

Synthese potentieller Pflanzenschutzwirkstoffe auf 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Basis. I. Strukturvariationen am N₃ und C₄

Wolfgang Hanefeld* und Stephan Wurtz

Marburg, Philipps-Universität, Institut für Pharmazeutische Chemie

Eingegangen am 19. Januar 2000

Herrn Prof. Dr. K. Peseke mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet

Keywords: Nitrogen heterocycles, Sulfur heterocycles, Synthetic methods, Plant protecting compounds, Thiazolidin-2-thione

Synthesis of Potential Plant Protecting Compounds on the Basis of 2,3-Dihydrothiazol-2-thione. I. Change in Structure at the N₃ and C₄

Abstract. A considerable number of potential plant protecting compounds with the core structure of 2,3-dihydrothiazol-2-thione has been prepared by the reaction of dithiocarbamates with halomethylcarbonyl compounds forming *N*-substituted 4-substituted 4-hydroxythiazolidin-2-thiones **2–4**, which can split off water to yield **5**. The structural variability at N₃ is given either by the amine used for dithiocarbamate synthesis or by acylation of *N*-unsubstituted 2,3-dihydrothiazol-2-

thiones like **4i**. The variability at C₄ is either achieved by the kind of the halomethylcarbonyl compound or by reactions of 4-chloromethyl derivatives **5**, which can be transformed by a number of nucleophilic reagents to derivatives like thioethers **8**, ethers **9**, amines **10**, nitriles **11**, azides **12a**, thiocyanates **12b**, the primary amine **14** and derived from that the amides **15** or the ureas **16**.

Pflanzenschutz hat unter dem Aspekt der rasant steigenden Weltbevölkerung und nicht beliebig steigerbarer Nahrungsmittelerzeugung eine enorme und weiterhin zunehmende Bedeutung, da sowohl Saatgut als auch Kulturpflanzen und die Ernte vor zahlreichen Fraßfeinden sowie mannigfaltigem mikrobiellen Befall geschützt werden müssen. Immer höhere Anforderungen werden an Selektivität, Effektivität und Umweltverträglichkeit gestellt. Obwohl man bereits über eine Fülle hochwirksamer Verbindungen verfügt, wird weltweit mit enormem Aufwand nach neuen Wirkstoffen gesucht, um noch besser wirkende, umweltverträglichere Verbindungen zu finden und dem Problem der Resistenzentwicklung begegnen zu können. Genauere Kriterien für die Entwicklung eines neuen Pflanzenschutzwirkstoffes finden sich in der Beschreibung der Entwicklung des neuen Wirkstoffes Famoxadon (Famoxate®) [1]. Um einen neuen Wirkstoff zur Markteinführung zu bringen, müssen etwa 40 000 Verbindungen synthetisiert bzw. isoliert und mit einem Aufwand von ca. 300 Millionen DM innerhalb von 10 Jahren untersucht werden. Bei unseren Arbeiten auf dem Gebiet der cyclischen Dithiourthane vom 1,3-Thiazintyp (I) bzw. Thiazolidintyp (II) waren bei Tausenden von Testungen auf acaricide, antibakterielle, fungistatische, herbizide, insektizide, nematocide und andere pflanzenschutzrelevante Wirksamkeit in einigen hundert Fällen aktive Verbindungen ermittelt worden [2] – antibakteriell wirksame (I) [2, 3], fungistatisch aktive (I) [2–6] und (II) [2, 7] und herbizide

(I) und (II) [2], die allerdings weiterführenden Entwicklungskriterien nicht genügten. Hier soll nun berichtet werden über Synthesen von potentiellen Pflanzenschutzwirkstoffen, die der in Abb. 1 wiedergegebenen Leitstruktur folgend aufgebaut werden sollten.

Ergebnisse und Diskussion

Als Kern **R** dieser Leitstruktur sollte ein cyclisches Dithiourethan mit möglichst planarer Struktur dienen, das über mehrere reaktive Zentren für vielfältige Strukturvariationen und Anknüpfungsmöglichkeiten an periphere Strukturen verfügen sollte. Die Wahl fiel auf das 4-Chlormethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion, das neben seiner Planarität in 2-, 3- und 4-Position drei reaktive Positionen besitzt, an denen Variationen möglich sein sollten (Abb. 2).

Über eine Brücke **b** (kann O oder S sein oder komplett fehlen) erfolgt die Verbindung mit einem (haloge-

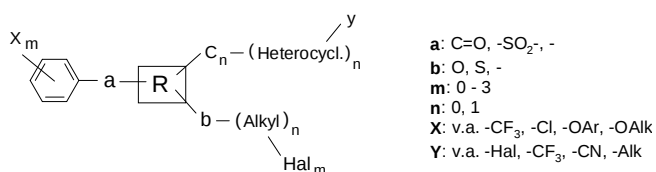


Abb. 1 Allgemeine Strukturvorgaben für neue potentielle Pflanzenschutzmittel

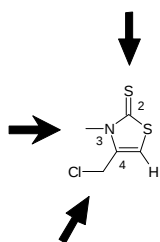


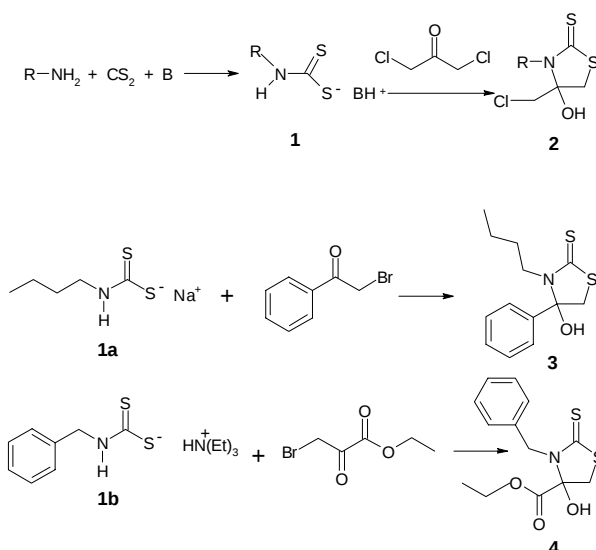
Abb. 2 Kernstruktur R

nierten) Alkylrest (-CHal₃, -CHHal₂, -CH₂Hal oder ein reiner, möglichst verzweigtkettiger Alkylrest). Durch eine Kohlenstoffbrücke (fakultativ) kann die Kernstruktur schließlich mit einem Heterocyclus, an dem sich unterschiedliche Substituenten y befinden können, verbunden sein. Bei y kann es sich um Alkylreste mit einem bis fünf C-Atomen, um Halogenatome oder um die Gruppen -CF₃, -CN, -CON, -SO₂N oder -OH handeln. Aus den vorgegebenen Zahlenwerten für n (= 0 oder 1) und m (= 0 – 3) wird deutlich, daß zwei der drei "Arme" an der Kernstruktur auch fehlen können, woraus eine sehr große Variationsbreite bei der Syntheseplanung resultiert.

Unabhängig von dem in Abb. 1 skizzierten Schema sollte die Peripherie der Moleküle, wo immer möglich, mit diversen Substituenten ausgestattet werden, die häufig in Verbindungen mit biologischer Aktivität zu finden sind. Zusätzlich zu den oben bereits erwähnten sind dies insbesondere *tert*-Butylgruppen, stickstoffhaltige Heteroarylreste, Isopropyl- und Phenethylamin-Substituenten. Weiterhin scheinen allgemein Ester, Nitrile, langkettige aliphatische Reste und perfluorierte Verbindungen erfolgversprechend zu sein [8]. In diesem 1. Teil unserer Mitteilungen über Synthesen potentieller Pflanzenschutzwirkstoffe auf 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Basis wird über Strukturvariationen am N₃ und C₄ berichtet, im 2. Teil über Strukturvariationen an einer am C₄ lokalisierten Carbaldehydfunktion und im 3. Teil über Austauschreaktionen der Thiocarbonylgruppe in 2-Position *via* Iminiumdithiokohlensäurediester-Zwischenstufen.

Zum Aufbau von am N₃ und C₄ variabel substituierten 2,3-Dihydrothiazol-2-thionen wurde folgende Synthesefolge gewählt: Primäre Amine, deren Substituenten R die Variationen am N₃ der Zielverbindung ergeben, werden mit Schwefelkohlenstoff und einer Base – meistens Triethylamin – zu den Dithiocarbamaten **1** umgesetzt und diese mit α -Halogenketonen wie 1,3-Dichloracton zu **2**, mit Phenacylbromid zu **3** oder mit α -Brombrenztraubensäureethylester zu **4**, wodurch bereits eine Variationsmöglichkeit für die 4-Position gegeben war.

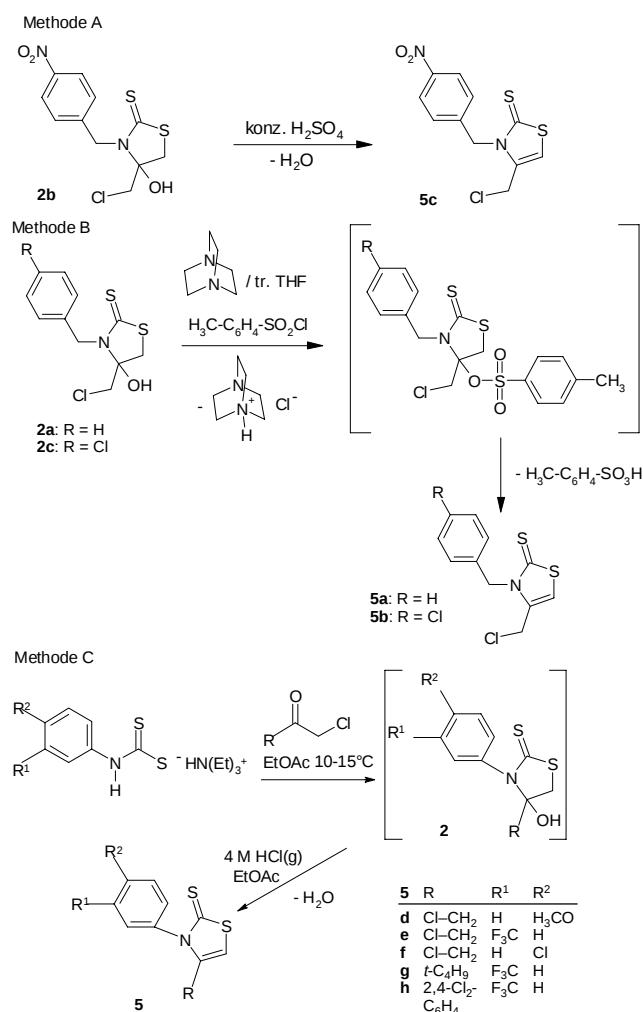
Die Wasserabspaltung aus den 4-Hydroxythiazolidin-2-thionen **2–4** zu den eigentlichen Zielverbindungen

Schema 1 Synthese der 4-Hydroxythiazolidin-2-thione **2–4**

mit 2,3-Dihydrothiazol-2-thionstruktur **5** erwies sich als unerwartet schwierig. Während z.B. 2-substituierte 4-Chlormethyl-4-hydroxy-5*H*-thiazoline mit einer Reihe von Reagenzien wie Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid und Sulfurylchlorid zu den entsprechenden Thiazolderivaten dehydratisiert werden konnten [9], versagten diese Reagenzien bei den Verbindungen **2** wegen zu heftiger Reaktion und Zersetzung. Mit konzentrierter Schwefelsäure als Dehydratisierungsmittel konnte nur in einem Falle (**2b**) eine befriedigende Ausbeute des entsprechenden Produktes **5c** (56%) erzielt werden, bei anderen Versuchen trat Schwarzfärbung und Zersetzung des Ansatzes ein. Eine literaturbekannte Methode zur Dehydratisierung ist die Derivatisierung der Hydroxygruppe mittels Tosylchlorid und Spaltung des Sulfonsäureesters mit Hilfe einer geeigneten Base unter β -Eliminierung von Toluolsulfonsäure [10]. Versuche mit den empfohlenen Basen Pyridin oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en führten trotz mannigfaltiger Variation der Versuchsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) nicht zum Erfolg. Erst unter Verwendung des Systems Tosylchlorid/1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DBO) in trockenem Tetrahydrofuran gelang die Dehydratisierung von **2a** und **2c** zu **5a** und **5b**.

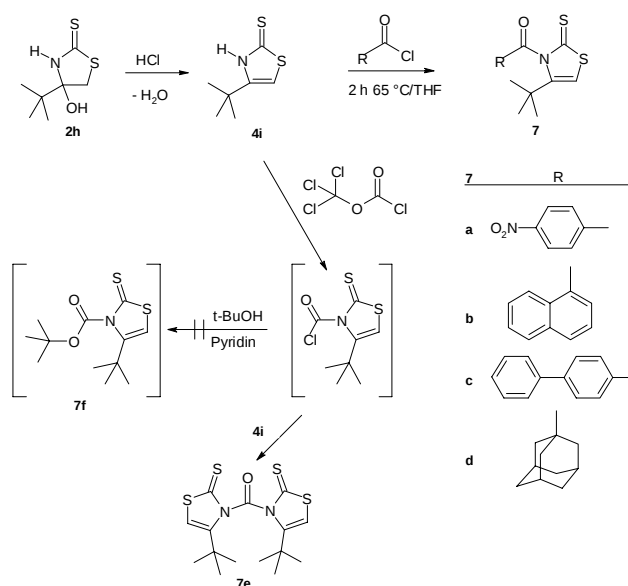
Als weitere Dehydratisierungsmethode wurde die Verwendung einer 4 M HCl-Lösung in Ethylacetat nach Inoue *et al.* [11] erprobt, was in der Regel zu guten Ausbeuten an Dehydratisierungsprodukten **5d–h** führte.

Um weitere Strukturvariationen am N₃ zu ermöglichen, wurde ein *N*-unsubstituiertes 2,3-Dihydrothiazol-2-thion **4i** aus Ammoniumdithiocarbamat und 1-Chlor-3,3-dimethylbutan-2-on über das 4-Hydroxyderivat **2h**

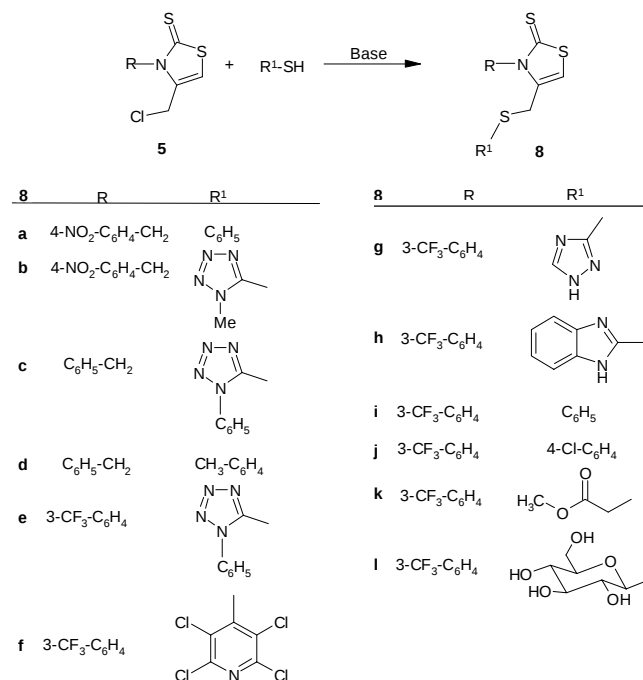
**Schema 2** Dehydratisierung von 2 zu den 2,3-Dihydrothiazol-2-thionen 5

dargestellt und mit Säurechloriden zu den *N*-Acylderivaten **7a–d** acyliert. Die ausgewählten Acylreste wurden deshalb eingesetzt, weil derartige Reste ihre Effektivität in anderen Herbiziden und Fungiziden bereits gezeigt haben. Der Versuch, **4i** mittels Diphosgen über die *N*-Chlorformylverbindung und anschließende Veresterung mit *t*-Butanol/Pyridin mit einer *N*-Boc-Schutzgruppe zu versehen, um selektive Reaktionen an der Thiocarbonylgruppe zu ermöglichen, schlug fehl, da das Carbonyldithiazolin **7e** gebildet wurde.

Die 4-Chlormethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thione **5** stellten nun wegen der Reaktivität der Chlormethylgruppe gegenüber nucleophilen Reagenzien ausgezeichnete Edukte für die Gewinnung weiterer Strukturvarianten in 4-Stellung dar. Durch Reaktion mit Thiolen in Gegenwart geeigneter Basen wie Ethylendiammoniumdiacetat (EDDA) in Chloroform/Methanol oder Diazabicyclo[2.2.2]octan (DBO) in Methanol ließen sich in sehr guten Ausbeuten die gemischten Thioetherstrukturen **8** darstellen, wobei einerseits wieder Wert gelegt wurde

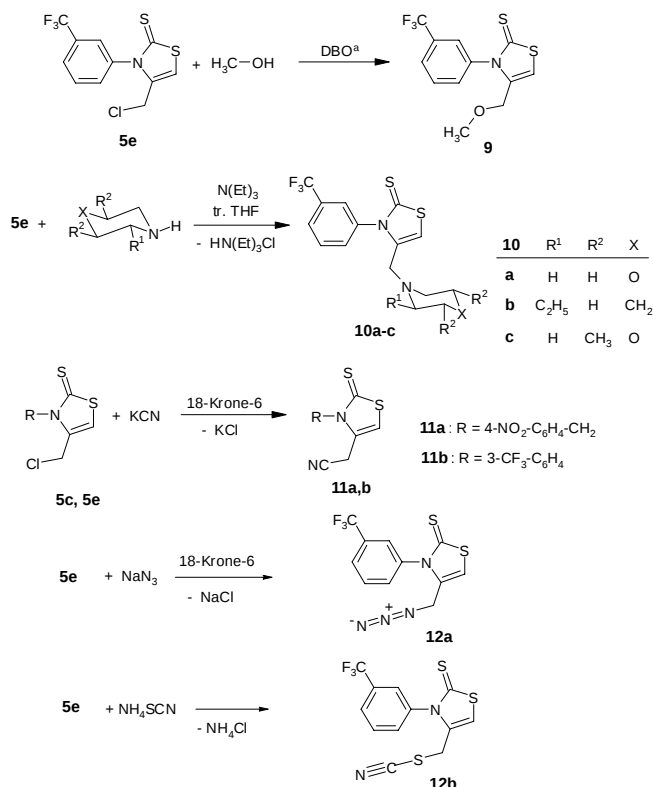
**Schema 3** *N*-Acylierungen von 4-*tert*-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion **4i**

auf die Einführung "pestizidverdächtiger" Strukturen, andererseits auf Erhöhung der Wasserlöslichkeit, die mit der Einführung des Thioglukoserestes in Form von **8l** erreicht wurde.

**Schema 4** Reaktionen der 4-Chlormethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thione **5** mit Thiolen

Als versucht wurde, **5e** nach der bei der Thioleinführung bewährten DBO/Methanol-Methode mit sekundären Aminen, z.B. Morphin, umzusetzen, wurde nicht

das 4-Morpholinomethylthiazolin-Derivat isoliert, sondern die 4-Methoxymethylverbindung **9**, die auch in Abwesenheit von Morpholin gebildet wurde. Die Umsetzung mit sekundären Aminen gelingt dann, wenn in Tetrahydrofuran mit Triethylamin als Base gearbeitet wird, wobei in guten Ausbeuten die Produkte **10a–c** gebildet werden. Die Einführung einer Nitrilfunktion bedurfte besonderer Reaktionsbedingungen zur Vermeidung der konkurrierenden Isonitrilbildung. Durch Verwendung von 18-Krone-6 konnte Löslichkeit in Acetonitril bei Raumtemperatur erzielt werden, so daß nach 24 h Rühren hohe Ausbeuten an den Nitrilen **11a,b** erhalten wurden. Mit dem gleichen System ließ sich auch der Azidrest zu **12a** einführen. Das Thiocyanat **12b** ließ sich aus **5e** und Ammoniumrhodanid nach 48 h Rühren in Methanol bei Raumtemperatur gewinnen.

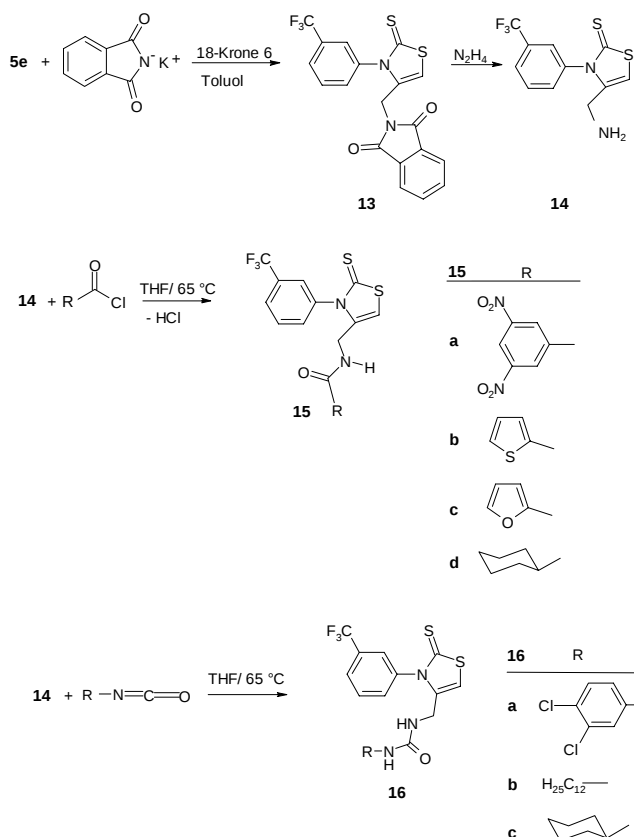


a: DBO = Diazabicyclo[2.2.2]octan

Schema 5 Reaktionen der 4-Chlormethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thione **5** mit Aminen und anderen Nucleophilen

Eine interessante Zielverbindung stellte das 4-Aminomethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion **14** dar, da die primäre Aminogruppe weitere Umwandlungsreaktionen ermöglichen sollte. **14** konnte dargestellt werden durch Überführung von **5e** mit Kalium-phthalimid im 18-Krone-6-/Toluol-System in die Phthalimidoverbindung **13** und Hydrazinolyse

derselben. **14** konnte mittels einer Reihe von Säurechloriden in die *N*-Acylderivate **15** überführt werden und mittels einiger Isocyanate in die Harnstoffstrukturen **16**.



Schema 6 Synthese der 4-Aminomethylverbindung **14** sowie deren Umsetzung mit Acylchloriden und Isocyanaten

Eine größere Anzahl dieser in 3- und 4-Stellung des Thiazolin-2-thion-systems strukturell variierten Verbindungen werden gegenwärtig auf dem Gebiet des Pflanzenschutzes getestet. Über weitere Strukturvariationen wird in einem Folgebeitrag berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Gerät ermittelt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren als KBr-Preßlinge erfolgte mit einem FT-IR-Gerät 510-P der Fa. Nicolet. Die Messung der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurde an den Spektrometern Jeol Lamda 500 delta (500 MHz) bzw. Jeol JNM-GX-400 (400 MHz, ¹H bzw. 100.5 MHz, ¹³C) durchgeführt. Massenspektroskopie erfolgte mittels VG 7070 H, Vacuum Generators oder VG-Autospec, Micromass. Elementaranalyse: CH-Analyser nach Dr. Salzer, Labormatic/Wösthoff, CHN-Autoanalyzer 185, Hewlett-Packard; Halogen und Schwefel-bestimmungen erfolgten nach der Schöniger-Methode. Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck; Säulenchromatographie erfolgte

mittels einer MPLC-Anlage der Fa. Büchi Labortechnik AG. Verwendet wurde die Chromatographiepumpe B-688, verschiedene Chromatographiesäulen B-685 (bei den einzelnen Vorschriften angegeben) und Kieselgel 60, 0.015–0.040 mm, Merck. Die Säulen wurden mittels eines Trockenfüllsets beschickt und bei 10 bar zweimal 30 Sekunden lang komprimiert. Angegeben sind bei den einzelnen Vorschriften: Säulenlänge und -innendurchmesser, Fließmittel und Fluß in ml/min. Die zu reinigende Substanzprobe wurde im jeweiligen Fließmittel gelöst. Wo dieses nicht möglich war, wird in der Vorschrift darauf verwiesen. Die Konditionierung erfolgte normalerweise mit einem Lösungsmittel(gemisch), das dem Fließmittel entspricht. Bei Abweichungen wird darauf in der einzelnen Vorschrift hingewiesen.

Darstellung von N-substituierten 4-Chlormethyl-4-hydroxythiazolidin-2-thion-Derivaten (2) aus aliphatischen bzw. benzyllischen Aminen

10 mmol des betreffenden primären aliphatischen bzw. benzyllischen Amins werden in einer ausreichenden Menge an trockenem Diethylether (zwischen 50 und 100 ml) gelöst und mit 10 mmol Triethylamin versetzt. Bei 0 °C wird langsam die äquimolare Menge Schwefelkohlenstoff zutropft, wobei sich nach kurzer Zeit ein Feststoff abscheidet. Nach vollständiger Zugabe wird die Suspension noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit trockenem Diethylether gewaschen. Nach kurzem Trocknen im Ölpumpenvakuum wird das entstandene N-substituierte Triethylammoniumdithiocarbamat (1) in einer ausreichenden Menge Methanol gelöst (40–100 ml) und tropfenweise bei 10–15 °C mit einer äquimolaren Lösung von 1,3-Dichloraceton in ca. 10 ml Methanol versetzt. Dabei färbt sich der Ansatz meistens gelb. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verbleibt ein oranger bis roter öliges Rückstand, der in manchen Fällen beim Erkalten auskristallisiert. Dieser wird einer säulenchromatographischen Reinigung per MPLC unterzogen und bei Bedarf noch umkristallisiert. Die Verbindungen 2 fallen als Enantiomergemische an. Eine Trennung wurde nicht durchgeführt.

3-Benzyl-4-chlormethyl-4-hydroxythiazolidin-2-thion (2a)

Aus 4,29 g (40 mmol) Benzylamin, 4,05 g (40 mmol) Triethylamin und 3,04 g (40 mmol) Schwefelkohlenstoff werden 10,24 g (36 mmol) 1a erhalten und mit 4,57 g (36 mmol) 1,3-Dichloraceton umgesetzt. Nach MPLC (Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 49 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan/Methanol 99:1, 2. Dichlormethan/Methanol 49:1, Fluß 18 ml/min) wird ein farbloses Pulver erhalten, 3,95 g (40%), *Fp* 97 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3341–3095, 3023, 2928, 1449, 1411, 1344, 1247, 1216, 1144, 1079, 1007, 980, 805, 773, 729, 699, 587. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 7,79–7,64 (bs, 1H, -OH), 7,37–7,21 (m, 5H, arom. H), 5,05 (d, J = 15,60 Hz, 1H, -CH₂-N), 4,85 (d, J = 15,56 Hz, 1H, -CH₂-N), 3,76 (d, J = 12,28 Hz, 1H, 5-H), 3,42 (d, J = 12,23 Hz, 1H, 5-H), 3,77–3,70 (m, 2H, -CH₂-Cl). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 196,4 (C-2), 136,7, 128,2, 127,7, 126,9 (aromat. C), 98,8 (C-4), 47,3 (-CH₂-N), 37,2 (-CH₂-Cl), 30,6 (C-5). – MS (70eV): m/z (%) = 273 (8, M⁺), 149 (10), 148 (29), 120 (28), 92 (9), 91 (100), 65 (15), 51 (6), 45 (7), 39 (8), 36 (6).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNOS}_2$ Ber.: C 48,25 H 4,42 N 5,12 S 23,42 (273,8) Gef.: C 48,28 H 4,35 N 5,30 S 23,35.

4-Chlormethyl-4-hydroxy-3-phenethyl-thiazolidin-2-thion (2b)

Aus 12,12 g (100 mmol) 2-Phenylethylamin, 10,12 g (100 mmol) Triethylamin und 7,61 g (100 mmol) Schwefelkohlenstoff werden 17,00 g (57 mmol) 1b erhalten und mit 7,24 g (57 mmol) 1,3-Dichloraceton umgesetzt. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 49 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 15 ml/min werden 12,15 g (42%) farblose Nadeln erhalten, *Fp* 102 °C (Toluol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3563–3214, 3071, 3024, 2912, 1653, 1453, 1325, 1267, 1153, 982, 749, 700, 495. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 7,68 (s, 1H, -OH), 7,25–7,20 (m, 5H, arom. H), 4,03–3,93 (m, 2H, -CH₂-Cl), 3,90–3,83, 3,70–3,64 (m, 2H, 1'-H), 3,72 (d, J = 12,39 Hz, 1H, 5-H), 3,37 (d, J = 12,58 Hz, 1H, 5-H), 2,97 (t, J = 8,60 Hz, 2H, 2'-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 195,1 (C-2), 138,5, 128,5, 128,4, 126,3 (aromat. C), 98,8 (C-4), 47,2 (C-1'), 46,1 (C-2'), 37,4 (-CH₂-Cl), 33,4 (C-5). – MS (70eV): m/z (%) = 287 (11, M⁺), 163 (27), 160 (29), 120 (31), 105 (42), 104 (100), 103 (16), 91 (89), 79 (12), 77 (25), 65 (15).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNOS}_2$ Ber.: C 50,08 H 4,90 N 4,87 S 22,28 (287,8) Gef.: C 50,09 H 4,85 N 4,88 S 22,34.

3-(4-Chlorbenzyl)-4-chlormethyl-4-hydroxythiazolidin-2-thion (2c)

Aus 14,16 g (100 mmol) 4-Chlorbenzylamin, 10,19 g (100 mmol) Triethylamin und 7,61 g (100 mmol) Schwefelkohlenstoff werden 29,80 g (93 mmol) 1c erhalten und mit 11,81 g (93 mmol) 1,3-Dichloraceton umgesetzt. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 49 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 20 ml/min, 2 Durchläufe mit je der Hälfte der Substanz, wird ein farbloser Feststoff erhalten, 24,70 g (80%), *Fp* 103 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3539–3261, 3087, 2983, 2920, 1495, 1452, 1426, 1377, 1338, 1268, 1231, 1195, 1150, 1004, 843, 767, 730, 703, 640, 483. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 7,75–7,66 (bs, 1H, -OH), 7,40 (AA'BB'-System, J = 8,32 Hz, 2H, 3'/5'-H), 7,36 (AA'BB'-System, J = 8,64 Hz, 2H, 2'/6'-H), 4,98 (d, J = 15,33 Hz, 1H, -CH₂-N), 4,88 (d, J = 15,88 Hz, 1H, -CH₂-N), 3,82 (d, J = 11,77 Hz, 1H, -CH₂-Cl), 3,78 (d, J = 11,63 Hz, 1H, -CH₂-Cl), 3,76 (d, J = 12,56 Hz, 1H, 5-H), 3,43 (d, J = 12,41 Hz, 1H, 5-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 196,6 (C-2), 135,7, 131,5, 129,4, 127,8 (aromat. C), 98,1 (C-4), 47,2 (-CH₂-N), 46,7 (C-5), 37,3 (-CH₂-Cl). – MS (70eV): m/z (%) = 308 (0,2, M⁺), 291 (14), 289 (18), 183 (8), 182 (11), 127 (32), 126 (9), 125 (100), 120 (19), 89 (9), 36 (9).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NOS}_2$ Ber.: C 42,86 H 3,60 N 4,54 S 20,81 (308,2) Gef.: C 43,00 H 3,55 N 4,55 S 20,70.

4-Chlormethyl-4-hydroxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-thiazolidin-2-thion (2d)

27,39 g (0,17 mol) 3-Trifluormethylanilin (frisch destilliert!) werden nacheinander bei Raumtemperatur mit 51,61 g (0,51 mol) trockenem Triethylamin und 15,53 g (0,20 mol) trockenem Schwefelkohlenstoff versetzt und fünf Tage gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit trockenem Diethylether gewaschen und nach kurzem Trocknen im Ölpumpenvakuum zur Weiterreaktion verwendet. Die Roh-

ausbeute beträgt 40,30 g (0,119 mol) 3-Trifluormethylphenyltriethylammoniumdithiocarbamat (**1d**). Diese Menge wird in 300 ml Methanol gelöst und bei 10–15 °C tropfenweise mit einer Lösung von 15,11 g (0,119 mol) 1,3-Dichloraceton in 40 ml Aceton versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Es bleibt ein gelbes Öl zurück, das beim Erkalten allmählich kristallisiert. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 49 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 12 ml/min wird ein farbloser Feststoff erhalten, 31,05 g (80%), *Fp.* 101 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3459–3069, 3022, 2942, 1491, 1452, 1394, 1329, 1290, 1234, 1186, 1095, 1001, 898, 829, 797, 764, 694, 668, 613, 537, 437. – ¹H-NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 8,06–7,98 (bs, 1H, -OH), 7,84 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H, 6'-H), 7,75 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H, 5'-H), 7,62–7,60 (m, 2H, 2'/4'-H), 4,01 (d, *J* = 12,59 Hz, 1H, 5-H), 3,70 (d, *J* = 12,71 Hz, 1H, 5-H), 3,57 (m, 2H, -CH₂-Cl). – ¹³C-NMR (d⁶-DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 199,0 (C-2), 137,7, 134,1, 130,1, 129,4, 126,6, 125,5 (aromat. C), 124,5 (-CF₃), 98,6 (C-4), 47,3 (-CH₂-Cl), 39,1 (C-5). – MS (70eV): *m/z* (%) = 327 (5, M⁺), 204 (13), 203 (100), 184 (9), 145 (47), 124 (11), 120 (23), 95 (7), 75 (16), 47 (18), 45 (8).

C₁₁H₉ClF₃NOS₂ Ber.: C 40,31 H 2,77 N 4,27 S 19,57 (327,8) Gef.: C 40,31 H 2,97 N 4,48 S 20,36.

3-Butyl-4-hydroxy-4-phenyl-thiazolidin-2-thion (3)

3,22 g (44 mmol) *n*-Butylamin werden mit einer Lösung von 1,76 g (44 mmol) Natriumhydroxid in 18 ml Wasser versetzt und mit Eis auf 0–5 °C abgekühlt. Man läßt 3,35 g (44 mmol) Schwefelkohlenstoff langsam zutropfen und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Der auftretende Niederschlag wird über eine Glasfilternutsche abgetrennt und mehrmals mit Diethylether gewaschen (5,00 g = 29 mmol Rohprodukt). Das Rohprodukt wird in 50 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung bei 0–5 °C tropfenweise mit einer Lösung von 5,81 g (29 mmol) Phenacylbromid in 15 ml Aceton versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag auftritt. Nach beendeter Zugabe läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch zwei Stunden bei dieser Temperatur. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Aceton gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Es verbleibt ein weißer Feststoff, der durch MPLC gereinigt wird. Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 99:1, Fluß 12 ml/min. Ausb. 3,00 g (39%) beiger Feststoff, *Fp.* 94 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3428–3079, 3039, 2930, 1459, 1408, 1239, 1203, 1171, 1123, 999, 931, 767, 738, 699, 558, 406. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,55–7,41 (m, 5H, aromat. H), 4,20 (s, 1H, -OH), 3,75 (d, *J* = 12,35 Hz, 1H, 5-H), 3,55 (d, *J* = 12,50 Hz, 1H, 5-H), 3,71–3,63 (m, 1H, 1'-H), 3,26–3,19 (m, 1H, 1'-H), 1,73–1,38, 1,21–1,11 (m, 4H, 2'/3'-H), 0,77 (t, *J* = 7,42 Hz, 3H, 4'-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 195,5 (C-2), 139,5, 129,3, 128,7, 125,7 (aromat. C), 100,4 (C-4), 46,9 (C-1'), 44,2 (C-2'), 29,7 (C-5), 20,2 (C-3'), 13,4 (C-4'). – MS (70eV): *m/z* (%) = 267 (5, M⁺), 152 (24), 115 (35), 105 (100), 77 (59), 72 (19), 57 (18), 51 (21), 41 (33), 39 (13).

C₁₃H₁₇NOS₂ Ber.: C 58,40 H 6,41 N 5,24 S 23,99 (267,3) Gef.: C 58,60 H 6,16 N 5,25 S 24,23.

3-Benzyl-4-hydroxy-2-thioxothiazolidin-4-carbonsäureethylester (4)

1,072 g (10 mmol) Benzylamin werden zusammen mit 1,012 g

(10 mmol) Triethylamin in 60 ml trockenem Diethylether gelöst und unter Eiskühlung bei 0 °C tropfenweise mit 761 mg (10 mmol) Schwefelkohlenstoff versetzt. Man läßt den Ansatz innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit trockenem Diethylether nach. Nach kurzem Trocknen an der Vakuumpumpe wird das entstandene Benzyltriethylammoniumdithiocarbamat (**1a**) in 50 ml Ethanol suspendiert und bei 0 °C tropfenweise mit 1,95 g (10 mmol) Brombrenztraubensäureethylester versetzt, worauf eine klare Lösung entsteht. Nach Entfernen der Eiskühlung wird noch 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgedampft und der verbleibende feste Rückstand durch MPLC gereinigt. Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 18 ml/min. Perlmuttartig glänzende Kristalle, 2,02 g (68%), *Fp.* 109 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3397–3119, 3063, 2991, 2937, 1759, 1495, 1442, 1396, 1347, 1260, 1212, 1158, 1104, 1049, 1003, 972, 960, 873, 732, 711, 699, 587, 529, 511. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,35–7,23 (m, 5H, aromat. H), 5,52 (d, *J* = 15,21 Hz, 1H, -CH₂-N), 4,46 (d, *J* = 15,36 Hz, 1H, -CH₂-N), 4,99 (s, 1H, -OH), 3,96–3,88, 3,41–3,33 (m, 2H, CH₃CH₂-O), 3,74 (d, *J* = 12,02 Hz, 1H, 5-H), 3,37 (d, *J* = 12,07 Hz, 1H, 5-H), 1,02 (t, *J* = 7,17 Hz, 3H, CH₃CH₂-O). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 199,8 (C-2), 170,6 (CO₂Et), 136,1, 130,1, 130,0, 129,9 (aromat. C), 95,6 (C-4), 65,2 (-CH₂-N), 49,3 (CH₃CH₂-O), 38,9 (C-5), 14,5 (CH₃CH₂-O). – MS (70eV): *m/z* (%) = 297 (26, M⁺), 181 (7), 149 (23), 148 (88), 92 (9), 91 (100), 74 (8), 65 (16), 47 (8), 45 (9), 39 (8).

C₁₃H₁₅NO₃S₂ Ber.: C 52,50 H 5,08 N 4,71 S 21,56 (297,4) Gef.: C 52,31 H 5,04 N 5,01 S 21,26.

Darstellung von N-substituierten 4-Chlormethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion-Derivaten 5

A: Durch Dehydratisierung der N-substituierten 4-Chlormethyl-4-hydroxythiazolidin-2-thione 2

2 mmol des entsprechenden 4-Chlormethyl-4-hydroxythiazolidin-2-thions **2** werden zusammen mit der äquimolaren Menge an 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Portionsweise werden insgesamt 2 mmol 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan zugegeben, wobei spontan eine weiße Ausfällung beobachtet werden kann. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat in 70 ml Dichlormethan geschüttelt. Dann wird nacheinander je zweimal mit verdünnter HCl-Lösung, 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen des Lösungsmittels auf ca. 10 ml wird das Produkt durch MPLC gereinigt.

3-Benzyl-4-chlormethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5a)

Aus 6,00 g (22 mmol) **2a**, 4,19 g (22 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid und 2,47 g (22 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 49 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 20 ml/min farbloser Feststoff, 3,80 g (68%), *Fp.* 136 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3086, 2928, 1495, 1452, 1426, 1378, 1338, 1267, 1195, 1148, 1003, 842, 728, 703, 675, 641, 579, 483. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,36–7,22 (m, 5H,

aromat. H), 6,67 (s, 1H, 5-H), 5,71 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 4,23 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,1 (C-2), 138,8 (C-4), 134,7, 129,6, 128,9, 126,5 (aromat. C), 111,9 (C-5), 49,7 ($-\text{CH}_2-\text{N}$), 37,2 ($-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – MS (70eV): m/z (%) = 256 (5, M^+), 257 (15), 255 (37), 222 (8), 220 (9), 92 (10), 91 (100), 89 (5), 65 (16), 45 (7), 39 (9). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNS}_2$ Ber.: C 51,65 H 3,94 N 5,48 S 25,07 (255,8) Gef.: C 51,36 H 3,97 N 5,64 S 25,29.

3-(4-Chlorbenzyl)-4-chlormethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5b)

Aus 0,617 g (2 mmol) **2c**, 0,381 g (2 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid und 0,224 g (2 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 13 ml/min farbloser Feststoff, 0,25 g (43%), *Fp.* 102 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3093, 2912, 1494, 1444, 1381, 1361, 1328, 1236, 1200, 1150, 1094, 1006, 852, 792, 768, 706, 687, 635, 496, 421. – ^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 7,41 (AA'XX'-System, J = 8,57 Hz, 2H, 3'/5'-H), 7,34 (s, 1H, 5-H), 7,19 (AA'XX'-System, J = 8,28 Hz, 2H, 2'/6'-H), 5,54 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 4,68 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 188,8 (C-2), 139,2 (C-4), 133,8, 132,0, 128,4, 128,2 (aromat. C), 113,6 (C-5), 48,6 ($-\text{CH}_2-\text{N}$), 37,3 ($-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – MS (70eV): m/z (%) = 290 (4, M^+), 291 (20), 289 (27), 256 (7), 155 (14), 149 (9), 127 (32), 126 (8), 125 (100), 91 (13), 89 (11).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NS}_2$ Ber.: C 45,52 H 3,13 N 4,83 S 22,10 (290,2) Gef.: C 45,60 H 3,21 N 5,00 S 22,05.

4-Chlormethyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5c)

4,72 g (2,5 mmol) 4-Nitrobenzylamin werden in 30 ml Aceton gelöst und mit 1,00 g (2,5 mmol) Natriumhydroxid – gelöst in 3 ml Wasser – versetzt. Unter Eiskühlung wird bei 0–5 °C eine Lösung von 1,9 g (2,5 mmol) Schwefelkohlenstoff in 8 ml Aceton zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man 30 min bei dieser Temperatur rühren und tropft dann langsam – ebenfalls bei 0–5 °C – eine Lösung von 3,20 g (2,5 mmol) 1,3-Dichloraceton in 15 ml Aceton zu. Die Eiskühlung wird entfernt und der Ansatz zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei tritt ein gelber Niederschlag auf, der abgesaugt und mehrmals mit wenig eiskaltem Aceton gewaschen wird. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 7,55 g (2,37 mmol) Rohprodukt des 4-Hydroxythiazolidinderivates. Dieses wird ohne weitere Aufreinigung langsam mit 20 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach vollständiger Auflösung der Festsubstanz kommt es zu einer Rotfärbung und Erwärmung des Ansatzes. Nach 15 min Rühren wird die Lösung auf Eis gegossen, der auftretende Niederschlag abfiltriert, in 100 ml Chloroform aufgenommen und dreimal mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel am Rotavapor zur Trockene eingedampft und der orange Rückstand durch MPLC gereinigt, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 13 ml/min. Gelbe Kristalle, 4,00 g (56%), *Fp.* 139 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3102, 2904, 1596, 1443, 1424, 1380, 1347, 1332, 1271, 1201, 1158, 1145, 1108, 1006, 858, 796, 732, 698, 649, 570, 493, 413. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 8,22 (AA'XX'-System, J = 8,63 Hz, 2H,

3'/5'-H), 7,41 (AA'XX'-System, J = 8,92 Hz, 2H, 2'/6'-H), 6,77 (s, 1H, 5-H), 5,77 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 4,27 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,3 (C-2), 147,7 (C-4), 141,8, 138,1, 127,8, 127,7, 127,5, 124,3 (aromat. C), 112,4 (C-5), 49,1 ($-\text{CH}_2-\text{N}$), 37,3 ($-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – MS (70eV): m/z (%) = 301 (15, M^+), 302 (42), 300 (100), 267 (18), 265 (22), 136 (40), 106 (37), 90 (43), 89 (48), 78 (53), 63 (23).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ Ber.: C 43,92 H 3,02 N 9,31 S 21,32 (300,8) Gef.: C 44,25 H 3,01 N 9,15 S 21,04.

B: Aus aromatischen Aminen

0,1 mol des frisch destillierten bzw. umkristallisierten primären aromatischen Amins werden bei Raumtemperatur nacheinander mit 0,3 mol frisch destilliertem Triethylamin und 0,12 mol trockenem Schwefelkohlenstoff versetzt. Es kommt zu einer intensiven Gelbfärbung, nach 30–45 min tritt ein gelber Niederschlag auf. Nach drei bis fünf Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefallenen Dithiocarbamat **1** abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und nach kurzem Trocknen im Ölpumpenvakuum zur Weiterreaktion verwendet. Dazu löst man die äquimolare Menge 1,3-Dichloraceton in 100 ml Ethylacetat, kühlt mit Eis auf 10 °C ab und gibt portionsweise das Triethylammoniumdithiocarbamat **1** zu, wobei die Temperatur 15 °C nicht übersteigen sollte. Hierbei kommt es in manchen Fällen zu einer Schwarzfärbung des Ansatzes, gleichzeitig bildet sich ein weißer Niederschlag von Triethylammoniumchlorid (positive Reaktion mit Silbernitrat-Lösung). Der Ansatz wird durch Entfernen der Kühlung auf Raumtemperatur gebracht und noch 0,5–1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat und die vereinigten Waschfraktionen werden mit der doppelt äquimolaren Menge (bezogen auf die Rohausbeute an Triethylammoniumdithiocarbamat) HCl-Lösung in Ethylacetat (4 M Lösung = 145,84 g HCl/Liter) versetzt. Der Ansatz färbt sich sofort intensiv gelb, in einigen Fällen tritt ein weißer Niederschlag auf. Es wird zwei Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, ein eventuell aufgetretener Niederschlag geht hierbei wieder in Lösung. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz so oft mit Wasser ausgeschüttelt, bis keine saure Reaktion mehr auftritt (pH-Kontrolle), danach einmal mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende orange bis rote Rückstand wird in 25–30 ml Dichlormethan aufgenommen und unter Eiskühlung mit Diisopropyl- oder Petroether versetzt. Es bildet sich ein weißer Niederschlag. Zur Vervollständigung der Fällung wird noch etwa 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und umkristallisiert.

4-Chlormethyl-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5d)

Aus 1,23 g (10 mmol) 4-Methoxyanilin, 3,03 g (30 mmol) getrocknetem Triethylamin und 0,91 g (12 mmol) getrocknetem Schwefelkohlenstoff werden 2,80 g (9,3 mmol) 4-Methoxyphenyltriethylammoniumdithiocarbamat (**1e**) erhalten und mit 1,18 g (9,3 mmol) 1,3-Dichloraceton sowie anschließend 0,68 g (18,6 mmol) HCl in Ethylacetat $\approx$ 5 ml 4 M Lösung behandelt. 2,07 g (82%) beige-gelber Feststoff, *Fp.* 131 °C

(Ethanol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3127, 3001, 2936, 2833, 1604, 1508, 1459, 1438, 1308, 1274, 1126, 1069, 1023, 965, 850, 734, 623, 552. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,25 (AA'BB'-System, J = 9,24 Hz, 2H, 3'/5'-H), 7,07 (AA'BB'-System, J = 8,89 Hz, 2H, 2'/6'-H), 6,76 (s, 1H, 5-H), 4,13 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$), 3,87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 191,0 (C-2), 160,5 (C-4'), 139,6 (C-4), 129,6, 128,7, 115,1 (aromat. C), 111,3 (C-5), 55,5 ($-\text{OCH}_3$), 37,4 ($-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – MS (70eV): m/z (%) = 271 (100, M^+), 273 (41), 272 (27), 270 (31), 236 (35), 150 (20), 139 (22), 122 (19), 64 (14), 63 (14), 45 (22).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNOS}_2$ Ber.: C 48,62 H 3,71 N 5,15 S 23,60 (271,8) Gef.: C 48,56 H 3,74 N 5,28 S 23,32.

4-Chlormethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5e)

Aus 14,50 g (90 mmol) frisch destilliertem 3-Trifluormethylanilin, 27,32 g (270 mmol) trockenem Triethylamin und 8,22 g (108 mmol) trockenem Schwefelkohlenstoff werden 30,12 g (89 mmol) **1d** erhalten und nacheinander mit 11,24 g (89 mmol) 1,3-Dichloraceton, dann mit 6,49 g (178 mmol) HCl in Ethylacetat $\approx$ 45 ml 4 M Lösung umgesetzt. 22,08 g (80%) farblose, glänzende Kristalle, *Fp.* 110 °C (Cyclohexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3095, 2919, 1493, 1449, 1361, 1296, 1240, 1175, 1133, 1094, 1066, 926, 911, 861, 796, 752, 697, 641, 539, 489. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,83 (d, J = 7,83 Hz, 1H, 6'-H), 7,73 (t, J = 7,83 Hz, 1H, 5'-H), 7,62 (s, 1H, 2'-H), 7,58 (d, J = 7,92 Hz, 1H, 4'-H), 6,81 (s, 1H, 5-H), 4,13 (d, J = 2,09 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 191,0 (C-2), 138,8 (C-4), 137,0, 132,6, 130,7, 127,1, 126,1, 126,0 (aromat. C), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 112,2 (C-5), 37,2 ($-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – MS (70eV): m/z (%) = 309 (100, M^+), 311 (41), 310 (30), 308 (42), 274 (56), 273 (13), 145 (42), 95 (12), 75 (14), 71 (38), 69 (25).

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{NS}_2$ Ber.: C 42,66 H 2,28 N 4,52 S 20,71 (309,7) Gef.: C 42,48 H 2,59 N 4,32 S 20,72.

4-Chlormethyl-3-(4-chlorphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5f)

Aus 12,76 g (100 mmol) 4-Chloranilin, 30,36 g (300 mmol) trockenem Triethylamin und 9,13 g (120 mmol) trockenem Schwefelkohlenstoff werden 21,51 g (70,5 mmol) 4-Chlorphenyltriethylammoniumdithiocarbamat (**1f**) erhalten und nacheinander mit 8,95 g (70,5 mmol) 1,3-Dichloraceton, dann mit 5,14 g (141 mmol) HCl in Ethylacetat $\approx$ 36 ml 4 M Lösung versetzt. 5,52 g (28%) ockerfarbene Kristalle, *Fp.* 119 °C (Ethanol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3084, 2965, 1487, 1432, 1361, 1305, 1294, 1253, 1157, 1087, 1064, 1013, 975, 850, 836, 705, 656, 623, 558, 455. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,57 (AA'XX'-System, J = 8,81 Hz, 2H, 3'/5'-H), 7,29 (AA'XX'-System, J = 8,94 Hz, 2H, 2'/6'-H), 6,80 (s, 1H, 5-H), 4,13 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,9 (C-2), 139,1, 134,9, 130,4, 130,2 (aromat. C), 136,4 (C-4), 112,1 (C-5), 37,3 ($-\text{CH}_2-\text{Cl}$). – MS (70eV): m/z (%) = 276 (45, M^+), 277 (72), 275 (100), 274 (44), 242 (33), 240 (77), 111 (67), 76 (27), 75 (75), 71 (56), 45 (76). – HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NS}_2$ Ber.: 274,9397; Gef.: $274,9376 \pm 0,0050$.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NS}_2$ Ber.: C 43,49 H 2,55 N 5,07 S 23,22 (276,2) Gef.: C 43,21 H 2,62 N 5,18 S 23,40.

4-tert-Butyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5g)

Aus 8,06 g (50 mmol) 3-Trifluormethylanilin, 15,18 g (150 mmol) Triethylamin und 4,56 g (60 mmol) Schwefelkohlenstoff werden 15,34 g (45 mmol) **1d** erhalten und nacheinander mit 6,10 g (45 mmol) 1-Chlor-3,3-dimethylbutan-2-on, dann mit 3,28 g (90 mmol) HCl in Ethylacetat $\approx$ 23 ml 4 M Lösung umgesetzt. Farbloser Feststoff, 10,26 g (71%) (Lit. [12]: 45%), *Fp.* 134 °C (Diisopropylether/Petrolether) (Lit. [12]: 139 °C).

4-(2,4-Dichlorphenyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5h)

Aus 4,19 g (26 mmol) 3-Trifluormethylanilin, 7,89 g (78 mmol) Triethylamin und 2,37 g (31 mmol) Schwefelkohlenstoff werden 8,46 g (25 mmol) **1d** erhalten und mit 5,59 g (25 mmol) ω ,2,4-Trichloracetophenon, dann mit 1,82 g (50 mmol) HCl in Ethylacetat $\approx$ 13 ml 4 M Lösung umgesetzt. 4,62 g (46%) farbloser Feststoff, *Fp.* 123 °C (Cyclohexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3114, 3032, 1604, 1571, 1552, 1493, 1467, 1451, 1343, 1327, 1295, 1253, 1231, 1174, 1120, 1097, 1065, 1036, 931, 918, 873, 831, 816, 803, 778, 745, 699, 649, 573, 495, 431. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,59 (d, J = 7,52 Hz, 1H, 6'-H), 7,51–7,43 (m, 3H, 2'/4'/5'-H), 7,31 (d, J = 1,98 Hz, 1H, 3'-H), 7,20 (dd, J = 1,98/8,29 Hz, 1H, 5''-H), 7,15 (d, J = 8,28 Hz, 1H, 6''-H), 6,76 (s, 1H, 5-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 189,9 (C-2), 139,9 (C-4), 137,5, 137,1, 136,9, 135,1, 132,9, 131,5, 129,8, 129,7, 127,9, 127,3, 126,1, 125,8 (aromat. C), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 111,2 (C-5). – MS (70eV): m/z (%) = 406 (83, M^+), 407 (74), 405 (100), 385 (8), 370 (9), 204 (18), 202 (27), 167 (19), 145 (22), 125 (8), 123 (11).

$\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NS}_2$ Ber.: C 47,30 H 1,98 N 3,45 S 15,78 (406,3) Gef.: C 47,21 H 1,98 N 3,46 S 16,00.

Umsetzung von Ammoniumdithiocarbamat mit 1-Chlor-3,3-dimethylbutan-2-on

In eine auf -5 – 0 °C gekühlte Vorlage von ca. 30 ml Ethylacetat wird 15 min lang Ammoniak-Gas (getrocknet über Molekularsieb 0,4 nm) eingeleitet. Unter Rühren und weiterem Einleiten von Ammoniak lässt man bei dieser Temperatur 8,5 g (112 mmol) Schwefelkohlenstoff zutropfen, wobei sich nach kurzer Zeit ein orangegelber Feststoff abscheidet. Die Ammoniak-Einleitung wird über einen Zeitraum von 3 Stunden fortgesetzt. Hierbei wird das Reaktionsgemisch allmählich breiig. Der Niederschlag wird abgesaugt, einmal mit eiskaltem Ethylacetat und zweimal mit Diethylether gewaschen. Nach kurzem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 11,02 g (100 mmol) Ammoniumdithiocarbamat (Zersetzung: Geruch nach H_2S !, sofortige Weiterverarbeitung erforderlich), welches portionsweise bei 5 – 10 °C zu einer Lösung von 13,46 g (100 mmol) 1-Chlor-3,3-dimethylbutan-2-on in 60 ml Ethylacetat gegeben wird. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und 3,5 Stunden bei dieser Temperatur rühren. Der entstandene weiße Niederschlag von Ammoniumchlorid wird abfiltriert und dreimal mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird geteilt und die eine Hälfte des Filtrats 24 h im Eisschrank gekühlt. Die farblosen Kristalle sind

4-tert-Butyl-4-hydroxythiazolidin-2-thion (2h)

Ausb. 5,23 g (55%), (Lit. [13]: 80%), *Fp.* 113 °C. Die zweite Hälfte des Filtrats wird mit 13 ml 4 M HCl-Lösung in Ethylacetat (1,82 g = 50 mmol HCl) versetzt und 2,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz so oft mit Wasser ausgeschüttelt, bis keine saure Reaktion mehr auftritt (pH-Kontrolle), danach einmal mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt, der verbleibende Feststoff in ca. 20 ml Dichlormethan aufgenommen und unter Eiskühlung ca. 200 ml Diisopropylether zugegeben. Hierbei fällt 4-tert-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**4i**) als weißer Feststoff aus, der aus Ethylacetat/Diisopropylether umkristallisiert wird. Ausb. 5,11 g (59%), (Lit. [14]: 55%), *Fp.* 161–163 °C (Lit [14]: 159 °C).

Umsetzung von 4-tert-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (4i) mit Säurechloriden

4 mmol 4-tert-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**4i**) werden in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit der äquimolaren Menge des entsprechenden Säurechlorids versetzt. Anschließend erhitzt man zwei Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein kristallines Rohprodukt, das in 40 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat- und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt wird. Nach Einengen auf ca. 10 ml erfolgt die Reinigung durch MPLC.

3-(4-Nitrobenzoyl)-4-tert-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (7a)

0,40 g (2,3 mmol) **4i** werden in 25 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 0,43 g (2,3 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid versetzt und 1,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Einengen des Lösungsmittels wird der verbleibende feste Rückstand durch MPLC gereinigt. Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 13 ml/min. Gelbe, glänzende Kristalle, 0,52 g (70%), *Fp.* 151–152 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3119, 2966, 2865, 1658, 1606, 1558, 1528, 1505, 1389, 1347, 1322, 1203, 1113, 1051, 928, 849, 761, 752, 685, 624, 505. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 8,38, 8,18 (AA'BB'-System, J = 9,20 Hz, 4H, arom. H), 7,21 (s, 1H, 5-H), 1,38 (s, 9H, -C(CH₃)₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 186,7 (C-2), 167,7 (C=O), 151,2 (C-4), 151,0, 140,4, 128,7, 124,30 (aromat. C), 115,7 (C-5), 35,1 (-C(CH₃)₃), 30,1 (-C(CH₃)₃). – MS (70eV): m/z (%) = 322 (6, M⁺), 158 (4), 151 (8), 150 (100), 120 (10), 104 (17), 92 (7), 76 (10), 50 (3), 45 (3), 41 (4). $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ Ber.: C 52,16 H 4,38 N 8,69 S 19,89 (322,4) Gef.: C 52,00 H 4,35 N 8,32 S 19,93.

3-(1-Naphthoyl)-4-tert-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (7b)

Aus 0,52 g (3 mmol) **4i** und 0,57 g (3 mmol) 1-Naphthoylchlorid durch 2 h Erhitzen zum Sieden. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/*n*-Hexan 6:4, Fluß 13 ml/min farbloser Feststoff, 0,62 g (63%), *Fp.* 89 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3111, 2958, 2873, 1673, 1508, 1385, 1359, 1226, 1173, 1083, 1063, 1050, 897, 809, 792, 773, 662, 581, 492. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 8,61, 8,21, 8,07, 7,90 (jeweils d, J = 8,30 Hz, 4H, 2'/

4'/5'/8'-H), 7,64–7,55 (m, 3H, 3'/6'/7'-H), 7,18 (s, 1H, 5-H), 1,39 (s, 9H, C(CH₃)₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 189,6 (C-2), 167,2 (C=O), 153,8 (C-4), 134,2, 133,9, 133,4, 129,4, 128,7, 128,6, 128,5, 127,0, 125,3, 124,6 (aromat. C), 115,1 (C-5), 35,0 (-C(CH₃)₃), 30,1 (-C(CH₃)₃). – MS (70eV): m/z (%) = (1, M⁺), 158 (3), 156 (22), 155 (100), 128 (10), 127 (78), 126 (11), 101 (4), 77 (6), 45 (3), 41 (4). $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NOS}_2$ Ber.: C 66,02 H 5,23 N 4,28 S 19,58 (327,5) Gef.: C 66,04 H 5,28 N 4,30 S 19,59.

3-(Biphenyl-4-yl-methanoyl)-4-tert-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (7c)

Aus 0,693 g (4 mmol) **4i** und 0,867 g (4 mmol) Biphenyl-4-carbonsäurechlorid nach 2 h Rückflußerhitzen und MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/*n*-Hexan 1:1, Fluß 10 ml/min. Farblose Nadeln, 0,93 g (66%), *Fp.* 150 °C (Dichlormethan/*n*-Hexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3031, 2966, 2865, 1651, 1600, 1511, 1449, 1396, 1357, 1219, 1192, 1172, 1052, 910, 842, 769, 729, 695, 640, 481. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 8,08, 7,73 (AA'XX'-System, J = 8,55 Hz, 4 H, arom. H_A), 7,64–7,39 (m, 5H, arom. H_B), 7,15 (s, 1H, 5-H), 1,38 (s, 9H, C(CH₃)₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 187,3 (C-2), 167,1 (C=O), 153,1 (C-4), 147,2, 139,5, 134,5, 129,1, 128,6, 128,2, 127,7, 127,4 (aromat. C), 115,0 (C-5), 35,0 (-C(CH₃)₃), 30,1 (-C(CH₃)₃). – MS (70eV): m/z (%) = 353 (1, M⁺), 182 (32), 181 (100), 173 (4), 158 (6), 154 (5), 153 (37), 152 (55), 151 (14), 127 (5), 76 (4). $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$ Ber.: C 67,95 H 5,42 N 3,96 S 18,14 (353,5) Gef.: C 67,96 H 5,41 N 3,86 S 18,17.

3-(Adamantan-1-yl-methanoyl)-4-tert-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (7d)

Aus 0,693 g (4 mmol) **4i** und 0,794 g (4 mmol) Adamantan-1-carbonsäurechlorid durch 2 h Rückflußerhitzen nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/*n*-Hexan 1:1, Fluß 10 ml/min. Farbloser Feststoff, 0,72 g (54%), *Fp.* 102 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3114, 2966, 2916, 2849, 1689, 1510, 1451, 1386, 1345, 1233, 1138, 1053, 985, 948, 920, 795, 763, 745, 679. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,07 (s, 1H, 5-H), 2,10–1,71 (m, 15H, Adamantyl. H), 1,34 (s, 9H, C(CH₃)₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 201,8 (C-2), 166,7 (C=O), 154,1 (C-4), 114,4 (C-5), 49,6 (C-1'), 39,1, 36,6, 28,2 (Adamantyl. C), 34,9 (-C(CH₃)₃), 30,1 (-C(CH₃)₃). – MS (70eV): m/z (%) = 335 (2, M⁺), 163 (20), 136 (32), 135 (100), 107 (9), 93 (18), 91 (6), 79 (20), 77 (6), 67 (7), 41 (8). $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NOS}_2$ Ber.: C 64,43 H 7,51 N 4,17 S 19,11 (335,5) Gef.: C 64,42 H 7,28 N 4,26 S 19,19.

3,3'-Carbonyl-di-(4-tert-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion) (7e)

0,21 ml (1,7 mmol) Trichlormethylchlorformiat (Diphosgen) werden bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von 0,52 g (3 mmol) 4-tert-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**4i**) und 0,53 g (4,3 mmol) *N,N*-Dimethylanilin in 7 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Man rührt eine Stunde bei dieser Temperatur, danach acht Stunden bei Raumtemperatur. Es bildet sich ein weißer Niederschlag. Man kühlt den Ansatz wieder auf 0 °C und tropft langsam eine Lösung von 0,42 g (5,7 mmol) *tert*-Butanol und 0,45 g (5,7 mmol) Pyridin in

5 ml trockenem Tetrahydrofuran zu und lässt jeweils eine Stunde bei 0 °C und bei Raumtemperatur rühren. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der verbleibende feste Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen. Man schüttelt nacheinander mit Wasser, 5%iger HCl-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel erneut eingedampft und der Rückstand aus Dichlormethan/*n*-Hexan umkristallisiert. Statt des erwarteten Produktes 4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-carbonsäure-*tert*-butylester wird **7e** isoliert, das nach obiger Vorschrift auch ohne Zugabe von *tert*-Butanol und Pyridin gebildet wird. Farblose Nadeln, 0,48 g (85%), *Fp.* 150–151 °C (Dichlormethan/*n*-Hexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3094, 2964, 2857, 1708, 1620, 1493, 1459, 1384, 1359, 1284, 1235, 1201, 1115, 1042, 868, 836, 788, 624, 552, 503, 407. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,18 (s, 2H, 5-H), 1,34 (s, 18 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 184,9 (C-2), 168,5 (C=O), 150,0 (C-4), 117,5 (C-5), 35,2 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30,0 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$). – MS (70eV): m/z (%) = 372 (0,8, M^+), 344 (89), 312 (62), 200 (59), 173 (100), 172 (100), 158 (49), 96 (46), 69 (40), 45 (37), 41 (44).
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ Ber.: C 48,35 H 5,41 N 7,52 S 34,42 (372,6) Gef.: C 48,40 H 5,31 N 7,48 S 34,40.

3-(4-Nitrobenzyl)-4-phenylsulfanylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**8a**)

0,60 g (2 mmol) **5c** werden zusammen mit 0,36 g (2 mmol) Ethylendiammoniumdiacetat in 20 ml Methanol suspendiert und unter Erwärmen solange mit Chloroform versetzt, bis die Bestandteile komplett gelöst sind. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 0,22 g (2 mmol) Thiophenol zugetropft. Nach kurzer Zeit bildet sich ein Niederschlag. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle, 0,65 g (87%), *Fp.* 105 °C (Methanol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3107, 3068, 2928, 1605, 1507, 1477, 1438, 1418, 1369, 1340, 1322, 1227, 1187, 1155, 1106, 998, 849, 797, 742, 713, 685, 605, 477, 410. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 8,22 (AA'XX'-System, J = 8,54 Hz, 2H, 3'/5'-H), 7,38 (AA'XX'-System, J = 8,68 Hz, 2H, 2'/6'-H), 7,33–7,23 (m, 5H, arom. H_B), 6,85 (s, 1H, 5-H), 5,75 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 4,12 (s, 2H, CH_2-S). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 188,7 (C-2), 146,8 (C-4), 142,8, 139,1, 133,3, 130,1, 129,0, 127,6, 127,1, 123,7 (aromat. C), 110,5 (C-5), 48,9 ($-\text{CH}_2-\text{N}$), 30,8 ($-\text{CH}_2-\text{S}$). – MS (70eV): m/z (%) = 374 (100, M^+), 375 (22), 265 (84), 136 (68), 123 (22), 110 (45), 109 (42), 106 (31), 90 (31), 89 (28), 78 (48).
 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ Ber.: C 54,52 H 3,77 N 7,48 S 25,69 (374,5) Gef.: C 54,72 H 3,79 N 7,40 S 25,80.

4-(1-Methyltetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-3-(4-nitrobenzyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**8b**)

0,60 g (2 mmol) **5c** werden in 20 ml Methanol suspendiert und unter Erwärmen solange mit Chloroform versetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Hierzu gibt man eine Lösung von 0,35 g (2 mmol) 1-Methyl-5-mercaptotetrazol-Natriumsalz-Dihydrat in 10 ml Methanol und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Dioxan/Pentan umkristallisiert. Hellgelber Feststoff, 0,53 g (69%), *Fp.* 98 °C (Dioxan/Pen-

tan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3097, 2976, 1606, 1519, 1427, 1372, 1347, 1237, 1186, 1155, 1110, 1003, 857, 736, 694, 490, 415. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ/ppm = 8,23 (AA'XX'-System, J = 8,84 Hz, 2H, 3'/5'-H), 7,41 (AA'XX'-System, J = 8,61 Hz, 2H, 2'/6'-H), 7,04 (s, 1H, 5-H), 5,74 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 4,48 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}$), 3,82 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 100,5 MHz): δ/ppm = 188,6 (C-2), 151,8 (C-1'), 146,8 (C-4), 142,7, 138,3, 127,9, 123,6 (aromat. C), 112,0 (C-5), 49,1 ($-\text{CH}_2-\text{N}$), 33,6 ($-\text{NCH}_3$), 30,1 ($-\text{CH}_2-\text{S}$). – MS (70eV): m/z (%) = 380 (100, M^+), 296 (30), 265 (48), 264 (37), 136 (72), 130 (25), 116 (40), 106 (40), 90 (41), 89 (38), 78 (60).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$ Ber.: C 41,04 H 3,18 N 22,09 S 25,28 (380,5) Gef.: C 41,07 H 3,22 N 22,02 S 24,74.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der S-substituierten 4-Sulfanylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thione **8c**–**1**

2 mmol des jeweiligen Thiolderivates werden (evtl. unter Erwärmen) mit 2 mmol des *N*-substituierten 4-Chlormethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thions (**5**) in 20–40 ml trockenem Methanol gelöst und nach Zugabe der äquimolaren Menge 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Falls ein Feststoff ausfällt, wird dieser abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und umkristallisiert. Tritt keine Fällung auf, wird das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand durch MPLC gereinigt.

3-Benzyl-4-(1-phenyltetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**8c**)

Aus 0,512 g (2 mmol) **5a**, 0,357 g (2 mmol) 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-thiol und 0,224 g (2 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. 0,77 g (96%) farblose Kristalle, *Fp.* 158 °C (Dichlormethan/*n*-Hexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3095, 2921, 1578, 1495, 1436, 1380, 1333, 1238, 1194, 1135, 1004, 888, 758, 693, 611, 479. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ/ppm = 7,66–7,61, 7,54–7,48, 7,34–7,22, 7,16–7,10 (m, 10H, arom. H), 7,12 (s, 1H, 5-H), 5,58 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 4,52 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 100,5 MHz): δ/ppm = 188,4 (C-2), 152,7 (C-1'), 138,1 (C-4), 134,9, 133,0, 130,52, 129,8, 128,5, 127,4, 126,3, 124,3 (aromat. C), 112,0 (C-5), 49,2 ($-\text{CH}_2-\text{N}$), 29,8 ($-\text{CH}_2-\text{S}$). – MS (70eV): m/z (%) = 397 (18, M^+), 251 (21), 218 (12), 135 (10), 118 (74), 92 (11), 91 (100), 77 (33), 65 (19), 51 (13), 39 (12). – HRMS: Ber.: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}_3$: 397,048486; Gef.: 397,048961.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}_3$ Ber.: C 54,38 H 3,80 N 17,62 S 24,20 (397,6) Gef.: C 54,33 H 3,73 N 17,21 S 24,09.

3-Benzyl-4-(4-tolylsulfanylmethyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**8d**)

Aus 0,512 g (2 mmol) **5a**, 0,248 g (2 mmol) *p*-Thiokresol und 0,224 g (2 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Farbloser Feststoff, 0,61 g (88%), *Fp.* 120 °C (Dichlormethan/*n*-Hexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3079, 2921, 1568, 1494, 1454, 1376, 1359, 1332, 1227, 1191, 1142, 1129, 1003, 841, 810, 803, 755, 729, 708, 691, 674, 651, 495. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,34–7,22, 7,18–7,08 (m, 9H, arom. H), 6,07 (s, 1H, 5-H), 5,76 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 3,65 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}$), 2,32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 189,9 (C-2), 139,2 (C-4), 138,7, 135,3, 133,0, 130,1, 129,1, 128,0, 126,7 (aromat. C), 109,3 (C-5), 49,9 ($-\text{CH}_2-\text{N}$), 33,7 ($-\text{CH}_2-\text{S}$), 21,2 ($-\text{CH}_3$). – MS (70eV): m/z

(%) = 343 (42, M⁺), 344 (9), 221 (7), 220 (22), 219 (6), 214 (8), 124 (6), 123 (10), 92 (9), 91 (100), 65 (10).

C₁₈H₁₇NS₃ Ber.: C 62,93 H 4,99 N 4,08 S 28,00
(343,5) Gef.: C 62,88 H 4,79 N 4,17 S 27,95.

4-(1-Phenyltetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (8e)

Aus 0,619 g (2 mmol) **5e**, 0,357 g (2 mmol) 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-thiol und 0,224 g (2 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Farblose Kristalle, 0,71 g (78%), *Fp.* 145 °C (Ethanol/*n*-Hexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3074, 2931, 1501, 1447, 1328, 1297, 1264, 1158, 1120, 1095, 1065, 796, 761, 696. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,79 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H, 6'-H), 7,72 (t, *J* = 7,86 Hz, 1H, 5'-H), 7,58–7,56, 7,50–7,44 (m, 7H, 2'/4'-H und arom. H_B), 6,95 (s, 1H, 5-H), 4,33 (d, *J* = 15,01 Hz, 1H, -CH₂-S), 4,16 (d, *J* = 14,80 Hz, 1H, -CH₂-S). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,8 (C-2), 152,1 (C-1"), 137,2 (C-4), 136,9, 133,1, 132,7, 132,4, 130,9, 130,6, 130,0, 127,0, 126,0, 123,7 (aromat. C), 124,5 (-CF₃), 112,3 (C-5), 30,3 (-CH₂-S). – MS (70eV): *m/z* (%) = 451 (24, M⁺), 307 (29), 305 (100), 274 (48), 160 (33), 145 (28), 118 (73), 91 (34), 77 (36), 71 (25), 45 (38). – HRMS: C₁₈H₁₂F₃N₅S₃ Ber.: 451,023552; Gef.: 451,020696.

C₁₈H₁₂F₃N₅S₃ Ber.: C 47,88 H 2,68 N 15,51 S 21,31
(451,5) Gef.: C 47,60 H 3,00 N 15,07 S 21,50.

4-(2,3,5,6-Tetrachlorpyridin-4-ylsulfanylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (8f)

Aus 0,929 g (3 mmol) **5e**, 0,747 g (3 mmol) 2,3,5,6-Tetrachlorpyridin-4-thiol und 0,337 g (3 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Blaßgelber Feststoff, 1,28 g (82%), *Fp.* 178 °C (Methanol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3080, 1505, 1451, 1404, 1356, 1326, 1305, 1289, 1238, 1178, 1128, 1097, 1064, 974, 899, 857, 799, 694, 628, 542, 492. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,82 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H, 6'-H), 7,75 (t, *J* = 7,90 Hz, 1H, 5'-H), 7,65 (s, 1H, 2'-H), 7,64 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H, 4'-H), 6,34 (s, 1H, 5-H), 3,84 (d, *J* = 3,46 Hz, 2H, -CH₂-S). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,9 (C-2), 146,8, 145,6, 137,2, 134,6, 132,9, 132,8, 130,7, 127,1, 126,1 (aromat. C), 137,3 (C-4), 110,5 (C-5), 32,2 (-CH₂-S). – MS (70eV): *m/z* (%) = 522 (13, M⁺), 520 (9), 276 (10), 275 (16), 274 (100), 249 (10), 213 (10), 211 (10), 145 (14), 71 (21), 45 (22). – HRMS: C₁₆H₇Cl₄F₃N₂S₃ Ber.: 519,849426; Gef.: 519,847759.

C₁₆H₇Cl₄F₃N₂S₃ Ber.: C 36,80 H 1,35 N 5,36 S 18,42
(522,3) Gef.: C 36,73 H 1,68 N 5,34 S 19,05.

4-(1H-[1,2,4]Triazol-3-ylsulfanylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (8g)

Aus 1,00 g (3,23 mmol) **5e**, 0,327 g (3,23 mmol) 1,2,4-Triazol-3-thiol und 0,362 g (3,23 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel 1. Ethylacetat/*n*-Hexan 7:3, 2. Ethylacetat, Fluß 13 ml/min. Farbloser Feststoff, 0,916 g (76%), *Fp.* 168 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3137, 3089, 2850, 1447, 1327, 1281, 1249, 1125, 1094, 1064, 967, 885, 802, 701, 685. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 8,17 (s, 1H, 3''-H), 7,78 (d, *J* = 7,75 Hz, 1H, 6'-H), 7,72 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H, 5'-H), 7,66 (s, 1H, 2'-H), 7,60 (d, *J* = 6,95 Hz, 1H, 4'-H), 6,69 (s, 1H, 5-H), 3,94 (s, 2H, -CH₂-S). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,7 (C-2), 145,5, 139,4, 132,7, 132,4, 130,7,

127,0, 126,2, 126,2 (aromat. C_{A/B}), 137,6 (C-4), 124,7 (-CF₃), 110,6 (C-5), 29,7 (-CH₂-S). – MS (70eV): *m/z* (%) = 374 (58, M⁺), 375 (10), 276 (10), 275 (16), 274 (100), 273 (10), 186 (10), 145 (25), 101 (12), 71 (37), 45 (50). – HRMS: C₁₃H₉F₃N₄S₃ Ber.: 373,9941 Gef.: 373,9918 ± 0,0050.

C₁₃H₉F₃N₄S₃ Ber.: C 41,70 H 2,42 N 14,96 S 25,69
(374,4) Gef.: C 41,70 H 2,51 N 14,85 S 25,56.

4-(1H-Benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (8h)

Aus 1,00 g (3,23 mmol) **5e**, 0,485 g (3,23 mmol) Benzimidazol-2-thiol und 0,362 g (3,23 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan, 2. Ethylacetat/*n*-Hexan, 3. Ethylacetat, Fluß 17 ml/min. Farbloser Feststoff, 0,62 g (45%), *Fp.* 85–86 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3063, 2942, 1492, 1438, 1350, 1327, 1239, 1171, 1128, 1095, 1065, 969, 743, 697. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 10,91–10,02 (bs, 1H, -NH), 7,60, 7,52–7,44, 7,22–7,19 (m, 8H, arom. H), 6,64 (s, 1H, 5-H), 4,11–4,02 (m, 2H, -CH₂-S). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,4 (C-2), 147,0 (C-1"), 139,3, 132,5, 132,2, 130,6, 126,9, 126,0, 126,0, 122,8, 121,8 (aromat. C), 137,1 (C-4), 124,5 (-CF₃), 110,8 (C-5), 30,0 (-CH₂-S). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 423 (65, M⁺), 390 (34), 275 (23), 274 (100), 220 (28), 150 (63), 149 (26), 145 (26), 122 (37), 71 (43), 45 (46).

C₁₈H₁₂F₃N₃S₃ Ber.: C 51,05 H 2,86 N 9,92 S 22,71
(423,5) Gef.: C 51,14 H 3,00 N 9,77 S 22,68.

4-Phenylsulfanylmethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (8i)

Aus 5,00 g (16,1 mmol) **5e**, 1,78 g (16,1 mmol) Thiophenol und 1,81 g (16,1 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Farbloser Feststoff, 5,13 g (83%), *Fp.* 123 °C (Methanol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3065, 2931, 1585, 1491, 1452, 1439, 1348, 1326, 1286, 1251, 1168, 1122, 1095, 1068, 1024, 967, 904, 881, 852, 812, 748, 723, 699, 690, 657, 544, 486. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,80 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H, 6'-H), 7,71 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H, 5'-H), 7,62 (s, 1H, 2'-H), 7,57 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H, 4'-H), 7,31–7,22 (m, 5H, arom. H_B), 6,25 (s, 1H, 5-H), 3,58 (s, 2H, -CH₂-S). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,9 (C-2), 139,2, 133,2, 132,8, 132,4, 132,3, 130,6, 129,4, 128,4, 126,9, 126,2 (aromat. C), 137,6 (C-4), 124,7 (-CF₃), 109,7 (C-5), 33,8 (-CH₂-S). – MS (70eV): *m/z* (%) = 383 (48, M⁺), 275 (15), 274 (100), 273 (11), 145 (21), 110 (11), 109 (34), 71 (31), 69 (15), 65 (18), 45 (38).

C₁₇H₁₂F₃NS₃ Ber.: C 53,25 H 3,15 N 3,65 S 25,09
(383,5) Gef.: C 53,00 H 2,94 N 3,91 S 25,12.

4-(4-Chlorphenylsulfanylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (8j)

Aus 1,00 g (3,23 mmol) **5e**, 0,467 g (3,23 mmol) 4-Chlorthiophenol und 0,362 g (3,23 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Farblose Kristalle, 1,04 g (77%), *Fp.* 121 °C (Methanol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3045, 2896, 1584, 1476, 1448, 1342, 1323, 1313, 1291, 1252, 1176, 1093, 1078, 1007, 970, 881, 804, 741, 659, 533, 486, 419. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,81 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H, 6'-H), 7,73 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H, 5'-H), 7,62 (s, 1H, 2'-H), 7,57 (d, *J* = 7,90 Hz, 1H, 4'-H), 7,28 (AA'BB'-System, *J* = 8,93 Hz, 2H, 3''/5''-H), 7,17 (AA'BB'-System, *J* = 8,48 Hz, 2H, 2''/6''-H), 6,26 (s, 1H, 5-H),

3,56 (s, 2H, -CH₂-S). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,8 (C-2), 138,8, 134,8, 133,7, 132,8, 132,3, 131,6, 130,6, 129,7, 126,9, 126,2 (aromat. C), 137,5 (C-4), 124,7 (-CF₃), 109,6 (C-5), 33,9 (-CH₂-S). – MS (70eV): *m/z* (%) = 417 (26, M⁺), 419 (13), 276 (10), 275 (14), 274 (100), 145 (22), 143 (17), 108 (23), 71 (26), 69 (10), 45 (33). – HRMS: C₁₇H₁₁ClF₃NS₃ Ber.: 416,9694; Gef.: 416,9681 ± 0,0050, C₁₇H₁₁ClF₃NS₃ Ber.: C 48,86 H 2,65 N 3,35 S 23,02 (417,9) Gef.: C 48,70 H 2,50 N 3,37 S 23,15.

[2-Thio-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethylsulfany]-essigsäuremethylester (8k)

Aus 1,00 g (3,23 mmol) **5e**, 0,343 g (3,23 mmol) Thioglykolsäuremethylester und 0,362 g (3,23 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan, 2. Dichlormethan/Ethylacetat 7:3, 3. Dichlormethan/Ethylacetat 3:7, 4. Ethylacetat, Fluß 17 ml/min. Das isolierte farblose Öl wird durch Zugabe von Petrolether zur Kristallisation gebracht. Farbloser Feststoff, 0,58 g (47%), *Fp.* 41 °C. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 3097, 2942, 1732, 1493, 1452, 1327, 1296, 1243, 1163, 1123, 1096, 1065, 975, 799, 698, 685, 538. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,80 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H, 6'-H), 7,73 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H, 5'-H), 7,63 (s, 1H, 2'-H), 7,58 (d, *J* = 7,97 Hz, 1H, 4'-H), 6,67 (s, 1H, 5-H), 3,70 (s, 3H, -OCH₃), 3,43 (s, 2H, S-CH₂-COOCH₃), 3,11 (s, 2H, -CH₂-S). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 191,2 (C-2), 170,0 (COOCH₃), 138,2, 132,9, 132,7, 130,5, 126,9, 126,3 (aromat. C), 137,4 (C-4), 124,6 (-CF₃), 110,0 (C-5), 52,7 (-OCH₃), 31,9 (S-CH₂-COOCH₃), 29,5 (-CH₂-S). – MS (70eV): *m/z* (%) = 379 (96, M⁺), 381 (15), 380 (18), 306 (22), 305 (13), 275 (28), 274 (100), 145 (25), 71 (32), 59 (15), 45 (49). – HRMS: C₁₄H₁₂F₃NO₂S₃ Ber.: 378,9982; Gef.: 378,9989 ± 0,0050.

C₁₄H₁₂F₃NO₂S₃ Ber.: C 44,32 H 3,19 N 3,69 S 25,35 (379,4) Gef.: C 44,40 H 3,30 N 3,80 S 25,50.

3-(3-Trifluormethylphenyl)-4-(1-thio-β-D-glucopyranosylmethyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion 0,5 Ethylacetat (8l)

Aus 0,929 g (3 mmol) **5e** und 0,763 g (3 mmol) 1-Thio-β-D-glukose-Natriumsalz nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 1:1, Fluß 12 ml/min. Farbloser Feststoff, 0,37 g (24%), *Fp.* 99 °C. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 3548–3135, 3031, 2925, 1730, 1451, 1328, 1286, 1240, 1175, 1126, 1097, 1065, 960, 889, 804, 699, 548, 500. – ¹H-NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 7,90 (d, *J* = 7,64 Hz, 1H, 6'-H), 7,85 (s, 1H, 2'-H), 7,80 (t, *J* = 8,01 Hz, 1H, 5'-H), 7,72 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H, 4'-H), 7,07 (s, 1H, 5-H), 5,06, 4,96, 4,89, 4,62 (bs, 4H, -OH), 4,14 (d, *J* = 9,70 Hz, 1H, 1''-H), 4,06 (q, *J* = 7,10 Hz, 1H, 0,5 CH₃CH₂OAc), 3,79–2,92 (m, 8H, 6 aliph. H der β-D-Thioglukose und -CH₂-S), 2,00 (s, 1,5H, 0,5 EtOOCCH₃), 1,16 (t, *J* = 7,20 Hz, 1,5H, 0,5 CH₃CH₂OAc). – ¹³C-NMR (d⁶-DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 189,7 (C-2), 170,1 (0,5 EtOOC-CH₃), 139,7 (C-4), 137,5, 133,9, 133,0, 130,7, 130,4, 126,2 (aromat. C), 124,6 (-CF₃), 110,1 (C-5), 82,7, 81,0, 78,3, 72,9, 70,1, 61,2, 59,6, 26,0, 20,6, 14,0 (aliph. C). – MS (70eV): *m/z* (%) = 469 (60, M⁺ ohne Ethylacetat), 307 (52), 276 (22), 275 (100), 274 (96), 145 (37), 130 (96), 85 (22), 73 (30), 71 (44), 43 (36). – HRMS: C₁₇H₁₈F₃NO₅S₃ (ohne Ethylacetat!) Ber.: 469,0299; Gef.: 469,0307 ± 0,0050.

C₁₇H₁₈F₃NO₅S₃ + 0,5 C₄H₈O₂ (469,5 + 44,1)
Ber.: C 44,43 H 4,32 N 2,73 S 18,73
Gef.: C 44,11 H 4,33 N 3,08 S 18,95.

4-Methoxymethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (9)

0,619 g (2 mmol) **5e** werden in 20 ml trockenem Methanol gelöst und mit 0,553 g (4 mmol) Kaliumcarbonat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der verbleibende Rückstand wird mit 20 ml Dichlormethan extrahiert und durch MPLC gereinigt, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan, 2. Dichlormethan/Ethylacetat 95:5, 3. Dichlormethan/Ethylacetat 9:1, Fluß 13 ml/min. Farblose Kristalle, 0,28 g (46%), *Fp.* 96 °C. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 3090, 2943, 2829, 1491, 1450, 1357, 1328, 1284, 1231, 1170, 1121, 1096, 1068, 972, 907, 803, 757, 696, 650, 540, 487, 435. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,77 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H, 6'-H), 7,67 (t, *J* = 7,43 Hz, 1H, 5'-H), 7,60 (s, 1H, 2'-H), 7,54 (d, *J* = 8,63 Hz, 1H, 4'-H), 6,67 (s, 1H, 5-H), 3,97 (d, *J* = 12,86 Hz, 1H, -CH₂-O), 3,89 (d, *J* = 12,09 Hz, 1H, -CH₂-O), 3,13 (s, 3H, -OCH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 191,0 (C-2), 140,2, 132,4, 132,1, 130,3, 126,7, 125,9 (aromat. C), 137,6 (C-4), 124,5 (-CF₃), 111,0 (C-5), 66,9 (-CH₂-O), 58,2 (-OCH₃). – MS (70eV): *m/z* (%) = 305 (100, M⁺), 306 (17), 304 (29), 276 (7), 275 (43), 274 (15), 204 (7), 145 (20), 95 (11), 71 (14), 69 (12).

C₁₂H₁₀F₃NOS₂ Ber.: C 47,20 H 3,30 N 4,59 S 21,00 (305,3) Gef.: C 47,15 H 3,44 N 4,70 S 21,01.

Umsetzungen von 5e mit sekundären Aminen

0,619 g (2 mmol) **5e** werden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit der äquimolaren Menge des sekundären Amins sowie trockenem Triethylamins versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abgesaugt und mit wenig Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und der erhaltene Rückstand entweder umkristallisiert oder durch MPLC gereinigt.

4-Morpholin-4-ylmethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (10a)

Aus **5e**, 0,175 g (2 mmol) Morpholin und 0,20 g (2 mmol) Triethylamin. Farbloser Feststoff, 0,444 g (62%), *Fp.* 118 °C (Cyclohexan). – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 3060, 2964, 2928, 2802, 1494, 1453, 1357, 1330, 1298, 1276, 1245, 1223, 1180, 1169, 1157, 1137, 1113, 1095, 1078, 1066, 1034, 1007, 973, 924, 858, 809, 703, 654, 636, 541, 460. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,77 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H, 6'-H), 7,69 (s, 1H, 2'-H), 7,67 (t, *J* = 8,06 Hz, 1H, 5'-H), 7,55 (d, *J* = 8,18 Hz, 1H, 4'-H), 6,55 (s, 1H, 5-H), 3,53 (t, *J* = 4,50 Hz, 4H, 3'''/5'''-H), 3,03 (s, 2H, 1''-H), 2,30–2,14 (m, 4H, 2'''/6'''-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 191,2 (C-2), 139,9 (C-4), 138,1, 132,5, 132,0, 131,0, 129,9, 126,4 (aromat. C), 124,1 (-CF₃), 110,3 (C-5), 66,6 (C-3'''/C-5'''), 56,0 (C-1''), 52,9 (C-2'''/C-6'''). – MS (70eV): *m/z* (%) = 360 (54, M⁺), 276 (14), 275 (61), 274 (53), 145 (26), 100 (100), 86 (14), 71 (28), 56 (43), 45 (31), 42 (14).

$C_{15}H_{15}F_3N_2OS_2$ Ber.: C 49,98 H 4,19 N 7,77 S 17,79
(360,4) Gef.: C 49,94 H 3,98 N 7,80 S 17,64.

4-(2-Ethylpiperidin-1-ylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (10b)

Aus **5e**, 0,227 g (2 mmol) 2-Ethylpiperidin und 0,20 g (2 mmol) Triethylamin nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 13 ml/min. Farbloser Feststoff, 0,36 g (46%), *Fp.* 112 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3110, 2933, 2793, 1457, 1441, 1351, 1337, 1312, 1297, 1278, 1251, 1213, 1166, 1123, 1097, 1064, 972, 896, 803, 728, 693, 678, 629, 541, 426. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ/ppm = 7,75 (d, J = 7,88 Hz, 1H, 6'-H), 7,65 (t, J = 7,83 Hz, 1H, 5'-H), 7,59 (d, J = 9,84 Hz, 1H, 2'-H), 7,49 (d, J = 7,62 Hz, 1H, 4'-H), 6,52 (s, 1H, 5-H), 3,44–3,39, 2,92–2,86 (m, 2H, 1''-H), 2,64–2,55, 2,06–1,94, 1,92–0,89 (m, 11H, aliph. H), 0,64–0,56 (m, 3H, $-CH_3$). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100,5 MHz): δ/ppm = 191,1 (C-2), 142,1 (C-4), 138,3, 132,7, 132,1, 129,8, 129,7, 126,2 (aromat. C), 124,5 ($-CF_3$), 109,6 (C-5), 61,9, 51,9, 50,5, 50,0, 28,7, 25,2, 22,3 (aliph. C), 10,2 ($-CH_3$). – MS (70eV): m/z (%) = 386 (10, M^+), 358 (10), 357 (52), 276 (11), 275 (17), 274 (100), 145 (9), 126 (9), 71 (13), 55 (8), 45 (10).

$C_{18}H_{21}F_3N_2S_2$ Ber.: C 55,94 H 5,48 N 7,25 S 16,59
(386,5) Gef.: C 55,84 H 5,41 N 7,30 S 16,66.

4-(2,6-Dimethylmorpholin-4-ylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (10c)

Aus **5e**, 0,232 g (2 mmol) 2,6-Dimethylmorpholin und 0,20 g (2 mmol) Triethylamin nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan, 2. Dichlormethan/Ethylacetat 9:1, 3. Dichlormethan/Ethylacetat 9:1. Farbloser Feststoff, 0,68 g (88%), *Fp.* 171 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3123, 3063, 2965, 2937, 2872, 2780, 1495, 1451, 1370, 1359, 1349, 1332, 1304, 1278, 1260, 1236, 1169, 1142, 1116, 1098, 1081, 1062, 976, 883, 840, 795, 742, 694, 679, 655, 531, 423. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ/ppm = 7,77 (d, J = 7,89 Hz, 1H, 6'-H), 7,69 (s, 1H, 2'-H), 7,66 (t, J = 7,87 Hz, 1H, 5'-H), 7,54 (d, J = 7,86 Hz, 1H, 4'-H), 6,53 (s, 1H, 5-H), 3,46–3,40 (m, 2H, 3'''/5'''-H), 2,99 (s, 2H, 1''-H), 2,44–2,42, 2,23–2,20 (jeweils m, 2H, 2'''/6'''-H), 1,69–1,61 (m, 2H, 2'''/6'''-H), 1,07 (q, J = 6,32 Hz, 6H, $-CH_3$). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100,5 MHz): δ/ppm = 191,1 (C-2), 140,0 (C-4), 138,0, 132,5, 131,9, 130,0, 129,7, 126,3 (aromat. C), 124,8 ($-CF_3$), 110,1 (C-5), 71,4, 71,3 (C-3'''/C-5'''), 58,9, 58,2 (C-2'''/C-6'''), 55,4 (C-1''), 18,4, 18,1 ($-CH_3$). – MS (70eV): m/z (%) = 388 (58, M^+), 302 (42), 276 (28), 275 (95), 274 (100), 128 (65), 114 (26), 71 (23), 45 (19), 42 (33), 41 (17). $C_{17}H_{19}F_3N_2OS_2$ Ber.: C 52,56 H 4,93 N 7,21 S 16,51
(388,5) Gef.: C 52,50 H 4,85 N 7,31 S 16,60.

[3-(4-Nitrobenzyl)-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl]-acetonitril (11a)

0,752 g (2,5 mmol) **5c** werden zusammen mit 0,326 g (5 mmol) frisch getrocknetem Kaliumcyanid in 20 ml trockenem Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von 60 mg (0,2 mmol) Kronenether 18-Krone-6 wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotavapor eingedampft und der verbleibende ölige Rückstand durch MPLC gereinigt, Säulenlänge 460 mm, Durch-

messer 26 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan, 2. Dichlormethan/Ethylacetat 9:1, 3. Dichlormethan/Ethylacetat 8:2. Gelbe Kristalle, 0,65 g (89%), *Fp.* 166 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3103, 3055, 2928, 2872, 2257, 1600, 1512, 1431, 1402, 1389, 1338, 1285, 1205, 1177, 1119, 1005, 941, 873, 826, 791, 746, 692, 521, 432. – 1H -NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 8,23 (AA'XX'-System, J = 8,55 Hz, 2H, 3'/5'-H), 7,42 (AA'XX'-System, J = 8,57 Hz, 2H, 2'/6'-H), 7,14 (s, 1H, 5-H), 5,63 (s, 2H, $-CH_2-N$), 4,10 (s, 2H, $-CH_2-CN$). – ^{13}C -NMR (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 188,9 (C-2), 146,9 (C-4), 142,1, 133,6, 127,7, 123,7 (aromat. C), 115,6 ($-CN$), 110,3 (C-5), 49,0 ($-CH_2-N$), 18,1 ($-CH_2-CN$). – MS (70eV): m/z (%) = 291 (100, M^+), 292 (16), 258 (11), 212 (8), 137 (6), 136 (42), 106 (32), 90 (21), 89 (20), 78 (24), 63 (8). – HRMS: $C_{12}H_9N_3O_2S_2$ Ber.: 291,012778; Gef.: 291,013620. $C_{12}H_9N_3O_2S_2$ Ber.: C 49,47 H 3,11 N 14,42 S 22,01
(291,4) Gef.: C 49,53 H 3,14 N 14,03 S 22,06.

[2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-yl]-acetonitril (11b)

In einer Lösung von 3,75 g (12 mmol) **5e** in 60 ml trockenem Acetonitril werden 1,30 g (24 mmol) getrocknetes Kaliumcyanid suspendiert. Nach Zugabe von 0,317 g (1,2 mmol) Kronenether 18-Krone-6 läßt man 24 h bei Raumtemperatur rühren. Die festen Bestandteile werden abfiltriert und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotavapor eingedampft und der verbleibende ölige Rückstand nach Entfernen der Lösungsmittelreste im Vakuum durch MPLC gereinigt, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 11 ml/min. Beiger Feststoff, 2,39 g (66%), *Fp.* 158 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3114, 3071, 2932, 2258, 1592, 1491, 1449, 1391, 1374, 1337, 1304, 1278, 1222, 1131, 1095, 1077, 1062, 1004, 982, 936, 917, 899, 865, 843, 805, 766, 748, 701, 666, 548, 443, 425. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ/ppm = 7,85 (d, J = 7,76 Hz, 1H, 6'-H), 7,77 (t, J = 7,60 Hz, 1H, 5'-H), 7,57 (s, 1H, 2'-H), 7,55 (d, J = 7,92 Hz, 1H, 4'-H), 6,81 (s, 1H, 5-H), 3,39–3,26 (m, 2H, $-CH_2-CN$). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100,5 MHz): δ/ppm = 191,1 (C-2), 136,8, 136,7, 133,2, 132,3, 131,4, 127,6, 125,7 (aromat. C und C-4), 124,5 ($-CF_3$), 113,7 ($-CN$), 110,5 (C-5), 19,6 ($-CH_2-CN$). – MS (70eV): m/z (%) = 300 (100, M^+), 301 (20), 299 (60), 281 (10), 280 (19), 273 (15), 145 (39), 97 (10), 95 (13), 75 (8), 45 (11).

$C_{12}H_7F_3N_2S_2$ Ber.: C 47,99 H 2,35 N 9,33 S 21,35
(300,3) Gef.: C 48,02 H 2,38 N 9,38 S 21,35.

4-Azidomethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (12a)

0,619 g (2 mmol) **5e** werden in 20 ml trockenem Chloroform gelöst, nacheinander mit 0,26 g (4 mmol) Natriumazid und 53 mg (0,2 mmol) Kronenether 18-Krone-6 versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt ein fester oranger Rückstand, der durch MPLC gereinigt wird, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 13 ml/min. Farbloser Feststoff, 0,583 g (93%), *Fp.* 106 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3105, 2127, 2100, 1492, 1449, 1360, 1326, 1238, 1185, 1166, 1114, 1096, 1067, 977, 912, 804, 752, 698, 679,

542. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,83 (d, J = 7,90 Hz, 1H, 6'-H), 7,74 (t, J = 7,36 Hz, 1H, 5'-H), 7,60 (s, 1H, 2'-H), 7,55 (d, J = 7,90 Hz, 1H, 4'-H), 6,73 (s, 1H, 5-H), 3,97 (d, J = 9,39 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 191,2 (C-2), 137,4 (C-4), 137,2, 132,9, 132,6, 130,8, 127,8, 125,7 (aromat. C), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 111,1 (C-5), 47,9 ($-\text{CH}_2-\text{N}_3$). – MS (70eV): m/z (%) = 316 (100, M^+), 288 (21), 287 (32), 274 (25), 172 (28), 146 (64), 95 (16), 85 (50), 58 (18), 46 (28), 40 (17). – HRMS: $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{S}_2$ Ber.: 316,0064; Gef.: $316,0053 \pm 0,0050$. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{S}_2$ Ber.: C 41,77 H 2,23 N 17,71 S 20,27 (316,3) Gef.: C 41,60 H 2,22 N 16,88 S 20,30.

4-Thiocyanatomethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (12b)

0,619 g (2 mmol) **5e** werden zusammen mit 0,183 g (2,4 mmol) Ammoniumrhodanid in 15 ml trockenem Methanol gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in ca. 40 ml Chloroform aufgenommen, einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Einengen des Lösungsmittels am Rotavapor und Trocknen des verbleibenden festen Rückstandes an der Vakuumpumpe erhält man das gewünschte Produkt analysenrein ohne weitere Aufreinigung. Farbloser Feststoff, 0,47 g (70%), *Fp.* 154 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3 118, 3 042, 2 985, 2 922, 2 155, 1 492, 1 450, 1 421, 1 357, 1 327, 1 313, 1 290, 1 240, 1 185, 1 169, 1 148, 1 123, 1 096, 1 064, 973, 903, 857, 800, 758, 697, 677, 652, 630, 541. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ/ppm = 7,94 (d, J = 7,74 Hz, 1H, 6'-H), 7,86–7,82 (m, 2H, 2'/5'-H), 7,75 (d, J = 8,45 Hz, 1H, 4'-H), 7,32 (s, 1H, 5-H), 4,14 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{SCN}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,1 (C-2), 137,0, 136,9, 133,3, 131,0, 130,6, 126,7, 126,1 (aromat. C und C-4), 124,8 ($-\text{CF}_3$), 113,6 (C-5), 111,5 ($-\text{SCN}$), 30,3 ($-\text{CH}_2-\text{SCN}$). – MS (70eV): m/z (%) = 332 (38, M^+), 333 (6), 276 (11), 275 (22), 274 (100), 186 (9), 145 (20), 95 (6), 71 (18), 69 (6), 45 (22).

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_3$ Ber.: C 43,36 H 2,12 N 8,43 S 28,94 (332,4) Gef.: C 43,40 H 2,17 N 8,33 S 28,90.

2-[2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-isoindolin-1,3-dion (13)

0,619 g (2 mmol) **5e** werden unter Erwärmen in 30 ml trockenem Toluol gelöst, nacheinander mit 0,444 g (2,4 mmol) Kaliumphthalimid und 53 mg (0,2 mmol) Kronenether 18-Krone-6 versetzt und zwei Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die festen Bestandteile werden über eine Glasfalternutsche abgetrennt und das Filtrat dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es verbleibt ein rötlicher Feststoff, der durch MPLC gereinigt wird, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 13 ml/min. Gelblicher Feststoff, 0,775 g (92%), *Fp.* 147 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3 062, 2 928, 1 779, 1 717, 1 431, 1 400, 1 361, 1 329, 1 300, 1 234, 1 173, 1 128, 1 095, 1 076, 1 061, 946, 864, 738, 711, 703, 686, 528. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,82–7,69, 7,54–7,52 (m, 8H, aromat. H), 6,66 (s, 1H, 5-H), 4,48 (dd, J = 16,65/1,08 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 191,1 (C-2), 166,8 ($\text{C}=\text{O}$), 137,4 (C-4), 134,7, 133,0, 132,7, 132,2, 131,4, 131,0, 127,0, 125,9, 123,8 (aromat. C), 124,6

($-\text{CF}_3$), 110,8 (C-5), 35,7 ($-\text{CH}_2-\text{N}$). – MS (70eV): m/z (%) = 420 (100, M^+), 421 (24), 419 (16), 184 (9), 160 (21), 145 (22), 130 (13), 105 (13), 104 (33), 77 (17), 76 (20).

$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ Ber.: C 54,28 H 2,64 N 6,66 S 15,25 (420,4) Gef.: C 54,50 H 2,80 N 6,70 S 15,23.

4-Aminomethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (14)

0,841 g (2 mmol) **13** werden mit 3,0 ml 1 M ethanolischer Hydrazinhydratlösung $\cong$ 3 mmol $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) versetzt und 1 h bei ständigem Rühren unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die anfangs klare Lösung verwandelt sich allmählich in eine zähe, weiße Gallerte. Man gibt 5,0 ml 6N HCl zu und erhitzt weitere 10 min unter Rückfluß zum Sieden, wobei sich ein gelber Niederschlag bildet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 35 ml Wasser versetzt, der feste Anteil über eine Glasfalternutsche abfiltriert und bei ständiger pH-Kontrolle solange Natronlauge zum Filtrat gegeben, bis alkalische Reaktion eintritt. Daraufhin schüttelt man schnell dreimal mit je 30 ml Dichlormethan aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt ein gelbes Öl, das erst allmählich durch Kratzen mit einem Glasstab und Zugabe von Petrolether unter Eiskühlung analysenrein auskristallisiert. Gelblicher Feststoff, 0,537 g (93%), *Fp.* 74 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3 287, 3 103, 3 042, 2 909, 1 493, 1 454, 1 354, 1 332, 1 317, 1 295, 1 231, 1 180, 1 118, 1 100, 1 066, 985, 952, 920, 874, 808, 734, 702, 669, 650, 637, 541, 488. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,79 (d, J = 7,91 Hz, 1H, 6'-H), 7,71 (t, J = 7,31 Hz, 1H, 5'-H), 7,58 (s, 1H, 2'-H), 7,53 (d, J = 7,48 Hz, 1H, 4'-H), 6,61 (s, 1H, 5-H), 3,43 (d, J = 2,43 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 1,30 (bs, 2H, $-\text{NH}_2$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 191,1 (C-2), 145,1, 132,2, 132,0, 130,5, 126,6, 126,6 (aromat. C), 137,8 (C-4), 124,5 ($-\text{CF}_3$), 107,2 (C-5), 40,7 ($-\text{CH}_2-\text{N}$). – MS (70eV): m/z (%) = 290 (100, M^+), 291 (15), 289 (18), 260 (37), 213 (8), 172 (8), 145 (30), 113 (34), 86 (8), 54 (8), 45 (9).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_2$ Ber.: C 45,51 H 3,12 N 9,65 S 22,09 (290,3) Gef.: C 45,48 H 3,07 N 9,51 S 22,01.

Reaktion von 4-Aminomethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (14) mit Carbonsäurechloriden

0,60 g (2,1 mmol) **14** werden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe der äquimolaren Menge des jeweiligen Säurechlorids wird 1–1,5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der verbleibende ölige Rückstand in ca. 30 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat- und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Erneutes Eindampfen des Lösungsmittels ergibt einen festen Rückstand, der durch MPLC gereinigt wird.

3,5-Dinitro-N-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-benzamid (15a)

Aus **14** und 0,477 g (2,1 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid nach MPLC (Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan, 2. Dichlormethan/Ethylacetat 7:3, Fluß 17 ml/min). Gelber Feststoff, 0,41 g (41%), *Fp.* 99–100 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3 505, 3 184, 3 074, 2 919, 1 636,

1540, 1506, 1450, 1418, 1327, 1282, 1212, 1170, 1128, 1095, 1065, 974, 858, 803, 721, 698, 542. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ/ppm = 9,23 (bs, 1 H, -NH), 8,96–8,88 (m, 3 H, arom. H_B), 7,82–7,72 (m, 4H, arom. H_A), 7,22 (s, 1H, 5-H), 4,29–4,26 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-N}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 100,5 MHz): δ/ppm = 189,8 (C-2), 161,5 (C=O), 148,0 (C-3"/5"), 139,6 (C-4), 137,6, 135,9, 132,7, 130,9, 129,9, 127,3, 126,1, 125,8, 125,7, 120,8 (arom. C), 124,8 ($-\text{CF}_3$), 111,0 (C-5), 38,9 ($-\text{CH}_2\text{-N}$). – MS (70eV): m/z (%) = 484 (100, M^+), 290 (25), 288 (87), 249 (17), 213 (17), 195 (50), 186 (20), 165 (21), 149 (30), 145 (27), 75 (43). – HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ Ber.: 484,012298; Gef.: 484,010915.
 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ Ber.: C 44,63 H 2,29 N 11,57 S 13,24 (484,4) Gef.: C 44,70 H 2,06 N 11,04 S 12,87.

Thiophen-*N*-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-2-carbonsäureamid (15b)

Aus **14** und 0,30 g (2,1 mmol) Thiophen-2-carbonsäurechlorid nach MPLC (Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Substanz gelöst in Tetrahydrofuran/Dichlormethan, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 7:3, Fluß 11 ml/min). Farblos. Feststoff, 0,765 g (92%), *Fp.* 69–70 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3428–3174, 3074, 2912, 1635, 1540, 1506, 1450, 1418, 1327, 1282, 1212, 1170, 1128, 1095, 1065, 974, 858, 803, 721, 698, 542. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,79 (d, J = 7,92 Hz, 1H, 6'-H), 7,70 (t, J = 7,86 Hz, 1H, 5'-H), 7,58 (s, 1H, 2'-H), 7,51 (d, J = 7,86 Hz, 1H, 4'-H), 7,50 (dd, J = 4,62/1,6 Hz, 1H, 5"-H), 7,43 (dd, J = 3,81/1,37 Hz, 1H, 3"-H), 7,06 (dd, J = 4,90/3,70 Hz, 1H, 4"-H), 6,64 (s, 1H, 5-H), 6,27 (bs, 1H, -NH), 4,25–4,11 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-N}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 191,1 (C-2), 161,6 (C=O), 139,9, 137,6, 137,2, 133,0, 132,6, 132,1, 131,0, 128,9, 127,9, 127,0, 125,7 (arom. C und C-4), 124,5 ($-\text{CF}_3$), 109,8 (C-5), 38,0 ($-\text{CH}_2\text{-N}$). – MS (70eV): m/z (%) = 400 (100, M^+), 401 (30), 289 (34), 186 (8), 145 (19), 112 (15), 111 (94), 83 (12), 45 (12), 43 (9), 39 (16).

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_3$ Ber.: C 47,99 H 2,77 N 7,00 S 24,02 (400,5) Gef.: C 47,86 H 2,95 N 7,30 S 24,09.

Furan-*N*-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-2-carbonsäureamid (15c)

Aus **14** und 0,27 g (2,1 mmol) Furan-2-carbonsäurechlorid nach MPLC (Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 7:3, Fluß 13 ml/min). Farblos. Feststoff, 0,635 g (80%), *Fp.* 55 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3290, 3114, 3055, 1654, 1594, 1521, 1473, 1451, 1328, 1287, 1214, 1173, 1128, 1066, 1012, 961, 884, 804, 760, 698, 595, 489. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,79 (d, J = 7,81 Hz, 1H, 6'-H), 7,72 (t, J = 7,89 Hz, 1H, 5'-H), 7,59 (s, 1H, 2'-H), 7,53 (d, J = 8,09 Hz, 1H, 4'-H), 7,42 (dd, J = 1,75/0,67 Hz, 1H, 5"-H), 7,08 (dd, J = 3,40/0,67 Hz, 1H, 3"-H), 6,66 (s, 1H, 5-H), 6,50 (dd, J = 3,45/1,75 Hz, 1H, 4"-H), 6,33 (bs, 1H, -NH), 4,27–4,10 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-N}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 191,2 (C-2), 157,8 (C=O), 146,9 (C-4), 144,5, 139,7, 137,7, 132,3, 132,0, 131,0, 127,0, 125,9, 115,4, 112,5 (arom. C), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 109,8 (C-5), 37,1 ($-\text{CH}_2\text{-N}$). – MS (70eV): m/z (%) = 384 (100, M^+), 385 (21), 289 (28), 239 (5), 213 (6), 186 (12), 172 (4), 145 (10), 96 (6), 95 (86), 39 (6). – HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ Ber.: 384,021406; Gef.: 384,018349.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ Ber.: C 49,99 H 2,88 N 7,29 S 16,68 (384,4) Gef.: C 49,85 H 3,10 N 7,10 S 16,49.

Cyclohexan-*N*-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-carbonsäureamid (15d)

Aus **14** und 0,303 g (2,1 mmol) Cyclohexancarbonsäurechlorid durch 3 h Erhitzen. Nach MPLC (Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 7:3, Fluß 13 ml/min) farblos. Feststoff, 0,54 g (65%), *Fp.* 104 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3264, 3073, 2933, 2856, 1636, 1591, 1525, 1492, 1450, 1328, 1247, 1211, 1273, 1132, 1092, 1065, 976, 920, 838, 806, 746, 699, 648, 539, 483. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ/ppm = 7,89–7,72 (m, 4H, 2'/5'/6'-H und -NH), 7,70 (d, J = 8,60 Hz, 1H, 4'-H), 6,96 (s, 1H, 5-H), 3,87 (d, J = 3,80 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-N}$), 3,62 (m, 1H, 1"-H), 1,78–1,09 (m, 10H, cyclohexyl. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 100,5 MHz): δ/ppm = 189,8 (C-2), 174,8 (C=O), 141,0 (C-4), 137,6, 132,6, 130,9, 123,0, 126,2, 125,8 (arom. C), 124,9 ($-\text{CF}_3$), 109,5 (C-5), 43,4 ($-\text{CH}_2\text{-N}$), 38,0 (C-1"). 28,9, 25,3, 25,1 (cyclohexyl. C). – MS (70eV): m/z (%) = 400 (100, M^+), 401 (22), 291 (10), 290 (60), 289 (16), 274 (15), 214 (17), 145 (18), 83 (59), 55 (25), 41 (15).
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber.: C 53,98 H 4,78 N 7,00 S 16,01 (400,5) Gef.: C 54,11 H 4,77 N 7,09 S 16,09.

Darstellung von 1,3-disubstituierten Harnstoffderivaten aus 4-Aminomethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (14)

0,60 g (2,1 mmol) **14** werden zusammen mit der äquimolaren Menge des jeweiligen Isocyanats in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und 1–5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen tritt zum Teil ein Niederschlag auf. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor abgezogen, oder – im Falle eines Niederschlags – wird dieser abgesaugt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird durch MPLC oder Umkristallisieren gereinigt.

1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-harnstoff (16a)

Aus 0,60 g (2,1 mmol) **14** und 0,39 g (2,1 mmol) 3,4-Dichlorphenylisocyanat durch 1 h Erhitzen nach MPLC (Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan, 2. Dichlormethan/Ethylacetat 9:1, 3. Ethylacetat). Farblos. Feststoff, 0,80 g (81%), *Fp.* 221 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3400–3174, 3090, 1641, 1592, 1545, 1492, 1477, 1449, 1379, 1340, 1325, 1276, 1213, 1175, 1132, 1096, 1065, 969, 900, 868, 807, 759, 696, 539, 430. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ/ppm = 8,82 (s, 1H, Ar-NH-C=O), 7,88 (d, J = 7,69 Hz, 1H, 6'-H), 7,82–7,79, 7,73–7,70 (m, 4H, 2'/4'/5'/6'-H), 7,44, 7,18 (d, J = 8,73 Hz, 2H, 2"/3"-H), 6,97 (s, 1H, 5-H), 6,60 (bs, 1H, $-\text{CH}_2\text{-NH-C=O}$), 3,96–3,88 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-N}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 100,5 MHz): δ/ppm = 189,7 (C-2), 153,9 (C=O), 141,7 (C-4), 140,0, 137,5, 132,7, 130,8, 130,6, 130,2, 126,1, 125,5, 125,5, 122,4, 118,8, 117,7 (arom. C), 124,8 ($-\text{CF}_3$), 108,7 (C-5), 37,7 ($-\text{CH}_2\text{-N}$). – MS (70eV): m/z (%) = 478 (2, M^+), 316 (59), 290 (92), 260 (38), 189 (64), 187 (100), 163 (50), 161 (88), 145 (43), 124 (54), 113 (37).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ Ber.: C 45,20 H 2,53 N 8,79 S 13,41 (478,3) Gef.: C 44,99 H 2,71 N 9,02 S 13,29.

1-Dodecyl-3-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-harnstoff (16b)

Aus 0,60 g (2,1 mmol) **14** und 0,48 g (2,1 mmol) 1-Dodecylisocyanat durch 5 h Erhitzen. Farblose Kristalle, 0,634 g (61%), *Fp.* 147 °C (Tetrahydrofuran). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3349, 3298, 3129, 3067, 2920, 2852, 1634, 1583, 1467, 1449, 1407, 1339, 1281, 1217, 1190, 1149, 1132, 1094, 1074, 1062, 961, 805, 704, 696, 665, 544. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 7,88 (d, J = 7,94 Hz, 1H, 6'-H), 7,80 (t, J = 7,87 Hz, 1H, 5'-H), 7,75 (s, 1H, 2'-H), 7,67 (d, J = 7,84 Hz, 1H, 4'-H), 6,81 (s, 1H, 5-H), 6,05 (t, J = 5,61 Hz, 1H, -NH), 5,80 (t, J = 5,58 Hz, 1H, -NH), 3,79 (d, J = 5,82 Hz, 2H, 1''-H), 2,90 (q, J = 5,36 Hz, 2H, Dodecyl-CH₂-N), 1,34–1,24 (m, 20 H, Dodecyl. H), 0,85 (t, J = 6,61 Hz, 3H, -CH₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,5 (C-2), 157,8 (C=O), 143,4 (C-4), 138,3, 133,3, 131,5, 130,5, 126,8, 126,2 (aromat. C), 124,9 (-CF₃), 108,8 (C-5), 55,3 (C-1''), 39,8, 31,8, 30,4, 29,5, 29,3, 29,2, 26,9, 25,6, 14,4 (aliphatic C). – MS (70eV): m/z (%) = 501 (58, M⁺), 317 (32), 316 (100), 315 (49), 290 (91), 274 (31), 273 (35), 145 (45), 99 (41), 43 (30), 41 (26).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ Ber.: C 57,46 H 6,83 N 8,38 S 12,78 (501,7) Gef.: C 57,25 H 6,79 N 8,33 S 12,64.

1-Cyclohexyl-3-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-harnstoff (16c)

Aus 0,60 g (2,1 mmol) **14** und 0,26 g (2,1 mmol) Cyclohexylisocyanat nach 2 h Erhitzen. Gelbe Nadeln, 0,693 g (81%), *Fp.* 252 °C (Ethanol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3319, 3061, 2927, 2854, 1623, 1569, 1491, 1450, 1340, 1310, 1278, 1172, 1128, 1095, 1064, 963, 890, 845, 804, 695, 664, 411. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 7,89 (d, J = 7,90 Hz, 1H, 6'-H), 7,80 (t, J = 7,84 Hz, 1H, 5'-H), 7,75 (s, 1H, 2'-H), 7,67 (d, J = 8,11 Hz, 1H, 4'-H), 6,82 (s, 1H, 5-H), 5,98 (t, J = 5,55 Hz, 1H, CH₂-NH-C=O), 5,74 (d, J = 7,65 Hz, 1H, Cyclohexyl-NH-C=O), 3,79 (d, J = 5,80 Hz, 2H, 1''-H), 3,22 (m, 1H, 1'''-H), 1,69–1,00 (m, 10H, cyclohexyl. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,5 (C-2), 157,1 (C=O), 143,4 (C-4), 138,3, 133,3, 131,5, 131,1, 126,8, 126,2 (aromat. C), 124,6 (-CF₃), 108,8 (C-5), 48,4 (C-1''), 38,6 (C-1'''), 33,6, 25,8, 24,9 (cyclohexyl. C). – MS (EI, 70eV, 300 °C): m/z (%) = 415 (82, M⁺), 416 (18), 316 (49), 315 (29), 290 (100), 274 (26), 214 (42), 213 (18),

186 (18), 145 (45), 56 (19).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ Ber.: C 52,04 H 4,85 N 10,11 S 15,44 (415,5) Gef.: C 51,91 H 4,75 N 9,85 S 15,31.

Literatur

- [1] D. Geffken, *Pharm. i. u. Z.* **1999**, 5, 240
- [2] Die Testungen wurden durchgeführt in den Forschungslaboratorien der Firmen Bayer AG, Leverkusen, Deutschland; Diamond Shamrock Corp., Painesville, USA; DuPont Agricultural Products, Newark, USA; FMC Corp., Princeton, USA; Rhone Poulenc AG Comp. North Carolina, USA; SDS Biotech, Tokyo, Japan; Shell Forschung GmbH, Schwabenheim, Deutschland; Union Carbide Agricultural Prod. Co. North Carolina, USA.
- [3] W. Hanefeld, E. Bercin, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1985**, 318, 600
- [4] W. Hanefeld, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1976**, 309, 161
- [5] W. Hanefeld, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1977**, 310, 409
- [6] W. Hanefeld, E. Bercin, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1981**, 314, 413
- [7] W. Hanefeld, W. Hinz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1980**, 313, 20
- [8] Persönliche Mitteilung aus dem Pflanzenschutzforschungslabor der Bayer AG, Monheim
- [9] G. Marzoni, *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, 23, 577
- [10] G.W. Kabalka, M. Varma, R.S. Varma, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2386
- [11] Y. Inoue, H. Kondo, M. Taguchi, Y. Jinbo, F. Sakamoto, G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 586
- [12] C. Roussel, A. Djafri, *Nouv. J. Chim* **1986**, 10, 401
- [13] R. A. Bafford, F. Chanon, M. Chanon, J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 972
- [14] C. M. Roussel, R. Gallo, M. Chanon, J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1903

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. W. Hanefeld
Philipps-Universität Marburg
Institut für Pharmazeutische Chemie
Marbacher Weg 6
D-35032 Marburg
Fax: Internat. code (0) 6421-282-7052
e-Mail: Hanefeld@mail.uni-marburg.de