Hexafluoraceton als Schutzgruppen- und Aktivierungsreagenz in der Aminosäure- und Peptidchemie [1]

N-Substituierte Glycinderivate aus Iminodiessigsäure [2]

Application of Hexafluoroacetone as Protecting and Activating Reagent in Amino Acid and Peptide Chemistry [1]

N-Substituted Glycine Derivatives from Iminodiacetic Acid [2]

Klaus Burger*, Horst Neuhauser und Anteneh Worku

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-W-8046 Garching bei München

Z. Naturforsch. **48b**, 107–120 (1993); eingegangen am 31. August 1992

Iminodiacetic Acid, Hexafluoroacetone, 3-Carboxymethyl-2,2-bis(trifluoromethyl)-oxazolidin-5-one, N-Substituted Glycine Derivatives

3-Carboxymethyl-2,2-bis(trifluoromethyl)-oxazolidin-5-one **2**, obtained on reaction of iminodiacetic acid **1** and hexafluoroacetone, represents a preparatively useful intermediate for the synthesis of unsymmetrically substituted derivatives of the dicarboxylic acid **1**. The N-substituted glycine derivatives obtained are interesting candidates for peptide modification.

Einleitung

Ein kürzlich von uns beschriebenes Schutzgruppen-Aktivierungskonzept, für die regioselektive Derivatisierung von α -funktionellen α,ω -Dicarbonsäuren, z. B. Asparaginsäure [3–6], Äpfelsäure [2, 6–8] Mercaptobernsteinsäure [2, 8] und ihrer Homologen, kann auch auf Verbindungen vom Typ der Iminodiessigsäure **1** übertragen werden. Iminodiessigsäure ist ein Strukturisomeres der Asparaginsäure; jedoch sind ihre beiden Carboxylfunktionen, wie bei der Glutaminsäure, durch drei Skelettatome voneinander getrennt. Ferner stellt die Iminodiessigsäure das Skelett von Enalapril [9] dar.

Amino- und Carboxylgruppengeschütztes Derivat von **1** mit zusätzlicher freier Carboxylfunktion, andererseits ist die in das Oxazolidin-5-on-System eingebaute Carboxylfunktion bereits ein aktivierter Ester mit beträchtlichem Reaktionspotential gegenüber zahlreichen Nucleophilen [1, 3, 5, 10]. Beide Carboxylfunktionen können *via* **2** regioselektiv in vielfältiger Weise derivatisiert werden, d. h. die symmetrisch gebaute Iminodiessigsäure wird durch Umsetzung mit Hexafluoraceton unsymmetrisch. Die auf diese Weise zugänglichen N-funktionalisierten Glycinderivate sind unter dem Aspekt der Peptidmodifikation von Interesse.

Ergebnisse und Diskussion

Das aus Iminodiessigsäure **1** und Hexafluoraceton in ausgezeichneten Ausbeuten zugängliche N-substituierte Oxazolidin-5-on **2** ist einerseits ein

Aminolysen und Alkoholysen von **2** führen unter Öffnung des Lactonringes und gleichzeitiger Deblockierung der Aminofunktion zu den Monoamiden **3** bzw. Monoestern **4**. Die zweite Carboxylfunktion bleibt bei diesen Operationen intakt. Sie kann nachträglich selektiv umgewandelt werden. Die Verbindungen **3** und **4** liegen als innere Salze vor.

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. K. Burger.

Die Umsetzung von **2** mit Diazomethan liefert nach Aussage der NMR-Analyse quantitativ den Ester **5a**. Der N-substituierte Oxazolidin-5-on-Ring ist gegenüber Diazomethan stabil [11]. Eine Veresterung der Carboxylfunktion von **2** mit Isobutylen erfolgt bereits bei Raumtemperatur im Verlaufe weniger Stunden (**2** $\rightarrow$ **5b**). Die anschließende nucleophile Öffnung des Lactonringes bietet einen variablen Zugang zu unsymmetrisch substituierten Dicarbonsäurederivaten vom Typ **6**. Die Überführung von **2** in das Säurechlorid **7** gelingt durch Kochen mit Thionylchlorid in ausgezeichneter Ausbeute.

Der Reaktivitätsunterschied zwischen Säurechlorid- und Lactonfunktion in **7** ist gegenüber vielen Nucleophilen derart ausgeprägt, daß unter entsprechenden Reaktionsbedingungen, eine se-

lektive Derivatisierung der exocyclischen Carboxylfunktion unter Erhalt des Lactonringes gelingt (**7** $\rightarrow$ **8**, **9**, **10**) [4]. Die anschließende Öffnung des Lactonringes durch Nucleophile bietet eine präparativ einfache Methode für den stufenweisen Aufbau von unsymmetrisch substituierten Derivaten der Iminodiessigsäure **1**, die für die Peptidmodifikation interessante Carboxylgruppen-aktivierte N-substituierte Glycinderivate repräsentieren.

Mit Diazoverbindungen liefert das Säurechlorid **7** die Diazoketone **11**, die als hochreaktive Substanzklasse ihrerseits vielfältige Funktionalisierungsmöglichkeiten für die N-terminale Seitenkette eröffnet, die unter Erhalt oder unter Abspaltung des Stickstoffs der Diazofunktion verlaufen können [12]. Mit Lawesson-Reagenz [13] gelingt z. B. für **11b** eine glatte Überführung der Carbonyl- in

eine Thiocarbonylfunktion. Diazothiocabonylverbindungen können formal als 1,5-Dipole klassifiziert werden. Sie liegen bevorzugt in der valenztautomeren Form als 1,2,3-Thiadiazole **12** vor [14,15]. 1,2,3-Thiadiazole sind Heterocyclen mit einem breiten biologischen Wirkungsspektrum. Sie werden als Insektizide [16–18], Herbizide [19,20], Antibiotika [21–23] und spezielle Derivate, denen als Leitstruktur die 1,2,3-Thiadiazol-4-carbonsäure zugrunde liegt, als Sedativa und Hyp-

notika [24] eingesetzt. Diese Substruktur ist sowohl in den Verbindungen **12** als auch **19** vorhanden. Der Einbau biologisch aktiver Heterocyclen in die N-terminale Seitenkette von Aminosäuren und Peptiden scheint auch unter dem Aspekt der Verbesserung der Transporteigenschaften *in vivo*, der Erhöhung der Durchlässigkeit durch Körperbarrieren (z. B. der Blut-/Hirn-Barriere) sowie der Verbesserung der Verträglichkeit von Interesse.

Die Diazoalkan-Partialstruktur in **11** bietet sich, als 1,3-dipolare Spezies, zum Aufbau von Fünfringheterocyclen an [25,26]. Aufgrund der energetischen Lage der Grenzorbitale sind [3+2]-Cycloadditionsreaktionen mit elektronenarmen Mehrfachbindungssystemen bevorzugt (**11a**→**13**) [25].

Die Verbindung **11a** reagiert mit Säuren unter Stickstoffabspaltung. Mit Sauerstoffsäuren (z. B. *p*-Toluolsulfonsäure) gelangt man zu Estern des Typs **14a**, die eine α -Hydroxy- α' -aminoketon-Substruktur besitzen.

Mit Halogenwasserstoffsäuren entstehen die α -Halogenketonderivate **14b**, die *via* Hantsch-Reaktion [27] einfache Zugangsmöglichkeiten u. a. für N-(Thiazol-4-yl)methyl-glycinderivate (**15a–15d**) eröffnen. Da es sich bei diesen Verbindungen bereits um Carboxylgruppen-aktivierte Glycinderivate handelt, können diese direkt in

Folgereaktionen eingesetzt werden, ohne daß eine Freisetzung der zugrundeliegenden Aminosäure erforderlich ist.

Die Öffnung des Lactonringes gelingt auch mit Aminosäure- und Dipeptidestern bzw. -amiden mit sehr guten Ausbeuten [1, 3, 5, 10]. Mit der Öffnung des Lactonringes durch Nucleophile ist die Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe gekoppelt, so daß auf diesem Wege N-terminal ungeschützte Di- und Tripeptidester bzw. -amide aus den N-substituierten 2,2-Bis(trifluormethyl)-oxazolidin-5-onen in nur einem Reaktionsschritt zugänglich werden.

Über die Stufe des Säurechlorids **7** gelingt die Einführung weiterer funktioneller Gruppen in die N-terminale Seitenkette, z. B. *via* Säureazid die Isocyanat- **16** [28], mit Bleirhodanid die Acylisothiocyant- **17** [29] sowie durch Umsetzung mit Dicyclohexylcarbodiimid die Acylharnstoff-Funktion **18** [30]. Die erhaltenen Produkte stellen entweder bereits Vertreter interessanter Wirkstoff-

klassen dar oder können in einfacher Weise in solche überführt werden (**17** → **19**, **20**, **21**).

Über weitere Einsatzmöglichkeiten der Imino-diessigsäure in Form des Hexafluoroaceton-geschützten Derivates **2** für den Aufbau neuer N-substituierter Glycinderivate berichten wir an anderer Stelle. Oligomere aus N-substituierten Glycinen („Peptide“) stellen eine neue, interessante Klasse nicht-natürlicher Peptide dar, die sich durch beträchtliche biologische Aktivität und proteolytische Stabilität auszeichnet [31].

Experimenteller Teil

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße 63–20 μm) verwendet.

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparatur nach Tottoli (Fa. Büchi). – IR-Spektren: PERKIN-ELMER Geräte 157 G bzw. 257. – $^1\text{H-NMR}$: BRUKER AM 360 (360,1 MHz), Tetramethylsilan als interner Standard. – $^{13}\text{C-NMR}$: BRUKER AM

360 (90,6 MHz), Tetramethylsilan als interner Standard. – ^{19}F -NMR: JEOL C 60 HL (56,5 MHz) bzw. BRUKER AM 360 (338,8 MHz), Trifluoressigsäure als externer Standard. – Elementaranalysen: C,H,N-Analysenautomat EA 415/0, MONAR SYSTEM (Fa. Heraeus). – Für alle Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysen vor.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäure (**2**)

Auf eine intensiv gerührte Suspension von 60 mmol (8,00 g) Iminodiessigsäure **1** in wasserfreiem Dimethylsulfoxid leitet man in nicht zu schnellem Strom Hexafluoraceton. Nach einer kurzen Induktionsperiode beginnt die Absorption des Gases. Die Zuleitung des Gases ist so zu dosieren, daß eine Kondensation von Hexafluoraceton am CO_2 -Kühler unterbleibt.

Nach beendeter Reaktion (zu erkennen am beginnenden Hexafluoraceton-Rückfluß) wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Eiswasser eingebracht und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridauszüge werden zur Entfernung der letzten Reste des Dimethylsulfoxids dreimal mit ca. 50 ml Eiswasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das nach Entfernung des Lösungsmittels anfallende Rohprodukt wird aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 98% (16,56 g) **2** mit Schmp. 119 °C. – IR (KBr): $\nu = 3600\text{--}2900$; 1850; 1740 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,97$ (s, 2H, CH_2), 4,20 (s, 2H, CH_2), 9,13 ppm (s, br, 1H, CO_2H). – ^{13}C -

NMR (CDCl_3): $\delta = 48,4$ (CH_2), 48,8 (CH_2), 90,9 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 122,3 [q, $J = 290$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 167,9, 169,7 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Säure, Lacton). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 0,6$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_6\text{NO}_5$ (281,13)

Ber. C 29,90 H 1,80 N 4,98%,
Gef. C 29,97 H 1,93 N 4,99%.

N-(Carboxymethyl)glycinamide (**3**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 10 mmol (2,81 g) **2** in Diethylether oder Essigsäureethylester werden bei R.T. unter Rühren 10–20 mmol des entsprechenden Amins, im gleichen Lösungsmittel gelöst, getropft. Bereits nach wenigen Minuten beginnt sich ein kristallines Produkt abzuscheiden. Die Reaktion ist nach ca. 18 h (^{19}F -NMR-Analyse) beendet.

N-(Carboxymethyl)glycin-benzylamid (**3a**)

Ansatz: 10 mmol (2,81 g) **2**, 20 mmol (2,14 g) Benzylamin in 50 ml wasserfreiem Diethylether.

Ausbeute: 86% (1,90 g) **3a** mit Schmp. 215 °C (nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser). – IR (KBr): $\nu = 3325$; 1655; 1615 cm^{-1} . – ^1H -NMR (D_2O): $\delta = 3,55$ (s, 2H, CH_2), 3,83 (s, 2H, CH_2), 4,32 (s, 2H, CH_2), 7,26 ppm (m, 5 Aromaten-H). – ^{13}C -NMR (D_2O): $\delta = 45,9$ (CH_2), 50,5 (CH_2), 51,7 (CH_2), 130,1, 130,4, 131,6, 140,2 (Aromaten-C), 168,7, 173,5 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Amid, Säure).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (222,24)

Ber. C 59,45 H 6,35 N 12,61%,
Gef. C 59,40 H 6,25 N 12,66%.

N-[*N'*-(Carboxymethyl)glycyl]-*L*-alanin-ethylester (**3b**)

Ansatz: 9,30 mmol (2,61 g) **2**, 9,30 mmol (1,10 g) *L*-Alaninethylester in 20 ml Diethylether.

Ausbeute: 71% (1,53 g) **3b** mit Schmp. 150 °C (nach Umkristallisation aus Ethanol). – IR (KBr): $\nu = 3600\text{--}3300$; 1730; 1650; 1620; 1560 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 1,27$ (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,42 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,68 (s, 2H, CH_2), 3,97 (s, 2H, CH_2), 4,22 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,45 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CHCH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 15,9$ (CH_2CH_3), 18,7 (CHCH_3), 50,2 (CHCH_3), 50,6 (CH_2), 51,6 (CH_2), 65,4 (OCH_2CH_3), 168,6, 173,4, 177,0 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Amid, Säure, Ester).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (232,24)

Ber. C 46,55 H 6,94 N 12,06%,

Gef. C 45,44 H 6,73 N 11,53%.

N-[*N'*-(Carboxymethyl)glycyl]-*L*-phenylalanin-methylester (**3c**)

Ansatz: 10,7 mmol (3,00 g) **2**, 11,2 mmol (2,00 g) *L*-Phenylalaninmethylester in 15 ml Essigester. Nach Beendigung der Reaktion wird zur Vervollständigung des Niederschlages die Reaktionslösung mit Diethylether überschichtet.

Ausbeute: 67% (2,07 g) **3c** mit Schmp. 170 °C (Zers.) (nach Umkristallisation aus Wasser). – IR (KBr): $\nu = 3700\text{--}2300$; 1735; 1670; 1650 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,95$ (dd, $J = 9$ Hz, $J = 14$ Hz, 1H, CH_2 -Phe), 3,06 (dd, $J = 5,5$ Hz, $J = 14$ Hz, 1H, CH_2 -Phe), 3,18 (s, CH_3), 3,36 (s, CH_2), 3,62 (s, OCH_3), 4,55 (ddd, $J = 9$ Hz, $J = 8$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H, NCH), 7,27 (m, 5 Aromaten-H), 8,56 ppm (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 36,6$ (CH_2 -Phe), 49,5 ($2 \times \text{CH}_2$), 51,9 (OCH_3), 53,2 (CH -Phe), 126,6, 128,2, 129,0, 136,9 (Aromaten-C), 168,7, 170,8, 171,6 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Amid, Säure, Ester).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (294,31)

Ber. C 57,13 H 6,16 N 9,52%,

Gef. C 57,03 H 6,15 N 9,51%.

N-(Carboxymethyl)glycinester (**4**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Suspension von 10 mmol (2,81 g) **2** in 20 ml des entsprechenden wasserfreien Alkohols wird solange bei R.T. gerührt bis $^{19}\text{F-NMR}$ -spektroskopisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden kann. Bereits nach kurzer Zeit beginnt jeweils das Produkt auszukristallisieren. Die Rohprodukte werden aus den entsprechenden Alkoholen umkristallisiert.

N-(Carboxymethyl)glycin-methylester (**4a**)

Ausbeute: 94% (1,38 g) **4a** mit Schmp. 162 °C (nach Umkristallisation aus Methanol). – IR (KBr): $\nu = 3600\text{--}2900$; 1730; 1550 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3,45$ (s, 2H, CH_2), 3,58 (s, 3H, OCH_3), 3,79 ppm (s, 2H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 49,7$ (CH_3), 51,7 (CH_2), 56,1 (OCH_3), 170,0, 173,4 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Säure, Ester).

$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$ (149,19)

Ber. C 40,80 H 6,16 N 9,56%,

Gef. C 41,00 H 6,28 N 9,26%.

N-(Carboxymethyl)glycin-ethylester (**4b**)

Ausbeute: 83% (1,43 g) **4b** mit Schmp. 168 °C (nach Umkristallisation aus Ethanol). – IR (KBr): $\nu = 3600\text{--}2900$; 1735; 1625 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 1,18$ (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3,59 (s, 2H, CH_2), 3,92 (s, 2H, CH_2), 4,19 ppm (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 15,9$ (OCH_2CH_3), 49,9 (CH_2), 51,7 (CH_2), 66,1 (OCH_2CH_3), 170,0, 173,4 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Säure, Ester).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (161,16)

Ber. C 44,72 H 6,88 N 8,69%,

Gef. C 44,48 H 6,86 N 8,77%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäuremethylester (**5a**)

20 mmol (5,64 g) **2** werden in Diethylether gelöst und unter Eiskühlung mit einer etherischen Diazomethanolösung versetzt, bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt. Danach entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und destilliert den Rückstand.

Ausbeute: 88% (5,20 g) **5a** mit Sdp. 52 °C/0,01 Torr (Kugelrohrdestillation). – IR (Film): $\nu = 1850$; 1760 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,77$ (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 2H, CH_2), 3,99 ppm (s, 2H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 47,8$ (CH_2), 48,1 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 89,9 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$]; 120,9 [q, $J = 291$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 166,6, 168,3 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Lacton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,69$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}_4$ (295,15)

Ber. C 32,55 H 2,39 N 4,75%,

Gef. C 32,54 H 2,33 N 4,79%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäure-*tert*-butylester (**5b**)

In einem Zweihalskolben, versehen mit Gaseinleitungsrohr und Hg-Ventil werden 10,7 mmol (3,00 g) **2** in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit

einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Anschließend leitet man 5 h lang unter kräftigem Rühren Isobutylen ein. Die Reaktionslösung wird danach mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt und anschließend jeweils mit 50 ml Portionen Wasser, halbgesättigter Natriumbicarbonatlösung und nochmals Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und durch Kieselgel filtriert (50 mm Schichtdicke). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels, bleiben farblose Kristalle zurück.

Ausbeute: 30% (1,02 g) **5b** mit Schmp. 42 °C (nach Umkristallisation aus Hexan). – IR (KBr): $\nu = 1850$; 1750 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,48$ [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3,69 (s, 2H, CH_2), 3,96 ppm (s, 2H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 28,0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 48,6 (CH_2), 49,0 (CH_2), 82,9 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 89,9 [sept, $J = 33\text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 120,5 [q, $J = 291\text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 166,9, 167,2 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Lacton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): 1,21 ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_3$ (337,12)

Ber. C 39,15 H 3,87 N 4,16%,

Gef. C 39,05 H 3,65 N 4,18%.

N-(*tert*-Butoxycarbonylmethyl)glycinamid (**6**)

5 mmol (1,68 g) **5b** werden in 25 ml Isopropanol gelöst und bei R.T. mit 2,5 ml konz. NH_3 -Lösung versetzt. Nach 2 h ist die Reaktion beendet ($^{19}\text{F-NMR}$ -Kontrolle). Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und 2× mit 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Einengen der Wasserphase bleibt ein Öl zurück, das nach einiger Zeit kristallisiert.

Ausbeute: 87% (0,82 g) **6** mit Schmp. 70 °C. – IR (KBr): $\nu = 3445$; 3330; 1745; 1670 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,47$ [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3,18 (m, br., 1H, NH), 3,30 (s, 2H, CH_2), 3,31 (s, 2H, CH_2), 6,37 (s, 1H, NH -Amid), 7,15 ppm (s, 1H, NH -Amid). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 27,9$ [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 51,4 (CH_2), 51,9 (CH_2), 81,4 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 171,2, 174,7 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Amid).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (188,23)

Ber. C 51,05 H 8,57 N 14,88%,

Gef. C 50,58 H 8,69 N 14,68%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäurechlorid (**7**)

20 mmol (5,62 g) **2** werden mit 10 ml frisch destilliertem Thionylchlorid 3–4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden die flüchtigen Anteile i. Vak. entfernt und der verbleibende Rückstand im Hochvakuum fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 94% (5,64 g) **7** mit Sdp. 67 °C/2 Torr. – IR (Film): $\nu = 1850$; 1805 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,98$ (s, 2H, CH_2), 4,30 ppm (s, 2H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 48,0$ (CH_2), 57,5 (ClCOCH_2), 89,6 [sept, $J = 34\text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 121,0 [q, $J = 290\text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 165,8 ($\text{C}=\text{O}$, Säurechlorid), 169,9 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Lacton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,6$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_6\text{NO}_3$ (299,57)

Ber. C 28,06 H 1,35 N 4,68%,

Gef. C 28,11 H 1,38 N 4,66%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-acetamide (**8**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 10 mmol (3,00 g) **7** in 10 ml wasserfreiem Diethylether wird unter Eiskühlung und Rühren mit 10 mmol des entsprechenden Amins und 10 mmol (1,01 g) Triethylamin, jeweils in 10 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, versetzt. Aus der Reaktionslösung scheidet sich rasch ein voluminöser Niederschlag ab, der nach ca. 2 h Rühren abgetrennt wird. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und das anfallende Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Säulenmaterial: Kieselgel, Eluent: Chloroform) gereinigt.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäure-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amid (**8a**)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (1,51 g) 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin.

Ausbeute: 67% (2,79 g) **8a** mit Schmp. 85 °C (nach Umkristallisation aus Hexan/Chloroform). – IR (KBr): $\nu = 3320$; 1845; 1660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,80$ (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H, NCH_2CH_2), 3,43 (s, 2H, CH_2), 3,54 (dt, $J = 6\text{ Hz}$, $J = 7\text{ Hz}$, 2H, NCH_2CH_2), 3,59 (s, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 6,25 (m, 1H, NH), 6,85 (m, 2 Aromaten-H), 7,08 ppm (m, 2 Aromaten-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 34,0$ (NCH_2CH_2), 40,22 (NCH_2CH_2), 49,1 (CH_2), 51,5 (CH_2), 55,2 (OCH_3), 89,6 [sept, $J = 33\text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 114,2, 129,5, 129,8, 158,6 (Aromaten-C), 121,2 [q, $J = 290\text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 165,5, 166,1 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Amid, Lacton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,51$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ (414,30)

Ber. C 46,39 H 3,89 N 6,76%,

Gef. C 46,63 H 4,35 N 6,83%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäurediethylamid (**8b**)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (0,78 g) Diethylamin.

Ausbeute: 91% (3,06 g) **8b** (farbloses Öl). – IR (Film): $\nu = 3035\text{--}2800$; 1840; 1650 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,17$ (t, $J = 7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 3,28 (q, $J = 7$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,42 (q, $J = 7$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,83 (s, 2H, CH_2), 4,03 ppm (s, 2H, CH_2). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 12,9$ (NCH_2CH_3), 14,1 (NCH_2CH_3), 40,8 (NCH_2CH_3), 41,6 (NCH_2CH_3), 48,7 (CH_2), 49,1 (CH_2), 90,3 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 121,3 [q, $J = 291$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 165,9, 167,2 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Amid, Lacton). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 2,4$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (336,27)

Ber. C 39,29 H 4,20 N 8,33%,

Gef. C 39,32 H 4,11 N 8,18%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäure-N-methylanilid (8c)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (1,07 g) N-Methylanilin.

Ausbeute: 68% (2,50 g) **8c** (farbloses Öl). – IR (Film): $\nu = 1857$; 1610 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,28$ (s, 3H, NCH_3), 3,55 (s, 2H, CH_2), 4,07 (s, 2H, CH_2), 7,33 ppm (m, 5 Aromaten-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 37,1$ (NCH_3), 48,3 (CH_2), 48,9 (CH_2), 89,8 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 120,7 [q, $J = 291$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 126,8, 128,6, 130,1, 141,9 (Aromaten-C), 166,8, 167,1 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Amid, Lacton). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 0,9$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (370,25)

Ber. C 45,42 H 3,27 N 7,57%,

Gef. C 45,03 H 3,32 N 7,33%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäure-(1-phenylethyl)amid (8d)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (1,21 g) L-Phenylethylamin.

Ausbeute: 81% (3,11 g) **8d** mit Schmp. 109 °C (nach Umkristallisation aus Hexan/Chloroform). – IR (KBr): $\nu = 3305$; 1850; 1670; 1560 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,49$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3), 3,60–3,80 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 5,11 (m, 1H, CHCH_3), 6,58 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH), 7,30 ppm (m, 5 Aromaten-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 21,5$ (CHCH_3), 48,8 (CH_2), 49,4 (CH_2), 51,1 (CHCH_3), 89,7 [sept, 33 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 121,4 [q, $J = 291$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 125,8, 127,6, 128,5, 142,4 (Aromaten-C), 165,5, 165,9 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Amid, Lac-

ton). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,82$ (q, $J = 8$ Hz, CF_3), 1,94 ppm (q, $J = 8$ Hz, CF_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (384,28)

Ber. C 46,89 H 3,67 N 7,29%,

Gef. C 46,94 H 3,63 N 7,30%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäureester (9)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 10 mmol (3,00 g) **7** in 20 ml wasserfreiem Diethylether tropft man unter Eiskühlung und Rühren langsam gleichzeitig 10 mmol des entsprechenden Alkohols und 10 mmol (1,01 g) Triethylamin, jeweils in 20 ml wasserfreiem Ether gelöst. Sobald ^{19}F -NMR-spektroskopisch kein Edukt mehr nachweisbar ist, wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird entweder durch Säulenchromatographie (Säulenmaterial: Kieselgel, Eluent: Chloroform) oder Kugelrohrdestillation gereinigt.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäurebenzylester (9a)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (1,08 g) Benzylalkohol.

Ausbeute: 30% (1,10 g) **9a** (farbloses Öl). – IR (Film): $\nu = 1850$; 1740 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,83$ (s, 2H, CH_2), 3,91 (s, 2H, CH_2), 5,17 (s, 2H, OCH_2), 7,33 ppm (m, 5 Aromaten-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 48,5$ (CH_2), 48,6 (CH_2), 67,5 (OCH_2), 89,9 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 121,1 [q, $J = 291$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 128,6, 128,8, 128,9, 135,0 (Aromaten-C), 166,6, 167,9 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Lacton). ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,25$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_4$ (371,24)

Ber. C 45,30 H 2,99 N 3,77%,

Gef. C 45,96 H 3,20 N 3,64%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-essigsäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (9b)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (1,49 g) 2,2,2-Trichlorethanol.

Ausbeute: 94% (3,89 g) **9b** mit Sdp. 94 °C/0,02 Torr (Kugelrohrdestillation). – IR (Film): $\nu = 1845$; 1770 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 4,00$ (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4,82 ppm (s, 2H, OCH_2). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 48,2$ (CH_2), 48,6 (CH_2), 74,6 (OCH_2), 89,8 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 94,3 (CCl_3), 121,6 [q, $J = 291$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 166,6, 166,7

ppm ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Lacton). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,09$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_4\text{Cl}_3\text{F}_6$ (412,50)

Ber. C 26,21 H 1,46 N 3,39%,
Gef. C 26,29 H 1,42 N 3,58%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-thioessigsäureallylester (**9c**)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (0,58 g) Allylalkohol.

Ausbeute: 93% (2,79 g) **9c** mit Sdp. 60–65 °C/0,01 Torr (Kugelrohrdestillation). – IR (Film): $\nu = 1850$; 1750 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,86$ (s, 2H, CH_2), 3,98 (s, 2H, CH_2), 4,66 (d, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2), 5,35 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,95 ppm (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 48,1$ (CH_2), 48,4 (CH_2), 66,0 (OCH_2), 89,7 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 118,9 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 120,9 [q, $J = 291$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 131,1 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 166,5, 167,5 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Lacton). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,02$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4\text{F}_6$ (321,18)

Ber. C 37,40 H 2,82 N 4,36%,
Gef. C 37,10 H 2,72 N 4,45%.

Reaktion mit Mercaptanen (**10**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 mmol (3,0 g) **7** werden in 10 ml wasserfreiem Diethylether gelöst und unter Eiskühlung mit einem Gemisch aus 10 mmol des entsprechenden Mercaptans und 10 mmol (1,01 g) Triethylamin langsam versetzt. Es scheidet sich sofort ein voluminöser Niederschlag ab. Man rührt anschließend noch 1 h bei R.T., trennt das ausgefallene Hydrochlorid ab und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-thioessigsäure-S-(methoxycarbonylmethyl)ester (**10a**)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (1,06 g) Thioglycolsäuremethylester.

Ausbeute: 90% (3,32 g) mit Schmp. 72 °C (fällt sofort analysenrein aus). – IR (KBr): $\nu = 1845$; 1745 ; 1700 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,68$ (s, 3H, OCH_3), 3,79 (s, 2H, SCH_2), 4,16 (s, 2H, CH_2), 4,20 ppm (s, 2H, CH_2). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 30,6$ (SCH_2), 49,2 (CH_2), 52,9 (CH_2), 56,8 (OCH_3), 89,7 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 120,8 [q, $J = 290$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 165,7, 168,5 ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Lacton),

194,6 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Thioester). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,53$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_5\text{S}$ (369,22)

Ber. C 32,53 H 2,46 N 3,79%,
Gef. C 32,49 H 2,50 N 3,92%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-thioessigsäure-S-(1-methylimidazol-2-yl)-ester (**10b**)

Ansatz: 10 mmol (3,00 g) **7**, 10 mmol (1,14 g) 2-Mercapto-1-methyl-imidazol.

Ausbeute: 74% (3,00 g) mit Schmp. 143–144 °C (nach Umkristallisation aus Hexan/Chloroform). – IR (KBr): $\nu = 3300$ – 3200 ; 1845; 1730 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,57$ (s, 3H, NCH_3), 4,00 (s, 2H, CH_2), 5,14 (s, 2H, CH_2), 6,76 (d, $J = 3$ Hz, 1H, Imidazol-CH), 7,45 ppm (d, $J = 3$ Hz, 1H, Imidazol-CH). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 35,4$ (NCH_3), 48,6 (CH_2), 53,7 (CH_2), 112,9, 120,5 [Imidazol- $\text{C}(4)$, $-\text{C}(5)$], 164,9, 166,8, 167,33 ppm [$\text{C}=\text{O}$, Thioester, Lacton, Imidazol- $\text{C}(2)$]. – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 2,81$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_6\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ (377,26)

Ber. C 35,02 H 2,40 N 11,14%,
Gef. C 34,92 H 2,58 N 11,07%.

1-Diazo-3-[5-oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-propan-2-on (**11a**)

Zu einer Lösung von 20,6 mmol (6,18 g) **7** in 20 ml Diethylether wird unter Eiskühlung langsam, bis zur bleibenden Gelbfärbung, eine etherische Diazomethanolösung getropft. Anschließend erwärmt man das Reaktionsgemisch langsam auf R.T. und entfernt die flüchtigen Anteile i. Vak. Das zurückbleibende gelbe Öl ist rein genug, um in Folgereaktionen eingesetzt zu werden. Das Öl wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt, wobei es geringfügige Zersetzung erleidet.

Ausbeute: 96% (6,01 g) **11a** mit Sdp. 90 °C/0,05 Torr (Kugelrohrdestillation). – IR (Film): $\nu = 2110$; 1830; 1635 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,74$ (s, 2H, CH_2), 3,86 (s, 2H, CH_2), 5,64 ppm (s, 1H, HCN_2). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 49,2$ (CH_2), 54,1, 54,8 (CH_2 , HCN_2), 90,0 [sept, $J = 33$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 121,0 [q, $J = 291$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 166,3 ($\text{C}=\text{O}$, Lacton), 188,7 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Diazoketon). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,21$ ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ (305,13)

Ber. C 31,09 H 1,65 N 13,77%,
Gef. C 31,48 H 1,74 N 13,26%.

2-Diazo-3-oxo-4-[5-oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-butansäureethylester (**11b**)

Zu 18 mmol (5,50 g) Diazoessigsäureethylester gibt man langsam unter Eiskühlung 18 mmol

(2,10 g) **7**. Man erwärmt das Reaktionsgemisch langsam auf R.T. und erhitzt anschließend 5 h auf 60 °C. Nach Entfernung des überschüssigen Diazoessigesters und des entstandenen Chloressigsäureethylesters i. Vak. wird das Rohprodukt **11b** durch Säulenchromatographie (Säulenmaterial: Kieselgel, Eluent: Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 78% (5,24 g) **11b** (gelbes Öl). – IR (Film): $\nu = 2980; 2144; 1845; 1705; 1665 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,37$ (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3 H, OCH_2CH_3), 4,03 (s, 2 H, CH_2), 4,35 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H, OCH_2CH_3), 4,42 ppm (s, 2 H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14,3$ (OCH_2CH_3), 49,1 (CH_2), 54,3 (CH_2), 63,0 (OCH_2CH_3), 76,0 (CN_2), 90,4 [sept, $J = 33 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 121,3 [q, $J = 290 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 161,2 ($\text{C}=\text{O}$, Ester), 167,2 ($\text{C}=\text{O}$, Lacton), 186,3 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Diazoketon). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,7 \text{ ppm}$ [$\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6$ (377,23)

Ber. C 35,02 H 2,41 N 11,14%,
Gef. C 35,05 H 2,52 N 11,61%.

5-[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-1,2,3-thiadiazol-4-carbonsäureethylester (**12**)

10 mmol (3,77 g) **11b** werden mit 10 mmol (4,03 g) Lawesson-Reagenz in 10 ml wasserfreiem Benzol 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die unlöslichen Anteile abgetrennt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoff wird aus Chloroform/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 58% (2,28 g) **12** mit Schmp. 129 °C. – IR (KBr): $\nu = 3002; 1855; 1740 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,50$ (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3 H, OCH_2CH_3), 3,88 (s, 2 H, CH_2), 4,55 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H, OCH_2CH_3), 4,98 ppm (s, 2 H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14,2$ (OCH_2CH_3), 42,1 (CH_2), 45,7 (CH_2), 62,7 (OCH_2CH_3), 90,0 [sept, $J = 33 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 121,0 [q, $J = 291 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 149,1, 160,5, (Thiadiazol-C), 162,1 ($\text{C}=\text{O}$, Ester), 165,3 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Lacton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,4 \text{ ppm}$ [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (393,26)

Ber. C 33,60 H 2,31 N 10,69%,
Gef. C 33,55 H 2,33 N 10,81%.

5-[[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]acetyl]-pyrazol-3,4-dicarbonsäurediethylester (**13**)

5 mmol (1,53 g) frisch hergestelltes **11a** werden mit 5 mmol (0,71 g) Acetylendicarbonsäurediethylester in 20 ml Tetrachlormethan 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die nach dem Abkühlen der Re-

aktionslösung anfallenden Kristalle werden aus Chloroform/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 76% (1,70 g) **13** mit Schmp. 118 °C. – IR (KBr): $\nu = 3200; 1850; 1735; 1700 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,96$ (s, 3 H, OCH_3), 4,02 (s, 3 H, OCH_3), 4,08 (s, 2 H, CH_2), 4,70 ppm (s, 2 H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 48,8$ (CH_2), 53,1, 53,2, 53,3 (CH_2 , $2 \times \text{OCH}_3$), 90,1 [sept, $J = 33 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 121,0 (q, $J = 292 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), 117,8, 134,0, 146,1 (Heteroaromaten-C), 158,4, 163,3 ($2 \times \text{C}=\text{O}$, Ester), 167,0 ($\text{C}=\text{O}$, Lacton), 187,3 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Keton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,5 \text{ ppm}$ [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_7$ (447,25)

Ber. C 37,59 H 2,48 N 9,40%,
Gef. C 37,06 H 2,42 N 8,91%.

Umsetzung von **11a** mit Säuren

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-1-tosyloxypropan-2-on (**14a**)

Zu einer Lösung von 5 mmol (1,53 g) des Diazoketons **11a** in Diethylether werden, 5 mmol (0,86 g) *p*-Toluolsulfonsäure, in 15 ml Diethylether gelöst, getropft. Nach 1 h Rühren bei R.T. entfernt man das Lösungsmittel. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 69% (1,54 g) **14a** mit Schmp. 62 °C (nach Umkristallisation aus Hexan/Chloroform). – IR (KBr): $\nu = 1850; 1765; 1610 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,48$ (s, 3 H, CH_3), 3,84 (s, 2 H, CH_2), 4,07 (s, 2 H, CH_2), 4,57 (s, 2 H, OCH_2), 7,40 (m , 2 H, Aromaten-H), 7,80 ppm (m , 2 H, Aromaten-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21,6$ (CH_3), 48,3 (CH_2), 53,5 (CH_2), 70,5 (OCH_2), 89,8 [sept, $J = 33 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 120,8 [q, $J = 291 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 128,0, 130,2, 131,5, 146,1 (Aromaten-C), 166,4 ($\text{C}=\text{O}$, Lacton), 197,3 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Keton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,25 \text{ ppm}$ [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_6\text{S}$ (449,35)

Ber. C 40,09 H 2,92 N 3,12%,
Gef. C 39,82 H 3,00 N 2,88%.

1-Brom-3-[5-oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-propan-2-on (**14b**)

Zu einer Lösung von 20 mmol (6,10 g) **11a** in 25 ml Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren bei –78 °C langsam 14 ml konz. wäßrige Bromwasserstoffsäure (48-proz.). Nach Beendigung der Gasentwicklung erwärmt man das Reaktionsgemisch langsam auf R.T. und rührt noch 1 h. Anschließend wird das Lösungsmittel bei R.T. im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Chloroform aufgenommen, mit eiskalter

NaHCO₃-Lösung und Wasser säurefrei gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck anfallende **14b** ist bereits rein genug, um in Folgereaktionen eingesetzt zu werden. Bei der Destillation erleidet die Verbindung geringfügige Zersetzung.

Ausbeute: 77% (5,42 g) **14b** mit Sdp. 100 °C/0,01 Torr (Kugelrohrdestillation). – IR (Film): $\nu = 1820; 1738 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3,65$ (s, 2H, CH₂), 3,86 (s, 2H, CH₂), 4,07 ppm (s, 2H, BrCH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 30,3$ (CH₂Br), 48,0 (CH₂), 53,2 (CH₂), 89,6 [sept, $J = 33$ Hz, C(CF₃)₂], 120,6 [q, $J = 290$ Hz, C(CF₃)₂], 166,2 (C=O, Lacton), 195,8 ppm (C=O, Keton). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): $\delta = 1,86$ ppm [s, C(CF₃)₂].

C₈H₆BrF₆NO₃ (358,03)

Ber. C 26,83 H 1,68 N 3,91%,
Gef. C 26,98 H 1,84 N 4,02%.

4-*{[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]methyl}*-thiazole (**15**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu der Lösung von 5 mmol eines Thioamids in 20 ml Aceton tropft man langsam unter Rühren 5 mmol (1,80 g) des Bromketons **14b**, in 10 ml Aceton gelöst. Danach wird das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluß erhitzt und weitere 12 h bei R.T. gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand in Ether suspendiert und bis zur vollständigen Auflösung mit 50-proz. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen und danach mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die nach Entfernen des Lösungsmittels anfallenden Rohprodukte **15a–d** werden aus Chloroform/Hexan umkristallisiert. Weitere Beispiele siehe Lit. [2].

2-Phenyl-4-*{[5-oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]methyl}*-thiazol (**15a**)

Ansatz: 5 mmol (1,80 g) **14b**, 5 mmol (0,69 g) Thiobenzamid.

Ausbeute: 82% (1,62 g) **15a** mit Schmp. 72 °C. – IR (KBr): $\nu = 3600\text{--}2790; 1835 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3,87$ (s, 2H, CH₂), 4,37 (s, 2H, CH₂), 7,17 [s, 1H, Thiazol-C(5)-H], 7,74 ppm (m, 5 Aromaten-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 48,0$ (CH₂), 49,1 (CH₂), 90,3 [sept, $J = 33$ Hz, C(CF₃)₂], 116,1 [Thiazol-C(5)], 121,2 [q, $J = 291$ Hz, C(CF₃)₂], 126,5, 129,0, 130,4, 133,2 (Aromaten-C), 152,0 [Thiazol-C(4)], 166,9 (C=O, Lacton), 169,0

ppm [Thiazol-C(2)]. – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): $\delta = 2,4$ ppm [s, C(CF₃)₂].

C₁₅H₁₀F₆N₂O₂S (396,33)

Ber. C 45,45 H 2,55 N 7,07%,
Gef. C 45,67 H 2,70 N 6,72%.

2-Furyl-4-*{[5-oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]methyl}*-thiazol (**15b**)

Ansatz: 5 mmol (1,80 g) **14b**, 5 mmol (0,64 g) 2-Furanthiocarbonsäureamid.

Ausbeute: 59% (1,14 g) **15b** mit Schmp. 44 °C. – IR (KBr): $\nu = 3135; 1848 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3,76$ (s, 2H, CH₂), 4,30 (s, 2H, CH₂), 6,45 [d, br., $J = 4$ Hz, 1H, Furan-H], 6,91 [d, $J = 4$ Hz, 1H, Furan-H], 7,08 [s, 1H, Thiazol-C(5)-H], 7,43 ppm [s, br., 1H, Furan-H]. – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 46,9$ (CH₂), 48,0 (CH₂), 89,2 [sept, $J = 33$ Hz, C(CF₃)₂], 108,3, 111,2 (Furan-C), 114,2 [Thiazol-C(5)], 120,2 [q, $J = 290$ Hz, C(CF₃)₂], 142,8 [Furan-C(5)], 147,5 (Furan-C), 150,9 [Thiazol-C(4)], 157,8 [Thiazol-C(2)], 165,7 ppm (C=O, Lacton). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): $\delta = 2,4$ ppm [s, C(CF₃)₂].

C₁₃H₈F₆N₂O₃S (386,29)

Ber. C 40,42 H 2,09 N 7,25%,
Gef. C 39,94 H 2,13 N 7,12%.

2-Thienyl-4-*{[5-oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]methyl}*-thiazol (**15c**)

Ansatz: 5 mmol (1,80 g) **14b**, 5 mmol (0,79 g) 2-Thiophenthio carbonsäureamid.

Ausbeute: 85% (1,71 g) **15c** mit Schmp. 68 °C. – IR (KBr): $\nu = 3450$ (br.); 1835 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3,85$ (s, 2H, CH₂), 4,34 (s, 2H, CH₂), 7,27 (m, 4H, 3× Thiophen-H, Thiazol-C(5)-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 47,9$ (CH₂), 49,9 (CH₂), 90,3 [sept, $J = 33$ Hz, C(CF₃)₂], 115,2 [Thiazol-C(5)], 121,2 [q, $J = 291$ Hz, C(CF₃)₂], 126,9, 128,0, 128,1, 136,8 (Thiophen-C), 151,6 [Thiazol-C(4)], 162,6 [Thiazol-C(2)], 166,9 ppm (C=O, Lacton). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): $\delta = 2,5$ ppm [s, C(CF₃)₂].

C₁₃H₈F₆N₂O₂S₂ (402,35)

Ber. C 38,80 H 2,01 N 6,96%,
Gef. C 38,86 H 2,07 N 6,99%.

2-Morpholino-4-*{[5-oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]methyl}*-thiazol (**15d**)

Ansatz: 5 mmol (1,80 g) **14b**, 5 mmol (0,73 g) 4-Morpholiniothiocarbonsäureamid.

Ausbeute: 85% (1,72 g) **15d** mit Schmp. 62 °C. – IR (KBr): $\nu = 3085; 3020\text{--}2820; 1850 \text{ cm}^{-1}$. –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,44 (t, J = 5 Hz, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 3,81 (t, J = 5 Hz, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 3,82 (s, 2H, CH_2), 4,09 (s, 2H, CH_2), 6,46 ppm [s, 1H, Thiazol-C(5)-H]. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 48,3 (CH_2), 48,5

($-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 49,2 (CH_2), 66,1 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 90,3 [sept, J = 33 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 104,5 [Thiazol-C(5)], 121,2 [q, J = 291 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 147,7 [Thiazol-C(4)], 167,2 ($\text{C}=\text{O}$, Lacton), 172,0 ppm [Thiazol-C(2)]. – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,5 ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (405,35)

Ber. C 38,52 H 3,24 N 10,37%,

Gef. C 38,31 H 3,29 N 10,20%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-methylisocyanat (**16**)

Zu einer Lösung von 20 mmol (6,00 g) **7** in 20 ml wasserfreiem Toluol tropft man bei R.T. 24 mmol (2,80 g) Trimethylsilylazid in Toluol. Danach wird die klare Reaktionslösung 24 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wird die leicht gelb gefärbte Reaktionslösung i. Vak. zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 77% (4,28 g) **16** mit Sdp. 50 °C/0,1 Torr (Kugelrohrdestillation). – IR (Film): ν = 2270; 1845 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,94 (s, 2H, CH_2), 4,83 ppm (s, 2H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 45,5 (CH_2), 54,9 (CH_2), 88,7 [sept, J = 34 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 120,8 [q, J = 290 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 124,8 ($\text{O}=\text{C}=\text{N}-$), 166,0 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Lacton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,64 ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (278,11)

Ber. C 30,23 H 1,45 N 10,07%,

Gef. C 30,26 H 1,60 N 10,28%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-acetylisothiocyant (**17**)

10 mmol (3,00 g) **7** und 10 mmol (3,25 g) Bleihorodanid werden 3 h in 50 ml wasserfreiem Benzol unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird einer fraktionierenden Destillation unterworfen.

Ausbeute: 88% (2,84 g) **17** mit Sdp. 83 °C/0,1 Torr. – IR (Film): ν = 1970; 1850; 1765 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,94 (s, 2H, CH_2), 3,99 ppm (s, 2H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 48,1 (CH_2), 52,9 (CH_2), 89,6 [sept, J = 33 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 120,8 [q, J = 290 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 149,6 ($\text{S}=\text{C}=\text{N}-$), 164,6, 166,0 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Acylisothiocyant, Lac-

ton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,06 ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (322,20)

Ber. C 29,82 H 1,25 N 8,69%,

Gef. C 29,62 H 1,33 N 8,73%.

[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-acetyl-N,N'-dicyclohexylharnstoff (**18**)

10 mmol (3,00 g) **7** werden in 20 ml wasserfreiem Diethylether gelöst und mit 10 mmol (2,08 g) Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) 10 h bei R.T. gerührt. Danach gibt man ca. 0,3 g Wasser zu und rührt weitere 16 h. Der vor der Zugabe von Wasser ausgefallene weiße Feststoff löst sich daraufhin auf. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel und trocknet den farblosen Feststoff im Hochvakuum.

Ausbeute: 92% (4,47 g) **18** mit Schmp. 173 °C (nach Umkristallisation aus Hexan/Chloroform). – IR (KBr): ν = 3305; 2930; 2865; 1855; 1690; 1670 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -Aceton): δ = 1,53–1,73 (m, 20H, CH_2 -Cyclohexyl), 3,40 (m, 1H, CH -Cyclohexyl), 3,87 (s, 2H, CH_2), 3,90 (m, 1H, CH -Cyclohexyl), 4,72 (s, 2H, CH_2), 8,43 ppm (d, J = 6 Hz, 1H, NH -Amid). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_6 -Aceton): δ = 24,7, 26,0 [$2 \times (\text{C}(3)-\text{H}_2 + \text{C}(5)-\text{H}_2)$ -Cyclohexyl], 25,2, 25,3 [$2 \times \text{C}(4)-\text{H}_2$ -Cyclohexyl], 30,0, 32,6 [$2 \times (\text{C}(6)-\text{H}_2 + \text{C}(2)-\text{H}_2)$ -Cyclohexyl], 49,1, 49,3 [$2 \times \text{CH}$ -Cyclohexyl], 50,3 (CH_2), 55,4 (CH_2), 91,0 [sept, J = 33 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 124,3 (q, J = 290 Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), 153,1 ($\text{C}=\text{O}$, Amid), 166,9, 167,1 ppm ($\text{C}=\text{O}$, Amid, Lacton). – $^{19}\text{F-NMR}$ (D_6 -Aceton): δ = 1,54 ppm [s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$ (487,42)

Ber. C 49,28 H 5,59 N 8,62%,

Gef. C 49,38 H 5,75 N 8,77%.

5-{[5-Oxo-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-acetylaminio}-1,2,3-thiadiazol-4-carbonsäure-ethylester (**19**)

10 mmol (3,22 g) **17** werden mit 10 mmol (1,31 g) Diazoessigsäureethylester versetzt. Die Reaktion verläuft exotherm. Man läßt das Reaktionsgemisch unter Feuchtigkeitsausschluß und gelegentlichem Schütteln 1 h bei R.T. stehen. Die erstarrte Reaktionsmasse wird zerstoßen und mit Hexan/Chloroform gewaschen.

Ausbeute: 75% (3,27 g) **19** mit Schmp. 185 °C. – IR (KBr): ν = 3310; 1850; 1700; 1540 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -Aceton): δ = 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 4,33 (s, 2H, CH_2), 4,55 (s, 2H, CH_2), 4,51 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 11,43 ppm (s, 1H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_6 -Aceton): δ = 14,5

(CH₂CH₃), 49,3 (CH₂), 51,1 (CH₂), 62,6 (OCH₂CH₃), 90,7 [sept, $J = 33$ Hz, C(CF₃)₂], 121,8 [q, $J = 290$ Hz, C(CF₃)₂], 139,3, 156,1 (Thiadiazol-C), 163,5, 167,3, 167,9 ppm (C=O, Ester, Amid, Lacton). – ¹⁹F-NMR (D₆-Aceton): $\delta = 1,71$ ppm [s, C(CF₃)₂].

C₁₂H₁₀F₆N₄O₅S (436,29)

Ber. C 33,04 H 2,31 N 12,84%,

Gef. C 33,36 H 2,32 N 12,31%.

N-[*N'*-(4-Ethoxycarbonyl-thiadiazol-5-yl)-carbamoylmethyl]-glycinamid (**20a**)

5 mmol (2,18 g) **19** werden in 25 ml 2-Propanol gelöst und unter Rühren bei R.T. mit 2,5 ml konz. Ammoniak umgesetzt. Nach *ca.* 1 h ist die Reaktion beendet (¹⁹F-NMR-Kontrolle). Der ausgefallene farblose Niederschlag wird abgetrennt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 68% (0,97 g) **20a** mit Schmp. > 194 °C Zers. (nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser). – IR (KBr): $\nu = 3420; 3300; 3225; 1685; 1650; 1530$ cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₆-DMSO): $\delta = 1,36$ (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 3,25 (s, 2 H, NHCH₂), 3,31 (s, br., 1 H, NH), 3,59 (s, 2 H, NHCH₂), 4,43 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,05 (s, br., 1 H, Amid-NH), 7,31 (s, 1 H, Amid-NH), 7,64 ppm (s, br., 1 H, Amid-NH). – ¹³C-NMR (D₆-DMSO): $\delta = 13,9$ (CH₂CH₃), 50,9 (NHCH₂), 51,1 (NHCH₂), 61,4 (OCH₂CH₃), 137,8, 155,3 (Thiadiazol-C), 161,4, 171,9, 172,1 ppm (C=O, 2× Amid, Ester).

C₉H₁₃N₅O₄S (287,29)

Ber. C 37,62 H 4,56 N 24,38%,

Gef. C 37,38 H 4,51 N 24,27%.

N-[*N'*-(4-Ethoxycarbonyl-thiadiazol-5-yl)-carbamoylmethyl]-glycinbenzylamid (**20b**)

4,6 mmol (2,00 g) **19** und 4,6 mmol (0,49 g) Benzylamin werden in 30 ml Diethylether unter Rühren bei R.T. umgesetzt. Im Verlaufe von 3 h fällt ein Niederschlag aus, der abgetrennt und mit Ether gewaschen wird.

Ausbeute: 79% (1,37 g) **20b** mit Schmp. 142 °C (nach Umkristallisation aus Ethanol). – IR (KBr):

$\nu = 3330; 3270; 1685; 1655; 1535$ cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1,45$ (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 3,47 (s, 2 H, NHCH₂), 3,69 (s, 2 H, NHCH₂), 4,43 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,51 (d, $J = 6$ Hz, 2 H, NCH₂C₆H₅), 6,96 (m, 1 H, Amid-NH), 7,26–7,29 ppm (m, 6 H, Aromaten-H + Amid-NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14,2$ (CH₂CH₃), 43,4 (NCH₂C₆H₅), 51,9 (NHCH₂), 53,0 (NHCH₂), 62,3 (OCH₂CH₃), 127,5, 127,6, 128,6, 137,9 (Aromaten-C), 138,1, 155,1 (Thiadiazol-C), 163,0, 169,7, 170,1 ppm (C=O, 2× Amid, Ester).

C₁₆H₁₉N₅O₄S (377,42)

Ber. C 50,92 H 5,07 N 18,56%,

Gef. C 50,96 H 5,23 N 18,57%.

N-[*N'*-(4-Ethoxycarbonyl-thiadiazol-5-yl)-carbamoylmethyl]-glycinethylester (**21**)

6,9 mmol (3,00 g) **19** werden mit 35 ml Ethanol bei R.T. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (¹⁹F-NMR-Kontrolle) wird der ausgefallene Niederschlag abgetrennt, mit Diethylether mehrmals nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 24% (0,52 g) **21** mit Schmp. 94 °C (Zers.) (nach Umkristallisation aus Ethanol). – IR (KBr): $\nu = 3380; 3270; 2990; 1730; 1690; 1520$ cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₆-DMSO): $\delta = 1,19$ (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1,40 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 3,46 (m, 1 H, CH₂NH), 3,54 (s, 2 H, NHCH₂), 3,66 (s, 2 H, NHCH₂), 4,10 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,48 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,69 ppm (s, br., 1 H, Amid-NH). – ¹³C-NMR (D₆-DMSO): $\delta = 14,2$ (2× CH₂CH₃), 50,2 (NHCH₂), 51,1 (NHCH₂), 60,3 (OCH₂CH₃), 61,8 (OCH₂CH₃), 138,1, 154,9 (Thiadiazol-C), 161,6, 172,0, 172,3 ppm (C=O, 2× Amid, Ester).

C₁₁H₁₆N₄O₅S (316,33)

Ber. C 41,77 H 5,10 N 17,71%,

Gef. C 41,81 H 5,09 N 17,78%.

H. N. und A. W. danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hanns-Seidel-Stiftung für Doktoranden-Stipendien. Der Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main, sind wir für großzügige Chemikalien-Spenden zu Dank verpflichtet.

- [1] 13. Mitteilung, – 12. Mitteilung: K. Burger, M. Rudolph und S. Fehn, *Angew. Chem.*, im Druck.
- [2] H. Neuhauser, Dissertation, Technische Universität München (1989).
- [3] K. Burger und M. Rudolph, *Chem.-Ztg.* **114**, 249 (1990).
- [4] K. Burger, M. Gold, H. Neuhauser und M. Rudolph, *Chem.-Ztg.* **115**, 77 (1991).
- [5] K. Burger, M. Gold, H. Neuhauser, M. Rudolph und E. Höß, *Synthesis* **1992**, 1145.
- [6] M. Gold, Dissertation, Technische Universität München (1987).
- [7] E. Heistracher, Dissertation, Technische Universität München (1989).
- [8] E. Windeisen, Dissertation, Technische Universität München, in Vorbereitung.
- [9] K. J. Smith und H. Williams, in H. J. Smith (ed.): „Introduction to the Principles of Drug Design“, 2. Auflage, S. 108–158, Wright, London–Boston–Singapore–Sidney–Toronto–Wellington (1988).
- [10] K. Burger, M. Rudolph und H. Neuhauser, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1365.
- [11] K. Burger und E. Burgis, *Liebigs Ann. Chem.* **741**, 39 (1970).
- [12] M. Regitz, G. Maas und W. Illger, *Diazoalkane*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977); Lit.-Zusammenfassung siehe dort.
- [13] B. S. Pedersen, S. Scheibye, N. H. Nilsson und S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, 223 (1978).
- [14] H. Wieland und S. Bloch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 1488 (1906).
- [15] H. Staudinger, J. Becker und H. Hürzel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49**, 1978 (1916).
- [16] D. L. Gil und C. F. Wilkinson, *Pestic. Biochem. Physiol.* **6**, 338 (1976); *C. A.* **85**, 117936f (1976).
- [17] D. L. Gil und C. F. Wilkinson, *Pestic. Biochem. Physiol.* **7**, 183 (1977); *C. A.* **87**, 64015n (1977).
- [18] D. L. Gil, J. Ferreira und B. Reynafarie, *Xenobiotica* **10**, 7 (1980); *C. A.* **93**, 63079y (1980).
- [19] G. P. Volpp und H. Dounchis, *Ger. Offen.* 2230905 (1972), FMC Corp.; *C. A.* **78**, 97663q (1973).
- [20] H. R. Krüger und F. Arndt, *Ger. Offen.* 2728523 (1979), Schering AG; *C. A.* **90**, 137833b (1979).
- [21] G. S. Lewis und P. H. Nelson, *J. Med. Chem.* **22**, 1214 (1979).
- [22] D. L. Pain und R. Slack, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5166.
- [23] I. Lalezari, A. Shafiee und S. Yazdany, *J. Pharm. Sci.* **63**, 628, 1974; *C. A.* **80**, 146083c (1974).
- [24] S. I. Ramsby, S. O. Ogren, S. B. Ross und N. E. Stjernstrom, *Acta Pharm. Suec.* **10**, 285 (1973); *C. A.* **79**, 137052u (1973).
- [25] R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm und H. Wagenhofer, *Angew. Chem.* **73**, 170 (1961).
- [26] M. Regitz und H. Heydt, in A. Padwa (ed.): *Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Bd. 1, S. 393–558, J. Wiley & Sons, New York–Chichester–Brisbane–Toronto–Singapore (1984); Lit. Zusammenfassung siehe dort.
- [27] G. Vermin, in J. V. Metzgers (ed.): *Heterocyclic Compounds*, Bd. 34, Teil 1, S. 169ff, J. Wiley & Sons, New York (1979) und dort zitierte Lit.
- [28] H. R. Kricheldorf, *Synthesis* **1972**, 551.
- [29] a) J. Goerdeler und D. Wobig, *Liebigs Ann. Chem.* **731**, 120 (1970);
b) H. Schenk, *Chem. Ber.* **99**, 1258 (1966);
c) J. Goerdeler und H. Schenk, *Chem. Ber.* **98**, 2954 (1965).
- [30] a) K. Hartke und J. Bartulin, *Angew. Chem.* **74**, 214 (1962);
b) P. Fischer, *German Pat.* **1**, 131 661 (1962); *C. A.* **58**, 1401 (1963).
- [31] R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. C. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. Spellmeyer, R. Tan, A. D. Frankel, D. V. Santi, F. E. Cohen und P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 9367 (1992).