

**Heterocyclisierungen unter Verwendung cyclischer  
Hydrazinium- und Hydrazoniumdithiokohlensäurediester-  
Salze zu zwei- und dreikernigen S,N-Heterocyclen**

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von

**Frank Kreutz**

aus Kusel

Marburg/Lahn 2006

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation

angenommen am:

06.07.2006

Erstgutachter:

Prof. Dr. W. Hanefeld

Zweitgutachter:

Prof. Dr. M. Schlitzer

Tag der mündlichen Prüfung:

06.07.2004

Die vorliegende Arbeit entstand am  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
der Philipps-Universität Marburg  
unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. W. Hanefeld

Für die Anregung zu dieser Arbeit danke ich  
Herrn Prof. Hanefeld sehr herzlich.  
Seine Unterstützung und großzügige Hilfe haben  
entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.



Allen Mitarbeitern des Instituts, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle meine Dankbarkeit ausdrücken.

Besonderer Dank gilt meinen Kollegen Reiner Müller, Radostan Riedel, Rospita Machmur, Lena Ludwig, Niklas , Doris Dobrin und Christine Grau für die tolle Atmosphäre, in der das Arbeiten richtig Spaß gemacht hat.

Für die gute Unterstützung im Labor danke ich ganz besonders Radostan Riedel und Reiner Müller.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen und analytischen Abteilungen im Fachbereich danke ich für die Durchführung der Analysen.

Ebenfalls danken möchte ich an dieser Stelle Herrn Marcel Kaiser vom Schweizer Tropeninstitut, Basel für die Testung meiner Substanzen auf Antiprotozoenwirkung und Herrn Prof. Bracher, LMU München für die Durchführung antimikrobieller Screenings in seinem Arbeitskreis.



## Inhaltsverzeichnis

### Theoretischer Teil

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Rückblick</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Zielsetzung und Syntheseplanung</b> .....	<b>8</b>
3.1	AUSWAHL GEEIGNETER DITHIOCARBAZIDSÄUREESTER .....	10
3.2	AUSWAHL GEEIGNETER C-NUCLEOPHILE .....	11
<b>4</b>	<b>Pyrazolo[5,1-b]thiazole</b> .....	<b>11</b>
4.1	DARSTELLUNG VON PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLEN .....	12
4.1.1	Pyrazolo[5,1-b]thiazole aus Thiazol-Derivaten .....	12
4.1.2	Pyrazolo[5,1-b]thiazole aus 5-Thioxopyrazolidin-Derivaten .....	12
4.1.3	Pyrazolo[5,1-b]thiazole aus N-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion-Derivaten .....	14
4.1.4	Pyrazolo[5,1-b]thiazole aus 3-Aminorhodaninen .....	17
<b>5</b>	<b>Neue N-(2-Thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-tert-butylester</b> .....	<b>19</b>
5.1	DARSTELLUNG AUS N'-TERT-BUTYLOXYCARBONYL-N-DITHIOCARBAZAT UND $\alpha$ - HALOGENKETONEN .....	19
5.2	DARSTELLUNG AUS N'-TERT-BUTYLOXYCARBONYL-N-DITHIOCARBAZAT UND EPICHLORHYDRIN .....	24
5.3	DARSTELLUNG AUS N'-TERT-BUTYLOXYCARBONYL-N-DITHIOCARBAZAT UND 1,3- DICHLORACETON .....	25
<b>6</b>	<b>Aktivierung mit Methyljodid</b> .....	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>Kondensation mit einfachen, doppelt aktivierten C-Nucleophilen</b> .....	<b>30</b>
<b>8</b>	<b>Kondensation mit phenylogen CH-aciden Verbindungen</b> .....	<b>38</b>
<b>9</b>	<b>Reaktionen mit vinylogen CH- und NH-aciden Verbindungen</b> .....	<b>39</b>
<b>10</b>	<b>Reaktionen mit CH-aciden Heterocyclen</b> .....	<b>40</b>
<b>11</b>	<b>Cyclisierung zu Pyrazolo[5,1-b]thiazolen</b> .....	<b>42</b>
11.1	ABSPALTUNG DER BOC-SCHUTZGRUPPE .....	43
11.2	RINGSCHLUSS DER KONDENSATIONSPRODUKTE MIT EINFACHEN UND PHENYLOGEN C- NUCLEOPHILEN .....	43
11.2.1	Cyclisierung über eine Nitril-Gruppe.....	43
11.2.2	Cyclisierung über eine Keto-Funktion .....	47
11.2.3	Cyclisierung über eine Ester-Funktion.....	47
11.3	RINGSCHLUSS DER KONDENSATIONSPRODUKTE MIT VINYLOGEN C-NUCLEOPHILEN ....	49
<b>12</b>	<b>Darstellung von Thiazolo[3,2-b]pyridazin-Derivaten</b> .....	<b>51</b>
<b>13</b>	<b>Umsetzungen mit N-Nucleophilen</b> .....	<b>55</b>
13.1	AUSWAHL GEEIGNETER N-NUCLEOPHILE.....	55
13.2	REAKTIONEN MIT HYDRAZIDEN .....	56
13.3	REAKTION MIT THIOSEMICARBAZID .....	57
<b>14</b>	<b>Umsetzung mit N-Nucleophilen geringerer NH-Acidität</b> .....	<b>58</b>

14.1	DARSTELLUNG VON CYANIMINOTHIAZOLIDIN .....	58
14.2	DARSTELLUNG VON 6-AMINOTHIAZOLO[3,2-B][1,2,4]TRIAZOLEN.....	60
14.3	REAKTION MIT CYANAMID .....	63
14.4	DARSTELLUNG VON 2-AMINOTHIAZOLO[3,2-B][1,2,4]TRIAZOLEN AUS N-BOC- GESCHÜTZTEN 3-AMINO-2-CYANIMINO-2,3-DIHYDROTHIAZOLEN .....	65
<b>15</b>	<b>Reaktionen von cyclischen N-Alkyl(aryl)idenamino-N,S-acetalen .....</b>	<b>68</b>
15.1	DARSTELLUNG VON N-AMINO-2,3-DIHYDROTHIAZOL-2-THION-HYDRAZONEN .....	68
15.2	REAKTIONEN CYCLISCHER N-ALKYL(ARYL)IDENAMINO-N,S-ACETALEN EINFACHER DOPPELT AKTIVIERTER C-NUCLEOPHILE .....	70
15.3	ÜBERSICHT UND ERGEBNISSE DER UMLAGERUNGSREAKTIONEN .....	74
15.4	MECHANISMUS DER UMLAGERUNG.....	76
15.5	REAKTIONEN CYCLISCHER N-ALKYL(ARYL)IDENAMINO-N,S-ACETALE VINYLOGER C- NUCLEOPHILE .....	78
<b>16</b>	<b>Nebenprodukte .....</b>	<b>82</b>
16.1	DIMERISATION VON 2-CYAN-3-(4-METHOXYPHENYL)-2-BUTENNITRIL.....	82
16.2	VON METHYLTHIOAKTIVIERTEN THIAZOLIUMIODIDEN ABGELEITETE BETAINSTRUKTUREN.....	83
16.3	NEBENPRODUKTE DURCH HYDRAZONSPALTUNG .....	85
16.3.1	Pyrazolo[5,1-b]thiazole .....	85
16.3.2	2-Imino-2,3-dihydrothiazol-Derivate.....	86
<b>17</b>	<b>Darstellung von Heterotricyclen aus Pyrazolo[5,1-b]thiazolen .....</b>	<b>89</b>
17.1	DARSTELLUNG EINES HETEROTRICYCLUS MIT NEUARTIGEM THIAZOLO[3',2':1.5]- PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDIN-2-ON-GRUNDGERÜST .....	89
17.2	VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG EINES THIAZOLO[3',2':1.5]PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDIN- 2,4-DIAMIN-GRUNDKÖRPERS .....	90
<b>18</b>	<b>Darstellung von Hydraziden .....</b>	<b>92</b>
<b>19</b>	<b>Testergebnisse biologischer Aktivität.....</b>	<b>93</b>
19.1	TESTERGEBNISSE AUF ANTIPROTOZOISCHE WIRKUNG.....	97
19.2	TESTERGEBNISSE AUF ANTIBAKTERIELLE UND ANTIMYKOTISCHE WIRKUNG .....	102
<b>20</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>104</b>
	Allgemeine Bemerkungen.....	112
	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	114
	(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-2-thioxothiazolidin-4-yl)essigsäureethylester (50) .....	117
	(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (50a)	118
	(4-Hydroxy-4-phenyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester .....	120
	(51) .....	120
	(4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester .....	121
	(51a) .....	121
	(4-Hydroxy-4,5-dimethyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (52) .....	123
	(4,5-Dimethyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (52a) .....	124

(5-Dimethylcarbamoyl-4-hydroxy-4-methyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (53) .....	125
(5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (53a).....	127
(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-2-thioxothiazolidin-4-yl)essigsäureethylester (54) .....	128
3-Amino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-carbonsäureethylester (54a).....	130
(3-Dimethylamino-4-hydroxy-2-thioxothiazolidin-4-yl)essigsäureethylester (56) .....	131
(4-Hydroxymethyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (61a) .....	133
N'-(5-Oxo-[1,3]dithian-2-yliden)hydrazincarbonsäure- <i>tert</i> -butylester (66).....	134
(4- <i>tert</i> -Butyl-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (70) .....	136
6-Amino-3- <i>tert</i> -butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril (70a) .....	137
3- <i>tert</i> -Butyl-6- <i>tert</i> -butylaminopyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril (70b) .....	139
[4- <i>tert</i> -Butyl-2-(1-cyan-2-oxo-2-phenylethyliden) 2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (71) .....	140
(6-Amino-3- <i>tert</i> -butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)phenylmethanon (71a) .....	142
(3- <i>tert</i> -Butyl-6- <i>tert</i> -butylaminopyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)-phenylmethanon (71b) .....	143
{4- <i>tert</i> -Butyl-2-[(4-chlorphenylcarbamoyl)cyanmethylen]-2,3-dihydrothiazol-3-yl}-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (72) .....	145
6-Amino-3- <i>tert</i> -butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonsäure(4-chlorophenyl)amid (72a) .....	147
{4- <i>tert</i> -Butyl-2-[N-(2-chlorphenylcarbamoyl)-2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl} carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (73) .....	148
{4- <i>tert</i> -Butyl-2-[2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl}-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (74).....	150
3- <i>tert</i> -Butyl-6-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol (74a) .....	152
{2-[(3,5-Bis-trifluoromethylphenyl)cyanmethylen]-4- <i>tert</i> -butyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl}-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (75).....	153
[4- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-oxopropyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (76) .....	155
N-(4- <i>tert</i> -Butyl-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-N-methylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (78) .....	157
N-Methyl-(4-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (79)..	158
N-[4- <i>tert</i> -Butyl-2-(1-cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)thiazol-3-yl]-N-methylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (81).....	160
N-Methyl-(2-nitromethyliden-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (82) .....	162
(2-Dicyanmethylen-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (83) .....	163
2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[d]pyrazolo[5,1-b]thiazolcarbonitril (83a) .....	165

2- <i>tert</i> -Butylamino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[d]pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazolcarbonitril (83b).....	166
[2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl]- carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (84).....	168
(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[d]pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-3-yl)phenylmethanon (84a) ...	169
(2- <i>tert</i> -Butylamino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[d]pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-3-yl)phenyl-methanon (84b) .....	171
<i>N</i> -(2-Dicyanmethyl-2-methylsulfanyl-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)- carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (85).....	172
[2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure- <i>tert</i> - butylester (86) .....	174
(6-Amino-3-phenylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-yl)phenylmethanon (86a).....	176
(2-Nitromethyliden-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (87) ..	177
(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2- yliden)cyanessigsäureethylester (89) .....	179
6-Amino-3-ethoxycarbonylmethylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-carbonsäureethylester (89a)....	181
6- <i>tert</i> -Butylamino-3-ethoxycarbonylmethylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-carbonsäureethylester (89b) .....	182
2-{3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-4-[(3- <i>tert</i> -butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl- 2,3-dihydrothiazol-2-yliden)-ethoxycarbonylmethyl]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}- cyanessigsäureethylester (90).....	184
6-Amino-3-[(3-amino-4-ethoxycarbonyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)ethoxycarbonyl- methyl]pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-carbonsäureethylester (90a).....	186
(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (91) .....	188
(6-Amino-7-cyanpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-3-yl)essigsäureethylester (91a) .....	190
(6- <i>tert</i> -Butylamino-7-cyanpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-3-yl)essigsäureethylester (91b).....	191
{4- <i>tert</i> -Butyl-2-[cyan-(4-nitrophenyl)methyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (92).....	193
3- <i>tert</i> -Butyl-7-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-6-ylamin (92a).....	195
[6-Amino-7-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-3-yl]essigsäureethylester (93) .....	196
[4- <i>tert</i> -Butyl-2-(1,3-dioxindan-2-yliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure- <i>tert</i> - butylester (94) .....	198
2-(3-Amino-4- <i>tert</i> -butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)indan-1,3-dion (94a).....	200
[4- <i>tert</i> -Butyl-2-(2,4-dioxodihydrofuran-3-yliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (95).....	201
6-Amino-3-methylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-2,7-dicarbonsäure-7-[(4-chlorphenyl)amid]-2- dimethylamid (95a) .....	203
3- <i>tert</i> -Butyl-6-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-carbonsäureethylester (96a).....	205
7-Benzensulfonyl-3- <i>tert</i> -butyl-6-phenylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol (97a).....	207
7-Nitro-3-phenylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-6-on (98a).....	209

3- <i>tert</i> -Butyl-6-phenylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol (101).....	210
3- <i>tert</i> -Butyl-6-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol (102).....	212
{3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-[3,3-dicyan-2-(4-methoxyphenyl)allyliden]-2,3-dihydrothiazol-4-yl}-(3- <i>tert</i> -butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)essigsäureethylester (103).....	213
(3-Amino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)-[6-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-3-yl]essigsäureethylester (103a).....	215
3- <i>tert</i> -Butyl-7-hydroxythiazolo[3,2- <i>b</i> ]pyridazine-5,8-dicarbonsäure-5- <i>tert</i> -butyl-8-ethyldiester (107b).....	217
3-Ethoxycarbonylmethyl-7-hydroxythiazolo[3,2- <i>b</i> ]pyridazin-5,8-dicarbonsäure-5- <i>tert</i> -butylester-8-ethylester (107c).....	219
<i>N'</i> -(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-4- <i>tert</i> -butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)-hydrazinocarbonsäure- <i>tert</i> -butylester (114).....	221
[2-(Acetylhydrazono)-4- <i>tert</i> -butyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (115).....	222
(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thiosemicarbazono-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (116).....	224
(4- <i>tert</i> -Butyl-2-oxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (129).....	226
<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-cyanimino-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (130).....	227
6- <i>tert</i> -Butylthiazolo-[3,2- <i>b</i> ][1,2,4]triazol-2-ylamin (131).....	229
(2-Aminothiazolo[3,2- <i>b</i> ][1,2,4]triazol-6-yl)essigsäureethylester (132).....	231
2-Amino-6-methylthiazolo[3,2- <i>b</i> ][1,2,4]triazol-5- <i>N,N</i> -dimethylcarboxamid (133).....	233
5,6,7,8-Tetrahydrobenzo[4,5]thiazolo[3,2- <i>b</i> ][1,2,4]triazol-2-ylamin (134).....	234
4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (137).....	236
3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (138).....	238
3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (139).....	239
4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(4-nitrobenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (140).....	241
4-Methyl-3-[(5-nitrofur-2-ylmethyliden)amino]-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (141).....	242
(3-{[5-(2-Chlor-5-trifluormethylphenyl)fur-2-ylmethyl]amino}-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (142).....	244
2-{4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(4-ethylbenzyliden)amino]-3 <i>H</i> -thiazol-2-yliden}malononitril (145).....	245
2-(4- <i>tert</i> -Butylthiazol-2-yl)-2-[(4-ethylbenzyliden)amino]malononitril (145a).....	247
2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril (146).....	252
2-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2-[(4-ethylbenzyliden)amino]malononitril (146a).....	253
2-(3-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-ylidenamino}-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)malononitril (146b).....	255

2-{4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(4- <i>tert</i> -butylbenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-malonsäuredinitril (147).....	256
2-(4- <i>tert</i> -Butylthiazol-2-yl)-2-[(4- <i>tert</i> -butylbenzyliden)amino]malononitril (147a).....	258
2-{4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-malononitril (148).....	260
2-(4- <i>tert</i> -Butylthiazol-2-yl)-2-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]malononitril (148a)....	261
(4- <i>tert</i> -Butylthiazol-2-yl)-(4-nitrophenyl)-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]acetonitril (149).....	263
(4- <i>tert</i> -Butylthiazol-2-yl)-(4-nitrophenyl)acetonitril (149a).....	265
2-(4- <i>tert</i> -Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)malononitril (150).....	266
2-[[3- <i>tert</i> -Butyl-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-yl]phenylmethylen]malononitril (151).....	268
2-[[3- <i>tert</i> -Butyl-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-yl]-(4-methoxyphenyl)methyliden]malononitril (152).....	273
3-Imino-1,5- <i>bis</i> -(4-methoxyphenyl)-5-methyl-cyclohexen-2,4,4-tricarbonitril (153).....	275
<i>N</i> -[(4-Phenyl-2-methylsulfanylthiazolium)- <i>N</i> -(3,4,5-trimethoxyphenylcarbamoyl)]amid (154).....	276
<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-methylsulfanylthiazolium)- <i>N-tert</i> -butoxycarbonylamid (155).....	278
4- <i>tert</i> -Butyl-2-methylthio-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl- <i>N</i> -methylamino)thiazoliumiodid (156).....	279
2-Dicyanmethylen-3-[(4-ethylbenzyliden)amino]-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (157).....	281
6-Amino-7-cyano-3-methylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-2-carbonsäuredimethylamid (157a).....	283
2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-3-oxo-3-phenylpropionitril (158).....	284
(6-Amino-2,3-dimethylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-yl)phenylmethanon (158a).....	286
2-[3,3-Dicyan-2-(4-methoxyphenyl)allyliden]-4-methyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (159).....	288
2-[3,3-Dicyan-2-(4-methoxyphenyl)allyliden]-5-dimethylcarbamoyl-4-methyl 2,3-dihydrothiazol-3-yl-imono-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (159a).....	290
7- <i>tert</i> -Butyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -thiazolo[3',2':1.5]pyrazolo[3,4- <i>d</i> ]pyrimidin-2-on (160).....	292
6-Amino-3- <i>tert</i> -butylpyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-carbimidomethylester (161).....	294
(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (163) .	295
3,4,5-Trimethoxy- <i>N</i> -(4- <i>tert</i> -butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)benzamid (164).....	297
3,4,5-Trimethoxy- <i>N</i> -(4-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)benzamid (165).....	298
2-[[3- <i>tert</i> -Butyl-6-(4-styrylphenyl)pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]thiazol-7-yl]-(4-methoxyphenyl)methyliden]malononitril (166).....	300
2-[4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden]- <i>N</i> -(4-chlorphenyl)-2-cyanacetamid (167).....	302

---

2-[4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden]-3-oxo-3-phenylpropionitril (168) .....	304
Biologische Methoden.....	306
Literaturverzeichnis.....	309





## **THEORETISCHER TEIL**

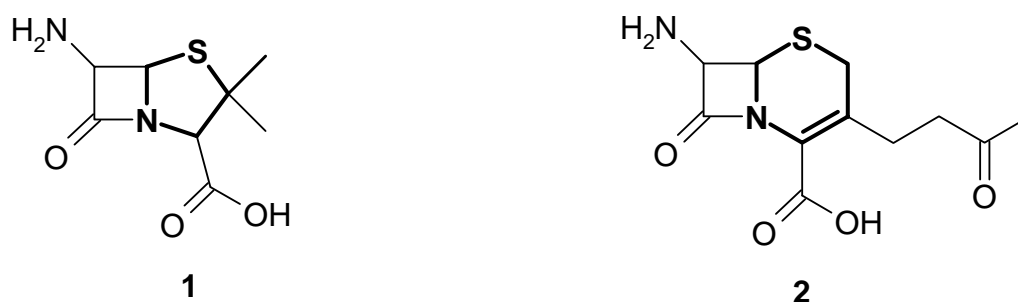




## 1 Einleitung

Zunehmende Resistenzentwicklungen bei Mikroorganismen und Protozoen gegen eingeführte Wirkstoffe erzwingen die ständige Erforschung neuer Ersatzstoffe gegen Pathogene und Agrarschädlinge. Hinzu kommt die immer weiterführende Erforschung der molekularen Grundlagen von Erkrankungen und Wirkweisen bzw. Angriffsmöglichkeiten von Wirkstoffen. Hierzu ist es u. a. notwendig, eine ausreichend diversifizierte Substanzbibliothek als Grundlage zur Entwicklung von entsprechenden Arzneistoffen verfügbar zu machen. Dies geschieht auch heute noch überwiegend durch Weiterentwicklung bereits bekannter Substanzklassen mittels neuer Synthesemethoden in Kombination mit Hochdurchsatz Screenings oder durch Herstellung einer, mittels Computermodellen ermittelten Kernstruktur und deren Derivatisierung.

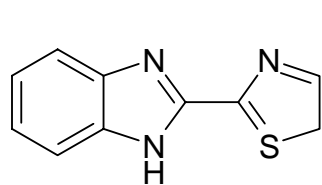
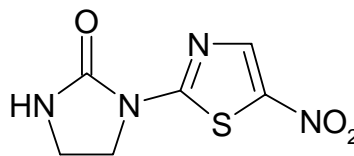
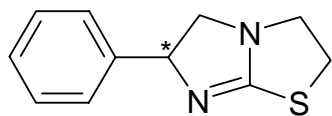
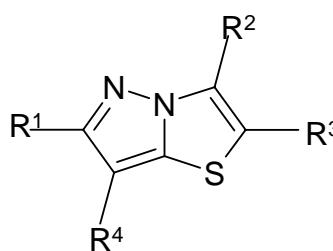
Bei einem Großteil von Arzneistoffen und Agrarchemikalien sind stickstoff- und/oder schwefelhaltige Heterocyclen wirksamkeitsbestimmende Strukturelemente. Mit die bekanntesten dürften die Antibiotika aus der Reihe der Penicilline und Cephalosporine sein, die sich alle von der 6-Aminopenicillan- (**1**) oder 7-Aminocephalosporansäure (**2**), welche eine Thiazolidin- bzw. Thiazinan-Teilstruktur enthalten, ableiten.



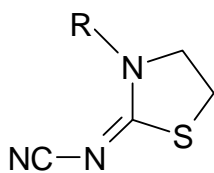
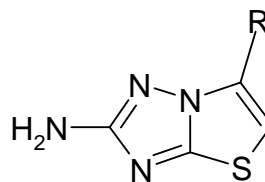
Zudem führte die Einführung eines 2-Aminothiazol-Restes in eine Seitenkette der Cephalosporine zu einer Steigerung der Wirkstärke und gleichzeitig zur Ausdehnung des Wirkungsspektrums gegen gramnegative Keime [1], [2].

Häufig findet man eine Thiazol- bzw. Thiazolidin-Teilstruktur, so auch beispielsweise bei einigen Anthelmintika. Hier seien Tiabendazol (**3**), Niridazol (**4**) und Levamisol (**5**), das arzneilich verwendete Enantiomere des Tetramisol, genannt, welches auch als potentes Immunstimulans erkannt wurde und in einer Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil beim

Kolonkarzinom eingesetzt wird [3]. Bei der letztgenannten Substanz ist das Thiazolidin Teilstruktur in einem Heterobicyclus, nämlich eines Imidazo[2,1-b]thiazolidins, welches strukturisomer zu den in dieser Arbeit vorgestellten neuen Pyrazolo[5,1-b]thiazolen (**6**) ist.

**3****4****5****6**

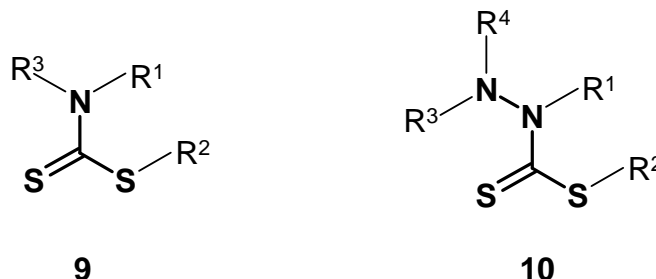
Ebenfalls anthelmintische Wirkung zeigten in 3-Stellung substituierte N-Cyaniminothiazolidin-Derivate (**7**) [4], [5]. Für einige dieser Substanzen [6], wie auch für einige Vertreter der 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole (**8**), von denen bisher nur wenige Derivate bekannt sind, ist auch eine Hemmung der Magensäuresekretion beschrieben, so dass sie als potentielle Ulkustherapeutika von weiterem Interesse sein könnten. So zeigte z. B. das Phenyl-Derivat von (**8**) eine Hemmung einer induzierten Ulkusbildung von 99 % bei der Ratte in einer Dosierung von 30 mg/kg und verringerte bei einer Dosierung von 100 mg/kg die Magensaftsekretion um 79 % gegenüber 51 und 54 % bei Cimetidin Gabe [7].

**7****8**

R = Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl, Acyl, Alkoxy

Die Strukturen (**7**) und (**8**) beispielsweise würden sich durch eine in unserem Arbeitskreis entwickelte und in den letzten Jahren methodisch ausgeweiteten Methode darstellen lassen,

wobei man in diesen Fällen von cyclischen Dithiocarbamiden (**9**) bzw. Dithiocarbaziden (**10**), ausgeht. Die Thion-Struktur in Position 2 des Ringes bietet hierfür ein geeignetes Reaktionszentrum für nucleophile Angriffe.



Weitere zahlreiche Berichte über antibakterielle, antimykotische, tuberkulostatische, epidermisverdünnende, wie auch epidermisverdickende Eigenschaften [8-17] von überwiegend cyclischen Dithiocarbazidsäureestern (eine Formelübersicht findet sich in der Dissertation von *Latussek* [18]) rechtfertigen weiterführende Untersuchungen dieser Substanzklasse hinsichtlich Reaktionspotential und biologischer Wirksamkeit.

## 2 Rückblick

Unser Arbeitskreis beschäftigt sich schon viele Jahre mit der systematischen Erforschung des Reaktionspotentials offenkettiger und insbesondere cyclischer Dithiocarbamid- und in jüngerer Zeit auch Dithiocarbazidsäureestern.

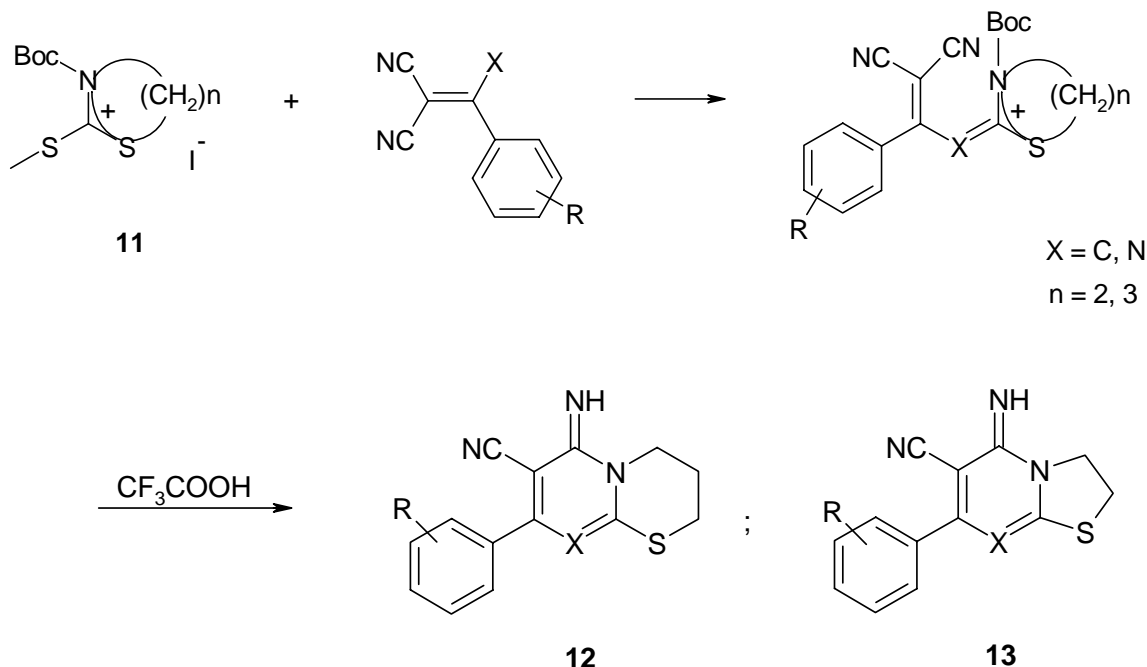
*Borho*, [19] wie auch *Yang-Eißfeller* [20] verknüpften 1,3-Thiazin-2-thione und 1,3-Thiazolidin-2-thione in 2-Position mit C- und N-Nucleophilen, nachdem sie die cyclischen Dithiocarbamidsäureester mit Phosgen oder Thionylchlorid in die entsprechenden Iminiumthiokohlensäureester-Chlorid-Salze überführt hatten.

*Harms* [21] entwickelte in unserem Arbeitskreis die von uns als „Methylthio-Aktivierung“ bezeichnete Methode, um die Position 2 der o. g. Heterocyclen für einen nucleophilen Angriff zu aktivieren, indem er das vorher überwiegend benutzte Phosgen gegen Methyljodid austauschte und so die ausreichend reaktiven und stabileren Iminiumdithiokohlensäurediester-Iodide erhielt, die er dann in guten Ausbeuten mit C- und N-Nucleophilen umsetzte.

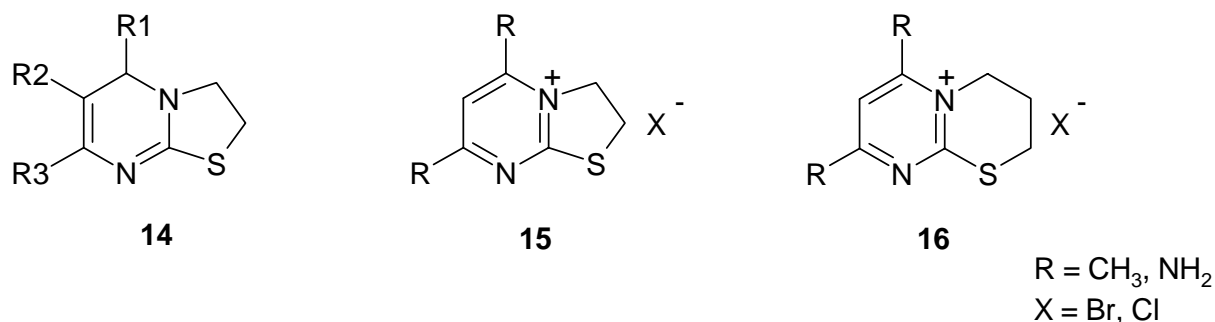
*Naeeni* [22] konnte, aufbauend auf die Arbeit von *Harms*, aus N-Boc-geschützten<sup>1</sup> 2-Methylthiothiazinium- und -thiazolium Iodiden (**11**) durch Einsatz geeigneter vinyloger C-

<sup>1</sup> Boc: *tert*-Butyloxycarbonyl

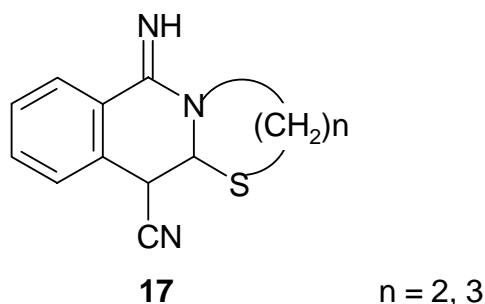
und N-Nucleophile Heterobi- und -tricyclen mit einer 2,3,4,6-Tetrahydro-pyrido[2,1-b][1,3]thiazin- (**12**), 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyridin- Grundstruktur (**13**) und die analogen Pyrimidin-Derivate aufbauen.



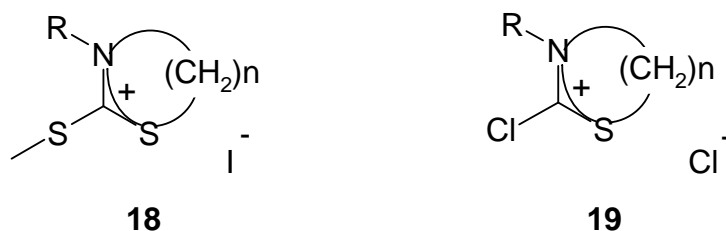
Das Thiazolo[3,2-a]pyrimidin-Gerüst (**14**) kommt in Immunstimulantien [23] [24], anticancerogenen Mitteln [25] [26], Analgetika [27] [28], psychotropen [29], entzündungshemmenden, positiv inotropen und blutdrucksenkenden Mittel [30] vor. Die entsprechenden Thiazolinopyridinium- (**15**) und Pyrimidothiazinium-Salze (**16**) zeigen analgetische und antiinflammatorische Wirkungen bei geringer Toxizität [31].



Zu dem entsprechenden tricyclischen Thiazino[3,2-b]isochinolin, bzw. Thiazolo[3,2-b]isochinolin (**17**) gelangte *Naeeni*, indem er das phenylog CH-acide 2-(2-Cyanphenyl)acetonitril zur Reaktion brachte.

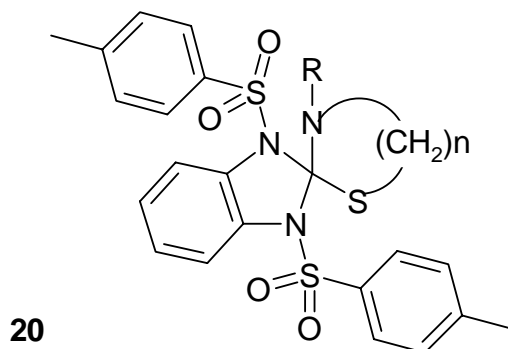


Nachdem *Wurtz* [32] die Bearbeitung von Dithiocarbamidsäureestern mit der Aufgabe, der Synthese von potentiellen Pflanzenschutzwirkstoffen mit 2,3-Dihydrothiazol-2-thion als Grundstruktur überwiegend mit dem Ziel, Variationen in Position 4 am Thiazolidin-Ring einzuführen, darüber hinaus aber auch weiterhin an der Position 2 zusätzlich, nach vorausgegangener Aktivierung mit Methyljodid, Kondensationsreaktionen mit C- und N-Nucleophilen durchgeführt hatte, weiterführte, widmete sich *Hassani* [33] wieder mehr dem Synthesepotential der 2-Methylthiothiazinium- und -thiazolium-Iodide (**18**) auch im Vergleich mit den entsprechenden Iminiumthiokohlensäureesterchlorid-chloriden (**19**).

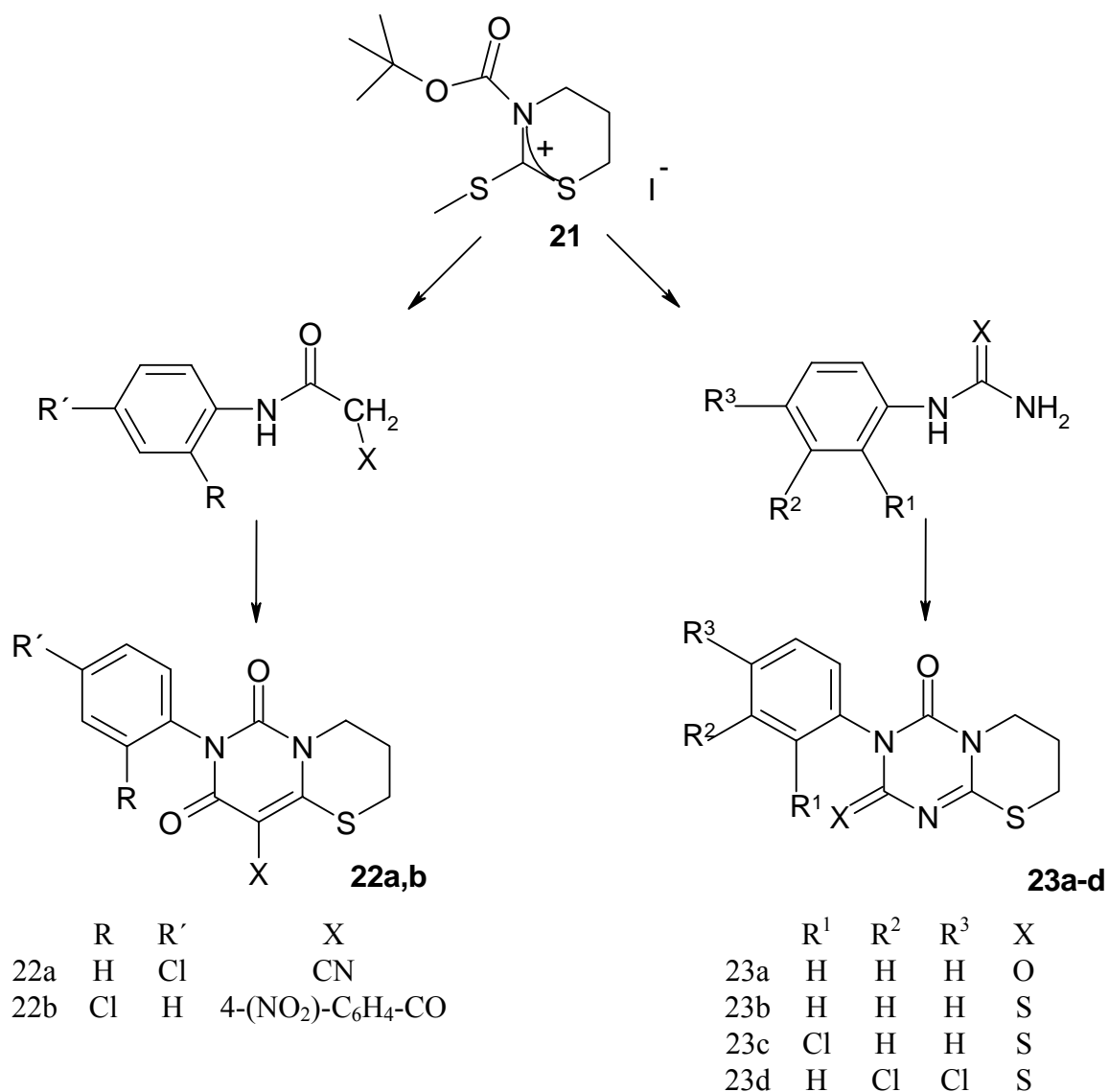


*Hassani* zeigte in seiner Arbeit, dass sich, wie bisher schon bekannt, starke CH- und NH-acide und damit im alkalischen Milieu ausreichend nucleophile Verbindungen meistens glatt mit **18** umsetzen, man für eine Kondensation mit den weniger aciden, bzw. nucleophilen Aminen, auch wenn sie durch geeignete Kernsubstituenten dahingehend aktiviert sind, nur mit den reaktiveren Iminiumthiokohlensäureesterchlorid-Chloriden zum gewünschten Produkt kommen kann.

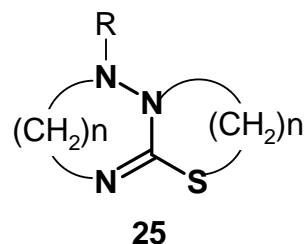
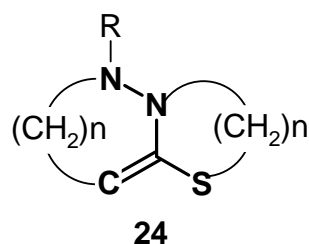
Das sekundäre Amid-Derivat, N,N'-Ditosyl-o-phenylendiamin konnte *Hassani* mit Verbindungen vom Typ **19** in zwei Spiroverbindungen mit Orthothiokohlensäureestertriamid-Struktur überführen (**20**). Methylthioaktivierte Thiazine bzw. Thiazolidine führten nicht zu dem erwünschten Ergebnis.



Es gelang ihm aber, nach *Naeeni*, über die in unserem Arbeitskreis etablierte Methode zur Darstellung von Keten-N,S-Acetalen und Isothioharnstoffderivaten aus Imminiumdithiokohlensäurediester-Salzen weitere Typen von Heterobicyclen herzustellen. Er setzte *N-tert*-Butoxycarbonyl-2-methylthio-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazinium Iodid (**21**) mit geeigneten CH-aciden Verbindungen wie Cyanessigsäure-4-chloranilid und *N*-(2-Chlorphenyl)-4-nitrobenzoylacetamid oder mit geeigneten NH-aciden Verbindungen wie Harn- sowie Thioharnstoffderivate in Dichlormethan und dem entsprechenden Zusatz von Triethylamin und Bleinitrat unter C-C-Verknüpfung und folgender Heterocyclisierung zu den heterobicyclischen Keten-N,S-Acetalen (**22**) mit einem Pyrimido[4,3-*b*]thiazin- bzw. unter C-N-Verknüpfung zu den Isothioharnstoffderivaten (**23**) mit einem Thiazino[3,2-*a*]-1,3,5-triazin-Ringsystem um.



Die bisherigen Arbeiten zur Darstellung von Keten-N,S-acetalen bzw. Isothioharnstoffen aus Dithiocarbamidsäureestern über die entsprechenden Iminiumdithiokohlensäurediester-Iodide und Chloriminiumthiokohlensäureester-Chloride konnte *Latussek* [18] erstmals für unseren Arbeitskreis auf Dithiocarbazidsäureester (**10**) übertragen. Daraus ergeben sich durch die Einbeziehung der nun vorhandenen exocyclischen Amino-Gruppe neue weiterführende Synthesemöglichkeiten. Zum Einen können über diese auf einfache Weise Hydrazone und Hydrazide erhalten werden, die selbst schon biologisch aktiv sein können, zum Anderen sollte sich hier, analog zu den Arbeiten von *Naeeni* und *Hassani* die Möglichkeit zum Aufbau von Heterobi- und -tricyclen mit einer Keten-N,S- (**24**) oder einer Isothioharnstoff- bzw. Isolemicarbazid-Teilstruktur (**25**) in einen hierfür neuartigen Syntheseweg bieten.



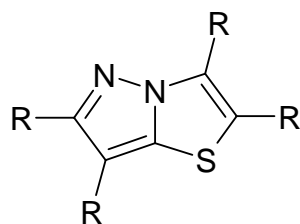
$$n = 1-3$$

### 3 Zielsetzung und Syntheseplanung

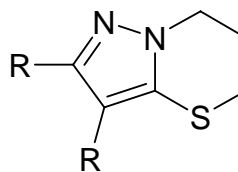
Als Ziel der vorliegenden Arbeit wurde, in konsequenter Fortsetzung der bisherigen im Arbeitskreis Hanefeld erbrachten Leistungen in der Erforschung von Dithiocarbamid- und Dithiocarbazidsäureestern und deren synthetischem Potential, die Darstellung von Heterobi- und -tricyclen aus Hydrazinium- und Hydrazoniumdithiokohlensäurediester Salzen definiert. Die so gewonnen Substanzen sollten dann auf mögliche biologische Aktivitäten getestet werden.

Nachdem *Latussek* bereits eine Vielzahl verschiedener einfacher doppelt aktivierter, vinyloger und phenyloger CH- und NH-acider Verbindungen erfolgreich mit 3-Amino-2-thioxotetrahydro-1,3-thiazin-4-on- und N-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion- Derivaten umsetzen konnte, sollte durch die Kondensation einfacher CH-acider Nucleophile, wie beispielsweise Malononitril oder 4-Nitrobenzoylessigsäureethylester mit Hydraziniumdithiokohlensäurediester-Iodiden und anschließender Cyclisierung unter Addition der exocyclischen Amino-Funktion des Dithiocarbazidsäureesters mit einer Nitril-Gruppe bzw. unter Kondensation derselben mit einer Keto-Funktion, zumindest ein Ringsystem vom Typ (**24**) zugänglich sein.

Ausgehend von der Annahme, als cyclische Dithiocarbazidsäureester N-Aminothiazine oder -2,3-dihydrothiazole einsetzen zu können, sollten über den oben angedeuteten Syntheseweg zumindest Pyrazolo[5,1-b]thiazole (**26**) und Pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazine (**27**) erhalten werden können.

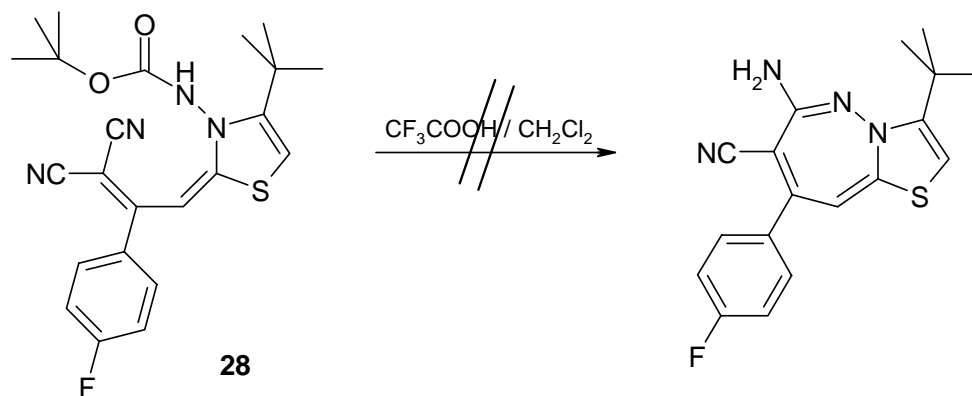


26



27

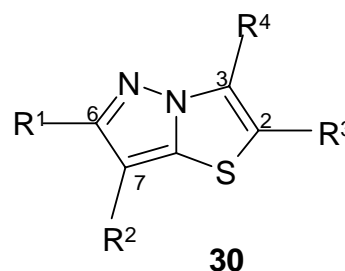
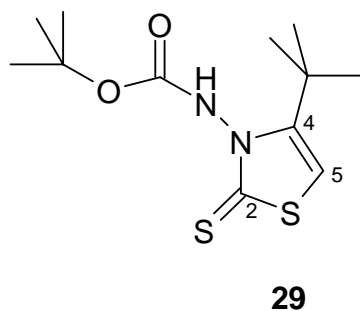
Unter den bisher in unserem Arbeitskreis eingesetzten C- und N-Nucleophilen waren keine Substanzen, bei denen eine erfolgreiche Cyclisierung zu einem Sechsring zu erwarten war. Ebenso erschienen zunächst die bereits häufig eingesetzten vinylogenen CH- und NH-aciden Verbindungen, die ja *Naeeni* schon bereits erfolgreich mit N-Boc geschützten Dithiocarbamidsäureestern vom Thiazin- und Thiazolidin-Typ zu den heterobicyclischen 2,3,4,6-Tetrahydropyrido[2,1-b][1,3]thiazin- (**12**) und 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyridin-Derivaten (**13**), sowie den entsprechenden Pyrimidin-Analoga umgesetzt hatte, wenig Erfolg versprechend, da ihre Kondensation mit aktivierten Dithiocarbazidsäureestern und anschließender Cyclisierung zu einem Heterobicyclus mit einem Fünf- und einem Siebenring führen müsste, was als wenig aussichtsreich eingeschätzt wurde. Zudem waren erste Versuche hierzu von *Latussek* [18] erfolglos verlaufen. Sie versuchte, nach den Arbeitsvorschriften von *Naeeni*, ausgehend von der von ihr synthetisierte Substanz (**28**) zu einem Heterobicyclus mit Thiazolo[3,2-b][1,2]diazepin-Grundkörper zu gelangen, konnte aber kein entsprechendes Produkt isolieren. Sie fand auf der Kontroll-DC eine Vielzahl gleichgroßer Flecke vor, die auf Zersetzung des Eduktes hindeuteten. Einen weiteren von ihr versuchten Syntheseweg, indem sie nämlich zuerst die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan abspalten und dann den Dithiocarbazidsäureester mit freier Amino-Gruppe mit Methyljodid aktivieren wollte, scheiterte ebenfalls wegen Zersetzung bereits bei der Acidolyse. Daraufhin wandte sie sich von weiteren Cyclisierungsversuchen ab, auch in der Annahme, dass ihre Erfahrungen bei der Cyclisierung der vinylogenen Kondensationsprodukte sich auch bei denen mit einfachen CH-aciden Verbindungen, wie beispielsweise Malononitril, bestätigen würden.



### 3.1 Auswahl geeigneter Dithiocarbazidsäureester

*Ohara et al.* [34] untersuchte das Alkylierungsverhalten von stickstoff- und schwefelhaltigen Verbindungen in Abhängigkeit der sterischen Verhältnisse und der Art des Methylierungsmittels. In Einklang mit dem HSAB-Konzept nach Pearson stellte er fest, dass die eher weiche Säure Methyljodid den eher als weiche Base fungierenden Schwefel methyliert, es bei überschüssig vorhandenem Methylierungsreagenz aber zur vollständigen Methylierung des, als in diesem Fall harten Base wirkenden, Stickstoffs kommt. Trimethyloxoniumtetrafluoroborat als vergleichsweise harte Säure methylierte zunächst den Stickstoff, war dieser aber durch eine sterisch anspruchsvolle Gruppe, z. B. durch einen Phenyl-Rest abgeschirmt, fand die Methylierung nur noch am Schwefel statt.

Da bei der vorliegenden Arbeit die Aktivierung der Dithiocarbazidsäureester mit Methyljodid erfolgen sollte, war abzusehen, dass eine freie exocyclische Amino-Gruppe des Dithiocarbazidsäureesters ebenfalls methyliert würde, weshalb ich mich entschloss, die Umsetzungen zunächst nur mit dem bereits von *Latussek* hergestellten N-(4-*tert*-Butyl-2-thio-3*H*-thiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) durchzuführen, da bei dieser Substanz die Boc-Schutzgruppe den exocyclischen Stickstoff ausreichend vor dem elektrophilen Angriff durch Methyljodid abschirmen und sich nach erfolgter Kondensationsreaktion unter milden acidolytischen Bedingungen abspalten lassen sollte. Zudem bestand die Aussicht, bei erfolgreicher Cyclisierung weitere Variationen am erhofften Pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-Grundkörper (**30**) in 2- und 3-Stellung zu erhalten. Die Bestückung des in den kommenden Synthesen als Dithiocarbazidsäureester eingesetzten N-Boc-geschützten Thiazolidin-2-thion-Derivats mit weiteren funktionellen Gruppen in Position 4 und 5 sollte durch Einsatz neuer, vielfach kommerziell erhältlicher  $\alpha$ -Halogenketone relativ einfach zu vollziehen sein.



### 3.2 Auswahl geeigneter C-Nucleophile

Wie eingangs bereits erwähnt, erschien es erstmals nur sinnvoll, Substanzen mit einer doppelt aktivierte Methylengruppe als CH-acide C-Nucleophile, zur Abgrenzung von den phenylogenen und vinylogenen zukünftig auch als einfach CH-acide Verbindungen bezeichnet, zur Kondensation zu bringen, die unter den bisher angewandten Reaktionsbedingungen bereits erfolgreich umgesetzt wurden und mindestens eine funktionelle Gruppe besitzen, die mit der exocyclischen Amino-Funktion des Dithiocarbazidsäureesters leicht in einer Additions-, Kondensations- oder Substitutionsreaktion zu einem Ringschluss führen könnten. Hierzu schienen vor allem Keto-, Cyano- und Ester-Gruppen Erfolg versprechend, so dass mit Malononitril, Cyanessigsäureethylester oder Benzoylacetonitril einfach CH-acide Nucleophile für erste Versuche bereit standen.

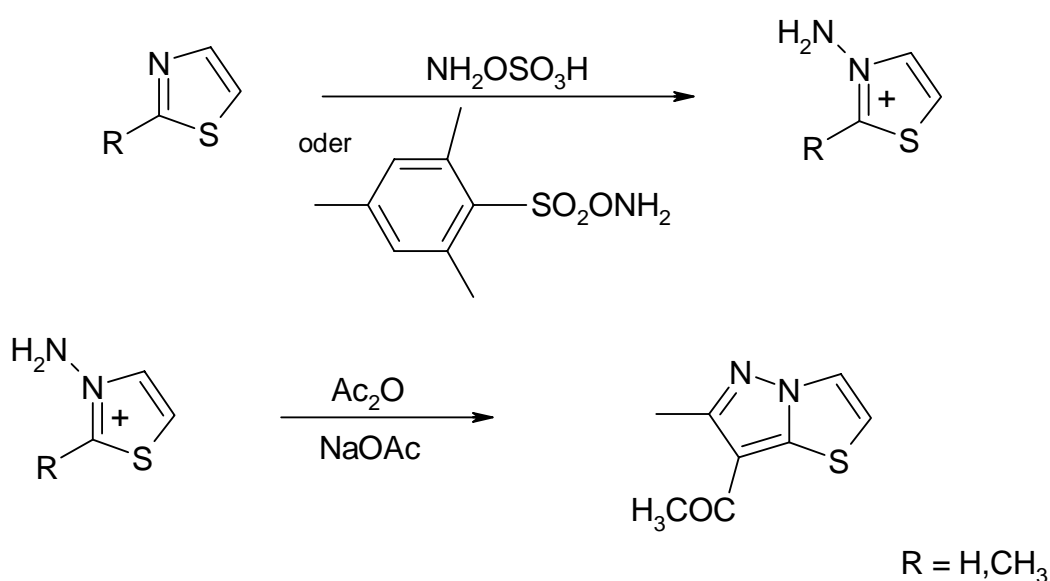
## 4 Pyrazolo[5,1-b]thiazole

Über Pyrazolo[5,1-b]thiazole finden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten. Vor allem die Arbeitsgruppen um *K. Peseke* und *P. Molina* hatten sich in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts mit deren Synthese beschäftigt. Testungen zu eventuellen biologischen Aktivitäten der Pyrazolo[5,1-b]thiazole wurden damals aber offenbar nicht durchgeführt. Eine japanische Arbeitsgruppe berichtete 1974 über gute antimikrobielle Eigenschaften zweier, in Position 7 nitrosierter Pyrazolo[5,1-b]thiazol-Derivate. Nähere Daten hierfür wurden nicht veröffentlicht [35].

## 4.1 Darstellung von Pyrazolo[5,1-b]thiazolen

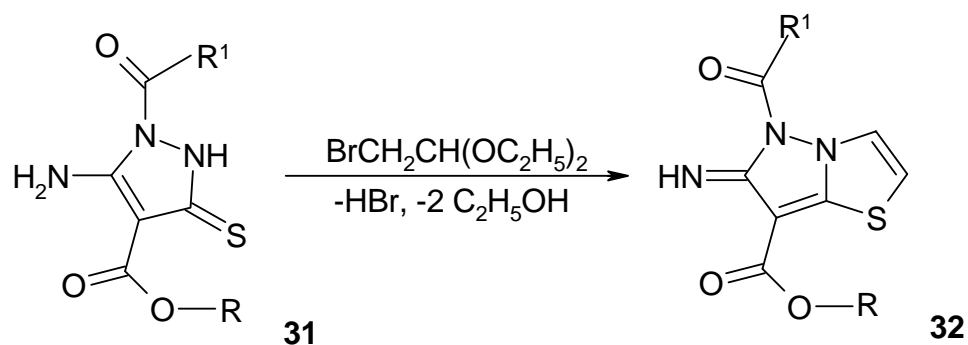
### 4.1.1 Pyrazolo[5,1-b]thiazole aus Thiazol-Derivaten

*Koga et al.* [35] gingen bei ihren Synthesen von Thiazolen bzw. Benzothiazolen aus, die sie mit Hydroxylamin-O-Sulfonsäure oder O-Mesitylsulfonylhydroxylamin am Thiazol-Stickstoff aminierten. Anschließend cyclisierten sie mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat und unter Abspaltung von R zu den entsprechenden Pyrazolo[5,1-b]thiazolen. Die Ausbeuten betragen rund 43 % für das in 6-Position methylierte Pyrazolo[5,1-b]thiazol-Derivat und 22 % wenn als Edukt 2-Methylbenzothiazol eingesetzt wurde.



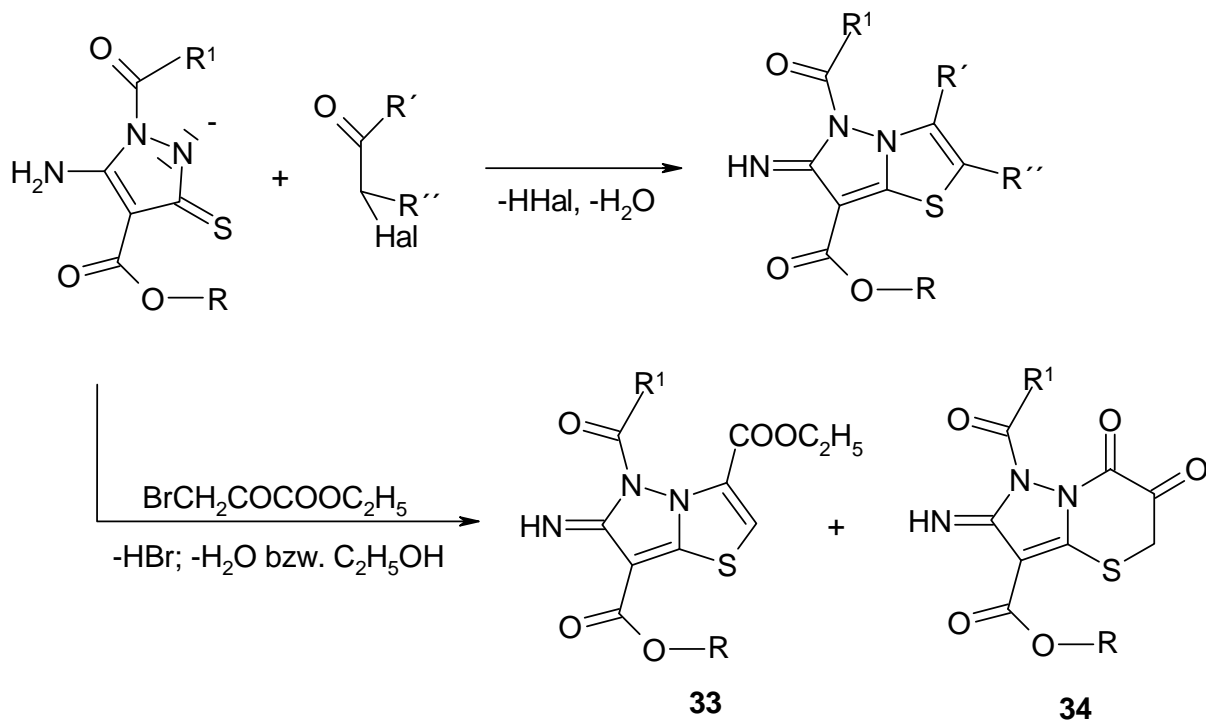
### 4.1.2 Pyrazolo[5,1-b]thiazole aus 5-Thioxopyrazolidin-Derivaten

*Peseke* [36] startete bei seinen Arbeiten mit 2-Acyl-3-amino-5-thioxopyrazolin-4-carbonsäureestern, die mit Bromacetaldehyddiethylacetal in Gegenwart von Säuren zu Dihydropyrazolo[5,1-b]thiazolcarbonsäureestern reagierten.



R = Alkyl, R<sup>1</sup> = Aryl, Alkylaryl, Ethoxyalkyl

Die entsprechenden 3-Aryl-Derivate von (32) wurden aus den Alkalisalzen von (31) mit Phenacylhalogeniden in Ethanol und anschließender Dehydratisierung mit Acetanhydrid erhalten. Auf die gleiche Weise konnte an selbiger Stelle eine Carboethoxygruppe in den Heterobicyclus eingebracht werden, indem statt Phenacylhalogeniden mit Brombrenztraubensäureethylester umgesetzt wurde. Allerdings wurde hierbei ein Gemisch aus dem Dihydropyrazolo[5,1-b]thiazol-3,7-dicarbonsäureester (33) und von Tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]thiazin-carbonsäureester (34) gewonnen. Auch andere  $\alpha$ -Halogenketone lieferten die erwarteten, in Position 2 und 3 substituierten Produkte. Die Ausbeuten waren für die beschriebenen Umsetzungen recht hoch und variierten zwischen 64% und 97 %.

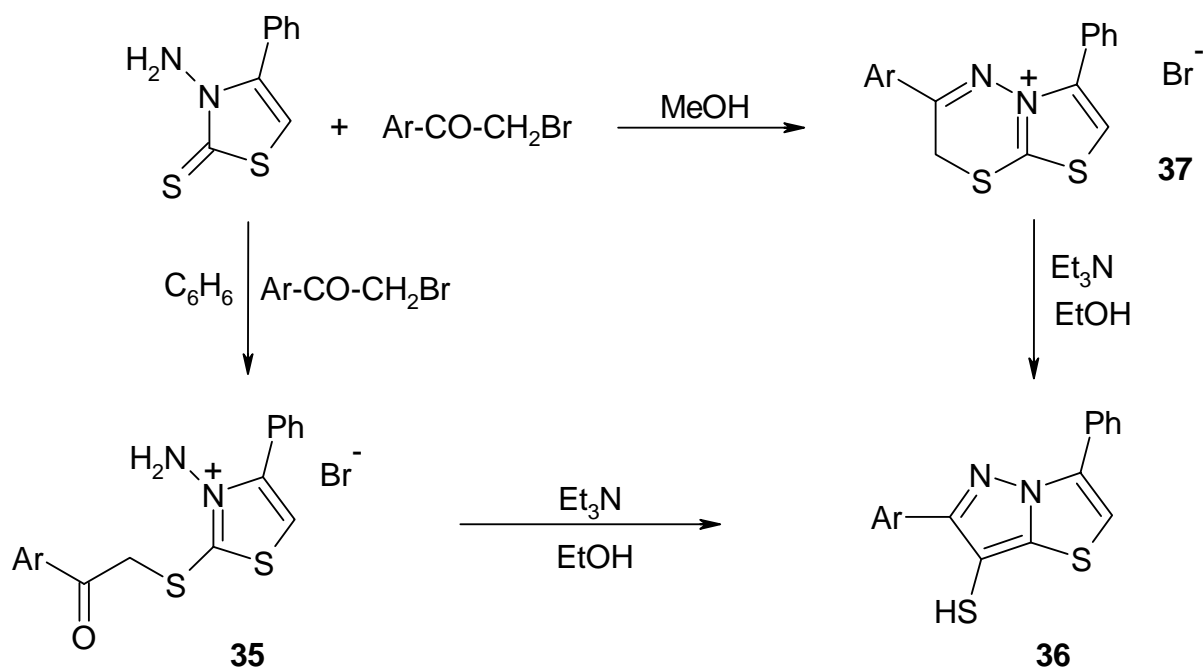


Nach diesem Schema konnte er auch offenkettige Zuckerreste in Position 3 von **(33)** einfügen [37].

#### 4.1.3 Pyrazolo[5,1-b]thiazole aus N-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion-Derivaten

*Molina* [38], [39] baute in seinen Synthesen die Pyrazolo[5,1-b]thiazole wieder, wie schon vor ihm *Koga* [35], vom Thiazol-Ring her auf. Hierbei gelangte er in zwei methodisch verschiedenen Ansätzen zu grundsätzlich unterschiedlich substituierten Pyrazolo[5,1-b]thiazolen.

Jeweils ausgehend von 4-Phenyl-N-amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion brachte er zunächst dieses mit verschiedenen substituierten  $\alpha$ -Bromacetophenonen zur Reaktion. Die so erhaltenen Zwischenprodukte konnten dann durch Reaktion mit äquimolarer Menge von Triethylamin in Ethanol zu 6-Aryl-7-mercaptopyrazolo[5,1-b]thiazol umgesetzt werden. Der Schwefel der ursprünglichen Thion-Funktion verblieb bei dieser Methode als exocyclischer Schwefel im Endprodukt. Es stellte sich heraus, dass abhängig vom verwendeten Lösungsmittel, Benzen oder wasserfreiem Methanol, ein 3-Amino-2-phenacythio-4-phenylthiazolium-Bromid **(35)** oder ein 6-Aryl-3-phenyl-7H-thiazolo[2,3-b]1,3,4-thiadiazin-3-ium-Bromid **(36)** als isolierbares Zwischenprodukt entstand. Durch basische Reaktion kommt es dann durch eine Ringverengung zum 6-Aryl-7-mercaptopyrazolo[5,1-b]thiazol **(37)**. Die Ausbeuten bei dieser Methode lagen zwischen 64 % und 88 % für den ersten Reaktionsschritt und reichten von 56 % bis 71 % für die Cyclisierung bzw. Ringverengung zu den Pyrazolo[5,1-b]thiazolen.

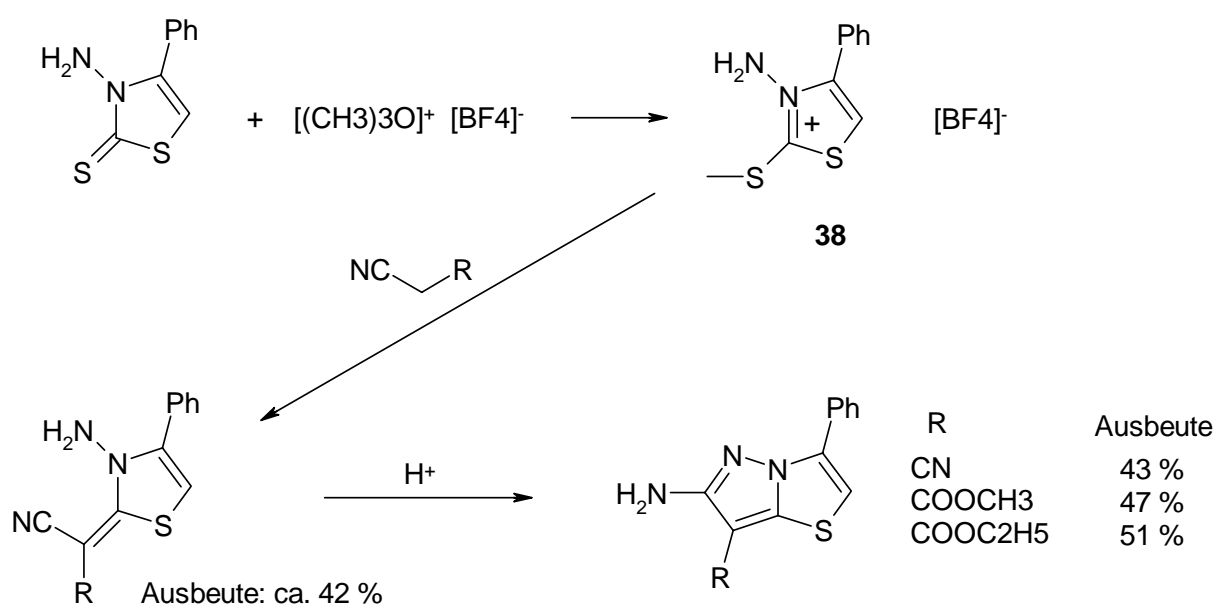


Diese Ringverengung in schwefelhaltigen Heterocyclen können so verlaufen, dass der Schwefel, wie eben beschrieben, exocyclisch am Ringsystem verbleibt, oder es kommt zu dessen Extrusion. Solche Reaktionsschritte, die unter Schwefelextrusion verlaufen, wurden bereits mehrfach in der Literatur beschrieben [40], [41] und wurden auch schon in unserem Arbeitskreis von *Schlitzer* [42] beobachtet, wovon noch zu berichten sein wird.

In derselben Arbeit berichtet *Molina et al.* [39] über einen weiteren Syntheseweg zu Pyrazolo[5,1-b]thiazolen, der dem von mir entwickelten methodisch grundsätzlich gleicht. Diesmal wurde der Dithiohydrazidsäureester 3-Amino-4-phenylthiazolidin-2-thion mit Trimethyloxoniumtetrafluorborat am Thion-Schwefel zum entsprechenden Hydraziniumdithiokohlensäurediester-Tetrafluorborat (**38**) methyliert.

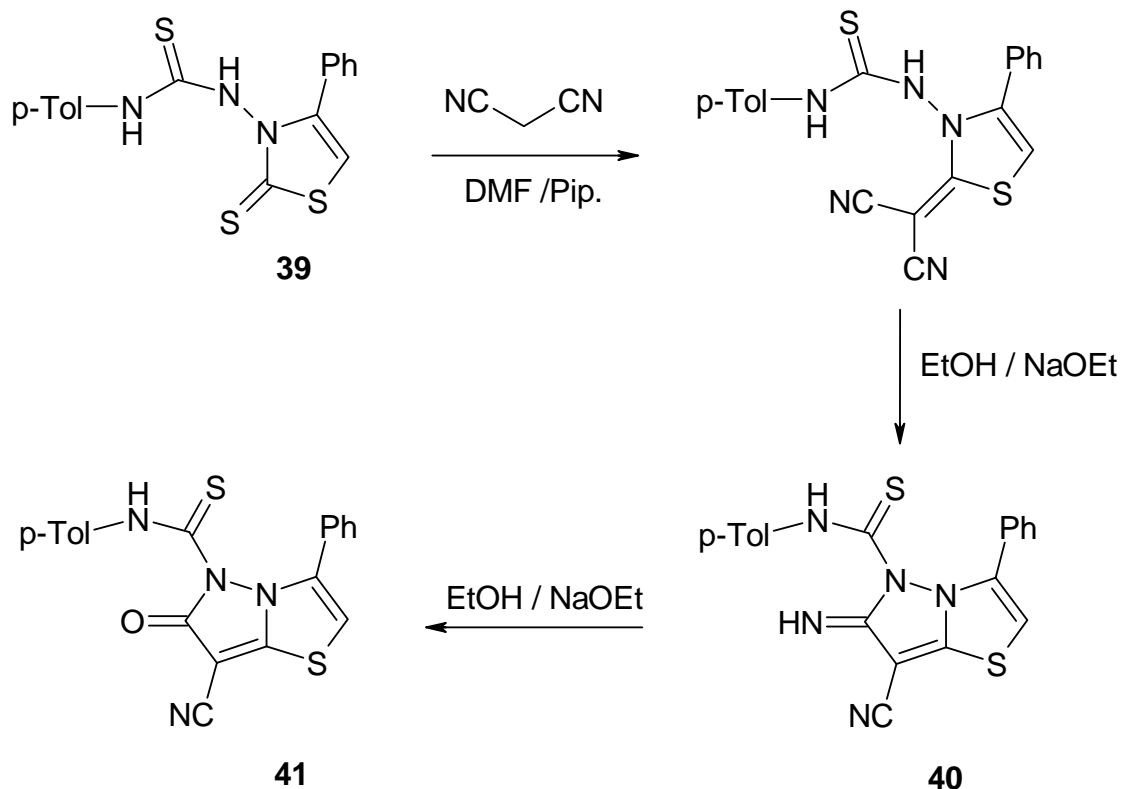
Die Methylierung erfolgte, entgegen den Ergebnissen von *Ohara et al.* [34] überwiegend nicht am Stickstoff der freien exocyclischen Amino-Funktion, zumindest wird über mögliche konkurrierende Stickstoff-Methylierungen nicht berichtet.

Die weiteren Reaktionsschritte entsprechen nun denen von mir angewandten Synthesefolge, nämlich Kondensation der aktivierten 2-Position mit einfachen, doppelt CH-aciden Nucleophilen (Ausbeute: 42 %) und anschließende sauer katalysierte Cyclisierung durch Addition der Amino- mit einer Cyano-Gruppe des Kondensationspartners. Es wurden so lediglich die drei in folgendem Schema dargestellten Derivate hergestellt.

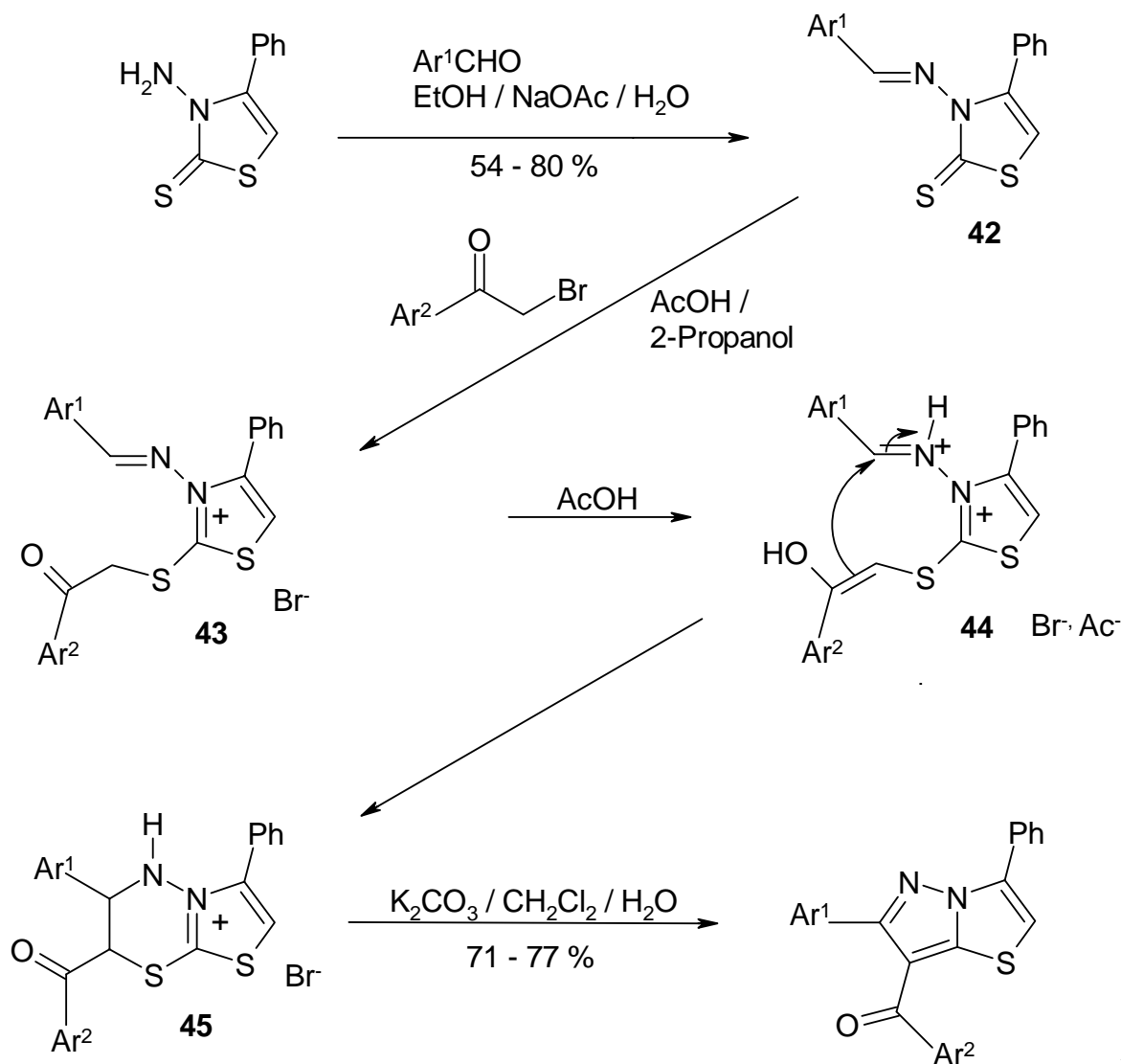


*Mohareb* und *Sherif* [43] kondensierten N-(1,2-Dihydro-4-phenyl-2-thioxo-thiazol-3-yl)-N'-(p-tolyl)thioharnstoff (**39**), das sie aus dem entsprechenden Arylthiosemicarbazid mit

Schwefelkohlenstoff und Phenacylbromid synthetisierten, mit Malononitril unter Erhitzen in Dimethylformamid und unter Zusatz von Piperidin als Base. Die Cyclisierung des Kondensationsproduktes führten sie durch Erhitzen mit Natriumethanolat in Ethanol durch und erhielten, wohl über das entsprechende Imin (**40**) und unter anschließender Hydrolyse 5,6-Dihydro-6-oxo-3-phenyl-5(p-tolylaminothio)pyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril (**41**)



Eine weitere Variante stellte *Molina et al.* [38] 1988 vor, worin er diesmal zunächst das 3-Amino-4-phenylthiazolidin-2-thion mit einem aromatischen Aldehyd in ein Hydrazon (**42**) überführte. Dieses setzte er dann mit einem Phenacylbromid in Isopropanol zum korrespondierenden Thiazolium Salz (**43**) um, welches in einer Keto-Enol-Tautomerie vorliegt. Die erneut protonierte enolische Form (**44**) kann dann zu dem entsprechenden 2,3-Dihydro-4H-thiazolo[2,3-b][1,3,4]thiadiazinium Bromid (**45**) cyclisieren. Die hieraus noch zur Erlangung der Pyrazolo[5,1-b]thiazole notwendige Schwefelextusion gelang mit Kaliumcarbonat in Dichlormethan.



n

#### 4.1.4 Pyrazolo[5,1-b]thiazole aus 3-Aminorhodaninen

*Schlitzer* [42], [44] gelangte in seiner Arbeit bei Derivatisierungen von 3-Aminorhodaninen völlig unerwartet zu einer bis dato nur wenig beschriebenen Strukturvariante der Pyrazolothiazole, nämlich 3-Oxo-Pyrazolo[5,1-b]thiazolen. In der Absicht, halogensubstituierte Seitenketten an das 3-Aminorhodaningrundgerüst anzukondensieren, erhitzte er 2-Brom-3,3-diethoxypropansäureethylester mit einem 3-Aminorhodaninderivat in Toluol unter Zusatz einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure<sup>2</sup> und erhielt das Produkt (**46**) in einer Ausbeute von 68 %. Die Reaktion erwies sich in der Umsetzung mit anderen 3-Aminorhodaninderivaten als reproduzierbar, wobei das Weglassen der p-Toluolsulfonsäure genau so zielführend war und zudem etwas höhere Ausbeuten erbrachte.

<sup>2</sup> auch als p-TSS abgekürzt



In den zuletzt dargestellten präparativen Arbeiten finden sich keine weiteren Erwähnungen von pharmakologischen oder toxikologischen Tests der beschriebenen Produkte.

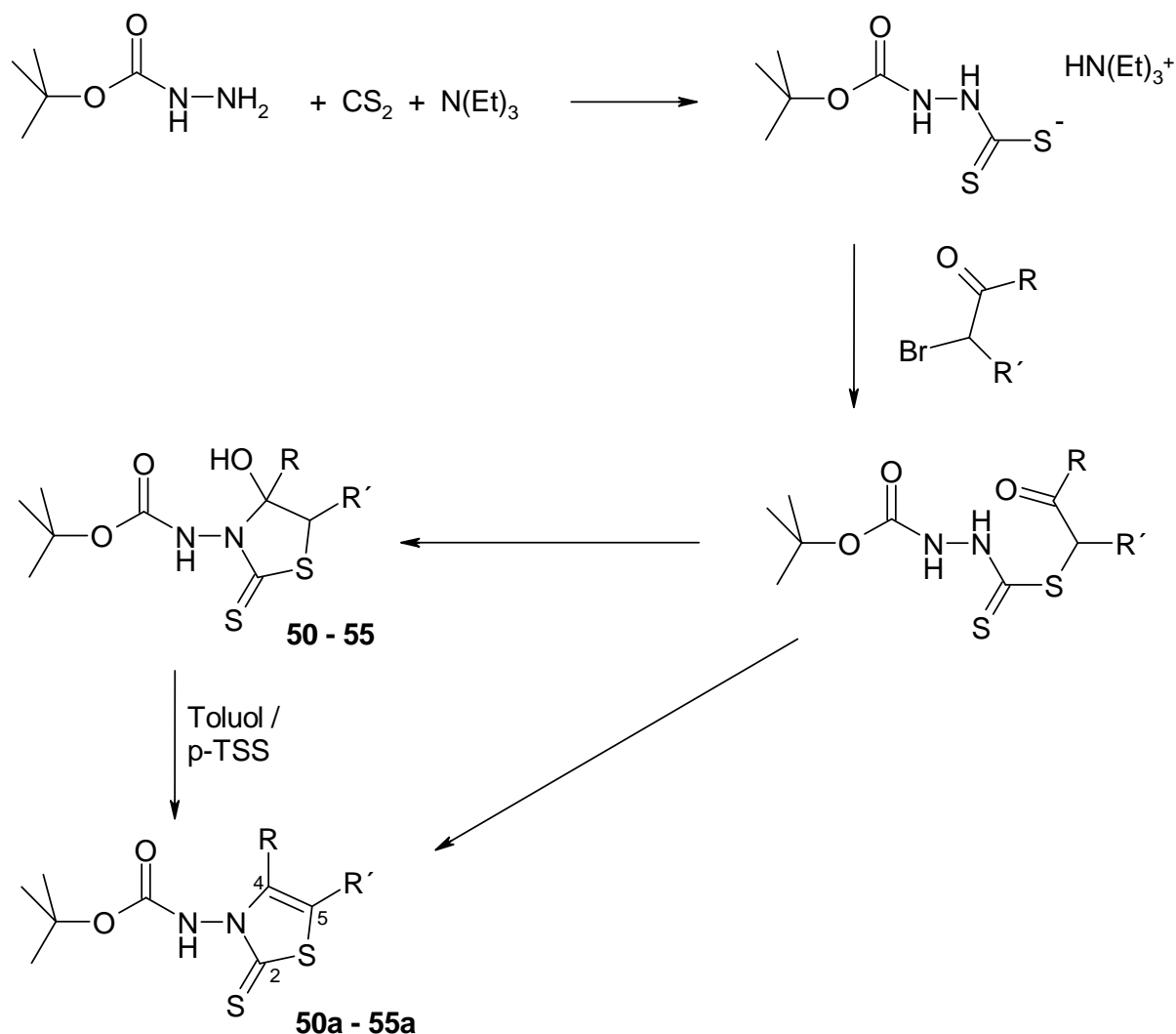
## 5 Neue *N*-(2-Thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester

In dem Kapitel „Zielsetzung und Syntheseplanung“ wurde bereits darauf verwiesen, dass die anvisierten Reaktionsfolgen zur Erlangung der erhofften Pyrazolo[5,1-*b*]thiazole, als die im Hinblick auf die Zielsetzung wohl am ehesten zugänglichen Heterobicyclen, nach Dithiocarbazidsäureestern mit Schutzgruppe tragender exocyclischer Aminofunktion verlangen. Zwar hatte *Molina et al.* über die Aktivierung von 3-Amino-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion durch Methylierung des Thion-Schwefels mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat, ohne gleichzeitige Alkylierung der Amino-Funktion berichtet, jedoch erschien mir der Einsatz *N*-Boc-geschützter Derivate, angesichts der größeren Plausibilität von *Oharas* Ergebnissen und von Erfahrungen *Latusseks*, angebrachter. Es hatte sich bei den Umsetzungen dann auch gezeigt, dass unter der Methode der Methylthioaktivierung, in manchen Fällen auch der Stickstoff, trotz sterischer Abschirmung durch die Schutzgruppe methyliert werden kann, wozu in einem folgenden Kapitel noch genauer berichtet wird. Als Schutzgruppe für den geplanten Syntheseweg sollte die Boc-Gruppe am besten geeignet sein. Sie kann mit dem kommerziell erhältlichen *tert*-Butylcarbazat direkt mit der Synthese der Grundkörper in das Molekül eingebracht werden; zusätzliche Syntheseschritte entfallen somit. Sie ist im Alkalischen stabil, was bei den Reaktionsbedingungen der geplanten Kondensationen unabdinglich ist. Und sie lässt sich unter milden acidolytischen Bedingungen leicht wieder abspalten [46], [47]. *Naeeni* hatte das bereits erfolgreich mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan praktiziert.

### 5.1 Darstellung aus *N'*-*tert*-Butyloxycarbonyl-*N*-dithiocarbazat und $\alpha$ -Halogenketonen

Die einfachste Variante war der Aufbau der *N*-Boc-geschützten *N*-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion-Derivate, wovon *Latussek* mit dem *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erstmalig ein *N*-Boc-geschütztes *N*-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion-Derivat beschrieben hatte, aus kommerziell erhältlichen *tert*-Butylcarbazat. Mit der hierfür von *Latussek* beschriebenen Variante zur Darstellung von *N*-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thionen konnte ich 7 bisher unbekannte *N*-(2-Thioxo-2,3-

dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester herstellen, die sich in Position 4 oder 5 durch andersartige Substituenten unterscheiden. Die hierzu gewählte Reaktionsfolge ist mehrfach in der Literatur beschrieben, von *Latussek* und von mir wurde allerdings die Base im ersten Reaktionsschritt, wo bei den meisten Vorschriften Alkalialkoholate verwendet werden, durch Triethylamin ersetzt. Die Dehydratisierung im dritten Schritt führten wir, statt mit verdünnten Mineralsäuren, mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure durch.



Bei den im Rahmen dieser Arbeit dargestellten N-(2-Thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-butylestern, auch bei (**55a**), sind in den IR-Spektren die Banden zu den wesentlichen Strukturmerkmalen deutlich ausgeprägt. Es findet sich überall eine starke Bande zwischen  $1720$  und  $1750\text{ cm}^{-1}$ , die der Amid-I-Bande der Urethan-Struktur zuzuordnen ist. Bei (**50a**) erscheint in diesem Bereich eine zusätzliche Bande des Esters. Die Bande des disubstituierten Amids von (**53a**) in Position 5 des Moleküls erscheint im Spektrum erwartungsgemäß zwischen  $1625$  und  $1640\text{ cm}^{-1}$ . Zudem kann man eine sehr starke Bande, die bei allen Substanzen ziemlich exakt bei  $1158\text{ cm}^{-1}$  erscheint, der Thiocarbonylgruppe zuordnen, die normalerweise zwischen  $1200$  und  $1050\text{ cm}^{-1}$  zu erwarten ist.

Die Dehydratisierung von (**54**) gelang nicht ohne gleichzeitige Abspaltung der Schutzgruppe (Substanz **54a**). Bei Substanz (**55a**) findet anscheinend schon während der Cyclisierung die Elimination von Wasser statt (s. u.).

	Ausbeute	R	R'	Ausbeute	
<b>50</b>	48 %	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	72 %	<b>50a</b>
<b>51</b>	53 %	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	35 %	<b>51a</b>
<b>52</b>	75 %	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	71 %	<b>52a</b>
<b>53</b>	42 %	CH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	42 %	<b>53a</b>
<b>54</b>	62 %	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	
	--	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -		44 %	<b>55a</b>

Die Literatur [46] und auch *Latussek* berichten nach der Umsetzung mit  $\alpha$ -Halogenketonen sowohl von offenkettigen Derivaten, die sich erst beim Erhitzen unter Säurezusatz zum Thiazolinring unter gleichzeitiger Dehydratisierung cyclisieren, als auch solche, bei denen der Stickstoff sich spontan an den Carbonylkohlenstoff addiert. [49], [50].

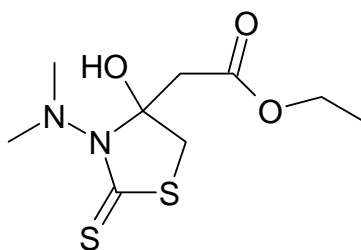
Bei fast allen Umsetzungen der Dithiocarbazate mit den von mir ausgewählten  $\alpha$ -Halogenketonen konnten zunächst die Additionsprodukte des N-1 Stickstoffs der N-2 *tert*-Butyloxycarbonylcarbazate an den Carbonylkohlenstoff der  $\alpha$ -Halogenketone, also die hydroxylierten Heterocyclen isoliert und charakterisiert werden. In einem nachfolgenden Reaktionsschritt wurden diese dann mit p-TSS in der Hitze noch dehydratisiert.

Während man den *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester von *Latussek* ohne erkennbare Verluste zur Dehydratisierung über 1 Stunde mit p-TSS der Siedehitze des Toluols aussetzen kann, zeigte es sich, dass bei den von mir synthetisierten Derivaten neben der Dehydratisierung auch schon eine fast quantitative Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu beobachten war. Die Gewinnung dieser 2-Thioxothiazolidin-3-yl-carbamidsäure-*tert*-butylester gelang erst in befriedigender Ausbeute, nachdem die Temperatur auf 80°C und die Reaktionszeit, unter DC-Kontrolle auf ca. 15-20 Minuten reduziert wurden.

Im Falle von Substanz (**55a**) erfolgte die Dehydratisierung anscheinend schon ohne saure Katalyse beim Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer, wo bei meinen Umsetzungen ca. 60°C Wassertemperatur erreicht wurde. *D'Amico* beschrieb schon in einer Veröffentlichung von 1985 über die Darstellung einiger N-substituierter 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2-benzothiazol-2-thion Derivate, dass bei einigen keine Additionsprodukte mit

noch vorhandener Hydroxylgruppe isoliert werden konnte und führte dies auf Dehydratisierung bei Temperaturen um 80°C, die in seinen Vorschriften erreicht wurden, zurück [50]. Das N-Boc-geschützte Thiazolinderivat (**55a**) ist nicht im praktischen Teil dieser Arbeit aufgeführt, da die Datenlage der Analysenwerte nicht stichhaltig genug für deren Veröffentlichung erschienen. Gleichwohl kann auf das Vorliegen dieser Substanz ohne Zweifel geschlossen werden, da mit ihr einige Umsetzungen mit C-Nucleophilen gelangen einschließlich anschließender Cyclisierung zu Pyrazolo[5,1-b]thiazolen, deren Analysendaten eindeutig sind und somit nur für (**55a**) sprechen können.

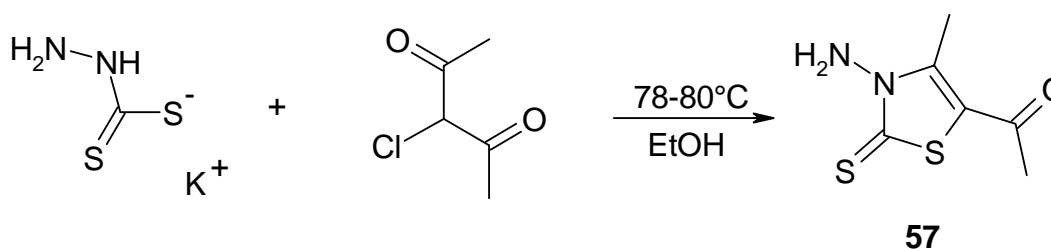
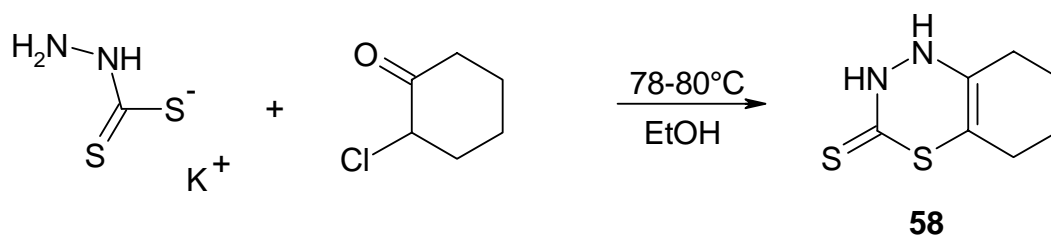
Vor allem als Vergleichssubstanz für NMR-Daten wurde neben den N-Boc-geschützten Derivaten mit N,N-Dimethylhydrazin und 4-Chloracetylessigsäureethylester noch das Thiazolidin-Derivat (**56**) hergestellt. Hierbei kann nur ein Ringschluss zum Thiazolidin und nicht etwa zum konkurrierenden 1,3,4-Thiadiazin stattfinden, wie dies mit dem *tert*-Butylcarbazat grundsätzlich möglich wäre.

**56**

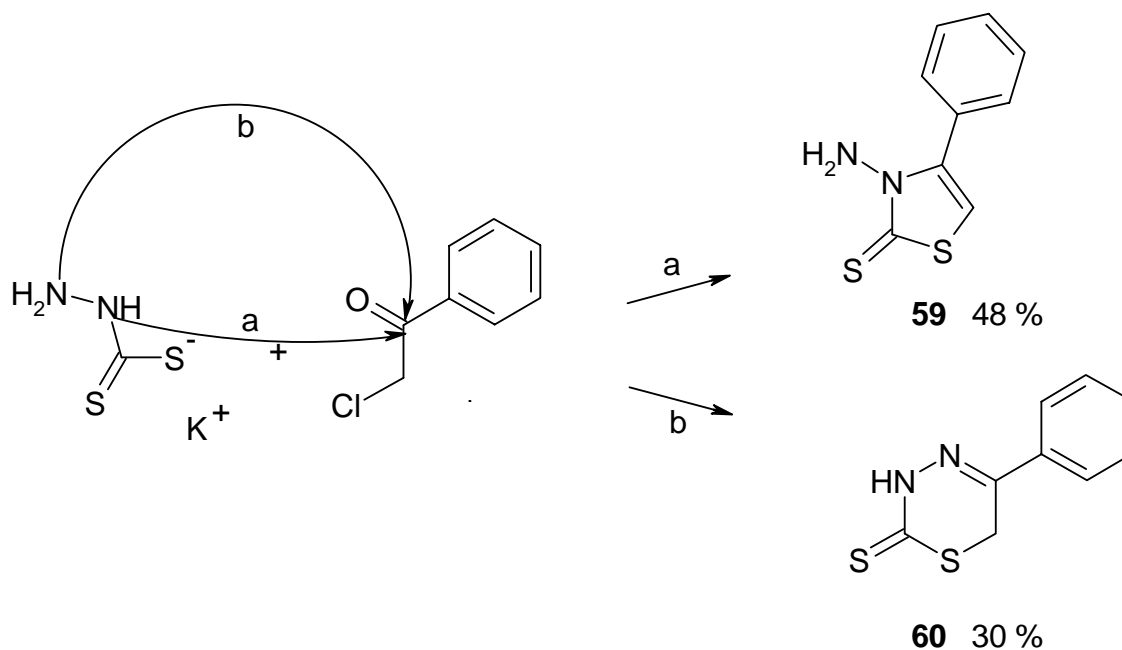
Wie es sich aber beim Aufbau des N-Boc-geschützten 2,3-Dihydrothiazol-2-thion Ringsystems zeigte, war keine quantitativ auffällige Konkurrenzreaktion dergestalt zu beobachten, dass der nucleophile Additionsschritt des Stickstoffs an den Carbonylkohlenstoff beim Ringschluss von dem der *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppierung unmittelbar benachbarten Stickstoff ausgegangen wäre und somit zu einem 1,3,4-Thiadiazin-2-thion-Ring geführt hätte. Wahrscheinlich stand der Einsatz des *tert*-Butylcarbazates als Edukt dieser Bindungsknüpfung entgegen, da die Boc-Schutzgruppe einerseits wohl hierfür eine sterische Hinderung darstellen mag und andererseits, gegenüber Hydrazin als Startreagenz, der betreffende Stickstoff durch den negativen Mesomeren Effekt der *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe deutlich weniger nucleophil ist.

Dies ist ein weiterer guter Grund, den Aufbau der Pyrazolo[5,1-b]thiazole nicht wie *Molina* am 2,3-Dihydrothiazol-2-thion mit freier Aminofunktion am Ringstickstoff unter Aktivierung durch Methylierung des Thion-Schwefels zu versuchen. Der Aufbau des N-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thions an freiem Hydrazin birgt nämlich die schon angedeutete Gefahr störender Nebenreaktionen.

So konnte *D'Amico* [50] aus Dithiocarbazat, das aus Hydrazinhydrat in 10 %iger Kaliumhydroxydlösung in absolutem Alkohol unter Zutropfen von Schwefelkohlenstoff gewonnen werden kann, durch Reaktion mit 3-Chlor-2,4-pentandion zwar glatt das entsprechende Thiazolinderivat (**57**) in einer Ausbeute von 76 % synthetisieren. Beim Einsatz von 2-Chlorcyclohexanon erhielt er jedoch in 30 %iger Ausbeute 5,6,7,8-Tetrahydro-1*H*-4,1,2-benzothiadiazin-3-(2*H*)-thion (**58**).



Auch *Katrizky* und *Bayyuk* [46] isolierten, nach Reaktion von Phenacylbromid mit Kaliumdithiocarbazat und anschließender Cyclisierung und Dehydratisierung mit ethanolischer HCl, ein Gemisch aus 3-Amino-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**59**) und 5-Phenyl-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-thion (**60**).

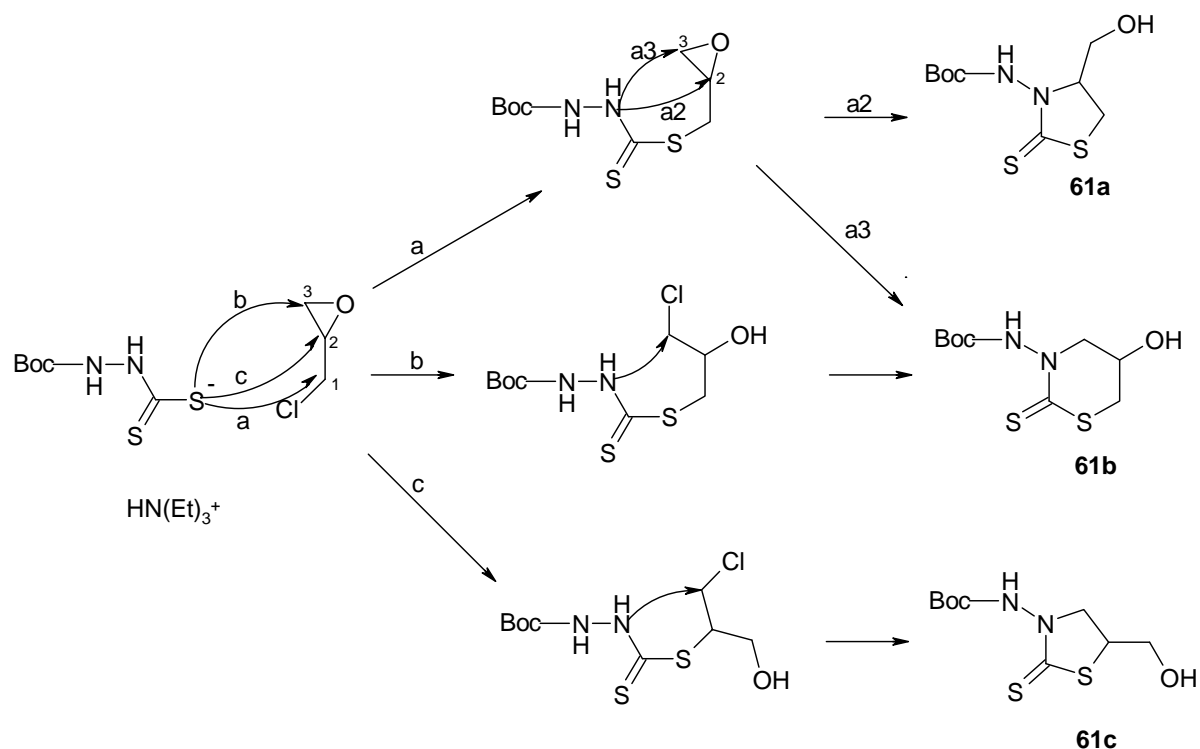


## 5.2 Darstellung aus N'-*tert*-Butyloxycarbonyl-N-dithiocarbazat und Epichlorhydrin

Bei der Sichtung von  $\alpha$ -Halogenketonen zur weiteren Variierung der Substituenten in Position 4 und 5 des 2,3-Dihydrothiazol-2-thions stieß ich auch auf Epichlorhydrin. Es erschien logisch, dass sich mit diesem Reagenz ebenfalls das *tert*-Butylcarbazat zu einem Thiazolidin-2-thion-Grundkörper umsetzen lassen sollte. Im Idealfall müßte es mit Epichlorhydrin möglich sein, direkt eine Hydroxymethyl-Gruppe einzuführen. Hierbei sind grundsätzlich drei Positionen im Epichlorhydrin denkbar, wo der erste nucleophile Angriff des Dithiocarbazates stattfinden kann.

Eine nucleophile Substitution des Chloratoms durch den negativ geladenen Schwefel des Dithiocarbazates würde zu einem Substitutionsprodukt mit intaktem Oxiran-Ring führen, der dann vom Stickstoff sowohl in Position 2, als auch in Position 3 geöffnet werden könnte. Nach der ersten Variante würde nach Reaktionsfolge a und a2 die Substanz (**61a**) resultieren, während eine Öffnung des Oxirans in Position 3 im Ergebnis die Strukturformel (**61b**) zur Folge hätte (Reaktionsfolge a und a3). Zu dieser Substanz müsste man auch durch eine nucleophile Ringöffnung in Position 3 durch Erstangriff des Schwefels, gefolgt von der Substitution des Chloratoms durch den Stickstoff gelangen ( Reaktionsfolge b). Schließlich ist noch ein drittes Produkt möglich, welches die Hydroxymethylgruppe in Position 5 des Thiazolidin-2-thions tragen würde (**61c**), nämlich wenn zunächst eine Ringöffnung in

Position 2 des Epichlorhydrins erfolgte (Reaktionsfolge c). Eine mögliche Bildung der 1,3,4-Thiazin-2-thion-Derivate zu **(61a)** und **(61c)** durch Reaktion des der Boc-Schutzgruppe benachbarten Stickstoffatoms wäre selbstverständlich ebenfalls noch zu diskutieren.



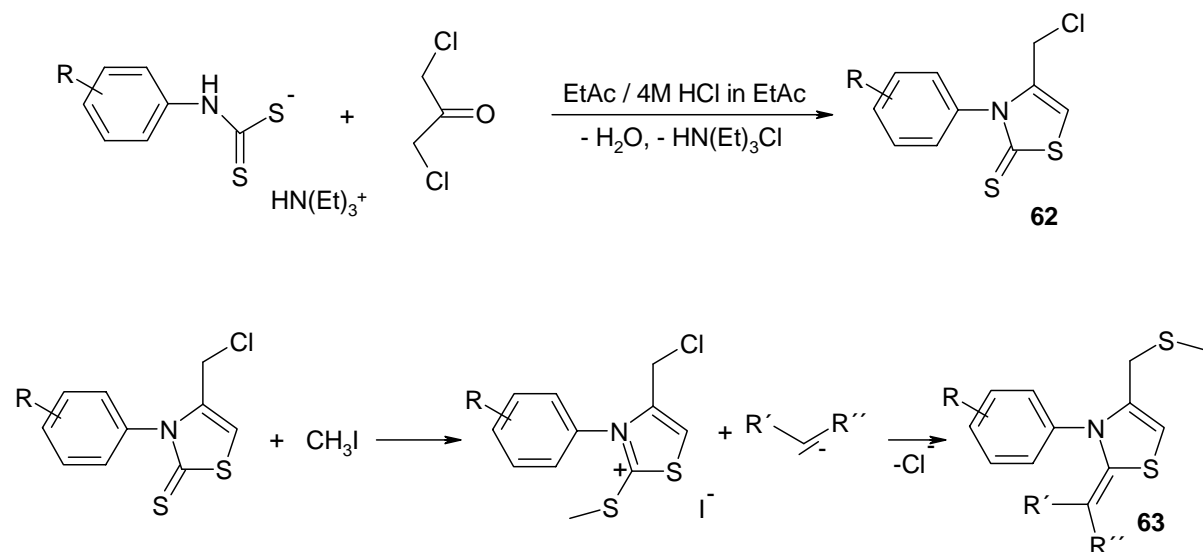
Tatsächlich konnte bei der Umsetzung des N-Boc-geschützten Dithiocarbazats mit Epichlorhydrin nur **(61a)** in einer mäßigen Ausbeute von nur 18,5 % isoliert werden, womit dann aber keine weiteren Umsetzungen mehr durchgeführt wurden.

### 5.3 Darstellung aus N'-tert-Butyloxycarbonyl-N-dithiocarbamat und 1,3-Dichloraceton

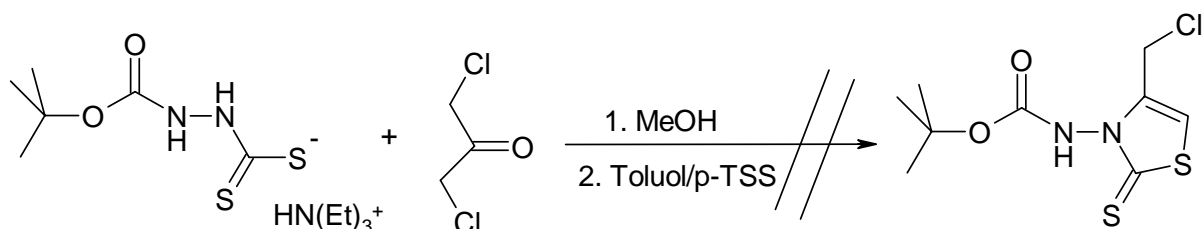
Bislang fehlte mir noch ein Substituent am 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Grundgerüst, an dem man im Nachhinein vielseitige Variationen einbringen kann.

Ein Schwerpunktthema in der Dissertation von *Wurtz* war es, möglichst vielfältige Reaktionsmöglichkeiten am bereits fertig aufgebauten cyclischen Dithiocarbamidsäureester durchführen zu können. Dies gelang ihm, indem er als  $\alpha$ -Halogenketon 1,3-Dichloraceton einsetzte und damit eine hochreaktive Chlormethylengruppe an seinem Ringsystem in Position 4 einführen konnte (**62**). Als Nachteil dieses Substituenten musste *Wurtz* aber feststellen, dass die Chlormethylengruppe eine Kondensationsreaktion in 2-Position mit C- oder N-Nucleophilen, nach vorausgegangener Methylthioaktivierung, nicht unbeschadet

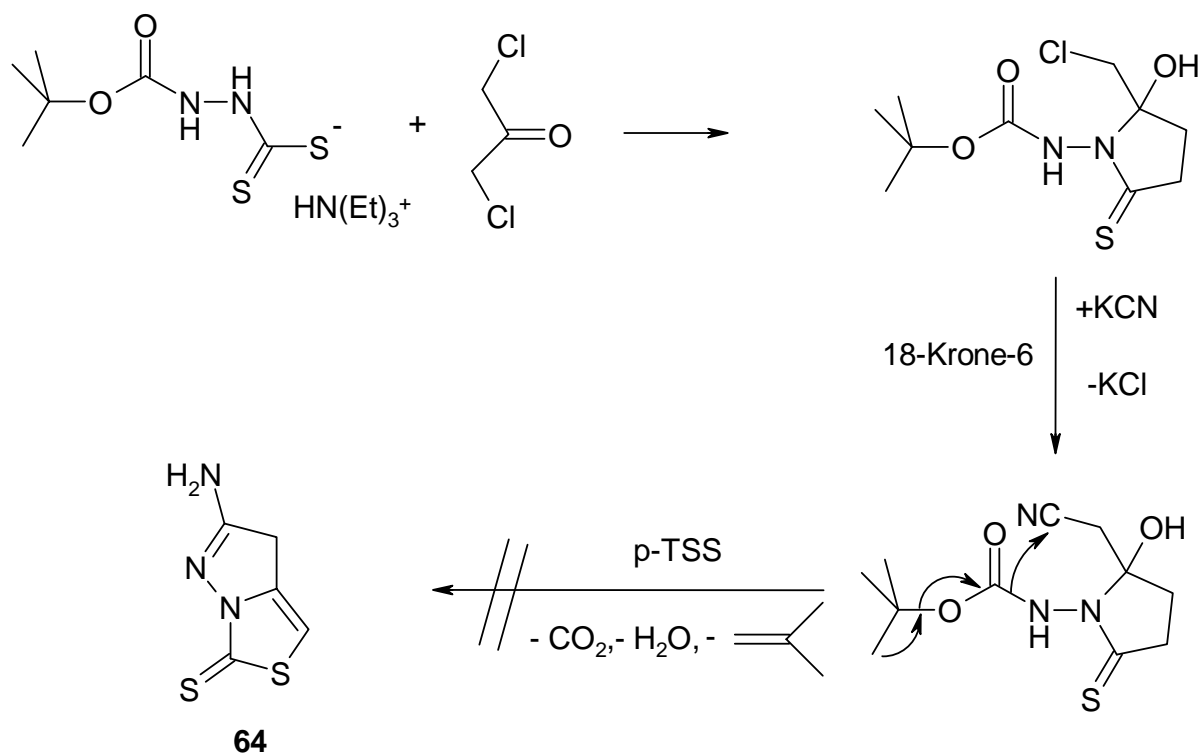
überstand. Das dabei freigesetzte Methylmercaptan konnte nicht rasch genug durch Bleinitrat-Salz abgefangen werden, so dass dieses gegen Chlor austauschte (**63**).



Ein analog durchgeführter Versuch meiner bisherigen, erfolgreichen Umsetzungen von N'-*tert*-Butyloxycarbonyl-N-dithiocarbazat und verschiedenen  $\alpha$ -Halogenketonen mit 1,3-Dichloroaceton verlief ohne fassbares Ergebnis.



In der Annahme, dass *tert*-Butyloxycarbonyl-N-dithiocarbazat ohne weiteres ein Chloratom im 1,3-Dichloroaceton substituieren würde, versuchte ich, über eine Kolbe-Nitril-Synthese das zweite Chloratom durch eine Cyanogruppe zu ersetzen. *Wurtz* hatte diese Reaktion an seinen Modellen durchgeführt und hierfür die Reaktionsvorschrift geliefert. Wenn die Einführung der Cyanogruppe gelänge, sollte dann durch Erhitzen unter Rückfluss mit p-TSS in Toluol die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und gleichzeitige Addition der exocyclischen Amino- an die Cyanogruppe durchführbar sein. Als Resultat wurde die Synthese eines neuartigen Heterobicyclus (**64**) erhofft.



Es wurde eine Substanz mit der Masse 262 in 38 %iger Ausbeute isoliert. Im IR-Spektrum zeigt sich eine scharfe NH-Bande bei  $3327\text{ cm}^{-1}$  und im Carbonylbereich nur eine starke Bande bei  $1709\text{ cm}^{-1}$ .

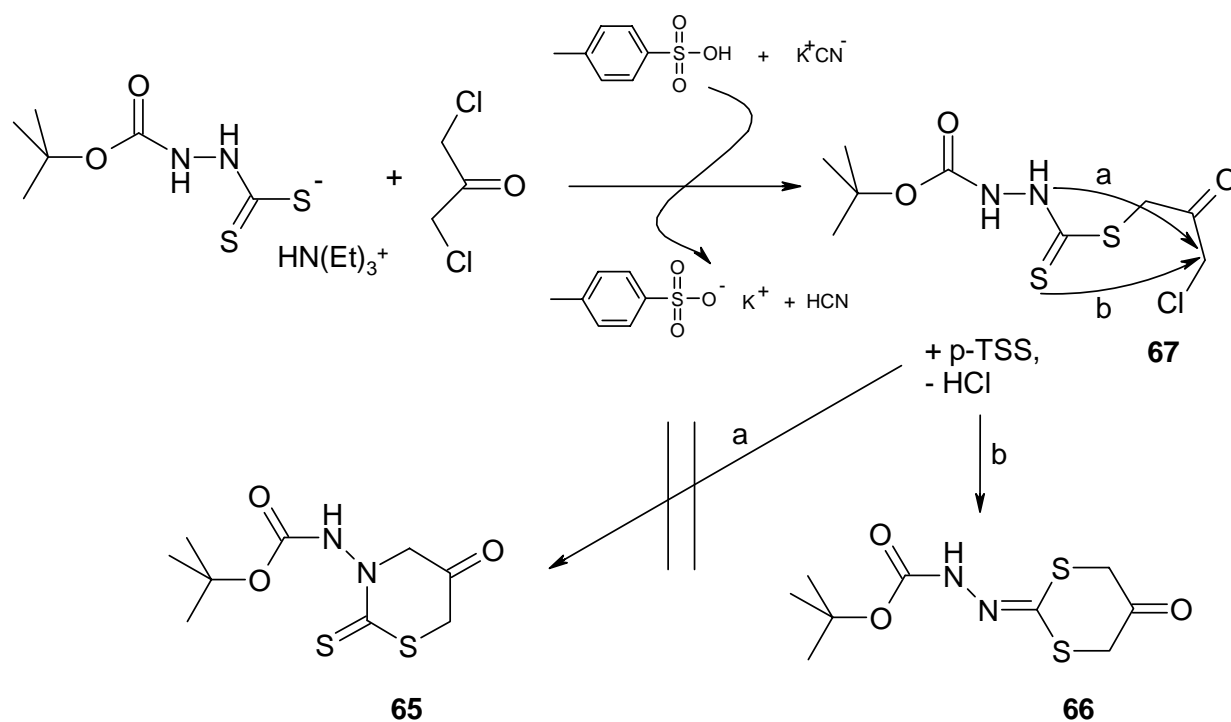
Etwas mehr Rückschlüsse kann man aus den NMR-Daten ziehen. Im Protonenspektrum sind vier Singulets vorhanden, die für 9, zweimal 2 und 1 Proton stehen. Das Signal mit Integral für 9 Protonen kommt bei 1.48 ppm zur Resonanz und ist eindeutig dem *tert*-Butylrest der Boc-Schutzgruppe zuzuordnen. Zwei Methylengruppierungen erscheinen bei 3.67 und 3.76 ppm und zeigen damit chemische Äquivalenz. Das letzte Signal bei 7.59 ppm deutet auf ein protonenträgendes Stickstoffatom hin.

Auch im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum sind die eindeutigen Signale des *tert*-Butoxycarbonyl-Restes vorhanden, mit einem Signal der drei Methylgruppen bei 28.13 ppm, einem des quartären C-Atoms bei 82.04 ppm und dem Kohlenstoffsignal der Urethan-Funktion bei 151.89 ppm. Das bedeutet, die Boc-Schutzgruppe ist noch im ursprünglichen Zustand im Molekül vorhanden, obwohl sie im Laufe der Synthese den gleichen Bedingungen ausgesetzt war, die ich sonst bei allen Abspaltungsschritten im Laufe der Arbeit angewandt habe.

Auch im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum deuten zwei Signale im hohen Feld bei 37.70 und 38.44 ppm auf gleichartige Methylengruppen hin. Zwei weitere C-Atome kommen bei 141.72 und 198.29 ppm zur Resonanz.

Aus den gesammelten Analysendaten lassen sich, auch im Einklang mit der Elementaranalyse, folgende Aussagen treffen. Es hat zum einen kein Ringschluss unter Abspaltung der Boc-Schutzgruppe stattgefunden und es ist zum anderen kein Chloratom und keine freie Nitrilgruppe im Molekül vorhanden. Die fast gleiche Lage der Signale von den beiden Methylengruppen, spricht für ein Molekül mit einer symmetrischen Teilstruktur. Wäre durch nucleophilen Angriff des Stickstoffs (5-Oxo-2-thioxo-[1,3]thiazinan-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester entstanden (**65**), müsste im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum ein weiteres Signal für die Thioxogruppe nahe bei 200 ppm auftauchen und C-4 dürfte gegenüber C-6 deutlich zu tieferem Feld hin verschoben sein. Dagegen lässt sich das Signal bei 141.72 ppm als C-2-Signal gut mit dem Vorhandensein einer 2-Hydrazono-1,3-dithian-5-on-Struktur vereinbaren.

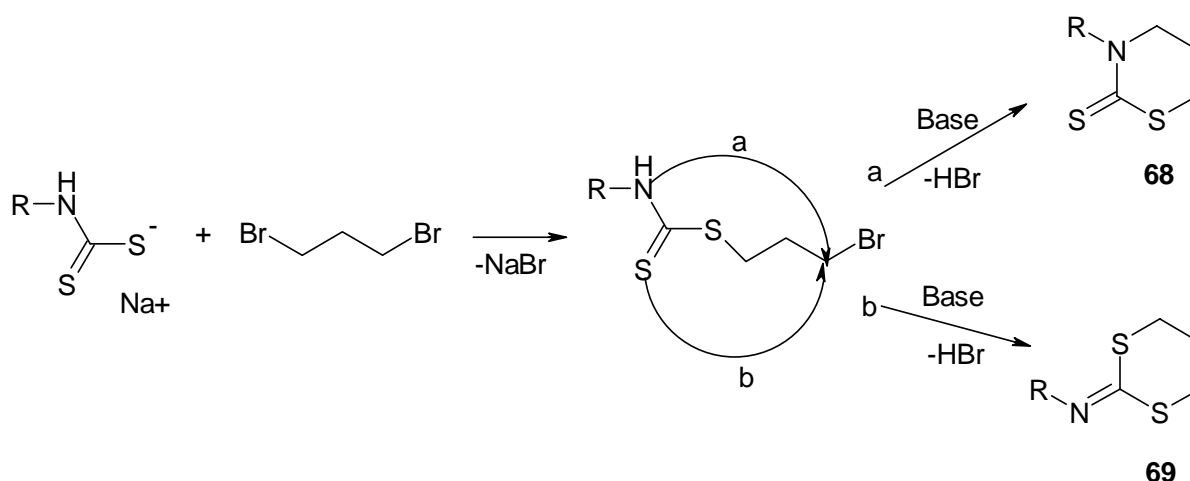
Tatsächlich wurde der neuartige *N'*-(5-Oxo-[1,3]dithian-2-yliden)hydrazincarbonsäure-*tert*-butylester (**66**) erhalten.



Bei dem beschriebenen Versuch hat also keine Kolbe-Nitril-Synthese stattgefunden, das KCN hat also nicht das Chlor substituiert. Die Acidität der p-Toluolsulfonsäure ist daher vermutlich von Cyanid-Ionen, unter Freisetzung von HCN, abgefangen worden, was auch erklärt, dass keine Abspaltung der Schutzgruppe beobachtet werden konnte. Es fand also vielmehr ein

zweiter thiophiler Angriff (Reaktionsfolge b) des zunächst wohl offenkettigen Primäradduktes (**67**) statt.

Hanefeld [51] hat eine ganz ähnliche Konkurrenzreaktion beim Versuch der Synthese von Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thionen (**68**) gemacht. Beim Aufbau dieser Verbindungen durch Umsetzung von Dithiocarbamaten mit 1,3-Dibrompropan wurde neben den gewünschten Produkten auch die entsprechenden 2-Imino-1,3-dithiane (**69**) im Verhältnis 1: 0,5 bis 1:0,75 erhalten.

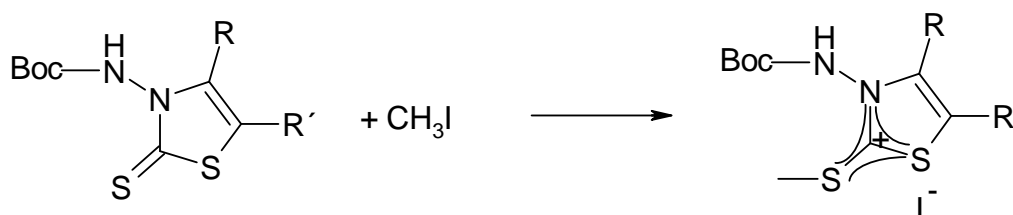


## 6 Aktivierung mit Methyljodid

Zur Aktivierung der Grundkörper mit N-Boc-geschützter N-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion-Grundstruktur in 2-Position sollte von mir die in unserem Arbeitskreis seit der Arbeit von *Harms* etablierte „Methylthioaktivierung“ angewandt werden. Durch Methylierung des Thion-Schwefels werden die von mir eingesetzten Grundkörper in reaktive, an C-2 leicht nucleophil angreifbare Hydraziniumdithiokohlensäurediester Iodide überführt. Hierzu werden die Grundkörper einfach in reinem Methyljodid unter Rühren bei Raumtemperatur und unter Schutzgasatmosphäre suspendiert, wobei sie sich nach einiger Zeit vollständig unter bräunlicher Verfärbung des Mediums lösen, was nach meinen Erfahrungswerten eine weitgehend vollständige Methylierung anzeigt. Die so zur Reaktion gebrachten, in Position 5 substituierten 2,3-Dihydrothiazol-2-thione (**52a**), (**53a**) und (**55a**), zeigten gegenüber den dort unsubstituierten schlechte Löslichkeit in Methyljodid und konnten daher erst nach längerer Zeit bei 50-60°C unter Rückfluss in Lösung gebracht werden. Das aktivierte Thiazolderivat (**50a**) fällt nach Abschluss der Aktivierung spontan aus. Überschüssiges Methyljodid wird mit trockenem Diethylether mehrfach ausgewaschen, wobei das restliche Alkylierungsmittel

detoxifiziert werden muss, indem man es durch eine gesättigte methanolische Natriumthiosulfatlösung saugt. Zurück bleibt meist eine zähe, honigartige Masse, der aktivierte Hydraziniumdithiokohlensäurediester, der dann direkt im gleichen Gefäß weiter umgesetzt wird.

Auf eine Charakterisierung der resultierenden Thiazolium-Iodide wurde verzichtet, da dies bereits in früheren Arbeiten für die Iminium- und von *Latussek* speziell für die Hydraziniumdithiokohlensäurediester Iodide bereits ausführlich geschehen und somit kein weiterer Erkenntnisgewinn mehr zu erwarten war.



## 7 Kondensation mit einfachen, doppelt aktivierten C-Nucleophilen

Im Abschnitt „Synthesepanung“ wurde bereits erläutert, dass für das Ziel der Cyclisierung der ankondensierten Moleküle mit der exocyclischen Aminofunktion der N-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thione eine funktionelle Gruppe im C-Nucleophil enthalten sein soll, die relativ einfach mit einem Amin zu einer Additions- oder Kondensationsreaktion zu bringen ist und dabei einen Fünf- oder Sechsring ergibt. Diese Voraussetzung ist von mehreren, bereits in den bisherigen Arbeiten umgesetzten einfachen, also nicht vinylogenen oder phenylogenen doppelt aktivierten CH-aciden Verbindungen, wie z. B. Malononitril, Cyanessigester, Benzoylacetoneitril oder Malonsäurediethylester erfüllt. Nitrile, Ketone und Ester erschienen zu Beginn der Arbeit viel versprechend.

Zunächst wurde eine Reihe verschiedener Grundkörper mit unterschiedlichen C-Nucleophilen umgesetzt, isoliert und charakterisiert.

Hierfür wurden die Thiazolium-Iodide im Gefäß ihrer Erzeugung direkt in trockenem Dichlormethan gelöst und mit der CH-aciden Verbindung sowie der doppelt molaren Menge Triethylamin, zur zweifachen Erzeugung des entsprechenden Carbanions, versetzt. Bleinitrat in 1,5-facher Menge soll Methanthiol komplexieren und somit die Reaktion auf die Produktseite ziehen, sowie Störungen durch freigesetztes Methanthiol reduzieren. Die

Reaktionszeit wurde zwischen 12 und 72 Stunden bei Raumtemperatur gewählt. Am Ende wurde die Lösung vom Bleisalz abfiltriert und nach mehrmaligem Nachwaschen mit Dichlormethan und Abziehen des Lösungsmittels direkt säulenchromatographisch aufgereinigt. Es hat sich gezeigt, dass manche Kondensationsprodukte sich nur wenig in Dichlormethan lösen. Daher wurde ab einem späteren Zeitpunkt immer auch mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und diese Fraktion, nach DC-Kontrolle, gegebenenfalls mit dem Dichlormethan wieder vereinigt.

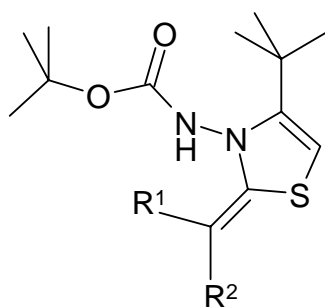
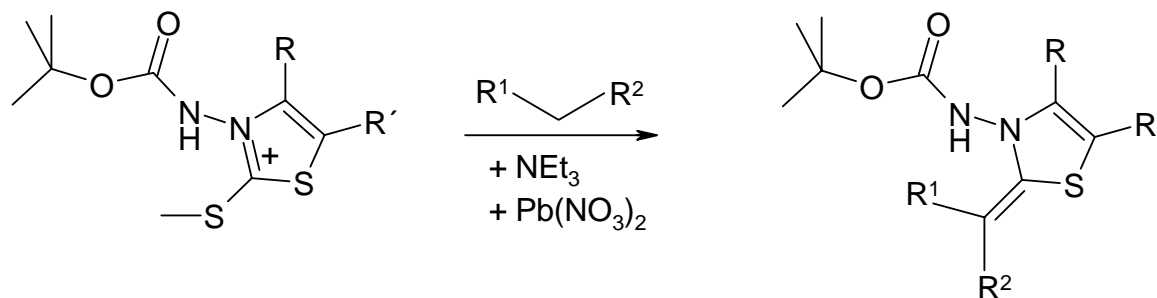
Die Umsetzungen der Hydraziniumdithiokohlensäurediester-Iodiden mit den oben genannten CH-Aciden, verliefen meist relativ glatt in Ausbeuten, die im Bereich zwischen 20 und 30 % lagen. Dies ist absolut gesehen zwar nur ein mäßiges Ergebnis, zumal diese Produkte ja eigentlich nur als Zwischenstufe anzusehen sind und die Ausbeuten deutlich unterhalb dessen liegen, was in den vorausgegangenen Arbeiten [21] [22] [32] [33] bei den Umsetzungen mit Iminiumdithiokohlensäurediester Iodiden erreicht wurde. Im Vergleich zu den Ergebnissen von *Molina et al.* [39], der eine vergleichbare Methode anwandte, erreichen einige meiner Ausbeuten die gleiche Größenordnung. Darüber hinaus konnten die Ausbeuten von *Latussek*, die ja mit der gleichen Substanzklasse, nämlich cyclischen Dithiocarbazidsäureestern, arbeitete, im Schnitt deutlich übertroffen werden. Dies war ein nicht unerheblicher Erfolg, der es erst rechtfertigte, anschließend auch Versuche zu Cyclisierungsreaktionen mit den gewonnenen Kondensationsprodukten zu beginnen.

Mit die geringsten Ausbeuten beschrieb *Latussek* für Kondensationsreaktionen mit aktiviertem N-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**), den sie nur dreimal erfolgreich mit vinylogenen CH-aciden Verbindungen in 1,8, 6 und 11 %iger Ausbeute und einmal mit einem Sulfonsäureamid-Derivat mit einer Ausbeute von 18 % zur Reaktion bringen konnte. Mehrfach konnte sie die gewünschte Reaktion, u. a. mit Cyanessigsäureethylester und Benzoylacetonitril, nicht erreichen.

Insgesamt bestätigte es sich auch in meiner Arbeit, dass die cyclischen Hydraziniumdithiokohlensäurediester Salze und hier insbesondere die N-carbamidsäure-*tert*-butylester-Derivate insgesamt weniger reaktionsfreudig sind, als die entsprechenden Iminiumdithiokohlensäurediester Salze. Die vermuteten Gründe hierfür sollen in einem späteren Abschnitt noch erläutert werden.

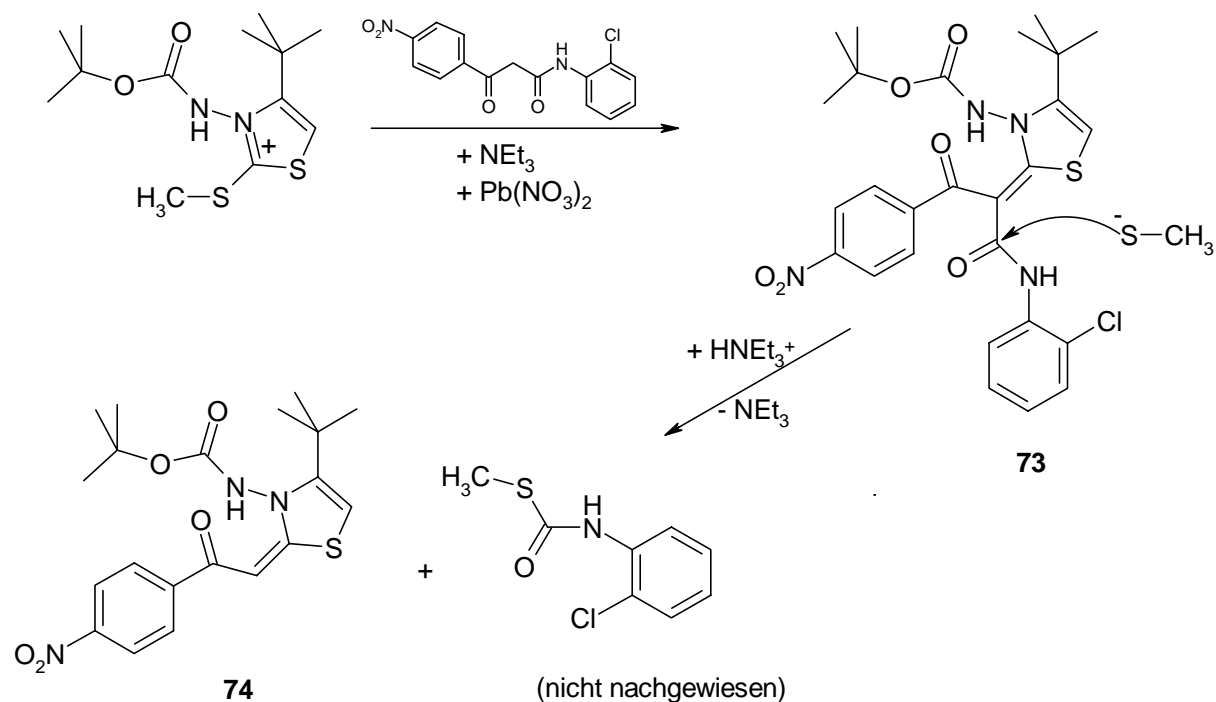
Doppelt aktivierte CH-acide Verbindungen konnte ich achtzehn mal erfolgreich mit verschiedenen N-Boc-geschützten 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Derivaten umsetzen. Wie

eingangs erwähnt, lagen die Ausbeuten meist zwischen 20 – 30 % mit 43 % als Spitzenwert und nur knapp 3 % als geringstem Ergebnis. Eine Übersicht verschaffen folgende Tabellen.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
<b>70</b>	CN	CN	26,2 %
<b>71</b>	CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO	20,3 %
<b>72</b>	CN	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NH-CO	13,4 %
<b>73</b>	pNO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NH-CO	17,7 %
<b>74</b>	pNO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO	H	23,4 %
<b>75</b>	CN	3,5-(CF <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3,9 %
<b>76</b>	H	CH <sub>3</sub> CO	2,9 %

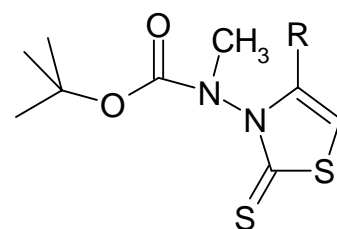
Bei näherer Betrachtung von (**74**) fällt auf, dass es sich offensichtlich nicht um eine doppelt aktivierte CH-acide Substanz gehandelt haben kann. Tatsächlich stammt die Substanz aus dem Ansatz (**73**) und ist eigentlich ein Nebenprodukt, was aber durch die hohe Ausbeute als Hauptprodukt bei dieser Umsetzung angefallen ist. Die Entstehung lässt sich erklären, wenn man bedenkt, dass das beim Kondensationsschritt freigesetzte Methanthiol wahrscheinlich nicht schnell genug durch das in leichtem Überschuß zugesetzten Bleinitrat abgefangen werden kann und somit nach folgendem Reaktionsverlauf die Bildung von (**74**) herbeiführt.



Die gleiche Beobachtung machte schon *Latussek* mit Benzoylacetonitril als C-Nucleophil, als sie neben dem Hauptprodukt mit 29 %iger Ausbeute noch 7 % (4-*tert*-Butyl-3-dimethylamino-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)acetonitril isolierte.

Bei meinen mehrfach durchgeführten Umsetzungen mit Benzoylacetonitril fand ich keine Hinweise auf nucleophile Substitutionen durch freie Methanthiol-Gruppen. In zwei weiteren Fällen habe ich im Rahmen meiner Arbeit nur die Kondensationsprodukte nach Abspaltung eines Molekülteils als Thiolester erhalten, so bei (**76**), wo mit Ethylacetypyruvat umgesetzt wurde und dementsprechend Oxalsäureethylestermethylthiolester entstanden sein sollte. Bei der Verwendung von Benzoylnitromethan konnte ebenfalls nur das Kondensationsprodukt nach Abspaltung des Benzoylteils isoliert werden (**87**). Einen Nachweis der angenommenen Thiolester wurde nicht versucht.

Umsetzungen von aktiviertem (**29**) mit Malonsäurediethyl-ester und Phenylsulfonylacetonitril schlugen ebenso fehl, wie in der vorausgegangenen Arbeit. Bei beiden Ansätzen wurde als nach der DC-Auswertung erkennbares Hauptprodukt eine Substanz mit der Masse 302 g/mol in einer Ausbeute von 26.5 % isoliert, die nach Auswertung der NMR-Spektren eindeutig als am exocyclischen Stickstoff methylierter N-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**78**) identifiziert werden konnte.



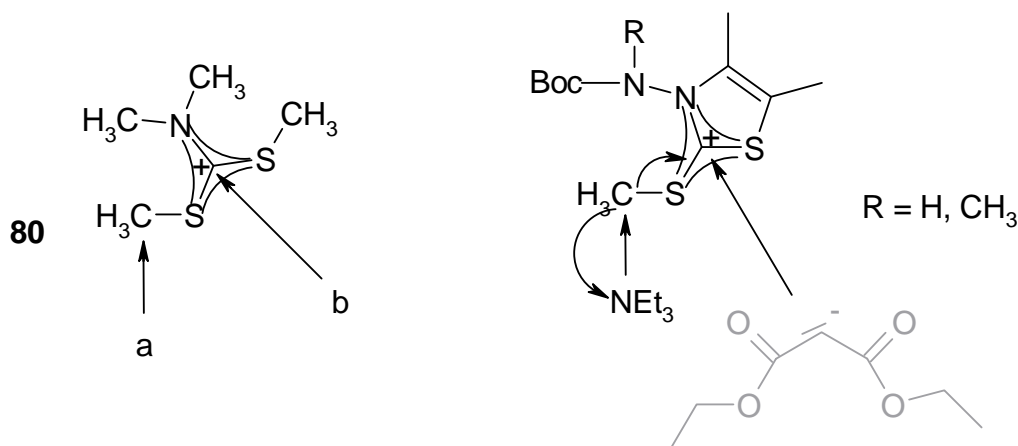
**78** R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
**79** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Daneben zeigte die DC auch unverändertes Edukt in der Lösung an.

Die N-Methylgruppe von (**78**) kommt bei 37.22 bzw. 38.50 ppm zur Resonanz, ein Signal bei 188.39 bzw. 188.75 ppm zeigt die intakte Thion-Gruppierung an. Im  $^1\text{H}$ -Spektrum erscheinen die N-Methyl-Protonen bei 3.39 bzw. 3.40 ppm als Singulett. Sämtliche Signale, sowohl im  $^1\text{H}$ - als auch im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum erscheinen doppelt. Dies zeigt, dass hier zwei Enantiomere vorliegen, deren Ursache wohl in einer sterisch gehinderten Rotation um die Sigmabindungen des tertiären exocyclischen Stickstoffs vermutet werden kann.

Was *Latussek* in Erwägung zog, nämlich die Wahrscheinlichkeit der exocyclischen Stickstoffmethylierung während des Aktivierungsschrittes mit Methyljodid, ist somit eindeutig belegt.

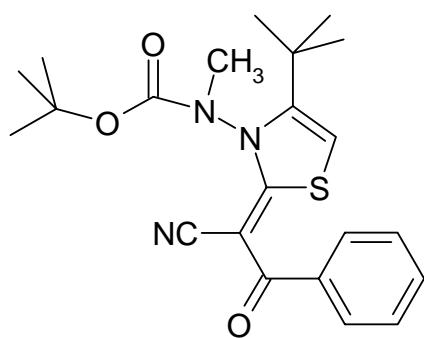
Methylierung am N-Boc-geschützten exocyclischen Stickstoff, ohne Methylierung des Thion-Schwefels in überschüssigem Methyljodid, erscheint wenig wahrscheinlich. Es wurden aber von einer Arbeitsgruppe [52], [53] Untersuchungen am N,N-Dimethyl-S,S'-dimethyldithiocarbamidium-Ion (**80**) bezüglich der Reaktivität gegenüber verschiedenen Nucleophilen unternommen, die hierfür eine Erklärung liefern können. Die Verbindung (**80**) erwies sich als ambidenten Elektrophil, welches, in Abhängigkeit der eingesetzten Reaktionspartner und der Reaktionsbedingungen an zwei verschiedenen Stellen (a und b) nucleophil angegriffen werden kann.



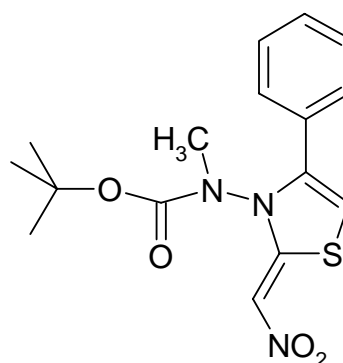
Dabei gelangte man zur Erkenntnis, dass insbesondere Triethylamin überwiegend an Punkt a von (**80**) angreift, während Verbindungen mit negativen Ladungen vor allem mit Punkt b nucleophil reagieren. Übertragen auf die Entstehung von (**78**) darf man vermuten, dass nach der Aktivierung sowohl das Thiazolium-Iodid von (**29**), als auch das Thiazolium-Iodid von (**78**) vorlag. Nach dem Lösen in trockenem Dichlormethan und der Zugabe der CH-aciden Verbindungen, von Triethylamin und dem Bleisalz, kam es nicht primär zur Carbanionenbildung durch die Base, sondern Triethylamin muss bevorzugt die Methylgruppe vom Schwefel abstrahiert haben, worauf sich die Thion-Gruppierung zurückgebildet hat.

Das entsprechende N-methylierte Produkt (**79**) von (**51a**) wurde aus der Umsetzung mit (3,5-Trifluoromethyl)phenylacetonitril erhalten, wo es ebenfalls nicht zu der gewünschten Kondensationsreaktion kam.

Daneben konnten auch die am exocyclischen Stickstoff methylierten Derivate (**81**) und (**82**) der gebildeten Keten-N,S-acetale isoliert und vollständig charakterisiert werden. Das deutet darauf hin, dass bei (**78**) und (**79**) die Methylierung während der Aktivierung zunächst sowohl am Thion-Schwefel, als auch am exocyclischen Stickstoff stattfand und erst in einem nachfolgenden Schritt die Methylthiol-Gruppe wieder, vermutlich durch Triethylamin, demethyliert wurde.

**81**

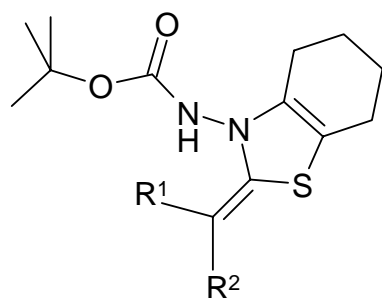
Aus Ansatz von **71**; Ausbeute: 4 %

**82**

Aus Ansatz von **87**; Ausbeute: 14 %

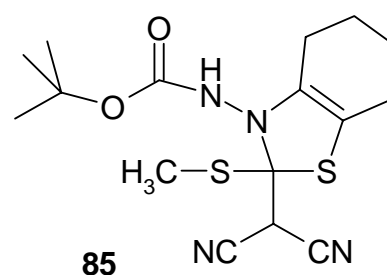
Darüber hinaus lassen die meisten Kontroll-DC's von den Kondensationsschritten die Vermutung zu, dass entsprechende N-Methylierungsprodukte der Keten-N,S-acetale fast immer in geringer Menge gebildet werden.

Die kondensierten Produkte des 2,3,4,5,6,7-Hexahydrobenzothiazol-2-thio-3-yl-carbaminsäure-*tert*-butylesters (**55a**) lieferten endlich eindeutige NMR-Spektren, so dass im Gegensatz zum unkondensierten 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Derivat eine eindeutige Charakterisierung nun gegeben war.



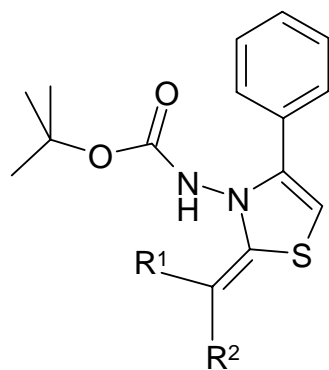
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
<b>83</b>	CN	CN	28,3 %
<b>84</b>	CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO	29,2 %

Zudem wurde aus dem Ansatz von (**83**) das Kondensationsprodukt (**85**) isoliert, bei dem sich das Malononitril nur mit einer Valenz an C-2 des Thiazolium-Iodids addierte, ohne anschließend auch mit einem zweiten Elektronenpaar nucleophil anzugreifen und Methanthiol zu substituieren. Bestätigt wird diese Struktur außer durch die Masse und den Nachweis von zwei Schwefelatomen anhand der Elementaranalyse vor allem auch durch die starke Hochfeldverschiebung von C-2 zu 110.86 ppm hin und dem Vorhandensein einer Methylgruppe am Schwefel bei 12.54 ppm.



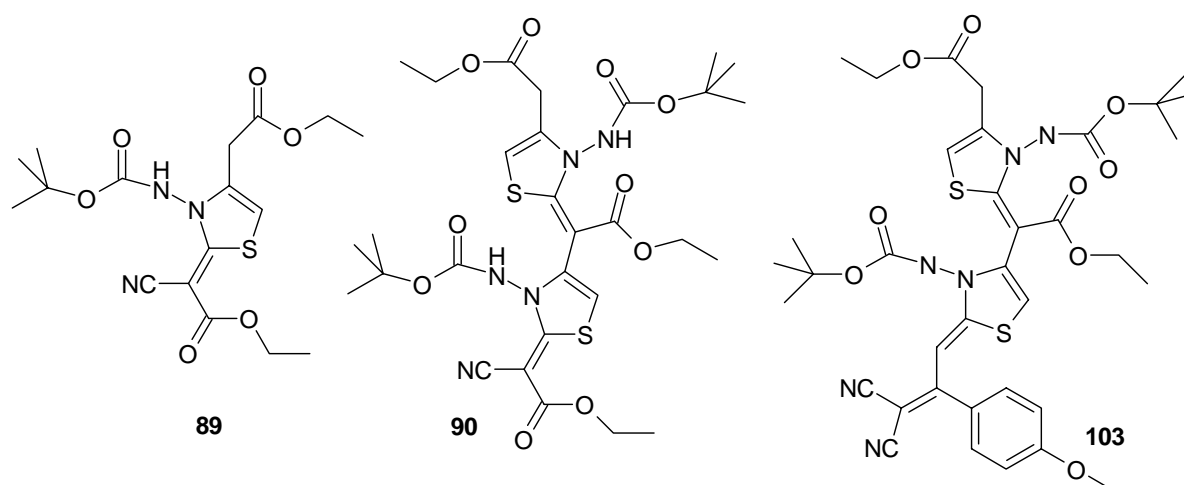
*Naeni* und *Wurtz* zeigten in einigen Versuchen, dass manche Nucleophile für die Ausbildung der Keten-N,S-acetal-Struktur alleine anscheinend nicht potent genug sind und deshalb durch zugesetztes Bleinitrat Methanthiol durch Bindung dem Reaktionsgleichgewicht entzogen werden muss. Durch Weglassen des Bleisalzes, bei sonst gleicher Reaktionsführung, gelang beiden die Darstellung der Additionsprodukte. *Harms* führte in seiner Arbeit aus, dass einige CH-acide Verbindungen sogar ohne Bleinitratzusatz zu den gewünschten Kondensationsprodukten mit 3-Methyl-2-methylthio-4H,5H-thiaziniumiodid führten, jedoch vermehrt Zersetzungsprodukte zu beobachten waren, was man auf die freigesetzten, nicht abgefangenen, hoch reaktiven Methanthiol-Reste zurückführen kann.

Aus dem bisher Dargelegten lässt sich erkennen, dass die bei der Kondensation abspaltende, reaktive Methylthioll-Gruppe die Ursache für die Bildung zahlreicher Nebenprodukte sein kann und sich somit Ausbeute mindernd auf das Reaktionsgeschehen auswirkt. Andererseits mag aber auch die Bildung von (**85**) trotz Bleinitratzusatz ein weiterer Hinweis auf verringerte Reaktivität der Hydrazinium- gegenüber den Iminiumdithiokohlensäurediester Iodiden sein.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
<b>86</b>	CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO	27,2 %
<b>87</b>	H	NO <sub>2</sub>	20,9 %
<b>88</b>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	<sup>3</sup>

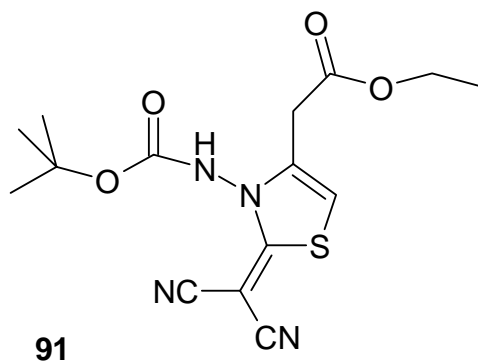
Die Essigsäureethylester-Gruppierung von (**50a**) zeigt als Besonderheit meiner 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Derivate selbst eine acide Methylengruppe. Dadurch entstehen häufig intermolekulare Kondensationsreaktionen zwischen dem aktivierten C-2 Atom des einen und der aciden Methylengruppe eines anderen Moleküls, welches seinerseits mit dem eigentlichen Nucleophil der Reaktion kondensiert ist.



Die Substanzen (**89**) und (**90**) entstammen einem Reaktionsansatz. Die Ausbeute war mit 3,5 % für (**89**) plus 1,5 % für (**90**) sehr unbefriedigend. Denkbar wäre, dass noch verschiedene Oligomere von (**50a**) entstanden. Genügend Flecke waren dünnschichtchromatographisch nachweisbar, jedoch nicht zu isolieren, geschweige denn zu charakterisieren.

Ganz im Gegensatz dazu verlief die Umsetzung von (**50a**) mit Malononitril zu (**91**). Hier war keine intermolekulare Selbstkondensation festzustellen und die Ausbeute war in dieser Versuchsreihe mit 43 % die höchste.

<sup>3</sup> nicht als Reinsubstanz erhalten



Man könnte aus den eben geschilderten Beobachtungen und auch in Anbetracht der Entstehung der N-methylierten 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Derivate nach Aktivierung und Umsetzung mit Malonsäurediethylester bzw. Phenylsulfonylacetoneitril die Vermutung äußern, dass hierbei auch die pKs-Werte der CH-aciden Methylengruppe der verwendeten C-Nucleophile eine Rolle bei der Entstehung der unerwünschten Produkte wie (78), (79) oder (90) spielen könnten. Bei größerer CH-Acidität der eingesetzten C-Nucleophile, etwa bei Malononitril, dienen diese gegenüber Triethylamin als Säure, während bei höherem pKs-Wert sich Triethylamin bei stärkeren vorhandenen Säuren bedient, etwa einer aciden Methylengruppe wie bei (50a) oder als Lewis-Base eine Methylgruppe vom S-methylierten Thiazolidinium-Salz abstrahiert. Dies ist natürlich nur ein rein spekulativer Deutungsversuch für unterschiedliche Reaktionsverläufe und Ausbeuten in Abhängigkeit der verwendeten CH-aciden Verbindungen und würde zu seiner Erhärtung weitere gezielte Versuche in diese Richtung verlangen.

## 8 Kondensation mit phenylogenen CH-aciden Verbindungen

In vorausgegangenen Arbeiten wurden auch phenyloge CH-acide Verbindungen bereits erfolgreich als C-Nucleophile mit Iminium- [21]-[22], [32]-[33] und auch Hydraziniumdithiokohlensäurediester-Iodiden [18] zur Reaktion gebracht. Mit ihnen sollten sich, je nach Struktur, aromatische Reste in den Positionen 6 und 7 der Pyrazolo[5-1,b]thiazole als primäre Zielgruppen einführen lassen.

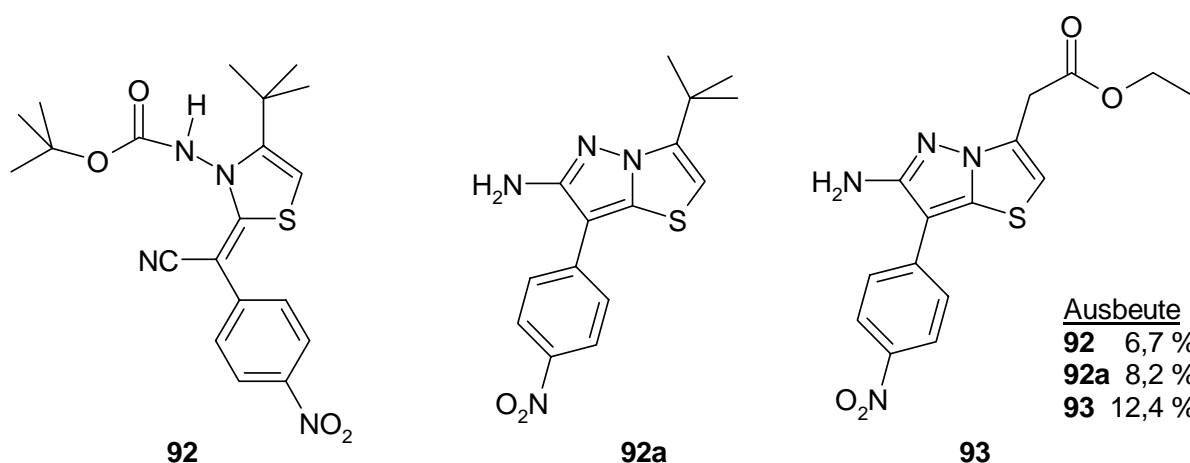
Es wurden von mir hierzu Versuche mit vier phenylogenen CH-aciden Verbindungen durchgeführt, nämlich 4-Nitrophenyllessigsäureethylester, 4-Nitrophenylacetoneitril, 3,5-di-(Trifluormethylphenyl)acetoneitril und 2-Cyanophenylacetoneitril.

Während mit 4-Nitrophenyllessigsäureethylester überhaupt keine Umsetzung beobachtet werden konnte, erwies sich das aus der Reaktion mit Cyanophenylacetoneitril isolierte

Hauptprodukt als nicht stabil. Es konnten keine auswertbare Analysendaten gewonnen werden, außerdem wäre die Ausbeute unbefriedigend gewesen.

4-Nitrophenylacetonitril wurde wegen der Möglichkeit zur Darstellung von Nitroheteroaromaten, im vorliegenden Fall als quasi phenyloge Nitroheteroaromaten, ausgewählt. Einige Nitroheteroaromaten, vor allem mit 2-Nitroimidazol-Ring, zeigen eine ausgeprägte antiprotozoische Wirkung. Das phenylog CH-acide 4-Nitrophenylacetonitril wurde daher mit zwei 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Derivaten, nämlich mit **(29)** und mit **(50a)**, umgesetzt. Aus dem gleichen Ansatz konnten sowohl das erwartete Kondensationsprodukt **(92)**, als auch das, unter Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, bereits zum entsprechenden Pyrazolo[5-1,b]thiazol-Derivat cyclisierte Zielmolekül **(92a)** bzw. **(93)** erhalten werden. Die Vorstufe von **(93)** wurde zwar isoliert, aber nicht mehr umkristallisiert und analysiert, da zum Zeitpunkt der Synthesen meine praktische Arbeit fast abgeschlossen war und der Fokus zu dem Zeitpunkt auf der Derivatisierung einer Verbindung lag, die zuvor gegen verschiedene Protozoen eine deutliche Hemmwirkung gezeigt hatte. Hierüber wird später noch ausführlich berichtet.

Die Ähnlichkeit der DC's der beiden Ansätze von **(29)** und **(50a)** mit 4-Nitrophenylacetonitril und die ebenfalls orange Färbung der zweiten isolierten Substanz lassen diese Schlussfolgerung zu.



## 9 Reaktionen mit vinylogen CH- und NH-aciden Verbindungen

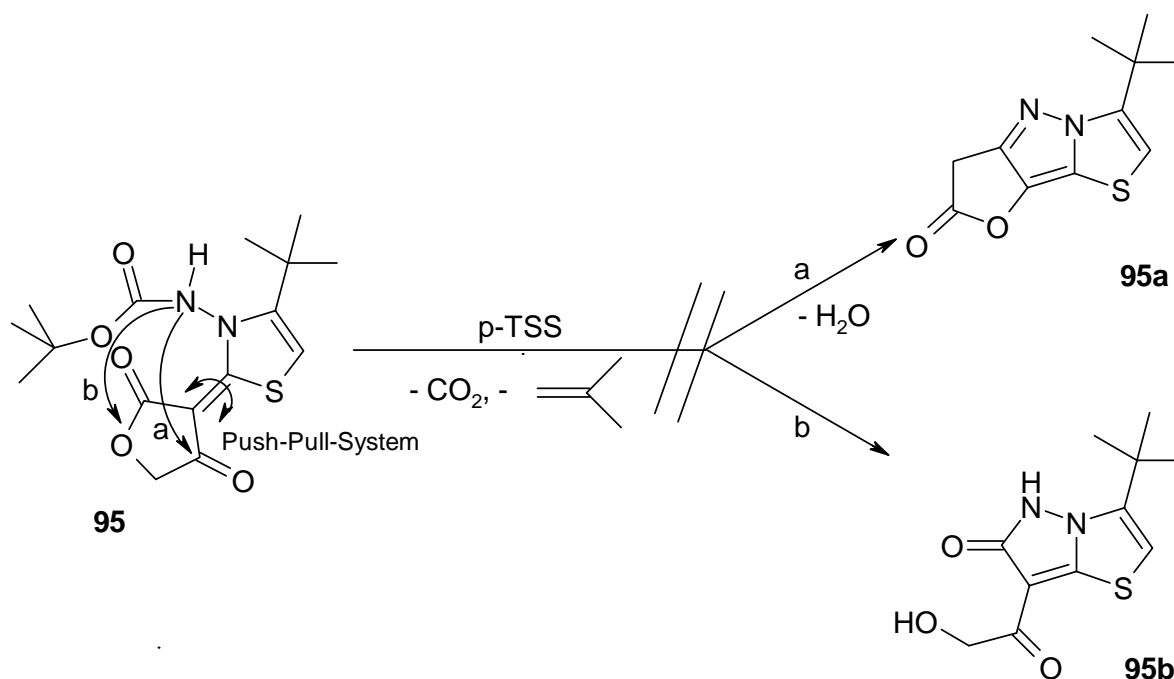
Nachdem *Latussek* bereits mehr oder weniger erfolgreich vinyloge CH- und NH-acide Nucleophile mit Hydraziniumdithiokohlensäurediester-Salzen zu Kondensationsprodukten umsetzen konnte, wollte ich dies ebenfalls versuchen, um die von ihr vergeblich versuchte

Zyklisierung eines entsprechenden Kondensationsproduktes mit **(29)** nochmals überprüfen zu können. Hierzu erfolgten mit vinylogenen C-Nucleophilen lediglich Nachsynthesen. Versuche mit vinylogenen N-Nucleophilen scheiterten allerdings, da sich diese als sehr schwer löslich in Dichlormethan erwiesen und die gelöste Menge es offenbar nicht vermochte, ausreichend zu reagieren und spürbaren Einfluss auf das Gleichgewicht zu nehmen. Damit konnte ich das Ergebnis von *Latussek* lediglich bestätigen, die mit **(29)**, im Gegensatz zu ihren, am exocyclischen Stickstoff anders substituierten 2,3-Dihydrothiazol-2-thionen, ebenfalls keine Reaktion mit vinylogenen NH-aciden Verbindungen feststellen konnte.

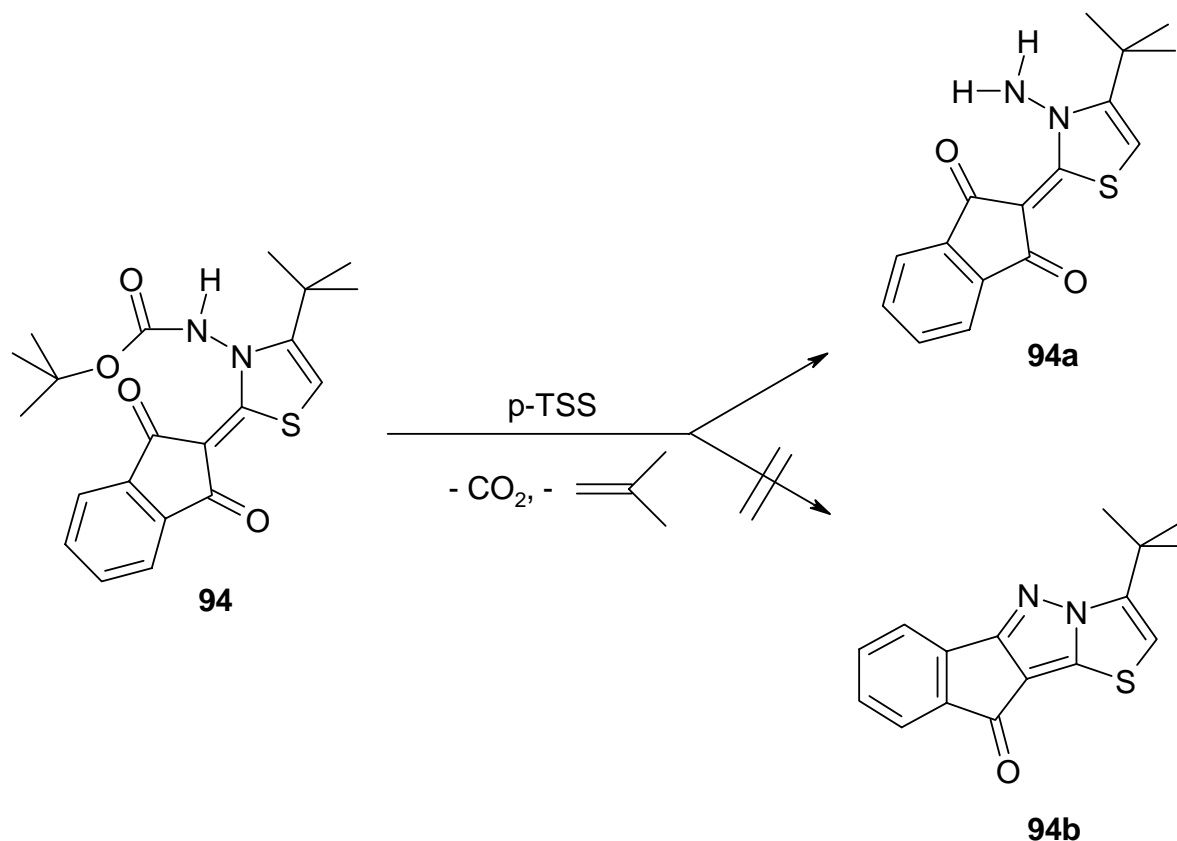
## 10 Reaktionen mit CH-aciden Heterocyclen

Zwei cyclische CH-acide Verbindungen, mit denen in unserem Arbeitskreis schon früher Ketten-N,S-acetale hergestellt wurden, hatte ich in mein Syntheseprogramm aufgenommen, um deren Eignung zur weiteren Umsetzung zu Mehr Ringsystemen untersuchen zu können.

Hierfür setzte ich wiederum die methylthioaktivierte Substanz **(29)** mit den cyclischen CH-aciden C-Nucleophilen Indandion und mit Tetrahydrofuran-2,4-dion um. Die erzielten Ausbeuten waren für die Umsetzung mit Hydraziniumdithiokohlensäurediester-Iodide mit 48,4 % für **(94)** und 32,7 % für **(95)** sehr ordentlich. Bei den späteren Cyclisierungsversuchen, die nachfolgend noch näher erläutert werden, war jedoch kein neuer Heterocyclus entstanden. Bei der Untersuchung mit **(95)** war lediglich eine Vielzahl gleichgroßer Flecke auf der Kontroll-DC auszumachen, so dass keiner als Hauptprodukt identifiziert werden konnte. Der Reaktionsablauf war unkontrolliert. Gehofft hatte ich auf die Bildung eines Hydrazons **(95a)** zwischen der exocyclischen Aminogruppe und der Ketonfunktion des Tetrahydrofuran-2,4-dions oder einer Amidfunktion **(95b)** unter Öffnung des Lactonringes. Das angedeutete Push-Pull-System hätte beide Angriffe a und b ermöglichen können:



Aus (**94**) konnte ich zwar in 30 %iger Ausbeute ein neues Produkt (**94a**) erhalten, dessen Analysedaten dann aber nicht von einem cyclisierten Produkt stammen konnten. Die Masse war dafür um 18 g/mol zu hoch und das IR-Spektrum zeigt eine deutliche Aminobande bei 3242 cm<sup>-1</sup> und zwei Carbonylbanden bei 1629 und 1588 cm<sup>-1</sup>. Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum entsprach exakt dem von (**94**), es fehlten aber die Signale bei 27.88, 83.13 und 155.87 ppm, die typisch für die Boc-Schutzgruppe sind. Im Protonenspektrum kamen zwei Wasserstoffatome als neues Singulett bei 6.65 ppm zur Resonanz, dafür fehlte ein Protonensignal, das bei (**94**) wesentlich stärker bei fast 11 ppm erschien. Mit diesen Ergebnissen war klar, dass die Umsetzung lediglich zur Abspaltung der Schutzgruppe geführt hatte und somit nun eine freie Aminogruppe im Spektrum auftauchte, deren Protonensignal vorher, noch als Teil einer Urethan-Teilstruktur vorliegend und aus sterischen Gründen eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbildend, so weit tieffeld verschoben war.



Ein darauf folgender Versuch, das Zielmolekül (**94b**) mittels eines Dreiding-Modells<sup>4</sup> nachzubauen zeigten dann, dass die Cyclisierung über Hydrazonbildung zwischen der exocyclischen Amino-Gruppe und einer Keto-Funktion des ankondensierten Indandions praktisch unmöglich ist. Die Fixierung der Keto-Gruppen durch die Keten-Brücke zum Thiazolinring hin einerseits und die Starre des Indangerüsts andererseits, verhindern deren ausreichende Annäherung zur Amino-Funktion.

## 11 Cyclisierung zu Pyrazolo[5,1-b]thiazolen

Mit den Kondensationsprodukten von einfachen, doppelt aktivierten CH-aciden Verbindungen und N-Boc-geschützten 2-Thioxo-2,3-dihydrothiazolen waren nun die strukturellen Vorgaben erfüllt, diese Substanzen über eine Reaktion neu eingeführter funktioneller Gruppen mit der exocyclischen Aminogruppe zu einem dem Thiazol-Ring ankondensierten Pyrazol-Ring, zu cyclisieren.

<sup>4</sup> Anfertigt mit einem Stereomodellbaukasten der Fa. Büchi/Schweiz

## 11.1 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Der erste Versuch zur Cyclisierung wurde mit dem (4-*tert*-Butyl-2-dicyanmethyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**70**) unternommen. Die acidolytische Abspaltung der Schutzgruppe gelang in unserem Arbeitskreis sowohl mit einer 1:1-Mischung von 99 %iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur (*Naeeni*), als auch mit *p*-TSS in Toluol unter Rückfluss (*Latussek*). Um beide Methoden vergleichen zu können, wurde der Ansatz mit (**70**) geteilt und anhand beider Verfahren cyclisiert.

Es zeigte sich anhand der Kontroll-DC's, dass sowohl bei der Behandlung mit gleichen Anteilen 99 %iger Trifluoressigsäure und Dichlormethan, als auch durch Erhitzen in Toluol unter Zusatz einer katalytischen Menge *p*-TSS (1-2 Spatelspitzen) die gleichen Reaktionsprodukte entstehen, die sich auch in den Mengenverhältnissen gleichen. Allerdings zeigen sich beim Ansatz mit Trifluoressigsäure-Zugabe noch deutlich zwei weitere Substanzflecke mit kleineren *R<sub>f</sub>*-Werten.

Es scheint also, dass die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe schonender mit *p*-TSS in Toluol durchführbar ist, was auch die Aussage von *Latussek* bestätigt, die bei ihren Versuchen mit Trifluoressigsäure / Dichlormethan von Zersetzung bzw. sehr geringer Ausbeute berichtet.

Die Aufarbeitung des Ansatzes mit Trifluoressigsäure-Zusatz wurde gemäß den Angaben bei *Naeeni* durchgeführt, bei dem mit zugesetzter *p*-TSS wurde das Toluol einfach am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand direkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

Aufgrund dieses Vergleiches wurden die weiteren Cyclisierungsreaktionen nur noch mit *p*-TSS in Toluol durchgeführt.

Die gemeinsamen Reaktionsprodukte von beiden Ansätzen wurden vereinigt, mit Diethylether gewaschen und anschließend deren Struktur aufgeklärt.

## 11.2 Ringschluss der Kondensationsprodukte mit einfachen und phenylogenen C-Nucleophilen

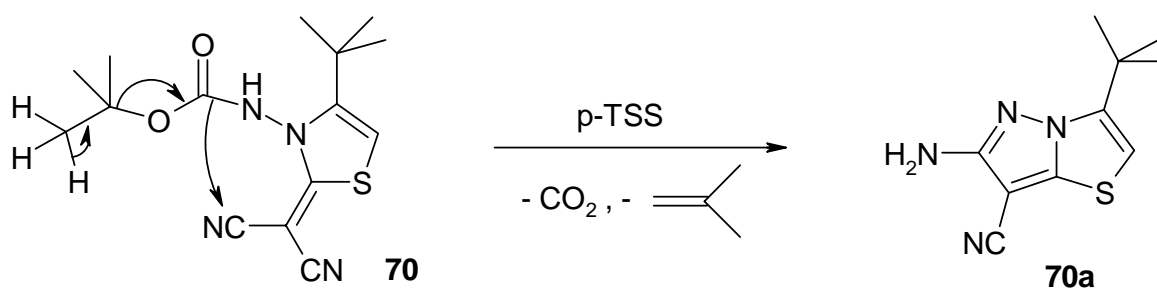
### 11.2.1 Cyclisierung über eine Nitril-Gruppe

Aus dem ersten Versuch wurden also zwei der erwarteten Pyrazolo[5,1-*b*]thiazole erhalten (**70a**) und (**70b**). Den Massen nach fehlte bei (**70a**) die komplette Boc-Schutzgruppe, während bei (**70b**) sich die Masse gegenüber dem Edukt nur um 54 g/mol verringert hatte. Waren in den IR-Spektren bei (**70**) noch zwei Nitrilbanden bei 2204 und 2184 cm<sup>-1</sup> deutlich abgebildet,

so wurde bei den beiden Produkten nur noch eine scharfe Nitrilbande bei 2209 bzw. 2212  $\text{cm}^{-1}$  abgebildet.

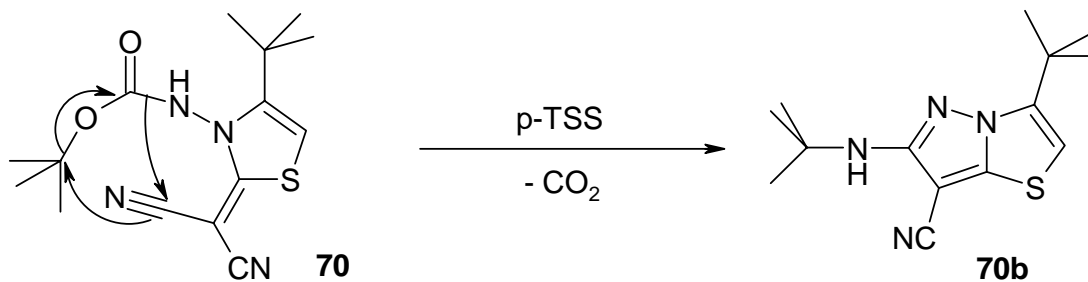
Klarheit brachten die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren. Bei (**70a**) fehlten gegenüber dem Edukt die drei Kohlenstoffsignale der *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe und das Protonenspektrum zeigte ein Singulett zweier Protonen bei 4.31 ppm. Es lässt sich daher die Struktur (**70a**) im Reaktionsschema A eindeutig belegen. Durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe hat sich die freigesetzte exocyclische Amino-Funktion an eine Cyano-Gruppe addiert. Durch tautomere Umlagerung in eine Amidrazon-Struktur wird unter Ausbildung einer  $\text{NH}_2$ -Gruppe an C-6 ein aromatisches System gebildet.

Schema A



Im Protonenspektrum von (**70b**) findet sich ein Singulett eines Protons bei 4.06 ppm. Im Gegensatz zu (**70a**) sind zwei Singulett von je 9 Protonen im hohen Feld abgebildet. Auch im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum sind zwei Signale bei 27.42 und 28.96 den drei gleichwertigen Methyl-Gruppen zweier *tert*-Butyl-Reste zuzuordnen. Der tertiäre Kohlenstoff einer *tert*-Butyl-Gruppe hat sich gegenüber dem Edukt (**70**) um fast 30 ppm auf nun 52.32 ppm hochfeld verschoben. Die Lage der übrigen Kohlenstoffsignale entspricht exakt den Werten von (**70a**). Somit ist für (**70b**) die im Reaktionsschema B angegebene Formel bestätigt.

Schema B

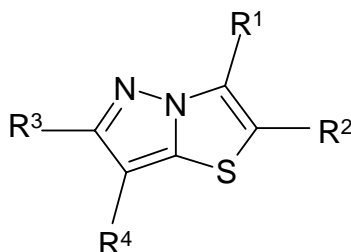


Im Gegensatz zur Bildung von (**70a**), wo sich der *tert*-Butyl- vom Oxycarbonyl-Teil durch  $\beta$ -Elimination zu Isobutylen und Kohlendioxid trennte und gasförmig aus dem

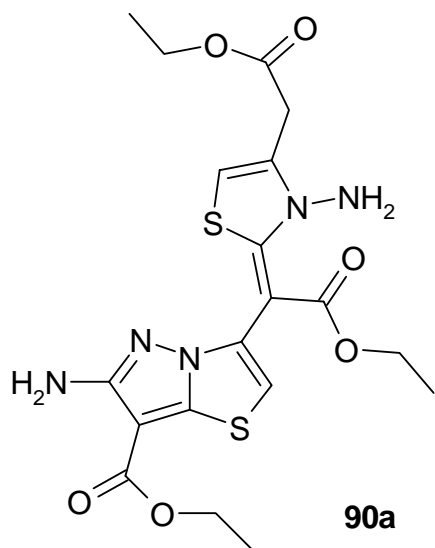
Reaktionsgemisch entweicht [54], erfolgte im Entstehungsprozess von (**70b**) vermutlich ein nucleophiler Angriff des Nitril-Stickstoffs auf das tertiäre Kohlenstoffatom des *tert*-Butyl-Anteils der Boc-Schutzgruppe. Im Gegensatz zur  $\beta$ -Elimination in Schema A findet hier eine nucleophile Substitution statt. Diese Nebenreaktion ist auch mit Thioether-Funktionen beobachtet worden [55]. Entsprechende Nebenprodukte hatte auch *Naeeni* mehrfach isoliert [22]. Ich selbst konnte im Laufe der vorliegenden Arbeit sechs dieser Nebenprodukte isolieren und charakterisieren.

	Hauptprodukt	Ausbeute		Nebenprodukt	Ausbeute
<b>70a</b>		23,4 %	<b>70b</b>		6 %
<b>83a</b>		3,2 %	<b>83b</b>		10,8 %
<b>84a</b>		75,0 %	<b>84b</b>		8,3 %
<b>71a</b>		68 %	<b>71b</b>		4,2 %
<b>91a</b>		63,5 %	<b>91b</b>		12,3 %
<b>89a</b>		27,8 %	<b>89b</b>		1,8 %

Darüber hinaus wurde bei allen Cyclisierungen, die durch Addition der exocyclischen Amino-Funktion an eine Nitril-Gruppe stattfanden, auf der jeweiligen Kontroll-DC des Reaktionsansatzes ein schwächerer Substanzfleck oberhalb des Hauptproduktes gefunden, der nach den eben dargelegten Erfahrungen, den entsprechenden Substitutionsprodukten gem. **(70b)** zugeordnet werden kann.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausbeute
<b>72a</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NH-CO	32,1 %
<b>86a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO	46,6 %
<b>95a</b>	CH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NH-CO	11,6 %



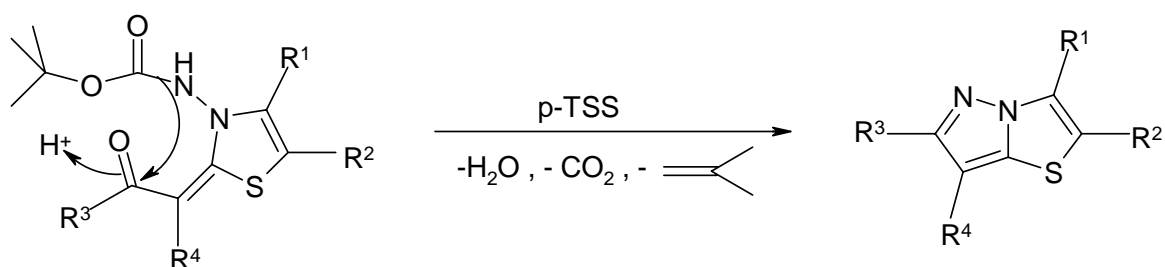
**90a** Ausbeute: 17,7 %

Von **(95a)** wurde das entsprechende N-Boc geschützte Kondensationsprodukt nicht charakterisiert.

Auch **(90)** konnte in das Pyrazolo[5,1-b]thiazol-Derivat **(90a)** überführt werden.

### 11.2.2 Cyclisierung über eine Keto-Funktion

Ist im C-Nucleophil eine Keto- aber keine Nitril-Funktion enthalten, so findet die spätere Cyclisierung immer über eine Kondensationsreaktion der exocyclischen Amino- mit der Keto- Gruppe unter Bildung eines Azomethins oder eigentlich einer intramolekularen Hydrazonbildung statt. Hierbei wird das gleiche aromatische Pyrazolo[5,1-b]thiazol-Grundgerüst gebildet.

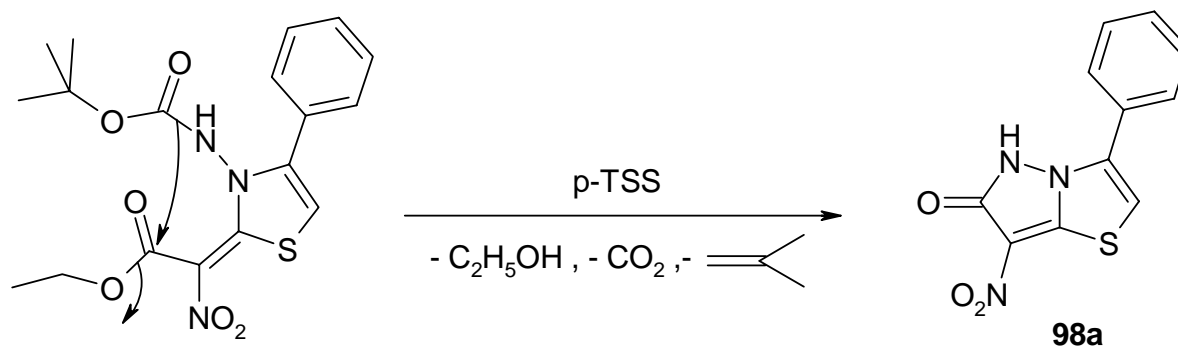


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausbeute
<b>96a</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	35,0%
<b>97a</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -SO <sub>2</sub>	65,5 %
<b>74a</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	19,9 %

Von (**96a**) und (**97a**) konnten die Edukte für die Cyclisierung nicht analysenrein erhalten werden. Die Ausbeuten beziehen sich trotzdem auf diese Edukte.

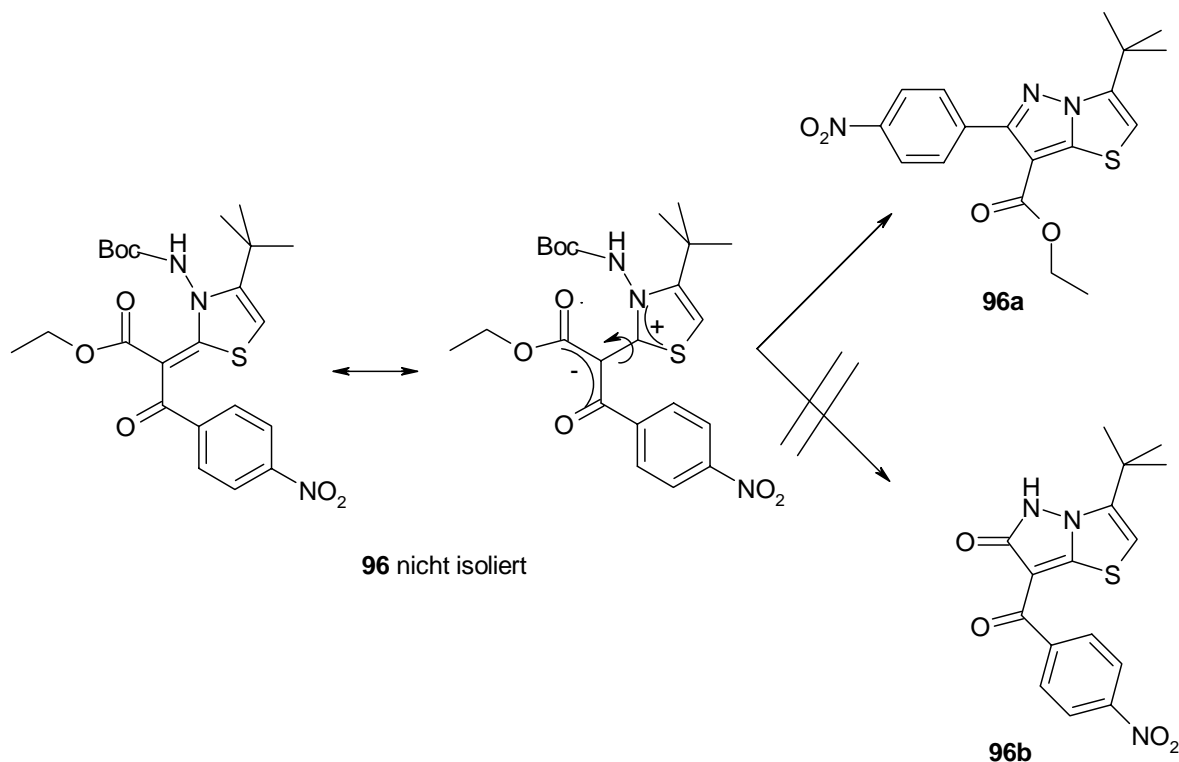
### 11.2.3 Cyclisierung über eine Ester-Funktion

Die Aminolyse einer Esterfunktion im C-Nucleophil erfolgt nur, wenn keine weitere, reaktivere Keto- oder Nitril-Gruppe vorhanden ist. Malonsäurediethylester und 4-Nitrophenyllessigsäurediethylester konnten nicht mit den N-Boc-geschützten Thiazolium-Iodiden umgesetzt werden. Lediglich mit Nitroessigsäureethylester verlief die Kondensation erfolgreich. Dieses Produkt ließ sich zwar nicht ausreichend aufreinigen, um es analytisch bestätigen zu können, aber die Cyclisierung über die Substitution des Alkohols durch die freie exocyclische Amin-Funktion führte zu dem erwarteten Produkt (**98a**), allerdings in geringer Ausbeute (6,1 %). Die strukturellen Voraussetzungen schränken die Variationsmöglichkeiten für den Substituenten an C-7 des Bicyclus extrem ein.



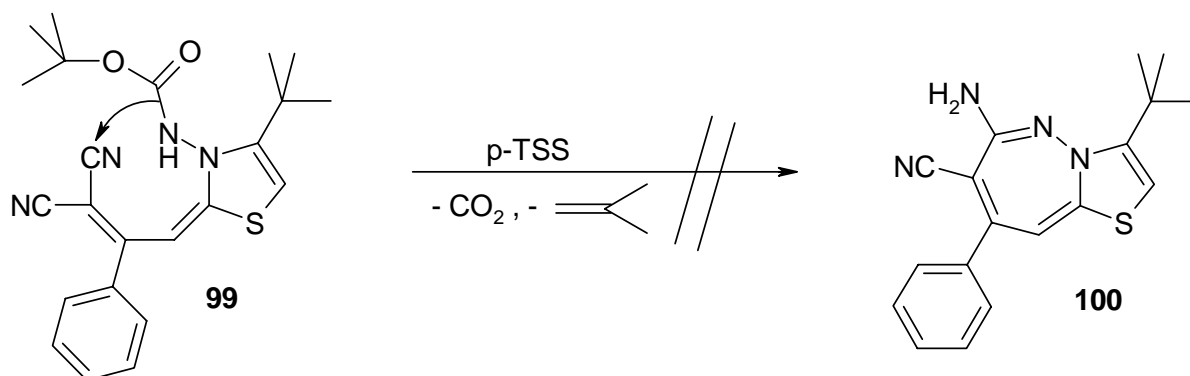
Als Charakteristikum des Protonenspektrums von (**98a**) ist das Signal für das Proton der cyclischen Hydrazidstruktur stark tieffeld verschoben und kommt bei 12.81 ppm als breites Singulett zur Resonanz. Das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum zeigt den Carbonyl-Kohlenstoff bei 158.65 ppm. Das Signal von C-7 ist wegen der Nitro-Gruppe mit 114.82 ppm im Vergleich mit allen übrigen hier dargestellten Pyrazolo[5,1-b]thiazolen, die an dieser Stelle alle anders substituiert sind, deutlich weiter zu tieferem Feld hin verlagert. Die Amid-Bande des IR-Spektrums erscheint bei  $1588\text{ cm}^{-1}$ .

Durch die Ergebnisse der Cyclisierungen der Keten-N,S-acetale zeigt sich deren Eigenschaft als Push-Pull-Systeme [56]. Dies bedeutet, dass auf der einen Seite der Ketenstruktur der Kondensationsprodukte mit C-Nucleophilen Elektronendonatoren lokalisiert sind, diese Eigenschaft kann dem Thiazol-Ring zugesprochen werden, während die andere Seite mit Elektronenakzeptoren besetzt ist, hier vor allem Nitro-, Keto-, Cyano- und Estergruppen, also Gruppen mit negativen Mesomerieffekten. Dies führt zu einer Aufhebung der starren Doppelbindung durch Lokalisierung des  $\pi$ -Elektronenpaares zu der Seite der Elektronenakzeptoren hin, wodurch eine Rotation um diese Doppelbindung ermöglicht wird (s. Kap. 10). Es zeigte sich bei allen Cyclisierungsreaktionen mit den eingesetzten Keten-N,S-acetalen unsymmetrischer C-Nucleophile, dass immer nur ein mögliches Pyrazolo[5,1-b]thiazol erhalten wurde. Gerade bei folgendem Beispiel wäre es aus sterischen Gründen zu vermuten gewesen, dass ein Ringschluss eher über eine Aminolyse des Esters zur angenommenen Struktur (**96b**) verlaufen sollte. Tatsächlich wurde nur das Kondensationsprodukt des exocyclischen Stickstoffes mit der reaktiveren Keto-Gruppe gebildet (**96a**).



### 11.3 Ringschluss der Kondensationsprodukte mit vinylogenen C-Nucleophilen

Nachdem ich festgestellt hatte, dass die Cyclisierung über eine Nitril-Gruppe unter den von mir gewählten Bedingungen einfach und mit akzeptablen Ausbeuten verlief, sollte die Möglichkeit, die Kondensationsprodukte mit vinylogenen C-Nucleophilen zu einem Siebenring zu schließen, nochmals versucht werden. Hierfür wurde der *N*-[4-*tert*-Butyl-2-(3,3-dicyan-2-phenylallyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester (**99**) [18] mit *p*-TSS in Toluol unter Rückfluss erhitzt. Nach ca. 30 Minuten war auf der Kontroll-DC das Edukt nur noch schwach zu erkennen, dafür zeigte sich ein intensiver Fleck mit einem  $R_f$ -Wert nahe 1. Nach zweimaliger chromatographischer Aufreinigung wurde eine Substanz (**101**) isoliert und charakterisiert, deren Masse gegenüber der Zielverbindung (**100**) um 66 g/mol zu gering war.



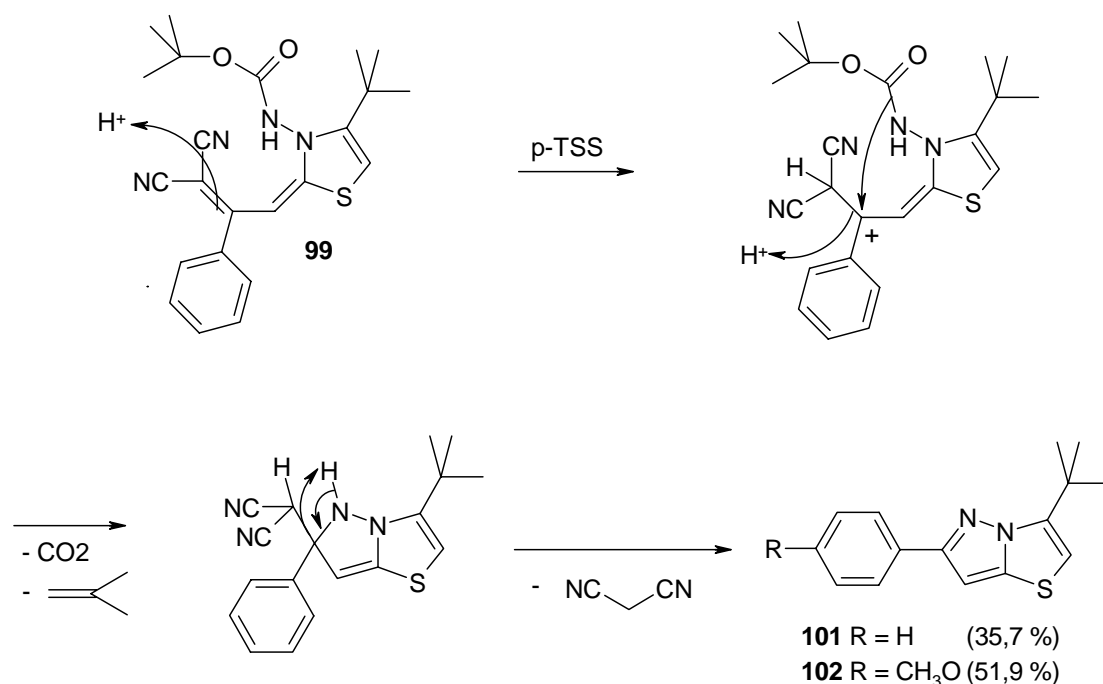
Im IR-Spektrum war keine Nitril-Bande vorhanden, die aber für die Zielverbindung charakteristisch gewesen wäre. Über die NMR-Spektren konnte dann die Struktur von **(101)** aufgeklärt und daraus der Bildungsmechanismus gedeutet werden.

Im Protonenspektrum waren die fünf Protonen des Phenylrestes sowie die *tert*-Butylgruppe vorhanden. Bei 6.64 und 6.35 ppm kamen zwei einzelne Protonen in je einem Singulett zur Resonanz, wovon ein Signal H-5 des ursprünglichen 2,3-Dihydrothiazol-Ringes zuzuordnen ist.

Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum fehlten die Signale dreier Kohlenstoffe, wobei sich auch der Verlust der Nitril-Gruppen bestätigte.

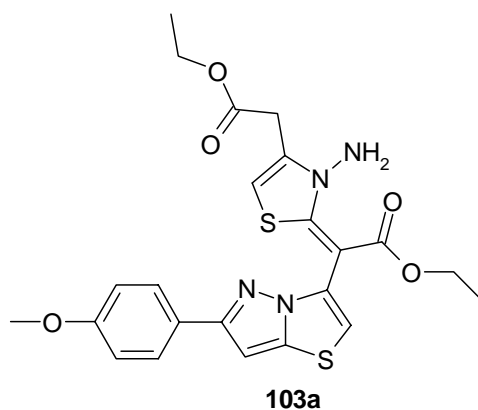
Somit war belegt, dass neben der Schutzgruppe auch Malononitril abgespalten worden sein musste, was auch die fehlenden 66 g/mol der Masse erklärt.

Der anzunehmende Reaktionsverlauf zur Entstehung von **(101)** ist im folgenden Reaktionsschema dargestellt.



Aufgrund der durch die beiden benachbarten Nitril-Funktionen polarisierten Doppelbindung, kann hier ein Proton addiert werden. Im nächsten Schritt greift dann die durch Abspaltung der Schutzgruppe freie exocyclische Amino-Funktion das positiv geladene Kohlenstoffatom nucleophil an. Unter Aromatisierung zum 3-*tert*-Butyl-6-phenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazol (**101**) wird Malononitril abgespalten. Mit dem 4-Methoxyphenyl-Derivat von (**99**) wurde die Reaktion unter Bildung des entsprechenden 4-Methoxyphenyl-Derivats (**102**) von (**101**) in fast 52 %iger Ausbeute erfolgreich wiederholt und der Mechanismus hierfür bestätigt.

Ist im ursprünglichen Thiazol statt des *tert*-Butylrestes eine Essigsäureethylestergruppe vorhanden, so erhält man wieder ein 6-(4-Methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol, welches wiederum an seiner CH-aciden Methylengruppe mit einem zweiten Molekül (**50a**) kondensierte und das durch die acide Reaktionsführung der Cyclisierung seine Aminoschutzgruppe verloren hat (**103a**). Wegen zahlreicher Nebenprodukte wurden allerdings nur 2 % Ausbeute erreicht.



## 12 Darstellung von Thiazolo[3,2-b]pyridazin-Derivaten

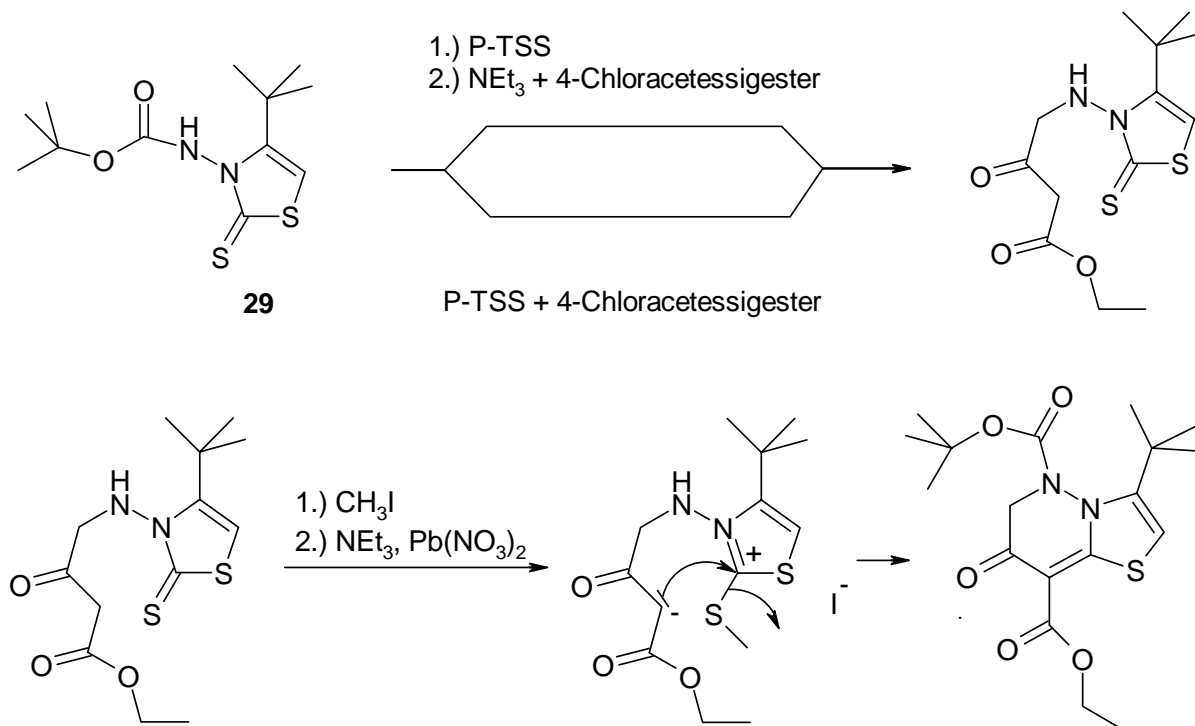
Mit 4-Chloracetessigsäureethylester sollte zunächst versucht werden, ein CH-acides Nucleophil schon vor der Methylthioaktivierung an den exocyclischen Stickstoff des Grundkörpers zu binden, um dann anschließend durch eine intramolekulare Kondensation eine Cyclisierung herbeizuführen.

In einem Versuch wurde in einem ersten Schritt die Boc-Schutzgruppe mit p-TSS abgespalten und das 3-Amino-4-*tert*-butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol dann zuerst mit einer äquimolaren Menge Triethylamin und anschließend mit der gleichen Menge 4-Chloracetessigsäureethylester versetzt.

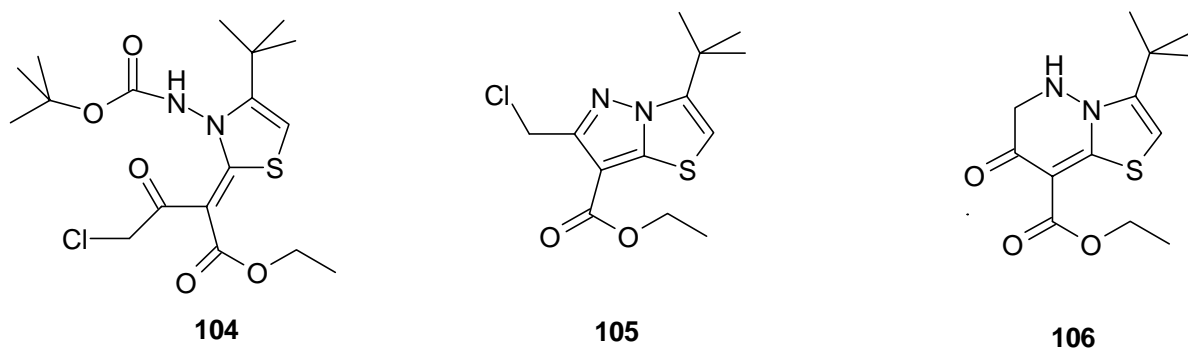
Ein weiterer Ansatz erfolgte unter gleichzeitiger Zugabe von 4-Chloracetessigsäureethylester zu (**29**) in Toluol und nachfolgendem Erhitzen unter Zusatz von p-TSS.

Das Ergebnis beider Ansätze war unbefriedigend. Neben noch größerer Mengen der Edukte war ein komplexes Produktgemisch entstanden, in dem kein Hauptprodukt identifiziert werden konnte.

Erwarteter Reaktionsablauf:



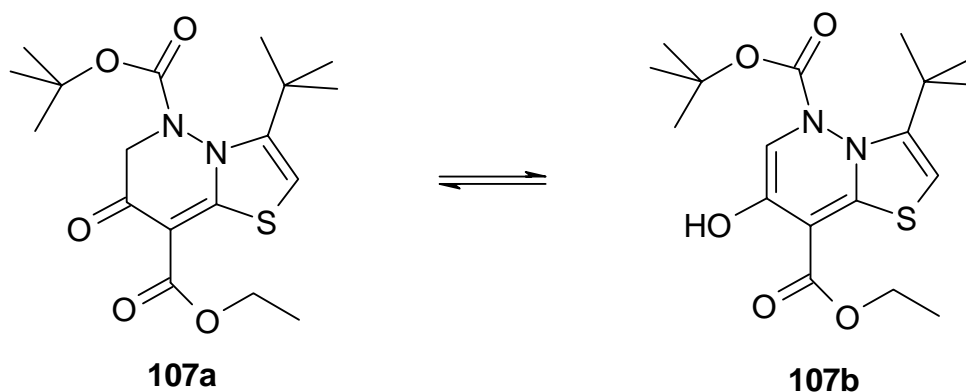
Daraufhin wurde wieder der Weg über die Kondensation mit dem Thiazolium-Iodid gewählt. Eine Cyclisierungsreaktion sollte dann die Frage klären, ob es, ausgehend von der erwarteten Struktur (**104**), zu einem Ringschluss über eine Kondensation mit der Keto-Gruppe, also zu einem in Position 6 chlormethylierten Pyrazolo[5,1-b]thiazol (**105**), oder in einer nucleophilen Substitution des Chlors zu einem Thiazolo[3,2-b]pyridazin-Derivat (**106**) kommen würde.



Nach der Kondensation des 4-Chloracetessigsäureethylesters mit dem N-Boc-beschützten 4-*tert*-Butylthiazolium-Iodid wurde das isolierte Produkt vor einer weiteren Cyclisierungsreaktion zunächst analysiert. Die gefundene Masse war mit 382 g/mol um 36 g/mol zu niedrig für das erwartete Kondensationsprodukt. Das IR-Spektrum zeigte zwei Carbonylbanden bei 1755 und 1635  $\text{cm}^{-1}$ , wobei letztere eine deutliche Schulter der Spitze zeigt und daher das Signal zweier Carbonylfunktionen darstellen könnte.

Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum wurde deutlich, dass 14 chemisch nicht äquivalente Kohlenstoffatome, wie auch beim zunächst vermuteten Produkt (**104**) vorhanden waren, was somit noch nicht unmittelbar zur Strukturaufklärung führte.

Im Protonenspektrum fehlte aber deutlich das Signal des protonierten Stickstoffs der Urethan-Teilstruktur. Neben scharfen Signalen für H-5 des Thiazols bei 6.35 ppm, einem Quartett zweier Protonen bei 4.38-4.34 ppm und den Signalen zweier *tert*-Butyl- und einer Methyl-Gruppe im hohen Feld, erschienen breite, unscharfe Signale bei 4.70-4.40 und 3.90-3.70 ppm. Aus den erhaltenen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass nach der Kondensation des 4-Chloracetessigesters mit dem 4-*tert*-Butyl-2-methylthio-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)thiazoliumiodid der die Schutzgruppe tragende Stickstoff im alkalischen Milieu das Chloratom substituiert und zur Bildung eines Thiazolo[3,2-*b*]pyridazins (**107a,b**) geführt hat, das noch die Boc-Gruppe am Stickstoff trägt.

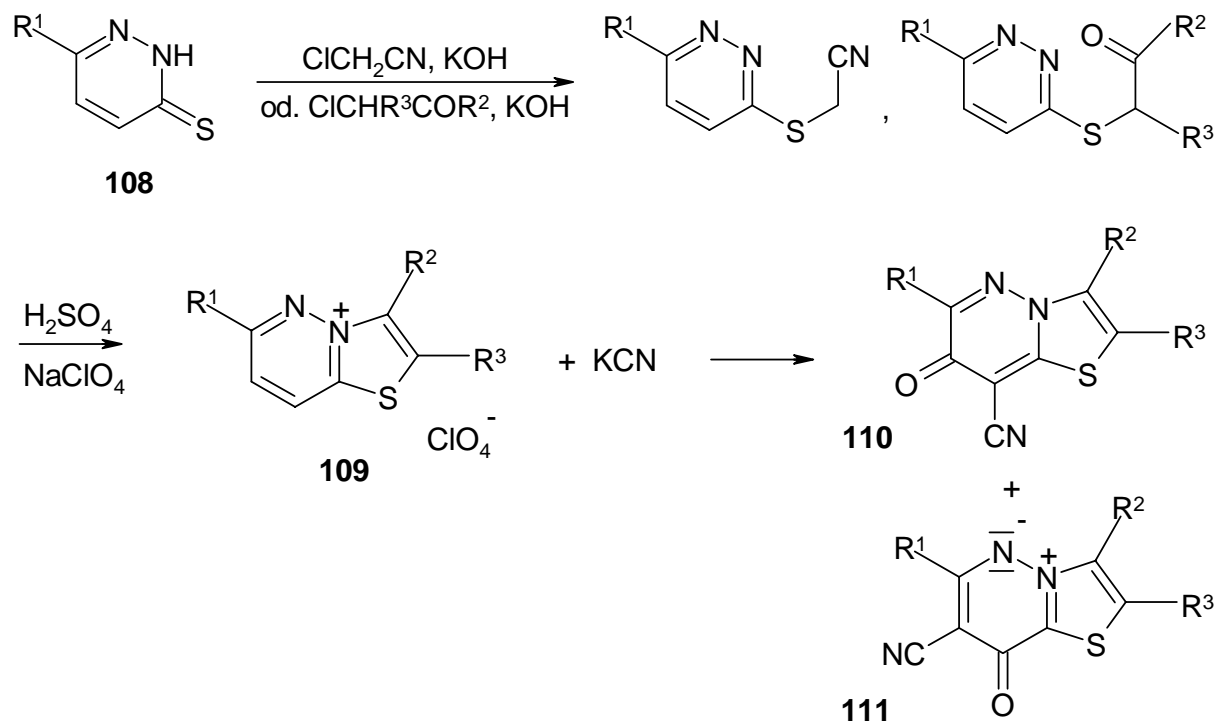


Es galt nun noch zu klären, welches der beiden gezeigten Tautomere vorliegt. Das  $^1\text{H}$ -Spektrum deutet mit der Lage der beiden letztgenannten, stark verbreiterten Signale auf zwei, chemisch sehr unterschiedliche Protonen hin. Eine Messung des Protonenspektrums unter Temperaturerhöhung sollte hier Klarheit bringen. Bei 100°C bildet sich im Spektrum bei 4.44-4.41 ppm und bei 3.80-3.76 ppm je ein scharfes Duplett mit einer Kopplungskonstante von jeweils 16.2 Hz ab. Somit ist gezeigt, dass die Substanz in Form des stabileren Enol-Enhydrazins (**107b**) vorliegt.

Ein gleichartiges Derivat (**107c**) wurde mit (**50a**) als Edukt in einer Ausbeute von 7,8 % synthetisiert.

Ein weiterer Versuch, die Umsetzung mit 4-*tert*-Butyl-2-methylthio-3-phenylaminothiazoliumiodid zu wiederholen, führte zu keinem erkennbaren Hauptprodukt auf der Kontroll-DC. Möglicherweise wäre das entsprechende Thiazolo[3,2-*b*]pyridazin-Derivat durch den zur *tert*-Butyl-Gruppe *peri*-ständigen Phenyl-Rest aufgrund gegenseitiger sterischer Hinderung nicht stabil genug.

Eine Literaturrecherche zu Thiazolo[3,2-*b*]pyridazinen liefert ein eher dürftiges Ergebnis. Eine japanische Arbeitsgruppe hatte in den siebziger Jahren Thiazolo[3,2-*b*]pyridazinium-Salze hergestellt und deren Eigenschaften untersucht. Sie bauten den Heterobicyclus am 6-Methylpyridazin-3-thio-2,3-dihydropyridazin (**108**) auf. Umsetzungen im alkalischen mit  $\alpha$ -Halogenketonen, Chloracetonitril oder in 2-Position chlorierten  $\beta$ -Ketoestern führten über die entsprechenden 3-Alkylthiopyridazine nach Erhitzen mit Schwefelsäure und Zugabe von Natriumperchlorat zu den verschiedenen Thiazolo[3,2-*b*]pyridazinium-Perchloraten (**109**). Diese wurden anschließend mit Kaliumcyanid zu 8-Cyano-4,7-dihydrothiazolo[3,2-*b*]pyridazin-7-on-Derivaten (**110**) und Anhydro-7-cyano-5,8-dihydro-8-oxothiazolo[3,2-*b*]pyridazinium-Salzen (**111**) weiter umgesetzt [57], [58].



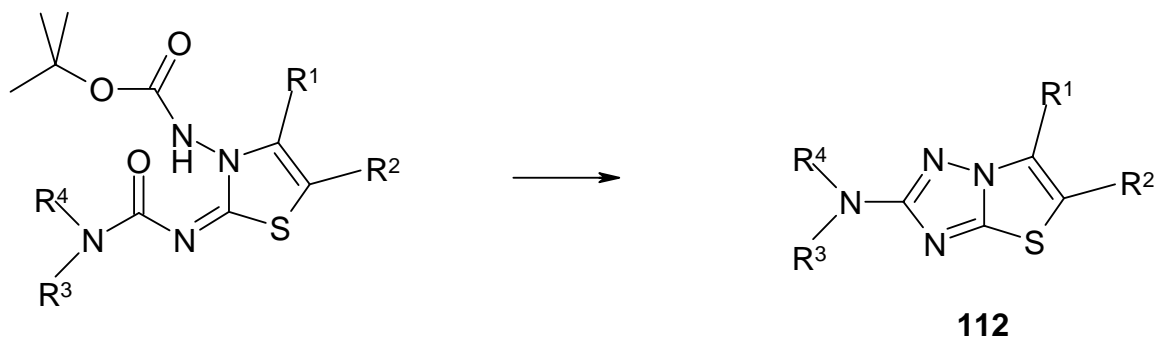
## 13 Umsetzungen mit N-Nucleophilen

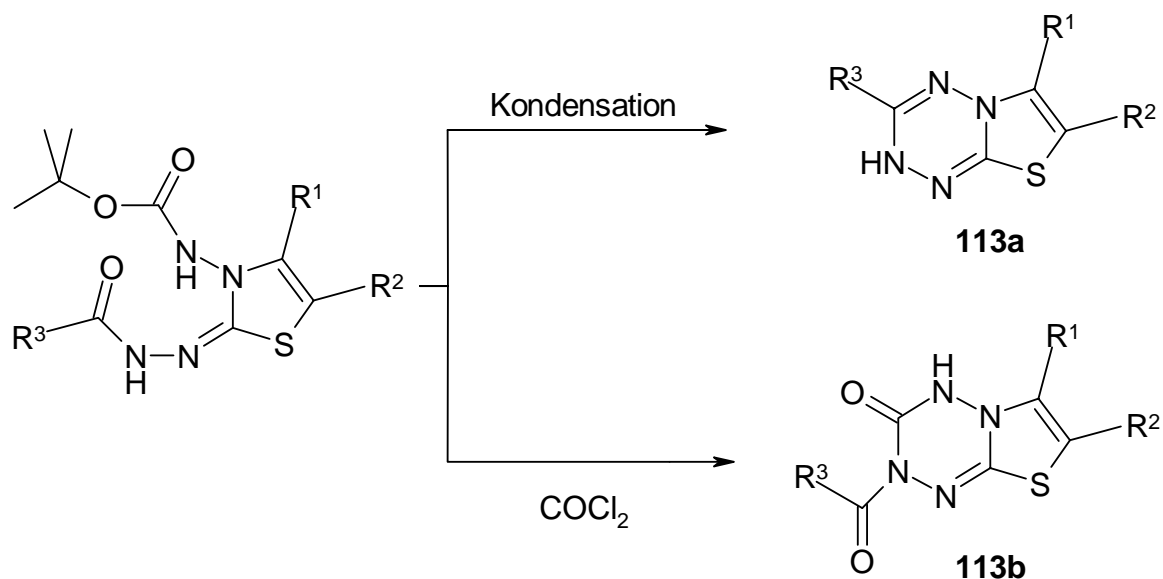
Nachdem mit der erfolg- und variationsreichen Synthese zahlreicher Pyrazolo[5,1-b]thiazole ein Ziel der Arbeit erreicht wurde, sollte ein weiterer Schwerpunkt zunächst auf die Untersuchung von Synthesemöglichkeiten cyclischer Isothioharnstoff-Derivate, eigentlich cyclischer Isothiosemicarbaziden, gesetzt werden.

### 13.1 Auswahl geeigneter N-Nucleophile

Kondensationsversuche mit vinylogenen NH-aciden Verbindungen waren bereits erfolglos versucht worden und für aktivierte Anilinderivate schien die hier untersuchte Substanzklasse ebenfalls nicht reaktiv genug. So sollten Versuche mit Harnstoff-Derivaten, die bereits von *Hassani* erfolgreich und sogar unter Ausbildung von Heterobicyclen umgesetzt wurden, sowie mit Hydraziden durchgeführt werden.

Aus Kondensationsprodukten mit Harnstoff-Derivaten sollte es möglich sein, Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole (**112**) zu erhalten, wohingegen sich aus den mit Hydraziden umgesetzten Thiazoliumiodiden einen, dem Thiazol-Ring annelierten Tetrazin-Ring (**113a,b**) aufbauen lassen müsste.



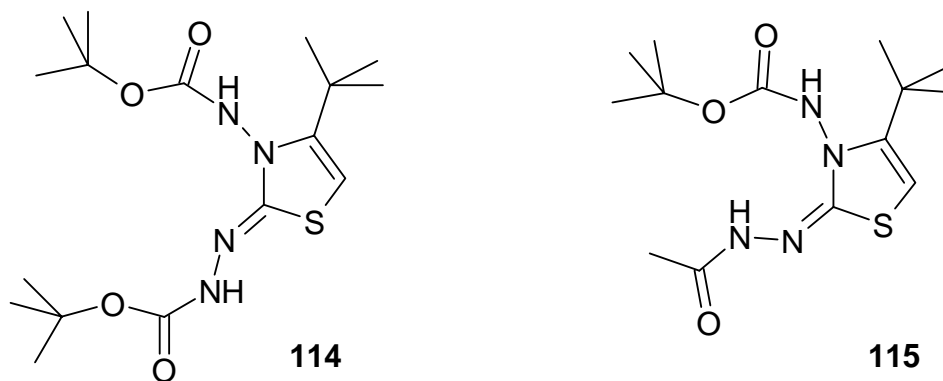


Es sei vorweggenommen, dass Kondensationsversuche mit Harnstoff, Thioharnstoff und N-Phenylharnstoff, vermutlich auch wegen zu geringer Löslichkeit in Dichlormethan, zu keiner erkennbaren Umsetzung führten. Ebenso war eine versuchte Umsetzung mit Cyanamid und Triethylamin als Base zunächst nicht erfolgreich.

### 13.2 Reaktionen mit Hydraziden

Isonicotinsäurehydrazid konnte von *Latussek* in 22 %iger Ausbeute an 4-*tert*-Butyl-3-dimethylaminothiazoliumiodid gekoppelt werden.

Es sollten nun von mir Kondensationsprodukte mit Hydrazinoameisensäure-*tert*-butylester und Acethydrazid synthetisiert werden. Die Umsetzungen gelangen mit guter Ausbeute (49,7 %) für N'-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)hydrazinocarbonsäure-*tert*-butylester (**114**) und mäßiger (16,4%) für [2-(Acetylhydrazono)-4-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbaminsäure-*tert*-butylester (**115**)



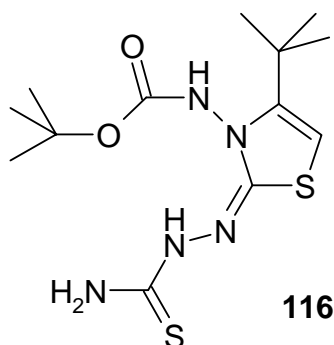
In den IR-Spektren beider Substanzen zeigen sich NH-Valenzschwingungsbanden bei 3300  $\text{cm}^{-1}$  (**114**) bzw. bei 3300 und 3135  $\text{cm}^{-1}$  (**115**). Während die Signale der Urethan-Gruppierungen bei 1754 bzw. 1740  $\text{cm}^{-1}$  liegen, dürfte das Signal mit 1671  $\text{cm}^{-1}$  von (**115**) der C=O-Valenzschwingung der Hydrazid-Gruppe im Molekül stammen. Banden bei 1640 bzw. 1630  $\text{cm}^{-1}$  können den C=N-Valenzschwingungen zugerechnet werden.

Versuche einer Kondensation bei (**115**) unter Abspaltung der Boc-Gruppe scheiterten ebenso wie Umsetzungen von (**114**) vor und nach Abspaltung der Schutzgruppe. Bei allen Reaktionsansätzen war die Anzahl der Reaktionsprodukte auf der Kontroll-DC zu groß, um ein Hauptprodukt identifizieren zu können.

### 13.3 Reaktion mit Thiosemicarbazid

Die Umsetzung mit Thiosemicarbazid als N-Nucleophil brachte erstmals ein solches Kondensationsprodukt (**116**) in unserem Arbeitskreis hervor. Die Ausbeute war mit fast 10 % weniger zufrieden stellend.

Auffallend ist in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren, wie auch bei (**114**) und (**115**), eine Verdoppelung der Signalsätze. Die Isothioharnstoff-Struktur stellt im Gegensatz zu den Keten-N,S-acetalen kein Push-Pull-System dar. Die Beweglichkeit der beiden benachbarten Seitenketten am Thiazolring dürfte wegen ihrer Nähe und räumlichen Beanspruchung so stark gehindert sein, dass hier Atropisomere vorliegen dürften.

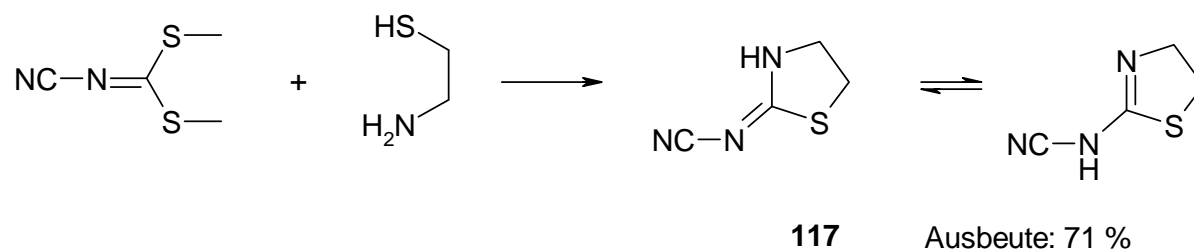


## 14 Umsetzung mit N-Nucleophilen geringerer NH-Acidität

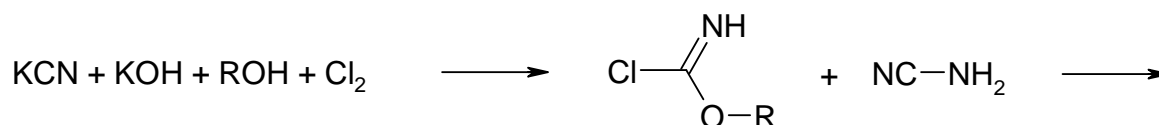
In der Einleitung zu dieser Arbeit wurden schon Cyaniminothiazolidin-Derivate (**7**) erwähnt, für die verschiedenartige pharmakologische Eigenschaften bereits nachgewiesen wurden. Sollte die Einführung von Cyanamid in 2-Position meiner Grundkörper gelingen, so wäre ein neuartiger Syntheseweg zu den wenig bekannten 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolen gefunden.

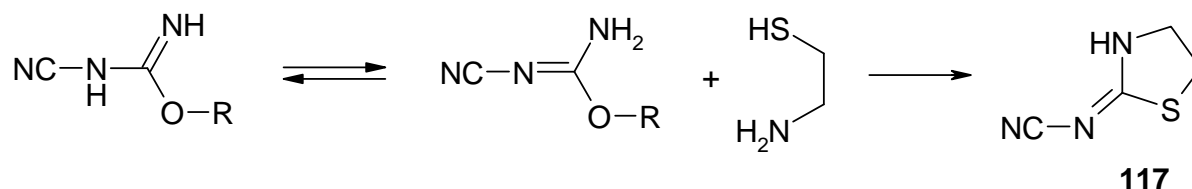
### 14.1 Darstellung von Cyaniminothiazolidin

Die Darstellung von Cyaniminothiazolidin (**117**) gelang *Neidlein* und *Reuter* durch Erhitzen von N-Cyanimidodithiokohlensäuredimethylester mit Cysteamin in Ethanol [59].



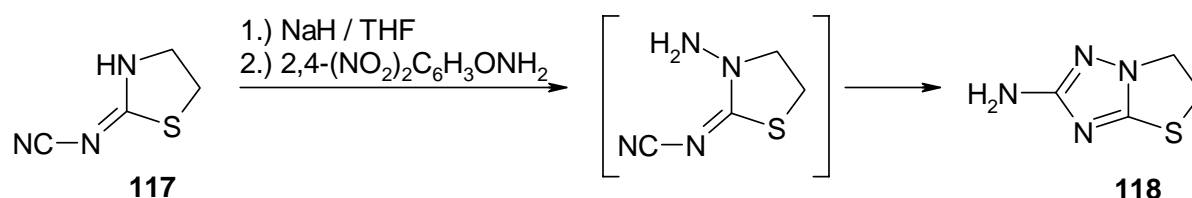
Jüngere Verfahren setzen z.B. KCN, KOH, einen niederen Alkohol und Chlor zum entsprechenden Chlorkohlensäureimidester um und tauschen anschließend Chlor gegen Cyanamid aus. Die Cyclisierung wird dann wieder mit 2-Aminoethanthiol durchgeführt [60].



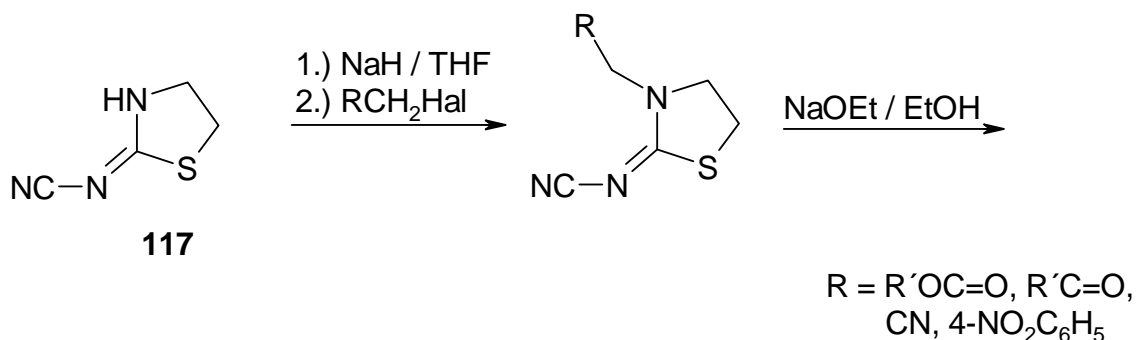


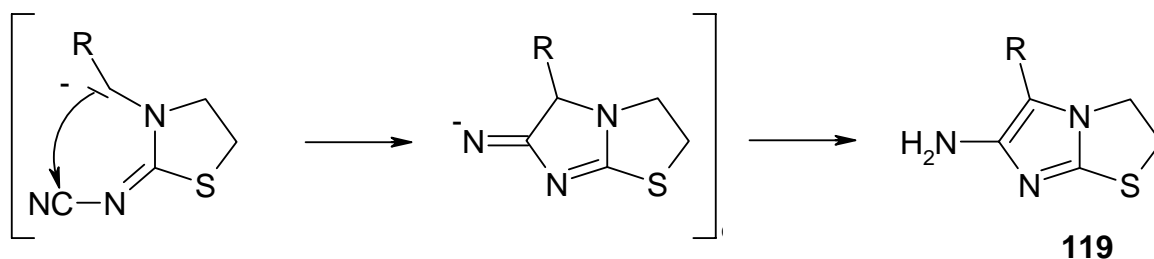
Durch Alkylierung des Thiazolidin-Stickstoffes ließen sich nun die eingangs erwähnten aktiven N-Alkylcyanimidothiazolidin-Derivate erhalten.

*Iwata et al.* konnten aus (**117**) das 2-Amino-5,6-dihydrothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol (**118**) darstellen. Nach Deprotonierung des Ringstickstoffes mit Natriumhydrid in THF wird dieser mittels O-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamin aminiert. Gleichzeitig findet eine Addition der neu eingeführten exocyclischen Amino- an die Cyano-Gruppe unter Bildung von (**118**) in 60 %iger Ausbeute statt [61].



Trägt der Stickstoff des Thiazolidin-Ringes, wie bei (**117**), keine exocyclische Amino-Gruppe, so lassen sich mittels Alkylhalogeniden mit aktivierter Methylengruppe entsprechende Substituenten an den Ringstickstoff bringen, die dann unter Einwirkung starker Basen wie Ethanolat mit der Cyanid-Gruppe zum 6-Amino-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazol-Derivat (**119**) cyclisieren [61].





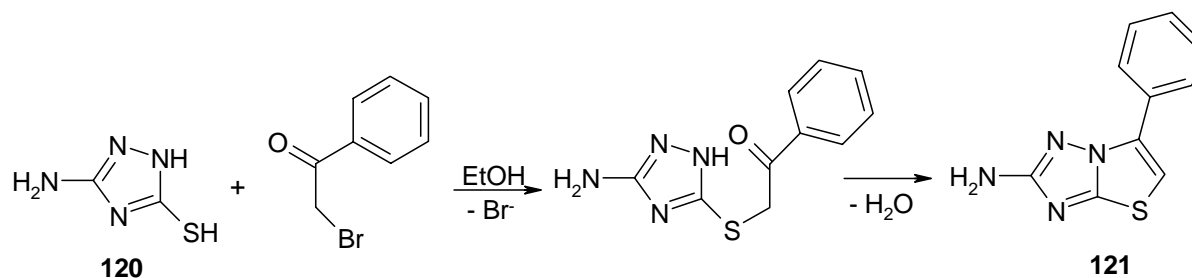
Von diesen 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b]thiazol-Derivaten, zu denen auch das zum Anfang schon erwähnte Tetramisol zählt, zeigen einige über dessen anthelmintische und immunstimulierende Eigenschaften hinaus noch zahlreiche andere Wirkungen, wie z. B. antitumorale [62], bactericide [63] und antiinflammatorische [64].

Das bisher in seiner pharmakologischen Potenz besser untersuchte 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b]thiazol-Grundgerüst ist mit den von mir synthetisierten Pyrazolo[5,1-b]thiazolen strukturisomer.

## 14.2 Darstellung von 6-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolen

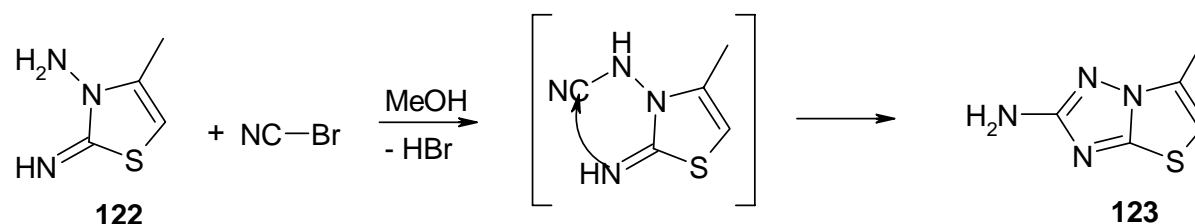
Außer der bereits geschilderten Methode zur Gewinnung von 2-Amino-5,6-dihydrothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol (**118**) gehen die meisten anderen veröffentlichten Synthesewege zur Darstellung von 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-Derivaten - von diesen sind bisher lediglich 27 beschrieben<sup>5</sup> - von einem Triazol aus und unterscheiden sich daher grundsätzlich von dem nachfolgend vorgestellten, von mir aus unserem Arbeitsgebiet heraus neu beschrittenen Weg.

*Potts* und *Husain* beschrieben 1970 die erste Darstellung eines 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazols. Sie setzten in Position 5 substituierte Triazol-2-thiole, unter anderem auch 5-Aminotriazol-3-thiol (**120**), mit Phenacylbromid um und erhielten nach Dehydratisierung 6-Phenylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-2-ylamin (**121**). Die Ausbeute betrug 28 % [65].

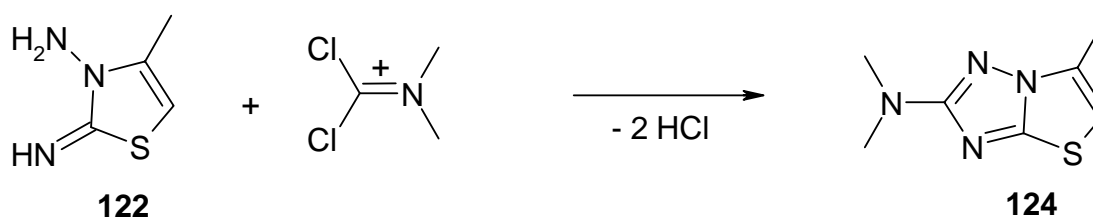


<sup>5</sup> Gem. Strukturabfrage mit dem Programm SciFinder in den angeschlossenen Datenbanken

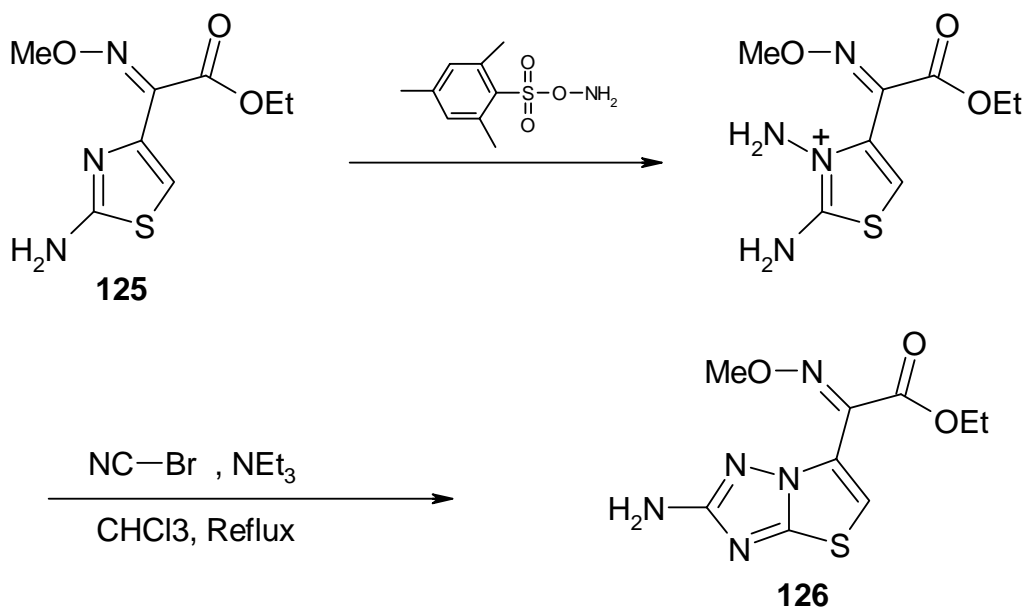
Eine andere Forschergruppe setzte 3-Amino-2-imino-4-methyl-2,3-dihydrothiazol (**122**) mit Bromcyan in siedendem Methanol zu 2-Amino-5-methylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol (**123**) in geringer Ausbeute (9,7 %) um [66].



Eine andere Variante von (**122**), welches aus Thiosemicarbazid und Chloraceton in abs. Ethanol erhältlich ist [67], zum entsprechenden 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-Derivat zu gelangen, demonstrierten *Hervens* und *Viehe*, indem sie den Ringschluss mit Phosgenimoniumchlorid zu (**124**) bewerkstelligten [68]. Die Ausbeute dieses N,N-Dimethyl-Derivates betrug 93 %.

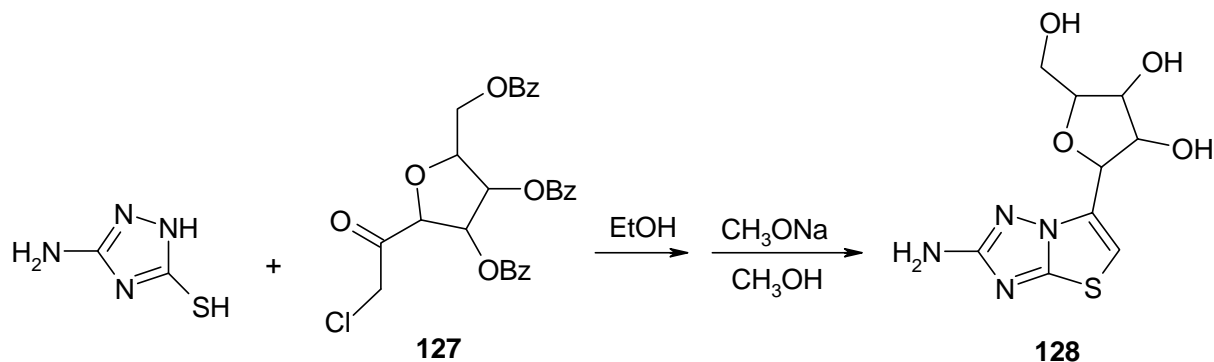


Eine weitere Gruppe zeigte Interesse für den Heterobicyclus vom Typ (**123**). Ihr Interesse galt der Koppelung einer 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-Gruppe an die Amino-Gruppe in Position 7 von Cephalosporinen in der Erwartung, ähnlich wie mit 2-Aminothiazol in der Seitenkette, eine deutliche Wirkungssteigerung der neuen Cephalosporin-Derivate zu erreichen, was aber nicht zu beobachten war. Um die für die Breitspektrumcephalosporine wirkungsmittelbestimmende Methoxim-Gruppe ebenfalls einführen zu können, starteten sie ihre Synthese mit 2-Amino-4-(ethyloxycarbonylmethoxyimino)methylthiazol (**125**), aminierten den Ring-Stickstoff mit O-Mesitylsulfonylhydroxylamin und erhitzen mit Cyanbromid und Triethylamin, wobei zu 84 % (**126**) entstand [69].



Gleichzeitig stellten sie, wie auch schon vor ihnen *Pilgram* und *Pollard* [65], 2-Amino-5-methylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol (**123**) in einer hervorragenden Ausbeute von 89 % her, indem sie prinzipiell die oben beschriebene Synthese von *Potts* und *Husain* [65], also die Umsetzung von 3-Amino-5-mercaptotriazol mit Chloraceton statt Phenacylbromid, durchführten. Sie deprotonierten den Stickstoff im Triazol vor der Cyclisierung mit Triethylamin, was wohl der Grund für die deutlich bessere Ausbeute sein dürfte.

Eine Darstellung des 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazols als C-Nucleosid-Analogon wurde von einer koreanischen Gruppe erarbeitet [70], indem sie 1-Chloracetyl-1-dehydroxy-2,3,5-*tri*-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**127**) als  $\alpha$ -Halogenketon darstellten und dieses Molekül nach gleicher Methode mit 3-Amino-5-mercaptotriazol in siedendem Ethanol zum C-glycosidischen Heterobicyclus (**128**) zur Reaktion brachten, wie vor ihnen schon *Potts* und *Husain* [65].

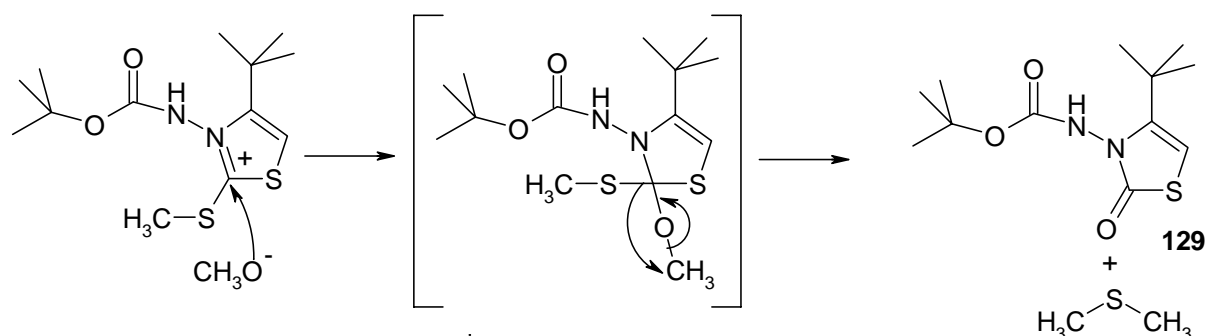


Die Ausbeute von **(128)** vor Abspaltung der Schutzgruppen, also nur für die dargestellte Synthese des 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazols, wird mit 40 % angegeben.

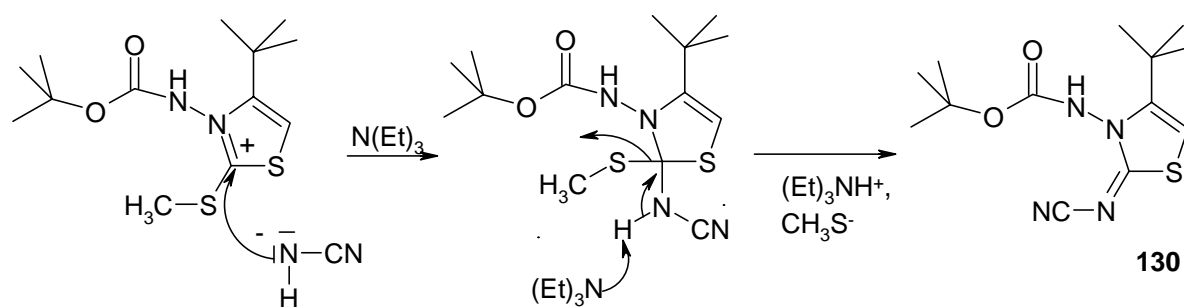
So sind bislang also im wesentlichen zwei grundsätzlich verschiedene Wege zur Darstellung von 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolen beschrieben und in mehreren Variationen gestaltet worden. Bei dem einen wird der besprochene Heterobicyclus am 3-Amino-5-mercaptotriazol durch Kondensation mit  $\alpha$ -Halogenketon erhalten, während bei dem anderen vom Thiazol-Ring ausgegangen wird, der aber in 2-Position den Stickstoff schon mitbringen muss. So ist es mit beiden Methoden nur möglich, 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole zu synthetisieren. Der Thiazol-Baustein lässt in diesem Fall keine Entscheidung offen, daran ein Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol oder ein Pyrazolo[5,1-b]thiazol aufzubauen. Man ist auf den ersteren Heterobicyclus festgelegt.

### 14.3 Reaktion mit Cyanamid

Ein erster Versuch, Cyanamid mit Triethylamin als Base mit einem Thiazoliumiodid zur Reaktion zu bringen, hatte nicht zum Erfolg geführt. Es wurde daher versucht, das Cyanamid mit der potenteren Base Na-Methanolat zu deprotonieren, um eine nucleophile Addition an das Thiazoliumsalz in 2-Position zu erreichen. Dies kann nicht wie bisher als Eintopfreaktion im gleichen Gefäß mit dem aktivierten Grundkörper geschehen, da dies sofort zum Austausch der Methylsulfanyl- gegen die Methoxy-Gruppe führen würde, wobei anschließend die Methylgruppe durch nucleophilen Angriff eines freigesetzten Methylsulfanyl-Restes vom Sauerstoff abgespalten wird und sich ein cyclischer Carbazoylthioester bildet. Dies zeigte sich deutlich bei dem Versuch, N-Aminophthalimid durch Na-Methanolat zu deprotonieren, um diese Substanz als N-Nucleophil zur Reaktion bringen zu können. Aus diesem Ansatz – die Deprotonierung sollte durch Rühren eines 20 %igen Überschusses von N-Aminophthalimid in Methanol/Na-Methanolat in einem separaten Gefäß gelingen – konnten nur der cyclische Carbazoylthioester (**129**) in 50 %iger Ausbeute und N-Aminophthalimid gewonnen werden.

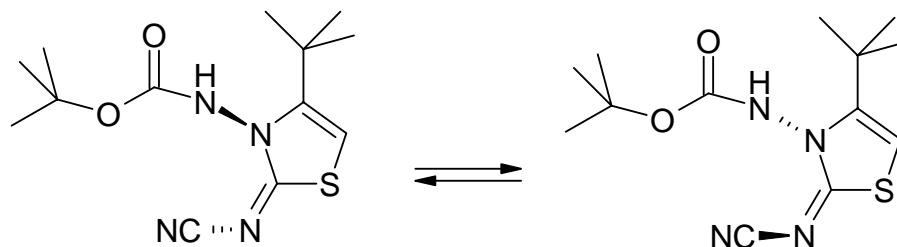


Letztendlich zeigte es sich, dass Cyanamid sich gut in Methanol löst und sich mit Na-Methanolat am Stickstoff deprotonieren lässt. Es wurde in leichtem Überschuss gegenüber der Base eingesetzt (1,1-1,2facher Überschuss) um eine Nebenreaktion wie oben beschrieben durch nicht abreagiertes Na-Methanolat zu unterdrücken. Nach Methylthioaktivierung und Lösen in trockenem Dichlormethan wird das Methanol mit dem deprotonierten Cyanamid dazugegeben und der Ansatz nochmals mit der äquimolaren Menge an Triethylamin sowie der eineinhalbfachen Menge Bleinitrat versetzt. Um von dem einfach addierten Cyanamid das zweite Proton abzuspalten ist, die Basenstärke des Triethylamins wegen des negativen induktiven Effektes des Thiazol-Ringes und der Abspaltungstendenz der Methylsulfanyl-Gruppe ausreichend. Aus diesem Reaktionsansatz ging der *N*-(4-*tert*-Butyl-2-cyanimino-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**130**) in einer Ausbeute von 24,3 % hervor, der isoliert und charakterisiert wurde.



Auch für das Produkt (**130**) sind im IR-Spektrum die zu erwartenden Banden abgebildet. So finden sich Signale der NH-Valenzschwingungen bei  $3160\text{ cm}^{-1}$  und die Valenzschwingungen der CN-Gruppe bei  $2176\text{ cm}^{-1}$ . Das Carbonyl-Signal der Urethan-Gruppierung findet sich bei  $1742\text{ cm}^{-1}$ , eins bei  $1654\text{ cm}^{-1}$  ist der C=N-, sowie ein sehr starkes bei  $1541\text{ cm}^{-1}$  der C=C-Valenzschwingung zuzuordnen. Besonders auffällig ist eine deutlich zu erkennende Aufspaltung der NH- und der Nitril-Bande in eine Doppelspitze, obwohl beide Gruppen nur einmal im Molekül vorhanden sind. Auch im  $^{13}\text{C}$ - und teilweise auch im  $^1\text{H}$ -Spektrum finden

sich Signalverdoppelungen, wie dies auch schon für die Kondensationsprodukte mit Hydraziden bzw. mit Thiosemicarbazid gefunden wurde. Auch für (**130**) kann daher auf zwei Atropisomere mit hoher Rotationsbarriere geschlossen werden.



Die Tieffeld-Verschiebung des NH-Protons gegenüber den N-Boc-geschützten 2,3-Dihydro-2-thioxothiazolen, das hier bei 10.39 und 10.08 ppm zur Resonanz kommt, zeigt die Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbindung mit der Nitril-Gruppe und ist ein Indiz für deren räumliche Nähe zur Amino-Funktion in Position 3. Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum ist die Verschiebung des C-2-Signals zu tiefem Feld hin charakteristisch. Während C-2 durch die *tert*-Butoxycarbonylamino-Gruppe beim N'-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)hydrazinocarbonsäure-*tert*-butylester (**114**) bei 155 ppm zur Resonanz kommt und bei (**115**) durch die Acetylhydrazono- sowie durch die Thiosemicarbazono-Gruppe des (4-*tert*-Butyl-2-thiosemicarbazono-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbaminsäure-*tert*-butylester schon zu ca. 164 ppm verschoben ist, kommt C-2 durch die ankondensierte Cyanimino-Gruppe nochmals ca. 10 ppm weiter tieffeld bei rund 174 ppm zur Resonanz.

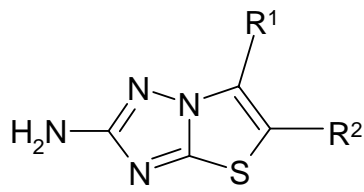
Bei drei weiteren N-Boc-geschützten 3-Amino-2-cyanimino-2,3-dihydrothiazolen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, wurde auf eine Charakterisierung verzichtet, da sie sich von (**130**) nur in den Substituenten an C-4 und C-5 unterscheiden. Zielstruktur für diesen Teil der Dissertation war schließlich die Darstellung von 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolen.

#### 14.4 Darstellung von 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolen aus N-Boc-geschützten 3-Amino-2-cyanimino-2,3-dihydrothiazolen

Die Cyclisierung der N-Boc-geschützten 3-Amino-2-cyanimino-2,3-dihydrothiazole zu 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolen verläuft nun analog der Darstellung von 6-Aminopyrazolo[5,1-b]thiazolen. Erhitzen in Toluol unter Zusatz einer katalytischen Menge p-

TSS führt in weniger als einer Stunde zur Zielstruktur. Die erhaltenen 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole ergeben nach der säulenchromatographischen Aufreinigung farblose bis schwach bernsteinfarbene kristalline Substanzen, die sich gut in Ligroin / Isopropanol umkristallisieren lassen.

Die Ausbeuten des neu entwickelten Syntheseweges waren mäßig bis gut und liegen, mit Ausnahme der von *Nam et al.* [69] veröffentlichten Arbeit (84 % bzw. 89 %), auf gleichem Niveau der bisher bekannten Darstellungsmethoden für 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole bzw. übertreffen diese deutlich (46,9 % versus 40 %, 28 % und 9,7 % !!! [65], [66]).

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
	<b>131</b> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	46,9 %
	<b>132</b> CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	14,1 %
	<b>133</b> CH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	21,7 %
Da in den bekannten	<b>134</b> -C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -		30,4 %

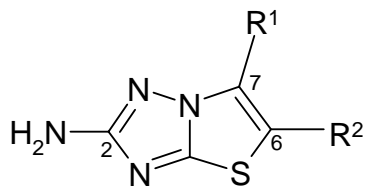
Veröffentlichungen zu den 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolen die analytischen Daten nur wenig und <sup>13</sup>C-Daten gar nicht beschrieben wurden, soll an dieser Stelle nochmals darauf eingegangen werden.

Die primäre Amino-Gruppe in 2-Position zeigt sich im IR-Spektrum zumeist mit drei scharfen Banden der freien und assoziierten NH-Valenzschwingungen, die bei 3440-3330, 3330-3200 und 3220-3120 cm<sup>-1</sup> liegen.

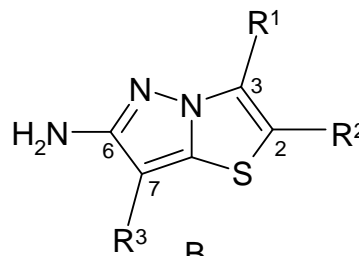
Im <sup>1</sup>H-Spektrum kommen diese beiden Protonen bei 4.31 ppm für (**131**) in CDCl<sub>3</sub> gemessen und zwischen 5.98 und 5.65 ppm für die anderen drei Derivate in DMSO-d<sub>6</sub> gemessen zur Resonanz. Bei der freistehenden Amino-Gruppe hat die Art des Lösungsmittels also entscheidenden Einfluss auf die Lage der Signale. H-5 von (**131**) findet sich bei 6.26 ppm und von (**132**) bei 6.96 ppm. Auch hier dürfte die Verschiebung zu tieferem Feld auf der Wahl des Lösungsmittels beruhen.

Die <sup>13</sup>C-Spektren zeigen von den Kohlenstoffkernen des Ringgerüsts die C-2 Atome am weitesten im tiefen Feld. Sie zeigen ppm-Werte größer 160 und liegen damit im Bereich der Amidin- bzw. Amidrazon-Struktur der 6-Aminopyrazolo[5,1-b]thiazole. Deutlicher fällt der Unterschied am C-2 Atom des ursprünglichen Thiazolringes aus (hier als -N-C-S- benannt), der nun als Teil eines Isothioharnstoff-Strukturelementes stärker entschirmt wird, als in der Keten-N,S-acetal-Struktur der 6-Aminopyrazolo[5,1-b]thiazole. Folglich liegen dessen Signale ebenfalls weiter links im Spektrum, sie sind also zu tieferem Feld hin verschoben. Zur besseren Übersicht sollen die <sup>13</sup>C-Signale der Ringgerüste beider Heterobicyclen bei

vergleichbaren Molekülen in einer Tabelle gegenübergestellt werden. Zu beachten ist hier die unterschiedliche Nummerierung vergleichbarer C-Atome in den beiden Grundgerüsten.

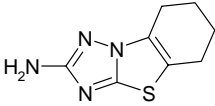
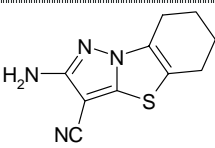


A



B

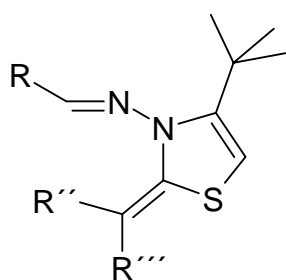
	Lsgs.- Mittel	C-2/C-6 [ppm]	--/C7 [ppm]	N-C-S [ppm]	C-5/C-2 [ppm]	C-6/C-3 [ppm]
	CDCl <sub>3</sub>	166.83	--	156.41	100.84	142.39
		160.33	70.26	145.42	103.13	144.82
	DMSO- d <sub>6</sub>	168.29	--	154.02	106.57	126.05
		161.96	69.12	143.24	109.39	128.70
	DMSO- d <sub>6</sub>	168.41	--	153.18	112.95	129.47
		161.32	69.57	142.32	113.71	131.77

	DMSO- d <sub>6</sub>	167.47	--	152.18	117.10	127.24
		161.34	68.58	141.01	119.76	129.83

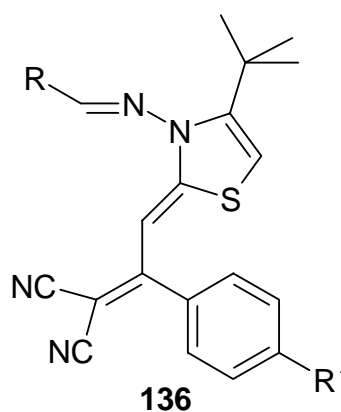
Die Differenz der Kohlenstoffatome der Guanidin- bzw. Amidin-Teilstruktur zwischen den beiden Ringsystemen liegt in der Größenordnung 6-7 ppm, die der Kohlenstoffkerne der Isothioharnstoff- bzw. Keten-N,S-acetal-Teilstruktur um 11 ppm. Dahingegen ist der Unterschied bei den übrigen beiden <sup>13</sup>C-Signalen des Thiazol-Ringes kleiner 3 ppm.

## 15 Reaktionen von cyclischen N-Alkyl(aryl)idenamino-N,S-acetalen

*Latussek* hatte in ihrer Arbeit bereits durch Kondensation cyclischer Hydrazoniumdithiokohlensäurediester-Iodiden mit doppelt aktivierten einfachen (**135**) und vinylogenen (**136**) CH-aciden Verbindungen zahlreiche N-Hydrazoniumketen-N,S-acetale mit 2,3-Dihydrothiazol-Ring synthestisiert.



135



136

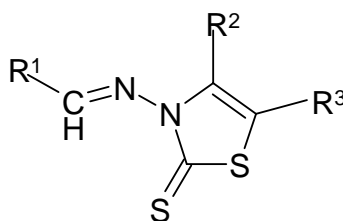
### 15.1 Darstellung von N-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion-Hydrazonen

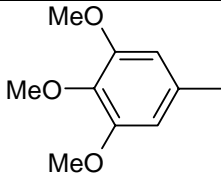
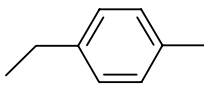
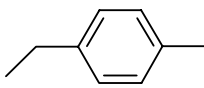
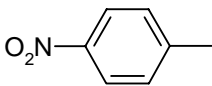
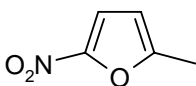
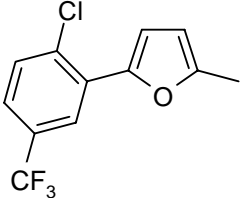
Die Darstellung der Hydrazone gelang aus den N-Boc-geschützten cyclischen Dithiocarbazidsäureestern nach der von *Latussek* angewandten Methode [18]. Der jeweilige Grundkörper als Aminkomponente wird in leichtem Überschuss oder äquimolar mit dem Aldehyd in Toluol unter Zugabe einer katalytischen Menge p-TSS am Wasserabscheider

unter Rückfluss so lange erhitzt, bis keine Konzentrationsverschiebungen zwischen Edukt und Produkt mehr zu erkennen ist. Die Umsetzungen erbringen im Allgemeinen gute Ergebnisse. Die Auswahl der Aldehyd-Komponente war durch das Vorhaben einer systematischen Untersuchung der Umlagerungen bedingt, über die im Folgenden berichtet wird.

So standen für die ersten beiden Versuche Hydrazone aus der Arbeit von *Latussek* zur Verfügung, die neben der Amin-Komponente aus 4-Ethylbenzaldehyd bzw. 4-*tert*-Butylbenzaldehyd aufgebaut wurden. Nachdem ich festgestellt hatte, dass die Umlagerungsreaktion mit diesen beiden, in 2-Position mit Malononitril kondensierten, Hydrazonen reproduzierbar ist, sollten weitere Aldehyde für die Hydrazonbildung zum Einsatz kommen. Das Interesse lag in der Frage begründet, wie sich nun aromatische Aldehyde mit Elektronen liefernden und Elektronen ziehenden Substituenten und wie sich nicht aromatische Aldehyde bezüglich der zuvor beobachteten Umlagerungen auswirken würden. Außerdem sollte auch das Substitutionsmuster in 4- und 5-Position des 2,3-Dihydrothiazol-Ringes der Amin-Komponente variiert werden. Als aldehydischen Baustein, der die Elektronendichte an der Hydrazon-Teilstruktur erhöhen sollte, wurde 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd ausgewählt, das Gegenteil sollte 4-Nitrobenzaldehyd bewirken. Mit 3-Phenylpropionaldehyd wollte ich einen Aldehyd mit aliphatischen Eigenschaften, bezüglich seiner chemischen Beeinflussung der Hydrazon-Teilstruktur, zur Reaktion bringen. Diese Umsetzung führte allerdings im Wesentlichen nur zur  $\beta$ -Eliminierung des intermediär gebildeten Hydrazons und so zur Bildung von 4-*tert*-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion und vermutlich 2-Phenylpropionitril. Letzteres wurde nicht näher charakterisiert.

Andererseits sollten auch Aldehyde wie der 5-Nitro-2-furaldehyd umgesetzt werden, um möglichst, in Analogie zu bereits bekannten 5-Nitrofuran-Derivaten, eine Wirksamkeit gegen Protozoen und Bakterien zu erreichen.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute
<b>137</b>		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	37,5 %
<b>138</b>		CH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	63,3 %
<b>139</b>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	25,8 %
<b>140</b>		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	29,6 %
<b>141</b>		CH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30,6 %
<b>142</b>		CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	42,7 %

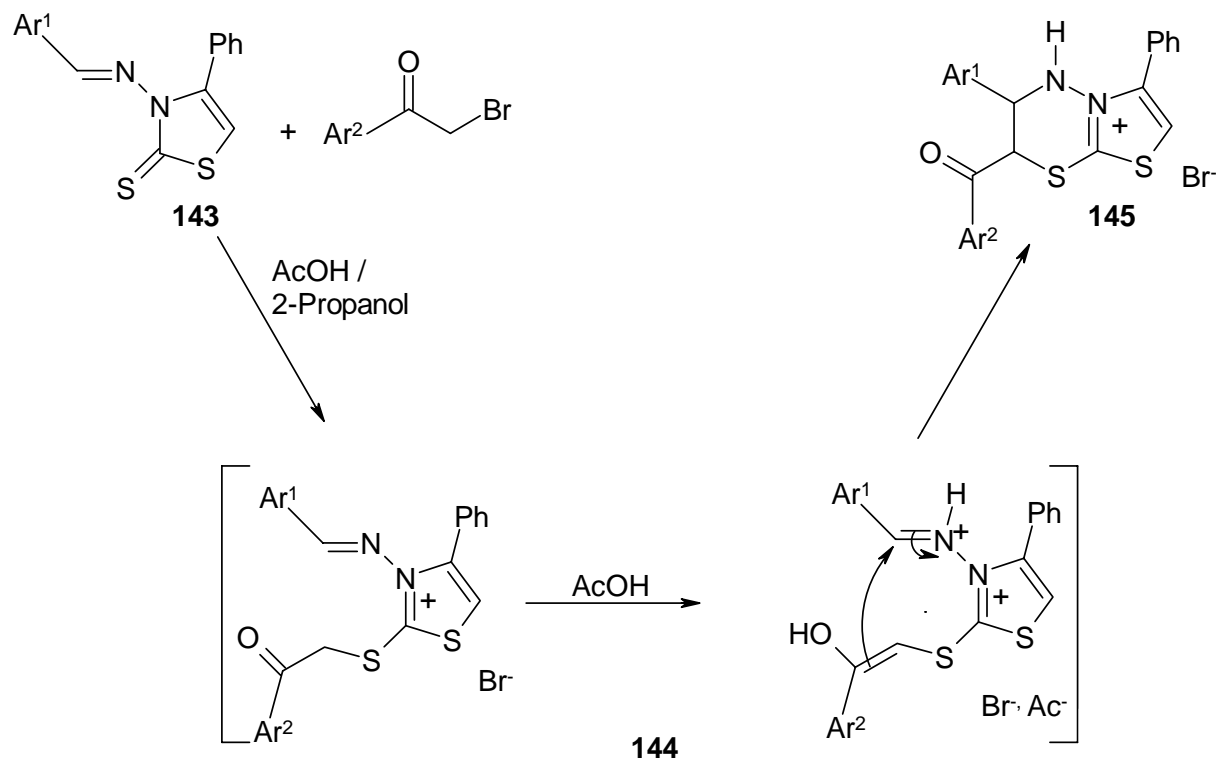
(140) erwies sich als schwer löslich in Methyljodid, so dass die Substanz offensichtlich nicht genügend aktiviert wurde und es bei der versuchten Kondensation mit 2-Cyan-3-(4-methoxyphenyl)-2-butenitril überwiegend zur Bildung von (153) kam.

Die Hydrazone (137-139) wurden nachfolgend mit verschiedenen CH-aciden Verbindungen in 2-Position kondensiert.

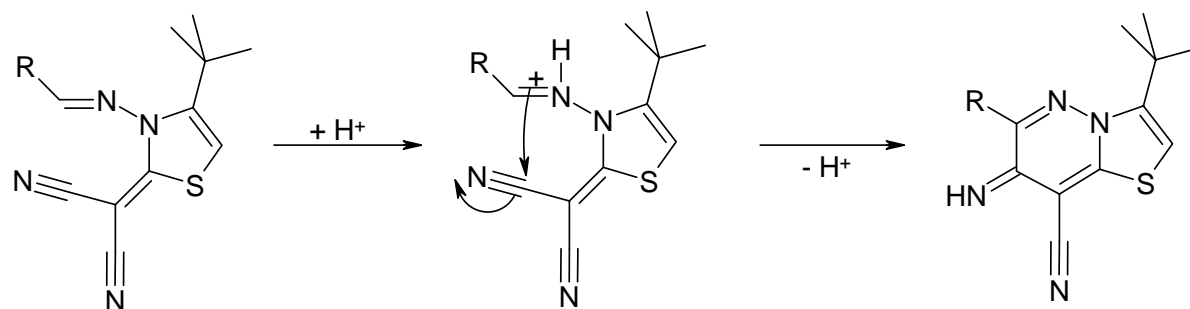
## 15.2 Reaktionen cyclischer N-Alkyl(aryl)idenamino-N,S-acetalen einfacher doppelt aktivierter C-Nucleophile

Durch eine Arbeit von *Molina et al.* [38] angeregt, sollte nun eine Cyclisierung mit neuen Produkten vom Typ (135) versucht werden. *Molina et al.* hatte aus 3-Amino-4-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol mit aromatischen Aldehyden zuerst die entsprechenden Aldimine bzw. Hydrazone (143) hergestellt und dann Derivate des Phenacylbromids (144) an den

Thion-Schwefel gebunden. Anschließend wurde unter Ansäuern durch Addition des enolischen Tautomers ein annellierter Sechsring (**145**) gebildet.



So sollte, in Abwandlung des oben dargestellten Reaktionsverlaufs, eine ähnliche Ringbildung auf unsere Substanzklasse übertragen in etwa so verlaufen können:

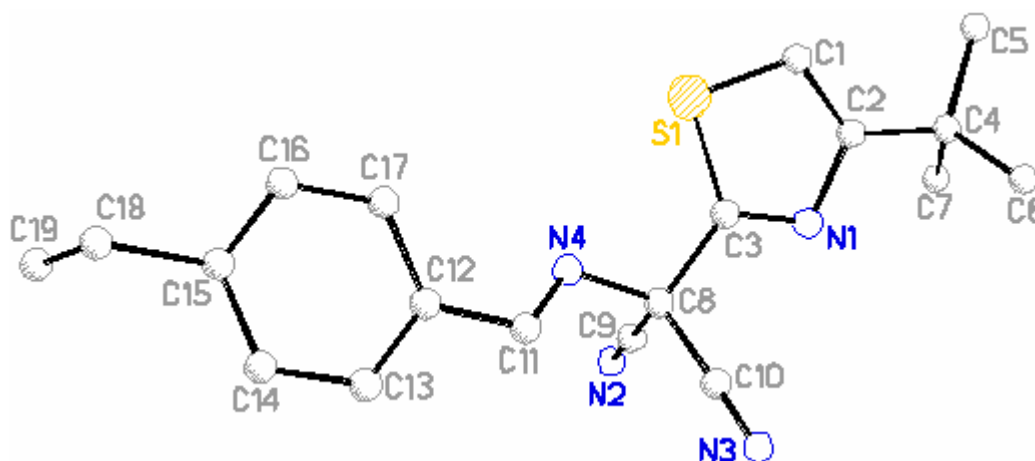
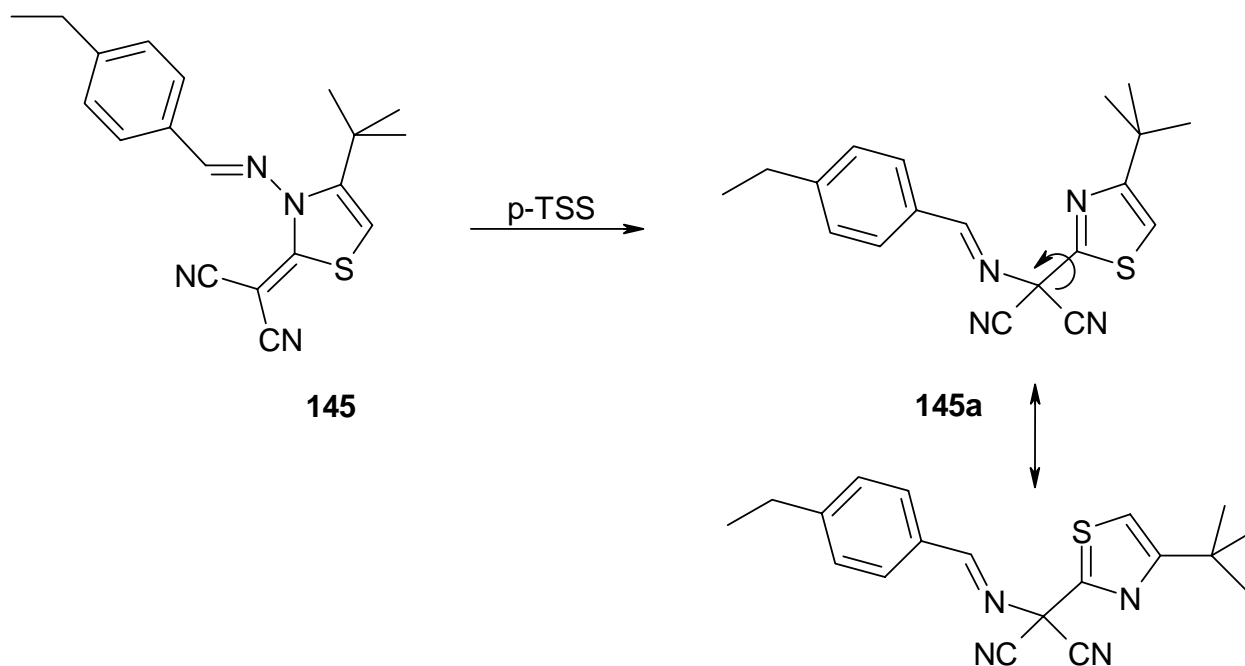


Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden drei verschiedene aromatische Aldehyde mit dem N-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) zu den entsprechenden Hydrazonen (2 bereits von *Latussek* synthetisierte und eine neue Verbindung) umgesetzt und nach der Methylthioaktivierung an Malononitril kondensiert. Die Ausbeuten der Kondensationsschritte mit den aktivierten Hydrazonen (40, 49 und 80 %) waren, wie schon bei *Latussek*, im allgemeinen besser, als die Umsetzungen mit den aktivierten Carbamidsäure-*tert*-butylestern. Die anschließende Cyclisierungsreaktion durch Erhitzen in Toluol mit katalytischer Menge an p-TSS lieferte je ein neues Hauptprodukt, die auf den DC-Platten einen wesentlich größeren  $R_f$ -Wert als die entsprechenden Edukte zeigten und daher

durch zweifache Säulenchromatographie mit Ethylacetat / *n*-Hexan und nachfolgend mit Dichlormethan gereinigt werden mussten. Diese neuen Produkte sind farblose bis blass bernsteinfarbene kristalline Substanzen mit niedrigem Schmelzpunkt (62, 85 und 112°C) während es sich bei den für die Cyclisierungsreaktion eingesetzten Edukte um tiefgelb gefärbte Verbindungen mit Schmelzpunkten um 160°C handelt. In den Massenspektren tauchen bei den Produkten die gleichen Mol-Peaks wie die der Edukte auf. Die Unterschiede in den IR-Spektren sind seltsamerweise durch das Fehlen der Nitrilbanden bei ca. 2200 cm<sup>-1</sup> am deutlichsten. Die Protonenspektren der Produkte sind durch eine deutliche Tiffeldverschiebung der H-5 Signale um ca. 0.6 ppm gegenüber den Edukten gekennzeichnet. Und auch in den <sup>13</sup>C-Spektren findet man einige Signalverschiebungen der Kohlenstoffe des 2,3-Dihydrothiazolrings und des C-2 Kohlenstoffs des Malononitrils zu tieferem Feld. So ist das Signal von C-5 des Thiazolringes von 104 ppm beim Edukt (**145**) zu 117 ppm beim Produkt (**145a**) gewandert, was ein <sup>1</sup>H-entkoppeltes DEPT-Spektrum beider Verbindungen zeigt. Trotz allem konnte nur aufgrund von IR- und NMR-Spektrum kein Strukturvorschlag gemacht werden, der einer Cyclisierung unter Verlust beider Nitril-Gruppen und unter Erhalt von Masse, Kohlenstoff- und Protonenzahl entsprochen hätte.

Erst eine Röntgenstrukturanalyse konnte hier Licht ins Dunkel bringen. Diese zeigt eindeutig, dass anstatt der Cyclisierung eine Umlagerungsreaktion stattgefunden hat und die beiden Nitril-Gruppen nach wie vor im Molekül, noch am selben Kohlenstoffatom gebunden, vorhanden sind, auch wenn sie sich bei allen in dieser Arbeit erhaltenen Umlagerungsprodukten nicht deutlich erkennbar in den jeweiligen IR-Spektren abbilden.

Bei der Umlagerung hat ein N-N-Bindungsbruch des Hydrazon-Anteils stattgefunden, wobei sich der exocyclische Stickstoff mit dem Aldimin-Rest an C-2 des ankondensierten Malononitrils additiv anknüpfte.

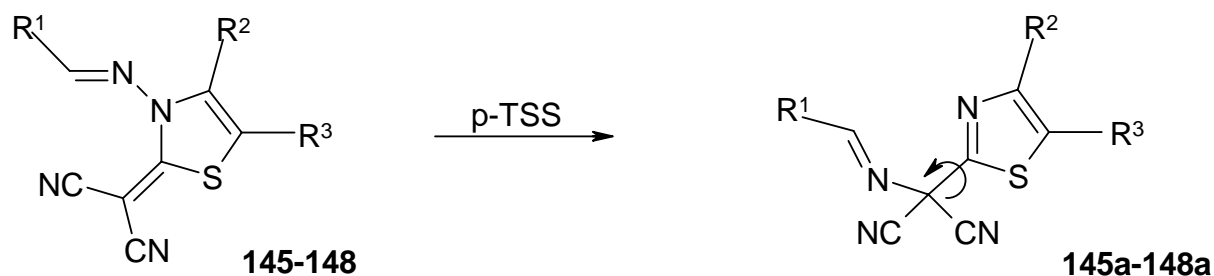


Die Bindungsabstände zwischen C1 und C2 mit 1.36 Å und C3 und N1 mit 1.29 Å entsprechen C=C- bzw. C=N-Doppelbindungen, so dass der Thiazolring nun aromatischen Charakter aufweist. Im Vergleich hierzu die C-C-Einfachbindung zwischen C18 und C19 mit 1.45 Å, die C=N-Doppelbindung zwischen C11 und N4 mit 1.26 Å und die C-N-Einfachbindung zwischen C8 und N4 mit 1.46 Å. Der Abstand zwischen C2 und N1 beträgt 1.38 Å und liegt in ihrem Charakter zwischen einer C-N-Einfachbindung und einer C=N-Doppelbindung, was die Aromatizität des Thiazolringes unterstreicht.

Der Vergleich der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren der anderen erhaltenen Umlagerungsprodukte mit denen von (**145a**) belegt einen einheitlichen Mechanismus des Reaktionsgeschehens.

### 15.3 Übersicht und Ergebnisse der Umlagerungsreaktionen

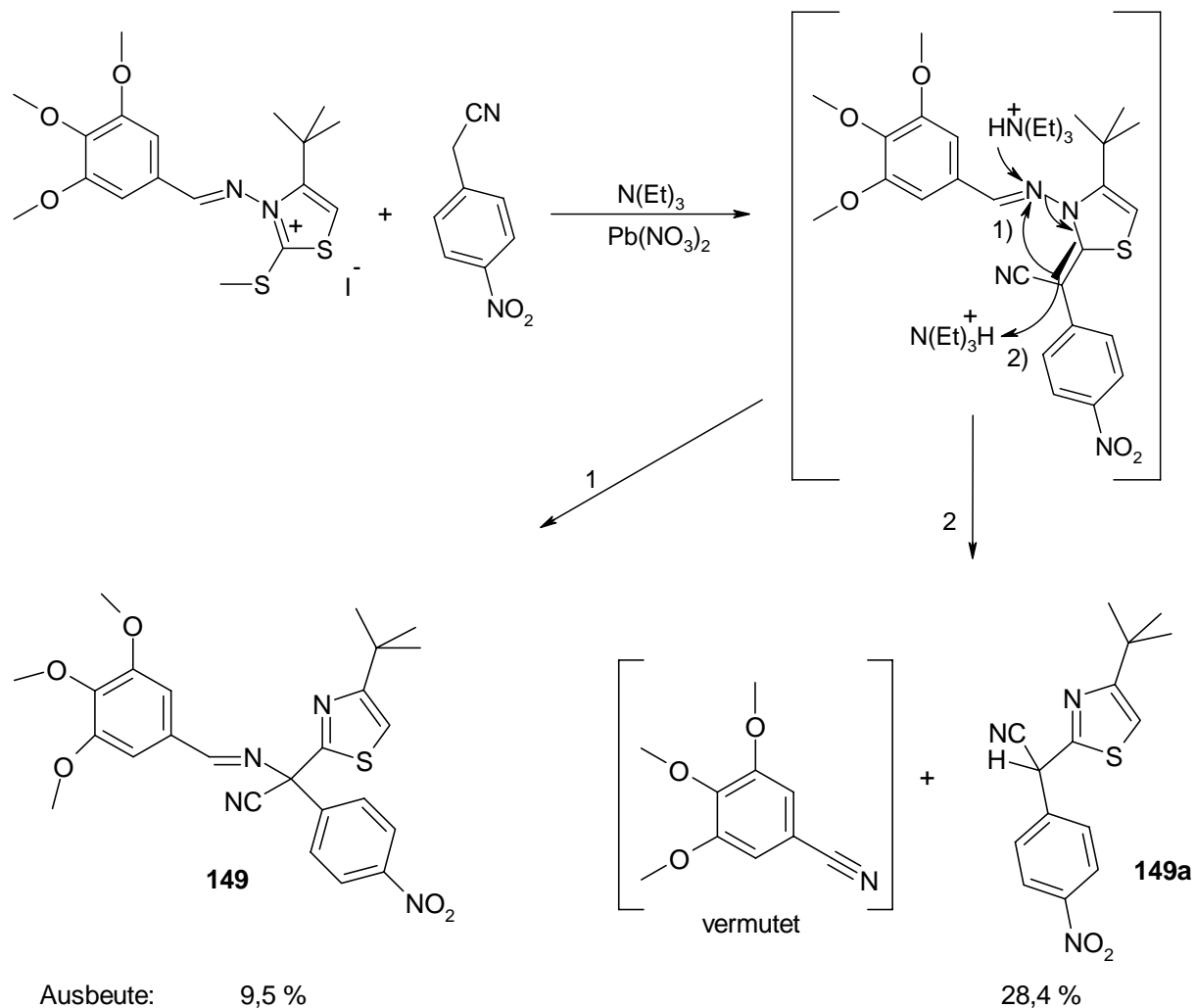
Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt fünf der oben beschriebenen Umlagerungsversuche durchgeführt, wovon bei einem keine Umsetzung unter saurer Katalyse stattgefunden hatte, die anderen vier zu den Umlagerungsprodukten (**145a-148a**) führten.



	Ausbeute	R1	R2	R3	Ausbeute	
<b>145</b>	48,9 %		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	55,6 %	<b>145a</b>
<b>146</b>	39,5 %		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	21,8 %	<b>146a</b>
<b>147</b>	39,5 %		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	39,5 %	<b>147a</b>
<b>148</b>	79,6 %		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	10,8 %	<b>148a</b>

Die Substanz (**149**) entspricht in den Resten (**148**), unterscheidet sich jedoch wesentlich durch die ankondensierte CH-acide Verbindung. Hier wurde das phenyloge C-Nucleophil 4-Nitrophenylacetonitril an das Hydrazoniumdithiokohlensäurediester-Iodid gekoppelt, wobei dem Kondensationsschritt direkt anschließend die Umlagerung gefolgt sein muß. Erklärbar wäre diese Reaktion ebenfalls durch Protonenkatalyse, wobei diese von Triethylammonium-Ionen zwischenzeitlich geliefert wurden. Starke negative I- und M-Effekte kennzeichnen das ankondensierte 4-Nitrophenylacetonitril, was gegenüber Malononitril eine stärkere Polarisierung der Keten-Doppelbindung bewirkt und dadurch die hier geschilderte Umlagerungsreaktion schon bei sehr schwacher Säurekatalyse hervorgerufen haben könnte. Gleichzeitig ist als Nebenprodukt (mengenmäßig als Hauptprodukt) ein Molekülfragment (**149a**) von (**149**) aufgetreten, bei dem, statt des gewanderten aromatischen Aldimin-Restes,

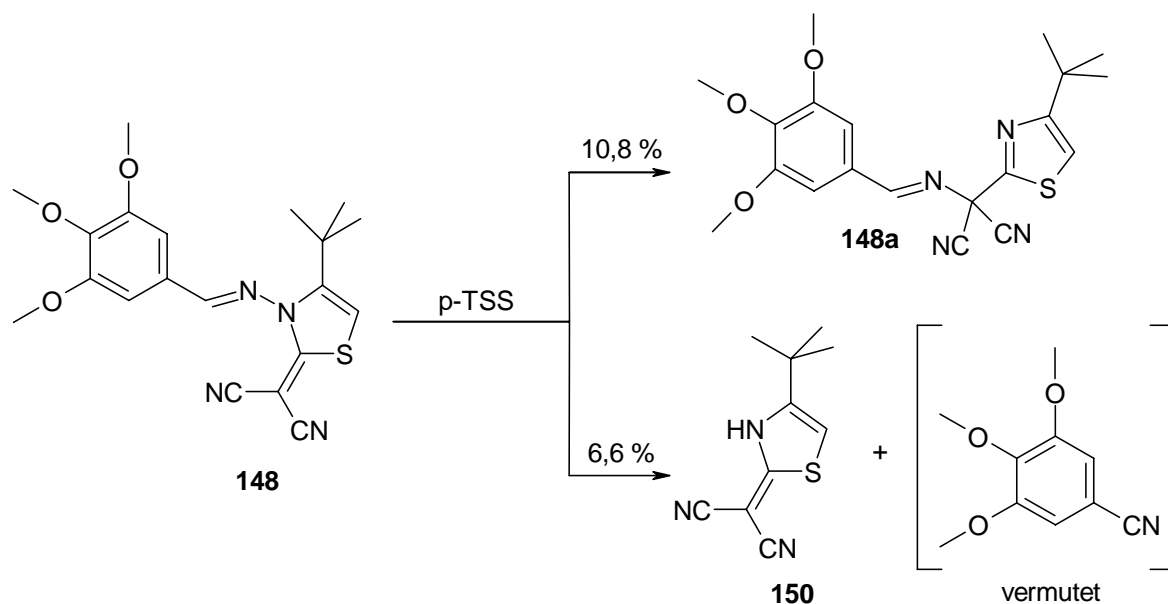
ein Proton an C-2 des 4-Nitrophenylacetonitrils sitzt. Dies konnte im  $^1\text{H}$ -Spektrum durch die Tieffeldverschiebung von H-5, was die Aromatisierung zum Thiazolring erkennen lässt, und im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum anhand eines  $^1\text{H}$ -entkoppelten DEPT-Spektrums, das die Position eines Protons eben an C-2 des 4-Nitrophenylacetonitrils zeigt, eindeutig belegt werden.



Beim Reaktionsverlauf 2 wird sich wahrscheinlich durch  $\beta$ -Elimination 3,4,5-Trimethoxybenzonnitril gebildet haben. Dies ist zumindest eine bekannte Nebenreaktion von Hydrazonen im Sauren und unter thermischer Belastung [71]. Bei der Darstellung von 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**137**) aus 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und N-(4-*tert*-Butyl-2-thio-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester unter saurer Katalyse mit p-TSS konnte neben dem Hydrazon 3,4,5-Trimethoxybenzonnitril als Nebenprodukt isoliert und anhand seines IR-Spektrums durch Vergleich eindeutig identifiziert werden.

Bei der Reaktion zur Darstellung von (**148a**) konnte ein Nebenprodukt (**150**) isoliert und identifiziert werden, bei dem das Hydrazon unter N-N-Bindungsbruch gespalten wurde und

eine Protonierung am Ringstickstoff und nicht an C-2 des ankondensierten C-Nucleophils, hier Malononitril, wie bei (**149a**) erfolgte.



## 15.4 Mechanismus der Umlagerung

Von den bekannten Umlagerungen, die unter N-N-Bindungspaltung verlaufen, scheint die im Rahmen dieser Arbeit beobachtete am ehesten mit dem Typus der Benzidin- und hier am zu treffendsten mit der Semidin-Umlagerung assoziiert zu sein.

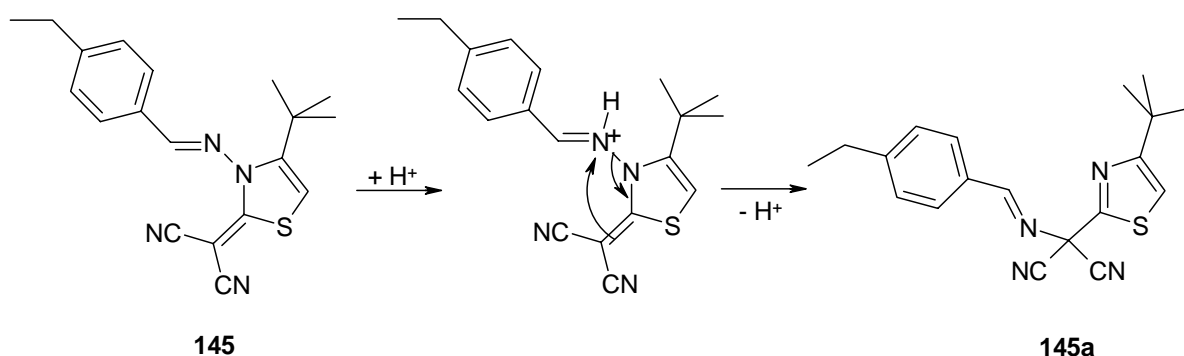
Der zugrunde liegende Mechanismus scheint überwiegend intramolekular zu verlaufen, da keine weiteren Umlagerungsprodukte einer Verbindung gefunden werden konnte. Er ist säurekatalysiert und beide Stickstoffe verbleiben im Molekül.

*Beyer und Henseke* berichteten über eine benzidinartige Umlagerung bei 2-Phenylhydrazono-2,3-dihydrothiazol, das über das tautomere 2-Phenylhydrazinothiazol und unter Säureeinfluss in das 2-Amino-5-(4-Aminophenyl)thiazol überführt wird [72]. Eine direkte Parallele zu meinen Umlagerungsprodukten kann allerdings nicht gezogen werden. Zum einen sind die Aromaten in Para-Position substituiert, zum anderen handelt es sich bei meinen Verbindungen um Hydrazone, die nicht in einem tautomeren Gleichgewicht zu den entsprechenden Hydrazinen stehen.

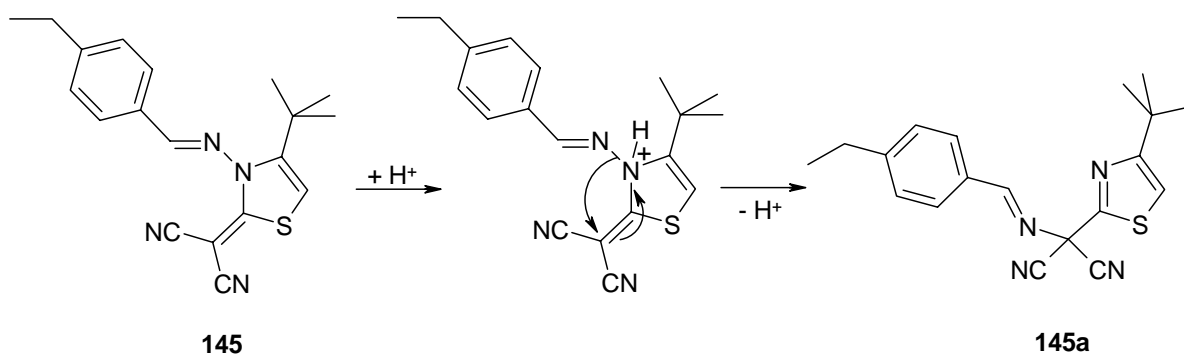
Eine weitere betrachtenswerte Umlagerungsreaktion ist der Indolringschluß von Arylhydrazonen. Aber auch hier ist eine Tautomerisierung des Hydrazons zum En-Hydrazin, als dem eigentlichen Edukt der Reaktion, für eine folgende o-Benzidin-Umlagerung erforderlich. Außerdem ist der Verlust eines Stickstoffatoms hierfür kennzeichnend [73].

So bleibt der Versuch, orientierend an einer Semidin-Umlagerung, den hier zugrunde liegende Mechanismus zu erklären.

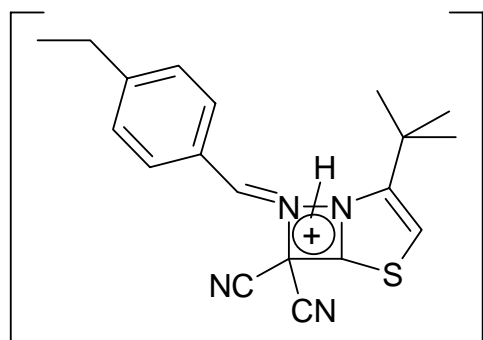
Prinzipiell ist als erster Schritt zu dieser 1,3-Umlagerung eine Protonierung eines jeden der beiden Stickstoffe der Hydrazone-Teilstruktur möglich. Entweder wird der exocyclische Stickstoff protoniert, worauf es zu einem elektrophilen Angriff des  $\pi$ -Elektronenpaares der Keten-Doppelbindung auf den positivierten Stickstoff käme. Das bindende Elektronenpaar zwischen den beiden Stickstoffatomen würde dann, zum Ausgleich der entstandenen Ladungen, unter einem heterologen Bindungsbruch zum  $\pi$ -Elektronenpaar der Doppelbindung zwischen der Position 2 und 3 des Thiazolrings.



Oder die Protonierung findet am Ring-Stickstoff statt und die Verschiebung der  $\pi$ -Elektronenpaare erfolgt in die andere Richtung.



In beiden Fällen kann ein cyclischer Übergangszustand vermutet werden.



Möglicherweise kommen aber auch beide Stickstoffe als Ort der Protonierung in Betracht. Zur Entstehung von **(149a)** kann es nach obigem Schema nur kommen, wenn die Protonierung am exocyclischen Stickstoff des Hydrazons erfolgt, da nur so ein Elektronenüberschuss am C-2 des 4-Nitrophenylacetonitrils entsteht und ein Proton aufgenommen werden kann.

Andererseits scheint für die Entstehung von **(150)** eine Protonierung des Ring-Stickstoffs notwendig, da man sonst wiederum das Umlagerungsprodukt **(148a)** erwarten dürfte. So kommt es vermutlich zur Bindungsspaltung als  $\beta$ -Elimination, das entsprechende Benzonitril wäre zu erwarten.

Die Darlegung des hier gefundenen Mechanismus können nur Erklärungsversuche sein. Hier bedürfte es noch einiger gezielter Untersuchungen in Richtung der auftretenden Nebenprodukte und Variationen der Reaktionsbedingungen.

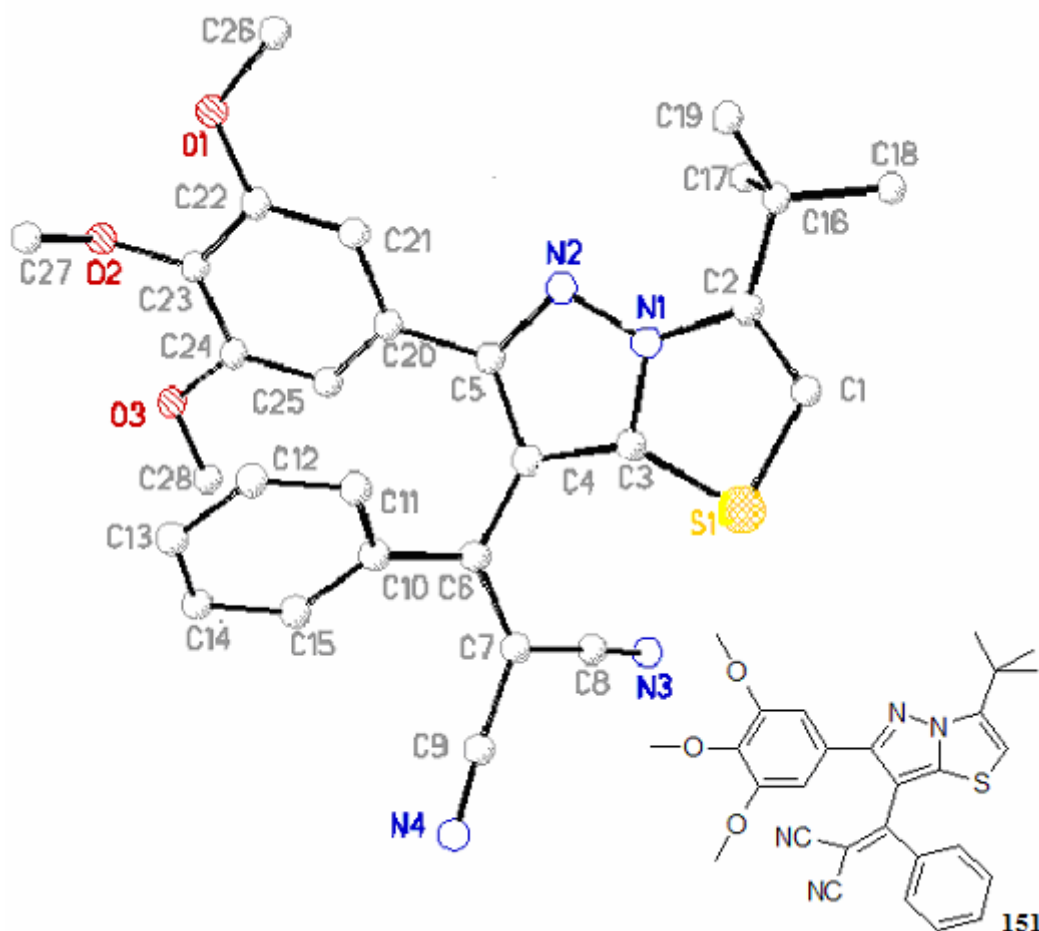
## 15.5 Reaktionen cyclischer N-Alkyl(aryl)idenamino-N,S-acetale vinyloger C-Nucleophile

Um die Umlagerungsreaktion der cyclischen N-Hydrazoniumketen-N,S-acetale einfacher CH-acider Nucleophile weitergehend zu untersuchen, sollte anhand der Kondensationsprodukte mit vinyloger C-Nucleophilen herausgefunden werden, ob hierbei das gleiche Reaktionsgeschehen zu beobachten sei und ob ebenfalls eine 1,3- oder eher eine 1,5-Umlagerung zu beobachten wäre.

Als Hydrazon wurde das methylthioaktivierte 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion mit 2-Cyan-3-phenyl-2-butennitril kondensiert und vor einer weiteren Umsetzung, im Sinne einer erwarteten Umlagerung, isoliert und charakterisiert. Bei der Masse, den ersten verfügbaren Analysendaten, fehlten 2

g/mol gegenüber dem vermuteten Kondensationsprodukt. Ebenso zeigte das Protonenspektrum zwei Wasserstoffatome weniger als erwartet an, während im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum die Signale aller Kohlenstoffkerne der beiden Edukte erschienen. Aus beiden NMR-Spektren konnte man schließen, dass augenscheinlich die Azomethin-Struktur des hydrazonischen Molekülteils verloren gegangen war. Links, also tieffeld von den Protonensignalen der Aromaten, war kein weiteres Signal mehr vorhanden. Ein solches für die Azomethin-Struktur wäre zwischen 8.5 – 9.5 ppm zu erwarten. Ein entsprechender Kohlenstoffkern sollte um 175 ppm zur Resonanz kommen, bei der erhaltenen Substanz war dies für das am stärksten entschirmte bei 165.48 ppm der Fall. Darüber hinaus fehlte bei den Protonen auch das Signal des verbleibenden Protons am 2-Cyan-3-phenyl-2-butennitrils nach erfolgter Kondensation, das für gewöhnlich bei ca. 5.8 ppm erscheint. Die übrigen markanten Regionen der Edukte, also der 3,4,5-Phenyl-Rest des Hydrazons, der Phenyl-Rest des 2-Cyan-3-phenyl-2-butennitrils, der *tert*-Butyl-Rest und C-5 des Thiazols, waren unverändert in die neue Substanz übernommen worden. So konnte auch hier nur eine Röntgenstrukturanalyse den Aufbau des Moleküls entschlüsseln.

Röntgenstruktur von (**151**):



Wie die Röntgenstruktur zeigt, hat hier nach der Kondensation des 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]thiazoliumiodids mit 2-Cyan-3-phenyl-2-butennitril eine oxidative C-C-Verknüpfung zum 2-[[3-*tert*-Butyl-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl]phenylmetylen]malononitril (**151**) stattgefunden.

Es stellt sich die Frage nach der Triebkraft der Oxidation, da als Oxidationsmittel eigentlich nur Luftsauerstoff in Frage kommt – nach der Aktivierung mit Methyljodid unter Schutzgasatmosphäre, wurde bei allen Versuchen die Kondensation ohne diese im verschlossenen Rundkolben durchgeführt.

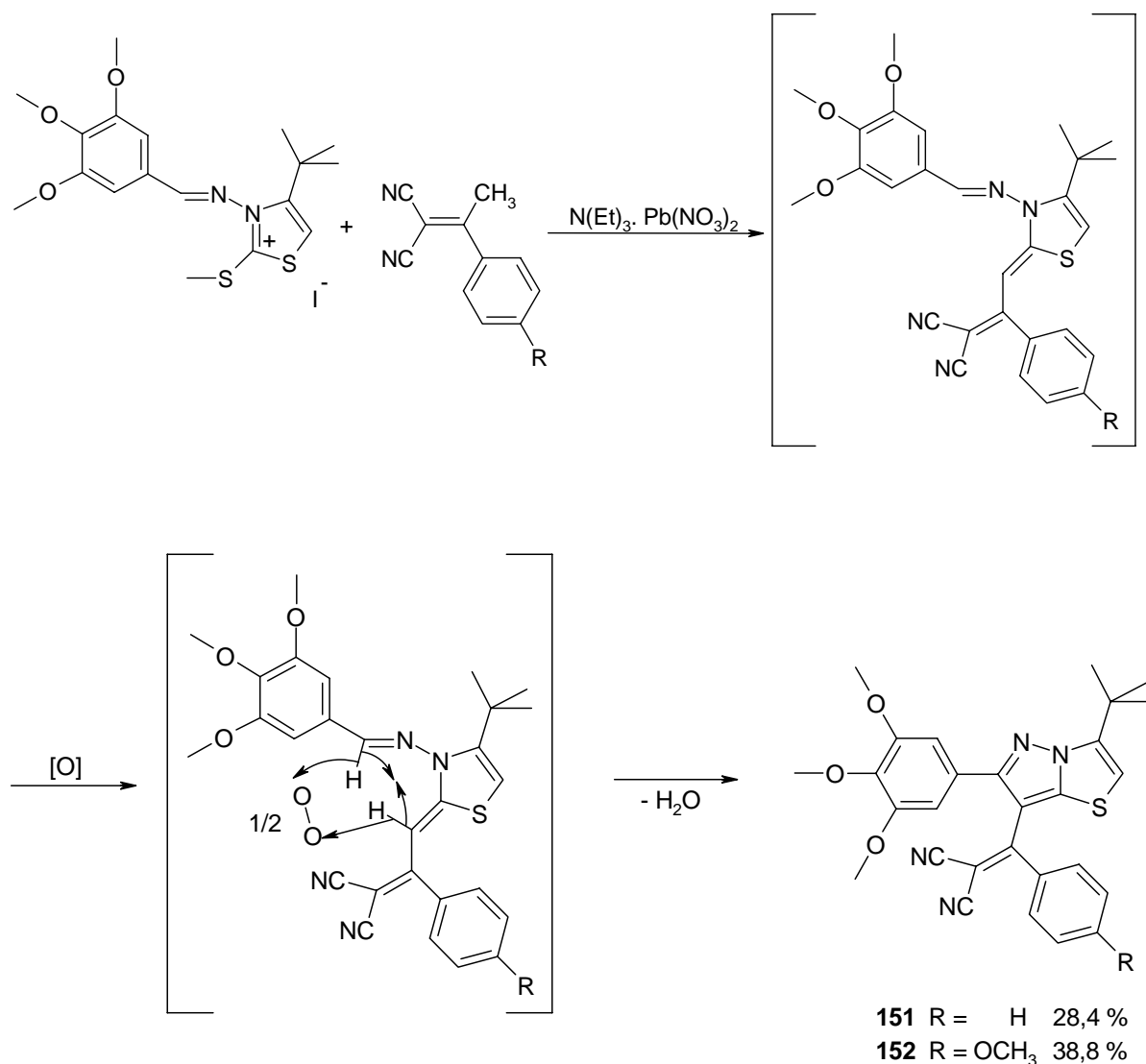
Die vorliegende Röntgenstruktur bietet die Gelegenheit, erstmals auch die Bindungsverhältnisse im Pyrazolo[5,1-b]thiazol-Ring näher zu betrachten.

Bindung	S1-C1	C1-C2	C2-N1	N1-C3	C3-C4	C4-C5	C5-N2	N2-N1	C3-S1
Bindungslänge [Å]	1.733	1.348	1.410	1.346	1.403	1.440	1.332	1.372	1.715

Die Längen der C-C-Bindungen liegen mit 1.403 und 1.440 Å in der Größenordnung der C-C-Bindungen des Benzols mit 1.390 Å [74]. Auch die C-N-Bindungen mit 1.410, 1.346 und 1.332 Å, haben Doppelbindungscharakter (im Vergleich: C-N-Einfachbindung ca. 1.470 Å). Die normale N-N-Einfachbindung weist einen Abstand um 1.480 Å auf, die N-N-Doppelbindung von 1.240 Å, so dass auch hier die Bindungslänge mit 1.372 Å einen Zustand zwischen der N-N-Einfachbindung und –Doppelbindung anzeigt.

Eine Wiederholung der Umsetzung des gleichen Thiazoliumiodids mit 2-Cyan-3-(4-methoxyphenyl)-2-butennitril als vinyloges C-Nucleophil lieferte unter Bildung des entsprechenden Pyrazolo[5,1-b]thiazols (**152**) die gleiche oxidative C-C-Verknüpfung. Einen weiteren Hinweis auf Oxidation durch Luftsauerstoff liefert die Beobachtung, dass auf den DC-Platten beider Ansätze zwei Hauptflecke vorhanden waren, die sich aufgrund ihrer ausreichend großen R<sub>f</sub>-Werte auch trennen ließen, wovon die unteren Flecke jeweils (**151**) bzw. (**152**) markierten. Die beiden oberen Flecke zeigten nach ihrer Abtrennung auf weiteren Kontroll-DCs wieder den unteren Fleck, d. h. die Substanzen der beiden unteren Flecke bildeten sich aus den anderen Substanzen nach. Dies war auch in den Chromatographiesäulen zu beobachten. Die mehr orangefarbenen Zonen der zuerst eluierten Substanzen verfärbten sich bei längerem Verbleib auf dem Kieselgel in die zitronengelbe Farbe der beiden erhaltenen Moleküle.

Oxidative Aromatisierung cyclischer Moleküle wurde auch bereits durch den alleinigen Kontakt mit Aktivkohle im Reaktionsmedium beobachtet [75] bzw. gezielt angewendet [76]. Durch innigen Kontakt der jeweiligen nicht aromatischen Moleküle mit an der Oberfläche der Aktivkohle adsorbierten Sauerstoff kommt es zur Dehydrierung zum begünstigten aromatischen Systems durch den Sauerstoff. In der Arbeit von [76] wurde die Oberfläche der Aktivkohle durch Sauerstoff im Überdruck mit diesem zusätzlich beladen. So ist es im Falle der Entstehung von **(151)** und **(152)** durchaus denkbar, dass die Aromatisierung des Heterobicyclus durch innigen Kontakt mit Sauerstoff begünstigt wurde, der an die Oberfläche von Kieselgel adsorbiert war.



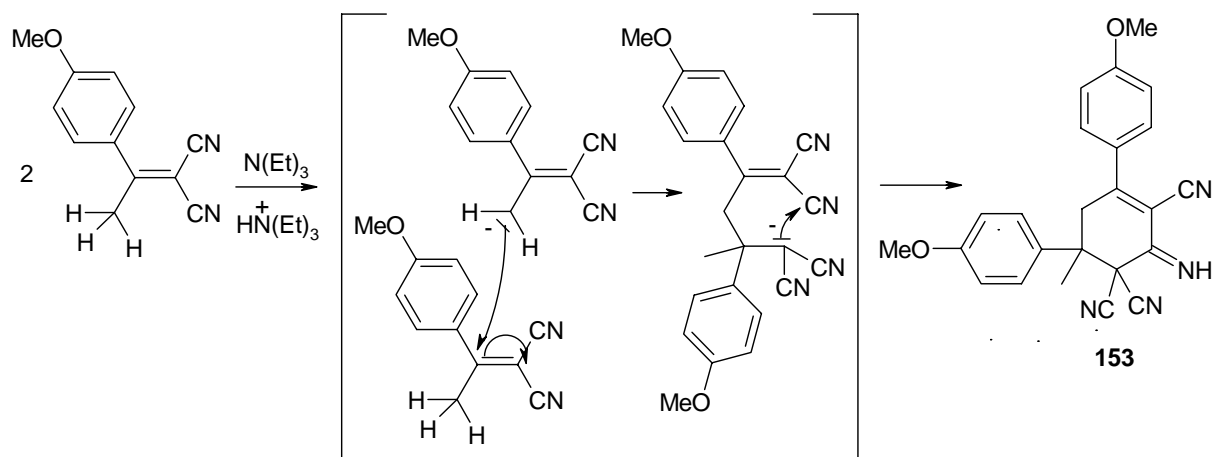
Die Umsetzung von 4-Methyl-5-N,N-dimethylcarbonyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]thiazoliumiodid mit 2-Cyan-3-(4-methoxyphenyl)-2-butennitril verlief ohne oxidative C-C-Verknüpfung (Substanz **159**).

## 16 Nebenprodukte

### 16.1 Dimerisation von 2-Cyan-3-(4-methoxyphenyl)-2-butennitril

Die Dimerisation von 2-Cyan-3-aryl-2-butennitrilen wurde bereits eingehend untersucht und beschrieben [77] [78]. Verschiedene 2-Cyan-3-aryl-2-butennitrile wurden unter dem Einfluss unterschiedlicher Basen, darunter auch Triethylamin, zu den entsprechenden 2-Amino-4,6-diaryl-6-methyl-2,4-cyclohexadien-1,1,3-tricarbonitrilen cyclisiert, die mit den 3-Imino-1,5-diaryl-5-methyl-cyclohexen-2,4,4-tricarbonitrilen im tautomeren Gleichgewicht stehen. Die Dimerisierung mit 4-Methoxyphenyl als Arylkomponente blieb in der zitierten Arbeit [77] erfolglos und ist somit bisher unbekannt.

Ich konnte aus zwei verschiedenen Ansätzen dieses als 3-Imino-1,5-bis-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-cyclohexen-2,4,4-tricarbonitril (**153**) isolieren und strukturell aufklären. In zwei weiteren Ansätzen konnte die Substanz mittels DC bestätigt werden. Sie tritt somit in allen durchgeführten Reaktionen mit 2-Cyan-3-aryl-2-butennitrilen in differierenden Mengen als Nebenprodukt auf.



Dass es sich um das Imino-Tautomere handelt, konnte mittels der  $^1H$ -Spektrometrie eindeutig belegt werden. Im tiefen Feld kommt neben den Signalen der Aromaten nur noch ein Proton bei 6.69 ppm in  $CDCl_3$  (9.61 ppm in  $DMSO-d_6$ ) zur Resonanz, was nur für die Imino-Gruppe

sprechen kann. Zwei Dubletts bei 3.48-3.45 ppm und 3.10-3.07 ppm (Kopplungskonstante = 18.1 Hz) sprechen für zwei geminale Protonen einer CH<sub>2</sub>-Gruppe. Die Imino-Form, als das vorherrschende Tautomer, wurde schon früher für das Derivat mit unsubstituierten Phenylresten beschrieben [78] [79].

## 16.2 Von methylthioaktivierten Thiazoliumiodiden abgeleitete

### Betainstrukturen

Bei einigen Kondensationsversuchen CH-acider Verbindungen mit methylthioaktiviertem *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester konnte kein entsprechendes Produkt festgestellt werden. Nach der Kontroll-DC ging das eingesetzte Nucleophil (Malonsäurediethylester, Nitromethan) wieder unverändert aus der Reaktion hervor. Dies war auch zu beobachten, wenn 3,4,5-Trimethoxy-*N*-(4-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)benzamid mit Methyljodid aktiviert und anschließend mit einem vinylogem C-Nucleophil umzusetzen versucht wurde. Mit polarereren Fließmitteln (Dichlormethan / Methanol 9:1 bzw. Ethylacetat / Methanol 4:1) als gewöhnlich, ließen sich gut je eine Substanz eluieren und deren Struktur aufklären.

Eine Silbernitrat-Probe auf Iodid blieb in beiden Fällen negativ, die Isolate ließen sich auch nicht in Wasser lösen, so dass ein etwaiges Salz ausgeschlossen werden konnte.

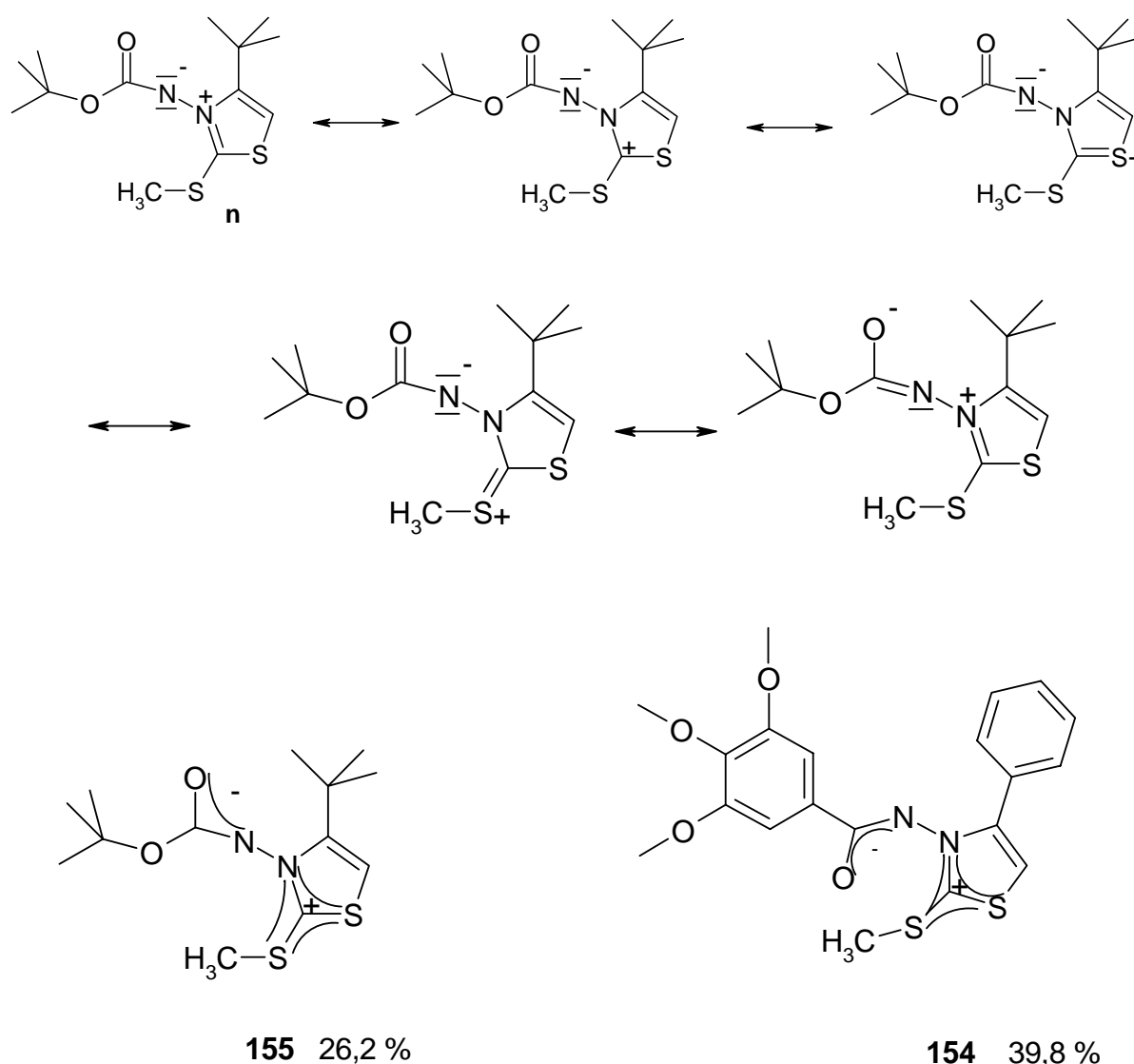
In den IR-Spektren fanden sich auch keine Nitrilbanden der jeweils eingesetzten C-Nucleophile. Carbonylbanden waren bei beiden Substanzen gegenüber den Edukten deutlich zu höheren Wellenlängen hin verschoben, von 1748 cm<sup>-1</sup> der Urethan-Struktur des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydro-thiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylesters (**29**) bzw. 1735 cm<sup>-1</sup> des entsprechenden Thiazoliumiodids [18] zu 1639 cm<sup>-1</sup> bei der aus gleichem Ansatz isolierten Substanz. Die Carbonylbande des Hydrazids von (**154**) bei 1655 cm<sup>-1</sup>, scheint bei dem aus diesem Ansatz erhaltenen Molekül nicht mehr vorhanden.

Die Massen beider Isolate haben jeweils einen um 14 g/mol höheren Wert als ihre Edukte. Aus der von (**155**) vorliegenden Elementaranalyse ist das Vorhandensein zweier Schwefelatome im Molekül bestätigt.

Sowohl die <sup>1</sup>H- ( bei 2.67 (**155**) bzw. 2.76 ppm (**154**) je ein Singulett dreier Protonen), als auch die <sup>13</sup>C-Spektren (15.44 (**155**) bzw. 15.49 (**154**)) zeigen Signale, die einer Methylsulfanyl-Gruppe zugeordnet werden können. Die niedrigen ppm-Werte schließen eine Stickstoff-Methylierung, wie sie schon zuvor in dieser Arbeit beschrieben wurde, aus. Die Protonen des jeweiligen exocyclischen Stickstoffs sind offenbar nicht mehr vorhanden.

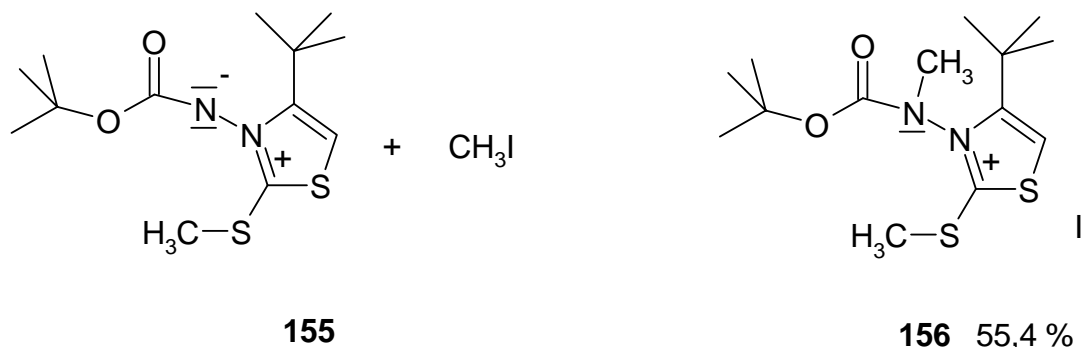
Außerdem kann aus der Tieffeldverschiebung der H-5 Protonen (7.49 (**155**) bzw. 8.07 ppm (**154**)) des ursprünglichen 2-Thioxo-2,3-dihydrothiazol-Derivat auf eine Aromatisierung zum Thiazol bzw. zur Thiazolium-Form geschlossen werden.

Die vorliegenden Fakten betrachtend lässt dies nur folgenden Schluss zu, dass es sich bei den beiden Substanzen (**154**) und (**155**) um Betain-Strukturen, also innere Salze der jeweiligen methylthioaktivierten Edukte handelt. Nach primärer Methylierung am Thion-Schwefel erfolgte eine Deprotonierung des aciden Protons des exocyclischen Stickstoffs. Die entstandenen Ladungen sind in beiden Fällen gut mesomeriestabilisiert (die negative über drei, die positive über vier Atome), was deren Stabilität bedingt.



Um die angenommene Betain-Struktur weiter zu belegen, wurde (**155**) nochmals mit Methyljodid versetzt. Der negativ geladene exocyclische Stickstoff sollte ohne weiteres in guter Ausbeute methylierbar sein. Es wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung

und Umkristallisieren 55.4 % des erwarteten Produktes (**156**) als Jodid-Salz erhalten. Die analytischen Daten bestätigen die Stickstoffmethylierung und somit nochmals indirekt die Strukturen (**154**) und (**155**).



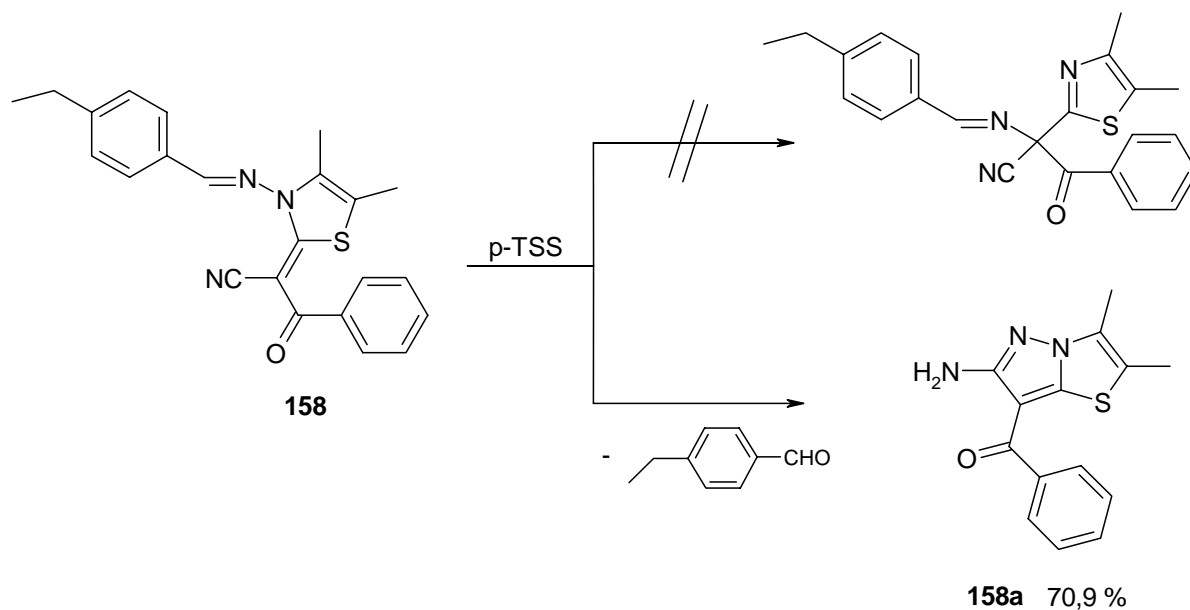
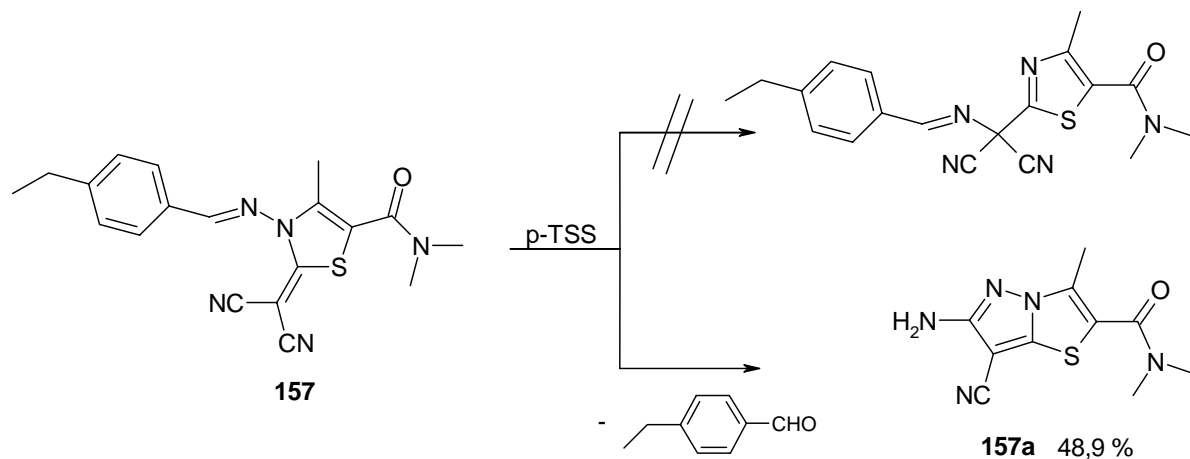
Die Bedeutung dieses Ergebnisses für die gesamte Substanzklasse wurde erst im Laufe der Arbeit deutlich. In noch vorhandenen älteren Proben konnte mittels DC ermittelt werden, dass sich diese Betaine anscheinend in mehr oder weniger größerer Menge bei der Kondensationsreaktion im basischen Milieu bilden. Durch ihre gute Mesomerie-Stabilisierung werden sie wohl dem nucleophilen Angriff durch CH- oder NH-acide Verbindungen entzogen und scheinen somit entscheidenden Einfluss auf die Höhe der Ausbeute zu nehmen, so dass in der Bildung dieser Betain-Strukturen, neben zahlreichen anderen Nebenreaktionen, wovon einige im Rahmen dieser Arbeit aufgeklärt werden konnten (z. B. Methylierung des exocyclischen Stickstoffs als Konkurrenz zur Schwefelmethylierung), einer der Hauptgründe für die Grenzen der cyclischen Hydraziniumdithiokohlensäurediester-Iodide für deren weitere Umsetzung mit C- und N-Nucleophilen liegen dürfte. Dies steht somit auch im Einklang mit der Tatsache, dass in den zurückliegenden Arbeiten von *Harms*, *Naeeni* und *Hassani* mit cyclischen Dithiocarbamidsäureestern unter gleichen Reaktionsbedingungen und -durchführungen bessere Ausbeuten erzielt wurden als mit den cyclischen Dithiocarbazidsäureestern, da bei jenen Strukturen keine Betain-Bildung stattfinden kann.

## 16.3 Nebenprodukte durch Hydrazonspaltung

### 16.3.1 Pyrazolo[5,1-b]thiazole

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen und gleichartigen Edukten, die zu den oben beschriebenen 1,3-Umlagerungen führten – Erhitzen der Hydrazon-Derivate in Toluol unter Zusatz katalytischer Mengen p-TSS ohne Feuchtigkeitsausschluss – wurden in einigen Fällen statt dem erwarteten Umlagerungsprodukt ein Cyclisierungsprodukt mit Pyrazolo[5,1-

b]thiazol-Grundstruktur gebildet (**157a**, **158a**). Durch Luftfeuchtigkeit erfolgte eine Verseifung des Hydrazons in Konkurrenz zur 1,3-Umlagerung. Dies deutet ebenfalls auf eine Protonierung des exocyclischen Stickstoffs hin.



Der abgespaltene 4-Ethylbenzaldehyd konnte anhand einer DC-Kontrolle und seines typischen intensiven Geruchs bestätigt werden.

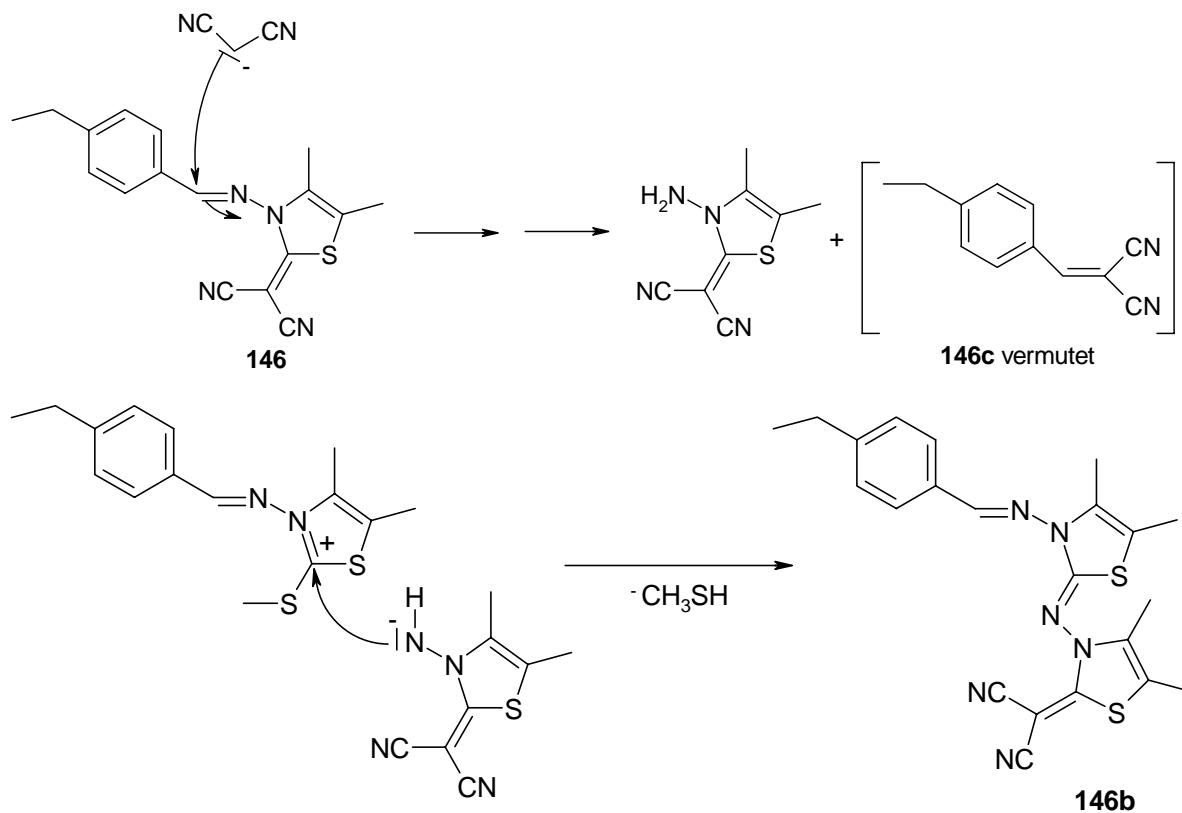
### 16.3.2 2-Imino-2,3-dihydrothiazol-Derivate

Aufgrund einer Hydrazonspaltung im alkalischen Medium während der Kondensationsreaktion wurde statt einer Addition des exocyclischen Stickstoffs an eine Nitril-Gruppe (vgl. (**157**) und (**158**)) auch ein nucleophiler Angriff an Position 2 des

Hydrazoniumdithiokohlensäurediester-Iodids einschließlich nachfolgender Kondensation beobachtet.

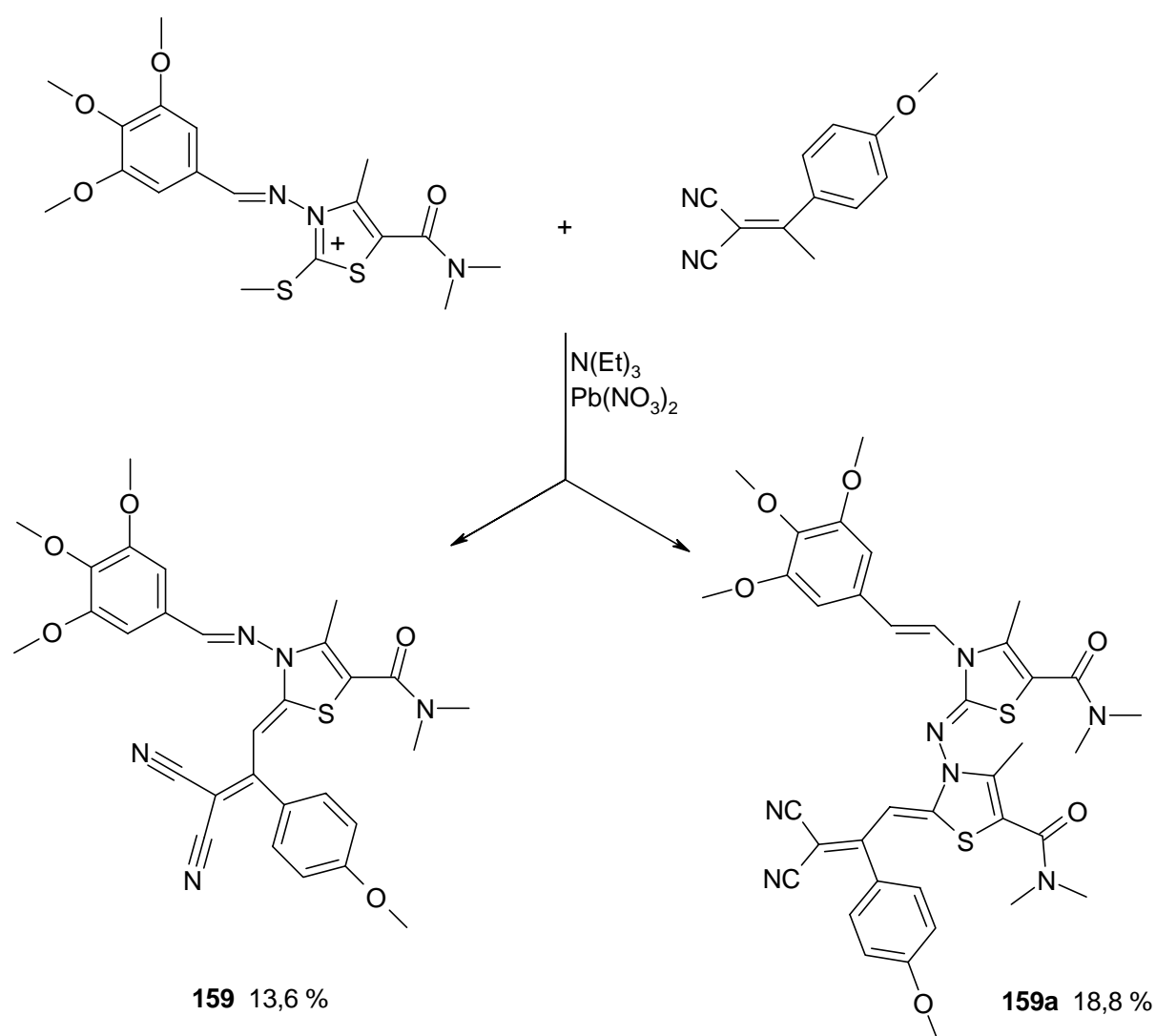
Aus der Kondensationsreaktion von methylthioaktiviertem 3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion mit Malononitril ging neben dem bereits erwähnten 2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril (**146**) auch 2-(3-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-ylidenamino}-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)malononitril (**146b**) in einer Ausbeute von 7,6 % hervor.

Eine Hydrolyse des Hydrazons im alkalischen Milieu des Kondensationsschrittes erscheint fraglich, da bis zur Zugabe des trockenen Dichlormethans unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet und nach der Zugabe augenblicklich das Reaktionsgefäß verschlossen wird, so dass der Kontakt mit der Umgebungsluft dafür nicht ausreichen dürfte. Außerdem sollten sich entstehende Hydroxid-Ionen mit dem Thiazolium-Iodid bevorzugt zum 2-Oxo-Derivat des aktivierten Hydrazons umsetzen (vergleichbar der Bildung von (**129**)), was aber nicht bestätigt werden konnte. Dahingehend könnte der folgende Reaktionsverlauf zur Diskussion gestellt werden.



Das bereits kondensierte Produkt (**146**) wird in Folge eines zweifachen nucleophilen Angriffs des CH-aciden Malonodinitrils zwischen dem exocyclischen Stickstoff und dem Kohlenstoff der Aldehyd-Komponente gespalten. Nach dieser Hypothese würde in diesem Fall 2-Cyan-2-(4-ethylphenyl)propennitril (**146c**) entstehen. Dessen Nachweis wurde allerdings nicht erbracht. Die freie NH<sub>2</sub>-Gruppe des Keten-N,S-acetals ist nun ausreichend NH-acide, um an ein weiteres Molekül des aktivierten Eduktes in 2-Position ankondensieren zu können.

Eine vergleichbare Substanz (**159a**) wurde neben dem erwarteten Hauptprodukt (**159**) nach der Kondensation des entsprechenden Hydrazons mit 2-Cyan-3-(4-methoxyphenyl)-2-butennitril isoliert.



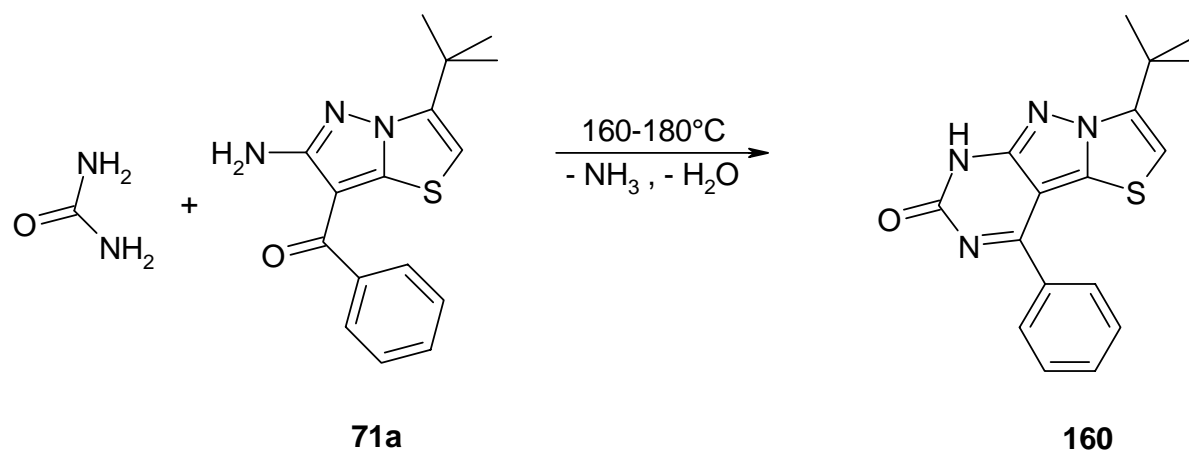
## 17 Darstellung von Heterotricyclen aus Pyrazolo[5,1-b]thiazolen

Ausgehend von den zahlreichen neuen Pyrazolo[5,1-b]thiazolen sollte nun versucht werden, an diesem Heterobicyclus einen weiteren Ring zu anneliern und somit einen neuartigen Heterotricyclus aufzubauen. Die NH<sub>2</sub>-Gruppe des Amidrazon-Strukturelementes an Position 6 sowie eine Keto- oder eine Carbonitril-Funktion an Position 7 des Pyrazolo[5,1-b]thiazol-Grundgerüsts, die häufig in den neu synthetisierten Produkten vorkommen, bieten für dieses Vorhaben geeignete funktionelle Gruppen.

### 17.1 Darstellung eines Heterotricyclus mit neuartigem Thiazolo[3',2':1.5]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-on-Grundgerüst

Betrachtet man sich beispielsweise die Darstellung des Antirheumatics Proquazon (Biarison<sup>®</sup>), einem 1,2-Dihydro-2-chinazolon, so enthält die vorletzte Stufe (2-Isopropylamino-4-methylbenzophenon) vor der Bildung des annelierten 1,2-Dihydropyrimidin-2-on-Ringes die gleichen funktionellen Gruppen wie einige meiner Pyrazolo[5,1-b]thiazole, nämlich eine Amino- und eine Keton-Funktion im Abstand von drei Atomen [3]. Es eröffnen sich drei verschiedene Wege, aus dem o-Aminobenzophenon das entsprechende 1,2-Dihydro-2-chinazolon zu synthetisieren. Der Ringschluss lässt sich in einer Harnstoffschmelze zum Zielprodukt bewerkstelligen, ebenso ist das Erhitzen des o-Aminobenzophenons mit Ethylcarbammat und ZnCl<sub>2</sub> zielführend und schließlich wurde hierfür die Reaktion mit KCNO in Essigsäure beschrieben [80].

Zur Darstellung eines eigenen Heterobicyclus wurde (6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)phenylmethanon (**71a**) mit einem Überschuss an Harnstoff unter Rühren verschmolzen und nach dem Abkühlen in Methanol und Dichlormethan gelöst. Nach der weiteren Aufarbeitung wurde ein intensiv blau fluoreszierendes, ockerfarbendes Pulver in einer Ausbeute von 13,4 % erhalten. Es stellte sich, in Übertragung auf die 1,2-Dihydro-2-chinazolon-Synthese, als das erwartete Zielprodukt (**160**) heraus.



Im IR-Spektrum erscheint die Carbonyl-Bande der cyclischen Harnstoff-Struktur des Sechsrings erwartungsgemäß um  $1640 \text{ cm}^{-1}$  ( $1635 \text{ cm}^{-1}$ ). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt durch die ausgeprägte Tieffeld-Verschiebung ( $12.39 \text{ ppm}$ ) den deutlich aciden Charakter des protonierten Stickstoffs an. Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum haben sich die chemischen Verschiebungen im Pyrazolo[5,1-b]thiazol-Strukturelement gegenüber dem nicht annelierten Derivat nicht nennenswert verändert. Der Carbonyl-Kohlenstoff des Harnstoffs kommt bei  $159.58 \text{ ppm}$  zur Resonanz, während sich das Signal der Keto-Gruppe des Eduktes durch die Kondensation zum Azomethin von  $188.68$  zu höherem Feld nach  $167.41 \text{ ppm}$  verschoben hat.

## 17.2 Versuche zur Darstellung eines Thiazolo[3',2':1:5]pyrazolo[3,4-

### d]pyrimidin-2,4-diamin-Grundkörpers

Ausgehend von 6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril sollte es möglich sein, ein 2,4-Diaminopyrimidin-Ring an den Pyrazolo[5,1-b]thiazol-Grundkörper zu annelieren.

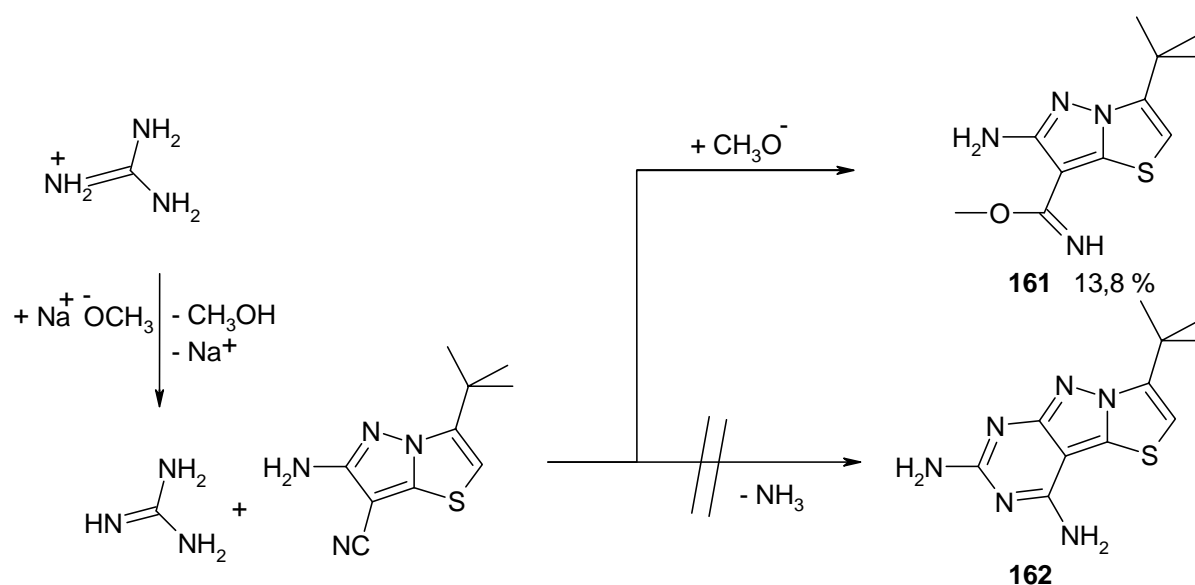
Derivate des 2,4-Diaminopyrimidins bzw. ein 2,4-Diaminopyrimidin-Ring als Teilstruktur von Heterobicyclen sind in der Pharmazeutischen Chemie von größter Bedeutung. So besitzt beispielsweise Trimethoprim, ein in 5-Position Aryl-substituiertes 2,4-Diaminopyrimidin-Derivat, eine breite bakteriostatische Aktivität. Pyrimethamin zeigt vor allem Wirksamkeit gegen die Gewebeschiezonten verschiedener Plasmodien-Arten und kann somit zur Bekämpfung der Malaria eingesetzt werden. Beide Stoffe sind Hemmstoffe der Dihydrofolatreduktase und greifen somit störend in den Folsäurestoffwechsel bei Bakterien, Plasmodien [81] und anderen Protozoen ein [82]. Durch Erweiterung des 2,4-Diaminopyrimidins zum 2,4-Diaminochinazolin-Grundgerüst geht die Antimalaria-Wirksamkeit allerdings wieder verloren [83].

2,4-Diaminothienu[2,3-d]pyrimidin- [85] [88], 2,4-Diaminofuro[2,3-d]pyrimidin- [86], 2,4-Diaminopyrrolo[2,3-d]pyrimidin- [87], 2,4-Diaminocyclopenta[d]pyrimidin-Derivate [84] zeigen Wirksamkeit gegen *Pneumocystis carinii* und *Toxoplasma gondii*. Dies geschieht ebenfalls durch Hemmung der Dihydrofolatreduktase.

Der 2,4-Diaminopyrimidin-Ring kommt aber auch häufig als Teilstruktur in Pteridin-Derivaten vor. Methotrexat als Folsäureantagonist und Triamteren als kaliumsparendes Diuretikum sind hier wohl die bekanntesten Vertreter.

Vielfach wird für den Aufbau eines annelierten 2,4-Diaminopyrimidin-Ringes ein Molekül mit einer Amino- und einer Cyano-Funktion in 1,2-Position als Edukt gewählt, an welches sich dann Guanidin addieren lässt. Dies kann durch eine Schmelze des Eduktes mit einem Überschuss Guanidin-Carbonat geschehen [89] oder aber durch Erhitzen einer dreifachen Menge von Guanidin-HCl, welches zuvor durch Na-Methanolat aus seinem Salz freigesetzt wurde, in Methanol unter Rückfluss [90].

Nach der letzteren Methode wurde 6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril (**70a**) mit Guanidin unter Rückfluss erhitzt, welches vorher mit Na-Methanolat in leichtem Unterschuss aus dem Hydrochlorid freigesetzt wurde. Neben 6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbimidomethylester (**161**), welches als Nebenprodukt isoliert wurde, gelang die Aufreinigung des Zielproduktes (**162**) nicht. Dessen Acidität und Polarität erschwert die chromatographische Aufreinigung an Kieselgel. Ein Chromatogramm, welches auf einer analytischen RP-Phase erhalten wurde, zeigte zwar eine fast reine Substanz und auch die Masse, erhalten durch HPLC-Trennung mit angeschlossenen Massenspektrometer, ergab auch die Masse des Zielmoleküls, die NMR-Spektren waren aber ohne erfolgreiches Umkristallisieren nicht akzeptabel.



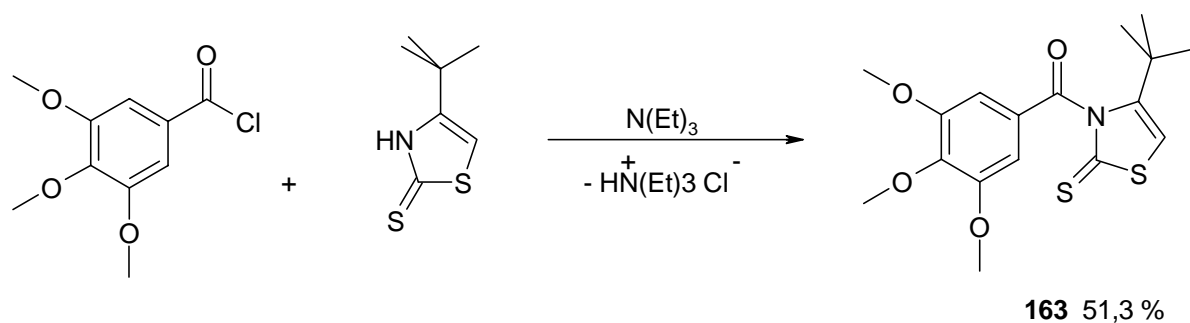
Weitere Syntheseversuche zum Aufbau von Heterotricyclen aus Pyrazolo[5,1-b]thiazolen wurden vorerst nicht mehr unternommen, da zum Zeitpunkt des letzten Versuchs erste viel versprechende Testergebnisse biologischer Wirkungen vorlagen, so dass der Fokus weiterer Synthesen nun auf der Derivatisierung der pharmakologisch aktiven Substanzen gelegt wurde.

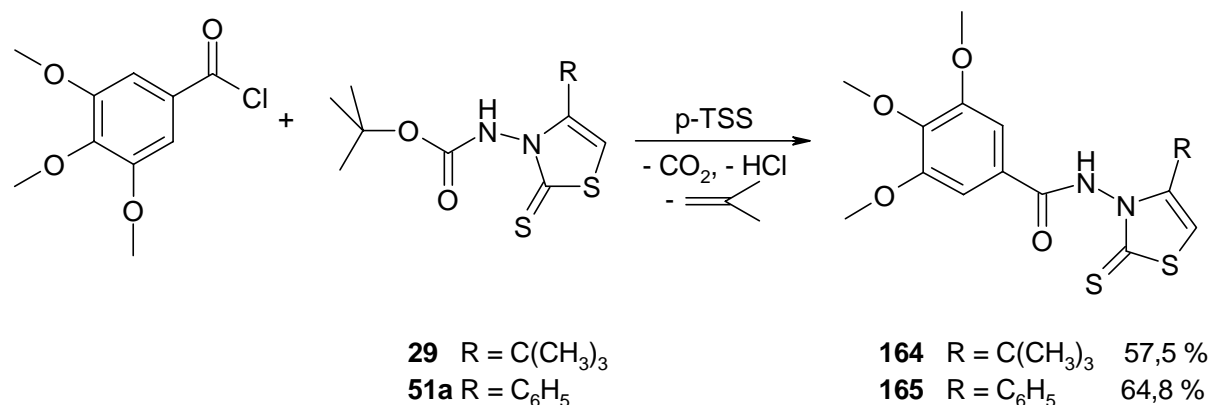
## 18 Darstellung von Hydraziden

Nachdem *Latussek* und *Wurtz* bereits die Darstellung von Hydraziden bzw. Amiden aus den entsprechenden 2-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion- bzw. 2,3-Dihydrothiazol-2-thion-Derivaten demonstrierten, gelangten sie nochmals in den Fokus meiner Arbeit. Eine erste Probenserie zur Testung auf Wirkung gegen human-pathogene Protozoen erbrachte ein viel versprechendes Ergebnis mit 3,4,5-Trimethoxyphenylhydrazon-Derivaten. Eine weitere Variation in diesem Molekülbereich sollte der Austausch der 3,4,5-Trimethoxyphenylhydrazon - gegen die entsprechende 3,4,5-Trimethoxyphenylhydrazid- bzw. 3,4,5-Trimethoxyphenylamid-Struktur ergeben.

4-*tert*-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion konnte mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid in siedendem Toluol und unter Zugabe einer äquimolaren Menge Triethylamins in 51 %iger Ausbeute zum (4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (**163**) umgesetzt werden.

(4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**51a**) und N-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) ergaben mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid in siedendem Toluol und unter Zusatz einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure die entsprechenden Hydrazide (**164**) und (**165**) in guter Ausbeute.





Eine Aktivierung der 3-Hydrazido- bzw. 3-Amido-2,3-dihydrothiazol-2-thione mit Methyljodid und Kondensation mit nucleophilen Reaktionspartnern wurde bisher noch nicht beschrieben und sollte für die Darstellung analoger Derivate von (**151**) an dieser Stelle versucht werden. Möglicherweise würden die drei positiv mesomer wirksamen Methoxygruppen eine gewisse Restreaktivität der Thiazoliumiodide bestimmen.

Betrachtet man sich die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome beim N-(4-tert-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-tert-butylester und bei (**164**), so zeigen diese zwar fast übereinstimmende Werte der Kohlenstoffe der jeweiligen Thioxo-Gruppe. Beim Carbonyl-Kohlenstoff der Carbamid- (154.01 ppm [18]) bzw. Hydrazid-Struktur (165.00 ppm), kommt aber durch den größeren Unterschied der andersartige Einfluss der 3,4,5-Trimethoxyhydrazid-Gruppe auf den Thiazol-Ring zum Ausdruck. Der stärker elektronenziehende Effekt des Hydrazids dürfte die Methylierung des Thion-Schwefels deutlich erschweren.

Tatsächlich zeigte sich, dass mit (**165**) durch den Aktivierungsschritt mit Methyljodid wohl nur das reaktionsträge Betain entsteht, welches oben schon beschrieben wurde. (**163**) hingegen ist sehr leicht löslich in Diethylether. Somit kann überschüssiges Methyljodid nicht ohne totalen Verlust des Eduktes ausgewaschen werden. Eine Aktivierung ist mit der beschriebenen Methode also nicht durchführbar.

## 19 Testergebnisse biologischer Aktivität

Von den heterobi- und -tricyclischen Produkten, die aus dieser Arbeit hervorgegangen sind, wurde in der Literatur bislang kaum berichtet, andere sind gänzlich unbekannt. Veröffentlichungen zu Pyrazolo[5,1-b]thiazolen beschränken sich im Wesentlichen auf deren Darstellung. Lediglich in einer wurde eine antibakterielle Aktivität nitrosierter Derivate

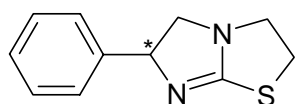
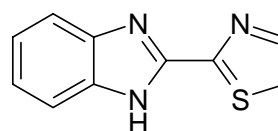
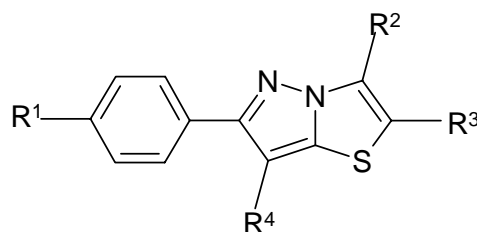
erwähnt [35]. Über 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole und N-Cyaniminothiazolidin-Derivate ist eine Hemmung der Magensäuresekretion bekannt [6] [7]. Die in 2-Position alkylierten oder arylierten Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole sind dahingehend besser untersucht. Von einigen in Position 3 und 6 biarylsubstituierten Derivaten wird z. B. von einer antikonvulsiven Wirkung berichtet, während eine erwartete antimykotische Eigenschaft nicht zu beobachten war [91].

Aufgrund vielfältiger struktureller Ähnlichkeiten zu Substanzen mit bekannten biologischen Aktivitäten kann mit berechtigter Hoffnung unterschiedliche Wirksamkeit der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Substanzen vermutet werden.

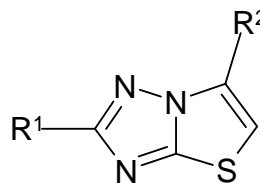
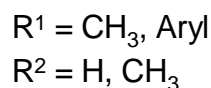
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>74a</b>	NO <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H
<b>96a</b>	NO <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	COOEt
<b>97a</b>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub>
<b>101</b>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H
<b>102</b>	CH <sub>3</sub> O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H

Wie eingangs schon erwähnt, ist der

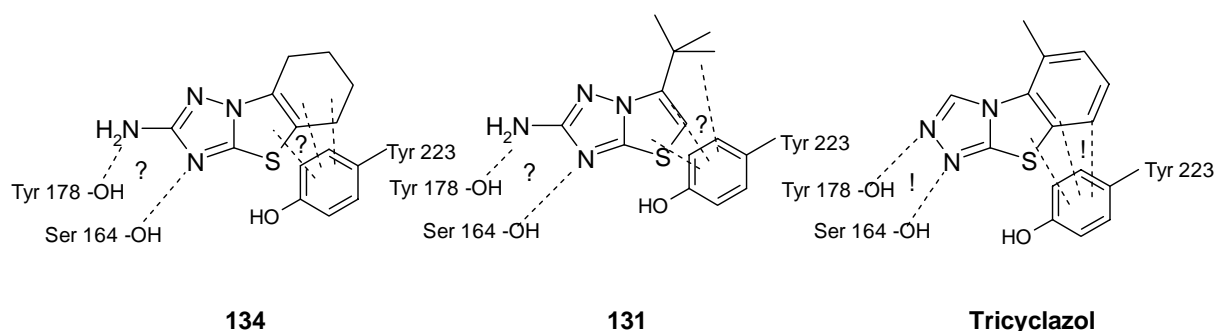
2,3,5,6-Tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-Baustein des Tetramisols (**5**) strukturisomer zu den Pyrazolo[5,1-b]thiazolen. Es konnten hiervon auch drei in 6-Position arylierte Derivate mit hoher struktureller Ähnlichkeit ((**74a**), (**96a**) und (**97a**) sowie (**101**) und (**102**)) zu diesem potenten Anthelmintikum dargestellt werden. Häufig sind Thiazole in Stoffen dieser Indikationsgruppe vertreten, wie beispielsweise beim Thiabendazol (**3**).

**5****3**

Auch von einigen Thiazolo[3,2-b]triazolen wird eine gute anthelmintische Wirkung gegen Rundwürmer berichtet. Als dahingehend potente Substanzen erwiesen sich in Position 2 methylierte oder arylierte und in Position 6 methylierte oder unsubstituierte Derivate [93].



Triazole sind fast schon essentielle Strukturelemente in der Entwicklung hochwirksamer Antimykotika. Ebenso finden sich Vertreter von ihnen in der Agrochemie wieder. Das 3-Amino-1,2,4-triazol wird in der Landwirtschaft als Herbizid eingesetzt [92]. Tricyclazol, ein Thiazolo[2,3-c]triazol-Derivat und damit strukturisomer zu den Thiazolo[3,2-b]triazolen (**131-134**), ist ein verbreitet eingesetztes Fungizid im Pflanzenschutz.

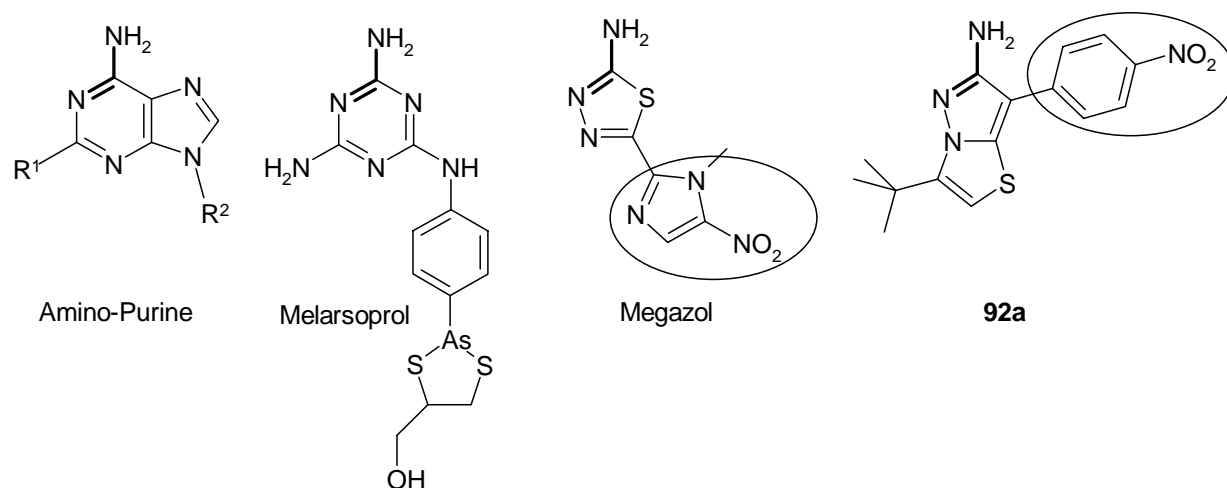


Zumindest eine Wirkung des Tricyclazols beruht auf der kompetitiven Hemmung der 1,3,8-Trihydroxynaphthalin-Reduktase durch Interaktion der beiden benachbarten Triazol-Stickstoffe mit den Hydroxylgruppen von Ser 164 und Tyr 178 sowie möglicherweise hydrophoben Wechselwirkungen mit dem arylischen Teil von Tyr 223. Die 1,3,8-Trihydroxynaphthalin-Reduktase ist essentiell für die Bildung von Melanin in *Magnaporthe grisea*, dem Pathogenitätsfaktor dieses Pilzes für eine Erkrankung von Reis-Pflanzen [94]. Die strukturelle Ähnlichkeit, Molekülgröße und gleichartige Interaktionsmöglichkeiten lassen eine vergleichbare Wirkung von (**131**) und (**134**) als möglich erscheinen.

Von der Kenntnis fungizider bzw. fungistatischer cyclischer Dithiocarbazidsäureester und deren Hydrazone wurde eingangs schon berichtet.

Als ein weiteres Indikationsgebiet, wo durch Analogien mit bereits als wirksam erkannten Substanzen eine pharmakologische Potenz vermutet werden durfte, stellten sich die Antiprotozoika heraus, also Mittel gegen pathogene, meist einzellige Eukaryonten. Plasmodien als Erreger der Malaria (*P. falciparum* - Malaria tropica, *P. vivax* u. *P. ovale* – Malaria tertiana, *P. malariae* – Malaria quartana) dürften hier die bekanntesten und medizinisch bedeutsamsten Vertreter sein. Etwa 40 % der Weltbevölkerung lebt in Gebieten mit Malariarisiko. Jährlich erkranken 300-500 Millionen Menschen an Malaria, bis zu 2,5 Millionen sterben daran. Die Herausforderung, wirksame Medikamente zu entwickeln und auch den betroffenen, meist wirtschaftlich ärmeren Weltbevölkerungsteilen verfügbar zu machen, bleiben daher ständige Forderungen an die Arzneistoffentwicklung, auch im besonderen Interesse der WHO. Darüber hinaus können gewisse Parallelen zwischen einigen Substanzen dieser Arbeit zu Megazol, dem 2-Amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazol, gezogen werden. Megazol und seine Derivate stellen interessante Moleküle für die Entwicklung wirksamer Mittel gegen Trypanosomen dar und sind in ihrem Wirkmechanismus bereits recht gut erforscht.

Eine Route zur Aufnahme von Megazol in die Protozoen-Zelle ist über den Amino-Purin Transporter P2. Strukturelle Voraussetzung hierfür ist offenbar eine Amidin-Struktur [95], die sowohl im etablierten Antitrypanosomikum Melarsoprol, im Megazol, aber auch bei den 6-Aminopyrazolo[5,1-b]thiazolen vorhanden ist.



Darüber hinaus beruht die Wirkung von Megazol anscheinend auf Interaktionen in der reduzierten Form des Nitro-Radikal Anions mit der DNA. Dieser Wirkmechanismus ist bei Nitroheterocyclen, so auch bei Nitrofurant-Derivaten, bekannt. Die Substanz (**92a**) stellt quasi einen phenylogenen Nitroheterocyclen dar, der gleichzeitig die Amidin- bzw. Amidrazon-

Struktur des Megazols und somit die Wirkprinzipien von Megazol und seinen Derivaten in einem Molekül vereinigen könnte [96] [97] [98] [99].

Für eine Testung auf etwaige anthelmintische Wirkungen meiner Präparate, wovon ich mir entsprechend den obigen Erläuterungen am ehesten positive Testergebnisse versprochen hätte, haben sich unserem Arbeitskreis leider noch keine Kooperationen eröffnet. Das gleiche gilt für Screenings zu Auswirkungen auf die Magensaftsekretion und Ulkusprävention der 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole sowie auf mögliche antiinflammatorische Wirkungen der Heterobicyclen, die man aufgrund der oben vorgestellten Literaturstellen durchaus erwarten dürfte.

Bis zum Abschluss dieser Arbeit konnten dafür glücklicherweise, in Kooperation mit dem Schweizerischen Tropeninstitut in Basel, einige der neu synthetisierten Substanzen auf ihre antiprotozoische Wirkung und, in Kooperation mit Prof. Dr. F. Bracher, LMU München, auf eine mögliche antibakterielle und antimykotische Potenz getestet werden.

### 19.1 Testergebnisse auf antiprotozoische Wirkung

In einem ersten in vitro Screening wurden 35 der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Substanzen vom Schweizer Tropeninstitut auf ihre Wirkung gegen die vier bedeutendsten human pathogenen Protozoen (*Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium falciparum*) getestet.

Parasit:	Linie:	Stadium:	Referenzsubstanz:
T. b. rhodesiense	STIB 900	Trypomastigot	Melarsoprol
T. cruzi	Tulahuen C4	Amastigot	Benznidazol
L. donovani	MHOM-ET-67/L82	Amastigot	Miltefosin
P. falciparum	K1	IEF	Podophyllotoxin
Zytotoxizität	L6		

Substanz	T. b. rhod. IC-50 [ $\mu$ M]	T. cruzi IC-50 [ $\mu$ M]	L. donovani IC-50 [ $\mu$ M]	P. falciparum IC-50 [ $\mu$ M]	Zytotoxizität IC-50 [ $\mu$ M]
<b>50</b>	264,75	---	31,51	---	267,51
<b>50a</b>	---	---	---	---	282,65
<b>51</b>	135,80	---	17,46	---	275,70
<b>51a</b>	119,35	---	---	---	290,36
<b>66</b>	77,49	---	---	---	343,05
<b>70b</b>	---	---	---	---	325,60
<b>70a</b>	378,62	---	56,49	---	390,79
<b>83a</b>	198,23	---	---	---	177,75
<b>71</b>	82,65	---	27,01	---	225,28
<b>71a</b>	28,76	13,89	39,11	---	81,16
<b>96a</b>	31,89	20,14	27,96	9,96	51,15
<b>91</b>	---	---	---	---	256,85
<b>91a</b>	---	---	---	---	359,60
<b>90</b>	61,84	---	---	1,28	134,80
<b>89a</b>	---	---	---	---	302,71
<b>72a</b>	26,77	19,32	17,89	13,99	72,80
<b>94</b>	69,61	54,73	21,90	---	83,40
<b>142</b>	45,90	---	---	10,25	13,24
<b>84a</b>	15,20	---	74,32	---	302,64
<b>148</b>	31,69	---	7,88	9,94	225,85
<b>148a</b>	22,61	---	15,81	3,92	39,90

Substanz	T. b. rhod. IC-50 [ $\mu$ M]	T. cruzi IC-50 [ $\mu$ M]	L. donovani IC-50 [ $\mu$ M]	P. falciparum IC-50 [ $\mu$ M]	Zytotoxizität IC-50 [ $\mu$ M]
<b>73</b>	51,70	---	13,92	9,46	214,54
<b>74a</b>	155,92	85,31	16,03	---	14,07
<b>86</b>	101,35	---	23,17	---	281,79
<b>75</b>	81,95	---	17,97	6,74	177,34
<b>87</b>	---	---	18,93	---	268,35
<b>98a</b>	205,81	---	6,12	---	344,48
<b>107b</b>	122,10	---	19,14	---	235,31
<b>146b</b>	17,49	33,46	5,20	7,39	207,09
<b>146a</b>	209,14	---	34,05	---	283,91
<b>95a</b>	118,88	---	31,49	---	238,18
<b>151</b>	11,33	17,67	3,75	1,20	180,50
<b>101</b>	22,51	41,62	20,56	---	103,29
<b>141</b>	1,10	14,16	3,15	11,69	11,75
<b>160</b>	5,43	28,85	7,20	14,89	64,27
Melarsoprol	0,02				
Benznidazol		0,88-1,96			
Miltefosin			0,23-0,45		
Chloroquin				0,14	
Podophyllotoxin					0,012

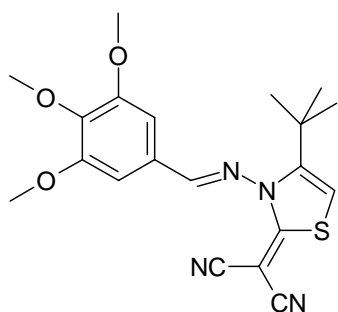
“---“ = kein Effekt in der Verdünnungsreihe

T. b. rhod. >90 $\mu$ g/ml  
T. cruzi >30 $\mu$ g/ml  
L. donovani >30 $\mu$ g/ml  
P. falciparum > 5 $\mu$ g/ml

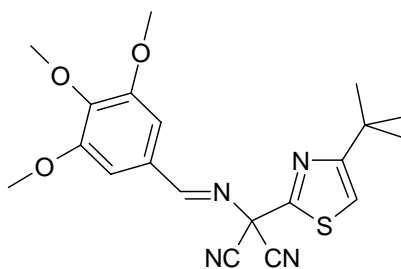
Die Testergebnisse der ersten Verbindungen sind dahingehend sehr erfreulich und viel versprechend, da doch einige Substanzen IC<sub>50</sub>-Werte im einstelligen mikromolaren Bereich (Werte grau unterlegt) gegen die verschiedenen Protozoen zeigen. Die besten Wirkungen werden gegen P. falciparum und L. donovani erreicht. Die Werte liegen z. T. nur knapp eine Zehnerpotenz über den Referenz-Arzneistoffen, wobei der P. falciparum-Stamm K1 gegen Chloroquin resistent ist.

Die potentesten Substanzen gegen P. falciparum sind aus dieser Testreihe (**151**) mit 1,20  $\mu$ M und (**90**) mit 1,28  $\mu$ M. Während (**151**) auch noch deutlich gegen die drei anderen Protozoen Wirkung zeigt, ist die Wirksamkeit von (**90**) auf den Malaria-Erreger beschränkt. Bei beiden ist die Zytotoxizität gering, so dass sie als Basis für Weiterentwicklungen im Sinne einer Steigerung der Wirksamkeit Erfolg versprechend sind.

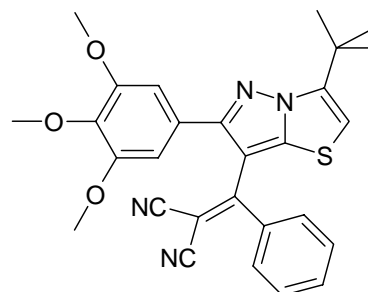
Aus (**148**), seinem Umlagerungsprodukt (**148a**) und (**151**), lassen sich, bezogen auf *P. falciparum*, Auswirkungen der strukturellen Veränderungen auf die jeweilige Wirkstärke beobachten.



**148**  
9,94  $\mu\text{M}$



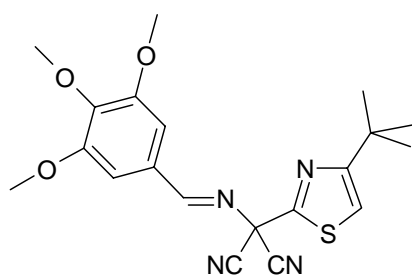
**148a**  
3,92  $\mu\text{M}$



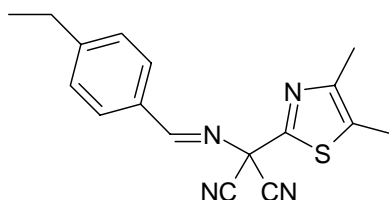
**151**  
1,20  $\mu\text{M}$

Alle drei Substanzen zeigen die Gemeinsamkeiten 3,4,5-Trimethoxyphenylhydrazon, Thiazol- bzw. 2,3-Dihydrothiazol-Ring und Malononitril, wobei die Abstände und Stellungen der gemeinsamen Teilstrukturen zueinander von Molekül zu Molekül leicht variieren. Bei (**151**) kommt noch ein Phenyl-Rest hinzu, was dessen lipophilen Charakter erhöht.

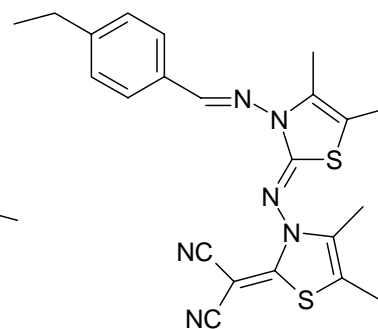
Ein Vergleich zwischen (**148a**), (**146a**) und (**146b**) lässt vermuten, dass Gruppen im Hydrazon-Teil, welche zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen befähigt, für die Wirkung förderlich sind. Gleichzeitig scheint sich auch, vergleicht man (**146a**) mit (**146b**), ein größerer Abstand des Malonodinitril-Restes zur Hydrazon-Struktur und / oder ein lipophiler Rest (4,5-Dimethyl-2,3-dihydrothiazol) positiv bemerkbar zu machen.



**148a**  
3,92  $\mu\text{M}$

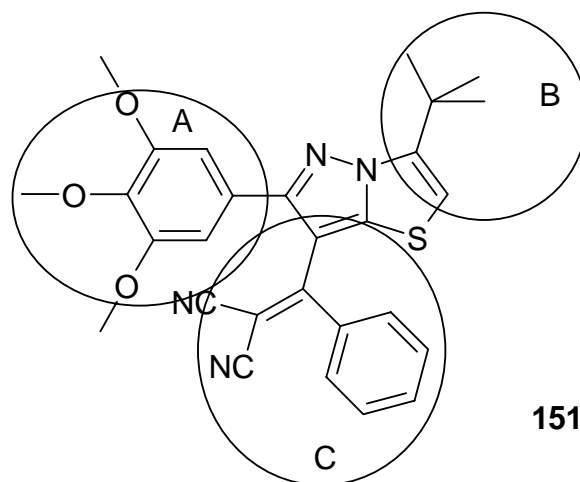


**146a**  
ohne Wirkung



**146b**  
7,39  $\mu\text{M}$

Aufgrund dieser Überlegungen wurden weitere Derivate von (**151**) synthetisiert, wobei alle drei Regionen variiert wurden, mit Schwerpunkt auf C.



	A	B	C
<b>152</b>			
<b>166</b>			
<b>167</b>			
<b>168</b>			
<b>159</b>			

Mit 4-Nitrophenylacetonitril als Baustein für die Region C ergab sich ein Umlagerungs- und Spaltprodukt. Aus dem Ansatz zu **(159)** wurde, in Analogie zu **(146b)** ein 2-Imino-2,3-

dihydrothiazol-Derivat erhalten (**159a**). Alle drei Substanzen sollten auch in diese Untersuchungsreihe eingehen.

Darüber hinaus wurde für die zweite Testserie zur Findung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung auch auf einige wenige Substanzen aus der Arbeit von *Latussek* zurückgegriffen, um möglichst schnell ausreichend diversifizierte Substituenten für die Regionen A und C zur Verfügung stellen zu können.

Die Ergebnisse stehen zum Zeitpunkt der Drucklegung dieser Arbeit leider noch aus.

## 19.2 Testergebnisse auf antibakterielle und antimykotische Wirkung

Für eine erste Testreihe wurden zusammen mit dem Kooperationspartner 52 Substanzen ausgewählt, wobei möglichst alle Strukturtypen vertreten sein sollten.

Als Testkeime dienten je vier Bakterien- und Pilzarten. In einem Agar-Diffusionstest wurden die Proben in einer Konzentration von 50 µg / Plättchen und die Referenzsubstanzen in einer Konzentration von 25 µg / Plättchen auf die beimpften Agar-Platten gebracht. Als Referenz diente Tetracyclin als antibakterielles Antibiotikum und Clotrimazol als Antimykotikum. Am Ende der Bebrütungsdauer wird dann aufgrund von vorhandenen Hemmhöfen und deren Durchmesser eine Aussage über Wirkung gegen diesen Keim getroffen. Der Test dient aber lediglich dem grundsätzlichen Erkennen einer antimikrobiellen Aktivität. Quantitative Aussagen sind aus den gemessenen Hemmhöfen nur begrenzt abzuleiten.

Folgende Mikroorganismen wurden beim Agar-Diffusionstest verwendet:

<i>Escherichia Coli</i>	- gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	- gramnegatives Bakterium
<i>Staphylococcus equorum</i>	- grampositives Bakterium
<i>Streptococcus entericus</i>	- grampositives Bakterium
<i>Yarrowia lipolytica</i>	- Hefe
<i>Candida glabrata</i>	- Hefe
<i>Aspergillus niger</i>	- Ascomycet
<i>Hyphopichia burtonii</i>	- Hefe

Es wurden die folgenden 52 Substanzen getestet:

**50, 50a, 56, 66, 70a, 70b, 72a, 74a, 75, 83b, 84a, 86, 87, 89a, 90, 91a, 92, 92a, 93, 95a, 96a, 101, 107b, 116, 130, 131, 132, 134, 135, 137, 139, 140, 141, 146, 146a, 146b, 148, 148a, 149, 149a, 150, 151, 153, 156, 157, 158, 158a, 159, 160, 164, 165, 166.**

Lediglich die Testsubstanzen **(141)**, **(146)**, **(149a)** und **(150)** zeigten antibakterielle und antimykotische Wirkungen, die im Folgenden aufgelistet sind.

	E. coli	Pseudom. antimicr.	Staph. equorum	Strept. enteric.	Y. L.	Candida glabrata	Asp. niger	Hyphop. burtonii
<b>141</b>	24mm	28mm	26mm	26mm	22mmWH	---	12mm	28mmWH
<b>146</b>	30mm WH	25mm	---	---	---	---	---	---
<b>149a</b>	17mm	18mm	12mm	12mm	10mmTH 16mmWH	8mm	---	10mmTH 12mmWH
<b>150</b>	18mm	18mm	7mm	7mm	10mmWH	---	---	---
Tetr.	28mm	30mm	35mm	35mm				
Clotri.					12mmTH 18mmWH	24mmTH 36mmWH	20mm	11mmTH 18mmWH

TH = totale Wachstumshemmung

WH = Wachstumshemmung

Bei der Substanz **(146)** ist auffällig, dass sie anscheinend eine selektive Wirkung gegen gramnegative Bakterien entfaltet.

Bei **(148a)** findet sich nur ein schwacher antibiotischer Effekt gegen *P. antimicrobia*. Der Hemmhof beträgt 6 mm im Durchmesser. Alle anderen Testkeime reagierten nicht auf diese Substanz.

Entgegen der Vermutung einer antimykotischen Wirkung der 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole sind sie gegen die getesteten Hefen und *Aspergillus niger* wirklos.

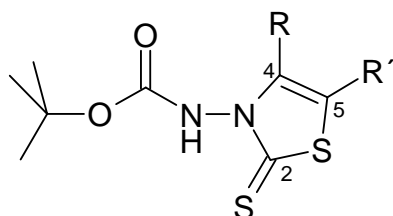
Des Weiteren ist ein Screening ausgewählter Substanzen auf potentielle Wirkungen im agrochemischen Sektor geplant.

## 20 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von cyclischen Dithiocarbazidsäureestern vom 3-Amino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-Typ, über Kondensation mit CH- und NH-aciden Verbindungen an die durch Methylierung des Thioxo-Schwefels aktivierte Position 2 und anschließenden Ringschluss über die exocyclische Amino-Funktion Heterobi- und -tricyclen darzustellen. Das pharmakologische Potential der so erhaltenen neuen Verbindungen sollte durch verschiedene biologische Testungen ergründet werden.

Für eine Cyclisierung über den exocyclischen Stickstoff des cyclischen Dithiocarbazidsäureesters sollte dieser als strukturelle Voraussetzung eine gut abspaltbare Schutzgruppe tragen. Bei einer freien Amino-Gruppe wurde die Gefahr einer Methylierung während der Aktivierungsreaktion durch Methyljodid gesehen. Diese stünde dann nicht mehr für die zur Cyclisierung notwendigen intramolekularen Additions- bzw. Kondensationsreaktionen zur Verfügung. Außerdem würde die Methylierung des exocyclischen Stickstoffs der Hydrazin-Struktur die Neigung zu Nebenreaktionen unter N,N-Bindungsspaltung erhöhen, wie dies auch schon *Latussek* in ihrer Dissertation beschrieb.

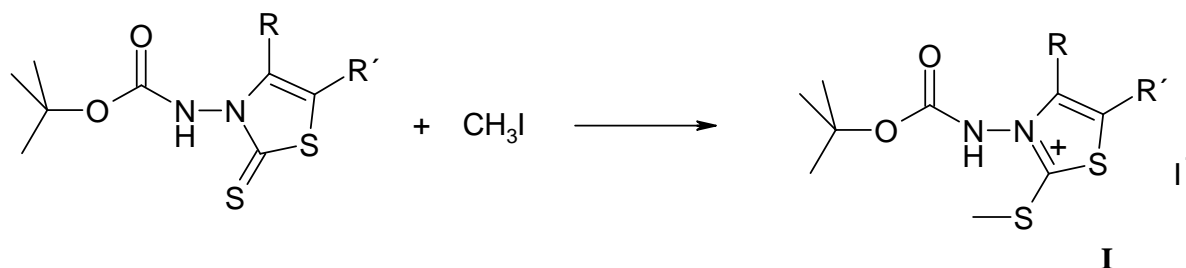
Letztendlich wurde der bereits verfügbare N-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) als geeigneter Grundkörper für den Aufbau von Heterobi- und -tricyclen aus cyclischen Dithiocarbazidsäureestern ausgewählt. Neue analoge Verbindungen von (**29**) wurden synthetisiert, um bei den nachfolgenden Synthesen auch weitere Grundkörper mit verschiedenen funktionellen Gruppen in Position 4 und 5 einsetzen zu können.



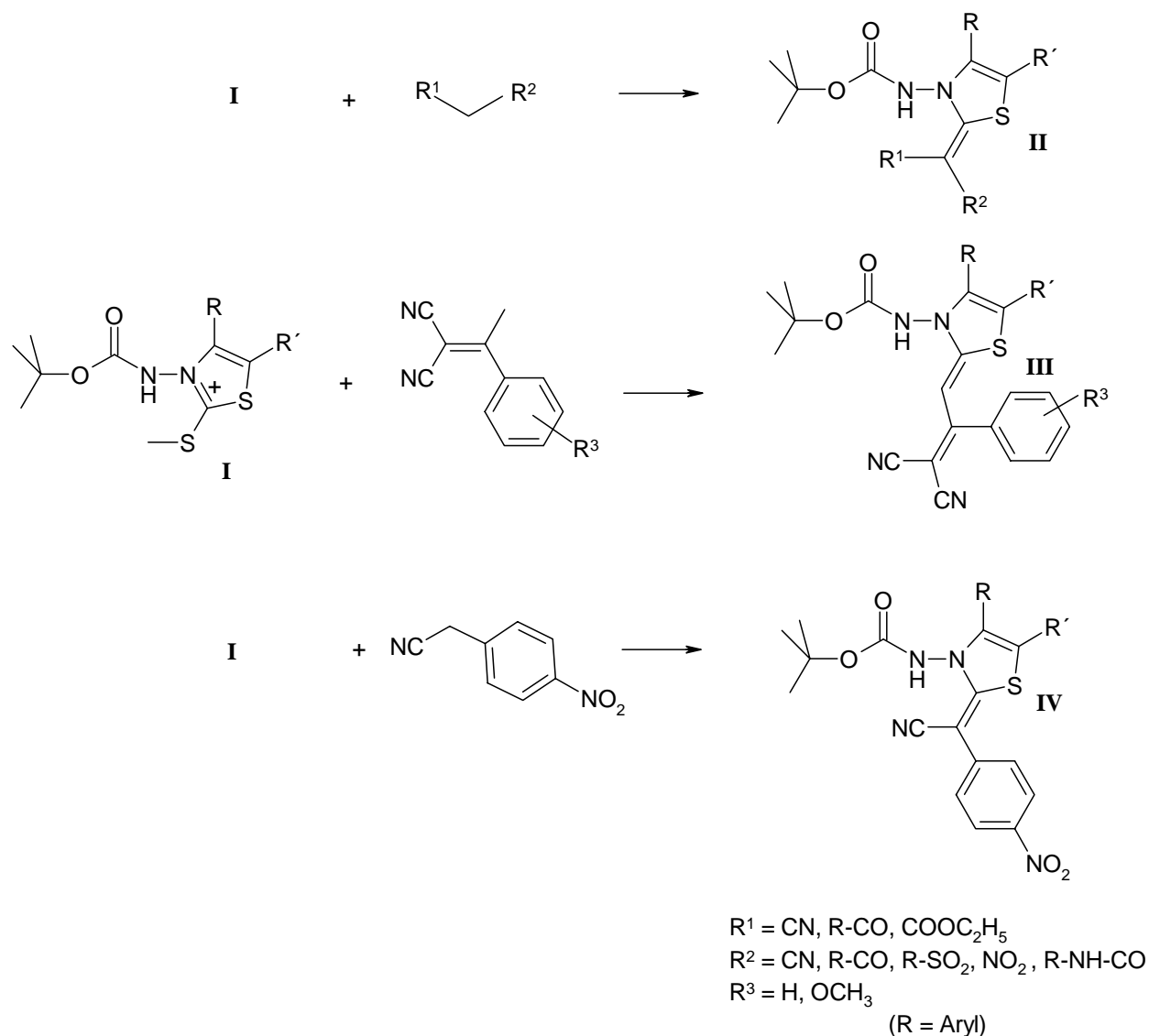
	Ausbeute	R	R'
<b>50a</b>	72 %	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>51a</b>	35 %	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>52a</b>	71 %	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>53a</b>	42 %	CH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>55a</b>	44 %	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -	

Nach Aktivierung der Position 2 durch die in unserem Arbeitskreis entwickelte Methode der „Methylthioaktivierung“ gelang vielfach die Kondensation der Hydrazinium-dithiokohlensäuredieester-Iodide (**I**) mit doppelt aktivierten einfachen (**II**), phenylogen (**IV**)

und vinylogen (**III**) CH-aciden Substanzen zu den entsprechenden Keten-N,S-acetalen (**II**, **III**, **IV**).



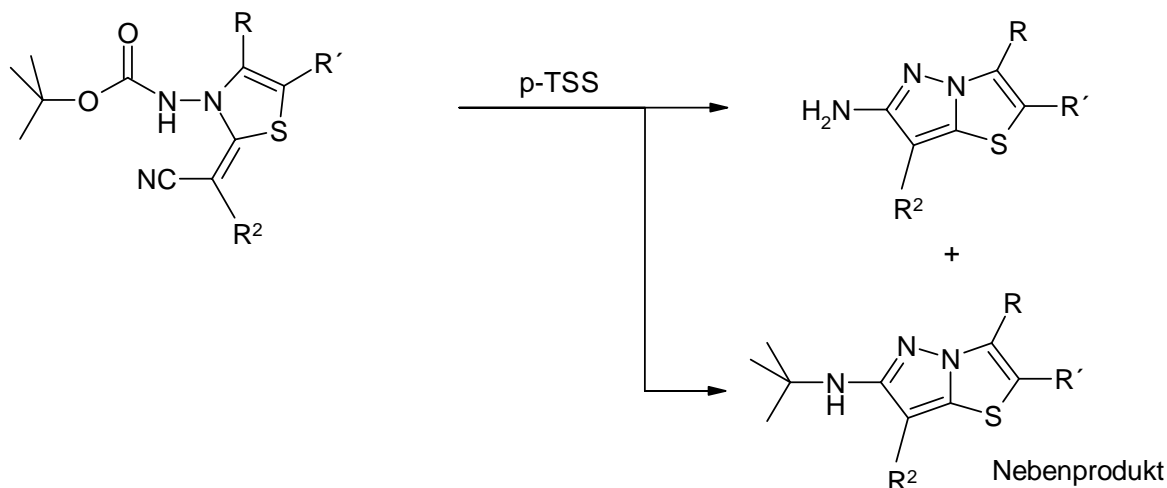
Bei den Keten-N,S-acetalen vinyloger C-Nucleophile vom Typ (**III**) handelt es sich lediglich um Nachsynthesen, die im Rahmen dieser Arbeit aber weiter umgesetzt wurden.



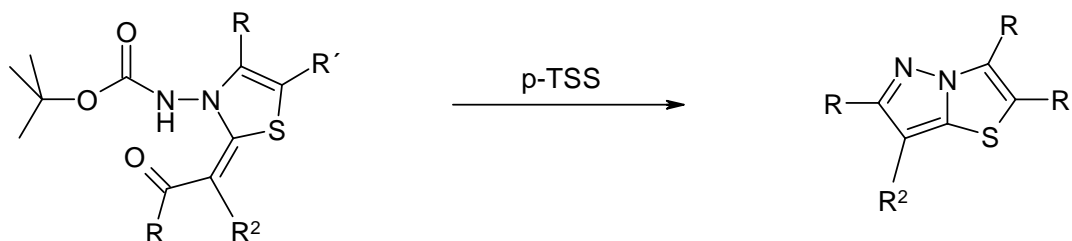
Entscheidend für eine anschließende Cyclisierung ist eine funktionelle Gruppe im C-Nucleophil, die mit der exocyclischen Amino-Funktion nach Abspaltung der Boc-

Schutzgruppe unter sauren Bedingungen durch Addition, Kondensation oder Substitution verknüpft werden kann. Die hierfür in Frage kommenden Funktionen sind in obiger Übersicht als  $R^1$  dargestellt. Es sind dies im einzelnen die Nitril-Gruppe, an die sich die Hydrazin-Struktur des Keten-N,S-acetals zu einem Amidrazon addiert, die Keto-Gruppe, aus der sich unter Wasserabspaltung ein Hydrazon bildet oder eine Ester-Gruppe, die unter Hydrazinolyse zu einem cyclischen Hydrazid reagiert. Dabei ist zu beachten, dass der Ringschluss bei den doppelt aktivierten CH-aciden Verbindungen mit verschiedenen funktionellen Gruppen immer über die reaktivste Funktion erfolgt. Die Reaktivität steigt von der Ester- über die Keto- zur Nitril-Gruppe hin an.

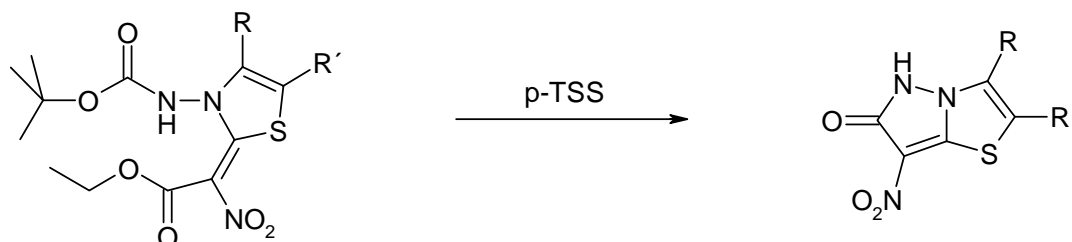
Cyclisierung über eine Nitril-Gruppe:



Cyclisierung über eine Keto-Gruppe:



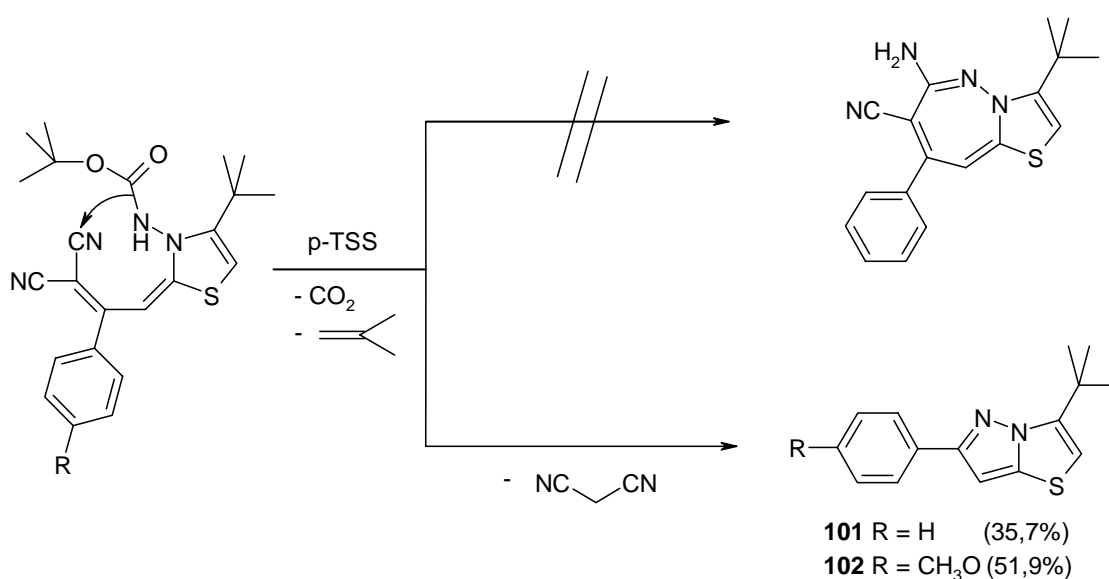
Cyclisierung über eine Estergruppe:



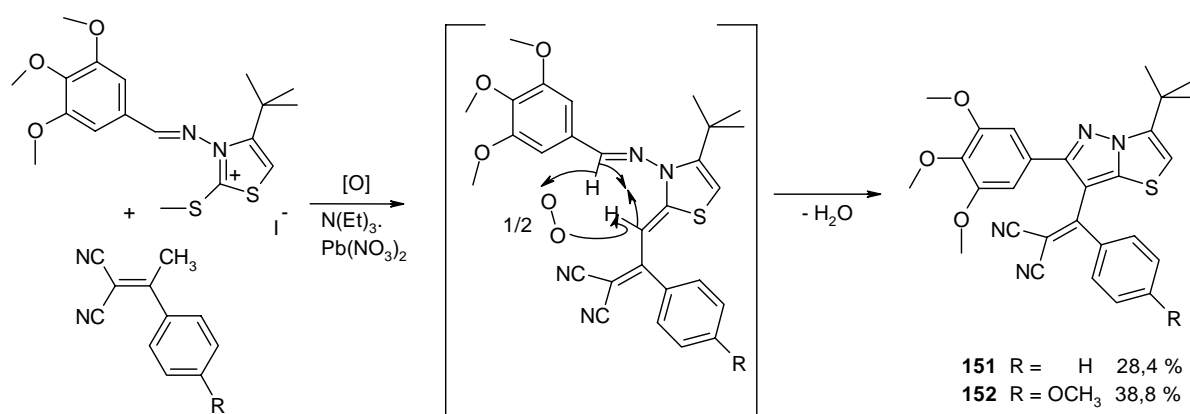
Es konnte somit eine gut geeignete Syntheseroute zur Darstellung von Pyrazolo[5,1-b]thiazolen entwickelt werden, die ein breit gefächertes Substitutionsmuster ermöglicht und im Allgemeinen zufrieden stellende bis gute Ausbeuten liefert.

Interessante Ergebnisse im Hinblick auf die Darstellungsmöglichkeit von Pyrazolo[5,1-b]thiazolen erbrachten die Reaktionen der Keten-N,S-acetale aus Hydrazinium- und Hydrazoniumdithiokohlensäurediester-Iodiden mit vinylog CH-aciden Verbindungen.

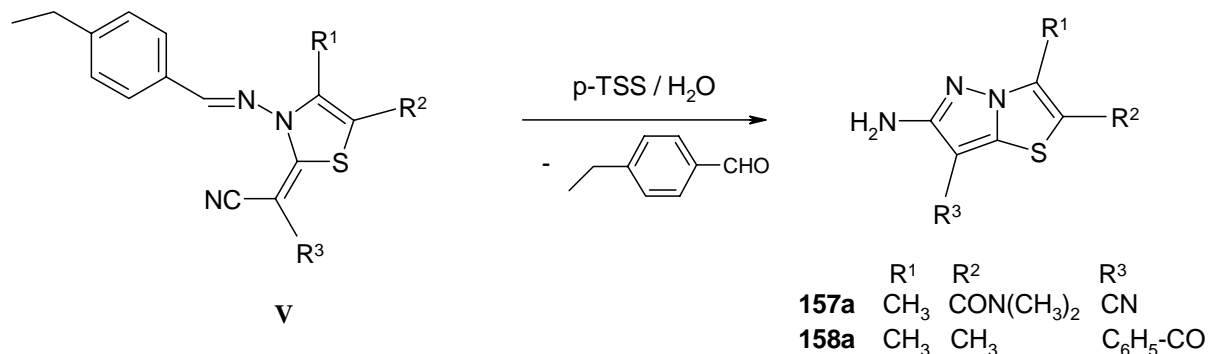
Die Cyclisierung der Kondensationsprodukte N-Boc-geschützter Thiazolium-Iodide mit vinylog C-Nucleophilen vom 3-Aryl-2-cyan-2-butennitril-Typ (**III**) führt nicht, wie vermutet, zu einem annelierten Siebenring, sondern unter Abspaltung von Malonodinitril ebenfalls zu Pyrazolo[5,1-b]thiazolen, die in Position 7 unsubstituiert sind.



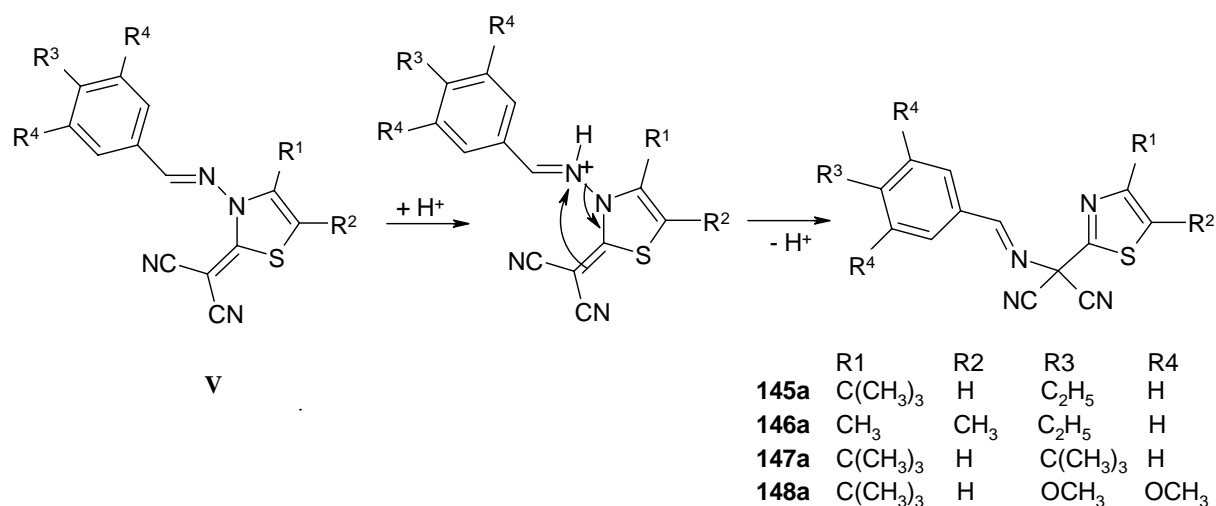
Die entsprechenden Hydrazon-Derivate mit elektronenreichen Aromaten, wie 3,4,5-Trimethoxyphenyl, liefern durch oxidative C,C-Verknüpfung, vermutlich infolge intensiven Kontakts mit Luftsauerstoff, der an Kieselgel adsorbiert ist, Pyrazolo[5,1-b]thiazole in guten Ausbeuten.



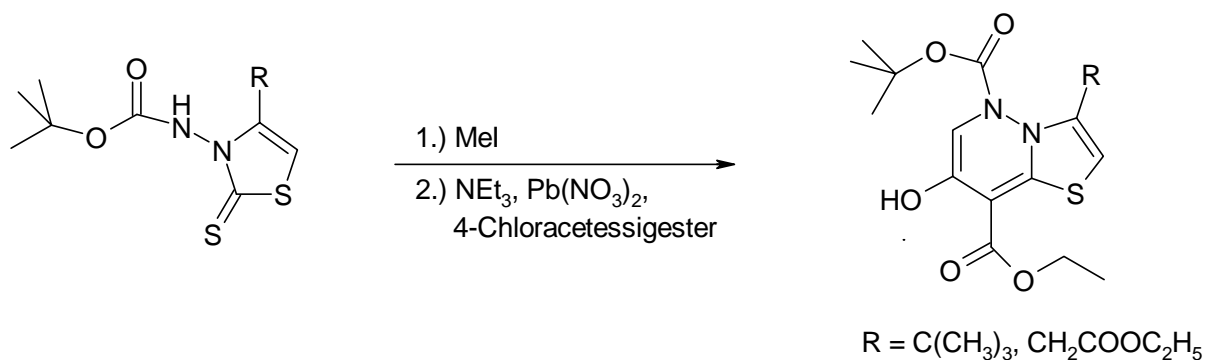
Schließlich gelang noch die Darstellung dieses Heterobicyclus aus Kondensationsprodukten (**V**) einfacher CH-acider Verbindungen mit Hydrazoniumdithiokohlensäurediester-Iodiden durch Erhitzen in Toluol unter saurer Katalyse und unter Feuchtigkeitseinfluss.



Verbindungen vom Typ (**V**) zeigen unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei den Cyclisierungen eine intramolekulare 1,3-Umlagerung, aus der unter N,N-Bindungsspaltung ein Thiazol-Derivat (**145a-148a**) hervorgeht. Entscheidend hierfür ist offensichtlich der Ausschluss von Feuchtigkeit, da sonst wahrscheinlich die Reaktion analog der Bildung von (**157a**) und (**158a**) verläuft. Eingehendere Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

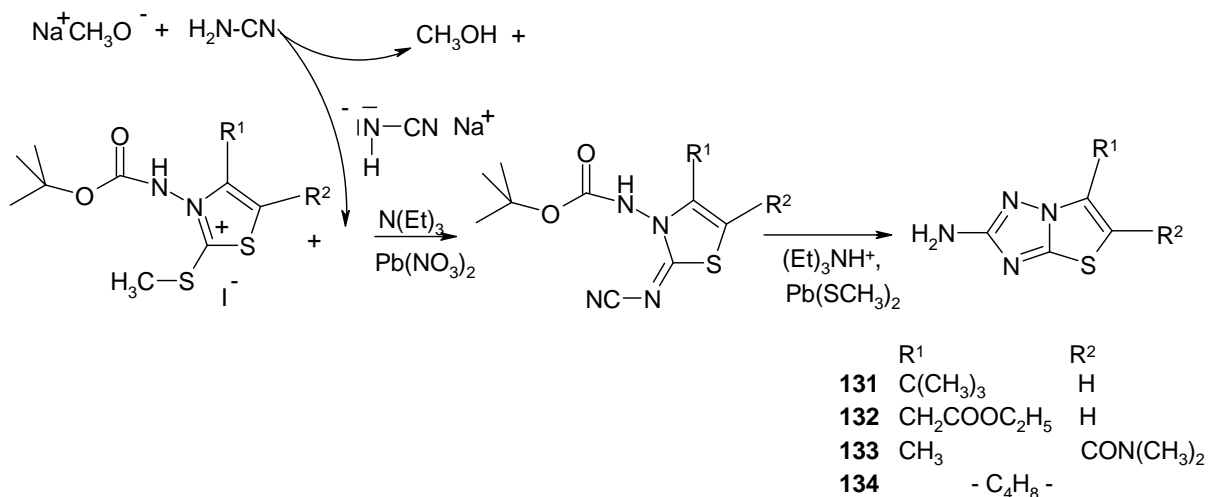


Bei der Umsetzung von 4-Chloracetessigsäureethylester als CH-acide Verbindung mit N-Boc-geschützten Thiazolium-Iodiden entstanden Thiazolo[3,2-b]pyridazine in mäßiger Ausbeute. Von diesem Heterobicyclus waren bisher nur einige wenige Salze bekannt.

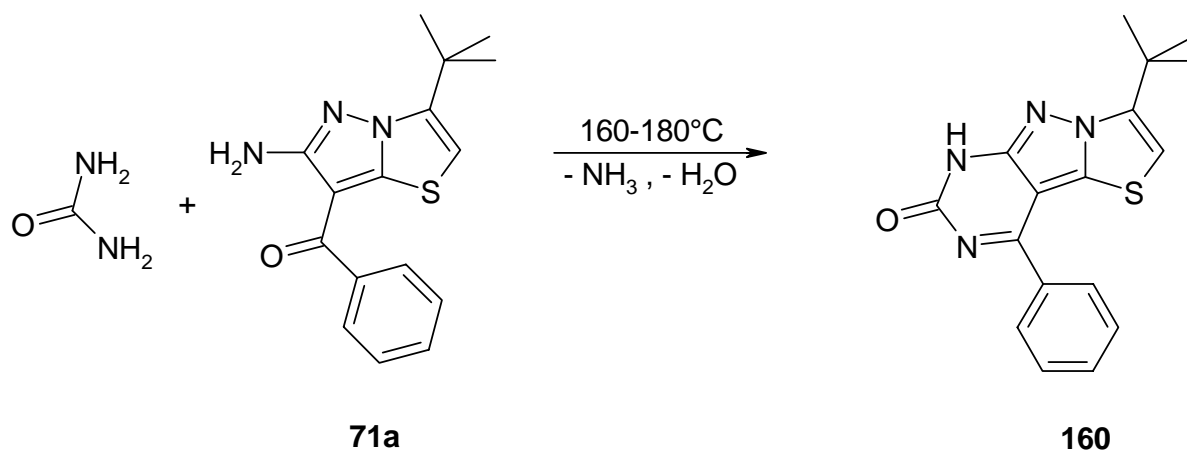


Umsetzungen mit N-Nucleophilen gelangen unter der sonst üblichen Verwendung von Triethylamin als Base und dem Lösungsmittel Dichlormethan nur mit einigen Hydraziden und erstmals auch Thiosemicarbazid. Cyclisierungsversuche mit diesen Produkten blieben allerdings erfolglos.

Mit Cyanamid gelang die Kopplung an die N-Boc-geschützten Thiazolium-Salze, wenn dieses zunächst außerhalb des Reaktionsgefäßes mit Na-Methanolat deprotoniert wurde. Es bildeten sich die entsprechenden N-Boc-geschützten 2-Cyanimino-2,3-dihydrothiazol-Derivate, die dann leicht in die wenig bekannten 2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolen überführt werden konnten.



Letztendlich gelang auch die Erweiterung des neuen (6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)phenylmethanon (**71a**) zu einem bisher unbekanntem Heterotricyclus mit 1H-thiazolo[3',2':1.5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-on-Struktur (**160**).



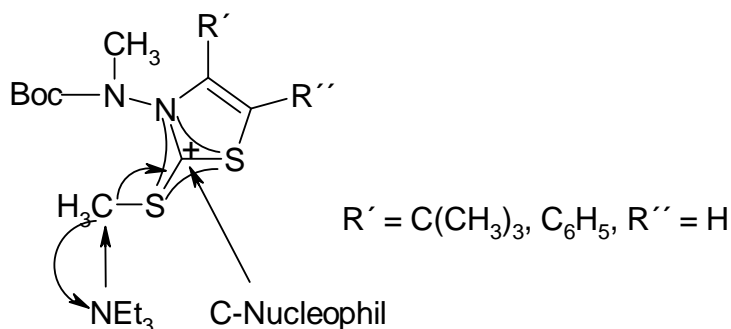
Leider konnten kaum weitere Anstrengungen in diese Richtung unternommen werden, da erste viel versprechende Ergebnisse pharmakologischer Tests einen neuen Schwerpunkt für den letzten Teil der praktischen Arbeiten zur vorliegenden Dissertation setzten.

Erstmals konnten auch typische Nebenreaktionen der cyclischen Dithiocarbazidsäureester vom 3-Amino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-Typ bei der Aktivierung mit Methyljodid und der anschließenden Kondensationsreaktionen aufgeklärt werden. In diesen können auch die Gründe der generell schlechteren Ausbeuten gegenüber vergleichbaren Reaktionen cyclischer Dithiocarbamidsäureestern vermutet werden.

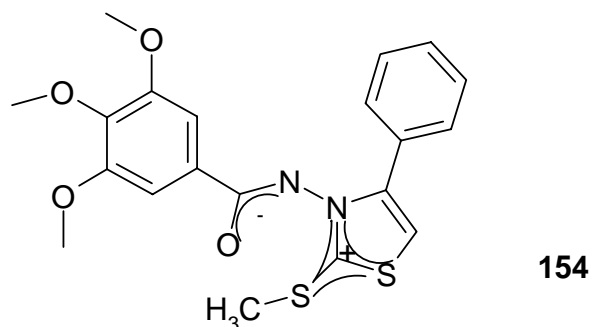
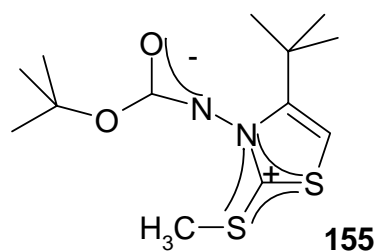
Es können häufig N-Methylierungen des exocyclischen Stickstoffs beobachtet werden. Zum Teil wurden neben dem unveränderten Gunkörper auch dessen N-methyliertes Derivat mit intakter 2-Thioxo-Gruppe als Hauptprodukt der Kondensationsreaktion isoliert.

Die Boc-Schutzgruppe erweist sich somit als notwendiges Strukturelement für den vorgestellten Syntheseweg zu Heterobicyclen. Trotzdem kann ihre Abschirmung des exocyclischen Stickstoffs dessen Methylierung nicht vollständig unterdrücken.

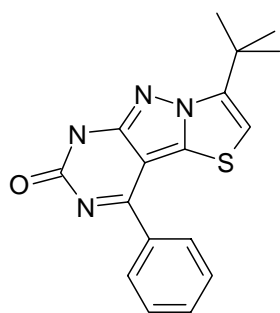
Die verwendete Base Triethylamin scheint, zumindest in einigen Fällen, mit den C-Nucleophilen beim Kondensationsschritt zu konkurrieren, indem sie selbst nucleophil am Methyl-Rest der Methylsulfanyl-Gruppe angreift und somit die Aktivierung des Thiazolin-Ringes wieder aufhebt.



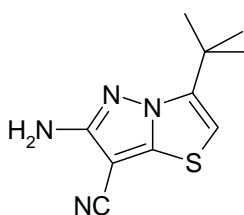
Als weitere Reaktion mit erheblichem Einfluss auf die Ausbeute wurde die Bildung von Betain-Strukturen erkannt, die sowohl für die meistens eingesetzten Carbamidsäureester, als auch für Hydrazide aufgeklärt wurden. Die Positivierung der Position 2 wird durch die mesomeriestabilisierte negative Ladung weitestgehend wieder aufgehoben.



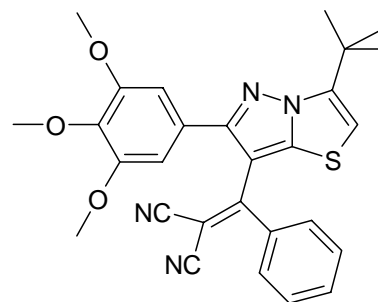
Testungen bezüglich pharmakologischer Wirksamkeit erbrachten positive Ergebnisse. Einige der neuen Pyrazolo[5,1-b]thiazole, Thiazole und auch die heterotricyclische Substanz (**160**) zeigen deutliche antiprotozoische Aktivitäten gegen *T. b. rhodesiense*, *T. cruzi*, *L. donovani* und *P. falciparum* (K1) im ein- und unteren zweistelligen mikromolaren Bereich bei gleichzeitig geringer Toxizität. Die jeweils beste Wirkung zeigen die Substanzen (**71a**), (**151**) und (**160**).



**160** *T. b. rhod.*  $IC_{50} = 5,4 \mu M$   
*L. donova.*  $IC_{50} = 7,2 \mu M$   
*P. falc.*  $IC_{50} = 14,9 \mu M$

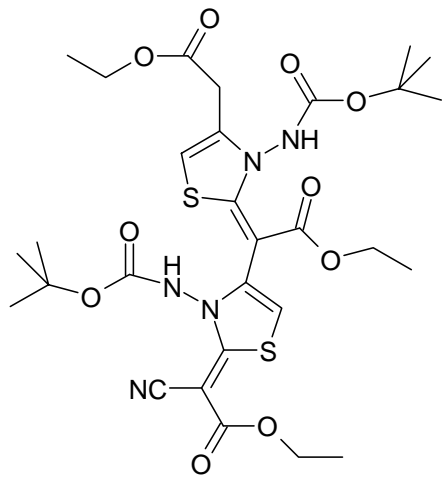


**71a** *T. cruzi*  $IC_{50} = 13,9 \mu M$

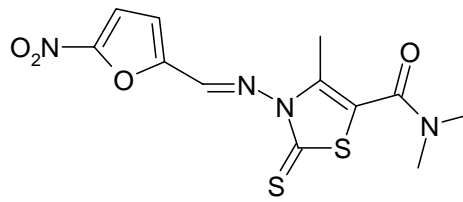


**151** *P. falc.*  $IC_{50} = 1,2 \mu M$   
*L. donova.*  $IC_{50} = 3,8 \mu M$   
*T. b. rhod.*  $IC_{50} = 11,3 \mu M$   
*T. cruzi*  $IC_{50} = 17,7 \mu M$

Ein fast annähernd gutes Ergebnis gegen *P. falciparum* wie (**151**) zeigt die Verbindung (**90**). Die Substanz (**141**) zeigt leider eine starke Zelltoxizität, ist aber darüber hinaus, wie auch noch (**149a**) gegen verschiedene Bakterien und Pilze deutlich wirksam.

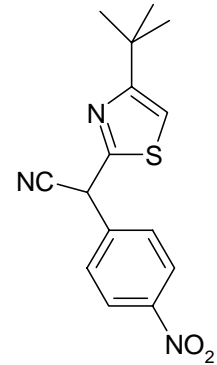


**90** *P. falc.* IC<sub>50</sub> = 1,3 μM



**141** *T. b. rhod.* IC<sub>50</sub> = 1,1 μM  
*L. donova.* IC<sub>50</sub> = 3,2 μM

deutliche antimykotische und antibakterielle Aktivität



**149a**

Somit konnten, in konsequenter Weiterentwicklung der bisherigen in unserem Arbeitskreis erbrachten Arbeiten mit Dithiocarbamid- und Dithiocarbazidsäureester, weitere, teils vollkommen neuartige S,N-haltige Heterobi- und -tricyclen synthetisiert und neue Synthesewege für diese erarbeitet werden. Außerdem wurde für die bearbeitete Substanzklasse erstmals eine bemerkenswerte antiprotozoische Aktivität nachgewiesen, der man weitere Aufmerksamkeit schenken sollte.

## **EXPERIMENTELLER TEIL**





## Allgemeine Bemerkungen

### Bemerkungen zur Synthese

Es wurden handelsübliche **Lösungsmittel** verwendet. Falls erforderlich erfolgte die Reinigung und Trocknung nach üblichen Laboratoriumsmethoden [Literatur: Autorenkollektiv, *Organikum*, 17. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1988**, 638-659]. Dichlormethan und Diethylether wurden folgendermaßen getrocknet:

Dichlormethan wurde vier Stunden über Phosphorpentoxid (20 g/l) refluxiert und frisch destilliert.

Diethylether wurde mit Natriumsulfat vorgetrocknet, über eine Säule mit basischem Aluminiumoxid geleitet und anschließend mit Benzophenon als Indikator über Natriumdraht bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt. Der Diethylether wurde frisch destilliert und sofort verwendet.

Für **Reaktionen unter Feuchtigkeitsausschluss** wurde als Inertgas Argon oder Stickstoff in handelsüblicher Qualität verwendet. Die Reaktionsgefäße wurden im Argon-/Stickstoffstrom ausgeheizt und abgekühlt.

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm und/oder im Tageslicht.

Für die **säulenchromatographische Aufarbeitung** wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.050 - 0.200 mm, der Firma Macherey-Nagel verwendet. Es wurden Glassäulen von 3.5 bis 6 cm Durchmesser mit Füllhöhen von 30 bis 45 cm verwendet.

**Ausbeuteangaben** beziehen sich auf die säulenchromatographisch gereinigten oder umkristallisierten Produkte.

### Bemerkungen zur Analytik

Die **Schmelzpunkte** wurden nach der Kapillarmethode mit dem Gerät MelTemp<sup>®</sup> der Firma Laboratory Devices Inc., USA, ermittelt und sind unkorrigiert wiedergegeben.

**Elementaranalysen** wurden mit einem CH-Analyzer nach Dr. Salzer der Firma Labormatic/Wösthoff und einem CHN-Autoanalyzer 185 der Firma Hewlett-Packard (nur für N-Analysen) ausgeführt. Gerätebedingt können bei höheren Stickstoffgehalten ( $\geq 14\%$ ) zu niedrige Werte gefunden werden. Schwefel- und Chlorbestimmungen erfolgten nach der Schöniger-Methode. Methodenbedingt kann es bei Anwesenheit von Fluor zu Abweichungen bei den Schwefel-Analysenwerten kommen. Die Werte sind in % angegeben.

**Massenspektrometrische Bestimmungen (MS) und hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)** wurden mit einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometer vom Typ VG 7070 H der Firma Vacuum Generators oder einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometer mit EBE-Geometrie vom Typ VG-AutoSpec der Firma Micromass vorgenommen. Die Datenakquisition erfolgte mit dem Datensystem „Vektor 1“ der Firma Teknivent Corp.

Die Ionisation erfolgte durch Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV)

Angegeben sind die Proben temperatur (PT), das Molekülion ( $M^+$ ) und die Bruchstücke ( $m/z = \text{Masse/Ladungsverhältnis}$ ) mit der höchsten relativen Intensität, geordnet nach absteigender Massenzahl. Die Werte wurden auf die erste volle Stelle gerundet.

Bei hochaufgelösten Massebestimmungen (HRMS) ist die berechnete sowie die gefundene Masse für die angegebene Summenformel auf vier Nachkommastellen gerundet aufgeführt.

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

- EI            Electron Impact (Elektronenstoß-Ionisation)
- PT            Proben temperatur
- RT            Raumtemperatur
- $M^+$         Molekülion
- HRMS        High Resolution Mass Spectroscopy

**Infrarotspektren (IR)** wurden mit dem FT-IR-Spektrometer 510-P der Firma Nicolet aufgenommen. Die Verbindungen wurden als KBr-Pressling vermessen. Die Lage der Banden ist in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Charakterisiert werden die Banden als w (weak), m (medium) und s (strong).

Die  $^1\text{H-NMR-}$  und  $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$  wurden mit den Geräten Jeol Lambda 500 delta ( $^1\text{H}$ : 500 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 125.7 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala. Als interner Standard wurde Tetramethylsilan

(TMS) verwendet. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Charakterisierung der Signale erfolgt durch folgende Abkürzungen:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, Quin = Quintett, m = Multipllett, brs = breites Singulett, dd = doppeltes Dublett.

Für die Aufnahmetechniken der NMR-Spektren wurden folgende Abkürzungen verwendet:

- APT Attached Proton Test
- COSY Correlated Spectroscopy

Die Abschätzung der chemischen Verschiebung erfolgte mit gebräuchlichen Inkrementsystemen [Literatur: M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York, **2002**] usw.

Die **Röntgenstrukturanalysen** wurden in der Röntgen-Abteilung des Fachbereichs Pharmazie der Philipps-Universität Marburg von Chr. Sohn und Dr. A. Heine durchgeführt.

## Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### 1. Darstellung von N-substituierten Dithiocarbazidsäureestern

In 100 ml trockenem Diethylether werden 120 mmol des unsymmetrisch substituierten Hydrazins gelöst und mit einer äquimolaren Menge Triethylamin versetzt.

Bei 0°C wird langsam eine Mischung aus 120 mmol Schwefelkohlenstoff und 15 ml trockenem Diethylether zugetropft, wobei sich nach kurzer Zeit ein Feststoff bzw. Öl abscheidet. Nach vollständiger Zugabe wird die Suspension noch 30 min unter Kühlung gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt und mit trockenem Diethylether gewaschen. Scheidet sich statt des Feststoffs ein Öl ab, wird der Ether im Vakuum abrotiert.

Nach kurzem Trocknen im Vakuum wird das so entstandene N-substituierte Triethylammoniumdithiocarbazat in 75 bis 100 ml Methanol gelöst und tropfenweise bei 10 – 15°C mit einer äquimolaren Lösung des entsprechenden  $\alpha$ -Halogen-Ketons in 15 ml Methanol versetzt.

Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verbleibt ein öliger Rückstand, der in manchen Fällen beim Erkalten auskristallisiert. Dieser wird mit Dichlormethan / Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über

Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Der dabei erhaltene Rückstand wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen und bei Bedarf umkristallisiert.

## **2. Darstellung von N-substituierten 3-Amino-2,3-dihydrothiazol-2-thion-Derivaten durch Cyclisierung und Dehydratisierung der nach 1. erhaltenen Dithiocarbazidsäureester**

60 mmol des unter 1. erhaltenen offenkettigen oder bereits cyclischen Produktes werden in einer ausreichenden Menge Toluol gelöst (100 – 200 ml) und mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure so lange unter Rückfluss erhitzt, bis eine vollständige Dehydratisierung stattgefunden hat (DC-Kontrolle).

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird weiter säulenchromatographisch und/oder durch Umkristallisieren aufgereinigt.

### **3. a) Darstellung cyclischer Hydraziniumdithokohlensäurediester-Iodide**

Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 10 mmol des jeweiligen 3-Amino-2-thioxo-thiazol-Derivates in ca. 15 ml Methyljodid gelöst. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein hellgelber Niederschlag bzw. ein gelbbraunes Öl ab.

Nach zwei bis fünf Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 20 ml trockener Diethylether hinzugegeben. Das Filtrat bzw. der Überstand wird nach kurzem Rühren in eine Vorlage mit gesättigter wässrig-methanolischer Natriumthiosulfatlösung gesaugt (**Abzug!**), der kristalline bzw. ölige Rückstand noch dreimal mit trockenem Diethylether gewaschen und nach kurzem Trocknen zur Weiterreaktion verwendet.

### **b) Kondensation mit CH- und NH- aciden Verbindungen**

Das methylthioaktivierte Produkt aus 3 a) wird in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit einer äquimolaren Menge der CH- oder NH-aciden Verbindung versetzt. Nach Zugabe der

doppelt molaren Menge Triethylamin und der 1,5-fachen Menge an Bleinitrat wird der Reaktionsansatz vier bis 24 Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen (DC-Kontrolle).

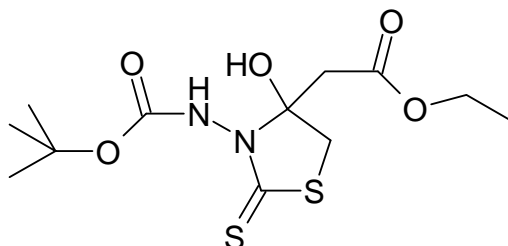
Nach beendeter Reaktion wird das ausgefallene Salz abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan und gegebenenfalls nochmals mit Tetrahydrofuran nachgespült. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch aufgearbeitet.

#### **4. Cyclisierung der Kondensationsprodukte**

Zur Cyclisierung werden die Kondensationsprodukte nach AVV 3b) für 1 Stunde in Toluol unter Zusatz einer katalytischen Menge (1 – 2 Spatelspitzen) p-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abziehen des Lösungsmittels chromatographiert.

#### **5. Darstellung der Hydrazone**

In 50 ml Toluol wird 1 Teil Carbonylverbindung mit 1.2 Teilen Amin und einer katalytischen Menge 4-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider 2 - 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und aufgereinigt.

**(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-2-thioxothiazolidin-4-yl)essigsäureethylester****(50)**

- Darstellung:** Erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 1.**
- Ansatz 1.a):**
- |         |             |  |
|---------|-------------|--|
| 2.64 ml | (20.0 mmol) | Hydrazinoameisensäure- <i>tert</i> -butylester |
| 2.78 ml | (20.0 mmol) | Triethylamin                                   |
| 1.20 ml | (20.0 mmol) | Schwefelkohlenstoff                            |
- Ausbeute 1a):** 1.53 g (6,43 mmol) Triethylammoniumdithiocarbazat
- Ansatz 1b):** 1.06 g (6.43 mmol) 4-Chloracetessigsäureethylester
- Aufarbeitung:** Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Diethylether zum Kristallisieren gebracht und aus Ligroin umkristallisiert.
- Ausbeute:** 1.04 g (48 % d. Th.) farblose Kristalle
- Fp.:** 102°C (Ligroin / Isopropanol)
- Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (336.43)
- |           |          |         |         |          |
|-----------|----------|---------|---------|----------|
| Ber. (%): | C: 42.84 | H: 5.99 | N: 8.33 | S: 19.06 |
| Gef. (%): | C: 42.91 | H: 5.95 | N: 8.15 | S: 19.07 |
- MS** (EI, 70 eV, PT = RT):
- m/z (%) = 336 (96, M<sup>+</sup>), 318 (87), 280 (100), 263 (76), 262 (83), 236 (86), 219 (77), 218 (97), 217 (74), 205 (75), 174 (83), 162 (81)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300m, 2984w, 2937w, 1728s, 1708s, 1486s, 1394m, 1371m, 1358m, 1279s, 1257s, 1237s, 1183m, 1149s, 1115w, 1085s, 1033m, 993m, 759w, 643m.

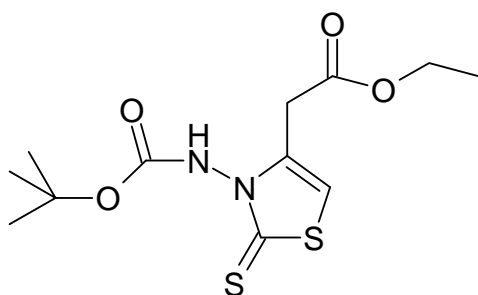
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.77 (brs, 1H, -OH), 5.55 (brs, 1H, -NH-), 4.23 – 4.18 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.71 – 3.68 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3.46 – 3.44 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 11.9 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3.06 – 3.03 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, 5-H), 2.97 – 2.94 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 5-H), 1.51 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 1.31 – 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 198.03 (C-2), 169.48 (-CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-), 156.37 (-O-C(=O)-NH-), 94.51 (C-4), 83.94 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.56 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 42.18 (-CH<sub>2</sub>-CO-O-), 38.66 (C-5), 27.98 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.05 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**(3-tert-Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (50a)**



1.000 g (**50**) (3.140 mmol) werden mit einer katalytischen Menge (1 bis 2 Spatelspitzen) *p*-Toluolsulfonsäure in 150 ml Toluol für ca. eine Stunde auf 80 bis 85°C erhitzt (DC-Kontrolle).

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der dunkel gefärbte ölige Rückstand wird mit Diethylether und Dichlormethan zur Fällung gebracht, abgesaugt und mehrfach nachgewaschen.

**Aufarbeitung:** Die weitere Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.72 g (72 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 79°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (336.43)

Ber. (%): C: 45.27 H: 5.70 S: 20.14

Gef. (%): C: 45.25 H: 5.59 S: 20.03

**HR-EI-MS:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (318.42)

M<sup>+</sup> ber.: 318.0687

M<sup>+</sup> gef.: 318.0708 ± 0.0050

**IR (KBr):**

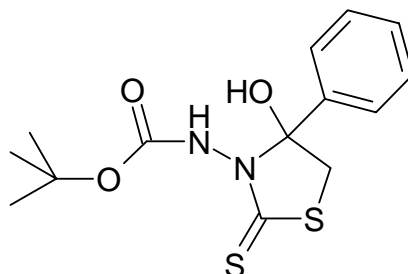
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3282m, 3121w, 2991m, 2972m, 2931w, 2905w, 2885w, 1753s, 1725s, 1685m, 1505m, 1472m, 1457w, 1401m, 1395m, 1371s, 1305s, 1267s, 1245s, 1201s, 1179s, 1112m, 1029m, 1000m, 856w, 837w, 755m, 729m, 634m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22.7°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.18 (brs, 1H, -NH-), 6.45 (5-H), 4.23 – 4.19 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-), 1.51 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 1.31 – 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 187.10 (C-2), 167.94 (-CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-), 153.98 (-O-C(=O)-NH-), 136.70 (C-4), 105.74 (C-5), 84.02 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.69 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 33.92 (-CH<sub>2</sub>-CO-O-), 27.93 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.09 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**(4-Hydroxy-4-phenyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester****(51)**

- Darstellung:** Erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 1.**
- Ansatz 1.a):** 2.64 ml (20.0 mmol) Hydrazinoameisensäure-*tert*-butylester  
 2.78 ml (20.0 mmol) Triethylamin  
 1.20 ml (20.0 mmol) Schwefelkohlenstoff
- Ausbeute 1a):** 1.62 g (6,81 mmol) Triethylammoniumdithiocarbazat
- Ansatz 1b):** 1.06 g (6.81 mmol) 2-Chloracetophenon
- Aufarbeitung:** Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Diethylether zum Kristallisieren gebracht und aus Ligroin umkristallisiert.
- Ausbeute:** 1.18 g (53 % d. Th.) weiße Kristalle
- Fp.:** 165°C (Ligroin / Isopropanol)
- Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (326.44)
- |           |          |         |         |          |
|-----------|----------|---------|---------|----------|
| Ber. (%): | C: 51.51 | H: 5.56 | N: 8.58 | S: 19.65 |
| Gef. (%): | C: 51.50 | H: 5.51 | N: 8.66 | S: 19.73 |
- MS (ESI, 70 eV, PT = RT):**  
 m/z (%) = 349 (100, [M + Na]<sup>+</sup>), 675 (21, [2 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3419m, 3297m, 1704s, 1510m, 1374m, 1335m, 1279m, 1255m, 1226s, 1182m, 1158s, 1099m, 1063m, 1001m, 982w, 892m, 864w, 781m, 769m, 727w, 701m, 648m, 602m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.1°C, 500 MHz):

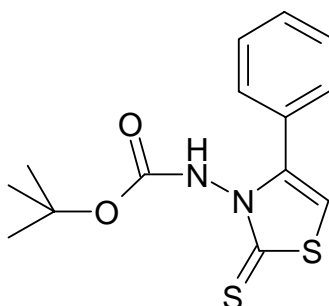
$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.54 – 7.38 (m, 5H, *Ar-H*), 6.68 (brs, 1H, *-OH*), 5.84 (brs, 1H, *-NH-*), 3.69 – 3.67 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, *4-H*), 3.56 – 3.54 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, *4-H*), 1.43 (s, 9H, *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 199.28 (*C-2*), 157.22 (*-O-CO-NH-*), 140.03 (*C-1*), 129.20, 128.80, 126.19 (*Ar-C*), 97.92 (*C-4*), 84.47 (*-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 42.73 (*C-5*), 28.01 (*O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**(4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester**

**(51a)**



1.000 g (**51a**) (3.06 mmol) werden mit einer katalytischen Menge (1 bis 2 Spatelspitzen) *p*-Toluolsulfonsäure in 150 ml Toluol für ca. eine Stunde unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt (DC-Kontrolle).

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleibt ein gelb gefärbter öliger Rückstand.

**Aufarbeitung:** Die weitere Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan.

**Ausbeute:** 0.333 g (35,3 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 140°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:**  $C_{14}H_{16}N_2O_2S_2$  (308.42)  
Ber. (%): C: 54.52 H: 5.23 N: 9.08 S: 20.79  
Gef. (%): C: 54.51 H: 5.21 N: 9.06 S: 20.37

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 309 (63,  $[M + H]^+$ ), 331 (69,  $[M + Na]^+$ ), 639 (100,  $[2 M + Na]^+$ ), 947 (41,  $[3 M + Na]^+$ )

**IR** (KBr):

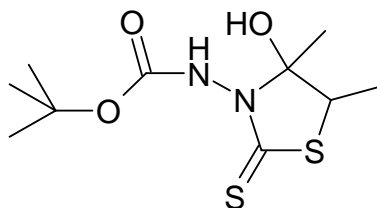
$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3312m, 3104w, 2981w, 1720s, 1496s, 1447m, 1394w, 1369m, 1278s, 1237s, 1155s, 1067m, 1001w, 984w, 885m, 844w, 768m, 739m, 732s, 696m, 639w, 566m, 538w.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 22.5°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.47 – 7.41 (m, 5H, *Ar-H*), 7.16 (s, 1H, *-NH*), 6.50 (s, 1H, *5-H*), 1.44 (s, 9H, *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 26.6°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 187.61 (*C-2*), 153.83 (*-O-CO-NH-*), 144.33 (*C-4*), 129.72, 129.48, 128.77, 128.49 (*Ar-C*), 105.10 (*C-5*), 83.55 (*-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 27.85 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**(4-Hydroxy-4,5-dimethyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (52)**

- Darstellung:** Erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 1.**
- Ansatz 1.a):** 2.64 ml (20.0 mmol) Hydrazinoameisensäure-*tert*-butylester  
 2.78 ml (20.0 mmol) Triethylamin  
 1.20 ml (20.0 mmol) Schwefelkohlenstoff
- Ausbeute 1a):** 1.64 g (6,90 mmol) Triethylammoniumdithiocarbazat
- Ansatz 1b):** 0.74 g (6.90 mmol) 3-Chlorbutan-2-on
- Aufarbeitung:** Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Diethylether zum Kristallisieren gebracht und aus Ligroin umkristallisiert.
- Ausbeute:** 1.44 g (74.8 % d. Th.) weiße Kristalle
- Fp.:** 145°C (Ligroin)
- Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (326.44)
- |           |          |         |          |          |
|-----------|----------|---------|----------|----------|
| Ber. (%): | C: 43.14 | H: 6.52 | N: 10.06 | S: 23.04 |
| Gef. (%): | C: 43.18 | H: 6.35 | N: 10.36 | S: 23.25 |
- MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):  
 m/z (%) = 301 (57, [M + Na]<sup>+</sup>), 579 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 857 (35, [3 M + Na]<sup>+</sup>)
- IR** (KBr):  
 ν (cm<sup>-1</sup>) = 3350m, 2980w, 2931w, 1717s, 1485s, 1458m, 1395m, 1370m, 1333m, 1276s, 1257s, 1231s, 1157s, 1059m, 1036w, 1006w, 952m, 858w, 817w, 792w, 760w, 613w, 575w, 499w, 460w.

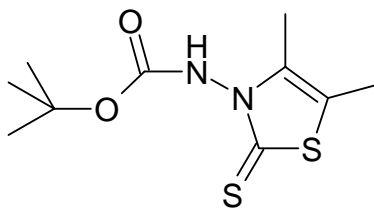
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24°C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 6.92 + 6.84 (2 brs, 1H, -OH), 4.66 + 4.44 (2 brs, 1H, -NH-), 3.78 – 3.74 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 11.9 Hz, 5-H), 1.58 (s, 3H, -COH-CH<sub>3</sub>) 1.50 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 – 1.43 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26.7°C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 198.23 + 196.49 (C-2), 156.78 (-O-CO-NH-), 97.73 + 95.73 (C-4), 83.84 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.42 + 48.14 (C-5), 28.01 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.84 + 19.93 (-COH-CH<sub>3</sub>), 15.60 + 12.90 (-CH<sub>3</sub>)

**(4,5-Dimethyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (52a)**



1.000 g (3.80 mmol) (**52a**) werden mit einer katalytischen Menge (1 bis 2 Spatelspitzen) *p*-Toluolsulfonsäure in 150 ml Toluol für ca. eine Stunde unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt (DC-Kontrolle).

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleibt ein gelb gefärbter öliger Rückstand.

**Aufarbeitung:** Die weitere Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.700 g (70.7 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 79°C (Ligroin / Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	$C_{10}H_{16}N_2O_2S_2$				(260.38)
Ber. (%):	C: 46.13	H: 6.19	N: 10.76	S: 24.63	
Gef. (%):	C: 46.15	H: 6.10	N: 10.89	S: 24.38	

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 260 (67), 204 (65), 187 (19), 160 (82), 144 (20), 85 (12), 72 (16), 59 (38), 57 (100), 41 (43)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3341w, 3261m, 2979m, 2919w, 1733s, 1634w, 1499m, 1463m, 1390m, 1369m, 1328s, 1275s, 1258s, 1234s, 1158s, 1030m, 1010m, 885w, 854w, 789m, 761m, 544w, 461w, 410w.

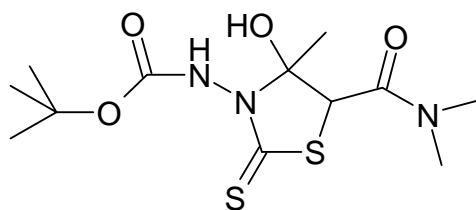
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.3°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.30 (s, 1H, -NH), 2.16 (s, 1H, -CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 1H, -CH<sub>3</sub>) 1.52 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 27.5°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 185.08 (C-2), 154.32 (-O-CO-NH-), 135.19 (C-4), 113.93 (C-5), 83.62 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.95 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 11.89, 11.85 (2x -CH<sub>3</sub>)

**(5-Dimethylcarbamoyl-4-hydroxy-4-methyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)carbamidsäure-tert-butylester (53)**



**Darstellung:** Erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 1**.

<b>Ansatz 1.a):</b>	2.64 ml	(20.0 mmol)	Hydrazinoameisensäure- <i>tert</i> -butylester
	2.78 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
	1.20 ml	(20.0 mmol)	Schwefelkohlenstoff
<b>Ausbeute 1a):</b>	1.61 g	(6,78 mmol)	Triethylammoniumdithiocarbazat
<b>Ansatz 1b):</b>	0.92 ml	(6.78 mmol)	2-Chlor- <i>N,N</i> -dimethylacetoacetamid

**Aufarbeitung:** Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Diethylether zum Kristallisieren gebracht und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1 weiter aufgereinigt.

**Ausbeute:** 1.41 g (62.1 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 150°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (335.45)  
Ber. (%): C: 42.97 H: 6.31 N: 12.53 S: 19.12  
Gef. (%): C: 43.58 H: 6.30 N: 12.45 S: 18.82

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 336 (11, [M + H]<sup>+</sup>), 353 (28, [M + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 358 (84, [M + Na]<sup>+</sup>), 693 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3491m, 3197s, 2978s, 1751s, 1710s, 1633s, 1508s, 1394s, 1248s, 1150s, 1054m, 1033s, 1005s, 960m, 874m, 842m, 794m, 763w, 638m, 583m, 557w, 456w.

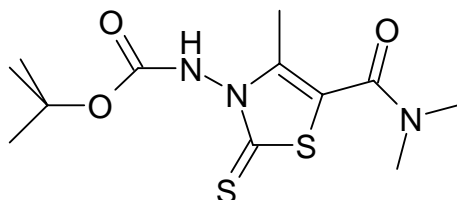
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.2°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.20 (brs, 1H, -OH), 6.77 (s, 1H, -NH), 4.42 (s, 1H, 5-H), 3.07, 3.03 (2x s, 2x 3H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.69 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) 1.50 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $30^\circ\text{C}$ , 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 193.20 (C-2), 166.80 + 165.29 ( $-\underline{\text{C}}\text{O-N}(\text{CH}_3)_2$ ), 153.85 + 153.72 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O-NH-}$ ), 97.17 + 96.65 (C-4), 79.90 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ) 54.21 (C-5), 37.53 + 37.32, 35.97 + 35.71 ( $-\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 27.92 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 25.41 + 24.90 ( $-\text{CH}_3$ )

**(5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (53a)**



1.000 g (3.15 mmol) (**53**) werden mit einer katalytischen Menge (1 bis 2 Spatelspitzen) *p*-Toluolsulfonsäure in 150 ml Toluol für ca. eine Stunde unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt (DC-Kontrolle).

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel säulenchromatographisch mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1 gereinigt.

**Ausbeute:** 0.42 g (42 % d. Th.) gelblich weiße Kristalle

**Fp.:** 174°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  (317.43)  
 Ber. (%): C: 45.41 H: 6.03 N: 13.24 S: 20.20  
 Gef. (%): C: 45.52 H: 6.06 N: 13.33 S: 19.95

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 318 (11,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), 340 (46,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 657 (100,  $[2 \text{M} + \text{Na}]^+$ ), 974 (71,  $[3 \text{M} + \text{Na}]^+$ ), 1290 (62,  $[4 \text{M} + \text{Na}]^+$ )

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3179m, 2978m, 1745s, 1640s, 1625s, 1482m, 1402m, 1369m, 1306s, 1275s, 1251s, 1159s, 1043m, 988w, 857w, 802w, 761m, 738w, 715w, 657w, 593w, 572w, 455w, 418w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.6°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.78 (brs, 1H, -NH), 3.08 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.27 (s, 1H, -CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

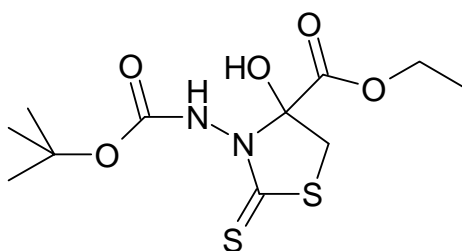
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 28°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 186.13 (C-2), 161.87 (-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 153.99 (-O-CO-NH-), 140.63 (C-4), 111.82 (C-5), 83.74 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39 – 35 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)\*, 27.94 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.57 (-CH<sub>3</sub>)

\*) Die beiden CH<sub>3</sub>-Gruppen der N,N-Dimethylamid-Struktur werden unter den oben gewählten Aufnahmebedingungen der <sup>13</sup>C-Spektroskopie nur als breite, sehr schwache Erhebung abgebildet.

**(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-2-thioxothiazolidin-4-yl)essigsäureethylester**

(54)



**Darstellung:** Erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 1**.

**Ansatz 1.a):**

2.64 ml	(20.0 mmol)	Hydrazinoameisensäure- <i>tert</i> -butylester
2.78 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
1.20 ml	(20.0 mmol)	Schwefelkohlenstoff

**Ausbeute 1a):** 1.68 g (7.07 mmol) Triethylammoniumdithiocarbazat

**Ansatz 1b):** 1.38 g (7.07 mmol) Ethyl-3-brompyruvat

**Aufarbeitung:** Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Diethylether zum Kristallisieren gebracht und aus Ligroin umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1.32 g (58 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 140°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (322.40)

Ber. (%): C: 40.98 H: 5.63 N: 8.69 S: 19.89

Gef. (%): C: 40.66 H: 5.58 N: 8.69 S: 20.18

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 322 (46, M<sup>+</sup>), 266 (40), 222 (100), 204 (53), 193 (32), 149 (89), 148 (70), 74 (56), 73 (36), 56 (51), 55 (35), 39 (33)

**IR** (KBr):

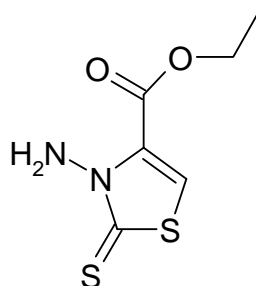
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3267s, 2982s, 2934m, 1737s, 1495s, 1467m, 1422s, 1395m, 1370s, 1337s, 1253s, 1195s, 1156s, 1076s, 1030s, 1002m, 893m, 870m, 857s, 803m, 773m, 759m, 736m, 714m, 648m, 583w, 544m, 465m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.1°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.69 (brs, 1H, -OH), 5.52 (brs, 1H, -NH-), 4.39 – 4.32 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.71 – 3.68 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3.94 – 3.91 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, 5-H), 3.38 – 3.36 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, 5-H), 1.48 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 1.38 – 1.35 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.5°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 197.95 (C-2), 167.52 (-CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-), 155.51 (-O-C(=O)-NH-), 94.28 (C-4), 83.86 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.93 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 36.13 (C-5), 27.97 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.03 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**3-Amino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-carbonsäureethylester (54a)**

1.000 g (3.10 mmol) (**54**) werden mit einer katalytischen Menge (1 bis 2 Spatelspitzen) *p*-Toluolsulfonsäure in 150 ml Toluol für ca. eine Stunde unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt (DC-Kontrolle).

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleibt ein gelb gefärbter öliger Rückstand.

**Aufarbeitung:** Die weitere Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.405 g (64 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln

**Fp.:** 90°C (Ethanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (204.27)  
Ber. (%): C: 35.28 H: 3.95 N: 13.71 S: 31.39  
Gef. (%): C: 35.68 H: 4.09 N: 13.44 S: 31.20

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 204 (100, *M*<sup>+</sup>), 205 (14), 206 (12), 159 (4), 158 (18), 73 (7), 72 (9), 55 (3), 54 (9), 53 (12), 44 (5), 43 (5)

**IR** (KBr):

*v* (cm<sup>-1</sup>) = 3280m, 2980w, 2960w, 1711s, 1478s, 1372s, 1332s, 1123s, 857m.

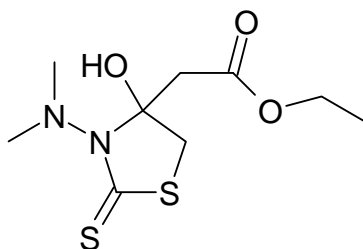
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 10.66 (5-*H*), 4.46 – 4.42 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, -*O-CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 3.82 (s, 2H, -*NH*<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, -*CH*<sub>2</sub>-*CO*-), 1.42 – 1.39 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, -*O-CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $24.3^\circ\text{C}$ , 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 190.73 (*C*-2), 162.33 (-*CH*<sub>2</sub>-*C**O*-*O*-), 137.67 (*C*-4), 63.17 (-*O*-*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 23.97 (*C*-5), 14.18 (-*O-CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**(3-Dimethylamino-4-hydroxy-2-thioxothiazolidin-4-yl)essigsäureethylester (56)**



**Darstellung:** Erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 1**.

**Ansatz 1.a):** 1.54 ml (20.0 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin

2.78 ml (20.0 mmol) Triethylamin

1.20 ml (20.0 mmol) Schwefelkohlenstoff

**Ausbeute 1a):** 1.65 g (6,95 mmol) Triethylammoniumdithiocarbazat

**Ansatz 1b):** 1.145 (6.95 mmol) 4-Chloracetessigsäureethylester

**Aufarbeitung:** Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Diethylether zum Kristallisieren gebracht und aus Ligroin umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1.03 g (56 % d. Th.)

farblose Kristalle

**Fp.:** 60°C (Ligroin)

**Elementaranalyse:** C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (264.37)  
Ber. (%): C: 40.89 H: 6.10 N: 10.60 S: 24.26  
Gef. (%): C: 40.88 H: 6.17 N: 10.98 S: 23.99

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 264 (28, M<sup>+</sup>), 162 (19), 117 (18), 116 (38), 115 (21), 103 (17), 102 (100), 101 (41), 87 (13), 42 (18), 41 (51)

**IR** (KBr):

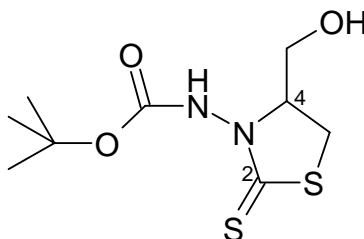
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3348m, 2959w, 2939w, 2897w, 1691s, 1445m, 1424m, 1398m, 1374m, 1342s, 1259s, 1216s, 1182m, 1156m, 1136m, 1113m, 1076m, 1024s, 1016s, 986s, 946w, 867w, 841m, 815w, 618m, 606m, 573m, 561m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 20.9°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.32 (s, 1H, -OH), 4.27 – 4.23 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.47 – 3.44 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3.30 – 3.27 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3.09 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.04 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.81 – 2.65 (m, 2H, 2x 5-H), 1.35 – 1.32 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 194.66 (C-2), 171.31 (-CH<sub>2</sub>-CO-O-), 97.82 (C-4), 61.56 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)  
43.27 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.32 (-CH<sub>2</sub>-CO-O-), 40.15 (C-5), 14.22 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**(4-Hydroxymethyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (61a)**

<b>Darstellung:</b>	Erfolgt gemäß <b>Allgemeiner Arbeitsvorschrift 1.</b>			
<b>Ansatz 1.a):</b>	2.64 ml	(20.0 mmol)	Hydrazinoameisensäure- <i>tert</i> -butylester	
	2.78 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin	
	1.20 ml	(20.0 mmol)	Schwefelkohlenstoff	
<b>Ausbeute 1a):</b>	1.53 g	(6,43 mmol)	Triethylammoniumdithiocarbazat	
<b>Ansatz 1b):</b>	0.595 g	(6.43 mmol)	Epichlorhydrin	
<b>Aufarbeitung:</b>	Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Diethylether zum Kristallisieren gebracht und aus Ligroin umkristallisiert.			
<b>Ausbeute:</b>	0.980 g (18,5 % d. Th.)		farblose Kristalle	
<b>Fp.:</b>	136°C		(Ligroin / Isopropanol)	
<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>		(264.37)	
	Ber. (%):	C: 40.89	H: 6.10	N: 10.60 S: 24.26
	Gef. (%):	C: 40.68	H: 5.97	N: 10.58 S: 24.00
<b>MS (EI, 70 eV, PT = RT):</b>				
m/z (%) =	264 (68, M <sup>+</sup> ), 208 (20), 191 (23), 175 (9), 164 (41), 57 (100), 41 (32)			

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3488m, 3279m, 2979m, 2929m, 1713s, 1498m, 1467s, 1438m, 1411m, 1390m, 1369m, 1316s, 1291s, 1251s, 1167s, 1070s, 1033m, 1009s, 947m, 918w, 870w, 758m, 646w, 612w, 449w.

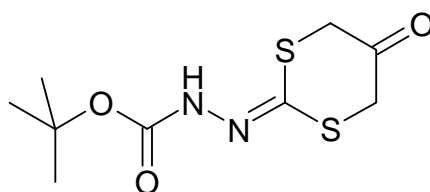
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.6°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.72 (brs, 1H, -NH-), 4.62 – 4.61 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 4-H), 3.94 – 3.88 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 14.9 Hz, -CH<sub>2</sub>-OH-), 3.25 – 3.22 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 5-H), 3.07 – 3.04 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 3.3 Hz, 5-H), 1.47 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 193.98 (C-2), 155.96 (-O-CO-NH-), 83.95 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.42 (-CH<sub>2</sub>-OH), 59.54 (C-4), 38.99 (C-5), 28.09 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**N'-(5-Oxo-[1,3]dithian-2-yliden)hydrazincarbonsäure-*tert*-butylester (66)**



**Darstellung:** Erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 1**.

<b>Ansatz 1.a):</b>	3.96 ml	(30.0 mmol)	Hydrazinoameisensäure- <i>tert</i> -butylester
	4.17 ml	(30.0 mmol)	Triethylamin
	1.80 ml	(30.0 mmol)	Schwefelkohlenstoff
<b>Ausbeute 1a):</b>	2.42 g	(10.2 mmol)	Triethylammoniumdithiocarbazat
<b>Ansatz 1b):</b>	1.30 g	(10.2 mmol)	1,3-Dichloraceton

**Aufarbeitung:** Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Diethylether zum Kristallisieren gebracht, abgesaugt und direkt im Anschluß mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure in 150 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 1.02 g (38 % d. Th.) farblose Kristallnadeln

**Fp.:** 135°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (262.35)  
 Ber. (%): C: 41.20 H: 5.38 N: 10.68 S: 24.44  
 Gef. (%): C: 41.05 H: 5.65 N: 10.87 S: 24.44

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 262 (92), 206 (84), 203 (36), 189 (66), 164 (51), 163 (42), 162 (100), 74 (37), 58 (37), 56 (57), 55 (34)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3327m, 2990w, 2915m, 1709s, 1559w, 1476w, 1458m, 1436s, 1395m, 1381s, 1374s, 1353s, 1261m, 1242m, 1236m, 1209w, 1196w, 1165s, 1146m, 1132m, 1115m, 1059s, 1037s, 966w, 852w, 766m, 447m, 409w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 20.9°C, 500 MHz):

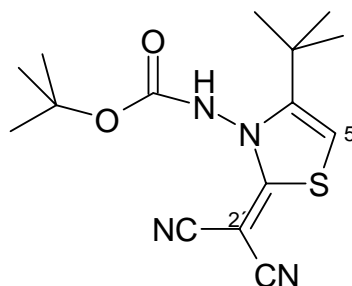
$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.59 (s, 1H, -NH), 3.76, 3.67 (2x s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-), 1.48 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26.7°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 198.29 (C=O), 151.89 (-O-CO-NH-), 141.72 (-N=C<), 82.04 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.44, 37.70 (-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-), 28.13 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**(4-*tert*-Butyl-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester**

(70)



**Darstellung:** Die Aktivierung des N-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**. Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	N-(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
0.660 g	(10.0 mmol)	Malononitril
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.840 g (26.2 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 165°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (320.42)

Ber. (%): H: 6.29 N: 17.49 S: 10.01

Gef. (%): H: 6.14 N: 17.54 S: 10.20

**HR-EI-MS:**  $C_{15}H_{20}N_4O_2S$  (320.42)  
 $M^+$  ber.: 320.1292  
 $M^+$  gef.:  $320.1307 \pm 0.0050$

**IR (KBr):**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3180m, 2984m, 2938m, 2204s, 2184s, 1733s, 1582w, 1513s, 1495s, 1479s, 1446m, 1372m, 1364m, 1275m, 1252s, 1223w, 1171m, 1152s, 890m, 760w, 662w, 604w, 560w, 531w.

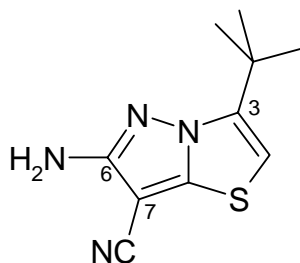
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 30°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 11.25 (s, 1H,  $-NH-$ ), 6.74 + 6.73 (s, 1H, 5- $H$ ), 1.45 (s, 9H,  $-O-C(CH_3)_3$ ), 1.25 (s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ )

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

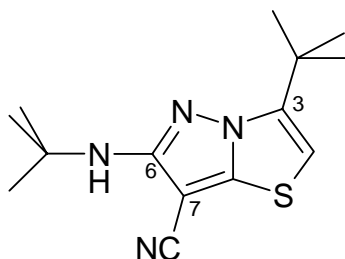
$\delta_C$  (ppm) = 171.65 ( $C-2$ ), 152.43 ( $-O-CO-NH-$ ), 151.68 ( $C-4$ ), 117.25 (2x  $-CN$ ), 101.13 ( $C-5$ ), 81.98 ( $-O-C(CH_3)_3$ ), 45.74 ( $C-2'$ ), 33.75 ( $-C(CH_3)_3$ ), 28.15, 27.73 ( $-O-C(CH_3)_3$  u.  $-C(CH_3)_3$ )

### 6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril (70a)



**Darstellung:** Die Cyclisierung von (4-*tert*-Butyl-2-dicyanmethylthiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (**70**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

- Ansatz:** 1.493 g (4.66 mmol) (4-*tert*-Butyl-2-dicyanmethylen-thiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-butylester
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.
- Ausbeute:** 0.240 g (23.4 % d. Th.) farblose Kristalle
- Fp.:** 156°C
- Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S (220.30)  
Ber. (%): C: 54.52 H: 5.49 S: 14.56  
Gef. (%): C: 54.44 H: 5.51 S: 14.60
- HR-EI-MS:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S (220.30)  
M<sup>+</sup> ber.: 230.0786  
M<sup>+</sup> gef.: 230.0783 ± 0.0050
- IR (KBr):**  
ν (cm<sup>-1</sup>) = 3430m, 3374m, 3340m, 3234m, 2977m, 2934w, 2209s, 1636s, 1624m, 1618m, 1540s, 1508s, 1420m, 1364m, 1357m, 1105w, 726w, 712m, 674m, 514m.
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 21.5°C, 500 MHz):**  
δ<sub>H</sub> (ppm) = 6.35 (s, 1H, 2-*H*), 4.31 (s, 2H, -*NH*<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, -*C*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)
- <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25.4°C, 125.7 MHz):**  
δ<sub>C</sub> (ppm) = 160.33 (*N*-C-*S*), 145.42, 144.82 (*C*-6 u. *C*-3), 114.01 (-*CN*), 103.13 (*C*-2), 70.26 (*C*-7), 33.75 (-C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.40 (-*C*(C*H*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**3-*tert*-Butyl-6-*tert*-butylaminopyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril (70b)**

**Darstellung:** Die Cyclisierung von (4-*tert*-Butyl-2-dicyanmethylen-thiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (**70**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 1.493 g (4.66 mmol) (4-*tert*-Butyl-2-dicyanmethylen-thiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.077 g (6.0 % d. Th.) schwach rosafarbene Kristalle

**Fp.:** 205°C

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S (276.41)  
 Ber. (%): C: 60.84 H: 7.29 N: 20.27 S: 11.60  
 Gef. (%): C: 60.91 H: 7.22 N: 20.24 S: 11.91

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 276 (85, *M*<sup>+</sup>), 277 (18), 263 (9), 262 (27), 261 (100), 221 (15), 220 (80), 205 (24), 179 (10), 151 (12), 56 (11)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3355s, 3141w, 2966m, 2931w, 2821w, 2212s, 1559s, 1555s, 1540s, 1482m, 1474w, 1459w, 1452w, 1437w, 1394w, 1361m, 1258w, 1223m, 1207w, 1084w, 945w, 725w, 709w, 673w, 646w, 530w.

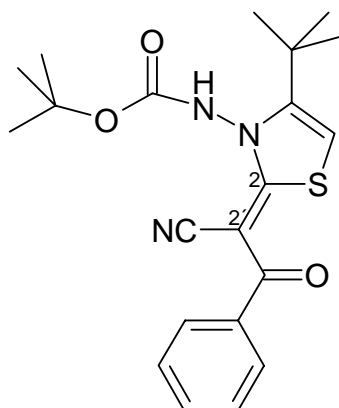
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 20.8°C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 6.28 (s, 1H, 2-*H*), 4.06 (s, 1H, -*NH*-), 1.48 (s, 9H, -*NH*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.3°C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 160.06 (*N*-C-*S*), 144.71, 144.49 (*C*-6 u. *C*-3), 114.81 (-*CN*), 102.20 (*C*-2), 69.67 (*C*-7), 52.32 (-*NH*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.80 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.96, 27.42 (-*NH*-C(CH<sub>3</sub>) u. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**[4-*tert*-Butyl-2-(1-cyan-2-oxo-2-phenylethyliden) 2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester (71)**



**Darstellung:**

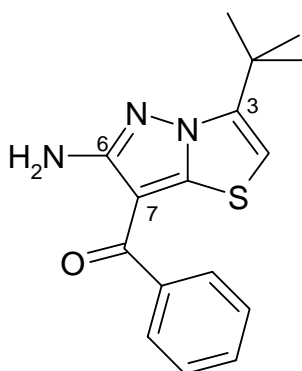
Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

- Ansatz:** 2.885 g (10.0 mmol) *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester  
 1.452 g (10.0 mmol) Benzoylacetoneitril  
 2.780 ml (20.0 mmol) Triethylamin  
 4.975 g (15.0 mmol) Bleinitrat
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan / Ethylacetat 9:1.
- Ausbeute:** 0.81 g (20.3 % d. Th.) weißes Pulver
- Fp.:** 228°C
- Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (399.52)  
 Ber. (%): C: 63.13 H: 6.31 S: 8.03  
 Gef. (%): C: 62.78 H: 6.12 S: 8.06
- HR-EI-MS:** C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (399.52)  
 M<sup>+</sup> ber.: 399.1641  
 M<sup>+</sup> gef.: 399.1617 ± 0.0050
- IR (KBr):**  
 $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3169m, 3064w, 2973m, 2187s, 1739s, 1591s, 1565s, 1512s, 1447s, 1430s, 1396m, 1367s, 1328s, 1313s, 1274s, 1253s, 1221s, 1161s, 1151s, 879m, 789m, 762s, 720s, 697s, 669m, 560m.
- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):**  
 $\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 11.32 (-NH-), 7.64 – 7.44 (m, 5H, *Ar-H*), 6.93 (s, 1H, 5-*H*), 1.48 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)
- <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):**  
 $\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 186.92 (C=O), 168.55 (C-2), 152.70 (-O-CO-NH-), 150.58 (C-4), 138.89, 130.44, 127.88, 127.81 (*Ar-C*), 118.56 (-CN), 105.41 (C-5),

81.61 ( $-O-\underline{C}(CH_3)_3$ ), 74.90 ( $C-2$ ), 33.45 ( $-\underline{C}(CH_3)_3$ ), 28.61 ( $-O-C(\underline{C}H_3)_3$ ), 27.79 ( $-C(\underline{C}H_3)_3$ )

**(6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)phenylmethanon (71a)**



**Darstellung:** Die Cyclisierung von [4-*tert*-Butyl-2-(1-cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbaminsäure-*tert*-butylester (**71**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 1.61 g (4.03 mmol) [4-*tert*-Butyl-2-(1-cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbaminsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.820 g (68 % d. Th.) hellgelbe Kristalle

**Fp.:** 125°C (Ethanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS (299.40)  
 Ber. (%): C: 64.19 H: 5.72 N: 14.03 S: 10.71  
 Gef. (%): C: 63.99 H: 5.67 N: 14.34 S: 10.78

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 299 (100,  $M^+$ ), 301 (14), 300 (45), 298 (80), 285 (5), 284 (24), 259 (3),  
258 (11), 257 (57), 256 (7), 222 (15), 105 (6)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3471w, 3408m, 3300m, 2966w, 1606s, 1523s, 1482m, 1456s, 1414m,  
1359m, 1341s, 1250m, 1184m, 1074m, 1026w, 988w, 938w, 916m,  
879m, 748m, 723w, 706m, 679m.

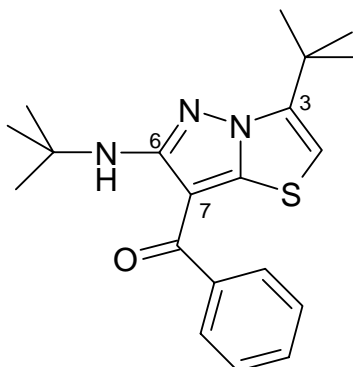
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22.7°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.70 – 7.47 (m, 5H, *Ar-H*), 6.20 (s, 1H, *2-H*), 7.06 (s, 2H, *-NH<sub>2</sub>*), 1.44 (s,  
9H, *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26.4°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 188.68 (C=O), 161.19 (*C-6*), 145.68 (*N-C-S*), 144.82 (*C-3*), 140.45,  
131.12, 128.76, 126.81 (*Ar-C*), 102.65 (*C-2*), 100.66 (*C-7*), 33.70 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*),  
27.54 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**(3-*tert*-Butyl-6-*tert*-butylaminopyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)-phenylmethanon (71b)**

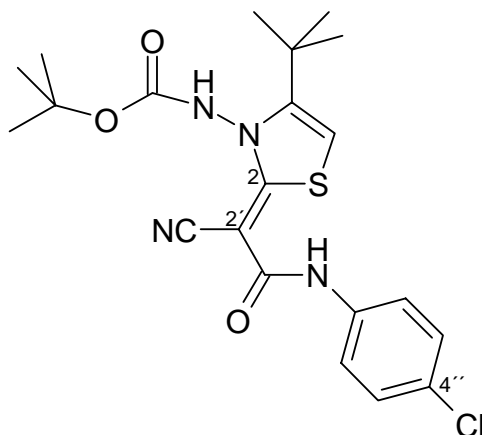


**Darstellung:** Die Cyclisierung von [4-*tert*-Butyl-2-(1-cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester (**71**)

erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

- Ansatz:** 1.61 g (4.03 mmol) [4-*tert*-Butyl-2-(1-cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbaminsäure-*tert*-butylester
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.
- Ausbeute:** 0.06 g (4.2 % d. Th.) hellgelbes Pulver
- Fp.:** 150°C
- Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OS (355.51)  
Ber. (%): C: 67.57 H: 7.09 N: 11.82 S: 9.02  
Gef. (%): C: 67.25 H: 6.84 N: 11.80 S: 9.09
- MS** (EI, 70 eV, PT = RT):  
m/z (%) = 355 (50, M<sup>+</sup>), 357 (3), 356 (13), 342 (11), 341 (32), 340 (100), 322 (3), 299 (6), 298 (6), 284 (3), 257 (5), 105 (4)
- IR** (KBr):  
ν (cm<sup>-1</sup>) = 3346w, 3090m, 2971m, 2929m, 2869w, 1600s, 1574s, 1546s, 1491m, 1448s, 1428s, 1401m, 1389m, 1361s, 1347s, 1326m, 1297m, 1252m, 1221s, 1187w, 1167m, 1083m, 1029w, 954m, 393w, 910m, 870m, 799w, 780w, 749m, 710m, 701s, 675m, 633w.
- <sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22.9°C, 500 MHz):  
δ<sub>H</sub> (ppm) = 7.66 – 7.46 (m, 5H, *Ar-H*), 7.06 (-NH-), 6.14 (s, 1H, 5-*H*), 1.52 (s, 9H, -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.50 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)
- <sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.8°C, 125.7 MHz):  
δ<sub>C</sub> (ppm) = 188.38 (C=O), 160.45 (C-6), 145.26 (N-C-S), 144.79 (C-3), 140.96, 130.77, 128.74, 126.66 (*Ar-C*), 102.01 (C-2), 100.66 (C-7), 51.26 (-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.80 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.91 (-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.53 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**{4-*tert*-Butyl-2-[(4-chlorphenylcarbamoyl)cyanmethylen]-2,3-dihydrothiazol-3-yl}-**  
**carbamidsäure-*tert*-butylester (72)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**. Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.946 g	(10.0 mmol)	Cyanessigsäure-4-chloranilid
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.600 g (13.4 % d. Th.) hellgelbe Kristalle

**Fp.:** 193°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (448.98)

Ber. (%): C: 56.18 H: 5.61 N: 12.48 S: 7.14

Gef. (%): C: 56.17 H: 5.65 N: 12.44 S: 7.56

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 348 (34, M<sup>+</sup> - *tert*-Butyloxycarbonyl-Grp.), 351 (2), 350 (12), 349 (8), 224 (7), 223 (19), 222 (100), 153 (4)

**IR** (KBr):

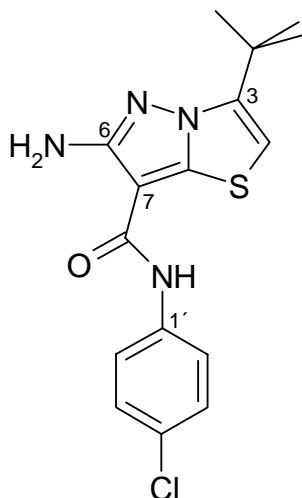
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424m, 3177m, 2974m, 2874w, 2169s, 1744s, 1652s, 1591s, 1517s, 1466s, 1398s, 1367m, 1304s, 1236s, 1207s, 1156s, 1096m, 999m, 827s, 794m, 743m, 558m, 541m, 499m, 456w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 11.07 (s, 1H, -NH-), 8.94 (s, 1H, -NH-Ar), 7.65 – 7.63 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, Ar-H), 7.32 – 7.31 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, Ar-H), 6.69 (s, 1H, 5-H), 1.50 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 168.03 (C-2), 164.52 (-C=O-NH-Ar), 152.76 (-O-C=O-NH-), 149.65 (C-4), 138.01 (C-1'), 128.09, 126.53, 122.07 (Ar-C), 117.08 (-CN), 103.92 (C-5), 81.33 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.84 (C-2'), 33.26 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.63, 27.65 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) u. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-*b*]thiazol-7-carbonsäure(4-chlorphenyl)amid (72a)**

**Darstellung:** Die Cyclisierung von {4-*tert*-Butyl-2-[(4-chlorphenylcarbamoyl)-cyanmethylen]-2,3-dihydrothiazol-3-yl} carbamidsäure-*tert*-butylester (72) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 0.600 g (1.34 mmol) {4-*tert*-Butyl-2-[(4-chlorphenylcarbamoyl)cyanmethylen]-2,3-dihydrothiazol-3-yl} carbamidsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.150 g (32.1 % d. Th.) orange Kristalle

**Fp.:** 202°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS (348.89)

Ber. (%): C: 55.09 H: 4.91 N: 16.06 S: 9.19

Gef. (%): C: 54.75 H: 4.90 N: 15.40 S: 9.23

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 348 (83, M<sup>+</sup>), 351 (8), 350 (40), 349 (22), 319 (5), 224 (26), 223 (57), 222 (100), 207 (9), 206 (6)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3334m, 2972w, 1655s, 1592s, 1539s, 1491s, 1400s, 1362m, 1322sm, 1250m, 1182m, 1127s, 1088m, 1009w, 870w, 829s, 802s, 780m, 765m, 732m, 682m, 611w, 504m, 420m.

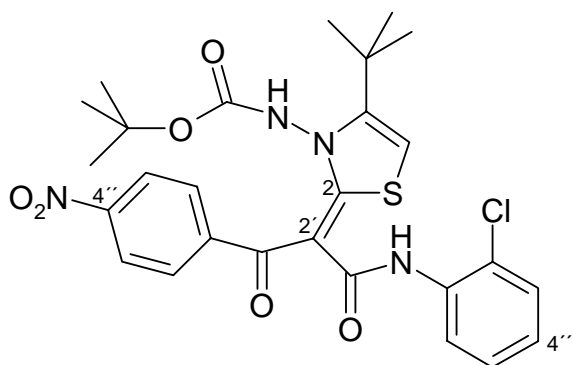
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 9.03 (s, 1H, -NH-), 7.68 – 7.66 (dd, 2H, Ar-H), 7.37 – 7.36 (dd, 2H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, 5-H), 5.85 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 161.11 (C-6), 157.09 (-C(=O)-NH-Ar), 144.22 (N-C-S), 142.88 (C-3), 137.99 (C-1'), 128.30, 126.57, 121.67 (Ar-C), 104.30 (C-2), 95.39 (C-7), 33.12 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.23 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**{4-*tert*-Butyl-2-[N-(2-chlorophenylcarbamoyl)-2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl}carbamidsäure-*tert*-butylester (73)**



**Darstellung:**

Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**. Das ausgefallene Salz

wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

<b>Ansatz:</b>	2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
	3.187 g	(10.0 mmol)	4-Nitrobenzoylessigsäure-(2-chloranilid)
	2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
	4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 1.01 g (17.7 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp.:** 178°C (Ligroin / Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	$C_{27}H_{29}N_4O_6S$	(573.07)
Ber. (%):	C: 56.59 H: 5.10 Cl: 6.19 N: 9.78 S: 5.60	
Gef. (%):	C: 56.61 H: 5.07 Cl: 6.39 N: 9.85 S: 5.70	

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 573 (100,  $[M + H]^+$ ), 1144 (38,  $[2 M + H]^+$ ), 1740 (23,  $[3 M + Na]^+$ )

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3151w, 2977m, 1742s, 1624m, 1582m, 1521s, 1442s, 1404s, 1372s, 1343s, 1273s, 1251s, 1230s, 1155s, 1104m, 1077w, 1055m, 1036m, 988m, 934m, 896w, 869m, 830m, 752s, 712m, 686m, 606m.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 26.2°C, 500 MHz):

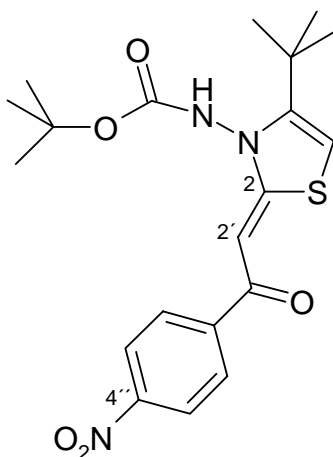
$\delta_H$  (ppm) = 12.31 (brs, 1H, -*NH*-), 9.93 (brs, 1H, -*NH*-), 8.40 – 8.38 (d, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz, 6'''-*H*), 8.19 – 8.17 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz *Ar*''-*H*), 7.82 – 7.80 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz *Ar*''-*H*), 7.42 – 7.40 (d, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz, 3'''-*H*), 7.29 – 7.26

(m, 1H, 5'''-H), 7.05 – 7.01 (m, 1H, 4'''-H), 6.69 (s, 1H, 5-H), 1.43 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 26°C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 187.11 (CO), 176.73 (CO-NH-), 165.35 (C-2), 154.70, 154.49 (-O-CO-NH- u. C-4'), 148.34 (C-4), 147.83, 136.03, 129.54, 129.33, 127.10, 124.44, 124.13, 123.47, 123.00 (Ar-C), 109.03 (C-5), 94.81 (C-2'), 84.12 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.72 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.65, 27.87 (-O-C(CH<sub>3</sub>) u. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**{4-*tert*-Butyl-2-[2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl}-**  
**carbaminsäure-*tert*-butylester (74)**



**Darstellung:**

Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thio-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbaminsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**. Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

<b>Ansatz:</b>	2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
	3.187 g	(10.0 mmol)	4-Nitrobenzoylessigsäure-(2-chloranilid)
	2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
	4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.980 g (23.4 % d. Th.) orange Kristallnadeln

**Fp.:** 204°C (Ligroin / Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	(419.50)
Ber. (%):	C: 57.26	H: 6.01
	N: 10.02	S: 7.64
Gef. (%):	C: 57.44	H: 5.99
	N: 10.00	S: 7.64

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 420 (100, [M + H]<sup>+</sup>), 442 (12, [M + Na]<sup>+</sup>), 839 (52, [2 M + H]<sup>+</sup>), 1279 (42, [3 M + Na]<sup>+</sup>), 1699 (18, [4 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3415w, 3123w, 2975w, 2931w, 1741s, 1545s, 1525s, 1504s, 1479s, 1364m, 1345s, 1275m, 1251m, 1226m, 1159s, 1115w, 869w, 855w, 830w, 781w, 735w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

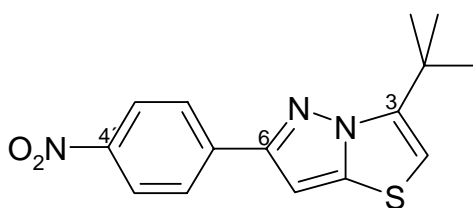
$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 10.73 (brs, 1H, -NH-), 8.35 – 8.34 (m, 2H, *Ar-H*), 8.01 – 7.97 (m, 2H, *Ar-H*), 6.52 (s, 1H, 5-*H*), 6.33 (s, 1H, 2'-*H*), 1.51 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 178.35 + 178.26 (CO), 165.38 + 165.10 (C-2), 153.49 + 153.37 (-O-CO-NH-), 148.66 + 148.26 (C-4'), 145.02 (C-4), 144.88 (C-1'),

127.32, 123.81 (*Ar-C*), 100.68 + 100.54 (*C-5*), 85.45 + 85.29 (*C-2*),  
 81.75 + 81.33 (*-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 33.06 + 32.98 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 28.61 + 28.55,  
 27.82 + 27.41 (*-O-C(CH<sub>3</sub>)* u. *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

### 3-*tert*-Butyl-6-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazol (74a)



- Darstellung:** Die Cyclisierung von {4-*tert*-Butyl-2-[2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl} carbamidsäure-*tert*-butylester (74) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.
- Ansatz:** 0.900 g (2.15 mmol) {4-*tert*-Butyl-2-[2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl} carbamidsäure-*tert*-butylester
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2 und anschließend Dichlormethan.
- Ausbeute:** 0.140 g (19.9 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln
- Fp.:** 180°C (Ligroin / Isopropanol)
- Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (301.37)
- |           |          |         |          |          |
|-----------|----------|---------|----------|----------|
| Ber. (%): | C: 59.78 | H: 5.02 | N: 13.94 | S: 10.64 |
| Gef. (%): | C: 59.74 | H: 4.99 | N: 13.78 | S: 10.47 |

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 301 (72,  $M^+$ ), 301 (14), 286 (33), 271 (11), 260 (15), 259 (100), 240 (15), 213 (14), 72 (8), 59 (16), 41 (13)

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3117w, 2957w, 1602m, 1516m, 1483m, 1410w, 1392w, 1362w, 1340s, 1260w, 1108m, 954w, 852s, 853s, 776w, 735s, 694m.

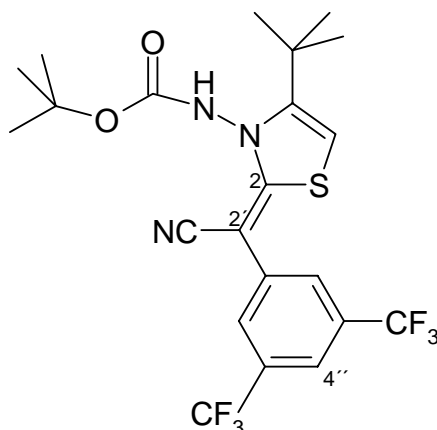
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 22.6°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.27 – 8.26 (dd, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz *Ar-H*), 8.05 – 8.04 (dd, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz *Ar-H*), 6.75 (s, 1H, 7-*H*), 6.47 (s, 1H, 2-*H*), 1.58 (s, 9H, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 152.77 (*C-4'*), 147.16 (*C-6*), 143.72 (*C-3*), 142.26 (*N-C-S*), 140.38 (*C-1'*), 126.23, 124.03 (*Ar-C*), 105.64 (*C-3*), 94.16 (*C-7*), 33.88 (- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.48 (- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

**{2-[(3,5-Bis-trifluoromethylphenyl)cyanmethylen]-4-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl}-**  
**carbamidsäure-*tert*-butylester (75)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-

yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

**Ansatz:**

1.443 g	(5.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.266 g	(5.0 mmol)	(3,5-Trifluormethyl)phenylacetonitril
1.39 ml	(10.0 mmol)	Triethylamin
2.4875 g	(7.5 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.100 g (3.9 % d. Th.) hellgelbe Kristalle

**Fp.:** 168°C

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 507 (12,  $M^+$ ), 452 (21), 451 (84), 409 (7), 408 (24), 407 (100), 392 (22), 391 (21), 366 (7), 365 (32)

**HR-EI-MS:**  $C_{22}H_{23}F_6N_3O_2S$  (507.50)

$[M + H]^+$  ber.: 507.1420

$[M + H]^+$  gef.: 507.1415 ± 0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3175m, 2980m, 2177s, 1746s, 1617w, 1592m, 1517s, 1445m, 1383s, 1372s, 1282s, 1251s, 1227m, 1185s, 1136s, 1095m, 889s, 707s, 684s.

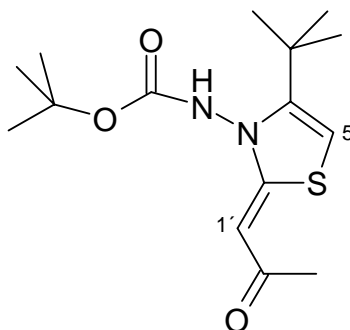
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 22.1°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.17 (s, 1H, 4''-H), 7.98 – 7.93 (m, 2H, 2''-H u. 6''-H), 7.65 (s, 1H, 5-H), 5.83 (-NH-), 1.53 + 1.46 (2x s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 + 1.33 (2x s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 26.7°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 165.46 (C-2), 152.77 (-O-CO-NH-), 151.34 (C-4), 138.48 (Ar-H), 132.71 – 131.92 (q,  $^1J_{\text{C,F}} = 33.6$  -CF<sub>3</sub>), 127.09, 124.23, 122.12 (Ar-C), 119.63 (-CN), 94.54 (C-5), 83.54 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 69.54 (C-2'), 33.97 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.77, 28.01 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> u. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**[4-*tert*-Butyl-2-(2-oxopropyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester**  
(76)



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thio-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:** 2.885 g (10.0 mmol) *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thio-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester

1.582 g (10.0 mmol) Ethylacetopyruvat  
 2.780 ml (20.0 mmol) Triethylamin  
 4.975 g (15.0 mmol) Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.090 g (2.9 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 204°C

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (312.43)

Ber. (%): H: 7.74 N: 8.97 S: 10.26

Gef. (%): H: 7.91 N: 8.88 S: 10.38

**HR-ESI-MS:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (312.43)

[M + H]<sup>+</sup> ber.: 313.1617

[M + H]<sup>+</sup> gef.: 313.1586 ± 0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3123w, 2982m, 1745s, 1564s, 1482s, 1421s, 1375s, 1275s, 1253s, 1215s, 1163s, 1015m, 966m, 911m, 744m, 719m, 661m, .

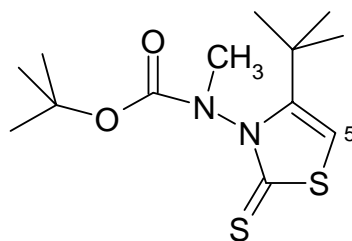
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.95 + 7.53 (2x s, 1H, -NH-), 5.91 + 5.90 (2x s, 1H, 5-H), 5.72 + 5.57 (2x s, 1H, 1'-H), 2.14 + 2.11 (2x s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.55 + 1.38 (2x s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 + 1.32 (2x s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 190.06 + 189.71 (C=O), 163.51 + 163.40 (C-2), 154.22 + 153.13 (-O-CO-NH-), 148.00 + 147.46 (C-4), 98.94 + 98.85 (C-5), 89.06 (C-1), 83.31 + 82.79 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 33.21 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.04 + 28.50, 28.19 + 27.77 (-O-C(CH<sub>3</sub>) u. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

***N*-(4-*tert*-Butyl-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-*N*-methylcarbamidsäure-*tert*-butylester (78)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**.

**Ansatz:** Es wurden 10 mmol Ansätze gemacht, wobei Malonsäurediethylester und Phenylsulfonylacetonitril als C-Nucleophile eingesetzt wurden. Bei beiden Ansätzen konnten nicht die gewünschten Kondensationsprodukte, sondern die am Stickstoff methylierte Ausgangsverbindung isoliert werden.

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:3.

**Ausbeute:** 0.800 g (26.5 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 95°C

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S (336.46)

Ber. (%):	C: 67.82	H: 5.99	N: 16.65	S: 9.53
Gef. (%):	C: 67.69	H: 5.86	N: 16.26	S: 9.74

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 302 (68,  $M^+$ ), 303 (13), 304 (8), 246 (16), 229 (12), 175 (18), 174 (25), 173 (100), 160 (9), 159 (12), 157 (76), 56 (27)

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3421w, 3135w, 2973m, 2927m, 1722s, 1559w, 1481m, 1457m, 1419m, 1371m, 1367m, 1327m, 1251m, 1158m, 1099m, 1003m, 759m, 742m, 676w, 595w, 533w, 466w, 448w.

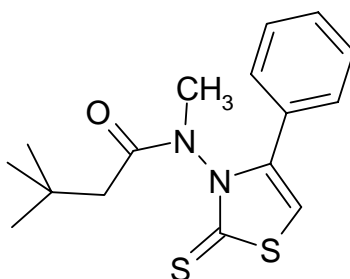
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 22.4°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.16 (s, 1H, 5-*H*), 3.40 + 3.39 (2x s, 3H, *N-CH*<sub>3</sub>), 1.54 + 1.41 (2x s, 9H, -*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 + 1.31 (2x s, 9H, -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 26.5°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 188.75 + 188.39 (*C-2*), 154.62 + 153.87 (-*O-CO-NH-*), 151.74 + 151.50 (*C-4*), 102.48 + 102.40 (*C-5*), 83.08 + 82.64 (-*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 38.50 + 37.22 (-*N-CH*<sub>3</sub>), 34.21 + 34.09 (-*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.26 + 29.15, 28.13 + 27.82 (-*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) u. -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

***N*-Methyl-(4-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (79)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**51a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**.

**Ansatz:**

1.443 g	(5.0 mmol)	(4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.266 g	(5.0 mmol)	(3,5-Trifluormethyl)phenylacetonitril
1.39 ml	(10.0 mmol)	Triethylamin
2.4875 g	(7.5 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2 und anschließend mit Dichlormethan.

**Ausbeute:** 0.120 g (3.7 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 102°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (322.54)

Ber. (%):	C: 55.87	H: 5.63	N: 8.69	S: 19.89
Gef. (%):	C: 55.64	H: 5.74	N: 8.67	S: 19.43

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 322 (100, M<sup>+</sup>), 324 (62), 323 (74), 266 (69), 249 (53), 222 (58), 195 (62), 194 (68), 193 (90), 192 (58), 135 (36), 134 (47)

**IR** (KBr):

ν (cm<sup>-1</sup>) = 3123w, 3000w, 2985w, 2935w, 1713s, 1489m, 1445m, 1409m, 1373m, 1366s, 1338m, 1300s, 1256s, 1245m, 1149s, 1121m, 1058m, 992m, 911w, 774m, 757m, 743m, 696m.

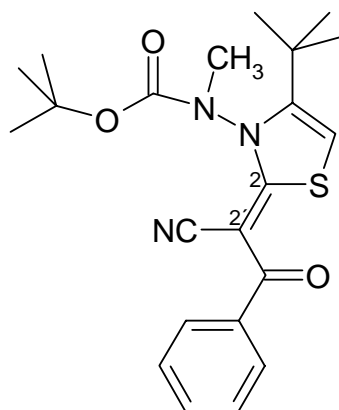
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21.2°C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 7.49 – 7.37 (m, 5H, *Ar-H*), 6.47 + 6.46 (2x s, 1H, *5-H*), 3.16 + 3.10 (2x s, 3H, *N-CH<sub>3</sub>*), 1.49 + 1.41 (2x s, 9H, *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $26.6^\circ\text{C}$ ,  $125.7\text{ MHz}$ ):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 186.94 + 186.80 (C-2), 153.35 (-O-CO-NH-), 143.69 + 143.65 (C-4), 129.94, 129.85, 129.42 128.72, 128.70, 128.55, 128.49 (Ar-C), 105.77 + 105.52 (C-5), 82.91 + 82.51 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.54 + 35.22 (N-CH<sub>3</sub>), 28.06 + 27.93 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

***N*-[4-*tert*-Butyl-2-(1-cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)thiazol-3-yl]-*N*-methylcarbamidsäure-*tert*-butylester (81)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.452 g	(10.0 mmol)	Benzoylacetoneitril
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin

4.975 g (15.0 mmol) Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan / Ethylacetat 9:1.

**Ausbeute:** 0.165 g (4 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp.:** 169°C

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (413.54)  
 Ber. (%): C: 63.90 H: 6.58 N: 10.16 S: 7.75  
 Gef. (%): C: 63.92 H: 6.44 N: 10.55 S: 7.83

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 413 (13, M<sup>+</sup>), 358 (22), 357 (82), 313 (23), 286 (12), 284 (30), 269 (15), 208 (25), 181 (44), 106 (14), 105 (100)

**IR** (KBr):

v (cm<sup>-1</sup>) = 3005w, 2975w, 2932w, 2874w, 2189m, 1727s, 1591m, 1565s, 1479m, 1447s, 1425s, 1346m, 1367m, 1329s, 1314s, 1242m, 1230m, 1200w, 1153s, 1137s, 900w, 846m, 796w, 764m, 727s, 703m, 689w.

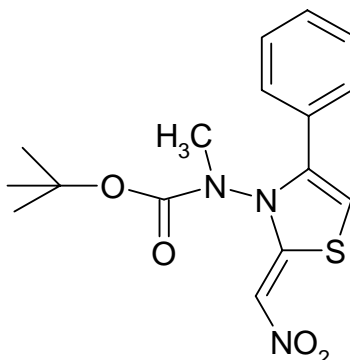
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 7.66 – 7.46 (m, 5H, Ar-H), 7.02 (s, 1H, 5-H), 3.43 + 3.39 (2x s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.46 + 1.38 (2x s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 187.29 + 187.22 (C=O), 168.20 + 167.88 (C-2), 152.52 + 151.77 (-O-CO-NH-), 150.19 + 149.85 (C-4), 138.84 + 138.79, 130.51, 127.87 + 127.81, 127.67 + 127.60 (Ar-C), 118.84 + 118.60 (-CN), 106.88 + 106.81 (C-5), 82.79 + 82.72 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.58 (C-2'), 41.37 + 40.40 (N-CH<sub>3</sub>), 33.82 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.55 + 29.43 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.58 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

***N*-Methyl-(2-nitromethyliden-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (82)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**51a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).  
Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

1.542 g	(5.0 mmol)	(4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
0.826 g	(5.0 mmol)	Benzoylnitromethan
1.390 ml	(10.0 mmol)	Triethylamin
2.488 g	(7.5 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.245 g (14.0 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp.:** 185°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (349.41)

Ber. (%):	C: 55.00	H: 5.48	N: 12.03	S: 9.18
Gef. (%):	C: 54.41	H: 5.54	N: 11.88	S: 9.23

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 349 (89,  $M^+$ ), 350 (26), 294 (60), 293 (100), 249 (70), 204 (55), 202 (53), 186 (57), 176 (42), 175 (64), 174 (77), 134 (56)

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3127w, 3107w, 2979w, 2928w, 1730s, 1524s, 1407s, 1323s, 1304s, 1236s, 1151s, 1032m, 851w, 752m, 741m, 717w, 695w, 562w.

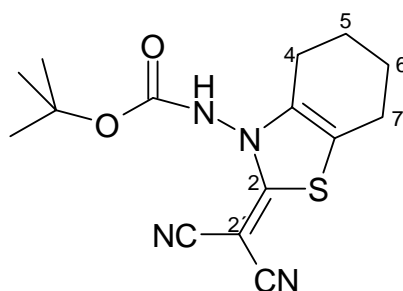
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.55 – 7.21 (m, 7H, *Ar-H*, 5-*H*, -*CH-NO*<sub>2</sub>), 3.21 + 3.05 (2x s, 3H, *N-CH*<sub>3</sub>), 1.38 + 1.20 (2x s, 9H, -*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 157.12 + 157.04 (-*O-CO-NH-*), 148.60 + 147.56 (*C-2*), 138.66 + 138.45 (*C-4*), 126.48, 125.23, 125.18, 125.11 125.04, 124.92, 124.09, 123.96 (6x *Ar-C*), 103.95, 103.81, 103.66, 103.57 (*C-5* u. =*C-NO*<sub>2</sub>), 79.36 + 78.85 (-*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.45 + 32.29 (*N-CH*<sub>3</sub>), 23.84 + 23.57 (-*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**(2-Dicyanmethylen-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (83)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (2-Thioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**55a**) erfolgt nach **Allgemeiner**

**Arbeitsvorschrift 3 a).**

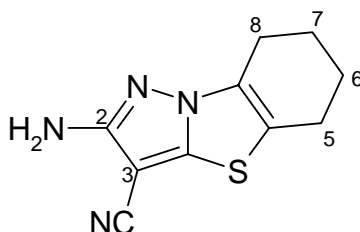
Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b).**

<b>Ansatz:</b>	6.368 g	(20.0 mmol)	(2-Thioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro- benzothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> - butylester		
	1.32 g	(20.0 mmol)	Malononitril		
	5.56 ml	(40.0 mmol)	Triethylamin		
	9.95 g	(30.0 mmol)	Bleinitrat		
<b>Aufarbeitung:</b>	Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / <i>n</i> -Hexan 1:2.				
<b>Ausbeute:</b>	1.80 g (28.3 % d. Th.)		weiße Kristalle		
<b>Fp.:</b>	191°C		(Isopropanol)		
<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S		(318.40)		
	Ber. (%):	C: 56.58	H: 5.70	N: 17.60	S: 10.07
	Gef. (%):	C: 56.59	H: 5.68	N: 17.08	S: 9.99
<b>MS</b> (EI, 70 eV, PT = RT):					
m/z (%) =	318 (6, M <sup>+</sup> ), 220 (9), 219 (26), 218 (100), 217 (26), 202 (19), 191 (17), 190 (85), 139 (10), 56 (12), 55 (10)				
<b>IR</b> (KBr):					
ν (cm <sup>-1</sup> ) =	3190m, 2974m, 2205s, 2184s, 1744s, 1648w, 1509s, 1448m, 1393m, 1370s, 1294m, 1271m, 1251s, 1160s, 877w, 757w, 641w, 508w, 456w.				
<b><sup>1</sup>H-NMR</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 30°C, 500 MHz):					
δ <sub>H</sub> (ppm) =	11.02 (s, 1H, -NH-), 2.50 – 2.14 (m, 4H, 4,5,6,7-H), 1.74 (s, 4H, 4,5,6,7-H), 1.46 (s, 9H, -O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )				

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 168.29 (C-2), 152.75 (-O-CO-NH-), 138.09 (N-C=), 117.94 (2x -CN),  
114.66 (=C-S), 82.00 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.66 (C-2'), 27.73 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  
22.43, 21.84, 21.31, 20.32 (C-4,5,6,7)

### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[d]pyrazolo[5,1-b]thiazolcarbonitril (83a)



**Darstellung:** Die Cyclisierung von (2-Dicyanmethylen-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**83**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 3.63 g (11.4 mmol) (2-Dicyanmethylen-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.08 g (3.2 % d. Th.) gelblich weiße Kristalle

**Fp.:** 170°C (Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S (218.28)

Ber. (%): C: 55.03 H: 4.62 S: 14.69

Gef. (%): C: 54.84 H: 4.60 S: 15.20

**HR-EI-MS:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S (218.28)

M<sup>+</sup> ber.: 218.0628

M<sup>+</sup> gef.: 218.0626 ± 0.0050

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3406m, 3325m, 3213m, 2945m, 2212s, 1646s, 1540s, 1500s, 1438m, 1426m, 1382m, 1336w, 1321w, 1235w, 1170w, 1100w, 820w, 712w, 677m, 518m.

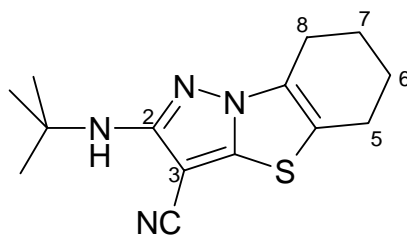
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.00 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 2.67 – 2.63 (dd, 4H, 5,6,7,8-H), 1.83 (s, 4H, 5,6,7,8-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 161.34 (C-2), 141.01 (N-C-S), 129.83 (N-C=), 119.76 (-CN), 114.33 (=C-S), 68.58 (C-3), 23.43, 22.51, 21.55, 20.63 (C-5,6,7,8)

### 2-*tert*-Butylamino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[d]pyrazolo[5,1-b]thiazolcarbonitril (83b)

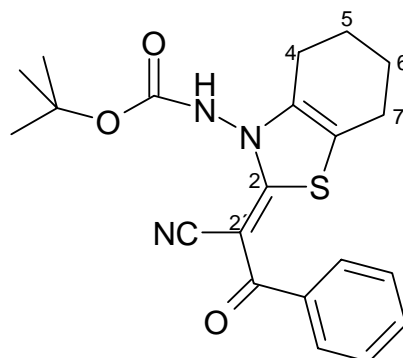


**Darstellung:** Die Cyclisierung von (2-Dicyanmethylen-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**83**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 3.63 g (11.4 mmol) (2-Dicyanmethylen-2,3,4,5,6,7-hexahydro-



[2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl]-  
carbaminsäure-*tert*-butylester (84)



**Darstellung:** Die Aktivierung des (2-Thioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)carbaminsäure-*tert*-butylester (**55a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

6.368 g	(20.0 mmol)	(2-Thioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester
1.452 g	(10.0 mmol)	Benzoylacetoneitril
5.56 ml	(40.0 mmol)	Triethylamin
9.95 g	(30.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 1.16 g (29.2 % d. Th.) hellgelbes Pulver

**Fp.:** 196°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (397.50)

Ber. (%):	C: 63.45	H: 5.83	N: 10.57	S: 8.07
Gef. (%):	C: 63.48	H: 5.84	N: 10.33	S: 7.83

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 398 (8,  $[M + H]^+$ ), 420 (27,  $[M + Na]^+$ ), 817 (100,  $[2 M + Na]^+$ ), 1214 (86,  $[3 M + Na]^+$ )

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3177m, 2975m, 2199m, 1748s, 1584m, 1554s, 1513s, 1445s, 1340s, 1272m, 1253s, 1156s, 917m, 873w, 787w, 731m, 708m, 695w, 656m.

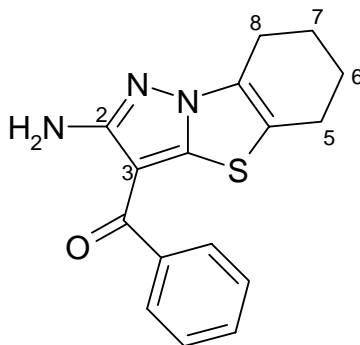
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 23.1°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.46 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 7.76 – 7.75 (d, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{Ar-H}$ ), 7.42 – 7.34 (m, 3H,  $\text{Ar-H}$ ), 2.53 – 2.32 (m, 4H,  $4,5,6,7\text{-H}$ ), 1.86 – 1.71 (m, 4H,  $4,5,6,7\text{-H}$ ), 1.52 (s, 9H,  $-\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 26.5°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 187.45 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 166.63 ( $\text{C-2}$ ), 152.64 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O-NH-}$ ), 138.58 ( $\text{N}-\underline{\text{C}}=$ ), 136.82, 130.80, 128.16, 127.87 ( $\text{Ar-C}$ ), 119.86 ( $-\text{CN}$ ), 118.92 ( $=\underline{\text{C}}-\text{S}$ ), 83.67 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 75.44 ( $\text{C-2}$ ), 28.08 ( $-\text{O}-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 22.75, 22.23, 21.58, 21.24 ( $\text{C-4,5,6,7}$ )

**(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[d]pyrazolo[5,1-b]thiazol 3-yl)phenylmethanon (84a)**



**Darstellung:** Die Cyclisierung von von [2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester

(84) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 0.960 g (2.42 mmol) von [2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.540 g (75.0 % d. Th.) grüngelbe Kristallnadeln

**Fp.:** 211°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS (297.38)  
Ber. (%): C: 64.62 H: 5.08 N: 14.13 S: 10.78  
Gef. (%): C: 64.62 H: 5.05 N: 13.85 S: 10.65

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 297 (100, M<sup>+</sup>), 298 (24), 296 (86), 268 (23), 220 (22), 192 (10), 105 (8), 77 (17), 59 (12), 44 (18)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3422m, 3275w, 3170w, 2909w, 1604s, 1575s, 1519m, 1465s, 1423m, 1359m, 1338m, 1310m, 1166w, 1117w, 982w, 911m, 800w, 747m, 710m, 681w.

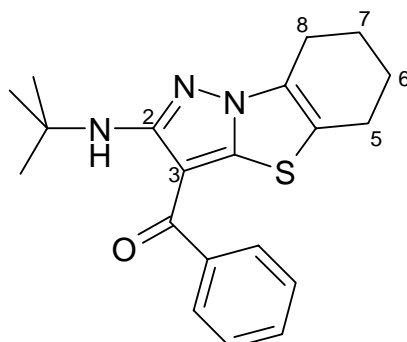
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.2°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.70 – 7.47 (m, 5H, *Ar-H*), 5.69 (s, 1H, -NH<sub>2</sub>), 2.75 – 2.73, 2.59 – 2.57 (2x m, 2x 2H, 5,6,7,8-*H*), 1.92 – 1.86 (m, 4H, 5,6,7,8-*H*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 27.8°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 188.55 (C=O), 161.25 (C-2), 142.13, 140.41 (*N*-C-S + (*N*-C=), 131.07, 130.12, 128.68, 126.83 (*Ar-C*), 120.04 (=C-S), 100.99 (C-3), 23.77, 22.96, 21.83, 21.27 (C-5,6,7,8)

**(2-*tert*-Butylamino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[d]pyrazolo[5,1-b]thiazol 3-yl)phenylmethanon (84b)**



**Darstellung:** Die Cyclisierung von [2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester (**84**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 0.960 g (2.42 mmol) [2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.070 g (8.3 % d. Th.) gelbe Kristalle

**Fp.:** 138°C

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS (353.49)

Ber. (%):	C: 67.96	H: 6.56	N: 11.89	S: 9.07
Gef. (%):	C: 67.88	H: 6.52	N: 11.75	S: 8.87

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 353 (50, *M*<sup>+</sup>), 339 (31), 338 (100), 320 (8), 296 (24), 268 (12), 105 (2), 77 (12)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3307w, 2965m, 2835m, 1624s, 1593s, 1574s, 1545s, 1448s, 1424s, 1360s, 1314m, 1226s, 1167m, 1068m, 1012w, 941m, 910m, 863w, 797w, 748s, 707s, 675s, 606w, 566w.

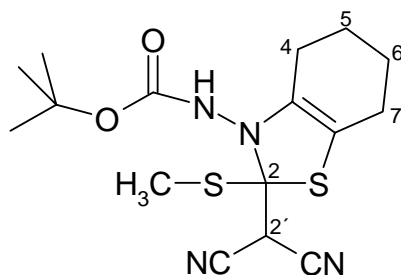
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.6°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.65 – 7.46 (m, 5H, *Ar-H*), 7.13 (s, 1H, *-NH-*), 2.78 – 2.76, 2.56 – 2.54 (2x m, 2x 2H, *5,6,7,8-H*), 1.88 – 1.84 (m, 4H, *5,6,7,8-H*), 1.50 (s, 9H, *-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 27.2°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 188.21 (C=O), 160.76 (*C-2*), 141.82, 141.02 (*N-C-S* + (*N-C=*)), 130.70, 130.58, 128.66, 126.71 (*Ar-C*), 119.18 (=C-S), 101.16 (*C-3*), 51.30 (*-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 28.97 (*-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 23.81, 23.14, 22.09, 21.33 (*C-5,6,7,8*)

***N*-(2-Dicyanmethyl-2-methylsulfanyl-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)-  
carbamidsäure-*tert*-butylester (85)**



**Darstellung:**

Die Aktivierung des (2-Thioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (**55a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

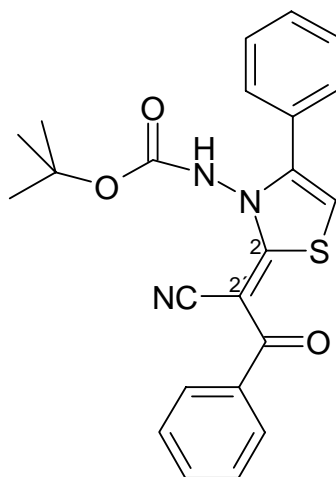
Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

<b>Ansatz:</b>	6.368 g	(20.0 mmol)	(2-Thioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro- benzothiazol-3-yl)-carbamidsäure- <i>tert</i> - butylester
	1.32 g	(20.0 mmol)	Malononitril
	5.56 ml	(40.0 mmol)	Triethylamin
	9.95 g	(30.0 mmol)	Bleinitrat
<b>Aufarbeitung:</b>	Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / <i>n</i> -Hexan 1:2.		
<b>Ausbeute:</b>	0.080 g (1.1 % d. Th.)		weißes Pulver
<b>Fp.:</b>	110°C		
<b>Elementaranalyse:</b>	$C_{16}H_{22}N_4O_2S_2$		(366.51)
	Ber. (%):	C: 52.44    H: 6.05    S: 17.50	
	Gef. (%):	C: 52.35    H: 6.03    S: 17.52	
<b>HR-EI-MS:</b>	$C_{16}H_{22}N_4O_2S_2$		(366.51)
	$M^+$ ber.:	366.1169	
	$M^+$ gef.:	366.1184 ± 0.0050	
<b>IR (KBr):</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3440w, 3283w, 2934w, 2863w, 2828w, 2152w, 1727s, 1609m, 1561w, 1478w, 1396m, 1374s, 1331s, 1319s, 1248m, 1157m, 1137m, 1047w, 999w, 971w, 945m, 844w, 780w, 768w, 459w.		
<b><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30.1°C, 500 MHz):</b>	$\delta_H$ (ppm) = 6.40 (s, 1H, - <i>NH</i> -), 2.50 – 2.40 (m, 4H, 4,5,6,7- <i>H</i> ), 2.17 (- <i>S-CH</i> <sub>3</sub> ), 1.84 – 1.61 (m, 4H, 4,5,6,7- <i>H</i> ), 1.56 (s, 9H, - <i>O-C(CH</i> <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )		

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 149.48 + 149.22 (-O-CO-NH-), 147.58 (N-C=), 131.81 (=C-S), 123.94 (2x -CN), 110.86 (C-2), 98.62 (C-2'), 84.27 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.53 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.76, 30.26, 22.63, 21.61 (C-4,5,6,7), 12.54 (-S-CH<sub>3</sub>)

**[2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester (86)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (4-Phenyl-2-thio-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (**51a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

**Ansatz:**

3.084 g	(10.0 mmol)	(4-Phenyl-2-thio-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.452 g	(10.0 mmol)	Benzoylacetonitril

2.780 ml (20.0 mmol) Triethylamin  
 4.975 g (15.0 mmol) Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 1.14 g (27.2 % d. Th.) hellgrüne Kristalle

**Fp.:** 158°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (419.51)  
 Ber. (%): C: 65.85 H: 5.05 N: 10.02 S: 7.64  
 Gef. (%): C: 65.95 H: 5.00 N: 9.80 S: 7.53

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 419 (17, *M*<sup>+</sup>), 375 (7), 363 (24), 319 (100), 318 (74), 304 (89), 242 (29), 187 (13), 134 (39), 105 (71), 77 (85), 57 (72), 41(54)

**IR** (KBr):

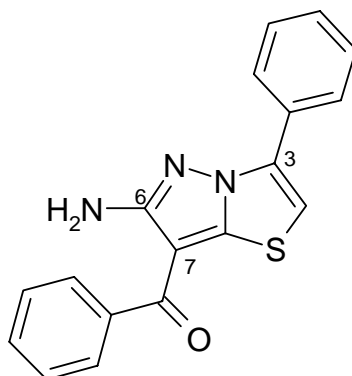
*v* (cm<sup>-1</sup>) = 3223m, 3113w, 2999w, 2986w, 2969w, 2181s, 1747s, 1590m, 1562s, 1499m, 1490m, 1446s, 1436s, 1394m, 1371m, 1324s, 1312s, 1269m, 1250s, 1219m, 1197m, 1178m, 1149s, 766m, 744m, 721m, 695s, 677m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.5°C, 500 MHz):

*δ*<sub>H</sub> (ppm) = 8.05 (-*NH*-), 7.80 – 7.78 (d, 2H, 3*J* = 7.6 Hz, *Ar-H*), 7.47 – 7.37 (m, 8H, *Ar-H*), 6.70 (s, 1H, 5-*H*), 1.33 + 1.27 (2x s, 9H, -*O-C*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.7°C, 125.7 MHz):

*δ*<sub>C</sub> (ppm) = 187.98 (C=*O*), 168.85 (*C*-2), 152.35 (-*O-C*O-*NH*-), 143.79 (*C*-4), 138.31, 130.96, 129.93, 129.37, 129.12, 128.77, 128.58, 128.13, 128.02, 127.91 (*Ar-C*), 119.68 (-*CN*), 107.94 (*C*-5), 83.38 (-*O-C*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 76.78 (*C*-2'), 27.81 (-*O-C*(C*H*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**(6-Amino-3-phenylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)phenylmethanon (86a)**

**Darstellung:** Die Cyclisierung von [2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester (**86**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 0.900 g (2.15 mmol) [2-(1-Cyan-2-oxo-2-phenylethyliden)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.320 g (46.6 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 196°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS (319.39)  
 Ber. (%): C: 67.69 H: 4.10 N: 13.16 S: 10.04  
 Gef. (%): C: 67.49 H: 4.20 N: 12.86 S: 9.93

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 319 (100, M<sup>+</sup>), 320 (24), 318 (70), 242 (29), 187 (13), 134 (13), 102 (12), 84 (17), 77 (20), 59 (25)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3428m, 3300m, 3183w, 3123w, 3053w, 1608s, 1576s, 1524s, 1489m, 1469s, 1446s, 1416m, 1345s, 1327m, 1309m, 1184m, 1024m, 912s, 867w, 767m, 752s, 715s, 709s, 697s, 682m, 674m.

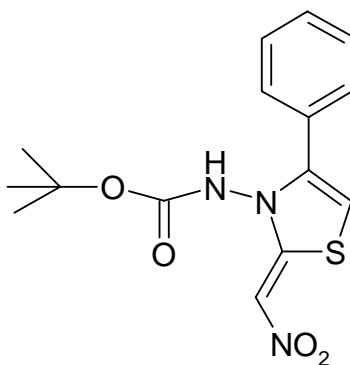
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21.7°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.95 – 7.93 (m, 2H, *Ar-H*), 7.75 – 7.73 (m, 2H, *Ar-H*), 7.59 – 7.43 (m, 6H, *Ar-H*), 6.69 (s, 1H, 2-*H*), 5.66 (s, 2H, -*NH*<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.7°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 188.65 (C=O), 161.72 (C-6), 145.19 (N-C-S), 140.34 (C-3), 135.97, 131.32, 129.64, 128.87, 128.79, 128.21, 127.54, 126.85 (*Ar-C*), 105.93 (C-2), 101.24 (C-7)

**(2-Nitromethylen-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (87)**



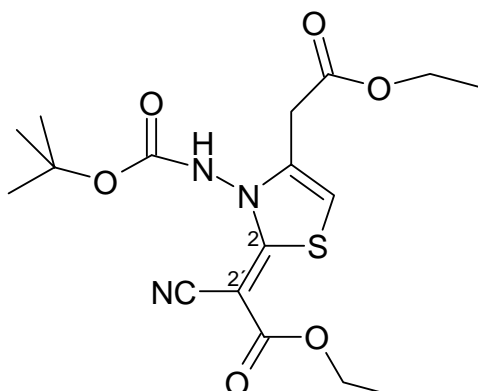
Darstellung:

Die Aktivierung des (4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**51a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

<b>Ansatz:</b>	1.542 g	(5.0 mmol)	(4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester		
	0.826 g	(5.0 mmol)	Benzoylnitromethan		
	1.390 ml	(10.0 mmol)	Triethylamin		
	2.488 g	(7.5 mmol)	Bleinitrat		
<b>Aufarbeitung:</b>	Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / <i>n</i> -Hexan 1:1.				
<b>Ausbeute:</b>	0.350 g (20.9 % d. Th.)		gelbe Kristalle		
<b>Fp.:</b>	180°C		(Ligroin / Isopropanol)		
<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S		(335.38)		
	Ber. (%):	C: 53.72	H: 5.11	N: 12.53	S: 9.56
	Gef. (%):	C: 53.64	H: 5.12	N: 12.23	S: 9.61
<b>MS</b> (EI, 70 eV, PT = RT):					
m/z (%) =	335 (5, M <sup>+</sup> ), 235 (29), 204 (54), 189 (25), 188 (56), 187 (21), 186 (100), 174 (45), 161 (35), 134 (84), 58 (25), 39 (26)				
<b>IR</b> (KBr):					
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ) =	3132m, 2976m, 1746s, 1512s, 1446w, 1369s, 1332s, 1299s, 1223s, 1155s, 1033m, 895w, 855w, 805w, 768m, 745m, 695m, 560w.				
<b><sup>1</sup>H-NMR</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 30°C, 500 MHz):					
$\delta_{\text{H}}$ (ppm) =	10.92 + 10.59 (2x s, 2H, -NH-), 7.55 – 7.24 (m, 7H, Ar-H, 5-H, -CH-NO <sub>2</sub> ), 1.29 + 1.09 (2x s, 9H, -O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )				
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 30°C, 125.7 MHz):					
$\delta_{\text{C}}$ (ppm) =	158.52 + 157.10 (-O-CO-NH-), 149.08 + 147.67 (C-2), 139.34 + 139.13 (C-4), 126.20, 125.07, 124.91, 124.07 (Ar-C), 103.66 + 103.41 (C-5), 103.58 (=C-NO <sub>2</sub> ), 78.43 + 78.21 (-O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 23.90 + 23.47 (-O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )				

**(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)cianoessigsäureethylester (89)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-thio-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (**50a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**.

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-thio-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester
1.070 ml	(10.0 mmol)	Cyanessigsäureethylester
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat.

**Ausbeute:** 0.14 g (3.5 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 134°C (Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (397.45)

Ber. (%):	C: 51.37	H: 5.83	N: 10.57	S: 8.07
Gef. (%):	C: 51.26	H: 5.80	N: 10.52	S: 8.29

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 397 (5,  $M^+$ ), 353 (92), 339 (62), 338 (100), 308 (44), 298 (43), 297 (89),  
293 (62), 292 (93), 252 (63), 251 (67), 225 (54)

**IR** (KBr):

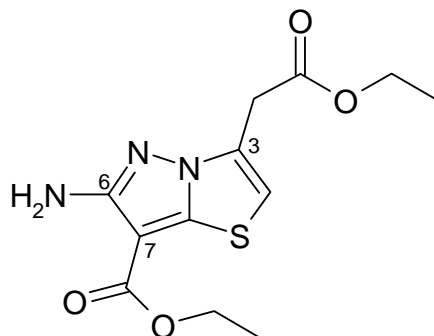
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3212m, 3116m, 2938m, 2936m, 2185s, 1744s, 1672s, 1515s, 1466s,  
1392m, 1370s, 1297s, 1276s, 1256s, 1201s, 1160s, 1093m, 871m,  
780m, 759m.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 10.98 (s, 1H, -NH-), 7.03 (s, 1H, 5-H), 4.20 – 4.04 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),  
3.66 – 3.62 (d, 1H,  $^2J = 17.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-COO-), 3.49 – 3.45 (d, 1H,  $^2J =$   
16.7 Hz, -CH<sub>2</sub>-COO-), 1.46 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24 – 1.18 (m, 3H, -  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 167.34, 167.07, 166.47 (C-2), (CH<sub>2</sub>-C(=O)-) u. (-COO), 152.61 (-O-C(=O)-  
NH-), 136.20 (C-4), 115.58 (-CN), 107.57 (C-5), 81.50 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  
64.50 (C-2'), 60.92, 60.03 (2x -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 32.04 (-CH<sub>2</sub>-COO), 27.80 (-  
O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.37, 13.82 (2x -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**6-Amino-3-ethoxycarbonylmethylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonsäureethylester (89a)**

**Darstellung:** Die Cyclisierung von (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)cyanessigsäureethylester (**89**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 0.960 g (2.42 mmol) (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)cyanessigsäureethylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1. Das Produkt wird mit Methanol ausgefällt.

**Ausbeute:** 0.200 g (27.8 % d. Th.) hellbeiges Pulver

**Fp.:** 143°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (297.31)  
 Ber. (%): C: 48.48 H: 5.09 N: 14.13 S: 10.78  
 Gef. (%): C: 48.62 H: 5.15 N: 13.65 S: 10.99

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 297 (100, M<sup>+</sup>), 299 (9), 298 (21), 253 (7), 252 (33), 251 (43), 226 (4), 225 (20), 224 (17), 197 (4), 196 (6), 179 (12)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3463m, 3309m, 3197m, 3119m, 2978w, 2941w, 2902w, 1735s, 1674s, 1619s, 1535m, 1508s, 1373m, 1302s, 1260s, 1218m, 1169m, 1124s, 1094s, 1020m, 780m, 718w, 683w.

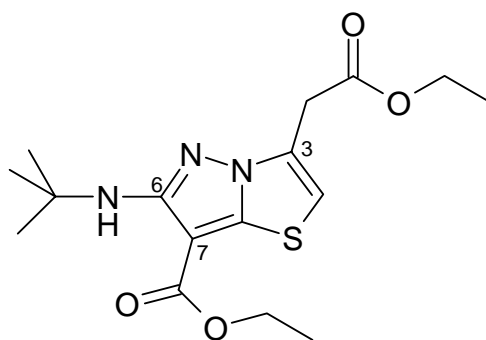
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.2°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.74 (s, 1H, 2-H), 4.98 (brs, 1H, -NH<sub>2</sub>), 4.35 – 4.31 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.25 – 4.20 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-COO), 1.43 (s, 9H, -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.39 – 1.37 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.30 – 1.27 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 27.7°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 168.32 (-COO), 163.50 (-COO), 160.25 (C-6), 143.14 (N-C-S), 128.34 (C-3), 108.01 (C-2), 91.90 (C-7), 61.58, 59.87 (2x -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 51.48 (-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.90 (-CH<sub>2</sub>-COO), 14.57, 14.09 (2x -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**6-tert-Butylamino-3-ethoxycarbonylmethylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonsäureethylester (89b)**



**Darstellung:** Die Cyclisierung von (3-tert-Butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)cyanessigsäureethylester (**89**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 0.960 g (2.42 mmol) (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)cyanessigsäureethylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1. Das Produkt wird mit Methanol ausgefällt.

**Ausbeute:** 0.015 g (1.8 % d. Th.) weiße Kristallnadeln

**Fp.:** 115°C

**HR-EI-MS:** C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (353.44)

M<sup>+</sup> ber.: 353.1417

M<sup>+</sup> gef.: 353.1409 ± 0.0050

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3378m, 2982m, 2960s, 2936m, 1730s, 1674s, 1554s, 1482s, 1466s, 1450s, 1395s, 1366s, 1290s, 1274s, 1227s, 1172s, 1119s, 1104s, 1024s, 934s, 867w, 834w, 780s, 721s, 695m, 654m.

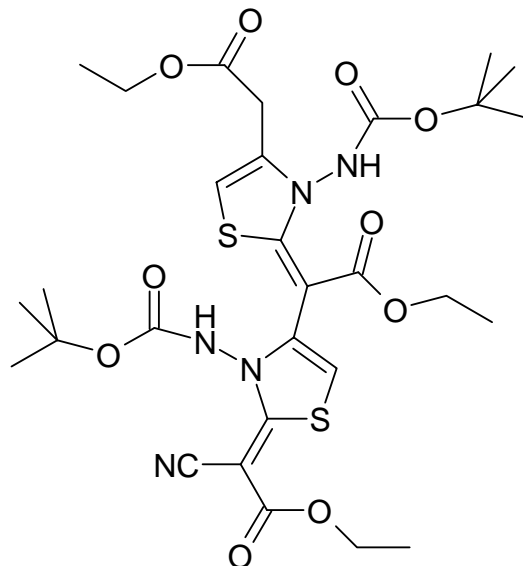
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, 500 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.70 (s, 1H, 2-*H*), 5.72 (brs, 1H, -*NH*-), 4.31 – 4.27 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 4.23 – 4.19 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 3.87 (s, 2H, -*CH*<sub>2</sub>-COO), 1.43 (s, 9H, -*NH*-C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 – 1.34 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 1.28 – 1.26 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 27°C, 125.7 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 168.32 (-COO), 164.17 (-COO), 160.21 (C-6), 142.48 (N-C-S), 128.55 (C-3), 106.90 (C-2), 91.42 (C-7), 61.44, 59.60 (2x -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 51.48 (-*NH*-*C*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.22 (-*CH*<sub>2</sub>-COO), 29.00 (-*NH*-C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.61, 14.13 (2x -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**2-{3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-[(3-*tert*-butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)-ethoxycarbonylmethyl]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-cyanessigsäureethylester (90)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (**50a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester
1.070 ml	(10.0 mmol)	Cyanessigsäureethylester
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat.

**Ausbeute:** 0.100 g (1.5 % d. Th.) gelblich weiße Kristalle

**Fp.:** 183°C (Ligroin / Isopropanol)  
**HR-EI-MS:** C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub> (681.22)  
M<sup>+</sup> ber.: 681.2181  
M<sup>+</sup> gef.: 681.2138 ± 0.0050

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3179m, 2981m, 2936w, 2907w, 2196m, 1744s, 1715s, 1669s, 1518s, 1493s, 1396m, 1371s, 1339m, 1279s, 1259s, 1206m, 1160s, 1127m, 1102m, 1069m, 1021m, 880w, 767w.

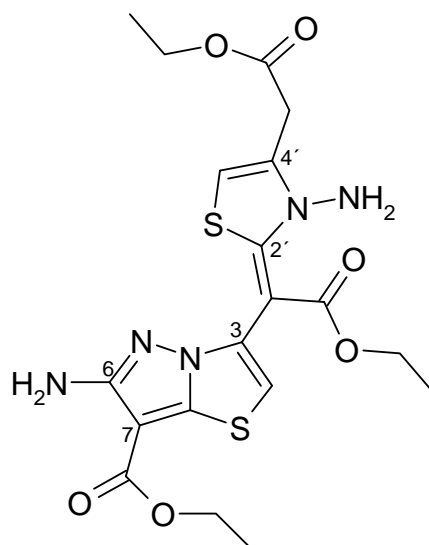
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 11.17, 9.96, 9.50, 8.88 (4x s, 2H, -NH-), 6.82, 6.74, 6.68, 6.67 (4x s, 2H, 5-H), 4.19 – 3.84 (m, 6H, 3x -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.66 – 3.59 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-COO-), 1.39 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 + 1.32 (2x s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 – 1.18 (m, 9H, 3x -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 168.01 + 167.76, 166.60 – 161.23 (3x -C=O), 162.78, 161.23 (2x C-2), 155.05 + 152.50, 152.37 + 151.27 (2x -O-C=O-NH-), 137.26 + 136.82, 134.98 + 134.53 (C-4), 116.59 + 115.58 (-CN), 108.82 + 108.32, 104.58 + 104.09 (C-5), 82.46 + 82.03, 81.61 + 80.92 (2x -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.21 + 63.97 (C-2'), 60.84 + 60.68, 59.93 + 59.71, 59.48 + 59.19 (3x -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 32.29 + 31.92 (-CH<sub>2</sub>-COO), 27.60 + 27.53 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.48 + 14.40, 14.15 + 14.04, 13.91 + 13.85 (2x -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**6-Amino-3-[(3-amino-4-ethoxycarbonyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)ethoxycarbonylmethyl]pyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonsäureethylester (90a)**



**Darstellung:** Die Cyclisierung von 2-{3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-[(3-*tert*-butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)-ethoxycarbonylmethyl]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-cyanessigsäureethylester (**90**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 0.640 g (0.94 mmol) 2-{3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-[(3-*tert*-butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)-ethoxycarbonylmethyl]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-cyanessigsäureethylester

**Aufarbeitung:** Die Substanz ist beim Erkalten des Toluols in reiner Form auskristallisiert.

**Ausbeute:** 0.080 g (17.7 % d. Th.) weiße Substanz

**Fp.:** 210°C

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (481.55)

Ber. (%): C: 47.39 H: 4.81 S: 13.32

Gef. (%): C: 47.48 H: 4.90 S: 13.27

**HR-EI-MS:** C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (481.55)

M<sup>+</sup> ber.: 481.1127

M<sup>+</sup> gef.: 481.1090 ± 0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3457w, 3335w, 3111w, 2982w, 2934w, 2907w, 1719s, 1685s, 1681s, 1624m, 1530s, 1401m, 1374m, 1346m, 1309m, 1215m, 1143m, 1124m, 1104m, 784m, 738m.

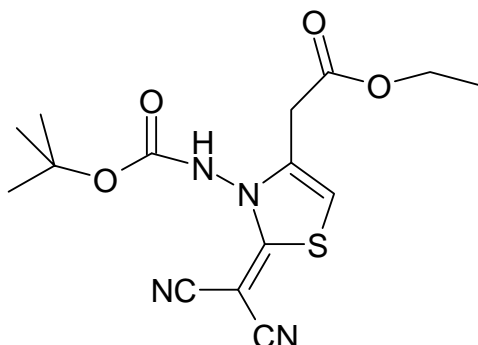
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.40 (s, 1H, 2-*H*), 6.20 (brs, 1H, 5'-*H*), 4.54 (s, 2H, -*NH*<sub>2</sub>), 4.28 – 4.24 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 4.14 – 4.09 (m, 4H, 2x -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 4.06 (s, 2H, -*CH*<sub>2</sub>-COO), 1.43 (s, 9H, -*NH-C(CH*<sub>3</sub><sub>)</sub><sub>3</sub>), 1.30 – 1.27 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 1.23 – 1.20 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 1.18 – 1.15 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 167.90, 163.13, 161.45 (3x -*COO*), 160.21 (*N-C-S*), 142.48 (*C-6*), 128.55 (*C-3*), 106.90 (*C-2*), 91.50 (*C-7*), 61.44, 59.60 (2x -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 51.48 (-*NH-C(CH*<sub>3</sub><sub>)</sub><sub>3</sub>), 31.28 (-*CH*<sub>2</sub>-*COO*), 14.34, 14.13, 13.85 (3x -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (91)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-thio-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (**50a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

<b>Ansatz:</b>	2.885 g	(10.0 mmol)	(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-thio-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester
	0.660 g	(10.0 mmol)	Malononitril
	2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
	4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 1.50 g (43 % d. Th.) hellgelbe Kristalle

**Fp.:** 133°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (350.40)

Ber. (%): C: 51.42 H: 5.18 S: 9.15

Gef. (%): C: 51.45 H: 5.23 S: 9.14

**HR-EI-MS:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (350.40)

M<sup>+</sup> ber.: 350.1037

M<sup>+</sup> gef.: 350.1049 ± 0.0050

**IR** (KBr):

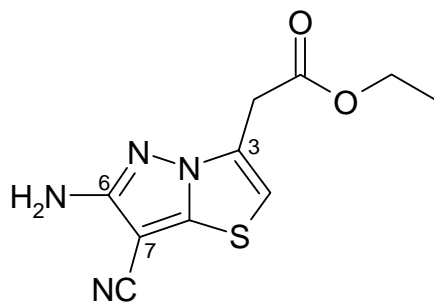
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3264m, 3141w, 2982m, 2939w, 2203s, 2187s, 1744s, 1724s, 1511s, 1401m, 1370s, 1296s, 1279s, 1244s, 1187m, 1156s, 1026m, 870m, 845w, 777w, 751w, 624w, 522w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 11.13 (s, 1H, -NH-), 7.08 (s, 1H, 5-H), 4.15 – 4.04 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.67 – 3.64 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, -CH<sub>2</sub>-COO-), 3.52 – 3.48 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-COO-), 1.45 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 – 1.18 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 169.77 (C-2), 167.02 (-COO), 152.40 (-O-CO-NH-), 137.98 (C-4), 117.05, 113.57 (2x -CN), 105.55 (C-5), 82.03 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.06 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 41.18 (C-2'), 32.05 (-CH<sub>2</sub>-COO), 27.72 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.81 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**(6-Amino-7-cyanpyrazolo[5,1-b]thiazol-3-yl)essigsäureethylester (91a)**

**Darstellung:** Die Cyclisierung von (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (**91**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 1.30 g (3.7 mmol) (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1. Das Produkt wird mit Diethylether / Hexan ausgefällt.

**Ausbeute:** 0.560 g (63.5 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln

**Fp.:** 160°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (250.28)

Ber. (%): C: 47.99 H: 4.03 S: 12.81

Gef. (%): C: 48.08 H: 4.09 S: 12.72

**HR-EI-MS:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (250.28)

M<sup>+</sup> ber.: 250.0525

M<sup>+</sup> gef.: 250.0524 ± 0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3381m, 3332m, 3107m, 2984m, 2933w, 2210s, 1722s, 1654s, 1540s, 1503s, 1430m, 1381m, 1368m, 1290m, 1265s, 1235m, 1165m, 1141w, 1102m, 1026m, 862w, 767m, 681m.

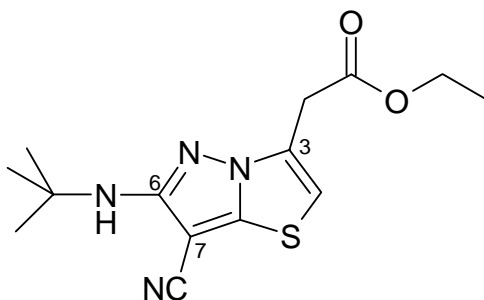
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.14 (s, 1H, 2-*H*), 6.10 (s, 1H, -*NH*<sub>2</sub>), 4.13 – 4.09 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 3.94 (s, 2H, -*CH*<sub>2</sub>-COO), 1.20 – 1.17 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 167.90 (-*COO*), 161.96 (*C*-6), 143.24 (*N*-*C*-*S*), 128.70 (*C*-3), 114.09 (-*CN*), 109.39 (*C*-2), 69.12 (*C*-7), 60.80 (-*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 31.37 (-*CH*<sub>2</sub>-*COO*), 13.92 (-*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**(6-*tert*-Butylamino-7-cyanpyrazolo[5,1-b]thiazol-3-yl)essigsäureethylester (91b)**



**Darstellung:**

Die Cyclisierung von (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (**91**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:**

1.30 g            (3.7 mmol)    (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-dicyanmethylen-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1. Das Produkt wird mit Diethylether / Hexan ausgefällt.

**Ausbeute:** 0.140 g (12.3 % d. Th.) weiße Kristallnadeln

**Fp.:** 80°C

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (306.39)  
Ber. (%): C: 54.88 H: 5.92 N: 18.29 S: 10.47  
Gef. (%): C: 54.92 H: 5.85 N: 17.85 S: 10.52

**HR-EI-MS:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (306.39)  
M<sup>+</sup> ber.: 306.1150  
M<sup>+</sup> gef.: 306.1150 ± 0.0050

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3335s, 3118m, 2964m, 2933w, 2837w, 2214s, 1751s, 1533s, 1477m, 1457m, 1394m, 1368m, 1349m, 1220m, 1194s, 1156s, 1123m, 1101m, 1028m, 773m, 709m, 652m.

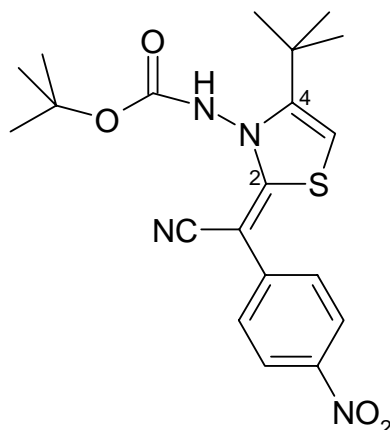
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.14 (s, 1H, 2-*H*), 5.88 (s, 1H, -*NH*-), 4.13 – 4.08 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 3.95 (s, 2H, -*CH*<sub>2</sub>-COO), 1.39 (s, 9H, -*NH*-C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19 – 1.16 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 167.89 (-COO), 160.29 (C-6), 142.98 (N-C-S), 128.77 (C-3), 114.22 (-CN), 109.06 (C-2), 69.90 (C-7), 60.69 (-CH<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 51.52 (-*NH*-C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.61 (-CH<sub>2</sub>-COO), 28.36 (-*NH*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.92 (-*CH*<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**{4-*tert*-Butyl-2-[cyan-(4-nitrophenyl)methyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl}-**  
**carbamidsäure-*tert*-butylester (92)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

2.884 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.622 g	(10.0 mmol)	4-Nitrophenylacetonitril
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.970 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.280 g (6.7 % d. Th.) orange Kristalle

**Fp.:** ---°C (Ligroin / Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	$C_{20}H_{24}N_4O_4S$	(416.50)		
Ber. (%):	C: 57.68	H: 5.81	N: 13.45	S: 7.70
Gef. (%):	C: 57.44	H: 5.84	N: 13.30	S: 7.70

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 416 (12,  $M^+$ ), 360 (100), 316 (19), 286 (25), 271 (19), 254 (31), 239 (13), 131 (8)

**IR** (KBr):

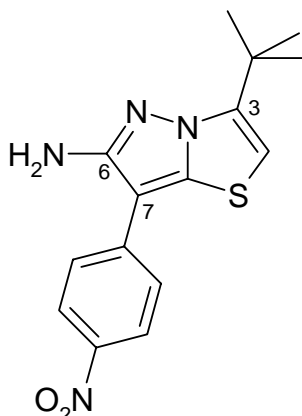
$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3191m, 2975m, 2176s, 1733s, 1591s, 1561w, 1485s, 1411m, 1366m, 1333s, 1304m, 1251s, 1228m, 1158s, 1116m, 971w, 887m, 852m, 830m, 755m, 699w, 641w, 561m, 490w.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 24.2°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 8.17 (d, 2H,  $^3J = 2.1$  Hz, *Ar-H*), 8.15 (d, 2H,  $^3J = 2.1$  Hz, *Ar-H*), 7.95 (s, 1H, *-NH-*), 5.92 (s, 1H, *5-H*), 1.50 (s, 9H, *-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 1.33 (s, 9H, *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 24.6°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 165.53 (*C-2*), 152.64 (*-O-CO-NH-*), 151.29 (*C-4*), 144.76, 143.10, 126.40, 124.25 (*Ar-C*), 119.61 (*-CN*), 95.38 (*C-5*), 83.62 (*-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 71.46 (*NC-C-*), 33.98 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 28.81 (*-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 27.97 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**3-tert-Butyl-7-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol-6-ylamin (92a)**

**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

2.884 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.622 g	(10.0 mmol)	4-Nitrophenylacetonitril
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.970 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.260 g (8.2 % d. Th.) orange Kristalle

**Fp.:** 201°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (316.38)

Ber. (%):	C: 56.95	H: 5.10	N: 17.71	S: 10.13
Gef. (%):	C: 56.69	H: 5.34	N: 17.60	S: 10.18

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 346 (100,  $M^+$ ), 316 (15), 300 (10), 284 (15), 273 (21), 256 (46), 129 (37), 73 (65), 55 (52), 43 (58)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434w, 3419w, 3319w, 3213w, 2978w, 2956w, 2873w, 1630m, 1591s, 1540s, 1499s, 1471m, 1401m, 1362m, 1328s, 1315s, 1253m, 1217w, 1205w, 1181m, 1110m, 1086m, 1029w, 1019w, 979w, 849m, 758m, 718w, 697m, 674w, 659w, 622w, 604w, 547w, 503w.

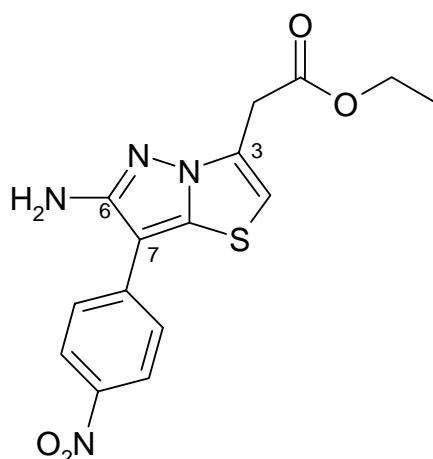
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.2°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 8.26 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, *Ar-H*), 8.24 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, *Ar-H*), 6.31 (s, 1H, 2-*H*), 4.0 (brs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26.1°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 155.44 (-N-C-S-), 144.39 (C-3), 144.10 (C-6), 140.55, 140.11, 124.72, 124.64 (*Ar-C*), 101.19 (C-2), 98.21 (C-7), 60.78 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 33.72 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.58 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**[6-Amino-7-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol-3-yl]essigsäureethylester (93)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-

dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (**50a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**.

<b>Ansatz:</b>	3.184 g	(10.0 mmol)	(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-thio-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester		
	1.622 g	(10.0 mmol)	4-Nitrophenylacetonitril		
	2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin		
	4.970 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat		
<b>Aufarbeitung:</b>	Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / <i>n</i> -Hexan 1:1.				
<b>Ausbeute:</b>	0.430 g (12.4 % d. Th.)			orange Kristalle	
<b>Fp.:</b>	215°C			(Ethylacetat)	
<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S			(346.37)	
	Ber. (%):	C: 52.02	H: 4.07	N: 16.18	S: 9.26
	Gef. (%):	C: 51.87	H: 4.53	N: 16.23	S: 9.12
<b>MS</b> (ESI, 70 eV, PT = RT):					
m/z (%) =	346 (100, M <sup>+</sup> ), 316 (15), 300 (10), 284 (15), 273 (21), 256 (46), 129 (37), 73 (65), 55 (52), 43 (58)				
<b>HR-ESI-MS:</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S			(346.37)	
	[M + H] <sup>+</sup>	ber.:	347.0820		
	[M + H] <sup>+</sup>	gef.:	347.0814 ± 0.0050		

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3310w, 3202w, 3111w, 2924w, 1722s, 1636m, 1593m, 1540m, 1503m, 1473m, 1396w, 1371w, 1327s, 1211m, 1162w, 1108m, 1024m, 851m, 736w.

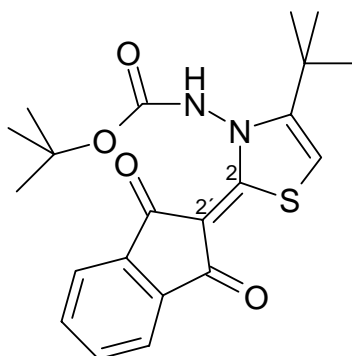
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.28 – 8.26 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, *Ar-H*), 7.70 – 7.68 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, *Ar-H*), 7.10 (s, 1H, *2-H*), 5.65 (s, 2H, *-NH<sub>2</sub>*), 4.16 – 4.12 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1, *-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*), 3.98 (s, 2H, *-CH<sub>2</sub>-CO-*) 1.23 – 1.20 (t, 3H, 3J = 7.1 Hz *-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 168.13 (*-COO-*), 157.57 (*N-C-S*), 142.98 (*C-4*), 139.92 (*C-6*), 138.15, 128.26, 124.41, 124.37 (*Ar-C*), 107.33 (*C-2*), 98.22 (*C-7*), 60.78 (*-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*), 31.32 (*-CH<sub>2</sub>-CO-*) 13.96 (*-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*)

**[4-*tert*-Butyl-2-(1,3-dioxindan-2-yliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester (94)**



**Darstellung:**

Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**. Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

**Ansatz:** 2.885 g (10.0 mmol) *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester  
 1.462 g (10.0 mmol) Indandion  
 2.780 ml (20.0 mmol) Triethylamin  
 4.975 g (15.0 mmol) Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 1.94 g (48.4 % d. Th.) gelbe Kristalle

**Fp.:** 155°C (Ethanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (400.50)  
 Ber. (%): C: 62.98 H: 6.04 N: 6.99 S: 8.01  
 Gef. (%): C: 62.80 H: 5.97 N: 7.10 S: 7.90

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 423 (24, [M + H]<sup>+</sup>), 823 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 1223 (91, [3 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

*v* (cm<sup>-1</sup>) = 3130w, 3081m, 2977m, 2935w, 2873w, 1748s, 1677s, 1620s, 1589s, 1487s, 1368s, 1341s, 1310m, 1274s, 1255s, 1231m, 1155s, 1050m, 1021m, 849m, 834m, 803m, 790m, 729s, 683m, 676m, 527m.

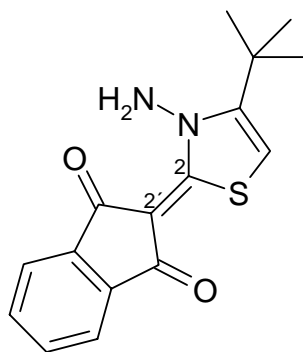
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22°C, 500 MHz):

*δ*<sub>H</sub> (ppm) = 10.98 (s, 1H, -NH-), 7.68 – 7.27 (m, 4H, *Ar H*), 6.62 (s, 1H, 5-*H*), 1.41 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 27.9°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 189.93, 186.84 ( $\text{C-1}'$  u.  $\text{C-3}'$ ), 165.80 ( $\text{C-2}$ ), 155.87 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{NH}-$ ), 151.42 ( $\text{C-4}$ ), 139.69, 139.04, 132.80, 132.64, 121.30, 121.03 (6x  $\text{Ar-C}$ ), 105.61 ( $\text{C-2}'$ ), 100.32 ( $\text{C-5}$ ), 83.13 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 33.75 ( $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.87, 27.88 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$  u.  $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ )

**2-(3-Amino-4-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)indan-1,3-dion (94a)**



**Darstellung:** Beim Cyclisierungsversuch von 2-(3-Amino-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)indan-1,3-dion (**94**) gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** wurde nur (**94a**) erhalten.

**Ansatz:** 1.800 g (4.49 mmol) 2-(3-Amino-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)indan-1,3-dion

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.400 g (29,7 % d. Th.) orangefarbene Plättchen

**Fp.:** 252°C (Ethanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (300.38)

Ber. (%):	C: 63.98	H: 5.37	N: 9.33	S: 10.68
Gef. (%):	C: 63.66	H: 5.35	N: 3.34	S: 10.66

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 300 (100, M<sup>+</sup>), 301 (15), 285 (12), 268 (20), 258 (29), 241 (22), 189 (8), 172 (9), 97 (8), 59 (18), 43 (13)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3242m, 3099w, 2965w, 1659m, 1629s, 1588s, 1482s, 1390m, 1373s, 1224m, 1195m, 1176m, 1152m, 1077m, 1009w, 935w, 915w, 869m, 851m, 809w, 792m, 753m, 725s, 676m, 529m, 507m.

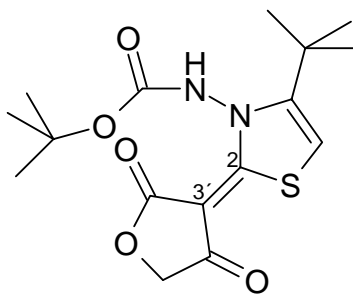
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21.7°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.56 – 7.46 (m, 4H, *Ar H*), 6.65 (s, 1H, *-NH<sub>2</sub>*), 6.55 (s, 1H, *5-H*), 1.51 (s, 9H, *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.4°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 188.96, 188.91 (*C-1'* u. *C-3'*), 164.78 (*C-2*), 152.25 (*C-4*), 139.13, 132.39, 120.82, (*Ar-C*), 105.73 (*C-2'*), 99.60 (*C-5*), 34.48 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 28.85 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**[4-*tert*-Butyl-2-(2,4-dioxodihydrofuran-3-yliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]-  
carbamidsäure-*tert*-butylester (95)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.000 g	(10.0 mmol)	Tetrahydrofuran-2,4-dion
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 1.16 g (32.7 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 170°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (354.42)

Ber. (%):	C: 54.22	H: 6.26	N: 7.90	S: 9.05
Gef. (%):	C: 54.24	H: 6.12	N: 8.12	S: 9.07

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 355 (27, [M + H]<sup>+</sup>), 377 (29, [M + Na]<sup>+</sup>), 731 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 1085 (51, [3 M + Na]<sup>+</sup>), 1439 (8, [4 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

*v* (cm<sup>-1</sup>) = 3136w, 2978m, 1758s, 1616s, 1491s, 1392w, 1371m, 1337m, 1316w, 1248s, 1152s, 1093m, 1043m, 959w, 908w, 852m, 765m, 700m, 683m.

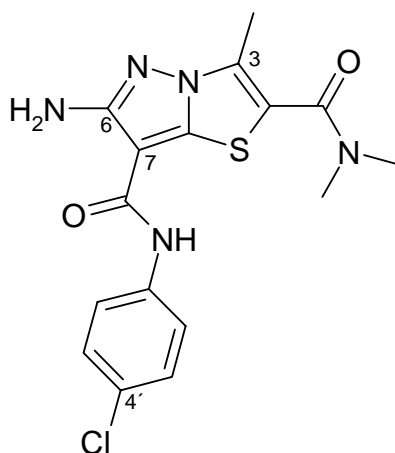
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $24.3^\circ\text{C}$ , 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 10.92 (brs, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 6.79 (s, 1H, 5- $H$ ), 4.53 (s, 2H, 5'- $H$ ), 1.44 (s, 9H,  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.41 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $27.7^\circ\text{C}$ , 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 188.82 (C-4'), 172.90 (C-1'), 167.97 (C-2), 155.36 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{NH}-$ ), 153.19 (C-4), 107.55 (C-5), 88.08 (C-2'), 83.65 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 71.22 (C-5'), 34.14 ( $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.74, 27.87 ( $-\text{O}-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ) u.  $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ )

**6-Amino-3-methylpyrazolo[5,1-b]thiazol-2,7-dicarbonsäure-7-[(4-chlorphenyl)amid]-2-dimethylamid (95a)**



**Darstellung:**

Die Aktivierung des (5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**53a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

Das Kondensationsprodukt konnte für eine zufrieden stellende Analytik nicht ausreichend aufgereinigt werden, so dass das Rohprodukt direkt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** weiter cyclisiert wurde.

**Ansatz a):** 2.885 g (10.0 mmol) (5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thiooxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester  
1.946 g (10.0 mmol) Cyanoessigsäure-4-chloranilid  
2.780 ml (20.0 mmol) Triethylamin  
4.975 g (15.0 mmol) Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.440 g (11.6 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 171°C (Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (377.86)  
Ber. (%): C: 50.86 H: 4.27 N: 18.53 Cl: 9.38 S: 8.49  
Gef. (%): C: 50.53 H: 4.37 N: 18.38 Cl: 9.50 S: 8.38

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 400 (82, [M + Na]<sup>+</sup>), 777 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 1156 (70, [3 M + Na]<sup>+</sup>), 1534 (40, [4 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3315w, 2925w, 1654s, 1595s, 1540s, 1492s, 1449m, 1397s, 1323s, 1293w, 1266m, 1244m, 1125w, 1111m, 1101s, 1086m, 1048w, 835m, 799m, 628m.

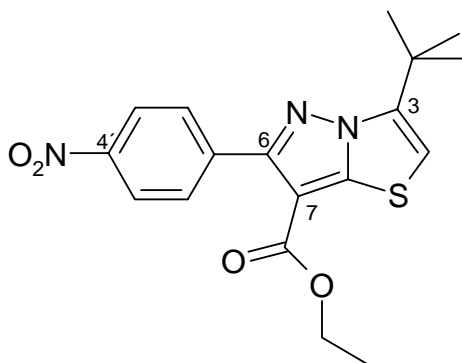
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 35°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 9.11 (s, 1H, -CO-NH-), 7.69 – 7.68 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, *Ar-H*), 7.38 – 7.36 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *Ar-H*), 6.03 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.04 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 35°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 161.98 ( $\underline{\text{C}}\text{O-N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 160.86 (C-6), 157.81 ( $\underline{\text{C}}\text{O-NH-}$ ), 141.48 (N- $\underline{\text{C}}$ -S), 137.80 (C-3), 131.19, 128.28, 126.80, 121.89 (Ar-C), 115.27 (C-2), 96.39 (C-7), 36.96 (-N( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_2$ ), 11.56 (- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

### 3-*tert*-Butyl-6-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-7-carbonsäureethylester (96a)



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

Das Kondensationsprodukt (**88**) konnte für eine zufrieden stellende Analytik nicht ausreichend aufgereinigt werden, so dass das Rohprodukt direkt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** weiter cyclisiert wurde.

**Ansatz a):**

2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
2.370 g	(10.0 mmol)	4-Nitrobenzoylessigsäureethylester
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin

	4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat	
<b>Ansatz b):</b>	0.75 g	(1.53 mmol)	Kondensationsprodukt von Ansatz a).	
<b>Aufarbeitung:</b>	Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / <i>n</i> -Hexan 1:2.			
<b>Ausbeute:</b>	0.200 g (35,0 % d. Th.)			gelbe Kristalle
<b>Fp.:</b>	158°C			(Ligroin / Isopropanol)
<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S			(373.43)
	Ber. (%):	C: 57.90	H: 5.13	N: 11.25 S: 8.59
	Gef. (%):	C: 58.06	H: 5.10	N: 10.98 S: 8.85

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 373 (100,  $M^+$ ), 374 (29), 358 (28), 332 (22), 331 (92), 266 (65), 234 (15), 233 (37), 208 (70), 193 (54), 192 (42), 179 (19)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3141w, 3112w, 2974w, 2934w, 2906w, 1713s, 1600s, 1513s, 1492m, 1478m, 1442s, 1364m, 1339s, 1292s, 1255m, 1223m, 1206w, 1194m, 1122s, 1052s, 1016m, 857s, 845m, 777m, 756m, 702m, 695s.

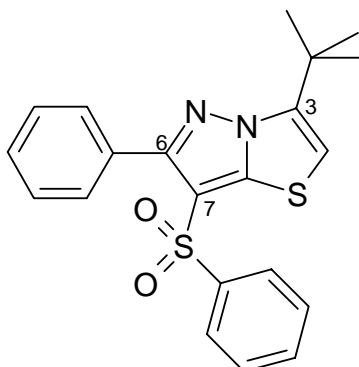
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 20.8°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 8.31 – 8.29 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *Ar-H*), 8.22 – 8.20 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, *Ar-H*), 6.63 (s, 1H, 2-*H*), 4.37 – 4.33 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>), 1.57 (s, 9H, -**C**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 – 1.37 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.3°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 162.25 (-**C**O-), 154.02 (*C*-6), 147.97, 147.84 (*C*-4) u. (*N*-**C**-*S*), 144.71 (*C*-2), 139.13, 130.40, 123.07 (*Ar*-*C*), 107.69 (*C*-3), 103.02 (*C*-7), 102.20 (*C*-2), 69.67 (*C*-7), 60.53 (-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>), 33.94 (-**C**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.67 (-**C**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.42 (-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>)

### 7-Benzensulfonyl-3-*tert*-butyl-6-phenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazol (97a)



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

Das Kondensationsprodukt konnte für eine zufriedenstellende Analytik nicht ausreichend aufgereinigt werden, so dass das Rohprodukt direkt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** weiter cyclisiert wurde.

<b>Ansatz a):</b>	2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
	2.600 g	(10.0 mmol)	2-(Phenylsulfonyl)acetophenon
	2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
	4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat
<b>Ansatz b):</b>	1.300 g	(1.53 mmol)	Kondensationsprodukt von Ansatz a).

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan / Ethylacetat 9.5:0.5 und nach Zyklisierung mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.600 g (65.5 % d. Th.) farblose Kristalle

<b>Fp.:</b>	173°C	(Ligroin / Isopropanol)		
<b>Elementaranalyse:</b>	$C_{21}H_{20}N_2O_2S_2$	(396.53)		
Ber. (%):	C: 63.61	H: 5.08	N: 7.06	S: 16.17
Gef. (%):	C: 63.48	H: 5.12	N: 6.89	S: 16.05

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 419 (100,  $[M + Na]^+$ ), 815 (68,  $[2 M + Na]^+$ ), 1211 (8,  $[3 M + Na]^+$ ),

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3146w, 3115w, 3065w, 2988w, 2933w, 2906w, 1481m, 1468s, 1445m, 1421m, 1363m, 1351m, 1319s, 1305m, 1251w, 1207w, 1174m, 1142s, 1086m, 777m, 762m, 728s, 699s, 689s, 646m, 625s, 612m, 574m, 557s.

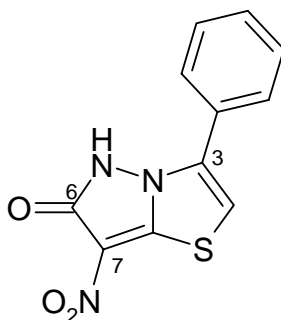
**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 22.6°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.79 – 7.29 (m, 10H, *Ar-H*), 6.59 (s, 1H, 2-*H*), 1.52 (s, 9H, - $C(CH_3)_3$ )

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 24.7°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 153.72 (*C-6*), 147.01 (*Ar-C*), 144.47 (*N-C-S*), 142.63 (*Ar-C*), 132.89 (*C-3*), 131.42, 129.50, 129.22, 128.70 128.09, 126.58 (*Ar-C*), 111.56 (*C-7*), 107.06 (*C-2*), 33.90 ( $-C(CH_3)_3$ ), 27.61 ( $-C(CH_3)_3$ )

## 7-Nitro-3-phenylpyrazolo[5,1-b]thiazol-6-on (98a)



- Darstellung:** Die Aktivierung des (4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**51a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**). Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Nach grober Aufreinigung des Kondensationsproduktes wurde dieses direkt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** zyklisiert
- Ansatz:**
- |          |             |   |
|----------|-------------|---|
| 1.542 g  | (5.0 mmol)  | (4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester |
| 0.666 g  | (5.0 mmol)  | 2-Nitroessigsäureethylester   |
| 1.390 ml | (10.0 mmol) | Triethylamin  |
| 2.488 g  | (7.5 mmol)  | Bleinitrat  |
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1, nach der Zyklisierung mit Ethylacetat.
- Ausbeute:** 0.080 g (6.1 % d. Th.) beigefarbene Kristalle
- Fp.:** 130°C (Ligroin / Isopropanol)
- Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (261.26)
- |           |          |         |          |          |
|-----------|----------|---------|----------|----------|
| Ber. (%): | C: 50.57 | H: 2.70 | N: 16.08 | S: 12.27 |
| Gef. (%): | C: 50.26 | H: 2.80 | N: 15.68 | S: 12.46 |

**MS** (EI, 70 eV, PT = 120°C):

m/z (%) = 261 (89,  $M^+$ ), 262 (19), 244 (35), 203 (17), 202 (27), 188 (42), 187 (71), 186 (100), 135 (24), 134 (70), 102 (17), 90 (26)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424w, 3103w, 2924w, 2854w, 2552w, 1588s, 1523m, 1490m, 1474m, 1447m, 1373s, 1278m, 1227w, 1170s, 1048w, 1027w, 809m, 747m, 720m, 694m, 655w.

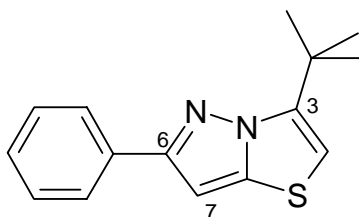
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 12.81 (brs, 1H, *CO-NH*-), 8.10 – 7.08 (m, 2H, *Ar-H*), 7.86 (s, 1H, *2-H*), 7.58 – 7.51 (m, 3H, *Ar-H*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 158.65 (C*O-NH*-), 141.52 (*N-C*-S), 135.14 (*C*-3), 129.76, 128.68, 127.34, 127.12 (*Ar-C*), 114.82 (*C*-7), 110.80 (*C*-2)

### 3-*tert*-Butyl-6-phenylpyrazolo[5,1-b]thiazol (101)



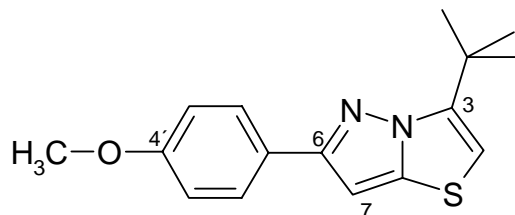
**Darstellung:**

Die Cyclisierung von *N*-[4-*tert*-Butyl-2-(3,3-dicyan-2-phenylallyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester (**100**) [18] erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:**

1.200 g (2.84 mmol) *N*-[4-*tert*-Butyl-2-(3,3-dicyan-2-phenylallyliden)-2,3-dihydrothiazol-3-



**3-tert-Butyl-6-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol (102)**

**Darstellung:** Die Cyclisierung von *N*-{4-*tert*-Butyl-2-[3,3-dicyan-2-(4-methoxyphenyl)allyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl} carbamidsäure-*tert*-butylester [18] erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 1.050 g (2.32 mmol) *N*-{4-*tert*-Butyl-2-[3,3-dicyan-2-(4-methoxyphenyl)allyliden]-2,3-dihydrothiazol-3-yl} carbamidsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.345 g (51.9 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 100°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS (286.40)

Ber. (%):	C: 67.10	H: 6.34	N: 9.78	S: 11.20
Gef. (%):	C: 67.18	H: 6.19	N: 9.83	S: 11.56

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 287 (100, [M + H]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

*v* (cm<sup>-1</sup>) = 3132w, 2961m, 1615m, 1534w, 1490s, 1435s, 1393m, 1361s, 1314w, 1300m, 1282m, 1250s, 1178s, 1113m, 1085m, 1028s, 981w, 952m, 838s, 801w, 763s, 741s, 679m, 636w, 606m, 529m.

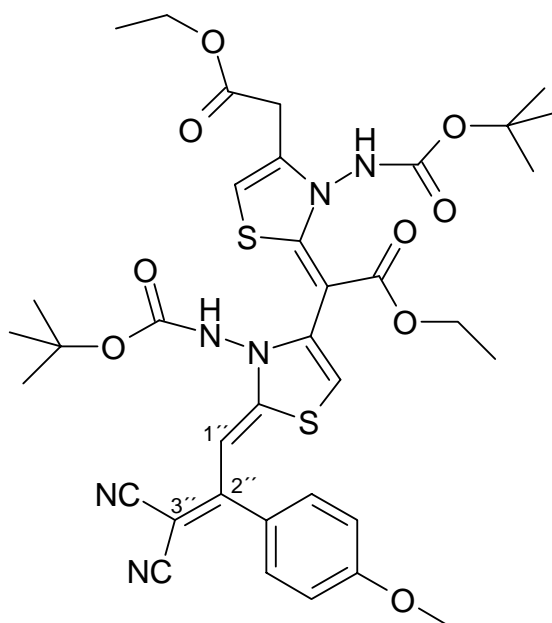
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ , 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.85 – 7.82 (m, 2H, *Ar-H*), 6.97 – 6.94 (m, 2H, *Ar-H*), 6.57 (s, 1H, 7-*H*), 6.33 (s, 1H, 2-*H*), 3.85 (s, 3H,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1.57 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $26.5^\circ\text{C}$ , 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 159.47 (*C-4'*), 155.16 (*C-6*), 143.68 (*N-C-S*), 141.53 (*C-3*), 127.17, 126.91, 113.98, (*Ar-C*), 103.56 (*C-2*), 92.42 (*C-7*), 55.29 ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 33.81 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.54 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

**{3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-[3,3-dicyan-2-(4-methoxyphenyl)allyliden]-2,3-dihydrothiazol-4-yl}-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)essigsäureethylester (103)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (**50a**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**.

<b>Ansatz:</b>	1.465 g	(10.0 mmol)	(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethyl-ester
	1.945 g	(10.0 mmol)	2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]malononitril
	2.79 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
	4.968 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.350 g (4.6 % d. Th.) gelbe Kristalle

**Fp.:** 162°C (Ligroin / Isopropanol)

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 226 (100,  $M^+$ ), 181 (12), 154 (96), 125 (9), 112 (27), 98 (15), 86 (22), 72 (30), 59 (69), 44 (10)

**HR-ESI-MS:**  $C_{36}H_{42}N_6O_9S_2$  (766,90)

$[M + H]^+$  ber.: 767.2572

$[M + H]^+$  gef.: 767.2533  $\pm$  0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3427m, 3248m, 3100m, 2979m, 2937m, 2200s, 1754s, 1738s, 1705m, 1640s, 1608m, 1483s, 1396m, 1372s, 1339m, 1292s, 1155s, 1103m, 1074m, 1035m, 948m, 896w, 855w, 837m, 814m, 769m, 697m, 551w, 530m, 459w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.2°C, 500 MHz):

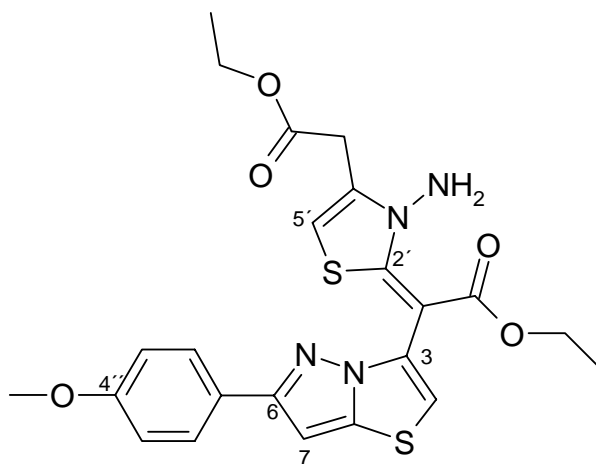
$\delta_H$  (ppm) = 8.56 (s, 1H, *NH*), 7.19 – 7.17 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, *Ar-H*), 7.04 (brs, 2H, *Ar-H*), 6.94 (s, 1H, *NH*), 6.40 (s, 1H, 5-*H*), 6.30 (s, 1H, 5-*H*), 5.96 (*I''-H*), 4.27 – 4.00 (m, 6H, 2x -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub> u. -*CH*<sub>2</sub>-*CO*-), 3.96 (s, 3H, -*O*-

$\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.38 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.37 – 1.22 (2x m, 6H, 2x  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 23.8°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 167.94, 166.77, 166.40, 162.43, 154.86, 153.02, 136.23, 135.59, 129.41, 127.32, 117.69 u. 116.94 (2x  $-\text{CN}$ ), 104.53 u. 104.21 (2x  $\text{C-5}$ ), 92.42 ( $\text{C-1}'$ ), 85.46 u. 83.06 (2x  $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ ), 76.7 ( $\text{C-3}'$ ), 61.60 u. 60.40 (2x  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ), 55.33 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 32.97 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}-$ ), 28.08 u. 27.64 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 25.33, 14.92 u. 14.18 (2x  $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

**(3-Amino-4-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)-[6-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol-3-yl]essigsäureethylester (103a)**



**Darstellung:** Vom Ansatz zu (103) wird die Mutterlauge nach Umkristallisieren und noch verunreinigte Fraktion von 95 zusammen einrotiert und nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** cyclisiert

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

<b>Ausbeute:</b>	0.100 g (2 % d. Th.)	gelbe Kristalle
<b>Fp.:</b>	135°C	(Ligroin / Isopropanol)
<b>HR-ESI-MS:</b>	$C_{23}H_{24}N_4O_5S_2$	(500.60)
	$[M + H]^+$ ber.: 501.1256	
	$[M + H]^+$ gef.: 501.1266 $\pm$ 0.0050	

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3410w, 3110w, 2978w, 1720s, 1681s, 1618w, 1527m, 1511s, 1465m, 1340w, 1303s, 1255m, 1223m, 1205m, 1141m, 1107m, 1029m, 991w, 840m.

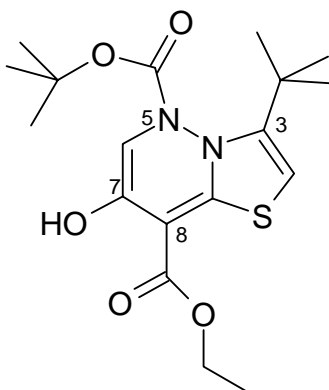
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 23°C, 500 MHz):**

$\delta_H$  (ppm) = 7.68 – 7.66 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, *Ar-H*), 7.04 (brs, 2H, *Ar-H*), 6.97 (s, 1H, *7-H*) 6.93 – 6.91 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, *Ar-H*), 6.57 (s, 1H, *5'-H*), 4.44 (s, 2H, *NH<sub>2</sub>*), 4.36 – 4.32 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, *-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*), 4.26 – 4.23 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, *-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*), 3.98 (s, 2H, *-CH<sub>2</sub>-CO-*), 3.83 (s, 3H, *-O-CH<sub>3</sub>*), 1.39 – 1.36 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, *-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*), 1.28 – 1.25 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, *-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25.3°C, 125.7 MHz):**

$\delta_C$  (ppm) = 174.53 (*-C=O-*), 168.02 (*-C=O-*), 162.37 (*C-2'*), 159.56 (*C-4''*), 156.45 (*C-6*), 150.61, 144.74, 137.05 (*C-5'*) 128.44 u. 126.89 (*Ar-C*), 125.13 (*C-3*), 114.08 (*Ar-C*), 112.04 u. 106.20 (*C-5* u. *C-2*), 103.87 (*>C=C-CO*), 61.93 u. 60.53 (2x *-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*), 55.28 (*-O-CH<sub>3</sub>*), 31.98 (*-CH<sub>2</sub>-CO-*), 14.42 u. 14.08 (2x *-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>*)

**3-*tert*-Butyl-7-hydroxythiazolo[3,2-*b*]pyridazine-5,8-dicarbonsäure-5-*tert*-butyl-8-ethyldiester (107b)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.360 ml	(10.0 mmol)	4-Chloracetessigsäureethylester
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat.

**Ausbeute:** 0.270 g (7.0 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 136°C (Hexan / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (382.48)

Ber. (%):	C: 56.53	H: 6.85	N: 7.32	S: 8.38
Gef. (%):	C: 56.32	H: 6.80	N: 7.17	S: 8.51

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 382 (24,  $M^+$ ), 326 (57), 282 (77), 281 (35), 280 (82), 254 (41), 253 (90),  
238 (98), 210 (38), 209 (41), 208 (100)

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3140w, 3089m, 2982m, 2936m, 2906m, 1755s, 1635s, 1466s, 1423m,  
1396s, 1372s, 1364s, 1327s, 1315s, 1287s, 1252s, 1234s, 1217s, 1199s,  
1149s, 1096s, 1033m, 952m, 851m, 780m, 555m.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 22.5°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.35 (s, 1H, 5-*H*), 4.70 – 4.40 (brs, 1H, -*OH*)\*, 4.38 – 4.34 (q, 4H,  $^3J = 7.1$  Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 3.90 – 3.70 (brs, 1H, 6-*H*)\*, 1.46 – 1.41 (m, 9H, -*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.39 – 1.36 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz, -*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 1.35 (s, 9H, -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

\*) in  $\text{CDBr}_3$ , 100°C: 4.44 – 4.41 (d, 1H,  $^2J = 16.2$  Hz, -*OH*)  
3.80 – 3.76 (d, 1H,  $^2J = 16.2$  Hz, *C-6*)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 24.5°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 179.92 (*C-7*), 169.42 (*COO*), 166.12 (*N-C-S*), 156.29 (-*O-CO-NH-*),  
149.95 (*C-3*), 103.99 (*C-2*), 96.78 (*C-8*), 85.61 (-*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.49 (-*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>), 56.45 (*C-6*), 33.87 (-*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.86, 27.67 (-*O-C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) u. -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.56 (-*CH*<sub>2</sub>-*CH*<sub>3</sub>)



Gef. (%): C: 56.32 H: 6.80 N: 7.17 S: 8.51

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 412 (24,  $M^+$ ), 356 (22), 312 (20), 311 (41), 284 (46), 283 (100), 265 (13), 238 (31), 211 (41), 138 (24), 71 (27), 57 (97)

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3079m, 2986m, 1745s, 1644s, 1482s, 1421m, 1397m, 1369s, 1333s, 1304m, 1265s, 1194s, 1154s, 1082s, 1030m, 981w, 945w, 846m, 774m, 578w, 522w, 441w.

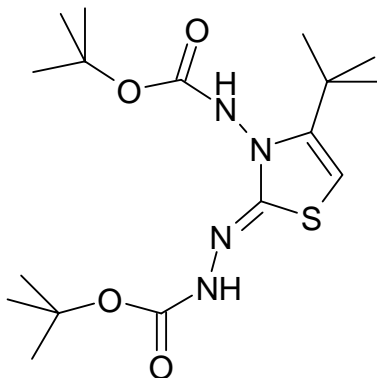
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.09 (s, 1H, 5-*H*), 4.19 – 3.87 (m, 7H, 2x - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ , - $\text{CH}_2\text{-CO-}$ , -*OH*), 3.57 – 3.54 (d, 1H,  $^2J = 17.7$  Hz, 6-*H*), 1.38 (s, 9H, -*O-C(CH}\_3)\_3*), 1.24 – 1.09 (m, 6H, 2x - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 178.87 (C-7), 167.88 (*COO*), 165.07, 164.96 (- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{O-}$  u. *N-C-S*), 154.69 (-*O-CO-NH-*), 135.09 (C-3), 108.54 (C-2), 94.62 (C-8), 85.19 (-*O-C(CH}\_3)\_3*), 61.09, 59.45 (2x - $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ), 54.01 (C-6), 31.81 (- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO-}$ ), 27.24 (-*O-C(CH}\_3)\_3*), 14.44, 13.96 (2x - $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

***N'*-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)-  
hydrazinocarbonsäure-*tert*-butylester (114)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
1.322 g	(10.0 mmol)	Hydrazinoameisensäure- <i>tert</i> -butylester
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.960 g (49.7 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 165°C (Ligroin)

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (386.52)

Ber. (%):	C: 52.83	H: 7.82	N: 14.50	S: 8.30
Gef. (%):	C: 52.81	H: 7.82	N: 14.50	S: 8.20

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 386 (87,  $M^+$ ), 387 (18), 330 (83), 286 (66), 274 (100), 230 (90), 186 (72), 171 (60), 170 (69), 141 (64), 57 (48)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3427w, 3310w, 2988m, 2936w, 1754s, 1671m, 1598m, 1561s, 1482m, 1459m, 1369m, 1271m, 1251s, 1157s, 1028m, 1015w, 757w.

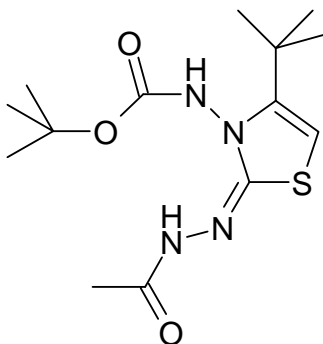
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21.9°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.05 (s, 1H, -NH-), 6.58 + 6.47 (2x s, 1H, 5-H), 5.49 + 5.46 (2x s, 1H, -NH-), 1.47 + 1.39 (2x s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 + 1.24 (2x s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.5°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 155.55 (C-2), 154.55 (-O-CO-NH-), 154.51 (-O-CO-NH-), 147.71 (C-4), 90.18 + 89.95 (C-5), 82.51 + 82.30 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.36 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.74 (C-2'), 33.56 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.64 + 28.54 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.27 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.07 + 27.87 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

**[2-(Acetylhydrazono)-4-*tert*-butyl-2,3-dihydrothiazol-3-yl]carbamidsäure-*tert*-butylester**  
**(115)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner**



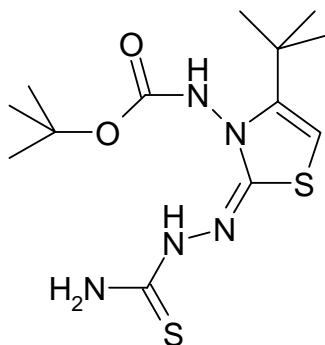
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 9.54 (brs, 1H, -NH-), 9.10 (brs, 1H, -NH-), 5.72 (s, 1H, 5-H), 1.85 + 1.83 (2x s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 1.44 + 1.34 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23 + 1.21 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30.1°C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 171.34 (C=O), 164.42 + 163.85 (C-2), 154.50 + 154.35 (-O-CO-NH-), 147.09 + 146.83 (C-4), 89.89 + 89.78 (C-5), 80.20 + 79.99 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.08 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.34 + 28.28, 28.19 + 28.01 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) u. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.07 + 19.85 (CO-CH<sub>3</sub>)

**(4-*tert*-Butyl-2-thiosemicarbazono-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester**  
(116)



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

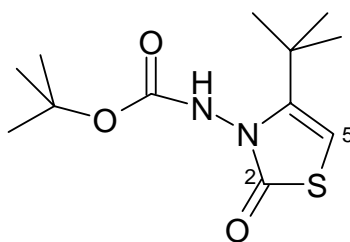
Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:** 1.443 g (5.0 mmol) *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester



$O-\underline{C}(CH_3)_3$  33.17 + 33.10 ( $-\underline{C}(CH_3)_3$ ), 28.27 + 28.13, 27.86 + 27.50 ( $O-C(\underline{C}H_3)$  u.  $-C(\underline{C}H_3)_3$ )

**(4-*tert*-Butyl-2-oxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (129)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die aktivierte Verbindung wird mit Na-Methanolat / Methanol oder Benzyltrimethylammoniumhydroxid (40 %ig in Methanol) versetzt

<b>Ansatz:</b>	1.443 g	(5.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
	0.155 g	(5.0 mmol)	Methanolat
	1.39 ml	(10.0 mmol)	Triethylamin
	2.488 g	(7.5 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.690 g (50.7 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 189°C (Ligroin / Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	$C_{12}H_{20}N_4O_3S$				(272.37)
Ber. (%):	C: 52.92	H: 7.40	N: 10.29	S: 11.77	
Gef. (%):	C: 53.00	H: 7.26	N: 10.29	S: 12.11	

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 272 (17,  $M^+$ ), 216 (9), 199 (15), 172 (47), 72 (11), 59 (28), 57 (100), 41 (33)

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3203m, 2981m, 2934w, 2873w, 1750s, 1651s, 1580m, 1508s, 1480w, 1453w, 1392m, 1371m, 1366m, 1362m, 1271m, 1248s, 1220m, 1156s, 1042w, 871m, 852w, 796w, 739m, 617w.

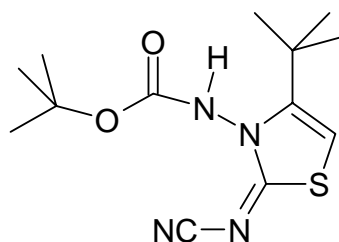
**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 22.8°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.01 + 6.87 (2x s, 1H, 5-H), 5.72 + 5.69 (2x s, 1H, -NH-), 1.51 + 1.42 (2x s, 9H, -O-C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 1.30 + 1.29 (2x s, 9H, -C( $CH_3$ )<sub>3</sub>)

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 27.4°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 172.34 + 172.02 (C-2), 154.87 + 154.48 (-O-CO-NH-), 144.38 + 144.18 (C-4), 91.61 + 91.34 (C-5), 82.89 (-O-C( $CH_3$ )<sub>3</sub>) 33.85 + 33.80 (-C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 28.29, 28.09 + 27.85 (-O-C( $CH_3$ ) u. -C( $CH_3$ )<sub>3</sub>)

***N*-(4-*tert*-Butyl-2-cyanimino-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (130)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-

yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das Cyanamid wird vor der Zugabe in 10 ml Methanol, das 5 mmol Na-Methanolat enthält, deprotoniert.

<b>Ansatz:</b>	1.442 g	(5.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
	0.210 g	(5.0 mmol)	Cyanamid
	0.155 g	(5.0 mmol)	Methanolat
	1.40 ml	(10.0 mmol)	Triethylamin
	2.484 g	(7.5 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.360 g (24.3 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 190°C

<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	(296.39)		
Ber. (%):	C: 52.68	H: 6.80	N: 18.90	S: 10.82
Gef. (%):	C: 52.44	H: 6.72	N: 18.62	S: 10.79

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 296 (23, *M*<sup>+</sup>), 240 (19), 223 (22), 196 (43), 181 (18), 154 (74), 57 (100), 41 (36)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3160m, 2983m, 2176s, 1742s, 1654m, 1541s, 1399w, 1368m, 1279s, 1258s, 1157s, 1088m, 1049w, 917w, 861w, 816w, 768m, 592w, 558w, 544w.

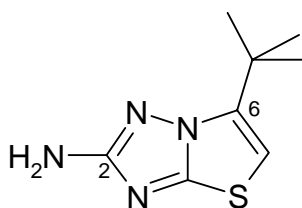
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 10.39 + 10.08 (2x s, 1H, -NH-), 6.52 (s, 1H, 5-H), 1.45 – 1.42 (d, 9H,  $^3\text{J}$  = 66.21 Hz -O-C(CH $_3$ ) $_3$ ), 1.26 – 1.24 (d, 9H,  $^3\text{J}$  = 16.50 Hz -C(CH $_3$ ) $_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 30 °C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 173.61 (C-2), 153.68, 153.29 (-O-CO-N-), 148.11, 147.76 (C-4) 116.53, 116,45 (-CN), 96.92, 96.84 (C-5), 81.65, 81.26 (-O-C(CH $_3$ ) $_3$ ), 33.63, 33.57 (-C(CH $_3$ ) $_3$ ), 27.90, 27.87 (-O-C(CH $_3$ ) $_3$ ), 27.78, 27.42 (-C(CH $_3$ ) $_3$ )

**6-*tert*-Butylthiazolo-[3,2-b][1,2,4]triazol-2-ylamin (131)**



**Darstellung:** *N*-(4-*tert*-Butyl-2-cyanoimino-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**130**) wird gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** cyclisiert

**Ansatz:** 0.900 g (3.04 mmol) *N*-(4-*tert*-Butyl-2-cyanoimino-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat. Nach Einrotieren der Fraktionen verbleibt ein weißer kristalliner Feststoff.

**Ausbeute:** 0.280 g (46.9 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 191°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S (196.28)

Ber. (%): C: 48.96 H: 6.16 S: 16.34

Gef. (%): C: 49.02 H: 6.33 S: 16.05

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 196 (97, M<sup>+</sup>), 181 (58), 154 (100), 139 (62), 98 (18), 85 (14), 41 (17)

**HR-ESI-MS:** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S (196.28)

[M + H]<sup>+</sup> ber.: 197.0846

[M + H]<sup>+</sup> gef.: 197.0861 ± 0.0050

**IR** (KBr):

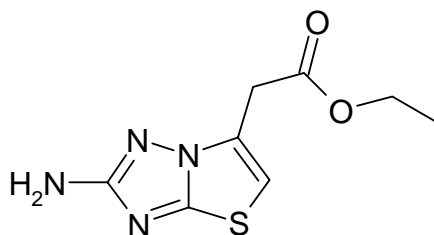
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400m, 3314m, 3214m, 2964m, 2361m, 2342m, 1636s, 1531s, 1486s, 1394s, 1363m, 1346s, 1256m, 1115m, 1097m, 1011m, 998m, 840w, 783w, 724m, 668m, 615w, 502m, 422m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.9 °C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.26 (s, 1H, 5-*H*), 4.31 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>) 3.88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26.7 °C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 166.83 (C-2), 156.41 (-N=CN-S-), 142.39 (C-6), 100.84 (C-5), 33.55 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.26 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**(2-Aminothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)essigsäureethylester (132)**

**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(3-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (**50a**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

Cyanamid wird vor der Zugabe in 10 ml Methanol, das 10 mmol Na-Methanolat enthält, deprotoniert.

Das Kondensationsprodukt wird mit Ethylacetat / *n*-Hexan 2:1 säulenchromatographisch abgetrennt und anschließend direkt nach der **Allgemeinen Arbeitsvorschrift 4** cyclisiert.

**Ansatz:**

3.184 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(3- <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester
0.420 g	(10.0 mmol)	Cyanamid
0.310 g	(10.0 mmol)	Methanolat
2.80 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.968 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat.

**Ausbeute:** 0.320 g (14.1 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 140°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (226.26)

Ber. (%): C: 42.47 H: 4.45 S: 14.17

Gef. (%): C: 42.26 H: 4.60 S: 14.00

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 226 (100, M<sup>+</sup>), 181 (12), 154 (96), 125 (9), 112 (27), 98 (15), 86 (22),  
72 (30), 59 (69), 44 (10)

**HR-ESI-MS:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (226.26)

[M + H]<sup>+</sup> ber.: 227.0629

[M + H]<sup>+</sup> gef.: 227.0603 ± 0.0050

**IR** (KBr):

ν (cm<sup>-1</sup>) = 3331s, 3195m, 3120m, 2984, 2957w, 2929w, 2903w, 1733s, 1636m,  
1539s, 1471, 1450w, 1430w, 1394m, 1370s, 1334s, 1237m, 1194s,  
1146m, 1117m, 1028m, 1005w, 941w, 930w, 815w, 752w, 718s, 671w,  
653m, 593w, 578w, 546w, 502w.

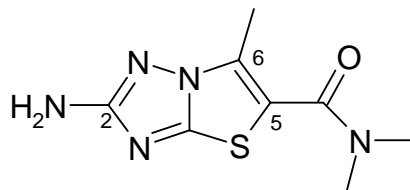
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 6.96 (s, 1H, -5-H), 5.78 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.14 – 4.09 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.10 Hz –  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-), 1.20 – 1.17 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.10 Hz –  
CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 168.29 (C-2), 167.96 (-C=O-), 154.02 (-N=C-N-S-), 126.05 (C-6), 106.57  
(C-5), 60.79 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 31.87 (-CH<sub>2</sub>-CO-), 13.96 (-CH<sub>3</sub>)

**2-Amino-6-methylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5-*N,N*-dimethylcarboxamid (133)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des (5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**53a**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

Cyanamid wird vor der Zugabe in 10 ml Methanol, das 10 mmol Na-Methanolat enthält, deprotoniert.

Das Kondensationsprodukt wird mit Ethylacetat säulenchromatographisch abgetrennt und anschließend direkt nach der **Allgemeinen Arbeitsvorschrift 4** cyclisiert.

**Ansatz:**

3.173 g	(10.0 mmol)	(5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
0.420 g	(10.0 mmol)	Cyanamid
0.310 g	(10.0 mmol)	Methanolat
2.80 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.968 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol 8:2.

**Ausbeute:** 0.490 g (21,7 % d. Th.) beige Kristalle

**Fp.:** 202°C (Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>OS (225.27)

Ber. (%): C: 42.65 H: 4.92 S: 14.23

Gef. (%): C: 42.81 H: 5.17 S: 13.95

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 225 (71, M<sup>+</sup>), 181 (100), 153 (22), 110 (16), 85 (10), 73 (12), 67 (13)

**HR-ESI-MS:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>OS (225.27)

[M + H]<sup>+</sup> ber.: 226.0806

[M + H]<sup>+</sup> gef.: 226.0763 ± 0.0050

**IR** (KBr):

ν (cm<sup>-1</sup>) = 3434s, 3330s, 3220m, 2937w, 2872w, 1610s, 1528s, 1502s, 1478s, 1442m, 1425m, 1394s, 1376m, 1352s, 1264m, 1145m, 1103m, 1048m, 1003m, 998m, 871w, 742m, 706w, 632m, 610w, 483m.

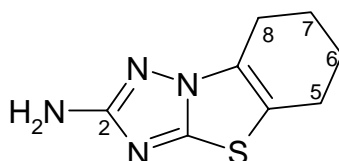
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 5.98 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.03 (s, 6H, 2 x -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 168.41 (C-2), 161.90 (-C=O-), 153.18 (-N=C=N-S-), 129.47 (C-6), 112.95 (C-5), 39.01 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.18 (-CH<sub>3</sub>)

### 5,6,7,8-Tetrahydrobenzo[4,5]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-2-ylamin (134)



**Darstellung:** Die Aktivierung des (2-Thioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazol-3-

yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**55a**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

Cyanamid wird vor der Zugabe in 10 ml Methanol, das 10 mmol Na-Methanolat enthält, deprotoniert.

Das Kondensationsprodukt wird mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1 säulenchromatographisch abgetrennt und anschließend direkt nach der **Allgemeinen Arbeitsvorschrift 4** cyclisiert.

<b>Ansatz:</b>	2.864 g	(10.0 mmol)	(2-Thioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzo- thiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
	0.420 g	(10.0 mmol)	Cyanamid
	0.310 g	(10.0 mmol)	Methanolat
	2.80 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
	4.968 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat.

**Ausbeute:** 0.590 g (30.4 % d. Th.) weiße Kristalle

**Fp.:** 234°C (Ligroin / Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S				(194.26)
	Ber. (%):	C: 49.46	H: 5.19	N: 28.84	S: 16.51
	Gef. (%):	C: 49.45	H: 5.27	N: 28.82	S: 16.44

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 194 (87, M<sup>+</sup>), 166 (100), 85 (7), 67 (5), 39 (6)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3359m, 3218m, 2946m, 2932m, 1654s, 1533s, 1469s, 1461s, 1426m, 1357s, 1343s, 1324s, 1204w, 1166w, 1099m, 1002m, 845w, 818w, 744m, 509m.

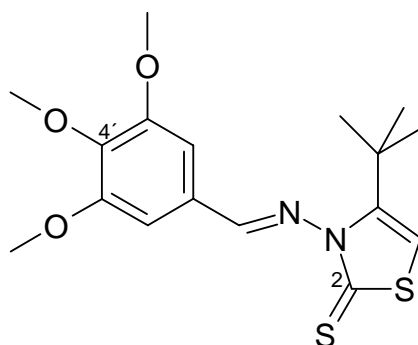
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 5.65 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.65 – 2.62 (dd, 4H, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 2x -CH<sub>2</sub>-), 1.84 – 1.83 (m, 4H, 2x -CH<sub>2</sub>-)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 167.47 (C-2), 152.18 (-N=CN-S-), 127.24 (-N-C-CH<sub>2</sub>-), 117.10 (-S-C-CH<sub>2</sub>), 23.41, 22.71, 21.60, 20.88 (4x -CH<sub>2</sub>-)

#### 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (137)



**Darstellung:** erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 5**.

2 Stunden unter Rückfluss erhitzen.

**Ansatz:**

5.184 g	(18 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thio-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
2.943 g	(15 mmol)	3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:3.

<b>Ausbeute:</b>	2.06 g (37.5 % d. Th.)	gelbe Kristalle
<b>Fp.:</b>	139°C	(Ligroin / Isopropanol)
<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	(366.50)
Ber. (%):	C: 55.71    H: 6.05    N: 7.64    S: 17.50	
Gef. (%):	C: 55.68    H: 5.92    N: 7.66    S: 17.41	

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 366 (32, *M*<sup>+</sup>), 194 (15), 193 (100), 178 (43), 173 (38), 158 (46), 150 (11), 165 (10), 41 (11)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3122w, 2960w, 1609m, 1575s, 1504m, 1467m, 1418s, 1370s, 1325m, 1291w, 1260s, 1237s, 1191m, 1173m, 1128s, 1007m, 969m, 886w, 848m, 774w, 728w, 677w, 648w, 617w, 548w, 526w, 503w.

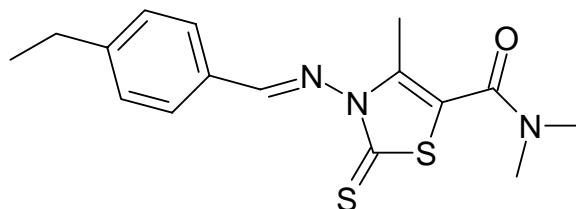
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.1°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 9.23 (s, 1H, -*CH=N*-), 7.19 (s, 2H, 2'-*H*, 6'-*H*), 6.28 (s, 1H, 5-*H*), 3.94 (s, 3H, 4'-*OCH*<sub>3</sub>), 3.90 (s, 6H, 3'-, 5'-*OCH*<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 27.4°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 180.93 (*C*-2), 168.36 (-*CH=N*-), 153.61 (*Ar-C*), 151.64 (*C*-4), 142.30, 127.10, 106.16 (*Ar-C*), 102.76 (*C*-5), 60.95 (4'-*O-CH*<sub>3</sub>), 56.20 (3' u. 5'-*O-CH*<sub>3</sub>), 34.89 (-*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.65 (-*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (138)**



- Darstellung:** erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 5**.  
2 Stunden unter Rückfluss erhitzen.
- Ansatz:** 6.000 g (18 mmol) (5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-thiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**50a**)  
2.943 g (15 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.
- Ausbeute:** 3.167 g (63.3 % d. Th.) gelbe Kristalle
- Fp.:** 118°C (Ligroin / Isopropanol)
- Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> (333.48)  
Ber. (%): C: 57.63 H: 5.74 N: 12.60 S: 19.23  
Gef. (%): C: 57.85 H: 5.72 N: 12.64 S: 19.20
- MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):  
m/z (%) = 334 (70, [M + H]<sup>+</sup>), 356 (12, [M + Na]<sup>+</sup>), 667 (68, [2 M + H]<sup>+</sup>), 689 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>)
- IR** (KBr):  
ν (cm<sup>-1</sup>) = 2926w, 1637s, 1604s, 1561m, 1491m, 1442w, 1390m, 1320m, 1284s, 1232m, 1177m, 1138s, 1032w, 968m, 885w, 837m, 612m, 528w, 478w.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ , 500 MHz):

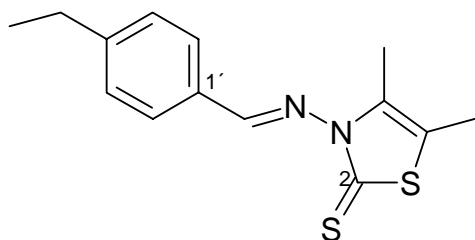
$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 9.39 (s, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 7.84 – 7.82 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, *Ar-H*), 7.34 – 7.32 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz, *Ar-H*), 3.10 (s, 6H,  $-\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 2.75 – 2.71 (d, 2H,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}\text{H}_3$ ), 2.32 (s, 3H,  $-\text{C}\text{H}_3$ ), 1.29 – 1.26 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz,  $-\text{C}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $26.2^\circ\text{C}$ , 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 179.46 (C-2), 168.47 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 161.75 ( $\underline{\text{C}}\text{O}-\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 150.16 (*Ar-C*), 140.29 (C-4), 129.20, 129.02, 128.55 (*Ar-C*), 112.94 (C-5), 40.00 – 35.00 ( $-\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ )\*, 29.04 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}\text{H}_3$ ), 15.20 ( $-\text{C}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 14.39 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

\*) Die beiden  $\text{CH}_3$ -Gruppen der N,N-Dimethylamid-Struktur werden unter den oben gewählten Aufnahmebedingungen der  $^{13}\text{C}$ -Spektroskopie als flaches, sehr breites Signal abgebildet.

### 3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (139)



**Darstellung:** erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 5**.

3 Stunden unter Rückfluss erhitzen.

**Ansatz:** 4.687 g (18 mmol) (4,5-Dimethyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**52a**)  
2.281 g (17 mmol) 4-Ethylbenzaldehyd

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 1.21 g (25.8 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln

**Fp.:** 90°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (276.43)  
Ber. (%): C: 60.83 H: 5.83 N: 10.13 S: 23.20  
Gef. (%): C: 60.85 H: 5.79 N: 10.09 S: 23.28

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 277 (100, [M + H]<sup>+</sup>), 299 (77, [M + Na]<sup>+</sup>), 553 (15, [2 M + H]<sup>+</sup>), 575 (58, [2 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2961m, 2927w, 2910w, 1601s, 1561s, 1420m, 1319s, 1303s, 1281s, 1230s, 1211m, 1179m, 1114m, 995m, 830s, 654w, 530w, 485w, 445m.

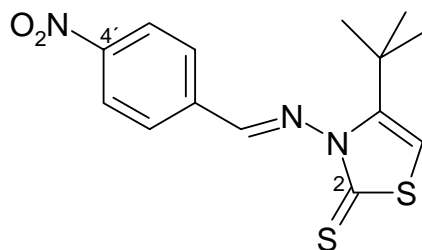
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22.2°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 9.42 (s, 1H, -CH=N-), 7.83 – 7.82 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, *Ar-H*), 7.32 – 7.31 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, *Ar-H*), 2.74 – 2.70 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.20 – 2.17 (m, 6H, 2x -CH<sub>3</sub>), 1.28 – 1.25 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz - CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.2°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 177.68 (C-2), 167.26 (-CH=N-), 149.69 (C-1'), 135.35 (C-4), 129.56, 129.05, 128.45 (*Ar-C*), 115.11 (C-5), 29.03 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 15.28 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 12.61, 11.51 (2x -CH<sub>3</sub>)

**4-*tert*-Butyl-3-[(4-nitrobenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (140)**



- Darstellung:** erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 5**.  
2 Stunden unter Rückfluss erhitzen.
- Ansatz:** 6.048 g (21 mmol) *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester  
3.022 g (20 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.
- Ausbeute:** 1.9 g (29.6 % d. Th.) orange Kristallnadeln
- Fp.:** 185°C (Isopropanol)
- Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (321.42)  
Ber. (%): C: 52.32 H: 4.70 N: 13.07 S: 19.95  
Gef. (%): C: 52.19 H: 4.74 N: 13.14 S: 19.80
- MS** (EI, 70 eV, PT = RT):  
m/z (%) = 321 (21, M<sup>+</sup>), 291 (14), 173 (66), 158 (100), 128 (16), 119 (18), 118 (49), 72 (60), 59 (100), 41 (36)
- IR** (KBr):  
ν (cm<sup>-1</sup>) = 2975w, 1591m, 1561m, 1528s, 1482w, 1347s, 1315w, 1299m, 1257m, 1234m, 1163m, 1094w, 960m, 943w, 854m, 830m, 746m.

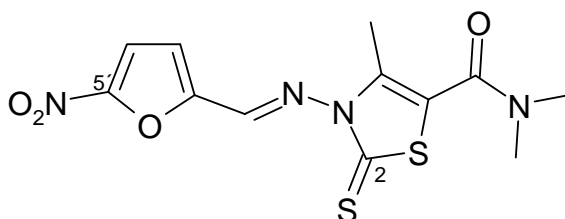
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 23.4°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 9.85 (s, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 8.38-8.36 (dd, 2H,  $^3\text{J} = 5.0\text{Hz}$ , *Ar-H*), 8.16-8.09 (dd, 2H,  $^3\text{J} = 5.0\text{Hz}$ , *Ar-H*), 6.31 (s, 1H, *5-H*), 1.40 (s, 9H,  $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 25.4°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 181.73 (*C-2*), 163.98 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 151.75 (*Ar-C*), 150.03 (*C-4*), 138.01, 129.54, 124.20 (*Ar-C*), 103.05 (*C-5*), 35.00 ( $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.71 ( $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ )

**4-Methyl-3-[(5-nitrofuran-2-ylmethyliden)amino]-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (141)**



**Darstellung:** erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 5**.

2 Stunden unter Rückfluss erhitzen.

**Ansatz:** 1.587 g (5.00 mmol) (5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**50a**)

0.705 g (5.00 mmol) 5-Nitro-2-furaldehyd

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.520 g (30.6 % d. Th.) orange Kristallplättchen

**Fp.:** 150°C (Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (340.38)  
Ber. (%): C: 42.34 H: 3.55 N: 16.46 S: 18.84  
Gef. (%): C: 42.25 H: 3.62 N: 16.41 S: 18.78

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 341 (100, [M + H]<sup>+</sup>), 681 (12, [2 M + H]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3132w, 2932m, 1640s, 1618s, 1584m, 1537s, 1495s, 1402s, 1383m, 1357s, 1351s, 1321m, 1305s, 1267s, 1257s, 1222m, 1195m, 1184m, 1143s, 1034m, 1022s, 961m, 817s, 811s, 799m, 737m.

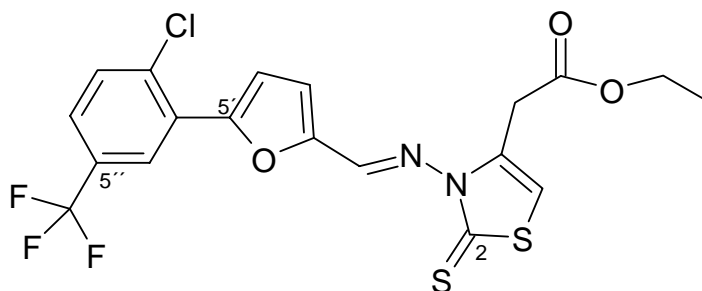
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22.9°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 10.37 (s, 1H, -**CH=N**-), 7.43 – 7.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, *Furyl-H*), 7.22 – 7.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, *Furyl-H*), 3.09 (s, 6H, -N(**CH<sub>3</sub>**)<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, -**CH<sub>3</sub>**)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26.8°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 181.05 (C-2), 161.34 (-**C**O=N(**CH<sub>3</sub>**)<sub>2</sub>-), 153.32 (*Furyl-C-5*), 149.54 (-**C**H=N-), 149.45 (*Furyl-C-2*), 140.38 (C-4), 117.48 (*Furyl-C-3*), 113.68 (*Furyl-C-4*), 112.48 (C-5), 39.80, 35.85 (-N(**C**H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.51 (-**C**H<sub>3</sub>)

**(3-{{[5-(2-Chlor-5-trifluormethylphenyl)furan-2-ylmethyl]amino}}-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester (142)**



- Darstellung:** erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 5**.  
2 Stunden unter Rückfluss erhitzen.
- Ansatz:**
- |         |             |  |
|---------|-------------|--|
| 1.130 g | (3.36 mmol) | (3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester |
| 0.923 g | (3.36 mmol) | 5-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]-furfural  |
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.
- Ausbeute:** 0.680 g (42.7 % d. Th.) orange Kristalle
- Fp.:** 119°C (Ligroin / Isopropanol)
- Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (474.91)
- |           |          |         |         |          |          |
|-----------|----------|---------|---------|----------|----------|
| Ber. (%): | C: 48.05 | H: 2.97 | N: 5.90 | Cl: 7.47 | S: 13.50 |
| Gef. (%): | C: 47.71 | H: 3.31 | N: 6.05 | Cl: 7.50 | S: 13.68 |

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 474 (17,  $M^+$ ), 283 (9), 273 (100), 272 (36), 271 (69), 217 (54), 203 (48), 129 (30), 73 (53), 72 (41), 60 (48), 59 (98), 44 (99), 43 (45)

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3456w, 3159w, 2982w, 1735s, 1613s, 1482w, 1397s, 1383m, 1369m, 1344m, 1329s, 1297m, 1260s, 1237s, 1202m, 1181s, 1164s, 1141s, 1124s, 1098s, 1043m, 1031m, 993m, 977m, 902m, 824s.

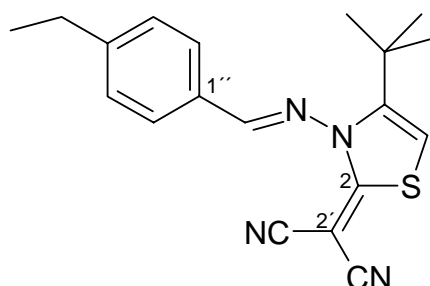
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 22.5°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 10.11 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{N}-$ ), 8.29 – 8.28 (d, 1H,  $^3\text{J} = 2.0$  Hz, *Ar-H*), 7.62 – 7.60 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz, *Ar-H*), 7.54 – 7.52 (m, 1H, *Ar-H*), 7.41 – 7.40 (d, 1H,  $^3\text{J} = 3.9$  Hz, *Furyl-3-H*), 7.20 – 7.19 (d, 1H,  $^3\text{J} = 3.7$  Hz, *Furyl-4-H*), 6.54 (s, 1H, *5-H*), 4.17 – 4.13 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3.73 (d, 1H,  $^2\text{J} = 0.7$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{COO}-$ ), 1.19 – 1.16 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 27°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 180.79 (*C-2*), 168.13 ( $-\text{COO}$ ), 152.71 (*Furyl-C-2*), 151.55 (*Furyl-C-5*), 147.68 (*C-4*), 137.47 ( $-\text{CH}=\text{N}-$ ), 134.30, 131.57 (*Ar-C*), 130.01 – 129.48 (q,  $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 32.8$  Hz, *C-5'*), 128.68 (*Ar-C*), 125.74 – 125.57 (m,  $-\text{CF}_3$ ), 124.55, 122.39 (*Ar-C*), 120.11 (*Furyl-C-3*), 114.50 (*Furyl-C-4*), 107.14 (*C-5*), 61.46 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 35.08 ( $-\text{CH}_2-\text{COO}$ ), 14.01 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

**2-{4-*tert*-Butyl-3-[(4-ethylbenzyliden)amino]-3*H*-thiazol-2-yliden}malononitril (145)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(4-ethylbenzyliden)amino]-3*H*-thiazol-2-thion [18] erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**. Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**.

**Ansatz:**

1.522 g	(5.0 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(4-ethylbenzyliden)-amino]-3 <i>H</i> -thiazol-2-thion
0.330 g	(5.0 mmol)	Malononitril
1.390 ml	(10.0 mmol)	Triethylamin
2.485 g	(7.5 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.820 g (48.9 % d. Th.) hellgelbes Pulver

**Fp.:** 150°C (Ligroin)

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S (336.46)

Ber. (%):	C: 67.82	H: 5.99	N: 16.65	S: 9.53
Gef. (%):	C: 67.69	H: 5.86	N: 16.26	S: 9.74

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 336 (50, *M*<sup>+</sup>), 321 (75), 207 (70), 206 (85), 205 (100), 204 (57), 191 (59), 190 (85), 188 (66), 132 (50), 116 (48)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424w, 3155w, 2965w, 2933w, 2873w, 2198s, 2178m, 1599s, 1560m, 1491s, 1458w, 1418w, 1325w, 1232w, 1219w, 1175w, 833w, 730w.

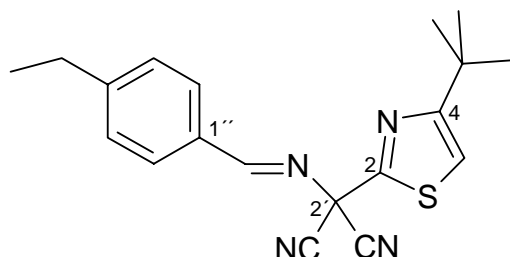
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 9.18 (s, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 7.86 – 7.85 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.3$  Hz, *Ar-H*), 7.46 – 7.44 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.3$  Hz, *Ar-H*), 7.00 (s, 1H, *5-H*), 2.74 – 2.69 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ), 1.27 (s, 9H,  $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ) 1.24 – 1.21 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz  $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 176.80 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 162.89 (C-2), 150.68, 150.62 (C-4 u. C-1'), 129.92, 128.67, 128.23 (3x *Ar-C*), 116.95 (2x  $-\text{CN}$ ), 103.36 (C-5), 37.91 (C-2'), 34.14 ( $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.36 ( $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.28 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ), 14.88 ( $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

### 2-(4-*tert*-Butylthiazol-2-yl)-2-[(4-ethylbenzyliden)amino]malononitril (**145a**)



**Darstellung:** Beim Cyclisierungsversuch von 2-{4-*tert*-Butyl-3-[(4-ethylbenzyliden)amino]-3*H*-thiazol-2-yliden}malononitril (**145**) gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** wurde (**145a**) gebildet.

**Ansatz:** 0.900 g (2.675 mmol) 2-{4-*tert*-Butyl-3-[(4-ethylbenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-malononitril

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2 und anschließend noch mal mit Dichlormethan.



**Röntgenstrukturanalyse:**Kristalldaten:

Einkristallbildung:	Ethylacetat / <i>n</i> -Hexan
Empirische Formel:	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S (336.46)
Farbe, Habitus:	gelblich weiß, kubisch
Kristalldimensionen:	0.2 x 0.2 x 0.2 mm
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	P2 (1) / c
Gitterparameter:	a = 10.102 Å, α = 90° b = 12.794 Å, β = 97.62° c = 15.189 Å, γ = 90°
Zellvolumen:	1945.8 Å <sup>3</sup>
z, Röntgendichte:	4, 1.149 g/cm <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	1.518 mm <sup>-1</sup>
F (000):	712

Messdaten:

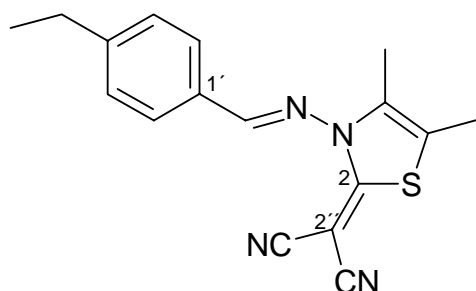
Temperature:	293 K
Wavelength:	1.54178 Å
Theta range for data collection:	4.42° – 55.98°
Limiting indices:	-10 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 0, -12 ≤ l ≤ 16
Reflections collected / unique:	3756 / 2532 [R <sub>int</sub> = 0.0569]
Completeness to theta = 55.98:	100 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters:	2532 / 0 / 217
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.066
Final R indices [I > 2 sigma (I)]:	R1 = 0.0540, wR2 = 0.1499
R indices (all data):	R1 = 0.0686, wR2 = 0.1628
Largest diff. peak and hole:	0.410 and -0.250 e <sup>-</sup> / Å <sup>3</sup>



---

C14 – C13 – C12	121.0
C15 – C14 – C13	120.6
C14 – C15 – C16	118.7
C14 – C15 – C18	119.7
C16 – C15 – C18	121.5
C17 – C16 – C15	121.2
C16 – C17 – C12	119.9
C19 – C18 – C15	106.

**2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril  
(146)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**139**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

1.50 g	(5.4 mmol)	3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion
0.356 g	(5.4 mmol)	Malononitril
1.50 ml	(10.8 mmol)	Triethylamin
2.687 g	(8.1 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.475 g (28.5 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln

**Fp.:** 176°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S (308.41)

Ber. (%):	C: 66.21	H: 5.23	N: 18.17	S: 10.40
Gef. (%):	C: 66.02	H: 5.11	N: 18.07	S: 10.51

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 309 (97, [M + H]<sup>+</sup>), 639 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 947 (42, [3 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2971w, 2929w, 2195s, 2173s, 1606m, 1561m, 1503s, 1573m, 1426m, 1379w, 1179w, 829m.

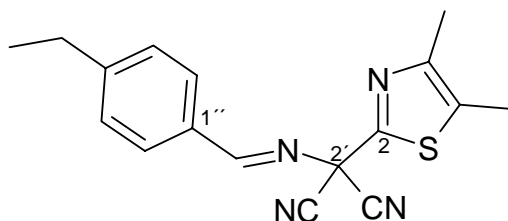
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.3°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.48 (s, 1H, -CH=N-), 7.81 – 7.80 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, *Ar-H*), 7.34 – 7.32 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, *Ar-H*), 2.74 – 2.69 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.25 (2x s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.07 (2x s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.28 – 1.25 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.2°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 171.98 (-CH=N-), 161.54 (C-2), 151.33 (C-1'), 133.37 (C-4), 130.19, 128.82, 127.84 (*Ar-C*), 117.12 (2x -CN), 114.07 (C-5), 40.48 (C-2'), 29.11 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.98 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 12.05, 11.77 (2x -CH<sub>3</sub>)

**2-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2-[(4-ethylbenzyliden)amino]malononitril (146a)**



**Darstellung:**

Beim Cyclisierungsversuch von 2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril (**139**) gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** wurde (**146a**) erhalten

**Ansatz:**

1.100 g (3.57 mmol) 2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-

## yliden}malononitril

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2 und anschließend noch mal mit Dichlormethan.

**Ausbeute:** 0.240 g (21.8 % d. Th.) orangefelbe Kristalle

**Fp.:** 106°C (Diethylether / Hexan)

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S (308.41)  
Ber. (%): C: 66.21 H: 5.23 N: 18.17 S: 10.40  
Gef. (%): C: 65.85 H: 5.34 N: 18.41 S: 10.44

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 309 (60, [M + H]<sup>+</sup>), 331 (38, [M + Na]<sup>+</sup>), 639 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 947 (59, [3 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3394m, 3190w, 2950w, 2228s, 2209s, 1603s, 1561m, 1540s, 1509s, 1457s, 1371m, 1173m, 836m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 9.04 (s, 1H, -CH=N-), 7.92 – 7.90 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.31 – 7.29 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, Ar-H), 2.73 – 2.69 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.44 – 2.39 (m, 6H, 2x -CH<sub>3</sub>), 1.29 – 1.23 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz - CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.2°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 163.93 (-CH=N-), 162.73 (C-4), 149.53 (C-2), 142.44, 133.04, 129.80, 128.37, 127.79 (Ar-C), 120.05 (C-5), 113.82 (2x -CN), 77.67 (C-2), 29.06 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 15.22 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 12.62, 10.33 (2x -CH<sub>3</sub>)



**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 435 (100, [M + H]<sup>+</sup>), 457 (77, [M + Na]<sup>+</sup>), 869 (51, [2 M + H]<sup>+</sup>), 891 (83, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 1325 (39, [3 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2965w, 2923w, 2198s, 1512s, 1495s, 1438m, 1388m, 1388w, 1319w, 1295m, 1178w, 968w, 832m.

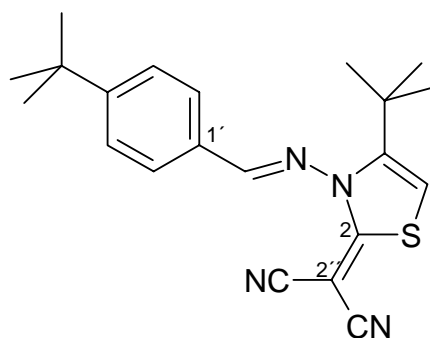
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21.5°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 9.66 (s, 1H, -CH=N-), 7.77 – 7.76 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, *Ar-H*), 7.28 – 7.26 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, *Ar-H*), 2.72 – 2.67 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 6H, 2x -CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.27 – 1.24 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 169.22 (-CH=N-), 162.58, 161.94 (2x C-2), 148.50 (C-1'), 134.06, 133.74 (2x C-4), 131.10, 128.55, 128.29 (*Ar-C*), 118.86, 116.76 (2x -CN), 112.83, 104.91 (2x C-5), 39.63 (C-2'), 28.96 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 15.34 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 12.29, 11.95, 11.87, 10.84 (4x -CH<sub>3</sub>)

**2-{4-*tert*-Butyl-3-[(4-*tert*-butylbenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-malonsäuredinitril (147)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(4-*tert*-butylbenzyliden)amino]-

2,3-dihydrothiazol-2-thion [18] erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

2.494 g	(7.5 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(4- <i>tert</i> -butylbenzyliden)-amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
0.495 g	(7.5 mmol)	Malononitril
2.09 ml	(15.0 mmol)	Triethylamin
3.728 g	(11.25 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 1.080 g (39.5 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln

**Fp.:** 164°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S (364.52)

Ber. (%):	C: 69.20	H: 6.64	N: 15.37	S: 8.80
Gef. (%):	C: 69.28	H: 6.60	N: 15.25	S: 8.81

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 364 (22, M<sup>+</sup>), 205 (100), 190 (43), 160 (48), 146 (16), 144 (21), 133 (11), 118 (13), 91 (18), 57 (19), 41 (23)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3161w, 2968m, 2195s, 1603m, 1479s, 1362m, 1323m, 1268m, 1226m, 1187m, 1105m, 1042w, 1009w, 936w, 862w, 840m, 746m, 663w, 600m, 557m, 507m.

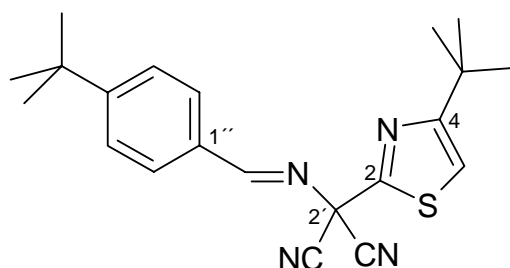
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $24.1^\circ\text{C}$ , 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.61 (s, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 7.86 – 7.85 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz, *Ar-H*), 7.57 – 7.55 (d, 2H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz, *Ar-H*), 6.42 (s, 1H, *5-H*), 1.36, 1.33 (2x s, 2x 9H, *Ar-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>* u.  $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $28^\circ\text{C}$ , 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 174.25 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 163.75 (*C-2*), 158.14 u. 152.04 (*C-4* u. *C-1*), 129.96, 127.61, 126.44 (3x *Ar-C*), 116.73 (2x  $-\text{CN}$ ), 101.07 (*C-5*), 40.74 (*C-2'*), 35.32, 34.75 (*Ar-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>* u.  $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.99, 28.81 (*Ar-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>* u.  $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ),

**2-(4-*tert*-Butylthiazol-2-yl)-2-[(4-*tert*-butylbenzyliden)amino]malononitril (147a)**



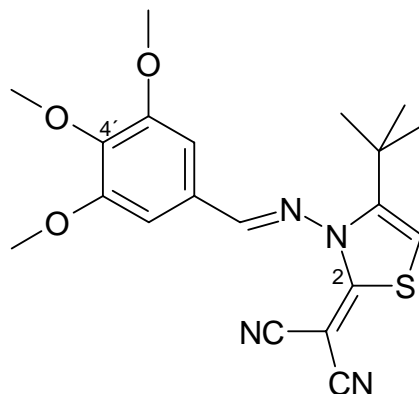
**Darstellung:** Die Cyclisierung von 2-{4-*tert*-Butyl-3-[(4-*tert*-butylbenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril (**147**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 0.960 g (2.634 mmol) 2-{4-*tert*-Butyl-3-[(4-*tert*-butylbenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2 und anschließend mit Dichlormethan.



**2-{4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-malononitril (148)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**137**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

<b>Ansatz:</b>	1.920 g	(5.2 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
	0.345 g	(5.2 mmol)	Malononitril
	1.45 ml	(10.4 mmol)	Triethylamin
	2.590 g	(7.8 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 1.65 g (79.6 % d. Th.) gelbe Kristalle

**Fp.:** 166°C (Isopropanol / Ethanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (398.49)

Ber. (%): C: 60.28 H: 5.56 N: 14.06 S: 8.05

Gef. (%): C: 60.48 H: 5.55 N: 13.77 S: 8.05

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 421 (47, [M + Na]<sup>+</sup>), 812 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 1216 (27, [3 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3418w, 3114w, 2961w, 2201m, 2175m, 1606m, 1570m, 1503s, 1463m, 1413m, 1383m, 1325m, 1237m, 1164m, 1126s, 1052w, 993m, 862w, 838w, 765w, 726w, 617w, 593w, 524w.

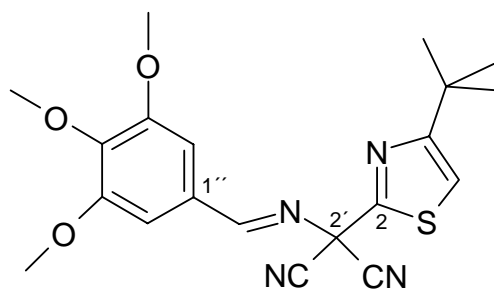
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21.7°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.55 (s, 1H, -CH=N-), 7.16 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.45 (s, 1H, 5-H), 3.95 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 6H, 3'-, 5'-OCH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 27°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 174.02 (-CH=N-), 163.78 (C-2), 153.70 (Ar-C), 151.97 (C-4), 143.52, 125.30 (Ar-C), 116.73 (2x -CN), 107.23 (Ar-C), 101.23 (C-5), 60.94 (4'-O-CH<sub>3</sub>), 56.26 (3' u. 5'-O-CH<sub>3</sub>), 40.67 (C-2'), 34.73 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.84 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**2-(4-tert-Butylthiazol-2-yl)-2-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]malononitril (148a)**



**Darstellung:** Beim Cyclisierungsversuch von 2-{4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril (**148**) gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** wurde (**148a**) erhalten.

**Ansatz:** 1.48 g (3.714 mmol) 2-{4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2 und anschließend noch mal mit Dichlormethan.

**Ausbeute:** 0.160 g (10.8 % d. Th.) farblose Kristallnadeln

**Fp.:** 85°C (Ligroin)

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (398.49)

Ber. (%): C: 60.28 H: 5.56 N: 14.06 S: 8.05

Gef. (%): C: 60.16 H: 5.49 N: 13.86 S: 8.13

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

*m/z* (%) = 398 (100, *M*<sup>+</sup>), 399 (30), 372 (24), 371 (63), 356 (15), 207 (20), 206 (47), 205 (90), 194 (42), 193 (31), 190 (40), 167 (27)

**IR** (KBr):

*v* (cm<sup>-1</sup>) = 2968m, 2942m, 2907w, 1636s, 1587s, 1508s, 1462s, 1433m, 1422s, 1385s, 1365m, 1336s, 1237s, 1206w, 1184w, 1160s, 1137s, 1105m, 1069w, 1020m, 997s, 948m, 885m, 864m, 845m, 762m.

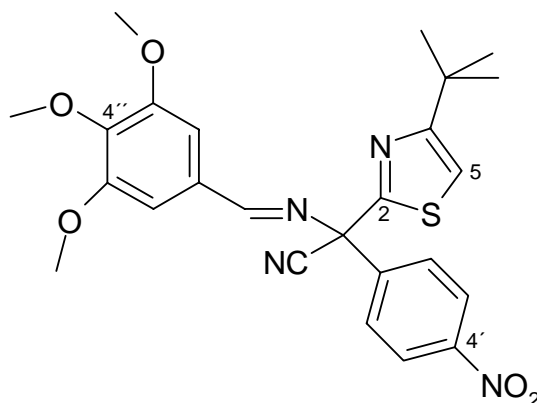
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21.4°C, 500 MHz):

*δ*<sub>H</sub> (ppm) = 8.70 (s, 1H, -*CH=N*-), 7.17 (s, 2H, 2'-*H*, 6'-*H*), 7.09 (s, 1H, 5-*H*), 3.94 (s, 6H, 3'-, 5'-*OCH*<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, 4'-*OCH*<sub>3</sub>), 1.3 (s, 9H, -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $26^\circ\text{C}$ , 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 18.62 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 166.83 ( $\text{C-4}$ ), 158.87 ( $\text{C-2}$ ), 153.63, 143.03, 128.23 ( $\text{Ar-C}$ ), 114.32, ( $\text{C-5}$ ), 111.62 (2x  $-\text{CN}$ ), 107.10 ( $\text{Ar-C}$ ), 61.03 ( $4'-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 60.68 ( $\text{C-2}'$ ), 56.33 ( $3'$  u.  $5'-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 35.24 ( $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$ ), 29.87 ( $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ )

**(4-*tert*-Butylthiazol-2-yl)-(4-nitrophenyl)-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]acetonitril**  
(149)



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**137**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**.

<b>Ansatz:</b>	1.282 g	(3.5 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
	0.568 g	(3.5 mmol)	4-Nitrophenylacetonitril
	0.974 ml	(7.0 mmol)	Triethylamin
	1.739 g	(5.25 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:3.

**Ausbeute:** 0.165 g (9.5 % d. Th.) weißes Pulver

**Fp.:** 95°C (Ligroin / Isopropanol)

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 226 (100,  $M^+$ ), 181 (12), 154 (96), 125 (9), 112 (27), 98 (15), 86 (22), 72 (30), 59 (69), 44 (10)

**HR-ESI-MS:**  $C_{25}H_{26}N_4O_5S$  (494,57)

$[M + H]^+$  ber.: 495.1722

$[M + H]^+$  gef.: 495.1702  $\pm$  0.0050

**IR** (KBr):

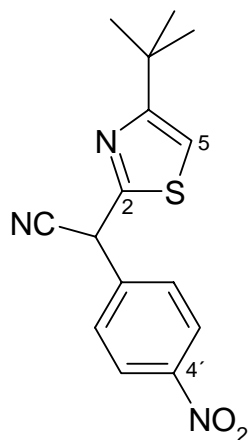
$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3447w, 3109w, 2969m, 1643m, 1586s, 1528s, 1507s, 1458m, 1420m, 1386m, 1336s, 1239s, 1208w, 1156m, 1134s, 1046w, 1014m, 964w, 938w, 883w, 845m, 782w, 750m, 709w, 692w, 623w.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 22.4°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 8.78 (s, 1H,  $-CH=N-$ ), 8.26 – 8.24 (d, 2H,  $^3J = 9.2$  Hz,  $3'-H$ ,  $5'-H$ ), 7.93 – 7.91 (d, 2H,  $^3J = 8.9$  Hz,  $2'-H$ ,  $6'-H$ ), 7.23 (s, 2H,  $2''-H$ ,  $6''-H$ ), 6.94 (s, 1H,  $5-H$ ), 3.97 (s, 6H, 2x  $-O-CH_3$ ), 3.95 (s, 3H,  $-O-CH_3$ ), 1.34 (s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ )

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 24.9°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 167.90 ( $C-2$ ), 166.36 ( $C-4$ ), 163.27 ( $-CH=N-$ ), 153.67, 148.12, 145.62, 142.22, 129.37, 127.63, 124.11 ( $Ar-C$ ), 115.98 ( $-CN$ ), 112.45 ( $Ar-C$ ), 106.51 ( $C-5$ ), 71.22 ( $CN-CH$ ), 61.02 ( $-O-CH_3$ ), 56.31 (2x  $-O-CH_3$ ), 35.09 ( $-C(CH_3)_3$ ), 29.87 ( $-C(CH_3)_3$ )

**(4-tert-Butylthiazol-2-yl)-(4-nitrophenyl)acetonitril (149a)**

**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**137**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

<b>Ansatz:</b>	1.282 g	(3.5 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
	0.568 g	(3.5 mmol)	4-Nitrophenylacetonitril
	0.974 ml	(7.0 mmol)	Triethylamin
	1.739 g	(5.25 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:3.

**Ausbeute:** 0.300 g (28.4 % d. Th.) oranges Pulver

**Fp.:** 123°C (Ligroin / Isopropanol)

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 226 (100,  $M^+$ ), 181 (12), 154 (96), 125 (9), 112 (27), 98 (15), 86 (22), 72 (30), 59 (69), 44 (10)

**HR-ESI-MS:**  $C_{15}H_{15}N_3O_2S$  (301.37)  
[M + H]<sup>+</sup> ber.: 302.0948  
[M + H]<sup>+</sup> gef.: 302.0963 ± 0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3149w, 2974w, 2175m, 1584s, 1527s, 1500s, 1466m, 1406w, 1321s, 1274m, 1195w, 1111m, 879w, 850m, 838m, 750w, 691w, 641w, 482w.

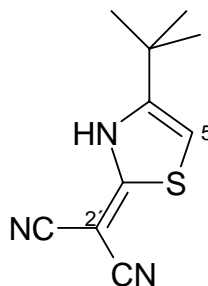
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 8.30 – 8.29 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz *Ar-H*), 7.74 – 7.72 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz *Ar-H*), 6.94 (s, 1H, *5-H*), 5.67 (s, 1H, *CN-CH*), 1.33 (s, 9H, *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.4°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 167.95 (*C-2*), 160.40 (*C-4*), 148.17 (*C-4'*), 140.16 (*C-1'*), 128.80 (*C-2'*), 124.45 (*C-3'*), 116.67 (*-CN*) 112.77 (*C-5*), 40.73 (*CN-CH*), 35.02 (*C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 29.86 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

### 2-(4-*tert*-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden)malononitril (150)



**Darstellung:** Beim Cyclisierungsversuch von 2-{4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril (**148**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 5**.

**Ansatz:** 1.480 g (3.71 mmol) 2-{4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxy-

benzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}malononitril

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2.

**Ausbeute:** 0.050 g (6.6 % d. Th.) weiße Kristallnadeln

**Fp.:** 165°C

**HR-ESI-MS:** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S (205.28)

[2 M + Na]<sup>+</sup> ber.: 433.1260

[2 M + Na]<sup>+</sup> gef.: 433.1245 ± 0.0050

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3415w, 3164m, 3100m, 2972m, 2210s, 2183s, 1601s, 1554s, 1481m, 1423m, 1368m, 1321m, 1097m, 904m, 785m, 694m, 601m, 525m.

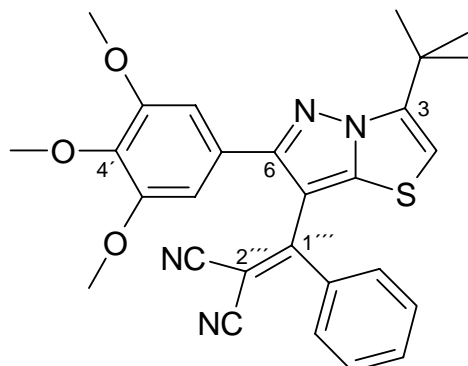
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 12.86 (s, 1H, -NH-), 6.67 (s, 1H, 5-H), 1.28 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 171.90 (C-2), 152.70 (C-4), 117.05 (2x -CN), 102.21 (C-5), 38.51 (C-2'), 33.25 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.30 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**2-[[3-*tert*-Butyl-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl]phenylmethylene]malononitril (151)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**137**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

<b>Ansatz:</b>	1.466 g	(17.0 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
	0.801 g	(4.0 mmol)	2-(Phenylethyl)malononitril
	2.38 ml	(34.0 mmol)	Triethylamin
	7.170 g	(25.5 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 2.410 g (28.4 % d. Th.) gelbe Plättchen

**Fp.:** 192°C (Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	(498,60)		
Ber. (%):	C: 67.45	H: 5.26	N: 11.24	S: 6.34
Gef. (%):	C: 67.14	H: 5.26	N: 11.11	S: 6.60

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 296 (23,  $M^+$ ), 240 (19), 223 (22), 196 (43), 181 (18), 154 (74), 57 (100),  
41 (36)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3134w, 2964w, 2217m, 1587m, 1504s, 1488s, 1461s, 1419s, 1355m,  
1335w, 1236m, 1174w, 1131s, 1093w, 1010m, 934w, 857w, 839m,  
766m, 744m, 693m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.9°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.45 – 7.26 (m, 5H, *Ar-H*), 6.71 (s, 1H, 2-*H*), 6.55 (s, 2H, 2'-*H*, 6'-*H*),  
3.82 (s, 6H, 3'-, 5'-*OCH*<sub>3</sub>), 3.79 (s, 6H, 4'-*OCH*<sub>3</sub>), 1.59 (s, 9H, -  
*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.9°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 165.48 (*C-6*), 158.23 (*C-1''*), 152.90 (*Ar-C*), 145.80 (*N-C-S*), 144.60  
(*Ar-C*), 138.68 (*C-3*), 134.63, 132.53, 130.81, 128.63, 127.58 (*Ar-C*),  
114.81, 114.23 (2x *-CN*), 107.67 (*Ar-C*), 106.46 (*C-7*), 106.35 (*C-2*),  
76.47 (*C-2''*) 60.72 (4'-*O-CH*<sub>3</sub>), 56.18 (3'-, 5'-*O-CH*<sub>3</sub>), 34.07 (-  
*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.79 (-*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

## Röntgenstrukturanalyse:

### Kristalldaten:

Einkristallbildung:	Diethylether / <i>n</i> -Hexan
Empirische Formel:	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S (498.59)
Farbe, Habitus:	gelb, kubisch
Kristalldimensionen:	0.2 x 0.2 x 0.2 mm
Kristallsystem:	orthorombisch
Raumgruppe:	Pbca
Gitterparameter:	a = 12.626 Å, $\alpha = 90^\circ$ b = 16.452 Å, $\beta = 90^\circ$ c = 25.370 Å, $\gamma = 90^\circ$

Zellvolumen:	5269.9 Å <sup>3</sup>
z, Röntgendichte:	8, 1.257 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	1.383 mm <sup>-1</sup>
F (000):	2096

Messdaten:

Temperature:	293 K
Wavelength:	1.54178 Å
Theta range for data collection:	4.75° – 58.92°
Limiting indices:	-14 ≤ h ≤ 0, 0 ≤ k ≤ 18, 0 ≤ l ≤ 28
Reflections collected / unique:	3783 / 3783 [R <sub>int</sub> = 0.0000]
Completeness to theta = 55.98:	100 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters:	3783 / 0 / 328
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.079
Final R indices [I > 2 sigma (I)]:	R1 = 0.0381, wR2 = 0.1044
R indices (all data):	R1 = 0.0434, wR2 = 0.1078
Largest diff. peak and hole:	0.233 and -0.252 e <sup>-</sup> / Å <sup>3</sup>

Bindungslängen [Å]:

S1 – C3	1.7145	C23 – C22	1.394
S1 – C1	1.733	C23 – C24	1.398
N1 – C3	1.346	O1 – C22	1.367
N1 – N2	1.372	O1 – C26	1.419
N1 – C2	1.401	C24 – C25	1.383
O3 – C24	1.370	C4 – C3	1.403
O3 – C28	1.410	C4 – C6	1.436
O2 – C23	1.373	C25 – C20	1.389
O2 – C27	1.417	C20 – C21	1.395
N2 – C5	1.332	C10 – C11	1.389
C5 – C4	1.440	C10 – C15	1.394
C5 – C20	1.476	C10 – C6	1.477

C8 – N3	1.142
C8 – C7	1.430
C22 – C21	1.377
C6 – C7	1.380
C7 – C9	1.431
C2 – C1	1.348
C2 – C16	1.505
C15 – C14	1.375
C14 – C13	1.375
C9 – N4	1.142
C16 – C19	1.526
C16 – C18	1.530
C16 – C17	1.531
C11 – C12	1.380
C12 – C13	1.378

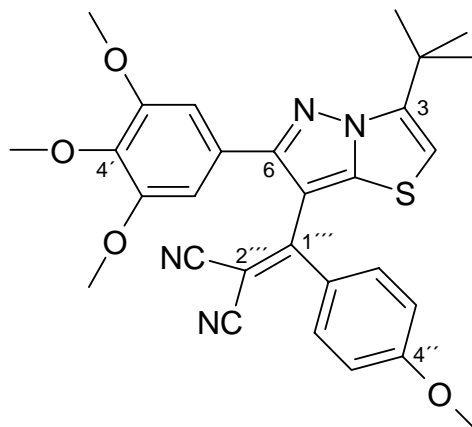
Bindungswinkel [°]:

C3 – S1 – C1	89.76	O3 – C24 – C23	114.70
C3 – N1 – N2	112.86	C25 – C24 – C23	120.36
C3 – N1 – C2	116.61	C3 – C4 – C6	126.94
N2 – N1 – C2	130.30	C3 – C4 – C5	102.53
C24 – O3 – C28	117.74	C6 – C4 – C5	129.94
C23 – O2 – C27	115.61	C24 – C25 – C20	119.70
C5 – N2 – N1	103.95	C25 – C20 – C21	120.22
N2 – C5 – C4	112.82	C25 – C20 – C5	120.83
N2 – C5 – C20	118.44	C21 – C20 – C5	118.93
C4 – C5 – C20	128.74	C11 – C10 – C15	118.85
O2 – C23 – C22	122.10	C11 – C10 – C6	120.11
O2 – C23 – C24	118.40	C15 – C10 – C6	120.92
C22 – C23 – C24	119.28	N3 – C8 – C7	177.7
C22 – O1 – C26	117.81	O1 – C22 – C21	124.73
O3 – C24 – C25	124.94	O1 – C22 – C23	114.75

---

C21 – C22 – C23	120.52
N1 – C3 – C4	107.83
N1 – C3 – S1	110.58
C4 – C3 – S1	141.14
C7 – C6 – C4	120.72
C7 – C6 – C10	120.14
C4 – C6 – C10	119.13
C6 – C7 – C8	122.45
C6 – C7 – C9	123.70
C8 – C7 – C9	113.79
C1 – C2 – N1	108.51
C1 – C2 – C16	128.85
N1 – C2 – C16	122.54
C22 – C21 – C20	119.80
C14 – C15 – C10	120.7
C15 – C14 – C13	120.0
N4 – C9 – C7	176.2
C2 – C16 – C19	111.12
C2 – C16 – C18	108.91
C19 – C16 – C18	109.3
C2 – C16 – C17	109.26
C19 – C16 – C17	109.6
C18 – C16 – C17	108.7
C12 – C11 – C10	120.0
C2 – C1 – S1	114.53
C13 – C12 – C11	120.5
C14 – C13 – C12	120.0

**2-[[3-*tert*-Butyl-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-7-yl]-(4-methoxyphenyl)methyliden]malononitril (152)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**137**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

<b>Ansatz:</b>	1.466 g	(4.0 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
	0.801 g	(4.0 mmol)	2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]malononitril
	1.114 ml	(8.0 mmol)	Triethylamin
	1.987 g	(6.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.820 g (38.8 % d. Th.) gelbe Kristalle

**Fp.:** 192°C (Ligroin / Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	$C_{29}H_{28}N_4O_4S$	(528.63)
Ber. (%):	C: 52.68    H: 6.80    N: 18.90    S: 10.82	
Gef. (%):	C: 52.44    H: 6.72    N: 18.62    S: 10.79	

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 296 (23,  $M^+$ ), 240 (19), 223 (22), 196 (43), 181 (18), 154 (74), 57 (100), 41 (36)

<b>HR-ESI-MS:</b>	$C_{29}H_{28}N_4O_4S$	(528.63)
$[M + H]^+$	ber.: 529.1872	
$[M + H]^+$	gef.: 529.1909 $\pm$ 0.0050	

**IR** (KBr):

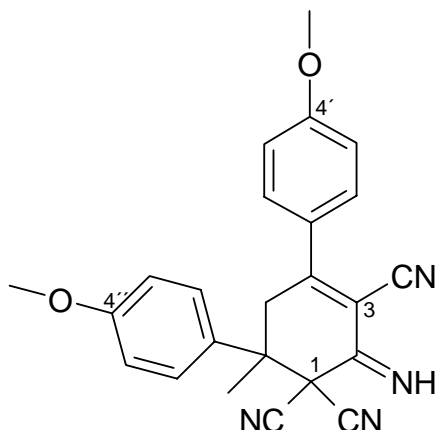
$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2941w, 2216m, 1599m, 1491s, 1420s, 1365w, 1330w, 1311m, 1263s, 1172m, 1132s, 1088m, 1002m, 860w, 834m, 744w, 619w, 585w, 520w.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 24.6°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.46 – 7.44 (d, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz *Ar-H*), 6.80 – 6.79 (d, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz *Ar-H*), 6.69 (s, 1H, 2-*H*), 6.58 (s, 2H, 2'-*H*, 6'-*H*), 3.82 (s, 6H, 3'-, 5'-*OCH*<sub>3</sub>), 3.80 (s, 6H, 4'-, 4''-*OCH*<sub>3</sub>), 1.59 (s, 9H, -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 24.6°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 164.69 (*C-6*), 163.34 (*C-1''*), 157.99 (*Ar-C*), 152.96 (*Ar-C*), 145.82 (*N-C-S*), 144.60 (*Ar-C*), 138.70 (*C-3*), 133.01, 127.68, 126.74 (*Ar-C*), 115.43, 114.68 (2x -*CN*), 114.16, 107.49 (*Ar-C*), 107.14 (*C-7*), 106.35 (*C-2*), 74.61 (*C-2''*) 60.77 (4'-*O-C**H*<sub>3</sub>), 56.20 (3'-, 5'-*O-C**H*<sub>3</sub>), 55.48 (4''-*O-C**H*<sub>3</sub>), 34.06 (-*C**H*<sub>3</sub>), 27.80 (-*C**H*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**3-Imino-1,5-bis-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-cyclohexen-2,4,4-tricarbonitril (153)**

<b>Darstellung:</b>	Die Substanz ( <b>153</b> ) wurde aus dem Ansatz zu ( <b>103</b> ) als Nebenprodukt isoliert.	
<b>Ansatz:</b>	1.465 g (10.0 mmol)	(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-4-yl)essigsäureethylester
	1.945 g (10.0 mmol)	2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]malonitril
	2.79 ml (20.0 mmol)	Triethylamin
	4.968 g (15.0 mmol)	Bleinitrat
<b>Aufarbeitung:</b>	Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / <i>n</i> -Hexan 1:1.	
<b>Ausbeute:</b>	0.350 g (2 % d. Th.)	rotbraunes Pulver
<b>Fp.:</b>	124°C	(Ligroin / Isopropanol)
<b>HR-ESI-MS:</b>	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	(396.45)
	[M + H] <sup>+</sup> ber.:	397.1626
	[M + H] <sup>+</sup> gef.:	397.1665 ± 0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3385w, 3266w, 2959w, 2934w, 2839w, 2215m, 1605s, 1582s, 1578s, 1566s, 1509s, 1458m, 1437m, 1303m, 1256s, 1181s, 1122w, 1103w, 1028m, 833m, 553m.

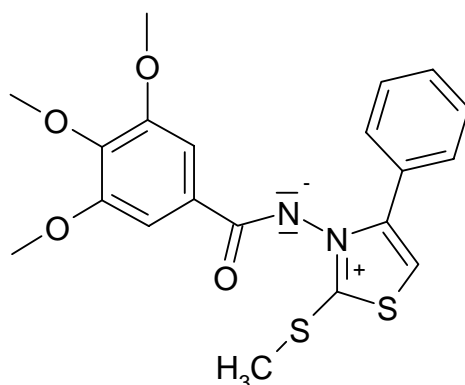
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 20.8°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.49 – 7.47 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, *Ar-H*), 7.18 – 7.16 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, *Ar-H*), 6.95 – 6.93 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, *Ar-H*), 6.92 – 6.90 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *Ar-H*), 6.69 (s, 1H, =*NH*), 3.84 (s, 3H, –*O-CH*<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, –*O-CH*<sub>3</sub>), 3.48 – 3.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 18.1 Hz, –*CH*<sub>2</sub>-), 3.10 – 3.07 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 18.1 Hz, –*CH*<sub>2</sub>-) 1.78 (s, 3H, –*CH*<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26.1°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 165.86 (*C-4*), 163.25 (*C-2*), 159.44 u. 158.00 (*C-4'* u. *C-4''*), 133.19, 130.54, 127.33, 125.70 (*Ar-C*), 115.01 (–*CN*), 114.64 u. 114.60 (*Ar-C*), 113.66 u. 113.10 (2x –*CN*), 99.39 (*C-3*), 56.38 (*C-5*), 55.59 u. 55.35 (2x –*O-CH*<sub>3</sub>), 52.91 (*C-1*), 45.35 (*C-6*), 29.16 (–*CH*<sub>3</sub>)

***N*-[(4-Phenyl-2-methylsulfanylthiazolium)-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenylcarbamoyl)]amid  
(154)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 3,4,5-Trimethoxy-*N*-(4-phenyl-2-thio-2,3-

dihydrothiazol-3-yl)benzamid (**165**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

1.794 g	(4.46 mmol)	3,4,5-Trimethoxy-N-(4-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)benzamid
0.893 g	(4.46 mmol)	2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]malononitril
1.240 ml	(8.92 mmol)	Triethylamin
2.200 g	(6.69 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol 4:1.

**Ausbeute:** 0.740 g (39.8 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 206°C (Methanol / Ethylacetat)

**HR-ESI-MS:**  $C_{20}H_{20}N_2O_4S_2$  (416.52)

$[M + H]^+$	ber.:	417.0911
$[M + H]^+$	gef.:	$417.0943 \pm 0.0050$

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3014m, 2832w, 1565s, 1503m, 1489m, 1460m, 1446m, 1432m, 1408m, 1340s, 1283m, 1237m, 1216m, 1170m, 1125s, 1077w, 1001m, 969w, 864w, 845w, 760s, 742w, 694m.

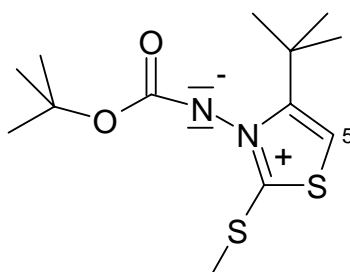
**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):**

$\delta_H$  (ppm) = 8.07 (s, 1H, 5-H), 7.74 – 7.71 (m, 2H, Ar-H), 7.43 – 7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.21 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 3.76 (s, 6H, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>) 2.76 (s, 3H, -S-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 168.97 (CO), 167.53 (C-2), 152.00 (Ar-C), 147.49 (C-2), 138.89, 133.05, 129.59, 128.81, 128.27, 128.20 (Ar-C), 115.70 (C-5), 104.94 (Ar-C), , 59.90 (4'-O-CH<sub>3</sub>), 55.67 (3' u. 5'-O-CH<sub>3</sub>), 15.49 (-S-CH<sub>3</sub>)

***N*-(4-*tert*-Butyl-2-methylsulfanylthiazolium)-*N*-*tert*-butoxycarbonylamid (155)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des *N*-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

**Ansatz:**

2.885 g	(10.0 mmol)	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester
0.610 g	(10.0 mmol)	Nitromethan
2.780 ml	(20.0 mmol)	Triethylamin
4.975 g	(15.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol 9:1.

**Ausbeute:** 0.500 g (26.2 % d. Th.) gelblich weiße Kristalle

<b>Fp.:</b>	145°C	(Ligroin / Isopropanol)			
<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	(320.42)			
Ber. (%):	C: 51.62	H: 7.33	N: 9.26	S: 21.20	
Gef. (%):	C: 51.41	H: 7.56	N: 9.04	S: 20.95	

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 302 (34, M<sup>+</sup>), 260 (7), 246 (26), 245 (23), 231 (50), 204 (100), 187 (41), 186 (45), 172 (43), 91 (25), 57 (40), 41 (32)

**IR** (KBr):

ν (cm<sup>-1</sup>) = 3010m, 2963m, 1639s, 1547m, 1458m, 1429m, 1396m, 1388m, 1368m, 1359m, 1282s, 1253s, 1209m, 1166s, 1078w, 998m, 979m, 909w, 828w, 787m, 762w.

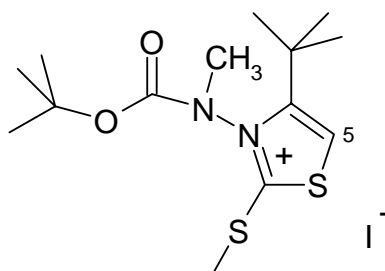
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 7.49 (s, 1H, 5-H), 2.67 (s, 3H, -S-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 169.95 (C-4), 161.70 (-O-CO-NH-), 156.04 (C-2), 111.85 (C-5), 74.90 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.35 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.85, 27.65 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) u. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.44 (-S-CH<sub>3</sub>)

**4-*tert*-Butyl-2-methylthio-3-(*tert*-butyloxycarbonyl-N-methylamino)thiazoliumiodid  
(156)**

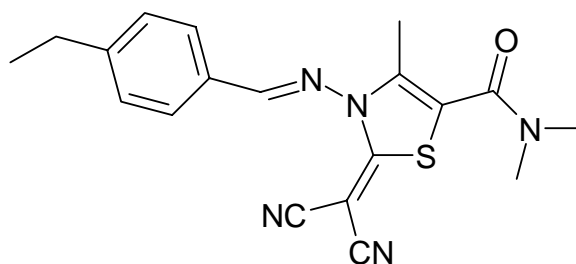


- Darstellung:** *N*-(4-*tert*-Butyl-2-methylsulfanylthiazolium)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-  
amid (**155**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**.  
Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt  
gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**.
- Ansatz:** 0.800 g (2.64 mmol) *N*-(4-*tert*-Butyl-2-methylsulfanyl-  
thiazolium)-*N*-*tert*-butoxycarbonylamid
- Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit  
Dichlormethan / Methanol 9:1.
- Ausbeute:** 0.650 g (55.4 % d. Th.) weiße Kristalle
- Fp.:** 114°C (Ligroin / Isopropanol)
- Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (320.42)  
Ber. (%): C: 37.84 H: 5.67 N: 6.30 S: 14.43  
Gef. (%): C: 37.70 H: 5.59 N: 6.45 S: 14.36
- MS** (EI, 70 eV, PT = RT):  
m/z (%) = 302 (35, M<sup>+</sup> ohne CH<sub>3</sub>-I), 246 (9), 229 (7), 173 (100), 158 (53), 142 (10,  
CH<sub>3</sub>-I), 127 (6, I), 57 (44), 41 (26)
- IR** (KBr):  
ν (cm<sup>-1</sup>) = 3441w, 3121w, 3003w, 2975m, 2927w, 2907w, 1732s, 1556m, 1482w,  
1457m, 1446m, 1429w, 1382m, 1372m, 1367m, 1303s, 1252m, 1223m,  
1155s, 1139s, 1108m, 844m, 783w, 747w.
- <sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):  
δ<sub>H</sub> (ppm) = 7.74 – 7.73 (s, 1H, 5-*H*), 3.46 – 3.41 (2x s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3.06 – 3.02 (2x  
s, 3H, *S*-CH<sub>3</sub>), 1.50 – 1.36 (2x s, 9H, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 – 1.33 (2x s,  
9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 182.51 + 182.02 (C-2), 155.72 + 155.37 (-O-CO-NH-), 151.60 + 150.89 (C-4), 115.28 + 115.18 (C-5), 85.00 + 84.58 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.06 + 36.75 (N-CH<sub>3</sub>), 34.53 + 34.46 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.76 + 28.69, 27.46 + 27.12 (-O-C(CH<sub>3</sub>) u. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.60 + 17.49 (-S-CH<sub>3</sub>)

**2-Dicyanmethylen-3-[(4-ethylbenzyliden)amino]-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (157)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (**138**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**). Das ausgefallene Salz wird mehrmals mit Tetrahydrofuran gespült, was dann zusammen mit der Dichlormethan-Phase weiter bearbeitet wird.

<b>Ansatz:</b>	2.70 g	(8.1 mmol)	3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid
	0.535 g	(8.1 mmol)	Malononitril
	2.270 ml	(16.2 mmol)	Triethylamin
	4.05 g	(12.15 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat.

**Ausbeute:** 1.23 g (41.6 % d. Th.) hellgelbe Kristallnadeln

**Fp.:** 178°C (Ligroin / Isopropanol)

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS (365.46)

Ber. (%): C: 62.45 H: 5.24 N: 19.16 S: 8.77

Gef. (%): C: 62.40 H: 5.22 N: 18.70 S: 8.69

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 365 (51, M<sup>+</sup>), 234 (100), 205 (8), 190 (35), 162 (11), 132 (57), 116 (18), 105 (22), 77 (15), 72 (35), 44 (21)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3453w, 3050w, 2980w, 2200m, 1636s, 1604m, 1561m, 1540w, 1508s, 1380w, 1294w, 836w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22.1°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.51 (s, 1H, -**CH=N-**), 7.84 – 7.82 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, *Ar-H*), 7.37 – 7.35 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, *Ar-H*), 3.11 (s, 6H, -**N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 2.75 – 2.71 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, -**CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 2.20 (s, 3H, -**CH<sub>3</sub>**), 1.28 – 1.25 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, -**CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 27.2°C, 125.7 MHz):

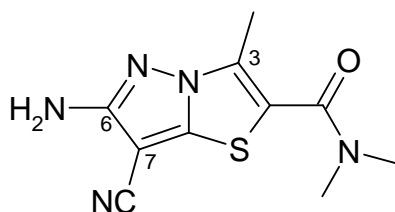
$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 173.36 (*C-2*), 162.65 (-**CH=N-**), 161.00 (**CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 151.91 (*Ar-C*), 139.33 (*C-4*), 130.39, 128.93, 127.53 (*Ar-C*), 115.00 (2x -**CN**), 111.74 (*C-5*), 42.91 (*C-2'*), 37.67 – 37.08 (-**N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**)\*, 29.16 (-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 14.94 (-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 13.75 (-**CH<sub>3</sub>**)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 174.27 (C-2), 162.07 ( $-\underline{C}H=N-$ ), 160.22 ( $\underline{C}O-N(CH_3)_2$ ), 150.66 (Ar-C), 138.13 (C-4), 130.09, 128.51, 128.17 (Ar-C), 116.74 (2x -CN), 112.44 (C-5), 39.83 (C-2'), 38.00 – 35.00 ( $-N(\underline{C}H_3)_2$ )\*, 28.31 ( $-\underline{C}H_2-CH_3$ ), 15.01 ( $-CH_2-\underline{C}H_3$ ), 13.40 ( $-\underline{C}H_3$ )

\*) Die beiden CH<sub>3</sub>-Gruppen der N,N-Dimethylamid-Struktur werden unter den oben gewählten Aufnahmebedingungen der <sup>13</sup>C-Spektroskopie als flaches, sehr breites Signal abgebildet. Bei einer Messung in DMSO bei 80°C beobachtet man ein scharfes Signal bei gleichzeitiger Signalverdoppelung der übrigen Signale.

### 6-Amino-7-cyano-3-methylpyrazolo[5,1-b]thiazol-2-carbonsäuredimethylamid (157a)



**Darstellung:** Die Cyclisierung von 2-Dicyanmethylen-3-[(4-ethylbenzyliden)-amino]-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (**157**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 1.05 g (2.87 mmol) 2-Dicyanmethylen-3-[(4-ethylbenzyliden)-amino]-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat.

**Ausbeute:** 0.350 g (48.9 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 245°C (Isopropanol / Ethylacetat)

**Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>OS (249.30)

Ber. (%): C: 48.18 H: 4.45 N: 28.09 S: 12.86

Gef. (%): C: 48.17 H: 4.50 N: 27.60 S: 12.56

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 249 (76, M<sup>+</sup>), 205 (100), 177 (23), 110 (10), 94 (7), 83 (8), 67 (10), 44 (9)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3320m, 3210m, 2213s, 1629s, 1549m, 1498s, 1425m, 1408m, 1386m, 1269m, 1151w, 1047w, 793m, 750m, 679w, 653w, 522w.

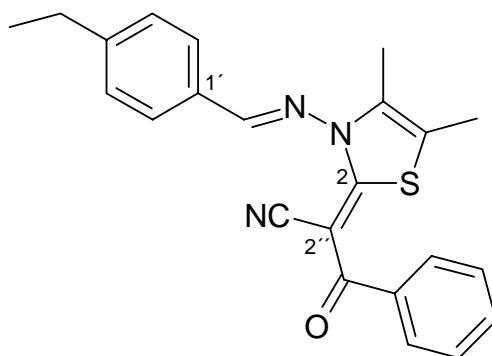
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 6.26 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.02 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 161.99 (C=O), 161.32 (C-6), 142.32 (N-C-S), 131.77 (C-3), 115.33 (-CN), 113.71 (C-2), 69.57 (C-7), 38.00 – 36.00 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 11.89 (-CH<sub>3</sub>)

**2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-3-oxo-3-phenylpropionitril (158)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion (139) erfolgt nach **Allgemeiner**

**Arbeitsvorschrift 3 a).**

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b).**

<b>Ansatz:</b>	2.15 g	(20.0 mmol)	3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion		
	2.90 g	(20.0 mmol)	Benzoylacetoneitril		
	5.560 ml	(40.0 mmol)	Triethylamin		
	9.950 g	(30.0 mmol)	Bleinitrat		
<b>Aufarbeitung:</b>	Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / <i>n</i> -Hexan 1:1.				
<b>Ausbeute:</b>	2.15 g (27.7 % d. Th.)		gelbe Kristallnadeln		
<b>Fp.:</b>	194°C		(Toluol)		
<b>Elementaranalyse:</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS		(387.51)		
	Ber. (%):	C: 71.29	H: 5.46	N: 10.84	S: 8.27
	Gef. (%):	C: 71.06	H: 5.37	N: 10.62	S: 8.37

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 388 (74, [M + H]<sup>+</sup>), 410 (79, [M + Na]<sup>+</sup>), 797 (100, [2 M + Na]<sup>+</sup>), 1185 (74, [3 M + Na]<sup>+</sup>), 1573 (30, [4 M + Na]<sup>+</sup>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3084w, 3035w, 2967w, 2924w, 2191s, 1602s, 1586s, 1558s, 1454s, 1348s, 1319s, 1293s, 1227m, 1180s, 1167m, 1007m, 930m, 903m, 837s, 788m, 726s, 703s.

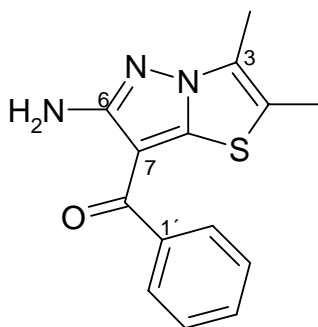
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 21.5°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.48 (s, 1H, -CH=N-), 7.91 – 7.77 (m, 4H, *Ar-H*), 7.40 – 7.29 (m, 5H, *Ar-H*), 2.73 – 2.69 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.27 (2x s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.11 (2x s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.27 – 1.24 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $24.2^\circ\text{C}$ ,  $125.7\text{ MHz}$ ):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 187.38 ( $\text{C=O}$ ), 171.95 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$ ), 158.17 ( $\text{C-2}$ ), 151.10 ( $\text{C-1}'$ ), 138.82 ( $\text{C-4}$ ), 131.16, 130.43, 130.28, 128.75, 128.19, 127.71 ( $\text{Ar-C}$ ), 120.91 ( $-\text{CN}$ ), 118.35 ( $\text{C-5}$ ), 74.47 ( $\text{C-2}'$ ), 29.12 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ), 15.05 ( $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 11.74, 11.46 (2x  $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

**(6-Amino-2,3-dimethylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)phenylmethanon (158a)**



**Darstellung:** Die Cyclisierung von 2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-3-oxo-3-phenylpropionitril (**158**) erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4**.

**Ansatz:** 1.95 g (5.03 mmol) 2-{3-[(4-Ethylbenzyliden)amino]-4,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazol-2-yliden}-3-oxo-3-phenylpropionitril

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.970 g (70.9 % d. Th.) hellbeige Kristallnadeln

**Fp.:**  $180^\circ\text{C}$  (Isopropanol)

<b>Elementaranalyse:</b>	$C_{14}H_{13}N_3OS$				(271.34)
Ber. (%):	C: 61.97	H: 4.83	N: 15.49	S: 11.82	
Gef. (%):	C: 61.91	H: 4.76	N: 15.36	S: 11.80	

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

$m/z$  (%) = 272 (25,  $[M + H]^+$ ), 294 (32,  $[M + Na]^+$ ), 543 (19,  $[2 M + H]^+$ ), 565 (100,  $[2 M + Na]^+$ ), 836 (67,  $[3 M + Na]^+$ )

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3421m, 3288m, 3179m, 2917w, 1612s, 1575s, 1522m, 1463s, 1420s, 1374m, 1360s, 1324s, 1168m, 1118m, 1074m, 1014m, 999w, 908m, 750s, 713s, 680m, 423m.

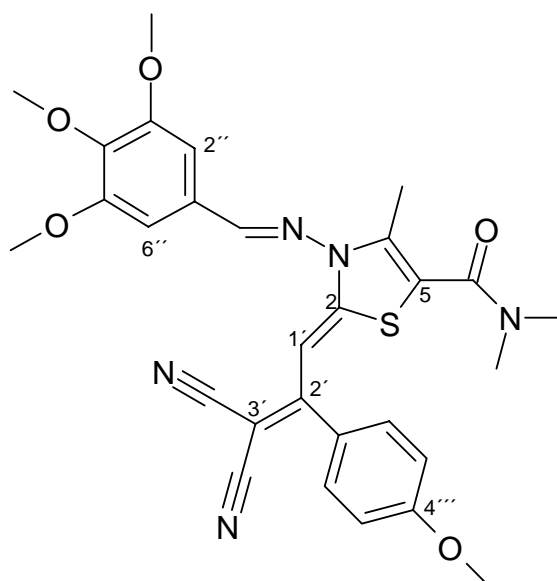
**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 21.8°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 7.71 – 7.69 (m, 2H, *Ar-H*), 7.55 – 7.47 (m, 3H, *Ar-H*), 5.67 (s, 2H, -*NH*<sub>2</sub>), 2.34 (2x s, 3H, -*CH*<sub>3</sub>), 2.24 (2x s, 3H, -*CH*<sub>3</sub>)

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 25.5°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 188.49 (*C=O*), 161.02 (*C-6*), 141.56 (*N-C-S*), 140.42 (*C-3*), 131.10, 128.70, 127.45, 126.81 (*Ar-C*), 116.82 (*C-2*), 101.02 (*C-7*), 12.06, 10.08 (2x -*C**H*<sub>3</sub>)

**2-[3,3-Dicyan-2-(4-methoxyphenyl)allyliden]-4-methyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (159)**



**Darstellung:** (5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-buthylester wird gem. **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd umgesetzt, säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2 grob aufgereinigt und direkt weiter umgesetzt. Die Aktivierung des 4-Methyl-2-thioxo-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylesters erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**. Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**.

<b>Ansatz:</b>	1.980 g	(5.0 mmol)	4-Methyl-2-thioxo-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylester
	1.000 g	(5.0 mmol)	2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]malononitril
	1.392 ml	(10.0 mmol)	Triethylamin
	2.484 g	(7.5 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol 9:1.

**Ausbeute:** 0.380 g (13.6 % d. Th.) orange Kristalle

**Fp.:** 191°C (Isopropanol / Methanol / Ethylacetat)

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 226 (100,  $M^+$ ), 181 (12), 154 (96), 125 (9), 112 (27), 98 (15), 86 (22), 72 (30), 59 (69), 44 (10)

**HR-ESI-MS:**  $C_{29}H_{29}N_5O_5S$  (559.65)

$[M + H]^+$  ber.: 560.1932

$[M + H]^+$  gef.: 560.1968  $\pm$  0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3452m, 2967m, 2187m, 1654m, 1577s, 1560s, 1508m, 1462m, 1420s, 1378s, 1346s, 1323s, 1249m, 1129s, 1008m, 725m, 669w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

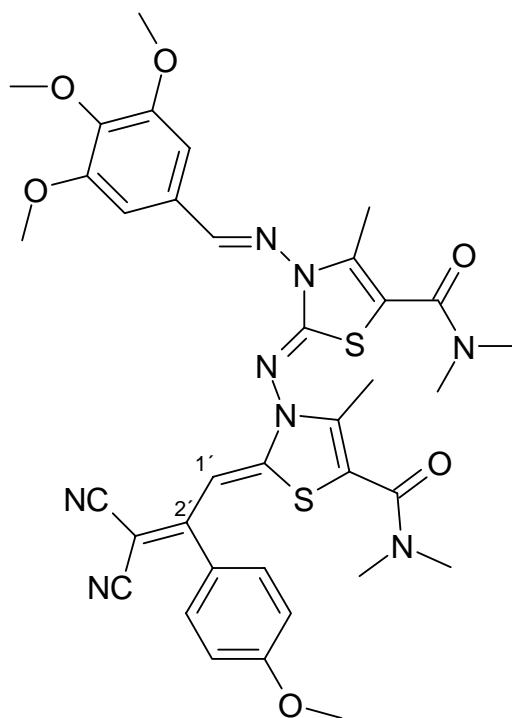
$\delta_H$  (ppm) = 8.95 (s, 1H,  $-CH=N-$ ), 7.35 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.23 – 7.22 (d, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz, Ar-H), 7.17 – 7.15 (d, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz, Ar-H), 6.11 (s, 1H, 1'-H), 3.88 (s, 6H, 2x  $-O-CH_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $-O-CH_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $-O-CH_3$ ), 2.91 (s, 6H,  $-N(CH_3)_2$ ) 2.12 (s, 3H,  $-CH_3$ )

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30.1°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 173.16 ( $-CH=N-$ ), 164.58 (C-2), 160.99 ( $-CO-N(CH_3)_2$ ), 160.73 (C-2), 157.56, 153.31 (Ar-C), 142.44 (C-4), 135.53, 129.44, 126.61, 126.18 (Ar-C), 118.08, 117.39 (-CN), 115.62 (Ar-C), 113.96 (C-5), 106.67 (Ar-C), 92.29 (C-1'), 60.27 ( $-O-CH_3$ ), 57.84 (C-3'), 56.05 (2x  $-O-CH_3$ ), 55.27 ( $-O-CH_3$ ), 13.18 ( $-CH_3$ )

Die beiden CH<sub>3</sub>-Gruppen der N,N-Dimethylamid-Struktur werden unter den oben gewählten Aufnahmebedingungen der <sup>13</sup>C-Spektroskopie nicht abgebildet.

**2-[3,3-Dicyan-2-(4-methoxyphenyl)allyliden]-5-dimethylcarbamoyl-4-methyl 2,3-dihydrothiazol-3-yl-imo-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylamid (159a)**



**Darstellung:** (5-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-carbamidsäure-*tert*-buthylester wird gem. **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 4** mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd umgesetzt, säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:2 grob aufgereinigt und direkt weiter umgesetzt. Die Aktivierung des 4-Methyl-2-thioxo-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-amino]-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylester erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**. Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**.

<b>Ansatz:</b>	1.980 g	(5.0 mmol)	4-Methyl-2-thioxo-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-5-carbonsäuredimethylester
	1.000 g	(5.0 mmol)	2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]malononitril

1.390 ml (10.0 mmol) Triethylamin  
 2.484 g (7.5 mmol) Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol 9:1.

**Ausbeute:** 0.700 g (18.8 % d. Th.) helloranges Pulver

**Fp.:** 195°C (Methanol / Ethylacetat)

**MS** (ESI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 226 (100,  $M^+$ ), 181 (12), 154 (96), 125 (9), 112 (27), 98 (15), 86 (22), 72 (30), 59 (69), 44 (10)

**HR-ESI-MS:**  $C_{36}H_{38}N_8O_6S$  (742.88)

$[M + H]^+$  ber.: 743.2426

$[M + H]^+$  gef.: 743.2434  $\pm$  0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3452m, 2967m, 2187m, 1654m, 1577s, 1560s, 1508m, 1462m, 1420s, 1378s, 1346s, 1323s, 1249m, 1129s, 1008m, 725m, 669w.

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 30°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 9.54 (s, 1H,  $-CH=N-$ ), 7.29 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.23 – 7.14 (brs, 2H, Hz, Ar-H), 7.16 – 7.14 (d, 2H,  $^3J = 8.9$  Hz, Ar-H), 6.14 (s, 1H, 1'-H), 3.88 (s, 6H, 2x  $-O-CH_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $-O-CH_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $-O-CH_3$ ), 3.01 (s, 6H,  $-N(CH_3)_2$ ), 2.88 (s, 6H,  $-N(CH_3)_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 2.11 (s, 3H,  $-CH_3$ )

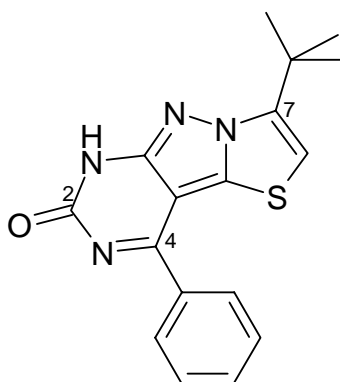
**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 25°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 168.51 ( $-CH=N-$ ), 165.01 (C-2), 163.65 (C-2), 161.11 ( $-CO-N(CH_3)_2$ ), 160.69 ( $-CO-N(CH_3)_2$ ), 157.73 (C-2'), 153.28 (Ar-C), 141.20 (C-4), 138.29 (C-4), 136.40, 129.76 129.39, 127.78, 126.69 (Ar-C), 118.09, 117.73 (-CN), 115.51 (Ar-C), 113.54 (C-5), 105.85 (Ar-C) 104.85 (C-

5), 91.26 (*C-1*), 60.22 (*-O-CH<sub>3</sub>*), 57.39 (*C-3*), 56.06 (2x *-O-CH<sub>3</sub>*), 55.29 (*-O-CH<sub>3</sub>*), 14.10 (*-CH<sub>3</sub>*), 12.27 (*-CH<sub>3</sub>*)

Die beiden CH<sub>3</sub>-Gruppen der N,N-Dimethylamid-Struktur werden unter den oben gewählten Aufnahmebedingungen der <sup>13</sup>C-Spektroskopie nicht abgebildet.

### 7-*tert*-Butyl-4-phenyl-1H-thiazolo[3',2':1.5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-on (160)



**Darstellung:** (6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)phenylmethanon (**71a**) werden mit Harnstoff für 30 Minuten in einer Schmelze auf 170 – 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in Methanol und Dichlormethan aufgenommen. Nach einer chromatographischen Vortrennung mit Ethylacetat / n-Hexan 1:2 wird das Kieselgel der Startregion in Dichlormethan suspendiert, mit Ameisensäure angesäuert und gegen Wasser ausgeschüttelt. Die Dichlormethanphase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend chromatographiert.

**Ansatz:** 0.550 g (1.84 mmol) (6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl)phenylmethanon

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat.

**Ausbeute:** 0.080 g (13.4 % d. Th.) ockerfarbenes Pulver  
**Fp.:** 312°C

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS (324.41)  
 Ber. (%): C: 62.94 H: 4.97 N: 17.27  
 Gef. (%): C: 62.49 H: 5.09 N: 16.97

**HR-ESI-MS:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS (324.41)  
 [M + H]<sup>+</sup> ber.: 325.1127  
 [M + H]<sup>+</sup> gef.: 325.1123 ± 0.0050

**IR (KBr):**

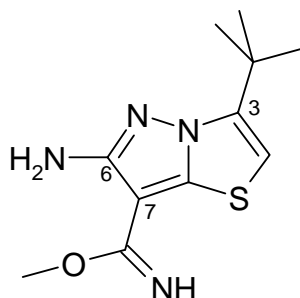
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3055w, 2953w, 2923m, 2856w, 2731w, 1635s, 1601s, 1561m, 1526s,  
 1500m, 1485s, 1458m, 1426m, 1368s, 1342m, 1312m, 1250m, 1233m,  
 1222m, 1211m, 778m, 723w, 696m, 599m.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.1°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 12.39 (s, 1H, *CO-NH*-), 8.07 – 8.06 (m, 2H, *Ar-H*), 7.60 – 7.54 (m, 3H,  
*Ar-H*), 7.06 (s, 2H, *-NH*<sub>2</sub>), 6.63 (s, 1H, *6-H*), 1.53 (s, 9H, *-C(CH*<sub>3</sub>*)*<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 26.5°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 167.41 (*C-4*), 159.58 (*C-2*), 156.72 (*N-C=N*), 146.12 (*C-7*), 139.68 (*N-*  
 $\underline{\text{C}}\text{-S}$ ), 137.09, 131.84, 128.95, 128.07 (*Ar-C*), 105.90 (*C-6*), 98.27 (*C-4-*  
 $\underline{\text{C}}\text{=C}$ ), 34.20 (*-C(CH*<sub>3</sub>*)*<sub>3</sub>), 27.45 (*-C(CH*<sub>3</sub>*)*<sub>3</sub>)

**6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbimidomethylester (161)**

**Darstellung:** 6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril (**70a**) wurde mit der dreifachen Menge Guanidin-Hydrochlorid, welches vorher mit Methanolat aus dem Salz freigesetzt wurde, in Methanol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es wurde nur (**161**) erhalten

**Ansatz:** 1.71 g (7.76 mmol) 6-Amino-3-*tert*-butylpyrazolo[5,1-b]thiazol-7-carbonitril

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.270 g (13.8 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 135°C (Ligroin)

**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS (252.34)  
 Ber. (%): C: 52.36 H: 6.39 N: 22.20 S: 12.71  
 Gef. (%): C: 52.25 H: 6.22 N: 22.00 S: 12.66

**MS** (EI, 70 eV, PT = RT):

m/z (%) = 252 (100, M<sup>+</sup>), 220 (24), 205 (22), 178 (55), 167 (30), 97 (15), 83 (19), 71 (31), 57 (58), 43 (47)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3406m, 3309w, 2966w, 1644s, 1611m, 1535m, 1507m, 1457w, 1439w, 1421m, 1363m, 1323m, 1251w, 1193m, 1097s, 789m, 737m, 717m, 675w.

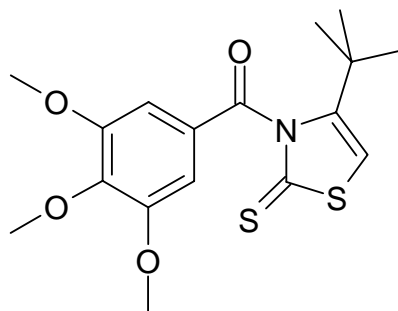
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.53 (brs, 1H, =NH), 6.66 (s, 1H, 5-H), 5.87 (brs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, -O-CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.8°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 161.87 (C=NH), 157.86 (C-6), 144.19, 142.50 (N-C-S u. C-3), 101.82 (C-2), 92.60 (C-7), 51.08 (-O-CH<sub>3</sub>), 33.56 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.57 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (163)**



**Darstellung:**

4-*tert*-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion [32] wird mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid 1 Stunde in Toluol unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit einer äquimolaren Menge Triethylamin versetzt, weitere 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen gegen Wasser ausgeschüttelt. Beim Einengen fällt das Produkt als Feststoff aus und wird nach dem Absaugen aus Isopropanol umkristallisiert.

**Ansatz:** 2.600 g (15 mmol) 4-*tert*-Butyl-2,3-dihydrothiazol-2-thion  
3.461 g (15 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid

**Ausbeute:** 2.828 g (51.3 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 75°C (Isopropanol)

**HR-ESI-MS:** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (367.49)

[M + H]<sup>+</sup> ber.: 368.1001

[M + H]<sup>+</sup> gef.: 368.0990 ± 0.0050

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3114w, 2962m, 1659m, 1585m, 1561w, 1500s, 1457m, 1437m, 1417m, 1323s, 1243m, 1189m, 1154s, 1126s, 1055m, 1001m, 847m, 815m, 755m, 737m, 688m, 676m.

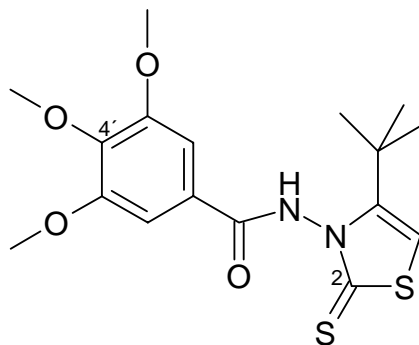
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22.9°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.28 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.15 (s, 1H, 5-H), 3.95 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 6H, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 25.2°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 186.76 (C-2), 166.81 (-C=O-N<), 153.29, (Ar-C), 153.22 (C-4), 143.44, 130.70, 114.69 (Ar-C), 104.91 (C-5), 61.01 (4'-O-CH<sub>3</sub>), 56.29 (3' u. 5'-O-CH<sub>3</sub>), 34.85 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.99 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**3,4,5-Trimethoxy-N-(4-tert-butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)benzamid (164)**



**Darstellung:** N-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**29**) wird mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure 2 Stunden in Toluol unter Rückfluss erhitzen. Nach dem Abkühlen wird gegen Wasser ausgeschüttelt. Beim Einengen fällt das Produkt als Feststoff aus und wird nach dem Absaugen aus Isopropanol umkristallisiert.

**Ansatz:** 4.328 g (15 mmol) N-(4-*tert*-Butyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-*tert*-butylester  
3.461 g (15 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid

**Ausbeute:** 3.300 g (57.5 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 280°C (Isopropanol)

**HR-ESI-MS:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (382.50)  
[M + H]<sup>+</sup> ber.: 383.1135  
[M + H]<sup>+</sup> gef.: 383.1099 ± 0.0050

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3260m, 3133w, 2969w, 1676s, 1589m, 1523m, 1492s, 1458m, 1412m, 1334s, 1290m, 1239m, 1213m, 1190m, 1130s, 1002m, 823w, 766w, 767m.

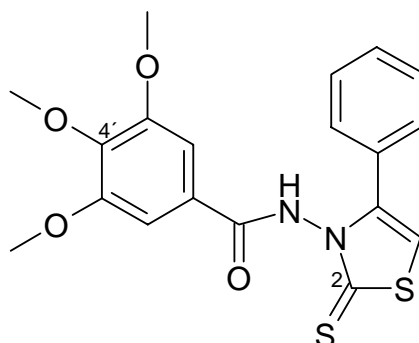
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

δ<sub>H</sub> (ppm) = 11.54 (s, 1H, -CO-NH-), 7.35 (s, 1H, 5-H), 6.71 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 3.86 (s, 6H, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

δ<sub>C</sub> (ppm) = 188.47 (C-2), 165.00 (-CO-NH-), 152.82 (Ar-C), 151.51 (C-4), 141.21, 126.43, 105.35 (Ar-C), 103.09 (C-5), 60.12 (4'-O-CH<sub>3</sub>), 56.08 (3' u. 5'-O-CH<sub>3</sub>), 33.79 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.43 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

### 3,4,5-Trimethoxy-N-(4-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)benzamid (165)



#### Darstellung:

(4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-tert-butylester (**51a**) wird mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure 2 Stunden in Toluol unter Rückfluss erhitzen. Nach dem Abkühlen wird gegen Wasser ausgeschüttelt. Beim Einengen fällt das Produkt als Feststoff aus und wird nach dem Absaugen aus Isopropanol umkristallisiert.

#### Ansatz:

4.626 g	(15 mmol)	(4-Phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazol-3-yl)carbamidsäure-tert-butylester
3.461 g	(15 mmol)	3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid

**Ausbeute:** 3.910 g (64.8 % d. Th.) farblose Kristalle

**Fp.:** 255°C (Isopropanol)

**HR-ESI-MS:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (402.49)

[M + H]<sup>+</sup> ber.: 403.0834

[M + H]<sup>+</sup> gef.: 403.0786 ± 0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3136w, 2936w, 1655m, 1588m, 1529m, 1500m, 1458m, 1415m, 1340s, 1308m, 1237s, 1174m, 1128s, 1063w, 998w, 977w, 857w, 741w.

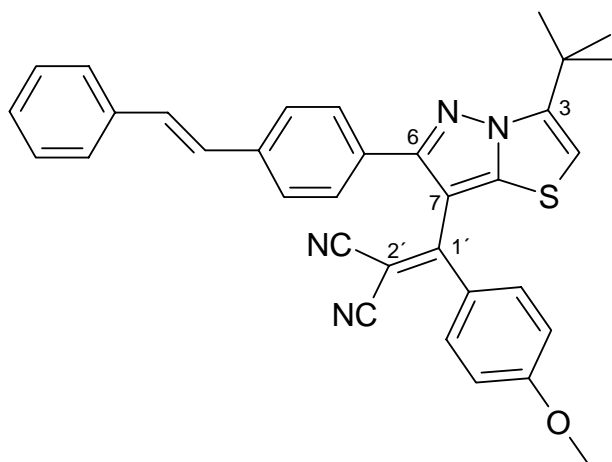
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 11.77 (s, 1H, -CO-NH-), 7.55 – 7.42 (m, 5H, Ar-H), 7.20 (s, 1H, 5-H), 7.16 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 3.81 (s, 6H, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 187.58 (C-2), 164.19 (-CO-NH-), 152.75 (Ar-C), 143.62 (C-4), 141.10, 129.63, 129.14, 128.58, 128.20, 126.04, 106.97 (Ar-C), 105.14 (C-5), 60.09 (4'-O-CH<sub>3</sub>), 56.04 (3' u. 5'-O-CH<sub>3</sub>)

**2-[[3-*tert*-Butyl-6-(4-styrylphenyl)pyrazolo[5,1-b]thiazol-7-yl]-(4-methoxyphenyl)methyliden]malononitril (166)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(4-styrylbenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion [29] erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a)**.

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b)**.

<b>Ansatz:</b>	1.514 g	(4.0 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(4-styrylbenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
	0.800 g	(4.0 mmol)	2-(Phenylethyl)malononitril
	1.114 ml	(8.0 mmol)	Triethylamin
	1.987 g	(6.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.200 g (9,2 % d. Th.) gelbes Pulver

**Fp.:** 305°C Toluol

**HR-ESI-MS:** C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS (540.69)  
[M + H]<sup>+</sup> ber.: 541.2086  
[M + H]<sup>+</sup> gef.: 541.2062 ± 0.0050

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3447w, 2963w, 2217m, 1602s, 1571w, 1561w, 1506s, 1470m, 1449m, 1365w, 1306w, 1257s, 1175s, 1029w, 830m, 758w, 694m.

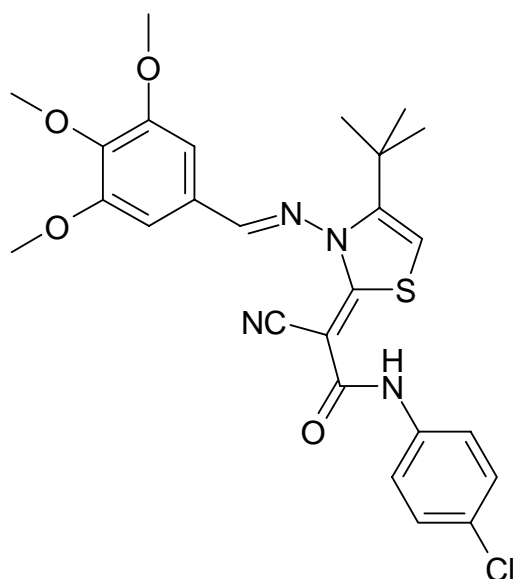
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.2°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 7.53 – 6.83 (m, 15H, *Ar-H*), 6.62 (s, 1H, *5-H*), 3.79 (s, 3H, *-O-CH<sub>3</sub>*), 1.59 (s, 9H, *-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 164.79 (*C-6*), 163.42 (*C-1*), 157.52 (*Ar-C*), 146.05 (*N-C-S*), 144.63 (*Ar-C*), 137.67 (*C-3*), 137.12, 133.00, 131.51, 129.38, 128.74, 128.70, 128.05, 127.80, 126.79, 126.56 (*Ar-C* und *-CH=CH-*), 115.45, 114.73 (2x *-CN*), 114.31 (*Ar-C*), 107.26 (*C-7*), 107.17 (*C-2*), 74.23 (*C-2*), 55.53 (*-O-CH<sub>3</sub>*), 34.08 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 27.77 (*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*)

**2-[4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden]-*N*-(4-chlorphenyl)-2-cyanacetamid (167)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**137**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

<b>Ansatz:</b>	1.465 g	(4.0 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
	0.778 g	(4.0 mmol)	<i>N</i> -(4-Chlorphenyl)-2-cyanacetamid
	1.114 ml	(8.0 mmol)	Triethylamin
	1.987 g	(6.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.340 g (16.1 % d. Th.) hellgelbe Kristalle

**Fp.:** 180°C (Ligroin / Ethylacetat / Isopropanol)

**HR-ESI-MS:**  $C_{26}H_{27}ClN_4O_4S$  (527.05)  
[M + H]<sup>+</sup> ber.: 527.1502  
[M + H]<sup>+</sup> gef.:  $527.1520 \pm 0.0050$

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3382w, 2980w, 2164m, 1636s, 1590m, 1577s, 1560m, 1513s, 1458s, 1417m, 1396m, 1378m, 1304m, 1227m, 1126s, 998w, 821m, 501w.

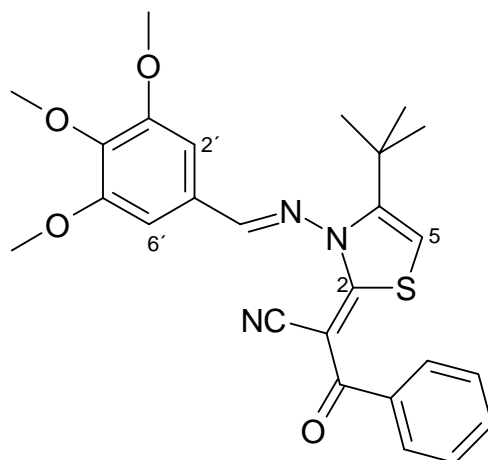
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.2°C, 500 MHz):

$\delta_H$  (ppm) = 8.49 (s, 1H, -**CH=N-**), 7.63 (s, 1H, **NH**), 7.45 – 7.43 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, *Ar-H*), 7.24 – 7.22 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, *Ar-H*), 7.18 (s, 2H, 2''-*H*, 6''-*H*), 6.51 (s, 1H, 5-*H*), 3.96 (s, 3H, -*O-CH*<sub>3</sub>), 3.94 (s, 6H, 2x -*O-CH*<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 24.9°C, 125.7 MHz):

$\delta_C$  (ppm) = 174.04 (-**C**H=N-), 164.86 (-**C**O-NH-), 160.62 (*C-2*), 153.72 (*Ar-C*), 149.05 (*C-4*), 143.33, 137.07, 128.84, 128.29, 125.66, 120.76 (*Ar-C*), 120.17 (-*CN*), 107.19 (*Ar-C*), 105.38 (*C-5*), 63.99 (**CN-C**), 61.00 (-*O-CH*<sub>3</sub>), 56.29 (2x -*O-CH*<sub>3</sub>) 34.18 (-**C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.23 (-*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**2-[4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-yliden]-3-oxo-3-phenylpropionitril (168)**



**Darstellung:** Die Aktivierung des 4-*tert*-Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion (**137**) erfolgt nach **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 a**).

Die Kondensation des methylthioaktivierten Thiazoliumiodids erfolgt gemäß **Allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 b**).

<b>Ansatz:</b>	1.465 g	(4.0 mmol)	4- <i>tert</i> -Butyl-3-[(3,4,5-trimethoxybenzyliden)amino]-2,3-dihydrothiazol-2-thion
	0.580 g	(4.0 mmol)	3-Oxo-3-phenylpropionitril
	1.114 ml	(8.0 mmol)	Triethylamin
	1.987 g	(6.0 mmol)	Bleinitrat

**Aufarbeitung:** Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Hexan 1:1.

**Ausbeute:** 0.200 g (10,5 % d. Th.) gelbe Kristalle

**Fp.:** 185°C Isopropanol

**HR-ESI-MS:** C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (477.59)  
[M + H]<sup>+</sup> ber.: 478.1804  
[M + H]<sup>+</sup> gef.: 478.1801 ± 0.0050

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3452m, 2967m, 2187m, 1654m, 1577s, 1560s, 1508m, 1462m, 1420s, 1378s, 1346s, 1323s, 1249m, 1129s, 1008m, 725m, 669w.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 22.9°C, 500 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 8.50 (s, 1H, -**CH=N**-), 7.78 – 7.76 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, *Ar-H*), 7.40 – 7.33 (m, 3H, *Ar-H*), 7.19 (s, 2H, 2'-*H*, 6'-*H*), 6.66 (s, 1H, 5-*H*), 3.93 (s, 3H, -*O-CH*<sub>3</sub>), 3.92 (s, 6H, 2x -*O-CH*<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, -*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 23.6°C, 125.7 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  (ppm) = 187.91 (**C=O**), 173.34 (-**CH=N**-), 161.08 (*C-2*), 153.71 (*Ar-C*), 149.56 (*C-4*), 143.26, 138.84, 130.54, 128.13, 127.80, 125.78 (*Ar-C*), 120.75 (-*CN*), 107.28 (*Ar-C*), 106.67 (*C-5*), 74.23 (**CN-C**), 61.96 (-*O-CH*<sub>3</sub>), 56.28 (2x -*O-CH*<sub>3</sub>) 34.35 (-**C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.30 (-*C(CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

## Biologische Methoden

Die biologischen Testungen auf antiprotozoische Wirkungen wurden am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel durchgeführt. Dabei wurden folgende Testverfahren angewandt:

### *Trypanosoma b. rhodesiense*

In die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte werden 50 µl essentielles Medium nach *Baltz et al.* [100] mit 2-Mercaptoethanol und 15 % Hitze-inaktiviertem Pferdeserum gegeben. Es werden Konzentrationsreihen der Testsubstanzen von 90 bis 0,123 µg / ml hergestellt. Anschließend werden  $10^4$  Blutkreislaufformen von *Trypanosoma b. rhodesiense* STIB 900 in jede Vertiefung gegeben und die Platte bei 37°C in 5 % CO<sub>2</sub>-Athmosphäre für 72 Stunden inkubiert. 10 µl Resazurin-Lösung (12,5 mg Resazurin gelöst in 100 ml dest. Wasser) werden in jede Vertiefung gegeben und die Inkubation wird für 2-4 Stunden fortgesetzt. Zuletzt wird die Platte mit einem Spectramax Gemini XS microplate fluorimeter bei einer Anregungswellenlänge von 536 nm und einer Emissionswellenlänge von 588 nm vermessen [101]. Die gemessene Fluoreszenzentwicklung wird als Prozent der Kontrollversuche ausgedrückt. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit Softmax Pro aus den erhaltenen Daten berechnet.

### *Trypanosoma cruzi*

Skelettmuskelyoblasten der Ratte (L6-Zellen) werden in eine Mikrotiterplatte gegeben (2000 Zellen / Vertiefung) und mit 100 µl RPMI 1640 Medium mit 10 % FBS und L-Glutamin vermengt. Nach 24 Stunden wird das Medium entfernt und durch 100 µl / Vertiefung einer Lösung ersetzt, die je 5000 trypomastigote Formen der *T. cruzi* Tulahuen-Zelllinie C2C4, die das β-Galactosidase-Gen LacZ besitzt. Nach 48 Stunden Inkubationszeit wird das Medium abermals entfernt und die Zellen entweder mit 100 µl frischem Medium oder mit verschiedenen Verdünnungen der Testverbindungen versetzt. Es wurden hierfür Verdünnungen hergestellt, die einen Konzentrationsbereich von 90 bis 0,123 µg / ml abdecken. Jede Probe wurde zweimal angesetzt. Nach 96 Stunden Inkubationszeit werden die Platten mittels eines inversen Mikroskops zur Gewährleistung des Wachstums der Kontrollen und der Sterilität der Proben. Abschließend wird das Substrat CPRG/Nonidet (50 µl) in jede Vertiefung gegeben und die Farbreaktion nach 2-6 Stunden photometrisch bei 540 nm vermessen. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit Softmax Pro aus den erhaltenen Daten berechnet.

### *Leishmania donovani*

50 µl einer 1:1 Mischung aus MS-Medium nach *Cunningham* [102] und SDM-79-Medium nach *Brun et al.* [103] bei einem pH-Wert von 5,4 und versehen mit 10 % Hitze-inaktiviertem FBS, werden in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte gegeben. Verdünnungen der Testsubstanzen werden je zweimal hergestellt, wobei ein Bereich von 30 µg / ml bis 0,041 µg / ml abgedeckt wird. Anschließend werden  $10^5$  *Leishmania donovani* Amastigoten der Zelllinie MHOM/ET67/L82, enthalten in 50 µl Medium, gegeben und die Platte bei 37°C in 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre für 72 Stunden inkubiert. 10 µl Resazurin-Lösung (12,5 mg Resazurin gelöst in 100 ml dest. Wasser) werden in jede Vertiefung gegeben und die Inkubation wird für 2-4 Stunden fortgesetzt. Zuletzt wird die Platte mit einem Spectramax Gemini XS microplate fluorimeter bei einer Anregungswellenlänge von 536 nm und einer Emissionswellenlänge von 588 nm vermessen [101]. Die gemessene Fluoreszenzentwicklung wird als Prozent der Kontrollversuche ausgedrückt. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit Softmax Pro aus den erhaltenen Daten berechnet.

### *Plasmodium falciparum*

Die antiplasmodiale Aktivität wird mit dem K1-Stamm von *P. falciparum* (resistent gegen Chloroquin und Pyrimethamin) mit einer Variante des [<sup>3</sup>H]-Hypoxanthinaufnahme-Assays nach *Matile und Pink* [104] bestimmt. Dabei werden infizierte rote Blutkörperchen in RPMI 1640 Medium und 5 % Albumax mit fortlaufenden Konzentrationen der Testsubstanzen in Mikrotiterplatten versehen. Nach 48 Stunden Inkubationszeit bei 37°C in sauerstoffarmer Atmosphäre, werden 18,5 kBq [<sup>3</sup>H]-Hypoxanthin in jede Vertiefung gegeben. Die Proben werden abermals für 24 Stunden inkubiert und anschließend mit destilliertem Wasser gewaschen. Die resultierende Radioaktivität wird mit einem Betaplate<sup>®</sup> liquid scintillation counter (Wallace, Zürich) in counts per minute (CPM) für jede einzelne Probe bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt und als Prozent der unbehandelten Kontrollproben angegeben. Die IC<sub>50</sub>-Werte werden aus den erhaltenen sigmoiden Kurven berechnet. Alle Messungen wurden als Doppelmessungen durchgeführt und einmal wiederholt.

Die biologischen Testungen auf antibakterielle und antimykotische Wirkungen wurden im Pharmazeutischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München im Arbeitskreis von Prof. Dr. F. Bracher durchgeführt. Dabei wurden folgende Testverfahren angewandt:

#### Agar-Diffusionstest

Als Nährmedien dienen ein All-Culture-Agar (AC-Agar) sowie für *Aspergillus niger* ein Potato-Dextrose-Agar (AD-Agar) der Firma Sigma. Es werden jeweils 5 µl einer 1 %igen Lösung der entsprechenden Substanz in Methanol oder Dichlormethan auf einen Rundfilter mit 6 mm Durchmesser aufgetragen (50 µg/disc) und das Lösungsmittel unter leichtem Erwärmen verdampft.

Für die Durchführung werden 35,2 g des Ac- bzw. PD-Agars mit 20 g Agar, der zur Verfestigung dient, in einem Liter Wasser gelöst und anschließend autoklaviert. Unter sterilen Bedingungen werden je 20 ml der noch heißen Lösung in Petrischalen gegossen. Auf die verfestigten Nährmedien werden die Testkeime mit einem sterilen Watteträger gleichmäßig ausgestrichen und mit je 5 Substanzplättchen belegt. Als Referenzen dienen Plättchen mit Tetracyclin (25 µg/disc - Bakterien) und Clotrimazol (25 µg/disc - Pilze). Anschließend wird 48 Stunden in einem Trockenschrank inkubiert. Die Bruttemperatur beträgt 32°C für Bakterien und 28°C für Pilze [105].

## Literaturverzeichnis

- [1] Auterhoff, Knabe, Höltje *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 13. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1994**
- [2] E.Mutschler *Arzneimittelwirkungen*, 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2001**
- [3] H. J. Roth, A. Kleemann *Pharmazeutische Chemie I Arzneistoffsynthese*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1982**
- [4] Fujimoto Pharmaceutical Co.Ltd. (Erf.D.Fujimoto), *JP 60-51184, Int.Cl.C07D277 / 18 22.03.1985*; *Chem. Abstr. 1985, 103,71310g*
- [5] Fujimoto Pharmaceutical Co.Ltd. (Erf.D.Fujimoto), *JP 60-51185, Int.Cl.C07D277 / 18 22.03.1985*; *Chem. Abstr. 1985, 103,71310g*
- [6] E. Ezer et al., *Dtsch. Offenleg. 1984, 3409801 A1*; *Chem. Abstr. 1985, 102,78864d*
- [7] O. Mitsuto et al. (Suntory, Ltd.) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02142797 1990*, *Chem. Abstr. 1990, 113,172027*
- [8] M. Ahmedzade, C. Kirilmis, A. Cukurovali, N. Dilsiz, *South African Journal of Chemistry 2003, 56, 21-24*
- [9] Takeda Chemical Industries, Ltd. (Erf. Y. Usui, T. Iwatani, I. Aoki) *JP 71-73162, 1974*
- [10] C. F. Brown, C. K. Bradsher, B. F. Moser, S. Forrester, *J. Org. Chem. 1959, 24, 1056-1060*
- [11] E. Jeney, T. Zsolnai, *Zentr. Bacteriol. Parasitenk., Abt. I 1956, 167, 65-68*
- [12] E. Jeney, T. Zsolnai, *Zentr. Bacteriol. Parasitenk., Abt. I 1956, 167, 69-76*
- [13] M. A. Jalili, *Dissertation*, Universität Marburg **1987**
- [14] Wella AG Darmstadt (Erf. W. Hanefeld, R. Roethlisberger, F. Noser) *Dtsch. Offenleg. DE 3309400 A1, 20.09.1984*
- [15] Wella AG Darmstadt (Erf. W. Hanefeld, R. Roethlisberger, F. Noser) *Eur. Pat. 0119516, 20.09.1989*
- [16] W. Hanefeld, Z. E. Günes, *Arch. Pharm. (Weinheim), 1986, 319, 481-487*
- [17] Wella AG Darmstadt (Erf. W. Hanefeld, R. Roethlisberger) *Brit. Pat. 2249788. 26.10.1994*
- [18] E. Latussek, *Dissertation*, Universität Marburg, **2004**
- [19] B. Borho, *Dissertation*, Universität Marburg, **1988**
- [20] M.-F. Yang-Eißfeller, *Dissertation*, Universität Marburg, **1991**
- [21] H. Harms, *Dissertation*, Universität Marburg, **1994**

- [22] M. Naeeni, *Dissertation*, Universität Marburg, **1995**
- [23] G. Doria, C. Passerotti, R. Sala, R. Magrini, P. Sberze, M. Tibolla, R. Cesarini, G. Arcari, R. Castello, D. Toli, *Il Farmaco-Ed-Sci*, **1985**, *40*, 885-894
- [24] J.L. Fabre, D. Farge, C. James, *Fr. Pat.* 2574408, **12.12.1984**, *Chem. Abstr.* **1985**, *107*, 39845
- [25] S. Bell, P. Wie, *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 524-530
- [26] Teijin Ltd., *Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 5824, 590*, **14.02.1983**, *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 215611i
- [27] Neth. Appl. 7600, 885, **29.04.1976**, *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 85046
- [28] J. Baetz, *Br. Pat.* 1, 334, **24.10.1973**, 628, *Chem. Abstr.*, **1974**, *80*, 48028u
- [29] M. Di Braccio, G. Roma, M. Mazzei, A. Balbi, R. Testa, *Il Farmaco-Ed Sci.*, **1986**, *41*, 183-195
- [30] E. Jeanneau et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, *27*, 115-120
- [31] R. Faskhutdinov et al., *Chem Abstr.*, **1988**, *109*, 162901r
- [32] S. Wurtz, *Dissertation*, Universität Marburg, **1997**
- [33] K. Hassani, *Dissertation*, Universität Marburg, **2002**
- [34] Y. Ohara, K. Akiba, N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1508-1513
- [35] H. Koga, M. Hirobe, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, *22*, 482-484
- [36] K. Peseke, C. Vogel, J. Blaesche, K.-H. Kollhof, *J. Prakt. Chem.*, **1982**, *324*, 639-651
- [37] K. Peseke, I. Farkas, A. Kerber, *Pharmazie*, **1986**, *41*, 548-550
- [38] P. Molina, A. Arques, M.D. Velasco, J.M. Villalgorido, *Synthesis*, **1988**, 729-733
- [39] P. Molina, A. Arques, M.D. Velasco, J.M. Villalgorido, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1323-1332
- [40] R. Schmidt, H. Huth, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 33-36
- [41] P. Molina, M.D. Velasco, A. Arques, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 5797-5806
- [42] M. Schlitzer, *Dissertation*, Universität Marburg, **1993**
- [43] M. Mohareb, S.M. Sherif, *Heteroatom Chemistry*, **1997**, *8*, 77-83
- [44] W. Hanefeld, M. Schlitzer, *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 1719-1723
- [45] Z. Wang, J. Run, Z. Li, *Synthetic Communications*, **2000**, *30*, 763-769; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 265157
- [46] U. Ragnarsson, S. Karlsson, G. Lindberg, *Acta Chem. Scand.*, **1970**, *24*, 2821-2825
- [47] G. Anderson, A. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 6180-6183
- [48] A. R. Katritzky, S. Bayyuk, *Heterocycles* **1985**, *23*, 3099-3106
- [49] J. J. D'Amico, F. G. Bollinger, J. J. Freeman, *J. Heterocyclic. Chem.* **1986**, *23*, 101-104

- [50] J. J. D'Amico, F. G. Bollinger, J. J. Freeman, W. E. Dahl, *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, 23, 105-112
- [51] W. Hanefeld, *Arch. Pharm.* **1977**, 310, 409-417
- [52] T. Nakai, M. Okawara, *Tetrahedron Letters* **1967**, 39, 3835-3838
- [53] T. Nakai, M. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1970**, 43, 3528-3534
- [54] L. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 98-101
- [55] P. Sieber et al., *Helv. Chim. Act.*, **1970**, 53, 2135-2150
- [56] *Römpp-Lexikon „Chemie“*, Hrsg.: J. Falbe, M. Regitz; Bd. 5, 10. Aufl., Georg-Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **1984**, 227
- [57] K. Arakawa, T. Miyasaka, K. Satoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 299-306
- [58] K. Satoh, T. Miyasaka, K. Arakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 307-313
- [59] R. Neidlein, H. Reuter, *Arch. Pharm.*, **1972**, 305, 731-737
- [60] M. Shinya, M. Masahiro, I. Kenichi (Nippon Carbide Kogyo Kabushiki Kaisha, Japan), *U.S. Pat. US 2002-297812* **10.12.2002**, *Chem. Abstr.* **2003**, 139:102725
- [61] Ch. Iwata, M. Watanabe, S. Okamoto, M. Fujimoto, M. Sakae, M. Katsurada, T. Imanishi, *Synthesis*, **1988**, 261-262
- [62] A. Andreani, D. Bonazzi, M. Rambaldi, *Arch. Pharm.*, **1982**, 315, 451-456
- [63] K.S. Dhaka, J. Mohan, V.K. Chadha, H.K. Pujari, *Indian J. Chem.* **1974**, 12, 485
- [64] P.E. Bender, D.T. Hill, P.H. Offen, K. Razgaitis, P. Lavanchy, O.D. Stringer, B.M. Sutton, D.E. Griswold, M. DiMartino, D. Walz, I. Lantos, C.B. Ladd, *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1169
- [65] K.T. Potts, S. Husain, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 10-13
- [66] K. Pilgram, G.E. Pollard, *J. Heterocyclic Chem.*, **1976**, 13, 1225-1228
- [67] H. Beyer, W. Lässig, G. Ruhlig, *Chem. Ber.*, **1953**, 86, 49-54
- [68] F. Hervens, H.G. Viehe, *Angew. Chem.*, **1973**, 85, 446-447
- [69] G. Nam, J.Ch. Lee, D.Y. Chi, J.-H. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1990**, 11, 383-386
- [70] H.K. Han, J.Ch. Lee, Y.H. Kang, J.H. Kim, D.Y. Chi, *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 2815-2822
- [71] M. Dumic, D. Kuruncev, K. Kovacevic, L. Polak, D. Kolbah in *Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie*, Bd. E14b, Georg-Thieme Verlag Stuttgart-New York **1990**, 626ff.
- [72] H. Beyer, G. Henseke, *Chem. Ber.*, **1950**, 83, 247-253
- [73] E. Enders in *Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie*, Bd. 10/2, 4. Auflage Georg-Thieme Verlag Stuttgart-New York **1983**, 546ff.

- [74] K. Peter, C. Vollhardt, *Organische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1. Auflage, **1988**
- [75] N. Nakamichi, H. Kawabata, M. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8272-8273
- [76] K. Lu, T. Luo, Z. Xiang, Z. You, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *J. Comb. Chem.*, **2005**, *7*, 958-967
- [77] Yu.T. Abramenko, A.V. Ivashchenko, K.A. Nogaeva, N.A. Andronova, E.B. Putsykina, *Zhurnal Organichoskoi Khimii*, **1986**, *22*, 264-269, *Chem. Abstr.*, **1985**, *106*, 32782
- [78] M. Weier, J.B. Hyne, *Can. J. Chem.*, **1964**, *43*, 772-782
- [79] N. Martin-Leon, J. Segua, C. Seoane, J. Soto, *J. Chem. Research (S)*, **1990**, *10*, 310-311
- [80] R.V. Coombs et al., *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 1237-1245
- [81] W. Schliemann, *Pharmazie*, **1976**, *31*, 140-144
- [82] Sh. Chowdhury, V. Villamor, R. Guerrero, I. Leal, R. Brun, S. Croft, J. Goodman, L. Maes, L. Ruiz-Perez, D. Pacanowska, I. Gilbert, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 4300-4312
- [83] W.T. Ashton, J.B. Hynes, *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 1233-1236
- [84] A. Rosowsky, A. Papoulis, S. Queener, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 913-918
- [85] A. Rosowsky, C.E. Mota, J.E. Wright, J. Freisheim, J. Heusner, J. McCormack, S. Queener, *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 3103-3112
- [86] A. Gangjee, R. Devraj, J. McGuire, R. Kisluik, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3798-3805
- [87] A. Gangjee, F. Mavandadi, S. Queener, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2158-2165
- [88] A. Rosowsky, A. Papoulis, S. Queener, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 3694-3699
- [89] H. Graboyes, G. Jaffe, I. Pachter, J. Rosenbloom, A. Villani, J. Wilson, J. Weinstock, *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 568-573
- [90] J. Jones, E. Cragoe, *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 322-325
- [91] D. Erol, U. Calis, R. Demirdamar, N. Yulug, M. Ertan, *J. Pharm. Sci.*, **1995**, *84*, 462-465; *Chem. Abstr.*, **1995**, *122*, 230530
- [92] Industrieverband Agrar e. V., *Wirkstoffe in Pflanzenschutz-und Schädlingsbekämpfungsmitteln*, **1990**, BLV Verlagsgesellschaft mbH München, 2. Aufl.
- [93] H. Yoshinobu, K. Saburo, A. Yoshikatsu (Nippon Soda Co., Ltd.), *Japan. Kokai* 73 68,720, **19.09.1973**, *Chem. Abstr.*, **1974**, *80*, 44714s
- [94] A. Andersson, D. Jordan, G. Schneider, Y. Lindqvist, *Structure*, **1996**, *4*, 1161-1170
- [95] M. Barrett, A. Fairlamb, B. Rousseau, G. Chauviere, J. Perie, *Biochem. Pharmacol.*, **2000**, *59*, 615-620
- [96] G. Chauviere, B. Bouteille, B. Enanga, C. de Albuquerque, S. Croft, M. Dumas, J. Perie, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 427-440

- [97] S. Carvalho, E. da Silva, R. Santa-Rita, S. de Castro, C. Fraga, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5967-5970
- [98] C. Viode, N. Bettache, N. Cenas, R. Krauth-Siegel, G. Chauviere, N. Bakalara, J. Perie, *Biochem. Pharmacol.*, **1999**, *57*, 549-557
- [99] B. Enanga, M. Aryanayagam, M. Stewart, M. Barrett, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2003**, *47*, 3368-3370
- [100] T. Baltz, D. Baltz, C. Giroud, J. Crockett, *EMBOjournal*, **1985**, *4*, 1273-1277
- [101] B. Rätz, M. Iten, Y. Grether-Bühler, R. Kaminsky, R. Brun, *Acta Tropica*, **1997**, *68*, 139-147
- [102] I. Cunningham, *J. Protozool.*, **1977**, *24*, 325-329
- [103] R. Brun, M. Schoenenberger, *Acta Tropica*, **1979**, *36*, 289-292
- [104] H. Matile, J. Pink, in *Immunological Methods*, I. Lefkovits, B. Pernis: Academic Press, San Diego, **1990**, 221-234
- [105] Arbeitsvorschrift aus dem AK Prof. Dr. F. Bracher, LMU-München

## Lebenslauf

16.08.1967	Geboren in Kusel
08/74 - 06/87	Grundschule und Gymnasium in Kusel – Allgemeine Hochschulreife
07/87	Einberufung zum Grundwehrdienst nach Koblenz.
01/88 - 03/89	Übernahme als Soldat auf Zeit in die Laufbahn der Sanitätsoffiziere, Fachrichtung Pharmazie und Lebensmittelchemie
04/89 - 07/93	Studium der Pharmazie an der Universität Marburg - 03/91 1. Abschnitt Pharmazeutische Prüfung - 04/93 2. Abschnitt Pharmazeutische Prüfung
05/93 - 04/94	Praktisches Jahr Pharmazie 1. Halbjahr: Institut für pharmazeutische Chemie der Uni Marburg im AK von Prof. Dr. Matusch 2. Halbjahr: Deutschhaus-Apotheke in Marburg
05/94	3. Abschnitt Pharmazeutische Prüfung und Approbation
06/94 - 09/94	Tätigkeit als Apotheker in der Deutschhaus-Apotheke, Marburg
10/94 - 12/96	Studium der Lebensmittelchemie an der Universität Kaiserslautern mit Abschluss 1. Staatsprüfung
01/97 - 12/97	Praktisches Jahr Lebensmittelchemie am Zentralen Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr in Koblenz
01/98 - 03/98	2. Staatsprüfung Lebensmittelchemie und Anerkennung als staatl. geprüfter Lebensmittelchemiker
04/98 - 03/01	Leiter der Abteilung Wehrpharmazeutische Qualitätskontrolle im Sanitätshauptdepot Lorch/Rheingau
04/01 – 06/04	Apotheke des Bundeswehrzentrankrankenhauses Koblenz - Leiter der Arzneimittelausgabe und -information.
07/04	Fachapotheker für Klinische Pharmazie
07/04	Beginn der vorliegenden Dissertation
seit 04/06	Angestellter der Fa. PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH in der Abteilung Zulassung