

38. Reaktionen von 3-substituiertem 5-Trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on mit Nucleophilen¹⁾²⁾

von Haukur Kristinsson^{a)}*, Tammo Winkler^{b)} und Max Mollenkopf^{a)}

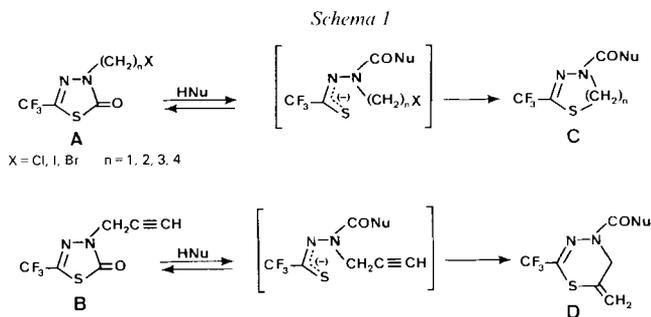
Division Agro^{a)} und Zentrale Funktion Forschung, Physik^{b)}, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(16.XII.85)

Reactions of 3-Substituted 5-Trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one with Nucleophiles

The 3-substituted 5-trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazolones **3**, **4**, **13**, and **15** are attacked by N- and S-nucleophiles either at the ring C-atom C(2) or C(5). Depending on the nature of the substituent and the nucleophile, the ring-opening products **7**, **10**, **12**, and **14** or the ring-enlargement products **16** are formed. The reaction of **4** with thiols is a novel variant of the *Grob*-type fragmentation. The reactivity of the 1,3,4-oxadiazolones is compared with that of the analogous 1,3,4-thiadiazolones. The structures of the new compounds were elucidated by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy.

1. Einleitung. – In einer früheren Arbeit haben wir über Umsetzungen von 3-substituierten 5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-onen **A** und **B** mit Hetero-Nucleophilen (HNu) berichtet (*Schema 1*) [2]. Die Reaktivität von **A** und **B** mit Nucleophilen ist gekennzeichnet durch den Angriff des Nucleophils am Carbonyl-C-Atom (C(2)), gefolgt von der Spaltung der CO,S-Bindung. Das entstandene offenkettige Produkt cyclisiert



dann durch intramolekulare S_N2 -Reaktion oder Addition, je nach der Natur des Substituenten in 3-Stellung von **A** und **B**.

Durch diese neuartige Ringtransformation erhielten wir die 5-, 6-, 7- und 8gliedrigen Heteroringe **C** und **D**. Die Ausbeuten bei der Bildung der 5- und 6Ringe (**C**: $n = 1, 2$ und **D**) sind sehr hoch. Weniger gut sind die Ausbeuten bei der Ringerweiterung zu 7- und 8Ringen (**C**: $n = 3, 4$) und zwar wegen der konkurrierenden Bildung von direkten Substi-

¹⁾ IX. Mitt. über Synthese von Heterocyclen. VIII. Mitt. s. [1].

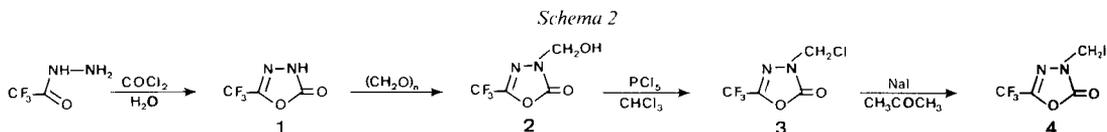
²⁾ Vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 18. Oktober 1985 in Bern.

tutionsprodukten. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, festzustellen, ob die zu **A** und **B** analogen Derivate des 5-Trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ons **1** gegenüber Nucleophilen eine ähnliche Reaktivität zeigen, um damit einen präparativ brauchbaren Weg zu neuen Heteroringen zu erschliessen. Dabei war schon der pK_a -Wert von 5,28 des Grundkörpers **1** ein Hinweis auf eine Reaktivität analog den 3-substituierten 1,3,4-Thiadiazolonen (s. *Diskussion* in [2]).

Aufgrund der Reaktivität von 1,3,4-Oxadiazolium-Salzen mit Nucleophilen [3] dürfte die CO,O-Spaltung von Oxadiazolonen mindestens so leicht ablaufen wie die CO,S-Spaltung bei den Thiadiazolonen mit Nucleophilen. Bei den 1,3,4-Oxadiazolonen wäre aber ein Stehenbleiben der Reaktion auf der Stufe des offenkettigen Produkts nach dem Angriff des Nucleophils an C(2) nicht unerwartet. Die dabei entstandenen Hydrazidate sollten nämlich eine wesentlich geringere Nucleophilie aufweisen, als die entsprechenden Thiohydrazidate (s. *Schema 1*). Im Prinzip besitzen die Heterocyclen vom Typ **3** drei elektrophile Zentren, nämlich neben dem Carbonyl-C(2) und dem Substituenten in der 3-Stellung zusätzlich C(5). Ein Angriff an C(5) wurde nicht erwartet, da bisher bei den Umsetzungen von **A** und **B** mit Nucleophilen keine Produkte dieses Reaktionstyps isoliert werden konnten.

Die Synthese von **1** ist in der Literatur nicht beschrieben, obwohl diese Verbindung anscheinend bekannt ist [4].

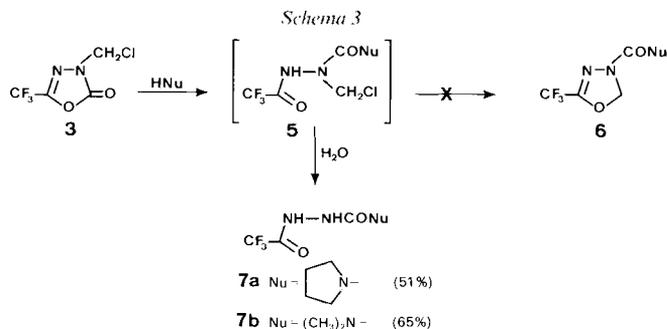
2. Resultate und Diskussion. – 2.1. *Synthese der 1,3,4-Oxadiazolone 3 und 4 und ihre Umsetzungen mit Nucleophilen.* Für die Synthese des Grundkörpers, 5-Trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on (**1**), war die Umsetzung von Trifluoracetohydrazid mit Phosgen in H_2O am ergiebigsten. Die Ausbeute betrug im günstigsten Falle 66%. Das 3-Chlormethyl-Derivat **3** wurde gemäss *Schema 2* über das 3-Hydroxymethyl-Derivat **2** erhalten. Dabei konnte **2** nicht in reiner Form isoliert werden. Die Ausbeute von **3** betrug 64% bezogen auf **1**. Das Iodmethyl-Derivat **4** bildete sich in 84% Ausbeute durch direkte Substitution aus **3** und NaI.



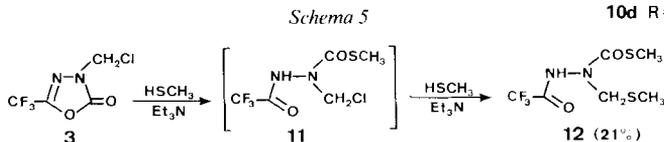
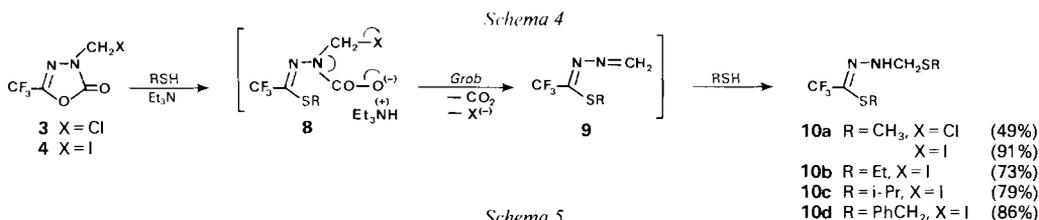
Die Umsetzung von **3** mit den N-Nucleophilen Me_2NH und Pyrrolidin ergab nach der Aufarbeitung mit verdünnter wässriger Salzsäure die Semicarbazide **7a** bzw. **7b** in mässigen Ausbeuten (*Schema 3*). Die Strukturen der Verbindungen **7a**, **b** lassen sich leicht durch ihre ^{13}C -NMR-Spektren belegen, zumal da eine eingehende ^{13}C -NMR-Untersuchung von Trifluoracetohydraziden existiert [5]. Die Ringöffnung von **3** erfolgt durch den nucleophilen Angriff an C(2), und aus den Ringöffnungsprodukten **5** entstehen **7a**, **b** durch Hydrolyse. Die Chlormethyl-Derivate **5** konnten aufgrund der leicht erfolgenden Abspaltung der $ClCH_2$ -Gruppe nicht isoliert werden.

Die Umsetzung der Iodmethyl-Verbindung **4** mit den Nucleophilen Pyrrolidin und Me_2NH lieferte keine höhere Ausbeute an den Hauptprodukten **7a**, **b**.

Die Umsetzung von **3** oder **4** mit $MeSH$ als Nucleophil führte zu unerwarteten Ergebnissen. Beim Zutropfen von 1 Äquiv. Et_3N zu einer Lösung von **3** oder **4** und mindestens 2 Äquiv. $MeSH$ in $MeCN$ setzte sofort CO_2 -Entwicklung ein und das Hydra-



von **10a** wurde in mässiger bzw. in sehr hoher Ausbeute gebildet (Schema 4). Offenbar kommt es hier überraschenderweise zur Spaltung der C(5),O-Bindung von **3** oder **4** durch den Angriff des Nucleophils an C(5). Das offenkettige Zwischenprodukt **8** erfährt dann eine Fragmentierung nach *Grob* [6] zum Azin **9**, welches in einer Folgereaktion mit dem vorhandenen MeSH in das Hydrazon **10a** übergeht. Die Struktur von **10a** ist durch ein ¹H-gekoppeltes ¹³C-NMR-Spektrum belegt, in dem die ³J(C,H) (und die ²J(C,F)) u. a. die Strukturelemente CF₃-C-SCH₃ und CH₂-S-CH₃ beweisen.



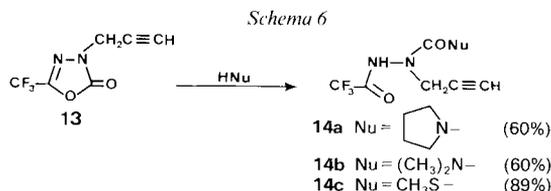
Die Ausbeute an **10a** ist mässig (49%), wenn **3** eingesetzt wird, weil als Nebenreaktion die Bildung von **12** auftritt, bedingt durch den Angriff des Nucleophils an C(2) (Schema 5).

Die Bildung von **12** verläuft analog jener von **3** und **4** mit Aminen (s. Schema 3), d. h. via Angriff des Nucleophils an C(2) und Ringöffnung unter Bildung des Chlormethyl-Derivates **11**, das dem Zwischenprodukt **5** entspricht. Im Gegensatz zu **5** reagiert **11** aber mit einer zweiten Molekel Nucleophil weiter zu **12**. Dieses Ergebnis spricht für die Annahme, dass bei den Umsetzungen von **3** mit Aminen **5** als Zwischenprodukt auftritt.

Im Schema 4 wird der Bildungsweg des Azins **9** und des Hydrazons **10** über **8** als Zwischenprodukt formuliert. Es ist aber anzunehmen, dass **9** aus **3** oder **4** durch einen Ein-Schritt-Prozess entsteht. Der Einfluss der Abgangsgruppe X (Cl⁻ oder I⁻) auf den Reaktionsverlauf und auf die Ausbeute würde einem konzertierten Ablauf entsprechen, ebenso wie der deutliche Unterschied in der Reaktivität von **4** und **15** mit MeSH. Dabei dürfte die Länge des Restes -(CH₂)_n-X in der 3-Stellung für den Reaktionsverlauf

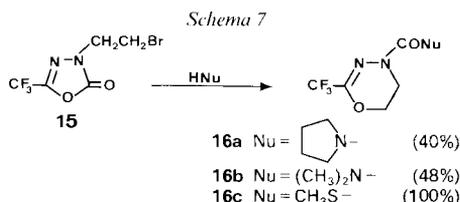
entscheidend sein (s. weiter unten und *Schema 7*). Bei der Umsetzung von **3** oder **4** sowohl mit N-Nucleophilen als auch mit S-Nucleophilen konnte keine Bildung von 2,3-Dihydro-1,3,4-oxadiazolen **6** nachgewiesen werden. Dies steht in ausgeprägtem Gegensatz zu der Reaktion der analogen Thiadiazolone **A** ($n = 1$, $X = \text{Cl}$), die mit Hetero-Nucleophilen in ausgezeichneter Ausbeute 2,3-Dihydro-1,3,4-thiadiazole **C** ($n = 1$) liefern (*Schema 1*) [2]. Hier kommt der Unterschied der Nucleophilie von Hydrazidaten und Thiohydrazidaten deutlich zum Ausdruck.

2.2. *Umsetzung von 3-Propargyl-5-trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (13) mit Nucleophilen. Ringöffnung.* Verbindung **13** wurde aus dem Natriumsalz von **1** und Propargylbromid in 80% Ausbeute erhalten. Die Umsetzungen von **13** mit den Nucleophilen Pyrrolidin, Me_2NH und MeSH verliefen einheitlich und in guten Ausbeuten unter Bildung der offenkettigen Produkte **14a-c** (*Schema 6*). Deren Strukturbeweise beruhen wieder auf den ^1H -gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektren und den erwähnten Vergleichsdaten [5].



Beim Vergleich mit dem analogen Thiadiazolon **B** (s. *Schema 1*) stellt man fest, dass in beiden Fällen das Nucleophil an C(2) angreift, gefolgt von Ringöffnung. Im Gegensatz zum Ringöffnungsprodukt von **B** kommt es aber bei **14** nicht zur intramolekularen Addition unter Bildung eines 6-gliedrigen Ringes mit einer exocyclischen Methyliden-Gruppe. Dies ist wiederum auf die geringere Nucleophilie der Hydrazidate gegenüber den Thiohydrazidaten zurückzuführen.

2.3. *Umsetzung von 3-Bromethyl-5-trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (15) mit Nucleophilen. Ringweiterung.* Bei der Umsetzung von **15** (hergestellt aus dem Na-Salz von **1** und Dibromethan) mit Nucleophilen trat in Analogie zum Thiadiazolon **A** (*Schema 1*, $n = 2$, $X = \text{Br}$) eine Ringtransformation bzw. eine Ringweiterung unter Bildung der 5,6-Dihydro-2-trifluormethyl-4H-1,3,4-oxadiazine **16a-c** ein (*Schema 7*). Typisch für



diese Verbindungen sind die ^{13}C -NMR-Signale der CH_2O -Gruppe bei 64–66 ppm und die Hochfeldverschiebung des CF_3 -substituierten C-Atoms (144,2 ppm in **15** vs. 134,9 ppm in **16a**). Die Abnahme von $^2J(\text{C},\text{F})$ beim Übergang von **15** nach **16a-c** kann wie bei den analogen Schwefelverbindungen zur Strukturzuordnung benutzt werden [2]. Auffallend ist die quantitative Ausbeute an **16c** bei der Umsetzung von **15** mit $\text{MeSH}/\text{Et}_3\text{N}$, während mit den beiden Aminen nur mässige Ausbeuten erzielt wurden.

3. Zusammenfassung. – Im Vergleich mit den Thiadiazolonen **A** und **B** zeigen die 3-substituierten 1,3,4-Oxadiazolone **3**, **4**, **13** und **15** vor allem zwei Unterschiede. 1) Die Cyclisierung des Ringöffnungsproduktes nach einem Angriff des Nucleophils am Carbonyl-C-Atoms (C(2)) wird nur bei der Umsetzung von **15** beobachtet, dagegen nicht bei der Umsetzung von **3**, **4**, und **13**. 2) Die Oxadiazolone **3** und **4** reagieren mit MeSH/Et₃N unter Spaltung der C(5),O-Bindung, gefolgt von einer *Grob*-Fragmentierung. Dieser Reaktionstyp wurde bei den Thiadiazolonen **A** nicht beobachtet; es handelt sich dabei wahrscheinlich um einen Ein-Schritt-Prozess.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Säulenchromatographie: Silicagel Merck 60. DC: Silicagel-Platten F₂₅₄ (Merck). Kugelrohrdestillationen: Angabe der Luftbadtemp. Die Schmp.: Schmelzpunktbestimmungsapparat Büchi 510; NMR-Spektren: Varian EM 360, XL100 und XL300.

2. *5-Trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (1).* In eine Lsg. von 25,6 g (0,2 mol) Trifluoracetohydrazid [7] in 200 ml H₂O werden bei 10–20° 20 g Phosgen unter starkem Rühren eingeleitet (Dauer ca. 30 min). Schon nach kurzer Zeit beginnt das Produkt auszufallen. Nach dem Rühren unter Eiskühlung für weitere 30 min wird abfiltriert, das Nutschgut abgepresst und i. HV. bei RT. getrocknet: 20,3 g (66%) **1**. Schmp. 97–98°. ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 153,1 (C=O); 143,7 (²J(C,F) = 45, C(5)); 115,5 (¹J(C,F) = 270, CF₃). Anal. ber. für C₃HF₃N₂O₂ (154,05): C 23,39, H 0,66, N 18,18, O 37,00; gef.: C 23,1 H 0,7, N 18,1, O 36,8.

3. *3-Chlormethyl-5-trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (3).* Ein Gemisch von 30,8 g (0,2 mol) **1** und 6,2 g (0,206 mol) Paraformaldehyd wird langsam auf 90° Innentemp. erwärmt und bei dieser Temp. 30 min gerührt. Nach dem Abkühlen werden 140 ml CHCl₃ zugegeben wobei eine klare Lsg. resultiert. Unter Eiskühlung werden jetzt 46 g (0,22 mol) PCl₅ in Portionen eingetragen und nach der heftigen, exothermen Reaktion bei RT. über Nacht gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in Et₂O aufgenommen, von unlöslichem Anteil abfiltriert und erneut eingedampft. Der ölige Rückstand wird über eine 10-cm-Vigreuxkolonne destilliert: 26 g (64%) **3**. Sdp. 57°/14 Torr. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,54 (s, CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃): 150,3 (C(2)); 145,3 (²J(C,F) = 47, C(5)); 115,4 (¹J(C,F) = 272, CF₃); 53,2 (CH₂). Anal. ber. für C₄H₂ClF₃N₂O₂ (202,52): C 23,72, H 1,00, Cl 17,51, F 28,14 N 13,83; gef.: C 23,5, H 1,1, Cl 17,0, F 27,5, N 13,4.

4. *3-Iodmethyl-5-trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (4).* Eine Lsg. von 20,3 g (0,1 mol) **3** in 200 ml Aceton wird mit 20 g (0,13 mol) NaI versetzt und 30 min unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird eingedampft, mit H₂O versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die getrocknete Et₂O-Lsg. wird eingedampft und der feste Rückstand i. Hv. bei 35–40° sublimiert: 24,7 g (84%) **4**. Schmp. 53–54°. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,60 (s, CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃): 149,0 (C(2)); 144,5 (²J(C,F) = 47, C(5)); 115,1 (¹J(C,F) = 272, CF₃); 8,8 (CH₂). Anal. ber. für C₄H₂I₃N₂O₂ (293,97): C 16,34, H 0,69, F 19,39, I 43,17, N 9,53; gef.: C 16,4, H 0,7, F 19,3, I 43,3, N 9,6.

5. *Umsetzung von 3 und 4 mit Nucleophilen.* 5.1. *2,2,2-Trifluor-2'-(N,N-tetramethylencarbamoyl)acetohydrazid (7a).* Mit einer Lsg. von 7,1 g (0,1 mol) Pyrrolidin in 80 ml MeCN werden 10,1 g (0,05 mol) **3** unter Eiskühlung tropfenweise versetzt und bei RT. über Nacht gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit 50 ml 1N HCl versetzt und mit Et₂O sorgfältig extrahiert. Die getrocknete Et₂O-Lsg. wird eingedampft und der feste Rückstand aus 80 ml AcOEt umkristallisiert: 5,7 g (51%) **7a**. Schmp. 187–188°. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 1,8 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 3,25 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 8,5 (s, NH); 10,7 (br. s, NH). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 156,6 (²J(C,F) = 36, CF₃CO); 154,9 (NCON); 116,1 (¹J(C,F) = 289, CF₃); 45,5 (CH₂N); 25,03, 24,98 (NCH₂CH₂). Anal. ber. für C₇H₁₀F₃N₃O₂ (225,17): C 37,34, H 4,48, F 25,31, N 18,66; gef.: C 37,3, H 4,5, F 24,4, N 18,4.

5.2. *2'-(N,N-Dimethylcarbamoyl)-2,2,2-trifluoracetohydrazid (7b).* Mit 50 ml 33% Me₂NH/EtOH werden 10,1 g (0,05 mol) **3** unter Eiskühlung tropfenweise versetzt und dann bei RT. über Nacht gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit 50 ml 1N HCl versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der getrocknete Extrakt wird eingedampft und der feste Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 9:1): 6,5 g (65%) **7b**. Schmp. 190–191°. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 2,8 (s, (CH₃)₂N); 8,7 (s, NH); 10,9 (s, NH). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 156,6 (NCON); 156,5 (²J(C,F) = 35, CF₃CO); 116,1 (¹J(C,F) = 288, CF₃); 35,7 (CH₃N). Anal. ber. für C₅H₈F₃N₃O₂ (199,13): C 30,16, H 4,05, F 28,62, N 21,10; gef.: C 30,2, H 4,1, F 28,6, N 21,1.

5.3. 2,2,2-Trifluor-2'-(methylthiomethyl)thioacetohydrazonsäure-S-methylester (**10a**) und 2,2,2-Trifluor-2'-(methylthio)carbonyl]-2'-(methylthiomethyl)acetohydrazid (**12**). In einer Lsg. von 10,1 g (0,05 mol) **3** in 100 ml MeCN werden unter Eiskühlung 5,2 g (0,11 mol) MeSH eingeleitet. Mit dieser Lsg. werden dann unter Eiskühlung und gutem Rühren 5,6 g (0,055 mol) Et₃N tropfenweise versetzt und 2 h bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird mit 40 ml Eiswasser versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die getrocknete Et₂O-Lsg. wird eingedampft und der ölige Rückstand chromatographiert (CHCl₃/Et₂O/Petrolether 3:3:2; DC-Kontrolle (Iod)). Die erste Fraktion ergibt ein Öl: 5,3 g (49%) **10a**. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,2 (s, CH₃S); 2,3 (s, CH₃S); 4,55 (d, CH₂); 7,2 (s, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 123,4 (²J(C,F) = 37, C=N); 121,1 (¹J(C,F) = 272, CF₃); 54,7 (CH₂N); 14,7 (CH₃SCH₂); 14,6 (CH₃SC=). Anal. ber. für C₅H₉F₃N₂S₂ (218,26): C 27,52, H 4,16, F 12,84, N 29,38, S 26,11; gef.: C 27,7, H 4,2, F 12,8, N 29,0, S 26,1.

Die zweite Fraktion ergibt eine kristalline Substanz: 2,7 g (21%) **12**. Schmp. 92–94°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,16 (s, CH₃S); 2,34 (s, CH₃S); 4,8 (s, CH₂); 8,8 (s, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 172,2 (COS); 156,6 (²J(C,F) = 39, CF₃CO); 115,4 (¹J(C,F) = 288, CF₃); 52,7 (CH₂); 14,8 (CH₃SCH₂); 13,0 (CH₃SCO). Anal. ber. für C₆H₉F₃N₂O₂S₂ (262,26): C 27,48, H 3,46, F 21,73, N 10,68, O 12,20, S 24,45; gef.: C 28,1, H 3,6, F 22,1, N 10,9, S 24,0.

Analog bildet sich aus 14,7 g (0,05 mol) **4** ein öliges Rohprodukt, welches im Kugelrohr bei 80°/HV. destilliert wird: 9,9 g (91%) **10a**.

5.4. 2'-(Ethylthiomethyl)-2,2,2-trifluorthioacetohydrazonsäure-S-ethylester (**10b**). Analog *Exper.* 5.3 bildet sich aus 14,7 g (0,05 mol) **4** und 6,8 g (0,11 mol) EtSH ein öliges Rohprodukt welches chromatographiert (Toluol/Petrolether 2:1) wird: 18 g (73%) **10b**. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,29 (t, 2 CH₃); 2,67, 2,79 (2q, 2 SCH₂CH₃); 4,6 (d, SCH₂N); 7,2 (br. t, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 121,9 (²J(C,F) = 37, C=N); 121,1 (¹J(C,F) = 272, CF₃); 52,4 (CH₂N); 27,0 (CH₃CH₂SC=); 25,2 (CH₃CH₂SCH₂); 15,5, 14,9 (2 CH₃). Anal. ber. für C₇H₁₃F₃N₂S₂ (246,31): C 34,13, H 5,32, F 23,14, N 11,37, S 26,03; gef.: C 34,7, H 5,4, F 22,7, N 11,3, S 25,6.

5.5. 2,2,2-Trifluor-2'-(isopropylthiomethyl)thioacetohydrazonsäure-S-isopropylester (**10c**). Analog *Exper.* 5.3 bildet sich aus 14,7 g (0,05 mol) **4** und 8,4 g (0,11 mol) (CH₃)₂CHSH ein öliges Rohprodukt welches chromatographiert (Toluol/Petrolether 1:1) wird: 21,6 g (79%) **10a**. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,33 (d, 2 (CH₃)₂CH); 3,08, 3,47 (2 sept. 2(CH₃)₂CH); 4,61 (d, SCH₂); 7,18 (br. t, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 121,7 (²J(C,F) = 38, C=N); 121,2 (¹J(C,F) = 272, CF₃); 51,6 (CH₂N); 38,6 (CHSC=); 34,6 (CHSCH₂); 23,8, 23,5 (je 2 CH₃). Anal. ber. für C₉H₁₇F₃N₂S₂ (274,36): C 39,40, H 6,25, N 10,21, S 23,37; gef.: C 40,6, H 6,2, N 10,0, S 23,0.

5.6. 2'-(Benzylthiomethyl)-2,2,2-trifluorthioacetohydrazonsäure-S-benzylester (**10d**). Analog *Exper.* 5.3 bildet sich aus 14,7 g (0,05 mol) **4** und 13,6 g (0,11 mol) PhCH₂SH ein öliges Rohprodukt welches chromatographiert (Toluol/Petrolether 1:1) wird: 31,8 g (86%) **10d**. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,62, 3,83 (2s, 2SCH₂C₆H₅); 4,21 (d, SCH₂N); 6,88 (t, NH); 7,2 (m, 2 C₆H₅). ¹³C-NMR (CDCl₃): 137,9, 137,2, 129,1, 128,8, 128,7, 128,6, 127,9, 127,2 (Aryl C); 121,3 (¹J(C,F) = 272, CF₃); 120,5 (²J(C,F) = 38, C=N); 51,3 (CH₂N); 37,3 (CH₂SC=); 35,0 (CH₂SCH₂). Anal. ber. für C₁₇H₁₇F₃N₂S₂ (370,45): C 55,12, H 4,63, F 15,38, N 7,56, S 17,31; gef.: C 55,6, H 4,6, F 15,0, N 7,4, S 17,4.

6. 3-(Propinyl)-5-trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (**13**). Mit einer äquiv. Menge MeONa in MeOH wird **1** in Lsg. gebracht. Diese Lsg. wird eingedampft und das resultierende Natriumsalz von **1** gut getrocknet (Ausbeute 100%). Davon werden 35,2 g (0,2 mol) mit 32 ml 3-Brompropin in 300 ml MeCN für 16 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wird mit H₂O versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die getrocknete Et₂O-Lsg. wird eingedampft und der ölige Rückstand destilliert: 31,5 g (82%) **13**. Sdp. 70°/14 Torr. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,52 (t, CH); 4,68 (d, CH₂). Anal. ber. für C₆H₃F₃N₂O₂ (192,10): C 37,52, H 1,58, F 29,67, N 14,59; gef.: C 37,4, H 1,8, F 29,5, N 14,6.

7. Umsetzung von **13** mit Nucleophilen. 7.1. 2,2,2-Trifluor-2'-(2-propinyl)-2'-(N,N-tetramethylencarbonyl)acetohydrazid (**14a**). Mit einer Lsg. von 7,1 g (0,1 mol) Pyrrolidin in 100 ml MeCN werden 9,6 g (0,05 mol) **13** unter Eiskühlung tropfenweise versetzt und dann 5 h bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit 1N NCl versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die getrocknete Et₂O-Lsg. wird eingedampft und das resultierende Öl mit eiskaltem H₂O versetzt. Das Produkt erstarrt dabei und wird abfiltriert: 7,9 g (60%) **14a**. Schmp. 85–86°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,85 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 2,33 (t, CH); 3,4 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 4,25 (d, CH₂C≡CH); 10,0 (s, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 158,3 (NCON); 155,9 (²J(C,F) = 37, CF₃CO); 115,8 (¹J(C,F) = 289, CF₃); 77,1, 74,0 (C≡CH); 48,2 (CH₂CH₂CH₂CH₂); 40,4 (NCH₂C≡CH); 25,4 (CH₂CH₂CH₂CH₂). Anal. ber. für C₁₀H₁₂F₃N₃O₂ (263,22): C 45,63, H 4,60, F 21,65, N 15,97; gef.: C 45,7, H 4,6, F 21,5, N 16,0.

7.2. 2'-(N,N-Dimethylcarbamoyl)-2,2,2-trifluor-2'-(2-propinyl)acetohydrazid (**14b**). Mit 100 ml 33% Me₂NH/EtOH werden 9,6 g (0,05 mol) **13** unter Eiskühlung in Portionen versetzt und dann für 5 h bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit 50 ml 1N HCl versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die getrocknete Et₂O-Lsg. wird eingedampft und das resultierende Öl mit Eiswasser unter Rühren vermischt, wobei es erstarrt: 7,1

g (60%) **14b**. Schmp. 95–97°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,3 (t, CH); 3,0 (s, (CH₃)₂N); 4,2 (d, CH₂); 10,2 (s, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 160,6 (NCON); 156,0 (²J(C,F) = 37, CF₃CO); 115,8 (¹J(C,F) = 288, CF₃); 77,2, 74,1 (C≡CH); 41,0 (CH₂); 38,1 (CH₃). Anal. ber. für C₈H₁₀F₃N₃O₂ (237,18): C 40,51, H 4,25, F 24,03, N 17,72; gef.: C 40,5, H 4,3, F 24,0, N 17,7.

7.3. 2,2,2-Trifluor-2'-(methylthiocarbonyl)-2'-(2-propinyl)acetohydrazid (**14c**). In eine Lsg. von 9,6 g (0,05 mol) **13** in 100 ml MeCN werden unter Eiskühlung 2,7 g (0,055 mol) MeSH eingeleitet. Mit dieser Lsg. wird unter Eiskühlung und gutem Rühren 5,6 g (0,055 mol) Et₃N tropfenweise versetzt und dann über Nacht bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird mit 60 ml 1N HCl versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die getrocknete Et₂O-Lsg. wird eingedampft und das resultierende Öl mit Petroether zur Kristallisation gebracht: 10,7 g (89%) **14c**. Schmp. 66–68°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,35 (s, CH₃S); 2,45 (t, CH); 4,52 (d, CH₂); 9,7 (s, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 171,9 (NCOS); 156,7 (²J(C,F) = 39, CF₃CO); 115,3 (¹J(C,F) = 288, CF₃); 75,7, 74,6 (C≡CH); 38,2 (CH₂); 12,9 (CH₃). Anal. ber. für C₇H₇F₃N₂O₂S (240,20): C 35,00, H 2,94, F 23,73, N 11,67, S 13,35; gef.: C 35,0, H 3,0, F 23,7, N 13,7.

8. 3-(2-Bromethyl)-5-trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (**15**). In eine siedende Mischung von 1,2-Dibromethan/MECN 1:1 wird eine Lsg. von 44 g (0,25 mol) Na-Salz von **1** (s. *Exper.* 6) in 200 ml MeCN getropft und dann über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert und über eine 10-cm-Vigreuxkolonne fraktioniert: 46,3 (71%) **15**. Sdp. 52°/0,1 Torr. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,70 (t, CH₂N); 4,28 (t, CH₂Br). ¹³C-NMR (CDCl₃): 151,6 (C(2)); 144,2 (²J(C,F) = 47, C(5)); 115,4 (¹J(C,F) = 271, CF₃); 48,0 (CH₂N); 27,0 (CH₂Br). Anal. ber. für C₅H₄BrF₃N₂O₂ (261,00): C 23,01 H 1,55, Br 30,62, F 21,84, N 10,73; gef.: C 23,0, H 1,6, Br 30,6, F 21,7, N 10,9.

9. Umsetzung von **15** mit Nucleophilen. 9.1. 5,6-Dihydro-N,N-tetramethylen-2-trifluormethyl-4H-1,3,4-oxadiazin-4-carboxamid (**16a**). In eine Lsg. von 10 g Pyrrolidin in 100 ml MeCN werden 13,1 g (0,05 mol) **15** unter Eiskühlung zugetropft und dann über Nacht bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit 100 ml Eiswasser vermischt und abfiltriert: 5 g (40%) **16a**. Schmp. 50°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,85 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 3,6 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 3,85 (m, OCH₂CH₂N); 4,50 (m, OCH₂CH₂N). ¹³C-NMR (CDCl₃): 155,8 (C=O); 134,9 (²J(C,F) = 39, C(2)); 117,3 (¹J(C,F) = 273, CF₃); 65,3 (C(6)); 49,0 (br., C(2'), C(5')); 40,2 (C(5)); 25,5 (br., C(3'), C(4')). Anal. ber. für C₉H₁₂F₃N₃O₂ (251,21): C 43,03, H 4,82, F 22,69, N 16,73; gef.: C 43,4, H 4,9, F 22,8, N 16,5.

9.2. 5,6-Dihydro-N,N-dimethyl-2-trifluormethyl-4H-1,3,4-oxadiazin-4-carboxamid (**16b**). In eine Lsg. von 4,6 g (0,15 mol) Me₂NH in 100 ml MeCN werden 13,1 g (0,05 mol) **15** unter Eiskühlung zugetropft und dann über Nacht bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit H₂O versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die getrocknete Et₂O-Lsg. wird eingedampft und der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert: 5,4 g (48%) **16b**. Sdp. 120°/0,1 Torr. ¹H-NMR (CDCl₃): 4,02 (s, (CH₃)₂N); 3,75 (m, CH₂N); 4,53 (m, CH₂O). ¹³C-NMR (CDCl₃): 158,5 (C=O); 135,6 (J(C,F) = 39, C(2)); 117,3 (¹J(C,F) = 273, CF₃); 65,6 (C(6)); 40,7 (C(5)); 38,8 (CH₃N). Anal. ber. für C₇H₁₀F₃N₃O₂ (225,17): C 37,34, H 4,48, F 25,31, N 18,66; gef.: C 37,1, H 4,6, F 25,6, N 18,3.

9.3. 5,6-Dihydro-2-trifluormethyl-4H-1,3,4-oxadiazin-4-carbothionsäure-S-methylester (**16c**). In eine Lsg. von 13,1 g (0,05 mol) **15** und 5,3 g (0,11 mol) MeSH in 100 ml MeCN werden 11,2 g Et₃N bei 10° getropft und dann 3 h bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird der feste Rückstand mit 100 ml Eiswasser versetzt und abfiltriert: 11,4 g (100%) **16c**. Schmp. 62–63°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,33 (s, CH₃S); 4,03 (m, CH₂N); 4,50 (m, CH₂O). ¹³C-NMR (CDCl₃): 170,9 (C=O); 137,6 (²J(C,F) = 41, C(2)); 116,8 (¹J(C,F) = 274, CF₃); 64,0 (C(6)); 39,5 (C(5)); 12,3 (CH₃S). Anal. ber. für C₆H₇F₃N₂O₂S (228,19): C 31,58, H 3,09, F 24,98, N 12,28, S 14,05; gef.: C 31,6, H 3,2, F 24,7, N 12,3, S 14,1.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Kristinsson, T. Winkler, G. Rihs, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1155.
- [2] H. Kristinsson, T. Winkler, M. Mollenkopf, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2714.
- [3] H. C. van der Plas, 'Ringtransformation of Heterocycles', in 'Organic Chemistry: A Series of Monographs', Eds. A. T. Blomquist und H. Wasserman, Academic Press, London–New York, 1973, Vol. 27, Part 1, S. 379, und zit. Lit.
- [4] G. Aranda, M. Dessolin, M. Golfier, M.-G. Guillerez, *Org. Magn. Reson.* **1982**, *18*, 159.
- [5] I. D. Kalikhman, E. N. Medvedeva, A. V. Kisin, T. I. Yushmanova, V. A. Lopyrev, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1983**, 1895.
- [6] C. A. Grob, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 543.
- [7] W. Ried, G. Franz, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1961**, *644*, 145.