

Synthese potentieller Pflanzenschutzwirkstoffe auf 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Basis II [1] Strukturvariationen ausgehend von einer C₄-Carbaldehydfunktion

Wolfgang Hanefeld* und Stephan Wurtz

Marburg, Philipps-Universität, Institut für Pharmazeutische Chemie

Eingegangen am 30. März 2000

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

Synthesis of Potential Plant Protecting Compounds on the Basis of 2,3-Dihydrothiazol-2-thione. II: Structural Variations Derived from a C₄-Carbaldehyde Function

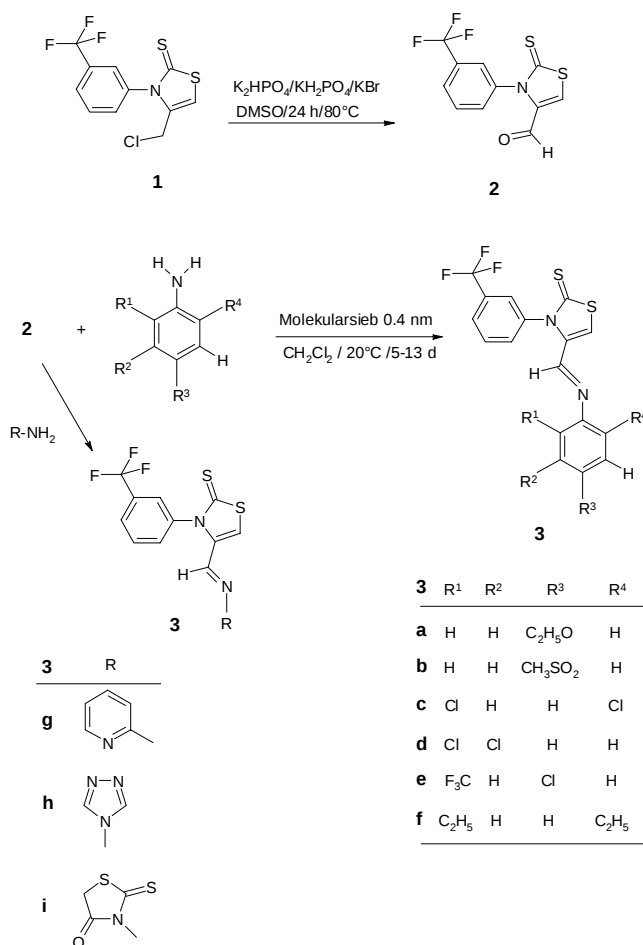
Abstract. 2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyde (**2**) has been prepared from the corresponding chloromethyl compound **1** by a modified Kornblum oxidation. The aldehyde function has been reacted with aromatic and heterocyclic primary amines to yield the imino compounds **3**, with hydrazino compounds to yield hydrazones

4 and with hydroxylamine or *O*-substituted hydroxylamines to form the oximes **7–10**, which could be separated into pure *E* and *Z*-isomers. The unsubstituted oxime **7** could be transformed to the carbonitrile **11** with 3,5-dinitrobenzoylchloride. **2** could be condensed in presence of a base with the CH-acidic 5-position of 3-aminorhodanine derivatives to yield **12**.

In Teil 1 unserer Mitteilungen über die Synthese potentieller Pflanzenschutzwirkstoffe auf 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Basis hatten wir eine Leitstruktur mit diesem Heterocyclus als Kernstruktur vorgestellt sowie über Strukturvariationen am N₃ und C₄ berichtet [1], die zum Ziel hatten, auf dem Gebiet von Pflanzenschutzmitteln relevante Substituenten in das Kernmolekül einzufügen. Da aber zum Aufbau des 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-systems nur Aminkomponenten ausreichender Nucleophile zur Reaktion mit Schwefelkohlenstoff eingesetzt werden können, können viele interessante Stickstoff-nucleophile auf diese Weise nicht eingeführt werden. Dieses sollte nun auf anderem Wege ermöglicht werden, indem zunächst 2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd (**2**) darzustellen war, dessen Aldehydfunktion zahlreiche Derivatisierungsreaktionen ermöglicht.

Ergebnisse und Diskussion

Da eine Aldehydfunktion eine Vielzahl von Umwandlungsmöglichkeiten bietet, wurde nach einem mit guter Ausbeute verlaufenden Syntheseweg für den 2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd (**2**) gesucht, damit ausreichendes Material für zahlreiche Umwandlungsreaktionen bereit gestellt werden konnte. Als Edukt wurde 4-Chlormethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**1**) [1] gewählt und zunächst analog zu einer von Silberg *et al.* für andere 4-Chlormethylthiazole gegebenen Vorschrift [2] umgesetzt, wobei allerdings in unserem Falle schon die erste Reaktionsstufe, die Finkelstein-Reaktion zum



Scheme 1 Darstellung des Aldehyds **2** und Kondensation mit primären Aminoverbindungen

Iodmethylderivat, nicht zur Zielverbindung, sondern zu einem in sämtlichen Lösungsmitteln schwerlöslichen, amorphen, orange-roten Feststoff führte, was auf eine Polymerisationsreaktion schließen ließ. Auch Versuche, **2** mit Hexamethylentetramin nach Angyal *et al.* [3] umzusetzen, führten zu keiner Reaktion. Als Methode der Wahl erwies sich dann eine Kornblum-Oxidation in einer Variante, die Tietze *et al.* für die Überführung von Allylhalogeniden in α,β -ungesättigte Aldehyde entwickelt hatten [4].

Da auch bei **1** eine Allylchlorid-Partialstruktur vorliegt, führte das Tietze-Verfahren [4] in hoher Ausbeute von 80% zu **2**, wenn alle Reagentien direkt vor Verwendung sorgfältigst getrocknet wurden und das DMSO frisch destilliert wurde, da anderenfalls die Ausbeute drastisch sinkt. Der Aldehyd **2** besitzt mit der C₄-C₅-Doppelbindung und der Aldehydgruppe das konjugierte Doppelbindungssystem eines 1-Oxabutadiens, so daß durch Rotation um die zentrale C-C-Einfachbindung prinzipiell zwei Konformationen, *s-trans* und *s-cis*, auftreten können. Während die einfachste Struktur mit konjugierten Doppelbindungen, das Buta-1,3-dien, bei Raumtemperatur überwiegend in der energieärmeren *s-trans*-Konformation vorliegt, kann man für **2** als Oxa-Analogon des Butadiens nicht mit Sicherheit schließen, daß es ebenfalls in der *transoiden* Form vorliegt, da in der *s-trans*-Konformation der Aldehyd-Sauerstoff und der Trifluormethylphenylring so starke sterische Wechselwirkungen erfahren können, daß die *cisoiden* Anordnung günstiger sein sollte. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum kann lediglich geschlossen werden, daß kein Gemisch beider Konformer vorliegt, denn es ist nur ein einfacher Signalsatz zu sehen. Zur Strukturabklärung wurde ein ¹H-NOE-Differenzspektrum von **2** aufgenommen. Durch Einstrahlen in die Frequenz des Aldehydprotons bei 9,28 ppm erfährt das Signal des C₅-Protons bei 7,66 ppm eine deutliche Intensitätszunahme im Vergleich zu den aromatischen Wasserstoffen. Weiterhin wurde noch in die Frequenz des C₅-Protons bei 7,66 ppm eingestrahlt, was zu einer deutlichen Zunahme der Signalintensität des Aldehydprotons führte. Aufgrund dieser Experimente konnte eindeutig festgelegt werden, daß Verbindung **2** bei Raumtemperatur ausschließlich in der *s-trans*-Konformation, wie in Schema 1 dargestellt, vorliegt, die vermuteten sterischen Wechselwirkungen zwischen Benzolring und Aldehydgruppe also keine wichtige Rolle spielen.

Zur Derivatisierung der Aldehydfunktion von **2** wurden Kondensationsreaktionen mit primären Aminen durchgeführt, insbesondere mit Elektronenakzeptor-substituierten aromatischen Aminen, aber auch mit Aminogruppen-tragenden Heterocyclen. Allen zur Umsetzung verwendeten Substanzen ist gemeinsam, daß die Nucleophilie ihrer Aminofunktion zu gering ist, um das Chlor von 4-Chlormethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-

2,3-dihydrothiazol-2-thion (**1**) zu substituieren, so daß diese Reste in die Kernstruktur auf diesem Wege nicht eingeführt werden konnten.

Für viele der in Schema 1 aufgeführten, potentiell "pflanzenschutzaktivitätsverdächtigen" Substituenten finden sich Beispiele in der Literatur. Der 2,6-Dichlorphenylrest ist z.B. in dem herbizid wirksamen Chlorthiamid (Prefix®) [5] und in dem Fungizid mit der Codenummer XRD-563 der Fa. DowElanco [5], das sich in Deutschland zur Zeit noch in Zulassungsprüfung befindet, enthalten. Ein 4-Chlor-2-trifluormethyl-substituiertes aromatisches Imin ist Baustein des systemischen Fungizids Triflumizol (Condor®) [5].

Man findet aber auch Beispiele mit donatorsubstituierten Anilinresten. Ein *N,N*-disubstituiertes 2,6-Diethylanilin kommt als Substituent in dem selektiven Vorauf-laufherbizid Alachlor (Lasso®) vor [5].

Die Kondensationen von **2** mit den Aminokomponenten erfolgten nach Modifikation einer von Riemann *et al.* [6] beschriebenen Methode durch fünf- bis siebzehntägiges Rühren von **2** bei Raumtemperatur mit der jeweiligen NH₂-Verbindung in trockenem Dichlormethan. Die Gleichgewichtsverschiebung auf die Seite der Produkte wurde durch Zusatz von Molekularsieb (0.4 nm) zur Wasserbindung erreicht.

Da der Phenyliminomethylsubstituent gegenüber der Aldehydfunktion eine ungleich größere Raumbeanspruchung besitzt, käme er dem Trifluormethylphenylrest bei der *transoiden* Anordnung sehr nahe, so daß diese energetisch ungünstiger erscheint. Die Anfertigung eines Dreyding-Modells mit einem Stereomodellbaukasten der Fa. Büchi/Schweiz sprach in diesem Fall eindeutig für das Vorliegen der *s-cis*-Konformation.

Um diese Vermutung experimentell abzusichern, wurden beispielhaft für Verbindung **3e** ¹H-NOE-Differenzspektren aufgenommen. Dabei wurde sowohl in die Frequenz des Imin-Protons als auch in diejenige des 5-H eingestrahlt.

Das ¹H-NOE-Differenzspektrum zeigt beim Einstrahlen in die Frequenz des Imin-Protons insbesondere beim Signal des 5-H, aber auch bei allen anderen Signalen keine Intensitätserhöhung, so daß das Vorliegen der *transoiden* Form bei der Verbindung **3e** als sehr unwahrscheinlich anzusehen ist. Zur Bestätigung dieses Ergebnisses wurde auch noch in die Frequenz des 5-H eingestrahlt. Erwartungsgemäß bleibt eine Intensitätserhöhung beim Signal des 1"-H aus, wohingegen die beiden Signale des 3"- und 6"-H deutliche Effekte zeigen. Diese können nur durch räumliche Nähe der drei Wasserstoffatome zustande kommen, wodurch das Vorliegen der *cisoiden* Konformation gesichert ist.

Allerdings zeigt **3e** ein besonderes Aufspaltungsmuster im Protonenresonanzspektrum: das Signal des Thiazol-5-H besteht aus zwei Linien, der Linienabstand beträgt 8,5 Hz. Da der 3-Trifluormethylphenylrest räum-

lich zu weit vom 5-H entfernt ist, kann die Aufspaltung nur durch die räumliche Nähe des 4-Chlor-2-trifluormethylphenyl- Substituenten (Aromat B) zustandekommen, was das Vorliegen der *cisoiden* Konformation voraussetzt. Des weiteren zeigt auch das 6'''-H ein ungewöhnliches Aufspaltungsmuster: Anstatt der erwarteten Aufspaltung in zwei Linien ist eine Aufspaltung in vier Linien mit Abständen von 8,5 und 2,2 Hz zu beobachten.

Für die beschriebenen Effekte gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten. Einerseits könnte **3e** aus zwei isomeren Substanzen bestehen, die sich ineinander umwandeln (Abb. 1).

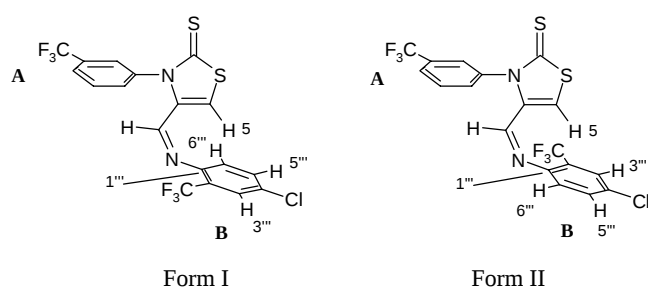


Abb. 1 Rotationsisomere von **3e**

Denkbar ist das durch die behinderte Rotation des Aromaten **B** um die N–C-1'''-Einfachbindung, wenn die Rotationsgeschwindigkeit so herabgesetzt ist, daß sie sich innerhalb der NMR-Zeit-Skala befindet. Das 5-H wäre dabei durch die Anisotropie des Aromaten **B** jeweils einem unterschiedlichen Magnetfeld ausgesetzt und käme deshalb an verschiedenen Stellen zur Resonanz. Die beiden Signallinien wären also als zwei Singuletts zu betrachten. Andererseits könnte es sich auch um nur eine Substanz handeln, deren Struktur durch behinderte Rotation des Aromaten **B** um die N–C-1'''-Einfachbindung fixiert ist. Dadurch kämen sich 5-H und 6'''-H räumlich so nahe, daß eine Kopplung zwischen beiden Kernen möglich wäre. Für den ersten Erklärungsansatz spricht, daß die magnetische Kopplung zweier Kerne in einem Molekül im allgemeinen durch die dazwischenliegenden Bindungen vollzogen wird und nicht durch den Raum hindurch auftritt. Da die Kerne des 5-H und des 6'''-H aber durch sieben Bindungen getrennt sind, ist eine Kopplung mit $J = 8,5$ Hz sehr unwahrscheinlich. Die beiden Resonanzlinien des 5-H müßten deshalb von zwei verschiedenen Substanzen (also den beiden Rotationsisomeren) verursacht werden.

Die Unterscheidung, ob zwei in einem Spektrum auftretende Resonanzlinien die Singulettssignale zweier nicht koppelter Kerne mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung sind oder ob es sich um ein Dublett handelt, das auf einen einzigen Kern zurückgeht, der mit einem anderen, koppelnden Kern ein AX-System bildet, ist möglich durch Aufnahme von zwei Spektren

mit unterschiedlicher Meßfrequenz [7]. Deshalb wurde das Protonenresonanzspektrum von **3e** sowohl auf einem 400 MHz- als auch auf einem 500 MHz-Spektrometer aufgenommen. Wenn zwei Singulettabsorptionen vorliegen, wächst der Abstand (in Hz) mit zunehmender Meßfrequenz, bei einer Kopplung ändert er sich nicht. Da der Linienabstand bei beiden Meßfrequenzen 8,5 Hz betrug, müßte es sich also um ein Kopplungsphänomen handeln.

Dieser Linienabstand von 8,5 Hz ist tatsächlich beim 6'''-H wiederzufinden. Das Signal des 6'''-H ist zum Doppeldublett aufgespalten mit Kopplungskonstanten von 8,5 und 2,2 Hz. Die kleinere der beiden Kopplungskonstanten findet sich beim benachbarten 5'''-H wieder.

Für die Richtigkeit der zweiten Hypothese spricht weiterhin, daß sämtliche Signale sehr scharf vorliegen und nur ein einfacher Signalsatz zu sehen ist. Beim Vorliegen von zwei Isomeren würde man jedoch einen doppelten oder wenigstens verbreiterten Signalsatz erwarten. Letzte Sicherheit, ob es sich bei der Signalaufspaltung des 5-H um eine Kopplung handelt, sollte durch Aufnahme eines H,H-COSY-Spektrums gewonnen werden.

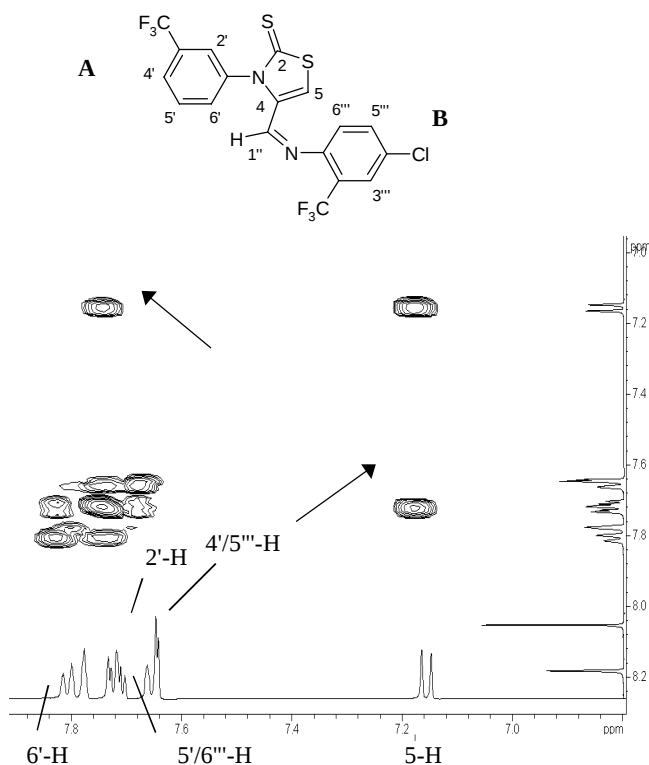


Abb. 2 H,H-COSY-Spektrum von **3e** in d^6 -DMSO (500 MHz)

In Abb. 2 ist das H,H-COSY-Spektrum von **3e** in d^6 -DMSO zu sehen. Wie man aus dem auf den Frequenzachsen aufgetragenen ^1H -Spektrum entnehmen kann, fallen in diesem Lösungsmittel die Signale des 5'-H und des 6'''-H zu einem Multipllett zusammen. Das Konturdiagramm zeigt an den Kreuzungspunkten der Reso-

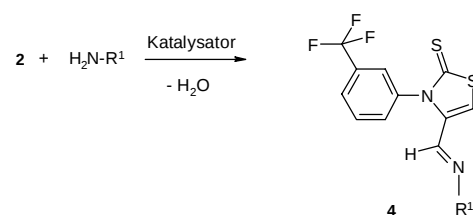
nanzen von 5-H und 5'-/6'''-H eindeutige Konturen. Da eine Kopplung zwischen 5-H und 5'-H aufgrund der räumlichen Entfernung unmöglich ist, ist das Vorliegen einer Kopplung zwischen 5-H und 6'''-H bewiesen.

Zur Feststellung der Natur der Kopplung wurde ein Hochtemperaturesperiment durchgeführt. Dem lag der Gedanke zugrunde, daß eine Kopplung über die dazwischenliegenden Bindungen auch bei Energiezufuhr und daraus folgender zunehmender Rotation unverändert bestehen bleiben müßte. Eine Kopplung durch den Raum hingegen wäre an eine sterisch fixierte Form gebunden und könnte durch Energiezufuhr und daraus folgende Rotation des Aromaten **B** eventuell aufgehoben werden. Im ^1H -NMR-Spektrum von **3e** in d^6 -DMSO bei 30, 60, 90 und 120 °C sieht man eine deutliche Veränderung im Signalmuster des Aromaten **A**. Mit zunehmender Temperatur verschiebt sich das Signal des 5'-H zu tieferem Feld. Während es bei 30 °C unter dem Signal des 6'''-H liegt, fällt es bei 120 °C mit dem Signal des 2'-H zusammen. Diese Effekte sind durch zunehmende Rotation des Aromaten **A** bei Energiezufuhr zu erklären. Gleichzeitig ist beim Signalmuster des 5-H genauso wie beim Aromaten **B** außer einer minimalen Hochfeldverschiebung bei Temperaturerhöhung keine Veränderung zu beobachten. Das spricht dafür, daß selbst bei 120 °C keine Rotation um die N-C-1'''-Einfachbindung möglich ist, so daß die Kopplung weiterhin bestehen bleibt. Folgt man dieser Argumentation, läßt sich zusammenfassend feststellen, daß **3e** in der *cisoiden* Konformation bezüglich der C-4-C-1'''-Einfachbindung vorliegt. Die Rotation des Aromaten-**B** um die N-C-1'''-Einfachbindung ist wahrscheinlich aufgrund der Raumbeanspruchung der *ortho*-Trifluormethylgruppe so behindert, daß eine Kopplung zwischen 5-H und 6'''-H möglich ist. Dieses Kopplungsphänomen ist bei keiner anderen Verbindung des Typs **3** zu beobachten. Auch aus der Reihe der heterocyclisch substituierten Verbindungen **3** wurde exemplarisch eine, d.h. **3g** bezüglich der Stereochemie des Azabutadiensystems mittels ^1H -NOE-Differenzspektrometrie untersucht. Da sich weder beim Einstrahlen in die Frequenz des Iminoprotons bei 8,59 ppm noch beim Einstrahlen in die Frequenz des 5-H bei 7,53 ppm eine Intensitätserhöhung eines anderen Signals zeigte, wird auch hier auf eine *s-cis* Konformation geschlossen.

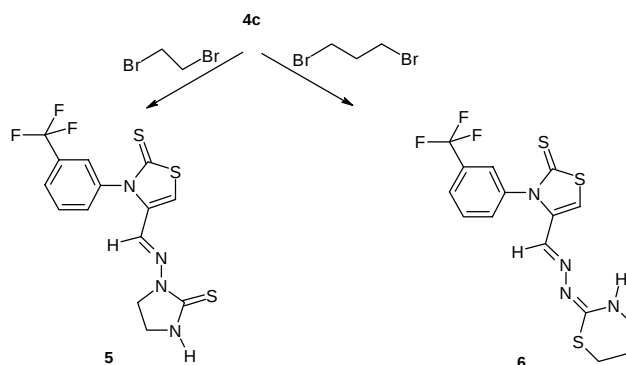
Auch Hydrazinverbindungen unterschiedlichster Struktur ließen sich mit **2** zu den Hydrazonderivaten **4** kondensieren.

Aus dem Thiosemicarbazon **4c** konnte mittels 1,2-Dibromethan ein Ringschluß über die beiden Stickstoffatome zum Imidazolidin-2-thion-Derivat **5** erreicht werden, während mit 1,3-Dibrompropan der Ringschluß über Stickstoff und das Schwefelatom zu einem 1,3-Thiazinanderivat **6** führte.

Bei den Kondensationen von **2** mit Hydroxylamin–



4	R ¹	Katalysator
a		Molekularsieb 0.4 nm
b		Ethylendiammoniumdiacetat
c		Molekularsieb 0.4 nm



Schema 2 Kondensation von **2** mit Hydrazinderivaten und Folgereaktionen

Hydrochlorid bzw. *O*-alkylierten Hydroxylamin-Hydrochloriden, die alle ohne Säurefänger durchgeführt werden konnten, galt das besondere Augenmerk der Trennung der zu erwartenden Stereoisomeren. Wie erwartet zeigten die NMR-Spektren der Rohprodukte doppelte Signalsätze für sämtliche Protonen bzw. Kohlenstoffatome, was für das Vorliegen der für Oxime typischen *E*- und *Z*-Isomere sprach. Ein Hochtemperatur-Experiment (d^6 -DMSO, 400 MHz) mit dem Isomerengemisch **7a/7b** sollte Aufschluß über die thermische Stabilität der beiden Formen geben. Nach stufenweisem Erhitzen bis auf 105 °C war bei keiner Temperatur eine signifikante Vereinfachung des Signalmusters zu erkennen. Beide Isomere sind so stabil, daß sie sich durch diese Energiezufuhr nicht ineinander überführen lassen. Eine wesentliche Änderung des Isomerenverhältnisses tritt ebenfalls nicht ein. Da Versuche zur Isolierung der reinen Isomere durch fraktionierende Kristallisation fehl

schlugen, wurde eine HPLC-Trennung des Isomeren-gemisches durchgeführt. Die präparative Trennung auf einer LiChrospher®-Diol-Säule (7 µm) führte zu zwei sauberen Fraktionen, deren Strukturzuordnung durch NMR-Spektroskopie einwandfrei möglich war (Abb. 3). Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, daß das Signal des 1''-H beim (*E*)-Isomer von Aldoximen bei tieferer Feldstärke liegt [8, 9] und daß die zur OH-Funktion *cis*-ständigen Gruppen (also beim (*Z*)-Isomer) im ¹³C-NMR-Spektrum durch den "Steric Compression Shift" hochfeldverschoben sind [10, 11]. Beides spricht dafür, daß es sich bei dem Produkt aus Fraktion 1 um das (*E*)- und bei dem der Fraktion 2 um das (*Z*)-Isomer handelt. Bezüglich des OH-Signals von Aldoximen differieren die Aussagen. Man findet in der Literatur sowohl die Information, daß zwischen der chemischen Verschiebung von (*E*)- und (*Z*)-Isomer kein Unterschied besteht [12], als auch, daß das OH-Proton der (*Z*)-Form bei niedrigerer Feldstärke liegt [13]. Tatsächlich aber erscheint das Signal des vermutlichen (*E*)-Isomers (Fraktion 1) mit 12,57 ppm deutlich tieffeldverschoben.

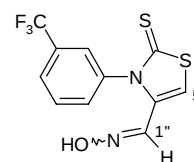
Endgültige Klarheit wurde auch in diesem Fall von der Messung des Nuclear-Overhauser-Effects erwartet. Dazu muß erwähnt werden, daß sowohl die Standard-¹H- und ¹³C-NMR-Spektren als auch die ¹H-NOE-Differenzspektren der beiden Fraktionen zuerst in d¹-Chloroform- aufgenommen wurden. Da die OH-Signale in diesem Lösungsmittel jedoch nur undeutlich und stark verbreitert erscheinen, wurde zur Einstrahlung in die Frequenz der Hydroxyl-Protonen auf d⁶-DMSO als Lösungsmittel gewechselt. Daraus ergibt sich zum einen eine deutliche Tieffeldverschiebung dieser Wasserstoffe (von 9,2 bzw. 8,4 ppm in CDCl₃ zu 12,57 bzw. 11,58 ppm in DMSO-d₆), zum anderen sind sie jetzt als scharfe Singuletts erkennbar.

Im ¹H-NOE-Differenzspektrum erkennt man beim Einstrahlen in die Frequenz des 1''-H bei 8,01 ppm eine deutliche Steigerung der Signalintensität des 5-H. Das Gegenexperiment durch Einstrahlen in die Frequenz des 5-H ergab eine ebenso deutliche Intensitätserhöhung des 1''-Signals. Damit ist erwiesen, daß **7a** in der *transo*-iden Konformation vorliegt.

Eine Intensitätserhöhung des OH-Signals ist nicht zu erkennen, was aber aufgrund des äußerst flachen Signals im Protonenresonanzspektrum nicht verwundert. Der Wechsel des Lösungsmittels zu d⁶-DMSO ergibt ein scharfes OH-Signal bei 12,57 ppm. Nach Einstrahlen in die Frequenz des Hydroxylprotons folgt eine deutliche Intensitätssteigerung des 1''-Protonensignals. Auf dieselbe Art und Weise sollte auch die Struktur des Produktes der Fraktion 2 (**7b**) aufgeklärt werden. Im Protonenresonanzspektrum (CDCl₃, 500 MHz) kommen die Signale der aromatischen Wasserstoffe zwischen 7,6 und 7,8 ppm gegenüber **7a** kaum verändert zur Resonanz. Das OH-Proton ist in CDCl₃ bei 8,6 – 8,3 ppm

als stark verbreitertes Singulett sichtbar, während das 1''-H bei 7,41 und das 5-H bei 7,04 ppm erscheint.

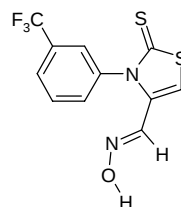
Auch für **7b** wurden ¹H-NOE-Differenzspektren aufgenommen. Einstrahlen in die Frequenz des 1''-H führte zur Signalintensitätserhöhung des 5-H und umgekehrt. Damit liegt auch **7b** in der *transo*-iden Konformation vor. Ein Wechsel des Lösungsmittels zu d⁶-DMSO ergab für das Hydroxylproton ein scharfes Singulett bei 11,58 ppm. Einstrahlen in dessen Frequenz führte aber im Gegensatz zu **7a** zu keiner Intensitätserhöhung des 1''-H. Damit steht fest, daß bei der Reaktion von 2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd (**2**) mit Hydroxylamin-Hydrochlorid nur zwei Produkte entstehen, die beide in der *s-trans*-Konformation vorliegen.



7a,b

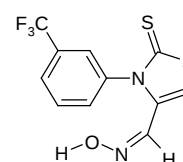
	-OH (ppm) (d ⁶ -DMSO)	1''-H (ppm) (d ⁶ -DMSO)	5-H (ppm) (d ⁶ -DMSO)	C-5 (ppm) (CDCl ₃)
Fraktion 1	12.57	8.15	6.55	121.05
Fraktion 2	11.58	7.49	7.44	111.92

Vergleich der chemischen Verschiebungen (in ppm) der zur Strukturaufklärung wichtigen Signale der beiden HPLC-Fraktionen ^{a)}



7a

Fraktion 1: (*E*)-Isomer
29%



7b

Fraktion 2: (*Z*)-Isomer
71%

Abb. 3 *E/Z*-Isomere des Oxims **7**

^{a)} Die zur Strukturaufklärung ebenfalls wichtigen Signale von C-1'' erschienen jeweils im Bereich der aromatischen Kohlenstoffe und konnten deshalb nicht sicher zugeordnet werden.

Bei **7a** handelt es sich um das (*E*)- und bei **7b** um das (*Z*)-Isomer des entstandenen Oxims. Bei der präparativen HPLC-Trennung wurden 150 mg des Isomeren-gemisches eingesetzt. Auf Fraktion 1 entfielen 43 mg, 107 mg waren in Fraktion 2 enthalten. Das entspricht einem Isomerenverhältnis (*E*) : (*Z*) von ca. 3 : 7.

Weiterhin wurden Kondensationen von **2** mit *O*-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloriden durchgeführt, weil *O*-substituierte Ald- und Ketoxime unter den Pflanzenschutzwirkstoffen eine herausragende Bedeutung erlangt haben. Aus der großen Anzahl der auf dem Markt

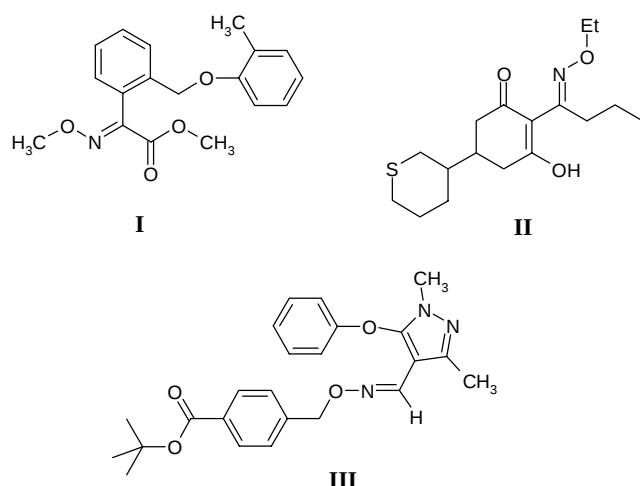


Abb. 4 Pflanzenschutzmittel mit Oximetherstruktur

befindlichen Substanzen seien stellvertretend drei Vertreter mit Methyl-, Ethyl- und Benzyloximether-Partialstruktur herausgegriffen.

Kresoxim-methyl (Jewel®) (I) ist der neueste Wirkstoff aus der noch jungen Stoffklasse der fungiziden Strobilurine. Darunter versteht man Abkömmlinge des Naturstoffes Strobilurin A, der von einem Waldpilz – dem Kiefernzapfenrüssling (*Strobilurus tenacellus*) – produziert wird, um fremde Pilze als Nahrungskonkurrenten auszuschalten. Kresoxim-methyl (I) greift selektiv in die Atmungskette von Pilzen ein durch Hemmung des mitochondrialen Elektronentransports am

Cytochrom-bc₁-Komplex [14]. Bei dem Ethyloximether Cycloxydim (Laser®) (II) handelt es sich um ein systemisch wirkendes Kontaktherbizid [5]. Das Akarizid Fenpyroximate (NNI-850) (III) ist ein Vertreter der Benzyloximether. Seine Wirkungsweise beruht auf Kontakt- und Fraßwirkung gegen bewegliche Stadien (Adulte, Larven und Nymphen) von Spinn-, Rost- und Weichhautmilben [5].

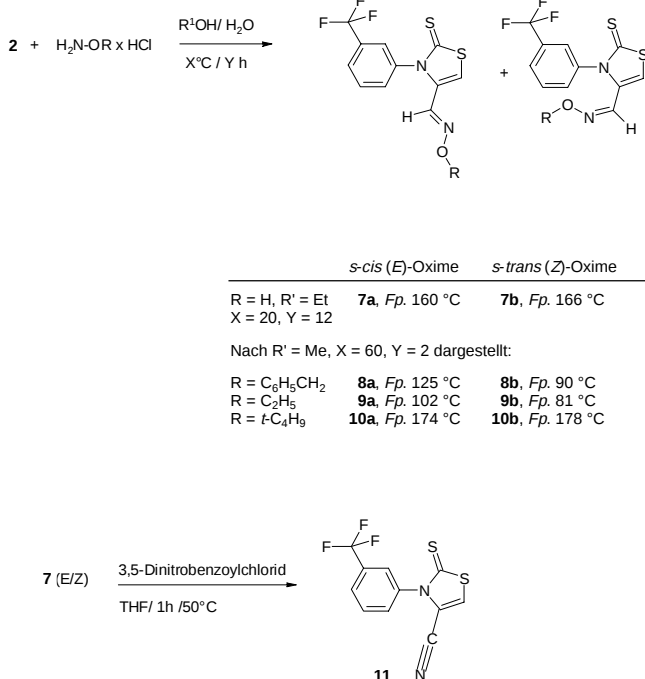
Die eigenen Umsetzungen von **2** mit *O*-Benzyl-, *O*-Ethyl- und *O*-*t*-Butylhydroxylamin-Hydrochlorid in Methanol/Wasser ergaben stets jeweils zwei Produkte, die säulenchromatografisch mittels MPLC getrennt werden konnten.

Die jeweiligen *E*/*Z*-Isomere unterscheiden sich in bestimmten Bereichen der NMR-Spektren signifikant, wie Abb. 5 zeigt.

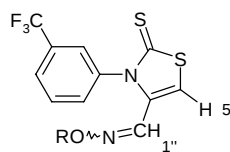
Die Substanzen der 1. Fraktion zeigen durchweg eine ausgeprägte Tieffeldverschiebung der Resonanz des 1''-H bei gleichzeitiger Hochfeldverschiebung der Resonanz des 5-H. Die Signale der aromatischen Wasserstoffe befinden sich zwischen den Signalen von 1''-H und 5-H. Gleichzeitig erscheint das Signal von C-5 mit einer Verschiebung von ca. 120 ppm im Bereich des zugrundeliegenden Aldehyds **2**. **7a** konnte vorangehend als das (*E*)-Isomer bei gleichzeitig vorliegender *transoider* Konformation identifiziert werden. Die gute Übereinstimmung der spektroskopischen Daten legte zunächst den Schluß nahe, daß auch bei **8–10a** diese Struktur vorliegt.

Zur Überprüfung wurde von **10a** ein ¹H-NOE-Differenzspektrum aufgenommen, das jedoch überraschenderweise keinen Nuclear-Overhauser-Effect zwischen 1''-H und 5-H zeigte. Daraus läßt sich schließen, daß **10a** in der *cisoiden* Konformation vorliegt. Wegen der Übereinstimmung der Verschiebungswerte der charakteristischen Signale läßt sich dieses Ergebnis auch auf **8a** und **9a** übertragen. Aufgrund der jeweils nicht verdoppelten Signalsätze von **8–10a** scheint es weiterhin ausgeschlossen, daß (*E*)- und (*Z*)-Isomer nebeneinander vorliegen. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten der 1''-Protonen- und C-5-Kohlenstoffsignale von **8–10a** mit Literaturdaten [8–11] und den Daten von **7a** führt zu dem Ergebnis, daß Fraktion **1** jeweils ausschließlich aus dem (*E*)-Isomer besteht. Wie Abb. 6 zu entnehmen ist, sprechen auch sterische Effekte für das Vorliegen der (*E*)-Isomere, da sich bei der (*Z*)-Form das 5-H und der Oxim-Sauerstoff räumlich sehr nahe kommen.

Stellvertretend für die Verbindungen der Fraktion **2** wurden von **10b** ¹H-NOE-Differenzspektren aufgenommen. Sowohl das Einstrahlen in die Frequenz des 5-H als auch in diejenige des 1''-H ergaben deutliche Erhöhungen der Signalintensität des jeweils anderen Protons. Deshalb kann **10b** nur in der *transoiden* Konformation vorliegen. Auch dieses Ergebnis läßt sich aufgrund der



Schema 3 Kondensation von **2** mit Hydroxylaminen und Nitrilbildung aus **7**



7–10a,b

Verb.	R	Fraktion	Struktur	Ausb.	1''-H (ppm)	5-H (ppm)	C-5 (ppm)
7a	H	1 ^{a)}			8.01	6.64	121.05
7b	H	2 ^{a)}			7.41	7.04	111.92
8a	Benzyl-	1 ^{b)}	<i>s-cis</i> (<i>E</i>)	15%	7.92	6.59	120.59
8b	Benzyl-	2 ^{b)}	<i>s-trans</i> (<i>Z</i>)	61%	7.44	7.01	112.32
9a	Ethyl-	1 ^{b)}	<i>s-cis</i> (<i>E</i>)	20%	7.93	6.55	119.97
9b	Ethyl-	2 ^{b)}	<i>s-trans</i> (<i>Z</i>)	50%	7.38	6.99	111.47
10a	<i>tert</i> -Butyl-	1 ^{b)}	<i>s-cis</i> (<i>E</i>)	4%	7.95	6.59	119.37
10b	<i>tert</i> -Butyl-	2 ^{b)}	<i>s-trans</i> (<i>Z</i>)	56%	7.48	6.89	112.46

^{a)} HPLC-Fraktion auf einer LiChrosorb® Diol-Säule mit Hexan/Isopropanol (95:5) als Fließmittel

^{b)} MPLC-Fraktion auf einer Kieselgel 60-Säule mit Ethylacetat/Hexan (2:8) als Fließmittel

Abb. 5 Vergleich der charakteristischen NMR-Daten der *O*-unsubstituierten und *O*-substituierten Oxime sowie Ausbeuten an *E/Z*-Isomeren

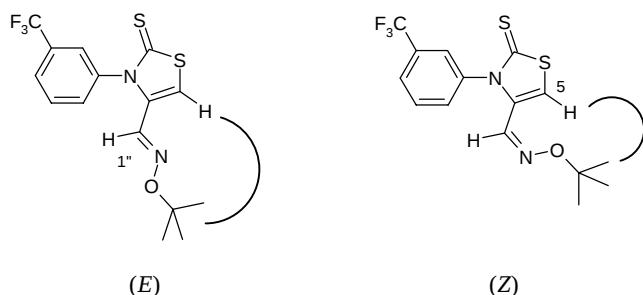
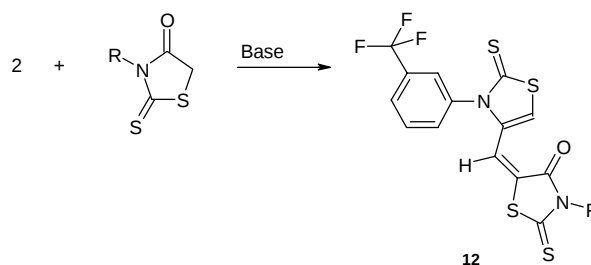


Abb. 6 Sterische Effekte bei den (*E*)- und (*Z*)-Isomeren von **10a**

Übereinstimmung der Verschiebungswerte der charakteristischen Signale auf **8b** und **9b** übertragen.

Aus Abb. 5 kann ersehen werden, daß die Signale des 1''-H und des C-5 bei allen Verbindungen der Fraktion 2 gegenüber der Fraktion 1 eine Hochfeldverschiebung um etwa denselben Wert erfahren. Gleichzeitig erscheint das Signal des 5-H bei **8–10b** deutlich tieffeldverschoben. Die aromatischen Protonen kommen hier in Relation zum 1''- und 5-H allesamt bei tieferem Feld zur Resonanz. Dieses Verhalten ist auch im Spektrum von **7b** zu beobachten. Da **7b** vorangehend eindeutig als das (*Z*)-Isomer identifiziert wurde und sich die chemischen Verschiebungen mit den Literaturangaben decken, kann es sich auch bei **8–10b** nur um die (*Z*)-Isomere handeln, auch wenn dies auf den ersten Blick die sterisch ungünstigere Form ist. Es fällt auf, daß diese sterisch augenscheinlich ungünstigere Form des *transoiden* (*Z*)-Isomers bei allen Verbindungen in weitaus höherer Ausbeute gebildet wird, als das *cisoiden* (*E*)-Isomer. Dies erstaunt umso mehr, wenn man berücksichtigt, daß bei der Kondensation der Aldehyd-

funktion mit Anilinderivaten die Produkte ausschließlich in der *cisoiden* Konformation vorliegen. Im Unterschied zu den aromatisch substituierten Iminen besitzen aber die Oximether durch den Sauerstoff eine Art "Gelenk", durch das der jeweilige Substituent vom 3-Trifluormethylphenylrest weggedreht werden kann. Trotz der ungünstigen sterischen Effekte liegen daher **8–10b** in der für aza-analoge Butadienderivate prinzipiell energieärmeren *transoiden* Form vor.



12	R	Base	LM	Reaktionsbedingungen
a	-NH ₂	Piperidin	EtOH	1 h Sieden
b	-N(CH ₃) ₂	EDDA ^{a)}	MeOH	12 h 20°C
c		EDDA ^{a)}	MeOH	5 h 20°C

^{a)} Ethylendiammoniumdiacetat

Schema 4 Kondensation von **2** mit CH-aciden Rhodaninderivaten

Bei Versuchen zur Acylierung bzw. Sulfonylierung des Oximisomerenmischungs 7 mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid bzw. 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid in Gegenwart von molaren Mengen 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan als Base wurden nicht die entsprechenden *O*-Substitutionsprodukte erhalten, sondern aus beiden Umsetzungen das gleiche Produkt, das sich als das Carbonitril 11 (Schema 3) erwies.

Da die Aldehydfunktion von 2 auch die Möglichkeit bot, mit CH-aciden Verbindungen über Aldolkondensationen verbunden zu werden, haben wir einige methylenaktive 3-Aminorhodanine, die sich als wertvolle Bausteine für Aldose-Reduktase-Hemmstoffe erwiesen hatten [15, 16], unter Basenkatalyse mit 2 zu den Produkten 12 kondensiert.

Eine größere Anzahl der neuen Verbindungen wird gegenwärtig einem Pflanzenschutz-Testes unterzogen. Über weitere Strukturvariationen wird in einem Folgebeitrag berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

Verwendete Geräte und Chromatographiemethoden [1].

2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd (2)

60,00 g (194 mmol) 4-Chlormethyl-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (1) [1] werden in 230 ml trockenem (frisch destilliertem!) Dimethylsulfoxid gelöst. Darin suspendiert man ein Gemisch aus 38,46 g (221 mmol) Dikaliumhydrogenphosphat, 7,90 g (58 mmol) Kaliumdihydrogenphosphat und 2,64 g (22 mmol) Kaliumbromid (das Gemisch wird vorher einen Tag im Trockenschrank bei 100 °C getrocknet). Man erwärmt den Ansatz 24 Stunden auf 80 °C, wobei sich dieser allmählich schwarz färbt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Suspension in eine Mischung aus 800 ml Wasser und 400 ml Tetrachlorkohlenstoff gegossen und ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird noch einmal mit 200 ml Tetrachlorkohlenstoff extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es verbleibt ein fester brauner Rückstand, der in 140 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 40 ml Hexan versetzt wird. Diese Lösung wird in drei Teile geteilt und diese jeweils säulenchromatographisch durch MPLC gereinigt; Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 49 mm, Fließmittel Dichlormethan/Hexan 8:2, Fluß 13 ml/min. Beiger Feststoff, 45,1 g (80%), *Fp.* 133 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3128, 2889, 1678, 1538, 1491, 1452, 1340, 1312, 1276, 1219, 1190, 1132, 1073, 1061, 974, 893, 840, 803, 779, 717, 695, 671, 547, 418. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 9,28 (s, 1H, -CHO), 7,80 (d, J = 8,04 Hz, 1H, 6'-H), 7,69 (t, J = 7,92 Hz, 1H, 5'-H), 7,66 (s, 1H, 5-H), 7,56 (s, 1H, 2'-H), 7,51 (d, J = 8,49 Hz, 1H, 4'-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,8 (C-2), 176,3 (-CHO), 141,5 (C-4), 137,5, 132,5, 131,6, 130,4, 128,6, 126,8, 125,3 (aromat. C und C-5), 124,3 (-CF₃). – MS (70 eV): m/z (%) = 290 (17), 289 (100, M⁺), 288 (39), 260 (19), 203 (8), 189 (11), 172 (13), 145 (27), 95 (7), 86 (19), 58

(8).

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{NOS}_2$ Ber.: C 45,67 H 2,09 N 4,84 S 22,17 (289,3) Gef.: C 45,70 H 2,20 N 4,72 S 22,32.

Kondensation von 2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd (2) mit primären Aminoverbindungen (Allgemeine Vorschrift 1)

2 mmol 2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd (2) werden zusammen mit 2 mmol der betreffenden primären Aminoverbindung in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von aktiviertem Molsieb (0,4 nm) läßt man 5–17 d bei Raumtemperatur rühren. In den meisten Fällen färbt sich der Ansatz orange bis rot. Anschließend werden die festen Bestandteile abfiltriert und dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit 5%iger HCl-Lösung und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch und/oder durch Umkristallisieren gereinigt.

4-(4-Ethoxyphenyliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (3a)

Aus 0,30 g (1 mmol) 2 und 0,138 g (1 mmol) *p*-Phenethidin nach 5 d Rühren. Gelber Feststoff, 0,376 g (92%), *Fp.* 143–144 °C (Dichlormethan/Petrolether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3062, 2980, 2857, 1624, 1590, 1503, 1477, 1449, 1371, 1328, 1301, 1253, 1166, 1135, 1077, 1063, 987, 915, 877, 832, 796, 744, 698, 640, 552, 466. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,81 (d, J = 7,89 Hz, 1H, 6'-H), 7,72–7,68 (m, 1H, 5'-H), 7,71 (s, 1H, 1''-H), 7,65 (s, 1H, 2'-H), 7,57 (d, J = 8,36 Hz, 1H, 4'-H), 7,38 (s, 1H, 5-H), 6,94, 6,83 (jeweils AA'BB'-System, J = 15,30 Hz, 4H, aromat. H_B), 4,02 (q, J = 6,94 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 1,39 (t, J = 6,98 Hz, 3H, -OCH₂CH₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,6 (C-2), 158,9 (C-4), 143,4, 142,3, 141,1, 138,1, 132,5, 132,2, 132,1, 130,4, 126,5, 126,0, 122,4 (aromat. C und C-1''), 124,7 (-CF₃), 115,1 (C-5), 63,8 (-OCH₂CH₃), 14,7 (-OCH₂CH₃). – MS (70 eV): m/z (%) = 409 (24), 408 (100, M⁺), 407 (14), 393 (11), 379 (29), 272 (9), 260 (10), 203 (10), 172 (10), 145 (15), 65 (10).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber.: C 55,87 H 3,70 N 6,86 S 15,70 (408,5) Gef.: C 55,58 H 3,78 N 6,82 S 15,99.

4-(4-Methylsulfonylphenyliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (3b)

Aus 0,40 g (1,4 mmol) 2 und 0,245 g (1,4 mmol) 4-Methylsulfonylanilin nach 7 d Rühren und MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 8:2, Fluß 13 ml/min. Gelber Feststoff, 0,35 g (57%), *Fp.* 75 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3067, 2920, 1628, 1583, 1545, 1485, 1451, 1406, 1373, 1309, 1238, 1140, 1062, 954, 893, 873, 845, 802, 762, 712, 695, 618, 560, 523, 486. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,87 (AA'XX'-System, J = 8,39 Hz, 2H, 3'''/5'''-H), 7,80 (d, J = 8,34 Hz, 1H, 6'-H), 7,73 (s, 1H, 1''-H), 7,71 (t, J = 7,95 Hz, 1H, 5'-H), 7,64 (s, 1H, 2'-H), 7,59 (d, J = 8,10 Hz, 1H, 4'-H), 7,53 (s, 1H, 5-H), 7,00 (AA'XX'-System, J = 8,37 Hz, 2H, 2'''/6'''-H), 3,02 (s, 3H, -CH₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,7 (C-2), 154,6 (C-4), 148,6 (C-1'/C-1''), 140,1, 138,6, 137,9, 132,1, 130,5, 128,9, 126,7, 125,8, 121,3 (aromat. C

und C-1''), 124,5 (-CF₃), 119,6 (C-5), 44,6 (-CH₃). – MS (70eV): *m/z* (%) = 443 (24), 442 (100, M⁺), 441 (19), 362 (11), 297 (14), 287 (16), 265 (10), 260 (13), 160 (12), 145 (18), 76 (11).

C₁₈H₁₃F₃N₂O₂S₃ Ber.: C 48,86 H 2,96 N 6,33 S 21,74 (442,5) Gef.: C 48,89 H 3,14 N 6,40 S 21,72.

4-(2,6-Dichlorphenyliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (3c)

Aus 0,513 g (1,8 mmol) **2** und 0,287 g (1,8 mmol) 2,6-Dichloranilin nach 13 d Rühren und MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/Hexan 9:1, Fluß 13 ml/min. Gelber Feststoff, 0,41 g (53%); *Fp.* 50 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3058, 1634, 1556, 1492, 1434, 1377, 1329, 1274, 1239, 1207, 1169, 1128, 1094, 1062, 892, 866, 837, 772, 737, 707, 693, 679, 625, 567, 528, 488. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,76 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H, 6'-H), 7,68 (t, *J* = 7,84 Hz, 1H, 5'-H), 7,67 (s, 1H, 2'-H), 7,64 (s, 1H, 1''-H), 7,62 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H, 4'-H), 7,58 (s, 1H, 5-H), 7,27 (d, *J* = 7,99 Hz, 2H, 3'''/5'''-H), 6,96 (t, *J* = 7,79 Hz, 1H, 4'''-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,6 (C-2), 153,5 (C-1'/C-1''), 145,6 (C-4), 139,7, 137,5, 132,6, 132,3, 130,4, 128,4, 126,8, 125,9, 125,6, 125,6, 125,5 (aromat. C und C-1'), 124,6 (-CF₃), 118,7 (C-5). – MS (70eV): *m/z* (%) = 434 (54), 433 (20, M⁺), 432 (71), 399 (44), 398 (21), 397 (100), 196 (19), 194 (34), 172 (19), 145 (46), 109 (16).

C₁₇H₉Cl₂F₃N₂S₂ Ber.: C 47,12 H 2,09 N 6,47 S 14,80 (433,3) Gef.: C 46,90 H 1,99 N 6,23 S 15,14.

4-(2,3-Dichlorphenyliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (3d)

Aus 0,50 g (1,7 mmol) **2** und 0,275 g (1,7 mmol) 2,3-Dichloranilin nach 9 d Rühren, gelbe Kristalle, 0,50 g (67%), *Fp.* 136–137 °C (Cyclohexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3119, 3048, 1612, 1573, 1547, 1491, 1445, 1427, 1341, 1319, 1305, 1269, 1174, 1148, 1122, 1097, 1065, 987, 908, 890, 842, 800, 782, 770, 734, 709, 697, 665, 574. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,78 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H, 6'-H), 7,69 (t, *J* = 7,86 Hz, 1H, 5'-H), 7,68 (s, 1H, 1''-H), 7,64 (s, 1H, 2'-H), 7,58 (d, *J* = 8,27 Hz, 1H, 4'-H), 7,51 (s, 1H, 5-H), 7,29 (dd, *J* = 8,11/1,44 Hz, 1H, 6'''-H), 7,11 (t, *J* = 8,12 Hz, 1H, 5'''-H), 6,64 (dd, *J* = 8,02/1,45 Hz, 1H, 4'''-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,8 (C-2), 149,4 (C-4), 148,6 (C-1'/C-1''), 139,9, 137,8, 133,9, 132,2, 132,0, 130,4, 127,9, 127,5, 126,5, 125,6, 119,4 (aromat. C und C-1'), 124,1 (-CF₃), 117,1 (C-5). – MS (70eV): *m/z* (%) = 434 (66), 433 (25, M⁺), 432 (88), 399 (51), 398 (24), 397 (100), 287 (20), 260 (20), 194 (20), 147 (18), 145 (50).

C₁₇H₉Cl₂F₃N₂S₂ Ber.: C 47,12 H 2,09 N 6,47 S 14,80 (433,3) Gef.: C 47,22 H 2,13 N 6,42 S 14,73.

4-(4-Chlor-2-trifluormethylphenyliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (3e)

Aus 0,50 g (1,7 mmol) **2** und 0,338 g (1,7 mmol) 4-Chlor-2-trifluoranilin nach 6 d Rühren und MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 13 ml/min. Gelber Feststoff, 0,30 g (37%); *Fp.* 127 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3103, 3032, 1623, 1482, 1451, 1415, 1379, 1333, 1310, 1276, 1237, 1145, 1113, 1075, 1048, 961, 898, 883, 848, 834, 806, 759, 720, 692, 685, 638, 528,

478. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz und ¹H-NOE-Diff., 500 MHz): δ/ppm = 7,77 (d, *J* = 7,87 Hz, 1H, 6'-H), 7,69 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H, 5'-H), 7,64 (s, 1H, 3'''-H), 7,61 (s, 1H, 2'-H), 7,58 (d, *J* = 2,21 Hz, 1H, 5'''-H), 7,56 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H, 4'-H), 7,49 (s, 1H, 1''-H), 7,44 (dd, *J* = 8,44/2,27 Hz, 1H, 6'''-H), 6,71 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H, 5-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,7 (C-2), 148,3 (C-1'/C-1''), 147,2 (C-4), 139,9, 137,5, 132,8, 132,2, 132,0, 131,8, 130,4, 126,8, 126,6, 125,5, 119,8 (aromat. C und C-1'), 124,5 (-CF₃), 119,7 (C-5). – MS (70eV): *m/z* (%) = 468 (43), 467 (29, M⁺), 466 (100), 465 (17), 399 (22), 397 (52), 287 (17), 260 (20), 194 (15), 179 (38), 145 (27).

C₁₈H₉ClF₆N₂S₂ Ber.: C 46,31 H 1,94 N 6,00 S 13,74 (466,8) Gef.: C 46,23 H 1,85 N 6,02 S 13,77.

4-(2,6-Diethylphenyliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (3f)

Aus 0,58 g (2 mmol) **2** und 0,30 g (2 mmol) 2,6-Diethylanilin nach 5 d Rühren. Beiger Feststoff, 0,8 g (81%); *Fp.* 170 °C (Dichlormethan/Petrolether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3117, 2964, 1635, 1553, 1493, 1452, 1381, 1337, 1301, 1272, 1221, 1180, 1163, 1143, 1119, 1096, 1075, 1065, 924, 884, 838, 807, 769, 719, 702, 680, 626, 571. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,75 (d, *J* = 7,95 Hz, 1H, 6'-H), 7,66 (t, *J* = 7,94 Hz, 1H, 5'-H), 7,62 (s, 1H, 2'-H), 7,58 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H, 4'-H), 7,49 (s, 1H, 1''-H), 7,42 (s, 1H, 5-H), 7,02–6,99 (m, 3H, 3'''/4'''/5'''-H), 2,30 (q, *J* = 7,53 Hz, 4H, -CH₂CH₃), 1,00 (t, *J* = 7,49 Hz, 6H, -CH₂CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,9 (C-2), 149,6 (C-1'/C-1''), 148,9 (C-4), 140,4, 138,0, 132,6, 132,1, 130,5, 126,8, 126,4, 125,5, 125,5 (aromat. C und C-1'), 124,6 (-CF₃), 116,7 (C-5), 24,5 (-CH₂CH₃), 14,5 (-CH₂CH₃). – MS (70eV): *m/z* (%) = 421 (29), 420 (100, M⁺), 405 (11), 329 (7), 275 (9), 261 (43), 260 (56), 160 (77), 145 (16), 132 (19), 59 (32).

C₂₁H₁₉F₃N₂S₂ Ber.: C 59,98 H 4,55 N 6,66 S 15,25 (420,5) Gef.: C 59,85 H 4,48 N 6,68 S 15,43.

4-(Pyridin-2-yliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (3g)

Aus 0,40 g (1,4 mmol) **2** und 0,13 g (1,4 mmol) 2-Aminopyridin nach 7 d Rühren und MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan, 2. Dichlormethan/Ethylacetat 8:2, Fluß 13 ml/min. Gelbe Nadeln, 0,243 g (48%); *Fp.* 157 °C (Diethylether/Petrolether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3110, 3052, 1615, 1586, 1559, 1494, 1459, 1433, 1366, 1328, 1293, 1240, 1181, 1169, 1135, 1118, 1097, 1077, 1064, 989, 968, 882, 844, 802, 787, 735, 696, 638, 554, 465, 408. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz und ¹H-NOE-Diff., 500 MHz): δ/ppm = 8,59 (s, 1H, 1''-H), 8,34 (d, *J* = 4,96 Hz, 1H, 6'''-H), 7,81 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H, 6'-H), 7,72 (t, *J* = 7,79 Hz, 1H, 5'-H), 7,69–7,65 (m, 2H, 2'/4'''-H), 7,57 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H, 4'-H), 7,53 (s, 1H, 5-H), 7,15 (ddd, *J* = 4,87/1,44/7,47 Hz, 1H, 5'''-H), 6,97 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H, 3'''-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,9 (C-2), 158,6 (C-4), 148,9, 148,6 (C-2'''/C-6'''), 141,1, 138,4, 138,3, 131,8, 130,4, 126,5, 126,1, 123,2, 121,3 (aromat. C und C-1'), 124,8 (-CF₃), 119,2 (C-5). – MS (70eV): *m/z* (%) = 365 (18, M⁺), 290 (17), 289 (100), 288 (9), 188 (8), 161 (8), 145 (12), 118 (38), 79 (22), 78 (23), 51 (7).

C₁₆H₁₀F₃N₃S₂ Ber.: C 52,59 H 2,76 N 11,50 S 17,55 (365,4) Gef.: C 52,68 H 2,73 N 11,78 S 17,50.

4-(1,2,4-Triazol-4-yliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (3h)

Aus 0,50 g (1,7 mmol) **2** und 0,146 g (1,7 mmol) 4-Amino-4H-1,2,4-triazol nach 17 d Rühren und MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel 1. Dichlormethan/Methanol 9:1, 2. Dichlormethan/Methanol 8:2, Fluß 13 ml/min. Gelber Feststoff, 0,175 g (29%); *Fp.* 215 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3100, 1613, 1496, 1451, 1332, 1278, 1239, 1221, 1169, 1126, 1095, 1064, 992, 896, 847, 807, 696, 634, 613, 557, 450. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 8,69 (s, 2H, 2''/5''-H), 8,55 (s, 1H, 1''-H), 7,90–7,87 (m, 3H, 2'/6'/5'-H), 7,79 (t, J = 7,72 Hz, 1H, 5'-H), 7,74 (d, J = 7,98 Hz, 1H, 4'-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,4 (C-2), 146,0 (C-4), 138,5 (C-2''/C-5''), 138,2 (C-1'), 136,4, 132,8, 130,5, 129,8, 128,2, 126,9 (aromat. C und C-1''), 125,0 (–CF₃), 122,3 (C-5). – MS (70eV): m/z (%) = 356 (18), 355 (100, M⁺), 287 (15), 286 (36), 285 (54), 273 (12), 203 (19), 189 (21), 145 (53), 95 (13), 69 (18).

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{S}_2$ Ber.: C 43,94 H 2,27 N 19,71 S 18,05 (355,3) Gef.: C 43,58 H 2,27 N 19,76 S 17,73.

2-Thioxo-3-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethylenamino]-thiazolidin-4-on (3i)

Aus 0,579 g (2 mmol) **2** und 0,296 g (2 mmol) 3-Aminorhodanin nach 5 d Rühren und MPLC, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 19:1. Oranger Feststoff, 0,27 g (32%); *Fp.* 174 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3062, 1722, 1597, 1527, 1492, 1450, 1330, 1269, 1209, 1170, 1127, 1095, 1064, 981, 897, 850, 805, 790, 711, 695, 666, 628, 607, 548, 488. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,87 (d, J = 7,78 Hz, 1H, 6'-H), 7,77 (t, J = 7,83 Hz, 1H, 5'-H), 7,58 (s, 1H, 2'-H), 7,50 (d, J = 7,84 Hz, 1H, 4'-H), 6,99 (s, 1H, 1''-H), 6,71 (s, 1H, 5-H), 5,21 (s, 2H, 3'''-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 189,4 (C-2), 184,0 (C-5''), 162,3 (C-2'''), 138,1, 136,8, 132,5, 131,2, 127,4, 126,0, 125,3 (aromat. C und C-4), 124,6 (–CF₃), 117,6, 117,1 (C-5 und C-1''), 30,9 (C-3'''). – MS (70eV): m/z (%) = 421 (20), 420 (20, M⁺), 419 (100), 418 (4), 319 (7), 318 (14), 317 (53), 316 (42), 273 (12), 228 (5), 114 (10).

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_4$ Ber.: C 40,08 H 1,92 N 10,02 S 30,56 (419,5) Gef.: C 40,17 H 1,93 N 10,38 S 30,24.

4-[(2,3,5,6-Tetrafluor-4-methylphenyl)-hydrazonomethyl]-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (4a)

Aus 0,447 g (1,5 mmol) **2** und 0,30 g (1,5 mmol) 2,3,5,6-Tetrafluor-4-methylphenylhydrazin nach 7 d Rühren. Ockerfarbener Feststoff, 0,56 g (78%); *Fp.* 166 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3231, 3134, 3039, 1661, 1581, 1542, 1507, 1472, 1450, 1340, 1322, 1296, 1232, 1171, 1150, 1123, 1094, 1072, 996, 968, 922, 910, 877, 810, 746, 700, 645, 609, 556. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H, 6'-H), 7,73 (t, J = 7,86 Hz, 1H, 5'-H), 7,59 (s, 1H, 2'-H), 7,53 (d, J = 8,38 Hz, 1H, 4'-H), 7,46 (s, 1H, 1''-H), 7,04 (s, 1H, 5-H), 7,01 (s, 1H, –NH), 2,19 (t, J = 1,91 Hz, 3H, –CH₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,4 (C-2), 139,4, 138,4, 137,9, 132,7, 132,4, 132,2, 130,7, 129,28, 126,7, 125,8, 120,2 (aromat. C und C-4), 124,7 (–CF₃), 110,2, 108,8 (C-5 und C-1''), 31,9 (–CH₃). – HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_7\text{N}_3\text{S}_2$ Ber.: 465,0204 Gef.: 465,0206 ± 0,005. – MS (70eV): m/z (%) = 466 (23), 465 (100, M⁺), 288 (13), 287 (19), 285 (6), 273 (4), 243 (11), 179 (4), 178 (8), 172 (7), 116 (6).

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_7\text{N}_3\text{S}_2$ Ber.: C 46,45 H 2,17 N 9,03 S 13,78 (465,4) Gef.: C 46,40 H 2,29 N 9,03 S 14,64.

N,N-Diethyl-{2-thioxo-3-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethylenamino]-2,3-dihydrothiazol-4-yl}-carbammat (4b)

Aus 0,579 g (2 mmol) **2**, 0,495 g (2 mmol) O-(3-Amino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)diethylcarbammat [16] und 36 mg (0,2 mmol) Ethylendiammoniumdiacetat durch 7 d Rühren in 20 ml Methanol bei Raumtemperatur. Nach Absaugen des gelben Niederschlages wird durch MPLC gereinigt, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 15 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 8 ml/min. Gelber Feststoff, 0,06 g (6%); *Fp.* 174 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3064, 2913, 1744, 1615, 1535, 1453, 1427, 1339, 1302, 1272, 1237, 1174, 1147, 1123, 1096, 1064, 1032, 1006, 924, 848, 799, 766, 731, 695, 668, 517. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 9,62 (s, 1H, 4'''-H), 7,81 (d, J = 7,91 Hz, 1H, 6'-H), 7,73 (t, J = 7,86 Hz, 1H, 5'-H), 7,67 (s, 1H, 2'-H), 7,58 (d, J = 8,34 Hz, 1H, 4'-H), 7,49 (s, 1H, 1''-H), 6,21 (s, 1H, 5-H), 3,39 (dq, J = 7,18 Hz, 4H, –N(CH₂CH₃)₂), 1,26 (t, J = 7,17 Hz, 3H, –NCH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,14 Hz, 3H, –NCH₂CH₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 189,9 (C-2), 178,2 (C-2'''), 150,8, 150,7 (C-5''', C-1'''), 140,0, 137,7, 136,4, 132,8, 132,0, 130,9, 127,2, 125,8 (aromat. C, C-4 und C-4'''), 124,2 (–CF₃), 115,2, 94,3 (C-5 und C-1''), 43,0, 42,4 (–N(CH₂CH₃)₂), 14,2, 13,2 (–N(CH₂CH₃)₂). – HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$ Ber.: 518,0187 Gef.: 518,0197 ± 0,005. – MS (70eV): m/z (%) = 518 (0,7, M⁺), 287 (16), 286 (67), 285 (79), 145 (38), 101 (10), 100 (100), 83 (11), 72 (71), 58 (18), 44 (22).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$ Ber.: C 44,00 H 3,30 N 10,80 S 24,73 (518,6) Gef.: C 44,27 H 3,30 N 10,78 S 24,73.

1-[2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethylen]-thiosemicarbazon (4c)

Nach Allgemeiner Vorschrift 1 aus 1,16 g (4 mmol) **2** und 0,36 g (4 mmol) Thiosemicarbazid nach 17 d Rühren bei Raumtemperatur und MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 1:1, Fluß 15 ml/min. Gelber Feststoff, 0,25 g (17%); *Fp.* 219 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3425, 3238, 3152, 2976, 1592, 1503, 1451, 1375, 1330, 1274, 1239, 1166, 1129, 1095, 1063, 983, 850, 831, 803, 716, 696, 559, 492, 418. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 11,34 (s, 1H, =N–N–H), 8,26–8,20 (bs, 1H, –NH), 7,92–7,90 (m, 2H, 2'/6'-H), 7,85 (t, J = 7,97 Hz, 1H, 5'-H), 7,79 (s, 1H, 1''-H), 7,74 (d, J = 7,78 Hz, 1H, 4'-H), 7,38 (s, 1H, 5-H), 7,25–7,19 (bs, 1H, –NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 189,2 (C-2), 178,1 (C-1'''), 138,5, 138,1, 133,0, 130,8, 130,5, 130,3, 126,1, 125,8 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,9 (–CF₃), 112,6 (C-5). – HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{S}_3$ Ber.: 361,9941 Gef.: 361,9961 ± 0,005. – MS (70eV): m/z (%) = 363 (17), 362 (100, M⁺), 345 (66), 303 (21), 287 (40), 286 (34), 285 (62), 243 (16), 227 (48), 172 (24), 145 (21).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{S}_3$ Ber.: C 39,77 H 2,50 N 15,46 S 26,54 (362,4) Gef.: C 40,05 H 2,93 N 15,30 S 26,33.

4-(2-Thioxoimidazolidin-1-yliminomethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (5)

0,20 g (0,56 mmol) **4c** werden in 18 ml trockenem Dioxan gelöst und mit 0,31 g (2,24 mmol) Kaliumcarbonat und

0,113 g (1,12 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Zugabe von 0,105 g (0,56 mmol) 1,2-Dibromethan wird 48 h auf 70 °C erwärmt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert, mit Dioxan gewaschen und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 7:3, Fluß 13 ml/min, wird ein gelber Feststoff erhalten, 0,092 g (42%); *Fp.* 209 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3427, 3163, 2881, 1610, 1540, 1502, 1456, 1381, 1327, 1283, 1241, 1220, 1160, 1127, 1096, 1065, 997, 910, 870, 852, 839, 807, 739, 717, 696, 638, 528, 422. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 8,30–8,26 (bs, 1H, -NH), 7,95–7,91 (m, 2H, 2'/6'-H), 7,86 (t, J = 8,27 Hz, 1H, 5'-H), 7,81 (s, 1H, 1''-H), 7,74 (d, J = 8,02 Hz, 1H, 4'-H), 7,37 (s, 1H, 5-H), 3,28 (s, 4H, -N-CH₂-CH₂-N). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 189,2 (C-2), 178,1 (C-1'''), 138,6, 138,1, 133,0, 131,6, 130,9, 126,9, 126,2, 125,9 (aromat. C, C-4 und C-1''), 125,1 (-CF₃), 112,6 (C-5), 40,6 (-N-CH₂-CH₂-N). – HRMS: C₁₄H₁₁F₃N₄S₃ Ber.: 388,0098 Gef.: 388,0136 $\pm$ 0,005. – MS (70eV): m/z (%) = 388 (1, M⁺), 363 (17), 362 (100), 345 (44), 303 (23), 287 (26), 286 (21), 285 (45), 227 (43), 172 (19), 43 (22). C₁₄H₁₁F₃N₄S₃ Ber.: C 43,29 H 2,85 N 14,42 S 24,76 (388,5) Gef.: C 42,93 H 2,87 N 14,10 S 24,68.

4-(1,3-Thiazinan-2-ylidenhydrazonomethyl)-3-(3-trifluoromethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-2-thion (6)

0,15 g (0,42 mmol) **4c** werden in 14 ml trockenem Dioxan gelöst und mit 0,23 g (1,7 mmol) Kaliumcarbonat und 0,084 g (0,84 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Zugabe von 0,085 g (0,42 mmol) 1,3-Dibrompropan wird 48 h auf 70 °C erwärmt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert, mit Dioxan gewaschen und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1, Fluß 13 ml/min, wird ein gelber Feststoff erhalten, 51 mg (30%), *Fp.* 174 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3127, 3056, 2921, 1481, 1451, 1360, 1331, 1291, 1261, 1177, 1127, 1096, 1064, 1001, 927, 914, 850, 806, 765, 718, 696, 564, 448. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 7,70 (d, J = 7,26 Hz, 1H, 6'-H), 7,61 (t, J = 7,58 Hz, 1H, 5'-H), 7,54 (s, 1H, 1''-H), 7,53–7,51 (m, 2H, 2'/4'-H), 7,24 (s, 1H, 5-H), 3,96 (t, J = 5,98 Hz, 2H, 5''-H), 3,13 (t, J = 5,87 Hz, 2H, 3'''-H), 2,32 (dt, J = 5,88 Hz, 2H, 4'''-H), 1,63 (bs, 1H, -NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,8 (C-2), 152,3 (C-1'''), 148,3 (C-1'), 139,0 (C-4), 135,3, 132,6, 131,2, 129,49, 126,4, 125,9 (aromat. C), 125,0 (-CF₃), 112,4 (C-5), 47,2 (C-5'''), 26,1 (C-3'''), 23,6 (C-4'''). – HRMS: C₁₅H₁₁F₃N₄S₃ (M⁺ – 2) Ber.: 400,0098 Gef.: 400,0077 $\pm$ 0,005. – MS (70eV): m/z (%) = 402 (15, M⁺), 401 (25), 400 (100), 399 (38), 381 (2), 380 (2), 342 (2), 311 (3), 286 (2), 285 (7), 197 (11). C₁₅H₁₁F₃N₄S₃ Ber.: C 44,76 H 3,26 N 13,92 (402,5) Gef.: C 44,80 H 2,95 N 14,00.

Oximbildung von 2

0,868 g (3 mmol) **2** werden unter Erwärmen in 35 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 0,23 g (3,3 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 3 ml Wasser versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz in eine Mischung aus 50 ml Wasser und 80 ml Diethylether gegossen und ausgeschüttelt. Die organische Phase wird noch zweimal mit je

80 ml gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Es verbleibt ein fester Rückstand, der aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert wird und aus einem E/Z-Isomerengemisch besteht. Ockerfarbener Feststoff, 0,596 g (65%). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3420–3087, 3015, 2849, 1491, 1454, 1340, 1322, 1305, 1270, 1214, 1183, 1152, 1124, 1098, 1066, 976, 926, 903, 806, 750, 718, 699, 639, 557, 413. – HRMS: C₁₁H₇F₃N₂OS₂ Ber.: 303,995191 Gef.: 303,992931. – MS (70eV): m/z (%) = 304 (47, M⁺), 288 (18), 187 (24), 286 (70), 285 (100), 178 (14), 145 (50), 127 (12), 95 (14), 75 (15), 45 (12).

C₁₁H₇F₃N₂OS₂ Ber.: C 43,42 H 2,32 N 9,21 S 21,07 (304,3) Gef.: C 43,44 H 2,33 N 8,98 S 21,05.

0,150 g des Isomerengemisches werden einer HPLC-Trennung unterzogen: Analytische Trennung: Pumpe Waters-MSDS 600 E, Säule LiChrospher Diol, 5 μm , 250 $\times$ 4 mm (Merck), Detektion Photodioden Array Detector (PDA) Waters 991, EDV NEC APC IV, Fließmittel Hexan/Isopropanol (95:5), Lichrosolv (Merck), Fluß 0,7 ml/min. Präparative Trennung: Pumpe Waters-MSDS 600, Säule LiChrosorb Diol, 7 μm , 250 $\times$ 25 mm (Merck), Detektion PDA Waters 990, EDV NEC APC IV, Fließmittel Hexan/Isopropanol (95:5), Lichrosolv (Merck), Fluß 32 ml/min.

Fraktion 1: E-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldoxim (7a)

0,043 g (29%), *Fp.* 160 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 9,33–9,00 (bs, 1H, -OH), 8,01 (s, 1H, 1''-H), 7,84 (d, J = 7,80 Hz, 1H, 6'-H), 7,75 (t, J = 7,84 Hz, 1H, 5'-H), 7,59 (s, 1H, 2'-H), 7,53 (d, J = 8,06 Hz, 1H, 4'-H), 6,64 (s, 1H, 5-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 188,8 (C-2), 137,3, 134,3, 133,1, 132,3, 132,0, 131,0, 127,1, 125,9 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,5 (-CF₃), 121,0 (C-5).

Fraktion 2: Z-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldoxim (7b)

0,107 g (71%), *Fp.* 166 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ/ppm = 8,58–8,32 (bs, 1H, -OH), 7,79 (d, J = 8,09 Hz, 1H, 6'-H), 7,70 (t, J = 8,19 Hz, 1H, 5'-H), 7,57 (s, 1H, 2'-H), 7,50 (d, J = 8,43 Hz, 1H, 4'-H), 7,41 (s, 1H, 1''-H), 7,04 (s, 1H, 5-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100,5 MHz): δ/ppm = 190,7 (C-2), 139,9, 137,6, 135,9, 132,3, 132,0, 130,6, 126,8, 125,8 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,4 (-CF₃), 111,9 (C-5).

Umsetzung von 2 mit O-substituierten Hydroxylaminen

2,3 g (8 mmol) **2** werden in 100 ml Methanol gelöst, mit der äquimolaren Menge des jeweiligen O-Alkylhydroxylamin-Hydrochlorids, gelöst in 20 ml Wasser, versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Ansatz in eine Mischung aus 250 ml Dichlormethan/170 ml Wasser gegossen und ausgeschüttelt. Danach wird die organische Phase zweimal mit je 200 ml gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Die Trennung des *s-cis/s-trans*-Konformerengemisches erfolgt säulenchromatographisch durch MPLC.

Umsetzung von 2 mit O-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid

Aus 0,58 g (2 mmol) **2** und 0,32 g (2 mmol) O-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm,

Durchmesser 26 mm, Fließmittel Ethylacetat/Hexan 2:8, Fluß 8 ml/min wird eine 1. Fraktion A erhalten sowie eine 2. Fraktion B.

Fraktion A: *s-cis* (4-1'')-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd-O-benzyloxim (8a)

Gelber Feststoff, 0,12 g (15%), *Fp.* 125 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3148, 3034, 2928, 1495, 1450, 1338, 1315, 1271, 1174, 1134, 1093, 1080, 1066, 1049, 1010, 910, 858, 781, 750, 698, 623, 459, 418. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,92 (s, 1H, 1''-H), 7,82 (d, J = 7,92 Hz, 1H, 6'-H), 7,73 (t, J = 7,85 Hz, 1H, 5'-H), 7,53 (s, 1H, 2'-H), 7,50 (d, J = 7,91 Hz, 1H, 4'-H), 7,42–7,33 (m, 5H, arom. H_B), 6,59 (s, 1H, 5-H), 5,24 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 188,8 (C-2), 137,4, 136,3, 133,3, 133,1, 132,8, 132,4, 131,0, 128,8, 128,7, 128,5, 127,1, 126,0 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 120,6 (C-5), 77,4 ($-\text{CH}_2-\text{O}$). – MS (70eV): m/z (%) = 395 (15), 394 (67, M^+), 288 (2), 287 (2), 286 (3), 285 (4), 172 (4), 145 (4); 92 (8), 91 (100), 77 (2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber.: C 54,81 H 3,32 N 7,10 S 16,25 (394,4) Gef.: C 54,53 H 3,61 N 7,08 S 16,18.

Fraktion B: *s-trans* (4-1'')-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd-O-benzyloxim (8b)

Gelblicher Feststoff, 0,48 g (61%), *Fp.* 90 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3084, 2888, 1450, 1365, 1329, 1295, 1237, 1165, 1152, 1131, 1093, 1080, 1065, 1032, 977, 944, 897, 855, 798, 755, 715, 697, 672, 645, 607, 557, 515, 490, 445. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,76 (d, J = 7,86 Hz, 1H, 6'-H), 7,64 (t, J = 7,28 Hz, 1H, 5'-H), 7,56 (s, 1H, 2'-H), 7,46 (d, J = 7,64 Hz, 1H, 4'-H), 7,44 (s, 1H, 1''-H), 7,35–7,29 (m, 3H, arom. H_B), 7,21–7,18 (m, 2H, arom. H_B), 7,01 (s, 1H, 5-H), 4,95 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,5 (C-2), 138,3, 138,0, 136,3, 136,1, 133,3, 132,6, 132,1, 130,5, 128,6, 128,5, 126,7, 125,9 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 112,3 (C-5), 77,4 ($-\text{CH}_2-\text{O}$). – MS (70eV): m/z (%) = 395 (14), 394 (62, M^+), 378 (3), 288 (2), 287 (2); 286 (4), 285 (5), 172 (4); 145 (4); 92 (8), 91 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber.: C 54,81 H 3,32 N 7,10 S 16,25 (394,4) Gef.: C 55,11 H 3,44 N 7,02 S 16,36.

Umsetzung von 2 mit *O*-Ethylhydroxylamin-Hydrochlorid

Aus 2,37 g (8,2 mmol) 2 und 0,80 g (8,2 mmol) *O*-Ethylhydroxylamin-Hydrochlorid. Nach MPLC, Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 36 mm, Fließmittel Ethylacetat/Hexan 2:8, Fluß 9 ml/min wird eine 1. Fraktion A erhalten sowie eine 2. Fraktion B.

Fraktion A: *s-cis* (4-1'')-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd-O-ethylloxim (9a)

Beiger Feststoff, 0,545 g (20%), *Fp.* 102 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3142, 2983, 1597, 1541, 1492, 1450, 1387, 1333, 1310, 1295, 1278, 1211, 1179, 1168, 1128, 1095, 1074, 1064, 957, 916, 869, 848, 806, 765, 749, 698, 683, 644, 544, 432, 407. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,93 (s, 1H, 1''-H), 7,83 (d, J = 8,08 Hz, 1H, 6'-H), 7,76 (t, J = 7,89 Hz, 1H, 5'-H), 7,58 (s, 1H, 2'-H), 7,52 (d, J = 7,86 Hz, 1H, 4'-H), 6,55 (s, 1H, 5-H), 4,31 (q, J = 7,20 Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1,35

(t, J = 7,22 Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 188,8 (C-2), 137,4 (C-4), 133,1, 132,7, 132,6, 132,4, 130,94, 127,0, 125,9 (aromat. C und C-1''), 124,7 ($-\text{CF}_3$), 120,0 (C-5), 71,9 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 14,5 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). – MS (70eV): m/z (%) = 333 (17), 332 (100, M^+), 331 (9), 287 (11), 285 (5), 273 (13), 261 (9), 243 (5), 178 (6), 172 (11), 145 (8).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber.: C 46,98 H 3,34 N 8,43 S 19,30 (332,4) Gef.: C 47,30 H 3,34 N 8,30 S 19,32.

Fraktion B: *s-trans* (4-1'')-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd-O-ethylloxim (9b)

Farblose Nadeln, 1,37 g (50%), *Fp.* 81 °C (Hexan). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3089, 2989, 2943, 1597, 1493, 1450, 1371, 1332, 1313, 1290, 1236, 1165, 1150, 1131, 1095, 1068, 1046, 976, 946, 917, 854, 800, 765, 707, 697, 669, 645, 630, 525, 484. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,78 (d, J = 7,88 Hz, 1H, 6'-H), 7,70 (t, J = 7,81 Hz, 1H, 5'-H), 7,57 (s, 1H, 2'-H), 7,50 (d, J = 7,98 Hz, 1H, 4'-H), 7,38 (s, 1H, 1''-H), 6,99 (s, 1H, 5-H), 3,99 (q, J = 7,05 Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1,12 (t, J = 7,00 Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 190,2 (C-2), 137,7 (C-4), 137,1, 136,0, 132,3, 131,9, 130,12, 126,3, 125,6 (aromat. C und C-1''), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 111,5 (C-5), 70,4 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 13,9 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). – MS (70eV): m/z (%) = 333 (17), 332 (100, M^+), 331 (9), 287 (11), 285 (5), 273 (12), 261 (9), 243 (6), 178 (6), 172 (11), 145 (8).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber.: C 46,98 H 3,34 N 8,43 S 19,30 (332,4) Gef.: C 47,01 H 3,38 N 8,55 S 19,30.

Umsetzung von 2 mit *O*-tert-Butylhydroxylamin-Hydrochlorid

Aus 2,3 g (8 mmol) 2 und 1,00 g (8 mmol) *O*-tert-Butylhydroxylamin-Hydrochlorid. Nach MPLC, Fließmittel Ethylacetat/*n*-Hexan 2:8, Fluß 9 ml/min wird eine 1. Fraktion A erhalten sowie eine 2. Fraktion B.

Fraktion A: *s-cis* (4-1'')-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd-O-tert-butylloxim (10a)

Farbloser Feststoff, 0,12 g (4,2%), *Fp.* 174 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3156, 2986, 1595, 1496, 1451, 1367, 1339, 1320, 1310, 1280, 1205, 1170, 1138, 1095, 1076, 1067, 962, 935, 921, 849, 797, 718, 698, 677, 631, 543, 461. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,95 (s, 1H, 1''-H), 7,83 (d, J = 7,78 Hz, 1H, 6'-H), 7,75 (t, J = 7,85 Hz, 1H, 5'-H), 7,59 (s, 1H, 2'-H), 7,53 (d, J = 7,80 Hz, 1H, 4'-H), 6,59 (s, 1H, 5-H), 1,36 (s, 9H, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 188,8 (C-2), 137,6, 132,9, 132,8, 132,4, 131,8, 130,9, 126,9, 126,0 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 119,4 (C-5), 81,9 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 27,4 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). – MS (70eV): m/z (%) = 361 (19), 360 (100, M^+), 306 (9), 305 (14), 304 (95), 178 (15), 172 (22), 162 (9), 145 (8), 127 (12), 57 (60).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber.: C 49,99 H 4,19 N 7,77 S 17,79 (360,4) Gef.: C 50,13 H 4,26 N 7,45 S 17,55.

Fraktion B: *s-trans* (4-1'')-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd-O-tert-butylloxim (10b)

Farblose, filzige Nadeln, 1,60 g (56%), *Fp.* 178 °C (Ethanol).

– IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3079, 2982, 1596, 1492, 1452, 1363, 1332, 1278, 1237, 1168, 1133, 1094, 1064, 1000, 966, 928, 907, 850, 805, 755, 707, 696, 666, 657, 639, 535, 422. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,75 (d, J = 8,05 Hz, 1H, 6'-H), 7,68 (t, J = 7,82 Hz, 1H, 5'-H), 7,56 (s, 1H, 2'-H), 7,50 (d, J = 7,39 Hz, 1H, 4'-H), 7,48 (s, 1H, 1''-H), 6,89 (s, 1H, 5-H), 1,03 (s, 9H, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 191,0 (C-2), 139,0, 136,9, 136,6, 132,29, 132,1, 130,3, 126,4, 125,8 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,8 ($-\text{CF}_3$), 112,5 (C-5), 80,6 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 27,1 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). – MS (70eV): m/z (%) = 361 (19), 360 (100, M^+), 306 (9), 305 (14), 304 (93), 303 (11), 287 (89), 178 (20), 172 (16), 127 (15), 57 (52).
 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber.: C 49,99 H 4,19 N 7,77 S 17,79 (360,4) Gef.: C 50,05 H 4,22 N 7,47 S 17,88.

2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbonitril (**11**)

0,61 g (2 mmol) *E/Z*-2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehydoxim (**7**) werden in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,46 g (2 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid versetzt. Nach einer Stunde Erwärmen auf 50 °C wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und das verbleibende rote Öl durch MPLC gereinigt. Säulenlänge 460 mm, Durchmesser 26 mm, Fließmittel Dichlormethan, Fluß 13 ml/min. Farbloser Feststoff, 0,263 g (46%), *Fp.* 138 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3118, 2231, 1491, 1455, 1349, 1325, 1278, 1225, 1178, 1169, 1119, 1096, 1073, 1061, 962, 907, 838, 807, 764, 704, 692, 660, 624, 572, 516, 456, 420. – $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ/ppm = 8,43 (s, 1H, 5-H), 8,13 (s, 1H, 2'-H), 7,96 (t, J = 8,20 Hz, 2H, 4'/6'-H), 7,87 (t, J = 7,88 Hz, 1H, 5'-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (d^6 -DMSO, 100,5 MHz): δ/ppm = 188,3 (C-2), 136,8 (C-4), 132,6, 131,0, 130,4, 127,8, 125,6, 122,1 (aromat. C), 124,8 ($-\text{CF}_3$), 115,9 (C-5), 109,7 ($-\text{CN}$). – MS (70eV): m/z (%) = 286 (49, M^+), 285 (62), 145 (19), 95 (13), 72 (48), 59 (100), 57 (23), 55 (25), 44 (18), 43 (31), 41 (26).
 $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_2$ Ber.: C 46,14 H 1,72 N 9,78 S 22,40 (286,3) Gef.: C 45,98 H 1,88 N 9,70 S 22,07.

3-Amino-2-thioxo-5-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-thiazolidin-4-on (**12a**)

0,296 g (2 mmol) 3-Aminorhodanin werden unter Erwärmen in 20 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung tropft man gleichzeitig eine Lösung von 0,579 g (2 mmol) **2** in 30 ml Ethanol (unter Erwärmen zubereitet) und 3 Tropfen Piperidin und erhitzt 1 h unter Rückfluß zum Sieden. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz in eine Mischung aus je 60 ml Wasser und Dichlormethan gegossen und die wässrig-ethanolische Phase noch zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es bleibt ein rotes Öl zurück. Nach MPLC, Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1 orange Kristalle, *Fp.* 179 °C (Ethanol/Petrolether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3278, 3060, 1722, 1597, 1450, 1330, 1269, 1171, 1127, 1095, 1064, 982, 920, 850, 790, 711, 695, 667, 606, 547, 488. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,87 (d, J = 7,86 Hz, 1H, 6'-H), 7,79 (t, J = 7,79 Hz, 1H, 5'-H), 7,59 (s, 1H, 2'-H), 7,51 (d, J = 7,82 Hz,

1H, 4'-H), 7,00 (s, 1H, 1''-H), 6,71 (s, 1H, 5-H), 5,23 (s, 2H, $-\text{NH}_2$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 189,4 (C-2), 184,0 (C-4''), 162,3 (C-2''), 138,1, 136,8, 132,9, 132,1, 131,2, 127,5, 126,0, 125,3 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 117,6, 117,0 (C-5 und C-1'). – MS (70eV): m/z (%) = 419 (36, M^+), 317 (29), 273 (9), 228 (5), 145 (11), 111 (12), 96 (21), 83 (19), 72 (41), 59 (90), 44 (100).
 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_4$ Ber.: C 40,08 H 1,92 N 10,02 S 30,58 (419,5) Gef.: C 39,81 H 1,91 N 9,88 S 30,61.

Kondensation von 2-Thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-carbaldehyd (**2**) mit *N*-substituierten 3-Aminorhodaninen

2 mmol des jeweiligen *N*-substituierten 3-Aminorhodanin-Derivates werden in 20–50 ml Methanol gelöst und mit der äquimolaren Menge **2** versetzt. Nach Zugabe von 0,2 mmol Ethylendiammoniumdiacetat läßt man 5–12 h bei Raumtemperatur rühren. Es kommt zu einer Farbvertiefung bis hin zur Schwarzfärbung des Ansatzes. Nach beendeter Reaktion wird entweder ein entstandener Niederschlag abgenutscht oder das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (MPLC) und bei Bedarf umkristallisiert.

3-Dimethylamino-2-thioxo-5-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-thiazolidin-4-on (**12b**)

Aus 0,579 g (2 mmol) **2**, 0,353 g (2 mmol) *N,N*-Dimethylaminorhodanin [**17**] und 36 mg (0,2 mmol) Ethylendiammoniumdiacetat nach 12 h Rühren und MPLC, Fließmittel Dichlormethan. Orange Kristalle, 0,20 g (22%); *Fp.* 139–140 °C (Ethanol/Hexan/Petrolether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3071, 2893, 1716, 1597, 1527, 1448, 1332, 1307, 1264, 1214, 1170, 1129, 1091, 1063, 994, 851, 794, 734, 710, 696, 667, 596, 505. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 7,87 (d, J = 7,95 Hz, 1H, 6'-H), 7,77 (t, J = 7,92 Hz, 1H, 5'-H), 7,59 (s, 1H, 2'-H), 7,50 (d, J = 7,67 Hz, 1H, 4'-H), 6,93 (s, 1H, 1''-H), 6,57 (s, 1H, 5-H), 2,98 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100,5 MHz): δ/ppm = 189,4, 187,2 (C-2/C-4''), 164,7 (C-2''), 138,22, 136,9, 133,2, 132,2, 131,2, 127,4, 126,1, 125,5 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,6 ($-\text{CF}_3$), 116,6, 116,0 (C-5 und C-1'), 43,0 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$). – HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_4$ Ber.: 446,981534 Gef.: 446,981064. – MS (70eV): m/z (%) = 447 (23, M^+), 404 (26), 317 (48), 316 (43), 145 (10), 83 (17), 72 (51), 59 (100), 55 (38), 43 (51), 41 (46).
 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_4$ Ber.: C 42,94 H 2,70 N 9,39 S 28,66 (447,5) Gef.: C 43,00 H 2,88 N 9,58 S 28,28.

2-{4-Oxo-2-thioxo-5-[2-thioxo-3-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrothiazol-4-ylmethyl]-thiazolidin-3-yl}-isoindolin-1,3-dion (**12c**)

Aus 0,769 g (2,7 mmol) **2** und 0,74 g (2,7 mmol) 3-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-2-thioxothiazolidin-4-on [**18**] nach 5 h Rühren und MPLC, Fließmittel Dichlormethan. Roter Feststoff, 0,27 g (18%), *Fp.* 118 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3095, 1800, 1751, 1597, 1527, 1491, 1468, 1450, 1331, 1253, 1167, 1129, 1095, 1063, 878, 846, 800, 730, 704, 653, 584, 539, 494. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ/ppm = 8,02–7,95, 7,91–7,83 (m, 5H, 6'-H und aromat. H_B), 7,77 (t, J = 8,02 Hz, 1H, 5'-H), 7,64 (s, 1H, 2'-H), 7,51 (d, J = 8,17 Hz, 1H, 4'-H), 7,09 (s, 1H, 1''-H), 6,77 (s, 1H, 5-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ,

100,5 MHz): δ /ppm = 189,3 (C-2), 184,2 (C-4''), 162,1 (C-2''), 162,0 (C-2'''/C-7'''), 137,8, 136,6, 135,4, 133,3, 133,0, 132,0, 131,2, 129,7, 127,4, 126,1, 124,7 (aromat. C, C-4 und C-1''), 124,2 (-CF₃), 118,6, 117,8 (C-5 und C-1'). – HRMS: C₂₂H₁₀F₃N₃O₃S₄ Ber.: 548,955713 Gef.: 548,957901. – MS (70eV): m/z (%) = 551 (22), 550 (29, M⁺), 549 (100), 318 (20), 317 (79), 316 (61), 273 (17), 145 (14), 114 (18), 104 (15), 76 (14).
C₂₂H₁₀F₃N₃O₃S₄ Ber.: C 48,08 H 1,83 N 7,65 S 23,34 (549,6) Gef.: C: 48,01 H 1,94 N 7,64 S 23,37.

Literatur

- [1] Teil 1: W. Hanefeld, S. Wurtz, J. Prakt. Chem. **2000**, 342, 355
- [2] A. Silberg, I. Simiti, H. Mantsch, Chem. Ber. **1961**, 94, 2887
- [3] S. J. Angyal, Org. Reactions **1954**, 8, 202
- [4] L. F. Tietze, F. Eicher, Reaktionen und Synthesen, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1992, S. 113–114
- [5] W. Perkow, H. Ploss, Wirksubstanzen der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, 3. Aufl. inkl. 4. Erg.-Lfg., Blackwell Wissenschaftsverlag, Hamburg-Berlin 1994
- [6] A. Riemann, R. W. Hoffmann, Chem. Ber. **1985**, 118, 2544
- [7] N. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 5. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart New York 1995, 75
- [8] E. Poziomek, D. Kramer, W. Mosher, H. Michel, J. Am. Chem. Soc. **1961**, 83, 3916
- [9] G. Karabatsos, R. Taller, F. Vane, J. Am. Chem. Soc. **1963**, 85, 2326
- [10] M. Allen, J. Roberts, Can. J. Chem. **1981**, 59, 451
- [11] M. Gordon, S. Scriba, J. Kramer, J. Org. Chem. **1984**, 49, 97
- [12] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981, H175
- [13] A. Kurtz, T. D'Silva, J. Pharm. Sci. **1987**, 76, 599
- [14] H.-H. Schmidt, Nachrichtenbl. Dtsch. Pflanzenschutzdienstes (Braunschweig). **1997**, 49 (4), 83
- [15] W. Hanefeld, M. Schlitzer, J. Heterocycl. Chem. **1995**, 32, 1019
- [16] U. Schickel, Dissertation Universität Marburg 1997
- [17] F. C. Brown, C. K. Bradsher, B. F. Moser, S. Forrester, J. Org. Chem. **1959**, 24, 1056
- [18] W. Hanefeld, M. Schlitzer, N. Debski, H. Euler, J. Heterocycl. Chem. **1996**, 33, 1143

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