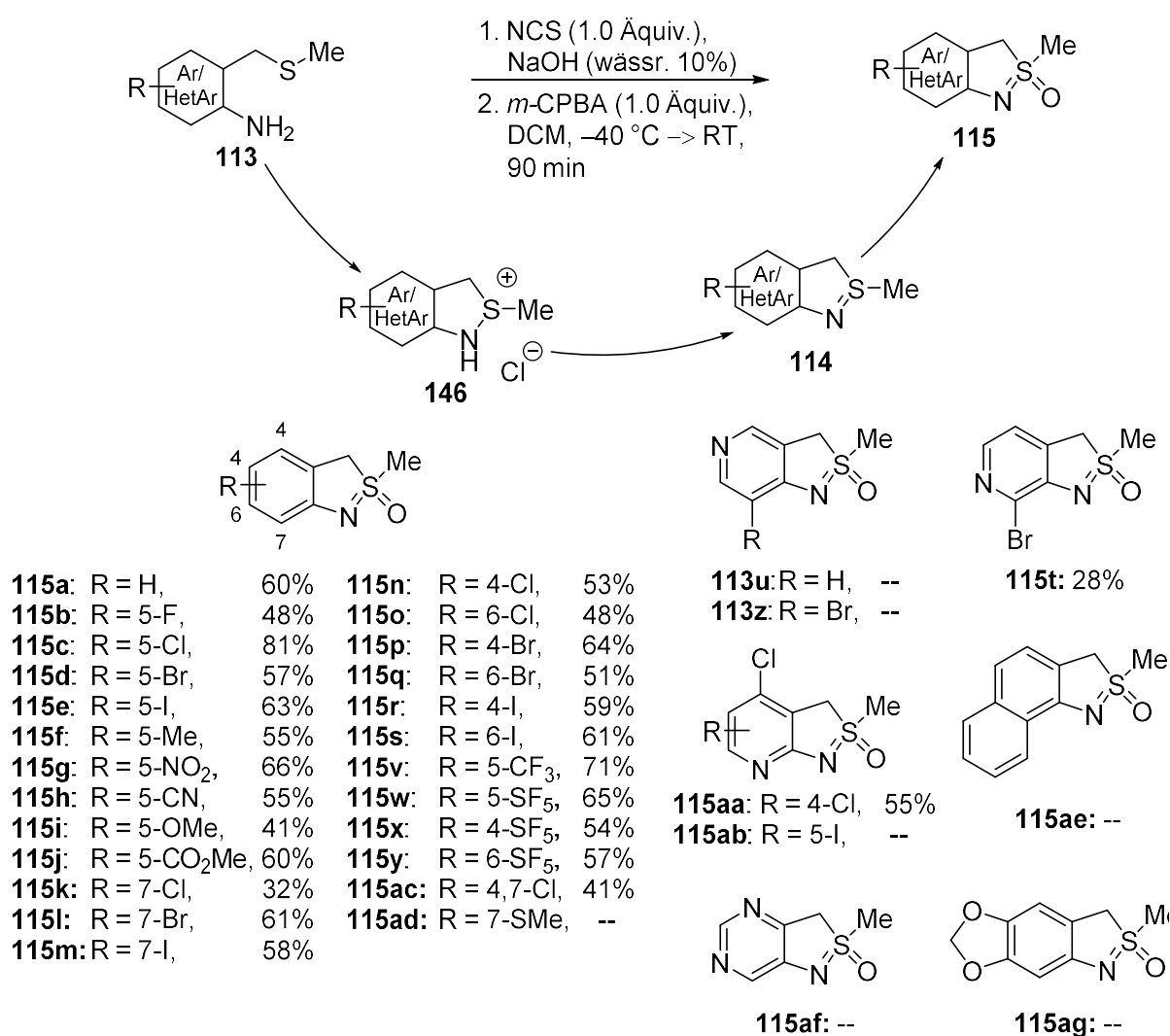
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Anilin **111** (20.0 mmol), Sulfid **130** (60.0 mmol) und NCS (20.0 mmol) in DCM (50.0 mL) für 4 h bei -78 °C, anschließend mit NEt<sub>3</sub> (5.00 mL) in Acetonitril (40.0 mL) für 16 h bei 100 °C.

Schema 35: Synthese von 2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)anilinen **132**.<sup>a</sup>

Auch hier zeigte sich, dass stark elektronenziehende/-schiebende Substituenten wie die Nitro- und die Methoxygruppe einen deutlichen Einfluss auf die Ausbeute haben. Mit 50% und 36% lagen die Ausbeuten von **132g** und **132i** deutlich unter der Ausbeute bei der Verwendung anderer *para*-substituierter Aniline (Schema 35, **132a–132l**). Gleiches galt für die Aminopyridine und Aminopyrimidin, auch hier wurden im Verhältnis geringere Ausbeuten

erzielt (vgl. Schema 35, **132q** und **132t**). Insgesamt kann gesagt werden, dass bei der Verwendung von Tetrahydrothiophen (**130**) im Vergleich zu der Verwendung von Dimethylsulfid (**145**) die Ausbeuten etwa 20% geringer sind. Dennoch konnten alle eingesetzten Aniline **111** in moderaten bis guten Ausbeuten umgesetzt werden.

Nachdem erfolgreich eine große Molekülbibliothek von 2-[(Methylthio)methyl]anilinen **113** und 2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)anilinen **132** angelegt werden konnte, sollten diese im nächsten Schritt zunächst cyclisiert und anschließend oxidiert werden (Schema 36).



<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: **113** (15.0 mmol) und NCS (15.0 mmol) in DCM (50.0 mL) für 1 h bei -40 °C, anschließend mit *m*-CPBA (77% mit Wasser, 15.0 mmol) für 0.5 h bei -40 °C.

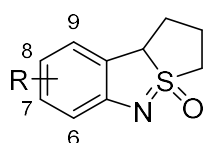
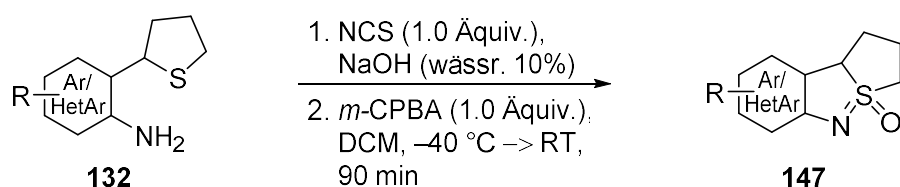
Schema 36: Cyclisierung und Oxidation von 2-[(Methylthio)methyl]anilinen **113**.<sup>a</sup>

Bezugnehmend auf die Veröffentlichung von CLAUS<sup>[26]</sup> sollte durch die Zugabe von NCS das Salz **146** hergestellt werden,<sup>[45c, 113]</sup> welches nach der Zugabe von wässriger NaOH-Lösung das Benzo[c]isothiazol **114** bildet. Dieses kann ohne weitere Aufreinigung zum Zielmolekül **115** oxidiert werden (Schema 36). Während die ursprüngliche Literaturvorschrift KMnO<sub>4</sub> als Oxidationsmittel empfiehlt,<sup>[26]</sup> erwies sich *m*-CPBA als besseres Oxidationsmittel und erlaubte die Synthese einer Vielzahl neuer Verbindungen.

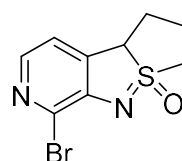
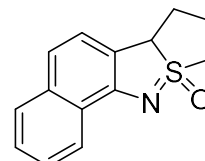
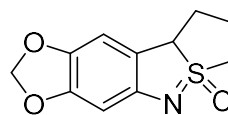
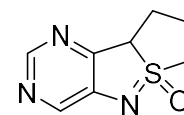
Es konnte beobachtet werden, dass 2-[(Methylthio)methyl]aniline **113** in moderaten bis guten Ausbeuten von 28% bis 82% cyclisiert und oxidiert werden können (Schema 36). Erwähnenswert ist ebenfalls, dass bei dem Einsatz der zuvor säulenchromatographisch nicht trennbaren Isomere (**113n–113s**, **113x** und **113y**) als Isomerengemisch, im Anschluss an die Reaktionssequenz eine säulenchromatographische Trennung möglich war, sodass die Produkte einzeln charakterisiert werden konnten. Bei der thiomethylierten Verbindung **113ad** ist davon auszugehen, dass es aufgrund des zweiten Schwefelatoms im Substituenten durch Chlorierungen und Oxidationen zu einem komplexen Produktgemisch kommt, weshalb es nicht gelang das Produkt **115ad** zu isolieren. Bei den Pyridinderivaten **115t**, **115u** und **115z–115ab** konnten nur schlechte oder gar keine Ausbeuten erzielt werden. Dies ist auf die hohe Polarität zurückzuführen, welche zu Problemen bei der Aufarbeitung führte. Gleiches gilt für das Pyrimidinderivat, auch hier war eine Isolierung des Produktes **115af** nicht erfolgreich. Eine Erklärung, warum die bicyclischen 2-[(Methylthio)methyl]aniline **113ae** und **113ag** nicht in die korrespondierenden Produkte **115ae** und **115ag** umgesetzt werden konnten, wurde bislang noch nicht gefunden und bedarf weiterer Untersuchungen. Erneut war es möglich diese Reaktionen in Maßstäben von 1.00 mmol bis 0.25 mol durchzuführen, ohne dass eine signifikante Veränderung der Ausbeuten auftrat.

Gleiches gilt auch für die sequentielle Cyclisierung und Oxidation der 2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)aniline **132** (Schema 37). Identisch zu den in Schema 36 beschriebenen Reaktionsbedingungen sowie identischem Mechanismus, konnten die entsprechenden Produkte **147** in dieser zweistufigen Reaktion in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 37). Überraschenderweise konnten das methylysubstituierte, ebenso wie das methoxysubstituierte 2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)anilin nicht in das entsprechende Produkt **147f** bzw. **147i** überführt werden. Gleiches galt, ebenso wie bei den 2-[(Methylthio)methyl]anilin **113**, für die bicyclischen Ausgangsmaterialien **132r** und **132s**.

Die Umsetzung von Pyridin respektive Pyrimidinderivaten gestaltete sich erneut aufgrund der hohen Polarität sehr schwierig und das Produkt konnte nur in einem Fall in geringer Ausbeute isoliert werden.



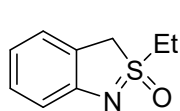
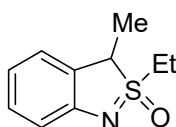
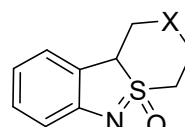
<b>147a:</b> R = H, 63%	<b>147i:</b> R = 8-OMe, --
<b>147b:</b> R = 8-F, 28%	<b>147j:</b> R = 8-CO <sub>2</sub> Me, 60%
<b>147c:</b> R = 8-Cl, 46%	<b>147k:</b> R = 8-CF <sub>3</sub> , 68%
<b>147d:</b> R = 8-Br, 45%	<b>147l:</b> R = 8-SF <sub>5</sub> , 65%
<b>147e:</b> R = 8-I, 63%	<b>147m:</b> R = 9-I, 72%
<b>147f:</b> R = 8-Me, --	<b>147n:</b> R = 7-I, 77%
<b>147g:</b> R = 8-NO <sub>2</sub> , 72%	<b>147o:</b> R = 6-I, 66%
<b>147h:</b> R = 8-CN, 77%	<b>147p:</b> R = 6-SMe, --

**147q:** 28%**147r:** --**147s:** --**147t:** --

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: **132** (15.0 mmol) und NCS (15.0 mmol) in DCM (50.0 mL) für 1 h bei -40 °C, anschließend mit *m*-CPBA (77% mit Wasser, 15.0 mmol) für 0.5 h bei -40 °C.

Schema 37: Umsetzung von 2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)anilinen **132** in 1,2,3,9b-Tetrahydrobenzo[c]-thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxide **147**.<sup>a</sup>

Auch die Verbindungen **118** und **120**, die zuvor synthetisiert wurden, sollten der Cyclisierungs-Oxidations-Sequenz unterzogen werden. Die entsprechenden Produkte **148** und **149** konnten allerdings nur in geringen Ausbeuten von 36% und 27% isoliert werden (Schema 38). Auch die substituierten Sulfide **134**, **138** und **140**, die ausgehend von Anilin und cyclischen sechsgliedrigen Sulfiden synthetisiert werden konnten (vgl. Schema 32), wurden dem Versuch unterzogen, sie unter identischen Reaktionsbedingungen in die korrespondierenden Produkte **150–152** umzusetzen (Schema 38). Hierbei konnte jedoch keine Bildung der Produkte beobachtet werden. Dies kann möglicherweise auf die Ringspannung zurückzuführen sein, die eine Cyclisierung nicht zulässt.

**148:** 36%**149:** 27%**150:** X = CH<sub>2</sub>, --**151:** X = O, --**152:** X = N-Boc, --

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfid (15.0 mmol) und NCS (15.0 mmol) in DCM (50.0 mL) für 1 h bei -40 °C anschließend mit *m*-CPBA (77% mit Wasser, 15.0 mmol) für 0.5 h bei -40 °C.

Schema 38: Weitere Produkte ausgehend von substituierten Anilinen.<sup>a</sup>

Aufgrund der Ergebnisse wurde sich im Weiteren auf die Verbindungsklassen **115** und **147** konzentriert, da diese in guten Ausbeuten hergestellt werden konnten.

Unter den bereits synthetisierten Molekülen sind bereits einige Synthesebausteine enthalten. So können z. B. halogenierte Verbindungen in diversen Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt werden und so eröffnen diese bereits jetzt ein breites Spektrum von neuen, unbekannten Verbindungen. Zudem erwiesen sich die Verbindungen als äußerst stabil. Sie konnten über Monate hinweg Luftsauerstoff ausgesetzt werden und bedürfen keiner Kühlung. Selbst nach einem Jahr konnte keine Zersetzung in NMR-spektroskopischen Messungen beobachtet werden.

Um eine Einschätzung über die Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen zu erhalten, wurden computerbasierte Berechnungen durchgeführt. Diese sollten einen ersten Anhaltspunkt geben, inwieweit die hergestellten Strukturen als Leitstruktur in Frage kommen. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Ergebnisse nicht als absolut angesehen werden, sondern lediglich einen primären Eindruck geben können. Dabei wurden verschiedene ADME-Tox-Parameter berechnet. Es zeigte sich, dass die beschriebenen Verbindungen alle die *Rule of Five* erfüllen und auch sonst durchweg vielversprechende Eigenschaften besitzen. Exemplarisch soll hier auf zwei berechnete Werte eingegangen werden.

Von besonderem Interesse ist der „#stars“-Wert. Hierbei werden alle berechneten Werte in Relation zu Strukturen bekannter Pharmazeutika gesetzt und dementsprechend eingestuft. Dabei wird in 6 Klassen (0–5) unterteilt, wobei sich Struktur und Eigenschaften mit steigendem Wert mehr von bekannten Pharmazeutika unterscheiden. Bei den hier untersuchten Verbindungen **113**, **115**, **132** und **147** wurden 96% aller Verbindungen in den Klassen 0 und 1

eingestuft, was dafür spricht, dass Ihre Eigenschaften eine sehr große Ähnlichkeit zu denen bekannter Wirkstoffe aufweisen (Abb. 7).

#### VERTEILUNG FÜR DEN WERT #STARS

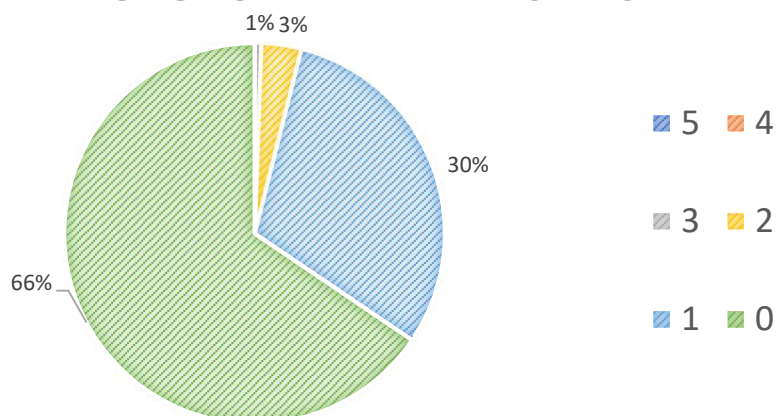


Abbildung 8: Graphische Darstellung der berechneten Werte für #stars

Ein weiterer wichtiger Anhaltspunkt für den späteren Einsatz von neuartigen Verbindungen als Wirkstoff der Medizin ist die Anzahl der möglichen metabolischen Reaktionen, denen die entsprechende Substanzen im menschlichen Körper unterliegen kann (#metab, Abb. 8). Üblich ist hierbei ein Wert zwischen 1 und 8 für pharmazeutische Wirkstoffe.

#### VERTEILUNG FÜR DEN WERT #METAB

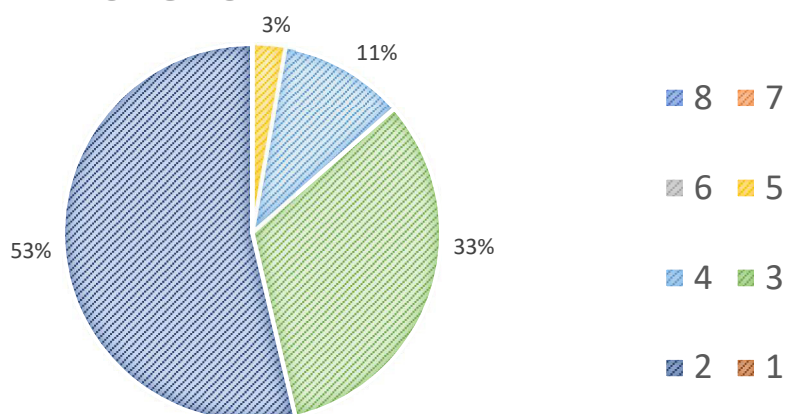


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Werte für #metab.

Auch hier befanden sich alle hergestellten Verbindungen in dem bevorzugten Bereich. 53% aller hergestellten Verbindungen haben einen Wert von 2 und weitere 44% haben einen Wert von 3 oder 4. Lediglich 3% haben mit 5 den höchsten auftretenden Wert (Abb. 8).<sup>d</sup>

Nach der erfolgreichen Synthese einer großen Molekülbibliothek von 2-Methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxiden **115** und 1,2,3,9*b*-Tetrahydrobenzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-4-oxiden **147** sollten im nächsten Schritt die entsprechenden Boronsäuren **153** des Grundgerüsts hergestellt werden. Hierdurch wäre der Einsatz in der vollautomatischen Syntheseführung möglich, um so den Zugang zu einer Vielzahl neuer Verbindungen in kurzer Zeit weiter zu erleichtern.

Dabei wurde zunächst auf eine Vorschrift von MÜLLER zurückgegriffen und diese für **115** als Modellsubstrat angewandt.<sup>[114]</sup> Traditionell wird bei der Synthese von Boronsäuren zunächst, ausgehend von dem Arylhalogenid, eine Organolithiumspezies oder ein Grignardreagenz gebildet. Anschließend wird es mit Trimethylborat oder Triisopropylborat umgesetzt und hydrolysiert, um die freie Boronsäure **153** zu erhalten. Inzwischen ist auch die Synthese der Boronsäuren unter *continuous-flow*-Bedingungen beschrieben.<sup>[114-115]</sup> Leider konnte jedoch unter diesen Reaktionsbedingungen keine Bildung der freien Boronsäuren **153** beobachtet werden (Schema 39). Möglicherweise kommt es im Reaktionsverlauf nicht wie gewünscht zu einem Br/Li-Austausch, sondern zu einer Deprotonierung des benzylichen Kohlenstoffes und während der wässrigen Aufarbeitung zu einer anschließenden Reprotonierung

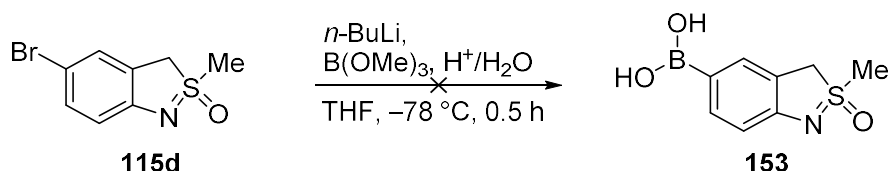
---

<sup>d</sup> Die ADME-Tox Berechnungen wurden von Daniela Meister durchgeführt. Alle Rechnungen wurden ausgeführt mit Maestro (**Schrödinger Release 2017-2**: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017). Alle Verbindungen wurden importiert und präpariert mit der Option LigPrep (Version 42013) des Programms Maestro. Die Ligand wurden während des Importprozesses nicht verändert, lediglich 3D-Strukturen wurden generiert. Pro Ligand wurden maximal 5 Strukturen erstellt. Anschließend wurden alle Liganden ausgerichtet und mit dem Programm QikProp v5.2 (rel 13) die jeweiligen ADME-Tox-Eigenschaften berechnet.

**Schrödinger Release 2017-2**: QikProp, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

**Schrödinger Release 2017-2**: LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.



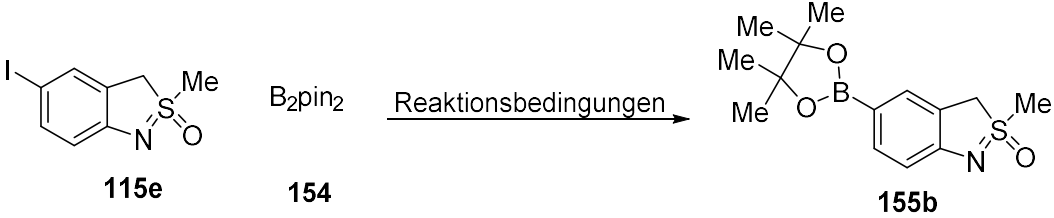


Schema 39: Traditionelle Synthese von freien Boronsäuren.

Aufgrund dessen wurde nach alternativen Synthesestrategien gesucht. Dabei sollte nicht mehr die freie Boronsäure synthetisiert werden, sondern der entsprechender Boronsäureester. Boronsäureester lassen sich im Gegensatz zu Boronsäuren leicht säulenchromatographisch aufreinigen und sind luftstabil. Zwar ist eine spätere Überführung in die Boronsäure meist möglich,<sup>[116]</sup> jedoch ist dies aufgrund der Reaktivität der Boronsäureester in der Regel nicht notwendig.

Aufgrund ihrer einfachen Zugänglichkeit finden vor allem Diboronsäureester große Verwendung in übergangsmetallkatalysierten Kupplungs- und Additionsreaktionen zur Synthese von Boronsäureestern. In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Publikationen mit unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen,<sup>[117]</sup> wohingegen die Synthese von heterocyclischen Sulfoximinboronsäureestern bislang nicht beschrieben wurde. Die erfolgreiche Borylierung hängt dabei in einem großen Maß von der Wahl der richtigen Bedingungen für die entsprechenden Substrate ab. In ersten Versuchen wurden drei verschiedene Reaktionsbedingungen erprobt (Tabelle 1). Die Gruppe von MARDER beschreibt eine kupferkatalysierte Kupplungsreaktion von substituierten Aryliodiden mit Bis(pinacolato)diboron unter basischen Bedingungen. Dabei wird Triphenylphosphin als Ligand eingesetzt und die entsprechenden Produkte bei milden Reaktionsbedingungen in moderaten bis guten Ausbeuten zwischen 48% und 92% erhalten.<sup>[118]</sup> Außerdem wurde eine von ZHANG beschriebene Borylierung unter der Verwendung von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in  $\text{MeOH}$ <sup>[119]</sup> sowie die Miyaura-Borylierung getestet. 1995 beschreibt MIYAUURA eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zwischen Bis(pinacolato)diboron und Aryl- bzw. Vinylhalogeniden.<sup>[120]</sup> Kaliumacetat hat sich in einer Studie von Miyaura dabei als essentiell in der Synthese herausgestellt, da stärkere Basen wie  $\text{K}_3\text{PO}_4$  oder  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zum Ablauf einer Suzuki-Miyaura-Kupplung zwischen dem generierten Boronsäureester und dem Edukt führen.

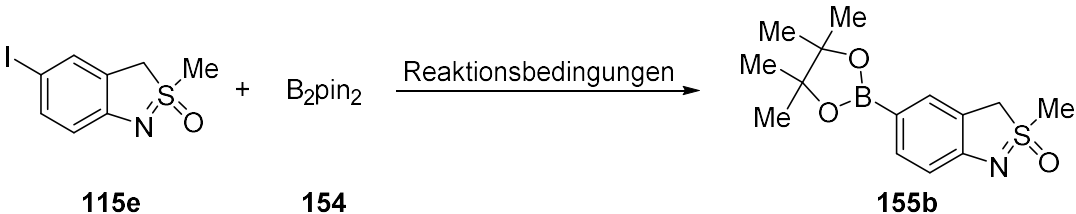
Tabelle 1: Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen zur Synthese des Boronsäureesters **155b**.

						
Eintrag	Katalysator	Base	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1 <sup>a</sup>	CuI/PPh <sub>3</sub>	KOtBu	THF	RT	17	SM
2 <sup>b</sup>	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	70	48	--
3 <sup>c</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	KOAc	DMSO	80	2	53%

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115e** (0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (0.75 mmol), CuI (10.0 Mol-%), PPh<sub>3</sub> (13.0 Mol-%) und KOtBu (0.75 mmol) in THF (3.00 mL) für 17 h bei RT; <sup>b</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115e** (0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (1.00 mmol) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.00 mmol) in MeOH (5.00 mL) für 48 h bei 70 °C; <sup>c</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115e** (0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (0.55 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (15.0 Mol-%), und KOAc (1.50 mmol) in DMSO (5.00 mL) für 2 h bei 80 °C.

Während bei der Borylierung nach MARDER keine Reaktion beobachtet werden konnte und lediglich das Edukt isoliert wurde (Tabelle 1, Eintrag 1) und bei der Borylierung nach ZHANG lediglich die Zersetzung der Ausgangsmaterialien beobachtet werden konnte (Tabelle 1, Eintrag 2), gelang es unter den von MIYAUURA beschriebenen Reaktionsbedingungen den Sulfoximinboronsäureester **155b** in einer Ausbeute von 53% zu isolieren (Tabelle 1, Eintrag 3). Im Weiteren sollten die Reaktionsbedingungen im Hinblick auf die Ausbeute optimiert werden und dabei Faktoren wie das Lösungsmittel, die Reaktionstemperatur oder die Katalysatorkonzentration variiert werden.

Tabelle 2: Optimierung der Reaktionsbedingungen.<sup>a</sup>

				
<b>115e</b>	<b>154</b>			<b>155b</b>
Eintrag	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Ausbeute [%]	Umsatz [%]
1	Dioxan	80	7	9
2	MeCN	80	36	42
3	DMF	80	27	100
4	DMSO	80	53	100
5	DMSO	50	91	100
6	DMSO	40	81	82
7	DMSO	RT	66	67

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115e** (0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (0.55 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (8.0 Mol-%), und KOAc (1.5 mmol) in angegebenem Lösungsmittel (5.0 mL) für 2 h bei angegebener Temperatur.

Dabei wurde zunächst das Lösungsmittel sowie die Reaktionstemperatur betrachtet. Es zeigte sich, dass DMSO das bevorzugte Lösungsmittel zu sein scheint. Dioxan, DMF und MeCN lieferten deutlich niedrigere Ausbeuten (Tabelle 2, Eintrag 1–4). Dies liegt im Einklang mit der von MIYAUURA beschriebenen These, dass die Reaktion in polaren Lösungsmitteln beschleunigt abläuft.<sup>[120-121]</sup> Bei der Variation der Temperatur konnte beobachtet werden, dass es zwar auch bei niedrigeren Temperaturen zum Ablauf der Reaktion kommt, diese jedoch langsamer verläuft, was sich aus dem nicht vollständigen Umsatz ableiten lässt (Tabelle 2, Eintrag 6 und 7). Mit steigender Reaktionstemperatur läuft die Reaktion zwar schneller ab, jedoch scheint es auch zur Zersetzung des Produktes zu kommen (Tabelle 2, Eintrag 4 und 5). Aufgrund dessen wurden weitere Reaktionsoptimierungen bei Raumtemperatur durchgeführt, um Zersetzungs- oder Folgereaktionen bestmöglich ausschließen zu können. Weitere Optimierungsversuche bezogen sich auf die Reaktionszeit sowie die Menge an eingesetztem Katalysator.

Tabelle 3: Weitere Untersuchungen der Reaktionsbedingungen.<sup>a</sup>

Eintrag	Zeit [h]	Kat. [Mol-%]	Ausbeute [%]	Umsatz [%]
1	0.5	8	31	39
2	2	8	66	67
3	6	8	75	76
4	24	8	79	81
5	72	8	86	100
6	2	1	13	15
7	2	14	67	71
8		20	85	91

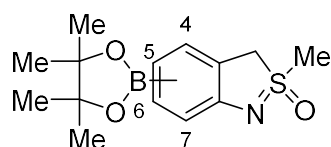
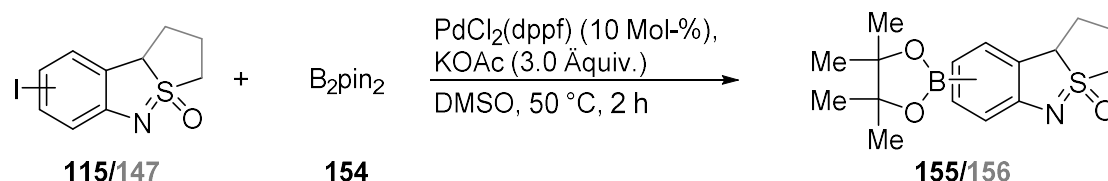
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: **115e** (0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (0.55 mmol) und KOAc (0.75 mmol) in DMSO (5.0 mL) bei RT mit angegebener Katalysatorbeladung und bei angegebener Reaktionszeit.

Die Untersuchungen bezüglich der Reaktionszeit wurden bei Raumtemperatur in DMSO mit einer Katalysatorkonzentration von 8.0 Mol-% durchgeführt (Tabelle 3, Eintrag 1–5). Dabei konnte beobachtet werden, dass mit steigender Reaktionszeit auch die Ausbeute sowie der Umsatz ansteigen. Während bei einer Reaktionszeit von nur 0.5 bzw. 2 h die Ausbeute bei nur 31% bzw. 66% lag, konnte nach 6 h Reaktionszeit die Ausbeute auf 75% bei einem Umsatz von 76% erhöht werden (Tabelle 3, Eintrag 4). Eine weitere Steigerung der Reaktionszeit führte zwar nach 72 h zu einem kompletten Umsatz des Ausgangsmaterials jedoch wurde die Ausbeute nur geringfügig gesteigert auf 86% (Tabelle 3, Eintrag 5). Daraufhin wurde die Katalysatorbeladung variiert, um herauszufinden, ob eine größere Beladung auch zu einer höheren Ausbeute führt (Tabelle 3, Eintrag 2 und 6–8). Dabei scheint die Katalysatorkonzentration proportional zur Ausbeute zu sein. Mit Steigerung der Katalysatorkonzentration steigerte sich ebenso die Ausbeute sowie der Umsatz. Bei einer

Katalysatorkonzentration von 20 Mol-% konnte nach bereits 2 h Reaktionszeit eine Ausbeute von 85% erzielt werden. Eine geringere Menge an Katalysator von 1.0 Mol-% führte bei gleichbleibender Reaktionszeit nur zu einer Ausbeute von 13% (Tabelle 3, Eintrag 6). Eine optimale Katalysatorkonzentration in Anbetracht des Verhältnisses von Ausbeute zur verwendeten Katalysatormenge konnte im Bereich von 10 Mol-% beobachtet werden. So gaben 8.0 Mol-% bzw. 14 Mol-% mit 66% und 77% vergleichbare Ausbeuten (Tabelle 3, Eintrag 2 und 7).

Basierend auf den erhaltenen Resultaten wurden die Reaktionsbedingungen angepasst und bei einer Reaktionszeit von 2 h, einer Temperatur von 50 °C und einer Katalysatorbeladung von 10 Mol-% konnte das Produkt in DMSO in einer Ausbeute von 99% erhalten werden (Tabelle 3, Eintrag 8). Die Bedingungen sollten als nächstes an den anderen iodsubstituierten Heterocyclen **115m**, **115r** und **115s** erprobt werden, um den Einfluss des Substitutionsmusters zu untersuchen. Anschließend sollte zusätzlich versucht werden, die Boronsäureester **155** ausgehend von den tricyclischen Verbindungen **147e**, **147m** und **147n** herzustellen (Schema 10).

In Analogie zu der Borylierung von **115e** konnte für die Borylierung des Moleküls **115s** ebenfalls ein fast vollständiger Umsatz und eine Ausbeute von 92% beobachtet werden. Die Borylierung von **115r** zeigte nach 2 h lediglich eine Ausbeute von 13%, konnte aber durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 18 h auf eine Ausbeute von 67% gesteigert werden. Für das C7-substituierte Edukt **115m** konnte auch nach einer Reaktionszeit von 48 h das Produkt nur in Spuren im NMR-Spektrum beobachtet werden (Schema 40), was wahrscheinlich auf den Stickstoff in *ortho*-Position zurückzuführen ist. Dieser beeinflusst die Insertion des Palladiums sowie die Reaktivität der Organometallspezies.

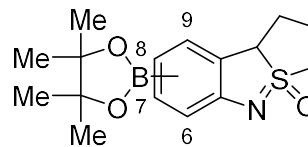


**155a**: 4-Bpin, 13%, 67%<sup>b</sup>

**155b**: 5-Bpin, 99%

**155c**: 6-Bpin, 92%

**155d**: 7-Bpin, --



**156a**: 9-Bpin, 72%<sup>b</sup>

**156b**: 8-Bpin, 69%<sup>b</sup>

**156c**: 7-Bpin, 70%<sup>b</sup>

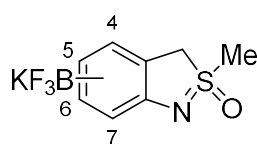
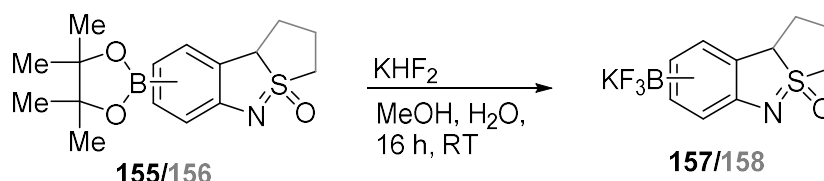
**156d**: 6-Bpin, --

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: **115** bzw. **147** (10.0 mmol),  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (11.0 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (10.0 Mol-%), und  $\text{KOAc}$  (30.0 mmol) in  $\text{DMSO}$  (50.0 mL) für 2 h bei 50 °C; <sup>b</sup> 16 h Reaktionszeit.

Schema 40: Borylierung von **115** und **147** zur Untersuchung der Auswirkungen des Substitutionsmusters.

Eine ähnliche Reaktivität konnte bei der Verwendung der tricyclischen Heterocyclen **147** beobachtet werden. Auch hier konnte keine Borylierung in *ortho*-Position zum Stickstoff durchgeführt werden. Allgemein wurde allerdings eine geringere Reaktivität beobachtet, weshalb alle Reaktion über eine Reaktionszeit von 16 h durchgeführt wurden. Dennoch wurden nur Ausbeuten zwischen 69% und 72% erzielt (Schema 40).

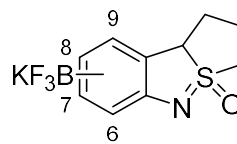
Eine Überführung der Boronsäureester in die freien Boronsäuren wie sie in der Literatur beschrieben wird<sup>[122]</sup> konnte in ersten Versuchen nicht realisiert werden. Da in späteren Kupplungsreaktion aber auch der Boronsäureester **155** bzw. **156** eingesetzt werden kann und die freie Boronsäure keinen erwähnenswerten Vorteil mit sich bringt, wurden keine weiteren Anstrengungen unternommen die freie Boronsäure zu synthetisieren. Die erfolgreiche Synthese von Organotrifluorboraten ( $\text{R-BF}_3\text{K}$ ) wäre jedoch aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften ein großer Erfolg und wurde in den nächsten Arbeitsschritten angestrebt. Sie sind stabile Synthesebausteine und weder luft- noch temperaturempfindlich. Ein weiterer Vorteil von  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzen ist ihre gute Abtrennbarkeit vom Kupplungsprodukt aufgrund ihrer hohen Polarität. Ihre Synthese ausgehend von den geschützten Boronsäureestern **155** und **156** wurde nach HUTTON durchgeführt, wobei durch die Zugabe von  $\text{KHF}_2$  in Methanol das entsprechende  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz gebildet wird (Schema 41).<sup>[123]</sup>



**157a:** 4-BF<sub>3</sub>K, 99%

**157b:** 5-BF<sub>3</sub>K, 99%

**157c:** 6-BF<sub>3</sub>K, --



**158a:** 9-BF<sub>3</sub>K, 84%

**158b:** 8-BF<sub>3</sub>K, 72%

**158c:** 7-BF<sub>3</sub>K, --

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: **155** bzw. **157** (3.23 mmol) und KHF<sub>2</sub> (22.7 mmol) in einem Gemisch aus MeOH (8.00 mL) und H<sub>2</sub>O (5.00 mL) für 16 h bei RT.

Schema 41: Synthese der Kaliumtrifluorborate nach HUTTON.

Die Synthese gelang ohne weitere Optimierungen, lediglich die Aufarbeitung und Isolierung gestalteten sich aufgrund der hohen Polarität als schwierig. Letztendlich wurde zunächst das Methanol bei vermindertem Druck entfernt und anschließend mit Diethylether gewaschen, gefolgt von mehrmaligem Waschen mit heißem Aceton. Auf diesem Weg konnten Kaliumfluorid und das Pinakol bestmöglich abgetrennt werden.

Bei der Umsetzung der Boronsäureester **155a** und **155b** gelang es die Produkte **157a** und **157b** in quantitativer Ausbeute zu erhalten. Die Isolierung des Produktes **157c** konnte jedoch leider nicht realisiert werden. Zwar konnte die Bildung des Produktes in NMR-Messungen beobachtet werden, eine Abtrennung von den Nebenprodukten gelang aufgrund der hohen Polarität jedoch nicht. Vergleichbare Resultate lieferte die Umsetzung der tricyclischen Boronsäureester **156a**, **156b** und **156c**. Auch hier wurden die Edukte **156a** und **156b** in guten Ausbeuten von 84% und 72% in die entsprechenden Trifluorborate **158a** und **158b** umgesetzt, während die Isolierung von Verbindung **158c** ebenso wie **157c** aufgrund der hohen Polarität nicht gelang (Schema 41).

Zusammenfassend wurde eine große Molekülbibliothek von **115** und **147** synthetisiert (Schema 36 und 37). Die Reaktionsbedingungen konnten soweit optimiert werden, dass die Verbindungen in guten Ausbeuten auch in großen Ansätzen synthetisiert werden konnten. Dabei zeigt sich eine große Toleranz von verschiedenen Substituenten, die eine weitere

Derivatisierung ermöglichen. Außerdem gelang es sechs verschiedene Boronsäureester **155/156** sowie vier Kaliumtetraborate **157/158** in guten Ausbeuten zu synthetisieren (Schema 40 und 41). Diese können in späteren Kreuzkupplungsreaktionen weiter eingesetzt werden. Außerdem zeigten die synthetisierten Verbindungen in ersten computerbasierten Berechnungen bereits vielversprechende Eigenschaften bezüglich einer möglichen biologischen Aktivität.

Mit dieser Molekülbibliothek in den Händen wurden nun weitere Möglichkeiten zu ihrer Erweiterung gesucht und die Funktionalisierung der Bausteine angestrebt, um so den Zugang zu einer Vielzahl neuer Verbindungen mit einem bisher weitestgehend in der Literatur unbekannten Molekülskelett zu ermöglichen.





## 4. Funktionalisierung der Bausteine

### 4.1. Thematischer Hintergrund

#### 4.1.1. Kreuzkupplungen

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen zählen zu den wichtigsten Reaktionen um die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu realisieren. Sie erlauben den Zugang zu einer Vielzahl komplexer Moleküle, welche Anwendung in den verschiedenen Bereichen der Chemie finden. Sie werden nicht nur in der Synthese von Naturstoffen eingesetzt, sondern außerdem in der supramolekularen Chemie, bei Polymeren oder bei der Synthese von organischen Materialien.<sup>[124]</sup> Besonders bei der Suche nach neuen bioaktiven Wirkstoffen können Kreuzkupplungen in der vollautomatischen Synthese eingesetzt werden (vgl. Abs. 1.3) und ermöglichen es so in einem kurzen Zeitraum eine Vielzahl neuer Moleküle herzustellen. Folgerichtig wurden HECK, NEGISHI und SUZUKI 2010 von der königlich schwedischen Akademie für ihre Forschungen in diesem Bereich der Wissenschaften mit dem Nobelpreis geehrt.<sup>[125]</sup>

Bis zur Entdeckung der Kreuzkupplungsreaktionen waren fast ausschließlich Reaktionen bekannt, bei denen eine metallorganische Verbindung mit einem Halogenid zur Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung eingesetzt wurden. Bei dieser Art von Reaktionen handelt es sich allerdings nicht um katalysierte, sondern um stöchiometrische Reaktionen. Außerdem ist die Auswahl der Substrate stark limitiert. So ist z. B. der Einsatz von Vinyl- oder Phenylhalogeniden nicht möglich.

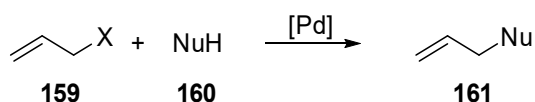
Die Entdeckung der Kreuzkupplungsreaktion und die Erforschung dieser in den letzten Jahrzehnten hat die Arbeit organischer Chemiker grundlegend beeinflusst. Sie ermöglicht das einfache und kontrollierte Knüpfen von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zwischen  $sp$ - und  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatomen und ist aus der heutigen Syntheseplanung nicht mehr wegzudenken. Die immense Bedeutung der Kreuzkupplungsreaktionen lässt sich verdeutlichen, wenn die Anzahl der Publikationen betrachtet wird, die sich mit dieser Thematik beschäftigt (Abb. 9).<sup>[126]</sup>



Abbildung 10: Entwicklung der Publikationsanzahl zum Thema Kreuzkupplungen von 2000 bis 2017.

Seit der ersten Beschreibung von einer Kreuzkupplungsreaktion steigt die Anzahl der Publikationen stetig an. Im Jahr 2017 gab es annähernd 1800 Publikationen zu diesem Thema.<sup>e</sup>

Als Grundstein der modernen Kreuzkupplungsreaktion kann eine von TSUJI und Mitarbeitern beschriebene Reaktion aus dem Jahr 1965 betrachtet werden. Sie beschreiben die erfolgreiche Synthese des Carbopalladierungsproduktes bei der Reaktion von  $\text{PdCl}_2(\text{COD})$  mit Ethylmalonat unter basischen Bedingungen.<sup>[127]</sup> Später veröffentlichte derselbe Arbeitskreis eine palladiumkatalysierte Allylierung eines Nucleophils.<sup>[128]</sup> Diese Reaktion ist noch heute als Tsuji-Reaktion bekannt (Schema 42).<sup>[129]</sup>

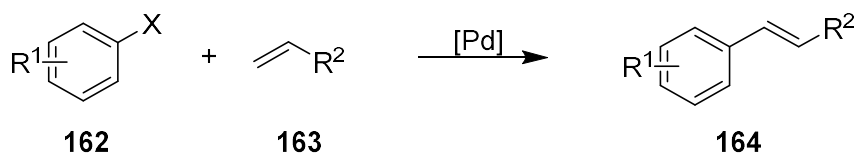


Schema 42: Allgemeines Reaktionsschema der Tsuji-Trost-Reaktion.

Basierend auf den von TSUJI erlangten Erkenntnissen erarbeiteten die Arbeitskreise von MIZOROKI<sup>[130]</sup> und HECK<sup>[131]</sup> unabhängig voneinander eine palladiumkatalysierte Reaktion von

<sup>e</sup> Daten wurden einer Scifinder-Suche am 26.01.2018 entnommen.

Alkenen **163** mit Arylhalogeniden **162**. Auch bei dieser kommt es unter basischen Reaktionsbedingungen zur Ausbildung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung (Schema 43).<sup>[131a-d, 132]</sup>



Schema 43: Allgemeines Reaktionsschema der Mizoroki-Heck-Reaktion.

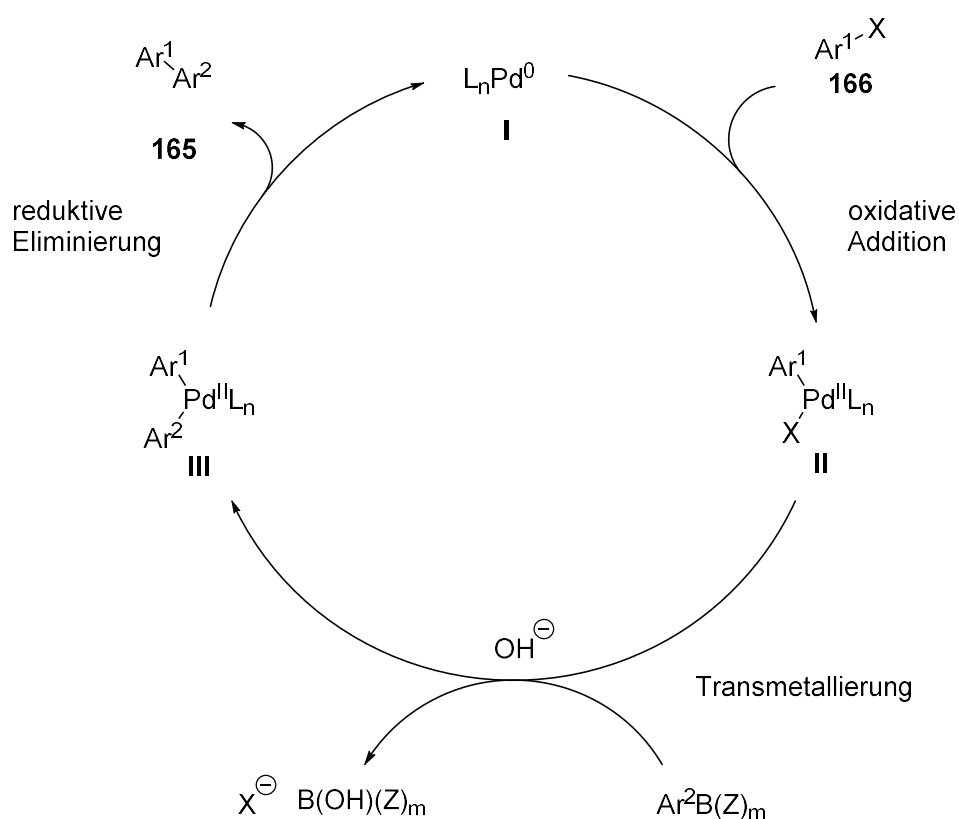
Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurde eine große Anzahl unterschiedlicher Kreuzkupplungsreaktionen beschrieben. Zu den wichtigsten Vertretern dieser Reaktionsklasse gehören die Suzuki-,<sup>[121, 133]</sup> die Kumada-,<sup>[134]</sup> die Negishi-,<sup>[135]</sup> die Stille-,<sup>[136]</sup> und die Sonogashira-Kupplung.<sup>[137]</sup> Auf zwei dieser Reaktionen soll im Weiteren näher eingegangen werden und ihr Mechanismus sowie einige Anwendungsbeispiele erläutert werden.

#### 4.1.2. Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung (auch Suzuki-Reaktion) zählt ohne Zweifel zu einem der bedeutendsten Vertretern der Kreuzkupplungsreaktionen. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass sie die Kupplung zwischen Boronsäuren und Organohaliden unter Verwendung von  $\text{Pd}^0$  als katalysierende Spezies ermöglicht. Sie wurde 1970 erstmals von SUZUKI beschrieben und findet heute Anwendung in der Synthese von Polyolefinen, Styrenen oder substituierten Biphenylen.<sup>[121, 138]</sup> Besonders die Verwendung von Organoboronverbindungen als Kupplungspartner ist gegenüber Organometallverbindungen favorisiert. Nicht nur Handhabung und Lagerung sind deutlich unproblematischer, zudem handelt es sich bei den Verbindungen um günstige und meist nicht toxische Verbindungen, die leicht zu synthetisieren sind. Auch die große Toleranz im Bezug auf funktionelle Gruppen der Substrate ist ein gravierender Vorteil der Suzuki-Miyaura-Kupplung.

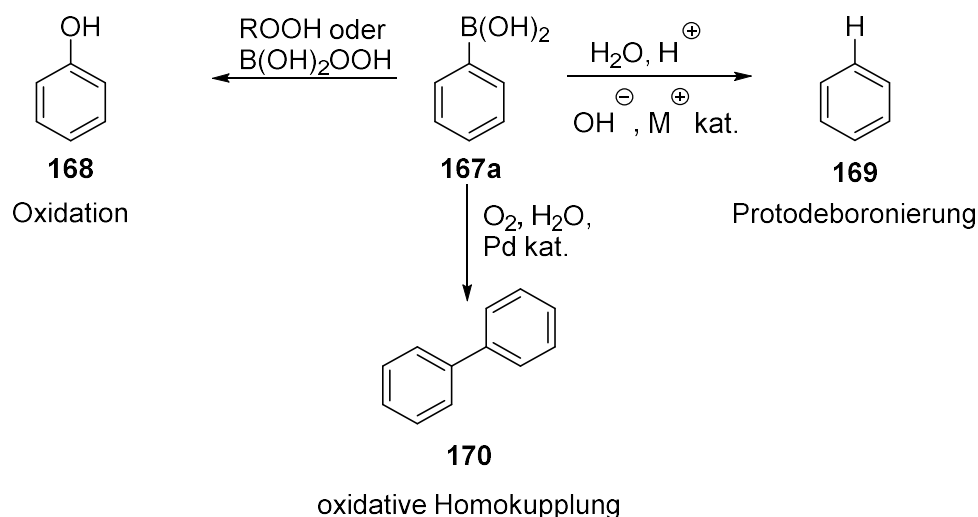
Der Mechanismus der Suzuki-Miyaura-Kupplung kann grob in drei Schritte unterteilt werden,

denen die meisten Kreuzkupplungen folgen. In einem ersten Schritt findet eine oxidative Addition des  $\text{Pd}^0$ -Katalysators **I** an das Halogenid **166** statt, wobei die Organopalladiumspezies **II** gebildet wird. Unter basischen Reaktionsbedingungen findet eine Transmetallierung statt und die Organopalladiumspezies **II** reagiert mit der Organoboronverbindung zur Organopalladiumspezies **III**. Der letzte Schritt im Katalysezyklus, die reduktive Eliminierung, führt zum Kupplungsprodukt **165** und regeneriert den  $\text{Pd}^0$ -Katalysator **I** (Schema 44).



Schema 44: Mechanismus der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.

Trotz allem kann es bei der Suzuki-Kupplung auch zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen, die einen negativen Effekt auf die Ausbeuten haben. Hierzu zählen die Protodeboronierung, die Oxidation der Boronsäure und die palladiumkatalysierte Homokupplung (Schema 45). Die am häufigsten zu beobachtende Nebenreaktion ist die Protodeboronierung, bei der die funktionelle Gruppe der Boronsäure durch ein Proton substituiert wird. Diese Nebenreaktion wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wie z. B. der Wahl der Base, des Lösungsmittels oder der Reaktionstemperatur.<sup>[139]</sup>

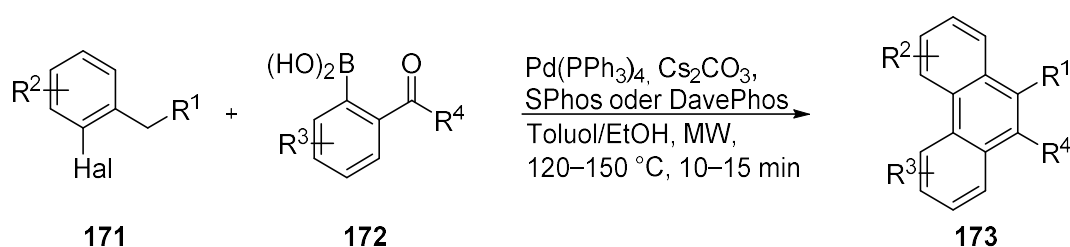


Schema 45: Mögliche Nebenreaktionen der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.

Neben der Variation dieser Reaktionsparameter ist eine weitere Möglichkeit zur Unterdrückung der Protodeboronierung die Verwendung von geschützten Boronsäuren wie z. B. dem Pinakolboronsäureester. Die geringere Reaktivität dieser Verbindungen hemmt die Protodeboronierung. Dies beruht auf der reduzierten Lewisacidität, die eine leichtere Konjugation an das elektronendefiziente Bor erlaubt. Auch Trifluorborate sind dafür bekannt weniger häufig zur Protodeboronierung zu führen. Dies liegt daran, dass sie während des Reaktionsverlaufes relativ langsam in die Boronsäuren überführt werden und so die Konzentration dieser stetig gering gehalten wird.<sup>[140]</sup>

### 4.1.3. Die Suzuki-Aldol-Kupplung

HEO und Mitarbeiter haben 2008 erstmals eine Suzuki-Aldol-Reaktion beschrieben. Bei dieser Reaktionskaskade kommt es zunächst zu einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung gefolgt von einer intramolekularen Aldol-Kondensation. Auf diese Weise gelang es unter Mikrowellenbedingungen Phenanthrenderivate **173** ausgehend von *ortho*-substituierten Arylhalogeniden **171** und *ortho*-Formylboronsäuren **172** in guten bis sehr guten Ausbeuten zu synthetisieren (Schema 46).<sup>[141]</sup>



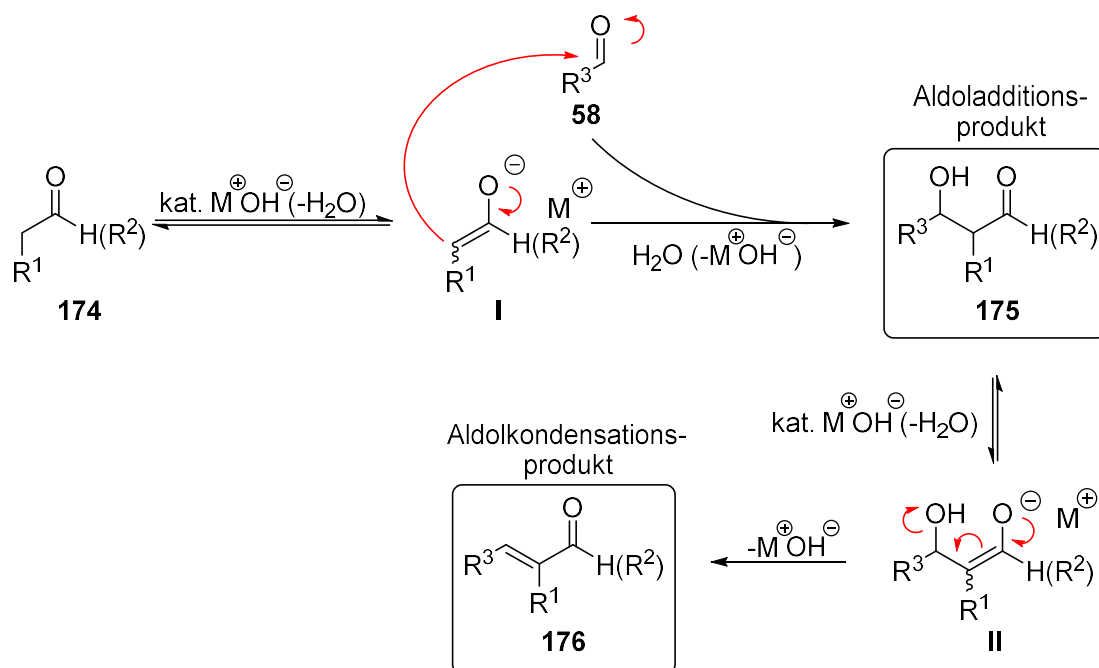
Schema 46: Allgemeines Reaktionsschema der Suzuki-Aldol-Reaktion nach HEO.

Die Reaktionssequenz verläuft dabei zunächst über eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung, bei der das entsprechende Biaryl gebildet wird (vgl. Abs. 4.1.2). Die anschließende (intramolekulare) Aldol-Kondensation soll folgend kurz erläutert werden.

Die Aldol-Kondensation ist eine wichtige Reaktion in der organischen Chemie, die es ebenfalls erlaubt neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu knüpfen. Die Reaktion kann sowohl säuren- als auch basenkatalysiert ablaufen und umfasst Aldehyde sowie Ketone als Ausgangsmaterialien. Dabei agiert eine Carbonylverbindung als Nucleophil während die zweite Carbonylverbindung als Elektrophil fungiert. Unter Wasserabspaltung führt dies zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen.

Der Reaktionsverlauf folgt zunächst dem einer Aldoladdition, in deren Folge es unter dem Einsatz der entsprechenden Substrate und den richtigen Reaktionsparametern zur Bildung des Kondensationsproduktes kommt. Die Kondensation kann meist realisiert werden, wenn das Enolat I nur anteilig im Gleichgewicht gebildet wird. In diesem Fall kommt es zunächst zur erwähnten Aldoladdition unter Ausbildung des Additionsproduktes **175**. Im Anschluss unterliegt dieses einer E1<sub>cb</sub>-Eliminierung, wobei das Aldol **175** in einer Gleichgewichtsreaktion

zunächst das Enolat **I** bildet, das unter Abspaltung von MOH (M = Na oder K) das Aldolkondensationsprodukt **176** bildet (Schema 74).<sup>[142]</sup>



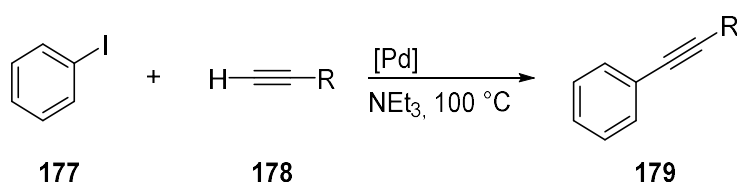
Schema 47: Mechanismus der basenkatalysierten Aldolkondensation; M = Na, K.

Neben dem Einsatz in der von HEO beschriebenen Suzuki-Aldol-Reaktion findet man die Aldolkondensation z. B. auch in der Robinson-Anellierung wieder. Ein weiterer wichtiger Einsatz ist die Synthese des Wieland-Miescher-Ketons, ein wichtiges Synthon, dass bei der Synthese von mehr als 50 Naturstoffen zum Einsatz kommt.<sup>[143]</sup>



#### 4.1.4. Die Sonogashira-Hagihara-Kreuzkupplung

Die Arbeitsgruppen von CASSAR und HECK haben während ihrer Studien zu Kreuzkupplungsreaktionen die Reaktion zwischen Aryl- oder Vinylhalogeniden und terminalen Alkinen beschrieben. Bei hohen Temperaturen konnten unter der Verwendung eines Palladiumkatalysators und Triethylamin als Lösungsmittel verschiedene Alkine synthetisiert werden (Schema 48).<sup>[129a, 131h, 144]</sup>



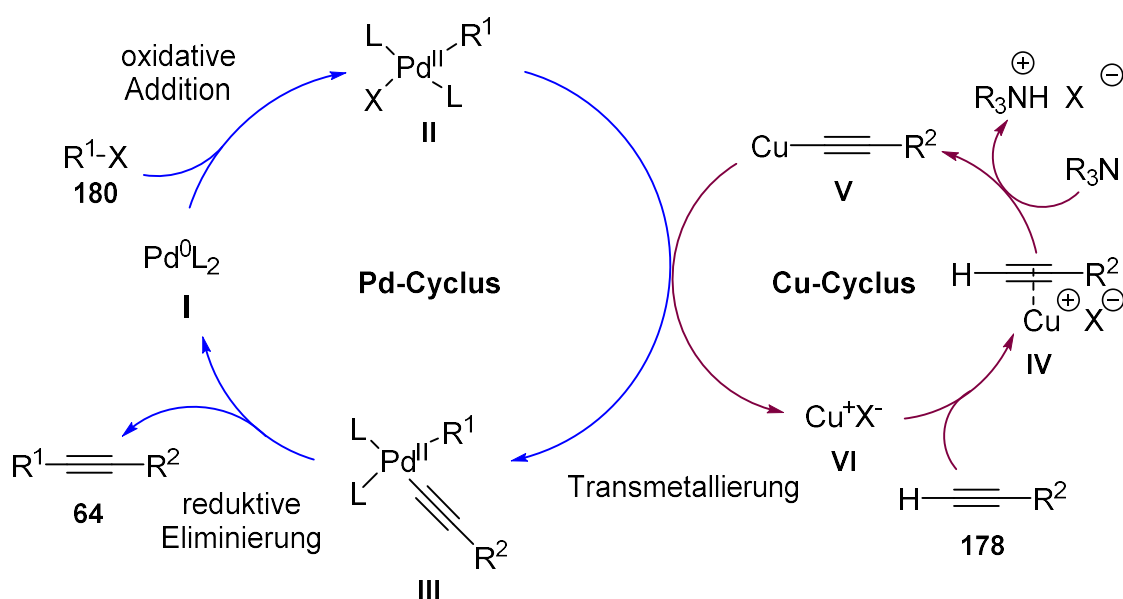
Schema 48: Palladiumkatalysierte Synthese von Arylacetylenen nach HECK.

Dabei konnte beobachtet werden, dass eine gesteigerte Reaktivität der Halogenide bei der oxidativen Addition einen positiven Effekt auf den gesamten Reaktionsverlauf hat. Aus diesem Grund werden Iodide als bessere Substrate im Vergleich zu Bromiden oder Chloriden beschrieben. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass Phenylacetylene eine deutlich höhere Reaktivität zeigen als Alkylacetylene.<sup>[131h]</sup>

SONOGASHIRA und Mitarbeiter haben 1975 eine auf diesen Resultaten basierende Reaktion beschrieben, die bei der Verwendung von Kupfer(I)-Salzen als Co-Katalysator unter milden Reaktionsbedingungen zu gleichartigen Produkten in guten Ausbeuten führt.<sup>[129a, 137b, 137c, 144-145]</sup> Dies macht die Sonogashira-Kupplung zu einer extrem wertvollen Reaktion in der organischen Chemie, besonders für die Alkinylierung von Aryl- und Alkenylhalogeniden.

Aufgrund der Interaktion von zwei Metallspezies konnte der genaue Mechanismus noch nicht eindeutig nachgewiesen werden.<sup>[144-145]</sup> Während der Katalysezyklus des Palladiums (Schema 49, blau) den für Kreuzkupplungen bekannten Schritten oxidative Addition, Transmetallierung und reduktive Eliminierung folgt, ist die Rolle des Kupfersalzes noch nicht vollkommen aufgeklärt.<sup>[137a]</sup> Es wird allgemein angenommen, dass ausgehend von der aktiven Pd<sup>0</sup> Spezies **I** eine oxidative Addition mit den entsprechenden Aryl- oder Vinylhalogeniden **180** stattfindet und das Intermediat **II** gebildet wird. Dieser Komplex reagiert in einer Transmetallierung mit

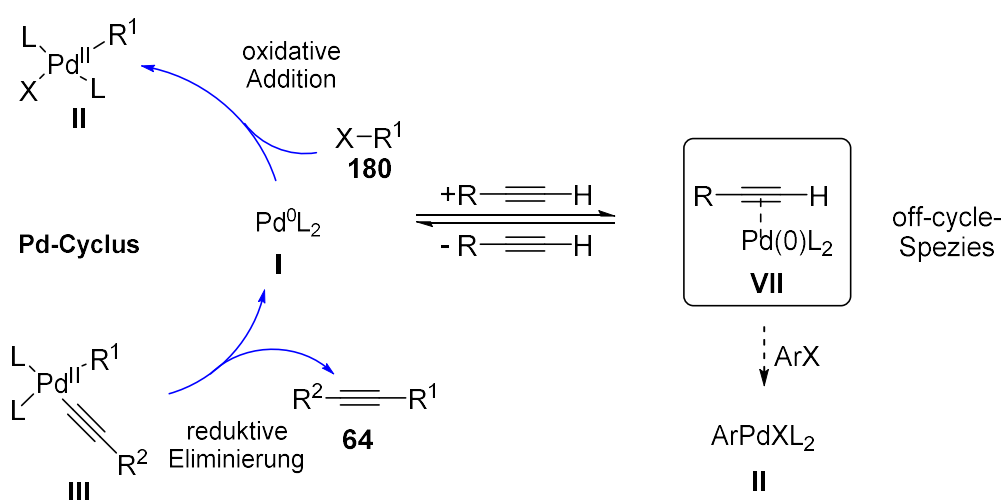
dem Kupferacetylid **V**, das im Kupfercyclus (Schema 49, rot) gebildet wird, und formt so den Palladiumkomplex **III**, in dem die beiden Liganden *trans* zueinander stehen. Nach einer *trans-cis*-Isomerisierung kommt es im letzten Schritt zu einer reduktiven Eliminierung, wodurch das Produkt **64** gebildet sowie der Palladiumkatalysator **I** regeneriert wird. Für den Kupfercyclus wird angenommen, dass es zur Ausbildung des  $\pi$ -Alkin Komplexes **IV** kommt, wodurch das terminale Proton des Alkins acider wird. Dieses reagiert mit dem Amin und bildet das Kupferacetylid **V**, welches an den Palladiumcyclus abgegeben wird, wobei das Kupfersalz **VI** regeneriert wird.<sup>[137c, 144-145]</sup>



Schema 49: Katalysezyclus für Pd/Cu-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von  $sp^2$ -Halogeniden mit terminalen Alkinen.

Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt wird dabei allgemein die oxidative Addition des Halogenids **180** betrachtet, jedoch lassen neuere Untersuchungen einen weit komplexeren Verlauf annehmen.<sup>[137a, 137c, 144, 146]</sup> So konnten HE und BARBOSA nachweisen, dass in einigen Fällen die Transmetallierung der Kupferspezies **V** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Dies trifft zu, wenn keine elektronenreichen Bromide, Arylchloride oder Alkine in hohen Konzentrationen eingesetzt werden.<sup>[145, 147]</sup> Neben den Substraten spielen auch andere Reaktionsbedingungen einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. So führt eine hohe Konzentration des Alkins zu einer Verlangsamung der Reaktion. Dies liegt an der Koordination des Alkins an die aktive Katalysatorspezies **I**, wodurch es zur Bildung des Komplexes **II**

kommt (Schema 50).<sup>[147a, 148]</sup> Mit steigender Konzentration des Alkins wird die *off-cycle* Metallspezies **VII** vermehrt gebildet und die effektive Konzentration der aktiven Katalysatorspezies reduziert sich. Als Resultat ist eine Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit zu beobachten. Die Lage des Gleichgewichtes ist dabei auch von der Stabilität der Metallspezies **VII** abhängig. Elektronenarme Alkine können den elektronenreichen  $\text{Pd}^0\text{L}_2$ -Komplex dabei besser stabilisieren als elektronenreiche Alkine.<sup>[148]</sup>



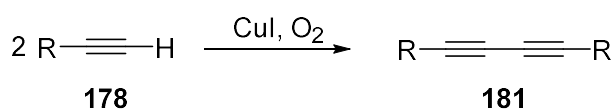
Schema 50: Ausschnitt des Pd-Cyclus (vgl. Schema 49) und Bildung der katalytisch inaktiven *off-cycle*-Spezies.

Zwar ist durch die Verwendung eines Kupfersalzes als Co-Katalysator eine Reaktion bei mildereren Reaktionsbedingungen aufgrund der erhöhten Reaktivität möglich, doch kann es dadurch auch vermehrt zu Nebenreaktionen kommen. Durch die Anwesenheit des Kupfers kann es im Reaktionsgemisch zur Bildung von Alkin-Dimeren **181** kommen. Diese Nebenreaktion der kupferkatalysierten Sonogashira-Hagihara-Kupplung ist als Glaser-Kupplung bekannt (Schema 51, oben).<sup>[144]</sup> Besonders bei elektronenreichen Arylhalogeniden, die eine geringere Reaktivität besitzen, kann dies häufig beobachtet werden und resultiert in niedrigen Ausbeuten.<sup>[149]</sup> Eine Reaktionsführung unter Schutzgasatmosphäre sowie eine geringe Konzentration des Alkins kann die Bildung von Dimeren allerdings weitestgehend unterdrücken. Um die Konzentration möglichst gering zu halten, wird dabei das Alkin oft mittels einer Spritzenpumpe dem Reaktionsgemisch zugeführt. Eine weitere Nebenreaktion, die unter oxidativen Bedingungen auftritt, ist die palladiumkatalysierte Homokupplung

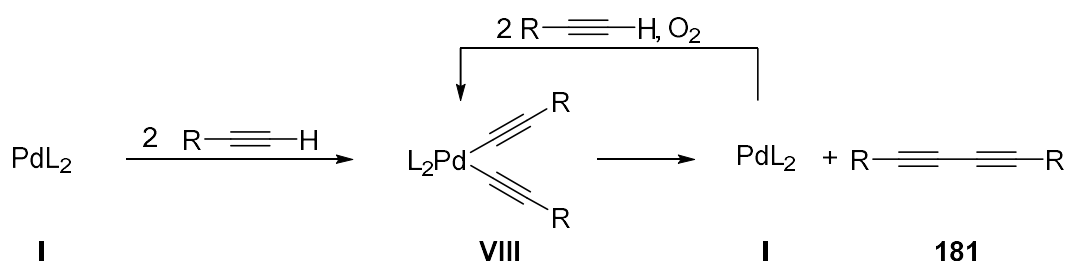
zwischen den Alkinen (Schema 51, unten).<sup>[137c, 150]</sup>

Aufgrund der möglichen Nebenreaktionen und der unterschiedlichen Ausgangsmaterialien, die eingesetzt werden können, wurden inzwischen diverse Reaktionsbedingungen beschrieben, die meist an die Arylhalogenide angepasst werden müssen.<sup>[151]</sup>

#### 1. Glaser-Kupplung



#### 2. Palladiumkatalysierte Homokupplung



Schema 51: Bekannte Nebenreaktionen der Sonogashira-Hagihara-Kreuzkupplung.

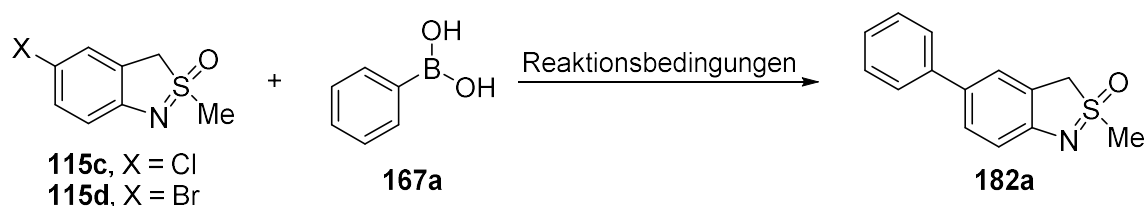
Trotz der Probleme, die Kreuzkupplungsreaktionen mit sich bringen können, überwiegen in aller Regel die Vorteile, die eine schnelle und einfache Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfung mit sich bringt. Sie haben das Konzept der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung grundlegend revolutioniert und sind aus der heutigen Welt eines organischen Chemikers nicht mehr wegzudenken. Auch wenn die Sonogashira-Hagihara-Kupplung nicht mit einem Nobel-Preis geehrt wurde, genießt auch diese Reaktion aufgrund ihrer hohen Praktikabilität zum Aufbau komplexer Strukturen eine besondere Stellung in der heutigen Synthesechemie.<sup>[151]</sup>

### 4.2. Ergebnisse und Diskussionen

Um die einfache Modifikation der Synthesebausteine **115** unter Beweis zu stellen und um eine mögliche Anwendung in der kombinatorischen Chemie zu belegen, sollten einige der meistgenutzten Kreuzkupplungsreaktionen untersucht werden. Zunächst wurde dabei die Suzuki-Miyaura-Kupplung untersucht, bei der es zu einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfung zwischen einer Boronsäure und einer halogenierten Verbindung kommt (vgl. Abs. 4.1.2). Es sollten dabei sowohl die halogenierten Grundgerüste **115** als auch die synthetisierten Boronsäureester **155** und Organotrifluorborate **157** getestet werden. In einer ersten Studie wurde dafür, ausgehend von den halogenierten Verbindungen **115**, nach geeigneten Reaktionsbedingungen gesucht. Dabei kann auf eine Vielzahl von Literaturvorschriften zurückgegriffen werden. Eine erste Auswahl fiel auf zuvor im Arbeitskreis verwendete Bedingungen<sup>[152]</sup> (Tabelle 4, Eintrag 1) und aufgrund der ebenfalls heterocyclischen Substrate auf Bedingungen, die von ZHOU<sup>[153]</sup> erarbeitet wurden (Tabelle 4, Eintrag 2). Als Modellsubstrate wurden dafür in Analogie zu den beschriebenen Reaktionen das 4-chlorsubstituierte Sulfoximin **115c** und Phenylboronsäure **167** verwendet.

Diese Reaktionsbedingungen führten jedoch zu keinem Umsatz, und es konnten lediglich die Ausgangsmaterialien isoliert werden (Tabelle 4, Eintrag 1 und 2). Aufgrund dessen wurde in weiteren Untersuchungen das bromsubstituierte Edukt **115d** verwendet, da dieses eine höhere Reaktivität aufweist (Tabelle 4, Eintrag 3–6). Zudem wurden weitere Bedingungen, wie sie LI<sup>[154]</sup> und DUGHERA<sup>[155]</sup> beschreiben, erprobt (Tabelle 4, Eintrag 3 und 5). Dabei zeigte sich, dass bei der Kombination von Pd(OAc)<sub>2</sub> und XPhos als Katalysator/Liganden-Kombination in zwei Fällen moderate Ausbeuten von 55% und 56% erzielt werden konnten (Tabelle 4, Eintrag 5 und 6). Eine Aufreinigung des Produktes war zu diesem Zeitpunkt allerdings aufgrund der ähnlichen Polarität des Eduktes **115d** und des Produktes **182a** noch nicht möglich. Darum sollten die Reaktionsbedingungen soweit optimiert werden, dass es zu einem vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials **115d** kommt.

Tabelle 4: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung unter Anwendung verschiedener Reaktionsbedingungen.



Eintrag	X	Katalysator	Base	Ligand	Lösungsmittel	Temp.	Zeit	Ausbeute
1 <sup>a</sup>	Cl	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	MeCN	110 °C	12 h	--
2 <sup>b</sup>	Cl	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CsOH	XPhos	<i>n</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	RT	12 h	--
3 <sup>c</sup>	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DABCO	DMF	50 °C	12 h	--
4 <sup>a</sup>	Br	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	MeCN	110 °C	12 h	--
5 <sup>d</sup>	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CsF	SPhos	DME	80 °C	16 h	56%
6 <sup>b</sup>	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CsOH	XPhos	<i>n</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	RT	16 h	55%

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115c** oder **115d** (0.25 mmol), Phenylboronsäure (**167a**, 0.30 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.0 Mol-%) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.38 mmol), in MeCN (3.0 mL) bei angegebener Temperatur und Zeit;

<sup>b</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115c** oder **115d** (0.25 mmol), Phenylboronsäure (**167a**, 0.30 mmol), CsOH·H<sub>2</sub>O (0.44 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.0 Mol-%), XPhos (2.4 Mol-%) in H<sub>2</sub>O (0.35 mL) und *n*-BuOH (1.4 mL) bei angegebener Temperatur und Zeit; <sup>c</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115d** (0.25 mmol), Phenylboronsäure (**167a**, 0.35 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.0 Mol-%), DABCO (6.0 Mol-%) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.75 mmol) in DMF (3.0 mL) bei angegebener Temperatur und Zeit; <sup>d</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115d** (0.25 mmol), Phenylboronsäure (**167a**, 0.30 mmol), CsF (0.30 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 Mol-%) und SPhos (40 Mol-%) in DME (2.0 mL) bei angegebener Temperatur und Zeit;

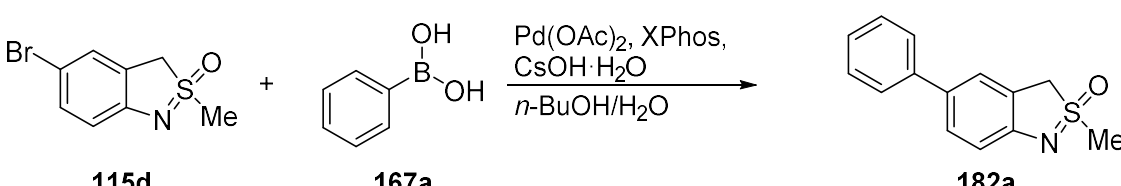
Für diese Optimierung wurden aufgrund der mildereren Reaktionsbedingungen die von Li beschriebenen Reaktionsparameter verwendet (Tabelle 4, Eintrag 6). Diese sollten im Hinblick auf Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Katalysatorbeladung optimiert werden (Tabelle 5).

Es konnte gezeigt werden, dass eine längere Reaktionszeit von 48 h eine deutliche Ausbeutesteigerung von 55% auf 94% mit sich brachte, eine weitere Verlängerung jedoch zu keiner weiteren Verbesserung führte (Tabelle 5, Eintrag 1–3). Auch eine höhere Reaktionstemperatur konnte die Ausbeute steigern. Es konnte beobachtet werden, dass eine Temperatur von 50 °C zwar noch gute Ausbeuten liefert (80%, Tabelle 5, Eintrag 4), jedoch eine Temperatur von 70 °C zum Ablauf von Nebenreaktionen oder zur Zersetzung führt, was

am hohen Umsatz im Vergleich zur Ausbeute zu erkennen ist (Tabelle 5, Eintrag 5). Auch die Katalysatorkonzentration verhält sich proportional zur Ausbeute, jedoch scheint der Anstieg der Ausbeute ab einer Katalysatormenge von 4.0 Mol-% zu stagnieren (Tabelle 5, Eintrag 1 und 6–8).

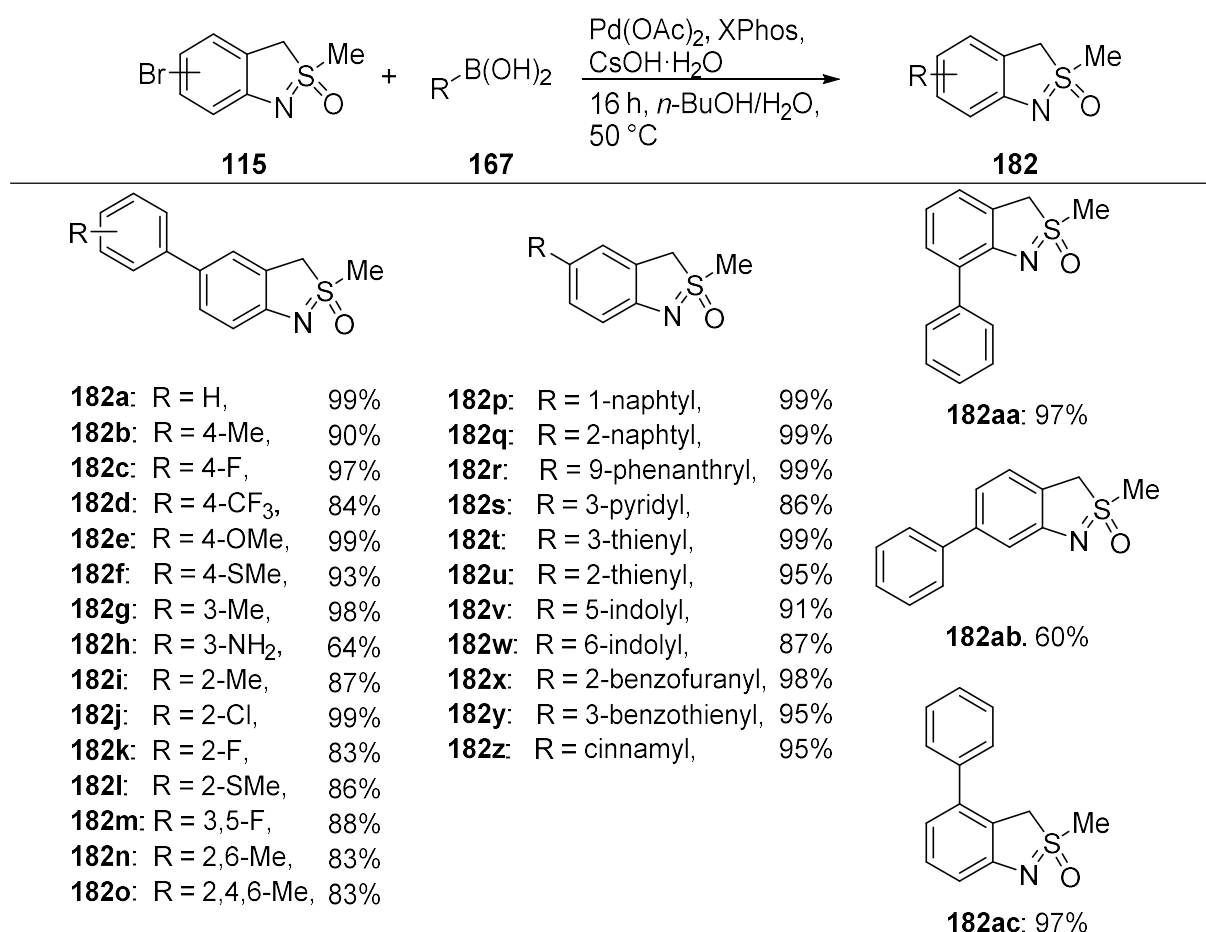
Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen sollten im Anschluss kombinierte Reaktionsbedingungen erprobt werden. Dabei wurde eine Katalysatorkonzentration von 4.0 Mol-% und eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h konnte unter diesen Bedingungen bereits ein vollständiger Umsatz beobachtet werden und das Produkt mit einer sehr guten Ausbeute von 98% isoliert werden (Tabelle 5, Eintrag 9).

Tabelle 5: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.<sup>a</sup>

					
Eintrag	Katalysator/Ligand [Mol-%]	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	Umsatz [%]
1	2.0/2.4	RT	16	55	56
2	2.0/2.4	RT	48	94	94
3	2.0/2.4	RT	72	92	93
4	2.0/2.4	50 °C	16	80	80
5	2.0/2.4	70 °C	16	41	95
6	1.0/1.2	RT	16	55	57
7	4.0/4.8	RT	16	80	80
8	5.0/6.0	RT	16	82	84
9	4.0/4.8	50	16	98	100

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115d** (0.25 mmol), Phenylboronsäure (**167a**, 0.30 mmol), CsOH·H<sub>2</sub>O (0.44 mmol), und Katalysator/Ligand wie angegeben in H<sub>2</sub>O (0.35 mL) und *n*-BuOH (1.4 mL) bei der angegebenen Temperatur für die entsprechende Zeit.

Unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen sollte nun die allgemeine Gültigkeit der Reaktionsparameter, sowie der Einfluss von verschiedenen Substituenten untersucht und eine Molekülbibliothek angelegt werden. Dafür wurden sowohl verschiedene Boronsäuren, als auch unterschiedlich substituierte Sulfoximinbausteine verwendet (Schema 52). Dabei konnten gute bis sehr gute Ausbeuten im Bereich von 83% bis 99% erzielt werden. Nur 2-Aminophenylboronsäure lieferte das entsprechenden Produkte **182h** lediglich in einer moderaten Ausbeute von 64%. Dies kann auf die Reaktivität der Aminogruppe zurückgeführt werden. Auch das 5-bromsubstituierte Sulfoximin **115q** lieferte mit 60% im Vergleich zu den anderen Ausgangsmaterialien deutlich schlechtere Ausbeuten.



<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115** (0.25 mmol), Boronsäure **167** (0.30 mmol), CsOH·H<sub>2</sub>O (0.44 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.0 Mol-%), XPhos (4.8 Mol-%) in H<sub>2</sub>O (0.35 mL) und *n*-BuOH (1.4 mL) für 16 h bei 50 °C.

Schema 52: Synthese verschiedener Verbindungen **182** unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen.<sup>a</sup>



Insgesamt konnte allerdings gezeigt werden, dass die optimierten Reaktionsbedingungen für eine Vielzahl von Substraten Gültigkeit besitzen. Es werden substituierte Phenylboronsäuren unabhängig von den Substituenten sowie sterischen Effekten toleriert und die entsprechenden Produkte in guten Ausbeuten erhalten (vgl. **182a–182o**). Auch heterocyclische Boronsäuren (vgl. **182s–182y**) sowie polyclische Boronsäuren konnten in guten Ausbeuten an das Grundgerüst gekuppelt werden (vgl. **182p**, **182q**, **182r** und **182v–182y**). Erfreulicherweise konnte auch das Kupplungsprodukt **182z** ausgehend von einer allylische Boronsäure in sehr guten Ausbeuten von 95% synthetisiert werden (Schema 52).

Nach dem erfolgreichen Einsatz von Arylhalogeniden **115d**, **115l**, **115p** und **155q** in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung sollten auch die bereits synthetisierten Boronsäureester **155** und Trifluorborate **157** in einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum Einsatz kommen. Von Interesse bei diesem Vorhaben war die Untersuchung, ob ein Einsatz dieser in Kupplungsreaktionen möglich ist, sodass auf die Optimierung der Reaktionsbedingungen sowie die Synthese einer Molekülbibliothek verzichtet wurde. Der erfolgreiche Einsatz der Borderivate würde es erlauben, diese in der kombinatorischen Chemie einzusetzen und mit einer Vielzahl von Arylhalogeniden zu kuppeln. Für dieses Projekt wurde auf die zuvor optimierten Reaktionsbedingungen zurückgegriffen, bei denen Pd(OAc)<sub>2</sub> und XPhos als Katalysator und Ligand eingesetzt wurden. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der Borderivate wurde im Gegensatz zu den zuvor durchgeführten Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen nicht das Arylhalogenid, sondern die entsprechende Borspezies als limitierendes Reagenz verwendet (Tabelle 6).

Insgesamt konnten trotz fehlender Optimierung gute Ausbeuten von bis zu 87% erzielt werden (Tabelle 6). Bei der Verwendung der Verbindungen **155c** und **155b** als Ausgangsmaterial wurde neben den Produkten **182ab** bzw. **182a** auch das Dehydroborilierungsprodukt **155a** in Ausbeuten von 17% respektive 33% erhalten (Tabelle 6, Eintrag 1 und 4). Die Unterdrückung des Nebenproduktes bedarf weiterer Optimierungen der Reaktionsbedingungen (vgl. Abs. 4.1.2), wurde allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

Es konnte erfolgreich belegt werden, dass auch ein Einsatz der Boronsäureester **155** und Trifluorborate **157** möglich ist.

Tabelle 6: Einsatz der Borderivate **155** und **157** in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.<sup>a</sup>

<p> <b>155</b>: R = Bpin  <b>157</b>: R = BF<sub>3</sub>K         </p>				
Eintrag	Edukt	Produkt	Ausbeute <b>182</b> [%]	Ausbeute <b>155a</b> [%]
1	<b>155c</b> (6-Bpin)	<b>182ab</b>	49	17
2	<b>155b</b> (5-Bpin)	<b>182a</b>	86	--
3	<b>155a</b> (4-Bpin)	<b>182ac</b>	87	--
4	<b>157b</b> (5-BF <sub>3</sub> K)	<b>182a</b>	47	33
5	<b>157a</b> (4-BF <sub>3</sub> K)	<b>182ac</b>	85	--

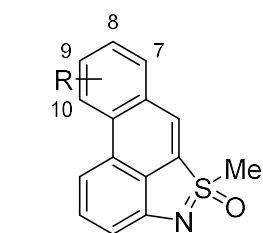
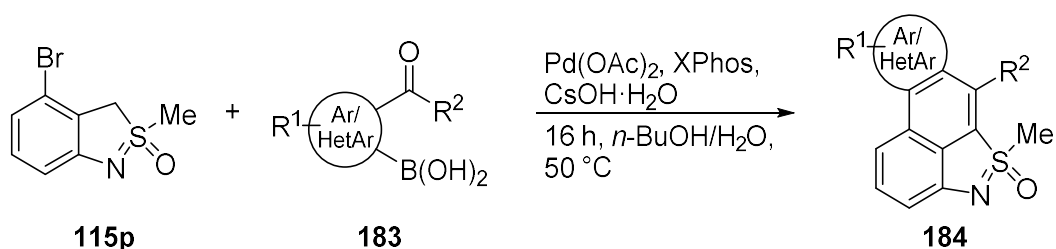
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Borspezies **155** oder **157** (0.25 mmol), Iodbenzol (**177**, 0.30 mmol), CsOH·H<sub>2</sub>O (0.44 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.0 Mol-%), XPhos (4.8 Mol-%) in H<sub>2</sub>O (0.35 mL) und *n*-BuOH (1.4 mL) für 16 h bei 50 °C.

Basierend auf den guten Resultaten und einer Publikation von HEO (vgl. Abs. 4.1.4) sollte auch der Einsatz der Synthesebausteine in einer Suzuki-Aldol-Reaktion untersucht werden. Hierzu wurde 4-Brom-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**) unter den für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung beschriebenen Bedingungen (vgl. Schema 52) mit 2-Formylboronsäure (**183**) umgesetzt (Schema 53).

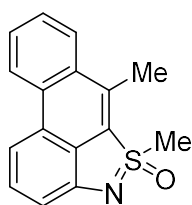
Die Methylengruppe der Synthesebausteine **115p** ist CH-acide, dadurch sollte es zur Ausbildung eines dreigliedrigen Grundgerüsts und einer bisher nicht beschriebenen Substanzklasse kommen. Ohne weitere Optimierung konnte das gewünschte Produkt **184a** in einer Ausbeute von 99% erhalten werden, woraufhin eine weitere Molekülbibliothek synthetisiert wurde, um Limitierungen zu untersuchen (Schema 53).

Aufgrund der begrenzten kommerziellen Verfügbarkeit von substituierten 2-Formylboronsäuren **183** konnte nur eine begrenzte Anzahl verschiedener Substituenten untersucht werden. Es zeigte sich, dass sowohl fluorsubstituierte als auch methoxysubstituierte 2-Formylphenylboronsäuren die entsprechenden Produkte **184a–184g** unabhängig vom Substitutionsmuster in guten bis sehr guten Ausbeuten von 61% bis 99%

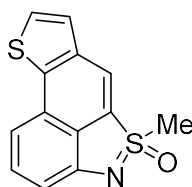
lieferten. Das Produkt **184h**, basierend auf der 4-Chlor-2-formylphenylboronsäure, konnte nur in einer moderaten Ausbeute von 53% isoliert werden. Dies ist wahrscheinlich auf die Reaktivität des Substrates zurückzuführen. Aufgrund des Chlorsubstituenten sind Nebenreaktionen wie z. B. eine Homokupplung zwischen zwei Boronsäuren möglich. Zusätzlich resultiert auch die Verwendung von 2-Acetylphenylboronsäure oder heterocyclischen 2-Formylboronsäuren in den entsprechenden Produkten (**184i–184k**) in guten bis sehr guten Ausbeuten von 83% bis 99% (Schema 53).



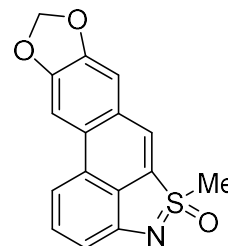
**184a**, R = H, 99%  
**184a**, R = 7-F, 94%  
**184b**, R = 8-F, 99%  
**184c**, R = 9-F, 91%  
**184d**, R = 10-F, 61%  
**184e**, R = 7-OMe, 99%  
**184f**, R = 8-OMe, 96%  
**184g**, R = 9-OMe, 93%  
**184h**, R = 8-Cl, 43%



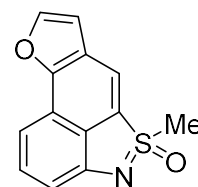
**184i**, 91%



**184k**, 83%



**184j**, 85%



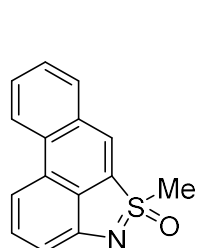
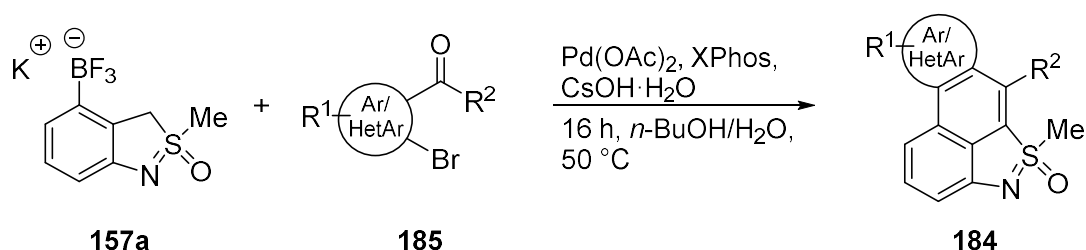
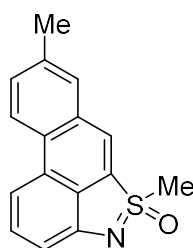
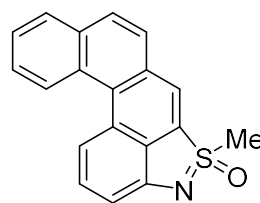
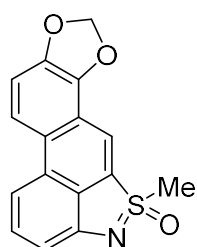
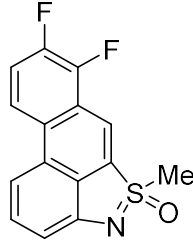
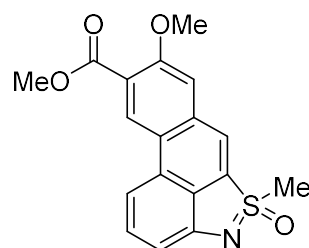
**184l**, 99%

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115p** (0.25 mmol), Boronsäure **183** (0.50 mmol), CsOH·H<sub>2</sub>O (0.44 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.0 Mol-%), XPhos (4.8 Mol-%) in H<sub>2</sub>O (0.35 mL) und *n*-BuOH (1.4 mL) für 16 h bei RT.

Schema 53: Suzuki-Aldol-Reaktion unter Verwendung verschiedener 2-Formylboronsäuren **183**.<sup>a</sup>

Um die limitierte Verfügbarkeit von 2-Formylboronsäuren **183** zu umgehen, als auch um die Produkte **184** kostengünstiger zu erhalten, sollte im weiteren Verlauf auch die Suzuki-Aldol-Reaktion unter der Verwendung des Trifluorborates **157a** und den 2-Brombenzaldehyden **185** untersucht werden (Schema 54). Auch hier wurden wie zuvor die Reaktionsbedingungen ohne

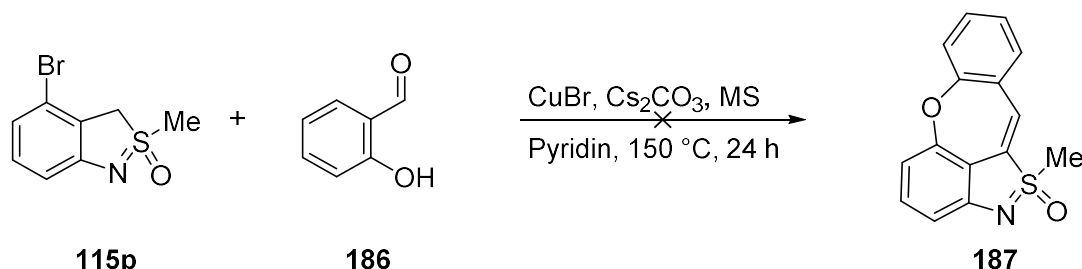
weitere Optimierung übernommen und lediglich die Menge der eingesetzten Boronsäure angehoben. Auch in diesem Fall gelang ein erfolgreicher Einsatz des Trifluorborates **157a**. Die unsubstituierte Verbindung **184a** konnte in einer guten Ausbeute von 79% synthetisiert werden. Die Ausbeute liegt damit lediglich 20% unter der Ausbeute bei Einsatz von Formylphenylboronsäuren und den halogenierten Synthesebausteinen **115p** (Schema 53). Durch die Verwendung des Trifluorborats **157a** kann das Produktspektrum deutlich erweitert werden, da eine Vielzahl von 2-Brombenzaldehyden **185** kommerziell erhältlich ist. Auf diese Weise konnten außerdem komplexere Verbindungen, wie z. B. die Verbindungen **184o** und **184p**, synthetisiert werden. Auch die Synthese von mehrfach substituierten Produkten (**184q** und **184r**) gelang in moderaten bis guten Ausbeuten.

**184a**, 79%**184n**, 69%**184o**, 32%**184p**, 59%**184q**, 69%**184r**, 47%

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Aldehyd **185** (0.25 mmol), Trifluorborat (**157a**, 0.50 mmol), CsOH·H<sub>2</sub>O (0.44 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.0 Mol-%), XPhos (4.8 Mol-%) in H<sub>2</sub>O (0.35 mL) und *n*-BuOH (1.4 mL) für 16 h bei RT.

Schema 54: Suzuki-Aldol-Reaktion unter der Verwendung von Trifluorborat **157a** und 2-Brombenzaldehyden **185**.<sup>a</sup>

Eine ebenfalls von HEO beschriebene kupferkatalysierte Kaskadenreaktion, bei der es erst zu einer Veretherung und im Anschluss zu einer Aldol-Kondensation kommt,<sup>[156]</sup> konnte mit den hier beschriebenen Verbindungen nicht realisiert werden und bedarf weiterer Untersuchungen im Rahmen späterer Forschungen (Schema 55).



Schema 55: Kupferkatalysierte Veretherung-Aldol-Kaskadenreaktion.

Der Einsatz der hergestellten Synthesebausteine **115** sollte in einem weiteren Projekt, der Sonogashira-Hagihara-Kupplungsreaktion, untersucht werden. Seit der erstmaligen Beschreibung dieser Reaktion durch SONOGASHIRA und Mitarbeiter im Jahre 1975<sup>[137b]</sup> wurden verschiedene Reaktionsbedingungen für unterschiedliche Halogenide beschrieben. Dabei unterscheiden sich diese in der Wahl des Katalysators, des Liganden, der Base, sowie der Reaktionstemperatur und der Wahl des Lösungsmittels. In ersten Untersuchungen wurden zwei unterschiedliche Reaktionsbedingungen verwendet. Dabei wurden zum einen Reaktionsbedingungen gewählt, die bereits im Arbeitskreis bei der Kupplung von Alkinen an NH-Sulfoximine zum Einsatz kamen<sup>[157]</sup> und zum anderen eine kupferfreie Variante der Sonogashira-Hagihara-Reaktion.<sup>[158]</sup> Diese von YANG beschriebene Reaktion, die auch als Cassar-Heck-Alkinylierungskupplung<sup>[159]</sup> bekannt ist läuft im Gegensatz zu vielen anderen beschriebenen Reaktionen unter aeroben Bedingungen ab. Für die Reaktion wurden Verbindung **115e** und Trimethylsilylacetylen (**178a**) als Kupplungspartner gewählt (Tabelle 7). Während bei der kupferfreien Variante (Tabelle 7, Eintrag 1) auch nach einer Reaktionszeit von 24 h die Bildung des erwarteten Produktes **188aw** nur in Spuren beobachtet werden konnte, gelang es unter der Verwendung der anderen Reaktionsbedingungen (Tabelle 7, Eintrag 2) das Produkt **188aw** in einer sehr guten Ausbeute von 95% zu erhalten.

Tabelle 7: Sonogashira-Hagihara-Reaktion unter Verschiedenen Reaktionsbedingungen.<sup>a</sup>

$\text{115e} + \text{178a} \xrightarrow{\text{Reaktionsbedingungen}} \text{188aw}$

Eintrag	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1 <sup>b</sup>	PdCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/Pyrrolidin	50	24	Spuren
2 <sup>a</sup>	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / CuI	DMF/NEt <sub>3</sub>	50	16	95

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115e** (0.25 mmol), Alkin **178a** (0.30 mmol), PdCl<sub>2</sub> (1.0 Mol-%), in H<sub>2</sub>O (0.30 mL) und Pyrrolidin (0.10 mL) für 24 h bei 50 °C; <sup>b</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115e** (0.25 mmol), Alkin **178a** (0.50 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.0 Mol-%) und CuI (8.0 Mol-%) in NEt<sub>3</sub> (0.25 mL) und DMF (0.63 mL) für 16 h bei 50 °C.

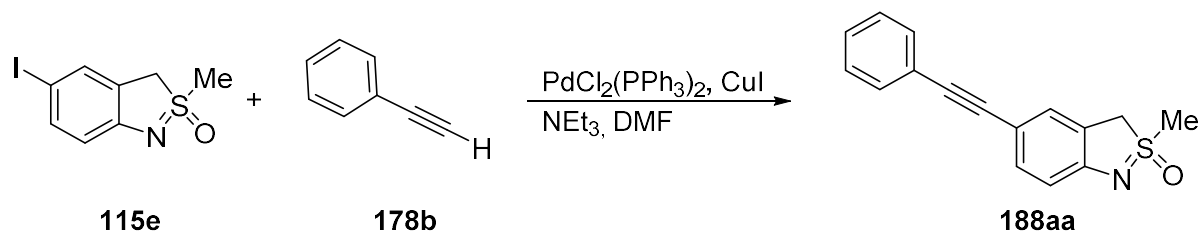
Motiviert durch die guten Ergebnisse und die Tatsache, dass diese Reaktionsbedingungen sich schon beim Einsatz von Sulfoximinen bewährt haben, wurde davon abgesehen, weitere Reaktionsbedingungen zu untersuchen. Es wurde sich darauf konzentriert, die schon gute Ausbeute von 95% weiter zu steigern und die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Dabei wurde der Fokus darauf gelegt, die Reaktionsbedingungen möglichst mild zu gestalten und die Katalysatorkonzentration soweit wie möglich zu reduzieren. Für weitere Optimierungsreaktionen wurde jedoch aufgrund seiner Verfügbarkeit Phenylacetylen (**178b**) anstelle von Trimethylsilylacetylen (**178a**) verwendet.

Es wurden sowohl die Reaktionstemperatur als auch die Katalysatorkonzentration variiert und die Ausbeute im Verhältnis zur Reaktionszeit bestimmt. Zunächst wurde eine Konzentration von 3.0 Mol-% gewählt und die Reaktion sowohl bei einer Temperatur von 50 °C als auch bei Raumtemperatur durchgeführt (Tabelle 8, Eintrag 1–6). Es konnte beobachtet werden, dass sowohl bei einer Temperatur von 50 °C als auch bei Raumtemperatur die Reaktion nach 2 h abgeschlossen war und das Produkt **188aa** in vergleichbaren Ausbeuten von 94% und 99% isoliert werden konnte (Tabelle 8, Eintrag 2 und 5). Der geringe Ausbeutenunterschied kann dabei durch die Aufarbeitung entstanden sein oder auf Nebenreaktionen, die bei höheren Temperaturen bevorzugt ablaufen, zurückzuführen sein. Eine mögliche Nebenreaktion ist die

Glaser-Kupplung (vgl. Abs. 4.1.4).

Im Anschluss wurde die Reaktion bei identischen Temperaturen (50 °C und RT) bei einer Katalysatorkonzentration von 1.0 Mol-% wiederholt (Tabelle 8, Eintrag 7–12).

Tabelle 8: Optimierung der Reaktionsbedingungen.<sup>a</sup>



Eintrag	Katalysator [Mol-%]	Zeit [h]	Temp. [°C]	Ausbeute [%]
1	3.0	1	50	13
2	3.0	2	50	94
3	3.0	16	50	95
4	3.0	1	RT	88
5	3.0	2	RT	99
6	3.0	16	RT	96
7 <sup>b</sup>	1.0	1	50	6
8 <sup>b</sup>	1.0	2	50	98
9 <sup>b</sup>	1.0	16	50	96
10 <sup>b</sup>	1.0	2	RT	--
11 <sup>b</sup>	1.0	6	RT	--
12 <sup>b</sup>	1.0	16	RT	99

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115e** (0.25 mmol), Alkin **178b** (0.50 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> wie angegeben, CuI (8.0 Mol-%) in NEt<sub>3</sub> (0.25 mL) und DMF (0.63 mL) bei angegebener Temperatur und Reaktionszeit; <sup>b</sup> CuI (2.6 Mol-%).

Dabei war zu beobachten, dass bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C eine Katalysatorkonzentration von 1.0 Mol-% ausreichend ist um vergleichbare Ausbeuten zu

erzielen (Tabelle 8, Eintrag 8 und 9). Anders verhielt es sich bei der Durchführung bei Raumtemperatur. Hier konnte nach 6 h Reaktionszeit das Produkt nur in Spuren beobachtet werden und erst nach einer Reaktionszeit von 16 h das Produkt **188aa** in sehr guten Ausbeuten von 99% isoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 10–12).

Abschließend kann gesagt werden, dass die Reaktion unter allen erprobten Reaktionsbedingungen nach spätestens 16 h Reaktionszeit vollständig abgeschlossen war und das Produkt in sehr guten Ausbeuten isoliert werden konnte. Außerdem kann eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet werden, jedoch ist eine variable Initiierungsphase zu beobachten (Abb. 11).

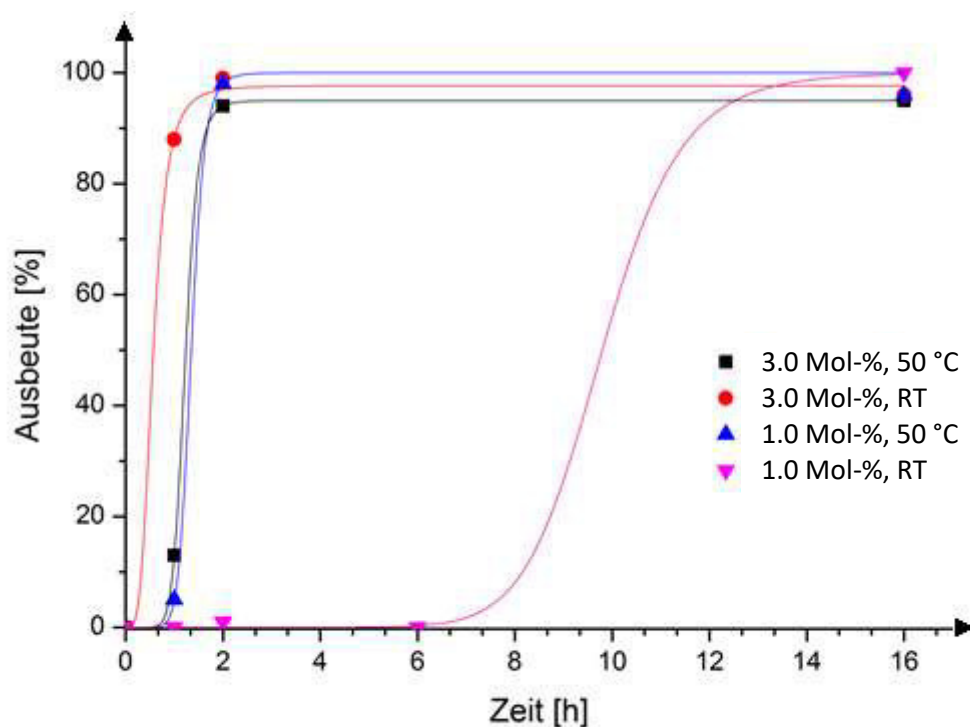


Abbildung 11: Ausbeute im Verhältnis zur Reaktionszeit bei unterschiedlichen Katalysatorbeladungen und Reaktionstemperaturen beziehend auf Tabelle 8.

Da für die Synthese der Molekülbibliothek möglichst milde Reaktionsbedingungen gesucht wurden, um auch temperaturempfindlichere Alkine verwenden zu können und Nebenreaktionen wie z. B. die Glaser-Kupplung bestmöglich zu unterdrücken, sollten Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur ausgewählt werden. Dabei konnte auf



Bedingungen mit nur 1.0 Mol-% Katalysator und einer Reaktionszeit von 16 h (Tabelle 8, Eintrag 12) oder 3.0 Mol-% Katalysatorkonzentration bei einer Reaktionszeit von 2 h zurückgegriffen werden (Tabelle 8, Eintrag 5). Beide Reaktionsbedingungen lieferten bei sehr milden Reaktionsbedingungen das Produkt **188a** in ausgezeichneten Ausbeuten von 99%.

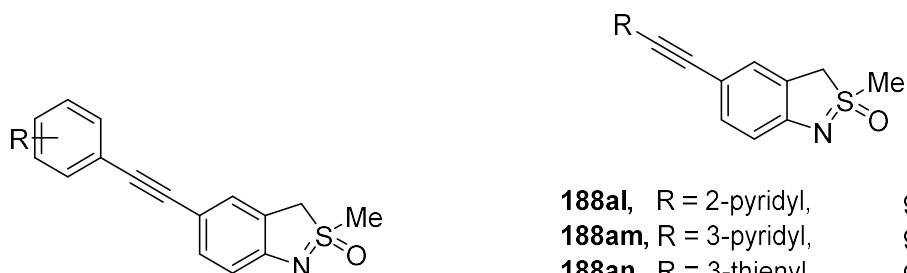
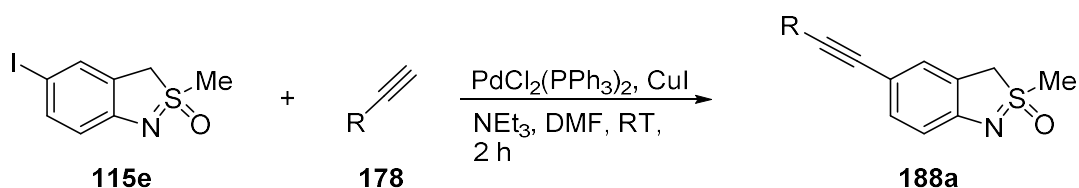
Aus praktikablen Gründen sollten im weiteren Verlauf die Reaktionsbedingungen mit 3.0 Mol-% Katalysator bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 2 h verwendet werden. Sie erlauben bei einer geringen Katalysatorkonzentration und milden Reaktionsbedingungen einen schnellen Reaktionsverlauf, was besonders beim Einsatz von thermisch instabilen Alkinen einen Vorteil mit sich bringt.

Nach der erfolgreichen Optimierung der Reaktionsbedingungen sollten anschließend verschiedene Alkine an das heterocyclische Grundgerüst gekuppelt werden, um die allgemeine Gültigkeit der Reaktionsbedingungen zu belegen. Außerdem sollten auf diese Weise verschiedene Einflüsse der Substituenten sowie des Substitutionsmusters im Hinblick auf die Ausbeute untersucht werden.

Dazu sollten zunächst verschiedene Alkine an das Arylhalogenid **115e** unter den optimierten Reaktionsbedingungen gekuppelt werden.

Aufgrund der besseren Reaktivität wurden zunächst unterschiedlich substituierte Phenylacetylene eingesetzt (Schema 56, **188aa–188ak**). Dabei war zu beobachten, dass das Substitutionsmuster kaum einen Einfluss auf die Ausbeute hat. Sowohl *ortho*-, *meta*-, als auch *para*-substituiertes Methoxyphenylacetylen lieferte vergleichbare Ausbeuten zwischen 92% und 99%. Auch der sterische Anspruch hatte nur einen sehr geringen Einfluss auf die Ausbeute. Es gelang das Arylhalogenid **115e** mit Mesitylacetylen in einer immer noch sehr guten Ausbeute von 92% in das Produkt **188ak** umzusetzen. Im Gegensatz zu dem Substitutionsmuster ist der Einfluss der Substituenten deutlich zu erkennen. Bei der Verwendung von halogensubstituierten Phenylacetylenen ist ein Einbruch der Ausbeuten auf 76% bis 87% zu beobachten. Dieser Effekt kann darauf zurückzuführen sein, dass das Palladium in die Halogen-Kohlenstoff-Bindung insertiert und so nicht mehr am eigentlichen Katalysezyklus teilnehmen kann (Schema 56, **188ab** und **188ag**). Die schlechteste Ausbeute wurde bei der Verwendung von 2-Formylphenylacetylen erhalten (38%). Der Einfluss von Carbonylverbindungen auf die Sonogashira-Kupplung ist in der Literatur mehrfach beschrieben. BJØRSVIK und Mitarbeiter haben dazu verschiedene DFT-Berechnungen

durchgeführt und konnten dabei eine Systematik beobachten.<sup>[160]</sup> Bei der Berechnung der Elektronendichteverteilung der Alkine fiel auf, dass Alkine, bei denen die höchste Elektronendichte nicht im Bereich der Dreifachbindung liegt, vermehrt schlechtere Reaktionsergebnisse liefern oder gar keiner Reaktion unterliegen. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass die Dreifachbindung der Alkine nicht leicht genug an das Kupfer koordiniert (vgl. Abs. 4.1.4). Stattdessen koordiniert das Kupfer an die Position der höchsten Elektronendichte und blockiert so den Kupfer-Katalysezyklus.<sup>[147a]</sup>



**188aa**, R = H, 99%  
**188ab**, R = 4-Br, 87%  
**188ac**, R = 4-F, 79%  
**188ad**, R = 4-CF<sub>3</sub>, 94%  
**188ae**, R = 4-OMe, 93%  
**188af**, R = 3-OMe, 92%

**188ag**, R = 3-Cl, 76%  
**188ah**, R = 2-OMe, 99%  
**188ai**, R = 2-CHO, 38%  
**188aj**, R = 2,5-Me, 95%  
**188ak**, R = 2,4,6-Me, 92%

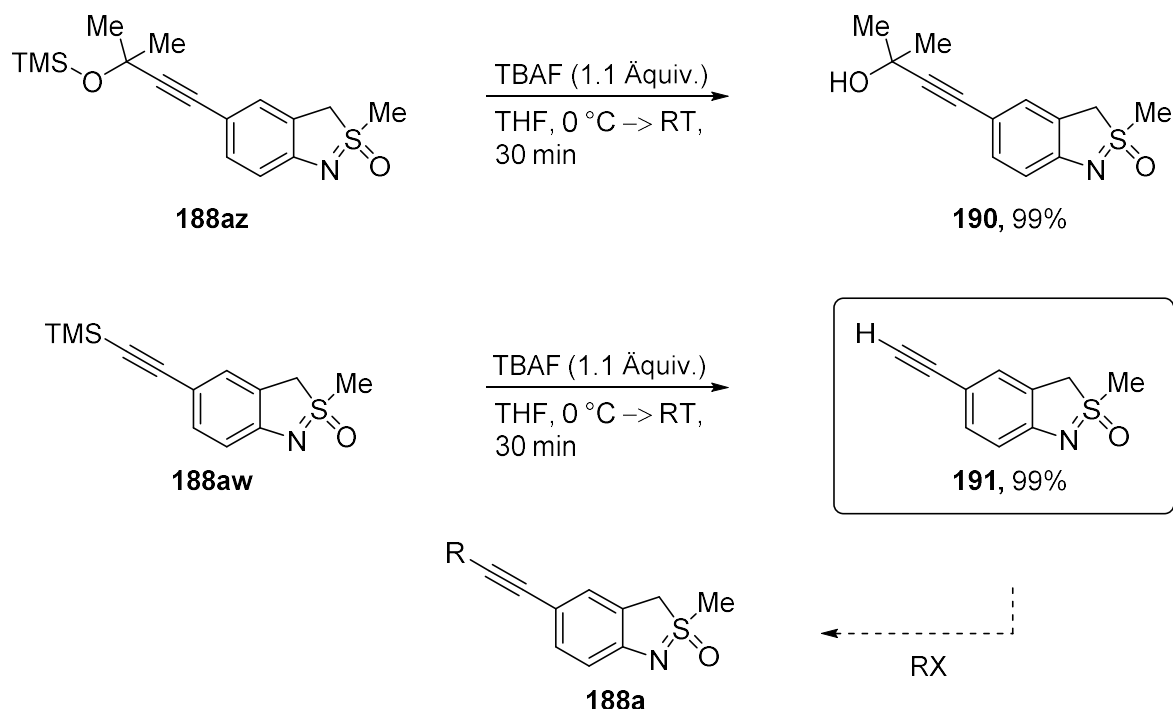
**188al**, R = 2-pyridyl, 99%  
**188am**, R = 3-pyridyl, 99%  
**188an**, R = 3-thienyl, 98%  
**188ao**, R = cyclopropyl, 95%  
**188ap**, R = hexyl, 71%  
**188aq**, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl, 79%  
**188ar**, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, --  
**188as**, R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, --  
**188at**, R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 74%  
**188au**, R = C(O)Me, 20%  
**188av**, R = CH<sub>2</sub>Ph, 71%  
**188aw**, R = Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 95%  
**188ax**, R = Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 85%  
**188ay**, R = Si(*i*-Pr)<sub>3</sub>, 81%  
**188az**, R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OTMS, 81%

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115e** (0.25 mmol), Alkin **178** (0.50 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.0 Mol-%) und CuI (8.0 Mol-%) in NEt<sub>3</sub> (0.25 mL) und DMF (0.63 mL) für 2 h bei RT.

Schema 56: Verwendung verschiedener Alkine **178** in einer Sonogashira-Hagihara-Kupplung unter Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen.<sup>a</sup>

Neben den substituierten Phenylacetylenen wurde auch die Reaktivität von heterocyclischen und aliphatischen Alkinen untersucht. Auch hier konnte deutlich der Einfluss von Carbonylverbindungen auf den Reaktionsverlauf beobachtet werden. So konnte **188at** nur in einer Ausbeute von 20% isoliert werden. Heterocyclische Alkine hingegen lieferten mit Ausbeuten von 98% bis 99% hervorragende Ergebnisse (**188al–188an**). Aliphatische Alkine konnten in Ausbeuten zwischen 71% und 79% umgesetzt werden (**188ao–188au**). Diese Beobachtung liegt im Einklang mit der Beobachtung von HECK, dass aliphatische Alkine eine geringere Reaktivität aufweisen als Phenylacetylene (vgl. Abs 4.1.4). Im Gegensatz zu Carbonylverbindungen, bei denen die Ausbeuten einbrechen, scheinen Substrate, die eine Hydroxygruppe enthalten, gar nicht toleriert zu werden (Schema 56, **188ar**). Diese Limitierung kann jedoch umgangen werden, indem die Hydroxygruppen zuvor durch die Einführung einer Silyl-Schutzgruppe geschützt werden. Um diese Hypothese zu bestätigen wurden auch verschiedene silylgeschützte Alkine untersucht. Die Kupplung gelang für alle eingesetzten Schutzgruppen in guten Ausbeuten von bis zu 95% und die Produkte konnten säulenchromatographisch ohne Verlust der Ausbeute aufgereinigt werden (**188aw–188ay**). Lediglich ein geringer Ausbeuteverlust wurde bei sterisch anspruchsvolleren Schutzgruppen beobachtet. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde im Anschluss ein Alkin, das einen TMS-geschützten Alkohol enthält, der Sonogashira-Hagihara-Kupplung unterzogen. Im Gegensatz zur Reaktion mit dem ungeschützten Alkohol gelang die Synthese des Produktes **188az** mit einer guten Ausbeute von 83%.

Eine anschließende Entschützung gelang unter der Verwendung von TBAF und lieferte das Produkt **190** in quantitativer Ausbeute (Schema 57, oben). Auch die Entschützung der TMS-geschützten Verbindung **188aw** gelang mit einer guten Ausbeute von 99% und es wurde das terminale Alkin **191** erhalten. Dieses kann erneut für Sonogashira-Hagihara-Reaktionen eingesetzt und mit verschiedensten Arylhalogeniden oder aliphatischen Halogeniden umgesetzt werden, wodurch es einen weiteren interessanten Synthesebaustein darstellt. Ein Einsatz des terminalen Alkins **191** in einer Sonogashira-Hagihara Reaktion wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch noch nicht erprobt und bedarf weiterer Untersuchungen.

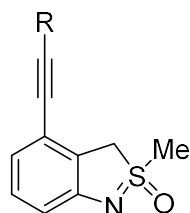
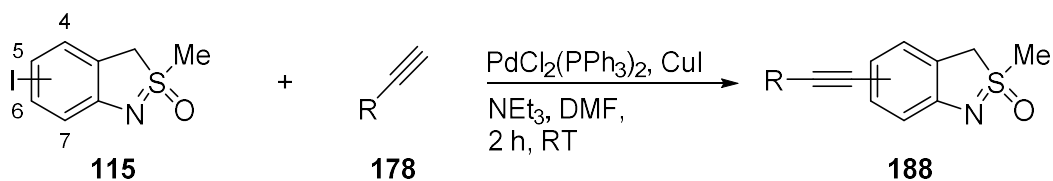


<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Alkin **188az** bzw. **188aw** (0.25 mmol) und TBAF (1 m in THF, 0.22 mmol), in THF (5.0 mL) für 30 min bei 0 °C.

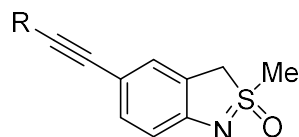
Schema 57: Entschützung der Verbindungen **188az** und **188aw**.<sup>a</sup>

Nachdem der Einfluss verschiedener Alkine auf den Reaktionsverlauf untersucht wurde (Schema 56), sollte im Anschluss untersucht werden, wie sich die Reaktion bei der Verwendung unterschiedlich substituierter Arylhalogenide **115** verhält (Schema 58). Dafür wurden vier verschiedene Alkine ausgewählt, die mit den Arylhalogeniden gekuppelt werden sollten. Hierbei wurde neben dem Phenylacetylen, für welches die Reaktionsbedingungen zuvor optimiert wurden, ein aliphatisches Alkin, ein sterisch anspruchsvolleres Alkin, sowie TMS-Acetylen, welches die anschließende Synthese des terminalen Alkins ermöglicht, ausgewählt.

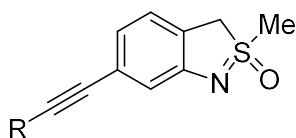
Während bei dem 4-iodsubstituierten Arylhalogenid **115r** die Ausbeuten vergleichbar zu den zuvor erhaltenen Ausbeuten waren, konnte bei der Verwendung der Arylhalogenide **115s** und **115m** ein leichter Abfall der Ausbeuten beobachtet werden (Schema 58). Das ist möglicherweise auf die elektronischen Effekte des Stickstoffatoms zurückzuführen. Dieses könnte an das Palladium koordinieren und so die oxidative Addition hemmen.<sup>[137a, 144, 146]</sup>



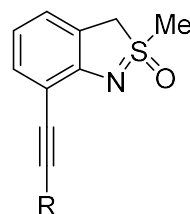
**188da**,  $R = Ph$ , 91%  
**188dk**,  $R = mesityl$ , 93%  
**188dp**,  $R = hexyl$ , 92%  
**188dv**,  $R = Si(CH_3)_3$ , 91%



**188aa**,  $R = Ph$ , 99%  
**188ak**,  $R = mesityl$ , 92%  
**188ap**,  $R = hexyl$ , 71%  
**188av**,  $R = Si(CH_3)_3$ , 95%



**188ca**,  $R = Ph$ , 72%  
**188ck**,  $R = mesityl$ , 81%  
**188cp**,  $R = hexyl$ , 71%  
**188cv**,  $R = Si(CH_3)_3$ , 68%



**188ba**,  $R = Ph$ , 86%  
**188bk**,  $R = mesityl$ , 92%  
**188bp**,  $R = hexyl$ , 78%  
**188bv**,  $R = Si(CH_3)_3$ , 82%

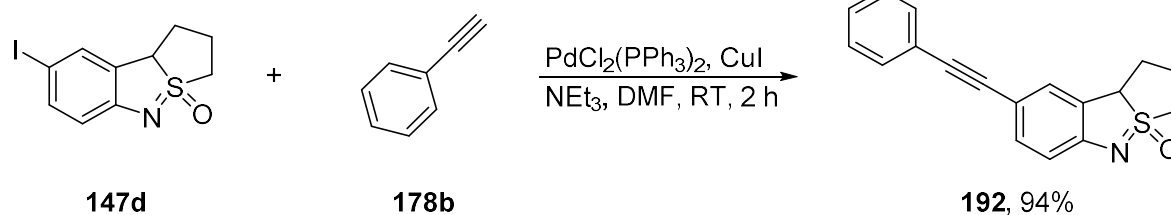
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **115** (0.25 mmol), Alkin **178** (0.50 mmol),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (3.0 Mol-%),  $CuI$  (8.0 Mol-%) in  $NEt_3$  (0.25 mL) und  $DMF$  (0.63 mL) für 2 h bei RT.

Schema 58: Untersuchung des Einflusses verschieden substituierter Arylhalogenide.

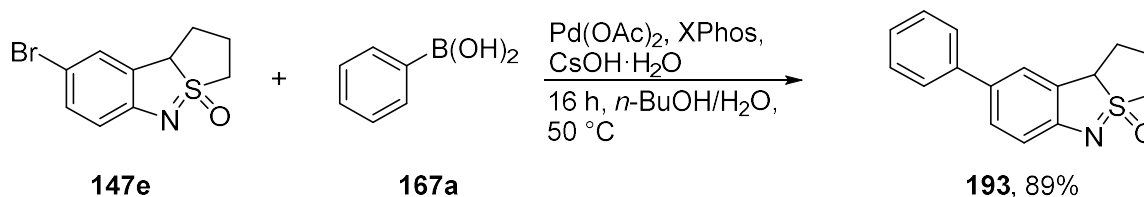
Neben den bicyclischen Verbindungen **115** wurden auch die tricyclischen Verbindungen **147** einer kurzen Untersuchung im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit in Kreuzkupplungsreaktionen untersucht. Dabei wurden aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit die zuvor optimierten Reaktionsbedingungen (Schema 52 und Schema 56) übernommen.

Die beiden entsprechenden Produkte **192** und **193** konnten in sehr guten Ausbeuten von 94% respektive 89% isoliert werden (Schema 59). Weitere Substrate wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr untersucht.

## Sonogashira-Hagihara-Kupplung



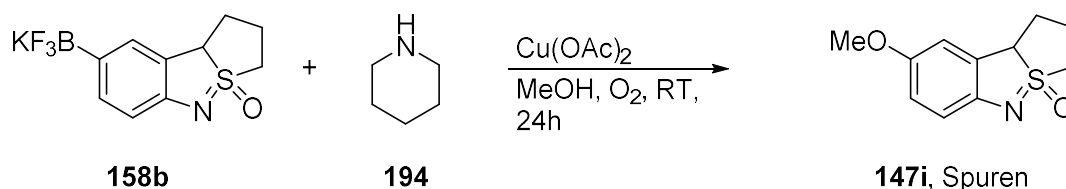
## Suzuki-Miyaura-Kupplung



<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **147e** (0.25 mmol), Alkin **178b** (0.50 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (3.0 Mol-%) und  $\text{CuI}$  (8.0 Mol-%) in  $\text{NEt}_3$  (0.25 mL) und DMF (0.63 mL) bei RT für 2 h; <sup>b</sup> Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid **147d** (0.25 mmol), Phenylboronsäure (**167a**, 0.30 mmol),  $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0.44 mmol),  $\text{Pd(OAc)}_2$  (4.0 Mol-%), XPhos (4.8 Mol-%) in  $\text{H}_2\text{O}$  (0.35 mL) und  $n\text{-BuOH}$  (1.4 mL) für 16 h bei 50 °C.

Schema 59: Anwendung der tricyclischen Synthesebausteine **147d** und **147e** in einer Sonogashira-Hagihara-Kupplung<sup>a</sup> und einer Suzuki-Miyaura-Kupplung.<sup>b</sup>

Auch andere Funktionalisierungen der Grundstruktur, wie z. B. die Buchwald-Hartwig Reaktion,<sup>[161]</sup> konnten im Rahmen dieser Forschung nicht oder nicht ausreichend untersucht werden. Dies bedarf weiterer Untersuchungen sowie Optimierungen, um basierend auf den hergestellten Sulfoximinbausteinen eine noch größere Vielfalt an Verbindungen zugänglich zu machen. Erste Versuche einer Chan-Lam-Kupplung nach BATEY<sup>[162]</sup> zeigten, dass diese ausgehend von den Trifluorboraten **158** realisiert werden kann.



<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Trifluorborat **158b** (0.25 mmol), Amin **194** (0.50 mmol),  $\text{Cu(OAc)}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (5.0 Mol-%) und 4 Å MS (0.10 g) in MeOH (2.0 mL) für 24 h bei RT unter Sauerstoffatmosphäre.

Schema 60: Erste Versuche einer Chan-Lam-Kupplung.<sup>a</sup>

Zwar wurde lediglich das methoxysubstituierte Produkt **147i** in Spuren isoliert, jedoch kann basierend auf diesen Ergebnissen eine generelle Reaktivität der Trifluorborate bestätigt werden. Die Wahl eines anderen Lösungsmittels und eine Optimierung der Reaktionsparameter sollte die Kupplung der Trifluorborate mit Aminen ermöglichen, muss jedoch in späteren Studien weiter untersucht werden.

## 5. Untersuchungen bezüglich der biologischen Aktivität

### 5.1 Thematischer Hintergrund

#### 5.1.1. Chikungunya

Das Chikungunya-Virus (CHIKV) ist der Auslöser für das gleichnamige Fieber und eine durch Stechmücken übertragbare, tropische Infektionskrankheit. Es ist hauptsächlich in Süd- und Ostafrika sowie Indien und Südostasien verbreitet. In den letzten Jahren hat es sich allerdings schnell ausgebreitet und ist heute auch in Mittel- und Südamerika zu finden (Abb. 12). Die rasche Verbreitung ist neben dem zunehmenden Tourismus auch auf fehlende Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen. Obwohl die Infektionskrankheit im Vergleich zu anderen tropischen Infektionskrankheiten meist keinen tödlichen Verlauf nimmt, wird seit einiger Zeit intensiv nach Behandlungsmöglichkeiten gesucht.<sup>[163]</sup>

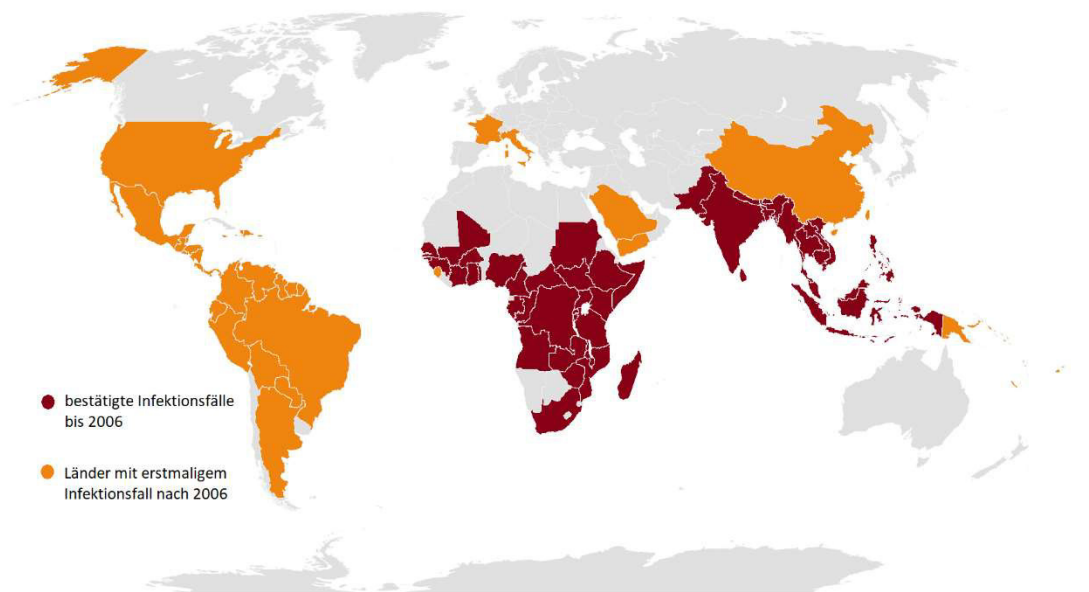


Abbildung 12: Entwicklung der Ausbreitung des Chikungunya-Virus.<sup>f</sup>

<sup>f</sup> Die Daten wurden von der CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) zur Verfügung gestellt (Stand 22.04.2016).



Bei dem Virus handelt es sich um einen Einzel-(+)-Strang-RNA-Virus, das zur Gattung der Alphaviren aus der Familie der *Togaviridae* gehört.<sup>[164]</sup> Es wird durch Stiche und Bisse von Gliederfüßern wie z. B. Mücken übertragen, wobei Primaten und Nagetiere als Wirte bekannt sind. Das Virus wurde 1953 entdeckt und ähnelt, im Bezug auf den Übertragungszyklus und den Krankheitsverlauf, dem Dengue- oder Gelbfieber. Eine erste Studie, bei der abgeschwächte Lebendviren als Impfstoff eingesetzt wurden zeigte eine 85%-ige Immunität der Probanden nach einem Jahr. Dieser Impfstoff ist jedoch nur gegen zwei Mutationen wirksam.<sup>[165]</sup> Weitere Studien zeigen momentan gute Ergebnisse in Tierversuchen.<sup>[166]</sup> Eine Methode, bei der VLP's (Virus-Like Particles, deutsch: virusartige Partikel) eingesetzt werden, befindet sich gerade in klinischen Studien.<sup>[167]</sup>

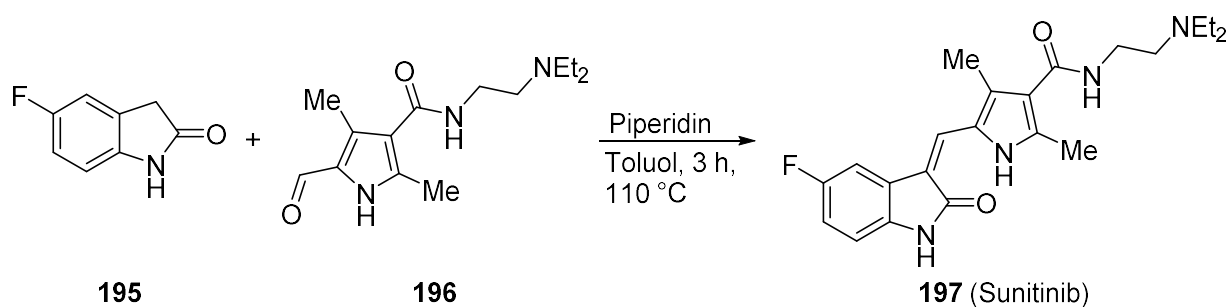
Die große Anzahl von aktuell laufenden klinischen Studien bestätigt noch einmal das allgemeine Interesse an der Suche nach einem potenten Wirkstoff.

### 5.1.2. Sunitinib

Sunitinib **197** ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor, dessen Aktivität in den 90er Jahren erstmalig von ULRICH, einem Wissenschaftler am Max-Planck-Institut (MPI) für Biochemie in München, beschrieben wurde. Er und seine Mitarbeiter konnten nachweisen, dass der Wirkstoff das Zellwachstum von Tumoren und das der Blutgefäße, die den Krebs mit Sauerstoff und Nährstoffen beliefern, inhibiert. Die ersten, diesbezüglichen Patente gehörten der *Garching Innovation GmbH* und der *SUGEN Inc.*, die 2003 von *Pfizer* übernommen wurde. Heute wird der Wirkstoff Sunitinib unter dem Namen Sutent® von dem Pharmaunternehmen *Pfizer* vermarktet.<sup>[168]</sup> Der Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor wird zur Behandlung von metastasierten, malignen, gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) verwendet.<sup>[169]</sup> Er wird meist eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib (ein von *Novartis* vertriebener Proteinkinaseinhibitor) aufgrund von Resistenzen oder Unverträglichkeiten nicht möglich ist.<sup>[170]</sup> Der Erfolg dieses Wirkstoffes spiegelt sich auch darin wieder, dass Sunitinib das erste Medikament ist, das für die Behandlung von zwei Krebsarten zugelassen wurde und auch bei Nierenzellkarzinomen (RCC) eingesetzt werden kann.<sup>[171]</sup>

Es sind verschiedene Synthesen in der Literatur beschrieben, wobei zunächst das fluoridierte

Oxindol **195** und das Aldehyd **196** separat voneinander aufgebaut werden (Schema 61). Das Zielmolekül wird dann, ausgehend von den zwei zuvor hergestellten Bausteinen, über eine Olefinierungsreaktion synthetisiert. Eine neuartige Synthese beschreibt die Gruppe von MENG, worin der ursprüngliche retrosynthetische Ansatz beibehalten, die einzelnen Reaktionsschritte allerdings im Hinblick auf Umweltverträglichkeit sowie Ausbeuten optimiert wurden (Schema 61).<sup>[172]</sup>



Schema 61: Schlüsselschritt der Synthese von Sunitinib **197**.

## 5.2. Ergebnisse und Diskussionen

Im Rahmen einer Kooperation zwischen dem Forschungszentrum Jülich, dem Universitätsklinikum Aachen (UKA) und des Arbeitskreises von Prof. Dr. Carsten Bolm sollten neue Wirkstoffe gegen das Chikungunyavirus gesucht und im Hinblick auf ihre biologische Aktivität getestet werden. Dabei handelt es sich um eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen diesen drei Parteien, die zwar die Erfolgsaussichten erhöht, jedoch eine gute Koordination zwischen diesen voraussetzt. Um die einzelnen Stärken der jeweiligen Kooperationspartner bestmöglich auszuspielen, wurden verschiedene Ansätze verfolgt. Zum einen sollten Moleküle basierend auf einer Veröffentlichung von KELLER synthetisiert und getestet sowie ihr Potential, an die entsprechenden Rezeptoren zu binden, berechnet werden.<sup>[173]</sup> Zum anderen sollte durch die Gruppe von Prof. Dr. Giulia Rossetti eine *in-silico*-Analyse von weiteren Verbindungen durchgeführt werden, wobei auch auf eine Moleküldatenbank zurückgegriffen wurde, in der die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen enthalten sind.

Die Verbindungen wurden verschiedenen *Dockingstudien* unterzogen und sollten bei positiven Ergebnissen vom Arbeitskreis von Prof. Dr. Carsten Bolm synthetisiert sowie für biologische Aktivitätsstudien zur Verfügung gestellt werden. Diese biologischen Studien wurden vom Arbeitskreis von Prof. Dr. Bernhard Lüscher durchgeführt. Dabei werden bakteriell aufgereinigte Fusionsproteine genutzt, zum einen die katalytische Domäne GST-ARTD10 und zum anderen His-CHIKV-nsP3-macros. Unter ADP-Ribosylierung wird dabei NAD konsumiert und die ADP-Ribose unter Abspaltung von Nikotinamid auf die Substrate übertragen. GST-ARTD10 unterliegt dabei Automodifikationen und modifiziert sich somit selbst. Der Test erlaubt die Untersuchung sehr kleiner Substanzmengen von weniger als einem Milligramm. Lediglich die schlecht zu kontrollierende Proteinstabilität erschwert die Analyse.<sup>[174]</sup>

Überraschenderweise zeigten in einem ersten *Dockingexperiment* zwei Moleküle (**147** und **198**, Abb. 13) aus der angelegten Molekülbibliothek sehr gute Ergebnisse und wurden nach der zuvor beschriebenen Synthesestrategie hergestellt (vgl. Abs. 3.2).<sup>g</sup>

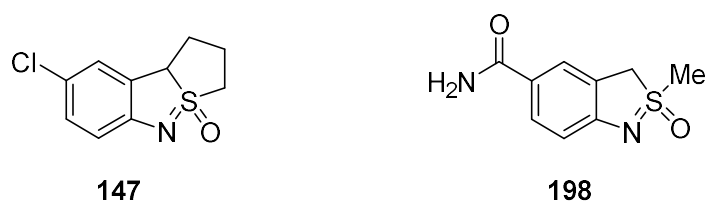
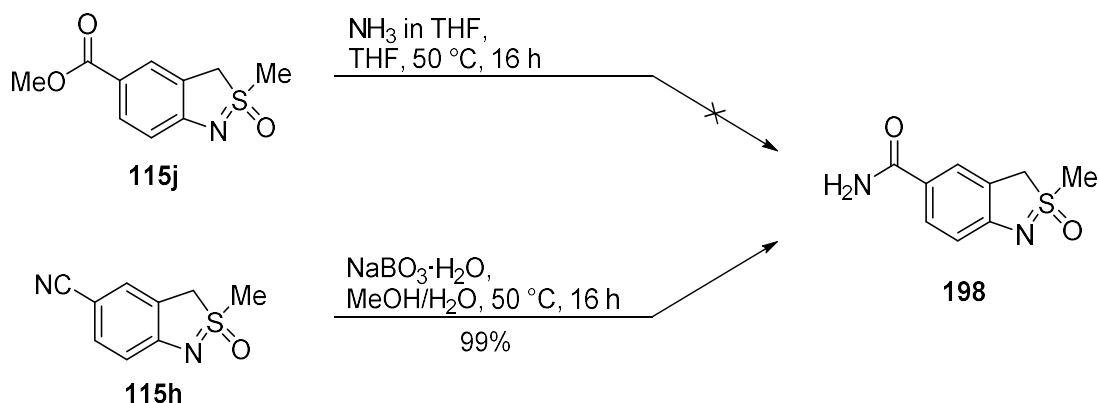


Abbildung 13: Moleküle mit dem besten *Dockingscore* in einer ersten *Dockingstudie*.

Während die Synthese von Verbindung **147** bereits im Rahmen dieser Arbeit vorgenommen wurde, musste für das Amid **198** zunächst eine Synthesestrategie entwickelt werden.

Ausgehend von Methylester **115j** sollte das Zielmolekül in einer Aminolyse synthetisiert werden. Da jedoch keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden konnten (Schema 62, oben) musste nach einer neuen Synthesestrategie gesucht werden. So lieferte die Umsetzung der Nitrilverbindung **115h** mit Natriumperborat in einem Gemisch aus H<sub>2</sub>O und MeOH das Amid **198** in einer Ausbeute von 99% (Schema 62, unten).<sup>[175]</sup> Auch eine Synthese im Multi-Gramm-Maßstab gelang ohne signifikanten Ausbeuteverlust.

<sup>g</sup> Die *Dockingstudien* wurden von Christina Bender und Prof. Dr. Giulia Rossetti durchgeführt.



<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Nitril **115h** (10.0 mmol) und Natriumperborat (30.0 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL) und MeOH (30.0 mL) für 16 h bei 50 °C.

Schema 62: Synthesestrategien für die Synthese des Amids **198**.<sup>a</sup>

Unglücklicherweise konnten die guten Ergebnisse der *Dockingstudien*, bei der Verwendung neuerer Softwareversionen, nicht reproduziert werden, woraufhin neue Berechnungen durchgeführt wurden. Dabei ergaben sich fünf neue Kandidaten, die sehr gute *Dockingwerte* aufwiesen (Abb. 14).

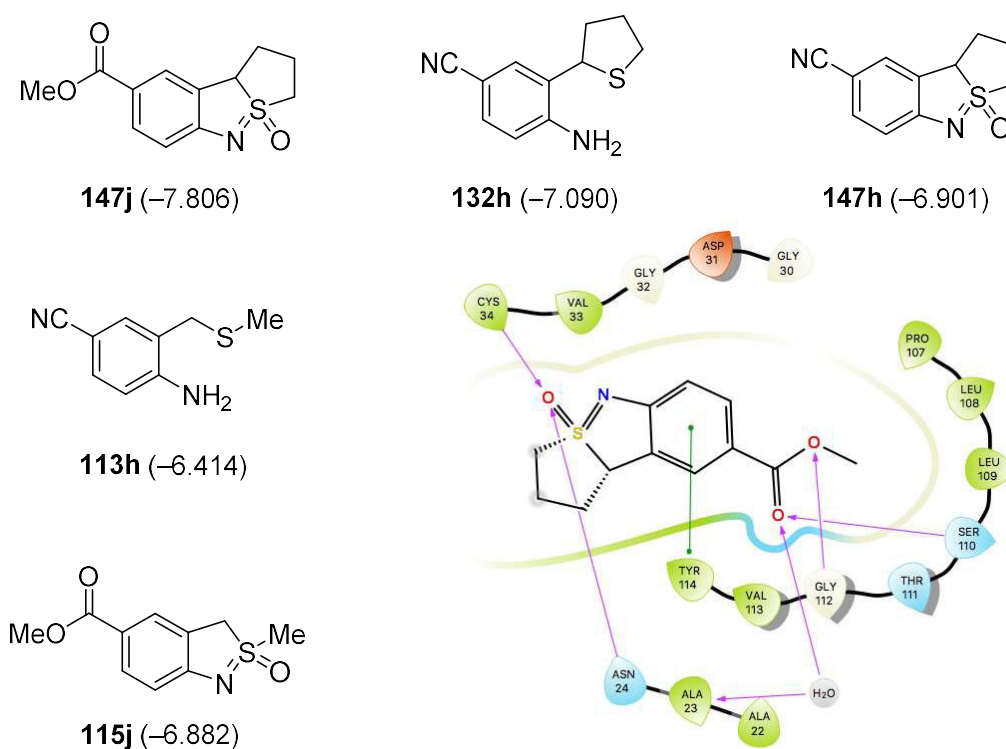


Abbildung 14: Moleküle mit den höchsten *Dockingscores* (Werte in Klammern) und berechnete Position des Moleküls **147j** in der Proteintasche; die Berechnungen wurden durchgeführt mit: **Schrödinger Release 2017-2**: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

Auch diese Verbindungen waren Teil dieser Arbeit und können in einer ein- bzw. zweistufigen Synthese (vgl. Abs. 3.2) erneut im Multi-Gramm-Maßstab synthetisiert werden.

Die Synthese erfolgte nach der in Abschnitt 3.2 beschriebenen Methode und die Verbindungen wurden an die Gruppe von Prof. Lüscher übergeben, um dort biologische Tests bezüglich ihrer Aktivität durchzuführen. Hierbei wurde zunächst nur der Methylester **147j** untersucht, da dieser mit einem *Dockingwert* von  $-7.806$  am vielversprechendsten erschien. Unglücklicherweise konnte die Verbindung die Erwartungen in den biologischen Tests jedoch nicht erfüllen (Abb. 15). Es wird jedoch weiterhin an dem Projekt gearbeitet und weitere Verbindungen analysiert.<sup>h</sup>

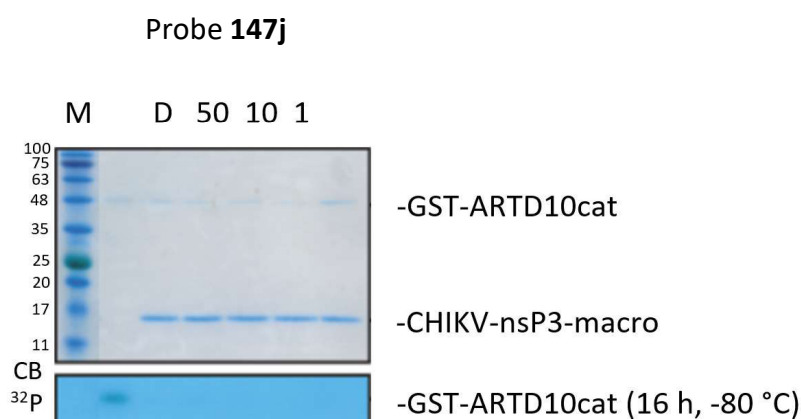


Abbildung 15: Gelelektrophorese von Verbindung **147j**.

Trotz dieses Negativresultats bestand großes Interesse in der weiteren Durchführung von biologischen Studien. Dabei sollte im Weiteren nicht nur auf computerbasierte Berechnungen zurückgegriffen, sondern auch Analoga von bekannten Pharmazeutika synthetisiert werden. Hier fiel das Interesse auf Oxindole, ein Strukturmotiv, dass in biologisch aktiven Stoffen wiederzufinden ist und eine strukturelle Ähnlichkeit mit den in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen aufweist.<sup>[176]</sup>

Beispiele sind neben dem zuvor beschriebenen Sunitinib (Abs. 5.1.2), der von *Hoffmann-La Roche* entwickelte Kinase-Inhibitor **199**,<sup>[177]</sup> die von *GlaxoSmithKline* entwickelte Verbindung **200** und der Tyrosinkinase-Inhibitor **201** (Abb. 16).<sup>[178]</sup>

<sup>h</sup> Die biologischen Tests wurden von Dr. Patricia Verheugd durchgeführt.

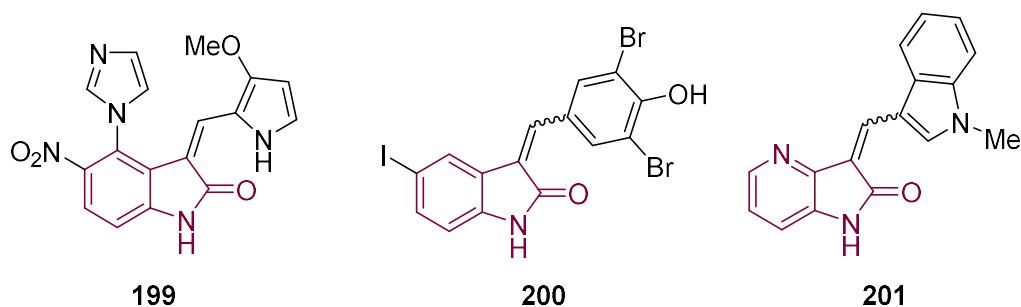
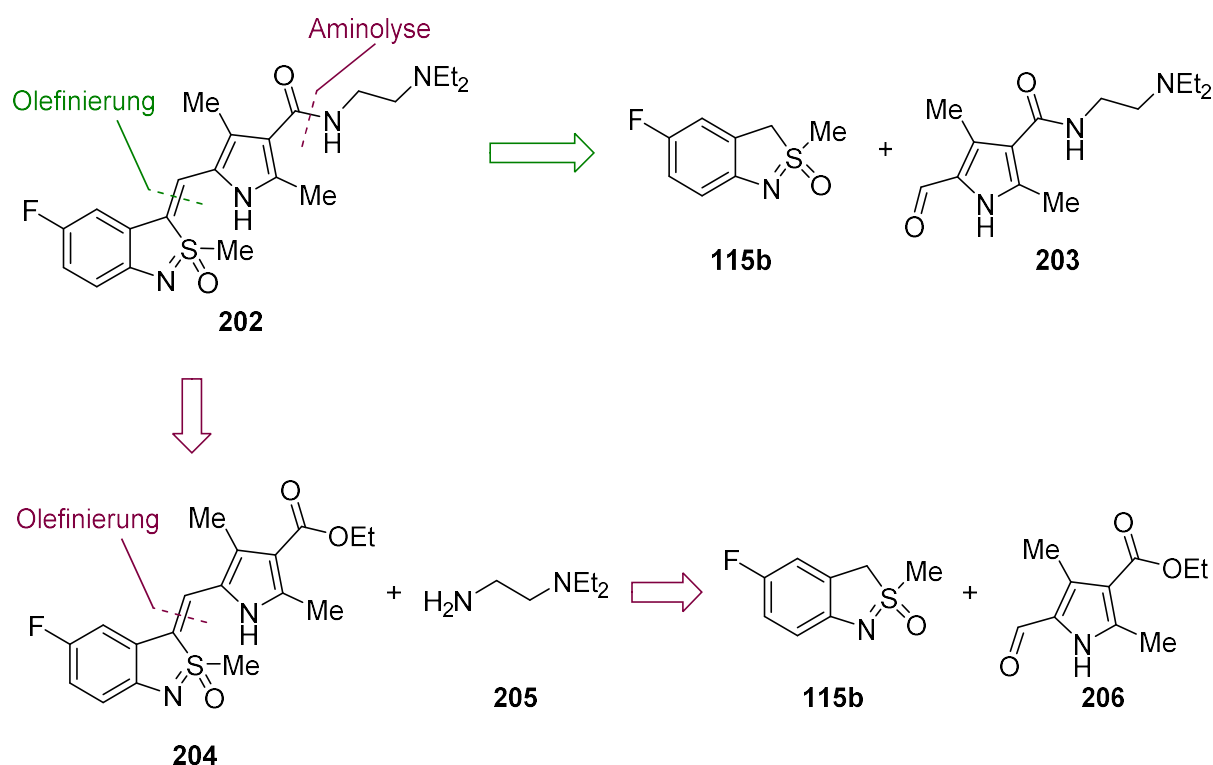


Abbildung 16: Auswahl an biologisch aktiven Oxindolen.

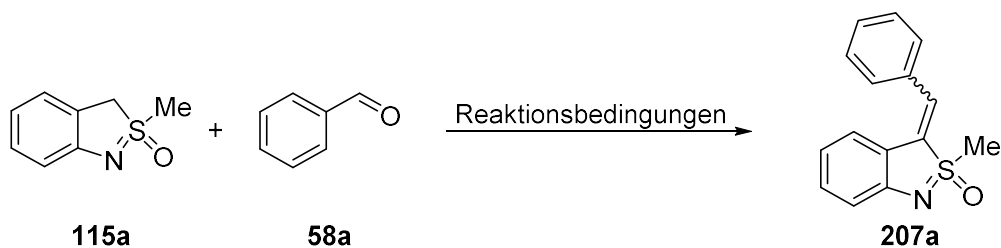
Im Gegensatz zu Oxindolen finden die von CLAUS als bioisoster beschriebenen Heterocyclen bisher keine Anwendung in der Medizinalchemie. Obwohl sie bioisoster sind und die Einführung des Sulfoximinmotivs dafür bekannt ist, positive physiochemische Eigenschaften zu haben (vgl. Abs. 3.1.1), erregte dieses Strukturmotiv kein Interesse und gelangte nicht in den Fokus der Pharmaunternehmen. Hier sollte nun eine Synthese entwickelt werden, in welcher von einer bereits bekannten aktiven Verbindung das entsprechende Analogon hergestellt wird. Das Analogon sollte anschließend auf seine biologische Aktivität untersucht werden. Dafür wurde das zuvor besprochene Oxindol Sunitinib **197** ausgewählt.

Zwei Syntheserouten wurden erarbeitet, um das Zielmolekül **202** in möglichst wenigen Syntheseschritten zugänglich zu machen. Hierbei sollte vom fertig aufgebauten Heterocyclus **115b** ausgegangen werden, um die einfache Modifikation dieser Struktureinheit erneut zu validieren (Schema 63).

Bei der Synthese A (Schema 63, grün) sollte die bereits vollständig aufgebaute Seitenkette, welche in Form des Aldehyds **203** kommerziell erhältlich ist, in einer Olefinierungsreaktion addiert werden. So wäre das Zielmolekül **202** in einer einstufigen Synthese zugänglich. Bei der zweiten Syntheseroute (Schema 63, rot) sollte ausgehend vom Sulfoximin **115b** zunächst in einer Olefinierungsreaktion das Aldehyd **206** addiert werden. Anschließend war in einem zweiten Syntheseschritt eine Aminolyse, zum Aufbau des Amids, geplant.

Schema 63: Retrosynthetischer Ansatz zur Herstellung des Sunitinib-Analogons **202**.

Bei beiden Ansätzen ist der Schlüsselschritt die Olefinierung, die zunächst in einigen Testreaktionen untersucht werden sollte. Hierbei wurden das unsubstituierte heterocyclische Sulfoximin **115a** und Benzaldehyd (**58a**) als Modellsubstrate eingesetzt (Tabelle 9). Die zuvor bei der Suzuki-Aldol-Reaktion verwendeten Reaktionsbedingungen (vgl. Abs. 4.2) brachten keinen Erfolg (Tabelle 9, Eintrag 1 und 2) und es sollte im Weiteren eine Knoevenagelreaktion getestet werden.<sup>[179]</sup> Dabei handelt es sich um eine Variante der Aldolreaktion, bei der es bei der Umsetzung von Ketonen oder Aldehyden mit CH-aciden Verbindungen zur Bildung des ungesättigten Kondensationsproduktes kommt. Hierbei wird meist ein Amin in katalytischen Mengen eingesetzt. Dieses deprotoniert die CH-acide Verbindung, woraufhin das entstehende Carbanion nucleophil am Carbonylkohlenstoff angreift, während der Carbonylsauerstoff protoniert wird. Anschließend kommt es nach der Abspaltung von Wasser zur Ausbildung des ungesättigten Produktes.

Tabelle 9: Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen für die Synthese von Verbindung **115a**.

Eintrag	Base	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1 <sup>a</sup>	CsOH	<i>n</i> -BuOH	50	--
2 <sup>a</sup>	CsOH	<i>n</i> -BuOH	80	--
3 <sup>b</sup>	Piperidin (kat.)	MeOH	RT	SM
4 <sup>c</sup>	Piperidin	EtOH	60	-- <sup>d</sup>
5 <sup>c</sup>	Piperidin	EtOH	80	-- <sup>d</sup>
6 <sup>b</sup>	Piperidin (kat.)	EtOH	80	SM
7 <sup>c</sup>	Piperidin	EtOH	60	-- <sup>d</sup>
8 <sup>b</sup>	Piperidin (kat.)	EtOH	60	SM
9 <sup>c</sup>	Pyrrolidin	MeOH	60	-- <sup>d</sup>
10 <sup>b</sup>	Pyrrolidin (kat.)	MeOH	60	SM
11 <sup>c</sup>	NEt <sub>3</sub>	MeOH	60	--
12 <sup>c</sup>	NEt <sub>3</sub>	EtOH	60	--
13 <sup>c</sup>	<i>N</i> -Methylpiperidin	MeOH	60	SM
14 <sup>c</sup>	DBU	EtOH	60	SM
15 <sup>c</sup>	DBN	EtOH	60	SM
16 <sup>c</sup>	DABCO	EtOH	60	--
17 <sup>c</sup>	NaOH	EtOH	60	--
18 <sup>c</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	60	--

Fortsetzung auf Seite 102



Fortsetzung von Tabelle 9

Eintrag	Base	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
19 <sup>c</sup>	NaOAc	MeOH	60	--

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfoximin **115a** (0.20 mmol), Benzaldehyd (**58a**, 0.22 mmol), CsOH·H<sub>2</sub>O (0.40 mmol), *n*-BuOH (1.1 mL) für 24 h bei angegebener Temperatur; <sup>b</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfoximin **115a** (0.20 mmol), Benzaldehyd (**58a**, 0.22 mmol), Base (10 Mol-%), EtOH bzw. MeOH (1.0 mL) für 24 h bei angegebener Temperatur; <sup>c</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfoximin **115a** (0.20 mmol), Benzaldehyd (**58a**, 0.22 mmol), Base (0.40 mmol), EtOH bzw. MeOH (1.0 mL) für 24 h bei angegebener Temperatur; <sup>d</sup> Produkt konnte in Spuren isoliert werden.

Bei der Verwendung von Aminen in katalytischen Mengen (Tabelle 9, Eintrag 3, 6, 8 und 10) konnte keine Reaktion beobachtet werden und es wurden die Ausgangsmaterialien zurückgewonnen. Die Verwendung von anorganischen Basen wie NaOH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oder NaOAc (Tabelle 9, Eintrag 17–19) führte ebenso nicht zum gewünschten Produkt. Interessanterweise konnte bei der Verwendung von Piperidin und Pyrrolidin in stöchiometrischen Mengen die Bildung eines neuen Produktes beobachtet werden, wobei es sich allerdings nicht um das erwartete Produkt **207a** handelte. Erste NMR-Studien ließen darauf schließen, dass es sich dabei um die Verbindungen **208** und **209** (Abb. 17) handelt.

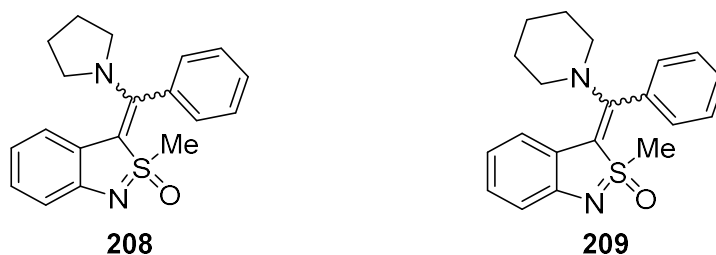
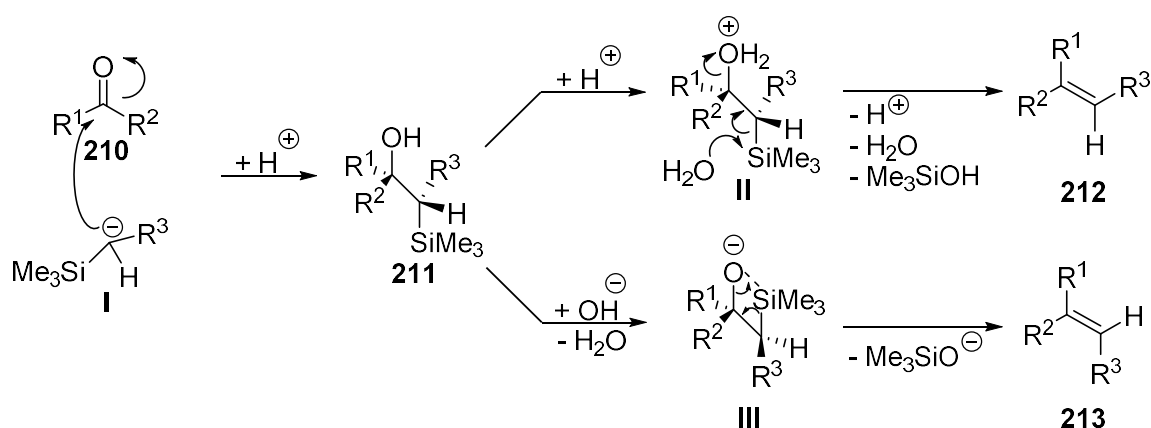


Abbildung 17: Wahrscheinliche Produkte bei der Verwendung von Pyrrolidin und Piperidin in äquimolaren Mengen.

Anhand der beobachteten Produkte **208** und **209** konnte darauf geschlossen werden, dass es zwar zur Bildung des Zielmoleküls **207a** kommt, im Reaktionsablauf das Amin, welches als Base fungiert, jedoch addiert wird. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden in weiteren Tests andere organische Basen erprobt, die kein sekundäres Amin enthalten (Tabelle 9, Eintrag 3, 4 und 11–13). Diese Versuche blieben jedoch erfolglos, weshalb nach anderen Methoden zur

Olefinierung des Sulfoximins gesucht wurde. Hierzu wurde unter anderem eine Peterson-Olefinierung getestet.

Bei der Peterson-Olefinierung wird zunächst aus dem CH-aciden Edukt unter dem Einsatz von *n*-BuLi und TMSCl ein  $\alpha$ -silyliertes Carbanion **I** generiert. Dieses kann im Anschluss sowohl mit Aldehyden als auch mit Ketonen **210** umgesetzt werden, um die entsprechenden ungesättigten Produkte **212** und **213** zu erhalten. Ein Vorteil der Peterson-Olefinierung ist, dass der Reaktionsverlauf und somit die Stereochemie des Produktes über die Reaktionsführung gesteuert werden kann. Diese Eigenschaft wäre im weiteren Verlauf ein großer Vorteil, da im Falle des Sunitinibs lediglich die *cis*-Form die gewünschte biologische Aktivität aufweist (Schema 64).

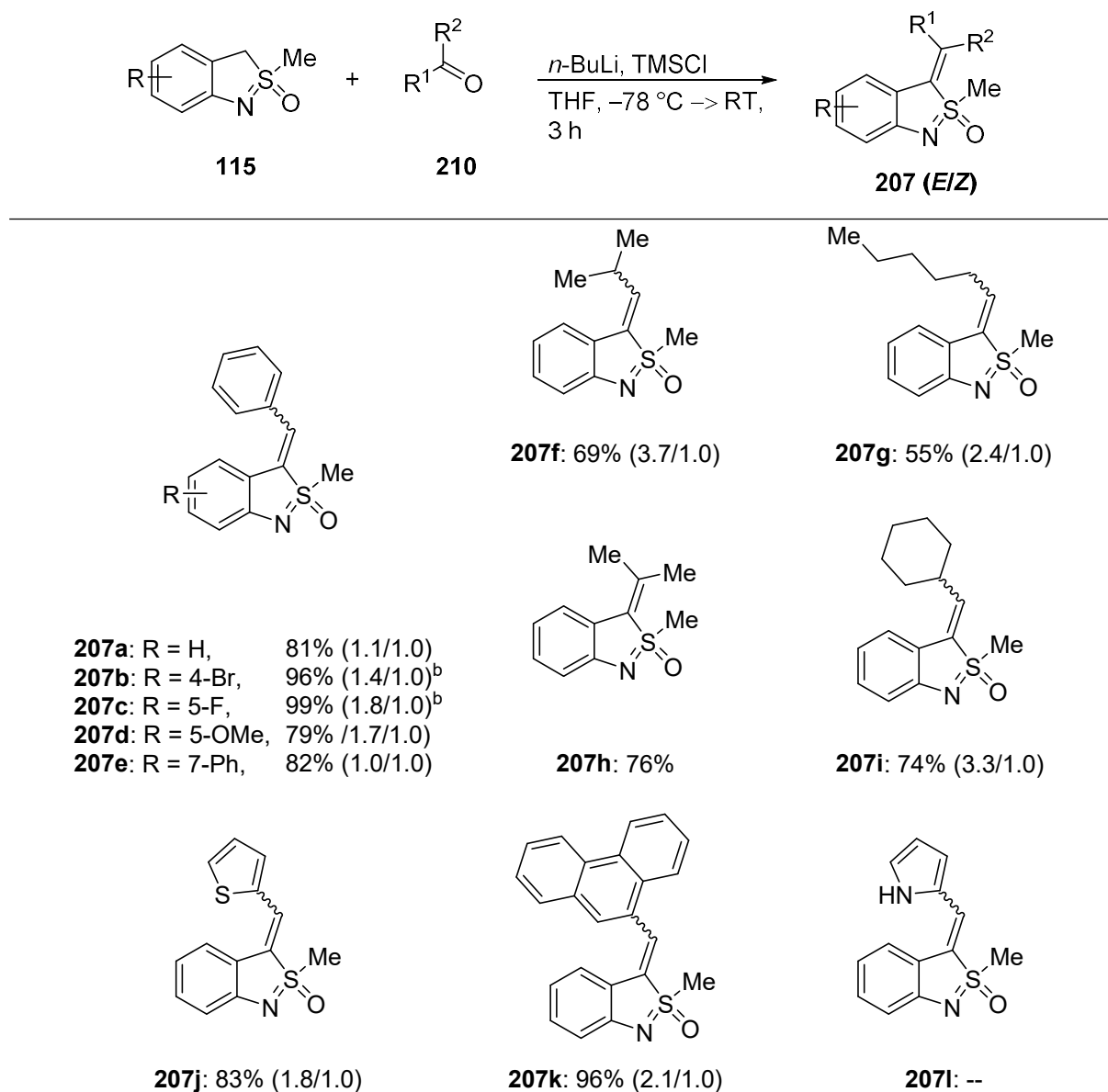


Schema 64: Mechanismus der Peterson-Olefinierung.

Während eine saure Aufarbeitung (Schema 64, oben) des Reaktionsgemisches, aufgrund der Protonierung des Alkohols, in einer *anti*-Eliminierung resultiert, kommt es bei einer basischen Aufarbeitung (Schema 64, unten) zu einer konzertierten *syn*-Eliminierung. Es müssen allerdings die  $\beta$ -Hydroxysilane **211**, die als Zwischenprodukt entstehen, zunächst getrennt werden. Als Modellsubstrate wurden erneut das unsubstituierte heterocyclische Sulfoximin **115a** sowie Benzaldehyd (**58a**) eingesetzt, um Einflüsse von Substituenten ausschließen zu können. Ein erster Versuch führte zu dem gewünschten Produkt **207a** mit einer Ausbeute von 81% und einem *E/Z*-Verhältnis von 1.1 zu 1.0 (Schema 65).

Da das für die Synthese des Sunitinibs zu verwendende Aldehyd aufgrund seiner strukturellen Vielfalt als synthetisch sehr herausfordernd angesehen werden kann und dieses aufgrund des

relativ hohen Preises nur in kleinen Mengen zur Verfügung stand, sollten zunächst einige Reaktivitätsstudien durchgeführt werden, um mögliche Limitierungen der Peterson-Olefinierung zu identifizieren.



<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfoximin **115** (1.00 mmol), Aldehyd bzw. Keton **210** (1.20 mmol), *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 2 x 1.00 mmol) und TMSCl (1.00 mmol) in THF (16.0 mL) für 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  bis RT;

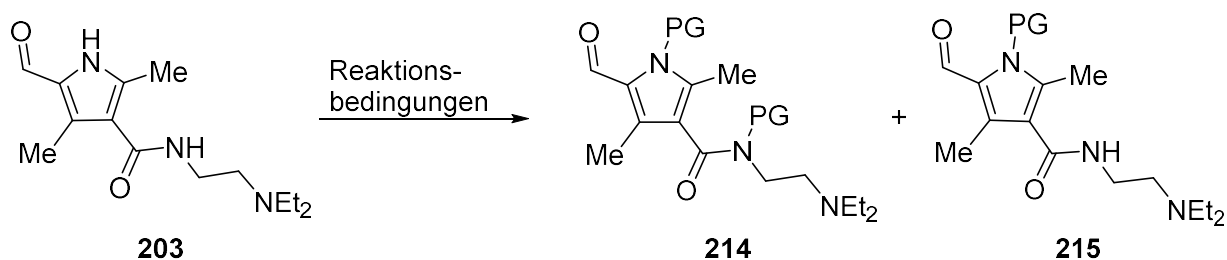
<sup>b</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfoximin **115** (1.00 mmol), Aldehyd **210** (1.20 mmol), LiHMDS (1.00 M in THF, 2 x 1.00 mmol) und TMSCl (1.00 mmol) in THF (16.0 mL) für 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  bis RT.

Schema 65: Untersuchung der Reaktivität verschiedener heterocyclischer Sulfoximine **115** und Carbonylverbindungen **210**; Diastereomerenverhältnis (E/Z).<sup>a</sup>

Es zeigte sich, dass sowohl der Einsatz von aliphatischen als auch aromatischen Aldehyden möglich ist und die Produkte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 55% bis 99% erhalten werden können. Auch der Einsatz eines Ketons führt zu dem entsprechenden Produkt **207h** in einer guten Ausbeute von 76%. Bei der Verwendung von heterocyclischen Aldehyden, wie sie bei der Synthese von Sunitinib zum Einsatz kommen, konnten jedoch einige Limitierungen beobachtet werden. Zwar gelang es bei der Verwendung des Thienyl-2-aldehyds das korrespondierende Produkt **207j** in einer Ausbeute von 83% zu erhalten, jedoch führte der Einsatz von Pyrrol-2-aldehyd nicht zu dem gewünschten Produkt **207i**. Hierbei konnte lediglich das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Dies lässt darauf schließen, dass freie Amine nicht unter den verwendeten Reaktionsbedingungen toleriert werden und zunächst eine Schutzgruppe eingeführt werden muss. Auch bei der Umsetzung von Benzaldehyd (**58a**) mit halogenierten Sulfoximinen konnte ein drastischer Ausbeuteverlust beobachtet werden und es wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten. Bei der Verwendung von LiHMDS an Stelle von *n*-BuLi konnten die entsprechenden Produkte **207b** und **207c** allerdings in guten Ausbeuten von 96% und 99% erhalten werden (Schema 65).

Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen sollten einige Aldehyde, die strukturell der Seitenkette des Sunitinibs ähneln geschützt werden, um die Reaktivitätsstudien weiterführen zu können. Aufgrund der Komplexität des später zu verwendenden Aldehyds wurde eben dieser für die Optimierung der Schützung ausgewählt und die Bedingungen sollten später auf weniger komplexe Aldehyde übertragen werden.

Zunächst wurden verschiedene Vorschriften zur Einführung einer Silylschutzgruppe untersucht (Tabelle 10, Eintrag 1–5). Dabei konnte jedoch weder das einfach geschützte Produkt **214** noch das zweifach geschützte Produkt **215** beobachtet werden (Tabelle 10, Eintrag 1–5). Aufgrund dessen sollte im Weiteren versucht werden eine Boc-Schutzgruppe einzuführen. Dabei erwies sich der Einsatz von Boc<sub>2</sub>O mit DMAP in DCM am vielversprechendsten.<sup>[180]</sup> Bei einer Reaktionszeit von 12 h konnte das zweifach geschützte Produkt **215** in einer Ausbeute von 20% und das einfach geschützte Produkt **214** in einer Ausbeute von 75% erhalten werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit konnte die Ausbeute des zweifach geschützten Produktes **215** auf 77% erhöhen. Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit brachte jedoch keine Ausbeuteverbesserung mit sich (Tabelle 10).

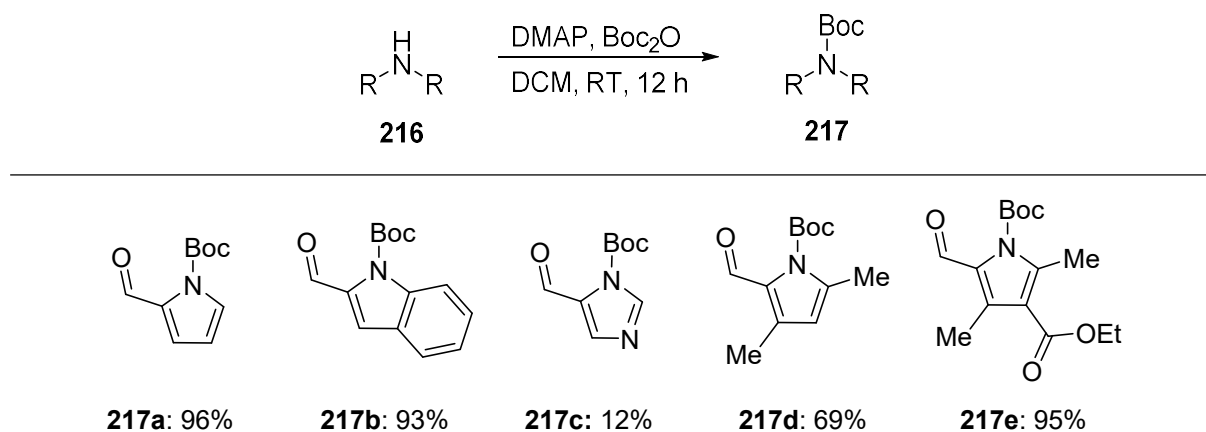
Tabelle 10: Optimierung der Schützung von Aldehyd **203**.

Eintrag	Base	PG	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute <b>214</b>	Ausbeute <b>215</b>
1 <sup>a</sup>	-	TMS	130	12	--	--
2 <sup>b</sup>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	TMS	130	12	--	--
3 <sup>c</sup>	NEt <sub>3</sub>	TMS	RT	12	--	--
4 <sup>c</sup>	<i>n</i> -BuLi	TMS	RT	12	--	--
5 <sup>c</sup>	<i>n</i> -BuLi	TIPS	RT	12	--	--
6 <sup>d</sup>	NaH	Boc	RT	12	--	--
7 <sup>e</sup>	DMAP	Boc	RT	12	20	75
8 <sup>e</sup>	DMAP	Boc	RT	48	77	21
9 <sup>e</sup>	DMAP	Boc	RT	72	74	15

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Aldehyd **203** (1.00 mmol) und HMDS (15.0 mmol) bei angegebener Temperatur und Reaktionszeit; <sup>b</sup> Reaktionsbedingungen: Aldehyd **203** (1.00 mmol), (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.10 mmol) und HMDS (18.0 mmol) bei angegebener Temperatur und Reaktionszeit; <sup>c</sup> Reaktionsbedingungen: Aldehyd **203** (0.50 mmol), Base (1.00 mmol) und Silylchlorid (1.00 mmol) in THF (5.00 mL) bei angegebener Temperatur und Reaktionszeit; <sup>d</sup> Reaktionsbedingungen: Aldehyd **203** (0.50 mmol), Natriumhydrid (1.0 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1.0 mmol) in THF (5.0 mL) bei angegebener Temperatur und Reaktionszeit; <sup>e</sup> Reaktionsbedingungen: Aldehyd **203** (0.50 mmol), DMAP (1.0 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1.0 mmol) in DCM (5.0 mL) bei angegebener Temperatur und Reaktionszeit.

Auch Aldehyde mit einer geringeren strukturellen Vielfalt, die im Weiteren als Modellsubstrate verwendet werden sollten und den Zugang zu anderen interessanten Verbindungen (vgl. Abb. 16) ermöglichen, konnten auf diese Weise in guten Ausbeuten Auch

Aldehyde mit einer geringeren strukturellen Vielfalt, die im Weiteren als Modellsubstrate verwendet werden sollten und den Zugang zu anderen interessanten Verbindungen (vgl. Abb. 16) ermöglichen, konnten auf diese Weise in guten Ausbeuten geschützt werden (Schema 66).

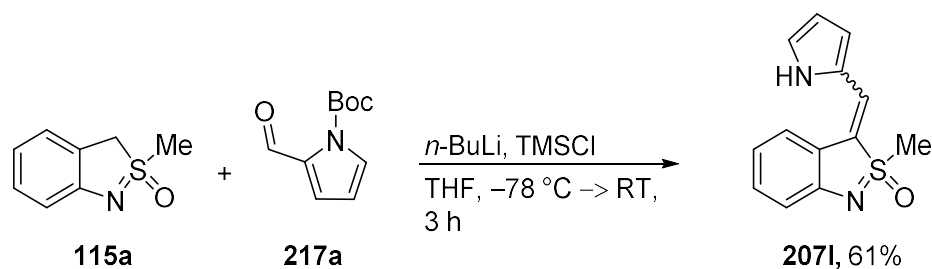


<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Amin **216** (0.50 mmol), DMAP (0.50 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (0.50 mmol) in DCM (5.0 mL) für 12 h bei RT.

Schema 66: Schützung verschiedener sekundärer Amine **216**.<sup>a</sup>

Hierbei wurde im Gegensatz zu der Schützung von **203** nur ein Äquivalent des Boc<sub>2</sub>O eingesetzt und durch die Reaktionsverfolgung mittels Dünnschichtchromatographie konnte ein vollständiger Umsatz des Eduktes bereits nach 12 h beobachtet werden. Lediglich die Schützung des 1*H*-Imidazol-4-carboxaldehyds gelang aufgrund seiner hohen Polarität in einer Ausbeute von 12% (Schema 66).

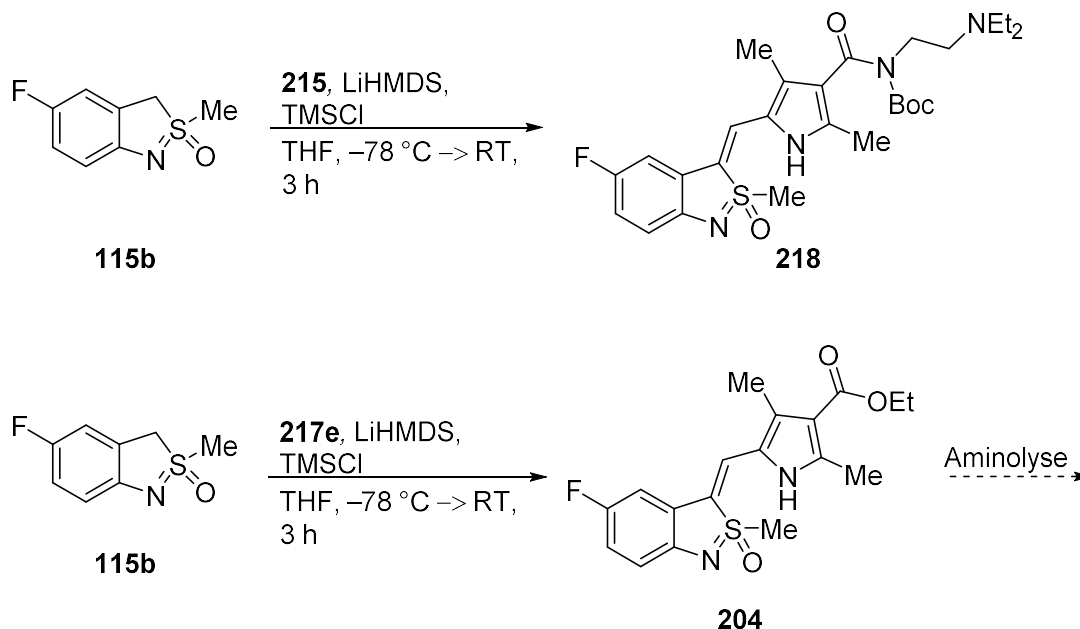
Erste Untersuchungen zur Peterson-Olefinierung mit dem unsubstituierten Sulfoximinbaustein **115a** und dem Boc-geschützten Aldehyd **217a** ergaben das erwartete Olefinierungsprodukt **207l** in einer guten Ausbeute von 63%, was bestätigt, dass die vorherigen Probleme mit dem freien Amin zusammenhingen (vgl. Schema 65). Außerdem zeigte sich, dass bei der Umsetzung gleichzeitig eine Entschützung stattfindet und dies eine spätere Entschützung erübrigt. Eine vollständige Charakterisierung des Produktes sowie die Bestimmung des *E/Z*-Verhältnisses war allerdings aufgrund der geringen Substanzmenge nicht möglich (Schema 67).



<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfoximin **115a** (0.20 mmol), Aldehyd **217a** (0.24 mmol),  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in Hexan, 2 x 0.20 mmol),  $\text{TMSCl}$  (0.20 mmol), in THF (3.0 mL) für 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  bis RT.

Schema 67: Umsetzung des Boc-geschützten Pyrrol-2-aldehyd **217a** in einer Peterson-Olefinierung.<sup>a</sup>

Aufgrund dieses Resultates wurde, in einem nächsten Schritt dem retrosynthetischen Ansatz (vgl. Schema 63) zur Herstellung des Sunitinib-Analogons folgend, der fluoridierte Sulfoximinbaustein **115b** mit den entsprechenden Aldehyden **215** und **217e** unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt. Unter der Verwendung von  $\text{LiHMDS}$  konnten gute Ausbeuten von 52% und 59% erzielt werden (Schema 68). Es zeigte sich, dass die Schutzgruppe am Pyrrol wie zu erwarten unter den Reaktionsbedingungen entfernt wurde, jedoch der Stickstoff der Amidgruppe weiterhin Boc-geschützt ist.



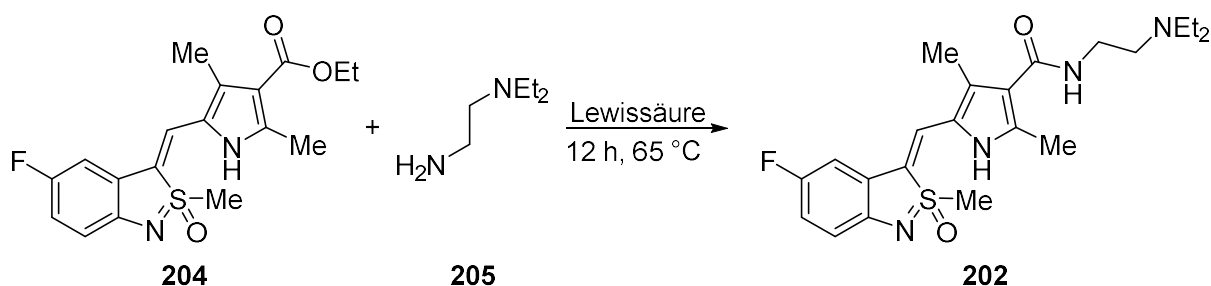
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfoximin **115b** (1.0 mmol), Aldehyd **215** bzw. **217e** (1.2 mmol),  $\text{LiHMDS}$  (1.0 M in THF, 2 x 1.0 mmol) und  $\text{TMSCl}$  (1.0 mmol) in THF (16 mL) für 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  bis RT.

Schema 68: Synthese der Verbindungen **218** und **219** ausgehend vom fluorierten Sulfoximin **115b** und den Boc-geschützten Aldehyden **215** respektive **217e**.<sup>a</sup>

Während die Synthese der Verbindung **218** für eine vollständige Charakterisierung in einem größeren Ansatz wiederholt wurde, um im weiteren verschiedene Methoden der Entschüttung zu untersuchen, sollte der Ester **204** ohne weitere chromatographische Aufreinigung einer Aminolyse unterzogen werden, um das finale Produkt **202** zu erhalten (Tabelle 11).

Für die Aminolyse wurde auf Reaktionsbedingungen von PORTA und Mitarbeitern zurückgegriffen, wodurch es unter der Verwendung einer Lewissäure zur Ausbildung des Amids kommen soll.<sup>[181]</sup> Leider konnte weder bei der Verwendung von Aluminiumtrichlorid, Lantantriflat oder Eisenchlorid die Bildung des Produktes **202** beobachtet werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Versuche einer Aminolyse unter der Verwendung von **204** und 1-Amino-2-diethylaminoethan (**205**).<sup>a</sup>

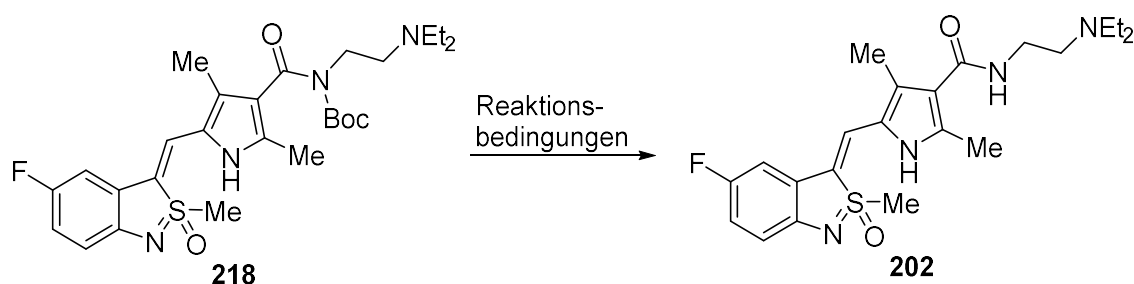


Eintrag	Lewissäure	Ausbeute
1	AlCl <sub>3</sub>	--
2	La(OTf) <sub>3</sub>	--
3	FeCl <sub>3</sub>	--

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Sulfoximin **204** (0.12 mmol), Lewissäure (10 Mol-%) und Amin **205** (0.60 mmol) für 12 h bei 65 °C.

Da die Aminolyse unter diesen Reaktionsbedingungen nicht realisiert werden konnte, wurde nach alternativen Reaktionswegen gesucht. Dabei besteht die Möglichkeit, den Ester zunächst in die entsprechende Säure oder das entsprechende Säurechlorid zu überführen und dieses im Anschluss mit dem freien Amin **205** umzusetzen. Da dies allerdings die Syntheseroute um einen Schritt erweitern würde und die gesamte Synthese möglichst kurz gehalten werden sollte, wurde sich zunächst auf die Entschüttung des Amids **218** konzentriert.



Tabelle 12: Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen zur Entschützung von **218**.

Eintrag	Additiv	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1 <sup>a</sup>	konz. HCl	MeOH	RT	4	--
2 <sup>b</sup>	konz. HCl	-	RT	12	--
3 <sup>c</sup>	HCl in Dioxan	MeCN	50	1	--
4 <sup>c</sup>	HCl in Dioxan	MeCN	RT	12	--
5 <sup>d</sup>	TMSI	MeCN	50	1	SM
6 <sup>e</sup>	TBAF	THF	80	12	SM
7 <sup>f</sup>	TFA	DCM	RT	1	--
8 <sup>f</sup>	TFA	DCM	RT	12	20
9 <sup>f, g</sup>	TFA	DCM	RT	12	39

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Verbindung **218** (0.20 mmol) und konz. HCl (37%ig in H<sub>2</sub>O, 2.0 mL) in MeOH (5.0 mL) bei angegebener Zeit und Temperatur; <sup>b</sup> Reaktionsbedingungen: Verbindung **218** (0.20 mmol) in konz. HCl (37%-ig in H<sub>2</sub>O, 5.0 mL) bei angegebener Zeit und Temperatur; <sup>c</sup> Reaktionsbedingungen: Verbindung **218** (0.20 mmol) und HCl (4.0 M in Dioxan 0.60 mmol) in DCM (5.0 mL) bei angegebener Zeit und Temperatur; <sup>d</sup> Reaktionsbedingungen: Verbindung **218** (0.10 mmol) und TMSI (0.12 mmol) in MeCN (2.0 mL) bei angegebener Zeit und Temperatur; <sup>e</sup> Reaktionsbedingungen: Verbindung **218** (0.20 mmol) und TBAF (1.00 mmol) in THF (5.0 mL) bei angegebener Zeit und Temperatur; <sup>f</sup> Reaktionsbedingungen: Verbindung **218** (0.10 mmol) und TFA (1.0 mmol) in DCM (3.0 mL) bei angegebener Zeit und Temperatur; <sup>g</sup> Aufarbeitung mit Ionentauscher (Amberlyst® A21 free base).

Erste Versuche bei denen HCl zugeführt wurde, um das Amid **218** zu entschützen, lieferten nicht das Produkt **202** sondern führten zu einem komplexen Produktgemisch, wobei auch die Zersetzung der Produkte beobachtet werden konnten (Tabelle 12, Eintrag 1–4). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass bei der wässrigen Aufarbeitung ein Teil des

Produktgemisches in der wässrigen Phase verbleibt (Tabelle 12, Eintrag 1 und 2). Aufgrund dessen wurden andere Reagenzien zur Entschützung erprobt. STAMMER und ROUTIER beschreiben den Einsatz von TMSI bzw. TBAF als schonende Methode für die Entfernung von Boc-Gruppen (Tabelle 12, Eintrag 5 und 6).<sup>[182]</sup> Es konnte allerdings ausschließlich das Ausgangsmaterial **218** ohne jeglichen Umsatz zu zurückgewonnen werden. Bei der Verwendung von TFA konnte nach einer Reaktionszeit von 1 h kein Umsatz beobachtet werden, jedoch konnte nach einer Reaktionszeit von 12 h das Produkt **202** in einer Ausbeute von 20% isoliert werden. Eine weitere Ausbeutesteigerung konnte erreicht werden, indem für die Aufarbeitung ein Ionentauscher (Amberlyst® 21A, free base) verwendet wurde und somit keine wässrige Aufarbeitung notwendig war (Tabelle 12, Eintrag 9).<sup>[183]</sup> Auf diese Weise konnte das Sunitinib-Analogon **202** in einer Ausbeute von 39% und einem Diastereomerenverhältnis von 2.0/1.0 erhalten werden (Tabelle 12).

Eine Trennung der beiden Diastereomere konnte auch mit Hilfe einer präparativen HPLC nicht realisiert werden. Deswegen wurde für weitere Untersuchungen das Diastereomeregemisch verwendet.

Bei einer anschließenden Untersuchung im UKA wurde eine murine pro-B-Zelllinie (Ba/F3), die eine gleichmäßige Abgabe des Onkogens FLT3-ITD gewährleistet, mit verschiedenen Konzentrationen des Analogons **202** als auch des ursprünglichen Sunitinibmoleküls **197** behandelt. Anschließend wurde die Lebensfähigkeit der Zellen nach jeweils 48 h bestimmt.<sup>i</sup> Während bei dem Einsatz von Sunitinib (als Referenz) schon bei einer Konzentration von 0.001  $\mu\text{M}$  nur noch 57% der Zellen lebensfähig waren und dieser Wert mit steigender Konzentration sein Minimum bei 4% findet, ist der Prozentsatz der lebensfähigen Zellen beim Einsatz des Analogons **202** vergleichbar mit dem von reinem DMSO (Abb. 18). Es konnte somit keinerlei Einfluss der Verbindung **202** auf die Lebensfähigkeit der Zellen beobachtet werden.

Eine mögliche Erklärung für die nicht vorhandene Aktivität kann der fehlende Wasserstoffbrückendonator im Vergleich zum Sunitinib sein, der für die Kinaseaktivität essentiell zu sein scheint.<sup>[184]</sup>

---

<sup>i</sup> Biologische Untersuchungen wurden durchgeführt von Dr. Nicolas Chatain und Prof. Dr. Steffen Kohschmieder.

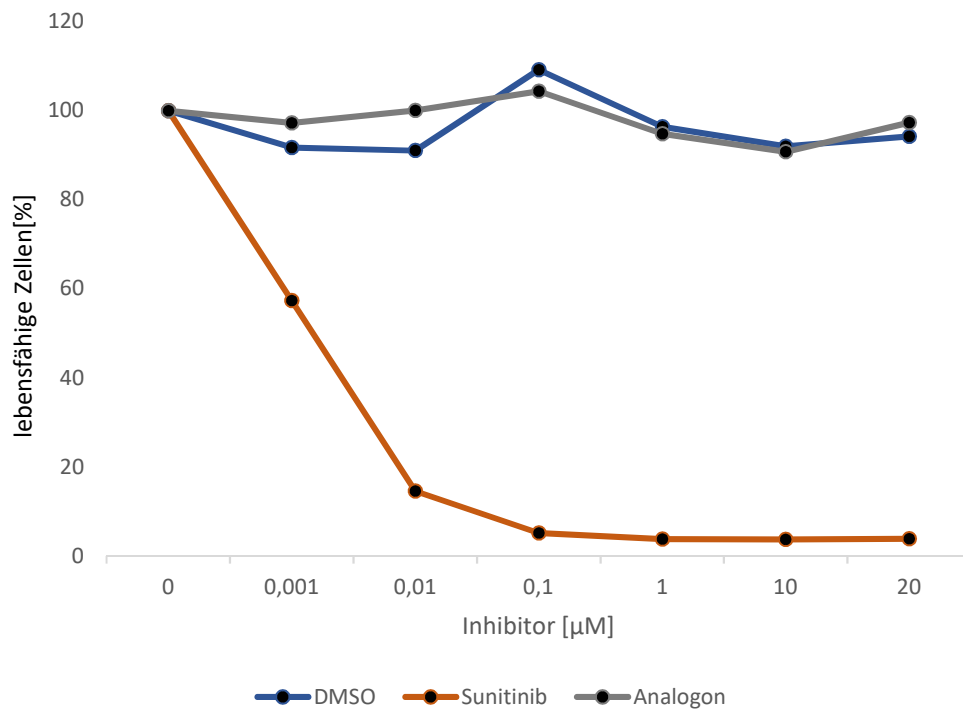


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Ergebnisse des biologischen Tests.

Trotz des negativen Ergebnisses sollten im Rahmen dieser Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Steffen Kohschmieder weitere Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, auf ihre biologische Aktivität untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Aktivitätsstudien waren jedoch zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit noch nicht verfügbar.

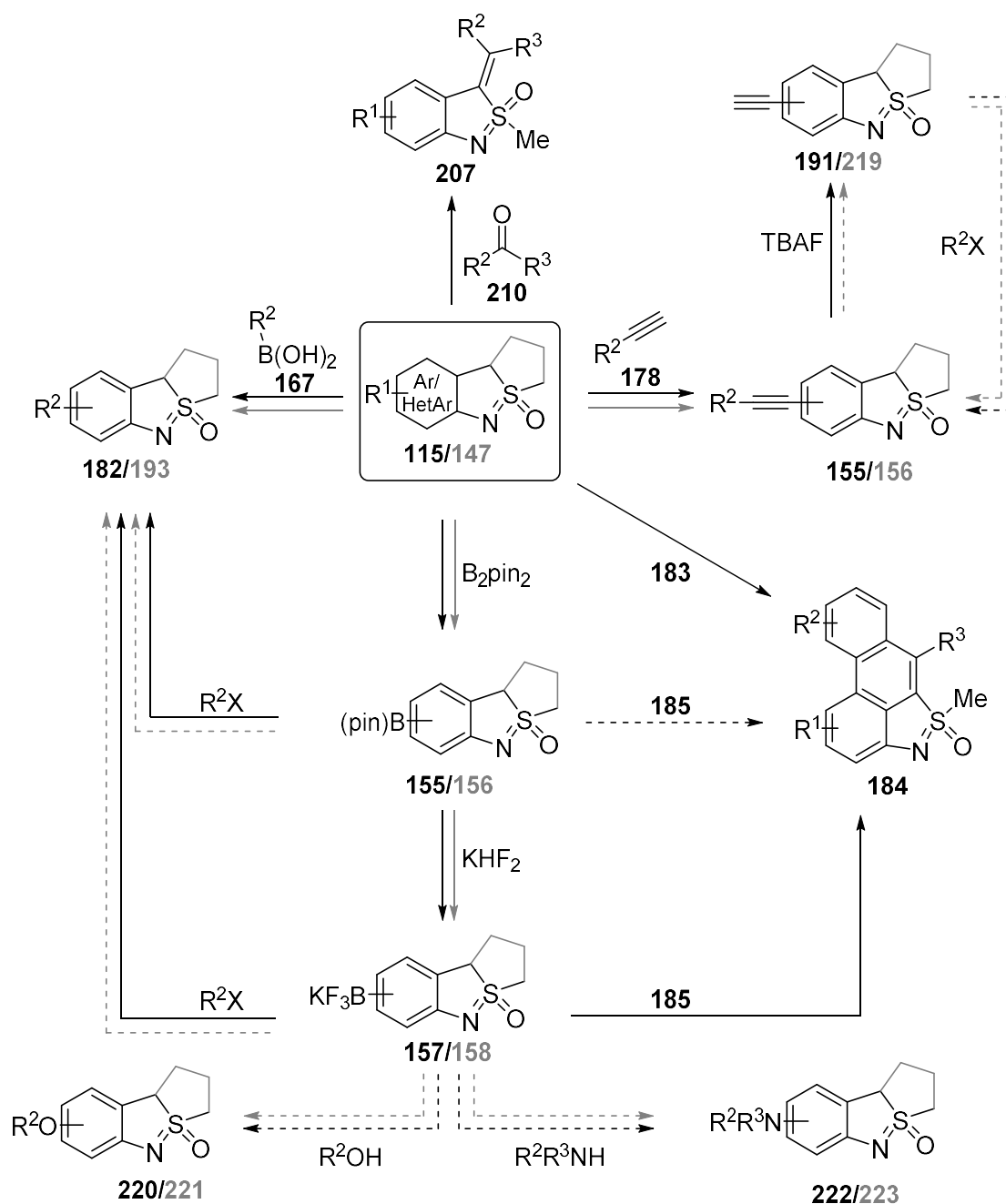
## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die erfolgreiche Herstellung eines neuartigen Synthesebausteins **115**. Hierbei wurde, basierend auf einer Publikation von CLAUS,<sup>[26]</sup> die Synthese optimiert, sodass auch eine Herstellung der Synthesebausteine in großen Maßstäben und guten Ausbeuten garantiert werden kann. Des Weiteren konnte die Synthese eines zweiten Grundgerüsts **147** realisiert werden. Diese bisher nicht beschriebene tricyclische Grundstruktur birgt ebenfalls, aufgrund der enthaltenen Sulfoximidoyleinheit und den damit verbundenen physiochemischen Eigenschaften, ein großes Potential im Bereich der Medizinalchemie. Für beide Struktur motive war die Synthese einer umfangreichen Molekülbibliothek möglich, wobei zum Teil auch die Synthese ausgehend von Pyridinderivaten toleriert wurde. Außerdem war es möglich von einigen der synthetisierten Verbindungen die entsprechenden Borderivate **155/156** und **157/158** herzustellen. Diese erlauben den einfachen Einsatz in einer Vielzahl von Funktionalisierungsreaktionen und ermöglichen außerdem den Einsatz im HTS.

Neben der Herstellung befasst sich ein weiterer Teil dieser Arbeit mit der Reaktivität der Synthesebausteine. Es konnte gezeigt werden wie vielseitig die neu vorgestellte Strukturklasse ist, indem mehrere Kreuzkupplungsreaktionen (ausgehend von den halogenierten Synthesebausteinen) untersucht wurden. Die Reaktionsbedingungen wurden optimiert und verschiedene Derivate synthetisiert (Schema 69). Neben der Suzuki-Miyaura- und der Sonogashira-Hagihara-Kupplung gelang es außerdem die Synthesebausteine **115** in einer Suzuki-Aldol-Reaktion einzusetzen. Auf diese Weise konnte ein weiteres tricyclisches Grundgerüst **184** aufgebaut werden, welches bisher unbekannt ist und Raum für weitere Untersuchungen bietet.

Neben dem halogenierten Grundgerüst, welches in Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt wurde, gelang auch der erfolgreiche Einsatz der Borderivate **155/156** und **157/158**. Auch ausgehend von diesen konnten die entsprechenden Kupplungsprodukte **182** und **193** in guten Ausbeuten synthetisiert werden und so deren möglicher Einsatz in der kombinatorischen Chemie bestätigt werden. Weitere Funktionalisierungen wie eine Cham-Lam-Kupplung oder

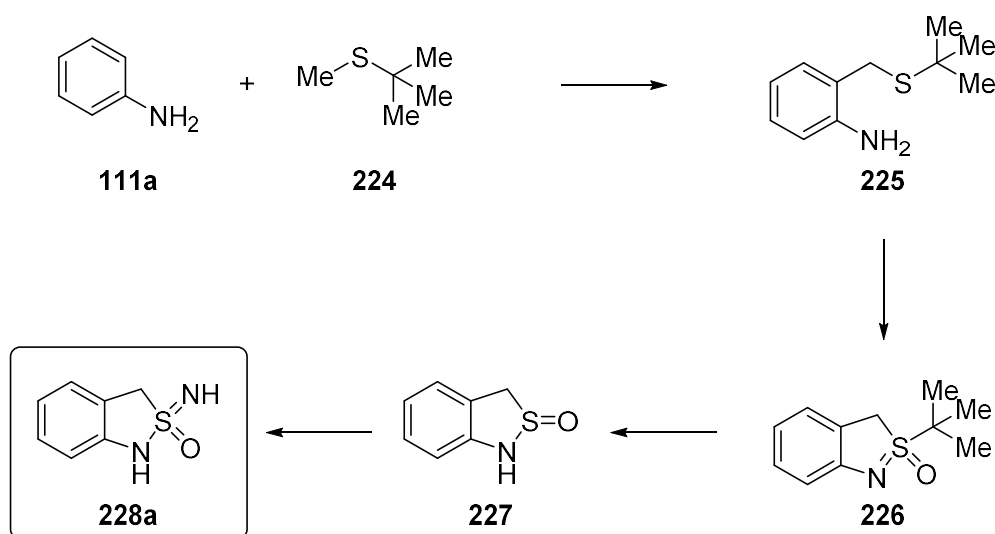
eine Buchwald-Hartwig-Kupplung wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht vollständig untersucht und bieten Raum für folgende Projekte.



Schema 69: Übersicht über die Funktionalisierungen der Synthesebausteine.

Im letzten Teil dieser Arbeit sollten die zuvor hergestellten und im Anschluss funktionalisierten Synthesebausteine bezüglich ihrer biologischen Aktivität untersucht werden.

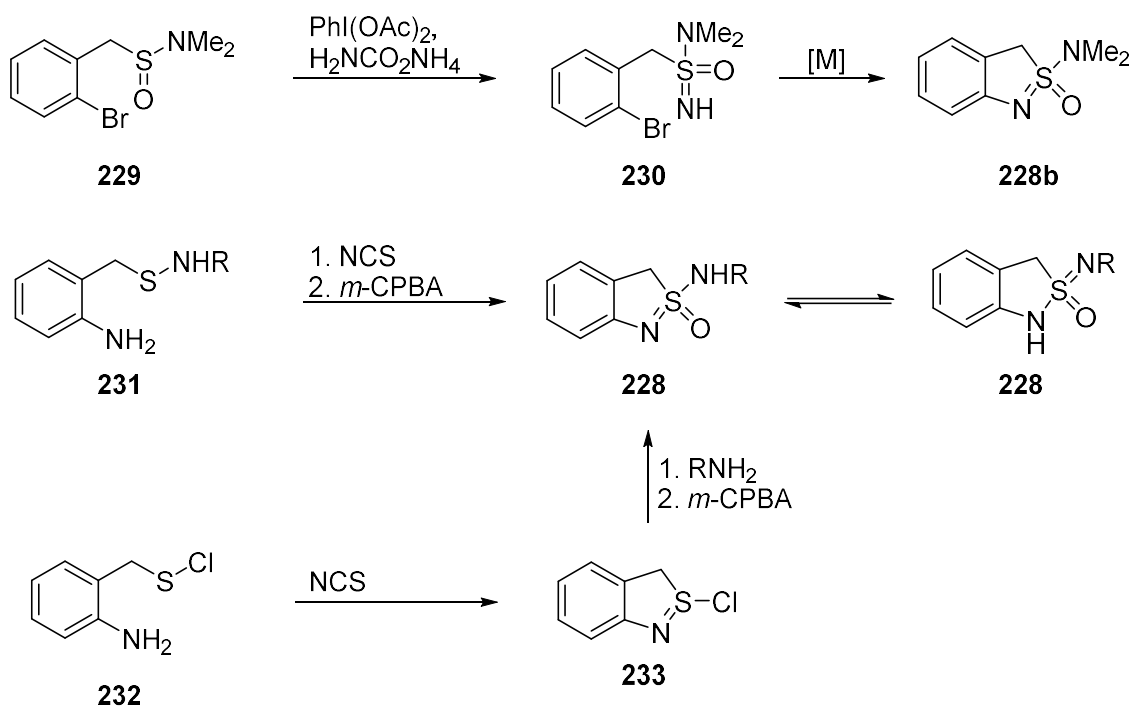
Neben der erfolgreichen Synthese eines Analogons des Tyrosin-Kinase-Inhibitors Sunitinib **197** wurden alle hergestellten Verbindungen mittels Dockingstudien untersucht. Obwohl die Dockingstudien den Verbindungen hervorragende Bindungseigenschaften attestieren, konnten diese bisher in biologischen Tests noch nicht bestätigt werden. Die Untersuchungen sollen allerdings weitergeführt werden, um ein größeres Verständnis über die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erhalten. Eine mögliche Änderung wäre die Einbringung eines freien NH und somit eines zusätzlichen Wasserstoffbrückendonators. Deshalb soll in einem zukünftigen Projekt die Synthese der entsprechenden Sulfonimidamide **228** angestrebt werden. Auch diese würden eine neue Klasse von Heterocyclen **228** repräsentieren, die von großem Interesse für die Medizinalchemie sein könnte. Eine mögliche Synthese dieser Verbindungen könnte dabei auf der in dieser Arbeit erarbeiteten Synthesestrategie basieren (Schema 70).



Schema 70: Synthesestrategie für die Herstellung des cyclischen Sulfonimidamids **228**.

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen sollte die Herstellung der Verbindung **225**, basierend auf der Reaktion zwischen Anilin (**111a**) und *tert*-Butylmethylsulfid (**224**), unter den erarbeiteten Reaktionsbedingungen möglich sein. Hu und Mitarbeiter beschreiben eine De-*tert*-butylierung,<sup>[185]</sup> die den Zugang zum 1,3-Dihydrobenzo[*c*]isothiazol-2-oxid **227** erlauben würde. Eine anschließende Iminierung würde das Zielprodukt, das Sulfonimidamid **228** zugänglich machen.

Weitere Synthesestrategien, die aktuell im Arbeitskreis untersucht werden, basieren auf den unterschiedlichsten Herangehensweisen (Schema 71). Die Iminierung der Verbindung **230**, in Analogie zu einer von LÜCKING beschriebenen Methode,<sup>[186]</sup> sollte in dem korrespondierenden Sulfonimidamid **230** resultieren, welches im Anschluss metallkatalysiert cyclisiert werden könnte. Außerdem besteht eine weitere Möglichkeit in der Cyclisierung der substituierten Aniline **231** und **232**.



Schema 71: Weitere Synthesestrategien zur Herstellung des Sulfonimidamids **228**.

Bei einer erfolgreichen Synthese cyclischen Sulfonimidamide **228** kann in einem nächsten Schritt die Synthese eines weiteren Sunitinib-Analogons anvisiert werden. Folgende biologische Studien könnten bestätigen, ob das freie NH essentiell für die biologische Aktivität ist.

## 7. Experimenteller Teil

### 7.1. Allgemeine Methoden

Soweit nicht anders angegeben wurden alle kommerziell erhältlichen Chemikalien und Lösungsmittel ohne zusätzliche Aufreinigung verwendet. Alle Reaktionen bei denen sauerstoff- oder hydrolyseempfindliche Reagenzien zum Einsatz kamen wurden unter Argon Schutzgasatmosphäre durchgeführt wobei Standard-Schlenk-Technik angewandt wurde.<sup>[187]</sup> Sauerstoff- und hydrolyseempfindliche Substanzen wurden in einer Glovebox (MBraun labmaster 130) gelagert und in dieser in die entsprechenden Glasapparaturen eingewogen. Glasapparaturen wurden dreimal jeweils ausgeheizt und anschließend mit Argon geflutet. Feste Reagenzien wurden im Argongegenstrom zugegeben, während flüssige Reagenzien in zuvor mit Argon gespülten Spritzen der Reaktion zugeführt wurden. Alle Reaktionen wurden in Glaskolben oder Schlenkrohren durchgeführt unter der Verwendung eines PTFE ummantelten Rührfisches.

#### Lösungsmittel:

Alle Lösungsmittel die für säulenchromatographische Aufreinigungen verwendet wurden, wurden zuvor destillativ gereinigt. Lösungsmittel für wasserfreie Reaktionen wurden entweder wasserfrei gekauft oder mit Standardmethoden getrocknet.<sup>[188]</sup>

THF                      Rückflussskochen über Solvona®

Dichlormethan      Rückflussskochen über CaH<sub>2</sub>

Toluol                      Rückflussskochen über Solvona®

Acetonitril              Rückflussskochen über CaH<sub>2</sub>

Ab 2017 wurden getrocknete Lösungsmittel über eine Lösungsmittelreinigungsanlage (MBraun SPS5) bezogen.



### Chromatographische Methoden:

Für die Dünnschichtchromatographie, zur Verfolgung des Reaktionsfortschrittes, wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma *Merck* verwendet (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>). UV-aktive Substanzen wurden mittels UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) identifiziert während UV-inaktive Substanzen mit einer essigsäuren 3%-igen Ninhydrinlösung oder einer basischen wässrigen 5%-igen Kaliumpermanganatlösung angefärbt wurden. Bei der säulenchromatographischen Reinigung der Produkte wurde Kieselgel mit einer Korngröße von 35–70  $\mu\text{m}$  der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase verwendet und die Säulenchromatographie bei einem leichten Überdruck von etwa 0.5 bar durchgeführt.

### Präparative HPLC:

Präparative HPLC wurde mit einem Varian-1 unter Verwendung eines Prostar 320 UV-Detektors durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine Säule von *Daicel* (Chiralcel OD 250mm x 50mm) verwendet und als Laufmittel ein Gemisch aus *n*-Hexan und Ethanol (85:15) bei einer Flussgeschwindigkeit von 40 mL/min eingesetzt.

## 7.2 Instrumentelle Analytik

### Kernresonanzspektroskopie:

Die NMR-spektroskopischen Messungen wurden an einem Agilent VNMRS 400 (<sup>19</sup>F: 376 MHz, <sup>1</sup>H: 400 MHz, <sup>13</sup>C: 100 MHz) oder einem Agilent VNMRS 600 (<sup>19</sup>F: 564 MHz, <sup>1</sup>H: 600 MHz, <sup>13</sup>C: 150 MHz) durchgeführt. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm (parts per million) angegeben und am Restlösungsmittelpicks des nicht deuterierten Lösungsmittels referenziert (<sup>1</sup>H NMR: CHCl<sub>3</sub>:  $\delta = 7.26 \text{ ppm}$ , CH<sub>3</sub>OH:  $\delta = 3.31 \text{ ppm}$ , CH<sub>3</sub>CN:  $\delta = 1.94 \text{ ppm}$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO:  $\delta = 2.05 \text{ ppm}$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO:  $\delta = 2.50 \text{ ppm}$ ; <sup>13</sup>C NMR: CHCl<sub>3</sub>:  $\delta = 77.16 \text{ ppm}$ , CH<sub>3</sub>OH:  $\delta = 49.00 \text{ ppm}$ , CH<sub>3</sub>CN:  $\delta = 1.32 \text{ ppm}$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO:  $\delta = 29.84 \text{ ppm}$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO:  $\delta = 39.52 \text{ ppm}$ ).<sup>[189]</sup> Bei <sup>19</sup>F-Messungen wurde die absolute Frequenz des Lock-Signals des <sup>2</sup>H-Resonanzsignals gemessen und die chemischen Verschiebungen anhand dessen referenziert. Kohlenstoffspektren wurden grundsätzlich <sup>1</sup>H- und zum Teil <sup>19</sup>F-entkoppelt gemessen.

Quaternäre Kohlenstoffatome mit einem Borsubstituenten können teilweise, aufgrund von quadrupolarer Relaxation, in den Spektren nicht beobachtet werden.<sup>[190]</sup>

Für die Angabe der Multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen benutzt: Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q), Quintett (quin), Heptett (hept) und Multiplett (m). Spin-Spin-Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. Anmerkung: Signale in Kohlenstoffspektren, die auf dem Agilent VNMRS 600 gemessen wurden und im Bereich von 83 ppm liegen sind Artefakte und gehören nicht zum Molekül.

### **IR-Spektroskopie:**

Infrarot (IR) Spektren wurden mit einem PerkinElmer 100 FT/IR mit angeschlossenem UATR Diamond KRS-5 aufgenommen und die Proben kapillar gemessen. Die charakteristischen Absorptionsbanden werden in der Einheit Wellenzahl  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben und ihre Intensität mit den folgenden Abkürzungen genauer indiziert:

s = strong (0–33%), m = medium (34–66%), w = weak (67–100%).

### **Massenspektrometrie:**

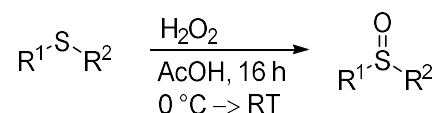
Massenspektrometrische Untersuchungen wurden an einem Finnigan MAT-95 oder einem Finnigan SSQ7000 aufgenommen. Die Werte werden in atomaren Masseneinheiten pro Elementarladung ( $m/z$ ) angegeben und die Intensität wird in Prozent relativ zum Basispeak angegeben. Es wurden alle Massenfragmente ( $m/z$ ) mit einem Wert von mehr als 10% in Relativität zum Basispeak als auch alle charakteristischen Fragmente, die zugeordnet werden konnten angegeben. Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden mit einem Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL gemessen.

### **Schmelzpunkte:**

Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktmessgerät (B-540) der Firma Büchi bestimmt.

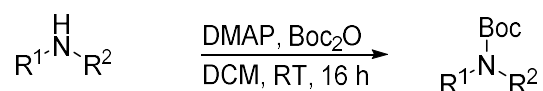
### 7.3. Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### 7.3.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1):

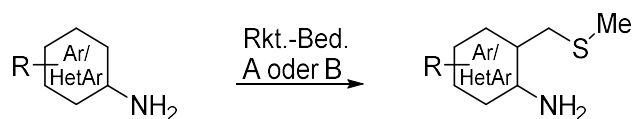


Die beschriebenen Synthesen wurden entsprechend einer Literaturvorschrift von DOUGLAS durchgeführt.<sup>[191]</sup> Das jeweilige Sulfid (100 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in Essigsäure (20 mL, 5.0 M) vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine wässrige Wasserstoffperoxidlösung (30%ig, 10.1 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) langsam hinzugegeben, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch durch die Zugabe von 2 M NaOH-Lösung neutralisiert und mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

#### 7.3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV2):



Das zu schützende sekundäre Amin (10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DCM (60 mL, 0.17 M) gelöst und DMAP (1.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben. Nachdem für 30 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde Boc<sub>2</sub>O (2.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das entsprechenden Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

**7.3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV3):****Methode A**

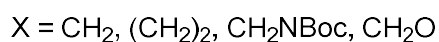
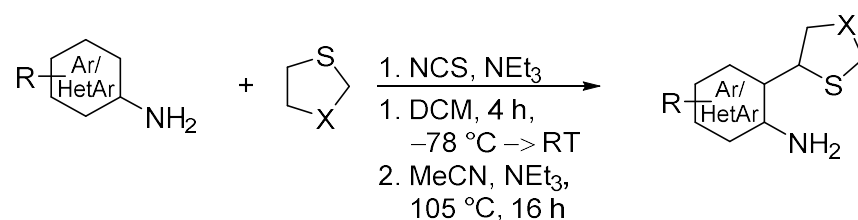
Unter Schutzgasatmosphäre wurde DMSO (21.0 g, 19.1 mL, 150 mmol, 1.0 Äquiv.) in einem Gemisch aus trockenem Acetonitril (50 mL) und trockenem DCM (50 mL) vorgelegt und mit Hilfe eines Aceton-Trockeneis-Gemisches auf  $-78^\circ\text{C}$  herabgekühlt. TFAA (37.5 g, 25.2 mL, 180 mmol, 1.2 Äquiv.) wurde langsam zugetropft. Das entsprechende Anilin (150 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in Acetonitril (50 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 30 min dem Reaktionsgemisch zugeführt. Nachdem für 5 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt wurde, wurde Natriummethanolat (5.4 M in Methanol, 19.1 mL, 450 mmol, 3.0 Äquiv.) über einen Zeitraum von 30 min langsam zugetropft und im Anschluss das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige NaOH-Lösung (300 mL, 2.8 M) wurde zugegeben und die wässrige Phase mit DCM (3 x 350 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril (500 mL) gelöst, Triethylamin (50 mL) zugegeben und es wurde für weitere 16 h bei  $90^\circ\text{C}$  gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und das Produkt im Anschluss säulenchromatographisch gereinigt.

**Methode B**

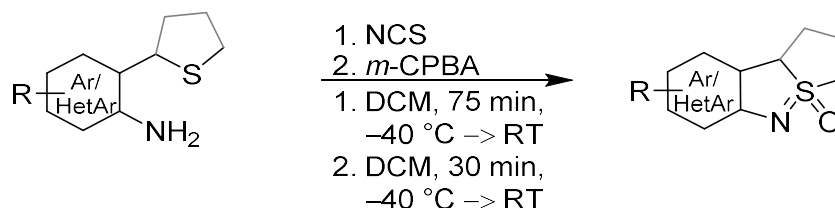
Das entsprechende Anilin (20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DCM (60 mL, 0.33 M) gelöst und bei einer Temperatur von  $-78^\circ\text{C}$  wurde *N*-Chlorsuccinimid (2.66 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) portionsweise zugegeben. Die Suspension wurde 5 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, und anschließend Dimethylsulfid (3.73 g, 60.0 mmol, 4.39 mL, 3.0 Äquiv.) langsam zugetropft. Nach 4 h Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde Triethylamin (5 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus Acetonitril (40 mL) und Triethylamin (5 mL)

aufgenommen. Nach 16 h kochen unter Rückfluss bei 100 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (40 mL) aufgenommen und zunächst mit 10%-iger NaOH-Lösung und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

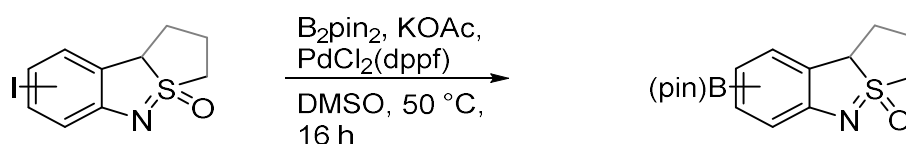
#### 7.3.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV4):



Das entsprechende Anilin (20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DCM (60 mL, 0.33 M) vorgelegt. Bei einer Temperatur von -78 °C wurde *N*-Chlorsuccinimid (2.66 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) portionsweise zugegeben und die Suspension für 5 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde das entsprechende cyclische Sulfid (60.0 mmol, 3.0 Äquiv.) langsam zugetropft und für weitere 4 h bei -78 °C gerührt. Triethylamin (5 mL) wurde dem Reaktionsgemisch zugegeben und dieses im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus Acetonitril (40 mL) und Triethylamin (5 mL) aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss für 16 h bei 100 °C gekocht und nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (40 mL) aufgenommen und zunächst mit 10%-iger NaOH-Lösung und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

**7.3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV5):**

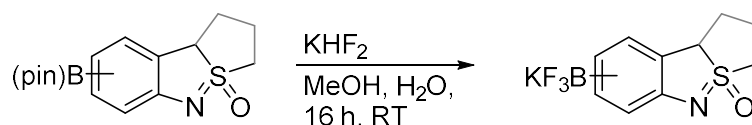
Das entsprechende Anilin (15.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DCM (50 mL, 0.3 M) gelöst und die Reaktionslösung mit Hilfe eines Kryostaten auf -40 °C herabgekühlt. Eine zweite Lösung aus NCS (2.03 g, 15.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in DCM (50 mL) wurde hergestellt und zu der ersten, über einen Zeitraum von 60 min, zugetropft. Nach weiteren 15 min rühren bei -40 °C wurde eine wässrige NaOH-Lösung (10%, 10 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Wasser (100 mL) wurde zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde erneut auf -40 °C herabgekühlt und *m*-CPBA (77% mit Wasser, 3.36 g, 15.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in kleinen Portionen zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und die organische Phase zunächst mit gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung und anschließend mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

**7.3.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV6):**

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde unter Schutzgasatmosphäre das entsprechende Arylhalogenid (10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. DMSO (50 mL) gelöst. Dem Reaktionsgemisch wurde unter Schutzgas Kaliumacetat (2.93 g, 30.0 mmol, 3.0 Äquiv.), Bis(pinacolato)diboron (2.79 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) und PdCl<sub>2</sub>(dppf) (730 mg, 1.00 mmol, 10.0 Mol-%) zugegeben und die Suspension wurde für 16 h bei einer Temperatur von 50 °C

gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur herabgekühlt und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

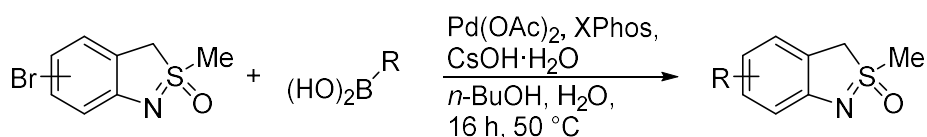
### 7.3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV7):



Der entsprechende Pinakolester (1.00 g, 1.0 Äquiv.) wurde in Methanol (8 mL) gelöst und eine zweite Lösung aus KHF<sub>2</sub> (7.0 Äquiv.) in Wasser (5 mL) wurde langsam hinzuge tropft. Die resultierende Suspension wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zunächst mit Diethylether (30 mL) gewaschen und anschließend in heißem Aceton aufgenommen. Es wurde heiß abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit heißem Aceton gewaschen. Die Acetonphasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt musste nicht weiter aufgereinigt werden.

### 7.3.8. Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV8):

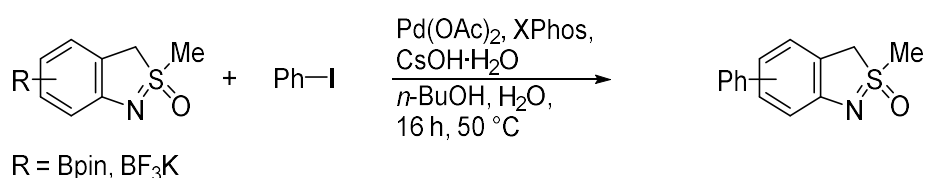
#### Methode A:



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgasatmosphäre das entsprechende Brom-2-methyl-3*H*-2,1-benzisothiazol-2-oxid (66 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.4 mg, 4.0 Mol-%) und XPhos (5.8 mg, 4.8 Mol-%) in entgastem *n*-Butanol (1.4 mL, 0.18 M) gelöst. Anschließend wurde die entsprechende Boronsäure (0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus CsOH·H<sub>2</sub>O (74 mg,

0.44 mmol, 1.8 Äquiv.) in entgastem Wasser (0.35 mL, 1.26 M) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch im Anschluss für 16 h bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat (5 mL) verdünnt und über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

#### Methode B:

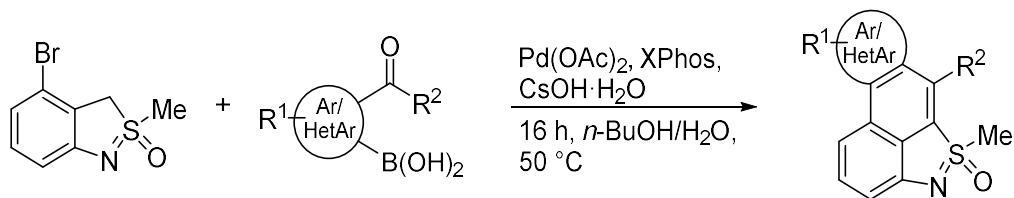


In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgasatmosphäre das entsprechende 2-Methyl-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (74 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) bzw. Kaliumtrifluor(2-methyl-2-oxido-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazolyl)borat (73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.4 mg, 4.0 Mol-%) und XPhos (5.8 mg, 4.8 Mol-%) in entgastem *n*-Butanol (1.4 mL, 0.18 M) gelöst. Iodbenzol (61 mg, 0.30 mmol, 34 µL, 1.2 Äquiv.) wurde hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus CsOH·H<sub>2</sub>O (74 mg, 0.44 mmol, 1.76 Äquiv.) in entgastem Wasser (0.35 mL, 1.26 M) zugegeben und für weitere 16 h bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde es mit Ethylacetat (5 mL) verdünnt und über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt anschließend säulenchromatographisch gereinigt.



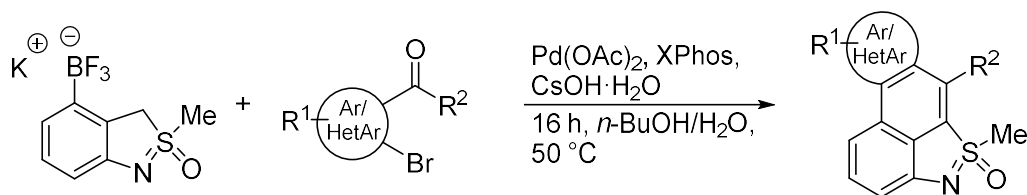
## 7.3.9. Allgemeine Arbeitsvorschrift 9 (AAV9):

## Methode A:



In einem ausgeheizten Schenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 4-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.4 mg, 4.0 Mol-%) und XPhos (5.8 mg, 4.8 Mol-%) in entgastem *n*-Butanol (1.4 mL, 0.18 M) gelöst. Es wurde die entsprechende Boronsäure (0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) hinzugegeben, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss eine Lösung aus CsOH·H<sub>2</sub>O (74 mg, 0.44 mmol, 1.76 Äquiv.) in entgastem Wasser (0.35 mL, 1.26 M) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei einer Temperatur von 50 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat (5 mL) verdünnt und über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt.

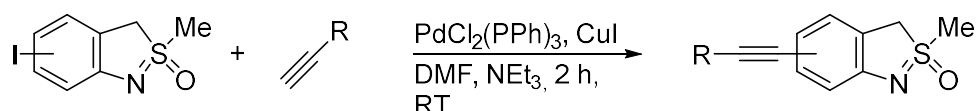
## Methode B:



Unter Schutzgasatmosphäre wurden das entsprechende Aldehyd (0.25 mmol, 1.0 Äquiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.4 mg, 4.0 Mol-%) und XPhos (5.8 mg, 4.8 Mol-%) in ein ausgeheiztes Schlenkrohr gegeben und in entgastem *n*-Butanol (1.4 mL, 0.18 M) gelöst. Anschließend wurde Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-tetrahydro-4λ<sup>4</sup>-benzo[c]thieno[2,1-*e*]isothiazol-9-yl)borat (0.14 g, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) hinzugegeben und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Im

Anschluss wurde eine Lösung aus CsOH·H<sub>2</sub>O (74 mg, 0.44 mmol, 1.76 Äquiv.) in entgastem Wasser (0.35 mL, 1.26 M) hinzugetropft und das Reaktionsgemisch für 16 h bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur herabgekühlt, mit Ethylacetat (5 mL) verdünnt und über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

### 7.3.10. Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 (AAV10):



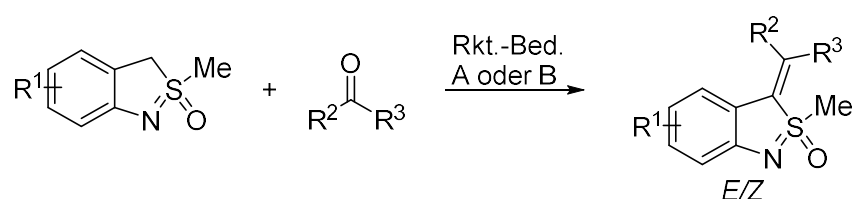
In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgasatmosphäre das entsprechende Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.3 mg, 3.0 Mol-%) und CuI (3.8 mg, 8.0 Mol-%) in einem Gemisch aus DMF und NEt<sub>3</sub> (1:2, 0.38 mL, 0.66 M) gelöst. Das entsprechende Alkin (0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde in DMF (0.5 mL) gelöst und mit einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 2 h dem Reaktionsgemisch zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (5 mL) verdünnt. Es wurde zunächst mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 mL) und anschließend mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

### 7.3.11. Allgemeine Arbeitsvorschrift 11 (AAV11):

Die entsprechende TMS-geschützte Verbindung (0.20 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in THF (5 mL) gelöst und im Eisbad auf eine Temperatur von 0 °C herabgekühlt. TBAF (1 M in THF, 0.22 mmol, 0.22 mL, 1.1 Äquiv.) wurde langsam hinzugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend bei 0 °C für weitere 30 min gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch sich auf Raumtemperatur

erwärmt hatte wurde eine gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

### 7.3.12. Allgemeine Arbeitsvorschrift 12 (AAV12):



#### Methode A:

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde unter Schutzgasatmosphäre das entsprechende 2-Methyl-3H-2λ4-benzo[c]isothiazol-2-oxid (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) in absolutem THF (8 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  herabgekühlt. Es wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.63 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) langsam zugetropft und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zu einer zweiten Lösung aus TMSCl (0.13 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (8.0 mL) zugegeben und bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  herabgekühlt und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.63 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde langsam zugetropft. Daraufhin wurde die Reaktionslösung auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und das entsprechende Aldehyd (1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde 2 M HCl (10 mL) zugetropft und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit wässriger gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

**Methode B:**

In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Schutzgasatmosphäre wurde das entsprechende 2-Methyl-3*H*-2λ4-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) in absolutem THF (8 mL) gelöst und auf –78 °C herabgekühlt. Es wurde LiHMDS (1.0 M in THF, 1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) langsam zugetropft und die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zu einer zweiten Lösung aus TMSCl (0.13 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (8.0 mL) zugegeben und bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut auf –78 °C herabgekühlt und LiHMDS (1.0 M in THF, 1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde langsam zugetropft. Daraufhin wurde die Reaktionslösung auf 0 °C erwärmt und das entsprechende Aldehyd (1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde 2 M HCl (10 mL) zugefügt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit wässriger gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung gewaschen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

## 7.4. Synthesevorschriften

### 1,3-Dihydrobenzo[c]thiophen (234)



Die beschriebene Synthese wurde entsprechend einer Literaturvorschrift durchgeführt.<sup>[192]</sup> Natriumsulfit (78.4 g, 327 mmol, 1.55 Äquiv.) wurde in einem Gemisch aus Ethanol (750 mL) und Wasser (150 mL) gelöst. 1,2-Bis(chlormethyl)benzol (36.9 g, 211 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde über einen Soxhlet-Aufsatz dem Reaktionsgemisch zugeführt und für 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in DCM (500 mL) aufgenommen und mit Wasser (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:0, 20:1) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (15.8 g, 116 mmol, 55%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.16 (m, 4H), 4.20 (s, 4H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 140.3 (2C), 126.7 (2C), 124.7 (2C), 38.0 (2C) ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3039 (m), 1910 (m), 2320 (m), 2096 (m), 1811 (m), 1590 (w), 1453 (s), 1293 (w), 1163 (m), 1028 (w), 943 (w), 881 (m), 736 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 136 ([M]<sup>+</sup>, 2), 104 (23), 103 (18), 89 (12), 78 (43), 77 (24), 65 (13), 63 (57), 62 (25), 52 (32), 51 (100), 50 (78), 48 (93), 46 (13), 45 (51); **HRMS:** [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>S+CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> theoretisch 151.0576, gemessen 151.0576.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[192]</sup>

### 1,3-Oxathiolan (143)



Die beschriebene Synthese wurde entsprechend einer Literaturvorschrift durchgeführt.<sup>[193]</sup> Mercaptoethanol (13.0 g, 166 mmol, 11.6 mL, 1.0 Äquiv.) und Paraformaldehyd (5.00 g, 166 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in Benzol (65 mL) gelöst. *para*-Toluolsulfonsäure (74 mg, 2.4 Mol-%) wurde dem Reaktionsgemisch zugeführt und es wurde unter der Verwendung eines Dean-Stark-Aufsatzes für 16 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach destillativer Reinigung (130 °C bei Normaldruck) wurde

das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (9.95 g, 86.3 mmol, 52%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 4.87 – 4.80 (m, 2H), 3.97 (td,  $J$  = 6.1, 0.8 Hz, 2H), 2.97 (td,  $J$  = 6.1, 0.8 Hz, 2H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 72.3, 71.6, 32.0 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3457 (w), 2667 (w), 2320 (s), 2095 (s), 1996 (w), 1869 (s), 1459 (w), 1373 (w), 1178 (w), 1136 (w), 1045 (w), 757 (w), 690 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 91 ([M+H]<sup>+</sup>, 4), 90 ([M]<sup>+</sup>, 24), 78 (17), 77 (17), 76 (39), 61 (33), 60 (65), 59 (52), 58 (27), 57 (11), 50 (35), 49 (10), 48 (100), 47 (70), 46 (45), 45 (65) cm<sup>-1</sup>; **HRMS**: [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OS+H]<sup>+</sup> theoretisch 91.1475, gemessen 91.1471.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[193]</sup>

### Ethylmethylsulfoxid (117)

Nach AAV1 wurde das Sulfoxid **117** ausgehend von Ethylmethylsulfid (7.62 g, 100 mmol, 9.05 mL, 1.0 Äquiv.), Essigsäure (20 mL) und wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung (30%-ig, 10.1 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) synthetisiert. Ohne weitere Aufreinigung wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (8.67 g, 94.1 mmol, 94%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 3H), 1.23 – 1.09 (m, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 47.5, 37.6, 6.4 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3447 (m), 2976 (m), 2926 (m), 2326 (w), 2091 (w), 1995 (w), 1910 (w), 1740 (w), 1652 (w), 1419 (m), 1304 (w), 1225 (w), 1023 (s), 994 (s), 774 (m), 694 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 93 ([M+H]<sup>+</sup>, 30), 92 ([M]<sup>+</sup>, 33), 64 (100), 63 (21), 48 (13), 47 (51), 46 (18), 45 (22) cm<sup>-1</sup>; **HRMS**: [C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>OS+Na]<sup>+</sup> theoretisch 115.0188, gemessen 115.0189.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[194]</sup>

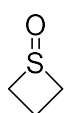
### Diethylsulfoxid (119)

Nach AAV1 wurde das Sulfoxid **119** ausgehend von Diethylsulfid (9.02 g, 100 mmol, 10.8 mL, 1.0 Äquiv.), Essigsäure (20 mL) und wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung (30%-ig, 10.1 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) synthetisiert. Ohne weitere Aufreinigung wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (10.5 g, 98.7 mmol,

99%).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 2.68 – 2.50 (m, 4H), 1.31 – 1.16 (m, 6H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 44.8 (2C), 6.7 (2C) ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3463 (w), 3039 (w), 2972 (m), 2934 (m), 2880 (m), 2323 (m), 2091 (m), 1997 (w), 1909 (w), 1741 (m), 1648 (w), 1454 (m), 1376 (m), 1233 (w), 1020 (s), 786 (w), 729 (m), 689 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 213 ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ , 68), 107 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 61 (15); **HRMS:**  $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{OS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 129.0345, gemessen 129.0346.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[195]</sup>

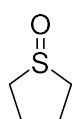
### Thietan-1-oxid (235)



Nach AAV1 wurde das Sulfoxid **235** ausgehend von Trimethylensulfid (7.41 g, 100 mmol, 7.21 mL, 1.0 Äquiv.), Essigsäure (20 mL) und wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung (30%-ig, 10.1 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) synthetisiert. Nach destillativer Aufreinigung (95 °C bei 20 mbar) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (6.08 g, 67.4 mmol, 67%).  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 3.35 – 3.23 (m, 2H), 3.09 – 2.91 (m, 2H), 2.11 (dtt,  $J$  = 12.7, 10.7, 1.9 Hz, 1H), 1.78 (qt,  $J$  = 12.7, 7.5 Hz, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 52.6 (2C), 10.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3430 (m), 2950 (w), 2108 (w), 1650 (m), 1424 (m), 1529 (w), 1199 (m), 1054 (s), 982 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 181 ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ , 100), 180 ( $[\text{2M}]^+$ , 13), 131 (12), 91 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 5), 90 ( $[\text{M}]^+$ , 3); **HRMS:**  $[\text{C}_3\text{H}_6\text{OS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 113.0032, gemessen 113.0033.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[196]</sup>

### Tetrahydrothiophen-1-oxid (131)

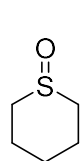


Nach AAV1 wurde das Sulfoxid **131** ausgehend von Tetrahydrothiophen (8.82 g, 100 mmol, 8.82 mL, 1.0 Äquiv.), Essigsäure (20 mL) und wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung (30%-ig, 10.1 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) synthetisiert. Nach destillativer Aufreinigung (113 °C bei 20 mbar) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (8.83 g, 84.8 mmol, 85%).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 2.64 – 2.52 (m, 4H), 2.11 (dt,  $J$  = 12.3,

6.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 53.7 (2C), 24.8 (2C) ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3443 (w), 2944 (m), 2584 (w), 2324 (w), 2107 (m), 1874 (w), 1715 (s), 1408 (m), 1252 (m), 1094 (m), 1012 (s), 878 (m), 774 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 209 ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ , 100); HRMS:  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{OS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 127.0188, gemessen 127.0188.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[195]</sup>

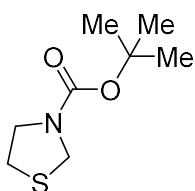
### Tetrahydro-2H-thiopyran-1-oxid (236)



Nach AAV1 wurde das Sulfoxid **236** ausgehend von Pentamethylensulfid (10.2 g, 100 mmol, 10.4 mL, 1.0 Äquiv.), Essigsäure (20 mL) und wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung (30%-ig, 10.1 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) synthetisiert. Nach destillativer Aufreinigung (130 °C bei 20 mbar) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (10.5 g, 89.2 mmol, 89%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 2.98 – 2.83 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 48.9 (2C), 24.7 (2C), 19.3 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3442 (m), 2930 (m), 2857 (m), 2093 (w), 1652 (w), 1443 (m), 1337 (w), 1249 (w), 1204 (w), 1139 (w), 1067 (s), 1026 (s), 994 (s), 957 (s), 882 (w), 843 (w), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 119 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 118 ( $[\text{M}]^+$ , 27), 69 (14); HRMS:  $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{OS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 141.0345, gemessen 141.0339.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[195]</sup>

### tert-Butylthiazolidin-3-carboxylat (237)



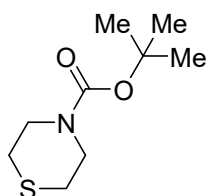
Ausgehend von Thiazolidin (0.89 g, 10 mmol, 0.79 mL, 1.0 Äquiv.), DMAP (1.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) konnte nach AAV2 das Boc-geschützte Amin **237** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als farbloses Öl (1.73 g, 9.13 mmol, 91%) erhalten werden.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 4.33 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm;



**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 153.5, 80.2, 48.6, 48.1, 30.1, 28.3 (3C) ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2974 (m), 2935 (m), 2880 (w), 2166 (w), 1693 (s), 1474 (w), 1385 (s), 1255 (m), 1157 (s), 1101 (s), 979 (w), 873 (m), 766 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 190 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 98), 189 ( $[\text{M}]^+$ , 3), 134 (100), 133 (14), 132 (80), 88 (21), 57 (68); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  212.0716, gemessen 212.0715.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[197]</sup>

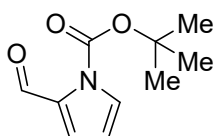
#### ***tert*-Butylthiomorpholin-4-carboxylat (238)**



Ausgehend von Thiomorpholin (1.03 g, 10.0 mmol, 1.00 mL, 1.0 Äquiv.), DMAP (1.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) konnte nach AAV2 das Boc-geschützte Amin **238** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff (2.00 g, 9.83 mmol, 98%) erhalten werden. **Smp.:** 83.5 °C – 84.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 3.72 – 3.57 (m, 4H), 2.53 (s, 4H), 1.42 (s, 9H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.4, 80.0, 46.8, 45.8, 28.5 (3C), 27.3 (2C) ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2972 (m), 2913 (m), 2328 (w), 2117 (w), 1927 (w), 1682 (s), 1534 (w), 1480 (w), 1452 (m), 1416 (s), 1363 (m), 1296 (s), 1253 (m), 1229 (s), 1157 (s), 1103 (s), 1029 (m), 970 (s), 863 (m), 818 (m), 765 (m), 662 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 204 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 35), 203 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 202 (10), 148 (38), 147 (90), 146 (12), 132 (52), 130 (41), 88 (12), 61 (13), 60 (13), 59 (96), 50 (12), 48 (35), 47 (17), 46 (45), 45 (19); **HRMS:**  $[\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 226.0872, gemessen 226.0875.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[198]</sup>

#### ***tert*-Butyl-2-formyl-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (217a)**

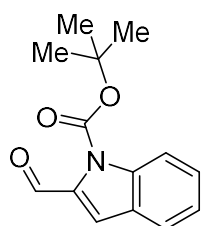


Ausgehend von Pyrrol-2-carboxaldehyd (950 mg, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.), DMAP (1.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) konnte nach AAV2 das Boc-geschützte Amin **217a** nach

säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 30:1, 20:1) als rötliches Öl (1.87 g, 9.58 mmol, 96%) erhalten werden.  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 10.32 (s, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J$  = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 6.28 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 182.5, 148.5, 134.9, 127.5, 121.4, 111.8, 86.0, 28.1 (3C) ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3130 (w), 2981 (m), 2935 (w), 2905 (w), 2645 (w), 2330 (w), 2179 (w), 2111 (m), 1991 (w), 1746 (s), 1665 (s), 1543 (m), 1436 (s), 1391 (m), 1371 (m), 1334 (s), 1299 (s), 1252 (s), 1166 (s), 1122 (s), 1065 (s), 1016 (m), 893 (m), 844 (s), 749 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 196 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 5), 195 ( $[\text{M}]^+$ , 19), 140 (12), 122 (25), 95 (63), 94 (25), 57 (100); **HRMS**:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3+\text{Na}]^+$  theoretisch 218.0788, gemessen 218.0793.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[199]</sup>

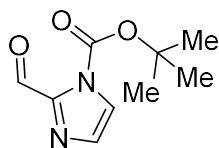
#### ***tert*-Butyl-2-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (217b)**



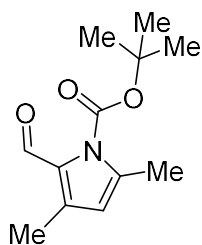
Ausgehend von Indol-2-carboxaldehyd (1.45 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.), DMAP (1.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) konnte nach AAV2 das Boc-geschützte Amin **217b** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff (2.28 g, 9.30 mmol, 93%) erhalten werden.

**Smp.**: 127.1 °C – 127.9 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 10.09 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 1.71 (s, 9H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 185.9, 148.9, 136.6, 136.1, 126.2, 126.2, 124.7, 122.2, 121.7, 115.3, 85.8, 28.2 (3C) ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3139 (w), 2990 (w), 2813 (w), 2727 (w), 2333 (w), 2108 (w), 1993 (w), 1739 (s), 1673 (s), 1555 (m), 1448 (m), 1395 (m), 1358 (s), 1321 (m), 1268 (m), 1239 (s), 1142 (s), 1099 (s), 839 (s), 753 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 246 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2), 245 ( $[\text{M}]^+$ , 8), 189 (18), 145 (32), 144 (25), 116 (24), 89 (13), 85 (20), 83 (34), 57 (100); **HRMS**:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3+\text{Na}]^+$  theoretisch 268.0944, gemessen 268.0936.

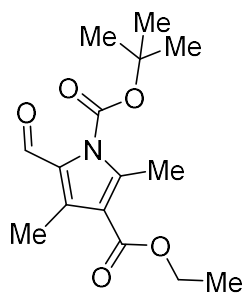
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>[200]</sup>

**tert-Butyl-2-formyl-1H-imidazol-1-carboxylat (217c)**

Ausgehend von 2-Imidazolcarboxaldehyd (0.96 g, 10 mmol, 1.0 Äquiv.), DMAP (1.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) und Boc<sub>2</sub>O (2.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) konnte nach AAV2 das Boc-geschützte Amin **217c** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 5:1, 4:1) als weißer Feststoff (243 mg, 1.24 mmol, 12%) erhalten werden. **Smp.:** 96.4 °C – 97.8 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 9.92 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 186.1, 146.3, 142.5, 138.1, 122.2, 87.6, 28.0 (3C) ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3378 (w), 3120 (m), 3062 (w), 2995 (w), 2934 (w), 2835 (w), 2748 (w), 2628 (w), 2337 (w), 2077 (w), 1984 (w), 1744 (s), 1690 (s), 1541 (m), 1492 (m), 1371 (s), 1308 (s), 1262 (s), 1148 (s), 1008 (s), 963 (m), 891 (m), 833 (s), 762 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 196 ([M]<sup>+</sup>, 4), 123 (15), 57 (100); **HRMS:** [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup> theoretisch 219.0740, gemessen 219.0735.

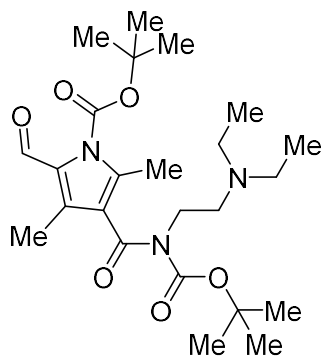
**tert-Butyl-2-formyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-carboxylat (217d)**

Ausgehend von 3,5-Dimethylpyrrol-2-carboxaldehyd (1.23 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.), DMAP (1.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) und Boc<sub>2</sub>O (2.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) konnte nach AAV2 das Boc-geschützte Amin **217d** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als braunes Öl (1.55 g, 6.93 mmol, 69%) erhalten werden. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 10.02 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.61 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 181.3, 149.5, 138.2, 135.3, 130.4, 115.6, 85.40 28.1 (3C), 15.7, 13.1 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2978 (m), 2929 (m), 2328 (w), 2100 (w), 1996 (w), 1912 (w), 1740 (s), 1658 (s), 1575 (m), 1490 (m), 1427 (w), 1376 (m), 1312 (s), 1142 (s), 1089 (s), 1004 (w), 919 (w), 840 (m), 780 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 123 (10), 57 (100); **HRMS:** [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup> theoretisch 246.1101, gemessen 246.1096.

**1-(*tert*-Butyl)-3-ethyl-5-formyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-1,3-dicarboxylat (**217e**)**

Ausgehend von Ethyl-5-formyl-2,4-dimethyl-3-pyrrolcarboxaldehyd (1.95 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.), DMAP (1.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) und Boc<sub>2</sub>O (2.26 g, 10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) konnte nach AAV2 das Boc-geschützte Amin **217e** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als farbloses Öl (2.80 g, 9.47 mmol, 95%) erhalten werden. **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,**

**Chloroform-*d*)**: δ = 9.79 (s, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 178.2, 164.8, 149.1, 143.2, 135.4, 129.0, 115.3, 86.6, 60.3, 27.7 (3C), 14.5, 12.9, 11.2 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3318 (w), 2981 (m), 2323 (w), 2100 (w), 1911 (w), 1757 (s), 1708 (s), 1664 (s), 1559 (m), 1506 (w), 1432 (m), 1372 (m), 1335 (w), 1247 (s), 1134 (s), 1050 (m), 949 (w), 842 (m), 771 (m), 699 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 296 ([M+H]<sup>+</sup>, 23), 295 ([M]<sup>+</sup>, 12), 59 (12), 57 (100), 48 (14), 47 (15); **HRMS**: [C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup> theoretisch 318.1312, gemessen 318.1305.

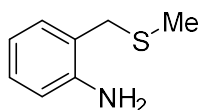
***tert*-Butyl-3-[[*tert*-butoxycarbonyl][2-(diethylamino)ethyl]carbamoyl]-5-formyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (**214**)**

*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-formyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-carboximid (**214**, 2.00g, 3.77 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DCM (25 mL, 0.15 M) gelöst und DMAP (960 mg, 7.85 mmol, 2.1 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 10 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Boc<sub>2</sub>O (1.71 g, 7.85 mmol, 2.1 Äquiv.) über einen Zeitraum von 2 h portionsweise zugegeben. Nach weiteren 2 h rühren bei

Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (15 mL) gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 2:3) wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten (1.47 g, 3.17 mmol, 84%). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 9.95 (s, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 2.69 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.60 (s,

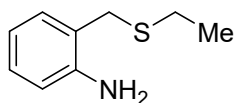
9H), 1.31 (s, 9H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 180.5, 167.4, 153.1, 149.1, 137.0, 132.2, 129.2, 124.8, 86.2, 83.0, 51.2, 47.4$  (2C), 43.2, 27.9 (3C), 27.7 (3C), 13.3 (2C), 12.1, 10.8 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 2974$  (m), 2934 (m), 2808 (w), 2300 (w), 2090 (w), 1991 (w), 1735 (s), 1663 (s), 1572 (w), 1507 (w), 1433 (m), 1369 (m), 1309 (s), 1234 (m), 1135 (s), 1059 (m), 947 (w), 911 (w), 844 (m), 767 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 150$  (3), 124 (16), 99 (13), 87 (6), 86 (100), 58 (6), 77 (25), 57 (42); HRMS:  $[\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}]^+$  theoretisch 466.2912, gemessen 466.2911.

### 2-[(Methylthio)methyl]anilin (113a)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde die Titelverbindung **113a** ausgehend von Anilin (14.0 g, 150 mmol, 13.7 mL) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 30:1, 20:1, 10:1) wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten (10.4 g, 67.9 mmol, 45%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 99% (3.04 g, 19.9 mmol).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 7.11$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 13.9, 7.4$  Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.00 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 145.3, 130.9, 128.6, 121.6, 118.4, 116.5, 35.6, 14.7$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3420$  (m), 3349 (m), 3221 (w), 3024 (m), 2975 (w), 2912 (m), 2837 (w), 2638 (w), 2325 (w), 2108 (w), 1996 (w), 1908 (w), 1726 (w), 1618 (s), 1494 (s), 1454 (s), 1312 (s), 1273 (s), 1198 (w), 1151 (m), 1044 (m), 970 (m), 856 (m), 749 (s), 669 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 153$  ( $[\text{M}]^+$ , 70), 107 (16), 106 (100), 78 (11), 77 (26); HRMS:  $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NS}]^+$  theoretisch 153.0607, gemessen 153.0608.

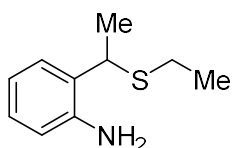
### 2-[(Ethylthio)methyl]anilin (118)



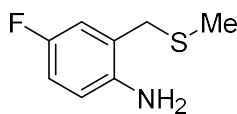
In Analogie zu AAV3 Methode A wurde die Titelverbindung **118** ausgehend von Anilin (14.0 g, 150 mmol, 13.7 mL, 1.0 Äquiv.) und Ethylmethylsulfoxid (**117**, 13.8 g, 150 mmol, 1.0 Äquiv.) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 30:1, 20:1,

10:1) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (10.8 g, 64.5 mmol, 43%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.11 (td,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.76 – 6.71 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.43 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 144.9, 130.7, 128.6, 122.3, 118.9, 116.9, 33.4, 25.3, 14.6 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3424 (w), 3345 (w), 3024 (w), 2966 (m), 2922 (m), 2870 (w), 2636 (w), 2325 (w), 1900 (w), 1787 (w), 1619 (s), 1494 (s), 1455 (s), 1375 (w), 1313 (m), 1269 (m), 1238 (m), 1200 (w), 1156 (w), 1128 (w), 1040 (w), 972 (w), 934 (w), 880 (w), 853 (w), 747 (s), 691 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 168 ([M+H]<sup>+</sup>, 7), 167 ([M]<sup>+</sup>, 51), 107 (11), 106 (100), 77 (13); **HRMS:** [C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NS+H]<sup>+</sup> theoretisch 168.0841, gemessen 168.0839.

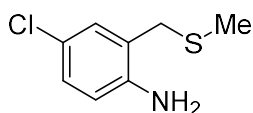
## 2-[1-(Ethylthio)ethyl]anilin (**120**)



In Analogie zu AAV3 Methode A wurde die Titelverbindung **120** ausgehend von Anilin (14.0 g, 150 mmol, 13.7 mL, 1.0 Äquiv.) und Diethylsulfoxid (**119**, 15.9 g, 150 mmol, 1.0 Äquiv.) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 30:1, 20:1, 10:1) wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten (9.75 g, 54.0 mmol, 36%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.13 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (td,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.44 (dq,  $J$  = 12.5, 7.4 Hz, 1H), 2.37 (dq,  $J$  = 12.6, 7.4 Hz, 1H), 1.68 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 144.9, 128.0, 128.0, 126.3, 118.5, 116.9, 40.5, 24.6, 19.6, 14.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3417 (m), 3331 (m), 3026 (w), 2967 (s), 2924 (m), 2870 (m), 2328 (w), 2063 (w), 1989 (w), 1898 (w), 1783 (w), 1615 (s), 1494 (s), 1450 (s), 1374 (w), 1296 (m), 1262 (m), 1218 (w), 1151 (m), 1055 (m), 972 (w), 932 (w), 852 (w), 748 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 182 ([M+H]<sup>+</sup>, 6), 181 ([M]<sup>+</sup>, 45), 121 (10), 120 (100), 118 (13); **HRMS:** [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NS]<sup>+</sup> theoretisch 181.0920, gemessen 181.0918.

**4-Fluor-2-[(methylthio)methyl]anilin (113b)**

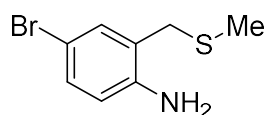
Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113b** ausgehend von 4-Fluoranilin (16.7 g, 150 mmol, 14.2 mL) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als gelbes Öl erhalten (11.3 g, 66.0 mmol, 44%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 94% (3.23 g, 18.8 mmol). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 6.82 (td,  $J$  = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$  = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J$  = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.00 (s, 3H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz Chloroform-*d*):**  $\delta$  = -126.88 (s, 1F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 156.0, 141.2, 123.3, 117.4, 117.1, 114.8, 35.4, 14.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3409 (m), 3315 (m), 3212 (w), 2981 (w), 2917 (w), 2853 (w), 2663 (w), 2322 (w), 2105 (w), 1995 (w), 1850 (w), 1734 (w), 1623 (s), 1497 (s), 1426 (s), 1315 (m), 1281 (m), 1232 (s), 1137 (s), 1029 (w), 982 (m), 955 (s), 866 (s), 810 (s), 717 (s), 677 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 171 ([M]<sup>+</sup>, 68), 125 (14), 124 (100), 96 (10); **HRMS:** [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FNS]<sup>+</sup> theoretisch 171.0513, gemessen 171.0512.

**4-Chlor-2-[(methylthio)methyl]anilin (113c)**

Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113c** ausgehend von 4-Chloranilin (19.1 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (18.1 g, 96.6 mmol, 64%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 96% (3.60 g, 19.2 mmol). **Smp.:** 74.6 °C – 76.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.06 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.99 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 143.9, 130.3, 128.4, 123.3, 123.0, 117.7, 35.3, 14.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3823 (w), 3651 (w), 3410 (m), 3312 (s), 3216 (w), 2920 (m), 2675 (w), 2285 (w), 2097 (w), 1928 (w), 1739 (s), 1621 (s), 1489 (s), 1416 (s), 1232 (s), 1136 (s), 1030 (m), 975 (m), 888 (s), 813 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 187 ([M]<sup>+</sup>, 30), 154 (15), 152 (43), 142 (40), 140 (100), 125 (12), 117 (48), 104 (11),

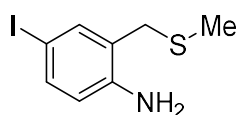
89 (20), 77 (27), 51 (12), 47 (10); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNS}]^+$  theoretisch 187.0217, gemessen 187.0219.

#### 4-Brom-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113d**)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113d** ausgehend von 4-Bromanilin (25.8 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (17.0 g, 73.6 mmol, 49%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 96% (4.47 g, 19.2 mmol). **Smp.:** 81.9 °C – 83.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.19 (dd,  $J$  = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.98 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 144.8, 133.4, 131.5, 123.9, 118.3, 110.2, 35.0, 14.4 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3816 (w), 3402 (m), 3310 (s), 3216 (m), 2918 (m), 2670 (w), 2326 (s), 2099 (w), 1862 (w), 1754 (m), 1621 (s), 1484 (s), 1415 (s), 1273 (s), 1134 (s), 972 (m), 878 (s), 810 (s), 673 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 231 ( $[\text{M}]^+$ , 34), 186 (93), 184 (100), 105 (22), 104 (34), 78 (21), 77 (21), 51 (10), 47 (12); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNS}+\text{H}]^+$  theoretisch 233.9770, gemessen 233.9778.

#### 4-Iodo-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113e**)

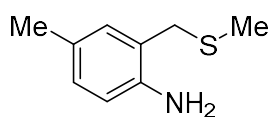


Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113e** ausgehend von 4-Iodanilin (32.9 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (26.1 g, 93.5 mmol, 62%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 95% (5.32 g, 19.1 mmol). **Smp.:** 79.3 °C – 80.0 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.36 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.99 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 145.1, 138.9, 137.2, 124.2, 118.6, 79.3, 35.1, 14.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3392 (m), 3309 (s), 3217 (m), 3041 (w), 2917 (m),



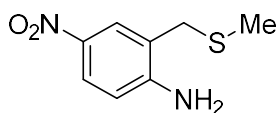
2665 (w), 2324 (w), 2096 (w), 1866 (w), 1741 (m), 1621 (s), 1477 (s), 1403 (s), 1272 (s), 1227 (s), 1134 (s), 972 (m), 873 (s), 809 (s), 675 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 279$  ( $[\text{M}]^+$ , 81), 232 (100), 105 (29), 104 (40), 78 (13), 77 (13); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{INS}]^+$  theoretisch 278.9651, gemessen 278.9654.

#### 4-Methyl-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113f**)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113f** ausgehend von 4-Methylanilin (16.1 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten (11.8 g, 70.6 mmol, 47%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 97% (3.24 g, 19.5 mmol).  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 6.92$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 142.7, 131.4, 129.1, 127.6, 121.7, 116.7, 35.6, 20.5, 14.8$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3348$  (m), 3011 (m), 2914 (m), 2654 (w), 2308 (w), 2102 (w), 1875 (w), 1718 (m), 1620 (s), 1498 (s), 1317 (s), 1228 (s), 1169 (s), 950 (s), 814 (s), 743 (s), 697 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 167$  ( $[\text{M}]^+$ , 45), 121 (11), 120 (100), 91 (10); **HRMS:**  $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NS}+\text{H}]^+$  theoretisch 168.0841, gemessen 168.0839.

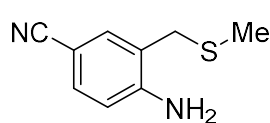
#### 2-[(Methylthio)methyl]-4-nitroanilin (**113g**)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113g** ausgehend von 4-Nitroanilin (20.7 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 5:1, 3:1) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (7.23 g, 36.5 mmol, 24%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 59% (2.33 g, 11.8 mmol). **Smp.:** 75.3 °C – 76.6 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 8.03$  (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.00 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 152.0, 139.2, 127.2, 125.6, 120.4, 115.2,$

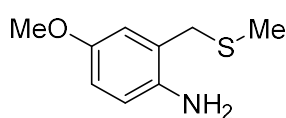
35.0, 14.4 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3443 (m), 3346 (s), 3239 (m), 2912 (w), 2718 (w), 2363 (w), 2097 (w), 1905 (w), 1736 (w), 1583 (s), 1481 (s), 1276 (s), 1154 (m), 1091 (s), 917 (m), 823 (m), 746 (m), 666 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 198 ( $[M]^+$ , 55), 151 (100), 105 (40), 104 (35), 93 (18), 78 (11), 77 (10); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 221.0355, gemessen 221.0351.

#### 4-Amino-3-[(methylthio)methyl]benzonitril (**113h**)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113h** ausgehend von 4-Aminobenzonitril (17.7 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 2:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (11.8 g, 66.3 mmol, 44%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 96% (3.43 g, 19.2 mmol). **Smp.:** 83.4 °C – 85.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.37 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.96 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 149.9, 134.8, 133.2, 121.5, 120.2, 116.3, 100.3, 34.7, 14.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3820 (w), 3624 (w), 3458 (m), 3355 (s), 3220 (m), 2907 (w), 2831 (w), 2645 (w), 2466 (w), 2324 (w), 2211 (s), 2107 (w), 1910 (w), 1737 (m), 1615 (s), 1501 (s), 1426 (s), 1307 (s), 1231 (s), 1153 (s), 980 (m), 893 (m), 826 (s), 753 (w), 682 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 179 ( $[M+H]^+$ , 25), 178 ( $[M]^+$ , 81), 132 (13), 129 (100); **HRMS:**  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 201.0457, gemessen 201.0452.

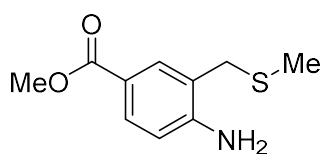
#### 4-Methoxy-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113i**)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113i** ausgehend von 4-Methoxyanilin (18.5 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als braunes Öl erhalten (7.81 g, 42.6 mmol, 28%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 39% (1.43 g, 7.80 mmol).  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 6.77–6.58 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.99 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 153.0, 139.2,

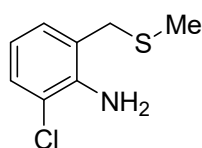
123.7, 117.9, 117.0, 113.9, 55.7, 35.5, 14.4 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3844 (w), 3407 (m), 3346 (m), 2916 (m), 2833 (m), 2320 (w), 2088 (w), 1866 (w), 1619 (s), 1498 (s), 1432 (s), 1238 (s), 1151 (s), 1037 (s), 974 (w), 813 (s), 703 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 183 ( $[\text{M}]^+$ , 37), 136 (100), 121 (10), 93 (45), 66 (12), 65 (11); **HRMS:**  $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}]^+$  theoretisch 183.0712, gemessen 183.0714.

### Methyl-4-amino-3-[(methylthio)methyl]benzoat (113j)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113j** ausgehend von Methyl-4-aminobenzoat (22.7 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 2:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (14.1 g, 66.8 mmol, 45%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 83% (3.51 g, 16.5 mmol). **Smp.:** 84.7 °C – 86.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.79 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.96 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 167.7, 150.3, 133.0, 131.0, 120.5, 119.8, 115.7, 51.6, 35.1, 14.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3437 (m), 3350 (m), 3219 (w), 2949 (w), 2904 (w), 2841 (w), 2324 (w), 2076 (w), 1988 (w), 1906 (w), 1681 (s), 1625 (s), 1594 (s), 1503 (m), 1432 (s), 1343 (w), 1271 (s), 1194 (s), 1107 (m), 1032 (w), 995 (m), 914 (m), 863 (w), 830 (m), 766 (s), 722 (m), 674 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 211 ( $[\text{M}]^+$ , 54), 165 (11) 164 (100); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 234.0559, gemessen 234.0548.

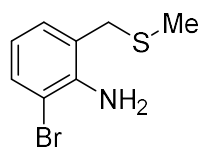
### 2-Chlor-6-[(methylthio)methyl]anilin (113k)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113k** ausgehend von 2-Chloranilin (19.1 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als oranges Öl erhalten (15.6 g, 83.1 mmol, 55%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 84% (3.16 g, 16.8 mmol).

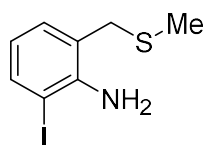
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.22 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.98 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 142.2, 129.5, 128.9, 123.0, 120.9, 118.4, 35.6, 14.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3439 (m), 3355 (m), 2915 (m), 2309 (w), 2078 (w), 1905 (w), 1692 (m), 1613 (s), 1458 (s), 1311 (m), 1249 (s), 1080 (s), 971 (s), 870 (m), 739 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 187 ( $[\text{M}]^+$ , 65), 142 (35), 140 (100), 77 (11); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNS}]^+$  theoretisch 187.0217, gemessen 187.0220.

### 2-Brom-6-[(methylthio)methyl]anilin (113l)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113l** ausgehend von 2-Bromanilin (25.8 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als rotes Öl erhalten (21.5 g, 93.3 mmol, 62%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 90% (4.17 g, 18.0 mmol).  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.38 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.57 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.97 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 143.4, 132.2, 130.3, 123.0, 118.9, 111.3, 36.0, 14.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3865 (w), 3429 (s), 3354 (s), 3060 (w), 2912 (m), 2660 (w), 2309 (m), 2097 (m), 1791 (w), 1609 (s), 1451 (s), 1258 (m), 1144 (w), 1063 (s), 968 (w), 860 (m), 740 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 231 ( $[\text{M}]^+$ , 35), 186 (100), 184 (97), 105 (22), 104 (61), 78 (21), 77 (39), 76 (12), 52 (23), 41 (41), 50 (16), 47 (67), 46 (18), 45 (43); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNS}+\text{H}]^+$  theoretisch 233.9770, gemessen 233.9779.

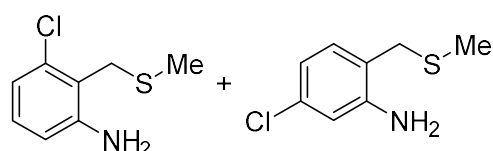
### 2-Iod-6-[(methylthio)methyl]anilin (113m)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113m** ausgehend von 2-Iodanilin (32.9 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als dunkelrotes Öl erhalten (24.9 g, 89.1 mmol, 59%). Eine

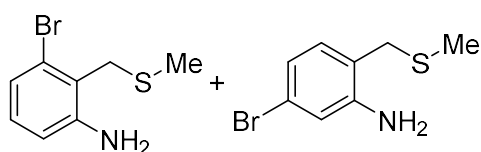
Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 69% (3.85 g, 13.9 mmol). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 7.61 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.44 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.96 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 145.9, 138.8, 131.4, 122.0, 119.8, 86.8, 36.4, 14.3 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3857 (w), 3420 (m), 3327 (m), 3056 (w), 2911 (m), 2840 (w), 2617 (w), 2341 (w), 2071 (w), 1903 (w), 1736 (w), 1609 (s), 1444 (s), 1302 (m), 1251 (s), 1145 (w), 1055 (s), 969 (m), 857 (m), 738 (s), 674 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 279 ([M]<sup>+</sup>, 92), 232 (100), 105 (11), 104 (21); **HRMS**: [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>INS+H]<sup>+</sup> theoretisch 278.9579, gemessen 278.9574.

### 3-Chlor-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113n**)/5-Chlor-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113o**)



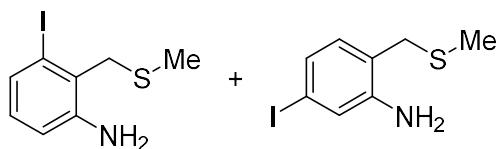
Entsprechend AAV3 Methode A wurden die Aniline **113n** und **113o** ausgehend von 3-Chloranilin (19.1 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach

säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde ein Gemisch der beiden Produkt als gelbliches Öl erhalten (24.6 g, 131 mmol, 87%, Verhältnis **113n:113o** = 1.2:1.0). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produktgemisch in einer Ausbeute von 94% (3.53 g, 18.8 mmol, Verhältnis **113n:113o** = 1.2:1.0). **113n**: **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 6.99 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J$  = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.06 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 147.4, 135.4, 128.9, 120.2, 119.9, 115.2, 30.5, 14.2 ppm; **113o**: **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 6.91 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.72–6.64 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.97 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 146.8, 134.2, 132.1, 120.2, 118.5, 116.4, 34.8, 14.3 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3430 (m), 3355 (m), 3229 (w), 2976 (w), 2916 (m), 2322 (w), 2098 (w), 1912 (w), 1733 (m), 1611 (s), 1442 (s), 1304 (m), 1233 (w), 1154 (w), 1098 (w), 1045 (w), 974 (m), 910 (s), 850 (w), 781 (s), 681 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 187 ([M]<sup>+</sup>, 86), 142 (73), 141 (22), 140 (100), 105 (10), 104 (20), 77 (24); **HRMS**: [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClNS]<sup>+</sup> theoretisch 187.0217, gemessen 187.0214.

**3-Brom-2-[(methylthio)methyl]anilin (113p)/5-Brom-2-[(methylthio)methyl]anilin (113q)**

Entsprechend AAV3 Methode A wurden die Aniline **113p** und **113q** ausgehend von 3-Bromanilin (25.8 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach

säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde ein Gemisch der beiden Produkt als gelbes Öl erhalten (27.0 g, 117 mmol, 78%, Verhältnis **113p:113q** = 1.2:1.0). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produktgemisch in einer Ausbeute von 94% (4.36 g, 18.8 mmol, Verhältnis **113p:113q** = 1.2:1.0). **113p**:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 6.99 (dd,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J$  = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.08 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 147.4, 129.4, 126.3, 123.3, 121.8, 115.9, 33.5, 14.2 ppm; **113q**:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 6.86–6.81 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.96 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 147.1, 132.4, 122.2, 121.4, 120.7, 119.3, 34.8, 14.3 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3866 (w), 3427 (m), 3351 (m), 3231 (w), 3058 (w), 2977 (w), 2914 (m), 2844 (w), 2663 (w), 2323 (m), 2107 (m), 1995 (w), 1910 (w), 1726 (s), 1617 (s), 1449 (s), 1300 (s), 1244 (m), 1196 (w), 1155 (m), 1087 (m), 1047 (m), 973 (m), 891 (s), 778 (s), 673 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 231 ( $[\text{M}]^+$ , 32), 186 (99), 184 (100), 105 (11), 104 (18), 78 (12), 77 (13); HRMS:  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNS}]^+$  theoretisch 230.9711, gemessen 230.9713.

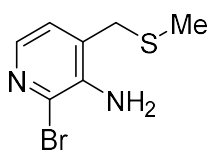
**3-Iod-2-[(methylthio)methyl]anilin (113r)/5-Iod-2-[(methylthio)methyl]aniline (113s)**

Entsprechend AAV3 Methode A wurden die Aniline **113r** und **113s** ausgehend von 3-Iodanilin (32.9 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung

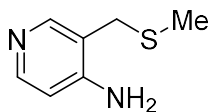
(Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde ein Gemisch der beiden Produkt als gelbliches Öl erhalten (25.2 g, 90.3 mmol, 60%, Verhältnis **113r:113s** = 1.7:1.0). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produktgemisch in einer Ausbeute von 96% (5.36 g, 19.2 mmol, Verhältnis **113r:113s** = 1.7:1.0). **113r**:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, Chloroform-*d*):

$\delta = 7.28$  (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H),  $6.75$  (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H),  $6.65$  (dd,  $J = 7.9, 0.8$  Hz, 1H),  $4.18$  (s, 2H),  $3.98$  (s, 2H),  $2.11$  (s, 3H), ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 146.4, 130.3, 130.1, 124.7, 117.0, 103.1, 39.2, 14.3$  ppm; **113s**:  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 7.05$  (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H),  $7.03$  (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H),  $6.71$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H),  $4.18$  (s, 2H),  $3.61$  (s, 2H),  $1.96$  (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 147.1, 132.6, 127.6, 125.2, 121.4, 93.7, 34.9, 14.31$  ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3422$  (m),  $3350$  (s),  $3226$  (w),  $2972$  (w),  $2911$  (m),  $2843$  (w),  $2659$  (w),  $2325$  (m),  $2105$  (m),  $1993$  (w),  $1904$  (m),  $1736$  (s),  $1614$  (s),  $1442$  (s),  $1296$  (s),  $1237$  (m),  $1155$  (w),  $1052$  (m),  $971$  (s),  $880$  (s),  $771$  (s),  $672$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 279$  ( $[\text{M}]^+$ , 75), 233 (11), 232 (100), 152 (12), 136 (14), 106 (20), 105 (56), 104 (50), 78 (16), 77 (19), 52 (10), 51 (13); **HRMS**:  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{INS}]^+$  theoretisch 278.9573, gemessen 278.9573.

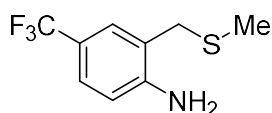
## 2-Brom-4-[(methylthio)methyl]pyridin-3-amin (113t)



Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113t** ausgehend von 3-Amino-2-brompyridin (26.0 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 5:1, 3:1) wurde das Produkt als bräunliches Öl erhalten (13.3 g, 57.0 mmol, 38%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 69% (3.23 g, 13.9 mmol).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 7.74$  (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H),  $6.90$  (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H),  $4.51$  (s, 2H),  $3.65$  (s, 2H),  $1.98$  (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 140.3, 138.6, 131.4, 130.4, 125.0, 35.1, 14.9$  ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3441$  (m),  $3336$  (m),  $3318$  (w),  $3054$  (w),  $2977$  (w),  $2914$  (w),  $2829$  (w),  $2669$  (w),  $2540$  (w),  $2330$  (w),  $2192$  (w),  $2110$  (w),  $1994$  (w),  $1881$  (w),  $1706$  (w),  $1613$  (s),  $1577$  (s),  $1539$  (s),  $1464$  (s),  $1404$  (s),  $1296$  (w),  $1270$  (m),  $1228$  (m),  $1197$  (m),  $1094$  (s),  $1065$  (s),  $977$  (w),  $826$  (s),  $764$  (w),  $727$  (w),  $686$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 232$  ( $[\text{M}]^+$ , 10), 188 (12), 187 (59), 186 (11), 185 (55); **HRMS**:  $[\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 256.9542, gemessen 256.9540.

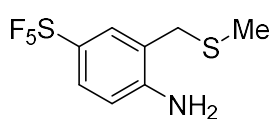
**3-[(Methylthio)methyl]pyridin-4-amin (113u)**

Entsprechend AAV3 Methode A wurde das Anilin **113u** ausgehend von 4-Aminopyridin (14.1 g, 150 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Triethylamin/Ethylacetat, Gradient 1:10, 1:5) wurde das Produkt als hellbrauner Feststoff erhalten (5.12 g, 33.2 mmol, 22%). Eine Synthese nach AAV3 Methode B ergab das Produkt in einer Ausbeute von 69% (2.13 g, 13.7 mmol). **Smp.:** 54.2 °C – 56.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.95 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 151.8, 150.5, 149.5, 116.1, 110.4, 32.5, 14.5 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3412 (s), 3329 (s), 3148 (s), 2556 (w), 2329 (w), 2092 (w), 1902 (w), 1740 (m), 1650 (s), 1582 (s), 1497 (s), 1429 (s), 1343 (s), 1273 (s), 1197 (s), 1032 (m), 976 (m), 838 (s), 770 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 155 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 154 ([M]<sup>+</sup>, 63), 107 (79); **HRMS:** [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 155.0637, gemessen 155.0638.

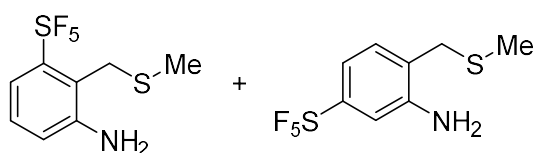
**2-[(Methylthio)methyl]-4-(trifluormethyl)anilin (113v)**

Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113v** ausgehend von 4-(Trifluormethyl)anilin (3.22 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (4.21 g, 19.8 mmol, 99%). **Smp.:** 66.8 °C – 67.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.33 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.97 (s, 3H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = -61.01 (s, 3F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 148.4, 127.7, 125.8, 124.8, 121.0, 120.0, 115.8, 35.4, 14.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3419 (m), 3329 (m), 3220 (w), 2969 (m), 2650 (w), 2309 (w), 2095 (w), 1910 (w), 1740 (s), 1621 (s), 1327 (s), 1207 (s), 1088 (s), 905 (w), 821 (m), 681 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 221 ([M]<sup>+</sup>, 20), 175 (10), 174 (100), 127 (16); **HRMS:** [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NS]<sup>+</sup> theoretisch 221.0481, gemessen 221.0485.



**2-[(Methylthio)methyl]-4-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin (113w)**

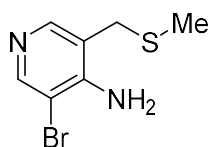
Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113w** ausgehend von 4-(Pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin (4.38 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (4.97 g, 17.8 mmol, 89%). **Smp.:** 53.2 °C – 54.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.48 (dd,  $J$  = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.01 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 87.45 (quin,  $J$  = 149.8 Hz, 1F), 64.65 (d,  $J$  = 150.0 Hz, 4F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 148.1, 144.3 (quin,  $J_{\text{CF}}$  = 16.8 Hz), 128.4 (quin,  $J_{\text{CF}}$  = 4.5 Hz), 126.6 (quin,  $J_{\text{CF}}$  = 4.5 Hz), 120.4, 115.0, 35.6, 14.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3322 (m), 2950 (w), 2656 (w), 2303 (w), 2085 (w), 1744 (m), 1614 (m), 1417 (m), 1218 (m), 1094 (m), 788 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 280 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 8), 279 ( $[\text{M}]^+$ , 72), 233 (15), 232 (100), 124 (13), 104 (10); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NS}_2]^+$  theoretisch 279.0169, gemessen 279.0167.

**2-[(Methylthio)methyl]-3-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin (113x)/2-[(Methylthio)methyl]-5-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin (113y)**

Entsprechend AAV3 Methode B wurden die Aniline **113x** und **113y** ausgehend von 4-(Pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)-anilin (4.38 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde ein Gemisch der beiden Produkt als farbloses Öl erhalten (5.03 g, 18.0 mmol, 90%, Verhältnis **113x:113y** = 1.7:1.0). **113x:**  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.10 – 7.04 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.99 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (564 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 85.27 (quin,  $J$  = 152.8 Hz, 1F), 62.78 (d,  $J$  = 149.8 Hz, 4F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 153.9 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 17.3 Hz), 145.3, 130.4, 118.5, 115.5 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 4.8 Hz), 113.6 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 4.2 Hz), 34.8, 14.7. ppm; **113y:**  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.26 (dd,  $J$  = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.13 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (564 MHz,**

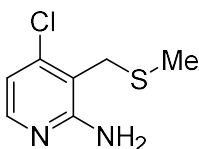
**Chloroform-*d***:  $\delta$  = 87.49 (p,  $J$  = 149.6 Hz, 1F), 69.05 (d,  $J$  = 149.0 Hz, 4F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 154.8 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 14.0 Hz), 147.7, 127.6, 124.9, 119.7, 118.6 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 5.9 Hz), 32.5 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 3.5 Hz), 15.5 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3350 (m), 2921 (m), 2341 (m), 2094 (w), 1737 (m), 1616 (s), 1447 (s), 1308 (s), 934 (w), 814 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 280 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 9), 279 ( $[\text{M}]^+$ , 69), 233 (10), 232 (97), 124 (100), 104 (20), 77 (16); **HRMS**:  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NS}_2]^+$  theoretisch 279.0169, gemessen 279.0176.

### 3-Brom-5-[(methylthio)methyl]pyridin-4-amin (113z)



Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113z** ausgehend von 4-Amino-3-brompyridin (3.47 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (846 mg, 3.63 mmol, 18%). **Smp.**: 96.7 °C – 97.9 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.98 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 150.9, 149.1, 149.0, 117.1, 108.2, 33.0, 14.6 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3426 (s), 3310 (s), 3111 (s), 2711 (s), 2336 (m), 2097 (m), 1741 (s), 1639 (s), 1469 (s), 1223 (s), 1068 (s), 970 (w), 867 (s), 762 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 233 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 36), 232 ( $[\text{M}]^+$ , 45), 187 (97), 185 (100), 106 (17), 105 (11), 52 (12); **HRMS**:  $[\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 232.9740, gemessen 232.9742.

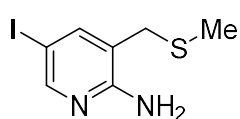
### 4-Chlor-3-[(methylthio)methyl]pyridin-2-amin (113aa)



Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113aa** ausgehend von 2-Amino-4-chlorpyridin (2.57 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten (2.30 g, 12.2 mmol, 61%). **Smp.**: 62.6 °C – 63.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.03 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 158.7, 147.3, 144.3, 115.7, 114.4, 30.2, 14.5 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 345s (m), 3303 (m), 3126 (s), 2920 (w), 2866 (m), 2760 (w), 2671 (w), 2321 (w), 2086 (w),

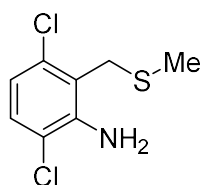
1897 (w), 1778 (w), 1706 (m), 1637 (s), 1556 (s), 1428 (s), 1323 (m), 1283 (m), 1241 (m), 1138 (m), 1026 (w), 974 (m), 925 (m), 853 (w), 786 (s), 677 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 189$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 8), 188 ( $[\text{M}]^+$ , 34), 143 (36), 141 (100), 114 (26), 106 (24), 105 (30), 78 (21), 63 (17), 52 (12), 51 (35), 47 (17), 45 (13); **HRMS:**  $[\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 189.0248, gemessen 189.0241.

### 5-Iod-3-[(methylthio)methyl]pyridin-2-amin (113ab)



Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113ab** ausgehend von 2-Amino-5-iodpyridin (4.40 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (3.53 g, 12.6 mmol, 63%). **Smp.:** 85.4 °C – 86.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 8.17$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.97 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 156.4, 152.9, 145.1, 118.5, 77.9, 34.8, 14.8$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3449$  (m), 3285 (s), 3126 (s), 2925 (s), 2684 (m), 2343 (m), 2097 (w), 1746 (m), 1617 (s), 1434 (s), 1262 (s), 1060 (w), 895 (m), 759 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 281$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 38), 280 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 265 (12), 233 (98), 107 (37), 105 (14); **HRMS:**  $[\text{C}_7\text{H}_9\text{IN}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 280.9604, gemessen 280.9601.

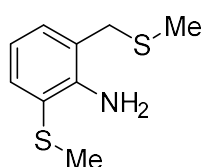
### 3,6-Dichlor-2-[(methylthio)methyl]anilin (113ac)



Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113ac** ausgehend von 2,5-Dichloranilin (3.24 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten (3.16 g, 14.3 mmol, 71%).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.13$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.06 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 143.5, 133.4, 128.6, 120.9, 119.3, 119.0, 31.5, 14.6$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3875$  (w), 3356 (s), 2918 (s), 2680 (s), 2341 (s), 2093 (s), 1865 (s), 1747 (s), 1608 (s), 1436 (s), 1235 (m), 1087 (s),

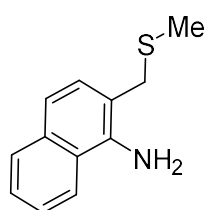
912 (m), 785 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 221$  ( $[\text{M}]^+$ , 61), 178 (11), 176 (68), 175 (11), 174 (100), 163 (25), 161 (42); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NS}]^+$  theoretisch 220.9827, gemessen 220.9835.

### 2-(Methylthio)-6-[(methylthio)methyl]anilin (**113ad**)



Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113ad** ausgehend von 2-(Methylthio)anilin (2.78 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als rotes Öl erhalten (1.63 g, 8.20 mmol, 41%).  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.35$  (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 146.3, 133.2, 130.8, 121.6, 121.4, 118.0, 36.2, 18.3, 14.8$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3865$  (w), 3379 (s), 2915 (s), 2341 (s), 2091 (m), 1748 (s), 1601 (s), 1433 (s), 1240 (m), 1077 (m), 964 (m), 747 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 199$  ( $[\text{M}]^+$ , 69), 153 (11), 152 (100), 137 (17), 108 (29), 104 (10), 93 (15); **HRMS:**  $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NS}_2\text{-CH}_3]^+$  theoretisch 184.0249; gemessen 184.0245.

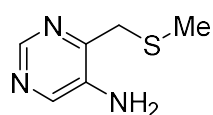
### 2-[(Methylthio)methyl]naphthalin-1-amin (**113ae**)



Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113ae** ausgehend von 1-Naphtylamin (2.87 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten (3.99 g, 19.6 mmol, 98%). **Smp.:** 48.2 °C – 48.9 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.91 - 7.64$  (m, 2H), 7.54 – 7.37 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.02 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 140.6, 133.9, 129.3, 128.6, 125.7, 125.1, 123.8, 120.4, 118.0, 115.3, 36.0, 14.9$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3378$  (m), 2915 (m), 2682 (w), 2330 (m), 2095 (w), 1910 (w), 1743 (m), 1609 (s), 1393 (s), 1233 (m), 1116 (m), 967 (m), 731 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 204$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 203 ( $[\text{M}]^+$ , 58),

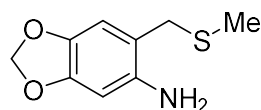
157 (21), 156 (100), 129 (22), 128 (20), 127 (13); **HRMS**:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 226.0661, gemessen 226.0658.

#### 4-[(Methylthio)methyl]pyrimidin-5-amin (**113af**)

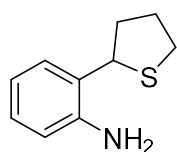


Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113af** ausgehend von Pyrimidin-5-amin (1.90 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 2:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.72 g, 11.1 mmol, 55%). **Smp.:** 100.8 °C – 101.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 8.52 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.98 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 149.7, 149.0, 143.8, 139.1, 36.1, 14.7 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3404 (s), 3319 (s), 3167 (s), 2922 (s), 2346 (m), 2100 (m), 1890 (w), 1745 (m), 1645 (m), 1557 (s), 1403 (s), 1216 (s), 904 (m), 762 (m), 683 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 156 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 23), 155 ( $[\text{M}]^+$ , 5), 109 (100), 81 (14), 54 (11); **HRMS**:  $[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{S}]^+$  theoretisch 155.0512, gemessen 155.0507.

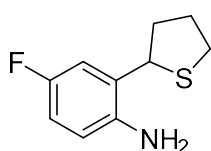
#### 6-[(Methylthio)methyl]benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amin (**113ag**)



Entsprechend AAV3 Methode B wurde das Anilin **113ag** ausgehend von 3,4-(Methylenedioxy)anilin (2.74 g, 20.0 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) wurde das Produkt als brauner Feststoff erhalten (2.13 g, 10.8 mmol, 54%). **Smp.:** 56.7 °C – 57.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**: 6.53 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.99 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 147.6, 140.0, 140.0, 113.6, 110.7 (2C), 100.6, 35.6, 14.7 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3399 (m), 3314 (m), 3215 (m), 2976 (w), 2911 (m), 2785 (w), 2665 (w), 2325 (w), 2107 (w), 1862 (w), 1740 (w), 1625 (s), 1480 (s), 1277 (s), 1213 (s), 1168 (s), 1038 (s), 973 (m), 930 (s), 862 (m), 830 (m), 785 (w), 742 (m), 687 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 198 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 8), 197 ( $[\text{M}]^+$ , 71), 151 (15), 150 (100); **HRMS**:  $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}]^+$  theoretisch 197.0505, gemessen 197.0506.

**2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (132a)**

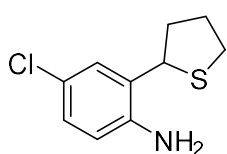
Nach AAV4 wurde Anilin (1.86 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132a** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als gelbliches Öl erhalten werden (3.09 g, 17.2 mmol, 86%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.28 (dd,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (td,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J$  = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.18 – 3.13 (m, 1H), 3.06 (ddd,  $J$  = 10.4, 7.4, 2.9 Hz, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 145.0, 128.3, 128.0, 125.0, 118.5, 116.6, 50.3, 35.5, 33.0, 30.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3361 (s), 2936 (s), 2322 (m), 2094 (m), 1894 (m), 1614 (s), 1468 (s), 1270 (s), 1156 (m), 1050 (m), 875 (w), 746 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 180 ([M+H]<sup>+</sup>, 18), 179 ([M]<sup>+</sup>, 100), 178 (11), 146 (20), 144 (10), 136 (16), 132 (30), 119 (19), 118 (28), 117 (12); **HRMS:** [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NS]<sup>+</sup> theoretisch 179.0763, gemessen 179.0763.

**4-Fluor-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (132b)**

Nach AAV4 wurde 4-Fluoranilin (2.22 g, 20.0 mmol, 1.89 mL, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff erhalten werden (3.13 g, 15.9 mmol, 79%). **Smp.:** 48.5 °C – 50.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.02 (dd,  $J$  = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (td,  $J$  = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J$  = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.48 (dd,  $J$  = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 1H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = -126.15 (s, 1F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 156.4, 140.9, 127.4, 117.5, 114.8, 114.4, 49.5, 35.8, 33.1, 30.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3405 (m), 3319 (m), 3213 (w), 2955 (m), 2865 (w), 2313 (w), 2086 (w), 1992 (w), 1911 (w), 1842 (w), 1724 (w), 1623 (s), 1491 (s), 1433 (s), 1349 (w), 1310 (w), 1267 (s), 1208 (m), 1149 (m), 1093 (w), 1029 (w), 954 (m), 861 (s), 807 (s), 707 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**

$m/z = 198$  ( $[M+H]^+$ , 19), 197 ( $[M]^+$ , 100), 164 (19), 154 (15), 150 (38), 137 (32), 136 (44), 135 (13), 109 (12); **HRMS**:  $[C_{10}H_{12}FNS+H]^+$  theoretisch 198.0747, gemessen 198.0750.

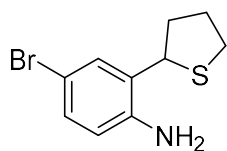
#### 4-Chlor-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132c**)



Nach AAV4 wurde 4-Chloranilin (2.54 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt.

Die Titelverbindung **132c** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff erhalten werden (3.55 g, 16.6 mmol, 83%). **Smp.**: 43.4 °C – 44.6 °C;  **$^1H$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 7.23$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 9.2, 6.1$  Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.11 (ddd,  $J = 10.4, 9.3, 6.3$  Hz, 1H), 3.02 (ddd,  $J = 10.5, 7.3, 3.5$  Hz, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 1H) ppm;  **$^{13}C\{^1H\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 143.5, 128.0, 127.8, 127.1, 123.1, 117.7, 49.6, 35.6, 33.1, 30.7$  ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3405$  (m), 3329 (s), 3218 (w), 3042 (w), 2939 (m), 2860 (m), 2662 (w), 2325 (m), 2103 (w), 1989 (w), 1869 (w), 1740 (w), 1615 (s), 1483 (s), 1274 (s), 1179 (w), 1088 (w), 969 (w), 872 (w), 811 (s), 687 (w)  $cm^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 214$  ( $[M+H]^+$ , 23), 213 ( $[M]^+$ , 100), 180 (13), 178 (21), 170 (10), 166 (15), 154 (10), 153 (19), 152 (20), 131 (19), 130 (12), 117 (10); **HRMS**:  $[C_{10}H_{12}ClNS+H]^+$  theoretisch 214.0452, gemessen 214.0443.

#### 4-Brom-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132d**)

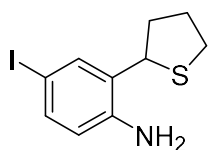


Nach AAV4 wurde 4-Bromanilin (3.44 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt.

Die Titelverbindung **132d** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff erhalten werden (3.63 g, 14.1 mmol, 71%). **Smp.**: 78.8 °C – 79.6 °C;  **$^1H$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 7.36$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 9.2, 6.1$  Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 1H) ppm;  **$^{13}C\{^1H\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 144.0, 130.9, 130.7,$

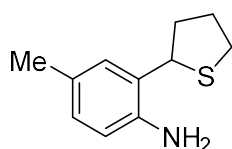
127.5, 118.2, 110.3, 49.7, 35.5, 33.1, 30.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3403 (m), 3320 (s), 2931 (s), 2667 (w), 2320 (w), 2091 (w), 1862 (w), 1742 (m), 1616 (s), 1473 (s), 1263 (s), 1153 (s), 976 (w), 808 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 259 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 258 (19), 257 (95), 216 (11), 214 (10), 199 (19), 198 (16), 197 (20), 196 (14), 171 (24), 145 (19), 144 (14), 131 (50), 130 (32); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNS}+\text{H}]^+$  theoretisch 259.9926, gemessen 259.9916.

#### 4-Iod-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (132e)



Nach AAV4 wurde 4-Iodanilin (4.38 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132e** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als gelblicher Feststoff erhalten werden (4.61 g, 15.1 mmol, 75%). **Smp.:** 99.8 °C – 101.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J$  = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 144.8, 136.8, 136.7, 127.9, 118.7, 79.8, 49.7, 35.5, 33.1, 30.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3816 (w), 3406 (m), 3322 (s), 3055 (w), 2925 (s), 2666 (m), 2333 (m), 2092 (m), 1852 (m), 1613 (s), 1472 (s), 1269 (s), 1151 (s), 972 (w), 802 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 306 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 19), 305 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 245 (21), 244 (14), 178 (13), 131 (13), 130 (13); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NIS}+\text{H}]^+$  305.9808, gemessen 305.9808.

#### 4-Methyl-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (132f)

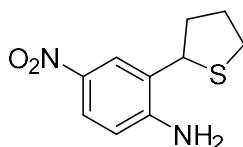


Nach AAV4 wurde 4-Methylanilin (2.14 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132f** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als gelbes Öl erhalten werden (2.63 g, 13.6 mmol, 68%).  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.07 – 7.04 (m, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (dd,  $J$  = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.14 (td,  $J$  = 10.0,



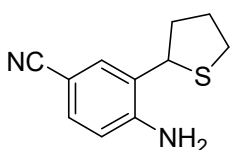
6.0 Hz, 1H), 3.03 (ddd,  $J = 10.4, 7.3, 2.9$  Hz, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.02 – 1.89 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 142.2, 128.5, 128.2, 127.2, 124.8, 116.5, 49.9, 35.4, 32.7, 30.6, 20.3$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3358$  (m), 3222 (w), 3012 (m), 2936 (s), 2860 (m), 2732 (w), 2327 (w), 2088 (w), 1875 (w), 1710 (w), 1622 (s), 1501 (s), 1442 (m), 1363 (w), 1279 (s), 1154 (m), 1096 (w), 1036 (w), 945 (w), 878 (w), 815 (s), 758 (w), 673 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 194$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 36), 193 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 160 (25), 150 (17), 146 (37), 133 (16), 132 (33), 131 (13), 130 (15); HRMS:  $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NS}+\text{H}]^+$  theoretisch 194.0998, gemessen 194.0995.

#### 4-Nitro-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (132g)



Nach AAV4 wurde 4-Nitroanilin (2.76 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132g** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 5:1, 3:1) als gelber Feststoff erhalten werden (2.29 g, 10.2 mmol, 50%). Smp.: 119.0 °C – 120.2 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 8.19$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.46 (dd,  $J = 9.4, 5.7$  Hz, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 151.3, 139.0, 124.9, 124.8, 124.4, 115.2, 49.5, 35.5, 33.2, 30.6$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3340$  (m), 2927 (w), 2692 (w), 2337 (w), 2085 (w), 1893 (w), 1600 (s), 1477 (s), 1284 (s), 1098 (s), 831 (m), 744 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 225$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 14), 224 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 181 (13), 164 (46), 163 (19), 131 (23), 130 (19), 117 (14); HRMS:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 247.0512, gemessen 247.0504.

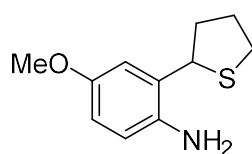
#### 4-Amino-3-(tetrahydrothiophen-2-yl)benzonitril (132h)



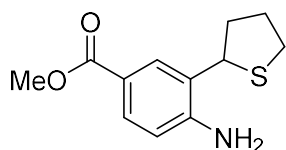
Nach AAV4 wurde 4-Aminobenzonitril (2.36 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132h** konnte nach säulenchromatographischer

Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 2:1) als weißer Feststoff erhalten werden (3.64 g, 17.8 mmol, 89%). **Smp.:** 68.4 °C – 69.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 149.1, 132.5, 132.2, 125.3, 120.2, 116.1, 100.3, 49.2, 35.5, 33.0, 30.5 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3799 (w), 3335 (s), 2927 (m), 2638 (m), 2339 (w), 2204 (s), 2074 (w), 1881 (w), 1753 (m), 1606 (s), 1483 (s), 1280 (s), 1159 (s), 968 (w), 833 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 205 ([M+H]<sup>+</sup>, 28), 204 ([M]<sup>+</sup>, 100), 175 (10), 171 (18), 161 (20), 157 (38), 144 (51), 143 (39), 142 (12), 116 (10); **HRMS:** [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> theoretisch 227.0613, gemessen 227.0606.

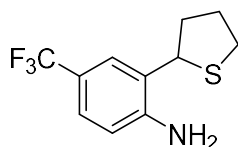
#### 4-Methoxy-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132i**)



Nach AAV4 wurde 4-Methoxyanilin (2.46 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132i** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als rotbraunes Öl erhalten werden (1.51 g, 7.21 mmol, 36%). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 6.91 – 6.86 (m, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (td, *J* = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 10.4, 7.3, 3.1 Hz, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 3H), 2.01 – 1.87 (m, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 152.6, 138.4, 127.0, 117.7, 114.2, 113.2, 55.6, 49.9, 35.7, 32.9, 30.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3357 (w), 2940 (m), 2859 (w), 2324 (w), 2172 (w), 2082 (w), 1864 (w), 1721 (w), 1598 (s), 1497 (s), 1437 (s), 1324 (w), 1245 (s), 1149 (m), 1097 (w), 1036 (s), 946 (w), 817 (m), 725 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 210 ([M+H]<sup>+</sup>, 35), 209 ([M]<sup>+</sup>, 100), 176 (17), 162 (21), 149 (10), 148 (16); **HRMS:** [C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 210.0947, gemessen 210.0944.

**Methyl-4-amino-3-(tetrahydrothiophen-2-yl)benzoat (132j)**

Nach AAV4 wurde Methyl-4-aminobenzonitril (3.02 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132j** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 2:1) als weißer Feststoff erhalten werden (2.95 g, 12.4 mmol, 62%). **Smp.:** 126.0 °C – 127.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 – 4.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.13 – 3.08 (m, 1H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 167.3, 149.6, 130.3, 130.2, 123.9, 119.6, 115.6, 51.7, 50.1, 35.4, 33.1, 30.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3842 (w), 3405 (s), 3321 (s), 3222 (m), 2933 (s), 2661 (w), 2316 (m), 2091 (m), 1876 (w), 1735 (s), 1615 (s), 1472 (s), 1268 (s), 807 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 238 ([M+H]<sup>+</sup>, 18), 237 ([M]<sup>+</sup>, 100), 206 (15), 204 (10), 194 (13), 190 (12), 178 (30), 177 (33), 176 (20), 158 (12), 146 (13), 144 (14), 131 (17), 130 (17), 117 (12); **HRMS:** [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> theoretisch 260.0716, gemessen 260.0708.

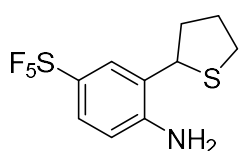
**2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)-4-(trifluormethyl)anilin (132k)**

Nach AAV4 wurde 4-Trifluormethylanilin (3.22 g, 20.0 mmol, 2.51 mL, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132k** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als gelblicher Feststoff erhalten werden (3.66 g, 14.4 mmol, 74%). **Smp.:** 74.1 °C – 75.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.29 – 3.09 (m, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 1H), 2.52 – 2.15 (m, 3H), 2.09 – 1.83 (m, 1H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = -61.05 (s, 3F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 148.1, 125.6, 125.3, 124.9, 124.8, 120.1, 116.0, 50.0, 35.4, 33.1, 30.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3320 (m), 2939 (m), 2657 (w), 2321 (w), 2092 (w), 1743 (w), 1623 (m), 1508 (w), 1437 (w), 1306 (s), 1086 (s), 902 (w), 819 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 248 ([M+H]<sup>+</sup>, 13), 247 ([M]<sup>+</sup>, 100), 228 (10),

218 (10), 214 (17), 204 (22), 200 (34), 187 (58), 186 (39), 178 (11), 166 (15), 131 (13), 130 (10);

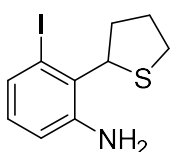
**HRMS:**  $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NS}]^+$  theoretisch 247.0637, gemessen 247.0640.

#### 4-(Pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132l**)



Nach AAV4 wurde 4-(Pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin (4.38 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132l** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff erhalten werden (4.21 g, 13.8 mmol, 69%). **Smp.:** 77.8 °C – 78.7 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.63 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.37 (m, 3H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 1H).ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 87.69 (quin,  $J$  = 147.9 Hz, 1F), 64.43 (d,  $J$  = 149.3 Hz, 4F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 147.7, 144.5 (quin,  $J_{\text{CF}}$  = 15.9 Hz), 126.5 (quin,  $J_{\text{CF}}$  = 4.6 Hz), 126.1 (quin,  $J_{\text{CF}}$  = 4.5 Hz), 124.1, 115.2, 50.3, 35.4, 33.2, 30.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3325 (w), 2944 (w), 1745 (w), 1620 (m), 1490 (w), 1295 (w), 1113 (w), 793 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 306 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 18), 305 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 262 (20), 245 (56), 244 (29), 178 (13), 154 (10), 131 (35), 130 (20), 117 (18); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NS}_2+\text{Na}]^+$  theoretisch 328.0224, gemessen 328.0225.

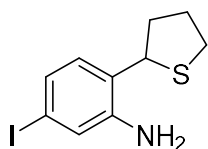
#### 3-Iod-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132m**)



Nach AAV4 wurde 3-Iodanilin (4.38 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132m** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als gelblicher Feststoff erhalten werden (2.63 g, 8.62 mmol, 43%). **Smp.:** 98.6 °C – 99.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.28 (dd,  $J$  = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 5.26 (dd,  $J$  = 10.9, 6.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.15 – 3.10 (m, 1H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 2H),

2.20 – 2.16 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 146.4, 130.0, 129.5, 124.5, 118.1, 103.7, 58.5, 33.5, 32.1, 31.6 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3409 (s), 3302 (s), 2936 (s), 2320 (w), 2097 (w), 1914 (w), 1730 (m), 1589 (s), 1443 (s), 1361 (w), 1275 (s), 1039 (m), 878 (s), 770 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 306 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 12), 305 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 245 (14), 244 (21), 178 (33), 150 (39), 149 (11), 145 (14), 144 (19), 131 (11), 130 (25), 117 (24); HRMS:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NIS}+\text{H}]^+$  theoretisch 305.9808, gemessen 305.9808.

### 5-Iod-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (132n)



Nach AAV4 wurde 3-Iodanilin (4.38 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132n** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff erhalten werden (2.66 g, 8.72 mmol, 44%). Smp.: 82.4 °C – 83.1 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 7.04 (dd,  $J$  = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.44 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 146.4, 130.1, 127.5, 125.1, 124.9, 93.3, 50.1, 35.4, 33.1, 30.8 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3416 (m), 3326 (s), 3223 (m), 2935 (s), 2668 (m), 2334 (m), 2096 (m), 1875 (w), 1742 (s), 1610 (s), 1471 (s), 1265 (s), 1163 (s), 851 (s), 672 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 306 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 24), 305 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 272 (13), 262 (12), 258 (12), 245 (27), 244 (20), 178 (25), 145 (18), 144 (15), 131 (43), 130 (32), 117 (21), 87 (10); HRMS:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NIS}+\text{H}]^+$  theoretisch 305.9808, gemessen 305.9813.

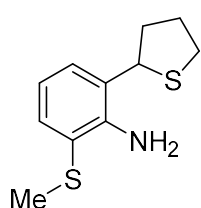
### 2-Iod-6-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (132o)



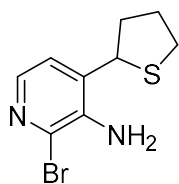
Nach AAV4 wurde 4-Iodanilin (4.38 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (4.38 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132o** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als gelbes Öl erhalten

werden (3.47 g, 11.4 mmol, 57%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.59 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 6.47 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.51 (dd,  $J$  = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 3.14 – 3.10 (m, 1H), 3.06 – 3.02 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 145.0, 138.0, 128.7, 125.6, 119.7, 87.3, 51.4, 35.3, 33.1, 30.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3377 (m), 2935 (s), 2661 (m), 2333 (m), 2098 (m), 1742 (m), 1609 (s), 1441 (s), 1245 (s), 1048 (s), 900 (w), 740 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 306 ([M+H]<sup>+</sup>, 22), 305 ([M]<sup>+</sup>, 100), 272 (16), 245 (27), 244 (35), 178 (10), 145 (17), 144 (13), 131 (30), 130 (28), 117 (34), 91 (12), 89 (12); **HRMS:** [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NIS+H]<sup>+</sup> theoretisch 305.9808, gemessen 305.9808.

### 2-(Methylthio)-6-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132p**)

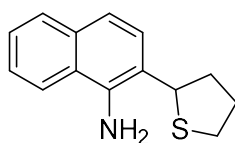


Nach AAV4 wurde 2-(Methylthio)anilin (2.78 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132p** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als oranges Öl erhalten werden (1.98 g, 8.81 mmol, 44%). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.33 (dd,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.69 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.54 (dd,  $J$  = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 3H), 2.06 – 1.90 (m, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 145.8, 132.7, 128.2, 125.1, 121.5, 118.1, 50.7, 35.5, 33.1, 30.8, 18.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3340 (s), 2924 (s), 2345 (s), 2099 (s), 1850 (s), 1603 (s), 1437 (s), 1252 (w), 1077 (w), 985 (w), 740 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 226 ([M+H]<sup>+</sup>, 25), 225 ([M]<sup>+</sup>, 100), 164 (13), 131 (11), 130 (10); **HRMS:** [C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NS<sub>2</sub>]<sup>+</sup> theoretisch 225.0640, gemessen 225.0639.

**2-Brom-4-(tetrahydrothiophen-2-yl)pyridin-3-amin (132q)**

Nach AAV4 wurde 3-Amino-2-brompyridin (3.46 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132q** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 5:1, 3:1) als gelbliches Öl erhalten

werden (1.51 g, 5.83 mmol, 29%). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.72 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (dd,  $J$  = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.17 – 3.05 (m, 1H), 3.07 – 3.00 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 139.6, 138.9, 134.6, 131.7, 122.6, 49.4, 35.2, 33.2, 30.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3448 (m), 3331 (m), 3197 (w), 3053 (w), 2942 (m), 2860 (m), 2329 (w), 2085 (w), 1613 (s), 1576 (m), 1535 (m), 1460 (m), 1405 (s), 1287 (w), 1255 (m), 1196 (w), 1091 (s), 1066 (s), 964 (w), 908 (w), 827 (m), 731 (m), 662 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 259 ([M+H]<sup>+</sup>, 32), 258 ([M]<sup>+</sup>, 100), 227 (23), 225 (26), 217 (17), 215 (14), 213 (10), 201 (13), 200 (38), 199 (53), 198 (38), 197 (44), 178 (14), 150 (15), 145 (14), 132 (15), 131 (18), 119 (16), 118 (17), 117 (23), 105 (11), 104 (16), 92 (10), 91 (10), 87 (14), 65 (18), 53 (10), 51 (13), 45 (12); **HRMS:** [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 258.9899, gemessen 258.9899.

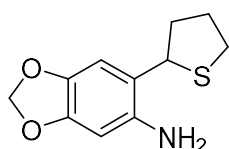
**2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)naphthalin-1-amin (132r)**

Nach AAV4 wurde 1-Naphtylamin (2.86 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt.

Die Titelverbindung **132r** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als gelblicher Feststoff erhalten werden (3.35 g, 14.6 mmol, 73%). **Smp.:** 196.2 °C – 197.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.35 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J$  = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.14 – 3.10 (m, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 3H), 2.06 – 1.99 (m, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 139.9, 133.4, 128.4, 126.4, 125.5, 125.0, 123.7, 120.5, 118.7, 118.3, 50.3, 36.2, 33.1, 30.9 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3883 (w), 3333 (m), 2914 (s), 2337 (m), 2095 (w), 1901 (w), 1745 (m), 1612 (m), 1382 (s), 1230 (m), 740 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 230 ([M+H]<sup>+</sup>, 28), 229 ([M]<sup>+</sup>, 100), 196 (11),

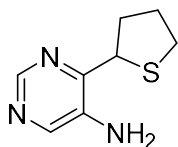
186 (11), 182 (61), 169 (10), 168 (25), 167 (15), 165 (15); **HRMS:**  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NS}]^+$  theoretisch 229.0920, gemessen 229.0927.

#### 6-(Tetrahydrothiophen-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-amin (**132s**)



Nach AAV4 wurde 3,4-(Methylenedioxy)anilin (2.74 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132s** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff erhalten werden (2.02 g, 9.03 mmol, 45%). **Smp.:** 121.2 °C – 122.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 6.80 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.83 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 4.47 (dd,  $J$  = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.11 (td,  $J$  = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 3.01 (ddd,  $J$  = 10.4, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.35 – 2.10 (m, 3H), 2.02 – 1.87 (m, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 147.2, 140.5, 139.6, 117.6, 108.0, 100.8, 98.8, 49.7, 36.1, 33.0, 30.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3406 (w), 3318 (m), 3212 (w), 3077 (w), 2912 (m), 2790 (w), 2655 (w), 2318 (w), 2088 (w), 1861 (w), 1725 (w), 1619 (s), 1482 (s), 1380 (m), 1253 (s), 1171 (s), 1034 (s), 931 (s), 861 (s), 832 (s), 783 (w), 739 (w), 682 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 224 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 18), 223 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 180 (11), 176 (46), 146 (17), 118 (25); **HRMS:**  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 224.0740, gemessen 224.0738.

#### 4-(Tetrahydrothiophen-2-yl)pyrimidin-5-amin (**132t**)

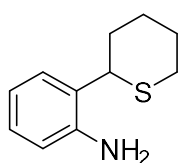


Nach AAV4 wurde 5-Aminopyrimidin (1.90 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Tetrahydrothiophen (5.29 g, 60.0 mmol, 5.30 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **132t** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:3, 1:4) als weißer Feststoff erhalten werden (1.53 g, 8.43 mmol, 42%). **Smp.:** 106.1 °C – 106.7 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 7.7, 6.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.06 (qdd,  $J$  = 10.2, 7.6, 5.5 Hz, 2H), 2.62 (dddd,  $J$  = 13.0, 9.4, 7.7, 5.6 Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.21 (ddt,  $J$  = 12.1, 6.5, 5.4 Hz, 1H), 2.05 (dddd,  $J$  = 12.5, 9.4, 8.2, 7.0, 5.5 Hz, 1H) ppm;



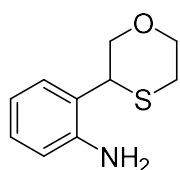
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 152.8, 149.1, 143.66, 138.6, 49.2, 33.6, 33.2, 31.0 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3807 (w), 3299 (s), 2924 (s), 2336 (s), 2097 (m), 1746 (m), 1568 (s), 1401 (s), 1156 (s), 892 (m), 799 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 182 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 6), 181 ( $[\text{M}]^+$ , 26), 122 (100), 67 (13), 45 (23), 41 (39), 40 (16); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}]^+$  theoretisch 181.0668, gemessen 181.0672.

### 2-(Tetrahydro-2H-thiopyran-2-yl)anilin (**134**)



Nach AAV4 wurde Anilin (1.86 g, 20.0 mmol, 1.83 mL, 1.0 Äquiv.) mit Pentamethylensulfid (6.13 g, 60.0 mmol, 6.23 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **134** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als gelbliches Öl erhalten werden (2.84 g, 14.7 mmol, 74%).  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.19 (dd,  $J$  = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (td,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (td,  $J$  = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.90 (dd,  $J$  = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 2.91 (td,  $J$  = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.25 – 2.01 (m, 4H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 144.8, 128.2, 127.0, 126.9, 119.2, 116.8, 43.0, 32.4, 30.8, 27.4, 27.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3424 (m), 3351 (m), 3212 (w), 3032 (w), 2923 (s), 2845 (m), 2662 (w), 2324 (m), 2106 (m), 1997 (w), 1917 (w), 1722 (w), 1615 (s), 1494 (s), 1451 (s), 1267 (s), 1162 (m), 1042 (w), 948 (m), 881 (w), 819 (w), 749 (s), 689 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 194 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 33), 193 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 160 (25), 146 (10), 136 (21), 132 (50), 131 (11), 130 (20), 119 (13), 18 (79), 117 (17), 107 (12), 106 (50), 91 (13), 87 (21), 77 (11); **HRMS:**  $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NS}+\text{H}]^+$  theoretisch 194.0998, gemessen 194.0998.

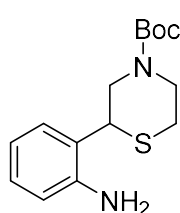
### 2-(1,4-Oxathian-3-yl)anilin (**138**)



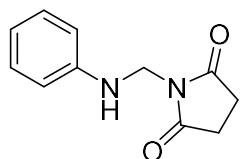
Nach AAV4 wurde Anilin (1.86 g, 20.0 mmol, 1.83 mL, 1.0 Äquiv.) mit 1,4-Thioxan (6.25 g, 60.0 mmol, 5.61 mL, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **138** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff

erhalten werden (2.81 g, 14.4 mmol, 72%). **Smp.:** 68.7 °C – 69.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.17 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.21 (dt, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.79 (td, *J* = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 14.0, 11.0, 3.2 Hz, 1H), 2.53 (dt, *J* = 13.7, 2.6 Hz, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 144.9, 128.7, 127.7, 122.9, 119.1, 116.9, 72.3, 68.4, 39.8, 28.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3350 (s), 2914 (s), 2675 (m), 2330 (m), 2093 (w), 1913 (w), 1743 (m), 1615 (s), 1461 (s), 1275 (s), 1083 (s), 986 (s), 842 (w), 749 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 196 ([M+H]<sup>+</sup>, 29), 195 ([M]<sup>+</sup>, 100), 150 (47), 137 (13); 136 (46), 135 (21), 118 (30), 117 (14), 106 (27); **HRMS:** [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ONS]<sup>+</sup> theoretisch 195.0712, gemessen 195.0718.

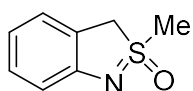
#### ***tert*-Butyl 2-(2-aminophenyl)thiomorpholin-4-carboxylat (140)**



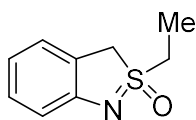
Nach AAV4 wurde Anilin (1.86 g, 20.0 mmol, 1.83 mL, 1.0 Äquiv.) mit *tert*-Butyl-thiomorpholin-4-carboxylat (12.2 g, 60.0 mmol, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **140** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 20:1, 10:1) als weißer Feststoff erhalten werden (4.71 g, 16.0 mmol, 80%). **Smp.:** 84.7 °C – 86.5 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.16 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.6, 144.7, 128.7, 127.1, 123.4, 119.1, 116.7, 80.4, 50.9, 46.5, 45.4, 40.8, 28.6 (3C) ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3385 (m), 2949 (m), 2305 (w), 2093 (w), 1938 (w), 1689 (s), 1415 (s), 1167 (s), 921 (m), 759 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 295 ([M+H]<sup>+</sup>, 25), 294 ([M]<sup>+</sup>, 84), 239 (18), 193 (18), 150 (18), 136 (19), 133 (53), 132 (15), 119 (16), 118 (73), 117 (100), 106 (18), 88 (11), 57 (71); **HRMS:** [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> theoretisch 317.1294, gemessen 317.1298.

**1-[(Phenylamino)methyl]pyrrolidin-2,5-dion (144)**

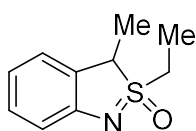
Nach AAV4 wurde Anilin (1.86 g, 20.0 mmol, 1.83 mL, 1.0 Äquiv.) mit 1,3-Oxathiolan (4.41 g, 60.0 mmol, 3.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **144** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 10:1, 5:1, 3:1) als weißer Feststoff erhalten werden (3.15 g, 15.4 mmol, 77%). **Smp.:** 165.1 °C – 166.8 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.06 (t, *J* = 8.0, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 4H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 178.0 (2C), 146.3, 128.9 (2C), 117.0, 112.4 (2C), 47.4, 28.0 (2C) ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3455 (w), 3362 (m), 3017 (m), 2316 (w), 2249 (w), 2132 (w), 2021 (w), 1971 (w), 1739 (s), 1689 (s), 1600 (m), 1529 (m), 1416 (m), 1358 (s), 1302 (m), 1211 (s), 1128 (m), 1070 (m), 996 (w), 934 (w), 882 (w), 751 (m), 688 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 205 ([M+H]<sup>+</sup>, 12), 204 ([M]<sup>+</sup>, 87), 106 (71), 105 (100), 104 (37), 93 (63), 92 (10), 84 (19), 77 (40), 65 (16), 56 (23), 55 (40), 51 (17); **HRMS:** [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> theoretisch 205.0974, gemessen 205.0970.

**2-Methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (115a)**

Ausgehend von 2-[(Methylthio)methyl]anilin (**113a**, 2.30 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115a** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.51 g, 9.01 mmol, 60%). **Smp.:** 128.8 °C – 130.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 153.9, 129.9, 123.7, 122.0, 119.2, 115.2, 57.8, 43.1 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3007 (m), 2918 (m), 2320 (w), 2087 (w), 1819 (w), 1593 (m), 1451 (s), 1311 (w), 1199 (s), 1097 (s), 974 (s), 849 (m), 742 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 168 ([M+H]<sup>+</sup>, 46), 167 ([M]<sup>+</sup>, 84), 152 (100), 124 (16), 119 (13), 97 (14), 80 (23), 78 (14), 77 (25), 63 (14), 51 (20); **HRMS:** [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NOS]<sup>+</sup> theoretisch 167.0399, gemessen 167.0396.

**2-Ethyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (148)**

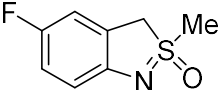
In Analogie zu AAV5 wurde die Titelverbindung **148** ausgehend von 2-[(Ethylthio)methyl]anilin (**118**, 2.51 g, 15.0 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als rotbrauner Feststoff erhalten (968 mg, 5.34 mmol, 36%).  
**Smp.:** 103.7 °C – 104.8 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.38 (ddq, *J* = 29.2, 14.6, 7.3 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 154.4, 129.6, 123.6, 121.8, 118.8, 114.9, 54.6, 49.5, 8.1 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2927 (m), 2321 (w), 2192 (w), 1939 (w), 1821 (w), 1715 (w), 1593 (m), 1453 (s), 1300 (m), 1192 (s), 1052 (w), 1023 (w), 960 (s), 860 (m), 973 (s), 701 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 182 ([M+H]<sup>+</sup>, 34), 181 ([M]<sup>+</sup>, 86), 151 (100), 136 (14), 124 (20), 119 (16), 97 (12), 79 (17), 78 (10), 77 (20), 51 (19); **HRMS:** [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NOS]<sup>+</sup> theoretisch 182.0634, gemessen 182.0635.

**2-Ethyl-3-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (149)**

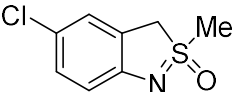
In Analogie zu AAV5 wurde die Titelverbindung **149** ausgehend von 2-[1-(Ethylthio)ethyl]anilin (**120**, 2.72 g, 15.0 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als braunes Öl erhalten (791 mg, 4.05 mmol, 27%).  
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.45 (dq, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 153.1, 129.8, 127.6, 123.1, 119.1, 115.3, 59.6, 49.1, 12.7, 7.9 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3322 (w), 3058 (w), 2970 (m), 2930 (m), 2161 (w), 1932 (w), 1716 (m), 1595 (s), 1505 (m), 1451 (s), 1373 (w), 1281 (m), 1204 (s), 1023 (m), 966 (s), 847 (m), 746 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 196 ([M+H]<sup>+</sup>, 9), 195 ([M]<sup>+</sup>, 28), 166 (44), 149 (10), 148 (14), 147 (61), 118 (61), 117 (100), 115 (36), 107 (28), 94 (12), 92 (10), 91 (55),

90 (38), 89 (38), 79 (12), 78 (11), 77 (41), 76 (11), 65 (36), 64 (16), 63 (30), 57 (14), 52 (11), 51 (31), 50 (15), 48 (11); **HRMS**:  $[C_{10}H_{13}NOS+H]^+$  theoretisch 196.0791, gemessen 196.0786.

### 5-Fluor-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115b**)

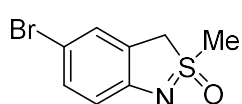
 Ausgehend von 4-Fluor-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113b**, 2.57 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115b** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (1.34 g, 7.24 mmol, 48%). **Smp.**: 104.9 °C – 105.3 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.04 – 6.76 (m, 3H), 4.52 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (564 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = –124.68 (s, 1F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 156.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 237.6 Hz), 149.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 1.8 Hz), 122.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.7 Hz), 116.1 (d, *J*<sub>CF</sub> = 22.8 Hz), 115.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.0 Hz), 111.1 (d, *J*<sub>CF</sub> = 25.3 Hz), 58.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.1 Hz), 43.0 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3007 (m), 2918 (m), 2319 (w), 2083 (w), 1929 (w), 1820 (w), 1594 (m), 1453 (s), 1389 (m), 1313 (w), 1199 (s), 1097 (s), 976 (s), 885 (m), 851 (m), 743 (s), 704 (m) cm<sup>–1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 186 ([M+H]<sup>+</sup>, 28), 185 ([M]<sup>+</sup>, 84), 170 (100), 142 (15), 137 (11), 115 (11), 98 (31), 96 (11), 95 (18), 75 (18), 63 (11); **HRMS**:  $[C_8H_8FNOS]^+$  theoretisch 185.0305; gemessen 185.0306.

### 5-Chlor-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115c**)

 Ausgehend von 4-Chlor-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113c**, 2.82 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115c** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten (2.45 g, 12.2 mmol, 81%). **Smp.**: 120.6 °C – 122.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 153.0, 130.1, 124.1, 124.0, 123.8, 116.2, 57.5, 43.0 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3016 (w), 2919 (m), 2305 (w), 2098 (w), 1739 (m), 1564 (w), 1452 (s), 1287 (w), 1211 (s), 1111 (s), 974 (s), 876 (s), 796 (s), 662 (w) cm<sup>–1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**:

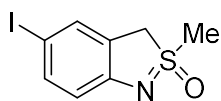
$m/z = 201$  ( $[M]^+$ , 69), 188 (39), 186 (100), 158 (13), 153 (11), 123 (13), 114 (11), 102 (17), 76 (10), 75 (11), 63 (13); **HRMS**:  $[C_8H_8ClNOS+Na]^+$  theoretisch 223.9907, gemessen 223.9903.

### 5-Brom-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115d**)



Ausgehend von 4-Brom-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113d**, 3.48 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115d** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.10 g, 8.57 mmol, 57%). **Smp.**: 148.3 °C – 149.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 7.34 - 7.27$  (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 153.5, 133.1, 126.8, 124.3, 116.8, 110.9, 57.4, 43.0$  ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3891$  (w), 3440 (w), 3013 (w), 2964 (w), 2917 (m), 2309 (w), 2084 (w), 1737 (m), 1588 (w), 1450 (s), 1287 (w), 1207 (s), 1113 (s), 973 (s), 862 (s), 793 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 245$  ( $[M]^+$ , 66), 232 (100), 230 (95), 151 (21), 123 (28), 103 (24), 76 (29), 75 (14), 63 (19), 50 (10); **HRMS**:  $[C_8H_8BrNOS+Na]^+$  theoretisch 267.9402, gemessen 267.9394.

### 5-Iod-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115e**)

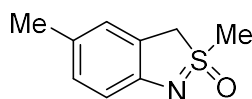


Ausgehend von 4-Iod-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113e**, 4.19 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115e** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.78 g, 9.45 mmol, 63%). **Smp.**: 154.3 °C – 155.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta = 7.53$  (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta = 154.8, 137.6, 132.4, 127.2, 116.2, 78.7, 56.3, 42.1$  ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3010$  (w), 2962 (w), 2912 (m), 2302 (w), 2088 (w), 1992 (w), 1911 (w), 1869 (w), 1584 (m), 1453 (s), 1408 (m), 1379 (m), 1322 (w), 1283 (m), 1202 (s), 1117 (s), 979 (s), 901 (m), 859 (m), 808 (s), 761 (m), 703 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**:

$m/z = 293$  ( $[M]^+$ , 59), 279 (10), 278 (100), 151 (21), 123 (20), 103 (19), 76 (25), 63 (12), 50 (11);

**HRMS:**  $[C_8H_8INOS+H]^+$  theoretisch 293.9444, gemessen 293.9448.

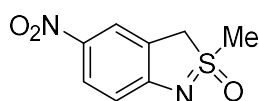
### 2,5-Dimethyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115f**)



Ausgehend von 4-Methyl-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113f**, 2.52 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115f** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient

1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.50 g, 8.25 mmol, 55%). **Smp.:** 132.6 °C – 133.8 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.01 (s, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 4.41 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 151.4, 130.3, 128.6, 124.2, 121.9, 114.8, 58.0, 43.1, 20.8 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3011 (m), 2916 (m), 2860 (w), 2310 (w), 2104 (w), 1916 (w), 1699 (w), 1612 (w), 1471 (s), 1383 (m), 1296 (w), 1202 (s), 1130 (m), 979 (s), 904 (m), 867 (w), 804 (s), 765 (s), 690 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 182 ( $[M+H]^+$ , 53), 181 ( $[M]^+$ , 98), 167 (18), 166 (100), 138 (12), 133 (12), 94 (14), 63 (11); **HRMS:**  $[C_9H_{11}NOS+H]^+$  theoretisch 182.0634, gemessen 182.0636.

### 2-Methyl-5-nitro-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115g**)



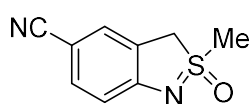
Ausgehend von 2-[(Methylthio)methyl]-4-nitroanilin (**113g**, 2.97 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115g** nach AAV5 hergestellt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (2.10 g, 9.90 mmol, 66%). **Smp.:** 168.5 °C – 169.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.18 (dt,  $J$  = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J$  = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H), 4.69 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 163.2, 140.4, 127.6, 126.0, 121.3, 114.3, 57.0, 43.1 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3017 (w), 2916 (m), 2321 (w), 2100 (w), 1887 (w), 1714 (m), 1639 (s), 1591 (s), 1466 (s), 1400 (w), 1320 (s), 1222 (s), 1174 (s), 929 (s), 821 (s), 743 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 212 ( $[M]^+$ , 40), 197 (100),

151 (52), 139 (14), 123 (17), 122 (14), 103 (14), 96 (18), 91 (13), 77 (16), 76 (41), 75 (15);

**HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 213.0328, gemessen 213.0322.

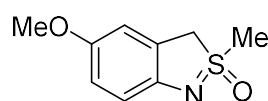
### 2-Methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-5-carbonitril-2-oxid (115h)



Ausgehend von 4-Amino-3-[(methylthio)methyl]benzonitril (**113h**, 2.67 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115h** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer

Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.59 g, 8.28 mmol, 55%). **Smp.:** 159.0 °C – 160.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-d):** δ = 158.7, 135.2, 127.6, 123.4, 119.8, 115.7, 101.7, 56.6, 43.1 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3012 (w), 2971 (m), 2905 (w), 2552 (w), 2326 (w), 2215 (m), 2053 (w), 1986 (w), 1900 (w), 1604 (s), 1474 (s), 1400 (m), 1301 (m), 1212 (s), 1111 (s), 954 (s), 912 (s), 826 (s), 763 (m), 680 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 192 ([M]<sup>+</sup>, 34), 177 (82), 149 (22), 144 (31), 122 (36), 117 (24), 116 (16), 105 (100), 103 (37), 102 (98), 101 (13), 90 (23), 78 (12), 77 (14), 76 (82), 75 (87), 74 (11), 64 (31), 63 (85), 62 (14), 52 (44), 51 (92), 50 (45), 48 (20), 47 (18), 46 (37), 45 (35); **HRMS:**  $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}+\text{H}]^+$  theoretisch 193.0430, gemessen 193.0430.

### 5-Methoxy-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (115i)



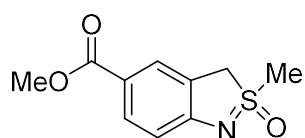
Ausgehend von 4-Methoxy-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113i**, 2.75 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115i** nach AAV5 hergestellt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.21 g, 6.15 mmol, 41%). **Smp.:** 114.2 °C – 117.9 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-d):** δ = 153.6, 148.0, 123.1, 115.6, 115.0, 110.8, 58.4, 55.9, 42.9 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3364 (w), 2992 (m), 2919 (m), 2847 (w),



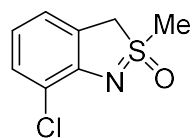
2323 (w), 2097 (w), 1926 (w), 1735 (w), 1608 (w), 1470 (s), 1421 (s), 1287 (m), 1204 (s), 1136 (s), 1027 (m), 986 (s), 915 (w), 888 (m), 847 (w), 806 (s), 756 (m), 678 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 197 ( $[\text{M}]^+$ , 50), 188 (10), 182 (100), 110 (13), 63 (10); **HRMS**:  $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 198.0583, gemessen 198.0587.

### Methyl-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-5-carboxylat-2-oxid (**115j**)



Ausgehend von Methyl-4-Amino-3-[(methylthio)methyl]-benzoat (**113j**, 3.17 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115j** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.06 g, 9.15 mmol, 61%). **Smp.**: 134.6 °C – 135.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 7.85 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 166.9, 159.9, 131.7, 125.5, 124.5, 119.1, 113.3, 56.0, 51.7, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3000 (w), 2919 (w), 2308 (w), 2079 (w), 1917 (w), 1691 (s), 1599 (s), 1439 (s), 1383 (m), 1313 (s), 1209 (s), 1111 (s), 963 (s), 832 (m), 763 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 225 ( $[\text{M}]^+$ , 52), 211 (11), 210 (100), 194 (10), 151 (11); **HRMS**:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 226.0532, gemessen 226.0527.

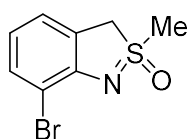
### 7-Chlor-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115k**)



Ausgehend von 2-Chlor-6-[(methylthio)methyl]anilin (**113k**, 2.82 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115k** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten (968 mg, 4.80 mmol, 32%). **Smp.**: 147.2 °C – 149.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 7.23 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 144.8, 133.4, 131.5, 123.9, 118.3, 110.2, 35.0, 14.4 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 2993 (w), 2913 (w), 1714 (w), 1593 (w), 1427 (s), 1312 (w),

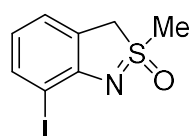
1217 (s), 1054 (w), 982 (s), 899 (m), 763 (s), 715 (m), 666 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 201$  ( $[\text{M}]^+$ , 25), 188 (34), 186 (100), 153 (16), 123 (34), 122 (14), 114 (23), 103 (20), 102 (58), 90 (13), 77 (16), 76 (60), 75 (68), 64 (12), 63 (55), 52 (14), 51 (60), 50 (34), 48 (11), 45 (14); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 223.9907, gemessen 223.9915.

### 7-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115l**)



Ausgehend von 2-Brom-6-[(methylthio)methyl]anilin (**113l**, 3.48 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115l** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.25 g, 9.18 mmol, 61%). **Smp.:** 138.7 °C – 140.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.39$  (dd,  $J = 8.0, 0.5$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 6.66 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 152.7, 133.2, 122.9, 122.6, 120.1, 108.4, 59.2, 43.3$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 2991$  (w), 2914 (w), 2324 (w), 2173 (w), 2073 (w), 1739 (w), 1590 (w), 1556 (w), 1426 (s), 1308 (w), 1222 (s), 1169 (m), 1123 (w), 1093 (w), 1052 (m), 990 (s), 879 (m), 817 (w), 762 (s), 707 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 245$  ( $[\text{M}]^+$ , 37), 232 (100), 230 (97), 151 (12), 149 (21), 123 (27), 103 (31), 76 (25), 75 (11), 63 (11), 51 (12), 50 (10); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 247.9563, gemessen 247.9563.

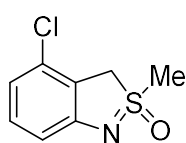
### 7-Iodo-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115m**)



Ausgehend von 2-Iod-6-[(methylthio)methyl]anilin (**113m**, 4.19 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115m** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.55 g, 8.70 mmol, 58%). **Smp.:** 175.4 °C – 176.9 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.59$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.52 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 156.4, 139.5, 123.7, 121.5, 120.9, 81.3, 60.0$ ,

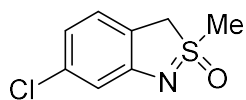
43.1 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3058 (w), 3004 (w), 2960 (w), 2910 (w), 2326 (w), 2088 (w), 1916 (w), 1715 (w), 1588 (w), 1551 (w), 1447 (w), 1413 (s), 1310 (m), 1209 (s), 1054 (w), 981 (s), 905 (w), 882 (w), 856 (m), 758 (s), 705 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 293 ( $[\text{M}]^+$ , 14), 279 (29), 278 (19), 232 (11), 167 (40), 150 (12), 149 (100), 113 (12), 83 (12), 71 (22), 70 (15), 69 (11), 57 (33), 55 (16); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{INOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 293.9444; gemessen 293.9453.

#### 4-Chlor-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115n**)



Ausgehend von einem Gemisch aus 3-Chlor-2-[(methylthio)methyl]anilin und 5-Chlor-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113n+113o**, 2.82 g, 15.0 mmol, Verhältnis: **113n:113o** = 8.18 mmol:6.82 mmol) wurde die Titelverbindung **115n** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten (882 mg, 4.37 mmol, 53%). **Smp.:** 137.4 °C – 138.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.10 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H) ppm  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.8, 130.9, 129.6, 121.4, 119.2, 113.1, 57.6, 43.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3018 (w), 2919 (w), 2323 (w), 2094 (w), 1858 (w), 1716 (w), 1587 (m), 1442 (s), 1312 (w), 1207 (s), 1097 (m), 959 (s), 864 (s), 763 (s), 583 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 201 ( $[\text{M}]^+$ , 48), 188 (35), 186 (100), 153 (14); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 223.9907, gemessen 223.9905.

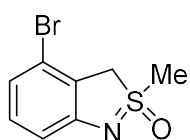
#### 6-Chlor-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115o**)



Ausgehend von einem Gemisch aus 3-Chlor-2-[(methylthio)methyl]anilin und 5-Chlor-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113n+113o**, 2.82 g, 15.0 mmol, Verhältnis: **113n:113o** = 8.18 mmol:6.82 mmol) wurde die Titelverbindung **115o** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten (666 mg, 3.30 mmol, 48%). **Smp.:** 138.9 °C – 139.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,**

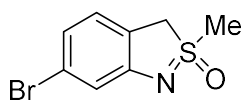
**Chloroform-d**):  $\delta$  = 7.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, **Chloroform-d**):  $\delta$  = 155.6, 136.0, 124.5, 120.6, 119.3, 115.6, 57.1, 43.0 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3010 (w), 2916 (w), 2322 (w), 2082 (w), 1862 (w), 1588 (m), 1431 (s), 1209 (s), 970 (s), 882 (s), 757 (s), 581 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 201 ( $[\text{M}]^+$ , 72), 188 (41), 186 (100); HRMS:  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 223.9907, gemessen 223.9890.

#### 4-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (115p)



Ausgehend von einem Gemisch aus 3-Brom-2-[(methylthio)methyl]anilin und 5-Brom-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113p+113q**, 3.48 g, 15.0 mmol, Verhältnis: **113p:113q** = 8.18 mmol:6.82 mmol) wurde die Titelverbindung **115p** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.29 g, 5.25 mmol, 64%). Smp.: 134.6 °C – 135.3 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, **Chloroform-d**):  $\delta$  = 7.06 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, **Chloroform-d**):  $\delta$  = 155.0, 131.6, 123.9, 122.5, 118.2, 114.0, 59.4, 43.2 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3010 (w), 2953 (w), 2910 (w), 2325 (w), 2082 (w), 1925 (w), 1747 (w), 1589 (m), 1554 (m), 1428 (s), 1311 (w), 1221 (s), 1053 (w), 980 (s), 870 (s), 808 (w), 762 (s), 698 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 245 ( $[\text{M}]^+$ , 35), 232 (100), 230 (96), 199 (10), 197 (11), 151 (13), 149 (21), 123 (19), 103 (23), 76 (26), 75 (12), 51 (13), 50 (12); HRMS:  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 245.9583, gemessen 245.9589.

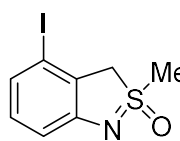
#### 6-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (115q)



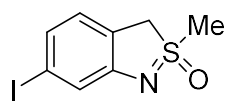
Ausgehend von einem Gemisch aus 3-Brom-2-[(methylthio)methyl]anilin und 5-Brom-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113p+113q**, 3.48 g, 15.0 mmol, Verhältnis: **113p:113q** = 8.18 mmol:6.82 mmol) wurde die Titelverbindung **115q** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat,

Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (849 mg, 3.45 mmol, 51%). **Smp.:** 145.5 °C – 146.8 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 155.8, 124.9, 123.9, 122.2, 121.2, 118.5, 57.2, 43.0 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3017 (w), 2958 (w), 2912 (w), 2327 (w), 2086 (w), 1929 (w), 1714 (w), 1589 (s), 1554 (m), 1456 (s), 1395 (s), 1309 (m), 1214 (s), 1099 (m), 1056 (w), 968 (s), 857 (s), 787 (s), 756 (m), 691 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 245 ([M]<sup>+</sup>, 68), 232 (100), 231 (11), 230 (97), 199 (12), 197 (12), 123 (35), 103 (22), 77 (11), 76 (30), 75 (13), 63 (13), 51 (12), 50 (12); **HRMS:** [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 247.9563, gemessen 247.9566.

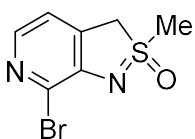
#### 4-Iod-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (115r)



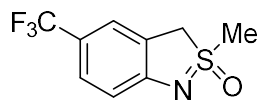
Ausgehend von einem Gemisch aus 3-Iod-2-[(methylthio)methyl]anilin und 5-Iod-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113r**+**113s**, 4.19 g, 15.0 mmol, Verhältnis: **113r**:**113s** = 9.44 mmol:5.56 mmol) wurde die Titelverbindung **115r** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (959 mg, 3.28 mmol, 59%). **Smp.:** 145.7 °C – 146.5 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.12 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 6.92–6.88 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 153.4, 131.5, 128.4, 127.9, 114.7, 90.3, 62.9, 43.5 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3053 (w), 2989 (m), 2909 (m), 2081 (w), 1918 (w), 1823 (w), 1728 (w), 1585 (s), 1550 (m), 1422 (s), 1312 (m), 1257 (s), 1201 (s), 1166 (s), 1102 (m), 1051 (w), 986 (s), 863 (s), 805 (m), 754 (s), 687 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 293 ([M]<sup>+</sup>, 16), 278 (22), 127 (34), 123 (31), 104 (11), 103 (39), 96 (13), 77 (29), 76 (98), 75 (34), 74 (19), 63 (100), 62 (13), 52 (18), 51 (43), 50 (66), 48 (28), 47 (21), 46 (17), 45 (35); **HRMS:** [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>INOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 293.9444, gemessen 293.9444.

**6-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (115s)**

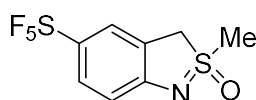
Ausgehend von einem Gemisch aus 3-Iod-2-[(methylthio)methyl]anilin und 5-Iod-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113r**+**113s**, 4.19 g, 15.0 mmol, Verhältnis: **113r**:**113s** = 9.44 mmol:5.56 mmol) wurde die Titelverbindung **115s** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.68 g, 5.76 mmol, 61%). **Smp.:** 155.1 °C – 157.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 155.2, 128.1, 124.9, 124.1, 121.7, 95.2, 57.4, 43.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3020 (w), 2992 (w), 2908 (w), 2081 (w), 1941 (w), 1717 (w), 1581 (m), 1551 (m), 1453 (m), 1424 (w), 1395 (m), 1303 (w), 1192 (s), 1103 (m), 983 (s), 884 (w), 854 (m), 784 (s), 704 (w), 623 (w), 568 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 293 ([M]<sup>+</sup>, 20), 278 (34), 151 (16), 135 (14), 127 (47), 123 (35), 122 (13), 104 (16), 103 (34), 96 (23), 91 (11), 77 (40), 76 (100), 75 (33), 74 (17), 64 (12), 63 (92), 62 (11), 52 (24), 51 (52), 50 (70), 48 (31), 47 (21), 46 (20), 45 (40); **HRMS:** [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>INOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 293.9444, gemessen 293.9444.

**7-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-isothiazolo[3,4-*c*]pyridin-2-oxid (115t)**

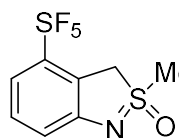
Ausgehend von 2-Brom-4-[(methylthio)methyl]pyridin-3-amin (**113t**, 3.50 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115t** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:3, 1:6) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.04 g, 4.20 mmol, 28%). **Smp.:** 162.1 °C – 164.3 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 150.1, 138.8, 133.5, 125.6, 119.0, 58.2, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2921 (m), 2638 (w), 2447 (w), 2281 (w), 2073 (w), 1908 (w), 1736 (m), 1536 (w), 1400 (s), 1217 (s), 1073 (m), 967 (s), 763 (m), 672 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 246 ([M]<sup>+</sup>, 5), 233 (16), 231 (18), 124 (17), 106 (10), 105 (13), 104 (23), 103 (41), 92 (12), 78 (23), 77 (20), 76 (20), 64 (21), 63 (63), 52 (47), 51 (100), 50 (37), 48 (13), 47 (16), 46 (12), 45 (32); **HRMS:** [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>2</sub>BrS+H]<sup>+</sup> theoretisch 246.9535, gemessen 246.9524.

**2-Methyl-5-(trifluormethyl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (115v)**

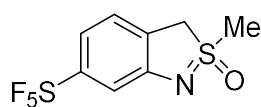
Ausgehend von 2-[(Methylthio)methyl]-4-(trifluormethyl)anilin (**113v**, 3.32 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115v** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.51 g, 10.7 mmol, 71%). **Smp.:** 146.7 °C – 147.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -61.21 (s, 3F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 157.1, 127.6, 124.6, 122.5, 121.2, 120.9, 114.8, 57.2, 43.3 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2933 (w), 2336 (w), 2092 (w), 1739 (m), 1611 (w), 1323 (s), 1214 (s), 1099 (s), 957 (s), 823 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 236 ([M+H]<sup>+</sup>, 40), 235 ([M]<sup>+</sup>, 88), 221 (12), 220 (100), 216 (13), 192 (12), 187 (10); **HRMS:** [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NOS]<sup>+</sup> theoretisch 235.0273; gemessen 235.0283.

**2-Methyl-5-(pentafluor-λ<sup>6</sup>-sulfaneyl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (115w)**

Ausgehend von 2-[(Methylthio)methyl]-4-(pentafluor-λ<sup>6</sup>-sulfaneyl)anilin (**113w**, 4.19 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115w** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.86 g, 9.75 mmol, 65%). **Smp.:** 160.2 °C – 160.8 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):** δ = 87.71 (quin, 148.1 Hz, 1F), 64.75 (d, *J* = 150.4 Hz, 4F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):** δ = 157.9, 143.7 (quin, *J*<sub>CF</sub> = 16.8 Hz), 127.3 (quin, *J*<sub>CF</sub> = 4.6 Hz), 124.0, 121.7 (quin, *J*<sub>CF</sub> = 4.7 Hz), 112.6, 56.4, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2923 (w), 2301 (w), 2091 (w), 1739 (w), 1606 (w), 1464 (w), 1215 (s), 1085 (w), 976 (m), 787 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 294 ([M+H]<sup>+</sup>, 22), 293 ([M]<sup>+</sup>, 67), 280 (11), 279 (10), 278 (100); **HRMS:** [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>NOS<sub>2</sub> – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> theoretisch 277.9727, gemessen 277.9733.

**2-Methyl-4-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (115x)**

Ausgehend von einem Gemisch aus 2-[(Methylthio)methyl]-3-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin und 2-[(Methylthio)methyl]-5-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin (**113x+113y**, 4.19 g, 15.0 mmol, Verhältnis: **113x:113y** = 5.56 mmol:9.44 mmol) wurde die Titelverbindung **115x** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (1.50 g, 5.10 mmol, 54%).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.29 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (564 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 84.56 (quin,  $J$  = 149.1 Hz, 1F), 62.40 (d,  $J$  = 148.9 Hz, 4F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 155.5, 130.1, 118.4, 118.1, 117.6 (t,  $J$  = 4.3 Hz), 59.5, 43.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3005 (w), 2950 (w), 2915 (w), 2324 (w), 2086 (w), 1887 (w), 1596 (m), 1430 (m), 1312 (w), 1269 (m), 1201 (s), 1120 (m), 996 (s), 902 (w), 818 (s), 663 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 294 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 30), 293 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 278 (76), 170 (20), 142 (15), 137 (26), 122 (13), 115 (14), 102 (12), 98 (14), 89 (12), 76 (20), 75 (11), 63 (10); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_5\text{NOS}_2]^+$  theoretisch 294.0045, gemessen 294.0035.

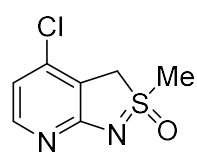
**2-Methyl-6-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (115y)**

Ausgehend von einem Gemisch aus 2-[(Methylthio)methyl]-3-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin und 2-[(Methylthio)methyl]-5-(pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)anilin (**113x+113y**, 4.19 g, 15.0 mmol, Verhältnis: **113x:113y** = 5.56 mmol:9.44 mmol) wurde die Titelverbindung **115y** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (930 mg, 3.17 mmol, 57%). **Smp.:** 156.2 – 158.6 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.32 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 84.66 (quin,  $J$  = 152.3, 1F), 62.79 (d,  $J$  = 149.9 Hz, 4F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 155.4, 154.5, 125.7, 123.4, 116.6, 112.7, 57.2, 43.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2992 (w), 2924 (w), 2638 (w), 2314 (w),



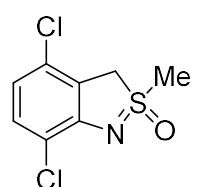
2160 (w), 2016 (w), 1876 (w), 1735 (w), 1603 (w), 1464 (m), 1471 (m), 1322 (w), 1218 (s), 1172 (m), 1077 (w), 998 (m), 892 (m), 802 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 194$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 193 ( $[\text{M}]^+$ , 56), 279 (10), 278 (100), 170 (14), 166 (20), 151 (12), 142 (30), 137 (35), 135 (11), 122 (15), 115 (13), 103 (12), 98 (18), 96 (10), 95 (15), 89 (11), 77 (10), 76 (31), 75 (15), 63 (18), 51 (13), 50 (14); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_5\text{NOS}_2]^+$  theoretisch 194.0055, gemessen 194.0035.

#### 4-Chlor-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -isothiazol[3,4-b]pyridin-2-oxid (115aa)



Ausgehend von 4-Chlor-3-[(methylthio)methyl]pyridin-2-amin (**113aa**, 2.83 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115aa** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:3, 1:6) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.67 g, 8.25 mmol, 55%). **Smp.:** 117.3 °C – 118.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta = 166.5, 149.4, 139.1, 116.0, 115.3, 56.6, 43.5$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3357$  (w), 3196 (w), 3002 (m), 2903 (m), 2325 (w), 2190 (w), 2084 (w), 1983 (w), 1887 (w), 1710 (w), 1592 (s), 1540 (s), 1455 (w), 1373 (s), 1219 (s), 1071 (m), 976 (s), 891 (m), 773 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 203$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 80), 202 ( $[\text{M}]^+$ , 61), 189 (47), 187 (100), 154 (11), 63 (11), 46 (20); **HRMS:**  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 224.9860, gemessen 224.9869.

#### 4,7-Dichlor-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (115ac)



Ausgehend von 3,6-Dichlor-2-[(methylthio)methyl]anilin (**113ac**, 3.33 g, 15.0 mmol) wurde die Titelverbindung **115ac** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.45 g, 6.15 mmol, 41%). **Smp.:** 198.9 °C – 199.6 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 7.24$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 152.1, 130.2, 127.1, 123.9, 118.4, 116.0, 57.9$ ,

42.4 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3834 (w), 2459 (w), 2990 (m), 2310 (w), 2111 (w), 1740 (s), 1588 (w), 1373 (s), 1215 (s), 979 (m), 894 (m), 778 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 236 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 235 ( $[\text{M}]^+$ , 65), 224 (14), 222 (72), 221 (11), 220 (100), 189 (11), 187 (20), 157 (10), 137 (14), 136 (10), 102 (10), 100 (12); **HRMS:**  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NOS}]^+$  theoretisch 234.9620, gemessen 234.9610.

## 2-Methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-5-carboxamid-2-oxid (198)

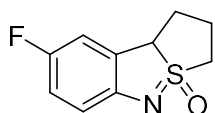
2-Methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-5-carbonitril-2-oxid (**115h**, 1,92 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) und Natriumperborat (4.64 g, 30.0 mmol, 3.0 Äquiv.) wurden mit Wasser (30 mL) versetzt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur gerührt und Methanol (30 mL) langsam zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch 16 h bei 50 °C gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/MeOH, Gradient 1:0, 10:1). Das Produkt wurde als bräunlicher Feststoff erhalten (1.15 g, 5.50 mmol, 55%). **Smp.:** Zersetzung ab 223 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 4.58 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 167.6, 157.3, 129.0, 123.6, 123.5, 123.4, 112.3, 56.2, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3152 (s), 2321 (m), 1886 (w), 1622 (s), 1392 (s), 1197 (s), 961 (s), 783 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 210 ( $[\text{M}]^+$ , 30), 195 (100), 45 (84), 44 (40); **HRMS:**  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{K}]^+$  theoretisch 249.0095, gemessen 249.0085.

## 1,2,3,9b-Tetrahydrobenzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-4-oxid (147a)

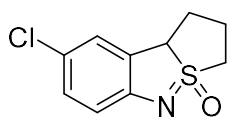
Ausgehend von 2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132a**, 1.79 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147a** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten (1.22 g, 6.30 mmol, 63%). **Smp.:** 94.8 °C – 95.5 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta$  = 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.10 (d,

$J = 7.5$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.74 (td,  $J = 7.5$ , 1.0 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.44 (dt,  $J = 12.7$ , 6.3 Hz, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 155.2$ , 129.9, 128.3, 123.5, 119.0, 114.7, 64.3, 54.7, 33.2, 22.3 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 2946$  (w), 2326 (w), 2089 (w), 1912 (w), 1714 (w), 1595 (m), 1452 (s), 1207 (s), 959 (s), 733 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 194$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 33), 193 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 160 (25), 146 (11), 136 (21), 132 (50), 131 (11), 130 (21), 119 (13), 118 (79), 117 (17), 107 (12), 106 (50), 91 (13), 87 (21), 77 (11); HRMS:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 194.0634, gemessen 194.0636.

### 8-Fluor-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-4-oxid (147b)



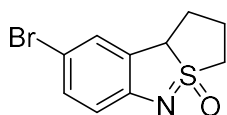
Ausgehend von 4-Fluor-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132b**, 1.97 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147b** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (600 mg, 2.82 mmol, 28%). Smp.: 153.1 °C – 154.2 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 6.92$  – 6.79 (m, 3H), 4.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 13.0$ , 6.0 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 12.6$ , 7.0 Hz, 1H), 2.67 (ddd,  $J = 12.5$ , 8.4, 3.5 Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 1H) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = -125.01$  (s, 1F) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 156.4$ , 151.1, 129.1, 116.2, 115.0, 110.9, 64.7, 54.9, 33.1, 22.4 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 2942$  (m), 2859 (w), 2659 (w), 2323 (w), 2234 (w), 2197 (w), 2172 (w), 2113 (m), 1996 (w), 1932 (w), 1856 (w), 1713 (w), 1587 (w), 1462 (s), 1411 (m), 1312 (w), 1277 (m), 1242 (s), 1203 (s), 1127 (m), 1102 (s), 1022 (m), 960 (s), 901 (m), 865 (m), 800 (s), 762 (w), 727 (s), 697 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 212$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 13), 211 ( $[\text{M}]^+$ , 88), 162 (11), 148 (21); HRMS:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 212.0540, gemessen 212.0543.

**8-Chlor-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (147c)**

Ausgehend von 4-Chlor-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132c**, 2.14 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147c** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient

1:1, 1:2) wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten (1.05 g, 4.63 mmol, 46%).

**Smp.:** 43.4 °C – 44.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (ddt, *J* = 13.2, 6.1, 1.9 Hz, 1H), 3.43 (td, *J* = 12.6, 5.6 Hz, 1H), 2.65 (dtd, *J* = 14.0, 8.6, 6.2 Hz, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 1.84 (tdd, *J* = 12.3, 8.3, 6.2 Hz, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.1, 130.1, 130.0, 123.9, 123.7, 115.9, 64.5, 55.0, 33.3, 22.6 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2989 (w), 2924 (m), 2320 (w), 2106 (w), 1997 (w), 1919 (w), 1871 (w), 1772 (w), 1692 (w), 1593 (m), 1452 (s), 1309 (w), 1280 (s), 1205 (s), 1115 (s), 1087 (s), 1031 (m), 958 (s), 895 (m), 871 (s), 815 (s), 780 (w), 752 (m), 729 (s), 706 (m), 657 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 228 ([M+H]<sup>+</sup>, 27), 227 ([M]<sup>+</sup>, 100), 151 (25); **HRMS:** [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNOS+Na]<sup>+</sup> theoretisch 250.0064, gemessen 2250.0056.

**8-Brom-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (147d)**

Ausgehend von 4-Brom-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132d**, 2.58 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147d** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient

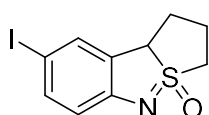
1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.31 g, 4.80 mmol, 48%).

**Smp.:** 182.7 °C – 183.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.25 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 3.44 (td, *J* = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 1.86 (ddd, *J* = 18.7, 12.7, 6.6 Hz, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.3, 132.7, 130.2, 126.4, 116.2, 110.4, 64.1, 54.7, 33.1, 22.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2923 (m), 2659 (w), 2319 (w), 2094 (w), 1719 (w), 1591 (w), 1441 (s), 1213 (s), 947 (s), 812 (m), 728 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 274 ([M+H]<sup>+</sup>, 15), 273 ([M]<sup>+</sup>, 100), 272 ([M+H]<sup>+</sup>, 16), 271 ([M]<sup>+</sup>, 97), 216 (11), 214 (11),

210 (12), 208 (11), 197 (53), 195 (55), 164 (14), 143 (14), 136 (10), 116 (42), 115 (10), 89 (18);

**HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 273.9719, gemessen 273.9720.

### 8-Iod-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (**147e**)

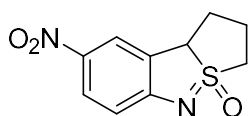


Ausgehend von 4-Iod-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132e**, 3.05 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147e** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient

1:1, 1:2) wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten (1.44 g, 4.50 mmol, 45%).

**Smp.:** 185.6 °C – 188.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.44 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J$  = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 3.44 (td,  $J$  = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 1.86 (tdd,  $J$  = 18.3, 12.3, 5.7 Hz, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 155.0, 138.7, 132.0, 130.8, 116.9, 79.6, 63.8, 54.7, 33.1, 22.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2987 (w), 2926 (m), 2324 (w), 2104 (w), 1915 (w), 1728 (m), 1582 (m), 1444 (s), 1207 (s), 1023 (w), 954 (s), 808 (m), 723 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 320 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 16), 319 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 243 (26), 116 (20); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{INOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 319.9601, gemessen 319.9605.

### 8-Nitro-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (**147g**)



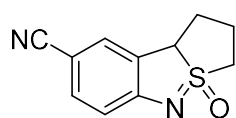
Ausgehend von 4-Nitro-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132g**, 2.24 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147g** nach AAV5 hergestellt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (1.71 g, 7.19 mmol, 72%).

**Smp.:** 181.2 °C – 182.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.14 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 13.2, 6.1 Hz, 1H), 3.52 (td,  $J$  = 12.9, 5.9 Hz, 1H), 2.78 (tdd,  $J$  = 14.1, 8.9, 5.6 Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 161.7, 139.9, 128.8, 127.3, 120.1, 114.2, 63.3, 54.6, 33.1, 22.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2914 (m), 2652 (w), 2331 (w), 2092 (w), 1736 (w), 1585 (m), 1468 (s), 1322 (s), 1219 (s), 919 (s), 834 (m),

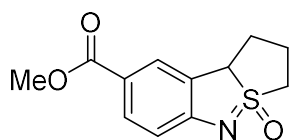
726 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 239$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 17), 238 ( $[\text{M}]^+$ , 60), 164 (10), 162 (14), 143 (12), 136 (28), 132 (39), 129 (13), 117 (21), 116 (100), 115 (22), 104 (35), 90 (15), 89 (48), 77 (17), 76 (11), 64 (21), 55 (14), 52 (12); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 261.0304, gemessen 261.0306.

### 1,2,3,9b-Tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-8-carbonitril-4-oxid (147h)



Ausgehend von 4-Amino-3-(tetrahydrothiophen-2-yl)benzonitril (**132h**, 2.04 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147h** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.68 g, 7.69 mmol, 77%). **Smp.:** 231.3 °C – 232.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.47$  (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 13.1, 6.1$  Hz, 1H), 3.49 (td,  $J = 12.8, 5.9$  Hz, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 159.5, 134.9, 129.3, 127.4, 119.7, 115.2, 101.4, 63.3, 54.5, 33.2, 22.3$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 2939$  (w), 2550 (w), 2211 (m), 2101 (w), 1743 (w), 1598 (m), 1455 (s), 1224 (s), 1028 (w), 932 (s), 827 (m), 711 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 219$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 17), 218 ( $[\text{M}]^+$ , 79), 169 (18), 161 (14), 155 (26), 143 (19), 142 (100), 115 (26), 114 (12); **HRMS:**  $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}+\text{H}]^+$  theoretisch 219.0587, gemessen 219.0586.

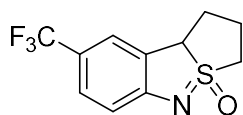
### Methyl-1,2,3,9b-tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-8-carboxylat-4-oxid (147j)



Ausgehend von Methyl-4-amino-3-(tetrahydrothiophen-2-yl)benzoat (**132j**, 2.37 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147j** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.52 g, 6.03 mmol, 60%). **Smp.:** 156.1 °C – 157.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.88$  (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J = 13.1, 6.0$  Hz, 1H), 3.46 (td,  $J = 12.8, 6.0$  Hz,

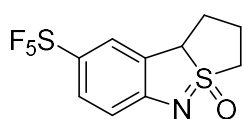
1H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 1.83 (ddt,  $J = 25.4, 12.5, 6.3$  Hz, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 166.9, 159.8, 132.4, 128.3, 125.3, 120.7, 114.1, 63.6, 54.6, 51.9, 33.1, 22.2$  ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3455$  (w), 2933 (m), 2294 (w), 2093 (w), 1917 (w), 1707 (s), 1598 (w), 1445 (m), 1211 (s), 1105 (s), 950 (s), 839 (w), 732 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 252$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 29), 251 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 220 (19), 194 (21), 175 (49), 164 (11), 145 (10), 144 (90), 143 (19), 131 (21), 130 (37), 117 (11), 116 (39), 115 (12), 89 (15), 61 (10); **HRMS**:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 252.0689, gemessen 252.0690.

### 8-(Trifluormethyl)-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-4-oxid (147k)



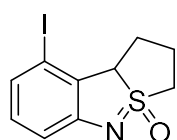
Ausgehend von 2-(Tetrahydrothiophen-2-yl)-4-(trifluormethyl)anilin (**132k**, 2.47 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147k** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten (1.77 g, 6.78 mmol, 68%). **Smp.**: 150.0 °C – 151.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 7.42$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.64 (ddt,  $J = 13.0, 6.1, 1.8$  Hz, 1H), 3.46 (td,  $J = 12.7, 5.9$  Hz, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 1H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = -61.11$  (s, 3F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 158.3, 128.7, 127.5, 124.6, 120.9, 120.8, 114.4, 63.8, 54.6, 33.1, 22.3$  ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 2985$  (w), 2926 (w), 2079 (w), 1911 (w), 1714 (w), 1616 (m), 1577 (m), 1481 (w), 1441 (m), 1333 (s), 1280 (m), 1251 (s), 1213 (s), 1153 (s), 1103 (s), 1063 (s), 1032 (m), 954 (s), 905 (m), 831 (s), 789 (w), 720 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 262$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 4), 261 ( $[\text{M}]^+$ , 15), 198 (15), 185 (64), 184 (16), 166 (30), 165 (12), 164 (10), 158 (14), 151 (21), 145 (12), 144 (15), 143 (14), 138 (16), 135 (23), 126 (10), 116 (13), 115 (20), 108 (13), 107 (15), 102 (12), 99 (16), 89 (32), 88 (16), 87 (13), 77 (21), 76 (17), 75 (34), 74 (11), 69 (60), 65 (10), 64 (13), 63 (40), 62 (19), 57 (14), 52 (15), 50 (32), 49 (24), 48 (100), 46 (13), 45 (23); **HRMS**:  $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 284.0327, gemessen 284.0326.

### 8-(Pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (147l)



Ausgehend von 4-(Pentafluor- $\lambda^6$ -sulfaneyl)-2-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132l**, 3.05 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147l** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.08 g, 6.51 mmol, 65%). **Smp.:** 152.5 °C – 153.7 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.55 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J$  = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 3.46 (td,  $J$  = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (564 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 87.11 (quin,  $J$  = 150.3 Hz, 1F), 64.84 (d,  $J$  = 150.1 Hz, 4F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 157.8, 145.0 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 16.2 Hz), 128.2 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 4.3 Hz), 128.2, 121.6 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 5.0 Hz), 113.6, 63.8, 54.5, 33.1, 22.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2929 (w), 2324 (w), 2098 (w), 1711 (w), 1599 (w), 1462 (m), 1250 (m), 1080 (w), 1031 (w), 958 (m), 904 (w), 813 (s), 731 (s), 672 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 320 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 24), 319 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 262 (17), 256 (14), 243 (18), 164 (43), 143 (15), 136 (37), 135 (38), 116 (44), 115 (11), 108 (12), 89 (19), 63 (10); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NOS}_2+\text{Na}]^+$  theoretisch 342.0016, gemessen 342.0014.

### 9-Iod-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (147m)

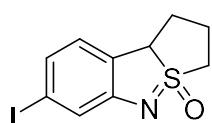


Ausgehend von 3-Iod-6-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132m**, 3.05 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147m** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.31 g, 7.24 mmol, 72%). **Smp.:** 148.2 °C – 149.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.10 (dd,  $J$  = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.56 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.64 (ddd,  $J$  = 12.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.48 (td,  $J$  = 12.5, 5.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 155.0, 132.2, 131.5, 128.6, 114.7, 91.3, 68.7, 54.6, 31.7, 22.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3450 (w), 2935 (w),



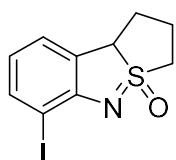
2326 (w), 2096 (w), 1735 (w), 1560 (m), 1412 (s), 1205 (s), 957 (s), 878 (s), 729 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  
**EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 320$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 17), 319 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 243 (22), 164 (16), 144 (11), 143 (15),  
 136 (22), 130 (14), 127 (20), 117 (16), 116 (66), 115 (26), 103 (12), 102 (10), 90 (15), 89 (48),  
 87 (12), 77 (15), 76 (14), 75 (13), 64 (34), 63 (12), 55 (15), 54 (16), 52 (23), 47 (12), 45 (30);  
**HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{INOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 341.9420, gemessen 341.9422.

#### 7-Iod-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (147n)



Ausgehend von 5-Iod-6-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132n**, 3.05 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147n** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.39 g, 4.37 mmol, 44%).  
**Smp.:** 142.9 °C – 143.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.28$  (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 12.7, 5.5$  Hz, 1H), 3.43 (td,  $J = 12.7, 5.6$  Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 156.4, 128.0, 127.9, 124.9, 123.7, 95.3, 63.9, 54.6, 33.1, 22.3$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3074$  (w), 2924 (m), 2664 (m), 2329 (m), 2100 (w), 1715 (w), 1575 (m), 1441 (m), 1203 (s), 959 (s), 841 (s), 741 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 320$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 319 ( $[\text{M}]^+$ , 63), 243 (24), 164 (24), 143 (14), 136 (28), 130 (11), 127 (22), 117 (18), 116 (100), 115 (23), 103 (13), 90 (13), 89 (49), 77 (12), 64 (22), 55 (11), 54 (12), 52 (17), 45 (22); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{INOS}+\text{Na}]^+$  341.9420, gemessen 341.9414.

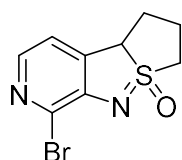
#### 6-Iod-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (147o)



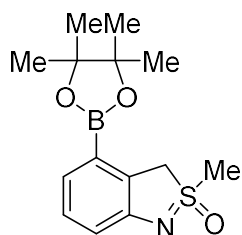
Ausgehend von 2-Iod-6-(tetrahydrothiophen-2-yl)anilin (**132o**, 3.05 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147o** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.12 g, 6.63 mmol, 66%).  
**Smp.:** 211.5 °C – 213.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.57$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.49 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 12.9, 5.8$  Hz,

1H), 3.45 (td,  $J = 12.6, 5.9$  Hz, 1H), 2.69 (tdd,  $J = 11.8, 8.9, 5.6$  Hz, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 157.0, 139.1, 127.6, 123.3, 120.5, 80.9, 66.6, 54.7, 33.4, 22.5$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3851$  (w), 3454 (w), 2919 (m), 2654 (w), 2329 (m), 2094 (w), 1738 (m), 1587 (m), 1464 (s), 1328 (m), 1212 (s), 1019 (m), 927 (s), 831 (m), 727 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 320$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 17), 319 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 243 (28), 127 (11), 116 (30), 115 (12), 89 (16); HRMS:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 341.9420, gemessen 341.9423.

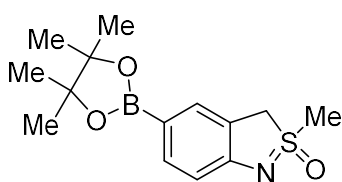
### 1-Brom-4b,5,6,7-tetrahydrothieno[1',2':1,5]isothiazolo[3,4-*c*]pyridine-8-oxid (147q)



Ausgehend von 2-Brom-4-(tetrahydrothiophen-2-yl)pyridin-3-amin (**132q**, 2.59 g, 10.0 mmol) wurde die Titelverbindung **147q** nach AAV5 hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:3, 1:5) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (1.50 g, 5.48 mmol, 55%). Smp.: 199.1 °C – 200.1 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 7.81$  (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.51 (td,  $J = 12.6, 5.9$  Hz, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 150.9, 139.9, 136.8, 127.1, 117.9, 65.5, 54.5, 32.6, 22.3$  ppm; FTIR (neat):  $\nu = 3053$  (w), 2927 (m), 2634 (w), 2468 (w), 2315 (w), 2067 (w), 1905 (w), 1783 (w), 1677 (w), 1583 (w), 1528 (m), 1432 (s), 1394 (s), 1316 (w), 1278 (m), 1215 (s), 1166 (s), 1079 (m), 1029 (m), 947 (s), 891 (s), 831 (s), 727 (m), 666 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 273$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 17), 272 ( $[\text{M}]^+$ , 93), 211 (13), 198 (18), 196 (18), 143 (10), 129 (11), 118 (15), 117 (100), 91 (10), 90 (17), 65 (11), 64 (15), 63 (20), 51 (15); HRMS:  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}+\text{H}]^+$  theoretisch 272.9692, gemessen 272.9692.

**2-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (155a)**

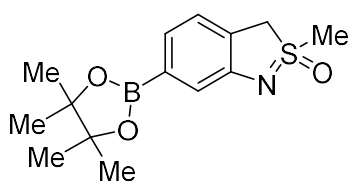
Entsprechend AAV6 wurde 4-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115r**, 2.93 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Bis(pinacolato)diboron (**154**, 2.79 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **155a** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als bräunlicher Feststoff erhalten werden (1.23 g, 4.02 mmol, 40%). **Smp.:** 183.2 °C – 184.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.33 (s, 12H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 153.6, 129.2, 128.6, 125.9, 117.9, 84.1, 59.1 (2C), 43.2, 25.2 (2C), 25.0 (2C) ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); **FTIR (kapillar):** ν = 3376 (w), 2913 (m), 2316 (w), 2078 (w), 1888 (w), 1741 (w), 1577 (m), 1352 (s), 1206 (s), 1136 (s), 976 (s), 851 (m), 784 (m), 688 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 294 ([M+H]<sup>+</sup>, 22), 293 ([M]<sup>+</sup>, 64), 292 (16), 279 (11), 278 (66), 277 (17), 196 (22), 178 (16), 152 (14), 83 (100), 57 (11), 55 (30); **HRMS:** [C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 294.1330, gemessen 294.1322.

**2-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (155b)**

Entsprechend AAV6 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 2.93 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Bis(pinacolato)diboron (**154**, 2.79 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **155b** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als bräunlicher Feststoff erhalten werden (2.90 g, 9.88 mmol, 99%). **Smp.:** 222.9 °C – 224.7 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.30 (s, 12H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 156.9, 137.2, 130.1, 121.7, 114.5, 83.6, 57.2 (2C), 43.1, 24.9 (4C) ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); **FTIR (kapillar):** ν = 3350 (w), 2979 (m), 2637 (w), 2321 (w),

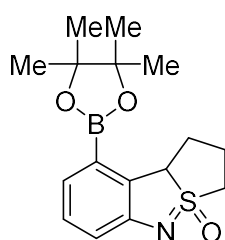
2050 (w), 1914 (w), 1748 (m), 1601 (m), 1344 (s), 1212 (s), 1124 (s), 973 (s), 829 (s), 750 (m), 669 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 294$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 7), 293 ( $[\text{M}]^+$ , 31), 279 (16), 278 (100), 277 (27), 178 (20); **HRMS:**  $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BNO}_3\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 294.1330, gemessen 294.1328.

**2-Methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (155c)**



Entsprechend AAV6 wurde 6-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115s**, 2.93 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Bis(pinacolato)diboron (**154**, 2.79 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **155c** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als bräunlicher Feststoff erhalten werden (2.69 g, 9.18 mmol, 92%). **Smp.:** 174.2 °C – 176.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta = 7.36$  (s, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.31 (s, 12H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta = 153.5$ , 125.7, 125.3, 123.1, 120.7, 83.9, 57.8 (2C), 43.1, 24.9 (2C), 24.9 (2C) ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3472$  (m), 3325 (m), 2977 (s), 2920 (m), 2299 (w), 2178 (w), 2107 (w), 2033 (w), 1988 (w), 1714 (s), 1580 (m), 1477 (m), 1421 (m), 1349 (s), 1210 (s), 1130 (s), 1053 (w), 978 (s), 903 (w), 847 (m), 775 (s), 714 (s), 670 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 294$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 19), 293 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 278 (47), 277 (14), 178 (11), 85 (12), 83 (83), 63 (19), 55 (15); **HRMS:**  $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BNO}_3\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 294.1330, gemessen 294.1325.

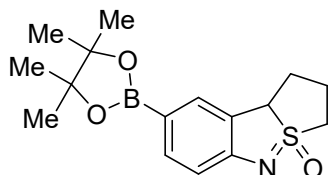
**9-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (156a)**



Entsprechend AAV6 wurde 9-Iod-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (**147m**, 3.19 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Bis(pinacolato)diboron (**154**, 2.79 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **156a** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff

erhalten werden (2.30 g, 7.22 mmol, 72%). **Smp.:** 143.0 °C – 144.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J$  = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J$  = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.47 (td,  $J$  = 12.4, 5.9 Hz, 1H), 2.76 (dddd,  $J$  = 13.5, 12.1, 9.3, 5.5 Hz, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.85 (tdd,  $J$  = 12.2, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 155.0, 134.6, 129.1, 126.0, 117.6, 84.0 (2C), 65.4, 54.5, 34.3, 25.1 (2C), 25.0 (2C), 22.3 ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3460 (w), 2971 (m), 2456 (m), 2187 (m), 1740 (s), 1578 (w), 1361 (s), 1218 (s), 963 (m), 712 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 320 ([M+H]<sup>+</sup>, 28), 319 ([M]<sup>+</sup>, 100), 318 (21), 191 (10), 186 (15), 174 (11), 162 (12), 157 (11), 156 (19), 144 (17), 143 (45), 142 (16); **HRMS:** [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BNO<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 320.1486, gemessen 320.1488.

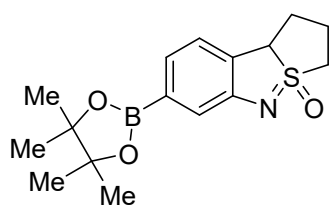
#### 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-4-oxid (156b)



Entsprechend AAV6 wurde 8-Iod-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-4-oxid (**147e**, 3.19 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Bis(pinacolato)diboron (**154**, 2.79 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **156b** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als beiger Feststoff erhalten werden (2.20 g, 6.88 mmol, 69%). **Smp.:** 189.4 °C – 192.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.65 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.61 (ddt,  $J$  = 13.0, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 3.43 (td,  $J$  = 12.7, 6.0 Hz, 1H), 2.65 (tdd,  $J$  = 13.6, 8.8, 5.3 Hz, 1H), 2.32 (dtd,  $J$  = 13.2, 3.0, 1.4 Hz, 1H), 2.24 – 2.19 (m, 1H), 1.85 (dtd,  $J$  = 18.6, 12.5, 5.6 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.31 (s, 6H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 158.3, 137.3, 129.9, 127.8, 114.3, 83.7 (2C), 63.9, 54.7, 33.1, 25.1 (2C), 24.9 (2C), 22.3 ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2977 (w), 2938 (w), 2321 (w), 2074 (w), 1918 (w), 1713 (w), 1663 (w), 1599 (m), 1557 (w), 1423 (m), 1349 (s), 1276 (m), 1210 (s), 1135 (s), 1087 (m), 1025 (m), 963 (s), 919 (m), 894 (m), 856 (m), 830 (s), 732 (m), 670 (s) cm<sup>-1</sup>;

**EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 320$  ( $[M+H]^+$ , 47), 319 ( $[M]^+$ , 100), 318 (28), 262 (12), 243 (12), 157 (12), 143 (16); **HRMS:**  $[C_{16}H_{22}BNO_3S+Na]^+$  theoretisch 342.1306, gemessen 342.1301.

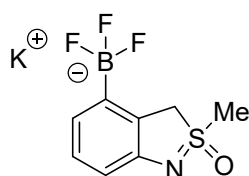
**7-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (156c)**



Entsprechend AAV6 wurde 7-Iod-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (**147n**, 3.19 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Bis(pinacolato)diboron (**154**, 2.79 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **156c**

konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als beiger Feststoff erhalten werden (2.24 g, 7.01 mmol, 70%). **Smp.:** 203.3 °C – 204.1 °C;  **$^1H$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta = 7.36$  (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.59 (ddt,  $J = 12.7, 6.0, 1.8$  Hz, 1H), 3.42 (td,  $J = 12.6, 5.8$  Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 1.85 (tdd,  $J = 13.6, 11.8, 7.0$  Hz, 1H), 1.32 (s, 12H) ppm;  **$^{13}C\{^1H\}$  NMR (100 MHz, Chloroform- $d$ ):**  $\delta = 154.8, 131.4, 125.6, 122.9, 120.5, 83.9$  (2C), 64.4, 54.8, 33.2, 25.0 (4C), 22.3 ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3462$  (w), 2969 (m), 2316 (w), 2084 (w), 1740 (s), 1559 (w), 1364 (s), 1216 (s), 984 (m), 845 (m), 691 (m)  $cm^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 320$  ( $[M+H]^+$ , 40), 319 ( $[M]^+$ , 100), 318 (23), 262 (13), 243 (12), 157 (14), 143 (16); **HRMS:**  $[C_{16}H_{22}BNO_3S+Na]^+$  theoretisch 342.1306, gemessen 342.1307.

**Kaliumtrifluor(2-methyl-2-oxido-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-4-yl)borat (157a)**

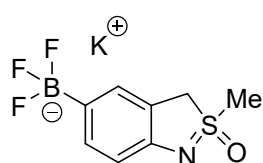


Entsprechend AAV7 wurde die Titelverbindung **157a** ausgehend von 2-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**155a**, 1.00 g, 3.23 mmol) hergestellt. Nach der Aufreinigung wurde das Produkt als weißer Feststoff

erhalten (877 mg, 3.21 mmol, 99%). **Smp.:** Zersetzung ab 205.0 °C;  **$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 6.85$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H) ppm;  **$^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = -139.26$  (s, 3F) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 152.8, 126.7, 125.1, 121.7, 110.9, 58.1, 41.9$  ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); FTIR (kapillar):  $\nu = 3588$  (w), 3013 (w), 2930 (w), 2298 (w), 2189 (w), 1907 (w), 1706 (w), 1572 (w), 1408 (m), 1208 (s), 966 (s), 865 (s), 786 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 273$  ( $[\text{M}]^+$ , 70), 248 (100), 224 (42), 184 (11); HRMS:  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{BF}_3\text{KNOS}+\text{K}]^+$  theoretisch 311.9640, gemessen 311.9630.

#### Kaliumtrifluor(2-methyl-2-oxido-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-5-yl)borat (157b)



Entsprechend AAV7 wurde die Titelverbindung **157b** ausgehend von

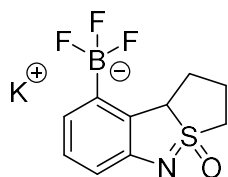
2-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3*H*-2 $\lambda^4$ -

benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**155b**, 1.00 g, 3.23 mmol) hergestellt. Nach

der Aufreinigung wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (874 mg, 3.20 mmol, 99%).

**Smp.:** Zersetzung ab 234.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.17$  (s, 1H), 7.06 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -138.23$  (s, 3F) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 151.6, 131.5, 126.7, 121.1, 111.9, 57.2, 42.1$  ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); FTIR (kapillar):  $\nu = 3595$  (w), 3363 (w), 3221 (w), 3019 (w), 2924 (w), 2332 (w), 2121 (w), 1992 (w), 1902 (w), 1600 (w), 1469 (w), 1401 (w), 1327 (w), 1271 (w), 1214 (s), 1113 (m), 969 (s), 862 (m), 831 (s), 795 (m), 671 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 126$  (22), 95 (10), 94 (49), 93 (12), 91 (13), 79 (100), 78 (11), 48 (60); HRMS:  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{BF}_3\text{KNOS}+\text{K}]^+$  theoretisch 311.9640, gemessen 311.9640.

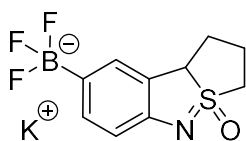
**Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-9-yl)-borat (158a)**



Entsprechend AAV7 wurde die Titelverbindung **158a** ausgehend von 9-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo-[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (**156a**, 1.00 g, 3.13 mmol) hergestellt. Nach der Aufreinigung wurde das Produkt als weißer Feststoff

erhalten (787 mg, 2.63 mmol, 84%). **Smp.:** Zersetzung ab 193.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 6.86 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.46 (td,  $J$  = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 2.58 (dddd,  $J$  = 13.2, 12.1, 9.2, 5.4 Hz, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 1H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = -137.12 (s, 3F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 154.0, 130.8, 127.0, 122.2, 110.7, 64.9, 53.7, 32.8, 22.0 ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte Kohlenstoffatome nicht sichtbar); **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3549 (w), 2977 (w), 2316 (w), 2079 (w), 2000 (w), 1925 (w), 1706 (w), 1568 (m), 1408 (m), 1212 (s), 1104 (w), 973 (s), 881 (s), 845 (s), 787 (s), 714 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 101 (27), 85 (60), 83 (100), 59 (100), 57 (22), 48 (10), 47 (18); **HRMS:**  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BF}_3\text{KNOS}+\text{K}]^+$  theoretisch 337.9797, gemessen 337.9791.

**Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-8-yl)-borat (158b)**



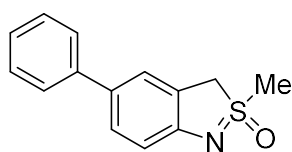
Entsprechend AAV7 wurde die Titelverbindung **158b** ausgehend von 8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (**156b**, 1.00 g, 3.13 mmol)

hergestellt. Nach der Aufreinigung wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (670 mg, 2.24 mmol, 72%). **Smp.:** Zersetzung ab 240.0 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 7.11 (s, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J$  = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 3.45 (td,  $J$  = 12.3, 5.7 Hz, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.02 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 1.64 – 1.47 (m, 1H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = -138.25 (s, 3F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 152.6, 131.9, 126.9, 126.6, 111.6, 64.0, 54.1, 32.8, 22.1 ppm (aufgrund von quadrupolarer Relaxation sind borsubstituierte

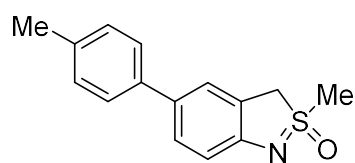


Kohlenstoffatome nicht sichtbar); **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3455$  (w), 2973 (m), 2182 (w), 1936 (w), 1740 (s), 1372 (s), 1218 (s), 960 (s), 718 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 280$  (14), 252 (34), 250 (15), 241 (11), 240 (91), 237 (15), 236 (100), 227 (14), 221 (24), 216 (15), 212 (13), 196 (31), 195 (77), 193 (20), 167 (11), 165 (52), 150 (14), 149 (21), 144 (61), 117 (22), 105 (16), 97 (10), 91 (26), 88 (22), 85 (26), 83 (40), 77 (16), 71 (13), 69 (12), 57 (71), 55 (18); **HRMS**:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BF}_3\text{KNOS}+\text{K}]^+$  theoretisch 337.9797, gemessen 337.9787.

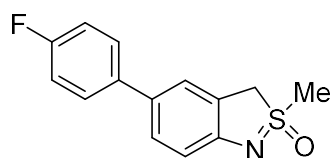
## 2-Methyl-5-phenyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182a)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylboronsäure (37 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (60 mg, 0.25 mmol, 99%). Nach AAV8 Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von 2-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**155b**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Iodbenzol (61 mg, 0.30 mmol, 34  $\mu\text{L}$ , 1.2 Äquiv.) nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten (52 mg, 0.22 mmol, 86%). Die Umsetzung von Kaliumtrifluor(2-methyl-2-oxido-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-5-yl)borat (**157b**, 68 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) nach AAV8 Methode B mit Iodbenzol (61 mg, 0.30 mmol, 34  $\mu\text{L}$ , 1.2 Äquiv.) ergab nach säulenchromatographischer Aufreinigung die Titelverbindung als weißen Feststoff (29 mg, 0.12 mmol, 47%). **Smp.**: 131.4 °C – 132.5 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 7.51$  (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta = 154.2, 141.6, 133.3, 129.5$  (2C), 129.5, 127.4, 127.3 (2C), 123.2, 123.0, 115.9, 58.2, 43.4 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3006$  (m), 2919 (m), 2311 (w), 2090 (w), 1900 (w), 1739 (m), 1603 (m), 1460 (s), 1210 (s), 1116 (m), 977 (s), 901 (m), 817 (m), 757 (s), 697 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 244$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 18), 243 ( $[\text{M}]^+$ , 80), 229 (16), 228 (100), 200 (10), 199 (10), 167 (13), 153 (14), 152 (25), 151 (12), 63 (16); **HRMS**:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 244.0791, gemessen 244.0790.

**2-Methyl-5-(2-tolyl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182b)**

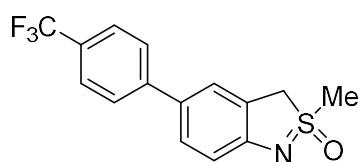
Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-Tolylboronsäure (41 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (58 mg, 0.23 mmol, 90%). **Smp.:** 131.1 °C – 133.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.48 – 7.34 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-d):** δ = 153.2, 138.1, 136.5, 132.7, 129.6 (2C), 128.7, 126.5 (2C), 122.6, 122.3, 115.3, 58.0, 43.3, 21.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2981 (w), 2917 (w), 2305 (w), 2089 (w), 1899 (w), 1740 (m), 1601 (m), 1458 (s), 1387 (m), 1206 (s), 970 (s), 804 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 258 ([M+H]<sup>+</sup>, 12), 257 ([M]<sup>+</sup>, 65), 243 (12), 242 (80), 199 (15), 178 (14), 165 (20), 152 (23), 151 (10), 145 (20), 91 (20), 89 (10), 65 (16), 63 (100), 51 (13), 48 (19), 46 (11), 45 (10); **HRMS:** [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 258.0947, gemessen 258.0946.

**5-(4-Fluorphenyl)-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182c)**

Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-Fluorphenylboronsäure (42 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (63 mg, 0.24 mmol, 97%). **Smp.:** 161.3 °C – 161.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = -117.28 (s, 1F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 162.5, 155.3, 138.1, 130.1, 128.8 (2C), 128.3, 125.5, 123.2, 116.6 (2C), 114.7, 57.6, 42.9 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3003 (w), 2917 (w), 2168 (w), 2053 (w), 1983 (m), 1892 (w), 1743 (w), 1706 (w), 1601 (m), 1513 (m), 1464 (s), 1417 (m), 1281 (w),

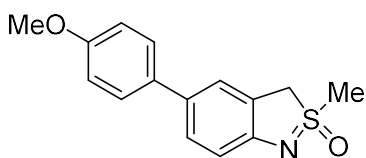
1208 (s), 1097 (s), 978 (s), 910 (w), 876 (w), 815 (s), 761 (m), 721 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 262$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 261 ( $[\text{M}]^+$ , 69), 247 (16), 246 (100), 217 (11), 185 (15), 171 (15), 170 (26); **HRMS:**  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 262.0696, gemessen 262.0699.

### 2-Methyl-5-(4-(trifluormethyl)phenyl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182d)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (57 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als gelblicher Feststoff erhalten werden (65 mg, 0.21 mmol, 84%). **Smp.:** Zersetzung ab 146.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 7.78$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.3$ , 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = -60.80$  (s, 3F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 156.4$ , 145.5, 129.2, 128.9, 127.7, 127.4 (2C), 126.8 (2C), 125.8, 125.7, 123.5, 114.8, 57.4, 42.9 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3001$  (w), 2928 (w), 2301 (w), 2095 (w), 1922 (w), 1739 (m), 1599 (s), 1466 (s), 1405 (w), 1323 (s), 1219 (s), 1110 (s), 963 (s), 816 (s), 691 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 312$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 19), 311 ( $[\text{M}]^+$ , 83), 297 (17), 296 (100); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 312.0665, gemessen 312.0664.

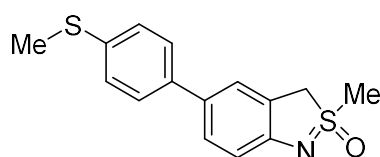
### 5-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182e)



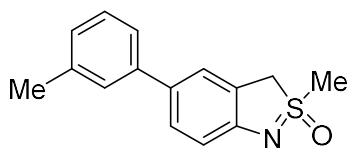
Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-Methoxyphenylboronsäure (46 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als bräunlicher Feststoff erhalten werden (68 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** Zersetzung ab 154.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 7.50 - 7.44$  (m, 3H), 7.36 (dd,  $J = 8.2$ , 2.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 158.7$ , 154.1, 133.4, 130.3,

127.4 (2C), 127.2, 124.8, 122.1, 114.7 (2C), 114.0, 57.0, 55.2, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2921 (w), 2842 (w), 2656 (w), 2513 (w), 2314 (w), 2084 (w), 1902 (w), 1740 (m), 1601 (m), 1513 (m), 1458 (s), 1213 (s), 1030 (m), 976 (s), 814 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 274 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 273 ( $[\text{M}]^+$ , 61), 259 (16), 258 (100), 215 (11), 199 (13), 195 (11), 167 (24), 166 (23), 140 (19), 139 (20), 129 (11), 125 (11), 63 (22); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 274.0896, gemessen 274.0892.

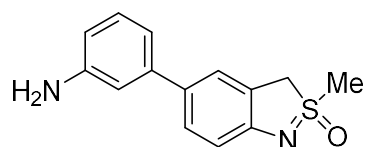
## 2-Methyl-5-[4-(methylthio)phenyl]-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182f)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-(Methylthio)phenylboronsäure (67 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer Feststoff erhalten werden (61 mg, 0.23 mmol, 93%). **Smp.:** 163.4 °C – 164.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.30 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.1, 138.5, 137.4, 132.6, 129.2, 127.8 (2C), 127.6 (2C), 123.3, 122.7, 115.9, 58.1, 43.4, 16.1 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3028 (w), 2911 (m), 2323 (w), 2091 (w), 1739 (m), 1602 (m), 1457 (s), 1203 (s), 1111 (s), 969 (s), 806 (s), 713 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 290 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 289 ( $[\text{M}]^+$ , 53), 275 (14), 274 (80), 211 (15), 210 (15), 199 (38), 198 (12), 184 (10), 179 (23), 178 (36), 177 (22), 171 (11), 167 (16), 166 (16), 165 (10), 153 (14), 152 (43), 151 (33), 150 (12), 140 (19), 139 (26), 137 (14), 127 (11), 126 (12), 115 (16), 113 (11), 102 (10), 89 (13), 83 (11), 77 (11), 76 (11), 75 (12), 69 (15), 64 (11), 63 (100), 51 (15), 50 (11), 48 (25), 47 (69), 46 (38), 45 (34); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}_2+\text{H}]^+$  theoretisch 290.0668, gemessen 290.0667.

**2-Methyl-5-(3-tolyl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182g)**

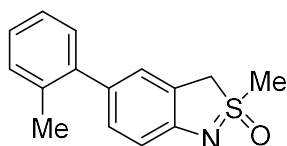
Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Tolylboronsäure (41 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (57 mg, 0.22 mmol, 89%). **Smp.:** 130.5 °C – 131.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.55 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 154.0, 140.3, 137.9, 130.0, 128.7, 127.1, 126.9, 126.5, 124.3, 122.9, 122.1, 113.6, 56.9, 42.2, 21.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2991 (m), 2911 (m), 2313 (w), 2076 (w), 1906 (w), 1740 (m), 1600 (m), 1461 (s), 1381 (m), 1288 (m), 1198 (s), 978 (s), 905 (m), 833 (m), 777 (s), 695 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 258 ([M+H]<sup>+</sup>, 19), 257 ([M]<sup>+</sup>, 90), 243 (16), 242 (100), 199 (20), 178 (10), 165 (14), 152 (15), 63 (12); **HRMS:** [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 258.0947, gemessen 258.0956.

**5-(3-Aminophenyl)-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182h)**

Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Aminophenylboronsäure (47 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 2:1, 1:1) als gelblicher Feststoff erhalten werden (41 mg, 0.16 mmol, 64%). **Smp.:** >300 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.42 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.97 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 155.0, 150.3, 142.3, 132.1, 130.4, 128.0, 125.3, 123.0, 114.8, 114.5, 113.3, 112.5, 57.6, 42.9 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3472 (m), 3344 (m), 3246 (w), 3026 (w), 2982 (w), 2915 (w), 1705 (w), 1645 (m), 1599 (s), 1463 (s), 1410 (w), 1383 (w),

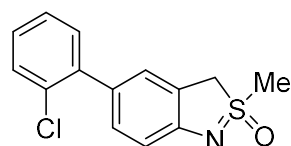
1323 (w), 1279 (m), 1220 (s), 1118 (w), 1088 (w), 1038 (w), 987 (s), 909 (w), 866 (m), 834 (m), 785 (s), 694 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 258 ( $[M]^+$ , 8), 243 (13), 83 (48), 81 (17), 71 (16), 69 (21), 67 (15), 65 (10), 63 (42), 58 (13), 57 (34), 56 (10), 55 (100), 48 (15), 47 (11), 46 (15); **HRMS:**  $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}+\text{H}]^+$  theoretisch 259.0900, gemessen 259.0902.

### 2-Methyl-5-(2-tolyl)-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (182i)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Tolylboronsäure (41 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer Feststoff erhalten werden (56 mg, 0.22 mmol, 87%). **Smp.:** 118.9 °C – 120.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.29 – 7.13 (m, 6H), 7.02 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 153.2, 141.9, 135.9, 133.5, 131.2, 130.7, 130.2, 127.4, 126.1, 124.7, 122.0, 114.9, 57.9, 43.0, 20.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3347 (w), 2998 (m), 2915 (m), 2297 (w), 2091 (w), 1918 (w), 1736 (m), 1602 (m), 1459 (s), 1383 (m), 1203 (s), 1107 (m), 978 (s), 835 (w), 747 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 257 ( $[M]^+$ , 22), 242 (32), 180 (11), 179 (13), 178 (19), 167 (10), 166 (12), 165 (34), 153 (17), 152 (29), 151 (15), 139 (14), 128 (18), 127 (10), 115 (28), 91 (18), 89 (12), 65 (13), 63 (100), 51 (10), 50 (11), 48 (21), 47 (10), 46 (11), 45 (11); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 258.0947, gemessen 258.0948.

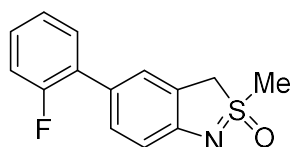
### 5-(2-Chlorphenyl)-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (182j)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Chlorphenylboronsäure (42 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als bräunlicher Feststoff erhalten werden (67 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 135.6 °C – 136.9 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.44 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 5H), 7.02 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H),

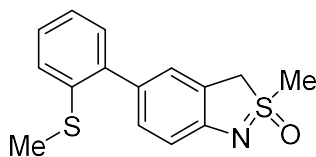
4.60 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 153.5, 140.2, 132.6, 131.5, 131.3, 130.5, 130.1, 128.3, 127.0, 124.8, 121.8, 114.7, 57.8, 43.3$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3036$  (w), 2999 (w), 2913 (w), 2319 (w), 2194 (w), 2110 (w), 2008 (w), 1953 (w), 1913 (w), 1709 (w), 1605 (m), 1458 (s), 1384 (m), 1325 (w), 1293 (w), 1198 (s), 1120 (m), 1088 (w), 1069 (m), 1036 (w), 990 (s), 961 (s), 909 (w), 869 (w), 833 (m), 795 (m), 742 (s), 700 (w), 667 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 279$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 9), 278 ( $[\text{M}]^+$ , 46), 265 (37), 264 (15), 263 (100), 230 (12), 199 (24), 190 (13), 179 (13), 178 (28), 177 (26), 153 (12), 152 (40), 151 (37), 150 (18), 139 (16), 131 (13), 126 (11), 101 (10), 76 (11), 75 (17), 63 (29), 51 (11); HRMS:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 278.0401, gemessen 278.0400.

#### 5-(2-Fluorphenyl)-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (182k)

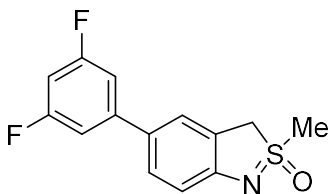


Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Fluorphenylboronsäure (42 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt.

Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als brauner Feststoff erhalten werden (54 mg, 0.21 mmol, 83%). Smp.: 126.1 °C – 127.6 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 7.43$  (s, 1H), 7.38 (td,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = -118.46$  (s, 1F) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 160.2, 154.1, 131.0, 130.8, 129.1, 128.7, 127.1, 124.7, 124.6, 122.5, 116.4, 115.3, 57.7, 43.1$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3001$  (w), 2914 (w), 1907 (w), 1739 (w), 1603 (m), 1461 (s), 1202 (s), 1104 (m), 977 (s), 815 (m), 745 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 262$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 19), 261 ( $[\text{M}]^+$ , 77), 247 (15), 246 (96), 198 (12), 185 (15), 177 (10), 174 (14), 172 (11), 171 (24), 170 (34), 169 (11), 151 (19), 150 (10), 133 (12), 125 (14), 123 (13), 120 (10), 97 (13), 95 (11), 85 (12), 83 (16), 81 (13), 75 (16), 71 (17), 69 (22), 63 (100), 57 (35), 55 (24), 48 (27), 47 (11), 46 (13), 45 (14); HRMS:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 262.0696, gemessen 262.0696.

**2-Methyl-5-[2-(methylthio)phenyl]-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182l)**

Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-(Methylthio)phenylboronsäure (67 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer Feststoff erhalten werden (62 mg, 0.21 mmol, 86%). **Smp.:** 158.2 °C – 159.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 153.9, 139.9, 136.9, 129.7, 129.7, 127.6, 124.6, 124.5, 124.4, 123.4 (2C), 112.9, 56.8, 42.1, 15.0 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2989 (w), 2914 (w), 2303 (w), 2098 (w), 1912 (w), 1738 (w), 1601 (m), 1452 (s), 1287 (m), 1204 (s), 970 (s), 829 (m), 714 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 290 ([M+H]<sup>+</sup>, 28), 289 ([M]<sup>+</sup>, 100), 275 (14), 274 (73), 242 (16), 224 (11), 210 (10), 63 (11); **HRMS:** [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> theoretisch 290.0668, gemessen 290.0658.

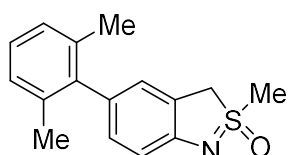
**5-(3,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182m)**

Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3,5-Difluorphenylboronsäure (48 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer Feststoff erhalten werden (61 mg, 0.22 mmol, 87%). **Smp.:** 119.8 °C – 120.5 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.10 – 6.95 (m, 3H), 6.72 (tt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -110.07 (s, 2F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 164.3 (2C), 155.1, 144.9, 130.8, 129.5, 123.4, 122.8, 116.0, 109.7 (2C), 102.3, 57.9, 43.4 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3082 (m), 3021 (w), 2917 (m), 2305 (w), 2105 (w), 1923 (w), 1733 (w), 1596 (s), 1449 (s), 1290 (w), 1208 (s), 1118 (s), 976 (s), 824 (s),



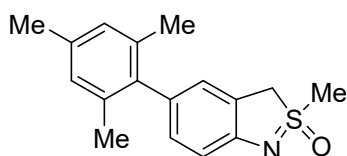
672 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 280$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 16), 279 ( $[\text{M}]^+$ , 80), 265 (15), 264 (100), 236 (13), 203 (12), 192 (14), 189 (14), 188 (21), 63 (19); **HRMS:**  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 280.0602, gemessen 280.0602.

#### 5-(2,6-Dimethylphenyl)-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182n)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2,6-Dimethylphenylboronsäure (45 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als bräunlicher Feststoff erhalten werden (56 mg, 0.21 mmol, 83%). **Smp.:** 74.9 °C – 75.6 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.16 - 7.12$  (m, 1H),  $7.11 - 7.07$  (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H),  $7.01 - 6.92$  (m, 2H), 4.62 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 152.4, 141.5, 136.8, 136.4, 132.2, 130.6, 127.4, 127.3, 127.0, 124.2, 122.0, 115.1, 58.0, 43.1, 21.1$  (2C) ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 2920$  (w), 2317 (w), 2099 (w), 1927 (w), 1738 (w), 1661 (w), 1608 (w), 1461 (m), 1283 (m), 1216 (s), 1105 (m), 988 (s), 902 (w), 826 (m), 769 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 272$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 18), 272 ( $[\text{M}]^+$ , 86), 258 (18), 256 (100), 208 (16), 195 (15), 194 (14), 193 (34), 192 (22), 191 (16), 190 (18), 181 (10), 180 (17), 179 (22), 178 (47), 177 (15), 167 (17), 166 (32), 165 (79), 164 (11), 153 (29), 152 (41), 151 (15), 141 (22), 140 (12), 139 (18), 129 (17), 128 (40), 127 (18), 115 (35), 112 (11), 105 (10), 103 (11), 91 (14), 89 (13), 77 (23), 76 (11), 65 (13), 64 (10), 63 (96), 51 (13), 48 (22), 47 (14), 46 (11), 45 (16); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 272.1104, gemessen 272.1110.

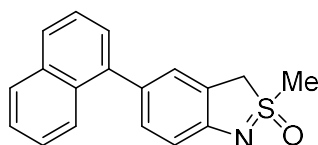
#### 5-Mesityl-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182o)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2,4,6-Trimethylphenylboronsäure (49 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer

Feststoff erhalten werden (62 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 71.4 °C – 73.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.08 – 6.86 (m, 5H), 4.61 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 152.4, 138.7, 136.8, 136.6, 136.4, 132.2, 131.0, 128.2, 128.1, 124.5, 122.0, 115.1, 58.1, 43.2, 21.1, 21.0 (2C) ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2924 (m), 2645 (w), 2454 (w), 2285 (w), 2082 (w), 1987 (w), 1898 (w), 1739 (s), 1607 (w), 1469 (s), 1372 (m), 1282 (w), 1216 (s), 1107 (w), 987 (s), 906 (w), 829 (m), 729 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 286 ([M+H]<sup>+</sup>, 16), 285 ([M]<sup>+</sup>, 69), 271 (19), 270 (100), 223 (19), 210 (11), 209 (11), 208 (33), 207 (17), 194 (14), 193 (16), 192 (30), 191 (19), 190 (22), 180 (16), 179 (26), 178 (27), 177 (11), 167 (12), 166 (18), 165 (47), 153 (18), 152 (27), 142 (10), 141 (15), 135 (14), 129 (10), 128 (29), 127 (16), 119 (11), 115 (20), 91 (12), 89 (10), 77 (14), 63 (32); **HRMS:** [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 286.1260, gemessen 286.1256.

## 2-Methyl-5-(naphthalin-1-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182p)

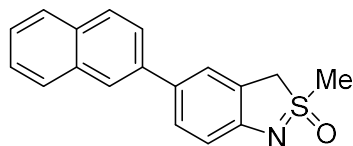


Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 1-Naphtalinboronsäure (52 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt.

Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (73 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 142.3 °C – 145.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.98 (dd,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 153.9, 139.8, 133.5, 131.1, 130.3, 129.5, 128.3, 127.0, 126.6, 126.1, 125.8, 125.6, 125.5, 125.2, 123.9, 113.2, 56.9, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3461 (w), 3012 (m), 2648 (w), 2302 (w), 2195 (w), 2092 (w), 1974 (w), 1926 (w), 1739 (s), 1604 (w), 1454 (m), 1368 (s), 1216 (s), 1103 (w), 981 (m), 904 (w), 778 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 294 ([M+H]<sup>+</sup>, 40), 293 ([M]<sup>+</sup>, 100), 279 (18), 278 (89), 261 (11), 260 (11), 247 (12), 230 (20), 217 (10), 216 (11), 215 (21), 203 (10), 202 (16), 189 (11), 153 (10), 151 (10), 139 (18), 127 (11), 126 (11), 125 (21), 123 (13), 113 (12), 111 (29), 110 (10), 109 (24), 99 (14), 97 (38), 96 (13), 95 (29), 85 (26), 84 (10), 83 (31), 82 (11), 81 (29), 79 (12), 71 (41), 70 (13), 69 (40),

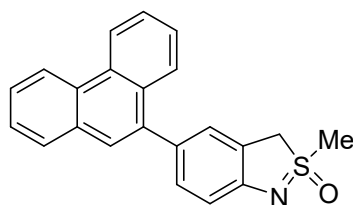
67 (18), 63 (10), 57 (61), 56 (12), 55 (43); **HRMS:**  $[C_{18}H_{15}NOS+H]^+$  theoretisch 294.0947, gemessen 294.0958.

### 2-Methyl-5-(naphthalin-2-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182q)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Naphtalinboronsäure (52 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer Feststoff erhalten werden (74 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 164.8 °C – 166.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 154.9, 138.2, 134.0, 132.2, 130.1, 128.8, 128.4, 128.0, 127.9, 126.8, 126.0, 125.3, 125.0, 124.1, 122.8, 114.2, 57.0, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2999 (m), 2920 (m), 2693 (w), 2508 (w), 2295 (w), 2102 (w), 1919 (w), 1739 (s), 1603 (m), 1462 (m), 1367 (m), 1285 (w), 1217 (s), 1116 (w), 983 (s), 905 (w), 819 (s), 742 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 294 ([M+H]<sup>+</sup>, 4), 293 ([M]<sup>+</sup>, 30), 278 (45), 202 (19), 139 (42), 125 (12), 108 (19), 103 (17), 101 (30), 94 (16), 88 (12), 64 (22), 63 (100), 55 (11), 51 (17), 48 (40), 47 (52), 46 (39), 45 (49); **HRMS:**  $[C_{18}H_{15}NOS+H]^+$  theoretisch 294.0947, gemessen 294.0945.

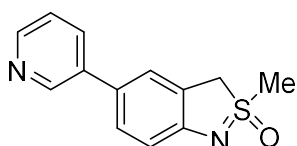
### 2-Methyl-5-(phenanthren-9-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182r)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 9-Phenantrenboronsäure (67 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer Feststoff erhalten werden (86 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** Zersetzung ab 147.7 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 3H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.63

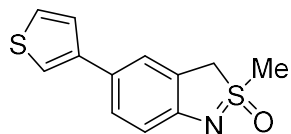
– 7.59 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 154.0, 138.2, 131.2, 130.7, 130.3, 130.2, 129.4, 129.2, 128.5, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7$  (2C), 126.4, 125.2, 123.9, 123.4, 122.7, 113.2, 56.9, 42.2 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3386$  (w), 2921 (w), 2667 (w), 2317 (w), 2095 (w), 1921 (w), 1705 (w), 1606 (m), 1469 (m), 1381 (m), 1288 (w), 1216 (s), 1111 (m), 983 (s), 895 (w), 826 (w), 747 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 344$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 3), 343 ( $[\text{M}]^+$ , 6), 63 (36), 47 (15), 45 (100); HRMS:  $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 344.1104, gemessen 344.1093.

## 2-Methyl-5-(pyridin-3-yl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182s)

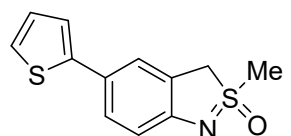


Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-Pyridinylboronsäure (37 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt.

Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als gelblicher Feststoff erhalten werden (53 mg, 0.22 mmol, 86%). Smp.: Zersetzung ab 157.2 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.80$  (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.9, 4.7$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 156.0, 148.6, 148.2, 136.9, 134.2, 128.6, 127.7, 125.8, 124.9, 123.4, 114.9, 57.5, 42.9$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 2995$  (w), 2910 (w), 2310 (w), 2098 (w), 1910 (w), 1739 (m), 1601 (m), 1461 (s), 1385 (m), 1217 (s), 1110 (m), 975 (s), 905 (m), 802 (s), 709 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 245$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 18), 244 ( $[\text{M}]^+$ , 73), 230 (14), 229 (100), 201 (17), 179 (11), 168 (13), 157 (11), 154 (15), 127 (13), 63 (14); HRMS:  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}+\text{H}]^+$  theoretisch 245.0743, gemessen 245.0738.

**2-Methyl-5-(thiophen-3-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182t)**

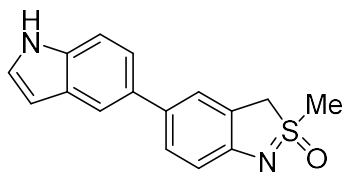
Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Thienylboronsäure (42 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer Feststoff erhalten werden (62 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 170.1 °C – 172.3 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.64 (dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 154.3, 142.3, 127.2, 127.2, 126.4, 125.9, 124.7, 122.1, 118.7, 113.9, 56.9, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3328 (m), 3091 (w), 2925 (w), 2675 (w), 2465 (w), 2287 (w), 2067 (w), 1895 (w), 1728 (s), 1605 (s), 1545 (s), 1475 (s), 1370 (s), 1304 (w), 1212 (s), 1116 (m), 987 (m), 815 (s), 761 (s), 674 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 250 ([M+H]<sup>+</sup>, 7), 249 ([M]<sup>+</sup>, 46), 234 (61), 173 (17), 162 (11), 159 (12), 139 (13), 116 (11), 115 (42), 89 (18), 75 (14), 69 (16), 65 (12), 63 (100), 58 (12), 51 (17), 50 (10), 48 (24), 47 (12), 46 (12), 45 (34); **HRMS:** [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> theoretisch 250.0355, gemessen 250.0354.

**2-Methyl-5-(thiophen-2-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (182u)**

Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Thienylboronsäure (42 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als gelblicher Feststoff erhalten werden (59 mg, 0.24 mmol, 95%). **Smp.:** 161.4 °C – 163.7 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.55 (s, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 154.8, 144.8, 128.8, 126.7, 125.0, 124.4, 124.1, 122.0, 121.6, 114.0, 56.7, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3092 (w), 2982 (w), 2903 (w), 2689 (w), 2318 (w), 2101 (w), 1928 (w), 1739 (w), 1600 (w), 1457 (m), 1291 (w), 1241 (s), 972 (s), 823 (s), 709 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 250 ([M+H]<sup>+</sup>, 20), 249 ([M]<sup>+</sup>, 100), 235 (15), 234 (96); **HRMS:** [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> theoretisch 250.0355,

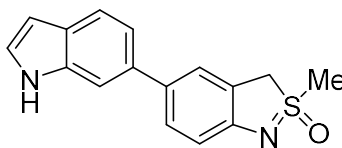
gemessen 250.0349.

### 5-(1*H*-Indol-5-yl)-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (182v)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 5-Indolylboronsäure (49 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 2:1, 1:1) als weißer Feststoff erhalten werden (64 mg, 0.23 mmol, 91%). **Smp.:** >300 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 11.08 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 153.0, 134.9, 132.0, 131.7, 128.3, 127.1, 125.8, 124.2, 122.2, 120.0, 117.2, 113.6, 111.7, 101.3, 57.0, 42.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3840 (w), 3394 (m), 2928 (w), 2667 (w), 2326 (s), 2095 (m), 1740 (s), 1455 (s), 1215 (s), 984 (s), 788 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 282 ([M]<sup>+</sup>, 1), 85 (6), 83 (7), 50 (27), 49 (26), 48 (100), 47 (90); **HRMS:** [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS+H]<sup>+</sup> theoretisch 283.0900, gemessen 283.0891.

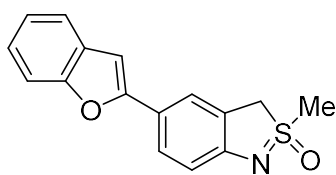
### 5-(1*H*-Indol-6-yl)-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (182w)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 6-Indolylboronsäure (49 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 2:1, 1:1) als weißer Feststoff erhalten werden (61 mg, 0.22 mmol, 87%). **Smp.:** >300 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 11.06 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 154.5, 137.8, 135.0, 132.9, 128.3, 127.5, 126.8, 125.4, 123.3, 121.4, 119.0, 114.7, 109.5, 101.9, 57.7, 42.9 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3357 (w), 3123 (w), 2984 (m), 2907 (w), 2298 (w),

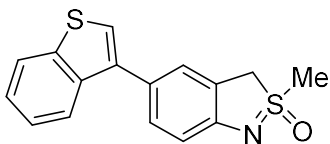
2097 (w), 1904 (w), 1740 (m), 1602 (w), 1454 (s), 1371 (m), 1213 (s), 1108 (m), 971 (s), 800 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 267$  ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 1), 83 (30), 77 (28), 71 (32), 69 (20), 63 (61), 59 (10), 57 (71), 55 (78), 51 (19), 48 (16), 47 (64), 46 (47), 45 (100); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}+\text{H}]^+$  theoretisch 283.0900, gemessen 283.0898.

#### 5-(Benzofuran-2-yl)-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182x)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Benzofuranylboronsäure (63 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als gräulicher Feststoff erhalten werden (69 mg, 0.25 mmol, 98%). **Smp.:** 179.2 °C – 181.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 7.84 - 7.80$  (m, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.55 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 156.1, 155.4, 153.8, 129.3, 125.9, 124.6, 123.7, 123.1, 120.5, 120.5, 119.6, 113.6, 110.7, 99.0, 56.5, 42.2$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3005$  (m), 2918 (m), 2314 (w), 2099 (w), 1910 (w), 1739 (s), 1603 (m), 1455 (s), 1213 (s), 1108 (m), 1013 (w), 973 (s), 796 (s), 741 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 284$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 14), 283 ( $[\text{M}]^+$ , 76), 269 (16), 268 (100), 251 (15), 212 (10), 190 (18), 165 (22), 63 (15); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 284.0740, gemessen 284.0749.

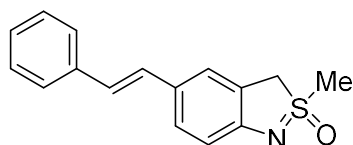
#### 5-(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182y)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Benzo[*b*]thien-3-ylboronsäure (54 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als weißer Feststoff erhalten werden (95 mg, 0.24 mmol, 90%). **Smp.:** Zersetzung ab 169.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 8.08 - 8.03$  (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.65 (s, 1H),

7.51 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 3.54 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 154.7, 140.7, 138.0, 137.9, 129.5, 125.4, 125.0, 124.9, 124.7, 124.3, 123.7, 123.2, 123.0, 114.0, 56.9, 42.2$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3085$  (w), 2991 (w), 2917 (w), 2306 (w), 2086 (w), 1911 (w), 1737 (w), 1606 (m), 1515 (w), 1462 (m), 1379 (w), 1335 (w), 1284 (w), 1202 (s), 1109 (m), 973 (s), 832 (m), 737 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 300$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 8), 299 ( $[\text{M}]^+$ , 38), 285 (10), 284 (57), 267 (22), 266 (10), 236 (10), 234 (10), 233 (10), 224 (12), 223 (22), 222 (15), 209 (17), 208 (34), 195 (16), 190 (16), 184 (11), 171 (13), 165 (18), 164 (11), 163 (12), 158 (16), 152 (15), 151 (10), 150 (11), 142 (11), 139 (16), 134 (12), 127 (11), 126 (46), 115 (12), 114 (11), 112 (14), 111 (22), 104 (12), 97 (11), 95 (12), 94 (39), 93 (29), 89 (11), 84 (13), 83 (10), 81 (45), 79 (63), 78 (10), 77 (11), 76 (10), 69 (16), 65 (12), 64 (51), 63 (90), 62 (13), 61 (22), 57 (11), 55 (11), 51 (14), 49 (21), 48 (34), 47 (100), 46 (52), 45 (56); HRMS:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}_2+\text{H}]^+$  theoretisch 300.0511, gemessen 300.0500.

#### (E)-2-Methyl-5-styryl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (182z)

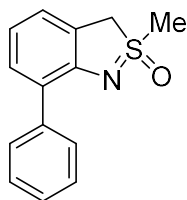


Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115d**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit *trans*-2-Phenylvinylboronsäure (44 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (64 mg, 0.24 mmol, 95%). Smp.: Zersetzung ab 161.8 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.58 - 7.49$  (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.21 (td,  $J = 7.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 154.4, 137.6, 128.7$  (2C), 128.6, 128.0, 127.1, 126.9, 126.0 (2C), 124.5, 124.3, 121.6, 113.4, 56.6, 42.2 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3447$  (w), 3011 (m), 2920 (m), 2652 (w), 2319 (w), 2091 (w), 1900 (w), 1734 (m), 1594 (m), 1467 (s), 1385 (m), 1300 (w), 1203 (s), 963 (s), 809 (s), 752 (s), 693 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 270$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 21), 269 ( $[\text{M}]^+$ , 94), 255 (18), 254 (100), 237 (15), 236 (19), 223 (10), 206 (23), 205 (12), 204 (26), 203 (10), 194 (10), 193 (17), 192 (15), 191 (31), 190 (22), 189 (10), 180 (11), 179 (26), 178 (41), 177 (15), 176 (15), 166 (15), 165 (46), 153 (11), 152 (26), 151 (14), 139 (13), 128 (13), 127 (13), 126 (17), 115 (15), 102 (11), 89 (10),



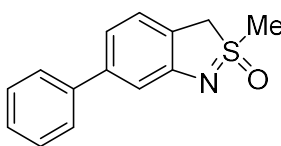
85 (10), 83 (19), 81 (13), 79 (19), 77 (24), 76 (11), 65 (12), 64 (19), 63 (46), 57 (11), 51 (17), 48 (17), 47 (43), 46 (23); **HRMS**:  $[C_{16}H_{15}NOS+H]^+$  theoretisch 270.0947, gemessen 270.0948.

### 2-Methyl-7-phenyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (182aa)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115l**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylboronsäure (37 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (59 mg, 0.24 mmol, 97%). **Smp.**: 139.1 °C – 141.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.75 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 151.5, 139.4, 130.4, 129.0 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 127.0, 123.1, 122.6, 119.3, 57.5, 43.0 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3000 (w), 2907 (w), 2302 (w), 2095 (w), 1914 (w), 1739 (m), 1587 (m), 1460 (w), 1402 (s), 1316 (s), 1203 (s), 1064 (m), 979 (s), 822 (w), 755 (s), 698 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 244 ([*M*+*H*]<sup>+</sup>, 18), 243 ([*M*]<sup>+</sup>, 66), 198 (37), 181 (14), 180 (100), 179 (12), 178 (11), 152 (23), 151 (11), 63 (12); **HRMS**:  $[C_{14}H_{13}NOS+H]^+$  theoretisch 244.0791, gemessen 244.0797.

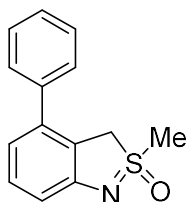
### 2-Methyl-6-phenyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (182ab)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115q**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylboronsäure (37 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (37 mg, 0.15 mmol, 60%). Nach AAV8 Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von 2-Methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**155c**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Iodobenzol (61 mg, 0.30 mmol, 34 μL, 1.2 Äquiv.) nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten (52 mg, 0.22 mmol, 86%). **Smp.**: 163.2 °C – 165.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.57 (dd,

$J = 8.1, 1.0 \text{ Hz, 2H}$ ), 7.43 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz, 2H}$ ), 7.34 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.26 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.21 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.02 (dd,  $J = 7.7, 1.6 \text{ Hz, 1H}$ ), 4.57 (d,  $J = 17.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 4.49 (d,  $J = 17.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 3.38 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 154.5, 143.3, 141.2, 128.9$  (2C), 127.6, 127.2 (2C), 123.9, 121.0, 118.3, 113.9, 57.7, 43.2 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 2978$  (w), 2912 (w), 2633 (w), 2323 (w), 2093 (w), 1891 (w), 1687 (w), 1599 (m), 1462 (m), 1406 (m), 1299 (w), 1207 (s), 1108 (m), 986 (s), 878 (w), 754 (s), 687 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 244$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 9), 243 ( $[\text{M}]^+$ , 49), 229 (16), 228 (100), 152 (11); HRMS:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 244.0791, gemessen 244.0788.

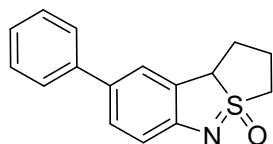
## 2-Methyl-4-phenyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (182ac)



Nach AAV8 Methode A wurde 5-Brom-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylboronsäure (37 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten werden (59 mg, 0.24 mmol, 97%). Nach AAV8 Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von 2-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**155a**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Iodbenzol (61 mg, 0.30 mmol, 34  $\mu\text{L}$ , 1.2 Äquiv.) nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als weißer Feststoff erhalten (53 mg, 0.22 mmol, 87%). Die Umsetzung von Kaliumtrifluor(2-methyl-2-oxido-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-4-yl)borat (**157a**, 68 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Iodbenzol (61 mg, 0.30 mmol, 34  $\mu\text{L}$ , 1.2 Äquiv.) nach AAV8 Methode B ergab nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) die Titelverbindung als weißen Feststoff (52 mg, 0.21 mmol, 85%). Smp.: 179.2 °C – 181.3 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 7.44 - 7.41$  (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.27 (d,  $J = 7.1 \text{ Hz, 1H}$ ), 6.96 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz, 1H}$ ), 6.79 (dd,  $J = 7.7, 0.8 \text{ Hz, 1H}$ ), 4.56 (d,  $J = 17.1 \text{ Hz, 1H}$ ), 4.45 (d,  $J = 17.1 \text{ Hz, 1H}$ ), 3.33 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 154.7, 141.1, 139.0, 130.5, 129.0$  (2C), 128.3 (2C), 128.0, 120.6, 120.5, 114.4, 57.5, 42.8 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3013$  (w), 2919 (w), 2324 (w), 2197 (w), 2103 (w), 1940 (w), 1578 (m), 1461 (m), 1422 (m), 1317 (w), 1260 (m), 1201 (s), 1066 (m), 985 (s), 884 (m), 783 (s), 698 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 244$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 23), 243 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 229 (13), 228 (80), 210 (27), 195 (15), 180 (54), 178 (10), 152 (11); HRMS:

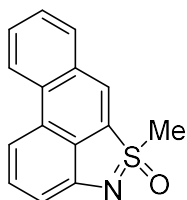
$[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 244.0791, gemessen 244.0785.

### 8-Phenyl-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (**193**)



In Analogie zu AAV8 Methode A wurde 8-Brom-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-4-oxid (**147d**, 68 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylboronsäure (37 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Die Titelverbindung **193** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:1, 1:2) als grauer Feststoff erhalten werden (60 mg, 0.22 mmol, 89%). **Smp.:** 154.6 °C – 155.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.51 (dd,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 3.46 (td,  $J$  = 12.7, 6.0 Hz, 1H), 2.70 (tdd,  $J$  = 13.4, 8.9, 5.4 Hz, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.92 (tdd,  $J$  = 13.4, 10.3, 5.8 Hz, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.7, 140.9, 132.3, 128.9, 128.8 (2C), 128.7, 126.7, 126.6 (2C), 122.2, 114.9, 64.4, 54.8, 33.2, 22.4 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3185 (w), 3032 (w), 2984 (w), 2925 (w), 2860 (w), 2652 (w), 2521 (w), 2445 (w), 2322 (w), 2257 (w), 2220 (w), 2175 (w), 2105 (m), 1987 (w), 1959 (w), 1891 (w), 1743 (w), 1648 (w), 1603 (s), 1506 (w), 1460 (s), 1310 (w), 1274 (s), 1208 (s), 1129 (m), 1085 (m), 1025 (m), 965 (s), 894 (m), 829 (m), 785 (m), 760 (s), 733 (s), 701 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 270 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 5), 269 ( $[\text{M}]^+$ , 27), 206 (12), 194 (16), 193 (100), 192 (16), 165 (32); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 270.0947, gemessen 270.0949.

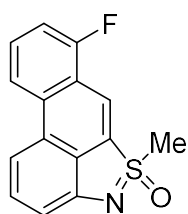
### 5-Methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (**184a**)



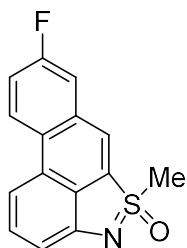
Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Formylphenylboronsäure (45 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (63 mg, 0.25 mmol, 99%). Nach AAV9 Methode B konnte die Titelverbindung ausgehend von 2-Brombenzaldehyd (46 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-

tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[c]thieno[2,1-e]isothiazol-9-yl)borat (**157a**, 0.14 g, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als gelber Feststoff erhalten werden (50 mg, 0.20 mmol, 79%). **Smp.:** 119.1 °C – 120.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.87 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.82 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 151.4, 135.0, 132.0, 131.7, 131.3, 131.3, 129.9, 128.3, 127.7, 125.3, 124.0, 122.5, 111.5, 109.5, 43.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3883 (w), 3442 (w), 3016 (w), 2916 (w), 2660 (w), 2327 (w), 2093 (w), 1714 (w), 1592 (m), 1425 (m), 1196 (s), 946 (s), 745 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 254 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20), 253 ( $[\text{M}]^+$ , 94), 239 (16), 238 (100), 222 (11), 210 (14), 209 (13), 190 (12), 188 (10), 183 (10), 178 (11), 177 (31), 166 (16), 164 (15), 163 (24), 152 (10), 151 (15), 150 (10), 139 (19), 63 (21), 46 (18), 45 (13); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 254.0634, gemessen 254.0631.

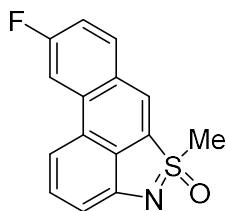
#### 7-Fluor-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (**184b**)



Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 3-Fluor-2-formylphenylboronsäure (50 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (64 mg, 0.24 mmol, 94%). **Smp.:** 218.8 °C – 220.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.64 (s, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (td,  $J$  = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.63 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 10.1, 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = -118.20 (s, 1F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$  (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 160.6, 151.4, 135.5, 134.1, 132.1, 130.2, 128.5, 123.4, 122.0, 119.7, 116.8, 112.4, 112.0, 111.4, 44.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3003 (m), 2326 (m), 1747 (m), 1592 (m), 1443 (m), 1203 (s), 959 (s), 746 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 272 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 17), 271 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 257 (14), 256 (75), 240 (12), 228 (16), 227 (12), 208 (24), 195 (23), 184 (15), 182 (14), 181 (23), 169 (10), 157 (15); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 294.0359, gemessen 294.0360.

**8-Fluor-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184c)**

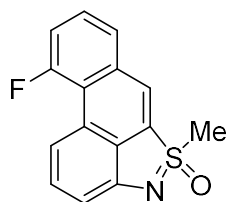
Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 4-Fluor-2-formylphenylboronsäure (50 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (67 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 186.3 °C – 186.9 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.63 (dd,  $J$  = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J$  = 9.0, 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (564 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = -112.61 (s, 1F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 161.5 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 249.1 Hz), 151.2, 136.3, 133.5 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 8.9 Hz), 132.2, 129.3, 128.9, 126.2 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 8.8 Hz), 123.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 4.3 Hz), 123.0, 119.1 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 24.0 Hz), 115.0 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 21.1 Hz), 111.9, 110.8, 44.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3454 (w), 3011 (m), 2925 (m), 2634 (w), 2434 (w), 2304 (w), 2226 (w), 2184 (w), 2068 (w), 2001 (w), 1950 (w), 1915 (w), 1739 (s), 1598 (m), 1528 (w), 1449 (m), 1364 (s), 1212 (s), 1074 (w), 945 (m), 885 (m), 834 (w), 782 (m), 740 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 272 ([*M*+*H*]<sup>+</sup>, 20), 271 ([*M*]<sup>+</sup>, 100), 257 (15), 256 (93), 228 (12), 227 (10), 208 (12), 195 (17), 184 (15), 181 (12), 157 (12), 135 (11), 119 (10); **HRMS:** [*C*<sub>15</sub>*H*<sub>10</sub>*FNOS*+Na]<sup>+</sup> theoretisch 294.0359, gemessen 294.0360.

**9-Fluor-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184d)**

Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 5-Fluor-2-formylphenylboronsäure (50 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (62 mg, 0.23 mmol, 91%). **Smp.:** 202.8 °C – 203.9 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.33 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J$  = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J$  = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (td,  $J$  = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = -107.33 (s, 1F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 163.4, 151.2, 134.6, 134.4, 133.4, 131.7, 128.9, 128.4,

123.9, 123.6, 117.1, 112.2, 111.5, 109.1, 44.4 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2916 (m), 2334 (m), 2104 (m), 1891 (w), 1744 (m), 1596 (s), 1424 (s), 1193 (s), 930 (s), 743 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 272 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 21), 271 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 257 (13), 256 (77), 228 (11), 208 (11), 195 (12), 181 (11); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 294.0359, gemessen 294.0362.

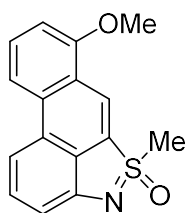
#### 10-Fluor-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184e)



Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 6-Fluor-2-formylphenylboronsäure (50 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung

(Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (41 mg, 0.15 mmol, 61%). **Smp.:** 212.2 °C – 213.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.38 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (ddd,  $J$  = 12.8, 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (564 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = –109.43 (s, 1F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 161.9 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 254.1 Hz), 150.8, 136.2, 134.7 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 4.8 Hz), 132.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 2.8 Hz), 127.8 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 9.3 Hz), 127.1 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.7 Hz), 126.9 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 4.2 Hz), 124.0 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.1 Hz), 123.3, 122.1 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 12.8 Hz), 117.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 20.2 Hz), 116.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 22.8 Hz), 111.8, 44.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3391 (w), 3057 (w), 3008 (w), 2920 (m), 2850 (w), 2659 (w), 2315 (m), 2099 (w), 2002 (w), 1917 (w), 1748 (w), 1655 (w), 1589 (s), 1418 (s), 1346 (w), 1298 (w), 1056 (m), 958 (s), 879 (s), 745 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 272 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20), 271 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 257 (12), 256 (797), 228 (14), 227 (11), 208 (13), 195 (21), 184 (15), 182 (10), 181 (17), 157 (13); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 294.0359, gemessen 294.0359.

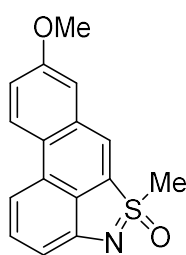
#### 7-Methoxy-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184f)



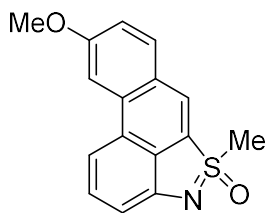
Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Formyl-3-methoxyphenylboronsäure (54 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (70 mg, 0.25 mmol, 99%).

**Smp.:** Zersetzung ab 188.7 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.90 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 157.6, 151.0, 133.8, 133.5, 131.3, 130.5, 128.6, 123.6, 123.6, 119.1, 116.0, 112.5, 110.8, 106.5, 56.0, 44.4 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2985 (w), 2917 (m), 2633 (w), 2301 (w), 2098 (w), 1910 (w), 1738 (w), 1588 (m), 1526 (m), 1448 (s), 1359 (m), 1207 (s), 1048 (s), 966 (s), 913 (m), 837 (w), 759 (s), 663 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 284 ([M+H]<sup>+</sup>, 21), 283 ([M]<sup>+</sup>, 100), 269 (15), 268 (90), 253 (53), 225 (26), 209 (17), 197 (16), 196 (19), 177 (10), 164 (13); **HRMS:** [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> theoretisch 306.0559, gemessen 306.0561.

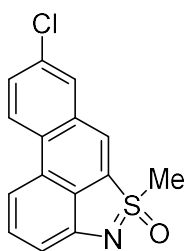
### 8-Methoxy-5-methyl-5λ<sup>4</sup>-phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184g)



Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Formyl-4-methoxyphenylboronsäure (54 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (68 mg, 0.24 mmol, 96%). **Smp.:** Zersetzung ab 217.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.52 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52 (s, 3H); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 158.8, 151.1, 135.3, 133.8, 131.7, 129.0, 127.1, 125.2, 123.4, 122.6, 120.9, 111.7, 110.5, 109.9, 55.7, 44.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2921 (m), 2345 (w), 2101 (w), 1744 (m), 1596 (m), 1439 (s), 1194 (s), 958 (s), 752 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 284 ([M+H]<sup>+</sup>, 21), 283 ([M]<sup>+</sup>, 100), 269 (13), 268 (76), 225 (40), 209 (19), 197 (27), 196 (20), 177 (17), 164 (14), 151 (12), 150 (14); **HRMS:** [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> theoretisch 306.0559, gemessen 306.0563.

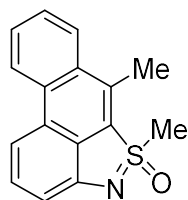
**9-Methoxy-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184h)**

Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Formyl-5-methoxyphenylboronsäure (54 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (66 mg, 0.23 mmol, 93%). **Smp.:** Zersetzung ab 185.0 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.27 (s, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.52 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 161.1, 151.0, 134.7, 132.5, 131.8, 130.8, 128.1, 126.8, 124.3, 123.9, 118.4, 112.0, 110.8, 104.4, 55.7, 44.5 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3014 (m), 2922 (m), 2336 (m), 1892 (w), 1742 (w), 1597 (s), 1428 (s), 1194 (s), 950 (s), 745 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 284 ([M+H]<sup>+</sup>, 20), 283 ([M]<sup>+</sup>, 100), 269 (15), 268 (84), 253 (17), 225 (25), 209 (14), 197 (11), 196 (13), 177 (10); **HRMS:** [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> theoretisch 306.0559, gemessen 306.0560.

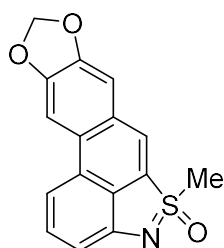
**8-Chlor-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184i)**

Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 5-Chlor-2-formylphenylboronsäure (54 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (31 mg, 0.11 mmol, 43%). **Smp.:** 221.4 °C – 222.7 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 151.3, 136.4, 133.6, 133.2, 132.3, 131.0, 130.4, 129.9, 128.8, 125.5, 123.4, 123.1, 112.1, 111.3, 44.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 2997 (m), 2912 (m), 2310 (m), 2110 (w), 1893 (w), 1590 (s), 1430 (s), 1203 (s), 948 (s), 755 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 288 ([M+H]<sup>+</sup>, 19), 287 ([M]<sup>+</sup>, 100), 274 (30), 273 (14), 272 (80), 237 (17), 209 (24), 188 (10); **HRMS:** [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNOS+Na]<sup>+</sup> theoretisch 310.0064, gemessen 310.0059.



**5,6-Dimethyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184j)**

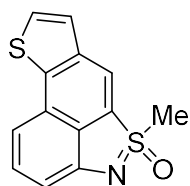
Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Acetylphenylboronsäure (49 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (61 mg, 0.23 mmol, 91%). **Smp.:** 223.1 °C – 224.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.66 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.11 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 150.2, 134.8, 132.9, 132.8, 132.3, 130.5, 129.4, 127.9, 127.5, 126.2, 124.3, 123.1, 111.9, 110.8, 44.5, 15.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3075 (w), 2989 (w), 2915 (m), 2856 (w), 2322 (w), 2111 (w), 1915 (w), 1840 (w), 1739 (m), 1590 (m), 1526 (w), 1450 (m), 1403 (s), 1370 (m), 1330 (m), 1200 (s), 1052 (m), 953 (s), 885 (m), 745 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 268 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20), 267 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 252 (33), 236 (11), 235 (23), 224 (18), 223 (36), 222 (10), 210 (26), 204 (14), 203 (16), 190 (12), 180 (20), 177 (14), 176 (20), 165 (14), 164 (10), 163 (11), 151 (12); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 290.0610, gemessen 290.0601.

**5-Methyl-5 $\lambda^4$ -[1,3]dioxolo[4',5':6,7]phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184k)**

Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Formyl-4,5-methylenedioxyphenylboronsäure (58 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (63 mg, 0.21 mmol, 85%). **Smp.:** 255.1 °C – 256.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 151.0, 150.7, 148.3, 132.7, 130.6, 129.4, 128.7, 128.0, 124.2, 122.5, 111.6, 108.4, 107.3, 102.5, 101.7, 43.5 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3457 (w), 2919 (m), 2307 (w), 2096 (w), 2001 (w), 1910 (w), 1738 (m), 1596 (m), 1455 (s), 1213 (s), 1100 (w),

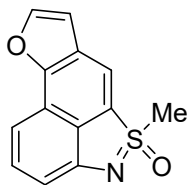
1031 (m), 933 (m), 879 (w), 834 (w), 738 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 298$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 19), 297 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 283 (13), 282 (69), 224 (44), 197 (10), 196 (52), 164 (22), 152 (16), 151 (12), 150 (16), 148 (19), 140 (21), 132 (17), 104 (11); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 320.0352, gemessen 320.0355.

#### 5-Methyl-5 $\lambda^4$ -thieno[2',3':5,6]naphtho[1,8-*cd*]isothiazol-5-oxid (184l)



Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 3-Formyl-2-thienylboronsäure (47 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden (54 mg, 0.21 mmol, 83%). **Smp.:** 174.1 °C – 175.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 8.37$  (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 151.0, 142.6, 138.7, 133.6, 131.8, 127.8, 127.0, 125.5, 124.0, 118.4, 112.3, 109.9, 44.6$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3093$  (m), 2992 (w), 2910 (w), 2851 (w), 2627 (w), 2290 (w), 2093 (w), 1996 (w), 1913 (w), 1740 (m), 1592 (m), 1497 (w), 1449 (s), 1374 (m), 1313 (m), 1194 (s), 1103 (w), 1045 (w), 1010 (w), 957 (s), 861 (m), 824 (w), 739 (s), 672 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 260$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 17), 259 ( $[\text{M}]^+$ , 74), 245 (15), 244 (100), 282 (11), 216 (11), 183 (12), 172 (38), 157 (12); **HRMS:**  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOS}_2+\text{Na}]^+$  theoretisch 282.0018, gemessen 282.0020.

#### 5-Methyl-5 $\lambda^4$ -furo[2',3':5,6]naphtho[1,8-*cd*]isothiazol-5-oxid (184m)



Nach AAV9 Methode A konnte ausgehend von 4-Brom-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115p**, 63 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und 3-Formylfuran-2-boronsäure (42 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) das Produkt als roter Feststoff erhalten werden (60 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 194.1 °C – 195.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 8.20$  (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.60–7.51 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 6.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.50 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 153.6, 150.1, 146.5, 131.5, 130.9, 126.2,$

126.2, 118.7, 116.8, 109.6, 109.4, 108.4, 44.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3150 (w), 3117 (w), 3074 (w), 3009 (w), 2920 (m), 2854 (w), 2293 (w), 2103 (w), 1993 (w), 1930 (w), 1843 (w), 1756 (w), 1671 (w), 1618 (w), 1579 (m), 1536 (w), 1492 (m), 1452 (m), 1372 (m), 1351 (m), 1312 (m), 1241 (m), 1187 (s), 1127 (m), 1066 (m), 1029 (m), 976 (s), 949 (s), 879 (s), 785 (s), 749 (s), 711 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 244 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 23), 243 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 228 (57), 172 (21); **HRMS:**  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  theoretisch 266.0246, gemessen 266.0242.

### 5,8-Dimethyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184n)

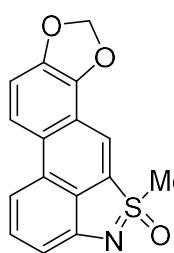
Nach AAV9 Methode B konnte die Titelverbindung ausgehend von 2-Brom-5-methylbenzaldehyd (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-9-yl)borat (**157a**, 0.14 g, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als gelber Feststoff erhalten werden (46 mg, 0.17 mmol, 69%). **Smp.:** 195.5 °C – 197.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.57 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.61 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 151.1, 137.7, 134.7, 132.5, 131.9, 131.5, 130.6, 130.6, 129.0, 124.1, 123.8, 123.1, 112.0, 110.5, 44.4, 21.7 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3453 (w), 2987 (w), 2909 (m), 2318 (w), 2107 (w), 1917 (w), 1712 (w), 1592 (m), 1521 (w), 1449 (s), 1300 (w), 1190 (s), 1078 (w), 947 (s), 897 (m), 745 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 268 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 21), 267 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 253 (14), 252 (78), 223 (11), 209 (12); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 290.0610, gemessen 290.0604.

### 5-Methyl-5 $\lambda^4$ -benzo[5,6]phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184o)

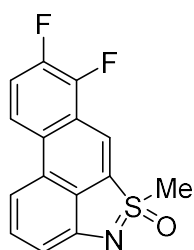
Nach AAV9 Methode B konnte die Titelverbindung ausgehend von 1-Brom-2-naphthaldehyd (59 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-9-yl)borat (**157a**, 0.14 g, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als gelber Feststoff erhalten werden (24 mg, 0.08 mmol, 32%). **Smp.:** 244.1 °C – 246.2 °C;

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 9.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.93 (m, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 28.5, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 151.1, 134.5, 134.4, 131.9, 131.7, 131.4, 130.7, 129.1, 128.7, 128.7, 128.7, 127.8, 127.7, 127.0, 125.5, 124.0, 117.1, 110.5, 44.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3448 (w), 2994 (w), 2908 (w), 2634 (w), 2300 (w), 2089 (w), 1926 (w), 1742 (w), 1587 (m), 1439 (m), 1339 (m), 1215 (s), 1047 (w), 954 (s), 887 (s), 812 (m), 748 (s), 667 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 304 ([M+H]<sup>+</sup>, 23), 303 ([M]<sup>+</sup>, 100), 289 (14), 288 (67), 260 (20), 259 (20), 240 (17), 227 (18), 226 (10), 214 (12), 213 (17), 151 (16), 136 (16), 135 (19), 116 (16), 113 (14), 106 (14), 105 (10), 100 (14), 93 (10), 63 (14), 46 (21), 45 (10); **HRMS:** [C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NOS+Na]<sup>+</sup> theoretisch 326.0610, gemessen 326.0603.

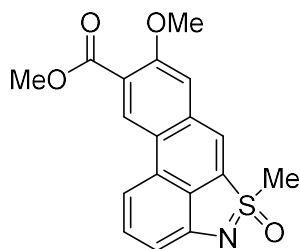
#### 10-Methyl-10λ<sup>4</sup>-[1,3]dioxolo[4',5':7,8]phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-10-oxid (184p)



Nach AAV9 Methode B konnte die Titelverbindung ausgehend von 5-Brom-1,3-benzodioxol-4-carboxaldehyd (57 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-tetrahydro-4λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-9-yl)borat (**157a**, 0.14 g, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als gelber Feststoff erhalten werden (44 mg, 0.15 mmol, 59%). **Smp.:** 236.4 °C – 238.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 151.5, 145.3, 145.0, 135.3, 132.1, 129.4, 127.5, 122.2, 117.6, 117.4, 117.0, 112.4, 112.0, 110.5, 102.5, 44.3 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3432 (w), 2914 (w), 2649 (w), 2308 (w), 2083 (w), 1920 (w), 1713 (w), 1590 (m), 1445 (s), 1215 (s), 1044 (s), 969 (m), 922 (m), 742 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 298 ([M+H]<sup>+</sup>, 27), 297 ([M]<sup>+</sup>, 100), 283 (13), 282 (49), 252 (13), 251 (16), 229 (10), 227 (10), 226 (10), 225 (25), 224 (41), 223 (34), 209 (17), 208 (13), 198 (10), 197 (18), 196 (64), 195 (11), 179 (25), 178 (33), 177 (34), 176 (14), 175 (14), 169 (10), 166 (13), 164 (33), 163 (11), 153 (13), 152 (24), 151 (33), 150 (46), 149 (21), 140 (12), 139 (11), 138 (11), 137 (10), 127 (10), 126 (10), 125 (11), 123 (10), 122 (10), 111 (12), 104 (12), 100 (11), 99 (18), 98 (15), 90 (13), 87 (16), 86 (11), 77 (17), 76 (16), 75 (24), 74 (19), 63 (46), 62 (15), 55 (19), 53 (14), 51 (17), 50 (17); **HRMS:** [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 298.0532, gemessen 298.0532.

**7,8-Difluor-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-5-oxid (184q)**

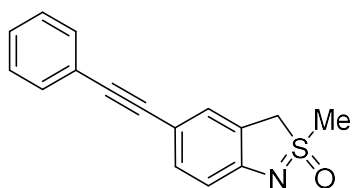
Nach AAV9 Methode B konnte die Titelverbindung ausgehend von 6-Brom-2,3-difluorbenzaldehyd (55 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-9-yl)borat (**157a**, 0.14 g, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als gelber Feststoff erhalten werden (46 mg, 0.16 mmol, 69%). **Smp.:** 225.8 °C – 226.1 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.65 (s, 1H), 8.44 (dd,  $J$  = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (564 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = –138.34 (s, 1F), –143.92 (s, 1F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 151.5, 148.7 (dd,  $J_{\text{CF}}$  = 249.7, 11.8 Hz), 147.1 (dd,  $J_{\text{CF}}$  = 254.1, 12.6 Hz), 136.8, 132.7, 129.6, 128.4, 123.6 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 12.3 Hz), 123.0, 120.1 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 7.6, 5.0 Hz), 119.8 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 19.6 Hz), 115.8 (t,  $J_{\text{CF}}$  = 6.4 Hz), 111.9, 111.3, 44.1 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3288 (w), 3090 (w), 3002 (w), 2919 (w), 2652 (w), 2310 (w), 2170 (w), 2102 (w), 1981 (w), 1931 (w), 1739 (w), 1639 (m), 1593 (m), 1530 (w), 1454 (s), 1365 (m), 1204 (s), 1031 (m), 966 (s), 894 (w), 852 (w), 741 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 290 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20), 289 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 275 (15), 274 (78), 258 (10), 246 (13), 227 (17), 226 (26), 219 (11), 215 (10), 213 (15), 202 (11), 200 (12), 199 (16), 175 (11); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 290.0446, gemessen 290.0440.

**Methyl-8-methoxy-5-methyl-5 $\lambda^4$ -phenanthro[1,10-*cd*]isothiazol-9-carboxylat-5-oxid (184r)**

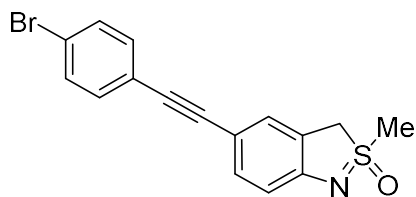
Nach AAV9 Methode B konnte die Titelverbindung ausgehend von 5-Brom-4-formyl-2-methoxyphenylacetat (68 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Kaliumtrifluor(4-oxido-1,2,3,9b-tetrahydro-4 $\lambda^4$ -benzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-9-yl)borat (**157a**, 0.14 g, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) als gelber Feststoff erhalten werden (40 mg, 0.12 mmol, 47%). **Smp.:** 240.3 °C – 242.2 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 169.0,

151.4, 151.1, 142.9, 135.1, 131.8, 131.6, 128.7, 127.4, 122.9, 122.8, 117.7, 111.9, 111.1, 110.4, 56.3, 44.4, 20.9 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3467 (w), 2927 (w), 2850 (w), 2620 (w), 2313 (w), 2173 (w), 2084 (w), 2003 (w), 1886 (w), 1747 (s), 1597 (m), 1518 (m), 1435 (m), 1365 (m), 1248 (s), 1195 (s), 1142 (s), 1082 (w), 1018 (m), 958 (s), 914 (m), 821 (m), 734 (m), 660 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 342 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 22), 341 ( $[\text{M}]^+$ , 76), 300 (14), 299 (78), 285 (17), 284 (100), 269 (18), 241 (26), 226 (11), 225 (22), 224 (17), 213 (11), 212 (21), 209 (12), 197 (12), 196 (51), 195 (10), 185 (16), 183 (10), 165 (10), 164 (33), 153 (11), 152 (21), 151 (12), 150 (12), 140 (29), 139 (24), 138 (22), 137 (17), 127 (10), 126 (11), 125 (11), 114 (12), 113 (15), 111 (10), 99 (13), 98 (12), 97 (10), 93 (14), 88 (10), 87 (14), 86 (11), 85 (13), 83 (14), 77 (13), 75 (12), 71 (11), 69 (14), 63 (25), 57 (23), 55 (21), 51 (12), 46 (13), 45 (18); **HRMS:**  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 342.0795, gemessen 342.0791.

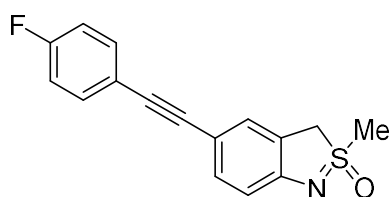
## 2-Methyl-5-(phenylethynyl)-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (188aa)



Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylacetylen (51 mg, 55  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 7:1, 6:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (67 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 157.4 °C – 165.5 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 3H), 6.93 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.3, 133.9, 131.5 (2C), 128.5 (2C), 128.0, 126.9, 123.7, 122.3, 115.1, 113.8, 89.7, 88.0, 57.4, 43.2 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3822 (w), 3017 (w), 2921 (w), 2654 (w), 2322 (m), 2209 (m), 1896 (w), 1742 (w), 1659 (w), 1595 (m), 1499 (s), 1387 (m), 1283 (w), 1205 (s), 973 (s), 817 (m), 751 (s), 686 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 268 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 15), 267 ( $[\text{M}]^+$ , 75), 252 (100), 176 (21), 151 (11), 125 (17), 63 (26); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ONS}+\text{H}]^+$  theoretisch 268.0791, gemessen 268.0794.

**5-[(4-Bromphenyl)ethynyl]-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ab)**

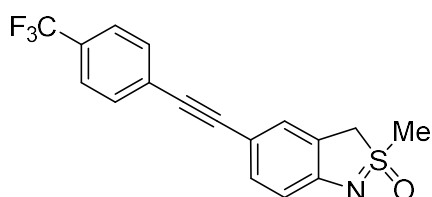
Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-Bromphenylacetylen (91 mg, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (75 mg, 0.22 mmol, 87%). **Smp.:** 188.7 °C – 189.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 155.3, 132.9, 132.7 (2C), 131.7 (2C), 126.9, 124.3, 122.3, 121.3, 113.5, 110.5, 91.8, 86.2, 56.2, 42.1 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3917 (w), 3780 (w), 3293 (w), 3018 (w), 2916 (w), 2637 (w), 2575 (w), 2208 (w), 2106 (w), 2059 (w), 1980 (w), 1929 (w), 1756 (w), 1662 (w), 1600 (m), 1470 (s), 1387 (m), 1287 (w), 1211 (s), 1099 (s), 969 (s), 817 (s), 681 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 346 ([M+H]<sup>+</sup>, 13), 345 ([M]<sup>+</sup>, 71), 332 (100), 330 (91), 266 (2), 251 (11), 223 (15), 189 (2), 176 (12), 125 (3), 100 (1), 99 (2), 89 (1), 78 (1), 76 (1), 75 (4), 63 (9); **HRMS:** [C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrNOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 345.9896, gemessen 345.9896.

**5-[(4-Fluorphenyl)ethynyl]-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ac)**

Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-Fluorphenylacetylen (50 mg, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (46 mg, 0.18 mmol, 73%). **Smp.:** Zersetzung ab 111.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -111.55 (s, 1F) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 162.4, 139.3, 138.0, 133.9, 133.4 (2C), 126.9, 119.8, 115.7 (2C), 115.8, 115.1, 89.3, 87.1, 57.5, 43.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3340 (w), 3012 (w),

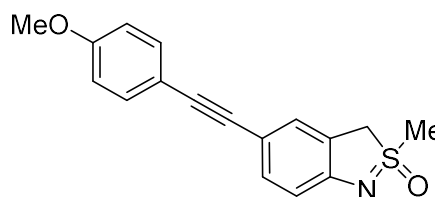
2919 (m), 2322 (w), 2209 (w), 2099 (w), 1989 (w), 1662 (w), 1599 (m), 1503 (s), 1312 (w), 1208 (s), 1040 (w), 970 (s), 823 (s), 724 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 286$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 14), 285 ( $[\text{M}]^+$ , 76), 241 (10), 222 (12), 198 (14), 194 (11), 135 (10), 63 (10); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ONFS}]^+$  theoretisch 285.0624, gemessen 285.0618.

## 2-Methyl-5-{{4-(trifluormethyl)phenyl}ethynyl}-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ad)

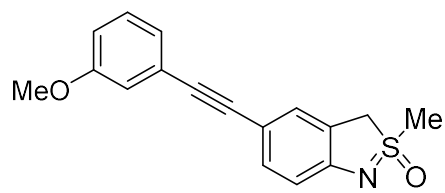


Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-(Trifluormethyl)phenylacetylen (85 mg, 42  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (79 mg, 0.23 mmol, 93%). **Smp.:** 180.7 °C – 181.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.58$  (s, 4H), 7.41 (dd,  $J = 10.1$ , 1.0 Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H) ppm;  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = -62.78$  (s, 3F) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 154.7$ , 134.0, 131.5 (2C), 129.4, 127.4, 126.9, 125.2 (2C), 124.0, 122.3, 115.1, 112.8, 92.1, 86.7, 57.2, 43.1 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3790$  (w), 3705 (w), 3119 (w), 3024 (w), 2926 (w), 2647 (w), 2513 (w), 2323 (w), 2201 (m), 2098 (w), 2001 (w), 1884 (m), 1598 (s), 1465 (s), 1409 (m), 1319 (s), 1221 (s), 1103 (s), 961 (s), 826 (s), 768 (m), 675 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 336$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 15), 335 ( $[\text{M}]^+$ , 70), 321 (21), 320 (100), 292 (14), 272 (7), 258 (3), 252 (17), 248 (22), 222 (15), 220 (3), 203 (20), 189 (4), 176 (17), 175 (18), 151 (7), 125 (4), 69 (5), 63 (18); **HRMS:**  $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 336.0665, gemessen 336.0660.



**5-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ae)**

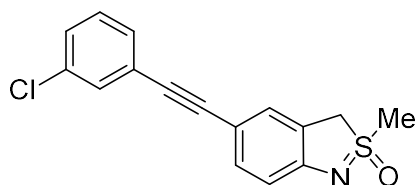
Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 4-Methoxyphenylacetylen (66 mg, 65 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten (69 mg, 0.23 mmol, 93%). **Smp.:** 155.0 °C – 156.7 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 159.1, 154.8, 132.6 (2C), 132.3, 126.7, 124.2, 115.0, 114.3 (2C), 113.5, 111.3, 88.9, 87.2, 56.3, 55.3, 42.1 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3453 (w), 2996 (w), 2921 (w), 2837 (w), 2287 (w), 2104 (w), 1894 (w), 1740 (w), 1605 (m), 1466 (m), 1208 (s), 1108 (m), 993 (s), 905 (w), 821 (s), 715 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 298 ([M+H]<sup>+</sup>, 10), 297 ([M]<sup>+</sup>, 93), 282 (15), 265 (21), 249 (13), 191 (15), 190 (17), 126 (34), 97 (11), 95 (16), 94 (14), 93 (13), 83 (15), 81 (73), 79 (49), 71 (16), 69 (17), 64 (55), 63 (100), 61 (10), 57 (28), 48 (19), 47 (96), 46 (45), 45 (57); **HRMS:** [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 298.0896, gemessen 298.0900.

**5-[(3-Methoxyphenyl)ethynyl]-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188af)**

Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Methoxyphenylacetylen (66 mg, 65 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten (67 mg, 0.23 mmol, 90%). **Smp.:** 122.6 °C – 124.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.41 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):** δ = 160.5, 156.5, 133.7, 130.4, 127.8, 125.7, 125.0, 124.4, 116.8, 115.1, 114.8, 112.7, 90.8, 87.9, 57.4, 55.6, 42.8 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3429 (w),

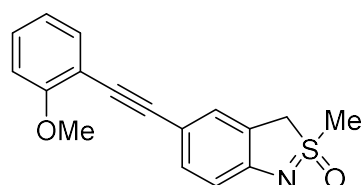
2923 (w), 2521 (w), 2204 (w), 2067 (w), 1908 (w), 1664 (w), 1601 (m), 1466 (s), 1220 (s), 1104 (s), 978 (s), 818 (m), 748 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 298 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 7), 297 ( $[\text{M}]^+$ , 34), 282 (43), 278 (62), 277 (100), 251 (33), 250 (15), 222 (20), 208 (18), 201 (55), 199 (49), 190 (20), 183 (43), 152 (37), 77 (89); **HRMS:**  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 298.0896, gemessen 298.0901.

#### 5-[(3-Chlorphenyl)ethynyl]-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ag)



Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Chlorphenylacetylen (68 mg, 62  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten (70 mg, 0.19 mmol, 75%). **Smp.:** 187.4 °C – 187.8 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 7.47 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 154.9, 134.5, 134.3, 131.6, 129.9, 129.8, 128.5, 127.2, 125.7, 122.6, 115.4, 113.4, 91.0, 86.7, 57.2, 43.0 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3831 (w), 3020 (w), 2920 (w), 2643 (w), 2309 (w), 2207 (w), 2081 (w), 1997 (w), 1943 (w), 1773 (w), 1669 (w), 1558 (m), 1472 (s), 1402 (m), 1289 (m), 1217 (s), 1090 (m), 978 (s), 820 (w), 778 (m), 678 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 302 ( $[\text{M}]^+$ , 51), 286 (100), 270 (4), 251 (6), 223 (21), 213 (15), 203 (40), 202 (27), 201 (32), 189 (15), 176 (39), 175 (25), 151 (21), 150 (22), 125 (19), 111 (19), 75 (13), 63 (25); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 324.0220, gemessen 324.0231.

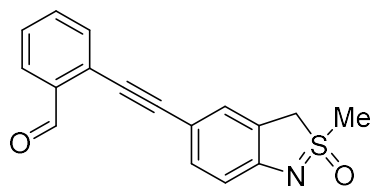
#### 5-[(2-Methoxyphenyl)ethynyl]-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ah)



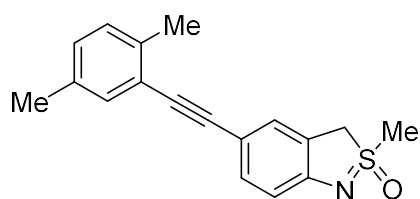
Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Methoxyphenylacetylen (66 mg, 65  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer

Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten (74 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** 57.1 °C – 59.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.42 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 160.8, 156.2, 133.7, 133.5, 130.2, 127.6, 124.9, 121.2, 114.8, 113.9, 113.5, 111.9, 94.7, 84.6, 57.5, 56.1, 42.9 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3625 (w), 2924 (w), 2521 (w), 2204 (w), 2067 (w), 1907 (w), 1726 (w), 1668 (w), 1600 (m), 1472 (s), 1221 (s), 1103 (m), 976 (s), 911 (m), 822 (m), 741 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 298 ([M+H]<sup>+</sup>, 21), 297 ([M]<sup>+</sup>, 87), 282 (75), 278 (18), 277 (31), 251 (50), 250 (39), 236 (27), 222 (28), 220 (7), 206 (15), 190 (27), 178 (22), 165 (20), 152 (22), 125 (100), 111 (19), 84 (36), 81 (58), 79 (71), 77 (12), 63 (76), 48 (22), 47 (73); **HRMS:** [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 298.0896, gemessen 298.0905.

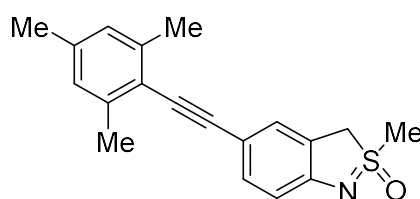
## 2-[(2-Methyl-2-oxido-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-5-yl)ethynyl]benzaldehyd (188ai)



Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Formylphenylacetylen (65 mg, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (28 mg, 0.10 mmol, 38%). **Smp.:** 168.1 °C – 171.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 10.62 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 6.98 – 6.96 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta$  = 192.7, 155.5, 136.0, 134.4, 134.3, 133.4, 128.6, 127.8, 127.7, 127.3, 122.8, 115.5, 112.9, 97.1, 83.9, 57.2, 43.1 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu$  = 3843 (w), 3347 (w), 3307 (w), 3007 (w), 2922 (w), 2662 (w), 2517 (w), 2320 (w), 2201 (m), 2097 (w), 1988 (w), 1738 (s), 1682 (s), 1592 (m), 1469 (s), 1373 (m), 1214 (s), 1091 (m), 964 (s), 811 (s), 756 (s), 675 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 295 ([M]<sup>+</sup>, 11), 280 (33), 252 (3), 219 (3), 203 (6), 177 (4), 176 (6), 151 (4), 111 (3), 97 (4), 83 (4), 78 (5), 71 (6), 64 (23), 63 (100), 57 (24), 55 (12), 51 (14), 48 (24), 47 (60), 46 (38), 45 (69); **HRMS:** [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 296.0740, gemessen 296.0744.

**5-[(2,5-Dimethylphenyl)ethynyl]-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (188aj)**

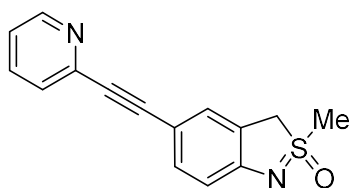
Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Ethynyl-1,4-dimethylbenzol (66 mg, 72 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (70 mg, 0.24 mmol, 94%). **Smp.:** 160.4 °C – 161.5 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 154.8, 137.5, 135.8, 134.3, 132.8, 130.0, 129.6, 127.3, 123.7, 122.9, 115.7, 114.7, 93.6, 87.5, 57.6, 43.4, 20.9, 20.4 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3452 (w), 3007 (m), 2919 (m), 2648 (w), 2318 (w), 2181 (w), 2097 (w), 1977 (w), 1888 (w), 1740 (m), 1601 (m), 1466 (s), 1388 (m), 1282 (m), 1214 (s), 979 (s), 904 (m), 810 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 296 ([*M*+*H*]<sup>+</sup>, 16), 295 ([*M*]<sup>+</sup>, 75), 280 (100), 217 (13), 216 (15), 189 (21), 140 (35), 94 (14), 77 (7), 63 (17), 57 (16); **HRMS:** [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ONS+*H*]<sup>+</sup> theoretisch 296.1104, gemessen 296.1104.

**5-(Mesitylethynyl)-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (188ak)**

Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol (72 mg, 79 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (71 mg, 0.23 mmol, 90%). **Smp.:** 164.1 °C – 165.9 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.29 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 154.1, 140.1, 137.7, 133.6, 127.9 (2C), 126.8, 122.6, 120.5, 115.2, 114.7, 97.5, 86.1, 57.6, 43.3, 21.6 (2C), 21.3 (2C) ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2979 (m), 2906 (m), 2516 (w), 2406 (w), 2302 (w), 2087 (w),

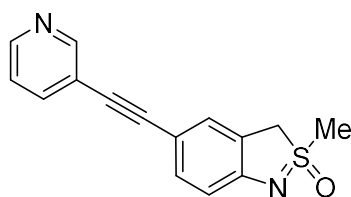
1990 (w), 1903 (w), 1742 (w), 1665 (w), 1600 (m), 1466 (s), 1382 (m), 1285 (m), 1201 (s), 1102 (m), 980 (s), 909 (w), 834 (m), 764 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 310$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 14), 309 ( $[\text{M}]^+$ , 68), 294 (100), 246 (3), 232 (4), 230 (12), 218 (7), 216 (11), 155 (25), 152 (11), 147 (35), 140 (14), 139 (14), 128 (16), 125 (26), 115 (13), 108 (12), 77 (6), 63 (28); **HRMS:**  $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 332.1080, gemessen 332.1088.

### 2-Methyl-5-(pyridin-2-ylethynyl)-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188al)



Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Ethynylpyridin (52 mg, 51  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten (68 mg, 0.25 mmol, 99%). **Smp.:** Zersetzung ab 127.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 8.59$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.65 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (dd,  $J = 7.0, 5.3$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 154.9, 150.1, 143.8, 136.2, 134.4, 127.3, 126.9, 122.5, 122.4, 115.1, 112.5, 89.9, 87.5, 57.3, 43.2$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3417$  (w), 2920 (w), 2525 (w), 2203 (m), 1908 (w), 1582 (m), 1468 (s), 1214 (s), 1104 (m), 971 (s), 822 (m), 768 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 268$  ( $[\text{M}]^+$ , 3), 126 (10), 96 (14), 95 (14), 94 (99), 87 (12), 84 (58), 83 (100), 80 (21), 79 (58), 64 (22), 63 (17), 61 (22); **HRMS:**  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 269.0743, gemessen 269.0748.

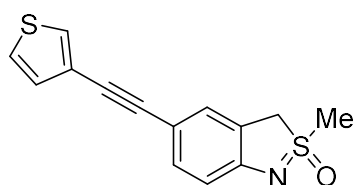
### 2-Methyl-5-(pyridin-3-ylethynyl)-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid(188am)



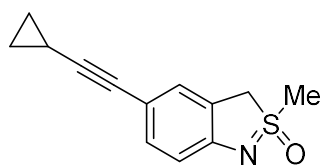
Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Ethynylpyridin (52 mg, 51  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten (58 mg, 0.22 mmol, 87%). **Smp.:** 132.5 °C – 134.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,**

**Chloroform-*d***:  $\delta$  = 8.76 – 8.66 (m, 1H), 8.51 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dt,  $J$  = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 155.5, 152.9, 149.0, 138.9, 134.7, 127.6, 123.7, 123.0, 121.5, 115.7, 113.4, 93.5, 85.0, 57.5, 43.4 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3024 (w), 2916 (w), 2640 (w), 2516 (w), 2408 (w), 2205 (m), 2080 (w), 1909 (w), 1602 (m), 1470 (s), 1397 (m), 1290 (w), 1210 (s), 1103 (s), 1022 (w), 965 (s), 808 (s), 701 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 269 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 15), 268 ( $[\text{M}]^+$ , 76), 253 (100), 222 (13), 220 (12), 207 (12), 192 (21), 181 (16), 178 (14), 151 (17), 126 (21), 93 (17), 81 (23), 63 (44); **HRMS**:  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 269.0743, gemessen 269.0747.

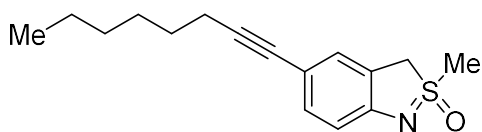
### 2-Methyl-5-(thiophen-3-ylethynyl)-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (188an)



Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Ethynylthiophen (54 mg, 49  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten (67 mg, 0.24 mmol, 98%). **Smp.**: 153.7  $^{\circ}\text{C}$  – 155.1  $^{\circ}\text{C}$ ;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 7.46 (dd,  $J$  = 3.0, 1.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 154.2, 133.7, 129.9, 128.0, 126.7, 125.4, 122.6, 122.3, 115.1, 113.6, 89.0, 83.0, 57.4, 43.2 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3100 (w), 3013 (w), 2922 (w), 2507 (w), 2312 (w), 2204 (w), 2096 (w), 1881 (w), 1741 (w), 1602 (m), 1523 (w), 1464 (s), 1383 (m), 1284 (w), 1201 (s), 1103 (s), 974 (s), 863 (w), 771 (s), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 274 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2), 273 ( $[\text{M}]^+$ , 7), 258 (5), 186 (3), 164 (6), 140 (10), 139 (20), 132 (9), 126 (9), 121 (2), 113 (11), 93 (16), 81 (20), 75 (17), 74 (13), 63 (100), 57 (13), 51 (15); **HRMS**:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}_2+\text{H}]^+$  theoretisch 274.0355, gemessen 274.0355.

**5-(Cyclopropylethynyl)-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ao)**

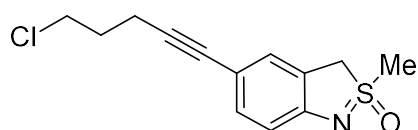
Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Cyclopropylacetylen (33 mg, 42 µL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (55 mg, 0.24 mmol, 94%). **Smp.:** 136.2 °C – 140.0 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.42 (tt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.88 – 0.77 (m, 2H), 0.79 – 0.71 (m, 2H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-d):** δ = 153.9, 134.1, 127.1, 122.3, 115.2, 114.7, 91.7, 75.7, 57.4, 43.0, 8.2 (2C), –0.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3092 (w), 3011 (m), 2912 (w), 2643 (w), 2505 (w), 2320 (w), 2230 (w), 2176 (w), 2066 (w), 1996 (w), 1942 (w), 1878 (w), 1814 (w), 1729 (w), 1664 (w), 1606 (m), 1554 (w), 1520 (w), 1468 (s), 1424 (m), 1383 (m), 1325 (w), 1284 (m), 1204 (s), 1116 (m), 1095 (m), 1053 (w), 1026 (w), 974 (s), 902 (m), 873 (m), 818 (s), 768 (m), 714 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 232 ([M+H]<sup>+</sup>, 27), 231 ([M]<sup>+</sup>, 100), 216 (94), 188 (10), 166 (11), 154 (13), 140 (19), 127 (18), 115 (28), 113 (13), 89 (10), 74 (17), 63 (36), 57 (21), 55 (17); **HRMS:** [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ONS+H]<sup>+</sup> theoretisch 232.0791, gemessen 232.0790.

**2-Methyl-5-(oct-1-in-1-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ap)**

Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 1-Octin (59 mg, 79 µL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten (70 mg, 0.24 mmol, 94%). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.56 (tt, *J* = 14.6, 7.1 Hz, 2H), 1.41 (ddd, *J* = 13.2, 9.4, 7.1 Hz, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-d):** δ = 153.8, 133.8, 127.0, 122.3, 115.0, 114.9, 88.7, 80.4, 57.3, 42.9, 31.2, 28.6, 28.4, 22.3, 19.1, 13.8 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2926 (s),

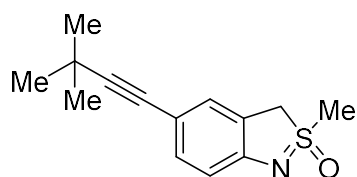
2861 (m), 2311 (w), 2096 (w), 1739 (m), 1605 (m), 1464 (s), 1385 (m), 1207 (s), 1110 (m), 974 (s), 818 (m), 723 (m), 671 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 276$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 17), 275 ( $[\text{M}]^+$ , 61), 260 (100), 203 (4), 156 (4), 140 (5), 115 (7); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ONS}+\text{H}]^+$  theoretisch 276.1417, gemessen 276.1415.

#### 5-(5-Chlorpent-1-in-1-yl)-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188aq)



Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 5-Chlor-1-pentin (51 mg, 53  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl erhalten (53 mg, 0.20 mmol, 79%).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.26 - 7.19$  (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.69 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.57 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.02 (p,  $J = 6.6$  Hz, 2H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 153.7$ , 133.6, 126.8, 122.2, 114.9, 114.1, 86.3, 81.5, 57.4, 43.9, 43.1, 31.6, 17.0 ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3853$  (w), 3612 (w), 3460 (w), 3336 (w), 2932 (m), 2660 (w), 2305 (w), 2088 (w), 1989 (w), 1910 (w), 1739 (s), 1663 (w), 1600 (m), 1465 (m), 1368 (m), 1218 (s), 1115 (m), 976 (s), 907 (m), 829 (m), 724 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 267$  ( $[\text{M}]^+$ , 6), 252 (10), 204 (3), 190 (8), 166 (8), 154 (13), 153 (9), 141 (14), 128 (18), 113 (14), 101 (8), 77 (53), 63 (100); **HRMS:**  $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 268.0557, gemessen 268.0562.

#### 5-(3,3-Dimethylbut-1-in-1-yl)-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188at)

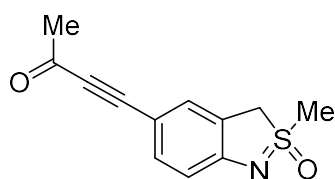


Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3,3-Dimethyl-1-butin (41 mg, 62  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als rotes Öl erhalten (46 mg, 0.18 mmol, 74%).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.25 - 7.20$  (m, 2H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 4.46 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.28 (s,



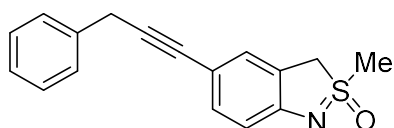
9H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 153.7, 133.8, 127.1, 122.3, 115.0, 114.8, 96.9, 78.8, 57.3, 42.9, 30.9, 27.7 (3C) ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3834 (w), 3618 (w), 3458 (w), 3325 (w), 2961 (m), 2705 (w), 2470 (w), 2233 (w), 2048 (w), 1985 (w), 1739 (s), 1663 (w), 1598 (m), 1464 (m), 1365 (s), 1217 (s), 1040 (w), 969 (m), 911 (m), 821 (w), 728 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 248 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 14), 247 ( $[\text{M}]^+$ , 72), 234 (6), 233 (19), 232 (86), 217 (18), 216 (21), 209 (29), 202 (8), 201 (15), 200 (10), 196 (6), 195 (11), 194 (100), 187 (7), 186 (20), 184 (8), 180 (6), 179 (32), 169 (11), 168 (15), 163 (21), 157 (12), 156 (13), 154 (13), 151 (23), 148 (32), 143 (18), 142 (16), 141 (18), 129 (12), 128 (21), 127 (15), 116 (11), 115 (23), 103 (19), 91 (16), 81 (10), 79 (16), 77 (21), 76 (21), 65 (18), 64 (17), 63 (41), 57 (39), 56 (11), 55 (10), 51 (12), 47 (16); HRMS:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 248.1104, gemessen 248.1104.

#### 4-(2-Methyl-2-oxido-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-5-yl)but-3-in-2-on (188au)

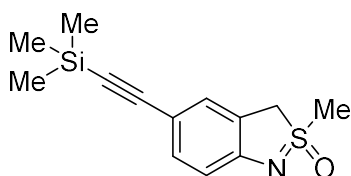


Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Butin-2-on (34 mg, 39  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1, 2:3) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (12 mg, 0.051 mmol, 20%). **Smp.:** 166.7 °C – 167.2 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 7.45 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 184.9, 157.1, 136.5, 129.0, 123.0, 115.6, 109.9, 92.5, 88.7, 57.2, 43.6, 33.0 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3295 (w), 3018 (w), 2925 (w), 2582 (w), 2415 (w), 2181 (s), 1740 (w), 1656 (s), 1599 (s), 1466 (s), 1372 (m), 1292 (m), 1221 (s), 1109 (s), 952 (s), 820 (s), 775 (m), 716 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 234 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 233 ( $[\text{M}]^+$ , 50), 220 (13), 218 (100), 203 (13), 175 (30), 170 (12), 154 (12), 127 (13), 115 (11), 102 (13), 101 (19), 100 (15), 89 (10), 78 (16), 77 (32), 76 (22), 75 (35), 74 (26), 63 (59), 62 (11), 51 (31), 50 (23); HRMS:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 234.0583, gemessen 234.0578.

**2-Methyl-5-(3-phenylprop-1-yn-1-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188av)**

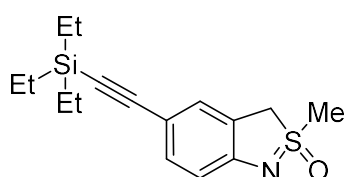
Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Phenyl-1-propin (58 mg, 62 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (50 mg, 0.18 mmol, 71%). **Smp.:** 153.9 °C – 155.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.36 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-d):** δ = 153.7, 137.1, 133.7, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 126.9, 126.7, 122.2, 115.0, 114.3, 85.9, 82.7, 57.5, 43.2, 25.9 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3002 (w), 2914 (w), 2311 (w), 2086 (w), 1919 (w), 1741 (w), 1600 (m), 1462 (s), 1408 (M), 1286 (m), 1211 (s), 1096 (m), 987 (s), 902 (m), 813 (m), 725 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 282 ([M+H]<sup>+</sup>, 7), 281 ([M]<sup>+</sup>, 36), 266 (36), 190 (13), 189 (18), 178 (11), 165 (16), 139 (14), 115 (66), 113 (11), 105 (14), 103 (11), 102 (20), 97 (13), 95 (13), 94 (13), 91 (43), 89 (29), 88 (11), 87 (10), 78 (18), 77 (40), 76 (15), 75 (12), 65 (20), 64 (22), 63 (100), 62 (12), 57 (10), 52 (15), 51 (57), 50 (21), 48 (31), 47 (43), 46 (30), 45 (50); **HRMS:** [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NOS+Na]<sup>+</sup> theoretisch 304.0767, gemessen 304.0765.

**2-Methyl-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188aw)**

Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Trimethylsilylacetylen (49 mg, 71 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (63 mg, 0.24 mmol, 95%). **Smp.:** 173.5 °C – 175.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.37 – 7.28 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 0.21 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-d):** δ = 154.8, 134.5, 127.5, 122.3, 115.1, 113.8, 105.5, 92.4, 57.2, 42.9, - 0.3 (3C) ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3009 (w), 2963 (w), 2929 (w), 2636 (w), 2535 (w), 2319 (w),

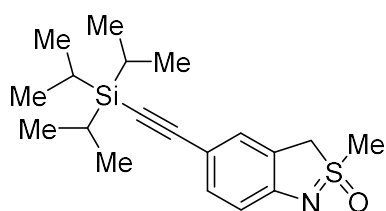
2144 (m), 2003 (w), 1951 (w), 1894 (w), 1602 (m), 1554 (w), 1462 (s), 1418 (w), 1323 (w), 1286 (m), 1215 (s), 1136 (m), 985 (s), 928 (m), 836 (s), 756 (s), 699 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 264$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 13), 263 ( $[\text{M}]^+$ , 56), 248 (100), 233 (10), 205 (22), 170 (16), 116 (22), 115 (13), 108 (13), 97 (13), 81 (11), 75 (14), 73 (31), 63 (17); **HRMS:**  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSSi}+\text{H}]^+$  theoretisch 264.0873, gemessen 264.0866.

### 2-Methyl-5-[(triethylsilyl)ethynyl]-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ax)



Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Triethylsilylacetylen (71 mg, 90  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als rötlicher Feststoff erhalten (65 mg, 0.21 mmol, 85%). **Smp.:** 98.8 °C – 101.4 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.39 - 7.28$  (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.02 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.65 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 154.2, 134.2, 127.3, 122.1, 114.8, 113.8, 106.6, 89.7, 57.2, 43.1, 7.6$  (3C), 4.5 (3C) ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3445$  (w), 2949 (m), 2533 (w), 2297 (w), 2142 (m), 1906 (w), 1739 (w), 1663 (w), 1602 (m), 1464 (s), 1220 (s), 977 (s), 810 (m), 720 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 306$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 26), 305 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 291 (21), 290 (86), 276 (18), 248 (12), 222 (1), 205 (12), 151 (3), 115 (1), 77 (1), 75 (4), 63 (2); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ONSi}+\text{H}]^+$  theoretisch 306.1343, gemessen 306.1343.

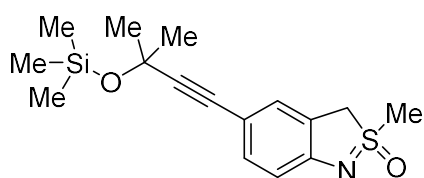
### 2-Methyl-5-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ay)



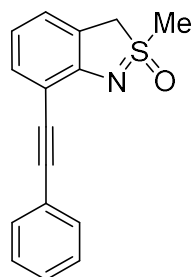
Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit (Triisopropylsilyl)acetylen (91 mg, 0.11 mL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als rötliches Öl erhalten (70 mg, 0.20 mmol, 80%).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,**

**Chloroform-*d***:  $\delta$  = 7.36 – 7.31 (m, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.41 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.10 (s, 21H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 154.5, 134.5, 127.6, 122.3, 115.0, 114.2, 107.4, 88.6, 57.1, 42.9, 18.4 (6C), 11.0 (3C) ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3778 (w), 2937 (s), 2651 (w), 2293 (w), 2136 (m), 1990 (w), 1901 (w), 1743 (w), 1604 (w), 1463 (s), 1220 (s), 1104 (m), 979 (s), 893 (m), 808 (m), 670 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 348 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 27), 347 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 305 (22), 304 (84), 276 (12), 262 (36), 256 (5), 247 (11), 234 (16), 157 (2), 63 (1); **HRMS**:  $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ONSiS}+\text{H}]^+$  theoretisch 348.1812, gemessen 348.1816.

**2-Methyl-5-{3-methyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]but-1-in-1-yl}-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (188az)**

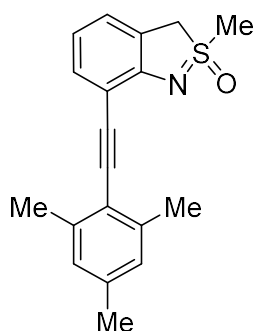


Entsprechend AAV10 wurde 5-Iod-2-methyl-3*H*-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115e**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 3-Methyl-3-trimethylsiloxy-1-butin (78 mg, 97  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (57 mg, 0.20 mmol, 81%). **Smp.**: 142.8 °C – 144.3 °C;  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 0.21 (s, 9H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*)**:  $\delta$  = 154.5, 134.0, 127.0, 122.5, 115.3, 113.8, 93.0, 83.1, 67.0, 57.3, 43.0, 33.0 (2C), 1.6 (3C) ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu$  = 3030 (w), 2977 (w), 2897 (m), 2525 (w), 2215 (w), 2162 (w), 2065 (w), 2015 (w), 1983 (w), 1662 (w), 1605 (m), 1554 (w), 1470 (s), 1427 (w), 1361 (w), 1290 (m), 1212 (s), 1154 (s), 1107 (m), 1025 (s), 990 (s), 904 (m), 828 (s), 753 (s), 690 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z$  = 322 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 25), 321 ( $[\text{M}]^+$ , 92), 306 (100), 291 (28), 248 (8), 232 (9), 220 (1), 77 (2), 73 (23), 63 (2); **HRMS**:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NSiS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 344.1111, gemessen 344.1104.

**2-Methyl-7-(phenylethynyl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ba)**

Entsprechend AAV10 wurde 7-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115m**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylacetylen (51 mg, 55 µL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (57 mg, 0.21 mmol, 86%).

**Smp.:** 109.3 °C – 111.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.7, 0.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.12 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 155.9, 133.6, 132.1 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 123.9, 122.7, 119.0, 109.8, 92.6, 87.3, 57.7, 42.9 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3442 (w), 3001 (w), 2920 (w), 2637 (w), 2317 (w), 2205 (w), 2092 (w), 1903 (w), 1726 (w), 1586 (w), 1488 (w), 1414 (s), 1319 (w), 1211 (s), 1068 (m), 959 (s), 753 (s), 693 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 268 ([M+H]<sup>+</sup>, 12), 267 ([M]<sup>+</sup>, 60), 253 (17), 252 (100), 251 (5), 224 (5), 223 (18), 203 (20), 202 (9), 201 (6), 191 (9), 190 (11), 180 (6), 177 (11), 176 (19), 165 (6), 151 (11), 150 (12), 134 (5), 126 (15), 111 (8), 105 (15), 98 (6), 88 (8), 87 (6), 77 (16), 75 (8), 63 (42), 52 (5), 51 (14), 50 (6), 48 (5); **HRMS:** [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NOS+Na]<sup>+</sup> theoretisch 290.0610, gemessen 290.0609.

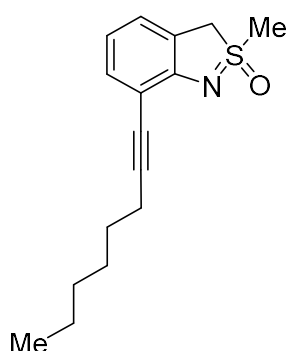
**7-(Mesitylethynyl)-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188bk)**

Entsprechend AAV10 wurde 7-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115m**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol (72 mg, 79 µL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten (71 mg, 0.23 mmol, 92%). **Smp.:** 173.4 °C – 174.2 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,**

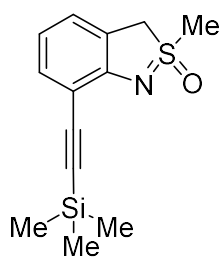
**Chloroform-*d*):** δ = 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.28 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 155.8, 140.5 (2C), 137.8, 133.0, 127.8 (2C), 123.5, 122.8, 120.7, 118.9, 110.6, 94.8, 90.7, 57.7, 42.8, 21.1, 20.9 (2C) ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2920 (w), 2305 (w), 2104 (w), 1920 (w), 1705 (w), 1582 (w), 1476 (w),

1410 (s), 1311 (w), 1208 (s), 1009 (m), 958 (s), 851 (m), 773 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 310$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20), 309 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 294 (44), 276 (4), 247 (17), 246 (92), 245 (13), 244 (16), 231 (16), 230 (9), 152 (3), 91 (2), 63 (4); **HRMS:**  $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 332.1080, gemessen 332.1079.

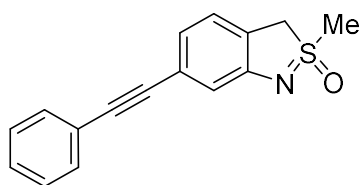
## 2-Methyl-7-(oct-1-in-1-yl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188bp)



Entsprechend AAV10 wurde 7-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115m**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 1-Octin (59 mg, 79  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als rotes Öl erhalten (54 mg, 0.19 mmol, 78%).  **$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 7.25$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.68 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.45 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.60 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.44 (dt,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 4H), 0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):**  $\delta = 155.0, 133.6, 122.8, 122.1, 118.7, 110.6, 93.9, 78.0, 57.9, 43.1, 31.4, 28.9, 28.8, 22.6, 20.0, 14.1$  ppm; **FTIR (kapillar):**  $\nu = 3235$  (w), 2926 (m), 2216 (w), 1915 (w), 1589 (w), 1415 (s), 1319 (w), 1251 (s), 1059 (w), 976 (s), 756 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z = 276$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 23), 275 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 262 (6), 261 (15), 260 (84), 245 (5), 213 (6), 212 (30), 210 (6), 204 (5), 197 (9), 196 (6), 190 (7), 189 (7), 186 (5), 184 (12), 183 (28), 182 (16), 174 (7), 172 (8), 170 (11), 169 (8), 168 (11), 164 (6), 162 (6), 156 (11), 155 (5), 154 (10), 151 (5), 148 (6), 144 (13), 143 (17), 142 (20), 141 (6), 140 (16), 135 (7), 130 (10), 129 (6), 128 (19), 127 (14), 123 (18), 117 (5), 116 (8), 115 (15), 114 (7), 104 (8), 103 (24), 102 (7), 96 (7), 91 (9), 90 (7), 81 (7), 77 (13), 76 (25), 75 (10), 65 (5), 63 (28), 52 (13), 51 (14); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 298.1236, gemessen 298.1235.

**2-Methyl-7-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188bv)**

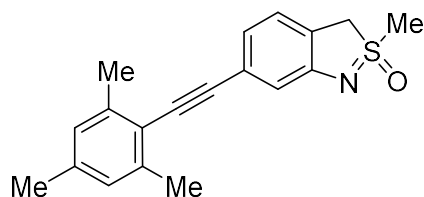
Entsprechend AAV10 wurde 7-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115m**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Trimethylsilylacetylen (49 mg, 71 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (55 mg, 0.21 mmol, 82%). **Smp.:** 156.8 °C – 157.6 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 0.23 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-d):** δ = 156.0, 134.2, 124.1, 122.8, 118.8, 109.5, 103.0, 97.5, 57.5, 42.8, –0.2 (3C) ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2913 (w), 2635 (w), 2320 (w), 2143 (w), 1733 (w), 1583 (w), 1412 (m), 1313 (w), 1217 (s), 1100 (w), 1014 (m), 962 (m), 837 (s), 747 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 264 ([M+H]<sup>+</sup>, 10), 263 ([M]<sup>+</sup>, 44), 250 (9), 249 (19), 248 (100), 233 (9), 184 (9), 174 (8), 170 (5), 116 (11), 115 (5), 75 (14), 73 (10), 63 (7); **HRMS:** [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NOSSi+Na]<sup>+</sup> theoretisch 286.0692, gemessen 286.0693.

**2-Methyl-6-(phenylethynyl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ca)**

Entsprechend AAV10 wurde 6-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115s**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylacetylen (51 mg, 55 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als roter Feststoff erhalten (53 mg, 0.18 mmol, 72%). **Smp.:** 124.8 °C – 127.3 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-d):** δ = 153.9, 131.8 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 124.8, 123.6, 123.3, 122.9, 122.4, 117.8, 89.6, 89.5, 57.7, 43.2 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3361 (w), 3017 (w), 2917 (w), 2644 (w), 2321 (w), 2095 (w), 1898 (w), 1735 (w), 1661 (w), 1598 (m), 1469 (m), 1408 (m), 1310 (m), 1201 (s), 1103 (m), 996 (s), 905 (m), 875 (m), 804 (m), 751 (s), 687 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 268 ([M+H]<sup>+</sup>, 6), 267 ([M]<sup>+</sup>, 24), 252 (32), 176 (13),

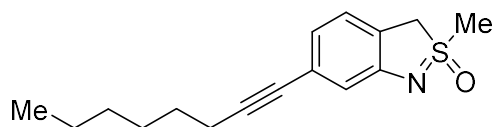
152 (14), 126 (49), 110 (16), 95 (18), 94 (23), 81 (45), 79 (37), 78 (18), 77 (78), 76 (14), 75 (12), 74 (11), 64 (47), 63 (69), 62 (14), 52 (10), 51 (50), 50 (14), 48 (30), 47 (100), 46 (50), 45 (88); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 290.0610, gemessen 290.0612.

### 6-(Mesitylethynyl)-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ck)



Entsprechend AAV10 wurde 6-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115s**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol (72 mg, 79 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (63 mg, 0.20 mmol, 81%). **Smp.:** 156.8 °C – 157.3 °C; **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.29 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, Chloroform-d):** δ = 154.0, 140.3 (2C), 138.0, 127.7 (2C), 125.6, 123.6, 122.5, 122.0, 120.0, 117.7, 97.2, 87.6, 57.7, 43.3, 21.5, 21.1 (2C) ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3008 (w), 2919 (m), 2855 (w), 2201 (w), 2078 (w), 1909 (w), 1707 (w), 1595 (m), 1463 (m), 1412 (m), 1313 (w), 1201 (s), 1096 (m), 1002 (s), 911 (w), 856 (m), 785 (m), 706 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 310 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 4), 309 ( $[\text{M}]^+$ , 25), 295 (13), 294 (81), 202 (11), 189 (10), 147 (12), 128 (22), 115 (10), 77 (13), 64 (28), 63 (100), 51 (24), 48 (27), 47 (57), 46 (54), 45 (69); **HRMS:**  $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 332.1080, gemessen 332.1072.

### 2-Methyl-6-(oct-1-in-1-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188cp)

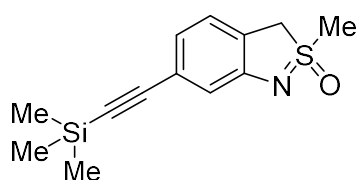


Entsprechend AAV10 wurde 6-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115s**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 1-Octin (59 mg, 79 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (49 mg, 0.18 mmol, 71%). **Smp.:** 112.1 °C – 113.4 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.08 (d,



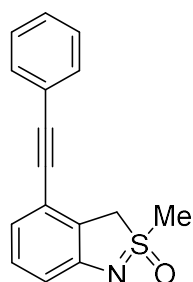
$J = 7.7$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (dd,  $J = 7.7$ , 1.3 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 2H), 1.46 – 1.41 (m, 2H), 1.34 – 1.28 (m, 4H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 153.8$ , 125.7, 123.4, 122.8, 121.5, 117.9, 90.7, 80.7, 57.7, 43.2, 31.5, 28.8, 28.7, 22.7, 19.6, 14.2 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 2922$  (s), 1894 (w), 1752 (w), 1596 (m), 1200 (s), 987 (s), 855 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 276$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 10), 275 ( $[\text{M}]^+$ , 51), 261 (19), 260 (100), 189 (13), 141 (12), 128 (10), 115 (14); **HRMS**:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 276.1417, gemessen 276.1417.

### 2-Methyl-6-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188cw)



Entsprechend AAV10 wurde 6-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115s**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Trimethylsilylacetylen (49 mg, 71  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (45 mg, 0.17 mmol, 68%). **Smp.**: 116.2 °C – 118.1 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 7.10$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (dd,  $J = 7.7$ , 1.4 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 0.23 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 153.9$ , 124.6, 123.5, 123.3, 122.7, 118.1, 105.1, 94.3, 57.6, 43.2, 0.1 (3C) ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3384$  (w), 2957 (m), 2631 (w), 2149 (w), 1942 (w), 1737 (w), 1573 (m), 1423 (m), 1213 (s), 991 (s), 836 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 264$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2), 263 ( $[\text{M}]^+$ , 8), 248 (12), 174 (13), 173 (11), 130 (10), 116 (17), 115 (11), 77 (10), 75 (100), 73 (20), 63 (25), 59 (34), 53 (12), 45 (17); **HRMS**:  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSSi}+\text{Na}]^+$  theoretisch 286.0692, gemessen 286.0691.

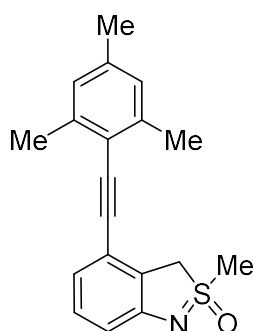
### 2-Methyl-4-(phenylethynyl)-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (188ba)



Entsprechend AAV10 wurde 4-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115r**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Phenylacetylen (51 mg, 55  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als bräunlicher Feststoff erhalten (67 mg, 0.23 mmol, 91%). **Smp.**: 56.1 °C –

58.2 °C;  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.19 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 4.68 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 153.6, 131.7 (2C), 130.0, 128.8, 128.6 (2C), 124.6, 122.8, 122.4, 119.2, 115.3, 93.1, 87.1, 58.2, 43.4 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3431 (w), 3018 (w), 2332 (w), 2096 (w), 1919 (w), 1737 (w), 1574 (m), 1488 (w), 1422 (m), 1378 (m), 1316 (w), 1257 (m), 1200 (s), 1083 (w), 987 (s), 927 (w), 873 (w), 762 (s), 685 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 268 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 33), 267 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 253 (15), 252 (87), 235 (12), 205 (15), 204 (67), 203 (37), 202 (12), 201 (10), 191 (10), 190 (21), 189 (14), 178 (16), 177 (42), 176 (44), 175 (10), 165 (13), 152 (18), 151 (20), 150 (15), 139 (11), 127 (14), 126 (42), 111 (13), 94 (23), 88 (11), 81 (18), 79 (20), 77 (27), 76 (11), 75 (13), 64 (21), 63 (63), 51 (19), 48 (15), 47 (41), 46 (25); HRMS:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 290.0610, gemessen 290.0609.

#### 4-(Mesitylethynyl)-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (188bk)

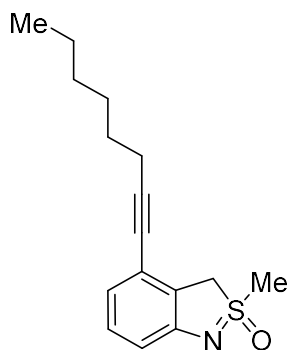


Entsprechend AAV10 wurde 4-Iod-2-methyl-3H-2 $\lambda^4$ -benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115r**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol (72 mg, 79  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als roter Feststoff erhalten (72 mg, 0.23 mmol, 93%). Smp.: 167.1 °C – 168.5 °C;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 7.20 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.64 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.31 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 153.7, 140.1 (2C), 138.5, 130.0, 127.9 (2C), 124.0, 122.3, 120.0, 119.6, 114.9, 94.9, 91.1, 58.4, 43.5, 21.5, 21.3 (2C) ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 2968 (m), 2911 (m), 2855 (w), 2324 (w), 2077 (w), 1910 (w), 1731 (w), 1575 (m), 1470 (w), 1425 (m), 1306 (w), 1212 (s), 1101 (w), 1056 (w), 988 (s), 884 (w), 849 (m), 764 (s), 688 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 310 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 22), 309 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 294 (37), 247 (12), 246 (54), 245 (31), 244 (24), 232 (26), 231 (68), 230 (43), 219 (11), 217 (15), 216 (23), 215 (14), 204 (12), 203 (20), 202 (23), 190 (10), 189 (18), 165 (14), 152 (17), 147 (32), 141 (13), 139 (10), 138 (21), 128 (29), 127 (11), 115 (28), 102 (13),

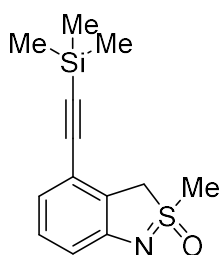
101 (14), 91 (16), 77 (15), 65 (11), 64 (11), 63 (60), 51 (16), 47 (18), 46 (12); **HRMS:**  $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 332.1080, gemessen 332.1074.

### 2-Methyl-4-(oct-1-in-1-yl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188bp)



Entsprechend AAV10 wurde 4-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115r**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 1-Octin (59 mg, 79 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 2:1, 1:1) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten (63 mg, 0.23 mmol, 92%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, Chloroform-d):** δ = 153.3, 129.7, 124.4, 122.2, 119.9, 114.4, 94.5, 78.5, 58.1, 43.2, 31.3, 28.7, 28.6, 22.6, 19.5, 14.1 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 2923 (s), 2345 (m), 2099 (w), 1886 (w), 1578 (m), 1426 (m), 1219 (s), 983 (s), 773 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV):** *m/z* = 276 ([M+H]<sup>+</sup>, 24), 275 ([M]<sup>+</sup>, 100), 218 (23), 212 (22), 204 (18), 192 (16), 190 (37), 189 (10), 170 (22), 168 (12), 167 (10), 166 (31), 156 (19), 154 (16), 144 (27), 143 (13), 142 (27), 141 (14), 140 (21), 130 (12), 129 (12), 128 (21), 127 (15), 116 (13), 115 (41), 114 (13), 81 (18), 69 (13), 63 (15), 55 (26); **HRMS:**  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 276.1417, gemessen 276.1414.

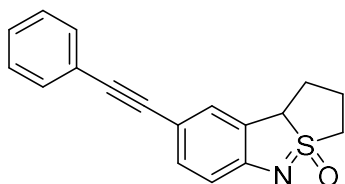
### 2-Methyl-4-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (188bw)



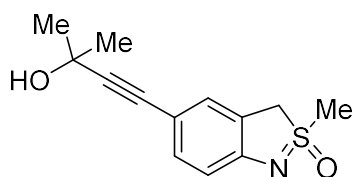
Entsprechend AAV10 wurde 4-Iod-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115r**, 73 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Trimethylsilylacetylen (49 mg, 71 μL, 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (60 mg, 0.23 mmol, 91%). **Smp.:** 140.1 °C – 140.9 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.56 (d,

$J = 17.8$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 0.25 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 153.5$ , 129.9, 125.0, 122.5, 119.1, 115.5, 102.8, 98.5, 58.1, 43.4, 0.1 (3C) ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 3782$  (w), 3660 (w), 2930 (m), 2641 (m), 2155 (m), 2017 (m), 1753 (w), 1586 (m), 1429 (m), 1226 (s), 992 (s), 841 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 264$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 12), 263 ( $[\text{M}]^+$ , 56), 250 (11), 249 (21), 248 (100), 75 (15); **HRMS**:  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSSi}+\text{Na}]^+$  theoretisch 286.0692, gemessen 286.0691.

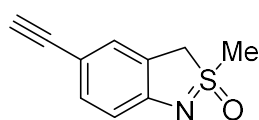
### 8-(Phenylethynyl)-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-4-oxid (192)



In Analogie zu AAV10 wurde 8-Iod-1,2,3,9b-tetrahydrobenzo[*c*]thieno[2,1-*e*]isothiazol-4-oxid (**147e**, 80 mg, 0.25 mmol) mit Phenylacetylen (51 mg, 55  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (69 mg, 0.24 mmol, 94%). **Smp.:** 68.8 °C – 69.4 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 7.48$  (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 4H), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.62 (ddt,  $J = 13.1, 6.3, 1.8$  Hz, 1H), 3.45 (td,  $J = 12.7, 5.9$  Hz, 1H), 2.67 (tdd,  $J = 14.1, 7.8, 3.4$  Hz, 1H), 2.38 – 2.16 (m, 2H), 1.87 (tdd,  $J = 13.2, 10.1, 6.3$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 155.5$ , 133.8, 131.4 (2C), 128.6, 128.4 (2C), 128.0, 126.8, 123.7, 114.7, 113.4, 89.7, 87.9, 64.0, 54.7, 33.1, 22.3 ppm; **FTIR (kapillar)**:  $\nu = 2938$  (w), 2328 (w), 2205 (w), 2097 (w), 1987 (w), 1919 (w), 1738 (w), 1596 (m), 1462 (s), 1219 (s), 1122 (m), 1020 (m), 960 (s), 902 (m), 821 (m), 753 (s), 692 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV)**:  $m/z = 294$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 14), 293 ( $[\text{M}]^+$ , 72), 236 (15), 230 (18), 218 (16), 217 (100), 189 (14); **HRMS**:  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 294.0947 gemessen 294.0955.

**5-(3-Hydroxy-3-methylbut-1-in-1-yl)-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (190)**

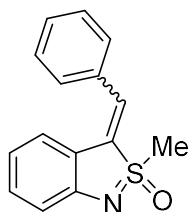
Nach AAV11 wurde 2-Methyl-5-{3-methyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]but-1-in-1-yl}-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazole 2-oxide (**188az**, 0.16 g, 0.50 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 1:2, 1:3) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten (0.12 g, 0.50 mmol, 99%). **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 7.24 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.43 (s, 6H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 154.5, 132.2, 126.7, 124.1, 113.3, 111.4, 93.6, 81.0, 63.6, 56.4, 42.0, 31.8 (2C) ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3366 (m), 2978 (m), 2926 (w), 2218 (w), 2087 (w), 1908 (w), 1700 (m), 1605 (m), 1466 (m), 1374 (m), 1218 (s), 975 (s), 823 (w), 720 (w) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 250 ([M+H]<sup>+</sup>, 7), 249 ([M]<sup>+</sup>, 21), 234 (24), 219 (12), 174 (10), 173 (10), 172 (11), 160 (14), 159 (12), 158 (10), 156 (16), 154 (10), 144 (28), 143 (26), 142 (16), 130 (12), 129 (18), 128 (17), 127 (10), 117 (11), 116 (18), 115 (35), 104 (10), 103 (10), 102 (16), 101 (16), 91 (14), 89 (13), 77 (33), 76 (14), 75 (19), 65 (17), 64 (14), 63 (100), 59 (21), 55 (12), 53 (11), 52 (13), 51 (48), 50 (17), 48 (22), 47 (24), 46 (16); **HRMS**: [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 250.0896, gemessen 250.0894.

**5-Ethynyl-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (191)**

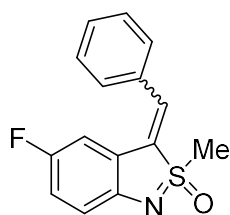
Nach AAV11 wurde 2-Methyl-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**188aw**, 0.13 g, 0.50 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:3, 7:3) wurde die Titelverbindung als bräunlicher Feststoff erhalten (95 mg, 0.50 mmol, 99%). **Smp.**: 155.4 °C – 156.1 °C; **<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.98 (s, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 154.6, 134.4, 127.4, 122.3, 115.0, 112.5, 83.9, 75.7, 57.3, 43.2 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3256 (m), 2997 (w), 2920 (m), 2298 (w), 2092 (w), 1903 (w), 1703 (w), 1603 (w), 1461 (m), 1385 (m), 1290 (m), 1197 (s), 971 (s), 825 (m), 759 (w), 695 (m) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 192 ([M+H]<sup>+</sup>, 10), 191 ([M]<sup>+</sup>, 54), 177 (11), 176 (100), 148 (12), 143 (16), 121 (15), 104 (24), 102 (18), 101 (20),

77 (14), 75 (20), 63 (20), 51 (26), 50 (13); **HRMS**:  $[C_{10}H_9NOS+H]^+$  theoretisch 192.0478, gemessen 192.0476.

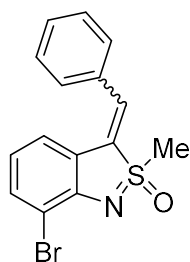
**(E/Z)-3-Benzyliden-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207a)**



Entsprechend AAV12 Methode A wurde 2-Methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115a**, 168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Benzaldehyd (127 mg, 1.20 mmol, 122 μL, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 3:1) wurden die beiden Isomere (**E**)-**207a** (105 mg, 0.411 mmol, 41%) und (**Z**)-**207a** (102 mg, 0.399 mmol, 40%) jeweils als rotes Öl erhalten. (**E**)-**207a**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*): δ = 155.6, 141.8, 133.1, 133.0, 133.0, 130.4, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 123.2, 120.2, 119.0, 116.5, 44.0 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3413 (w), 3013 (w), 2922 (w), 2326 (w), 2084 (w), 1926 (w), 1590 (m), 1440 (m), 1208 (s), 972 (s), 843 (w), 735 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 256 ([M+H]<sup>+</sup>, 4), 255 ([M]<sup>+</sup>, 27), 209 (10), 208 (100), 192 (10), 191 (18), 190 (17), 180 (23), 166 (10), 165 (62), 164 (15), 163 (12), 153 (10), 152 (20), 139 (12), 130 (21); **HRMS**:  $[C_{15}H_{13}NOS+H]^+$  theoretisch 256.0791, gemessen 256.0788; (**Z**)-**207a**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.96 – 7.84 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*): δ = 154.2, 140.4, 132.9, 131.9, 131.7, 130.6 (2C), 130.5, 129.2 (2C), 123.2, 120.2, 119.0, 115.6, 40.5 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3023 (w), 2919 (w), 2319 (w), 2085 (w), 1919 (w), 1706 (w), 1591 (m), 1448 (m), 1299 (m), 1207 (s), 968 (s), 745 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 256 ([M+H]<sup>+</sup>, 2), 255 ([M]<sup>+</sup>, 11), 208 (46), 190 (10), 180 (14), 165 (35), 152 (15), 130 (15), 104 (43), 104 (13), 102 (13); **HRMS**:  $[C_{15}H_{13}NOS+H]^+$  theoretisch 256.0791, gemessen 256.0787.

**(E/Z)-3-Benzyliden-5-fluor-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207b)**

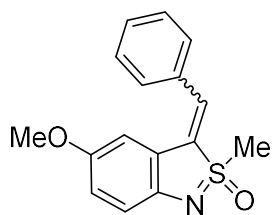
Entsprechend AAV12 Methode B wurde 5-Fluor-2-Methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115b**, 185 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Benzaldehyde (127 mg, 1.20 mmol, 122 μL, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 3:1) wurden die beiden Isomere (**E**)-**207b** (158 mg, 0.578 mmol, 58%) und (**Z**)-**207b** (113 mg, 0.413 mmol, 41%) jeweils als rotes Öl erhalten. (**E**)-**207b**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.21 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (564 MHz, Chloroform-*d*): δ = -124.19 (td, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1F) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 155.6, 152.1, 141.9, 134.3, 132.5, 130.6, 129.2 (2C), 128.8 (2C), 120.7, 119.6, 116.8, 109.7, 44.1 ppm; FTIR (kapillar): ν = 3072 (m), 3014 (w), 2918 (w), 2854 (w), 2324 (w), 2101 (w), 1914 (w), 1723 (w), 1615 (w), 1575 (w), 1453 (s), 1255 (m), 1184 (s), 1079 (s), 983 (s), 842 (m), 761 (m), 697 (s) cm<sup>-1</sup>; EI (MS, 70 eV): *m/z* = 274 ([M+H]<sup>+</sup>, 18), 273 ([M]<sup>+</sup>, 100), 227 (12), 226 (73), 198 (11), 183 (27), 148 (9), 105 (14), 77 (11), 63 (6); HRMS: [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ONFS]<sup>+</sup> theoretisch: 273.0618, gemessen: 273.0619; (**Z**)-**207b**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (564 MHz, Chloroform-*d*): δ = -124.74 (td, *J* = 8.5, 4.6 Hz, 1F) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 156.5, 150.5, 140.4, 133.1, 132.7, 130.9, 130.9 (2C), 129.4 (2C), 124.1, 118.5, 116.2, 107.0, 40.8 ppm; FTIR (kapillar): ν = 3382 (w), 2990 (w), 1903 (w), 2328 (w), 2096 (w), 1994 (w), 1916 (w), 1856 (w), 1705 (w), 1610 (m), 1455 (s), 1320 (w), 1210 (s), 1133 (s), 1073 (w), 977 (s), 879 (w), 847 (m), 806 (m), 754 (s), 691 (s) cm<sup>-1</sup>; EI (MS, 70 eV): *m/z* = 274 ([M+H]<sup>+</sup>, 12), 273 ([M]<sup>+</sup>, 67), 227 (16), 226 (100), 209 (15), 208 (18), 198 (21), 183 (50), 181 (11), 170 (12), 148 (18), 105 (36), 77 (30), 63 (20), 51 (11); HRMS: [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ONFS]<sup>+</sup> theoretisch 273.0618, gemessen 273.0617.

**(E/Z)-3-Benzyliden-7-brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207c)**

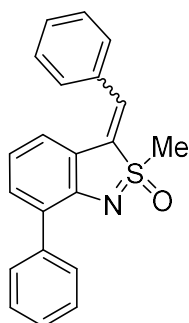
Entsprechend AAV12 Methode B wurde 7-Brom-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115I**, 246 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Benzaldehyd (127 mg, 1.20 mmol, 122 μL, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 3:1) wurden die beiden Isomere (**E**)-**207c** (187 mg, 0.560 mmol, 56%)

und (**Z**)-**207c** (134 mg, 0.400 mmol, 40%) jeweils als rotes Öl erhalten. (**E**)-**207c**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 5H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 6.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 154.7, 142.6, 136.1, 135.1, 132.8, 130.9, 129.4 (2C), 129.2 (2C), 122.2, 121.7, 119.7, 109.8, 44.0 ppm; FTIR (kapillar): ν = 3370 (w), 3003 (w), 2919 (m), 2855 (w), 2297 (w), 2095 (w), 1911 (w), 1736 (w), 1583 (m), 1456 (m), 1404 (s), 1293 (m), 1212 (s), 1106 (m), 1071 (m), 976 (s), 844 (m), 763 (s), 731 (s), 694 (s) cm<sup>-1</sup>; EI (MS, 70 eV): *m/z* = 334 ([M+H]<sup>+</sup>, 13), 333 ([M]<sup>+</sup>, 72), 289 (16), 288 (100), 287 (15), 286 (90), 211 (11), 210 (12), 191 (55), 190 (60), 180 (12), 179 (33), 178 (11), 164 (33), 163 (30), 152 (11), 105 (34), 89 (10), 77 (25), 63 (22), 51 (10); HRMS: [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ONBrS+Na]<sup>+</sup> theoretisch: 355.9715, gemessen: 355.9718; (**Z**)-**207c**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.97 – 7.86 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.42 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 153.2, 141.1, 135.0, 133.9, 132.9, 131.3, 131.2 (2C), 129.7 (2C), 124.7, 120.1, 119.3, 109.1, 40.6 ppm; FTIR (kapillar): ν = 3468 (w), 3058 (w), 2987 (m), 2904 (m), 2400 (w), 2285 (w), 2182 (w), 2102 (w), 1992 (w), 1912 (w), 1740 (m), 1588 (m), 1452 (m), 1413 (s), 1307 (m), 1200 (s), 1117 (s), 1073 (s), 971 (s), 854 (m), 820 (w), 774 (s), 726 (s), 691 (s) cm<sup>-1</sup>; EI (MS, 70 eV): *m/z* = 334 ([M+H]<sup>+</sup>, 6), 333 ([M]<sup>+</sup>, 37), 289 (10), 288 (65), 287 (11), 286 (75), 222 (12), 211 (18), 210 (17), 208 (11), 192 (14), 191 (87), 190 (100), 189 (15), 188 (13), 180 (19), 179 (55), 178 (18), 177 (11), 165 (18), 164 (61), 163 (54), 152 (22), 151 (17), 140 (12), 139 (19), 137 (12), 121 (13), 113 (12), 105 (79), 104 (13), 95 (11), 89 (22), 88 (16), 87 (12), 82 (13), 81 (10), 77 (57), 76 (16), 75 (16), 63 (47), 51 (20); HRMS: [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ONBrS+Na]<sup>+</sup> theoretisch 355.9715, gemessen: 355.9718.

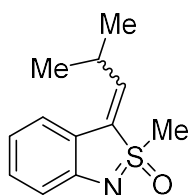


**(E/Z)-3-Benzyliden-5-methoxy-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207d)**

Entsprechend AAV12 Methode A wurde 5-Methoxy-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115f**, 197 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Benzaldehyd (127 mg, 1.20 mmol, 122 μL, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 7:1, 6:1) wurde das Isomerengemisch als rotes Öl erhalten (225 mg, 0.788 mmol, 79%, *E/Z* = 1.7/1.0). **(E)-207d**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.28 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 152.4, 150.2, 142.8, 133.0, 132.8, 130.4, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 120.6, 119.7, 116.9, 108.4, 55.9, 44.0 ppm; **(Z)-207d**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.08 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 153.2, 148.7, 141.3, 133.1, 131.8 (2C), 130.8, 130.7, 129.3 (2C), 123.8, 118.5, 116.3, 105.8, 56.2, 40.8 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3245 (w), 3063 (w), 2931 (w), 2834 (w), 2662 (w), 2326 (w), 2249 (w), 2082 (w), 1729 (m), 1609 (m), 1574 (m), 1468 (s), 1373 (w), 1272 (m), 1203 (s), 1035 (s), 980 (s), 910 (s), 854 (w), 815 (m), 730 (s), 697 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 286 ([M+H]<sup>+</sup>, 9), 285 ([M]<sup>+</sup>, 21), 280 (10), 279 (10), 278 (28), 277 (57), 209 (16), 208 (10), 202 (41), 199 (11), 191 (13), 183 (16), 182 (100), 173 (17), 167 (11), 156 (12), 152 (43), 149 (19), 140 (25), 135 (25), 134 (38), 131 (12), 130 (10), 127 (17), 125 (24), 123 (15), 120 (13), 117 (15), 107 (15), 105 (14), 104 (28), 103 (23), 102 (19), 97 (17), 91 (70), 89 (11), 79 (16), 78 (15), 77 (92), 69 (11), 65 (23), 63 (17), 59 (16), 57 (36), 55 (23), 51 (64); **HRMS**: [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> theoretisch 308.0716, gemessen 308.0720.

**(E/Z)-3-Benzyliden-2-methyl-7-phenyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207e)**

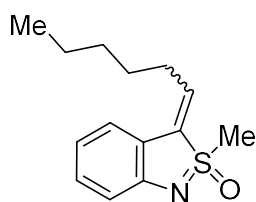
Entsprechend AAV12 Methode A wurde 2-Methyl-7-phenyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**182aa**, 243 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Benzaldehyd (127 mg, 1.20 mmol, 122 μL, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 7:1, 6:1) wurden das Isomerengemisch als rotes Öl erhalten (272 mg, 0.821 mmol, 82%, *E/Z* = 1.0/1.0). **(E)-207e**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 3H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 152.2, 140.6, 138.9, 133.2 (2C), 132.5, 132.0, 130.8 (2C), 130.6, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 128.3 (2C), 127.1, 124.3, 119.3, 119.3, 40.7 ppm; **(Z)-207e**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 5H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 7.6, 5.9, 1.3 Hz, 2H), 6.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 153.5, 141.9, 138.9, 133.4, 132.9 (2C), 132.8, 130.1, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.1 (2C), 127.0, 122.1, 121.1, 118.6, 43.9; **FTIR (kapillar)**: ν = 3385 (w), 3007 (w), 2910 (w), 2631 (w), 2317 (w), 2155 (w), 2101 (w), 1975 (w), 1879 (w), 1683 (w), 1583 (m), 1466 (w), 1398 (m), 1224 (s), 1071 (w), 981 (s), 855 (w), 803 (w), 753 (s), 695 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 332 ([M+H]<sup>+</sup>, 2), 331 ([M]<sup>+</sup>, 9), 190 (10), 180 (10), 178 (13), 166 (15), 163 (10), 152 (19), 151 (11), 140 (16), 139 (20), 127 (18), 126 (12), 121 (15), 115 (14), 113 (12), 106 (18), 105 (57), 103 (10), 102 (14), 91 (11), 89 (19), 78 (16), 77 (100), 75 (10), 65 (12), 64 (14), 63 (56), 52 (11), 51 (62), 50 (16), 47 (16); **HRMS**: [C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 332.1104, gemessen 332.1102.

**(E/Z)-2-Methyl-3-(2-methylpropyliden)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207f)**

Entsprechend AAV12 Methode A wurde 2-Methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115a**, 168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Isobutyraldehyd (87 mg, 1.2 mmol, 0.11 mL 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Ethylacetat, Gradient 4:1, 3:1) wurden die beiden Isomere **(E)-207f** (120 mg, 0.543 mmol, 54%) und **(Z)-207f** (33 mg, 0.15 mmol, 15%) jeweils als

rotes Öl erhalten. **(E)-207f**:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 7.45 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.48 – 6.43 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.25 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 154.9, 143.8, 140.2, 131.9, 124.0, 121.1, 119.0, 116.1, 43.9, 28.6, 22.1, 21.6 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3359 (w), 2963 (m), 1718 (w), 1593 (m), 1447 (s), 1303 (w), 1215 (s), 1149 (m), 975 (s), 834 (m), 748 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 222 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 16), 221 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 182 (10), 178 (10), 174 (26), 165 (35), 164 (40), 158 (17), 157 (14), 156 (12), 150 (50), 148 (15), 146 (14), 144 (18), 143 (35), 142 (10), 136 (26), 132 (53), 131 (18), 130 (45), 129 (11), 128 (14), 118 (14), 117 (23), 116 (20), 115 (34), 109 (10), 104 (11), 103 (16), 102 (11), 91 (21), 90 (14), 89 (28), 78 (10), 77 (34), 76 (12), 75 (12), 65 (22), 64 (21), 63 (55), 62 (13), 55 (20), 53 (11), 51 (31), 50 (13), 47 (11); HRMS:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch: 244.0767, gemessen: 244.0767; **(Z)-207f**:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 7.24 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.25 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.23 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 153.4, 141.6, 138.5, 131.4, 122.0, 119.9, 118.7, 115.6, 44.2, 29.1, 22.9, 22.7 ppm; FTIR (kapillar):  $\nu$  = 3363 (w), 2965 (m), 2924 (m), 1594 (m), 1451 (s), 1304 (m), 1214 (s), 1092 (w), 1024 (w), 972 (s), 816 (w), 750 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z$  = 222 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 18), 221 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 174 (25), 165 (33), 164 (34), 158 (16), 157 (12), 156 (10), 150 (45), 148 (13), 146 (13), 144 (18), 143 (28), 136 (21), 132 (39), 131 (14), 130 (36), 128 (13), 118 (10), 117 (17), 116 (14), 115 (26), 103 (10), 91 (10), 89 (16), 77 (15), 63 (21), 51 (12); HRMS:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 244.0767, gemessen: 244.0766.

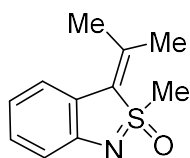
#### **(E/Z)-3-Hexyliden-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207g)**



Entsprechend AAV12 Methode A wurde 2-Methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115a**, 168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Hexanal (120mg, 1.20 mmol, 148  $\mu\text{L}$ , 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 7:1, 6:1) wurde das Isomerengemisch als gelbes Öl erhalten (137 mg, 0.549mmol, 55%,  $E/Z$  = 2.4/1.0). **(E)-207g**:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  = 7.45 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t,

$J = 7.7$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.63 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.69 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 3H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 154.8, 141.4, 137.7, 131.7, 123.9, 121.6, 118.8, 115.9, 43.8, 31.5, 29.1, 28.2, 22.4, 14.0$  ppm; **(Z)-207g**:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 7.24$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.77 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.73 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (dtd,  $J = 15.0, 8.6, 6.5$  Hz, 1H), 2.68 (dtd,  $J = 14.5, 8.1, 6.3$  Hz, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 4H), 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 153.4, 140.5, 135.8, 131.4, 122.2, 119.8, 118.7, 115.6, 43.8, 31.4, 29.0, 29.0, 22.4, 13.9$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3362$  (m), 2926 (s), 2861 (s), 2331 (w), 2090 (w), 2007 (w), 1919 (w), 1722 (m), 1596 (s), 1452 (s), 1375 (w), 1286 (s), 1223 (s), 1131 (w), 1069 (w), 1031 (w), 975 (s), 917 (w), 835 (w), 745 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 250$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1), 249 ( $[\text{M}]^+$ , 2), 149 (23), 130 (12), 85 (12), 77 (13), 76 (10), 71 (22), 70 (11), 69 (21), 63 (14), 57 (100), 55 (51), 51 (10); HRMS:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 250.1260, gemessen 250.1258.

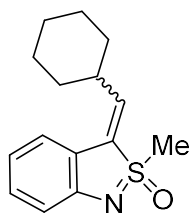
## 2-Methyl-3-(propan-2-yliden)-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (207h)



Entsprechend AAV12 Methode A wurde 2-Methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115a**, 168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Aceton (70 mg, 1.2 mmol, 88  $\mu\text{L}$ , 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/Aceton, Gradient 7:1, 6:1) wurde die Titelverbindung **207h** als bräunliches Öl erhalten (158 mg, 0.762 mmol, 76%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 7.39$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.74 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta = 153.5, 147.0, 136.0, 130.6, 123.8, 123.2, 118.8, 115.6, 44.0, 23.8, 23.9$  ppm; FTIR (kapillar):  $\nu = 3242$  (w), 3064 (w), 2971 (m), 2926 (m), 2161 (w), 1723 (m), 1625 (w), 1593 (m), 1449 (s), 1368 (m), 1307 (m), 1236 (s), 1154 (s), 1094 (s), 984 (s), 891 (w), 797 (m), 752 (s), 702 (w), 660 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; EI (MS, 70 eV):  $m/z = 208$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 207 ( $[\text{M}]^+$ , 42), 161 (13), 160 (100), 152 (38), 150 (17), 149 (13), 145 (10), 144 (62), 143 (29), 136 (38), 132 (12), 131 (10), 130 (18), 128 (21), 124 (15), 119 (12), 118 (27), 117 (49), 116 (17), 115 (35), 105 (15), 104 (17), 103 (20), 102 (19), 97 (10), 91 (25),

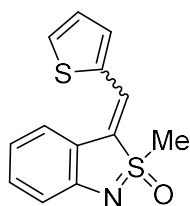
90 (10), 89 (16), 78 (20), 77 (54), 76 (18), 75 (12), 69 (11), 65 (16), 64 (10), 63 (51), 59 (16), 57 (19), 55 (23), 52 (11), 51 (34), 50 (15), 45 (14); **HRMS**:  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS}+\text{Na}]^+$  theoretisch 230.0610, gemessen 230.0613.

**(E/Z)-3-(Cyclohexylmethylene)-2-methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207i)**

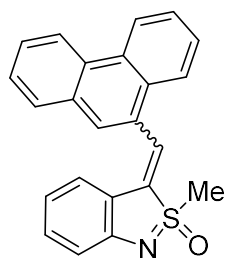


Entsprechend AAV12 Methode A wurde 2-Methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115a**, 168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Cyclohexancarboxaldehyd (0.14 g, 1.2 mmol, 93 μL, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 7:1, 6:1) wurde das Isomerengemisch als rotes Öl erhalten (193 mg, 0.738 mmol, 74%, *E/Z* = 3.3/1.0).

**(E)-207i**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.23 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.02 (qt, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 4H), 1.45 – 1.26 (m, 5H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 153.4, 140.3, 138.8, 131.3, 122.1, 119.8, 118.6, 115.5, 44.3, 38.7, 32.7, 32.7, 25.5, 25.1, 25.0 ppm; **(Z)-207i**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.94 (qt, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 155.0, 142.3, 140.3, 131.9, 123.9, 121.3, 119.0, 116.2, 44.0, 38.1, 32.0, 31.5, 25.8, 25.5, 25.5 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3355 (w), 2924 (s), 2855 (m), 2249 (w), 2173 (w), 2035 (w), 1722 (m), 1596 (m), 1448 (s), 1371 (w), 1289 (m), 1220 (s), 1136 (w), 1039 (w), 977 (s), 907 (w), 840 (w), 738 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 262 ([M+H]<sup>+</sup>, 7), 261 ([M]<sup>+</sup>, 22), 167 (15), 166 (10), 165 (20), 164 (19), 158 (17), 154 (15), 150 (22), 149 (100), 136 (14), 132 (41), 130 (36), 128 (12), 127 (24), 116 (10), 115 (27), 104 (12), 103 (13), 89 (15), 85 (17), 83 (14), 81 (15), 77 (20), 76 (11), 71 (26), 70 (10), 69 (22), 67 (11), 65 (11), 63 (23), 57 (54), 56 (20), 55 (69), 53 (15), 51 (12); **HRMS**:  $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NOS}+\text{H}]^+$  theoretisch 262.1260, gemessen 262.1260.

**(E/Z)-2-Methyl-3-(thiophen-2-ylmethyl)-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (207j)**

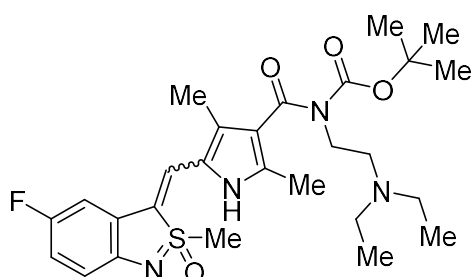
Entsprechend AAV12 Methode A wurde 2-Methyl-3H-2λ<sup>4</sup>-benzo[c]isothiazol-2-oxid (**115a**, 168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Thienyl-2-aldehyd (135 mg, 1.20 mmol, 112 μL, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 7:1, 6:1) wurde das Isomerengemisch als gelbes Öl erhalten (217 mg, 0.830 mmol, 83%, *E/Z* = 3.7/1.0). **(E)-207j**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.10 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (dt, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 155.5, 138.6, 135.9, 133.4, 132.7, 130.7, 128.2, 124.3, 123.4, 120.4, 118.7, 116.2, 44.0 ppm; **(Z)-207j**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.87 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Chloroform-*d*): δ = 154.1, 136.5, 135.6, 133.8, 131.8, 131.7, 129.2, 123.5, 122.8, 119.7, 118.9, 115.5, 40.1 ppm; **FTIR (kapillar)**: ν = 3444 (w), 2254 (w), 3229 (w), 3073 (w), 2922 (s), 2855 (s), 2521 (w), 2345 (w), 2284 (w), 2164 (w), 2061 (w), 1983 (w), 1926 (w), 1791 (w), 1736 (w), 1593 (s), 1444 (s), 1295 (s), 1259 (s), 1206 (s), 1026 (s), 977 (s), 896 (w), 847 (m), 797 (s), 712 (s) cm<sup>-1</sup>; **EI (MS, 70 eV)**: *m/z* = 262 ([M+H]<sup>+</sup>, 7), 261 ([M]<sup>+</sup>, 44), 215 (10), 214 (77), 198 (20), 186 (20), 171 (23), 154 (22), 130 (55), 128 (11), 127 (27), 115 (33), 113 (15), 112 (27), 111 (67), 110 (10), 109 (18), 108 (14), 102 (13), 97 (17), 96 (13), 95 (14), 93 (11), 90 (17), 89 (26), 88 (10), 87 (15), 86 (11), 85 (28), 82 (18), 81 (14), 78 (12), 77 (56), 76 (20), 75 (21), 74 (15), 71 (39), 70 (21), 69 (61), 65 (25), 64 (20), 63 (100), 62 (19), 58 (28), 57 (66), 55 (27), 52 (11), 51 (30), 50 (26), 48 (15), 47 (28), 46 (13); **HRMS**: [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup> theoretisch 284.0174, gemessen 284.0177.

**(*E/Z*)-2-Methyl-3-(phenanthren-9-ylmethyl)-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (207k)**

Entsprechend AAV12 Methode A wurde 2-Methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115a**, 168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 9-Phenantrencarboxaldehyd (248 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Aceton, Gradient 8:1, 7:1) wurde das Isomerengemisch als rotes Öl erhalten (341 mg, 0.959 mmol, 96%; *E/Z* = 2.1/1.0). (***E***)-**207k**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.17 (ddd, *J* = 9.1, 7.7, 1.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*): δ = 156.1, 143.9, 133.1, 131.2, 131.1, 130.8, 130.7, 129.5, 129.3, 128.7, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 125.1, 123.8, 123.5, 123.0, 120.5, 118.9, 116.4, 44.2 ppm; (***Z***)-**207k**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, Chloroform-*d*): δ = 149.8, 138.7, 127.7, 127.5, 126.2, 126.0, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 123.7, 122.9, 122.7, 122.7, 122.6, 120.3, 118.8, 117.8, 117.7, 115.9, 114.2, 111.1, 36.0 ppm; FTIR (kapillar): ν = 3901 (w), 3362 (w), 3056 (w), 3014 (w), 2922 (m), 2857 (m), 2332 (w), 2076 (w), 1991 (w), 1937 (w), 1818 (w), 1701 (w), 1591 (s), 1494 (w), 1442 (s), 1347 (w), 1293 (m), 1204 (s), 1148 (s), 1028 (w), 978 (s), 909 (m), 834 (w), 728 (s) cm<sup>-1</sup>; EI (MS, 70 eV): *m/z* = 356 ([*M*+H]<sup>+</sup>, 5), 355 ([*M*]<sup>+</sup>, 26), 308 (63), 292 (13), 291 (34), 290 (15), 280 (12), 278 (13), 206 (10), 205 (11), 204 (13), 203 (47), 202 (31), 182 (18), 178 (24), 177 (45), 176 (41), 165 (17), 154 (11), 153 (46), 145 (29), 139 (25), 131 (23), 130 (38), 119 (14), 118 (15), 105 (32), 104 (14), 97 (12), 95 (10), 92 (10), 90 (21), 86 (21), 85 (26), 84 (42), 83 (26), 81 (11), 77 (99), 76 (40), 75 (22), 71 (51), 70 (13), 69 (45), 65 (21), 64 (28), 63 (100), 57 (88), 56 (17), 55 (60), 51 (41), 50 (22), 47 (35); HRMS: [C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NOS+H]<sup>+</sup> theoretisch 356.1104, gemessen 356.1104.

**(*E/Z*)-*tert*-Butyl-[2-(diethylamino)ethyl]-{5-[(5-fluor-2-methyl-2-oxido-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-3-yliden)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-carbonyl}carbamate (218)**

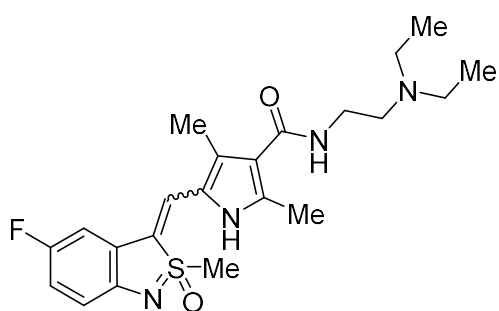


Entsprechend AAV12 Methode B wurde 5-Fluor-2-methyl-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-2-oxid (**115b**, 185 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) mit *tert*-Butyl-3-[[*tert*-butoxycarbonyl][2-(diethylamino)ethyl]carbamoyl]-5-formyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (559 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/Aceton, Gradient 7:1, 6:1) wurde das Isomerengemisch als roter Feststoff erhalten (315 mg, 0.591 mmol, 59%, das *E/Z*-Verhältnis konnte nicht bestimmt werden).

**Smp.:** 68.4 °C – 70.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = 10.22 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.71 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.90 – 2.67 (m, 4H), 2.68 – 2.53 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.07 – 0.87 (m, 12H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (564 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = –126.93 (s, 1F) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = 169.2, 169.1, 158.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 232.3 Hz), 155.7 (d, *J*<sub>CF</sub> = 224.8 Hz), 154.5, 154.4, 152.2, 149.9, 139.8, 135.8, 133.2, 129.0, 129.0, 127.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 9.1 Hz), 127.2, 123.8, 123.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 9.2 Hz), 123.0, 122.6, 121.1, 121.1, 120.5, 117.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 23.3 Hz), 116.1 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.0 Hz), 116.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 23.6 Hz), 115.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.1 Hz), 109.4 (d, *J*<sub>CF</sub> = 25.1 Hz), 106.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 26.2 Hz), 83.0, 82.9, 52.2, 52.1, 47.9 (2C), 47.9 (2C), 44.6, 44.2, 44.1, 43.3, 27.9 (3C), 27.9 (3C), 13.1, 12.7, 12.2 (2C), 12.2 (2C), 10.9, 10.6 ppm; FTIR (kapillar): ν = 3306 (m), 2924 (s), 2857 (m), 2320 (w), 2104 (w), 1879 (w), 1726 (s), 1654 (s), 1600 (s), 1453 (s), 1352 (m), 1283 (w), 1231 (m), 1138 (s), 1046 (m), 977 (s), 846 (m), 810 (m), 761 (s) cm<sup>–1</sup>; EI (MS, 70 eV): *m/z* = 99 (2), 87 (6), 86 (100), 56 (10); HRMS: [C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S+H]<sup>+</sup> theoretisch 533.2592, gemessen 533.2594.



**(*E/Z*)-*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluor-2-methyl-2-oxido-3*H*-2λ<sup>4</sup>-benzo[*c*]isothiazol-3-yliden)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-carboxamid (202)**



Zu einer Lösung aus *tert*-Butyl-[2-(diethyl-amino)-ethyl]-{5-[(5-fluor-2-methyl-2-oxido-*H*-4λ<sup>4</sup>-benzo-[*c*]-isothiazol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-carbonyl}carbammat (**218**, 630 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äquiv.) in DCM (20 mL, 0.06M) wurde TFA (120 mmol, 9.18 mL, 100 Äquiv.) bei

Raumtemperatur zugetropft und für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in MeOH (10 mL) aufgenommen. Basischer Anionenaustauscher (Amberlyst®A21, free base, 100 mg) wurde dem Reaktionsgemisch zugegeben und es wurde für weitere 16 h gerührt. Der Anionenaustauscher wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/NEt<sub>3</sub>, Gradient 10:1, 9:1) wurden das Isomerengemisch als roter Feststoff erhalten (202 mg, 0.464 mmol, 39%, *E/Z* = 2.0/1.0). **Smp.:** 71.6 °C – 74.3 °C; (***E*-202**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = 10.31 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 14.3 Hz, 6H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (564 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = -126.95 (td, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1F) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = 164.6, 156.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 233.6 Hz), 148.8, 139.4, 132.02 (d, *J*<sub>CF</sub> = 3.2 Hz), 130.3, 126.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.9 Hz), 122.8, 120.3, 120.1, 114.9 (d, *J*<sub>CF</sub> = 23.7 Hz), 114.7 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.1 Hz), 105.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 26.1 Hz), 51.5, 46.5 (2C), 42.3, 36.7, 13.01, 11.1 (2C), 10.3 ppm; (***Z*-202**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = 10.31 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 14.3 Hz, 6H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (564 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = -127.08 (td, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1F) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ = 164.8, 155.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 233.2 Hz), 151.1, 137.4, 127.4, 126.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 3.7 Hz), 122.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.9 Hz), 122.1, 121.9, 119.5, 116.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 23.5 Hz), 115.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.1 Hz), 108.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 26.3 Hz), 51.6, 46.5 (2C), 43.7, 36.7, 12.5, 11.1 (2C), 10.9 ppm; **FTIR (kapillar):** ν = 3301 (s), 2932 (s), 2094 (w), 1903 (w), 1593 (s),

1455 (s), 1175 (s), 978 (s), 758 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EI (MS, 70 eV):**  $m/z$  = 147 (1), 88 (5), 87 (100), 58 (9), 45 (3); **HRMS:**  $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$  theoretisch 433.2068, gemessen 433.2063.



## 8. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Abs.	Abschnitt
abs.	absolutes
Ac	Acetyl
Ad	Adamantyl
ADME	Absorption Distribution Metabolismus Exkretion
ADP	Adenosindiphosphat
AG	Aktiengesellschaft
Am	Amyl
Äquiv.	Äquivalent(e)
Ar	Aryl
Atm.	Atmosphäre(n)
ATR	Abgeschwächte Totalreflektion (engl.: Attenuated Total Reflection)
B	Base
Bed.	Bedingungen
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butylcarbonat
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise

ca.	circa
CB	Coomassie-Brillant-Blau
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CDK	Cyclinabhängige Kinase (engl.: Cyclin-Dependent Kinase)
CHIKV	Chikungunya-Virus
COD	1,5-Cyclooctadien
COX	Cyclooxygenase(n)
Cp*	Pentamethylcyclopentadien
CPBA	Chlorperbenzoesäure
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
<i>d</i>	deutert
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DavePhos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-( <i>N,N</i> -dimethylamino)biphenyl
dba	Dibenzylidenaceton
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DFT	Diskrete Fourier-Transformation
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	Dimethylether
DMF	Dimethylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (engl.: enantiomeric excess)
EI	Elektronenstoßionisation
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: European Medicines Agency)
engl.	englisch
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und Andere (lateinisch.: et alii, et aliae)
eV	Elektronenvolt
FDA	Food and Drug Administration (USA)
ges.	gesamt
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Grubbs II	Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor- (tricyclohexylphosphin)ruthenium
GST	Glutathion-S-Transferase
h	Stunde(n)
Hal	Halogenid
hept	Heptett
HetAr	Heteroaryl
His	Histidin
HIV	Humaner Immundefizienz Virus

HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl.: High Performance Liquid Chromatography)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (engl.: High Resolution Mass Spectrometry)
HTS	Hochdurchsatzscreening (engl.: High-Throughput-Screening)
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
<i>i</i> -	<i>iso</i> -
Inc.	Eingetragener Konzern (engl.: Incorporated)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LLC	Limited Liability Company
<i>m</i> -	<i>meta</i> -
m	mittel oder Multiplett
M	Molekülmasse
M	molar
Me	Methyl
Mes	Mesityl

min	Minute(n)
Mio	Millionen
mL	Milliliter
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
MPI	Max-Planck-Institut
Mrd	Milliarden
MRSA	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie oder Molsieb
MSH	<i>ortho</i> -Mesitylsulfonylhydroxylamin
MW	Mikrowelle
<i>n</i> -	<i>normal</i> -
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCI	National Cancer Institute (USA)
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIH	National Institutes of Health (USA)
NMR	Kernresonanzspektroskopie (engl.: Nuclear Magnetic Resonance)
Nu	Nucleophil
<i>o</i> -	<i>ortho</i> -
OAc	Acetat
org.	organisch
<i>p</i> -	<i>para</i> -
PG	Schutzgruppe (engl.: Protecting Group)



Ph	Phenyl
PIDA	(Diacetoxyiodo)benzol
pin	pinacolato
piv	pivalyl
ppm	Millionstel (engl.: parts per million)
Pr	Propyl
PTFE	Polytetrafluorethylen
q	Quartett
QSR	Qualitätssicherung mit Routinedaten
quin	Quintett
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemisch
RCC	Nierenkrebs (engl.: Renal cell carcinoma)
RCM	Ringschlussmetathese (engl.: Ring-Closing Metathesis)
RCEYM	Ringschluss-Enin-Metathese (engl.: Ring-Closing Enyne Metathesis)
rel.	Version einer Software (engl.: release)
Rkt.	Reaktion
RNA	Ribonucleinsäure
RT	Raumtemperatur
RuPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl
s	Singulett oder stark
s.	siehe
SAR	Struktur-Wirkungsbeziehung (engl.: Structure- Activity Relationship)

SM	Ausgangsmaterial (engl.: starting material)
Smp.	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
SPS	Lösungsmitteltrocknungsanlage (engl.: Solvent Purification System)
t	Triplett
<i>t</i> -	<i>tert</i> -
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
TEA	Triethylamin
Temp.	Temperatur
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Tolyl
Ts	Tosyl
u.	und
UKA	Uniklinikum Aachen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl.: United States of America)

UV	Ultraviolett
v.	Version
VEHICLe	virtuelle explorative heterocyclische Bibliothek (engl.: Virtual Exploratory Heterocyclic Library)
vgl.	vergleiche
VLP	virusartige Partikel (engl.: Virus-Like Particles)
w	schwach (engl.: weak)
wässr.	wässrig
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
z. B.	zum Beispiel
ZAFES	Zentrum für Arzneimittelforschung, -Entwicklung und -Sicherheit
2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
Å	Ångström
$\delta$	Chemische Verschiebung (in ppm)

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] (a) T. L. Capson, P. D. Coley, T. A. Kursar, *Nat. Biotechnol.* **1996**, *14*, 1200–1201; (b) A. Fleming, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 113; (c) Y. P. Hou, S. G. Cao, P. Brodie, J. S. Miller, C. Birkinshaw, F. Ratovoson, R. Rakotondrajaona, R. Andriantsiferana, V. E. Rasamison, D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 150–152; (d) D. G. I. Kingston, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 595–599; (e) D. D. Soejarto, N. R. Farnsworth, *Perspect. Biol. Med.* **1989**, *32*, 244–256; (f) F. Ntie-Kang, P. A. Onguene, M. Scharfe, L. C. Owono Owono, E. Megnassan, L. M. Mbaze, W. Sippl, S. M. N. Efange, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 409–419; (g) A. Skirycz, S. Kierszniowska, M. Méret, L. Willmitzer, G. Tzotzos, *Trends Biotechnol.* **2016**, *34*, 781–790.
- [2] (a) U. R. Abdelmohsen, S. Balasubramanian, T. A. Oelschlaeger, T. Grkovic, N. B. Pham, R. J. Quinn, U. Hentschel, *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, E30–E41; (b) R. J. Andersen, *Planta Med.* **2012**, *78*, 1039; (c) W. H. Gerwick, B. S. Moore, *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 1631; (d) B. Haefner, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 536–544; (e) J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2016**, *64*, 1079–1083; (f) H. Luesch, *Biochem. Pharmacol.* **2017**, *139*, 106–107; (g) T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 69–85; (h) R. Montaser, H. Luesch, *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1475–1489; (i) S. K. Palanisamy, N. M. Rajendran, A. Marino, *Nat. Prod. Bioprospect.* **2017**, *7*, 1–111; (j) V. A. Stonik, *Acta Naturae* **2009**, *1*, 15–25; (k) J. Wang, L. P. P. Liew, A. N. Pearce, M. Kaiser, B. R. Copp, *Planta Med.* **2013**, *79*, 821; (l) I. Anderson, *New Sci.* **1995**, *145*, 5.
- [3] (a) A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236; (b) R. Hare, *The Birth of Penicillin, and the Disarming of Microbes*, 1. Aufl., ALLEN & UNWIN, London, **1970**.
- [4] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 6. Aufl., SPEKTRUM AKAD. VERL., Heidelberg, **2010**.
- [5] R. M. Roberts, *Serendipity: Accidental Discoveries in Science*, 1. Aufl., JOHN WILEY & SONS, New York, **1989**.
- [6] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- [7] (a) A. D. Andricopulo, L. B. Salum, D. J. Abraham, *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 771–790; (b) L. G. Ferreira, R. N. dos Santos, G. Oliva, A. D. Andricopulo, *Molecules* **2015**, *20*, 13384–13421; (c) J. Greer, J. W. Erickson, J. J. Baldwin, M. D. Varney, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1035–1054; (d) I. D. Kuntz, *Science* **1992**, *257*, 1078–1082; (e) G. F. Yang, *Curr. Pharm. Des.* **2014**, *20*, 685–686.
- [8] R. J. Flower, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 179–191.
- [9] L. L. Ling, T. Schneider, A. J. Peoples, A. L. Spoering, I. Engels, B. P. Conlon, A. Mueller, T. F. Schäberle, D. E. Hughes, S. Epstein, M. Jones, L. Lazarides, V. A. Steadman, D. R. Cohen, C. R. Felix, K. A. Fetterman, W. P. Millett, A. G. Nitti, A. M. Zullo, C. Chen, K. Lewis, *Nature* **2015**, *517*, 455–488.
- [10] D. Nichols, N. Cahoon, E. M. Trakhtenberg, L. Pham, A. Mehta, A. Belanger, T. Kanigan, K. Lewis, S. S. Epstein, *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, *76*, 2445–2450.
- [11] S.-Y. Cheung, T. Hanke, P. Heitel, D. Merk, M. Schubert-Zsilavecz in *Pharmazeutische Zeitung (Ausgabe 46)*, **2015**.
- [12] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3–26.
- [13] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.

- [14] J. Tanne, *BMJ Br. Med. J.* **2006**, 332, 628–628.
- [15] (a) G. Klebe, *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, 2. Aufl., SPEKTRUM AKAD. VERL., Heidelberg, **2009**; (b) E. Verg, G. Plumpe, H. Schultheis, *Meilensteine*, 1. Aufl., INFORMEDIA-VERL., Köln, **1988**.
- [16] (a) B. D. Roth in *Progress in Medicinal Chemistry Band 40* (Hrsg.: F. D. King, A. W. Oxford, A. B. Reitz, S. L. Dax), ELSEVIER, Amsterdam, **2002**, S. 1–22; (b) C. Lamberth, *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals*, WILEY-VCH, Weinheim, **2012**; (c) R. Dua, S. Shrivastava, S. K Sonwane, S. K Srivastava, H. Gour, *Adv. Biol. Res. (Rennes)* **2011**, 5, 120–144.
- [17] (a) X. Chen, W. Wang, *Annu. Rep. Med. Chem.* **2003**, 38, 333–346; (b) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529–2591; (c) P. H. Olesen, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2001**, 4, 471–478; (d) G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147–3176.
- [18] W. R. Pitt, D. M. Parry, B. G. Perry, C. R. Groom, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2952–2963.
- [19] M. García-Valverde, T. Torroba, *Molecules* **2005**, 10, 318–320.
- [20] (a) E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2832–2842; (b) B. R. Smith, C. M. Eastman, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 9764–9773; (c) E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257–10274.
- [21] (a) F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752–6756; (b) F. Lovering, *MedChemComm* **2013**, 4, 515–519.
- [22] (a) A. J. Cairns, J. A. Perman, L. Wojtas, V. C. Kravtsov, M. H. Alkordi, M. Eddaoudi, M. J. Zaworotko, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1560–1561; (b) W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke, M. Witschel, *Modern crop protection compounds*, 1 Aufl., WILEY-VCH, Weinheim, **2007**; (c) H. H. Szmant, *Organic building blocks of the chemical industry*, 1 Aufl., JOHN WILEY & SONS, New York, **1989**.
- [23] R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers, *High-throughput screening in drug discovery*, 35 Aufl., JOHN WILEY & SONS, New York, **2006**.
- [24] M. McCoy, *Chem. Eng. News* **2011**, 89, 16–18.
- [25] (a) H. M. Sun, G. Tawa, A. Wallqvist, *Drug Discovery Today* **2012**, 17, 310–324; (b) H. Y. Zhao, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 149–155; (c) H.-J. Böhm, A. Flohr, M. Stahl, *Drug Discovery Today: Technol.* **2004**, 1, 217–224; (d) Y. Hu, D. Stumpfe, J. Bajorath, *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 1238–1246; (e) S. Ajmani, S. A. Kulkarni, *Mol. Inf.* **2012**, 31, 473–490; (f) N. Brown, *Mol. Inf.* **2014**, 33, 458–462; (g) S. R. Langdon, P. Ertl, N. Brown, *Mol. Inf.* **2010**, 29, 366–385; (h) H. B. Broughton, I. A. Watson, *J. Mol. Graphics Modell.* **2004**, 23, 51–58.
- [26] P. K. Claus, P. Hofbauer, W. Rieder, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3319–3322.
- [27] (a) E. Mellanby, *Br. Med. J.* **1946**, 2, 885–887; (b) E. Mellanby, *Br. Med. J.* **1947**, 2, 288–289; (c) H. R. Bentley, E. E. McDermott, J. Pace, J. K. Whitehead, T. Moran, *Nature* **1949**, 164, 438–439.
- [28] (a) V. L. R. Jeannoda, D. A. D. Rakoto-Ranoromalala, J. Valisolalao, E. E. Creppy, G. Dirheimer, *J. Ethnopharmacol.* **1985**, 14, 11–17; (b) V. L.R. Jeannoda, J. Valisolalao, E. E. Creppy, G. Dirheimer, *Phytochemistry* **1985**, 24, 854–855.
- [29] (a) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311–335; (b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629–661; (c) A. Tota, M. Zenzola, S. J. Chawner, S. S. John-Campbell, C. Carlucci, G. Romanazzi, L. Degennaro, J. A. Bull, R. Luisi, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 348–351; (d) C. Veeresham, *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2012**, 3, 200–201.
- [30] M. Frings, C. Bolm, A. Blum, C. Gnam, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 225–245.

- [31] U. Lücking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9399–9408; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 9570–9580.
- [32] M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1–64.
- [33] F. G. Bordwell, J. C. Branca, C. R. Johnson, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3884–3889.
- [34] (a) B. Hernandez-Breijo, J. Monserrat, S. Ramirez-Rubio, E. P. Cuevas, D. Vara, I. Diaz-Laviada, M. D. Fernandez-Moreno, I. D. Roman, J. P. Gisbert, L. G. Guijarro, *J. Gastroenterol.* **2011**, 17, 3899–3911; (b) C. R. Johnson, *Aldrichimica Acta* **1985**, 18, 3–10; (c) K. H. S. Oae, K. Tsujihara, N. Furukawa, *Int. J. Sulfur Chem., Part A* **1972**, 2, 49–61.
- [35] (a) G. Satzinger, *Drug News Perspect* **2001**, 14, 197–207; (b) A. C. Barnes, P. W. Hairsine, S. S. Matharu, P. J. Ramm, J. B. Taylor, *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 418–424; (c) P. J. Miller, G. W. L., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1978**, 231, 328–339.
- [36] (a) P. Stoss, G. Satzinger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1972**, 105, 2575–2583; (b) P. Stoss, G. Satzinger, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 1973–1976; (c) P. Stoss, G. Satzinger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1975**, 108, 3855–3863; (d) P. Stoss, G. Satzinger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1976**, 109, 2097–2106; (e) P. Stoss, G. Satzinger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1978**, 111, 1453–1463.
- [37] G. Satzinger (Goedecke Aktiengesellschaft) Patent WO 9308805 (A1), **1994**.
- [38] (a) R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 717–722; (b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1239–1241.
- [39] (a) G. Siemeister, U. Lücking, A. M. Wengner, P. Lienau, W. Steinke, C. Schatz, D. Mumberg, K. Ziegelbauer, *Mol. Cancer Ther.* **2012**, 11, 2265–2273; (b) U. Lücking, R. Jautelat, M. Krüger, T. Brumby, P. Lienau, M. Schäfer, H. Briem, J. Schulze, A. Hillisch, A. Reichel, *ChemMedChem* **2013**, 8, 1021; (c) G. Siemeister, U. Lücking, C. Wagner, K. Detjen, C. Mc Coy, K. Bosslet, *Biomed. Pharmacother.* **2006**, 60, 269–272; (d) U. Lücking, G. Siemeister, P. Lienau, R. Jautelat, J. Schulze (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft) Patent EP 2179991 (A), **2010**; (e) U. Lücking, M. Krueger, R. Jautelat, G. Siemeister (Schering Aktiengesellschaft) Patent WO 2005037800 (A1), **2005**.
- [40] (a) Klinische Studie: *BAY 1000394 for MCL-1-, MYC-, and CCNE1-Amplified Tumors (NCT02656849)*, zu finden unter <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656849>, Zugriffen: 28.02.2018; (b) Klinische Studie: *An Open-label Phase Ib/II Study of BAY 1000394 (Roniciclib) in Combination With Docetaxel in Second- or Third-line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (NCT02522910)*, zu finden unter <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522910>, Zugriffen: 28.02.2018; (c) Klinische Studie: *Clinical Study to Evaluate the Maximum Tolerated Dose of BAY1000394 When Given Together With Chemotherapy and the Effectiveness of This Combination Treatment in Shrinking a Specific Type of Lung Tumors (Small Cell Lung Cancer) (NCT01573338)*, zu finden unter <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573338>, Zugriffen: 28.02.2018; (d) Klinische Studie: *RONICICLIB Placebo in Combination With Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer (NCT02161419)*, zu finden unter <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161419>, Zugriffen: 28.02.2018.
- [41] (a) X. Y. Chen, H. Buschmann, C. Bolm, *Synlett* **2012**, 23, 2808–2810; (b) X. Y. Chen, S. J. Park, H. Buschmann, M. De Rosa, C. Bolm, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4307–4309; (c) S. J. Park, H. Baars, S. Mersmann, H. Buschmann, J. M. Baron, P. M. Amann, K.

- Czaja, H. Hollert, K. Bluhm, R. Redelstein, C. Bolm, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 217–220; (d) S. J. Park, H. Buschmann, C. Bolm, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4888–4890.
- [42] (a) H. Okamura, C. Bolm, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 482–487; (b) C. Bolm, S. Bräse in *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods* (Hrsg.: K.-E. Jaeger, D. Enders), WILEY-VCH, Weinheim, **2007**, S. 149–214.
- [43] (a) C. R. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 341–347; (b) C. Worch, A. C. Mayer, C. Bolm in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: T. Toru, C. Bolm), WILEY-VCH, Weinheim, **2008**, S. 209–229.
- [44] (a) J. M. Babcock, C. B. Gerwick, J. X. Huang, M. R. Loso, G. Nakamura, S. P. Nolting, R. B. Rogers, T. C. Sparks, J. Thomas, G. B. Watson, Y. Zhu, *Pest Manag. Sci.* **2011**, *67*, 328–334; (b) Y. Zhu, M. R. Loso, G. B. Watson, T. C. Sparks, R. B. Rogers, J. X. Huang, B. C. Gerwick, J. M. Babcock, D. Kelley, V. B. Hegde, B. M. Nugent, J. M. Renga, I. Denholm, K. Gorman, G. J. DeBoer, J. Hasler, T. Meade, J. D. Thomas, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2950–2957; (c) T. C. Sparks, G. B. Watson, M. R. Loso, C. Geng, J. M. Babcock, J. D. Thomas, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2013**, *107*, 1–7; (d) G. B. Watson, M. R. Loso, J. M. Babcock, J. M. Hasler, T. J. Letherer, C. D. Young, Y. Zhu, J. E. Casida, T. C. Sparks, *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *41*, 432–439; (e) B. M. Nugent, A. M. Buysse, M. R. Loso, J. M. Babcock, T. C. Johnson, M. P. Oliver, T. P. Martin, M. S. Ober, N. Breau, A. Robinson, Y. Adelfinskaya, *Pest Manag. Sci.* **2015**, *71*, 928–936.
- [45] (a) V. Bizet, C. M. M. Hendriks, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3378–3390; (b) G. Y. Cho, C. Bolm, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8007–8008; (c) O. García Mancheño, O. Bistri, C. Bolm, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3809–3811; (d) O. García Mancheño, C. Bolm, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2951–2954; (e) O. García Mancheño, J. Dallimore, A. Plant, C. Bolm, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2429–2432; (f) H. Okamura, C. Bolm, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305–1307; (g) A. Pandey, C. Bolm, *Synthesis* **2010**, 2922–2925; (h) A. Pandey, M. J. McGrath, O. García Mancheño, C. Bolm, *Synthesis* **2011**, 3827–3838.
- [46] (a) C. M. M. Hendriks, P. Lamers, J. Engel, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3363–3368; (b) A. K. Sharma, D. Swern, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1503–1506; (c) A. K. Sharma, T. Ku, A. D. Dawson, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2758–2764; (d) T. E. Varkey, G. F. Whitfield, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3365–3372; (e) Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3150–3153; (f) S. Raghavan, S. Mustafa, K. Rathore, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4256–4259.
- [47] J. A. Bull, L. Degennaro, R. Luisi, *Synlett* **2017**, *28*, 2525–2538.
- [48] (a) M. Harmata, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 437–440; (b) C. R. Johnson, E. U. Jonsson, A. Wambsgans, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2061–2065.
- [49] H. Golchoubian, F. Hosseinpour, *Molecules* **2007**, *12*, 304–311.
- [50] (a) M. A. Brimble, E. Ireland, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1994**, 3109–3114; (b) J. M. Shreeve, J.-J. Yang, R. L. Kirchmeier (Idaho Research Foundation) Patent US 6215021 (B1), **2001**.
- [51] (a) M.-Y. Chen, L. N. Patkar, C.-C. Lin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2884–2887; (b) M. H. Ali, W. C. Stevens, *Synthesis* **1997**, 764–768.
- [52] R. P. Greenhalgh, *Synlett* **1992**, 235–236.
- [53] N. J. Leonard, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 282–284.
- [54] C. Märcker, *Eur. J. Org. Chem.* **1865**, *136*, 75–95.
- [55] C. R. Johnson, J. J. Rigau, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5398–5399.
- [56] A. H. Ford-Moore, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2126–2128.

- [57] X. Lang, W. Hao, W. R. Leow, S. Li, J. Zhao, X. Chen, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5000–5005.
- [58] (a) V. Bizet, L. Buglioni, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5639–5642; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5745–5748; (b) J. E. G. Kemp, M. D. Closier, M. H. Stefaniak, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3785–3788.
- [59] H. R. Bentley, E. E. McDermott, J. K. Whitehead, *Nature* **1950**, *165*, 735.
- [60] J. K. Whitehead, H. R. Bentley, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1572–1574.
- [61] (a) G. Satzinger, P. Stoss, *Drug. Res.* **1970**, *20*, 1214–1217; (b) H. Ikeuchi, Y.-M. Ahn, T. Otokawa, B. Watanabe, L. Hegazy, J. Hiratake, N. G. Richards, *Biorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5915–5927; (c) Y. Tamura, H. Matsushima, J. Minamikawa, M. Ikeda, K. Sumoto, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 3035–3040; (d) Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis* **1977**, 1–17; (e) G. Y. Cho, H. Okamura, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2346–2349.
- [62] B. Gutmann, P. Elsner, A. O’Kearney-McMullan, W. Goundry, D. M. Roberge, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1062–1067.
- [63] J. Mendiola, J. A. Rincón, C. Mateos, J. F. Soriano, Ó. de Frutos, J. K. Niemeier, E. M. Davis, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 263–267.
- [64] (a) W. Ou, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4443–4449; (b) L. B. Krasnova, R. M. Hili, O. V. Chernoloz, A. K. Yudin, *ARKIVOC* **2005**, *4*, 26–38; (c) J. E. G. Kemp, D. Ellis, M. D. Closier, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3781–3784; (d) M. Zenzola, R. Doran, L. Degennaro, R. Luisi, J. A. Bull, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7203–7207; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7319–7323.
- [65] (a) D. Swern, I. Ikeda, G. F. Whitfield, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2635–2638; (b) M. G. K. Hutchins, D. Swern, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4599–4602.
- [66] (a) H. Takada, Y. Nishibayashi, K. Ohe, S. Uemura, C. P. Baird, T. J. Sparey, P. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6512–6518; (b) H. Takada, Y. Nishibayashi, K. Ohe, S. Uemura, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1997**, *120*, 363–364; (c) E. Lacôte, M. Amatore, L. Fensterbank, M. Malacria, *Synlett* **2002**, 116–118; (d) G. Y. Cho, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4983–4985; (e) J. Wang, M. Frings, C. Bolm, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 966–969; (f) H. Nishikori, C. Ohta, E. Oberlin, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13937–13946; (g) C. Ohta, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3885–3888; (h) M. Zenzola, R. Doran, R. Luisi, J. A. Bull, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6391–6399; (i) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473–5476.
- [67] (a) A. Armstrong, R. S. Cooke, *Chem. Commun.* **2002**, 904–905; (b) A. Armstrong, I. D. Edmonds, M. E. Swarbrick, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5335–5338.
- [68] J. Sauer, K. K. Mayer, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 319–324.
- [69] V. Bizet, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2854–2860.
- [70] H. Lebel, H. Piras, M. Borduy, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109–1112.
- [71] L. Degennaro, A. Tota, S. De Angelis, M. Andresini, C. Cardellicchio, M. A. Capozzi, G. Romanazzi, R. Luisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6486–6490.
- [72] A. W. Wagner, G. Reinöhl, *Eur. J. Org. Chem.* **1964**, 675, 189–199.
- [73] T. R. Williams, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7333–7335.
- [74] T. R. Williams, R. E. Booms, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7338–7340.
- [75] C. R. Johnson, G. F. Katekar, R. F. Huxol, E. R. Janiga, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3771–3773.
- [76] P. Stoss, G. Satzinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 76; *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 83–84.
- [77] (a) E. Nyfeler, P. Renaud, *Chimia* **2006**, *60*, 276–284; (b) J. Aube, G. L. Milligan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965–8966; (c) H. Wolff in *Organic Reactions* (Hrsg.: S. E.



- Denmark), JOHN WILEY & SONS, New York, **2004**, S. 307–336; (d) S. Lang, J. A. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 146–156.
- [78] (a) T. Lu, T. Markotan, F. Coppo, B. Tomczuk, C. Crysler, S. Eisennagel, J. Spurlino, L. Gremminger, R. M. Soll, E. C. Giardino, R. Bone, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3727–3731; (b) L. O. Regasini, I. Castro-Gamboa, D. H. S. Silva, M. Furlan, E. J. Barreiro, P. M. P. Ferreira, C. Pessoa, L. V. C. Lotufo, M. O. de Moraes, M. C. M. Young, V. d. S. Bolzani, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 473–476; (c) F. Sączewski, Ł. Balewski, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, *23*, 965–995; (d) M. Degardin, S. Wein, J.-F. Duckert, M. Maynadier, A. Guy, T. Durand, R. Escale, H. Vial, Y. Vo-Hoang, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 300–304; (e) Y. Yang, Z. Xu, Z. Zhang, Z. Yang, Y. Liu, J. Wang, T. Cai, S. Li, K. Chen, J. Shi, W. Zhu, *J. Phys. Chem.* **2015**, *119*, 11988–11997; (f) E. Farçaş, C. Bouckaert, A. C. Servais, J. Hanson, L. Pochet, M. Fillet, *Anal. Chim. Acta* **2017**, *984*, 211–222.
- [79] A. C. Barnes, P. D. Kennewell, J. B. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 776–777.
- [80] E. Kühle, B. Anders, E. Klauke, H. Tarnow, G. Zumach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 20–34; *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 18–32.
- [81] (a) G. Satzinger, P. Stoss (Warner Lambert CO) Patent US 3803131 (A), **1974**; (b) P. Stoss, G. Satzinger, M. Herrmann (Warner Lambert CO) Patent US 3953464 (A), **1976**.
- [82] K. Schaffner-Sabba, H. Tomaselli, B. Henrici, H. B. Renfroe, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 952–958.
- [83] K. J. Hwang, E. W. Logusch, L. H. Brannigan, M. R. Thompson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3435–3441.
- [84] (a) M. Harmata, M. Kahraman, D. E. Jones, N. Pavri, S. E. Weatherwax, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9995–10006; (b) L. Wang, D. L. Priebbenow, X. Y. Chen, F.-F. Pan, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3338–3343; (c) M. Harmata, S. K. Ghosh, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3321–3323.
- [85] (a) J. Brandt, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909–912; (b) S. Boßhammer, H.-J. Gais, *Synthesis* **1998**, 919–927; (c) M. Wessels, V. Mahajan, S. Boßhammer, G. Raabe, H.-J. Gais, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2431–2449.
- [86] C. Bolm, J. P. Hildebrand, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5731–5734.
- [87] (a) M. Harmata, N. Pavri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2419–2421; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2577–2579; (b) M. Harmata, X. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5754–5756.
- [88] N. Yongpruksa, N. L. Calkins, M. Harmata, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7665–7667.
- [89] M. Harmata, K.-o. Rayanil, M. G. Gomes, P. Zheng, N. L. Calkins, S.-Y. Kim, Y. Fan, V. Bumbu, D. R. Lee, S. Wacharasindhu, X. Hong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 143–145.
- [90] C. Bolm, H. Okamura, M. Verrucci, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 444–450.
- [91] R. K. Chinnagolla, A. Vijeta, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12992–12995.
- [92] J. A. Jordan-Hore, C. C. C. Johansson, M. Gulias, E. M. Beck, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184–16186.
- [93] (a) W. Dong, K. Parthasarathy, Y. Cheng, F. Pan, C. Bolm, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 15732–15736; (b) Y. Cheng, W. Dong, K. Parthasarathy, C. Bolm, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 726–729.
- [94] (a) C. Bolm, H. Villar, *Synthesis* **2005**, 1421–1424; (b) B. Füger, C. Bolm, *Synlett* **2009**, 1601–1604.
- [95] H. Wang, M. Frings, C. Bolm, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2431–2434.

- [96] M. V. Pham, B. Ye, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10610–10614; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10762–10766.
- [97] (a) M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, R. Kowalczyk, C. Bolm, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 359–361; (b) L. Wang, H. Huang, D. L. Priebbenow, F.-F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3478–3480; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3562–3564.
- [98] W. Dong, L. Wang, K. Parthasarathy, F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11573–11576; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11787–11790.
- [99] Y. Cheng, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12349–12352; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12526–12529.
- [100] J. Wen, D. P. Tiwari, C. Bolm, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1706–1709.
- [101] Z. Shi, C. Grohmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5393–5397; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5503–5507.
- [102] T. R. Williams, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 20–26.
- [103] R. A. Bohmann, Y. Unoh, M. Miura, C. Bolm, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 6783–6786.
- [104] J. Huang, Y. Huang, T. Wang, Q. Huang, Z. Wang, Z. Chen, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1128–1131.
- [105] (a) H. Wang, M. M. Lorion, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10386–10390; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10542–10546; (b) X. Wang, A. Lerchen, F. Glorius, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2090–2093; (c) F. Wang, H. Wang, Q. Wang, S. Yu, X. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1306–1309.
- [106] T. T. Tidwell in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: P. L. Fuchs), JOHN WILEY & SONS, New York, **2001**.
- [107] (a) K. Onodera, S. Hirano, N. Kashimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4651–4652; (b) K. Onodera, S. Hirano, N. Kashimura, T. Yajima, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4327–4331; (c) W. W. Epstein, F. W. Sweat, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 247–260.
- [108] T. E. Jackson, N. J. Madison (Sandoz AG) Patent US 4031227 (A), **1975**.
- [109] (a) K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957–962; (b) W. Epstein, F. Sweat, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 247–260.
- [110] (a) E. Schaumann, *Sulfur-Mediated Rearrangements I*, SPRINGER-VERLAG, Berlin, **2007**; (b) B. Czako, L. Kürti, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, ELSEVIER ACADEMIC PRESS, Amsterdam, **2005**; (c) P. Claus, W. Rieder, *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 1163–1177; (d) P. G. Gassman, R. L. Parton, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2055–2058; (e) G. Ghigo, S. Cagnina, A. Maranzana, G. Tonachini, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3608–3617; (f) C. R. Hauser, S. W. Kantor, W. R. Brasen, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2660–2663.
- [111] P. Lamers, L. Buglioni, S. Koschmieder, N. Chatain, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3649–3653.
- [112] (a) L. Benati, P. C. Montevicchi, P. Spagnolo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 771–775; (b) P. G. Gassman, Gruetzma.Gd, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5487–5495; (c) P. K. Claus, W. Rieder, P. Hofbauer, E. Vilsmaier, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 505–510; (d) P. Claus, W. Vycudilik, W. Rieder, *Monatsh. Chem.* **1971**, *102*, 1571–1583.
- [113] (a) M. Candy, C. Guyon, S. Mersmann, J.-R. Chen, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4440–4443; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4516–4519; (b) K. H. Büchel, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl): Erweiterungs- und Folgebände zur vierten Auflage. Organische Schwefel-Verbindungen*, THIEME, Stuttgart, **1985**; (c) J. R. Beck, J. A. Yahner, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2048–2052.
- [114] C. S. Krämer, T. J. Zimmermann, M. Sailer, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2002**, 1163–1170.

- [115] A. Hafner, M. Meisenbach, J. Sedelmeier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3630–3633.
- [116] (a) T. E. Pennington, C. Kardiman, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6657–6660; (b) C. C. Tzschucke, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 761–764.
- [117] (a) W. K. Chow, O. Y. Yuen, P. Y. Choy, C. M. So, C. P. Lau, W. T. Wong, F. Y. Kwong, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12518–12539; (b) G. A. Molander, S. L. J. Trice, S. D. Dreher, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17701–17703; (c) P. Leowanawat, A.-M. Resmerita, C. Moldoveanu, C. Liu, N. Zhang, D. A. Wilson, L. M. Hoang, B. M. Rosen, V. Percec, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7822–7828; (d) T. Ishiyama, N. Miyaoura, *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271–280; (e) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459; (f) K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5455–5459; (g) S. K. Bose, A. Deisenberger, A. Eichhorn, P. G. Steel, Z. Lin, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11843–11847; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12009–12014; (h) T. Niwa, H. Ochiai, Y. Watanabe, T. Hosoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14313–14318.
- [118] C. Kleeberg, L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350–5354; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5454–5458.
- [119] J. Zhang, H.-H. Wu, J. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6263–6266.
- [120] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- [121] N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [122] S. Yu, J. Saenz, J. K. Srirangam, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1699–1702.
- [123] A. K. L. Yuen, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899–7903.
- [124] (a) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, 1. Aufl., UNIVERSITY SCIENCE BOOKS, Mill Valley, **2009**; (b) A. O. King, N. Yasuda in *Organometallics in Process Chemistry* (Hrsg.: R. D. Larsen), SPRINGER-VERLAG, Heidelberg, **2004**, S. 205–245; (c) G. Oehme, *Adv. Synth. Catal.* **1995**, *337*, 166; (d) F. P. V. Koch, M. Heeney in *Materials Science and Technology*, WILEY-VCH, Weinheim, **2013**, S. 155–198.
- [125] H. J. Lee, J. W. Lim, J. Yu, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1183–1187.
- [126] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174.
- [127] J. Tsuji, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3275–3276.
- [128] B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294.
- [129] (a) Y. Nishihara, *Applied Cross-Coupling Reactions Band 80*, 1. Aufl., SPRINGER-VERLAG, Heidelberg, **2013**; (b) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; (c) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144–152.
- [130] (a) Mizoroki T., Mori K., O. A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; (b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505.
- [131] (a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5538–5542; (b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5542–5546; (c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526–5531; (d) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531–5534; (e) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707–6714; (f) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322; (g) R. F. Heck, H. A. Dieck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133–1136; (h) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263; (i) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146–151.
- [132] (a) P. K. Claus, W. Vycudilik, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *32*, 3607–3610; (b) E. O. Greaves, C. J. L. Lock, P. M. Maitlis, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3879–3891.
- [133] (a) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440; (b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.

- [134] (a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376; (b) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
- [135] (a) A. O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684; (b) D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540–1552; (c) V. B. Phapale, D. J. Cardenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598–1607.
- [136] (a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508–524; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; (b) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808–4839; (c) C. Cordovilla, C. Bartolomé, J. M. Martínez-Illarduya, P. Espinet, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040–3053.
- [137] (a) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49; (b) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; (c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.
- [138] (a) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419–422; (b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168.
- [139] D. V. Partyka, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1529–1595.
- [140] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- [141] (a) J. K. Kim, Y. H. Kim, H. T. Nam, B. T. Kim, J.-N. Heo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3543–3546; (b) Y. H. Kim, H. Lee, Y. J. Kim, B. T. Kim, J.-N. Heo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 495–501; (c) K.-Y. Park, B. T. Kim, J.-N. Heo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 164–170.
- [142] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden*, SPEKTRUM AKAD. VERL., Heidelberg, **2014**.
- [143] (a) T. Bui, C. F. Barbas, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951–6954; (b) P. Buchschacher, A. Fürst, J. Gutzwiller, *Org. Synth.* **1990**, 37.
- [144] T. A. Schaub, M. Kivala in *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More Band 3* (Hrsg.: A. d. Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), WILEY-VCH, Weinheim, **2014**.
- [145] J. J. Li, E. J. Corey, *Name Reactions for Homologation*, 3. Aufl., JOHN WILEY & SONS, New York, **2009**.
- [146] C. Gottardo, T. M. Kraft, M. S. Hossain, P. V. Zawada, H. M. Muchall, *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 410–415.
- [147] (a) A. Jutand, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 565–576; (b) C. He, J. Ke, H. Xu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1527–1530; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1567–1570; (c) M. Karak, L. C. A. Barbosa, G. C. Hargaden, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53442–53466.
- [148] C. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, Y. Medjour, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 366–371.
- [149] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, 1 Aufl., WILEY-VCH, Weinheim, **2004**.
- [150] G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011–4029.
- [151] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- [152] G. Y. Cho, H. Okamura, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2346–2349.
- [153] J. Yang, S. Liu, J.-F. Zheng, J. Zhou, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6248–6259.
- [154] J.-H. Li, Q.-M. Zhu, Y.-X. Xie, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10888–10895.
- [155] M. Barbero, S. Bazzi, S. Cadamuro, L. Di Bari, S. Dughera, G. Ghigo, D. Padula, S. Tabasso, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5789–5797.
- [156] H. S. Lim, Y. L. Choi, J.-N. Heo, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4718–4721.
- [157] R. Pirwerdjan, D. L. Priebbenow, P. Becker, P. Lamers, C. Bolm, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5397–5399.
- [158] B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391–393.

- [159] J. Dupont, M. Pfeffer, *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*, 1 Aufl., WILEY-VCH, Weinheim, **2008**.
- [160] A. H. Sandtorv, H.-R. Bjørsvik, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4658–4666.
- [161] P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.
- [162] T. D. Quach, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397–4400.
- [163] C. R. Morrison, K. S. Plante, M. T. Heise, *Microbiol. Spectrum* **2016**, *4*.
- [164] (a) A. M. Powers, A. C. Brault, Y. Shirako, E. G. Strauss, W. Kang, J. H. Strauss, S. C. Weaver, *J. Virol.* **2001**, *75*, 10118–10131; (b) S. C. Weaver, J. E. Osorio, J. A. Livengood, R. Chen, D. T. Stinchcomb, *Expert Rev. Vaccines* **2012**, *11*, 1087–1101.
- [165] (a) R. Edelman, C. Tacket, S. Wasserman, S. Bodison, J. Perry, J. Mangiafico, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2000**, *62*, 681–685; (b) R. Gorchakov, E. Wang, G. Leal, N. L. Forrester, K. Plante, S. L. Rossi, C. D. Partidos, A. P. Adams, R. L. Seymour, J. Weger, *J. Virol.* **2012**, *86*, 6084–6096.
- [166] (a) K. Plante, E. Wang, C. D. Partidos, J. Weger, R. Gorchakov, K. Tsetsarkin, E. M. Borland, A. M. Powers, R. Seymour, D. T. Stinchcomb, *PLoS Pathog.* **2011**, *7*, e1002142; (b) D. Hallengård, M. Kakoulidou, A. Lulla, B. M. Kümmerer, D. X. Johansson, M. Mutso, V. Lulla, J. K. Fazakerley, P. Roques, R. Le Grand, *J. Virol.* **2014**, *88*, 2858–2866.
- [167] L.-J. Chang, K. A. Dowd, F. H. Mendoza, J. G. Saunders, S. Sitar, S. H. Plummer, G. Yamshchikov, U. N. Sarwar, Z. Hu, M. E. Enama, R. T. Bailer, R. A. Koup, R. M. Schwartz, W. Akahata, G. J. Nabel, J. R. Mascola, T. C. Pierson, B. S. Graham, J. E. Ledgerwood, *Lancet* **2014**, *384*, 2046–2052.
- [168] Pressemitteilung, "EU-Zulassung für Krebsmedikament krönt Grundlagenforschung der Max-Planck-Gesellschaft", zu finden unter <http://www.max-planck-innovation.de/de/aktuelles/pressemitteilungen>, Zugegriffen: 13.02.2018.
- [169] (a) R. Quek, S. George, *Clin. Haematol.* **2009**, *23*, 69–78; (b) J.-Y. Blay, P. Reichardt, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2009**, *9*, 831–838.
- [170] G. D. Demetri, A. T. van Oosterom, C. R. Garrett, M. E. Blackstein, M. H. Shah, J. Verweij, G. McArthur, I. R. Judson, M. C. Heinrich, J. A. Morgan, *Lancet* **2006**, *368*, 1329–1338.
- [171] (a) R. J. Motzer, T. E. Hutson, P. Tomczak, M. D. Michaelson, R. M. Bukowski, O. Rixe, S. Oudard, S. Negrier, C. Szczylik, S. T. Kim, *N. Engl. J. Med.* **2007**, *356*, 115–124; (b) C. L. Sun, J. G. Christensen, G. McMahon in *Kinase Inhibitor Drugs* (Hrsg.: R. Li, J. A. Stafford), JOHN WILEY & SONS, New York, **2009**, S. 1–39.
- [172] G. Meng, C. Liu, S. Qin, M. Dong, X. Wei, M. Zheng, L. Qin, H. Wang, X. He, Z. Zhang, *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 8941–8954.
- [173] P. T. V. Nguyen, H. Yu, P. A. Keller, *J. Mol. Model.* **2014**, *20*, 2216–2228.
- [174] L. Ecker, S. Krieg, M. Bütepage, A. Lehmann, A. Gross, B. Lippok, A. R. Grimm, B. M. Kümmerer, G. Rossetti, B. Lüscher, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 41746–41764.
- [175] A. McKillop, D. Kemp, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3299–3306.
- [176] A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4527–4547.
- [177] A. Dermatakis, K.-C. Luk, W. DePinto, *Biorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1873–1881.
- [178] (a) K. Lackey, M. Cory, R. Davis, S. V. Frye, P. A. Harris, R. N. Hunter, D. K. Jung, O. B. McDonald, R. W. McNutt, M. R. Peel, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 223–226; (b) E. R. Wood, L. Kuyper, K. G. Petrov, R. N. Hunter, P. A. Harris, K. Lackey, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 953–957; (c) K. Huber, J. Schemies, U. Uciechowska, J. M. Wagner, T. Rumpf, F. Lewrick, R. Süß, W. Sippl, M. Jung, F. Bracher, *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 1383–1386.
- [179] A. Huang, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043–14053.

- [180] T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 1. Aufl., JOHN WILEY & SONS, New York, **1981**.
- [181] F. Porta, M. Pizzotti, C. Crotti, S. Cenini, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 475–477.
- [182] (a) R. S. Lott, V. S. Chauhan, C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 495–496; (b) S. Routier, L. Saugé, N. Ayerbe, G. Coudert, J.-Y. Mèrour, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589–591.
- [183] R. Vallakati, J. A. May, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6936–6939.
- [184] (a) K. S. Gajiwala, J. C. Wu, J. Christensen, G. D. Deshmukh, W. Diehl, J. P. DiNitto, J. M. English, M. J. Greig, Y.-A. He, S. L. Jacques, E. A. Lunney, M. McTigue, D. Molina, T. Quenzer, P. A. Wells, X. Yu, Y. Zhang, A. Zou, M. R. Emmett, A. G. Marshall, H.-M. Zhang, G. D. Demetri, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 1542–1547; (b) A. S. Rose, A. R. Bradley, Y. Valasatava, J. M. Duarte, A. Prli, P. W. Rose in *Proceedings of the 21st International Conference on Web3D Technology*, ACM, Anaheim, California, **2016**, S. 185–186; (c) A. S. Rose, P. W. Hildebrand, *Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*, W576–W579; (d) K. Stierand, M. Rarey, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 540–545.
- [185] W. Ye, L. Zhang, C. Ni, J. Rong, J. Hu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10596–10599.
- [186] F. Izzo, M. Schäfer, R. Stockman, U. Lücking, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 15189–15193.
- [187] D. F. Shriver, M. A. Drezzdon, *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2. Aufl., JOHN WILEY & SONS, New York, **1986**.
- [188] S. Hünig, P. Kreitmeier, G. Märkl, J. Sauer in *Arbeitsmethoden in der organischen Chemie Band 3* (Hrsg.: J. Podlech), LEHMANN MEDIA, Berlin, **2014**.
- [189] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [190] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7. Aufl., GEORG THIEME VERLAG, Stuttgart, New York, **2005**.
- [191] T. B. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1072–1076.
- [192] Y. Han, Y. Ma, I. Keresztes, D. B. Collum, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4678–4679.
- [193] G. W. Gokel, H. M. Gerdes, D. M. Dishong, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3634–3639.
- [194] A. M. A. van Wageningen, P. Timmerman, J. P. M. van Duynhoven, W. Verboom, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Chem. – Eur. J.* **1997**, *3*, 639–654.
- [195] E. Voutyritsa, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, *Synthesis* **2017**, *49*, 917–924.
- [196] P. Hanson, R. A. A. J. Hendrickx, J. R. Lindsay Smith, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 65–84.
- [197] L. Wang, S. Nakamura, Y. Ito, T. Toru, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3059–3072.
- [198] K. S. Battula, S. Narsimha, R. K. Thatipamula, Y. N. Reddy, V. R. Nagavelli, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 4001–4005.
- [199] J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693–11712.
- [200] P. R. Carlier, P. C. H. Lam, D. M. Wong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6256–6259.



## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen um mich bei einigen Personen zu bedanken, die mich während der Zeit meiner Promotion begleitet haben.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Carsten Bolm bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat in seinem Arbeitskreis zu promovieren. Vielen Dank für viele interessante Diskussionen, Ideen, Anregungen und Ihre stetige Unterstützung. Ich habe die gegebene wissenschaftliche Freiheit, sowie die allgemeine Infrastruktur in Ihrem Arbeitskreis sehr genossen und war immer gerne ein Teil davon.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn. Prof. Dr. Dieter Enders für die Anfertigung des Zweitgutachtens bedanken.

Außerdem danke ich den Kooperationspartnern, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben. Dabei sind zum einen Dr. Nicolas Chatain und Prof. Dr. Steffen Kohnschmieder, Dr. Patricia Verheugd und Prof. Dr. Bernhard Lüscher und zum andern Daniela Meister, Christina Bender und Prof. Dr. Giulia Rossetti zu nennen.

Mein weiterer Dank gilt den guten Seelen des AK Bolms: Dr. Ingo Schiffers, Ingrid Voss, Daniela Gorissen, Ina Groß, Arno Classen, Susanne Grünebaum und Pierre Winandy, die das bunte Treiben schon viele Jahre miterleben und uns das Leben leichter machen. Sie waren immer ansprechbar und stets hilfsbereit, egal, ob es um bürokratische Hürden, Probleme chemischer Natur, oder auch persönliche Angelegenheiten ging.

Der Analytikabteilung des IOC Aachen möchte ich für die Messung meiner Proben danken. Ein besonderer Dank geht hierbei an Dr. Christoph Raeuber, der auch persönlich immer zur Verfügung stand, egal, ob es um NMR-Sondermessungen ging oder um die Auswertung von kniffligen NMR-Spektren.

Auch bei den Festangestellten des Instituts möchte ich mich an dieser Stelle bedanken. Die Jungs aus Werkstatt und Chemikalienausgabe haben immer für gute Stimmung gesorgt und standen immer mit Rat und Tat zur Seite. Auch Herrn Dr. Michael Meske gilt mein Dank für das Vertrauen, das er bei der Praktikumsbetreuung in mich gesetzt hat.

Für das Korrekturlesen meiner Arbeit und konstruktive Kritik danke ich Dr. Christian Bohnen,



Stefan Wiezorek, Dr. Sebastian Klimczyk, Ulla Weissbach, Hannah Fergen, Jan Schöbel, Janine Reinhold, Ellen Meuthrath, Plamena Staleva und Anne-Katrin Bachon.

Für die Hilfe im Labor und ihrer engagierten Arbeit möchte ich meinen ehemaligen Forschern Britta Kübber, Nico Seling und Guido Schroers sowie meiner Hiwine Ellen Meuthrath danken. Es hat immer viel Spaß mit euch im Labor gemacht und ich wünsche euch alles Gute für eure berufliche Zukunft.

Ein ganz besonderer Dank geht an alle aktuellen und ehemaligen Mitglieder des AK Bolm, die ich während meiner Zeit in dieser Arbeitsgruppe kennenlernen durfte. Ihr macht dieses einmalige „AK Bolm-Feeling“ aus. Auch außerhalb des Laboralltages konnte man immer auf den AK Bolm zählen. Neben den täglichen Kaffeepausen und dem allwöchentlichen Bierclub hat es immer wieder Spaß gemacht mit euch schlittschuhlaufen, klettern, kegeln oder auf den Weihnachtsmarkt zu gehen. Besonderer Dank geht hierbei an Stefan Wiezorek, Dr. Christian Bohnen, Dr. Laura Buglioni, meiner Laborkollegin Britta Kübber, Plamena Staleva sowie Dr. Laure Konnert, um wenigstens einige namentlich zu nennen.

Auch meinen alten Schulfreunden und Weggefährten: Fatih Genel, Niklas Wessler, Dimitri Ostrovski, Janine Reinhold und Josefine Trepper möchte ich mich bedanken. Egal ob mit Kneipenabenden, Urlauben oder mal einem ruhigen Abend gab es durch euch auch ein Leben abseits der Chemie.

Für die Bereitung meines Weges durch Schule, Studium bis hin zu der Promotion und der fortwährenden Unterstützung möchte ich meiner Familie ganz besonders danken.

# 11. Curriculum Vitae

**PHILIP LAMERS (M.Sc. RWTH)**

## PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburtsdatum            29.05.1988

Nationalität            deutsch

Familienstand           ledig

## AUSBILDUNG

seit 04/2014            **WISSENSCHAFTLICHER MITARBEITER, PROMOTIONSSTUDENT**

RWTH Aachen University, Institut für Organische Chemie,

Arbeitskreis: Prof. Dr. Carsten Bolm

Forschungsgebiet: Synthese und Funktionalisierung organischer  
Heterocyclen

03/2014            **ABSCHLUSS ALS MASTER OF SCIENCE RWTH AACHEN UNIVERSITY (M.Sc. RWTH)**

Note: 1.9,

Titel der Abschlussarbeit: Defunktionalisierung von Sulfoximinen“,  
angefertigt im Arbeitskreis von Prof. Dr. Carsten Bolm, RWTH Aachen  
University, Note: 1.0

10/2011 – 03/2014     **STUDIUM DER CHEMIE IM MASTERSTUDIENGANG (RWTH AACHEN UNIVERSITY)**

Schwerpunkte: Bioaktive Verbindungen und synthetische Methoden,  
sowie Katalyse

Forschungen: Synthese von NH-Sulfoximinen durch die Verwendung  
eines thermisch stabilen Burgessreagenzderivates; Studien zur  
Synthese des marinen Naturstoffes HB372-Peak8; Studien zur  
Reaktivität von *N*-alkinylierten Sulfoximinen

09/2011     **ABSCHLUSS ALS BACHELOR OF SCIENCE RWTH AACHEN UNIVERSITY (B.Sc. RWTH)**

Note: 3.1,

Titel der Abschlussarbeit: „Studien zur Synthese des Oxazolidin-  
Fragments des marinen Naturstoffes HB372-Peak 8“, angefertigt im  
Arbeitskreis von Dr. Tanja Gulder, RWTH Aachen University, Note: 1.0

10/2007 – 09/2011     **STUDIUM DER CHEMIE IM BACHELORSTUDIENGANG (RWTH AACHEN UNIVERSITY)**

Note: 3.1

Pflichtpraktika in den Bereichen Organische Chemie, Anorganische  
Chemie, Physikalische Chemie, Technische und Makromolekulare  
Chemie

06/2007     **ABITUR**

Fichte Gymnasium, Krefeld

Note: 2.7

#### KONFERENZ- UND SYMPOSIUMSTEILNAHMEN

01/2018	New Year's Symposium, <i>Aachen</i>
01/2017	Tag der Chemie, <i>Aachen</i>
01/2017	New Year's Symposium, <i>Aachen</i>
01/2016	New Year's Symposium, <i>Aachen</i>
07/2015	European Symposium on Organic Chemistry, <i>Lissabon</i>
01/2015	New Year's Symposium, <i>Aachen</i>
01/2014	New Year's Symposium, <i>Aachen</i>

#### PUBLIKATIONEN

P. Lamers, C. Bolm, *Org. Lett.* **2018**, 20, 116–118.

P. Lamers, L. Buglioni, S. Koschmieder, N. Chatain, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3649–3653.

P. Lamers, D. L. Piebbenow, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem* **2015**, 5594–5602.

R. Pirwerdjan, D. L. Priebbenow, P. Becker, P. Lamers, C. Bolm, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5397–5399.

C. M. M. Hendriks, P. Lamers, J. Engel C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 336–3368.

P. Lamers, L. Buglioni, S. Koschmieder, N. Chatain, C. Bolm, *New Year's Symposium* **2018**, *Aachen*, Posterpräsentation.

P. Lamers, D. L. Priebbenow, C. Bolm, *European Symposium on Organic Chemistry* **2015**, *Lissabon*, Posterpräsentation.

R. Pirwerdjan, D. L. Priebbenow, P. Becker, P. Lamers, C. Bolm, *Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis* **2015**, *Barcelona*, Posterpräsentation.

C. M. M. Hendriks, P. Lamers, J. Engel, C. Bolm, *New Year's Symposium* **2014**, *Aachen*, Posterpräsentation.

## WEITERBILDUNG UND LEHRE

seit 04/2014

### STUDENTENBETREUUNG IM PRAKTIKUM (ASSISTENT UND HAUPTASSISTENT)

Zahn- und Humanmediziner im chemischen Praktikum

Studierende im Bachelorstudiengang Chemie

Lehramtsstudenten der Fachrichtungen Chemie und Biologie

seit 04/2014

### STUDENTENBETREUUNG IN SEMINAREN

Zahn- und Humanmediziner im chemischen Praktikum

Studierende im Bachelorstudiengang Chemie

seit 04/2014

**BETREUUNG DER FORSCHUNGSPRAKTIKA VON MASTERSTUDENTEN**

seit 04/2014

**CHEMIKALIENVERWALTUNG**

Bestellung und Inventarisierung der Arbeitskreischemikalien

Pflege der zugehörigen Chemikaliendatenbank

seit 04/2014

**IT-VERWALTUNG**

Beschaffung und Organisation der IT-Hardware des Arbeitskreises

IT-Support für Arbeitskreismitglieder