



seit 1558

DAAD

Deutscher Akademischer Austausch Dienst
Servicio Alemán de Intercambio Académico

Beiträge zu Applikationen von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat)

vorgelegt dem Rat der Chemisch-Geowissenschaftlichen
Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Chemikerin (B.Sc.)

Lorena Katalina Calderón Ortiz

Geboren am 18.11.1985 in Quito, Ecuador

Gutachter

1.

2.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Gedruckt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes



*Der wahre Verehrer des Lebens ist der Wissenschaftler;
er ist der Einzige, der sich mit der Entdeckung seiner Mysterien beschäftigt.*

Anonym

*El verdadero amante de la vida es el científico,
pues es el único que se ocupa de descubrir sus misterios.*

Anónimo

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir das Anfertigen dieser Arbeit ermöglicht haben. In Besonderen an den **Deutscher Akademischer Austausch Dienst** (DAAD) für die finanzielle Unterstützung dieser vier Jahre in Deutschland und in Brasilien.

Mein größter Dank geht an meinen Doktorvater Herrn **Prof. Dr. Rainer Beckert** für das interessante Thema, die Unterstützung, Förderung und Diskussionen in seiner Arbeitsgruppe.

Herrn **PD Dr. Dieter Weiß** danke ich für die Angefertigung des Zweitgutachtens und die Unterstützung während meiner Promotion.

Ein großer Dank geht auch an unserer Kooperationspartner an der Universidade de Sao Paulo in Brasilien Herr **Prof. Dr. Erick Bastos** für den Aufenthalt in seiner Arbeitsgruppe.

Mein ganz herzlicher Dank geht an Herrn **Dr. Eric Täuscher** für die unendliche Geduld am Anfang meiner Promotion und die begleitende Hilfe.

Der Arbeitsgruppe Beckert für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die Integration: **Anja Darsen, Geli Güther, Sylke Kaiser, Stephan Eckhardt, Susan Klimas, Svenja Herzog-Weber, Hendryk Würfel, Roberto Menzel, Martin Kaufman, Stefanie Habenicht, Dominique Gampe** und **Dörthe Jacobi**.

Bei den Mitarbeitern des Instituts für organische Chemie und makromolekulare Chemie (IOMC) bedanke ich mich im Besonderen bei Herrn **Dr. Wolfgang Günther** und **Frau Gabrielle Sentis** für die Messungen der NMR. Ebenfalls bei Herr **Prof. Dr. Felix Schacher** und **M. Sc. Tobias Rudolph** für die Untersuchung an den Mizellen.

Besonderer Dank geht an Herrn **Dr. Eckhard Birkner** und **Frau Erika Kielman** für die Diskussionen und spektroskopischen Messungen am Institut für Physikalische Chemie

(IPC) der FSU und schließlich bei Herrn **Dr. Helmar Görls** für die Röntgenaufnahmen am Institut für Anorganische und Analytische Chemie (IAAC).

Ich danke ebenfalls alle meinen Freunden in Jena für die unvergesslichen Momente.

An meinen Freund **Dr. Kevin Stippich** für seine wissenschaftliche Unterstützung, Hilfe und unendliche Liebe und natürlich an **meine Familie** für das Verständnis meiner Träume und das Ertragen meiner Abwesenheit in der Heimat.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 ALLGEMEINER TEIL.....	2
1.1 Einleitung, Motivation und Zielstellung.....	2
2 SPEZIELLER TEIL.....	6
2.1 Fluorid-Nachweis mittels neuartiger Silylether.....	6
2.1.1 Zur Synthese der Ausgangsstoffe: 4-Hydroxy-1,3-thiazole.....	10
2.1.2 Zur Synthese der <i>O</i> -Silylether der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.....	11
2.1.3 Photophysikalische Eigenschaften der <i>O</i> -Silylether der 4-Hydroxy-1,3 thiazole.....	13
2.1.4 Fluorid-Nachweis durch Si-O-Spaltreaktionen.....	15
2.1.5 Der Einfluss von Wasser und CO ₂ auf die Fluorid-Detektion, sowie die Stabilität der <i>O</i> -Silylether gegenüber basischen und sauren Bedingungen.....	17
2.1.6 Nachweisgrenze, Effizienz und Selektivität des Systems in der Fluoridionen-Detektion.....	25
2.1.7 Bestimmung von Fluorid im wässrigen Medium in Gegenwart von Tensiden.....	26
2.1.8 Bestimmung von Fluorid aus einer wässrigen anorganischen Quelle.....	30
2.2 Tricyclische Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen.....	35
2.2.1 Zur Synthese der Ausgangsstoffe: α -Bromhomophthalsäureester und Thioamide.....	39
2.2.2 Zur Synthese der tricyclischen Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen.....	42
2.2.3 Photophysikalische Eigenschaften der tricyclische Lactone.....	46
2.2.4 Ringöffnung des Lactons.....	58
2.3 Antioxidative Kapazität der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.....	60
2.3.1 Bestimmung der antioxidativen Kapazität.....	63
2.4 Photophysikalische Eigenschaften der 4-Hydroxy-1,3-thiazole in polaren Lösungsmitteln.....	71
2.4.1 Solvatochromie und Effekt des Substituenten R ² auf die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindungen.....	72
2.4.2 Omnichrome Eigenschaften.....	76
3 ZUSAMMENFASSUNG.....	85

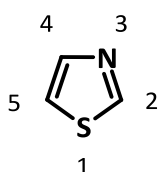
4	EXPERIMENTELLER TEIL	88
4.1	Verwendete Reagenzien und Geräte	88
4.1.1	Reagenzien.....	88
4.1.2	Geräte.....	88
4.2	Techniken	90
4.2.1	Bestimmung der antioxidativen Kapazität.....	90
4.3	Zur Synthese der Synthese der <i>O</i>-Silyl-1,3-thiazole	91
4.3.1	Synthese der Ausgangstoffe: Synthese der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.....	91
4.3.2	Synthese der <i>O</i> -Silyl-1,3-thiazole.....	93
4.4	Zur Synthese der tricyclischen Lactone auf der Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen	
4.4.1	Synthese der Ausgangstoffe:.....	95
	Synthese der Homophtalsäureester.....	95
	Synthese der α -Bromhomophtalsäureesters.....	96
	Synthese der Amide.....	98
	Synthese der Nitrile.....	98
	Synthese der Thioamide.....	99
4.4.1	Synthese der tricyclischen Lactone auf der Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen.....	102
4.5	Weitere verwendete Verbindungen	107
5	ANHANG	108
	LITERATURVERZEICHNIS	117
	Lebenslauf	123
	Selbstständigkeitserklärung	126

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Äquiv.	Äquivalent
ACN	Acetonitril
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Abs.	Absorption
Beta-CD	beta-Cyclodextrin
CCl ₄	Tetrachlormethan
CHCl ₃	Chloroform
CMC	Kritische Mizelbildungskonzentration
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
[C]	Konzentration
CTACl	Cetyltrimethylammoniumbromid
DCM	Dichlormethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMB	2,3-Dimethylbutan-2-yl
EtOH	Ethanol
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Fluor.	Fluoreszenz
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
IMI	Imidazol
LM	Lösungsmittel
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
m	Multipllett
MAK-Wert	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance)
NBS	N-Bromsuccinimid
ODCB	Orthodichlorobenzen
Py	Pyridin
Rkt.	Reaktionszeit
s	Singulett
SDS	Natriumdodecylsulfat
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
t	Tripllett
UV/Vis	Ultraviolett/Sichtbar

1.1 Einleitung, Motivation und Zielstellung

Thiazole sind heterocyclische organische Verbindungen, die aus einem fünfgliedrigen Ring mit einem Schwefel- und einem Stickstoffatom in 1,3-Position bestehen. Der Thiazol-Ring ist planar und erfüllt die Hückel-Regeln der Aromatizität, da das Schwefelatom zwei π -Elektronen zum aromatischen System beisteuert.¹ **Schema 1** zeigt die Struktur und die IUPAC-Nomenklatur (CAS-System) des Thiazol-Rings.

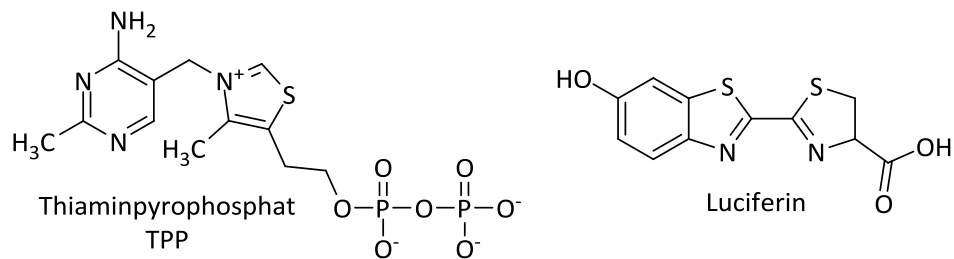


Schema 1. Thiazol-Ring Struktur und IUPAC-Nomenklatur

Thiazole sind Bestandteile vieler innovativer Verbindungen und zeigen eine Vielzahl von biologischen Aktivitäten wie Antitumor-, entzündungshemmende, antimikrobielle, fungizide, Antituberkulose- und antioxidative Wirkung.¹ Beispielsweise sind Thiazole ein integraler Bestandteil mehrerer verfügbarer Penicilline, welche nach ihrer Entdeckung als Antibiotika die Therapie bakterieller Infektionen revolutioniert haben.¹⁻³

In der Natur findet sich die Struktur des Thiazolrings im Vitamin B1 (Thiamin) beispielsweise als Phosphatester des Thiamins (TPP), welches eine immens wichtige Rolle für die Funktion des Nervensystems einnimmt.¹

Die 1,3-Thiazole sind in Form des Luciferins ebenfalls für die duale Biolumineszenz der Leuchtkäfer (*Lampyridae*) verantwortlich.⁴⁻⁸ **Schema 2** zeigt die Strukturen von Naturstoffen, in denen Thiazol-Analoga enthalten sind.

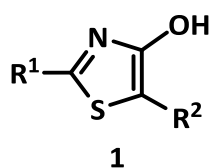


Schema 2. Naturstoffe mit Thiazol-Grundstrukturen

Die Biolumineszenz des Leuchtkäfers kann hierbei in verschiedenen Bereichen des sichtbaren Lichts auftreten, obwohl es nur ein einziges Emittermolekül gibt. Bis zum heutigen Zeitpunkt wird der Ursprung dieses Phänomens kontrovers diskutiert. Als eine Erklärungsmöglichkeit wurde die sich durch die Wechselwirkung mit der Luciferase hervorgerufene Änderung des Keto-Enol-Gleichgewichts ermittelt. Als Resultat zeigt sich sowohl eine gelb-grüne als auch eine orange-rote Lichtemission des Leuchtkäfers.^{4,9}

Die Untersuchung der Biolumineszenz des Leuchtkäfers inspirierte die Entwicklung neuartiger fluoreszierender Verbindungen basierend auf der Struktur des Luciferins. Eine Strukturminimierung in Form einer Eliminierung des Benzoannellanden und des chiralen Thiazolrestes in 2-Position führte uns zu den 4-Hydroxy-1,3-thiazolen.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Beckert hat sich auf die Synthese und Eigenschaften dieser heterocyclischen Verbindungen fokussiert und sie als neue Klasse von Chromophoren und Fluorophoren wieder aufleben lassen. Die Erforschung neuer Synthesewege, neuer Derivate sowie die Untersuchung ihrer fluoreszenten Eigenschaften hat die Entwicklung von Anwendungen wie für Metallkomplexierung, Sensoren und Donor-Akzeptor-Farbstoffen ermöglicht.¹⁰⁻¹³ **Schema 3** zeigt die allgemeine Struktur des 4-Hydroxy-1,3-thiazole.



Schema 3. Struktur von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen (**1**).

Bisher wurden die fluoreszenten Eigenschaften mehrerer 4-Hydroxy-1,3-thiazole untersucht und der elektronische Einfluss der Substituenten ist klar definiert. Ebenfalls ist bereits bekannt, dass die Anionen dieser Verbindungen eine starke Bathochromie der Absorption und Fluoreszenz zeigen. Diese Änderung in der Fluoreszenzwellenlänge von blau nach rot hat uns inspiriert, eine Anwendung als Sensor zu entwickeln. Es ist bekannt, dass Fluorid-Ionen durch die hohe Affinität zur Ausbildung einer Si-F-Bindung in der Lage sind, Si-O Bindungen zu spalten und somit Anionen zu erzeugen. Der Wechsel der Fluoreszenz vom *O*-Silylether (blauer Spektralbereich) zum phenolatanalogen Anion (roter Spektralbereich) bietet somit Anlass, diesen Effekt als Fluorid-Sensor anzuwenden.

Weitere Untersuchungen zur strukturellen Variabilität führten zu tricyclischen Lactonen auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen. Diese neue Klasse von Thiazol-Derivaten zeigt in Lösung eine starke Abhängigkeit der Fluoreszenzwellenlänge vom pH-Wert. Eine besondere Eigenschaft ist jedoch deren sehr intensive Festkörper-Fluoreszenz, die zum ersten Mal mit einer solchen Intensität bei Thiazolen zu beobachten ist. Derartige Verbindungen sind sehr begehrt als Emitter und haben eine hohe Bedeutung durch ihren Einsatz in organischen Leuchtdioden (OLEDs) oder in Festkörper-lasern (SSDL). Dies inspirierte uns, dieses Thema weiter zu verfolgen.

Weiterhin führten Kooperationsarbeiten mit der Forschungsgruppe von Prof. E. Bastos (Instituto de Quimica, Universidade de Sao Paulo) dazu, die antioxidativen Eigenschaften der Thiazole zu evaluieren. Bisher finden sich in der Literatur jedoch keinerlei Untersuchungen zu diesem Thema, obwohl die 4-Hydroxy-1,3-thiazole sich aufgrund ihrer Analogie zu Phenolen sehr gut dafür eignen sollten.

Im Zuge dieser Kooperation, wurde eine systematische Untersuchung über die photophysikalischen Eigenschaften der 4-Hydroxy-1,3-thiazole durchgeführt. Der Einfluss der Substituenten auf die Absorption und Fluoreszenz in unterschiedlichen polaren Lösungsmitteln wurde ermittelt und gibt wichtige Impulse für mögliche spezifische Anwendungen. Zu diesem Zeitpunkt stehen abschließende Ergebnisse zu diesem Thema jedoch noch aus.

In dieser Arbeit werden folgende Themenkomplexe im Bereich der Thiazole untersucht und in den einzelnen Kapiteln detailliert behandelt:

- 1) Die Synthese von *O*-Silyl-1,3-thiazolen und die durch Spaltung der Si-O-Bindung auftretende Änderung der Fluoreszenz für ihre Anwendung als Fluorid-Ionen-Sensor.
- 2) Die Synthese tricyclischer Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen und die Untersuchung ihrer intensiven Fluoreszenz als Feststoff und in Lösung.
- 3) Die Untersuchung der antioxidativen Kapazität der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.
- 4) Eine systematische Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften der 4-Hydroxy-1,3-thiazole in polaren Lösungsmitteln.

2.1 Fluorid-Nachweis mittels neuartiger Silylether

Das Interesse an der Entwicklung von Sensoren und Rezeptoren für biologisch relevante Anionen hat sich in den letzten zwanzig Jahren, aufgrund ihrer unverzichtbaren Rolle in wichtigen Lebensprozessen, im medizinischen Bereich und in der Katalyse-Forschung, stark erhöht.^{14,15} Eines dieser Anionen stellt das Fluorid dar, welches eines der attraktivsten Targets ist. Vor allem wegen seiner einzigartigen chemischen Eigenschaften, seiner Reaktivität und seiner Relevanz in der Medizin und in vielen biologischen Prozessen, ist es in letzter Zeit besonders intensiv untersucht worden.

Ein Mangel an Fluorid kann sowohl zu Zahnschädigungen führen oder sogar Osteoporose verursachen als auch durch eine Überdosierung Zahnfluorose oder sogar Krebs hervorrufen.¹⁶⁻²⁴ Die Detektion von Fluorid spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in chemischen und industriellen Prozessen, da es in Form von HF oder Phosphor-/Phosphonsäurefluoriden als Ausgangsstoff zur Herstellung von chemischen Kampfmitteln (Nervengas wie z.B. Sarin) und zur Isotopenanreicherung bei Uran verwendet wird. Die Abwasser- und Abfallkontrolle sowie die Einhaltung der MAK-Werte spielt dabei zum Schutz der Umwelt eine zentrale Rolle. Aus all diesen Gründen können zu hohe oder zu niedrige Fluoridionenkonzentrationen eine Belastung für die Bevölkerung darstellen.¹⁶

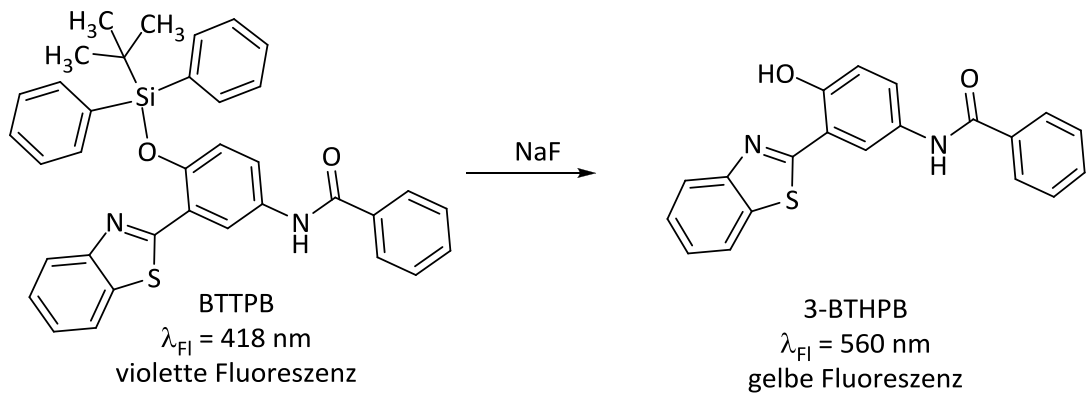
Bis zum aktuellen Zeitpunkt wurden für den Fluorid-Anionen Nachweis viele Systeme und verschiedene Methoden entwickelt und getestet. Beispielsweise sind für die Detektion von Fluorid in kleinen Mengen die Ionenchromatographie und ionenselektive Elektroden geeignet, zumal es hierbei keiner speziellen Probenvorbereitung bedarf.²⁰⁻²⁵ Dennoch gibt es verschiedene Faktoren die bei dem Fluoridionen-Nachweis Schwierigkeiten verursachen können, wie beispielsweise die Anwesenheit von Fremdionen, sehr niedrige Fluorid-Konzentrationen oder Proben mit einer hohen Ionenstärke.²⁰ Ein weiterer Weg

besteht in spektrophotometrischen Methoden die chemische Umwandlungen anzeigen können, welche durch Fluoridionen induziert werden.^{22,27} Solche Tests nutzen als Ansatz die starke Wechselwirkung zwischen Fluorid-Ionen und Lewis-Säuren oder eine "turn-on" oder "turn-off"- Entschützung, das heißt ein Auftreten oder eine Löschung von Lumineszenz nach Zugabe von Fluorid.^{15,24} Dabei haben sich Chemilumineszenz-Systeme als sehr effizient für den Nachweis von Anionen erwiesen. Die Fluoridionen-induzierte Zersetzung von silyloxyaryl-substituierten-1,2-Dioxetanen kann in polaren aprotischen Lösungsmitteln Chemilumineszenz auslösen, was eine selektive und empfindliche Detektion der Fluoridionen ermöglicht.²⁸⁻³⁰ Jedoch ist der große Nachteil dieses Ansatzes die schwierige und kostspielige Synthese von 1,2-Dioxetanen sowie deren Instabilität.^{25,31} Allerdings kann die Spaltung der Si-O Bindung mittels Fluorid auch über Fluoreszenzdetektion realisiert werden. Die Fluoreszenz ist eines der bevorzugten Verfahren bei der Quantifizierung von Fluorid-Ionen, da diese Methode sehr niedrige Nachweisgrenzen und eine hohe Empfindlichkeit aufweist, besonders wenn sie mit effizienten Fluorophoren kombiniert wird.^{14,21,32,33} Einige Fluorid-Sensoren, die aufgrund einer Änderung der Lichtemission die Spaltung der Si-O Bindung anzeigen, wurden bereits in der Literatur beschrieben und sind in **Schema 4** (siehe Seite 8) dargestellt.

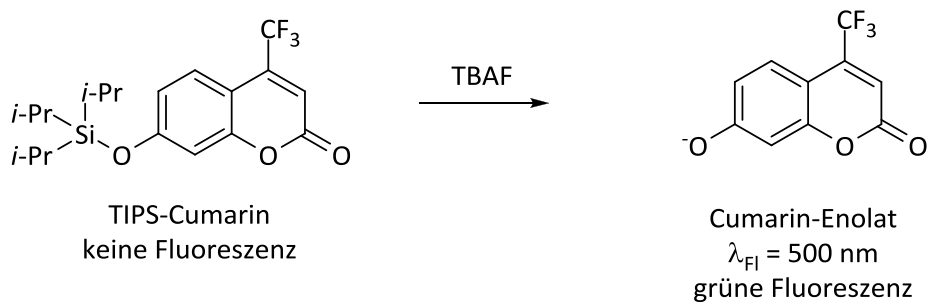
Ein sehr interessantes Fluorophor, welches bereits in vielen neuen Bereichen Anwendung wegen seiner intensiven Fluoreszenz und seinen vielen Funktionalisierungsmöglichkeiten findet, ist das 4-Hydroxy-1,3-thiazol. Während des letzten Jahrzehnts wurden die chemischen und photophysikalischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse intensiv untersucht.^{10-13,34,35}

Täuscher untersuchte in seiner Dissertation „Beiträge zur Chemie der 4-Hydroxy-1,3-thiazole“³⁶ die Deprotonierung und Farbigkeit der Verbindungen des Typs **1** und berichtete über die Änderung der ursprünglichen Fluoreszenz, wenn sie mit KOH in polaren Lösungsmitteln wie DMSO, DMF, THF, EtOH und sogar Wasser deprotoniert wurden. Mit UV/Vis Messungen wurde die Abnahme der Absorptionsintensität des Hydroxythiazols (bei ca. $\lambda_{\text{Abs}} = 380 \text{ nm}$) und die Zunahme der Absorptionsintensität des gebildeten Anions (bei ca. $\lambda_{\text{Abs}} = 515 \text{ nm}$) beobachtet. Somit konnte der Verlauf der Deprotonierung *dual* verfolgt werden. Diese Ergebnisse waren ausschlaggebend für die Entwicklung eines neuen Fluorid-Sensor-Systems.

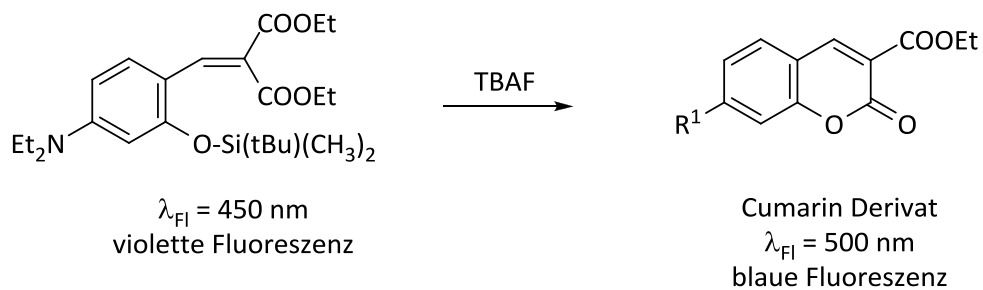
Hu Rui *et al.*²²



Sokkalingam P. *et al.*²⁴



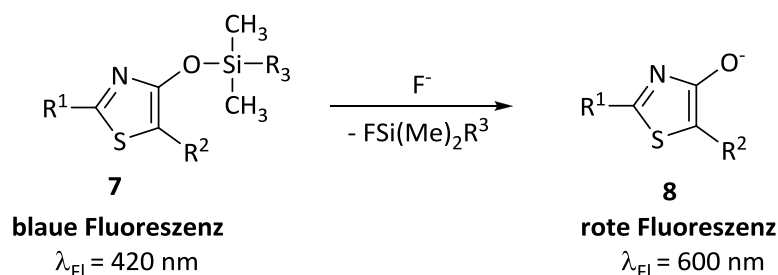
Kim T. H. *et al.*¹⁶



Schema 4. Einige Systeme für den Fluoridionen-Nachweis. **BTPPB:** N-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-phenyl)-benzamid; **3-BTHPB:** N-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)-4-(hydroxydiphenylsilyloxy)-phenyl)-benzamid; **TIPS-Cumarin:** 4-(trifluoromethyl)-7-(triisopropylsilyloxy)-2*H*-chromen-2-on.

Eine Reihe von neuen fluoreszierenden Farbstoffen, die sich für eine empfindliche und selektive "turn-on" Fluoreszenz-Detektion von Fluorid-Ionen eignet, wurden entwickelt. Die *O*-Silylthiazol-derivate **7** zeigen eine intensive blaue Fluoreszenz in Lösung und ändern

ihre ursprüngliche Farbe der Fluoreszenz nach rot in Anwesenheit von Fluorid. **Schema 5** stellt dieses Fluorid-Sensor-System dar.



Schema 5. Fluoridionen-Nachweis mittels *O*-Silylthiazol-Derivat **7**. R¹: 2-Py; 3-Py; 4-Py, R²: CH₃; Ph, R³: *t*-Bu; DMB: 2,3-dimethylbutan-2-yl.

Dieser Teil der Arbeit beschreibt die Darstellung von *O*-Silylethern des Typs **7** mittels Silylierung der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.

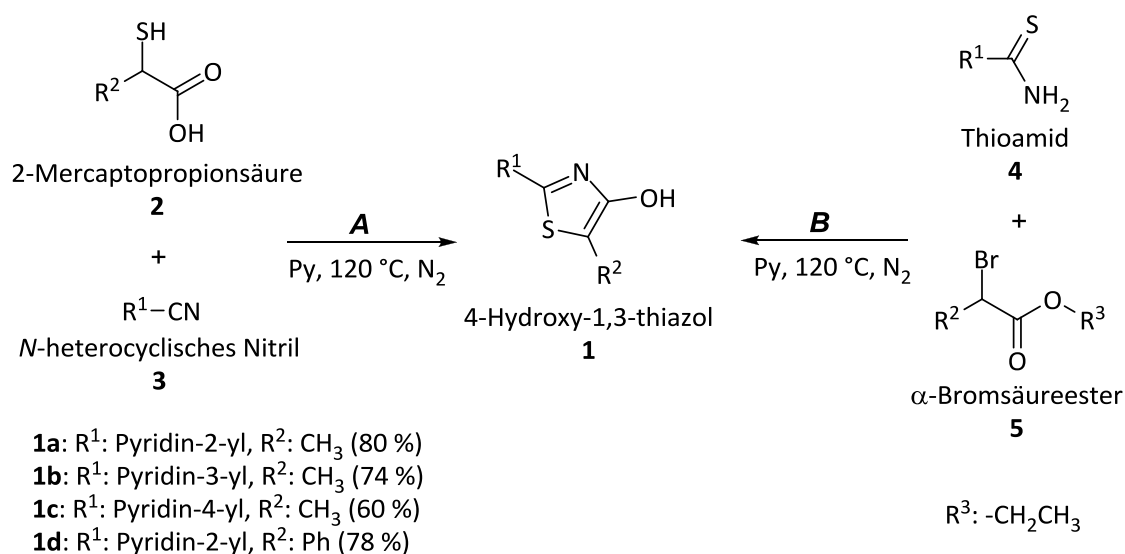
Die hohe Affinität des Fluorids gegenüber Silizium gewährleistet zuverlässig die quantitative Si-O-Bindungspaltung dieser Thiazol-Derivate. Die rote Fluoreszenz des gebildeten Anions kann unmittelbar nach Zugabe einer Fluorid-Lösung beobachtet werden. Die Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften des neuen Fluoridionen-Sensors wurde in aprotischen organischen Lösungsmitteln, sowie in wässrigen mizellaren Medien durchgeführt. Außerdem wurden die Effizienz, Selektivität und Nachweisgrenze des Verfahrens untersucht und diskutiert.

2.1.1 Zur Synthese der Ausgangstoffe: 4-Hydroxy-1,3-thiazole

Die 4-Hydroxy-1,3-thiazole **1** konnten mittels zweier klassischer Methoden synthetisiert werden, welche in **Schema 6** beschrieben sind.

Methode A, die ERLIENMEYER-SYNTHESE, konnte mittels einer Kondensationsreaktion zwischen der α -Mercaptosäure **2** mit den *N*-heterocyclischen Nitrilen **3** und einer katalytischen Menge Pyridin durchgeführt werden; während Methode B, die HANTZSCH-SYNTHESE, mittels einer Kondensation zwischen dem Thioamid **4** und einem α -Bromsäureester **5** in Anwesenheit von äquimolaren Mengen an Pyridin gelang.^{11,12}

Die Reaktionsführung kann dabei sowohl in der Schmelze als auch in einem polar aprotischen Lösungsmittel wie DMSO oder DMF bei 120°C durchgeführt werden. Nach Umkristallisation aus DMSO konnten die 4-Hydroxy-1,3-thiazole **1**, nach beiden Methoden, in guten Ausbeuten (von 60 bis 80 %) isoliert werden.

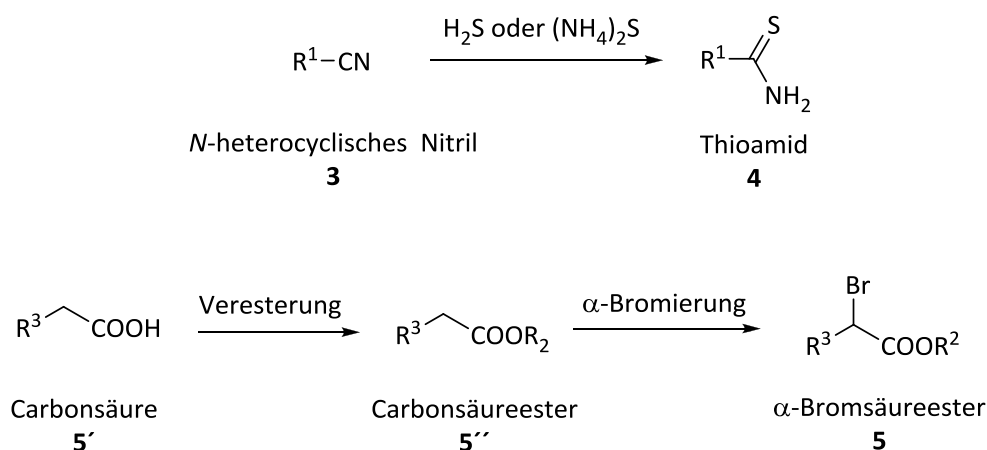


Schema 6. Synthese der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.

Allerdings besitzt Variante **A** den Nachteil, dass die Auswahl an kommerziell verfügbaren α -Mercaptosäuren **2** begrenzt ist; somit bieten sich weniger Möglichkeiten zur Funktionalisierung des Thiazols, auch wenn sich diese Methode sehr gut zur Synthese der Thiazole mit einer CH₃-Gruppe als R² eignet.³⁶

Die HANTZSCH-SYNTHESE, Variante **B**, hingegen erlaubt durch das breite Spektrum verfügbarer Nitrile **3** (die dann zu Thioamid-Derivaten **4** umgesetzt werden, **Schema 7**)

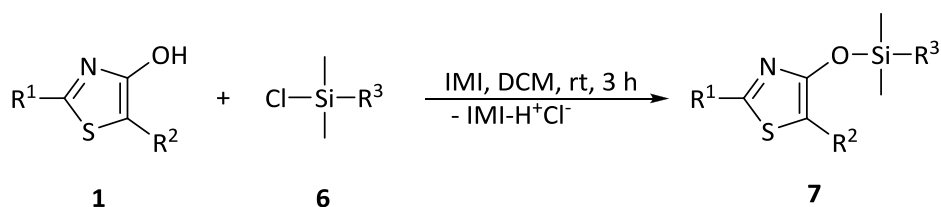
und α -Bromsäureestern **5**, eine grössere Auswahl an Substituenten für R^1 und R^2 . Gleichzeitig erhöht sich durch diesen Weg die Zahl der Synthesestufen. Beispielsweise sind zur Synthese von **5** zwei Synthesestufen notwendig, nämlich die Veresterung und anschließende α -Bromierung der entsprechenden Carbonsäure **5'**. Bei Syntheseweg **B** spielt ebenso die Reinheit der Ausgangsstoffe **4** und **5** eine sehr große Rolle, da bereits geringe Verunreinigungen zu einer starken Verringerung der Ausbeute an **1** führen. **Schema 7** zeigt die Synthese der Ausgangsstoffe für die Herstellung von **1** mittels der HANTZSCH-SYNTHESE.



Schema 7. Synthese der Ausgangsstoffe für die Herstellung von **1** mittels der HANTZSCH-SYNTHESE.

2.1.2 Zur Synthese der *O*-Silylether der 4-Hydroxy-1,3-thiazole

Die Synthese der *O*-Silylether der 4-Hydroxythiazole **7** erfolgte mittels Silylierung der Hydroxy-Gruppe der Verbindungen **1**. Diese lassen sich mit Alkyl-Silylchloriden **6** in trockenem DCM und Imidazol als Base darstellen, wie im **Schema 8** gezeigt wird.



7a: $R^1 = \text{Pyridin-2-yl}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = t\text{-Bu}$ (96%); **7b:** $R^1 = \text{Pyridin-2-yl}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{DMB}$ (92%);
7c: $R^1 = \text{Pyridin-3-yl}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = t\text{-Bu}$ (97%); **7d:** $R^1 = \text{Pyridin-4-yl}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = t\text{-Bu}$ (62%);
7e: $R^1 = \text{Pyridin-2-yl}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = t\text{-Bu}$ (71%); **DMB:** 2,3-dimethylbutan-2-yl.

Schema 8. Synthese der *O*-Silylether der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.

In der Reaktionsführung ist sowohl die Qualität der Alkyl-Silylchloride **6**, als auch die der Lösungsmittel für eine hohe Ausbeute entscheidend. Sowohl die Chlorsilane als auch die verwendeten Lösungsmittel wurden stets frisch destilliert und die Reaktion wurde unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Hatten die Ausgangsstoffe keine geeignete Qualität, wurden stets nicht kristallisierbare Öle erhalten, aus denen das Produkt auch nicht durch säulenchromatographische Aufreinigung isoliert werden konnte.

Thiazole vom Typ **7** wurden nach Kristallisation aus ACN als feine kristalline Nadeln in sehr guten Ausbeuten (bis zu 97 %) isoliert. Wie auch schon von früheren Arbeiten bekannt, hat das Derivat **7d** mit Pyridin-4-yl als Substituent an R¹ die niedrigste Syntheseausbeute (62 %).¹¹ Die **Abbildung 1** zeigt beispielsweise Kristalle der Verbindung **7c**.



Abbildung 1. Kristalle der Verbindung **7c**.

Die Verbindungen **7** wurden mit den üblichen spektroskopischen Methoden wie ¹H-NMR, ¹³C-NMR und MS vollständig charakterisiert und die hohe Reinheit aller Derivate wurde mit elementaranalytischen Messungen bestätigt.

Bei einem Kristall der Verbindung **7c** wurde eine Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt. Die Kristallstruktur wird in **Abbildung 2** (siehe Seite 13) gezeigt.

Die Analyse des ORTEP-Plots dieser Struktur zeigt, dass alle Bindungslängen im für solche Systeme üblichen Bereich liegen. Aufgrund sterischer Wechselwirkungen ist bei Derivat **7c** ersichtlich, dass die Silylgruppe um die C1-O1-Si Achse um 127,1 (9)° verdreht wird und dass der Torsionswinkel zwischen S1-C3-C5-C9 151,9 (2)° beträgt; im Resultat sind beide Heteroaromaten nicht mehr koplanar angeordnet, was wiederum zu einer eingeschränkten Konjugation führt.

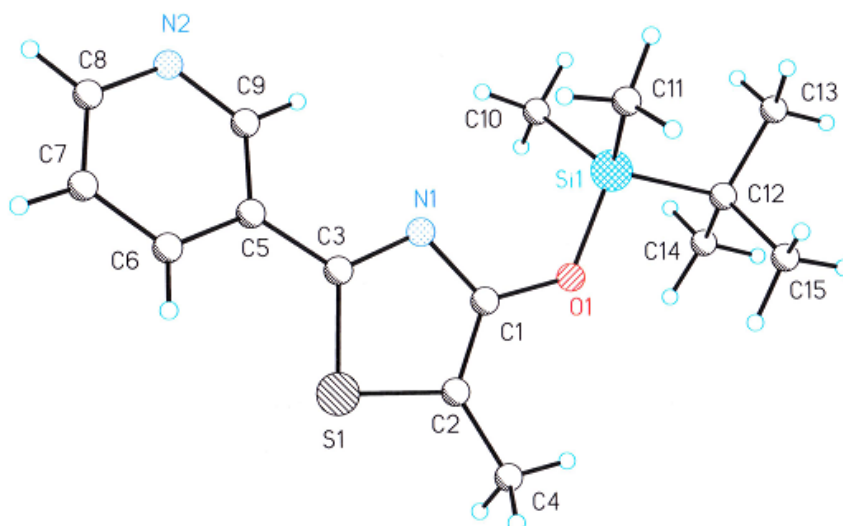


Abbildung 2. ORTEP-Plot der Kristallstruktur des *O*-Silyl-1,3-thiazols **7c**. 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å): C3-C5 = 1,466 (2); C1-N1 = 1,3705 (2); N1-C3 = 1,3122 (2); C3-S1 = 1,7262 (2); S1-C2 = 1,7252 (2); C2-C1 = 1,366 (2); C1-O1 = 1,3512 (2); O1-Si1 = 1,6812 (1). Torsionswinkel [°] = 151,9 (2) für C9-C5-C3-S1.

2.1.3 Photophysikalische Eigenschaften der *O*-Silylether der 4-Hydroxy-1,3-thiazole

Alle Derivate **7** sind in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie THF, DMSO, ACN und DCM gut löslich. Sie zeigen Absorptionsmaxima im UVA-Bereich (315 bis 400 nm) und fluoreszieren sehr intensiv im violett-blauen Bereich des sichtbaren Spektrums (400 bis 480 nm). Alle Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima so wie die Stokes-Verschiebungen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Verb.	THF $\epsilon_r = 7,5$			DCM $\epsilon_r = 9,1$			ACN $\epsilon_r = 37$			DMSO $\epsilon_r = 47$			
	λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$	λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$	λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$	λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ_{Fl} $\pm 0,1$
	nm	nm	cm^{-1}	nm	nm	cm^{-1}	nm	nm	cm^{-1}	nm	nm	cm^{-1}	
7a	342	412	4970	344	415	4970	339	416	5460	344	418	5150	0,89
7b	341	413	5110	343	417	5170	339	416	5460	344	418	5150	0,88
7c	333	407	5460	336	411	5430	330	412	6030	334	413	5730	0,37
7d	341	410	4940	345	419	5120	339	414	5340	344	418	5150	0,66
7e	369	440	4370	372	446	4460	366	439	4540	371	447	4580	0,78

Tabelle 1. Absorptions-, Fluoreszenz-Maxima und Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$ der Derivate **7** in polaren aprotischen Lösungsmitteln. ϵ_r : Dielektrizitätskonstante.

Die Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima aller Verbindungen des Typs **7** sind in den verwendeten LM relativ ähnlich, außer für die Verbindungen **7e** und **7d**; deren Fluoreszenzmaxima in ACN und THF sind um etwa 8 nm leicht blauverschoben im Vergleich zu deren Daten in DMSO und DCM: in [THF/DMSO] **7e** λ_{Fl} = (440/447) nm; **7d** λ_{Fl} (410/418) nm. Eine Untersuchung der Messwerte der Verbindungen **7a** bis **7e** zeigt, dass es keine deutliche Abhängigkeit oder Tendenz zwischen der Stokes Verschiebung ($\Delta\tilde{\nu}$) der Verbindungen **7** und der Polarität des Lösungsmittels gibt, jedoch ist eine leichte Solvatochromie: **7a** $\Delta\tilde{\nu}$ [ACN/DCM] = (4970/5460) cm^{-1} erkennbar.

In DMSO als Lösungsmittel sind die Absorptions- und Fluoreszenz-Spektren der Verbindungen **7a**, **7b** und **7d** sehr ähnlich (λ_{Abs} = 344 nm, λ_{Fl} = 418 nm) während Verbindungen **7c** und **7e** kleine Abweichungen zeigen. Im Vergleich zu **7a** weist **7c** hypsochrome Verschiebungen auf (λ_{Abs} = 334 nm, λ_{Fl} = 413 nm), während die Werte von **7e** eine Bathochromie zeigen (λ_{Abs} = 371 nm, λ_{Fl} = 447 nm). **Abbildung 3** zeigt die normalisierten Absorptions- und Fluoreszenz-Spektren aller Verbindungen **7** in DMSO.

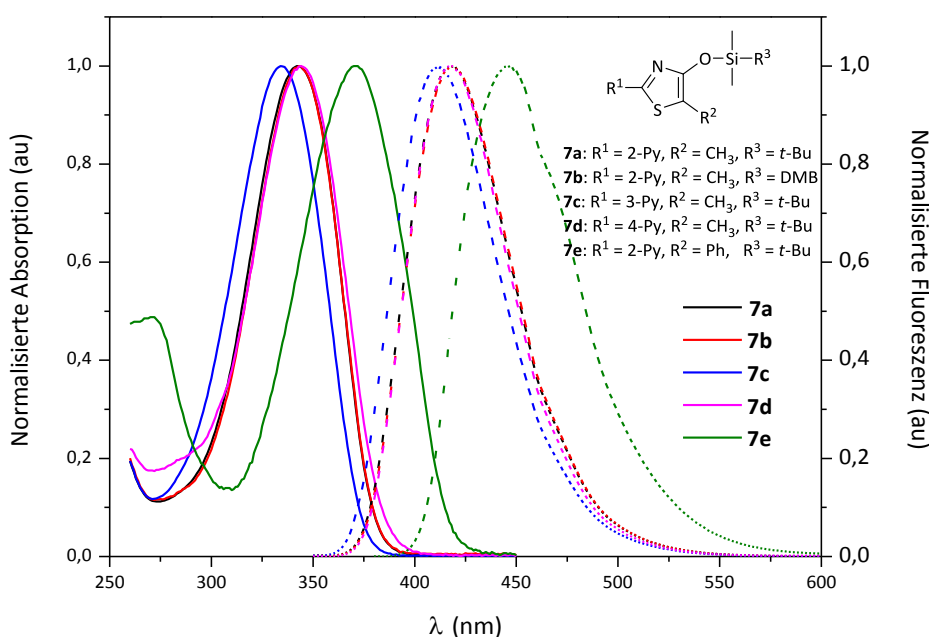


Abbildung 3. (—) Normalisierte Absorptions- und (---) Fluoreszenz-Spektren der O-Silylether der 4-Hydroxythiazole **7** in DMSO. DMB: 2,3-dimethylbutan-2-yl.

Die strukturelle Variation im Substitutionsmuster der O-Silylether **7** hat einen Einfluss auf die Fluoreszenzquantenausbeute (Φ_{Fl}). Die Verbindungen **7a**, **7b** und **7e** mit Pyridin-2-yl-

Rest in Position R¹ haben die höchsten Quantenausbeuten: $\Phi_{Fl} = 0,89$; 0,88 und 0,78. Der Austausch der Methylgruppe (**7a**) durch eine Phenyl-Gruppe (**7e**) am R² hat hingegen eine geringe Auswirkung auf die Fluoreszenzquantenausbeute sowie auf die Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima. Der Substituent R³ zeigt keinen Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften der untersuchten Verbindungen.

Die Anwesenheit einer Pyridin-3-yl-Gruppe am R¹ (**7c**) resultiert in einer hypsochromen Verschiebung der Absorption und Fluoreszenz und führt zu einer signifikanten Abnahme der Quantenausbeute im Vergleich zu **7a** mit R¹ = 2-Py in dieser Position. Dies kann durch die eine mögliche Verringerung der Elektronendichte an der 2-Position des Thiazolrings erklärt werden.¹⁰ Hingegen sind die Absorptions- und Fluoreszenz-Signale von **7d**, aufgrund der möglichen Zunahme der Elektronendichte durch eine Pyridin-4-yl-Gruppe, bathochrom verschoben. Trotzdem ist die gemessene Quantenausbeute Φ_{Fl} für **7d** kleiner als die für **7a**:

7c [$\lambda_{Abs}/\lambda_{Fl}$] = (334/413) nm, $\Phi_{Fl} = 0,37$;

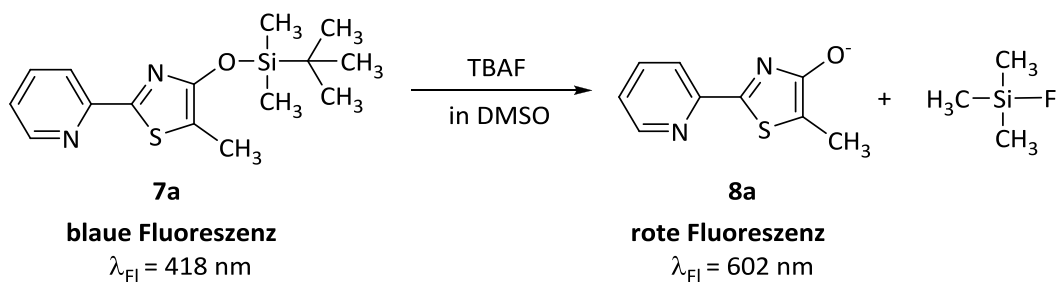
7a [$\lambda_{Abs}/\lambda_{Fl}$] = (344/318) nm, $\Phi_{Fl} = 0,89$; **7d** [$\lambda_{Abs}/\lambda_{Fl}$] = (344/418) nm, $\Phi_{Fl} = 0,66$.

2.1.4 Fluorid-Nachweis durch Si-O-Spaltreaktionen

Die Zugabe von Fluoridionen in Form von KF oder Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) zu einer Lösung der Silylthiazole **7** resultiert in der Spaltung der Silylethersubstruktur. Die ursprünglich blaue Fluoreszenz der *O*-Silylether der 4-Hydroxythiazole **7** wandelt sich dadurch in eine rote Emission der Enolate **8**.

Dieses Verhalten kann in verschiedenen Lösungsmitteln wie DMSO, ACN, DCM und THF bereits mit bloßem Auge beobachtet werden.

Schema 9 und **Abbildung 4** (siehe Seite 16) zeigen beispielhaft den Prozess der Silyl-Abspaltung durch Zugabe von Fluoridionen und die Änderung der Fluoreszenz der Verbindung **7a** in einer DMSO-Lösung.



Schema 9. Silyl-Abspaltung von **7a** mittels Fluorid.

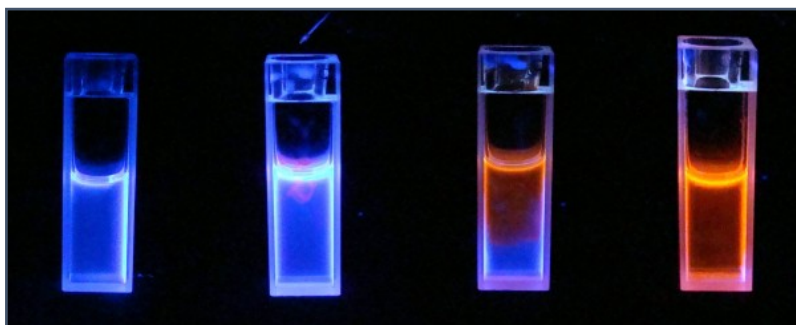


Abbildung 4. Bildung des Enolats **8a** durch Zugabe von TBAF zu einer Lösung von **7a** in DMSO. Fluoreszenz unter UV-Licht (366 nm).

Der gleichzeitige Abbau von **7** und die Bildung des rot-fluoreszierenden Enolats **8** konnten durch die Messung der entsprechenden Änderungen des Fluoreszenzmaximums detektiert und untersucht werden. Die Anwesenheit eines isobestischen Punkts während der Titration von **7** mit Fluoridionen bestätigt das Vorhandensein von nur zwei gebildeten Spezies in allen untersuchten Fällen.

Die **Abbildung 5** (siehe Seite 17) zeigt beispielsweise die Abspaltung der Si-O-Bindung der Silylthiazol-Derivate **7a** durch Titration mit Fluorid in DMSO. Die Titrations der Verbindungen **7b** bis **7e** befinden sich im **Anhang A1** (siehe Seite 108). Alle erhaltenen Absorptions- und Fluoreszenz-Daten von **7** und **8** werden in **Tabelle 2** dargestellt (siehe Seite 21).

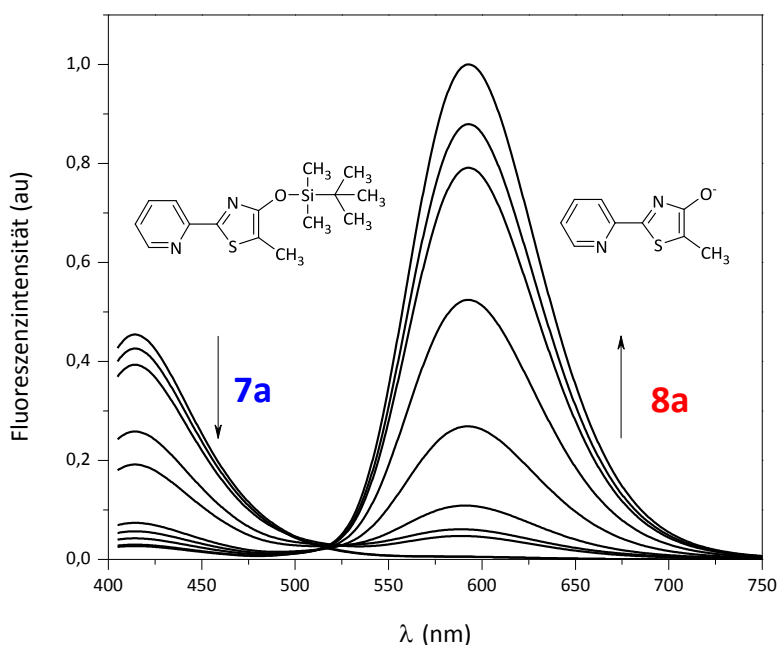


Abbildung 5. Titration von **7a** mit TBAF in DMSO. $[7a] = 7,8 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. $[TBAF] =$ von $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ bis $1 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. $\lambda_{\text{Ex}} = 400 \text{ nm}$. Geglättet mit einem Savitzky-Golay-Filter.

2.1.5 Der Einfluss von Wasser und CO_2 auf die Fluorid-Detektion, sowie die Stabilität der *O*-Silylether gegenüber basischen und sauren Bedingungen.

Etwa 10 Minuten nach Zugabe von TBAF in die DMSO-Lösungen von **7** ist eine langsame Abnahme der Fluoreszenz von **8** unter Aufbau einer blauen Fluoreszenz, verbunden mit einer Gelbfärbung der Lösung zu beobachten. **Abbildung 6** (siehe Seite 18).

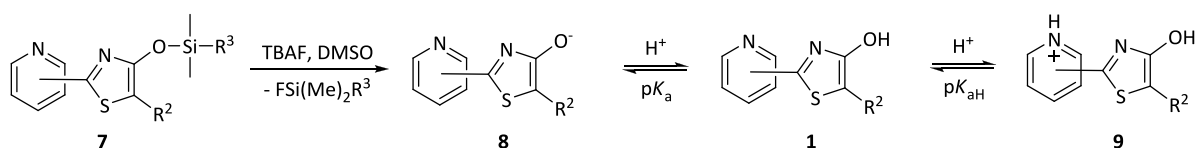
Dieses Phänomen wurde bereits von Täuscher in seiner Dissertation beschrieben, in welcher die Deprotonierung und Farbigekeit der Thiazole untersucht wurde: „Die tieffarbigen Anionen sind dabei an der Luft nicht stabil, da durch Aufnahme von CO_2 und H_2O eine partielle Reptonierung des Thiazols stattfindet, visuell beobachtbar durch eine Farbaufhellung. Je nach Art der Substituenten stellt sich dann ein Gleichgewicht zwischen protonierter und deprotonierter Form ein, was eine Mischfarbe bedingt.“³⁶



Abbildung 6. Reprotonierung des Thiazols durch Aufnahme des CO₂ und H₂O aus der Luft. Links: **7a** in DMSO. Rechts: Farbe der Lösung von **7a** in DMSO nach 10 Minuten nach dem Zugabe von TBAF. Farbe der Lösungen unter Tageslicht.

Dieses Verhalten wurde in dieser Arbeit erstmals intensiv untersucht. In einem ersten Experiment wurde die Verbindung **7c** in wasserfreien DMSO gelöst und nach Zugabe von Fluorid unterschiedliche Mengen von Wasser (bis zu 10 % v/v) zugegeben. Die Abnahme der Fluoreszenzintensität des Anions **8c** konnte auf diese Weise untersucht werden. Wie in **Abbildung 7** (siehe Seite 19) dargestellt, ist bei 589 nm eine Abnahme der Fluoreszenzintensität von **8c** so wie gleichzeitig eine leichte bathochrome Verschiebung zu beobachten.

Die Zugabe von Wasser führt zu einer Reprotonierung des Anions. Dieses kann ebenso durch die Aufnahme von CO₂ aus der Umgebung hervorgerufen werden. Dass es sich bei diesen gebildeten Spezies tatsächlich um die Hydroxythiazole **1** handelt, konnte durch den spektroskopischen Vergleich mit den Ausgangssubstanzen bestätigt werden. Allerdings könnte das gelöste CO₂ ebenso in der Lage sein das Stickstoff-Atom des Pyridins zu protonieren. In **Schema 10** sind alle an der Reaktion beteiligten Spezies aufgeführt.



Schema 10. Fluorid-induzierte Desilylierung und Folgereaktionen des Anions durch Reprotonierung nach dem Desilylierungsprozess der Verbindungen

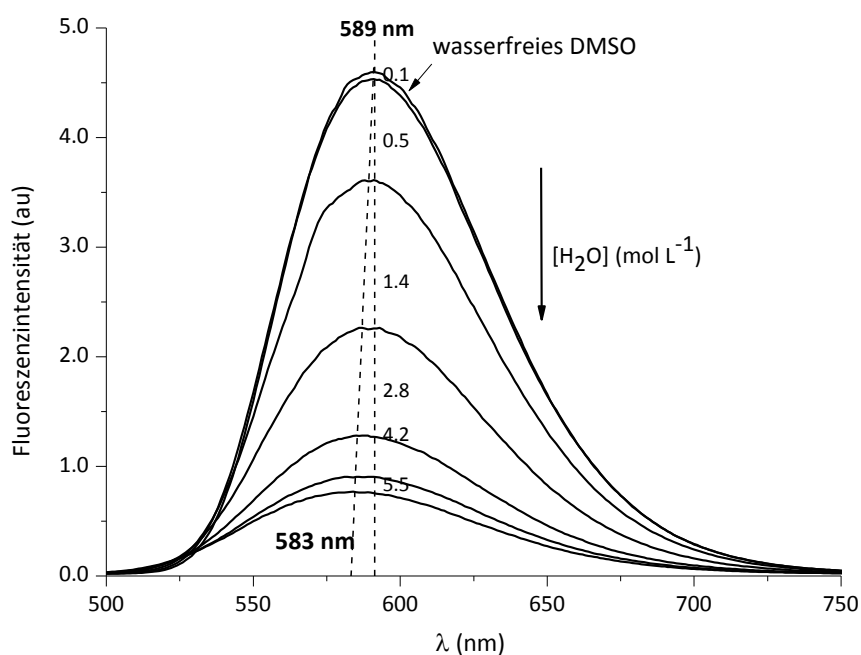


Abbildung 7. Einfluss der Wasserkonzentration in der Fluoreszenzintensität des Enolats **8c** in DMSO. [**7c**] = 0,7 mmol L⁻¹; [**TBAF**] = 1,3 mmol L⁻¹ (2 Äquiv.)

Um den Einfluss des CO₂ zu untersuchen wurde dieses in Form von Trockeneis zu einer Lösung von **7a** mit TBAF in wasserfreiem DMSO gegeben und die Änderung der Fluoreszenzintensität beobachtet.

Wie in **Abbildung 8** (siehe Seite 20) gezeigt wird, verhindert die Zugabe von CO₂ die Erhöhung der Fluoreszenzintensität des Anions **8a** und beschleunigt gleichzeitig die Bildung des Hydroxythiazols **1a** und dessen mögliche protonierte Spezies **9a**.

Um die Hypothese der Bildung von **1** und **9** zu bestätigen, wurde in einem weiteren Experiment HCl zu den erzeugten Enolaten **8** gegeben. Wie die **Abbildung 9** (siehe Seite 20) zeigt, sind die Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima nach Säurezugabe hypsochrom verschoben, was auf eine Protonierung von **8** deutet. Im Hinblick auf die Basizität des Pyridins (pK_{aH} = 5,2; pK_{aH}^{DMSO} = 3,5),⁴⁰ konnten die erhaltenen Daten die Entstehung von **9** bestätigen.

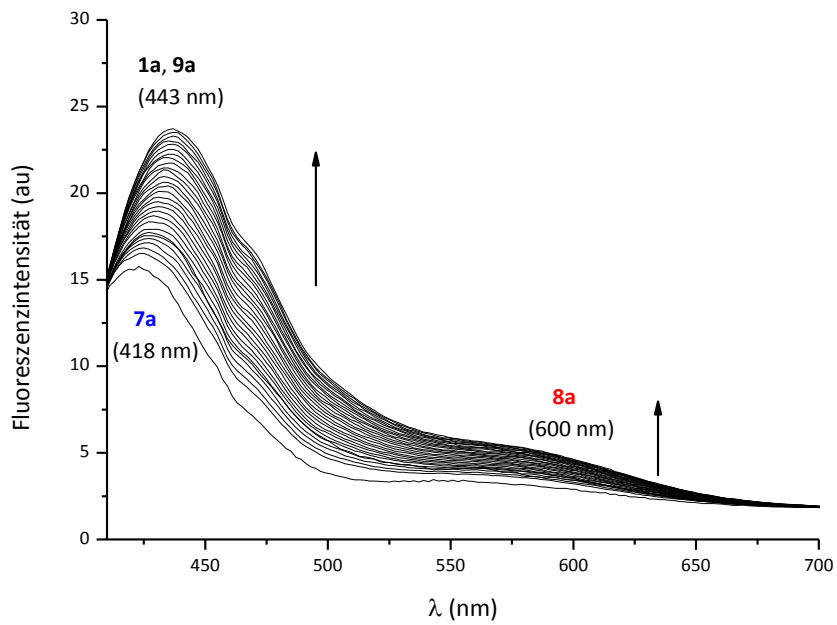


Abbildung 8. „CO₂ Effekt“ im Prozess des Silylnachweises. [7a] = $6,91 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ in DMSO. [TBAF] = 0,01 mol L⁻¹ (0,5 Äquiv F). Messung alle 2 Sekunden.

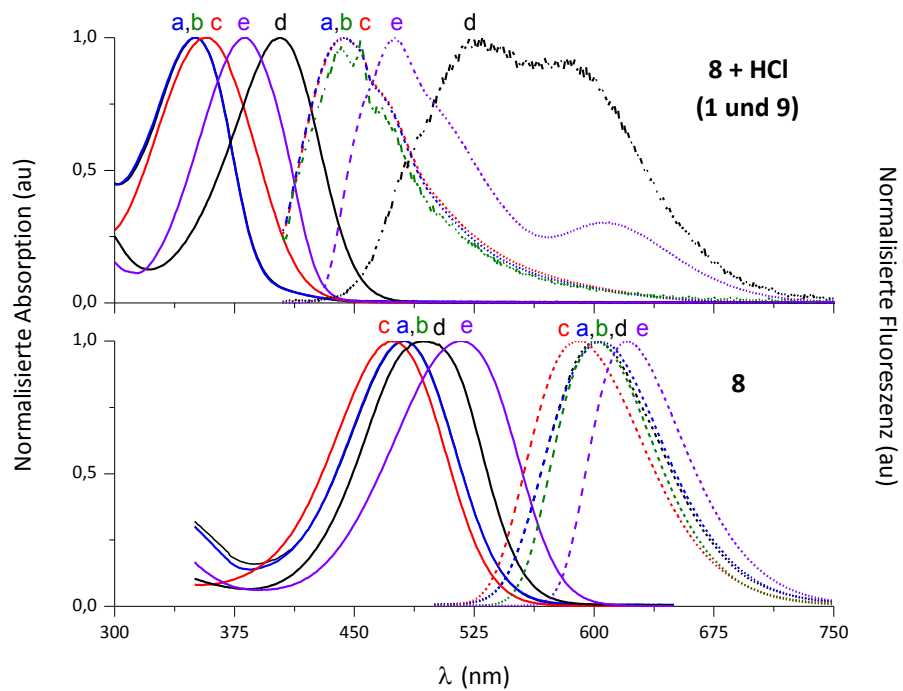


Abbildung 9. Absorption (–) und Fluoreszenz (–) Spektren von **8** und **8 + HCl** in DMSO.

Um den Einfluss des Pyridinium-Ions auf die Fluoreszenz von **8** oder **1** zu untersuchen, wurde deshalb zu der Lösung von **1** wässrige HCl gegeben und die Spektren der Spezies **9** aufgenommen. Der Vergleich der spektroskopischen Daten von **1** und **9** zeigt, dass die Protonierung des Pyridin-Rests keinen Einfluß auf ihre Absorptions- oder Fluoreszenz-Maxima ausübt.

Im Fluoreszenz-Spektrum ist ein zweites Signal dessen Intensität pH-abhängig ist, bei etwa 475 nm detektierbar. (**Abbildung 10**, siehe Seite 22). Dies scheint ein wesentliches Indiz für die Protonierung des Pyridyl-Restes darzustellen.¹⁰

Die spektroskopischen Daten aller an der Reaktion beteiligten Spezies (Enol-Enolate, pK_{aH} -Werte für die Pyridinium-Ionen), wurden aufgenommen sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Reaction scheme: **7** (4-silyloxy-4-(pyridin-2-yl)-1,3-thiazole) reacts with TBAF in DMSO to form **8** (4-hydroxy-4-(pyridin-2-yl)-1,3-thiazole) and $\text{FSi}(\text{Me})_2\text{R}^3$. **8** is in equilibrium with **1** (4-hydroxy-4-(pyridin-2-yl)-1,3-thiazole) with pK_a . **1** is in equilibrium with **9** (4-hydroxy-4-(pyridinium-2-yl)-1,3-thiazole) with pK_{aH} .

Verbindungen	7		8			1			9	
	λ_{Abs} nm	λ_{Fl} nm	λ_{Abs} nm	λ_{Fl} nm	pK_a^a	λ_{Abs} nm	λ_{Fl} nm	pK_{aH}^a	λ_{Abs} nm	λ_{Fl} nm
a;	344	418	481	602	9,7;	352	442	3,2	350	445
b					9,2 ^b					
c	334	416	473	591	9,9	343	438	4,0	345	438
d	344	419	492	602	9,8	353	447	5,3	355	446
e	371	447	516	621	8,0	382	474	3,0	382	474

Tabelle 2. Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima aller beteiligten Verbindungen der Desilylierung der *O*-Silylether **7** für den Fluorid-Nachweis in DMSO. ^aDie pK_a - und pK_{aH} -Werte wurden theoretisch berechnet^{34,38} und sind mit den bestimmten experimentellen Werten für Oxyluciferin ($7,4 < pK_a < 8,6$)³⁹ und Pyridin ($pK_{aH} = 5,2$; $pK_{aH}^{\text{DMSO}} = 3,5$)^{40,41} vergleichbar. ^bExperimenteller Wert bestimmt in DMSO (**Anhang A2**, siehe Seite 110).

Die Stabilität der *O*-Silylether der 4-Hydroxy-1,3-thiazole **7** gegenüber basischen und sauren Bedingungen wurde ebenfalls exemplarisch an **7a** untersucht. Dazu wurden in weiteren Versuchen Lösungen von **7a** in DMSO mit NaOH bzw. HCl versetzt und simultan die Fluoreszenzspektren aufgenommen.

Wie erwartet, wurde die Si-O-Bindung in Anwesenheit von Hydroxid-Ionen bei $\text{pH} > 8$ gespalten, wie die Zunahme der roten Fluoreszenz durch Bildung des Enolats **8a** in **Abbildung 10** zeigt. Der $\text{p}K_a$ -Wert dieser Protonierung liegt zwischen 8,0 und 9,9; somit sind die Verbindungen **7** nicht für Untersuchungen im alkalischen Medium geeignet.

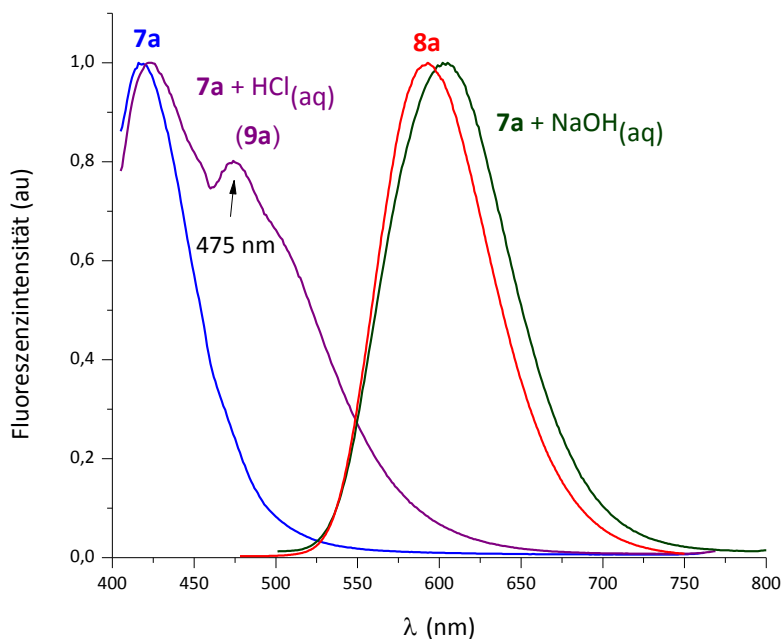


Abbildung 10. Änderung der Fluoreszenz von **7a** in DMSO nach Zugabe von $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ wässriger HCl- oder NaOH-Lösungen.

Die Untersuchung der Silyletherspaltung unter sauren Bedingungen wurde zusätzlich mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Messungen durchgeführt.

Wie in **Abbildung 11** (siehe Seite 23). dargestellt, führen saure Bedingungen zur Abspaltung des Silyl-Rests. Eine Bildung der Pyridiniumionen konnte mit dieser Methode allerdings nicht festgestellt werden, obwohl das Spektrum in **Abbildung 10** eindeutig das Auftreten einer zusätzlichen Schulter in der Fluoreszenz aufweist.

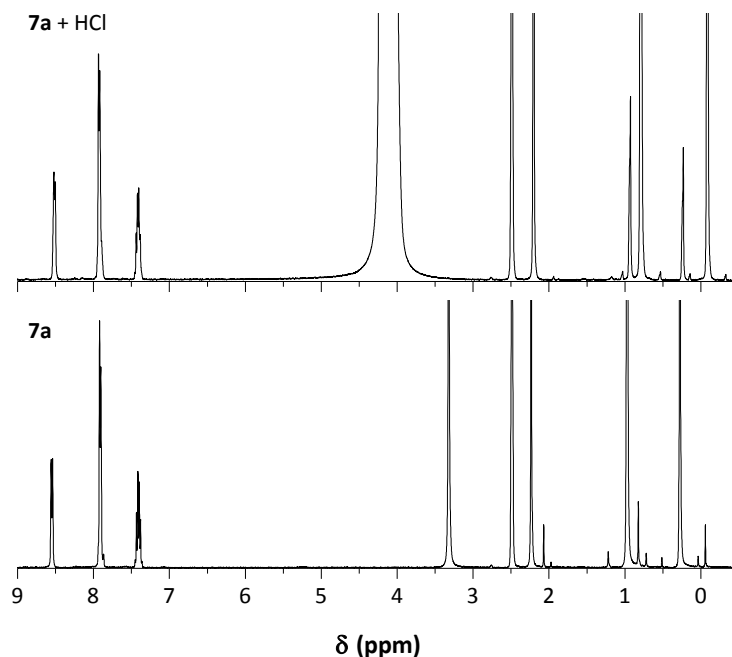


Abbildung 11. ¹H NMR-Profile der Verbindung **7a + HCl** (in DMSO) und **7a** (in DMSO-d₆).
 $\delta = 2,48$ ppm (DMSO), $\delta = 3,32$ ppm (H₂O) und $\delta = 4,18$ (d, protoniertes DMSO).

Aus allen vorangehenden Untersuchungen geht klar hervor, dass Wasser und CO₂ zu einer beschleunigten Bildung der Spezies **1** und **9** führt. Diese Komponenten stören eindeutig die Fluorid-Detektion, da die Fluoreszenzintensität des Enolats **8** in direktem Zusammenhang mit der Konzentration der Fluoridionen steht. Daher ist es wichtig, die Messungen schnell und in einem Wasser- und CO₂-freien System durchzuführen.

Theoretische Studien auf quantenchemischer Basis wurden ebenfalls durchgeführt. Die Molekülorbitale, die an der elektronischen Anregung der Verbindungen **1c**, **7c** und **8c** in DMSO beteiligt sind, werden in **Abbildung 12** (siehe Seite 24) dargestellt.

Die Geometrie der Verbindung **7c** wurde am B3LYP/6-31 + G (d, p)-Niveau optimiert und ist in guter Übereinstimmung mit den kristallographischen Daten. Zeitabhängige DFT-Rechnungen (SMD/TD-B3LYP/6-31 + G (d, p) // B3LYP/6-31 + G (d, p)) zeigen, dass die Anregung aller Verbindungen in DMSO π - π^* (HOMO-LUMO) Charakter haben. Die wichtigsten Informationen, die durch die theoretischen Berechnungen erhalten wurden, sind:

- Die Silylgruppe ist nicht am elektronischen Übergang beteiligt, daher ist es nicht zu erwarten, dass die R³-Substituenten die elektronischen Eigenschaften der Verbindungen **7** beeinflussen.
- Verbindung **1c** und **7c** zeigen ein ähnliches Anregungsprofil sowie HOMO- und LUMO-Elektronendichten, was erklärt, dass die Protonierung der rot-fluoreszierenden Verbindung **8c** in der Bildung des Hydroxythiazols **1c** resultiert. Dies führt zu einer Verstärkung der blauen Fluoreszenz.
- Das Auftreten eines internen Ladungstransfers vom 1,3-Thiazol zu der Pyridineinheit ist plausibel, jedoch sollte aufgrund der signifikanten Änderung des Dipolmoments nach elektronischer Anregung dieser Effekt der Solvatochromie der Verbindungen **7** zugeschrieben werden.⁴² Dieser schwache Effekt der Verbindungen **7** in THF, DCM, ACN und DMSO wurde bereits in den **Tabellen 1** (siehe Seite 13) dargestellt.

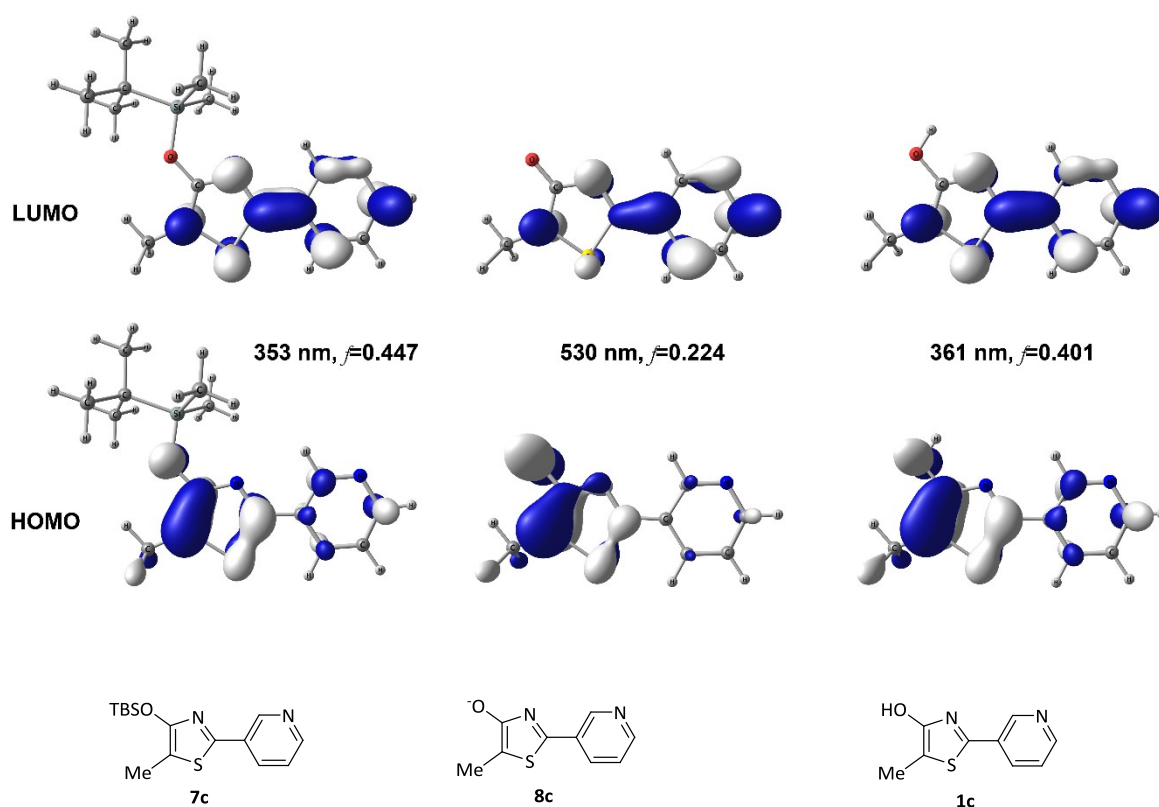


Abbildung 12. Molekülorbitale, die an der elektronischen Anregung der Verbindungen **1c**, **7c** und **8c** in DMSO, beteiligt sind. berechnet mit B3LYP/6-31 + G (d, p)-Niveau.

2.1.6 Nachweisgrenze, Effizienz und Selektivität des Systems in der Fluoridionen-Detektion

Durch Messung der Fluoreszenzintensitäts-Abhängigkeit der Bildung von **8** in Bezug auf die Fluoridionenkonzentration, konnte die Nachweisgrenze und somit die Effizienz des Nachweises bestimmt werden. Die Derivate **7** sind mit einer Nachweisgrenze von 1×10^{-7} mol L⁻¹ für den Fluoridionen-Nachweis geeignet; selbst mit bloßem Auge ist die Anwesenheit von 1×10^{-5} mol L⁻¹ Fluorid noch erkennbar. Mittels linearer Regressionen wurde bestimmt, dass die Effizienz der Verbindungen in der Reihenfolge **7a** \approx **7b** > **7c** > **7e** > **7d** abnimmt. (**Abbildung 13**).

Somit sind Derivate mit Pyridin-2-yl-Substituent am Thiazolring (**7a** und **7b**) besser geeignet als solche mit Pyridin-3-yl- oder Pyridin-4-yl-Substituenten (**7c** und **7d**). Weiterhin verringert der Austausch der Methylgruppe durch eine Phenylgruppe (**7d**), in 5-Position des Thiazolrings (R²), die Empfindlichkeit der Untersuchung.

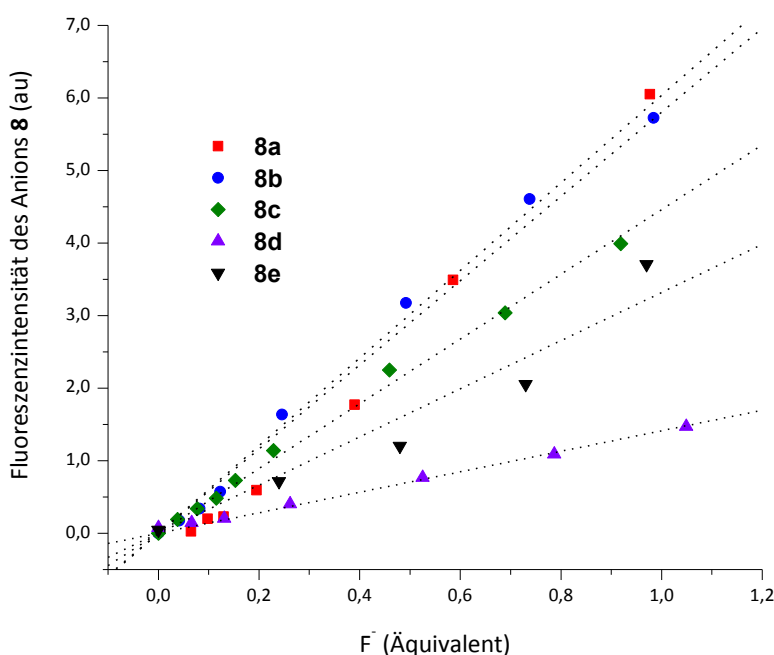


Abbildung 13. Abhängigkeit der Konzentration von Fluoridionen von der Fluoreszenzintensität des Anions **8**. (----) linearen Regressionen. R²: **8a**: 0,973; **8b**: 0,997; **8c**: 0,997; **8d**: 0,996 und **8e**: 0,966. [**7a**] = $7,8 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; [**7b**] = $6,1 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; [**7c**] = $6,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; [**7d**] = $3,8 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; [**7e**] = $6,3 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; [**TBAF**] von 1×10^{-3} mol L⁻¹ bis 1×10^{-8} mol L⁻¹. ($\lambda_{\text{EX}} = 400$ nm).

Die Selektivität der Desilylierung der *O*-Silylether **7** gegenüber Fluoridionen wurde ebenfalls untersucht. Die Anwesenheit anderer Anionen wie Hydroxid, Phosphat, Acetat, oder Cyanid, stellen eine große Herausforderung für einen selektiven Fluorid-Nachweis dar.²⁰ Um dies zu untersuchen, wurde jeweils ein Äquivalent von verschiedenen *n*-Butyl-Ammoniumsalzen mit den Anionen Cl⁻, Br⁻, I⁻, CN⁻ und F⁻ sowie Tetramethylammonium-Acetat, zu einer Lösung von **7a** in trockenem DMSO gegeben. Das Resultat war eindeutig und positiv: nur Fluoridionen induzieren die Bildung von **8a**. Alle weiteren getesteten Anionen zeigen keine oder eine kaum messbare Abspaltung der Silyl-Gruppe. Diese Ergebnisse sind Beleg für eine sehr hohe Selektivität des neu entwickelten Systems. **Abbildung 14** zeigt hierbei anschaulich die hohe Selektivität der Fluorid-Detektion gegenüber anderen Anionen.

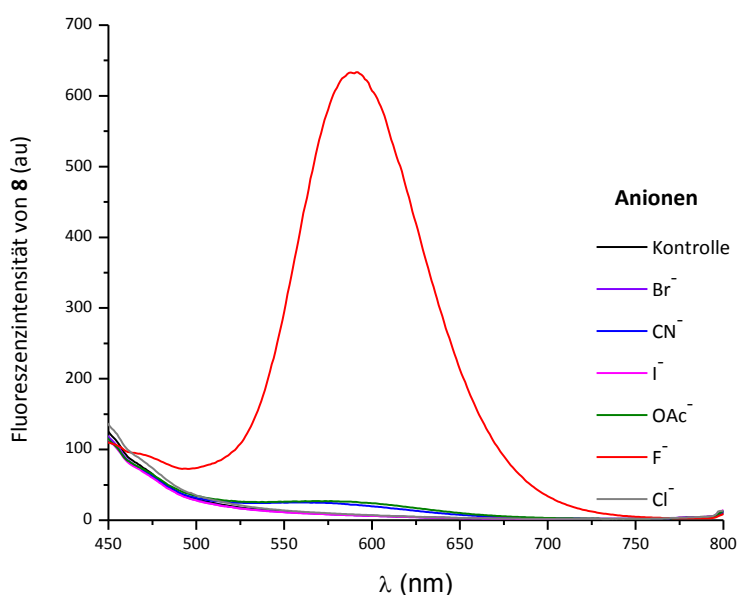
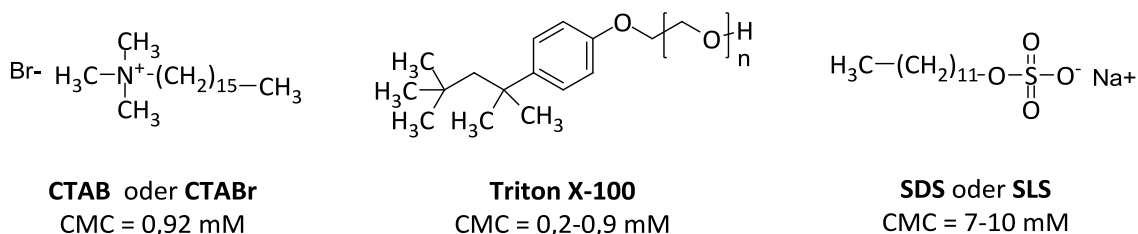


Abbildung 14. Fluoreszenzintensität von **8a** bei 600 nm nach Zugabe von einem Äquivalent unterschiedlicher Ammoniumsalze in DMSO. [**7a**] = $8,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ (Blindprobe, Kontrolle).

2.1.7 Bestimmung von Fluorid im wässrigen Medium in Gegenwart von Tensiden

Durch die Abnahme der Fluoreszenzintensität des Enolats **8** in Anwesenheit von Wasser (siehe **Kap. 2.1.5**, Seite 17) und die Unlöslichkeit der Silylthiazole **7** in diesem Medium ist der Nachweis von Fluoridionen in Wasser nur in Anwesenheit von Tensiden möglich.

Dafür wurde das kationische Tensid Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB oder CTABr), das nicht-ionische Tensid Polyethylenglycol-*tert*-octylphenylether (Triton X-100) und das anionische Tensid Natriumdodecylsulfat (SDS oder SLS) getestet. Alle Strukturen der Tenside werden in **Schema 11** dargestellt.



Schema 11. Tenside für die Anwendung der Desilylierung der Silylthiazol **7c**.

Für die Desilylierung der Verbindungen **7** im wässrigen Medium wurde die kritische Mizellbildungskonzentration jedes Tensids bei $[\text{CMC}]_{\text{CTAB}} = 1 \text{ mmol L}^{-1}$; $[\text{CMC}]_{\text{Triton X-100}} = 0,2 \text{ mmol L}^{-1}$ und für $[\text{CMC}]_{\text{SDS}} = 8 \text{ mmol L}^{-1}$ bei 20-25 °C betrachtet. Von dem für die Fluorid-Detektion am besten geeigneten Derivat **7a** wurden nunmehr drei Lösungen mit den entsprechenden Tensiden bei der doppelten CMC hergestellt.

Wie **Abbildung 15** (siehe Seite 28) zeigt, sind alle Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima der Verbindung **7a** bei unterschiedlichen Intensitäten in allen Tensiden detektierbar. Auffallend ist, dass **7a** in CTAB eine deutlich höhere Fluoreszenzintensität aufweist als in den beiden anderen zur Anwendung gelangten Tensiden.

Nach Zugabe von Fluoridionen zu den wässrigen Tensidlösungen von **7a** konnte allerdings nur bei der Verwendung von CTAB – nach 10 Minuten – eine Absorption und Fluoreszenz des Anions **8a** detektiert werden ($\lambda_{\text{Abs}} = 410 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{Fl}} = 553 \text{ nm}$). Triton X-100 und SDS zeigten auch nach 24 Stunden keine Bildung der Spezies **8a**. Als Erklärung für dieses Verhalten könnte die Einbindung des Anions **8a** in die kationische Mikroumgebung von CTAB-Mizellen herangezogen werden. (**Abbildung 16**, siehe Seite 28).

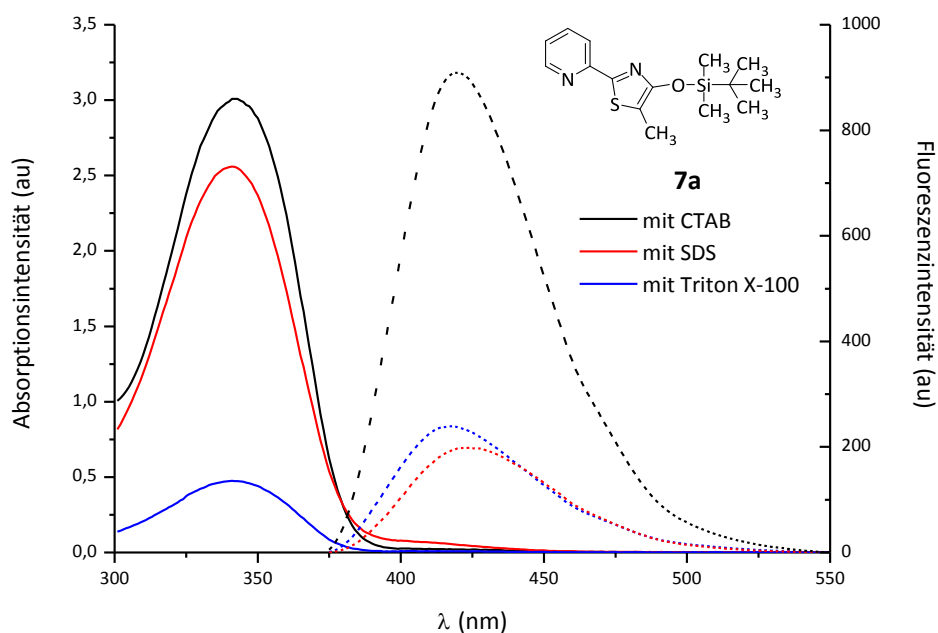


Abbildung 15. Absorptions- und Fluoreszenz-Spektren von **7a** mit ausgewählten Tensiden in Wasser. ($\lambda_{\text{Ex}} = 344 \text{ nm}$). $[\mathbf{7a}] = 5,7 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. $[\mathbf{CTAB}] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$; $[\mathbf{Triton X-100}] = 0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ und $[\mathbf{SDS}] = 16 \text{ mmol L}^{-1}$.

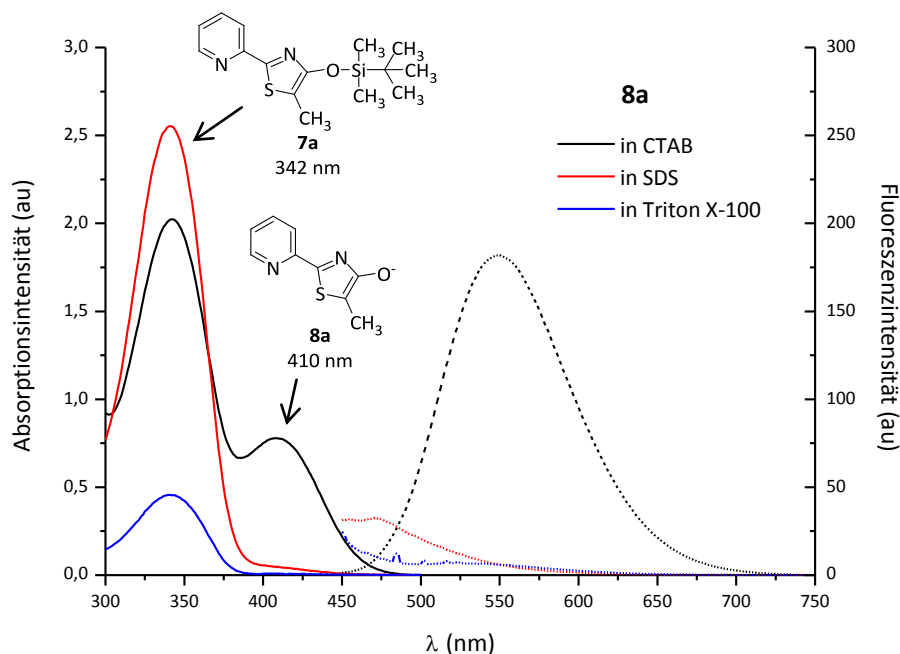


Abbildung 16. Absorptions- und Fluoreszenz-Spektren von **7a** mit ausgewählten Tensiden in Wasser nach Zugabe von TBAF. $[\mathbf{7a}] = 5,7 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. $[\mathbf{TBAF}] = 1 \text{ Äquiv}$. $[\mathbf{CTAB}] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$; $[\mathbf{SDS}] = 16 \text{ mmol L}^{-1}$; $[\mathbf{Triton X-100}] = 0,4 \text{ mmol L}^{-1}$. ($\lambda_{\text{Ex}} = 400 \text{ nm}$).

Das Absorptions- und Fluoreszenz-Maximum des Anions **8a** ist in wässrigem-CTAB zum blauen Bereich des Spektrums verschoben und die Stokes-Verschiebung ist höher im Vergleich zu den in DMSO erhaltenen Werten. In **Tabelle 3** werden alle Absorptions- und Fluoreszenz-Daten von **7a** und **8a** im wässrigen Medium und DMSO zusammengefasst.

Reagenz	7a				8a			
	λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$		λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$	
	nm	nm	cm ⁻¹	nm	nm	nm	cm ⁻¹	cm
DMSO	344	418	5150	74	481	602	4180	121
CTAB	342	420	5430	22	410	553	6310	143
Triton X-100	343	417	5170	26	-	-	-	-
SDS	340	423	5770	17	-	-	-	-

Tabelle 3. Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima und Stokes Verschiebungen ($\Delta\tilde{\nu}$) von **7a** und **8a** in DMSO und in ausgewählten Tensiden.

In einem weiteren Experiment wurde die Sättigung der Fluoreszenzintensität von **8a** in den wässrigen CTAB-Mizellen untersucht. **Abbildung 17.** Nach Zugabe von etwa 0,8 Äquivalenten Fluorid ist keine große Änderung in der Fluoreszenzintensität mehr zu beobachten. Die Messwerte wurden 10 Minuten nach der Zugabe von TBAF aufgenommen.

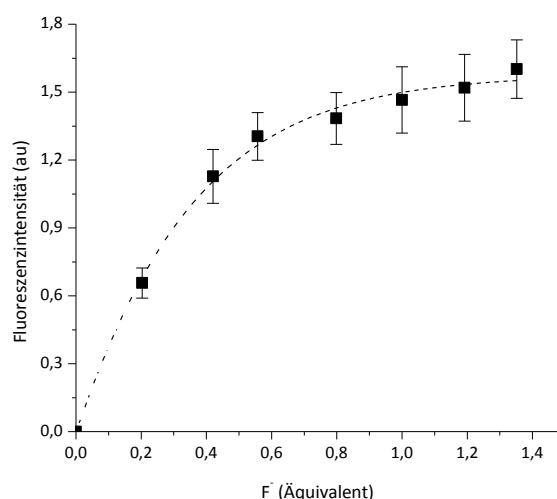


Abbildung 17. Abhängigkeit der Konzentration von Fluoridionen und die Fluoreszenz des Silylthiazols **7a** in wässriger micellarer Lösung CTAB. [**7a**] = 6×10^{-4} mol L⁻¹, [**CTAB**] = 2 mmol L⁻¹, [**TBAF**] von $1,2 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ bis $7,8 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. ($\lambda_{\text{Ex}} = 400$ nm).

In unserem System war die Dispersion von **7a** in CTAB [2 mmol L⁻¹] vor und nach der Zugabe von Fluorid klar, was bedeutet, dass die Größe der Aggregate kleiner war als die Hälfte der Wellenlänge des sichtbaren Lichts.²² Es wurden daher Untersuchungen zur Größenverteilung der Mizellen mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS) durchgeführt. Allerdings gestaltete sich dies aufgrund der hohen Verdünnung und der erwarteten geringen Größen von 1-2 nm^{22,43} bei dieser Methode sehr schwierig, da hier bereits die Auflösungsgrenzen erreicht waren.

Es wurden apparente hydrodynamische Radien ($R_{h,app}$) zwischen 1 – 1,3 nm für eine CTAB-Stammlösung von 2 mmol L⁻¹ in Wasser gefunden. In der Lösung, in der die Verbindung **7a** von den CTAB-Molekülen in Lösung gehalten werden sollte, konnten keine Veränderungen in den Radien im Vergleich zur Stammlösung festgestellt werden; lediglich eine wesentlich höhere Streuintensität (5-fache Intensität) konnte ermittelt werden und nach längerer Zeit (24 Stunden) konnte eine Sedimentation der Mizellen beobachtet werden.

Diese Beobachtungen zeigen die Ausbildung von Mizellen durch das CTAB und führen zu der Vermutung, dass durch die Beladung mit **7a**, ein Teil der Substanz durch das CTAB in Lösung stabilisiert wird, dies jedoch nicht über einen längeren Zeitraum stabil bleibt. Wichtigster Befund dieser Untersuchungen ist, dass die Ermittlungen von Fluoridionen im wässrigen Milieu in einem definierten Zeitfenster stattfinden müssen.

2.1.8 Bestimmung von Fluorid aus einer wässrigen anorganischen Quelle

Die Fluorid-Detektion aus einer anorganische Quelle ist mit den Silylthiazolen vom Typ **7** ebenfalls möglich. Nach Zugabe einer wässrigen Lösung von KF zu **7** in einem wassermischbaren organischen Lösungsmittel ist die rote Fluoreszenz zu erkennen. Durch die Anwesenheit von Wasser wird allerdings die Reprotonierung des Anions beschleunigt, was keine exakte Quantifizierung von Fluoridionen ermöglicht. **Abbildung 18** (siehe Seite 31) zeigt beispielweise die Änderung der Fluoreszenz einer Lösung von **7a** in DMSO nach der Zugabe von wässrigem KF und die Änderung der Farbe der Lösung nach 10 Minuten.

In einem Experiment wurden 0,5 Äquivalente Fluoridionen zu einer Lösung von **7a** in DMSO gegeben und eine automatische kinetische Messung durchgeführt. Hier ist der

isosbestische Punkt deutlich zu erkennen sowie die Bildung der entsprechenden Spezies: das Hydroxythiazol **1a** und **9a**. In der folgenden **Abbildung 19** ist erkennbar, dass sich das entstandene Thiazol-4-olat-Anion in diesem Fall bereits nach etwa 60 Sekunden vollständig abgebaut war.

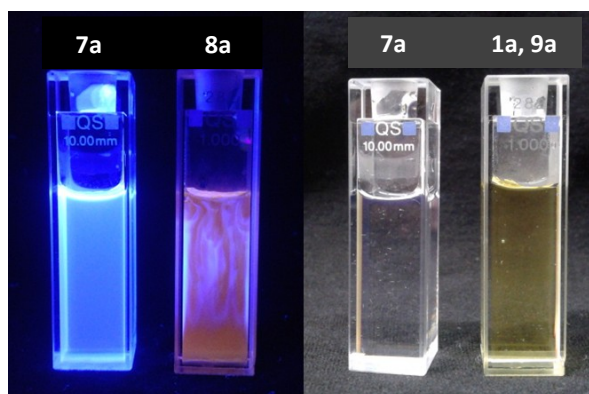


Abbildung 18. Links: Änderung der Fluoreszenz einer Lösung von **7a** in DMSO nach Zugabe von KF (unter UV-Strahlung, 366 nm). Rechts: Farbänderung der Lösung auf Grund der Repronotierung des Anions **8a** (unter Tageslicht).

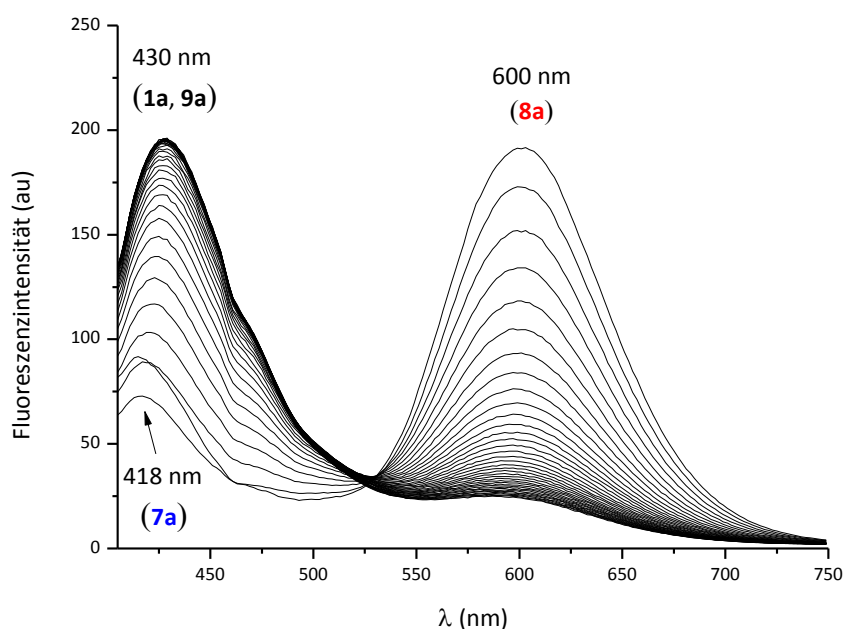


Abbildung 19. Automatische kinetische Messung nach Zugabe einer wässrigen Lösung von KF zu einer Lösung von **7a** in DMSO. $[7a] = 8 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, $[KF] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$ (0,5 Äquiv). ($\lambda_{\text{EX}} = 400 \text{ nm}$). Zeitabstand: 2 Sekunden.

Die Ergebnisse einer manuellen Titration sind allerdings nicht reproduzierbar. Auf Grund unterschiedlicher Viskosität und Dichte beider Lösungsmittel (DMSO und Wasser), stellt sich eine homogene Mischung von Titrator und Titrand nur langsam ein, was einer quantitativen Auswertung des Fluoridgehalts entgegenwirkt.

Wie **Abbildung 20** zeigt, ist ein isosbestischer Punkt bei der manuellen Titration einer Lösung von **7a** in DMSO mit wässriger KF-Lösung nicht deutlich zu erkennen, vor allem im Vergleich zu den Titrationen mit TBAF. Auch die Intensität der roten Fluoreszenz des Anions **8a** verringert sich nach der Zugabe von einem Äquivalent Fluorid. Somit ist keine Quantifizierung des Anions möglich.

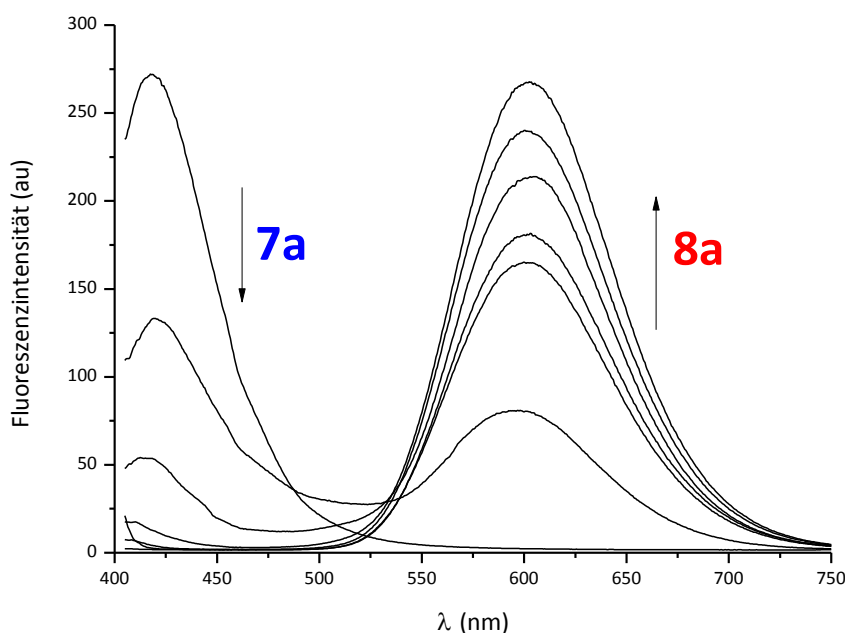


Abbildung 20. Titration von **7a** in DMSO mit einer wässrigen Lösung von KF. $[7a] = 8 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, $[KF] = 2$ mmol L⁻¹ (Zugabe von F⁻ von 0,2 bis 1,5 Äquiv). ($\lambda_{\text{Ex}} = 400$ nm).

In der Detektion von Fluoridionen aus einem wässrigen System von KF, stellt das Kalium-Ion eine Interferenz dar. Um Kalium als Störfaktor aus dem System zu eliminieren, wurde eine kleine Menge des Kalium-Chelators 18-Krone-6 zu einer Lösung von **7a** in DMSO gegeben und anschließend mit der wässrigen KF-Lösung vereinigt.

Leider war die Geschwindigkeit der Reaktion sehr schnell, so dass die Bildung des Anions **8a** nicht detektiert werden konnte. Jedoch konnte die Generierung der Verbindungen **1a** und **9a** bestätigt werden. **Abbildung 21** (siehe Seite 33).

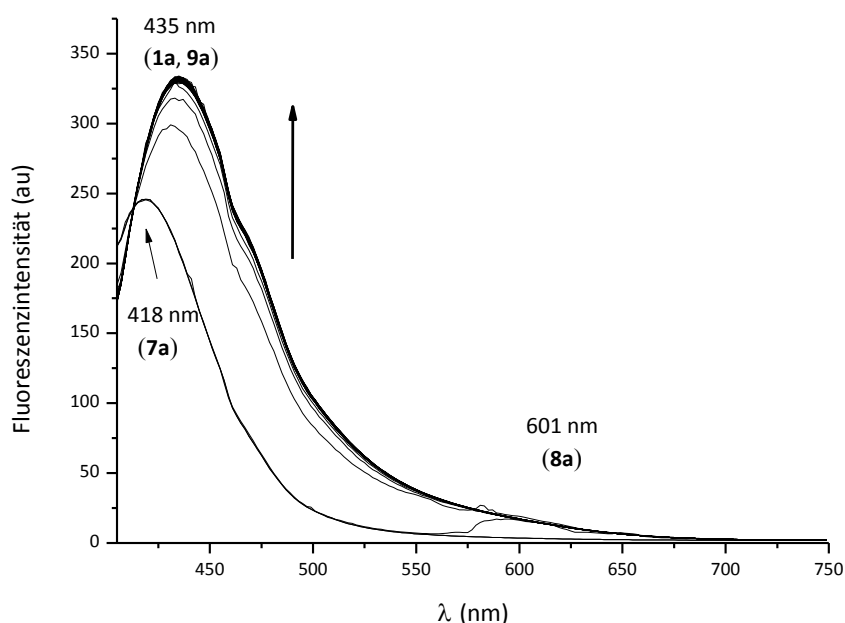
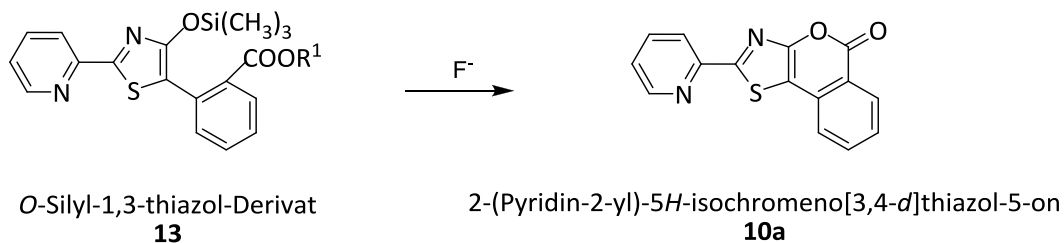


Abbildung 21. Kinetische Messung nach Zugabe von wässriger KF zu einer Lösung von **7a** und 18-Krone-6 in DMSO. $[7a] = 7 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, $[KF] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$ (0,5 Äquiv). $\lambda_{\text{Ex}} = 400 \text{ nm}$.

Wie in diesem Kapitel gezeigt wurde, stellen Gleichgewichtseffekte zwischen dem Phenolat und der reprotonierten Phenolform, die größten Probleme bei der quantitativen Fluoridbestimmung mit Hilfe von Fluoreszenzmessungen dar. Chronometrische Messungen der Fluoreszenzintensität müssen daher möglichst in trockenem Lösungsmittel erfolgen, um bessere und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Bei der Suche nach einer Problemlösung wurde in der Literatur eine Methode gefunden, bei welcher, eine irreversible Reaktion angewendet wird, um Fluoridionen nachzuweisen. Swager *et al.*¹⁶ beschreiben eine Methode, bei der nach erfolgter Silyletherspaltung ein Ringschluss unter Bildung eines Cumarinderivates vollgezogen wird. Vorteil diese Methode ist eine irreversible Reaktion; das heißt nachgelagerte Gleichgewichtsreaktionen wie bei den bereits beschriebenen Thiazol-Derivaten treten nicht auf. Diese Idee hat uns inspiriert, die Silyl-Thiazole vom Typ **13** zu synthetisieren und so, nach der Abspaltung der Silyl-Gruppe, einen Ringschluss zu generieren.

Entsprechend **Schema 12**, sollte sich durch die Erzeugung eines erweiterten π -Systems die ursprüngliche Fluoreszenz ändern $\lambda_{\text{Fl}}(\mathbf{13}) \rightarrow \lambda_{\text{Fl}}(\mathbf{10a})$, was ein neues, alternatives System für den Fluoridionen-Nachweis darstellen würde.



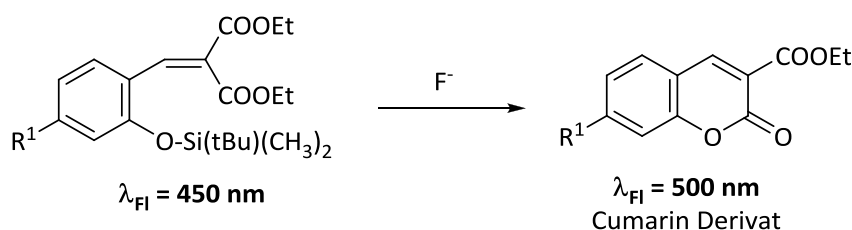
Schema 12. Fluorid-Nachweis durch Ringschluss des hypothetischen Derivats **13** nach Abspaltung der Silyl-Gruppe. R^1 : **a)** Methyl **b)** Ethyl.

Im folgenden **Kapitel 2.2** werden Versuche zur Synthese eines neuen Fluoridionen-Sensors (**13**) beschrieben, so wie die neuen überraschenden Eigenschaften der Verbindungen des Typs **10**.

2.2 Tricyclische Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen

Im vorherigen **Kapitel 2.1** wurde der Mechanismus der Fluorid-Detektion durch die Spaltung von Si-O-Bindungen an Thiazol-Derivaten behandelt. Die Änderung der Fluoreszenz vom blauen in den roten Bereich des sichtbaren Spektrums,⁴⁴ sowie andere interessante Eigenschaften¹¹ führten zu weiteren Untersuchungen auf dem Gebiet der silyl-geschützten Hydroxy-Thiazole. Ziel war es dabei, ein besseres Verständnis für die Zusammenhänge zwischen der Struktur und der Fluoreszenz der Verbindungen zu erlangen, um alternative Fluoridionen-Sensoren zu entwickeln.

Swager *et al.*¹⁶ beschrieben eine Methode für den Nachweis von Fluoridionen, in der nach der Spaltung eines Silylethers eine spontane Cyclisierung zu Cumarinderivaten stattfindet. Diese Methode hat den Vorteil einer irreversiblen Reaktion zugleich aber den Nachteil einer geringen Verschiebung in der Fluoreszenz von $\Delta\lambda_{\text{Fl}} = 50 \text{ nm}$. Diese Methode wird in **Schema 13** dargestellt.

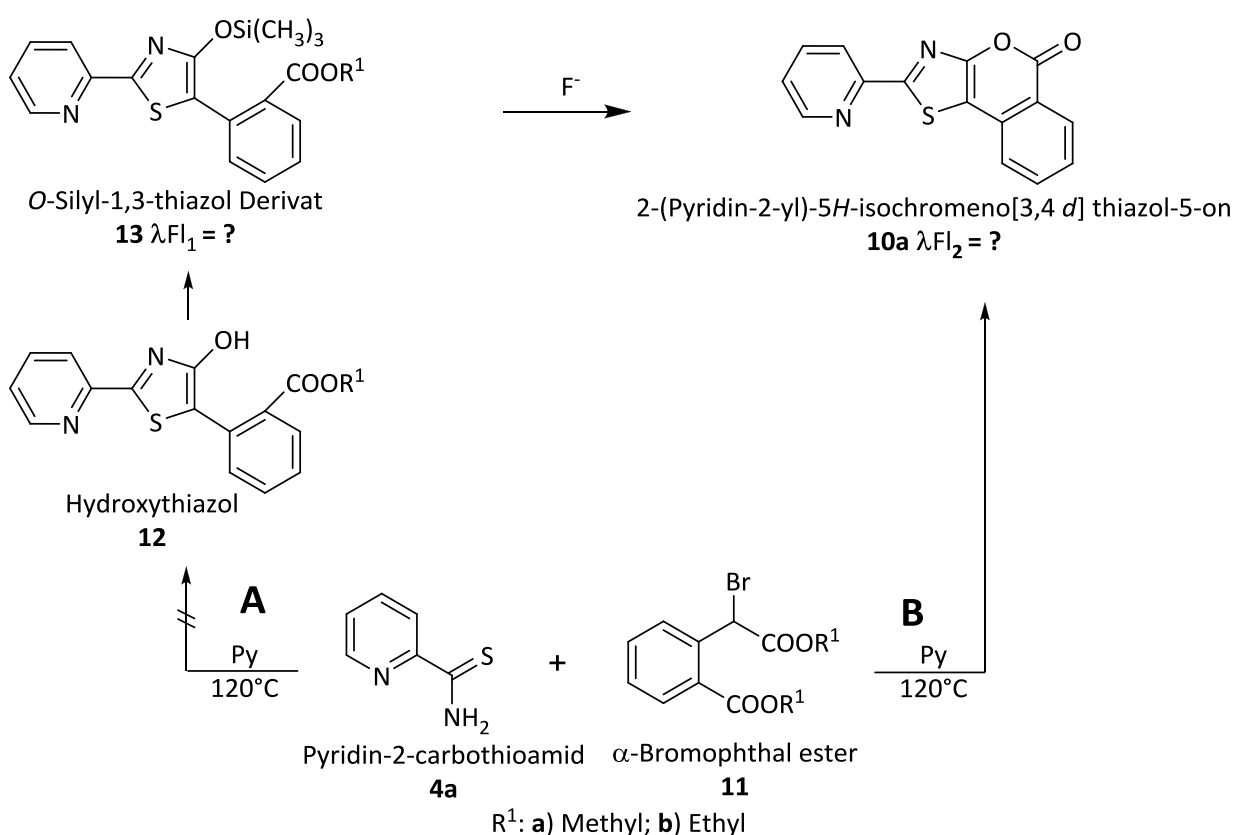


Schema 13. Fluorid Nachweis durch Ringschluss. R^1 : $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

Diese Methode motivierte uns die Silyl-Thiazole vom Typ **13** zu synthetisieren, die ebenfalls nach fluoridinduzierter Silyletherspaltung Ringschlussreaktionen zu Lactonen eingehen sollten. Die Bildung von **10a** wäre gleichzeitig mit einer Erweiterung des π -Systems verbunden (**Schema 14**, siehe Seite 36). Wie bereits aus früheren Arbeiten bekannt, führt die Erweiterung des π -Systems an Thiazolen, beispielsweise durch Substitution mit aromatischen Heterocyclen, zu einer Veränderung der photophysikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen.^{12,34} Mit einer solchen

Modifizierung wurden in unserem Fall zwei Vorteile erwartet: a) eine Vergrößerung der Verschiebung in der Fluoreszenz und b) eine irreversible Bindung des Olat-Sauerstoffs in Form eines Sechsring-Lactons.

Die Synthese eines solchen Fluoridionen-Sensors **13** ist in **Schema 14 - Weg A** gezeigt und erfolgt mittels einer Silylierung am hypothetischen 4-Hydroxy-1,3-thiazol **12**. Für die Synthese der Verbindung **12** wurde das Thioamid **4a** mit α -Bromhomophthalsäurediester (**11**) nach der klassischen HANTZSCH-METHODE umgesetzt.¹²



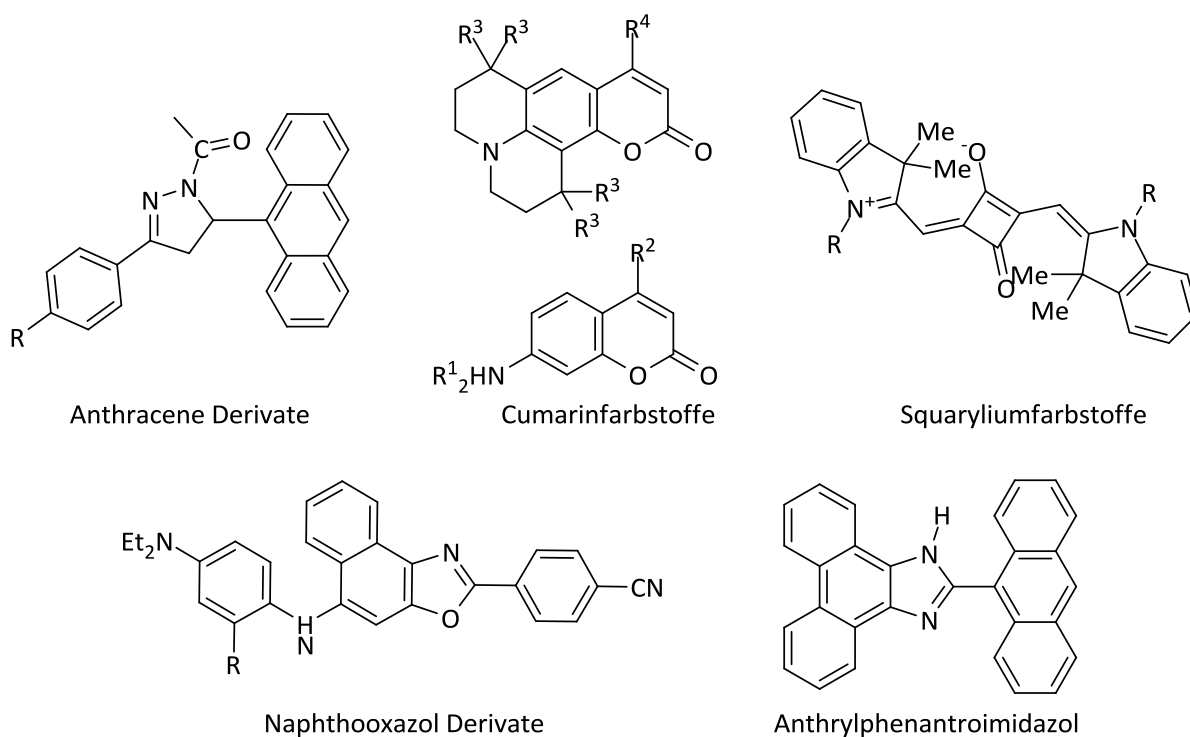
Schema 14. Synthesewege zu einem tricyclischen thiazol-basierten Lacton unter Einbeziehung eines durch Fluorid triggerbaren *O*-Silylethers **13**.

Leider konnte die Verbindung **12** auch nach zahlreichen Experimenten unter Variation der Bedingungen nicht isoliert werden. Stattdessen findet ein direkter Ringschluss zu **10a** statt (**Weg B** in **Schema 14**). Die Zwischenstufe **12** war dabei nur in einem einzigen Fall massenspektrometrisch kurzzeitig detektierbar, konnte aber nicht als reine Verbindung isoliert werden.

Als Produkt eines Ringschlusses wurde ein tricyclisches Lacton auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen **10a** in Form des 2-(Pyridin-2-yl)-5*H*-isochromeno[3,4-*d*]thiazol-5-ons identifiziert. Diese Verbindung wurde erstmals von Täuscher in seiner Dissertation aufgeführt, jedoch erfolgte zum damaligen Zeitpunkt keine Evaluierung ihres Potenzials als möglicher Sensor für Fluoridionen. Ebenso wurde die Verbindung zwar mit den üblichen spektroskopischen Methoden (NMR, MS) charakterisiert, jedoch nicht hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften untersucht.³⁶

Diese neue Verbindung **10a** zeigte unter UV-Bestrahlung eine sehr starke Fluoreszenz im Festkörper, die in dieser Intensität zum ersten Mal bei Thiazol-Derivaten zu beobachten war. Diese sehr interessante Eigenschaft motivierte uns zu weiteren Synthesen und Untersuchungen dieser Klasse von Verbindungen.

Wie bereits erwähnt, besitzt die Festkörperfluoreszenz eine hohe Bedeutung für Emittier in organischen Leuchtdioden (OLEDs), in Festkörper-Farbstofflaser (solid-state dye lasers; SSDL) und für Sensoren.⁴⁵⁻⁵² In der Literatur sind bislang π -konjugierte Moleküle wie Anthracen-Fluorophore,⁴⁵ Cumarinfarbstoffe,⁴⁹ Clathrate von Squaryliumfarbstoffen,⁵⁰ Naphthooxazolen⁵¹ und Anthrylphenanthroimidazolen⁵² als organische Vertreter mit Festkörperfluoreszenz aufgeführt (**Schema 15**).



Schema 15. Ausgewählte organische Verbindungen mit Festkörperfluoreszenz.

Um den Einfluss der Substituenten auf die Festkörperfluoreszenz zu untersuchen, wurden als Ausgangsstoffe für die HANTZSCH-SYNTHESE α -Bromhomophthalsäurediester **11** und verschiedene Thioamide des Typs **4** eingesetzt. Da kondensierte Ringsysteme durch Ringversteifung und Erweiterung des π -Systems generell zu potenten Fluorophoren führen, wurden zusätzlich Benzothiazol-2-carbothioamide des Typs **16** mit verschiedenen Substituenten (R^2) an der Position 6 des Benzolringes verwendet.

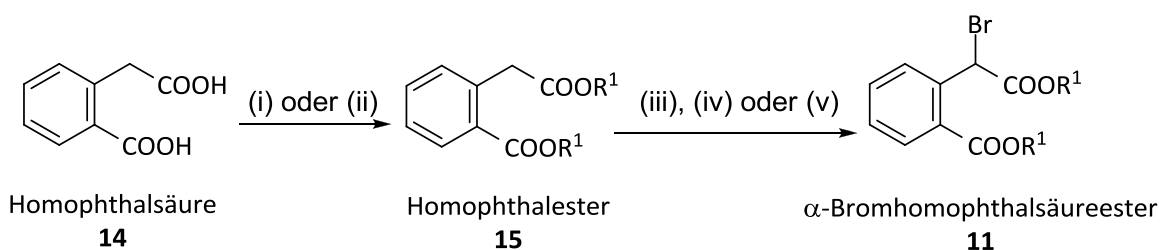
Die erhaltenen tricyclischen Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen vom Typ **10** und **20** zeigten sowohl im Festkörper als auch in Lösung eine Fluoreszenz mit hohen Quantenausbeuten und nehmen somit eine gewisse Sonderstellung ein, da in den meisten Fällen Verbindungen nur eine der beiden Effekte zeigen. Im Gegensatz zu Verbindungen die in Lösung fluoreszieren, sind Strukturen die eine Festkörperfluoreszenz zeigen weit weniger umfangreich in der Literatur beschrieben.⁴⁵⁻⁴⁸

Dieses Kapitel beschreibt sowohl die Synthese der neuen Thiazol-Derivate **10** und **20**, deren fluoreszente Eigenschaften im Festkörper und in Lösung als auch ihr Verhalten in Anwesenheit von Base oder Säure.

2.2.1 Zur Synthese der Ausgangsstoffe: α -Bromhomophthalsäureester und Thioamide

2.2.1.1 Synthese der Homophthalsäureester und deren α -Bromierung

Für die Synthese der beschriebenen tricyclischen Lactone wurden zwei verschiedene Ausgangsstoffe getestet: α -Bromhomophthalsäuredimethyl- (**11a**) und α -Bromhomophthalsäurediethylester (**11b**). Die Synthese dieser Verbindungen erfolgt über eine Veresterung der Homophthalsäure (**14**) mit einer anschließenden α -Bromierung zu **15**. Der Syntheseweg wird in **Schema 16** gezeigt.



R¹: (a) CH₃; (b) CH₃CH₂

Schema 16. Synthese der α -Bromhomophthalsäureester **11**. Bedingungen: (i) MeOH oder EtOH, SOCl₂; (ii) EtOH, Toluol, H₂SO₄; (iii) NBS, DCM, UV-Licht, 18 St.; (iv) NBS, Benzen, UV-Licht, 9 St.; (v) NBS, CCl₄, AIBN, 24 Stunden.

Dimethyl- (**15a**) und Diethylhomophthalat (**15b**) konnten mittels einer klassischen Veresterung der Säure mit MeOH oder EtOH in Anwesenheit von Thionylchlorid erhalten werden.⁵³ Die Ausbeuten waren hierbei deutlich höher als bei der katalytischen Umsetzung in Toluol (mit H₂SO₄ als Katalysator) unter Abscheidung des entstehenden Reaktionswassers.⁵⁴

Die radikalische Bromierung mit NBS ermöglicht eine Bromierung in der Benzylposition des Esters **15**. In der Literatur sind unterschiedliche Methoden für diese Bromierung dargestellt; auffallend war dabei, dass stets hohe Ausbeuten angegeben wurden.⁵⁵⁻⁵⁸

Beim Nachvollziehen der Synthesen wurde allerdings festgestellt, dass die so erhaltenen Verbindungen eine sehr niedrige Reinheit aufwiesen. Wie im folgenden **Kapitel 2.2.2** beschrieben, ist eine hohe Reinheit allerdings essentiell für die Synthese der neuen Thiazol-Derivate **10** und **20**.

Für die Synthese von **(11a)** und **(11b)** wurden als LM Benzen, DCM oder CCl₄ in Gegenwart von Initiatoren (AIBN) oder unter Bestrahlung mit UV-Licht verwendet. Nach entsprechender Reaktionszeit (9, 18 oder 24 Stunden) unter Rückfluss und einer anschließenden säulenchromatographischen Reinigung konnten die Ester in guten Ausbeuten isoliert werden. Eine alternative Reinigung der Verbindungen **11** mittels Kugelrohrdestillation ist nur für kleine Mengen geeignet; hierbei ist zu beachten, dass das Reaktionsprodukt bei hoher thermischer Belastung zur Zersetzung neigt.

Der Bromhomophthalsäuredimethylester (**11a**) konnte durch Bromierung unter UV-Bestrahlung in DCM mit besserer Ausbeute und höherer Reinheit isoliert werden als **11b** (63 % Gesamtausbeute ausgehend von **14**, im Gegensatz zu 27 % für **11b**). Aufgrund dieser Tatsache wurde **11a** für die Synthese der tricyclischen Lactone ausgewählt.

Da die Synthese der α -Bromhomophthalsäureester **11** aufwendig und langwierig ist, wurde als alternative Synthesestrategie versucht, zunächst die Homophthalsäure **14** zu bromieren. Das Reaktionsprodukt wäre dann ebenso für die Kondensation zu den tricyclischen Lactonen geeignet oder könnte durch anschließende Veresterung in die Produkte **11** überführt werden.

Die Homophthalsäure (**14**) wurde einer HELL-VOLHARD-ZELINSKY-REAKTION unterzogen, bei der durch den Einsatz von PBr₃ und Br₂ zunächst ein Säurebromid generiert wird, welches in der alpha-Position anschließend bromiert wird.⁵⁹⁻⁶¹ Durch Zugabe von Wasser oder Alkoholen entsteht dann die entsprechende Säure oder der Ester, wobei man im letzteren Fall in einem einzigen Schritt zum Endprodukt gelangen würde. Leider konnte auf diesem Weg nach zahlreichen Versuchen nie die gewünschte Verbindung **11** isoliert werden. Die Reaktion konnte aufgrund der geringen Löslichkeit des Homophthalsäures **14** in PBr₃ stets nur in Suspension durchgeführt werden.

Nur in einem einzigen Fall wurden Kristalle einer Verbindung isoliert, die einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse zugänglich waren. Es handelte sich dabei um 3-Brom-isocumarin-1*H*-isochromen-1-on. Die Struktur dieser Verbindung wird in der **Abbildung 22** gezeigt.

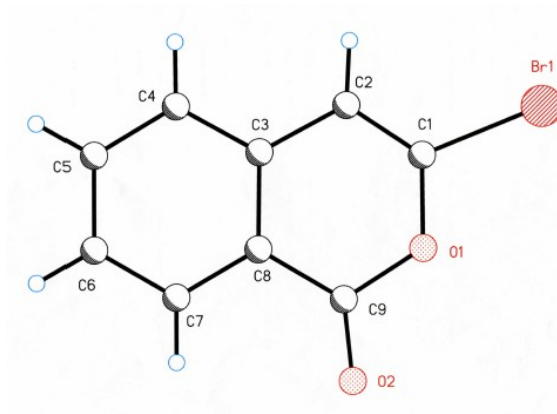


Abbildung 22. 3-Brom-1*H*-isochromen-1-on

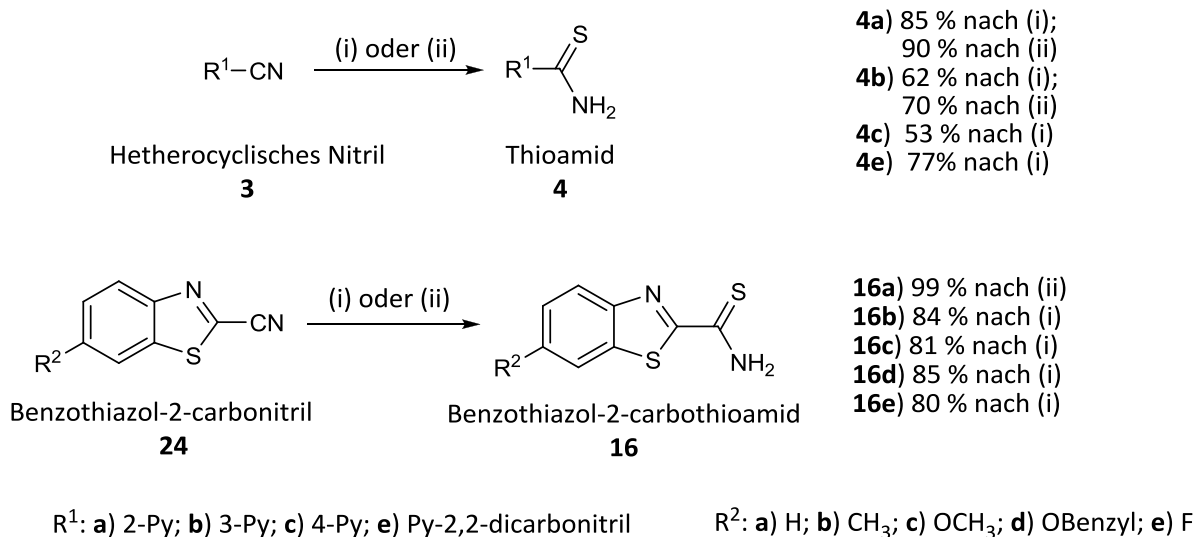
2.2.1.2 Synthese der Nitrile und Thioamide

Um den Einfluss des Rests in R¹ auf das π -System des tricyclischen Lactons zu evaluieren, wurden unterschiedliche heterocyclische Nitrile mit Pyridyl-Resten als Ausgangsstoffe verwendet. Weiterhin wurden auch die bereits von Eric Täuscher erstmals dargestellten Thioamide mit Thienyl- und Pyrimidinyl-Rest mit aufgenommen.

Ebenso wurden Bis- und Tris-carbonitrile³⁶ für die Synthese der tricyclischen Lactone verwendet, um den Einfluss dieser Struktur näher untersuchen zu können. Als weitere Verbindung wurde Benzothiazol-2-carbonitril⁶⁴ **24** verwendet, um den Einfluss des Benzoannellens auf das π -System zu untersuchen.

Für die Synthese der Thioamide **4** und **16** ausgehend von den entsprechenden Nitrilen **3** und **24** wurden zwei Methoden verwendet. Ammoniumsulfid ist hier für kleine Ansätze geeignet; in anderen Fällen kam H₂S in DMSO oder DMF als Lösungsmittel zur Anwendung.³⁶ Als alternative Lösungsmittel können auch Pyridin oder Mischungen aus Pyridin und Triethylamin verwendet werden.⁶⁶

Alle Thioamide **4** und Benzothiazol-2-carbothioamide **16** wurden mittels beider Methoden in DMSO synthetisiert und konnten in sehr guten Ausbeuten (bis quantitativ) isoliert werden. In **Schema 17** wird die Synthese dieser Verbindungen mit Angabe der Ausbeuten dargestellt.



Schema 17. Herstellung der Thioamide **4** und Benzothiazol-2-carbothioamide **16**. (i): (NH₄)₂S; (ii): H₂S.

2.2.2 Zur Synthese der tricyclischen Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen

Nach der klassischen HANTZSCH-SYNTHESE¹² wurde α-Bromhomophthalsäuredimethylester (**11a**) mit verschiedenen Thioamiden (**4**) und (**16**) unter unterschiedlichen Bedingungen umgesetzt. Die Methoden und Bedingungen für die Optimierung dieser Synthese sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.





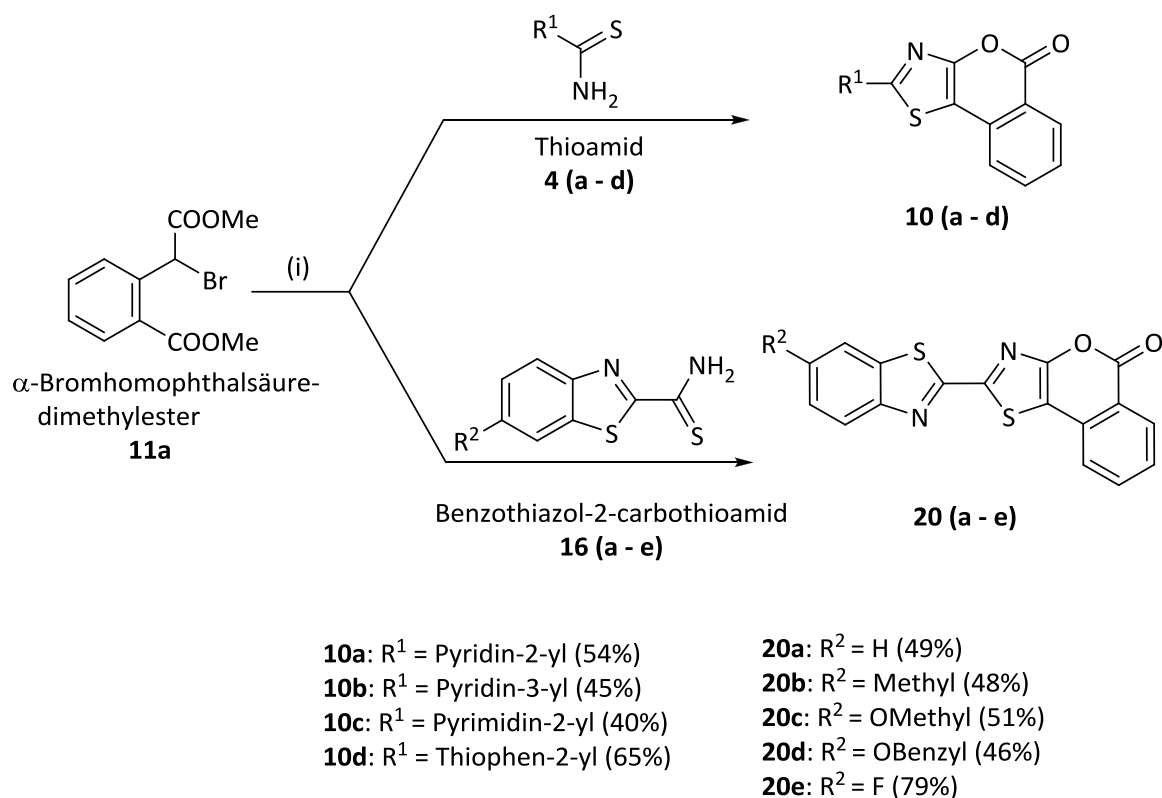
Methode	Bedingungen				Verbindungen (%) Ausbeute			
	LM.	Base	Rkt.	Schutz- gas				
A	Schmelze	Py	4	-	13	6	6	-
B	DMSO	Py	10	-	18	5	-	-
C	DMF	Py	10	-	-	-	-	3
D	DMF	Imi	18	N ₂	-	-	-	15
E	DMF	TEA	24	N ₂	45	54	65	19

Tabelle 4. Unterschiedliche Methoden für die Synthese der tricyclischen Lactone **10** und **20**. Reaktionszeit in Stunden bei 120°C.

Mit Methode A – Reaktionen in der Schmelze – konnten die Produkte nur in geringen Ausbeuten und mit niedriger Reinheit isoliert werden, da die hohe Schmelztemperatur

der Thioamide (bis 250 °C) zu einer Zersetzung der α -Bromhomophthalester (**11a**) führt, bevor die Reaktion stattfinden kann. Nach Methode B, in DMSO, konnten die Ausbeuten der Verbindungen **10a** und **10b** ebenfalls nicht erhöht werden wobei einige Nebenprodukte anfielen. Erfolglos erwiesen sich ebenso der Wechsel des LM zu DMF sowie Änderungen bei Hilfsbase, Reaktionszeit u.a.m. (Methoden C, D).

Schließlich war eine Optimierung der Synthese durch die Methode E, mit TEA in DMF und unter Stickstoff-Atmosphäre, möglich. Nach 24 Stunden Reaktionszeit konnten die neuen Thiazol-Derivate **10** und **20** mit einer Ausbeute bis 79 % isoliert werden. **Schema 18** zeigt die Synthese der tricyclischen Lactone auf der Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen.



Schema 18: Synthese von tricyclischen Lactonen auf der Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen **10** und **20**. (i) TEA, DMF, N₂, 120°C, 24 Stunden.

Die neuen Verbindungen **10** und **20** wurden in kristalliner Form isoliert und weisen sehr hohe Schmelztemperaturen (von 200 bis 340 °C) auf. Sie sind in polaren Lösungsmitteln, wie EtOH, DMSO oder DMF leicht löslich und sehr gut löslich in einer Mischung CHCl₃/CF₃COOH oder ODCB. Die Verbindungen zeigen sowohl in Lösung als auch im Festkörper unter Bestrahlung mit UV-Licht eine intensive Fluoreszenz.

Von den Verbindungen **10d** und **20a** konnten Kristalle erhalten werden, die einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse zugänglich waren. Die ORTEP-Plots dieser Strukturen sind in **Abbildung 23** und **24** dargestellt.

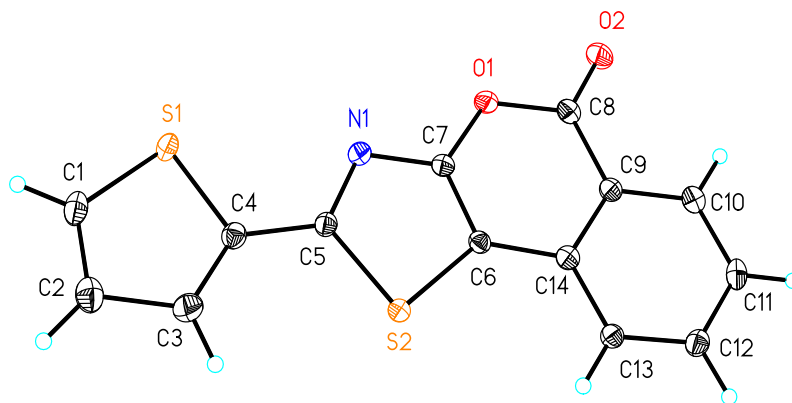


Abbildung 23. ORTEP Plot der Kristallstruktur der tricyclischen Lactone auf Basis von 4-Hydroxythiazolen **10d**. [**10d**] ausgewählte Bindungslängen (Å): C9-C17 1,363 (2); C11-C16 1,410 (3); C10-O2 1,201 (2); C7-S1 1,7421 (18); C8-S2 1,7285 (18); C7-N1 1,302 (2); C8-N2 1,314 (2); C1-C6 1,411 (3); Torsionswinkel [°] 176,20 (2)° für S1-C4-C5-S2.

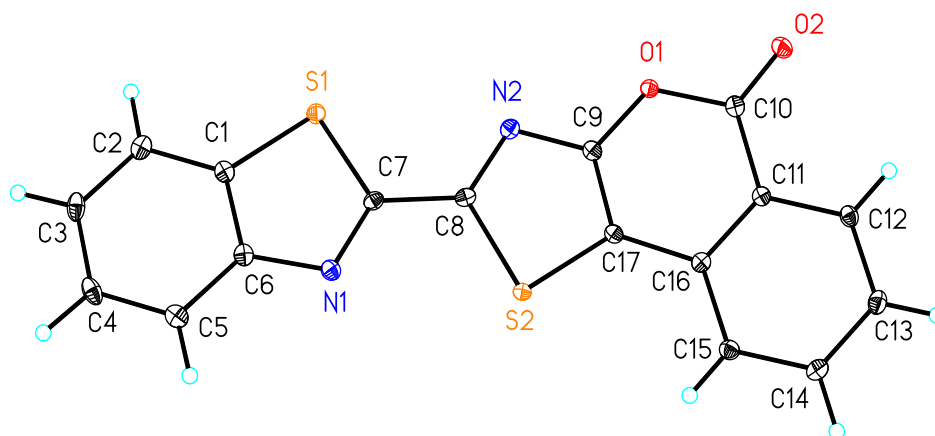


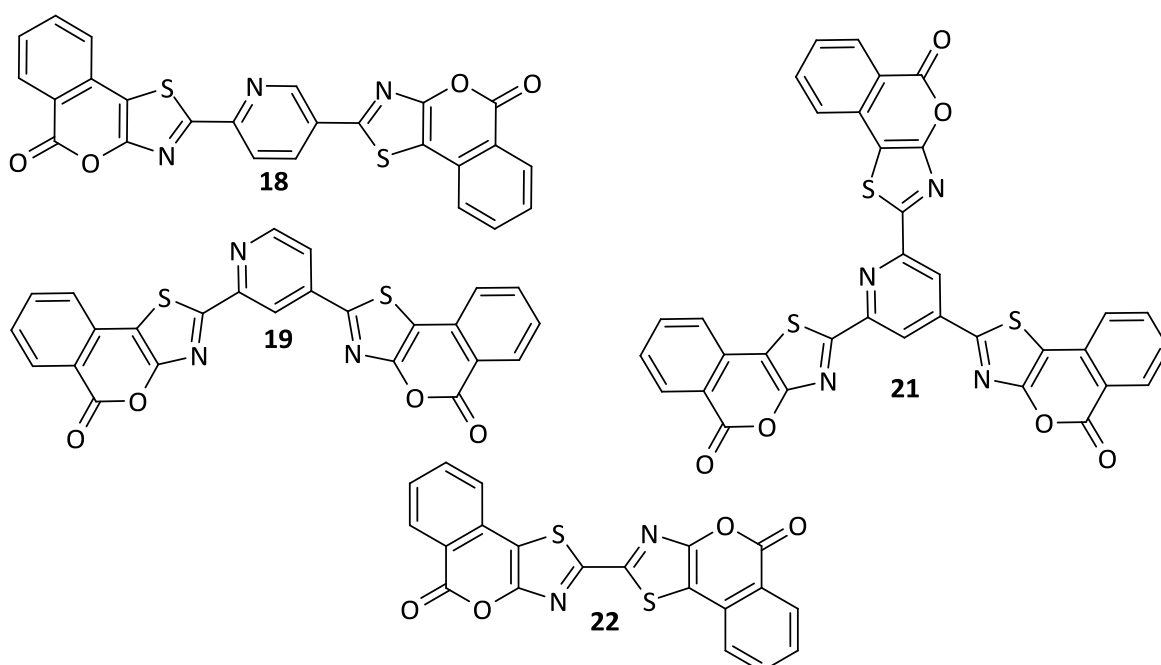
Abbildung 24. ORTEP Plot der Kristallstruktur der tricyclischen Lactone auf Basis von 4-Hydroxythiazolen **20a**. [**20a**] ausgewählte Bindungslängen (Å): C6-C7 1,367 (4); C9-C14 1,411 (3); C8-O2 1,204 (4); C5-N1 1,314 (4); C5-S2 1,745 (3); C4-S1 1,718 (4); Torsionswinkel [°] 174,42 (1) für S1-C7-C8-S2.

Alle Bindungslängen liegen im für solche Systeme üblichen Bereich; beispielsweise zeigt der Thiophenring von **10d** eine Bindungslänge von 1,443(3) Å für C4-C5, während die

Verbindung **20a** eine Bindungslänge von 1,453(3) Å für C7-C8 zwischen dem tricyclischen Lacton und dem Benzothiazol aufweist. Die Verbindung **10d** zeigt eine Torsion der beiden heterocyclischen Ringe von 176,2° (S1-C4-C5-S2-Achse); bei **20a** beträgt dieser Winkel 174,4° (S1-C7-C8-S2-Achse). Beide Systeme sind somit nahezu koplanar, was die Erweiterung des π -Systems der Thiazole bestätigt.

Die neuen Thiazol-Derivate **10** und **20** konnten mit den üblichen Methoden wie $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR und MS charakterisiert werden und ihre Reinheit wurde mit Elementaranalysen bestätigt. Durch die Anwendung zweidimensionaler NMR-Spektroskopie wie HMBC, HSQC und TOCSY gelang beispielhaft die Zuordnung aller C-Atome des dargestellten tricyclischen Lactones **10a**. Alle Signale liegen im für diese Heterocyclen üblichen Bereich. (**Anhang A3**, siehe Seite 111).

Die Synthese von bis- und tris-tricyclischen Lactonen **18**, **19**, **21** und **22** unter den gleichen Bedingungen wie bei Methode E wurde ebenfalls durchgeführt. Die Strukturen dieser Verbindungen werden in **Schema 19** dargestellt.



Schema 19. Bis- und tris-tricyclische Lactone auf der Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazol.

Diese Zielverbindungen konnten massenspektrometrisch detektiert werden, eine Isolierung gelang allerdings nicht. Die Verbindungen fielen stets als Mischungen mit nur teilweise umgesetzten Edukten an; noch vorhandene Thioamid-Gruppen konnten NMR-spektroskopisch eindeutig identifiziert werden. Aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit aller Substanzen war eine Trennung der Produktgemische leider nicht möglich. Jedoch zeigen die Verbindungen unter UV-Licht eine schwach blaue Fluoreszenz.

2.2.3 Photophysikalische Eigenschaften der tricyclische Lactone

2.2.3.1 Festkörper-Fluoreszenz

Als Festkörper zeigen die neuen Thiazol-Derivate **10 (a-c)** mit Pyridinyl- und Pyrimidinyl-Substituenten eine blaue Fluoreszenz (450 - 500 nm), wenn sie mit UV-Licht bestrahlt werden. Verbindung **10d** mit Thiophen-2-yl-Substituent und die Strukturen **20** mit Benzothiazol-Substituenten zeigen eine bathochrome Verschiebung und fluoreszieren im grünen Bereich des Spektrums (490 nm - 580 nm).

Die Quantenausbeute der Verbindungen im Festkörper wurde unter Verwendung einer Ulbrichtkugel bestimmt. Im **Anhang A4** (siehe Seite 111) wird das Fluoreszenzspektrum für die Bestimmung der Quantenausbeute der Verbindung **10a** gezeigt. Alle spektroskopischen Daten werden in der **Tabelle 5** detailliert beschrieben.

Festkörperfluoreszenz					
Verbindung	λ_{FI} nm	Φ_{FI}^a $\pm 0,2$	Verbindung	λ_{FI} nm	Φ_{FI}^a $\pm 0,2$
10a	456	0,32	20a	518	0,40
10b	479	0,05	20b	532	0,31
10c	467	0,12	20c	535	0,27
10d	490	0,07	20d	552	0,13
			20e	542	0,07

Tabelle 5. Fluoreszenzmaximum und Fluoreszenzquantenausbeute der Verbindungen **10** und **20** als Festkörper. ^a Bestimmt mit einem Ulbrichtkugel. **10** (Ex = 420 nm), **20** (Ex = 450 nm).

Die **Abbildungen 25** und **26** zeigen die tricyclischen Lactone auf Basis der 4-Hydroxy-1,3-thiazole unter Tages- und unter UV-Licht. Die normalisierten Emissionsspektren der Festkörper werden in **Abbildung 27** und **28** dargestellt.

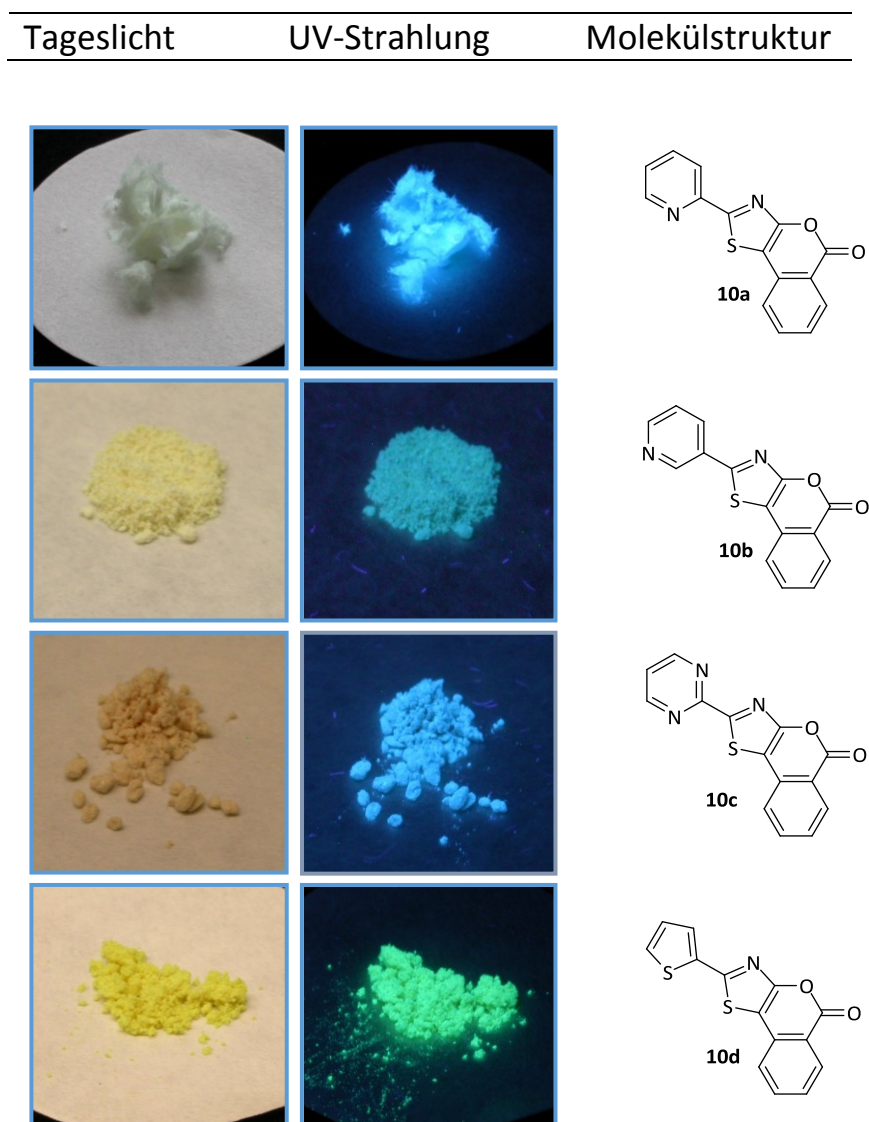


Abbildung 25. Tricyclische Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen **10**. Farbe und Fluoreszenz der Verbindungen unter Tageslicht und UV-Strahlung (366 nm).


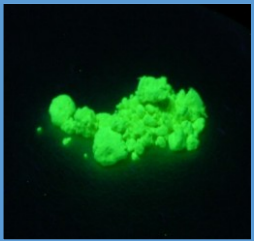
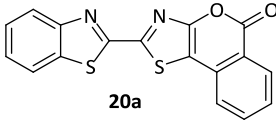

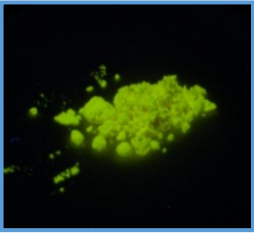
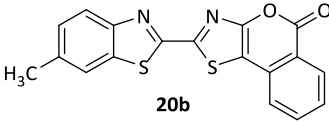

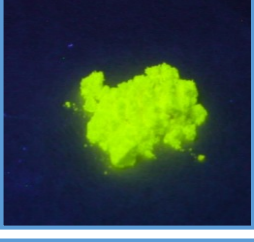
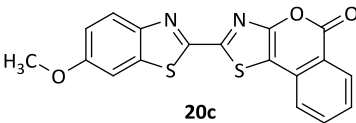
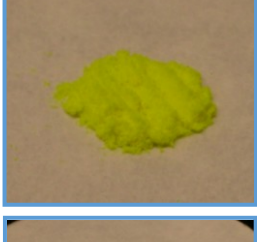
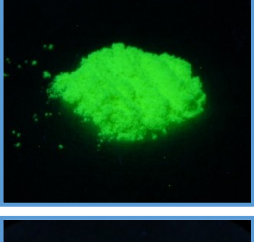
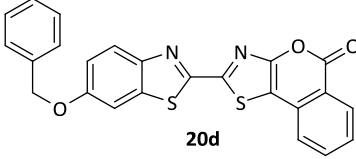


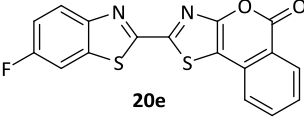
Tageslicht	UV-Strahlung	Molekülstruktur
		 20a
		 20b
		 20c
		 20d
		 20e

Abbildung 26. Tricyclische Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen **20**. Farbe und Fluoreszenz der Verbindungen unter Tageslicht und UV-Strahlung (366 nm).

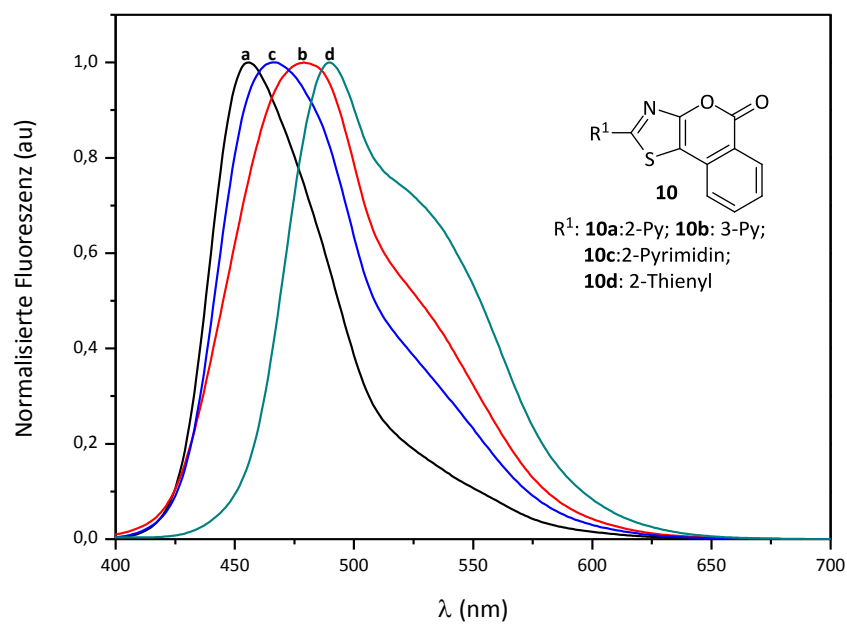


Abbildung 27. Normalisierte Emissionsspektren der Verbindungen **10** im Festkörper. (Ex = 420 nm).

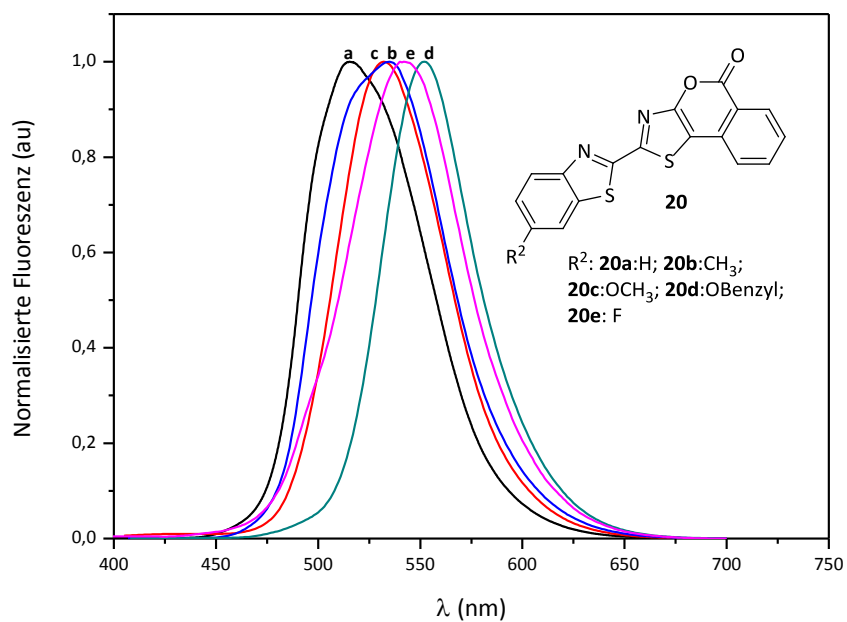


Abbildung 28. Normalisierte Emissionsspektren der Verbindungen **20** im Festkörper. (Ex = 450 nm)

Die Erweiterung des π -Systems der tricyclischen Lactone mittels der Benzothiazol-Substituenten hat einen deutlichen Einfluss auf die Quantenausbeute der Verbindungen. Substanzen des Typs **20** fluoreszieren stärker als Verbindungen des Typs **10**. Beispielsweise hat die Verbindung **20a** eine höhere Quantenausbeute als **10a** (Φ_{Fl} : **20a** = 0,40; **10a** = 0,32). Innerhalb der Verbindungen **10**, zeigt **10a** die höchste Quantenausbeute. Ändert sich die Position des Stickstoff-Atoms im heterocyclischen Rest (Pyridin-3-yl oder Pyrimidin-2-yl), sinkt die Quantenausbeute, was möglicherweise auf die Erniedrigung der π -Elektronendichte an der 2-Position des Thiazols zurückgeführt werden kann.³⁵

Bei den entsprechenden Derivaten **20** zeigte sich ebenfalls eine Abhängigkeit der Fluoreszenzquantenausbeute im Festkörper vom Substitutionsmuster. Die Einführung eines Substituenten an der 6-Position des Benzothiazolringes (R^2) führt in jedem Fall zu einer Absenkung der Quantenausbeute, wobei Donorgruppen einen geringeren Einfluss haben als Akzeptorgruppen; so führt die Einführung eines Fluor-Atoms zu einer starken Verminderung der Emission.

2.2.3.2 Fluoreszenz in Lösung, Verhalten in basischem und saurem Milieu

Die Lösungen der tricyclischen Lactone zeigen ein Absorptionsmaximum im UVA-Bereich (315-400 nm) und fluoreszieren intensiv im violett-blauen (380 - 500 nm) Bereich des sichtbaren Spektrums. Die Fluoreszenz der Verbindungen in Lösung ist im Vergleich zu ihrer Fluoreszenz im Festkörper stets hypsochrom verschoben. Absorption und Fluoreszenz der Verbindungen **10** und **20** wurden in unterschiedlichen polaren Lösungsmitteln untersucht. Die erhaltenen Daten werden in der **Tabelle 6** (siehe Seite 52) zusammengefasst.

In EtOH sind die Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima der Verbindungen **10 (a-c)** mit Pyridyl- und Pyrimidyl-Substituenten sehr ähnlich wohingegen **10d** mit einem Thiophen-Substituent im Vergleich dazu bathochrom verschoben ist.

Die Substituenten in der 6-Position des Benzothiazolrings (R^2) haben einen Einfluss auf die spektroskopischen Eigenschaften der Verbindungen **20**. Die Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima der Verbindungen **20a**, **20b** und **20e** sind im Vergleich zu den

Derivativen mit starken Donor-Substituenten **20c** und **20d** um etwa 10 nm hypsochrom verschoben. Letztere zeigen wiederum die höchsten Stokes-Verschiebungen (in EtOH: **20c** = **20d**: $\Delta\tilde{\nu} = 74$ nm; 3900 cm^{-1}).

Verb.	EtOH $\epsilon_r = 24$				DMSO $\epsilon_r = 47$				THF $\epsilon_r = 7,5$				DMSO Φ_{FI} $\pm 0,1$
	λ_{Abs}	λ_{FI}	$\Delta\tilde{\nu}$		λ_{Abs}	λ_{FI}	$\Delta\tilde{\nu}$		λ_{Abs}	λ_{FI}	$\Delta\tilde{\nu}$		
	nm	nm	cm^{-1}	nm	nm	nm	cm^{-1}	nm	nm	nm	cm^{-1}	nm	
10a	362	420	3820	58	368	428	3810	60	364	422	3780	58	0,59
10b	360	420	3970	60	362	428	4260	66	362	422	3930	60	0,39
10c	360	424	4190	64	364	432	4320	68	362	424	4040	62	0,23
10d	376	446	4170	70	382	451	4005	69	378	448	4130	70	0,47
20a	388	450	3550	62	395	463	3720	68	390	452	3520	62	0,54
20b	392	454	3480	62	399	467	3650	68	394	458	3550	64	0,55
20c	400	474	3900	74	407	478	3650	71	404	474	3660	70	0,83
20d	400	474	3900	74	408	479	3630	71	404	474	3660	70	0,61
20e	388	450	3550	62	395	461	3620	66	390	452	3520	62	0,61

Tabelle 6. Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima, Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$ und Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_{FI} der Verbindungen **10** und **20** in polaren Lösungsmitteln. ϵ_r : Dielektrizitätskonstante.

In DMSO sind die Absorption und Emission aller Verbindungen rotverschoben und zeigen einen leichten Anstieg der Stokes-Verschiebung im Vergleich zu den Daten die in EtOH aufgenommen wurden. In THF sind alle spektroskopischen Daten vergleichbar mit denen aus EtOH, jedoch sind sie im Gegensatz zu denen aus DMSO leicht hypsochrom verschoben.

Die strukturelle Variation jedes Derivats hat einen Einfluss auf die Fluoreszenzquantenausbeute in Lösung. In DMSO zeigt Verbindung **10a**, mit Pyridin-2-yl-Substituent an R^1 , die höchste Quantenausbeute in dieser Gruppe von Verbindungen (**10a**: $\Phi_{FI} = 0,59$). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Befunden für dieses Substitutionsmuster.^{11,34} In der zweiten Gruppe der tricyclischen Lactone zeigen die Verbindungen **20c**, **20d** und **20e**, mit einer starken Donor- oder Akzeptor-Gruppe am R^2 , die höchsten Quantenausbeuten: $\Phi_{FI} = 0,83$; 0,61 und 0,61. Die **Abbildungen 29** und **30** zeigen die normalisierten Absorptions- und Fluoreszenz-Spektren der Verbindungen **10** und **20** in DMSO.

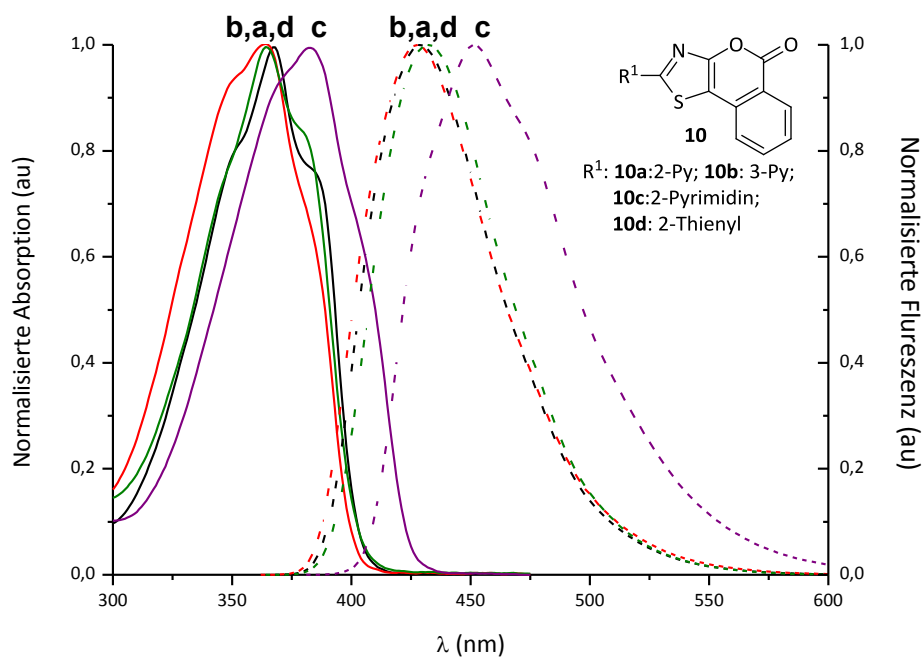


Abbildung 29. (—) Normalisierte Absorptions- und (---) Fluoreszenz-Spektren der Verbindungen **10** in DMSO.

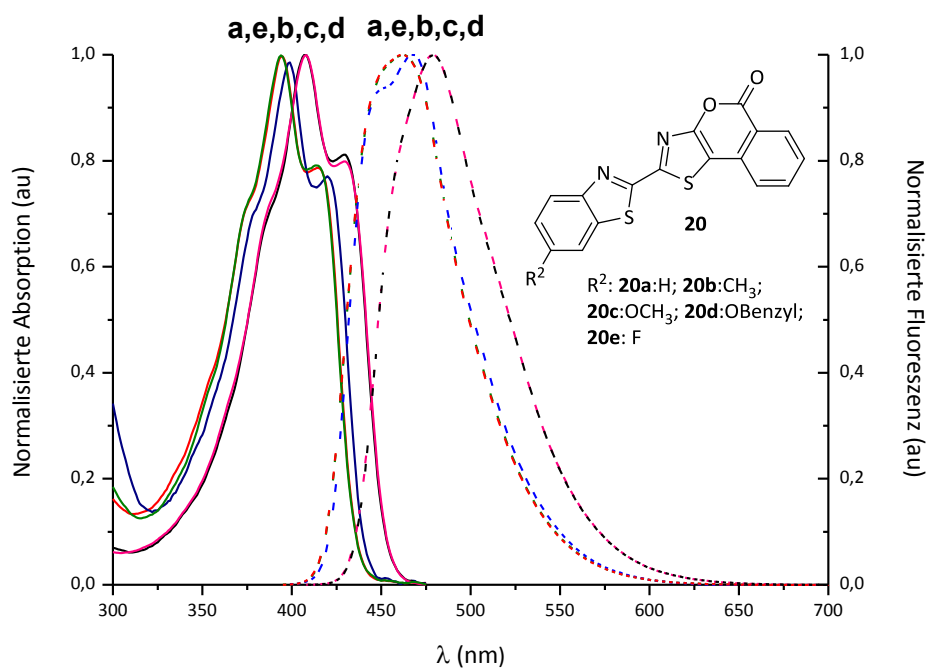


Abbildung 30. Normalisierte Absorptions- und Fluoreszenz-Spektren der Verbindungen **20** in DMSO.

Insgesamt haben die Verbindungen **20** mit erweitertem π -System (Benzothiazol-Substituent) eine höhere Quantenausbeute und die Maxima der Absorption und Emission sind im Mittelwert ca. 30 nm bathochrom gegenüber denen der Verbindungen **10** verschoben. Dieser Befund ist unabhängig vom verwendeten LM.

In Anwesenheit von Base oder Säure ändert sich die Fluoreszenz der Lösungen der Verbindungen **10** und **20**. Als Beispiel dieses Phänomens werden in **Abbildung 31** alle Farben der gebildeten Spezies einer Lösung der Verbindung **10a** nach Zugabe von NaOH und HCl und ihre entsprechenden normalisierte Fluoreszenzspektren in **Abbildung 32** dargestellt.

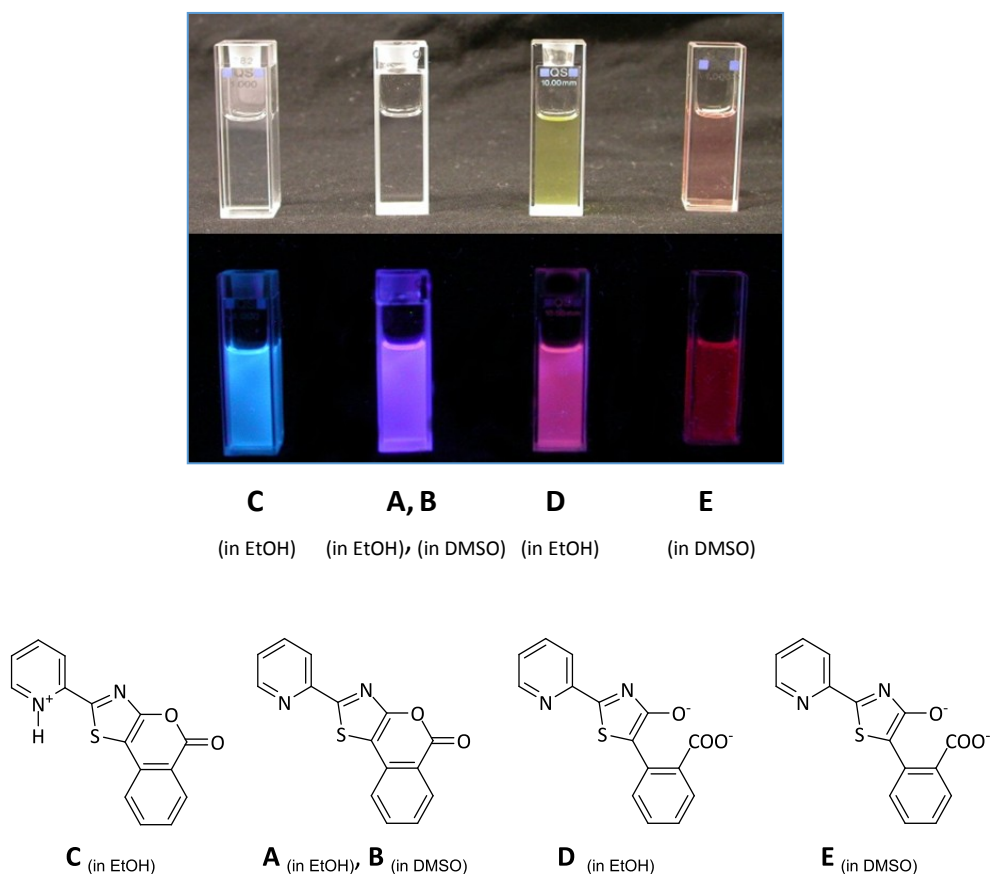


Abbildung 31. Unterschiedliche Fluoreszenzfarben der gebildeten Spezies der Verbindung **10a** nach Zugabe von NaOH und HCl in EtOH und DMSO. Oben: bei Tageslicht. Unten: bei UV-Strahlung (366 nm).

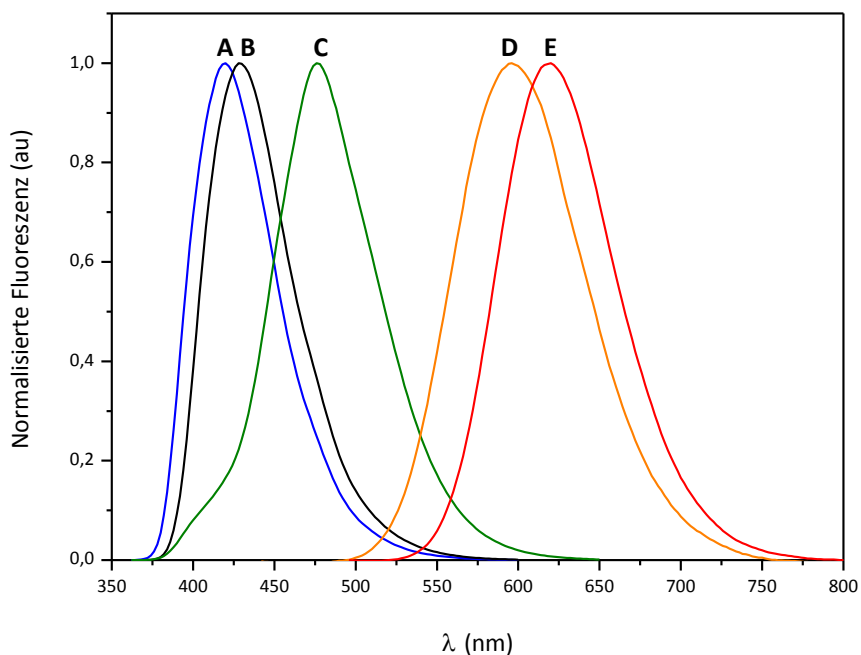
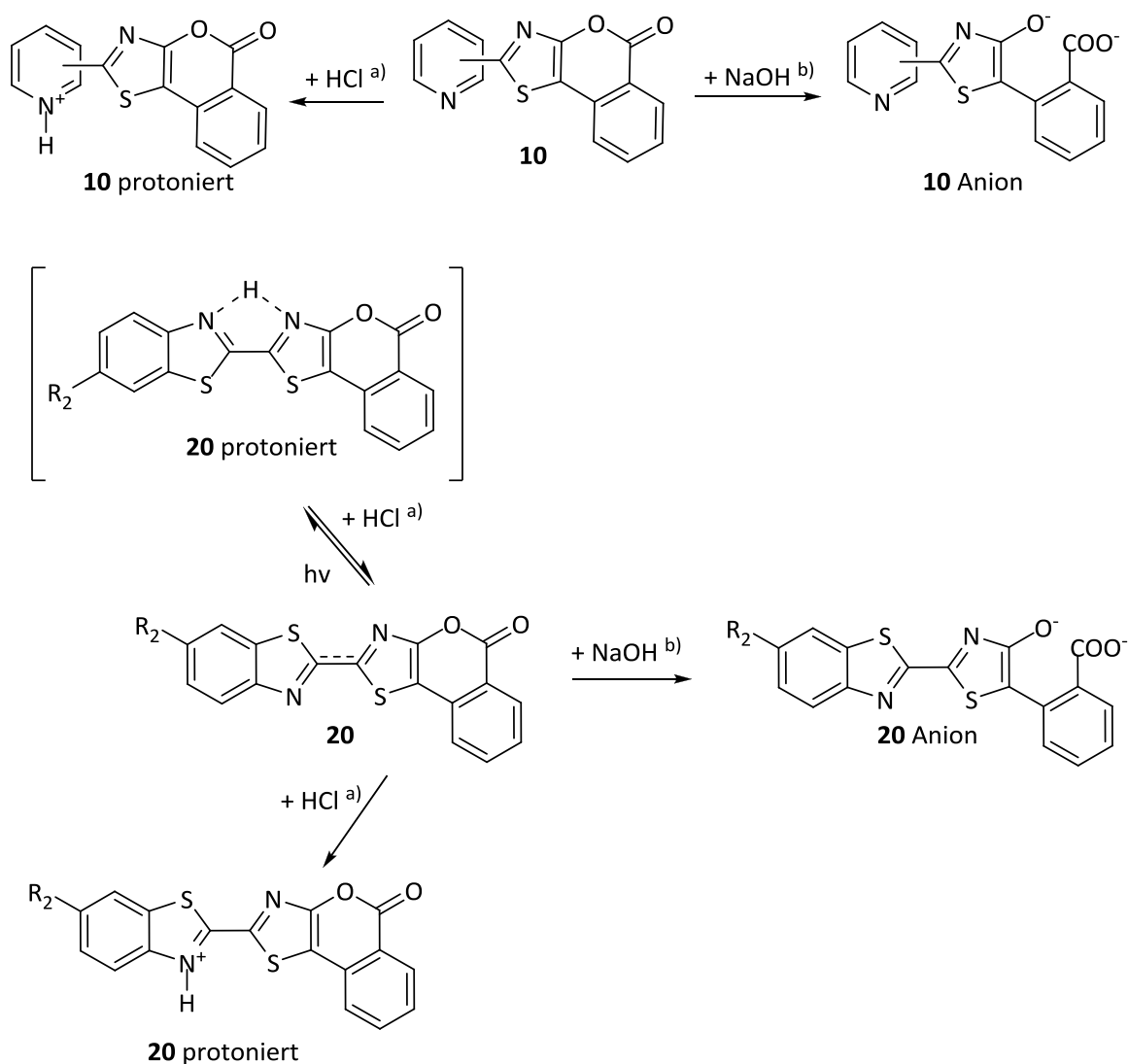


Abbildung 32. Normalisierte Fluoreszenzspektren der Verbindung **10a**. **A**) in EtOH; **B**) in DMSO; **C**) + H⁺ in EtOH; **D**) + OH⁻ in EtOH und **E**) + OH⁻ in DMSO. [**10a**] 2×10^{-5} mol L⁻¹; [NaOH] = 0,01N (2 Äquiv.); [HCl] = 0,01N (3 Äquiv.)

Dieses chemische Verhalten der Verbindungen **10** und **20** im basischen und sauren Medium wurde untersucht. Die gebildeten Spezies der Verbindungen nach Zugabe von Base und Säure werden in dem **Schema 20** (siehe Seite 55) dargestellt.

In Anwesenheit von Basen wie NaOH, KOH oder Trimethylammoniumhydroxid fluoreszieren die Verbindungen im roten Bereich des sichtbaren Spektrums (ca. 600 nm) und die Lösungen färben sich intensiv rot. Dieser Effekt kann visuell in den Lösungsmitteln ACN, EtOH, MeOH, THF und besonderes intensiv in DMSO, beobachtet werden. Jede Verbindung zeigt hierbei eine unterschiedliche Färbung (**Abbildung 33**, siehe Seite 55).



Scheme 20. Resultierende Spezies der Derivate **10** und **20** nach Zugabe von Base oder Säure. ^{a)} In EtOH und ^{b)} in EtOH, ACN, THF oder DMSO.

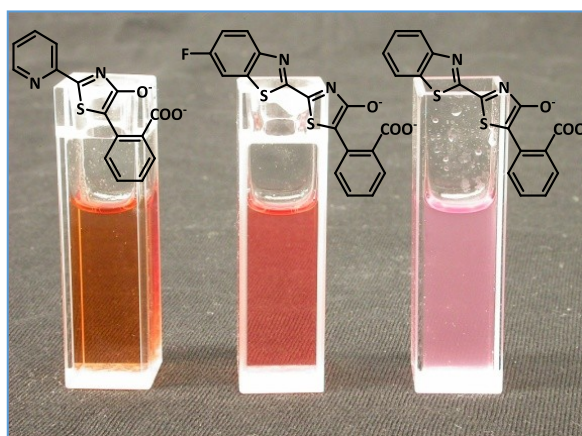


Abbildung 33. Von links nach rechts: Verbindungen **10a**, **20e** und **20a** nach Zugabe von NaOH in DMSO bei Tageslicht.

Dieses Verhalten ist typisch für 4-Hydroxy-1,3-thiazole unter basischen Bedingungen und kann auf die Bildung von Thiazol-4-olat-Anionen zurückgeführt werden.^{34,35,44} (**Schema 20**). Hierzu wurde der pK_a -Wert der Verbindung **10a** in Wasser bestimmt (**10a**: $pK_a = 9,96$) (siehe **Anhang A5**, Seite 112). Es ist offensichtlich, dass bei den untersuchten Systemen eine Ringöffnung des Lactons erfolgt, was für die analogen Cumarine bereits in der Literatur beschrieben wurde.⁶⁷

Nach Zugabe von NaOH (0,01 N) zu Lösungen von **10** und **20** in EtOH und DMSO konnten die spektroskopischen Daten nach der Öffnung des Lacton-Rings, sowie der Einfluss des LM auf diesen Effekt für alle Verbindungen bestimmt werden. Die Daten sind in **Tabelle 7** zusammengestellt.

In DMSO sind die Fluoreszenzbanden aller Anionen im Vergleich zu den Daten in EtOH bathochrom verschoben. Beispielsweise zeigt das Fluoreszenzmaximum einer Lösung von **10a** in EtOH eine bathochrome Verschiebung von 178 nm nach Zugabe von Base: λ_{Fl} [**10a/10a**_{Anion}] = (420/598) nm, während diese Verschiebung auf 192 nm in DMSO steigt: λ_{Fl} [**10a/10a**_{Anion}] = (428/620) nm. Allgemein ist die Stokes-Verschiebung in protisch polaren LM bei allen Verbindungen deutlich höher als in DMSO.

Das erweiterte π -System der Verbindungen **20** führt im Vergleich zu den Verbindungen **10** in beiden polaren Lösungsmitteln zu einer Bathochromie.

Verbindung	In DMSO + NaOH				In EtOH + NaOH			
	λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$		λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$	
	nm	nm	cm^{-1}	nm	nm	nm	cm^{-1}	nm
10a	496	620	4030	124	442	598	5902	156
10b	476	614	4720	138	434	592	6150	158
10c	510	626	3630	116	452	598	5401	146
10d	490	622	4330	132	434	592	6150	158
20a	536	644	3130	108	472	620	5057	148
20b	530	640	3240	110	470	618	5095	148
20c	530	636	3150	106	466	616	5225	150
20d	530	636	3150	106	474	618	4916	144
20e	542	644	2920	102	474	622	5020	148

Tabelle 7. Absorptions-, Fluoreszenz-Maxima und Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$ der Verbindungen **10** und **20** nach Zugabe von 2 Äquiv. von NaOH in EtOH and in DMSO. [**10**] = $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, [**20**] = $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [**NaOH**] = 0,01 N; [**HCl**] = 0,01 N.

Eine Veränderung der spektroskopischen Eigenschaften im sauren Milieu konnte ausschließlich in EtOH beobachtet werden. Die Zugabe von HCl zu einer Lösung von **10** und **20** in EtOH bei Raumtemperatur bewirkte eine Änderung der ursprünglich blauen Fluoreszenz zu einer grün fluoreszierenden Lösung. Die davon erhaltenen Daten sind in **Tabelle 8** zusammengefasst.

Verbindung	In EtOH			
	+ HCl			
	λ_{Abs}	λ_{Fl}	$\Delta\tilde{\nu}$	
	nm	nm	cm^{-1}	nm
10a	364	476	6460	112
10b	366	478	6400	112
10c	360	480	6940	120
10d	378	448	4130	70
20a	388	492	5450	104
20b	394	496	5220	102
20c	402	504	5030	102
20d	402	508	5190	106
20e	388	474	4680	86

Tabelle 8. Absorptions-, Fluoreszenz-Maxima und Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$ der Verbindungen **10** und **20** nach Zugabe 3 Äquivalente HCl in EtOH. [**10**] = 2×10^{-5} mol L⁻¹, [**20**] = 2×10^{-5} mol L⁻¹; [**NaOH**] = 0,01 N; [**HCl**] = 0,01 N.

Nach Zugabe von 2 und 3 Äquiv. von HCl (0,01 N) zu Lösungen von **10** und **20** zeigen die Spektren der Verbindungen **10a**, **10b** und **10c** eine bathochrome Verschiebung in der Fluoreszenz von durchschnittlich 57 nm: in EtOH λ_{Fl} [**10a/10a**_{protoniert}] = (420/476) nm. Das kann in der Basizität des Pyridin-Stickstoffs ($\text{pK}_{\text{aH}} = 5,2$)^{40,41} begründet sein, wobei das dabei entstehende Pyridinium-Kation¹⁰ zur Änderung des π -Systems beiträgt.

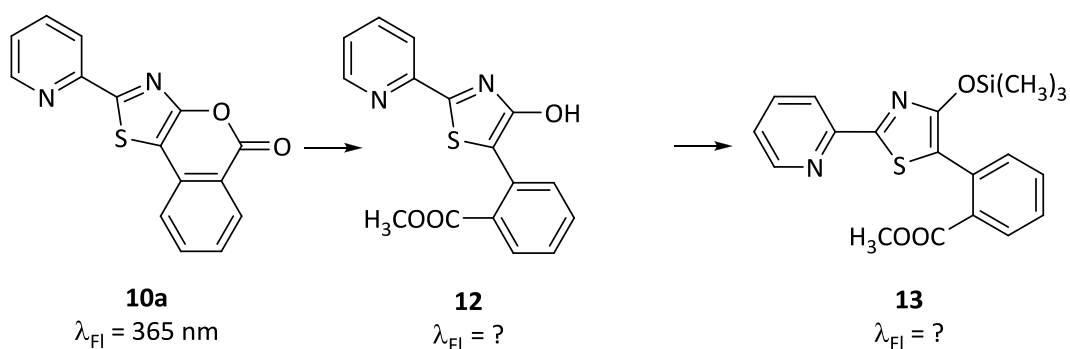
Diese Hypothese konnte durch Untersuchungen von einer Lösung von **10d** bestätigt werden. Hier zeigte sich nach Zugabe von Säure keine signifikante Verschiebung der Emission zu größeren Wellenlänge: in EtOH λ_{Fl} [**10d/10d**_{protoniert}] = (446/448) nm.

Andererseits sind die Emissionen der Verbindungen **20a-20e** im Durchschnitt 34 nm bathochrom verschoben: in EtOH λ_{Fl} [**20a/20a**_{protoniert}] = (450/492) nm. Dies könnte auf eine Protonierung der Aza-Stickstoffatome der beiden Thiazol-Ringe oder einer Änderung der Geometrie zurückzuführen sein. Eine Bestätigung dieser Protonierung durch ¹H-NMR-

Spektroskopie war aber leider nicht möglich, da der Austausch von Protonen zwischen dem Stickstoff-Atom und dem Lösungsmittel (CDCl_3 / CF_3COOH) zu schnell verläuft. Die Kristallstruktur der Verbindung **20a**. (**Abbildung 24**, Seite 44) zeigt deutlich eine *trans*-Anordnung der beiden heterocyclischen Stickstoffatome, während die C-C Bindung einen partiellen Doppelbindung-Charakter aufweist (C7-C8 1,453 Å). Im angeregten Zustand sollten die heterocyclischen Reste in der Lage sein, um diese Bindung zu rotieren was zu einer chelatbildenden 1,4-Diazadien-Substruktur führt. Letztere ist nun imstande, effizient ein Proton zu binden und somit zu einer energetisch minimierten Struktur zu führen. (**Schema 20**, siehe Seite 55).^{10,68}

2.2.4 Ring-Öffnung des Lactons

Da die Synthese der 4-Hydroxy-1,3-thiazol (**12**) wegen der direkten Lacton-Ringbildung nicht möglich war, wurde versucht, eine Ringöffnung des Lactons (**10a**) und eine nachfolgende Silylierung an (**12**) durchzuführen. Dies sollte ebenfalls zu einem Fluoridionen-Sensor führen (**Schema 21**).



Schema 21. Hypothetische Ringöffnung des tricyclischen Lactons **10a**.

Die Ringöffnung des Lactons wurde modellartig an Verbindung **10a** mit NaOMe überprüft. Zur Anwendung gelangten dabei zwei verschiedene Varianten zur Generierung des NaOMe: 1) ausgehend von Na mit überschüssigem MeOH, 2) von NaH (60 % in Öl) mit MeOH in THF.^{69,70} Obwohl in beiden Fällen die Bildung einer roten Lösung die Ringöffnung des Lactons signalisierte, konnte nach der Neutralisation der Reaktionslösungen mit HCl oder NH_4Cl nur der Ausgangsstoff isoliert werden. Zahlreiche Versuche, diese Verbindungen zu synthetisieren, scheiterten leider. Offensichtlich ist die Triebkraft der

Recyclisierung hier so hoch, dass sich die Zwischenstufe nicht stabilisieren läßt. Aufgrund dessen wurden keine weiteren Untersuchungen an diesem System durchgeführt.

2.3 Antioxidative Kapazität der 4-Hydroxy-1,3-thiazole

Ein Antioxidans ist eine chemische Verbindung, welche eine unerwünschte Oxidation eines Substrates verhindert. In einem Oxidationsprozess werden Elektronen von einer Substanz zu einem Oxidationsmittel übertragen. Die Oxidationsreaktionen können freie Radikale erzeugen, welche Kettenreaktionen initiieren und unerwünschte Nebenreaktionen verursachen. Antioxidantien beenden diese Kettenreaktionen, indem sie die freien Radikale abfangen und andere Oxidationsreaktionen verhindern. Aus biologischer Sicht fangen sie hierbei Radikale ab, deren übermäßiges Vorkommen oxidativen Stress verursachen kann. Beispielsweise schützen die Antioxidantien den Körper vor freien Radikalen, die ihn auf zellulärer Ebene schädigen. Die Schäden, welche dabei verursacht werden, gelten als Auslöser für Krebs, Herz-Kreislauf und andere degenerativen Erkrankungen.

Antioxidantien deaktivieren diese freien Radikale wodurch Schäden am Zellgewebe verhindert und der Körper geschützt wird. Dies hat das Interesse an Antioxidantien für die menschliche Ernährung geweckt, und es besteht daher ein paralleler Anstieg bei der Evaluierung von Verfahren zur Abschätzung der Wirksamkeit solcher Substanzen.

In der Industrie werden die Antioxidantien als Zusatzstoffe in Lebensmitteln, Kosmetika und Arzneimitteln eingesetzt, wobei sie die Stabilität der Produkte wesentlich erhöhen.^{3,71-74}

Es werden zwei Arten von Antioxidantien unterschieden:

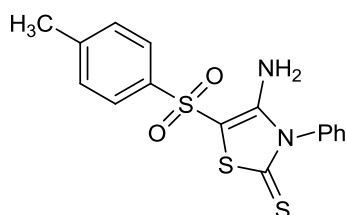
- Natürliche Verbindungen, welche in der Tier- und Pflanzenwelt weit verbreitet sind, wie beispielsweise Ascorbinsäure (Vitamin C), Glutathion, Melatonin, Tocopherol, Carotinoide oder Polyphenole. Isoflavonoide (Polyphenole) sind in den Kernen von vielen Pflanzen der Familie Leguminosae vorhanden.⁷²
- Synthetische Verbindungen, BHA (Butylhydroxyanisol) oder BHT (Butylhydroxytoluol) werden in der Industrie als Stabilisatoren verwendet und verhindern die Oxidation eines Produktes. Letztere kann eine Änderung der Farbe, Verderben oder Verlust an Festigkeit und Flexibilität der Materialien verursachen. BPA (Bisphenol A) wird beispielsweise als Antioxidans in Weichmachern verwendet.

Die **antioxidative Kapazität** einer Verbindung bezieht sich auf die Anzahl von Radikalen die ein Molekül abfangen kann und wird durch die „Total Antioxidative Capacity“ (TAC) charakterisiert. Methoden wie ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity), TEAC (Trolox Equivalent Antioxidative Capacity) oder die Verwendung von FCR (Folin-Ciocalteu-Reagenz) sind nach aktuellem Stand etablierte Methoden, um diese Kapazität zu bestimmen. Andere Werte, welche gleichfalls sehr häufig bestimmt werden, sind die **antioxidative Aktivität** (Effizienz oder Geschwindigkeit mit der ein Radikal eingefangen wird) und das antioxidative Potenzial (Bestimmung, ob ein Antioxidans vorliegt oder nicht).

In der Literatur wurden die antioxidative Kapazität und die antioxidative Aktivität vieler Verbindungen publiziert und diskutiert.^{72,73} Beispielsweise besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der antioxidativen Kapazität der Flavonoide und Phenolsäuren und der Anzahl von OH-Gruppen im jeweiligen Molekül und auch mit ihren Wasserstoff-Radikal-Donor-Eigenschaften.⁷²

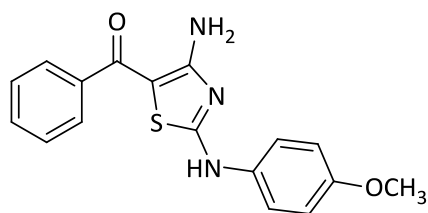
Über die antioxidative Kapazität und andere biologische Anwendungen der Thiazole und ihrer Derivate wird ebenfalls in der Literatur berichtet.^{1,3,74-76} El-Desoky *et al.*, (2002) stellten fest, dass die biologischen und physiologischen Aktivitäten der Thiazole, Thiazoline und Thiazolidine auf die Anwesenheit des charakteristischen N-C-S Fragments, zugeführt werden kann.⁷⁴ Diese Beobachtung wird durch weitere Arbeiten bestätigt. Beispielsweise synthetisierten Fadda *et al.* (2012) eine Reihe von Thiazol-Derivaten und zeigte, dass die Anwesenheit des Thiazol-Ring-Systems die antioxidative Aktivität eines Moleküls erhöht.⁷⁵ Shih *et al.* (2004) synthetisierten eine Reihe von Thiazolidinon- und Thiazolin-Derivate und bewerteten sie hinsichtlich ihrer Eignung als Antioxidantien. Die Verbindungen zeigten eine sehr hohe DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) Radikalfänger-Aktivität, vergleichbar mit der von Vitamin E. Diese Aktivität wurde der Anwesenheit der NH-Gruppe aus dem 2,3-Dihydrothiazol-Fragment zugesprochen. Die Wirkung der Elektronen-Konjugation stabilisiert das neue 2,3-Dihydrothiazol-Radikal, so dass es sich nicht in einer destruktiven biochemischen Reaktion umwandelt.⁷⁶ Devasagayam *et al.* (2008) ermittelten die antioxidative Kapazität von Amino-thiazol-Derivaten mittels TEAC.⁷⁷ Die beschriebenen Thiazolderivate mit antioxidativen Kapazität sind in **Schema 22** dargestellt.

Fadda *et al.*



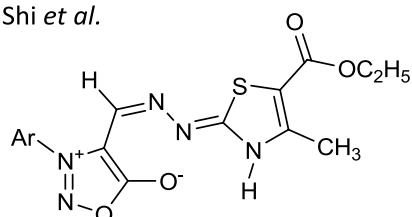
4-Amino-3-phenyl-5-tosylthiazol-2(3H)-thion

Devasagayam *et. al.*

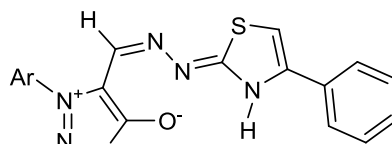


(4-Amino-2-(4-methoxyphenylamino)thiazol-5-yl)(phenyl)methanon

Shi *et al.*



Thiazolidinon und Thiazolin Derivate



Schema 22. Thiazolderivate mit antioxidativer Kapazität.

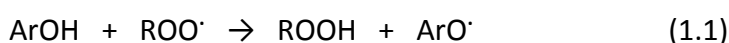
Obwohl sich 4-Hydroxy-1,3-thiazole aufgrund ihrer Struktur antioxidatives Verhalten aufweisen sollten, finden sich in der Literatur jedoch keinerlei entsprechende Untersuchungen. Phenole sind in der Natur weit verbreitet und finden auch als synthetische Produkte Anwendungen als Antioxidantien. Daher sollten die 4-Hydroxy-1,3-thiazole als heterocyclische Analoga der Phenole unbedingt hinsichtlich ihrer antioxidative Eigenschaften untersucht werden.

In dieser Arbeit wurde erstmals die Untersuchung der antioxidativen Kapazität der 4-Hydroxy-thiazole mittels der TEAC-Methode in EtOH durchgeführt. Einbezogen in diese Tests wurden auch die *O*-Silylether der 4-Hydroxythiazole um den Effekt einer freien oder geschützten OH-Gruppe zu ermitteln und zu vergleichen. Die Ergebnisse werden in diesem Kapitel dargestellt und diskutiert.

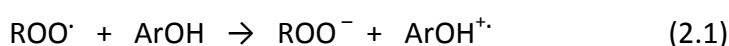
2.3.1 Bestimmung der antioxidativen Kapazität

Das Einfangen von Radikalen durch Phenole ist auf die Bildung ihres entsprechenden Radikals bezogen. Es gibt drei Mechanismen die die polyphenolische antioxidative Wirkung erklären.⁷² Diese sind in den folgenden Gleichungen aufgeführt. ArOH steht für das Antioxidans, in diesem Fall die 4-Hydroxy-1,3-thiazole.

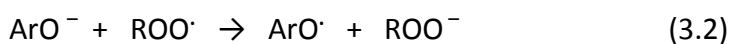
1. Hydrogen atom transfer (HAT)



2. Single-electron transfer-proton transfer (SET-PT)



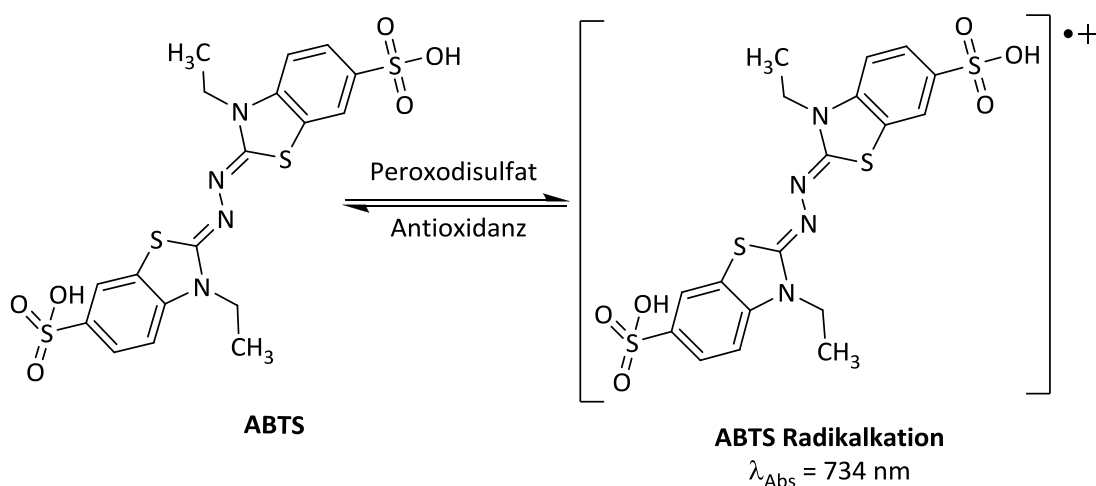
3. Sequential proton loss electron transfer (SPLETT)



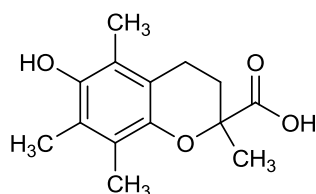
Die antioxidative Kapazität der 4-Hydroxy-1,3-thiazole wurde mittels der „Trolox Equivalent Antioxidative Capacity“ (TEAC) bestimmt und beschreibt die Anzahl von Radikalen, die ein Molekül fangen kann. Diese Methode basiert auf der Fähigkeit eines Antioxidans, die blau-grün gefärbten $\text{ABTS}^{+\cdot}$ -Radikal-Kationen abzufangen. Die antioxidative Kapazität wird hierbei auf einen Standard bezogen; als solcher dient Trolox (6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure), ein wasserlösliches Analogon des Vitamin E.⁷² Somit erhält man für den Standard einen Referenzwert von TEAC = 1 was bedeutet, dass das Molekül 2 Radikale fangen kann.

Das $\text{ABTS}^{+\cdot}$ ist ein freies Radikal, welches im UV/Vis-Spektrum eine starke Absorptionsbande zwischen 500 und 800 nm aufweist. Wird dieses Radikal gepaart, ist eine stöchiometrische Abnahme der Absorptionsintensität (ΔI) zu sehen, welche bei 734 nm registriert wird.

Als Radikalquelle wird ABTS (2,2'-Azino-di-(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure)) verwendet; als Oxidationsmittel dient Peroxodisulfat. **Schema 23** zeigt die Erzeugung des $\text{ABTS}^{\cdot+}$ -Radikals und dessen Abbau zur Ausgangsverbindung durch das Antioxidans. Die Struktur des Standards wird in **Schema 24** dargestellt.



Schema 23. Mechanismus der Erzeugung des $\text{ABTS}^{\cdot+}$ -Radikal-Kations und Rückreaktion mit einem Antioxidans.



Schema 24. Struktur des Standards Trolox.

Alle in **Tabelle 10** (siehe Seite 67) aufgeführten Thiazole wurden mit dieser Methode hinsichtlich ihrer Eignung als Antioxidans in EtOH evaluiert.

Abbildung 34 (siehe Seite 65) zeigt als Beispiel die Abnahme der Absorptionsintensität des Radikal-Kations ($\text{ABTS}^{\cdot+}$) nach Zugabe von Thiazol **1a** bei verschiedenen Konzentrationen und **Tabelle 9** (siehe Seite 65) stellt die Daten der Abnahme der Intensität (ΔI) bei 734 nm der Verbindung **1a** im Vergleich zum Standard dar.

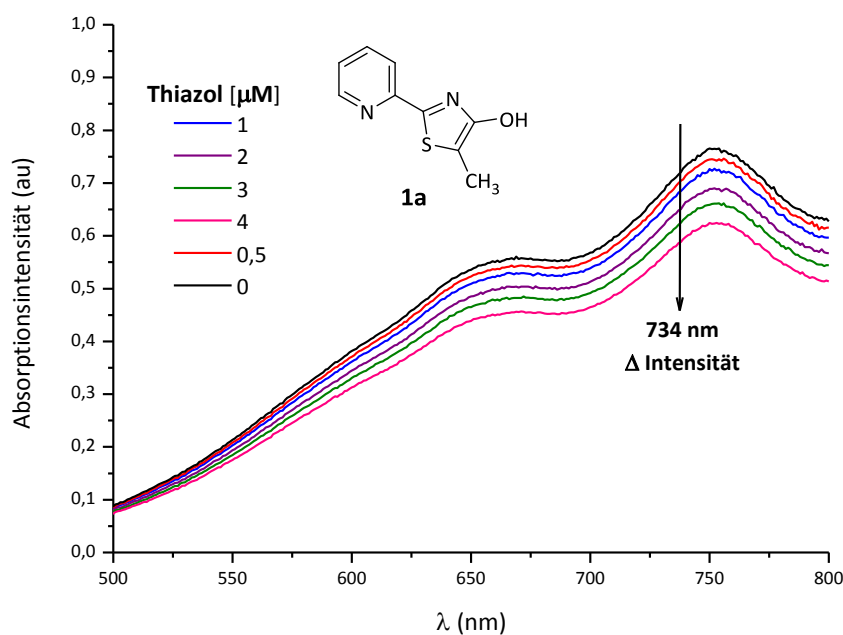


Abbildung 34. Absorptionsspektrum des Radikals-Kation ABTS^+ in EtOH nach Zugabe von **1a** in unterschiedlichen Konzentrationen.

Antiradikal [μM]	Absorptionsintensität bei 734 nm			
	Thiazol 1a		Trolox	
	I	ΔI	I	ΔI
0	0,7041	0	0,6771	0
0,5	0,6844	0,0197	0,6682	0,0089
1	0,6676	0,0365	0,6562	0,0209
2	0,6355	0,0686	0,6144	0,0627
3	0,6034	0,1007	0,5879	0,0892
4	0,5745	0,1296	0,5473	0,1298

Tabelle 9. Daten der Abnahme der Absorptionsintensität der ABTS^+ bei 734 nm in EtOH nach Zugabe von **1a** und Trolox in verschiedenen Konzentrationen.

Die gesammelten Werte wurden in eine Grafik übertragen, bei der „ $\Delta I_{734 \text{ nm}}$ gegen $C_{[\text{Thiazol}]}$ “ aufgetragen wurde. Über eine lineare Regression wurde dann der Koeffizient „ α “ bestimmt. Die **Abbildung 35** (siehe Seite 66) zeigt die lineare Regression der Verbindungen **1k**, **1l** und **1r**. Alle Grafiken der linearen Regressionen sind in **Anhang A6** (siehe Seite 113) zusammengefasst.

Der TEAC-Wert ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen $\alpha_{[\text{Thiazol}]}$ und $\alpha_{[\text{Trolox}]}$. Die Anzahl an abgefangenen Radikale wurde aus folgendem Verhältnis berechnet:

$$1 \text{ TEAC} = 2 \text{ Radikale}$$

Alle Koeffizienten α , die TEAC-Werte und R^2 für die Linearen Regressionen wurden bestimmt und werden in **Tabelle 10** (siehe Seite 66) dargestellt.

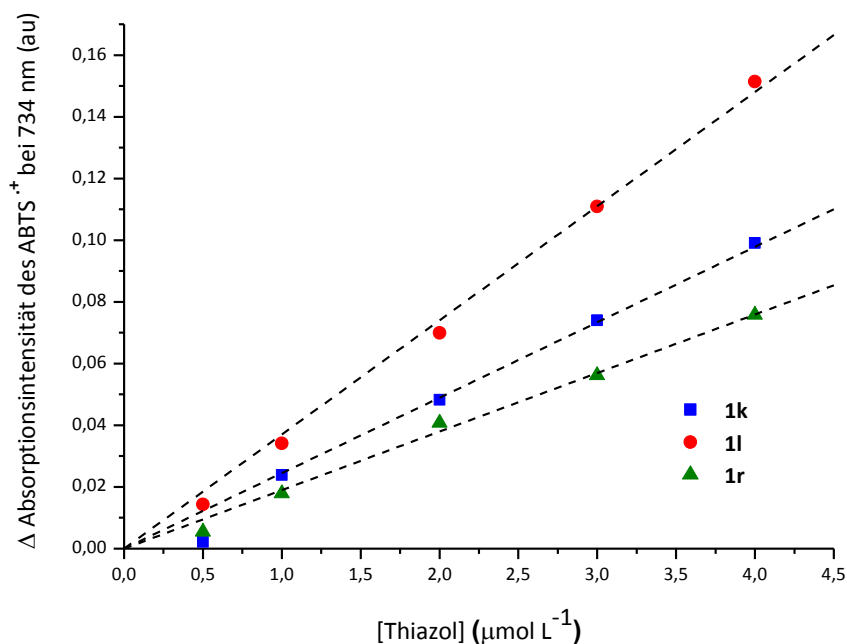


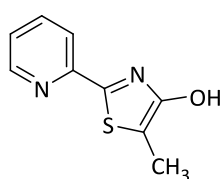
Abbildung 35. Abhängigkeit der Absorptionsintensität des ABTS $^{\bullet+}$ bei 734 nm von der Konzentration der 4-Hydroxy-1,3-thiazole. (---) lineare Regression; R^2 : **1k**: 0,9929; **1l**: 0,9983 und **1r**: 0,9971. Lösungsmittel: EtOH.

Thiazol	L.R. (R ²)	α	TEAC ± 0,10	# Rad.	Substituent	Struktur
1a	0,999	0,033	1,06	2,1	R ¹ : 2-Py	
1b	0,997	0,032	1,04	2,1	R ¹ : 3-Py	
1c	0,996	0,027	0,86	1,7	R ¹ : 4-Py	
1d	0,999	0,020	0,63	1,3	R ¹ : 2-Py; R ² : Ph	
1e	0,995	0,020	0,63	1,3	R ¹ : 3-Py; R ² : Ph	
1f	0,998	0,016	0,52	1,0	R ¹ : 4-Py; R ² : Ph	
1q	0,996	0,027	0,87	1,7	R ¹ : 2-Py; R ² : Benzyl	
1g	0,994	0,017	0,55	1,1	R ¹ : 1,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-yl	
1h	0,993	0,016	0,53	1,1	R ¹ : Pyrazin-2-yl	
1i	0,985	0,016	0,51	1,0	R ¹ : Thiophen-2-yl	
1j	0,991	0,017	0,54	1,1	R ¹ : Furan-2-yl	
1k	0,993	0,025	0,79	1,6	R ¹ : 2-Py; R ² : 4-H ₃ COC ₆ H ₄	
1l	0,998	0,037	1,19	2,4	R ¹ : 2-Py; R ² : 2-H ₃ COC ₆ H ₄	
1r	0,997	0,019	0,61	1,2	R ¹ : 3-Py; R ² : 4-H ₃ COC ₆ H ₄	
1m	0,989	0,016	0,51	1,0	R ¹ : 2-Py; R ² : 4-O ₂ NC ₆ H ₄	
1n	0,998	0,013	0,41	0,8	R ¹ : 2-Py; R ² : 2-O ₂ NC ₆ H ₄	
1s	0,993	0,019	0,61	1,2	R ¹ : 3-Py; R ² : 4-O ₂ NC ₆ H ₄	
7a	0,939	0,004	0,12	0,2	R ¹ : 2-Py; R ² : CH ₃	
7c	0,994	0,008	0,26	0,5	R ¹ : 3-Py; R ² : CH ₃	
7e	0,996	0,012	0,37	0,7	R ¹ : 2-Py; R ² : Ph	
Trolox	0,997	0,031	1,00	2,0		

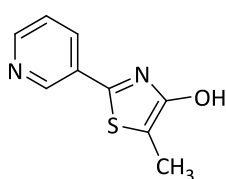
Tabelle 10. TEAC- Wert der Thiazole, α-Koeffizient und R² für die Lineare Regression. L.R.: Lineare Regression; # Rad.: Radikale die gefangen werden können.

Nach der vollständigen Analyse der erhaltenen Daten können zusammenfassend folgende Ergebnisse präsentiert werden:

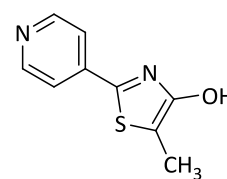
- Die Verbindungen **1a**, **1b** und **1c** zeigen die höchste antioxidative Kapazität (TEAC = 1) und sind mit dem Standard (Trolox) vergleichbar. Die Änderung der Stickstoff-Position im Pyridyl-Ring hat keinen Einfluss auf den TEAC-Wert, weder für die Thiazol-Derivate mit einem Methyl-Rest noch für die entsprechenden Analoga mit Phenyl-Substituenten. (**Schema 25**).



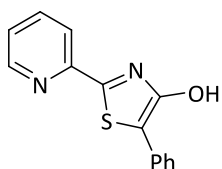
1a TEAC = 1,06



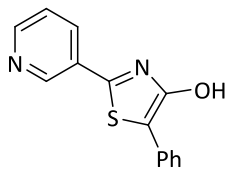
1b TEAC = 1,04



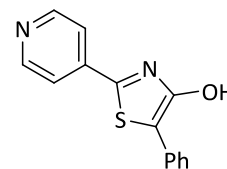
1c TEAC = 0,86



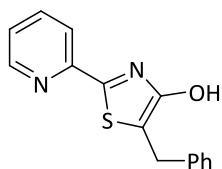
1d TEAC = 0,63



1e TEAC = 0,63



1f TEAC = 0,52



1g TEAC = 0,87

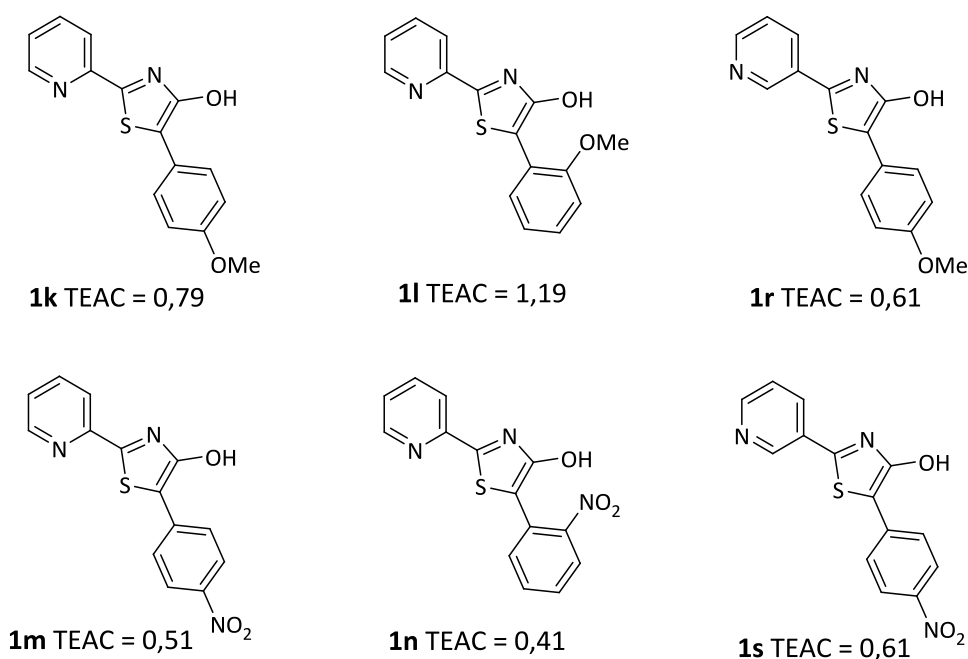
Schema 25. 4-Hydroxythiazole zur Bestimmung der antioxidativen Kapazität.

Im Gegensatz zu den theoretischen Erwartungen, verringert die Einführung der Phenyl-Gruppe den TEAC-Wert um etwa 0,4 wenn **1a**, **1b** und **1c** mit ihren Analoga **1d**, **1e** und **1f** verglichen werden. Die Kristallstruktur der Verbindung **1e** zeigt, dass der Torsionswinkel zwischen dem Phenyl-Ring und dem Thiazol 176° ist; damit wird bestätigt, dass die Ringe coplanar sind und dass eine π -Konjugation stattfindet. Da in Lösung bekanntermaßen strukturelle Änderungen leicht möglich sind, könnte hier auch diese Koplanarität aufgehoben werden. Verbunden mit geringerer Resonanz würde dies den niedrigen TEAC-Wert erklären.

Die Einführung einer Benzyl-Gruppe am R² erhöht die antioxidative-Kapazität wenn **1q** mit **1d** verglichen wird. Daher scheint die Anwesenheit einer CH₂- Einheit für einen höheren TEAC-Wert wichtig zu sein.

- Substituenten an der Phenyl-Gruppe haben ebenfalls einen Einfluss auf die antioxidative Kapazität der 4-Hydroxy-1,3-thiazole. Innerhalb der Verbindungen mit Methoxy-Substituent hat das Thiazol **1l**, mit -OMe in *ortho*-Position, den höchsten TEAC-Wert und ist mit Trolox vergleichbar. Dieser Wert verringert sich leicht, wenn sich der Substituent in *para*-Position befindet (TEAC-Wert für **1k**: 0,8). Im Gegensatz dazu ist innerhalb der Verbindungen mit einem Nitro-Substituenten am Phenyl-Ring kein starker Einfluss bezüglich der Position der Substituenten zu beobachten.

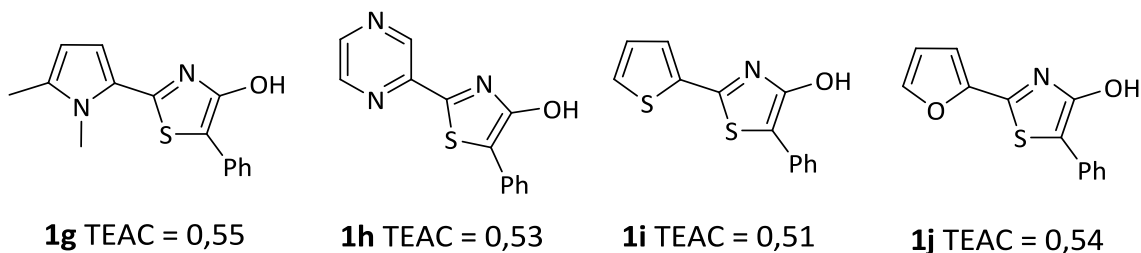
Die Änderung des elektronischen Charakters (NO₂ → OMe) führt jedoch zu einer starken Zunahme der antioxidativen Kapazität (Vergleich von **1m** mit **1k** oder **1n** mit **1l**). (Schema 26).



Schema 26. 4-Hydroxythiazole zur Bestimmung der antioxidativen Kapazität.

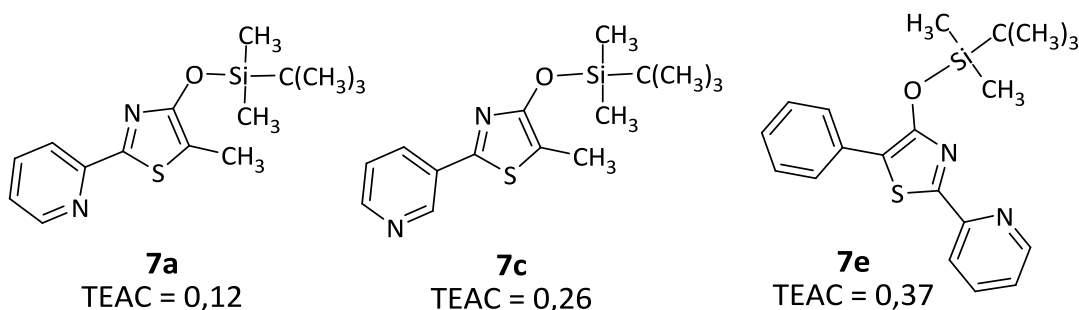
- 4-Hydroxy-1,3-thiazole mit unterschiedlichen Substituenten am R¹ zeigten alle einen nahezu gleichen TEAC-Wert und sind etwa halb so effizient wie der Standard. Für zukünftige Arbeiten wäre hierbei die Untersuchung der gleichen Substitutionsmuster

an R¹, allerdings mit Methyl- oder Benzyl-Substituenten an R² interessant. (**Schema 27**).



Schema 27. 4-Hydroxythiazole zur Bestimmung der antioxidativen Kapazität.

- Die Anwesenheit einer Schutzgruppe am 4-Hydroxy-1,3-thiazol verringert wie erwartet den TEAC-Wert. Damit wird bestätigt, dass die OH-Gruppe für die antioxidative Kapazität dieser Verbindungen verantwortlich ist. Die *O*-Silylether zeigen die niedrigsten TEAC-Werte aller getesteten Verbindungen, wobei zwischen 0,2 und 0,9 Radikale eingefangen werden. Dieser niedrige aber nicht unbedeutende Wert kann durch die Elektronen-Donoreigenschaft des Thiazol-Rings erklärt werden.⁷⁶ (**Schema 28**).



Schema 28. 4-Hydroxythiazole zur Bestimmung der antioxidativen Kapazität.

2.4 Photophysikalische Besonderheiten der 4-Hydroxy-1,3-thiazole in polaren Lösungsmitteln

Eine systematische Untersuchung der Solvatochromie oder des Einflusses eines Substituenten am Thiazol-Ring auf die photophysikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen in Abhängigkeit ihrer Struktur ist von großer Bedeutung zum Verständnis ihrer Struktur-Eigenschafts-Beziehungen.

In den vergangenen Jahren wurden in der Arbeitsgruppe Beckert die Synthese neuer 4-Hydroxy-1,3-thiazole intensiv untersucht; die interessanten Fluoreszenz-Eigenschaften dieser Verbindungen und ihrer Anionen ermöglichten die Entwicklung mehrerer Anwendungen.^{10,11,13,78-80} Diese Informationen sind jedoch nicht ausreichend, um eine klare Beziehung zwischen Struktur und Eigenschaften dieser Verbindungen zu etablieren. Bekanntermaßen sind die elektronische Natur des Substituenten sowie die Polarität der LM entscheidende Parameter, die die photophysikalischen Eigenschaften der 4-Hydroxy-1,3-thiazole beeinflussen.

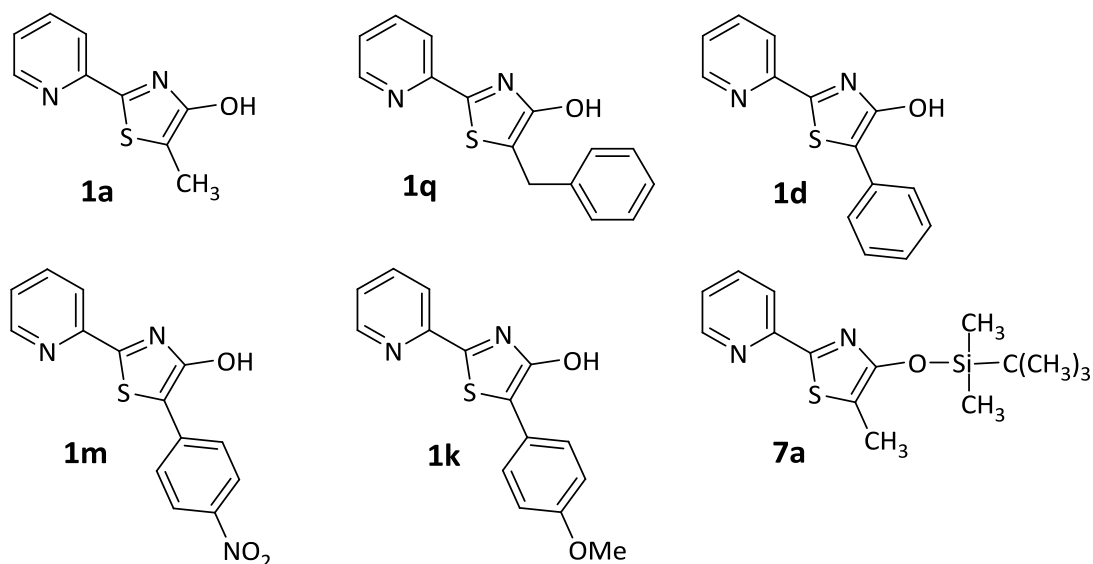
In diesem Teil der Arbeit wurden die Solvatochromie, der Einfluss des Substituenten R^2 und der OH-Gruppe auf die photophysikalischen Eigenschaften (Absorption, Fluoreszenz und Stokes-Verschiebung) mehrerer 4-Hydroxy-1,3-thiazole in polaren LM systematisch untersucht. Die daraus resultierenden Informationen können der Synthese neuer Derivate für spezifische Anwendungen wertvolle Impulse verleihen.

2.4.1 Solvatochromie und Effekt des Substituenten R² auf die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindungen

Es ist bereits bekannt, dass 4-Hydroxy-1,3-thiazole Tautomere bilden können, was von den beiden folgenden Kriterien beeinflusst wird:

- 1) die Polarität des LM: „Eine derartige Tautomerie sollte durch Lösungsmittel beeinflussbar sein, wobei polare Lösungsmittel das Gleichgewicht in Richtung *Enol*-Form, unpolare in Richtung *Keton*-Form verschieben sollten“^{36, 86} und
- 2) die Natur der Substituenten: „Daher konnten wir folgenden Zusammenhang als Kriterium für das Vorliegen der *Enol*form definieren: Zumindest ein Rest in 2- oder 5-Position muss aromatisch sein“.³⁶

Für die systematische Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften wurde eine Reihe von fünf 4-Hydroxy-1,3-thiazolen mit 2-Pyridyl am R¹ und unterschiedlichen Substituenten am R² herangezogen; das geschützte Thiazol **7a** diene als Referenz (**Schema 29**). Um *Keto*-Tautomere zu unterdrücken, gelangten polare LM wie DMSO oder EtOH zum Einsatz.



Schema 29. Thiazole zur systematischen Untersuchung der Solvatochromie und des Effekts von Substituenten R² auf die photophysikalischen Eigenschaften.

Die Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima dieser Thiazole wurden in polaren LM gemessen und sind in der **Tabelle 11** dargestellt. Die Extinktionskoeffizienten sind im **Anhang A7** (siehe Seite 116) aufgeführt.

Verbindung	Absorptionsmaxima (λ_{Abs})			Fluoreszenzmaxima (λ_{Fl})		
	DMSO	EtOH	THF	DMSO	EtOH	THF
	$\epsilon_r = 47$	$\epsilon_r = 24$	$\epsilon_r = 7,5$	$\epsilon_r = 47$	$\epsilon_r = 24$	$\epsilon_r = 7,5$
	nm	nm	nm	nm	nm	nm
1a	351	347	353	452	436	423
1q	354	348	351	449	437	423
1d	380	379	379	443	462	454
1k	394	389	391	484	480	472
1m	414, 607	405, 515	405	632	490, 617	507
7a	344	341	342	416	414	415

Tabelle 11. Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima in unterschiedlichen polaren LM. ϵ_r : Dielektrizitätskonstanten.

Vergleiche einzelner Verbindungen zeigen, dass die LM-Polarität keinen bedeutenden Effekt auf das Absorptionsmaximum ausübt während die Fluoreszenzmaxima deutlich beeinflusst werden. Besonders auffällig ist die Verschiebung der Fluoreszenzwellenlängen von **1m**; hier findet man beim Wechsel von DMSO zu THF eine hypsochrome Verschiebung des Fluoreszenzmaximums um 125 nm. In EtOH werden zudem zwei Absorptions- und Fluoreszenz-Banden detektiert.

Beim geschützten Thiazol **7a** konnten keine vergleichbaren Verschiebungen der Fluoreszenz in den verwendeten LM festgestellt werden.

Ein Vergleich der Fluoreszenz-Daten zeigt, dass mit fallender LM-Polarität ein hypsochromer Shift der Fluoreszenzmaxima beobachtbar ist. In **Abbildung 36** (siehe Seite 74) wird ein Beispiel dieses Effekts dargestellt.

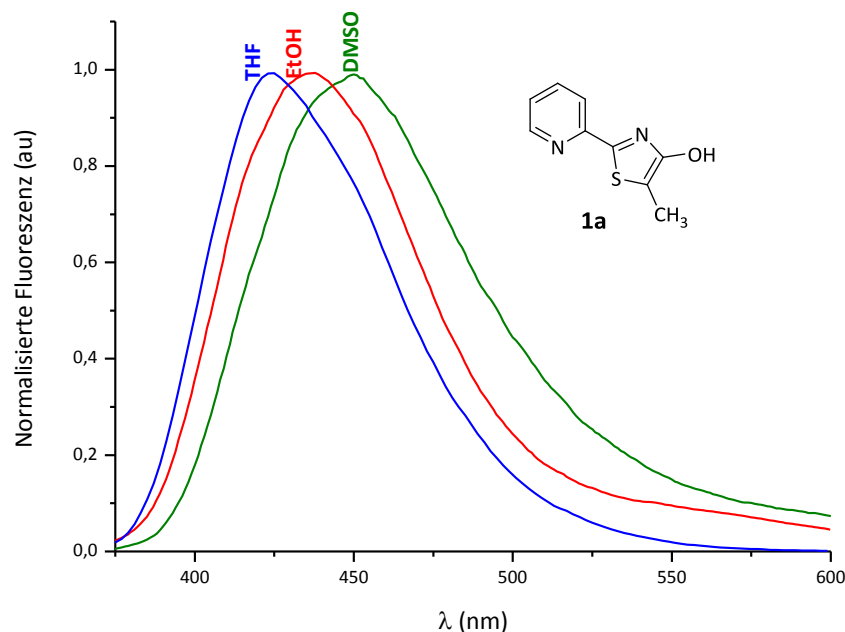


Abbildung 36. Einfluss der Polarität der LM auf das Fluoreszenzmaximum von **1a**: in DMSO $\lambda_{\text{Fl}} = 452 \text{ nm}$; in EtOH $\lambda_{\text{Fl}} = 436 \text{ nm}$ und in THF $\lambda_{\text{Fl}} = 423 \text{ nm}$.

Der Einfluss des Substituenten R^2 auf die Solvatochromie der Verbindungen ergab folgendes Bild: unabhängig vom LM unterscheiden sich Thiazole in der Absorption oder Fluoreszenz mit Methyl- nicht von ihren Analoga mit Benzyl- Substituenten (z.B.: in EtOH [**1a** = **1q**]: $\lambda_{\text{Abs}} = 348 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{Fl}} = 437 \text{ nm}$).

Der Austausch einer Methyl- durch eine Phenyl-Gruppe am R^2 verursacht in allen verwendeten polaren LM eine Verschiebung von Absorption und Fluoreszenz in den roten Spektralbereich von etwa 25-30 nm.

Die Einführung eines weiteren Substituenten an der 4-Position des Phenylrings hat ebenfalls einen Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften der Thiazole: Sowohl Donor- als auch Akzeptor-Gruppen verursachen eine bathochrome Verschiebung der Absorption und Fluoreszenz. Beispielsweise verursacht die Einführung einer NO_2 -Gruppe eine bathochrome Verschiebung um bis zu 190 nm im Fluoreszenzspektrum: in DMSO [**1d/1m**] $\lambda_{\text{Fl}} = (443/632) \text{ nm}$. Dieser Effekt tritt ebenso bei der Einführung einer MeO-Gruppe auf, allerdings ist er in diesem Fall weniger stark ausgeprägt. Die Fluoreszenzverschiebung relativ zum unsubstituierten Phenyl-Ring beträgt hier etwa 40 nm: in DMSO [**1d/1k**] $\lambda_{\text{Fl}} = (443/484) \text{ nm}$.

Somit kann nach der Analyse aller Daten folgende Aussage zur Absorption und Fluoreszenz getroffen werden: unabhängig von der Polarität des verwendeten LM zeigen Verbindungen mit Phenyl-Substituent am R² des Thiazolkerns im Vergleich zu Verbindungen mit Methyl- oder Benzyl-Resten eine Rotverschiebung.

Der Einfluss des Substituenten auf das Fluoreszenz-Maximum in THF ist in **Abbildung 37** grafisch dargestellt.

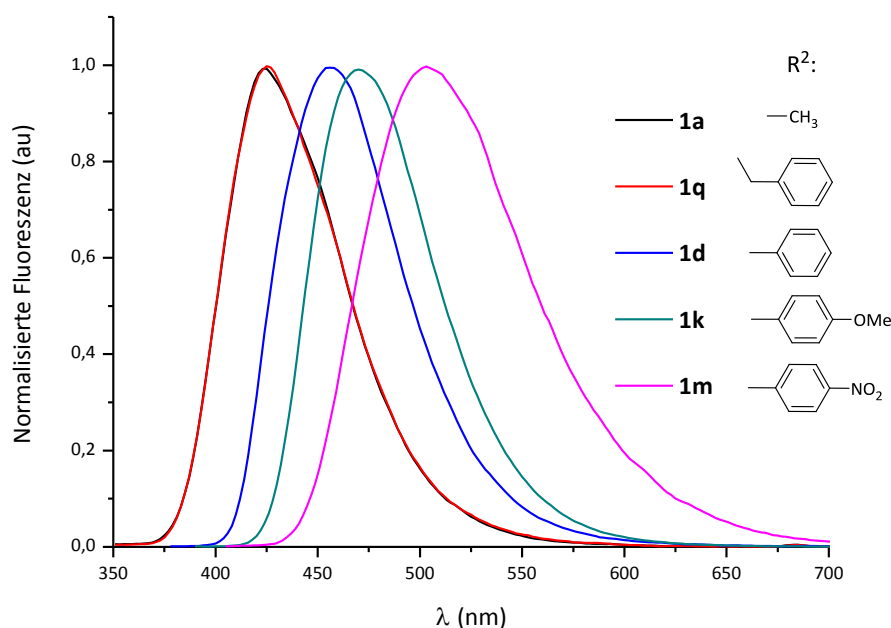


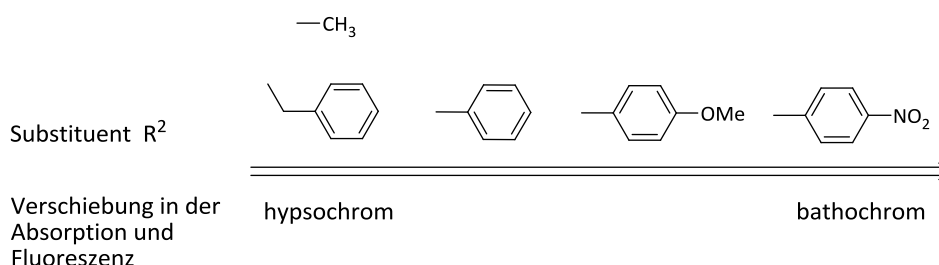
Abbildung 37. Einfluss des Substituenten R² auf das Fluoreszenzmaximum in THF.

Die Substitution (Veretherung, Silylierung etc.) der OH-Gruppe verursacht eine hypsochrome Verschiebung sowohl in der Absorption als auch in der Fluoreszenz und wird in allen verwendeten LM detektiert; als Beispiel dient der Vergleich von **7a** mit **1a**: in THF [**7a/1a**] $\lambda_{\text{Abs}} = (342/353)$ nm; $\lambda_{\text{Fl}} = (414/423)$ nm.

Die Stokes-Verschiebungen aller Verbindungen sind in **Tabelle 12** dargestellt und **Schema 30** zeigt den Einfluss des Substituenten R² auf die Absorptions- und Fluoreszenz-Maxima der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.

Verbindung	Stokes-Verschiebung ($\Delta\tilde{\nu}$)					
	in nm			in cm^{-1}		
	DMSO $\epsilon_r = 47$	EtOH $\epsilon_r = 24$	THF $\epsilon_r = 7,5$	DMSO $\epsilon_r = 47$	EtOH $\epsilon_r = 24$	THF $\epsilon_r = 7,5$
1a	101	89	70	6366	5883	4688
1q	95	89	72	5977	5852	4849
1d	63	83	75	3742	4740	4359
1k	90	91	81	4720	4874	4389
1m	218	204	102	8332	8271	4967
7a	72	73	73	5031	5171	5143

Tabelle 12. Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$ in unterschiedlichen polaren LM. ϵ_r : Dielektrizitätskonstanten.



Schema 30. Einfluss des Substituenten R² auf die Absorption und Fluoreszenz-Maxima der 4-Hydroxy-1,3-thiazole.

Erwartungsgemäß verringerte sich die Stokes-Verschiebung aller Derivate mit freier OH-Gruppe mit Abnahme der Polarität des LM während sie beim Thiazol **7a** konstant blieb. Die starke Abhängigkeit der Stokes-Verschiebung von der Natur des verwendeten LM ist somit eine Eigenschaft, die nur 4-Hydroxy-thiazole mit freier OH-Gruppe auszeichnet.

2.4.2 Omnichrome Eigenschaften

Ein erstaunliches Phänomen wurde bei der Verdünnung der Lösungen von **1m** und **1s** beobachtet; die ursprünglich grünen Lösungen veränderten ihre Farbe zu einem hellen Blau, nachdem sie in DMSO um den Faktor 10 verdünnt wurden (**Abbildung 38**, siehe Seite 77).

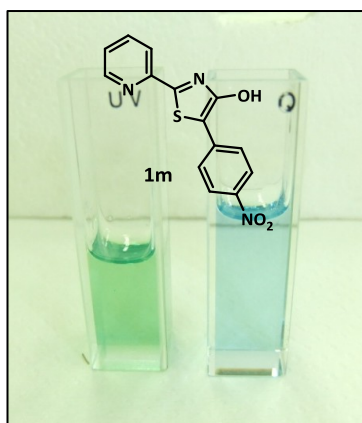


Abbildung 38. Farbänderung einer Lösung von **1m** in DMSO. Rechts: $[1m] = 4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ und Links: $[1m] = 4 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$.

Die Absorptionsspektren beider Lösungen wurden unmittelbar nacheinander aufgenommen und werden in **Abbildung 39** dargestellt. Hier ist die Anwesenheit zweier Spezies bei 414 nm und 607 nm erkennbar. Das Verhältnis beider Signale ändert sich nach der Verdünnung von ca. 1:1 (grün) zu 1:2 (blau).

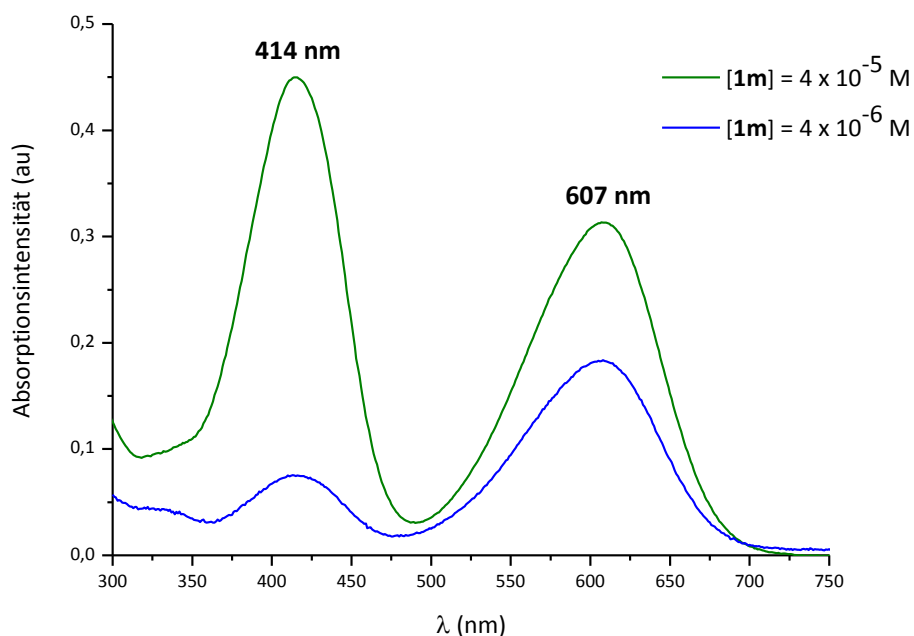


Abbildung 39. Absorptionsspektren der Verbindung **1m** bei verschiedenen Konzentrationen in DMSO.

Die Fluoreszenzspektren beider gebildeten Spezies wurden ebenfalls untersucht. Eine Anregung bei 414 nm erzeugt eine schwache Fluoreszenz bei 632 nm und die Anregung bei 607 nm ein schwächeres Fluoreszenzsignal bei 707 nm.

Nach diesen interessanten Beobachtungen, wurde eine Verdünnungsreihe der Verbindungen **1m** und **1s** hergestellt. Zum Vergleich wurde Verbindung **1n** (mit NO₂ in *ortho*-Position) in weitere Betrachtungen einbezogen. Die unterschiedlichen Farben der Verbindungen **1m** und **1n** die nach der Verdünnung in DMSO auftreten, werden beispielsweise in **Abbildung 40** dargestellt.

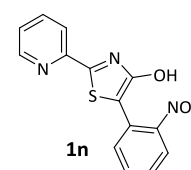
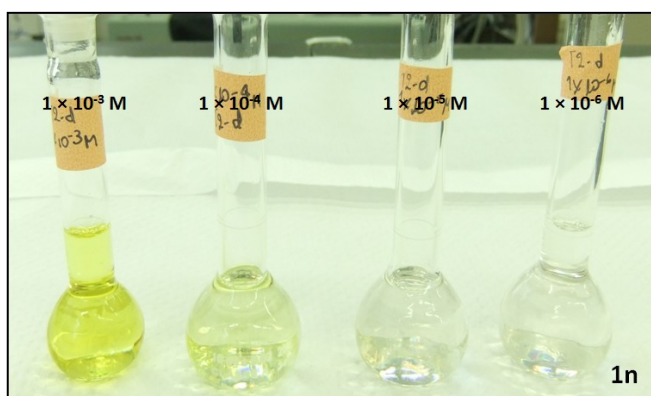
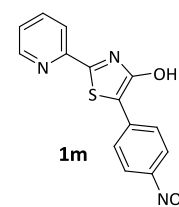
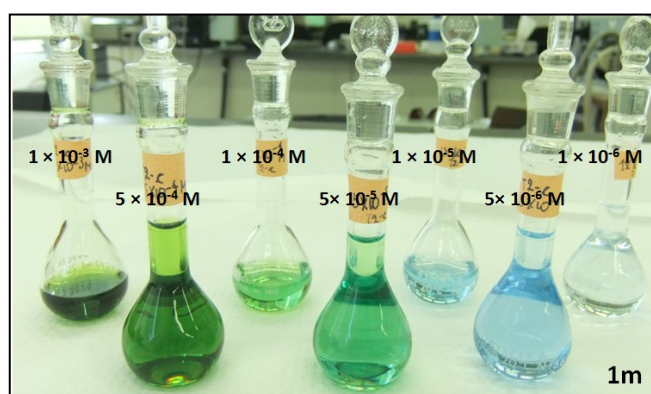


Abbildung 40. Verdünnungsreihe der 4-Hydroxy-1,3-thiazole mit -NO₂ Substituent am Phenyl Ring.

Die Verbindungen **1m** und **1s** unterscheiden sich nur durch die Position des Stickstoffes im Pyridin-Ring. Beide ändern ihre Farbe bei der Verdünnung in DMSO; die höher konzentrierten Proben zeigen hierbei ein tief-dunkles Grün während sich die Farbe bei

sukzessiver Verdünnung zu einem hellen Blau ändert. Im Gegensatz dazu zeigt die Verbindung **1n** keinerlei Änderung ihrer Farbe bei Verdünnung und unterscheidet sich dadurch signifikant von ihrem Analogon. Diese Befunde signalisieren, dass ein solcher Farbwechsel ausschließlich durch einen NO₂-Substituenten in *para*-Position hervorgerufen wird.

Zur Erklärung für dieses Phänomen wurden ähnliche Beobachtungen, die Täuscher in seiner Dissertation niederlegte, herangezogen. Er untersuchte die Absorption und Fluoreszenz ausgewählter Thiazol-Derivate mit Phenyl-Sustituenten (R²) und ihren entsprechenden Anionen und schloss daraus, dass die Qualität des Lösungsmittels (DMSO) einen Einfluss auf die Deprotonierung der Verbindungen hat: „Durch die leichte Deprotonierbarkeit der OH-Gruppe ist die Fluoreszenz nicht nur Lösungsmittel- sondern auch pH-abhängig. Dies zeigt sich besonders eindrucksvoll beim häufig genutzten Lösungsmittel DMSO“.³⁶ Die Anionen der Verbindungen **1m** und **1s** in DMSO werden von ihm als tief-blaue Verbindungen klassifiziert. Der Farbe des Anions von **1m** in DMSO wird in **Abbildung 41** dargestellt.

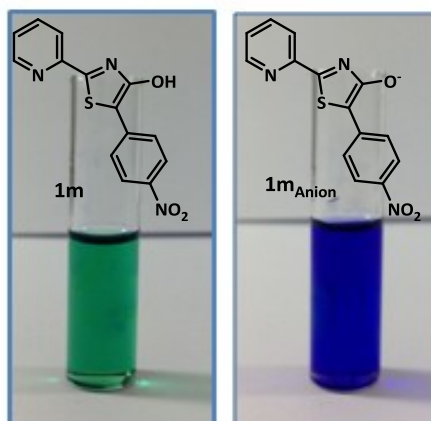


Abbildung 41. Farbe der Verbindung **1m** und ihrer entsprechenden Anion in DMSO.

Grundsätzlich ist daher denkbar, dass es sich bei dem zweiten Signal im Absorptionsspektrum von **1m** (607 nm) um das des entsprechenden Anions handelt. In dieser Arbeit wird jedoch diese Annahme aufgrund folgender Sachverhalte widerlegt:

- 1) Die Farben des Anions und des verdünnten Thiazols sind grundsätzlich unterschiedlich (vergleiche **Abbildungen 38** mit **41**).

- 2) Bei der Verdünnung der Lösung würde das Verhältnis beider Spezies (Thiazol/Anion) konstant bei ca. 1:1 im Absorptionsspektrum bleiben; es ändert sich jedoch zu 1:2 (**Abbildung 39**, siehe Seite 77).
- 3) Täuscher beschreibt die Absorption/Fluoreszenz des Anions von **1s** (Analogon zu **1m**) bei 610/684 nm, beide Signale sind jedoch in den Spektren nicht detektierbar. In der Tat liegt die Fluoreszenz des Anions zufällig bei diesen Maxima und führt zu einer Überlagerung der Signale der Hydroxyverbindung.

Um dieses Phänomen weiter zu untersuchen, wurden die Absorptionsspektren der Verbindungen **1s**, **1m** und **1n** in mehreren polaren LM aufgenommen. Alle Spektren werden in **Abbildung 42** (siehe Seite 81) gezeigt und die aufgenommene Daten in **Tabelle 13** dargestellt.

Verbindung	Absorptionsmaxima (λ_{Abs})					
	DMSO $\epsilon_r = 47$	ACN $\epsilon_r = 37$	EtOH $\epsilon_r = 24$	DCM $\epsilon_r = 9,1$	THF $\epsilon_r = 7,5$	DME $\epsilon_r = 7,2$
1m	414, 607	403, 587	405, 515	409	405	404, 563
1s	410, 596	399, 577	401, 508	404	401, 550	399, 557
1n	359	351	352	356	358	355

Tabelle 13. Absorptionsmaxima (in nm) der Verbindungen **1m**, **1s** und **1n** in polaren LM.
 ϵ_r : Dielektrizitäts-konstanten.

Die Thiazole **1m** und **1s** mit NO₂-Gruppe in *para*-Position zeigen ein ähnliches Absorptionsmaximum und zusätzlich eine weitere Absorption und deuten damit auf eine positive Solvatochromie (Verschiebung der Absorptionsbande zu einer höheren Wellenlänge bei Erhöhung der LM-Polarität). Derivat **1n** mit NO₂-Gruppe in *ortho*-Position zeigt nur eine um ca. 50 nm hypsochrom verschobene Absorption.

Der Vergleich aller Absorptionsspektren der Verbindungen **1m**, **1s** und **1n** in den polaren LM ermöglichte den finalen Beweis, dass die zweite Absorption von **1m** und **1n** nicht der des Anions entspricht.

- 4) Das zweite Absorptionsmaximum ist nicht nur bei Verwendung von reinem DMSO sondern auch bei anderen polaren LM wie EtOH, THF oder ACN erkennbar; somit kann ein Einfluss der Qualität des verwendeten DMSO ausgeschlossen werden.

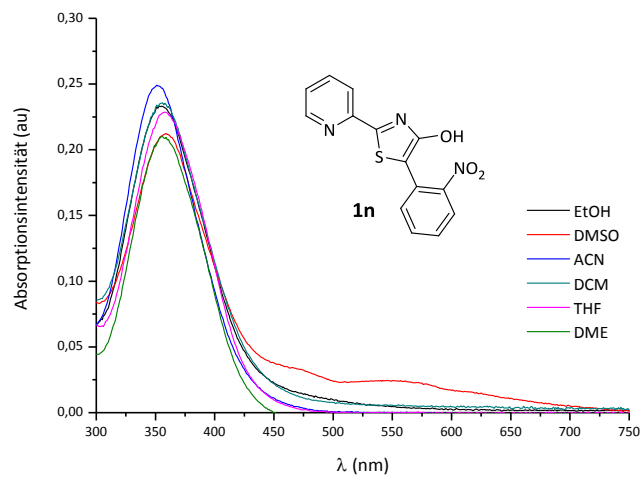
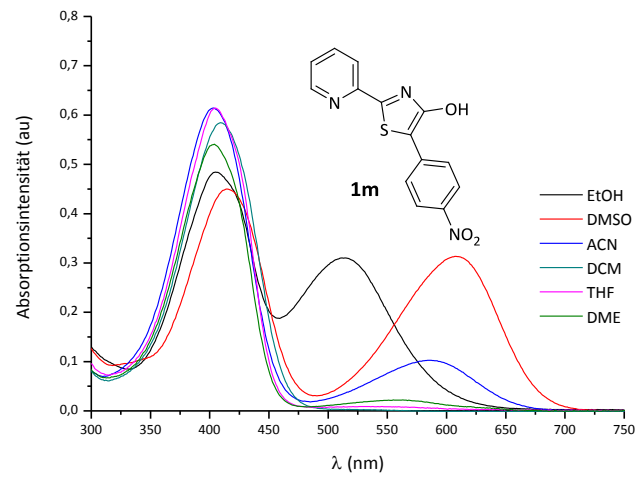
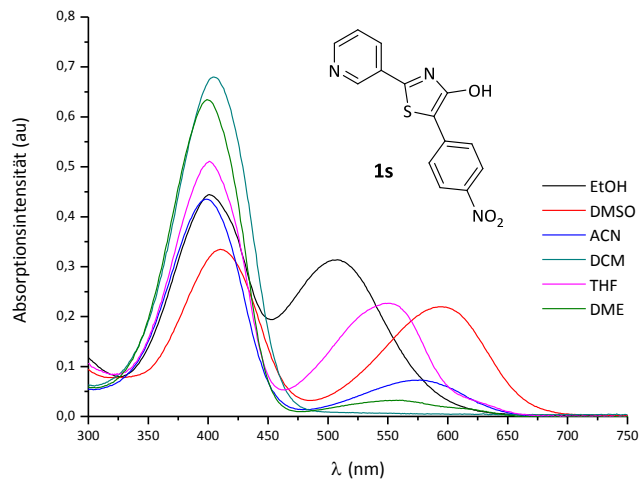


Abbildung 42. Abhängigkeit der Absorptionsmaxima der Verbindungen **1s**, **1m** und **1n** in unterschiedlichen Lösungsmitteln. $[C] = 2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Die Verbindungen **1m**, **1n** und **1s** fluoreszieren bei unterschiedlichen Wellenlängen und zeigen in den meisten Fällen zwei Banden mit allerdings geringer Intensität. Die Emission von Verbindung **1n** ist bis 225 nm hypsochrom verschoben im Vergleich zu ihren Analoga mit NO₂-Gruppe in *para*-Position. Alle Daten werden in der **Tabelle 14** zusammengefasst.

Verbindung	Fluoreszenzmaxima (λ_{Fl})					
	DMSO	ACN	EtOH	DCM	THF	DME
	$\epsilon_r = 47$	$\epsilon_r = 37$	$\epsilon_r = 24$	$\epsilon_r = 9,1$	$\epsilon_r = 7,5$	$\epsilon_r = 7,2$
1m	632,707	551	490,617	537	507	504
1s	623,684	554	486,614	542	500,616	506
1n	399,461	399	406	402,566	424	399

Tabelle 14. Fluoreszenzmaxima (in nm) der Verbindungen **1m**, **1s** und **1n** in polaren LM. ϵ_r : Dielektrizitäts-konstanten.

Der Einfluss der Position des Substituenten am Phenylring zeigt sich ebenfalls in der Stokes-Verschiebung, wobei Thiazole mit NO₂-Gruppe in *para*-Position hierbei größere Werte zeigen (**Tabelle 15**).

Verb.	Stokes-Verschiebung ($\Delta\tilde{\nu}$)											
	In nm						In cm ⁻¹					
	DMSO	ACN	EtOH	DCM	THF	DME	DMSO	ACN	EtOH	DCM	THF	DME
ϵ_r 47	ϵ_r 37	ϵ_r 24	ϵ_r 9,1	ϵ_r 7,5	ϵ_r 7,2	ϵ_r 47	ϵ_r 37	ϵ_r 24	ϵ_r 9,1	ϵ_r 7,5	ϵ_r 7,2	
1m	218	148	204	128	102	100	8332	6665	8271	5828	4967	4911
1s	213	155	85	138	99	107	8339	7012	4362	6302	4938	5300
1n	40	48	54	46	66	44	2792	3427	3779	3214	4348	3106

Tabelle 15. Stokes-Verschiebung der Verbindungen **1m**, **1s** und **1n** in polaren LM. ϵ_r : Dielektrizitäts-konstanten.

Die erstaunlichen Eigenschaften dieser Verbindungen ermutigten zu weiteren Untersuchungen. So zeigten diese nicht nur Solvatochromie und unterschiedliche Farben in Abhängigkeit von der Konzentration, sondern erwiesen sich auch sensitiv gegenüber Tensiden, Basen und ionischen Flüssigkeiten.

Die **Abbildungen 43** und **44** zeigen hierbei die verschiedenen Farben von Lösungen der Verbindung **1m**.

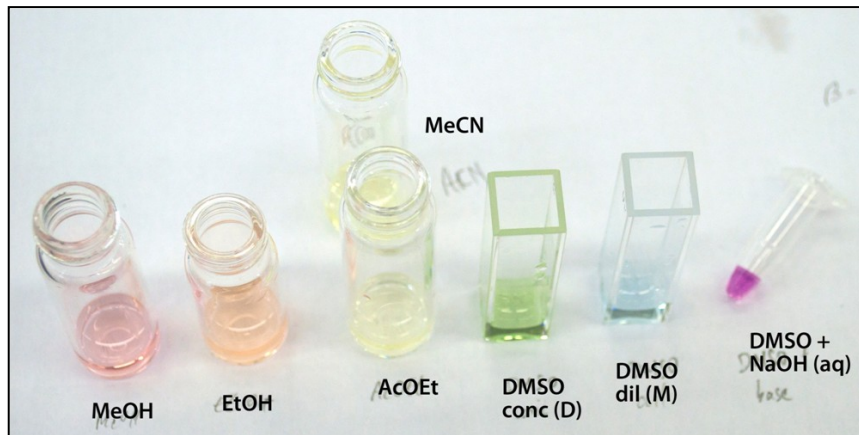


Abbildung 43. Verbindung **1m** in unterschiedlichen polaren Lösungsmitteln und NaOH.

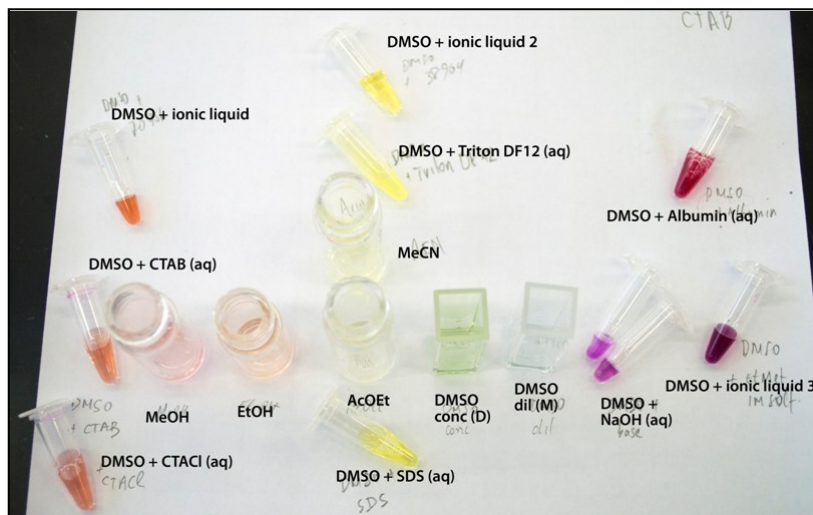


Abbildung 44. Verschiedene Farben der Verbindung **1m** in verschiedenen Lösungsmitteln und bei Anwesenheit von ionischen Flüssigkeiten und Tensiden.

Die untersuchten Verbindungen zeigen somit eine starke Abhängigkeit von ihrer Umgebung; dies betrifft: die Konzentration der Verbindungen, die vorhandenen Lösungsmittelmoleküle und die Anwesenheit von weiteren, zu Interaktionen befähigten Molekülen wie Tensiden, Eiweißen u.a.m.

Derartige Interaktionen mit den LM, die Bildung von Aggregaten und von Wasserstoffbrücken oder die Selbstassoziation der Moleküle, beispielsweise durch π - π -Wechselwirkungen führt zu einer subtilen Änderung der Absorptionen in den UV/Vis-

Spektren. Derivat **1n** zeigt nicht ein derartiges Verhalten, weil vermutlich intramolekulare Wechselwirkungen zwischen der NO₂- und der OH-Gruppe im Molekül existieren.

Dieses erstmals in dieser Arbeit beschriebene Phänomen wurde als **Omnichromie** bezeichnet: „*Omnichrome Verbindungen sind Substanzen, die durch intra- und intermolekulare Wechselwirkungen, ihre Farbe über das gesamte Spektrum des visuellen Lichts ändern können.*“ Prof. E. L. Bastos.

Diese Bezeichnung soll zu einer kritischen Diskussion und gleichzeitig zu weiterführenden Untersuchungen auf diesem Gebiet anregen.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe neuer und funktioneller Chromophore/Fluorophore auf der Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen synthetisiert. Aus diesem Portfolio an Derivaten wurden Anwendungen entwickelt und die Verbindungen hinsichtlich ihrer Verwendung als Sensoren und Antioxidantien evaluiert.

Innerhalb des Bereichs Sensoren wurden die neuartigen *O*-Silylether der 4-Hydroxythiazole des Typs **7** synthetisiert und vollständig charakterisiert. Die Synthese dieser Verbindungen ist gekennzeichnet durch eine leichte Durchführbarkeit, einen geringen Isolierungsaufwand, sehr gute Syntheseausbeuten, hohe Reinheit und kostengünstige Edukte.

Die hohe Fluoreszenzintensität dieser Verbindungen zusammen mit der bekannten Affinität von Silizium gegenüber Fluorderivaten wurden genutzt, um einen neuen Fluoridionen-Sensor zu entwickeln. Die Desilylierung dieser Fluorophore durch Fluorid kann in polaren Lösungsmitteln wie EtOH, MeOH, ACN, DMSO oder THF und sogar in Wasser (unter Verwendung von CTAB als Mizellbildner) einerseits durch den Umsatz des *O*-Silylethers und andererseits durch die Bildung des Enolat-Anions „dual“ detektiert werden. Dieses neue Fluoridionen-Detektion-System stellt durch die starke Änderung der Fluoreszenzmaxima von blau nach rot, durch ihre Selektivität gegenüber anderen Anionen und ebenso durch die hohe Empfindlichkeit ($1 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$) eine Weiterentwicklung gegenüber anderen Verfahren dar.

O-Silylether der 4-Hydroxythiazole des Typs **7** können daher als kostengünstige, selektive und empfindliche Sensoren für die Detektion von Fluoridionen angesehen werden.

Im Rahmen der Entwicklung von Sensoren wurden weiterhin die tricyclische Lactone auf Basis von 4-Hydroxythiazolen (**10** und **20**) synthetisiert und vollständig charakterisiert. Diese Heterocyclen zeigen unter UV-Bestrahlung eine sehr starke Festkörper-Fluoreszenz, die in dieser Intensität erstmalig bei Thiazol-Derivate zu beobachten war. Die

Verbindungen sind Produkte einer intramolekularen Veresterung die nach der klassischen HANTZSCH SYNTHESE stattfindet und enthalten drei fusionierte Ringe, welche als rigides System wesentlich die Fluoreszenz im Festkörper und in Lösung prägen.

Derivate mit Pyridyl- oder Pyrimidinyl- Substituent am R¹ des Thiazols zeigen Festkörperfluoreszenz im blauen Bereich des sichtbaren Spektrums, während der Donor-Charakter des Thiophen-Rings zu einer leichten Verschiebung zu längeren Wellenlängen führt. Die Erweiterung des π -Systems in Verbindungen des Typs **20** mittels Benzothiazol-Substituenten führte zu einer grün-gelben Festkörperfluoreszenz. Röntgenkristallografische Aufnahmen der Verbindungen bestätigen koplanare Strukturen und damit eine Erweiterung des Chromophors.

In Lösung fluoreszieren die tricyclischen Lactone im violett-blauen Bereich des sichtbaren Spektrums. Eine drastische Änderung der Absorption und der Fluoreszenz wird beobachtet, wenn die Substanzen mit Basen umgesetzt werden. Die Ringöffnung des Lactons führt zu deprotonierten 4-Hydroxythiazolen, welche wegen ihrer elektronisch veränderten π -Systeme Fluoreszenz im orange bis roten Bereich des sichtbaren Spektrums zeigen. Nach Zugabe von Säure, zeigen die Verbindungen hingegen eine starke grüne Fluoreszenz. Als Grund für diese ungewöhnliche Verschiebung werden die Protonierung des Pyridins sowie eine Änderung der Geometrie angenommen.

Im Gegensatz zu den meisten Organoderivaten mit Festkörperfluoreszenz emittieren die neuen tricyclischen Lactone auch in polaren Lösungsmitteln, möglicherweise ein Vorteil gegenüber anderen Systemen. Ein derartiger „Schaltvorgang“ kann in der Biologie als potenzieller pH-Sensor angewendet werden.

Auf Grund ihrer strukturellen Verwandtschaft zu den Phenolen wurde die antioxidative Kapazität der 4-Hydroxythiazole mittels der TEAC-Methode untersucht. Die Affinität gegenüber Radikalen ist auf die Bildung von Thiazol-Analoga der Phenoxy-Radikale zurückzuführen. Dies wurde über den Vergleich der TEAC-Werte von 4-Hydroxythiazole und ihren *O*-Silylether bestätigt.

Alle untersuchten Thiazol-Derivate zeigen gute Eigenschaften als Antioxidans; diese Eigenschaft ist von den Substituten am R² des Thiazol-Kerns abhängig: die Anwesenheit einer Alkylgruppe ($-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_3$) ist essenziell für eine gute antioxidative Kapazität. Die Verbindungen mit einem Alkyl-Substituent fangen bis zu zwei Radikale pro Molekül

und sind daher mit dem Standard vergleichbar. Die Einführung eines Phenyl-Substituenten verringert den TEAC-Wert auf die Hälfte.

Schließlich wurden die Solvatochromie und der Effekt des Substituenten R^2 auf die photophysikalischen Eigenschaften mehrerer 4-Hydroxythiazole untersucht.

4-Hydroxythiazole sind besonders empfindliche Chromophore und Fluorophore die auf die Polarität des Lösungsmittels reagieren: je höher die Polarität des LM desto stärker sind die Fluoreszenzmaxima bathochrom verschoben. Dies ist auf eine zunehmend bessere Stabilisierung des S_1 -Zustands durch polare Lösungsmittel zurückzuführen.

Unabhängig von der Polarität des verwendeten LM hat die elektronische Natur des Substituenten R^2 am Thiazolring einen Einfluss auf die Absorption und Fluoreszenz der Verbindungen: Sowohl die Einführung von Donor- als auch von Akzeptor-Substituenten führt zu bathochromen Verschiebungen der Maxima.

O-substituierte Thiazole zeigten im Vergleich zu Derivaten mit freier OH-Funktion keine nennenswerte Solvatochromie. Die starke Abhängigkeit des Fluoreszenzmaximums vom verwendeten LM ist somit eine Eigenschaft, die nur die 4-Hydroxythiazole auszeichnet.

4-Hydroxythiazole mit 4-Nitrophenylresten als R^2 stellen eine neue Subklasse innerhalb dieser Verbindungen dar. Sie zeigen im Gegensatz zu ihren Analoga mit 2-Nitrophenylresten beachtliche Farbänderungen in Lösungen bei Polaritätsänderung der Umgebung. Dies kann durch Lösungsmittelwechsel, Konzentrationsänderung und/oder die Anwesenheit von zu Interaktionen neigenden Fremdmolekülen induziert werden. Dabei werden intra- und/oder inter-molekulare Wechselwirkungen, Bildung von Wasserstoff-Brücken, Selbstassoziations-effekte oder sogar die Bildung von höheren Aggregaten als Ursache diskutiert.

Dieser Effekt wird in dieser Arbeit als Omnichromie bezeichnet und wurde erstmalig anhand dieser 4-Hydroxythiazole beobachtet und untersucht. Eine umfassende Klärung dieses Phänomens steht noch aus und ist weiteren Arbeiten auf diesem Gebiet vorbehalten. Die Resultate sollen zu weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiet anregen da sie ein hohes Potenzial für Anwendungen, im Besonderen auf dem Gebiet der Sensor-Technologie aufweisen.

4.1 Verwendete Reagenzien und Geräte

4.1.1 Reagenzien

Alle Reagenzien und Lösungsmittel wurden von kommerziellen Quellen bezogen und direkt verwendet.

Die als „getrocknet“ bezeichneten Lösungsmittel wurden nach bekannten Methoden gereinigt, von Wasser befreit und unter Inertgasatmosphäre gelagert.⁸⁵

Dichlormethan wurde 24 Stunden über CaCl_2 zur Vortrocknung gelagert und schließlich über P_2O_5 unter Rückfluss erhitzt und destilliert.

Triethylamin wurde über KOH unter Rückfluss erhitzt, nach Destillation mit Molekularsieb 4\AA versetzt und anschließend mit N_2 oder Ar gesättigt.

Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch (Merck Silica gel 60 F₂₅₄; 0,2 mm) unter UV-Licht (254 oder 366 nm) verfolgt.

Die säulenchromatographische Trennung erfolgte auf Merck Silica gel 60; 0,04 - 0,06 mm.

4.1.2 Geräte

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi B-545 aufgenommen und sind unkorrigiert.

NMR-Spektroskopie: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance 125 und 400 Spektrometer aufgenommen. Als Standard dienten dabei die Restprotonensignale der deuterierten Lösungsmittel CDCl_3 oder $\text{DMSO}-d_6$; wenn nicht anders vermerkt, wurden alle Messungen bei Raumtemperatur (293 K) durchgeführt.

Die erhaltenen Daten sind wie folgt dargestellt: Wert der chemischen Verschiebung in ppm, (Multiplizität, Kopplungskonstanten, Integral). Kleine Long-Range Kopplungen und Kopplungskonstanten kleiner 1,5 Hz wurden nicht angegeben. Die Feinstruktur der Signale wird durch Abkürzungen s = Singulett, d = Duplett, dd = Doppelduplett, t = Triplett, m = Multipllett dargestellt.

Massenspektrometrie: Die aufgenommenen EI-Massenspektren, sowie die HRMS-Messungen wurden an einem VG TRIO-2000 Quadrupol-Massenspektrometer und einem FINNAGEN MAT DDQ 710 angefertigt; die Angabe der Signale erfolgt in Masse/Ladung (relative Intensität in Prozent). Der Molpeak der jeweiligen Verbindung ist mit $[M^+]$ gekennzeichnet.

Elementaranalyse: Die Elementaranalysen (CHNS) erfolgten an einem Vario EL III.

UV/Vis-Spektroskopie: Die Messungen der UV/Vis-Spektren erfolgten an einem Thermo / Unicam UV 500 Spektrophotometer und einem Perkin Elmer Lambda 750 UV/Vis/NIR-Spektrophotometer. Letzteres wurde für die Bestimmung der Quantenausbeuten in Lösung verwendet.

Fluoreszenzspektroskopie: Die Messung der Fluoreszenz in Lösung wurden an einem JASCO FP-6500 Spektrofluorimeter durchgeführt. Die Festkörper-Fluoreszenz wurden an einem JASCO FP-8300 Spektrophotometer aufgenommen.

Die absoluten Festkörper-Quantenausbeuten wurden mit einer Ulbricht-Kugel in dem Fluoreszenzspektrometer CD900FS (Edinburgh Analytical Instruments) ermittelt. Es wurde eine kundenspezifische Sphäre (Mod. 05-105, AMKO) mit einem Innendurchmesser von 105 mm und einer Innenbeschichtung mit BaSO₄ verwendet.

Infrarot-Spektroskopie: Die Messungen der ATR-Infrarotspektren erfolgten an einem JASCO FT/IR 6300.

Röntgenkristallstrukturanalyse: Die Analysen wurden unter Verwendung eines Nonius Kappa CCD Diffraktometers mit Mo-K_α-Quelle bei tiefen Temperaturen durchgeführt. Die

Daten wurden einer Lorentz- und Polarisationskorrektur unterzogen, eine Absorptionskorrektur erfolgte nicht.^{81,82} Die Daten wurden mittels direkter Methoden (SHELXS) gelöst und die erhaltenen vorläufigen Strukturmodelle im Vollmatrix LSQ-Verfahren anisotrop gegen Fo^2 verfeinert (Least-Square-Verfahren) (SHELXL-97).⁸³

Rückfragen an: Dr. Helmar Görls, Institut für Allgemeine und Anorganische Chemie (IAAC), Friedrich-Schiller-Universität Jena

4.2 Techniken

4.2.1 Bestimmung der Antioxidativen Kapazität

Herstellung der ABTS-Radikalkation-Lösung:

Eine Lösung A von Kaliumperoxodisulfat $K_2S_2O_8$ in H_2O (140 mM; 378,4 mg in 10 mL) und eine Lösung B von ABTS in Wasser (7 mM; 192 mg in 50 mL) werden hergestellt und bei 10 °C lichtgeschützt gelagert. Die Lösung des $ABTS^{\cdot+}$ -Radikalkations - Lösung C - wird aus Lösung A (88 μ L) und Lösung B (5 mL) hergestellt und Raumtemperatur lichtgeschützt gelagert. Nach einer Zeit von 16 Stunden wurden 1,7 mL dieser Lösung C in EtOH (100 mL) gegeben. Die Absorption von dieser Lösung wird aufgenommen. Die Absorption wird anschließend durch weitere Zugabe von Lösung C auf einen Wert von 0,7 eingestellt.

Durchführung der Messungen:

Für die Messung wurden Lösungen aus C mit unterschiedlich konzentrierten Lösungen der Thiazole in DMSO hergestellt, so dass das Gesamtvolumen stets 2,5 mL betrug. Die Konzentration der Thiazole war hierbei 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 und 4,0 μ mol L^{-1} . Die Aufnahme der Spektren erfolgte nach einer Reaktionszeit von 6 Minuten.

Die gesammelten Werte wurden in eine Grafik übertragen, bei der „ $\Delta I_{734 \text{ nm}}$ gegen $C_{[\text{Thiazol}]}$ “ aufgetragen wurde. Über eine lineare Regression ($y = a + bx$; wo: $b = \alpha$) wurde dann der Koeffizient „ α “ bestimmt.

4.3 Zur Synthese der O-Silyl-1,3-thiazole

4.3.1 Synthese der Ausgangstoffe: Synthese der 4-Hydroxy-1,3-thiazole (1)

- **Allgemeine Synthesevorschrift: Methode A - ausgehend von Nitrilen**

Für die Darstellung der Verbindungen des Typs **1** nach dieser Methode wurden die entsprechenden Nitrile **3** (5 g, 48 mmol) unter Inertgasatmosphäre mit Thiomilchsäure **2** (4,5 mL; 50 mmol) und Pyridin (1 mL) versetzt und unter Rühren auf 110 °C erhitzt.

Nach drei Stunden bei dieser Temperatur wurde zu dem festen Reaktionsgemisch EtOH (50 mL) gegeben. Die erhaltene Suspension wurde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert und der Filterkuchen aus EtOH/DMF oder EtOH/DMSO umkristallisiert.

- **Allgemeine Synthesevorschrift: Methode B - ausgehend von Thioamiden**

Nach dieser Methode wurde die Verbindung **1e** synthetisiert. Unter einer Inertgasatmosphäre wurde zu Pyridin-2-carbothioamid **4a** (5 g; 36 mmol) Ethyl-2-brom-2-phenylacetat **5** (9,2 g; 38 mmol) und Pyridin (3 ml; 36 mmol) gegeben und die erhaltene Reaktionsmischung auf 110 °C erhitzt.

Nach drei Stunden bei dieser Temperatur wurde zu dem gebildeten festen Produkt EtOH (50 mL) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen aus EtOH/DMF umkristallisiert.

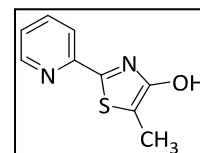
5-Methyl-2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-ol (**1a**):

Ausbeute: 80 %, gelbe Kristalle: Smp. 203 – 205 °C (DMSO).

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ (ppm) = 10,32 (s, 1H); 8,54 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,89 (dd, J = 3,5; 2,8 Hz; 2H); 7,38 (d, J = 1,6 Hz; 1H); 2,22 (s, 3H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ (ppm) = 159,57; 159,38; 151,01; 149,95; 137,9; 124,7; 118,4; 106,3; 9,8.

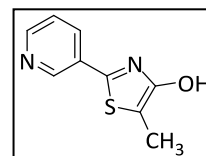
MS (EI): m/z (%) = 192 (100) [M^+]; 105 (32).



5-Methyl-2-(pyridin-3-yl)thiazol-4-ol (1b):

Ausbeute: 74 %, gelbe Kristalle: Smp. 237 – 239 °C (DMSO).

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,44 (s, 1H); 8,97 (d, J = 1,7 Hz; 1H); 8,58 (dd; J = 4,8; 1,6 Hz; 1H); 8,21 – 8,00 (m, 1H); 7,47 (ddd, J = 8,0; 4,8; 0,7 Hz; 1H); 2,22 (s, 3H).



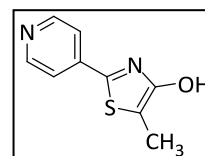
^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 159,68; 155,53; 150,53; 146,1; 132,6; 129,7; 124,6; 104,3; 9,6.

MS (EI): m/z (%) = 192 (100) [M^+]; 105 (32).

5-Methyl-2-(pyridin-4-yl)thiazol-4-ol (1c):

Ausbeute: 60 %, gelbe Kristalle: Smp. 227 – 229 °C (DMSO).

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,57 (s, 1H); 8,62 (d, J = 5,4 Hz; 2H); 7,68 (d, J = 5,5 Hz; 2H); 2,23 (s, 3H).



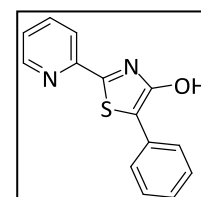
^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 160,12; 155,56; 151,05; 140,23; 119,1; 106,3; 9,8.

MS (EI): m/z (%) = 192 (100) [M^+]; 105 (32).

5-Phenyl-2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-ol (1e):

Ausbeute: 78 %, gelbe Kristalle: Smp. 232 – 234 °C (DMSO).

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 11,60 (s, 1H); 8,61 (d, J = 4,7 Hz; 1H); 7,96 (dd, J = 6,9; 1,4 Hz; 2H); 7,77 (d, J = 7,5 Hz; 2H); 7,49 – 7,36 (m, 3H); 7,23 (t, J = 7,4 Hz; 1H).



^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 160,85; 159,14; 150,55; 150,2; 138,2; 132,3; 129,3; 126,8; 126,6; 125,4; 118,8; 110,8.

MS (EI): m/z = 254 (98) [M^+]; 150 (73); 138 (100); 121 (41); 105 (66).

4.3.2 Synthese der *O*-Silylether der 4-Hydroxy-1,3-thiazole (7)

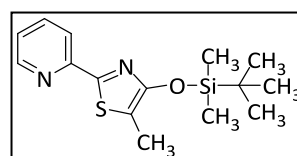
• Allgemeine Synthesevorschrift

In einer Inertgasatmosphäre wurden das entsprechende 4-Hydroxythiazol (für **7a-7e**: 2 g; 10 mmol für **7d**: 2,5 g; 10 mmol) und Imidazol (0,7 g; 10 mmol) in trockenem DCM (20 ml) bei RT gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von *tert*-Butylchlorodimethylsilan (1,50 g; 10 mmol) oder Chlor-(2,3-dimethylbutan-2-yl)-dimethylsilan (1,63 mL; 10 mmol). Nach Rühren der Reaktionslösung für drei Stunden wurde Imidazol-Hydrochlorid abgetrennt. Aus der Lösung wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und das Reaktionsprodukt aus ACN umkristallisiert.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)-thiazol (**7a**):

Ausbeute: 96 %, weiße Nadeln: Smp. 61 – 63 °C (ACN).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,53 (d, *J* = 4,7 Hz; 1H); 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,76 – 7,69 (m, 1H); 7,26 – 7,20 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,02 (s, 9H); 0,32 (s, 6H).



¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158,88; 157,27; 151,66; 149,2; 136,8; 123,6; 118,7; 111,0; 25,8; 18,1; 9,8; -4,3.

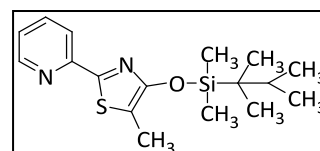
MS *m/z* (%) = 306 (18) [M⁺]; 249 (100).

E.A.: Ber.: C: 58,78; H: 7,23; N: 9,14; S: 10,46 Gef.: C: 58,77; H: 7,10; N: 9,13; S: 10,31.

4-(2,3-Dimethylbutan-2-yl)-dimethylsilyl)-oxy)-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)-thiazol (**7b**):

Ausbeute: 92 %, weiße Nadeln: Smp. 66 – 68 °C (ACN).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz; 1H); 8,00 (d, *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,76 – 7,69 (m, 1H); 7,26 – 7,19 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 1,80 – 1,69 (m, 1H); 0,99 – 0,95 (m, 12 H); 0,36 (s, 6 H).



¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 206,9; 158,8; 157,2; 151,6; 149,2; 136,8; 123,5; 118,7; 111,0; 34,2; 30,9; 25,1; 20,3; 18,6; 9,8; - 2,3.

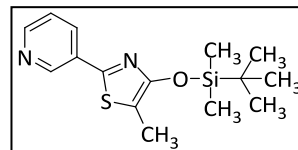
MS (EI): *m/z* (%) = 334 (15) [M⁺]; 249 (100).

E. A. Ber.: C: 61,03; H: 7,83; N: 8,37; S: 9,58. Gef.: C: 61,00; H: 7,71; N: 8,45; S: 9,32.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-5-methyl-2-(pyridin-3-yl)-thiazol (7c):

Ausbeute: 98 %, weiße Nadeln: Smp. 70 – 72 °C (ACN).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9,062 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,08 (d, J = 8.0 Hz; 1H); 7,34 – 7,26 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 1,02 (s, 9H); 0,32 (s, 6H).



^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157,5; 155,0; 149,8; 146,6; 132,3; 130,0; 123,5; 108,6; 25,7; 25,6; 18,1; 9,5; - 3,8.

MS (EI): m/z (%) = 306(12) [M^+]; 249 (100).

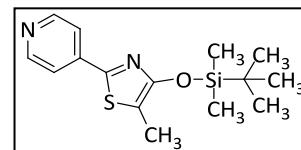
E. A. Ber.: C: 58,78; H: 7,23; N: 9,14; S: 10,46. Gef.: C: 58,65; H: 6,99; N: 9,10; S: 10,26.

Röntgenkristallografische Daten: Empirische Formel: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSSi}$; $M_r = 306$. 50 g mol $^{-1}$; weiß Prisma; Kristallgröße: 0.05 x 0.05 x 0.04 mm 3 ; monoklin; space group: $\text{P2}_1/\text{c}$; unit cell dimensions: $a = 10.5185$ (2), $b = 9.4990$ (2); $c = 16.7346$ (3) Å, $\beta = 98.017$ (1)°; $V = 1655.70$ (6) Å 3 ; $T = -140.15^\circ\text{C}$; D (calc) = 1.230 g cm $^{-3}$.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-5-methyl-2-(pyridin-4-yl)-thiazol (7d):

Ausbeute: 62 %, weiße Nadeln: Smp. 83 – 85 °C (ACN).

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,64 (dd, J = 1,65 Hz; 4,5 Hz); 7,70 (dd, J = 1,65 Hz; 4,5 Hz; 2H); 2,25 (s, 3H); 0,95 (s, 9H); 0,27 (s, 6H).



^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157,5; 155,5; 151,1; 140,0; 119,0; 111,1; 31,1; 26,0; 18,2; 9,8; - 3,8.

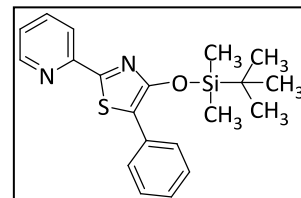
MS (EI): m/z (%) = 306 (26) [M^+], 249 (100).

E.A. Ber.: C: 58,78; H: 7,23; N: 9,14; S: 10,46. Gef.: C: 58,50; H: 7,11; N: 9,20; S: 10,48.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-5-phenyl-2-(pyridin-2-yl)-thiazol (7e):

Ausbeute: 73 %, gelbliche Nadeln: 93 – 95 °C (ACN).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,60 (d, J = 4 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,84 – 7,74 (m, 3H); 7,41 – 7,35 (m, 2H); 7,29 – 7,25 (m, 2H); 1,05 (s, 9H); 0,46 (s, 6H).



^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159,8; 156,3; 151,4; 149,4; 136,9; 132,9; 128,6; 126,8; 126,4; 124,1; 118,9; 115,6; 25,9; 18,2; - 3,9.

MS (EI): m/z (%) = 368 (13) [M^+]; 311 (100); 283 (9); 179 (34); 135 (40); 121 (14).

E. A. Ber.: C: 65,17; H: 6,56; N: 7,60; S: 8,70. Gef.: C: 64,97; H: 6,67; N: 7,59; S: 8,27.

4.4 Synthese der tricyclischen Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen

4.4.1 Synthese der Ausgangstoffe:

Synthese der Homophthalsäureester (15)

- **Veresterung mit Thionyl Chlorid: Methode A**

Homophthalsäure **16** (7 g; 39 mmol) wurde in MeOH oder EtOH gelöst (150 mL) und die erhaltene Lösung mit einem Eisbad gekühlt. Thionylchlorid (5,8 mL; 80 mmol) wurde tropfenweise unter Rühren zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Lösung unter Rückfluss erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von vier Stunden wurde zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde in AcOEt gelöst und mehrfach mit einer NaHCO₃-Lösung (10 %), anschließend mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und das erhaltene Öl im Vakuum getrocknet.

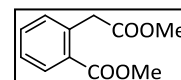
- **Säurekatalysierte Veresterung, Methode B**

Homophthalsäure **16** (7 g; 39 mmol) wurde in EtOH (20 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Toluol (15 mL) mit H₂SO₄ (0,5 mL) gegeben. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit wurde mit NaHCO₃-Lösung (10 %) neutralisiert und mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zur Trockne eingengt und das Produkt einer Kugelrohrdestillation unterzogen.

Methyl-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-benzoat (15a):

Ausbeute: 90 % (nach Methode A), farbloses Öl.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 7,94 – 7,80 (m, 1H); 7,56 – 7,51 (m, 1H); 7,45 – 7,30 (m, 2H); 3,94 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,54 (s, 3H).

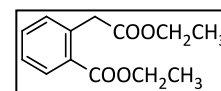


¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 171,6; 167,2; 136,4; 132,8; 132,5; 130,3; 129,4; 127,5; 52,0; 51,5.

MS (EI): m/z (%) = 208 (16) [M⁺]; 149 (100); 91 (96).

Ethyl-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-benzoat (**15b**):

Ausbeute: 78 % (nach Methode A); 55 % (nach Methode B) Sdp. 180°C
($5,6 \times 10^{-2}$ mbar).



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,02 (dd, $J = 7,7; 1,3$ Hz; 1H); 7,50 – 7,44 (m, 1H); 7,38 – 7,32 (m, 1H); 7,25 (d, $J = 7,3$ Hz; 1H); 4,42 – 4,26 (m, 2H); 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 4,01 (s, 2H); 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H); 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171,4; 167,1; 135,8; 132,1; 130,9; 130,1; 127,2; 60,92; 60,6; 40,6; 14,1; 14,1.

MS (EI): m/z (%) = 236 (10) [M^+]; 190 (100); 135 (86).

Synthese der α -Bromhomophtalsäureester (**11**)

• Allgemeine Synthesevorschrift für die Bromierung mit NBS - Methode A

Dimethyl- oder Diethyl-homophtalsäureester (für **15a** 10,4 g oder 11,8 g für **15b**; 50 mmol) und NBS (15,1 g; 85 mmol) wurden in dem unten angegebenen Lösungsmittel gelöst. Die Reaktion kann nunmehr mit UV-Licht oder mit AIBN katalysiert werden.

Im Fall von Variante (iii) und (iv) wurde die Reaktionsapparatur mit UV-Licht bestrahlt. Die Strahlungsleistung der Lampe reichte hierbei aus, um die Reaktionslösung unter Rückfluss für die angegebene Zeit zu erhitzen.

Im Fall der Variante (v) wurde eine katalytische Menge AIBN zugesetzt und die Reaktionslösung unter Rückfluss für die angegebene Zeit erhitzt.

Nach Reaktionsende wurde die rote Lösung gekühlt, filtriert und das Filtrat mehrfach mit NaHCO_3 -Lösung (10 %), NaHSO_3 -Lösung (10 %) und Brine gewaschen. Anschließend wurde aus der organischen Phase das Lösungsmittel destillativ entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (AcOEt/ n -Heptan 1:2) gereinigt.

Alle Varianten werden in der **Tabelle 16** zusammengefasst.

Variante	Lösungsmittel	Katalysator	Reaktionszeit
(iii)	DCM	UV-Licht	18 St
(iv)	Benzen	UV-Licht	9 St
(v)	CCl_4	AIBN	24 St

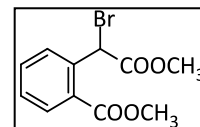
Tabelle 16.Varianten für die Bromierung der Verbindung **15a** und **15b**

• Hell-Volhard-Zelinsky Reaktion - Methode B

In einer Inertgasatmosphäre wurde Homophthalsäure (5 g; 27 mmol) vorgelegt und anschließend ein Überschuss von PBr_3 (11 mL; 0,12 mol) tropfenweise zugegeben. Die erhaltene Suspension wurde 40 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde nun unter Eis-Kühlung mit Brom (2,5 mL; 41 mmol) tropfenweise versetzt. Die feste Suspension wurde für drei Stunden auf 80 °C erhitzt und anschließend wieder abgekühlt. Unter Kühlung der erhaltenen Reaktionsmischung mit einem Eisbad wurde MeOH oder Wasser sehr behutsam tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde nun in EtOAc aufgenommen und mit einer NaHCO_3 -Lösung (10 %) gewaschen. Die organische Phase wurde getrennt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt.

Methyl-2-(1-brom-2-methoxy-2-oxoethyl)-benzoat (11a):

Ausbeute nach Methode A: 70 % (nach iii), 51 % (nach iv) und 50 % (nach v) hell-gelbes Öl (RT), hell-gelbe Kristalle (-4 °C), Sdp. 160–180°C (5×10^{-5} mbar).



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,96 (dd, $J = 7,8; 1,2$ Hz; 1H); 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,61 – 7,5 (m, 1H); 7,43 – 7,37 (m, 1H); 6,58 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,78 (s, 3H).

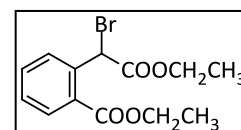
^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 169,1; 167,0; 137,1; 132,8; 131,6; 130,7, 128,8; 128,3; 53,3; 52,4; 44,0.

MS (EI): m/z (%) = 287 (14) [M^+]; 254 (100); 256 (84).

Ethyl-2-(1-brom-2-ethoxy-2-oxoethyl)-benzoat (11b):

Ausbeute: 35 % (nach Methode A, Variante v)

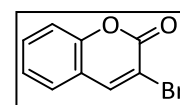
Es konnte kein reines Produkt nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung erhalten werden.



3-Brom-2H-chromen-2-on:

Produkt der Hell-Volhardt-Zelinsky-Reaktion. Farblose Kristalle

MS (EI): m/z (%) = 226 (24) [$\text{M}^+\text{+H}$]; 224 (20); 145 (100).



Synthese der Amide

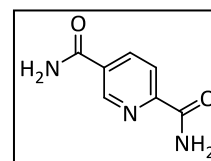
- **Allgemeine Synthesevorschrift für die Bildung von Amidinen aus Carbonsäureestern**

In einem Autoklav wurde eine Suspension des entsprechenden Carbonsäureesters (10 g; 51 mmol) in EtOH (50 mL) vorgelegt und gerührt. Anschließend wurde gasförmiges NH₃ eingeleitet bis der Druck des Autoklaven konstant bei 3 bar erhalten blieb. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden wurde das erhaltene Produkt abfiltriert, aus DMF umkristallisiert und anschließend nochmals mit Methanol gewaschen.³⁶

Pyridin-2,5-dicarboxamid:

Ausbeute 85 %, weißes Pulver.

MS (EI): m/z (%) = 164 (18) [M⁺-H]; 134 (100); 136 (44).



Synthese der Nitrile (3)

Während einige Nitrile kommerziell wie z.B. (**3a**) verfügbar sind, erfolgt die Herstellung anderer Nitrile wie z.B. Pyridin-2,5-dicarbonitril (**3e**) über eine klassische VILSMEIER REAKTION, durch Dehydratisierung der entsprechenden Amide mit Phosphoroxychlorid.⁶²⁻⁶⁴

Wie in der Literatur beschrieben wird, können primäre Amide auch mittels einer milden Dehydratisierung mit EtOPCl₂ und (DBU) synthetisiert werden.⁶⁵ Diese Methode ermöglichte die Optimierung der Synthese von Verbindung **3e**; sie konnte mit einer Ausbeute von 90 % isoliert werden, bei Verwendung von POCl₃ wurden lediglich 44 %³⁶ erhalten.

Trotz guter Ergebnisse bei Pyridin-2,5-dicarbonitril (**3e**), scheiterte diese Methode auch nach zahlreichen Versuchen bei der Synthese von Pyridin-2,4,6-tricarbonitril.

- **Allgemeine Synthesevorschrift für die Synthese der Nitrile aus primären Amidinen (milde Dehydratation)**

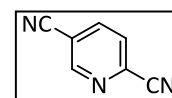
In einer Inertgasatmosphäre wurde das entsprechende Amid (10 g; 61 mmol 1 äq.) in trockenem DCM vorgelegt. Unter Kühlung der Suspension mit einem Eisbad wurde EtOPOCl₂ (29 mL; 242 mmol) und anschließend DBU (54 mL; 363 mmol) langsam

tropfenweise zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei Raumtemperatur wurde mit Wasser gewaschen bis die wässrige Phase klar war. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Hep/AcOEt 1:2) gereinigt.

Pyridin-2,5-dicarbonitril (3e):

Ausbeute: 90 %, farblose Kristalle. Smp. 89 – 91 °C (Hep/AcOEt 1:2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,25 (s, 1H); 8,43 – 8,40 (m, 1H); 7,84 – 7,77 (m, 1H).



^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 164,0; 151,7; 138,0; 136,9; 128,8; 128,2; 114,8.

MS (EI): m/z (%) = 129 (100) [M^+]; 131 (60); 51 (58).

Synthese der Thioamide (4) und (16)

- **Allgemeine Synthesevorschrift für die Synthese mit Ammoniumsulfid – Methode A**

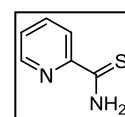
Das entsprechende Nitril (1 Äquiv.) wurde in DMSO gelöst und anschließend unter Rühren $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (1.5 Äquiv.) hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde Eiswasser hinzugefügt, der erhaltene Feststoff abfiltriert und aus DMF umkristallisiert.

- **Allgemeine Synthesevorschrift für die Synthese mit H_2S - Methode B**

Das entsprechende Nitril wurde in DMSO gelöst. Anschließend wurde unter Rühren langsam H_2S durch die Reaktionslösung geleitet. Nach etwa drei Stunden wurde Wasser hinzugegeben, der erhaltene Feststoff abfiltriert und aus DMF umkristallisiert.

Pyridin-2-carbothioamid (4a):

Ausbeute: 85 % (nach Methode A); 90 % (nach Methode B),
Gelbe Kristalle: Smp. 138 – 140 °C (DMF).



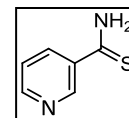
^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,13 (s, 1H); 9,90 (s, 1H); 8,61 – 8,56 (m, 1H); 8,49 (d, J = 8,0 Hz; 1H); 7,99-7,92 (m, 1H); 7,60 – 7,55 (m, 1H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 195,1; 152,2; 148,0; 137,7; 126,7; 124,9.
MS (EI): m/z (%) = 138 (100) [M^+]; 79 (40); 105 (38).

IR [ATR] (cm^{-1}): 725; 900; 1304; 1579; 3141.

Pyridin-3-carbothioamid (4b):

Ausbeute: 62 % (nach Methode A); 70% (nach Methode B),
Gelbe Kristalle: Smp. 198 – 200 °C (DMF).



^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,05 (s, 1H); 9,69 (s, 1H); 8,99 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 8,65 (dd, J = 4.8, 1,6 Hz; 1H); 8,35 – 8,04 (m, 1H); 7,59 – 7,26 (m, 1H).

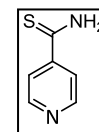
^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 198,3; 152,0; 148,0; 135,6; 135,2; 123,4.

MS (EI): m/z (%) = 138 (100) [M^+]; 105 (24).

IR [ATR] (cm^{-1}): 734; 910; 1309; 1587; 2581; 2809; 3023; 3221.

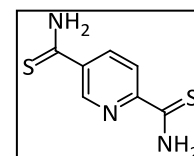
Pyridin-4-carbothioamid (4c):

Ausbeute: 53 % (nach Methode A), gelbe Kristalle: Smp. 200-202 °C (DMF).
MS (EI): m/z (%) = 138 (100) [M^+].



Pyridin-2,5-bis(carbothioamid) (4e):

Ausbeute: 77 % (nach Methode A),
Gelbe Kristalle: Smp. 243 – 245 °C (DMF).



^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,31 (s, 2H); 10,01 (s, 2H); 8,99 (s, 1H); 8,54 (d, J = 10 Hz; 1H); 8,39 (m, 1H).

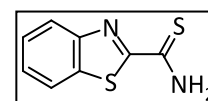
^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 193,7; 164,8; 159,5; 148,3; 138,0; 127,3; 124,6.

MS (EI): m/z (%) = 197 (86) [M^+]; 196 (100); 163 (58).

Benzo[d]thiazole-2-carbothioamid (16a):

Ausbeute: 99 % (nach Methode B), gelbe Kristalle: Smp. 210-211 °C (DMF).

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,37 (s, 1H); 10,13 (s, 1H); 8,11 (m, 2H); 7,63 – 7,49 (m, 2H).



^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 187,7; 169,1; 153,7; 139,2; 127,6, 127,2; 124,9; 122,8.

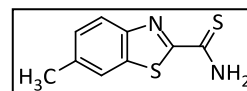
MS (EI): m/z (%) = 194 (100) [M^+]; 167 (40); 135 (16).

IR [ATR] (cm^{-1}): 758; 1011; 1293; 1580; 3132; 3224; 3396.

6-Methylbenzo[*d*]thiazol-2-carbothioamid (16b):

Ausbeute: 84 % (nach Methode A), gelbe Kristalle: Smp. 248-250 °C (DMF).

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,32 (s, 1H); 10,08 (s, 1H); 8,10 – 7,80 (m, 2H); 7,40 (d, J = 8,4 Hz; 1H); 3,36 (s, 3H).



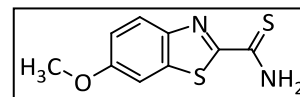
^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 187,8; 168,0; 151,8; 139,5; 137,3; 129,2; 124,5; 122,2; 21,6.

MS (EI): m/z (%) = 208 (100) [M^+]; 121 (80); 181 (60).

IR [ATR] (cm^{-1}): 740; 918; 1211; 1603; 3135; 3235; 3339.

6-Methoxybenzo[*d*]thiazol-2-carbothioamid (16c):

Ausbeute: 81 % (nach Methode A)
Gelbe Kristalle: Smp. 200 – 202 °C (DMF).



^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,24 (s, 1H); 10,01 (s, 1H); 7,96 (d, J = 9,0 Hz; 1H); 7,69 (d, J = 2,5 Hz; 1H); 7,17 (dd, J = 9,0; 2,5 Hz; 1H); 3,85 (s, 3H).

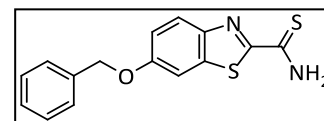
^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 187,7; 166,4; 158,9; 148,1; 141,2; 125,6; 117,7; 104,6; 56,2.

MS (EI): m/z (%) = 224 (100) [M^+], 191 (96), 165 (78).

IR [ATR] (cm^{-1}): 691, 1017, 1224, 1600, 3137, 3234, 3399.

6-(Benzyloxy)benzo[*d*]thiazol-2-carbothioamid (16d):

Ausbeute: 85 % (nach Methode A)
Gelber Feststoff: Smp. 242 – 244 °C (DMF).



^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,25 (s, 1H); 10,02 (s, 1H); 7,98 (d, J = 9,0 Hz; 1H); 7,80 (d, J = 2,1 Hz; 1H); 7,48 (d, J = 6,8 Hz; 2H); 7,38 (dd, J = 15,4; 7,6 Hz; 3H); 7,29 – 7,22 (m, 1H); 5,19 (s, 2H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 187,7; 166,6; 158,0; 148,2; 141,1; 136,9; 128,9, 128,5; 128,3; 125,7; 118,1; 105,8; 70,3.

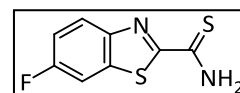
MS (EI): m/z (%) = 300 (76) [M^+]; 91 (100).

EA: Ber.: C: 59,97; H: 4,03; N: 9,33; S: 21,35. Gef.: C: 60,02; H: 4,02; N: 9,40; S: 21,30.

IR [ATR] (cm^{-1}): 826; 1014; 1232; 1592; 3148; 3237; 3366.

6-Fluorobenzo[*d*]thiazol-2-carbothioamid (**16e**):

Ausbeute: 80 % (nach Methode A),
Gelbe Kristalle: Smp. 252 – 254 °C (DMF).



^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10,39 (s, 1H); 10,13 (s, 1H); 8,13 - 8,02 (m, 2H); 7,49 – 7,41 (m, 1H).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 187,4; 169,3 (d, J = 3,5 Hz); 161,0 (d, J = 246 Hz), 150,5 (d, J = 1,3 Hz); 140,6 (d, J = 11,8 Hz), 126,5 (d, J = 9,8 Hz); 116,5 (d, J = 25,3 Hz), 109,1 (d, J = 27,2 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 212 (100) [M^+]; 60 (50); 185(40).

E.A.: Ber.: C: 45,27; H: 2,37; N: 13,20; S: 30,21. Gef.: C: 45,33; H: 2,35; N: 13,21; S: 30,15.

IR [ATR] (cm^{-1}): 854; 1044; 1230; 1584; 3135; 3226; 3395.

4.4.1 Synthese der tricyclischen Lactone auf der Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazol

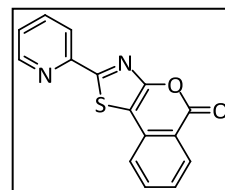
- **Allgemeine Synthesevorschrift**

In einer Stickstoff-Atmosphäre wurde das entsprechende Thioamid **4** (300 mg; 1 Äquiv.) oder Benzothiazolcarbothioamide **16** (300 mg; 1 Äquiv.) vorgelegt. Der Feststoff wurde in trockenem DMF (3-5 mL) gelöst und anschließend wurde TEA (1 Äquiv.) langsam tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 20 Minuten bei 30 °C gerührt und Dimethyl- α -bromhomophthalatsäureester **11a** (1,2 Äquiv.) wurde zugegeben. Die Temperatur der Reaktionslösung wurde nun stetig auf 120 °C erhöht. Nach 24 Stunden bei dieser Temperatur wurde der gebildete Feststoff filtriert, aus DMF umkristallisiert und anschließend nochmals mit EtOH gewaschen.

2-(Pyridin-2-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d]-thiazol-5-on (10a):

Ausbeute: 70 %, farblosse Nadeln: Smp. 270 – 272 °C (DMF).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,64 (d, J = 4,2 Hz; 1H); 8,42 (d, J = 7,9 Hz; 1H); 8,25 (d, J = 7,9 Hz; 1H); 7,86 – 7,77 (m, 2H); 7,65 (d, J = 7,7 Hz; 1H); 7,55 (t, J = 7,6 Hz; 1H); 7,41 – 7,35 (m, 1H).



^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166,4; 160,7; 158,0; 150,5; 149,5; 137,0; 135,2; 132,8; 131,4; 128,1; 125,2; 123,2; 120,0; 119,4; 110,9.

MS (EI): m/z (%) = 280(48) [M^+]; 120 (100); 148 (16).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: Ber.: 280,0307. Gef.: 280,0307.

E.A.: Ber.: C: 64,27; H: 2,88; N: 9,99; S: 11,44. Gef.: C: 64,30; H: 2,61; N: 9,95; S: 11,16.

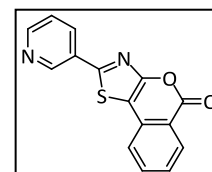
IR [ATR] (cm^{-1}): 805; 1038; 1165; 1740; 2950.

Röntgenkristallografische Daten: $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}_2$, $M_r = 285.33 \text{ g mol}^{-1}$, colourless prism, size $0.07 \times 0.03 \times 0.03 \text{ mm}^3$, monoclinic, space group $P 2_1$, $a = 3.8212(2)$, $b = 14.0344(9)$, $c = 11.2879(8) \text{ \AA}$, $\beta = 95.856(3)^\circ$, $V = 602.19(7) \text{ \AA}^3$, $T = -140 \text{ }^\circ\text{C}$, $Z = 2$, $\rho_{\text{calcd.}} = 1.574 \text{ g cm}^{-3}$, μ (Mo- K_α) = 4.36 cm^{-1} , $F(000) = 292$, 3482 reflections in $h(-4/4)$, $k(-18/15)$, $l(-14/10)$, measured in the range $3.63^\circ \leq \Theta \leq 27.44^\circ$, completeness $\Theta_{\text{max}} = 98.9\%$, 2382 independent reflections, $R_{\text{int}} = 0.0243$, 2283 reflections with $F_o > 4\sigma(F_o)$, 191 parameters, 1 restraints, $R1_{\text{obs}} = 0.0352$, $wR^2_{\text{obs}} = 0.0777$, $R1_{\text{all}} = 0.0386$, $wR^2_{\text{all}} = 0.0806$, GOOF = 1.143, Flack-parameter 0.10(9), largest difference peak and hole: $0.244 / -0.194 \text{ e \AA}^{-3}$.

2-(Pyridin-3-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d]-thiazol-5-on (10b):

Ausbeute: 45 %, beiges Pulver: Smp. 220 – 222 °C (DMF).

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 9,18 (d, J = 2,2 Hz; 1H); 8,73 (dd, J = 4,; 1,4 Hz; 1H); 8,39 – 8,33 (m, 1H); 8,25 (d, J = 7.9 Hz; 1H); 7,88 (dd, J = 16.9; 7,1 Hz; 2H); 7,68 – 7,56 (m, 2H).



^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 162,1; 160,8; 157,7; 152,4; 147,1; 136,5; 134,0; 132,0; 131,0; 129,3; 128,5; 124,9; 124,3; 119,1; 109,7.

MS (EI): m/z (%) = 280(100) [M^+]; 176 (40); 120 (28).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: Ber.: 280,0307. Gef.: 280,0309.

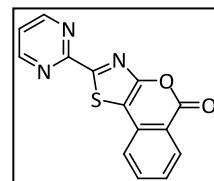
E. A.: Ber.: C: 64,27; H: 2,88; N: 9,99; S: 11,44. Gef.: C: 64,30; H: 2,87; N: 10,05; S: 11,40.

IR [ATR] (cm^{-1}): 743; 1019; 1377; 1614; 1729; 3028.

2-(Pyrimidin-2-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d]-thiazol-5-on (10c):

Ausbeute: 35 %, beige Kristalle: Smp. 308 – 310 °C (DMF).

^1H NMR (400 MHz, 70 °C, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8,98 (d, J = 4,9 Hz; 2H); 8,30 (d, J = 7,9 Hz; 1H); 7,96 – 7,92 (m, 2H); 7,73 – 7,65 (m, 1H); 7,61 (t, J = 4,9 Hz; 1H).



^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 206,2; 163,6; 160,8; 158,6; 158,1; 136,4; 132,2; 131,0; 129,6; 124,7; 122,5; 119,6; 112,9.

MS (EI): m/z (%) = 281 (80) [M^+]; 176 (100).

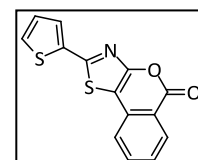
E. A.: Ber.: C: 59,78; H: 2,51; N: 14,94; S: 11,40. Gef.: C: 59,70; H: 2,50; N: 14,99; S: 11,38.

IR [ATR] (cm^{-1}): 762; 1025; 1402; 1748; 3092.

2-(Thiophen-2-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d] thiazol-5-on (10d):

Ausbeute: 65 %, gelbe Kristalle: Smp. 210 – 212 °C (DMF).

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8,21 (d, J = 7,9 Hz; 1H); 7,93 – 7,81 (m, 3H); 7,76 (d, J = 7,7 Hz; 1H); 7,61 (dd, J = 11,2; 4,0 Hz; 1H); 7,23 (dd, J = 4,9; 3,9 Hz; 1H).



^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 160,8; 159,1; 157,0; 136,4; 135,9; 132,2; 131,5; 131,0; 129,4; 129,1; 128,8; 124,0; 118,8; 108,0.

MS (EI): m/z (%) = 285 (100) [M^+]; 176 (28); 120 (36).

HRMS für $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}_2$: Ber.: 284,992. Gef.: 284,994.

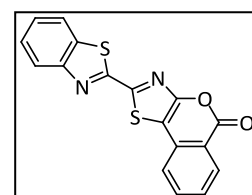
E. A.: Ber.: C: 58,93; H: 2,47; N: 4,91; S: 22,47. Gef.: C: 58,93; H: 2,30; N: 4,99; S: 22,43.

IR [ATR] (cm^{-1}): 694; 1003; 1383; 1601; 1727; 3107.

2-(Benzo-[d]-thiazol-2-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d]-thiazol-5-on (20a):

Ausbeute: 49 %, gelbe Kristalle: Smp. 190 – 192 °C (DMF).

^1H NMR (400 MHz, 70 °C, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8,32 (d, J = 8,4 Hz; 1H); 8,23 (d, J = 7,4 Hz; 1H); 8,16 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 7,99 (s, 2H); 7,73 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,59 (s, 1H).



MS (EI): m/z (%) = 336 (100) [M^+]; 176 (44); 120 (32).

HRMS für $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: Ber.: 336,003. Gef.: 336,001.

E. A.: Ber.: C: 60,70; H: 2,40; N: 8,33 S: 19,06. Gef.: C 60,65; H 2,26; N 8,56 S 19,14.

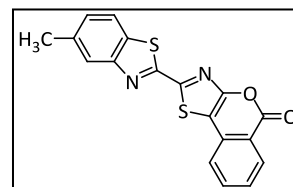
IR [ATR] (cm⁻¹): 760; 917; 1480; 1600; 1737.

Röntgenkristallografische Daten: C₁₇H₈N₂O₂S₂, Mr = 336.37 g mol⁻¹, yellow prism, size 0.06 x 0.06 x 0.05 mm³, orthorhombic, space group P bca, a = 7.0319(2), b = 14.3660(3), c = 27.3922(9) Å, V = 2767.17(13) Å³, T = -140 °C, Z = 8, ρ_{calcd.} = 1.615 g cm⁻³, μ (Mo-K_α) = 3.96 cm⁻¹, F(000) = 1376, 16319 reflections in h(-9/8), k(-18/18), l(-35/33), measured in the range 2.84° ≤ Θ ≤ 27.50°, completeness Θ_{max} = 99.7%, 3169 independent reflections, R_{int} = 0.0486, 2795 reflections with F_o > 4σ(F_o), 240 parameters, 0 restraints, R_{1obs} = 0.0389, wR_{2obs} = 0.0851, R_{1all} = 0.0472, wR_{2all} = 0.0892, GOOF = 1.096, largest difference peak and hole: 0.385 / -0.269 e Å⁻³.

2-(6-Methylbenzo[d]thiazol-2-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d]-thiazol-5-on (20b):

Ausbeute: 48 %, gelbe Kristalle: Smp. > 340 °C (DMF).

¹H NMR (400 MHz, 70 °C, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8,32 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 8,02 (s, 2H); 7,97 (s, 2H); 7,73 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 2,33 (s, 3H).



MS (EI): m/z (%) = 350 (46) [M⁺]; 120 (100); 176 (56).

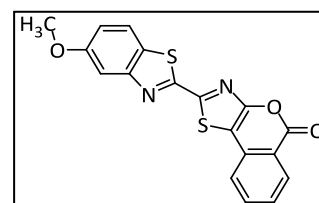
E. A.: Ber.: C: 61,70; H: 2,88; N: 7,99; S: 18,30. Gef.: C: 61,68; H: 2,86; N: 7,95; S: 18,35.

IR [ATR] (cm⁻¹): 760; 807; 917; 1600; 1733; 3061.

2-(6-Methoxybenzo[d]thiazol-2-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d]-thiazol-5-on (20c):

Ausbeute: 51 %, gelbe Kristalle: Smp. 200 – 202 °C (DMF).

¹H NMR (400 MHz, 70 °C, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8,31 (s, 1H); 8,08 – 8,01 (m, 1H); 7,97 (s, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,76 – 7,67 (m, 1H); 7,28 – 7,22 (m, 1H); 3,92 (s, 3H).



MS (EI): m/z (%) = 366 (86) [M⁺]; 120 (100); 148 (44).

E. A.: Ber.: C: 59,00; H: 2,75; N: 7,65; S: 17,50. Gef.: C: 59,05; H: 2,70; N: 7,69; S: 17,52.

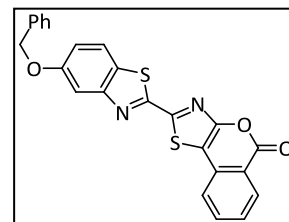
IR [ATR] (cm⁻¹): 751; 1017; 1050; 1600; 1723.

2-(6-Phenoxybenzo[d]thiazol-2-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d]-thiazol-5-on (20d):

Ausbeute: 46 %, gelbes Pulver: Smp. 272 – 274 °C (DMF).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70°C, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8,30 (s, 1H); 8,06 (d, J = 8,4 Hz; 1H); 7,97 (s, 2H); 7,88 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,50 (s, 2H); 7,42 (s, 2H); 7,33 (s, 2H); 5,26 (s, 2H).

MS (EI): m/z (%) = 442 (24) [M^+]; 91 (100); 120 (88).



E.A.: Ber.: C: 65,14; H: 3,19; N: 6,33; S: 14,49. Gef.: C: 65,16; H: 3,17; N: 6,38; S: 14,45.

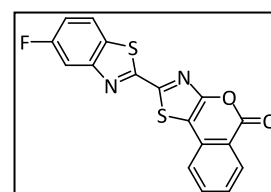
IR [ATR] (cm^{-1}): 1001; 1217; 1368; 1598; 1740; 3030.

2-(6-Fluorobenzo[d]thiazol-2-yl)-5H-isochromeno-[3,4-d]-thiazol-5-on (20e):

Ausbeute: 78 %, gelbes Pulver: Smp. 340 – 342 °C (DMF).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 °C, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8,31 (d, J = 7,8 Hz; 1H); 8,18 (dd, J = 9,0; 5,1 Hz; 1H); 8,11 (dd, J = 8,7; 2,6 Hz; 1H); 7,98 (d, J = 3,0 Hz; 2H); 7,74 – 7,70 (m, 1H); 7,49 (dd, J = 10,3; 7,6 Hz; 1H).

MS (EI): m/z (%) = 354 (94) [M^+]; 120 (100); 148 (70).



E.A.: Ber.: C: 57,62; H: 1,99; N: 7,90; S: 18,10. Gef.: C: 57,60; H: 1,95; N: 7,95; S: 18,15.

IR [ATR] (cm^{-1}): 757; 837; 1604; 1741; 3064.

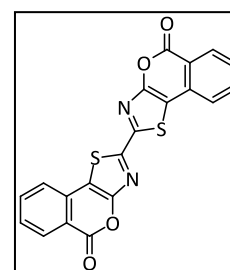
2-(5-oxo-5H-isochromeno[3,4-d]thiazol-2-yl)-5H-isochromeno-[4,3-d]-thiazol-5-on (20f):

Ausbeute: 28 %, rot-braunes Pulver: Smp. > 320 °C (DMF).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8,75 – 8,73 (m, 2H); 8,41 – 8,25 (m, 2H); 7,91 – 7,87 (m, 2H); 7,64 – 7,60 (m, 2H).

HRMS for $\text{C}_{20}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: Ber. = 403,9926. Gef.: 403,9925.

MS (EI): m/z (%) = 404 (28) [M^+]; 120 (100); 148 (36).



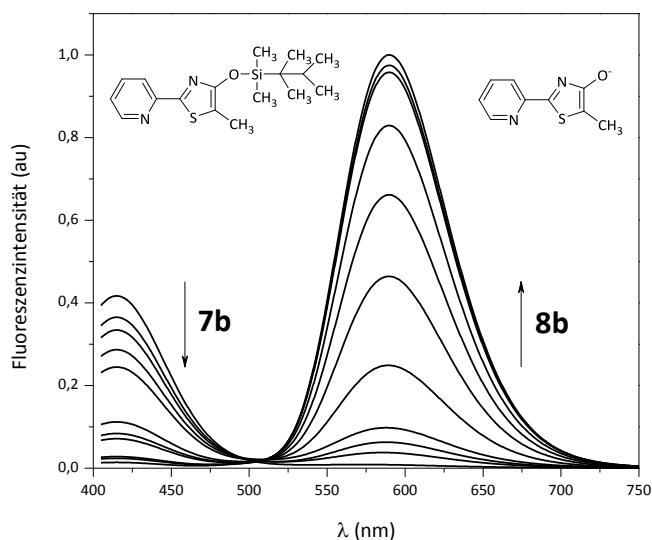
IR [ATR] (cm^{-1}): 750; 902; 1217; 1614; 1742; 3092.

4.5 Weitere verwendete Verbindungen

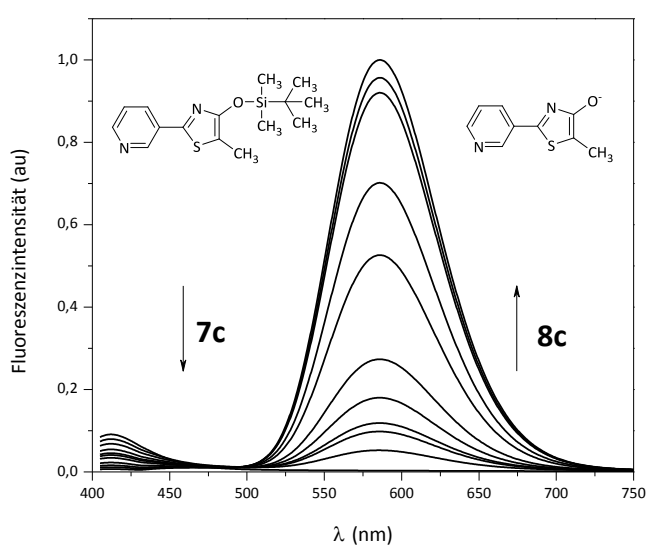
Die Benzothiazol-2-carbonitrile **24a-24e** wurden nach Literatur synthetisiert und freundlicherweise von Hendryk Würfel zur Verfügung gestellt.⁶⁴

Alle verwendete Thiazole für die Bestimmung der antioxidativen Kapazität und Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften (außer **1a**, **1b**, **1c** und **7a**) sowie die Thioamide **4g** und **4h** wurden nach Literatur synthetisiert und/oder von Eric Täuscher zur Verfügung gestellt.³⁶

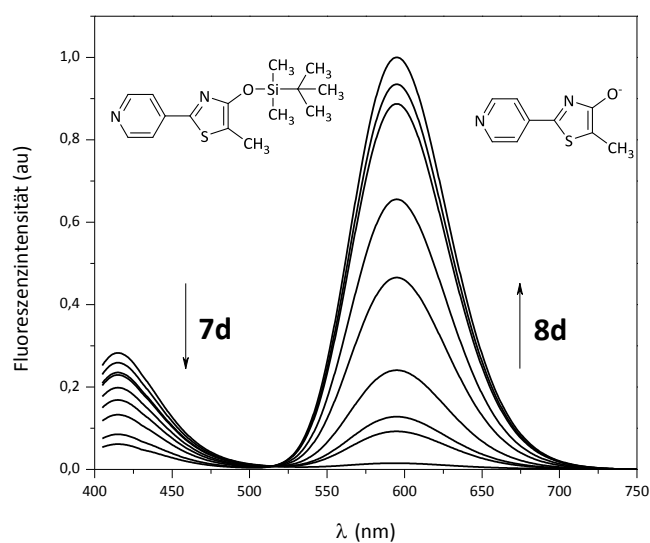
5.1 Anhang A1: Fluorid-Nachweis durch Si-O-Spaltreaktionen.



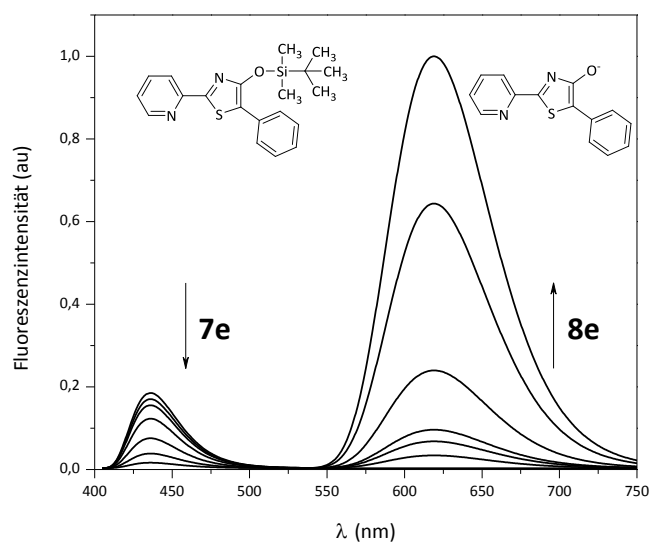
Titration von **7b** mit TBAF in DMSO. $[7b] = 6,1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. $[TBAF] = \text{von } 1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \text{ bis } 1 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. $\lambda_{\text{Ex}} = 400 \text{ nm}$. Geglättet mit einem Savitzky-Golay-Filter.



Titration von **7c** mit TBAF in DMSO. $[7c] = 6,6 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. $[TBAF] = \text{von } 1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \text{ bis } 1 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. $\lambda_{\text{Ex}} = 400 \text{ nm}$. Geglättet mit einem Savitzky-Golay-Filter.

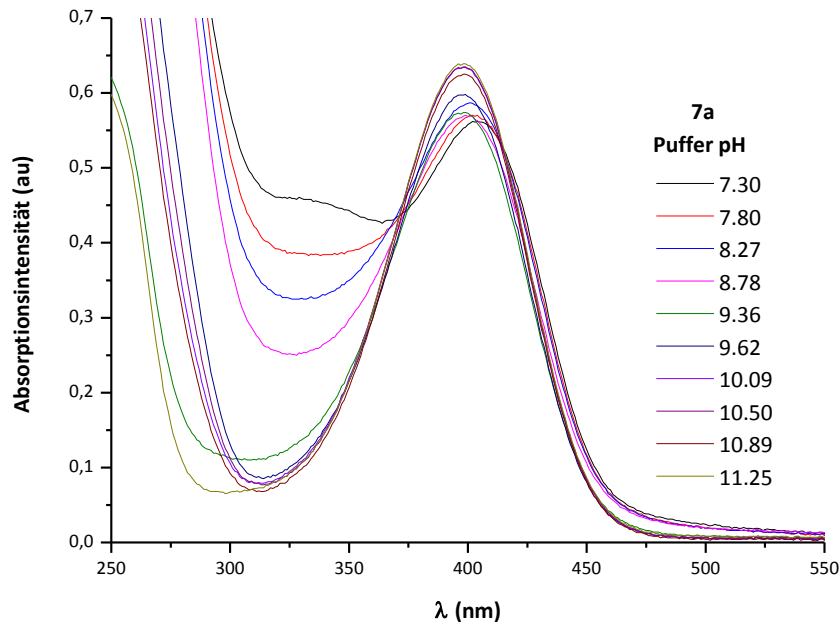


Titration von **7d** mit TBAF in DMSO. $[7d] = 6,8 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. $[TBAF] = \text{von } 1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ bis $1 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. $\lambda_{\text{EX}} = 400 \text{ nm}$. Geglättet mit einem Savitzky-Golay-Filter.

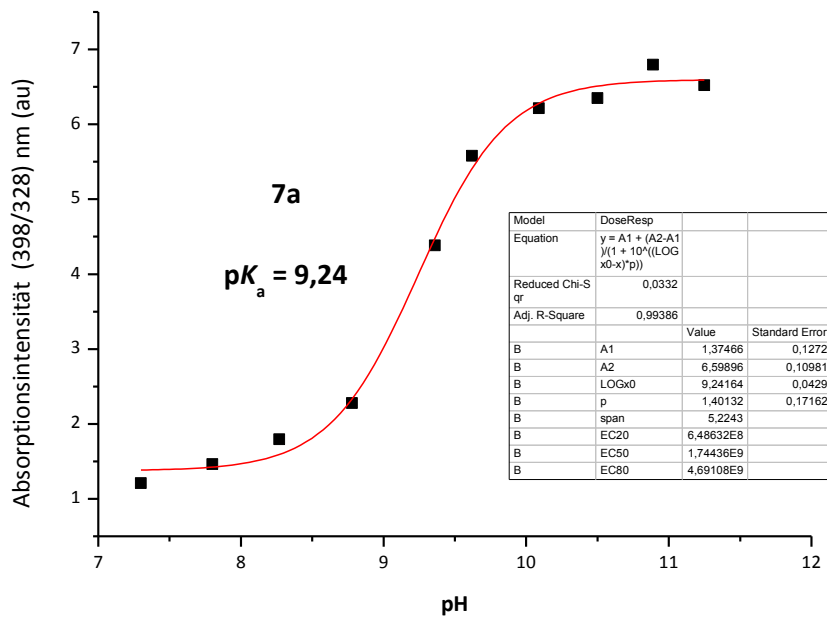


Titration von **7e** mit TBAF in DMSO. $[7e] = 6,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. $[TBAF] = \text{von } 1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ bis $1 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. $\lambda_{\text{EX}} = 400 \text{ nm}$. Geglättet mit einem Savitzky-Golay-Filter.

5.2 Anhang A2: Bestimmung der pK_a -Werte der Verbindung **7a**

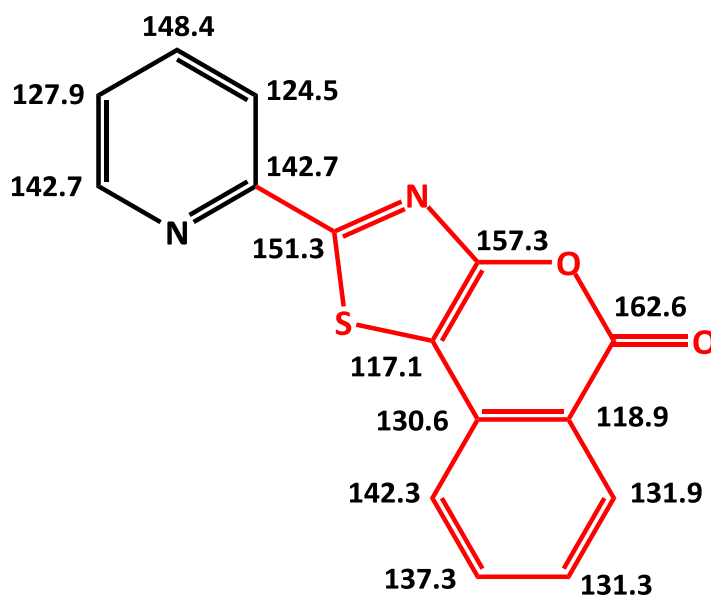


Absorptionsintensität der Verbindung **7a** bei unterschiedlichen pH-Werten. $[7a] = 7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

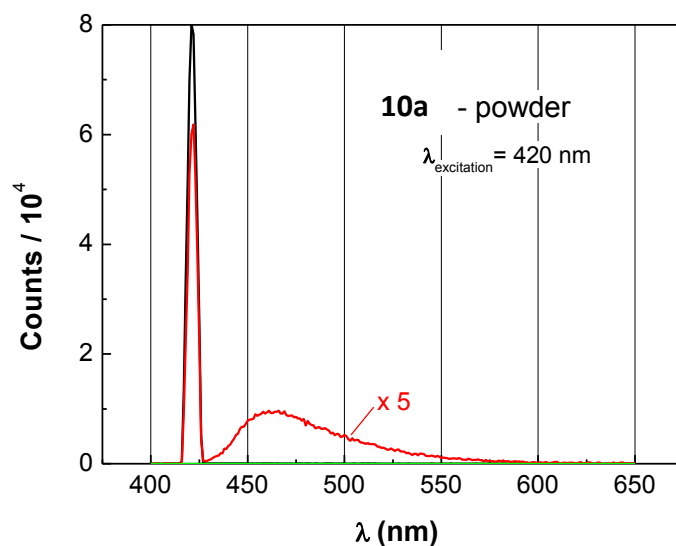


Verhalten der Absorptionsintensität (398/328) nm vs. pH.

5.3 Anhang A3: Zuordnung der Signale der Kohlenstoffatome der tricyclischen Lactone auf Basis von 4-Hydroxy-1,3-thiazolen.

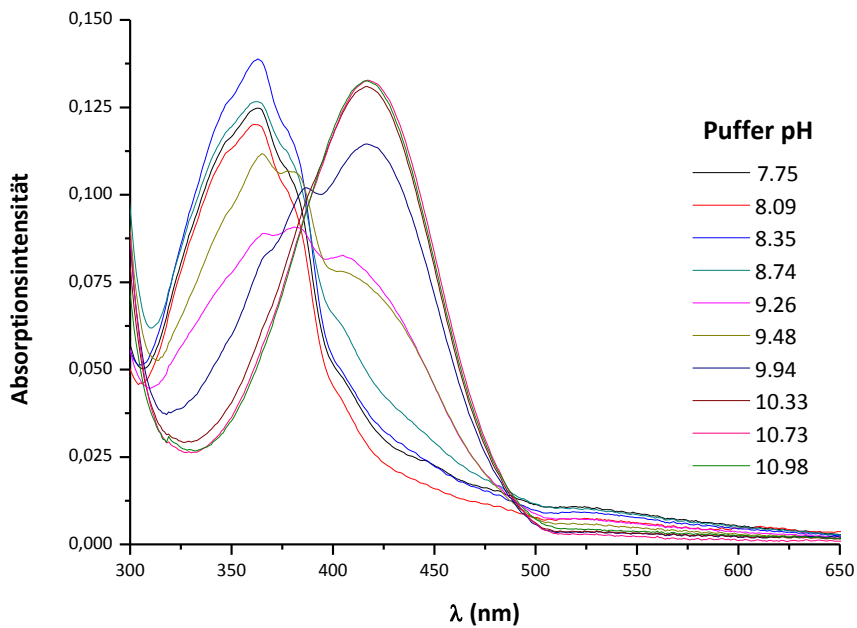


5.4 Anhang A4: Fluoreszenzspektrum der Verbindung 10a für die Bestimmung der Quantenausbeute mit der Ulbrichtkugel

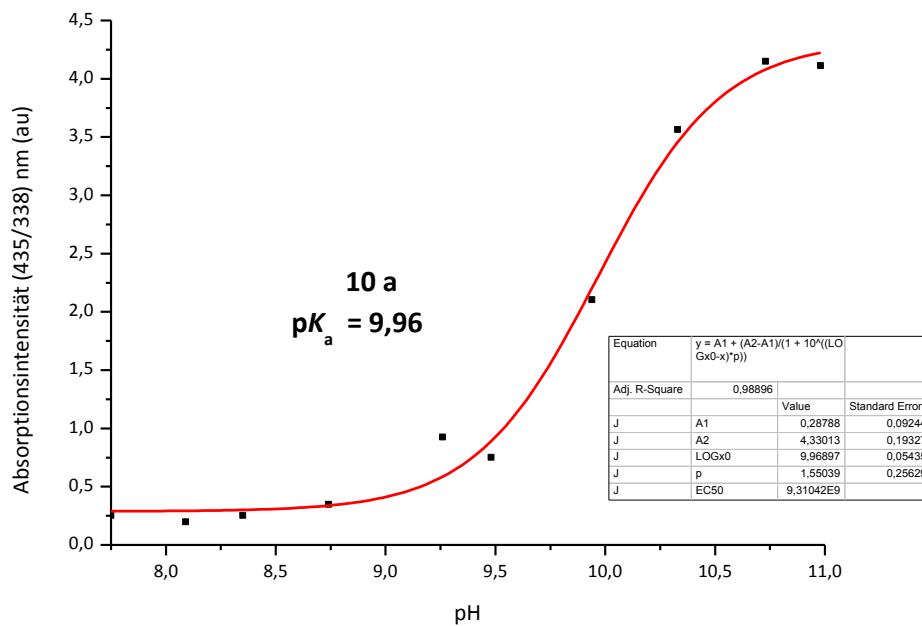


Bestimmung der Quantenausbeute am Festkörper der Verbindung **10a** mit einer Ulbrichtkugel.

5.5 Anhang A5: Bestimmung des pKa –Werte der Verbindung 10a in Wasser.

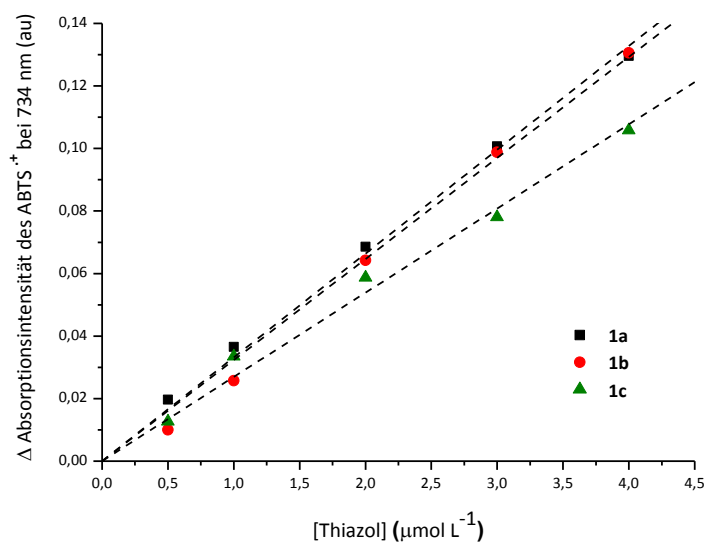


Absorptionsintensität der Verbindung **7a** bei unterschiedlichen pH-Werten. $[10a] = 1 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ in Wasser.

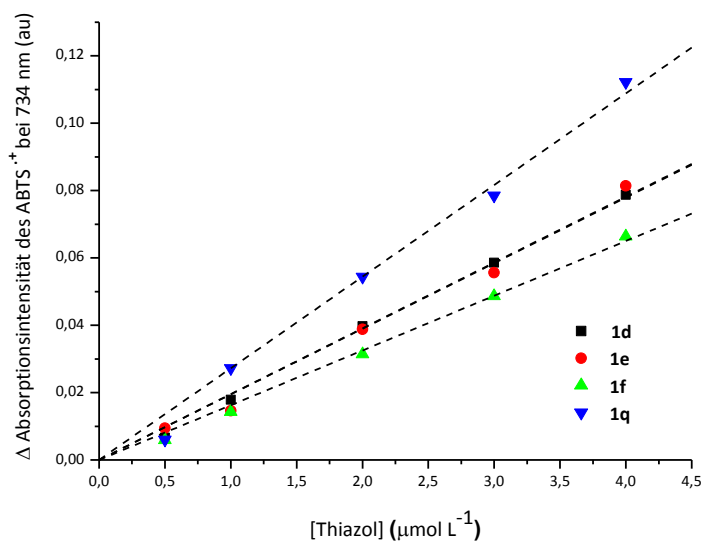


Verhalten der Absorptionsintensität (435/338) nm vs. pH.

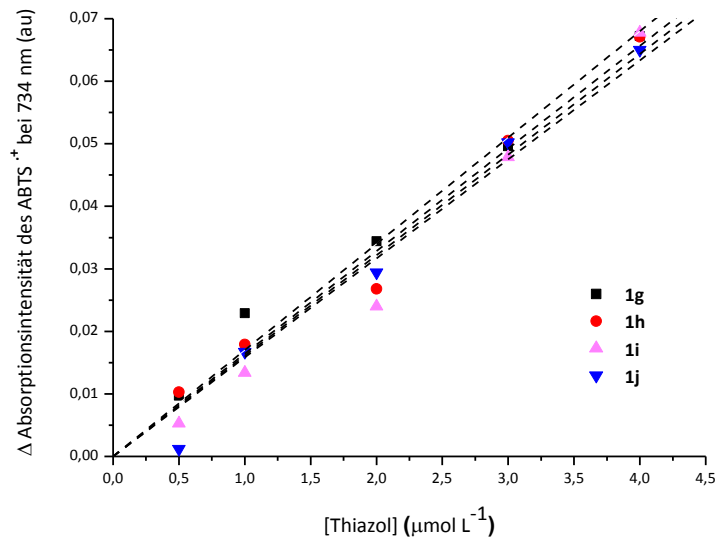
5.6 Anhang A6: Bestimmung der antioxidativen Kapazität. Lineare Regressionen.



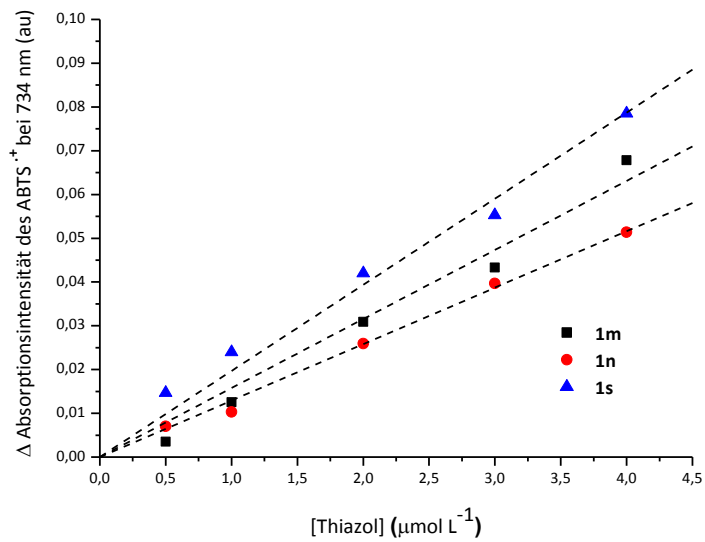
Abhängigkeit der Absorptionsintensität des ABTS^{•+} bei 734 nm gegen die Konzentration der Antioxidantien: 4-Hydroxythiazole. (---) lineare Regression; R^2 sind wie folgt: **1a**: 0,9986; **1b**: 0,9966 und **1c**: 0,9956. Lösungsmittel: EtOH.



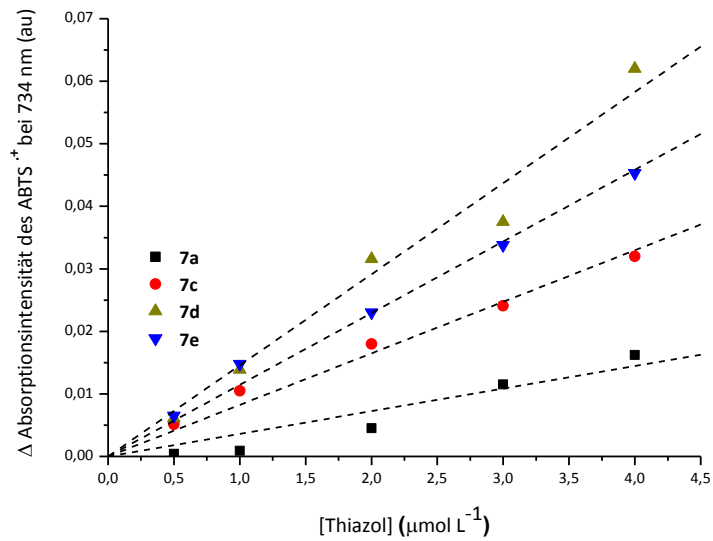
Abhängigkeit der Absorptionsintensität des ABTS^{•+} bei 734 nm gegen die Konzentration der Antioxidantien: 4-Hydroxythiazole. (---) lineare Regression; R^2 sind wie folgt: **1d**: 0,9986; **1e**: 0,9952; **1f**: 0,9981 und **1q**: 0,9956.



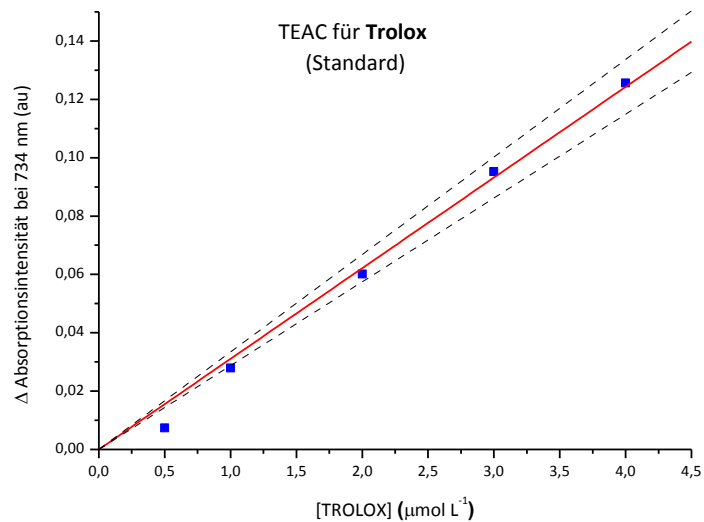
Abhängigkeit der Absorptionsintensität des ABTS^+ bei 734 nm gegen die Konzentration der Antioxidantien: 4-Hydroxythiazole. (---) lineare Regression; R^2 sind wie folgt: **1g**: 0,9944; **1h**: 0,9929; **1i**: 0,9851 und **1j**: 0,9906.



Abhängigkeit der Absorptionsintensität des ABTS^+ bei 734 nm gegen die Konzentration der Antioxidantien: 4-Hydroxythiazole. (---) lineare Regression; R^2 sind wie folgt: **1m**: 0,9887; **1n**: 0,9980 und **1s**: 0,9933.



Abhängigkeit der Absorptionsintensität des ABTS^+ bei 734 nm gegen die Konzentration der Antioxidantien: 4-Hydroxythiazole. (---) lineare Regression; R^2 sind wie folgt: **7a**: 0,9391; **7c**: 0,9941; **7d**: 0,9884; **7e**: 0,9961.



Abhängigkeit der Absorptionsintensität des ABTS^+ bei 734 nm gegen die Konzentration der Antioxidantien: 4-Hydroxythiazole. (---) lineare Regression; R^2 : 0,9974; (---) Vertrauensintervall. Lösungsmittel: EtOH.

5.6 Anhang A7: Extinktionskoeffizienten der Thiazole in polaren LM

Verbindung	Extinktions Koeffizient (ϵ)		
	DMSO ϵ_r 47	EtOH ϵ_r 24	THF ϵ_r 7,5
1a	13795	11650	13450
1q	12500	14050	14450
1d	21850	31750	19900
1m	22450, 15650	24200, 15500	30700
1k	18800	17800	20800
7a	14800	14300	14050

Extinktionskoeffizienten ϵ (in $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) der Thiazole in unterschiedlichen polaren LM.

ϵ_r : Dielektrizitätskonstanten.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Kashyap S. J.; Garg V.K.; Sharma K, P.; Kumar N.; Dudhe R.; Gupta J.K.
Med. Chem. Res. **2012**, *21*, 2123–2132
- [2] Jain A.; Singla R.; Shrivastava B.
Pharmacologyonline **2011**, *2*, 1072-1084
- [3] Lobo P. L.; Poojary B.; Kumsi M.; Chandra V.; Kumari N. S.; Chandrashekar K. R.
Med. Chem. Res. **2013**, *22*, 1689–1699
- [4] Branchini B. R.; Murtiashaw M. H.; Magyar R. A.; Portier N. C.; Ruggiero M. C.; J. G. Stroh.
J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 2112-2113
- [5] Branchini B. R.; Rosenberg J. C.; Fontaine D. M.; Southworth T. L.; Behney C. E.; Uzasci L.
J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 11088-11091
- [6] Hirano T.; Hasumi Y.; Ohtsuka K.; Maki S.; Niwa H.; Yamaji M.; Hashizume D.
J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 2385-2396
- [7] White E. H.; Rapaport E.; Hopkins T. A.; Seliger H. H.
J. Am. Chem. Soc. **1969**, *91*, 2178
- [8] White E. H.; Steinmetz M. G.; Miano J. D.; Wildes P. D.; Morland R.
J. Am. Chem. Soc. **1980**, *102*, 3199-3208.
- [9] Naumov P.; Ozawa Y.; Ohkubo K.; Kukuzumi S.
J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 11590-11605
- [10] Grummt U.; Weiss D.; Birckner E.; Beckert R.
J. Phys. Chem. A. **2007**, *111*, 1104-1110.
- [11] Stippich K.; Weiß D.; Guether A.; Görls H.; Beckert R.
J. Sulfur Chem. **2009**, *30*, 2, 109-118
- [12] Täuscher E.; Weiß D.; Beckert R.; Görls H.
Synthesis. **2010**, *10*, 1603-1608
- [13] Menzel R.; Täuscher E.; Weiss D.; Beckert R.; Görls H.
Z. Anorg. Allg. Chem. **2010**, *636*, 1380-1385
- [14] Beer P.D.; Gale P.A.
Angew. Chem. Int. Ed. **2001**, *40*, 486-516

- [15] Cho D.G.; Sessler J. L.
Chem. Soc. Rev. **2009**, *38*, 1647-1662
- [16] Kim T.H.; Swager T.M.
Angew. Chem. **2003**, *115*, 4951-4954
- [17] Gómez D. E.; Fabrizi L.; Liccheli M.
J. Org. Chem. **2005**, *70*, 5717-5720
- [18] Li G.; Gong W.T.; Ye J.W.; Lin Y.; Ning G.L.
Tetrahedron Lett., **2011**, *52*, 1313-1316
- [19] Vázquez M.; Fabbrizzi L.; Taglietti A.; M. Pedrido R.; González-Noya A. M.; Bermejo M.R.
Angew. Chem. **2004**, *116*, 1996-1999.
- [20] Padie C.; Zeitler K. *New*
J. Chem. **2011**, *35*, 994-997
- [21] Cametti M.; Rissanen K.;
Chem. Commun. **2009**, 2809-2829
- [22] Hu R.; Feng J. A.; Hu D. H.; Wang S. Q.; Li S. Y.; Li Y.; Yang G. Q.
Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 4915-4918
- [23] Gazzano E.; Bergandi L.; Riganti C.; Aldieri E.; Doublie S.; Costamagna C.; Bosia A.; Ghigo D.
Curr. Med. Chem. **2010**, *17*, 2431-2441
- [24] Sokkalingam P.; Lee C.H.
J. Org. Chem. **2011**, *76*, 3820-3828.
- [25] Bastos E. L.; Baader W. J.
ARKIVOC **2007**, 257-272
- [26] Adam W.; Reinhardt D.; SahaMoller C. R.
Analyst **1996**, *121*, 1527-1531.
- [27] Bozdemir O. A.; Sozmen F.; Buyukcakir O.; Guliyev R.; Cakmak Y.; Akkaya E. U.
Org. Lett. **2010**, *12*, 1400-1403
- [28] Schaap A. P.; Chen T. S.; Handley R. S.; Desilva R.; Giri B. P.
Tetrahedron Lett. **1987**, *28*, 1155-1158
- [29] Ciscato L. F. M. L.; Weiss D.; Beckert R.; Baader W. J.
J. Photoch. Photobiol. A **2011**, *218*, 41-47

- [30] Nery A. L. P.; Weiss D.; Catalani L. H.; Baader W. J.
Tetrahedron **2000**, *56*, 5317-5327.
- [31] Bastos E. L.; Monteiro Leite Ciscato L. F.; Weiss D.; Beckert R.; Baader W. J.;
Synthesis **2006**, 1781-1786.
- [32] Duke R. M.; Gunnlaugsson T.
Tetrahedron Lett. **2011**, *52*, 1503-1505
- [33] Black C. B.; Andrioletti B.; Try A. C.; Ruiperez C.; Sessler J. L.
J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 10438-10439
- [34] E. Täuscher, L. Calderon-Ortiz, D. Weiss, R. Beckert, H. Görls,
Synthesis **2011**, 2334-2339;
- [35] E. Täuscher, D. Weiss, R. Beckert, J. Fabian, A. Assumpcao, H. Göls,
Tetrahedron Lett. **2011**, *52*, 2292-2294
- [36] Täuscher, E.
Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena. **2012**
- [37] Hilal S. H.; El Shabrawy Y.; Carreira L. A.; Karickhoff S. W.; Toubar S. S.; Rizk M.
Talanta **1996**, *43*, 607-619
- [38] Hilal S. H.; Karickhoff S. W.; Carreira L. A.;
Quant. Struct.-Act. Rel. **1995**, *14*, 348-355.
- [39] Naumov P.; Ozawa Y., Ohkubo K.; Fukuzumi S.
J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 11590-11605
- [40] Linnell R.
J. Org. Chem. **1960**, *25*, 290-290
- [41] F. G. Bordwell,
Acc. Chem Res. **1988**, *21*, 456-463
- [42] T. M. Clarke, K. C. Gordon, W. M. Kwok, D. L. Phillips, D. L. Officer,
J. Phys. Chem. A **2006**, *110*, 7696-7702.
- [43] Imae T.; Kamiya R.; Ikeda S. J.
Colloid Interface Sci. **1985**, *108*, 215 – 225.
- [44] Calderón-Ortiz, L. K.; Täuscher, E.; Leite-Bastos, E.; Görls, H.; Weiß, D. and Beckert,
R. Eur. J. Org. Chem. **2012**, *13*, 2535–2541.
- [45] Dong B.; Wang M.; Xu C.; Feng Q.; Wang Y.
Cryst. Growth Des. **2012**, *12*, 5986-5993.

- [46] Moorthy J. N.; Venkatakrisnan P.; Natarajan P.; Huang D.F.; Chow T. J.
J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 17320-17333
- [47] Friend R.H.; Gymer R. W.; Holmes A. B.; Burroughes J. H.; Marks R. N.; Taliani C.;
Bradley D. D. C.; Dos Santos D.A.; Brédas J.L.; Lögdlund M.; Salanek W.R.
Nature, **1999**, *397*, 121-128
- [48] Gupta R.; Thomas R.; Kulkarni G.
J. Mater. Chem, **1012**, *22*, 19139
- [49] Park S.Y.; Ebihara M.; Kubota Y.; Funabiki K.; Matsui M.
Dyes Pigm. **2009**, *82*, 258-267
- [50] Matsui M.; Fukuschima M.; Kubota Y.; Funabiki K.; Schiro M.
Tetrahedron **2012**, *68*, 1932-1935
- [51] <http://www.docstoc.com/docs/46567557/Solid-state-fluorescence-changes-of-naphthooxazole-type-fluorophores>.
- [52] Bu L.; Sawada T.; Kuwahara Y.; Shosenji H.; Yoshida K.
Dyes Pigm. **2003**, *59*, 43-52
- [53] Billamboz M.; Bailly F.; and Cotelte P.;
J. Heterocyclic Chem. **2009**, *46*, 392
- [54] Cottet F.; Cottier L.; Descotes G.
Synthesis **1987**, *5*, 497-4982
- [55] Inotek Pharmaceuticals Corporation
Patent: WO2005/82368 A1; **2005**
- [56] Jagtap, Prakash; Williams, William; Szabo, Csaba.
Patent US2005/261282 A1; **2005**
- [57] Othman M.; Decroix B.
Synth. Commun. **1996**, *26*, 15, 2803-2809
- [58] *PFIZER INC.*; E. Lee Conn; Hepworth D.; Qi Y.; Neil R.B.; Ruggeri R. B.; Zhang Y.
Patent: WO2011/145022 A1; **2011**
- [59] Merchant R.; Wickert J. N.; Marvel C. S.
J. Am. Chem. Soc., **1927**, *49*, 1828–1831
- [60] Kohler E. P.; Steele L. L.
Studies in the Cyclopropane Series. V. **1919**, 1097
- [61] *Warner-Lambert Company*;
Patent, US6410536; **2002**

- [62] Skála V.; Kuthan. *Collection Czechislov. Chem. Commun.* **1970**, *35*, 2379
- [63] Gorbyleva O. I.; Evstratova M. I.; Yakhontov L. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 1133
- [64] Würfel H.; Weiß D.; Beckert R.; Güther A. *J. Sulfur Chem.* **2012**, *33*, 9-16
- [65] Kuo C.W.; Zhu J.L.; Wu J.D.; Chu C. M.; Yao C.F.; Shia K.S. *Chem. Commun.* **2007**, 301, 303
- [66] White E. H.; McCapra F.; Field G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 337–343
- [67] Delalande Z. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1843**, *45*, 332-340
- [68] Öğretir, C.; Görgün, K.; Özkütük, M.; Sakarya, H. C. *ARKIVOC.* **2009** (vii) 197-209.
- [69] AMGEN INC.
Patent: WO2007/106469 A2, **2007**.
- [70] Asada M., Iwahashi M., Obitsu T., Kinoshita A., Nakai Y., Ooda T., Nagase T., Tanaka M., Yamura Y., Takizawa H., Yoshikawa K., Sato K., Narita M., Ohuchida S., Nakai H., Toda M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1641-1658.
- [71] Padilla F. C., Rincón A. M.; Bou-Rached L. Official Organ of the Latin American Society of Nutrition *American Nutrition Archives* **2008**, *58*, 3
- [72] Tyrakowska B.; Soffers A. E.M.F.; Szymusiak H.; Boeren S.; Boersma M.G.; Lemanska K.; Vervoort J.; Rietjens I.M.C.M. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *27*, 1427-1436
- [73] Zhang J.; Du F.; Peng B.; Lu R.; Gao H.; Zhou Z. *J. Mol. Struct.* **2010**, *955*, 1-6
- [74] Gouda M. A.; Berghot M. A.; Baz E. A.; Hamama W. S. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1062–1070
- [75] Fadda A. A.; Berghot M. A.; Amer F. A.; Badawy D. S.; Bayoumy N. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 378–385
- [76] Shih M.H.; Ke F.Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4633–4643

- [77] Devasagayam T.P.A.; De S.; Adhikari S.; Jain J.T.; Menon V.P.
Chem. Biol. Interact. **2008**, *173*, 215–223
- [78] Menzel R.; Ogerman D.; Kupfer S.; Weiß D.; Görls H.; Kleinermanns K.; González L.; Beckert R.
Dyes Pigm. **2012**, *94*, 512-524
- [79] Menzel R.; Kupfer S.; Mede R.; Weiß D.; Görls H.; González L.; Beckert R.
Eur. J. Org. Chem. **2012**, 5231-5247
- [80] Menzel R.; Breul A.; Pietsch C.; Schäfer J.; Friebe C.; Täuscher E.; Weiß D.; Dietzek B.; Popp J.; Beckert R.; Schubert U.
Macromol. Chem. Phys. **2011**, *212*, 840-848
- [81] Nonius B.V., Netherlands.
COLLECT, Data Collection Software. **1998**.
- [82] „Processing of X-Ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode“:
Otwinowski, Z.; Minor, W. in Carter, C. W.; Sweet, R. M. (eds.):
Methods in Enzymology, 276, Macromolecular Crystallography, Part A, 307-326,
Academic Press. **1997**.
- [83] Sheldrick G. M.
Acta Crystallogr. **2008**, *A46*, 112–122.
- [84] Menzel, R.
Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena. **2013**.
- [85] Autorenkollektiv, Organikum, 23. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

Lorena Katalina Calderón Ortiz

Chemikerin (B. Sc.)

geboren am 18. November 1985 in Quito, Ecuador

Staatsbürgerschaft: Ecuador

Studium und Promotion

- 04/2010 – jetzt Promotion an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena.
- 10/2009 – 09/2013 Stipendiatin des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD).
- 10/2012 – 12/2012 Forschungsaufenthalt an der Universidade de São Paulo, Brasilien.
- 10/2009 – 03/2010 Intensivkurs der deutschen Sprache am Eurasia-Institut, Berlin.
- 09/2003 – 02/2009 Studium der Chemie an der Universidad Central del Ecuador, Quito
Abschlussarbeit zum Thema „Isolierung und chemische Charakterisierung der Bestandteile hoher Polarität von *Heterotheca Inuloides (Asteraceae)*“ am Institut für Chemie der Universidad Nacional Autónoma de Mexico, Mexico City, Mexico.
Abschluss als Chemikerin (Prädikat: 9,37 von 10 möglichen Punkten).

Berufserfahrung vor der Promotion

- 05/2009 – 09/2009 Tätigkeit in der Forschungs- und Entwicklungsabteilung von NINACURO (Quito, Ecuador) - Formulierung und Herstellung von kosmetischen Produkten.

Studienbegleitende Praktika

- 08/2007 – 10/2007 Forschungsaufenthalt an der Universität Sao Paulo (Piracicaba, Brasilien).
Projekt: Produktion von Bioalkohol aus Maniok (*Manihot esculenta*)
- 01/2008 – 06/2008 Forschungsarbeit an der Universidad Central del Ecuador (Quito, Ecuador).
Projekt: Recycling und Wiederverwendung von Komponenten von Mobiltelefon-Akkumulatoren – 1. Preis beim Wettbewerb „Warming and Climate Change“ (organisiert von der Bayer AG) & 2. Preis beim Wettbewerb „National Fair IX Science, Technology and Innovation“ in der Kategorie „Umwelt“.
- 09/2006 – 09/2006 Praktikum bei Interquimec, AkzoNobel (Quito, Ecuador).
Bereich: Qualitätskontrolle von Ausgangsstoffen und Endprodukten
- 08/2006 – 08/2006 Praktikum bei INCASA, Papier- und Kartonindustrie (Quito, Ecuador)
Bereich: In-Prozess-Qualitätskontrolle.

Schulische Ausbildung

- 09/1996 – 08/2003 Schulausbildung am Colegio Experimental Simón Bolívar (Quito, Ecuador).
Abschluss: Abitur mit Schwerpunkt Physik und Mathematik.
- 09/1990 – 08/1996 Grundschule Escuela de Práctica Isabel la Católica (Quito, Ecuador)

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

- 09/2013 L. K. Calderón Ortiz, H. Würfel, E. Täuscher, D. Weiß, E. Birckner, H. Görls, R. Beckert
From Liquid to Solid-State Fluorescence: Tricyclic Lactones based on 4-Hydroxy-1,3-thiazoles
Synthesis **2013**, akzeptiert

- 03/2012 L. K. Calderón Ortiz, E. Täuscher, E. Leite Bastos, H. Görls, D. Weiß, R. Beckert
Hydroxythiazole-based Fluorescent Probes for Fluoride Ion Detection
European Journal of Organic Chemistry **2012**, 13, 2535-2541
- 03/2011 E. Täuscher, L. K. Calderón Ortiz, D. Weiß, R. Beckert, H. Görls
Bis(4-hydroxythiazoles): Novel Functional and Switchable Fluorophores
Synthesis **2011**, 14, 2334-2339

Teilnahme an Tagungen und Posters:

- 09/2012 Posterbeitrag „Hydroxythiazole – Based Fluorescent Probes for Fluoride Ion Detection“
ORCHEM 2012, Weimar
- 05/2012 – 06/2012 Teilnahme am Innovationsforum und Kontaktbörse zum Thema:
„Funktionelle Farbstoffe - Innovationen in Medizin und Technik“,
Bitterfeld-Wolfen
- 09/2011 Posterbeitrag „Hydroxythiazole – Based Fluorescent Probes for Fluoride Ion Detection“
10. Iminiumsalz-Tagung (ImSaT-10), Bartholomä/Ostalbkreis
- 07/2010 Teilnahme am Nanosensor/Microscopy Workshop, Jena

Jena, 08.11.2013

Lorena K. Calderón Ortiz

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Jena, 08.11.2013

Lorena K. Calderón Ortiz